

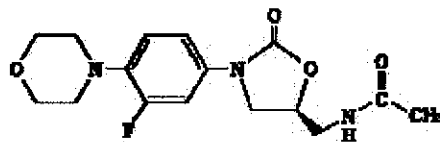
審査報告書

平成 18 年 2 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	①ザイボックス錠 600mg ②ザイボックス注射液 600mg
[一般名]	リネゾリド
[申請者名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 11 月 11 日
[剤型・含量]	①1錠中にリネゾリド 600mg を含有するフィルムコーティング錠 ②1バッグ 300mL 中にリネゾリド 600mg を含有する注射液
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[化学構造]	



分子式：C₁₆H₂₀FN₃O₄

分子量：337.35

化学名：

(日本名) (-)-N [[(S)-3-(3-フルオロ-4-モルフォリノフェニル)-2-オキソ-5-オキサゾリジニル]メチル]アセタミド

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

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 2 月 14 日作成

- [販 売 名] ①ザイボックス錠 600mg
②ザイボックス注射液 600mg
- [一 般 名] リネゾリド
- [申 請 者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 11 月 11 日
- [審査結果] (1) 提出された資料より、本剤の有効性・安全性は確認できたと判断した。
(2) 血小板減少等の造血器障害の副作用が発現する可能性があることから、使用時には、定期的に血小板数のカウントなど血液一般検査を行う等の対応が重要であり、その旨を添付文書等にて注意喚起することとした。
(3) 本剤には経口剤があり、colonization 等への不必要な使用を助長しかねないことから、適正使用については十分な啓蒙が必要であると考えます。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [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] ①通常、成人にはリネゾリドとして 1 日 1200mg を 2 回に分け、1 回 600mg を 12 時間ごとに経口投与する。
②通常、成人にはリネゾリドとして 1 日 1200mg を 2 回に分け、1 回 600mg 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。

審査報告（1）

平成 18 年 1 月 26 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①ザイボックス錠 600mg ②ザイボックス注射液 600mg
[一 般 名]	リネゾリド
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 11 月 11 日
[剤型・含量]	①1 錠中にリネゾリド 600mg を含有するフィルムコーティング錠 ②1 バッグ 300mL 中にリネゾリド 600mg を含有する注射液
[申請時効能・効果]	①② <u>1.<適応菌種></u> 本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA） <u><適応症></u> <u>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</u> <u>二次感染、肺炎</u> <u>2.<適応菌種></u> 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 <u><適応症></u> 各種感染症
[申請時用法・用量]	①通常、成人にはリネゾリドとして 1 日 1200mg を 2 回に分け、1 回 600mg を 12 時間ごとに経口投与する。 ②通常、成人にはリネゾリドとして 1 日 1200mg を 2 回に分け、1 回 600mg 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。 (下線部、今回の変更箇所)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

リネゾリド（以下、本薬）は米国ファイザー社（旧米国ファルマシア社）Kalamazoo 研究所で創出されたオキサゾリジノン骨格を有する合成抗菌薬である。

本邦においては、バンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム（VRE）感染症に対する適応が平成 13 年 4 月に承認されている。

今般、MRSA 感染症患者を対象とした国内臨床成績が得られたことから、海外試験成績を参考資料としたデータパッケージで MRSA 感染症の効能追加の申請がなされた。

海外における承認状況については、平成 17 年 12 月現在で、米国、英国、フランス等を含む海外 63 カ国で承認されており、MRSA 感染症については、本邦を除く全ての国で承認されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

薬理試験成績として、標準株及び臨床分離株に対する感受性、Postantibiotic effect、耐性獲得に関する成績が提出され、参考資料として7つの報告書が提出された。なお、副次的薬理及び安全性薬理は既承認時に評価が行われ、今回の承認申請で新たな試験は実施されていない。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 抗菌活性

① 臨床分離株の本剤感受性（既承認時提出、資料番号：4.2.1.1-1~5）

MSSAおよびMRSAの国内臨床分離保存株（1993年～1998年）に対する本薬の抗菌活性がNCCLS標準法（寒天平板希釈法または液体希釈法）に準じて測定された。

結果は、下表の通りであった。

MSSA に対する抗菌活性

試験菌株 (菌株数)	薬物	MIC (µg/mL)			資料 番号
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
MSSA (30)	リネゾリド	0.5 - 2	2	2	4.2.1.1-1
	バンコマイシン	0.5 - 1	1	1	
	テイコプラニン	0.25 - 0.5	0.5	0.5	
	メチシリン	1 - 2	2	2	
	アンピシリン	0.125 - 2	1	2	
	セファゾリン	0.25 - 0.5	0.5	0.5	
	セフジトレン	0.5 - 2	1	2	
	クラリスロマイシン	0.125 - 0.25	0.25	0.25	
	レボフロキサシン	0.125 - 8	0.125	0.25	
MSSA (58)	リネゾリド	1 - 4	2	2	4.2.1.1-2
	バンコマイシン	0.5 - 2	1	2	
	テイコプラニン	0.25 - 1	0.5	0.5	
	アルベカシン	0.25 - 2	1	1	
	アンピシリン	≤0.12 - 16	2	4	
	セフジトレン	0.5 - 1	0.5	0.5	
	クラリスロマイシン	≤0.12 - >128	0.25	1	
	レボフロキサシン	0.12 - 0.5	0.25	0.25	
	トスフロキサシン	≤0.03 - 0.25	0.06	0.06	
MSSA (27)	リネゾリド	2	2	2	4.2.1.1-3
	バンコマイシン	0.5 - 1	0.5	1	
	メチシリン	1 - 4	2	2	
	アンピシリン	0.063 - 4	0.5	1	
	セファゾリン	0.25 - 1	0.5	0.5	
	セフジトレン	0.5 - 2	1	1	
	クラリスロマイシン	0.125 - 4	0.125	0.125	
	レボフロキサシン	0.125 - 16	0.25	0.5	
MSSA (34)	リネゾリド	2 - 4	2	4	4.2.1.1-5
	バンコマイシン	1 - 2	2	2	
	メチシリン	1 - 4	2	2	
	アンピシリン	0.125 - 64	2	8	
	セファゾリン	0.25 - 2	0.5	1	

