

薬事・食品衛生審議会
医薬品第2部
議事第2次第

1. 開 会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品アフィニール錠2.5mg及び同錠5mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について、並びにアフィニール分散錠2mg及び同分散錠3mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 エルビテグラビルを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題3 コビスタットを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題4 乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンを希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題5 SAR302503を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

3. 報告事項

- 議題1 医薬品ザイボックス錠600mg及び同注射液600mgの製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「モチダ」、同注150 μ gシリンジ「モチダ」、同注300 μ gシリンジ「モチダ」同注75 μ gシリンジ「F」、同注150 μ gシリンジ「F」及び同注300 μ gシリンジ「F」の製造販売承認について
- 議題3 医療用医薬品の承認条件の解除について
- 議題4 医療用医薬品の再審査結果について

4. その他

- 議題1 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知申請を行うことが適当と判断された適応外薬の事前評価について

5. 閉 会

平成24年10月31日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	①アフィニートール錠5mg ②アフィニートール錠2.5mg ③ 同 分散錠2mg ④ 同 分散錠3mg	ノバルティス ファーマ㈱	製販 製販 製販	一変 一承 承認	エペロリ ムス	①②結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫、及び結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品 ③④結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品、剤形追加に係る医薬品(再審査期間中のもの)	【希少疾病用医薬品】	10年	原体:毒薬 製剤:劇薬
報告	ザイボックス錠600mg 同 注射液600mg	ファイザー㈱	製販 製販	一変 一変	リネゾリド	敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱症及び手術創等の二次感染、肺炎を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量医薬品	【事前評価済公知申請】	-	原体:毒薬(※のみ該当) 製剤:非該当
報告	①フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「モチダ」 ② 同 注150 μ gシリンジ「モチダ」 ③ 同 注300 μ gシリンジ「モチダ」 ④ 同 注75 μ gシリンジ「F」 ⑤ 同 注150 μ gシリンジ「F」 ⑥ 同 注300 μ gシリンジ「F」	①～③ 持田製薬㈱ ④～⑥ 富士薬品工業㈱	製販 製販 製販 製販 製販	承認 承認 承認 承認 承認	フィルグラスチム (遺伝子組換え)	造血幹細胞の末梢血中への動員、造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法による好中球減少症、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に支障を来す好中球減少症、骨髓異形成症候群に伴う好中球減少症、再生不良性貧血に伴う好中球減少症、先天性・特発性好中球減少症を効能・効果とするバイオ後続品	-	-	原体:非該当 製剤:非該当

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	エルビテグラビル	<p>HIV感染症</p> <p>※ 厚生労働省エイズ動向委員会報告によると、2012年6月24日までのヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者及び後天性免疫不全症候群(AIDS)患者数の累積報告例数(凝固因子製剤による感染例を除く)は、HIV感染者及びAIDS患者の合計で22,106例であったことから、対象患者数は5万人未満になると考えられる。</p> <p>現在の標準的な抗HIV療法として、抗HIV薬を3剤又は4剤組み合わせ併用する抗レトロウイルス療法(Anti-Retroviral Therapy; ART)が施行されているが、作用機序が同じ抗HIV薬では交差耐性を示すことが多く、特に耐性ウイルスの出現により既存の薬剤で十分な効果が得られない患者に対する薬剤開発が望まれている。本薬は、新規のインテグラーゼ阻害薬であり、ARTにおける薬剤選択肢を増やすものとして期待されていることから、本薬の医療上の必要性はあると考えられる。</p> <p>本薬を含有する配合錠[QUAD配合錠:本薬150mg/コビスタット(COBI)150mg/エムトリシタビン(FTC)200mg/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(TDF)300mg]が、米国では平成24年8月に承認されており、欧州では平成23年11月に承認申請が行われている。また、米国及び欧州における本薬単剤の承認申請は、それぞれ平成24年6月及び平成24年5月に行われていることから、本薬の開発の可能性はあると考えられる。</p>	日本たばこ産業株式会社

抗HIV薬に対する薬物動態学的増強

※ 厚生労働省エイズ動向委員会報告によると、2012年6月24日までのヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者及び後天性免疫不全症候群(AIDS)患者数の累積報告例数(凝固因子製剤による感染例を除く)は、HIV感染者及びAIDS患者の合計で22,106例であったことから、対象患者数は5万人未満になると考えられる。

本邦で使用されている抗HIV薬の多くはCYP3A4により代謝されるため、CYP3A4阻害薬が薬物動態学的増強因子(ブースター)として投与されており、国内外の抗HIVガイドラインにおいて、ブースターとしてリトナビル(RTV)の少量使用が推奨されている。本薬は、RTVの構造類似体であるが、RTVと比較して、同程度のヒトCYP3A活性阻害作用を有すること、in vitro試験により脂質及び糖代謝に対する影響が少ないことが確認されており、新規ブースターとして期待される。

本薬を含有する配合錠[QUAD配合錠:エルビテグラビル(EVG)150mg/本薬150mg/エムトリシタピン(FTC)200mg/テノホビルジソプロキシルフマル酸塩(TDF)300mg]が、米国では平成24年8月に承認されており、欧州では平成23年11月に承認申請が行われている。また、米国及び欧州における本薬単剤の承認申請は、それぞれ平成24年6月及び平成24年4月に行われていることから、本薬の開発の可能性はあると考えられる。

2 コビシタット

日本たばこ産業株式会社

スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症(全身性ステロイド療法の効果不十分な場合)

※ スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)及び中毒性表皮壊死症(TEN)は高熱とともに口唇・口腔、眼粘膜、外陰部に高度の発赤、びらん、出血等の粘膜病変を起こし、更には全身の皮膚に紅斑、水疱、びらんが認められる重篤な全身性疾患である。全ての体表面積の10%未満のものをSJS、10%以上のものをTENと定義されている。

3 乾燥ポリエチレングリ
コール処理人免疫グ
ロブリン

平成19～21年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究において、平成19年のSJS及びTENの患者数はそれぞれ人口100万人当たり2.55人及び1.64人とされており、国内のSJSおよびTENの患者数は500～600例と推測され、対象患者数は5万人未満になると考えられる。

SJS及びTENの第一選択薬はステロイド剤であるが、効果が認められない場合には血漿交換療法又はヒト免疫グロブリン製剤静注(IVIG)療法の併用が提唱されている。しかし、血漿交換療法は高度な技術と設備が必要であり、実施できる機関は限られているため、本剤の医療上の必要性はあると考えられる。

国内及び海外文献では、IVIG療法が施行された患者の約80%に臨床症状の改善が認められており、本剤の開発の可能性はあると考えられる。

日本製薬株式会社

	4 SAR302503	<p>骨髄線維症</p> <p>※骨髄に広範な線維化をきたす骨髄線維症は、原因不明の原発性と基礎疾患のある二次性に分けられ、それぞれ500例程度、計1000例程度の患者数が推定されている。</p> <p>病態は、血球減少、血小板増多等に加えて、脾腫大があり、治癒が期待される治療の選択肢は、同種幹細胞骨髄移植のみである。国内において適応を有する薬剤はない。当該疾患には、JAK-STATシグナル伝達系の高度活性化が関与しているとされ、本薬のJAK2特異的阻害作用により、薬理作用が期待され、本剤の医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>海外第Ⅲ相試験が実施中であることから、開発の可能性はあると考えられる。</p>	サノフィ・アベンティス株式会社
--	-------------	--	-----------------

平成24年10月31日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
3	①アフィニ トール錠 2.5mg ②同錠5mg	ノバルティス ファーマ株式 会社	エベロリムス	根治切除不能又 は転移性の腎細 胞癌	通常、成人にはエベロリムス として1日1回10mgを経口投 与する。なお、患者の状態に より適宜減量する。	製造販売後、一定数の症例 に係るデータが集積されるま での間は、全症例を対象に使 用成績調査を実施することに より、本剤使用患者の背景情 報を把握するとともに、本剤 の安全性及び有効性に関す るデータを早期に収集し、本 剤の適正使用に必要な措置 を講じること。	①平成20年1月20 日 ②平成22年8月24 日

平成24年10月31日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
4	①バルトレックス錠500 ②バルトレックス顆粒50%	グラクソ・スミスクライン 株式会社	バラシクロビル塩酸塩	水痘(小児)	① ②の残余期間(平成23年4月17日まで) ② 4年	①平成19年9月28日 ②平成19年4月18日

1	販売名	① ザイボックス注射液 600mg ② ザイボックス錠 600mg
2	一般名	リネゾリド (linezolid)
3	申請者名	ファイザー株式会社
4	成分・含量	① 1 バッグ (300mL) 中にリネゾリドとして 600mg 含有 ② 1 錠中にリネゾリドとして 600mg 含有
5	用法・用量	① ザイボックス注射液 600mg 通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200mgを2回に分け、1回600mgを12時間ごとに、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。 <u>通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10mg/kgを8時間ごとに、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。なお、1回投与量として600mgを超えないこと。</u> ② ザイボックス錠 600mg 通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200mgを2回に分け、1回600mgを12時間ごとに経口投与する。 <u>通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600mgを超えないこと。</u> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
6	効能・効果	1.<適応菌種> 本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) <適応症> 敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎 2.<適応菌種> 本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロкокカス・フェシウム <適応症> 各種感染症
7	備考	添付文書(案)は別紙として添付

2012年9月改訂（第●版）

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

日本標準商品分類番号

876249

処方せん医薬品[※]

貯 法：遮光、室温保存（凍結を避けること）
 使用期限：3年（最終年月をバッグ・外箱等に記載）
 （取扱い上の注意参照）

ザイボックス®注射液600mg

ZYVOX® Injection 600mg

リネゾリド注射液

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

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

【警告】

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1バッグ中：

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

2. 性状

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

pH	4.4～5.2
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）

【効能・効果】

1. <適応菌種>

本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

<適応症>

敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎

2. <適応菌種>

本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム

<適応症>

各種感染症

【用法・用量】

通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200 mgを2回に分け、1回600 mgを12時間ごとに、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。

通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10 mg/kgを8時間ごとに、それぞれ30分～2時間かけて点滴静注する。なお、1回投与量として600 mgを超えないこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、次のことに注意すること。

- (1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。
- (2) 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認すること。〔「薬効薬理」1.(2)の項参照〕
- (3) 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定

し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

2. 点滴静注、経口投与及び切り替え投与のいずれの投与方法においても、28日を超える投与の安全性及び有効性は検討されていない。したがって、原則として本剤の投与は28日を超えないことが望ましい。なお、本剤を28日を超えて投与した場合、視神経障害があらわれることがある。〔「重要な基本的注意」(4)の項参照〕
3. 本剤はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は適切な薬剤を併用して治療を行うこと。
4. 本剤は添加物としてブドウ糖水和物5%（1バッグ300 mL中、15.072g）を含有する。点滴静注する場合の速度は、10 mL/kg/hr（ブドウ糖水和物として0.5 g/kg/hr）以下とすること。
5. 注射剤から錠剤への切り替え
注射剤からリネゾリドの投与を開始した患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、同じ用量の錠剤に切り替えることができる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 投与前に貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髄抑制が確認されている患者、骨髄抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者、感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投与されていた、あるいは、本剤と併用して投与される患者、14日を超えて本剤を投与される可能性のある患者〔「重要な基本的注意」(1)の項参照〕
- (2) 高度な腎機能障害のある患者〔「薬物動態」1.(3)の項参照〕
- (3) 体重40 kg未満の患者〔臨床試験における使用経験が限られている。〕
- (4) 授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」(2)の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与にあたっては、血液検査を定期的（週1回を目処）に実施すること。特に投与前に貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髄抑制が確認されている患者、骨髄抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者、感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投与されていた、あるいは、本剤と併用して投与される患者、14日を超えて本剤を投与される可能性のある患者には血液検査値に注意すること。貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髄抑制の傾向や悪化が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「副作用」(1)の1)の項参照〕
- (2) 本剤の投与により、低ナトリウム血症があらわれることがあるので、定期的に血清ナトリウム値の測定を行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (3) 本剤の投与により、まれに発熱、腹痛、白血球増多、粘液・血液便を伴う激症下痢を主症状とする重篤な大腸炎で、内視鏡検査により偽膜斑等の形成をみる偽膜性大腸炎があらわれることがある。発症後直ちに投与を中止しなければ電解質失調、低蛋白血症等に陥り、特に高齢者及び衰弱患者では予後不良となる可能性がある。したがって本剤を投与する場合には、投与患者に対し、投与中又は投与後2～3週間までに腹痛、頻回な下痢があらわれた場合、直ちに医師に通知するよう注意すること。
また、偽膜性大腸炎の症状が重篤な場合には適切な処置を行うこと。
- (4) 本剤を28日を超えて投与した場合、視神経障害があらわれることがあり、さらに視力喪失に進行する可能性があるため観察を十分に行うこと。また、視力低下、色覚異常、霧視、視野欠損のような自覚症状があらわれた場合、直ちに医師に連絡するように患者を指導すること。これらの症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔副作用〕(1)の2)の項参照]
- (5) 本剤と選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)を含むセロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群がまれに報告されている。本剤とセロトニン作動薬との併用投与にあたっては、セロトニン症候群の徴候及び症状(錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱)に十分注意すること。〔相互作用〕の項参照]
- (6) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
- 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- (7) 抗菌薬の使用は、非感受性菌の過剰増殖を促進する可能性があるため、治療中に重複感染が発現した場合には、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 塩酸セレギリン	両薬剤が相加的に作用し 血圧上昇等があらわれる おそれがある。	本剤は非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。
アドレナリン作動薬 ドパミン塩酸塩 アドレナリン フェニルプロパノールアミン等	血圧上昇、動悸があらわれる ことがあるので、患者の 状態を観察しながら、 これらの薬剤の初回量を 減量するなど用量に注 意すること。	本剤は非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。

セロトニン作動薬	セロトニン症候群の徴候及び症状(錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱)があらわれるおそれがあるので、十分に注意すること。 これらの徴候や症状が認められた場合には、本剤と併用薬の両方あるいはいずれか一方の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、セロトニン作動薬の急激な減量又は投与中止により離脱症状があらわれることがあるので注意すること。	本剤は非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。
リファンピシン	リファンピシンとの併用により本剤のC _{max} 及びAUCがそれぞれ21%及び32%低下した ¹⁾ 。	機序不明
チラミンを多く含有する 飲食物 チーズ ビール 赤ワイン等 ²⁾	血圧上昇、動悸があらわれる ことがあるので、本剤投与中 には、チラミン含有量の高い飲食物の過 量摂取(1食あたりチラミン 100 mg以上)を避けさせ ること。	本剤は非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。

注：チラミン含有量：チーズ；0～5.3 mg/10 g、ビール；1.1 mg/100 mL、赤ワイン；0～2.5 mg/100 mL

4. 副作用

国内で実施された1件の第Ⅲ相対照薬比較試験(注射剤及び錠剤を用いた試験)における安全性評価対象例100例中、副作用の発現症例は55例(55.0%)であった。その主なものは、血小板減少症19例(19.0%)、貧血13例(13.0%)、下痢10例(10.0%)、白血球減少症7例(7.0%)及び低ナトリウム血症7例(7.0%)等であった。(承認時までの調査の集計)

外国で実施された8件の第Ⅲ相対照薬比較試験(注射剤及び錠剤を用いた試験)における安全性評価対象例2,367例中、副作用の発現症例は489例(20.7%)であった。その主なものは、下痢101例(4.3%)、悪心70例(3.0%)、頭痛45例(1.9%)、腔カンジダ症25例(1.1%)、味覚倒錯24例(1.0%)及び嘔吐24例(1.0%)等であった。(承認時までの調査の集計)

