

資料 3-1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
リネゾリド
小児用法・用量の追加

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リネゾリド	
	販売名：①ザイボックス錠 600mg ②ザイボックス注射液 600mg	
	会社名：ファイザー株式会社	
要望者名	日本小児感染症学会、社団法人日本感染症学会	
要望内容	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 (成人の効能・効果と同様)
	用法・用量	12歳以上：1回 10mg/kg（最大 600mg）を1日2回 12時間毎 11歳まで：1回 10mg/kg を1日3回 8時間毎 新生児：1回 10mg/kg を1日2～3回 12～8時間毎
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

1. 適応疾病の重篤性（ア 生命に重大な影響がある疾患）

以下に示す理由から、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）およびバンコマイシン耐

性腸球菌（VRE）などの耐性菌感染症は重篤で致死的な疾患であると考える。

1.1 MRSA 感染症

MRSA は外科手術後や免疫不全者、長期抗菌薬投与患者などに日和見感染し、腸炎、敗血症、肺炎などの感染症を起こすことが知られている。突然の高熱、血圧低下、腹部膨満、下痢、意識障害、白血球減少、血小板減少、腎機能障害、肝機能障害などの症状を示し、予後不良なことが多い。MRSA 感染症のうち、最も発現頻度の高い MRSA 肺炎患者では、死亡率は 50%以上であり、特に感染発症 48 時間の死亡率は 25%に達することが報告されている¹⁾。

1.2 VRE 感染症

VRE は多くの場合、腸管などに無症候性保菌者として保持されている。しかし、VRE 感染症は術後患者や感染防御機能の低下した患者では腹膜炎、術創感染症、肺炎、敗血症などの感染症を引き起こす場合があるため、集中治療室や外科治療ユニットなど易感染者を治療する部門で問題となっている。

VRE 感染症は有効性が期待できる抗菌薬が限られているため、菌血症に発展し、生命に危険が及ぶ可能性があり、重大な転帰を辿ることも稀ではない。一旦感染症を発症すれば死亡率は 50%以上と高い²⁾。

2. 医療上の有用性（ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている）

以下に示す理由から、欧米において、本剤は、小児に対しても MRSA 感染症および VRE 感染症に対する治療薬の 1 つとして位置づけられており、本邦においても、小児適応の追加を行う意義はあるものと考える。

2.1 MRSA 感染症

米国において、リネゾリドは小児用法・用量が承認されており、教科書およびガイドラインにおいて、小児の薬剤耐性グラム陽性球菌感染症に対する治療薬として推奨されている。

一方、本邦において上市されている抗 MRSA 薬は、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、リネゾリド、ダプトマイシンの 5 種であり、そのうち、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシンについては、小児適応も有している。しかしながら、抗 MRSA 薬として最も使用経験が多く、第一選択薬として使用されているバンコマイシンは、副作用の発現を避けつつ十分に治療可能な薬物濃度を得るためには、頻回の血液検査を必要とする治療薬物モニタリング（TDM）が必須であり、体重およびクリアランスが患者間で大きく異なる小児では、成人患者以上に慎重な用量・用法の調整が必要である。また、耐性化も大きな問題となっている。また、テイコプラニンおよびアルベカシンも、バンコマイシン同様、腎機能障害患者への投与時には、用量・用法の調整または TDM を行うなどの対応が必要である。

リネゾリドは、オキサゾリジノン系抗菌薬として唯一の薬剤であり、構造および作用機序において類薬といえるものが存在せず、他の抗菌薬とは交叉耐性を示すことなくグラム陽性菌に対して高い抗菌活性を示すとされている。しかしながら、「抗 MRSA 薬使用の手引き」

では、数少ない抗 VRE 薬であることから、耐性菌出現抑制のため、他の抗 MRSA 薬が無効な場合あるいは不耐容の場合に使用することが原則とされており、敗血症、肺炎、皮膚・軟部組織感染症、腹腔内膿瘍、膿胸などの重症感染症や腎機能障害患者における MRSA 感染症に対しての使用が報告されている。したがって、小児においても、他の抗 MRSA 薬が無効な場合あるいは不耐容の場合に使用できる薬剤として、本剤に小児の用法・用量を設定することは必要であると考えられる。

2.2 VRE 感染症

VRE 感染症に対しても、米国において、リネゾリドは小児用法・用量が承認されており、教科書およびガイドラインにおいて、第一選択薬として推奨されている。

本邦で上市されている抗 VRE 薬は、キヌプリスチン・ダルフォプリスチンおよびリネゾリドである。しかしながら、両薬剤ともに、成人の用法・用量は有しているものの、小児の用法・用量は有しておらず、小児領域においても VRE の問題は重要であるため必要であると考えられる。

3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

(1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
<p>効能・効果</p>	<p>効能・効果および使用法</p> <p>ザイボックス製剤の適応は、本剤感受性の適応菌種による以下の感染症の治療である（使用上の注意、小児等への投与、用法・用量及び臨床成績の項を参照）。</p> <p>リネゾリドはグラム陰性菌感染症治療の適応を持たない。グラム陰性菌による複合感染が確認または疑われる場合には、直ちにグラム陰性菌に特異的な治療を開始することが重要である。（警告参照）</p> <p><u>バンコマイシン耐性 <i>Enterococcus faecium</i> 感染症（菌血症併発例を含む）（臨床成績参照）</u></p> <p><u><i>Staphylococcus aureus</i>（メチシリン感受性および耐性菌）または <i>Streptococcus pneumoniae</i>（多剤耐性菌 [MDRSP] を含む）による院内肺炎。</u></p> <p><u><i>Staphylococcus aureus</i>（メチシリン感受性および耐性菌）、<i>Streptococcus pyogenes</i> または <i>Streptococcus agalactiae</i> による複雑性皮膚および皮膚組織感染症（糖尿病性足病変感染症を含む）のうち骨髄炎を併発しないもの。ザイボックスの褥瘡性潰瘍に対する治療効果は検討されていない。</u></p>

Staphylococcus aureus (メチシリン感受性菌のみ) または *Streptococcus pyogenes* を病原菌とする、単純性皮膚および皮膚組織感染症

Streptococcus pneumoniae (多剤耐性菌 [MDRSP] *を含む) または *Staphylococcus aureus* (メチシリン感受性菌のみ) による市中肺炎 (菌血症併発例を含む)。

* : MDRSP は以下に示す抗菌剤のうち、2剤以上に対し耐性を示す菌とする。(ペニシリン、第二世代セフェム、マクロライド、テトラサイクリン及びトリメトプリム/スルファメトキサゾール)

薬剤耐性菌の出現を抑え、ザイボックス製剤をはじめとする抗菌薬の有効性を維持するため、ザイボックスは感受性細菌に起因することが確認、あるいは強く疑われる感染症の治療または予防を目的とした使用以外には使用しないこと。培養および感受性に関するデータが得られている場合には、抗菌薬療法を選択または変更する際の検討材料とすること。こうしたデータがない場合には、地域の疫学および感受性パターンが、抗菌薬の経験的治療に役立つ。

用法・用量

用法・用量

感染症治療薬としてのザイボックス製剤の推奨用法・用量を表 14 に示す。

表 14. ザイボックスの推奨用法・用量

感染症*	用量および投与経路		推奨投与期間 (連続日数)
	小児患者 [†] (出生時~11歳)	成人および青年患者 (12歳以上)	
複雑性皮膚および皮膚組織感染症 市中肺炎 (菌血症併発例を含む) 院内肺炎	10mg/kg IV または経口投与 [‡] q8h	600mg IV または経口投与 [‡] q12h	10~14日
バンコマイシン耐性 <i>Enterococcus faecium</i> 感染症 (菌血症併発例を含む)	10mg/kg IV または経口投与 [‡] q8h	600mg IV または経口投与 [‡] q12h	14~28日
単純性皮膚および皮膚組織感染症	5歳未満: 10mg/kg 経口投与 [‡] q8h 5~11歳: 10mg/kg 経口投与 [‡] q12h	成人: 400mg 経口投与 [‡] q12h 青年: 600mg 経口投与 [‡] q12h	10~14日

* 適応菌種による感染症 (効能・効果および適用の項を参照)

[†] 生後7日未満の新生児: 生後7日未満の早期産新生児 (在胎期間34週未満) の大半では、多くの正期産児および年長乳児に比してリネゾリドの全身クリアランス値が低く、AUC値が大きい。このような早期産児における開始用量は10mg/kg q12hとすること。期待される臨床効果が得られなかった新生児には、10mg/kg q8hの使用を検討してもよい。ただし、生後7日までに10mg/kg q8hでの投与とすること (臨床薬理、特殊集団、小児患者を参照)。

[‡] 経口投与ではザイボックス錠またはザイボックス経口懸濁剤を使用。

	<p>成人の MRSA による感染症にはザイボックス 600mg 12 時間毎で治療すること。</p> <p>限られた臨床経験によれば、ザイボックスに対する MIC が 4μg/mL のグラム陽性菌を原因菌とする小児患者 6 例中 5 例 (83%) で、ザイボックスによる臨床的治癒が見られた。</p> <p>しかしながら、小児の患者においては、成人に比べ、リネゾリドのクリアランスと全身暴露 (AUC) は大きなばらつきを示す。臨床効果が不十分であった小児患者、特に MIC が 4μg/mL の原因菌においては、臨床効果を評価する際に、全身暴露の低さ、感染の部位や重症度、および基礎的な医学的状态を考慮に入れる必要がある。(臨床薬理、特殊集団、小児、及び使用上の注意、小児での使用の項参照)</p> <p>比較臨床試験の治験実施計画書で規定した投与期間は、いずれの感染症に対しても 7~28 日であった。総投与期間は治療を担当する医師が感染部位および重症度、ならびに患者で得られた臨床効果に基づき決定した。</p> <p>静脈内投与から経口投与に切り替える場合には、用量調節は必要ない。ザイボックス注射液による治療を開始した患者は、医師の判断で、臨床的な必要性に応じてザイボックス錠または経口懸濁剤に切り替えることができる。</p>
承認年月(または米国における開発の有無)	2002 年 12 月 19 日 (小児用量)
備考	
2) 英国	
効能・効果	<p><u>院内肺炎</u> <u>市中肺炎</u></p> <p>ザイボックスは、リネゾリドに感受性のグラム陽性菌によることが判明、もしくは疑われる市中肺炎および院内肺炎が適応となる。リネゾリドが適切な治療であるか否かの決定には、微生物学的試験の結果又はグラム陽性菌の抗菌薬に対する耐性の発現に関する情報を考慮する必要がある(適応菌種についてはセクション 5.1 を参照)。</p> <p>リネゾリドはグラム陰性菌による感染には活性を持たない。グラム陰性菌による感染が確定または疑われる場合には、グラム陰性菌に特化した併用治療を開始すること。</p> <p><u>複雑性皮膚・軟部組織感染症</u> (セクション 4.4 を参照)</p> <p>ザイボックスは、複雑性皮膚・軟部組織感染症治療に対しては、リネゾリド感受性のグラム陽性菌による感染症と判明している場合にのみ適応となる。リネゾリドはグラム陰性菌による感染には活性を持たない。グラム陰性菌が</p>

	<p>確定または可能性がある複雑性皮膚・軟部組織感染症の患者に対しては、リネゾリドは、他の治療法がない場合にのみ使用すること（セクション4.4を参照）。この状況においては、グラム陰性菌に対する併用治療を必ず開始すること。</p> <p>リネゾリドの投与は、病院環境において、微生物学または感染症の専門家等の関連専門医による診察後に開始すること。</p> <p>抗菌薬の適正な使用に関する公的ガイダンスを考慮すること。</p>										
<p>用法・用量</p>	<p>初期治療として、注射液、フィルムコーティング錠、または経口懸濁液を使用する。</p> <p>注射剤から本剤の投与を開始した患者において、医師が望ましいと判断した場合は、いずれかの経口剤に切り替えることができる。この場合、本剤は経口バイオアベイラビリティがほぼ100%であるため、用量調節の必要はない。</p> <p>成人に対する推奨投与量及び投与期間</p> <p>投与期間は、病原体、感染部位とその重症度、患者の臨床反応によって異なる。</p> <p>以下の推奨投与期間は臨床試験で使用した期間を反映したものである。感染の種類によっては短期投与が適していると思われるものもあるが、臨床試験における評価は行われていない。</p> <p>これまでの最大投与期間は28日である。28日を超えて投与した場合の本剤の有効性および安全性は確立していない（セクション4.4を参照）。</p> <p>菌血症の併発に伴う感染に対し、推奨用量の増加又は投与期間の延長は必要ない。</p> <p>注射液及び錠剤/経口懸濁液用顆粒の推奨用量は同一で以下のとおりである。</p> <table border="1" data-bbox="411 1435 1401 1563"> <thead> <tr> <th>感染症</th> <th>用量</th> <th>投与期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>院内肺炎</td> <td>1回600mgを1日2回</td> <td rowspan="3">連続10～14日</td> </tr> <tr> <td>市中肺炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>複雑性皮膚・軟部組織感染症</td> <td>1回600mgを1日2回</td> </tr> </tbody> </table> <p>小児</p> <p><u>小児及び青年期患者（18歳未満）における推奨用量を規定するには、リネゾリドの安全性、有効性に関するデータは十分ではない（セクション5.1および5.2を参照）。したがって、詳しいデータが得られるまでは、この年齢層へのリネゾリド投与は推奨されない。</u></p> <p>高齢者への投与</p> <p>用量の調節は必要としない。</p>	感染症	用量	投与期間	院内肺炎	1回600mgを1日2回	連続10～14日	市中肺炎		複雑性皮膚・軟部組織感染症	1回600mgを1日2回
感染症	用量	投与期間									
院内肺炎	1回600mgを1日2回	連続10～14日									
市中肺炎											
複雑性皮膚・軟部組織感染症	1回600mgを1日2回										

