

審議結果報告書

平成 24 年 9 月 11 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] タイガシル点滴静注用50mg

[一 般 名] チゲサイクリン

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成23年12月22日

[審 議 結 果]

平成24年9月6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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

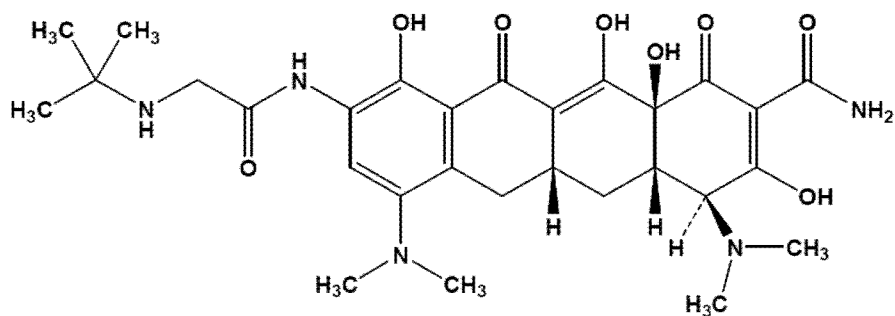
平成 24 年 8 月 28 日

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] タイガシル点滴静注用 50mg
[一 般 名] チゲサイクリン
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 22 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にチゲサイクリン 50mg を含有する注射剤
[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： $C_{29}H_{39}N_5O_8$

分子量： 585.65

化学名：

（日 本 名） (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-4,7-ビス(ジメチルアミノ)-9-[[[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]アセチル]アミノ]-3,10,12,12*a*-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-オクタヒドロテトラセン-2-カルボキサミド

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

[特 記 事 項] 優先審査(平成 24 年 2 月 9 日付薬食審査発 0209 第 6 号 厚生労働省医薬食品局
審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 8 月 28 日

[販 売 名] タイガシル点滴静注用 50mg
[一 般 名] チゲサイクリン
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 12 月 22 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、他の抗菌薬に耐性を示した大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属及びアシネトバクター属を原因菌とする深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍及び胆嚢炎に対する本剤の有効性は期待できるものと判断し、期待される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。なお、本剤投与時の有効性、安全性及び耐性化に関する情報、投与時間と有害事象発現の関連、年齢別の有害事象発現状況及び国内臨床分離株（耐性菌を含む）の本薬に対する経時的な感受性情報等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (適応菌種)
 本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、
 アシネトバクター属
 ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る
 (適応症)
 深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰
 瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎
[用法・用量] 通常、成人には、チゲサイクリンとして初回用量 100mg を 30～60 分かけて点滴静
 脈内投与、以後 12 時間ごとに 50mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与する。
[承認条件] 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に
 係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施すること
 により、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に
 関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 24 年 8 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名]	チゲシル点滴静注用 50mg (申請時)
[一 般 名]	チゲサイクリン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 22 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にチゲサイクリン 50mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	(適応菌種) 本剤に感性の多剤耐性グラム陰性菌 (大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属) (適応症) 深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎
[申請時用法・用量]	通常成人には、チゲサイクリンとして初回用量 100mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与、以後 12 時間ごとに 50mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

チゲサイクリン (以下、本薬) は、グリシルサイクリン系抗菌薬に分類されるミノサイクリンの誘導体であり、 β -ラクタム系、フルオロキノロン系、グリコペプチド系、マクロライド系及びオキサゾリジノン系等の代表的な抗菌薬と比較して、より広域な抗菌スペクトルを有している。本薬は、リボソーム 30S サブユニットへ結合することによりリボソーム機能を阻害し、細菌のタンパク合成を阻害することで概ね静菌的な抗菌作用を示す。

近年、世界的規模で抗菌薬に対する耐性菌の増加が報告されており¹⁾、本邦ではメタロ β -ラクタマーゼ産生性のグラム陰性菌やグラム陰性嫌気性菌²⁾、また多くの抗菌薬に耐性を獲得した多剤耐性の *Acinetobacter* 属も問題視されている³⁾。これらの耐性菌に対する治療薬は、耐性化の進行とともに減少傾向にあるため、多剤耐性菌に起因する感染症に対する新規薬剤の医療上の必要性は高い。

本薬は広域な抗菌スペクトルを有することから、欧米では多剤耐性菌を含む主な原因菌による複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症 (complicated skin and/or skin structure infection : cSSSI) 及び複雑性腹腔内感染症 (complicated intra-abdominal infection : cIAI) に対する治療選択肢の一つとされている⁴⁾。特に、2011

¹⁾ Streit JM et al, *Int J Antimicrob Agents*, 24: 111-118, 2004, National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS), *Am J Infect Control*, 27: 520-532, 1999, Bouchillon SK et al, *Int J Antimicrob Agents*, 24: 119-124, 2004, European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Annual Report 2002. [<http://www.earss.rivm.nl>]

²⁾ 藤村享滋 他, *日本化学療法学会雑誌*, 54: 330-354, 2006、吉田勇 他, *日本化学療法学会雑誌*, 54: 355-377, 2006

³⁾ Landman D et al, *Arch Intern Med*, 162: 1515-1520, 2002, Urban C et al, *Clin Infect Dis*, 36: 1268-1274, 2003, Quale J et al, *Clin Infect Dis*, 37: 214-220, 2003

⁴⁾ Report of the Second WHO Expert Meeting Copenhagen, 29-31, 2007 http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/antimicrobials_human.pdf
<2012 年 7 月>

2) 製造方法

原薬は[]を出発物質として合成される。

原薬の[]及び[]工程が重要工程として設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、[]が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、pH、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質〔液体クロマトグラフィー（HPLC）〕、残留溶媒〔ガスクロマトグラフィー（GC）〕、[]、水分、強熱残分、[]、[]及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 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 3 ロット	5℃	-	[] ガラス容器 + [] [] 又はポリエチレン袋 []	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	[] + []	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、[] ガラス瓶に入れ、[] で [] 包装した包装形態又は [] ポリエチレン袋で [] 包装し、[] に入れた包装形態で冷所（2-8℃）保存するとき、36 カ月と設定された。

(2) 製剤

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 53mg（6%過量充てんを含む）を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、乳糖水和物、塩酸及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、薬液調製、ろ過、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、巻き締め及び包装・表示・試験・保管からなる工程により製造される。なお、[] 工程及び [] 工程が重要工程とされ、[] 工程、[] 工程及び [] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、pH、純度試験〔溶状及び類縁物質（HPLC）〕、水分、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、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 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、ゴム栓、アルミニウムキャップ（密栓）	18 カ月（申請時） ^{a)}
中間的試験	実生産 3 ロット	30℃	75%RH		24 カ月 ^{a)}
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a) 審査中に 24 カ月までの長期保存試験成績及び 24 カ月までの中間的試験成績が追加で提出された。

長期保存試験において、試験開始時と比較して 18 カ月時点で最大●●%、24 カ月時点で最大●●%の類縁物質A*の増加が認められた。また、24 カ月の中間的試験及び 6 カ月の加速試験においても、試験開始時と比較して類縁物質A*の増加（それぞれ最大●●%及び●●%）が認められた。その他の試験項目において、試験開始時と比較して特段の変化は認められなかった。

使用時の安定性について、製剤を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で溶解した液（濃度 10mg/mL）を 25℃で 6 時間保存したとき、類縁物質A*量の増加（●●～●●%）が認められた。さらに、溶解直後又は溶解 6 時間後に生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈した試料（濃度 0.5mg/mL 及び 1mg/mL）を 25℃、室内散光下で 18 又は 24 時間保存したとき、類縁物質A*量の増加（●●～●●%）が認められた。

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」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、ホウケイ酸ガラスバイアルに充てんされ、ブチル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 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定とされている。

<審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より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。

(1) ●●●●●●について

機構は、安定性試験において本薬の類縁物質A*が増加する傾向が認められており、中間的試験（温度条件 30±2℃）では長期保存試験（温度条件 25±2℃）と比較して類縁物質A*の増加が大きく、●●●●●●により類縁物質A*の生成が増加すると考えられること、●●●●●●及び●●●●●●によって生成が促進されると考えられていることを踏まえ、設定された本薬の類縁物質A*の規格が適切と考えられるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の長期保存試験、中間的試験及び加速試験並びに溶解後の安定性試験を基に類縁物質A*の規格値について再度検討した結果、中間的試験及び溶解後の安定性試験において●●%を超える類縁物質A*量が認められることから⁸⁾、類縁物質A*の規格値を、安全性が確認された値である「●●%」[「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、<提出された資料の概略> (6) その他の毒性試験、7) 不純物及び代謝物の安全性評価、① 本薬の類縁物質A*の安全性について」の項参照]に変更する。

なお、長期保存試験及び中間的試験で 24 カ月まで保存した試料における溶解 6 時間後の類縁物質A*

⁸⁾ ●●%以上の類縁物質A*が認められているのは、中間的試験で 24 カ月保存されたロット及びその溶解後（溶解直後及び室温にて 6 時間保存後）のサンプルの測定結果、並びに、加速試験で 6 カ月保存されたロットを用いて、溶解後、室温にて 6 時間保存されたサンプルの測定結果。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

の平均増加量は $\blacksquare$ %であったこと、長期保存試験（温度条件 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ）及び中間的試験（温度条件 $30 \pm 2^\circ\text{C}$ ）において、24 カ月保存後の類縁物質A*量は $\blacksquare$ %を超えていないことから、本剤の保存条件を室温（ $1 \sim 30^\circ\text{C}$ ）保存とし、類縁物質A*の規格値を「 $\blacksquare$ %」とすることに大きな問題はないと考える。

機構は、長期保存試験（ $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\%\text{RH}$ ）及び中間的試験（ $30 \pm 2^\circ\text{C}/75 \pm 5\%\text{RH}$ ）の安定性試験成績において、24 カ月保存後の溶解前後の類縁物質A*量は最大 $\blacksquare$ %であり、安全性の確認された閾値である $\blacksquare$ %を下回ることから、本剤の有効期間を「24 カ月」、貯蔵方法を「室温保存」及び類縁物質A*量の規格値を「 $\blacksquare$ %以下」と設定することは受け入れ可能と考える。しかしながら、提示された長期保存試験及び中間的試験において、類縁物質A*量の経時的な増加が認められており、24 カ月以降の安定性試験成績は得られていないことを踏まえると、本剤の有効期間を24 カ月より長期に設定する場合には、十分なデータを基に、36 カ月室温保存後の溶解前後における本剤の品質について考察する必要があると考える。

以上の点について申請者は、製剤の24 カ月以降の長期保存試験、中間的試験及び溶解後の安定性試験成績を基に24 カ月を超えて有効期間を設定する場合には、承認事項一部変更承認申請を行うことを説明し、機構はこれを了解した。

(2) 配合変化について

機構は、提出された添付文書（案）「9. 適用上の注意」（3）配合変化において、「本剤は、アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤、ジアゼパム、オメプラゾールと配合禁忌のため、同一の輸液チューブにより同時に投与しないこと」と記載した根拠を説明するとともに、記載された薬剤以外の薬剤（輸液）との配合変化の検討結果並びに今後の配合変化試験の実施予定について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外で市販されている薬剤及び輸液を用いて実施された配合変化試験結果において、アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム、ジアゼパム及びオメプラゾールの注射用製剤との混合後に不溶性微粒子の増加又は色の変化⁹⁾が認められたことから、本剤と配合禁忌とした。なお、他の薬剤との配合変化試験について、国内において併用が予想される薬剤（抗菌薬及び輸液等）を用いて検討する予定であり、本剤の製造販売開始前までの試験終了を予定している。

機構は、配合変化を起こすことが知られている薬剤（輸液）に関する情報は重要であると考えことから、これらの薬剤について、注意喚起することは必要と考える。提示された4種類の薬剤以外に本剤と汎用される可能性のある薬剤については、早期に配合変化試験を実施し、本剤の製造販売開始時には適切に情報提供を行う必要があると考える。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

⁹⁾ アムホテリシン B 及びジアゼパムの注射用製剤では、本剤と混合後に懸濁が認められ、不溶性微粒子が増加した。アムホテリシン B リポソーム注射用製剤では混合後、リポソーム製剤由来の不溶性微粒子が多数認められた。オメプラゾールの注射用製剤では、混合4時間後に、色の変化が認められた。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた。

<提出された資料の概略>

本申請に際し、*in vitro* 抗菌活性として、国内外臨床分離株を用いた感受性試験、各種耐性菌に対する抗菌活性及びチゲサイクリン（以下、本薬）の作用機序について検討された。*in vivo* 抗菌作用として、各種動物感染モデルによる本薬の有効性が検討された。副次的薬理試験として、各種受容体に対する結合親和性が検討され、安全性薬理試験として、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する本薬の作用が検討された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序

本薬の作用機序について、各種検討結果が報告されている¹⁰⁾。

生化学的試験として、本薬による細菌のタンパク質翻訳阻害作用が検討され、本薬のタンパク質翻訳阻害活性は、ミノマイシン（MINO）及びテトラサイクリン（TC）より高かった。また、X線構造解析による検討では、本薬が 30S リボソームサブユニット中 16S rRNA の A 部位に位置し、グリシルアミド基を介してサブユニットの H34 残基に結合していることが示されたが、TC 等他の抗菌薬では H34 残基との結合は認められなかった。

細菌のタンパク合成系において、本薬は 30S リボソームサブユニットへの結合により、アミノアシル tRNA が mRNA-リボソーム複合体と結合するのを妨げ、タンパク質合成を阻止することにより抗菌作用を発揮することが示唆されているが、他の TC 系抗菌薬と結合部位が異なるため、従来の TC 耐性機構を克服すると申請者は考察している。

2) *in vitro* 抗菌作用スペクトル

① 国内外臨床分離株の感受性（参考 5.3.5.4 その他-1～5.3.5.4 その他-6）

in vitro 抗菌作用として、世界各地で分離された好気性菌に対して Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）法に準じた微量液体希釈法を用いて各被験薬の最小発育阻止濃度（Minimum inhibitory concentration、MIC）が測定された。その結果、グラム陰性菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性は、下表のとおりであった。

表 グラム陰性菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性

菌種	株数	薬物 MIC	範囲 (μg/mL)	MIC ₉₀ ^{a)} (μg/mL)
<i>C. freundii</i> 120	241	本薬	0.03 - 8	2
	171	MINO	0.12 - >64	64
	121	TC	0.5 - >64	>64
		CTRX	≤0.06 - >128	128
	151	IPM	0.06 - 5	1
	151	LVFX	0.016 - 32	4
<i>C. koseri</i> 94 94 94	175	本薬	0.06 - 2	0.5
	134	MINO	0.12 - 32	4
	81	TC	0.25 - >32	1
		CTRX	≤0.016 - >128	0.5
		IPM	≤0.06 - 0.5	0.25
		LVFX	≤0.008 - 4	0.12
<i>E. aerogenes</i> 140	161	本薬	0.03 - 4	1
		MINO	≤0.06 - 32	32
	41	TC	0.5 - >32	>32
	120	CTRX	0.03 - >128	32
	120	IPM	0.12 - 2	2
	120	LVFX	0.016 - 16	0.25

¹⁰⁾ Olson MW et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 50: 2156-2166, 2006、Bauer G et al, *J Antimicrob Chemother*, 53: 592-599, 2004

菌種	株数	薬物 MIC	範囲 (μg/mL)	MIC ₉₀ ^{a)} (μg/mL)
<i>E. cloacae</i> 120 202	292	本薬	0.25 - 8	2
	222	MINO	1 - >64	8
	172	TC	1 - >64	>64
		CTRX	≤0.016 - >128	128
		IPM	≤0.12 - 2	1
	202	LVFX	0.016 - >8	0.25
<i>E. coli</i> 1194 120 1174	1362	本薬	0.06 - 2	0.5
		MINO	≤0.06 - >64	16
	1194	TC	0.12 - >64	>64
		CTRX	≤0.016 - >128	0.06
		IPM	≤0.06 - 4	0.25
	1174	LVFX	0.016 - >16	8
<i>E. coli</i> [基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生]	169	本薬	0.06 - 1	0.5
	149	MINO	0.25 - >64	16
	120	TC	1 - >32	>32
	100	CTRX	0.25 - >32	>32
	100	IPM	0.06 - 2	0.25
	100	LVFX	0.016 - >8	>8
<i>K. oxytoca</i> 121	280	本薬	0.12 - 2	1
	211	MINO	0.5 - >64	4
	159	TC	0.25 - >64	4
		CTRX	≤0.016 - >128	>32
	191	IPM	<0.12 - 4	0.5
	191	LVFX	0.016 - 4	≤0.12
<i>K. pneumoniae</i>	464	本薬	0.25 - 4	1
	324	MINO	0.5 - >64	32
	324	TC	0.5 - >64	16
	120	CTRX	<0.016 - 128	0.12
	304 I	PM	≤0.06 - 2	0.5
	304	LVFX	0.03 - >16	0.5
<i>K. pneumoniae</i> (AmpC 型β-ラクタマーゼ産生)	100	本薬	0.25 - 4	2
	100	MINO	0.5 - >64	>32
	55	TC	0.5 - >32	>32
	95	CTRX	4 - >128	128
	95	IPM	0.03 - 64	32
	95	LVFX	0.016 - 64	64
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL 産生)	145	本薬	0.12 - 4	4
	126	MINO	0.5 - >64	64
	54	TC	0.5 - >32	>32
	91	CTRX	0.12 - >128	64
	91	IPM	0.03 - 2	0.5
	91	LVFX	0.03 - >8	>8
<i>A. baumannii</i> 137 117 117	343	本薬	0.03 - 12	4
		MINO	≤0.03 - 16	8
	41	TC	0.06 - >32	>32
	117	CTRX	2 - >128	>128
		IPM	≤0.06 - 32	32
		LVFX	≤0.06 - 64	16