(1) 重大な副作用

- 1) 可逆的な貧血(13.0%)・白血球減少症(7.0%)・汎血球減少症(3.0%)・血小板減少症(19.0%)等の骨髓抑制：投与中止によって回復しうる貧血・白血球減少症・汎血球減少症・血小板減少症等の骨髓抑制があらわれることがあるので、血液検査を定期的実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤の臨床試験において、14日を超えて本剤を投与した場合に血小板減少症の発現頻度が高くなる傾向が認められている。
- 2) 視神経症(頻度不明)：視神経症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) ショック(頻度不明)、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎(1.0%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5)腎不全 (2.0%) : クレアチニン上昇、BUN上昇等を伴う腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6)低ナトリウム血症 (頻度不明) : 意識障害、嘔気、嘔吐、食欲不振等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}
血液		好酸球増加症、血小板血症	好中球減少症、白血球増加症、紫斑
代謝・栄養	低ナトリウム血症	アミラーゼ増加、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低クロール血症、リパーゼ増加、高尿酸血症、代謝性アシドーシス、CK (CPK) 増加	乳酸アシドーシス ^{注2)} 、脱水、痛風、低カルシウム血症、体重増加
神経		浮動性めまい、痙攣、意識消失、振戦、落ち着きのなさ	末梢神経障害、一過性脳虚血発作、回転性めまい、感覚鈍麻、錯覚、不眠症、傾眠、失見当識、不安、多幸症、幻覚
感覚器			霧視、眼の障害、視覚異常、瞳孔反射障害、耳鳴、耳の障害、味覚消失、味覚倒錯
循環器		上室性期外収縮、高血圧、動悸	QT延長、頻脈、低血圧、血管拡張、静脈炎、血栓性静脈炎
呼吸器		呼吸困難、肺炎、肺水腫、気胸	咳嗽、喘鳴、咽喉炎、気管炎、気管支炎、胸水、鼻出血
消化器	下痢、悪心、嘔吐	食道炎・胃腸炎、胃腸出血、腹痛、痙攣性イレウス、食欲不振	腹部膨満、口渇、口唇炎、口内炎、口腔内潰瘍、口腔内白斑症、舌障害、舌炎、舌変色、歯の変色、食欲亢進、肺炎、消化不良、胃食道逆流、便秘、メレナ
肝臓	肝機能検査値異常	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、γ-GTP増加、ALP増加、ビリルビン血症	LDH増加、肝炎
皮膚		発疹、水疱	皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、剥脱性皮膚炎、皮膚単純疱疹、湿疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚感染、真菌性皮膚炎、皮膚びらん、そう痒、皮膚刺激
筋・骨格		筋痛	
泌尿器・生殖器		排尿困難、頻尿、多尿	腰痛、膀胱炎、性器分泌物、不正子宮出血、陰茎感染
その他		頭痛、背部痛、血管痛、発熱、カンジダ症、倦怠感、下肢脱力、浮腫、網状赤血球数増加、β-HCG増加	血管神経性浮腫、顔面浮腫、アレルギー反応、光線過敏性反応、無力症、疲労、悪寒、発汗、粘膜乾燥、膿瘍、真菌感染、注射部/血管カテーテル部浮腫、注射部/血管カテーテル部そう痒感、注射部/血管カテーテル部疼痛、注射部/血管カテーテル部静脈炎/血栓性静脈炎、注射部/血管カテーテル部反応

注1: 自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行の有無は不明である。動物実験 (ラット) で乳汁中に移行することが認められている。]

6. 小児等への投与

生後7日目までの早産 (在胎34週未満) 新生児においてクリアランスが低い値を示し、7日目以降にクリアランスは迅速に増加するとの報告があることから、これらの患者に投与する場合には投与間隔を12時間ごとにする 것을考慮すること。〔薬物動態〕の項参照)

7. 過量投与

(1) 症状

ヒトに過量投与した時の影響は知られていないが、動物実験 (イヌ、ラット) において、ラットに自発運動低下と運動失調 (投与量3,000 mg/kg/日)、イヌに嘔吐と振戦 (投与量2,000 mg/kg/日) があらわれた。

(2) 処置

患者の状態を注意深く観察し、本剤の過量投与が疑われた場合は、必要に応じ糸球体ろ過能を維持させる支持療法を行うことが望ましい。血液透析ではリネゾリドの急速な消失が認められた。第I相臨床試験において、リネゾリドの投与量の約30%は、リネゾリド投与3時間後に始めた3時間の血液透析期間中に除去された。腹膜透析又は血液灌流によるリネゾリドの除去については、データが得られていない。

8. 適用上の注意

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

(1) 投与前

- 1) 本剤は、調製不要の使い切りバッグであるので残液は使用しないこと。
- 2) バッグを包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
- 3) 投与前に、不溶物の認められるものは使用しないこと。
- 4) バッグを押すことにより液漏れの有無の確認を行うこと。液漏れが認められた場合には、無菌性が損なわれている可能性があるため使用しないこと。
- 5) 投与は、バッグの青色ポートより行い、白色ポートは使用しないこと。
- 6) 本剤は、軟らかいバッグであるので、大気圧で自然に内容液が排出されるため、通気針は不要である。
- 7) U字管連結は行わないこと。
- 8) バッグの液目盛りはおよその目安として使用すること。
- 9) 本剤は、時間の経過とともに黄色を呈することがあるが、効力に影響を及ぼすことはない。

(2) 配合変化

- 1) 本剤は、次の薬剤と配合禁忌である。
アムホテリシンB、塩酸クロルプロマジン、ジアゼパム、イセチオン酸ペンタミジン、ラクトビオン酸エリ

スロマイシン、フェニトインナトリウム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、セフトリアキソンナトリウム

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

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

(3) 静脈内投与時

本剤に他の薬剤を注入して使用しないこと。

9. その他の注意

(1) イヌにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験（0、20、40及び80 mg/kg/日；AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ0.4倍以上及び0.8倍以上）において、対照群を含み投与群の雄に前立腺、精巣及び精巣上体の低形成が報告されているが、イヌにおける他の反復投与毒性試験では生殖器に変化は認められていない。

(2) ラットにおける授（受）胎能・生殖能及び授乳期における生殖試験（0、2.5、15及び50 mg/kg/日）において、高用量群（AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ0.7倍及び1.3倍に相当）に精子運動能の軽度低下が報告されている。幼若ラットにおける反復投与試験（100 mg/kg/日、22～35日齢）では、精子運動性の低下及び精子の形態変化が、いずれも可逆的な変化として認められた。このときの曝露量は、3ヵ月齢～11歳の小児患者（外国人）で認められるAUCの5.9倍であった。

(3) 幼若雄ラットにおける反復投与試験（7～36日齢に50 mg/kg/日、37～55日齢に100 mg/kg/日）では、授胎能の軽度低下が認められた。このときの曝露量は、3ヵ月齢～11歳の小児患者（外国人）で認められるAUCの5.1倍であった。

(4) 雌ラットの妊娠及び授乳期にリネゾリド50 mg/kg/日投与群（AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ0.7倍及び1.3倍に相当）において、生後1～4日における新生児の生存率が低下した。

(5) ラットにおける雄性生殖能回復試験（0、50及び100 mg/kg/日、9週間投与）において、高用量群（AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ2.1倍及び4.0倍に相当）で投与4週目のテストステロン値に減少がみられたが、回復12週目のテストステロン値に変化はみられていないと報告されている。雄性ラットにおける他の生殖能試験では、テストステロン値の減少は認められていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人（外国人及び日本人データ）²⁻⁴⁾

リネゾリドを単回又は反復経口投与又は点滴静注した後の平均薬物動態パラメータを、表1に要約する。

リネゾリド600 mgを12時間ごとに反復静脈内持続投与（30分）した後のリネゾリドの平均最低血漿中濃度（ C_{min} ）は3.68 $\mu\text{g/mL}$ 、平均最高血漿中濃度（ C_{max} ）は15.1 $\mu\text{g/mL}$ と計算され、反復静脈内持続投与後の血漿中濃度は適応菌種における MIC_{90} （ $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ ）を概ね上回った。リネゾリド625 mgを1日2回12時間ごとに反復静脈内持続投与した後の定常状態における血漿中濃度推移を図1に示す。

表1. リネゾリドの薬物動態パラメータの平均（標準偏差、外国人）

投与量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{min}^{(2)}$ ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC^{(2)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)
600 mg 静脈内投与 ⁽²⁾ 単回投与	12.90 (1.60)	—	0.50 (0.10)	80.20 (33.30)	4.40 (2.40)	138 (39)
1日2回 反復投与	15.10 (2.52)	3.68 (2.36)	0.51 (0.03)	89.70 (31.00)	4.80 (1.70)	123 (40)
600 mg 経口投与（錠剤） 単回投与	12.70 (3.96)	—	1.28 (0.66)	91.40 (39.30)	4.26 (1.65)	127 (48)
1日2回 反復投与	21.20 (5.78)	6.15 (2.94)	1.03 (0.62)	138.00 (42.10)	5.40 (2.06)	80 (29)

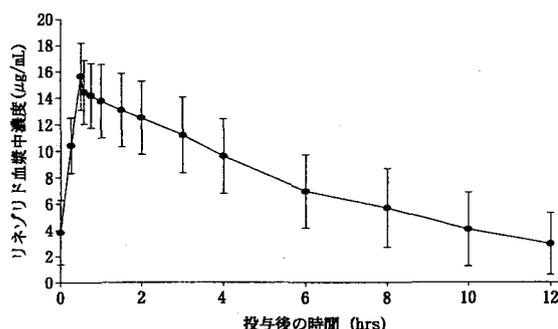
注1: C_{min} = 反復投与時の最低血漿中濃度（投与後12時間値）

注2: 単回投与時の $AUC = AUC_{0-\infty}$ （0時間から無限大までのAUC）

反復投与時の $AUC = AUC_{0-12}$ （0時間から12時間（投与間隔）までのAUC）

注3: 625 mg投与時の結果より換算し表示した。

図1. リネゾリド625 mgを1日2回12時間ごとに反復静脈内持続投与（30分）した後の定常状態における血漿中濃度推移（平均値±標準偏差、外国人、n=6）



なお、日本人健康成人にリネゾリド600 mg 1日2回反復静脈内投与した後の定常状態における薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）については、 C_{max} は $19.9 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC は $110.5 \pm 9.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は $5.3 \pm 0.6 \text{ h}$ であった。体重（kg）あたりの CL は $1.55 \pm 0.18 \text{ mL/min/kg}$ であり、欧米人の CL と同様な値を示した。

(2) 患者（外国人及び日本人データ）⁵⁾

日本人及び外国人の患者から得られたリネゾリド血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析法により検討したところ、リネゾリドの薬物動態は、体重及び年齢の影響を受け、体重70 kg年齢40歳、及び体重40 kg年齢80歳のそれぞれの患者にリネゾリド1時間の静脈内持続注入後における AUC はそれぞれ241.3及び473.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 C_{max} はそれぞれ16.5及び30.1 $\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は6.9及び8.2 hと推定されるが、この薬物動態の変化により、忍容性の範囲を超えることはないと考えられる。

(3) 腎機能障害患者（外国人データ）⁶⁾

腎機能障害により、リネゾリドの薬物動態は変化しなかった。しかし、2種の主要代謝物、アミノエトキシ酢酸代謝物（A）及びヒドロキシエチルグリシン代謝物（B）については、腎機能障害の程度が高くなるに従い、 AUC の増加がみられた（表2）。腎機能障害により、リネゾリドの血漿中濃度推移は変化せず、腎機能障害患者において、投与量調節の必要はないものと考えられるが、主要代謝物の蓄積性については、臨床的に十分に検討されていない。したがって、高度の腎機能障害患者においては、慎重に投与すること。

血液透析によりリネゾリドと2種の主要代謝物は除去される。血液透析患者において、リネゾリドを投与した3時間後から血液透析を開始したところ、投与量の約30%が3時間の血液透析により消失した。このことから、血液透析後にリネゾリドを投与することが望ましい。腹膜透析時におけるリネゾリドの薬物動態については検討していない。

表2. 腎機能障害患者及び健康成人にリネゾリド600 mgを単回経口投与した後のリネゾリド、アミノエトキシ酢酸代謝物 (A) 及びヒドロキシエチルグリシン代謝物 (B) のAUC及び $t_{1/2}$ の平均値 (標準偏差)

薬物動態パラメータ	健康成人 CL _{CR} >80 (mL/min)	中等度腎機能障害患者 30<CL _{CR} <80 (mL/min)	重度腎機能障害患者 10<CL _{CR} <30 (mL/min)	血液透析患者	
				非透析時	透析時
リネゾリド					
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	110 (22)	128 (53)	127 (66)	141 (45)	83 (23)
$t_{1/2}$ (h)	6.4 (2.2)	6.1 (1.7)	7.1 (3.7)	8.4 (2.7)	7.0 (1.8)
代謝物A					
AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	7.6 (1.9)	11.7 (4.3)	56.5 (30.6)	185 (124)	68.8 (23.9)
$t_{1/2}$ (h)	6.3 (2.1)	6.6 (2.3)	9.0 (4.6)	—	—
代謝物B					
AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	30.5 (6.2)	51.1 (38.5)	203 (92)	467 (102)	239 (44)
$t_{1/2}$ (h)	6.6 (2.7)	9.9 (7.4)	11.0 (3.9)	—	—

—: 計算せず

(4) 肝機能障害患者 (外国人データ)⁷⁾

軽度ないし中等度の肝機能障害患者におけるリネゾリドの薬物動態は、健康成人と比較し、変化しなかった。重度肝機能障害患者におけるリネゾリドの薬物動態については検討していない。

(5) 高齢者 (外国人データ)⁸⁾

高齢者 (65歳以上の患者) におけるリネゾリドの薬物動態は、それ以外の成人 (患者) と同様であった。

(6) 性差 (健康成人) (外国人データ)⁹⁾

女性におけるリネゾリドの血漿中濃度は男性よりも高値を示し、分布容積は男性よりも低値を示した。リネゾリドを600 mg単回経口投与した後の平均クリアランスは、女性のほうが男性よりわずかに低値を示したが、平均の見かけの消失速度定数又は平均半減期に有意な性差は認められなかった。したがって、女性において血漿中濃度が増加しても、忍容性が認められる範囲を超えることはないと考えられる。

(7) 小児患者 (外国人データ)

1) リネゾリド10 mg/kgを小児に単回点滴静注した後の平均薬物動態パラメータを、表3に要約する。

リネゾリド10 mg/kgを静脈内投与した小児患者のC_{max}については、リネゾリド600 mgを投与した成人との類似性が認められたが、小児 (生後1週~11歳) の体重 (kg) あたりの平均クリアランスは大きく、見かけの消失半減期が短くなることから明らかとなっている。

表3. 小児に単回点滴静注した後の薬物動態パラメータの平均 (%CV)

年齢区分	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)
生後7日未満の早産 (在胎齢34週未満) 新生児 (N=9)	12.7 (30%)	108 (47%)	5.6 (46%)	2.0 (52%)
生後7日未満の (在胎齢34週以上) 新生児 (N=10)	11.5 (24%)	55 (47%)	3.0 (55%)	3.8 (55%)
7-28日 (N=10)	12.9 (28%)	34 (21%)	1.5 (17%)	5.1 (22%)
29日-2ヵ月齢 (N=12)	11.0 (27%)	33 (26%)	1.8 (28%)	5.4 (32%)
3ヵ月齢-11歳 (N=59)	15.1 (30%)	58 (54%)	2.9 (53%)	3.8 (53%)
12-17歳 (N=36) ^{注1)}	16.7 (24%)	95 (44%)	4.1 (46%)	2.1 (53%)