	<p>腎機能障害患者 用量調節の必要はない。(セクション 4.4 及び 5.2 を参照) 重度腎機能障害患者 (CL_{CR} < 30ml/分) : 用量調節の必要はない。重度腎機能障害患者におけるリネズリドの 2 種の主要代謝物に対する高度曝露 (最高 10 倍) についての臨床的意義は不明であるため、これらの患者へのリネズリド投与は慎重に行い、予想される有益性が理論的危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 3 時間の血液透析中に約 30% のリネズリドが除去されるため、血液透析を受けている患者では透析後にリネズリドを投与する。リネズリドの主要代謝物は血液透析によりある程度除去されるが、これら代謝物の濃度は透析後も正常腎機能患者又は軽度ないし中等度の腎機能障害患者よりも極めて高い。 したがって、透析を受けている重度腎機能障害患者へのリネズリド投与は慎重に行い、予想される有益性が理論的危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 これまでに、持続的携帯型腹膜透析 (CAPD) 又は腎不全に対する代替療法 (血液透析以外の) を受けている患者にリネズリドを投与した経験はない。</p> <p>肝機能障害患者 用量調節の必要はない。しかし、臨床データが少ないため、肝機能障害患者へのリネズリド投与は、予想される有益性が理論的危険性を上回ると判断される場合にのみ行うことを推奨する (セクション 4.4 及び 5.2 参照)。</p>
承認年月 (または英国における開発の有無)	小児の用法・用量の承認なし。
備考	
3) 独国	
効能・効果	英国と同様
用法・用量	小児の用法・用量の承認なし。
承認年月 (または独国における開発の有無)	
備考	
4) 仏国	
効能・効果	英国と同様
用法・用量	小児の用法・用量の承認なし。
承認年月 (また	

は仏国における開発の有無)	
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

本項に該当する海外臨床試験として、第 I 相試験 5 試験、第 II 相試験 2 試験、第 II/III 相試験（コンパッションエートユース）1 試験、第 III 相試験 2 試験および第 IV 相試験 1 試験を含めた。これら海外臨床試験では、注射液、錠剤、懸濁剤が用いられているが、注射液と錠剤および錠剤と懸濁剤の間で同程度の暴露量が得られることは確認されている。

なお、第 II 相試験の M/1260/0045 試験および M/1260/0049 試験では原因菌として MRSA または VRE の検出は認められなかったが、小児におけるリネゾリドの安全性および薬物動態の試験成績は有用と考え本項に含めた。

以下に、各試験の要約および表題を示した。

なお、下記に示す試験成績では、以下の用語を用いる。

LZD：リネゾリド、CDX：セファドロキシル、VCM：バンコマイシン

C_{max} ：最高濃度、 V_{ss} ：定常状態の分布容積、

MIC_{90} ：90% 最小発育阻止濃度、95% CI：95% 信頼区間

表 1. リネゾリドの小児における企業側で実施した海外臨床試験成績

治験 No.	投与例数	用法・用量	対象被験者・目的・主な結果
766-INF -0026-111 (I 相)	LZD 69 例	10mg/kg、単回静脈内投与（30 分間持続点滴）	<p>対象：3 ヶ月～17 歳の小児 目的：LZD 単回静脈内投与時の薬物動態を被験者の年齢別に検討する。 主な結果：LZD の C_{max} および V_{ss} は組み入れられた被験者の年齢によらず、既に成人の試験で報告された値と同様であった。LZD の CL は、3～11 ヶ月、12 ヶ月～2 歳、3～6 歳、7～12 歳及び 13～17 歳でそれぞれ 4.46、3.05、4.00、2.73 及び 2.06mL/min/kg であり、年齢に依存して低下すると考えられたが、12 歳超の多くの小児では成人で報告された値と同様であった。</p> <p>69 例中 12 例に 17 件の有害事象が報告された。有害事象の重症度は軽度 14 件、中等度 2 件、重度 1 件であった。主な有害事象は注射部位疼痛（5 例）および胃腸障害に関する有害事象（4 例：悪心 2 例、嘔吐および下痢各 1 例）であった。</p>

M/1260/0028 (I相)	LZD 低用量 44 例 高用量 14 例	低用量 1.5mg/kg、単 回静脈内投 与 (30 分間 持続点滴) 高用量 10mg/kg (最 大 600mg/ 回)、単回静 脈内投与 (30 分間持続点 滴)	対象：3 ヶ月～18 歳の小児 目的：小児患者における LZD 単回静脈内投与時の薬物動態を検討する。検討した投与群において年齢と関連する薬物動態パラメータについて評価する。 主な結果：体重kgあたりの投与量 (mg/kg) に基づく投与において、 C_{max} 及び V_{ss} は成人を対象とした先行試験で報告された値と同様であった。体重で標準化した場合のLZDのクリアランスは成人の場合に比べて小児被験者で 2～3 倍高かった。体重で標準化したクリアランスは年齢増加に伴い低下し、成人で報告された値に近づいた。小児被験者でLZDのクリアランスがより高くなった結果、成人に比べて小児被験者では見かけの消失半減期は短くなった。 58 例中 6 例に有害事象が認められた。いずれの有害事象も軽度であり、後遺症なく消失した。6 例中 4 例は治験薬との因果関係おそらくありと考えられ、4 例の内訳は舌乳頭隆起、静脈カテーテル留置部位発赤、右足大腿部全体に散在する発疹、左上肢の灼熱感各 1 例であった。
M/1260/0059 (I相)	LZD 10 例 (小児 7 例)	10mg/kg (最 大 600mg/ 回)、12 時間 ごと 4～5 回 反復静脈内 投与 (30 分 間持続点滴) 投与期間：3 日間	対象：脳室腹腔シャントを有する生後から 55 歳までの小児および成人男女 目的：脳室腹腔シャントを有する患者において LZD の脳脊髄液への移行を検討する。 主な結果：最終投与後の血漿中および脳脊髄液中平均 C_{max} (範囲) は、10.3 (3.95～16.6) 及び 7.54 (2.26～12.6) $\mu\text{g/mL}$ であった。回帰はバラツキが大きく、血漿中濃度より脳脊髄液中濃度を推定することは困難であることが示された。脳脊髄液中LZD濃度は感受性のあるグラム陽性菌の MIC_{90} (一般に 1～4 $\mu\text{g/mL}$) と比較して反復投与後であっても低かった。 軽度から重度の有害事象が 5 例で認められ、そのうち 2 例は重篤 (心嚢液貯留および気胸各 1 例) であった。
M/1260/0064 (I相)	LZD 43 例	10mg/kg、単 回静脈内投 与 (1 時間持 続点滴)	対象：細菌感染症 (確定または疑い) を有する出生後 12 週以下の小児。 目的：早期産または正期産の新生児および若年幼児における LZD 単回静脈内投与時の薬物動態を検討し、出生後年齢と受胎後週齢と薬物動態パラメータとの相関を検討する。本治験の対象となる年齢層における LZD の忍容性を検討する。 主な結果：LZD の分布容積は在胎期間または

			<p>出生後年齢による影響をほとんど受けなかった。LZD の CL は早期産または正期産とも出生後第 1 週の間速やかに上昇した。</p> <p>1 例に軽度の有害事象（注射部位浸潤）が認められたが、非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。</p>
OXAA-0026-148 (I 相)	LZD 18 例	600mg、単回静脈内投与（30 分間持続点滴）	<p>対象：12～17 歳の健康小児（青年被験者）</p> <p>目的：小児における 600mg 単回静脈内投与時の薬物動態、特に成人の CL および体重標準化 CL との相関について検討する。</p> <p>主な結果：本治験単独の青年被験者の薬物動態データを先行試験 2 試験（M/1260/0028 および 766-INF-0026-111）の併合データと比較したところ、LZD の薬物動態パラメータは青年被験者（AUC：95.0±41.9µg·h/mL、CL：126±62mL/min）と成人被験者（AUC：91.4±29.9µg·h/mL、CL：121±39mL/min）で同様であった（薬物動態解析対象例：18 例）。CL の範囲は成人被験者（64.7～187mL/min）より青年被験者（49.3～283mL/min）のほうが広がったが、血漿中濃度が MIC を超えている時間も青年被験者と成人被験者で同様であった。</p> <p>有害事象は 8 例に認められた。重症度は、軽度または中等度であった。主な有害事象は、消化管障害（悪心、嘔吐各 3 件、消化不良 1 件）、全身障害（腹部仙痛、倦怠感各 1 件）であった。</p>
M/1260/0025 (II/III 相)	LZD 743 例（小児の被験者数は不明）	<p>13 歳以下の小児、40kg 以下の成人：</p> <p>10mg/kg、12 時間ごと</p> <p>成人：</p> <p>600mg、12 時間ごと</p> <p>投与経路は点滴静注、経口投与、または点滴静注後に経口投与に切り替えのいずれも可。</p> <p>投与期間：通</p>	<p>対象：重篤なグラム陽性菌感染症患者で既存治療に耐性を示す細菌感染症または不耐容の患者</p> <p>目的：LZD の感受性菌による生命を脅かす感染症を発症した患者に抗菌薬治療を行う。</p> <p>主な結果：本治験の最終解析に 743 例が含まれた。治験責任医師判定の臨床効果に基づく治癒率は 90.5%（362/400 例、95%CI 87.6-93.4%）であった。</p> <p>VRE が特定された臨床評価可能例（成人を含む）における治験責任医師判定の臨床効果に基づく治癒率は 94.5%（52/55 例、95%CI 88.5-100%）、治験依頼者判定では 89.7%（52/58 例、95%CI 89.7-97.5%）であった。また、VRE が特定された微生物学的評価可能例（成人を含む）における微生物学的効果の有効率は 85.2%（52/61 例、95%CI 76.4-94.1%）、治験依頼者判定の患者の全般的効果における治癒率は 83.1%（49/59 例、95%CI 73.5-92.6%）であった。</p>

		常 10～21 日間	<p>MRSA が特定された臨床評価可能例（成人を含む）における治験責任医師判定の臨床効果に基づく治癒率は 83.3%（5/6 例）、治験依頼者判定では 71.4%（5/7 例）であった。また、MRSA が特定された微生物学的評価可能例（成人を含む）における微生物学的効果の有効率および治験依頼者判定の患者の全般的効果における治癒率はいずれも 71.4%（5/7 例）であった。</p> <p>VRE または MRSA が特定された微生物学的評価可能例（成人を含む）における菌消失率は、<i>Enterococcus faecium</i> で 85.9%（55/64）、<i>Enterococcus faecalis</i> で 100%（9/9）、<i>Streptococcus aureus</i> で 88.9%（8/9）であった。データが報告された 56.6%（415/733 例）に計 706 件の重篤な有害事象が報告され、治験薬と因果関係を否定できない重篤な有害事象は 65 例（8.9%）に報告された。最も高頻度に報告された因果関係を否定できない重篤な有害事象は血液・リンパ系の事象 [5.3%（39/733 例）] であり、事象別では血小板減少症 [3.1%（23/733 例）] および貧血 [1.9%（14/733 例）] の頻度が高かった。LZD に起因する死亡はみられなかった。</p>																														
M/1260/0045 （Ⅱ相）	LZD 78 例	10mg/kg（最大 600mg/回）、12 時間ごと、静脈内投与または経口投与 投与期間：最低 7 日間、通常 10～14 日間	<p>対象：12 ヶ月～17 歳のグラム陽性菌（疑い）による入院肺炎患者 目的：12 ヶ月～17 歳の市中肺炎患者の治療における LZD の安全性、忍容性および有効性（臨床的および微生物学的）を検討する。 主な結果： 治験責任医師判定の臨床効果（臨床評価可能集団）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時</th> <th>臨床効果</th> <th>% (n/N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EOT</td> <td>有効（治癒+改善）</td> <td>98.4% (62/63)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>治癒</td> <td>77.8% (49/63)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>改善</td> <td>20.6% (13/63)</td> </tr> <tr> <td>FU</td> <td>治癒</td> <td>98.4% (61/62)</td> </tr> </tbody> </table> <p>EOT：投与終了時、FU：追跡調査時</p> <p>治験依頼者判定の臨床効果（臨床評価可能集団）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時</th> <th>臨床効果</th> <th>% (n/N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EOT</td> <td>有効（治癒+改善）</td> <td>96.8% (61/63)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>治癒</td> <td>77.8% (49/63)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>改善</td> <td>19.0% (12/63)</td> </tr> <tr> <td>FU</td> <td>治癒</td> <td>95.3% (61/64)</td> </tr> </tbody> </table> <p>EOT：投与終了時、FU：追跡調査時</p> <p>追跡調査来院時における臨床評価可能集団のうち、治癒と判定された被験者の割合は 2</p>	評価時	臨床効果	% (n/N)	EOT	有効（治癒+改善）	98.4% (62/63)		治癒	77.8% (49/63)		改善	20.6% (13/63)	FU	治癒	98.4% (61/62)	評価時	臨床効果	% (n/N)	EOT	有効（治癒+改善）	96.8% (61/63)		治癒	77.8% (49/63)		改善	19.0% (12/63)	FU	治癒	95.3% (61/64)
評価時	臨床効果	% (n/N)																															
EOT	有効（治癒+改善）	98.4% (62/63)																															
	治癒	77.8% (49/63)																															
	改善	20.6% (13/63)																															
FU	治癒	98.4% (61/62)																															
評価時	臨床効果	% (n/N)																															
EOT	有効（治癒+改善）	96.8% (61/63)																															
	治癒	77.8% (49/63)																															
	改善	19.0% (12/63)																															
FU	治癒	95.3% (61/64)																															