C. freundii : *Citrobacter freundii*, *C. koseri* : *Citrobacter koseri*, *E. aerogenes* : *Enterobacter aerogenes*,
E. cloacae : *Enterobacter cloacae*, *K. oxytoca* : *Klebsiella oxytoca*, *A. baumannii* : *Acinetobacter baumannii*

a) 分離菌の発育を 90% 阻止する濃度

CTRX : セフトリアキソン、IPM : イミペネム、LVFX : レボフロキサシン

② 国内臨床分離株の感受性 (参考 5.3.5.4 その他-37)

本邦における臨床分離株 (2011~2012 年) に対する各種抗菌薬の MIC が CLSI 法に準じた微量液体希釈法を用いて測定された。結果は、下表のとおりであった。

表 国内臨床分離グラム陰性菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性

菌種 (株数)	薬物 MIC	範囲 (μg/mL) MIC	₉₀ (μg/mL)
<i>E. coli</i> (20)	本薬	0.125 - 1	0.25
	PIPC/TAZ	0.125 - 16	4
	CTRX	≤0.063 - ≥256 128	
	IPM	≤0.063 - 0.25	0.125
	MEPM	≤0.063	≤0.063
	MINO	0.5 - 128	16
	AMK	1 - 16	4
	CPFX	≤0.25 - ≥16	≥16
<i>K. pneumoniae</i> (20)	本薬	0.25 - ≥4 1	
	PIPC/TAZ	0.5 - 8	4
	CTRX	≤0.063 - 8	0.125
	IPM	≤0.063 - 0.25	0.25
	MEPM	≤0.063	≤0.063
	MINO	0.5 - 32	8
	AMK	0.5 - 2	2
	CPFX	≤0.25 - 4	1
<i>E. cloacae</i> (20)	本薬	0.25 - 2	1
	PIPC/TAZ	0.5 - 128	32
	CTRX	≤0.063 - 8	2
	IPM	0.125 - 1	1
	MEPM	≤0.063	≤0.063
	MINO	1 - 8	2
	AMK	1 - 4	2
	CPFX	≤0.25 - 4	1
<i>E. aerogenes</i> (16)	本薬	0.25 - ≥4 2	
	PIPC/TAZ	1 - 16	16
	CTRX	≤0.063 - 4	1
	IPM	0.5 - 2	2
	MEPM	≤0.063 - 0.125	≤0.063
	MINO	1 - 16	2
	AMK	1 - 8	4
	CPFX	≤0.25 - 4	4
<i>Citrobacter</i> 属 ^{a)} (20)	本薬	0.25 - 2	0.5
	PIPC/TAZ	1 - 64	16
	CTRX	≤0.063 - 16	8
	IPM	≤0.063 - 1	1
	MEPM	≤0.063	≤0.063
	MINO	0.5 - 64	8
	AMK	1 - 2	2
	CPFX	≤0.25	≤0.25
<i>Acinetobacter</i> 属 ^{b)} (20)	本薬	0.063 - ≥4 2	
	PIPC/TAZ	≤0.063 - ≥256	≥256
	CTRX 2	- ≥256	≥256
	IPM	≤0.063 - 8	8
	MEPM	0.125 - 32	8
	MINO	≤0.063 - 16	8
	AMK 0.	5 - ≥256	≥256
	CPFX	≤0.25 - ≥16	≥16

PIPC/TAZ : ピペラシリン/タゾバクタム、MEPM : メロペネム、AMK : アミカシン、CPFX : シプロフロキサシン

a) *Citrobacter* 属 (*C. koseri* 及び *C. freundii*)、b) *Acinetobacter* 属 (*A. baumannii*、*A. lwoffii* 及び *A. calcoaceticus*)

また、*E. coli* (New Delhi metallo-β-lactamase 1 : NDM-1)、*K. pneumoniae* (KPC¹¹⁾)、*K. pneumoniae* (IMP¹²⁾)、*K. oxytoca* (IMP)、*E. cloacae* (IMP)、*A. baumannii* (IMP)、*P. aeruginosa* (MDRP¹³⁾) 及び *P. aeruginosa* (MDRP + MBL¹⁴⁾) [*A. baumannii* (IMP) 及び *P. aeruginosa* (MDRP + MBL) は各 2 株、それ以外は各 1 株] についても検討された。その結果、本薬の MIC は、*E. coli* (NDM-1) で 0.5μg/mL、*K. pneumoniae* (KPC) で 2μg/mL、*K. pneumoniae* (IMP) で 0.5μg/mL、*K. oxytoca* (IMP) で 0.5μg/mL、*E. cloacae* (IMP) で 2μg/mL、*A. baumannii* (IMP) で 1 及び 0.125μg/mL、*P. aeruginosa* (MDRP) 及び *P. aeruginosa* (MDRP + MBL) ではいずれも >2μg/mL であった。

11) セリン型カルバペネマーゼ

12) メタロ β-ラクタマーゼ (MBL) の垂型

13) 多剤耐性 *P. aeruginosa*

14) メタロ β-ラクタマーゼ産生菌

3) 各種耐性菌に対する抗菌活性

① テトラサイクリン耐性菌 (5.3.5.4 その他-8、5.3.5.4 その他-9)

TC 耐性遺伝子を有する欧州分離株の腸内細菌に対する本薬及び MINO の抗菌活性が National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 法に準じて検討された。結果は、下表のとおりであった。

表 各種 TC 耐性株に対する本薬及び MINO の抗菌活性

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

海外第Ⅲ相試験における *E. coli* (1462 株) 分離株を用いた耐性獲得の検討において、分離された各種 TC 耐性遺伝子保有 *E. coli*¹⁵⁾ に対する各種抗菌薬 (本薬、MINO 及び TC) の MIC が CLSI 法に準じた微量液体希釈法を用いて検討された。結果は、下表のとおりであった。

表 各種 TC 耐性遺伝子保有 *E. coli* に対する各種抗菌薬の抗菌活性

TC 耐性遺伝子	株数	薬物	MIC (μg/mL)	
			範囲	MIC ₉₀
単一の耐性遺伝子保有株 ^{a)}	237	本薬 MINO TC	0.12 - 1 0.5 - >64 8 - >64	0.5 64 >64
複数の耐性遺伝子保有株 ^{b)}	140	本薬 MINO TC	0.06 - 2 0.25 - >64 8 - >64	0.5 64 >64
全 TC 耐性株	411	本薬 MINO TC	0.06 - 2 0.25 - >64 8 - >64	0.5 64 >64

a) *tet* (A)、*tet* (B)、*tet* (C)、*tet* (D)、*tet* (E)又は *tet* (M)のいずれかの耐性遺伝子を有する。

b) *tet* (A)、*tet* (B)、*tet* (C)、*tet* (D)、*tet* (E)及び *tet* (M)の中で、2～4 個の耐性遺伝子を有する。

以上より、本薬の抗菌活性は、TC 耐性遺伝子の影響を受けないことが示唆された。

② ESBL 産生腸内細菌 (参考 5.3.5.4 その他-10、5.3.5.4 その他-11)

2001～2002 年に欧州、南アフリカ及び中東地域の患者から分離された ESBL 産生又は非産生 *E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対する各種抗菌薬の抗菌活性が、NCCLS 法に準じた微量液体希釈法を用いて測定された。結果は、下表のとおりであった。

¹⁵⁾ 333 株 (23%) が MINO 耐性 (MIC ≥ 8μg/mL) であり、234 株 (16%) が TC 耐性 (MIC ≥ 8μg/mL) で MINO 感受性 (MIC ≤ 4μg/mL) であった。TC 耐性株 (369 株、重複例を含まず) が、TC 耐性遺伝子 6 種のうちいずれかを保有しているかどうか PCR で判定され、34%が 1 種以上の TC 耐性遺伝子を保有していた。

表 ESBL 産生 *E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対する各種抗菌薬の抗菌活性

菌株 ESBL	(株数)	薬物	MIC (µg/mL)	
			範囲	MIC ₉₀
<i>E. coli</i>	陰性 (258)	本薬	0.12 - 1	0.5
		CAZ	0.5 - >64	0.5
		CTRX	0.5 - >64	0.5
		IPM	0.5 - 1	0.5
	陽性 (142)	本薬	0.25 - 2	1
		CAZ	0.5 - >64	>64
		CTRX	0.5 - >64	>64
		IPM	0.5 - 1	0.5
<i>K. pneumoniae</i>	陰性 (258)	本薬	0.12 - 8	1
		CAZ	0.5 - >64	1
		CTRX	0.5 - >64	0.5
		IPM	0.5 - 1	0.5
	陽性 (278)	本薬	0.25 - 8	2
		CAZ	0.5 - >64	>64
		CTRX	0.5 - >64	>64
		IPM	0.5 - 4	0.5

ESBL の表現型の特定は NCCLS が推奨する試験方法で確認された。

CAZ : セフトジジム

海外第Ⅲ相臨床試験で分離された *E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対して、CLSI 法に準じた微量液体希釈法で各抗菌薬の抗菌活性が測定され、ESBL 遺伝子が同定された¹⁶⁾。結果は、下表のとおりであった。

表 海外第Ⅲ相臨床試験で分離された ESBL 産生 *E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対する各種抗菌薬の抗菌活性

菌種 (株数)	薬物	MIC (µg/mL)	
		範囲	MIC ₉₀
<i>E. coli</i> (53)	本薬	0.12 - 1	0.5
	CAZ	≤2 - >64	64
	IPM	≤1	≤1
	PIPC/TAZ	≤4 - >64	16
	CFPM	≤2 - >16	>16
<i>K. pneumoniae</i> (56)	本薬	0.25 - 8	2
	CAZ	4 - >64	>64
	IPM	≤1 - 4	≤1
	PIPC/TAZ	≤4 - >64	>64
	CFPM	≤2 - >16	>16
<i>E. coli</i> (SHV-5, SHV-12) (6)	本薬	0.12 - 0.5	NA
	CAZ	16 - >64	NA
	IPM	≤1 NA	
	PIPC/TAZ	≤4 - >64	NA
	CFPM	≤2 - 8	NA
<i>E. coli</i> (CTX-M) (27)	本薬	0.12 - 1	0.5
	CAZ	2 - >64	64
	IPM	≤1	≤1
	PIPC/TAZ	≤4 - 64	16
	CFPM	≤2 - >16	>16
<i>E. coli</i> (SHV + CTX-M) (8)	本薬	0.12 - 0.5	NA
	CAZ	8 - >64	NA
	IPM	≤1 NA	
	PIPC/TAZ	≤4 - 16	NA
	CFPM	8 - >16	NA
<i>K. pneumoniae</i> (SHV-5 又は SHV-12) (12)	本薬	0.25 - 8	2
	CAZ	4 - >64	>64
	IPM	≤1 - 4	2
	PIPC/TAZ	≤4 - >64	>64
	CFPM	≤2 - >16	>16
<i>K. pneumoniae</i> (CTX-M) (14)	本薬	0.25 - 4	2
	CAZ	4 - >64	64
	IPM	≤1	≤1
	PIPC/TAZ	≤4 - >64	>64
	CFPM	≤2 - >16	>16

¹⁶⁾ CAZ の MIC が 2µg/mL 以上の臨床分離株が ESBL 産生の可能性がある分離株とみなされ、ESBL Etest を用いて ESBL 陽性が確認された。ESBL の確認は SHV と CTX-M の遺伝子型について PCR 法が用いられた。

菌種 (株数)	薬物	MIC (μg/mL)	
		範囲	MIC ₉₀
<i>K. pneumoniae</i> (CTX-M + SHV) (14)	本薬	0.5 - 2	2
	CAZ	8 - >64	>64
	IPM	≤1	≤1
	PIPC/TAZ	≤4 - >64	>64
	CFPM	≤2 - >16	>16

NA：株数が少ないため算出されなかった。

CFPM：セフェピム

以上より、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対する本薬の抗菌活性は、ESBL の影響を受けなかった。

③ CPFEX 耐性 *E. coli*

CPFEX 耐性 *E. coli* に対する本薬の抗菌活性が測定された¹⁷⁾ ところ、CPFEX 感性株 (56 株) 及び耐性株 (58 株) に対する CPFEX の MIC₉₀ [MIC 範囲] は、それぞれ 0.25μg/mL [≤0.06~1μg/mL] 及び 64μg/mL [4~256μg/mL] であった。一方で、CPFEX に対する感受性に関係なく、本薬の MIC₉₀ [MIC 範囲] は、1μg/mL [0.5~2μg/mL] であった。

また、スペインの医療施設 20 施設から収集された CPFEX 感性 *E. coli* (59 株) 及び CPFEX 耐性 *E. coli* (58 株) に対する本薬の抗菌活性が測定された。その結果、CPFEX 感性株及び耐性株に対する本薬の MIC₉₀ は、いずれも 0.125μg/mL であった¹⁸⁾。

以上より、フルオロキノロン耐性は本薬の抗菌活性に影響を及ぼさなかった。

④ NDM-1 産生腸内細菌に対する抗菌活性

イギリス、インド南部及びインド北部で分離された NDM-1 産生腸内細菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性が検討された報告¹⁹⁾ によると、本薬の MIC₉₀ はそれぞれ 4、8 及び 2μg/mL であり、感性率はそれぞれ 64%、56%及び 67%とされている。なお、コリスチン (CL) 及び本薬を除いた他の抗菌薬²⁰⁾ に対する感性率は 0~11%とされている。

⑤ 多剤耐性 *A. baumannii* (MDRA)

英国の臨床検査施設 54 施設から収集された *A. baumannii* complex (443 株) に対する本薬の MIC が測定され、本薬の MIC₉₀ [MIC 範囲] は 2μg/mL [≤0.032~16μg/mL] であった²¹⁾。また、スペインの医療施設 12 施設から収集された *A. baumannii* 分離株 (64 株) に対する本薬の MIC が測定され、本薬の MIC₉₀ [MIC 範囲] は、8μg/mL [≤0.06~16μg/mL] であった¹⁷⁾。

2004 年以降に報告された MDRA 又はカルバペネム耐性 *A. baumannii* に対する各種抗菌薬の抗菌活性は、下表のとおりであった。

¹⁷⁾ Betriu C et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 46(3): 892-895, 2002

¹⁸⁾ Betriu C et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 56: 437-444, 2006

¹⁹⁾ Kumarasamy KK et al, *Lancet Infect Dis*, 10: 597-602, 2010

²⁰⁾ IPM、MEPM、PIPC/TAZ、セフトキシム (CTX)、CAZ、セフトピロム、アズトレオナム、CPFEX、ゲンタマイシン (GM)、トブラマイシン、AMK、MINO

²¹⁾ Henwood CJ et al, *J Antimicrob Chemother*, 49: 479-487, 2002

表 多剤耐性 *A. baumannii* に対する各種抗菌薬の抗菌活性

菌種	株数	薬物 MIC	範囲 (μg/mL) MIC	90 (μg/mL)	報告書/文献
<i>A. baumannii</i> (78%が IPM 耐性)	49	本薬	1 - 4	2	[i]
		IPM	1 - 128	128	
MDRA	215	本薬	≤0.06 - ≥32 4		[ii]
		IPM	≤0.125 - ≥64 1		
		CL	≤0.06 - 16	2	
IPM 耐性 <i>A. baumannii</i>	42	本薬	2 - 8	4	[iii]
		IPM	64 - 128	64	
		CL	0.25 - 1	0.5	

i) Pachón-Ibáñez ME et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 48(11): 4479-4481, 2004ii) Seifert H et al, *J Antimicrob Chemother*, 58: 1099-1100, 2006iii) Lolans K et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 50(9): 2941-2945, 2006

また、2010 年にインドの医療施設から分離されたカルバペネム耐性 *A. baumannii* に対する本薬の抗菌活性が検討され、本薬の MIC は 0.5~1μg/mL であったと報告されている²²⁾。

⑥ 2 系統以上の抗菌薬に耐性を示した国内臨床分離株に対する抗菌活性

本邦における臨床分離株（2011~2012 年）の感受性成績について [「<提出された資料の概略>（1）効力を裏付ける試験、2）*in vitro* 抗菌作用スペクトル、② 国内臨床分離株の感受性」の項参照]、β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系のうち 2 系統以上に耐性を示した国内臨床分離株に対する各種抗菌薬の抗菌活性は下表のとおりであった。

表 2 系統以上の抗菌薬に耐性を示した国内臨床分離株に対する本薬の抗菌活性^{a)}

	本薬	β-ラクタム系			アミノ配糖体系	フルオロキノロン系
		PIPC/TAZ	CTRX IPM	MEPM	AMK	CPFX
<i>E. coli</i> 0.	125	1	32	≤0.063	≤0.063 2	>8
0.	125	4	>128 0.	125	≤0.063 16	>8
0.	125	16	128	≤0.063 8	≤0.063 8	>8
0.	25	2	64	≤0.063	≤0.063 2	>8
0.	5	4	>128	≤0.063	≤0.063 2	>8
<i>K. pneumoniae</i> 1		4	8 0.	125	≤0.063 1	4
<i>E. cloacae</i>	0.5 16		4 0.	25	≤0.063 1	4
<i>E. aerogenes</i>	1 16		4 1		≤0.063 4	4
<i>A. baumannii</i>	>2	>128	>128 8	8	>128	>8
2		64	128 8	32	>128	>8
>2		>128	>128 8	8	>128	>8
2		>128	>128 1	1	4	>8
2		>128	>128 2	4	2	>8
2		128	128 1	1	8	>8
<i>E. coli</i> (NDM-1)	0.5	>128	>128	16	32	>128
<i>K. pneumoniae</i> (KPC)	2	>128	64	>64	128 16	>8
<i>K. pneumoniae</i> (IMP)	0.5 8		>128 1	1	1	>8
<i>E. cloacae</i> (IMP)	2	>128	>128	8	4 4	>8
<i>A. baumannii</i> (IMP)	1	128	>128 8	16 16		>8
0.	125	>128	>128	64	32 32	4

a) MIC (μg/mL)

