

▼ザイボックス注射液・○リネゾリド点滴静注液 [注]・△ザイボックス錠 [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] (高橋絢子、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 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 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 (Tsujii 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、Ccr 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)

Ccr 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)

Ccr 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)

Ccr 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/日] = CL × AUC24 = (0.0258 × Ccr + 2.03) × (18.2 × Cmin + 134.4) で計算される (Matsumoto K, et al: Int J Antimicrob Agents 44: 242-7, 2014)

Ccr 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 患者で代謝物も蓄積 (Souza E, et al: Antimicrob Agents Chemother 2020 PMID: 32152085)

腎機能低下例を含む重症例における PPK による AUC/MIC を満たす投与設計により安全性の向上 (Shi L, et al: Int J Antimicrob Agents 2023 PMID: 37301313)

AUC 100 を有効性の PD/PD パラメータとした場合腎機能障害時には 450mg×2/日への減量を考慮 (Zuo M, et al: J Clin Pharm Ther 2022 PMID: 36053892)

腎機能障害例には常用量を 2 日間投与し、以後 300mg×2/日として TDM にて調節 (Kawasaji H, et al: BMC Pharmacol Toxicol 2021 PMID: 33663616)

【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 リポ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 開始複合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)。パンコマイシン耐性 Enterococcus faecium (VRE) (Enterococcus faecalis には有効でない)、MRSA 感染症に適用される。肺、汗、唾液中などに良好な移行性を示す。バ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、膿モニニア症、肝機能障害、代謝性アシドーシス、低

Na 血症、横紋筋融解症など

【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回日本化学会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回日本化学会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 $5.52\mu\text{g}/\text{mL}$ 、食後250mg投与後 $3.89\mu\text{g}/\text{mL}$ (1) 600mg静注時 $12.9\mu\text{g}/\text{mL}$ 、600mg経口時 $12.7\mu\text{g}/\text{mL}$ (U)

【代謝】ラクタム経路により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）モルフオリン環の酸化により2種の不活性代謝物を生成（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 Pharmacokinet 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常人の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（Lovering 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CL】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 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 36:179-81, 2010）重症患者ではPKの個人差が大きいので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 $22.1\mu\text{g}/\text{mL}$ 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）

血小板減少の発生確率50%のトラフ濃度は $6.53\mu\text{g}/\text{mL}$ で、トラフ $2\sim7\mu\text{g}/\text{mL}$ が安全性からみた目標濃度（Pea F, et al: J Antimicrob Chemother 2012 PMID: 22553142）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 $14.4\mu\text{g}/\text{mL}$ 、最小AUC値は $513\text{mg}\cdot\text{hr}/\text{L}$ (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 Pharmacokinet 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】リファンピシンと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) セロトニン作動薬 (SSRI, SNRI, 炭酸リチウム、トリプタン、トラマドール、フェンタニル、メサドン、ペチジン等)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（Wunderink 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 (Wunderink RG, et al: Clin Infect Dis 54: 621-9, 2012)

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

骨髄炎・人工関節感染に対し、他剤よりも優れる選択とはいえない (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)

パンコマイシンに反応性ないMRSAによるCR-BSIからの腸腰筋膿瘍にダブ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】 20240715

※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、当院では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・写真などの無断複数・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法及び国際条約により保護されています。