

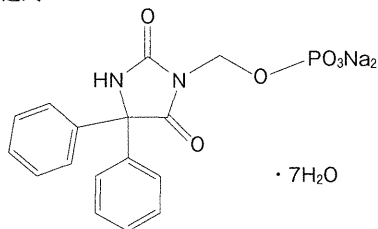
## 【薬効薬理】

ホスフェニトインは、生体内でアルカリホスファターゼにより活性代謝物（フェニトイン）に加水分解されるプロドラッグである。フェニトインはマウス、ラット等の最小電撃けいれん閾値やベンゼトランプールけいれん閾値に対してほとんど作用を及ぼさないが、最大電撃けいれんに対してそのパターンを変える作用があり、最大電撃けいれんの強直相を強く抑制する<sup>12-15</sup>。また、フェニトインは神経膜を安定化し<sup>16</sup>、シナプスにおけるpost-tetanic potentiation (PTP)を抑制する<sup>17</sup>。これらのことから、フェニトインの抗けいれん作用は、けいれん閾値を上昇させることによってもたらされるのではなく、発作焦点からのてんかん発射のひろがりを阻止することによるものと考えられている<sup>15, 18</sup>。フェニトインをマウスに静脈内投与すると、最大けいれん抑制作用は約30分後にピークとなり、その値は1.5時間持続し、以降徐々に減少する<sup>19</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ホスフェニトインナトリウム水和物  
(Fosphenytoin Sodium Hydrate)  
化学名：Disodium (2,5-dioxo-4,4-diphenylimidazolidin-1-yl)  
methyl phosphate heptahydrate  
分子式：C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P·7H<sub>2</sub>O  
分子量：532.34（無水物として406.24）

構造式：



性状：ホスフェニトインナトリウム水和物は白色～微黄色の固体である。水に溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくい。

## 【包装】

ホストイン静注750mg 2バイアル

## 【主要文献】

	文献請求番号
1) Veronese ME, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1991;175:1112-8	FOS-0001
2) Bajpai M. Drug Metab Dispos. 1996;24:1401-3	FOS-0002
3) Faucette SR, et al. Drug Metab Dispos. 2004;32:348-58	FOS-0003
4) 社内資料：第Ⅰ相試験（臨床薬物動態試験）	FOS-0004
5) 社内資料：第Ⅲ相試験（安全性、有効性及び薬物動態の検討）	FOS-0005
6) Hussey EK, et al. Pharm Res. 1988;S-214 (PP1463)	FOS-0006
7) Hussey EK, et al. Pharmacotherapy. 1989 ACCP ABSTRACTS:195-6 (151E, 152E)	FOS-0007
8) Hussey EK, et al. Pharm Res. 1990;7:1172-6	FOS-0008
9) Aweeka F, et al. Am Soc Clin Pharm Ther. 1989:152 (PIIK-2)	FOS-0009
10) 社内資料：漸増投与臨床薬物動態試験 (RR744-00086)	FOS-0010
11) 社内資料：フェニトイン対照臨床薬物動態試験 (RR744-00152)	FOS-0011
12) Swinyard EA. J Am Pharm Assoc Sci. 1949;38:201-4	FOS-0012
13) Swinyard EA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1952:106:319-30	FOS-0013
14) Goodman LS, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1953:108:168-76	FOS-0014
15) Rall TW & Schleifer LS. GOODMAN & GILMAN'S The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. Pergamon Press. 1990:436-62	FOS-0015
16) Korey SR. Proc Soc Exp Biol Med. 1951;76:297-9	FOS-0016
17) Esplin DW. J Pharmacol Exp Ther. 1957;120:301-23	FOS-0017
18) Toman JEP. Neurology. 1951;1:444-60	FOS-0018
19) Ensor CR, et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1959;100:133-5	FOS-0019

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン  
フリーダイヤル 0120-419-497

販売元

**エーザイ株式会社**  
東京都文京区小石川4-6-10

製造販売元

**ノーベルファーマ株式会社**  
東京都中央区日本橋小舟町12番地10

®：ノーベルファーマ株式会社 登録商標  
E1201-3

CODE D1-T-FOS103

## ペニシリン系抗生物質製剤「ビクシリン®注射用」

### 公知申請による追加適応承認取得のお知らせ

2012年5月25日

Meiji Seika ファルマ株式会社(本社:東京都中央区、代表取締役社長:松尾正彦)は、本日、公知申請<sup>※1</sup>を行っていたペニシリン系抗生物質製剤「ビクシリン®注射用 0.25g、同 0.5g、同 1g、同 2g」(一般名:アンピシリンナトリウム、以下ビクシリン)について、日本における、小児、新生児に対する適応追加及び適応菌種へのリステリア・モノサイトゲネスの追加の承認を取得しましたのでお知らせします。

ビクシリンについては、2011年9月15日に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議<sup>※2</sup>」において、公知申請に該当すると評価され、さらに10月31日には、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において、公知申請を行って差し支えないと判断されました。これを受けて、当社は11月16日に効能・効果追加と用法・用量追加の公知申請を行っていました。

当社は、「スペシャリティ&ジェネリック・ファルマ」として、引き続き未承認薬・適応外薬の解消に協力することで、医療に貢献してまいります。

#### 注1. 公知申請

効能又は効果等が医学薬学上公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく行う医薬品(効能・効果追加等)の承認申請。

#### 注2. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

「欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進に資すること」を目的として設置された、厚生労働省が主催している会議。

