

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

## グリシルサイクリン系抗生物質製剤

劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

# タイガシル<sup>®</sup>

点滴静注用 50mg

**Tyagacil<sup>®</sup>** チゲサイクリン点滴静注用 略号:TGC 薬価基準収載

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 剤形                              | 注射剤（凍結乾燥製剤）  |
| 製剤の規制区分                         | 劇薬、処方箋医薬品<br>注意－医師等の処方箋により使用すること   |
| 規格・含量                           | タイガシル点滴静注用50mg：1バイアル中チゲサイクリン50mg含有<br>（調製時の採取量を考慮して1バイアル中チゲサイクリン53mgを含む）   |
| 一般名                             | 和名：チゲサイクリン（JAN）<br>洋名：Tigecycline（JAN、INN）   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2012年9月28日<br>薬価基準収載年月日：2012年11月22日<br>販売開始年月日：2012年11月22日   |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売：ファイザー株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |  |
| 問い合わせ窓口                         | ファイザー株式会社 製品情報センター<br>学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053<br>医療用製品情報<br><a href="https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo">https://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo</a> |

本IFは2020年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

### 2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製

薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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

#### 4. 利用に際しての留意点

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

# 目次

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| <b>I. 概要に関する項目</b> .....     | <b>1</b>  |
| 1. 開発の経緯.....                | 1         |
| 2. 製品の治療学的特性.....            | 1         |
| 3. 製品の製剤学的特性.....            | 3         |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性.....      | 3         |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....    | 3         |
| 6. RMP の概要.....              | 3         |
| <b>II. 名称に関する項目</b> .....    | <b>4</b>  |
| 1. 販売名.....                  | 4         |
| 2. 一般名.....                  | 4         |
| 3. 構造式又は示性式.....             | 4         |
| 4. 分子式及び分子量.....             | 4         |
| 5. 化学名（命名法）又は本質.....         | 4         |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....       | 5         |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b> ..... | <b>6</b>  |
| 1. 物理化学的性質.....              | 6         |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性.....    | 7         |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法.....       | 7         |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b> .....    | <b>8</b>  |
| 1. 剤形.....                   | 8         |
| 2. 製剤の組成.....                | 8         |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量.....         | 8         |
| 4. 力価.....                   | 9         |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物.....        | 9         |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性.....      | 9         |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性.....         | 9         |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....    | 9         |
| 9. 溶出性.....                  | 9         |
| 10. 容器・包装.....               | 10        |
| 11. 別途提供される資材類.....          | 10        |
| 12. その他.....                 | 10        |
| <b>V. 治療に関する項目</b> .....     | <b>11</b> |
| 1. 効能又は効果.....               | 11        |
| 2. 効能又は効果に関連する注意.....        | 11        |
| 3. 用法及び用量.....               | 12        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意.....        | 12        |
| 5. 臨床成績.....                 | 14        |
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....  | <b>38</b> |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....    | 38        |
| 2. 薬理作用.....                 | 38        |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> ..... | <b>45</b> |
| 1. 血中濃度の推移.....              | 45        |
| 2. 薬物速度論的パラメータ.....          | 50        |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析.....      | 50        |
| 4. 吸収.....                   | 51        |
| 5. 分布.....                   | 51        |
| 6. 代謝.....                   | 53        |
| 7. 排泄.....                   | 54        |

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| 8. トランスポーターに関する情報                    | 54        |
| 9. 透析等による除去率                         | 55        |
| 10. 特定の背景を有する患者                      | 55        |
| 11. その他                              | 57        |
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>      | <b>58</b> |
| 1. 警告内容とその理由                         | 58        |
| 2. 禁忌内容とその理由                         | 58        |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由                | 58        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由                | 58        |
| 5. 重要な基本的注意とその理由                     | 58        |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                 | 62        |
| 7. 相互作用                              | 65        |
| 8. 副作用                               | 66        |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                      | 72        |
| 10. 過量投与                             | 72        |
| 11. 適用上の注意                           | 72        |
| 12. その他の注意                           | 73        |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>               | <b>75</b> |
| 1. 薬理試験                              | 75        |
| 2. 毒性試験                              | 77        |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b>                | <b>82</b> |
| 1. 規制区分                              | 82        |
| 2. 有効期間                              | 82        |
| 3. 包装状態での貯法                          | 82        |
| 4. 取扱い上の注意                           | 82        |
| 5. 患者向け資材                            | 82        |
| 6. 同一成分・同効薬                          | 82        |
| 7. 国際誕生年月日                           | 82        |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 82        |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容    | 83        |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容           | 83        |
| 11. 再審査期間                            | 83        |
| 12. 投薬期間制限に関する情報                     | 83        |
| 13. 各種コード                            | 83        |
| 14. 保険給付上の注意                         | 83        |
| <b>XI. 文献</b>                        | <b>84</b> |
| 1. 引用文献                              | 84        |
| 2. その他の参考文献                          | 85        |
| <b>XII. 参考資料</b>                     | <b>86</b> |
| 1. 主な外国での発売状況                        | 86        |
| 2. 海外における臨床支援情報                      | 88        |
| <b>XIII. 備考</b>                      | <b>93</b> |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報      | 93        |
| 2. その他の関連資料                          | 93        |

## 略語表

| 略語               | 略語内容   |
|------------------|--|
| ALT              | アラニン・アミノトランスフェラーゼ  |
| aPTT             | 活性化部分トロンボプラスチン時間   |
| AST              | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ  |
| AZT              | アズトレオナム  |
| BUN              | 血中尿素窒素   |
| CA               | カナダ  |
| CAP              | 市中肺炎   |
| CAZ              | セフトアジジム  |
| CCDS             | 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザーが作成する文書 |
| cIAI             | 複雑性腹腔内感染症  |
| CLSI             | 米国臨床検査標準協会   |
| CN               | 中国   |
| cSSSI            | 複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症  |
| CTRX             | セフトリアキソン   |
| cUTI             | 複雑性尿路感染症   |
| DFI              | 糖尿病性足感染症   |
| DOXY             | ドキシサイクリン   |
| ED <sub>50</sub> | 50%有効量   |
| ESBL             | 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ   |
| EU               | 欧州   |
| HAP              | 院内肺炎   |
| HV               | 健康成人   |
| I                | 低感受性   |
| INR              | 国際標準比  |
| IPM              | イミペネム  |
| JA               | 日本   |
| LVFX             | レボフロキサシン   |
| MIC              | 最小発育阻止濃度   |
| MINO             | ミノサイクリン  |
| NCCLS            | 米国臨床検査標準委員会  |
| PAE              | 細菌が抗菌薬に曝露後、抗菌薬が消失しても細菌の増殖が一定期間抑制される効果                          |
| PIPC             | ピペラシリン   |
| R                | 耐性   |
| RP               | 耐性菌による感染症  |
| S                | 感受性  |
| TA               | 台湾   |
| TAZ              | ダゾバクタム   |
| TC               | テトラサイクリン   |
| TCG              | チゲサイクリン  |
| TOB              | トブラマイシン  |
| US               | 米国   |
| VAP              | 人工呼吸器関連肺炎  |
| WW               | ワールドワイド  |

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

チゲサイクリンは米国ワイス社（現ファイザー社）で創薬された世界初のグリシルサイクリン系抗生物質で、ESBL 産生菌、アシネトバクター属及びその他の耐性菌を含むグラム陰性菌などに対して抗菌活性を有する。その作用機序はリボソームを阻害し、細菌のタンパク合成を阻止することにより抗菌作用を発揮するが、リボソーム 30S サブユニットへの結合部位がテトラサイクリン系抗生物質とは異なるため、従来のテトラサイクリン耐性機構を克服すると考えられる。

チゲサイクリンは 1998 年より海外で臨床試験を開始し、2011 年 10 月時点で、米国を含めた 90 カ国で承認され、欧米では多剤耐性菌を含む主な原因菌による複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症（cSSSI）及び複雑性腹腔内感染症（cIAI）などに対する治療選択肢の一つとなっている。

わが国では、現在、多剤耐性アシネトバクターをはじめとする多剤耐性菌による感染症に対する治療薬は限られており、社団法人日本感染症学会、社団法人日本化学療法学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会（感染症関連の四学会）が公表した「多剤耐性アシネトバクター感染症に関する四学会からの提言」では、欧米で推奨されている薬剤（チゲサイクリンなど）をわが国でも使用できるように、その高い医療上の必要性が示されている。そこで、これらのような感染症に対する治療の現状や関連学会からの要望を検討した結果、国内においても多剤耐性菌による感染症に対するチゲサイクリンの必要性は緊急かつ高いと判断し、その医療ニーズに応えるため、本剤を開発することとした。

国内臨床第 I 相試験及び海外臨床第 II / III 相試験における安全性、有効性を検討した結果、適応菌種は「本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属 ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る」、適応症は「深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎」として 2012 年 9 月に承認を得た。

### 2. 製品の治療学的特性

(1) タイガシル（チゲサイクリン）は新規の「グリシルサイクリン系抗菌薬」である。

チゲサイクリンは米国ワイス社（現ファイザー社）で創薬され、グリシルサイクリン系抗生物質と命名された新たなカテゴリーに属する薬剤である。

#### ●タイガシルの作用機序

タイガシルはリボソーム 30S サブユニットに結合してリボソームを阻害し、細菌のタンパク合成を阻止することにより抗菌作用を発揮する。

（「VI-2. 薬理作用」の項参照）

(2) 海外で実施された第Ⅲ相試験において、多剤耐性菌が検出された症例で臨床効果を示した。  
複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症\*において多剤耐性菌が検出された症例で、チゲサイクリンの投与により *Acinetobacter calcoaceticus/baumannii* 7/9 例、*Citrobacter koseri* 1/1 例、*Enterobacter cloacae* 2/2 例、*Escherichia coli* 4/6 例、*Klebsiella pneumoniae* 3/4 例で臨床的治癒が認められた。

複雑性腹腔内感染症\*において多剤耐性菌が検出された症例で、チゲサイクリンの投与により *Acinetobacter calcoaceticus/baumannii* 3/3 例、*Citrobacter freundii* 1/1 例、*Enterobacter cloacae* 1/1 例、*Escherichia coli* 10/16 例、*Klebsiella pneumoniae* 7/8 例で臨床的治癒が認められた。

多剤耐性菌：β-ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系のうち、2系統以上の抗菌薬に耐性を示した分離菌

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

(3) 海外で実施された第Ⅲ相試験において、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属に優れた臨床効果を示した。

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症\*におけるチゲサイクリン投与による臨床的治癒率は、*Escherichia coli* で 29/36 例 (80.6%)、*Klebsiella pneumoniae* で 12/14 例 (85.7%)、*Enterobacter cloacae* で 10/12 例 (83.3%)、*Acinetobacter baumannii* (多剤耐性菌を含む) で 14/17 例 (82.4%) であった。

複雑性腹腔内感染症\*におけるチゲサイクリン投与による治癒率は、*Escherichia coli*\*\*で 284/336 例 (84.5%)、*Citrobacter freundii* で 12/16 例 (75.0%)、*Klebsiella pneumoniae*\*\*で 42/47 例 (89.4%)、*Klebsiella oxytoca* で 19/20 例 (95.0%)、*Enterobacter cloacae* で 15/17 例 (88.2%) であった。

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

\* 本邦で承認された効能又は効果は以下のとおりである。

#### 4. 効能又は効果

##### 〈適応菌種〉

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属

ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

##### 〈適応症〉

深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の使用は、β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系のうち2系統以上に耐性を示した菌株であり、抗菌活性を示す他剤が使用できない場合にのみ使用すること。

\*\* ESBL 産生分離株を含む

- (4) 各組織へ広範囲に分布し、胆嚢、大腸へすぐれた組織移行性を示す。  
チゲサイクリンの定常状態における分布容積は、単回投与試験では  $568 \pm 244\text{L}$  ( $7.92 \pm 3.45\text{L/kg}$ )、反復投与試験では  $639 \pm 307\text{L}$  ( $8.19 \pm 3.93\text{L/kg}$ ) であった。  
健康成人にチゲサイクリンを投与した時の組織中の AUC は血清中の AUC と比較して、肺胞細胞では 77.5 倍 (n=30)、気道上皮被覆液では 1.32 倍 (n=30)、皮膚水疱内液中では 0.74 倍 (n=10) であった。また、組織摘出予定患者にチゲサイクリンを投与した時の各組織中濃度の血清に対する比は、胆嚢では 38 倍 (n=6)、肺では 3.7 倍 (n=5)、大腸では 2.3 倍 (n=6)、関節滑液では 0.58 倍 (n=5)、骨では 0.35 倍 (n=5)、脳脊髄液では 0.055 倍 (n=11) であった。  
(「VII-2. 薬物速度論的パラメータ」「VII-5. 分布」の項参照)

(5) 安全性

海外の第Ⅲ相臨床試験において、安全性評価対象 2514 例中、1329 例 (52.9%) に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた。その主な副作用は悪心 663 例 (26.4%)、嘔吐 454 例 (18.1%)、下痢 299 例 (11.9%) であった。

なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、重篤な肝障害、血小板減少症、急性膵炎、偽膜性大腸炎、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) があらわれることがある (海外自発報告のため頻度不明。急性膵炎は 0.2%)。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

日本人での投与経験が極めて限られていることから、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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

タイガシル点滴静注用 50mg

(2) 洋名

Tyagacil Injection 50mg

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

チゲサイクリン (JAN)

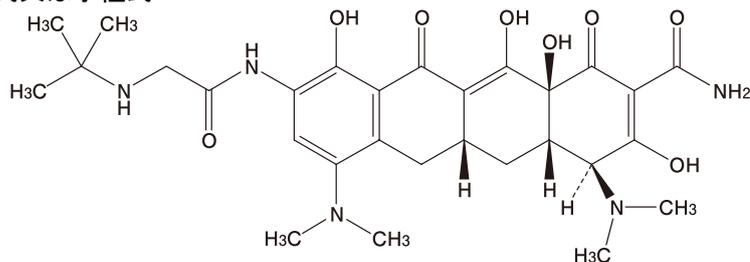
(2) 洋名 (命名法)

Tigecycline (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

抗生物質、タンパク合成阻害薬、テトラサイクリン誘導体：-cycline

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>

分子量：585.65

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(4*S*, 4*aS*, 5*aR*, 12*aS*)-4, 7-bis(dimethylamino)-9-[[[(1, 1-dimethylethyl)amino]acetyl]amino]-3, 10, 12, 12*a*-tetrahydroxy-1, 11-dioxo-1, 4, 4*a*, 5, 5*a*, 6, 11, 12*a*-octahydrotetracene-2-carboxamide (JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（治験番号）：GAR-936、WAY-GAR-936

略号：TGC

---

### III. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

だいたい色の粉末である。

##### (2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 175°C

##### (5) 酸塩基解離定数

| 官能基グループ                  | pKa |
|--------------------------|-----|
| トリカルボニル基                 | 2.8 |
| フェノール性ヒドロキシル基            | 7.4 |
| ジメチルアニリノ基                | 4.4 |
| <i>tert</i> -ブチルアミノアセチル基 | 8.9 |
| ジメチルアミノ基                 | 9.5 |

##### (6) 分配係数

1-オクタノール/pH 緩衝液 (pH1) の分配係数：0.0101

1-オクタノール/pH 緩衝液 (pH7) の分配係数：0.506

##### (7) その他の主な示性値

比旋光度  $[\alpha]_D^{25}$ ：-164° (1%水溶液)

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 各種条件下における安定性

| 試験     | 保存条件                | 保存形態                   | 保存期間                                       | 試験結果 |
|--------|---------------------|------------------------|--|------|
| 長期保存試験 | 5°C/60%RH           | ガラス瓶／密閉容器              | 36 ヶ月                                      | 規格内  |
| 加速試験   | 25°C/60%RH          | 又は<br>ポリエチレン袋／<br>密閉容器 | 6 ヶ月                                       | 規格内  |
| 光安定性試験 | 白色蛍光灯及び<br>近紫外蛍光ランプ | シャーレ <sup>*)</sup>     | 120 万 lux・h 以上<br>200W・h/m <sup>2</sup> 以上 | 規格内  |

測定項目：

長期保存試験／加速試験：含量、性状、確認試験、pH、旋光度、類縁物質、水分等

光安定性試験：含量、性状、類縁物質、水分

\*) 試料を入れたシャーレを紫外線領域の光吸収の影響のない透明フィルムで覆った。

### (2) 強制分解による生成物

| 試料 | 強制分解試験の条件 |            | 保存              | 保存期間 | 試験結果                                       |
|----|-----------|------------|-----------------|------|--|
| 粉末 | 湿度        | 25°C/60%RH | ガラスアンプル<br>(開栓) | 1 ヶ月 | 類縁物質の変化は規格内だった。<br>チゲサイクリンの残存率は 98.0% だった。 |
|    |           | 40°C/75%RH |                 |      | チゲサイクリンの残存率は 2.9% だった。                     |

残存率：チゲサイクリンの残存率

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

---

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥注射剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

|     |                         |
|-----|-------------------------|
| 販売名 | タイガシル点滴静注用 50mg         |
| 外観  | だいたい色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）     |
| pH  | 4.5～5.5 [10mg/mL 生理食塩液] |

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：4.5～5.5 [10mg/mL 生理食塩液]

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

|      |  |
|------|--|
| 販売名  | タイガシル点滴静注用 50mg  |
| 有効成分 | 1 バイアル中 チゲサイクリン 50mg<br>(調製時の採取量を考慮して1 バイアル中 53mg を含む) |
| 添加剤  | 乳糖水和物 100mg (調製時の採取量を考慮して1 バイアル中 106mg を含む)<br>pH 調節剤  |

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤品質に影響を与える分解生成物は認められていない。

製剤に混入する可能性のある夾雑物は有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び分解生成物である。

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験     | 保存条件              | 保存形態                                       | 保存期間  | 試験結果 |
|--------|-------------------|--|---|------|
| 長期保存試験 | 25℃/60%RH         | ガラスバイアル<br>(ブチル製ゴム栓<br>及びアルミニウム<br>キャップ密封) | 24 ヶ月                                       | 規格内  |
| 加速試験   | 40℃/75%RH         |  | 6 ヶ月  |      |
| 光安定性試験 | 白色蛍光灯及び<br>近紫外蛍光灯 |  | 120 万 lux・h 以上、<br>200W・h/m <sup>2</sup> 以上 |      |

測定項目：

長期保存試験／加速試験：性状、pH、溶状、類縁物質、水分、不溶性異物、  
不溶性微粒子（長期保存試験のみ）、エンドトキシン、無菌、含量

光安定性試験：性状、pH、溶状、類縁物質、水分、不溶性異物、含量

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

「VIII-11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性

本剤を 25℃/60%RH（最長 24 ヶ月）又は 40℃/75%RH（最長 6 ヶ月）保存した試料につき生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で溶解した液の 6 時間後の安定性を評価した。測定項目は溶状、類縁物質、不溶性異物、不溶性微粒子及び含量とした。すべての測定項目において溶解直後と比較し明確な変化を認めなかった。

また、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液にて溶解した液を 6 時間保存した後、更に生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈した液は、室温で 18 時間明確な変化を認めず、また溶解直後に生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈した液は、室温で 24 時間明確な変化を認めなかった。

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

1) 本剤は次の薬剤とは配合禁忌である。

アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤、ジアゼパム、オメプラゾール

2) 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、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を本剤の投与前後に輸液チューブ内に流すこと。

#### 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

### (2) 包装

タイガシル点滴静注用 50mg：1 バイアル

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

バイアル：無色透明ガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

キャップ：アルミ、ポリプロピレンフリップキャップ

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

##### 〈適応菌種〉

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属

ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

##### 〈適応症〉

深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎

##### 〈解説〉

cSSSI 及び cIAI を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験で、本剤は対照薬（cSSSI：バンコマイシン＋アズトレオナム併用、cIAI：イミペネム/シラスタチン）に対し非劣性が検証され、また、耐性菌を対象とした第Ⅲ相臨床試験においても本剤の有効性が認められた。わが国においては、cSSSI と cIAI の中でも他の抗菌薬に効果が期待できない耐性菌による感染症に対する医療上の必要性が高いため、これらの適応症を設定した。

適応菌種としては、特に耐性菌を対象とした試験で分離頻度が高く、他の抗菌薬に対する耐性が認められた大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属に対し、少数例ではあるものの、これらの耐性菌に感染した被験者において本剤が有効であったため、これらの菌種を適応菌種として設定した。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の使用は、β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系のうち 2 系統以上に耐性を示した菌株であり、抗菌活性を示す他剤が使用できない場合にのみ使用すること。

##### 〈解説〉

本剤は耐性菌用剤として適応を取得しており、その使用基準として設定した。海外第Ⅲ相臨床試験及び耐性菌による感染症を対象とした試験で、β-ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系の抗菌薬のうち 2 種類以上に耐性を示した分離菌に対する臨床効果・細菌学的効果を以下に示す。

|  | 複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症 |        | 複雑性腹腔内感染症 |        |
|--|-----------------|--------|-----------|--------|
|  | 臨床効果            | 細菌学的効果 | 臨床効果      | 細菌学的効果 |
|  | n/N             | n/N    | n/N       | n/N    |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus/baumannii</i> | 7/9             | 6/9    | 3/3       | 3/3    |
| <i>Citrobacter koseri</i>                    | 1/1             | 1/1    | —         | —      |
| <i>Citrobacter freundii</i>                  | —               | —      | 1/1       | 1/1    |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                  | 2/2             | 2/2    | 1/1       | 1/1    |
| <i>Escherichia coli</i>                      | 4/6             | 5/6    | 10/16     | 10/16  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                 | 3/4             | 3/4    | 7/8       | 7/8    |

n：治療症例数又は菌消失例数 N：母数

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 6. 用法及び用量

通常、成人には、チゲサイクリンとして初回用量 100mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与、以後 12 時間ごとに 50mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与する。

##### <解説>

cSSSI を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験において、本剤は低用量群（初回 50mg 投与後、25mg を 12 時間ごとに静脈内投与）と比較して、高用量群（初回 100mg 投与後、50mg を 12 時間ごとに静脈内投与）では高い有効性を示し、用量反応関係が認められた。海外第Ⅲ相臨床試験は「初回用量を 100mg とし、その後は 12 時間ごとに 50mg を約 30～60 分かけて静脈内投与する」用法及び用量を用いて実施され、欧米では同用法及び用量が承認された。わが国においては、国内と外国における薬物動態試験の結果及び ICH E5 ガイドラインに基づく民族的要因に関する評価から、cSSSI 及び cIAI に対して欧米で承認されている用法及び用量と同じ内容で設定した。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

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

- ・ 本剤の投与期間は 5～14 日間が推奨されるが、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否かを判定し、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。
- ・ 28 日間を超えて投与した場合の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

##### <解説>

- ・ cSSSI 及び cIAI に対する海外第Ⅲ相臨床試験において、本剤を 5～14 日間点滴静注し、有効性・安全性が確認されたことより設定した。また、本剤に対する耐性菌の出現を抑制するためには、投与継続の必要性の適切な判断を行い、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が重要であることから設定した。
- ・ 耐性菌による感染症を対象とした海外臨床試験において、本剤を 7～28 日間点滴静注し、有効性・安全性が確認されたが、28 日間を超えたデータはないことより設定した。

7.2 高度な肝機能障害のある患者では、初回 100mg を投与した後、12 時間後からの投与では 25mg に投与量を減らすなど慎重に投与し、投与期間中は臨床症状を注意深く観察すること。[9.3.1、16.6.1 参照]

<解説>

肝機能障害患者において、軽度肝機能障害患者 (Child-Pugh A) の患者に 100mg を単回投与したときの本剤のクリアランスは、健康成人と同様であった。中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh B) 及び重度肝機能障害患者 (Child-Pugh C) の患者におけるクリアランスはそれぞれ、約 25% 及び 55% 低く、平均 AUC は、それぞれ約 50% 及び 105% 高い値を示した。これらの結果から、軽度から中等度の肝機能障害患者では用量調整は不要であるが、重度の肝機能障害患者では、維持用量を減量し、本剤を初回 100mg 投与後、25mg を 12 時間ごとに投与する用法及び用量が適切であることから設定した。

健康成人及び重度肝機能障害患者における定常状態での薬物動態パラメータ推定値

| 投与群                     | 投与量             | 1 日目                        |                   |                   | 2 日目                        |                             |                                    |
|-------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
|                         |                 | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | C (12)<br>(µg/mL) | C (24)<br>(µg/mL) | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | C <sub>min</sub><br>(µg/mL) | AUC <sub>(0-24)</sub><br>(µg·h/mL) |
| 健康成人                    | 100mg+50mg q12h | 0.891                       | 0.072             | 0.075             | 0.523                       | 0.082                       | 3.64                               |
| 重度肝障害<br>(Child Pugh C) | 100mg+50mg q12h | 1.13                        | 0.144             | 0.163             | 0.760                       | 0.204                       | 7.29                               |
| 重度肝障害<br>(Child Pugh C) | 100mg+50mg q12h | 1.13                        | 0.144             | 0.127             | 0.380                       | 0.102                       | 3.65                               |

7.3 本剤は緑膿菌に対して抗菌活性を示さないため、緑膿菌との重複感染が明らかである場合、抗緑膿菌作用を有する抗菌薬と併用すること。

<解説>

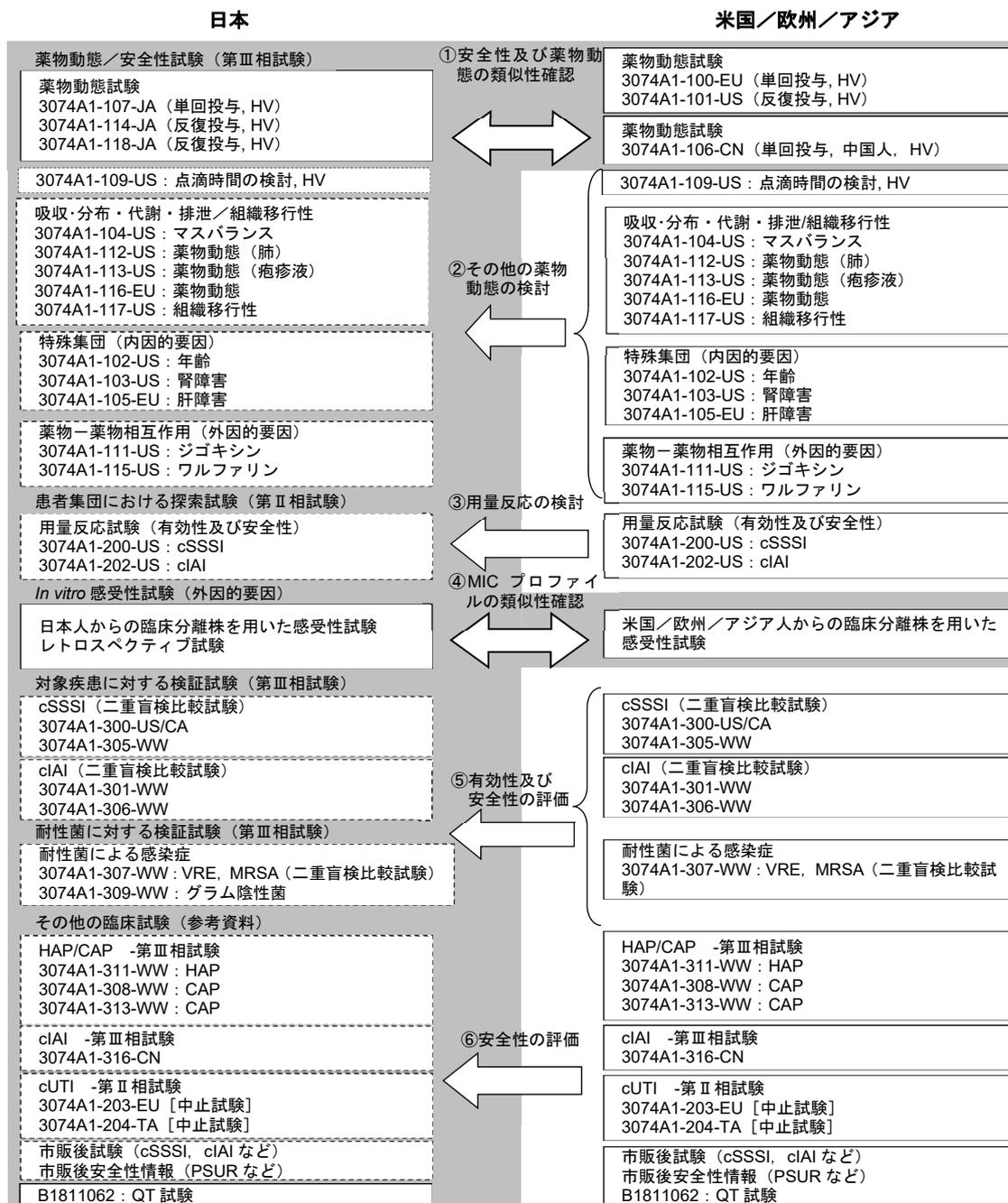
本剤は緑膿菌に対して抗菌活性を示さないため、緑膿菌との重複感染時の対応として設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

多剤耐性菌に対するチゲサイクリンの開発においては、外国規制当局により評価済みの臨床試験を主軸の試験とした臨床データパッケージを構築した。ICH E5 ガイドラインに従った検討の結果、チゲサイクリンの薬物動態が日本人と外国人で類似しており、菌の感受性も国内と世界全体で類似していることから、外国データを日本人に外挿した。

#### 日本における臨床データパッケージ（主な臨床試験）



■：申請データパッケージ

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 日本人単回投与試験<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性にチゲサイクリン 25mg、50mg、100mg 及び 150mg（各群実薬投与 8 例）を食後約 30 分に、60 分かけて静脈内投与した。