注1) 10 mg/kg、最大600 mg

2) 脳室腹腔短絡術を施行した小児患者にリネゾリド単回及び反復投与後の薬物動態学的知見から、脳脊髄液中リネゾリド濃度はパラツギが大きく、有効濃度に確実に到達しないまたは維持しないことが示されている。脳室腹腔短絡術を施行した小児患者 (8例, 0.2~11.6歳) にリネゾリド10 mg/kgを8時間ごとに反復点滴静注したとき、定常状態時における脳脊髄液中リネゾリド濃度のC_{max}およびC_{min} (平均値±標準偏差および範囲) はそれぞれ5.84 ± 2.77 $\mu\text{g/mL}$ (1.82~9.34 $\mu\text{g/mL}$) および1.94 ± 1.63 $\mu\text{g/mL}$ (0.335~4.62 $\mu\text{g/mL}$) であった。

2. 吸収 (健康成人) (外国人データ)⁹⁾

リネゾリドは、経口投与 (錠剤) 後に速やかに吸収された。最高血漿中濃度には投与後1~2時間で到達し、生物学的利用率は約100%であった。

リネゾリドを高脂肪食摂取直後に投与した時、T_{max}は投与後1.5時間から2.2時間に遅れ、C_{max}は約17%減少したが、AUCは空腹時投与と同様の値を示した。

3. 分布 (健康成人) (外国人データ)^{3,10,11)}

リネゾリドは、ヒトにおいて生体中広範囲に速やかに分布した。リネゾリドの血漿蛋白結合率は約31%で、0.1~100 $\mu\text{g/mL}$ の広範囲において一定値を示した。定常状態時の分布容積は、健康成人において平均40~50 Lであった。

健康成人において、リネゾリドの唾液中濃度と血漿中濃度の比率は1.2:1、汗中濃度と血漿中濃度は0.55:1であった。

4. 代謝¹²⁾

リネゾリドは、生体中にて主にモルホリン環の酸化によりモルホリン環が開裂し2種の抗菌活性を示さない代謝物、アミノエトキシ酢酸代謝物 (A) 及びヒドロキシエチルグリシン代謝物 (B) が生成する。代謝物Bは、*in vitro*試験の結果より、非酵素的酸化反応により生成するものと考えられる。

5. 排泄 (健康成人) (外国人データ)¹³⁾

腎外クリアランスは、リネゾリドの全身クリアランスの約65%を占めた。定常状態では、投与量の約30%がリネゾリドとして、40%が代謝物Bとして、10%が代謝物Aとして尿中に排泄された。リネゾリドの腎クリアランス (平均40 mL/min) は糸球体ろ過速度よりも低く、尿管における再吸収の可能性が示唆された。糞中にはリネゾリドとしてはほとんど排泄されず、投与量の約6%が代謝物Bとして、3%が代謝物Aとして排泄された。

リネゾリドの用量増加に伴って、クリアランスにわずかな減少が認められた。また、投与量が増加するに伴い、リネゾリドの腎クリアランス及び腎外クリアランスはわずかに低下したが、見かけの消失半減期に変化はみられなかった。

6. 薬物相互作用

(1) チトクロームP450により代謝される薬物^{14~16)}

リネゾリドはヒトチトクロームP450 (CYP) により代謝されないと考えられ、ヒトCYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4の活性を阻害しなかった。リネゾリドの併用投与は、主にCYP2C9によって代謝される(S)-ワルファリンの薬物動態をほとんど変化させなかった。

[参考]

リネゾリドは、動物実験 (ラット) においてCYPを誘導しなかった。

(2) 抗生物質 (健康成人) (外国人データ)^{17,18)}

1) アズトレオナム: リネゾリド又はアズトレオナムの薬物動態は、併用投与により変化しなかった。

2) ゲンタマイシン: リネゾリド又はゲンタマイシンの薬物動態は、併用投与により変化しなかった。

【臨床成績】

1. バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症 (外国人データ)¹⁹⁾

VRE感染症あるいはVRE感染症が疑われる成人患者を対象として、注射剤、錠剤あるいは注射剤から錠剤への切り替え投与によって、高用量 (600 mg1日2回) と低用量 (200 mg1日2回) を比較する無作為化多施設二重盲検試験 (投与期間7~28日) を行った。

この試験 (注射剤、錠剤あるいは注射剤から錠剤への切り替えを用いた試験) における有効率は以下のとおりである。

疾患名	リネゾリド 600 mg1日2回 n/N (%)	対照薬 ^{注2)} 1日2回 n/N (%)
VRE感染症 ^{注1)}	39/58 (67)	24/46 (52)
感染源不明の菌血症	5/10 (50)	2/ 7 (29)
皮膚・軟部組織感染症	9/13 (69)	5/ 5 (100)
尿路感染症	12/19 (63)	12/20 (60)
肺炎	2/ 3 (67)	0/ 1 (0)
その他の感染症 ^{注3)}	11/13 (85)	5/13 (39)

注1: *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*等 (適応は*Enterococcus faecium*のみ)。病原菌ごとの有効率は、600 mg投与群における*E. faecium*による感染症患者: 38/57 (66.7%), *E. faecalis*による感染症患者: 3/4 (75%), 200 mg投与群における*E. faecium*による感染症患者: 24/45 (53.3%), *E. faecalis*による感染症患者: 0/2 (0.0%) であった (一部、両病原菌による感染症患者を含む)。

注2: 対照薬はリネゾリド200 mg。本用量は承認された用量ではない。

注3: 肝臓癌、胆管敗血症、胆嚢壊死、結腸周辺膿瘍、肺炎、カテーテルに関連した感染症などの感染源が含まれる。

このうち、菌血症を伴うVRE感染症に対する有効率は、600 mg1日2回投与で59% (10/17)、200 mg1日2回投与で29% (4/14) であった。

2. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症²⁰⁾

MRSA感染症あるいはMRSA感染症が疑われる成人患者を対象として、注射剤から錠剤への切り替え投与を可能とした臨床試験 (投与期間7~28日) を行った。

投与終了時の有効率は以下のとおりである。

疾患名	n/N (有効率)
	投与終了時
敗血症	4/9
深在性皮膚感染症	1/1
慢性膿皮症	2/3
外傷・熱傷及び手術創の二次感染	11/14 (78.6%)
肺炎	21/35 (60.0%)

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

(1) 抗菌力^{20, 21)}

リネゾリドはバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対して抗菌力を有する。日本、米国及び欧州で実施された試験における検討で、VRE (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*) 及びMRSAに対するリネゾリドのMIC₉₀値は、いずれも $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の標準法に準ずる) であった。なお、*Enterococcus faecalis*は臨床経験が少ないため、適応外である。

(2) 感受性試験方法及び判定基準^{22, 23)}

VRE及びMRSAのうち本剤感受性菌とする際の試験法・判定基準は、CLSIの標準法に準ずる。

リネゾリドの感受性判定基準

病原菌	感受性判定基準					
	希釈法による最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g/mL}$)			ディスク拡散法による阻止円径 (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2	4	≥ 8	≥ 23	21-22	≤ 20
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4	—	≥ 8	≥ 21	—	≤ 20

S: 感受性、I: 中等度耐性、R: 耐性

2. 耐性²⁴⁾

(1) VRE及びMRSAに対して、リネゾリドと既存の抗菌薬との間に交差耐性の報告はない。

(2) *In vitro*試験において、*Staphylococcus aureus*及び*Staphylococcus epidermidis*における自然発生変異の頻度は 10^{-8} ~ 10^{-11} であった。また、薬剤の増量的継代培養による試験管内耐性獲得試験における*Enterococcus faecium*及び*Enterococcus faecalis*を用いた20回の継代培養で、各々の菌種でMICは $4 \mu\text{g/mL}$ から $8 \mu\text{g/mL}$ 及び $2 \mu\text{g/mL}$ から $64 \mu\text{g/mL}$ に感受性の低下が認められた。また、*Staphylococcus aureus*では19回の継代培養で、 $4 \mu\text{g/mL}$ から $>64 \mu\text{g/mL}$ に感受性の低下が認められた。

3. 作用機序²⁵⁾

リネゾリドは細菌リボソームと結合し、翻訳過程の70S開始複合体の形成を妨げ、細菌の蛋白合成を阻害する。一方、ポリソームの伸長あるいはペプチド結合の合成は阻害せず、作用機序は従来の抗菌薬と異なる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: リネゾリド (linezolid)

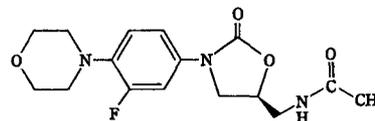
略号: LZD

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

分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_4\text{O}_4$

分子量: 337.35

構造式:



性状: 白色~微黄白色の粉末である。

ベンジルアルコールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けにくく、エタノール (99.5) 又は水に溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。

【承認条件】

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

【包装】

ザイボックス注射液600 mg: 600 mg×5バッグ

【主要文献】

- 1) 社内資料: Effect of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Linezolid [L20090521008]
- 2) 社内資料: 健常成人男性における単回投与後の血中濃度推移と薬物動態パラメータ (米国人) [L20040130061]
- 3) Stalker, D. J. et al. : J Antimicrob Chemother 51 (5) : 1239, 2003 [L49990148326]
- 4) 社内資料: 健常成人男性における血中濃度推移と薬物動態パラメータ (日本人) [L20040311024]
- 5) 社内資料: 母集団解析法による薬物動態パラメータの検討 (日本人及び外国人患者) [L20060310003]
- 6) Brier, M. E. et al. : Antimicrob Agents Chemother 47 (9) : 2775, 2003 [L20030925055]
- 7) 社内資料: 肝機能障害患者における薬物動態 (米国人) [L20040130062]
- 8) Sisson, T. L. et al. : Eur J Clin Pharmacol 57 (11) : 793, 2002 [L20030714038]
- 9) Welshman, I. R. et al. : Biopharm Drug Dispos 22 (3) : 91, 2001 [L49990124428]
- 10) 社内資料: 反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ (英国人) [L20040311027]
- 11) 社内資料: 体内分布 [L20040311028]
- 12) Slatter, J. G. et al. : Drug Metab Dispos 29 (8) : 1136, 2001 [L49990118489]
- 13) 社内資料: 血漿中濃度の用量依存性の検討 (米国人) [L20040130063]
- 14) 社内資料: チトクロームP450の誘導 [L20040311031]
- 15) Wynalda, M. A. et al. : Drug Metab Dispos 28 (9) : 1014, 2000 [L49990091579]
- 16) 社内資料: チトクロームP450 2C9 (CYP2C9) の誘導 (ワルファリンとの相互作用、米国人) [L20040311033]
- 17) Sisson, T. L. et al. : J Clin Pharmacol 39 (12) : 1277, 1999 [L49990082163]
- 18) 社内資料: ゲンタマイシンの相互作用 (英国人) [L20040311037]
- 19) 社内資料: Clinical/Statistical Analyses of Phase III Trials; Infections due to vancomycin-resistant enterococci [L20040311038]
- 20) 社内資料: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症患者に対する非盲検多施設共同試験 [L20060310005]
- 21) Eliopoulos, G. M. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40 (7) : 1745, 1996 [L20030530020]
- 22) CLSI Document : 30 (1) : 76, 2010 [L20100304009]
- 23) CLSI Document : 30 (1) : 96, 2010 [L20100304008]
- 24) 社内資料: オキサゾリジノン系抗菌薬に対する耐性発現及び交叉耐性 [L20040311039]
- 25) Shinabarger, D. : Expert Opin Investig Drugs 8 (8) : 1195, 1999 [L20030530018]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
 学術情報ダイヤル 0120-664-467
 FAX 03-3379-3053

【製造販売】

ファイザー株式会社
 東京都渋谷区代々木 3-22-7

PFIZER CONFIDENTIAL

2012年9月改訂 (第●版)

日本標準商品分類番号
876249

オキサゾリジノン系合成抗菌剤

処方せん医薬品[※]ザイボックス[®]錠600mgZYVOX[®] Tablets 600mg

リネゾリド錠

貯 法: 避光、室温保存

使用期限: 3年 (最終年月を外箱等に記載)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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

【警告】

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1錠中:

成分	販売名	ザイボックス錠600mg
有効成分 (含量)		リネゾリド (600 mg)
添加物		カルナウバロウ デンプングリコール酸ナトリウム 結晶セルロース 酸化チタン ステアリン酸マグネシウム トウモロコシデンプン ヒドロキシプロピルセルロース ヒプロメロース マクロゴール400

2. 性状

外形				識別コード	色調等
上面	下面	側面			
				ZYVOX 600 mg	白色～微黄白色 フィルムコーティング錠
長径 18 mm	短径 10 mm	厚さ 6 mm	重量 861 mg		

【効能・効果】

1. <適応菌種>

本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

<適応症>

敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎

2. <適応菌種>

本剤に感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム

<適応症>

各種感染症

【用法・用量】

通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200 mgを2回に分け、1回600 mgを12時間ごとに経口投与する。

通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10 mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600 mgを超えないこと。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、次のことに注意すること。

- (1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで行うこと。
- (2) 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性 (耐性) を確認すること。〔「薬効薬理」1. (2)の項参照〕
- (3) 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2. 点滴静注、経口投与及び切り替え投与のいずれの投与方法においても、28日を超える投与の安全性及び有効性は検討されていない。したがって、原則として本剤の投与は28日を超えないことが望ましい。なお、本剤を28日を超えて投与した場合、視神経障害があらわれることがある。〔「重要な基本的注意」(4)の項参照〕
3. 本剤はグラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する。したがってグラム陰性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は適切な薬剤を併用して治療を行うこと。
4. 注射剤から錠剤への切り替え
注射剤からリネゾリドの投与を開始した患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、同じ用量の錠剤に切り替えることができる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 投与前に貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髄抑制が確認されている患者、骨髄抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者、感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投与されていた、あるいは、本剤と併用して投与される患者、14日を超えて本剤を投与される可能性のある患者〔「重要な基本的注意」(1)の項参照〕
- (2) 高度な腎機能障害のある患者〔「薬物動態」1. (3)の項参照〕
- (3) 体重40 kg未満の患者〔臨床試験における使用経験が限られている。〕
- (4) 授乳婦〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」(2)の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与にあたっては、血液検査を定期的 (週1回を目処) に実施すること。特に投与前に貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髄抑制が確認されている患者、骨髄抑制作用を有する薬剤との併用が必要な患者、感染症のため長期にわたり他の抗菌薬を本剤の投与前に投与されていた、あるいは、本剤と併用して投与される患者、14日を超えて本剤を投与される可能性のある患者には血液検査値に注意すること。貧血、白血球減少症、汎血球減少症、血小板減少症等の骨髄抑制の傾向や悪化が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「副作用」(1)の1)の項参照〕
- (2) 本剤の投与により、低ナトリウム血症があらわれることがあるので、定期的に血清ナトリウム値の測定を行い、

異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (3) 本剤の投与により、まれに発熱、腹痛、白血球増多、粘液・血液便を伴う激症下痢を主症状とする重篤な大腸炎で、内視鏡検査により偽膜斑等の形成をみる偽膜性大腸炎があらわれることがある。発症後直ちに投与を中止しなければ電解質失調、低蛋白血症等に陥り、特に高齢者及び衰弱患者では予後不良となることがある。

