

審議結果報告書

平成 30 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] シベクトロ錠200 mg、同点滴静注用200 mg
[一 般 名] テジゾリドリン酸エステル
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 5 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 30 年 3 月 2 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

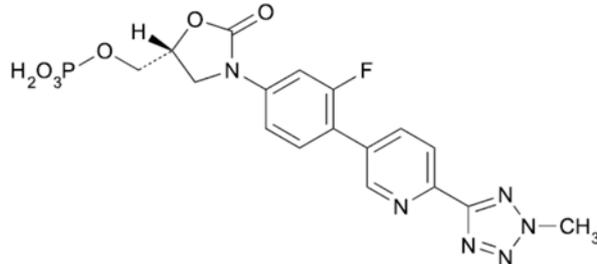
審査報告書

平成 30 年 2 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ① シベクトロ錠 200 mg、② 同点滴静注用 200 mg
[一 般 名] ①・② テジゾリドリン酸エステル
[申 請 者] ①・② バイエル薬品株式会社
[申請年月日] ①・② 平成 29 年 5 月 29 日
[剤形・含量] ① 1 錠中テジゾリドリン酸エステル 200 mg を含有するフィルムコーティング錠
② 1 バイアル中にテジゾリドリン酸エステル 200 mg を含有する用時溶解凍結乾燥注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{17}H_{16}FN_6O_6P$

分子量： 450.32

化学名：

(日 本 名)

リン酸二水素(5*R*)-(3-{3-フルオロ-4-[6-(2-メチル-2*H*-テトラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}-2-オキソオキサゾリジン-5-イル)メチル

(英 名)

(5*R*)-(3-{3-Fluoro-4-[6-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-2-oxooxazolidin-5-yl)methyl dihydrogen phosphate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、シベクトロ錠 200 mg 及び同点滴静注用 200 mg の深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染並びにびらん・潰瘍の二次感染に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] ①・②

<適応菌種>

テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

<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

[用法及び用量]

- ① 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- ② 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成30年1月11日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ① シベクトロ錠 200 mg、② 同点滴静注用 200 mg
- [一般名] ①・② テジゾリドリン酸エステル
- [申請者] ①・② バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] ①・② 平成29年5月29日
- [剤形・含量] ① 1錠中テジゾリドリン酸エステル 200 mg を含有するフィルムコーティング錠
② 1バイアル中にテジゾリドリン酸エステル 200 mg を含有する用時溶解凍結乾燥注射液
- [申請時の効能・効果] ①・②
 <適応菌種>
 テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)
 <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
- [申請時の用法・用量]
- ① 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして、1日1回 200 mg を経口投与する。
- ② 通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして、1日1回 200 mg を1時間かけて点滴静注する。

[目次]

申請品目	3
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	20
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	28
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	38
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	48
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	65
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	65
10.その他	66
別記	i

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

テジゾリド (TR-700) は、韓国 Dong-A 社において創製されたオキサゾリジノン系抗菌薬であり、細菌リボソーム 50S サブユニットに結合し、ペプチド合成の開始複合体の形成を阻害するタンパク質合成阻害薬である。TR-700 のリン酸エステルである本薬は水溶性を向上させたプロドラッグであり、経口と静脈内のいずれの投与経路でも速やかに体内で活性本体である TR-700 に変換される。

MRSA は臨床的及び細菌学的に院内感染型、市中感染型及び家畜関連型に分類されており、市中感染型は主に皮膚軟部組織感染症 (SSTI) の患者から分離される型であり、国内でもその分離頻度の増加傾向が認められている (日化療会誌 2017; 65: 323-425)。

本薬は、海外では 2008 年に臨床開発が開始され、20[]年に本薬の開発権等が Bayer HealthCare 社に譲渡されたことに伴い、本邦では申請者であるバイエル薬品株式会社により開発が進められた。今般、MRSA による日本人 SSTI 患者等における本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。

本薬は 2014 年に米国において MRSA を含む *Staphylococcus aureus* 等のグラム陽性菌に起因する「急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症 (ABSSSI)」の適応を取得し、2017 年 11 月時点では 51 の国又は地域において ABSSSI 又は複雑性皮膚・皮膚組織感染症 (cSSSI) の適応で承認されている。また、同種同効薬としてリネゾリド (LZD) 製剤が本邦では 2006 年 4 月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～黄色の粉末であり、性状、酸解離定数、分配係数、溶解性、比旋光度、融点、結晶多形及び吸湿性について検討されている。開発段階の原薬には、2 種類の結晶形が認められているが、実生産の製造方法において安定な結晶形 A ([]) のみが生成される。

原薬は 1 つの不斉中心を有し、化学構造は、元素分析、 []、紫外可視吸収スペクトル、比旋光度、X 線回折、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル及び核磁気共鳴スペクトル (^1H -及び ^{13}C -核磁気共鳴スペクトル) により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、 []
[]及び []を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- ・ 重要品質特性として、 []、 []、 []、 []、 []、 []、 []、 []、 []、 []、 []及び [] ([]、 []、 []及び [])、 []、 []、 []、 []、 []、 []及び []を特定
- ・ 単一因子実験法及び実験計画法に基づく工程パラメータの検討

重要工程として、テジゾリドリン酸エステルの []工程が設定されている。また、重要中間体として []

[]及び []が設定され、いずれも管理項目及び管理値が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル及び液体クロマトグラフィー）、純度試験〔重金属（██████、████、████及び████：誘導結合プラズマ発光分光分析、██████：原子吸光光度）、類縁物質（液体クロマトグラフィー）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）及び██████（液体クロマトグラフィー／██████）〕、水分、結晶形、粒子径、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

実施された主な安定性試験は、表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産4ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（██████）、 ██████ポリエチレン容器	36カ月
加速試験	実生産4ロット	40℃	75%RH	ポリエチレン袋（██████）、 ██████ポリエチレン容器	6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、原薬を██████のポリエチレン袋に入れ、██████ポリエチレン容器で室温保存するとき、36カ月と設定された。

2.2 製剤（錠剤）

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 200 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール及び██████が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合、造粒、後末混合、打錠、コーティング、包装、表示、保管及び試験からなる工程により製造される。これらの工程のうち、██████、██████及び██████工程において、いずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- ・ 重要品質特性として、██████、██████、██████、██████、██████、██████、██████及び██████を特定。
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく工程パラメータの検討。

2.2.3 製剤の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル及び液体クロマトグラフィー）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー）〕、水分、製剤均一性〔含量均一性（液体クロマトグラフィー）〕、微生物限度、溶出性（液体クロマトグラフィー）及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（ICH Q1E ガイドライン、平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、PTP（XXXXXXXXXX / XXXXXXXXXX）に包装し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は XX カ月まで継続予定とされている。

2.3 製剤（注射剤）

2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル中に原薬 210 mg を含有する用時溶解凍結乾燥注射剤である。製剤には、D-マンニトール、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX が添加剤として含まれる。

2.3.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、充填、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、包装、表示、保管及び試験からなる工程により製造され、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 工程が重要工程とされている。なお、XXXXXXXXXX 工程、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX 工程にいずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- ・ 重要品質特性として XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX を特定。
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく工程パラメータの検討。

2.3.3 製剤の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル及び液体クロマトグラフィー）、pH、純度試験〔溶状、類縁物質（液体クロマトグラフィー）〕、乾燥減量、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌試験、再調製時間及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.3.4 製剤の安定性

安定性試験は表 3 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ガラスバイアル、ゴム	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	栓、アルミキャップ	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ガラス製バイアルに充填され、XXXXXXXXXX 製ゴム栓及びアルミニウムキャップで密栓され、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は XX カ月まで継続予定とされている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬理作用は、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験により検討された。なお、*in vitro* 試験では活性本体である TR-700 が用いられ、*in vivo* 試験では効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験では本剤又は本薬のナトリウム塩である TR-701 が、副次的薬理試験では TR-700 及び TR-701 が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 作用機序

3.1.1.1 *in vitro* タンパク合成阻害 (参考 CTD 4.2.1.1.19)

ルシフェラーゼをコードする pBEST 環状プラスミドと *Escherichia.coli* S30 抽出物を用いた転写／翻訳共役系において TR-700 及び LZD の原核細胞タンパク合成阻害作用が検討された。その結果、TR-700 及び LZD の IC₅₀ はそれぞれ 0.96 及び 3.30 µmol/L であった。

また、ウサギ網状赤血球を用いた真核細胞系 *in vitro* 転写／翻訳アッセイにおいて、TR-700 及び LZD は、検討した濃度範囲 (0.002~20 µmol/L) でタンパク合成を阻害しなかった。

3.1.1.2 *S. aureus* における高分子合成阻害 (CTD 4.2.1.1.20)

S. aureus (ATCC 29213) の高分子合成 (DNA、RNA、タンパク及び細胞壁) に及ぼす TR-700 の影響について、TR-700 存在下での放射性標識体 ([³H] -チミジン、 [³H] -ウリジン、 [³H] -ロイシン及び [³H]-*N*-アセチルグルコサミン) の取込み量を指標に、シンチレーションカウンターにより検討された。その結果、TR-700 はタンパク合成を濃度依存的に阻害したが、DNA、RNA 及び細胞壁の合成にはほとんど影響を及ぼさなかった。

3.1.1.3 ラット心臓由来ミトコンドリアタンパク合成に対する作用 (CTD 4.2.2.3.8、参考 CTD 4.2.1.1.21)

ラットの心臓由来ミトコンドリアのタンパク合成に及ぼす TR-700 及び LZD の影響について、[S³⁵] -メチオニンの取込み量を指標に、ろ紙ディスクアッセイにより検討され、TR-700 及び LZD の IC₅₀ はそれぞれ 0.37~0.25 及び 6.2~6.5 µmol/L であった。

また、TR-700 の細胞内局在を検討するため、マウス J774 マクロファージを TR-700 20 mg/L に 2 時間曝露し、ホモジナイズ後、遠心分画法及び等密度遠心法で分画し、各細胞画分中の TR-700 を液体クロマトグラフィー／質量分析法で定量した。その結果、TR-700 はミトコンドリア酵素及びリソソーム酵素を含む顆粒分画への分布はわずかであり、多くはサイトゾル分画へ分布していた。

3.1.2 *In vitro* 抗菌活性

3.1.2.1 臨床分離株に対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.4、4.2.1.1.7、4.2.1.1.8、4.2.1.1.35、参考 CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.3、4.2.1.1.5、4.2.1.1.6、4.2.1.1.47、5.3.5.4.3～5.3.5.4.9)

2008年及び2011年に本邦において収集されたMRSA臨床分離株に対するTR-700及びLZDの抗菌活性がCLSI M100-S21法に準じた微量液体希釈法により検討され、結果は表4のとおりであった。

表4 MRSAに対する抗菌活性 (国内)

菌種 (株数)	薬物	MIC (µg/mL)		資料 番号
		MIC ₉₀	範囲	
MRSA (100)	TR-700	0.5	0.25-1	4.2.1.1.7
	LZD	2	2-4	

また、海外で分離された MRSA 及び MSSA の臨床分離株に対する抗菌活性が検討され、結果は表 5 のとおりであった。

表 5 MRSA 及び MSSA に対する抗菌活性 (外国)

国 年/測定方法	薬物	MRSA			MSSA			資料番号
		株数	MIC (µg/mL)		株数	MIC (µg/mL)		
			MIC ₉₀	範囲		MIC ₉₀	範囲	
米国及び欧州 2007/a,b (CLSI M7-A7)	TR-700 LZD	103	0.5	0.25-1	101	0.5	0.25-1	4.2.1.1.2
	4		1-4	4		1-4		
英国及びオーストリア 2008/b (CLSI)	TR-700 LZD	50	0.5	0.25-0.5	-	-	-	4.2.1.1.4
	2		2-4	-		-		
米国及び欧州 2009-2010/a (CLSI M7-A8)	TR-700 LZD	817	0.5	0.06-2	909	0.5	0.06-2	4.2.1.1.8
	2		0.5-4	2		0.5-4		
米国 2008/a,b (CLSI M7-A7) .c (CLSI M2-A9)	TR-700 LZD	88	0.5	0.25-0.5	102	0.5	0.25-1	4.2.1.1.1 (参考資料)
	2		1-4	2		1-2		
米国 2014/a (CLSI M7-A10)	TR-700 LZD	1,579	0.12	0.03-0.25	1,862	0.12	0.015-0.25	5.3.5.4.9 (参考資料)
	1		0.25->8	1		0.25-2		
米国 2015/a (CLSI M7-A10)	TR-700 LZD	1,469	0.12	0.03-0.25	1,816	0.12	0.03-0.25	5.3.5.4.7 (参考資料)
	1		≤0.12-2	1		≤0.12-2		
中南米 2013-2014/a (CLSI M7-A9)	TR-700 LZD	318	0.5	0.12-0.5	358	0.5	0.12-1	5.3.5.4.6 (参考資料)
	2		0.5-2	2		0.5-4		
中南米 2015/a (CLSI M7-A10)	TR-700 LZD	221	0.25	0.03-0.25	437	0.25	0.03-0.25	5.3.5.4.4 (参考資料)
	1		≤0.12-2	1		0.25-2		
東欧 2013-2014/a (CLSI M7-A9)	TR-700 LZD	298	0.5	0.12-0.5	602	0.5	0.06-0.5	5.3.5.4.6 (参考資料)
	2		0.5-2	2		0.25-2		
欧州 2014/a (CLSI M7-A10)	TR-700 LZD	486	0.12	0.03-0.25	1,447	0.12	0.03-0.25	5.3.5.4.8 (参考資料)
	1		≤0.12-2	1		0.25-2		
欧州 2015/a (CLSI M7-A10)	TR-700 LZD	112	0.12	0.03-0.25	451	0.12	≤0.008-0.25	5.3.5.4.4 (参考資料)
	1		0.5-1	1		≤0.12-2		
欧州 2015/a (CLSI M7-A10)	TR-700 LZD	454	0.12	0.03-0.25	1,553	0.12	0.03-0.25	5.3.5.4.7 (参考資料)
	1		0.25-2	1		≤0.12-2		
スペイン 2004-2008/a (CLSI M7-A8)	TR-700 LZD	247	0.5	0.12-0.5	202	0.25	0.12-0.5	4.2.1.1.47 (参考資料)
	4		≤0.25-4	2		≤0.25-4		
韓国 2002-2004/b (NCCLS)	TR-700 LZD	30	0.5	0.5-0.5	30	0.5	0.5-1	4.2.1.1.5 (参考資料)
	4		2-4	4		2-4		
韓国 2003/b (NCCLS)	TR-700 LZD	19	0.25	0.25-0.25	-	-	-	4.2.1.1.3 (参考資料)
	2		2-2	-		-		
韓国 2005/b (NCCLS)	TR-700	26	0.5	0.5-0.5	45	0.5	0.5-0.5	4.2.1.1.6 (参考資料)
	2		2-2	2		2-2		
中国 2013-2014/a (CLSI M7-A9)	TR-700 LZD	425	0.5	0.12-0.5	238	0.5	0.12-0.5	5.3.5.4.6 (参考資料)
	2		0.5-4	2		0.5-4		
アジア 2015/a (CLSI M7-A10)	TR-700 LZD	300	0.12	0.03-0.25	742	0.12	≤0.008-0.25	5.3.5.4.4 (参考資料)
	1		0.25-2	1		≤0.12-2		
中南米、アジア、ロシア、 サウジアラビア 2014-2016/a (CLSI M7-A10)	TR-700 LZD	1,839	0.5	0.03-0.5	2,090	0.5	0.03-0.5	5.3.5.4.3 (参考資料)
	2		0.03-4	2		0.03-4		
東欧、中南米、アジア 2014/a (CLSI M7-A10)	TR-700 LZD	701	0.12	0.03-0.25	1,681	0.12	0.03-0.25	5.3.5.4.5 (参考資料)
	1		≤0.12-2	1		0.25-2		
ニュージーランド 2013-2014/a (CLSI M7-A9)	TR-700 LZD	16	0.5	0.12-0.5	98	0.25	≤0.015-1	5.3.5.4.6 (参考資料)
	2		1-4	2		0.03-4		
オーストラリア 2013-2014/a (CLSI M7-A9)	TR-700 LZD	35	0.5	0.12-0.5	119	0.25	0.06-0.5	5.3.5.4.6 (参考資料)
	2		1-4	2		0.5-2		

a:微量液体希釈法、b:寒天希釈法、c:ディスク拡散法、-:未検討

また、2008 年以前に海外で臨床分離された *S. aureus* 実験室保存株における白血球溶解毒素（Panton-Valentine Leukocidin、以下、「PVL」）の産生の有無別の TR-700 及び LZD の抗菌活性が CLSIM7-A7 法に準拠した微量液体希釈法により検討された。その結果、PVL 陽性株（25 株）に対する TR-700 及び LZD の MIC₉₀（MIC 範囲）は 0.25（0.25–1.0）及び 2（1–2）、PVL 陰性株（25 株）では 0.5（0.25–0.5）及び 2（2–2）であった。

3.1.2.2 国内及び海外臨床試験において臨床分離された MRSA 及び MSSA に対する抗菌活性（CTD 5.3.5.1.4、参考 CTD 5.3.5.4.1）

2013 年から 2016 年に実施された国内第Ⅲ相試験で、ベースライン時に検出された MRSA 43 株及び MSSA 41 株における TR-700 及び LZD の抗菌活性が CLSIM7-A7 法に準拠した微量液体希釈法により検討された。また、2008 年から 2009 年に米国で実施された第Ⅱ相試験（104 試験、7.1.1 参照）、2010 年から 2011 年に米国等 11 カ国で実施された第Ⅲ相試験（112 試験、7.2.2 参照）及び 2011 年から 2013 年に米国等 9 カ国で実施された第Ⅲ相試験（113 試験、7.2.3 参照）において、ベースライン時に検出された MRSA 及び MSSA に対する TR-700 及び LZD の抗菌活性が CLSI M7-A8 法に準拠した微量液体希釈法により検討された。結果は表 6 のとおりであった。

表 6 国内及び海外臨床試験において分離された MRSA 及び MSSA に対する抗菌活性

地域	試験・年	薬物	MRSA			MSSA		
			株数	MIC (µg/mL)		株数	MIC (µg/mL)	
				MIC ₉₀	範囲		MIC ₉₀	範囲
日本	第Ⅲ相・2013-2016	TR-700	43	0.5	0.06–0.5	41	0.5	0.06–0.5
		LZD		2	0.25–4		2	1–2
北米	第Ⅱ相・2008-2009	TR-700	37	0.25	0.12–0.5	8	–	0.25
		LZD		2	0.5–2		–	1–2
	第Ⅲ相 112 試験・2010-2011	TR-700	86	0.25	0.12–0.5	74	0.5	0.25–0.5
		LZD	88	2	1–4	71	2	1–4
	第Ⅲ相 113 試験・2011-2013	TR-700	50	0.25	0.12–0.5	33	0.5	0.25–0.5
		LZD	52	2	1–2	40	2	1–4
欧州	第Ⅲ相 112 試験・2010-2011	TR-700	0	–	–	6	–	0.25–0.5
		LZD		–	–	13	–	2–4
	第Ⅲ相 113 試験・2011-2013	TR-700	0	–	–	52	0.5	0.25–0.5
		LZD	4	–	2	57	2	2–4
その他	第Ⅲ相 112 試験・2010-2011	TR-700	0	–	–	2	–	0.5
		LZD		–	–	1	–	1
	第Ⅲ相 113 試験・2011-2013	TR-700	3	–	0.25–0.5	22	0.5	0.25–0.5
		LZD	2	–	2	12	2	1–4

–：未算出

3.1.2.3 遺伝子解析されている MRSA に対する抗菌活性（参考 CTD 4.2.1.1.54）

パルスフィールドゲル電気泳動、マルチローカス遺伝子解析、*mec* タイピング、*spa* タイピングに基づいて分類された臨床分離株に対する TR-700 及び LZD の抗菌活性が、CLSIM100-S21 法に準拠した微量液体希釈法により検討された。結果は表 7 のとおりであった。

表7 遺伝子解析されている MRSA に対する TR-700 及び LZD の抗菌活性

遺伝子型	件数	TR-700		LZD	
		MIC (µg/mL)		MIC (µg/mL)	
		MIC ₉₀	範囲	MIC ₉₀	範囲
ST5-MRSA-II (USA100)	10	0.5	0.25 – 0.5	2	1 – 2
ST36-MRSA-II (USA200/EMRSA16)	10	0.5	0.12 – 0.5	2	0.5 – 4
ST8-MRSA-IV (USA300)	10	0.5	0.25 – 0.5	4	2 – 4
ST1-MRSA-IV (USA400)	10	0.5	0.5	4	2 – 4
ST8-MRSA-IV (USA500)	10	0.5	0.25 – 0.5	2	2
ST5-MRSA-IV (USA800)	10	0.5	0.25 – 0.5	2	1 – 2
ST22-MRSA-IV (EMRSA15)	10	0.5	0.25 – 0.5	2	1 – 2
ST80-MRSA-IV (European community associated)	10	0.5	0.25 – 0.5	2	2 – 4
ST247-MRSA-I (Iberian clone)	11	0.25	0.25 – 0.5	2	1 – 2
ST239-MRSA-III (Brazilian clone)	10	0.5	0.12 – 0.5	2	1 – 2

3.1.2.4 細胞内移行性及び抗菌活性 (参考 CTD 4.2.1.1.50)

ヒトマクロファージ (THP-1) 又はヒト臍帯静脈内皮細胞に *S. aureus* (ATCC 25923) を含む RPMI 1640 培地を加え、1 時間インキュベート後、細胞を洗浄した。TR-700 又は LZD 250 mg/L を含む培養液で 24 時間インキュベート後、細胞内由来の菌の細胞内抗菌活性を算出した。TR-700 は細胞内 *S. aureus* に濃度依存的な抗菌活性を示した。また、TR-700 及び LZD の細胞内蓄積を THP-1 の非感染細胞を用いたディスクプレート法により検討したところ、細胞内/細胞外比はそれぞれ 10~15 及び 1~2 であり、pH 及び温度依存的であった。

3.1.2.5 *in vitro* 抗菌活性に及ぼすヒト血清の影響 (CTD 4.2.1.1.23、4.2.1.1.36)

MRSA (ATCC 33591) に対する TR-700 及び LZD の抗菌活性に及ぼすヒト血清の影響が、CLSI M7-A7 法に準拠した微量液体希釈法により検討された。その結果、TR-700 及び LZD の MIC はヒト血清非存在下でそれぞれ 0.5 及び 2 µg/mL、50%ヒト血清存在下でそれぞれ 1 及び 2 µg/mL であった。MSSA (ATCC 13709) に対する TR-700 及び LZD の MIC はヒト血清非存在下でそれぞれ 0.5 及び 2 µg/mL、50%ヒト血清存在下でそれぞれ 1 及び 2 µg/mL であった。

3.1.2.6 LZD 耐性 *S. aureus* の *in vitro* 抗菌活性 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.4、4.2.1.1.10、参考 CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.52)

LZD 耐性¹⁾ *S. aureus* に対する TR-700 の抗菌活性が、CLSI 法により検討された。結果は表 8 のとおりであった。

表8 LZD 耐性 *S. aureus* における TR-700 及び LZD の抗菌活性

国・年/測定方法	株数	TR-700		LZD	
		MIC (µg/mL)		MIC (µg/mL)	
		MIC ₉₀	範囲	MIC ₉₀	範囲
米国及び欧州・2007/a,b (CLSI M7-A7)	5	–	1 – 16	–	8 – >32
米国・2008/a,b (CLSI M7-A7) ,c (CLSI M2-A9)	12	8	0.25 – 16	>8	8 – >8
米国・2008/a,c (CLSI M7-A7)	8	–	0.5 – 2	–	8 – 32
英国及びオーストリア・2008/b (CLSI)	10	4	1 – 4	32	8 – 32

a:微量液体希釈法、b:寒天希釈法、c:ディスク拡散法、–:未算出

¹⁾ LZD に対する MIC₅₀ が 8 µg/mL 以上

また、*cfr* 遺伝子²⁾ を有する *S. aureus* に対する TR-700 及び LZD の抗菌活性が CLSI M7-A7 法に準拠した微量液体希釈法より検討された。結果は表 9 のとおりであった。

表 9 *cfr* 遺伝子の有無別の *S. aureus* に対する TR-700 及び LZD の抗菌活性

株	<i>cfr</i>	MIC (µg/mL)	
		TR-700	LZD
RN4220+pLI50	—	0.5	2
RN4220+pLXM1 ^{a)}	+	0.5	8
CM05 ^{△^{b)}}	—	0.5	2
CM05	+	0.5	8
ATCC 29213	—	0.5	2
ATCC 29213+p42262 ^{c)}	+	0.5	16
42262	+	0.5	16

a) *cfr* 遺伝子を導入した pLI50 ベクターを導入した RN4220 株

b) *cfr* 遺伝子と *ermB* の 1 コピーが欠損した CM05 株

c) 42262 株由来の *cfr* 遺伝子が導入された ATCC 29213 株

3.1.2.7 代謝物の *in vitro* 抗菌活性 (CTD 4.2.1.1.38)

TR-700 及びその代謝物である脱メチル体、硫酸抱合体、カルボキシ体の *S. aureus* に対する抗菌活性が CLSI M7-A7 法に準じた微量液体希釈法により検討された。結果は表 10 のとおりであった。

表 10 TR-700 及び代謝物の *S. aureus* に対する抗菌活性

株	MIC (µg/mL)			
	TR-700	脱メチル体 (M-1)	硫酸抱合体 (M-4)	カルボキシ体 (M-2)
ATCC 35591	0.5	8	16	>128
ATCC 13709	0.5	8	16	>128
RN4220	0.25	8	16	>128

3.1.3 *in vivo* 抗菌活性

3.1.3.1 好中球数減少ラットの MRSA 大腿感染モデルにおける効果 (CTD 4.2.1.1.40)

シクロホスファミド前処置³⁾ ラットの大腿筋に、MRSA (ATCC 33591) 約 1×10^7 CFU を接種 2 時間後に TR-701 又は LZD を 5、10、20 及び 50 mg/kg 経口投与した際の菌接種後 24 時間の大腿組織の生菌数が検討され、結果は表 11 のとおりであった。

表 11 MRSA 大腿感染モデルにおける菌接種 24 時間後の生菌数

	生菌数 (Log ₁₀ CFU/大腿)			
	試験 A		試験 B	
	TR-701	LZD	TR-701	LZD
Control	10.3±0.17		8.05±0.25	
5 mg/kg	10.0±0.30	10.3±0.12	7.68±1.24	8.16±0.41
10 mg/kg	9.82±0.11	9.77±0.15	7.62±0.67	6.92±1.36
20 mg/kg	9.78±0.12	9.42±0.33	7.69±0.52	6.74±0.36
50 mg/kg	8.87±0.34	8.94±0.72	5.50±0.99	7.06±0.62

平均値±標準偏差

²⁾ メチルトランスフェラーゼ (Cfr) をコードしており、Cfr は 23S rRNA の A2503 残基をメチル化することにより、LZD の結合を立体構造的に妨げ、感受性が低下する。

³⁾ 菌接種 4 日前及び 1 日前にシクロホスファミドをそれぞれ 150 及び 100 mg/kg 腹腔内投与することにより好中球数を減少させた。

3.1.3.2 *S. aureus* 全身感染モデルにおける効果 (参考 CTD 4.2.1.1.41)

マウスに 5%ムチンに懸濁した MRSA 又は MSSA を $2 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ CFU を腹腔内投与した感染モデルに菌接種 1 時間後に TR-701 を 1.1~30 mg/kg (MSSA Smith 株では 1.25~20 mg/kg) 又は LZD を 1.1~30 mg/kg (同 2.5~20 mg/kg) が単回経口又は静脈内投与された。被験薬投与 7 日後の ED₅₀⁴⁾ の結果は表 12 のとおりであった。

表 12 *S. aureus* 全身感染モデルにおける ED₅₀

株・接種菌量	ED ₅₀ (mg/kg)			
	経口投与		静脈内投与	
	TR-701	LZD	TR-701	LZD
MRSA 98-12-P85・ 1×10^8 CFU	3.2 [1.8-5.7]	9.6 [5.3-17.3]	1.5 [1.1-4.5]	7.7 [3.4-22.3]
MRSA M126・ 1×10^8 CFU	3.7 [2.2-6.2]	15.6 [9.1-27.6]	2.8 [1.6-4.8]	12.9 [7.6-22.3]
MSSA 2923・ 1×10^8 CFU	5.5 [2.9-10.3]	16.0 [7.1-93]	4.2 [2.2-7.7]	20.8
MSSA 97-4-2022・ 4×10^7 CFU	5.0 [2.8-9.0]	21.4 [11.4-43.5]	3.3 [1.6-6.0]	29.1 [13.7-68.8]
MSSA Smith・ 2×10^7 CFU	7.6 [5.2-11.4]	12.4 [8.1-19.8]	4.3 [2.9-6.3]	16.7 [10.1-29.5]
平均値 [95%信頼区間]				

3.1.3.3 *cfr* 遺伝子を有する MRSA における効果 (CTD 4.2.1.1.44)

シクロホスファミド前処置³⁾ マウスの腹腔内に 5%ムチンに懸濁した *cfr* 遺伝子陽性 MRSA (CM/05) 2.2×10^7 CFU を接種直後に TR-701 1、5、10 及び 20 mg/kg 又は LZD 5、10、20 及び 50 mg/kg を経口投与し、24 時間後の生存率が検討された。TR-701 群の生存率はそれぞれ 0、11、30 及び 100%、LZD 投与群ではそれぞれ 0、20、10 及び 90%であった。

3.1.3.4 好中球数減少マウスの MRSA 大腿感染モデルにおける薬剤曝露量指標の検討 (参考 CTD 4.2.1.1.55)

シクロホスファミド前処置³⁾ マウスの大腿筋に MRSA (ATCC 33591) 約 1×10^5 CFU を接種 2 時間後に TR-701 を TR-700 として 10~100 mg/kg/日を QD、BID 又は 1 日 4 回腹腔内投与し、被験薬投与 24 時間後に大腿組織の生菌数を測定し、TR-700 の抗菌活性と相関するパラメータが検討された。結果は表 13 及び表 14 のとおりであり、fAUC/MIC が抗菌活性と最も関連する指標であった。また、TR-700 は 1 日 1 回投与が可能であることが示された。