			<p>歳未満の患者では 87.5% (14/16 例)、2～6 歳の患者では 97.8% (45/46 例)、6～12 歳の患者では 100% (2/2 例) であった。また、追跡調査来院時には、ベースラインとの比較においてすべての臨床症状・徴候の改善、平均白血球数の著明な減少、平均口腔体温の著明な低下が示された。微生物学的効果の解析では、追跡調査来院時の有効率は 100% (6/6 例) であった。内訳は 1 例が消失、残りの 5 例が推定消失であった。なお、MRSA または VRE は検出されなかった。本治験では、いずれの被験者においても、重複感染、コロニー形成または再感染の報告はなかった。</p> <p>主な有害事象は、下痢、発疹および嘔吐であり、重症度は多くが軽度または中等度であった。</p>																					
M/1260/0049 (Ⅱ相)	LZD 65 例	10mg/kg、12 時間ごと、経口投与 投与期間：7～10 日間	<p>対象：12 ヶ月～6 歳の急性中耳炎患者 目的：急性中耳炎の治療における LZD の安全性、忍容性および有効性を検討する。 主な結果： 治験責任医師判定の臨床効果（臨床評価可能集団）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価時</th> <th>臨床効果</th> <th>% (n/N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EOT</td> <td>有効（治癒+改善）</td> <td>80.4% (45/56)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>治癒</td> <td>26.8% (15/56)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>改善</td> <td>53.6% (30/56)</td> </tr> <tr> <td>FU</td> <td>有効（治癒+改善）</td> <td>73.1% (38/52)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>治癒</td> <td>40.4% (21/52)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>改善</td> <td>32.7% (17/52)</td> </tr> </tbody> </table> <p>EOT：投与終了時、FU：追跡調査時</p> <p>臨床評価可能集団における治験依頼者判定の臨床効果について、投与終了時の評価は治験責任医師評価と同じであった。追跡調査時の有効率は 69.1% (38/55 例) であり、内訳は治癒が 38.2% (21/55 例)、改善が 30.9% (17/55 例) であった。</p> <p>原因菌、年齢、急性中耳炎の再発歴の 3 つの要因により、有効性に違いがみられた。微生物学的評価可能集団における急性中耳炎原因菌別の解析結果から LZD は <i>Streptococcus pneumoniae</i>（ペニシリンおよびその他の抗生物質薬に対して非感受性であった分離株を含む）による急性中耳炎に対して高い有効性を示した。MRSA または VRE は検出されなかった。微生物学的評価可能集団における 2 歳未満の被験者 [42.9% (6/14 例)] では、2 歳以上の被験者 [93.3% (14/15 例)] に比べて有効率が低く、再発性急性中耳炎の被験者 [50.0% (4/8 例)] では、急性中耳炎診断歴</p>	評価時	臨床効果	% (n/N)	EOT	有効（治癒+改善）	80.4% (45/56)		治癒	26.8% (15/56)		改善	53.6% (30/56)	FU	有効（治癒+改善）	73.1% (38/52)		治癒	40.4% (21/52)		改善	32.7% (17/52)
評価時	臨床効果	% (n/N)																						
EOT	有効（治癒+改善）	80.4% (45/56)																						
	治癒	26.8% (15/56)																						
	改善	53.6% (30/56)																						
FU	有効（治癒+改善）	73.1% (38/52)																						
	治癒	40.4% (21/52)																						
	改善	32.7% (17/52)																						

			<p>のない被験者 [76.5% (13/17 例)] と比べて、有効率が低かった。</p> <p>治験薬との因果関係を問わない有害事象は 53.8% (35/65 例) に認められ、因果関係を否定できない有害事象は 13.8% (9/65 例) に認められた。最も高頻度に報告された有害事象は消化器系関連の事象であった。重篤な有害事象が 1 件 (細気管支炎) 報告されたが、LZD との因果関係はなしと判断された。</p>																				
M/1260/0065 (Ⅲ相)	LZD 252 例 CDX 256 例	<p>LZD 5～11 歳：懸濁剤 10mg/kg (最大 600mg/回)、12 時間ごと 12～17 歳：錠剤 600mg、12 時間ごと</p> <p>CDX 5～11 歳：懸濁剤 15mg/kg (最大 1g/日)、12 時間ごと 12～17 歳：カプセル剤 500mg、12 時間ごと</p> <p>投与期間：10～21 日間</p>	<p>対象：皮膚・皮膚組織感染症の小児 目的：小児における単純性皮膚・皮膚組織感染症の治療に対する LZD の有効性、安全性および忍容性を CDX と比較する。 主な結果：小児における皮膚・皮膚組織感染症の治療において、LZD と CDX はいずれも有効であった。治験責任医師判定の臨床効果、治験依頼者判定の臨床効果および微生物学的効果を含む、いずれの主要評価項目および副次評価項目においても有効性は一貫していた。LZD 群における追跡調査時の治験責任医師判定の臨床効果における治癒率は、ITT 集団で 93.3% (CDX 群では 92.9%)、および臨床評価可能集団で 93.6% (CDX 群では 94.1%) であった。LZD 群における追跡調査時の治験依頼者判定の臨床効果における治癒率は、ITT 集団で 88.7% (CDX 群では 86.2%)、および臨床評価可能集団で 91.0% (CDX 群では 90.0%) であった。</p> <p>原因菌別(MRSA または VRE)の臨床効果(治癒) および微生物学的効果(菌消失)：追跡調査時 (Modified ITT 集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>原因菌</th> <th></th> <th>治癒</th> <th>菌消失</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">LZD 群</td> </tr> <tr> <td><i>Streptococcus aureus</i></td> <td>MRSA</td> <td>13/14 (92.9)</td> <td>13/14 (92.9)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">CDX 群</td> </tr> <tr> <td><i>Streptococcus aureus</i></td> <td>MRSA</td> <td>7/9 (77.8)</td> <td>7/9 (77.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、本治験の被験者からは VRE は検出されなかった。治験薬との因果関係を問わない有害事象は、LZD 群 45.3% (111/245 例)、CDX 群 47.0% (117/249 例) に認められた。多くの有害事象の重症度は軽度または中等度であった。LZD 群で多く認められた有害事象は下痢、頭痛、悪心および上気道感染であった。治験薬と因果関係を否定できない有害事象は LZD 群 19.2% (47/245 例)、CDX 群 14.1% (35/249 例) に認められた。主な治験薬と因果関係を否定できない有害事象は下痢および悪心で</p>	原因菌		治癒	菌消失	LZD 群				<i>Streptococcus aureus</i>	MRSA	13/14 (92.9)	13/14 (92.9)	CDX 群				<i>Streptococcus aureus</i>	MRSA	7/9 (77.8)	7/9 (77.8)
原因菌		治癒	菌消失																				
LZD 群																							
<i>Streptococcus aureus</i>	MRSA	13/14 (92.9)	13/14 (92.9)																				
CDX 群																							
<i>Streptococcus aureus</i>	MRSA	7/9 (77.8)	7/9 (77.8)																				

			あった。 薬物動態データが得られた 2 例において、LZD の血漿中濃度、 C_{max} および C_{min} は、小児に LZD を 1 日 2 回投与したときに予想される範囲内であった。																								
M/1260/0082 (Ⅲ相)	LZD 215 例 VCM 101 例	<p>LZD 注射剤 10mg/kg (最大 600mg/回)、8 時間ごと 投与 3 日間後は LZD 懸濁剤 10mg/kg、8 時間ごとに切り替え可</p> <p>VCM 注射剤 10~15mg/kg、6~24 時間ごと (年齢および体重による)</p> <p>投与期間: 10~28 日間</p>	<p>対象: 耐性グラム陽性菌感染症の小児 目的: 生後から 11 歳の小児の耐性グラム陽性菌感染症 (確定または疑い) の治療における LZD および VCM の安全性、忍容性および有効性を比較する。 主な結果: 臨床評価可能集団における主要評価項目の結果 (追跡調査時の治癒率) は以下の通りであった (判定不能または欠測の被験者を除いた被験者にに基づく割合)。 ・治験責任医師判定の臨床効果: LZD 群 97.2%、VCM 群 95.6% (P=0.534、95%CI -3.9~7.2) ・治験依頼者判定の臨床効果: LZD 群 89.3%、VCM 群 84.5% (P=0.306、95%CI -4.9~14.6) 各年齢層 (0~90 日、91 日~1 歳未満、1~4 歳、5~11 歳) における両群の治験責任医師判定または治験依頼者判定の追跡調査時の治癒率は臨床評価可能集団全体の治癒率と概して同様であり、各年齢層において、投与群間で統計的に有意な差は認められなかった。性別、人種別およびベースラインの主な診断名別の臨床効果は、投与群間および各部分集団間で同様の傾向であった。 微生物学的効果の解析において、追跡調査時の有効率は MITT および微生物学的評価可能集団における治験依頼者判定の臨床効果の治癒率と同様であった。これらの解析対象集団における追跡調査時の原因菌ごとの菌消失率は、抗菌薬感受性株および耐性菌株のいずれにおいても全体的に高かった。</p> <p>原因菌別 (MRSA または VRE) の臨床効果 (治癒) および微生物学的効果 (菌消失): 追跡調査時 (ITT 集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>原因菌</th> <th></th> <th>治癒</th> <th>菌消失</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">LZD 群</td> </tr> <tr> <td><i>Streptococcus aureus</i></td> <td>MRSA</td> <td>16/18 (88.9)</td> <td>15/18 (83.3)</td> </tr> <tr> <td><i>Enterococcus faecium</i></td> <td>VRE</td> <td>2/3 (66.7)</td> <td>2/3 (66.7)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">VCM 群</td> </tr> <tr> <td><i>Streptococcus aureus</i></td> <td>MRSA</td> <td>9/12 (75.0)</td> <td>9/12 (75.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>原発性感染症に特有の臨床症状および徴候</p>	原因菌		治癒	菌消失	LZD 群				<i>Streptococcus aureus</i>	MRSA	16/18 (88.9)	15/18 (83.3)	<i>Enterococcus faecium</i>	VRE	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	VCM 群				<i>Streptococcus aureus</i>	MRSA	9/12 (75.0)	9/12 (75.0)
原因菌		治癒	菌消失																								
LZD 群																											
<i>Streptococcus aureus</i>	MRSA	16/18 (88.9)	15/18 (83.3)																								
<i>Enterococcus faecium</i>	VRE	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)																								
VCM 群																											
<i>Streptococcus aureus</i>	MRSA	9/12 (75.0)	9/12 (75.0)																								

			<p>の解析結果から、概して両群とも、いずれの症状および徴候についても、ベースラインから追跡調査時まで大幅な発現率（徴候・症状ありの例数／各来院日で評価例数）の減少が認められた。皮膚・皮膚組織感染症の主な症状および徴候は、VCM 群に比べ LZD 群で速やかな発現率の減少が認められた。</p> <p>コアグラゼ陰性ブドウ球菌によるカテーテル由来菌血症患者において、LZD は臨床的および微生物学的に VCM と同様に有効であった。これらの被験者の臨床評価可能集団における追跡調査時の治験依頼者判定の治癒率は、LZD 群で 81.8%、VCM 群で 75.0% (P=0.680) であった。</p> <p>ITT 集団において、治験薬との因果関係を問わない有害事象は LZD 群 72.8%、VCM 群 78.8%、治験薬と因果関係を否定できない有害事象は LZD 群 18.8%、VCM 群 34.3%に認められた。</p>
<p>A5951062 * (Ⅲ相)</p> <p>* A5951062 試験は、M/1260/0082 試験の Amendment D (VRE 群) として実施した。</p>	LZD 13 例	<p>生後から 11 歳： LZD 注射剤 10mg/kg (最大 600mg/回)、8 時間ごと 投与 3 日間後は LZD 懸濁剤 10mg/kg、8 時間ごとに切り替え可</p> <p>12~17 歳： LZD 注射剤 600mg、12 時間ごと 投与 3 日間後は錠剤 600mg、12 時間ごとに切り替え可</p> <p>投与期間：10~28 日間</p>	<p>対象：VRE 感染症の小児入院患者 目的：生後から 17 歳の小児の VRE 感染症患者における LZD の安全性、忍容性および有効性を評価する。生後から 17 歳の小児における母集団薬物動態解析パラメータを評価する。</p> <p>主な結果：VRE が特定された被験者は 10 例であった。VRE が特定された被験者を含む微生物学的評価可能集団における臨床効果は 71.4% (5/7 例) であった。VRE が特定された被験者を含む modified ITT 集団における菌消失率は 55.6% (5/9 例)、微生物学的評価可能集団における菌消失率は 71.4% (5/7 例) であった。</p> <p>治験薬との因果関係を問わない有害事象は 12/13 例に認められ、因果関係を否定できない有害事象は 3 例に認められた。治験薬との因果関係を問わない主な有害事象は、腹部膨満および敗血症 (各 3 例)、痙攣、下痢、呼吸困難、発熱、口腔モニリア症、筋力低下および外傷 (各 2 例) であった。2 例が治験期間中に死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 6 例に 8 件認められ、下痢 1 例は治験薬との因果関係を否定されなかった。</p>