以上

#### 参考資料

##### 「ビクシリン®注射用」の承認概要(下線部が今回の追加部分)

製品名      ビクシリン®注射用 0.25g

                    ビクシリン®注射用 0.5g

                    ビクシリン®注射用 1g

                    ビクシリン®注射用 2g

一般名      アンピシリンナトリウム

効能・効果 <適応菌種>

アンピシリンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、髄膜炎菌、炭疽菌、放線菌、大腸菌、赤痢菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、リステリア・モノサイトゲネス

### 〈適応症〉

敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、腹膜炎、肝膿瘍、感染性腸炎、子宮内感染、化膿性髄膜炎、眼瞼膿瘍、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、抜歯創・口腔手術創の二次感染、猩紅熱、炭疽、放線菌症

### 用法・用量 1. 成人

#### [筋肉内注射の場合]

アンピシリンとして、通常、成人には1回250～1000mg（力価）を1日2～4回筋肉内注射する。

敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### [静脈内注射の場合]

アンピシリンとして、通常、成人には1日量1～2g（力価）を1～2回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、アンピシリンとして、通常、成人には1日量1～4g（力価）を1～2回に分けて輸液100～500mLに溶解し1～2時間かけて静脈内に点滴注射する。

敗血症、感染性心内膜炎、化膿性髄膜炎については、一般に通常用量より大量を使用する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 2. 小児

アンピシリンとして、通常、小児には1日100～200mg（力価）/kgを3～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日400mg（力価）/kgまでとする。

### 3. 新生児

アンピシリンとして、通常、新生児には1日50～200mg（力価）/kgを2～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

処方せん医薬品<sup>注)</sup>

**ザイボックス錠600mg**  
**ZYVOX® Tablets 600mg**

リネゾリド錠

貯法：遮光、室温保存  
 使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意一医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21300AMY00123
薬価収載	2001年6月
販売開始	2001年5月
効能追加	2006年4月
国際誕生	2000年4月

**【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>

本剤に感性的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>

本剤に感性的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か判定し、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〕(4)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 [臨床試験における使用経験が限られている。]
- (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、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。
- (3)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ことがある。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。
- (4)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、さらに視力喪失に進行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2)の項参照]

- (5)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]
- (6)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ため、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 <sub>max</sub> 及びAUCがそれぞれ21%及び32%低下したり。	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 <sup>注</sup>	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)

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%)、眩カンジダ症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)

#### (1)重大な副作用

- 1)可逆的な貧血(13.0%)・白血球減少症(7.0%)・汎血球減少症(3.0%)・血小板減少症(19.0%)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)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。
- 3)ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状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。

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)間質性肺炎(1.0%)：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。
  - 5)腎不全(2.0%)：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。
- ※6)低ナトリウム血症(頻度不明)：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。

#### (2)その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	頻度不明 <sup>(1)</sup>
血液		好酸球増加症、血小板血症	好中球減少症、白血球増加症、紫斑
代謝・栄養	低ナトリウム血症	アミラーゼ増加、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低クロール血症、リパーゼ増加、高尿酸血症、代謝性アシドーシス、CK(CPK)増加	乳酸アシドーシス <sup>注2)</sup> 、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	末梢神経障害、一過性脳虚血発作、回転性めまい、感覚鈍麻、錯感覚、不眠症、傾眠、失見当識、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	QT延長、頻脈、低血圧、血管拡張、静脈炎、血栓性静脈炎
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
消化器	下痢、悪心、嘔吐	食道炎・胃腸炎、胃腸出血、腹痛、麻痺性イレウス、食欲不振	腹部膨満、口渇、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、胃食道逆流、便秘、メレナ
肝臓	肝機能検査値異常	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、γ-GTP増加、ALP増加、ビリルビン血症	LDH増加、肝炎
皮膚		発疹、水疱	皮膚炎、斑状丘疹状発疹、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、性器分泌物、不正子宮出血、陰茎感染
その他		頭痛、背部痛、血管痛、発熱、カンジダ症、倦怠感、下肢脱力、浮腫、網状赤血球減少症、網状赤血球数増加、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、粘膜炎、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1：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

注2：本剤の投与中に嘔気、嘔吐の症状が繰り返しあらわれた時には、直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。その場合、アシドーシス、血中重炭酸塩減少の症状を観察すること。

### 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と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）<sup>2)~4)</sup>

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<sub>min</sub>）は6.15 μg/mL、平均最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）は21.2 μg/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MIC<sub>50</sub>（≤4 μg/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 <sub>max</sub> (μg/mL)	C <sub>min</sub> <sup>(注1)</sup> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sup>(注2)</sup> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min)
600 mg 静脈内投与 <sup>(注3)</sup>						
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)

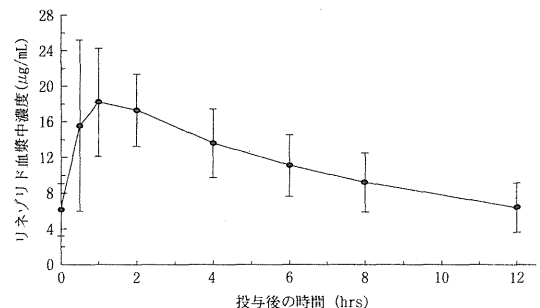
注1：C<sub>min</sub>＝反復投与時の最低血漿中濃度（投与後12時間値）

注2：単回投与時のAUC＝AUC<sub>0-∞</sub>（0時間から無限大までのAUC）

反復投与時のAUC＝AUC<sub>0-τ</sub>（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表示した。

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<sub>max</sub>は19.9±0.7 μg/mL、AUCは110.5±9.8 μg·h/mL、t<sub>1/2</sub>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）<sup>5)</sup>