150mg 群にて、8 例中 7 例に 13 件の嘔気又は嘔吐が観察され、このうち 12 件でチゲサイクリンとの因果関係が示唆された。また、重症度は 8 件が中等度であった。更に、食欲不振も 8 例に 8 件が認められたため、150mg 群にて漸増を終了した。

副作用として判定された症状は 62 件であり、自覚症状・他覚所見においては、食欲不振 11 例 12 件（100mg 群 3 例 4 件、150mg 群 8 例 8 件）、嘔気 10 例 10 件（50mg 群 2 例 2 件、100mg 群 1 例 1 件、150mg 群 7 例 7 件）、嘔吐 6 例 6 件（100mg 群 1 例 1 件、150mg 群 5 例 5 件）などが多く認められ、臨床検査値異常変動として、血中コレステロール減少 3 例 3 件（150mg 群 3 例 3 件）、活性化部分トロンボプラスチン（aPTT）延長 2 例 2 件（50mg 群 1 例 1 件、100mg 群 1 例 1 件）、BUN 増加 2 例 2 件（100mg 群 1 例 1 件、150mg 群 1 例 1 件）、血清総蛋白減少 2 例 2 件（150mg 群 2 例 2 件）、総ビリルビン増加 2 例 2 件（50mg 群 1 例 1 件、100mg 群 1 例 1 件）、尿糖陽性 2 例 2 件（150mg 群 1 例 1 件、プラセボ群 1 例 1 件）などが認められた。

### 2) 日本人反復投与試験<sup>2)</sup>

日本人健康成人男性にチゲサイクリン 25mg を 12 時間ごと（25mg 群）、50mg を 12 時間ごと（50mg 群）、初回 100mg、その後 50mg を 12 時間ごと（100/50mg 群）に反復静脈内投与（食後およそ 30 分に、30 分かけて静脈内投与）した。

チゲサイクリン投与群（安全性評価集団：各群 8 例）の主な副作用は、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、血中コレステロール減少、血中トリグリセリド減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、嘔気、嘔吐及び血中ビリルビン増加であった。重度の有害事象は 1 例もなく、活性化部分トロンボプラスチン時間延長などの臨床検査値異常変動はすべてが軽度であり、中等度の事象は嘔気、嘔吐及び食欲不振であった。嘔気の発現率は、25mg 群、50mg 群、100/50mg 群でそれぞれ 8 例中 5 例（62.5%）、8 例中 3 例（37.5%）及び 8 例中 3 例（37.5%）であり、中等度の嘔気発現率は各投与群いずれも 8 例中 3 例（37.5%）であった。また、嘔吐については 50mg 群で軽度と中等度の嘔吐がそれぞれ 1 例と 2 例に発現し、100/50mg 群では中等度の嘔吐が 1 例に発現した。National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) 基準によるグレード評価では、各群 3 例の中等度の嘔気はすべてグレード 2 であった。嘔吐は 100/50mg 群の嘔吐による投与中止例がグレード 2 であり、50mg 群の 3 例の嘔吐はグレード 1 であった。

（注）本邦で承認されている用法及び用量は、初回用量 100mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与、以後 12 時間ごとに 50mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与である。

(3) 用量反応探索試験

1) 複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症の入院患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(外国人データ:200-US試験)※

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症(cSSSI)の入院患者を対象として、チゲサイクリンを静脈内投与した場合の安全性及び有効性を検討した。

※社内資料

|        |   |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、オープン、反復投与、用量比較、第Ⅱ相試験   |
| 対象     | 複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症(cSSSI)の入院患者   |
| 主な選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18歳から85歳の入院している男性又は女性。</li> <li>2) cSSSI(深部の軟部組織に至る感染、重大な外科的介入を要する感染を伴うもの)が確診された、若しくは疑われる者。</li> <li>3) 紅斑、腫脹、圧痛、疼痛、浮腫、熱感のうち3つ以上の皮膚及び皮膚組織の感染症状又は所見を示すcSSSI患者。</li> <li>4) 感染部位の皮膚培養後、治験薬以外の抗菌薬を2回以上投与されていない者(治験薬以外の抗菌薬を投与した場合、治験薬初回投与前に再度皮膚培養を実施する)。</li> </ol> |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 効果の評価を妨げる状況又は治験で計画された内容を完了することが難しいと考えられる状況がある者。</li> <li>2) 壊死性筋膜炎、単純性膿瘍、毛包炎、膿痂疹性病変、せつ腫症又は壊疽のある者。</li> <li>3) 感染部位に隣接する骨髓炎のある者。</li> <li>4) 血液透析、血液濾過、腹膜透析、又は血漿交換療法を受けている者。</li> </ol>  |
| 試験方法   | <p><u>50mg 群</u><br/>本剤を初回100mg投与後、50mgを12時間毎に60分かけて点滴静脈内投与した。投与期間は7~14日間とした。</p> <p><u>25mg 群</u><br/>本剤を初回50mg投与後、25mgを12時間毎に60分かけて点滴静脈内投与した。投与期間は7~14日間とした。</p>  |
| 評価項目   | <p><u>有効性評価</u><br/>主要評価項目：<br/>臨床効果評価可能(CE)集団での治癒判定(TOC)時の臨床効果(治癒率)</p> <p><u>安全性評価</u><br/>有害事象</p>   |

| <p>結果<br/>1) 有効性</p> | <p>臨床効果（治癒率）</p> <p>CE 集団 112 例（25mg 群：57 例、50mg 群：55 例）における最終投与日及び TOC 時の臨床効果を「治療」対「無効」で解析した。</p> <p>TOC 時に臨床的治癒と判定された割合（治癒率）は、チゲサイクリン 25mg 群で 55 例中 37 例（67%、95%信頼区間 0.533~0.793）、50mg 群で 54 例中 40 例（74%、95%信頼区間 0.603~0.850）で、50mg 群での治癒率が 25mg 群よりも高かった。</p> <p style="text-align: center;">最終投与日及び TOC 時の臨床効果（CE 集団）</p> <table border="1" data-bbox="518 542 1417 734"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価時期</th> <th rowspan="2">臨床効果</th> <th colspan="2">チゲサイクリン 25mg<sup>a</sup></th> <th colspan="2">チゲサイクリン 50mg<sup>b</sup></th> </tr> <tr> <th>55 例</th> <th>95%信頼区間</th> <th>54 例</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">最終投与日</td> <td>治癒</td> <td>43 (0.782)</td> <td rowspan="2">0.650, 0.882</td> <td>46 (0.852)</td> <td rowspan="2">0.729, 0.934</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td>12 (0.218)</td> <td>8 (0.148)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">TOC</td> <td>治癒</td> <td>37 (0.673)</td> <td rowspan="2">0.533, 0.793</td> <td>40 (0.741)</td> <td rowspan="2">0.603, 0.850</td> </tr> <tr> <td>無効</td> <td>18 (0.327)</td> <td>14 (0.259)</td> </tr> </tbody> </table> <p>判定不能と判定された 3 例はこの表に含まれていない。</p> <p>a. 初回 50mg 投与後、25mg を 12 時間毎に投与<br/>b. 初回 100mg 投与後、50mg を 12 時間毎に投与</p> | 評価時期       | 臨床効果         | チゲサイクリン 25mg <sup>a</sup> |              | チゲサイクリン 50mg <sup>b</sup> |  | 55 例 | 95%信頼区間 | 54 例 | 95%信頼区間 | 最終投与日 | 治癒 | 43 (0.782) | 0.650, 0.882 | 46 (0.852) | 0.729, 0.934 | 無効 | 12 (0.218) | 8 (0.148) | TOC | 治癒 | 37 (0.673) | 0.533, 0.793 | 40 (0.741) | 0.603, 0.850 | 無効 | 18 (0.327) | 14 (0.259) |
|----------------------|--|------------|--------------|---------------------------|--------------|---------------------------|--|------|---------|------|---------|-------|----|------------|--------------|------------|--------------|----|------------|-----------|-----|----|------------|--------------|------------|--------------|----|------------|------------|
| 評価時期                 | 臨床効果   |            |              | チゲサイクリン 25mg <sup>a</sup> |              | チゲサイクリン 50mg <sup>b</sup> |  |      |         |      |         |       |    |            |              |            |              |    |            |           |     |    |            |              |            |              |    |            |            |
|                      |  | 55 例       | 95%信頼区間      | 54 例                      | 95%信頼区間      |                           |  |      |         |      |         |       |    |            |              |            |              |    |            |           |     |    |            |              |            |              |    |            |            |
| 最終投与日                | 治癒   | 43 (0.782) | 0.650, 0.882 | 46 (0.852)                | 0.729, 0.934 |                           |  |      |         |      |         |       |    |            |              |            |              |    |            |           |     |    |            |              |            |              |    |            |            |
|                      | 無効   | 12 (0.218) |              | 8 (0.148)                 |              |                           |  |      |         |      |         |       |    |            |              |            |              |    |            |           |     |    |            |              |            |              |    |            |            |
| TOC                  | 治癒   | 37 (0.673) | 0.533, 0.793 | 40 (0.741)                | 0.603, 0.850 |                           |  |      |         |      |         |       |    |            |              |            |              |    |            |           |     |    |            |              |            |              |    |            |            |
|                      | 無効   | 18 (0.327) |              | 14 (0.259)                |              |                           |  |      |         |      |         |       |    |            |              |            |              |    |            |           |     |    |            |              |            |              |    |            |            |
| <p>結果<br/>2) 安全性</p> | <p>(1) 有害事象</p> <p>安全性解析対象集団 160 例（25mg 投与 79 例、50mg 群 81 例）において、少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した被験者は合計 125 例（78.1%）、25mg 群 59 例（74.7%）、50mg 群 66 例（81.5%）で、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（<math>p=0.342</math>）。因果関係が否定できない有害事象が合計 63 例（39.4%）に認められ、25mg 群 25 例（31.6%）、50mg 群 38 例（46.9%）であった。</p> <p>高頻度で発現した有害事象は、25mg 群では悪心（21.5%）、嘔吐（12.7%）、下痢（11.4%）、肺理学的所見（11.4%）、末梢性浮腫（10.1%）、50mg 群では悪心（34.6%）及び嘔吐（18.5%）であった。</p> <p>(2) 重篤な有害事象</p> <p>重篤な有害事象が 25mg 群 10 例（12.7%）、50mg 群 10 例（12.3%）に発現した。チゲサイクリン 50mg 群において発現したアレルギー反応 1 例及び下痢 1 例は、治験責任医師によりチゲサイクリンとの因果関係が否定できないと判断された。</p>  |            |              |                           |              |                           |  |      |         |      |         |       |    |            |              |            |              |    |            |           |     |    |            |              |            |              |    |            |            |

- 2) 複雑性腹腔内感染症の入院患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（外国人データ：202-US 試験）※  
 複雑性腹腔内感染症（cIAI）の入院患者を対象として、チゲサイクリンの安全性及び有効性を検討した。

※社内資料

|        |  |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、オープン、反復投与、第Ⅱ相試験  |
| 対象     | 複雑性腹腔内感染症（cIAI）の入院患者   |
| 主な選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18～85歳の入院している男性又は女性。</li> <li>2) 腹腔内膿瘍の診断が確定又は推定され、開腹、腹腔鏡検査、又は経皮的腹腔内膿瘍ドレナージを受けた、若しくは必要であると判断された者。又は、cIAIと診断された患者。</li> <li>3) 以下のうち1つ以上のcIAIの所見がある、若しくは疑われる者。<br/>         [a. 腹腔内膿瘍、b. 手術後に発現した腹腔内膿瘍で治験薬以外の抗菌薬を投与された患者、c. 穿孔（あきらかに見えるもの）若しくは虫垂周囲の膿瘍又はその両方を合併した虫垂炎、d. 穿孔又は膿瘍の形成を合併した穿孔性憩室炎、e. 穿孔、化膿性胸膜炎又は壊疽を伴った複雑性胆嚢炎、f. 手術の前少なくとも24時間持続している胃又は十二指腸の穿孔、g. 手術の前少なくとも12時間持続している腸穿孔]</li> </ol> |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 効果の評価を妨げる状況、若しくは治験で計画された内容を完了することが難しいと考えられる状況があると治験責任医師が判断した者。</li> <li>2) 血液透析、血液濾過、腹膜透析又は血漿交換療法を受けている者。</li> <li>3) 持続性のショックに関わる以下のいずれかを示した者。           <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 十分な水分補給にもかかわらず、90mmHg未満の低い収縮期血圧が2時間以上継続し、低灌流の徴候が認められる。</li> <li>b. 血圧を維持するために交感神経様作用薬の使用が必要である。</li> </ol> </li> </ol>   |
| 試験方法   | 本剤を初回100mg投与後、50mgを12時間毎に約60分かけて静脈内投与した。投与期間は5～14日とした。   |
| 評価項目   | <u>有効性評価</u><br>主要評価項目：<br>治癒判定（TOC）時の臨床効果（治癒率）<br><u>安全性評価</u><br>有害事象  |

|              |   |  |  |
|--------------|---|--|--|
| 結果<br>1) 有効性 | 臨床効果（治癒率）   |  |  |
|              | 有効性解析対象集団での TOC 時の臨床効果で、治癒と判定された割合（治癒率）は、66 例中 44 例（66.6%、95%信頼区間 54.0~77.8）であった。ベースライン時に <i>P. aeruginosa</i> が検出された 13 例を除くと、TOC 時に臨床的治癒と判定された割合は、53 例中 40 例（75.5%、95%信頼区間 61.7~86.2）であった。  |  |  |
|              | 最終投与日及び TOC 時の臨床効果  |  |  |
|              | 評価時期  | 臨床効果   | チゲサイクリン 50mg (66 例)<br>Number of Subjects Responding (%) |
|              | 最終投与日   | 治癒   | 50 (75.8)  |
|              | 無効  | 16 (24.2)  |  |
| TOC          | 治癒  | 44 (66.7)  |  |
|              | 無効  | 22 (33.3)  |  |
|              | ベースライン時に <i>P. aeruginosa</i> が検出された被験者を除外した集団における最終投与日及び TOC 時の臨床効果  |  |  |
| 評価時期         | 臨床効果  | チゲサイクリン 50mg (53 例)<br>Number of Subjects Responding (%) | 95%信頼区間  |
| 最終投与日        | 治癒  | 44 (83.0)  | 70.2, 91.9   |
|              | 無効  | 9 (17.0)   |  |
| TOC          | 治癒  | 40 (75.5)  | 61.7, 86.2   |
|              | 無効  | 13 (24.5)  |  |
| 結果<br>2) 安全性 | <p>(1) 有害事象</p> <p>安全性解析対象集団 111 例において、少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した被験者は、合計 102 例（91.9%）であった。発現が多かった有害事象は、悪心（42.3%）、嘔吐（27.0%）であった。悪心、嘔吐又はその両方が発現した症例は、111 例中 66 例（59.5%）であり、このうち被験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 43 例（38.7%）であった。</p> <p>(2) 重篤な有害事象</p> <p>重篤な有害事象が認められた被験者は全体で 24 例（21.8%）であった。このうち、1 例で発現した中等度のクロストリジウム・ディフィシル大腸炎は被験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。</p> |  |  |

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

①複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症の患者を対象とした試験（外国人データ：300-US/CA 試験、305-WW 試験）<sup>3)</sup>

300-US/CA 試験及び 305-WW は同一の試験デザインであり、いずれも複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症（cSSSI）の患者を対象として、チゲサイクリンの有効性及び安全性をバンコマイシン＋アズトレオナムと比較した多施設共同、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相臨床試験である。

|        |   |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較、第Ⅲ相試験   |
| 対象     | 複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症（cSSSI）の患者   |
| 主な選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18 歳以上の男性又は女性。</li> <li>2) 抗菌薬の静脈内投与が 5 日間以上必要と判断された者。</li> <li>3) cSSSI が確診された、若しくは疑われる者。cSSSI には、深部の軟部組織に至っている、重大な外科的介入を要する、又は治療効果を妨げる重度の基礎疾患（糖尿病、末梢血管障害、末梢性ニューロパチー、下肢血行不全等）に関連する感染を含む。</li> </ol>  |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 効果の評価を妨げる状況、あるいは治験で計画された内容や追跡調査のための来院を完了することが難しいと、治験責任医師により判断された者。</li> <li>2) 動脈血供給が重度に障害され機能不全に陥ったため、感染した解剖学的部位が 1 ヶ月以内に切断される可能性が高い者。</li> <li>3) 感染性の糖尿病性足部潰瘍又は褥瘡性潰瘍で、感染が 1 週間以上継続している者、又は慢性創傷の治癒に必要な処置がとれない慢性感染性潰瘍のある者。</li> </ol>  |
| 試験方法   | <p><u>チゲサイクリン群</u><br/>           本剤を生理食塩液 250mL に溶解し、初回 100mg 投与後、50mg を 12 時間毎に、約 60 分かけて点滴静脈内投与した。本剤投与後に毎回、プラセボ（生理食塩液）100mL を約 60 分かけて点滴投与した。投与期間は 5～14 日間とした。</p> <p><u>バンコマイシン＋アズトレオナム群</u><br/>           バンコマイシン 1g を生理食塩液 250mL に溶解し、1 日 2 回（約 12 時間毎）約 60 分かけて静脈内投与した。バンコマイシン点滴投与後に毎回、アズトレオナム 2g を生理食塩液 100mL に溶解し、約 60 分かけて静脈内投与した。投与期間は 5～14 日間とした。</p> <p>臨床上の必要があれば、バンコマイシンの用量を調整してよいこととした。また、ベースライン時のグラム陰性起炎菌が消失した場合、アズトレオナムの投与を中止可とした。</p> |

|      |   |
|------|---|
| 評価項目 | <p>有効性評価（各解析対象集団の定義に関しては「V-5. (5) 備考：解析対象集団の定義」の項参照）</p> <p>主要評価項目：<br/>CE 集団及び c-mITT 集団での治癒判定（TOC）時の臨床効果（治癒率）</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床効果<br/>ME 集団及び m-mITT 集団でのベースライン時分離菌別の TOC 時の臨床効果<br/>ME 集団及び m-mITT 集団における感染の種類（単独感染例又は重複感染例）別の TOC 時の臨床効果</li> <li>・感受性試験<br/>チゲサイクリンの臨床効果及び投与群間差に影響を及ぼしうる要因の探索</li> <li>・細菌学的効果<br/>ME 集団及び m-mITT 集団における TOC 時の細菌学的効果（被験者レベル及び菌レベルでの効果。単独感染例及び重複感染例における細菌学的効果）</li> <li>・分離菌の感受性（MIC：最小発育阻止濃度）</li> </ul> <p><u>安全性評価</u><br/>有害事象</p> |
|------|---|

## 結果

### ①-1 有効性

#### ①-1-1 臨床効果（治癒率）

<CE 集団での治癒率>

##### 300-US/CA 試験

CE 集団での TOC 時の治癒率は、チゲサイクリン群 82.9%（165/199 例）、バンコマイシン＋アズトレオナム群 82.3%（163/198 例）であり、2 群間の治癒率の差は 0.6%（95%信頼区間：-7.4～8.6）であった。

##### 305-WW 試験

CE 集団での TOC 時の治癒率は、チゲサイクリン群 89.7%（200/223 例）、バンコマイシン＋アズトレオナム群 94.4%（201/213 例）であり、2 群間の治癒率の差は-4.7%（95%信頼区間：-10.2～0.8）であった。

<c-mITT 集団での治癒率>

##### 300-US/CA 試験

c-mITT 集団での TOC 時の治癒率は、チゲサイクリン群 75.5%（209/277 例）、バンコマイシン＋アズトレオナム群 76.9%（200/260 例）であり、2 群間の治癒率の差は-1.5%（95%信頼区間：-9.0～6.1）であった。

##### 305-WW 試験

c-mITT 集団での TOC 時の治癒率は、チゲサイクリン群 84.3%（220/261 例）、バンコマイシン＋アズトレオナム群 86.9%（225/259 例）であり、2 群間の治癒率の差は-2.6%（95%信頼区間：-9.0～3.8）であった。

両試験ともに CE 集団及び c-mITT 集団の治療率の群間差の両側 95%信頼区間の下限値は、いずれも非劣性の統計学的基準である-15%以上であり、CE 集団及び c-mITT 集団のいずれにおいてもバンコマイシン＋アズトレオナム群に対するチゲサイクリン群の非劣性が検証された。なお、両試験ともに CE 集団及び c-mITT 集団の TOC 時の治癒率に投与群間で有意差は認められなかった。

### ①-1-2 感染の種類別の臨床効果（治癒率）

<ME 集団での治癒率>

#### 300-US/CA 試験

ME 集団での、TOC 時の単独感染例の治癒率はチゲサイクリン群で 78.9% (56/71 例)、バンコマイシン+アズトレオナム群で 79.7% (55/69 例) で、その差は-0.8%であった。重複感染例の治癒率はチゲサイクリン群で 84.1% (37/44 例)、バンコマイシン+アズトレオナム群で 75.0% (33/44 例) で、その差は 9.1%であった。臨床効果を感染症の種類（単独感染例又は重複感染例）で調整した調整済みの治癒率の群間差は 3.0% (95%信頼区間：-7.5~13.6%) であり、チゲサイクリンはバンコマイシン+アズトレオナムに対し非劣性であることが確認された。

#### 305-WW 試験

ME 集団での、TOC 時の単独感染例の治癒率はチゲサイクリン群で 92.2% (83/90 例)、バンコマイシン+アズトレオナム群で 96.3% (78/81 例) で、その差は-4.1%であった。重複感染例の治癒率はチゲサイクリン群で 87.8% (65/74 例)、バンコマイシン+アズトレオナム群で 97.0% (65/67 例) で、その差は-9.2%であった。調整済みの治癒率の群間差は-6.2% (95%信頼区間：-11.7~-0.7%) であり、チゲサイクリンはバンコマイシン+アズトレオナムに対し非劣性であることが確認された。

<m-mITT 集団での治癒率>

#### 300-US/CA 試験

m-mITT 集団での、TOC 時の単独感染例の治癒率はチゲサイクリン群で 78.6% (81/103 例)、バンコマイシン+アズトレオナム群で 81.6% (84/103 例) で、その差は-2.9%であった。重複感染例の治癒率はチゲサイクリン群で 81.4% (57/70 例)、バンコマイシン+アズトレオナム群で 70.5% (43/61 例) で、その差は 10.9%であった。調整済みの治癒率の群間差は 2.1% (95%信頼区間：-6.7~10.8%) であり、チゲサイクリンはバンコマイシン+アズトレオナムに対し非劣性であることが確認された。

#### 305-WW 試験

m-mITT 集団での、TOC 時の単独感染例の治癒率はチゲサイクリン群で 91.2% (104/114 例)、バンコマイシン+アズトレオナム群で 89.2% (99/111 例) で、その差は 2.0%であった。重複感染例の治癒率はチゲサイクリン群で 84.4% (76/90 例)、バンコマイシン+アズトレオナム群で 91.8% (78/85 例) で、その差は-7.3%であった。調整済みの治癒率の群間差は-1.7% (95%信頼区間：-7.9~4.5%) であり、チゲサイクリンはバンコマイシン+アズトレオナムに対し非劣性であることが確認された。

### ①-1-3 細菌学的効果（治癒率）

<被験者レベルの効果>

#### 300-US/CA 試験

ME 集団での TOC 時の細菌学的菌消失率（確定又は推定）は、チゲサイクリン群 78.3% (90/115 例)、バンコマイシン+アズトレオナム群 77.0% (87/113 例) であった。菌消失率の群間差は 1.3% (95%信頼区間：-10.4~13.0%) であり、チゲサイクリンはバンコマイシン+アズトレオナムに対し非劣性であることが確認された。

#### 305-WW 試験

ME 集団での TOC 時の菌消失率は、チゲサイクリン群 84.8% (139/164 例)、バンコマイシン+アズトレオナム群 93.2% (138/148 例) であった。菌消失率の群間差は-8.5% (95%信頼区間：-16.0~-1.0) であり、信頼区間の下限値が-15%未満であったため、チゲサイクリンはバンコマイシン+アズトレオナムに対し非劣性であることが確認されなかった。また、TOC 時の細菌学的菌消失率に投与群間で有意差が認められた。

#### <細菌レベルの効果>

ME 集団における代表的な分離菌の細菌学的菌消失率は、チゲサイクリン群 (300-US/CA 試験 : 57.1~100.0%、305-WW 試験 : 75.0~100.0%)、バンコマイシン+アズトレオナム群 (300-US/CA 試験 : 50.0~81.4%、305-WW 試験 : 57.1~100.0%) で両群ともに同様の結果であった。

#### ①-2 安全性

##### ①-2-1 有害事象 (300-US/CA 試験及び 305-WW 試験の併合データ)

治療下有害事象 (TEAE) はチゲサイクリン群で 566 例中 383 例 (67.7%)、バンコマイシン+アズトレオナム群で 550 例中 336 例 (61.1%) に発現した。バンコマイシン+アズトレオナム群と比較し、チゲサイクリン群の TEAE の発現頻度は有意に高かった ( $p=0.024$ )。

チゲサイクリン群で最も発現頻度が高かった TEAE は、悪心 (195 例、34.5%) で、次いで嘔吐 (111 例、19.6%)、頭痛 (49 例、8.7%)、下痢 (48 例、8.5%) であった。悪心があった被験者のほとんどに嘔吐も認められた。チゲサイクリン群の悪心及び嘔吐の発現頻度はバンコマイシン+アズトレオナム群と比較し有意に高かった ( $p<0.001$ )。悪心及び嘔吐以外で、チゲサイクリン群で有意に高かった発現頻度 3%以上の TEAE は、下痢 (48 例、8.5% ;  $p=0.032$ )、消化不良 (21 例、3.7% ;  $p=0.002$ )、活性化部分トロンボプラスチン (aPTT) 延長 (20 例、3.5% ;  $p=0.034$ )、食欲不振 (19 例、3.4% ;  $p<0.001$ ) 及びプロトロンビン時間 (PT) 延長 (18 例、3.2% ;  $p=0.010$ ) であった。

##### ①-2-2 重篤な有害事象 (300-US/CA 試験及び 305-WW 試験の併合データ)

重篤な有害事象は、チゲサイクリン群 566 例中 40 例 (7.1%)、バンコマイシン+アズトレオナム群 550 例中 46 例 (8.4%) で発現した。重篤な有害事象の発現頻度は投与群間で有意差は認められず ( $p=0.434$ )、また、器官別大分類 (SOC) 別にも投与群間で有意差は認められなかった。

チゲサイクリン群で最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は感染 (5 例、0.9%) で、次いで蜂巣炎 (4 例、0.7%) であった。

②複雑性腹腔内感染症の入院患者を対象とした試験（外国人データ：301-WW試験、306-WW試験）<sup>4)</sup>  
 301-WW試験及び306-WW試験は同一の試験デザインであり、いずれも複雑性腹腔内感染症（cIAI）の入院患者を対象として、チゲサイクリンの有効性及び安全性をイミペネム／シラスタチンと比較した多施設共同、無作為化、二重盲検、第Ⅲ相臨床試験である。

|        |  |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、反復投与、並行群間比較、第Ⅲ相試験   |
| 対象     | 複雑性腹腔内感染症（cIAI）入院患者  |
| 主な選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18歳以上の入院している男性又は女性。</li> <li>2) 腹腔内膿瘍の診断が確定又は推定され、開腹、腹腔鏡検査、又は経皮的腹腔内膿瘍ドレナージを受けた、若しくは必要であると判断された者。</li> <li>3) 以下に合致する cIAI 患者。<br/>         [a. 腹腔内膿瘍、b. 手術後に発現した腹腔内膿瘍（肝臓及び脾臓を含む）で、治験薬以外の抗菌薬を 48 時間～5 日間投与され、腹腔内感染部位からの培養が得られた者、c. 穿孔（明らかに視認できるもの）並びに膿瘍又は虫垂周囲の膿瘍を合併した虫垂炎、d. 膿瘍の形成又は糞便汚染による穿孔性憩室炎、e. 穿孔又は蓄膿を伴った複雑性胆嚢炎、f. 膿瘍又は糞便汚染を伴った大腸、小腸の穿孔、g. 化膿性腹膜炎又は糞便汚染を伴う腹膜炎、h. 手術の前少なくとも 24 時間持続している胃又は十二指腸の穿孔性潰瘍、i. 手術の前少なくとも 12 時間持続している外傷性腸穿孔]</li> </ol> |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 効果の評価を妨げる状況、あるいは治験で計画された内容や追跡調査のための来院を完了することが難しいと、治験責任医師により判断された者。</li> <li>2) 治験の登録前 3 ヶ月以内に、活動期あるいは治療中の白血病患者及び化学療法、免疫療法、放射線療法、その他の抗癌療法が必要な全身性の悪性腫瘍患者。並びに余命 6 ヶ月未満と予想される腹部転移性悪性腫瘍患者。</li> <li>3) 抗菌薬治療が 5 日未満となることが予想される者。</li> </ol>   |
| 試験方法   | <p><u>チゲサイクリン群</u><br/>         チゲサイクリンを生理食塩液100mLに溶解し、初回100mg投与後、50mgを約12時間毎に約30分かけて静脈内投与した。チゲサイクリン点滴投与の6時間後に毎回、プラセボ（生理食塩液）100mLを約30分かけて点滴投与した。投与期間は5～14日間とした。</p> <p><u>イミペネム／シラスタチン群</u><br/>         イミペネムシラスタチンを生理食塩液100mLに溶解し、約6時間毎に投与した。投与期間は5～14日間とした。</p> <p>イミペネム／シラスタチンの用量は、被験者のベースライン時の体重及び算出クレアチニンクリアランス値に基づき、治験実施計画書の基準又は各国の医療状況に従い調整した。</p>   |

|      |   |
|------|---|
| 評価項目 | <p>有効性評価（各解析対象集団の定義に関しては「V-5. (5) 備考：解析対象集団の定義」の項参照）</p> <p>主要評価項目：<br/>ME集団及びm-mITT集団（主要解析対象集団）での治癒判定（TOC）時の臨床効果</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床効果<br/>ME 集団及び m-mITT 集団での TOC 時の下記臨床効果（治癒又は無効） <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 外科的処置での感染源管理が不十分であった被験者を除外した臨床効果</li> <li>b. ベースライン時分離菌別及び最小発育阻止濃度（MIC）値別の臨床効果</li> <li>c. 単独感染例又は重複感染例別の臨床効果</li> </ul> </li> <li>・細菌学的効果 <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 被験者レベル及び菌別の細菌学的効果</li> <li>b. 単独感染例及び重複感染例別の細菌学的効果</li> </ul> </li> <li>・その他の評価項目：最小発育阻止濃度（MIC）</li> </ul> <p><u>安全性評価</u><br/>有害事象</p> |
|------|---|

