

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

処方箋医薬品^{注)}

ザイボックス[®]錠600mg

ZYVOX[®] Tablets 600mg

リネゾリド錠

| | |
|-------|---------------|
| 承認番号 | 21300AMY00123 |
| 薬価収載 | 2001年6月 |
| 販売開始 | 2001年5月 |
| 再審査結果 | 2012年12月 |
| 効能追加 | 2006年4月 |
| 国際誕生 | 2000年4月 |

貯法：遮光、室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者




【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

| 成分 | 販売名 | ザイボックス錠600mg |
|-----------|-----|---|
| 有効成分 (含量) | | リネゾリド (600 mg) |
| 添加物 | | カルナウバロウ デンブグリコール酸ナトリウム 結晶セルロース 酸化チタン ステアリン酸マグネシウム トウモロコシデンプン ヒドロキシプロピルセルロース ヒプロメロース マクロゴール400 |

2. 性状

| 外形 | | | | 識別コード | 色調等 |
|---|---|---|--------------|----------------|------------------------|
| 上面 | 下面 | 側面 | | | |
|  |  |  | | ZYVOX 600mg | 白色～微黄白色 フィルムコーティング錠 |
| 長径 18 mm | 短径 10 mm | 厚さ 6 mm | 重量 861 mg | | |

【効能・効果】

1. <適応菌種>

本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

<適応症>

敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎

2. <適応菌種>

本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム

<適応症>

各種感染症

【用法・用量】

通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200 mgを2回に分け、1回600 mgを12時間ごとに経口投与する。

通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10 mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600 mgを超えないこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、次のことに注意すること。

(1)感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。

(2)原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性 (耐性) を確認すること。[「薬効薬理」1.(2)の項参照]

(3)投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要と判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

2. 点滴静注、経口投与及び切り替え投与のいずれの投与方法においても、28日を超える投与の安全性及び有効性は検討されていない。したがって、原則として本剤の投与は28日を超えないことが望ましい。なお、本剤を28日を超えて投与した場合、視神経障害があらわれることがある。[「重要な基本的注意」(5)の項参照]

3. 本剤はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は適切な薬剤を併用して治療を行うこと。

4. 注射剤から錠剤への切り替え

注射剤からリネゾリドの投与を開始した患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、同じ用量の錠剤に切り替えることができる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

(1)投与前に貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髓抑制が確認されている患者、骨髓抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者、感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投与されていた、あるいは、本剤と併用して投与される患者、14日を超えて本剤を投与される可能性のある患者 [「重要な基本的注意」(1)の項参照]

(2)高度な腎機能障害のある患者 [「薬物動態」1.(3)の項参照]

※(3)体重40 kg未満の患者 [貧血の発現頻度が高くなる傾向が認められている。]

(4)授乳婦 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」(2)の項参照]

2. 重要な基本的注意

(1)本剤の投与にあたっては、血液検査を定期的 (週1回を目処) に実施すること。特に投与前に貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髓抑制が確認されている患者、骨髓抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者、感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投与されていた、あるいは、本剤と併用して投与される患者、14日を超えて本剤を投与される可能性のある患者には血液検査値に注意すること。貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髓抑制の傾向や悪化が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。[「副作用」(1)の1)の項参照]

※※(2)本剤の投与により、乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、嘔気、嘔吐の症状が繰り返しあらわれた場合には、直ちに医師の診断を受けるよう患者を十分指導すること。これらの症状や原因不明のアシドーシスもしくは血中重碳酸塩減少等の症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(3)本剤の投与により、低ナトリウム血症があらわれることがあるので、定期的に血清ナトリウム値の測定を行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4)本剤の投与により、まれに発熱、腹痛、白血球増多、粘液・血液便を伴う激症下痢を主症状とする重篤な大腸炎で、内視鏡検査により偽膜斑等の形成をみる偽膜性大腸炎があらわれることがある。発症後直ちに投与を中止しなければ電解質失調、低蛋白血症等に陥り、特に高齢者及び衰弱患者では予後不良となる可能性がある。