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

「小児患者におけるリネゾリド感受性の原因菌による感染症の治療成績」に関する文献の報告状況は、下記の検索方法によりデータベースを検索した。その結果、検索式に該当した文献は、国内文献：32報（医中誌）、海外文献：23報（MEDLINE）であった。これらのうち用法・用量の記載があり、原因菌として MRSA または VRE が特定された患者が含まれている要望内容を満たすエビデンスとして、国内文献および海外文献：10報（医中誌：5報、MEDLINE：5報）を採用した。また、学会要望書に記載されていた文献：6報（参考文献、無作為化比較試験 11～16）を採用した。採用した文献は計 16報である（表 2）。

なお、以下の用語を用いる。

TEIC：テイコプラニン、CTR/CPDX：セフトリアキソン/セフポドキシム、CTX：セフトキサシム、PIPC：ピペラシリン、ABK：アルベカシン、MRSE：メチシリン耐性表皮ブドウ球菌

[検索方法]

データベース：医中誌 Web (Ver.4)

検索実施日：2010年09月30日

検索対象年：1983年以降

検索式：((Linezolid/TH or リネゾリド/AL) or (Linezolid/TH or ザイボックス/AL) or (Linezolid/TH or linezolid/AL) or (Linezolid/TH or zyvox/AL)) AND (小児/TH or 小児/AL)

データベース：MEDLINE

検索実施日：2010年09月17日

検索対象年：1949年以降

検索式：" (ZYVOX OR linezolid) AND (PT=RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL) AND (CHILD# OR ADOLESCENT.DE. OR INFANT#) "

1) 日本人の症例報告（文献、試験 1～5）

対象患者は 0～13 歳の男女患児で、対象疾患は MRSA または VRE 感染症（敗血症、術後感染症、心内膜炎）、LZD の用法・用量は 1 回 10mg/kg を 8 時間毎（30mg/kg/日）または 12 時間毎（20mg/kg/日）に静脈内または経口投与であり、投与期間は 2～6 週間であった。症例報告のすべてで臨床効果が確認され、他の抗 MRSA 薬が無効または効果不十分な症例においても有用であった。副作用として、消化器障害、血小板減少、赤芽球癆、肝機能障害、歯の着色などがみられたが、LZD の減量または治療後に消失した。

2) 海外文献（文献、試験 6～16）

対象患者は男女患児であり、年齢は 5～11 歳、12 歳未満の小児、12～17 歳、13 歳以上；体

重 40kg 以上などに分類されていた。対象疾患は MRSA または VRE 感染症（単純性および複雑性皮膚・皮膚組織感染症、カテーテル関連血流感染、肺炎、菌血症、市中肺炎、院内肺炎、感染性心内膜炎、尿路感染症、熱傷、骨関節感染症など）、LZD の剤型は注射剤、錠剤、経口懸濁剤であり、12 歳未満の患児では初回から数日間は点滴静脈内投与し、その後、経口懸濁剤に切替えた試験もあった。用法・用量は 1 回 10mg/kg を 8 時間毎、12 時間毎に静脈内または経口投与であり、投与期間は 7~36 日間であった。LZD の有効性は、比較対照薬である VCM、TEIC、CDX、CTRX/CPDX などと比較して同等または優れていた。LZD と関連した主な有害事象は、下痢、嘔吐などの消化器症状であった。LZD は小児に投与しても、忍容性は高く、安全であると考えられた。

表 2. 小児患者におけるリネゾリド感受性の原因菌による感染症の治療成績

文献	対象疾患、投与例数	目的	用法・用量	主な結果
1	MRSE 敗血症： 早産、低出生体重 児、男児(日齢 13) 1 例	症例報告（日 本人）： 有効性、安全 性	LZD 30mg/kg/日、 21 日間。 併用抗 菌 薬： VCM 4 週間、 CTX→PIPC	有効性： VCM 治療抵抗性 MRSE 敗血症・髄膜炎に LZD が有効であった。 安全性： 明らかな神経学的後遺症は認められなかった。
2	MRSA 敗血症など： 2 歳男児、13 歳女 児、5 ヶ月女児、3 歳女児	症例報告（日 本人）： 有効性	LZD 30mg/kg/日、 静注または経口 投与	有効性： LZD は優れた組織移行性と生物学的活性の高さから、小児難治性感染症の治療においても有用である。
3	グラム陽性菌 バイ オフィウム感染症： 症例 1：連鎖球菌に よる感染性心内膜 炎、1 歳 11 ヶ月男 児。 症例 2：術後、MRSA による金属バー感 染、5 歳 9 ヶ月男児。	症例報告（日 本人）： 有効性、安全 性	LZD 30mg/kg/日 症例 1：42 日間、 静注 症例 2：21 日間、 経口投与	有効性： 両症例ともに、多剤耐性であったため LZD に変更後、感染症をコントロールできた。 安全性： 症例 1 には赤芽球瘡、消化器症状および歯の着色がみられた。
4	MRSA 感染症： 小児 16 例 平均年齢：3.2 歳(解 析対象 9 例)	症例報告（日 本人）： 有効性、安全 性	LZD 10mg/kg、8 または 12 時間ご と静注 平均投与日数： 14.9 日間	有効性・安全性： LZD は前投与の他の抗 MRSA 薬と比較し、同一患児内で同等以上の早期の解熱・炎症性反応改善効果を認めた。
5	MRSA 敗血症： 1 歳女児。	症例報告（日 本人）： 有効性、安全 性	LZD 240mg/日、入 室 39 日目~53 日 (2 週間)	有効性・安全性： LZD は VCM、TEIC、ABK に治療抵抗性の MRSA 敗血症に対して有効であった。
6	グラム陽性球菌感染症 試験 III：皮膚・軟部組織感染症 (LZD 群 248 例、CDX 群 251 例) 試験 IV：院内肺炎、皮膚・軟部組織感染症など (LZD			安全性、忍容性： LZD 群で多くみられた有害事象は、試験 III では、下痢 (7.8%)、頭痛 (6.5%) 上気道感染症 (3.7%)。

	群 215 例、VCM 群 101 例) (詳細は、「4. 要望内容について企業側が実施した海外臨床試験成績について」の項、M/1260/0065 および M/1260/0082 参照)	試験 IV では、発熱 (14.1%)、下痢 (10.8%)、嘔吐 (9.4%)。LZD は小児に投与されても、忍容性は高い。
7	グラム陽性球菌感染症：小児 LZD 群 215 例、VCM 群 101 例 安全性 (血液に対する評価) (詳細は、「4. 要望内容について企業側が実施した海外臨床試験成績について」の項、M/1260/0082 参照)	安全性 ：平均治療日数はほぼ同様であった。血小板減少、貧血、好中球減少などの両群の治療に関連した血液学的毒性は両群に差は無く、この試験では血液毒性は同程度と考えられた。
8	グラム陽性菌、複雑性皮膚・皮膚組織感染症：12 歳未満の小児 LZD 群 80 例、VCM 群 40 例 有効性、安全性 (詳細は、「4. 要望内容について企業側が実施した海外臨床試験成績について」の項、M/1260/0082 参照)	有効性 ：臨床効果 (治癒率) は、LZD 群 93.2%、VCM 群 90.0%で、両群間に差はなかった (p=0.594)。 安全性 ：治験薬に関連した有害事象の発生率は、LZD 群 23%であり、VCM 群 48%より少なかった (p=0.006)。
9	グラム陽性菌、院内肺炎、菌血症：12 歳未満の小児 (入院) 院内肺炎；LZD 群 23 例 菌血症：LZD 群 81 例 有効性、安全性 (詳細は、「4. 要望内容について企業側が実施した海外臨床試験成績について」の項、M/1260/0082 参照)	有効性 ：院内肺炎の臨床効果 (治癒率) は、LZD 群 90.0%、VCM 群 100%であった (p=0.305)。 安全性 ：治験薬に関連した有害事象の発生率は、LZD 群 19.4%、VCM 群 28.3% (p=0.230)。
10	単純性皮膚・皮膚組織感染症の患児： 5 歳～11 歳、12～17 歳 LZD 群 248 例、CDX 群 251 例 有効性、安全性 (詳細は、「4. 要望内容について企業側が実施した海外臨床試験成績について」の項、M/1260/0065 参照)	有効性 ：全ての患者における追跡調査時 (治療後 10～21 日間) での臨床効果 (治癒率) は、LZD 群 88.7% (205/231 例) 及び CDX 群 86.2% (193/224 例) であった。臨床評価可能例における治癒率は、LZD 群 91.0% (201/221 例) 及び CDX 群 90.0% (189/210 例) であった。微生物学的評価可能例における黄色ブドウ球菌の菌消失率は、LZD 群 89.6% (120/134 例) 及び CDX 群 88.8% (111/125 例) であった。黄色ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌を原因菌とする感染症は、LZD によって効果的に治療された。 安全性 ：最も多く報告された有害事象は胃腸関連で、両群間で有意差はみられず、本試験では骨髄抑制は認められていない。
11	重度熱傷： 症例報告： LZD 140mg、12 時	臨床経過 ：患者は、熱傷から 3 週

	4歳女児	安全性（セロトニン症候群）	間毎、経口投与	間後に急性ストレス障害のためにフルオキセチンを投与し、11日後にLZD経口投与を開始した。2日後の創面清掃術後に、興奮、瞳孔散大、偏視などの症状が現れた。フルオキセチン投与を中止した。LZDを他の抗生物質に切り替えた後に症状は消失した。
12	手術部位感染症患児： LZD群2例（8.2歳、12.7歳） CDX群6例	第Ⅲ相、比較試験： 薬物動態学的/薬力学的（PK-PD）プロファイル	LZD 10mg/kg（最大600mg）、12時間毎、経口投与（懸濁剤） CDX 15mg/kg（最大500mg）、12時間毎	PK/PD ：LZD 10～11.4mg/kgを投与した2例のC _{max} は7.8mg/Lおよび17.5mg/L、T _{max} は2～4hで、算出した血漿中及び組織中の安定状態時LZD濃度はメチシリン耐性菌を含めた化膿レンサ球菌及び黄色ブドウ球菌に対する適切な%T>MIC（40%）を反映していた。
13	骨関節感染症： 小児13例（3ヵ月～14歳）	臨床試験： 有効性、安全性	12歳以上：LZD 600mg/dose、12時間毎。 12歳未満：LZD 10mg/kg、8時間毎投与期間中央値：20日（9～36日）	有効性 ：臨床効果（治癒率）は11/13例。 安全性 ：副作用は、湿疹性変化（1例）、下痢（1例）および貧血（2例）であった。
14	院内肺炎でグラム陽性菌感染症、皮膚・皮膚組織感染症、菌血症患者：新生児～12歳まで LZD群215例、VCM群101例 有効性、安全性 （詳細は、「4. 要望内容について企業側が実施した海外臨床試験成績について」の項、M/1260/0082参照）			有効性・安全性 ：臨床効果（治癒率）は、LZD群79%、VCM群74%であった（p=0.36）。LZD群の静注投与期間はVCM群と比較して有意に短く（p<0.001）、LZD群の副作用も少なかった（p=0.003）。
15	VRE感染症（臓器移植）： 小児、成人（5～71歳）85例	非盲検、compassionate-use試験： 有効性、安全性	LZD 600mg 1日2回静注または経口投与	有効性 ：53/85例が臨床的に治癒し救命され（生存率62.4%）、うち47例が治療後に培養陰性となった（6例は非培養）。 安全性 ：副作用として血小板減少（4.7%）、白血球減少（3.5%）、血圧上昇（1.2%）がみられたが、治療中止はなかった。
16	市中肺炎入院患児（生後12ヵ月～17歳まで）78例 有効性、安全性 （詳細は、「4. 要望内容について企業側が実施した海外臨床試験成績について」の項、M/1260/0065参照）			有効性 ：肺炎球菌性肺炎が認められたため全患児を含む61例（92.4%）が治癒と判定された。 安全性 ：最も多かった有害作用は下痢（10.3%）、好中球減少（6.4%）およびALTの上昇（6.4%）であった。