表 13 MRSA 大腿感染モデルにおける TR-700 の抗菌活性と相関するパラメータ

パラメータ	R ²
fAUC/MIC	0.984
fC _{max} /MIC	0.757
fTime>MIC	0.624

fC_{max} : 非結合型最高濃度

fTime>MIC : 非結合型薬物濃度が MIC を超えている時間の割合

表 14 MRSA 大腿感染モデルにおける fAUC/MIC

TR-700 換算投与量	QD	BID	1 日 4 回
10 mg/kg	13.19	12.82	12.26
20 mg/kg	26.03	25.63	24.51
36 mg/kg	46.88	46.14	44.12
72 mg/kg	93.76	92.28	88.24

4) 半数が生じた用量より算出

3.1.3.5 マウス大腿感染モデルにおける好中球の影響（参考 CTD 4.2.1.1.57）

シクロホスファミド前処置³⁾ マウスの大腿筋に MRSA（ATCC 33591） 5×10^5 （未処置の場合は 1×10^7 ）CFU を接種後に、ヒトへの TR-700 200～3,200 mg/日投与時と同等の血漿中 TR-700 AUC₀₋₂₄ となるように換算した TR-701 を QD 腹腔内投与し、被験薬投与 24、48 及び 72 時間後に大腿組織の生菌数が測定された。未処置マウスにヒト換算 TR-700 200 mg/日投与時の生菌数は前処置による好中球数減少マウスと比較して投与 24、48 及び 72 時間後でそれぞれ 3.12、5.12 及び 6.43 log CFU/g 低く、前処置による好中球数減少マウスにおいて、未処置マウスに 100mg/日投与した時と同程度の *in vivo* 抗菌活性を示すのに必要なヒト TR-700 換算用量は 2,000～2,300 mg/日と算出された。

3.1.4 薬剤耐性に及ぼす影響（CTD 4.2.1.1.26、参考 CTD 4.2.1.1.25、4.2.1.1.29、4.2.1.1.51）

2×MIC 以上の TR-700 又は LZD を添加した寒天培地に MRSA 又は MSSA を接種し、変異株数の割合が検討された。結果は表 15 及び表 16 のとおりであった。

表 15 MRSA 及び MSSA における TR-700 及び LZD の自然発生変異頻度

株	薬剤濃度	接種菌数 (CFU)	変異頻度 (コロニー数)		
			TR-700	LZD	
MRSA	ATCC 33591	2×MIC	$\sim 1 \times 10^{10}$	1.9×10^{-10} a)	3.0×10^{-9} a)
	DR1	2×MIC	3.0×10^{10}	$< 3.3 \times 10^{-11}$ (0)	3.7×10^{-10} (11)
	DR3	2×MIC	4.0×10^{10}	$< 2.5 \times 10^{-11}$ (0)	$< 2.5 \times 10^{-11}$ (0)
	DR5	2×MIC	3.0×10^{10}	$< 3.3 \times 10^{-11}$ (0)	2.3×10^{-8} (700)
	USA300-0114	4×MIC	2.2×10^9	$< 4.5 \times 10^{-10}$ (0)	—
		8×MIC	2.2×10^9	$< 4.5 \times 10^{-10}$ (0)	—
16×MIC		2.2×10^9	$< 4.5 \times 10^{-10}$ (0)	—	
MSSA	ATCC 29213	2×MIC	$\sim 1 \times 10^{10}$	1.1×10^{-10} a)	2.0×10^{-9} a)
		4×MIC	2.2×10^9	$< 4.5 \times 10^{-10}$ (0)	—
		8×MIC	2.2×10^9	$< 4.5 \times 10^{-10}$ (0)	—
		16×MIC	2.2×10^9	$< 4.5 \times 10^{-10}$ (0)	—
	DR3	2×MIC	6.0×10^9	$< 1.7 \times 10^{-11}$ (0)	3.3×10^{-10} (20)
	DR5	2×MIC	4.2×10^9	$< 2.4 \times 10^{-11}$ (0)	5.7×10^{-9} (240)
	DR10	2×MIC	2.7×10^9	$< 3.7 \times 10^{-11}$ (0)	8.2×10^{-9} (222)

a) 平均値

表 16 自然発生変異と抗菌活性

株	使用薬剤	変異	MIC ^{a)} (µg/mL)	
			TR-700	LZD
MRSA	Control	—	0.25	1
	TR-700、LZD	<i>rp1C</i> 遺伝子 (G463C) リボソームタンパク L3 (Gly155Arg)	0.5	2
	TR-700	<i>rp1C</i> 遺伝子 (ΔA384-A443) リボソームタンパク L3 (ΔPhe127-His146)	1	4
MSSA	Control	—	0.5	2
	TR-700、LZD	23S rRNA 遺伝子 (T2500A)	1	4
	TR-700	23S rRNA 遺伝子 (T2500A)	2	8
	TR-700、LZD	<i>rp1C</i> 遺伝子 (G463C/A505T) リボソームタンパク L3 (Gly155Arg/Met169Leu)	2	8
	TR-700	<i>rp1C</i> 遺伝子 (ΔA384-A443) リボソームタンパク L3 (ΔPhe127-His146)	2	8
	LZD	23S rRNA 遺伝子 (G2447T)	0.5	4

a) CLSI M7-A7 法により検討

2×MIC の TR-700 又は LZD を含む MH 寒天培地に 1×10^8 CFU/mL の MRSA (DR1) を接種後 72 時間を選択した株を 4、8 及び 16×MIC の TR-700 又は LZD を含む MH 寒天培地で継代培養し、選択した

株の NCCLS 寒天希釈法により検討された抗菌活性と 23S rRNA の点突然変異の結果は表 17 のとおりであった。

表 17 MRSA (DR1) の連続継代に認められた変異株の抗菌活性と 23S rRNA の点突然変異

継代	MIC (μg/mL)		23S rRNA の点突然変異
	TR-700	LZD	
Control	0.5	2	-
TR-700 1 μg/mL - TR-700 1 μg/mL	1	4	T2500A
TR-700 1 μg/mL - TR-700 1 μg/mL - TR-700 4 μg/mL	4	16	T2500A
TR-700 1 μg/mL - TR-700 1 μg/mL - TR-700 8 μg/mL	8	32	T2500A
TR-700 1 μg/mL - TR-700 1 μg/mL - TR-700 4 μg/mL - LZD 32 μg/mL	16	64	T2500A
LZD 4 μg/mL - LZD 8 μg/mL	2	16	G2576T
LZD 4 μg/mL - LZD 8 μg/mL - LZD 16 μg/mL	2	16	G2576T
LZD 4 μg/mL - LZD 8 μg/mL - LZD 16 μg/mL	2	16	G2576T

TR-700 又は LZD を含む濃度勾配 MH 寒天培地を用い、MRSA (ATCC 33591) 及び MSSA (ATCC 29213) を 30 継代培養し、CLSIM7-A7 法に準拠した微量液体希釈法により抗菌活性並びに 23S rRNA 及びリボソームタンパク遺伝子 *rp1C*、*rp1D*、*rp1V* の点突然変異が PCR にて検討された。結果は表 18 のとおりであった。

表 18 連続継代時の変異と抗菌活性

株	継代培養時 使用被験薬	変異	MIC (μg/mL)	
			TR-700	LZD
MRSA	Control	-	0.25	1
	TR-700	23S rRNA 遺伝子 (T2571C/G2576T)	0.5	2
	TR-700	23S rRNA 遺伝子 (T2571C/G2576T)	1	4
	TR-700	23S rRNA 遺伝子 (T2571C/G2576T)	2	16
	LZD	23S rRNA 遺伝子 (G2567T)	0.5	4
	LZD	23S rRNA 遺伝子 (G2567T)	0.5	4
	LZD	23S rRNA 遺伝子 (G2567T)	1	16
	LZD	23S rRNA 遺伝子 (G2567T)	2	32
MSSA	LZD	<i>rp1D</i> 遺伝子 (A202C) リボソームタンパク L4 (Lys68Gln)	0.5	2
	Control	-	0.5	2
	LZD	23S rRNA 遺伝子 (G2447T)	1	8
	LZD	23S rRNA 遺伝子 (G2447T)	2	16
	LZD	23S rRNA 遺伝子 (G2447T)	4	32
	LZD	23S rRNA 遺伝子 (G2447T)	8	128
	LZD	23S rRNA 遺伝子 (G2447T)	8	128
LZD	<i>rp1C</i> 遺伝子 (G463C) リボソームタンパク L3 (Gly155Arg)	1	4	

3.1.5 抗菌薬及び抗真菌薬との相互作用 (CTD 4.2.1.1.31~4.2.1.1.33)

MRSA (ATCC 33591) に対する TR-700 (MIC : 0.25 μg/mL) とイミペネム、セフトラジジム、ピペラシリン及びコリスチンの *in vitro* 併用効果について、CLSIM7-A7 法に準拠した微量液体希釈法により測定された MIC からチェッカーボードパネルにより検討され、FIC (Fractional inhibitory concentrations) index⁵⁾ はそれぞれ 0.63、1.07、1.07 及び 1.07 であった。

また、*S. aureus* (ATCC 2053) に対する TR-700 と AZT、セフトリアキソン、セフトラジジム、イミペネム、リファンピシン、トリメトプリム/スルファメトキサザール、ミノサイクリン、クリンダマイシン、

⁵⁾ FIC 値は $FIC_A = \text{MIC}_{\text{単独}} / \text{MIC}_{\text{併用}}$ として算出され、FIC index は $(FIC_1 + FIC_2 + \dots + FIC_n) / n$ (n:プレートあたりの FIC 値を算出したウェル数) として算出された。FIC index が 0.5 以下の場合「相乗作用あり」、0.5 を超え 4 以下の場合「相互作用がない又は判断できない」、4 を超える場合「拮抗作用あり」とされた。

シプロフロキサシン、ダプトマイシン、バンコマイシン及びゲンタマイシンの *in vitro* 併用効果が、CLSI M7-A7 法に準拠した微量液体希釈法により検討され、FIC index はそれぞれ 0.85、0.82、1.14、0.85、1.37、1.01、0.83、0.92、0.52、1.16、1.00 及び 0.85 であった。

抗真菌薬であるアムホテリシン B、テルビナフィン及びケトコナゾールの *in vitro* 併用効果が、CLSI M27-A2 法に準拠した微量液体希釈法により測定された MIC からチェッカーボードパネルにより検討され、FIC index はそれぞれ 1.08、1.19 及び 1.19 であった。

3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2.3~4.2.1.2.5、参考 CTD 4.2.1.2.1、4.2.1.2.2)

30 種の酵素及び 147 種の放射性リガンド結合に対する TR-700 20 $\mu\text{mol/L}$ ⁶⁾ の影響が検討され、MAO_A が 87%、MAO_B が 85%阻害された。

ヒト MAO_A 及び同 MAO_B に対する TR-700 及び LZD の IC₅₀ が 2 回検討され、それぞれ MAO_A で 15.0 及び 73.0 $\mu\text{mol/L}$ (陽性対照のクロリギン : 0.027 $\mu\text{mol/L}$) と 2.44 及び 19.0 $\mu\text{mol/L}$ (陽性対照のクロリギン : 0.001 $\mu\text{mol/L}$)、MAO_B で 8.6 及び 3.4 $\mu\text{mol/L}$ (陽性対象の D-ルシフェリン誘導体 : 0.11 $\mu\text{mol/L}$) と 2.83 及び 0.69 $\mu\text{mol/L}$ (陽性対象の D-ルシフェリン誘導体 : 0.009 $\mu\text{mol/L}$) であった。

ヒト胎盤由来 MAO_A 又はヒト血小板由来 MAO_B と TR-700 1~10 $\mu\text{mol/L}$ をインキュベート後に酵素基質 (MAO_A : 150 $\mu\text{mol/L}$ キヌラミン、MAO_B : 500 $\mu\text{mol/L}$ ベンジルアミン) を添加し、酵素阻害が検討された (表 19)。さらに、ラット大脳皮質由来 MAO を用いた放射性リガンド (MAO_A : [³H] Ro 41-1049 10 nmol/L、MAO_B : [³H] Ro 19-6327 15 nmol/L) 結合阻害試験により TR-700、TR-701 及び LZD の MAO 阻害作用が検討された。結果は表 19 のとおりであった。

表 19 ヒト MAO 及びラット MAO における TR-700、TR-701 及び LZD の阻害割合

	TR-700	TR-701	LZD
ヒト MAO _A	64% (10 $\mu\text{mol/L}$)	7% (10 $\mu\text{mol/L}$)	-
ヒト MAO _B	62% (10 $\mu\text{mol/L}$)	6% (10 $\mu\text{mol/L}$)	-
ラット MAO _A	93% (10 $\mu\text{mol/L}$)	64% (10 $\mu\text{mol/L}$)	79% (30 $\mu\text{mol/L}$)
ラット MAO _B	74% (10 $\mu\text{mol/L}$)	-1% (10 $\mu\text{mol/L}$)	-3% (0.3 $\mu\text{mol/L}$)

- : 未検討

ヒト MAO_A を基質 (150 $\mu\text{mol/L}$ キヌラミン) 及び 4.7×10^{-8} mol/L クロリギン (不可逆的 MAO_A 阻害剤)、 1×10^{-4} mol/L の TR-700 又は LZD とインキュベートし、4°C で一晩透析後の酵素活性を吸光 (320 nm) で測定したところ、クロリギンで 100%、TR-700 及び LZD で -14%阻害された。

また、MAO_B を基質 (4 $\mu\text{mol/L}$ D-ルシフェリン誘導体) 及び 3.5×10^{-7} mol/L デプレニル (不可逆的 MAO_B 阻害剤)、 3.8×10^{-5} mol/L TR-700 又は 1.3×10^{-5} mol/L LZD とインキュベートし、4°C で 4 時間透析後の酵素活性を発光度で測定したところ、MAO_B 阻害率はデプレニルで 111%、TR-700 で -34% 及び LZD で 6%であった。

以上の結果から本薬は MAO_A 及び MAO_B の弱い、かつ可逆的な阻害作用を有すると考えられたが、IC₅₀ はヒトに本剤 200 mg を静脈内投与時の定常状態の TR-700 の C_{max}⁷⁾ の 1.5~9.4 倍であり、臨床的に問題となるような標的外薬理活性は示されなかった、と申請者は説明している。

⁶⁾ 7.4 $\mu\text{g/mL}$ 、本剤 200 mg を経口投与及び静脈内投与した際の定常状態の TR-700 の C_{max} 0.44 及び 0.6 $\mu\text{g/mL}$ (血漿中濃度 2.2 及び 3.0 $\mu\text{g/mL}$ に基づき、タンパク結合率 80%として算出) の約 17 及び 12 倍に相当

⁷⁾ 本剤 200 mg を静脈内投与した際の定常状態の TR-700 の C_{max} 1.6 mol/L (0.6 $\mu\text{g/mL}$)

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.1~4.2.1.3.9、4.2.1.3.11、4.2.1.3.15、4.2.1.3.18~4.2.1.3.22、4.2.1.3.24、
参考 CTD 4.2.1.3.10、4.2.1.3.13、4.2.1.3.16)

中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎臓系、胃腸管系及び末梢神経系に対する TR-700 の影響が検討された (表 20)。

表 20 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見
中枢神経系	マウス (雄 1 群 8 例)	直腸温	TR-701 : 0、10、30、100 mg/kg	経口	TR-701 (10、30、100 mg/kg) : 投与後 60 分及び 120 分に一過性の直腸温低下が認められた (溶媒対照と比較して 0.4~1.2°C の低下)。
	マウス (雄 1 群 8 例)	自発運動量	TR-701 : 0、10、30、100 mg/kg	経口	TR-701 (30、100 mg/kg) : 投与後 30 分に一過性の自発運動量の低下が認められた (溶媒対照と比較してそれぞれ 30、33% の低下)。
	マウス (雄 1 群 8 例)	協調運動 (ロータロッド法)	TR-701 : 0、10、30、100 mg/kg	経口	なし
	マウス (雄 1 群 8 例)	ヘキソバルビタール誘発睡眠	TR-701 : 0、10、30、100 mg/kg	経口	TR-701 (100 mg/kg) : 睡眠時間を 23% 延長させた。
	マウス (雄 1 群 8 例)	電気ショック誘発痙攣	TR-701 : 0、10、30、100 mg/kg	経口	TR-701 (10、30、100 mg/kg) : 強直性痙攣が溶媒対照を含む全例で認められ、死亡はそれぞれ 4、4、2 例であった (溶媒対照は死亡 6 例)。
	マウス (雄 1 群 8 例)	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣	TR-701 : 0、10、30、100 mg/kg	経口	TR-701 (10、30、100 mg/kg) : 間代性痙攣が溶媒対照を含む全例で認められ、死亡はそれぞれ 5、7、4 例であった (溶媒対照は死亡 5 例)。
	マウス (雄 1 群 8 例)	ストリキニーネ誘発痙攣	TR-701 : 0、10、30、100 mg/kg	経口	TR-701 (10、30、100 mg/kg) : 強直性痙攣が溶媒対照を含む全例で認められ、死亡はそれぞれ 1、0、1 例であった (溶媒対照は死亡 1 例)。
	マウス (雄 1 群 8 例)	侵害刺激反応 (ホットプレート法)	TR-701 : 0、10、30、100 mg/kg	経口	なし
	マウス (雄 1 群 8 例)	侵害刺激反応 (酢酸ライジング法)	TR-701 : 0、10、30、100 mg/kg	経口	なし
	マウス (雄 1 群 8 例) ^{a)}	セロトニン誘発 head-twitch 反応	本剤 : 0、10、30、100、300 mg/kg	腹腔内	なし
	ラット (雌雄 1 群各 4 例)	Irwin 法	TR-701 : 0、10、30、100 mg/kg	経口	なし
心血管系	HEK-293 細胞 (各 3-6 個)	hERG 電流	TR-700 : 0、20.25 µmol/L	<i>in vitro</i>	TR-700 (20.25 µmol/L) : 3.4% 阻害した。テルフェナジン (50 nmol/L) : 72.4% 阻害した。
	ラット摘出心臓 (各濃度 6 標本)	心拍数、冠動脈血流速度、ピーク左室収縮期圧、最大左室室圧、左室拡張末期圧、二重積	TR-700 : 0、0.1、1、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	なし
	ラット (雄 1 群 5 例) ^{a)}	チラミン経口投与時の平均動脈圧	TR-701 : 0、5、20 mg/kg	経口	なし
	イヌ (雄 1 群 4 例)	血圧、心拍数、心電図パラメータ、体温	TR-701 : 0、20、60、200 mg/kg	経口	なし

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見
呼吸系	ラット(雄1群8例)	1回換気量、呼吸数、分時換気量	TR-701: 0、10、30、100 mg/kg	経口	なし
腎臓系	ラット(雄1群5例)	尿量、電解質濃度	TR-701: 0、10、30、100 mg/kg	経口	TR-701 (100 mg/kg) : Na ⁺ 及びCl ⁻ が減少した(溶媒対照と比較してそれぞれ 52.4、78.0 mmol/Lの減少)。
胃腸管系	マウス(雄1群8例)	消化管輸送能	TR-701: 0、10、30、100 mg/kg	経口	いずれも有意な影響は認められなかった。
	ラット(雄1群5例)	胃液容量、pH、総酸度	TR-701: 0、10、30、100 mg/kg	十二指腸注入	TR-701 (100 mg/kg) : 平均胃液容量が減少した(溶媒対照と比較して2.56 mLの減少)。
その他	モルモット摘出回腸縦走筋組織(各6例)	収縮反応	TR-700: 0、0.1、1、10 µmol/L	<i>in vitro</i>	なし

a) 非 GLP 下で実施

申請者は、安全性薬理試験の概要について、以下のように説明している。

中枢神経系について、マウスへの TR-701 100 mg/kg 投与で一過性の直腸温低下、自発運動量の低下及びヘキソバルビタール誘発睡眠時間の延長が認められたが、マウスにおける TR-700 曝露量⁸⁾ はヒト臨床曝露量⁹⁾ の 20 倍を超えると推定された。マウスにおけるセロトニン誘発 head-twitch 反応において本剤の 300 mg/kg (ヒト臨床曝露量の C_{max} の約 27 倍¹⁰⁾) まで影響は認められなかった。

心血管系について、イヌへの TR-701 200 mg/kg (ヒト臨床曝露量の C_{max} の約 9 倍¹¹⁾) まで影響は認められなかった。

呼吸系について、ラットへの TR-701 100 mg/kg (ヒト臨床曝露量の C_{max} の約 33 倍¹²⁾) まで影響は認められなかった。

腎臓系について、TR-701 により尿中 Na⁺濃度及び Cl⁻濃度の低下が認められたが、尿 pH、尿中ビリルビン、尿中たん白量及び尿比重に濃度依存的な影響は認められなかった。

胃腸管系について、ラットへの TR-701 100 mg/kg 投与で pH 及び総酸度の変化を伴わない胃液分泌量の低下が認められたが、ヒト臨床曝露量 (C_{max}) の約 33 倍¹²⁾ であった。

以上より、申請者は、本薬の臨床使用時において、TR-700 が中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎臓系等に影響を及ぼす可能性は低いと考える、と説明している。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の抗菌活性について

申請者は、本薬の MRSA に対する抗菌活性について、以下のように説明している。

TR-700 は国内外で分離された MRSA の臨床分離株に対し抗菌活性を示し、国内外差や経年変化は認められなかった (3.1.2.1 及び 3.1.2.2 参照)。また、皮膚軟部組織感染モデルにおいて LZD と同等以上の効果を示すことが示された (3.1.3.1~3.1.3.3 参照)。

以上より、MRSA に対する本薬の抗菌活性は期待できると考える。

機構は、提出された資料から、MRSA に対する TR-700 の抗菌活性は示されていると考える。また、現時点で臨床分離された MRSA に対する TR-700 の感受性は国内外で大きく異ならず、経年変化も認められ

⁸⁾ マウスに TR-701 85.3 mg/kg を経口投与時の TR-700 の C_{max} (44.49 µg/mL) から TR-701 100 mg/kg 投与時の TR-700 の C_{max} は約 52 µg/mL と算出された。

⁹⁾ 本剤 200 mg を QD 5 日間経口投与時の C_{max} は 2.2 µg/mL。

¹⁰⁾ マウスに本剤 300 mg/kg を腹腔内投与 45 分後の TR-700 の血漿中濃度は 60.2 µg/mL。

¹¹⁾ イヌに TR-701 200 mg/kg を単回経口投与時の TR-700 の C_{max} は 20.5 µg/mL。

¹²⁾ ラットに TR-701 100 mg/kg を単回経口投与時の TR-700 の C_{max} は 72.5 µg/mL。

ていないことを確認した。なお、MRSA患者における本薬の有効性については、7.R.2項において評価する。

3.R.2 本薬に対する感受性の低下及び交差耐性について

申請者は、本薬に対する感受性の低下及び交差耐性について、以下のように説明している。

TR-700 に対する *S. aureus* の変異が自然発生した頻度は LZD よりも低かった (3.1.4 参照)。変異株としては 23S rRNA の変異又はリボソームタンパク L3 及び L4 をコードする *rp1C* の変異が認められた。

また、LZD 耐性株に対する TR-700 の抗菌活性は LZD 感受性株に比べて高値であったものの、*cfr* 遺伝子陽性の LZD 耐性株に対して TR-700 は抗菌活性を示した (3.1.2.6 参照)。これは、*cfr* 遺伝子陽性 *S. aureus* の構造活性相関に関する検討により、TR-700 の C-5 のヒドロキシメチル基は LZD のアセトアミド基に比べて占有領域が小さいため、Cfr メチルトランスフェラーゼによる 23S rRNA の A2503 残基のメチル化によらず、リボソームへの結合が可能なためと考えられた。

機構は、以下のように考える。

in vitro 試験成績より、TR-700 では変異株の発現頻度は LZD に比べて低い傾向が認められたが、LZD に対し感受性の低下が認められた株では TR-700 の感受性の低下も認められ、LZD 耐性株と同様に本薬の結合部位近傍のリボソームに変異が認められている (3.1.4 参照)。本薬の臨床分離株に対する感受性に関するデータは限られていることから、臨床分離株における本薬に対する感受性の推移については、製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

3.R.3 好中球数減少下での本薬の抗菌活性について

申請者は好中球数と本薬の抗菌活性の関係について、以下のように説明している。

大腿感染モデルの好中球数減少マウス及び未処置マウスにおける TR-700 の有効性を比較したところ、未処置マウスと同様の抗菌活性を示す投与量は好中球数減少マウスでは 16~35 倍高値であり、本薬では好中球を介した効果発現が大きく寄与していることが示唆された (3.1.3.5 参照)。

その結果より、好中球減少症の患者では本薬の抗菌作用が低下する可能性が考えられた。また、国内外の第Ⅲ相試験においては、好中球減少症 (好中球数 1,000/mm³ 未満) の患者を除外基準としていたため、好中球減少症の患者における有効性及び安全性が検討されていない。米国添付文書では WARNINGS AND PRECAUTIONS の項で、欧州添付文書では Special warning and precautions for use の項で、好中球減少症 (好中球数 1,000/mm³ 未満) の患者では代替治療を検討するよう注意喚起されていることも踏まえ、本邦においても「好中球減少症 (好中球数 1,000/mm³ 未満) 患者」を添付文書の「慎重投与」の項に記載し、好中球減少症患者における本薬投与の可否や代替治療の要否が検討されるように注意喚起することが妥当と考えた。

一方、*S. aureus* 肺感染モデルの好中球数減少マウス及び正常マウスでの同様の検討では、好中球数減少マウスで正常マウスと同様の抗菌活性を示す本薬の投与量は 2~3 倍高値であった (Animicrob Agents Chemother 2017; 61: e01957-16)。本薬は肺上皮への移行性が極めて良好であるため、肺感染モデルでは本薬の直接効果が大きく、肺における好中球を介する本薬の影響が相対的に少なかったため、各感染モデルでの有効性に差が認められたと考えられた。

機構は、以下のように考える。

in vivo 試験において、前処置による好中球数減少マウスで本薬の抗菌活性が大幅に減弱しており、好中球数が低い患者では申請用量で十分な効果が得られない可能性があることを確認した。国内外の臨床試験では、好中球数が 1,000/mm³ 未満の患者におけるデータは得られておらず、好中球数が少ない患者における本薬の有効性について現時点で評価可能な情報は得られていないことから、本邦においても注意喚起を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

3.R.4 本薬のミトコンドリアのタンパク合成に対する阻害作用について

申請者は、本薬のミトコンドリアのタンパク合成に対する阻害作用（ミトコンドリア毒性）について、以下のように説明している。

本薬は細菌リボソームに結合してタンパク質合成を阻害することにより抗菌活性を示す。細菌リボソームはミトコンドリアのリボソームと構造的に類似しているため、本薬がミトコンドリアのタンパク合成を阻害する可能性があることから、TR-700 とミトコンドリアのリボソームの相互作用について検討した。その結果、ラットの心臓由来ミトコンドリアのタンパク合成に対する TR-700 の IC₅₀ は LZD の 1/26～1/17 と低値で、LZD よりも強いミトコンドリアタンパク合成阻害作用が示されたが、細胞全体での細胞内局在の検討では TR-700 はミトコンドリア酵素及びリボソーム酵素を含む顆粒分画への分布はわずかであり、本薬が真核細胞のミトコンドリアと安定的に会合するという結果は得られなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬の顆粒分画への分布はわずかであったものの、LZD よりも強力なミトコンドリアタンパク合成阻害作用を示すことを確認した。なお、本薬のミトコンドリアタンパク合成阻害作用に起因する有害事象については、7.R.3.2 項において評価する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット及びイヌに TR-701 又は本薬（¹⁴C 標識体又は非標識体）を投与したときの PK が検討された。血漿中本薬及び TR-700 並びに乳汁中 TR-700 の濃度の測定には HPLC/タンデム質量分析法 [定量下限 本薬：5～10 ng/mL（ラット血漿）、10 ng/mL（イヌ血漿）及び TR-700：10 ng/mL（マウス血漿）、2.5～15 ng/mL（ラット血漿）、2.5 ng/mL（ラット乳汁）、10 ng/mL（イヌ血漿）] が用いられた。生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法が用いられた。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（参考 CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.2、4.2.2.2.4）

マウス、ラット及びイヌに TR-701 単回経口又は静脈内投与時の血漿中の本薬及び TR-700 の PK パラメータは、表 21 のとおりであった。TR-701 単回経口投与時の血漿中では、本薬は低濃度で認められるのみか検出されず、TR-701 単回静脈内投与時の血漿中本薬の t_{1/2} は短かったこと等から、本薬は体内で速やかに TR-700 に代謝されることが示唆された。ラットに TR-701 単回経口又は静脈内投与時の TR-700 の AUC_{inf} は検討された用量範囲において概ね用量比例性を示したが、TR-701 単回経口投与時の TR-

700のC_{max}は用量比を下回って増加した。イヌにTR-701単回経口又は静脈内投与時のTR-700のAUC_{inf}、及びTR-701単回経口投与時のTR-700のC_{max}は検討された用量範囲において用量比をわずかに上回って増加した。

表 21 TR-701 を単回経口及び静脈内投与時の本薬及び TR-700 の PK パラメータ

測定対象：本薬^{b), c)}

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	F (%)
ラット	経口	20	雄 11	0.232±0.096	0.50 [0.25 - 1.5]	0.75±0.26	1.38±0.48	—	—	—
		50	雄 9	0.286±0.108	1.5 [0.25 - 1.5]	1.33±0.64	2.73±1.49	—	—	—
		100	雄 9	0.43±0.12	1.5 [1.0 - 4.0]	2.83±1.13	2.91±1.78	—	—	—
	静脈内	5	雄 7	—	—	5.22±1.26	0.23±0.06	16.0±3.38	0.085±0.014	—
		10	雄 7	—	—	11.0±2.52	0.38±0.12	15.1±3.40	0.073±0.040	—
		20	雄 9	—	—	21.7±4.32	0.91±0.12	15.3±3.26	0.117±0.044	—
イヌ	静脈内	10	雄 3	—	—	9.96±1.47	0.05±0.01	17.0±2.44	0.03±0.01	—
		30	雄 2	—	—	16.2, 18.3	0.05, 0.05	27.4, 30.8	0.08, 0.08	—

