

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

注射用テジゾリドリン酸エステル

シベクトロ[®] 点滴静注用 200mgSIVEXTRO[®] for iv infusion 200mg

剤形	凍結乾燥製剤（白色～僅かに黄色）
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中、テジゾリドリン酸エステル 200 mg を含有
一般名	和名：テジゾリドリン酸エステル（JAN） 洋名：Tedizolid Phosphate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年3月23日 薬価基準収載年月日：2018年5月22日 販売開始年月日：2018年8月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.msconnect.jp/

本IFは2026年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	9
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	9
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	11
6. RMP の概要.....	3	VI. 薬効薬理に関する項目	37
II. 名称に関する項目	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	37
1. 販売名	4	2. 薬理作用	37
2. 一般名	4	VII. 薬物動態に関する項目	46
3. 構造式又は示性式.....	4	1. 血中濃度の推移	46
4. 分子式及び分子量.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ	48
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	48
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	4. 吸収	49
III. 有効成分に関する項目	5	5. 分布	49
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝.....	51
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. 排泄	52
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	8. トランスポーターに関する情報	52
IV. 製剤に関する項目	6	9. 透析等による除去率	53
1. 剤形.....	6	10. 特定の背景を有する患者	53
2. 製剤の組成.....	6	11. その他	55
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..	56
4. 力価.....	6	1. 警告内容とその理由	56
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	2. 禁忌内容とその理由	56
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	56
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	56
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	5. 重要な基本的注意とその理由	56
9. 溶出性.....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	57
10. 容器・包装.....	8	7. 相互作用	58
11. 別途提供される資材類.....	8	8. 副作用	59
12. その他.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	64
		10. 過量投与	64

11. 適用上の注意.....	64	XI. 文献.....	75
12. その他の注意.....	64	1. 引用文献.....	75
IX. 非臨床試験に関する項目.....	66	2. その他の参考文献.....	76
1. 薬理試験.....	66	XII. 参考資料.....	77
2. 毒性試験.....	68	1. 主な外国での発売状況.....	77
X. 管理的事項に関する項目.....	73	2. 海外における臨床支援情報.....	79
1. 規制区分.....	73	XIII. 備考.....	83
2. 有効期間.....	73	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	83
3. 包装状態での貯法.....	73	2. その他の関連資料.....	83
4. 取扱い上の注意.....	73		
5. 患者向け資材.....	73		
6. 同一成分・同効薬.....	73		
7. 国際誕生年月日.....	73		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	73		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容.....	73		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	73		
11. 再審査期間.....	73		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	73		
13. 各種コード.....	74		
14. 保険給付上の注意.....	74		

略号及び用語の定義

略語又は用語	定義	
ABSSSI	acute bacterial skin and skin structure infection	急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症
ATCC	American type culture collection	米国培養細胞系統保存機関
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
CA-MRSA	community-acquired MRSA	市中感染型 MRSA
CDAD	<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> -associated disease	<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i> 関連下痢症
CE	clinically evaluable	—
CE-EOT	clinically evaluable-end of therapy	—
CE-PTE	clinically evaluable-post therapy evaluation	—
CFU	colony-forming unit	コロニー形成単位
CLSI	clinical and laboratory standards institute	臨床検査標準協会
cMITT	clinical modified intention-to-treat	—
cSSSI	complicated skin and skin structure infections	複雑性皮膚・皮膚組織感染症
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ELF	epithelial lining fluid	肺上皮被覆液
HA-MRSA	hospital-acquired MRSA :	院内感染型の MRSA
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
ITT	intention-to-treat	—
LRSA	linezolid-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	—
MAO	monoamine oxidases	モノアミンオキシダーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion	—
MBC	minimum bactericidal concentration	最小殺菌濃度
ME	microbiologically evaluable	—
ME-MRSA	microbiologically evaluable MRSA	微生物学的評価可能解析対象集団
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
mITT	microbiological ITT	—
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSCoNS	methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci	—
MSSA	methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's formula	Fridericia 補正 QT 間隔
SNRI	Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor	選択的セロトニン再取り込み阻害剤
SSTI	skin and skin structure infections	皮膚・軟部組織感染症
SULT	sulfotransferase	硫酸転移酵素
VREfa	vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecalis</i>	—
VREfm	vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i>	—
VSEfa	vancomycin-susceptible <i>Enterococcus faecalis</i>	—
VSEfm	vancomycin-susceptible <i>Enterococcus faecium</i>	—

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) は 1961 年に世界で初めて報告されて以来、50 年以上にわたり本邦及び欧米先進諸国の臨床現場で脅威となっている。欧米では、院内感染型の MRSA (hospital-acquired MRSA : HA-MRSA) に加え、市中感染型の MRSA (community-acquired MRSA : CA-MRSA) が増加傾向にあり、死亡例も増加しつつある。本邦でも種々の多剤耐性菌による院内感染が問題になっており、MRSA は薬剤耐性菌新規感染症患者の多くを占めると報告されている。また、HA-MRSA 感染症に加え、強毒型の CA-MRSA の感染拡大が懸念されることから、抗菌活性が強く、忍容性の高い新たな抗 MRSA 薬の開発が必要とされていた。

シベクトロ®点滴静注用 200 mg/錠 200 mg (一般名：テジゾリドリン酸エステル、以下、本剤) は韓国 Dong-A 社で開発が開始され、その後、2007 年に韓国以外の開発権及び販売権を米国 Trius Therapeutics 社 (現 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA の関連会社) が取得し、日本を含むアジア諸国 (韓国を除く)、ラテンアメリカ、東欧諸国 (欧州連合を除く)、アフリカにおける開発権等が Bayer Healthcare 社に譲渡されたオキサゾリジノン系の新たな抗 MRSA 薬である。

本剤は、注射剤/錠剤の両製剤による各種臨床試験が実施され、MRSA を含むグラム陽性菌による急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症 (acute bacterial skin and skin structure infection : ABSSSI) 患者を対象とした 2 つの海外第Ⅲ相試験の成績をもとに、米国、EU 及び世界各国で承認申請が行われ、2017 年 11 月時点で 51 の国又は地域で承認を得ている。

本邦では、国内第Ⅲ相試験の結果を受けて製造販売承認申請を行い、本剤に感性の MRSA を適応菌種として、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、びらん・潰瘍の二次感染を適応症とし、2018 年 3 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、オキサゾリジノン系の新しい抗 MRSA 薬であり、リボソームの 50S サブユニットに結合して 70S 開始複合体の形成を阻害することにより、細菌の蛋白質合成が阻害され、菌の増殖を抑制する (「VI. 2. 薬理作用」の項参照)。
- (2) MRSA 感染あるいはその疑いがある皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、MRSA 感染が確認された集団における治癒判定時 (投与終了後 7~14 日) の臨床効果 (治癒率) は 86.2%、微生物学的効果 (消失率) は 93.1%であった (「V. 治療に関する項目」の項参照)。
- (3) 皮下脂肪組織及び骨格筋組織への良好な組織移行性を示した (「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照)。
- (4) 本剤は、静脈内投与から経口投与へ用量変更なく切り替えることが可能である* (「V. 治療に関する項目」の項参照)。

I. 概要に関する項目

(5) MRSA 感染あるいはその疑いがある皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤が1日1回点滴静注（経口投与への切り替え可）された安全性解析対象83例中25例（30.1%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。主な副作用はALT上昇4件（4.8%）、AST上昇3件（3.6%）、注射部位紅斑3件（3.6%）等であった（承認時）。
重大な副作用として偽膜性大腸炎、可逆的な貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髓抑制、代謝性アシドーシス、視神経症（いずれも頻度不明）があらわれるおそれがある（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）。

※7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.2 注射剤から錠剤への切り替え

注射剤からテジゾリドリン酸エステルの投与を開始した患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、同じ用量の錠剤に切り替えることができる。

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、1バイアルにつき4mLの注射用水を加えて溶解し、250mLの生理食塩液に希釈したのち点滴静注する（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成30年（2018年）5月21日保医発0521第8号）（「Ⅹ. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項												
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】										
<ul style="list-style-type: none"> ・偽膜性大腸炎 ・骨髄抑制（血小板減少症、ヘモグロビン減少、好中球減少症など、1種類以上の血液細胞の減少） ・末梢性ニューロパチー及び視神経障害 ・乳酸アシドーシス 	なし	なし										
有効性に関する検討事項												
国内臨床分離株のテジゾリドに対する感受性の経年変化												
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動										
<table border="1"> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後データベース調査：骨髄抑制（血小板減少症、ヘモグロビン減少、好中球減少症など、1種類以上の血液細胞の減少） ・製造販売後データベース調査：末梢性ニューロパチー及び視神経障害 ・製造販売後データベース調査：乳酸アシドーシス </td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td>なし</td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後データベース調査：骨髄抑制（血小板減少症、ヘモグロビン減少、好中球減少症など、1種類以上の血液細胞の減少） ・製造販売後データベース調査：末梢性ニューロパチー及び視神経障害 ・製造販売後データベース調査：乳酸アシドーシス 	有効性に関する調査・試験の計画の概要	なし	<table border="1"> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>・なし</td> </tr> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動	・なし
医薬品安全性監視計画の概要												
通常の医薬品安全性監視活動												
追加の医薬品安全性監視活動												
<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後データベース調査：骨髄抑制（血小板減少症、ヘモグロビン減少、好中球減少症など、1種類以上の血液細胞の減少） ・製造販売後データベース調査：末梢性ニューロパチー及び視神経障害 ・製造販売後データベース調査：乳酸アシドーシス 												
有効性に関する調査・試験の計画の概要												
なし												
リスク最小化計画の概要												
通常のリスク最小化活動												
追加のリスク最小化活動												
・なし												

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シベクトロ[®]点滴静注用 200 mg

(2) 洋名

Sivextro[®] for iv infusion 200 mg

(3) 名称の由来

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

テジゾリドリン酸エステル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

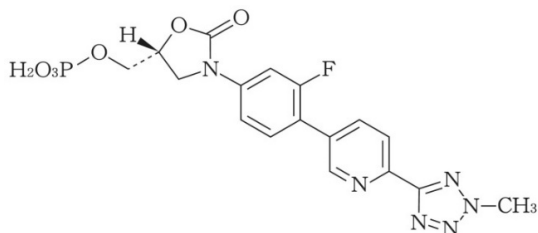
Tedizolid Phosphate（JAN）

参考：tedizolid（INN）

(3) ステム（stem）

オキサゾリジノン系抗菌剤：-zolid

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₆FN₆O₆ P

分子量：450.32

5. 化学名（命名法）又は本質

(5*R*)-(3-{3-Fluoro-4-[6-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl dihydrogen phosphate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

テジゾリドリン酸エステル

日本化学療法学会略号：TZD

治験番号：TR-701 FA、MK-1986

<参考>

テジゾリドリン酸エステルナトリウム（100 mg がテジゾリドリン酸エステル 91.1 mg に相当）：TR-701

テジゾリド（164 mg がテジゾリドリン酸エステル 200 mg に相当）：TR-700、toezolid

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～黄色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解度 (25℃)
水	0.1 mg/mL
ジメチルスルホキシド	>49 mg/mL
1,4-ジオキサン	<0.05%
テトラヒドロフラン	<0.05%
エタノール	0.01 mg/mL
メタノール	0.05 mg/mL
アセトン	<0.05%

(3) 吸湿性

吸湿性はない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：260.8℃

沸点、凝固点：該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ = 1.8 (計算値)

pKa₂ = 6.5 (測定値)

(6) 分配係数

log P = -0.4 (計算値)

(7) その他の主な示性値

比旋光度 (25℃、D 線) : -48.3°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン袋 + 高密度ポリエチレン容器	36 ヶ月	36 ヶ月まで安定
加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン袋 + 高密度ポリエチレン容器	6 ヶ月	6 ヶ月まで安定
苛酷試験 (光)	昼光色蛍光ランプ	石英セル	総照度 120 万 lx・hr 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	安定

測定項目：性状（長期保存・加速）、類縁物質、含量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- ・赤外吸収スペクトル測定法
- ・液体クロマトグラフィー

定量法

- ・液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射用水で用時溶解し、生理食塩液で希釈して用いる凍結乾燥製剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	シベクトロ®点滴静注用 200 mg
色・性状	白色～僅かに黄色の凍結乾燥製剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	シベクトロ®点滴静注用 200 mg
浸透圧比 ^{注)}	約 1 (生理食塩液に対する比)
pH ^{注)}	7.1～7.2

注) 注射用水 4 mL で溶解した液を生理食塩液 250 mL で希釈したとき

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	シベクトロ®点滴静注用 200 mg	
有効成分	テジゾリドリン酸エステル	
分量	200 mg (1 バイアル中 210 mg 含有) ^{注)}	
添加剤	D-マンニトール	100 mg (1 バイアル中 105 mg 含有) ^{注)}
	pH 調整剤 2 成分	適量

注) 調製時の損失を考慮し、過量充填されている。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ	36 ヶ月	36 ヶ月まで安定
加速試験	40°C/75%RH	ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ	6 ヶ月	6 ヶ月まで安定
苛酷試験 (光)	白色蛍光ランプ 近紫外蛍光ランプ	ガラスバイアル、ゴム栓、アルミキャップ	総照度 120 万 lx・hr 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	安定

測定項目：性状、pH、溶状、類縁物質、不溶性異物、不溶性微粒子、再調製時間、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

本剤を注射用水 4 mL で溶解後、室温又は冷蔵（2～8°C）で 24 時間保存した結果、いずれも安定であった。

希釈後の安定性

本剤を生理食塩液 250 mL に希釈後、室温又は冷蔵（2～8°C）で 24 時間保存した結果、いずれも安定であった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

- 1) 本剤と乳酸リンゲル液を含む二価カチオン液との配合は、本剤のリン酸基がカルシウムイオン又はマグネシウムイオン等と反応する可能性があることから不可である。
- 2) 配合変化については限られたデータしかないため、本剤を他の薬剤と混合又は混注しないこと。
- 3) 本剤と他の薬剤を同一の輸液ラインにより連続注入する場合には、生理食塩液を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。

（参考）本剤の配合変化に関して、海外で以下の通り、1：1 で混合後、目視検査、濁度及び pH により検討した論文が公開されている¹⁾。

物理的に「適合性を示す」とされた薬剤（薬剤は必要に応じ、生理食塩液で希釈）

アジスロマイシン、アズトレオナム、アミオダロン塩酸塩、アミカシン、アンピシリンナトリウム/スルバクタムナトリウム、イミペネム/シラスタチン、エソメブラゾール、エピネフリン、塩化カリウム、塩酸ドパミン、オンダンセトロン塩酸塩、コリスチメタン酸（コリスチン）、ジゴキシン、シプロフロキサシン、ジルチアゼム塩酸塩、セファゾリン、セフェピム、セフトジジム、セフトリアキソン、セフロキシム、タクロリムス、タゾバクタム/セフトロザン、タゾバクタム/ピペラシリン、ダプトマイシン、炭酸水素ナトリウム、チゲサイクリン、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム、デクスメドトミジン、ドリペネム、ノルエピネフリン、バソプレシン、バンコマイシン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム、ヒドロモルフォン塩酸塩、ファモチジン、フェニレフリン塩酸塩、フェンタニル、ブメタニ

IV. 製剤に関する項目

ド、フロセミド、ベクロニウム臭化物、ヘパリンナトリウム、ペチジン塩酸塩、ホスフェニトインナトリウム水和物、20%マンニトール、ミカファンギンナトリウム、ミダゾラム、ミルリノン、メロペネム、メスナ、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、メトクロプラミド、メトロニダゾール、モルヒネ硫酸塩水和物、ナロキソン塩酸塩、ニトログリセリン、ラニチジン、リドカイン塩酸塩、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、レボフロキサシン、ロクロニウム臭化物、ロラゼパム

上記試験で「不適合」とされた薬剤

エスモロール塩酸塩、塩化カルシウム、カスポファンギン酢酸塩、グルコン酸カルシウム、ゲンタマイシン、シクロスポリン、ジフェンヒドラミン塩酸塩、注射用ペニシリン G カリウム、ドキシサイクリン、ドブタミン、トブラマイシン、ニカルジピン塩酸塩、ヒトアルブミン、フェニトインナトリウム、硫酸マグネシウム

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

200 mg [1 バイアル]

(3) 予備容量

バイアル容量：10 mL

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

キャップ：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

＜適応菌種＞

テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

＜適応症＞

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、びらん・潰瘍の二次感染

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認すること。〔18.3 参照〕

（解説）

感染症治療における抗菌性物質製剤の適正な使用の促進と薬剤耐性菌の発現・蔓延の防止のために、細菌性感染症を効能・効果とする全ての抗菌性物質製剤に共通の注意事項として、「抗菌性物質製剤の使用上の注意事項の変更について（平成5年（1993年）1月19日付薬安第5号）」に基づき設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして200 mgを1日1回、1時間かけて点滴静注する。

（解説）

本剤は、1バイアルにつき4 mLの注射用水を加えて溶解し、250 mLの生理食塩液に希釈したのち点滴静注する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、承認までに国内外で実施した以下記載の各試験結果（非臨床試験及び臨床試験結果）から設定した。

- ・健康成人を対象に海外で実施した臨床薬理試験（TR701-101）では、テジゾリドリン酸エステルナトリウム200、300及び400 mgをそれぞれ1日1回21日間反復経口投与したときの忍容性は概して良好であったが、400 mg投与時には、頭痛、悪心、胃部不快感など有害事象の発現頻度が高かった。続いて実施した第Ⅱ相臨床試験（TR701-104）では、テジゾリドリン酸エステルナトリウム200 mg、300 mg又は400 mg 1日1回経口投与における治癒率は同様であった。
- ・海外第Ⅲ相臨床試験（ESTABLISH-1（TR701-112）、ESTABLISH-2（TR701-113））では本剤200 mg、1日1回投与が選択され、対照薬リネゾリドに対する非劣性が示された。
- ・日本人と米国人の薬物動態試験成績に特段の差はないことを確認した上で実施した国内第Ⅲ相試験（16099）では、欧米における臨床用量である本剤200 mg、1日1回投与と設定し実施した。MRSA感染が確認された日本人皮膚・軟部組織感染症患者で本剤200 mg、1日1回投与とリネゾリド600 mg、1日2回投与の治癒率は同様であった。
- ・なお、米国で実施された相対的バイオアベイラビリティ試験（TR701-108）で、テジゾリドリン酸エステルナトリウムと本剤の生物学的同等性が認められている。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 注射剤から錠剤への切り替え

注射剤からテジゾリドリン酸エステル¹⁾の投与を開始した患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、同じ用量の錠剤に切り替えることができる。

(解説)

* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

7.1 本剤はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有することから、グラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は、他の適切な薬剤を併用する必要がある。

7.2 同一被験者でのクロスオーバーデザインで実施された絶対的バイオアベイラビリティ試験において、80%を超える絶対的バイオアベイラビリティが示された。

テジゾリドリン酸エステル¹⁾の抗菌特性は、AUC/MIC 比に依存している。AUC₀₋₂₄/MIC 比 15^{2, 3)}を PK/PD 指標の目標として曝露-応答解析を行った結果、臨床分離株の MRSA に対する MIC の範囲がテジゾリドでは 0.5 µg/mL 以下であったことに基づくと、有効性が担保可能な曝露量域は AUC が 7.5 µg·h/mL 以上と算出される⁴⁾。

本剤 200 mg を日本人に経口投与した第 I 相試験 (16101) でのテジゾリドの曝露量 (AUC_{inf}) は 28.6 µg·h/mL であった。このため、用量を調節せずに静脈内投与から経口投与に切り替えても、有効性については問題ないと考えられた。

したがって、注射剤からテジゾリドリン酸エステル¹⁾の投与を開始した患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、同じ用量の錠剤に切り替えて投与すること。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価/参考 試験番号 国内/海外	試験の目的	対象	試験デザイン	用量 (投与方法、投与経路)	本剤投与 期間
第 I 相					
評価 16101 国内	単回投与及び 絶対的バイオ アベイラビリ ティ試験	健康成人 男性 36例	無作為化、 単盲検、 プラセボ対 照、用量漸増	ステップ 1：本剤 50 mg 又はプラセ ボを静脈内投与 ステップ 2：本剤 100 mg 又はプラ セボを静脈内投与 ステップ 3：本剤 200 mg 又はプラ セボを静脈内投与及び経口投与	単回
評価 16102 国内	反復投与試験	健康成人 男性 24例	無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照	コホート 1：本剤 200 mg 又はプラ セボを 1 日 1 回静脈内投与 コホート 2：本剤 200 mg 又はプラ セボを 1 日 1 回経口投与	7日間
評価 TR701-107 海外	単回及び反復 投与試験、並 びに絶対的バ イオアベイラ ビリティ試験	健康成人 90例	二重盲検、 プラセボ対 照、用量漸 増、並びに非 盲検、クロス オーバー	Part A（単回用量漸増投与）： 本剤 50～400 mg を含有する生理食 塩液 250～500 mL 又はプラセボ (250～500 mL) を 60～180 分間か けて静脈内投与 Part B（反復投与）： 本剤 200 又は 300mg を含有する生理食 塩液 250mL 又はプラセボ (250mL) を 60分間かけて1日1回静脈内投与 Part C（絶対的バイオアベイラビリ ティ）： 8 時間以上の絶食後、静脈内投与： 本剤 200 mg を含有する生理食塩液 250 mL を 60 分間かけて静脈内投与 経口投与：本剤 200 mg を 240 mL の水と共に経口投与 Part D（静脈血管忍容性）： 本剤 200 mg を含有する生理食塩液 250 mL 又はプラセボを 60分間かけ て1日1回静脈内投与	Part A：単回 Part B：7日間 Part C：単回 Part D：3日間
評価 TR701-115 海外	QT/QTc 評価試 験	健康成人 48例	盲検化、 プラセボ対 照、クロス オーバー	本剤 200 及び 1,200 mg、モキシフ ロキサシン 400 mg 又はプラセボを 経口投与（陽性対照モキシフロキ サシンは非盲検）	単回
評価 MK-1986 004 海外	ミダゾラム及 びロスバスタ チンとの薬物 相互作用試験	健康成人 18例	非盲検	本剤 200 mg を第 5～17 日に 1 日 1 回経口投与 ミダゾラム：ミダゾラム 2 mg を第 1 日及び第 14 日に経口投与 ロスバスタチン：ロスバスタチン 10mg を第 3 日及び第 16 日に経口投与	13日間
参考 TR701-103 海外	食事の影響試 験	健康成人 12例	無作為化、 非盲検、 2群2期クロス オーバー	投与 A：10 時間以上の絶食後、テ ジゾリドリン酸エステルナトリウ ム 600 mg を経口投与 投与 B：10 時間以上の絶食後、高 脂肪食を摂食した後、テジゾリド リン酸エステルナトリウム 600 mg を経口投与	単回
参考 TR701-108 海外	本剤とテジゾリ ドリン酸エス テルナトリウ ムの相対的バ イオアベイラ ビリティ試験	健康成人 12例	無作為化、 非盲検、 2剤2期クロス オーバー	投与 A：テジゾリドリン酸エス テルナトリウム 200 mg を経口投与 投与 B：本剤 182 mg を経口投与	単回

V. 治療に関する項目

臨床データパッケージ (つづき)

評価/参考 試験番号 国内/海外	試験の目的	対象	試験デザイン	用量 (投与方法、投与経路)	本剤投与期間
参考 TR701-101 海外	単回及び反復 投与試験	健康成人 80例	二重盲検、 プラセボ及び 実薬対照、漸 増投与	Part A : テジグリドリン酸エステルナトリ ウム 200、400、600、800 及び 1,200 mg 又はプラセボを経口投与 Part B : テジグリドリン酸エステルナトリ ウム 200、300 及び 400 mg、又はプ ラセボを 1 日 1 回経口投与、若し くはリネゾリド 600 mg 又はプラセ ボを 1 日 2 回経口投与	Part A : 単回 Part B : 21 日間
参考 TR701-102 海外	皮下脂肪組織 及び骨格筋組 織分布試験	健康成人 15例	非盲検	テジグリドリン酸エステルナトリ ウム 600 mg を経口投与	単回
参考 TR701-106 海外	マスバランス 試験	健康成人 6例	非盲検	[¹⁴ C] テジグリドリン酸エステル 204 mg を経口投与	単回
参考 TR701-119 海外	肺移行性試験	健康成人 20例	非盲検	本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与	3 日間
参考 DA7218_PK_I 海外	単回投与試験	健康成人 男性 (韓国人) 30例	ブロック無作 為化、二重盲 検、プラセボ 対照	グループ 1 : 本剤 200 mg 又はプラ セボを経口投与又は静脈内投与 グループ 2 : 本剤 400 mg 又はプラ セボを経口投与 グループ 3 : 本剤 600 mg 又はプラ セボを経口投与	単回
参考 16411 海外	単回及び反復 投与試験	健康成人 男性 (中国人) 16例	Part1 : 無作為化、非 盲検、2群2期 クロスオー バー Part2 : 非盲検	静脈内投与 : 本剤 200 mg を 1 日 1 回静脈内投与 経口投与 : 本剤 200 mg を 1 日 1 回 経口投与	Part 1 : 単回 Part 2 : 3 日間静脈内 投与後、4 日 間経口投与
参考 TR701-111 海外	青少年薬物動 態試験	青少年 (12~17歳) 20例	多施設共同、 非盲検	本剤 200 mg を経口投与 (Part A) 又は静脈内投与 (Part B)	単回
参考 TR701-124 海外	肝機能障害患 者試験	中等度から 重度の肝機 能障害患者 32例	多施設共同、 非盲検	本剤 200 mg を経口投与	単回
参考 TR701-123 海外	腎機能障害患 者試験	重度腎機能 障害患者 24例	多施設共同、 非盲検	本剤 200 mg を静脈内投与	単回
参考 TR701-109 海外	高齢者薬物動 態試験	健康高齢者 (65歳以上) 28例	非盲検	本剤 200 mg を経口投与	単回
参考 TR701-105 海外	チラミン負荷 試験	健康成人 30例	二重盲検、 プラセボ対 照、2期クロス オーバー	本剤 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 ・本剤投与開始 3 日よりチラミン 漸増投与を開始 (25 mg から開始 し、1 日ごとに 50 mg ずつ増量、最 大 575 mg まで) [チラミン : 1 日 1 回、12 日間 (第 3~第 14 日) 経 口投与]	14 日間