「小児患者におけるリネゾリドの薬物動態成績」に関する文献の報告状況について、下記の検索方法によりデータベースを検索した。その結果、検索式に該当した文献は、国内文献：3報（医中誌）、海外文献：24報（MEDLINE）であった。これらのうち用法・用量の記載がある要望内容を満たすエビデンスとして、小児薬物動態データの記載があるもののうち総説を除いた4報の文献を採用した（表3）。

[検索方法]

データベース：医中誌 Web (Ver.4)

検索実施日：2010年12月15日

検索対象年：1983年以降

検索式：((Linezolid/TH or リネゾリド/AL) or (Linezolid/TH or ザイボックス/AL) or (Linezolid/TH or linezolid/AL) or (Linezolid/TH or zyvox/AL)) and ((小児/TH or 小児/AL) or (新生児/TH or 新生児/AL) or (幼児/TH or 幼児/AL) or (未熟児/TH or 未熟児/AL) or (青年/TH or 青年/AL) or (青年/TH or 青少年/AL)) and (薬物動態学/TH or 薬物動態/AL)

データベース：PubMed

検索実施日：2010年12月12日

検索対象年：1947年以降

検索式：(100766 OR zyvox OR linezolid) AND (pediatric OR adolescent OR paediatric) AND pharmacokinetic

表3. 小児患者におけるリネゾリドの薬物動態成績

文献	対象疾患、投与例数	目的	用法・用量	主な結果
1	MRSA 縦隔炎、日本人小児 4例	LZD の薬物動態および忍容性	LZD 10mg/kg を 8 時間ごとに静脈内投与した後 10 または 15mg/kg を 8 時間ごとに経口投与	静脈内投与したときの LZD の血清中トラフ濃度は、3.5mg/L 以上であった。しかし、経口投与では、検出不可能な濃度 (0.1mg/L 未満) の患者も含めて、静脈内投与よりも低い濃度がみられた。著しく低い忍容性や因果関係のある血液学的事象はなかった。従来の治療法である糖ペプチドでは効果のない縦隔炎を有する小児に対する LZD の静脈内投与から経口投与への切り替えは、トラフ濃度をモニタリングして適正な用量を維持するよう注意しなければならないが、有効かつ安全な投与方法のひとつであると結論づけた。
2	乳児 生後数ヶ月間の LZD 体内動態に対する年齢の影響を検討			CLの平均値±SDは 0.25±0.12L/h/kg、Vd _{ss} は 0.75±0.19L/kg、t _{1/2} は 2.8±2.1 時間で、小児および青年で報告された値と類似していた。CLは生後 1 週間で速やかに増加し、生後年齢に応じて上昇した。生後 8 日未満

	(詳細は、「4. 要望内容について企業側が実施した海外臨床試験成績について」の項、M/1260/0064 参照)	の乳児における CL 値 (1 群 : $0.12 \pm 0.06 \text{L/h/kg}$, 3 群 : $0.23 \pm 0.12 \text{L/h/kg}$) は、生後 8 日から 12 週までの乳児の値 (2 群 : $0.31 \pm 0.07 \text{L/h/kg}$, 4 群 : $0.31 \pm 0.10 \text{L/h/kg}$) に比べて低かった。CLの結果とは対照的に、在胎期間は Vd_{ss} の最も有効な予測因子となった。これらの薬物動態データの結果は、乳児および若年小児で承認されている LZD の投与方法を生後 7 日以上の新生児にも適用可能であることを支持する。
3	早産児から 18 歳までの患者 小児患者における LZD の薬物動態パラメータおよび承認された推奨投与量の根拠について (詳細は、「4. 要望内容について企業側が実施した海外臨床試験成績について」の項、766-INF-0026-111、OXAA-0026-148、M/1260/0028 および M/1260/0064 参照)	LZD の薬物動態、特に CL は、年齢に依存する。12 歳未満の小児の濃度-時間曲線下面積は成人に比べ小さく、CL は速やかで、消失半減期は短い。新生児の CL は成人と類似しているが、生後 1 週間に CL は、成人の 2~3 倍まで速やかに上昇する。若年小児において CL は、徐々に減少し、青年期までに成人の数値と類似するようになる。12 歳以上の小児における LZD の薬物動態は、成人と大きく異ならない。
4	生後 3 ヶ月から 16 歳の小児 体内動態の特徴を検討するため小児および青年に LZD を静脈内投与したときの安全性および薬物動態を評価 (詳細は、「4. 要望内容について企業側が実施した海外臨床試験成績について」の項、M/1260/0028 参照)	年齢および CL の間には有意だが、低い相関が見られた。消失半減期、CL および Vd_{ss} の平均値 \pm SD は、それぞれ 3.0 ± 1.1 時間、 $0.34 \pm 0.15 \text{L/h/kg}$ および $0.73 \pm 0.18 \text{L/kg}$ であった。小児における CL および Vd_{ss} の推定値はこれまでの成人データよりも有意に高い値を示した。LZD の最高血漿中濃度は、小児においてわずかに低く、10mg/kg を単回投与後 12 時間の濃度は、LZD に対する <i>in vitro</i> 感受性を持つ病原菌の MIC ₉₀ より低かった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシスの報告状況について、下記の検索方法によりデータベースを検索した。その結果、検索式に該当した文献は、医中誌では解説・特集で 9 報 (総説 : 0 報)、MEDLINE では Peer-reviewed journal の総説としては 40 報およびメタ・アナリシスは 2 報であった。これらのうち、用法・用量の記載があり、原因菌として MRSA または VRE が特定された患者が含まれている要望内容を満たすエビデンスとして、Peer-reviewed journal の解説 (医中誌) : 3 報、Peer-reviewed journal の総説 (MEDLINE) : 9 報、メタ・アナリシス (MEDLINE) : 2 報、計 14 報を採用した (表 4)。

[検索方法]

データベース : 医中誌 Web (Ver.4)

検索実施日：2010年09月30日

検索対象年：1983年以降

検索式：(((Linezolid/TH or リネゾリド/AL) or (Linezolid/TH or ザイボックス/AL)) or ((Linezolid/TH or linezolid/AL) or (Linezolid/TH or zyvox/AL)) AND (小児/TH or 小児/AL) AND (PT=解説))

データベース：MEDLINE

検索実施日：2010年09月29日

検索対象年：1949年以降

検索式："(ZYVOX OR linezolid) AND (CHILD# OR ADOLESCENT.DE. OR INFANT#) AND (REVIEW=YES) AND (LG=EN) "

データベース：MEDLINE

検索実施日：2010年09月29日

検索対象年：1949年以降

検索式："((ZYVOX OR linezolid) AND (CHILD# OR ADOLESCENT.DE. OR INFANT#)) AND PT=META-ANALYSIS"

1) 本邦の Peer-reviewed journal の解説 (文献1~3)

LZD は細菌のペプチド合成の 70s 開始複合体の形成を阻害し、タンパク合成を阻害することにより抗菌力を発揮する。これは従来のタンパク合成を阻害する抗菌薬とは機序が異なるため交叉耐性を示さない。LZD は注射薬と経口薬があるがバイオアベイラビリティはほぼ100%で、投与経路による血中濃度の差はない。抗菌スペクトラムはグラム陽性球菌のみに有効で、グラム陰性菌には無効である。組織移行は良好である。

小児においても LZD は、VRE 感染症あるいは重症 MRSA 感染症に対して使用されている。用法・用量は、12歳未満では10mg/kgを8時間毎に、12歳以上では成人同様10mg/kg(最大600mg)を12時間毎に静脈内投与する。LZD は腎機能障害の程度により薬物動態の変化は認められない。同様に中等度までの肝機能障害患者においても有意差がないことが確認されている。このため TDM の実施や投与量の調節は必要ないと判断される。海外では、VRE 感染症に対し LZD の14~28日までの投与が推奨されている。

また、重大な副作用としては、貧血、白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制が挙げられており、投与中止など適切な処置により回復するとされている。

2) Peer-reviewed journal の総説 (文献4~12)

LZD の現在の適応症は、MRSA による皮膚・皮膚組織感染症、MRSA による市中肺炎および院内肺炎、VRE による菌血症、ペニシリン耐性肺炎球菌による細菌性市中感染である。VRE 心内膜炎に対する LZD 治療の成功例も報告されている。また、VRE 関連の硬骨および関節の

多剤耐性菌感染、中枢神経系感染など従来は治療が難しかった感染症にも対処できる。

血漿クリアランスは、小児の方が成人よりも大きく、12歳未満の小児の方が12歳以上よりも大きい。ピークの血中濃度は、成人に比較して小児は低いので、より年少の小児についてはより頻繁な投与が必要である。

小児患者における LZD の推奨用量は、12歳以上の小児に対して 10mg/kg を 12 時間毎、12歳未満の小児に対して 10mg/kg を 8 時間毎に投与である。

LZD の忍容性は一般に良好であり、重大な有害事象としては貧血、白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制があらわれることがある。これらの有害事象は投与中止によって回復しうる。

3) メタ・アナリシス (文献 13、14)

単純性皮膚・軟部組織感染症の小児外来患者を対象とした試験および耐性グラム陽性菌による肺炎、菌血症または複雑性皮膚・軟部組織感染症の小児入院患者を対象とした試験を用い、MRSA 感染症患者での有効性及び安全性について検討された。

表 4. 小児患者におけるリネゾリドの使用

文献	対象疾患、投与例数	目的	用法・用量	主な結果
1	小児 (肺炎、菌血症、複雑性皮膚/皮膚組織感染症)	解説： 小児における抗 MRSA 薬	12 歳 未 満 : 1 回 10mg/kg、8 時間毎、 静注/経口 12 歳 以 上 : 1 回 600mg、12 時間毎、 静注/経口	副作用： 可逆的な貧血、白血球減少、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髄抑制。14 日以上投与した場合、血小板減少の頻度が高くなる傾向が認められる。28 日以上投与した場合視神経障害が現れることがある。 有効血中濃度： LZD は血中濃度に比較して組織移行が良好で血中濃度と大きく変わらないか、組織中濃度のほうが高くなる。また高度の腎機能障害を除き、投与量の調整は必要ないため、血中濃度を測定する必要はない。 耐性菌の問題： 欧米では既に LZD 耐性の MRSA が報告されている。
2	小児	解説： 小児 MRSA 感染症	新生児：10mg/kg 8～ 12 時間ごと (体重、 生後週齢により分 類) 小児：12 歳未満では 30mg/kg を 3 回に分 割、12 歳以上では 20mg/kg を 2 回に分 割 (最大量 1,200mg)	LZD は米国ではすでに新生児領域および小児科領域いずれの用法・用量も定められている。特に新生児において VCM 同様に、体重別や生後の週数別に用法・用量が設定されている。LZD は腎機能障害患者にも使用しやすいため、特に腎機能が未熟である新生児領域では、他の抗 MRSA 薬によるコントロールが困難な場合における使用。
3	小児	解説：	12 歳 未 満 :	代謝： 半減期は 5～6 時間で、薬物血中

		小児 MRSA 抗菌薬	10mg/kg×3 (8 時間毎)、 12 歳以上：10mg/kg (最大 600mg)×2 (12 時間毎)	モニタリングは不要と考える。 副作用 ：重大な副作用として、貧血、白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制があらわれることがある。投与中止によって回復しうる。 相互作用 ：LZD は非選択的、可逆的モノアミン酸化酵素阻害作用を有する。
4	小児、成人	総説： 薬物動態、適応症、MRSA: 皮膚・軟部組織感染症、肺炎、 MRSA,VRE: 菌血症、安全性	複雑性皮膚・軟部組織感染症、肺炎、 菌血症：小児（生後 7 日齢～11 歳）： 10mg/kg、静注または経口投与、8 時間ごと	LZD の静注および経口投与は、小児および成人において生物学的利用能および安全性プロファイルが優れている。 LZD により、小児および成人における VRE 関連心内膜炎、硬骨および関節の多剤耐性菌感染、中枢神経系感染などの従来は治療が難しかった感染症に対処できるものとされる。
5	新生児	総説： 適応、有効性、有害事象、予防投与	生後 7 日未満の新生児の用量は 10mg/kg、12 時間ごと	新生児の体内動態データは少ないが、生後 1 週間を除き成人と同様のクリアランス値を示すことが報告されている。重度グラム陽性菌感染症（院内感染）の新生児 63 例を対象とした第Ⅲ相多施設無作為化対照試験では、LZD は VCM よりも高い臨床効果（治癒率）を示した（それぞれ 77.5%、61.1%）。生後 7 日未満の早産児における投与レジメンは 10mg/kg の 12 時間間隔で開始するとされているが、十分な有効性が得られない場合には 8 時間間隔での投与を考慮すべきである。LZD の忍容性は一般に良好であり、重大な有害事象としては貧血、血小板減少、好中球減少がある。
6	新生児、小児	総説：文献レビュー 1990～2006 年、8 臨床試験	11 歳以下の小児： 10mg/kg、8 時間ごと 12 歳以上の小児： 600mg、12 時間ごと	ファイザー社で実施した小児の臨床試験 8 試験について検討されている。
7	乳児、小児： 薬物動態 447 例。 無作為化試験 1480 例。	総説：系統的レビュー 薬物動態、有効性、安全性 文献検索：コクランライブラリー、EMBASE、MEDLINE データベース	主な用法・用量： 10mg/kg、8～12 時間ごと	薬物動態 ：小児患者の LZD の血漿薬物動態は年齢に依存する。 有効性 ：LZD の小児患者における臨床効果（治癒率）は、皮膚・皮膚組織感染症:75.0-93.2%、菌血症、肺炎:77.5-90.0%と報告されており、VCM や CDX の治癒率との間に有意差は認められなかった。 安全性 ：有害事象は下痢（3.1-16.8%）、悪心・嘔吐（2.9-11.9%）、血小板減少症（1.9-4.7%）。小児神経障害が 3 例。
8	小児患者	総説（3 報の	青年：600mg、12 時	安全性 ：小児患者において LZD の忍容