## 結果

### ②-1 有効性

#### ②-1-1 臨床効果（治癒率）

<ME 集団での治癒率>

##### 301-WW 試験

ME 集団での TOC 時の治癒率は、チゲサイクリン群 80.6%（199/247 例）、イミペネム／シラスタチン群 82.4%（210/255 例）であり、2 群間の治癒率の差（調整後）は-1.7%（95%信頼区間：-8.4～5.1）であった。

##### 306-WW 試験

ME 集団での TOC 時の治癒率は、チゲサイクリン群 91.3%（242/265 例）、イミペネム／シラスタチン群 89.9%（232/258 例）であり、2 群間の治癒率の差は 1.4%（95%信頼区間：-4.0～6.8）であった。

<m-mITT 集団での治癒率>

##### 301-WW 試験

m-mITT 集団での TOC 時の治癒率は、チゲサイクリン群 73.5%（227/309 例）、イミペネム／シラスタチン群 78.2%（244/312 例）であり、2 群間の治癒率の差（調整後）は-4.3%（95%信頼区間：-11.0～2.5）であった。

##### 306-WW 試験

m-mITT 集団での TOC 時の治癒率は、チゲサイクリン群 86.6%（279/322 例）、イミペネム／シラスタチン群 84.6%（270/319 例）であり、2 群間の治癒率の差（調整後）は 1.9%（95%信頼区間：-3.7～7.5）であった。

両試験ともに ME 集団及び m-mITT 集団の治療率の群間差の両側 95%信頼区間の下限値は、いずれも非劣性の統計学的基準である-15%以上であり、ME 集団及び m-mITT 集団のいずれにおいてもイミペネム／シラスタチン群に対するチゲサイクリン群の非劣性が検証された。なお、両試験ともに、ME 集団及び m-mITT 集団の TOC 時の治癒率に投与群間で有意差は認められなかった。

②-1-2 外科的処置での感染源管理が不十分であった被験者を除外した臨床効果（治癒率）  
両試験ともに ME 集団及び m-mITT 集団で、ベースライン時の外科的処置で感染源管理が不十分であった被験者を除外した部分集団での TOC 時の臨床効果は、主要解析の結果と同様であった。

#### ②-1-3 細菌学的効果（治癒率）

<被験者レベルの効果>

##### 301-WW 試験

ME 集団での TOC 時の細菌学的菌消失率は、チゲサイクリン群 80.6%（199/247 例）、イミペネム／シラスタチン群 82.4%（210/255 例）であった。

##### 306-WW 試験

ME 集団での TOC 時の細菌学的菌消失率は、チゲサイクリン群 91.3%（242/265 例）、イミペネム／シラスタチン群 89.9%（232/258 例）であった。

<細菌レベルの効果>

ME 集団における細菌学的菌消失率は、チゲサイクリン群（301-WW 試験：62.5～100.0%、306-WW 試験：86.4～100.0%）、イミペネム／シラスタチン群（301-WW 試験：50.0～100.0%、306-WW 試験：83.7～100.0%）で両投与群ともに同様の結果であった。

#### ②-2 安全性

##### ②-2-1 有害事象（301-WW 試験及び 306-WW 試験の併合データ）

治療下有害事象（TEAE）はチゲサイクリン群 817 例中 603 例（73.8%）、イミペネム／シラスタチン群 825 例中 591 例（71.6%）に発現した。両投与群の TEAE 発現頻度はほぼ同じであった（ $p=0.346$ ）。

チゲサイクリン群で最も発現頻度が高かった TEAE は、悪心（199 例、24.4%）で、次いで嘔吐（157 例、19.2%）、下痢（113 例、13.8%）、処置に対する局所反応（94 例、11.5%）、感染（83 例、10.2%）であった。悪心があった被験者のほとんどに嘔吐も認められた。チゲサイクリン群の悪心及び嘔吐の発現頻度は、イミペネム／シラスタチン群と比較し有意に高かった（それぞれ  $p=0.012$ 、 $p=0.008$ ）。

##### ②-2-2 重篤な有害事象（301-WW 試験及び 306-WW 試験の併合データ）

重篤な有害事象は、チゲサイクリン群 817 例中 140 例（17.1%）、イミペネム／シラスタチン群 825 例中 113 例（13.7%）で発現した。重篤な有害事象の発現頻度に投与群間で有意差は認められなかった（ $p=0.056$ ）。

チゲサイクリン群で最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は膿瘍（23 例、2.8%）で、次いで治癒異常（23 例、2.8%）であった。

##### ②-2-3 死亡例（301-WW 試験及び 306-WW 試験の併合データ）

死亡例は、チゲサイクリン群の 2 例（敗血症性ショック、並びに肺炎、敗血症及び敗血症性ショック）であり、治験責任医師により治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と判断された。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

*Enterobacter* 属、*Acinetobacter baumannii* 及び *Klebsiella pneumoniae* などの耐性グラム陰性菌による重症感染症患者を対象とした試験（外国人データ：309-WW 試験）※

*Acinetobacter baumannii*、*Enterobacter* 属、*Klebsiella pneumoniae* などの耐性グラム陰性菌やその他の耐性グラム陰性起炎菌による特定の重症感染症患者で、抗菌薬が無効であった、若しくはその他の適切な抗菌薬に対する忍容性が不良であった患者に対するチゲサイクリンの安全性及び有効性を評価した非対照、非盲検、第Ⅲ相臨床試験。

※社内資料

|        |   |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検、非対照、反復投与、第Ⅲ相試験  |
| 対象     | 多剤耐性グラム陰性菌による重症感染症患者（cIAI、cSSSI、市中肺炎、院内肺炎又は菌血症）   |
| 主な選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 18歳以上の男性又は女性。</li> <li>2) 単独感染又は重複感染で、耐性グラム陰性菌（<i>Enterobacter</i> 属、<i>A. baumannii</i>、<i>K. pneumoniae</i> など）が分離された者。</li> <li>3) 経静脈的な抗菌薬療法を要する重症感染症（菌血症〔除外基準内の感染症によるものを除く〕、cIAI、cSSSI、肺炎など）と確診された者。</li> </ol>  |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 治験責任医師の判断により、効果の評価を妨げる、あるいは治験で計画された内容や追跡調査を完了することが難しい、若しくは治験に参加することで実質的にリスクが増加すると考えられる状態か薬物を併用している者。</li> <li>2) 抗菌薬治療が7日未満となることが予想される者。</li> <li>3) チゲサイクリン又は構造的に類似する化合物（テトラサイクリン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン等）に対する過敏症を有する、又はその疑いのある者。</li> </ol>   |
| 試験方法   | 本剤を生理食塩液 100mL に溶解し、初回 100mg 投与後、50mg を 12 時間毎に 30 分かけて点滴静脈内投与した。投与期間は 7～28 日間とした。  |
| 評価項目   | <p><u>有効性評価（各解析対象集団の定義に関しては「「V-5. (5) 備考：解析対象集団の定義」の項参照）</u></p> <p>主要評価項目：<br/>細菌学的効果評価可能 (ME) 集団及び細菌学的-修正 intent-to-treat (m-mITT) 集団での臨床効果 [治療判定 (TOC) 時における治癒率]</p> <p>副次評価項目：<br/> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ME 集団及び m-mITT 集団での臨床効果の副次解析（外科的処置では感染源管理が不十分であった被験者を除外した臨床効果、ベースライン時分離菌別の臨床効果、単独感染例又は重複感染例別の臨床効果）</li> <li>・細菌学的効果（被験者レベル及び細菌レベルでの効果）</li> <li>・分離菌の感受性 (MIC)</li> </ul> </p> <p><u>安全性評価</u><br/>有害事象</p> |

## 結果

### ①有効性

#### ①-1 臨床効果（治癒率） 主要評価項目

TOC時の臨床効果（治癒率）は、ME 集団で 72.2%（36 例中 26 例）、m-mITT 集団で 53.3%（75 例中 40 例）であった。

#### ①-2 ベースライン時分離菌別の臨床効果

ME 集団における TOC 時の主な分離菌別の臨床効果は、*A. baumannii*: 17 例中 14 例（82.4%）、*Enterobacter* 属: 4 例中 3 例（75.0%）、*Escherichia coli*: 9 例中 4 例（44.4%）、*Klebsiella pneumoniae*: 6 例中 5 例（83.3%）であった。

m-mITT 集団における TOC 時の主な分離菌別の臨床効果は、*A. baumannii*: 32 例中 17 例（53.1%）、*Enterobacter* 属: 15 例中 8 例（53.3%）、*Escherichia coli*: 10 例中 5 例（50.0%）、*Klebsiella pneumoniae*: 13 例中 9 例（69.2%）であった。

#### ①-3 単独感染例又は重複感染例別の臨床効果

単独感染例及び重複感染例別の TOC 時における治癒率は、ME 集団ではそれぞれ 66.7%及び 76.2%、m-mITT 集団ではそれぞれ 50.0%及び 56.8%であり、重複感染例と比較して単独感染例の治癒率が低かった。

#### ①-4 細菌学的効果

##### <被験者レベルの効果>

TOC 時の細菌学的菌消失率は ME 集団で 66.7%、m-mITT 集団で 49.3%であった。ME 集団の 5 例及び m-mITT 集団群の 6 例で菌交代が発現した。

単独感染例及び重複感染例の TOC 時の細菌学的菌消失率は、ME 集団でそれぞれ 73.3%及び 61.9%、m-mITT 集団でそれぞれ 52.6%及び 45.9%であり、臨床的治癒率と異なり、重複感染例と比較し単独感染例の菌消失率が高かった。

##### <細菌レベルの効果>

ME 集団における主な分離菌別の細菌学的菌消失率は、*A. baumannii*: 17 例中 11 例（64.7%）、*Enterobacter* 属: 4 例中 3 例（75.0%）、*Escherichia coli*: 9 例中 6 例（66.7%）、*Klebsiella pneumoniae*: 6 例中 6 例（100%）であった。

m-mITT 群における主な分離菌別の細菌学的菌消失率は、*A. baumannii*: 32 例中 14 例（43.8%）、*Enterobacter* 属: 15 例中 8 例（53.3%）、*Escherichia coli*: 10 例中 7 例（70.0%）、*Klebsiella pneumoniae*: 13 例中 9 例（69.2%）であった。

### ②安全性

#### ②-1 有害事象

因果関係を否定できない有害事象は 39 例（34.8%）に認められ、発現頻度の高かった事象（ $\geq 5\%$ ）は、悪心 20 例（17.9%）、嘔吐 12 例（10.7%）及び下痢 9 例（8.0%）であった。

#### ②-2 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、112 例中 34 例（30.4%）であった。このうち治験薬との「関連があるかもしれない」と判断された事象は 2 例（アレルギー反応 1 例、血小板減少症 1 例）であった。

備考：解析対象集団の定義

ITT 集団 (intent-to-treat 集団)

スクリーニング後、治験薬に無作為に割り付けられた全ての被験者から構成される集団

mITT 集団 (修正 intent-to-treat 集団)

ITT 集団に組み入れられた被験者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された全ての被験者から構成される集団

c-mITT 集団 (臨床的-修正 ITT 集団)

mITT 集団に組み入れられた被験者のうち、選択基準に定義された疾患の最小要件に合致した被験者から構成される集団

m-mITT 集団 (細菌学的-修正 ITT 集団)

c-mITT 集団に組み入れられた被験者のうち、ベースライン時に 1 種類以上の原因菌 (耐性菌試験では耐性菌) が分離同定された全ての被験者から構成される集団

CE 集団 (臨床効果評価可能集団)

c-mITT 集団に組み入れられた被験者のうち、以下の基準を満たした被験者から構成される集団

- ・ 治験実施計画書の選択基準に合致し、除外基準に抵触していない
- ・ ベースライン時の主要な原因菌として *Pseudomonas aeruginosa* が分離されていない (cSSSI)
- ・ ベースライン時の培養検体の採取から治験薬初回投与までの期間に、有効と考えられる治験薬以外の抗菌薬を 2 回以上投与していない
- ・ TOC での臨床効果判定が「治癒」又は「無効」のいずれかである
- ・ 試験期間を通して、盲検性が維持されていた

ME 集団 (細菌学的評価可能集団)

CE 集団に組み入れられた被験者のうち、以下の基準を満たした被験者から構成される集団

- ・ ベースライン時に感染部位から採取した培養検体から、1 種類以上の分離菌 (耐性菌試験では耐性菌) が分離同定され、原因菌がいずれかの被験薬に感受性を示した
- ・ TOC 時に細菌学的効果 (菌消失、存続、菌交代のいずれか) を判定するための転帰及び細菌学的情報が得られている

(6) 治療的使用

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

タイガシル使用成績調査の副作用発現状況報告（最終報告）

<タイガシル使用成績調査における副作用発現状況>

|            |                        |
|------------|------------------------|
| 調査期間       | 2012年12月17日～2016年4月15日 |
| 登録症例数      | 116例                   |
| 安全性解析対象症例数 | 116例                   |
| 副作用発現症例数   | 41例                    |
| 副作用発現症例割合  | 35.34% (41/116例)       |

<点滴時間別の副作用発現状況>

安全性解析対象 116 例のうち、点滴時間が「30 分」であった症例数は 29 例、点滴時間が「60 分」であった症例は 89 例で、副作用はそれぞれ 10 例（34.48%）、31 例（34.83%）で認められた。点滴時間が 30 分と 60 分とで副作用発現割合は同様であった。

| 副作用名           | 点滴時間       |            |     |     |            |
|----------------|------------|------------|-----|-----|------------|
|                | 30分*       | 60分*       | その他 | 不明  | 全体         |
| 調査症例数          | 29         | 89         | 2   | 3   | 116        |
| 副作用発現症例数 (%)   | 10 (34.48) | 31 (34.83) | 0 - | 0 - | 41 (35.34) |
| 副作用発現件数        | 17         | 57         | 0   | 0   | 74         |
| 感染症および寄生虫症     | 1 (3.45)   | 4 (4.49)   | 0 - | 0 - | 5 (4.31)   |
| 敗血症            | 1 (3.45)   | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 2 (1.72)   |
| 全身性カンジダ        | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 敗血症性ショック       | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 病原体耐性          | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 血液およびリンパ系障害    | 1 (3.45)   | 5 (5.62)   | 0 - | 0 - | 6 (5.17)   |
| 血小板減少症         | 0 -        | 4 (4.49)   | 0 - | 0 - | 4 (3.45)   |
| 血球減少症          | 1 (3.45)   | 0 -        | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 凝血異常           | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 血栓性微小血管症       | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 播種性血管内凝固       | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 代謝および栄養障害      | 2 (6.90)   | 5 (5.62)   | 0 - | 0 - | 7 (6.03)   |
| 食欲減退           | 1 (3.45)   | 2 (2.25)   | 0 - | 0 - | 3 (2.59)   |
| 低カリウム血症        | 1 (3.45)   | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 2 (1.72)   |
| 高アルカリホスファターゼ血症 | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 低血糖            | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 乳酸アシドーシス       | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 神経系障害          | 0 -        | 2 (2.25)   | 0 - | 0 - | 2 (1.72)   |
| 意識変容状態         | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 痙攣発作           | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 血管障害           | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 静脈血栓症          | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 低血圧            | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害  | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 胸水             | 0 -        | 1 (1.12)   | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 胃腸障害           | 4 (13.79)  | 11 (12.36) | 0 - | 0 - | 15 (12.93) |
| 悪心             | 1 (3.45)   | 6 (6.74)   | 0 - | 0 - | 7 (6.03)   |
| 下痢             | 1 (3.45)   | 4 (4.49)   | 0 - | 0 - | 5 (4.31)   |
| 嘔吐             | 1 (3.45)   | 3 (3.37)   | 0 - | 0 - | 4 (3.45)   |
| 異常便            | 1 (3.45)   | 0 -        | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |
| 軟便             | 1 (3.45)   | 0 -        | 0 - | 0 - | 1 (0.86)   |

|                    |           |          |     |     |          |
|--------------------|-----------|----------|-----|-----|----------|
| 肝胆道系障害             | 1 (3.45)  | 7 (7.87) | 0 - | 0 - | 8 (6.90) |
| 肝障害                | 0 -       | 4 (4.49) | 0 - | 0 - | 4 (3.45) |
| 肝機能異常              | 1 (3.45)  | 2 (2.25) | 0 - | 0 - | 3 (2.59) |
| 静脈閉塞性肝疾患           | 0 -       | 1 (1.12) | 0 - | 0 - | 1 (0.86) |
| 皮膚および皮下組織障害        | 0 -       | 4 (4.49) | 0 - | 0 - | 4 (3.45) |
| 薬疹                 | 0 -       | 2 (2.25) | 0 - | 0 - | 2 (1.72) |
| アトピー性皮膚炎           | 0 -       | 1 (1.12) | 0 - | 0 - | 1 (0.86) |
| 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応  | 0 -       | 1 (1.12) | 0 - | 0 - | 1 (0.86) |
| 筋骨格系および結合組織障害      | 0 -       | 1 (1.12) | 0 - | 0 - | 1 (0.86) |
| 全身性エリテマトーデス        | 0 -       | 1 (1.12) | 0 - | 0 - | 1 (0.86) |
| 腎および尿路障害           | 2 (6.90)  | 2 (2.25) | 0 - | 0 - | 4 (3.45) |
| 腎機能障害              | 1 (3.45)  | 2 (2.25) | 0 - | 0 - | 3 (2.59) |
| 腎不全                | 1 (3.45)  | 0 -      | 0 - | 0 - | 1 (0.86) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態  | 1 (3.45)  | 3 (3.37) | 0 - | 0 - | 4 (3.45) |
| 状態悪化               | 1 (3.45)  | 2 (2.25) | 0 - | 0 - | 3 (2.59) |
| 発熱                 | 0 -       | 1 (1.12) | 0 - | 0 - | 1 (0.86) |
| 臨床検査               | 3 (10.34) | 3 (3.37) | 0 - | 0 - | 6 (5.17) |
| 肝酵素上昇              | 1 (3.45)  | 1 (1.12) | 0 - | 0 - | 2 (1.72) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加    | 1 (3.45)  | 1 (1.12) | 0 - | 0 - | 2 (1.72) |
| 血中ビリルビン増加          | 1 (3.45)  | 1 (1.12) | 0 - | 0 - | 2 (1.72) |
| 膵酵素増加              | 1 (3.45)  | 0 -      | 0 - | 0 - | 1 (0.86) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 -       | 1 (1.12) | 0 - | 0 - | 1 (0.86) |
| 好酸球数増加             | 0 -       | 1 (1.12) | 0 - | 0 - | 1 (0.86) |

MedDRA/J20.0のPTで集計した。

\*：点滴時間が「30分」と「60分」の両方で投与されている症例は、それぞれの時間で1例として集計した。

<年齢別の副作用発現状況>

安全性解析対象 116 例の副作用発現割合は 35.34% (41/116 例) で、このうち高齢者 (65 歳以上) の副作用発現割合は 34.38% (22/64 例) であり、高齢者 (65 歳以上) において副作用発現割合が高くなるという結果は認められなかった。

| 副作用名              | 年齢         |           |                  |            |
|-------------------|------------|-----------|------------------|------------|
|                   | 全体         | 15 歳未満    | 15 歳以上<br>65 歳未満 | 65 歳以上     |
| 調査症例数             | 116        | 5         | 47               | 64         |
| 副作用発現症例数 (%)      | 41 (35.34) | 1 (20.00) | 18 (38.30)       | 22 (34.38) |
| 副作用発現件数           | 74         | 1         | 39               | 34         |
| 感染症および寄生虫症        | 5 (4.31)   | 0 -       | 3 (6.38)         | 2 (3.13)   |
| 敗血症               | 2 (1.72)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 1 (1.56)   |
| 全身性カンジダ           | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 敗血症性ショック          | 1 (0.86)   | 0 -       | 0 -              | 1 (1.56)   |
| 病原体耐性             | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 血液およびリンパ系障害       | 6 (5.17)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 5 (7.81)   |
| 血小板減少症            | 4 (3.45)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 3 (4.69)   |
| 凝血異常              | 1 (0.86)   | 0 -       | 0 -              | 1 (1.56)   |
| 血球減少症             | 1 (0.86)   | 0 -       | 0 -              | 1 (1.56)   |
| 血栓性微小血管症          | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 播種性血管内凝固          | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 代謝および栄養障害         | 7 (6.03)   | 0 -       | 2 (4.26)         | 5 (7.81)   |
| 食欲減退              | 3 (2.59)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 2 (3.13)   |
| 低カリウム血症           | 2 (1.72)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 1 (1.56)   |
| 高アルカリホスファターゼ血症    | 1 (0.86)   | 0 -       | 0 -              | 1 (1.56)   |
| 低血糖               | 1 (0.86)   | 0 -       | 0 -              | 1 (1.56)   |
| 乳酸アシドーシス          | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 神経系障害             | 2 (1.72)   | 0 -       | 2 (4.26)         | 0 -        |
| 意識変容状態            | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 痙攣発作              | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 血管障害              | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 静脈血栓症             | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 低血圧               | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 胸水                | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 胃腸障害              | 15 (12.93) | 0 -       | 7 (14.89)        | 8 (12.50)  |
| 悪心                | 7 (6.03)   | 0 -       | 2 (4.26)         | 5 (7.81)   |
| 下痢                | 5 (4.31)   | 0 -       | 3 (6.38)         | 2 (3.13)   |
| 嘔吐                | 4 (3.45)   | 0 -       | 3 (6.38)         | 1 (1.56)   |
| 異常便               | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 軟便                | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 肝胆道系障害            | 8 (6.90)   | 0 -       | 4 (8.51)         | 4 (6.25)   |
| 肝障害               | 4 (3.45)   | 0 -       | 2 (4.26)         | 2 (3.13)   |
| 肝機能異常             | 3 (2.59)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 2 (3.13)   |
| 静脈閉塞性肝疾患          | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 皮膚および皮下組織障害       | 4 (3.45)   | 0 -       | 3 (6.38)         | 1 (1.56)   |
| 薬疹                | 2 (1.72)   | 0 -       | 2 (4.26)         | 0 -        |
| アトピー性皮膚炎          | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 | 1 (0.86)   | 0 -       | 0 -              | 1 (1.56)   |
| 筋骨格系および結合組織障害     | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 全身性エリテマトーデス       | 1 (0.86)   | 0 -       | 1 (2.13)         | 0 -        |
| 腎および尿路障害          | 4 (3.45)   | 1 (20.00) | 1 (2.13)         | 2 (3.13)   |
| 腎機能障害             | 3 (2.59)   | 1 (20.00) | 1 (2.13)         | 1 (1.56)   |
| 腎不全               | 1 (0.86)   | 0 -       | 0 -              | 1 (1.56)   |

|                    |          |     |          |          |
|--------------------|----------|-----|----------|----------|
| 一般・全身障害および投与部位の状態  | 4 (3.45) | 0 - | 2 (4.26) | 2 (3.13) |
| 状態悪化               | 3 (2.59) | 0 - | 2 (4.26) | 1 (1.56) |
| 発熱                 | 1 (0.86) | 0 - | 0 -      | 1 (1.56) |
| 臨床検査               | 6 (5.17) | 0 - | 2 (4.26) | 4 (6.25) |
| 肝酵素上昇              | 2 (1.72) | 0 - | 0 -      | 2 (3.13) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加    | 2 (1.72) | 0 - | 1 (2.13) | 1 (1.56) |
| 血中ビリルビン増加          | 2 (1.72) | 0 - | 1 (2.13) | 1 (1.56) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.86) | 0 - | 1 (2.13) | 0 -      |
| 好酸球数増加             | 1 (0.86) | 0 - | 0 -      | 1 (1.56) |
| 膵酵素増加              | 1 (0.86) | 0 - | 1 (2.13) | 0 -      |

副作用名は MedDRA/J20.0 の PT で集計した。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I-5. (1) 承認条件」の項参照

### (7) その他

#### 1) 適応症別の臨床及び細菌学的効果<sup>3)、4)</sup>

##### ①複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたβ-ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系のうち、2系統以上の抗菌薬に耐性の分離菌に対する本剤の臨床及び細菌学的効果は以下のとおりである。

| 分離菌  | 臨床効果<br>治癒率 |       | 細菌学的効果<br>消失率 |       |
|--|-------------|-------|---------------|-------|
|  | n/N         | %     | n/N           | %     |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus/baumannii</i> | 7/9         | 77.8  | 6/9           | 66.7  |
| <i>Citrobacter koseri</i>                    | 1/1         | 100.0 | 1/1           | 100.0 |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                  | 2/2         | 100.0 | 2/2           | 100.0 |
| <i>Escherichia coli</i>                      | 4/6         | 66.7  | 5/6           | 83.3  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                 | 3/4         | 75.0  | 3/4           | 75.0  |

##### ②複雑性腹腔内感染症

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたβ-ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系のうち、2系統以上の抗菌薬に耐性の分離菌に対する本剤の臨床及び細菌学的効果は以下のとおりである。

| 分離菌  | 臨床効果<br>治癒率 |       | 細菌学的効果<br>消失率 |       |
|--|-------------|-------|---------------|-------|
|  | n/N         | %     | n/N           | %     |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus/baumannii</i> | 3/3         | 100.0 | 3/3           | 100.0 |
| <i>Citrobacter freundii</i>                  | 1/1         | 100.0 | 1/1           | 100.0 |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                  | 1/1         | 100.0 | 1/1           | 100.0 |
| <i>Escherichia coli</i>                      | 10/16       | 62.5  | 10/16         | 62.5  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                 | 7/8         | 87.5  | 7/8           | 87.5  |

β-ラクタム系（セフトラジジム：MIC ≥32μg/mL、イミペネム：MIC ≥16μg/mL、ピペラシリン/タゾバクタム：MIC ≥128μg/mL 又はアズトレオナム：MIC ≥32μg/mL）、フルオロキノロン系（レボフロキサシン：MIC ≥8μg/mL）、アミノ配糖体系（トブラマイシン：MIC ≥16μg/mL）の3系統の抗菌薬のうち、2系統以上に耐性とした。

## 2) 各感染症領域での分離菌別の臨床効果

### ①複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験における分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである。

| 分離菌   | n/N   | 治癒率 (%) |
|---|-------|---------|
| <i>Escherichia coli</i>                       | 29/36 | 80.6    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                  | 12/14 | 85.7    |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                   | 10/12 | 83.3    |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>注1)</sup> | 14/17 | 82.4    |

注1) : 多剤耐性菌を含む

### ②複雑性腹腔内感染症

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験における分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである。

| 分離菌   | n/N     | 治癒率 (%) |
|---|---------|---------|
| <i>Escherichia coli</i> <sup>注2)</sup>      | 284/336 | 84.5    |
| <i>Citrobacter freundii</i>                 | 12/16   | 75.0    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>注2)</sup> | 42/47   | 89.4    |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                   | 19/20   | 95.0    |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                 | 15/17   | 88.2    |

注2) : ESBL 産生分離株を含む

## 3) 各感染症領域での既知の耐性菌での臨床効果

### ①複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出された ESBL 産生グラム陰性菌、多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである。

| 分離菌                                 | n/N   | 治癒率 (%) |
|-------------------------------------|-------|---------|
| <i>Escherichia coli</i>             | 4/5   | 80.0    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | 4/5   | 80.0    |
| 多剤耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i> | 11/13 | 84.6    |

### ②複雑性腹腔内感染症

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出された ESBL 産生グラム陰性菌、多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである。

| 分離菌                                 | n/N  | 治癒率 (%) |
|-------------------------------------|------|---------|
| <i>Escherichia coli</i>             | 7/13 | 53.8    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | 6/7  | 85.7    |
| 多剤耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i> | 4/4  | 100.0   |

#### 4) 各種抗菌薬に耐性を示す臨床分離菌での臨床効果

##### ①複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において他の抗菌薬に耐性を示した分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである。

| 分離菌                     | CAZ             | IPM             | LVFX            | TOB             | PIPC/TAZ        | AZT             |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                         | 耐性<br>n/N<br>治癒 | 耐性<br>n/N<br>治癒 | 耐性<br>n/N<br>治癒 | 耐性<br>n/N<br>治癒 | 耐性<br>n/N<br>治癒 | 耐性<br>n/N<br>治癒 |
| <i>Escherichia coli</i> | 0/0             | 0/0             | 2/4             | 2/3             | 0/0             | ND              |