網掛け部分は CLSI のブレイクポイント (M100-S21) を上回る MIC

4) *in vivo* 抗菌作用

① マウス急性腹腔内感染モデル (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

マウスの腹腔内に、*E. coli* (本薬の MIC 範囲 : 0.25~1μg/mL、MINO の MIC 範囲 : 1~>32μg/mL) が無処置対照群の全例を 24~48 時間以内に死亡させる接種菌量で接種され (5~10 例)、接種 30 分後に本薬又は MINO を静脈内に単回投与し、半数のマウスが生存する 50%有効量 (ED₅₀) を求めたところ、それぞれ 1.5~3.9mg/kg 及び 3.1~>32mg/kg であった。

22) Karthikeyan K et al, *J Antimicrob Chemother*, 65: 2253-2270, 2010

② マウス大腿感染モデル (参考 4.2.1.1-3、4.2.1.1-4)

マウス大腿感染モデル²³⁾ に対して接種 2 時間後に本薬を皮下投与し (4 例)、投与 24 時間後の大腿部生菌数を測定することで、菌増殖を抑制する最小有効量 (静菌作用量) が算出された。*E. coli* では、有効用量を単回投与して post-antibiotic effect (PAE)²⁴⁾ が算出された。本薬の静菌作用量は、*E. coli* で 7.5~11mg/kg 及び *K. pneumoniae* で 151mg/kg であった。*E. coli* に対する PAE は 4.9 時間であった。PK/PD 解析の結果、MIC を上回る血清中本薬濃度の持続時間 (又は MIC の 1/2 濃度の持続時間) と AUC が、少なくとも *E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対する薬効に関連していることが示唆された。

なお、シクロホスファミド誘発好中球減少症マウス (3 例) に *E. coli* (本薬の MIC = 0.06µg/mL) 又は *K. pneumoniae* (本薬の MIC = 0.12µg/mL) を用いて、同様の試験法により本薬の静菌作用量が検討された結果、本薬の静菌作用は、それぞれ 76mg/kg 及び 26mg/kg であった。

③ マウス肺炎モデル (4.2.1.1-5、4.2.1.1-6)

マウス肺炎モデル²⁵⁾ に対し、本薬又は CTX が 1 日 1 回 3 日間皮下投与され (3~5 例)、感染から 2~3 日後に肺内菌数が計測された。肺内における *K. pneumoniae* (本薬の MIC = 0.12µg/mL) の菌数は、本薬の投与 (5、10 及び 50mg/kg/日) によって 6.1~6.2 log₁₀ CFU の減少が認められ、CTX の投与 (10 及び 50mg/kg/日) によって 3.4 及び 5.1 log₁₀ CFU の減少が認められた。

A. baumannii 感染による同様のマウス肺炎モデルにおいて、本薬及び IPM 投与による生存例の保有菌数は、投与開始前における保有菌数と比較して減少したが、本薬による死亡率は IPM 投与群に比べて高かった。

④ ラット腹腔内膿瘍モデル (4.2.1.1-7)

ラット (各群 20 例) の腹腔内に盲腸内容物を埋め込み、本薬又は対照薬が 7 日間投与された。無処置対照群では *E. coli*、β 溶血性 D 群 *Streptococcus*、*B. fragilis*、*Bacteroides* 属及び *Bifidobacterium* 属等が含まれた膿瘍が認められ、死亡率は 60% (12/20 例) であった。一方、本薬投与群 [2mg 1 日 3 回 (TID)]、IPM/シラスタチン (CS) 投与群 (20mg TID)、アンピシリン (ABPC) /スルバクタム (SBT) 投与群 (ABPC として 77mg TID) 及びクリンダマイシン/GM 投与群 (15mg/2mg TID) では死亡例は認められなかった。

5) 細胞内活性

① ヒト多形核白血球への細胞内移行、排出及び細胞内活性 (参考 5.3.5.4 その他-12)

細胞内寄生菌による慢性感染症においては、抗菌薬の細胞内への取込みと排出が抗菌薬の効果に影響を及ぼすことから、細胞内寄生菌に対する本薬の効果を評価するために、ヒト多形核白血球 (PMN) を用いた試験が実施された²⁶⁾。

²³⁾ シクロホスファミド誘発好中球減少症マウスの大腿部に約 10⁶ colony-forming units (CFU)/mL の *E. coli* (2 株:本薬の MIC = 0.12µg/mL) 又は *K. pneumoniae* (1 株:本薬の MIC = 0.5µg/mL) を 0.1mL 接種して作製された。

²⁴⁾ MIC 以上の濃度の抗菌剤に短時間接触するだけで細菌の増殖が一定期間抑制される効果

²⁵⁾ CBA/CAHN-j-xid マウス及び Balb/c マウスに 10⁶⁻⁷ CFU/mL の *K. pneumoniae* 菌液を 40µL 経鼻接種し、作製された。

²⁶⁾ 細胞内移行の検討では、0.1~10µg/mL の本薬存在下で、PMN を 37℃ 3 時間までインキュベーションし、遠心分離後、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて、細胞分画及び上清の本薬濃度が測定された。また、細胞外排出の検討では、PMN に本薬 10µg/mL

本薬の細胞内移行は速やかで、1時間のインキュベーションで得られた細胞内濃度は、本薬1及び10 μ g/mL存在下で、それぞれ15.83 $\pm$ 11.09及び264 $\pm$ 54.60 μ g/mLであり、これらの濃度では、本薬の細胞内濃度と細胞外濃度の比（C/E比）は20以上であった。一方、細胞からの本薬排出は緩徐で、30分及び2時間後にそれぞれ18.10 $\pm$ 3.79及び66.53 $\pm$ 2.98%が排出された。なお、その排出速度には直線性が認められ、本薬の消失半減期は1.39時間であった。また、*S. aureus* ATCC29213株（MIC = 0.5 μ g/mL）を感染させたPMN²⁷⁾を用いた細胞内活性の検討において、本薬は適用後24時間にわたり静菌作用を示した。

② 耐性機序（参考 5.3.5.4 その他-13、5.3.5.4 その他-14、参考 5.3.5.4 その他-15、5.3.5.4 その他-16、5.3.5.4 その他-17）

低感受性臨床分離株にトランスポゾンによる変異誘導を行った結果、感受性低下を担う遺伝子は *acr* 座に配座したことから、本薬の耐性化には薬剤排出ポンプの関与が考えられたため、各菌種における本薬耐性メカニズムが検討された。その結果、グラム陰性菌の *A. baumannii/calcoaceticus* では AdeABC が、*K. pneumoniae* 及び *E. cloacae* では転写活性化因子 RamA の過剰発現による AcrAB の亢進が、*E. aerogenes* では AcrA ポンプの発現が、また、*E. coli* では主に転写活性化因子 MarA の過剰発現による AcrAB の亢進が関与していると申請者は説明している。

海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験²⁸⁾で分離された本薬低感受性株のうち、本薬の投与により感受性が低下したことが確認された全分離株において²⁹⁾、ノーザンブロットにより RND 型排出ポンプの発現を評価したところ、1株の *E. coli* 株を除き、*K. pneumoniae*、*M. morganii*、*E. aerogenes*、*E. cloacae* の全分離株で、AcrAB の発現増加が認められた。また *A. baumannii/calcoaceticus* complex では AdeABC の発現増加、*E. faecium* では MatE（MepA の相同体）の発現増加が認められた。

6) その他の作用

① PAE（参考 5.3.5.4 その他-18）

TC 感受性及び耐性の *E. coli* (10⁶ CFU/mL) を、MIC の 8 倍の濃度の本薬又は MINO に 2 時間暴露させ、薬物除去後に PAE が測定された。結果は下表のとおりであった。

表 本薬及び MINO の PAE

菌種	薬剤	濃度 (μ g/mL)	対 MIC ^{a)} PAE	(時間)
TC 感受性 <i>E. coli</i>	本薬	28		2.9
	MINO 4		8	1.7
<i>tet</i> (B) 保有 <i>E. coli</i>	本薬	48		2.6
	MINO	NT ^{b)}		
<i>tet</i> (M) 保有 <i>E. coli</i>	本薬	28		1.8
	MINO	NT ^{b)}		

a) 使用した濃度と MIC の比 b) MIC が高く PAE 測定に要する倍数が得られないため検査を実施されず。

を加えて 37℃ 2 時間インキュベーションし、遠心分離後、本薬を含まない培地で洗浄し、各時点での細胞分画及び上清の本薬濃度が測定された。

²⁷⁾ 細胞数比 10 : 1 でインキュベーション後、未感染細菌が洗浄された。

²⁸⁾ 200-US、202-US、300-US/CA、301-WW、305-WW、306-WW、307-WW 及び 309-WW 試験

²⁹⁾ 分類基準については、以下のとおり。

① ベースライン時（投与開始前）の低感受性（MIC が $\geq$ 4 μ g/mL）株

② ベースラインから治験終了までの間に分離され、低感受性（MIC が $\geq$ 4 μ g/mL）と判定された菌株

③ 本剤投与群で治験中に感受性が低下し（MIC がベースラインの 4 倍以上に上昇及び MIC が $\geq$ 4 μ g/mL に上昇）、かつ、リボタイピングによりベースライン時と感受性低下時の分離株が同一と判定された菌株

② *in vitro* PK/PD モデル (参考 5.3.5.4 その他-19)

E. coli 2 株を用いた *in vitro* 薬物動態モデル³⁰⁾ により、本薬を 3 用量 (50mg、100mg 及び 150mg) で 1 日 1 回投与 (QD) 又は 1 日 2 回投与 (BID) した際の、本薬の sub-MIC 効果³¹⁾ が評価された。本薬は、*E. coli* 2 株に対して殺菌作用を示し、いずれの用量及び投与方法においても生菌数 (CFU/mL) は投与 2 時間後に 2~2.5 log₁₀ 減少した。また、50mg の 1 株を除いて投与 12~30 時間後に 3.5~>6 log₁₀ の生菌数 (CFU/mL) の減少が認められ、sub-MIC 効果が示された。

③ 殺菌作用/静菌作用 (5.3.5.4 その他-20、参考 5.3.5.4 その他-21~5.3.5.4 その他-24)

E. coli 及び *K. pneumoniae* に対する本薬の最小殺菌濃度 (Minimum Bactericidal Concentration : MBC)³²⁾ が評価された。結果は下表のとおりであり、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対して本薬は静菌的に作用した。

表 *E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対する本薬の MBC

菌種 (株数)	MBC ^{a)}			
	1 × MIC	2 × MIC	4 × MIC	≥8 × MIC
<i>E. coli</i> (20)	6 (30)	6 (30)	2 (10)	6 (30)
<i>K. pneumoniae</i> (20)	4 (20)	4 (20)	3 (15)	9 (45)

a) 各菌株の MIC の 1、2、4 又は 8 倍以上のそれぞれに該当した株数 (%) として表記

また、MIC の数倍の濃度を用いて抗菌薬の作用を経時的に観察し、殺菌曲線の作成による作用時間と殺菌作用 (CFU/mL が 3 log₁₀ 以下に低下) の検討が NCCLS 法に準じて実施された³³⁾。その結果、TC 耐性遺伝子保有株を含む *E. coli*、*K. pneumoniae* 及び *Acinetobacter* 臨床分離菌株に対して、本薬は概ね静菌的に作用したが、菌株によっては殺菌的に作用した。

④ 感受性検査法 (参考 5.3.5.4 その他-25、5.3.5.4 その他 26~5.3.5.4 その他 31、参考 5.3.5.4 その他-32、参考 5.3.5.4 その他-33、5.3.5.4 その他-34、参考 5.3.5.4 その他-35、参考 5.3.5.4 その他-36)

本薬の感受性試験では、本薬が溶液中で酸化的分解反応を受けやすいことから、調製後 12 時間以内の新鮮な培地を用いて薬剤を希釈する必要があることが明らかとなった。

また、培地以外に感受性試験成績に影響する因子 (pH、接種菌量、培地の種類、感受性試験法の違い) について検討された結果、寒天平板希釈法により得られた MIC は微量液体希釈法よりも 1 管高い傾向が認められたが、それ以外の因子では特段の影響は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種受容体に対する結合親和性 (4.2.1.2-1)

神経伝達物質受容体、オピオイド受容体及びイオンチャネル等の 34 種類の各種タンパクに対する結合親和性が検討されたが、本薬 (1nmol/L、100nmol/L 及び 10μmol/L) は、いずれに対しても結合親和性を示さなかった。

³⁰⁾ 本モデルは、様々な用量、投与回数及び消失速度で薬物を細菌に作用させ、生体内での対細菌薬物動態をシミュレーションできるシステム (two-compartment hollow-fiber system) とされている。

³¹⁾ sub-MIC 効果は、抗菌薬が MIC 以下の濃度であっても細菌の生化学的性状に影響を及ぼす効果で、感染症の再発予防上重要とされている。

³²⁾ CFU/mL を 3 log₁₀ (99.9%) 減少させる抗菌薬の最小濃度として定義されており、MBC が MIC の 4 倍以下である場合、この抗菌作用は殺菌的と判断される。

³³⁾ NCCLS guideline M26-A. Vol 19; 1999.

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1、4.2.1.3-2、参考 4.2.1.3-3～4.2.1.3-5)

安全性薬理試験は、中枢神経系及び呼吸系試験が GLP 適用下で、心血管系試験が GLP 非適用下で実施され、結果は下表のとおりであった。なお、心血管系試験については、安全性薬理試験ガイドライン（平成 13 年 6 月 21 日付医薬審第 902 号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）が適用される平成 15 年 7 月 1 日以前に実施されているが、機構は、当該試験の実施に係る文書及び試験データは保管されており、薬物の影響が認められない部分での血圧及び心拍数のパターンが適切に再現されていることを踏まえ、参考として評価することは可能と判断した。

表 安全性薬理試験の概要

試験項目	動物種 (性、匹/群)	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験結果
I. 中枢神経系 (FOB)	SD ラット (雄、8)	静脈内	5、15、30	影響なし
II. 呼吸系 (呼吸数、換気量)	SD ラット (雄、8)	静脈内	5、15、30	影響なし
III. 心血管系				
1. 血圧、心拍数、自発運動量 (テレメトリー)	SD ラット (雄、4)	1 時間持続静脈内	5、25	影響なし
2. 血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー)	ビーグル犬 (雌雄各 3)	30 分持続静脈内	2、5、12.2	5mg/kg：影響なし 12mg/kg：自発運動量増加、心拍数増加、持続的な血圧低下
IV. 一般薬理				
1. 一般症状・行動 ICR	マウス (雄、3)	静脈内	3、10、30、50.3	10mg/kg：影響なし 30mg/kg：自発運動の減少及び眼裂の狭小が認められ、投与 60 分後に消失 50mg/kg：自発運動の減少、正向反射の消失及び眼裂の狭小が認められ、投与 120 分後に消失
2. 中枢神経系				
1) 自発運動量 ICR	マウス (雄、10)	静脈内	3、10、30.3	10mg/kg：影響なし 30mg/kg：投与 60 分後まで自発運動量減少
2) チオペンタール誘発麻酔時間				
本薬単独 ICR	マウス (雄、5)	静脈内	3、10、30.3	mg/kg：影響なし 10、30mg/kg：麻酔時間延長、死亡 (10mg/kg：1/5 例、30mg/kg：3/5 例)
抗ヒスタミン薬併用 ICR	マウス (雄、10)	静脈内	本薬 (25、50) + ジフェンヒドラミン (5) + シメチジン (5) 併用	本薬で死亡 (25mg/kg：3/10 例、50mg/kg：9/10 例) が認められるも、抗ヒスタミン薬の前処置で死亡なし。 麻酔時間の延長に抗ヒスタミン薬の影響なし。
3) 抗痙攣作用				
最大電撃痙攣法 ICR	マウス (雄、5)	静脈内	3、10、30	影響なし
ペンチレンテトラゾール痙攣法	ICR マウス (雄、5)	静脈内	3、10、30	影響なし
4) ペンチレンテトラゾール痙攣増強	ICR マウス (雄、10)	静脈内	3、10、30	影響なし
5) 鎮痛作用				
酢酸ライジング法 ICR	マウス (雄、10)	静脈内	3、10、30.3	10mg/kg：影響なし 30mg/kg：ライジング回数の減少
Haffner 法 ICR	マウス (雄、10)	静脈内	3、10、30	影響なし
6) 正常体温 SD	ラット (雄、6)	静脈内	3、10、30	影響なし
3. 平滑筋・自律神経系				
1) 摘出回腸				
自動運動	Hartley モルモット (雄、3)	<i>in vitro</i>	1、10、100µg/mL	1、10µg/mL：筋緊張の一過性亢進 100µg/mL：筋緊張の持続的亢進
収縮反応 (アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム)	Hartley モルモット (雄、5)	<i>in vitro</i>	1、10、100µg/mL	影響なし