測定対象：TR-700

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	F (%)
マウス	経口	10	雄 5/時点	8.37	0.50	49.8	3.82	—	—	92.8
		10	雌 5/時点	6.99	0.50	37.5	2.83	—	—	89.4
	静脈内	10	雄 5/時点	8.81	0.017	53.6	3.42	3.11	0.918	—
		10	雌 5/時点	9.51	0.017	41.9	3.05	3.98	0.949	—
ラット	経口	20	雄 11	14.7±4.71	0.50 [0.25 - 1.0]	49.2±14.1	2.77±0.84	—	—	72.5
		50	雄 9	21.3±9.00	0.50 [0.25 - 1.5]	140±50.3	5.35±2.98	—	—	82.6
		100	雄 9	34.6±10.1	0.50 [0.25 - 1.5]	295±109	6.52±2.44	—	—	87.0
	静脈内	5	雄 7	12.5±1.16	0.25 [0.08 - 0.25]	15.1±1.80	1.44±0.30	—	—	—
		10	雄 7	20.8±1.41	0.08 [0.08 - 0.25]	29.6±5.57	1.86±0.317	—	—	—
		20	雄 9	45.4±8.95	0.02 [0.02 - 0.50]	67.8±19.0	1.92±0.489	—	—	—
イヌ	経口	10	雄 3	1.38±0.79	1.0 [1.0 - 2.0]	2.78±1.05	0.64±0.06	—	—	63
		30		5.85±1.68	1.0 [0.5 - 1.0]	14.2±7.10	0.94±0.13	—	—	76
	静脈内	10		5.37±1.21	0.083 [0.083 - 0.083]	4.42±1.03	0.58±0.05	39.3±10.0	1.66±0.35	—
		30		17.4±9.34	0.25 [0.25 - 0.083]	18.6±0.90	0.90±0.26	26.9±1.32	1.93±0.56	—

平均値±標準偏差、—：未検討又は該当せず、F：バイオアベイラビリティ

a) 中央値 [範囲]、b) TR-701 相当として算出、c) マウスに TR-701 を 10 mg/kg 投与したとき、経口投与ではいずれの測定時点においても、静脈内投与では投与 5 分後以降において血漿中で本薬は検出されなかったため、いずれの場合も PK パラメータは算出されなかった。また、イヌに TR-701 を 10 又は 30 mg/kg 経口投与したとき、血漿中で本薬は検出されなかった。

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2.4、4.2.3.2.7、4.2.3.2.9、4.2.3.2.12)

ラット及びイヌに本薬反復経口投与又は TR-701 反復静脈内投与時の血漿中の本薬及び TR-700 の PK パラメータは、表 22 のとおりであった。ラットに本薬反復経口投与時の TR-700 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は概ね用量比例性を示した。ラットに TR-701 反復静脈内投与時の TR-700 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は雌で概ね用量比例性を示し、雄では AUC₀₋₂₄ は用量比をわずかに上回って増加し、C_{max} は 30~90 mg/kg/日の用量範囲で用量比をわずかに下回って増加した。イヌに TR-701 反復静脈内投与時の TR-700 の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は雌では概ね用量比例性を示し、雄では投与最終日で用量比を下回って増加した。

表 22 TR-701 又は本薬^{a)} を反復経口及び静脈内投与時の本薬及び TR-700 の PK パラメータ

測定対象：本薬^{c)}

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	試料採取時期	C _{max} (µg/mL)		t _{max} ^{b)} (h)		AUC ^{c)} (µg·h/mL)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	静脈内	雄 10 QD	雌雄各 3/時点	1 日目	27.8	13.2	0.083	0.083	8.83 ^{d)}	5.23 ^{d)}
		雌 5 QD		22 日目	29.6	12.0	0.083	0.083	8.60 ^{d)}	4.92
		雄 30 QD	雌雄各 3/時点	1 日目	59.4	26.4	0.083	0.083	18.8	10.6
		雌 15 QD		22 日目	65.6	22.2	0.083	0.083	22.0	11.0
		雄 90 QD	雌雄各 3/時点	1 日目	151	53.1	0.083	0.083	56.9	25.2
		雌 45 QD		22 日目	148	44.2	0.083	0.083	50.7	21.8
イヌ	静脈内	25 QD	雌雄各 3	1 日目	15.4±2.79	13.6±6.37	0.50 [0.25-0.50]	0.25 [0.25-0.50]	6.65±1.96	4.87±2.31
				13 日目	11.1±3.44	11.9±3.63	0.25 [0.25-0.50]	0.25 [0.25-0.50]	4.84±2.16	4.49±1.43
		50 QD	雌雄各 3	1 日目	33.4±5.57	33.4±18.7	0.25 [0.25-0.50]	0.25 [0.25-0.50]	13.3±3.39	12.8±6.84
				13 日目	17.4±18.8	11.0±9.09	0.50 [0.25-0.67]	0.25 [0.25-0.50]	6.90±3.84	4.74±3.79
		100 QD	雌雄各 3	1 日目	68.6±11.3	72.2±57.9	0.25 [0.25-0.25]	0.50 [0.25-0.50]	30.7±4.88	30.1±20.7
				8 日目 ^{d)}	19.4±19.6	39.5±28.3	0.25 [0.25-1.0]	0.50 [0.50-0.50]	8.76±8.44	17.1±7.02

測定対象：TR-700

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	試料採取時期	C _{max} (µg/mL)		t _{max} ^{b)} (h)		AUC ^{c)} (µg·h/mL)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	経口	雄 7.5 QD	雌雄各 3/時点	1 日目	3.67	3.60	2	1	16.9	24.9
		雌 2.5 QD		272 日目	8.73	6.36	1	1	41.9	51.7
		雄 15 QD	雌雄各 3/時点	1 日目	5.17	8.48	2	2	32.4	55.7
		雌 5 QD		272 日目	21.0	12.0	1	2	101	97.2
		雄 30 QD	雌雄各 3/時点	1 日目	10.4	14.7	1	2	69.9	95.6
		雌 10 QD		272 日目	29.1	23.6	2	2	222	189
	静脈内	雄 10 QD	雌雄各 3/時点	1 日目	15.0	7.51	0.083	0.50	26.6 ^{d)}	38.6
		雌 5 QD		22 日目	16.8	7.51	0.25	0.50	25.9	33.4
		雄 30 QD	雌雄各 3/時点	1 日目	55.1	25.8	0.25	0.25	117	101
		雌 15 QD		22 日目	52.7	21.0	0.25	0.25	127	85.1
雄 90 QD	雌雄各 3/時点	1 日目	111	67.2	0.25	0.083	505	370		
雌 45 QD		22 日目	121	66.9	0.25	0.25	491	281		
イヌ	経口	100 QD	雌雄各 4	1 日目	14.6±8.76 ^{e)}	11.2±3.81	1.0 [1.0-1.0] ^{e)}	1.5 [1.0-2.0]	28.8±19.1 ^{e)}	25.6±8.60
				88 日目	24.6±17.0 ^{e)}	24.0±9.04	1.0 [1.0-2.0] ^{e)}	1.5 [1.0-2.0]	42.4±19.4 ^{e)}	53.7±20.9
		200 QD	雌雄各 4	1 日目	16.1±7.55	17.6±5.50	1.0 [1.0-1.0]	1.0 [1.0-2.0]	31.2±17.5	46.7±26.6
				88 日目	24.3±8.82 ^{e)}	26.5±6.38	1.0 [1.0-2.0] ^{e)}	4.0 [1.0-4.0]	66.9±25.4 ^{e)}	99.3±44.4
		400 QD	雌雄各 6	1 日目	24.9±7.48	19.6±7.60	1.0 [1.0-2.0]	1.0 [1.0-4.0]	68.8±37.1	52.3±18.9
				88 日目	36.9±18.1	47.7±10.7	1.5 [1.0-4.0]	3.0 [1.0-4.0]	141±98.5	229±99.1
	静脈内	25 BID	雌雄各 3	1 日目	16.9±1.64	9.82±4.30	0.50 [0.50-0.50]	0.50 [0.25-0.50]	22.6±5.28	12.9±4.80
				13 日目	21.0±6.79	16.1±4.65	0.50 [0.50-0.50]	0.50 [0.50-0.50]	29.2±9.16	19.9±7.93
		50 BID	雌雄各 3	1 日目	35.2±3.05	28.7±8.58	0.50 [0.50-0.50]	0.50 [0.50-0.50]	49.9±9.26	43.2±10.9
				13 日目	30.8±24.6	37.2±11.4	0.50 [0.50-1.0]	0.50 [0.50-0.50]	38.5±24.1	49.1±11.9
		100 BID	雌雄各 3	1 日目	74.1±9.58	48.5±38.9	0.50 [0.50-0.50]	0.50 [0.50-1.00]	156±14.3	119±90.6
				8 日目 ^{d)}	32.5±37.0	62.5±41.2	0.50 [0-0.50]	0.50 [0.50-1.0]	59.2±67.7	152±110

平均値±標準偏差

a) 経口投与：本薬、静脈内投与：TR-701、b) 中央値 [範囲]、c) TR-701 相当として算出、d) 雌：7 日目、e) ラット経口投与及びイヌ経口投与：AUC_{0-t}、ラット静脈内投与：AUC₀₋₂₄、イヌ静脈内投与：AUC₀₋₁₂、f) AUC_{0-t}、g) 3 例

4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.7.1)

Caco-2 細胞を用いて、TR-700 の頂端膜 (apical: A) 側から基底膜 (basolateral: B) 側への見かけの透過性 [Papp (A-B)] 及び B 側から A 側方向への見かけの透過性 [Papp (B-A)] が検討され、結果は表 23 のとおりであった。申請者は、高膜透過性の指標化合物であるプロプラノロールと同程度の高値を示したことから、TR-700 の膜透過性は高い、と説明している。

表 23 Caco-2 細胞における TR-700 の見かけの透過性及び排出比

TR-700 (μM)	Papp ($\times 10^{-6}$ cm/s)		排出比 (Papp(B-A)/Papp(A-B))
	A-B	B-A	
1	21.3	40.2	1.9
10	18.5	29.8	1.6
100	29.1	24.6	0.8

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3.2、4.2.2.3.4)

アルビノラット (雌雄各 1 例/時点) に TR-701 の ^{14}C 標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、大部分の組織において、放射能濃度は投与 1~4 時間後に最高濃度に達し、投与 168 時間後では概ね定量下限未満であった。組織中に対する血漿中の放射能の AUC_{0-t} 比が 1 以上の組織は、大腸、胃、肝臓及び小腸であった。組織中放射能の $t_{1/2}$ は、雌雄共に眼 (雄: 77 時間、雌: 89 時間) で最も長く、その他の組織では 3~25 時間であった。

アルビノラット (雌雄各 1 例/時点) に TR-701 の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、大部分の組織において、組織中放射能濃度は投与 1 時間後に最高濃度に達し、投与 168 時間後では概ね定量下限未満であった。組織中に対する血漿中の放射能の AUC_{0-t} 比が 1 以上の組織は、小腸、大腸、肝臓及び前立腺であった。組織中放射能の $t_{1/2}$ は、雄では下垂体 (約 29 時間) 及び小腸 (約 28 時間)、雌では眼 (38 時間) で最も長く、その他の組織では 1.2~12 時間であった。

有色ラット (雌雄各 1 例/時点) に TR-701 の ^{14}C 標識体を単回経口 (25 mg/kg) 又は静脈内 (10 mg/kg) 投与したとき、眼、皮膚及び脂肪における放射能濃度はアルビノラットと同程度で、投与 168 時間後までに定量下限未満となった。ブドウ膜における放射能濃度はアルビノラットより高値を示し、メラニン含有組織への親和性が示唆された。申請者は、国内外の第 II 相及び第 III 相試験において、眼障害並びに皮膚及び皮下組織障害の有害事象の発現割合は高くなかったことから、本薬又はその代謝物のメラニン含有組織 (眼、皮膚等) への分布に起因した毒性が発現する可能性は極めて低い、と考察している。

イヌ (雌雄各 1 例/時点) に TR-701 の ^{14}C 標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、大部分の組織において、放射能濃度は投与 2 時間後に最高濃度に達した。組織中放射能濃度は投与 24 時間後までに概ね定量下限未満となり、72 時間後まで放射能濃度が定量下限を上回った組織は、腎臓及び顎下腺であった。組織中放射能の $t_{1/2}$ は、雄では顎下腺 (28 時間)、雌では腎臓 (13 時間) で最も長かった。 AUC_{0-t} は、大腸、肝臓、小腸、腎臓及び眼 (固形組織) で大きく、脳、眼 (硝子体)、骨及び脂肪で小さかったが、広く組織に分布した。

イヌ (雌雄各 1 例/時点) に TR-701 の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、組織中放射能濃度は投与 24 時間後までに概ね定量下限未満となり、72 時間後まで放射能濃度が定量下限を上回った組織は、肝臓、脾臓及び甲状腺であった。組織中放射能の $t_{1/2}$ は、雄では脾臓 (30 時間)、雌では甲状腺 (36 時間) で最も長かった。組織中放射能の AUC_{0-t} は、肝臓、大腸、小腸、眼 (固形組織)、腎臓及び精巣で大きく、次いで、精巣上体、脾臓、副腎、肺において大きく、眼 (硝子体)、脳、骨、皮膚及び脂肪では小さかった。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3.2、4.2.2.3.6、4.2.2.3.7 参考 CTD 4.2.2.3.5、5.3.2.1.3)

マウス、ラット、イヌ及びヒト血漿中における、血漿タンパクと本薬 (0.1~50 µg/mL) の平均結合率は、それぞれ74.8、97.2、85.1及び86.6%であった。マウス、ラット、イヌ、ウサギ、サル及びヒト血漿中における、血漿タンパクとTR-700 (0.1~50 µg/mL¹³⁾) の平均結合率は、それぞれ92.6、97.7、78.0、81.3、69.0及び84.6%であった。4%ヒト血清アルブミン緩衝液中における本薬及びTR-700 (0.1~1.0 µg/mL) のタンパク結合率の平均値は、それぞれ約53及び81%であった。なお、タンパク結合率は検討した濃度範囲で本薬又はTR-700の濃度に依存しなかった。

ラットに TR-701 の ¹⁴C 標識体を単回経口 (25 mg/kg) 又は静脈内 (10 mg/kg) 投与したときの血球移行性に関して、血漿中に対する血液中放射能の AUC_{0-t} 比は 0.6 であった¹⁴⁾。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.3.5.3.1)

妊娠 6 日のラット (各群 3 例) に本薬 (1.25~3.75 mg/kg/日) を QD 反復経口投与したとき、妊娠 20 日の投与約 2 時間後における母動物に対する胎児の血漿中 TR-700 濃度比は、0.24~0.37 であった。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路¹⁵⁾

4.3.2、4.3.3 及び 6.2.1.3 項での検討結果より、本薬の代謝経路は、図 1 のとおりと推定された。

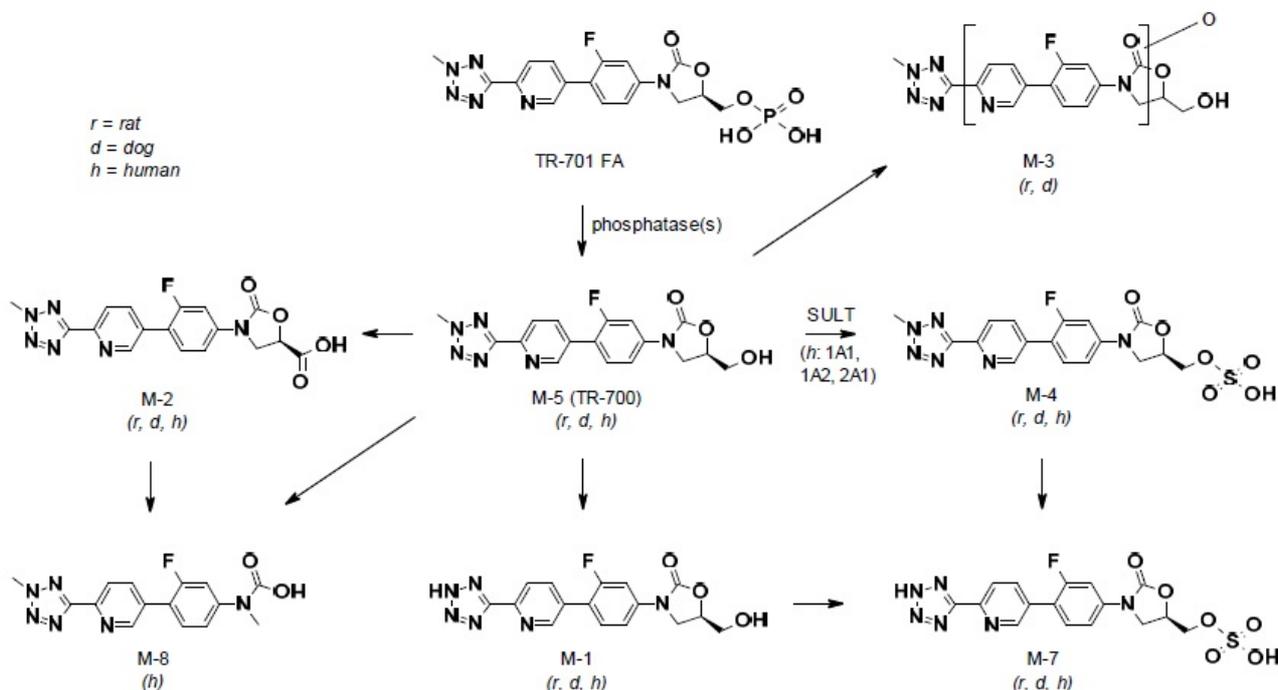


図 1 本薬の推定代謝経路 (CTD 2.6.4 図 2.6.4.5-2 引用)

¹³⁾ ウサギ及びサル血漿を用いたときの最終濃度は 1~10 µg/mL

¹⁴⁾ ヒトにおける TR-700 の血球移行性については 6.2.1.3 項を参照

¹⁵⁾ 本項に記載された代謝物は以下のとおりである。

M-1 : TR-700 脱メチル体、M-2 : TR-700 カルボキシ体、M-3 : TR-700 ヒドロキシ体、M-4 : TR-700 硫酸抱合体、M-5 : TR-700、M-7 : TR-700 脱メチル体の硫酸抱合体、M-8 : TR-700 脱アルキルカルバミン酸体

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.5、参考 CTD 4.2.2.4.3)

マウス、ラット及びヒトの肝ミクロソーム並びにラットの肝 S9 に本薬 (20 µmol/L) を、NADPH の存在下又は非存在下で添加し、一定時間インキュベート後の本薬残存率が測定された。マウス、ラット及びヒトの肝ミクロソーム中における、120 分後の本薬残存率は、NADPH 存在下でそれぞれ、99、86 及び 91%、非存在下でそれぞれ 107、88 及び 103%であった。ラットの肝 S9 中における、120 分後の本薬残存率は、NADPH 存在下で 49%、非存在下で 62%であった。

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームに TR-700 (10 µmol/L) を、NADPH の存在下で添加し、一定時間インキュベート後の TR-700 残存率が測定された。ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソーム中における、120 分後の TR-700 残存率はそれぞれ 91.7、105.1、123.0 及び 115.7%であった。

ヒト肝及び腸管サイトゾル (0.5 mg protein/mL) 並びにヒト SULT 分子種発現系 (SULT1A1、1A2、1A3、1B1、1C1、1C2、1C3、1E1、2A1、2B1a、2B1b、4A1 及び 6B1) に TR-700 (1 µmol/L) を添加し、30 分間インキュベート後の TR-700 硫酸抱合体の生成について検討された。肝及び腸管サイトゾル中並びに SULT1A1、1A2 及び 2A1 発現系で TR-700 硫酸抱合体が認められた。

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.3.2、4.2.2.3.4、4.2.2.4.1、4.2.2.4.2、参考 CTD 5.3.3.1.3)

ラット (雌雄各 1 例/時点) に TR-701 の ¹⁴C 標識体を単回経口 (25 mg/kg) 又は静脈内 (10 mg/kg) 投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物が検討された。血漿、尿及び糞中に本薬は検出されず、血漿中では M-5 (TR-700) のみが認められた。尿中では M-4 (尿中放射能の 62.3~67.8%) が最も多く、続いて雄では M-7、雌では M-1 が多く認められ、M-2、M-3、M-5 及び未同定代謝物が少量認められた。糞中では M-4 (糞中放射能の 87.1~97.6%) が最も多く、M-5 が少量認められた。

イヌ (雌雄各 1 例/時点) に TR-701 の ¹⁴C 標識体を単回経口 (25 mg/kg) 又は静脈内 (10 mg/kg) 投与したときの血漿、尿及び糞中の代謝物が検討された。血漿、尿及び糞中において本薬は検出されず、血漿中では M-5 のみが認められた。尿中では、M-1 (尿中放射能の 39.6~66.2%) 及び M-4 (同 27.9~57.6%) が多く認められ、M-2、M-3、M-5、M-7 及び未同定代謝物が尿中放射能の 10%未満で認められた。糞中では、M-4 (糞中放射能の 77.1~97.5%) が最も多く、M-1 及び M-5 が少量認められた。

胆管カニューレ処置したラットに本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口 (25 mg/kg) 又は静脈内 (10 mg/kg) 投与したときの胆汁、尿及び糞中の代謝物が検討された。胆汁中で検出された代謝物は、経口投与では M-4 (投与量の 57.4%)、M-7 (8.4%) 並びに M-1、M-2 及び M-5 (0.7%未満)、静脈内投与では M-4 (投与量の 62.9%)、M-7 (8.5%) 並びに M-1、M-2 及び M-5 (0.8%未満) であった。尿中で検出された代謝物は、経口投与では M-4 (投与量の 14.4%)、M-7 (4.0%) 並びに M-1、M-2 及び M-5 (0.9%未満)、静脈内投与では M-4 (投与量の 12.3%)、M-7 (2.5%)、M-1 (1.1%) 並びに M-2 及び M-5 (0.8%未満) であった。糞中で検出された代謝物は、経口投与では M-5 (投与量の 3.0%) 並びに M-1、M-2、M-4 及び M-7 (0.4%未満)、静脈内投与では M-5 (投与量の 2.2%) 並びに M-1、M-2、M-4 及び M-7 (0.5%未満) であった。

本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与 (25 mg/kg) し、胆管カニューレ処置したラット (雄 6 例) から胆汁を回収し、別の胆管カニューレ処置したラット (雄 3 例) に 12 時間かけて十二指腸内投与 (15 mg eq./kg) したときの、投与後 24 時間までの胆汁、尿及び糞中の代謝物が検討された。胆汁中で検出された代謝物は、M-4 (投与量の 2.0%)、M-7 (0.4%) 及び M-2 (痕跡) であった。尿中で検出された代謝物は、M-4 (投与量の 0.9%)、M-7 (0.4%) 及び M-2 (痕跡) であった。糞中で検出された代謝物は、M-4 (投与量の 32.2%)、M-7 (2.7%)、M-1 (1.2%) 並びに M-2 及び M-5 (0.4%未満) であった。胆汁

中に排泄された放射能の10%未満が、主にM-4及びM-7として腸肝循環したが、M-5の腸肝循環はほとんど認められず、腸管循環が本薬の代謝物のPKに及ぼす影響は小さい、と申請者は説明している。

ラット（雌雄各群6例）に本薬¹⁶⁾を雌で10 mg/kg及び雄で30 mg/kg単回経口投与したとき、雌雄共にいずれの測定時点においても血漿中でTR-700のS体は認められず（検出下限50 ng/mL）、TR-700のR体のみが認められたことから、薬理学的に問題となるキラル変換は起こらないことが示唆された。

マスバランス試験（106試験、6.2.1.3参照）で得られた健康被験者（6例）の血漿、尿及び糞中の代謝物が検討され、血漿中にはM-4（血漿中放射能の1%未満）及びM-5（同94.5～98.2%）が認められ、尿中には主にM-4（尿中放射能の56.8～79.5%）の他、M-1、M-2、M-5、M-7及びM-8並びに未同定の代謝物2種が認められ、糞中には主にM-4（糞中放射能の84.8～95.6%）の他、M-2及びM-5が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.3.2、4.2.2.3.4、4.2.2.4.2）

ラット（雌雄各3例）にTR-701の¹⁴C標識体を単回経口（25 mg/kg）又は静脈内（10 mg/kg）投与したときの、投与168時間後までの糞中への放射能排泄率は、雄でそれぞれ89.4又は87.8%、雌でそれぞれ83.2又は86.0%であり、大部分は投与後48時間までに排泄された。また、尿中への放射能排泄率は、雄でそれぞれ8.7及び11.3%、雌でそれぞれ10.7及び9.9%であった。

胆管カニューレ処置したラットにTR-701の¹⁴C標識体を単回経口（25 mg/kg、雄6例）又は静脈内（10 mg/kg、雄4例）投与したときの、投与24時間後までの胆汁中排泄率はそれぞれ67.4及び73.6%、尿中排泄率はそれぞれ20.2及び17.3%、並びに糞中排泄率はそれぞれ3.9及び3.1%であり、大部分は投与24時間後までに排泄された。

本薬の¹⁴C標識体を単回経口投与（25 mg/kg）し、胆管カニューレ処置したラット（雄6例）から胆汁を回収し、別の胆管カニューレ処置したラット（雄3例）に12時間かけて十二指腸内投与（15 mg eq./kg）したときの、投与後24時間までの糞、胆汁及び尿中排泄率は、それぞれ36.8、2.4及び1.3%であり、消化管からの投与量の44.2%の放射能が回収された。

イヌ（雌雄各1例）にTR-701の¹⁴C標識体を単回経口（25 mg/kg）又は静脈内（10 mg/kg）投与したときの、投与72時間後までの糞中への放射能排泄率は、雄ではそれぞれ90.7及び81.4%、雌ではそれぞれ84.3及び102.3%であり、尿中への放射能排泄率は、雄ではそれぞれ10.9及び10.0%、雌ではそれぞれ8.1及び10.4%であった。

4.4.2 乳汁中排泄（CTD 4.2.3.5.3.1）

妊娠6日のラット（各群3例）に本薬（1.25～3.75 mg/kg/日）をQD反復経口投与したとき、授乳10日目¹⁷⁾の投与約2時間後における血漿中に対する乳汁中のTR-700濃度比は、1.09～1.34であった。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用（CTD 4.2.2.4.7～4.2.2.4.11、参考CTD 4.2.2.4.6）

CYP分子種（CYP1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A）の基質¹⁸⁾の代謝に対する本薬及びTR-

¹⁶⁾ 不斉中心を有し、約99.5%がR体である。

¹⁷⁾ 計26～28回投与

¹⁸⁾ CYP1A2：フェナセチン、2A6：クマリン、2C8：パクリタキセル、2C9：ジクロフェナク、2C19：S-メフェニトイン、2D6：ブフロロール、3A：ミダゾラム

700 (50 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。本薬及び TR-700 はこれらの基質の代謝に対して明確な阻害作用を示さなかった。

CYP3A の基質 (ミダゾラム及びテストステロン) の代謝に対する本薬 (355 $\mu\text{mol/L}$) 及び TR-700 (50 $\mu\text{mol/L}$) の時間依存的な阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。本薬及び TR-700 は CYP3A の基質の代謝に対して明確な時間依存的な阻害作用を示さなかった。

TR-700 (54 $\mu\text{mol/L}$) の CYP2B6 の基質 (ブプロピオン) の代謝に対する時間依存的な阻害作用、並びに CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質¹⁹⁾ の代謝に対する阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。TR-700 はこれらの基質の代謝に対して明確な可逆的及び時間依存的な阻害作用を示さなかった。

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4) に対する TR-700 (10 $\mu\text{mol/L}$) の誘導作用がヒト肝細胞 (3 例) を用いて検討された。CYP 分子種に対する TR-700 の誘導作用は、各 CYP 分子種の基質²⁰⁾ の代謝活性を指標として検討され、代謝活性の増加は 2 倍未満であった。

CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する TR-700 (30 $\mu\text{mol/L}$) の誘導作用がヒト肝細胞 (3 例) を用いて、各 CYP 分子種の mRNA 発現量及び基質²¹⁾ の代謝活性を指標として検討され、平均値では CYP3A4 の mRNA 発現量 (2.0~2.9 倍) を除いて 2 倍未満であった。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.7.1、4.2.2.7.2)

Caco-2 細胞株において、TR-700 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) の見かけの透過係数の比 (頂端膜側から基底膜側/基底膜側から頂端膜側) は 0.8~1.9 であり、大きな排出傾向は示さなかったことから、TR-700 は P-gp 及び BCRP の基質とはならないことが示唆された (4.1.3 参照)。

OATP1B1 及び 1B3 に対する TR-700 (1 $\mu\text{mol/L}$) の基質性が検討された。ヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた MDCK II 細胞における TR-700 の取込みは非発現細胞と同程度であったことから、TR-700 は OATP1B1 及び 1B3 の基質とはならないことが示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 4.2.2.7.3~4.2.2.7.10)

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質²²⁾ の輸送に対する本薬及び TR-700 の阻害作用が検討された。P-gp を発現させた MDCK II 細胞において、本薬及び TR-700 は P-gp の基質の取込みに対して顕著な阻害作用は示さなかった。Caco-2 細胞において、TR-700 は P-gp の基質の取込みに対して顕著な阻害作用は示さなかった。Caco-2 細胞において、本薬及び TR-700 は BCRP の基質の取込みを阻害し、 IC_{50} はそれぞれ 79.8 及び 51.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。OATP1B1 又は 1B3 を発現させた MDCK II 細胞において、本薬及び TR-700 は OATP1B1 又は 1B3 の基質の取込みに対して顕著な阻害作用は示さなかった。OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 又は MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞において、本薬は OAT1、OAT3、OCT1、OCT2 又は MATE2-K の基質の取込みに対して顕著な阻害作用は示さなかった。また、TR-700 は OAT1、OCT1、OCT2 又は MATE2-K の基質の取込みに対して顕著な阻害作用は示さなかったが、OAT3 の基質の取込みを阻害し、 IC_{50} は 17.3 $\mu\text{mol/L}$