ND：MICの測定未実施

##### ②複雑性腹腔内感染症

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において他の抗菌薬に耐性を示した分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである。

| 分離菌   | CAZ             | IPM             | LVFX            | TOB             | PIPC/TAZ        | AZT             |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|   | 耐性<br>n/N<br>治癒 | 耐性<br>n/N<br>治癒 | 耐性<br>n/N<br>治癒 | 耐性<br>n/N<br>治癒 | 耐性<br>n/N<br>治癒 | 耐性<br>n/N<br>治癒 |
| <i>Escherichia coli</i>                                 | 6/6             | 0/0             | 30/38           | 12/18           | 2/4             | 9/10            |
| <i>Citrobacter freundii</i>                             | 2/2             | 0/0             | 0/0             | 1/2             | 0/0             | 2/2             |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                            | 4/5             | 0/0             | 3/3             | 5/6             | 1/1             | 5/6             |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                             | 3/5             | 0/0             | 0/0             | 1/1             | 2/3             | 2/3             |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus</i><br><i>/baumannii</i> | 4/4             | 0/0             | 2/2             | 3/3             | 5/5             | 7/7             |

### 5) 臨床試験における死亡率<sup>5)</sup>

海外で実施されたチゲサイクリンと対照薬との比較を検討した第Ⅲ相及び第Ⅳ相臨床試験 13 試験における死亡率の固定効果の解析及び変量効果の解析を試験ごとに、死亡に至った被験者数及びリスク差を全試験併合及び感染症領域別に示した。

| 第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験における死亡率の固定効果解析及び変量効果解析 |         |      |      |      |         |                    |        |        |
|------------------------------------|---------|------|------|------|---------|--------------------|--------|--------|
| 治験 No                              | チゲサイクリン |      | 対照薬  |      | リスク差    | 95%信頼区間            | 固定効果重み | 変量効果重み |
|                                    | 死亡例数    | 被験者数 | 死亡例数 | 被験者数 |         |                    |        |        |
| 300-US/CA                          | 5       | 292  | 1    | 281  | 0.0136  | [-0.0029 ; 0.0300] | 7.75   | 10.79  |
| 301-WW                             | 19      | 413  | 14   | 412  | 0.012   | [-0.0147 ; 0.0388] | 11.16  | 4.08   |
| 305-WW                             | 1       | 274  | 0    | 269  | 0.0036  | [-0.0065 ; 0.0138] | 7.35   | 28.52  |
| 306-WW                             | 7       | 404  | 7    | 413  | 0.0004  | [-0.0174 ; 0.0182] | 11.06  | 9.19   |
| 307-WW                             | 11      | 128  | 2    | 43   | 0.0394  | [-0.0401 ; 0.1189] | 1.74   | 0.46   |
| 308-WW                             | 5       | 208  | 6    | 210  | -0.0045 | [-0.0352 ; 0.0261] | 5.66   | 3.09   |
| 311-WW                             | 66      | 467  | 57   | 467  | 0.0193  | [-0.0241 ; 0.0626] | 12.64  | 1.55   |
| 313-WW                             | 7       | 216  | 5    | 212  | 0.0088  | [-0.0224 ; 0.0400] | 5.79   | 2.99   |
| 315-WW                             | 11      | 232  | 7    | 235  | 0.0176  | [-0.0173 ; 0.0526] | 6.32   | 2.39   |
| 316-CN                             | 1       | 97   | 0    | 102  | 0.0103  | [-0.0175 ; 0.0381] | 2.69   | 3.78   |
| 319-WW                             | 7       | 553  | 3    | 508  | 0.0068  | [-0.0047 ; 0.0182] | 14.33  | 22.19  |
| 400-WW                             | 4       | 236  | 3    | 231  | 0.004   | [-0.0180 ; 0.0260] | 6.32   | 6.01   |
| 900-WW                             | 6       | 268  | 5    | 263  | 0.0034  | [-0.0208 ; 0.0276] | 7.19   | 4.97   |
|                                    |         |      |      |      | リスク差    | 95%信頼区間            | z      | p 値    |
|                                    |         |      |      |      | 固定効果モデル | [8e-04 ; 0.0171]   | 2.1506 | 0.0315 |
|                                    |         |      |      |      | 変量効果モデル | [1e-03 ; 0.0117]   | 2.3054 | 0.0211 |

| 疾患ごとの死亡に至った被験者数 (%) 及び死亡率の差 |          |      |          |      |                    |
|-----------------------------|----------|------|----------|------|--------------------|
| 疾患名                         | チゲサイクリン群 |      | 対照薬群     |      | 死亡率の差*             |
|                             | n/N      | %    | n/N      | %    | % (95%信頼区間)        |
| cSSSI                       | 12/834   | 1.4  | 6/813    | 0.7  | 0.7 (-0.5, 1.9)    |
| cIAI                        | 42/1382  | 3.0  | 31/1393  | 2.2  | 0.8 (-0.4, 2.1)    |
| CAP                         | 12/424   | 2.8  | 11/422   | 2.6  | 0.2 (-2.3, 2.7)    |
| HAP                         | 66/467   | 14.1 | 57/467   | 12.2 | 1.9 (-2.6, 6.4)    |
| Non-VAP <sup>a</sup>        | 41/336   | 12.2 | 42/345   | 12.2 | 0.0 (-5.1, 5.2)    |
| VAP <sup>a</sup>            | 25/131   | 19.1 | 15/122   | 12.3 | 6.8 (-2.9, 16.2)   |
| RP                          | 11/128   | 8.6  | 2/43     | 4.7  | 3.9 (-9.1, 11.6)   |
| DFI                         | 7/553    | 1.3  | 3/508    | 0.6  | 0.7 (-0.8, 2.2)    |
| 全体                          | 150/3788 | 4.0  | 110/3646 | 3.0  | 0.9 ( 0.1, 1.8) ** |

\* : チゲサイクリン群及び対照薬群での死亡率の差

a : 院内肺炎のサブグループ

\*\* : 13 比較対照試験の結果について、メタ・アナリシスの手法を用いて推定した全体の死亡率の差は 0.6% (95%信頼区間 0.1-1.2%) であった。

cSSSI 試験 (300-US/CA、305-WW、900-WW 試験)、cIAI 試験 (301-WW、306-WW、315-WW、316-CN、400-WW 試験)、CAP 試験 (308-WW、313-WW 試験)、HAP 試験 (311-WW 試験)、耐性菌感染試験 (307-WW 試験)、糖尿病性足感染試験 (319-WW 試験、非骨髄炎の有無を問わず) を含む。

---

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ミノサイクリン、アズトレオナム、グリシルサイクリン系抗菌薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>6)</sup>

細菌のタンパク合成系において、アミノアシル tRNA が mRNA-リボソーム複合体と結合するのを妨げ、タンパク合成を阻止させることにより抗菌作用を発揮する。チゲサイクリンは静菌的作用が認められているが、チゲサイクリンのリボソーム阻害作用は、リボソーム 30S サブユニットへの結合により、その結合部位は他のテトラサイクリン系抗菌薬と異なるため、本剤はリボソーム保護等による従来のテトラサイクリン耐性機構を克服すると考えられる。

細菌のタンパク質翻訳阻害作用を検討した生化学的試験において、チゲサイクリンはタンパク質の翻訳を阻害し、その IC<sub>50</sub> は 0.75±0.1µmol/L で、ミノサイクリンの IC<sub>50</sub> 値 (2.5±0.25µmol/L) やテトラサイクリンの IC<sub>50</sub> 値 (16.5±3.3µmol/L) より低値であった。

また、チゲサイクリンが 30S リボソームサブユニット中 16SrRNA の A 部位に結合し、抗菌作用を発揮していることが、生物物理学的試験によって示唆された。

分子モデルによる検討では、*Thermus thermophilus* 由来の 30S リボソームサブユニットを用いた X 線構造解析により、チゲサイクリンが 30S リボソームサブユニットの A 部位に位置し、グリシルアミド基を介してサブユニットの H34 残基に結合していることが示された。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績ミノサイクリン

##### 1) *in vitro* 抗菌作用<sup>7)</sup>

###### ① 抗菌スペクトル (好気性菌に対する抗菌力)

国内外臨床分離株を用いた感受性試験を実施し、*in vitro* 抗菌力を評価した。*in vitro* 抗菌作用は、米国臨床検査標準協会 (CLSI) で標準化された最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法を用いて検討した。チゲサイクリンは既存の抗生物質に対して低感受性の基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生株や *Acinetobacter* 属等のグラム陰性菌にも抗菌活性を示した。また、2003 年～2004 年に国内で分離された好気性菌のチゲサイクリンに対する感受性は、世界各地で分離された好気性菌の感受性とほぼ同等であった。

国内外臨床分離株を用いた感受性試験におけるグラム陰性菌に対する抗菌力

| 菌種  | 株数   | 薬剤   | MIC (µg/mL) |       |       |
|---|------|------|-------------|-------|-------|
|   |      |      | 範囲          | 50%   | 90%   |
| <i>Citrobacter freundii</i>                         | 241  | TGC  | 0.03~8      | 0.5   | 2     |
|   | 171  | MINO | 0.12~>60    | 4     | 64    |
|   | 121  | TC   | 0.5~>64     | 2     | >64   |
|   | 120  | CTR  | ≤0.06~>128  | 32    | 128   |
|   | 151  | IPM  | 0.06~5      | 1     | 1     |
|   | 151  | LVFX | 0.016~32    | 0.12  | 4     |
| <i>Citrobacter koseri</i>                           | 175  | TGC  | 0.06~2      | 0.25  | 0.5   |
|   | 134  | MINO | 0.12~32     | 1     | 4     |
|   | 81   | TC   | 0.25~>32    | 1     | 1     |
|   | 94   | CTR  | ≤0.016~>128 | ≤0.06 | 0.5   |
|   | 94   | IPM  | ≤0.06~0.5   | 0.12  | 0.25  |
|   | 94   | LVFX | ≤0.008~4    | ≤0.06 | 0.12  |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>                       | 161  | TGC  | 0.03~4      | 0.5   | 1     |
|   | 140  | MINO | ≤0.06~32    | 2     | 32    |
|   | 41   | TC   | 0.5~>32     | 2     | >32   |
|   | 120  | CTR  | 0.03~>128   | 0.12  | 32    |
|   | 120  | IPM  | 0.12~2      | 1     | 2     |
|   | 120  | LVFX | 0.016~16    | ≤0.06 | 0.25  |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                         | 292  | TGC  | 0.25~8      | 1     | 2     |
|   | 222  | MINO | 1~>64       | 4     | 8     |
|   | 172  | TC   | 1~>64       | 4     | >64   |
|   | 120  | CTR  | ≤0.016~>128 | 0.5   | 128   |
|   | 202  | IPM  | ≤0.12~2     | 1     | 1     |
|   | 202  | LVFX | 0.016~>8    | ≤0.12 | 0.25  |
| <i>Escherichia coli</i>                             | 1362 | TGC  | 0.06~2      | 0.25  | 0.5   |
|   | 1194 | MINO | ≤0.06~>64   | 2     | 16    |
|   | 1194 | TC   | 0.12~>64    | 2     | >64   |
|   | 120  | CTR  | ≤0.016~>128 | ≤0.06 | 0.06  |
|   | 1174 | IPM  | ≤0.06~4     | 0.12  | 0.25  |
|   | 1174 | LVFX | 0.016~>16   | ≤0.12 | 8     |
| <i>Escherichia coli</i><br>(ESBL 生産)                | 169  | TGC  | 0.06~1      | 0.25  | 0.5   |
|   | 149  | MINO | 0.25~>64    | 2     | 16    |
|   | 120  | TC   | 1~>32       | >32   | >32   |
|   | 100  | CTR  | 0.25~>32    | 32    | >32   |
|   | 100  | IPM  | 0.06~2      | 0.12  | 0.25  |
|   | 100  | LVFX | 0.016~>8    | 8     | >8    |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                           | 280  | TGC  | 0.12~2      | 0.5   | 1     |
|   | 211  | MINO | 0.5~>64     | 2     | 4     |
|   | 159  | TC   | 0.25~>64    | ≤2    | 4     |
|   | 121  | CTR  | ≤0.016~>128 | 0.06  | >32   |
|   | 191  | IPM  | <0.12~4     | 0.25  | 0.5   |
|   | 191  | LVFX | 0.016~4     | ≤0.12 | ≤0.12 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | 464  | TGC  | 0.25~4      | 0.5   | 1     |
|   | 324  | MINO | 0.5~>64     | 2     | 32    |
|   | 324  | TC   | 0.5~>64     | 2     | 16    |
|   | 120  | CTR  | <0.016~128  | ≤0.06 | 0.12  |
|   | 304  | IPM  | ≤0.06~2     | 0.25  | 0.5   |
|   | 304  | LVFX | 0.03~>16    | 0.03  | 0.5   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i><br>(AmpC 型 β-ラクタマーゼ産生) | 100  | TGC  | 0.25~4      | 1     | 2     |
|   | 100  | MINO | 0.5~>64     | 8     | >32   |
|   | 55   | TC   | 0.5~>32     | 4     | >32   |
|   | 95   | CTR  | 4~>128      | 32    | 128   |
|   | 95   | IPM  | 0.03~64     | 1     | 32    |
|   | 95   | LVFX | 0.016~64    | 2     | 64    |

国内外臨床分離株を用いた感受性試験におけるグラム陰性菌に対する抗菌力（続き）

| 菌種  | 株数  | 薬剤   | MIC (µg/mL) |      |      |
|---|-----|------|-------------|------|------|
|   |     |      | 範囲          | 50%  | 90%  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i><br>(ESBL 産生) | 145 | TGC  | 0.12~4      | 1    | 4    |
|   | 126 | MINO | 0.5~>64     | 4    | 64   |
|   | 54  | TC   | 0.5~>32     | >32  | >32  |
|   | 91  | CTR  | 0.12~>128   | 32   | 64   |
|   | 91  | IPM  | 0.03~2      | 0.25 | 0.5  |
|   | 91  | LVFX | 0.03~>8     | 8    | >8   |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>            | 343 | TGC  | 0.03~12     | 0.5  | 4    |
|   | 137 | MINO | ≤0.03~16    | 0.12 | 8    |
|   | 41  | TC   | 0.06~>32    | 2    | >32  |
|   | 117 | CTR  | 2~>128      | 32   | >128 |
|   | 117 | IPM  | ≤0.06~32    | 0.25 | 32   |
|   | 117 | LVFX | ≤0.06~64    | 4    | 16   |

日本国内で分離されたグラム陰性菌に対する抗菌力

| 菌種 [株数]                        | 薬剤       | MIC (µg/mL) |       |       |
|--------------------------------|----------|-------------|-------|-------|
|                                |          | 範囲          | 50%   | 90%   |
| <i>C. freundii</i> [11]        | TGC      | 0.25~0.5    | 0.25  | 0.5   |
|                                | MINO     | 1~>8        | 2     | 4     |
|                                | LVFX     | ≤0.03~2     | 0.25  | 0.5   |
|                                | CTR      | ≤0.25~>32   | ≤0.25 | 32    |
|                                | TAZ/PIPC | 1~64        | 8     | 32    |
|                                | IPM      | ≤0.5~1      | ≤0.5  | 1     |
|                                | TOB      | 0.5~4       | 0.5   | 0.5   |
| <i>Enterobacter spp.</i> [26]  | TGC      | 0.25~4      | 0.5   | 2     |
|                                | MINO     | 2~>8        | 4     | >8    |
|                                | LVFX     | ≤0.03~>4    | 0.06  | >4    |
|                                | CTR      | ≤0.25~>32   | 8     | >32   |
|                                | TAZ/PIPC | 1~>64       | 32    | >64   |
|                                | IPM      | ≤0.5~1      | 0.5   | 1     |
|                                | TOB      | 0.25~>16    | 0.5   | 8     |
| <i>E. coli</i> [141]           | TGC      | 0.06~0.5    | 0.12  | 0.25  |
|                                | MINO     | ≤0.25~>8    | 1     | 8     |
|                                | LVFX     | ≤0.03~>4    | ≤0.03 | >4    |
|                                | CTR      | ≤0.25~>32   | ≤0.25 | ≤0.25 |
|                                | TAZ/PIPC | ≤0.5~>64    | 2     | 2     |
|                                | IPM      | ≤0.5~1      | ≤0.5  | ≤0.5  |
|                                | TOB      | 0.25~>16    | 1     | 8     |
| <i>K. pneumoniae</i> [52]      | TGC      | 0.25~2      | 0.5   | 1     |
|                                | MINO     | 1~>8        | 2     | >8    |
|                                | LVFX     | ≤0.03~>4    | 0.06  | 0.25  |
|                                | CTR      | ≤0.25~>32   | ≤0.25 | ≤0.25 |
|                                | TAZ/PIPC | 1~>64       | 2     | 8     |
|                                | IPM      | ≤0.5        | ≤0.5  | ≤0.5  |
|                                | TOB      | ≤0.12~16    | 0.5   | 1     |
| <i>Acinetobacter spp.</i> [16] | TGC      | 0.06~4      | 0.12  | 4     |
|                                | MINO     | ≤0.25~8     | ≤0.25 | 8     |
|                                | LVFX     | ≤0.03~>4    | 0.06  | >4    |
|                                | CTR      | 4~>32       | 8     | 16    |
|                                | TAZ/PIPC | ≤0.5~>64    | 8     | 16    |
|                                | IPM      | ≤0.5~1      | ≤0.5  | ≤0.5  |
|                                | TOB      | ≤0.12~>16   | 1     | 16    |

②抗菌スペクトル（耐性菌に対する抗菌力）

<テトラサイクリン耐性菌>

テトラサイクリン排出ポンプやリボソーム保護に関連した耐性遺伝子を保有する *E. coli* の MIC を測定し、感受性株と比較したところ、テトラサイクリン又はミノサイクリンへの耐性の如何にかかわらず、チゲサイクリンの MIC に差はみられなかった。

テトラサイクリン耐性遺伝子保有 *E. coli* に対する抗菌力

| 菌株             | TC 耐性遺伝子       | 機構      | MIC (µg/mL) |      |     |
|----------------|----------------|---------|-------------|------|-----|
|                |                |         | TGC         | MINO | TC  |
| <i>E. coli</i> | <i>tet</i> (A) | 排出ポンプ   | 0.5         | 4    | 32  |
| <i>E. coli</i> | <i>tet</i> (B) | 排出ポンプ   | 0.5         | 16   | >32 |
| <i>E. coli</i> | <i>tet</i> (C) | 排出ポンプ   | 0.25        | 4    | >32 |
| <i>E. coli</i> | <i>tet</i> (D) | 排出ポンプ   | 0.25        | 8    | >32 |
| <i>E. coli</i> | <i>tet</i> (M) | リボソーム保護 | 0.25        | >32  | >32 |
| <i>E. coli</i> | なし             | 感受性     | 0.25        | 1    | 1   |

MIC は (旧) 米国臨床検査標準委員会 (NCCLS) 法で測定した。

テトラサイクリン排出トランスポーター遺伝子 [*tet* (B) 、 *tet* (C) 、 *tet* (K) ] を発現させた *E. coli* を用いてチゲサイクリンの活性を検討した結果、チゲサイクリンは、いずれの遺伝子発現株に対しても優れた抗菌活性を示し、チゲサイクリンの MIC は親株の値と同等であった。また、チゲサイクリンは、*tet* (B) ポンプを介するテトラサイクリンの排出に競合しなかったことから、チゲサイクリンが、テトラサイクリン排出トランスポーターに認識されないことが示唆された。

以上のことから、チゲサイクリンの抗菌活性はテトラサイクリン排出トランスポーター遺伝子の有無によって影響を受けないものと考えられる。

各種テトラサイクリン排出ポンプ関連遺伝子保有 *E. coli* に対する抗菌力

| 薬剤   | MIC (µg/mL)  |                     |                     |                     |
|------|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|      | 親株 (宿主 KAM3) | KAM3 <i>tet</i> (B) | KAM3 <i>tet</i> (C) | KAM3 <i>tet</i> (K) |
| TGC  | 0.125        | 0.125               | 0.125               | 0.125               |
| MINO | 0.25         | 2                   | 0.5                 | 0.25                |
| DOXY | 0.25         | 8                   | 2                   | 1                   |
| TC   | 0.5          | 128                 | 32                  | 16                  |

更に、テトラサイクリン耐性遺伝子を有する腸内細菌に対するチゲサイクリンの活性を欧州の分離株を用いて検討したところ、チゲサイクリンの MIC はいずれもミノサイクリンの MIC より低値であった。

以上のことから、チゲサイクリンの抗菌活性が、ミノサイクリン耐性に関連するテトラサイクリン耐性遺伝子の影響を受けないことが示唆された。

各種テトラサイクリン耐性株に対するチゲサイクリンとミノサイクリンの活性比較

| 菌株                       | TC 耐性遺伝子                        | 株数 | 範囲 MIC (µg/mL) |        |
|--------------------------|---------------------------------|----|----------------|--------|
|                          |                                 |    | TGC            | MINO   |
| <i>E. coli</i>           | <i>tet</i> (A)                  | 17 | 0.25~2         | 1~32   |
|                          | <i>tet</i> (B)                  | 23 | 0.12~2         | 4~64   |
|                          | <i>tet</i> (C)                  | 4  | 0.25~1         | 2~16   |
|                          | <i>tet</i> (A) + <i>tet</i> (B) | 6  | 0.25~0.5       | 2~8    |
|                          | <i>tet</i> (B) + <i>tet</i> (C) | 1  | 0.5            | 8      |
| <i>Klebsiella spp.</i>   | <i>tet</i> (A)                  | 17 | 1~8            | 8~>64  |
|                          | <i>tet</i> (B)                  | 5  | 0.5~4          | 4~>64  |
|                          | <i>tet</i> (D)                  | 17 | 0.5~4          | 32~>64 |
|                          | <i>tet</i> (A) + <i>tet</i> (B) | 1  | 0.5            | 16     |
|                          | <i>tet</i> (A) + <i>tet</i> (D) | 1  | 2              | >64    |
| <i>Enterobacter spp.</i> | <i>tet</i> (B)                  | 17 | 0.25~8         | 8~>64  |
|                          | <i>tet</i> (C)                  | 1  | 1              | 8      |
|                          | <i>tet</i> (B) + <i>tet</i> (D) | 2  | 1~2            | 16     |

MICは(旧)米国臨床検査標準委員会(NCCLS)法で測定した。

世界中の血流感染患者から得られた最近の臨床分離株(26474株)を用いたチゲサイクリンの感受性の検討では、これら分離株の*E. coli*に関して、テトラサイクリン感受性株+低感受性株とテトラサイクリン耐性株に層別化した上でチゲサイクリンに対する感受性を測定した。その結果、テトラサイクリン耐性遺伝子保有株のチゲサイクリンへの感受性は、テトラサイクリン感受性株と同等であった<sup>8)</sup>。

また、他の臨床分離株を用いた*E. coli*に対する抗菌活性の検討でも、分離されたテトラサイクリン耐性*E. coli*(1825株)のチゲサイクリンへの感受性(MIC<sub>90</sub>=0.5µg/mL)は、テトラサイクリン感受性株(3466株)の感受性(MIC<sub>90</sub>=0.25µg/mL)とほぼ同等であった<sup>9)</sup>。

テトラサイクリン耐性臨床分離株に対するチゲサイクリンの抗菌力

| 菌株             | TC 感受性 | 株数   | MIC (µg/mL) |                   |                   |
|----------------|--------|------|-------------|-------------------|-------------------|
|                |        |      | 範囲          | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |
| <i>E. coli</i> | S+I    | 2425 | ≤0.12~1     | ≤0.12             | 0.25              |
|                | R      | 1280 | ≤0.12~4     | 0.25              | 0.5               |
| <i>E. coli</i> | S      | 3466 | 0.06~2      | 0.12              | 0.25              |
|                | R      | 1825 | 0.06~4      | 0.25              | 0.5               |

S: TC 感受性、I: TC 低感受性、R: TC 耐性

## 2) *in vivo* 抗菌作用

### ①マウス急性腹腔内感染モデル

ICR マウスの腹腔内に、無処置対照群では 24~48 時間以内に全例死亡する量の菌を接種した。接種後 30 分に、チゲサイクリンを静脈内に単回投与し、半数を生存させる用量 (50%有効量、ED<sub>50</sub>) を求めたところ、チゲサイクリンの *E. coli* の感染における ED<sub>50</sub> 値は 1.5~3.9mg/kg であった。

#### マウスの急性腹腔内感染症に対するチゲサイクリンの感染防御効果

| 感染菌種 (使用菌種数)       | 投与経路  | MIC 範囲<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | ED <sub>50</sub> 範囲<br>(mg/kg) |
|--------------------|-------|---------------------------------------|--------------------------------|
| <i>E. coli</i> (6) | (静脈内) | 0.25~1                                | 1.5~3.9                        |

ED<sub>50</sub>=半数のマウスを細菌感染による死亡から予防する用量

### ②マウス大腿感染モデル

シクロホスファミド誘発好中球減少症マウス (ICR マウス) の大腿部に約  $10^6$  colony-forming units (CFU) /mL の菌液を 0.1mL 接種した。2 時間後にチゲサイクリンを皮下投与し、投与 24 時間後の大腿部生菌数を測定したところ、チゲサイクリンは、*E. coli* では 7.5~11mg/kg/日、*K. pneumoniae* では 151mg/kg/日で静菌作用が認められた。なお、*E. coli* は、有効用量を単回投与して PAE を求めたが、チゲサイクリンの *E. coli* の PAE は 4.9 時間であった。同様の試験をシトキサン誘発好中球減少症マウス (CD-1 マウス) を用いて実施したところ、チゲサイクリンの静菌作用は、*E. coli* では 76mg/kg/日、*K. pneumoniae* では 26mg/kg/日で認められた。

#### シクロホスファミド誘発好中球減少症マウス大腿感染症モデルでの静菌用量

| 菌種 (株数)                  | E <sub>max</sub><br>(log <sub>10</sub> /g) | 静菌作用<br>(mg/kg) | PAE<br>(h) |
|--------------------------|--|-----------------|------------|
| <i>E. coli</i> (6)       | 5.3~5.5                                    | 7.5~11          | 4.9        |
| <i>K. pneumoniae</i> (1) | 4.4  | 151             | —          |

PAE=細菌が抗菌薬に曝露後、抗菌薬が消失しても細菌の増殖が一定期間抑制される効果  
E<sub>max</sub> は、感染 24 時間での溶媒対照群とチゲサイクリン投与群での大腿部生菌数の差

#### シトキサン誘発好中球減少症マウス大腿感染モデルでの静菌用量

| 菌種 (株数)                  | 静菌作用<br>(mg/kg) | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) |
|--------------------------|-----------------|---|
| <i>E. coli</i> (1)       | 76              | 80.5  |
| <i>K. pneumoniae</i> (1) | 26              | 30.5  |

### ③マウス肺炎モデル

$10^{6-7}$  CFU/mL の *K. pneumoniae* 菌液を 40 $\mu\text{L}$  経鼻接種して肺炎を発症させた CBA/CAHN-j-xid マウス及び Balb/c マウスに、チゲサイクリンを 3 日間 1 日 1 回皮下投与し、感染から 2~3 日後に肺内の菌数を測定したところ、肺内の *K. pneumoniae* の菌数は、チゲサイクリンの投与 (5、10 及び 50mg/kg/日) により 6 log<sub>10</sub> CFU/肺以上減少した。また、*Acinetobacter baumannii* によるマウス肺炎モデルでも、チゲサイクリンの効果が認められた。

#### ④ラット腹腔内膿瘍モデル

ラットの腹腔内膿瘍モデルにおけるチゲサイクリンの効果を検討した。ラットの腹腔内に盲腸内容物を埋め込み、チゲサイクリンを7日間投与した。無処置対照群では *E. coli*、D 群 *Streptococcus*、*B. fragilis*、*Bacteroides* 属及び *Bifidobacterium* 属等を含む膿瘍が認められ、死亡率は約60%であった。チゲサイクリン投与群では死亡例及び膿瘍形成はほとんど認められなかった。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

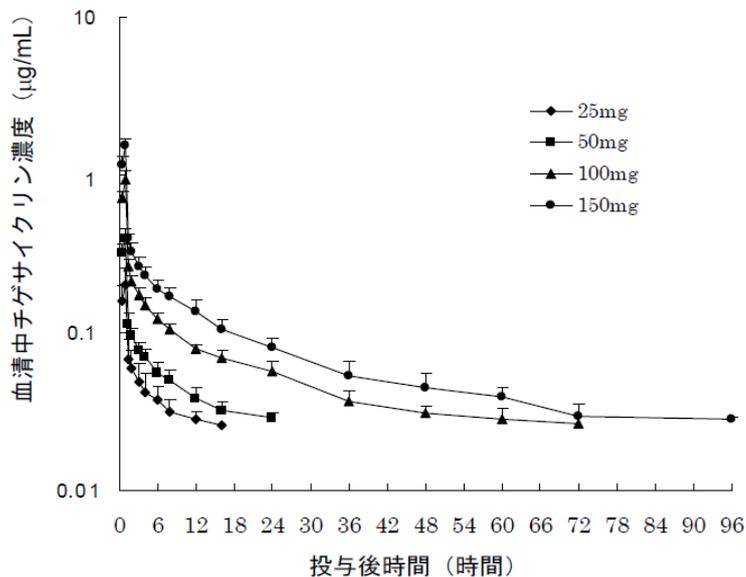
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>1)</sup>

日本人健康成人男性 8 例にチゲサイクリン 25、50、100、150mg を食後およそ 30 分に 60 分かけて静脈内投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

血清中チゲサイクリン濃度は、いずれの投与群においても点滴終了時に最高値を示し、その後漸減した。



血清中チゲサイクリン濃度推移 (n=8、平均値±標準偏差)