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<sub>max</sub>はそれぞれ16.5及び30.1 μg/mL、t<sub>1/2</sub>は6.9及び8.2 h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）<sup>6)</sup>

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ニン代謝物（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ニン代謝物（B）のAUC及びt<sub>1/2</sub>の平均値（標準偏差）

薬物動態パラメータ	健康成人 CL <sub>Cr</sub> >80 (mL/min)	中等度腎機能障害患者 30<CL <sub>Cr</sub> <80 (mL/min)	重度腎機能障害患者 10<CL <sub>Cr</sub> <30 (mL/min)	血液透析患者	
				非透析時	透析時
リネゾリド					
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	110 (22)	128 (53)	127 (66)	141 (45)	83 (23)
t <sub>1/2</sub> (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 <sub>0-4h</sub> (μg·h/mL)	7.6 (1.9)	11.7 (4.3)	56.5 (30.6)	185 (124)	68.8 (23.9)
t <sub>1/2</sub> (h)	6.3 (2.1)	6.6 (2.3)	9.0 (4.6)	—	—

薬物動態 パラメータ	健康成人	中等度腎機能 障害患者	重度腎機能 障害患者	血液透析患者	
	CLcr>80 (mL/min)	30<CLcr<80 (mL/min)	10<CLcr<30 (mL/min)	非透析時	透析時
代謝物B					
AUC <sub>0-48</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	30.5 (6.2)	51.1 (38.5)	203 (92)	467 (102)	239 (44)
t <sub>1/2</sub> (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）<sup>7)</sup>

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）<sup>8)</sup>

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）<sup>9)</sup>

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<sub>max</sub>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 <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (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） <sup>1)</sup>	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バラツキが大きく、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脊髄液中リネゾリド濃度のC<sub>max</sub>及びC<sub>min</sub>（平均値±標準偏差及び範囲）はそれぞれ5.84±2.77  $\mu\text{g/mL}$ （1.82～9.34  $\mu\text{g/mL}$ ）及び1.94±1.63  $\mu\text{g/mL}$ （0.335～4.62  $\mu\text{g/mL}$ ）であった。

#### 2. 吸収（健康成人）（外国人データ）<sup>9)</sup>

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<sub>max</sub>は投与後1.5時間から2.2時間に遅れ、C<sub>max</sub>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）<sup>3,10,11)</sup>

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  $\mu\text{g/mL}$ 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<sup>12)</sup>

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）<sup>13)</sup>

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<sup>14-16)</sup>

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）-ワ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）<sup>17,18)</sup>

- 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）<sup>19)</sup>

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 <sup>2)</sup> 1日2回 n/N (%)
VRE感染症 <sup>1)</sup>	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 <sup>3)</sup>	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%）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： 肝臓病、胆管敗血症、胆嚢壊死、結腸周囲膿瘍、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<sup>20)</sup>

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<sup>20,21)</sup>

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MIC<sub>50</sub>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<sup>22,23)</sup>

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 (μg/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<sup>24)</sup>

- 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。
- 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 μg/mLから8 μg/mL及び2 μg/mLから64 μg/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 μg/mLから>64 μg/mLに感受性の低下が認められた。

3. 作用機序<sup>25)</sup>

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、ポリ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)

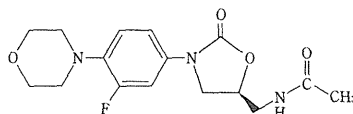
略号: LZD

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

分子式: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

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。

【承認条件】

- 国内で本薬が投与された可能な限り全例のVRE感染症患者における有効性及び安全性を検証すること。
- 患者より検出されたVREのバンコマイシン及び本薬に対する感受性について調査を実施すること。
- 国内の低体重患者における本薬の薬物動態と安全性について検討し、低体重患者に対する本薬の用法・用量の妥当性を検討すること。

【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]
- Brier, M. E. et al.: Antimicrob Agents Chemother 47 (9): 2775, 2003 [L20030925055]
- 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叉耐性 [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も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

®登録商標  
016  
80108

## オキサゾリジノン系合成抗菌剤

処方せん医薬品<sup>※</sup>

# ザイボックス<sup>®</sup>注射液600mg

ZYVOX<sup>®</sup> Injection 600mg

### リネゾリド注射液

貯法：遮光、室温保存（凍結を避けること）  
使用期限：最終年月をバッグ・外箱等に記載  
（取扱い上の注意参照）

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21300AMY00122
薬価収載	2001年6月
販売開始	2001年5月
効能追加	2006年4月
国際誕生	2000年4月

#### 【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 バッグ中：

成分	販売名	ザイボックス注射液600mg	
	容量	300 mL	
有効成分	リネゾリド	600 mg	
添加物	ブドウ糖水和物 クエン酸ナトリウム水和物 無水クエン酸 pH調節剤	15.072 g	

##### 2. 性状

本剤は無色～黄色澄明の水溶性注射液で、その溶液のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

pH	4.4～5.2
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）

#### 【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кок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、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。

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、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。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か判定し、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」(4)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. 本剤は添加物としてブドウ糖水和物5%（1バッグ300 mL中、15.072 g）を含有する。点滴静注する場合の速度は、10 mL/kg/hr（ブドウ糖水和物として0.5 g/kg/hr）以下とすること。

##### 5. 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髄抑制が確認されている患者、骨髄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〔臨床試験における使用経験が限られている。〕

(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髄抑制が確認されている患者、骨髄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髄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、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。

(3) 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ことがある。

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。

(4)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、さらに視力喪失に進行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2)の項参照]

(5)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]