したがって本剤を投与する場合には、投与患者に対し、投与中又は投与後2～3週間までに腹痛、頻回な下痢があらわれた場合、直ちに医師に通知するよう注意すること。

また、偽膜性大腸炎の症状が重篤な場合には適切な処置を行うこと。

- (4) 本剤を28日を超えて投与した場合、視神経障害があらわれることがあり、さらに視力喪失に進行する可能性があるため観察を十分に行うこと。また、視力低下、色覚異常、霧視、視野欠損のような自覚症状があらわれた場合、直ちに医師に連絡するように患者を指導すること。これらの症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔副作用〕(1)の2)の項参照]

- (5) 本剤と選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) を含むセロトニン作動薬との併用によるセロトニン症候群がまれに報告されている。本剤とセロトニン作動薬との併用投与にあたっては、セロトニン症候群の徴候及び症状 (錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱) に十分注意すること。〔相互作用〕の項参照]

- (6) 抗菌薬の使用は、非感受性菌の過剰増殖を促進する可能性があるため、治療中に重複感染が発現した場合には、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害剤 塩酸セレギリン	両薬剤が相加的に作用し血圧上昇等があらわれるおそれがある。	本剤は非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。
アドレナリン作動薬 ドパミン塩酸塩 アドレナリン フェニルプロパノールアミン等	血圧上昇、動悸があらわれることがあるので、患者の状態を観察しながら、これらの薬剤の初回量を減量するなど用量に注意すること。	本剤は非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。
セロトニン作動薬	セロトニン症候群の徴候及び症状 (錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱) があらわれるおそれがあるため、十分に注意すること。これらの徴候や症状が認められた場合には、本剤と併用薬の両方あるいはいずれか一方の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、セロトニン作動薬の急激な減量又は投与中止により離脱症状があらわれることがあるので注意すること。	本剤は非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。
リファンピシン	リファンピシンとの併用により本剤のC _{max} 及びAUCがそれぞれ21%及び32%低下した ¹⁾ 。	機序不明

チラミンを多く含有する飲食物 チーズ ビール 赤ワイン等 ²⁾	血圧上昇、動悸があらわれることがあるので、本剤投与中には、チラミン含有量の高い飲食物の過量摂取 (1食あたりチラミン100 mg以上) を避けさせること。	本剤は非選択的、可逆的MAO阻害作用を有する。
---	---	-------------------------

注：チラミン含有量：チーズ；0～5.3 mg/10g、ビール；1.1 mg/100 mL、赤ワイン；0～2.5 mg/100 mL

4. 副作用

国内で実施された1件の第Ⅲ相対照薬比較試験 (注射剤及び錠剤を用いた試験) における安全性評価対象例100例中、副作用の発現症例は55例 (55.0%) であった。その主なものは、血小板減少症19例 (19.0%)、貧血13例 (13.0%)、下痢10例 (10.0%)、白血球減少症7例 (7.0%) 及び低ナトリウム血症7例 (7.0%) 等であった。(承認時までの調査の集計)

外国で実施された8件の第Ⅲ相対照薬比較試験 (注射剤及び錠剤を用いた試験) における安全性評価対象例2,367例中、副作用の発現症例は489例 (20.7%) であった。その主なものは、下痢101例 (4.3%)、悪心70例 (3.0%)、頭痛45例 (1.9%)、眩暈カンジダ症25例 (1.1%)、味覚倒錯24例 (1.0%) 及び嘔吐24例 (1.0%) 等であった。(承認時までの調査の集計)

(1) 重大な副作用

- 1) 可逆的な貧血 (13.0%)・白血球減少症 (7.0%)・汎血球減少症 (3.0%)・血小板減少症 (19.0%) 等の骨髄抑制：投与中止によって回復しうる貧血・白血球減少症・汎血球減少症・血小板減少症等の骨髄抑制があらわれることがあるので、血液検査を定期的に実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤の臨床試験において、14日を超えて本剤を投与した場合に血小板減少症の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

- 2) 視神経症 (頻度不明)：視神経症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 3) ショック (頻度不明)、アナフィラキシー様症状 (頻度不明)：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 4) 間質性肺炎 (1.0%)：間質性肺炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 5) 腎不全 (2.0%)：クレアチニン上昇、BUN上昇等を伴う腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 6) 低ナトリウム血症 (頻度不明)：意識障害、嘔気、嘔吐、食欲不振等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	頻度不明 ^{注1)}
血液		好酸球増加症、血小板血症	好中球減少症、白血球増加症、紫斑
代謝・栄養	低ナトリウム血症	アミラーゼ増加、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低クロール血症、リパーゼ増加、高尿酸血症、代謝性アシドーシス、CK (CPK) 増加	乳酸アシドーシス ^{注2)} 、脱水、痛風、低カルシウム血症、体重増加
神経		浮動性めまい、痙攣、意識消失、振戦、落ち着きのなさ	末梢神経障害、一過性脳虚血発作、回転性めまい、感覚鈍麻、錯覚、不眠症、傾眠、失見当識、不安、多幸症、幻覚
感覚器			霧視、眼の障害、視覚異常、瞳孔反射障害、耳鳴、耳の障害、味覚消失、味覚倒錯
循環器		上室性期外収縮、高血圧、動悸	QT延長、頻脈、低血圧、血管拡張、静脈炎、血栓性静脈炎
呼吸器		呼吸困難、肺炎、肺水腫、気胸	咳嗽、喘鳴、咽頭炎、気管炎、気管支炎、胸水、鼻出血
消化器	下痢、悪心、嘔吐	食道炎・胃腸炎、胃腸出血、腹痛、痙攣性イレウス、食欲不振	腹部膨満、口渇、口唇炎、口内炎、口腔内潰瘍、口腔内白斑症、舌障害、舌炎、舌変色、歯の変色、食欲亢進、脾炎、消化不良、胃食道逆流、便秘、メレナ
肝臓	肝機能検査値異常	AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、 γ -GTP 増加、ALP増加、ビリルビン血症	LDH増加、肝炎
皮膚		発疹、水疱	皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、剥脱性皮膚炎、皮膚単純疱疹、湿疹、紅斑、蕁麻疹、皮膚感染、真菌性皮膚炎、皮膚びらん、そう痒、皮膚刺激
筋・骨格		筋痛	
泌尿器・生殖器		排尿困難、頻尿、多尿	陰痛、陰感染、性器分泌物、不正子宮出血、陰茎感染
その他		頭痛、背部痛、血管痛、発熱、カンジダ症、倦怠感、下肢脱力、浮腫、網状赤血球減少症、網状赤血球数増加、 β -HCG増加	血管神経性浮腫、顔面浮腫、アレルギー反応、光線過敏性反応、無力症、疲労、悪寒、発汗、粘膜乾燥、膿瘍、真菌感染、注射部/血管カテーテル部浮腫、注射部/血管カテーテル部そう痒感、注射部/血管カテーテル部疼痛、注射部/血管カテーテル部静脈炎/血栓性静脈炎、注射部/血管カテーテル部反応

注1：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦

授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中への移行の有無は不明である。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが認められている。]

6. 小児等への投与

生後7日目までの早産(在胎34週未満)新生児においてクリアランスが低い値を示し、7日目以降にクリアランスは迅速に増加するとの報告があることから、これらの患者に投与する場合には投与間隔を12時間ごとにする 것을考慮すること。[「薬物動態」の項参照]

7. 過量投与

(1) 症状

ヒトに過量投与した時の影響は知られていないが、動物実験(イヌ、ラット)において、ラットに自発運動低下と運動失調(投与量3,000 mg/kg/日)、イヌに嘔吐と振戦(投与量2,000 mg/kg/日)があらわれた。

(2) 処置

患者の状態を注意深く観察し、本剤の過量投与が疑われた場合は、必要に応じ糸球体ろ過能を維持させる支持療法を行うことが望ましい。血液透析ではリネゾリドの急速な消失が認められた。第I相臨床試験において、リネゾリドの投与量の約30%は、リネゾリド投与3時間後に始めた3時間の血液透析期間中に除去された。腹膜透析又は血液灌流によるリネゾリドの除去については、データが得られていない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

- イヌにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験(0、20、40及び80 mg/kg/日；AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ0.4倍以上及び0.8倍以上)において、対照群を含み投与群の雄に前立腺、精巣及び精巣上体の低形成が報告されているが、イヌにおける他の反復投与毒性試験では生殖器に変化は認められていない。
- ラットにおける授(受)胎能・生殖能及び授乳期における生殖試験(0、2.5、15及び50 mg/kg/日)において、高用量群(AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ0.7倍及び1.3倍に相当)に精子運動能の軽度低下が報告されている。幼若ラットにおける反復投与試験(100 mg/kg/日、22~35日齢)では、精子運動性の低下及び精子の形態変化が、いずれも可逆的な変化として認められた。このときの曝露量は、3ヵ月齢~11歳の小児患者(外国人)で認められるAUCの5.9倍であった。
- 幼若雄ラットにおける反復投与試験(7~36日齢に50 mg/kg/日、37~55日齢に100 mg/kg/日)では、授胎能の軽度低下が認められた。このときの曝露量は、3ヵ月齢~11歳の小児患者(外国人)で認められるAUCの5.1倍であった。
- 雌ラットの妊娠及び授乳期にリネゾリド50 mg/kg/日投与群(AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ0.7倍及び1.3倍に相当)において、生後1~4日における新生児の生存率が低下した。
- ラットにおける雄性生殖能回復試験(0、50及び100 mg/kg/日、9週間投与)において、高用量群(AUCの比較で、ヒトの経口投与及び静脈内投与における曝露量のそれぞれ2.1倍及び4.0倍に相当)で投与4週目のテストステロン値に減少がみられたが、回復12週目のテストステ

ロン値に変化はみられていないと報告されている。雄性ラットにおける他の生殖能試験では、テストステロン値の減少は認められていない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人 (外国人及び日本人データ)^{2~4)}

リネゾリドを単回又は反復経口投与又は点滴静注した後の平均薬物動態パラメータを、表1に要約する。

リネゾリド600 mgの錠剤を12時間ごとに反復経口投与した時のリネゾリドの平均最低血漿中濃度 (C_{min}) は6.15 $\mu\text{g/mL}$ 、平均最高血漿中濃度 (C_{max}) は21.2 $\mu\text{g/mL}$ であり、反復経口投与後の血漿中濃度は適応菌種におけるMIC₉₀ ($\leq 4 \mu\text{g/mL}$)を上回った。リネゾリド600 mgを1日2回12時間ごとに反復経口投与した後の血漿中濃度の推移を図1に示す。

表1. リネゾリドの薬物動態パラメータの平均 (標準偏差, 外国人)

投与量	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ^(注1) ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	AUC ^(注2) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min)
600 mg 静脈内投与 ^(注3)	12.90 (1.60)	—	0.50 (0.10)	80.20 (33.30)	4.40 (2.40)	138 (39)
1日2回反復投与	15.10 (2.52)	3.68 (2.36)	0.51 (0.03)	89.70 (31.00)	4.80 (1.70)	123 (40)
600 mg 経口投与 (錠剤)	12.70 (3.96)	—	1.28 (0.66)	91.40 (39.30)	4.26 (1.65)	127 (48)
1日2回反復投与	21.20 (5.78)	6.15 (2.94)	1.03 (0.62)	138.00 (42.10)	5.40 (2.06)	80 (29)

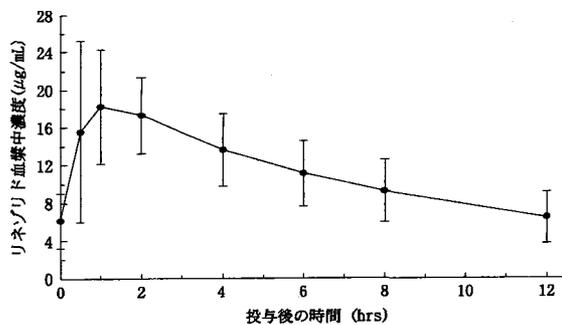
注1: C_{min} = 反復投与時の最低血漿中濃度 (投与後12時間値)

注2: 単回投与時のAUC = AUC_{0-∞} (0時間から無限大までのAUC)

反復投与時のAUC = AUC₀₋₁₂ (0時間から12時間 (投与間隔) までのAUC)

注3: 625 mg投与時の結果より換算し示した。

図1. リネゾリド600 mgを1日2回12時間ごとに反復経口投与した後の定常状態における血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差, 外国人, n=16)



なお、日本人健康成人にリネゾリド600 mg 1日2回反復静脈内投与した後の定常状態における薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差) については、 C_{max} は19.9 ± 0.7 $\mu\text{g/mL}$ 、AUCは110.5 ± 9.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は5.3 ± 0.6 hであった。体重 (kg) あたりのCLは1.55 ± 0.18 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ であり、欧米人のCLと同様な値を示した。

(2) 患者 (外国人及び日本人データ)⁵⁾

日本人及び外国人の患者から得られたリネゾリド血漿中濃度を用いて母集団薬物動態解析法により検討したところ、リネゾリドの薬物動態は、体重及び年齢の影響を受け、体重70 kg年齢40歳、及び体重40 kg年齢80歳のそれぞれの患者にリネゾリド1時間の静脈内持続注入後におけるAUCはそれぞれ241.3及び473.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 C_{max} はそれぞれ16.5及び30.1 $\mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は6.9及び8.2 h

と推定されるが、この薬物動態の変化により、忍容性の範囲を超えることはないと考えられる。

(3) 腎機能障害患者 (外国人データ)⁶⁾

腎機能障害により、リネゾリドの薬物動態は変化しなかった。しかし、2種の主要代謝物、アミノエトキシ酢酸代謝物 (A) 及びヒドロキシエチルグリシン代謝物 (B) については、腎機能障害の程度が高くなるに従い、AUCの増加がみられた (表2)。腎機能障害により、リネゾリドの血漿中濃度推移は変化せず、腎機能障害患者において、投与量調節の必要はないものと考えられるが、主要代謝物の蓄積性については、臨床的に十分に検討されていない。したがって、高度の腎機能障害患者においては、慎重に投与すること。

血液透析によりリネゾリドと2種の主要代謝物は除去される。血液透析患者において、リネゾリドを投与した3時間後から血液透析を開始したところ、投与量の約30%が3時間の血液透析により消失した。このことから、血液透析後にリネゾリドを投与することが望ましい。腹膜透析時におけるリネゾリドの薬物動態については検討していない。

表2. 腎機能障害患者及び健康成人にリネゾリド600 mgを単回経口投与した後のリネゾリド、アミノエトキシ酢酸代謝物 (A) 及びヒドロキシエチルグリシン代謝物 (B) のAUC及び $t_{1/2}$ の平均値 (標準偏差)

薬物動態パラメータ	健康成人	中等度腎機能障害患者	重度腎機能障害患者	血液透析患者	
	$CL_{cr} > 80$ (mL/min)	$30 < CL_{cr} < 80$ (mL/min)	$10 < CL_{cr} < 30$ (mL/min)	非透析時	透析時
リネゾリド					
AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	110 (22)	128 (53)	127 (66)	141 (45)	83 (23)
$t_{1/2}$ (h)	6.4 (2.2)	6.1 (1.7)	7.1 (3.7)	8.4 (2.7)	7.0 (1.8)
代謝物A					
AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	7.6 (1.9)	11.7 (4.3)	56.5 (30.6)	185 (124)	68.8 (23.9)
$t_{1/2}$ (h)	6.3 (2.1)	6.6 (2.3)	9.0 (4.6)	—	—
代謝物B					
AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	30.5 (6.2)	51.1 (38.5)	203 (92)	467 (102)	239 (44)
$t_{1/2}$ (h)	6.6 (2.7)	9.9 (7.4)	11.0 (3.9)	—	—