#### 日本人健康成人にチゲサイクリンを 60 分かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

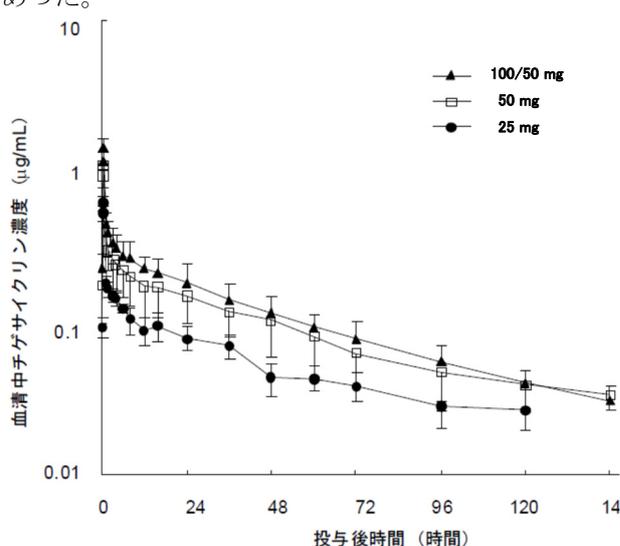
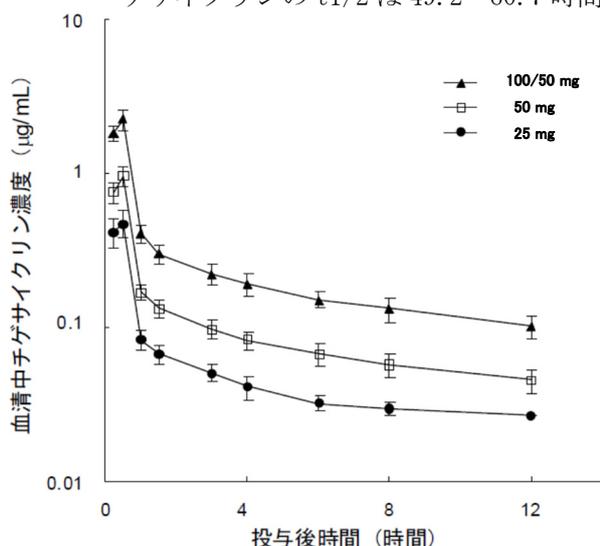
| 投与量 (mg) | 例数 | C <sub>max</sub> (µg/mL) | t <sub>1/2</sub> (h) | AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg·h/mL) |
|----------|----|--------------------------|----------------------|--------------------------------|
| 25       | 8  | 0.204±0.0506             | 8.2±3.8              | 0.823±0.361                    |
| 50       | 8  | 0.400±0.0514             | 15.7±4.3             | 1.93±0.437                     |
| 100      | 8  | 0.931±0.142              | 24.3±5.5             | 5.03±0.798                     |
| 150      | 8  | 1.56±0.166               | 35.5±10.6            | 8.62±1.76                      |

注：消失相の血清中濃度が定量限界未満となった影響で、25 及び 50mg 群で半減期が短く、AUC が低値となった。

(注) 本邦で承認されている用法及び用量は、初回用量 100mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与、以後 12 時間ごとに 50mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与である。

## 2) 反復投与<sup>2)</sup>

日本人健康男性被験者にチゲサイクリン 25mg を 12 時間ごと (25mg 群)、50mg を 12 時間ごと (50mg 群)、初回 100mg その後 50mg を 12 時間ごと (100/50mg 群) に食後およそ 30 分にチゲサイクリンを 30 分かけて静脈内投与したときの各投与群の投与 1 日目初回投与後と投与 10 日目最終投与後の平均血清中チゲサイクリン濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。血清中チゲサイクリン濃度は全投与群で点滴終了時、点滴開始 30 分後に C<sub>max</sub> に達し、その後漸減した。投与 1 日目の血清中チゲサイクリン濃度は投与量にほぼ比例して推移し、投与 10 日目においては 50mg 群と 100/50mg 群でほぼ同様に推移した。投与 1 日目におけるチゲサイクリンの C<sub>max</sub> 及び AUC (0-τ) は投与量にほぼ比例して増加した。投与 10 日目の C<sub>max</sub> は 25mg 群で投与 1 日目の約 1.3 倍、50mg 群で投与 1 日目の約 1.2 倍であった。投与 10 日目におけるチゲサイクリンの t<sub>1/2</sub> は 49.2~60.7 時間であった。



日本人健康被験者にチゲサイクリンを 30 分かけて反復静脈内投与したときの投与 1 日目の血清中チゲサイクリン濃度推移 (n=8、平均値±標準偏差)

日本人健康被験者にチゲサイクリンを 30 分かけて反復静脈内投与したときの投与 10 日目の血清中チゲサイクリン濃度推移 (n=8 又は 7、平均値±標準偏差)

日本人健康被験者にチゲサイクリンを 12 時間ごとに 30 分かけて反復点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

| 投与量 (mg) | 投与 1 日目 (単回投与) |                          |                      | 投与 10 日目 (反復投与後定常状態) |                          |                      |                      |
|----------|----------------|--------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|
|          | 例数             | C <sub>max</sub> (µg/mL) | AUC (0-12) (µg·h/mL) | 例数                   | C <sub>max</sub> (µg/mL) | t <sub>1/2</sub> (h) | AUC (0-12) (µg·h/mL) |
| 25       | 8              | 0.476±0.0988             | 0.610±0.141          | 8                    | 0.618±0.0788             | 54.4±16.0            | 1.78±0.173           |
| 50       | 8              | 0.964±0.136              | 1.40±0.159           | 8                    | 1.12±0.127               | 60.7±23.4            | 3.26±0.937           |
| 100/50   | 8              | 2.27±0.328               | 3.24±0.373           | 7                    | 1.42±0.213               | 49.2±11.3            | 4.17±0.849           |

100/50 群：100mg の初回投与後、12 時間ごとに 50mg を投与

(注) 本邦で承認されている用法及び用量は、初回用量 100mg を 30~60 分かけて点滴静脈内投与、以後 12 時間ごとに 50mg を 30~60 分かけて点滴静脈内投与である。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響（外国人データ）<sup>10)</sup>

チゲサイクリンは静脈内投与されるため、空腹時及び食後投与においてチゲサイクリンの薬物動態プロファイルは変化しないと考えられる。

健康成人男性（各6例）に、チゲサイクリン200mgを空腹時、食後又は空腹時オンダンセトロン投与後にそれぞれ1時間かけて静脈内投与した。空腹時及び食後投与で、チゲサイクリンの薬物動態パラメータは同様であったが、食後投与したとき及びオンダンセトロン併用時、チゲサイクリンの忍容性（悪心・嘔吐）が向上することが示唆された。

（注）本邦で承認されている用法及び用量は、初回用量100mgを30～60分かけて点滴静脈内投与、以後12時間ごとに50mgを30～60分かけて点滴静脈内投与である。

#### 2) 併用薬の影響

##### ①ジゴキシンの（外国人データ）<sup>11)</sup>

健康成人男性に対し、第1期にチゲサイクリン100mgを30分かけて単回静脈内投与し、第2期にジゴキシンを初回用量0.5mgその後0.25mgを24時間ごとに5日間経口投与、第3期にジゴキシンの0.25mgを1日1回投与すると同時にチゲサイクリンを初回100mgその後50mgを12時間ごとに5日間30分かけて静脈内投与した。

チゲサイクリン単独投与時の薬物動態パラメータは単回投与後の結果を用い、チゲサイクリンとジゴキシンの併用時の薬物動態パラメータは、チゲサイクリンの反復投与（12時間ごとに50mg）後の結果を用いて比較した。なお、チゲサイクリンに関しては、単回投与時と反復投与時のデータから併用の影響を評価したため、AUCのみを評価した。

ジゴキシンの併用投与によりチゲサイクリンのAUCに変化はみられなかった。

また、チゲサイクリン併用投与では、ジゴキシンの $C_{max}$ が約13%減少した（90%信頼区間、77～98%）が、ジゴキシンのAUC及び $C_{min}$ はいずれも、ジゴキシンの単独投与時とチゲサイクリン併用時で同等であった。

チゲサイクリンの単独投与時及びジゴキシンの併用投与時の  
血清中チゲサイクリンの薬物動態パラメータ（n=20）

| 処置                          | 統計量        | AUC <sub>(0-12)</sub> <sup>a)</sup><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) | AUC <sup>b),c)</sup><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) |
|-----------------------------|------------|---|--|
| チゲサイクリン単独<br>(第1期)          | 平均値±標準偏差   | 2.48±0.379  | 2.84±0.732   |
|                             | 幾何平均 (CV%) | 2.45 (15.3%)  | 2.76 (25.8%)   |
| チゲサイクリン+ジゴキシンの<br>(第3期)     | 平均値±標準偏差   | 2.63±0.524  | 2.63±0.524   |
|                             | 幾何平均 (CV%) | 2.58 (20.0%)  | 2.58 (20.0%)   |
| 相対的バイオアベイラビリティの幾何平均と90%信頼区間 |            |   |  |
| 幾何平均の比                      |            | 105%  | 94%  |
| 90%信頼区間                     |            | 100%, 111%  | 88%, 99%   |

a) 第1期及び第3期ともに実測値

b) チゲサイクリン単独：AUC=AUC<sub>(0-∞)</sub>、チゲサイクリン+ジゴキシンのAUC=AUC<sub>(0-12)</sub>

c) 第1期のAUCは、チゲサイクリン50mg投与に補正した血清中濃度より推定した。

**ジゴキシンの単独投与時及びチゲサイクリンとの併用投与時の  
血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータ (n=20)**

| 処置                          | 統計量                    | C <sub>max</sub><br>(µg/mL)  | T <sub>max</sub><br>(h)      | AUC <sub>(0-24)</sub><br>(µg·h/mL) |
|-----------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| ジゴキシ単独<br>(第2期)             | 平均値±標準偏差<br>幾何平均 (CV%) | 1.19±0.20<br>1.17<br>(17.2%) | 1.35±0.56<br>1.23<br>(41.8%) | 11.7±2.3<br>11.5<br>(19.3%)        |
| ジゴキシ+チゲサイクリン<br>(第3期)       | 平均値±標準偏差<br>幾何平均 (CV%) | 1.09±0.46<br>1.02<br>(42.3%) | 1.48±0.55<br>1.37<br>(37.3%) | 11.2±2.7<br>10.9<br>(24.2%)        |
| 相対的バイオアベイラビリティの幾何平均と90%信頼区間 |                        |                              |                              |                                    |
| 幾何平均の比                      |                        | 87%                          | 111%                         | 95%                                |
| 90%信頼区間                     |                        | 77%, 98%                     | 91%, 135%                    | 88%, 103%                          |

また、投与期間中毎朝、心電図の測定を実施した。未補正QT間隔を除き、ジゴキシ単独投与とジゴキシ+チゲサイクリン併用投与において投与24時間後の心電図間隔に統計学的有意差は認められなかった。ジゴキシ単独投与時(第2期)の未補正QT間隔はチゲサイクリン単独投与時(第1期)に比べて短かったが、ジゴキシ単独投与(第2期)とジゴキシ+チゲサイクリン同時投与(第3期)との間に相違は認められなかった。

②ワルファリンとの相互作用 (外国人データ)<sup>11)</sup>

健康成人に対し、最初にワルファリン(25mg)のみを単回投与し、その13日後からチゲサイクリンを初回100mg、その12時間後50mgを12時間ごとに合計16回、8日間静脈内投与すると同時に、チゲサイクリン投与開始から5日目にワルファリン(25mg)を単回投与した。ワルファリン25mgとの併用により、チゲサイクリンのC<sub>max</sub>、12時間後濃度及びAUCはいずれも、チゲサイクリンの単独投与時と併用投与時で同等であった。チゲサイクリンとの併用により、R-ワルファリン及びS-ワルファリンのC<sub>max</sub>はそれぞれ38%及び43%上昇し(比の90%信頼区間はそれぞれ126~151%及び129~158%)、AUCはそれぞれ68%及び29%上昇(比の90%信頼区間はそれぞれ150~187%及び119~140%)した。

**チゲサイクリン単独投与時及びワルファリンとの併用投与時のチゲサイクリンの  
薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差及び幾何平均)**

| 処置                          | C <sub>max</sub><br>(µg/mL)        | T <sub>max</sub><br>(h) | C <sub>min</sub><br>(µg/mL) | AUC <sub>(0-τ)</sub><br>(µg·h/mL) |
|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| チゲサイクリン単独<br>(n=11)         | 0.889±0.202 <sup>a)</sup><br>0.866 | 0.50±0.00<br>0.50       | 0.109±0.028<br>0.105        | 2.10±0.514<br>2.04                |
| チゲサイクリン+ワルファリン<br>(n=9)     | 0.898±0.192 <sup>b)</sup><br>0.880 | 0.50±0.00<br>0.50       | 0.114±0.032<br>0.110        | 2.19±0.494<br>2.15                |
| 相対的バイオアベイラビリティの幾何平均と90%信頼区間 |                                    |                         |                             |                                   |
| 幾何平均の比                      |                                    | 102%                    | 108%                        | 107%                              |
| 90%信頼区間                     |                                    | 94%, 112%               | 96%, 123%                   | 104%, 111%                        |

a) n=13

b) n=11

ワルファリン単独投与時及びチゲサイクリンとの併用投与時の R-ワルファリンの  
薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差及び幾何平均）

| 処置                           | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>(0-∞)</sub><br>(µg·h/mL) |
|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| ワルファリン単独<br>(n=8)            | 1.16±0.259<br>1.14          | 5.00±1.51<br>4.83       | 42.4±5.9<br>42.0        | 73.3±18.5<br>71.4                 |
| チゲサイクリン+ワルファリン<br>(n=8)      | 1.58±0.259<br>1.56          | 3.50±0.76<br>3.41       | 68.7±13.0<br>67.8       | 122±27.5<br>120                   |
| 相対的バイオアベイラビリティの幾何平均と 90%信頼区間 |                             |                         |                         |                                   |
| 幾何平均の比                       | 138%                        | 71%                     | 161%                    | 168%                              |
| 90%信頼区間                      | 126%, 151%                  | 56%, 90%                | 144%, 180%              | 150%, 187%                        |

ワルファリン単独投与時及びチゲサイクリンとの併用投与時の S-ワルファリンの  
薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差及び幾何平均）

| 処置                           | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>(0-∞)</sub><br>(µg·h/mL) |
|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| ワルファリン単独<br>(n=8)            | 1.10±0.282<br>1.08          | 5.00±1.51<br>4.83       | 32.0±4.0<br>31.8        | 46.7±17.7<br>44.2                 |
| チゲサイクリン+ワルファリン<br>(n=8)      | 1.56±0.236<br>1.54          | 3.25±0.71<br>3.18       | 37.0±5.3<br>36.7        | 59.1±16.9<br>57.1                 |
| 相対的バイオアベイラビリティの幾何平均と 90%信頼区間 |                             |                         |                         |                                   |
| 幾何平均の比                       | 143%                        | 66%                     | 115%                    | 129%                              |
| 90%信頼区間                      | 129%, 158%                  | 54%, 80%                | 109%, 122%              | 119%, 140%                        |

また、ワルファリンの単独投与時及びチゲサイクリンとの併用投与時の国際標準化（INR）の薬力学パラメータを下表に示す。

チゲサイクリンとの併用は R-ワルファリンと S-ワルファリンの血漿中濃度を上昇させたが、INR<sub>max</sub> の平均値はワルファリン単独投与時に比べて 10%低下した（単独投与時：1.8±0.3、併用投与時：1.6±0.2）。また、併用投与時とワルファリン単独投与時の INR の AUC<sub>(0-168)</sub> の平均値に相違はみられなかった（単独投与時：216±14h、併用投与時：220±13h）。

ワルファリン単独投与時及びチゲサイクリンとの併用投与時の INR の  
薬力学パラメータ（平均値±標準偏差及び幾何平均）

| 処置                           | INR <sub>max</sub> | INR T <sub>max</sub><br>(h) | INR AUC <sub>(0-168)</sub><br>(h) |
|------------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| ワルファリン単独<br>(n=8)            | 1.8±0.3<br>1.8     | 30±9<br>28                  | 216±14<br>216                     |
| チゲサイクリン+ワルファリン<br>(n=8)      | 1.6±0.2<br>1.6     | 39±6<br>39                  | 220±13<br>220                     |
| 相対的バイオアベイラビリティの幾何平均と 90%信頼区間 |                    |                             |                                   |
| 幾何平均の比                       | 90%                | 136%                        | 102%                              |
| 90%信頼区間                      | 84%, 107%          | 104%, 179%                  | 97%, 107%                         |

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ゼロ次吸収と一次消失からなる 2 コンパートメントモデル

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス<sup>12)</sup>

臨床薬理試験で対象とした 327 例の健康被験者、また第Ⅱ／Ⅲ相試験で対象とした 276 例の患者より得られたチゲサイクリンの薬物動態パラメータの併合解析において、すべてのデータを 100mg 単回又は 100mg/日 (12 時間ごとに 50mg) に標準化して算出したクリアランス (平均値±標準偏差) は、100mg 静脈内単回投与 (n=224) で  $21.8 \pm 8.9 \text{ L/h}$  ( $0.31 \pm 0.12 \text{ L/h/kg}$ )、100mg/日静脈内反復投与 (n=103) で  $23.8 \pm 7.8 \text{ L/h}$  ( $0.31 \pm 0.09 \text{ L/h/kg}$ ) であった。

### (5) 分布容積<sup>12)</sup>

臨床薬理試験で対象とした 327 例の健康被験者、また第Ⅱ／Ⅲ相試験で対象とした 276 例の患者より得られたチゲサイクリンの薬物動態パラメータの併合解析において、すべてのデータを 100mg 単回又は 100mg/日 (12 時間ごとに 50mg) に標準化して算出した分布容積 (平均値±標準偏差) は、100mg 静脈内単回投与 (n=224) で  $568 \pm 244 \text{ L}$  ( $7.92 \pm 3.45 \text{ L/kg}$ )、100mg/日静脈内反復投与 (n=103) で  $639 \pm 307 \text{ L}$  ( $8.19 \pm 3.93 \text{ L/kg}$ ) であった。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

臨床薬理試験 5 試験 (100-EU、101-US、102-US、103-US 及び 109-US) における 174 例の被験者から得られた計 2332 点の血清中チゲサイクリン濃度データを用いて、チゲサイクリンの母集団薬物動態モデルを構築した。単回投与時及び反復投与時の全データを用いたモデル (ゼロ次吸収と一次消失からなる 3-コンパートメントモデル) 及びスパスサンプリングデータ (投与後 1、3、6、12 時間の濃度データから成るデータセット) を用いたモデル (2-コンパートメントモデル) のいずれにおいても、モデル推定値と実測値は良く一致した。

さらに、第Ⅱ相試験 2 試験 (200-US 及び 202-US) のデータを用いて母集団薬物動態モデルを構築した。ゼロ次吸収と一次消失からなる 2 コンパートメントモデルにより、第Ⅱ相試験における定常状態時の血清中チゲサイクリン濃度を適切に記述することができた。

## (2) パラメータ変動要因

チゲサイクリンの用量(25mg 対 50mg)、年齢、体重、性別、人種、クレアチニンクリアランス(CL<sub>cr</sub>)、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼを共変量として評価した結果、最終モデルでは、体重、性別及びCL<sub>cr</sub>がクリアランス(CL)に影響する予測因子と考えられた。腎機能障害患者のAUC<sub>(0-12)</sub>の推定値は、正常な腎機能を有する被験者と比べて高かった(50mg 投与群で平均 48%増加)。体重の影響については、50mg 投与群の体重 80kg 以上の患者では、体重 80kg 未満の患者AUC<sub>(0-12)</sub>にわずかな違いしか認められなかった(9%未満の減少)。また、50mg 投与群における平均AUC<sub>(0-12)</sub>は、男性よりも女性のほうが約 16%高かった。これら 3 つの共変量のクリアランスの被験者間変動に対する寄与は小さく、年齢、性別、人種及び体重による用量調整の必要性は認められなかった。

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性(外国人データ)<sup>12)</sup>

組織摘出を行う予定がある被験者 17 例にチゲサイクリン 100mg を単回投与し、脳脊髄液の薬物濃度を測定した。投与後 1 及び 24 時間における組織中濃度(平均±標準偏差)は 0.015±0.003µg/mL (n=11) 及び 0.025±0.005µg/mL (n=6)、血清に対する比(平均±標準偏差)は 0.055±0.021 倍及び 0.41±0.07 倍であった。チゲサイクリン濃度は血清中濃度よりも極めて低く、非感染者においてチゲサイクリンは血液脳関門を通過しないと考えられた。

### (2) 血液-胎盤関門通過性<sup>13)</sup>

該当資料なし

<参考:ラット>

妊娠ラットの妊娠 17 日に<sup>14</sup>Cチゲサイクリンを 3mg/kg の用量で単回静脈内投与した後、定量的組織剖検(QTD)法(各測定時点で雌ラット 3 例)及び定量的全身オートラジオグラフィ(QWBAR)法(各測定時点で雌ラット 1 例)により、母動物及び胎児組織への放射能分布を検討した結果、放射能は胎盤、胎児及び羊水に速やかに分布し、胎児への曝露量は母動物血清中の曝露量に比較して約 1.5 倍となった。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考:ラット><sup>13)</sup>

25 例の分娩 14 日後の授乳ラットに<sup>14</sup>Cチゲサイクリンを 5mg/kg の用量で単回静脈内投与し、<sup>14</sup>Cチゲサイクリンの乳汁移行を検討した結果、放射能は速やかにラット乳汁中に移行したが、乳児ラットの血清中放射能はかろうじて検出される程度であった。

### (4) 髄液への移行性

「VII-5. (1) 血液-脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

1) 全血中、赤血球中、血清中への移行（外国人データ）<sup>12)</sup>

健康成人男性 6 例に非標識チゲサイクリンを初回 100mg、その後 50mg を 12 時間ごとに 5 回、30 分かけて静脈内投与し、投与 4 日目に <sup>14</sup>C-チゲサイクリン 50mg (53 $\mu$ Ci) を 30 分かけて静脈内単回投与したときの全血中、赤血球中、血清中の <sup>14</sup>C-物質濃度を測定した。チゲサイクリンとその代謝物は、血清と同様の濃度で赤血球中に取り込まれ、血清中の <sup>14</sup>C-関連物質の主要成分はチゲサイクリンであることが示唆された。したがって、チゲサイクリンの赤血球中濃度は、血清中濃度と同様であると考えられた。

非標識チゲサイクリンを反復投与後定常状態におけるチゲサイクリンの薬物動態パラメータ  
及び <sup>14</sup>C-チゲサイクリンを単回投与後の放射性物質の薬物動態パラメータ

| 投与<br>測定検体    | C <sub>max</sub><br>( $\mu$ g-Eq/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC<br>( $\mu$ g-Eq·h/mL) |
|---------------|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| チゲサイクリン（定常状態） |                                      |                         |                         |                           |
| 血清            | 0.940 $\pm$ 0.201                    | 0.5 $\pm$ 0.0           | 55.8 $\pm$ 7.3          | 2.39 $\pm$ 0.583          |
| 放射性物質（単回投与）   |                                      |                         |                         |                           |
| 全血            | 0.901 $\pm$ 0.213                    | 0.5 $\pm$ 0.0           | 4.5 $\pm$ 1.1           | 1.10 $\pm$ 0.499          |
| 赤血球           | 0.927 $\pm$ 0.186                    | 0.5 $\pm$ 0.0           | 4.5 $\pm$ 1.9           | 1.13 $\pm$ 0.414          |
| 血清            | 0.839 $\pm$ 0.191                    | 0.5 $\pm$ 0.0           | 6.9 $\pm$ 3.6           | 1.33 $\pm$ 0.458          |

平均値 $\pm$ 標準偏差、n=6

2) 皮膚水疱液への移行性（外国人データ）<sup>12)</sup>

健康成人 10 例にチゲサイクリンを初回 100mg、その後 50mg を 12 時間ごとに合計 7 回、30 分かけて静脈内投与したときの皮膚水疱内液中の薬物濃度を測定した。皮膚水疱内液中濃度は血清の 0.74 倍であり、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>(0-12)</sub> の平均値はそれぞれ 0.17 $\mu$ g/mL 及び 1.61 $\mu$ g·h/mL であった。

3) 組織内濃度（外国人データ）<sup>12)</sup>

組織摘出を行う予定がある被験者にチゲサイクリン 100mg を単回投与し、各被験者につき特定の時点（投与から 4、8、12、24 時間後、採取時点ごとに最大 6 例の被験者）において組織試料を採取した。投与後 4 時間における組織中チゲサイクリン濃度は、胆嚢（38 倍、n=6）及び肺（3.7 倍、n=5）、結腸（2.3 倍、n=6）で血清中濃度よりも高く、滑液（0.58 倍、n=5）及び骨（0.35 倍、n=5）で血清中濃度よりも低かった。

チゲサイクリン 100mg を 30 分かけて静脈内投与したときの  
各組織中平均濃度の血清中濃度に対する比

| 組織/体液 | 4 時間後             | 8 時間後           | 12 時間後          | 24 時間後          |
|-------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 胆嚢    | 38 $\pm$ 40       | 60 $\pm$ 104    | 85 $\pm$ 79     | 34 $\pm$ 37     |
| 胆汁    | 1997 $\pm$ 2808   | 606 $\pm$ 418   | 1753 $\pm$ 1795 | 822 $\pm$ 644   |
| 結腸    | 2.3 $\pm$ 1.8     | 2.6 $\pm$ 1.4   | 11.9 $\pm$ 23.6 | 6.4 $\pm$ 4.6   |
| 骨     | 0.35 $\pm$ 0.16   | 0.50 $\pm$ 0.35 | 1.10 $\pm$ 1.25 | 1.95 $\pm$ 0.17 |
| 滑液    | 0.58 $\pm$ 0.24   | 0.34            | 0.89 $\pm$ 0.49 | 0.71 $\pm$ 0.15 |
| 肺     | 3.7 $\pm$ 3.0     | 2.4 $\pm$ 1.0   | 6.4 $\pm$ 2.5   | 11.2 $\pm$ 4.0  |
|       | 1 時間後             |                 | 24 時間後          |                 |
| 脳脊髄液  | 0.055 $\pm$ 0.021 |                 | 0.41 $\pm$ 0.07 |                 |

(6) 血漿蛋白結合率<sup>12)</sup>

37°Cの限外濾過で測定した *in vitro*におけるチゲサイクリンの血漿蛋白結合率は、臨床試験で観察された濃度 (0.1~1.0µg/mL) において 71~87%であった。また、37°Cの超遠心で測定した *in vitro*蛋白結合率は、臨床試験で観察された濃度 (0.1~1.0µg/mL) において、2つの実験で、73~79%及び 79~89%であった。限外濾過法と超遠心法のいずれにおいても、チゲサイクリンの蛋白結合率は0.1~15µg/mLの範囲において濃度の増加に伴って上昇した。

[<sup>14</sup>C]チゲサイクリンを用いた *in vitro*でのヒト血漿タンパク結合率

| 血漿中濃度<br>(µg/mL) | 限外濾過法       |        | 超遠心法        |        |
|------------------|-------------|--------|-------------|--------|
|                  | タンパク結合率 (%) | -37°C- | タンパク結合率 (%) | -37°C- |
| 0.1              | 71.1        |        | 78.7        | 57.8   |
| 1.0              | 87.0        |        | 88.6        | 74.7   |
| 15.0             | 95.3        |        | 96.3        | 90.0   |

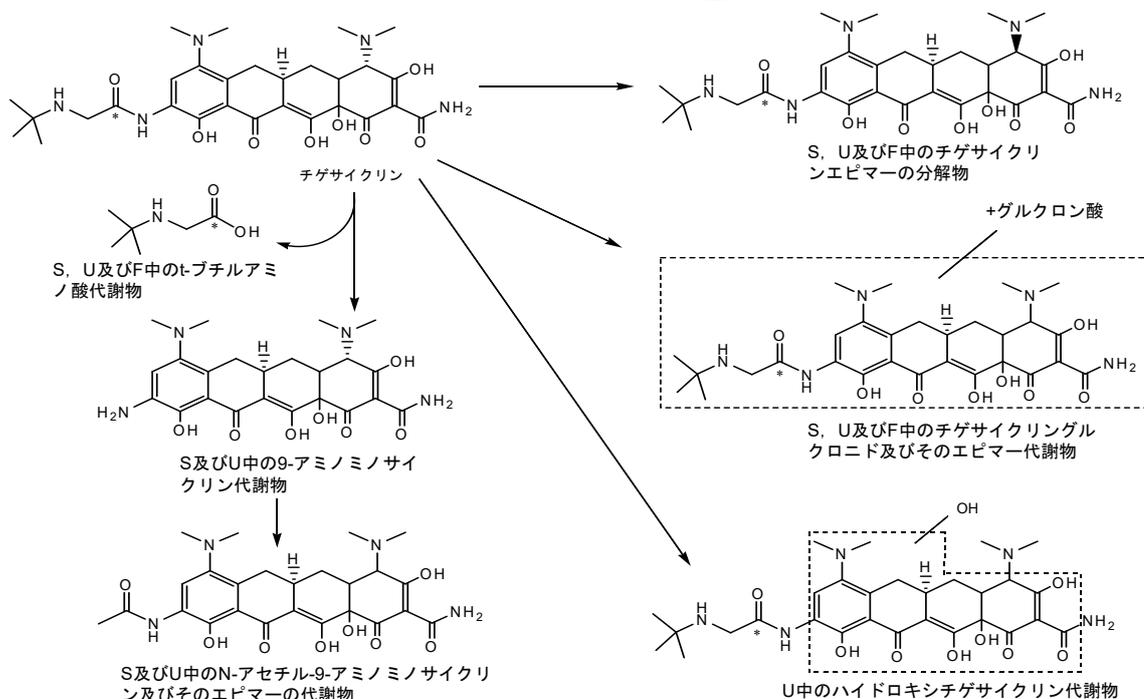
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>14)</sup>