したがって本剤を投与する場合には、投与患者に対し、投与中又は投与後2～3週間までに腹痛、頻回な下痢があらわれた場合、直ちに医師に通知するよう注意すること。

- また、偽膜性大腸炎の症状が重篤な場合には適切な処置を行うこと。
- (5)本剤を28日を超えて投与した場合、視神経障害があらわれることがあり、さらに視力喪失に行進する可能性があるため観察を十分に行うこと。また、視力低下、色覚異常、霧視、視野欠損のような自覚症状があらわれた場合、直ちに医師に連絡するように患者を指導すること。これらの症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔副作用〕(1)の3)の項参照]
- (6)本剤と選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)を含むセロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群がまれに報告されている。本剤とセロトニン作動薬との併用投与にあたっては、セロトニン症候群の徴候及び症状(錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱)に十分注意すること。〔相互作用〕の項参照]
- (7)抗菌薬の使用は、非感受性菌の過剰増殖を促進する可能性があるため、治療中に重複感染が発現した場合には、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|-------------------------|
| モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 塩酸セレギリン | 両薬剤が相加的に作用し血圧上昇等があらわれるおそれがある。 | 本剤は非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。 |
| アドレナリン作動薬 ドパミン塩酸塩 アドレナリン フェニルプロパノールアミン等 | 血圧上昇、動悸があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら、これらの薬剤の初回量を減量するなど用量に注意すること。 | 本剤は非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。 |
| セロトニン作動薬 | セロトニン症候群の徴候及び症状(錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱)があらわれるおそれがあるので、十分に注意すること。これらの徴候や症状が認められた場合には、本剤と併用薬の両方あるいはいずれか一方の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、セロトニン作動薬の急激な減量又は投与中止により離脱症状があらわれることがあるので注意すること。 | 本剤は非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。 |
| リファンピシン | リファンピシンとの併用により本剤のC _{max} 及びAUCがそれぞれ21%及び32%低下した。 | 機序不明 |
| チラミンを多く含有する 飲食物 チーズ ビール 赤ワイン等 ^{注)} | 血圧上昇、動悸があらわれることがあるので、本剤投与中には、チラミン含有量の高い飲食物の過量摂取(1食あたりチラミン100mg以上)を避けさせること。 | 本剤は非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。 |

注：チラミン含有量：チーズ；0～5.3mg/10g、ビール；1.1mg/100mL、赤ワイン；0～2.5mg/100mL

※4. 副作用

国内で実施された1件の第Ⅲ相対照薬比較試験(注射剤及び錠剤を用いた試験)における安全性評価対象例100例中、副作用の発現症例は55例(55.0%)であった。その主なものは、血小板減少症19例(19.0%)、貧血13例(13.0%)、下痢10例(10.0%)、白血球減少症7例(7.0%)及び低ナトリウム血症7例(7.0%)等であった。(承認時までの調査の集計)

国内で実施された1件の第Ⅲ相オープン試験(注射剤及び錠剤を用いた試験)における安全性評価対象例24例中、副作用の発現症例は17例(70.8%)であった。その主なものは、血小板減少症7例(29.2%)、貧血6例(25.0%)、リパーゼ増加5例(20.8%)等であった。(試験終了時の調査の集計)

外国で実施された8件の第Ⅲ相対照薬比較試験(注射剤及び錠剤を用いた試験)における安全性評価対象例2,367例中、副作用の発現症例は489例(20.7%)であった。その主なものは、下痢101例(4.3%)、悪心70例(3.0%)、頭痛45例(1.9%)、腔カンジダ症25例(1.1%)、味覚倒錯24例(1.0%)及び嘔吐24例(1.0%)等であった。(承認時までの調査の集計)

国内で実施された市販後の使用成績調査における安全性評価対象例970例中、副作用の発現症例は163例(16.8%)であった。その主なものは、血小板減少症104例(10.7%)、貧血34例(3.5%)、白血球減少症12例(1.2%)等であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用

※1) 可逆的な貧血(4.8%)・白血球減少症(1.9%)・汎血球減少症(0.8%)・血小板減少症(11.9%)等の骨髄抑制：投与中止によって回復しうる貧血・白血球減少症・汎血球減少症・血小板減少症等の骨髄抑制があらわれることがあるので、血液検査を定期的に実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤の臨床試験において、14日を超えて本剤を投与した場合に血小板減少症の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

※※2) 代謝性アシドーシス(0.2%)：乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 視神経症(頻度不明)：視神経症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※5) 間質性肺炎(0.1%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※6) 腎不全(0.3%)：クレアチニン上昇、BUN上昇等を伴う腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

7) 低ナトリウム血症(0.9%)：意識障害、嘔気、嘔吐、食欲不振等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※8) 偽膜性大腸炎(頻度不明)：偽膜性大腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