(6)本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予測できる方法がないので、次の措置をとること。

1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

(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ため、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 <sub>max</sub> 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 <sup>注)</sup>	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)

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%)、眩暈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)

#### (1)重大な副作用

1)可逆的な貧血(13.0%)・白血球減少症(7.0%)・汎血球減少症(3.0%)・血小板減少症(19.0%)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、血液検査を定期的実施するなど観察を十分にを行い、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。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)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。

3)ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状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)間質性肺炎(1.0%)：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。

5)腎不全(2.0%)：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。

6)低ナトリウム血症(頻度不明)：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。

#### (2)その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
血液		好酸球増加症、血小板血症	好中球減少症、白血球増加症、紫斑
代謝・栄養	低ナトリウム血症	アミラーゼ増加、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低クロール血症、リパーゼ増加、高尿酸血症、代謝性アシドーシス、CK(CPK)増加	乳酸アシドーシス <sup>注2)</sup> 、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	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、傾眠、失見当識、不安、多幸症、幻覚
感覚器			霧視、目の障害、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	QT延長、頻脈、低血圧、血管拡張、静脈炎、血栓性静脈炎
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
消化器	下痢、悪心、嘔吐	食道炎・胃腸炎、胃痛、腹痛、麻痺性イレウス、食欲不振	腹部膨満、口渇、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、腸炎、消化不良、胃食道逆流、便秘、メレナ
肝臓	肝機能検査値異常	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、γ-GTP増加、ALP増加、ビリルビン血症	LDH増加、肝炎
皮膚		発疹、水疱	皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、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、性器分泌物、不正子宮出血、陰茎感染

	5%以上	1~5%未満	頻度不明 <sup>(1)</sup>
その他		頭痛、背部痛、血管痛、発熱、カンジダ症、倦怠感、下肢脱力、浮腫、網状赤血球減少症、網状赤血球数増加、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1：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  
 注2：本剤の投与中に嘔気、嘔吐の症状が繰り返しあらわれた時には、直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。その場合、アシドシス、血中重碳酸塩減少の症状を観察すること。

## 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 것을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1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

本剤は用法・用量にしたがって、点滴静注のみに使用すること。本剤の使用に際しては、以下の点に注意すること。

### (1) 投与前

- 1) 本剤は、調製不要の使い切りバッグであるので残液は使用しないこと。
- 2) バッグを包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- 3) 投与前に、不溶物の認められるものは使用しないこと。
- 4) バッグを押すことにより液漏れの有無の確認を行うこと。液漏れが認められた場合には、無菌性が損なわれている可能性があるため使用しないこと。

※5) 投与は、バッグの青色ポートより行い、白色ポートは使用しないこと。

- 6) 本剤は、軟らかいバッグであるので、大気圧で自然に内容液が排出されるため、通気針は不要である。
- 7) U字管連結は行わないこと。
- 8) バッグの液目盛りはおよその目安として使用すること。
- 9) 本剤は、時間の経過とともに黄色を呈することがあるが、効力に影響を及ぼすことはない。

### (2) 配合変化

- 1) 本剤は、次の薬剤と配合禁忌である。  
 アムホテリシンB、塩酸クロブプロマジン、ジアゼパム、イセチオン酸ペンタミジン、ラクツビオン酸エリスロマイシン、フェニトインナトリウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、セフトリアキソンナトリウム

2) 本剤を他の薬剤と併用投与する場合には、各薬剤の定められた用法・用量に従い、別々に投与すること。

3) 本剤と他の薬剤を同一の輸液チューブにより連続注入する場合には、本剤及び他の薬剤と配合変化を起こさない輸液（生理食塩液）を本剤の投与前後に輸液チューブ内に流すこと。

### (3) 静脈内投与時

本剤に他の薬剤を注入して使用しないこと。

## ※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）<sup>2~4)</sup>

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を12時間ごとに反復静脈内持続投与（30分）した後のリネゾリドの平均最低血漿中濃度（C<sub>min</sub>）は3.68 µg/mL、平均最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）は15.1 µg/mLと計算され、反復静脈内持続投与後の血漿中濃度は適応菌種におけるMIC<sub>90</sub>（≤ 4 µg/mL）を概ね上回った。リネゾリド625 mgを1日2回12時間ごとに反復静脈内持続投与した後の定常状態における血漿中濃度推移を図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 <sub>max</sub> (µg/mL)	C <sub>min</sub> <sup>(1)</sup> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sup>(2)</sup> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/min)
600 mg静脈内投与 <sup>(3)</sup> 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)
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)

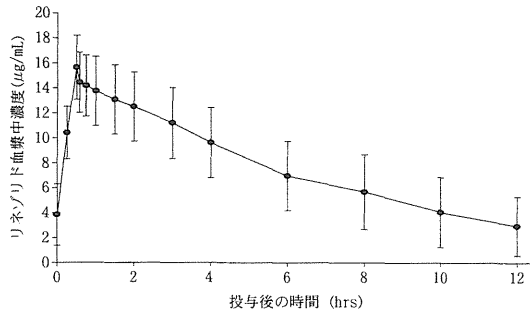
注1：C<sub>min</sub>=反復投与時の最低血漿中濃度（投与後12時間値）

注2：単回投与時のAUC=AUC<sub>0-∞</sub>（0時間から無限大までのAUC）

反復投与時のAUC=AUC<sub>0-τ</sub>（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表示した。

図1. リネゾリド625 mgを1日2回12時間ごとに反復静脈内持続投与(30分)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=6)