試験項目	動物種 (性、匹/群)	投与方法	投与量 (mg/kg)	試験結果
4.呼吸・循環器系				
1) 呼吸、血圧、心拍数、血流量、心電図	ニュージーランド白色ウサギ (雄、4)	30分持続 静脈内	3、10、303	、10mg/kg：影響なし 30mg/kg：呼吸数増加、血圧低下、R波高低下、心拍数増加、S波の深さ増大傾向
2) 気道抵抗				
本薬単独	Hartley モルモット (雄、5)	静脈内	3、10、303	mg/kg：影響なし 10mg/kg：気道抵抗亢進、血圧低下 30mg/kg：気道抵抗亢進、血圧低下、1例死亡
Hartley	y モルモット (雄、5)	1時間持続 静脈内	3、10、303	、10mg/kg：影響なし 30mg/kg：持続的な血圧低下
抗ヒスタミン薬併用	Hartley モルモット (雄、5)	静脈内	本薬(10) + ジフェンヒドラミン(5) + シメチジン(5) 併用	気道抵抗亢進は抗ヒスタミン薬前処置で抑制 血圧低下に抗ヒスタミン薬の影響なし
5.消化器系				
1) 消化器輸送能 ICR	マウス (雄、5)	静脈内	3、10、30	影響なし
6.腎機能				
1) 尿量・尿中電解質 (Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻)	SDラット (雄、5)	静脈内	3、10、303	、10mg/kg：影響なし 30mg/kg：尿pH低下、尿中K ⁺ 排泄量増加
7.ヒスタミン遊離作用	単離白血球 (ヒト、5)	<i>in vitro</i>	0.1、1、10、100µg/mL	影響なし

安全性薬理試験でラットに影響が認められなかった 30mg/kg を急速静脈内投与したときの AUC_{0-∞} は 64.6µg・h/mL、イヌに影響が認められなかった 5mg/kg を急速静脈内投与したときの AUC_{0-∞} は、13.2µg・h/mL であった。また、健康成人男性に 100mg の本薬を 1 時間単回点滴静脈内投与したときの AUC_{0-∞} は、5.02µg・h/mL であった³⁴⁾。以上より、安全係数はラットでは 12.9、イヌでは 2.6 とされている。なお、本試験において認められた血圧低下は、本薬処置によって遊離されたヒスタミンの影響と考えられている。

<審査の概略>

(1) 最新の国内臨床分離株に対する本薬の抗菌活性について

機構は、本薬の抗菌活性について以下のように考える。

提出された資料を踏まえると、グラム陰性菌に対する本薬の抗菌活性は期待できるものと判断した。また、最新の国内臨床分離株に対する本薬の抗菌活性、他の抗菌薬に耐性を有する各種細菌に対する本薬の抗菌活性及び公表文献に基づく NDM-1 産生菌や MDRA に対する本薬の抗菌活性等を踏まえると、本薬は他剤に耐性のグラム陰性菌及び 2 系統以上の抗菌薬に対して耐性を有するグラム陰性菌に対して抗菌活性を示しており、各種耐性菌に対しても本薬の抗菌活性は期待できるものとする。ただし、本剤の申請適応菌種である「多剤耐性グラム陰性菌」に対する有効性及び適応菌種については、それぞれ「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (2) 有効性について」及び「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (4) 効能・効果」の項にて議論することとしたい。

(2) 国内外の感受性の異同について

申請者は、本邦における臨床分離株の本薬に対する感受性と海外臨床分離株の本薬に対する感受性

³⁴⁾ 107- JA試験 (第 I 相臨床試験) : 健康成人男子を対象とした本薬 25、50、100、150 及び 200mg を単回点滴静脈内投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討

を比較した結果は下表のとおりであったことから、国内外の臨床分離株の本薬に対する感受性の異同について、国内臨床分離株は、2003～2004 年と 2011～2012 年の比較において、MIC は同等か 1 管の差であり、海外における臨床分離株の本薬に対する感受性との比較についても同様と考えることを説明した。

表 国内外臨床分離株の本薬に対する感受性比較

菌種	MIC ₉₀ (μg/mL) (株数)			
	日本 ^{a)} (2003-2004)	日本 ^{b)} (2011-2012)	海外 ^{c)}	
			アジア ^{d)}	世界各地
<i>C. freundii</i>	0.5 (11) 0.	5 (20) ^{e)}	ND ND	
<i>E. cloacae</i>	2 ^{f)} (26)	1 (20)	1 (852)	2 (17977)
<i>E. coli</i>	0.25 (141) 0.	25 (20) 0.	5 (1243) 0.	5 (27338)
<i>K. pneumoniae</i>	1 (52)	1 (20)	2 (1138)	2 (21297)
<i>A. baumannii</i>	4 ^{g)} (16) 2	^{g)} (20)	2 (698)	2 (13138)

ND：検討せず

a) SENTRY 試験 2003-2004 (5.3.5.4 その他-7) b) 国内臨床分離株 2011-2012 (5.3.5.4 その他-37)

c) T.E.S.T. 試験 [http://www.testsurveillance.com (2011 年 7 月時点)]

d) 中国、香港、韓国、フィリピン、シンガポール及び台湾の分離株 e) *Citrobacter* 属 (*C. koseri* 及び *C. freundii*)

f) *Enterobacter* 属のデータ g) *Acinetobacter* 属のデータ

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、国内臨床分離株に対する検討株数が限られていることから、製造販売後には引き続きグラム陰性菌（多剤耐性菌を含む）の本薬に対する感受性情報を収集する必要があると考える。

(3) 本薬に対する耐性化について

申請者は、各種細菌の本薬に対する耐性化について、以下のように説明した。

海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験²⁸⁾で分離された本薬低感受性株において[「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、5) 細胞内活性、② 耐性機序の項」参照]、本薬の耐性化は RND ファミリーに属する AcrAB 及び AdeABC 等の多剤排出トランスポーターの発現が認められたこと、本薬に対する低感受性株が初回投与前にも得られていることから³⁵⁾、他剤の耐性選択圧により耐性化が誘導される可能性も否定できないと考える。

一方で、本薬に対する耐性化の進行状況については、広範なグローバルサーベイランス (Tigecycline evaluation and surveillance trial : TEST) により確認されており、2004～2009 年の皮膚感染症における耐性化の状況に関する報告³⁶⁾では、各種抗菌薬 [AMK、アンピシリン/クラブラン酸 (AMPC/CVA)、CFPM、CTRX、IMP、MEPM、LVFX、PIPC/TAZ 又は MINO] に対する各種細菌 (*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*E. coli* 及び *Enterobacter* 属) の耐性化率の上昇が認められているが、これらの菌の本薬に対する耐性化率にほとんど変化は認められておらず、2004～2011 年の TEST の集計³⁷⁾においても、本薬に感性の菌の比率は収集年によらず高い比率を示している (*K. pneumoniae* : 94～96%、*E. coli* : 100%、*E. cloacae* : 93～96%)。また本邦では、多剤耐性グラム陰性菌 (*E. coli*、*Citrobacter* 属、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*Acinetobacter* 属) による皮膚感染症及び腹腔内感染症に使用される予定であることから、より耐性化が進みにくい状況での臨床使用となると考えられる。

以上のように、本薬の耐性化機序からは今後の耐性化の進行は否定できないものの、海外においては現時点でも本薬に対する耐性化が進んでいないこと、及び本邦ではこれまで使用経験がなく、海外

³⁵⁾ ベースライン時の低感受性 (MIC が $\geq 4\mu\text{g/mL}$) 株の菌種として、*K. pneumoniae* (8 例)、*E. cloacae* (5 例)、*Serratia marcescens* (*S. marcescens*) (2 例)、*E. aerogenes* (3 例)、*Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) (2 例)、*Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) (5 例)、*Nocardia aobensis* (*N. aobensis*) (1 例) 及び *A. baumannii/calcoaceticus* complex (44 例) が同定された。

³⁶⁾ Namdari H, et al, *Int J Infect Dis*, 16: e60-66, 2012

³⁷⁾ Bouchillon SK, Global surveillance data from the tigecycline evaluation surveillance trial [TEST] -2004 though 2011

と比較して適応菌種が限定されることを踏まえると、今後も本薬に対する耐性化が急速に進む可能性は低いと考える。

機構は、海外で使用されている現状においても本薬に対する耐性化が進行していないことは理解するが、海外臨床試験では初回投与前から低感受性株が検出されていること、本薬への耐性機序は、他の抗菌薬の耐性菌で認められる耐性機序と同様であることが示唆されており、他の抗菌薬の耐性菌では交差耐性を示す可能性もあると考えられることから、本薬に対する耐性菌の出現は否定できないと考える。したがって、本邦における使用に際しては、本剤の適正使用を推進するとともに、本薬に対する感受性情報を経時的に収集する必要があると考える。

(4) 本薬によるヒスタミン遊離の機序及びその種差について

機構は、安全性薬理試験において、本薬投与による血圧低下は遊離されたヒスタミンの影響であると考察されている一方、ヒスタミンの関与がないと考えられる結果も得られている〔「＜提出された資料の概略＞(3) 安全性薬理試験」の項参照〕ことから、本薬によるヒスタミン遊離のメカニズム等を踏まえ、動物で認められた反応がヒトで生じる可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

単離ヒト好中球に *in vitro* で本薬 (2.5~40 μ g/mL) を添加したところ、他の TC 系抗菌薬と同様に、細胞内への Ca^{2+} 流入が濃度依存的に増加した。本薬がカルシウムイオノフォア様作用を有することが報告されていること³⁸⁾、カルシウムイオノフォアである A23187 及び X537A により、ヒスタミン遊離が惹起されることから³⁹⁾、本薬のイヌにおける安全性薬理試験で認められた血圧低下は、本薬のカルシウムイオノフォア様作用によりヒスタミン遊離が促進された可能性があると考ええる。

一方で、モルモットにおける安全性薬理試験では、本薬投与による平均動脈血圧の低下は抗ヒスタミン薬による影響を受けなかったものの、本薬のカルシウムイオノフォア様作用に顕著な種差があるとは考え難く、モルモットにおいてはヒスタミン遊離とは異なる機序により血圧が低下した可能性が考えられるが、その詳細は不明である。

本薬のカルシウムイオノフォア様作用によるヒスタミン遊離は、ヒトにおいても生じる可能性はあると考えられるが、ラットにおける心血管系の検討では最高用量 (25mg/kg) で血圧や心拍数等に影響は認められていないこと、イヌでは 12mg/kg 投与時に血圧低下が認められており、無影響量と考えられた 5mg/kg 投与時の暴露量は、ヒトの臨床使用時における暴露量を上回っていること⁴⁰⁾、海外第 I 相臨床試験 (100-EU 試験及び 101-US 試験) における臨床検査において、ヒスタミン又はトリプターゼ濃度に変化は認められていないことを踏まえると、動物で認められたヒスタミン遊離に起因すると考えられる反応がヒトで起こる可能性は低いと考えられる。

ただし、海外第 III 相試験 (309-WW 試験) ではアナフィラキシー様反応が重篤な有害事象として認められていることから、アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応について、添付文書 (案) の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起することになっている。

機構は、海外第 III 相試験でアナフィラキシー様反応が認められていることを踏まえると、本薬投与

³⁸⁾ Cockeran R et al, *J Antimicrob Chemother*, 67: 130-137, 2012

³⁹⁾ Ujiie A et al, *Jpn J Pharmacol*, 34: 9-14, 1984

⁴⁰⁾ イヌへ 5mg/kg を急速静脈内投与した時の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 13.2 μ g $\cdot$ h/mL、健康成人男性に 100mg の本薬を 1 時間単回点滴静脈内投与 (107-JA 試験) したときの $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、5.02 μ g $\cdot$ h/mL であり、安全係数は 2.6 であった。

時にヒスタミン遊離に起因する反応が生じる可能性は否定できないと考えることから、本剤の添付文書において注意喚起を行うとした申請者の説明を了承した。なお、アナフィラキシー/アナフィラキシー様反応の発現状況については、製造販売後調査においてさらに情報収集する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに対し、 ^{14}C 標識又は非標識の本薬を投与した際の薬物動態が検討された。血清又は血漿中の本薬濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー紫外吸光 (HPLC-UV) 法又は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法、組織中放射能濃度の測定には定量的組織剖検 (Quantitative Tissue dissection : QTD) 又は定量的全身オートラジオグラフィー (Quantitative Whole Body Autoradiography : QWBAR) が用いられた。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示されている。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1~4.2.2.2-4)

雄性ラット (各群 4 例) に本薬 (5、30 及び 70mg/kg) を単回静脈内投与したときの血漿中本薬の全身クリアランス (CL_T) はそれぞれ 1.414 ± 0.056 、 0.516 ± 0.109 及び $0.316 \pm 0.003\text{L/h/kg}$ 、定常状態における分布容積 (Vd_{ss}) はそれぞれ 1.01 ± 0.092 、 0.806 ± 0.238 及び $0.766 \pm 0.071\text{L/kg}$ であり、用量に依存した血漿中薬物動態を示した。

雄性ラット及び雄性イヌ (各動物 4 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (5mg/kg) を単回静脈内投与したとき、いずれの動物種においても本薬の Vd_{ss} が体液量より大きかったことから本薬は広範に分布すること、血液/血漿中放射能濃度比が投与 5 分後を除くすべての試料採取時点で 1 以上であり、本薬は血球に移行すること及び本薬の濃度-時間曲線下面積 (AUC) は血漿中総放射能の約 60%であり、血漿中放射能の約 40%は本薬の代謝物又はエピマーの可能性があることが示唆された。

雄性サル (4 例) に本薬 (15mg/kg) を単回経口投与し、1 週間後に本薬 (5mg/kg) を単回静脈内投与したとき、経口投与ではほとんどの測定時点で血漿中濃度は定量下限 (100ng/mL) 未満であり、経口バイオアベイラビリティが低く、 Vd_{ss} が高かったことから、本薬が組織や臓器へ広範に分布することが示唆された。

雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬を 2 週間⁴¹⁾ 及び 13 週間⁴²⁾ 反復静脈内投与したとき、いずれの動物種においても投与 5 分後の血漿又は血清中濃度⁴³⁾ ($\text{C}_{5\text{min}}$) 及び投与 24 時間後までの AUC (AUC_{0-24}) は投与量の増量に伴い増加したが、高用量では用量比以上の増加が認められた。反復投与後の蓄積比は、ラットで 1.94~2.45、イヌで 1.24~1.57 であった。ラット 6mg/kg/日投与 (13 週間反復投与) 及び 30mg/kg/日投与 (2 週間反復投与) 時の性差を検討した結果、雌の暴露量が雄よりも低かった。なお、イヌでは性差は認められなかった。

(2) 分布 (4.2.2.3-1~4.2.2.3-7)

雄性 SD ラット (各測定時点で 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (3mg/kg) を 30 分間持続静脈内投与した

⁴¹⁾ 2 週間反復投与では、ラットに 5、30 及び 70mg/kg/日 (それぞれ雄性 9 例、雌雄 9 例、雄性 9 例)、イヌに 2、5、12 及び 20mg/kg/日 (各群雌雄 3 例) がそれぞれ投与された。

⁴²⁾ 13 週間反復投与では、ラットに 2、6 及び 20mg/kg/日 (それぞれ雄性 21 例、雌雄 21 例、雄性 21 例)、イヌに 0.5、1.5 及び 5mg/kg/日 (各群雌雄 3 例) がそれぞれ投与された。

⁴³⁾ 本薬の血中濃度は、2 週間反復投与では血漿中濃度、13 週間反復投与では血清中濃度が測定された。

とき、ほとんどの組織で投与終了直後に最高放射能濃度が得られ、骨で最高値を示した⁴⁴⁾。また、有色の雄性 Long-Evans ラット（各測定時点で1例）では、皮膚及びブドウ膜での放射能の投与無限大時間後までの AUC（AUC_{0-∞}）における組織/血漿中比は 8.45 及び 18.0 であり、投与 24 時間後までに脂肪を除くすべての組織で組織/血漿中放射能濃度比は 1 より大きかった。Long-Evans 及び SD ラットにおける血漿中の AUC_{0-∞} は、それぞれ 12.9 及び 10.7 µg eq.・h/g と同程度であったが、皮膚における AUC_{0-∞} は、それぞれ 109 µg eq.・h/g 以下及び 36.5 µg eq.・h/g 以下であり、SD ラットの 3 倍であったことから、本薬はメラニンとの結合が示唆された。

雄性 SD ラット（各測定時点で3例）に本薬の ¹⁴C 標識体（3mg/kg/日）を単回又は 6 及び 10 日間反復静脈内投与した結果、特に骨、甲状腺、腎臓及び唾液腺で高濃度の放射能が認められ、多くの組織で放射能の消失は、血漿からの消失と比較して遅かった。反復投与後の放射能の蓄積比（投与 6 日又は 10 日目の AUC₀₋₂₄/投与 1 日目の AUC₀₋₂₄）は、多くの組織で 1.0～2.0 であったが、投与 6 日目の骨、脳及び甲状腺、並びに投与 10 日目の骨、皮膚及び甲状腺では 2.0 超であった⁴⁵⁾。

妊娠 17 日目のラット〔QTD 法（各測定時点で3例）及び QWBAR 法（各測定時点で1例）〕に本薬の ¹⁴C 標識体（3mg/kg）を単回静脈内投与した結果、本薬の Vd_{ss} 及び終末相半減期（t_{1/2}）は雄性ラットでの値と比較してそれぞれ 3 倍及び 7 倍高値であり、放射能は胎盤、胎児及び羊水に速やかに分布し、放射能の AUC_{0-∞} は、それぞれ血清中 AUC_{0-∞} の 3.2、1.5 及び 0.5 倍であった⁴⁶⁾ ことから、本薬は胎児や胎児環境へ分布することが示された。

分娩 14 日後の授乳ラットに本薬の ¹⁴C 標識体（5mg/kg）を単回静脈内投与（各測定時点で4例）した結果、放射能は授乳ラットの乳汁中に速やかに移行したが、乳児ラットの血清中放射能⁴⁷⁾ はわずかに検出される程度であり、授乳による乳児への全身暴露の可能性は低いと考えられた。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト血漿を用いて、本薬の ¹⁴C 標識体（1 µg/mL）における血漿タンパク結合率を *in vitro* 試験（限外ろ過法）にて検討した結果、それぞれ 78.0、90.9、68.8、83.4、78.6 及び 88.6% であった。

