

## 【市販後調査報告】

## Linezolid の使用成績調査

湯浅 晃<sup>1)</sup>・佐藤 夫美<sup>2)</sup>・朴沢 博之<sup>3)</sup>・杉本奈扶美<sup>1)</sup><sup>1)</sup> ファイザー株式会社エッセンシャルヘルス事業部門メディカル・アフケアーズ統括部\*<sup>2)</sup> 同 市販後調査企画マネジメント部<sup>3)</sup> 同 クリニカルインフォマティクス&イノベーション部

(平成 28 年 11 月 4 日受付・平成 28 年 12 月 22 日受理)

リネゾリド(ザイボックス<sup>®</sup>)は、2006年4月、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)のうちのリネゾリド(ザイボックス<sup>®</sup>)感受性菌による感染症患者に対する効能の追加承認を受けた。その後、2006年8月～2010年3月にリネゾリドの使用成績調査を実施し、全国127施設の医療機関より978例の調査票を回収した。安全性解析対象症例970例および有効性解析対象症例431例について安全性および追加効能に関する有効性を検討し、以下の結果を得た。

- ①副作用発現症例率は16.8%(163/970例)であり、承認時までの副作用発現症例率55.00%に比較し低値であった。主な副作用の内訳は血小板数減少78件、貧血31件、血小板減少症26件、白血球数減少12件、骨髄機能不全8件、肝機能異常6件、重複感染および下痢の各5件であった。また、重篤な副作用は50例63件認められたが、そのほとんどが対処可能であり、未回復症例も原疾患や合併症による影響が大きいと考えられた。
  - ②重点調査項目として設定した造血器系の副作用について検討した結果、副作用発現症例率は高くなかったものの、適切な対応を行うために、「使用上の注意」にあるように、定期的な血液検査は必要であると考えられた。さらに、重点調査項目として年齢、体重および投与期間(投与量)の影響についても検討したが、新たな対応は必要なく、特記すべき事項はないと判断した。
  - ③有効性解析対象症例431例における臨床効果の有効率は、90.5%(390/431例)であり、承認時までのMRSA症例に対する有効率62.9%(39/62例)に比較して高かった。また、起炎菌ごとの有効率および消長率は、起炎菌のほとんどであった *Staphylococcus aureus* においておのおの、91.1%および77.0%であり、いずれも高率であった。
- 以上、リネゾリドは実臨床における使用実態下で高い有用性を示すことが確認された。

**Key words:** linezolid, postmarketing surveillance, safety, effectiveness, MRSA

リネゾリド(ザイボックス<sup>®</sup>、以下、本剤)は、米国ファイザー社(旧 ファルマシア・アップジョン社)で合成されたオキサゾリジノン系骨格を有する新しいクラスの合成抗菌薬である<sup>1)</sup>。その作用機序は、既存の抗菌薬とは異なり、細菌の蛋白合成の早期段階を阻害する<sup>1,2)</sup>。そのため、既存の各種抗菌薬に耐性を示すグラム陽性球菌に対しても抗菌活性を示す<sup>3,4)</sup>。本剤には、点滴静注で用いる注射剤と経口投与用の錠剤の2剤型がある。

本剤は2001年4月4日に「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」による「各種感染症」を適応症として承認された。その後、2006年4月20日に、適応菌種として「本剤に感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)」、適応症として「敗血症、深在性皮膚感染症、慢性

膿皮症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、肺炎」とする効能追加が承認された。本剤の効能追加後、2006年8月～2010年3月に連続調査方式による使用成績調査(以下、本調査)を実施し、本剤の安全性および追加効能に関する有効性の検討を行った。

本調査は、日常診療における本剤の安全性および有効性について検討することを目的として実施した。また、調査期間中の使用実態下における副作用発現状況を把握するとともに、未知の副作用等の情報に基づき新たな対応の必要性を検討した。なお、重点調査項目として、造血器系の副作用(貧血、血小板減少、白血球減少、汎血球減少など)の発現状況ならびに年齢、投与期間(投与量)および体重の影響について確認した。

## I. 材料と方法

### 1. 調査対象

調査期間中に実施施設において本剤〔市販されているザイボックス®注射液 600 mg (リネゾリドとして1バッグ 300 mL中に600 mgを含有) およびザイボックス®錠 600 mg (リネゾリドとして1錠中に600 mgを含有)〕がはじめて投与された患者を対象とした。

### 2. 調査方法および調査時期

連続調査方式により、目標安全性解析対象症例数 1,000 例として、2006年8月1日～2010年3月31日を調査実施予定期間として実施した。

本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(平成16年12月20日厚生労働省令171号)に従い実施した。

### 3. 調査項目

本調査は、①未知の副作用の把握、②使用実態下での副作用発生状況の把握、③安全性・有効性などに影響を与えると考えられる要因の分析を目的とした。調査項目は、患者背景(性別、年齢、対象疾患、対象疾患重症度、既往症の有無、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、妊娠の有無および体重)、投薬の状況(投与期間および平均1日投与量)、有害事象および臨床的有効性評価とした。重点調査項目として造血器系の副作用(貧血、血小板減少、白血球減少、汎血球減少など)の発現状況ならびに年齢、投与期間(投与量)および体重の影響について確認した。加えて、14日を超えて使用された症例について集計・解析を行い、安全性の検討を行った。

### 4. 解析方法

#### 1) 安全性

安全性情報を検討するために、すべての有害事象を収集し、本剤との因果関係が否定できない事象を副作用として取り扱った。有害事象は、ICH 国際医薬用語集 日本語版 (MedDRA/J) の Ver.13.1 に基づき集計した。

安全性に影響を及ぼす因子の検討は、Fisher Exact 検定を用いた。背景因子に順序のついた水準がある場合には、傾向性の検定として Cochran-Armitage 傾向性検定 (Exact 法) を用いた。有意水準を 5% とした。さらに交絡因子を調整して背景因子の副作用発現に対する影響を検討するために、多変量解析のモデルとしてロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比を算出した。信頼係数は両側 95% とした。これらの検定・推定は SAS (Windows 版 Ver.8.2) を用いて行った。

副作用発現に影響を及ぼす可能性のある合併症および併用薬剤を探索するため、合併症は、MedDRA/J により分類し、高位語 (HLT) および基本語 (PT) を用いて病名分類を行った。併用薬剤は、医療用医薬品名データファイルのコードにより分類し、さらにコード上 3 桁を用いて薬剤分類を行った。これらの分類に基づき、以下のス

クリーニングを実施した。

薬剤疫学研究における仮説設定の方法として用いられるケース・シリーズ研究のアプローチを採用し、副作用が発現した合併症および併用薬剤をそれぞれピックアップした。そのうえで、副作用発現症例数が全体の 5% 以上 ( $163 \text{ 例} \times 0.05 = 8.2 \text{ 例}$ ) を有する合併症あるいは併用薬剤のうち、当該合併症または併用薬剤の有無別の副作用発現においては、①リスク比が 2 倍以上、② $\chi^2$  統計量が 4 以上、の条件を満足した合併症および併用薬剤の分類を検討対象症例として選択した。

#### 2) 有効性

有効性解析対象症例は、適応菌種である「リネゾリドに感性の MRSA」を起炎菌(推定を含む)とし、適応症である「敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、肺炎」を治療目的疾患として本剤が投与され、臨床効果が判定できた症例とした。臨床効果は、担当医による有効/無効/判定不能の 2 段階 3 区分での評価に基づき、有効率「臨床効果の有効症例数/有効性解析対象症例数」を算出した。

また、有効性に影響を及ぼす因子の検討については安全性の検討と同様に、Fisher Exact 検定を用いた。背景因子に順序のついた水準がある場合には、傾向性の検定として Cochran-Armitage 傾向性検定 (Exact 法) を用いた。有意水準を 5% とした。

## II. 結果

### 1. 症例構成

#### 1) 調査対象症例数

症例構成を Fig. 1 に示す。本調査における登録症例は 1,004 例で、全国の基幹病院を中心とした 127 施設から 978 例の調査票を回収した。安全性解析対象症例は「再調査不能」5 例、「契約違反」3 例を除外した 970 例であった。有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例より「適応外使用」437 例および「有効性評価が判定不能」66 例の合計 539 例を除いた 431 例であった。適応外使用 437 例の内訳は、①MRSA だが適応疾患以外を含む 66 例、②メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) 68 例、③ *Staphylococcus aureus* メチシリン感受性未実施 101 例、④その他の菌種 96 例、⑤原因菌の検出不能または陰性 79 例、⑥菌検査未実施 63 例であった。

#### 2) 解析対象症例の患者背景内訳

安全性解析対象症例 970 例および有効性解析対象症例 431 例の患者背景を、Table 1 に示す。

### 2. 安全性

#### 1) 副作用発現状況

安全性解析対象症例 970 例中、副作用は 163 例 226 件認められ、副作用発現症例率は 16.8% (163/970 例) であった。主な副作用の内訳は血小板数減少 (器官別大分類: 臨床検査) 78 件、貧血 31 件、血小板減少症 (器官別大分類: 血液およびリンパ系障害) 26 件、白血球数減少

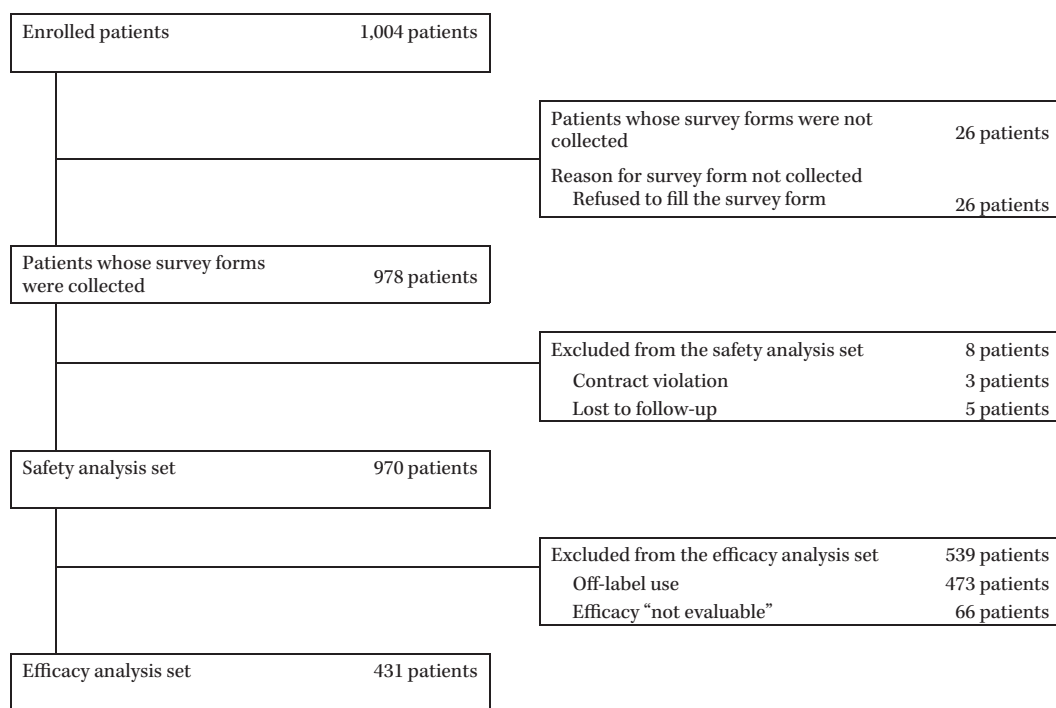


Fig. 1. Patient disposition.