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 $19.9 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC$ は $110.5 \pm 9.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は $5.3 \pm 0.6 \text{ h}$ であった。体重(kg)あたりのCLは $1.55 \pm 0.18 \text{ mL/min/kg}$ 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)<sup>5)</sup>

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  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $C_{max}$ はそれぞれ16.5及び30.1  $\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は6.9及び8.2 h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)<sup>6)</sup>

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。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 CLcr>80 (mL/min)	腎機能障害患者		血液透析患者	
		中等度腎機能障害患者 30<CLcr<80 (mL/min)	重度腎機能障害患者 10<CLcr<30 (mL/min)	非透析時	透析時
リネゾリド					
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	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					
$AUC_{0-48}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	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					
$AUC_{0-48}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	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)<sup>7)</sup>

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)<sup>8)</sup>

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)<sup>9)</sup>

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、リネゾリド600 mg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	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (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) <sup>1)</sup>	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 $5.84 \pm 2.77 \mu\text{g/mL}$ (1.82~9.34  $\mu\text{g/mL}$ )及び $1.94 \pm 1.63 \mu\text{g/mL}$ (0.335~4.62  $\mu\text{g/mL}$ )であった。

2.吸収(健康成人)(外国人データ)<sup>9)</sup>

リネゾリドは、経口投与(錠剤)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)<sup>3,10,11)</sup>

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  $\mu\text{g/mL}$ 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<sup>12)</sup>

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）<sup>13)</sup>

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<sup>14~16)</sup>

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)-ワ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）<sup>17,18)</sup>

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）<sup>19)</sup>

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 <sup>注2)</sup> 1日2回 n/N (%)
VRE感染症 <sup>注1)</sup>	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 <sup>注3)</sup>	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%）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<sup>20)</sup>

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<sup>20,21)</sup>

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MIC<sub>90</sub>値は、いずれも≤4 μg/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<sup>22,23)</sup>

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（μg/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<sup>24)</sup>

(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<sup>-8</sup>～10<sup>-11</sup>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 μg/mLから8 μg/mL及び2 μg/mLから64 μg/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 μg/mLから>64 μg/mLに感受性の低下が認められた。

3. 作用機序<sup>25)</sup>

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、ポリ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）

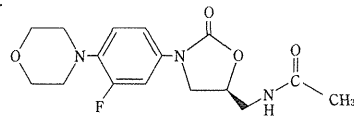
略号：LZD

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

分子式：C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

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。

【取扱い上の注意】

製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。

【承認条件】

- 国内で本薬が投与された可能な限り全例のVRE感染症患者における有効性及び安全性を検証すること。
- 患者より検出されたVREのバンコマイシン及び本薬に対する感受性について調査を実施すること。
- 国内の低体重患者における本薬の薬物動態と安全性について検討し、低体重患者に対する本薬の用法・用量の妥当性を検討すること。

**【包装】**

ゼイボックス注射液600mg：600 mg×5 バッグ

**【主要文献】**

- |  |   |
|--|---|
| 1) 社内資料：Effect of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Linezolid<br>[L20090521008]        | 15) Wynalda, M. A. et al. : Drug Metab Dispos 28 (9) : 1014, 2000<br>[L49990091579]   |
| 2) 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)<br>[L20040130061]                           | 16) 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)<br>[L20040311033]   |
| 3) Stalker, D. J. et al. : J Antimicrob Chemother 51 (5) : 1239, 2003<br>[L49990148326]    | 17) Sisson, T. L. et al. : J Clin Pharmacol 39 (12) : 1277, 1999<br>[L49990082163]  |
| 4) 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)<br>[L20040311024]                                 | 18) 社内資料：ゲンタマイシンの相互作用 (英国人)<br>[L20040311037]   |
| 5) 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)<br>[L20060310003]                               | 19) 社内資料：Clinical/Statistical Analyses of Phase III Trials ; Infections due to vancomycin-resistant enterococci<br>[L20040311038] |
| 6) Brier, M. E. et al. : Antimicrob Agents Chemother 47 (9) : 2775, 2003<br>[L20030925055] | 20) 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<br>[L20060310005]  |
| 7) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 (米国人)<br>[L20040130062]  | 21) Eliopoulos, G. M. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40 (7) : 1745, 1996<br>[L20030530020]                                  |
| 8) Sisson, T. L. et al. : Eur J Clin Pharmacol 57 (11) : 793, 2002 [L20030714038]          | 22) CLSI Document : 30 (1) : 76, 2010<br>[L20100304009]   |
| 9) Welshman, I. R. et al. : Biopharm Drug Dispos 22 (3) : 91, 2001<br>[L49990124428]       | 23) CLSI Document : 30 (1) : 96, 2010<br>[L20100304008]   |
| 10) 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]   | 24) 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叉耐性<br>[L20040311039]   |
| 11) 社内資料：体内分布<br>[L20040311028]  | 25) Shinabarger, D. : Expert Opin Investig Drugs 8 (8) : 1195, 1999<br>[L20030530018]   |
| 12) Slatter, J. G. et al. : Drug Metab Dispos 29 (8) : 1136, 2001 [L49990118489]           |   |
| 13) 社内資料：血漿中濃度の用量依存性の検討 (米国人)<br>[L20040130063]  |   |
| 14) 社内資料：チトクロームP450の誘導<br>[L20040311031]   |   |