※※9) 肝機能障害(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、Al-P、 γ -GTP等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※※(2)その他の副作用

| | 1%以上 | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^{注)} |
|-------|------|--|----------------------------|--|
| 血液 | | 好酸球増加症 | 血小板血症、白血球増加症 | 好中球減少症、紫斑 |
| 代謝・栄養 | | リパーゼ増加、アミラーゼ増加、低クロール血症、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、高尿酸血症 | CK(CPK)増加、脱水 | 痛風、低カルシウム血症、体重増加 |
| 神経 | | 浮動性めまい | 痙攣、意識消失、振戦、落ち着きのなさ、傾眠、失見当識 | 末梢神経障害、一過性脳虚血発作、回転性めまい、感覚鈍麻、錯覚、不眠症、不安、多幸症、幻覚 |
| 感覚器 | | | | 霧視、眼の障害、視覚異常、瞳孔反射障害、耳鳴、耳の障害、味覚消失、味覚倒錯 |
| 循環器 | | | 上室性期外収縮、高血圧、動悸、血栓性静脈炎 | QT延長、頻脈、低血圧、血管拡張、静脈炎 |
| 呼吸器 | | 呼吸困難 | 肺炎、肺水腫、気胸 | 咳嗽、喘鳴、咽頭炎、気管炎、気管支炎、胸水、鼻出血 |

| | 1%以上 | 0.1~1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 ^(注) |
|---------|----------|--|--------------------------------------|---|
| 消化器 | 下痢 | 悪心、嘔吐、食欲不振、食道炎・胃腸炎 | 胃腸出血、腹痛、麻痺性イレウス、口渇、胃食道逆流 | 腹部膨満、口唇炎、口内炎、口腔内潰瘍、口腔内白斑症、舌障害、舌炎、舌変色、歯の変色、食欲亢進、肺炎、消化不良、便秘、メレナ |
| 肝臓 | 肝機能検査値異常 | ビリルビン血症、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP増加、ALP増加 | | LDH増加、肝炎 |
| 皮膚 | 発疹 | | 水疱 | 皮膚炎、斑状丘疹状皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚単純疱疹、湿疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚感染、真菌性皮膚炎、皮膚びらん、そう痒、皮膚刺激 |
| 筋・骨格 | | | 筋痛 | |
| 泌尿器・生殖器 | | | 排尿困難、頻尿、多尿 | 陰痛、陰感染、生殖器分泌物、不正子宮出血、陰茎感染 |
| その他 | | 網状赤血球減少症、血管痛、浮腫、倦怠感、網状赤血球数増加 | 頭痛、背部痛、発熱、カンジダ症、下肢脱力、 β -HCG増加 | 血管神経性浮腫、顔面浮腫、アレルギー反応、光線過敏性反応、無力症、疲労、悪寒、発汗、粘膜乾燥、膿瘍、真菌感染、注射部/血管カテーテル部浮腫、注射部/血管カテーテル部そう痒感、注射部/血管カテーテル部疼痛、注射部/血管カテーテル部静脈炎/血栓性静脈炎、注射部/血管カテーテル部反応 |

注：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中への移行の有無は不明である。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。〕

6. 小児等への投与

生後7日目までの早産（在胎34週未満）新生児においてクリアランスが低い値を示し、7日目以降にクリアランスは迅速に増加することの報告があることから、これらの患者に投与する場合には投与間隔を12時間ごとにすることを考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕

7. 過量投与

(1) 症状

ヒトに過量投与した時の影響は知られていないが、動物実験（イヌ、ラット）において、ラットに自発運動低下と運動失調（投与量3,000 mg/kg/日）、イヌに嘔吐と振戦（投与量2,000 mg/kg/日）があらわれた。

(2) 処置

患者の状態を注意深く観察し、本剤の過量投与が疑われた場合は、必要に応じ糸球体ろ過能を維持させる支持療法を行うことが望ましい。血液透析ではリネゾリドの急速な消失が認められた。第I相臨床試験において、リネゾリドの投与量の約30%は、リネゾリド投与3時間後に始めた3時間の血液透析期間中に除去された。腹膜透析又は血液灌流によるリネゾリドの除去については、データが得られていない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

(1) イヌにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験（0、20、40及び80 mg/kg/日：AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与にお

ける曝露量のそれぞれ0.4倍以上及び0.8倍以上）において、対照群を含み投与群の雄に前立腺、精巣及び精巣上体の低形成が報告されているが、イヌにおける他の反復投与毒性試験では生殖器に変化は認められていない。