¹⁹⁾ CYP1A2: フェナセチン、2C8: アモジアキシン、2C9: ジクロフェナク、2C19: S-メフェニトイン、2D6: デキストロメトルフアン

²⁰⁾ CYP1A2: 7-エトキシレゾルフィン、2B6: ブプロピオン、2C8: アモジアキシン、2C9: ジクロフェナク、2C19: S-メフェニトイン、3A4: テストステロン

²¹⁾ CYP1A2: フェナセチン、2B6: ブプロピオン、3A4: ミダゾラム

²²⁾ P-gp: ³H-ジゴキシン、BCRP: ³H-ゲニスチン、OATP1B1: ³H-エストラジオール-17 β -D-グルクロナイド、OATP1B3: ³H-コレシストキニン-8、OAT1: ³H-パラアミノ馬尿酸、OAT3: ³H-エストロン-3-硫酸、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K: ¹⁴C-メトホルミン

であった。OCT1 又は MATE1 を発現させた CHO-K1 細胞において、TR-700 は OCT1 の基質の取込みに対して顕著な阻害作用は示さなかったが、MATE1 の基質の取込みを阻害し、IC₅₀ は 80 µmol/L であった。

これらの結果より、申請者は以下のように説明している。本薬及び TR-700 は、BCRP に対して濃度依存的な阻害作用を示したことから、本薬経口投与時の腸管において薬物相互作用を起こす可能性は否定できない。また、OAT3 及び MATE1 の IC₅₀ は臨床用量投与時の TR-700 の定常状態での C_{max} (2.24～3.01 µg/mL) 及び非結合型分率 (0.15、4.2.2 参照) より算出した最高血漿中非結合型濃度の 4 倍高いことから、OAT3 及び MATE1 に対する阻害作用を示す可能性は低いと考えられる。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された本薬に関する非臨床試験成績に基づく PK に関して、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（神経毒性試験、免疫毒性試験、不純物の毒性試験及び光毒性試験）の成績が提出された。

なお、本項では、本薬、TR-701 及び TR-700 が用いられた。なお、溶媒は、特に記載のない限り本薬では 25 mmol/L リン酸水素二ナトリウム緩衝液 (pH 7.5)、TR-701 では滅菌蒸留水又は注射用水が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1.1～4、参考 CTD 4.2.3.1.5)

雌雄 ICR マウスに TR-701 500、1,000 及び 2,000 mg/kg が単回経口投与された。死亡又は切迫屠殺は認められず、1,000 mg/kg 以上の群で自発運動低下及び眼瞼下垂、2,000 mg/kg で被毛粗剛及び脱毛が認められた。以上より概略の致死量は 2,000mg/kg 超と判断された。

雌雄 SD ラットに TR-701 500、1,000 又は 2,000 mg/kg が単回経口投与された。2,000 mg/kg 群の雌で死亡例が認められた。1,000 mg/kg 以上の群で被毛粗剛、脱毛、流涎及び体重低値、2,000 mg/kg 群で自発運動量低下、衰弱及び下痢が認められた。以上より、概略の致死量は雌で 2,000 mg/kg、雄で 2,000 mg/kg 超と判断された。

雌雄 ICR マウスに TR-701 62、125 及び 250 mg/kg が単回静脈内投与された。250 mg/kg 群で死亡例が認められた。125 mg/kg 以上の群の雌及び 250 mg/kg 群の雄で自発運動量の低下及び呼吸困難が認められた。125 mg/kg の雄及び 250 mg/kg の雌雄で盲腸拡張が認められた。以上より、概略の致死量は 250 mg/kg と判断された。

雌雄 SD ラットに TR-701 62、125 及び 250 mg/kg が単回静脈内投与された。250 mg/kg 群で死亡例及び呼吸困難が認められた。125 mg/kg 以上の群で盲腸拡張が認められた。以上より、概略の致死量は 250 mg/kg と判断された。

雌雄ビーグルイヌに TR-701 40、100、200 及び 300 mg/kg が漸増法にて単回静脈内投与された。雄の 300 mg/kg 投与時、雌の 200 mg/kg 投与時で死亡例が認められた。死亡例において、活動性低下、歯肉赤色化、持続性振戦、努力性呼吸及び口腔周囲に湿潤性物質付着、胸腺、胃、小腸及び大腸に赤色化、腎臓及び肝臓の腫大、心臓の腫大並びに脾臓に灰白部及び粗面、40 及び 100 mg/kg 投与時で嘔吐を伴わな

い吐気、100 mg/kg 投与時で口周囲の白色泡状物質、活動性低下、耳及び歯肉赤色化並びに白色／黄色物質を含む嘔吐が認められた。以上より、概略の致死量は雄で 300 mg/kg、雌で 200 mg/kg と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

臨床投与経路として経口及び静脈内が予定されている。経口投与による反復投与毒性試験として、ラット（14 日間、28 日間及び 3 カ月間）、イヌ（28 日間及び 3 カ月間）を用いた試験が実施された。静脈内投与における反復投与毒性試験として、ラット（28 日間）及びイヌ（14 日間）を用いた試験が実施された。

3 カ月間反復経口投与毒性試験の無毒性量は、ラットで雄 30 mg/kg 及び雌 10 mg/kg、イヌで 400 mg/kg と判断され、このときの TR-700 の AUC₀₋₂₄（ラット雄：130 µg・h/mL 及び雌：104 µg・h/mL、イヌ雄：105 µg・h/mL 及び雌：167 µg・h/mL）は、ヒトに臨床用量（200 mg/日）を経口投与時における TR-700 の AUC₀₋₂₄（24.6 µg・h/mL）²³⁾ の、それぞれ 5.3、4.2、4.3 及び 6.8 倍であった。

ラット 28 日間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量は雄 30 mg/kg 及び雌 15 mg/kg、イヌ 14 日間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量は 100 mg/kg/日（50 mg/kg/回）と判断された。このときの TR-700 の AUC₀₋₂₄（ラット雄：122 µg・h/mL 及び雌：93.1 µg・h/mL、イヌ雄：88.4 µg・h/mL 及び雌：92.4 µg・h/mL）は、ヒトに臨床用量（200 mg/日）を点滴静脈内投与時における TR-700 の AUC₀₋₂₄（28.6 µg・h/mL）²⁴⁾ の、それぞれ 4.3、3.3、3.1 及び 3.2 倍であった。なお、イヌ 3 カ月間反復経口投与毒性試験の無毒性量における TR-700 の AUC₀₋₂₄は、ヒトでの点滴静脈内投与時の AUC₀₋₂₄の 3.7 倍（雄）、5.8 倍（雌）であった。

本薬の経口投与時の主な毒性変化として、ラットで血小板数及び網状赤血球数低値、肝臓逸脱酵素、コレステロール及び電解質高値、腺胃に限局性びらん及び出血、小腸及び大腸に陰窩上皮等単細胞壊死、大腸腺上皮壊死及び潰瘍形成、骨髓低形成、肝細胞変性、尿細管に硝子滴、硝子円柱及び細胞壊死並びに精巣に精細管変性、出血及び炎症性変化等が認められた。また、イヌで嘔吐が認められた。

本薬の静脈内投与時の主な毒性所見として、ラットで死亡、努力性呼吸、低活動量、四肢蒼白、体重低値、貧血傾向、血小板数低値、血中総タンパク及びグロブリン低値並びにアルブミン／グロブリン（以下、「A/G」）比高値が認められた。また、イヌで口周囲の白色泡状物質及び透明物質付着、骨髓低細胞性、食道に粘膜萎縮、胃幽門部に潰瘍、食道、十二指腸及び空腸粘膜に巨大核細胞並びに十二指腸に炎症性変化等が認められた。

5.2.1 ラット 14 日間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1）

雌雄 SD ラット（各群 6 例）に TR-7010（溶媒）、30、60 又は 100 mg/kg が 14 日間経口投与された。雌で死亡例が 100 mg/kg 群の全例及び 60 mg/kg 群の 2 例に認められた。死亡例において、盲腸拡張、副腎腫大、脾臓及び胸腺小型化並びに膀胱に暗赤色尿が認められた。投与終了時の生存例において、30 mg/kg 以上の群の雌で脱毛、白血球数減少、盲腸拡張、骨髓萎縮並びに脾臓及び胸腺の萎縮、60 mg/kg 群の雌で衰弱、腹臥位、立毛、皮膚蒼白、ヘマトクリット及び網状赤血球比率低値並びに胸腺及び脾臓の小型化、100 mg/kg 群の雌で衰弱、立毛、自発運動低下、水様性下痢及び赤色便が認められた。

以上より無毒性量は雄で 100 mg/kg、雌で 30 mg/kg 未満と判断された。

²³⁾ 本剤 200 mg を QD 4 日間反復経口投与したときの TR-700 の AUC₀₋₂₄ の幾何平均

²⁴⁾ 本剤 200 mg を QD 7 日間反復静脈内投与したときの TR-700 の AUC₀₋₂₄ の幾何平均

5.2.2 ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復試験 (CTD 4.2.3.2.2)

雌雄 SD ラット (各群 10 又は 15 例) に TR-7010 (溶媒)、10、30 又は 100 mg/kg が 28 日間経口投与された。一部の動物では、投与終了後に 28 日間の回復期間が設定された。100 mg/kg 群の雌で死亡例が 11 例に認められた。死亡例において、胸腺、脾臓及び腸間膜リンパ節に萎縮、胃腸粘膜に炎症性変化、びらん、潰瘍及び萎縮、肝細胞肥大並びに骨髄に低細胞性が認められた。投与終了時の生存例について、10 mg/kg 以上の群で盲腸腫大、30 mg/kg 群の雌で白血球数、網状赤血球比率及び好中球比率低値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度及びリンパ球比率高値並びに大腿骨及び胸骨の骨髄に低細胞性、30 mg/kg 以上の群の雌で骨髄に造血細胞数低値、100 mg/kg 群の雄で腹部膨満、CD3⁺CD45⁺細胞 (主に B 細胞) 比率低値及び CD3⁺CD45⁺細胞比率高値、雌で衰弱、消瘦、自発運動低下、眼瞼下垂、体重及び摂餌量低値が認められた。回復期間終了後に 100 mg/kg 群の雄の腹部膨満のみが認められ、その他異常所見には回復性が認められた。

以上より、無毒性量は雄で 30 mg/kg、雌で 10 mg/kg と判断された。

5.2.3 ラット 3 カ月間反復経口投与試験及び 28 日間回復試験 (CTD 4.2.3.2.3)

雌雄 SD ラット (各群 10 又は 15 例) に本薬 0 (溶媒)、雄で 10、30 又は 100 mg/kg、雌で 3、10 又は 30 mg/kg が 3 カ月間反復経口投与された。一部の動物では、投与終了後に 28 日間の回復期間が設定された。100 mg/kg 群の雄では、死亡例及び毒性発現により反復投与が困難と判断され、投与 29 日目から 36 日目まで投与量を 60 mg/kg に減量した (以下、「100/60 mg/kg 群」)。死亡例が 100/60 mg/kg 群の雄の 4 例、30 mg/kg 群の雌の 1 例に認められ、100/60 mg/kg 群の雄及び 30 mg/kg 群の雌は、一般状態の悪化等により投与 37 日までに全例屠殺した。雌雄の瀕死動物で血中グルコース高値が認められた。

100/60 mg/kg 群の雄及び 30 mg/kg 群の雌で鼻、口及び前肢周囲に赤色物質付着、泌尿生殖器/肛門周囲及び腹側体幹に黄色又は褐色物質付着、消瘦、軟便、糞便量減少、皮膚弛緩、四肢蒼白、冷感、呼吸低下、散瞳、衰弱、摂餌量及び体重低値、血中アルブミン及び総タンパク低値、ALT、AST、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ及びソルビトール脱水素酵素高値、電解質²⁵⁾ 高値、腺胃に限局性びらん及び出血、小腸・大腸の陰窩上皮、絨毛上皮及び腺上皮に単細胞壊死、小腸に絨毛変性、陰窩過形成及び浮腫、大腸に腺壊死及び粘膜潰瘍形成、骨髄に骨髄細胞及び赤血球低形成、巨核球変性並びに出血、肝臓に小葉中心性肝細胞変性及びびまん性肝細胞萎縮が認められた。100/60 mg/kg 群の雄では、血小板数及び網状赤血球数低値、血中コレステロール高値、腎臓に近位尿管硝子滴、遠位尿管硝子円柱及び髓質内帯尿管壊死、精巣上体に細胞残屑、前立腺、精囊及び凝固腺で萎縮並びに精巣精細管に変性、出血及び化膿性の炎症性変化が認められた。30 mg/kg 群の雌では、卵巣に卵胞退縮、膣及び子宮頸部に萎縮が認められた。

以上より、無毒性量は雄で 30 mg/kg、雌で 10 mg/kg と判断された。

²⁵⁾ カルシウム、無機リン及びカリウム

5.2.4 イヌ 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復試験 (CTD 4.2.3.2.6)

雌雄ビーグルイヌ（各群 3 又は 5 例）に TR-701 0（溶媒）、100、200 又は 400 mg/kg が 28 日間経口投与された。一部の動物では、投与終了後に 28 日間の回復期間が設定された。100 mg/kg 以上の群で嘔吐が認められたが、4 週間の休薬期間中に当該所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は 400 mg/kg と判断された。

5.2.5 イヌ 3 カ月間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復試験 (CTD 4.2.3.2.7)

雌雄ビーグルイヌ（各群 4 又は 6 例）に本薬 0（溶媒）、100、200 又は 400 mg/kg が 3 カ月間経口投与された。一部の動物では、投与終了後に 28 日間の回復期間が設定された。100 mg/kg 以上の群で嘔吐及び異常便が認められた。200 mg/kg 以上の群の雌で脳蝸牛神経核に軸索球状物が認められたが、ビーグルイヌの自然発生病変と判断された。28 日間の休薬期間中に異常は認められなかった。

以上より、無毒性量は 400 mg/kg と判断された。

5.2.6 ラット 28 日間反復静脈内投与毒性試験及び 28 日間回復試験 (CTD 4.2.3.2.9)

雌雄 SD ラット（各群 10 又は 15 例）に TR-701 0（溶媒）、雄で 10、30 又は 90 mg/kg、雌で 5、15 又は 45 mg/kg が 28 日間反復静脈内投与された。一部の動物では、投与終了後に 28 日間の回復期間が設定された。TR-701 投与に関連する死亡例が 90 mg/kg 群の雄に 1 例、45 mg/kg 群の雌に 2 例に認められた。

90 mg/kg 群の雄及び 45 mg/kg 群の雌で軟便、粘液便、泌尿生殖器／肛門周囲及び腹側体幹に黄色又は褐色物質付着、口腔周囲に透明物質付着（高頻度）及び副腎重量高値が認められた。さらに、血中 globulin 低値及び A/G 比高値が認められ、免疫毒性試験（5.7.2 項）における IgG 低値との関連性が考えられた。90 mg/kg 群の雄で筋硬直、努力性呼吸、低活動量、四肢蒼白、平衡障害、腹這い姿勢及び体重低値が認められた。10 mg/kg 以上の群の雄及び 45 mg/kg 群の雌で胸腺重量の低値、30 mg/kg 以上の群の雄及び 15 mg/kg 以上の群の雌で血中総タンパク及びアルブミン低値、90 mg/kg 群の雄及び 45 mg/kg 群の雌で、平均赤血球数低値、平均赤血球容積、赤血球分布、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度高値、90 mg/kg 群の雄で平均血小板数低値が認められたが、関連する観察・検査項目に異常が認められないこと、又は試験施設の背景値の範囲内であることから毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、無毒性量は雄で 30 mg/kg、雌で 15 mg/kg と判断された。

5.2.7 ラット経口投与及び 60 分間静脈内投与毒性試験 (LZD 比較試験、参考 CTD 4.2.3.2.11)

雌性 SD ラット（各群 10 例）に本薬 0（溶媒²⁶⁾）、40 mg/kg が QD、LZD 100 mg/kg が BID 14 日間経口投与された。また、本薬 0（溶媒²⁷⁾）、40、60、又は 80 mg/kg が QD 7 日間点滴静注（60 分間）で、LZD 100 mg/kg が BID 14 日間点滴静注（30 分）で反復投与された。

本薬 40 mg/kg 経口投与群で死亡例が 1 例に認められ、骨髄に低細胞性、大腿骨に骨端軟骨萎縮並びに脾臓に赤脾髄萎縮及びリンパ球枯渇が認められた。本薬 40 mg/kg 以上の点滴静注群で、投与部位に暗赤色及び痂皮形成、体重及び摂餌量低値が認められ、強刺激性により投与困難と判断し、すべての個体を投与 7 日目までに剖検した。本薬及び LZD 経口投与群で皮膚弛緩、削瘦、鼻周囲に乾燥赤色物質付着、糞便量減少、軟便、泌尿生殖器／肛門周囲の黄色物質付着、体重及び摂餌量低値、白血球数、血小板数、

²⁶⁾ 35 mmol/L リン酸水素二ナトリウム緩衝液

²⁷⁾ 5%マンニトール液を生理食塩液で希釈した溶液

絶対リンパ球数及び絶対網状赤血球数低値、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット低値、副腎重量高値、脾臓及び胸腺重量低値、大腿骨の骨端軟骨及び脾臓赤脾髄に萎縮並びに骨髄に低細胞性が認められた。LZD 経口投与群で骨髄に赤血球枯渇、LZD 点滴静注群で赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット低値、血小板数及び絶対網状赤血球数高値並びに胸腺重量低値が認められた。

以上の結果から、本薬及び LZD を経口投与した場合に同様の毒性所見が認められた。また、本薬をラットに点滴静注した場合、投与部位に重度の刺激性を有する可能性が考えられた。

5.2.8 イヌ 14 日間 (BID) 反復 30 分間静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.12)

雌雄ビーグルイヌ (各群 3 例) に TR-701 0 (溶媒²⁸⁾)、25、50 又は 100 mg/kg が BID 14 日間静脈内投与された。100 mg/kg 群で全例死亡が認められた。25 mg/kg 以上の群で、前肢及び後肢腫脹、後肢機能障害並びに投与部位に浮腫、出血、炎症性変化、潰瘍形成及び壊死が認められた。25 及び 50 mg/kg 群で、血中グロブリン高値、アルブミン及び A/G 比低値が認められたが、投与部位の炎症性変化による二次的影響と判断されている。100 mg/kg 群で嘔吐及び流涎、口周囲に白色泡状物質及び透明物質付着、無摂餌、体重増加抑制及び体重低値並びに骨髄に低細胞性、100 mg/kg 群の雌で食道粘膜萎縮、胃幽門部潰瘍、食道、十二指腸及び空腸粘膜巨大核細胞並びに十二指腸に炎症性変化が認められた。25 mg/kg 及び 50 mg/kg 群で、血中コレステロール及びトリグリセリド高値が認められたが、関連する観察・検査項目に異常が認められないことから、毒性学的意義は低いと判断された。25mg/kg 以上の群の雌、50 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群の雄で胸腺重量低値、50 及び 100 mg/kg 群でパイエル板にリンパ球枯渇が認められたが、ストレスによる二次的変化と判断された。

以上より、無毒性量は 50 mg/kg/回と判断された。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1.1~5、4.2.3.3.2.1~5)

in vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験 (以下、「Ames 試験」)、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いる染色体異常試験 (以下、「染色体異常試験」) 及びマウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験 (以下、「MLA 試験」)、*in vivo* 試験として、マウスを用いる骨髄小核試験 (以下、「小核試験」) 及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験 (以下、「UDS 試験」) が実施された。

Ames 試験において、TR-701 及び TR-700 とも陰性であった。染色体異常試験では、TR-700 で 25 µg/mL 以上 [代謝活性化系 (S9 mix) 非存在下 6 時間処理] 及び 50 µg/mL 以上 [代謝活性化系 (S9 mix) 存在下 6 時間処理] で染色体異常頻度の増加が認められた。一方、TR-701 では染色体異常は陰性であった。MLA 試験では、TR-700 について、被験物質の析出が認められた最高濃度 112.3 µg/mL [代謝活性化系 (S9 mix) 非存在下 3 時間処理] の条件下で、遺伝子突然変異頻度の有意な高値が認められたが、毒性学的意義は低いと判断された。TR-701 又は TR-700 を経口投与した小核試験、及び TR-701 を経口投与した UDS 試験は陰性であった。

5.4 がん原性試験

臨床使用期間が通常 2 週間程度と予定されており、遺伝毒性試験の成績より、臨床使用時に TR-700 及び TR-701 が遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられたことから、がん原性試験は実施されていない。

²⁸⁾ 生理食塩液

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット、マウス及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。本薬又は TR-701 を経口投与した場合、マウス及びラットの胚・胎児に対する影響として、胎児における骨格変異が認められた。

経口投与における胚・胎児発生に対する無毒性量（マウス：5 mg/kg、ラット：2.5 mg/kg）投与時の AUC₀₋₂₄（19 及び 28.8 µg・h/mL）は、ヒトで臨床用量（200 mg/日）を経口投与した時の AUC₀₋₂₄（24.6 µg・h/mL）²³⁾ と比較し、AUC₀₋₂₄ はマウス 0.8 倍及びラット 1.2 倍であった。なお、マウスの 25 mg/kg/日群（AUC₀₋₂₄：94.8 µg・h/mL）及びラットの 15 mg/kg 群（AUC₀₋₂₄：154 µg・h/mL）に認められた骨格変異は、ヒトで臨床用量の AUC₀₋₂₄ と比較するとマウス 3.9 倍及びラット 6.3 倍で認められた。ラットにおいて本薬の胎盤通過及び乳汁中排泄が確認されている（4.2.3 及び 4.4.2 の項参照）。

5.5.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.5.1.1）

雄性 SD ラット（各群 25 例）に本薬 0（溶媒）、5、15 又は 50 mg/kg が交配 28 日前から交配後の剖検（58～59 日間）まで、雌性 SD ラット（各群 25 例）に本薬 0（溶媒）、2.5、5 又は 15 mg/kg が交配 14 日前から妊娠 7 日（22～35 日間）まで経口投与された。親動物では、死亡例が雄の 5 及び 50 mg/kg 群で各 1 例、出産後の雌の 15 mg/kg 群で 1 例に認められた。本薬群の死亡について、その他の個体に毒性所見が認められていないことから、本薬投与との関連性は低いと判断された。15 mg/kg 以上の群の雄で一過性の摂餌量低値が認められたが、体重増加に影響しなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。50 mg/kg 群の雄で流涎と口周囲に透明物質付着、精巣上体精子数の僅かな低値、精巣上体及び精巣上体尾部重量の低値が認められたが、毒性学的意義は低いと判断された。

雌の生殖機能に対して、本薬の投与に関連した所見は認められなかった。

以上より、無毒性量は一般毒性に対して雄で 50 mg/kg、雌で 15 mg/kg、生殖機能及び初期胚発生に対して 15 mg/kg と判断された。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

5.5.2.1 マウス胚・胎児発生に関する用量設定試験（CTD 4.2.3.5.2.1）

妊娠 ICR マウス（各群 8 例）に TR701 0（溶媒）、10、50、250、又は 750 mg/kg が妊娠 6 日から 15 日（10 日間）まで経口投与された。母動物の死亡例が妊娠 13～18 日に 250 mg/kg 群で 7 例、750 mg/kg 群で全例に認められた。死亡例において、よろめき歩行、円背位、体躯又は四肢蒼白、自発運動低下、冷感、泌尿生殖器に赤色物質付着、糞便量減少、体重及び摂餌量低値が認められた。

母動物では 50 mg/kg で泌尿生殖器の赤色物質付着及び皮膚蒼白、体重及び妊娠子宮重量低値が認められた。胚・胎児では 50 mg/kg で着床後胚死亡率高値、生存胎児数及び生存胎児率低値が認められた。250 mg/kg 群の生存 1 例で全胎児吸収が認められた。

5.5.2.2 マウス胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2.2）

妊娠 ICR マウス（各群 25 例）に本薬 0（溶媒）、1、5 及び 25 mg/kg が妊娠 6 日から 15 日（10 日間）まで経口投与された。母動物では毒性学的意義のある所見は認められなかった。母動物では、25 mg/kg 群で妊娠子宮重量の低値、胚・胎児では、25 mg/kg 群で胎児体重低値及び肋軟骨異常（主に癒合）を有する胎児数の高値傾向が認められた。

以上より、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 25 mg/kg、胚・胎児発生に対して 5 mg/kg と判断された。

5.5.2.3 ラット胚・胎児発生に関する用量設定試験（参考 CTD 4.2.3.5.2.3）

妊娠 SD ラット（各群 8 例）に TR-701 0（溶媒）、5、15 及び 50 mg/kg が妊娠 6 日から 17 日（12 日間）まで経口投与された。母動物では、50 mg/kg 群で死亡例が 6 例に認められた。死亡例において糞便量減少、胸部及び腹部脱毛、体重減少及び摂餌量低値が認められた。50 mg/kg 群の生存 2 例で脱毛、体重及び摂餌量低値、胚吸収及び胎児発生に伴う子宮重量低値が認められた。5 mg/kg 以上の群で体重増加量、摂餌量低値及び 15 mg/kg 群で子宮重量低値が認められた。胚・胎児では、15 mg/kg 群で着床後胚死亡率高値、生存胎児率、生存胚胎児数及び胎児重量低値が認められた。

5.5.2.4 ラット胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2.4）

妊娠 SD ラット（各群 25 例）に TR-701 0（溶媒）、2.5、5 及び 15 mg/kg が妊娠 6 日から 17 日（12 日間）まで経口投与された。母動物では、2.5 mg/kg 以上の群で体重増加低値及び摂餌量低値が認められた。このうち、2.5 mg/kg 群については軽微な変化であり毒性学的意義は低いと判断した。母動物では 5 mg/kg 以上の群で妊娠子宮重量低値、胚・胎児では、5 mg/kg 以上の群で胎児体重低値、15 mg/kg 群で胎児骨格変異（骨化遅延）率の高値及び発育遅延に起因しない肋骨及び椎骨変異率の高値が認められた。

以上より、無毒性量は母動物及び胚・胎児発生に対して 2.5 mg/kg と判断された。

5.5.2.5 ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験（CTD 4.2.3.5.2.6）

妊娠ニュージーランドホホワイト（以下、「NZW」）ウサギ（各群 8 例）に TR-701 0（溶媒）、1、2.5 又は 5 mg/kg が妊娠 7 日から 20 日（14 日間）まで経口投与された。母動物では 2.5 及び 5 mg/kg 群で死亡が各 2 例、死亡個体で著しい摂餌量及び体重低値が認められ、TR-701 のウサギ腸内細菌叢の影響と判断された。1 mg/kg 以上の群で体重及び摂餌量低値並びに流産が認められた。2.5 mg/kg 以上の群で子宮重量低値が認められた。胚・胎児では、2.5 mg/kg 以上の群で着床後胚死亡率高値傾向、生存胎児率低値及び胎児重量低値、5 mg/kg 群の 1 例に手根湾曲（両側）が認められたが、5 mg/kg 群で認められた所見は自然発生病変と判断された。

以上より、ヒトでの TR-700 曝露量の 1/20 に相当する投与量 (1 mg/kg) で母動物に毒性が認められた。ウサギは抗菌薬に対して感受性が高く、胚・胎児発生への影響評価として適さないと判断された。

5.5.3 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（CTD 4.2.3.5.3.1）

妊娠 SD ラット（各群 24 例）に本薬 0（溶媒）、1.25、2.5 又は 3.75 mg/kg が妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与された。また、F₁ 世代の生殖能力も評価された。母動物では、3.75 mg/kg 以上の群で摂餌量低値が認められたが、体重に変化が認められていないことから毒性学的意義は低いと判断された。F₁ 出生児及び F₂ 出生児に、本薬投与の影響は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性、F₁ 及び F₂ 出生児に対する無毒性量は 3.75 mg/kg と判断された。

5.6 局所刺激性試験

5.6.1 ラット7日間反復点滴静注（10分間）血管刺激性試験（参考CTD 4.2.3.6.1）

雄SDラット（各群5例）に本薬0（溶媒²⁷⁾）又は90 mg/kgが7日間点滴静注（10分間/回）投与された。90 mg/kg群で血管組織に炎症性変化が認められ、溶媒群と比較して発生頻度及び重症度が上昇した。

5.6.2 ラット7日間反復点滴静注（120分間）血管刺激性試験（CTD 4.2.3.6.2）

雌雄SDラット（各群5例）に本薬0（溶媒²⁷⁾）、1.8、5.4又は18 mg/kgが7日間、反復点滴静注（120分間/回）投与された。5.4 mg/kg以上の群で血栓形成、血管周囲及び血管組織に炎症性変化、18 mg/kg群の雌に尾中間部の暗色領域が認められた。

以上より、点滴静注時の投与部位の局所刺激性に関する無毒性量は1.8 mg/kg（0.225 mg/mL）と判断され、臨床使用時の製剤濃度（0.8 mg/mL²⁹⁾）より低濃度で刺激性が認められた。

5.6.3 イヌ7日間反復点滴静注（60又は120分）血管刺激性試験（CTD 4.2.3.6.3）

雄ビーグルイヌ（各群3例）に本薬を7日間、反復点滴静注（60又は120分間/回）した。60分間点滴静注で0（溶媒²⁷⁾）、6.6、19.8又は66 mg/kg、120分間点滴静注で0（溶媒²⁷⁾）、1.7、3.4又は6.7 mg/kgが投与された。

60分間点滴静注した6.6 mg/kg以上の群で橈側皮静脈及び伏在静脈投与部位に暗赤色化、橈側皮静脈及び伏在静脈投与部位に血管内皮及び内膜下に空胞化及び炎症性変化、血栓形成、血管組織で炎症性変化及び浮腫、出血、フィブリン様物質滲出、皮下組織に炎症性変化が認められた。19.8 mg/kg以上の群で前肢腫脹、投与部位血管に血栓及び血管壁に非晶質板状両染性物質が認められ、本薬の蓄積による可能性が考えられた。66 mg/kg群で左後肢運動障害、右橈側皮静脈投与部位の腫脹及び左右橈側皮静脈投与部位に浮腫が認められた。