V. 治療に関する項目

臨床データパッケージ（つづき）

評価/参考 試験番号 国内/海外	試験の目的	対象	試験デザイン	用量 (投与方法、投与経路)	本剤投与期間
参考 TR701-114 海外	プソイドエフェドリンとの薬物相互作用試験	健康成人 18例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー	本剤 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与 ・プソイドエフェドリン 60 mg を各投与期の第 5 日に単回経口投与	5 日間
参考 TR701-110 海外	眼科学的及び神経学的安全性試験	健康成人 72例	非盲検	本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与	10 日間
第Ⅱ相					
評価 TR701-104 海外	第Ⅱ相試験	cSSSI 患者 188例	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較	以下のいずれかの用量のテジゾリドリン酸エステルナトリウムを 1 日 1 回経口投与。用量調整不可。 200 mg : テジゾリドリン酸エステルナトリウム 200 mg カプセル 1 個 + プラセボカプセル 1 個 300 mg : テジゾリドリン酸エステルナトリウム 200 mg カプセル 1 個 + テジゾリドリン酸エステルナトリウム 100 mg カプセル 1 個 400 mg : テジゾリドリン酸エステルナトリウム 200 mg カプセル 2 個	5~7 日
参考 TR701-126 海外	第Ⅱ相試験	皮膚の大膿瘍患者 100例 蜂巣炎/丹毒患者 100例	多施設共同、非盲検	本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与	6 日間
第Ⅲ相					
評価 16099 国内	第Ⅲ相試験	MRSA 感染症 (SSTI 又はそれに伴う敗血症) 患者 124例	多施設共同、実薬対照、無作為化、非盲検	本剤 200 mg を 1 日 1 回、又はリネゾリド 600 mg を 1 日 2 回、静脈内又は経口投与。静脈内投与から経口投与への切替え可。用量調整不可。静脈内投与は 60 分かけて実施。	SSTI : 7~14 日間 敗血症 : 7~21 日間
評価 ESTABLISH-1 TR701-112 海外	第Ⅲ相試験	ABSSSI 患者 667例	多施設共同、無作為化、二重盲検	本剤 200 mg を 1 日 1 回、又はリネゾリド 600 mg を 1 日 2 回、経口投与。用量調整不可。	6 日間、その後プラセボを 4 日間
評価 ESTABLISH-2 TR701-113 海外	第Ⅲ相試験	ABSSSI 患者 658例	多施設共同、無作為化、二重盲検	本剤 200 mg を 1 日 1 回、又はリネゾリド 600 mg を 1 日 2 回、静脈内又は経口投与。静脈内投与から経口投与への切替え可。用量調整不可。静脈内投与は 60 分かけて実施。	6 日間、その後プラセボを 4 日間
参考 16121 海外	第Ⅲ相試験	ABSSSI 患者 589例	多施設共同、無作為化、二重盲検	本剤 200 mg を 1 日 1 回、又はリネゾリド 600 mg を 1 日 2 回、静脈内又は経口投与。静脈内投与から経口投与への切替え可。	6 日間、その後プラセボを 4 日間

ABSSSI (Acute bacterial skin and skin structure infections) : 急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症

cSSSI (Complicated skin and skin structure infections) : 複雑性皮膚・皮膚組織感染症

MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

SSTI (Skin and skin structure infections) : 皮膚・軟部組織感染症

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注する。」である。

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相試験：単回投与（16101）⁵⁾

日本人健康成人男性（36 例）を対象に、本剤 50 mg、100 mg 又は 200 mg 単回静脈内投与及び 200 mg 単回経口投与の安全性、忍容性、薬物動態及び絶対的バイオアベイラビリティを検討する無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増試験を実施した。

静脈内投与において、血漿中テジゾリド濃度は投与量に関わらず投与終了後 C_{max} に到達したのち、10.9～12.2 時間の $t_{1/2}$ で低下し、50 mg～200 mg の用量範囲において AUC 及び C_{max} は用量依存的に増加した。

200 mg 経口投与においては、血漿中テジゾリド濃度は投与 3 時間後に C_{max} に達したのち、10.7 時間の $t_{1/2}$ で低下し、絶対的バイオアベイラビリティは 82.6%であった。

本剤 50 mg～200 mg 静脈内投与及び 200 mg 経口投与の忍容性は概ね良好であった。

本剤 200 mg を点滴静注時又は経口投与時のテジゾリドの薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC [†] ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
静脈内投与（7 例）	3.45±0.60	34.4±7.9	1.08 (0.98～1.25)	11.0±1.3
経口投与（7 例）	2.38±0.59	28.6±8.2	3.00 (0.98～4.00)	10.7±1.0

[†]0 時間から無限大までの AUC

[平均値±標準偏差、 t_{max} ：中央値（範囲）]

承認時評価資料：日本人健康成人を対象とした単回投与及び絶対的バイオアベイラビリティ試験（16101）

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注する。」である。

2) 国内第 I 相試験：反復投与（16102）⁶⁾

日本人健康成人男性（24 例）を対象に、本剤 200 mg 1 日 1 回 7 日間、反復静脈内投与及び反復経口投与の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した。

投与経路に関わらず血漿中テジゾリド濃度は初回投与の翌日にほぼ定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。静脈内投与及び経口投与における全身クリアランスは初回投与と最終投与時でほぼ同様であり、24 時間尿中排泄率は約 1%であった。同様に、腎クリアランスは初回投与と最終投与時でほぼ同様であり、静脈内投与と経口投与で同様であった。

本剤 200 mg を 1 日 1 回 7 日間、反復静脈内投与及び経口投与の忍容性は概ね良好であった。

本剤 200 mg を点滴静注又は経口投与で 1 日 1 回 7 日間反復投与時の
テジゾリドの薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC [†] ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
静脈内投与（8 例）	3.85±0.58	34.9±6.6	1.08 (0.98～1.25)	12.0±1.1
経口投与（8 例）	2.55±0.43	27.0±5.6	4.00 (2.00～6.00)	11.3±1.5

[†]0 時間から 24 時間（投与間隔）までの AUC

[平均値±標準偏差、 t_{max} ：中央値（範囲）]

承認時評価資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験（16102）

3) 薬物相互作用試験 (TR701-105 : 外国人データ) 7)

外国人健康成人 (30 例) を対象に、本剤 200 mg 1 日 1 回 14 日間反復経口投与時のチラミン併用における血圧反応への影響を検証する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験を実施した。

本剤 200 mg 投与開始 3 日目よりチラミン漸増投与を開始した (25 mg 1 日 1 回から開始し、1 日ごとに 50 mg ずつ増量、最大 575 mg まで)。本剤投与はチラミンによる血圧上昇作用に影響を及ぼさなかった。

社内資料：健康成人を対象としたチラミン負荷試験 (TR701-105)

4) 海外第 I 相試験：QT/QTc 評価試験 (TR701-115 : 外国人データ) 8)

外国人健康成人 (48 例) を対象に、本剤 200 mg 及び 1,200 mg 単回経口投与の QTcF (Fridericia 補正 QT 間隔) に対する影響を評価する無作為化、盲検化、プラセボ対照、クロスオーバー試験を実施した。

本剤 200 mg 又は 1,200 mg を単回経口投与で投与後の臨床検査、バイタルサイン、理学的検査、安全性評価のための心電図に臨床的に意味のある所見は認められなかった。本剤の忍容性は概して良好であったが、1,200 mg 投与で副作用の発現割合が高かった。本剤 1,200 mg 投与 46 例中 2 例以上に認められた副作用は、下痢 6 例 (13.0%)、頭痛 5 例 (10.9%) 及び悪心 3 例 (6.5%) であった。

承認時評価資料：健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験 (TR701-115)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注する。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

複雑性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象としたテジゾリドリン酸エステルナトリウムの安全性、忍容性及び有効性を比較検討する海外第Ⅱ相臨床試験（TR701-104：外国人データ）⁹⁾

対象	複雑性皮膚・皮膚組織感染症（Complicated skin and skin structure infections, cSSSI）患者 188 例
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、非対照、用量設定試験（経口投与）
目的	テジゾリドリン酸エステルナトリウムを異なる 3 用量で経口投与した際の治癒判定時の臨床効果の有効率を、臨床評価可能解析対象集団（Clinically evaluable, CE）及び無作為化され治験薬が少なくとも 1 回以上投与され、cSSSI と診断された患者（Clinical modified intention-to-treat, cMITT）にて評価する
主な選択基準	以下の条件を満たす cSSSI 患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 75 歳以下 ・ グラム陽性菌による感染が疑われる又は確定された患者 ・ 以下の項目のうち少なくとも 1 つを満たす、抗菌薬経口投与が必要な cSSSI と診断された患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 中心に膿瘍のある 2 cm 以上の硬結又は切開排膿が必要な膿瘍 ・ 手術創又は外傷 ・ 真皮及び皮下組織に及ぶ深在性蜂巣炎
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ せつ、単純膿瘍、膿痂疹性病変、表在性蜂巣炎又は限定性蜂巣炎、及び軽症外傷への感染などの非複雑性皮膚・皮膚組織感染症 ・ 以下のいずれかの原因による、又は関連する cSSSI <ul style="list-style-type: none"> ・ グラム陰性好気性及び嫌気性菌に対する補助抗菌薬投与を必要とする、グラム陰性菌感染症の合併が疑われる、又は確定している ・ 糖尿病性足感染症、壊疽、肛門周囲膿瘍、末梢血管疾患による褥瘡性潰瘍又は虚血性潰瘍 ・ 別の部位の感染症を合併（化膿性関節炎、心内膜炎、骨髄炎等） ・ 熱傷 ・ 急速な壊死の進行（壊死性筋膜炎） ・ 中心静脈カテーテル挿入部位の感染 ・ 無作為割付前 96 時間以内に現在の感染症治療のために 24 時間を超える抗菌薬投与を実施。ただし、リネゾリド以外を投与し 48 時間後に「治癒せず」とみなされた場合を除く ・ 腎不全合併（Cockcroft-Gault 式で推定したクレアチニンクリアランスが 52 mL/min 未満） ・ 絶対好中球数が 1,000/mm³ 未満の好中球減少症を有するもの ・ 組み入れ時に菌血症判明又は疑い
試験方法	cSSSI 患者をテジゾリドリン酸エステルナトリウム 200 mg、300 mg 又は 400 mg 用量群に 1：1：1 の比で無作為割付し、1 日 1 回、5～7 日間経口投与する二重盲検比較試験を実施した（治験期間中の用量調整は不可）。臨床効果は治験責任（分担）医師が、微生物学的効果は治験実施施設及び中央測定機関で盲検下により判定した。
解析対象集団	<p>cMITT：無作為化され治験薬が少なくとも 1 回以上投与され、cSSSI と診断された患者</p> <p>CE：cMITT のうち治験薬投与及び治癒判定時の臨床評価を完了し、交絡事象又は交絡因子が無い患者</p> <p>微生物学的評価可能解析対象集団（Microbiologically evaluable, ME）：CE のうち cSSSI の主病変部位から採取した検体から cSSSI 原因菌（グラム陽性菌）が 1 種類以上検出された患者</p> <p>安全性解析対象集団：無作為割付けされた患者のうち、治験薬を 1 回以上投与された患者</p>

V. 治療に関する項目

<p>主要 評価項目</p>	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 治癒判定（治験薬最終投与後 7～14 日）時の臨床効果：以下の基準に基づき臨床効果を判定 治癒：cSSSI 症状及び徴候が消失又は改善し、抗菌薬投与が不要となる 治癒せず：以下いずれかの場合 <ul style="list-style-type: none"> cSSSI 症状及び徴候の持続、不完全な消失又は悪化によりさらなる抗菌薬投与を要する 新たな症状又は徴候が原疾患の cSSSI に発現する、又は解剖学的同一部位に新規の cSSSI として発現する 薬効欠如のため予定外の大手術（切断術）を要する cSSSI 治療のため追加抗菌薬投与又は 7 日超のテジゾリド投与を要する ベースライン後に骨髄炎を発症 治験薬投与下で発現した有害事象により治験薬投与中止に至り、cSSSI 治療のための追加抗菌薬投与を要する cSSSI による死亡 <p>判定不能：なんらかの理由で評価できない場合</p>																																											
<p>副次 評価項目</p>	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬最終投与終了時の臨床効果：治癒判定時の臨床効果と同様の基準で判定 治癒判定時の微生物学的効果：以下の基準に基づき微生物学的効果を判定 消失：原因菌を認めず 推定消失：治癒と判定された患者で培養可能な検体が得られず 																																											
<p>薬物動態 評価項目</p>	<p>投与開始後第 3 日の投与前、投与後 1 時間、投与開始後第 5 日又は最終投与日の投与前、投与後 1、2、4 及び 8 時間の血中テジゾリド濃度に基づく母集団薬物動態及び薬物動態/薬力学 (PK/PD) パラメータ</p>																																											
<p>安全性 評価項目</p>	<p>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、理学的検査、心電図</p>																																											
<p>有効性の 結果</p>	<p><u>主要評価項目：cMITT 及び CE における治癒判定時の有効率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 治癒判定時の臨床効果の治癒率は 200 mg 群、300 mg 群、400 mg 群でそれぞれ、cMITT 集団では 88.9%、88.9%及び 85.5%、CE 集団ではそれぞれ 98.2%、94.4%及び 94.4%であり、いずれの投与群でも同様に高かった。 <p style="text-align: center;">cMITT 及び CE における有効率（治癒判定時）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">治療群</th> <th rowspan="2">全治療群 % (n)</th> </tr> <tr> <th>200 mg % (n)</th> <th>300 mg % (n)</th> <th>400 mg % (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cMITT, N</td> <td>63</td> <td>63</td> <td>62</td> <td>188</td> </tr> <tr> <td> 治癒</td> <td>88.9 (56)</td> <td>88.9 (56)</td> <td>85.5 (53)</td> <td>87.8 (165)</td> </tr> <tr> <td> 治癒せず</td> <td>1.6 (1)</td> <td>4.8 (3)</td> <td>4.8 (3)</td> <td>3.7 (7)</td> </tr> <tr> <td> 判定不能</td> <td>9.5 (6)</td> <td>6.3 (4)</td> <td>9.7 (6)</td> <td>8.5 (16)</td> </tr> <tr> <td>CE, N</td> <td>56</td> <td>54</td> <td>54</td> <td>164</td> </tr> <tr> <td> 治癒</td> <td>98.2 (55)</td> <td>94.4 (51)</td> <td>94.4 (51)</td> <td>95.7 (157)</td> </tr> <tr> <td> 治癒せず</td> <td>1.8 (1)</td> <td>5.6 (3)</td> <td>5.6 (3)</td> <td>4.3 (7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>cMITT：無作為化され治験薬が少なくとも 1 回以上投与され、cSSSI と診断された集団 CE：臨床評価可能解析対象集団 N：解析対象群の患者数 n：カテゴリ毎の患者数 cMITT 集団の治癒率：「有効」/「有効＋無効＋判定不能」 CE 集団の治癒率：「有効」/「有効＋無効」</p>		治療群			全治療群 % (n)	200 mg % (n)	300 mg % (n)	400 mg % (n)	cMITT, N	63	63	62	188	治癒	88.9 (56)	88.9 (56)	85.5 (53)	87.8 (165)	治癒せず	1.6 (1)	4.8 (3)	4.8 (3)	3.7 (7)	判定不能	9.5 (6)	6.3 (4)	9.7 (6)	8.5 (16)	CE, N	56	54	54	164	治癒	98.2 (55)	94.4 (51)	94.4 (51)	95.7 (157)	治癒せず	1.8 (1)	5.6 (3)	5.6 (3)	4.3 (7)
	治療群			全治療群 % (n)																																								
	200 mg % (n)	300 mg % (n)	400 mg % (n)																																									
cMITT, N	63	63	62	188																																								
治癒	88.9 (56)	88.9 (56)	85.5 (53)	87.8 (165)																																								
治癒せず	1.6 (1)	4.8 (3)	4.8 (3)	3.7 (7)																																								
判定不能	9.5 (6)	6.3 (4)	9.7 (6)	8.5 (16)																																								
CE, N	56	54	54	164																																								
治癒	98.2 (55)	94.4 (51)	94.4 (51)	95.7 (157)																																								
治癒せず	1.8 (1)	5.6 (3)	5.6 (3)	4.3 (7)																																								

V. 治療に関する項目

<p>有効性の結果 (つづき)</p>	<p><u>副次評価項目：治験薬最終投与時の臨床効果、治癒判定時の微生物学効果</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬最終投与時の臨床効果の治癒率は 200 mg 群、300 mg 群、400 mg 群でそれぞれ、cMITT 集団では 93.7%、90.5%及び 91.9%、CE ではそれぞれ 98.3%、94.9%及び 96.6%であり、いずれの投与群でも同様に高かった。 ME 集団における治癒判定時の微生物学的効果において、菌消失（消失又は推定消失）率は 200 mg 群、300 mg 群、400 mg 群でそれぞれ、100.0%、93.2%及び 100.0%であり、いずれの投与群でも同様に高かった。 <p style="text-align: center;">cMITT、CE 及び ME における有効率（治験薬最終投与時）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">治療群</th> <th rowspan="2">全治療群 % (n)</th> </tr> <tr> <th>200 mg % (n)</th> <th>300 mg % (n)</th> <th>400 mg % (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cMITT, N</td> <td>63</td> <td>63</td> <td>62</td> <td>188</td> </tr> <tr> <td> 治癒</td> <td>93.7 (59)</td> <td>90.5 (57)</td> <td>91.9 (57)</td> <td>92.0 (173)</td> </tr> <tr> <td> 治癒せず</td> <td>1.6 (1)</td> <td>4.8 (3)</td> <td>3.2 (2)</td> <td>3.2 (6)</td> </tr> <tr> <td> 判定不能</td> <td>4.8 (3)</td> <td>4.8 (3)</td> <td>4.8 (3)</td> <td>4.8 (9)</td> </tr> <tr> <td>CE, N</td> <td>59</td> <td>59</td> <td>58</td> <td>176</td> </tr> <tr> <td> 治癒</td> <td>98.3 (58)</td> <td>94.9 (56)</td> <td>96.6 (56)</td> <td>96.6 (170)</td> </tr> <tr> <td> 治癒せず</td> <td>1.7 (1)</td> <td>5.1 (3)</td> <td>3.4 (2)</td> <td>3.4 (6)</td> </tr> <tr> <td>ME, N</td> <td>45</td> <td>48</td> <td>49</td> <td>142</td> </tr> <tr> <td> 治癒</td> <td>100 (45)</td> <td>93.8 (45)</td> <td>98.0 (48)</td> <td>97.2 (138)</td> </tr> <tr> <td> 治癒せず</td> <td>0</td> <td>6.3 (3)</td> <td>2.0 (1)</td> <td>2.8 (4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>cMITT：無作為化され治験薬が少なくとも 1 回以上投与され、cSSSI と診断された集団 CE：臨床評価可能解析対象集団 ME：微生物学的評価可能解析対象集団 N：解析対象群の患者数 n：カテゴリー毎の患者数 cMITT 集団の治癒率：「有効」/「有効＋無効＋判定不能」 CE 集団、ME 集団の治癒率：「有効」/「有効＋無効」</p> <p style="text-align: center;">ME における微生物学効果（治癒判定時）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">治療群</th> <th rowspan="2">全治療群 % (n)</th> </tr> <tr> <th>200 mg % (n)</th> <th>300 mg % (n)</th> <th>400 mg % (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ME, N</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>46</td> <td>133</td> </tr> <tr> <td> 消失</td> <td>100 (43)</td> <td>93.2 (41)</td> <td>100 (46)</td> <td>97.7 (130)</td> </tr> <tr> <td> 消失せず</td> <td>0</td> <td>6.8 (3)</td> <td>0</td> <td>2.3 (3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ME：微生物学的評価可能解析対象集団 N：解析対象群の患者数 n：カテゴリーの患者数 ME 集団の治癒率：「消失＋推定消失」/「消失＋推定消失＋消失せず」</p>		治療群			全治療群 % (n)	200 mg % (n)	300 mg % (n)	400 mg % (n)	cMITT, N	63	63	62	188	治癒	93.7 (59)	90.5 (57)	91.9 (57)	92.0 (173)	治癒せず	1.6 (1)	4.8 (3)	3.2 (2)	3.2 (6)	判定不能	4.8 (3)	4.8 (3)	4.8 (3)	4.8 (9)	CE, N	59	59	58	176	治癒	98.3 (58)	94.9 (56)	96.6 (56)	96.6 (170)	治癒せず	1.7 (1)	5.1 (3)	3.4 (2)	3.4 (6)	ME, N	45	48	49	142	治癒	100 (45)	93.8 (45)	98.0 (48)	97.2 (138)	治癒せず	0	6.3 (3)	2.0 (1)	2.8 (4)		治療群			全治療群 % (n)	200 mg % (n)	300 mg % (n)	400 mg % (n)	ME, N	43	44	46	133	消失	100 (43)	93.2 (41)	100 (46)	97.7 (130)	消失せず	0	6.8 (3)	0	2.3 (3)
	治療群			全治療群 % (n)																																																																														
	200 mg % (n)	300 mg % (n)	400 mg % (n)																																																																															
cMITT, N	63	63	62	188																																																																														
治癒	93.7 (59)	90.5 (57)	91.9 (57)	92.0 (173)																																																																														
治癒せず	1.6 (1)	4.8 (3)	3.2 (2)	3.2 (6)																																																																														
判定不能	4.8 (3)	4.8 (3)	4.8 (3)	4.8 (9)																																																																														
CE, N	59	59	58	176																																																																														
治癒	98.3 (58)	94.9 (56)	96.6 (56)	96.6 (170)																																																																														
治癒せず	1.7 (1)	5.1 (3)	3.4 (2)	3.4 (6)																																																																														
ME, N	45	48	49	142																																																																														
治癒	100 (45)	93.8 (45)	98.0 (48)	97.2 (138)																																																																														
治癒せず	0	6.3 (3)	2.0 (1)	2.8 (4)																																																																														
	治療群			全治療群 % (n)																																																																														
	200 mg % (n)	300 mg % (n)	400 mg % (n)																																																																															
ME, N	43	44	46	133																																																																														
消失	100 (43)	93.2 (41)	100 (46)	97.7 (130)																																																																														
消失せず	0	6.8 (3)	0	2.3 (3)																																																																														
<p>安全性の結果</p>	<p><u>副作用</u> 副作用の発現率は 45.7% (86/188) であった。5%以上で発現がみられた副作用は悪心 (16.5%)、下痢 (8.5%)、嘔吐 (6.9%) 及び頭痛 (6.4%) であり、用量に依存した増加傾向は認められなかった。なお、本試験で死亡は認められなかった。</p> <p><u>重篤な有害事象</u> 重篤な有害事象の内訳は、膿瘍が 2 件、蜂巣炎、自殺念慮及び急性胆嚢炎が各 1 件であった。いずれの事象も治験薬との因果関係なしと判断され、転帰は全て回復であった。</p>																																																																																	

V. 治療に関する項目

安全性の結果 (つづき)	治験薬投与下で発現した有害事象及び副作用の要約			
	治療群			全治療群 N = 188 % (n)
	200 mg N = 63 % (n)	300 mg N = 63 % (n)	400 mg N = 62 % (n)	
有害事象	66.7 (42)	69.8 (44)	71.0 (44)	69.1 (130)
副作用†	34.9 (22)	52.4 (33)	50.0 (31)	45.7 (86)
治験薬投与中止に至る有害事象	0	0	0	0
治験薬投与中止に至る副作用	0	0	0	0
重篤な有害事象	3.2 (2)	1.6 (1)	3.2 (2)	2.7 (5)
重篤な副作用	0	1.6 (1)‡	0	0.5 (1)‡
有害事象による死亡	0	0	0	0
副作用による死亡	0	0	0	0

N : 解析対象群の患者数
n : カテゴリー毎の患者数
† 治験責任 (分担) 医師により因果関係が「確実にあり」、「たぶんあり」、又は「どちらともいえない」と判定された事象。
‡ 急性胆嚢炎：データベースロック後、治験責任 (分担) 医師より因果関係なしと評価。

承認時評価資料：複雑性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (TR701-104)

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「<適応菌種>テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」、「<適応症>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、びらん・潰瘍の二次感染」、本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注する。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①MRSA 感染症（皮膚・軟部組織感染症又はそれに伴う敗血症）患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性についてリネゾリドと比較検討することを目的とした国内第Ⅲ相臨床試験（16099）¹⁰⁾

対象	日本人 MRSA 感染症（皮膚・軟部組織感染症又はそれに伴う敗血症）患者 124 例
試験デザイン	多施設共同、前向き、実薬対照、無作為化、非盲検比較試験（静脈内点滴投与、経口投与）
目的	日本人 MRSA 感染症患者に対する本剤の静脈内点滴投与から経口投与へのスイッチ療法の有効性、安全性をリネゾリドと比較検討する。
主な 選択基準	<p>[疾患共通]</p> <ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の日本人で、MRSA 感染症又はその疑い <p>[皮膚・軟部組織感染症]</p> <ul style="list-style-type: none"> MRSA（疑いも含む）^{a)}による以下の皮膚・軟部組織感染症^{b)}と診断 <ul style="list-style-type: none"> 深在性皮膚組織感染症（蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎等） 慢性膿皮症（化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎等） 外傷、熱傷及び手術創などの二次感染（深部軟部組織に到達する） 潰瘍の二次感染 a)MRSA（疑いも含む）：治験薬投与開始前 72 時間以内に採取された検体に関して、グラム染色でグラム陽性球菌が観察、又は培養で MRSA が分離同定 b)皮膚・軟部組織感染症：以下の診断基準を満たす <ol style="list-style-type: none"> 長径が 5 cm 以上の硬結を伴った紅斑を有する 以下の全身所見が 1 つ以上存在 <ul style="list-style-type: none"> 体温 37.5℃以上（腋窩計測） 白血球数 10,000/mm³を超える、又は 4,000/mm³未満、あるいは桿状核球が 10%を超える CRP が基準値上限を超えるもの SSTI 主病変における近位リンパ節圧痛及び容積の増加、又は触知可能 <ul style="list-style-type: none"> 抗菌薬の全身投与による入院治療が必要 <p>[敗血症^{c)}]</p> <ul style="list-style-type: none"> 上記選択基準を満たす皮膚・軟部組織感染症を有し、臨床的に MRSA による SSTI 由来の敗血症が強く疑われる、あるいは治験薬投与開始前 72 時間以内に採取された血液培養（カテーテルを通さないルート）で MRSA が分離同定 c)敗血症：以下全身所見を 2 つ以上満たす <ul style="list-style-type: none"> 体温が 38℃を超える発熱又は 36℃未満の低体温（腋窩計測） 脈拍数又は心拍数が 90 回/分を超える 呼吸数が 20 回/分を超える、又は動脈血二酸化炭素分圧（PaCO₂）が 32 mmHg 未満 白血球数 12,000/mm³を超える、又は 4,000/mm³未満、あるいは桿状核球が 10%を超える <p>※本剤群において、敗血症評価可能症例はいなかったため、有効性の検討は行っていない。</p>
主な 除外基準	<p>[疾患共通]</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与開始前 3 日以内に MRSA に有効と考えられる抗菌薬を 24 時間以上投与、又は治験薬投与開始前 24 時間以内に MRSA に有効と考えられる抗菌薬が投与又は投与予定。ただし、抗菌薬による治療を 72 時間以上実施し無効又は十分な有効性が期待できない（耐性）場合を除く。 治験薬投与開始後 3 日以内に死亡する可能性が高い重篤な病態であるもの 好中球減少症（好中球数が 1,000/mm³未満）を有する、又は予想されるもの 透析療法を必要とする程度の重篤な腎疾患を有するもの。ただし、既に血液透析が導入されている患者は組入れ可とする。

