

衛研発第 2251 号
平成 13 年 3 月 8 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

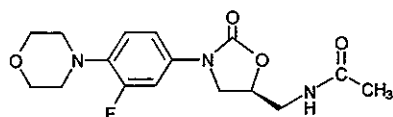
審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

- [販売名] ザイボックス錠 600mg、ザイボックス注射液 600mg
- [一般名] リネゾリド
- [申請者] ファルマシア・アップジョン株式会社 (現 ファルマシア株式会社)
- [申請年月日] 平成 12 年 7 月 14 日 (輸入承認申請)
- [申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



分子式 : $C_{16}H_{20}FN_3O_4$

分子量 : 337.35

- [化学名] 英名 : (-)-N-[[[S]-3-(3-Fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-5-oxazolidinyl]methyl]acetamide
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
- [特記事項] 優先審査品目
- [審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 13 年 3 月 8 日作成

- [販 売 名] ザイボックス錠 600mg、ザイボックス注射液 600mg
- [一 般 名] リネゾリド
- [申 請 者] ファルマシア・アップジョン株式会社 (現 ファルマシア株式会社)
- [申請年月日] 平成 12 年 7 月 14 日 (輸入承認申請)
- [審 査 結 果] (1) 有効性について、VRE 感染症は国内における患者数が極めて少なく、本薬が国内の VRE 感染症患者に使用された経験がないことから、ブリッジングによる評価は行えないものの、海外の臨床試験成績より、本薬の VRE (*E.faecium*) 感染症に対する有効性は認められると考えられる。
- (2) 安全性について、海外の臨床試験成績より、本薬による有害事象のプロフィール (可逆性の血球減少 等) が推測でき、添付文書により注意喚起がなされている。
- (3) 現在、VRE 感染症に対する有効な薬剤が国内において存在せず、かつ VRE 感染症は日和見感染症で治療が困難な疾患である。また、国内においても VRE 感染症の報告例数は増加が予想されることから、本薬を VRE 感染症に対して早期に臨床導入することは有用であると考えられる。
- 以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の承認条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。
- [効能・効果] バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* のうち本剤感受性菌による感染症 (菌血症の併発を含む)
- [用法・用量] ザイボックス錠 600mg :
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。
- ザイボックス注射液 600mg :
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。
- [承認条件] 1. 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。

2. 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。
3. 非げっ歯類を用いた非臨床生殖毒性試験を実施し、結果を報告すること。
4. 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。

審査報告（1）

平成 13 年 1 月 22 日

1. 申請品目

- [販売名] ザイボックス錠 600mg、ザイボックス注射液 600mg
- [一般名] リネゾリド
- [申請者] ファルマシア・アップジョン株式会社（現 ファルマシア株式会社）
- [申請年月日] 平成 12 年 7 月 14 日（輸入承認申請）
- [剤型・含量] ザイボックス錠 600mg：
1 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
ザイボックス注射液 600mg：
1 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] バンコマイシン耐性腸球菌 (*Enterococcus faecium*) のうち本剤感受性菌による感染症（菌血症の併発を含む）
- [申請時用法・用量] ザイボックス錠 600mg：
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。
ザイボックス注射液 600mg：
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。
- [特記事項] 優先審査。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

リネゾリドは米国 Pharmacia 社（旧 米国 Pharmacia & Upjohn 社）で合成された抗菌薬であり、オキサゾリジノン (oxazolidinone) 骨格を有し、新規クラスに分類される新規作用機序の合成抗菌薬である。

リネゾリドは、細菌のリボゾーム 50S サブユニットと特異的に結合し、機能性 70S 開始複合体の形成を阻害することから、細菌の蛋白合成過程の早期段階を標的とし、グラム陽性菌に対して広い抗菌活性スペクトルを示し、他の既存の抗菌薬群に対して交差耐性を有する耐性菌にも有効であると考えられた。

また、細菌の臨床分離株に対するリネゾリドの *in vitro* 抗菌スペクトル及び効力について検討された結果から、ブドウ球菌（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）及びメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）を含む）、腸球菌（バンコマイシン耐性株（VRE）を含む）及び肺炎球菌（ペニシリン中等度耐性株（PISP）及びペニシリン耐性株（PRSP）を含む）などの好気性グラム陽性菌に抗菌活性が示された。また、臨床分離株からはリネゾリドと既存の抗菌薬との間で交差耐性を示すものは検出されなかった。