120分間点滴静注した1.7 mg/kg以上の群で投与部位に暗赤色部/変色、血管内皮及び内膜下空胞化、3.4 mg/kg以上の群で血管内膜下に炎症性変化、6.7 mg/kg群で右前肢に腫脹及び血栓形成が認められた。

血栓形成以外の投与部位で認められた病理組織所見は、点滴静注時の二次的影響と考えられ、120分間点滴静注時の投与部位の局所刺激性に関する無毒性量は3.4 mg/kgと判断された。

5.6.4 ウサギ血管周囲、筋肉内及び皮下投与急性刺激性試験（CTD 4.2.3.6.4）

NZWウサギ（6例：雄4及び雌2例）に本薬0.8 mg/mLが血管周囲（0.3 mL）、筋肉内（0.5 mL）又は皮下（1.0 mL）に単回投与された。投与後24時間時点で3例、96時間時点で3例を剖検し、投与部位を肉眼観察及び病理組織学的検査を実施した。各投与部位に本薬投与による局所刺激性は認められなかった。

5.7 その他の試験

5.7.1 ラット反復経口投与神経毒性試験（CTD 4.2.3.2.4）

雌雄Long Evansラット³⁰⁾（各群36又は60例）に本薬0（溶媒）、雄で7.5、15又は30 mg/kg、雌で2.5、5又は10 mg/kgが9カ月間経口投与され、投与1、3、6又は9カ月目に剖検を行い病理組織学的検査

²⁹⁾ 本剤200 mgを注射用水4 mLで溶解した液を生理食塩液250 mLで希釈したときの本薬の製剤中濃度

³⁰⁾ TR-700のメラニンへの結合が本薬投与後の神経毒性発生へ影響する可能性が考えられたことから、有色のラットが選択された。

査で神経毒性が検討された。本薬群において、脳、眼、視索及び視神経、脊髄、神経節及び神経（坐骨神経含む）に本薬投与に関連した病理組織学的な異常所見は認められなかった。

以上より、神経毒性に対する無毒性量は雄で 30 mg/kg、雌で 10 mg/kg と判断された。

5.7.2 ラットにおける反復経口免疫毒性試験（CTD 4.2.3.7.2.1）

雌雄 SD ラット（各群 8 例）に本薬 0（溶媒）、雄で 10、30 又は 100 mg/kg、雌で 3、10 又は 30 mg/kg が 29 日間（雄）又は 30 日間（雌）反復経口投与され、免疫毒性が評価された。

30 mg/kg 以上の群の雄で血清 IgG 及び IgG 誘発プラーク³¹⁾ 低値、100 mg/kg の雄で脾臓細胞数、脾臓中 T 細胞、B 細胞、CD4⁺/CD8⁺陽性 T 細胞及び IgM 誘発プラーク低値、30 mg/kg 群の雌で脾臓細胞数低値、T 細胞数低値、血清 IgG 低値、IgM 及び IgG 誘発のプラーク低値が認められた。

以上より、免疫毒性に関する無毒性量は雌雄で 10 mg/kg と判断された。

5.7.3 代謝物の毒性試験

本薬及び TR-701 は投与後速やかに活性代謝物 TR-700 に変換される。したがって、TR-700 の毒性は本薬及び TR-701 を用いた毒性試験で評価可能と考えられたことから、TR-700 の毒性試験は実施されていない。なお、遺伝毒性については TR-700 を用いた試験が実施された。

5.7.4 不純物の毒性試験

本薬原薬中に含まれる不純物のうち、安全性の評価が必要な原薬中の 4 種の不純物 FHE、FIE、GGE 及び FFE についてラット 14 日間反復静脈内投与毒性試験が実施された。また、*in silico* プログラム³²⁾ を用いた本薬中に含まれる不純物の解析結果を踏まえ、原薬に含まれる可能性のある 4 種の不純物（IE、JE、FIE 又は GE）について Ames 試験を実施した。

5.7.4.1 不純物の反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.7.6.1、4.2.3.7.6.2）

雌 SD ラット（各群 10 例）に GGE 0（溶媒³³⁾）0.5 又は 2 mg/kg が 14 日間静脈内投与された。

GGE 投与に関連する毒性所見は認められなかった。

以上より、GGE の無毒性量は 2 mg/kg と判断された。

雌雄 SD ラット（各群 10 例）に FHE、FIE 及び FFE 0（溶媒³³⁾）0.25 mg/kg が 14 日間静脈内投与された。FHE、FIE 及び FFE 投与に関連する毒性所見は認められなかった。

以上より、FHE、FIE 及び FFE の無毒性量は 0.25 mg/kg と判断された。

5.7.4.2 不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.7.6.5～4.2.3.7.6.8）

IE、JE、FIE 又は GE の Ames 試験を実施した。IE について 25 µg/mL 以上の TA100 株 [代謝活性化系 (S9 mix) 存在下]、JE について 33 µg/mL 以上の TA100 株 [代謝活性化系 (S9 mix) 存在下] で変異原性陽性、FIE 及び GE は変異原性陰性と判断された。

³¹⁾ 脾臓細胞 10⁶ 個中のプラーク形成細胞数

³²⁾ DEREK Nexus、MultiCase 及び Leadscape® FDA Model Applier

³³⁾ 25 mmol/L リン酸水素二ナトリウム緩衝液 (pH 7.5)

変異原性陽性の iE 及び JE について、市販製剤の製造に使用される原薬中では毒性学閾値未満で管理されており、安全性上の懸念は低いと判断された。

5.7.5 光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7.1)

雌 Long-Evans ラット (各群 5 例) に、本薬 0 (溶媒)、10、25 及び 60 mg/kg が単回経口投与され、最小紅斑量の 50% に相当する紫外線を眼及び皮膚に照射し、光毒性を評価した。照射 0.5、4、24、48 及び 72 時間後に全身外観及び皮膚の観察を行い、照射 72 時間後に眼科学的検査並びに眼及び皮膚を病理組織学的検査を実施した。本薬群において、眼球及び皮膚に異常は認められず、本薬は光毒性を誘発する可能性は低いと考えられた。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 静脈内投与における毒性評価について

機構は、非げっ歯類を用いた反復静脈内投与毒性試験の投与期間が最長 14 日間であること、及び生殖発生毒性が経口投与のみで評価されていることについて、本薬を静脈内投与した場合の全身及び生殖発生毒性が適切に評価されているか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

臨床使用時において、本剤を静脈内及び経口投与した場合の TR-700 の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24})³⁴⁾ に大差はなく、経口投与で実施された反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験における TR-700 の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24}) は、ヒト静脈内投与時の曝露量を上回った。また、ヒトに本薬を静脈内投与した場合の TR-700 の曝露量 (AUC_{0-24}) は、イヌ 3 カ月間反復経口投与毒性試験における無毒性量時の曝露量と比較し、安全域が確保された。なお、本薬をイヌに静脈内投与した場合の主な所見は消化管に対する毒性であり、当該投与経路に特有な全身毒性は新たに認められないと考える。

以上のことから、静脈内投与における非げっ歯類の全身毒性及び生殖発生毒性は、経口投与における毒性試験の成績からも評価可能と考える。

機構は申請者の説明を了承した。

5.R.2 全身毒性について

機構は、ラット反復投与毒性試験及びイヌ反復投与毒性試験において、消化管毒性、骨髄毒性及び免疫毒性が認められたことについて、本薬の直接的な影響及びヒトでの安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

ラット及びイヌで認められた消化管毒性について、本薬の直接的影響によるものとする。また、国内第Ⅲ相試験において消化器系に有害事象の発生が認められ、その発現率は LZD と比較して同程度と考える。ラットで認められた骨髄毒性について、LZD を投与した患者でも認められたため、クラス効果と考えるが、ヒトでは本薬投与時の骨髄毒性に関連する有害事象の発生は低頻度であった。また、毒性

³⁴⁾ ヒトに本剤 200 mg を QD 投与したときの定常状態における TR-700 の C_{max} の平均値は静脈内投与で 3.0 µg/mL、経口投与で 2.2 µg/mL、 AUC_{0-24} の幾何平均は静脈内投与で 28.6 µg·h/mL、経口投与で 24.6 µg·h/mL

試験において本薬の消化管毒性及び骨髄毒性は、臨床使用時における TR-700 の曝露量 (AUC₀₋₂₄) の約 5.3 倍 (雄)、約 4.2 倍 (雌) では認められていないことから、当該毒性所見のヒトでの安全性上の懸念は低いと考える。ラットで認められた免疫毒性について、臨床使用時における TR-700 の曝露量 (AUC₀₋₂₄) の約 4.0 倍 (雄) で IgG 減少、IgG 反応の低下等、軽微な免疫抑制作用が認められ、免疫系への影響を明らかに否定できないが、海外第Ⅲ相試験においてリンパ球系に関連した有害事象が認められていないことから、ヒトでの安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、毒性試験で認められた消化管、骨髄及び免疫毒性について添付文書にて注意喚起するように求め、申請者は対応する旨を説明した。

なお、本薬の骨髄毒性に対するヒトでの安全性については、7.R.3.2 項において引き続き検討したいと考える。

5.R.3 生殖発生への影響について

機構は、ラット経口反復投与毒性試験で精巣、雄性生殖腺、卵巣、子宮及び子宮頸管に異常所見が認められること並びにマウス及びラット胚・胎児発生試験において胎児骨格に異常が認められたことについて、本薬の直接的な影響の可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

精巣を含む雄生殖腺、卵巣、子宮及び子宮頸管に認められた異常所見は、全身毒性が認められる高用量で観察されている。精巣以外の異常所見は全身毒性による二次的変化の影響と考えるが、精巣で認められた異常所見は本薬の直接的な影響を否定できない。ただし、精巣での毒性変化は、臨床使用時における TR-700 の曝露量 (AUC₀₋₂₄) の約 5.3 倍に相当する投与量で認められていないことから、ヒトで安全性上の懸念は低いと考えられる。高用量群で認められた胎児骨格の異常所見について、TR-700 は胎盤を通じて胎児へ曝露される可能性があることから (4.2.3 参照)、本薬の直接的な影響と考える。

機構は、精巣及び胎児骨格の異常所見について本薬の直接影響の可能性が否定できないこと、及び LZD にも同様な精巣毒性の所見が認められ、添付文書で注意喚起されていることから、本薬の精巣及び胎児毒性について添付文書にて注意喚起するよう求め、申請者は対応する旨を説明した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の臨床開発では、TR-701 を含むカプセル剤、本薬を含むカプセル剤、錠剤及び注射剤が使用され³⁵⁾、本邦の製造販売予定製剤は本薬を含む錠剤及び注射剤 (以下、「本剤」) である。

ヒト血漿、尿及び糞中の本薬及び TR-700 の濃度測定には液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 (定量下限 本薬：血漿及び尿 5.00 ng/mL、TR-700：血漿 0.16、1.6 又は 5.00 ng/mL、尿 5.00 ng/mL、

³⁵⁾ 主な臨床試験で用いられた各製剤は、以下のとおりである。

TR-701 を含むカプセル剤：第Ⅰ相試験 (101、102、103及び108試験) 及び第Ⅱ相試験 (104試験)。本薬を含むカプセル剤：第Ⅰ相試験 (108試験)。本薬を含む錠剤：第Ⅰ相試験 (105、107、109、110、111、114、115、119、124、16101、16102、16411、DA7218_PK_I及びMK-1986 004試験)、第Ⅱ相試験 (126試験) 及び第Ⅲ相試験 (112、113、16099及び16121試験)。本薬を含む注射剤：第Ⅰ相試験 (107、111、123、16101、16102、16411及びDA7218_PK_I試験) 及び第Ⅲ相試験 (113、16099及び16121試験)。

糞 0.2 µg/g)、ヒト組織透析液中の TR-700 の濃度測定には HPLC/紫外吸光度法 (定量下限: 50 ng/mL) が用いられた。

6.1.1 絶対的 BA 試験 (CTD 5.3.1.1.2 : 107 試験<2009 年 9 月~2010 年 1 月>、CTD 5.3.3.1.5 : 16101 試験<20 年 月~20 年 月>、参考 CTD 5.3.3.1.7 : DA7218_PK_I 試験<2014 年 4 月~2014 年 5 月>、参考 CTD 5.3.3.1.8 : 16411 試験<2014 年 6 月~2014 年 8 月>)

中国人、米国人、日本人及び韓国人健康被験者 [PK 評価例数: 各 16 例 (中国人)、各 8 例 (米国人)、各 7 例 (日本人)、各 8 例 (韓国人)] を対象に、本剤 200 mg を単回経口又は静脈内投与時の TR-700 の AUC_{inf} の最小二乗平均の比から算出した絶対的 BA [90%信頼区間] は、それぞれ 85.5 [81.7, 89.4]、91.5 [86.8, 96.4]、82.6 [77.9, 87.6] 及び 95.2 [92.7, 97.8] %であった。

6.1.2 相対的 BA 試験 (参考 CTD 5.3.1.2.1 : 108 試験<2009 年 2 月~2009 年 3 月>)

米国人健康被験者 (PK 評価例数: 12 例) を対象に、TR-701 200 mg を含むカプセル剤³⁶⁾ と本薬 182 mg を含むカプセル剤の相対的 BA を検討することを目的として、空腹時に単回経口投与する 2 処置 2 期クロスオーバー試験が実施された。TR-701 200 mg カプセル投与時に対する本薬 182 mg カプセル投与時の TR-700 の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 95.3 [89.7, 101.3] 及び 95.9 [93.1, 98.8] であった。

6.1.3 食事の影響に関する試験 (参考 CTD 5.3.1.1.1 : 103 試験<2008 年 3 月~2008 年 5 月>)

米国人健康被験者 (PK 評価例数: 11 例) を対象に、TR-701 を含むカプセル剤 600 mg を空腹時又は食後 (高脂肪食摂取後 10 分以内) に単回経口投与したときの食事の影響が 2 処置 2 期クロスオーバー試験にて検討された。結果は表 24 のとおりであった。空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 73.7 [67.8, 80.1] 及び 102 [98.2, 106.8] %であった。空腹時投与時と比べ食後投与時では、TR-700 の吸収速度の低下 (C_{max} の低下及び t_{max} の遅延) が認められたが、C_{max} の低下は、TR-700 の抗菌特性が AUC/MIC に依存することを踏まえると、臨床的に重要な変化ではない、と申請者は説明している。

表 24 米国人健康被験者に空腹時又は食後に TR-701 600 mg 投与時の TR-700 の PK パラメータ

	投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
空腹時	600	11	6.50±1.36	2.0 [1.5-3.0]	81.2±22.6	82.0±23.1	10.9±0.9
食後	600		4.79±1.12	8.0 [4.0-12.0]	84.1±27.1	85.0±27.7	10.4±0.9

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、国内第 I 相試験 (健康被験者を対象とした PK 試験)、海外第 I 相試験 (健康被験者を対象とした PK 試験、肝機能障害被験者を対象とした PK 試験、腎機能障害被験者を対象とした PK 試験、薬物動態学的相互作用試験及び QT/QTc 試験)、海外第 II 相試験 (cSSSI 患者を対象とした PK 試験)、国内第 III 相試験 (SSTI 又はそれに伴う敗血症患者を対象とした PK 試験) 及び海外第 III 相試験 (ABSSSI 患者を対象とした PK 試験) が提出された。なお、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した (4.1.3、4.2.2、4.3.2、4.5.1、4.5.2 及び 4.5.3 参照)。

³⁶⁾ 本薬 182mg に相当

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.5 : 16101 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康被験者 (PK 評価例数 : 25 例) を対象に、本剤を単回経口又は静脈内投与したときの本薬及び TR-700 の PK が検討された。結果は表 25 のとおりであった。単回静脈内投与時の本薬及び TR-700 の C_{max} 及び AUC_{inf} は、検討された用量の範囲内で用量比例的に増加した。また、本剤の単回経口投与時には、血漿中で本薬は検出されなかった。本剤の経口又は静脈内投与 48 時間後までの TR-700 の累積尿中排泄率はともに約 1%であった。

表 25 日本人健康被験者に本剤を単回経口又は静脈内投与したときの本薬及び TR-700 の PK パラメータ

測定対象 : 本薬

投与経路	投与量 (mg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max}^a (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_{dss} (L)
静脈内	50	9	0.605 ± 0.0698	0.50 [0.25 - 0.98]	0.522 ± 0.0682	0.0505 ± 0.005	97.2 ± 12.6	9.04 ± 1.22
	100	9	1.39 ± 0.403	0.50 [0.25 - 0.98]	1.19 ± 0.374	0.088 ± 0.030	89.9 ± 22.9	8.10 ± 2.19
	200	7	2.64 ± 0.458	0.50 [0.25 - 0.98]	2.36 ± 0.394	0.179 ± 0.059	87.0 ± 15.0	8.83 ± 2.23

測定対象 : TR-700

投与経路	投与量 (mg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max}^a (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_{dss} (L)
経口	200	7	2.38 ± 0.589	3.0 [0.98 - 4.0]	28.6 ± 8.20	10.7 ± 0.975	—	—
静脈内	50	9	0.718 ± 0.0926	0.98 [0.98 - 1.2]	7.33 ± 1.66	11.6 ± 2.45	5.81 ± 1.02	82.5 ± 13.8
	100	9	1.72 ± 0.390	1.1 [0.98 - 1.1]	17.2 ± 3.52	12.3 ± 1.14	4.94 ± 0.92	71.8 ± 11.8
	200	7	3.45 ± 0.601	1.1 [0.98 - 1.3]	34.4 ± 7.90	11.0 ± 1.28	4.98 ± 0.98	64.0 ± 11.8

平均値 \pm 標準偏差、— : 未検討

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.2 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.6 : 16102 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康被験者 (PK 評価例数 : 16 例) を対象に、本剤を QD 7 日間反復経口又は静脈内投与したときの本薬及び TR-700 の PK が検討された。結果は表 26 のとおりであった。また、本剤の経口投与時には、血漿中で本薬は検出されなかった。本薬の経口又は静脈内反復投与時の 1 日目及び 7 日目の投与 24 時間後までの TR-700 の累積尿中排泄率は、いずれの場合も約 1%であった。 C_{max} 及び AUC_{0-24} について蓄積性は認められなかった。

表 26 日本人健康被験者に本剤を反復経口又は静脈内投与したときの本薬及び TR-700 の PK パラメータ

測定対象：本薬

投与経路	投与量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	Vdss (L)
静脈内	200 QD	8	1 日目	2.70±0.341	0.50 [0.25-0.98]	2.38±0.377	0.274±0.137	85.7±11.5	8.14±1.05
			7 日目	2.54±0.375	0.50 [0.25-0.50]	2.24±0.363	0.757±0.365	91.2±12.9	10.2±2.0

測定対象：TR-700

投与経路	投与量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	Vdss (L)
経口	200 QD	8	1 日目	2.13±0.474	3.0 [1.5-4.0]	21.1±4.08	9.07±1.18	—	—
			7 日目	2.55±0.433	4.0 [2.0-6.0]	27.0±5.59	11.3±1.46	—	—
静脈内	200 QD	8	1 日目	3.55±0.327	1.0 [0.98-1.2]	28.4±4.39	9.65±1.13	4.95±0.98	61.3±6.0
			7 日目	3.85±0.580	1.1 [0.98-1.3]	34.9±6.58	12.0±1.12	4.86±0.94	65.8±7.2

平均値 ± 標準偏差、—：未検討

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.3 マスバランス試験 (参考 CTD 5.3.3.1.3 : 106 試験<2010 年 9 月>)

米国人健康男性被験者 (PK 評価例数：6 例) を対象に、本薬の ¹⁴C 標識体 204 mg を空腹時に単回経口投与時のマスバランスが検討された。血漿中に対する全血中の放射能の AUC_{inf} の比は 0.925 であった。投与 288 時間後までの放射能の尿及び糞中回収率は、それぞれ 18.0 及び 81.5% であり、尿及び糞中の総回収率は、投与 96 及び 288 時間後までに、それぞれ 87.6 及び 99.5% であった。

6.2.1.4 海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1.1 : 101 試験<2008 年 1 月~2008 年 6 月>)

米国人健康被験者 (PK 評価例数：54 例) を対象に、TR-701 を含むカプセル剤を空腹時に単回又は 21 日間反復経口投与したときの TR-700 の PK が検討された。結果は表 27 のとおりであった。単回経口投与時の TR-700 の AUC_{inf} は検討された用量の範囲内で用量比例的に増加したが、C_{max} は用量比を下回って増加した。この要因について、t_{max} が高用量投与時に遅延する傾向がみられたことから、薬物の吸収速度に飽和現象が生じた可能性が考えられ、その要因として、高用量時には TR-701 の溶解過程に飽和現象が生じた又は TR-700 への変換速度に飽和現象が生じた可能性が考えられる、と申請者は説明している。

表 27 米国人健康被験者に TR-701 を単回又は反復経口投与したときの TR-700 の PK パラメータ

投与方法	投与量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
単回	200	6	—	1.99±0.428	3.0 [1.0-4.0]	—	25.4±4.60	11.2±3.59
	400	6	—	3.77±0.961	3.5 [2.0-4.0]	—	56.1±13.2	10.8±0.796
	600	6	—	5.21±0.726	2.5 [2.0-4.0]	—	79.3±31.3	11.4±2.57
	800	6	—	5.52±1.19	4.0 [2.0-8.0]	—	91.8±12.9	10.6±1.29
	1,200	6	—	9.49±1.92	4.0 [2.0-4.0]	—	123±31.2	10.4±1.43
反復	200 QD	8	1 日目	1.80±1.25	3.0 [1.5-4.1]	16.7±3.80	21.6±6.54	11.1±1.20
		7	15 日目 ^{b)}	1.81±0.383	3.0 [2.0-4.0]	22.5±6.52	—	10.2±2.05
	300 QD	8	1 日目	2.14±0.508	2.0 [1.5-4.0]	24.1±5.43	29.6±7.46	10.1±1.36
		8	21 日目	2.67±0.534	3.0 [1.6-8.0]	31.2±6.59	—	11.9±1.67
	400 QD	8	1 日目	4.15±0.789	4.0 [1.0-4.0]	46.0±6.39	54.0±8.19	8.01±1.17
		8	21 日目	4.69±0.488	2.5 [1.5-4.0]	52.0±5.13	—	12.8±1.42

平均値 ± 標準偏差、—：未検討又は該当せず

a) 中央値 [範囲]、b) 投与 21 日目の 1 例の曝露量が極めて低値であったため、投与 15 日目のパラメータを示した。

6.2.1.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.2 : 107 試験<2009 年 9 月~2010 年 1 月>)

米国人健康被験者 (PK 評価例数 : 36 例) を対象に、本剤を単回又は QD 7 日間反復静脈内投与したときの本薬及び TR-700 の PK が検討された。結果は表 28 のとおりであった。単回静脈内投与時の TR-700 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、検討された用量の範囲内で用量比例的に増加した。

表 28 米国人健康被験者に本剤を単回又は反復静脈内投与したときの TR-700 の PK パラメータ

投与方法	投与量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ^{b)} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
単回	100	9	—	1.16±0.186	1.92 [1.08-2.25]	17.0±1.66	17.4±1.77	13.4±1.14
	200	9	—	2.62±0.577	2.17 [0.917-2.33]	30.0±10.3	32.6±8.30 ^{c)}	11.0±0.763 ^{c)}
	400	9	—	5.13±0.788	2.10 [0.917-2.50]	58.2±11.4	58.7±11.6	11.3±1.23
反復	200 QD	9	1 日目	2.34±0.644	1.08 [0.917-1.50]	22.3±4.24	26.6±5.18	9.33±1.50
		8	7 日目	3.01±0.658	1.17 [0.917-1.50]	29.2±6.22	—	12.4±1.25

平均値 ± 標準偏差、—：未検討又は該当せず

a) 中央値 [範囲]、b) 単回投与 : AUC_{0-t}、反復投与 : AUC₀₋₂₄、c) 8 例

6.2.1.6 皮下脂肪組織及び骨格筋組織移行性試験 (参考 CTD 5.3.3.1.2 : 102 試験<2008 年 4 月~2008 年 8 月>)

米国人健康被験者 (PK 評価例数 : 12 例) を対象に、TR-701 を含むカプセル剤 600 mg を空腹時に単回経口投与したときの TR-700 の皮下脂肪組織及び骨格筋組織への移行性が検討された。血漿中の非結合形 TR-700 の AUC₀₋₁₂ に対する皮下脂肪組織又は骨格筋組織中の TR-700 の AUC₀₋₁₂ の比は、それぞれ 1.08 及び 1.22 であった。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 青少年被験者を対象とした海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.3.1 : 111 試験<2010 年 7 月~2011 年 9 月>)

青少年 (12~17 歳) 被験者 (PK 評価例数 : 20 例) を対象に、本剤を空腹時に単回経口又は静脈内投与したときの TR-700 の PK が検討された。結果は表 29 のとおりであった。

表 29 健康青少年被験者に本剤を単回経口又は静脈内投与したときの TR-700 の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	Vd _{ss} (L)
経口	200	10	2.23±0.549	4.0 [1.0-6.0]	25.2±9.15	8.26±1.99	—	—
静脈内	200	10	3.85±1.51	1.0 [0.50-2.0]	27.8±7.28	6.64±0.689	6.31±1.81	54.2±10.2

平均値±標準偏差、—：未検討

a) 中央値 [範囲]

6.2.2.2 高齢被験者を対象とした海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.3.4 : 109 試験<2012 年 1 月~2012 年 2 月>)

健康高齢 (66~78 歳) 及び非高齢 (25~45 歳) 被験者 (PK 評価例数 : 28 例) を対象に、本剤を空腹時に単回経口投与したときの TR-700 の PK が検討された。結果は表 30 のとおりであった。

表 30 健康高齢及び非高齢被験者に本剤を単回経口投与したときの TR-700 の PK パラメータ

対象	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (高齢/非高齢)	
						C _{max}	AUC _{inf}
非高齢	14	2.36±0.485	3.0 [1.5-8.0]	29.9±5.87	11.8±1.01	1.09 [0.92, 1.30]	1.13 [0.95, 1.34]
高齢	14	2.62±0.730	3.0 [1.5-8.0]	34.7±10.6	12.3±1.25		

平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

6.2.2.3 肝機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.3.2 : 124 試験<2011 年 8 月~2012 年 5 月>)

肝機能障害を有する被験者 [中等度 (Child-Pugh 分類 : クラス B) 及び重度 (同 : クラス C) : 各 8 例] 及び被験者背景³⁷⁾ を一致させた肝機能正常被験者 16 例 (中等度、重度に対し各 8 例) を対象に、本剤 200 mg を単回経口投与したときの TR-700 の PK が検討された。結果は表 31 のとおりであった。

表 31 肝機能障害を有する被験者及び肝機能正常被験者に本剤を単回経口投与したときの TR-700 の PK パラメータ

障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	fu	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] ^{b)}	
							C _{max}	AUC _{inf}
正常 ^{c)}	8	1.85±0.492	2.0 [1.0-4.0]	23.0±5.70	13.4±3.93	0.275±0.037	1.09 [0.85, 1.41]	1.22 [0.86, 1.72]
中等度	8	2.08±0.742	1.8 [0.50-3.0]	30.5±17.5	14.9±3.49	0.305±0.043		
正常 ^{d)}	8	2.12±0.804	3.0 [1.0-8.0]	24.6±8.05	13.7±3.71	0.197±0.015	0.99 [0.70, 1.40]	1.34 [0.93, 1.94]
重度	8	2.20±1.07	2.0 [0.50-3.0]	35.2±21.1	14.2±2.92	0.181±0.030		

平均値±標準偏差、fu : タンパク非結合率

a) 中央値 [範囲]、b) 肝機能障害を有する被験者/肝機能正常被験者、c) 中等度の肝機能障害を有する被験者と背景を一致させた肝機能正常被験者、d) 重度の肝機能障害を有する被験者と背景を一致させた肝機能正常被験者

6.2.2.4 腎機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.3.3 : 123 試験<2011 年 10 月~2012 年 3 月>)

腎機能障害を有する被験者 [重度 (eGFR 30.0 mL/min/1.73m² 未満) 及び透析施行 (eGFR 15.0 mL/min/1.73m² 未満) : 各 8 例] 及び腎機能正常被験者 8 例を対象に、本剤 200 mg を単回静脈内投与したときの TR-700 の PK が検討された。結果は表 32 のとおりであった。

³⁷⁾ 年齢、性、体格指数 (BMI)

表 32 腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常被験者に本剤を単回静脈内投与したときの TR-700 の PK パラメータ

障害の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	f _u	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] ^{b)}	
							C _{max}	AUC _{inf}
正常	8	3.11±0.751	1.0 [1.0-2.5]	32.4±9.53	12.3±2.04	0.268±0.079	—	—
重度	8	3.12±0.853	1.3 [1.0-2.0]	30.0±8.97	12.8±2.28	0.244±0.017	0.99 [0.78, 1.27]	0.93 [0.70, 1.23]
透析施行 (透析前投与)	7	2.53±0.954	1.0 [0.50-1.5]	23.2±8.10	11.4±1.78	0.232±0.022 ^{c)}	0.80 [0.62, 1.03]	0.71 [0.53, 0.95]
透析施行 (透析後投与)	8	2.86±1.01	1.5 [1.0-1.5]	21.0±4.71	11.7±2.33		0.91 [0.71, 1.15]	0.66 [0.52, 0.85]

平均値 ± 標準偏差、—：該当せず、f_u：タンパク非結合率

a) 中央値 [範囲]、b) 腎機能障害を有する被験者/腎機能正常被験者、c) 透析施行群全体の値

6.2.3 薬物動態学的又は薬力学的相互作用の検討

6.2.3.1 本薬と併用薬との薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.3 : MK-1986 004 試験<2015年6月~2015年8月>、参考 CTD 5.3.3.4.1 : 105 試験<2012年2月~2012年5月>、参考 CTD 5.3.3.4.2 : 114 試験<2012年4月~2012年6月>)