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<p>[皮膚・軟部組織感染症]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 浅在性皮膚感染症 ・ 感染部位が筋膜、筋肉、臓器又は体腔に達する ・ 全身治療を必要とする他部位の感染症を合併（髄膜炎、骨髄炎、化膿性関節炎、感染性心内膜炎） ・ 肛門周囲膿瘍、ガス壊疽、糖尿病による壊疽、全体表面積の 10%を超える 3 度熱傷感染、多発性感染性潰瘍、あるいは壊死性筋膜炎を有する ・ 異物感染で抜去できない ・ 褥瘡又は末梢血管疾患による虚血性潰瘍を有する ・ 原発巣に抗菌薬を局所投与している ・ 血管カテーテル刺入部位の感染、又は血栓性静脈炎を伴う <p>[敗血症]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 心エコー又は臨床情報から感染性心内膜炎合併が強く疑われる ・ 化膿性関節炎、骨髄炎又は髄膜炎（複雑性敗血症を示唆する転移性感染）合併 ・ 複数原因菌による敗血症（疑い含む）
<p>試験方法</p>	<p>MRSA 感染症患者を本剤 200 mg 1 日 1 回投与群又はリネゾリド 600 mg 1 日 2 回投与群に 2 : 1 で無作為割付し、非盲検下で 7~14 日間投与した。 治験薬初回投与は 60 分 (±10 分) の静脈内点滴投与とし、臨床効果判定（少なくとも治験薬投与開始第 3 日又は第 4 日に実施）までは静脈内点滴投与、その後治験責任医師又は治験分担医師の判断により経口投与に切り替え可能とした。 原因菌が MRSA 以外のグラム陽性菌であることが治験薬投与開始後に判明した場合、臨床的改善が認められていれば治験薬投与継続可能とした。 他の抗菌薬併用は原則として禁止したが、グラム陽性菌に加えグラム陰性菌の混合感染が疑われる場合、あるいは培養検査で混合感染が確定された場合は、グラム陰性菌治療にアズトレオナムを併用可能とした。 バイアスを最小限とするため、有効性評価のうち臨床効果、微生物学的効果判定は盲検担当医師により実施した。</p>
<p>解析対象集団</p>	<p>微生物学的評価可能解析対象集団（Microbiologically evaluable MRSA : ME-MRSA）：MRSA 感染症と診断され、少なくとも以下に規定する治験実施計画書からの重大な逸脱に該当せず、かつスクリーニング時の培養から MRSA が同定された患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬を適切な期間（SSTI：少なくとも 5 日）投与されなかった患者（ただし、無効のため早期中止した場合を除く） ・ 投与終了及び治癒判定時の評価が完了しなかった患者 ・ 原因菌に有効と考えられる抗菌薬が併用された患者 <p>安全性解析対象集団：割付けられた患者で、割付け後に治験薬を少なくとも 1 回以上投与された患者</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>有効性 ME-MRSA における治癒判定時の臨床効果（臨床的治癒判定）、微生物学的効果（中央測定機関の微生物検査結果に基づく）</p> <p>[臨床効果：皮膚・軟部組織感染症] 治験薬投与終了 7~14 日後の治癒判定時の臨床効果を元に、盲検担当医師が判定</p> <p>治癒：以下 4 項目を満たす</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時に認められた SSTI の局所症状・徴候が治癒判定時に消失又はほぼ消失 ・ スクリーニング時に認められた SSTI の全身性徴候が治癒判定時に消失又はほぼ消失 ・ 治癒判定時における病変の大きさが、スクリーニング時と比較して縮小 ・ 対象疾患に起因する新たな徴候、症状、合併症がなく、追加抗菌薬療法の必要が無い

V. 治療に関する項目

<p>主要 評価項目 (つづき)</p>	<p>治癒せず：以下いずれかの場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与終了時の臨床効果が「無効」 ・ スクリーニング時に認められた局所症状・徴候が治癒判定時に悪化又は不変 ・ 治癒判定時における病変の大きさがスクリーニング時と比して同じ、又は拡大 ・ 対象疾患治療に追加の抗菌薬療法を要する ・ 治験薬薬効欠如のため大手術（切断術等）を要する ・ スクリーニング時以降に骨髄炎を発症 ・ 治験薬投与開始から治癒判定時までに死亡（死因は問わない） <p>判定不能：なんらかの理由で評価できない場合</p> <p>[微生物学的効果]</p> <p>盲検担当医師が臨床効果と中央測定機関の微生物学的検査結果に基づき判定</p> <p>消失：原因菌が消失、あるいは消失したと考えられる場合</p> <p>存続：当初の原因菌が存続、あるいは存続していると考えられる場合</p> <p>判定不能：微生物学的検査が実施されなかったなど、いずれかの判定もできない場合</p>																		
<p>副次 評価項目</p>	<p>有効性</p> <p>ME-MRSA における投与終了時の臨床効果、微生物学的効果、病変の大きさの推移/縮小率</p> <p>[臨床効果：皮膚・軟部組織感染症]</p> <p>スクリーニング時から投与終了時の検査・観察所見を元に、盲検担当医師が判定</p> <p>有効：治癒判定時の臨床効果「治癒」の評価基準と同じ</p> <p>無効：以下いずれかの場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時に認められた局所症状・徴候が投与終了時に悪化又は不変 ・ 投与終了時における病変の大きさがスクリーニング時と比して同じ、又は拡大 ・ 対象疾患治療に追加の抗菌薬療法を要する ・ 治験薬薬効欠如のため大手術（切断術等）を要する ・ スクリーニング時以降に骨髄炎を発症 ・ 治験薬投与開始から投与終了時までに発現した有害事象が原因で治験薬を中止し、かつ対象疾患の治療に追加の抗菌薬療法が必要 ・ 治験薬投与開始から投与終了時までに死亡（死因は問わない） <p>判定不能：なんらかの理由で評価できない場合</p>																		
<p>安全性 評価項目</p>	<p>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、理学的検査、心電図、視力検査</p>																		
<p>有効性の 結果</p>	<p>主要評価項目：皮膚・軟部組織感染症における ME-MRSA 集団での治癒判定時の臨床効果、微生物学的効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治癒判定時の臨床効果（治癒率）は本剤群で 86.2%、リネゾリド群で 80.0%であった。 <p style="text-align: center;">治癒判定時の臨床効果（治癒率、ME-MRSA）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">本剤群</th> <th style="text-align: center;">リネゾリド群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚・軟部組織感染症</td> <td style="text-align: center;">86.2 (25/29)</td> <td style="text-align: center;">80.0 (8/10)</td> </tr> <tr> <td>深在性皮膚感染症[†]</td> <td style="text-align: center;">80.0 (8/10)</td> <td style="text-align: center;">100.0 (2/2)</td> </tr> <tr> <td>慢性膿皮症[‡]</td> <td style="text-align: center;">100.0 (1/1)</td> <td style="text-align: center;">0 (0/0)</td> </tr> <tr> <td>外傷・熱傷及び手術創等の二次感染</td> <td style="text-align: center;">80.0 (8/10)</td> <td style="text-align: center;">85.7 (6/7)</td> </tr> <tr> <td>びらん・潰瘍の二次感染</td> <td style="text-align: center;">100.0 (8/8)</td> <td style="text-align: center;">0 (0/1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>盲検による判定、治癒率：治癒と判定された被験者の割合 [% (例数)]</p> <p>[†] 蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎等</p> <p>[‡] 化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎等</p>		本剤群	リネゾリド群	皮膚・軟部組織感染症	86.2 (25/29)	80.0 (8/10)	深在性皮膚感染症 [†]	80.0 (8/10)	100.0 (2/2)	慢性膿皮症 [‡]	100.0 (1/1)	0 (0/0)	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	80.0 (8/10)	85.7 (6/7)	びらん・潰瘍の二次感染	100.0 (8/8)	0 (0/1)
	本剤群	リネゾリド群																	
皮膚・軟部組織感染症	86.2 (25/29)	80.0 (8/10)																	
深在性皮膚感染症 [†]	80.0 (8/10)	100.0 (2/2)																	
慢性膿皮症 [‡]	100.0 (1/1)	0 (0/0)																	
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	80.0 (8/10)	85.7 (6/7)																	
びらん・潰瘍の二次感染	100.0 (8/8)	0 (0/1)																	

V. 治療に関する項目

有効性の結果 (つづき)	治癒判定時の微生物学的効果（消失率、ME-MRSA）		
		本剤群	リネゾリド群
	皮膚・軟部組織感染症	93.1 (27/29)	90.0 (9/10)
	深在性皮膚感染症 [†]	90.0 (9/10)	100.0 (2/2)
	慢性膿皮症 [‡]	100.0 (1/1)	0 (0/0)
	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	90.0 (9/10)	85.7 (6/7)
	びらん・潰瘍の二次感染	100.0 (8/8)	100.0 (1/1)
	盲検による判定、消失率：消失と判定された被験者の割合 [% (例数)]		
	† 蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎等		
	‡ 化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎等		
	副次評価項目：皮膚・軟部組織感染症における ME-MRSA 集団での投与終了時の臨床効果、微生物学効果、病変の大きさの推移/縮小率		
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与終了時の有効率は本剤群で 93.1% (27/29 例)、リネゾリド群で 90.0% (9/10 例) であった。 ・ 投与終了時の消失率は本剤群で 93.1% (27/29 例)、リネゾリド群で 100.0% (10/10 例) であった。 ・ 病変面積の中央値は、ベースライン時本剤群 100.00 cm²、リネゾリド群 157.25 cm²、投与終了時ではそれぞれ 18.00 cm²、1.30 cm²、治癒判定時ではそれぞれ 4.60 cm²、0 cm² であった。 ・ 病変面積のベースラインからの縮小率の平均値は、第 3 日又は第 4 日では本剤群で-32.3%、リネゾリド群で-61.5% であった。 		
安全性の結果	<p><u>治験薬の曝露状況</u></p> <p>ITT 集団の皮膚・軟部組織感染症における投与遵守率の平均値は本剤群で 100%、リネゾリド群 96.7%、投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 10.0 日（0～14 日）、11.0 日（3～14 日）であり、本剤群の 55.0%（44/80）、リネゾリド群の 56.4%（22/39）が静脈内点滴投与後に経口投与に切り替え、これらの患者における静脈内点滴投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 5.0 日（3～10 日）、6.0 日（3～11 日）であった。</p> <p>ME-MRSA 集団の皮膚・軟部組織感染症における投与遵守率の平均値は本剤群で 100%、リネゾリド群で 96.9%、投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 12.0 日（7～14 日）、11.5 日（7～14 日）であり、本剤群の 72.4%（21/29）、リネゾリド群の 70.0%（7/10）が静脈内点滴投与後に経口投与に切り替え、これらの患者における静脈内点滴投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 5.0 日（3～10 日）、6.0 日（4～7 日）であった。</p> <p><u>副作用</u></p> <p>安全性解析対象集団において、副作用発現率（臨床検査値の異常変動を含む）は本剤群で 30.1%（25/83）、リネゾリド群で 39.0%（16/41）であった。</p> <p>いずれかの投与群で 3%以上に発現がみられた副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（本剤群 4.8%（4/83）、リネゾリド群 2.4%（1/41））、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3.6%（3/83）、0%）、肝機能異常（2.4%（2/83）、4.9%（2/41））、注射部位紅斑（3.6%（3/83）、0%）、下痢（1.2%（1/83）、7.3%（3/41））、悪心（0%、4.9%（2/41））、嘔吐（0%、4.9%（2/41））、骨髄機能不全（0%、4.9%（2/41））、血小板減少症（0%、4.9%（2/41））であった。</p> <p><u>重篤な有害事象</u></p> <p>本試験で認められた重篤な有害事象は本剤群で骨髄炎 2 件（2.4%）、蜂巣炎、ガス壊疽、壊死性筋膜炎、肺炎、胸骨炎、腰椎骨折それぞれ 1 件（1.2%）、リネゾリド群で蜂巣炎 2 件（4.9%）、骨髄機能不全、肛門膿瘍、筋膿瘍、敗血症それぞれ 1 件（2.4%）であった。重篤な副作用はリネゾリド群の骨髄機能不全の 1 例であった。</p>		

V. 治療に関する項目

安全性の結果 (つづき)	治験薬投与下で発現した有害事象及び副作用の要約		
		本剤群 (N = 83) % (n)	リネゾリド群 (N = 41) % (n)
	有害事象	79.5 (66)	75.6 (31)
	副作用†	30.1 (25)	39.0 (16)
	治験薬投与中止に至る有害事象	3.6 (3)	2.4 (1)
	治験薬投与中止に至る副作用	0	0
	治験薬投与中止に至る重篤な有害事象	3.6 (3)	2.4 (1)
	治験薬投与中止に至る重篤な副作用	0	0
	重篤な有害事象	8.4 (7)	9.8 (4)
	重篤な副作用	0	2.4 (1)
有害事象による死亡	0	2.4 (1)	

N : 解析対象群の患者数
n : カテゴリー毎の患者数
† 治験薬と因果関係のある有害事象

承認時評価資料：日本人 MRSA 感染症（皮膚・軟部組織感染症又はそれに伴う敗血症）患者を対象とした第Ⅲ相試験（16099）

②急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象とした本剤のリネゾリドに対する非劣性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相臨床試験（ESTABLISH-1；TR701-112：外国人データ）¹¹⁾

対象	グラム陽性菌による感染あるいはその疑いがある急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症（Acute bacterial skin and skin structure infections, ABSSSI）患者 667 例
試験デザイン	多施設共同、前向き、実薬対照、無作為化、二重盲検比較試験（経口投与）
目的	ABSSSI 患者を対象とし、本剤 1 日 1 回 6 日間経口投与のリネゾリド 1 日 2 回 10 日間経口投与に対する非劣性を、早期臨床効果（治験薬投与開始後 48～72 時間のプログラム判定）の有効率について intention-to-treat 解析対象集団（ITT）で検証する。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 年齢 18 歳以上の、以下臨床症候群定義を 1 つ以上満たす全身性抗菌薬経口投与が必要な ABSSSI（局所症状はスクリーニング前 7 日以内に発現） <ul style="list-style-type: none"> 蜂巣炎/丹毒 皮膚の大膿瘍（試験集団の最大 30%） 創感染 ベースライン時のグラム染色/培養によりグラム陽性菌による感染が疑われる又は確定 <ul style="list-style-type: none"> 膿瘍、創感染：スクリーニング時に培養検体が必要 蜂巣炎：治験実施施設基準で検体採取
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 非複雑性 ABSSSI：せつ、小膿瘍（膿瘍が蜂巣炎/丹毒に囲まれていない）、膿痂疹性病変、表在性又は限定性蜂巣炎/丹毒及び軽微な創感染など 重症敗血症、敗血症性ショック 菌血症が認められる 以下のいずれかの原因による、又は関連する ABSSSI <ul style="list-style-type: none"> 蜂巣炎/丹毒又は皮膚の大膿瘍患者で、原因菌としてグラム陰性菌が疑われる又は確定し、グラム陰性菌に有効な補助抗菌薬投与を必要とするもの（創感染患者では、グラム陰性菌に有効な補助抗菌薬投与を必要とするものでも他の適格基準を満たせば組入れ可能） 糖尿病性足感染症、壊疽又は肛門周囲膿瘍 ABSSSI 続発性病変以外に別の部位の感染症を合併（化膿性関節炎、心内膜炎、骨髄炎等） 熱傷感染 褥瘡又は慢性皮膚潰瘍、末梢血管疾患による虚血性潰瘍を有する

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 壊死の進行（壊死性筋膜炎） ・ 血管カテーテル挿入部位の感染又は血栓性静脈炎を伴う ・ 以下に示す抗菌薬を使用 <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与開始前 96 時間以内に、なんらかの感染症治療のためグラム陽性球菌に対する全身性抗菌薬を使用 ・ 主病変部位に対する前治療が無効であったものも組入れ不可 ・ 主病変に対する局所性抗菌薬（手術後の清潔創にあてる抗菌薬/殺菌剤加工被覆剤は可） ・ 治験薬投与開始 30 日以内にリネゾリドを投与 ・ 絶対好中球数が 1,000/mm³未滿の好中球減少症である、又は疑い ・ 重度腎障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未滿、又は透析） ・ 3 年以内の片頭痛のためのトリプタン投与 ・ QTc 間隔 500msec を超える心電図所見
試験方法	<p>ABSSSI 患者を本剤 200 mg 1 日 1 回 6 日間経口投与群又はリネゾリド 600 mg 1 日 2 回 10 日間経口投与群に 1 : 1 で無作為割付し、二重盲検下で投与した。無作為割付時に、ベースライン時の発熱の有無、地域及び臨床疾患群〔皮膚の大膿瘍（試験集団の最大 30%）、創感染及び蜂巣炎/丹毒〕を層別因子として用いた。本試験では原因菌がグラム陰性菌の患者は組み入れず、無作為割付後に原因菌がグラム陰性菌であることが判明した患者は治験薬投与を中止した。蜂巣炎/丹毒又は皮膚の大膿瘍患者の補助抗菌薬使用は禁止とし、創感染患者でグラム染色等によりグラム陰性菌が疑われた場合はアズトレオナム又はメトロニダゾール補助治療を可とした。皮膚の大膿瘍患者割合は試験集団の最大 30%と規定した。臨床データ、微生物学的データは盲検下で試験実施と並行して評価可能性検討チームによりレビューした。</p>
解析対象集団	<p>ITT：無作為割付された全ての患者</p> <p>CE-EOT（clinically evaluable-end of therapy：投与終了時臨床評価可能解析対象集団）：ITT のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が無く、治験薬投与開始後 48～72 時間以内に主要評価項目の評価を完了、さらに投与終了時の臨床効果の評価を完了し、かつ治験薬投与開始から投与終了まで、ベースライン時の原因菌に有効と考えられる全身性抗菌薬の併用が無い（創感染患者での補助治療としてのアズトレオナム又はメトロニダゾールを除く）患者</p> <p>CE-PTE（clinically evaluable-post therapy evaluation：投与終了 7～14 日の臨床評価可能解析対象集団）：ITT のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が無く、PTE 時の臨床効果の評価を完了、治験薬投与開始から投与終了 7～14 日まで、ベースライン時の原因菌に有効と考えられる全身性抗菌薬の併用が無い（創感染患者での補助治療としてのアズトレオナム又はメトロニダゾールを除く）、かつ投与終了時に「無効」と判定されていない患者</p> <p>安全性解析対象集団：ITT のうち、治験薬を 1 回以上投与された患者</p>
主要評価項目	<p>有効性</p> <p>治験薬投与開始後 48～72 時間の電子症例報告書のデータに基づくプログラム判定による早期臨床効果</p> <p>有効：以下両方の基準を満たす</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ABSSSI 主病変のベースラインからの拡大が停止 [病変面積（長さ×幅）がベースラインから増加していない] ・ 治験薬投与開始後 48～72 時間及びその後 24 時間以内に測定した口腔体温がいずれも 37.6℃以下 <p>無効：以下いずれかの基準を満たす</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ABSSSI 主病変のベースラインからの拡大 ・ ベースライン時の原因菌に有効とされる全身性抗菌薬（創感染患者のアズトレオナム又はメトロニダゾールによる補助投与を除く）併用 ・ 死亡（原因は問わない） ・ 治験薬投与開始後 48～72 時間及びその後 24 時間以内に測定した口腔体温がいずれも 37.6℃超

V. 治療に関する項目

<p>主な副次 評価項目</p>	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与終了時のプログラム判定による臨床効果 (ITT 及び CE-EOT) <p>治癒：治験薬投与開始後 48～72 時間の評価が「無効」でなく、投与終了時に「治癒せず」又は「判定不能」と判定されなかった場合</p> <p>治癒せず：以下の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与終了時に以下のいずれかに該当 <ul style="list-style-type: none"> ・ 原疾患の皮膚感染以外に原因の無い発熱 (口腔体温が 37.6℃超) ・ ABSSSI 主病変の大きさがベースラインから縮小していない ・ 治験責任 (分担) 医師評価による圧痛が中等度以上 ・ 被験者から疼痛報告 ・ 治験薬投与開始から投与終了時まで以下いずれかに該当 <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン時の原因菌に有効とされる全身性抗菌薬併用 (創感染患者のアズトレオナム又はメトロニダゾールによる補助投与を除く) ・ 治験薬投与下で発現した有害事象により治験薬投与中止に至り、ABSSSI 治療のための追加抗菌薬投与を要する ・ 主病変に対する追加抗菌薬投与を要する ・ 治験薬薬効欠如のため予定外の大手術を要する ・ ベースライン後に骨髓炎を発症 ・ 創感染及び膿瘍では、無作為割付前に予定されていない ABSSSI 部位の切開排膿が治験薬投与第 1 日以降に実施 ・ 蜂巣炎/丹毒では、治験薬投与開始後 48～72 時間以降に ABSSSI 部位の切開排膿があった ・ 治験薬投与開始後 28 日以内の死亡 (原因は問わない) <p>判定不能：なんらかの理由で評価できない場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与終了 7～14 日の治験責任 (分担) 医師評価による臨床評価 (ITT 及び CE-PTE) <p>治癒：投与終了時の評価が「無効」でなく、以下 3 つの基準を満たす</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ほとんどの疾患特異的徴候及び症状が消失又はほぼ消失 ・ 全身感染徴候が消失又はほぼ消失 ・ ABSSSI 徴候、症状又は合併症の新たな発現が無く、主病変への更なる抗菌薬投与が不要 <p>治癒せず：以下のいずれかの場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 主病変に対する追加抗菌薬投与を要する ・ 治験薬薬効欠如のため大手術 (切断術等) を要する ・ ベースライン後に骨髓炎を発症 ・ グラム陽性原因菌による菌血症が持続 ・ 治験薬投与下で発現した有害事象により治験薬投与中止に至り、ABSSSI 治療のための追加抗菌薬投与を要する ・ 治験薬投与開始後 28 日以内の死亡 (原因は問わない) <p>判定不能：なんらかの理由で評価できない場合</p>
<p>安全性 評価項目</p>	<p>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、理学的検査、心電図</p>

V. 治療に関する項目

有効性の結果	<p>主要評価項目：治験薬投与開始後 48～72 時間のプログラム判定による早期臨床効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ITT 集団における治験薬投与開始後 48～72 時間後のプログラム判定による早期臨床効果は本剤群で 79.5%、リネゾリド群で 79.4%（群間差：0.1%、95%信頼区間：-6.1%、6.2%）であり、本剤 200 mg 1 日 1 回 6 日間投与のリネゾリド 600 mg 1 日 2 回 10 日間投与に対する非劣性が示された。 			
	<p>治験薬投与開始後 48～72 時間のプログラム判定による早期臨床効果 (ITT)</p>			
		本剤群 (N = 332) % (n)	リネゾリド群 (N = 335) % (n)	群間差 (%) 95%信頼区間†
	有効	79.5 (264)	79.4 (266)	0.1 (-6.1, 6.2)
	無効又は判定不能	20.5 (68)	20.6 (69)	
	無効	8.1 (27)	10.4 (35)	
	判定不能	12.3 (41)	10.1 (34)	
	<p>ITT：intention-to-treat 群間差：「本剤群有効率」－「リネゾリド群有効率」 N：解析対象群の患者数 n：カテゴリー毎の患者数 †ベースライン発熱有無を層別因子とした Miettinen and Nurminen 法</p>			
	<p>副次評価項目：投与終了時のプログラム判定による臨床効果 (ITT 及び CE-EOT)、投与終了 7～14 日の治験責任 (分担) 医師による臨床効果 (ITT 及び CE-PTE)</p> <ul style="list-style-type: none"> ITT 集団における投与終了時のプログラム判定による臨床効果の治癒率は本剤群で 69.3% (230/332)、リネゾリド群で 71.9% (241/335) であった。 CE-EOT 集団における投与終了時のプログラム判定による臨床効果の治癒率は本剤群で 79.3% (219/276)、リネゾリド群で 80.3% (232/289) であった。 ITT 集団における投与終了 7～14 日の治験責任 (分担) 医師による臨床効果の治癒率は本剤群で 85.5% (284/332)、リネゾリド群で 86.0% (288/335) であった。 CE-PTE 集団における投与終了 7～14 日の治験責任 (分担) 医師による臨床効果の治癒率は本剤群で 94.6% (264/279)、リネゾリド群で 95.4% (267/280) であった。 			
	<p>投与終了時の臨床効果 (ITT、CE-EOT)</p>			
解析集団	本剤群 % (n)	リネゾリド群 % (n)	群間差 (%) 95%信頼区間†	
ITT, N	332	335	-2.6 (-9.6, 4.2)	
治癒	69.3 (230)	71.9 (241)		
治癒せず又は判定不能	30.7 (102)	28.1 (94)		
治癒せず	18.1 (60)	18.2 (61)		
判定不能	12.7 (42)	9.9 (33)		
CE-EOT, N	276	289	-1.0 (-7.9, 5.4)	
治癒	79.3 (219)	80.3 (232)		
治癒せず	20.7 (57)	19.7 (57)		
<p>ITT：intention-to-treat CE-EOT：投与終了時臨床評価可能解析対象集団 群間差：「本剤群有効率」－「リネゾリド群有効率」 N：解析対象群の患者数 n：カテゴリー毎の患者数 †ベースライン発熱有無を層別因子とした Miettinen and Nurminen 法</p>				

V. 治療に関する項目

有効性の結果 (つづき)	投与終了7～14日の臨床効果 (ITT、CE-PTE)		
	解析集団	本剤群 % (n)	リネゾリド群 % (n)
	ITT, N	332	335
	治癒	85.5 (284)	86.0 (288)
	治癒せず又は判定不能	14.5 (48)	14.0 (47)
	治癒せず	4.5 (15)	4.2 (14)
	判定不能	9.9 (33)	9.9 (33)
	CE-PTE, N	279	280
	治癒	94.6 (264)	95.4 (267)
	治癒せず	5.4 (15)	4.6 (13)
群間差 (%) 95%信頼区間†			
-0.5 (-5.8, 4.9)			
-0.8 (-4.6, 3.0)			

ITT : intention-to-treat
 CE-PTE : 投与終了7～14日の臨床評価可能解析対象集団
 群間差 : 「本剤群有効率」 - 「リネゾリド群有効率」
 N : 解析対象群の患者数
 n : カテゴリー毎の患者数
 † ベースライン発熱有無を層別因子とした Miettinen and Nurminen 法

治験薬投与下で発現した有害事象及び副作用の要約		
	本剤群 (N = 331) % (n)	リネゾリド群 (N = 335) % (n)
有害事象	40.8 (135)	43.3 (145)
副作用†	24.2 (80)	31.0 (104)
治験薬投与中止に至る有害事象	0.6 (2)	0.6 (2)
治験薬投与中止に至る副作用	0.3 (1)	0.6 (2)
治験薬投与中止に至る重篤な有害事象	0	0
治験薬投与中止に至る重篤な副作用	0	0
重篤な有害事象	1.5 (5)	1.2 (4)
重篤な副作用	0.3 (1)	0.3 (1)
有害事象による死亡	0.3 (1)	0
副作用による死亡	0	0

N : 解析対象群の患者数
 n : カテゴリー毎の患者数
 † 治験責任 (分担) 医師により因果関係が「確実にあり」、「たぶんあり」、又は「どちらともいえない」と判定された事象

V. 治療に関する項目

日本での申請のために、本試験データのうち MRSA 感染が確認された患者集団（microbiological ITT (mITT) 集団) における解析を実施した。

mITT 集団における投与終了後 7～14 日の治験責任（分担）医師評価による臨床効果（治癒率）は、以下の通りであった。

投与終了 7～14 日の臨床効果 (mITT)

	本剤群 (N = 88) % (n)	リネゾリド群 (N = 90) % (n)	群間差 (%) 95%信頼区間†
治癒率	85.2 (75)	85.6 (77)	-0.3 (-10.7, 10.0)

N：解析対象群の患者数

n：カテゴリー毎の患者数

群間差：「本剤群治癒率」－「リネゾリド群治癒率」

† Miettinen and Nurminen 法

承認時評価資料：急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ESTABLISH-1；TR701-112）

注）本剤の承認された効能又は効果は、「＜適応菌種＞テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）」、「＜適応症＞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、びらん・潰瘍の二次感染」である。