臨床開発では、 年より米国及び英国において臨床試験が実施され、日本では、 年より臨床試験が進められた。第Ⅲ相臨床試験については、アジア各国を含む 40 以上の国々で呼吸器科領域・皮膚科領域等の各種感染症、多剤耐性グラム陽性菌感染症を対象として実施されている。

本申請は、日本においては VRE 感染症の報告頻度が極めて少ないものの、現在、有効な VRE 感染症治療薬が存在しないこと、今後、バンコマイシンを含むグリコペプチド系抗生物質に対する耐性獲得の拡大が危惧されることから、本薬の日本における VRE 感染症に対する適応取得が緊急であると判断され、日本人健康人を対象とした第Ⅰ相臨床試験と VRE 感染症に対する海外臨床試験の成績を主な評価資料として申請がなされたものである。

なお、海外では、2000 年 4 月に米国で院内肺炎（MRSA を含む）、市中肺炎、合併性皮膚・軟部組織感染（MRSA を含む）、非合併性皮膚・軟部組織感染、VRE 感染症（菌血症併発例を含む）を適応として承認されている。また、メキシコ、チリ、ブラジル等でも承認され、欧州、カナダ等において申請中である。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

リネゾリドは不斉炭素原子を 1 ヶ所に有するが、

S 体として合成される。水溶液中ではモルホリン環の N がプロトン化を受ける弱塩基性物質である ($pK_a=1.8$)。また、

が確認されているが、原薬としては

が選択されている。化学的に安定な化合物であり、固体状態では熱、湿度及び光による分解を受けないが、溶液中では、熱及び光により分解されることが確認された。

原薬の規格及び試験方法として含量、性状

、確認試験

、純度試験

、強熱残分、水分、エンドトキシン及び定量法が設定されている。

っている。

するものとな

また、

と設定している。

本申請では、錠剤及び注射剤の 2 種類の製剤が申請されている。錠剤は 1 錠中にリネゾリドを 600mg 含有するフィルムコーティング錠である。本錠剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験、水分、溶出試験、含量均一性試験及び定量法が設定されている。

注射剤は静脈注射用バッグに充填された、300mL 中にリネゾリド 600mg を含有する注射剤である。注射剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験、pH、エン

ドトキシシ、実容量試験、不溶性異物試験、不溶性微粒子試験、無菌試験及び定量法が設定されている。

審査センターは、原薬の規格及び試験方法において、含量、類縁物質、水分及び強熱残分の規格設定根拠が資料 中で実測値に基づいて説明されていなかったため、実測値を挙げて説明することを求め、さらに含量、類縁物質、
については、分析法のバリデーションデータも示すよう求めた。申請者は実測値を示した上でその根拠を説明すると共に、
については、実測値に基づき規格値を変更すると回答し、審査センターはこれを了承した。また、バリデーションについては、
の評価は行っていないが、
により本試験の再現性は保証し得ると説明した。しかしながら、提示された
だけでは変動要因の組み合わせとしては不十分と考えられるため、
を保証するためにさらなる検討を求める予定である。

製剤の規格及び試験方法において、
とした設定根拠について説明を求めたところ、
の結果を示し、実測値に基づいて
と変更すると回答し、審査センターはこれを了承した。また、錠剤の規格及び試験方法に
を設定する必要がないか説明を求めたところ、
が認められなかったことから必要はないと回答し、センターはこれを了承した。
注射剤についても、
とした設定根拠について説明を求めたところ、
の結果を示し、実測値に基づいて
と変更すると回答し、審査センターはこれを了承した。また、
として項目を設定しているが、
として設定することが適当であると指摘すると共に、
の設定根拠を説明するよう求めた。これに対して、申請者は
として項目を立てた上で、
に変更し、
に変更すると回答した。センターはこれを了承した。

ハ、安定性に関する資料

原薬、錠剤及び注射剤について、長期保存試験（25℃、60%RH、12 ヶ月経過、継続中）、加速試験（40℃、75%RH、6 ヶ月）及び苛酷試験
が実施された。原薬はいずれの条件下でも安定であった。錠剤は加速試験において
が、そして苛酷条件下で若干の
が認められたが、その他は変化を認めず安定であった。この結果より、錠剤の貯法及び有効期間を「室温、遮光、1年（暫定）」としている。注射剤は、加速試験において
を

