

▼ザイボックス注射液・○リネゾリド点滴静注液 [注]・△錠 [内]

【重要度】★★ 【一般製剤名】リネゾリド (LZD) (U) linezolid 【分類】抗菌薬 [オキサゾリジノン系]

【単位】○600mg/bag [300mL], △600mg/錠

【常用量】■注射, 経口とも1回600mg, 1日2回 [1200mg/日]

■多剤耐性結核に1日1回600mg [社会保険診療報酬支払基金2020年]

【用法】■注射: 1日2回, 12時間ごとに30分~2時間かけて点滴静注

■内服: 1日2回, 12時間ごと (1)

■点滴静注, 経口投与及び切り替え投与のいずれにおいても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ため, 原則として最大28日までの投与とする。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 (1)

【透析患者への投与方法】600mg×2/日で開始し, 血小板数のモニターの上, 必要時600mg/日に減量 (5)

腎機能低下によってもAUCの増大, t_{1/2}の延長は大きくないため減量の必要はない (1) 透析により30%除去されるため透析日には透析後に投与する。ただし腎障害患者 (特にESRD) で重篤な血小板減少や貧血が高頻度発生するという報告があるため要注意 (5)

【その他の報告】減量の必要はないが慎重投与 (3) HD患者に常用量投与した際の血中トラフ値は34.4 μg/mL [症例報告] (高橋紘子, 他: 透析会誌 43:S630, 2010) 50%に減量してもトラフ濃度は健常人より高い (Hiraki Y, et al: Ren Fail 35:418-20, 2013) 600mgを12hr毎 [HD日はHD後] であるが, 2種の代謝物が蓄積する危険性については不明 (サンフォード感染症治療ガイド) HD除去率が50%であり, 1日2回投与のうち, 1回はHD後投与 (El-Assal MI, et al: Biopharm Drug Dispos 35: 405-16, 2014) HD患者では血小板減少の程度と体重は無関係 (加藤秀雄, 他: 第63回日本化学療法学会要旨集 p164, 2015) 透析患者を含むESRD患者においては, 腎不全患者に比べ重篤な血小板減少症, 貧血が高頻度で発生 (Wu VC, et al: Clin Infect Dis 42: 66-72, 2006) PK試験によると非HD時の半減期が5倍に延長するがHDにより50%除去されるのでAKIやHD患者でも減量の必要はない (El-Assal MI and Helmy SA: Biopharm Drug Dispos 35: 405-16, 2014 PMID: 25044219)

【PD】PD腹膜炎に1回600mg, 1日2回静注もしくは経口 (Li PK, et al: Perit Dial Int 2016 PMID: 27282851)

減量の必要なし (サンフォード感染症治療ガイド) 血球減少をきたした症例 (Gervasoni C, et al: Eur J Clin Pharmacol 71: 383-5, 2015) VREに対して常用量を静注または経口で適用 [ipのデータがないため] (Song IJ, et al: Perit Dial Int 34: 235-9, 2014) 出口部およびトンネル感染に1回400~600mgを1日2回 (Li PK, et al: Perit Dial Int 30: 393-423, 2010) 600mg単回投与でPD液濃度は4mg/Lを超え, 600mg×2/日反復投与により上昇する (DePestel DD, et al: Pharmacotherapy 23: 1322-6, 2003 PMID: 14594349)

【CRRT】減量の必要なし (サンフォード感染症治療ガイド)

【保存期CKD患者への投与方法】血中濃度上昇に関連した血小板減少症のため減量を推奨 (Tsuiji Y, et al: Br J Clin Pharmacol 2017 PMID: 28186644)

【その他の報告】

腎機能低下によってもAUCの増大, t_{1/2}の延長は著しくないため減量の必要はない (1, サンフォード感染症治療ガイド)

腎障害患者で重篤な血小板減少が高頻度発生 (Lin YH, et al: Int J Antimicrob Agents 28: 345-51, 2006)

全身CLは腎機能に関連し, 腎障害患者では血小板減少は発現しやすいため, Cr 30mL/min未満では600mg/日への減量が望ましい (Sasaki T, et al: Antimicrob Agents Chemother 55: 1867-73, 2011)