V. 治療に関する項目

③急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象とした本剤のリネゾリドに対する非劣性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相臨床試験（ESTABLISH-2；TR701-113：外国人データ）¹²⁾

対象	ABSSSI 患者 658 例
試験デザイン	多施設共同、前向き、実薬対照、無作為化、二重盲検比較試験（静脈内点滴投与、経口投与）
目的	ABSSSI 患者を対象とし、本剤 1 日 1 回 6 日間（静脈内点滴投与から経口投与への切り替え可）のリネゾリド 1 日 2 回 10 日間（静脈内点滴投与から経口投与への切り替え可）に対する非劣性を、早期臨床効果（治験薬投与開始 48～72 時間のプログラム判定）の有効率について ITT 集団で検証する。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 12 歳以上の以下臨床症候群定義を 1 つ以上満たす、治験薬の静脈内点滴投与が可能かつ全身性抗菌薬経口投与が必要な ABSSSI（局所症状はスクリーニング前 7 日以内に発現） <ul style="list-style-type: none"> ・ 蜂巣炎/丹毒 ・ 皮膚の大膿瘍（試験集団の最大 30%） ・ 創感染 ・ ベースライン時にグラム陽性菌による感染が疑われる又は確定。微生物学的検査は適切な方法とし、表層ぬぐい液は不可。膿瘍、創感染ではスクリーニング時に培養検体が必要とした。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 非複雑性 ABSSSI：せつ、小膿瘍（膿瘍が蜂巣炎/丹毒に囲まれていない）、膿痂疹性病変、表在性又は限定性蜂巣炎/丹毒及び軽微な創感染など ・ 重症敗血症、敗血症性ショック ・ 菌血症が認められる ・ 以下のいずれかの原因による、又は関連する ABSSSI <ul style="list-style-type: none"> ・ 蜂巣炎/丹毒又は皮膚の大膿瘍患者で、原因菌としてグラム陰性菌が疑われる又は確定し、グラム陰性菌に有効な補助抗菌薬投与を必要とするもの（創感染患者では、グラム陰性菌に有効な補助抗菌薬投与を必要とするものでも他の適格基準を満たせば組入れ可能） ・ 糖尿病性足感染症、壊疽又は肛門周囲膿瘍 ・ ABSSSI 続発性病変以外に別の部位の感染症を合併（化膿性関節炎、心内膜炎、骨髄炎等） ・ 熱傷感染 ・ 褥瘡又は慢性皮膚潰瘍、末梢血管疾患による虚血性潰瘍を有する ・ 壊死の進行（壊死性筋膜炎） ・ 血管カテーテル挿入部位の感染又は血栓性静脈炎を伴う ・ 以下に示す抗菌薬を使用 <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与開始前 96 時間以内に、なんらかの感染症治療のためグラム陽性球菌に対する全身性抗菌薬を使用 ・ 主病変部位に対する前治療が無効であったものも組入れ不可 ・ 主病変に対する局所性抗菌薬（手術後の清潔創にあてる抗菌薬/殺菌剤加工被覆剤は可） ・ 治験薬投与開始 30 日以内にリネゾリドを投与 ・ 絶対好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満の好中球減少症である、又は疑い ・ 重度腎障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満、又は透析） ・ 3 年以内の片頭痛のためのトリプタン投与 ・ QTc 間隔 500msec を超える心電図所見

V. 治療に関する項目

<p>試験方法</p>	<p>ABSSSI 患者を本剤 200 mg 1 日 1 回 6 日間投与群又はリネゾリド 600 mg 1 日 2 回 10 日間投与群に 1:1 で無作為割り付けし、二重盲検下で投与した。無作為割り付け時に、地域及び臨床疾患群〔皮膚の大膿瘍（試験集団の最大 30%）、創感染及び蜂巣炎/丹毒〕を層別因子として用いた。</p> <p>治験薬投与は静脈内点滴投与から経口投与へ切り替えとし、少なくとも最初の 2 回は静脈内点滴投与、以下 4 つの基準のうち 2 つを満たした場合は経口投与への切り替え可能とした（全ての投与を静脈内点滴投与とすることも可能）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚の主病変面積、長さ又は幅がベースラインから増加していない ・ 直前に測定した体温 37.7℃未満 ・ ABSSSI の主病変部位の局所徴候又は症状が前回の来院以降悪化していない ・ 1 つ以上の ABSSSI 主病変部位の局所徴候又は症状が前回の来院以降に改善 <p>蜂巣炎/丹毒又は皮膚大膿瘍患者で、培養又はグラム染色結果からグラム陰性菌による ABSSSI であることが示された又は疑われた場合は組み入れない。培養結果が得られる前に無作為割り付けされ、抗菌薬投与を必要とするグラム陰性菌が後から判明した場合は治験薬投与を中止し、安全性評価を完了する。創感染患者でグラム染色等によりグラム陰性菌が疑われた場合はアズトレオナム又はメトロニダゾール補助治療を可とした。創感染患者で無作為割り付け後にグラム陰性菌が判明し、グラム陽性菌が認められない場合は治験薬投与を中止し、安全性評価を完了する。</p> <p>臨床データ、微生物学的データは盲検下で試験実施と並行して評価可能性検討チームによりレビューした。</p>
<p>解析対象集団</p>	<p>ITT：無作為割り付けされた全ての患者</p> <p>CE-EOT（投与終了時臨床評価可能解析対象集団）：ITT のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が無く、投与終了時の臨床効果の評価を完了、かつ治験薬投与開始から投与終了まで、ベースライン時の原因菌に有効と考えられる全身性又は局所性抗菌薬の併用が無い（創感染患者での補助治療としてのアズトレオナム又はメトロニダゾールを除く）患者</p> <p>CE-PTE（投与終了 7～14 日の臨床評価可能解析対象集団）：ITT のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が無く、投与終了 7～14 日の臨床効果の評価を完了、治験薬投与開始から投与終了 7～14 日まで、ベースライン時の原因菌に有効と考えられる全身性又は局所性抗菌薬の併用が無い（創感染患者での補助治療としてのアズトレオナム又はメトロニダゾールを除く）、かつ投与終了時に「無効」と判定されていない患者</p> <p>安全性解析対象集団：ITT のうち、治験薬を 1 回以上投与された患者</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>有効性</p> <p>治験薬投与開始後 48～72 時間の電子症例報告書のデータに基づくプログラム判定による早期臨床効果</p> <p>有効：治験薬投与開始後 48～72 時間に ABSSSI 主病変（紅斑、浮腫又は硬結）の面積（長さ×幅）がベースラインから 20%以上縮小</p> <p>無効：以下いずれかに該当</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与開始後 48～72 時間の ABSSSI 主病変面積のベースラインからの縮小が 20%未満 ・ 治験薬投与開始後 72 時間までに、ベースライン時の原因菌に有効とされる全身性抗菌薬（創感染患者のアズトレオナム又はメトロニダゾールによる補助投与を除く）併用 ・ 治験薬投与開始後 72 時間までの死亡（原因は問わない）

V. 治療に関する項目

<p>主な副次 評価項目</p>	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与終了時のプログラム判定による臨床効果 (ITT 及び CE-EOT) <p>治癒：治験薬投与開始後 48～72 時間の評価が「無効」でなく、投与終了時又は治験薬投与開始から投与終了時まで以下いずれかに該当</p> <p><投与終了時></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 発熱が無い又は原疾患の皮膚感染以外の原因による 37.7℃以上の発熱 ・ ABSSSI 主病変の大きさ (面積、長さ及び幅) がベースラインから縮小 ・ 治験責任 (分担) 医師評価による圧痛が軽度又は無い ・ 創感染からの排膿が無い、スクリーニング時より軽度 <p><治験薬投与開始から投与終了時まで></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン時の原因菌に有効とされる全身性抗菌薬 (創感染患者のアズトレオナム又はメトロニダゾールによる補助投与を除く) 併用が無い ・ 治験薬投与下で発現した有害事象により治験薬投与中止に至らず、ABSSSI 治療のための追加抗菌薬投与が不要 ・ 主病変に対する追加抗菌薬投与が不要 ・ 主病変に対する予定外の大手術が無い ・ ベースライン後に骨髓炎発症が無い ・ 創感染及び膿瘍では、第 1 日以降に ABSSSI 部位の切開排膿が実施されていない (無作為割付前に予定されていた場合を除く) ・ 蜂巣炎/丹毒では、治験薬投与開始 48～72 時間以内に ABSSSI 部位の切開排膿が無い <p>治癒せず：以下のいずれかの場合</p> <p>投与終了時に以下のいずれかに該当</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原疾患の皮膚感染以外に原因がない発熱 (口腔体温 37.7℃以上) ・ ABSSSI 主病変の大きさ (面積、長さ及び幅) がベースラインから縮小していない ・ 治験責任 (分担) 医師評価による圧痛が中等度以上 ・ 創感染からの持続性排膿がスクリーニング時と同程度又は増加 <p>治験薬投与開始から投与終了時まで以下いずれかに該当</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン時の原因菌に有効とされる全身性抗菌薬 (創感染患者でのアズトレオナム又はメトロニダゾールによる補助投与を除く) を併用 ・ 治験薬投与下で発現した有害事象により治験薬投与中止に至り、ABSSSI 治療のための追加抗菌薬投与を必要とする ・ 主病変に対する追加抗菌薬投与を必要とする ・ 治験薬薬効欠如のため大手術 (切断術等) を要する ・ ベースライン後に骨髓炎を発症 ・ 創感染及び膿瘍では、ABSSSI 部位の切開排膿が無作為割付前に予定されていなかったが、第 1 日以降に実施 ・ 蜂巣炎/丹毒では、治験薬投与開始後 48～72 時間以降に ABSSSI 部位の切開排膿があった ・ 治験薬投与開始後 28 日以内の死亡 (原因は問わない) <p>判定不能：なんらかの理由で評価できない場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与終了 7～14 日の治験責任 (分担) 医師評価による臨床評価 (ITT 及び CE-PTE) <p>治癒：投与終了時の評価が「無効」でなく、以下 3 つの基準を満たす</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ほとんどの疾患特異的徴候及び症状が消失又はほぼ消失 ・ 全身感染徴候が消失又はほぼ消失 ・ ABSSSI 徴候、症状又は合併症の新たな発現が無く、主病変への更なる抗菌薬投与が不要
----------------------	---

V. 治療に関する項目

<p>主な副次評価項目 (つづき)</p>	<p>治癒せず：以下のいずれかの場合</p> <ul style="list-style-type: none"> 主病変に対する追加抗菌薬投与を要する 治験薬薬効欠如のため大手術（切断術等）を要する ベースライン後に骨髓炎を発症 グラム陽性原因菌による菌血症が持続 治験薬投与下で発現した有害事象により治験薬投与中止に至り、ABSSSI 治療のための追加抗菌薬投与を要する 治験薬投与開始後 28 日以内の死亡（原因は問わない） <p>判定不能：なんらかの理由で評価できない場合</p>																	
<p>安全性評価項目</p>	<p>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、理学的検査、心電図、視力検査</p>																	
<p>有効性の結果</p>	<p><u>主要評価項目：治験薬投与開始後 48～72 時間のプログラム判定による早期臨床効果</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ITT 集団における投与開始後 48～72 時間のプログラム判定による早期臨床効果は本剤群で 85.2%、リネゾリド群で 82.6%（群間差：2.6%、95%信頼区間：-3.0%，8.2%）であり、本剤 200 mg 1 日 1 回 6 日間投与のリネゾリド 600 mg 1 日 2 回 10 日間投与に対する非劣性が示された。 <p>治験薬投与開始後 48～72 時間のプログラム判定による早期臨床効果（ITT）</p> <table border="1" data-bbox="403 931 1410 1151"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (N = 332) % (n)</th> <th>リネゾリド群 (N = 334) % (n)</th> <th>群間差 (%) 95%信頼区間[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効</td> <td>85.2 (283)</td> <td>82.6 (276)</td> <td rowspan="4">2.6 (-3.0, 8.2)</td> </tr> <tr> <td>無効又は判定不能</td> <td>14.8 (49)</td> <td>17.4 (58)</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td>13.3 (44)</td> <td>13.2 (44)</td> </tr> <tr> <td>判定不能</td> <td>1.5 (5)</td> <td>4.2 (14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ITT：intention-to-treat 群間差：「本剤群有効率」－「リネゾリド群有効率」 N：解析対象群の患者数 n：カテゴリー毎の患者数 [†]Miettinen and Nurminen 法（層別因子無し）</p> <p><u>副次評価項目：投与終了時のプログラム判定による臨床効果（ITT 及び CE-EOT）、投与終了 7～14 日後の治験責任（分担）医師による臨床効果（有効率、ITT 及び CE-PTE）</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ITT 集団における投与終了時のプログラム判定による臨床効果の治癒率は本剤群で 87.0%（289/332）、リネゾリド群で 88.0%（294/334）であった。 CE-EOT 集団における投与終了時のプログラム判定による臨床効果の治癒率は本剤群で 89.5%（272/304）、リネゾリド群で 93.6%（280/299）であった。 ITT 集団における投与終了 7～14 日の治験責任（分担）医師による臨床効果の治癒率は本剤群で 88.0%（292/332）、リネゾリド群で 87.7%（293/334）であった。 CE-PTE 集団における投与終了 7～14 日の治験責任（分担）医師による臨床効果の治癒率は本剤群で 92.4%（268/290）、リネゾリド群で 96.1%（269/280）であった。 		本剤群 (N = 332) % (n)	リネゾリド群 (N = 334) % (n)	群間差 (%) 95%信頼区間 [†]	有効	85.2 (283)	82.6 (276)	2.6 (-3.0, 8.2)	無効又は判定不能	14.8 (49)	17.4 (58)	無効	13.3 (44)	13.2 (44)	判定不能	1.5 (5)	4.2 (14)
	本剤群 (N = 332) % (n)	リネゾリド群 (N = 334) % (n)	群間差 (%) 95%信頼区間 [†]															
有効	85.2 (283)	82.6 (276)	2.6 (-3.0, 8.2)															
無効又は判定不能	14.8 (49)	17.4 (58)																
無効	13.3 (44)	13.2 (44)																
判定不能	1.5 (5)	4.2 (14)																

V. 治療に関する項目

有効性の結果 (つづき)	投与終了時の臨床効果 (ITT、CE-EOT)			
	解析集団	本剤群 % (n)	リネゾリド群 % (n)	群間差 (%) 95%信頼区間†
	ITT, N	332	334	-1.0 (-6.1, 4.1)
	治癒	87.0 (289)	88.0 (294)	
	治癒せず又は判定不能	13.0 (43)	12.0 (40)	
	治癒せず	9.9 (33)	7.2 (24)	
	判定不能	3.0 (10)	4.8 (16)	
	CE-EOT, N	304	299	-4.1 (-8.8, 0.3)
	治癒	89.5 (272)	93.6 (280)	
	治癒せず	10.5 (32)	6.4 (19)	
ITT : intention-to-treat CE-EOT : 投与終了時臨床評価可能解析対象集団 群間差 : 「本剤群有効率」 - 「リネゾリド群有効率」 N : 解析対象群の患者数 n : カテゴリー毎の患者数 †Miettinen and Nurminen 法 (層別因子無し)				
投与終了7~14日の臨床効果 (ITT、CE-PTE)				
解析集団	本剤群 % (n)	リネゾリド群 % (n)	群間差 (%) 95%信頼区間†	
ITT, N	332	334	0.3 (-4.8, 5.3)	
治癒	88.0 (292)	87.7 (293)		
治癒せず又は判定不能	12.0 (40)	12.3 (41)		
治癒せず	6.6 (22)	3.3 (11)		
判定不能	5.4 (18)	9.0 (30)		
CE-PTE, N	290	280	-3.7 (-7.7, 0.2)	
治癒	92.4 (268)	96.1 (269)		
治癒せず	7.6 (22)	3.9 (11)		
ITT : intention-to-treat CE-PTE : 投与終了7~14日の臨床評価可能解析対象集団 群間差 : 「本剤群有効率」 - 「リネゾリド群有効率」 N : 解析対象群の患者数 n : カテゴリー毎の患者数 †Miettinen and Nurminen 法 (層別因子無し)				
安全性の結果	<p>治験薬の曝露状況 静脈内点滴投与は本剤群で1~2回 (63.4%)、リネゾリド群で1~4回 (62.7%) 投与が多く、経口投与に切り替えるまでの平均日数は本剤群で1.7日、リネゾリド群で1.8日であった。全ての投与を静脈内点滴投与とした患者は本剤群の18.7% (62/331)、リネゾリド群の17.1% (56/327) であった。</p> <p>副作用 安全性解析対象集団において、副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) の発現率は本剤群で20.5% (68/331)、リネゾリド群で24.8% (81/327) であった。いずれかの投与群で2%以上に発現がみられた副作用は悪心 (本剤群6.3% (21/331)、リネゾリド群8.3% (27/327))、下痢 (2.1% (7/331)、4.6% (81/327))、頭痛 (2.1% (7/331)、3.1% (15/327))、疲労 (2.1% (7/331)、1.5% (5/327))、嘔吐 (2.7% (9/331)、4.3% (14/327)) であった。</p>			

V. 治療に関する項目

安全性の結果 (つづき)	<p>重篤な有害事象 本試験で認められた重篤な有害事象は本剤群で心筋梗塞、大腸菌性尿路感染、肺炎、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、糖尿病、腎結石症、高血圧それぞれ1件(0.3%)、リネゾリド群で蜂巣炎2件(0.6%)、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、アナフィラキシー反応、結核性髄膜炎、細菌性尿路感染、血中ブドウ糖増加、表在性血栓性静脈炎それぞれ1件(0.3%)であった。重篤な副作用はリネゾリド群のアナフィラキシー反応の1例であった。本剤群の1例が心筋梗塞(治験薬との因果関係なし)で、リネゾリド群の1例が結核性髄膜炎(治験薬との因果関係なし)で死亡した。</p>																																	
	<p style="text-align: center;">治験薬投与下で発現した有害事象及び副作用の要約</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤群 (N = 331) % (n)</th> <th>リネゾリド群 (N = 327) % (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象</td> <td>44.7 (148)</td> <td>43.7 (141)</td> </tr> <tr> <td>副作用†</td> <td>20.5 (68)</td> <td>24.8 (81)</td> </tr> <tr> <td>治験薬投与中止に至る有害事象</td> <td>0.3 (1)</td> <td>1.2 (4)</td> </tr> <tr> <td>治験薬投与中止に至る副作用</td> <td>0.3 (1)</td> <td>0.9 (3)</td> </tr> <tr> <td>治験薬投与中止に至る重篤な有害事象</td> <td>0</td> <td>0.3 (1)</td> </tr> <tr> <td>治験薬投与中止に至る重篤な副作用</td> <td>0</td> <td>0.3 (1)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>2.1 (7)</td> <td>2.8 (9)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>0</td> <td>0.3 (1)</td> </tr> <tr> <td>有害事象による死亡</td> <td>0.3 (1)</td> <td>0.3 (1)</td> </tr> <tr> <td>副作用による死亡</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: 解析対象群の患者数 n: カテゴリー毎の患者数 † 治験責任(分担)医師により因果関係が「確実であり」、「たぶんあり」、又は「どちらともいえない」と判定された事象。</p>			本剤群 (N = 331) % (n)	リネゾリド群 (N = 327) % (n)	有害事象	44.7 (148)	43.7 (141)	副作用†	20.5 (68)	24.8 (81)	治験薬投与中止に至る有害事象	0.3 (1)	1.2 (4)	治験薬投与中止に至る副作用	0.3 (1)	0.9 (3)	治験薬投与中止に至る重篤な有害事象	0	0.3 (1)	治験薬投与中止に至る重篤な副作用	0	0.3 (1)	重篤な有害事象	2.1 (7)	2.8 (9)	重篤な副作用	0	0.3 (1)	有害事象による死亡	0.3 (1)	0.3 (1)	副作用による死亡	0
	本剤群 (N = 331) % (n)	リネゾリド群 (N = 327) % (n)																																
有害事象	44.7 (148)	43.7 (141)																																
副作用†	20.5 (68)	24.8 (81)																																
治験薬投与中止に至る有害事象	0.3 (1)	1.2 (4)																																
治験薬投与中止に至る副作用	0.3 (1)	0.9 (3)																																
治験薬投与中止に至る重篤な有害事象	0	0.3 (1)																																
治験薬投与中止に至る重篤な副作用	0	0.3 (1)																																
重篤な有害事象	2.1 (7)	2.8 (9)																																
重篤な副作用	0	0.3 (1)																																
有害事象による死亡	0.3 (1)	0.3 (1)																																
副作用による死亡	0	0																																

日本での申請のために、本試験データのうち MRSA 感染が確認された患者集団 (microbiological ITT (mITT) 集団) における解析を実施した。

mITT 集団における投与終了後 7~14 日の治験責任 (分担) 医師評価による臨床効果 (治癒率) は、以下の通りであった。

投与終了 7~14 日の臨床効果 (mITT)

	本剤群 (N = 53) % (n)	リネゾリド群 (N = 56) % (n)	群間差 (%) 95%信頼区間†
治癒率	81.1 (43)	75.0 (42)	6.1 (-9.3, 21.6)

N: 解析対象群の患者数
 n: カテゴリー毎の患者数
 群間差: 「本剤群治癒率」 - 「リネゾリド群治癒率」
 † Miettinen and Nurminen 法

承認時評価資料: 急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ESTABLISH-2 ; TR701-113)

注) 本剤の承認された効能又は効果は、「<適応菌種>テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」、「<適応症>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、ひらん・潰瘍の二次感染」である。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

国内外で実施された第Ⅲ相試験（16099、ESTABLISH-1（TR701-112）及び ESTABLISH-2（TR701-113））では、部分集団（年齢、体重又は BMI、性別、糖尿病、病変面積等）によって本剤の有効性及び安全性に臨床的に意味のある差は認められなかった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

- ・製造販売後データベース調査：骨髄抑制（血小板減少症、ヘモグロビン減少、好中球減少症など、1種類以上の血液細胞の減少）（実施中）
- ・製造販売後データベース調査：末梢性ニューロパチー及び視神経障害（実施中）
- ・製造販売後データベース調査：乳酸アシドーシス（実施中）
- ・国内臨床分離株のレジゾリドに対する感受性の経年変化に関する特定使用成績調査（終了）
- ・食事の影響に関する製造販売後臨床試験（終了）（「VII. 1. (4) 1) 食事の影響」の項参照）

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

オキサゾリジノン系抗菌薬：リネゾリド

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

テジゾリドリン酸エステルは、プロドラッグであり、投与後、生体内のホスファターゼにより細菌学的に活性を有する活性体テジゾリドに迅速に変換される。オキサゾリジノン系抗菌薬であるテジゾリドは、細菌リボソームの50Sサブユニットの23S rRNAに作用し、開始複合体の形成を阻害することによって翻訳開始反応を抑制し、蛋白質合成を阻害することにより抗菌活性を発揮する。

テジゾリドを含むオキサゾリジノンの作用機序は他クラス抗菌薬とは異なることから、他クラス抗菌薬耐性はテジゾリドに交叉耐性を示さない。しかしながら、リボソーム遺伝子の変異（23S rRNA 遺伝子変異、又は、リボソーム蛋白質 L3 及び L4 遺伝子変異）によるオキサゾリジノン耐性は、一般的にテジゾリド交叉耐性を示す^{13, 14, 15)}。クロラムフェニコール-フロルフェニコール耐性（chloramphenicol-florfenicol resistance）遺伝子（*cfr*）によりリネゾリド耐性となっている黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus* : *S. aureus*）に対して、テジゾリドは抗菌活性を示す^{14, 16)}。

テジゾリドは一部のブドウ球菌及び *S. pneumoniae* で殺菌作用を示唆する最小殺菌濃度（minimum bactericidal concentration : MBC）値が得られており、ブドウ球菌、腸球菌及びレンサ球菌に対して、静菌的に作用する（*in vitro* time-kill 解析）¹⁷⁾。

なお、テジゾリドリン酸エステルは、*in vitro* で抗菌活性を示さない。

注）本剤の承認された適応菌種は、「テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 抗菌活性

各種病原菌に対するテジゾリドの抗菌活性/抗菌スペクトルを評価した結果、テジゾリドは MRSA を含む staphylococci [*S. aureus*、*S. epidermidis* 及び他の CoNS (coagulase-negative staphylococci : コアグララーゼ陰性 staphylococci)]、enterococci (*E. faecium*、*E. faecalis* 及び他の enterococci)、streptococci (*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、Group C/F/G streptococci、*S. anginosus* Group streptococci 及び *S. pneumoniae*) 等のグラム陽性菌に対し高い抗菌活性を示した。

①臨床分離 MRSA に対する MIC

テジゾリド及び他の抗菌薬の MRSA に対する抗菌活性を評価した。テジゾリドの最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) は 2 µg/mL を超えず、MIC₅₀ は 0.25~0.5 µg/mL、MIC₉₀ は 0.25~0.5 µg/mL と、MRSA の分離された地域による MIC の差は認められなかった。

菌種 (株数) [国、年†]	抗菌薬	最小発育阻止濃度 (µg/mL)		
		MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
MRSA (100) [日本、2008-2011] ¹⁷⁾	テジゾリド	0.25-1	0.5	0.5
	リネゾリド	2-4	2	2
	ダプトマイシン	0.12-1	0.5	1
	バンコマイシン	0.25-2	1	1
	テイコプラニン	0.12-16	1	2
	オキサシリン	16->128	128	>128
MRSA (88) [米国、2008] ¹⁷⁾	テジゾリド	0.25-0.5	0.5	0.5
	リネゾリド	1-4	2	2
	レボフロキサシン	0.12->16	4	>16
	セフトキシム	4->64	16	>64
MRSA (817) ‡ [米国及び EU、2009-2010] ¹⁷⁾	テジゾリド	0.06-2	0.25	0.5
	リネゾリド	0.5-4	2	2
MRSA (247) 菌血症 [スペイン、2004-2008] ¹⁶⁾	テジゾリド	0.12-0.5	0.25	0.5
	リネゾリド	≤0.25-4	2	4
	ダプトマイシン	≤0.12-1	0.5	0.5
	バンコマイシン	≤0.5-4	1	2
	テイコプラニン	≤0.5-4	≤0.5	1

† 分離年あるいは報告年

‡ リネゾリド耐性の 1 株を除く

②臨床分離 MSSA に対する MIC¹⁷⁾

テジゾリド及び他の抗菌薬の MSSA に対する抗菌活性を評価した。テジゾリドの MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は 0.25~0.5 µg/mL であり、テジゾリドの MIC は 2 µg/mL を超えなかった。

菌種 (株数) [国、年†]	抗菌薬	最小発育阻止濃度 (µg/mL)		
		MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
MSSA (102) [米国、2008]	テジゾリド	0.25-1	0.25	0.5
	リネゾリド	1-2	2	2
	レボフロキサシン	0.12->16	0.25	2
	セフトキシム	0.03-4	2	2
MSSA (909) [米国及び EU、2009-2010]	テジゾリド	0.06-2	0.25	0.5
	リネゾリド	0.5-4	2	2

† 分離年あるいは報告年

注) 本剤の承認された適応菌種は、「テジゾリドに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

③リネゾリド耐性 *S. aureus* に対する MIC

テジゾリド及び他の抗菌薬のリネゾリド耐性 *S. aureus* (MIC \geq 8 μ g/mL) 株に対する抗菌活性を評価したところ、テジゾリドの MIC₅₀ は 1~4 μ g/mL であった。