セフジトレン	0.5 - 1	1	1
クラリスロマイシン	0.125 - >128	0.25	0.5
レボフロキサシン	0.125 - 0.5	0.25	0.5

MRSA に対する抗菌活性

試験菌株 (菌株数)	薬物	MIC (µg/mL)			資料 番号
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
MRSA (30)	リネゾリド	0.5 - 1	1	1	4.2.1.1-1
	バンコマイシン	0.5 - 1	1	1	
	テイコプラニン	0.25 - 4	0.5	4	
	メチシリン	>128	>128	>128	
	アンピシリン	32 - 64	32	64	
	セファゾリン	128 - >128	>128	>128	
	セフジトレン	64 - >128	128	>128	
	クラリスロマイシン	0.125 - >128	>128	>128	
	レボフロキサシン	0.5 - 32	8	16	
MRSA (120)	リネゾリド	0.5 - 2	1	2	4.2.1.1-2
	バンコマイシン	≤0.25 - 2	0.5	1	
	テイコプラニン	≤0.25 - 2	0.5	1	
	アルペカシン	≤0.12 - 4	0.5	1	
	アンピシリン	8 - 64	32	64	
	セフジトレン	4 - 128	64	64	
	クラリスロマイシン	2 - >128	>128	>128	
	レボフロキサシン	≤0.03 - >128	4	>128	
	トスフロキサシン	≤0.03 - >128	4	128	
MRSA (27)	リネゾリド	1 - 2	2	2	4.2.1.1-3
	バンコマイシン	0.5 - 1	1	1	
	メチシリン	32 - >128	128	>128	
	アンピシリン	16 - 64	32	64	
	セファゾリン	32 - >128	>128	>128	
	セフジトレン	64 - 128	64	128	
	クラリスロマイシン	0.5 - >128	>128	>128	
	レボフロキサシン	4 - >128	8	32	
MRSA (89)	リネゾリド	0.5 - 2	1	2	4.2.1.1-4
	バンコマイシン	0.5 - 4	1	2	
	メチシリン	128 - >128	>128	>128	
	アンピシリン	16 - >128	64	128	
	セファゾリン	64 - >128	>128	>128	
	セフジトレン	64 - >128	128	128	
	レボフロキサシン	0.25 - >128	8	128	
MRSA (41)	リネゾリド	1 - 4	2	4	4.2.1.1-5
	バンコマイシン	0.5 - 4	2	2	
	メチシリン	16 - >128	>128	>128	
	アンピシリン	16 - 128	64	64	
	セファゾリン	16 - >128	128	>128	
	セフジトレン	8 - 128	128	128	
	クラリスロマイシン	128 - >128	>128	>128	
	レボフロキサシン	0.25 - >128	8	>128	

また、国内第Ⅲ相試験（試験73）で分離されたMRSA（2001～2003年分離株）を1993～1998年分離株の値と比較した結果は、下表の通りである。

MRSA の分離年度による感受性の比較

試験菌種	薬物	MIC (μg/mL)			
		1993-1998 年分離株(307 株)		2001-2003 年分離株(113 株)	
		MIC 範囲	MIC ₅₀ /MIC ₉₀	MIC 範囲	MIC ₅₀ /MIC ₉₀
MRSA	リネゾリド	0.5-4	1/2	1-4	1/2
	バンコマイシン	0.25-4	1/2	≤0.5-2	1/1

(出典：資料番号 4.2.1.1-1~5、試験 73)

② 経時殺菌 (資料番号：参考資料 4.2.1.1-6)

S. aureus ATCC29213 (MSSA)、*S. aureus* F930 (MSSA) 及び *S. aureus* F929 (MRSA) に2および10 MICの本薬またはVCMを24時間作用させたときの生菌数が測定された。本試験においては、生菌数が3 log₁₀ CFU/mL以上減少させたときの作用を殺菌作用として定義された。

各菌株に本薬の2 MICを作用させたとき、*S. aureus* ATCC 29213の10⁵ CFU/mL接種では生菌数が0.7log₁₀ CFU/mL増加したが、その他の株では10⁵および10⁷CFU/mL接種で0~1.98 log₁₀ CFU/mL減少した。10 MICの作用では、2.0~2.58log₁₀ CFU/mLの減少であった。

このことから、本薬は*S. aureus*に対して静菌的に作用することが示唆された。これに対し、VCMは10 MICにて10⁷CFU/mL接種の*S. aureus* に対して殺菌的に作用した。

③ Post antibiotic Effect (PAE) (資料番号：4.2.1.1-7)

MSSA及びMRSAに4 MICの本薬を2時間作用させたときのPAEが検討された。

S. aureus UC9218 (MSSA) に対する本薬のPAEは1.74hrであり、これは、アンピシリン (0.99hr) より長く、クロラムフェニコール (1.6hr) およびシプロフロキサシン (1.76hr) と同程度であり、VCM (2.70hr)、クリンダマイシン (2.39hr) およびリファンピン (3.82hr) より短かった。

また、*S. aureus* UC 6685 (MRSA) に対する本薬のPAEは2.04hrであり、VCM (2.59hr) と同程度であった。

④ 血清抑制力価 (SIT) および血清殺菌力価 (SBT) (資料番号：参考資料 4.2.1.1-8)

本薬の薬物動態及び抗菌活性に及ぼす血清の影響を検討するためにSIT及びSBTが測定された。本試験では、本薬を1日3回経口投与した健康被験者から採取した血清を用い、この2倍希釈系列に菌を接種することによりSITおよびSBTが測定された。

S. aureus UC 12673 (MRSA) に対するSITは本薬の投与量に伴い増加し、4~16であった。平均血漿中薬物濃度をSITで除した値は、1.1~3.3μg/mLであり、この値は、試験菌株である*S. aureus* UC 12673に対する本薬のMIC (4 μg/mL) と近似していた。一方、SBTはいずれも<4であり、*S. aureus*に対する殺菌作用は認められなかった。

⑤ 耐性獲得試験 (資料番号：4.2.1.1-10)

本薬に対する*S. aureus* UC9218 (MSSA) の耐性発現頻度を検討したところ、2~8 MIC (8~32μg/mL) の濃度に8×10¹¹の菌数を接種しても耐性菌は検出されなかった。これに

対し、対照として用いられたリファンピシン（2～32 MIC）に対する*S. aureus*の耐性発現頻度は $1.9\sim 5.6\times 10^{-8}$ であった。

継代培養に関する検討では、*S. aureus* UC9218（MSSA）に対して、本薬のMICは、15回継代後も変化が認められなかったが、VCMではMICが2倍、シプロフロキサシンでは4倍となり耐性化の傾向が認められ、ストレプトマイシンでは2回継代でMICが8倍に上昇した。また、*S. aureus* UC6685（MRSA）に対しては、本薬のMICは、10回継代培養によって2倍に上昇し、この結果はVCMおよびシプロフロキサシンと同様であった。

一方、薬物濃度勾配寒天培地（Spiral-gradient plate法）による検討では、MSSA 3株中1株の耐性化が認められ、19回継代後の本薬のMICは、 $>64\ \mu\text{g/mL}$ であった。*S. aureus* UC9218（MSSA）の本薬に対する耐性化は、継代初期では認められなかったが、11回継代以後段階的に近似MICの上昇が認められた。ストレプトマイシンおよびシプロフロキサシンに対する耐性化は継代初期から認められたが、バンコマイシンでは20回継代後も耐性化はみられなかった。*S. aureus* UC6685（MRSA）及びUC12673（MRSA）では、本薬およびVCMに対して20回継代後も耐性化はみられなかった。シプロフロキサシンに対しては、*S. aureus* UC9218と同様に継代初期段階での耐性化が認められた。

本試験から得られた計算上の近似MICの変化は、NCCLS法で実際に測定したMICと同じ傾向を示し、本薬の近似MICが上昇した*S. aureus* UC 9218では、継代前の本薬のMIC $4\ \mu\text{g/mL}$ に対し、19回継代後では $>64\ \mu\text{g/mL}$ に上昇していた。なお、このリネゾリド耐性菌は、他の抗菌薬に交叉耐性を示さなかった。

2) *In vivo* 抗菌活性

① 全身感染モデル（資料番号：参考資料 4.2.1.1-12）

マウスに50%致死菌量の100倍を腹腔内に菌接種した後に、本薬またはVCMを菌接種1および5時間後に経口、皮下または静脈内投与した際の感染動物の50%を生存させる投与量（ED₅₀）が算出された。結果は下表の通りであった。