減量の必要はないが, GFR<10mL/minでは慎重投与 (3)

CrとリネゾリドのCLは有意に正相関しており, トラフやAUC高値と血小板減少の発現が関連 (Matsumoto K, et al: Int J Antimicrob Agents 36: 179-81, 2010)

Cr 50mL/min未満の腎障害患者では血小板減少が早期に出現する (Takahashi Y, et al: J Infect Chemother 17: 382-7, 2011)

Cr 30mL/min未満は血小板減少発現のリスク因子 [単変量] (Niwa T, et al: Clin Ther 31: 2126-33, 2009)

腎機能障害を合併した患者のMRSAのSSIに1200mg投与時に血小板減少をきたしたが, 600mg/日では治療可能であった (Taguchi K, et al: Scand J Infect Dis 45: 77-80, 2013)

腎機能とトラフ濃度は強く関連し, MIC 2 μg/mLを想定した場合の目標トラフは3.6 μg/mL, 血小板減少症を回避するためのトラフは8.2 μg/mLとすると, 初回量 [mg] = CL×AUC24 = (0.0258×Cr+2.03) × (18.2×C_{min}+134.4) で計算される (Matsumoto K, et al: Int J Antimicrob Agents 44: 242-7, 2014)

Cr 30mL/min以下の腎障害患者 (および肝硬変患者) では600mg/日にて有効曝露量 (AUC/MIC>100) が得られる (Sasaki T, et al: Antimicrob Agents Chemother 55: 1867-73, 2011)

CKD患者で代謝物が蓄積 (Souza E, et al: Antimicrob Agents Chemother 2020 PMID: 32152085)

【特徴】オキサゾリジノン系抗菌剤。細菌の蛋白合成過程の開始段階における50SリボソームのサブユニットのドメインVに特異的に結合し, 70S開始複体の形成を阻害することによって抗菌力を発揮する (蛋白合成の開始を抑制する)。バンコマイシン耐性Enterococcus faecium (VRE) (Enterococcus faecalisには有効でない), MRSA感染症に適用される。肺, 汗, 唾液中等に良好な移行性を示す。パイオアベラビリティが100%であるため注射薬から内服薬への切り替えが容易。

【主な副作用・毒性】可逆的な貧血・白血球減少症・汎血球減少症・血小板減少症等の骨髄抑制 (投与期間が14日を超えると血小板減少症の発現頻度が高くなる傾向あり), 視神経症, ショック・アナフィラキシー, 間質性肺炎, 腎不全, 下痢, 嘔気・嘔吐, 頭痛, 味覚倒錯, 臆モニア症, 肝機能障害, 代謝性アシドーシス, 低Na血症など。

【安全性に関する情報】貧血はクロラムフェニコールによる造血抑制に類似した骨髄抑制で, 血小板減少は免疫機序が関連している可能性 (骨髄抑制ではない可能性) がある (Bernstein WB, et al: Ann Pharmacother 37: 517-20, 2003) 血小板回復までの平均期間は9.5日 (壁谷めぐみ, 他: 第19回日本医療薬学会講演要旨集 p355,

2009) 体重 40kg 未満では貧血の発現頻度が高くなる傾向あり (1) 腎機能低下, 低 Alb 血症が血小板減少 (対前値 70%) のリスク因子 (植田貴史, 他: 第 56 回日本化学療法学会西日本支部総会講演要旨集 2008) 腎機能と血小板減少には関連性を認めない (川澄紀代, 他: 第 56 回日本化学療法学会西日本支部総会講演要旨集 2008) ミトコンドリアにおける蛋白合成を阻害し, 神経炎や乳酸アシドーシスの発現に関連する可能性がある (De Vriese AS, et al: Clin Infect Dis 42 :1111-7, 2006) 低血糖に関連している可能性 (Viswanathan P, et al: Clin Infect Dis 59: e93-5, 2014)

【モニターすべき項目】 CBC

【F】 100% (1,U)