菌種 (株数) [国、年 [†]]	抗菌薬	最小発育阻止濃度 (μ g/mL)		
		MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
LRSA (12) [米国、2008] ¹⁷⁾	テジゾリド	0.25-16	4	8
	リネゾリド	8->8	>8	>8
LRSA (10) [英国及びオーストリア、2008] ¹⁵⁾	テジゾリド	1-4	2	4
	リネゾリド	8-32	16	32
LRSA (5) [米国及び EU、2007] ¹⁷⁾	テジゾリド	1-16	4	—
	リネゾリド	8->32	32	—
	バンコマイシン	0.5-2	1	—
	オキサシリン	\leq 0.03->32	32	—
LRSA (8) [米国、2008] ¹⁷⁾	テジゾリド	0.5-2	1	—
	リネゾリド	8-32	8	—
	バンコマイシン	0.5-1	1	—
	ダプトマイシン	0.25-0.5	0.25	—
	エリスロマイシン	\leq 0.25->2	>2	—
	クリンダマイシン	\leq 0.25->2	0.5	—
	テトラサイクリン	\leq 2->8	\leq 2	—
	スルファメトキサゾール ルトリメトプリム	\leq 0.5->2	\leq 0.5	—
	シプロフロキサシン	0.25->4	>4	—
	ゲンタマイシン	\leq 2->8	\leq 2	—

LRSA = linezolid-resistant *S. aureus*

— : 株数不足のため値なし

[†] 分離年あるいは報告年

注) 本剤の承認された適応菌種は、「テジゾリドに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

④その他の菌種 ¹⁷⁾

テジゾリド及び他の抗菌薬の MSCoNS、VSEfa、VREfa、VSEfm、VREfm 等に対する抗菌活性は以下の通りであった。

菌種 (株数) [国、年 [†]]	抗菌薬	最小発育阻止濃度 (μ g/mL)		
		MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
MSCoNS [‡] (46) [米国、2008]	テジゾリド	0.12-1	0.25	0.5
	リネゾリド	0.5-4	1	2
	レボフロキサシン	0.06-16	0.25	0.5
	セフトキシム	0.03-4	0.5	2
MSCoNS [§] (58) [米国、2008]	テジゾリド	0.12-1	0.25	0.5
	リネゾリド	0.5-8	1	4
	レボフロキサシン	0.12->16	8	>16
	セフトキシム	0.5->64	8	>64
VSEfa (54) [米国、2008]	テジゾリド	0.25-1	0.5	0.5
	リネゾリド	1-4	2	2
	レボフロキサシン	1->16	1	>16
	セフトキシム	0.25->64	>64	>64
VREfa (45) [米国、2008]	テジゾリド	0.25-1	0.5	0.5
	リネゾリド	1-4	2	2
	レボフロキサシン	0.5->16	>16	>16
	セフトキシム	0.25->64	>64	>64

VI. 薬効薬理に関する項目

その他の菌種 (つづき)

菌種 (株数) [国、年†]	抗菌薬	最小発育阻止濃度 (µg/mL)		
		MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
VSEfm (52) [米国、2008]	テジゾリド	0.25-1	0.5	0.5
	リネゾリド	2-4	2	2
	レボフロキサシン	0.5->16	4	>16
	セフトキシム	0.5->64	>64	>64
VREfm (52) [米国、2008]	テジゾリド	0.25-2	0.5	0.5
	リネゾリド	1->8	2	4
	レボフロキサシン	1->16	>16	>16
	セフトキシム	>64	>64	>64
<i>S. pyogenes</i> (102) [米国及び EU、2007]	テジゾリド	0.06-0.5	0.25	0.5
	リネゾリド	0.06-2	1	2
	バンコマイシン	0.25-1	0.5	0.5
	オキサシリン	≤0.03-0.25	0.06	0.06
Beta-hemolytic streptococci (202) <i>S. pyogenes</i> (101) + <i>S. agalactiae</i> (101) [米国、2008]	テジゾリド	0.12-0.5	0.25	0.25
	リネゾリド	1-4	1	2
	レボフロキサシン	0.25-2	0.5	1
	セフトキシム	0.015-0.06	0.03	0.06

MSCoNS : methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci、

VSEfa : vancomycin-susceptible *E. faecalis*、VREfa : vancomycin-resistant *E. faecalis*、

VSEfm : vancomycin-susceptible *E. faecium*、VREfm : vancomycin-resistant *E. faecium*

† 分離年あるいは報告年

‡ 23 *S. epidermidis*、9 *S. haemolyticus*、6 *S. lugdenensis*、4 *S. hominis*、3 *S. saprophyticus*、1 *Staphylococcus* spp.

§ 31 *S. epidermidis*、10 *S. saprophyticus*、6 *S. hominis*、5 *S. haemolyticus*、5 *Staphylococcus* spp.、1 *S. lugdenensis*.

注) 本剤の承認された適応菌種は、「テジゾリドに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

⑤ *Cfr*⁺ *S. aureus* の構造活性相関¹⁴⁾

オキサゾリジノン耐性機構の一つに *Cfr* メチルトランスフェラーゼによる 23S rRNA の A2503 塩基のメチル化を介した耐性化がある。クロラムフェニコール-フロロフェニコール耐性遺伝子 *cfr* を有する *S. aureus* (*cfr*⁺) 株 (RN4220、CM05、ATCC 29213、42262) に対して、オキサゾリジノンの構造活性相関を検討した。C-5 アセトアミド基を持つリネゾリド及び Radezolid は *Cfr* メチルトランスフェラーゼを有する株で抗菌力が低下したが、C-5 ヒドロキシメチル基を持つテジゾリドは *Cfr* メチルトランスフェラーゼ存在下でも抗菌力を保持していた。テジゾリドは、試験した全ての *cfr*⁺ 株でリネゾリドより 16~32 倍抗菌力が強かった。

黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性 (*cfr* 遺伝子有無別)

菌株	<i>cfr</i>	MIC (µg/mL)			
		テジゾリド	リネゾリド	Radezolid	バンコマイシン
RN4220 + pLI50	-	0.5	2	0.5	1
RN4220 + pLXM1 [†]	+	0.5	8	1	1
CM05 [‡]	-	0.5	2	1	1
CM05	+	0.5	8	2	1
ATCC 29213	-	0.5	2	1	1
ATCC 29213 + p42262 [§]	+	0.5	16	2	1
42262	+	0.5	16	4	2

[†] *cfr* 遺伝子を導入した pLI50 ベクターを導入した RN4220 株

[‡] *cfr* 遺伝子と *ermB* の 1 コピーが欠損した CM05 株

[§] 42262 株由来の *cfr* 遺伝子が導入された ATCC 29213 株

注) Radezolid は国内未承認

2) 殺菌作用

①time-kill 解析¹⁷⁾ (in vitro)

S. aureus 及び腸球菌を用いて、テジゾリド及びリネゾリドを種々の濃度及び時間で処理した際の生菌数減少を算出し、薬剤曝露時間と抗菌活性の関係から time-kill を評価した。

CLSI ガイドラインに基づく time-kill 解析では、薬剤 (MIC 倍数濃度) 曝露前後の生存生菌数を測定する。最初の接種菌量と比較して、24 時間以内に生存細菌の 99.9% 以上 ($\geq 3 \log$) の減少が認められ、再増殖の兆候なく維持された場合に、その薬剤は、殺菌作用があると判断される。

S. aureus Smith 株に対して、テジゾリド及びリネゾリドは、MIC の 4 倍以上の濃度の 24 時間処理で約 2 log 減少した。MRSA 及び MSSA 株を含むその他の *S. aureus* 株、並びにコアグラゼ非産生ブドウ球菌株に対してもテジゾリド及びリネゾリド ($2 \times \text{MIC}$ 、24 時間) による生菌数の減少は、およそ 1~2 log であり、静菌的作用に相当した。MRSA 3 株 (2 株はリネゾリド耐性) について、テジゾリドによる生菌数の減少は、2 log を超えなかった。したがって、これら MRSA 株に対するテジゾリドの作用は、静菌的と判断された。

バンコマイシン耐性株を含む、*E. faecalis*、*E. faecium* において、テジゾリド又はリネゾリド 24 時間処理による生菌数の減少は、濃度に関わらず、ほとんど 1 log を超えなかった。

ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* の 2 株においても、MIC の 2、4 及び 8 倍濃度 (7 時間) でテジゾリド及びリネゾリドによる生菌数の減少は、共に、2 log 未満の減少であり、静菌的と判断された。

注) 本剤の承認された適応菌種は、「テジゾリドに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

②最小殺菌濃度 (MBC)¹⁷⁾ (in vitro)

CLSI ガイドラインに基づき、ブドウ球菌、腸球菌及びレンサ球菌に対するテジゾリド及びリネゾリドの MBC を評価した。MBC は、生存細菌が初期接種菌濃度と比較して、99.9% 以上 ($\geq 3 \log$) 減少する濃度である。通常、MBC が MIC の 4 倍以下である場合、その薬剤は、殺菌作用があると判断される。

テジゾリドの MBC/MIC 比から、大部分の *S. pneumoniae* (25/33 株)、一部の *S. aureus* (27/82 株) 及び *E. faecium* (2/35 株) に対して殺菌作用 (MBC/MIC 比 ≤ 4) を示したが、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、並びに、ほとんどの *S. aureus* (55/82 株) 及び腸球菌 (68/70 株) に対しては、静菌的 (MBC/MIC 比 >4) と判断された。リネゾリドでも同様の結果が認められた。

注) 本剤の承認された適応菌種は、「テジゾリドに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

3) 細胞内抗菌活性¹⁷⁾ (in vitro)

ヒトマクロファージにおけるテジゾリドの細胞内蓄積と、貪食された *S. aureus*、*L. monocytogenes* 及び *L. pneumophila* に対するテジゾリドの細胞内抗菌活性を評価した。

抗菌薬の細胞内蓄積は、非感染細胞を用いてディスクプレート法により *S. aureus* ATCC 25923 の増殖阻害活性を測定し算出した。

その結果、テジゾリドはリネゾリドと同様にヒトマクロファージ内に移行することが確認されたが、細胞内/細胞外比は、テジゾリドで 10~15、リネゾリドで約 1~2 であった。テジゾリドは、細胞内 *S. aureus* に対して用量依存的な抗菌活性 (静菌的) を示した。

注) 本剤の承認された適応菌種は、「テジゾリドに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

4) 自然発生耐性変異頻度 (*in vitro*)

テジゾリド及びリネゾリドの感受性低下をもたらす自然発生の突然変異頻度（自然発生耐性変異頻度）を *S. aureus* で評価した。自然発生耐性変異頻度は、一定濃度の抗菌薬の存在下で病原菌の培養を行い、生存菌がみられた場合に、生存菌数/接種菌数で算出した。

テジゾリドの感受性低下をもたらす自然発生突然変異の発現頻度は約 $\leq 10^{-10}$ であった¹³⁾。

MRSA 3株を含む *S. aureus* 6株におけるテジゾリド及びリネゾリドに関する自然発生耐性変異頻度を評価した。MICの2倍濃度のテジゾリドで *S. aureus* の耐性変異は認められず、変異頻度は、 $< 10^{-11}$ と算出された。MICの2倍濃度のリネゾリドでは、6株中5株の *S. aureus* で変異が認められ、変異頻度は、 $10^{-9} \sim 10^{-10}$ であった¹⁷⁾。

MICの2倍濃度で *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA) 及び ATCC 33591 (MRSA) のテジゾリド及びリネゾリド耐性変異頻度を評価した試験を実施した（計12回）。テジゾリドの変異頻度中央値は、ATCC 29213で 1.1×10^{-10} 及びATCC 33591で 1.9×10^{-10} であり、リネゾリドの変異頻度中央値は、それぞれ、 2.0×10^{-9} 及び 3.0×10^{-9} であった。テジゾリド及びリネゾリドのMIC上昇は、23S rRNA 遺伝子の変異又は変異L3蛋白を生じさせる *rplC* 遺伝子の変異によるものであった¹³⁾。

S. aureus ATCC 29213 (MSSA) 及び PFGE-type USA300-0114 MRSA 株のテジゾリドに対する自然発生耐性変異頻度を評価した試験を実施した。MICの4倍、8倍、16倍の濃度でテジゾリドによる変異は認められず、変異頻度は $< 4.5 \times 10^{-10}$ と算出された¹⁷⁾。

これらの成績は、*S. aureus* が、テジゾリドに対する自然発生耐性変異を発現する可能性は低いことを示している。

注) 本剤の承認された適応菌種は、「テジゾリドに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

5) 連続継代時の耐性発現^{13, 17)} (*in vitro*)

テジゾリド及びリネゾリドの反復曝露時の耐性発現を評価した。

種々の濃度のテジゾリド及びリネゾリドを含む抗菌薬濃度勾配寒天培地を用いて、*S. aureus* ATCC 29213 (MSSA) 及び ATCC 33591 (MRSA) の連続継代時の耐性発現を評価した。

S. aureus ATCC 29213 (MSSA) では、30継代でもテジゾリドの明らかな変化はなかった。リネゾリドでは、MICが $2 \mu\text{g/mL}$ から $128 \mu\text{g/mL}$ に64倍上昇した。リネゾリド耐性株は、リボソーム蛋白L3をコードする遺伝子の変異及び/又は多数コピーの23S rRNA 遺伝子のG2447T変異を有していた。ATCC 33591 (MRSA) では、30継代でテジゾリドのMICが $0.25 \mu\text{g/mL}$ から $2 \mu\text{g/mL}$ に8倍上昇し、23S rRNAの多数コピーにおいて、二重変異 (T2571C/G2576T) が蓄積していた。リネゾリドのMICは、 $1 \mu\text{g/mL}$ から $32 \mu\text{g/mL}$ に32倍上昇し、リボソーム蛋白L4をコードする遺伝子の変異及び23S rRNAの多数コピーにおけるG2575T変異の蓄積が認められた。

注) 本剤の承認された適応菌種は、「テジゾリドに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

6) *In vivo* 抗菌活性

①好中球減少マウスの MRSA 皮膚・軟部組織感染モデルにおける効果¹⁷⁾

好中球減少マウスを用いた 2 つのモデル（大腿感染モデル及び空気嚢モデル）において、MRSA M126 株に対するテジゾリドリン酸エステルナトリウムの有効性を評価した。

・大腿感染モデル

雄マウスにシクロホスファミドを腹腔内投与し、好中球減少状態にした。各マウス（5 匹/群）の右大腿に約 4.5×10^4 CFU の MRSA M126 を接種した。接種 2 時間後からテジゾリドリン酸エステルナトリウム又はリネゾリドを 5、10、20 mg/kg/日を 1 日 1 回又は 2 回、2 日間経口投与した。大腿組織ホモジネート中の生菌数を非投与対照と比較し、効果の指標とした。非投与対照群マウスでの感染 2 日後の生菌数は、7.52 log CFU/mL であった。テジゾリド群では、生菌数が非投与対照より 2.1～4.4 log CFU/mL 減少し、リネゾリド群では 0.1～2.8 log CFU/mL 減少した。

・空気嚢モデル

好中球減少雄マウスの背中の結合組織に無菌空気を注射して、空気嚢を作成した。24 時間後に約 10^6 CFU/mL の MRSA M126 懸濁液（5%ムチン、2 mL）を空気嚢に接種し、直ちに、テジゾリドリン酸エステルナトリウム又はリネゾリドを 5、10、20 mg/kg/日を 1 日 1 回又は 2 回、2 日間経口投与した。嚢液中の生菌数を非投与対照と比較し、効果の指標とした。非投与対照群マウスでの感染 2 日後の生菌数は、9.07 log CFU/mL であった。テジゾリド群では、生菌数が非投与対照より、4.1～6.7 log CFU/mL 減少し、リネゾリド群では 0.6～5.5 log CFU/mL 減少した。

以上の結果は、テジゾリドが MRSA 皮膚・軟部組織感染の治療に有効であることを示唆している。

②マウス大腿感染モデルにおけるテジゾリドリン酸エステルナトリウムの抗菌作用に及ぼす好中球の影響の評価²⁾

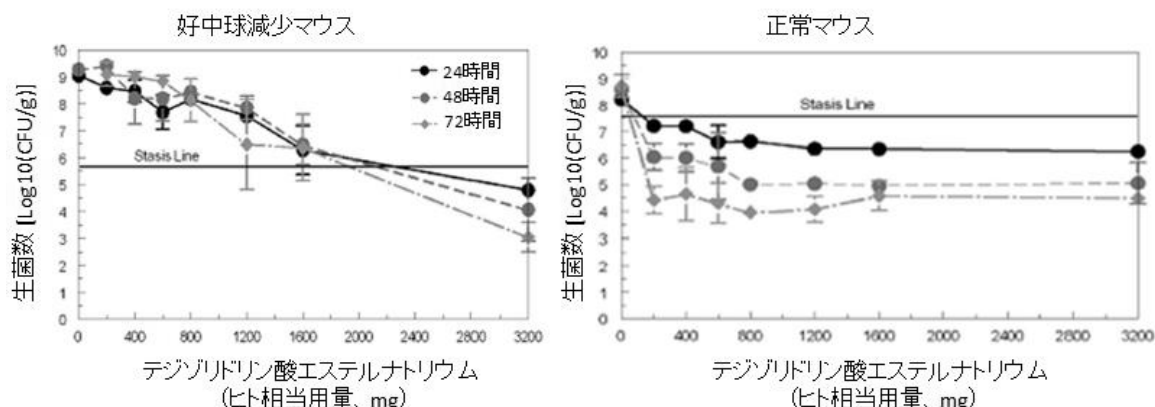
好中球は、細菌性皮膚及び皮膚組織感染症に対する生理学的反応に重要な役割を果たしていることから、マウスでのブドウ球菌に対するテジゾリドリン酸エステルナトリウムと好中球の *in vivo* 相互作用を評価した。

正常及び好中球減少マウスの後部大腿筋に MRSA（ATCC 33591 株）を、それぞれ 10^7 CFU 及び 5×10^5 CFU 接種した。菌接種後、テジゾリドリン酸エステルナトリウムをヒトに 200（申請臨床用量）、400、600、800、1,200、1,600 及び 3,200 mg/日投与時と同等の血漿中テジゾリド AUC₀₋₂₄ となる用量でテジゾリドリン酸エステルナトリウムを 1 日 1 回腹腔内投与し、投与開始 24、48 及び 72 時間後に大腿筋を採取し、MRSA 生菌数を測定した（4 匹/群）。

好中球減少（好中球数 100/mL 未満）マウスでは、24 時間で 2,300 mg/日、48 時間で 2,100 mg/日、72 時間で 2,000 mg/日よりそれぞれやや低いヒト相当用量で静菌状態となった。正常（好中球非減少）マウスでは、24 時間で 100 mg/日よりやや高い、48 及び 72 時間で 100 mg/日よりやや低いヒト相当用量で静菌状態となった。

これらの結果は、好中球の存在及び非存在で、テジゾリドの有効性に差があることを示しており、好中球減少マウスに比べ正常マウスでは、テジゾリドの活性がおよそ 20 倍増強されることが示された。

VI. 薬効薬理に関する項目



マウス大腿感染モデルにおける大腿中 *S.aureus* 濃度の用量依存性

③致死的全身感染モデル¹⁸⁾

マウスに MRSA 又は MSSA を $2 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ CFU を腹腔内投与した感染モデルに菌接種 1 時間後にテジゾリドリン酸エステルナトリウムを 1.1~30 mg/kg (MSSA Smith 株では 1.25~20 mg/kg) 又はリネゾリドを 1.1~30 mg/kg (同 2.5~20 mg/kg) を単回経口又は静脈内投与した。被験薬投与 7 日後の ED₅₀ の結果は以下の通りであった。

S. aureus 全身感染モデルにおける ED₅₀

株・接種菌量	ED ₅₀ (mg/kg)			
	経口投与		静脈内投与	
	テジゾリドリン酸エステルナトリウム	リネゾリド	テジゾリドリン酸エステルナトリウム	リネゾリド
MRSA 98-12-P85・ 1×10^8 CFU	3.2 [1.8-5.7]	9.6 [5.3-17.3]	1.5 [1.1-4.5]	7.7 [3.4-22.3]
MRSA M126・ 1×10^8 CFU	3.7 [2.2-6.2]	15.6 [9.1-27.6]	2.8 [1.6-4.8]	12.9 [7.6-22.3]
MSSA 2923・ 1×10^8 CFU	5.5 [2.9-10.3]	16.0 [7.1-93]	4.2 [2.2-7.7]	20.8
MSSA 97-4-2022・ 4×10^7 CFU	5.0 [2.8-9.0]	21.4 [11.4-43.5]	3.3 [1.6-6.0]	29.1 [13.7-68.8]
MSSA Smith・ 2×10^7 CFU	7.6 [5.2-11.4]	12.4 [8.1-19.8]	4.3 [2.9-6.3]	16.7 [10.1-29.5]

平均値 [95%信頼区間]

注) 本剤の承認された適応菌種は、「テジゾリドに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

④肺感染モデル¹⁹⁾

免疫正常マウスを用いた肺炎モデルにおいて、テジゾリド、リネゾリド及びバンコマイシンの抗菌活性と肺上皮被覆液 (epithelial lining fluid : ELF) 曝露を評価した。

雌マウス (6匹/群) に MRSA (10^9 CFU/mL、0.05 mL) を吸入により肺に接種し、接種3時間後にテジゾリドリン酸エステルナトリウム 20 mg/kg を1回腹腔内投与、又はリネゾリド 120 mg/kg を12時間毎に2回腹腔内投与、又はバンコマイシン 25 mg/kg を12時間毎に2回皮下投与した。抗菌効果は、最初の薬剤投与 24 時間後の肺あたりの平均菌濃度 (CFU) とベースライン (0 時間対照) の菌濃度の差で評価した。

3 種の MRSA 株を用いたモデルで、24 時間でテジゾリドリン酸エステルナトリウムは 0.76~1.4 log CFU、リネゾリドは 1.2~2.0 log CFU 菌濃度を減少させた。バンコマイシンは平均 0.13 log CFU 菌濃度を低下させた。テジゾリドリン酸エステルナトリウムとリネゾリド投与による菌濃度の減少は、対照群と差があり有効とみなされたが、薬剤間では差がなかった。生存率はテジゾリドリン酸エステルナトリウム群とリネゾリド群でそれぞれ 95%及び 89%、バンコマイシン群で 61%であった。

テジゾリド、リネゾリド及びバンコマイシンの ELF AUC₀₋₂₄ は、それぞれ 111、910 及び 104 mg·h/L であり、ヒトでのプロファイルをほぼ再現していた (目標値はそれぞれ 109、960 及び 92 mg·h/L)。

7) PK/PD 目標値

MRSA 及び MSSA による、好中球減少マウス大腿感染モデルを用いたテジゾリドの試験結果から、 f AUC/MIC が、他のパラメータ (f C_{max}/MIC、 f Time>MIC) よりも生菌数の減少とよく一致していた (相関関数 ; $r^2 = 0.984$) ことから、 f AUC/MIC が曝露・効果関係を反映する指標であることが示唆された²⁰⁾。この試験において、静菌状態を達成するための f AUC/MIC は約 50 と算出された。これは、蛋白結合率を 80%とした場合の AUC/MIC では約 250 に相当した。

さらに、MSSA による好中球減少マウス及び正常マウス大腿感染モデルを用いてテジゾリドの効果を検討した結果、正常マウスにおける 24、48 及び 72 時間後の用量反応性は、好中球減少マウスに比べ約 16、25 及び 35 倍増強された²⁾。好中球減少マウス試験で得られた、 f AUC/MIC (約 50) を最小の増強係数である 16 倍で補正すると、免疫正常状態での目標 f AUC/MIC は約 3 (蛋白結合率 80%での AUC/MIC は約 15) と算出された。

注) 本剤の承認された適応菌種は、「テジゾリドに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

本剤はプロドラッグであり、速やかに活性体であるテジゾリドに変換される。本項ではテジゾリドの薬物動態について記載した。

1) 健康成人（16101：単回投与）⁵⁾

日本人健康成人男性に本剤 200 mg を 1 時間かけて空腹時に単回点滴静注したとき、活性体であるテジゾリドは、点滴終了時点で C_{max} に到達し、11.0 時間の半減期で消失した。

日本人健康成人男性に本剤 200 mg を空腹時単回経口投与したとき、活性体であるテジゾリドは、投与 3 時間後に最高血漿中濃度 2.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に到達し、10.7 時間の半減期で消失した。

2) 健康成人（16102：反復投与）⁶⁾

日本人健康成人男性に本剤 200 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、血漿中テジゾリド濃度は、投与経路に関わらず初回投与の翌日にほぼ定常状態に到達した。

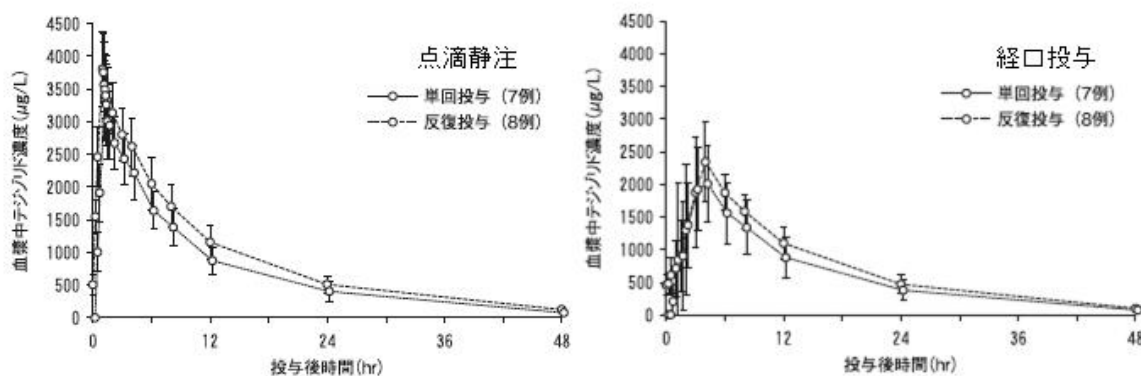
本剤 200 mg 点滴静注時又は経口投与時のテジゾリドの薬物動態パラメータ

	n	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ^{注)} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
200 mg 点滴静注					
単回投与	7	3.45±0.60	34.4±7.9	1.08 (0.98~1.25)	11.0±1.3
反復投与 (7日目)	8	3.85±0.58	34.9±6.6	1.08 (0.98~1.25)	12.0±1.1
200 mg 経口投与					
単回投与	7	2.38±0.59	28.6±8.2	3.00 (0.98~4.00)	10.7±1.0
反復投与 (7日目)	8	2.55±0.43	27.0±5.6	4.00 (2.00~6.00)	11.3±1.5

注) 単回投与時の AUC は、0 時間から無限大までの AUC

[平均値±標準偏差、 t_{max} : 中央値 (範囲)]

反復投与時の AUC は、0 時間から 24 時間 (投与間隔) までの AUC



本剤 200 mg 単回又は反復、点滴静注又は経口投与時の血漿中テジゾリド濃度推移
(平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

<参考：経口投与>

1) 食事の影響²¹⁾ (20065)

食事の影響試験において、日本人健康成人 12 例に本剤 200 mg を単回経口投与した際、テジゾリドの薬物動態は高脂肪高カロリー一食摂取による影響を受けなかった。以上より、食事の有無に関わらず投与可能と考えられる。

本剤 200 mg を高脂肪高カロリー一食摂取後又は空腹時に単回経口投与時の
テジゾリドの薬物動態パラメータ

	n	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
空腹時	12	2.70±0.47	32.5±6.7	3.00 (1.00~8.00)	11.5±1.1
食後	12	2.44±0.68	33.1±6.8	2.50 (0.500~8.00)	11.4±1.0