(2) ラットにおける授（受）胎能・生殖能及び授乳期における生殖試験（0、2.5、15及び50 mg/kg/日）において、高用量群（AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ0.7倍及び1.3倍に相当）に精子運動能の軽度低下が報告されている。幼若ラットにおける反復投与試験（100 mg/kg/日、22~35日齢）では、精子運動性の低下及び精子の形態変化が、いずれも可逆的な変化として認められた。このときの曝露量は、3ヵ月齢~11歳の小児患者（外国人）で認められるAUCの5.9倍であった。

(3) 幼若雄ラットにおける反復投与試験（7~36日齢に50 mg/kg/日、37~55日齢に100 mg/kg/日）では、授胎能の軽度低下が認められた。このときの曝露量は、3ヵ月齢~11歳の小児患者（外国人）で認められるAUCの5.1倍であった。

(4) 雌ラットの妊娠及び授乳期にリネゾリド50 mg/kg/日投与群（AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ0.7倍及び1.3倍に相当）において、生後1~4日における新生児の生存率が低下した。

(5) ラットにおける雄性生殖能回復試験（0、50及び100 mg/kg/日、9週間投与）において、高用量群（AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ2.1倍及び4.0倍に相当）で投与4週目のテストステロン値に減少がみられたが、回復12週目のテストステロン値に変化はみられていないと報告されている。雄性ラットにおける他の生殖能試験では、テストステロン値の減少は認められていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人（外国人及び日本人データ）^{2~4)}

リネゾリドを単回又は反復経口投与又は点滴静注した後の平均薬物動態パラメータを、表1に要約する。

リネゾリド600 mgの錠剤を12時間ごとに反復経口投与した時のリネゾリドの平均最低血漿中濃度（C_{min}）は6.15 μ g/mL、平均最高血漿中濃度（C_{max}）は21.2 μ g/mLであり、反復経口投与後の血漿中濃度は適応菌種におけるMIC₉₀（ \leq 4 μ g/mL）を上回った。リネゾリド600 mgを1日2回12時間ごとに反復経口投与した後の血漿中濃度の推移を図1に示す。

表1. リネゾリドの薬物動態パラメータの平均（標準偏差、外国人）

| 投与量 | C _{max} (μ g/mL) | C _{min} ^(注1) (μ g/mL) | T _{max} (h) | AUC ^(注2) (μ g·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (mL/min) |
|-----------------------------|-----------------------------------|---|-------------------------|--|-------------------------|----------------|
| 600 mg静脈内投与 ^(注3) | | | | | | |
| 単回投与 | 12.90 (1.60) | — | 0.50 (0.10) | 80.20 (33.30) | 4.40 (2.40) | 138 (39) |
| 1日2回反復投与 | 15.10 (2.52) | 3.68 (2.36) | 0.51 (0.03) | 89.70 (31.00) | 4.80 (1.70) | 123 (40) |
| 600 mg経口投与（錠剤） | | | | | | |
| 単回投与 | 12.70 (3.96) | — | 1.28 (0.66) | 91.40 (39.30) | 4.26 (1.65) | 127 (48) |
| 1日2回反復投与 | 21.20 (5.78) | 6.15 (2.94) | 1.03 (0.62) | 138.00 (42.10) | 5.40 (2.06) | 80 (29) |

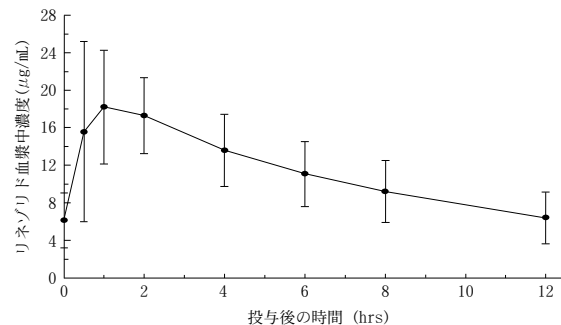
注1：C_{min}=反復投与時の最低血漿中濃度（投与後12時間値）

注2：単回投与時のAUC=AUC_{0- ∞} （0時間から無限大までのAUC）

反復投与時のAUC=AUC_{0- τ} （0時間から12時間（投与間隔）までのAUC）

注3：625 mg投与時の結果より換算し示した。

図1. リネゾリド600 mgを1日2回12時間ごとに反復経口投与した後の定常状態における血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、外国人、n=16）



なお、日本人健康成人にリネゾリド600 mg 1日2回反復静脈内投与した後の定常状態における薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）については、C_{max}は19.9±0.7 μ g/mL、AUCは110.5±9.8 μ g·h/mL、t_{1/2}は5.3±0.6 hであった。体重（kg）あたりのCLは1.55±0.18 mL/min/kgであり、欧米人のCLと同様な値を示した。