		要約) : 安全性	間ごと 0～11歳まで： 10mg/kg (最大 600mg) 12時間ごと	性は良好であるが、50%以上に少なくとも1件の有害事象が認められた。小児の主な有害事象は成人と同様に下痢、軟便、嘔吐、発疹、発熱であり、血液学的な異常もみられた。市中肺炎の試験において、1～12歳小児に好中球減少症(回復性のある)が6.4%みられた。多施設、第Ⅲ相試験において、12歳以下の小児では貧血5.6%、血小板減少症4.7%が報告されている。
9	小児患者	総説： 薬物動態、有効性、安全性	用法・用量は右欄に記載	適応症と推奨用量： 複雑性皮膚・軟部組織感染症、肺炎、菌血症： 小児(生後7日～11歳)：10mg/kgを8時間毎(静脈内or経口) 単純性皮膚・軟部組織感染症： 小児(5歳未満)：10mg/kgを8時間毎(静脈内or経口) 小児(5～11歳)：10mg/kgを12時間毎(静脈内or経口)
10	皮膚・軟部組織感染症： 入院小児	総説： 皮膚・軟部組織感染症	用法・用量は右欄に記載	LZDの入院小児の皮膚・軟部組織感染症に適用されている用法・用量は、20～30mg/kg/日(最大投与量は1.2g)、静脈内投与、8または12時間毎。
11	小児	総説： 臨床用量、安全性など	用法・用量は右欄に記載	推奨用量： 小児患者におけるLZDの推奨用量は、12歳以上の小児に対して体重1kg当り10mgを12時間毎、12歳未満の小児に対して体重1kg当り10mgを8時間毎に投与する。 安全性： 小児における最も一般的な副作用は、下痢、頭痛、嘔吐、悪心、血清トランスアミラーゼ濃度の上昇、皮疹である。
12	小児	総説：	用法・用量は右欄に記載	LZDは、MRSAやVRE等の菌による重篤な感染症に対する経口投与治療の選択肢である。薬物動態学的試験によると、血漿クリアランスについては、小児の方が成人よりも大きく、12歳未満の小児の方が12歳以上よりも大きい。ピークの血中濃度は、成人に比較して小児は低いので、より年少の小児についてはより頻繁な投与が必要である。LZDの小児に対する投与法は完全には確立していないが、12歳未満の小児には10mg/kgを8時間毎に、12歳以上の小児には12時間毎に投与するのが適切と思われる。小児における一般的な副作用については、成人におけるものと類似し

				ているが、血小板減少症は小児においては一般的でない。
13	グラム陽性菌感染症治療：患者 6093 例	無作為化比較試験 12 試験 (1995 年～2005 年)、メタアナリシス：有効性、安全性	主な用法・用量：600mg、12 時間ごと静注または経口投与	有効性： 治療の成功率は、LZD はグリコペプチドまたは β ラクタムより高かった (オッズ比 [OR] 1.41 [95%CI 1.11-1.81])。死亡率に差は認められなかった (OR 0.97 [95%CI 0.79-1.19])。LZD は、皮膚・軟部組織感染症 (OR 1.67 [95%CI 1.31-2.12]) および菌血症 (OR 2.07 [95%CI 1.13-3.78]) においてグリコペプチドまたは β ラクタムより優れた有効性を示したが、肺炎 (OR 1.03 [95%CI 0.75-1.42]) に関しては臨床効果 (治癒率) に差を認めなかった。 安全性： LZD によって副作用が増えることはなかったが (OR 1.40 [95%CI 0.95-2.06])、血小板減少症は LZD 投与患者の方で多かった (OR 11.72 [95%CI 3.66-37.57])。
14	MRSA、皮膚・軟部組織感染症：外来小児患者 (5～17 歳) 25 例 (LZD 群 15 例、CDX 群 10 例) 入院小児患者 (0～11 歳) 34 例 (LZD 群 20 例、CDX 群 14 例)	メタアナリシス：有効性、安全性	外来小児患者： LZD 10mg/kg (600mg まで)、12 時間毎、経口投与 (懸濁剤、12 歳以上の小児は錠剤) CDX 15mg/kg (500mg まで)、12 時間毎、経口投与 (懸濁剤、12 歳以上の小児はカプセル剤) 両群ともに投薬期間は連続 10～21 日間。 入院小児患者： LZD 10mg/kg、8 時間毎、静注または経口 (懸濁剤) VCM 10～15mg/kg、6～24 時間毎、静注投薬期間は 10～28 日間	有効性： 臨床効果 (治癒率) は外来患者では LZD 群 92.3%、CDX 群 85.7%であった (p=0.64)。入院患者では LZD 群 94.1%、VCM 群 90.0%であった (p=0.69)。 安全性： 入院患者における、治験薬に関連した有害事象の発現頻度は LZD 群 20%、VCM 群 43% (p=0.15) であった。小児の MRSA 感染症に対する LZD (静注/経口) の投与は有効で、忍容性が高いと考えられた。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Nelson Textbook of Pediatrics 第 19 版 (2011 年)

米国の代表的な小児科の教科書である。抗菌薬療法総論には次のように記載されている。リネゾリドの作用機序は 50S リボソームへの結合によるタンパク質合成阻害である。主な副

作用は骨髄抑制、偽膜性大腸炎、悪心、下痢、頭痛などである。小児には 10mg/kg を 1 日 2 回、経口または静注で使用する。

表 5. リネゾリドの小児における投与量、投与経路

有効菌種	MRSA、VRE、コアグラエゼ陰性ブドウ球菌、ペニシリン耐性肺炎球菌
0～11 歳	10mg/kg を 8～12 時間毎に経口または静注で使用
12 歳以上	600mg/dose、12 時間毎に経口または静注で使用、400mg および 600mg 錠剤、20mg/mL 懸濁剤も使用可能

細菌感染症各論の記載は以下の通り。

ブドウ球菌感染症：リネゾリドは、MRSA で、感受性試験結果が判明している場合の第二選択薬 (alternative) として、ST 合剤、キヌプリスチン・ダルフォプリスチンと並列で推奨されている。バンコマイシン中等度感受性の場合の第一選択薬 (drug of choice) にも、ダプトマイシン、キヌプリスチン・ダルフォプリスチンと並列で推奨されている。また、VRE 感染症の項には、治療がきわめて困難であるが、敗血症・菌血症を含めたリネゾリドの有効率は 90%を超えると述べられている。リネゾリドの作用は静菌的であるが、VRE による心内膜炎、髄膜炎にも著効すると述べられている。ただし、リネゾリド耐性菌の報告もあり、院内に耐性菌が伝播する可能性にも言及している。

2) American Academy of Pediatrics：最新感染症ガイド (Red Book 2009)

成人において、菌血症および他の重症黄色ブドウ球菌感染症に対する非経口抗菌薬として、オキサシリンの MIC が 4μg/mL 以上の MRSA で、医療関連感染 (多剤耐性) の選択薬として、バンコマイシン±ゲンタマイシンまたは土リファンピシン、感受性試験結果が判明している場合の代替薬として、リネゾリドが ST 合剤、キヌプリスチン・ダルホプリスチンおよびフルオロキノロンと並列で推奨されている。また、バンコマイシン中等度感受性黄色ブドウ球菌 (MIC が 4μg/mL 以上、16μg/mL 以下) に対する選択薬として、リネゾリドがダプトマイシン、キヌプリスチン・ダルフォプリスチンおよびチゲサイクリンと並列で推奨されている。

表 6. 新生児・小児のリネゾリド用法・用量

12 歳以上	10mg/kg (最大 600mg) を 1 日 2 回点滴静注または経口
11 歳まで	10mg/kg を 1 日 3 回点滴静注または経口
新生児	10mg/kg を 8～12 時間毎に点滴静注

3) THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY 2011

成人において、リネゾリドはバンコマイシンと同様に MRSA による肺炎に対する第一選択薬として推奨されている。

リネゾリドはバンコマイシン耐性 MRSA と MRSA 感染症に対する第一選択薬の一つとして推奨されている。また、多剤耐性 (バンコマイシン・ペニシリン・アンピシリン・ストレプ

トマイシン・ゲンタマイシン耐性) *E. faecium* に対する第一選択薬として推奨されている。

表 7. 新生児、小児のリネゾリド用法・用量

体重 < 2000g		体重 > 2000g		> 生後 28 日
生後 0~7 日	生後 8~28 日	生後 0~7 日	生後 8~28 日	
10mg/kg を 12 時間ごと	10mg/kg を 8 時間ごと	10mg/kg を 8 時間ごと	10mg/kg を 8 時間ごと	12 歳児までは 10 mg/kg を 8 時間ごと

4) Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed

248 章 (抗菌治療薬)、91 章 (ブドウ球菌感染)、95 章 (腸球菌感染)

リネゾリドは、MRSA, ペニシリン耐性肺炎球菌並びにバンコマイシン耐性の *E. faecium* および *E. faecalis* を含む多くの薬剤耐性グラム陽性の病原菌に対して抗菌活性を有する。作用は静菌的であるが、肺炎球菌には殺菌作用を示すこともある。

リネゾリドは oxacillin 感受性および oxacillin 耐性 *S. aureus*、*S. pyogenes* または *S. agalactiae* に起因する単純性および複雑性皮膚・皮膚組織感染症、Penicillin 感受性 *S. pneumonia*、または oxacillin 感受性および oxacillin 耐性 *S. aureus* に起因する市中肺炎および医療ケア関連肺炎および Vancomycin 耐性腸球菌に起因する各種の感染症に対して推奨されており、小児に対しては表 8 に示す、用法・用量が推奨されている。

表 8. 新生児、小児のリネゾリド用法・用量

年齢	適応症	投与量
受胎後 34 週齢以上で生まれた新生児および 11 歳までの小児	肺炎および複雑性皮膚・皮膚組織感染症	10 mg/kg, 8 時間ごと、静注・経口、10~14 日間
	Vancomycin 耐性腸球菌に起因する肺炎および菌血症	10 mg/kg, 8 時間ごと、静注・経口、14~28 日間
5~11 歳の小児および生後 1 週間以内の未熟新生児 (在胎期間 34 週間未満)	単純性皮膚・軟部組織感染症	10 mg/kg/dose, 12 時間ごと
11 歳以上の青少年および成人		600 mg, 12 時間ごと、1 日最大量 1,200 mg

VRE 感染症治療薬として、キヌプリスチン-ダルフォプリスチン、ダプトマイシン、リネゾリドが記載されており、そのうち小児適応を有するのはリネゾリドのみであることが言及されている。また、心内膜炎あるいは髄膜炎に対するリネゾリドの臨床経験は限定的であるが、心内膜炎、敗血症および髄膜炎を含む生命を脅かす VRE 感染症に対して細菌学的にも臨床的にも有効であったと報告されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 米国感染症学会 MRSA 感染症治療ガイドライン <Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children.>

小児領域においては、MRSA による皮膚軟部組織感染症、院内・市中肺炎、骨髄炎・関節

炎、中枢神経感染症に対する第一選択薬（バンコマイシンなど）が使用できない場合の、代替薬の一つとしてリネゾリドがあげられている。用法・用量は、12歳未満で1回10mg/kgを8時間毎（ただし1回600mgを超えないこと）、12歳以上で600mg 1日2回それぞれ内服または点滴静脈内投与とされている。

2) 米国感染症学会・小児感染症学会小児市中肺炎管理ガイドライン<The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America.>

3ヶ月齢以上の小児での肺炎球菌肺炎、MRSA肺炎の治療において、第一選択薬が使用できない場合の、代替薬の一つとしてリネゾリドがあげられている。また、アモキシシリンに対するアレルギーの既往がある患児に対する代替薬の一つとしてもリネゾリドが示されている。用量・用法は内服では12歳未満で30mg/kg/dayを1日3回、12歳以上で20mg/kg/dayを1日2回であり、点滴静注では12歳未満で30mg/kg/dayを8時間毎、12歳以上で20mg/kg/dayを12時間毎とされている。

3) 英国化学療法学会；英国におけるMRSA感染症の予防と治療ガイドライン<Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections in the UK>

MRSA感染症に対してリネゾリドは単剤で治療できる。本剤の主な適応症は肺炎、重度の軟部組織感染症、菌血症、GISA（グリコペプチド系薬剤低感受性黄色ブドウ球菌）およびGRSA（グリコペプチド系薬剤耐性黄色ブドウ球菌）の感染症である。本剤の有害事象、コメントを以下に示した。なお、本ガイドラインには、リネゾリドの小児に対する使用に関する記述はない。