**【文献請求先】**

「主要文献」に記載の社内資料につきましては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

®登録商標  
 016  
 80102

「医療上の必要性の高い適応外薬の保険償還に向けた取組みと成果」

研究分担者 日本小児循環器学会 賀藤 均 国立成育医療研究センター 器官病態系内科

**研究要旨**

日常診療でよく使用され不可欠な医薬品ながら必要とする効能・効果が認められていない、あるいは稀少疾病のため国内での開発を手がける企業がないため診療に支障をきたす可能性のある医薬品の薬事法上の承認を目指す目的で厚生労働省が新たに組織した事業として、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」<sup>1)</sup>（以下検討会議）があった。他方、保険償還を希望する医薬品は、「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用事例」として小児科学会を通して日本医学会に申請が可能となっている。日本小児循環器学会薬事委員会は、平成 22 年度にアムロジピンベシル塩酸塩、ベラパミル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、ワルファリンカリウム、プロプラノロール塩酸塩の 5 剤を検討会に申請した。プロプラノロール塩酸塩については、適応症を偏頭痛、不整脈、ファロー四徴症等による低酸素発作に分けて申請した。この申請によって、ベラパミル塩酸塩、ワルファリンカリウムは薬事法上の小児に保険償還対象となった。プロプラノロール塩酸塩は偏頭痛、不整脈には薬事法上の保険償還対象となったが、ファロー四徴症等による低酸素発作に対しては認められなかった。アムロジピンベシル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩は、日本小児腎臓病学会から申請されたリシノプリル水和物、バルサルタンとともに、検討会から、安全性、投与量などの実態調査をするように指示があり、平成 23 年度に全国調査を行った。集積した症例数は、日本小児循環器学会からの集積数（日本小児腎臓病学会からの集積数）で表すと、アムロジピンベシル塩酸塩 8（92）例、エナラプリルマレイン酸塩 1,144（104）例は、リシノプリル水和物 68（247）例、バルサルタン 28（177 例）であった。この調査では、各薬剤の投与量、副作用などを明らかにして、各薬剤の安全性を証明したが、平成 24 年 6 月 22 日付けで、アムロジピンベシル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、リシノプリル水和物の 3 剤のみ、小児の高血圧に保険償還可能との通知がなされた。平成 24 年度は、検討会の機能は、日本小児科学会を通じて日本医学会に提出するシステムとなり、リドカイン塩酸塩、オルプリノン、デノパミン、ピモペンダン、ミルリノン、アテノロール、ピルジカイニド、メキシレチン、ランジオロール塩酸塩、プロプラノロール（低酸素発作）を申請したが、オルプリノン、デノパミン、ピモペンダン、ミルリノン、アテノロール、ピルジカイニド、メキシレチン、ランジオロール塩酸塩が保険償還可能となった。以上から、この 3 年間に 11 品目（1 つは内服、静注 2 種類）の薬剤を小児使用での保険償還を可能とした。ただ、これらは日常の診療で適応外ながら使用されている医薬品のほんの一部でしかない。小児には適応外ながら日常診療でよく使用される医薬品について、新たな臨床試験を実施することは困難であっても、小児の有効性・安全性、あるいは小児への用法・用量を明確にできるようなエビデンスを作成しておくことの重要性が改めて認識された。この制度は続いているので、今後も、学会として必要な薬剤を申請していきたい。



## 共同研究者

中川 雅生	滋賀医科大学医学部附属病院 治験管理センター
佐地 勉	東邦大学医療センター大森病院 小児科
中西 敏雄	東京女子医大循環器 小児科
安河内 聰	長野県立こども病院 循環器科
住友 直方	日本大学 小児科
土井庄三郎	東京医科歯科大学 小児科
深澤 隆治	日本医大 小児科
藤原 優子	慈恵会医科大 小児科
朴 仁三	榊原記念病院 小児科
水上 愛弓	立正佼成会附属佼成病院 小児科
三浦 大	東京都立小児総合医療センター 循環器科

## A. 研究目的

小児領域の診療現場で使用されている薬の約80%は、小児に適応がないか、薬事法上での保険償還が認められている。このことは、諸外国と我が国とのドラッグ・ラグ、成人と小児のドラッグ・ラグと表され、小児医療に携わる医師の間で大きな問題となっている。

平成22年度に、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下検討会議）は、日常診療でよく使用され不可欠な医薬品ながら必要とする効能・効果が認められていない、あるいは稀少疾病のため国内での開発を手がける企業がないため診療に支障をきたす可能性のある医薬品の開発を目指す目的で厚生労働省が新たに組織した事業として開始された会議である。平成24年度は、保険償還を希望する医薬品は、「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用事例」として小児科学会を通して日本医学会に申請することとなった。

## B. 研究方法

### 1. 平成22年度

## 対象と方法

小児循環器領域から検討会議の検討対象として選択され要望書が提出されたアムロジピンベシル酸塩、ベラパミル塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、ワルファリンカリウム、プロプラノロール塩酸塩の5品目を対象に、検討会議から公表された議事録等の資料をもとに状況と成果について検討した。これらの5品目は治療薬として頻用されながら国内では小児適応がなく、検討会議での検討条件である①国内に医薬品が存在する、②わが国と同等の医薬品の承認審査に係る薬事規制を有する欧米4カ国（米・英・独・仏）のいずれかで必要とする小児適応を取得している、に合致するものである。

### 2. 平成23年度

## 対象と方法

平成22年度に検討会議に申請した薬剤の内、エナラプリルマレイン酸塩（レニベース錠<sup>®</sup>とその後発薬品、アムロジピンベシル酸塩（アムロジン錠<sup>®</sup>/OD錠、ノルバスク錠<sup>®</sup>/OD錠とその後発薬品）と、小児腎臓病学会の提出した薬剤：リシノプリル水和物（ゼストリル錠<sup>®</sup>、ロンゲス錠とその後発薬品、バルサルタン（ディオパン錠<sup>®</sup>）の4種類の投与実態の調査をすることとなった。