チゲサイクリンはほとんど代謝されない。*in vitro*代謝試験において、チゲサイクリンは、ヒト肝ミクロゾームとヒト肝細胞では20~200µM (11.7~117.1µg/mL)の濃度、及びヒト肝臓スライスでは77µM (45.1µg/mL)の濃度で、ほとんど又は全く代謝されないことが示された。

<sup>14</sup>C-チゲサイクリンを静脈内投与したとき、血清、尿及び便中の<sup>14</sup>C-関連物質の主要成分は未変化体チゲサイクリンであった。血清及び便中において、未変化体チゲサイクリンの次に高い濃度を示した代謝物はチゲサイクリン4-エピマーとチゲサイクリングルクロン酸抱合体である。尿中では、チゲサイクリン4-エピマーとN-アセチル-9-アミノミノサイクリン (アミド加水分解後にN-アセチル化されることにより生成) である。

チゲサイクリンの代謝経路<sup>15)</sup>



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率  
チゲサイクリンは CYP450 系による代謝を受けない。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合  
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率  
N-アセチル-9-アミノミノサイクリン代謝物はグラム陽性菌に対して弱い抗菌活性を示したが、他の代謝物に抗菌活性は認められなかった。

## 7. 排泄<sup>16)</sup>

### (1) 排泄部位及び経路

チゲサイクリンの主な排泄経路は、未変化体チゲサイクリンの胆汁排泄である。排泄の副次的な経路は、未変化体チゲサイクリンの腎排泄、グルクロン酸抱合、アミド加水分解とそれに続く N-アセチル化による N-アセチル-9-アミノミノサイクリン体の生成である。

### (2) 排泄率 (外国人データ)<sup>17)</sup>

健康成人男性 6 例に非標識チゲサイクリンを初回 100mg、その後 50mg を 12 時間ごとに 5 回、30 分かけて静脈内投与し、投与 4 日目に <sup>14</sup>C-チゲサイクリン 50mg (53 $\mu$ Ci) を 30 分かけて静脈内単回投与した試験において、<sup>14</sup>C-チゲサイクリン投与後 10 日間で放射能の約 59% が糞便中、約 33% が尿中から回収され、計 92% の放射能が回収された。尿中排泄では大部分 (22%) が初日に回収され、2 日目に 5%、3 日目に 2.5% が回収された。対照的に、放射能の糞便中からの回収は初日には殆ど回収されず (0.03%)、糞便中放射能の大部分は 2 日目 (33%)、3 日目 (11%)、4 日目 (5%)、5 日目 (16%) に回収された。

### (3) 排泄速度

「VII-7. (2) 排泄率」の項参照

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

### (1) 血液透析（外国人データ）<sup>18)</sup>

末期腎疾患（ESRD）を有する被験者 8 例（8 例の ESRD を有する被験者のうち 4 例には透析前、他の 4 例には透析後にチゲサイクリンを投与）に対し、食後約 30 分にチゲサイクリン 100mg を 60 分かけて単回静脈内投与した試験において、透析による血中からのチゲサイクリンの除去は認められなかった。

（「VII-10. (3) 腎機能障害患者」の項参照）

### (2) 腹膜透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 高齢者（外国人データ）<sup>19)</sup>

健康高齢者 28 例（65～75 歳：15 例、>75 歳：13 例）、及び健康非高齢者 18 例：完了例は 17 例（18～50 歳）に対し、食後約 30 分にチゲサイクリン 100mg を 60 分かけて静脈内単回投与した結果、高齢者と非高齢者の薬物動態は同様であった。

高齢者にチゲサイクリン 100mg を 60 分かけて単回点滴静脈内投与したときの  
薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

| 薬物動態<br>パラメータ                     | 18～50歳      |             | 65～75歳      |             | 75歳超        |             |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                   | 男性<br>(n=9) | 女性<br>(n=8) | 男性<br>(n=8) | 女性<br>(n=7) | 男性<br>(n=8) | 女性<br>(n=5) |
| C <sub>max</sub> (µg/mL)          | 0.861 (18)  | 1.03 (15)   | 0.900 (19)  | 0.993 (27)  | 1.02 (11)   | 1.09 (14)   |
| AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg·h/mL)    | 4.22 (48)   | 5.11 (26)   | 4.32 (16)   | 5.12 (23)   | 5.47 (17)   | 5.27 (21)   |
| t <sub>1/2</sub> (h)              | 22.3 (69)   | 17.1 (49)   | 19.5 (16)   | 16.5 (25)   | 19.0 (26)   | 21.2 (59)   |
| CL (L/h)                          | 28.5 (41)   | 20.6 (23)   | 23.8 (18)   | 20.4 (23)   | 18.7 (16)   | 19.6 (19)   |
| CL (L/h/kg)                       | 0.34 (33)   | 0.31 (18)   | 0.28 (10)   | 0.34 (31)   | 0.26 (22)   | 0.29 (17)   |
| CL <sub>r</sub> (L/h)             | 2.9 (40)    | 2.6 (37)    | 2.3 (68)    | 2.2 (33)    | 2.6 (22)    | 2.2 (13)    |
| V <sub>ss</sub> (L) <sup>a)</sup> | 554 (29)    | 355 (27)    | 499 (16)    | 367 (26)    | 401 (15)    | 377 (33)    |
| V <sub>ss</sub> (L/kg)            | 7.1 (37)    | 5.6 (38)    | 5.9 (20)    | 6.1 (34)    | 5.5 (22)    | 5.6 (35)    |
| fe (%)                            | 8.3 (20)    | 9.5 (39)    | 7.4 (52)    | 9.2 (39)    | 11.3 (27)   | 9.6 (8)     |

平均値 (CV%)

a) 男性と女性の間で統計学的な有意差が認められた (p=0.05)

(2) 肝機能障害患者（外国人データ）<sup>20）、21）</sup>

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）10例、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）10例、重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）5例、と年齢、性別、体重、喫煙習慣などをマッチングさせた健康成人23例の合計48例の被験者に対し、朝食後約30分に、チゲサイクリン100mgを60分かけて静脈内投与した。

軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）10例では薬物動態は変化しなかった。しかし、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）10例では、チゲサイクリンの全身クリアランスが25%低下、チゲサイクリンの半減期が23%延長し、重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）5例では、チゲサイクリンの全身クリアランスが55%低下、チゲサイクリンの半減期が43%延長した。

これらの結果から、軽度から中等度の肝機能障害患者では用量調整は不要であるが、重度の肝機能障害患者では、維持用量を減量し、チゲサイクリンを初回100mg投与後、25mgを12時間ごとに投与する用法及び用量が適切であると考えられた。

肝機能障害患者にチゲサイクリン100mgを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

| 投与群                      | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>(0-∞)</sub><br>(µg·h/mL) | CL<br>(L/h)       | Vss<br>(L)     | fe<br>(%)        |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------|----------------|------------------|
| 健康成人<br>(n=23)           | 0.981±0.536<br>0.901        | 0.9±0.2<br>0.9          | 18.7±7.2<br>17.6        | 3.75±1.32<br>3.55                 | 29.8±11.3<br>28.2 | 524±157<br>502 | 14.5±4.2<br>14.1 |
| 軽度肝機能障害患者<br>(n=10)      | 0.865±0.382<br>0.796        | 0.7±0.3<br>0.7          | 19.1±5.4<br>18.4        | 3.84±1.81<br>3.50                 | 31.2±13.9<br>28.6 | 617±234<br>572 | 15.5±7.6<br>13.0 |
| 中等度肝機能障害患者<br>(n=10)     | 0.914±0.551<br>0.785        | 1.0±0.0<br>1.0          | 23.0±5.0<br>22.4        | 5.64±3.42<br>4.98                 | 22.1±9.3<br>20.1  | 542±246<br>479 | 22.2±7.4<br>20.9 |
| 重度肝機能障害患者<br>(n=5)       | 1.21±0.414<br>1.14          | 1.0±0.0<br>1.0          | 26.8±6.1<br>26.2        | 7.66±1.53<br>7.53                 | 13.5±2.7<br>13.3  | 378±107<br>223 | 28.6±7.9<br>27.7 |
| 対数変換値を用いた一元配置分散分析によるp値   |                             |                         |                         |                                   |                   |                |                  |
| 投与群                      | 0.40                        | 0.001                   | 0.03                    | 0.001                             | 0.001             | 0.07           | 0.008            |
| Tukeyの多重比較 <sup>a)</sup> |                             |                         |                         |                                   |                   |                |                  |
|                          | —                           | H>A<br>A<B<br>A<C       | —                       | H<C<br>A<C                        | H>C<br>A>C        | —              | H<C<br>A<C       |

平均値±標準偏差及び幾何平均

a) H=健康成人

A=軽度肝機能障害患者（Child-Pugh分類A）

B=中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）

C=重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

(3) 腎機能障害患者（外国人データ）<sup>18)</sup>

正常腎機能被験者6例、重症腎機能障害を有する被験者6例（クレアチニンクリアランス<30mL/min）及び末期腎疾患（ESRD）を有する被験者8例（8例のESRDを有する被験者のうち4例には透析前、他の4例には透析後にチゲサイクリンを投与）の合計20例の被験者に対し、食後約30分にチゲサイクリン100mgを60分かけて単回静脈内投与した。健康被験者におけるチゲサイクリンの腎クリアランス（CL<sub>r</sub>）はクリアランス（CL）の約20%であった。重症腎機能障害を有する被験者とESRDを有する被験者でのチゲサイクリンのCLは、健康被験者の値に比べて約20%低く、AUCは約30%高かったが、有意差は認められなかった。また、透析による血中からのチゲサイクリンの除去は認められなかった。

腎機能障害患者にチゲサイクリン100mgを60分かけて単回点滴静脈内投与したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

| 投与群                       | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>(0-∞)</sub><br>(µg·h/mL) | CL<br>(L/h)      | V <sub>ss</sub><br>(L) | CL <sub>r</sub><br>(L/h) |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------|------------------------|--------------------------|
| 健康成人<br>(n=6)             | 0.604±0.243<br>0.572        | 0.7±0.3<br>0.6          | 27.3±5.2<br>26.9        | 3.33±0.709<br>3.27                | 31.1±5.9<br>30.6 | 940±328<br>889         | 6.6±3.0<br>6.1           |
| 重度腎機能<br>障害患者<br>(n=6)    | 0.605±0.166<br>0.585        | 1.0±0.0<br>1.0          | 26.8±7.0<br>26.0        | 4.76±1.81<br>4.50                 | 23.4±7.6<br>22.2 | 761±260<br>723         | 1.4±0.6<br>1.3           |
| 末期腎疾患患者<br>(透析前)<br>(n=4) | 0.982±0.161<br>0.971        | 0.9±0.3<br>0.8          | 17.8±3.6<br>17.5        | 4.15±0.458<br>4.13                | 24.3±2.8<br>24.2 | 465±92<br>457          | —                        |
| 末期腎疾患患者<br>(透析後)<br>(n=4) | 0.940±0.342<br>0.899        | 1.0±0.0<br>1.0          | 31.8±19.2<br>27.8       | 3.93±1.02<br>3.82                 | 26.9±7.8<br>26.2 | 628±274<br>579         | —                        |
| 対数変換値を用いた一元配置分散分析によるp値    |                             |                         |                         |                                   |                  |                        |                          |
| 投与群                       | 0.02                        | 0.02                    | 0.19                    | 0.24                              | 0.24             | 0.07                   | 0.001                    |
| Tukeyの多重比較 <sup>a)</sup>  |                             |                         |                         |                                   |                  |                        |                          |
|                           | — <sup>b)</sup>             | 1<2、1<4                 | —                       | —                                 | —                | —                      | 1>2                      |

平均値±標準偏差及び幾何平均

a) 1=健康成人、2=重度腎機能障害患者、3=末期腎疾患患者（透析前）、4=末期腎疾患患者（透析後）

b) Tukeyの多重比較ではC<sub>max</sub>に統計学的有意差はなかった（overall p=0.02）。

(4) 透析患者

「VII-10. (3) 腎機能障害患者」の項参照

11. その他

該当資料なし

---

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「5. 効能又は効果に関連する注意」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

<解説>

本剤の耐性菌発現を予防するために設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的な注意事項として設定した。

本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、再投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられる。本剤の投与にあたっては、問診により本剤成分に対する既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合には本剤の投与を避けること。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関する注意」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関する注意」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、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下で行うこと。

<解説>

耐性菌の発現を防ぐためには、感染症の治療に十分な知識と経験が必要なことから設定した。

8.2 海外第Ⅲ相及び第Ⅳ相臨床試験の計 13 比較対照試験を集計して解析した結果、本剤投与群での死亡率が高かった。本剤と死亡との関連性は明らかではない。本剤投与の際はリスク・ベネフィットを考慮すること。 [17.3.1 参照]

<解説>

海外臨床試験において、対照投与群と比較して本剤投与群で死亡率が高い傾向が認められた。本剤の投与対象は、重症感染症患者になることが想定され、本剤の投与に際しては、ベネフィット・リスクに関する十分な評価を行う必要があることから設定した。

海外第Ⅲ相及び第Ⅳ相臨床試験の計 13 試験の疾患ごとの死亡例数及び死亡率の差を以下に示す。

| 疾患名                  | 疾患ごとの死亡に至った症例数 (%) 及び死亡率の差 |      |          |      |                    |
|----------------------|----------------------------|------|----------|------|--------------------|
|                      | 本剤群                        |      | 対照薬群     |      | 死亡率の差*             |
|                      | n / N                      | %    | n / N    | %    | % (95%信頼区間)        |
| cSSSI                | 12/834                     | 1.4  | 6/813    | 0.7  | 0.7 (-0.5, 1.9)    |
| cIAI                 | 42/1382                    | 3.0  | 31/1393  | 2.2  | 0.8 (-0.4, 2.1)    |
| CAP                  | 12/424                     | 2.8  | 11/422   | 2.6  | 0.2 (-2.3, 2.7)    |
| HAP                  | 66/467                     | 14.1 | 57/467   | 12.2 | 1.9 (-2.6, 6.4)    |
| Non-VAP <sup>a</sup> | 41/336                     | 12.2 | 42/345   | 12.2 | 0.0 (-5.1, 5.2)    |
| VAP <sup>a</sup>     | 25/131                     | 19.1 | 15/122   | 12.3 | 6.8 (-2.9, 16.2)   |
| RP                   | 11/128                     | 8.6  | 2/43     | 4.7  | 3.9 (-9.1, 11.6)   |
| DFI                  | 7/553                      | 1.3  | 3/508    | 0.6  | 0.7 (-0.8, 2.2)    |
| 全体                   | 150/3788                   | 4.0  | 110/3646 | 3.0  | 0.9 ( 0.1, 1.8) ** |

\* : 本剤群及び対照薬群での死亡率の差

a : 院内肺炎のサブグループ

\*\* : 13 比較対照試験の結果について、メタ・アナリシスの手法を用いて推定した全体の死亡率の差は 0.6% (95%信頼区間 0.1-1.2%) であった

なお、背景因子 [年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性別、人種 (白人、白人以外)、BMI (28 未満、28 以上)、APACHE II スコア (15 以下、15 超)、感染症の種類 (cSSSI、cIAI、CAP、HAP、RP)、地理的要因 (欧州、欧州以外)、*Acinetobacter* 属の有無、*P. aeruginosa* の有無、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の病歴、鬱血性心不全 (CHF) の病歴、糖尿病の病歴、前治療抗菌薬の失敗、アルブミン、ALP、ALT、AST、総タンパク、クレアチニン、カリウム、ヘモグロビン、白血球数、血小板数、菌血症]、有効性が低いこと、原因菌、疾患の重症度、敗血症及び心血管系イベントによる影響などについても、死亡の要因として検討された。投与群に関わらず死亡の要因として年齢などが挙げられたが、菌血症が本剤投与群のみのリスク因子であったことを除けば、投与群間で異なるリスク因子として明らかにされたものはない。なお、菌血症患者における結果をさらに検討したところ、本剤投与群で有効性が認められなかった HAP 試験では、ベースラインに菌血症を有していた人工呼吸器関連肺炎患者において死亡率に不均衡が認められた。

8.3 本剤投与に際しては、患者又はその家族に本剤のリスク・ベネフィットを十分に説明してから投与すること。

<解説>

患者又はその家族にリスクとベネフィットを説明する必要があることから設定した。

8.4 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11.1.1 参照]

- ・ 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- ・ 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- ・ 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

<解説>

抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン（2004年版）を基にして設定した<sup>22)</sup>。

<参考>

- ・ 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。
  - ①患者の薬剤投与歴及びアレルギー歴に関する問診を十分に行う。
  - ②抗菌薬に関連するアレルギー歴がある患者の場合
    - a) 抗菌薬にショックの既往がある患者については、以下のように判断する。
      - ・ 当該抗菌薬の投与は禁忌とする。
      - ・ 類似抗菌薬の投与は原則禁忌とするが、同じβ-ラクタム系薬でも系統が異なる抗菌薬の皮膚反応試験陰性を確認した上で、慎重に投与することが許容される。ただし、アナフィラキシー発現のリスクが大きいことを認識して対処する
    - b) 抗菌薬にショック以外の過敏症の既往のある患者については、次のように判断する。
      - ・ 当該抗菌薬の投与は原則禁忌とするが、皮膚反応試験陰性を確認した上で、慎重に投与することが許容される。ただし、アナフィラキシー発現のリスクがあることを認識して対処する。
      - ・ 類似の抗菌薬については慎重な投与を行う。
  - ③アレルギー疾患（気管支喘息など）や抗菌薬以外の薬剤に対するアレルギー歴がある患者の場合には、慎重な投与を行う。
- ・ 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。
  - ①ショック及びアナフィラキシー様症状が発現した場合には、症状に応じて対処する。
    - a) 軽症：血圧低下を認めない、意識清明、症状は軽度  
目安となる徴候：注射部から中枢に向けての熱感、疼痛、悪心、嘔吐、くしゃみ、掻痒感、蕁麻疹
    - 中等症：血圧低下を認めるが意識障害はみられない、あるいは軽度の気道閉塞症状がみられる。  
目安となる徴候：血圧低下：収縮期血圧 70~80mmHg、顔面蒼白、発汗、冷汗、強い嘔吐  
気道閉塞：呼吸困難、顔面浮腫、声門浮腫、気管支痙攣、咳嗽、喘鳴

重症：意識低下・喪失と高度の気道閉塞を伴う病態

目安となる徴候：脈拍微弱、血圧測定不能、不整脈（期外収縮、発作性頻拍）、痙攣、  
高度の喘鳴、泡沫状の喀出痰

さらに進行すれば、四肢蒼白、チアノーゼ出現、心肺停止状態となる。

- ・ 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。

①即時型アレルギー反応を疑わせるものとして、注射局所の反応では、注射部位から中枢にかけての皮膚発赤、膨疹、疼痛、掻痒感などがあり、全身反応としてはしびれ感、熱感、頭痛、眩暈、耳鳴り、不安、頻脈、血圧低下、不快感、口内・咽喉頭部異常感、口渇、咳嗽、喘鳴、腹部蠕動、発汗、悪寒、発疹、などがある。

②注射中のみならず、終了後も異常を自覚したら、直ちに申告するよう患者に説明する。

③皮内反応では5分後から反応は増大し最大値に達するのは15分である。点滴、静注ではより早くから反応が起こると考えられる。従って、投与開始直後から投与終了後まで注意して、観察する。

④患者が何らかの異常を訴えた場合、あるいは他覚的異常を認めた場合には速やかに注射を中止する。

「VIII-8. 副作用」の項参照

8.5 本剤の投与により急性膵炎を発現することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の膵酵素の上昇等の症状に注意すること。 [11.1.4 参照]

<解説>

テトラサイクリンと膵炎には因果関係があることは既に知られており、本剤は膵炎を含むテトラサイクリン系薬剤での特定の有害事象と因果関係があると考えられる。海外臨床試験及び市販後において本剤との因果関係が否定できない急性膵炎が報告されていることから設定した。

8.6 悪心・嘔吐が高頻度で発現し、投与中止に至ることもあることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。

<解説>

海外第Ⅲ相臨床試験の併合データにおいて、本剤投与群での悪心、嘔吐の発現頻度は、悪心 663/2514 例 (26.4%)、嘔吐 454/2514 例 (18.1%) であった。また、投与中止率は、悪心 28/2514 (1.1%)、嘔吐 27/2514 (1.1%) であったことから設定した。

なお、海外臨床試験では、肝機能障害を有する症例において、本剤の暴露量は上昇するものの、悪心・嘔吐の発現率は低い傾向にあり、悪心・嘔吐の発現には胆汁中排泄が関与している可能性がある。しかしながら、発現機序は明確ではなく、海外臨床試験で制吐剤を併用した症例もあるが、予防効果は確立されておらず、悪心及び嘔吐の治療に対して推奨できる制吐剤は今のところない状況である。

8.7 AST、ALTの上昇を伴う肝障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 [11.1.2 参照]

<解説>

肝臓に対する影響は、本剤で特徴的なリスクである。本剤の排泄経路（胆汁排泄）と関連する可能性がある。また、市販後にAST、ALTの上昇を伴う肝障害、黄疸が報告されていることから設定した。

8.8 抗菌薬の使用は、非感受性菌（真菌を含む）の過剰増殖を促進する可能性があるため、治療中は、患者を注意深く観察し、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。

<解説>

抗菌薬を使用すると感受性菌の増殖を抑えることにより、他の非感受性菌が成長しやすい環境になり、過剰増殖する可能性があることにより設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 テトラサイクリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

<解説>

グリシルサイクリン系抗生物質は構造がテトラサイクリン系抗生物質と類似している。従ってテトラサイクリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与する必要があることから設定した。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 高度の肝機能障害のある患者

半減期の延長が報告されている。 [7.2、16.6.1 参照]

<解説>

肝機能障害患者と健康成人に本剤を単回投与し比較した試験において、軽度肝機能障害患者（Child-Pugh A）10例では薬物動態は変化しなかった。しかし、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）10例では、本剤の全身クリアランスが25%低下、本剤の半減期が23%延長し、重度肝機能障害患者（Child-Pugh C）5例では、本剤の全身クリアランスが55%低下、本剤の半減期が43%延長したので設定した。

- (4) 生殖能を有する者  
設定されていない

- (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験において、骨の着色、胎児の体重減少（骨化遅延を伴う）、生存胎児数の減少が認められている。また、骨格異常の発現率の増加（ラットでは 12mg/kg/日：臨床曝露量の 3.4 倍に相当、ウサギでは 4mg/kg/日：臨床曝露量の 0.8 倍に相当）が認められている。

なお、胎児の歯牙形成期に本剤を投与した場合、歯牙の着色を起こすおそれがある。

#### <解説>

本剤の動物実験の結果に基づき設定した。

マウスの胎児体重が対照群と比べ用量依存的に減少し、ラットにおいて、生存胎児数の極軽度な減少及び胎児体重の極軽度な減少がみられた。また、ウサギでも生存胎児数の減少及び胎児体重の減少がみられたが、肉眼観察では異常がみられなかった。

妊娠ラットにチゲサイクリンを 12mg/kg/日の用量（妊娠ラットにおける毒性発現用量）で静脈内投与すると、胎児体重の減少及び骨化遅延が認められた。ウサギでは、妊娠動物にチゲサイクリンを 4mg/kg/日の用量で静脈内投与したところ、流産を含む母動物に対する毒性がみられ、胎児では第 13 肋骨の発生率の増加が認められた。

なお、歯牙形成期における歯牙の着色に関しては類薬（テトラサイクリン系抗生物質）で報告がある。

- (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。

#### <解説>

本剤の動物実験の結果に基づき設定した。

分娩 14 日後の授乳ラットに [<sup>14</sup>C] チゲサイクリンを 5mg/kg 単回静脈内投与したところ、放射能は授乳ラットの乳汁中に速やかに移行したが、乳児ラットの血清中放射能はかろうじて検出される程度であった。

- (7) 小児等

#### 9.7 小児等

9.7.1 小児等（18 歳以下）を対象とした臨床試験は実施していない。

#### <解説>

海外臨床第Ⅱ相及びⅢ相試験では全て 18 歳以上を対象として有効性・安全性を検討したため設定した。

9.7.2 小児（特に歯牙形成期にある8歳未満の小児）に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、また、一過性の骨発育不全を起こすことがある。

<解説>

類薬（テトラサイクリン系抗生物質）で歯牙形成期の8歳未満に投与すると歯牙の着色がみられることが報告がされているため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

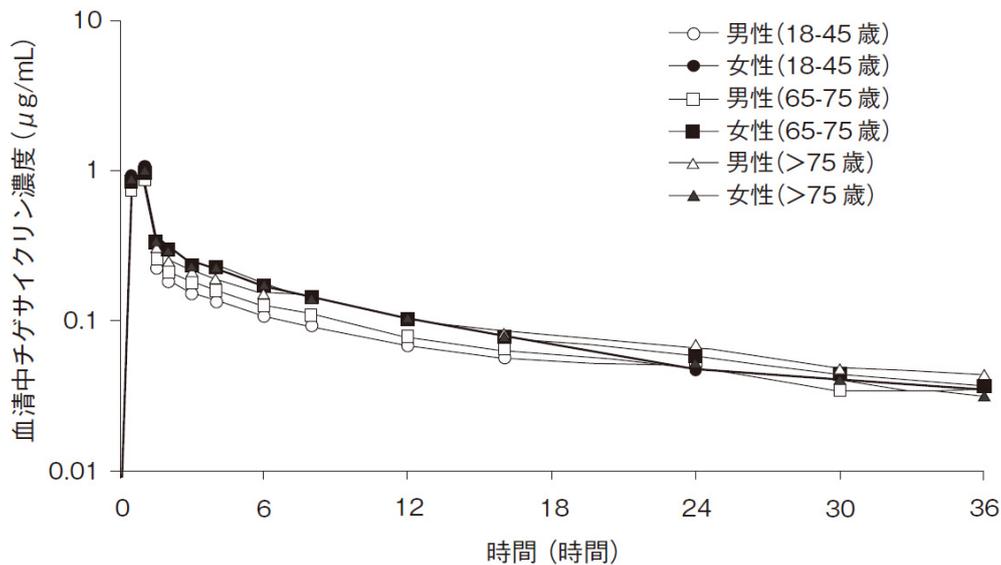
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

外国における臨床試験において、64～84歳の高齢男女と25～48歳の若年男女に本剤を単回投与し、PKプロファイルを検討したところ、ほぼ同様であった。また、一般に高齢者では生理機能が低下していることから設定した。

<参考>

若年及び高齢男女被験者にチゲサイクリン 100mg を1時間かけて静脈内投与したときの血清中チゲサイクリン濃度推移



薬物動態パラメータ、平均値 (CV%)

| 薬物動態パラメータ                | 若年男性 (n=9) | 若年女性 (n=8) | 高齢男性 (n=8) | 高齢女性 (n=7) | 超高齢男性 (n=8) | 超高齢女性 (n=5) |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| C <sub>max</sub> (ng/mL) | 861 (18)   | 1033 (15)  | 900 (19)   | 993 (27)   | 1017 (11)   | 1088 (14)   |
| AUC (ng·h/mL)            | 4218 (48)  | 5112 (26)  | 4317 (16)  | 5120 (23)  | 5472 (17)   | 5273 (21)   |
| t <sub>1/2</sub> (h)     | 22.3 (69)  | 17.1 (49)  | 19.5 (16)  | 16.5 (25)  | 19.0 (26)   | 21.2 (59)   |
| CL (L/h)                 | 28.5 (41)  | 20.6 (23)  | 23.8 (18)  | 20.4 (23)  | 18.7 (16)   | 19.6 (19)   |

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

| 10.2 併用注意（併用に注意すること）            |   |  |
|---------------------------------|---|--|
| 薬剤名等                            | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子                                    |
| 抗凝血剤<br>ワルファリン等                 | 本剤との併用により R-ワルファリン、S-ワルファリンの AUC がそれぞれ 68%、29% 上昇した。<br>併用する場合には、プロトロンビン時間又は他の血液凝固系検査値のモニタリングを行うこと。 | 機序不明                                       |
| 経口避妊薬<br>ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等 | 本剤との併用により経口避妊薬の効果を減弱させるおそれがある。  | 本剤は腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。 |

#### <解説>

*In vitro* 相互作用試験において、チゲサイクリン (100 $\mu$ M、58.56 $\mu$ g/mL) は CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19、CYP2C9、CYP2C8、CYP1A2 を阻害しないことが示された。また、これらの CYP450 分子種に対する IC<sub>50</sub> は 100 $\mu$ M 超であった。

#### 1) ワルファリン

本剤により R-ワルファリン及び S-ワルファリンの C<sub>max</sub> 及び AUC が増加したが、プロトロンビン時間に対するワルファリンの最大効果は、ワルファリンの単独投与 (17.8 $\pm$ 1.5 秒) と比べて本剤併用時 (16.8 $\pm$ 1.0 秒) で 1 秒短縮した。また、INR に対するワルファリンの最大効果は、ワルファリン単独投与時 (1.78 $\pm$ 0.28) と比べて本剤併用時 (1.59 $\pm$ 0.17) で約 10% 低下した。さらに、INR AUC は、併用時とワルファリン単独投与時で同様であった (それぞれ 220 $\pm$ 13 時間と 216 $\pm$ 14 時間)。したがって、本剤の併用投与は、ワルファリンの全般的な薬力学的作用に影響を及ぼさず、本剤併用時にワルファリンの用量を調整する必要はないと考えられる。しかし、医療上の適正使用のために、本剤をワルファリンと併用する場合には、プロトロンビン時間など、その他適切な抗凝血試験結果を注意深く観察することが望ましいことから設定した。