MRSA 感染症の治療におけるリネゾリドの特徴

主要な適応症	有害事象	コメント
肺炎 重度な軟部組織感染症 菌血症 GISAおよびGRSA感染症	骨髄抑制（頻度 5-10%） 肝障害を有する患者への注意 末梢神経障害	MRSAに対する他の抗菌薬との併用投与についての情報はない。 重度の腎障害患者に関するデータは限られている。 骨関節感染症に対する本剤の推奨できる投与期間は最大28日。 経口剤が利用可能であることは魅力的である。

GISA: glycopeptides - intermediate *S. aureus* , GRSA: glycopeptides - resistant *S. aureus*

4) 英国化学療法学会；英国におけるMRSA市中感染症の診断と管理のためのガイドライン<Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections presenting in the community>

- ・重度の市中感染型MRSA感染症（確診または疑診）に対しては、入院下、非経口投与で vancomycin、teicoplanin、daptomycin（肺炎を含まない）、または linezolid により治療を開始

することとされている。

- ・市中感染型 MRSA が疑われる場合には、linezolid 600 mg を 12 時間毎に投与および 1.2～1.8 g の高用量 clindamycin を 6 時間毎に投与を、肺炎に対する経験的治療に併用することを検討することとされている。

なお、本ガイドラインには、リネゾリドの小児に対する使用に関する記述はない。

5) 抗 MRSA 薬使用の手引き（日本感染症学会・日本化学療法学会）

リネゾリドは、抗 VRE、抗 MRSA 薬として承認されたオキサゾリジノン系の薬剤である。注射剤と経口剤がある。数少ない VRE 用薬剤でもあるため慎重な使用が望まれる。他の抗 MRSA 薬が無効な場合あるいは不耐容の場合に使用することを原則とするが、重症感染症（敗血症、肺炎、皮膚・軟部組織感染症、腹腔内膿瘍、膿胸など）や、腎機能障害患者に対して選択される。また、骨への移行が良好との報告もある。副作用として骨髄抑制が報告されているので、投与期間に配慮する必要がある。血小板減少などの骨髄抑制が見られることもあるので、週 1 回を目処に血液検査をすることが推奨されている。投与期間は 14 日以内が望ましい。経口剤の bioavailability は 100% であり、早期の注射剤から経口剤へのスイッチが可能である。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

小児適応に係る開発は本邦では行っていない。

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

日本人を対象とする国内の製造販売後調査において、0～12 歳までの小児に対して菌血症、髄膜炎、膿瘍などで 13 例の使用例が報告されている。併用抗感染症薬が多いため評価は困難であるが、11 例中 10 例で治癒または改善がみられた。また、日本人小児 11 例で重篤な有害事象が認められているが、本剤との因果関係の否定できない有害事象は急性呼吸窮迫症候群および肝機能異常各 1 例であり、いずれも多く薬剤が併用されており、免疫抑制剤の投与や好中球減少症、播種性血管内凝固症候群 (DIC) 等の合併などの背景を有する症例であった。

国内での小児に対する報告は限られており、安全性情報を含めデータが少なかったことから、有効性、安全性および用法・用量の調査を目的として要望学会である社団法人日本感染症学会および日本小児感染症学会において使用実態調査が行われた。また、未熟児新生児学会においても使用実態調査が行われた。使用実態調査以外の国内使用実績として、第 60 回日本感染症学会東日本地方会学術集会（2011 年 10 月 26 日～28 日開催）において、北里大学医学部小児科における小児に対するリネゾリドの使用例に関する報告があった。

以下に、その内容について記載する。

1. 日本感染症学会および日本小児感染症学会による使用実態調査

方法：

調査対象医薬品の成分および製品は、リネゾリド（ザイボックス[®]錠 600mg、ザイボックス[®]注射液 600mg）であり、調査期間は 2011 年 8 月 29 日～2011 年 10 月 31 日であった。調査対象者は、日本感染症学会または日本小児感染症学会の会員が所属する施設において、2006 年 4 月以降にリネゾリドを処方された 15 歳以下のすべての患児を対象とした。調査項目は、患者背景、投与状況、有効性の評価、有害事象情報などであった。

報告の内訳：

調査報告の内訳は、症例票を 4456 通発送し、48 施設から 129 症例 133 件の報告があり、1902 施設からは『該当症例なし』であった。

患者背景：

リネゾリド使用症例として、男児 66 件、女児 67 件であり、12 歳以上の症例は男児 13 名、女児 17 名であった。

リネゾリドの使用理由となった疾患は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染 36 件、敗血症 35 件、肺炎 22 件、深在性皮膚感染症 17 件、等であった。リネゾリドの使用理由としては、MRSA 感染症 72 件、バンコマイシンおよびテイコプラニン等の他剤無効 43 件、VRE 感染症 1 件、等であった。原因菌としては、MRSA 66 件、不明 31 件、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）10 件、メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌（MRCNS）7 件、等であった。

合併症としては、水頭症 12 件、急性リンパ性白血病 10 件、脳室腹腔シャント術後 9 件、急性骨髄性白血病 8 件、等が報告され、13 件において合併症はなしと報告された。

投与状況（用法・用量等）：

すべての患児におけるリネゾリドの投与経路について、静注のみの投与は 109 件（82.0%）、経口投与のみは 20 件（15.0%）静注および経口投与を行った症例は 4 件（3.0%）であった。

表 9 に 12 歳未満、または 12 歳以上の患児に区分した場合の投与経路、1 回投与量及び 1 日投与回数を示した。投与日数については、121 件（91.0%）で 28 日以内であった。

表 9. リネゾリド投与状況（投与経路、投与量、投与回数）

		N	%	1 回投与量 (mg/kg)	1 日投与回数別件数	
				平均値 (範囲)	2 回	3 回
12 歳以上	静注	22	73.3	12.6(6.7-25.0)	15	7
	経口	8	26.7	14.3(10.0-24.0)	7	1
12 歳未満	静注	110	85.3	10.8(5.0-30.0)	35	61
	経口	19	14.7	14.7(8.7-50.0)	1	17

有効性：

リネゾリドの臨床効果は、有効 104/133 件 (78.2%)、無効 10/133 件 (7.5%)、判定不能 18/133 件 (13.5%)、不明 1/133 件 (0.8%) であった。リネゾリド使用理由別の臨床効果は、MRSA 感染症 58/72 件、VRE 感染症 1/1 件、バンコマイシン無効例 15/21 件、テイコプラニン無効例 9/13 件において、有効と判断された。

安全性：

リネゾリド投与を行った 129 例 133 件中、35 例において 41 件の有害事象が報告され、内 20 件においてリネゾリドとの因果関係があると判断された。有害事象と因果関係についての詳細は、下表の通りであった (表 10)。

表 10. 小児におけるリネゾリドの有害事象と因果関係

報告症件数 (n=133)	リネゾリドとの因果関係 「あり」		リネゾリドとの因果関係 「なし」		リネゾリドとの因果関係 「不明」			
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
有害事象報告症例数	35	(26.3%)						
発現した有害事象数	41	(30.8%)	20	(15.0%)	12	(9.0%)	9	(6.8%)
有害事象名 ^{a)}								
貧血	5	(12.2%)	2	(10.0%)	2	(16.7%)	1	(11.1%)
白血球減少症	7	(17.1%)	6	(30.0%)	-	-	1	(11.1%)
汎血球減少症	1	(2.4%)	1	(5.0%)	-	-	-	-
血小板減少症	12	(29.3%)	6	(30.0%)	4	(33.3%)	2	(22.2%)
肝機能障害	4	(9.8%)	2	(10.0%)	1	(8.3%)	1	(11.1%)
死亡	2	(4.9%)	-	-	2	(16.7%)	-	-

a) 2 件以上に認められたもの

2. 日本未熟児新生児学会による使用実態調査

方法：

日本未熟児新生児学会により、リネゾリドの未熟児新生児領域における使用実態調査が 2011 年 7 月 29 日～9 月 30 日の間に実施された。メールによるアンケート調査票は、新生児集中治療室を持つ医療機関 253 施設へ送付された。

調査結果の概略：

20 施設より回答が得られ、リネゾリドの使用経験のある施設は 7 施設であり、10 症例で 12 使用機会の報告がなされた。

患児背景：

対象患者は乳幼児 (11 例) 及び青少年 (1 例) であり、生後 28 日未満の新生児期の使用は

なく、新生児以後の早産児及び先天性水頭症の先天奇形合併小児に使用されていた。

リネゾリドの使用理由となった主な疾患は、細菌性髄膜炎 4 件、敗血症 3 件、髄膜炎 2 件等であった。

投与状況（用法・用量等）：

用法・用量は諸外国に準じており、11 件（91.7%）において 10mg/kg が投与されていた。

すべての患児におけるリネゾリドの投与経路について、静注のみの投与は 9 件（75.0%）、経口投与のみは 1 件（8.3%）静注および経口投与は 2 件（16.7%）であった。表 11 に投与経路、1 回投与量、1 日投与回数、投与日数を示した。投与日数については、9 件（75.0%）で 28 日以内の投与が行われていた。

表 11. リネゾリド投与状況（投与経路、1 回投与量、1 日投与回数、投与日数）

	N	%	体重当たりの投与量		一日投与回数			投与日数	
			中央値	範囲	1 回	2 回	3 回	中央値	範囲
経口	3	15.0	10 mg/kg	8-10 mg/kg	-	1	2	13 日	13-44 日
静注	17	85.0	10 mg/kg	8-10 mg/kg	5	6	6	9 日	1-55 日

有効性：

リネゾリドは全例で有効性を示した。

安全性：

本剤と関係する重篤な有害事象の報告はなかった。

3. 北里大学医学部小児科における使用実績報告（第 60 回日本感染症学会東日本地方会学術集会抄録参照）

方法：

佐藤らは、2001 年 6 月～2011 年 5 月の間の北里大学医学部 小児科におけるリネゾリドの使用例について検討した。

調査結果の概略：

31 例 50 件の報告がなされ、使用時の年齢は、0 ヶ月～14 歳（平均 2.79 歳、中央値 1 歳）であり、対象疾患は、縦隔炎および膿瘍 24 件（48%）、肺炎・膿胸 11 件（22%）、骨髄炎 4 件（8%）、敗血症 4 件（8%）であった。

投与状況：

用法・用量は、20～30mg/kg/day であり、その使用期間は、4～56 日（平均 17.7 日、中央値 14 日）であった。

有効性：

臨床効果は 50 件中 40 件（80%）で有効以上であった。

安全性：

副作用は血小板減少が 6 件（12%）に認められ、投与を中止した症例は 1 件であった。また、視覚障害を示したものは認められなかった。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本剤は、MRSA および VRE 感染症の治療薬として、成人における有効性は本邦および外国で確立されている。また、米国では小児用量が承認されており、小児における有効性は米国で確立している。さらに、5. (3) および (4) 項に示したとおり、各種教科書およびガイドラインにおいて、小児 MRSA 感染症に対する標準治療薬とされている。

成人において本剤の薬物動態は日本人と外国人で類似していることが確認されていること等から、小児においても同様に民族差の影響を受けにくいと考えられる。実際に、日本人小児を対象とした静脈内投与時の薬物動態パラメータの報告（参考文献 薬物動態 1）は 2 例のみの検討内容であるが、当該文献中に記載された日本人の小児の薬物動態パラメータは欧米人小児で得られた値と大きく異ならなかった。これらのことから、体内動態の観点からは、外国人小児での本剤の有効性に関するエビデンスを日本人小児に外挿することは可能と考えられる。

表 1 に示したとおり、小児を対象とした外国臨床試験において、入院細菌感染症、入院肺炎患者、急性中耳炎患者および皮膚・皮膚組織感染症患者等の薬剤耐性株を含むグラム陽性細菌感染症患者に対して、高い有効性を示した。

また、2011 年に行われたリネゾリド使用実態調査および国内使用実績報告において、日本においても新生児以降の小児約 170 例に対して、米国の小児用法・用量が国内でも主に用いられていることが確認された。

以上のように、国内外の成人で本剤の有効性は確認されており、国内製造販売後調査、国内使用実態調査および国内使用実績報告においても臨床効果を示唆する情報が得られていることから、本邦においても小児における本剤の有効性が期待できると考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

表 1 に示したとおり、外国人小児を対象とした臨床試験において認められた因果関係が否定できない主な有害事象は、下痢、悪心、貧血、血小板減少、発疹であり、外国人成人で見

られた事象と大きく異ならなかったことから、外国人小児での忍容性には大きな問題はないと考えられた。

また、2011年に行われたリネゾリド使用実態調査および国内使用実績報告において、日本人小児における安全性プロファイルは日本人成人で報告されているものと同様であった。

以上のように、国内製造販売後調査、国内使用実態調査および国内使用実績報告で得られた日本人小児での安全性プロファイルは日本人成人および外国人小児と同様であり、大きな懸念を示唆する情報は得られていないことから、小児における本剤の安全性に大きな問題はないと考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

リネゾリドの小児での有効性および安全性は米国臨床試験において確認されており、本邦でも、米国の小児用法・用量と同一の用法・用量での使用実績の報告もある。また、信頼に足る学術雑誌や教科書でもその使用が推奨されている。これらのことから、要望内容に関する有効性および安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