(2)患者 (外国人及び日本人データ)⁵⁾

日本人及び外国人の患者から得られたリネゾリド血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析法により検討したところ、リネゾリドの薬物動態は、体重及び年齢の影響を受け、体重70 kg年齢40歳、及び体重40 kg年齢80歳のそれぞれの患者にリネゾリド1時間の静脈内持続注入後におけるAUCはそれぞれ241.3及び473.5 µg・h/mL、C_{max}はそれぞれ16.5及び30.1 µg/mL、t_{1/2}は6.9及び8.2hと推定されるが、この薬物動態の変化により、忍容性の範囲を超えることはないと考えられる。

(3)腎機能障害患者 (外国人データ)⁶⁾

腎機能障害により、リネゾリドの薬物動態は変化しなかった。しかし、2種の主要代謝物、アミノエトキシ酢酸代謝物(A)及びヒドロキシエチルグリシン代謝物(B)については、腎機能障害の程度が高くなるに従い、AUCの増加がみられた(表2)。腎機能障害により、リネゾリドの血漿中濃度推移は変化せず、腎機能障害患者において、投与量調節の必要はないものと考えられるが、主要代謝物の蓄積性については、臨床的に十分に検討されていない。したがって、高度の腎機能障害患者においては、慎重に投与すること。

血液透析によりリネゾリドと2種の主要代謝物は除去される。血液透析患者において、リネゾリドを投与した3時間後から血液透析を開始したところ、投与量の約30%が3時間の血液透析により消失した。このことから、血液透析後にリネゾリドを投与することが望ましい。腹膜透析時におけるリネゾリドの薬物動態については検討していない。

表2. 腎機能障害患者及び健康成人にリネゾリド600 mgを単回経口投与した後のリネゾリド、アミノエトキシ酢酸代謝物(A)及びヒドロキシエチルグリシン代謝物(B)のAUC及びt_{1/2}の平均値(標準偏差)

| 薬物動態パラメータ | 健康成人 CL _{CR} >80 (mL/min) | 中等度腎機能障害患者 30<CL _{CR} <80 (mL/min) | 重度腎機能障害患者 10<CL _{CR} <30 (mL/min) | 血液透析患者 | |
|----------------------------------|--|---|--|--------------|----------------|
| | | | | 非透析時 | 透析時 |
| リネゾリド | | | | | |
| AUC _{0-∞} (µg・h/mL) | 110 (22) | 128 (53) | 127 (66) | 141 (45) | 83 (23) |
| t _{1/2} (h) | 6.4 (2.2) | 6.1 (1.7) | 7.1 (3.7) | 8.4 (2.7) | 7.0 (1.8) |
| 代謝物A | | | | | |
| AUC ₀₋₄₈ (µg・h/mL) | 7.6 (1.9) | 11.7 (4.3) | 56.5 (30.6) | 185 (124) | 68.8 (23.9) |
| t _{1/2} (h) | 6.3 (2.1) | 6.6 (2.3) | 9.0 (4.6) | — | — |
| 代謝物B | | | | | |
| AUC ₀₋₄₈ (µg・h/mL) | 30.5 (6.2) | 51.1 (38.5) | 203 (92) | 467 (102) | 239 (44) |
| t _{1/2} (h) | 6.6 (2.7) | 9.9 (7.4) | 11.0 (3.9) | — | — |

— : 計算せず

(4)肝機能障害患者 (外国人データ)⁷⁾

軽度ないし中等度の肝機能障害患者におけるリネゾリドの薬物動態は、健康成人と比較し、変化しなかった。重度肝機能障害患者におけるリネゾリドの薬物動態については検討していない。

(5)高齢者 (外国人データ)⁸⁾

高齢者(65歳以上の患者)におけるリネゾリドの薬物動態は、それ以外の成人(患者)と同様であった。

(6)性差 (健康成人) (外国人データ)⁹⁾

女性におけるリネゾリドの血漿中濃度は男性よりも高値を示し、分布容積は男性よりも低値を示した。リネゾリドを600 mg単回経口投与した後の平均クリアランスは、女性のほうが男性よりわずかに低値を示したが、平均の見かけの消失速度定数又は平均半減期に有意な性差は認められなかった。したがって、女性において血漿中濃度が増加しても、忍容性が認められる範囲を超えることはないと考えられる。

(7)小児患者 (外国人データ)