—: 計算せず

(4) 肝機能障害患者 (外国人データ)⁷⁾

軽度ないし中等度の肝機能障害患者におけるリネゾリドの薬物動態は、健康成人と比較し、変化しなかった。重度肝機能障害患者におけるリネゾリドの薬物動態については検討していない。

(5) 高齢者 (外国人データ)⁸⁾

高齢者 (65歳以上の患者) におけるリネゾリドの薬物動態は、それ以外の成人 (患者) と同様であった。

(6) 性差 (健康成人) (外国人データ)⁹⁾

女性におけるリネゾリドの血漿中濃度は男性よりも高値を示し、分布容積は男性よりも低値を示した。リネゾリドを600 mg単回経口投与した後の平均クリアランスは、女性のほうが男性よりわずかに低値を示したが、平均の見かけの消失速度定数又は平均半減期に有意な性差は認められなかった。したがって、女性において血漿中濃度が増加しても、忍容性が認められる範囲を超えることはないと考えられる。

(7) 小児患者 (外国人データ)

1) リネゾリド10 mg/kgを小児に単回点滴静注した後の平均薬物動態パラメータを、表3に要約する。

リネゾリド10 mg/kgを静脈内投与した小児患者の C_{max} については、600 mgのリネゾリドを投与した成人との類似性が認められたが、小児 (生後1週~11歳) の体重 (kg) あたりの平均クリアランスは大きく、見かけの消失半減期が短くなることが明らかとなっている。

表3. 小児に単回点滴静注した後の薬物動態パラメータの平均 (%CV)

年齢区分	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$T_{1/2}$ (h)	CL ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)
生後7日未満の早産 (在胎齢34週未満) 新生児 (N=9)	12.7 (30%)	108 (47%)	5.6 (46%)	2.0 (52%)
生後7日未満の(在胎齢34週以上) 新生児 (N=10)	11.5 (24%)	55 (47%)	3.0 (55%)	3.8 (55%)
7-28日 (N=10)	12.9 (28%)	34 (21%)	1.5 (17%)	5.1 (22%)
29日-2ヵ月齢 (N=12)	11.0 (27%)	33 (26%)	1.8 (28%)	5.4 (32%)
3ヵ月齢-11歳 (N=59)	15.1 (30%)	58 (54%)	2.9 (53%)	3.8 (53%)
12-17歳 (N=36) ^(注1)	16.7 (24%)	95 (44%)	4.1 (46%)	2.1 (53%)

注1) 10 mg/kg、最大600 mg

2) 脳室腹腔短絡術を施行した小児患者にリネゾリド単回及び反復投与後の薬物動態学的知見から、脳脊髄液中リネゾリド濃度はバラツキが大きく、有効濃度に確実に到達しないまたは維持しないことが示されている。脳室腹腔短絡術を施行した小児患者(8例、0.2~11.6歳)にリネゾリド10 mg/kgを8時間ごとに反復点滴静注したとき、定常状態時における脳室液中リネゾリド濃度の C_{max} および C_{min} (平均値±標準偏差および範囲)はそれぞれ $5.84 \pm 2.77 \mu\text{g/mL}$ ($1.82 \sim 9.34 \mu\text{g/mL}$) および $1.94 \pm 1.63 \mu\text{g/mL}$ ($0.335 \sim 4.62 \mu\text{g/mL}$) であった。

2. 吸収 (健康成人) (外国人データ) ⁹⁾

リネゾリドは、経口投与後に速やかに吸収された。最高血漿中濃度には投与後1~2時間に到達し、生物学的利用率は約100%であった。リネゾリドを高脂肪食摂取直後に投与した時、 T_{max} は投与後1.5時間から2.2時間に遅れ、 C_{max} は約17%減少したが、AUC値は空腹時投与と同様の値を示した。

3. 分布 (健康成人) (外国人データ) ^{3,10,11)}

リネゾリドは、ヒトにおいて生体中広範囲に速やかに分布した。リネゾリドの血漿蛋白結合率は約31%で、0.1~100 $\mu\text{g/mL}$ の広範囲において一定値を示した。定常状態時の分布容積は、健康成人において平均40~50 Lであった。

健康成人において、リネゾリドの唾液中濃度と血漿中濃度の比率は1.2:1、汗中濃度と血漿中濃度は0.55:1であった。

4. 代謝¹²⁾

リネゾリドは、生体中にて主にモルホリン環の酸化によりモルホリン環が開環し2種の抗菌活性を示さない代謝物、アミノエトキシ酢酸代謝物(A)及びヒドロキシエチルグリシン代謝物(B)が生成する。代謝物Bは、*in vitro*試験の結果より、非酵素的酸化反応により生成するものと考えられる。

5. 排泄 (健康成人) (外国人データ) ¹³⁾

腎外クリアランスは、リネゾリドの全身クリアランスの約65%を占めた。定常状態では、投与量の約30%がリネゾリドとして、40%が代謝物Bとして、10%が代謝物Aとして尿中に排泄された。リネゾリドの腎クリアランス(平均40 mL/min)は糸球体ろ過速度よりも低く、尿管における再吸収の可能性が示唆された。糞中にはリネゾリドとしてはほとんど排泄されず、投与量の約6%が代謝物Bとして、3%が代謝物Aとして排泄された。

リネゾリドの用量増加に伴って、クリアランスにわずかな減少が認められた。また、投与量が増加するに伴い、リネゾリドの腎クリアランス及び腎外クリアランスはわずかに低下したが、見かけの消失半減期に変化はみられなかった。

6. 薬物相互作用

(1) チトクロームP450により代謝される薬物^{14~16)}

リネゾリドはヒトチトクロームP450 (CYP) により代謝されないと考えられ、ヒトCYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4の活性を阻害しなかった。リネゾリドの併用投与は、主にCYP2C9によって代謝される(S)-フルファリンの薬物動態をほとんど変化させなかった。

[参考]

リネゾリドは、動物実験(ラット)においてCYPを誘導しなかった。

(2) 抗生物質 (健康成人) (外国人データ) ^{17,18)}

1) アズトレオナム: リネゾリド又はアズトレオナムの薬物動態は、併用投与により変化しなかった。

2) ゲンタマイシン: リネゾリド又はゲンタマイシンの薬物動態は、併用投与により変化しなかった。

【臨床成績】

1. バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症 (外国人データ) ¹⁹⁾

VRE感染症あるいはVRE感染症が疑われる成人患者を対象として、注射剤、錠剤あるいは注射剤から錠剤への切り替え投与によって、高用量(600 mg1日2回)と低用量(200 mg1日2回)を比較する無作為化多施設二重盲検試験(投与期間7~28日)を行った。

この試験(注射剤、錠剤あるいは注射剤から錠剤への切り替えを用いた試験)における有効率は以下のとおりである。

疾患名	リネゾリド 600 mg1日2回 n/N (%)	対照薬 ^(注2) 1日2回 n/N (%)
VRE感染症 ^(注1)	39/58 (67)	24/46 (52)
感染源不明の菌血症	5/10 (50)	2/7 (29)
皮膚・軟部組織感染症	9/13 (69)	5/5 (100)
尿路感染症	12/19 (63)	12/20 (60)
肺炎	2/3 (67)	0/1 (0)
その他の感染症 ^(注3)	11/13 (85)	5/13 (39)

注1: *Enterococcus faecium*、*Enterococcus faecalis*等(適応は*Enterococcus faecium*のみ)。病原菌ごとの有効率は、600 mg投与群における*E. faecium*による感染症患者: 38/57 (66.7%)、*E. faecalis*による感染症患者: 3/4 (75%)、200 mg投与群における*E. faecium*による感染症患者: 24/45 (53.3%)、*E. faecalis*による感染症患者: 0/2 (0.0%)であった(一部、両病原菌による感染症患者を含む)。

注2: 対照薬はリネゾリド200 mg: 本用量は承認された用量ではない。

注3: 肝臓瘍、胆管敗血症、胆嚢壊死、結腸周辺膿瘍、膵炎、カテーテルに関連した感染症などの感染源が含まれる。

このうち、菌血症を伴うVRE感染症に対する有効率は、600 mg1日2回投与で59% (10/17)、200 mg1日2回投与で29% (4/14)であった。

2. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症²⁰⁾

MRSA感染症あるいはMRSA感染症が疑われる成人患者を対象として、注射剤から錠剤への切り替え投与を可能とした臨床試験(投与期間7~28日)を行った。

投与終了時の有効率は以下のとおりである。

疾患名	n/N (有効率)
	投与終了時
敗血症	4/9
深在性皮膚感染症	1/1
慢性膿皮症	2/3
外傷・熱傷及び手術創の二次感染	11/14 (78.6%)
肺炎	21/35 (60.0%)

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

(1) 抗菌力^{20, 21)}

リネゾリドはバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対して抗菌力を有する。日本、米国及び欧州で実施された試験における検討で、VRE (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*) 及びMRSAに対するリネゾリドのMIC₉₀値は、いずれも $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の標準法に準ずる) であった。なお、*Enterococcus faecalis*は臨床経験が少ないため、適応外である。

(2) 感受性試験方法及び判定基準^{22, 23)}

VRE及びMRSAのうち本剤感受性菌とする際の試験法・判定基準は、CLSIの標準法に準ずる。

リネゾリドの感受性判定基準

病原菌	感受性判定基準					
	希釈法による最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g/mL}$)			ディスク拡散法による阻止円径 (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 2	4	≥ 8	≥ 23	21-22	≤ 20
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 4	—	≥ 8	≥ 21	—	≤ 20

S: 感受性, I: 中等度耐性, R: 耐性

2. 耐性²⁴⁾

(1) VRE及びMRSAに対して、リネゾリドと既存の抗菌薬との間に交差耐性の報告はない。

(2) *In vitro*試験において、*Staphylococcus aureus*及び*Staphylococcus epidermidis*における自然発生変異の頻度は 10^{-8} ~ 10^{-11} であった。また、薬剤の増量的継代培養による試験管内耐性獲得試験における*Enterococcus faecium*及び*Enterococcus faecalis*を用いた20回の継代培養で、各々の菌種でMICは $4 \mu\text{g/mL}$ から $8 \mu\text{g/mL}$ 及び $2 \mu\text{g/mL}$ から $64 \mu\text{g/mL}$ に感受性の低下が認められた。また、*Staphylococcus aureus*では19回の継代培養で、 $4 \mu\text{g/mL}$ から $>64 \mu\text{g/mL}$ に感受性の低下が認められた。

3. 作用機序²⁵⁾

リネゾリドは細菌リボソームと結合し、翻訳過程の70S開始複合体の形成を妨げ、細菌の蛋白質合成を阻害する。一方、ポリソームの伸長あるいはペプチド結合の合成は阻害せず、作用機序は従来の抗菌薬と異なる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: リネゾリド (linezolid)

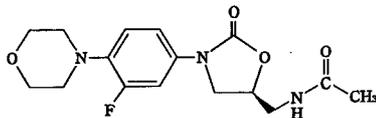
略号: LZD

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

分子式: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$

分子量: 337.35

構造式:



性状: 白色~微黄白色の粉末である。

ベンジルアルコールに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けにくく、エタノール (99.5) 又は水に溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。

【承認条件】

- 国内で本薬が投与された可能な限り全例のVRE感染症患者における有効性及び安全性を検証すること。
- 患者より検出されたVREのバンコマイシン及び本薬に対する感受性について調査を実施すること。

【製造販売】

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

PFIZER CONFIDENTIAL

- 国内の低体重患者における本薬の薬物動態と安全性について検討し、低体重患者に対する本薬の用法・用量の妥当性を検討すること。

【包装】

ザイボックス錠600 mg: 10錠 (PTP)

【主要文献】

- 社内資料: Effect of Rifampicin on the Pharmacokinetics of Linezolid [L20090521008]
- 社内資料: 健康成人男性における単回投与後の血中濃度推移と薬物動態パラメータ (米国人) [L20040130061]
- Stalker, D. J. et al. : J Antimicrob Chemother 51 (5) : 1239, 2003 [L49990148326]
- 社内資料: 健康成人男性における血中濃度推移と薬物動態パラメータ (日本人) [L20040311024]
- 社内資料: 母集団解析法による薬物動態パラメータの検討 (日本人及び外国人患者) [L20060310003]
- Brier, M. E. et al. : Antimicrob Agents Chemother 47 (9) : 2775, 2003 [L20030925055]
- 社内資料: 肝機能障害患者における薬物動態 (米国人) [L20040130062]
- Sisson, T. L. et al. : Eur J Clin Pharmacol 57 (11) : 793, 2002 [L20030714038]
- Welshman, I. R. et al. : Biopharm Drug Dispos 22 (3) : 91, 2001 [L49990124428]
- 社内資料: 反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ (英国人) [L20040311027]
- 社内資料: 体内分布 [L20040311028]
- Slatter, J. G. et al. : Drug Metab Dispos 29 (8) : 1136, 2001 [L49990118489]
- 社内資料: 血漿中濃度の用量依存性の検討 (米国人) [L20040130063]
- 社内資料: チトクロームP450の誘導 [L20040311031]
- Wynalda, M. A. et al. : Drug Metab Dispos 28 (9) : 1014, 2000 [L49990091579]
- 社内資料: チトクロームP450 2C9 (CYP2C9) の誘導 (ワルファリンとの相互作用、米国人) [L20040311033]
- Sisson, T. L. et al. : J Clin Pharmacol 39 (12) : 1277, 1999 [L49990082163]
- 社内資料: ゲンダマイシンとの相互作用 (英国人) [L20040311037]
- 社内資料: Clinical/Statistical Analyses of Phase III Trials; Infections due to vancomycin-resistant enterococci [L20040311038]
- 社内資料: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症患者に対する非盲検多施設共同試験 [L20060310005]
- Eliopoulos, G. M. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40 (7) : 1745, 1996 [L20030530020]
- CLSI Document : 30 (1) : 76, 2010 [L20100304009]
- CLSI Document : 30 (1) : 96, 2010 [L20100304008]
- 社内資料: オキサゾリジノン系抗菌薬に対する耐性発現及び交叉耐性 [L20040311039]
- Shinabarger, D. : Expert Opin Investig Drugs 8 (8) : 1195, 1999 [L20030530018]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

(新聞発表用)

1	販売名	①フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「F」 ②フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「F」 ③フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「F」 ④フィルグラスチム BS 注 75 μ g シリンジ「モチダ」 ⑤フィルグラスチム BS 注 150 μ g シリンジ「モチダ」 ⑥フィルグラスチム BS 注 300 μ g シリンジ「モチダ」
2	一般名	フィルグラスチム (遺伝子組換え)
3	申請者名	①～③富士製薬工業株式会社 ④～⑥持田製薬株式会社
4	成分・含量	①④1 シリンジ中にフィルグラスチム (遺伝子組換え) として、75 μ g 含有 ②⑤1 シリンジ中にフィルグラスチム (遺伝子組換え) として、150 μ g 含有 ③⑥1 シリンジ中にフィルグラスチム (遺伝子組換え) として、300 μ g 含有
5	用法・用量	<p>1. 造血幹細胞の末梢血中への動員</p> <p>(1) 同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム (遺伝子組換え) 単独投与による動員</p> <p>通常、成人、小児ともに、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400 μg/m² を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、5 日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム (遺伝子組換え) 投与開始後 4～6 日目に施行する。</p> <p>ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000/mm³ 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が 75,000/mm³ に達した場合は投与を中止する。</p> <p>(2) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム (遺伝子組換え) 投与による動員</p> <p>通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400 μg/m² を 1 日 1 回又は 2 回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。</p> <p>ただし、末梢血幹細胞採取終了前に白血球数が 50,000/mm³ 以上に増加した場合は減量する。減量後、白血球数が 75,000/mm³ に達した場合は投与を中止する。</p> <p>なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。</p> <p>2. 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進</p> <p>通常、成人、小児ともに、造血幹細胞移植施行翌日ないし 5 日後からフィルグラスチム (遺伝子組換え) 300 μg/m² を 1 日 1 回点滴静注する。</p> <p>ただし、好中球数が 5,000/mm³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。</p>