12件、骨髄機能不全8件、肝機能異常6件、重複感染および下痢の各5件であった(Table 2)。なお、承認時までの副作用発現症例率は55.00%であった。

本調査において、安全性評価対象症例970例中、5例以上発現した器官別大分類別副作用は感染症および寄生虫0.72%(7例)、血液およびリンパ系障害6.80%(66例)、代謝および栄養障害0.93%(9例)、胃腸障害0.82%(8例)、肝胆道系障害0.82%(8例)皮膚および皮下組織障害0.82%(8例)および臨床検査9.07%(88例)であった(Table 3)。

これに対し、承認時までの安全性評価対象症例100例において5例以上発現した器官別大分類別副作用は血液およびリンパ系障害31.00%(31例)、代謝および栄養障害13.00%(13例)、神経系障害6.00%(6例)、胃腸障害18.00%(18例)、一般・全身障害および投与部位の状態8.00%(8例)、臨床検査16.00%(16例)であった(Table 3)。

## 2) 重篤な副作用

重篤な副作用は、50例63件認められた。内訳は、血小板数減少23件、血小板減少症10件、貧血7件、骨髄機能不全、汎血球減少症、ヘモグロビン減少および白血球数減少の各3件、重複感染、ヘマトクリット減少および赤血球数減少の各2件、敗血症、乳酸アシドーシス、深部静脈血栓症、下痢および高ビリルビン血症の各1件であった(Table 4)。

これらのうち、高ビリルビン血症および血小板数減少の1例、汎血球減少症1例、貧血、血小板数減少および

白血球数減少の1例、血小板減少症の3例、重複感染および敗血症の1例、血小板数減少1例、合計8例の転帰が未回復であった。未回復の内訳は、死亡が2例、その他未回復が6例であった。貧血、骨髄機能不全、血小板数減少の各1例が不明であった。それ以外の事象は、消失・回復または軽快であった。

未回復の8例は、いずれも原疾患の悪化による影響であると考えられた。

死亡した2例のうちの1症例は、本剤投与9日目に菌交代症の発現を認め、投与16日目に敗血症の悪化により死亡したものであった。本症例は、原疾患であった敗血症が悪化した可能性が高く、死亡と本剤との因果関係は否定的であると考えられた。

他の死亡症例は、本剤投与8日目に血小板減少症を発現し、同日に本剤投与を中止したものの、中止4日後に急性間質性肺炎、血小板減少症により死亡した症例であった。本剤開始時に発現した急性間質性肺炎や原疾患である敗血症の悪化による影響が疑われ、本剤が死亡に直接関与した可能性はきわめて低いものと考えられた。

## 3) 副作用発現に影響を及ぼす要因

患者背景因子として、性別、年齢(10歳ごと)、年齢(65歳未満/以上)、年齢(15歳未満/以上)、対象疾患(診断名)、対象疾患重症度、既往歴、合併症、造血器系の合併症、肝機能障害、腎機能障害、投与期間(7日間ごと)、投与期間(15日未満/以上)、投与期間(29日未満/以上)、平均1日投与量(1,200 mg/日未満/以上)、投与経路、体重(40 kg 未満/以上)、体重(10 kg ごと)、併用薬剤、非

Table 1. Patient characteristics (safety and efficacy analysis sets)

Item	Level	Analysis set	
		Safety analysis set (970 patients)	Efficacy analysis set (431 patients)
Sex	Male	662 (68.2)	306 (71.0)
	Female	308 (31.8)	125 (29.0)
Age 1 (years)	≥10-<20	12 (1.2)	8 (1.9)
	≥20-<30	21 (2.2)	8 (1.9)
	≥30-<40	44 (4.5)	26 (6.0)
	≥40-<50	38 (3.9)	10 (2.3)
	≥50-<60	86 (8.9)	32 (7.4)
	≥60-<70	162 (16.7)	70 (16.2)
	≥70-<80	307 (31.6)	138 (32.0)
	≥80-<90	245 (25.3)	119 (27.6)
	≥90-<100	50 (5.2)	19 (4.4)
	Others	5 (0.5)	1 (0.2)
	Mean ± SD	69.4 ± 17.20	69.7 ± 17.39
Age 2 (years)	<65	282 (29.1)	119 (27.6)
	≥65	688 (70.9)	312 (72.4)
Age 3 (years)	<15	6 (0.6)	2 (0.5)
	≥15	964 (99.4)	429 (99.5)
Target disease	Sepsis	192 (19.8)	83 (19.3)
	Deep skin infection	33 (3.4)	17 (3.9)
	Chronic pyoderma	0 (0.0)	0 (0.0)
	Secondary infection in cases with traumatic injury, burn and surgical wound	136 (14.0)	68 (15.8)
	Pneumonia	377 (38.9)	216 (50.1)
	Multiple infections	141 (14.5)	47 (10.9)
	Others	91 (9.4)	0 (0.0)
Severity of the target disease	Mild	68 (7.0)	34 (7.9)
	Moderate	455 (46.9)	214 (49.7)
	Severe	447 (46.1)	183 (42.5)
Medical history	No	596 (61.4)	265 (61.5)
	Yes	374 (38.6)	166 (38.5)
Complication	No	73 (7.5)	31 (7.2)
	Yes	897 (92.5)	400 (92.8)
Hepatic dysfunction	No	856 (88.2)	385 (89.3)
	Yes	114 (11.8)	46 (10.7)
Renal dysfunction	No	765 (78.9)	343 (79.6)
	Yes	205 (21.1)	88 (20.4)
Administration period <sup>1)</sup> 1 (days)	≥1-≤7	325 (33.5)	143 (33.2)
	≥8-≤14	442 (45.6)	205 (47.6)
	≥15-≤21	103 (10.6)	45 (10.4)
	≥22-≤28	38 (3.9)	14 (3.2)
	≥29	62 (6.4)	24 (5.6)
	Mean ± SD	12.4 ± 10.95	12.5 ± 11.98
Administration period <sup>1)</sup> 2 (days)	<15	767 (79.1)	348 (80.7)
	≥15	203 (20.9)	83 (19.3)
Administration period <sup>1)</sup> 3 (days)	<29	908 (93.6)	407 (94.4)
	≥29	62 (6.4)	24 (5.6)
Mean daily dose (mg/day)	<1,200	52 (5.4)	15 (3.5)
	≥1,200	918 (94.6)	416 (96.5)
Pregnancy	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	308 (100.0)	125 (100.0)
Body weight 1 (kg)	<40	96 (9.9)	44 (10.2)
	≥40	651 (67.1)	277 (64.3)
	Unknown	223 (23.0)	110 (25.5)
Body weight 2 (kg)	<40	96 (9.9)	44 (10.2)
	≥40-<50	196 (20.2)	84 (19.5)
	≥50-<60	218 (22.5)	97 (22.5)
	≥60-<70	133 (13.7)	51 (11.8)
	≥70-<80	68 (7.0)	30 (7.0)
	≥80	36 (3.7)	15 (3.5)
	Unknown	223 (23.0)	110 (25.5)
	Mean ± SD	54.1 ± 14.84	53.6 ± 14.52

<sup>1)</sup> Actual administration period

Table 2. Incidence rates of adverse drug reactions

Adverse drug reactions (SOC, PT)	Patients (%)
No. of patients included in the safety analysis set	970
No. of patients with ADRs (%)	163 (16.80)
No. of events of ADRs	226
Infections and infestations	7 (0.72)
Pneumonia klebsiella	1 (0.10)
Pseudomonas infection	1 (0.10)
Superinfection	4 (0.41)
*Superinfection	1 (0.10)
*Sepsis	1 (0.10)
Blood and lymphatic system disorders	66 (6.80)
Thrombocytopenia	25 (2.58)
*Thrombocytopenia	1 (0.10)
Bone marrow failure	8 (0.82)
Pancytopenia	4 (0.41)
Anaemia	31 (3.20)
Metabolism and nutrition disorders	9 (0.93)
Hyperkalaemia	2 (0.21)
Decreased appetite	3 (0.31)
Dehydration	1 (0.10)
Hypochloraemia	2 (0.21)
Hyponatraemia	3 (0.31)
*Lactic acidosis	1 (0.10)
Psychiatric disorders	1 (0.10)
*Agitation	1 (0.10)
Vascular disorders	1 (0.10)
*Deep vein thrombosis	1 (0.10)
Gastrointestinal disorders	8 (0.82)
Diarrhoea	5 (0.52)
Reflux oesophagitis	1 (0.10)
Enterocolitis	1 (0.10)
Vomiting	1 (0.10)
Hepatobiliary disorders	8 (0.82)
Hepatic function abnormal	6 (0.62)
Liver disorder	1 (0.10)
*Hyperbilirubinaemia	1 (0.10)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (0.82)
Rash	4 (0.41)
Drug eruption	4 (0.41)
Investigations	88 (9.07)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.10)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.10)
*Antithrombin III decreased	1 (0.10)
Haematocrit decreased	2 (0.21)
Haemoglobin decreased	4 (0.41)
Liver function test abnormal	1 (0.10)
Platelet count decreased	78 (8.04)
*Blood chloride increased	1 (0.10)
*Blood sodium increased	1 (0.10)
Blood bilirubin increased	2 (0.21)
Blood glucose increased	1 (0.10)
Blood urea increased	1 (0.10)
Red blood cell count decreased	3 (0.31)
White blood cell count decreased	12 (1.24)
White blood cell count increased	1 (0.10)
Reticulocyte count decreased	1 (0.10)

ADR: adverse drug reaction, PT: preferred term, SOC: system organ class

\*: Adverse drug reaction and infection that were not predicted based on the "Precautions" in the package insert revised in January 2011.