(3) 代謝 (4.2.2.4-1～4.2.2.4-10)

本薬の *in vitro* 代謝については、本薬の ¹⁴C 標識体〔20～200 µmol/L（ミクロソーム）、77 µmol/L（肝細胞）〕で、ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソーム並びにヒト肝細胞を用いて検討された。いずれの試験系でも、本薬未変化体が主要な検出物であり、本薬の代謝はほとんど認められなかった⁴⁸⁾。チトクローム P450（CYP450）薬物代謝酵素アイソザイム（CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2C8 及び CYP1A2）活性に対する本薬の活性阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、本薬は試験に用いた最高濃度（100 µmol/L）でもこれらの活性を阻害せず、NADPH 依存性の mechanism based inhibition もないものと考えられた。ヒト肝細胞及び HepG2 細胞を用いて本薬による CYP450 薬物代謝酵素の誘導作用を検討した結果、試験に用いた最高濃度（17 µmol/L）でも CYP1A2、

⁴⁴⁾ QTD では、骨、骨髄、唾液腺、甲状腺、脾臓及び腎臓の順で AUC_{0-∞} は高値を示し〔それぞれ 931 µg eq.・h/g 以下（168 時間後までの値を基に算出）、69.5、44.8、44.1、43.9 及び 43.4 µg eq.・h/g〕、放射能の組織/血漿中 AUC 比は 10 以上であった。投与終了 168 時間後までのすべての組織で検出可能な放射能濃度が得られたが、1 µg eq./g を超える濃度を示した組織は骨だけであり（1.80 µg eq./g：骨中最高濃度の約 39% に相当）、消失半減期は 208 時間以下（168 時間後までのデータを基に算出）であった。

QWBAR では、骨、甲状腺、唾液腺、腎臓及び脾臓の順で AUC_{0-∞} は高値を示し〔それぞれ 795 µg eq.・h/g 以下、330 µg eq.・h/g 以下（いずれも 336 時間後までの値を基に算出）〕、放射能の組織/血漿中 AUC 比は 6 以上であった。

⁴⁵⁾ 蓄積比は投与 6 日目では骨 3.8、脳 3.4 及び甲状腺 2.3 であり、投与 10 日目では骨 6.7、皮膚 2.9 及び甲状腺 2.6 であった。

⁴⁶⁾ オートラジオグラムでは投与 72 時間後でも胎児の骨及び骨化部位に放射能の残留が認められた。

⁴⁷⁾ 定量下限：2.27 ng eq./mL

⁴⁸⁾ 他に分解物として本薬の 4-エピマー及びモノ酸化生成物が観察された。

CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を誘導しなかった。またヒト肝サイトゾルとのインキュベーションでのみ 9-アミノミノサイクリンは N-アセチル-9-アミノミノサイクリンに代謝された。

本薬の *in vivo* 代謝については、ラット（3 例）、イヌ（4 例）及びヒト（3 例）で主に検討され、マウス（各測定時点で 5 例）及びウサギ（3 例）でも検討が行われた。ヒト血清中、尿中及び糞中放射能の主成分は本薬未変化体であり、次いで本薬の 4-エピマーも検出され、この結果は、ラット及びイヌの結果と一致した。ヒトにおける本薬の主な代謝経路は、本薬のグルクロン酸抱合化⁴⁹⁾ 及び本薬の t-ブチルアミノアセチルアミノ基のアミド加水分解により生成したアミノ基の N-アセチル化⁵⁰⁾ であった。

以上より、本薬の代謝経路は下図のように推定されている。

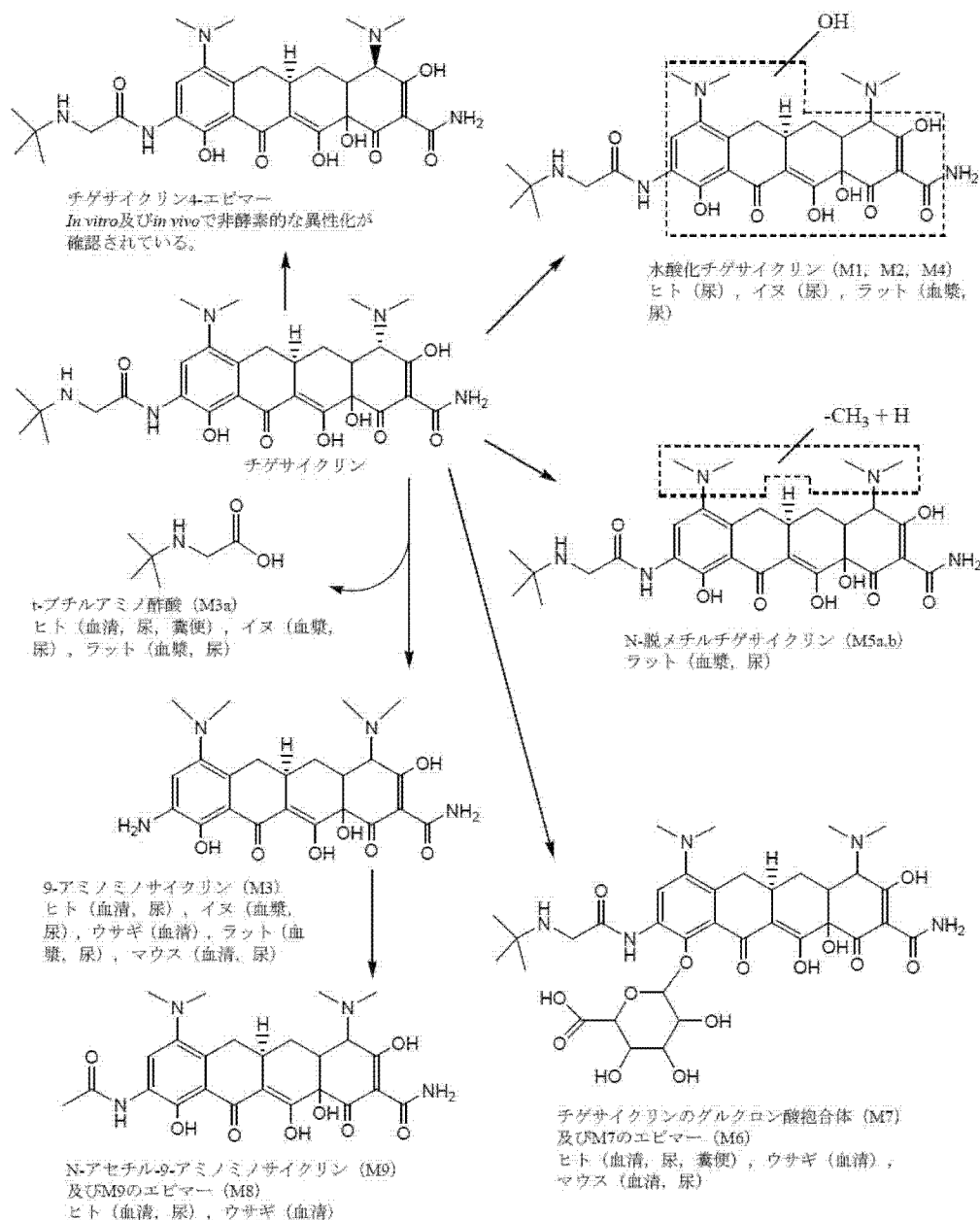


図 本薬の推定代謝経路

⁴⁹⁾ 代謝物としてグルクロン酸抱合体 (M7) 及びそのエピマー (M6) の合計で投与量の約 15%であった。

⁵⁰⁾ 代謝物として N-アセチル-9-アミノミノサイクリン (M9) 及びそのエピマー (M8) の合計で投与量の約 8%であった。

(4) 排泄 (4.2.2.5.1～4.2.2.5.2)

雄性ラット及び雄性イヌ（各 4 例）に本薬の ^{14}C 標識体 5mg/kg を単回静脈内投与した結果、投与 168 時間後までの総放射能回収率はそれぞれ投与量の 89.4%及び 89.1%であり、糞中には 53.3%及び 46.7%、尿中には 34.4%及び 35.5%が回収され、放射能の主排泄経路は胆汁を介した糞中であると考えられた。

<審査の概略>

(1) 本薬の組織移行性について

機構は、本薬の組織移行性について、本薬単回投与時の皮膚中濃度の最高値は、SD ラット及び Long-Evans ラットにおいて $1.81\sim 2.00\mu\text{g eq./g}$ であり、反復投与時の蓄積比は 2.9 であったが、皮膚以外の標的部位について、本薬が有効性を十分期待できる濃度に達しているのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本申請における適応症は、「深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎」であり、皮膚以外の標的部位は腹膜に覆われた腹腔であり、腹腔に存在する器官及びその周辺における薬物濃度も薬理作用の発現に重要と考える。ラットを用いた本薬の組織分布試験では、腹膜又は腹腔内の放射能濃度は算出していないものの、放射能は腹腔を含むほとんどの組織へ広範に分布することが示されている〔「<提出された資料の概略> (2) 分布」の項参照〕。また、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (117-US 試験) において、本剤 100mg 単回静脈内投与 (30 分間点滴) したときの胆嚢及び結腸中の未変化体濃度の最高濃度は、それぞれ 7.30 ± 7.88 及び $1.30\pm 2.43\mu\text{g/g}$ であり、これらの組織での AUC は血清中の AUC と比較して、それぞれ 23 及び 2.6 倍であったこと〔「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (2) 健康成人における検討、3) 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験、③ 外国人健康成人を対象とした組織移行性の検討」の項参照〕を踏まえると、ヒトにおいてもこれらの組織に良好に移行することが示されている。さらに、cIAI 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験 (301-WW 及び 306-WW 試験) における臨床分離株に対する本薬の MIC_{90} は $4\mu\text{g/mL}$ 以下であり、胆嚢中の未変化体濃度の最高濃度を下回っていた。なお、結腸中濃度では上回っていたものの、 MIC_{50} はいずれの分離菌においても $1\mu\text{g/mL}$ 以下であった。

以上より、本薬の臨床用量の投与により、腹腔内感染症の標的部位において、有効性を十分期待できる未変化体濃度に到達すると考える。

機構は、皮膚についてはラット及びヒトにおいて本薬が分布することが確認されており、皮膚以外の標的部位については、ラットを用いた分布試験において放射能濃度は算出されていないものの、ラットにおいて本薬は広範に分布していること及びヒトにおいて胆嚢及び結腸中へ本薬が分布することが確認されていることから、本申請における標的部位について一定の有効性を期待できる濃度が得られると考えることは可能と考える。なお、各標的部位における臨床的な有効性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績に関する資料、<審査の概略> (2) 有効性について」の項で議論したい。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験、免疫毒性試験、血液毒性の回復性を検討する試験、光毒性試験、血液適合性試験並びに細胞及びミトコンドリアでのタンパク合成への影響を検討する試験）が実施されている。また、本薬の不純物及び代謝物の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施されている。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1-1～4.2.3.1-2、4.2.3.2-10）

単回投与毒性試験として、CD-1 マウス（本薬 87.5 及び 175mg/kg）及び SD ラット（本薬 75、150 及び 300mg/kg）における静脈内投与試験（各群雌雄 3 例）が実施された。いずれの動物種においても活動性低下、眼瞼下垂、呼吸困難及び眼球突出等が、さらにラットでは耳介、尾及び四肢の発赤並びに四肢及び頭部の浮腫が認められ、50%致死量(LD₅₀)は雄性マウスで 124mg/kg、雌性マウスで 98mg/kg 及び雌雄ラットで 106mg/kg であった。また、イヌにおける急性毒性については、2 週間反復静脈内投与毒性試験 [0（生理食塩液）、本薬 2、5、12 及び 20mg/kg/日：各群雌雄 3 例] の初回投与後に評価されており、5mg/kg/日以上以上の投与群でヒスタミンの遊離に起因したと考えられる所見（四肢、耳介、鼻及び頭部周囲の軟部組織及び眼窩周囲における発赤及び腫脹）が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット（2 週間及び 13 週間）及びイヌ（2 週間及び 13 週間）における静脈内投与試験が実施された。本薬投与に関連する主な所見として、ヒスタミン遊離に関連した一般状態の変化（流涎、紅斑、流涙、軟便並びに四肢・耳介・鼻・頭部・眼窩周囲等の発赤及び腫脹等）、消化管への影響（嘔吐及び消化管粘膜への刺激性）、腎臓への影響、骨髄の低形成に起因した赤血球数、網赤血球数、白血球数及び血小板数の減少、リンパ系組織萎縮、骨の黄色化及び投与部位の変化等の所見が認められた。

本薬の予定臨床用量初回 100mg 投与、以後 12 時間ごとに 50mg を 10 日間反復静脈内投与时(118-JA 試験)と 2 週間反復投与毒性試験の無毒性量(ラット及びイヌ試験⁵¹⁾：5mg/kg/日)の AUC₀₋₂₄⁵²⁾ を比較したところ、ラットで約 0.9 倍及びイヌで約 2.1 倍、C_{max}⁵³⁾ の比較では、ラットで約 3.3 倍及びイヌで約 6.6 倍であった。

1) ラット 2 週間静脈内投与試験（4.2.3.2-5）

雌雄 SD ラット（各群雌雄 15 例）に本薬 0（生理食塩液）、5、30 及び 70mg/kg/日の用量で、2 週間静脈内投与された。5mg/kg/日以上以上の投与群で紅斑、流涙、軟便、血尿、血便、赤血球パラメータ（ヘモグロビン濃度、赤血球数及びヘマトクリット値）の減少、血小板数減少、平均血小板容積増加、白血球数減少、血清総タンパク減少及び投与部位（尾）の褪色、皮膚及び皮下組織の出血、炎症、静脈血栓並びに静脈壊死が認められ、30mg/kg/日以上以上の投与群で体重抑制、下腹部被毛の黄色着色を伴う鮮黄色の尿、流涎、眼、鼻及び口周囲の赤色物付着、網赤血球数減少、胸腺のリンパ組織萎縮、骨

⁵¹⁾ ラットについては、投与 14 日の雄ラットの AUC₀₋₂₄ 平均値であるが、血漿試料の凍結融解によって本薬が一部分解される可能性が示唆されていることから、本試験におけるラット暴露量は過小評価されている可能性がある。

⁵²⁾ ヒトの AUC₀₋₂₄ は、118-JA 試験における投与 10 日の AUC₀₋₁₂ より算出。

⁵³⁾ ヒトの C_{max} は 118-JA 試験の初回 100mg 投与時の C_{max} を用いた。

髓低形成及び赤脾髄における髓外造血の減少、体重減少に起因する二次的変化と考えられる前立腺及び精囊の軽微な萎縮並びに投与部位（尾）の病理組織学的変化の発現率増加及び重篤化が認められ、70mg/kg/日投与群で摂餌量の減少、生殖器周囲に赤色物付着、胸腺の小型化、骨の黄色化、頸部リンパ節萎縮、腎臓における好塩基性尿細管の発現率増加が認められた。また 70mg/kg/日投与群で、投与部位（尾）の褪色又は腫脹が著しく、投与継続が困難となったため 3/30 例が安楽死させられた。本薬投与群で認められた紅斑、流涙、軟便等の所見並びに眼、鼻、口及び生殖器周囲の赤色付着物等はいずれもヒスタミン遊離に起因する所見と判断され、血尿及び血便は関連性が示唆される病理組織学的変化は認められていないこと、ラット 2 週間静脈内投与及び 3 週間回復性試験（「2）ラット 2 週間静脈内投与及び 3 週間回復性試験」の項参照）では認められていないこと及び TC 系抗菌薬ではヒトにおいて尿や便が着色（黄褐色、赤色又は黒色）するとの報告⁵⁴⁾があることを踏まえ、尿中又は糞便中に排泄された本薬を血尿又は血便と見誤った可能性が高いと考えられたことから、毒性学的意義は低いと判断されている。5mg/kg/日投与群における赤血球パラメータの減少、血小板数減少、平均血小板容積増加及び血清総タンパク減少はいずれも背景値の範囲内であり、投与部位（尾）の変化についても発現頻度及び重篤度が低いことから、いずれも毒性学的意義は乏しいと判断され、本試験の無毒性量は 5mg/kg/日と判断されている。

2) ラット 2 週間静脈内投与及び 3 週間回復性試験 (4.2.3.2-6)