【tmax】 空腹時 0.91hr, 食後 2.4hr (1) 【Cmax】 空腹時 250mg 投与後 5.52 μ g/mL, 食後 250mg 投与後 3.89 μ g/mL (1) 600mg 静注時 12.9 μ g/mL, 600mg 経口時 12.7 μ g/mL (U)

【代謝】 ラクトム経路により PNU-142300、ラクトン経路により PNU-142586 の 2 種類の代謝物になる。これらの抗菌活性はないかまたはわずかである (1) モルフォリン環の酸化により 2 種の不活性化代謝物を生成 (U) P450 には影響しない (U) 代謝物の AUC はリネゾリドの 5% (1)

重篤な腎障害や ESRD 患者では 2 つの主要代謝物が蓄積する (Brier ME, et al: Antimicrob Agents Chemother 47: 2775-80, 2003)

透析を必要とするような腎障害患者では正常腎機能者に比べ 2 つの主要な代謝物濃度が 7~8 倍高くなる (Stalker DJ, et al: Clin Pharmacokinetics 42:1129-40, 2003)

【排泄】 尿中未変化体排泄率 30~40% (1) 30% (12) 2 種類の代謝物としてほとんどが尿中に排泄される。代謝物に弱い活性はあるが全体的な抗菌作用に顕著な影響を示さない (1) 尿細管で再吸収される (U) 尿中に未変化体として 30%、代謝物として 50%が排泄される (U)

【CL】 103~106mL/min (1) 120~140mL/min (U) クリアランス非線形動態となる (Plock N, et al: Drug Metab Dispos 35: 1816-23, 2007) CL [L/hr] =0.0258 \times Ccr+2.03 (Matsumoto K, et al: Int J Antimicrob Agents 44: 242-7, 2014) 【腎 CL/総 CL】 35% (1) (U)

【t1/2】 5.3~5.9hr (1) 5.4hr (U) 4.7~6.4hr (12) 【透析患者の t1/2】 8.4hr (1) 6.1~8.4hr (12) 透析患者のトラフ値は健康人の 4~5 倍高い (Tsuji Y, et al: J Infect Chemother 14: 156-60, 2008)

【蛋白結合率】 31% (1,U) 30% (12)

【Vd】40~50L/man (1,U) 0.63L/kg (12) 脳脊髄液 (CSF) への移行性は AUC 比で血清の 0.7 と良好で消失半減期は CSF 中でより長い (Myrianthefs P, et al: Antimicrob Agents Chemother 50: 3971-6, 2006) 脳脊髄液への移行率は AUC 比で血清の平均 80% (Beer R, et al: Antimicrob Agents Chemother 51: 379-82, 2007) 敗血症の重症度によっても組織移行に顕著な変化は認めない (Thallinger C, et al: J Antimicrob Chemother 61:173-6, 2008) 24.6~64.6L/man [腎障害患者を含む] (Matsumoto K, et al: Int J Antimicrob Agents 36:179-81, 2010) 骨, 脂肪, 筋肉, 血腫中への移行も良好 (Lowering AM et al: J Antimicrob Chemother 50: 73-7, 2002) DM 性下肢感染組織への移行も良好 (Eslam RB, et al: J Clin Pharmacol 54: 1058-62, 2014 PMID: 24677034)

【MW】 337.35

【透析性】 投与後 3hr からの 3hrHD により投与量の約 30%が除去される (1,12, Brier EB, et al: Antimicrob Agents Chemother 47: 2775-80, 2003) ため除去率 30% 以上 (5) 除去率は経口投与 3 時間後からの HD にて検討されている [QB 400~450mL/min] (Brier EB, et al: Antimicrob Agents Chemother 47: 2775-80, 2003) 除去率 40.6% (Hiraki Y, et al: Ren Fail 35: 418-20, 2013) PS 膜に可逆的に吸着する (Sartori M, et al: Ther Drug Monit 38: 579-86, 2016 PMID: 27391086)

【透析時 t1/2】 7.0hr (1) 【透析時 CL】 130mL/min (1)

【PD】 PD 液へ血中濃度と同程度に移行する (関 英夫, 他: 透析会誌 44: S474, 2011)