[平均値±標準偏差、t_{max}：中央値（範囲）]

2) 併用薬の影響（外国人データ）

①ミダゾラム（CYP3A4 の基質、MK-1986 004）²²⁾

外国人健康成人 18 例に本剤 200 mg を 1 日 1 回 13 日間空腹時反復経口投与した。本剤投与 10 日目にミダゾラム 2 mg を単回経口併用投与したとき、ミダゾラムの AUC 及び C_{max} はミダゾラム単剤投与時と比べて、それぞれ 19%及び 17%減少した。以上より、本剤は臨床的に意味のあるチトクローム P450（Cytochrome P450：CYP）3A4 誘導を起こさないことが示された。また、ミダゾラム又はテジゾリドの薬物動態に臨床的に意味のある薬物相互作用はみられなかった。

注) ミダゾラムの経口剤は国内未承認。

②ロスバスタチン（乳癌耐性蛋白（Breast Cancer Resistance Protein：BCRP）の基質、MK-1986 004）²²⁾

外国人健康成人 18 例に本剤 200 mg を 1 日 1 回 13 日間空腹時反復経口投与した。本剤投与 12 日目にロスバスタチン 10 mg を単回経口併用投与したとき、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} は、ロスバスタチン単剤投与時と比べて、それぞれ、約 70%及び 55%増加した。

注) ロスバスタチンの承認された用法及び用量は、「通常、成人にはロスバスタチンとして 1 日 1 回 2.5 mg より投与を開始するが、早期に LDL-コレステロール値を低下させる必要がある場合には 5 mg より投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4 週以降に LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次 10 mg まで増量できる」である。

③チラミン（TR701-105）

「V. 5. (2)3 薬物相互作用試験」の項参照

④プソイドエフェドリン（TR701-114）²³⁾

外国人健康成人 18 例に本剤 200 mg を 1 日 1 回 5 日間空腹時反復経口投与した。投与 5 日目に、プソイドエフェドリン 60 mg を単回併用経口投与したとき、プソイドエフェドリン併用又は非併用投与時のテジゾリドの t_{max} 中央値は、それぞれ、3 時間及び 3.5 時間であり、t_{max} の範囲（1～6 時間）は同様であった。併用投与時にテジゾリドの C_{max} がわずかに低下した（約 14%）。

VII. 薬物動態に関する項目

プソイドエフェドリンの血圧上昇作用の増強は認められず、本剤とプソイドエフェドリンの併用投与は薬物動態並びに血圧及び心拍数の変化に影響を及ぼさなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータは、2 - コンパートメントモデルにより算出した。

(2) 吸収速度定数²⁴⁾

母集団薬物動態解析結果（日本人及び中国人）より推定：母集団推定値 0.944 (h)（個体間変動 45.0%）

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス⁴⁾

母集団薬物動態解析結果（日本人及び中国人）により推定された見かけの全身クリアランス：
母集団推定値 6.33 (L/h)（個体間変動 20.9%）

(5) 分布容積⁴⁾

母集団薬物動態解析結果（日本人及び中国人）により推定された中心コンパートメントの見かけの分布容積：母集団推定値 51.0 (L)（個体間変動 16.2%）

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

<欧米人>

海外臨床試験 7 試験（第 I 相試験（TR701-107、TR701-109、TR701-123 及び TR701-124）、第 II 相試験（TR701-104）及び第 III 相試験（ESTABLISH-1（TR701-112）及び ESTABLISH-2（TR701-113））から得られた健康成人又は cSSSI 若しくは ABSSSI 患者のテジゾリドの PK データ（648 例、5,066 測定点）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.1.2）を実施した。最終モデルは、シグモイド型の吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述した。クリアランス（CL）に対しては標準体重及び総ビリルビン、中心コンパートメントの分布容積（Vc）に対しては標準体重を共変量として選択した。

<日本人及び中国人>

国内臨床試験 3 試験（第 I 相試験（16101 及び 16102）及び第 III 相試験（16099））及び海外臨床試験 2 試験（第 I 相試験（16411）及び第 III 相試験（16121））から得られた健康成人又は SSTI 若しくは ABSSSI 患者の TR-700 のテジゾリド（192 例、2,560 測定点）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.3.0）を実施した。欧米人データを用いて構築された母集団薬物動態モデルを使用し、テジゾリドの PK パラメータに対する共変量の影響を検討した。共変量候補として年齢、BMI、体重、標準体重、総ビリルビン、クレアチニンクリアランス（CLcr）、性、民族、糖尿病の有無及び末梢血管疾患の有無を検討した。

(2) パラメータ変動要因⁴⁾

日本人及び外国人患者から得た血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、テジゾリドの薬物動態は、体格及び総ビリルビンの影響を受けることが示唆された。

日本人及び中国人患者から得た血漿中濃度を用いた母集団薬物動態解析の結果、標準的な患者（体重 66.1 kg、総ビリルビン 0.70 mg/dL）の見かけの全身クリアランス（CL/F）は 6.33 L/h（事後推定値）であった。体重が 111.0 kg の患者の CL/F は 38.8 kg の患者と比較して約 2 倍に増加し（4.45 L/h から 8.93 L/h、総ビリルビン 0.70 mg/dL のとき）、総ビリルビンが 2.9 mg/dL の患者の CL/F は 0.20 mg/dL の患者と比較し約 37%減少する（7.85 L/h から 4.96 L/h、体重 66.1 kg のとき）と予測された。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ（16101）⁵⁾

日本人健康成人男性 7 例に本剤 200 mg を絶食下で単回静脈内あるいは経口投与し、静脈内投与時に対する経口投与時の AUC 幾何最小二乗平均値の比に基づいて算出したテジゾリドの絶対的バイオアベイラビリティは、82.6%（90%信頼区間：77.9%，87.6%）であった（ノンコンパートメント解析）。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

雄ラットにテジゾリドリン酸エステルナトリウム 13.3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中及び脳中テジゾリド濃度は投与 0.25 時間後では 16.56 及び 1.03 µg/g、投与 6 時間後では 2.90 及び 0.15 µg/g であった²⁵⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

雌ラット（3 匹/群）にテジゾリドリン酸エステルを 1.25、2.5 及び 3.75 mg/kg の用量で、妊娠 6 日目から妊娠 20 日目まで 1 日 1 回反復経口投与（計 15 回投与）し、妊娠 20 日目の投与約 2 時間後に母動物及び胎児の血液試料を採取した結果、胎児の血漿中曝露が確認された。テジゾリドの胎児と母動物の血漿中濃度比（胎児/母動物）は、0.241～0.368 の範囲で、検討した用量間では大きな違いはなかった²⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

雌ラット（4 匹/群）にテジゾリドリン酸エステルを 1.25、2.5 及び 3.75 mg/kg の用量で、妊娠 6 日目から授乳 10 日目まで 1 日 1 回反復経口投与（計 26～28 回投与）し、授乳 10 日目の投与後約 2 時間に母動物の乳汁及び血液試料を採取したとき、テジゾリドが乳汁中に移行することが確認された。テジゾリドの乳汁と血漿の濃度比（乳汁/血漿）は、1.09～1.34 の範囲で、検討した用量間では大きな違いはなかった²⁶⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

皮下脂肪組織及び骨格筋組織²⁷⁾ (TR701-102 : 外国人データ)

外国人健康成人 12 例にテジゾリドリン酸エステルナトリウム 600 mg を単回経口投与し、微小透析法により、組織中の非結合型テジゾリド濃度、並びに、血漿中の結合型と非結合型の合計及び非結合型のテジゾリド濃度を測定した。

血漿中総濃度、皮下脂肪組織及び骨格筋組織中の非結合型テジゾリドの C_{max} (算術平均値±標準偏差) は、それぞれ、5.37 ± 1.51、0.664 ± 0.164 及び 0.742 ± 0.155 µg/kg であった。また、血漿中総濃度、皮下脂肪組織及び骨格筋組織中の非結合型テジゾリドの AUC₀₋₁₂ の (算術平均値±標準偏差) は、それぞれ、38.8 ± 7.6、5.27 ± 1.28 及び 5.95 ± 1.11 µg·h/mL であった。血漿中非結合型に対する皮下脂肪組織及び骨格筋組織中非結合型テジゾリドの AUC の比 (AUC_{tissue}/f AUC_{plasma}) の (算術平均値±標準偏差) は、それぞれ、1.08 ± 0.22 及び 1.22 ± 0.18 であった。

以上の結果から、テジゾリドは、皮下脂肪組織及び骨格筋組織の細胞間隙に速やかに移行することが示された。また、皮下脂肪組織及び骨格筋組織の細胞間隙のテジゾリド濃度は、血漿中の非結合型テジゾリド濃度と同程度であったことから、非結合型テジゾリドの血漿中濃度は、皮下脂肪組織及び骨格筋組織の細胞間隙液のテジゾリド濃度の代替指標として利用可能であると考えられた。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注する。」である。

<参考：ラット>²⁵⁾

ラットにテジゾリドリン酸エステルナトリウム 13.3 mg/kg を単回静脈内投与し、投与後 15 分及び 6 時間に血漿、並びに脳、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、白色脂肪、皮膚、筋肉、骨、腸間膜、胃、小腸及び大腸を採取しテジゾリドの臓器・組織分布を検討した。

ラットにテジゾリドリン酸エステルナトリウムを単回静脈内投与したときの
臓器・組織中テジゾリド濃度

組織	テジゾリド濃度 (µg/g)	
	15 分	6 時間
血漿 [†]	16.56	2.90
脳	1.03	0.15
肺	30.90	1.24
心臓	10.88	1.76
肝臓	24.67	3.50
腎臓	14.94	2.04
脾臓	13.34	0.97
白色脂肪	2.46	0.44
皮膚	4.08	0.83
筋肉	4.97	0.70
骨	4.04	0.65
腸間膜	3.53	0.43
胃	6.27	0.80
小腸	8.52	1.02
大腸	4.97	0.65

n = 3

[†]血漿：テジゾリド濃度 (µg/mL)

(6) 血漿蛋白結合率²⁴⁾

EDTA 添加ヒト血漿における蛋白結合率の平均値 (*in vitro*)

テジゾリド：84.6%

テジゾリドリン酸エステル：86.6%

血漿中のテジゾリドと結合した主要蛋白は、血清アルブミンであった。 (*in vitro*)

臨床試験から得られた血漿蛋白結合率は、約 80%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

テジゾリドは主に肝及び腸管で硫酸抱合体に代謝される²⁸⁾。

テジゾリドリン酸エステルはプロドラッグであり、生体内においてホスファターゼによる脱リン酸化反応を受け、活性体であるテジゾリドに変換される。

In vitro 試験により、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドは、ヒトチトクローム P450 (Cytochrome P450 : CYP) 分子種により代謝されないこと、及びテジゾリドは複数のヒト硫酸転移酵素 (sulfotransferase : SULT) 1A1、1A2、2A1 により硫酸抱合反応を受けることが示された。

<参考：外国人データ (TR701-106) >

[¹⁴C] 標識したテジゾリドリン酸エステル (204 mg) を単回経口投与したとき、血漿中放射能から求めた AUC の約 95%がテジゾリド由来であった²⁹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注する。」である。

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率³⁰⁾

1) チトクローム P450 (CYP) の阻害又は誘導作用 (*in vitro*)

ヒト肝ミクロソーム又は初代培養肝細胞を用いて、主要 CYP の阻害又は誘導の可能性を評価した。テジゾリド及びテジゾリドリン酸エステルは、ヒト肝ミクロソームにおける CYP (CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) による代謝を阻害しなかった。また、テジゾリドは、ヒト初代培養肝細胞の CYP (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4) において、有意な誘導を引き起こさなかった。

2) 硫酸転移酵素 (SULT) 分子種 (*in vitro*)

ヒトの肝及び腸管サイトゾル、並びにヒト SULT 分子種発現系を用いて、テジゾリドの硫酸抱合反応を検討した。

テジゾリドの硫酸抱合反応は、肝及び腸管サイトゾルで認められ、肝サイトゾルの方が、腸管サイトゾルの 2 倍以上のテジゾリド硫酸抱合体を生成した。また、検討した 13 種の SULT 分子種のうち、SULT1A1、1A2 及び 2A1 でのみテジゾリドの硫酸抱合反応が認められた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考：外国人データ (TR701-106) >

外国人健康成人男性 6 例を対象に [¹⁴C] 標識したテジゾリドリン酸エステル (204 mg) を単回経口投与したマスバランス試験において、尿中及び糞中に排泄されたテジゾリドは、投与放射能の 3%未満であった²⁹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注する。」である。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率¹⁷⁾

テジゾリドリン酸エステルはプロドラッグであり、生体内においてホスファターゼによる脱リン酸化反応を受け、活性体であるテジゾリドに変換される。

S. aureus、*S. epidermidis*、*E. faecium*、*E. faecalis*、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*H. influenzae* 及び *E. coli* を含む一連の細菌株を用いて、テジゾリドの代謝物（脱メチル体、硫酸抱合体及びカルボン酸体）の抗菌作用を評価した。硫酸抱合体及びカルボン酸体は、ほとんど抗菌活性を有さなかった。脱メチル体はテジゾリドより 8~32 倍低い抗菌活性を有しており、かつ脱メチル体濃度が低い（尿中では投与放射能の約 1%、糞中では検出されない）ことから、*in vivo* における活性は無視できると考えられた。

注) 本剤の承認された適応菌種は、「テジゾリドに感性的メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)」である。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

テジゾリドは主に硫酸抱合体として大部分が胆汁中に排泄される³¹⁾。

<参考：外国人データ (TR701-106) >

マスバランス試験

外国人健康成人男性 6 例に [¹⁴C] 標識したテジゾリドリン酸エステル (204 mg) を単回経口投与したとき、経口投与後の血漿、糞又は尿中からプロドラッグであるテジゾリドリン酸エステルは検出されなかった。テジゾリドリン酸エステルのほとんどがホスファターゼによる脱リン酸化反応によりテジゾリドに変換された。投与 96 時間後までに投与された放射能の 87.6% が回収され、投与 288 時間後までに、81.5% が糞中、18.0% が尿中から回収された。尿中及び糞中の主代謝物はテジゾリド硫酸抱合体であった²⁹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注する。」である。

(2) 排泄率

「VII. 7. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報³²⁾

(1) 細胞膜透過性及びトランスポーターに対する基質特異性 (*in vitro*)

Caco-2 細胞を用いて、テジゾリドの頂端膜 (A) 側から基底膜 (B) 側への見かけの透過性 [P_{app} (A-B)] 及び B 側から A 側方向への見かけの透過性 [P_{app} (B-A)] を 1、10 及び 100 μ M の濃度で検討したところ、検討した全ての濃度で高い透過性を示した [P_{app} (A-B) $> 1.0 \times 10^{-6}$ (cm/s)]。一方、検討した全ての濃度で試験施設の基準を超える大きな排出傾向はみられなかった (排出比 < 3.0) ことから、テジゾリドは、P-糖蛋白 (P-glycoprotein : P-gp) 及び BCRP の基質とはならないと考えられた。

また、有機アニオン輸送ポリペプチド (Organic Anion Transporting Polypeptide : OATP) 1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞におけるテジゾリド (1 μ M) の基質特異性を検討したところ、テジゾリドの取り込みは、非発現細胞と同程度であり (非発現細胞の < 2 倍)、OATP1B1 及び

VII. 薬物動態に関する項目

OATP1B3 の阻害剤の混合液（10 μM シクロスポリン A、10 μM リファマイシン SV、100 μM リファンピシン、50 μM キニジン、50 μM タウロケノデオキシコール酸）を添加したとき、テジゾリドの取り込みに非添加時との差がみられなかったことから、テジゾリドは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないと考えられた。

(2) トランスポーターに対する阻害作用 (*in vitro*)

Caco-2 細胞及び/又は発現細胞を用いて、テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドの各種トランスポーター [P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、有機アニオントランスポーター (Organic Anion Transporter : OAT) 1、OAT3、有機カチオントランスポーター (Organic Cation Transporter : OCT) 1、OCT2、Multidrug And Toxin Extrusion (MATE) 1 及び MATE2-K] に対する阻害作用を検討したところ、BCRP に対する濃度依存的な阻害作用が認められた。

テジゾリドリン酸エステルは、100 μM において、BCRP による輸送を 75%阻害した。3~100 μM での検討では、BCRP による輸送を 100 μM で 81%阻害し IC₅₀ 値は、79.8 μM であった。Caco-2 細胞において、テジゾリドリン酸エステルからテジゾリドへの変換が認められたことから、BCRP に対する、この阻害作用は、テジゾリドによるものと考えられた。

3~100 μM での検討では、BCRP による輸送を 3 μM で 8%、10 μM で 20%、30 μM で 31%、60 μM で 58%阻害し、IC₅₀ 値は 51.1 μM であった。

テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドが、BCRP に対して濃度依存的な阻害作用を示したことから、本剤を経口投与したとき、腸管の BCRP を阻害することにより、薬物相互作用を起こす可能性は否定できない。

9. 透析等による除去率

血液透析 (TR701-123 : 外国人データ)³³⁾

外国人重度腎機能障害患者 [血液透析未施行 (eGFR<30 mL/min/1.73m²) 又は血液透析施行 (eGFR<15 mL/min/1.73m²)] に本剤 200 mg を単回点滴静注したとき、投与後、血液透析したときの流入血液と流出血液のテジゾリド濃度の差 [(流入血液濃度 - 流出血液濃度) / 流入血液濃度] は、約 10%であり、血液透析によるテジゾリド濃度変化は約 10%であった。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者³⁴⁾ (TR-701-109 : 外国人データ)

外国人健康高齢者 14 例 (平均 71.9 歳) と外国人健康非高齢者 14 例 (平均 33.7 歳) に本剤 200 mg を空腹時単回経口投与したとき、高齢者におけるテジゾリドの薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) は、非高齢者と同様であった。以上より、年齢による用量調節は必要ないと考えられる。

本剤 200 mg を単回経口投与時の高齢者と非高齢者のテジゾリドの薬物動態パラメータ

	n	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
高齢者	14	2.62 \pm 0.73	34.7 \pm 10.6	3.00 (1.50~8.00)	12.3 \pm 1.3
非高齢者	14	2.36 \pm 0.49	29.9 \pm 5.9	3.00 (1.50~8.00)	11.8 \pm 1.0

[平均値 \pm 標準偏差、t_{max} : 中央値 (範囲)]

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 腎機能障害患者³³⁾ (TR701-123 : 外国人データ)

外国人重度腎機能障害患者〔血液透析未施行 (eGFR<30 mL/min/1.73m²) 又は血液透析施行 (eGFR<15 mL/min/1.73m²)〕に本剤 200 mg を単回点滴静注したとき、腎機能正常対照群と比較して、透析未施行の重度腎機能障害患者、透析前投与及び透析後投与した血液透析施行の重度腎機能障害患者でのテジゾリドの AUC は、それぞれ 7%、29%及び 34%、C_{max} は、1%、20%及び 9% 減少したが (幾何平均)、この変化は臨床的に意味のある影響ではなかった。以上より、腎機能による用量調節は必要ないと考えられる。

本剤 200 mg を腎機能正常者又は重度腎機能障害患者に単回点滴静注時の
テジゾリドの薬物動態パラメータ

	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
腎機能正常対照群	8	3.11±0.75	32.43±9.53	1.00 (1.00~2.50)	12.25±2.04
透析未施行の 重度腎機能障害患者	8	3.12±0.85	29.99±8.97	1.26 (1.00~2.00)	12.85±2.28
血液透析施行の 重度腎機能障害患者 (透析前投与)	7	2.53±0.95	23.15±8.10	1.00 (0.50~1.50)	11.41±1.78
血液透析施行の 重度腎機能障害患者 (透析後投与)	8	2.86±1.01	21.01±4.71	1.50 (1.00~1.50)	11.73±2.33

[算術平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値 (範囲)]

本剤 200 mg を腎機能正常者並びに重度腎機能障害患者に単回点滴静注時の
テジゾリドの薬物動態パラメータの比較

	薬物動態 パラメータ	評価群		対照群		幾何平均比 90%信頼区間
		n	幾何平均	n	幾何平均	
透析未施行の重度腎 機能障害患者 vs. 腎機 能正常対照群	C _{max} (µg/mL)	8	3.01	8	3.02	0.994 (0.777, 1.273)
	AUC (µg·h/mL)	8	28.7	8	31.1	0.925 (0.698, 1.227)
血液透析施行の重度 腎機能障害患者 (透析後投与 vs. 透析 前投与対照群)	C _{max} (µg/mL)	8	2.74	7	2.39	1.15 (1.053, 1.252)
	AUC (µg·h/mL)	8	20.5	7	22.5	0.913 (0.827, 1.007)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 肝機能障害患者³⁵⁾ (TR701-124 : 外国人データ)

<参考：経口投与>

中等度 (Child-Pugh 分類 B : スコア 7~9) 8 例又は重度 (Child-Pugh 分類 C : スコア 10~15) 8 例の外国人肝機能障害患者に本剤 200 mg を空腹時単回経口投与したとき、肝機能正常対照群と比較してテジゾリドの AUC は、それぞれ 22%、34%増加し、C_{max} は、それぞれ 9%増加、1%減少し (幾何平均)、薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。以上より、肝機能による用量調節は必要ないと考えられる。

本剤 200 mg を肝機能正常者又は肝機能障害患者に単回経口投与時の
テジゾリドの薬物動態パラメータ

	n	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
中等度肝機能障害患者	8	2.08±0.74	30.47±17.50	1.75 (0.50~3.00)	14.94±3.49
肝機能正常対照群	8	1.85±0.49	23.00±5.70	2.00 (1.00~4.00)	13.42±3.93
重度肝機能障害患者	8	2.20±1.07	35.23±21.13	2.00 (0.50~3.00)	14.19±2.92
肝機能正常対照群	8	2.12±0.80	24.56±8.05	3.00 (1.00~8.00)	13.68±3.71

[算術平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値 (範囲)]

本剤 200 mg を中等度肝機能障害患者、重度肝機能障害患者及び肝機能正常者に
単回経口投与時のテジゾリドの薬物動態パラメータの比較

	薬物動態 パラメータ	肝機能障害患者		肝機能正常対照群		幾何平均比 90%信頼区間
		n	幾何平均	n	幾何平均	
中等度肝機能障害患者 vs. 肝機能正常対照群	C _{max} (µg/mL)	8	1.97	8	1.81	1.09 (0.849, 1.408)
	AUC (µg·h/mL)	8	27.2	8	22.3	1.22 (0.862, 1.716)
重度肝機能障害患者 vs. 肝機能正常対照群	C _{max} (µg/mL)	8	2.00	8	2.02	0.992 (0.703, 1.400)
	AUC (µg·h/mL)	8	31.4	8	23.4	1.34 (0.927, 1.939)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、重篤なアレルギー反応を惹起する可能性が考えられるため、本剤の投与は行わないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8.1 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
・事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
・投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
・投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
8.2 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、次のことに注意すること。
・感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。
・投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

8.1 抗菌作用を持つ注射剤・坐剤（抗生物質製剤、サルファ剤、合成抗菌剤）の「重要な基本的注意」の項に、問診・患者の観察等の充実を図るよう共通の注意喚起を行うことについて、平成16年（2004年）9月29日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡により通達された。本項はこれに基づき、「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン（2004年度版）」の「抗菌薬静脈内投与の際の重要な基本的注意事項」について記載した。

8.2 感染症治療における抗菌性物質製剤の適正な使用の促進と薬剤耐性菌の発現・蔓延の防止のために、細菌性感染症を効能・効果とする全ての抗菌性物質製剤に共通の注意事項として、「抗菌性物質製剤の使用上の注意事項の変更について（平成5年（1993年）1月19日付薬安第5号）」に基づき設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 好中球減少症（好中球数 1,000/mm³未満）の患者

有効性は確立していない。好中球減少マウスにおいてテジゾリドの抗菌活性が低下することが報告されている。[18.2 参照]

（解説）

皮膚感染症患者を対象とした臨床試験では、好中球数 1,000/mm³ 未満の好中球減少症患者は除外されており、これら患者群において好中球減少による有効性への影響の有無及びその程度は検討されていない。

マウス MRSA 大腿感染モデルを用いて、テジゾリドの抗菌作用に及ぼす好中球の影響を検討した結果、好中球減少（好中球数 100/mL 未満）マウスでは、24 時間で 2,300 mg/日、48 時間で 2,100 mg/日、72 時間で 2,000 mg/日よりそれぞれやや低いヒト等価用量で stasis（大腿筋中生菌数が治療開始前菌数で維持される状態）に達し、正常（好中球非減少）マウスでは、24 時間で 100 mg/日よりやや高い、48 及び 72 時間で 100 mg/日よりやや低いヒト等価用量で stasis に達した²⁾。

これらの結果より、正常マウスに比べ好中球減少マウスでは、テジゾリドの効果が減弱することが示され、好中球の存在及び非存在で、テジゾリドの有効性が異なる可能性が示唆された。

「Ⅵ. 2. (2) 6) ②マウス大腿感染モデルにおけるテジゾリドリン酸エステルナトリウムの抗菌作用に及ぼす好中球の影響の評価」の項参照。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胚・胎児毒性試験において、マウスでは肋軟骨異常（主に癒合）の発現頻度の増加傾向が、ラットでは肋骨及び椎骨の骨格変異の発現頻度の増加が、それぞれ臨床曝露量（AUC）の約 3～4 倍及び約 5～6 倍に相当する用量で認められた。

（解説）

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、妊娠中の投与はなるべく避けること。

胚・胎児毒性試験において、マウスでは肋軟骨異常（主に癒合）の発現頻度の増加傾向が、ラットでは肋骨及び椎骨の骨格変異の発現頻度の増加が認められたため、記載した。マウス及びラットにおいて発生への影響が認められた用量は、ヒトの治療用量での曝露量の約 3～4 倍及び約 5～6 倍に相当する用量であった。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

（解説）

ラットを用いた薬物動態試験で、テジゾリドの乳汁中への移行が認められている。授乳中の女性にやむを得ず本剤を投与する場合には、授乳を中止させること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験がないことから、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

In vitro 試験において、テジゾリドはモノアミン酸化酵素（MAO）の可逆的阻害作用を有する。
[16.7 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
セロトニン作動薬 炭酸リチウム セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI） 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） トリプタン系薬剤 L-トリプトファン含有製剤 トラマドール塩酸塩 フェンタニル メサドン塩酸塩 ペチジン塩酸塩等	併用投与により、セロトニン症候群が発現したとの報告がある。セロトニン症候群の徴候又は症状（不安、激越、落ち着きのなさ、頻脈、高血圧、高体温症、振戦、筋緊張亢進、筋固縮等）が認められた場合には、本剤とセロトニン作動薬の両方あるいはいずれか一方の投与中止を検討すること。なお、セロトニン作動薬の急激な減量又は投与中止により離脱症状があらわれることがあるので注意すること。	本剤のMAO阻害作用により、セロトニン作動活性を増強するおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

セロトニン作動薬との併用投与によりセロトニン症候群を発現した症例報告が集積されたことから設定した。テジゾリドは、*in vitro* 試験においてモノアミン酸化酵素（monoamine oxidases : MAO）の可逆的阻害作用を有することから、本剤の MAO 阻害作用により、セロトニン作動活性を増強するおそれがある。（「IX. 1. (3) その他の薬理試験」の項参照）