全体の調査期間は2010年12月1日～2011年6月30日である。

調査実施施設は、日本小児循環器学会および日本小児腎臓病学会の評議員が所属する小児科施設とした。

対象患者は各調査実施施設の調査担当医師によって、調査期間中に調査対象薬品を処方された15歳未満の全患者とする。

調査方法は、本調査の代表施設の倫理委員会に本調査を申請し、承認後に、2010年12月から日本小児循環器学会または小児腎臓病学会の評議員が所属する小児科施設のうち、本調査を実施可能と判断した施設に対し、日本小児循環

器学会、小児腎臓病学会が文書で調査を依頼した。調査実施施設は、倫理審査委員会での承認を得た後に、本調査の調査事務局兼データセンターに対して、その承認記録の写し及び Web でのデータ入力のための利用申請書を送付する。調査担当医師は、Web データ入力が可能となった後にデータを入力した。

調査項目は、ID 番号、性別、基礎疾患、投与開始時年齢が 1 歳未満の場合の在胎期間、投与開始時の年齢（もしくは、生年月(可能な限り、日まで)と投与開始日)\*、投与開始時の体重\*、調査期間中の処方時年齢（もしくは、生年月(可能な限り、日まで)と調査期間中の処方日)、調査期間中の身長・体重、調査期間中の血清クレアチニン値、調査期間中の併用降圧薬（調査対象医薬品以外）、調査期間中の調査対象医薬品の使用の有無、投与理由、調査期間中の投与方法、投与状況(投与開始時の 1 日投与量(投与開始時に実際に処方した投与量が不明な場合は、通常目安としている投与開始時の体重当たりの投与量、1 日投与回数)、有害事象(投与開始時点から調査期間終了までに発生した調査対象医薬品の投与に支障をきたした程度の有害事象(投与中止、投与中断、投与量減量等)に関する、有害事象名、調査対象医薬品との因果関係、重篤度(重篤の場合はその理由)、処置等を施した場合は具体的な処置内容、転帰)である。

(倫理的配慮)

インフォームドコンセントについては、本調査は、「疫学研究に関する倫理指針(平成 20 年 12 月 1 日一部改正)第 3 インフォームド・コンセント等(2)観察研究を行う場合 2 人体から採取された試料を用いない場合 ア 既存資料等以外の情報に係る資料を用いる観察研究の場合」に基づき、患児又はその代諾者への文書同意については必要としないが、当該調査の実施についての情報(調査対象医薬品の小児に対する用法・用量は未承認であること、目的、対象患者、調査期間、守秘義務の遵守等)をポスタ

ーや趣意書等により公開し、調査対象者となる患児又はその代諾者が調査対象者となることを拒否できる機会を設ける。また、登録後に患者あるいは代諾者から情報提供に関する不同意の申し出があった場合は提供された情報を抹消する。

### 3. 平成 24 年度

小児循環器領域から「薬理作用に基づく医薬品の適応外使用事例」としての申請薬を、日本小児科学会へ提出した。

記載項目は、①薬効分類番号、②薬効分類名、③成分名、④剤形、⑤主な医薬品名、⑥当該医薬品の効能・効果、⑦適応外使用となる用法、⑧適応外使用となる傷病名、⑨適応外使用となる用量、⑩適応外使用の根拠となる薬理作用、⑪文献・学会発表等のエビデンスに基づく安全性・有効性、⑫保険医療上の有用性、⑬副作用のリスク内容とその頻度、⑭承認国、⑮適応外使用にあたっての実施上の注意点、提出文献名である。

承認国として参考となる国は、米国、カナダ、英国、フランス、ドイツ、オーストラリアの 6 カ国である。

検討対象として申請書が提出されたリドカイン塩酸塩、オルプリノン、デノパミン、ピモペندان、ミルリノン、アテノロール、ピルジカイニド、メキシレチン、ランジオロール塩酸塩、プロプラノロールを提出した。

これらの薬剤についての申請内容と成果について検討した。

## C. 結果

### 1. 平成 22 年度

小児循環器領域から提出した 5 品目が検討会で検討された。

#### 1) ワルファリンカリウム

2010 年 8 月開催の第 4 回検討会議において検討され、医学薬学上の公知として承認申請を進めることが妥当と判断された。添付文書に記

載予定の小児に対する効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

効能・効果：

血栓塞栓症（静脈血栓症、心筋梗塞症、肺栓塞症、脳塞栓症、緩徐に進行する脳血栓症等）の治療及び予防

用法・用量：

生後 12 ヶ月未満：0.32mg/kg/日

1-10 歳：0.10-0.20mg/kg/日

11-18 歳：0.09mg/kg/日

小児における維持投与量の目安

12 ヶ月未満：0.16mg/kg/日

1 歳以上～15 歳未満：0.10-0.20mg/kg/日

特記事項：遮光保存が必要なので、粉碎処方時に注意を要する。

## 2) ベラパミル塩酸塩

2010 年 10 月開催の第 5 回検討会議において検討され、医学薬学上の公知として承認申請を進めることが妥当と判断された。添付文書に記載予定の小児に対する効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

効能・効果：

### (1) 注射剤

頻脈性不整脈（発作性上室性頻拍、発作性心房細動、発作性心房粗動）

錠剤

頻脈性不整脈（心房細動・粗動、発作性上室性頻拍）

用法・用量：

注射剤

通常、小児には、1 回ベラパミル塩酸塩として 0.1～0.2mg/kg（ただし、1 回 5mg を超えない）を、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖注射液で希釈し、5 分以上かけて徐々に静脈内投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