マウス全身 *S. aureus* 感染モデルに対する *in vivo* 抗菌活性

試験菌株	薬物	投与経路	ED ₅₀ (mg/kg)	MIC ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)
<i>S. aureus</i> UC 9271 (MSSA)	リネゾリド	経口	2.9(1.8-4.9)*	4.0
	バンコマイシン	皮下	13.2 (7.9-32.5)	1.0
<i>S. aureus</i> UC 12454 (MSSA)	リネゾリド	経口	3.7(3.2-6.6)	2.0
	イミペネム/シラスタチン	皮下	0.2(0.1-9.9)	0.25
<i>S. aureus</i> UC 9213 (MRSA)	リネゾリド	皮下	2.0(0.9-2.6)	4.0
	バンコマイシン	皮下	3.9(2.5-6.4)	1.0
	リネゾリド	経口	5.6(2.9-8.5)	4.0
	リネゾリド	静脈内	5.8(3.4-9.6)	4.0
	バンコマイシン	静脈内	1.1(1.1-2.8)	1.0
<i>S. aureus</i> UC 6685 (MRSA)	リネゾリド	経口	3.8(1.1-2.8)	2.0
	バンコマイシン	皮下	2.6(1.4-5.0)	2.0
<i>S. aureus</i> UC 15081 (MRSA)	リネゾリド	経口	2.8(1.8-4.4)	4.0
	バンコマイシン	皮下	2.0(1.8-4.5)	<0.5
<i>S. aureus</i> UC 15082 (MRSA)	リネゾリド	経口	5.7(3.5-8.8)	4.0
	バンコマイシン	皮下	2.5(1.4-3.5)	1.0

<i>S. aureus</i> UC 15083 (MRSA)	リネゾリド	経口	7.0(3.9-11.1)	4.0
	バンコマイシン	皮下	3.2(1.8-4.5)	1.0
<i>S. aureus</i> UC 15084 (MRSA)	リネゾリド	経口	2.9(1.8-4.4)	4.0
	バンコマイシン	皮下	4.4(2.5-6.3)	1.0
<i>S. aureus</i> UC 12673 (MRSA)	リネゾリド	経口	15.0(9.8-17.0)	4.0
	バンコマイシン	皮下	7.0(4.9-8.0)	1.0
<i>S. aureus</i> UC 15080 (MRSA)	リネゾリド	経口	3.8(2.2-5.6)	0.5
	バンコマイシン	皮下	1.5(0.8-2.6)	1.0

感染菌量：100 LD₅₀/mouse（腹腔内接種）、薬物投与：感染1および5時間後
* 95%信頼区間

a) 試験菌株に対する各薬物の MIC

② 軟組織感染モデル（資料番号：参考資料 4.2.1.1-12）

マウス鼠径部皮下に菌を接種後、1日2回4～6日間、本薬またはVCMが経口または皮下投与された。薬物投与終了2日後に接種部位が摘出され、寒天培地にて35℃、18時間培養された。薬効は感染部位を50%治癒させる投与量（ED₅₀）として算出、評価された。

S. aureus UC9271 (MSSA) 感染モデルに対する本薬のED₅₀は39.0 mg/kgであり、VCM（ED₅₀：4.7 mg/kg）と比較して活性が弱かった。

<機構における審査の概要>

機構は、VISA、VRSA及びBIVRに対する本薬の感受性データについて提示するよう申請者に求めた。これに対し、申請者は、以下のデータを提示した。

hVISA、VISAおよびVRSAに対する本薬のMICは、1～2μg/mLであり、これら値はVCM感受性MRSAに対する本薬のMIC（0.5～4μg/mL）と同程度であった。なお、BIVRに対し本薬のMICを検討した報告はなかった。

機構は、提出された資料から、本薬はMRSAに対しVCMと同程度の抗菌力を有することを確認した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された試験成績の概要>

今回の申請に際し、日本人MRSA感染症患者における本剤の薬物動態成績、末期腎疾患患者を対象とする薬物動態および忍容性の評価に関する試験、本邦におけるVRE感染症の承認後に実施された外国健康成人を対象とした3つの薬物相互作用試験が提出されている。

(1) 日本人MRSA感染症患者における本剤の薬物動態（試験73）

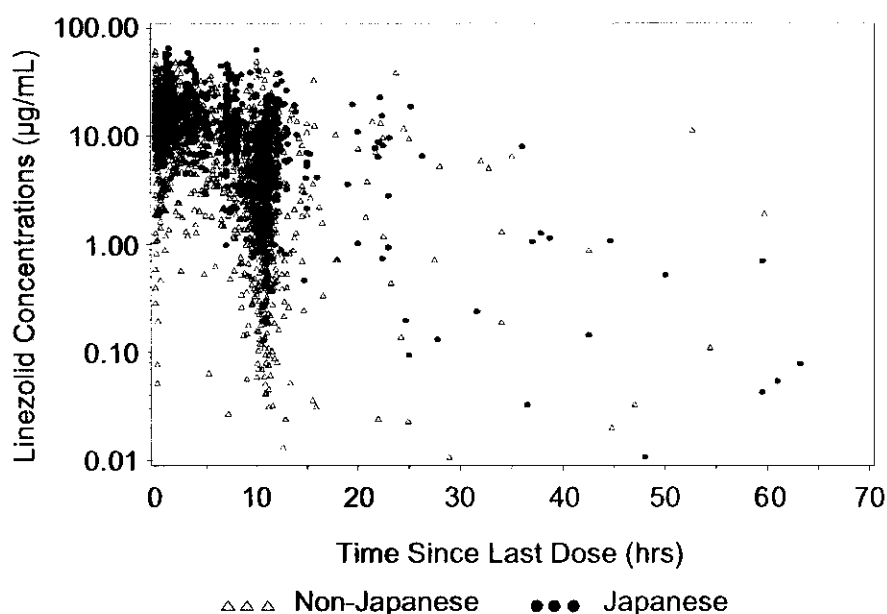
日本人 MRSA 感染症（肺炎、皮膚・軟部組織感染症、敗血症）患者に本剤 600mg BID（10～14 時間間隔）点滴静脈内投与（最低 3 日間投与）時および同用法・用量の経口剤へ変更された時の薬物動態が検討された。採血ポイントは、投与開始日を避け、静脈内および経口投与期間中の 1 日において投与前、投与終了 1～2 時間後、3～6 時間後、7～10 時間後、最終投与後 72 時間以内に各 1 回とされた。

解析には、母集団解析法が用いられ、試験 73 にて得られたデータを外国人の薬物動態と比較することを考慮し、外国人被験者におけるデータ（第 2 相および第 3 相試験のうち、血漿中濃度が得られた試験）と試験 73 のデータを併合し、試験 73 の被験者における本剤の薬物動態および薬物動態に及ぼす体重、性別、年齢の影響、人種の影響について検討された。

本剤の薬物動態について、日本人および外国人健康成人のデータをモデル非依存的解析した結果、本剤投与時の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）および最高血漿中濃度（ C_{max} ）は用量との比例関係から予測される値よりもわずかに高値を示し、クリアランス（CL）は投与量に依存し、わずかに減少傾向を示した（既提出資料概要参照）。しかし、試験 73 では 600mg の投与量が用いられ、外国人患者第 3 相試験（600mg が主要な投与量）も解析に組み入れることから、非線形性の影響は無視できると判断し、モデルを簡略化するため、1 次吸収および排泄過程を伴う 1 コンパートメントモデルが用いられた。

2707 サンプルの濃度データから、静脈内持続投与時の採血等の理由から 168 サンプルを除外し、2539 サンプルが解析に用いられた。なお、日本人の患者数は解析対象全体の約 20% であった。

日本人 MRSA 感染症患者および外国人患者より得られた本薬血漿中濃度のプロットは下図の通りであり、ベイズ推定法により得られた日本人患者および外国人患者の静脈内投与または経口投与後の薬物動態パラメータは下表の通りであった。