ラット 2 週間静脈内投与試験（「1）ラット 2 週間静脈内投与試験」の項参照）で認められた所見の回復性を検討するため、雌雄 SD ラット（各群雌雄 15 例）に本薬 0（生理食塩液）、20、50 及び 70mg/kg/日の用量で 2 週間静脈内投与され、各群の一部（各群雌雄 5 例）では 3 週間休薬後の回復性が検討された。70mg/kg/日投与群で本薬投与に関連すると判断されている死亡例が 11/30 例に認められ、これらの個体では、活動性低下、努力呼吸、流涎、皮膚蒼白、側臥位、非持続的な痙攣、半眼、呼吸数増加、衰弱、歩行失調、脱水、振戦、冷感、意識消失、眼の褪色及び表在呼吸等のヒスタミン遊離を示唆する所見が、剖検では心臓の蒼白領域/部位並びに脾臓及び胸腺の小型化、病理組織学的検査ではリンパ組織萎縮、腎尿細管の変性、心筋の炎症、心筋の変性/壊死及び石灰化等が認められており、心臓の所見は本薬投与によるヒスタミン遊離により、ヒスタミンが心血管系に作用して生じた可能性並びに死戦期の症状による影響の可能性が考察されている。生存例では、20mg/kg/日以上投与群で、体重増加量の減少、流涎、鼻周囲の被毛の黒色沈着物、痂皮、被毛の黄色着色、白血球数減少、血小板数減少、総タンパク減少、グロブリン減少、アルブミン減少、胸腺及び脾臓の絶対重量及び相対重量の減少、胸腺のリンパ組織萎縮、腎皮質尿細管の変性、尿細管の単細胞壊死及び顆粒円柱及び投与部位の病理組織学的変化（血栓、血管壁壊死、血管周囲の出血、フィブリン滲出及び炎症）の発現率及び重篤度の増悪、50mg/kg/日以上投与群で、体重抑制、尾の腫脹、尾の皮膚の変化、半眼、赤色の液状眼脂、被毛の赤色物沈着、歩行異常、歩行失調、旋回、活動性低下、非持続的な痙攣、鼻の腫脹、側臥位、脱水、努力呼吸、表在呼吸、冷感、眼の褪色、皮膚蒼白、歯ぎしり、衰弱、意識消失、振戦、総ビリルビン増加、直接ビリルビン増加、骨の黄色化、胸腺の小型化、胃粘膜の暗色化又は陥没、リンパ組織萎縮、胃粘膜のびらん、骨髓低形成、脾臓造血の減少、膝関節の骨皮質内の増殖及び繊維化/皮質性骨化過剰が認められ、70mg/kg/日投与群で赤血球パラメータの減少、不飽和鉄結合能の低下、心房血栓、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、脾臓及び腸管関連リンパ組織等のリンパ

⁵⁴⁾ 中村仁 他, 医療薬学, 200; 28(3), 244-250, 2002

組織の萎縮及び腺胃粘膜の潰瘍が認められた。回復期間終了後には、50mg/kg/日投与群で骨の黄色化、50mg/kg/日以上投与群で心筋の炎症及び投与部位の所見（血栓、血管壁の炎症、血管周囲の炎症及びフィブリン滲出）が認められたが、いずれも回復傾向が認められ、その他の投与終了時に認められた所見については、いずれも回復性が認められた。本試験では 20mg/kg/日投与群においても、一般状態の変化、白血球数の減少及び胸腺重量の減少等の所見が認められたことから、無毒性量は得られていない。

3) ラット 13 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-7)

雌雄 SD ラット（各群雌雄 15 例）に本薬 0（生理食塩液）、2、6 及び 20mg/kg/日の用量で 13 週間静脈内投与された。2mg/kg/日以上投与群で、異常発声の頻度の用量依存的な増加が認められたが、本薬投与によるヒスタミン遊離によるものと考えられている。6mg/kg/日以上投与群で赤血球パラメータの減少、網赤血球数減少、血小板数減少、MPV（平均血小板容積）増加、MCV（平均赤血球容積）増加、MCH（平均赤血球血色素量）増加、白血球数減少、総タンパク減少、アルブミン減少、グロブリン減少及び投与部位（尾）の変化（痂皮、潰瘍及び壊死）、20mg/kg/日投与群で被毛の汚れ、体重抑制、胸腺及び脾臓の絶対重量及び相対重量の減少、胸腺リンパ組織の萎縮及び骨の黄色化等が認められた。以上より、本試験の無毒性量は 2mg/kg/日と判断されている。

4) イヌ 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-10)

雌雄ビーグル犬（各群雌雄 3 例）に本薬 0（生理食塩液）、2、5、12 及び 20mg/kg/日の用量で 14 又は 15 日間静脈内投与された。20mg/kg/日投与群では 4/6 例で瀕死状態が認められたことから安楽死された。2mg/kg/日以上投与群で糞便性状の変化（軟便、無形便及び粘液便）、5mg/kg/日以上投与群で紅斑、腫脹（顔面、眼瞼、四肢、耳介及び口吻）、流涎、鼻汁及び嘔吐が認められているが、いずれもヒスタミン遊離によるものと考えられ、糞便性状の変化については本薬の腸内細菌叢への影響も考えられている。なお、2 及び 5mg/kg/日投与群で認められたヒスタミン遊離に起因すると考えられる変化は発現頻度が低く、投与 7 日までに軽減したこと等から毒性学的意義は低いと判断されている。その他、5mg/kg/日以上投与群で網赤血球数及び白血球数減少が認められたが、骨髓低形成が認められなかったことから毒性学的意義が乏しいと判断された。12mg/kg/日以上投与群で体重減少、摂餌量の減少、血便、血尿、血小板数減少、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長、グルコース減少、コレステロール濃度増加、血中尿素窒素（BUN）増加、クレアチニンの増加、小腸絨毛の萎縮、陰窩の変性/再生及び腫大、粘膜固有層の浮腫及び急性炎、口及び食道のびらん、潰瘍又は炎症像、食道粘膜上皮壊死、胸腺におけるリンパ組織萎縮、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、脾臓及びパイエル板のリンパ球枯渇、骨髓の赤血球、骨髓球及び巨核球の低形成、肝臓の脂肪性変性及び脾臓小葉間の浮腫等が認められたが、肝臓の脂肪性変性は摂餌量減少によるものであり、口及び食道のびらん並びに潰瘍は嘔吐によるものと考えられ、本薬の直接作用によるものではないと判断されている。20mg/kg/日投与群で異常発声、跛行、自発運動低下、糞量減少、無便、液状便、吐血、体温低下、円背位、消瘦、フィブリノーゲン増加、無機リン増加、サイロキシン減少、血尿が認められた個体で尿中に赤血球が認められ、また心臓及び精巣の体重比相対重量の減少、口、食道、十二指腸、空腸及び回腸の変色及び異常内容物、肝臓の変色及び浮腫が認められた。以上より、本試験の無毒性量は 5mg/kg/日と判断されている。

5) イヌ 2 週間静脈内投与及び 3 週間回復性試験 (4.2.3.2-11)

雌雄ビーグル犬（各群雌雄 6 例）に本薬 0（生理食塩液）、5 及び 12mg/kg/日の用量で 14 日間静脈内投与され、各群の一部（各群雌雄 3 例）で 3 週間休薬後の回復性が検討された。5mg/kg/日以上
の投与群で、ヒスタミン遊離⁵⁵⁾に起因すると考えられる所見（脚、耳介、鼻、腹部、頭部及び眼窩
周囲の発赤、膨隆、腫脹、掻痒、嘔吐、糞便性状の変化、流涎、自発運動低下及び振戦）、赤血球パ
ラメータの減少、血小板数減少、MPV 増加、白血球数減少、総タンパク減少、アルブミン減少、グ
ロブリン減少、甲状腺重量増加及び胸腺リンパ組織の萎縮、12mg/kg/日投与群で、体重及び摂餌量減
少、網赤血球数減少、APTT 延長、BUN 増加、クレアチニン増加、肝重量及び精巣重量減少、胸腺
の小型化及び腎尿細管の変性が認められた。回復期間終了後には、5 及び 12mg/kg/日群の各 2 例で尿
潜血陽性（そのうち 1/4 例では尿沈渣検査で赤血球増加）が認められたが、血尿は認められておらず、
12mg/kg/日投与群で尿細管の再生を示唆する好塩基性尿細管が認められたことから、尿細管変性の回
復が示唆された。投与期間中に認められた所見は、いずれも回復又は回復傾向が認められた。以上よ
り、本試験では 5mg/kg/日投与群で、ヒスタミン遊離に起因する一般状態の変化、血液学的及び血液
生化学的検査結果の変化及び胸腺リンパ組織の萎縮等の所見が認められたことから、無毒性量は得ら
れていない。

6) イヌ 13 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-12)

雌雄ビーグル犬（各群雌雄 3 例）に本薬 0（生理食塩液）、0.5、1.5 及び 5mg/kg/日の用量で 13 週
間静脈内投与された。5mg/kg/日投与群においてヒスタミン遊離に起因すると考えられる所見（四肢、
耳介、鼻、頭部周囲の軟組織及び眼窩周囲の発赤及び腫脹）、胸腺の小型化及びリンパ組織の萎縮が
認められた。以上より、本試験の無毒性量は 1.5mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1～4.2.3.3.1-4、4.2.3.3.2)

遺伝毒性試験として、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いる前進突然変異試験、マウ
スリンフォーマを用いる前進突然変異試験、CHO 細胞を用いる染色体異常試験及びマウス小核試験
（各群雌雄 5 例）が実施され、CHO 細胞を用いる前進突然変異試験及びマウス小核試験は陰性結果で
あったものの、マウスリンフォーマを用いる前進突然変異試験では、100µg/mL 以上で用量依存的な突
然変異頻度の増加が認められ、また CHO 細胞を用いる染色体異常試験では、S9mix 存在下の 250µg/mL
未満（31.3、62.5 及び 125µg/mL）で倍数体細胞及び 62.5 µg/mL で核内倍加細胞が認められており、両
試験成績より疑陽性と判断された。ただし、両試験では、疑陽性と判断された異常頻度が高値ではな
いこと、他の遺伝毒性試験において陰性結果が得られていること、前進突然変異試験で細胞毒性が認
められず Mutant frequency（MF）が増加していない最高濃度は 75µg/mL であるが、染色体異常試験で
倍数体細胞が陰性対照の背景データの最大値とほぼ同程度認められた最低用量は 31.3µg/mL であり、
ヒトにおける C_{max} 0.621µg/mL⁵⁶⁾と比較したとき、それぞれ約 121 倍及び約 50 倍高値であったことか
ら、ヒトに対する本薬の遺伝毒性のリスクは低いと考察されている。

⁵⁵⁾ 血中ヒスタミン濃度は、5mg/kg/日以上
の投与群で投与 1 から 7 日まで、投与前値と比較して投与 5 分後で最大 264 倍、投与 20 分後
で最大 155 倍の増加が認められている。

⁵⁶⁾ 101-US 試験において、12 時間ごとに 50mg を反復静脈内投与したときの C_{max}

(4) がん原性試験

がん原性試験については、本薬又は代謝物の遺伝毒性が認められなかったこと、本薬の臨床における推奨投与期間は5～14日間と短期間であること及び薬物動態試験ではラットで骨、皮膚及び甲状腺に蓄積性が認められたものの〔「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(2) 分布」の項参照〕、ラット及びイヌ 13 週間反復投与毒性試験〔「(2) 反復投与毒性試験、3) ラット 13 週間静脈内投与試験及び6) イヌ 13 週間静脈内投与試験」の項参照〕ではこれらの組織に増殖性病変等の病理組織学的変化が認められなかったことから実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット受胎能及び胚・胎児発生毒性試験、ウサギ胚・胎児発生毒性試験、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が実施された。本薬投与に関連する主な所見として、ラットでは親動物（雌雄）の体重減少並びに胎児の体重減少、骨化遅延及び第14痕跡肋骨の発生率の増加が、ウサギでは母動物の体重増加量の減少、摂餌量の減少及び流産の増加、並びに胎児の第13肋骨の発生率増加が認められ、ラット及びウサギにおける母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量（ラット：4mg/kg/日、ウサギ：1mg/kg/日）とヒトの臨床用量（初回100mg、以後12時間ごとに50mg）での暴露量の比較⁵⁷⁾では、ラットで約1.4倍及びウサギで約0.2倍とされている。なお、ラットで本薬の胎盤通過性及び胎児移行性並びに本薬の乳汁移行性が認められている〔「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(2) 分布」の項参照〕。

1) ラット受胎能及び胚・胎児発生毒性試験（4.2.3.5.1-2）

雌雄SDラット（各群雌雄25例）に本薬0（生理食塩液）、1、4及び12mg/kg/日の用量で、雄には交配70日前から剖検前日まで、雌には交配14日前～妊娠17日まで静脈内投与された。親動物については、雄の4mg/kg/日以上、雌の12mg/kg/日投与群の交配前及び妊娠中の体重減少が認められ、雄では12mg/kg/日投与群で精巣の体重比相対重量の増加及び精子数の減少が認められたが、精巣重量については絶対重量には変化が認められなかったこと及び精子数の減少については背景データの範囲内であったこと、生殖器の病理組織学的検査で本薬投与に関連する所見は認められず、交尾又は受胎への影響も認められなかったことから、いずれも毒性学的意義は乏しいと判断されている。胚・胎児については、12mg/kg/日投与群で胎児体重の減少及び軽度の骨格異常（骨盤、坐骨及び上後頭骨の骨化遅延並びに第14痕跡肋骨）の発生率増加が認められた。以上より、本試験の無毒性量は、親動物の一般状態について雄で1mg/kg/日、雌で4mg/kg/日、生殖能について雌雄いずれも12mg/kg/日及び胚・胎児発生に関して4mg/kg/日と判断されている。

2) ウサギ胚・胎児発生毒性試験（4.2.3.5.2-4）

妊娠NZWウサギ（各群21例）に本薬0（生理食塩液）、0.25、1及び4mg/kg/日の用量で、妊娠6日から18日まで静脈内投与された。母動物については、すべての本薬投与群で流産が認められたが、0.25及び1mg/kg/日投与群の流産については発現頻度が背景データの範囲内であったことから本薬に関連するものではないと判断されている。4mg/kg/日投与群で糞便性状の変化（無便、糞量減少又は軟便）、体重増加量の減少及び摂餌量の減少が認められたが、投与期間終了後には回復傾向が認めら

⁵⁷⁾ 毒性試験における暴露量は妊娠17日（ラット）又は妊娠18日（ウサギ）のAUC₀₋₂₄、臨床暴露量は118-JA試験における投与10日のAUC₀₋₁₂（4.17µg・h/mL）から外挿したAUC₀₋₂₄を用いて比較された。

れた。胎児については、4mg/kg/日投与群で体重の低値及び第 13 肋骨を有する胎児の割合の増加が認められたものの、催奇形性は認められなかった。胎児体重の低値は 1 腹あたりの胎児数が多かったことに起因するものと考えられており、溶媒対照群と比較して統計学的な有意差が認められなかったことから毒性学的意義は乏しいと判断されている。以上より、本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児発生に関していずれも 1mg/kg/日と判断されている。

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 (4.2.3.5.3-1)

妊娠 SD ラット（各群 25 例）に本薬 0（生理食塩液）、1、4 及び 12mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から少なくとも分娩 20 日後まで静脈内投与された。母動物では、4mg/kg/日以上投与群で妊娠期間中の摂餌量及び体重増加量の減少が認められたが、授乳期間中の摂餌量及び体重増加量は溶媒対照群と比較して増加した。また妊娠期間の延長が用量依存的に認められたが、試験実施施設における背景データの範囲内の変化であること並びに出生児の生存数、死亡数、奇形発現頻度及び出生率には影響が認められなかったことから、毒性学的に意義の乏しい偶発的变化と判断されている。出生児（F₁）及び F₂ については、本薬に関連する影響は認められていない。以上より、本試験の無毒性量は、母動物について 1mg/kg/日及び出生児について 12mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験

① PCA 試験 (4.2.3.7.1-1)

雌性 BALB/c マウス及び C3H/He マウス（各群 6 例）に本薬 0（生理食塩液）、3 及び 30mg/kg の用量で週 1 回、3 週間静脈内投与又は腹腔内投与（アジュバントとして 2%水酸化アルミニウムゲルを使用）することで感作させ、試験 28 日に PCA 試験用の血清を採取し、抗血清をレシピエントラットに皮内投与して惹起を行い、採取した血清のヒスタミン濃度測定及び投与部位の陽性反応（青斑の径）の判定を行った結果、本薬は抗原性を有さないことが示唆された。

② モルモットにおける用量設定試験（参考 4.2.3.7.1-2）

モルモットにおける抗原性試験の用量設定を目的として、雄性モルモット（各群 4 例）に本薬 0.3、1 及び 3mg/kg の用量で単回静脈内投与又は単回皮下投与された。その結果、3mg/kg 静脈内投与群ではアナフィラキシー様反応（痙攣、呼吸促迫、浅呼吸、あえぎ、眼、鼻及び耳介周辺の紅斑並びに四肢のチアノーゼ）が認められたが、ヒスタミン遊離によるものと考えられている。これらの症状は投与 4 時間後には大部分が軽減し、24 時間後には全例回復したが、症状発現のためにヒスタミン濃度測定のための採血は実施されていない。その他の投与群では症状は認められず、ヒスタミン濃度については、0.3mg/kg の皮下投与群の 1/4 例のみにヒスタミン濃度上昇が認められた。以上より、モルモットを用いた静脈内投与による抗原性試験の実施は困難と判断された。

2) 免疫毒性試験

① Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) を用いた免疫毒性試験 (4.2.3.7.7-15)

雌雄 SD ラット（各群雌雄 10 例）に本薬 0（生理食塩液）、0.6、2 及び 6mg/kg/日の用量で 28 日間静脈内投与され、KLH タンパク抗原に対する T 細胞依存性抗体産生能に及ぼす影響が検討された。6mg/kg/日投与群では、抗 KLH Ig M 及び抗 KLH Ig G が定量限界未満の個体の発現頻度が増

加し、個々の動物で本薬と抗体産生能の低下との関連性を完全に否定することはできなかった。ただし、本試験では陽性対照群(シクロホスファミド投与群)で明らかな免疫抑制作用が認められず、溶媒対照群及び本薬群における各測定値のばらつきが大きかったことから、一定の評価ができなかった。

② 羊赤血球 (SRBC) を用いた免疫毒性試験 (4.2.3.7.7-16)

雌雄 SD ラット (各群雌雄 20 例) に本薬 0 (生理食塩液)、0.6、2 及び 6mg/kg/日の用量で 28 日間静脈内投与され、SRBC に対する T 細胞依存性抗体産生能に及ぼす影響が検討された。6mg/kg/日投与群では本薬に関連した変化として投与終了時に 3~4%の体重抑制が認められたが、すべての本薬投与群において総 IgM 及び SRBC 特異的 IgM 産生への影響は認められなかった。