本薬と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的として、3試験が実施された。TR-700 及び併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 33 及び表 34 のとおりであった。また、本剤 200 mg 又はプラセボを空腹時に QD 反復経口投与し、定常状態においてチラミン³⁸⁾ を併用投与したときの、チラミン感受性係数³⁹⁾ の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、1.33 [1.05, 1.69] であった。また、本剤 200 mg 又はプラセボを空腹時に QD 反復経口投与し、定常状態においてプソイドエフェドリンを併用投与したときの、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数の本剤投与時に対するプラセボ投与時の最大変化量の差 [95%信頼区間] は、それぞれ -0.5 [-3.8, 2.7]、-0.1 [-2.0, 1.7] 及び -1.6 [-3.8, 0.7] であった。

表 33 TR-700 の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

薬剤	投与量 (mg)		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用/非併用)		
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC _{0-t}	AUC ₀₋₂₄
プソイドエフェドリン	60 単回	200 QD	18	0.86 [0.78, 0.95]	0.92 [0.88, 0.97]	0.92 [0.88, 0.96]

表 34 併用薬の PK パラメータに及ぼす本剤の影響

薬剤	投与量 (mg)		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用/非併用)		
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{inf}
ミダゾラム	2 単回	200 QD	18	0.83 [0.73, 0.94]	0.81 [0.74, 0.90]	0.81 [0.74, 0.89]
ロスバスタチン	10 単回	200 QD	18	1.56 [1.35, 1.81]	1.72 [1.54, 1.93]	1.71 [1.54, 1.90]
プソイドエフェドリン	60 単回	200 QD	18	1.05 [1.02, 1.08]	1.12 [1.07, 1.18]	1.13 [1.07, 1.20]

6.2.4 QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1.1 : 115 試験<2011年11月~2011年12月>)

米国人健康被験者を対象に、本剤を単回経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的として、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が 4 処置 4 期クロスオーバー試験として実施された。本薬 200 mg 又は 1,200 mg 投与後の一致した時間におけるベースラインからの Fridericia 法により補正された QT 間隔 (QTcF) のプラセボ群との群間差 [90%信頼区間] は、1,200 mg 投与時の投与 4 時間後に最大値 (6.97 [4.71, 9.22] ms) を示したが、90%信頼区間の上限が 10 ms を上回る時点はなかったことから、本薬 1,200 mg までの用量範囲内で、QTc 間隔の延長作用はない、と申請者は説明している。

³⁸⁾ 25 mg から 50 mg ずつ漸増し、575 mg まで投与した。

³⁹⁾ 本剤投与時に対するプラセボ投与時の TYR₃₀ (チラミン投与前に比べ 30 mmHg 以上の収縮期血圧の上昇が 5 分以上の測定間隔で 3 回以上認められたチラミン用量) の比であり、2 以上の場合に臨床的に重要な血圧上昇反応陽性を示す値と判断された。

なお、本薬 200 mg 及び 1,200 mg 投与時における TR-700 の C_{max} はそれぞれ 2.27 及び 11.0 $\mu\text{g/mL}$ であり、女性の方が男性よりもそれぞれ 22 及び 14%高値を示したが、臨床的に意味のない差である、と申請者は説明している。

6.2.5 PPK 解析及び曝露－応答解析

6.2.5.1 米国人の PK データを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.2)

海外臨床試験 7 試験⁴⁰⁾から得られた健康被験者又は cSSSI 若しくは ABSSSI 患者の TR-700 の PK データ (648 例、5,066 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.1.2) が実施された。最終モデルは、シグモイド型の吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルで記述された。CL に対しては標準体重及び総ビリルビン、中心コンパートメントの分布容積 (V_c) に対しては標準体重が共変量として選択された⁴¹⁾。TR-700 の CL は標準体重のべき乗に伴い増加し、標準体重が 5 (52 kg) 及び 95 (77.6 kg) パーセンタイル値の被験者では、中央値 (64.65 kg) の被験者に比べて、定常状態における AUC (AUC_{ss}) がそれぞれ 19.3%高値及び 13.8%低値になると推定された。TR-700 の CL は総ビリルビンに比例して低下し、総ビリルビンが 5 (0.1 mg/dL) 及び 95 (1 mg/dL) パーセンタイル値の被験者では、中央値 (0.4 mg/dL) の被験者に比べて、 AUC_{ss} がそれぞれ 3.7%低値及び 8.3%高値になると推定された。

6.2.5.2 日本人及び中国人の PK データを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.3)

国内臨床試験 3 試験⁴²⁾及び海外臨床試験 2 試験⁴³⁾から得られた健康被験者又は SSSI 若しくは ABSSSI 患者の TR-700 の PK データ (192 例、2,560 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.3.0) が実施された。欧米人データを用いて構築された PPK モデルが使用され、TR-700 の PK パラメータに対する共変量の影響が検討された。共変量候補として年齢、BMI、体重、標準体重、総ビリルビン、クレアチニンクリアランス (CL_{cr})、性、民族、糖尿病の有無及び末梢血管疾患の有無が検討された。最終モデルでは、CL 又は見かけの全身クリアランス (CL/F) に対しては体重又は標準体重及び総ビリルビン、中心コンパートメントの見かけの分布容積 (V_c/F) に対しては体重又は標準体重、末梢コンパートメントの見かけの分布容積 (V_p/F) に対しては体重又は標準体重及び民族 (日本人) がそれぞれ共変量として選択された⁴⁴⁾。各共変量の AUC_{0-24} に対する影響の程度は図 2 のとおりであった。

40) 第 I 相試験 (107、109、123 及び 124 試験)、第 II 相試験 (104 試験) 及び第 III 相試験 (112 及び 113 試験)

41) 年齢、体重、標準体重、BMI、性、人種、民族、 CL_{cr} 、ALT、AST、間接ビリルビン及び総ビリルビンが検討された。

42) 第 I 相試験 (16101 及び 16102 試験) 及び第 III 相試験 (16099 試験)

43) 第 I 相試験 (16411 試験) 及び第 III 相試験 (16121 試験)

44) 共変量として選択された変数の被験者背景：日本人 (125 例) 及び中国人 (67 例) で、それぞれ体重：65.60 kg [38.8, 109.4] (中央値 [範囲]、以下同様) 及び 67.00 kg [47.0, 111.0]、標準体重：62.80 kg [40.1, 77.3] 及び 62.30 kg [47.1, 76.1]、総ビリルビン：0.78 mg/dL [0.2, 2.9] 及び 0.64 mg/dL [0.23, 2.280]

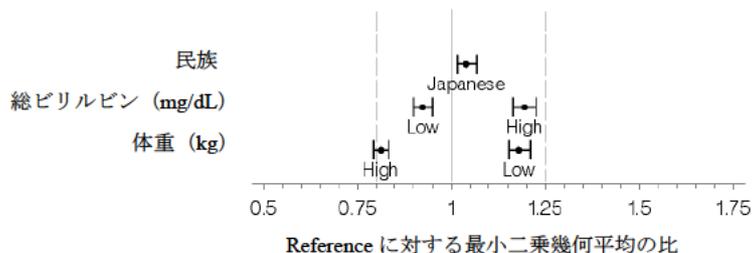


図2 AUC₀₋₂₄に対する共変量の影響（最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]）（CTD 2.7.2 図 2.7.2.3-13 一部改変）⁴⁵⁾

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 TR-700 の PK の国内外差について

申請者は、TR-700 の PK の国内外差について、以下のように説明している。

日本人（16101 試験、6.2.1.1 参照）、米国人（107 試験、6.2.1.5 参照）、中国人（16411 試験）及び韓国人（DA7218_PK_I 試験）健康被験者を対象とした第 I 相試験において、本剤投与時の TR-700 の血漿中濃度推移及び PK パラメータを比較し、国内外差について検討した。その結果、TR-700 の C_{max} の幾何平均は、アジア人（日本人、中国人及び韓国人）被験者において米国人被験者と比べてわずかに高値を示したが、血漿中濃度推移及び AUC_{inf}については明らかな差異は認められなかった。

また、海外で実施した第 II 相試験（104 試験）における TR-701 400mg を QD 経口投与時の安全性について、有害事象の発現割合に増加は認められず、国内で実施した第 I 相 16101 試験及び 16102 試験において、日本人の健康被験者で安全性上の問題は特に認められておらず、曝露量に依存するような有害事象や臨床検査値異常も認められなかったことから、日本人患者に本薬 200mg を QD 静脈内又は経口投与した際に、安全性上のリスクが増大する可能性は低いものと考えられた。

機構は、日本人と外国人の曝露量の比較、臨床試験における安全性プロファイル等より、日本人と外国人の曝露量の差異は臨床特段の問題とはならない、との申請者の説明を了承した。

6.R.2 第 III 相試験における用法・用量の設定について

申請者は、第 III 相試験（112、113、16099 及び 16121 試験）における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

以下に示した理由から海外第 III 相試験（112、113 及び 16121 試験）において本剤 200 mg QD が選択され、国内第 III 相試験（16099 試験）計画の立案に際しては、日本人と米国人の薬物動態試験成績を比較して、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータに特段の差はないことを確認した上で、欧米における臨床用量である 200 mg QD と設定した。

- 海外第 II 相試験（104 試験、7.1.1 参照）において、TR-701 を含むカプセル剤 200、300 及び 400 mg で安全性及び忍容性が確認され、臨床効果に基づく治癒率はいずれの用量でも 95%以上であり、3 用量間で有効性に差は認められなかったこと
- 好中球数減少マウス大腿感染モデルを用いた非臨床試験の結果（3.1.3.4 参照）から、fAUC/MIC

⁴⁵⁾ 共変量の比較群は、解析母集団のベースライン時の共変量の分布から低、中、高の三分位の範囲によって定義され、中位の群が Reference とされた。部分集団別の体重の範囲：38.8～61.5 kg (Low)、>61.5～<70.0 kg (Reference)、70.0～111.0 kg (High)。部分集団別の総ビリルビン濃度の範囲：0.2～0.5 mg/dL (Low)、>0.5～0.9 mg/dL (Reference)、>0.9 mg/dL (High)。民族は中国で組み入れた被験者が Reference とされた。

比が本薬の有効性と最も相関が高い指標であり、QD 投与した時の効果は、分割投与した時の効果と同様であることが示されたこと

- 健康成人を対象とした海外第 I 相試験(107 試験、6.2.1.5 参照)において、本剤を生理食塩液 250 mL に溶解して 60 分かけて静脈内投与する方法の忍容性が確認されたこと

なお、同一被験者でのクロスオーバーデザインで実施された絶対的 BA 試験 (6.1.1 参照) では、80% を超える絶対的 BA が示されている。本薬の抗菌特性は、AUC/MIC 比に依存しており、本剤 200 mg を日本人に経口投与した第 I 相試験 (16101 試験、6.2.1.1 参照) での TR-700 の曝露量 (AUC_{inf}) は 28.6 µg·h/mL である。また、正常マウスで用量反応性が増強されたときの最低値 (約 16 倍) に相当する AUC₀₋₂₄/MIC 比 15 を PK/PD 指標の目標として曝露-応答解析を行った結果、臨床分離株の MRSA に対する MIC の範囲が TR-700 では 0.5 µg/mL 以下であったことに基づくと、有効性が担保可能な曝露量域は AUC が 7.5 µg·h/mL 以上と算出されているため、用量を調節せずに静脈内投与から経口投与に切り替えても、有効性については問題ないと考えた。

機構は、第 III 相試験における用法・用量の設定根拠について、臨床薬理学の観点から申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、本薬の用法・用量については、7.R.6 項で議論する。

6.R.3 市販予定製剤における食事の影響の検討について

提出された食事の影響に関する試験は米国人健康被験者を対象に TR-701 を含むカプセル剤投与時の食事の影響が検討された 103 試験のみであり、市販予定製剤である本薬を含む錠剤を用いた食事の影響試験は実施されていない。

申請者は、市販予定製剤を用いた食事の影響試験を実施しなかった理由について、以下のように説明している。

TR-701 を含むカプセル剤と本薬を含むカプセル剤は生物学的同等性が確認され、ナトリウム塩と遊離酸の違いにより TR-700 の薬物動態に差がないことが示された。本薬を含む錠剤と TR-701 を含むカプセル剤の相互互換性について、本薬を含む錠剤 (市販予定製剤) と TR-701 を含むカプセル剤又は本薬を含むカプセル剤の *in vitro* 及び *in vivo* における直接比較を行った成績はない。しかしながら、TR-701 を含むカプセル剤又は本薬を含む錠剤を健康被験者に投与した際の複数の試験における薬物動態成績により、TR-701 を含むカプセル剤と本薬を含む錠剤の薬物動態特性を間接的に比較評価した。投与量で補正した曝露量 (C_{max} 及び AUC) の比較では、2 種類の製剤間及び試験間で TR-700 の血漿中曝露量はほぼ一定であったことから、TR-701 を含むカプセル剤と本薬を含む錠剤の TR-700 の薬物動態特性は同様であることが確認された。高脂肪食の食後に TR-701 を含むカプセル剤 600mg を投与した場合、吸収の遅延 (C_{max} の低下と t_{max} の遅延) を認めたが AUC は同等であり、最終製剤を用いて服用時の食事に関する規定を設定せずに実施した第 III 相試験において、有効性及び安全性が確認されている。

以上より、TR-701 を含むカプセル剤で実施した食事の影響試験の結果は、本薬を含む錠剤にも適用可能であると考えられる。

機構は、原則、最終製剤を用いた食事の影響試験の試験成績が必要であり、また、下記の理由より、現時点で市販予定製剤である本薬を含む錠剤での食事の影響試験の試験成績と同等の成績が得られていると判断することは困難と考える。

- 食事の影響試験を実施した TR-701 を含むカプセルと本薬を含む錠剤の生物学的同等性が示され

ていないこと。

- TR-701を含むカプセル剤と生物学的同等性が示されている本薬を含むカプセル剤と本薬を含む錠剤の薬物動態を直接比較した成績は得られていないこと。

加えて、TR-701を含むカプセル剤で実施した食事の影響試験において食事によるC_{max}の低下とt_{max}の遅延が認められていること、血中濃度推移に関する情報を臨床現場に提供することは意義があると考えることから、市販予定製剤である本薬を含む錠剤を用いた食事の影響試験を実施し、食事の影響の有無や食事の影響の程度に関する情報を添付文書にて情報提供すべきと考える。

機構は、以上の考えに対する、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、機構の意見を踏まえ、今後、新たに最終製剤を用いた食事の影響試験を実施し、試験結果が得られ次第速やかに市販製剤の食事の影響に関する情報を添付文書に追記し、医療従事者へ適切に情報提供すると説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本薬の有効性及び安全性に係る臨床試験成績として、第Ⅱ相試験 1 試験（104 試験）及び第Ⅲ相試験 3 試験（112 試験、113 試験及び 16099 試験）の成績が提出された。有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概略は表 35 のとおりである。

表 35 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	104 試験	Ⅱ	cSSSI 患者	188 例 ①63 例 ②63 例 ③62 例	TR-701 ①200 mg、②300 mg 又は③400 mg QD 経口投与（5～7 日間）	有効性 安全性 PK
評価	国内	16099 試験	Ⅲ	MRSA による SSTI 又はそれに伴う敗血症患者	124 例 ①83 例 ②41 例	①本剤 200 mg QD 静脈内投与〔7～14 日間（敗血症は 7～21 日間）〕又は②LZD 600 mg BID 静脈内投与〔7～14 日間（敗血症は 7～21 日間）〕（静脈内投与から経口投与への切替え可）	有効性 安全性 PK
評価	海外	112 試験	Ⅲ	ABSSSI 患者	666 例 ①331 例 ②335 例	①本剤 200 mg QD 経口投与（6 日間）又は②LZD 600 mg BID 経口投与（10 日間）	有効性 安全性 PK
評価	海外	113 試験	Ⅲ	ABSSSI 患者	658 例 ①331 例 ②327 例	①本剤 200 mg QD 静脈内投与（6 日間）又は②LZD 600 mg BID 静脈内投与（10 日間）（静脈内投与から経口投与への切替え可）	有効性 安全性 PK

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.1：104 試験＜2008 年 9 月～2009 年 2 月＞）

成人 cSSSI 患者⁴⁶⁾ [目標例数 180 例（各群 60 例）] を対象に、本薬の安全性、忍容性及び有効性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 12 施設で実施された。

⁴⁶⁾ 少なくとも 2 つ以上の局所症状（膿性又は漿液性の排泄又は分泌液、紅斑、波動、発熱又は局所熱感、疼痛又は触診時の圧痛、分泌物の排泄を要する、若しくは腫脹又は硬結）が存在し、病変の長径が 5 cm 以上ある又は病変の長径は 5 cm 以上ないが 1 つ以上の全身感染徴候（口腔体温 38℃超、白血球数>10,000/mm³ 又は幼若好中球>10%）がある、グラム陽性菌による感染が疑われ、抗菌薬経口投与が必要な cSSSI（中心に膿瘍がある 2 cm 以上の硬結又は切開排膿が必要な膿瘍、手術創又は外傷若しくは真皮及び皮下組織に及ぶ深在性蜂巣炎）と診断された患者

用法・用量は、TR-701 を含むカプセル剤 200、300 又は 400 mg を QD 5～7 日間経口投与することと設定された。

無作為化された 192 例（200 mg 群 64 例、300 mg 群 64 例及び 400 mg 群 64 例）が ITT であり、ITT のうち治験薬が投与された 188 例（200 mg 群 63 例、300 mg 群 63 例及び 400 mg 群 62 例）が安全性解析対象集団及び Modified ITT (MITT) であり、MITT のうち治験依頼者による評価可能性検討チームにより cSSSI と判断された 188 例（200 mg 群 63 例、300 mg 群 63 例及び 400 mg 群 62 例）が Clinical MITT (cMITT) とされ、有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目は治癒判定時（治験薬最終投与後 7～14 日）の臨床効果とされ、結果は表 36 のとおりであった。

表 36 治癒判定時（治験薬最終投与後 7～14 日）の臨床効果（cMITT）

	臨床効果			治癒率 (%)
	治癒	治癒せず ^{a)}	判定不能	[両側 95%信頼区間] ^{a)}
本薬 200 mg 群 (63 例)	56	1	6	88.9 [78.4, 95.4]
本薬 300 mg 群 (63 例)	56	3	4	88.9 [78.4, 95.4]
本薬 400 mg 群 (62 例)	53	3	6	85.5 [74.2, 93.1]

各投与群において治癒と判定された被験者の割合 (%) を治癒率と定義

a) 正確な方法

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）及び副作用（臨床検査値の異常変動を含む）⁴⁷⁾ の発現割合は表 37 のとおりであった。

表 37 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象			副作用		
	200 mg 群 (63 例)	300 mg 群 (63 例)	400 mg 群 (62 例)	200 mg 群 (63 例)	300 mg 群 (63 例)	400 mg 群 (62 例)
全体	42 (66.7)	44 (69.8)	44 (71.0)	22 (34.9)	33 (52.4)	31 (50.0)
悪心	10 (15.9)	12 (19.0)	13 (21.0)	9 (14.3)	12 (19.0)	10 (16.1)
下痢	7 (11.1)	3 (4.8)	6 (9.7)	7 (11.1)	3 (4.8)	6 (9.7)
嘔吐	7 (11.1)	6 (9.5)	6 (9.7)	4 (6.3)	4 (6.3)	5 (8.1)
膿瘍	6 (9.5)	8 (12.7)	8 (12.9)	0	0	0
頭痛	5 (7.9)	10 (15.9)	6 (9.7)	3 (4.8)	6 (9.5)	3 (4.8)
浮動性めまい	4 (6.3)	1 (1.6)	0	3 (4.8)	1 (1.6)	0
皮膚感染	4 (6.3)	2 (3.2)	2 (3.2)	0	0	0
皮膚病変	4 (6.3)	2 (3.2)	1 (1.6)	0	0	0
疲労	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	0	0
不眠症	1 (1.6)	4 (6.3)	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.8)	1 (1.6)
血圧上昇	1 (1.6)	4 (6.3)	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.2)
咳嗽	0	3 (4.8)	2 (3.2)	0	2 (3.2)	1 (1.6)

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、200 mg 群 2 例（膿瘍及び蜂巣炎 各 1 例）、300 mg 群 1 例（急性胆嚢炎）及び 400 mg 群 2 例（自殺念慮及び膿瘍 各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との関連なしと判断され、転帰はすべて回復であった。

中止に至った有害事象は認められなかった。

⁴⁷⁾ 治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象（因果関係は 4 段階 [「関連なし」「関連があるかもしれない」「おそらく関連あり」「明らかに関連あり」] で評価され、「関連があるかもしれない」「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判定された事象が副作用と判定された。）

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.4：16099 試験＜2013年11月～2016年10月＞）

MRSAによる成人 SSTI⁴⁸⁾ 又はそれに伴う敗血症⁴⁹⁾ 患者〔目標例数 150 例（本薬群 100 例及び LZD 群 50 例）⁵⁰⁾〕を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化非盲検⁵¹⁾ 並行群間比較試験が国内 69 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 200 mg を QD 又は LZD 600 mg を BID、60 分かけて静脈内投与することと設定され、投与期間は SSTI は 7～14 日間、敗血症は 7～21 日間と設定された。SSTI では、少なくとも第 3 日又は第 4 日の臨床効果判定まで静脈内投与し、治験担当医師が経口投与可能と判断した場合に、以降は経口投与に切替え可能と設定された。敗血症では、治験担当医師が経口投与可能と判断した場合には、臨床効果判定後、経口投与に切替え可能と設定された。なお、グラム陰性菌による混合感染が疑われる場合又は培養検査で混合感染が確定された場合は AZT を投与可能と設定された。

無作為化された 125 例⁵²⁾（本薬群 84 例及び LZD 群 41 例）が ITT であり、ITT のうち治験薬が投与された 124 例（本薬群 83 例及び LZD 群 41 例）が安全性解析対象集団であった。ITT のうち 9 例（用法・用量不遵守 5 例、併用禁止薬使用 2 例、選択又は除外基準逸脱 1 例及び治験薬未投与 1 例）を除いた 116 例（本薬群 76 例及び LZD 群 40 例）が臨床評価可能解析対象集団（CE）であり、CE のうち MRSA が同定された 41 例（本薬群 29 例及び LZD 群 12 例）が微生物学的評価可能解析対象集団（ME-MRSA）及び有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目は SSTI については治験薬投与終了後 7～14 日（治癒判定時）の臨床効果⁵³⁾（臨床効果判定基準は 10.2 参照）、敗血症については治験薬投与終了後 4～6 週（治癒判定時）の臨床効果⁵³⁾（臨床効果判定基準は 10.2 参照）と設定された。ME-MRSA の SSTI における、本薬群の治癒率⁵⁴⁾〔95%信頼区間〕は 92.6〔75.7, 99.1〕%であり、95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値⁵⁵⁾の 30%を上回った（表 38）。なお、敗血症の結果は、敗血症患者は本薬群 0 例、LZD 群 2 例が組み入れられ、LZD 群の 2 例はいずれも判定不能であった。

⁴⁸⁾ 長径 5 cm 以上の硬結を伴った紅斑を有し、1 つ以上の全身所見（体温 37.5℃超、白血球数 10,000 /mm³ 超又は 4,000 /mm³ 未満若しくは桿状核球 10%超、CRP が基準値上限を超える、若しくは主病変における近位リンパ節の圧痛及び容積の増加又は触知可能であるもの）を満たす、深在性皮膚感染症（蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎等）、慢性膿皮症（化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎等）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染（深部軟部組織に達する）又は潰瘍の二次感染で、抗菌薬の全身投与による入院治療が必要なもの

⁴⁹⁾ MRSA による SSTI 由来の敗血症が強く疑われる、又は SSTI の選択基準を満たし血液培養で MRSA が分離同定されたもので、2 つ以上の全身所見（体温 38.0℃超又は 36.0℃未満、脈拍数又は心拍数 90 回/分超、呼吸数 20 回/分超又は動脈血二酸化炭素分圧 32 mmHg 未満若しくは白血球数 12,000 /mm³ 超又は 4,000 /mm³ 未満若しくは桿状核球 10%超）を満たすもの

⁵⁰⁾ 本試験では被験者の登録期間が延長されたものの、延長された登録期間でも目標例数を収集することは困難であったが、本薬の有効性及び安全性については評価可能と判断され、目標例数に到達する前に被験者登録が終了とされた。

⁵¹⁾ 有効性の判定に係る測定及び判定等は盲検下で行われた。

⁵²⁾ SSTI 患者は 119 例（本薬群 80 例、LZD 群 39 例）、敗血症患者は 6 例（本薬群 4 例、LZD 群 2 例）。

⁵³⁾ 盲検下における独立した評価担当医師により評価された。

⁵⁴⁾ 本審査報告書では、治癒と判定された被験者の割合（%）を「治癒率」と定義する。

⁵⁵⁾ 本試験では、本薬群における SSTI の治癒率の 95%信頼区間の下限値が、事前に規定した閾値（30%）を上回った場合に、本試験の有効性に関する主目的が達成されたと判断すると計画された。治癒率の閾値に関しては、国内既承認薬である LZD 及びダブトマイシンの国内第Ⅲ相試験で得られた結果と同程度であれば、本薬は少なくとも臨床的意義のある有効性を有すると判断できると考えられ、LZD 及びダブトマイシンの国内第Ⅲ相試験成績から得られた治癒率について、その 95%信頼区間の下限値がそれぞれ 27.8%及び 27.0%であったことから、それらを参考にして閾値は 30%と設定された。

表 38 治癒判定時（治験薬投与終了後 7～14 日）の SSTI に対する臨床効果（ME-MRSA）

	臨床効果			治癒率 (%) [95%信頼区間] a)
	治癒	治癒せず	判定不能	
本薬群 (29 例)	25	2	2	92.6 [75.7, 99.1]
LZD 群 (10 例)	8	1	1	88.9 [51.8, 99.7]

判定不能例は評価対象から除外。

a) Clopper-Pearson 法

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）及び副作用（臨床検査値の異常変動を含む）⁵⁶⁾ の発現割合は表 39 のとおりであった。

表 39 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本薬群 (83 例)	LZD 群 (41 例)	本薬群 (83 例)	LZD 群 (41 例)
全体	66 (79.5)	31 (75.6)	25 (30.1)	16 (39.0)
注射部位疼痛	5 (6.0)	4 (9.8)	2 (2.4)	1 (2.4)
ALT 増加	5 (6.0)	2 (4.9)	4 (4.8)	1 (2.4)
接触皮膚炎	5 (6.0)	6 (14.6)	0	0
悪心	5 (6.0)	4 (9.8)	0	2 (4.9)
下痢	4 (4.8)	4 (9.8)	1 (1.2)	3 (7.3)
嘔吐	4 (4.8)	4 (9.8)	0	2 (4.9)
便秘	4 (4.8)	4 (9.8)	0	0
肝機能異常	3 (3.6)	3 (7.3)	2 (2.4)	2 (4.9)
蜂巣炎	3 (3.6)	3 (7.3)	0	0

例数 (%)

死亡は LZD 群 1 例（骨髄機能不全）に認められ、治験薬との関連ありと判断された。重篤な有害事象は、本薬群 7 例（骨髄炎 2 例、蜂巣炎、ガス壊疽、壊死性筋膜炎、肺炎、胸骨炎及び腰椎骨折 各 1 例）、LZD 群 4 例（蜂巣炎 2 例、骨髄機能不全、肛門膿瘍、筋膿瘍及び敗血症 各 1 例）に認められ、骨髄機能不全の転帰は死亡であり、蜂巣炎（LZD 群 1 例）の転帰は未回復、ガス壊疽（本薬群 1 例）及び骨髄炎（本薬群 2 例）の転帰は回復したが後遺症あり、他の転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本薬群 3 例 [骨髄炎 2 例、ガス壊疽及び壊死性筋膜炎 各 1 例（重複含む）]、LZD 群 1 例（筋膿瘍）であり、ガス壊疽（本薬群 1 例）及び骨髄炎（本薬群 2 例）の転帰は回復したが後遺症あり、他の転帰は回復であった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2 : 112 試験<2010 年 8 月～2011 年 9 月>）

成人 ABSSSI 患者（主な選択基準は 10.1 参照）[目標例数 658 例（各群 329 例）]を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、LZD を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、カナダ等 11 カ国 82 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 200 mg を QD 6 日間又は LZD 600 mg を BID 10 日間経口投与することと設定された。なお、創感染の患者のうちグラム陰性菌による混合感染が疑われた場合（例：グラム染色）又は確定された場合は、AZT 又は MNZ を投与可能と設定された。

無作為化された 667 例（本薬群 332 例及び LZD 群 335 例）が ITT であり、ITT のうち治験薬が投与された 666 例（本薬群 331 例及び LZD 群 335 例）が安全性解析対象集団であり、ITT が有効性解析対象集団であった。

⁵⁶⁾ 治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象（因果関係は 2 段階 [「関連なし」「関連あり」] で評価された。)

有効性について、主要評価項目は治験薬投与開始後 48～72 時間の早期臨床効果（臨床効果判定基準は 10.2 参照）と設定された。結果は表 40 のとおりであり、本薬群と LZD 群との群間差 [95%信頼区間] は 0.1 [-6.1, 6.2] %で、95%信頼区間の下限値は事前に規定した非劣性マージンの -10%を上回り、LZD に対する本薬の非劣性が検証された。

表 40 治験薬投与開始後 48～72 時間の早期臨床効果 (ITT)

	臨床効果			有効率 (%)	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
	有効	無効	判定不能		
本薬群 (332 例)	264	27	41	79.5	0.1 [-6.1, 6.2]
LZD 群 (335 例)	266	35	34	79.4	

有効と判定された被験者の割合 (%) を有効率と定義

a) ベースライン時の発熱の有無を層とした Miettinen and Nurminen 法

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）及び副作用（臨床検査値の異常変動を含む）⁴⁷⁾ の発現割合は表 41 のとおりであった。