日本人患者および外国人患者における最終投与後の時間と本薬の血漿中濃度

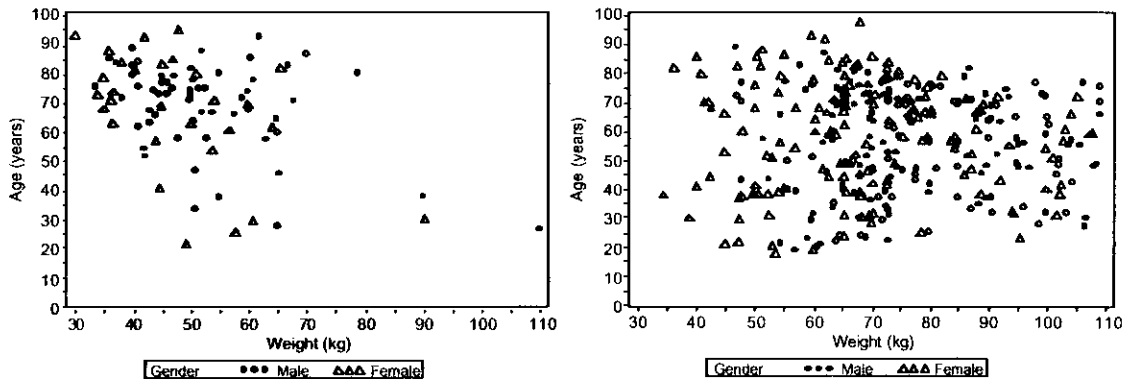
バイズ推定法により得られた外国人患者および日本人患者の本剤の定常状態における
薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	静脈内投与 ^{a)}		経口投与 ^{a)}	
	外国人 (n=169)	日本人 (n=74)	外国人 (n=195)	日本人 (n=17)
CL (L/hr)	平均 ± 標準偏差	5.9 ± 2.2	4.7 ± 2.0	2.8 ± 1.1
	最小値 - 最大値	1.0 - 12.2	1.3 - 11.3	1.3 - 6.1
V(L)	平均 ± 標準偏差	53.1 ± 12.4	40.5 ± 13.0	33.2 ± 12.2
	最小値 - 最大値	24.3 - 86.2	19.4 - 88.1	17.9 - 58.9
AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	平均 ± 標準偏差	253.1 ± 150.3	314.6 ± 150.6	481.2 ± 165.5
	最小値 - 最大値	102.2 - 1262.1	106.0 - 908.2	195.4 - 920.3
t _{1/2} (hr)	平均 ± 標準偏差	7.4 ± 4.2	6.8 ± 3.1	8.7 ± 3.1
	最小値 - 最大値	3.3 - 32.0	3.1 - 24.6	4.4 - 16.8

a) 最終投与経路

静脈内および経口投与後の CL 及び V は外国人が高値を示し、AUC および消失半減期 (t_{1/2}) は日本人が大きな値を示した。本剤の薬物動態は体重および年齢の影響を受けることから、日本人および外国人患者の体重と年齢との関係を散布図にて比較した結果、試験 73 で組み入れられた日本人患者は外国試験で組み入れられた患者に比べ、高年齢であり低体重であった。このことから、上記の表で認められた平均値の差は試験 73 の患者集団の体重および年齢の差により説明できるものと考えられている。

日本人患者 (左) および外国人患者 (右) の体重と年齢の関係



低体重者 (MRSA または VRE 感染症) における本剤の薬物動態

バイズ推定法により得られた AUC を、体重について 50 kg 未満または以上、40 kg 未満または以上、年齢について 60 歳以下、60~80 歳および 80 歳以上に各々分類したときの値は下表の通りであった。

反復静脈内投与時の体重および年齢別の定常状態における本薬の AUC₀₋₂₄

体重 ^{a)}	年齢 ^{a)b)}	n	AUC ₀₋₂₄ ^{c)} (µg·hr/mL) 平均 ± 標準偏差 最小値 - 最大値
50 kg 未満	60 歳以下	8	275.5 ± 94.1 171.1 - 405.9
	60～80 歳	24	437.8 ± 324.5 196.6 - 1710.1
	80 歳以上	16	790.8 ± 267.5 470.3 - 1398.3
50 kg 以上	60 歳以下	98	212.9 ± 131.6 95.9 - 1262.1
	60～80 歳	79	295.2 ± 166.8 114.7 - 1112.5
	80 歳以上	18	416.1 ± 192.9 154.7 - 940
40 kg 未満	60 歳以下	0	N/A
	60～80 歳	7	597.3 ± 504.4 285.5 - 1710.1
	80 歳以上	5	811.3 ± 280.7 528.7 - 1204.2
40 kg 以上	60 歳以下	106	217.6 ± 129.9 95.9 - 1262.1
	60～80 歳	96	308.8 ± 174.6 114.7 - 1112.5
	80 歳以上	29	554.7 ± 286.5 154.7 - 1398.3

- a) 年齢 60 歳の区切りは母集団薬物動態解析時に求められた変曲点より、80 歳、40kg および 50kg の区切りは適切な n 数 (5 例以上) が得られるように任意に設定。
b) 小数点以下を四捨五入。
c) 最終投与経路が静脈内投与の患者に 600mg の本剤を 1 日 2 回投与した後の推定値

(2) 末期腎疾患 (End-Stage Renal Disease : ESRD) 患者における本剤の薬物動態 (試験 102)

血液透析を受けている外国人成人男女 ESRD 患者 13 例 (薬物動態評価例数) に、本剤を 1 回 600 mg、12 時間ごとに 14.5 日間 (29 回) 反復経口投与した際の本薬及びその主要代謝物 (PHA-142300 および PHA-142586) の薬物動態と忍容性について検討された。

薬物動態解析用の血液採取は 1 日目の初回投与後 12 時間まで、4、7、11 日目の朝の投与前および 15 日目の最終投与後 48 時間まで実施された。被験者は各患者の透析スケジュールに従って透析が実施され、本剤の投与は透析後とされた。薬物動態パラメータを求めた 1 日目と 15 日目には本剤投与後、透析は行われなかった。

初回および最終投与後の本薬、PHA-142300 および PHA-142586 の薬物動態パラメータは下表の通りであった。ESRD 患者における反復投与後の本薬の半減期は単回投与時と同程度であり、また、定常状態の C_{max} は健康成人男性に 600mg 反復投与した後の値 (21.20 µg/mL) と近似し、腎機能低下による影響はみられなかった。PHA-142300 および PHA-142586 の最終投与後の t_{1/2} はそれぞれ 15.9 および 34.8 時間であり、正常な腎機能を持つ被験者に比べ、高い蓄積性を示すことが示唆された。これらの代謝物は、体内から消失するまでに、ESRD 患者に反復投与後約 8 日は必要であるものと考えられている。

AUC₀₋₁₂ を用い、本薬、PHA-142300 および PHA-142586 の蓄積係数を求めたところ、それぞれ、2.21、4.88、4.43 と 2 種の代謝物は本薬よりも大きな蓄積性を示していた。

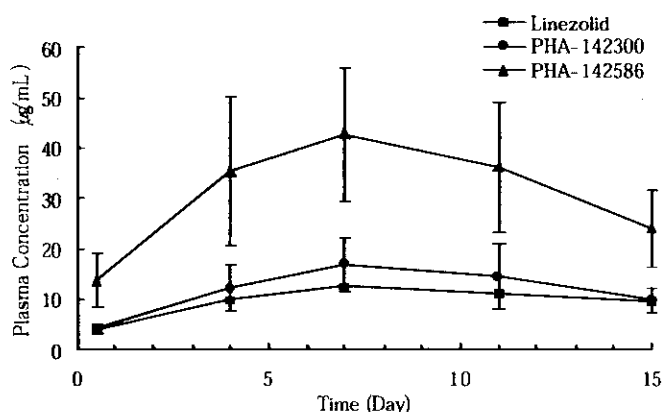
**本剤 600 mg BID、29 回反復経口投与したときの
初回および最終投与後の本剤の薬物動態パラメータ (試験 102)**