3) イヌにおける血液毒性の回復性 (4.2.3.7.7-1)

イヌにおける反復投与毒性試験 [「(2) 反復投与毒性試験、4) イヌ 2 週間静脈内投与試験及び 5) イヌ 2 週間静脈内投与及び 3 週間回復性試験」の項参照] で認められた血液学的パラメータの変化の回復性を検討するため、ビーグル犬 (各群雌雄 3 例) に本薬 0 (生理食塩液) 及び 12mg/kg/日の用量で 2 週間静脈内投与され、投与終了後 3 週間の休薬期間が設定された。その結果、投与 2 週間後に 12mg/kg/日投与群で赤血球パラメータの減少、網赤血球数、白血球数及び血小板数の減少、APTT 延長、フィブリノーゲン増加、BUN 及びクレアチニンの増加、グルコース、総タンパク、アルブミン及びグロブリンの減少が認められたが、これらの変化はいずれも 3 週間の休薬期間後に回復又は回復性が認められた。

4) ラット光毒性試験 (4.2.3.7.7-2)

雄性有色 Long-Evans ラット (各群 5 例) に本薬 0 (生理食塩液)、10、30 及び 70mg/kg の用量で単回静脈内投与され、投与 5 分後及び 2 時間後にラットの眼及び皮膚に紫外線が 30 分間照射されたが、眼及び皮膚への影響は認められなかった。

5) *in vitro* 血液適合性試験 (4.2.3.7.7-3)

本剤の溶血性及び血漿タンパクに対する沈殿析出性を評価するため、ラット、イヌ及びヒトの血液を用いた *in vitro* 試験が実施された。最高濃度はラット及びイヌの毒性試験並びに臨床試験に用いた投与薬液の最高濃度 (それぞれ 70、20 及び 8mg/mL) と同様としたが、ラットについては 70mg/mL の調製液が不透明であったことから溶血性及び沈殿析出性の評価ができず、イヌ血漿中では 20mg/mL で沈殿析出が認められたが毒性学的意義は乏しいものと判断されている。またヒト血液では 8mg/mL で溶媒対照群と比較して溶血が 8%高値で認められたが、認められた溶血はごく軽度であり、臨床では負荷投与量とされる本剤 100mg を 100mL の注射液で希釈した場合でも、最終濃度は 1mg/mL であること及び添付文書において本剤の濃度が 1.5mg/mL を超えないよう注意喚起する予定であることを踏まえると、ヒトで溶血を起こす可能性は低いものと判断されている。

6) 細胞及びミトコンドリアでのタンパク合成に及ぼす影響を検討した *in vitro* 試験 (4.2.3.7.7-4)

本薬の作用機序を考慮し、細胞及びミトコンドリアにおけるタンパク合成に及ぼす影響を評価するための探索的な試験が実施された。イヌの肝細胞を本薬 0.94~94µg/mL で約 20 時間処理した結果、

本薬に細胞毒性は認められず、細胞のタンパク合成は阻害されなかったが、ミトコンドリア懸濁液（ラット及びイヌの肝臓）を本薬 9.4～282 µg/mL で約 1 時間処理した結果、ミトコンドリアのタンパク合成は本薬により阻害され、高濃度ではミトコンドリアのタンパク合成を阻害する可能性が示唆された。ただし、タンパク合成が阻害された最低濃度 9.4µg/mL は、ヒトにおける C_{max} (0.621µg/mL)⁵⁶⁾ の約 15 倍高値であったことから、臨床使用時のリスクは低いものと判断されている。

7) 不純物及び代謝物の安全性評価

本薬の原薬及び製剤中に含まれる不純物のうち、安全性確認の必要な閾値⁵⁸⁾を超えて規格設定されている本薬の類縁物質A*、類縁物質B*⁵⁹⁾、相対保持時間 (RRT) () RRT () 及び RRT () の安全性並びに本薬の代謝物 (N-アセチル-9-アミノミノサイクリン) の安全性について、本薬、不純物の含有量を増加させた本薬及び不純物又は代謝物の反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験等の結果を基に評価が実施され、安全性が確認できたと判断されている。

① 本薬の類縁物質A*の安全性について

本薬のラット及びイヌ 2 週間静脈内投与試験 [「(2) 反復投与毒性試験、1) ラットにおける 2 週間静脈内投与試験及び 4) イヌにおける 2 週間静脈内投与試験」の項参照] で用いた本薬には類縁物質A*が () %含有されており、これらの試験の最高用量群で投与された類縁物質A* (ラット 0.7mg/kg/日及びイヌ 0.2mg/kg/日) は、臨床における類縁物質A*の最高投与量 (0.09mg/kg⁶⁰⁾) のそれぞれ 7.8 倍及び 2.2 倍に相当すること、マウスリンフォーマを用いる前進突然変異試験の一部の試験を除いたすべての本薬の遺伝毒性試験 [「(3) 遺伝毒性試験」の項参照] に用いた本薬には類縁物質A*が () %含有されており、遺伝毒性試験における類縁物質A*の推定濃度又は投与量はいずれも臨床における類縁物質A*の最高投与量 (0.09mg/kg) を超えていたことから、本剤の類縁物質A*の規格値 () %以下) での安全性は確認できたと判断されている。

② 類縁物質B* の安全性について (4.2.3.7.7-5～4.2.3.7.7-9、4.2.3.7.7-11～4.2.3.7.7-15)

類縁物質B* は本薬の合成過程で生成される中間体及び本薬の微量代謝物であり、ラット及びイヌにおける *in vivo* 代謝試験 [「(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(3) 代謝」の項参照] においても検出されており、類縁物質B* の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験成績が提出された。単回経口投与毒性試験においてマウスで死亡及び影響の認められない最高用量は 300mg/kg、ラットで影響の認められない最高用量は 500mg/kg であり、2000mg/kg まで死亡は認められず、単回腹腔内投与試験における概略の致死量はマウスで 210mg/kg 及びラットで 320mg/kg であった。ラット 2 週間反復経口投与毒性試験では最高用量である 300mg/kg/日においても類縁物質B* 投与に関連する毒性学的に意義のある所見は認められず、ラットに 300mg/kg/日を投与した時の C_{max} () ng/mL) は、ヒトに本薬 100mg/日投与した時の類縁物質B* の推定 C_{max} () ng/mL⁶¹⁾) の約 2460 倍であつ

⁵⁸⁾ 「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号) 及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発第 0624001 号) 参照

⁵⁹⁾ 本薬の微量代謝物

⁶⁰⁾ 本薬の製剤に類縁物質A*が () %含有されていた場合、体重 50kg のヒトに予想最大投与量 150mg/日 (100mg の負荷用量と 12 時間後に投与する維持用量 50mg の合計) を静脈内投与時の類縁物質A*の投与量。

⁶¹⁾ 本薬をヒトに 100mg/日投与時の C_{max} (0.621µg/mL、101-US 試験) のうち、類縁物質B* が製剤中濃度と同様の () %を占めると仮定した場合の推定値。

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

た。イヌ 2 週間反復経口投与試験では類縁物質B* 10、30 及び 100mg/kg/日の用量で経口投与され、10mg/kg/日以上投与群で甲状腺の暗色化及び骨の黄色化、30mg/kg/日以上投与群で類縁物質B* 投与に関連する所見の発生率及び重症度の増加、100mg/kg/日投与群で摂餌量減少、BUN、クレアチニン及びリンの増加及び甲状腺の濾胞コロイドの枯渇等の所見が認められたが、イヌに 10mg/kg/日を経口投与した時の暴露量がほぼ同程度となる推定静脈内投与量 (■■■■ng/kg/日⁶²⁾) は、ヒトに本薬を静脈内投与した時の類縁物質B* の最高静脈内投与量 (■■■■ng/kg⁶³⁾) の約 41 倍に相当し、イヌに 10mg/kg/日経口投与した時の C_{max} (■■■■ng/mL⁶⁴⁾) はヒトに本薬 100mg/日静脈内投与した時の類縁物質B* の推定 C_{max} (■■■■ng/mL) の約 67 倍であった。また、類縁物質B* の遺伝毒性試験において遺伝毒性は示唆されなかった。以上より、本薬の原薬及び製剤中に含まれる類縁物質B* の規格値 (■■■■%以下) での安全性は確認できたと判断されている。

③ RRT■■■■、RRT■■■■及び RRT■■■■の安全性について (4.2.3.7.6-1～4.2.3.7.6-3)

4 種類の不純物 (RRT■■■■、RRT■■■■、RRT■■■■及び RRT■■■■) を添加した本薬を用いたラット 2 週間静脈内投与毒性試験が実施され、不純物添加本薬 20mg/kg/日投与群において、不純物未添加本薬 20mg/kg/日投与群と比較して投与部位の尾の変色の発生率の増加、投与部位の血管周囲の炎症、血栓及び血管壊死の発生率の増加及び重篤度の増悪、脾臓の髄外造血の減少及び脾臓の体重比相対重量減少が認められたが、尾の変色は一過性であり、不純物未添加本薬群と比較して病理組織学的所見が類似していたこと、脾臓の所見については、変化の程度が小さく、血液及び血液生化学パラメータに関連する変化が認められなかったこと等から、いずれの所見に関しても、毒性学的意義は乏しいと判断され、不純物添加本薬は不純物未添加本薬の毒性と同様と判断されている。また不純物 (RRT■■■■、RRT■■■■及び RRT■■■■) を添加した本薬の遺伝毒性試験で遺伝毒性は示唆されなかった。以上より、不純物 RRT■■■■、RRT■■■■及び RRT■■■■の安全性は確認できたと判断されている。

④ 代謝物 N-アセチル-9-アミノミノサイクリンの安全性について (4.2.3.7.5-1～2)

N-アセチル-9-アミノミノサイクリン (以下、M9) はヒト及びウサギ血清中に認められる本薬の代謝物であり、ヒトにおける本薬に関連するすべての物質の暴露量の 10%未満を占める。ウサギ胚・胎児発生毒性試験 [「(5) 生殖発生毒性試験、2) ウサギ胚・胎児発生毒性試験」の項参照] における本薬最高用量 4mg/kg/日投与時の M9 の推定暴露量 (20ng/mL⁶⁵⁾) は、ヒト血清中に検出された M9 濃度 (2.9～14.9ng/mL⁶⁶⁾) の 1.3～6.9 倍であり、遺伝毒性試験において M9 の遺伝毒性は示唆されていないことから、M9 の安全性は確認できたと判断されている。

⁶²⁾ イヌにおける類縁物質B* の薬物動態試験 (CTD 4.2.2.7-4) における経口バイオアベイラビリティ (■■■■%) に基づいて推定された。

⁶³⁾ 本薬の製剤に類縁物質B* が■■■■%含有されていた場合、体重 50kg のヒトに予想最大投与量 150mg/日 (100mg の負荷用量と 12 時間後に投与する維持用量 50mg の合計) を静脈内投与した時の類縁物質B* の投与量。

⁶⁴⁾ イヌにおける 9-アミノミノサイクリンの薬物動態試験 (CTD 4.2.2.7-4) 成績。

⁶⁵⁾ ウサギに本薬 4mg/kg を静脈内投与した 6 時間後の血清中 M9 の濃度 (CTD 4.2.2.4-4)。

⁶⁶⁾ ヒトに本薬を 100mg 静脈内投与し、さらに 12 時間ごとに 50mg を 6 回投与した時 (CTD 4.2.2.4-10) の最終投与 2 時間前、24 及び 48 時間後の血清中 M9 濃度。

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた。

<審査の概略>

(1) 免疫毒性について

機構は、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、胸腺、リンパ節及び脾臓におけるリンパ組織の萎縮及びリンパ球の枯渇等が認められていることから、本薬投与による免疫応答低下のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験において、免疫応答の低下が示唆されたことを踏まえ、本薬の免疫系への影響を精査するために免疫毒性試験が実施され〔「<提出された資料の概略> (6) その他の毒性試験、2) 免疫毒性試験」の項参照〕、SRBC を用いた免疫毒性能試験では、SD ラットに本薬 (0.6、2 及び 6mg/kg/日) を 28 日間静脈内投与したが、総 IgM 抗体濃度及び SRBC に対する特異的 IgM 抗体濃度への影響は認められなかった。また、海外臨床試験及び製造販売後における免疫応答の低下を示唆する有害事象 (白血球減少症、好中球減少症及びリンパ球減少症等) の発現状況について、ファイザー社の安全性データベース (2012 年 3 月 1 日時点) を調査したところ、13 例 (自発報告 9 例及び臨床試験 4 例) に該当する有害事象が認められたが、本薬による免疫反応への影響とは考えられない又は本薬に起因したと特定することが困難であったことから、現時点では特別な対応は実施しておらず、臨床上的免疫応答低下のリスクは低いと考えている。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(2) 局所刺激性について

機構は、ラット反復投与毒性試験において、投与部位への影響が認められていることを踏まえ、ヒトでの本剤投与による局所刺激性のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ラット反復投与毒性試験の本薬群では投与部位の変色並びに病理組織学的検査で投与部位の皮膚及び皮下組織に出血、炎症、静脈血栓、静脈壊死及び血管周囲の壊死等が認められたが、これらの投与局所への刺激性は、ラット 2 週間静脈内投与試験 (2 試験) では、投与部位の所見が認められた本薬投与群における最小の薬液濃度は 10mg/mL⁶⁷⁾ であり、ラット 13 週間静脈内投与試験で投与部位の所見が認められなかった 2mg/kg/日投与群の投与濃度は 2mg/mL であり、これらの薬液濃度は臨床における最大濃度 (1.5mg/mL) のそれぞれ約 6.7 倍及び約 1.3 倍の濃度であったこと、ラット 2 週間静脈内投与試験では、急速静脈内投与で実施されたことから、投与速度の影響は考察できなかったが、ラット 13 週間静脈内投与試験で投与部位の所見が認められなかった 2mg/kg/日投与群の単位時間当たりの投与量は 1mg/kg/分と推定⁶⁸⁾ され、臨床における最大負荷量である 100mg を 30 分かけて点滴静脈内投与した時の単位時間当たりの投与量 0.066mg/kg/分⁶⁹⁾ の約 15 倍以上であることから、本薬の薬液濃度と投与速度に依存する可能性があるが、臨床における投与部位の局所刺激性のリスクは低いと考える。また、海外臨床試験 (109-US 試験及び第Ⅲ相試験 10 試験⁷⁰⁾) において、点滴容量 100 又は 250mL を点滴速度 30～60 分で投与した際に、点滴容量を 100mL、投与速度 60 分としたときに注射部位に関

⁶⁷⁾ ラット 2 週間静脈内投与及び 3 週間回復性試験の 20mg/kg/日投与群の薬液濃度。

⁶⁸⁾ ラット 13 週間静脈内投与試験は急速静脈内投与で実施されたため、正確な投与速度は不明だが、2mg/kg/日投与群 (投与濃度 2mg/mL) の投与速度を一般的な 1mL/分と仮定して単位時間当たりの投与量が推定された。

⁶⁹⁾ ヒトの体重を 50kg と仮定。

⁷⁰⁾ 307-WW、300-US/CA、305-WW、301-WW、306-WW、316-CN、309-WW、308-WW、313-WW 及び 311-WW 試験。

連した有害事象の発現頻度が上昇する傾向が認められたものの、認められた事象は軽度又は中等度であり投与継続可能であったことから、局所刺激性のリスクは低いと判断した。

機構は、添付文書において、本剤投与時の濃度として 1.5mg/mL を超えないよう注意喚起がなされる予定であり、海外臨床試験成績における投与部位に関連した有害事象の発現頻度が上昇する傾向が認められているものの、その程度は軽度～中等度であり、投与継続可能であったことも踏まえると、投与時の濃度を遵守する場合には、本薬の局所刺激性のリスクは低いと考える申請者の説明については、受け入れ可能と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概略

<提出された資料の概略>

本申請に際し、生物薬剤学試験成績は提出されていない。

なお、ヒト血清、組織中及び尿中のチゲサクリン（本薬）濃度測定（100-EU、101-US、102-US、107-JA、114-JA 及び 118-JA 試験を除く）には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法（定量下限：血清 10ng/mL、組織中 2.0～10ng/mL 及び尿中 200ng/mL）、糞中及び 100-EU、101-US、102-US、107-JA、114-JA 及び 118-JA 試験で採取された血清、尿中の本薬濃度測定では高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（定量下限：血清 25ng/mL、尿中 1.0～2.0µg/mL 及び糞中 1.0µg/g）及び微生物学的定量法⁷¹⁾（定量下限：血清 0.06、尿中 0.3µg/mL 及び糞中 1µg/g）による定量法が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、本剤の薬物動態を評価した試験として、国内第 I 相試験 3 試験（単回投与 1 試験、反復投与 2 試験）、海外試験 21 試験（第 I 相単回投与 4 試験、第 I 相反復投与 6 試験、肝又は腎機能障害患者を対象とした試験 2 試験、薬物相互作用試験 2 試験、QT/QTc 試験 1 試験、第 II 相及び第 III 相試験 6 試験）の他、臨床薬理試験、第 II 相試験及び第 III 相試験の母集団薬物動態（PPK）・薬力学（PD）解析結果が提出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト肝ミクロソームを用いた本薬の代謝に関する検討及びヒト肝細胞を用いた CYP に及ぼす影響の検討が行われた〔詳細は、「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 代謝」の項参照〕。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-5: 107-JA 試験<20●●年●●月～20●●年●●月>)