MedDRA/J (13.1)

薬物療法について、安全性に影響を与えられられる因子について検討した。

その結果、副作用発現症例率に有意差の認められた患者背景因子は、投与期間（7日間ごと）、投与期間（15日未満/以上）、投与期間（29日未満/以上）、投与経路、併用薬剤および非薬物療法であった（Table 5）。

患者背景因子は少なからず交絡要因を有している。そのため交絡要因を調整し、安全性に対し相対的に大きな影響を及ぼす因子を特定する目的で、多変量ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比を検討した。モデルに組み込んだ背景因子は、肝機能障害、腎機能障害、年齢区分（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上）、投与期間（15日未満、15日以上29日未満および29日以上）、平均1日投与量（1,200 mg/日未満/以上）、投与経路、その他の解熱鎮痛消炎剤（アニリン系、ピラゾロン系、フェニル酢酸系以外）の併用、非薬物療法の8項目とした。交絡因子を調整した結果、副作用発現症例率を有意に上昇させるものとして特定された因子は、年齢区分（65歳以上75歳未満）、投与期間（15日以上29日未満および29日以上）、その他の解熱鎮痛消炎剤の併用および非薬物療法の4因子であった（Table 6）。これら4因子について、検討した。

#### (1) 年齢（65歳以上75歳未満の患者）

65歳以上75歳未満の患者において、65歳未満の患者に対する副作用発現症例率のオッズ比は1.716（1.057～2.788）であった（Table 6）。発現した副作用の内訳は、65歳未満、65歳以上75歳未満および75歳以上の患者のいずれにおいても、血小板減少症、血小板数減少および貧血が半数を占めていたことから、その3種の副作用を、発現までの日数と年齢で比較した（Table 7）。

65歳以上75歳未満における血小板減少症および血小板数減少の副作用発現症例率は、15日未満で高く、貧血の発現症例率は15日以上で高かった（Table 7）。

#### (2) 投与期間（15日以上29日未満および29日以上）

投与期間15日未満に対して、15日以上29日未満および29日以上で、オッズ比はそれぞれ2.070（1.318～3.249）および2.295（1.211～4.348）であった（Table 6）。血小板減少症、血小板数減少、貧血等の血液およびリンパ系障害の主な副作用を投与開始から発現までの日数別に比較した結果をTable 8に示す。副作用発現後も投与を継続する症例もあるため、この表では、副作用発現症例は初回の副作用発現までの投与日数、副作用非発現症例は全投与日数を投与期間として比較した。15日以上29日未満において最も副作用発現症例率が高く、血小板数減少の発現症例率が高かった。骨髄機能不全は投与15日以降に発現症例率が高く、貧血はどの期間でも同様に発現した。

一方、28日を超える長期投与に関しては、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、「本剤を28日を超え

Table 3. Incidence rates of adverse drug reactions in the domestic phase III clinical trial and this drug use investigation (Adverse drug reactions, by system organ class, that occurred in  $\geq 5$  patients.)

Period	Domestic phase III clinical trial	This drug use investigation
No. of study sites	52	125
No. of patients included in the safety analysis set	100	970
No. of patients with ADRs	55	163
No. of events of ADRs	156	226
Incidence rate of ADRs (%)	55.00	16.80
Adverse drug reactions (SOC, PT)	No. of patients or No. of events (%)	
Infections and infestations	1 (1.00)	7 (0.72)
Pneumonia klebsiella	—	1 (0.10)
Pseudomonas infection	—	1 (0.10)
Superinfection	—	4 (0.41)
*Superinfection	—	1 (0.10)
*Sepsis	—	1 (0.10)
Pneumonia	1 (1.00)	—
Blood and lymphatic system disorders	31 (31.00)	66 (6.80)
Thrombocytopenia	19 (19.00)	25 (2.58)
*Thrombocytopenia	—	1 (0.10)
Thrombocytosis	1 (1.00)	—
Eosinophilia	2 (2.00)	—
Bone marrow failure	—	8 (0.82)
Leukopenia	7 (7.00)	—
Pancytopenia	3 (3.00)	4 (0.41)
Anaemia	13 (13.00)	31 (3.20)
Reticulocytopenia	3 (3.00)	—
Metabolism and nutrition disorders	13 (13.00)	9 (0.93)
Hyperkalaemia	2 (2.00)	2 (0.21)
Hyperglycaemia	3 (3.00)	—
Hyperuricaemia	1 (1.00)	—
Decreased appetite	4 (4.00)	3 (0.31)
Metabolic acidosis	1 (1.00)	—
Dehydration	—	1 (0.10)
Hypokalaemia	2 (2.00)	—
Hypochloraemia	3 (3.00)	2 (0.21)
Hyponatraemia	7 (7.00)	3 (0.31)
*Lactic acidosis	—	1 (0.10)
Nervous system disorders	6 (6.00)	—
Coma	1 (1.00)	—
Tremor	1 (1.00)	—
Headache	1 (1.00)	—
Dizziness	2 (2.00)	—
Convulsion	1 (1.00)	—
Gastrointestinal disorders	18 (18.00)	8 (0.82)
Nausea	6 (6.00)	—
Gastritis	1 (1.00)	—
Gastrointestinal haemorrhage	1 (1.00)	—
Diarrhoea	10 (10.00)	5 (0.52)
Reflux oesophagitis	—	1 (0.10)
Enteritis	1 (1.00)	—
Enterocolitis	—	1 (0.10)
Abdominal pain	1 (1.00)	—
Ileus paralytic	1 (1.00)	—
Vomiting	5 (5.00)	1 (0.10)

(Continued)

Table 3. (Continued)

Period	Domestic phase III clinical trial	This drug use investigation
Hepatobiliary disorders	1 (1.00)	8 (0.82)
Hepatic function abnormal	—	6 (0.62)
Liver disorder	—	1 (0.10)
Hyperbilirubinaemia	1 (1.00)	—
*Hyperbilirubinaemia	—	1 (0.10)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (3.00)	8 (0.82)
Dermatitis bullous	1 (1.00)	—
Rash	2 (2.00)	4 (0.41)
Drug eruption	—	4 (0.41)
General disorders and administration site conditions	8 (8.00)	—
Malaise	2 (2.00)	—
Localised oedema	1 (1.00)	—
Generalised oedema	1 (1.00)	—
Pyrexia	1 (1.00)	—
Oedema peripheral	1 (1.00)	—
Pain	3 (3.00)	—
Investigations	16 (16.00)	88 (9.07)
Aspartate aminotransferase increased	2 (2.00)	1 (0.10)
Alanine aminotransferase increased	2 (2.00)	1 (0.10)
*Antithrombin III decreased	—	1 (0.10)
Haematocrit decreased	—	2 (0.21)
Haemoglobin decreased	—	4 (0.41)
Lipase increased	2 (2.00)	—
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (1.00)	—
Liver function test abnormal	6 (6.00)	1 (0.10)
Platelet count decreased	—	78 (8.04)
Blood amylase increased	4 (4.00)	—
Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.00)	—
Blood creatine phosphokinase increased	1 (1.00)	—
*Blood chloride increased	—	1 (0.10)
Blood gonadotrophin increased	1 (1.00)	—
*Blood sodium increased	—	1 (0.10)
Blood bilirubin increased	—	2 (0.21)
Blood glucose increased	—	1 (0.10)
Blood urea increased	—	1 (0.10)
Red blood cell count decreased	—	3 (0.31)
White blood cell count decreased	—	12 (1.24)
White blood cell count increased	—	1 (0.10)
Reticulocyte count decreased	—	1 (0.10)
Reticulocyte count increased	2 (2.00)	—

ADR: adverse drug reaction, PT: preferred term, SOC: system organ class

\*: Adverse drug reaction and infection that were not predicted based on the "Precautions" in the package insert revised in January 2011. MedDRA/J (13.1)

て投与した場合、視神経障害があらわれることがある」旨を注意喚起しているが、本調査においては視神経障害の副作用は認められなかった。

29日以上投与された例数は少ないものの、長期投与において副作用発現症例率が高くなるリスクが確認された (Table 8)。

副作用発現症例率算出時の分母とする調査症例数を該当投与期間の投与を受けた症例数として副作用発現症例率を算出した Table 8 (「副作用発現日数別 副作用発現症例率」)に加え、分母とする調査症例数を該当投与期間および該当投与期間を超えて投与を受けた症例の累積数

とした時の副作用発現症例率を Table 9 に示す。

ここでは、投与期間 15 日未満の副作用発現症例数の割合が 10.21%であったのに対し、15 日以上 29 日未満および 29 日以上では、それぞれ 15.26%、11.32%と若干高値を示した。

(3) 併用薬剤 (その他の解熱鎮痛消炎剤の併用)

併用薬剤では、併用していない群に対して、その他の解熱鎮痛消炎剤併用例のオッズ比が 2.857 (1.594~5.123)であった。主な副作用は血液およびリンパ系障害 (血小板減少症、骨髓機能不全、汎血球減少症、貧血)であった。

Table 4. Incidence rates of serious adverse drug reactions

Adverse drug reactions (PT)	Patients (%)
No. of patients included in the safety analysis set	970
No. of patients with ADRs (%)	50 (5.15)
No. of events of ADRs	63
Infections and infestations	2 (0.21)
Superinfection	1 (0.10)
*Superinfection	1 (0.10)
*Sepsis	1 (0.10)
Blood and lymphatic system disorders	23 (2.37)
Thrombocytopenia	9 (0.93)
*Thrombocytopenia	1 (0.10)
Bone marrow failure	3 (0.31)
Pancytopenia	3 (0.31)
Anaemia	7 (0.72)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.10)
*Lactic acidosis	1 (0.10)
Vascular disorders	1 (0.10)
*Deep vein thrombosis	1 (0.10)
Gastrointestinal disorders	1 (0.10)
Diarrhoea	1 (0.10)
Hepatobiliary disorders	1 (0.10)
*Hyperbilirubinaemia	1 (0.10)
Investigations	26 (2.68)
Haematocrit decreased	2 (0.21)
Haemoglobin decreased	3 (0.31)
Platelet count decreased	23 (2.37)
Red blood cell count decreased	2 (0.21)
White blood cell count decreased	3 (0.31)

ADR: adverse drug reaction, PT: preferred term

\*: Adverse drug reaction and infection that were not predicted based on the "Precautions" in the package insert revised in January 2011.