1)リネゾリド10 mg/kgを小児に単回点滴静注した後の平均薬物動態パラメータを、表3に要約する。

リネゾリド10 mg/kgを静脈内投与した小児患者のC_{max}については、600 mgのリネゾリドを投与した成人との類似性が認められたが、小児(生後1週~11歳)の体重(kg)あたりの平均クリアランスは大きく、見かけの消失半減期が短くなることが明らかとなっている。

表3. 小児に単回点滴静注した後の薬物動態パラメータの平均(%CV)

| 年齢区分 | C _{max} (µg/mL) | AUC _{0-∞} (µg・h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (mL/min/kg) |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------|
| 生後7日未満の早産(在胎齢34週未満)新生児(n=9) | 12.7 (30%) | 108 (47%) | 5.6 (46%) | 2.0 (52%) |
| 生後7日未満の(在胎齢34週以上)新生児(n=10) | 11.5 (24%) | 55 (47%) | 3.0 (55%) | 3.8 (55%) |
| 7-28日(n=10) | 12.9 (28%) | 34 (21%) | 1.5 (17%) | 5.1 (22%) |
| 29日-2ヵ月齢(n=12) | 11.0 (27%) | 33 (26%) | 1.8 (28%) | 5.4 (32%) |
| 3ヵ月齢-11歳(n=59) | 15.1 (30%) | 58 (54%) | 2.9 (53%) | 3.8 (53%) |
| 12-17歳(n=36) ¹³⁾ | 16.7 (24%) | 95 (44%) | 4.1 (46%) | 2.1 (53%) |

注: 10 mg/kg、最大600 mg

2)脳室腹腔短絡術を施行した小児患者にリネゾリド単回及び反復投与後の薬物動態学的知見から、脳脊髄液中リネゾリド濃度はパラツキが大きく、有効濃度に確実に到達しない又は維持しないことが示されている。脳室腹腔短絡術を施行した小児患者(8例、0.2~11.6歳)にリネゾリド10 mg/kgを8時間ごとに反復点滴静注したとき、定常状態時における脳室液中リネゾリド濃度のC_{max}及びC_{min}(平均値±標準偏差及び範囲)はそれぞれ5.84±2.77 µg/mL(1.82~9.34 µg/mL)及び1.94±1.63 µg/mL(0.335~4.62 µg/mL)であった。

2. 吸収 (健康成人) (外国人データ)⁹⁾

リネゾリドは、経口投与後に速やかに吸収された。最高血漿中濃度には投与後1~2時間で到達し、生物学的利用率は約100%であった。リネゾリドを高脂肪食摂取直後に投与した時、T_{max}は投与後1.5時間から2.2時間に遅れ、C_{max}は約17%減少したが、AUC値は空腹時投与と同様の値を示した。

3. 分布 (健康成人) (外国人データ)^{3, 10, 11)}

リネゾリドは、ヒトにおいて生体中広範囲に速やかに分布した。リネゾリドの血漿蛋白結合率は約31%で、0.1~100 µg/mLの広範囲において一定値を示した。定常状態時の分布容積は、健康成人において平均40~50 Lであった。

健康成人において、リネゾリドの唾液中濃度と血漿中濃度の比率は1.2:1、汗中濃度と血漿中濃度は0.55:1であった。

4. 代謝¹²⁾

リネゾリドは、生体中にて主にモルホリン環の酸化によりモルホリン環が開環し2種の抗菌活性を示さない代謝物、アミノエトキシ酢酸代謝物(A)及びヒドロキシエチルグリシン代謝物(B)が生成する。代謝物Bは、*in vitro*試験の結果より、非酵素的酸化反応により生成するものと考えられる。

5. 排泄 (健康成人) (外国人データ)¹³⁾

腎外クリアランスは、リネゾリドの全身クリアランスの約65%を占めた。定常状態では、投与量の約30%がリネゾリドとして、40%が代謝物Bとして、10%が代謝物Aとして尿中に排泄された。リネゾリドの腎クリアランス(平均40 mL/min)は糸球体ろ過速度よりも低く、尿管における再吸収の可能性が示唆された。糞中にはリネゾリドとしてはほとんど排泄されず、投与量の約6%が代謝物Bとして、3%が代謝物Aとして排泄された。

リネゾリドの用量増加に伴って、クリアランスにわずかな減少が認められた。また、投与量が増加するに伴い、リネゾリドの腎クリアランス及び腎外クリアランスはわずかに低下したが、見かけの消失半減期に変化はみられなかった。