【TDM のポイント】 VRE に対する MIC90 は 4 μ g/mL 以上。抗菌作用は time above MIC と相関することからトラフ値を維持する。全身 CL と Ccr は有意に正相関 (Matsumoto K, et al: Int J Antimicrob Agents 36:179-181, 2010) 重症患者では PK の個人差が大きいため TDM の対象とすべき (Dong H, et al: Int J Antimicrob Agents 38: 296-300, 2011) 血液浄化療法施行例では体内動態が変化するので TDM の対象とすべき (Swoboda S, et al: Eur J Clin Pharmacol 66: 291-8, 2010) 22mg/kg/day の投与は血小板減少のリスク因子であり体重を考慮した投与量に設定すべきかもしれない (Niwa T, et al: Clin Ther 31: 2126-33, 2009) トラフ 22.1 μ g/mL 以上と血小板減少の発現が関連 (Hiraki Y, et al: Scand J Infect Dis 44: 60-4, 2012) 血小板減少の発現率 50%のトラフ濃度は 6.53 μ g/mL で、トラフ 2~7 μ g/mL が安全性からみた目標濃度 (Pea F, et al: J Antimicrob Chemother 67: 2034-42, 2012) AUC とトラフには強い相関があり AUC=18.2 \times Cmin+134.4 (Matsumoto K, et al: Int J Antimicrob Agents 44: 242-7, 2014) 血小板減少 [対前値 70%] の発現した最小トラフ濃度は 14.4 μ g/mL, 最小 AUC 値は 513mg \cdot hr/L (Matsumoto K, et al: Int J Antimicrob Agents 36: 179-81, 2010) 全身 CL には GFR, ヘモグロビン, ALT の関数で示された (Tsuji Y, et al: J Clin Pharmacol 53: 967-73, 2013)

標準用量で AUC に個体間変動が大きいため TDM は有用だろう (Rao GG, et al: Ther Drug Monit 2020 PMID: 31652190)

【薬物動態】 肥満患者でも体重よりも腎機能が適正量決定因子である (Cojutti P, et al: Clin Pharmacokinetics 2017 PMID: 29080937)

【O/W 係数】 pH3~9 の範囲では pH 非依存性で 3.5 (1) Log P=0.55 [1-オクタノール/水系] (1) 【pKa】 1.8 (1)

【相互作用】 リファンピシンの併用でリネゾリドの Cmax21%低下, AUC32%低下 [機序不明] (1) MAO-A 阻害剤: リネゾリドは非選択的, 可逆的 MAO 阻害作用を有するので併用による血圧上昇のおそれ (1) SSRI との併用でセロトニン症候群様症状の出現の可能性 (1)

【小児における報告】 新生児~乳幼児での PK 報告 (Kearns GL, et al: Clin Pharmacol Ther 74: 413-22, 2003)

【主な臨床報告】 MRSA 院内肺炎に対し VCM に比べ優れた治療成績 (Wundernk RG, et al: Chest 124:1789-97, 2003)

MRSA-VAP に対し VCM に比べ優れた治療成績 (Kollef MH, et al: Intensive Care Med 30: 388-94, 2004)

院内肺炎に対して VCM よりも効果は高いが, 60 日後の死亡率には差がない (Wundernk RG, et al: Clin Infect Dis 54: 621-9,2012)

VRE 血流感染への治療効果はダプトマイシンに劣る (Britt NS, et al: Clin Infect Dis 61: 871-8, 2015)

骨髄炎・人工関節感染に対し, 他剤よりも優れた選択とはいえない (Papadopoulos A, et al: J Chemother 21: 165-9, 2009)

DAP と比較して VRE 血流感染に関して LZD は治療失敗率, 30 日間死亡率が有意に高値 (Britt NS, et al: Clin Infect Dis 61: 871-8, 2015 PMID: 26063715)

バンコマイシンに反応性しない MRSA による CR-BSI からの腸腰筋膿瘍にダプトマイシンとリネゾリドを併用して治療に成功した症例 (福永昇平, 他: 透析会誌 47:

563-8, 2014)

【備考】

【更新日】 20211115

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。