表 41 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副作用	
	本薬群 (331 例)	LZD 群 (335 例)	本薬群 (331 例)	LZD 群 (335 例)
全体	135 (40.8)	145 (43.3)	80 (24.2)	104 (31.0)
悪心	28 (8.5)	45 (13.4)	25 (7.6)	38 (11.3)
頭痛	21 (6.3)	17 (5.1)	16 (4.8)	13 (3.9)
下痢	15 (4.5)	18 (5.4)	14 (4.2)	16 (4.8)
膿瘍	14 (4.2)	8 (2.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
四肢膿瘍	12 (3.6)	10 (3.0)	0	2 (0.6)
嘔吐	9 (2.7)	20 (6.0)	6 (1.8)	18 (5.4)
浮動性めまい	8 (2.4)	7 (2.1)	7 (2.1)	7 (2.1)
蜂巣炎	8 (2.4)	8 (2.4)	0	0
そう痒症	3 (0.9)	8 (2.4)	2 (0.6)	5 (1.5)
消化不良	2 (0.6)	7 (2.1)	2 (0.6)	5 (1.5)

例数 (%)

死亡は本薬群に 1 例（敗血症性ショック）に認められ、治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象は、本薬群 5 例 [心停止、胃腸出血、嘔吐、膿瘍、眼内炎、肺炎、敗血症性ショック、体重減少、脱水及び第 7 脳神経麻痺 各 1 例（重複含む）] 及び LZD 群 4 例 [糖尿病性ケトアシドーシス、自然流産、アルコール精神病、大うつ病及び自殺念慮 各 1 例（重複含む）] に認められ、第 7 脳神経麻痺（本薬群）及び自然流産（LZD 群）は治験薬と関連あるかもしれないと判断された。本薬群で認められた敗血症性ショックの転帰は死亡、肺炎及び第 7 神経麻痺の転帰は未回復、他の転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本薬群 2 例 [下痢、嘔吐及び骨髄炎 各 1 例（重複含む）] 及び LZD 群 2 例 [悪心及び嘔吐 各 2 例（重複含む）] に認められ、骨髄炎（本薬群）は治験薬との関連なしと判断され、下痢及び嘔吐（本薬群）、悪心及び嘔吐 各 2 例（LZD 群）は治験薬とおそらく関連ありと判断され、転帰は悪心及び嘔吐 各 1 例（LZD 群）が未回復であり、他はいずれも回復であった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : 113 試験<2011 年 9 月～2013 年 1 月>)

12 歳以上の ABSSSI 患者（主な選択基準は 10.1 参照） [目標例数 658 例（各群 329 例）] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、LZD を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、欧州等 9 カ国 95 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 200 mg を QD 6 日間又は LZD 600 mg を BID 10 日間、60 分かけて静脈内投与することと設定された。また、少なくとも 2 回目の静脈内投与後、以下の基準のうち 2 つ以上を満たした場合は経口投与への切替えが可能と設定された。

- 皮膚の主病変の面積、長さ又は幅がベースラインから増加していない
- 直前に測定した体温が 37.7°C未満
- ABSSSI の主病変部位の局所の徴候又は症状が前回の来院以降に悪化していない
- 1 つ以上の ABSSSI の主病変部位の局所の徴候又は症状が前回の来院以降に改善している

なお、創感染の患者のうちグラム陰性菌による混合感染が疑われた場合（例：グラム染色）又は確定された場合は、AZT 又は MNZ を投与可能と設定された。

無作為化された 666 例（本薬群 332 例及び LZD 群 334 例）が ITT であり、ITT のうち治験薬が投与された 658 例（本薬群 331 例及び LZD 群 327 例）が安全性解析対象集団であり、ITT が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目は治験薬投与開始後 48～72 時間の早期臨床効果（臨床効果判定基準は 10.2 参照）と設定された。結果は表 42 のとおりであり、本薬群と LZD 群との群間差 [95%信頼区間] は、2.6 [-3.0, 8.2] %で、95%信頼区間の下限値は事前に規定した非劣性マージンの -10%を上回り、LZD に対する本薬の非劣性が検証された。

表 42 治験薬投与開始後 48～72 時間の早期臨床効果 (ITT)

	臨床効果			有効率 (%)	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
	有効	無効	判定不能		
本薬群 (332 例)	283	44	5	85.2	2.6 [-3.0, 8.2]
LZD 群 (334 例)	276	44	14	82.6	

有効と判定された被験者の割合 (%) を有効率と定義

a) Miettinen and Nurminen 法

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）及び副作用（臨床検査値の異常変動を含む）⁴⁷⁾ の発現割合は、表 43 のとおりであった。

表 43 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副作用	
	本薬群 (331 例)	LZD 群 (327 例)	本薬群 (331 例)	LZD 群 (327 例)
全体	148 (44.7)	141 (43.1)	68 (20.5)	81 (24.8)
悪心	26 (7.9)	36 (11.0)	21 (6.3)	27 (8.3)
頭痛	20 (6.0)	22 (6.7)	7 (2.1)	10 (3.1)
膿瘍	14 (4.2)	10 (3.1)	0	0
下痢	11 (3.3)	17 (5.2)	7 (2.1)	15 (4.6)
嘔吐	10 (3.0)	17 (5.2)	9 (2.7)	14 (4.3)
蜂巣炎	9 (2.7)	6 (1.8)	0	0
疲労	8 (2.4)	7 (2.1)	7 (2.1)	5 (1.5)
浮動性めまい	4 (1.2)	7 (2.1)	1 (0.3)	5 (1.5)
外陰膺真菌感染	2 (0.6)	7 (2.1)	2 (0.6)	6 (1.8)

例数 (%)

死亡は本薬群 1 例（心筋梗塞）及び LZD 群 1 例（結核性髄膜炎）に認められ、いずれも治験薬との関連なしと判断された。重篤な有害事象は、本薬群 7 例 [心筋梗塞、大腸菌性尿路感染、肺炎、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、糖尿病、腎結石症及び高血圧 各 1 例（重複含む）] 及び LZD 群 9 例 [蜂巣炎 2 例、急性冠動脈症候群、急性心筋梗塞、アナフィラキシー反応、結核性髄膜炎、細菌性尿路感染、血中ブドウ糖増加及び表在性血栓性静脈炎 各 1 例（重複含む）] に認められ、LZD 群のアナフィラキシー反応は治験薬と関連ありと判断され、心筋梗塞（本薬群）及び結核性髄膜炎（LZD 群）の死亡例を除き、転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、本薬群 1 例（腹部不快感）及び LZD 群 4 例 [頭痛 2 例、視力低下、悪心、嘔吐、疼痛、発熱、アナフィラキシー反応及び落ち着きのなさ 各 1 例（重複含む）] に認められ、腹部

不快感（本薬群）、頭痛、疼痛、発熱、視力低下、アナフィラキシー反応及び落ち着きのなさ（いずれも LZD 群）は治験薬とおそらく関連あり又は関連ありと判断され、悪心及び嘔吐（LZD 群）は治験薬との関連なしと判断され、転帰はいずれも回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

本申請において本薬の有効性及び安全性に係る臨床試験成績として、MRSA の感染が疑われる SSTI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（16099 試験）及び MRSA を含むグラム陽性菌の感染が疑われる ABSSSI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（112 及び 113 試験）の試験成績に基づき臨床データパッケージが構築されている。

申請者は国内第Ⅲ相試験（16099 試験）及び海外第Ⅲ相試験（112 及び 113 試験）の試験成績に基づき、本薬の有効性及び安全性を評価する適切性について、以下のように説明している。

① 本薬の薬物動態の国内外差

外国人データと比較し血漿中濃度に大きな違いはなく、AUC に明確な差異は認められず、 C_{max} は日本人被験者でやや高いものの体重等の体格の違いに起因するものと推察され、その他の薬物動態パラメータについても差異は認められなかった（6.R.1 参照）。

② 医療環境及び MRSA の感受性の国内外での相違

MRSA による SSTI に対して、米国感染症学会及び日本化学療法学会・日本感染症学会の診療ガイドラインでは、抗菌薬による治療が推奨されており、同様の薬剤の使用が推奨されている（Clin Infect Dis 2011; 52: e18-55、公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会、MRSA 感染症の治療ガイドライン 2017 年改訂版）。MRSA による SSTI のリスク因子として海外では、糖尿病、心血管疾患、HIV/AIDS 等の基礎疾患、静脈内注射薬の使用歴、過去 12 カ月以内の MRSA 感染の既往歴又は過去 12 カ月以内の入院歴等が挙げられている（BMC Med 2008; 6: 1-8、Int J Antimicrob Agents 2017; early online: 1-14）。国内では、合併症を有する患者、入院患者、1 年以内の入院歴、4 週間以内の抗菌薬使用歴等のある患者に対して MRSA 感染例が多い傾向が認められることが報告されており（J infect Chemother 2017; 23: 503-11）、国内外で類似した医療環境であると考えられる。また、MRSA 臨床分離株に対する本薬の感受性については、国内外で大きな違いは認められず、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考える（3.R.1 参照）。

③ 国内外の臨床試験における対象患者の違い

SSTI は皮膚及び軟部組織の感染症の総称である。一方、ABSSSI は総表面積が 75 cm^2 以上の皮膚細菌感染症と定義され、蜂巣炎／丹毒、皮膚の大潰瘍又は創感染が含まれる⁵⁷⁾。

国内臨床試験の対象は SSTI のうち、深在性皮膚感染症（蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎等）、慢性膿皮症（化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎等）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染（深部軟部組織に達する）並びに潰瘍の二次感染を対象としており、国内外臨床試験における対象患者はほぼ同様である。

また、海外第Ⅲ相試験（112 及び 113 試験）では ABSSSI を対象としていることから、選択基準の一つとして「総表面積 75 cm^2 以上の紅斑」と設定されていた。国内第Ⅲ相試験（16099 試験）の計画立案

⁵⁷⁾ Guidance for Industry Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection, 2013.
<https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071185.pdf><2017 年 12 月確認>

時、過去に実施された類薬の国内臨床試験成績を踏まえると、国内試験の実施可能性の観点から総表面積 75 cm²を上回る被験者の集積は困難と想定されたが、抗菌薬を必要としない極めて軽度の SSTI 患者を除外することは重要と考え、米国感染症学会による SSTI の診療ガイドライン (Clin Infect Dis 2005; 41: 1373-406) を参考に「長径が 5 cm 以上の硬結を伴った紅斑を有するもの」と設定した。なお、総表面積 75cm² を超える病変を有する被験者の成績は海外試験成績と国内試験成績を比較する上で重要であることから、可能な限り多く組み入れることを計画した。

また、海外第Ⅲ相試験 (112 及び 113 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (16099 試験) における病変部位の面積の測定方法については同様の手法を用い、盲検下で評価した。

その結果、国内臨床試験においてベースライン時の総表面積が 75 cm² を超える被験者は 59.0% (23/39 例) であり、ベースライン時の総表面積の中央値 [最小値, 最大値] は本薬群及び LZD 群でそれぞれ 241.50 [7.6, 3698.0] 及び 149.50 [19.3, 2070.0] cm² であり、海外 112 試験の 188.3 [28.5, 5572.8] 及び 190.0 [27, 2952] cm² 並びに海外 113 試験の 231.3 [22.5, 2711.24] 及び 238.6 [76, 5220] cm² と大きく異ならなかった。

以上より、日本人と外国人の薬物動態の国内外差、MRSA による SSTI の医療環境及び感受性の国内外での相違並びに臨床試験における対象患者の違いが本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は小さいと考えられ、国内外第Ⅲ相試験 (112、113 及び 16099 試験) の臨床試験成績に基づき、日本人の MRSA による SSTI 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、国内外第Ⅲ相試験 (112、113 及び 16099 試験) の臨床試験成績に基づき、日本人の MRSA による SSTI 患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。なお、本薬の有効性及び安全性については 7.R.2 及び 7.R.3 で議論する。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、MRSA による SSTI における本薬の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.2.1 SSTI 患者に対する有効性について

申請者は、MRSA による SSTI 患者に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬の抗菌活性は、AUC/MIC 比と関連しており、絶対的バイオアベイラビリティは 80%以上と高く、海外第Ⅱ相試験 (104 試験) の成績を踏まえ、海外第Ⅲ相試験 (112 試験) では本薬 200 mg 経口投与、海外第Ⅲ相試験 (113 試験) では本薬 200 mg を 60 分かけて静脈内投与し、経口投与への切替えを可能とすることと設定し、FDA のガイダンス⁵⁷⁾に基づき、MRSA を含む ABSSSI 患者を対象として、LZD に対する本薬の非劣性を検証することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を計画・実施した。主要評価項目である治験薬投与開始後 48~72 時間の早期臨床効果の結果は、表 40 及び表 42 のとおりであり、いずれの試験においても有効率の群間差の 95%信頼区間の下限値は事前に規定した非劣性マージンの -10%を上回り、経口及び静脈内投与いずれも LZD に対する本薬の非劣性が検証された。

国内第Ⅲ相試験 (16099 試験) は、国内第Ⅰ相試験 (16101 試験) 及び海外第Ⅰ相試験 (107 試験) における試験成績を検討の結果、PK パラメータに国内外差はないこと並びに海外第Ⅲ相試験 (112 及び 113 試験) の成績を踏まえ、注射剤から経口剤への切替えを可能とし、用法・用量として本剤 200 mg QD

と設定し、主要評価項目は「抗菌薬臨床評価ガイドライン（案）」等に関する意見の募集について（平成22年8月3日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課）「別添 ④各科領域感染症の臨床評価のためのガイダンス（案）」（<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495100165> <平成29年12月確認>）に基づき「治験薬投与終了後7～14日の臨床効果」と設定した。その結果は、表38のとおりであり、本薬群の治癒率の95%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値である30%を上回った。

国内第Ⅲ相試験（16099試験）及び海外第Ⅲ相試験（112及び113試験）におけるITT及びMRSA集団での治験薬投与終了後7～14日の臨床効果は表44及び表45のとおりであり、国内外第Ⅲ相試験における本薬の有効性はLZDとほぼ同様であった。また、MRSAによるSSTI又はABSSSIにおける治験薬投与終了後7～14日の微生物学的効果の結果は表46、MRSAによるSSTI又はABSSSIにおける疾患別の治験薬投与終了後7～14日の臨床効果及び微生物学的効果の結果は表47及び表48のとおりであり、SSTIの疾患別の有効性について、評価例数の限られている疾患があるものの、得られたデータからは、一定の有効性が期待できると考える。

表44 国内外第Ⅲ相試験における治験薬投与終了後7～14日の臨床効果（ITT）

		臨床効果			治癒率（%）	群間差 [95%信頼区間]
		治癒	治癒せず ^{a)}	判定不能／欠測		
国内16099試験	本薬群（80例）	56	16	8	70.0	-1.8 [-18.1, 16.4] ^{a)}
	LZD群（39例）	28	7	4	71.8	
海外112試験	本薬群（332例）	284	15	33	85.5	-0.5 [-5.8, 4.9] ^{b)}
	LZD群（335例）	288	14	33	86.0	
海外113試験	本薬群（332例）	292	22	18	88.0	0.3 [-4.8, 5.3] ^{a)}
	LZD群（334例）	293	11	30	87.7	

a) Miettinen and Nurminen 法

b) ベースラインにおける発熱の有無を層とした Miettinen and Nurminen 法

表45 MRSAによるSSTI又はABSSSIにおける治験薬投与終了後7～14日の臨床効果（MITT）

		臨床効果			治癒率（%）	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
		治癒	治癒せず	判定不能／欠測		
国内16099試験	本薬群（29例）	25	2	2	86.2	6.2 [-16.9, 39.5]
	LZD群（10例）	8	1	1	80.0	
海外112試験	本薬群（88例）	75	5	8	85.2	-0.3 [-10.7, 10.0]
	LZD群（90例）	77	1	12	85.6	
海外113試験	本薬群（53例）	43	5	5	81.1	6.1 [-9.3, 21.6]
	LZD群（56例）	42	2	12	75.0	

MITT：国内16099試験はME-MRSA集団、海外112試験及び113試験はmicrobiologicalITT集団で原因菌がMRSAであった被験者

a) Miettinen and Nurminen 法

表 46 MRSA による SSTI 又は ABSSSI における治験薬投与終了後 7~14 日の微生物学的効果 (MITT)

		微生物学的効果 ^{a)}			消失率 (%) ^{b)}	群間差 [95%信頼区間] ^{c)}
		消失	存続	判定不能/欠測		
国内 16099 試験	本薬群 (29 例)	27	1	1	93.1	3.1 [-14.9, 34.8]
	LZD 群 (10 例)	9	0	1	90.0	
海外 112 試験	本薬群 (88 例)	76	5	7	86.4	0.8 [-9.4, 11.0]
	LZD 群 (90 例)	77	1	12	85.6	
海外 113 試験	本薬群 (53 例)	43	5	5	81.1	4.3 [-10.9, 19.6]
	LZD 群 (56 例)	43	2	11	76.8	

MITT: 国内 16099 試験は ME-MRSA 集団、海外 112 試験及び 113 試験は microbiological ITT 集団で原因菌が MRSA であった被験者

a) 国内 16099 試験では、消失には「消失」、「推定消失」、「菌交代症」及び「定着」を含み、存続には「存続」、「推定存続」、「重複感染」及び「再燃」が含まれる。海外 112 試験及び 113 試験では、消失には「消失」及び「推定消失」を含み、存続には「存続」及び「推定存続」が含まれる。

b) 消失と判定された被験者の割合 (%)

c) Miettinen and Nurminen 法

表 47 国内 16099 試験における治験薬投与終了後 7~14 日の臨床効果及び微生物学的効果 (ME-MRSA 集団)

	臨床効果 (治癒率)		微生物学的効果 (消失率)	
	本薬群	LZD 群	本薬群	LZD 群
SSTI	86.2 (25/29 例)	80.0 (8/10 例)	93.1 (27/29 例)	90.0 (9/10 例)
深在性皮膚感染症 ^{a)}	80.0 (8/10 例)	100 (2/2 例)	90.0 (9/10 例)	100 (2/2 例)
慢性膿皮症 ^{b)}	100 (1/1 例)	0 (0/0 例)	100 (1/1 例)	0 (0/0 例)
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	80.0 (8/10 例)	85.7 (6/7 例)	90.0 (9/10 例)	85.7 (6/7 例)
潰瘍の二次感染	100 (8/8 例)	0 (0/1 例)	100 (8/8 例)	100 (1/1 例)

治癒率 [% (例数)]、消失と判定された被験者の割合 [% (例数)] a) 蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎等

b) 化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎等

表 48 海外 112 及び 113 試験における治験薬投与終了後 7~14 日の臨床効果及び微生物学的効果 (MITT)

		臨床効果 (治癒率)		微生物学的効果 (消失率)	
		本薬群	LZD 群	本薬群	LZD 群
海外 112 試験	ABSSSI	85.2 (75/88 例)	85.6 (77/90 例)	86.4 (76/88 例)	85.6 (77/90 例)
	蜂巣炎/丹毒	88.2 (15/17 例)	78.9 (15/19 例)	88.2 (15/17 例)	78.9 (15/19 例)
	皮膚の大膿瘍	80.0 (36/45 例)	90.5 (38/42 例)	82.2 (37/45 例)	90.5 (38/42 例)
	創感染	92.3 (24/26 例)	82.8 (24/29 例)	92.3 (24/26 例)	82.8 (24/29 例)
海外 113 試験	ABSSSI	81.1 (43/53 例)	75.0 (42/56 例)	81.1 (43/53 例)	76.8 (43/56 例)
	蜂巣炎/丹毒	73.3 (11/15 例)	77.8 (14/18 例)	73.3 (11/15 例)	83.3 (15/18 例)
	皮膚の大膿瘍	83.3 (15/18 例)	73.9 (17/23 例)	83.3 (15/18 例)	73.9 (17/23 例)
	創感染	85.0 (17/20 例)	73.3 (11/15 例)	85.0 (17/20 例)	73.3 (11/15 例)

microbiological ITT 集団で原因菌が MRSA であった被験者、治癒率 [% (例数)]、消失と判定された被験者の割合 [% (例数)]

なお、MRSA による SSTI 又は ABSSSI におけるベースライン時の総表面積別の治験薬投与終了後 7~14 日の臨床効果及び微生物学的効果は表 49 のとおりであり、ベースライン時の総表面積の違いによる臨床効果及び微生物学的効果への影響は大きいものではないと考えられた。

表 49 MRSA による SSTI 又は ABSSSI におけるベースライン時の総表面積別の
 治験薬投与終了後 7~14 日の臨床効果及び微生物学的効果 (MITT)
 ベースライン時の総表面積 : 75cm² 以下 (海外試験では 75cm² 未満)

		臨床効果				微生物学的効果 ^{a)}			
		治癒	治癒せず ^{a)}	判定不能 / 欠測	治癒率 (%)	消失	存続	判定不能 / 欠測	消失率 (%) ^{b)}
国内 16099 試験	本薬群 (14 例)	11	2	1	78.6	14	0	0	100.0
	LZD 群 (2 例)	1	1	0	50.0	1	0	1	50.0
海外 112 試験	本薬群 (4 例)	4	0	0	100.0	4	0	0	100.0
	LZD 群 (7 例)	7	0	0	100.0	7	0	0	100.0
海外 113 試験	本薬群 (0 例)	—	—	—	—	—	—	—	—
	LZD 群 (0 例)	—	—	—	—	—	—	—	—

ベースライン時の総表面積 : 75cm² 超 (海外試験では 75cm² 以上)

		臨床効果				微生物学的効果 ^{a)}			
		治癒	治癒せず ^{a)}	判定不能 / 欠測	治癒率 (%)	消失	存続	判定不能 / 欠測	消失率 (%) ^{b)}
国内 16099 試験	本薬群 (15 例)	14	0	1	93.3	13	1	1	86.7
	LZD 群 (8 例)	7	0	1	87.5	8	0	0	100.0
海外 112 試験	本薬群 (84 例)	71	5	8	84.5	72	5	7	85.7
	LZD 群 (83 例)	70	1	12	84.3	70	1	12	84.3
海外 113 試験	本薬群 (53 例)	43	5	5	81.1	43	5	5	81.1
	LZD 群 (56 例)	42	2	12	75.0	43	2	11	76.8

MITT : 国内 16099 試験は ME-MRSA 集団、海外 112 試験及び 113 試験は microbiological ITT 集団で原因菌が MRSA であった被験者

a) 海外 112 試験及び 113 試験では、消失には「消失」及び「推定消失」を含み、存続には「存続」及び「推定存続」が含まれる。国内 16099 試験では、消失には「消失」、「推定消失」、「菌交代症」及び「定着」を含み、存続には「存続」、「推定存続」、「重複感染」及び「再燃」が含まれる。

b) 消失と判定された被験者の割合 (%)

以上の結果から、日本人の MRSA による SSTI 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、SSTI の疾患別の有効性について、評価例数の限られている疾患があるものの、疾患の違いで有効性が大きく異なることは想定されないと考えており、以下の点から、日本人の MRSA による SSTI 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

- ・ 海外第Ⅲ相試験 (112 及び 113 試験) において、主要評価項目である治験薬投与開始後 48~72 時間の早期臨床効果 (ITT) について LZD に対する本薬の非劣性が検証され、治験薬投与終了後 7~14 日の臨床効果に基づく治癒率 (ITT) について本薬群と LZD 群でほぼ同様であったこと (表 40、表 42、表 44)。
- ・ 国内第Ⅲ相試験 (16099 試験) において治験薬投与終了後 7~14 日の臨床効果に基づく治癒率 (ITT 及び MITT) は、本薬群と LZD 群でほぼ同様であったこと (表 44、表 45)。
- ・ 国内外第Ⅲ相試験 (112 試験、113 試験及び 16099 試験) において、MRSA による ABSSSI 患者及び SSTI 患者に対する微生物学的効果 (MITT) について、本薬群と LZD 群でほぼ同様であったこと (表 46)。

7.R.2.2 静脈内投与から経口投与への切替え時の本薬の有効性について

申請者は、静脈内投与から経口投与への切替え時の本薬の有効性について、以下のように説明している。

静脈内投与から経口投与への切替えが可能であった国内外第Ⅲ相試験 (113 試験及び 16099 試験) において、治験薬投与終了後 7~14 日の臨床効果は、表 50 のとおりであり、切替えを実施した被験者で

治癒率が高い傾向が認められた。その要因として、静脈内投与から経口投与への切替え実施は、治験担当医師が個々の被験者の全身状態や症状を考慮し判断することから、被験者の全身状態や症状が重い被験者では切替えが実施されず、臨床効果判定に影響を及ぼした可能性が考えられる。また、切替えは治験担当医師によって判断されることから、切替え自体が及ぼす影響について試験成績から結論することは困難であるものの、静脈内投与から経口投与への切替えが本薬の有効性評価に及ぼす影響は小さいと考える。

表 50 静脈内投与から経口投与への切替え別の治験薬投与終了後 7～14 日の臨床効果 (ITT)

		海外 113 試験		国内 16099 試験	
		本薬群	LZD 群	本薬群	LZD 群
全体		88.0 (292/332 例)	87.7 (293/334 例)	70.0 (56/80 例)	71.8 (28/39 例)
切替え	あり	89.2 (239/268 例)	88.4 (244/276 例)	79.5 (35/44 例)	72.7 (16/22 例)
	なし	82.8 (53/64 例)	84.5 (49/58 例)	58.3 (21/36 例)	70.6 (12/17 例)

治癒率 [% (例数)]

機構は、以下のように考える。

国内外第Ⅲ相試験 (113 及び 16099 試験) において静脈内投与から経口投与へ切替えが行われた被験者における本薬の有効性について、国内 16099 試験における切替えなしの本薬群の治癒率がやや低いものの、静脈内投与から経口投与への切替えが本薬の有効性に及ぼす影響は小さいと考える、という申請者の説明は受入れ可能であり、静脈内投与から経口投与への切替えは可能であると判断した。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、MRSA による SSTI に対する本薬の安全性は忍容可能と判断した。ただし、ミトコンドリアのタンパク質合成が阻害されることにより、ミトコンドリア機能が障害され発現するミトコンドリア毒性について、類薬の LZD では、骨髄抑制や視神経症及び末梢性ニューロパチー、乳酸アシドーシス等の事象が発現することが知られている (Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2723-26 等)。本薬においてもミトコンドリア毒性に関連する有害事象の発現については注意が必要と考えることから、製造販売後にはこれらの情報について収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験 (112 及び 113 試験) 併合解析及び国内第Ⅲ相試験 (16099 試験) における安全性の概要は表 51 のとおりであった。また、いずれかの集団で発現割合が 5%以上であった有害事象及び副作用は、表 52 のとおりであった。

表 51 国内外第Ⅲ相試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	海外 112 及び 113 試験		国内 16099 試験	
	本薬群 (662 例)	LZD 群 (662 例)	本薬群 (83 例)	LZD 群 (41 例)
有害事象	283 (42.7)	286 (43.2)	66 (79.5)	31 (75.6)
治験薬と関連のある有害事象	148 (22.4)	185 (27.9)	25 (30.1)	16 (39.0)
重篤な有害事象	12 (1.8)	13 (2.0)	7 (8.4)	4 (9.8)
投与中止に至った有害事象	3 (0.5)	6 (0.9)	3 (3.6)	1 (2.4)
死亡に至った有害事象	2 (0.3)	1 (0.2)	0	1 (2.4)

例数 (%)

表 52 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	海外 112 及び 113 試験				国内 16099 試験			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	本薬群 (662 例)	LZD 群 (662 例)	本薬群 (662 例)	LZD 群 (662 例)	本薬群 (83 例)	LZD 群 (41 例)	本薬群 (83 例)	LZD 群 (41 例)
全体	283 (42.7)	286 (43.2)	148 (22.4)	185 (27.9)	66 (79.5)	31 (75.6)	25 (30.1)	16 (39.0)
悪心	54 (8.2)	81 (12.2)	46 (6.9)	65 (9.8)	5 (6.0)	4 (9.8)	0	2 (4.9)
頭痛	41 (6.2)	39 (5.9)	23 (3.5)	22 (3.3)	0	0	0	0
膿瘍	35 (5.3)	26 (3.9)	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	0	0
下痢	26 (3.9)	35 (5.3)	21 (3.2)	31 (4.7)	4 (4.8)	4 (9.8)	1 (1.2)	3 (7.3)
嘔吐	19 (2.9)	37 (5.6)	15 (2.3)	32 (4.8)	4 (4.8)	4 (9.8)	0	2 (4.9)
蜂巣炎	17 (2.6)	14 (2.1)	0	0	3 (3.6)	3 (7.3)	0	0
便秘	9 (1.4)	6 (0.9)	5 (0.8)	6 (0.9)	4 (4.8)	4 (9.8)	0	0
注射部位疼痛	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.2)	5 (6.0)	4 (9.8)	2 (2.4)	1 (2.4)
接触皮膚炎	1 (0.2)	3 (0.5)	0	0	5 (6.0)	6 (14.6)	0	0
ALT 増加	0	0	0	0	5 (6.0)	2 (4.9)	4 (4.8)	1 (2.4)
肝機能異常	0	0	0	0	3 (3.6)	3 (7.3)	2 (2.4)	2 (4.9)

例数 (%)

死亡に至った有害事象は、海外試験で本薬群に敗血症性ショック及び心筋梗塞 各 1 例が認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。

本薬群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、国内及び海外試験で認められた肺炎 3 例（回復 2 例、未回復 1 例、いずれも関連なし）、国内試験で認められた骨髄炎 2 例（いずれも回復したが後遺症あり、いずれも関連なし）並びに海外試験で認められた敗血症性ショック 2 例（死亡及び回復 各 1 例、いずれも関連なし）であった。

本薬群で認められた中止に至った有害事象は、国内及び海外試験で認められた骨髄炎 3 例（回復 1 例、回復したが後遺症あり 2 例、いずれも関連なし）、国内試験で認められたガス壊疽（回復したが後遺症あり、関連なし）、壊死性筋膜炎（回復、関連なし）各 1 例、海外試験で認められた腹部不快感（回復、おそらく関連あり）、下痢（回復、おそらく関連あり）、嘔吐（回復、おそらく関連あり）各 1 例であった。