認めた。この結果より、注射剤の貯法及び有効期間を「室温、遮光、1年（暫定）」としている。また、注射剤については、種々の輸液及び注射剤等との配合変化試験を行った結果、種々の抗菌薬及び中枢神経系用薬等との配合により沈殿を生じることから、これらの薬剤を配合不可とし、添付文書(案)に記載している。

二、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験は、ラット及びイヌで検討されており、最小致死量は、ラットでは静脈内投与において雌雄で400 mg/kg/日超、経口投与において3,000 mg/kg/日であった。また、雄性イヌでは経口投与における致死量は2,000 mg/kg/日超であると考えられた。

審査センターは、本試験において非げっ歯類の静脈内投与試験が実施されていないことから、げっ歯類のデータのみでヒトへの静脈内投与を安全と考えた理由を尋ねた。それに対し申請者より、本薬は難溶性であり、イヌの経口投与での最大量に相当する十分な量を静脈内投与により投与することが難しいこと、また、経口投与による生物学的利用率がほぼ100%であることから、静脈内投与による急性毒性は経口投与により予測しうると判断し、イヌによる静脈内単回投与毒性試験は実施しなかった、との回答を得、審査センターは了承した。

反復投与毒性試験は、ラット及びイヌで4週間から3ヵ月の期間で検討されている。

ラットでは、4週間反復静脈内投与毒性試験（20、60、200 mg/kg/日）及び4週間反復経口投与毒性試験（20、50、125 mg/kg/日）において認められた主な所見として、赤血球、網状赤血球及び分葉核好中球数の減少、骨髄での細胞密度の減少、赤血球及び巨核球の減少、脾臓での赤血球及び巨核球の減少、顎下（雄）及び腸間膜リンパ節の萎縮が認められた。これらの所見は休薬によって回復または回復傾向を示し、無毒性量はともに20 mg/kg/日と考えられた。また、4週間反復経口投与毒性試験では、腸管での杯細胞のムチン軽度減少、上皮細胞の軽度壊死、軽度の粘膜出血及び陰窩上皮細胞の壊死も認められたが、これらの所見は休薬によって回復した。3ヵ月間反復経口投与毒性試験（10、40、125 mg/kg/日）では、投与40日目に125 mg/kg/日はラットの忍容量を超えているものと判断し、投与量を80 mg/kg/日に減量して投与を継続した。その結果、125 mg/kg/日投与時に認められた雌雄での顕著な体重増加抑制及び摂餌量減少等の毒性症状は80 mg/kg/日に減量後、これらは軽減された。主な所見として、雌雄に赤血球数の減少、雄に網状赤血球及び雌に分葉核好中球の減少、脾臓での巨核数減少、精巣上体体部での精巣上体管上皮の肥大が認められた。これらの所見は休薬によって回復または回復傾向を示し、無毒性量は、10 mg/kg/日と考えられた。

イヌでは、1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験（10、20、40 mg/kg/日）での主な所見は、軽度な摂餌量の低下及び体重増加抑制、赤血球、白血球、好中球、単球、網状赤血球及び血小板の減少、骨髄での赤芽球低形成及び分葉核巨核球の増加、脾臓での巨核球減少、腎臓での近位尿管上皮細胞の空胞変性が認められた。これらの所見は、休薬により回復し、無毒性量は10 mg/kg/日と考えられた。1ヵ月間反復経口投与毒性試験（20、40、80 mg/kg/日）での主な所見は、雌雄に食欲不振による消瘦、体重減少、嘔吐、粘液便、白血球、好中球及び血小板の減少、骨髄での細胞密度の減少、多分離核巨核球の出現、脾臓での造血作用低下、小腸及び大腸に杯細胞の