	本薬	PHA-142300	PHA-142586
AUC ₀₋₁₂ (初回投与後) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	82.0 ± 17.9 (58.7 - 113.5)	32.2 ± 8.16 (21.1 - 48.8)	92.4 ± 36.8 (34.0 - 164)
AUC ₀₋₁₂ (最終投与後) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	181 ± 52.3 (116 - 285)	153 ± 40.6 (78.6 - 227)	356 ± 99.7 (213 - 530)
AUC ₀₋₁₂ 比	2.21	4.88	4.43
C _{max} (初回投与後) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	12.0 ± 2.2 (7.5 - 15.1)	4.3 ± 1.0 (2.9 - 6.1)	14.0 ± 5.3 (5.3 - 25.4)
C _{max} (最終投与後) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	20.9 ± 4.9 (13.1 - 28.4)	14.1 ± 3.6 (7.5 - 20.7)	33.6 ± 9.1 (20.7 - 47.6)
C _{max} 比	1.75	3.32	2.65
C _{t2} 比	2.84	3.33	2.67
λ_z (hr ⁻¹)(最終投与後)	0.089 ± 0.023 (0.053 - 0.125)	0.055 ± 0.028 (0.018 - 0.105)	0.031 ± 0.023 (0.007 - 0.089)
t _{1/2} (hr)(最終投与後)	8.3 ± 2.4 (5.5 - 13.0)	15.9 ± 8.5 (6.6 - 38.4)	34.8 ± 23.1 (7.82 - 93.2)

平均 ± 標準偏差 (範囲)

λ_z : 消失速度定数

本剤は、投与開始後 4 日目には定常状態に到達し、PHA-142300 および PHA-142586 は、投与開始 7~10 日目まで上昇し、これ以降は一定値または下降傾向を示し、異常な蓄積は認められなかった。



**ESRD 患者に反復経口投与したときの本薬、PHA-142300 および PHA-142586 の
血漿中濃度の推移(平均 ± 標準偏差)**

本剤 600mg BID 14.5 日間 (29 回)。1 および 15 日目は透析直後に採取し、4、7、11 日目は被験者ごとのスケジュールに従い透析を実施。

(3) 本剤と塩酸ペチジンの薬物相互作用の検討 (試験 104)

外国人健康成人男女 12 例に、本剤の塩酸ペチジンの薬力学的作用に及ぼす影響について検討された。投与方法は、本剤 600 mg またはプラセボを 12 時間ごとに 3 日間反復経口投与 (3 日目は朝投与のみ) し、3 日目の朝投与時に塩酸ペチジン 50 mg、朝投与 4 時間後に塩酸ペチ

ジン 100 mg をそれぞれ筋肉内投与とされた。

ペチジンの血漿中濃度は、本剤の併用群（本剤/塩酸ペチジン群）、プラセボ併用群（プラセボ/塩酸ペチジン群）の両群において、同程度であった（下表）。

本剤 600 mg 反復経口投与時に塩酸ペチジンを投与した 1 時間後の血漿中ペチジン濃度

時間	血漿中ペチジン濃度 (ng/mL)	
	プラセボ群 平均 ± 標準偏差 (例数)	本剤群 平均 ± 標準偏差 (例数)
1 回目の塩酸ペチジン投与(50 mg)	195 ± 29 (11)	239 ± 40 (12)
2 回目の塩酸ペチジン投与(100 mg)	481 ± 84 (10)	500 ± 87 (9)

本剤は、MAO 阻害作用を有することから、本試験において口腔温、心拍数、呼吸数、収縮期血圧、および拡張期血圧の経時推移曲線から求めた時間曲線下面積 (AUEC) が検討されたが、本剤/塩酸ペチジン群とプラセボ/塩酸ペチジン群の間で有意な差が認められたのは、塩酸ペチジン非投与時の口腔温の AUEC のみであったが (p=0.029、分散分析)、99.4oF (37.4℃) を超える口腔温を示した被験者は認められなかった。

また、精神運動機能検査およびスタンフォード眠気尺度において、塩酸ペチジン投与による傾眠の件数の増加は認められたが、本剤/塩酸ペチジン群とプラセボ/塩酸ペチジン群間に差は認められなかった。神経学的検査では第 1 期 1 日目の投与後 1 時間で深部腱反射が 1 例と第 2 期 3 日目の塩酸ペチジンの第 2 回投与後 8 時間に自己抑制可能な軽度で一過性のミオクローヌスが 1 例報告されたが、これらの 2 例を除き正常であった。

以上の結果から、本剤の血漿中濃度が定常状態にあるときに、塩酸ペチジンと本剤を併用した場合でもセロトニン様作用の増強は認められず、本剤とペチジンとの間の薬物相互作用は発現していないことが示唆された。

(4) 硫酸サルブタモールを併用したときの薬力学的評価 (試験 105)

外国人健康成人男女 14 例に、本剤の硫酸サルブタモールの薬力学的作用に及ぼす影響について検討された。投与方法は、第 1 期と第 2 期において本剤 600mg またはプラセボを 12 時間ごとに 5 日間反復経口投与 (5 日目は朝投与のみ) し、各期 3~5 日目の本剤またはプラセボの朝投与時に、硫酸サルブタモール 2.5mg (またはプラセボ) の経口投与および吸入投与を合計 2 回ずつ実施とされた。なお、硫酸サルブタモールの経口投与および吸入投与は、次の 3 通りの組み合わせで 1 日 1 通りずつ実施された。

	経口投与	吸入投与
1. 硫酸サルブタモール経口投与:	硫酸サルブタモール	生理食塩水
2. 硫酸サルブタモールプラセボ:	果汁	生理食塩水
3. 硫酸サルブタモール吸入投与:	果汁	硫酸サルブタモール

1. 果汁に溶解した硫酸サルブタモール・シロップ剤の経口投与後、直ちに生理食塩水の吸入投与。
2. 果汁の経口投与後、直ちに生理食塩水の吸入投与。
3. 果汁の経口投与後、直ちに硫酸サルブタモールの吸入投与。

本剤併用投与時、硫酸サルブタモール経口および吸入投与前および投与後 0.5、1.0、1.5、2 時間に血液を採取し、血漿中サルブタモール濃度を測定したところ、最高血漿中濃度到達時間

(t_{max})の中央値は各々2 および 0.5 時間であり、 C_{max} の平均値は各々3110 および 1360 pg/mLを示した。これらの値は、プラセボ投与時の硫酸サルブタモール経口および吸入投与後の t_{max} (各々2 および 0.5 時間)、 C_{max} (各々2970 および 1480 pg/mL) と同様の値を示した。

本薬単独投与時、本薬と硫酸サルブタモール経口併用投与時、本薬と硫酸サルブタモール吸入併用投与時、硫酸サルブタモール経口併用投与時、硫酸サルブタモール吸入併用投与時における最大収縮期血圧の平均値は各々137.6、139.5、139.1、136.9、136.5 mmHg であり、薬剤未投与 (プラセボおよび硫酸サルブタモールプラセボ併用投与) 時の値 134.1 mmHg と同様であった。

収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数と時間曲線から求めた AUEC では、本薬群とプラセボ群の間で有意な差が認められたのは硫酸サルブタモールプラセボ投与時の収縮期血圧と時間曲線から求めた AUEC のみであった ($p=0.009$ 、分散分析)。