静脈内投与から経口投与への切替えの有無による安全性プロファイルは、表 53 のとおりであり、静脈内投与から経口投与への切替えによる本薬の安全性に対する影響は小さいと考える。

表 53 静脈内投与から経口投与への切替え有無による安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	海外 113 試験				国内 16099 試験			
	本薬群		LZD 群		本薬群		LZD 群	
	切替えあり (267 例)	切替えなし (64 例)	切替えあり (269 例)	切替えなし (58 例)	切替えあり (45 例)	切替えなし (38 例)	切替えあり (22 例)	切替えなし (19 例)
有害事象	123 (46.1)	25 (39.1)	128 (47.6)	13 (22.4)	36 (80.0)	30 (78.9)	17 (77.3)	14 (73.7)
治験薬と関連のある有害事象	55 (20.6)	13 (20.3)	76 (28.3)	5 (8.6)	17 (37.8)	8 (21.1)	9 (40.9)	7 (36.8)
重篤な有害事象	7 (2.6)	0	8 (3.0)	1 (1.7)	1 (2.2)	6 (15.8)	0	4 (21.1)
中止に至った有害事象	0	1 (1.6)	3 (1.1)	1 (1.7)	1 (2.2)	2 (5.3)	0	1 (5.3)
死亡に至った有害事象	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (5.3)

例数 (%)

また、本薬は 2014 年 6 月に米国で承認を取得して以降、2017 年 6 月 20 日までに 50 カ国において製造販売承認を取得し、約 10.8 万例の患者に投与されたものと考えられる。2017 年 6 月 20 日までに報告された市販後の重篤な副作用は 39 件（血小板減少症 6 件、適応外使用及び死亡 各 4 件、セロトニン症候群 3 件、嘔吐及び乳酸アシドーシス 各 2 件、白血球増加症、徐脈、心房細動、霧視、下痢、血便排泄、多剤耐性、発熱、肝不全、ブドウ球菌感染、敗血症、骨髄炎、蜂巣炎、腸球菌性心内膜炎、ブドウ球菌性創感染、消化管ストーマ合併症、ヘモグロビン減少、血小板数増加、酵素消費量増加、脱水、横紋筋融解症、筋固縮、末梢性ニューロパチー、錯感覚、感覚鈍麻、一過性脳虚血発作、大うつ病、精神状態変化、急性肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、顔面腫脹、紅斑、機械的換気、大動脈瘤破裂、高血圧、トランスアミナーゼ、血中アルカリホスファターゼ増加及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ 各 1 件)であった。転帰が死亡であった有害事象は 7 例 10 件認められたが、情報が限られており因果関係の評価は困難又は本薬と関連なしとされた。これまでの海外における市販後報告から、新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、本薬群において新たな懸念すべき有害事象は認められず、安全性プロファイルについて、LZD 群と比較して本薬群で顕著な差異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

国内外第Ⅲ相試験（112、113 及び 16099 試験）等の結果から、本薬の安全性プロファイルは LZD 群と特段の差異は認められていないことを確認した。なお、ミトコンドリア毒性に関連する有害事象の発現については以下の項に記載する。

7.R.3.2 ミトコンドリア毒性に関連する有害事象について

本薬は LZD よりも強いミトコンドリアタンパク合成阻害作用を示す（3.R.4 参照）。

申請者は、本薬のミトコンドリアタンパク合成阻害作用に関連したリスクである、骨髄抑制、末梢神経障害及び視神経障害並びに乳酸アシドーシスの発現状況について、以下のように説明している。

① 骨髄抑制に関連する有害事象

国内外第Ⅲ相試験における骨髄抑制に関連する有害事象及び毒性グレードがベースラインから 2 以上悪化した被験者の割合は、表 54 のとおりであった。骨髄抑制に関連する有害事象の発現割合は低く、国内第Ⅲ相試験（16099 試験）においては LZD 群より本薬群において低い傾向であった。また、本薬群で認められた有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、海外 113 試験で認められた貧血 2 例の未回復を除き、いずれも回復であった。

表 54 骨髄抑制に関連する有害事象及び血液学的パラメータの毒性グレードがベースラインから 2 以上悪化した被験者の割合 (安全性解析対象集団)

	国内 16099 試験		海外 112 及び 113 試験併合解析	
	本薬群 (83 例)	LZD 群 (41 例)	本薬群 (662 例)	LZD 群 (662 例)
骨髄抑制に関連する有害事象				
全体	2.4 (2/83)	22.0 (9/41)	0.9 (6/662)	0.2 (1/662)
貧血	1.2 (1/83)	4.9 (2/41)	0.8 (5/662)	0.2 (1/662)
血小板減少	1.2 (1/83)	2.4 (1/41)	0	0
骨髄機能不全	0	4.9 (2/41)	0	0
血小板減少症	0	4.9 (2/41)	0	0
汎血球減少症	0	2.4 (1/41)	0	0
好中球数減少	0	2.4 (1/41)	0	0
白血球数減少	0	0	0.2 (1/662)	0
血液学的パラメータの毒性グレードがベースラインから 2 以上悪化した被験者の割合				
ヘモグロビン値	3.6 (3/83)	4.9 (2/41)	1.0 (6/602)	0.7 (4/597)
白血球数	2.4 (2/83)	0	2.6 (15/583)	1.7 (10/581)
血小板数	1.2 (1/83)	7.3 (3/41)	1.4 (8/579)	0.7 (4/577)
好中球数	0	2.4 (1/41)	0.5 (3/567)	1.3 (7/554)

% (例数)

a) 毒性グレードは Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) Adult Toxicity Scale (改変版) が用いられた。

海外製造販売後、2017 年 6 月 20 日までに報告された骨髄抑制に関連する事象は 9 例 (重篤 7 例、非重篤 2 例) であったが、いずれも基礎疾患等の交絡因子があり因果関係の評価は困難であった。また骨髄抑制の発現時期が不明確なため投与期間との関連も評価困難であった。

② 末梢神経障害及び視神経障害に関連する有害事象

本薬の神経毒性を評価する目的で実施した有色ラットを用いた反復投与毒性試験では臨床使用時の TR-700 の曝露量の約 6 倍 (AUC₀₋₂₄) でも視神経及び坐骨神経を含め、その他神経組織に対しても毒性を示唆する所見は認められない (5.7.1 参照)。

海外第Ⅲ相試験 (112 及び 113 試験) 併合解析における神経障害⁵⁸⁾及び視神経障害に関連する有害事象は、本薬群で 8/662 例 (感覚鈍麻 4 例、錯感覚 3 例及び第 7 脳神経麻痺 1 例) 及び 2/662 例 (視力低下及び視力障害 各 1 例)、LZD 群で 5/662 例 [錯感覚 3 例、感覚鈍麻、感覚消失及び耳鳴 各 1 例 (重複含む)] 及び 1/662 例 (視力低下) に認められ、国内第Ⅲ相試験 (16099 試験) では認められなかった。また、本薬群で認められた有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、感覚鈍麻 2 例及び第 7 脳神経麻痺 1 例の未回復を除き、いずれも回復であった。

健康被験者を対象とし、神経学的及び眼科学的安全性の評価を目的とした海外 110 試験において、本剤 200 mg を QD 10 日間経口投与し、末梢神経及び視神経機能に影響がないことが示された。また、健康被験者を対象とし、神経学的検査及び眼科学的検査 (視力検査、色覚検査、視野検査、細隙灯顕微鏡検査、散瞳眼底検査及び視神経乳頭撮影) を行った海外 101 試験において、試験期間を通して末梢神経障害又は視神経障害に該当する異常所見は認められなかった。

海外製造販売後、2017 年 6 月 20 日までに末梢神経障害は 10 例 (重篤 3 例、非重篤 7 例) 集積しており、非結核性抗酸菌症患者 25 例に少なくとも 2 週間本薬が投与され、5 例に末梢神経障害が報告された。うち 1 例は、5 週間を超えて本薬が投与され、末梢神経障害が発症した。いずれも合併症又は併用薬等があり因果関係の評価は困難であり、症状発現時期や投与中止後の臨床経過等の情報は得られなかった。視神経障害については、海外製造販売後から 2017 年 6 月 20 日までに眼障害関連事象として 1 例 (霧視、重篤) のみ報告されたが、視神経障害によるものではないと考えられ、転帰は回復であった。

⁵⁸⁾ ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 標準検索式 (SMQ) で特定された末梢神経障害及び脳神経障害

③ 乳酸アシドーシスに関連する有害事象

国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において乳酸アシドーシスに関連する有害事象は認められなかった。

海外製造販売後から 2017 年 6 月 20 日までに市販後報告された乳酸アシドーシスに関連する有害事象は 3 例（重篤 2 例、非重篤 1 例）集積しており、いずれも高齢女性患者に発現し、併発事象として多臓器不全を合併する重症感染症、心不全、低血圧が報告されているものの、本薬以外の他の要因等の情報が不足しており、因果関係の評価は困難であった。

以上より、いずれの臨床試験においてもミトコンドリア毒性に関連する有害事象の発現割合は低かったものの、LZD では長期投与例で血小板減少症の発現頻度の増加並びに末梢性ニューロパチー及び視神経障害の副作用が認められていることから、発生機序を考慮し、添付文書で注意喚起を行うことを予定している。

機構は、以下のように考える。

国内外で実施された臨床試験において乳酸アシドーシスに関連する有害事象は認められず、骨髄抑制、末梢神経障害及び視神経障害に関連する有害事象の発現割合は低いものの、LZD 群と同程度に認められていることを確認した。また海外製造販売後には因果関係の評価が困難であるもののミトコンドリア毒性に関連する有害事象が報告されており、また本薬と同様のオキサゾリジノン系抗菌薬である LZD で骨髄抑制、末梢性ニューロパチー及び乳酸アシドーシスがミトコンドリア毒性に関連し、その発現割合は用量及び投与期間に依存的であることが示されている（Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2723-6、同 2012; 67: 2034-42、同 2007; 51: 962-7、Neurology 2006; 66: 595-8）ことから、本薬でも類薬と共通する有害事象として添付文書で注意喚起する必要がある。また、製造販売後には、引き続きミトコンドリア毒性に関連する有害事象の発現状況について情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

MRSA は、1961 年に世界で初めて報告されて以来、50 年以上にわたり臨床現場で脅威となっており、本邦においても MRSA は薬剤耐性菌新規感染症患者の多くを占めると報告されている。本薬はリボソーム 23S rRNA に作用し、ペプチド合成の開始複合体の形成を阻害することでタンパク質合成阻害作用を示す新規のオキサゾリジノン系抗菌薬であり、MRSA に対し抗菌活性を示す。

本邦では抗 MRSA 薬として、バンコマイシン、テイコプラニン、アルベカシン、LZD 及びダプトマイシンが承認されている。2002 年には、バンコマイシンに耐性を持つ菌株が米国で同定され、更に近年にはバンコマイシンに対する感受性の経年的な低下が報告されている（Clin Infect Dis 2007; 44: 1543-8）。本薬と同様のオキサゾリジノン系抗菌薬である LZD は国内外の MRSA ガイドラインで重症例や化膿性皮膚・皮膚組織感染症の治療に推奨されている薬剤の一つである（J Emerg Med 2015; 48: 508-19、Clin Infect Dis 2014; 59: e10-52、公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会、MRSA 感染症の治療ガイドライン 2017 年改訂版 2017）。

本薬は、1 日 1 回の経口又は静脈内投与が可能であり、血漿中濃度の被験者間変動や経時的な薬剤蓄積が少ないことから予測可能な薬物動態プロファイルを有し、また薬剤耐性が起こる可能性が低く、*cfr* 遺伝子を介した LZD 耐性株を含む薬剤耐性グラム陽性菌に対する抗菌活性を有する（3.R.2 参照）。さら

に、国内外第Ⅲ相試験（112、113 及び 16099 試験）において、MRSA による SSTI 患者に対する本薬の有効性及び安全性が示され、骨髄抑制及び胃腸障害に関連する有害事象の発現割合も LZD に比べて低い傾向が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

以上のことから、本薬は既存の抗 MRSA 薬と並ぶ新たな選択肢の一つになりうると考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は、MRSA による SSTI 患者に対して、LZD と同様の有効性及び安全性プロファイルが期待できることから、LZD 等の抗 MRSA 薬と同様に、新たな治療選択肢の一つになり得る。ただし、一般社団法人日本感染症学会作成の「抗 MRSA 薬使用の手引き」において、LZD は「他の抗 MRSA 薬が無効な場合あるいは不耐用な場合に使用することを原則とする」と記載されており、米国では LZD が承認された 1 年後には LZD に対する感受性が低下した MRSA の出現が報告されていることから、本薬についても日常診療での適正使用の厳格な遵守が重要であると考ええる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.2 及び 7.R.3 における検討より、本薬の適応菌種を「テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）」、適応症を「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」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

非臨床試験並びに第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験成績を踏まえ、用法・用量について本剤 200 mg を QD6 日間経口投与又は 60 分かけて静脈内投与と設定し（6.R.2 参照）、ABSSSI 患者を対象として実施した海外第Ⅲ相試験（112 及び 113 試験）において、LZD 600 mg を BID 10 日間経口又は静脈内投与に対する非劣性が検証された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

また、MRSA による SSTI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（16099 試験）は、本剤 200 mg を QD 静脈内投与で開始し、経口投与への切替えを可能とし、投与期間は「抗菌薬臨床評価ガイドライン（案）」等に関する意見の募集について（平成 22 年 8 月 3 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課）「別添 ④ 各科領域感染症の臨床評価のためのガイダンス（案）」（<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495100165>＜平成 29 年 12 月確認＞）に基づき 7～14 日間と設定し、LZD と同等の有効性及び安全性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）。

以上より、本剤 200 mg を QD 経口投与又は 60 分かけて静脈内投与することを用法・用量と設定した。また投与期間については、国内第Ⅲ相試験（16099 試験）成績及び本邦の MRSA 感染症ガイドライン（公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会、MRSA 感染症の治療ガイドライン 2017 年改訂版）も踏まえ、原則 7～14 日間と考えるが、感染部位又は重症度等の個々の患者に応じて医師が判断し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめることとした。

機構は、7.R.2 及び 7.R.3 における検討並びに上記の申請者の説明を踏まえ、本剤の用法・用量を以下のとおり設定すること及び医師の裁量により静脈内投与から経口剤投与へ切り替えることは可能と判断した。

錠 剤：「通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する」

注射剤：「通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして 200 mg を 1 日 1 回、1 時間かけて点滴静注する」

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、7.R.3 項における検討を踏まえ、注目すべき有害事象としてミトコンドリア毒性に関連する有害事象（骨髄抑制、末梢神経障害及び視神経障害並びに乳酸アシドーシス）を設定し、その発現状況等について製造販売後に情報収集する必要があると考える。

また、臨床分離株のテジゾリドに対する感受性の経年推移について、収集する必要があると考える。なお、情報収集の手法等については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本薬の MRSA による SSTI に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は MRSA による SSTI に対する新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

海外第Ⅲ相臨床試験（112 及び 113 試験）における主な選択基準及び国内外第Ⅲ相臨床試験における有効性の評価指標は以下のとおりである。

10.1 第Ⅲ相臨床試験（112 及び 113 試験）における主な選択基準

共通	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ベースライン時のグラム染色又は培養の結果、グラム陽性菌による感染が疑われる又は確定したもの ▶ 以下の局所又は全身感染徴候が 1 つ以上みられる <ul style="list-style-type: none"> ・ リンパ節の圧痛及び体積増加又は ABSSSI の主病変よりも近位のリンパ節が触知可能 ・ 発熱 [口腔体温 38℃以上、鼓膜体温 38.5℃以上又は直腸体温 39℃以上 (医療従事者が測定)] ・ 白血球数が 10,000 /mm³ 以上又は 4,000 /mm³ 未満 ・ 幼若好中球が 10%超
蜂巣炎／丹毒	<p>直前 24 時間以内に以下の項目をすべて満たすびまん性の皮膚感染</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 急速に広がった総表面積 75 cm² 以上の紅斑 (113 試験では紅斑、浮腫又は硬結) ▶ 視診上明らかな膿の蓄積が認められない (病変部位に膿の蓄積があったとしても蜂巣炎／丹毒の診断は変わらない) ▶ 以下の感染徴候が 1 つ以上 (113 試験では 2 つ以上) みられる <ul style="list-style-type: none"> ・ 硬結 ・ 紅斑 (113 試験のみ) ・ 局所熱感 ・ 疼痛又は触診時の圧痛 ・ 腫脹 (113 試験では腫脹/浮腫)
皮膚の大膿瘍	<p>視診上明らかな膿の蓄積があり、真皮又はより深部まで広がる感染があり、直前 24 時間以内に以下の項目をすべて満たす</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 膿瘍の辺縁部から 5 cm 以上 (最短距離) の範囲に広がる総表面積 75 cm² 以上の紅斑 (113 試験では紅斑、浮腫又は硬結) ▶ 以下の感染徴候が 1 つ以上みられる <ul style="list-style-type: none"> ・ 波動 ・ 切開排膿を要する ・ 膿性又は漿液性の排液 ・ 局所熱感 ・ 疼痛又は触診時の圧痛
創感染	<p>以下の特徴を持つ、視認できる皮膚の裂開への感染</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ 以下の基準をすべて満たす浅部切開手術部位感染 <ul style="list-style-type: none"> ・ 清潔手術後 (待機的、緊急でない、外傷性でない、一期的に閉創されている、急性炎症がない、無菌操作の破綻がない、呼吸器、胃腸、胆管及び泌尿生殖器への交通がない) ・ 切開部位周辺の皮膚又は皮膚組織のみを含む (筋膜を含まない) ・ 手術後 30 日以内に発現 ・ 手術による切開は 3 cm 以上 ・ 傷の辺縁部から 5 cm 以上 (最短距離) の範囲に広がる総表面積 75 cm² 以上の紅斑 (113 試験では紅斑、浮腫又は硬結) を伴う自然排膿又は治療的排膿 ▶ 直前 24 時間以内に以下の項目をすべて満たす外傷 (針、くぎ、ナイフによる穿通性外傷を含む) <ul style="list-style-type: none"> ・ 傷の辺縁部から 5 cm 以上 (最短距離) の範囲に広がる総表面積 75 cm² 以上の紅斑 (113 試験では紅斑、浮腫又は硬結) を伴う自然排膿又は治療的排膿

10.2 第Ⅲ相臨床試験（112、113 試験及び 16099 試験）における臨床効果判定基準

海外第Ⅲ相試験における ABSSSI の治験薬投与開始後 48～72 時間の早期臨床効果	
海外第Ⅲ相試験（112 試験）	
有効	以下の両方の基準を満たした場合 <ul style="list-style-type: none"> - ABSSSI の主病変のベースラインからの拡大が停止 [病変面積（長さ×幅）がベースラインから増加していない] - 治験薬投与開始後 48～72 時間 [治験責任（分担）医師が測定] 及びその後 24 時間以内に測定した口腔体温がいずれも 37.6℃以下
無効	以下のいずれかの基準を満たした場合 <ul style="list-style-type: none"> - ABSSSI の主病変のベースラインからの拡大 [病変面積（長さ×幅）がベースラインから増加] - ベースライン時の原因菌に有効とされる全身性抗菌薬（創感染患者での AZT 又は MNZ による補助投与を除く）を併用 - 死亡（原因は問わない） - 治験薬投与開始後 48～72 時間 [治験責任（分担）医師が測定] 又はその後 24 時間以内に測定した口腔体温のいずれかが 37.6℃超
海外第Ⅲ相試験（113 試験）	
有効	治験薬投与開始後 48～72 時間に ABSSSI の主病変（紅斑、浮腫又は硬結）の面積（長さ×幅）がベースラインから 20%以上縮小
無効	以下のいずれかの基準を満たした場合 <ul style="list-style-type: none"> - 治験薬投与開始後 48～72 時間の ABSSSI の主病変面積のベースラインからの縮小が 20%未満 - 治験薬投与開始後 72 時間までに、ベースライン時の原因菌に有効とされる全身性抗菌薬（創感染患者での AZT 又は MNZ による補助投与を除く）を併用 - 治験薬投与開始後 72 時間までの死亡（原因は問わない）
海外第Ⅲ相試験（112 試験及び 113 試験）における ABSSSI の治験薬投与終了後 7～14 日の臨床効果	
治癒	以下の 3 つの基準を満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> - ほとんどの疾患特異的な徴候及び症状が消失又はほぼ消失 - 全身感染徴候（リンパ節腫脹、発熱、幼若好中球が 10%超、白血球数の異常）が消失又はほぼ消失（ベースライン時に徴候があった場合） - ABSSSI の徴候、症状又は合併症の新たな発現がなく、主病変への更なる抗菌薬投与が不要
治癒せず	以下のいずれかの場合 <ul style="list-style-type: none"> - 主病変に対する追加抗菌薬投与を要する - 治験薬の薬効欠如のため予定外の大手術（すなわち切断術）を要する - ベースライン後に骨髓炎を発症 - グラム陽性原因菌による菌血症が持続している - 有害事象により治験薬の投与中止に至り、ABSSSI 治療のための追加抗菌薬投与を要する - 治験薬投与開始後 28 日以内の死亡（原因は問わない）

判定不能	<p>以下のような何らかの理由により評価できない場合</p> <ul style="list-style-type: none"> - ベースライン時に骨髄炎があった場合 - 追跡不能 - 「治癒」又は「治癒せず」の分類ができないような場合 - 蜂巣炎／丹毒又は皮膚の大膿瘍の患者では、他の抗菌薬投与が必要となるグラム陰性菌がベースライン時に検出された場合 - 創感染患者では、他の抗菌薬（AZT 又は MNZ を除く）投与が必要となるグラム陰性菌がベースライン時に検出された場合 - 被験者による同意撤回
国内第Ⅲ相試験（16099 試験）における SSTI の治験薬投与終了後 7～14 日の臨床効果判定基準	
治癒	<p>次の 4 つを満たす場合</p> <ul style="list-style-type: none"> - スクリーニング時に認められた SSTI の局所の症状・徴候（「0：なし」、「1：軽度」、「2：中等度」、「3：重度」の 4 段階で評価）が治癒判定時に消失又はほぼ消失（スクリーニング時に認められた局所の症状・徴候がすべて「1：軽度」以下で、「0：なし」が半分以上あることが望ましい）している - スクリーニング時に認められた SSTI の全身性の徴候が治癒判定時に消失又はほぼ消失（スクリーニング時に熱のある被験者では、スクリーニング時より体温が低下しており 37.2℃未満であれば、ほぼ消失とする）している - 治癒判定時における病変の大きさが、スクリーニング時と比較して縮小している - 対象疾患に起因する新たな徴候、症状、合併症がなく、追加の抗菌療法の必要がない
治癒せず	<p>次のいずれかの場合</p> <ul style="list-style-type: none"> - 治験薬投与終了時の臨床効果が「無効」 - スクリーニング時に認められた局所の症状・徴候が治癒判定時に悪化している又は不変である - 治癒判定時における病変の大きさが、スクリーニング時と比較して同じ、又は拡大している - 対象疾患の治療に追加の抗菌薬療法が必要 - 治験薬の薬効欠如のため大手術（例：切断術）が必要 - スクリーニング時以降に骨髄炎を発症 - 治験薬投与開始から治癒判定時までに死亡（死因を問わない）
判定不能	<p>以下の理由等により、臨床効果を評価できない場合</p> <ul style="list-style-type: none"> - スクリーニング時から骨髄炎があった - 治癒判定時に来院がない等、症状・徴候の情報が欠落している - スクリーニング時の微生物学的検査において AZT 以外の抗菌療法が必要なグラム陰性菌が分離同定された - スクリーニング時に認められた症状・徴候の消失又は改善が認められたが、治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬が投与（全身投与）された - 同意が撤回された

国内第Ⅲ相試験（16099 試験）における敗血症の治験薬投与終了後 4～6 週の臨床効果判定基準	
治癒	治験薬投与終了時まで症状・徴候が消失又は改善し、その後、再発・再燃がなく後抗菌薬が不要であり、治癒判定時の血液培養検査で陰性であった場合
治癒せず	治験薬投与終了時に症状・徴候が存続又は悪化した場合、治験薬投与終了以降に後抗菌薬が必要であった場合、若しくは治癒判定時まで死亡（死因は問わない）した場合
判定不能	治癒判定時に来院がない等、症状・徴候の情報が欠落している場合、又は症状の消失あるいは改善は認められたが、治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬が投与（全身投与）された場合

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 2 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ① シベクトロ錠 200 mg、② 同点滴静注用 200 mg
[一 般 名] ①・② テジゾリドリン酸エステル
[申 請 者] ①・② バイエル薬品株式会社
[申請年月日] ①・② 平成 29 年 5 月 29 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点 (「3.R.3 好中球数減少下での本薬の抗菌活性について」、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」) に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) 「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、ミトコンドリア毒性に関連する有害事象 (骨髄抑制、末梢性神経障害及び視神経障害並びに乳酸アシドーシス) 及び抗菌剤に共通するリスクである偽膜性大腸炎を本薬の安全性検討事項として設定し、本薬の製造販売後には、これらの事象の発現状況について情報収集を行う必要があると考える。

また、臨床分離株のテジゾリドに対する感受性の経年推移については、文献情報の収集に加え、特定使用成績調査を実施し、収集する必要があると考える。なお、その他の有効性に関する検討事項については、有効性に関する具体的な懸念は現時点では認められていないことから、製造販売後調査等を実施することなく、文献報告等から有効性に関する情報を収集することで問題ないと判断した。

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のとおり説明した。

国内第Ⅲ相試験で認められた本薬の副作用の発現頻度が低く、使用成績調査では副作用発現状況を確認することは困難である。安全性検討事項のうち、ミトコンドリア毒性に関連する有害事象 (骨髄抑制、末梢神経障害及び視神経障害並びに乳酸アシドーシス) についてはメディカル・データビジョンの医療

情報データベース（以下、「MDV データベース」）⁵⁹⁾を活用して本薬投与後と LZD 投与後の発現割合を比較する。偽膜性大腸炎については、通常の医薬品安全性監視活動（自発報告、文献報告等）によりその発現状況について情報収集を行い、必要に応じ、追加の情報収集の必要性について検討を行う。

臨床分離株のテジゾリドに対する感受性の推移については、文献情報の収集に加え、感受性に関する特定使用成績調査を別途実施し、情報収集を行う。

機構は、ミトコンドリア毒性に関連する有害事象について、MDV データベースを用いて検討可能であるのかについて申請者に確認し、既承認の抗 MRSA 薬が処方された患者での状況等を踏まえた予備調査の結果、ミトコンドリア毒性に関連する有害事象について検討可能である旨の回答が得られた。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 55 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 56 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、表 57 に示す特定使用成績調査の骨子（案）の計画について了承した。

表 55 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・骨髄抑制 ・末梢性ニューロパチー及び視神経障害 ・乳酸アシドーシス ・偽膜性大腸炎 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・国内臨床分離株のテジゾリドに対する感受性の経年変化 		

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

表 57 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤に対する MRSA 臨床分離株の感受性の経年変化について検討する。
調査期間	2018 年から 2025 年
収集菌種・目標菌株数	皮膚及び軟部組織由来の MRSA 株として 600 株（調査期間中に 3 回の収集及び解析を行い、1 回あたり 200 株）

1.2 本薬の適正使用について

本薬の製造販売後には適正使用の厳格な遵守が必要であるとする機構の判断は専門委員より支持された。また、LZD と適応菌種及び適応症が異なる点も含めて情報提供すべきである旨の意見が出された。

機構は、関連学会と連携し、本薬の適正使用に関する注意喚起及び情報提供を行うよう申請者に指示したところ、申請者は了承した。

⁵⁹⁾ 2017 年 12 月時点において、日本版診療分類（DPC）参加病院 323 施設の約 2,080 万人の患者のデータを保有している医療情報データベースである。データベースには患者基本情報、検査・処方オーダー、医事会計（レセプトや DPC）、検査結果等が含まれる。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤のいずれも毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

<適応菌種>

テジゾリドに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）

<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

[用法・用量]（申請時より下線部追記、取消線部削除）

<シベクトロ錠 200 mg>

通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして、~~200 mg~~ を 1 日 1 回 200mg を経口投与する。

<シベクトロ点滴静注用 200 mg>

通常、成人にはテジゾリドリン酸エステルとして、~~200 mg~~ を 1 日 1 回、200mg を 1 時間かけて点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABSSSI	Acute bacterial skin and skin structure infection	急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under concentration-time curve up to infinity	0 から無限大までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under concentration-time curve up to t hours	0 から t 時間までの濃度-時間曲線下面積
AZT	Aztreonam	アズトレオナム
BA	Bioavailability	生物学的利用能
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回 (投与)
CFU	Colony Forming Unit	コロニー形成単位
<i>cfr</i>	Chloramphenicol-florfenicol resistance gene	クロラムフェニコール-フロルフエニコール耐性遺伝子
CL	Clearance	クリアランス
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	米国臨床検査標準協会
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
cSSSI	Complicated skin and skin structure infection	複雑性皮膚・皮膚組織感染症
fAUC	Free area under the concentration-time curve	非結合型濃度-時間曲線下面積
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ITT	Intention - to - treat	
LZD	Linezolid	リネゾリド
MAO	Monamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排泄トランスポーター
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	Minimum inhibitory concentration to inhibit the growth of 50% of isolates	50%の株の発育が阻止される濃度
MIC ₉₀	Minimum inhibitory concentration to inhibit the growth of 90% of isolates	90%の株の発育が阻止される濃度
MNZ	Metronidazole	メトロニダゾール
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced form	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCLS	National committee for clinical laboratory standards	
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター

略語	英語	日本語
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	quaque die	1 日 1 回 (投与)
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	黄色ブドウ球菌
SSTI	Skin and soft tissue infection	皮膚軟部組織感染症
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
$t_{1/2}$	Half-life associated with the terminal slope	終末相における消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TR-700	Tedizolid	テジゾリド
TR-701	Disodium salt form of tedizolid phosphate	テジゾリドリン酸エステルナトリウム
$V_{d_{ss}}$	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
効能・効果		効能又は効果
本薬		テジゾリドリン酸エステル
本剤		シベクトロ錠 200 mg 又は同点滴静注用 200 mg
用法・用量		用法及び用量