6. 薬物相互作用

(1)チトクロームP450により代謝される薬物^{14~16)}

リネゾリドはヒトチトクロームP450(CYP)により代謝されないと考えられ、ヒトCYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4の活性を阻害しなかった。リネゾリドの併用投与は、主にCYP2C9によって代謝される(S)-フルファリンの薬物動態をほとんど変化させなかった。

[参考]

リネゾリドは、動物実験(ラット)においてCYPを誘導しなかった。

(2)抗生物質 (健康成人) (外国人データ)^{17, 18)}

- 1)アズトレオナム: リネゾリド又はアズトレオナムの薬物動態は、併用投与により変化しなかった。
- 2)ゲンタマイシン: リネゾリド又はゲンタマイシンの薬物動態は、併用投与により変化しなかった。

【臨床成績】

1. バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)感染症 (外国人データ)¹⁹⁾

VRE感染症あるいはVRE感染症が疑われる成人患者を対象として、注射剤、錠剤あるいは注射剤から錠剤への切り替え投与によって、高用量(600 mg 1日2回)と低用量(200 mg 1日2回)を比較する無作為化多施設二重盲検試験(投与期間7~28日)を行った。この試験(注射剤、錠剤あるいは注射剤から錠剤への切り替えを用いた試験)における有効率は以下のとおりである。

| 疾患名 | リネゾリド 600 mg 1日2回 n/N (%) | 対照薬 ^{注2)} 1日2回 n/N (%) |
|------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| VRE感染症 ^{注1)} | 39/58 (67) | 24/46 (52) |
| 感染源不明の菌血症 | 5/10 (50) | 2/7 (29) |
| 皮膚・軟部組織感染症 | 9/13 (69) | 5/5 (100) |
| 尿路感染症 | 12/19 (63) | 12/20 (60) |
| 肺炎 | 2/3 (67) | 0/1 (0) |
| その他の感染症 ^{注3)} | 11/13 (85) | 5/13 (39) |

注1: *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*等 (適応は*Enterococcus faecium*のみ)。病原菌ごとの有効率は、600 mg投与群における*E. faecium*による感染症患者: 38/57 (66.7%)、*E. faecalis*による感染症患者: 3/4 (75%)、200 mg投与群における*E. faecium*による感染症患者: 24/45 (53.3%)、*E. faecalis*による感染症患者: 0/2 (0.0%)であった (一部、両病原菌による感染症患者を含む)。

注2: 対照薬はリネゾリド200 mg: 本用量は承認された用量ではない。

注3: 肝膿瘍、胆管敗血症、胆嚢壊死、結腸周辺膿瘍、肺炎、カテーテルに関連した感染症などの感染源が含まれる。

このうち、菌血症を伴うVRE感染症に対する有効率は、600 mg 1日2回投与で59% (10/17)、200 mg 1日2回投与で29% (4/14)であった。
2. **メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症²⁰⁾**

MRSA感染症あるいはMRSA感染症が疑われる成人患者を対象として、注射剤から錠剤への切り替え投与を可能とした臨床試験 (投与期間7~28日)を行った。

投与終了時の有効率は以下のとおりである。

| 疾患名 | n/N (有効率) |
|-----------------|---------------|
| | 投与終了時 |
| 敗血症 | 4/9 |
| 深在性皮膚感染症 | 1/1 |
| 慢性膿皮症 | 2/3 |
| 外傷・熱傷及び手術創の二次感染 | 11/14 (78.6%) |
| 肺炎 | 21/35 (60.0%) |

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

(1) 抗菌力^{20, 21)}

リネゾリドはバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対して抗菌力を有する。日本、米国及び欧州で実施された試験における検討で、VRE (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*) 及びMRSAに対するリネゾリドのMIC₉₀値は、いずれも $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の標準法に準ずる)であった。なお、*Enterococcus faecalis*は臨床経験が少ないため、適応外である。

(2) 感受性試験方法及び判定基準^{22, 23)}

VRE及びMRSAのうち本剤感受性菌とする際の試験法・判定基準は、CLSIの標準法に準ずる。

リネゾリドの感受性判定基準

| 病原菌 | 感受性判定基準 | | | | | |
|----------------------------|-------------------------------------|---|----------|---------------------|-------|-----------|
| | 希釈法による最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | | | ディスク拡散法による阻止円径 (mm) | | |
| | S | I | R | S | I | R |
| <i>Enterococcus</i> spp. | ≤ 2 | 4 | ≥ 8 | ≥ 23 | 21-22 | ≤ 20 |
| <i>Staphylococcus</i> spp. | ≤ 4 | - | ≥ 8 | ≥ 21 | - | ≤ 20 |