なお、本剤投与の中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

3. がん化学療法による好中球減少症

(1) 急性白血病

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

(2) 悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん

通常、成人、小児ともに、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

(3) その他のがん腫

通常、成人、小児ともに、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

また、がん化学療法により好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）あるいは好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え） $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え） $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。

ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は投与を中止する。

なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症

通常、成人には好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満のとき、フィルグラスチム（遺

		<p>伝子組換え) 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。小児には好中球数が 1,000/mm^3未満のとき、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。</p> <p>ただし、投与期間は 2 週間を目安とするが、好中球数が 3,000/mm^3以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。</p> <p>5. 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症</p> <p>通常、成人には好中球数が 1,000/mm^3未満のとき、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。</p> <p>ただし、好中球数が 5,000/mm^3以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。</p> <p>6. 再生不良性貧血に伴う好中球減少症</p> <p>通常、成人には好中球数が 1,000/mm^3未満のとき、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。小児には好中球数が 1,000/mm^3未満のとき、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回点滴静注する。</p> <p>ただし、好中球数が 5,000/mm^3以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。</p> <p>7. 先天性・特発性好中球減少症</p> <p>通常、成人には好中球数が 1,000/mm^3未満のとき、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下投与する。小児には好中球数が 1,000/mm^3未満のとき、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下投与する。</p> <p>ただし、好中球数が 5,000/mm^3以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。</p> <p>なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。</p>
6	<p>効能・効果</p>	<p>造血幹細胞の末梢血中への動員 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進 がん化学療法による好中球減少症 ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症の治療に支障を来す好中球減少症 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症 再生不良性貧血に伴う好中球減少症 先天性・特発性好中球減少症</p>
7	<p>備考</p>	<p>取扱い区分：(7) バイオ後続品</p> <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書 (案) は別紙として添付 ・本剤はヒト顆粒球コロニー形成刺激因子 (遺伝子組換え) 製剤であり、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性の確保について」(平成 21 年 3 月 4

様式 3

		<p>日付薬食審査発第 0304007 号) に基づくバイオ後続品である。</p> <ul style="list-style-type: none">・富士製薬工業株式会社と持田製薬株式会社の共同開発である。
--	--	---

G-CSF製剤
処方せん医薬品[※]

フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「モチダ」
フィルグラスチムBS注150 μ gシリンジ「モチダ」
フィルグラスチムBS注300 μ gシリンジ「モチダ」

Filgrastim BS 75 μ g Syringe for Inj. MOCHIDA
 Filgrastim BS 150 μ g Syringe for Inj. MOCHIDA
 Filgrastim BS 300 μ g Syringe for Inj. MOCHIDA

(フィルグラスチム (遺伝子組換え)・注射液)

貯 法：遮光下、凍結を避け、10℃以下に保存
 使用期限：直接容器及び外箱に表示
 注意事項：取扱い上の注意の項参照
 注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

	75 μ g	150 μ g	300 μ g
承認番号			
薬価収載			
販売開始			

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者
2. 骨髓中の芽球が十分減少していない骨髓性白血病の患者及び末梢血液中に骨髓芽球の認められる骨髓性白血病の患者 [芽球が増加することがある。]

【組成・性状】

本剤は1シリンジ中に下記成分を含む。

販売名	成分・含量		pH	濃透圧比 (生理食塩液に対する比)	性状	
	有効成分	添加物				
フィルグラスチムBS 注75 μ gシリンジ 「モチダ」 (0.3mL中)	フィルグラスチム (遺伝子組換え)	75 μ g	ポリソルベート80 0.012mg D-マンニトール 15mg 酢酸ナトリウム水和物 適量 氷酢酸 適量	3.7~4.3	約1	無色澄明の液
フィルグラスチムBS 注150 μ gシリンジ 「モチダ」 (0.6mL中)		150 μ g	ポリソルベート80 0.024mg D-マンニトール 30mg 酢酸ナトリウム水和物 適量 氷酢酸 適量			
フィルグラスチムBS 注300 μ gシリンジ 「モチダ」 (0.7mL中)		300 μ g	ポリソルベート80 0.028mg D-マンニトール 35mg 酢酸ナトリウム水和物 適量 氷酢酸 適量			

【効能・効果】 【用法・用量】

効能・効果	用法・用量	
造血幹細胞の末梢 血中への動員	同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム(遺伝子組換え)単独投与による動員 成人・小児 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム(遺伝子組換え)投与による動員 成人・小児	通常、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400 μ g/m ² を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム (遺伝子組換え) 投与開始後4~6日目に施行する。 通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400 μ g/m ² を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

効能・効果	用法・用量	
造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進	成人・小児	通常、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後からフィルグラスチム (遺伝子組換え) 300 μ g/m ² を1日1回点滴静注する。 ただし、好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。 なお、本剤投与の中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

効能・効果	用法・用量		
がん化学療法による好中球減少症	急性白血病	成人・小児 通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。	ただし、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/ mm^3 に達した場合は投与を中止する。
	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（辜丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん	成人・小児 通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。	
	その他のがん腫	成人・小児 通常、がん化学療法により好中球数1,000/ mm^3 未満で発熱（原則として38℃以上）あるいは好中球数500/ mm^3 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。 また、がん化学療法により好中球数1,000/ mm^3 未満で発熱（原則として38℃以上）あるいは好中球数500/ mm^3 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数1,000/ mm^3 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。	
なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。			
ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。	ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が3,000/ mm^3 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。	
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が5,000/ mm^3 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
再生不良性貧血に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が5,000/ mm^3 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回点滴静注する。	
先天性・特発性好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。	ただし、好中球数が5,000/ mm^3 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が1,000/ mm^3 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下投与する。	

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

がん化学療法による好中球減少症

- 胚細胞腫瘍で卵巣腫瘍に該当するものは、未熟奇形腫、未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍などである。
- その他のがん腫に対する用法・用量における同一のがん化学療法とは、抗悪性腫瘍薬の種類及びその用量も同一の化学療法レジメンである。
- 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/ mm^3 に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/ mm^3 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- アレルギー要因のある患者

2. 重要な基本的注意

(1) 全ての効能・効果に対する注意

- 本剤投与中は定期的に血液検査を行い、必要以上の好中球（白血球）が増加しないよう十分注意すること。必要以上の増加が認められた場合は、減量、休薬などの適切な処置をとること。
- アナフィラキシー等が起こることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
また、過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による皮膚反応試験を行うことが望ましい。
- 本剤投与により骨痛、腰痛等が起こることがあるので、このような場合には非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。また、末梢血幹細胞の動員ドナー（ドナー）では本剤投与により骨痛、腰痛等が高頻度に行うことから非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。末梢血幹細胞採取に伴う一過性の血小板減少等が現れることがあるのでアスピリン等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤の使用には十分に注意すること。

- (2) 造血幹細胞の末梢血中への動員に対する注意
- 1) ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に際しては関連するガイドライン等を参考に適切に行うこと。また、末梢血幹細胞の採取に伴い全身倦怠感、四肢のしびれ、血管迷走神経反応等が認められることがあるので、血圧等の全身状態の変化に注意し、異常が認められた場合は直ちに適切な処置を行うこと。
 - 2) ドナーへの本剤の使用に際してはドナー又はドナーに十分な能力がない場合は代諾者に、本剤の使用による長期の安全性については確立していないことから科学的データを収集中であることを十分に説明し同意を得てから使用すること。
 - 3) ドナーに対する本剤の使用経験は少ない。本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
 - 4) ドナーに対する本剤の投与に際しては、レシピエントへの感染を避けるため、事前にHBs抗原、HBc抗体、HCV抗体、HIV-1、-2、HTLV-1抗体及び梅毒血清学的検査を行い、いずれも陰性であることを確認すること。また、CMV、ヘルペス血清学的検査を行うことが望ましい。
 - 5) 本剤の使用に際しては、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性がある（「(1) 重大な副作用」5)脾破裂の項参照）。
 - 6) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後の本剤投与により造血幹細胞を採取する場合、白血球数が最低値を経過後5,000~10,000/mm³以上への回復期に末梢血幹細胞採取を開始することが望ましい。
 - 7) 本剤投与後及び末梢血幹細胞採取終了後に血小板減少が現れることがあるので十分注意すること。また、高度な血小板減少がみられた際には、末梢血幹細胞採取時に得られる自己血による血小板輸血等の適切な処置を行うこと。
 - 8) 末梢血幹細胞採取終了1~2週後に白血球（好中球）減少が現れることがあるので十分注意すること。
- (3) 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法後の好中球減少症に対する注意
- 1) がん化学療法による好中球減少症患者に対しては、がん化学療法剤の投与前24時間以内及び投与終了後24時間以内の本剤の投与は避けること。
 - 2) 急性骨髄性白血病患者（がん化学療法及び造血幹細胞移植の場合）では本剤の使用に先立ち、採取細胞について*in vitro*試験により本剤刺激による白血病細胞の増加の有無を確認することが望ましい。また、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、芽球の増加が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。
- (4) HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少症に対する注意
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症患者に対しては、投与期間は2週間を目安とし、さらに継続投与が必要な場合でも6週間で限度とする（本剤を6週間を超えて投与した場合の安全性は確立していない）。投与期間中は、観察を十分に行い、必要以上に好中球数が増加しないよう、慎重に投与すること（顆粒球系前駆細胞が減少し、本剤に対する反応性が減弱する可能性がある）。また、本剤を1週間以上投与しても好中球数の増加がみられない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤投与によりHIVが増殖する可能性は否定できないので、原疾患に対する観察を十分に行うこと。
- (5) 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症に対する注意
- 骨髄異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は骨髄性白血病への移行の危険性が知られていることから、本剤の使用に際しては採取細胞について*in vitro*で芽球コロニー

の増加が認められないことを確認することが望ましい。

(6) 先天性好中球減少症に対する注意

本剤を自己投与させる場合、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

- 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- 2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

3. 副作用

乳癌化学療法による好中球減少症患者を対象とした国内臨床試験において104例中79例（76.0%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、腰痛・背部痛63例（60.6%）、骨痛10例（9.6%）、関節痛6例（5.8%）、頭痛5例（4.8%）等であった。主な臨床検査値異常変動はALT（GPT）上昇9例（8.7%）、AST（GOT）上昇6例（5.8%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用（頻度不明）

1) ショック

ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

2) 間質性肺炎

間質性肺炎が発現又は増悪することがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3) 急性呼吸窮迫症候群

急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には本剤の投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。

4) 芽球の増加

急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群患者において、芽球の増加を促進させることがあるので、観察を十分に行い、芽球の増加が認められた場合には投与を中止すること。

5) 脾破裂

造血幹細胞の末梢血中への動員を目的としてドナー及び患者に本剤を使用する場合には、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性があるため、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行い、脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上 ^{注)}	5%未満 ^{注)}	頻度不明
皮膚		発疹	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害 (Sweet症候群等)、発赤
筋・骨格	腰痛・背部痛、骨痛、関節痛	筋肉痛	胸痛
消化器		口内炎、悪心	嘔吐
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇		肝機能異常
血液			血小板減少
その他		頭痛、倦怠感、発熱、動悸	脾腫、浮腫、血清クレアチニン上昇、Al-P上昇、LDH上昇、尿酸上昇、CRP上昇

注) 発現頻度は、承認時までの臨床試験 (乳癌化学療法による好中球減少症) の成績より算出した。

4. 高齢者への投与

用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では、一般に生理機能 (造血機能、肝機能、腎機能等) が低下している。]

5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

(1) 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していないので投与しないことが望ましい (使用経験が少ない)。

(2) 小児に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。特に小児の末梢血幹細胞の動員ドナーに対する使用経験は少ない。本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

7. 適用上の注意

- 使用する際は、トップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。
- 調製時：点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等の輸液に混和する。また、本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- 投与時：静脈内投与の場合は、できるだけ投与速度を遅くすること。
- 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

(1) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血及び先天性好中球減少症患者において、骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病へ移行したとの報告がある。

(2) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血、骨髄異形成症候群及び先天性好中球減少症患者において、染色体異常がみられたとの報告がある。

(3) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、骨髄増殖性疾患及び急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある。

(4) 副作用の項に記載した有害事象のほか、因果関係は明確ではないものの顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、末梢血幹細胞採取時に一時的な心停止が報告されている。海外のドナーにおいては、心不全、血管炎、脳血管障害、片頭痛、下痢、難聴、地中海型サラセミア、鎌状赤血球クライシス、痛風、高血糖、軟骨障害、虚血性心疾患、心筋炎、無月経、肺出血及び腎癌が有害事象として報告されている。

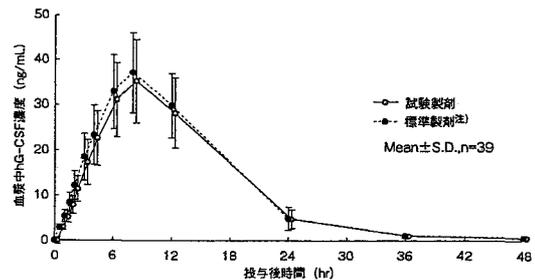
(5) 乳癌、悪性リンパ腫及び骨髄腫患者の採取した自家末梢血幹細胞中に腫瘍細胞が混入していたとの報告がある。

(6) 顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌及び骨肉腫細胞株に対し *in vitro* あるいは *in vivo* で増殖促進傾向を示したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 単回皮下投与

フィルグラスチムBS注300 µgシリンジ「モチダ」と同一成分・規格のフィルグラスチム (遺伝子組換え) 注射液 (試験製剤：アンプル入り) 及び標準製剤^{注)} について、クロスオーバー法によりそれぞれフィルグラスチム (遺伝子組換え) として400 µg/m²を健康成人男子に絶食単回皮下投与して血漿中のhG-CSF (ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子) 濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の同等性が確認された¹⁾。



試験製剤又は標準製剤^{注)}投与後の平均血漿中hG-CSF濃度推移

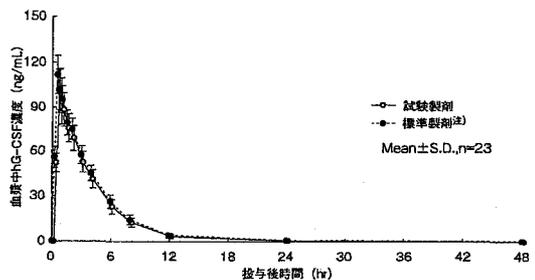
試験製剤又は標準製剤^{注)}の薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
試験製剤	534.59 ±120.91	35.48 ±9.08	7.9 ±1.2	6.58 ±1.42	11.48 ±1.09
標準製剤 ^{注)}	562.02 ±116.33	37.49 ±8.69	8.2 ±1.2	7.02 ±1.64	11.43 ±1.05

注) 標準製剤：グラン®注射液M300 (Mean ± S.D., n=39)

2. 単回点滴静注

フィルグラスチムBS注150 µgシリンジ「モチダ」と同一成分・規格のフィルグラスチム (遺伝子組換え) 注射液 (試験製剤：アンプル入り) 及び標準製剤^{注)} について、クロスオーバー法によりそれぞれフィルグラスチム (遺伝子組換え) として200 µg/m²を30分間かけて、健康成人男子に絶食単回点滴静注して血漿中のhG-CSF (ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子) 濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC) について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の同等性が確認された²⁾。