MedDRA/J (13.1)

併用薬のなかで、特にその他の解熱鎮痛消炎剤（アニン系、ピラゾロン系、フェニル酢酸系以外）を併用した症例の副作用が34.43%（21/61例）であり、その他の解熱鎮痛消炎剤併用「無」15.62%（142/909例）と比較して高い副作用発現症例率を示した。併用されたその他の解熱鎮痛消炎剤の内訳は、オピオイド系（塩酸ブプレノルフィンおよびペンタゾシン）、フェニル酸系（エトドラクおよびスリンダク）、プロピオン酸系（フルルビプロフェンアキセチル、ロキソプロフェンナトリウムおよびナプロキセン）およびオキシカム系（メロキシカム）であった。

重篤な副作用は4例4件であり、内訳は重複感染、深部静脈血栓症、血小板減少症および汎血球減少症の各1件であった。血小板減少症の1件は未回復であったがそれ以外の症例は軽快若しくは消失・回復していた。

#### (4) 非薬物療法

非薬物療法では「無」に対する「有」のオッズ比が、1.560（1.086～2.241）であった。主な非薬物療法の内訳は、機械

的換気23例、酸素補充15例、中心静脈カテーテル留置9例、血液透析および持続的血液透析濾過の各6例、経腸栄養、創部洗浄および理学療法の各3例、胸腔洗浄、透析および腹腔ドレナージの各2例であった。

非薬物療法「有」群における主な副作用は、血小板数減少39件（10.83%）、血小板減少症および貧血の各11件（3.06%）、骨髄機能不全および肝機能異常の各4件（1.11%）で、転帰は軽快若しくは消失・回復していた。

#### 4) 重点調査項目

臨床試験において、本剤による造血器への影響が示唆されたこと、また、本剤の薬物動態は、体重および年齢の影響を受け、体重が軽くなるほど本剤の有効成分のAUC値は高くなる傾向が認められ、血小板減少症の発現は投与期間に依存することが確認されていることから、以下の2点を重点調査項目とし、加えて14日を超えて使用された症例について集計・解析を行い、安全性の検討を行った。

- ①造血器系の副作用（貧血、血小板減少、白血球減少、汎血球減少など）の発現状況
  - ②年齢、体重および投与期間（投与量）の影響
- (1) 造血器系の副作用の発現状況

造血器系の副作用については、MedDRA標準検索式（SMQ）2.33「造血障害による血球減少症」にある事象を抽出し検討した。内訳は血小板数減少78件（8.04%）、貧血31件（3.20%）、血小板減少症26件（2.68%）、白血球数減少12件（1.24%）、骨髄機能不全8件（0.82%）、汎血球減少症4件（0.41%）、赤血球数減少3件（0.31%）、ヘマトクリット減少2件（0.21%）、網状赤血球数減少1件（0.10%）であった（Table 2）。これらのうち、重篤な副作用は血小板数減少23件、血小板減少症10件、貧血7件、骨髄機能不全、汎血球減少症および白血球数減少の各3件、ヘマトクリット減少および赤血球数減少の各2件であった（Table 4）。転帰は、血小板数減少2例、汎血球減少症1例、貧血、血小板数減少および白血球数減少の各1件を発現している1例、血小板減少症3例の合計7例が未回復、貧血、骨髄機能不全および血小板数減少の各1例は転帰不明であり、その他の症例は本剤投与中止後平均32日、中央値24日（範囲：11日～165日）で消失・回復または軽快にいたっている。未回復症例7例のうち、5症例はいずれも他の要因により死亡した症例であり、副作用による死亡が1例（「2.2 重篤な副作用」に記載した合併症として間質性肺炎を有し、血小板減少症を発現して死亡した症例）であった。残りの1症例は最新の転帰を副作用発現62日目まで追跡したが、未回復のままでの情報しか得られなかったため、未回復とされた。この症例は、心房細動、慢性胃炎の基礎疾患をもち、肺炎のため入院後に、MRSA感染を発症したため本剤を投与し、その後汎血球減少症が発現した症例である。本剤投与後に発現していることから本剤との因果関係は否定で



Table 5. Incidence rates of adverse drug reactions and infections by patient characteristics

	Item	No. of patients with ADRs (%)	No. of patients	Statistical analysis result
Sex	Male	109 (16.47)	662	p = 0.712 <sup>1)</sup>
	Female	54 (17.53)	308	
Age 1 (years)	≥10-<20	1 (8.33)	12	p = 0.896 <sup>1)</sup> p = 0.196 <sup>2)</sup>
	≥20-<30	1 (4.76)	21	
	≥30-<40	6 (13.64)	44	
	≥40-<50	7 (18.42)	38	
	≥50-<60	14 (16.28)	86	
	≥60-<70	26 (16.05)	162	
	≥70-<80	55 (17.92)	307	
	≥80-<90	45 (18.37)	245	
	≥90-<100	7 (14.00)	50	
	Others	1 (20.00)	5	
Age 2 (years)	<65	41 (14.54)	282	p = 0.257 <sup>1)</sup>
	≥65	122 (17.73)	688	
Age 3 (years)	<15	2 (33.33)	6	p = 0.266 <sup>1)</sup>
	≥15	161 (16.70)	964	
Target disease	Sepsis	35 (18.23)	192	p = 0.688 <sup>1)</sup>
	Deep skin infection	8 (24.24)	33	
	Chronic pyoderma	—	0	
	Secondary infection in cases with traumatic injury, burn and surgical wound	22 (16.18)	136	
	Pneumonia	60 (15.92)	377	
	Multiple infections	26 (18.44)	141	
	Others	12 (13.19)	91	
Severity of the target disease	Mild	10 (14.71)	68	p = 0.704 <sup>1)</sup> p = 0.403 <sup>2)</sup>
	Moderate	73 (16.04)	455	
	Severe	80 (17.90)	447	
Underlying disease	No	93 (15.60)	596	p = 0.217 <sup>1)</sup>
	Yes	70 (18.72)	374	
Complication	No	8 (10.96)	73	p = 0.194 <sup>1)</sup>
	Yes	155 (17.28)	897	
Complications involving the hematopoietic system	No	141 (16.36)	862	p = 0.278 <sup>1)</sup>
	Yes	22 (20.37)	108	
Hepatic dysfunction	No	137 (16.00)	856	p = 0.082 <sup>1)</sup>
	Yes	26 (22.81)	114	
Renal dysfunction	No	125 (16.34)	765	p = 0.462 <sup>1)</sup>
	Yes	38 (18.54)	205	
Administration period <sup>3)</sup> 1 (days)	≥1-≤7	29 (8.92)	325	p < 0.001 <sup>**1)</sup> p < 0.001 <sup>**2)</sup>
	≥8-≤14	81 (18.33)	442	
	≥15-≤21	29 (28.16)	103	
	≥22-≤28	7 (18.42)	38	
	≥29	17 (27.42)	62	
Administration period <sup>3)</sup> 2 (days)	<15	110 (14.34)	767	p < 0.001 <sup>**1)</sup>
	≥15	53 (26.11)	203	
Administration period <sup>3)</sup> 3 (days)	<29	146 (16.08)	908	p = 0.033 <sup>*1)</sup>
	≥29	17 (27.42)	62	
Mean daily dose (mg/day)	<1,200	6 (11.54)	52	p = 0.346 <sup>1)</sup>
	≥1,200	157 (17.10)	918	
Route of administration	Oral	29 (21.97)	132	p = 0.018 <sup>*1)</sup>
	Intravenous	116 (15.10)	768	
	Oral ⇔ Intravenous	18 (25.71)	70	
Pregnancy	Yes	—	0	
	No	54 (17.53)	308	

(Continued)

Table 5. (Continued)

Item		No. of patients with ADRs (%)	No. of patients	Statistical analysis result
Body weight 1 (kg)	<40	20 (20.83)	96	p = 0.311 <sup>1)</sup>
	≥40	108 (16.59)	651	
	Unknown	35 (15.70)	223	
Body weight 2 (kg)	<40	20 (20.83)	96	p = 0.846 <sup>1)</sup>
	≥40-<50	34 (17.35)	196	
	≥50-<60	38 (17.43)	218	p = 0.304 <sup>2)</sup>
	≥60-<70	23 (17.29)	133	
	≥70-<80	9 (13.24)	68	
	≥80	4 (11.11)	36	
	Unknown	35 (15.70)	223	
Concomitant drug(s)	No	9 (9.28)	97	p = 0.044 <sup>*1)</sup>
	Yes	154 (17.64)	873	
Non-drug therapy	No	87 (14.26)	610	p = 0.008 <sup>**1)</sup>
	Yes	76 (21.11)	360	

<sup>1)</sup> Fisher's exact test, <sup>2)</sup> Exact Cochran-Armitage test, <sup>3)</sup> Actual administration period