ムチン減少、盲腸の粘膜壊死が認められた。これらの所見は休薬により回復または回復傾向を示し、無毒性量は20 mg/kg/日と考えられた。3ヵ月間反復経口投与毒性試験（5、10、20、40 mg/kg/日）では、投与14日目より40 mg/kg/日群の雄に著しい食欲不振及び体重減少が認められたため、40 mg/kg/日はイヌの忍容量を超えているものと判断し、投与37日に投与量を30 mg/kg/日に減量した。投与量の減量により、これらの変化は回復ないしは回復傾向を示した。2ヵ月の回復試験では、40/30 mg/kg/日群で認められた所見は回復し、無毒性量は20 mg/kg/日と考えられた。

以上の反復投与試験成績から、ラット及びイヌに共通した本薬の主な毒性学的標的臓器は造血臓器及び腸管であった。また、その他の標的臓器として、ラットでは精巣上体、イヌでは本薬物の主排泄器官である腎臓であった。いずれの所見も休薬により回復または回復傾向を示した。

審査センターと専門委員は、本試験において観察された骨髄抑制の発現機序、ヒトにおける副作用との関連性、ヒトで血球のコロニー形成に対する影響を見る必要はないのか尋ねた。それに対し申請者より、

①本薬の造血器系に対する毒性発現の機序については現時点ではまだ不明であるが、

- ・ 動物試験において認められた造血器系に対する毒性所見は回復性のある変化であること
- ・ 遺伝毒性試験成績から本薬は染色体異常及び遺伝毒性を誘発しないこと
- ・ 抗菌活性の作用がクロラムフェニコールと異なること

等の理由から、ヒトにおいて本薬を2週間以上投与した場合に、回復性がある軽度な血小板減少が見られたものの、再生不良性貧血を含めた造血器系に対する重篤な副作用の発現の可能性は低いと考えられる

②ヒト、サル及びイヌの造血前駆細胞を用いた *in vitro* 毒性試験での本薬のコロニー形成抑制作用は、サルで最も感受性が高く、ヒトはイヌの約2倍の抵抗性を示し、ヒトの細胞が本薬の毒性作用に最も抵抗性が高かった、

③しかし、動物性試験の結果と併せて考えると、ヒトにおける副作用との関連性は否定できないとの回答を得、審査センターと専門委員は了承した。

さらに審査センターと専門委員は、本薬は臨床の場では免疫機能が正常なヒトに対して用いられることはほとんどないと考えられ、さらに、本薬には骨髄抑制作用があることが示されていることから、ヌードマウス、スキッドマウス等の動物を用いた試験を実施すべきではないかと尋ねた。それに対し申請者より、

- ① 造血系細胞に対する本薬の影響は細胞壊死ではなく、細胞増殖の抑制であること
- ② 本薬のリンパ組織やその他の免疫系細胞に対する抑制は、特異的かつ直接的なものでなく、摂餌量低下及び体重減少による非特異的な、二次的な組織の退縮による影響であること
- ③ 病理組織学的検査から、本薬は造血幹細胞に影響を与えることがなく、主として赤血球系細胞に影響を与えることによって骨髄を抑制していること
- ④ 骨髄への影響は休薬により回復することから可逆的であること

が示され、ヒトでの臨床試験成績と併せて考えると、免疫不全の動物に対する毒性試験の必要性はない、との回答を得た。審査センターと専門委員は、この回答を了承したが、専門委員は、造血系細胞の増殖分化の際に、感染の進行に伴って赤芽球系造血の抑制が起こる感染性貧血が知ら

れていることから、この考え方は必ずしも正しくないと考えている。また、本薬投与時に必要な安全性に関する情報として、放射線や制癌剤などによる骨髄抑制状態における本薬の影響等についての情報があれば有用であると考えている。

生殖発生毒性試験は、ラット及びマウスで検討されている。

ラットによる授（受）胎能、生殖能及び授乳期における生殖試験（単一試験法：2.5、15、及び50 mg/kg/日）では、15 mg/kg/日群以上において妊娠率及び授（受）胎率の軽度低下がみられ、50 mg/kg/日群では、有意な差は認められないものの精子運動能の軽度低下が認められた。これらの結果から、授（受）胎率及び妊娠率の低下に関する検討試験を実施した結果、50 mg/kg/日群において認められた授胎率及び妊娠率の低下は本薬に起因した変化であると考えられた。一方、雌の生殖能に対する本薬の影響は認められなかった。雄動物の生殖能に対する影響を検討した結果、本試験でみられた雄動物の授胎能低下は精巣上体での精子形成及び精子成熟に本薬が影響したものと考えられた。