以上の結果から本薬と硫酸サルブタモールの併用は、最大収縮期血圧に影響を及ぼさないことが明らかになった。また、拡張期血圧および心拍数においても、サルブタモールと本薬の併用による影響は認められなかったとされている。

(5) 塩酸パロキセチンを併用したときの薬力学的試験 (試験 106)

外国人健康成人男女 18 例に、本剤の塩酸パロキセチンとの薬力学的作用に及ぼす影響について検討された。投与方法は、塩酸パロキセチンは 1~7 日目 20mg、8~11 日目 40mg を 1 日 1 回反復経口投与とされ、5~11 日目に本剤 600mg またはプラセボを 12 時間ごとに反復経口投与とされた。

パロキセチンの血漿中濃度については、1~4 日目は投与直前値、5~11 日目では投与直前値および投与後 2 時間値が測定された。本薬の血漿中濃度については 5~11 日目は投与直前値および投与後 2 時間値が測定され、主要評価項目として口腔温を、投与開始前日および 4、5、7、8、11 日目に測定した。

本薬の血漿中濃度は投与開始 48 時間後に定常状態に達し、塩酸パロキセチンと本剤の併用群 (本薬/塩酸パロキセチン群) または非併用群 (プラセボ/塩酸パロキセチン群) のパロキセチンの血漿中濃度 (トラフ値) は、20mg 投与時にて、平均値は上昇傾向を示したものの、一部の被験者にて 6~7 日目のパロキセチン血漿中濃度は変化しなかったことから、8 日目には定常状態もしくは定常状態に近い状態にあったものと考えられた。塩酸パロキセチン 40 mg 投与時においては 8~11 日目にて上昇を続け、定常状態は確認されなかったが、11 日目においてパロキセチンの血漿中濃度は 20 mg 投与時 7 日目の値の 2 倍以上に上昇しており十分に高い曝露量が得られた。また、本剤/塩酸パロキセチン群とプラセボ/塩酸パロキセチン群のパロキセチン血漿中濃度は同程度の値を示した。

本剤/塩酸パロキセチン群とプラセボ/塩酸パロキセチン群間の口腔温、心拍数、呼吸数、収縮期血圧、拡張期血圧の各パラメータと時間曲線から求めた AUEC 値の比較では、心拍数に対する AUEC の差においてのみ統計的に有意な差が認められたが、この差は小さく、臨床上有意な差ではないと判断された。

**本剤併用群およびプラセボ群における各種パラメータ
—時間曲線から求めた時間曲線下面積 (AUEC) の投与前日からの変化—**

試験日	AUEC				
	口腔温 (F·hr)	心拍数 (拍/min·hr)	呼吸数 (回/min·hr)	収縮期血圧 (mmHg·hr)	拡張期血圧 (mmHg·hr)
投与前日 ^{a)}					
本薬とプラセボの差	-3.1	9.4	-0.1	-44.0	-55.5
p 値 (分散分析)	0.316	0.901	0.990	0.464	0.084
4日目 ^{a)}					
本薬とプラセボの差	-2.9	-7.1	2.5	-76.0	-65.8
p 値 (分散分析)	0.327	0.900	0.674	0.223	0.063
5日目 ^{b)}					
本薬とプラセボの差	-0.3	-29.6	-0.7	-29.1	-28.5
p 値 (分散分析)	0.859	0.221	0.901	0.140	0.099
7日目 ^{b)}					
本薬とプラセボの差	-0.4	-63.0	-0.4	-27.9	-18.8
p 値 (分散分析)	0.762	0.020	0.934	0.160	0.255
8日目 ^{b)}					
本薬とプラセボの差	-1.6	-35.7	-2.3	-49.7	-26.0
p 値 (分散分析)	0.258	0.238	0.627	0.152	0.194
11日目 ^{b)}					
本薬とプラセボの差	0.7	-47.5	2.7	-25.8	-23.2
p 値 (分散分析)	0.694	0.151	0.656	0.453	0.252

- a) 投与前日～4日目は AUEC の本剤/塩酸パロキセチン群とプラセボ/塩酸パロキセチン群の差の平均
b) 5～11日目は4日目からの AUEC の変化の本剤/塩酸パロキセチン群とプラセボ/塩酸パロキセチン群の差の平均

精神運動機能検査及びスタンフォード眠気尺度は、本剤/塩酸パロキセチン併用群とプラセボ/塩酸パロキセチン併用群において同様の傾向が見られた。神経学的検査（眼振、クローヌス、深部腱反射）では、本剤/塩酸パロキセチン群、プラセボ/塩酸パロキセチン群のどちらにおいても、異常は報告されなかった。

以上の結果から、本剤と塩酸パロキセチンとの併用においてセロトニン様作用の増強は認められず、本剤とパロキセチンの薬物相互作用は発現していないことが示唆されたとされている。

<機構における審査の概要>

提出された資料に基づき、審査を行った結果、機構は以下のように考えた。

本剤の日本人における曝露量は外国人の曝露量を下回るものではなく、また、本剤の本邦分離 MRSA に対する抗菌力は、米国分離株（MIC₅₀：2μg/mL、MIC₉₀：4mg/mL。http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21130_Zyvox_microbr P1.pdf）に劣るものではないことから、有効性の観点から米国と同等ないしは、それ以上の効果が期待できる。しかしながら、安全性については、本剤の薬物動態が年齢と体重の影響を受けることから、日本人においては外国人よりも高度曝露の可能性が高く、注意が必要である（安全性については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項を参照）。

また、薬物相互作用については、申請者は塩酸パロキセチンと本剤との相互作用は認められなかったと考察しているが、軽度ではあるものの、影響が認められていることから、平均値のみな

らず個別のデータも確認する必要があると考え、現在、申請者に提出を求めている。米国においても平成17年11月2日付にて、セロトニン作動薬との相互作用に関する記載が変更されており、併用によりセロトニン様作用が増強された場合には併用を中止するなどの対応をとるよう注意喚起されている。米国における添付文書改訂時の根拠データについては、現在、申請者に照会中であり、提出されたデータを元に本邦における注意喚起の方法について、再度検討する。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された MRSA 感染症（肺炎、皮膚・軟部組織感染症、敗血症）を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験、海外第Ⅰ相試験 4 試験の結果が提出された。それ以外にも参考資料として、MRSS 感染症及び院内肺炎を対象とした海外第Ⅲ相試験 3 試験の結果が提出された。

<国内臨床試験>

(1) バンコマイシンを対照とした国内多施設共同非盲検比較臨床試験 (M/1260/0073 (試験 73))

<20 年 月～20 年 月>

20 歳以上の MRSA 感染症又は MRSA 感染が疑われる肺炎、皮膚・軟部組織感染症又は敗血症患者を対象（目標症例数 150 例：本剤群 100 例、バンコマイシン群 50 例）に、本剤の有効性・安全性および体内薬物動態を検討するため、多施設共同無作為化非盲検比較臨床試験が実施された。なお、被験者は感染症ごとに本剤群：バンコマイシン（VCM）群が 2:1 になるよう動的割付けが行われた。用法・用量は、本剤は 600mg BID を最低 3 日間静脈内投与後、経口投与可能と医師が判断した場合、600mg BID の経口投与へ変更可能とされ、VCM は 1 日 2g を 2～4 回に分割点滴静注とされ（必要に応じ用法・用量の調節可）、投与期間は最低 7 日間から最長 28 日間とされた。