#### 2) 経口避妊薬

抗生物質と経口避妊薬を併用すると経口避妊薬の効果が減弱する可能性があることから設定した。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

蕁麻疹、血管浮腫等の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。[8.4 参照]

##### <解説>

海外臨床試験及び市販後調査において「過敏症」、「蕁麻疹」、「アナフィラキシーショック」等の報告が37例あり、このうち25例が重篤と判断された。転帰は23例について報告され、回復14例、軽快5例、未回復2例、後遺症を伴う回復1例、死亡1例であった。ショック／アナフィラキシーの発現は本剤を含むほぼすべての抗菌薬で報告されており、生命を脅かす可能性もあり注意が必要なため設定した。

##### ■海外臨床試験におけるショックの1例

| 副作用   | 性 | 年齢 | 使用理由 | 発現時の<br>1日投与量 | 発現日 | 処置                  | 転帰 |
|---|---|----|------|---------------|-----|---------------------|----|
| ショック  | 女 | 31 | VAP  | 50mg          | 7日目 | プレドニゾロン、スピロラクトン等の投与 | 死亡 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>投与開始7日前に筋無力症クラーゼのために入院した。発熱、呼吸困難、嚥下困難、嚥下障害及び全身脱力が認められた。重篤な状態であったため、同日、集中治療室に移動。プレドニゾロンを投与</li> <li>投与開始4日前に肺炎の症状が発現し、人工呼吸器関連肺炎（VAP）と診断</li> <li>投与開始3日前にスピロラクトンを投与</li> <li>投与開始前日に深部喀痰検体の培養では黄色ブドウ球菌及びアシネトバクターが認められ、血液培養では <i>E. faecium</i> が認められた。ジフェンヒドラミンを投与</li> <li>投与開始日にジクロフェナク、リドカインを投与</li> <li>投与開始翌日からグラム陽性菌に対する補助療法（バンコマイシン／プラセボの投与）を追加し、ベラパミルを投与</li> <li>投与開始2日後から意識不明、皮下出血、気管支炎が発現。ジゴキシンを投与。</li> <li>投与開始3日後ドパミンを投与</li> <li>投与開始5日後からチアノーゼ、血尿が発現し。発熱を認め、心拍数は140回/分であり、両肺で乾性ラ音及び湿性ラ音が聴取された。播種性血管内凝固が発現し、状態が悪化</li> <li>投与開始7日後に多臓器不全の徴候が悪化し死亡</li> </ul> |   |    |      |               |     |                     |    |

### 11.1.2 重篤な肝障害（頻度不明）

肝不全、黄疸、AST・ALT・Al-Pの著しい上昇等重篤な肝障害があらわれることがある。[8.7参照]

#### <解説>

海外臨床試験及び市販後調査において「肝不全」、「肝炎」、「肝腎症候群」及び「肝毒性」等、47例の重篤な有害事象が報告された。40例の転帰が報告され、死亡24例（報告医により本剤との因果関係は否定された）、回復11例、軽快3例、未回復2例であった。肝臓に対する影響は、本剤に特徴的なリスクである。本剤の排泄経路（胆汁排泄）と関連する可能性がある。また、本剤を投与された患者は、その基礎疾患の重症度から、本質的に肝胆道系障害を発現しやすいことから設定した。

#### ■海外臨床試験における肝不全・肝細胞障害の1例

| 副作用   | 性             | 年齢       | 使用理由     | 発現時の<br>1日投与量 | 発現日 | 処置   | 転帰 |        |               |          |          |       |      |    |    |        |      |    |    |        |      |    |    |         |      |    |    |
|---|---------------|----------|----------|---------------|-----|------|----|--------|---------------|----------|----------|-------|------|----|----|--------|------|----|----|--------|------|----|----|---------|------|----|----|
| 肝不全<br>肝細胞障害  | 男             | 68       | 創傷感染     | 50mg          | 7日目 | 投与中止 | 回復 |        |               |          |          |       |      |    |    |        |      |    |    |        |      |    |    |         |      |    |    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>投与開始日：右下肢切断部断端のMRSAによる創傷感染のため入院<br/>治験中の培養検査でアシネトバクター・バウマニ、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、黄色ブドウ球菌及び表皮ブドウ球菌を検出</li> <li>投与後7日目に血糖異常、脱水及び肝細胞障害が発現</li> <li>投与後9日目に肝機能検査値、プロトロンビン時間及びアルブミン値が増悪し、肝不全が疑われた</li> <li>投与後9日目に投薬を中止</li> <li>中止17日後に退院</li> <li>中止44日後に再評価を行ったところ、臨床的に良好であり、感染及び肝不全の徴候は認められなかった</li> </ul>  |               |          |          |               |     |      |    |        |               |          |          |       |      |    |    |        |      |    |    |        |      |    |    |         |      |    |    |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>臨床検査項目</th> <th>総ビリルビン(mg/dL)</th> <th>AST(U/L)</th> <th>ALT(U/L)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始日</td> <td>0.38</td> <td>44</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>投与後2日目</td> <td>0.37</td> <td>28</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>投与後4日目</td> <td>0.48</td> <td>27</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>投与後11日目</td> <td>0.34</td> <td>39</td> <td>47</td> </tr> </tbody> </table> |               |          |          |               |     |      |    | 臨床検査項目 | 総ビリルビン(mg/dL) | AST(U/L) | ALT(U/L) | 投与開始日 | 0.38 | 44 | 46 | 投与後2日目 | 0.37 | 28 | 45 | 投与後4日目 | 0.48 | 27 | 45 | 投与後11日目 | 0.34 | 39 | 47 |
| 臨床検査項目  | 総ビリルビン(mg/dL) | AST(U/L) | ALT(U/L) |               |     |      |    |        |               |          |          |       |      |    |    |        |      |    |    |        |      |    |    |         |      |    |    |
| 投与開始日   | 0.38          | 44       | 46       |               |     |      |    |        |               |          |          |       |      |    |    |        |      |    |    |        |      |    |    |         |      |    |    |
| 投与後2日目  | 0.37          | 28       | 45       |               |     |      |    |        |               |          |          |       |      |    |    |        |      |    |    |        |      |    |    |         |      |    |    |
| 投与後4日目  | 0.48          | 27       | 45       |               |     |      |    |        |               |          |          |       |      |    |    |        |      |    |    |        |      |    |    |         |      |    |    |
| 投与後11日目   | 0.34          | 39       | 47       |               |     |      |    |        |               |          |          |       |      |    |    |        |      |    |    |        |      |    |    |         |      |    |    |

### 11.1.3 血小板減少症（頻度不明）

重篤な血小板減少症があらわれることがある。

#### <解説>

海外臨床試験及び市販後調査において、「血小板減少症」、「血小板数減少」、「汎血球減少症」など82例が報告され、このうち61例が重篤と判断された。51例の転帰が報告され、回復23例、未回復20例、軽快5例、死亡3例であった。血小板減少症は本剤の投与に関連して発現する可能性があるため設定した。

#### ■海外臨床試験における血小板減少症の1例

| 副作用   | 性 | 年齢 | 使用理由  | 発現時の1日投与量 | 発現日   | 処置 | 転帰 |
|---|---|----|-------|-----------|-------|----|----|
| 血小板減少症  | 男 | 85 | cSSSI | 50mg      | 投与開始日 |    | 継続 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>投与開始日：腹部手術後のアシネトバクターによる複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症（cSSSI）と診断された。皮膚及び皮膚軟部組織の検体の培養検査は黄色ブドウ球菌及びアシネトバクターであった。血液培養では <i>S. heamolyticus</i> が確認された。進行性の血小板減少症が発現（血小板数：187,000/mm<sup>2</sup>）</li><li>投与後8日目に高度な血小板減少症（血小板数：6,000/mm<sup>2</sup>）のため投与を中止。ABPC/SBTの投与を開始。皮膚軟部組織の検体の培養検査で緑膿菌を確認</li><li>中止後1日目に進行性の低血圧（血圧：130/55mmHg）</li><li>中止後9日目の血圧は115/50mmHg、心拍数103bpm。抗菌薬療法にVCMを追加したが、症例の臨床状態及び年齢から治療努力を制限</li><li>中止後11日目に心停止が発現し、症例は死亡</li></ul> |   |    |       |           |       |    |    |

### 11.1.4 急性膵炎（0.2%）

[8.5 参照]

#### <解説>

海外臨床試験及び市販後調査において、「膵炎」、「急性膵炎」、「壊死性膵炎」等81例の有害事象が報告され、このうち79例が重篤と判断された。転帰は51例で報告され、回復41例、未回復7例、軽快5例、死亡4例、後遺症を伴う回復1例であった。膵炎は本剤の投与に関連して発現する可能性があるため設定した。

#### ■海外臨床試験における膵炎の1例

| 副作用   | 性 | 年齢 | 使用理由  | 発現時の1日投与量 | 発現日 | 処置 | 転帰 |
|---|---|----|-------|-----------|-----|----|----|
| 膵炎  | 女 | 76 | 腹腔内膿瘍 | 50mg      | 6日目 |    | 回復 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>投与開始日：腹腔内膿瘍と診断され、本剤を投与</li><li>投与後6日目に膵炎が発現したが、壊死は認められず、腹部膿瘍は回復していた。</li><li>投与後8日目に膵炎のために投与を中止</li><li>中止後15日目に本有害事象は回復</li><li>中止後20日目に退院</li></ul> |   |    |       |           |     |    |    |

### 11.1.5 偽膜性大腸炎（頻度不明）

偽膜性大腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがある。

#### <解説>

海外臨床試験及び市販後調査において、「下痢」、「偽膜性大腸炎」、「クロストリジウム・ディフィシル大腸炎」等、32例の有害事象が報告され、そのうち15例が重篤と判断された。転帰は18例について報告され、回復14例、未回復3例、軽快1例であり、死亡はなかった。偽膜性大腸炎はほぼすべての抗菌剤で報告されており、重症度は軽度から生命を脅かすものまで多様であるため設定した。

#### ■海外臨床試験における偽膜性大腸炎の1例

| 副作用   | 性 | 年齢 | 使用理由 | 発現時の<br>1日投与量 | 発現日 | 処置     | 転帰 |
|---|---|----|------|---------------|-----|--------|----|
| 偽膜性<br>大腸炎  | 女 | 64 | VAP  | 50mg          | 2日目 | VCMを投与 | 回復 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>投与前日に肺炎の徴候が発現</li><li>投与開始日：人工呼吸器関連肺炎（VAP）と診断され、本剤を投与</li><li>投与後2日目に偽膜性大腸炎が発現（非重篤）</li><li>投与後3日目～9日目：大腸炎の治療のためにVCMを投与</li><li>投与後9日目に本剤を中止し、偽膜性大腸炎は回復</li></ul> |   |    |      |               |     |        |    |

### 11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

#### <解説>

海外臨床試験及び市販後調査において、「スティーブンス・ジョンソン症候群」として5件の有害事象が報告されたことより設定した。

#### ■海外臨床試験におけるスティーブンス・ジョンソン症候群の1例

| 副作用  | 性 | 年齢 | 使用理由               | 発現時の<br>1日投与量 | 発現日       | 処置 | 転帰 |
|--|---|----|--------------------|---------------|-----------|----|----|
| スティー<br>ブンス・<br>ジョンソ<br>ン症候群   | 女 | 72 | アシネト<br>バクター<br>感染 | 100mg         | 投与<br>開始日 | 挿管 | 継続 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>投与開始5日前：患者が入院</li><li>投与開始4日前：イミペネム／シラスタチン投与開始</li><li>投与前日：イミペネム／シラスタチンを中止し、スルファメトキサゾール／トリメトプリムを1回投与。同日かゆみが発現したためジフェンヒドラミンを投与</li><li>投与開始日：本剤投与開始したところ、アレルギー性皮膚炎が発現</li><li>投与開始4日後：本剤の投与を中止</li><li>投与中止翌日：患者に挿管</li><li>投与中止3日後：他の医師が斑状上皮麻疹を伴うスティーブンス・ジョンソン症候群と診断。同日患者は入院の延期が必要と判断され、熱傷ユニットのある他院に搬送</li><li>投与中止7日後：患者の転帰は不明</li></ul> |   |    |                    |               |           |    |    |

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |                          |  |                                     |            |
|--------------|--------------------------|--|-------------------------------------|------------|
|              | 10%以上                    | 1～10%未満                                | 1%未満                                | 頻度不明       |
| 血液           |                          | プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 延長 | プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) 増加          | 低フィブリノゲン血症 |
| 代謝・栄養障害      |                          | 低蛋白血症、低血糖                              |                                     |            |
| 精神神経系        |                          | 頭痛、浮動性めまい                              |                                     |            |
| 循環器          |                          | 静脈炎                                    | 血栓性静脈炎                              |            |
| 呼吸器          |                          | 肺炎                                     |                                     |            |
| 肝臓           |                          | ALT上昇、AST上昇、ビリルビン血症                    | 黄疸                                  | 胆汁うっ滞      |
| 消化器          | 悪心 (26.4%)、嘔吐 (18.1%)、下痢 | 血清中アミラーゼ増加、腹痛、食欲不振、消化不良                |                                     |            |
| 腎臓           |                          | BUN 増加                                 |                                     |            |
| 皮膚           |                          | 発疹、そう痒                                 |                                     | 重症皮膚反応     |
| 投与部位         |                          |  | 注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位浮腫、注射部位静脈炎 |            |
| その他          |                          | 治癒異常                                   |                                     |            |

<解説>

多様な副作用があらわれる可能性があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

●悪心・嘔吐・下痢

ほとんどの悪心及び嘔吐は、重症度が軽度又は中等度（グレード1又は2）であり、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。関連ありと判断された重度（グレード3）の有害事象は悪心22例（0.9%）、嘔吐群16例（0.6%）で認められた。

●低フィブリノゲン血症

CCDS\*に「低フィブリノゲン血症」に関する注意喚起が追記されたため、国内においても注意喚起を行うこととした。

\* CCDS (Company Core Data Sheet) : 安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザーが作成する文書

## ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表（海外第Ⅲ相試験<sup>a</sup>の併合データ）

|                     | チゲサイクリン <sup>b</sup><br>(n=2514) | 対照薬 <sup>c</sup><br>(n=2307) | Fisherの<br>直接検定法による<br>p値 |
|---------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| 全ての副作用              | 1329 (52.9)                      | 995 (43.1)                   | <0.001*                   |
| <b>全身</b>           | 326 (13.0)                       | 258 (11.2)                   | 0.063                     |
| 腹痛                  | 152 (6.0)                        | 102 (4.4)                    | 0.012*                    |
| 頭痛                  | 150 (6.0)                        | 155 (6.7)                    | 0.287                     |
| 注射部位浮腫              | 8 (0.3)                          | 2 (0.1)                      | 0.112                     |
| 注射部位炎症              | 8 (0.3)                          | 2 (0.1)                      | 0.112                     |
| 注射部位疼痛              | 12 (0.5)                         | 11 (0.5)                     | 1.000                     |
| 注射部位静脈炎             | 9 (0.4)                          | 8 (0.3)                      | 1.000                     |
| 注射部位反応              | 22 (0.9)                         | 16 (0.7)                     | 0.517                     |
| <b>心血管系</b>         | 82 (3.3)                         | 107 (4.6)                    | 0.014*                    |
| 静脈炎                 | 64 (2.5)                         | 98 (4.2)                     | 0.001*                    |
| 血栓性静脈炎              | 18 (0.7)                         | 9 (0.4)                      | 0.176                     |
| <b>消化器系</b>         | 986 (39.2)                       | 568 (24.6)                   | <0.001*                   |
| 食欲不振                | 46 (1.8)                         | 19 (0.8)                     | 0.003*                    |
| 下痢                  | 299 (11.9)                       | 256 (11.1)                   | 0.391                     |
| 消化不良                | 56 (2.2)                         | 36 (1.6)                     | 0.093                     |
| 黄疸                  | 13 (0.5)                         | 2 (0.1)                      | 0.008*                    |
| 悪心                  | 663 (26.4)                       | 303 (13.1)                   | <0.001*                   |
| 膝炎                  | 5 (0.2)                          | 8 (0.3)                      | 0.408                     |
| 嘔吐                  | 454 (18.1)                       | 214 (9.3)                    | <0.001*                   |
| <b>造血系／リンパ系</b>     | 62 (2.5)                         | 28 (1.2)                     | 0.001*                    |
| INR 増加              | 11 (0.4)                         | 7 (0.3)                      | 0.487                     |
| PT 延長               | 36 (1.4)                         | 12 (0.5)                     | 0.001*                    |
| aPTT 延長             | 43 (1.7)                         | 18 (0.8)                     | 0.004*                    |
| <b>代謝及び栄養</b>       | 341 (13.6)                       | 244 (10.6)                   | 0.002*                    |
| アミラーゼ増加             | 65 (2.6)                         | 40 (1.7)                     | 0.048*                    |
| BUN 増加              | 62 (2.5)                         | 11 (0.5)                     | <0.001*                   |
| ビリルビン血症             | 49 (1.9)                         | 24 (1.0)                     | 0.013*                    |
| 低蛋白血症               | 127 (5.1)                        | 75 (3.3)                     | 0.002*                    |
| AST 増加 <sup>d</sup> | 97 (3.9)                         | 114 (4.9)                    | 0.067                     |
| ALT 増加 <sup>d</sup> | 116 (4.6)                        | 121 (5.2)                    | 0.318                     |
| <b>神経系</b>          | 63 (2.5)                         | 57 (2.5)                     | 1.000                     |
| 浮動性めまい              | 63 (2.5)                         | 57 (2.5)                     | 1.000                     |
| <b>皮膚・皮膚付属器</b>     | 110 (4.4)                        | 134 (5.8)                    | 0.025*                    |
| そう痒症                | 45 (1.8)                         | 65 (2.8)                     | 0.020*                    |
| 発疹                  | 68 (2.7)                         | 81 (3.5)                     | 0.114                     |

a. cSSSI 2 試験、cIAI 2 試験、耐性菌 2 試験、肺炎 3 試験

b. 初回 100mg 投与後、50mg を 12 時間毎に投与。

c. バンコマイシン／アズトレオナム、イミペネム／シラスタチン、レボフロキサシン、リネゾリド。

d. 肝機能検査異常は、対照薬群では投与中の発現が多かったのに対し、チゲサイクリン群では治験薬投与終了後の発現の方が多かった。

\* 有意水準 0.05。p&lt;0.05 の副作用を太字で示した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

血液透析は有効ではなく、本剤の解毒剤も知られていない。

<解説>

本剤は血液透析により除去されないために設定した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

##### 14.1.1 調製法

1 バイアルに生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液 5.3mL を加え、静かに回転させながら溶解する（溶解した液 5mL 中にチゲサイクリン 50mg を含む）。初回投与の際には2 バイアルからそれぞれ 5mL を、2 回目以降の投与の際には1 バイアルから 5mL をとり、バイアルの溶解に用いた注射液で希釈して通常 100mL とし、点滴静脈内投与する。

ただし、注射用水は等張とならないので使用しないこと。

溶解後は、速やかに希釈すること。溶解後の液の色は黄色～だいたい色である。

<解説>

海外臨床試験の調製法に基づいて設定した。

##### 14.1.2 希釈時

希釈した液のチゲサイクリンの濃度が 1.5mg/mL を超えないこと。

希釈後は、速やかに使用すること。

<解説>

海外臨床試験の調製法に基づいて設定した。

「IX-2. 毒性試験（6）局所刺激性試験」の項参照

### 14.1.3 配合変化

本剤は次の薬剤とは配合禁忌である。

アムホテリシンB、アムホテリシンBリポソーム製剤、ジアゼパム、オメプラゾール

#### <解説>

本剤溶液（1mg/mL）とアムホテリシンB注射溶液（2mg/mL）、アムホテリシンBリポソーム製剤注射溶液（2mg/mL）、ジアゼパム注射液（5mg/mL）及びオメプラゾール注射溶液（0.8mg/mL）を混合したところ以下の変化が認められた。

- ・アムホテリシンB：混合後に懸濁が認められ、不溶性微粒子が増加した。
- ・アムホテリシンBリポソーム製剤：混合後、リポソーム製剤由来の不溶性微粒子が多数認められた。
- ・ジアゼパム：混合後に懸濁が認められ、不溶性微粒子が増加した。
- ・オメプラゾール：混合4時間後に、色の変化を認めた。

以上の結果より設定した。

### 14.2 薬剤投与時の注意

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、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を本剤の投与前後に輸液チューブ内に流すこと。

#### <解説>

CCDS\*との整合性を考慮し、また、他の薬剤との配合による配合変化を避けるため、併用投与時の投与方法を設定した。

\*CCDS（Company Core Data Sheet）：安全性情報に加えて、効能又は効果、用法及び用量、薬理学及び製品に関するその他の情報が含まれている米国ファイザーが作成する文書

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 複雑性腹腔内感染症患者に対する第Ⅲ相臨床試験（1642例）において、腸管穿孔を有する症例のうち本剤投与群で6/817例、対照薬投与群で2/825例に敗血症/敗血症性ショックが発現した。本剤と敗血症の因果関係は確立していないが、腸管穿孔を有する重症の複雑性腹腔内感染症患者へ本剤を投与する際は他の抗菌薬との併用を考慮すること。

#### <解説>

複雑性腹腔内感染症患者に対する海外第Ⅲ相臨床試験において、腸管穿孔を有する症例で対照薬投与群と比較して敗血症のリスクが本剤で高かったことから設定した。

#### 15.1.2 院内肺炎における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

院内肺炎患者を対象とした臨床試験のうち人工呼吸器関連肺炎の症例において、本剤投与群の治癒率は47.9% (35/73例)、対照薬投与群では70.1% (47/67例)であり、死亡率は本剤投与群で19.1% (25/131例)、対照薬投与群で12.3% (15/122例)であった。菌血症を伴う人工呼吸器関連肺炎症例における死亡率は、本剤投与群で50.0% (9/18例)、対照薬投与群では7.7% (1/13例)であった。

##### <解説>

本剤の適応症ではないが、院内肺炎患者を対象とした臨床試験において、人工呼吸器関連肺炎の症例で対照薬投与群と比較して本剤で治癒率が低く、死亡率が高かったことから設定した。

15.1.3 本剤は、テトラサイクリン系抗生物質に構造が類似していることから、テトラサイクリン系抗生物質で認められている副作用（光線過敏症、偽性脳腫瘍等）を発現する可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの事象の発現に注意すること。

##### <解説>

一般的に構造式が類似していると同様の副作用が発現する可能性があるため設定した。

## (2) 非臨床試験に基づく情報

### 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイヌの2週間投与毒性試験で、それぞれ30mg/kg/日（臨床曝露量の6.9倍に相当）及び12mg/kg/日（臨床曝露量の7.2倍に相当）投与により骨髄低形成並びにそれに起因する赤血球、網赤血球、白血球及び血小板の減少が認められたが、いずれの変化も休薬により回復した。

##### <解説>

ラット及びイヌにおける2週間反復投与毒性試験において、骨髄毒性に起因した赤血球、網赤血球、白血球及び血小板の減少が認められたことから設定した。

ラットを用いた2週間投与毒性試験では30mg/kg/日投与により骨髄低形成並びにそれに起因する、網赤血球、白血球及び血小板の減少が認められたが、3週間の休薬により回復又は回復傾向を示した。また、イヌの2週間投与毒性試験では12mg/kg/日投与により骨髄の低形成がみられ、造血機能の低下が示唆され、網赤血球、血小板及び白血球の減少が認められたが、3週間の休薬により回復又は回復傾向を示した。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

#### (2) 安全性薬理試験<sup>23)</sup>

チゲサイクリンの中枢神経系、心血管系及び呼吸器系、並びに胃腸管系についての安全性薬理試験の結果を以下に示す。

| 試験項目                     | 動物種<br>(性、例/群)    | 投与方法          | 投与量<br>(mg/kg)  | 試験結果  |
|--------------------------|-------------------|---------------|---|---|
| I. 安全性薬理試験               |                   |               |   |   |
| 1. 中枢神経系<br>(FOB)        | SD ラット<br>(雄、8)   | 静脈内           | 5、15、30   | 影響なし  |
| 2. 呼吸系<br>(呼吸数、換気量)      | SD ラット<br>(雄、8)   | 静脈内           | 5、15、30   | 影響なし  |
| 3. 心血管系                  |                   |               |   |   |
| 1) 血圧、心拍数、自発運動量 (テレメトリー) | SD ラット<br>(雄、4)   | 1 時間<br>持続静脈内 | 5、25  | 影響なし  |
| 2) 血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー)   | ビーグル犬<br>(雌雄各3)   | 30 分持続<br>静脈内 | 2、5、12  | 2、5mg/kg : 影響なし<br>12mg/kg : 自発運動量増加、心拍数増加、持続的な血圧低下   |
| II. 一般薬理                 |                   |               |   |   |
| 1. 一般症状・行動               | ICR マウス<br>(雄、3)  | 静脈内           | 3、10、30、50  | 3、10mg/kg : 影響なし<br>30mg/kg : 自発運動の減少及び眼裂の狭小が認められ、投与 60 分後に消失<br>50mg/kg : 自発運動の減少、正向反射の消失及び眼裂の狭小が認められ、投与 120 分後に消失 |
| 2. 中枢神経系                 |                   |               |   |   |
| 1) 自発運動量                 | ICR マウス<br>(雄、10) | 静脈内           | 3、10、30   | 3、10mg/kg : 影響なし<br>30mg/kg : 投与 60 分後まで自発運動量減少   |
| 2) チオペンタール誘発麻酔時間         |                   |               |   |   |
| チゲサイクリン単独                | ICR マウス<br>(雄、5)  | 静脈内           | 3、10、30   | 3mg/kg : 影響なし<br>10、30mg/kg : 麻酔時間延長、死亡 (10mg/kg : 5 例中 1 例、30mg/kg : 5 例中 3 例)                                     |
| 抗ヒスタミン薬併用                | ICR マウス<br>(雄、10) | 静脈内           | チゲサイクリン<br>(25、50) +<br>ジフェンヒドラ<br>ミン (5)<br>+<br>シメチジン<br>(5) 併用 | チゲサイクリンで死亡 (25mg/kg : 3/10 例、50 : 9/10 例) も、抗ヒスタミン薬の前処置で死亡みられず。<br>麻酔時間の延長に抗ヒスタミン薬の影響なし                             |

| 試験項目   | 動物種<br>(性、例/群)             | 投与方法            | 投与量<br>(mg/kg)  | 試験結果   |
|--|----------------------------|-----------------|---|--|
| 3) 抗痙攣作用   |                            |                 |   |  |
| 最大電撃痙攣法  | ICR マウス<br>(雄、5)           | 静脈内             | 3、10、30   | 影響なし   |
| ペンチレンテトラゾール<br>痙攣法   | ICR マウス<br>(雄、5)           | 静脈内             | 3、10、30   | 影響なし   |
| 4) ペンチレンテトラゾール<br>痙攣増強   | ICR マウス<br>(雄、10)          | 静脈内             | 3、10、30   | 影響なし   |
| 5) 鎮静作用  |                            |                 |   |  |
| 酢酸ライジング法   | ICR マウス<br>(雄、10)          | 静脈内             | 3、10、30   | 3、10mg/kg：影響なし<br>30mg/kg：ライジング回数の減少                               |
| Haffner 法  | ICR マウス<br>(雄、10)          | 静脈内             | 3、10、30   | 影響なし   |
| 6) 正常体温  | SD ラット<br>(雄、6)            | 静脈内             | 3、10、30   | 影響なし   |
| 3. 平滑筋・自律神経系   |                            |                 |   |  |
| 1) 摘出回腸  |                            |                 |   |  |
| 自動運動   | Hartley<br>モルモット<br>(雄、3)  | <i>In vitro</i> | 1、10、100<br>μg/mL   | 1、10μg/mL：基底緊張の一過性上昇<br>100μg/mL：基底緊張の持続的上昇                        |
| 収縮反応<br>(Ach、His、BaCl <sub>2</sub> )                               | Hartley<br>モルモット<br>(雄、5)  | <i>In vitro</i> | 1、10、100<br>μg/mL   | 影響なし   |
| 4. 呼吸・循環器系   |                            |                 |   |  |
| 1) 呼吸、血圧、心拍数、<br>血流量、心電図   | ニュージーランド<br>白色ウサギ<br>(雄、4) | 30分持続<br>静脈内    | 3、10、30   | 3、10mg/kg：影響なし<br>30mg/kg：呼吸数増加、血圧低下、<br>R波高低下、心拍数増加、S波<br>の深さ増大傾向 |
| 2) 気道抵抗  |                            |                 |   |  |
| チゲサイクリン単独  | Hartley<br>モルモット<br>(雄、5)  | 静脈内             | 3、10、30   | 3mg/kg：影響なし<br>10mg/kg：気道抵抗亢進、血圧低下<br>30mg/kg：気道抵抗亢進、血圧低下、<br>1例死亡 |
|  | Hartley<br>モルモット<br>(雄、5)  | 1時間<br>持続静脈内    | 3、10、30   | 3、10mg/kg：影響なし<br>30mg/kg：持続的な血圧低下                                 |
| 抗ヒスタミン薬併用  | Hartley<br>モルモット<br>(雄、5)  | 静脈内             | チゲサイクリン<br>(10) +<br>ジフェンヒドラ<br>ミン (5) +<br>シメチジン<br>(5) 併用 | 気道抵抗亢進は抗ヒ前処置で<br>抑制<br>血圧低下に抗ヒスタミン薬の<br>影響なし                       |
| 5. 消化器系  |                            |                 |   |  |
| 1) 消化器輸送能  | ICR マウス<br>(雄、5)           | 静脈内             | 3、10、30   | 影響なし   |
| 6. 腎機能   |                            |                 |   |  |
| 1) 尿量・尿中電解質<br>(Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> ) | SD ラット<br>(雄、5)            | 静脈内             | 3、10、30   | 3、10mg/kg：影響なし<br>30mg/kg：尿 pH 低下、尿中 K <sup>+</sup> 排<br>泄量増加      |

### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

<参考情報>

副次的薬理試験

神経伝達物質、オピオイド、イオンチャネル等の 34 種類の各種受容体に対する結合親和性を検討したところ、チゲサイクリンは 1nmol/L、100nmol/L 及び 10µmol/L の濃度で試験したいずれの受容体に対しても親和性を示さなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット）<sup>24)</sup>

マウス及びラットにおける単回静脈内投与試験を表に要約する。

単回静脈内投与における LD<sub>50</sub> は雄マウスで 124mg/kg、雌マウスで 98mg/kg、雌雄ラットで 106mg/kg であった。

| 動物種 | 投与経路 | 動物数/性/群 | 投与量<br>(mg/kg) | 最大非致死量<br>(mg/kg) | 致死量<br>(mg/kg) |
|-----|------|---------|----------------|-------------------|----------------|
| マウス | 静脈内  | 3       | 87.5、175       | <87.5             | 87.5           |
| ラット | 静脈内  | 3       | 75、150、300     | 75                | ≥150           |

(2) 反復投与毒性試験 (ラット、イヌ)<sup>25)</sup>

| 動物種 | 試験                              | 投与経路 | 投与量<br>(mg/kg/日) | 無毒性量<br>(mg/kg/日)      | 主な所見   |
|-----|---------------------------------|------|------------------|------------------------|--|
| ラット | 2週間<br>投与試験                     | 静脈内  | 5、30、70          | 5<br>(30mg/kg 日<br>以上) | 死亡例なし。<br>30mg/kg/日以上：一般症状（流涎、眼・鼻・口周囲の赤色沈着物、紅斑、流涙、軟便啼鳴）。体重減少、摂餌量減少、赤血球パラメータ、網赤血球数、白血球数、血小板数、血清たん白減少、骨の黄色化。骨髓低形成、髄外造血減少、好塩基性尿細管。  |
|     | 13週間<br>毒性試験                    | 静脈内  | 2、6、20           | 2<br>(6mg/kg 日<br>以上)  | 死亡例なし。<br>20mg/kg/日以上：一般症状（流涎、眼・鼻・口周囲の赤色沈着物、紅斑、流涙、軟便啼鳴）。体重減少、摂餌量減少、赤血球パラメータ、網赤血球数、白血球数、血小板数、血清たん白減少、骨の黄色化、リンパ組織委縮。   |
|     | 2週間投与<br>毒性試験<br>及び3週間<br>回復性試験 | 静脈内  | 20、50、70         |                        | 70mg/kg/日群：雄9例、雌3例死亡。<br>20mg/kg/日以上：雄1例死亡。一般症状（流涎、眼・鼻・口周囲の赤色沈着物、紅斑、流涙、軟便啼鳴）。体重減少、摂餌量減少、赤血球パラメータ、網赤血球数、白血球数、血小板数、血清たん白減少、骨の黄色化、リンパ組織委縮。  |
| イヌ  | 2週間<br>投与試験                     | 静脈内  | 0、2、5、12、<br>20  | 5                      | 20mg/kg/日群：雄3例、雌1例瀕死。<br>5mg/kg/日以上：体重及び摂餌量減少、全身状態の悪化を示す一般症状、便の異常、嘔吐、血尿、白血球数及び血小板数の減少、血清たん白減少、BUN及びクレアチニン増加。消化管の変化（絨毛委縮、陰窩の変性及び再生）、骨髓の変化（赤芽球、巨核球、骨髓球の低形成）。リンパ組織の委縮。ヒスタミン遊離に起因する一般症状（顕著）。 |
|     | 13週間<br>毒性試験                    | 静脈内  | 0、0.5、1.5、5      | 1.5                    | 死亡例なし。<br>5mg/kg/日以上：リンパ組織の委縮。ヒスタミン遊離に起因する一般症状（顕著）。  |
|     | 2週間投与<br>毒性試験<br>及び3週間<br>回復性試験 | 静脈内  | 0、5、12           |                        | 死亡例なし。<br>5mg/kg/日以上：リンパ組織の委縮。ヒスタミン遊離に起因する一般症状（顕著）。これらの所見は、3週間の休業期間終了時までには回復。  |

### (3) 遺伝毒性試験<sup>26)</sup>

マウスリンフォーマを用いる前進突然変異試験及び CHO 細胞を用いる染色体異常試験では、疑陽性反応が認められた。しかしながら、疑陽性と判断した両試験ともに異常頻度が数値としてさほど高値ではないこと、他の遺伝毒性試験結果、すなわち CHO 細胞を用いる前進突然変異試験及びマウス静脈内投与小核試験において陰性結果であること、前進突然変異試験において、細胞毒性が認められず Mutant frequency (MF) が有意に増加していない最高濃度は 75µg/mL、一方、染色体異常試験において、倍数体細胞が陰性対照の背景データの最大値とほぼ同程度認められた最低用量は、31.3µg/mL であり、ヒト臨床試験 (101-US 試験) において、12 時間ごとに 50mg を反復静脈内投与したときの  $C_{max}$  0.621µg/mL と比較したとき、それぞれ約 121 倍及び約 50 倍曝露量に差があったことから、上記を総合的に判断してヒトに対する本薬の遺伝毒性のリスクは低いと考えた。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験<sup>27)</sup>

#### 1) 受胎能及び胚・胎児発生毒性試験 (ラット)

雌雄各群 25 例のラットにチゲサイクリンを 0 (対照)、1、4 又は 12mg/kg/日の用量で 1 日 1 回静脈内投与した。雄 (4mg/kg/日) 及び母動物 (主に 12mg/kg/日) に体重の低値がみられ、12mg/kg/日群で胎児体重の減少及び軽度な骨格異常がみられた。

これらの結果から、雄では 4mg/kg/日投与、雌では 12mg/kg/日投与により体重の低値がみられたことから、一般毒性に対する無毒性量は、雄で 1mg/kg/日、雌で 4mg/kg/日と考えられた。また、雄では 12mg/kg/日投与によっても精子運動性、精子数、生殖器の器官重量及び病理組織所見、交尾能及び受胎能への影響は認められず、雌でも 12mg/kg/日投与によっても卵巣重量、性周期、交尾能及び受胎能への影響は認められなかったことから、雌雄とも生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 12mg/kg/日と考えられた。12mg/kg/日群で胎児体重の減少、骨化遅延及び第 14 痕跡肋骨の発生率増加がみられたことから、胎児の発生に関する無毒性量は 4mg/kg/日と考えられた。

#### 2) 出生前及び出生後発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット)

各群 25 例の雌ラットにチゲサイクリンを 0 (対照)、1、4 又は 12mg/kg/日の要領で妊娠 6 日から少なくとも分娩後 20 日まで、静脈内投与した。

母動物 (F<sub>0</sub>) において、チゲサイクリン投与に関連した一般症状はみられなかった。また、剖検において、母動物へのチゲサイクリン投与に関連する所見はなく、交尾までの平均日数、交尾率、妊娠率及び受胎率に投与に関連した影響もみられなかった。

母動物毒性として、4mg/kg/日以上群で妊娠中の体重増加量の低値及び摂餌量の減少、12mg/kg/日群で体重の低値がみられた。

出生児 (F<sub>1</sub>) 世代については 12mg/kg/日群においても生存、成長及び発達 (身体、感覚器、行動及び生殖) にチゲサイクリン投与に関連した影響はみられなかった。

これらの結果から、母動物に対する無毒性量は 1mg/kg/日、胎児及び出生児 (F<sub>1</sub>) の発達に対する無毒性量は 12mg/kg/日と考えられた。

### 3) 胚・胎児発生毒性試験（ウサギ）

各群 21 例の雌ウサギの妊娠 6～18 日にチゲサイクリンを 0（対照）、0.25、1 又は 4mg/kg/日 の用量で 1 日 1 回静脈内投与した。

4mg/kg/日群で体重及び摂餌量の減少並びに流産率の増加がみられた。黄体数、着床部位、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数又は死亡胚率にチゲサイクリン投与の影響はみられなかった。胎児体重は 4mg/kg/日群で対照群に比べ極軽度低値（-8.3%）であったが有意差はなかった。胎児性比、投与に関連した重大な奇形及び外表若しくは内臓の軽度な異常はみられなかった。これらの結果から、4mg/kg/日群で体重及び摂餌量の減少並びに流産率の増加がみられたことから、母動物の一般毒性及び生殖に関する無毒性量はいずれも 1mg/kg/日と考えられた。また、4mg/kg/日群で第 13 肋骨の発生率の増加が認められたことから、胎児の無毒性量も 1mg/kg/日と考えられた。

### (6) 局所刺激性試験<sup>28)</sup>

ラットを用いた 2 週間反復投与試験では、投与部位に出血、炎症、静脈血栓及び静脈壊死などの所見がみられた。ラットを用いた試験では、濃度が 10mg/mL 以上の投与薬液により、投与部位に血管周囲の壊死、出血、フィブリン滲出及び炎症がみられ、また血栓もみられた。この薬液濃度は、ヒトへの最高投与液濃度である 1.5mg/mL の 6.7 倍以上に相当する。臨床試験では投与部位の重篤な異常は報告されていないことから、ラットでみられた局所刺激性は、薬液濃度が高いためであることが示唆された。

一方、イヌでは、チゲサイクリンを 12mg/mL までの薬液濃度で 2 週間又は 13 週間反復静脈内投与しても、チゲサイクリン投与に関連した投与部位の変化は認められなかった。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性<sup>29)</sup>

マウス及びラットを用いた受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験ではチゲサイクリンの抗原性はみられなかった。

抗原性試験の用量を選択する目的で実施したモルモットの単回投与用量漸増試験において、3mg/kg を静脈内投与した動物でアナフィラキシー様反応やヒスタミン遊離による一般症状（痙攣、呼吸促迫、あえぎ、浅呼吸、眼、鼻及び耳介周辺の紅斑並びに四肢のチアノーゼ）が認められた。ただし、より低用量の静脈内投与又は皮下投与ではこれらの所見はみられなかった。用量設定試験でみられた一般症状の重篤度から、モルモットを用いた抗原性試験において 1mg/kg を超える静脈内投与での試験の実施は困難であると考えられ、本試験は実施しなかった。

#### 2) 血液毒性の回復試験<sup>29)</sup>

イヌを用いた 2 週間投与血液毒性回復性検討試験において、チゲサイクリンを 12mg/kg/日の用量で静脈内投与したときの血液毒性は、赤血球パラメータ、網赤血球数、白血球数及び血小板数の減少であった。血液学的パラメータの減少は、3 週間の休薬期間終了時までには回復し、チゲサイクリン投与に起因した不可逆的な血液毒性はみられなかった。

#### 3) 光毒性試験<sup>29)</sup>

雄の有色 Long-Evans ラット各群 5 例にチゲサイクリン 10、30 又は 70mg/kg を単回静脈内投与し、チゲサイクリンの光毒性の検討を行った。チゲサイクリン投与後の光照射に起因した死亡はみられず、眼及び皮膚にも影響は認められなかった。

#### 4) 血液適合性 (*in vitro*)<sup>29)</sup>

ラット、イヌ及びヒトの血液を用いて *in vitro* で、洗浄赤血球の溶血性及び血漿たん白沈殿性について検討したところ、毒性学的に意味のある洗浄赤血球の溶血又は血漿たん白の析出は認められなかった。

#### 5) 免疫毒性試験

Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) を用いた免疫毒性試験において、チゲサイクリンのラットへの28日間静脈内投与(0.6、2又は6mg/kg/日)によっては抗KLH IgM産生及び抗KLH IgG産生への影響は認められなかった。しかしながら、本試験においては溶媒対照群及びチゲサイクリン投与群における各測定値のばらつきが大きく、陽性対照群で明らかな免疫抑制応答が認められなかったことから、一定の評価を下すことができなかった。そこで、チゲサイクリンの免疫毒性について抗体として羊赤血球 (Sheep Red Blood Cell, SRBC) を用いて同様にT細胞依存性抗体産生試験を実施したところ、チゲサイクリンのSDラットへの28日間静脈内投与(0.6、2又は6mg/kg/日)により、総IgM濃度及び抗SRBC IgM濃度は試験期間を通じて溶媒対照群のそれと同等で、総IgM産生及び抗SRBC IgM産生への影響は認められなかった。なお、陽性対照群では顕著な免疫抑制応答が認められた。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：チゲサイクリン

### 2. 有効期間

24 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし

同 効 薬：該当なし

### 7. 国際誕生年月日

2005 年 6 月 15 日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名                 | 製造販売承認<br>年月日   | 承認番号          | 薬価基準収載<br>年月日    | 販売開始年月日          |
|---------------------|-----------------|---------------|------------------|------------------|
| タイガシル点滴<br>静注用 50mg | 2012 年 9 月 28 日 | 22400AMX01406 | 2012 年 11 月 22 日 | 2012 年 11 月 22 日 |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容  
該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容  
該当しない

11. 再審査期間  
8年：2012年9月28日～2020年9月27日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報  
本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

| 販売名                 | 厚生労働省薬価<br>基準収載医薬品<br>コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT（9桁）番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|---------------------|---------------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| タイガシル点滴<br>静注用 50mg | 6129400F1020              | 6129400F1020        | 121991301 | 622199101            |

14. 保険給付上の注意  
該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.1.4） [L20120821001]
- 2) 社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.1.6） [L20120821002]
- 3) 社内資料：複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症を対象とした臨床試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.3.A） [L20120821009]
- 4) 社内資料：複雑性腹腔内感染症を対象とした臨床試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.3.B） [L20120821010]
- 5) 社内資料：第Ⅲ相試験の併合データ（2012年9月28日承認、CTD 2.7.4.2.1.2.2.3） [L20120821011]
- 6) Olson, M.W. et al. : Antimicrob Agents Chemother 50 (6) : 2156, 2006 (PMID:16723578) [L20120730024]
- 7) 社内資料：抗菌スペクトル (*in vitro*)（2012年9月28日承認、CTD 2.5.1.4.5.1.1, 2.7.2.4.1.1.2） [L20120806015]
- 8) Sader, H.S. et al. : Diagn Microbiol Infect Dis 52 : 181, 2005 (PMID:16105562) [L20120801001]
- 9) Fritsche, T.R. et al. : Diagn Microbiol Infect Dis. 52 : 209, 2005 (PMID:16105566) [L20120905197]
- 10) 社内資料：用量漸増単回投与試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.6.1） [L20120806028]
- 11) 社内資料：薬物相互作用（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.3.8.2） [L20120806026]
- 12) 社内資料：分布（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.1.9, 2.7.2.2.1.10, 2.7.2.2.1.11, 2.7.2.3.2） [L20120821003]
- 13) 社内資料：ラットにおける胎盤通過及び乳汁移行（2012年9月28日承認、CTD 2.4.3.3.4） [L20120821015]
- 14) 社内資料：代謝（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.3.3） [L20120821004]
- 15) 社内資料：推定代謝経路 (*in vitro*)（2012年9月28日承認、CTD 2.4.3.4） [L20120806032]
- 16) 社内資料：尿中及び糞便中の排泄率（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.3.4） [L20120821005]
- 17) 社内資料：健常成人におけるチゲサイクリンの排泄率（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.3.4） [L20121126002]
- 18) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.2） [L20120821007]
- 19) 社内資料：年齢別における薬物動態（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.1） [L20120821008]
- 20) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.3） [L20120821006]
- 21) 社内資料：重度肝機能障害患者における薬物動態推定値（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.3.7.6） [L20120806023]
- 22) 斎藤 厚ら：抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン（2004年版） [L20041018011]
- 23) 社内資料：安全性薬理試験、一般薬理試験（2012年9月28日承認、CTD 2.6.2.4.4, 2.6.2-4） [L20120821017]
- 24) 社内資料：単回投与毒性試験（2012年9月28日承認、CTD 2.6.6.2, 2.6.6-2） [L20120821018]
- 25) 社内資料：反復投与毒性試験（2012年9月28日承認、CTD 2.6.6.3.1.2-3, 2.6.6.3.1.5, 2.6.6.3.2.2-4, 2.6.7.7.1-6） [L20120821019]
- 26) 社内資料：遺伝毒性試験（2012年9月28日承認、CTD 2.6.6.1.4） [L20120821022]
- 27) 社内資料：生殖発生毒性試験（2012年9月28日承認、CTD 2.6.6.6） [L20120821021]

- 28) 社内資料：局所刺激性試験（2012年9月28日承認、CTD 2.6.6.7） [L20120821024]
- 29) 社内資料：その他の試験（抗原性、血液毒性、光毒性、血液適合性）（2012年9月28日承認、CTD 2.6.6.1.9） [L20120821025]

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症（cSSSI）及び複雑性腹腔内感染症（cIAI）を適応症として、2021年5月現在、世界111ヵ国で承認されている。

米国及び欧州（EU）における承認状況を以下に示す。

<米国>

|        |  |
|--------|--|
| 会社名    | Pfizer   |
| 販売名    | TYGACIL®   |
| 剤形・規格  | バイアル（チゲサイクリン 50mg 含有）<br>10mL バイアル   |
| 発売年    | 2005年  |
| 効能又は効果 | 下記に示す疾患の中で適応菌種の感受性菌株に起因する感染症の治療に適応し、18歳以上の患者を対象とする。<br><br>1.1 以下に起因する複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症：<br>大腸菌、エンテロコッカス・フェカリス（バンコマイシン感受性株のみ）、黄色ブドウ球菌（メチシリン感受性及び耐性株）、ストレプトコッカス・アガラクティエ、ストレプトコッカス・アンギノーサス群（ストレプトコッカス・アンギノーサス、ストレプトコッカス・インターメディウス、ストレプトコッカス・コンステラタスを含む）、化膿レンサ球菌、エンテロバクター・クロアカエ、肺炎桿菌、バクテロイデス・フラジリス<br><br>1.2 以下に起因する複雑性腹腔内感染症：<br>シトロバクター・フロインディー、エンテロバクター・クロアカエ、大腸菌、クレブシエラ・オキシトカ、肺炎桿菌、エンテロコッカス・フェカリス（バンコマイシン感受性株のみ）、黄色ブドウ球菌（メチシリン感受性株及び耐性株）、ストレプトコッカス・アンギノーサス群（ストレプトコッカス・アンギノーサス、ストレプトコッカス・インターメディウス及びストレプトコッカス・コンステラタスを含む）、バクテロイデス・フラジリス、バクテロイデス・テタイオタオミクロン、バクテロイデス・ユニフォルミス、バクテロイデス・ブルガタス、ウェルシュ菌、ペプトストレプトコッカス・ミクロス<br><br>1.3 以下に起因する細菌性市中肺炎：<br>肺炎連鎖球菌（ペニシリン感受性株のみ）、同時に菌血症を伴う場合を含む、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ |
| 用法及び用量 | 本剤の推奨用法及び用量は、初回用量を100mgとし、その後は12時間ごとに50mgである。<br>本剤は12時間ごとに約30～60分かけて静脈内投与する。<br><br>複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症又は複雑性腹腔内感染に対する本剤の推奨投与期間は5～14日間である。細菌性市中肺炎に対する本剤の推奨投与期間は7～14日間である。投与期間は、感染の重症度、感染部位、患者の臨床経過及び細菌の進行に応じて決定する。   |

<欧州 (EU) >

|        |   |
|--------|---|
| 会社名    | Pfizer  |
| 販売名    | TYGACIL <sup>®</sup>  |
| 剤形・規格  | バイアル (チゲサイクリン 50mg 含有)<br>5mL バイアル  |
| 発売年    | 2006 年  |
| 効能又は効果 | 以下の感染症の治療に適応となる：<br>・糖尿病性足感染症を除く、複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症<br>・複雑性腹腔内感染症<br><br>本剤は他の治療が適応されないと判断された場合にのみ使用すること。<br>抗菌薬の適正使用ガイドラインに従うこと。                |
| 用法及び用量 | 成人に対する推奨用量は、初回用量を 100mg とし、その後は 12 時間ごとに 50mg を、5～14 日間投与する。<br><br>投与期間は、感染の重症度、感染部位及び患者の臨床効果に応じて決定すること。<br><br>本剤は 30～60 分かけて点滴静注でのみ投与すること。 |

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

<適応菌種>

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属

ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

<適応症>

深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎

6. 用法及び用量

通常、成人には、チゲサイクリンとして初回用量 100mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与、以後 12 時間ごとに 50mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与する。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

#### 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験において、骨の着色、胎児の体重減少（骨化遅延を伴う）、生存胎児数の減少が認められている。また、骨格異常の発現率の増加（ラットでは 12mg/kg/日：臨床曝露量の 3.4 倍に相当、ウサギでは 4mg/kg/日：臨床曝露量の 0.8 倍に相当）が認められている。

なお、胎児の歯牙形成期に本剤を投与した場合、歯牙の着色を起こすおそれがある。

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。

| 出典                    | 記載内容  |
|-----------------------|---|
| 米国の添付文書<br>(2020年11月) | <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>TYGACIL, like other tetracycline class antibacterial drugs, may cause permanent discoloration of deciduous teeth and reversible inhibition of bone growth when administered during the second and third trimesters of pregnancy. There are no available data on the risk of major birth defects or miscarriage following the use of TYGACIL during pregnancy. Administration of intravenous tigecycline in pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis was associated with reduction in fetal weights and an increased incidence of skeletal anomalies (delays in bone ossification) at exposures of 5 and 1 times the human exposure at the recommended clinical dose in rats and rabbits, respectively. Advise the patient of the potential risk to the fetus if TYGACIL is used during the second or third trimester.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U. S. general population, the estimated background risk in clinically recognized pregnancies is 2 to 4 % and 15 to 20 %, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>The use of tetracycline-class antibacterial drugs, that includes TYGACIL, during tooth development (second and third trimester of pregnancy) may cause permanent discoloration of deciduous teeth. This adverse reaction is more common during long-term use of tetracyclines but has been observed following repeated short-term courses.</p> <p>TYGACIL may cause reversible inhibition of bone growth when administered during the second and third trimesters of pregnancy. A decrease in fibula growth rate has been observed in premature infants given oral tetracycline in doses of 25mg/kg every 6 hours.</p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In embryo-fetal development studies, tigecycline was administered during the period of organogenesis at doses up to 12mg/kg/day in rats and 4mg/kg in rabbits or 5 and 1 times the systemic exposure at the recommended clinical dose, respectively. In the rat study, decreased fetal weight and fetal skeletal variations (reduced ossification of the pubic, ischial, and supraoccipital bones and increased incidences of rudimentary 14 rib) were observed in the presence of maternal toxicity at 12mg/kg/day (5 times the recommended clinical dose based on systemic exposure). In rabbits, decreased fetal weights were</p> |

| 出典                    | 記載内容   |
|-----------------------|--|
| 米国の添付文書<br>(2020年11月) | <p>observed in the presence of maternal toxicity at 4mg/kg(equivalent to the human exposure at the recommended clinical dose).</p> <p>In preclinical safety studies, <sup>14</sup>C-labeled tigecycline crossed the placenta and was found in fetal tissues.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of tigecycline in human milk; however, tetracycline-class antibacterial drugs are present in breast milk. It is not known whether tigecycline has an effect on the breastfed infant or on milk production. Tigecycline has low oral bioavailability; therefore, infant exposure is expected to be low. Tigecycline is present in rat milk with little or no systemic exposure to tigecycline in nursing pups as a result of exposure via maternal milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk.</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TYGACIL and any potential adverse effects on the breastfed child from TYGACIL or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p>Because of the theoretical risk of dental discoloration and inhibition of bone growth, avoid breastfeeding if taking TYGACIL for longer than three weeks. A lactating woman may also consider interrupting breastfeeding and pumping and discarding breastmilk during administration of TYGACIL and for 9 days (approximately 5 half-lives) after the last dose in order to minimize drug exposure to a breastfed infant.</p> |

|   | 分類          |
|---|-------------|
| オーストラリアの分類<br>(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | D (2020年3月) |

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

## (2) 小児に関する海外情報

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。また、本邦においては小児の適応はない。

### 9.7 小児等

9.7.1 小児等（18 歳以下）を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 小児（特に歯牙形成期にある 8 歳未満の小児）に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、また、一過性の骨発育不全を起こすことがある。

| 出典                    | 記載内容   |
|-----------------------|--|
| 米国の添付文書<br>(2020年11月) | <p><b>WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Tooth Discoloration and Enamel Hypoplasia:</b> The use of TYGACIL during tooth development (last half of pregnancy, infancy, and childhood to the age of 8 years) may cause permanent discoloration of the teeth (yellow-gray-brown) and enamel hypoplasia.</li><li>• <b>Inhibition of Bone Growth:</b> The use of TYGACIL during the second and third trimester of pregnancy, infancy, and childhood up to the age of 8 years may cause reversible inhibition of bone growth.</li></ul> <p><b>2.3 Dosage in Pediatric Patients</b></p> <p>The safety and efficacy of the proposed pediatric dosing regimens have not been evaluated due to the observed increase in mortality associated with TYGACIL in adult patients. Avoid use of TYGACIL in pediatric patients unless no alternative antibacterial drugs are available. Under these circumstances, the following doses are suggested:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pediatric patients aged 8 to 11 years should receive 1.2mg/kg of TYGACIL every 12 hours intravenously to a maximum dose of 50mg of TYGACIL every 12 hours.</li><li>• Pediatric patients aged 12 to 17 years should receive 50mg of TYGACIL every 12 hours.</li></ul> <p>The proposed pediatric doses of TYGACIL were chosen based on exposures observed in pharmacokinetic trials, which included small numbers of pediatric patients.</p> <p>There are no data to provide dosing recommendations in pediatric patients with hepatic impairment.</p> <p><b>5.7 Tooth Discoloration and Enamel Hypoplasia</b></p> <p>The use of TYGACIL during tooth development (last half of pregnancy, infancy, and childhood to the age of 8 years) may cause permanent discoloration of the teeth (yellow-gray-brown). This adverse reaction is more common during long-term use of tetracyclines, but it has been observed following repeated short-term courses. Enamel hypoplasia has also been reported. Advise the patient of the potential risk to the fetus if TYGACIL is used during the second or third trimester of pregnancy.</p> |

| 出典                    | 記載内容  |
|-----------------------|---|
| 米国の添付文書<br>(2020年11月) | <p><b>5.8 Inhibition of Bone Growth</b></p> <p>The use of TYGACIL during the second and third trimester of pregnancy, infancy and childhood up to the age of 8 years may cause reversible inhibition of bone growth. All tetracyclines form a stable calcium complex in any boneforming tissue. A decrease in fibula growth rate has been observed in premature infants given oral tetracycline in doses of 25mg/kg every 6 hours. This reaction was shown to be reversible when the tetracycline was discontinued.</p> <p>Advise the patient of the potential risk to the fetus if TYGACIL is used during the second or third trimester of pregnancy.</p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>Use in patients under 18 years of age is not recommended. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 18 years have not been established. Because of the increased mortality observed in TYGACIL-treated adult patients in clinical trials, pediatric trials of TYGACIL to evaluate the safety and efficacy of TYGACIL were not conducted.</p> <p>In situations where there are no other alternative antibacterial drugs, dosing has been proposed for pediatric patients 8 to 17 years of age based on data from pediatric pharmacokinetic studies.</p> <p>Because of effects on tooth development, use in patients under 8 years of age is not recommended.</p> |

| 出典                   | 記載内容  |
|----------------------|---|
| 英国のSPC<br>(2020年10月) | <p><u>Children and adolescents (8 to 17 years of age)</u></p> <p>Tigecycline is only to be used to treat patients aged 8 years and older after consultation with a physician with appropriate experience in the management of infectious diseases.</p> <p>Children aged 8 to &lt;12 years: 1.2mg/kg of tigecycline every 12 hours intravenously to a maximum dose of 50mg every 12 hours for 5 to 14 days.</p> <p>Adolescents aged 12 to &lt;18 years: 50mg of tigecycline every 12 hours for 5 to 14 days.</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>Clinical experience in the use of tigecycline for the treatment of infections in paediatric patients aged 8 years and older is very limited. Consequently, use in children should be restricted to those clinical situations where no alternative antibacterial therapy is available.</p> <p>Nausea and vomiting are very common adverse reactions in children and adolescents. Attention should be paid to possible dehydration. Tigecycline should be preferably administered over a 60-minute length of infusion in paediatric patients.</p> <p>Abdominal pain is commonly reported in children as it is in adults. Abdominal pain may be indicative of pancreatitis. If pancreatitis develops, treatment with tigecycline should be discontinued.</p> <p>Liver function tests, coagulation parameters, haematology parameters, amylase and lipase should be monitored prior to treatment initiation with tigecycline and regularly while on treatment.</p> <p>Tygacil should not be used in children under 8 years of age due to the lack of safety and efficacy data in this age group and because tigecycline may be associated with permanent teeth discolouration.</p> |

---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

---

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

---

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  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