以上の結果から、本薬の親動物の一般状態に対する無毒性量は50 mg/kg/日、親動物の生殖能及び次世代に対する無毒性量は15 mg/kg/日と考えられ、本薬に起因した雄動物の授胎能低下は可逆的な変化であると考えられた。

ラットにおける胚・胎児毒性試験（2.5、15、50 mg/kg/日）では、50 mg/kg/日群の母動物に体重減少、15 mg/kg/日群以上で生存胎児体重の減少及び胸骨分節における化骨遅延の軽度増加がみられたが、投与に関連した外表異常、内臓異常及び骨格異常は認められなかった。また、マウスにおける胚・胎児毒性試験（50、150、450 mg/kg/日）では、450 mg/kg/日群に母動物の体重減少、早期吸収胚及び着床後胚損失率の増加、生存胎児数及び胎児体重の減少、骨格変異（肋軟骨癒合及び前頭間骨）が観察された胎児を伴う母動物数の増加が認められたが、各投与群において催奇形性作用は認められなかった。

以上の結果から、ラットでは母動物に対する無毒性量は15 mg/kg/日、催奇形性に対する無毒性量は50 mg/kg/日、胚・胎児の発育に対する無毒性量は2.5 mg/kg/日、マウスでは母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は150 mg/kg/日、催奇形性に対する無毒性量は450 mg/kg/日と考えられた。また、ラット及びマウスにおける胚・胎児毒性試験成績から、本薬に催奇形性作用はないと考えられた。

審査センターと専門委員は、胚・胎児毒性試験がげっ歯類2種類で実施されており、ガイドラインに適合していない。本薬はイヌで生殖腺の萎縮などが観察されており、非げっ歯類のデータなしに本薬の催奇形性に対する安全性は担保できないと考えられるので、非げっ歯類での試験の実施を検討すべきではないか、と尋ねた。それに対し申請者より、本試験は「医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドライン」に適合しており、

- ① 本薬の生殖器官に対する影響は雄動物のみに認められる変化であり、かつ、ラットに特異的な変化であった
- ② ウサギを用いた予備試験では本薬の腸内細菌叢への影響を考えると困難であるが、ウサギに代わる動物種としては、背景データが豊富であり、胚・胎児毒性試験でよく用いられるマウスが適切である

- ③ 添付文書の使用上の注意「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」において「妊娠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を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と注意を記載してある

等の理由から、改めて非げっ歯類による追加試験を実施しなくても、本薬の動物における生殖への影響は評価されているものとする、との回答を得た。これに対し審査センターと専門委員は、非げっ歯類を用いた胚・胎児毒性試験は本薬に限らず動物種特異性を考えるために重要であり、ウサギの場合、母体に対する影響は大きいと考えられるが、是非とも実施すべきであると考えている。また、イヌにおける1ヵ月間反復投与毒性試験において、雄の生殖器官への影響は若齢動物を用いたことによる二次的な影響としているが、本薬が若齢動物に対する感受性が高いことも考えられる。したがって、この結果をふまえ、添付文書に男児に対する使用に関する注意喚起をすべきかどうか検討が必要である、と考えている。

抗原性試験は、モルモットにおける全身アナフィラキシー試験及びマウスにおける受身皮膚アナフィラキシー試験が実施されたが、本薬は抗原性を示さなかった。

遺伝毒性試験は、*S.Typhimurium* 及び *E.coli* を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラットの初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験及びマウス小核試験が実施されたが、本薬は遺伝毒性を示さなかった。

その他の毒性試験として、及び
の毒性試験が実施された。その結果、のラットにおける7日間静脈内投与毒性試験
(262 mg/kg/日)において、雄でコレステロールの増加、雌でALP及びASTの増加、病理学的検査において雌に投与に起因した骨髄の散在性細胞密度の減少が認められた。他に特記すべき所見は見られなかった。

依存性試験、がん原性試験は実施されていない。

また、局所刺激性試験も実施されていないが、ラット及びイヌにおける反復静脈内投与毒性試験において投与部位に本薬に起因した刺激性を示唆する所見が認められていないことから、本薬は血管及び投与部位周辺組織への刺激性はないと考えられた。