\*\* : p < 0.01, \* : p < 0.05

きないものの、本剤の投与中止後2週間経っても血球数の増加が認められないことから、他の要因の可能性も考えられた。

## (2) 年齢の影響

65歳以上の高齢者に認められた主な副作用は、血小板数減少58件(8.43%)、貧血23件(3.34%)、血小板減少症22件(3.20%)、白血球数減少9件(1.31%)および骨髓機能不全8件(1.16%)であった。65歳未満の非高齢者に発現した副作用と比べて、著しく副作用発現症例率の高いものは認められなかったが、高齢者および非高齢者において、血液およびリンパ系障害副作用がそれぞれ7.85%(54/688例)および4.26%(12/282例)、血小板減少症(重篤例を含む)はそれぞれ3.20%(22/688例)および1.42%(4/282例)、貧血がそれぞれ3.34%(23/688例)および2.84%(8/282例)と、高齢者のほうが高かった。

高齢者では、個人差は認められるものの、加齢に伴って生じる不可逆的な全身機能の低下(老化)により臓器機能が総じて低下している。非高齢者と比較して造血機能が低下しているために、本剤の影響を受けやすく、リンパ系障害の副作用発現率が上昇したと考える。しかしながら、高齢者と非高齢者における全体の副作用発現率はそれぞれ17.73%(122/688例)および14.54%(41/282例)であったものの、有意差は認められなかった(p=0.257)(Table 5)。また、器官別大分類別の臨床検査はすべてが血液系の事象として発現しており、発現率は非高齢者2.13%(6/282例)に対し、高齢者は2.91%(20/688例)であり、両群に大きな差はないと考えた。

高齢者における重篤な副作用は、血小板数減少17件、血小板減少症8件、貧血5件、骨髓機能不全、汎血球減少症およびヘモグロビン減少の各3件、重複感染、ヘマ

トクリット減少、赤血球数減少および白血球数減少の各2件、敗血症、乳酸アシドーシス、下痢および高ビリルビン血症の各1件であった。高齢者・非高齢者の重篤な副作用では器官別大分類別の血液およびリンパ系障害の発現率は非高齢者1.42%(4/282例)に対し高齢者は2.76%(19/688例)で、副作用を事象別に見ると違いは認められなかった。重篤な副作用の転帰が未回復の造血器系の副作用症例7例のうち6例が65歳以上の高齢者であった。高齢者において未回復の症例が多いのは、元々高齢者の調査症例数が多く、ほとんどが原疾患の影響で死亡となっていることに起因するものと考えた。

## (3) 体重の影響

体重不明であった223例を除いた747例について、副作用発現症例率に及ぼす体重の影響を比較した。体重別の副作用発現症例率を比較したところ、体重(40kg未満/以上)の因子ではp=0.311(Fisher Exact検定)、体重(10kgごと)の因子ではp=0.846(Fisher Exact検定)、p=0.304[Cochran-Armitage検定(Exact法)]で、体重による副作用発現症例率に対する影響は有意ではなかった(「2.3 副作用発現に影響を及ぼす要因」の項参照)。体重40kg未満における重篤な副作用は血小板数減少2件、汎血球減少および貧血の各1件で、副作用発現症例率は4.17%(4/96例)であった。体重40kg以上における重篤な副作用発現症例率4.92%(32/651例)と比較すると、40kg未満のほうが重篤な副作用発現症例率は低かった。貧血の副作用発現症例率は、体重40kg未満で6.25%(6/96例)であったのに対し、40kg以上では3.07%(20/651例)と、40kg未満のほうが40kg以上よりも高かった。40kg未満の患者で貧血を発現した6例中5例では、貧血症状の診断の指標である赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値は本剤投与前から基準値より

Table 6. Results of statistical analysis after adjustments for the patient characteristics

Variable	Category	Adjusted odds ratio			Logistic regression (p value)	
		Point estimate	95% confidence interval on both sides		Univariate	Adjusted
			Lower limit	Upper limit		
Hepatic dysfunction	No	1.000	1.000	1.000	0.07	0.056
	Yes	1.621	0.989	2.658		
Renal dysfunction	No	1.000	1.000	1.000	0.455	0.906
	Yes	1.026	0.670	1.572		
Age (years)	<65	1.000	1.000	1.000	0.126	0.029*
	≥65-<75	1.716	1.057	2.788		
	≥75	1.447	0.940	2.228		
Administration period <sup>1)</sup> (days)	<15	1.000	1.000	1.000	0.001**	0.002**
	≥15-<29	2.070	1.318	3.249		
	≥29	2.295	1.211	4.348		
Mean daily dose (mg/day)	<1,200	1.000	1.000	1.000	0.3	0.355
	≥1,200	1.527	0.623	3.746		
Route of administration	Oral	1.000	1.000	1.000	0.049*	0.058
	Intravenous	0.626	0.385	1.016		
	Oral ⇔				0.549	0.865
	Intravenous	0.939	0.453	1.946		
Concomitant drug(s) (antipyretic analgesics, anti-inflammatory agents)	No	1.000	1.000	1.000	p<0.001**	p<0.001**
	Yes	2.857	1.594	5.123		
Non-drug therapy	No	1.000	1.000	1.000	0.006**	0.016*
	Yes	1.560	1.086	2.241		

<sup>1)</sup> Actual administration period

\*\* : p<0.01, \* : p<0.05

The Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test: p = 0.699, Df = 8

Table 7. Incidence rates of adverse drug reactions by age and drug administration period

No. of patients with ADRs (%)	< 65 years old (282 patients)				≥65-<75 years old (229 patients)				≥75 years old (459 patients)			
	< 15 days		≥ 15 days		< 15 days		≥ 15 days		< 15 days		≥ 15 days	
Thrombocytopenia	1.06%	3/282	0.35%	1/282	2.62%	6/229	1.75%	4/229	2.40%	11/459	0.22%	1/459
Platelet count decreased	4.96%	14/282	2.13%	6/282	7.86%	18/229	3.06%	7/229	5.23%	24/459	1.96%	9/459
Anaemia	2.48%	7/282	0.35%	1/282	1.31%	3/229	2.62%	6/229	2.40%	11/459	0.65%	3/459

Administration period: Actual administration period

低く、元々、貧血状態またはそれに近い状態であった。また、低アルブミン血症が2例、摂食障害が1例と、栄養状態不良であることを示唆する合併症を有しており、残りの3例もそれぞれ食道炎、胃炎、胃癌・悪心と食事摂取に影響を与える可能性のある合併症を有していた。

さらに、体重(40 kg未満/以上)の因子と平均1日投与量(1,200 mg/日未満/以上)の因子を組み合わせて検討した。体重40 kg未満かつ平均1日投与量1,200 mg/日未満の症例は8例のみで、副作用発現症例率は12.50%(1/8例)であった。体重40 kg未満かつ平均1日投与量1,200 mg/日以上における副作用発現症例率は21.59%(19/88例)であった。両者間に有意差はなかった(p=0.544)。体重40 kg以上の症例では、平均1日投与量1,200 mg/日未満の副作用発現症例率は14.81%(4/27例)

であり、1,200 mg/日以上での副作用発現症例率16.67%(104/624例)と比較して有意差はなかった(p=0.800)(Table 10)。

#### (4) 投与期間の影響

投与期間が14日を超えた場合の副作用発現状況について検討した。本剤の投与期間が15日以上の副作用発現症例率26.11%(53/203例)は、15日未満の副作用発現症例率14.34%(110/767例)よりも高かった(Table 5)。本剤が15日以上投与された症例で副作用を発現した53例のうち、本剤投与開始後15日目以降に発現した副作用を確認したところ、39例50件であった。血小板数減少6件、貧血4件、骨髓機能不全、下痢、ヘモグロビン減少、血小板減少症、敗血症および白血球数減少の各1件が重篤な副作用であり、敗血症の1件が転帰死亡であったが、

Table 8. Incidence rates of adverse drug reactions by administration period to a number of patients for the respective administration periods (major adverse drug reactions involving the blood and lymphatic system and related laboratory test abnormalities)

Adverse drug reactions (PT)	Administration period		
	< 15 days	≥ 15-< 29 days	≥ 29 days
No. of patients included in the safety analysis set	780	137	53
No. of patients with ADRs (%)	99 (12.69)	29 (21.17)	6 (11.32)
No. of events of ADRs	125	36	8
Blood and lymphatic system disorders	50 (6.41)	12 (8.76)	4 (7.55)
Thrombocytopenia	21 (2.69)	4 (2.92)	1 (1.89)
Bone marrow failure	3 (0.38)	4 (2.92)	1 (1.89)
Pancytopenia	3 (0.38)	1 (0.73)	0 (—)
Anaemia	25 (3.21)	4 (2.92)	2 (3.77)
Investigations	61 (7.82)	21 (15.33)	4 (7.55)
Haematocrit decreased	2 (0.26)	0 (—)	0 (—)
Haemoglobin decreased	3 (0.38)	0 (—)	1 (1.89)
Platelet count decreased	56 (7.18)	20 (14.60)	2 (3.77)
Red blood cell count decreased	3 (0.38)	0 (—)	0 (—)
White blood cell count decreased	8 (1.03)	3 (2.19)	1 (1.89)
Reticulocyte count decreased	1 (0.13)	0 (—)	0 (—)

ADR: adverse drug reaction, PT: preferred term  
MedDRA/J (13.1)

Administration period: For patients with adverse drug reactions, the number of days for which the drug was administered before the occurrence of the first adverse drug reaction, and for patients without adverse drug reactions, the total number of days for which the drug was administered.

Table 9. Incidence rates of adverse drug reactions by administration period to a cumulative number of patients for the respective administration periods and over (major adverse drug reactions involving the blood and lymphatic system and related laboratory test abnormalities)

Adverse drug reactions (PT)	Administration period		
	< 15 days	≥ 15-< 29 days	≥ 29 days
No. of patients included in the safety analysis set (cumulative)	970	190	53
No. of patients with ADRs (%)	99 (10.21)	29 (15.26)	6 (11.32)
No. of events of ADRs	125	36	8
Blood and lymphatic system disorders	50 (5.15)	12 (6.32)	4 (7.55)
Thrombocytopenia	21 (2.16)	4 (2.11)	1 (1.89)
Bone marrow failure	3 (0.31)	4 (2.11)	1 (1.89)
Pancytopenia	3 (0.31)	1 (0.53)	0 (—)
Anaemia	25 (2.58)	4 (2.11)	2 (3.77)
Investigations	61 (6.29)	21 (11.05)	4 (7.55)
Haematocrit decreased	2 (0.21)	0 (—)	0 (—)
Haemoglobin decreased	3 (0.31)	0 (—)	1 (1.89)
Platelet count decreased	56 (5.77)	20 (10.53)	2 (3.77)
Red blood cell count decreased	3 (0.31)	0 (—)	0 (—)
White blood cell count decreased	8 (0.82)	3 (1.58)	1 (1.89)
Reticulocyte count decreased	1 (0.10)	0 (—)	0 (—)

ADR: adverse drug reaction, PT: preferred term  
MedDRA/J (13.1)

Administration period: For patients with adverse drug reactions, the number of days for which the drug was administered before the occurrence of the first adverse drug reaction, and for patients without adverse drug reactions, the total number of days for which the drug was administered.