S: 感受性、I: 中等度耐性、R: 耐性

2. 耐性²⁴⁾

(1) VRE及びMRSAに対して、リネゾリドと既存の抗菌薬との間に交差耐性の報告はない。

(2) *In vitro*試験において、*Staphylococcus aureus*及び*Staphylococcus epidermidis*における自然発生変異の頻度は 10^{-8} ~ 10^{-11} であった。また、薬剤の増量的継代培養による試験管内耐性獲得試験における*Enterococcus faecium*及び*Enterococcus faecalis*を用いた20回の継代培養で、各々の菌種でMICは $4 \mu\text{g/mL}$ から $8 \mu\text{g/mL}$ 及び $2 \mu\text{g/mL}$ から $64 \mu\text{g/mL}$ に感受性の低下が認められた。また、*Staphylococcus aureus*では19回の継代培養で、 $4 \mu\text{g/mL}$ から $>64 \mu\text{g/mL}$ に感受性の低下が認められた。

3. 作用機序²⁵⁾

リネゾリドは細菌リボソームと結合し、翻訳過程の70S開始複合体の形成を妨げ、細菌の蛋白合成を阻害する。一方、リボソームの伸長あるいはペプチド結合の合成は阻害せず、作用機序は従来の抗菌薬と異なる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: リネゾリド (linezolid)

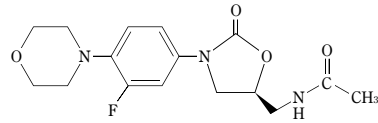
略号: LZD

化学名: (-)-N-[[(S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide

分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$

分子量: 337.35

構造式:



性状: 白色〜微黄白色の粉末である。

ベンジルアルコールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けにくく、エタノール (99.5) 又は水に溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

【包装】

ザイボックス錠600mg: 10錠 (PTP)

【主要文献】

- 社内資料: Effect of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Linezolid [L20090521008]
- 社内資料: 健康成人男性における単回投与後の血中濃度推移と薬物動態パラメータ (米国人) [L20040130061]
- Stalker, D. J. et al.: J Antimicrob Chemother 51(5): 1239, 2003 [L49990148326]
- 社内資料: 健康成人男性における血中濃度推移と薬物動態パラメータ (日本人) [L20040311024]
- 社内資料: 母集団解析法による薬物動態パラメータの検討 (日本人及び外国人患者) [L20060310003]
- 社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態 (米国人) [L20140305173]
- 社内資料: 肝機能障害患者における薬物動態 (米国人) [L20040130062]
- Sisson, T. L. et al.: Eur J Clin Pharmacol 57(11): 793, 2002 [L20030714038]
- Welshman, I. R. et al.: Biopharm Drug Dispos 22(3): 91, 2001 [L49990124428]
- 社内資料: 反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ (英国人) [L20040311027]
- 社内資料: 体内分布 [L20040311028]
- Slatter, J. G. et al.: Drug Metab Dispos 29(8): 1136, 2001 [L49990118489]
- 社内資料: 血漿中濃度の用量依存性の検討 (米国人) [L20040130063]
- 社内資料: チトクロームP450の誘導 [L20040311031]
- Wynalda, M. A. et al.: Drug Metab Dispos 28(9): 1014, 2000 [L49990091579]
- 社内資料: チトクロームP450 2C9 (CYP2C9) の誘導 (ワルファリンとの相互作用、米国人) [L20040311033]
- Sisson, T. L. et al.: J Clin Pharmacol 39(12): 1277, 1999 [L49990082163]
- 社内資料: ゲンタマイシンとの相互作用 (英国人) [L20040311037]
- 社内資料: Clinical/Statistical Analyses of Phase III Trials: Infections due to vancomycin-resistant enterococci [L20040311038]
- 社内資料: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症患者に対する非盲検多施設共同試験 [L20060310005]
- Eliopoulos, G. M. et al.: Antimicrob Agents Chemother 40(7): 1745, 1996 [L20030530020]
- CLSI Document: 30(1): 76, 2010 [L20100304009]
- CLSI Document: 30(1): 96, 2010 [L20100304008]
- 社内資料: オキサゾリジノン系抗菌薬に対する耐性発現及び交差耐性 [L20040311039]
- Shinabarger, D.: Expert Opin Investig Drugs 8(8): 1195, 1999 [L20030530018]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7