試験製剤又は標準製剤^{注)}投与後の平均血漿中hG-CSF濃度推移

試験製剤又は標準製剤^{注)}の薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
試験製剤	420.64 ±61.77	101.99 ±13.30	4.99 ±2.30	3.94 ±0.51
標準製剤 ^{注)}	463.54 ±55.08	112.11 ±12.48	4.87 ±1.98	4.12 ±0.75

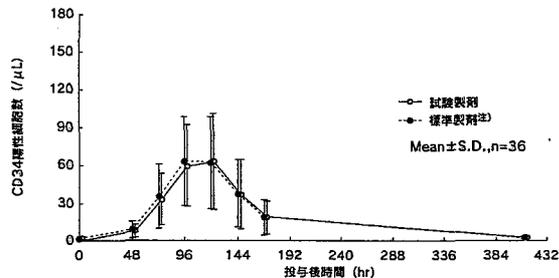
注) 標準製剤：グラン®シリンジ150 (Mean ± S.D., n=23)

【臨床成績】

1. 造血幹細胞の末梢血への動員

フィルグラスチムBS注150 μ gシリンジ「モチダ」と同一成分・規格のフィルグラスチム（遺伝子組換え）注射液（試験製剤：アンプル入り）及び標準製剤^注について、クロスオーバー法によりそれぞれフィルグラスチム（遺伝子組換え）として400 μ g/m²を健康成人男子に1日1回5日間反復皮下投与して末梢血CD34陽性細胞数（CD34⁺）を測定した。

得られた薬力学的パラメータ（CD34⁺Cmax、CD34⁺tmax）について統計解析を行った結果、両製剤の同等性が確認された³⁾。



試験製剤又は標準製剤^注投与後の平均CD34陽性細胞数推移

試験製剤又は標準製剤^注のCD34陽性細胞数薬力学的パラメータ

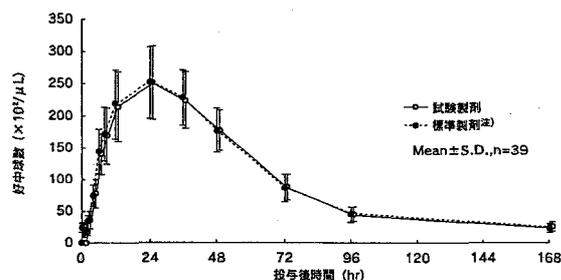
	CD34 ⁺ Cmax (μ L)	CD34 ⁺ tmax (hr)	CD34 ⁺ AUC ₀₋₄₁₀ (hr/ μ L)
試験製剤	68.333 ±36.724	108.0 ±13.5	7751.13 ±4172.68
標準製剤 ^注	69.945 ±37.684	108.0 ±12.2	7977.11 ±4525.13

注) 標準製剤：グラン[®]シリンジ150 (Mean ± S.D., n=36)

2. 好中球数増加作用

フィルグラスチムBS注300 μ gシリンジ「モチダ」と同一成分・規格のフィルグラスチム（遺伝子組換え）注射液（試験製剤：アンプル入り）及び標準製剤^注について、クロスオーバー法によりそれぞれフィルグラスチム（遺伝子組換え）として400 μ g/m²を健康成人男子に絶食単回皮下投与して末梢血好中球数（ANC）を測定した。

得られた薬力学的パラメータ（ANC Cmax、ANC tmax）について統計解析を行った結果、両製剤の同等性が確認された¹⁾。



試験製剤又は標準製剤^注投与後の平均好中球数推移

試験製剤又は標準製剤^注の好中球数薬力学的パラメータ

	ANC Cmax ($\times 10^9/\mu$ L)	ANC tmax (hr)	ANC AUC ₀₋₁₆₈ ($\times 10^2$ hr/ μ L)
試験製剤	252.06 ±56.00	25.2 ±4.6	16836.95 ±3204.67
標準製剤 ^注	252.68 ±54.10	26.5 ±4.9	16808.18 ±3223.29

注) 標準製剤：グラン[®]注射液M300 (Mean ± S.D., n=39)

3. がん化学療法による好中球減少症

乳癌患者84例を対象としたオープン試験において、本剤を50 μ g/m²/日、皮下投与した結果、主要評価項目である好中球減少（好中球数1,000/mm³未満）期間は、2.2 ± 1.5日（平均値 ± 標準偏差）であった⁴⁾。

【薬効薬理】

1. 顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）依存性細胞における増殖促進作用

本剤は顆粒球コロニー形成刺激因子依存性増殖を示すマウスNFS-60細胞株において濃度依存的な細胞増殖促進作用を示し、その50%有効濃度は標準製剤^注と同程度であった（*in vitro*）⁵⁾。

注) 標準製剤：グラン[®]シリンジ150

2. 好中球数増加作用

(1) 本剤は単回投与（静脈内及び皮下）することにより正常ラットの末梢血好中球数を増加させ、その程度は標準製剤^注と同程度であった⁶⁾。

(2) 本剤は反復投与（皮下）することにより、シクロホスファミド投与による好中球減少マウスにおける末梢血好中球数の減少を抑制した⁷⁾。

注) 標準製剤：グラン[®]注射液M300

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フィルグラスチム（遺伝子組換え）
filgrastim (genetical recombination)

本質：ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子に対応する遺伝子の発現により、組換え体で産生される175個のアミノ酸残基（C845H1339N223O245S9；分子量18798.61）からなるタンパク質

【取扱い上の注意】

1. ブランジャーロッドの無理な操作はしないこと。
2. できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。
3. シリンジ先端部のトップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

【包装】

フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ「モチダ」：1シリンジ、10シリンジ
フィルグラスチムBS注150 μ gシリンジ「モチダ」：1シリンジ、10シリンジ
フィルグラスチムBS注300 μ gシリンジ「モチダ」：1シリンジ、10シリンジ

【主要文献】

- 1) 持田製薬社内資料（臨床薬理試験－単回皮下投与比較試験－）
- 2) 持田製薬社内資料（臨床薬理試験－単回点滴静注比較試験－）
- 3) 持田製薬社内資料（臨床薬理試験－反復皮下投与比較試験－）
- 4) 持田製薬社内資料（臨床薬理試験－乳癌患者におけるがん化学療法による好中球減少症に対する好中球数回復作用の検討－）
- 5) 持田製薬社内資料（薬理試験－顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）依存性細胞における増殖促進作用の検討－）
- 6) 持田製薬社内資料（薬理試験－正常ラットにおける末梢血好中球数に対する作用の検討－）
- 7) 持田製薬社内資料（薬理試験－好中球減少症モデルマウスにおける有効性の検討－）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社 学術
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522 FAX 03-5229-3955

N I N

製造販売元

 持田製薬株式会社
MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地

G-CSF製剤
処方せん医薬品^(注)

日本標準商品分類番号

873399

貯法
遮光下、凍結を避け、 10℃以下に保存

使用期限
直接容器及び 外箱に表示

注意事項
取扱い上の注意の項参照

フィルグラスチムBS注75 μ gシリンジ[F]
フィルグラスチムBS注150 μ gシリンジ[F]
フィルグラスチムBS注300 μ gシリンジ[F]

Filgrastim BS Injection Syringe[F]
フィルグラスチム (遺伝子組換え) 注射液

	75 μ g	150 μ g	300 μ g
承認番号			
薬価取裁			
販売開始			

(注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分又は他の顆粒球コロニー形成刺激因子製剤に過敏症の患者
2. 骨髓中の芽球が十分減少していない骨髓性白血病の患者及び末梢血液中に骨髓芽球の認められる骨髓性白血病の患者 [芽球が増加することがある]

【組成・性状】

本剤は1シリンジ中に下記成分を含む。

販売名	成分・含量		pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	性状	
	有効成分	添加物				
フィルグラスチムBS 注75 μ gシリンジ[F] (0.3mL中)	フィルグラスチム (遺伝子組換え)	75 μ g	ポリソルベート80 0.012mg D-マンニトール 15mg 酢酸ナトリウム水和物 適量 氷酢酸 適量	3.7～ 4.3	約1	無色透明の液
フィルグラスチムBS 注150 μ gシリンジ[F] (0.6mL中)		150 μ g	ポリソルベート80 0.024mg D-マンニトール 30mg 酢酸ナトリウム水和物 適量 氷酢酸 適量			
フィルグラスチムBS 注300 μ gシリンジ[F] (0.7mL中)		300 μ g	ポリソルベート80 0.028mg D-マンニトール 35mg 酢酸ナトリウム水和物 適量 氷酢酸 適量			

【効能・効果】、【用法・用量】

効能・効果	用法・用量		
造血幹細胞の末梢 血中への動員	同種及び自家末梢血幹細胞採取時のフィルグラスチム (遺伝子組換え) 単独投与による動員	成人・小児	通常、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400 μ g/m ² を1日1回又は2回に分割し、5日間連日又は末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。この場合、末梢血幹細胞採取はフィルグラスチム (遺伝子組換え) 投与開始後4～6日目に施行する。
	自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後のフィルグラスチム (遺伝子組換え) 投与による動員	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了翌日又はがん化学療法により好中球数が最低値を経過後、フィルグラスチム (遺伝子組換え) 400 μ g/m ² を1日1回又は2回に分割し、末梢血幹細胞採取終了時まで連日皮下投与する。

なお、いずれの場合も状態に応じて適宜減量する。

効能・効果	用法・用量		
造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進	成人・小児	通常、造血幹細胞移植施行翌日ないし5日後からフィルグラスチム (遺伝子組換え) 300 μ g/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら投与を中止する。
	なお、本剤投与の中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。		

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

効能・効果		用法・用量	
がん化学療法による好中球減少症	急性白血病	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）で骨髄中の芽球が十分減少し末梢血液中に芽球が認められない時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200 µg/m ² を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。出血傾向等の問題がない場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100 µg/m ² を1日1回皮下投与する。
	悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍（睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など）、神経芽細胞腫、小児がん	成人・小児	通常、がん化学療法剤投与終了後（翌日以降）から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 µg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100 µg/m ² を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。
	その他のがん腫	成人・小児	通常、がん化学療法により好中球数1,000/mm ³ 未満で発熱（原則として38℃以上）あるいは好中球数500/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 µg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100 µg/m ² を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。 また、がん化学療法により好中球数1,000/mm ³ 未満で発熱（原則として38℃以上）あるいは好中球数500/mm ³ 未満が観察され、引き続き同一のがん化学療法を施行する症例に対しては、次回以降のがん化学療法施行時には好中球数1,000/mm ³ 未満が観察された時点から、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 µg/m ² を1日1回皮下投与する。出血傾向等により皮下投与が困難な場合はフィルグラスチム（遺伝子組換え）100 µg/m ² を1日1回静脈内投与（点滴静注を含む）する。
なお、本剤投与の開始時期及び中止時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定する。			
ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200 µg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、投与期間は2週間を目安とするが、好中球数が3,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）200 µg/m ² を1日1回点滴静注する。	
骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）100 µg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
再生不良性貧血に伴う好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 µg/m ² を1日1回点滴静注する。	ただし、好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）400 µg/m ² を1日1回点滴静注する。	
先天性・特異性好中球減少症	成人	通常、好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 µg/m ² を1日1回皮下投与する。	ただし、好中球数が5,000/mm ³ 以上に増加した場合は、症状を観察しながら減量、あるいは投与を中止する。
	小児	好中球数が1,000/mm ³ 未満のとき、フィルグラスチム（遺伝子組換え）50 µg/m ² を1日1回皮下投与する。	

なお、いずれの場合も年齢・症状により適宜増減する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

がん化学療法による好中球減少症

- 胚細胞腫瘍で卵巣腫瘍に該当するものは、未熟奇形腫、未分化胚細胞腫、卵黄嚢腫瘍などである。
- その他のがん腫に対する用法・用量における同一のがん化学療法とは、抗悪性腫瘍薬の種類及びその用量も同一の化学療法レジメンである。
- 本剤の投与により、好中球数が最低値を示す時期を経過後5,000/mm³に達した場合は投与を中止するが、好中球数が2,000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の減量あるいは中止を検討すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 薬物過敏症の既往歴のある患者
 - アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

(1) 全ての効能・効果に対する注意

- 本剤投与中は定期的に血液検査を行い、必要以上の好中球（白血球）が増加しないよう十分注意すること。必要以上の増加が認められた場合は、減量、休薬などの適切な処置をとること。
- アナフィラキシー等が起こることがあるので、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、過敏症等の反応を予測するために、使用に際しては十分な問診を行うとともに、あらかじめ本剤による皮膚反応試験を行うことが望ましい。
- 本剤投与により骨痛、腰痛等が起こることがあるので、このような場合には非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。また、末梢血幹細胞の動員ドナー（ドナー）では本剤投与により骨痛、腰痛等が高頻度で起こることから非麻薬性鎮痛剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。末梢血幹細胞採取に伴う一過性の血小板減少等が現れることがあるのでアスピリン等の血小板凝集抑制作用を有する薬剤の使用には十分に注意すること。

(2) 造血幹細胞の末梢血中への動員に対する注意

- 1) ドナーからの末梢血幹細胞の動員・採取に際しては関連するガイドライン等を参考に適切に行うこと。
また、末梢血幹細胞の採取に伴い全身倦怠感、四肢のしびれ、血管迷走神経反応等が認められることがあるので、血圧等の全身状態の変化に注意し、異常が認められた場合は直ちに適切な処置を行うこと。
- 2) ドナーへの本剤の使用に際してはドナー又はドナーに十分な能力がない場合は代諾者に、本剤の使用による長期の安全性については確立していないことから科学的データを収集中であることを十分に説明し同意を得てから使用すること。
- 3) ドナーに対する本剤の使用経験は少ない。本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- 4) ドナーに対する本剤の投与に際しては、レシピエントへの感染を避けるため、事前にHBs抗原、HBc抗体、HCV抗体、HIV-1、-2、HTLV-I抗体及び梅毒血清学的検査を行い、いずれも陰性であることを確認すること。また、CMV、ヘルペス血清学的検査を行うことが望ましい。
- 5) 本剤の使用に際しては、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性がある（「(1) 重大な副作用」5) 脾破裂の項参照）。
- 6) 自家末梢血幹細胞採取時のがん化学療法剤投与終了後の本剤投与により造血幹細胞を採取する場合、白血球数が最低値を経過後5,000~10,000/mm³以上への回復期に末梢血幹細胞採取を開始することが望ましい。
- 7) 本剤投与後及び末梢血幹細胞採取終了後に血小板減少が現れることがあるので十分注意すること。また、高度な血小板減少がみられた際には、末梢血幹細胞採取時に得られる自己血による血小板輸血等の適切な処置を行うこと。
- 8) 末梢血幹細胞採取終了1~2週後に白血球（好中球）減少が現れることがあるので十分注意すること。

(3) 造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進、がん化学療法後の好中球減少症に対する注意

- 1) がん化学療法による好中球減少症患者に対しては、がん化学療法剤の投与前24時間以内及び投与終了後24時間以内の本剤の投与は避けること。
 - 2) 急性骨髄性白血病患者（がん化学療法及び造血幹細胞移植の場合）では本剤の使用に先立ち、採取細胞について*in vitro*試験により本剤刺激による白血病細胞の増加の有無を確認することが望ましい。また、定期的に血液検査及び骨髄検査を行い、芽球の増加が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。
- (4) HIV感染症の治療に支障を来す好中球減少症に対する注意
ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症患者に対しては、投与期間は2週間を目安とし、さらに継続投与が必要な場合でも6週間で限度とする（本剤を6週間を超えて投与した場合の安全性は確立していない）。投与期間中は、観察を十分に行い、必要以上に好中球数が増加しないよう、慎重に投与すること（顆粒球系前駆細胞が減少し、本剤に対する反応性が減弱する可能性がある）。また、本剤を1週間以上投与しても好中球数の増加がみられない場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤投与によりHIVが増殖する可能性は否定できないので、原疾患に対する観察を十分に行うこと。
- (5) 骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症に対する注意
骨髄異形成症候群のうち、芽球増加を伴う病型例は骨髄