総組入症例 154 例のうち、治験薬が投与されなかった 3 例を除く 151 例（本剤群 100 例、VCM 群 51 例）が有効性及び安全性の ITT 集団とされ、ベースライン時に MRSA 未検出、評価不能基準に該当等の 59 例を除く 92 例（本剤群 62 例、VCM 群 30 例）が主解析集団である微生物学的評価可能集団（ME-MRSA 集団）とされた。なお、ITT 集団における投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、本剤群 10.9 ± 5.0 日（範囲：1～28 日）、VCM 群 10.6 ± 5.1 日（範囲：1～22 日）であり、本剤群の静脈内投与期間は 9.5 ± 5.1 日、静脈内投与から経口投与に切り替えられた被験者（17 例）の経口投与期間は 8.1 ± 3.7 日であった。

主要評価項目である治験薬に耐性を示す MRSA は検出されなかったとされている。

ME-MRSA 集団における臨床効果

投与群	全疾患		肺炎		皮膚・軟部組織感染症		敗血症	
	本剤	VCM	本剤	VCM	本剤	VCM	本剤	VCM
EOT：有効率	39/62 例 (62.9%)	15/30 例 (50.0%)	21/35 例 (60.0%)	9/19 例 (47.4%)	14/18 例 (77.8%)	6/10 例 (60.0%)	4/9 例 (44.4%)	0/1 例
p 値* [95%CI]	0.2387	[-8.7, 34.5]	0.3724	[-15.1, 40.3]	0.3184	[-18.2, 53.7]	—	
F-U：治癒率	22/60 例 (36.7%)	11/30 例 (36.7%)	11/34 例 (32.4%)	6/19 例 (31.6%)	9/17 例 (52.9%)	5/10 例 (50.0%)	2/9 例 (22.2%)	0/1 例
p 値* [95%CI]	1.0000	[-21.1, 21.1]	0.9538	[-25.4, 26.9]	0.8826	[-36.1, 42.0]	—	

EOT：投与終了時<「治癒」、「改善」、「不変/悪化」、「判定不能」、「欠測」で判定され、改善以上を有効>

F-U：追跡調査時（投与終了後 7～14 日）<「治癒」、「不変/悪化」、「判定不能」、「欠測」で判定された>

*： χ^2 検定

ME-MRSA 集団における微生物学的効果：MRSA 菌消失率

	本薬 N=62		バンコマイシン N=30		p 値 ^{a)}	95% CI ^{b)}
	n	(%)	n	(%)		
EOT						
消失	49	(79.0)	9	(30.0)	<0.0001	[29.8, 68.3]
確定消失	46	(74.2)	8	(26.7)		
推定消失	3	(4.8)	1	(3.3)		
存続	13	(21.0)	21	(70.0)		
確定存続	8	(12.9)	18	(60.0)		
推定存続	5	(8.1)	3	(10.0)		
評価例数	62	(100.0)	30	(100.0)		
F-U						
消失	29	(46.8)	11	(36.7)	0.3593	[-11.1, 31.4]
確定消失	22	(35.5)	6	(20.0)		
推定消失	7	(11.3)	5	(16.7)		
存続	33	(53.2)	19	(63.3)		
確定存続	18	(29.0)	10	(33.3)		
推定存続	15	(24.2)	9	(30.0)		
評価例数	62	(100.0)	30	(100.0)		

a)： χ^2 検定

b)：菌消失率の投与群間差の正規近似による信頼区間

安全性については、有害事象は、本剤群で 90/100 例 (90.0%) 453 件、VCM 群で 43/51 例 (84.3%) 198 件に認められ、造血器に関連する有害事象（貧血および血小板減少症）は、VCM 群 (11.8%および 3.9%) に比較し、本剤群 (22.0%および 20.0%) において多く報告された。重篤な有害事象は、本剤群で 19.0% (19/100 例)、VCM 群で 13.7% (7/51 例) に認められ、5%以上に認められた主な事象は、本剤群で肺炎 7 例 (7.0%) および呼吸不全 5 例 (5.0%)、VCM 群で肺炎 3 例 (5.9%) であった。本剤の投与中止に至った主な有害事象は、本剤群で 25 例 (25.0%)、VCM 群で 10 例 (19.6%) に認められ、そのうち 3 件以上で認められた事象は、本剤群のみに敗血症性ショック、肺炎各 4 件、貧血、呼吸不全各 3 件であった。

因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は、本剤群で 55/100 例 (55.0%)、VCM 群で 22/51 例 (43.1%) に認められた。主な副作用は、本剤群で血小板減少症 19 例 (19.0%)、貧血 13 例 (13.0%)、下痢 10 例 (10.0%)、白血球減少症、低ナトリウム血症各 7 例 (7.0%) であり、VCM 群で肝機能検査値異常 4 例 (7.8%) であった。このうち、重症度が高度とされ

たものは、本剤群で汎血球減少症、血小板減少症、腎不全各 2 件、全身性浮腫、低カリウム血症、低ナトリウム血症および間質性肺炎各 1 件であり、VCM 群で血清クレアチニン増加、急性腎不全、間質性肺炎各 1 件であった。

死亡例は本剤群 13 例 (13.0%) および VCM 群 7 例 (13.7%) に認められ、間質性肺炎による死亡 2 例 (両群各 1 例) については、因果関係が否定されていない。本剤群の 1 例 (73 歳男性) は、既往歴として、間質性肺炎、肺癌、陳旧性肺結核、胃潰瘍、低アルブミン血症を有しており、肺癌の化学療法中に、40℃の発熱と白血球数急増を認め、血液培養から MRSA が検出されたことから敗血症と診断され、本剤を 11 日間投与された。投与開始後、MRSA は消失したが、感染症症状・所見 (発熱、CRP) は徐々に悪化し、投与中止 1 日後に死亡した。投与開始時点で間質性肺炎は安定しており、敗血症の原因として間質性肺炎の治療のため投与されたステロイドの影響が考えられたが、本剤による間質性肺炎の急性増悪を完全に否定できないため、治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

その他の臨床検査値、身体所見、バイタルサインの結果ならびに治験薬以外の抗菌薬およびその他の併用薬において、臨床的に問題となる投与群間での差はみられなかった。また、MAO 阻害作用に起因する薬物相互作用は認められなかった。

(2) 標準療法無効あるいは不耐容患者対象の多施設オープン試験 (試験 M/1260/0067 (試験 67) <20 年 月～実施中>)

MRSA 感染症標準療法 (VCM、テイコプラニン (TEIC)、アルベカシン (ABK) の 1 剤以上) が無効あるいは標準療法に対して不耐容を示す患者を対象 (目標症例数 10 例以上あるいは本剤が MRSA 感染症に対して承認されるまで) に、本剤の有効性・安全性を検討するため、多施設共同オープン (非盲検非対照) 試験が実施された。用法・用量は、本剤 600mg BID を最低 3 日間静脈内投与後、経口投与可能と医師が判断した場合、600mg BID の経口投与へ変更可能とされ、投与期間は 7~28 日間投与とされた。

2006 年 1 月 23 日現在、24 例の組み入れがあり、21 例について症例報告書が回収されている。内訳は MRSA 感染症の標準療法に対する無効例 10 例、不耐容例 10 例、標準療法が無効及び不耐容 1 例であり、感染症別の内訳は肺炎 7 例、敗血症 7 例、皮膚・軟部組織感染症 7 例であった。

治験責任医師判定による臨床効果における投与終了時 (EOT) の有効率は、判定不能 1 例を除いた 85.0% (17/20 例) であり、追跡調査時 (F-U) の治癒率は、判定不能 6 例を除いた 80.0% (12/15 例) であった。なお、本試験成績は中間成績であることから、治験依頼者判定 (臨床効果) および微生物学的効果判定は実施されていない。