本剤とセロトニン作動薬との併用投与により、セロトニン症候群の徴候又は症状（不安、激越、落ち着きのなさ、頻脈、高血圧、高体温症、振戦、筋緊張亢進、筋固縮等）が認められた場合には、本剤とセロトニン作動薬の両方あるいはいずれか一方の投与中止を検討すること。なお、セロトニン作動薬の急激な減量又は投与中止により離脱症状があらわれることがあるので注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 偽膜性大腸炎（頻度不明）

腹痛、頻回の下痢があらわれ、偽膜性大腸炎又はその疑いがある場合には、直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.2 可逆的な貧血・白血球減少・汎血球減少・血小板減少等の骨髄抑制（頻度不明）

投与中止によって回復しうる貧血・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おそれがある。

11.1.3 代謝性アシドーシス（頻度不明）

乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスがあらわれるおそれがある。

11.1.4 視神経症（頻度不明）

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

11.1.1 国内第Ⅲ相試験（16099）において、偽膜性大腸炎に該当する副作用は報告されていない。海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（TR701-104、ESTABLISH-1（TR701-112）、ESTABLISH-2（TR701-113）及び TR701-126）の安全性解析対象 1,050 例において、偽膜性大腸炎 1 例（非重篤）が副作用として報告された。

偽膜性大腸炎 [*Clostridioides (Clostridium) difficile*-associated disease (CDAD)] は、テジゾリドリン酸エステルを含むほぼ全ての全身用抗菌薬で報告されている。抗菌薬治療により結腸の正常細菌叢が変化し、*Clostridioides (Clostridium) difficile (C. difficile)* の異常増殖を引き起こす可能性があり、その重症度は、軽度下痢から致死的な大腸炎にわたる。また、偽膜性大腸炎は抗菌薬投与後 2 ヶ月にわたって発現すると報告されている。

本剤投与中及び投与後は患者の状態を注意深く観察し、腹痛、頻回の下痢があらわれ、偽膜性大腸炎又はその疑いがある場合には、直ちに投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.2 国内第Ⅲ相試験（16099）の被験薬投与群 83 例において、骨髄抑制に関連する副作用として貧血 1 例（非重篤）が報告された。海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（TR701-104、ESTABLISH-1（TR701-112）、ESTABLISH-2（TR701-113）及び TR701-126）の安全性解析対象 1,050 例において、骨髄抑制に関連する副作用として、白血球数減少（非重篤）1 例が報告された。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

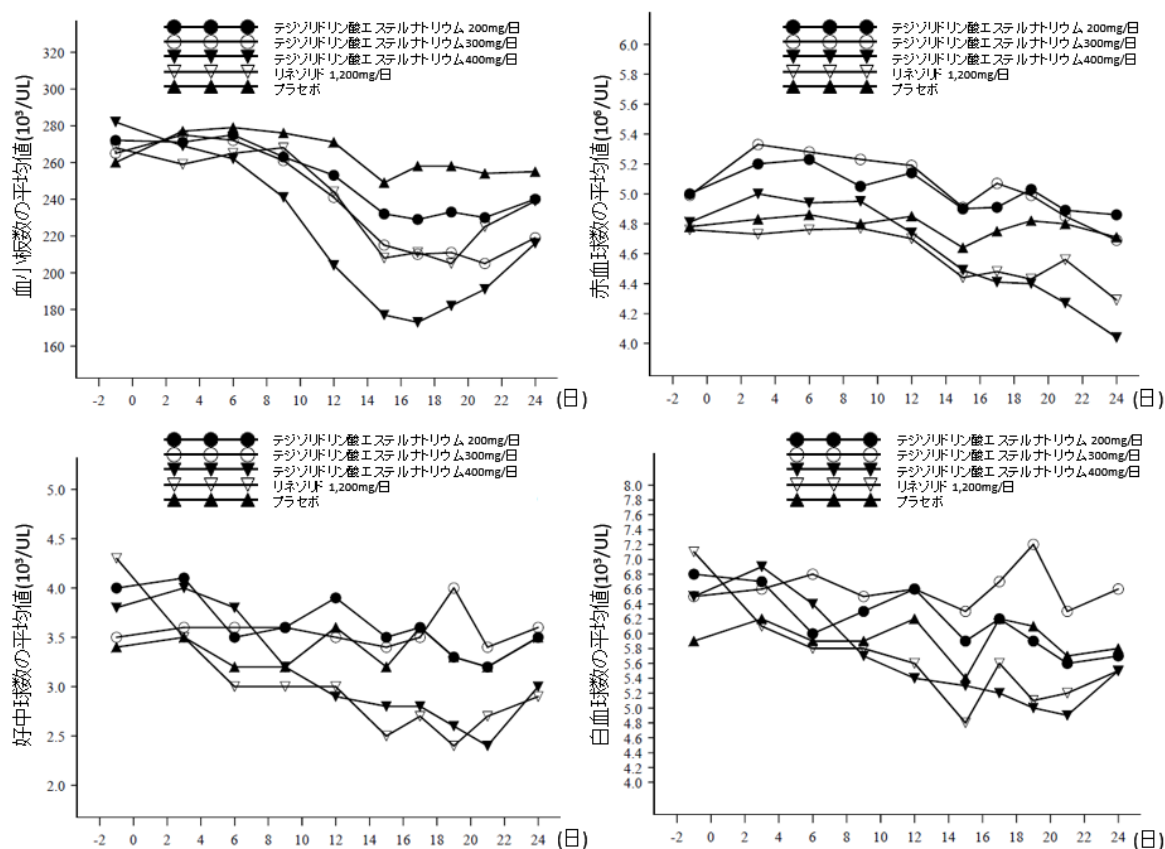
本剤と同じオキサゾリジノン系抗菌薬において骨髄抑制が報告されている。その作用機序としてミトコンドリア蛋白合成阻害作用との関連が示唆されており、14日を超えて投与した場合に血小板減少症の発現頻度が高くなる傾向が認められている³⁶⁾。

テジゾリドは、*in vitro* 試験において、ミトコンドリア蛋白合成阻害作用を示すことから、骨髄抑制が発現するおそれがある。なお、本剤の皮膚・軟部組織感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（16099）及び急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ESTABLISH-1（TR701-112）、ESTABLISH-2（TR701-113））において14日を超える投与経験はない。

本剤投与中は血液学的検査の結果及び患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

<参考情報：外国人データ³⁷⁾>

外国人健康成人（40例）を対象にテジゾリドリン酸エステルナトリウム 200～400 mg を1日1回、21日間反復投与した実薬、プラセボ対照海外第Ⅰ相試験（TR701-101）において、投与期間依存的な血液学的パラメータへの影響が認められた。



11.1.3 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験において、乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスの発現は認められていない。

本剤と同じオキサゾリジノン系抗菌薬において乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスが報告されており、その作用機序としてミトコンドリア蛋白合成阻害作用との関連が示唆されている³⁶⁾。*In vitro* 試験において、テジゾリドはミトコンドリア蛋白合成阻害作用を示すことから、乳酸アシドーシス等の代謝性アシドーシスが発現するおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤投与中は患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.4 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅱ/Ⅲ相試験において、視神経障害に該当する副作用は報告されていない。

本剤と同じオキサゾリジノン系抗菌薬において視神経症が報告されており、その作用機序としてミトコンドリア蛋白合成阻害作用との関連が示唆されている³⁶⁾。 *In vitro* 試験において、テジゾリドはミトコンドリア蛋白合成阻害作用を示すことから、視神経症が発現するおそれがある。本剤投与中は患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
過 敏 症			薬物過敏症
腎 臓			尿臭異常
肝 臓		ALT 上昇、AST 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、肝機能異常	
循 環 器			徐脈、潮紅、ほてり
血 液		貧血	リンパ節症、白血球減少
消 化 器		下痢	悪心、嘔吐、腹痛、便秘、腹部不快感、口内乾燥、消化不良、上腹部痛、鼓腸、胃食道逆流性疾患、血便排泄
感 覚 器			味覚異常、霧視、硝子体浮遊物
精 神 神 経 系			不眠症、睡眠障害、不安、悪夢、頭痛、浮動性めまい、傾眠、振戦、錯感覚、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー
筋・骨格系		四肢不快感	関節痛、筋痙縮、背部痛、頸部痛
皮 膚		掻痒性皮疹	掻痒症（全身性、アレルギー性等）、発疹（全身性、紅斑性、斑状丘疹状等）、蕁麻疹、多汗症、脱毛症、ざ瘡
代 謝 ・ 栄 養 障 害			脱水、コントロール不良の糖尿病、高カリウム血症
呼 吸 器			咳嗽、鼻乾燥、肺うっ血
投与部位	注射部位反応（紅斑、疼痛、静脈炎等）	血管痛	
そ の 他		発熱	真菌感染（外陰腔、皮膚）、カンジダ症（外陰腔、口腔）、膿瘍、気道感染、疲労、悪寒、易刺激性、末梢性浮腫、握力低下

（解説）

「その他の副作用」については、「重大な副作用」に記載した事象を除き、国内第Ⅲ相試験で認められた副作用及び企業中核データシート（CCDS）に記載されている副作用について記載した。CCDS に記載されているが、国内第Ⅲ相試験で認められなかった副作用は“頻度不明”として記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅲ相実薬対照試験のテジゾリドリン酸エステル投与群で認められた全副作用を表に示す。副作用は83例中25例（30.1%）に認められ、いずれも非重篤な副作用であった。

国内第Ⅲ相試験（16099）の全副作用

副作用 MedDRA 器官別大分類/基本語 (ver. 19. 1)	テジゾリドリン酸エステル N = 83 (100%)
全副作用	25 (30.1%)
血液およびリンパ系障害	1 (1.2%)
貧血	1 (1.2%)
心臓障害	1 (1.2%)
右脚ブロック	1 (1.2%)
胃腸障害	2 (2.4%)
腹部膨満	1 (1.2%)
下痢	1 (1.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (8.4%)
注射部位紅斑	3 (3.6%)
注射部位疼痛	2 (2.4%)
注射部位皮膚炎	1 (1.2%)
注射部位硬結	1 (1.2%)
注射部位静脈炎	1 (1.2%)
発熱	1 (1.2%)
肝胆道系障害	2 (2.4%)
肝機能異常	2 (2.4%)
臨床検査	11 (13.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.4%)
肝酵素上昇	2 (2.4%)
肝機能検査値上昇	2 (2.4%)
血中尿素増加	1 (1.2%)
好酸球数増加	1 (1.2%)
代謝および栄養障害	1 (1.2%)
高尿酸血症	1 (1.2%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.4%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (1.2%)
四肢不快感	1 (1.2%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.2%)
そう痒性皮膚	1 (1.2%)
血管障害	2 (2.4%)
血管痛	2 (2.4%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

テジゾリドは血液透析により体内からほとんど除去されない。

（解説）

テジゾリドに特異的な解毒剤はなく、また、血液透析により体内からほとんど除去されないことから、過量投与した場合は、直ちに本剤の投与を中止し、一般的な支持療法を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製方法

- (1) 本剤1バイアルに注射用水4 mLを加える。
- (2) なるべく泡立たないようにバイアルをゆっくり回し、内容物を完全に溶解させる。
- (3) 生じた泡が消えるまで放置し、不溶物がないことを確認する。
- (4) 得られた溶液は速やかに使用すること。やむを得ず溶液を保存する場合でも、室温又は冷蔵庫（2～8℃）に保存し、24時間以内に使用すること。
- (5) 投与前に(4)の溶液を生理食塩液250 mLで希釈して使用する。このとき目視で不溶物が確認された場合には使用せずに廃棄すること。

14.1.2 配合変化

- (1) 本剤と乳酸リンゲル液を含む二価カチオン液との配合は不可である。
- (2) 配合変化については限られたデータしかないため、本剤を他の薬剤と混合又は混注しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤と他の薬剤を同一の輸液ラインにより連続注入する場合には、生理食塩液を本剤の投与前後に輸液ライン内に流すこと。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

14.1.1 本剤は、単回使用バイアルとして供給される用時溶解の凍結乾燥製剤であり、点滴静注時に薬液を調製する。各バイアルは、注射用水で溶解後、必ず0.9%塩化ナトリウム注射液（生理食塩液）を用いて希釈する。溶解中又は溶解後は、泡立ちを最小限に抑えるため、バイアルを激しく攪拌又は振とうしないように注意する必要がある。その他、本注射剤の調製法や手順の注意について記載した。

14.1.2 本剤は、二価カチオン（例：Ca²⁺、Mg²⁺）を含有する溶液（乳酸リンゲル液、ハルトマン液を含む）とは配合不可である。また、他の静注薬、添加剤、又は医薬品との配合変化に関するデータが限られているため記載した。

14.2 配合変化については限られたデータしかないため、他の薬剤を同一の輸液ラインにより連続注入する場合には、本剤の注入前後に、生理食塩液を輸液ライン内に流すようにすることを記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた3ヵ月間反復経口投与試験において、胃腸管（限局性びらん、単細胞壊死等）、骨髄（低細胞性等）及び精巣（精細管変性等）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約6～14倍に相当する用量で認められた。また、ラットを用いた1ヵ月間反復経口投与免疫毒性試験において、脾臓のB細胞及びT細胞の減少、並びに血清IgGの減少が臨床曝露量（AUC）の約3～14倍に相当する用量で認められた。

15.2.2 イヌを用いた2週間反復静脈内投与試験において、胃腸管（炎症、粘膜萎縮、潰瘍）及び骨髄（低細胞性）の形態学的変化が臨床曝露量（AUC）の約9～11倍に相当する用量で認められた。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

15.2.1 ラットを用いた3ヵ月間反復経口投与毒性試験において、胃腸管（限局性びらん、単細胞壊死等）、骨髄（低細胞性等）及び精巣（精細管変性等）の形態学的変化が、1ヵ月間反復経口投与免疫毒性試験において、脾臓のB細胞及びT細胞の減少、並びに血清IgGの減少が認められたことから、記載した。それぞれの試験において影響が認められた用量は、ヒトの治療用量での曝露量のそれぞれ約6～14倍及び約3～14倍に相当する用量であった。

15.2.2 イヌを用いた2週間反復静脈内投与試験において、胃腸管（炎症、粘膜萎縮、潰瘍）及び骨髄（低細胞性）の形態学的変化が認められたことから記載した。影響が認められた用量は、ヒトの治療用量での曝露量の約9～11倍に相当する用量であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験¹⁷⁾

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

試験	動物・試料	投与経路	用量・濃度	結果
中枢神経系				
体温に及ぼす影響	雄マウス 8例/群	単回 経口投与	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 10、30、100 mg/kg	全ての用量で投与後 60分及び120分に一過性の直腸温低下が認められた（溶媒対照と比較して0.4～1.2℃の低下）。
自発運動に及ぼす影響	雄マウス 8例/群	単回 経口投与	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 10、30、100 mg/kg	30、100 mg/kgで投与後30分に一過性の自発運動量の低下が認められた（溶媒対照と比較してそれぞれ30、33%の低下）。
運動協調性に及ぼす影響	雄マウス 8例/群	単回 経口投与	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 10、30、100 mg/kg	影響認められず
ヘキソバルビタール睡眠誘発時間に及ぼす影響	雄マウス 8例/群	単回 経口投与	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 10、30、100 mg/kg	100 mg/kgで睡眠時間を23%延長させた。
誘発痙攣に及ぼす影響 （電気ショック、ベンチレンテトラゾール、ストリキニーネ）	雄マウス 8例/群	単回 経口投与	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 10、30、100 mg/kg	影響認められず
痛覚に及ぼす影響 （ホットプレート法、酢酸ライジング法）	雄マウス 8例/群	単回経口投与	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 10、30、100 mg/kg	影響認められず
5-ヒドロキシトリプトファン誘発 head-twitch 反応	雄マウス 8例/群	単回 腹腔内投与	テジゾリドリン酸エステル： 10、30、100、300 mg/kg	影響認められず
一般症状及び行動に及ぼす影響	雌雄ラット 各4例/群	単回 経口投与	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 10、30、100 mg/kg	影響認められず

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

安全性薬理試験（つづき）

試験	動物・試料	投与経路	用量・濃度	結果
心血管系				
チラミン誘発昇圧反応に及ぼす影響	雄ラット 3~6例/群	単回 経口投与	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 5、10、20、40、60、80、 100、150 mg/kg	影響認められず
血行動態及び心電図パラメータに及ぼす影響	雄イヌ 4例/群	単回 経口投与	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 20、60、200 mg/kg	影響認められず
hERG電流に及ぼす影響	HEK-293細胞 (各3-6個)	<i>in vitro</i>	テジゾリド： 0、20.25 μmol/L	影響認められず
心機能に及ぼす影響	摘出ラット 心臓 6例/群	<i>in vitro</i>	テジゾリド： 0.1、1、10 μM テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 0.1、1、10 μM	影響認められず
呼吸器系				
呼吸数及び換気量に及ぼす影響	雄ラット 8例/群	単回 経口投与	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 10、30、100 mg/kg	影響認められず
腎臓系				
腎機能に及ぼす影響	雄ラット 5例/群	単回 経口投与	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 10、30、100 mg/kg	尿量増加傾向及び 100 mg/kg で Na ⁺ 、Cl ⁻ 濃度低下（溶媒対照 と比較してそれぞれ 52.4、78.0mmol/L の 減少）。
胃腸系				
消化管輸送に及ぼす影響	雄マウス 8例/群	単回 経口投与	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 10、30、100 mg/kg	影響認められず
胃液分泌に及ぼす影響	ラット (麻酔下) 5例/群	十二指腸 注入	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 10、30、100 mg/kg	100 mg/kg で平均胃液 容量が減少した（溶 媒対照と比較して 2.56 mL の減少）。
末梢神経系				
摘出回腸に及ぼす影響	摘出モル モット回腸 6例/群	<i>in vitro</i>	テジゾリド： 0.1、1.0、10 μM テジゾリドリン酸エステル ナトリウム： 0.1、1.0、10 μM	影響認められず

(3) その他の薬理試験

モノアミンオキシダーゼ阻害作用 (*in vitro*)

各種酵素、受容体及びイオンチャネルを用いた試験により、高濃度テジゾリド (20 μM) によるヒトモノアミンオキシダーゼ A (MAO_A) 及びヒトモノアミンオキシダーゼ B (MAO_B) 阻害作用が示唆された。

テジゾリドの MAO_A 及び MAO_B 阻害の平均 IC₅₀ は、それぞれ、8.7 μM、5.7 μM であった (2 試験の平均)。テジゾリドの MAO 阻害は、テジゾリドリン酸エステル 200 mg 静脈内投与 (臨床用量) 時の血漿中非結合型テジゾリド濃度 (C_{max}) の約 3.6~5.4 倍の濃度で認められた。テジゾリドによる MAO 阻害の可逆性を検討したところ、MAO_A 及び MAO_B のいずれに対しても可逆的であった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験²⁶⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
雌雄マウス (5 例/群)	経口	500、1,000、2,000	雌雄：>2,000
	静脈内	62、125、250	雌雄：約 250
雌雄ラット (5 例/群)	経口	500、1,000、2,000	雄：>2,000、雌：2,000
	静脈内	62、125、250	雌雄：約 250
雌雄イヌ (3 例/群)	静脈内	40、100、200、300	雄：約 300、雌：約 200

全てテジゾリドリン酸エステルナトリウムを用いて評価

(2) 反復投与毒性試験

動物	投与経路	使用薬剤 1 日用量/期間	結果
雌雄ラット 6 例/群	経口	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム 0、30、60、100 mg/kg 14 日間	1 例以上の雌に認められた被験物質投与と関連する特記すべき一般状態所見は、衰弱 (≥60 mg/kg/日) 腹臥位 (60 mg/kg/日)、自発運動量低下 (100 mg/kg/日)、立毛 (≥60 mg/kg/日)、脱毛 (30 mg/kg/日)、皮膚蒼白 (60 mg/kg/日)、水様性下痢及び赤色便 (100 mg/kg/日) であった。雄では、特記すべき一般状態所見は、高用量の 6 例中 2 例に認められた軟便のみであった。 本条件下での無毒性量は、雄で 100 mg/kg/日超、雌で 30 mg/kg/日未満と考えられた。
雌雄ラット 10 mg：10 例/群 30 mg：15 例/群 100 mg：15 例/群	経口	テジゾリドリン酸エステル ナトリウム 0、10、30、100 mg/kg 28 日間	瀕死/死亡は高用量の雌のみに認められ、低用量及び中間用量群の雌全例及び全群の雄は屠殺予定日まで生存した。100 mg/kg/回群の雌 1 例で全身毒性が骨髓低細胞性、十二指腸炎症、食道粘膜萎縮、食道、十二指腸及び空腸の粘膜巨大核並びに幽門胃潰瘍として認められた。 本条件下での無毒性量は、雄で 30 mg/kg/日、雌で 10 mg/kg/日と考えられた。
雌雄ラット 10 例/群	経口	テジゾリドリン酸エステル 雄：0、10、30、100/60† mg/kg 雌：0、3、10、30 mg/kg 3 カ月間	低用量及び中間用量 (雄は 10 及び 30 mg/kg、雌は 3 及び 10 mg/kg) の 13 週間連日経口投与の忍容性は良好であった。 高用量群雌雄に認められた直接的一次的影響による病理組織学的変化は、胃腸管 (胃の限局性びらん/出血；小腸の単細胞壊死/絨毛変性/陰窩過形成/浮腫；結腸の単細胞壊死；腺壊死；直腸の粘膜潰瘍形成)、骨髓 (骨髓細胞及び赤血球の低細胞性/巨核球変性/出血)、肝臓 (小葉中心性肝細胞変性/びまん性肝細胞萎縮)、雄腎臓 (近位尿細管硝子滴/遠位尿細管たん白症/髓質内帯尿細管壊死)、雄生殖器 (精巣上体の細胞残屑；前立腺、精囊及び凝固腺の萎縮/分泌低下；精巣の精細管変性/出血/化膿性炎症) 及び雌生殖器 (卵胞退縮；膣及び子宮頸部の萎縮) に認められた。 最高用量である雄の 100 mg/kg 及び雌の 30 mg/kg では、死亡及び臨床不認容徴候が認められ、最大耐量を超えていると考えられた。 本条件下での無毒性量は、雄で 30 mg/kg/日、雌で 10 mg/kg/日と考えられた。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

反復投与毒性試験 (つづき)

動物	投与経路	使用薬剤 1日用量/期間	結果
雌雄イヌ 3例/群	経口	テジゾリドリン酸エステルナトリウム 0、100、200、400 mg/kg 28日間	全例が安楽死予定日まで生存し、眼科検査及び心電図検査で特記すべき所見は認められず、体重、摂餌量及び臨床検査に被験物質と関連がある影響は認められなかった。特記すべき一般状態所見は、投与期間中に雌雄共に認められた用量依存性の嘔吐のみであった。 本条件下での無毒性量は、雌雄共に 400 mg/kg/日と考えられた。
雌雄イヌ 3例/群	経口	テジゾリドリン酸エステル 0、100、200、400 mg/kg 3ヵ月間	被験物質との関連のある死亡例は認められず、体重、摂餌量、臨床検査（凝固系検査、血液学的検査、生化学的検査、尿検査）パラメータ、心電図評価、眼科検査、肉眼検査及び病理組織検査に毒性学的に問題のある影響は認められなかった。 投与期間中、テジゾリドリン酸エステル投与群の雌雄共に被験物質投与と関連がある一般状態所見が認められ、その多くは用量相関性の異常便及び嘔吐に関する所見であった。 本条件下での無毒性量は、雌雄共に 400 mg/kg/日と考えられた。
雌雄ラット 5例/群	静脈内	テジゾリドリン酸エステルナトリウム 0、5、10、20、40 mg/kg 14日間	全例が安楽死予定日まで生存した。被験物質投与との関連がある一般状態所見としては、40 mg/kg/日群の雄並びに10、20及び40 mg/kg/日群の雌において軟便と粘液滲出液が認められた。 40 mg/kg/日群の雄に被験物質投与と関連がある一過性の体重減少が認められた。雌の体重に TR-701 投与による影響は認められなかった。40 mg/kg/日群の雌雄の摂餌量に軽微な減少が認められた。 本条件下での無毒性量は、雌雄共に 40 mg/kg/日と考えられた。
雌雄ラット 10例/群	静脈内	テジゾリドリン酸エステルナトリウム 雄：0、10、30、90 mg/kg 雌：0、5、15、45 mg/kg 28日間	試験中に低用量群の雌1例、中用量群の雌1例、高用量群の雌2例及び高用量群の雄1例の死亡が確認された。高用量投与の動物はボーラス投与による死亡と考えられたが、低用量群及び中間用量群の死亡は、顕著な臨床症状がなかったことから、全身毒性によるものでないと考えられた。 被験物質と関連がある一般状態所見として、軟便及び/又は粘液便、泌尿生殖器/肛門性器の黄色物質及び/又は褐色物質、口周囲の透明物質が認められた。投与期間終了間近に、高用量群の雄4例に筋硬直の所見が認められた。さらに、試験開始後5日間に高用量群の雄数例に努力性呼吸、低活動量、四肢蒼白、平衡障害及び/又は腹這い姿勢が散見された。 本条件下では、無毒性量は、高用量群の雄で体重増加抑制、雌で死亡例が認められたことから、雄で30 mg/kg/日、雌で15 mg/kg/日であった。
雌雄イヌ 3例/群	静脈内	テジゾリドリン酸エステルナトリウム 0、20、50、100mg/kg回×2回/日 14日間	一般状態所見として、全ての投与群で嘔吐及び/又は流涎過多が、高用量群では、口周囲の白色泡状物質及び/又は透明物質がみられた。用量相関性の局所作用によって、全ての投与群で後肢腫脹/使用障害及び/又は前肢腫脹が認められた。 本条件下では、局所毒性に関する無毒性量は、25 mg/kg/回未満であり、全身毒性に関する無毒性量は、高用量群で重度の一般症状、体重増加抑制、骨髓低細胞性、十二指腸炎、食道粘膜萎縮が認められたため、50 mg/kg/回と考えられた。

†死亡及び毒性を示す臨床症状を基に、雄では2日間の投与休止日（試験27日及び28日目）を設け、100 mg/kg/日の用量を60 mg/kg/日に減量した（試験29日～36日目）

区. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

テジゾリドリン酸エステルナトリウム及びテジゾリドを用いた細菌変異原性試験、哺乳類細胞の染色体異常誘発性試験及びマウス *in vivo* 小核試験において、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

予定されている治療期間が短く、遺伝毒性試験の結果よりヒトに対して問題となるリスクはないことが示されており、テジゾリドリン酸エステルのがん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び初期胚発生に関する試験

雌雄ラットに交配前から受胎まで、及び受胎から着床までテジゾリドリン酸エステル（雄：5、15、50 mg/kg/日、雌：2.5、5、15 mg/kg/日）を1日1回経口投与し、生殖過程に及ぼす有害作用/障害の可能性を検討した。雌では発情周期、卵管輸送、着床及び胚の着床前発生への影響を、雄では生殖機能への影響（精巣上体精子成熟を含む）を検討した。

雄では、いずれの用量でも、体重又は体重増加量に対する影響はなかったが、高用量群で、被験物質投与と関連がある平均精巣上体精子数のわずかな減少（13%減少）並びに平均左右精巣上体重量（絶対）及び精巣上体尾部重量（絶対及び対脳重量）の10%未満の減少が認められた。しかし、雄生殖能力（交配、授胎能、交尾率）、精子産生率、運動性、形態及び右精巣又は精巣上体の病理組織所見に影響はなかったことから、精巣上体精子数及び重量減少は毒性所見ではないと考えられた。低用量及び中間用量群の雄生殖能力、精子形成評価項目及び平均器官重量は、対照群と同等であった。