その他の転帰はいずれも消失・回復または軽快であった。また、投与継続日数と副作用発現時期が異なることから、副作用発現症例は初回の副作用発現までの日数を

用いて副作用発現時期ごとに比較した結果を Table 11 に示す。28 日までの 7 日ごとおよび 29 日以上、15 日以上/未満、ならびに 29 日以上/未満で比較したが、いずれ

Table 10. Incidence rates of adverse drug reactions by the mean daily dose and body weight (&lt;40 kg or ≥40 kg)

Body weight (kg)		<40			≥40		
		No. of patients with ADRs (%)	No. of patients	Statistical analysis result	No. of patients with ADRs (%)	No. of patients	Statistical analysis result
Mean daily dose (mg/day)	<1,200	1 (12.50)	8	p = 0.544 <sup>1)</sup>	4 (14.81)	27	p = 0.800 <sup>1)</sup>
	≥1,200	19 (21.59)	88		104 (16.67)	624	

ADR: adverse drug reaction

<sup>1)</sup>  $\chi^2$  test

\*\* : p &lt; 0.01, \* : p &lt; 0.05

Table 11. Incidence rates of adverse drug reactions by the time of onset

Item		No. of patients with ADRs (%)	No. of patients	Statistical analysis result
Time of onset of adverse drug reaction 1 (days)	≥1-≤7	59 (16.62)	355	p = 0.154 <sup>1)</sup> p = 0.597 <sup>2)</sup>
	≥8-≤14	64 (15.06)	425	
	≥15-≤21	26 (26.00)	100	
	≥22-≤28	6 (16.22)	37	
	≥29	8 (15.09)	53	
Time of onset of adverse drug reaction 2 (days)	<15	123 (15.77)	780	p = 0.084 <sup>1)</sup>
	≥15	40 (21.05)	190	
Time of onset of adverse drug reaction 3 (days)	<29	155 (16.90)	917	p = 0.851 <sup>1)</sup>
	≥29	8 (15.09)	53	

<sup>1)</sup>  $\chi^2$  test, <sup>2)</sup> Fisher's exact test

\*\* : p &lt; 0.01, \* : p &lt; 0.05

の場合も副作用発現症例率に統計的有意差は認められなかった。

### 3. 有効性

#### 1) 有効性の評価

有効性解析対象症例 431 例における臨床効果の有効率は、90.5% (390/431 例) であった。なお、承認時までの MRSA 感染症例に対する有効率は 62.9% (39/62 例) であった。

2) 有効性に影響を与えると考えられる患者背景因子  
患者背景因子として、性別、年齢 (10 歳ごと)、年齢 (65 歳未満/以上)、年齢 (15 歳未満/以上)、対象疾患 (診断名)、対象疾患重症度、既往歴、合併症、造血器系の合併症、肝機能障害、腎機能障害、投与期間 (7 日間ごと)、投与期間 (15 日未満/以上)、投与期間 (29 日未満/以上)、平均投与量 (1,200 mg/日未満/以上)、投与経路、併用薬剤および非薬物療法について、有効性に影響を与える因子と考えられるか検討した。

検討した因子のうち、有意な影響が認められた背景因子は、対象疾患 (診断名) および造血器系の合併症であった。対象疾患 (診断名) の敗血症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、肺炎および複数感染に対する有効率はおのおの、92.8% (77/83 例)、100% (17/17 例)、100% (68/68 例)、88.0% (190/216 例) および 80.9% (38/47 例) であった。また、造血器系の合併症

「無」および「有」の有効率はおのおの、91.7% (354/386 例) および 80.0% (36/45 例) であった (Table 12)。

複数感染のうち、無効であった症例は 9 例であり、そのうち 4 例で本剤の適応外の菌が同時に検出されたか、または合併しており、その内訳は、真菌血症 1 例、シュードモナス菌性肺感染 1 例の合併症、*Serratia marcescens* 1 例、*Pseudomonas aeruginosa* 1 例の混合感染であった。また、造血器系の合併症「有」群の 9 例の無効例のうち、*Serratia marcescens*、*Xanthomonas maltophilia*、*Mycobacterium avium* complex 感染症、アスペルギルス感染症およびシュードモナス菌性肺感染を合併している症例が各 1 例あった。

#### 3) その他の有効性に関する検討事項

##### (1) 起炎菌ごとの有効率

起炎菌として検出された菌種は、*Staphylococcus aureus* 439 例、*Enterococcus faecium* 2 例、*Enterococcus faecalis* 2 例およびその他の菌種 46 例であった。*S. aureus* 439 例に対する有効率 (95% 信頼区間) は 91.1% (88.1~93.6%) であった (Table 13)。

##### (2) 菌消失

起炎菌として検出された菌種のうち、菌の消長が確認できたのは *S. aureus* 分離症例 213 例 [MRSA 208 株および MSSA 5 株 (感受性測定なしの 2 株を含む)]、*E. faecium* 1 例、*E. faecalis* 1 例およびその他の菌種 29 例であっ

Table 12. Efficacy rates by the patient characteristics

	Item	No. (%) of patients in which the drug was effective		Statistical analysis result
Sex	Male	276 (90.2)	306	p = 0.857 <sup>1)</sup>
	Female	114 (91.2)	125	
Age 1 (years)	≥10-<20	8 (100.0)	8	p = 0.541 <sup>1)</sup>
	≥20-<30	7 (87.5)	8	
	≥30-<40	24 (92.3)	26	p = 0.321 <sup>2)</sup>
	≥40-<50	8 (80.0)	10	
	≥50-<60	29 (90.6)	32	
	≥60-<70	66 (94.3)	70	
	≥70-<80	127 (92.0)	138	
	≥80-<90	104 (87.4)	119	
	≥90-<100	16 (84.2)	19	
Others	1 (100.0)	1		
Age 2 (years)	<65	110 (92.4)	119	p = 0.466 <sup>1)</sup>
	≥65	280 (89.7)	312	
Age 3 (years)	<15	2 (100.0)	2	p = 1.000 <sup>1)</sup>
	≥15	388 (90.4)	429	
Target disease (Diagnosis)	Sepsis	77 (92.8)	83	p < 0.001 <sup>**1)</sup>
	Deep skin infection	17 (100.0)	17	
	Secondary infection in cases with traumatic injury, burn and surgical wound	68 (100.0)	68	
	Pneumonia	190 (88.0)	216	
	Multiple infections	38 (80.9)	47	
Severity of the target disease	Mild	30 (88.2)	34	p = 0.487 <sup>1)</sup> p = 0.692 <sup>2)</sup>
	Moderate	197 (92.1)	214	
	Severe	163 (89.1)	183	
Underlying disease	No	237 (89.4)	265	p = 0.401 <sup>1)</sup>
	Yes	153 (92.2)	166	
Complication	No	29 (93.5)	31	p = 0.755 <sup>1)</sup>
	Yes	361 (90.3)	400	
Complication involving the hematopoietic system	No	354 (91.7)	386	p = 0.026 <sup>*1)</sup>
	Yes	36 (80.0)	45	
Hepatic dysfunction	No	351 (91.2)	385	p = 0.181 <sup>1)</sup>
	Yes	39 (84.8)	46	
Renal dysfunction	No	314 (91.5)	343	p = 0.154 <sup>1)</sup>
	Yes	76 (86.4)	88	
Administration period <sup>3)</sup> 1 (days)	≥1-≤7	124 (86.7)	143	p = 0.197 <sup>1)</sup>
	≥8-≤14	190 (92.7)	205	
	≥15-≤21	39 (86.7)	45	p = 0.112 <sup>2)</sup>
	≥22-≤28	14 (100.0)	14	
	≥29	23 (95.8)	24	
Administration period <sup>3)</sup> 2 (days)	<15	314 (90.2)	348	p = 0.837 <sup>1)</sup>
	≥15	76 (91.6)	83	
Administration period <sup>3)</sup> 3 (days)	<29	367 (90.2)	407	p = 0.716 <sup>1)</sup>
	≥29	23 (95.8)	24	
Mean daily dose (mg/day)	<1,200	13 (86.7)	15	p = 0.644 <sup>1)</sup>
	≥1,200	377 (90.6)	416	
Route of administration	Oral	54 (94.7)	57	p = 0.051 <sup>1)</sup>
	Intravenous	304 (88.9)	342	
	Oral ⇔ Intravenous	32 (100.0)	32	
Concomitant drug	No	39 (97.5)	40	p = 0.156 <sup>1)</sup>
	Yes	351 (89.8)	391	
Non-drug therapy	No	226 (90.4)	250	p = 1.000 <sup>1)</sup>
	Yes	164 (90.6)	181	

<sup>1)</sup> Fisher's exact test, <sup>2)</sup> Exact Cochran-Armitage test, <sup>3)</sup> Actual administration period

\*\* : p < 0.01, \* : p < 0.05

Table 13. Efficacy rates by the causative bacteria

Causative bacteria	Clinical efficacy			No. (%) of patients in which the drug was effective	95% confidence interval on both sides
	Effective	Poor	Total		
<i>Staphylococcus aureus</i>	400 ( 91.1%)	39 ( 8.9%)	439	400 ( 91.1%)	88.1–93.6%
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (100.0%)	0 ( 0.0%)	2	2 (100.0%)	15.8–100.0%
<i>Enterococcus faecalis</i>	0 ( 0.0%)	2 (100.0%)	2	0 ( 0.0%)	0.0–84.2%
Others	39 ( 84.8%)	7 ( 15.2%)	46	39 ( 84.8%)	71.1–93.7%