有害事象は、20/21 例 (95.2%) 89 件に認められ、うち副作用とされたものは 14/21 例 (66.7%) 43 件であり、主なものは貧血 7 件、血小板減少症 6 件、汎血球減少症 4 件等であった。このうち貧血の 1 例が投与中止となったが、人赤血球濃厚液の投与により回復したとされている。なお、本試験において、死亡例は、追跡調査時まで 1 例、追跡調査後に 1 例が報告された。追跡調査中に死亡した症例は、41 歳男性、敗血症であり、原疾患として膀胱癌、尿道癌、尿道小腸瘻、腹膜炎、腫瘍出血等を有する症例であった。血液培養により MRSA が検出されたことから、GM、ABK、VCM による治療を経て、本剤投与が開始された。本剤投与開始 7 日目においても血液培養の結果、MRSA は陽性であり、改善が認められなかったが、尿道小腸瘻孔部

分に MRSA がコロニーを形成していたため、本剤の投与中止による悪化を危惧し、投与が継続された。投与 14 日後に腹痛、熱上昇が認められたため、投与終了とされた。投与終了 2 日後（本剤投与開始 16 日後）に腹部の創離開部から腹水・血液と思われる多量の分泌物、吐血があり、投与終了 6 日後（本剤投与開始 20 日後）永眠された（機構注：因果関係については申請者に照会中）。追跡調査後に報告された症例の死因（心不全）は治験責任医師により本剤との因果関係なしと判断されている。

<海外臨床試験>

(1) 第 I 相臨床試験

1) 本剤と塩酸ペチジンとの薬物相互作用に関する試験（766-INF-0026-104（試験 104）、米国 <20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人男女 12 例を対象に本剤と塩酸ペチジンとの薬物相互作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検群内 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、第 1 期と第 2 期において本剤 600mg またはプラセボを 12 時間ごとに 3 日間反復経口投与（3 日目は朝投与のみ）し、3 日目の朝投与時に塩酸ペチジン 50mg、朝投与 4 時間後に塩酸ペチジン 100mg をそれぞれ筋肉内投与された（薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績」の項参照）。

有害事象は、プラセボ投与時 11/12 例（91.7%）43 件、本剤投与時 10/12 例（83.3%）52 件に認められたが、いずれも軽度～中等度であり、死亡、重篤または重度の事象はなかった。副作用は、プラセボ投与時 11/12 例（91.7%）38 件、本剤投与時 10/12 例（83.3%）50 件に認められ、主な事象は、プラセボ投与時で傾眠 7 例、頭痛 5 例、本剤投与時で傾眠 8 例、悪心 5 例等であった。また、1 例が有害事象（腹痛、下痢、鼓腸、傾眠）のため第 2 期（塩酸ペチジン投与前のプラセボ投与中）に投与中止された。

所定の神経学的検査において、軽度で一過性の自己抑制可能なミオクローヌスが本剤/塩酸ペチジンの投与後に 1 件認められたが、これ以外に、セロトニン様作用の亢進は認められなかった。この事象は左右の足における“3 回単収縮のクローヌス（3-beat clonus）”であり、本剤及び塩酸ペチジン（50mg）の投与約 4 時間後から始まり、投与約 12 時間後までに回復し、有害事象として報告されたが症候性ではなかったとされている。

ミオクローヌスの 1 例を除き、セロトニン様反応の亢進の徴候や、セロトニン症候群（高体温、固縮、反射亢進、ミオクローヌス、バイタルサインの急激な変動、極度の激越、せん妄、昏睡）は認められていない（機構注：臨床検査値異常については申請者に照会中）。

2) 本剤と硫酸サルブタモールとの薬物相互作用に関する試験（766-INF-0026-105（試験 105）、米国 <20 年 月～20 年 月>）

外国人健康成人男女 14 例を対象に本剤と硫酸サルブタモールとの薬物相互作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検群内 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、第 1 期と第 2 期において本剤 600mg またはプラセボを 12 時間ごとに 5 日間反復経口投与（5 日目は朝投与のみ）し、各期 3～5 日目の本剤またはプラセボの朝投与時に、硫酸サルブタモール 2.5mg（またはプラセボ）の経口投与および吸入投与を合計 2 回ずつ実施とされた（薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績」の項参照）。

本試験には健康被験者男女 17 例が登録され、うち 14 例が安全性評価の対象とされた。安全性評価対象より除外された 3 例の詳細は下記の通りである。

本試験においては、第 1 期、投与 3 日目のサルブタモール投与に際し、いずれの被験者がサルブタモールシロップ剤またはサルブタモールプラセボのいずれを服用したのかが不明となった。そのため、4 日間のウォッシュアウト後、本試験が再度開始されている。本試験の再度開始時に 3 例が治験継続の同意を撤回したことから、これらの 3 例の代わりに新たに 3 例を加え、本試験が実施された（機構注：除外された 3 例の有害事象の有無については現在照会中）。

有害事象は、プラセボ投与時 8/14 例 (57.1%) 13 件、本剤投与時 8/14 例 (57.1%) 25 件に認められた。中等度とされた有害事象は本剤投与時 2 件（頭痛、頻脈）であり、その他の有害事象はいずれも軽度とされた。また、いずれの有害事象も本治験中に回復した。

副作用は、プラセボ投与時 8/14 例 (57.1%) 11 件、本剤投与時 8/14 例 (57.1%) 21 件に認められ、主な事象は、プラセボ投与時で頻脈 6 例、頭痛 3 例であり、本剤投与時で頻脈、頭痛各 4 例であった。

本治験期間を通じ、治験責任医師により臨床的に意味があると判定された血液検査、生化学検査、尿検査の異常所見は認められなかった。

3) 本剤と塩酸パロキセチンとの薬物相互作用に関する試験 (766-INF-0026-106 (試験 106)、米国<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人男女 18 例（本剤 12 例、プラセボ 6 例）を対象に本剤と塩酸パロキセチンとの薬物相互作用を検討するため、塩酸パロキセチン投与下でプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験が実施された。用法・用量は、塩酸パロキセチンは 1~7 日目 20mg、8~11 日目 40mg を 1 日 1 回反復経口投与とされ、5~11 日目に本剤 600mg またはプラセボを 12 時間ごとに反復経口投与とされた（薬物動態については、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績」の項参照）。

有害事象は、プラセボ群 4/6 例 (66.7%) 24 件、本剤群 11/12 例 (91.7%) 83 件に認められた。主な事象は、プラセボ群で頻脈が 3/6 例 (50.0%) に認められ、いずれも副作用とされた。本剤群では、頻脈 8/12 例 (66.7%)、投与部位反応（テレメトリーのバッチによる）7/12 例 (58.3%)、悪心 6/12 例 (50.0%) であった。頻脈（被験者により症候性として報告された事象ではなく、心臓のテレメトリーで認められた事象）および悪心は、いずれも副作用とされたが、投与部位反応については、いずれも因果関係は否定されている。

副作用のうち、本剤群の方がプラセボ群に比べより発現率が高かったものは悪心（本剤群 6 例 50.0%）および無力症（本剤群 3 例 25.0%）であり、プラセボ群には認められていない。

臨床検査値については、本治験期間を通じ、治験責任医師により臨床的に意味があると判断された所見は認められなかった。

4) 末期腎疾患患者を対象とした薬物動態試験 (766-INF-0026-102 (試験 102)、米国<20 年 月~20 年 月>)

血液透析を受けている外国人末期腎不全患者（ESRD：end-stage renal disease）14 例を対象に本剤 600mg を 12 時間ごとに 14.5 日間（29 回）反復経口投与した際の薬物動態を検