雌では、投与1週目に全ての用量で、平均体重増加量及び摂餌量が減少した。雌生殖能力（交配、授胎能、授胎率、発情周期、交配所要日数）には、いずれの用量でも被験物質投与と関連がある影響は認められなかった。また、子宮内胚生存率に被験物質による影響は認められなかった。

これらの結果から、本試験の条件下では、雄の全身毒性及び生殖毒性に関する無毒性量は50 mg/kg/日、雌の全身毒性、生殖毒性及び初期胚毒性に関する無毒性量は15 mg/kg/日と考えられた。

2) 胚・胎児発生に関する試験

マウス及びラットにおいて胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した。

①妊娠雌マウスにテジゾリドリン酸エステル1、5、25 mg/kg/日を1日1回、妊娠6～15日に経口投与したとき、高用量群では、平均胎児重量及び平均妊娠子宮重量が低値となった。さらに、同群では平均肋骨異常率（主に癒合）に被験物質投与と関連がある増加が認められた。母動物毒性についての無毒性量は25 mg/kg/日、胚・胎児発生についての無毒性量は5 mg/kg/日と考えられた。この用量における妊娠15日のテジゾリド（活性体）のAUC₀₋₂₄は、1、5、25 mg/kg/日でそれぞれ3.94、17.6、95.7 µg·h/mLであった。

②妊娠雌ラットにテジゾリドリン酸エステルナトリウム2.5、5、15 mg/kg/日を1日1回、妊娠6～17日に経口投与したとき、全ての用量群で、平均母動物体重増加低値及び平均摂餌量減少が、投与期間を通して認められた。中間用量及び高用量群では、平均妊娠子宮重量も対照値より低値で、平均胎児重量減少と一致した。低用量群の平均妊娠子宮重量は対照群と同程度であった。中間用量及び高用量群の平均胎児重量は、対照群より、それぞれ、7.9%及び23.7%低値であった。高用量群では、骨化遅延を示唆する平均骨格変異率が増加し、胎児発生遅延が認められた。高用量群の胎児では、発生遅延とは異なる肋骨及び椎骨変異も認められた。低用量

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

群では、子宮内発生に異常は認められず、いずれの用量でも、テジゾリドリン酸エステルナトリウム投与による胚・胎児生存率への影響はなかった。母動物毒性及び胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも、2.5 mg/kg/日であると考えられた。この用量における妊娠 17 日のテジゾリド（活性体）の AUC₀₋₂₄ は、30.2 µg・h/mL であった。

3) 出生前及び出生後の発生に関する試験

妊娠雌ラットにテジゾリドリン酸エステル 1.25、2.5、3.75 mg/kg/日を 1 日 1 回、妊娠 6 日～出生後に経口投与し、出生前・出生後発生、胎盤通過及び母乳移行を検討した。

その結果、出生児の生育、成熟、神経行動学的評価項目及び生殖機能評価項目に最高用量まで被験物質投与の影響は認められなかった。高用量の 3.75 mg/kg/日が、F₀母動物全身毒性、F₁出生児及び発生毒性、F₁の性成熟毒性、全身毒性、神経行動毒性及び生殖毒性、並びに F₂出生児毒性の無毒性量であると考えられた。

本試験のトキシコキネティクス評価は、妊娠 20 日及び授乳 10 日の投与後 2 時間に採取された血漿及び乳汁について行った。妊娠 20 日及び授乳 10 日における母動物の血漿中濃度は、それぞれ、4.20 及び 4.09 µg/mL であった。胎児におけるテジゾリド曝露も確認され、投与後 2 時間のテジゾリド平均胎児血漿中濃度は、母動物血漿中濃度の約 24～37% であった。同様に、授乳中のラットの乳汁及び血漿に同程度の濃度がみられ、F₁出生児はテジゾリドに曝露されていた。

(6) 局所刺激性試験

ラット及びイヌの反復静脈内投与試験において、テジゾリドリン酸エステルを最大 120 分間点滴静注し、局所毒性を検討した。さらに、ラットにテジゾリドリン酸エステルを 10 分間点滴静注し、局所血管刺激性を検証した。また、ウサギを用い血管刺激性を検討した。

ラット及びイヌでの 120 分間点滴静注試験から、無毒性量は、ラットで 0.23 mg/mL (1.8 mg/kg/日)、イヌで 0.28 mg/mL (3.4 mg/kg/日) と考えられた。

ラットにテジゾリドリン酸エステル 90 mg/kg/日を 1 日 1 回連続 7 日間点滴静注 (10 分) したとき、投与部位毒性は認められなかった。

ウサギにテジゾリドリン酸エステルを臨床治療の静脈内投与濃度で誤投与を想定して、0.8 mg/mL の濃度で血管周囲 (0.3 mL)、筋肉内 (0.5 mL) 又は皮下 (1.0 mL) に単回投与したとき、いずれも刺激性の徴候は認められなかった。

以上より、治療用量のテジゾリドリン酸エステルでは静脈内投与の局所不認容のリスク及び周辺の血管以外の組織への誤投与によるリスクは低いと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性試験

雌雄ラットに、テジゾリドリン酸エステル 10、30、100 mg/kg/日 (雄) あるいは 3、10、30 mg/kg/日 (雌) を 1 日 1 回 29 日間 (雄) 又は 30 日間 (雌) 経口投与し、免疫毒性を評価した。

その結果、脾臓細胞数減少とそれに伴う B 細胞及び T 細胞の減少、血清 IgG 減少並びに抗原投与に対する IgG 及び IgM 反応 (プラーク形成細胞アッセイ) の低下が認められた。これらの変化は、中間用量群の雄では軽微であったが、高用量群の雄及び雌では著明であった。

本試験の条件下では、免疫毒性に関する無毒性量は、雌雄とも 10 mg/kg/日と考えられた。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2) 光毒性試験

光毒性モデル（経口投与後2時間に紫外線照射）を用いて、雌有色ラットに最大60 mg/kgのテジゾリドリン酸エステルを単回経口投与したとき、眼所見、皮膚反応又は関連する病理組織学的所見は認められなかった。

3) 神経毒性試験

雌雄ラット（各群36又は60例）にテジゾリドリン酸エステル0（溶媒）、雄で7.5、15又は30 mg/kg、雌で2.5、5又は10 mg/kgが9ヵ月間1日1回経口投与され、投与1、3、6又は9ヵ月目に剖検を行い病理組織学的検査で神経毒性が検討された。本薬群において、脳、眼、視索及び視神経、脊髄、神経節及び神経（坐骨神経含む）に本薬投与に関連した病理組織学的な異常所見は認められなかった。

以上より、神経毒性に対する無毒性量は雄で30 mg/kg/日、雌で10 mg/kg/日と判断された。

4) 代謝物の毒性

テジゾリドリン酸エステルナトリウムは、投与後速やかに活性代謝物のテジゾリドに変換される。したがって、活性代謝物のテジゾリドの毒性については、テジゾリドリン酸エステルナトリウムを投与した試験において評価されている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：シベクトロ®点滴静注用 200 mg

処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：テジゾリドリン酸エステル 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬^{注)}：リネゾリド、ダプトマイシン、バンコマイシン塩酸塩、テイコプラニン、アルベカシン硫酸塩

注) 「メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症」の効能・効果を有する薬剤

7. 国際誕生年月日

2014年6月20日 (米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
シベクトロ®点滴 静注用 200 mg	2018年3月23日	23000AMX00462000	2018年5月22日	2018年8月21日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2018年3月23日～2026年3月22日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
シベクトロ [®] 点滴 静注用 200 mg	6249402D1026	6249402D1026	126266701	622626601

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成 30 年（2018 年）5 月 21 日 保医発 0521 第 8 号）

シベクトロ錠 200mg 及び同点滴静注 200mg

本薬剤の使用に当たっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。

- ① 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。
- ② 原則として他の抗菌剤及び本薬剤に対する感受性（耐性）を確認すること。
- ③ 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本薬剤の継続投与が必要か判定し、疾患の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Ghazi I, et al. Am J Health Syst Pharm. 2016; 73(21): 1769-76. (PMID:27769972)
- 2) Drusano GL, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55(11): 5300-5. (PMID:21911576)
- 3) Lodise TP, et al. Clin Infect Dis. 2014; 58(Suppl 1): S28-34. (PMID:24343829)
- 4) Flanagan S, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58(11): 6462-70. (PMID:25136028)
- 5) 承認時評価資料：日本人健康成人を対象とした単回投与及び絶対的バイオアベイラビリティ試験 (16101) (2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.8)
- 6) 承認時評価資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験 (16102) (2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.9)
- 7) 社内資料：健康成人を対象としたチラミン負荷試験 (TR701-105) (2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.16)
- 8) 承認時評価資料：健康成人を対象としたQT/QTc評価試験 (TR701-115) (2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.19)
- 9) 承認時評価資料：複雑性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (TR701-104) (2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.21)
- 10) 承認時評価資料：日本人MRSA感染症 (皮膚・軟部組織感染症又はそれに伴う敗血症) 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (16099) (2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.24)
- 11) 承認時評価資料：急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ESTABLISH-1 ; TR701-112) (2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.22)
- 12) 承認時評価資料：急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ESTABLISH-2 ; TR701-113) (2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.23)
- 13) Locke JB, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53(12): 5265-74. (PMID:19752277)
- 14) Locke JB, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54(12): 5337-43. (PMID:20837751)
- 15) Livermore DM, et al. J Antimicrob Chemother. 2009; 63(4): 713-5. (PMID:19164418)
- 16) Betriu C, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54(5): 2212-5. (PMID:20176900)
- 17) 社内資料：薬理試験 (2018年3月23日承認、CTD 2.6.2)
- 18) Choi S, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(9): 4713-7. (PMID:22713339)
- 19) Tessier PR, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(5): 2342-6. (PMID:22354302)
- 20) Louie A, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55(7): 3453-60. (PMID:21502615)
- 21) 社内資料：日本人健康成人を対象とした食事の影響を検討する試験 (20065)
- 22) 承認時評価資料：健康成人を対象としたミダゾラム及びロスバスタチンとの薬物相互作用試験 (MK-1986 004) (2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.18)
- 23) 社内資料：健康成人を対象としたプソイドエフェドリンとの相互作用試験 (TR701-114) (2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.17)
- 24) 社内資料：テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドリン酸エステルナトリウムのヒト血漿タンパク結合 (2018年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.7)
- 25) 社内資料：ラットの臓器・組織分布 (2018年3月23日承認、CTD 2.6.4.4.4)
- 26) 社内資料：毒性試験 (2018年3月23日承認、CTD 2.6.6)
- 27) 社内資料：健康成人を対象とした皮下脂肪組織及び骨格筋組織分布試験 (TR701-102) (2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.5)
- 28) 社内資料：代謝 (2018年3月23日承認、CTD 2.4.4.4)
- 29) 社内資料：健康成人を対象としたマスバランス試験 (TR701-106) (2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.6)
- 30) 社内資料：テジゾリドリン酸エステル及びテジゾリドリン酸エステルナトリウムの代謝安定性 (2018年3月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)

X I. 文献

- 31) 社内資料：排泄（2018年3月23日承認、CTD 2.4.4.5)
- 32) 社内資料：薬物-薬物間相互作用（2018年3月23日承認、CTD 2.7.2.3.4.1)
- 33) 社内資料：重度腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験（TR701-123）（2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.14)
- 34) 社内資料：健康高齢者を対象とした薬物動態試験（TR701-109）（2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.15)
- 35) 社内資料：中等度から重度の肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（TR701-124）（2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.13)
- 36) Vinh DC, et al. J Infect. 2009; 59(Suppl 1): S59-74. (PMID:19766891)
- 37) 社内資料：健康成人を対象とした単回及び反復投与試験（TR701-101）（2018年3月23日承認、CTD 2.7.6.4)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2014年6月に「急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症（ABSSSI）」を適応症として、米国で初めて承認された。2017年11月現在、米国、EUを含む51の国又は地域で承認されている。

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は、以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

4. 効能又は効果

<適応菌種>

テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

<適応症>

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、びらん・潰瘍の二次感染

6. 用法及び用量

通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして200 mgを1日1回、1時間かけて点滴静注する。

米国及びEUでの承認状況

国名	米国					
販売名	SIVEXTRO® (tedizolid phosphate) tablet, for oral use SIVEXTRO® (tedizolid phosphate) for injection, for intravenous use					
会社名	Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA					
承認年月	2014年6月					
剤形・含量	SIVEXTRO® 200 mg錠は、黄色の楕円形フィルムコーティング錠である。 1錠中にテジゾリドリン酸エステル200 mgを含有する。 SIVEXTRO®点滴静注用は、200 mgの単回使用バイアルに入った、白色～灰白色の注射用の滅菌凍結乾燥粉末である。					
効能又は効果	SIVEXTRO®は以下のグラム陽性菌の感受性分離株に起因する急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症（ABSSSI）に用いられる： <i>Staphylococcus aureus</i> [メチシリン耐性（MRSA）及びメチシリン感性（MSSA）分離株を含む]、 <i>Streptococcus pyogenes</i> 、 <i>Streptococcus agalactiae</i> 、 <i>Streptococcus anginosus</i> 群（ <i>Streptococcus anginosus</i> 、 <i>Streptococcus intermedius</i> 、 <i>Streptococcus constellatus</i> を含む）及び <i>Enterococcus faecalis</i> 。 薬剤耐性菌の発現を抑制し、SIVEXTRO®や他の抗菌薬の効果を維持するため、SIVEXTRO®は感受性菌に起因することが証明されているか又は強く疑われるABSSSIの治療にのみ使用すること。 培養及び感受性に関する情報が得られる場合には、抗菌治療を選択又は変更する際にその情報を検討すること。このような情報がない場合には、各地の疫学及び感受性のパターンはエンピリックセラピーに準じて選択する。					
用法及び用量	成人患者（経口又は点滴静注）：SIVEXTRO®の推奨用量は200 mgであり、1日1回6日間、下表に従い経口投与（摂食時又は空腹時）又は1時間以上かけて点滴静注する。 小児患者（点滴静注）：（少なくとも生後26週かつ体重1kg）下表に従い体重により点滴静注により投与する。 小児患者（経口投与）：（体重35kg以上）下表に従い体重に従い経口投与する。 SIVEXTRO®錠を体重35kg未満の小児に投与してはならない。					
	SIVEXTRO®の成人推奨用量					
	Infection	Route	Dose	頻度	点滴時間	投与期間
	Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI)	点滴静注	200 mg	1日1回	1時間	6日間
		経口	200 mg	1日1回	Not Applicable	

X II. 参考資料

SIVEXTRO®点滴静注用の小児推奨用量				
体重 (kg)	Dose	頻度	点滴時間	投与期間
体重 2kg 未満の小児				
1 to less than 2*	3mg/kg	1 日 2 回	1 時間	6 日間
体重 2kg 以上 35kg 未満の小児				
2 to less than 3	6 mg	1 日 2 回	1 時間	6 日間
3 to less than 6	12 mg			
6 to less than 10	20 mg			
10 to less than 14	30 mg			
14 to less than 20	40 mg			
20 to less than 35	60 mg			
体重 35kg 以上の小児				
Greater than or equal to 35	200 mg	1 日 1 回	1 時間	6 日間
*Recommended Dosage for 1 kg to less than 2 kg is based on actual body weight.				
SIVEXTRO®錠の小児推奨用量				
体重 (kg)	Dose	頻度	投与期間	
Greater than or equal to 35	200 mg	1 日 1 回	6 日間	

点滴静注から経口投与に変更する場合、用量調節は不要である。
 飲み忘れた場合には、次に予定された投与の 8 時間前までであれば、気づいた時点で服用すること。次回投与までの時間が 8 時間未満の場合は、次回投与まで待つこと。
 SIVEXTRO®点滴静注用を静脈内注射またはボーラス投与してはならない。

(2026 年 2 月改訂の添付文書)

国名	EU
販売名	Sivextro® 200 mg film-coated tablets Sivextro® 200 mg powder for concentrate for solution for injection
会社名	Merck Sharp & Dohme Ltd
承認年月	2015 年 3 月
剤形・含量	Sivextro® 200 mg film-coated tablets : 楕円形、黄色のフィルムコーティング錠 1 錠中にテジゾリドリン酸エステル 200 mg を含有する。 Sivextro® 200 mg powder for concentrate for solution for injection : 白色～灰白色の粉末 1 パイアル中にテジゾリドリン酸エステル 200 mg に相当するテジゾリドリン酸エステル二ナトリウム塩を含む。
効能又は効果	Sivextro®は、急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症 (ABSSSI) の治療に用いられる。(4.4 項及び 5.1 項を参照) 抗菌剤の適切な使用については公式なガイダンスを考慮すること。 <特定の病原体に対する臨床的有効性 ^{注)} > <i>In vitro</i> でテジゾリドに感受性のあった各適応症の下に記載の病原菌について、臨床試験において有効性が証明された。 急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症 ・ <i>Staphylococcus aureus</i> ・ <i>Streptococcus pyogenes</i> ・ <i>Streptococcus agalactiae</i> ・ <i>Streptococcus anginosus</i> 群 (<i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> 及び <i>S. constellatus</i> を含む) <他の関連する病原体に対する抗菌活性 ^{注)} > 下記の病原体に対する臨床的な有効性は確立されていないが、 <i>in vitro</i> の試験からは、獲得耐性の機序がない場合はテジゾリドに感受性を有することが予想される。 ・ <i>Staphylococcus lugdunensis</i> 注) 5.1 項より抜粋
用法及び用量	成人及び体重 35kg 以上の小児 : 初期治療には、テジゾリドリン酸エステルのフィルムコーティング錠又は点滴溶液用濃縮

X II. 参考資料

	<p>粉末を使用する。非経口製剤での治療を開始する患者において、臨床的に可能であれば経口投与に切り替えてもよい。</p> <p>抗菌剤の適正使用については公式なガイダンスを考慮すること。</p> <p>テジゾリドリン酸エステルの推奨投与量は1日1回200 mgで6日間である。</p> <p>患者においてテジゾリドリン酸エステルを6日間以上投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p><u>Sivextro® 200 mg film-coated tablets</u></p> <p>経口で使用する。フィルムコーティング錠は摂食時及び空腹時にかかわらず投与することができる。絶食状態で経口投与を行った時にテジゾリドの濃度がピークに達する時間は、高脂肪、高カロリー食と共に投与した時よりも、6時間早くなる。迅速な抗菌性作用を要する場合は、静脈内投与を検討すること。</p> <p><u>Sivextro® 200 mg powder for concentrate for solution for infusion</u></p> <p>Sivextro®は60分間かけて点滴静注する。</p> <p>体重35kg未満の小児：</p> <p>テジゾリドリン酸エステルの推奨投与量は下表の通り。これらの患者にテジゾリドリン酸エステルを1日2回6日間、1時間以上かけた点滴で投与する。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>Dosage</th> <th>頻度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 to less than 3</td> <td>6 mg</td> <td>1日2回</td> </tr> <tr> <td>3 to less than 6</td> <td>12 mg</td> <td>1日2回</td> </tr> <tr> <td>6 to less than 10</td> <td>20 mg</td> <td>1日2回</td> </tr> <tr> <td>10 to less than 14</td> <td>30 mg</td> <td>1日2回</td> </tr> <tr> <td>14 to less than 20</td> <td>40 mg</td> <td>1日2回</td> </tr> <tr> <td>20 to less than 35</td> <td>60 mg</td> <td>1日2回</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与を忘れた場合には、次に予定された投与の8時間前までであれば、気づいた時点で投与すること。次回投与までの時間が8時間未満の場合は、次回投与まで待つこと。投与忘れを埋め合わせるために2回分を同時に投与しないこと。</p>	体重	Dosage	頻度	1 to less than 3	6 mg	1日2回	3 to less than 6	12 mg	1日2回	6 to less than 10	20 mg	1日2回	10 to less than 14	30 mg	1日2回	14 to less than 20	40 mg	1日2回	20 to less than 35	60 mg	1日2回
体重	Dosage	頻度																				
1 to less than 3	6 mg	1日2回																				
3 to less than 6	12 mg	1日2回																				
6 to less than 10	20 mg	1日2回																				
10 to less than 14	30 mg	1日2回																				
14 to less than 20	40 mg	1日2回																				
20 to less than 35	60 mg	1日2回																				

(2025年3月改訂の添付文書)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。胚・胎児毒性試験において、マウスでは肋軟骨異常（主に癒合）の発現頻度の増加傾向が、ラットでは肋骨及び椎骨の骨格変異の発現頻度の増加が、それぞれ臨床曝露量（AUC）の約3～4倍及び約5～6倍に相当する用量で認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

米国の添付文書（2026年2月）の記載内容

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on animal reproduction studies, SIVEXTRO® may cause fetal harm when administered to pregnant women. The available data on the use of SIVEXTRO® in pregnant women are insufficient to evaluate for

a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Advise pregnant women of the potential risks to a fetus. Fetal developmental toxicities were observed in mice and rats treated with SIVEXTRO®. In embryo-fetal studies in mice and rats, tedizolid phosphate was shown to produce fetal developmental toxicities in mice and maternal toxicity and fetal developmental toxicities in rats. Tedizolid phosphate administered orally during organogenesis to pregnant animals was associated with reduced fetal weights and an increased incidence of costal cartilage anomalies in the absence of maternal toxicity in mice; and maternal toxicity, decreased fetal weights, and increased skeletal variations in rats at plasma exposures approximately 4- and 6-times respectively, the human plasma exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 200 mg/day. In female rats administered tedizolid phosphate during organogenesis through lactation, there was no evidence of fetal toxicity, developmental delays, or impaired reproduction in the offspring at plasma exposures approximately equivalent to the human plasma exposure at the MRHD. (see Data)

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo-fetal development study, tedizolid phosphate administered orally to pregnant mice at doses of 1, 5, and 25 mg/kg/day during organogenesis (Gestational Day [GD] 6 to GD15) was associated with fetal developmental effects occurring in the absence of maternal toxicity, including reduced fetal weights and an increased incidence of costal cartilage anomalies at the high dose (approximately 4-times the human plasma exposure at the MRHD based on plasma AUC comparison). Tedizolid phosphate administered orally at doses of 2.5, 5, and 15 mg/kg/day to pregnant rats during organogenesis (GD6 through GD17) was associated with maternal toxicity (reduced maternal body weights), decreased fetal weights, and increased skeletal variations including reduced ossification of the sternbrae, vertebrae, and skull at the high dose of 15 mg/kg/day (approximately 6-times the human plasma exposure at the MRHD based on plasma AUC comparison). The doses not associated with fetal toxicity in mice and maternal and fetal toxicity in rats were 5 and 2.5 mg/kg/day respectively (for both species approximately equivalent to the human plasma exposure at the MRHD based on plasma AUC comparison).

In a pre-postnatal study, oral tedizolid phosphate administered to female rats at doses of 1.25, 2.5, and 3.75 mg/kg/day during gestation and lactation (GD6 through Lactational Day 20) was not associated with maternal toxicity, fetal toxicity, developmental delays, or impaired reproduction at doses up to the high dose of 3.75 mg/kg/day (approximately equivalent to the human plasma exposure at the MRHD based on plasma AUC comparison).

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information on the presence of tedizolid in human milk. Tedizolid is present in rat milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. There are no data on the effects of SIVEXTRO® on the breastfed child or on milk production.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SIVEXTRO® and any potential adverse effects on the breastfed child from SIVEXTRO® or from the underlying maternal condition.

EU の添付文書（2025年3月）の記載内容

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of tedizolid phosphate in pregnant women. Studies in mice and rats showed developmental effects. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of tedizolid phosphate during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether tedizolid phosphate or its metabolites are excreted in human milk. Tedizolid is excreted in the breast milk of rats. A risk to the breast-feeding infant cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from tedizolid phosphate therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

X II. 参考資料

Fertility

The effects of tedizolid phosphate on fertility in humans have not been studied. Animal studies with tedizolid phosphate do not indicate harmful effects with respect to fertility.

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の記載は以下の通りである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書（2026年2月）の記載内容

Pediatric Use

The safety and effectiveness of SIVEXTRO for the treatment of ABSSSI have been established in pediatric patients at least 26 weeks gestational age and weighing at least 1 kg. Use of SIVEXTRO for the treatment of ABSSSI is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients from birth (includes neonates at least 26 weeks gestational age) to less than 18 years of age [see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1)].

The safety and effectiveness of SIVEXTRO in pediatric patients less than 26 weeks gestational age and weighing less than 1 kg have not been established.

EUの添付文書（2025年3月）の記載内容

4.2 Posology and method of administration

Posology

Paediatric population

Tedizolid phosphate is available as 200 mg tablets for adolescents and children weighing at least 35 kg.

5.2 Pharmacokinetic properties

Special populations

Paediatric population

The pharmacokinetics of tedizolid were evaluated in adolescents (12 to 17 years; n=20) following administration of a single oral or IV dose of tedizolid phosphate 200 mg and in adolescents (12 to < 18 years; n=91) receiving tedizolid phosphate 200 mg IV or oral every 24 hours for 6 days. The estimated mean C_{max} and AUC_{0-24h} at steady-state for tedizolid in adolescents were 3.37 $\mu\text{g/mL}$ and 30.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ which were similar to adults.

The mean pharmacokinetic parameters of tedizolid after multiple dosing of tedizolid phosphate as an IV infusion and as an oral tablet for paediatric patients < 12 years of age are shown in Table 3. Compared to adult patients receiving 200 mg tedizolid phosphate once daily, steady-state tedizolid exposures (AUC_{0-24h} and C_{max}) are higher in paediatric patients < 12 years of age receiving recommended tedizolid phosphate dosing.

Table 3: Geometric mean (%CV) predicted steady-state tedizolid population pharmacokinetic parameter estimates in paediatric patients birth^a to less than 12 years

体重 (kg)	Dosage Regimen	Total Daily Dose	Route	Steady-State AUC_{0-24h} (mcg·h/mL) ^b	Steady-State C_{max} (mcg/mL)
1 to less than 3 (N = 14)	6 mg Twice daily	12 mg	IV	28.41 (48.25)	2.22 (34.36)
3 to less than 6 (N = 13)	12 mg Twice daily	24 mg	IV	26.40 (34.38)	2.40 (20.71)
6 to less than 10 (N = 13)	20 mg Twice daily	40 mg	IV	22.54 (43.87)	2.22 (20.37)
10 to less than 14 (N = 17)	30 mg Twice daily	60 mg	IV	27.61 (32.14)	2.68 (19.57)
14 to less than 20 (N = 25)	40 mg Twice daily	80 mg	IV	28.44 (22.09)	2.74 (12.95)

X II. 參考資料

20 to less than 35 (N = 42)	60 mg Twice daily	120 mg	IV	31.84 (30.43)	2.64 (22.06)
At least 35 (N = 16)	200 mg Once daily	200 mg	IV	38.70 (32.00)	5.02 (15.73)
			Oral (tablet)	36.96 (32.00)	3.21 (21.16)

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max} , maximum concentration; %CV, coefficient of variation.

^a Includes neonates at least 26 weeks gestational age.

^b $AUC_{0-24h} = 2 \times AUC_{0-12h}$ for twice daily dosing.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療関係者向け製品サイト

<https://www.msconnect.jp/products/sivextro/>