以上、審査センターでは、臨床適用にあたって、

- ・ 本薬には骨髄抑制があるため注意を払う必要があると考えられること
 - ・ 胚・胎児毒性試験についてさらなる検討が必要であると考えられること
- に十分に注意を払えば、さしあたり毒性学的に大きな問題はないものと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

作用機序

オキサゾリジノン系抗菌薬リネゾリドは、蛋白合成を翻訳レベルで阻害することにより抗菌活性を発現する。本薬感受性の薬剤排出ポンプ変異株 *E.coli* UC6782 を用いた実験で本薬は濃度依存的に蛋白合成を阻害し、30 μ M では約 90% の阻害率であった。*E.coli* のリボソーム 30S 又は 70S サブユニット、mRNA、開始因子 (IF-1、IF-2、IF-3)、fMet-tRNA^{fMet} を用いた開始複合体形成実験において本薬は濃度依存的な阻害を示しており、その IC₅₀ はそれぞれ 110 及び 130 μ M であった。しかし、蛋白合成の伸長反応、fMet-tRNA^{fMet} 合成には 100 μ M で影響が見られず、終止反応には 300 μ M まで影響がなかった。類縁化合物である eperezolid での検討では *E.coli* MRE600 の 50S に対する Kd 値は 20 μ M、Bmax は 600pmol/mL であり、また、この結合は、クロラムフェニコール (CP)、リンコマイシン (LCM) 及びクリンダマイシン (CLDM) によって競合的に阻害された。なお、30S に対して特異的結合は示さなかった。これらの結果より、本薬はリボソームの 50S に特異的に結合すると考えられた。ただし、CP 及び LCM では、300 μ M 以上でペプチルトランスフェラーゼを強く阻害するのに対し、本薬は 1200 μ M までほとんど阻害作用を示さず、これらの抗菌薬とは機能的に異なるものと考えられる。

以上のことより、本薬の作用機序は、50S サブユニットの CP 及び LCM の結合部位の近傍、かつ、30S サブユニットとの接触面の近くに結合することによって、蛋白合成の開始反応における 30S 開始複合体 (30S リボソーム、mRNA、開始因子 IF-1、IF-2、IF-3 及び fMet-tRNA^{fMet} によって構成される) に 50S サブユニットが結合して 70S 開始複合体 (fMet-tRNA^{fMet}、mRNA、70S リボソームよりなる) を形成する際に 30S サブユニットが正常な位置に結合することを阻害することによると推察される。

In vitro での抗菌活性

臨床分離保存株に対する抗菌力を NCCLS 法にて測定したところ、主な MIC 値はグラム陽性菌のブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属、マイクロコッカス属、バチルス属に対して 1~2 μ g/mL、コリネバクテリウム属で 0.063~0.25 μ g/mL であり、*E.faecalis* KC-1 では 2 μ g/mL であった。また、大腸菌などのグラム陰性菌では 8~128 μ g/mL 以上であり、本薬はグラム陰性菌には効力が弱いか無効であった。

日本、米国、及び欧州で臨床分離されたバンコマイシン耐性及び多剤耐性腸球菌 (*E.faecalis* 及び *E.faecium*) に対する本薬の MIC₉₀ は 0.5 以下~4 μ g/mL であり、バンコマイシン感性腸球菌 (*E.faecalis* 及び *E.faecium*) での MIC₉₀ 1~4 μ g/mL と同程度で、バンコマイシン耐性 (*vanA*、*vanB*、*vanC* いずれの耐性遺伝子タイプでも)、感性、あるいは地域にかかわらず、同様の結果であった。

バンコマイシン耐性腸球菌株 *E.faecalis* R581 及び *E.faecium* R20 に対する 1 時間接触、1MIC での本薬の PAE は、それぞれ 0.1 以下及び 0.8 時間であったが、4MIC での PAE は *E.faecium* R20 では、1.4 時間に延長した。

Time-kill kinetic 試験では 4MIC、24 時間処理でバンコマイシン耐性腸球菌 (*E.faecalis* 及び *E.faecium*) は 0.2~0.6 log₁₀CFU/mL、バンコマイシン感性腸球菌 (*E.faecalis* 及び *E.faecium*) は 0.1~0.5 log₁₀CFU/mL の減少を示し、本薬の作用は概ね静菌的と考えられる。