開発要望に基づき、小児においても下記の成人に対する効能・効果と同様の内容とすることが適切であると考ええる。

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

設定根拠

外国人小児を対象にした米国臨床試験において MRSA および VRE 感染症に対する有効性および安全性が確認され、国内外の各種ガイドライン等においても推奨されていることから、小児においても、成人と同様の適応症とすることは適切であると判断した。

(2) 用法・用量について

小児に対する用法・用量として、以下のように設定することが適切であると考ええる。

ザイボックス注射液 600mg

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。

通常、12 歳未満の小児にはリネゾリドとして 1 回 10mg/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。

ザイボックス錠 600mg

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 1200mg を 2 回に分け、1 回 600mg 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 10mg/kg を 8 時間ごとに経口投与する。

(下線部追加)

設定根拠

12 歳未満の小児にリネゾリド 10mg/kg を単回点滴静注した薬物動態試験 (M/1260/0028、M/1260/0064 および 766-INF-0026-111 試験)、および 12～17 歳までの小児にリネゾリド 10mg/kg、最大 600mg を単回点滴静注した薬物動態試験 (M/1260/0028、766-INF-0026-111 および OXAA-0026-148 試験) において、成人の承認用量である 600mg を単回投与したときと同様の C_{max} を得た。12 歳未満の小児では、12 歳以上の小児および成人と比較して、クリアランスが高く、AUC は低い値を示した (表 12)。

さらに、766-INF-0026-111 および M/1260/0064 試験のデータを用いたシミュレーションにおいて、12 歳以下の小児 (3-11 ヶ月、1-2 歳、3-6 歳および 7-12 歳) に 8 時間ごとに 10mg/kg 投与時と 13～17 歳までの小児および成人に 12 時間ごとに 600mg 投与時の定常状態における濃度推移は類似していた。また、生後 11 歳までの耐性グラム陽性菌感染症の小児における第 III 相試験 (M/1260/0082 試験) のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果から、12 歳未満の小児に 8 時間ごとに 10mg/kg 投与時の定常状態における AUC_{0-24} は、成人に 12 時間ごとに 600mg を投与時の定常状態における AUC_{0-24} と同様であった (ファイザー株式会社 社内資料)。

また、本邦における使用実態調査の結果から、78/180 例に 10mg/kg/回の用法・用量が投与されたことを確認している。

米国臨床試験では、12 歳以上の小児では成人と同一の用法・用量、12 歳未満では 10mg/kg を 8 時間ごとに投与され、小児における本剤の有効性が確認されている。また、因果関係が否定できない主な有害事象は、成人で認められているものと同様であり、良好な忍容性を示した。

以上の結果から、本邦においても、12 歳以上の小児では、成人と同一の用法・用量、12 歳未満の小児では、10mg/kg を 1 日 3 回投与とすることが適切であると考えられる。

なお、12 歳未満の小児に対しては、1 回 600mg までと 1 回投与量の上限を設定して臨床試験が実施されており、1 回 600mg を超えて投与された経験はほとんどなく投与は推奨されないことから、その旨を添付文書において情報提供することが必要と考える。また、生後 3 ヶ月未満の小児を対象に実施した M/1260/0064 試験において、生後 7 日目までの早産の新生児において CL が低い値を示すこと、および生後第 1 週目以降に CL は迅速に増加することが確

認された。このような患者においては、本剤の投与に際し注意する必要がある旨を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

表 12. 小児および成人にリネゾリド 10mg/kg または 600mg を単回点滴静注後の薬物動態パラメータ

年齢区分	C _{max} (µg/mL)	V _{ss} (L/kg)	AUC* (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)
生後 7 日までの 早産 (在胎齢 34 週未満) 新生児 (N=9) ^{a)}	12.7 (30%) [9.6, 22.2]	0.81 (24%) [0.43, 1.05]	108 (47%) [41, 191]	5.6 (46%) [2.4, 9.8]	2.0 (52%) [0.9, 4.0]
生後 7 日までの (在胎齢 34 週 以上) 新生児 (N=10) ^{a)}	11.5 (24%) [8.0, 18.3]	0.78 (20%) [0.45, 0.96]	55 (47%) [19, 103]	3.0 (55%) [1.3, 6.1]	3.8 (55%) [1.5, 8.8]
7-28 日 (N=10) ^{a)}	12.9 (28%) [7.7, 21.6]	0.66 (29%) [0.35, 1.06]	34 (21%) [23, 50]	1.5 (17%) [1.2, 1.9]	5.1 (22%) [3.3, 7.2]
28 日-3 ヶ月 (N=12) ^{a)}	11.0 (27%) [7.2, 18.0]	0.79 (26%) [0.42, 1.08]	33 (26%) [17, 48]	1.8 (28%) [1.2, 2.8]	5.4 (32%) [3.5, 9.9]
3 ヶ月-11 歳 (N=59) ^{a)}	15.1 (30%) [6.8, 36.7]	0.69 (28%) [0.31, 1.50]	58 (54%) [19, 153]	2.9 (53%) [0.9, 8.0]	3.8 (53%) [1.0, 8.5]
12-17 歳 (N=36) ^{b)}	16.7 (24%) [9.9, 28.9]	0.61 (15%) [0.44, 0.79]	95 (44%) [32, 178]	4.1 (46%) [1.3, 8.1]	2.1 (53%) [0.9, 5.2]
成人 (N=29) ^{c)}	12.5 (21%) [8.2, 19.3]	0.65 (16%) [0.45, 0.84]	91 (33%) [53, 155]	4.9 (35%) [1.8, 8.3]	1.7 (34%) [0.9, 3.3]

平均値 (%CV) [範囲]

a) 10mg/kg、b) 10mg/kg、最大 600mg、c) 600mg 相当

* AUC は単回投与後の AUC_{0-∞}

米国添付文書より抜粋

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

収集されたエビデンスは国内外のデータを網羅しており、国内外の小児集団における有効性と安全性を十分に説明していると考えます。よって、新たな試験・製造販売後調査等の実施は不要と考える。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

なお、本邦では、本剤の経口剤は 600mg 錠のみであり、12 歳未満に対して経口剤を処方することは困難と考えられるため、海外で市販されている経口懸濁剤の導入が望まれる。

11. 参考文献一覧

文献

- 1) Gonzalez CG、Rubio M、Romero-Vivas J、et al. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1171-7.
- 2) 平松 啓一 編: II.病原菌はどのように耐性を獲得したか?どのくらい蔓延しているか? 6. バンコマイシン耐性. 耐性菌感染症の理論と実際 改訂2版. 医薬ジャーナル社. 東京. 2002; 64-68.

無作為化比較試験

- 1) 丸山 朋子、中田 麻子、細井 岳、他. リネゾリドが奏効した低出生体重児 MRSE 敗血症・髄膜炎の 1 例. *周産期医学* 2010; 40: 993-6.
- 2) 山田 全毅、加藤 琢真、新庄 正宜、他. 大学病院小児科における Linezolid の使用経験. *感染症学雑誌* 2010; 84: 399.
- 3) 竹谷 健、安田 謙二、安部 真理子、他. バイオフィームが関与したと思われる感染症に対してリネゾリドが奏効した小児例. *小児科臨床* 2010; 63: 467-72.
- 4) 関 めぐみ、浜田 幸宏、新井 万理子、他. 小児 MRSA 感染症に対する Linezolid (LZD) の有効性. *感染症学雑誌* 2009; 83: 195-6.
- 5) 藤原 悠子、松永 明、福田 和歌、他. Linezolid が奏効した小児 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 敗血症の 1 例. *日本集中治療医学会雑誌* 2007; 14: 615-6.
- 6) Saiman L、Goldfarb J、Kaplan SA、et al. Safety and tolerability of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S193-200.
- 7) Meissner HC、Townsend T、Wenman W、et al. Hematologic effects of linezolid in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S186-92.
- 8) Yogeve R、Patterson LE、Kaplan SL、et al. Linezolid for the treatment of complicated skin and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S172-7.
- 9) Jantusch BA、Deville J、Adler S、et al. Linezolid for the treatment of children with bacteremia or nosocomial pneumonia caused by resistant gram-positive bacterial pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S164-71.
- 10) Wible K、Tregnaghi M、Bruss J、et al. Linezolid versus cefadroxil in the treatment of skin

and skin structure infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 315-22.

- 11) Thomas CR、Rosenberg M、Blythe V. et al. Serotonin syndrome and linezolid. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 2004; 43: 790.
- 12) Kennedy MJ、Kearns GL、Jungbluth GL、et al. Assessment of pharmacodynamic surrogates in response to the treatment of skin and skin structure infections in children. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 2004; 6: 32-7.
- 13) Chen CJ、Chiu CH、Lin TY、et al. Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections. *Pediatric infectious disease Journal* 2007; 26: 985-8.
- 14) Kaplan SL、Deville JG、Yogev R、et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 677-85.
- 15) Khoury JEI、Fishman JA. Linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in solid organ transplant recipients: report of a multicenter compassionate-use trial. *Transpl Infect Dis* 2003; 5:121-5.
- 16) Kaplan SL、Patterson L、Edwards KM、et al. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:488-94.

薬物動態試験

- 1) Kosaka T、Kokufu T、Shime N、et al. Pharmacokinetics and tolerance of linezolid for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* mediastinitis in paediatric patients. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:368-70.
- 2) Kearns GL、Jungbluth GL、Abdel-Rahman SM、et al. Impact of ontogeny on linezolid disposition in neonates and infants. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(5):413-22.
- 3) Jungbluth GL、Welshman IR、Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9 Suppl):S153-7.
- 4) Kearns GL、Abdel-Rahman SM、Blumer JL、et al. Single dose pharmacokinetics of linezolid in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1178-84.

Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス

- 1) 野々山 勝人. 小児における抗菌薬の争点 抗 MRSA 薬. *感染と抗菌薬* 2009; 12: 131-5.
- 2) 大石 智洋. MRSA 感染症と抗 MRSA 薬の使い方 小児 MRSA 感染症. *感染と抗菌薬* 2007; 10: 282-6.
- 3) 藤田 直久. 抗菌薬 その他の抗菌薬. *小児科診療* 2004; 67: 66-71.
- 4) Velissariou IM. Use of linezolid in children: an overview of recent advances. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 947-52.
- 5) Fanos V、Cuzzolin L、Atzei A、et al. Antibiotics and antifungals in neonatal intensive care

units: a review. J Chemother 2007; 19: 5-20.

- 6) Cuzzolin L, Fanos V. Linezolid: a new antibiotic for newborns and children? J Chemother 2006; 18: 573-81.
- 7) Chiappini E, Conti C, Galli L, et al. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. Clin Ther 2010; 32: 66-88.
- 8) Metaxas EI, Falagas ME. Update on the safety of linezolid. Expert Opin Drug Saf 2009; 8: 485-91.
- 9) Velissariou IM. Linezolid in children: recent patents and advances. Recent Pat Antiinfect Drug Discov 2007; 2: 73-7.
- 10) Vayalunkal JV, Jadavji T. Children hospitalized with skin and soft tissue infections: a guide to antibacterial selection and treatment. Pediatr Drugs 2006; 8: 99-111.
- 11) Tan TQ. Update on the use of linezolid: a pediatric perspective. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 955-6.
- 12) Kaplan SL. Use of linezolid in children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 870-2.
- 13) Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis 2008; 8: 53-66.
- 14) Kaplan SL, Afghani B, Lopez P, et al. Linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: S178-85.

教科書等

- 1) Maroushek SR, et al. Chapter 206-Principles of Antimycobacterial Therapy, Chapter 174-*Staphylococcus*, Chapter 179-*Enterococcus*. In Kliegman: Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Elsevier Inc. 2011.
- 2) American Academy of Pediatrics. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases).
- 3) Gilbert DN, et al. THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY 2011. 39, 187.
- 4) Chapter 248-Antibacterial therapeutic agents, Chapter 91-*Staphylococcus aureus* infections, Chapter 95-*Enterococcal* and *viridans streptococcal* infections. In Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th ed.

学会又は組織等の診療ガイドライン

- 1) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011; 52(3): e18-55.
- 2) Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The Management of Community-Acquired

Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2011; 53(7): e25-76.

- 3) Gemmell CG, Edwards DI, Fraiese AP, et al. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections in the UK. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2006; 57(4): 589-608
- 4) Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, et al. Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections presenting in the community. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2008; 61(5): 976-94.
- 5) 日本感染症学会、日本化学療法学会. 抗 MRSA 薬使用の手引き .
(<http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/koMRSAiinkai.html>)

海外添付文書

- 1) 米国添付文書
- 2) 欧州製品概要 (注射用液)
- 3) 欧州製品概要 (600mg 錠)
- 4) 欧州製品概要 (400mg 錠)
- 5) 欧州製品概要 (経口懸濁剤)

国内添付文書

- 1) ザイボックス注射液 600mg
- 2) ザイボックス錠 600mg

使用実態報告

- 1) 社団法人日本感染症学会、日本小児感染症学会. 国内におけるリネゾリドの小児における使用実態調査 2012年1月10日
- 2) 日本未熟児新生児学会、厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「未熟児新生児領域における適応外使用医薬品に関する研究 - リネゾリドの新生児医療機関への実態調査」(平成 23 年度)
- 3) 第 60 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第 58 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会 抄録