Table 14. Bacteriological efficacy

Causative bacteria	Clinical efficacy			No. (%) of patients with eradication of the infection	95% confidence interval on both sides
	Eradicated	Persisted	Total		
<i>Staphylococcus aureus</i>	164 ( 77.0%)	49 (23.0%)	213	164 ( 77.0%)	70.8–82.5%
MRSA	159 ( 76.4%)	49 (23.6%)	208	159 ( 76.4%)	70.1–82.0%
MSSA	5 (100.0%)	0 ( 0.0%)	5	5 (100.0%)	47.8–100.0%
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (100.0%)	0 ( 0.0%)	1	1 (100.0%)	2.5–100.0%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (100.0%)	0 ( 0.0%)	1	1 (100.0%)	2.5–100.0%
Others	17 ( 58.6%)	12 (41.4%)	29	17 ( 58.6%)	38.9–76.5%

た。*S. aureus* 213 例に対する菌の消失率 (95% 信頼区間) は 77.0% (70.8~82.5%) であった (Table 14)。

#### 4. 特別な背景を有する患者

##### 1) 高齢者 (65 歳以上)

該当症例は 688 例収集された。これらの症例において、副作用は 122 例 170 件認められ、副作用発現症例率は 17.73% (122/688 例) であり、65 歳未満の非高齢者における副作用発現症例率 14.54% (41/282 例) と比較して有意差は認められなかった ( $p=0.257$ ) (Table 5)。主な副作用および重篤な副作用の内訳は、「2. 4) (2) 年齢の影響」を参照。重篤な副作用の転帰は、不明が骨髄機能不全 1 件、未回復が血小板数減少 2 件、高ビリルビン血症、汎血球減少症、重複感染、敗血症および血小板減少症の各 1 件、それ以外は軽快または消失・回復であった。非高齢者と比べ、高齢者で副作用発現症例率が高くなる傾向が認められたものは、血液およびリンパ系障害 7.85% (54/688 例)、血小板減少症 3.20% (22/688 例) および貧血 3.34% (23/688 例) であった。

有効性解析対象症例は 312 例収集され、有効率は 89.7% (280/312 例) であった。65 歳未満における有効率 92.4% (110/119 例) と比較して有意差は認められなかった ( $p=0.466$ ) (Table 12)。

##### 2) 腎機能障害を有する患者

該当症例は 205 例収集された。これらの症例において、副作用は 38 例 53 件認められ、副作用発現症例率は 18.54% (38/205 例) であった。腎機能障害を有していない症例における副作用発現症例率 16.34% (125/765 例) と比較して、有意差は認められなかった ( $p=0.462$ ) (Table 5)。主な副作用の内訳は血小板数減少 19 件、血小板減少症 9 件、貧血 5 件、重複感染、骨髄機能不全および下痢の各 3 件であった。転帰は不明が貧血 1 件、未回復が血小板数減少 4 件、重複感染および血小板減少症の各 2 件、高ビリルビン血症、貧血、白血球数減少および敗血症の各 1 件、回復したが後遺症ありがアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加および血中ビリルビン増加の各 1 件、それ以外は軽快または消失・回復であった。腎機能障害を有する患者の副作用発現症例率が高くなる傾向は認められなかった。

有効性解析対象症例は 88 例収集され、有効率は 86.4% (76/88 例) であった。腎機能障害を有していない症例の有効率 91.5% (314/343 例) と比較して有意差は認められなかった ( $p=0.154$ ) (Table 12)。

### 3) 肝機能障害を有する患者

該当症例は114例収集された。これらの症例において、副作用は26例37件認められ、副作用発現症例率は22.81% (26/114例)であった。肝機能障害を有していない症例における副作用発現症例率16.00% (137/856例)と比較して有意差は認められなかった ( $p=0.082$ ) (Table 5)。副作用の内訳は血小板数減少14件、血小板減少症および白血球数減少の各3件、骨髓機能不全および貧血の各2件であった。転帰は不明が貧血および血小板数減少の各1件、未回復が血小板数減少3件、貧血、白血球数減少、重複感染および敗血症の各1件、回復したが後遺症ありがアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加および血中ビリルビン増加の各1件、それ以外は軽快または消失・回復であった。肝機能障害を有する患者の副作用発現症例率が高くなる傾向は認められなかった。

有効性解析対象症例は46例収集され、有効率は84.8% (39/46例)であった。肝機能障害を有していない症例の有効率91.2% (351/385例)と比較して有意差は認められなかった ( $p=0.181$ ) (Table 12)。

### 4) 長期投与患者 (29日以上)

該当症例は62例収集された。29日以上投与された症例における副作用発現症例率は27.42% (17/62例)であり、29日未満投与された症例における副作用発現症例率16.08% (146/908例)と比較して有意に高かった ( $p=0.033$ ) (Table 5)。主な副作用は貧血5件 (8.06%)、骨髓機能不全および血小板数減少の4件 (6.45%)であった。

有効性解析対象症例は24例収集された。有効率は95.8% (23/24例)であった。「29日未満」の症例の有効率90.2% (367/407例)と比較して有意差は認められなかった ( $p=0.716$ ) (Table 12)。

## III. 考 察

安全性解析対象症例970例中、副作用は163例226件認められ、副作用発現症例率は16.80% (163/970例)であり、承認時までの副作用発現症例率55.00%に比較して低値であった。また、副作用の内訳を比較した時、血液およびリンパ系障害、代謝および栄養障害、胃腸障害、臨床検査の器官別大分類での発現状況は、承認時と同様に本調査においても、他の大分類と比較して発現例数が多かった。特に血液およびリンパ系障害、臨床検査の器官別大分類の副作用は5%を超える頻度で発生していた。一方、代謝および栄養障害、胃腸障害の器官別大分類の副作用は、承認時までが10%を超える頻度であるのに対して、使用成績調査では1%未満の頻度であり、同様に一般・全身障害および投与部位の状態の器官別大分類の副作用は、承認時まで5%以上の発現率であったものが、使用成績調査では副作用として報告されなかった。これら承認時まで頻度が高く、使用成績調査では頻度が低かった副作用に関しては、そのほとんどが添付文書にお

いて積極的に注意喚起しており、このことが報告事象としての頻度に影響しているものと考えられた。

一方、例数として使用成績調査のほうが承認時よりも高い器官別大分類別副作用は、血液およびリンパ系障害および臨床検査を除き、いずれも1%未満であり、特に市販後に多いという傾向ではなかった。

副作用発現例数および頻度とも高かった血液およびリンパ系障害および臨床検査については、血液およびリンパ系障害では、個々の事象を比較すると、発現している事象および頻度は同じ傾向であった。また、臨床検査では発現している事象が異なっていたものの、使用成績調査で血液およびリンパ系障害の類似の事象名の頻度が高く報告された副作用用語の違いに起因するものと考えられ、使用成績調査で認められた副作用の発現状況は、承認時と比較して違いはなかった。

重篤な副作用は、50例63件認められた。本調査中にみられた本剤による重篤な副作用の転帰はその多くが消失・回復または軽快であった。未回復であった症例も原疾患や合併症による影響が大きいと考えられた。また、死亡例が2例みられたが、2例ともに原疾患である敗血症の悪化による影響が疑われ、死亡と本剤との因果関係は否定的である、あるいは可能性はきわめて低いと考えられた。

交絡因子を調整した結果、副作用発現症例率を有意に上昇させるものとして特定された因子は、年齢区分 (65歳以上75歳未満)、投与期間 (15日以上29日未満および29日以上)、その他の解熱鎮痛消炎剤の併用および非薬物療法の4因子であった。65歳以上75歳未満について副作用発現のリスクが高かったのは、加齢とともに造血器系の機能が低下しているために、非高齢者である65歳未満の層に比較し、血小板減少症、血小板数減少、貧血といったこの薬剤に特徴的な副作用が発現しやすいことに起因すると考えられた。さらに、65歳以上75歳未満の層の症例数が75歳以上の症例数 (459症例)の半数であったことも、65歳以上75歳未満の層のリスクが一見高い値となった原因と考えられた。その点からも65歳以上75歳未満のみならず、75歳以上の高齢者も比較的リスクの高い患者群であると考えられた。

また、投与開始からの投与期間が15日未満での副作用発現症例率 (該当投与期間および該当投与期間を超えて投与を受けた症例の累積数に対する割合) 10.21%に対し、15日以上29日未満および29日以上では、それぞれ15.26%および11.32%と若干高値を示した。29日以上の調査症例数が15日以上29日未満の約1/4の症例数であることを考慮すれば、15日以上29日未満と29日以上とで発現率に差があるとは考えられなかった。実際に血液およびリンパ系障害の副作用発現症例率は、15日以上29日未満および29日以上では、それぞれ6.32%および7.55%であった。したがって、「使用上の注意」として注



意喚起しているとおり14日を超えての投与継続により副作用発現症例率が高くなる傾向はあるものの、15日以上29日未満において15日未満あるいは29日以上に比べて特に高くなる傾向にあることを意味するものではなく、投与期間が長期になることにより薬剤の曝露量も増加し、それに伴って副作用発生のリスクを上昇させたと考えられた。

その他の解熱鎮痛消炎剤の併用については、併用されたその他の解熱鎮痛消炎剤は、オピオイド系を除き、添付文書上で、重篤な血液の異常のある患者に対する投与は「禁忌」に記載されており、その他の解熱鎮痛消炎剤そのものが抗血小板作用などにより、出血傾向がみられることが知られている。さらに併用症例に生じた副作用の多くは血小板減少症であることから、本剤との併用により、特に血液系の副作用発現の頻度を上昇させた可能性が考えられた。その他の解熱鎮痛消炎剤併用「有」群の重篤度は「無」群に比較し、非重篤症例が多く、転帰も消失・回復している症例がほとんどであった。解熱鎮痛消炎剤と本剤との相互作用によって副作用が発現しているのであれば、併用により、重篤度や転帰も悪い傾向にあると考えられるが、そのような傾向もみられないため相互作用との認識にはいたらなかった。