性白血病への移行の危険性が知られていることから、本剤の使用に際しては採取細胞について*in vitro*で芽球コロニーの増加が認められないことを確認することが望ましい。

(6) 先天性好中球減少症に対する注意

本剤を自己投与させる場合、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

- 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに連絡するよう注意を与えること。
- 2) 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。全ての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みの注射針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。

3. 副作用

乳癌化学療法による好中球減少症患者を対象とした国内臨床試験において104例中79例（76.0%）に副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な副作用は、腰痛・背部痛63例（60.6%）、骨痛10例（9.6%）、関節痛6例（5.8%）、頭痛5例（4.8%）等であった。主な臨床検査値異常変動はALT(GPT)上昇9例（8.7%）、AST(GOT)上昇6例（5.8%）等であった。〔承認時〕

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) ショック：ショックを起こすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺炎：間質性肺炎が発現又は増悪することがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 3) 急性呼吸窮迫症候群：急性呼吸窮迫症候群が発現することがあるので観察を十分に行い、急速に進行する呼吸困難、低酸素血症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には本剤の投与を中止し、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。
- 4) 芽球の増加：急性骨髄性白血病及び骨髄異形成症候群患者において、芽球の増加を促進させることがあるので、観察を十分に行い、芽球の増加が認められた場合には投与を中止すること。
- 5) 脾破裂：造血幹細胞の末梢血中への動員を目的としてドナー及び患者に本剤を使用する場合には、過剰な作用に伴い脾破裂が発現する可能性があるため、血液学的検査値の推移に留意するとともに、腹部超音波検査等により観察を十分に行い、脾臓の急激な腫大が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上 ^{注)}	5%未満 ^{注)}	頻度不明
皮膚		発疹	好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害(Sweet症候群等)、発赤
筋・骨格	腰痛・背部痛、骨痛、関節痛	筋肉痛	胸痛
消化器		口内炎、悪心	嘔吐
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇		肝機能異常
血液			血小板減少
その他		頭痛、倦怠感、発熱、動悸	脾腫、浮腫、血清クレアチニン上昇、Al-P上昇、LDH上昇、尿酸上昇、CRP上昇

注) 発現頻度は、承認時までの臨床試験(乳癌化学療法による好中球減少症)の成績より算出した。

4. 高齢者への投与

用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では、一般に生理機能(造血機能、肝機能、腎機能等)が低下している]

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない]

6. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していないので投与しないことが望ましい(使用経験が少ない)。
- (2) 小児に投与する場合には、観察を十分に行い慎重に投与すること。特に小児の末梢血幹細胞の動員ドナーに対する使用経験は少ない。本剤の投与はドナーの全身状態を考慮し、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

7. 適用上の注意

- (1) 使用する際は、トップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。
- (2) 調製時：点滴静注に際しては、5%ブドウ糖注射液、生理食塩液等の輸液に混和する。また、本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (3) 投与時：静脈内投与の場合は、できるだけ投与速度を遅くすること。
- (4) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

- (1) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血及び先天性好中球減少症患者において、骨髄異形成症候群又は急性骨髄性白血病へ移行したとの報告がある。
- (2) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した再生不良性貧血、骨髄異形成症候群及び先天性好中球減少症患者において、染色体異常がみられたとの報告がある。
- (3) 顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、骨髄増殖性疾患及び急性骨髄性白血病が発症したとの報告がある。
- (4) 副作用の項に記載した有害事象のほか、因果関係は明確ではないものの顆粒球コロニー形成刺激因子製剤を投与した末梢血幹細胞動員ドナーにおいて、末梢血幹細胞採

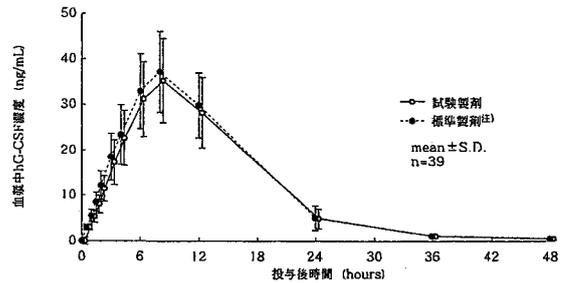
取時に一時的な心停止が報告されている。海外のドナーにおいては、心不全、血管炎、脳血管障害、片頭痛、下痢、難聴、地中海型サラセミア、鎌状赤血球クライシス、痛風、高血糖、軟骨障害、虚血性心疾患、心筋炎、無月経、肺出血及び腎癌が有害事象として報告されている。

- (5) 乳癌、悪性リンパ腫及び骨髄腫患者の採取した自家末梢血幹細胞中に腫瘍細胞が混入していたとの報告がある。
- (6) 顆粒球コロニー形成刺激因子が、数種のヒト膀胱癌及び骨肉腫細胞株に対し*in vitro*あるいは*in vivo*で増殖促進傾向を示したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 単回皮下投与

フィルグラスチムBS注300 μ gシリンジ[F]と同一成分・規格のフィルグラスチム(遺伝子組換え)注射液(試験製剤：アンプル入り)及び標準製剤^{注)}について、クロスオーバー法によりそれぞれフィルグラスチム(遺伝子組換え)として400 μ g/m²を健康成人男子に絶食単回皮下投与して血漿中のhG-CSF(ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子)濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。¹⁾



試験製剤又は標準製剤^{注)}投与後の平均血漿中hG-CSF濃度推移

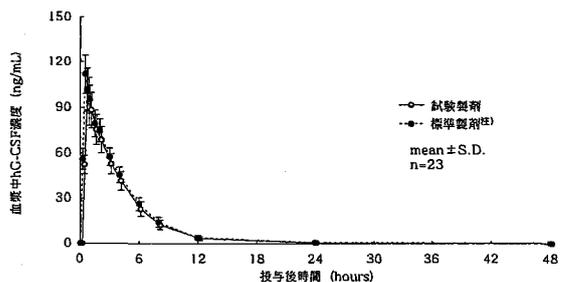
試験製剤又は標準製剤^{注)}の薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
試験製剤	534.59 ±120.91	35.48 ±9.08	7.9 ±1.2	6.58 ±1.42	11.48 ±1.09
標準製剤 ^{注)}	562.02 ±116.33	37.49 ±8.69	8.2 ±1.2	7.02 ±1.64	11.43 ±1.05

注) 標準製剤：グラン[®]注射液M300 (mean±S.D., n=39)

2. 単回点滴静注

フィルグラスチムBS注150 μ gシリンジ[F]と同一成分・規格のフィルグラスチム(遺伝子組換え)注射液(試験製剤：アンプル入り)及び標準製剤^{注)}について、クロスオーバー法によりそれぞれフィルグラスチム(遺伝子組換え)として200 μ g/m²を30分間かけて、健康成人男子に絶食単回点滴静注して血漿中のhG-CSF(ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子)濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の同等性が確認された。²⁾



試験製剤又は標準製剤^{注)}投与後の平均血漿中hG-CSF濃度推移

試験製剤又は標準製剤²⁾の薬物動態パラメータ

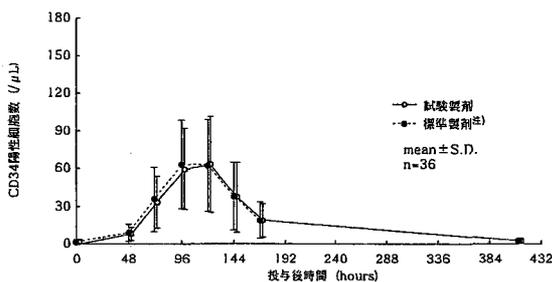
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	MRT (hr)
試験製剤	420.64 ±61.77	101.99 ±13.30	4.99 ±2.30	3.94 ±0.51
標準製剤 ²⁾	463.54 ±55.08	112.11 ±12.48	4.87 ±1.98	4.12 ±0.75

注) 標準製剤: グラン®シリンジ150 (mean±S.D., n=23)

【臨床成績】

1. 造血幹細胞の末梢血への動員

フィルグラスチムBS注150μgシリンジ「F」と同一成分・規格のフィルグラスチム(遺伝子組換え)注射液(試験製剤: アンプル入り)及び標準製剤²⁾について、クロスオーバー法によりそれぞれフィルグラスチム(遺伝子組換え)として400μg/m²を健康成人男子に1日1回5日間反復皮下投与して末梢血CD34陽性細胞数(CD34⁺)を測定した。得られた薬力学的パラメータ(CD34⁺C_{max}, CD34⁺t_{max})について統計解析を行った結果、両製剤の同等性が確認された。³⁾



試験製剤又は標準製剤²⁾投与後の平均CD34陽性細胞数推移

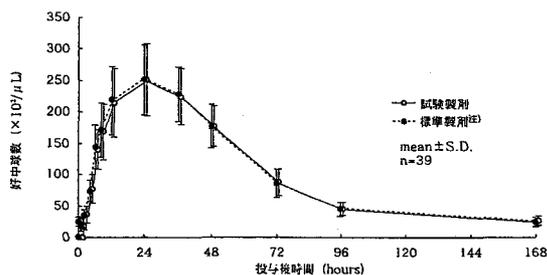
試験製剤又は標準製剤²⁾のCD34陽性細胞数薬力学的パラメータ

	CD34 ⁺ C _{max} (/μL)	CD34 ⁺ t _{max} (hr)	CD34 ⁺ AUC ₀₋₄₁₀ (hr/μL)
試験製剤	68.333 ±36.724	108.0 ±13.5	7751.13 ±4172.68
標準製剤 ²⁾	69.945 ±37.684	108.0 ±12.2	7977.11 ±4525.13

注) 標準製剤: グラン®シリンジ150 (mean±S.D., n=36)

2. 好中球数増加作用

フィルグラスチムBS注300μgシリンジ「F」と同一成分・規格のフィルグラスチム(遺伝子組換え)注射液(試験製剤: アンプル入り)及び標準製剤²⁾について、クロスオーバー法によりそれぞれフィルグラスチム(遺伝子組換え)として400μg/m²を健康成人男子に絶食単回皮下投与して末梢血好中球数(ANC)を測定した。得られた薬力学的パラメータ(ANC C_{max}, ANC t_{max})について統計解析を行った結果、両製剤の同等性が確認された。¹⁾



試験製剤又は標準製剤²⁾投与後の平均好中球数推移

試験製剤又は標準製剤²⁾の好中球数薬力学的パラメータ

	ANC C _{max} (×10 ³ /μL)	ANC t _{max} (hr)	ANC AUC ₀₋₁₆₈ (×10 ³ hr/μL)
試験製剤	252.06 ±56.00	25.2 ±4.6	16836.95 ±3204.67
標準製剤 ²⁾	252.68 ±54.10	26.5 ±4.9	16808.18 ±3223.29

注) 標準製剤: グラン®注射液M300 (mean±S.D., n=39)

3. がん化学療法における好中球減少症

乳癌患者84例を対象としたオープン試験において、本剤を50μg/m²/日、皮下投与した結果、主要評価項目である好中球減少(好中球数1,000/mm³未満)期間は、2.2±1.5日(平均値±標準偏差)であった。⁴⁾

【薬効薬理】

1. 顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)依存性細胞における増殖促進作用

本剤は顆粒球コロニー形成刺激因子依存性増殖を示すマウスNFS-60細胞株において濃度依存的な細胞増殖促進作用を示し、その50%有効濃度は標準製剤²⁾と同程度であった(*in vitro*)。⁵⁾

注) 標準製剤: グラン®シリンジ150

2. 好中球数増加作用

(1) 本剤は単回投与(静脈内及び皮下)することにより正常ラットの末梢血好中球数を増加させ、その程度は標準製剤²⁾と同程度であった。⁶⁾

(2) 本剤は反復投与(皮下)することにより、シクロホスファミド投与による好中球減少マウスにおける末梢血好中球数の減少を抑制した。⁷⁾

注) 標準製剤: グラン®注射液M300

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: フィルグラスチム(遺伝子組換え)

filgrastim (genetical recombination)

本質: ヒト顆粒球コロニー形成刺激因子に対応する遺伝子の発現により、組換え体で産生される175個のアミノ酸残基(C₈₄₅H₁₃₃₉N₂₂₃O₂₄₃S₉; 分子量18798.61)からなるタンパク質

【取扱い上の注意】

1. プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。
2. できるだけ使用前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。
3. シリンジ先端部のトップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

【包装】

フィルグラスチムBS注75μgシリンジ「F」: 1シリンジ、10シリンジ
フィルグラスチムBS注150μgシリンジ「F」: 1シリンジ、10シリンジ
フィルグラスチムBS注300μgシリンジ「F」: 1シリンジ、10シリンジ

【主要文献】

- 1) 富士製薬工業株式会社 社内資料(臨床薬理試験-単回皮下投与比較試験-)
- 2) 富士製薬工業株式会社 社内資料(臨床薬理試験-単回点滴静注比較試験-)
- 3) 富士製薬工業株式会社 社内資料(臨床薬理試験-反復皮下投与比較試験-)
- 4) 富士製薬工業株式会社 社内資料(臨床薬理試験-乳癌患者におけるがん化学療法による好中球減少症に対する好中球数回復作用の検討-)
- 5) 富士製薬工業株式会社 社内資料(薬理試験-顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)依存性細胞における増殖促進作用の検討-)
- 6) 富士製薬工業株式会社 社内資料(薬理試験-正常ラットにおける末梢血好中球数に対する作用の検討-)
- 7) 富士製薬工業株式会社 社内資料(薬理試験-好中球減少症モデルマウスにおける有効性の検討-)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
(TEL) 076-478-0032
(FAX) 076-478-0336

薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における事前評価について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の報告書に基づき、下記医薬品についての事前評価を行う予定。

記

① ネオーラルカプセル及びネオーラル内用液（一般名：シクロスポリン）

予定される適応：ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分で、視力低下の恐れのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る）

（下線部追加）

② ノボセブンHI 静注用（一般名：エプタコグ アルファ（活性型）（遺伝子組換え））

予定される適応：血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病の軽度から中等度の出血に対して 270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (13.5KIU/kg) を単回投与する用法・用量の追加

③ 注射用エンドキサン（一般名：シクロホスファミド水和物）

予定される適応：褐色細胞腫に対する3剤併用療法（CVDレジメン）の効能・効果及び用法・用量の追加

④ オンコピン注射用（一般名：ビンクリスチン硫酸塩）

予定される適応：褐色細胞腫に対する3剤併用療法（CVDレジメン）の効能・
効果及び用法・用量の追加

⑤ ダカルバジン注用（一般名：ダカルバジン）

予定される適応：褐色細胞腫に対する3剤併用療法（CVDレジメン）の効能・
効果及び用法・用量の追加

⑥ ハイドレアカプセル（一般名：ヒドロキシカルバミド）

予定される適応：本態性血小板血症

⑦ ハイドレアカプセル（一般名：ヒドロキシカルバミド）

予定される適応：真性多血症

⑧ カンプト点滴静注及びトポテシン点滴静注（一般名：イリノテカン塩酸塩水和物）

予定される適応：小児悪性固形腫瘍

※ 予定される適応は、公知申請が可能と判断されたものである。