錠剤

通常、小児には、ベラパミル塩酸塩として 1 日 3～6 mg/kg（ただし、1 日 240mg を超えない）を、3 回に分けて経口投与する。なお、年齢、

症状により適宜増減する。

なお、標準的とされる教科書の中に新生児に対し禁忌と記載されているものがあるが、他に治療法がなく新生児に対してもやむを得ず使用しなければならない場合が考慮され、添付文書には、小児に使用する場合は小児等の不整脈治療に熟練した医師が監督すること、基礎疾患のある場合には有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ使用すること、注射剤においては 1 歳未満の乳児及び新生児では、生命に危険があり、他の治療で効果がない場合にのみ使用することが追記される。

## 3) アムロジピンベシル酸塩

効能・効果：

小児高血圧症

用法・用量：

6-17 歳の小児に対し、1 日 1 回 2.5～5mg

国内における用法・用量やその際の安全性に関する情報が十分でないと判断され、現時点で医学薬学上の公知に該当するだけのエビデンスはなく、国内での小児における使用実態調査が必要とされた。

これを受け、企業、及び要望書を提出した日本小児循環器学会と日本小児腎臓病学会が協同で国内での小児における使用実態調査が進められる予定である。

## 4) エナラプリルマレイン酸塩

効能・効果：

小児高血圧症

用法・用量：

小児高血圧には 0.08mg/kg（5mg を上限）から開始し、その後適宜増減

医学薬学上の公知への該当性について検討された結果、国内における用法・用量やその際の安全性に関する情報が十分でないと判断され、現時点で医学薬学上の公知に該当するだけのエビデンスはなく、国内での小児における使用実態調査が必要とされた。

## 5) プロプラノロール塩酸塩

効能・効果：

- ① 片頭痛の予防
- ② 不整脈
- ③ ファロー四徴の低酸素発作の予防

用法・用量：

- ① 片頭痛の予防  
12歳未満では、20mgを1日2-3回投与、  
12歳以上では、最初40mgを1日2-3回投与。  
その後、80-160mg/日投与。

- ② 不整脈  
0.25-0.5mg/kgを1日3-4回投与

- ③ ファロー四徴症等の低酸素発作予防  
1mg/kgまでの用量を1日3-4回投与

この要望のうち②に対し、2010年8月開催の第4回検討会議においてこの医薬品の医療上の必要性は高いと判断され、製造販売企業への開発要請がなされた。これに対し企業から、開発の意図はあるものの現時点で唯一小児に対する適応を承認している英国がEMAの中で添付文書記載内容の統一化を図ろうとする動きのなかで承認を取り消すということが検討されるとの回答がなされた。これにより、検討会議の条件に合致しなくなる可能性があり、現在(平成23年1月31日現在)検討が中断されている。

## 2. 平成23年度

1) 日本小児循環器学会関係の登録病院36病院で登録医師数が118名。登録症例数は、エナラプリルマレイン酸塩1,144(104)例、リシノプリル水和物68(247)例、バルサルタン28(177)例、アムロジピンベシル酸塩8(92)例だった。

( )内は日本小児腎臓病学会関係施設の集計数である。

2) アムロジピンベシル酸塩に関する調査結果

基礎疾患は、ネフローゼ症候群27例、慢性腎不全25例、慢性糸球体腎炎15例等であった。投与理由(調査期間中)は、高血圧症95例、腎保護作用10例、蛋白尿3例等であった。投与開始時の1日投与量の平均値及び標準偏差は、 $2.38 \pm 1.39$ mg/日であり、体重換算1日

投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.11 \pm 0.07$ mg/kg/日であった。投与開始時の1日投与回数は、1日1回が67例(67.0%)と最も多かった。調査期間中の1日投与量の平均値及び標準偏差は、 $3.97 \pm 2.62$ mg/日であり、体重換算1日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.17 \pm 0.13$ mg/kg/日であった。調査期間中の1日投与回数は、1日1回が55例(55.0%)と最も多かった。安全性は、100例中、有害事象は2例(2.0%)に3件発現し、副作用は1例(1.0%)に2件発現した。重大な副作用はなかった。

3) エナラプリルマレイン酸塩に関する調査結果

基礎疾患は、先天性心疾患手術後939例、先天性心疾患手術前84例、慢性糸球体腎炎66例等であった。投与理由(調査期間中)は、術後心不全639例、慢性心不全533例、蛋白尿71例等であった。投与開始時の1日投与量の平均値及び標準偏差は、 $1.16 \pm 1.22$ mg/日であり、体重換算1日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.09 \pm 0.07$ mg/kg/日であった。投与開始時の1日投与回数は、1日2回が937例(75.1%)と最も多かった。調査期間中の1日投与量の平均値及び標準偏差は、 $2.27 \pm 1.64$ mg/日であり、体重換算1日投与量の平均値及び標準偏差は、 $0.13 \pm 0.08$ mg/kg/日であった。調査期間中の1日投与回数は、1日2回が986例(79.0%)と最も多かった。1248例中、有害事象は18例(1.4%)に21件発現し、副作用は17例(1.4%)に19件発現した。なお、死亡が1例報告されたが、「BTシャント閉塞」によるものであり、薬剤との因果関係は否定された。

4) バルサルタンに関する調査結果

基礎疾患は、慢性糸球体腎炎93例、ネフローゼ症候群32例、先天性腎尿路奇形30例等であった。投与理由(調査期間中)は、腎保護作用100例、蛋白尿82例、高血圧症48例等であった。投与開始時の1日投与量の平均値及