非薬物療法については、非薬物療法そのものが、有害事象を発生しやすいリスクを有しており、非薬物療法そのものの影響によって発現した事象か、本剤によるものなのかの判断が困難であることから、本剤の因果関係が否定されないことも副作用の頻度を上昇させる一因であると考えられた。同時に、副作用症例に多かった血液透析や持続的血液透析濾過を実施している患者は比較的貧血などを発生しやすいため、本剤の投与はこれらの事象をさらに発現しやすくしているとも考えられ、そのうえでもリスクの高い患者群と考えられた。主な副作用は、血小板数減少39件(10.83%)、血小板減少症および貧血の各11件(3.06%)、骨髓機能不全および肝機能異常の各4件(1.11%)で、転帰は軽快若しくは消失・回復していたことから、患者背景から考えて、副作用発現のリスクが高いことに起因しているものと考えられた。

本剤の特徴的な副作用である造血器系の副作用は、ミトコンドリア生合成のエネルギー供給を抑制することに起因する<sup>5)</sup>ものであり、用量依存性で可逆性の副作用であると考えられている<sup>6)</sup>。重点調査項目として造血器系の副作用の発現状況について検討した結果、転帰が未回復であったのは7例であった。そのうち死亡した1症例については、原因疾患の悪化による影響が大きく、合併症である本剤開始時に発現した急性間質性肺炎や原疾患である敗血症の悪化による影響が疑われ、本剤が死亡に直接関与した可能性はきわめて低いものと考えられた。また、他の1症例は最新の転帰を副作用発現62日目まで追跡したが、最終的に情報入手できた最終転帰は未回復で

あった。この症例は、本剤投与後に汎血球減少症を発現していることから本剤との因果関係は否定できないものの、本剤の投与中止後2週間経っても血球数の増加が認められないことから、他の要因の可能性も考えられた。残りの5症例はいずれも他の要因により死亡した症例で、追跡不能であるため未回復となった症例であった。これらを考慮すると、転帰が未回復とされたこれらの症例についても、本剤による造血器系の副作用は可逆的であることを否定するものではないと考える。本調査において、未回復および転帰不明の症例を除き、造血器の重篤な副作用は本剤投与中止後平均32日、中央値24日(範囲:11日~165日)で消失・回復または軽快にいたっていた。以上のように、造血器系の副作用発現症例率は高くなかったものの、適切な対応を行うため、「使用上の注意」で注意喚起しているように、定期的な血液検査は必要であると考えられた。

他の重点調査項目である年齢、体重および投与期間(投与量)の影響についても検討した。年齢については、高齢者と非高齢者間で造血器障害の副作用の発現率に統計的有意差は認められず、また、転帰が未回復に関しても原疾患の影響が大きいことから、高齢者に対する特別な注意喚起は不要と考えた。体重については、40kg未満の患者においては、臨床検査値から本剤の投与前より栄養不良による貧血状態またはそれに近い状態が存在したことが示唆されており、本剤の作用によりこれを悪化させ、副作用発現頻度を上昇させたものと考えられた。さらに、体重(40kg未満/以上)の因子と平均1日投与量(1,200mg/日未満/以上)の因子を組み合わせると副作用発現状況を比較したところ、40kg未満/以上のいずれにおいても投与量による有意差はなく、新たな対応は必要ないと考えられた。投与期間の影響については、本剤の投与期間が15日以上/未満の副作用発現症例率26.11%(53/203例)は、15日未満の副作用発現症例率14.34%(110/767例)よりも高かったが、投与継続日数と副作用発現時期が異なることから、副作用発現症例は初回の副作用発現までの日数を用いて副作用発現時期ごとに比較したところ、28日までの7日ごとおよび29日以上、15日以上/未満、ならびに29日以上/未満の比較で、いずれの場合も副作用発現症例率に差は認められなかった。また、投与期間が長期にわたって発現した事象の転帰はいずれも軽快若しくは消失・回復していたことから、これら副作用は可逆的であることが確認された。投与期間の影響については従来から添付文書の「使用上の注意」にて注意喚起している内容であり、本調査の結果により特記すべきことはない判断した。

本調査における有効率は90.5%(390/431例)であり、承認時までのMRSA症例に対する有効率は62.9%(39/62例)であった。本調査における有効性評価は、医師による判定結果である一方、承認時までの有効率は、主要

評価項目として設定した治験依頼者による臨床効果判定で、投与終了時に有効（治癒または改善）と判定された症例の結果であった。本調査と同様に、承認のための治験においても治験責任医師による臨床効果判定結果が副次評価項目として設定されており、投与終了時に有効（治癒または改善）と判定された症例は72.1%（44/61例）であった。本調査では、治験では許可されなかった合成抗菌薬を含む他の抗菌薬の併用が可能であること、一般診療であるため、随伴症状改善のための併用療法が一般的に認められること、などが承認時までの治験結果より高い有効率につながっているものと考えられた。

有効性に影響を与えると考えられる背景因子として、対象疾患（診断名）および造血器系の合併症があった。対象疾患（診断名）別の有効率は「複数感染」を除いていずれも88%以上であり、良好であった。一方、「複数感染」および造血器系の合併症「有」の有効率は若干低いもののいずれも80.0%以上であり、特に問題はないと考えられた。複数感染のうち、無効であった症例は、9例中4例が本剤の適応外の菌が同時に検出または合併症を有しており、より重症な感染であったことが有効率を下げた原因になったものと考えられた。また、造血器系の合併症「有」の9例の無効例のうち5例が本剤の適応外の菌に同時に感染しており、そのことが有効率を下げた原因になったものと考えられた。

起炎菌ごとの有効率および消長率を算出したが、検出された菌種はほとんどが *Staphylococcus aureus* であり、同菌種に対する有効率（95%信頼区間）および消失率（95%信頼区間）はおおの、91.1%（88.1~93.6%）、77.0%（70.8~82.5%）と、いずれも高率であった。

特別な背景を有する患者である、高齢者（65歳以上）、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者は、これらの背景を有していない患者と比較して、副作用発現症例率および有効率は特に変化なかった。一方、長期の投与（29日以上）では29日未満投与に比べて副作用発現症例率が高くなる傾向がみられたが、有効率に差異は

みられなかった。

以上、本調査結果により、日常診療下での本剤の安全性および有効性について、問題となる知見は得られず、新たな注意喚起を要する事項はないと考えられた。同時に、本剤投与にあたっては、すでに「使用上の注意」で注意喚起しているとおおり、血液検査を定期的に行い、造血器系副作用の発現について注意深く観察し、適切に対応することが重要と考えられた。

#### 謝 辞

ザイボックス®使用成績調査にご協力を賜り、貴重なデータをご提供くださいました先生方に深謝いたします。

利益相反自己申告：著者 湯浅晃、佐藤夫美、朴沢博之、杉本奈扶美はファイザー株式会社の社員である。

#### 文 献

- 1) Brickner S J, Hutchinson D K, Barbachyn M R, Manninen P R, Ulanowicz D A, Garmon S A, et al: Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *J Med Chem* 1996; 39: 673-9
- 2) Shinabarger D: Mechanism of action of the oxazolidinone antibacterial agents. *Expert Opin Investig Drugs* 1999; 8: 1195-202
- 3) 入野田一彦, 野村俊治, 橋本宗弘: 新規クラス抗菌薬リネゾリド(ザイボックス®)の抗菌作用および臨床効果。 *日薬理誌* 2002; 120: 245-52
- 4) Itani K M, Dryden M S, Bhattacharyya H, Kunkel M J, Baruch A M, Weigelt J A: Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2010; 199: 804-16
- 5) McKee E E, Ferguson M, Bentley A T, Marks T A: Inhibition of mammalian mitochondrial protein synthesis by oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2042-9
- 6) 平井久丸: 臨床で必要な副作用の基礎知識 血液障害を起こす薬剤。 *内科* 2001; 88: 244-7

## Postmarketing surveillance of linezolid

Akira Yuasa<sup>1)</sup>, Sonomi Sato<sup>2)</sup>, Hiroyuki Houzawa<sup>3)</sup> and Naomi Sugimoto<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Medical Affairs, Pfizer Essential Health, Pfizer Japan Inc., Shinjuku Bunka Quint Bldg., 3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Post Marketing Study Strategy and Management, Pfizer Japan Inc.

<sup>3)</sup> Japan Clinical Informatics & Innovation, Pfizer Japan Inc.

Linezolid (Zyvox<sup>®</sup>) was approved for the additional indication of treatment of patients with linezolid-sensitive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in April 2006. Subsequently, postmarketing surveillance of linezolid was conducted from August 2006 to March 2010, and the data of 978 patients were collected from 127 study sites. Data from 970 and 431 patients, respectively, were used to analyze the safety and efficacy of linezolid for the additional indication. The following results were obtained:

1) Adverse drug reactions were reported in 16.8% (163/970) of patients, which was lower than that reported at the time of the regulatory approval (55.00%). The most common adverse drug reactions were thrombopenia (78 patients), anaemia (31 patients), thrombocytopenia (26 patients), leukocytopenia (12 patients), bone-marrow dysfunction (8 patients), abnormality of hepatic function (6 patients), superinfection (5 patients), and diarrhoea (5 patients). Serious adverse drug reactions occurred in 50 patients (63 events); however, most of these events were clinically manageable, and in the patients in whom the events did not reverse or resolve, the primary disease/complications was considered to be responsible.

2) We focused on adverse drug reactions involving the hematopoietic system. Although the incidence of adverse drug reactions involving the hematopoietic system was not high, we consider that periodic examination of the blood is necessary for appropriate management of the adverse drug reactions according to the precautions listed in the approved labeling. The effects of age, body weight and duration of drug administration (total dose) on the safety were also investigated as investigation items of special interest. Since no new safety concerns were identified from these investigations, it was concluded that there was no need for the adoption of any additional safety measures.

3) Of the 431 patients included in the efficacy analysis, the drug was assessed as clinically effective in 90.5% (390/431). This percentage was higher than the percentage of 62.9% (39/62) in patients with MRSA infection reported at the time of the regulatory approval. The clinical efficacy and bacterial eradications rates were high (91.1% and 77.0%, respectively) in patients infected with *S. aureus*, which was the most commonly identified causative pathogen.

These results confirm the high clinical usefulness of linezolid even under actual usage conditions.