日本人健康成人男性 32 例〔各投与群 8 例（薬物動態解析対象例数、以下同様）〕を対象に、本剤

⁷¹⁾ 寒天平板拡散法及び穿孔寒天平板法にて測定

25、50、100 及び 150mg を単回静脈内投与（食後約 30 分に 60 分間点滴）した際の薬物動態が検討された。

結果は下表のとおりであり、最高血清中濃度（ C_{max} ）は用量に比例して上昇し、無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）も用量依存的に増大する傾向を示したが、低用量（25 及び 50mg）群では高用量（100 及び 150mg）群の値から推測されるよりも低値であった。終末相消失半減期（ $t_{1/2}$ ）、定常状態分布容積（ V_{dss} ）は用量依存的に増大し、全身クリアランス（ CL_T ）は用量とともに減少する傾向が認められたが、その要因として、低用量群における血清中濃度が高用量群よりも早期に定量下限（ $0.06\mu\text{g/mL}$ ）未満となったことによると考察されている。なお、尿中への排泄では、その大部分が本薬の未変化体として検出された。

表 本剤 25～150mg を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	V_{dss} (L/kg)	CL_T (L/hr/kg)	fe ^{a)} (%)
25mg	8	0.20 ± 0.05	0.82 ± 0.36	8.2 ± 3.8	4.4 ± 0.9	0.5 ± 0.2	13.6 ± 2.9
50mg	8	0.40 ± 0.05	1.93 ± 0.44	15.7 ± 4.3	7.1 ± 1.1	0.4 ± 0.1	15.1 ± 2.9
100mg	8	0.93 ± 0.14	5.03 ± 0.80	24.3 ± 5.5	9.1 ± 1.2	0.3 ± 0.1	16.8 ± 2.5
150mg	8	1.56 ± 0.17	8.62 ± 1.76	35.5 ± 10.6	10.8 ± 2.1	0.3 ± 0.1	17.4 ± 2.9

a) 尿中（未変化体）排泄率

2) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-9: 114-JA 試験<2011年10月～2012年10月>、5.3.3.1-11: 118-JA 試験<2012年10月～2013年10月>)

日本人健康成人男性 8 例を対象に、本剤 25mg を 12 時間ごとに反復静脈内投与（食後約 1 時間に 60 分間点滴）した際の薬物動態が検討された。本試験は有害事象発現⁷²⁾により投与 4 日目で試験が中止されたが、投与 1 日目の薬物動態パラメータは、 C_{max} が $0.244 \pm 0.0309\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は $1.20 \pm 0.221\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 9.5 ± 1.4 時間であった。

日本人健康成人男性 24 例⁷³⁾（各ステップ 8 例）を対象に、本剤 25mg（ステップ 1）、50mg（ステップ 2）及び初回 100mg、2 回目以降 50mg（100/50mg、ステップ 3）を 10 日間反復静脈内投与⁷⁴⁾した際の薬物動態が検討された。

結果は下表のとおりであり、 C_{max} 及び投与間隔 τ 時間（ $\tau = 12$ ）の AUC（ $AUC_{0-\tau}$ ）は用量に比例して増大した。血清中濃度のトラフ値は投与 6 日目まで漸増し、6 日目以降でほぼ一定に推移した。なお、尿中にはほとんどが未変化体として検出され、定常状態における本剤の fe は約 20%であった。

表 本剤 25、50 及び 100/50mg を反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

投与量	例数	投与 1 日目		投与 10 日目		
		C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-\tau}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
25mg	8	0.48 ± 0.10	0.61 ± 0.14	0.62 ± 0.08	1.78 ± 0.17	54.4 ± 16.0
50mg	8	0.96 ± 0.14	1.40 ± 0.16	1.12 ± 0.13	3.26 ± 0.94	60.7 ± 23.4
100/50mg	8 ^{a)}	2.27 ± 0.33	3.24 ± 0.37	1.42 ± 0.21	4.17 ± 0.85	49.2 ± 11.3

a) 投与 10 日目の 100/50mg 群は 7 例。

3) 外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-1: 100-EU 試験<1998年10月～1999年10月>、5.3.3.1-2: 101-US 試験<1999年10月～2000年10月>、5.3.3.1-3: 104-US 試験<2000年10月～2001年10月>、5.3.3.1-6: 109-US 試験<2001年10月～2002年10月>、5.3.3.1-7: 112-US 試験<2002年10月～2003年10月>、5.3.3.1-8: 113-US 試験<2003年10月～2004年10月>、5.3.3.1-10: 117-US

⁷²⁾ 治験薬が投与された 10 例（本剤群 8 例、プラセボ群 2 例）のうち 4 例が有害事象により治験中止とされた。

⁷³⁾ ステップ 2 では投薬ミスにより治験実施計画書どおりに治験薬が投与されなかった 4 例（本薬の投与は 1 回のみ）が薬物動態解析対象から除外され、ステップ 2 における薬物動態解析対象例数は 8 例であった。

⁷⁴⁾ ステップ 1 では本剤 25mg、ステップ 2 では本剤 50mg 及びステップ 3 では 100/50mg を 12 時間ごとに 10 日間（10 日目投与は朝のみで、計 19 回投与）反復静脈内投与（食後約 30 分に 30 分間点滴）とされた。

試験<2017年10月～2018年10月>、参考 5.3.3.1-4 : 106-CN 試験<2017年10月～2018年10月>、
参考 5.3.4.1-1 : 116-EU 試験<2017年10月～2018年10月>)

① 外国人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験 (100-EU 試験及び 106-CN 試験)

外国人健康成人男性 66 例 (各投与群 6 例) を対象に、本剤 12.5、25、50、75、100、200 及び 300mg 単回静脈内投与時⁷⁵⁾ の薬物動態が検討された。結果は下表のとおりであり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、12.5～300mg の用量範囲で投与量に比例して増大し、空腹時と食後投与において本剤の薬物動態に差異は認められなかった。

表 本剤 12.5～300mg を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

投与量 (食事条件・点滴時間)	例数	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	fe (%)
12.5mg (空腹時・1h)	6	0.11 ± 0.01	0.75 ± 0.52	11 ± 9.5	2.1 ± 2.4
25mg (空腹時・1h)	6	0.25 ± 0.06	2.26 ± 1.02	32 ± 20.1	6.5 ± 2.5
50mg (空腹時・1h)	6	0.38 ± 0.06	2.56 ± 0.53	18 ± 3.8	1.9 ± 1.4
75mg (空腹時・1h)	6	0.57 ± 0.08	3.66 ± 1.00	21 ± 5.4	8.0 ± 3.0
100mg (空腹時・1h)	6	0.91 ± 0.26	6.40 ± 0.61	38 ± 5.2	11 ± 2.8
200mg (空腹時・1h)	6	1.64 ± 0.29	12.4 ± 2.86	42 ± 11.6	12 ± 3.5
200mg (食後・1h)	6	1.53 ± 0.34	11.7 ± 2.27	54 ± 15.0	7.8 ± 1.9
200mg (空腹時 ^{a)} ・1h)	6	2.19 ± 0.66	14.5 ± 2.52	53 ± 10.7	8.5 ± 3.2
300mg (食後・1h)	6	2.82 ± 0.48	17.9 ± 1.72	46 ± 6.0	10 ± 2.3
200mg (空腹時・4h)	6	0.68 ± 0.15	14.2 ± 3.12	58 ± 7.8	NA
300mg (食後・4h)	6	0.96 ± 0.10	16.7 ± 2.59	42 ± 9.4	7.8 ± 3.1

NA : 該当なし

a) オンダンセトロンが投与された。

中国人健康成人男性 32 例 (各投与群 8 例) を対象に、本剤 25、50、100 及び 150mg をそれぞれ単回静脈内投与 (食後約 30 分に 30 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。結果は下表のとおりであり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、25～150mg の用量範囲で投与量に比例して増大した。

表 本剤 25～150mg を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (µg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	fe (%)
25mg 8		0.35 ± 0.04 1.	59 ± 0.47 27.	5 ± 9.00 9.	87 ± 2.77
50mg 8		0.66 ± 0.11 2.	45 ± 0.54 28.	8 ± 4.41 5.	05 ± 0.95
100mg 8		1.43 ± 0.33 4.	39 ± 1.29 26.	1 ± 10.9 4.	64 ± 0.65
150mg 8		2.33 ± 0.46 7.	98 ± 1.69 30.	1 ± 4.42 3.	85 ± 1.37

② 外国人健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験 (101-US 試験、109-US 試験及び 104-US 試験)

外国人健康成人男性 24 例 (各投与群 6 例) を対象に、本剤 25、50、100 及び 75⁷⁶⁾ mg を 12 時間ごと 10 日間⁷⁷⁾ 反復静脈内投与 (食後約 30 分に 60 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。

結果は下表のとおりであり、投与 1 日目及び投与 10 日目どちらにおいても、 C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、25～100mg の用量範囲で用量に比例して増大した。

⁷⁵⁾ 本剤 12.5、25、50、75、100 及び 200mg を単回静脈内投与 (空腹時に 1 時間点滴)、200mg を単回静脈内投与 (空腹時に 4 時間点滴)、200mg を単回静脈内投与 (食後に 1 時間点滴)、300mg を単回静脈内投与 (食後に 1 時間点滴)、300mg を単回静脈内投与 (食事とヨーグルト摂取後に 4 時間点滴) 及び 200mg を単回静脈内投与 (空腹時オンダンセトロン 32mg 投与後に 1 時間点滴) とされた。

⁷⁶⁾ 100 mg 群で有害事象 (胃腸障害) が多く発現したため、100mg 群の投与は中止された。それに伴い、予定されていた 150mg 投与は実施されず、代わりに 75mg 群が設定されたが、75mg 群でも有害事象 (胃腸障害) が認められ、投与 5 日目までに試験が中止された。

⁷⁷⁾ 10 日目投与は朝のみで、計 19 回投与。

表 本剤 25～100mg を反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

投与量	例数 ^{a)}	投与 1 日目		投与 10 日目 ^{b)}			
		C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	R ^{c)}
25mg	6/5	0.26 ± 0.04	0.80 ± 0.06	0.32 ± 0.05	1.48 ± 0.26	49.3 ± 35.5	1.3 ± 0.2
50mg	6/5	0.49 ± 0.08	1.44 ± 0.20	0.62 ± 0.09	3.07 ± 0.38	36.9 ± 11.6	1.3 ± 0.1
100mg	6/3	0.82 ± 0.12	2.39 ± 0.30	1.17 ± 0.18	4.98 ± 0.93	66.5 ± 22.7	1.3 ± 0.3
75mg	6/0	0.77 ± 0.12	2.15 ± 0.22	NA	NA	NA	NA

a) 投与 1 日目/投与 10 日目 (NA : 75mg 群は投与 5 日目までに試験中止のため該当なし)

b) 100mg 群の投与 10 日目の値は投与 9 日目の実測値、c) 累積係数

外国人健康成人男性 18 例（各投与群 6 例）を対象に、本剤 100/50mg を 12 時間ごと 5 日間反復静脈内投与⁷⁸⁾ し、点滴速度と濃度を変更した際の薬物動態が検討された。

結果は下表のとおりであり、C_{max} は 60 分間点滴投与群よりも 30 分間点滴投与群で高値を示した。また、投与 3、4 及び 5 日目におけるトラフ濃度 (C_{min}) について、各測定時期で統計学的な有意差は認められなかったことから、本剤は投与 3 日目までに定常状態に達すると考えられている。

表 異なる投与液濃度及び投与速度で本剤を反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

投与群	点滴時間	投与速度 (mL/h)	投与液濃度 (mg/mL)	C _{max} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)		
					3 日目	4 日目	5 日目
① 60	分	100	0.5	0.64 ± 0.15	0.072 ± 0.031	0.091 ± 0.026	0.084 ± 0.032
② 30	分	200	0.5	0.97 ± 0.14	0.069 ± 0.032	0.092 ± 0.022	0.099 ± 0.030
③ 60	分	250	0.2	0.67 ± 0.20	0.098 ± 0.017	0.010 ± 0.026	0.11 ± 0.038

各投与群 6 例

外国人健康成人男性 6 例を対象に、本薬の ¹⁴C 標識体を静脈内投与⁷⁹⁾ し、代謝及び排泄の特性を含め薬物動態が検討された。その結果、全血、赤血球、血清の薬物動態プロファイルは他の試験成績と同様であり、投与した放射性物質の総回収率は 92%（尿中 33%、糞中 59%）であった。血清中、尿中及び糞中における主な薬剤由来化合物は本薬未変化体であり、次に多い薬剤由来化合物は、血清中及び糞中では本薬の 4-エピマー⁸⁰⁾ 及び本薬のグルクロン酸抱合体、尿中では本薬のグルクロン酸抱合体及び N-アセチル-9-アミノミノサイクリンであった。

③ 外国人健康成人を対象とした組織移行性の検討（112-US 試験、113-US 試験及び 117-US 試験）

外国人健康成人 30 例を対象に、本剤 100/50mg を 12 時間ごと 4 日間⁸¹⁾ 反復静脈内投与（食後約 30 分に 30 分間点滴）した際の血清中、気道上皮被覆液（epithelial lining fluid : ELF）及び肺胞細胞（alveolar cell : AC）内での薬物動態が検討された。その結果、血清、ELF 及び AC 中の最高血清中濃度到達時間（T_{max}）はそれぞれ 0.5、6 及び 2 時間であり、本薬は AC 及び ELF に緩やかに分配した。また、血清と EFL 又は AC 中の AUC_{0-τ} の比は、それぞれ AUC_{0-τ,ELF}/AUC_{0-τ,serum} = 1.32、AUC_{0-τ,AC}/AUC_{0-τ,serum} = 77.5 であり、いずれの組織中濃度も血清中濃度より高値であった。

外国人健康成人男性 10 例を対象に、本剤 100/50mg を 12 時間ごと 4 日間⁸¹⁾ 反復静脈内投与（食後⁸²⁾ 約 30 分に 30 分間点滴）した際の血清中及び水疱⁸³⁾ 液中での薬物動態が検討された。その結果、皮膚水疱液中の本剤の T_{max} は 2.8 時間であり、血清中と皮膚水疱液中の AUC_{0-τ} の比（AUC_{0-τ,blister}/AUC_{0-τ,serum}）は、74.0 ± 7.0%であった。

⁷⁸⁾ 投与方法は、①食後約 30 分に 100mL 60 分間点滴、②100mL 30 分間点滴及び③250mL 60 分間点滴

⁷⁹⁾ 本剤 100/50mg を 12 時間ごと 3 日間反復静脈内投与（食後約 1 時間に 30 分間点滴）された後、投与 4 日目に本薬の ¹⁴C 標識体 50mg を静脈内投与（食後約 1 時間に 30 分間点滴）とされた。

⁸⁰⁾ 申請者は、測定された本薬の 4-エピマーの大部分は分析のための抽出過程の間に生成されたものと説明している。

⁸¹⁾ 4 日目投与は朝のみで、計 7 回投与。

⁸²⁾ 投与 4 日目の投与後 2、3 又は 4 時間に気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage : BAL）を行う症例は、食事を摂取せず。

⁸³⁾ 水疱は、投与 3 日目の 2 回目の投与の約 2 時間前に 0.25%カンタリジン軟膏を前腕部に塗布することにより誘発した。

外国人健康成人⁸⁴⁾ 104 例を対象に、本剤 100mg を単回静脈内投与（30 分間点滴）した際の組織中及び血清中での薬物動態が検討された⁸⁵⁾。各組織中平均濃度から $AUC_{0-24,site}/AUC_{0-24,serum}$ を算出した結果、胆嚢、胆汁、結腸、骨、滑液、肺及び脳脊髄液においてそれぞれ 23、537、2.6、0.33、0.24、2.0 及び 0.11 であった。

④ 外国人健康成人を対象とした口腔咽頭内及び腸内細菌叢への作用の検討（116-EU 試験）

外国人健康成人 12 例を対象に、本剤 100/50mg を 12 時間ごと 10 日間⁸⁶⁾ 反復静脈内投与（食後約 30 分に 30 分間点滴）した際の口腔咽頭内及び腸内細菌叢に対する抗菌活性及び薬物動態が検討された。定常状態における本薬の血清中薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC ）は LC/MS/MS 法で測定した場合、それぞれ $1.03 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$ 及び $3.35 \pm 1.27 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、微生物学的定量法で測定した場合、それぞれ $0.83 \pm 0.28 \mu\text{g/mL}$ 及び $4.00 \pm 1.15 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。また、投与 9 日目の 2 回目の投与の唾液中濃度は $0.04 \mu\text{g/mL}$ （範囲：0～ $0.12 \mu\text{g/mL}$ ）であり、 AUC_{saliva}/AUC_{serum} は $34.3 \pm 20.3\%$ 、投与 9 日目の糞中濃度は $4.1 \mu\text{g/g}$ （範囲：1.2～ $7.2 \mu\text{g/g}$ ）であった。

腸内細菌叢では、*Enterococcus*、*E. coli*、*Lactobacilli* 及び *Bifidobacteria* 数が投与 2 日目から 12 日目の期間に顕著に減少したが、*Klebsiella* 属や *Enterobacter* 属の腸内細菌数及び酵母菌数は増加し、*Bacteroides* と *Clostridia* には変化は認められなかった。投与 8 日目には、12 例中 6 例から本薬耐性（ $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ）の *Klebsiella* 属や *Enterobacter* 属の菌株、8 例で *Candida albicans*（ $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ ）が検出された。*Clostridium difficile* (*C. difficile*) は治験期間中いずれの被験者からも検出されなかった。

口腔咽頭内細菌叢では、腸内細菌叢と比較して影響は小さかったが、*Streptococcus salivarius*、*Lactobacilli*、*Bifidobacteria*、*Fusobacteria* 及び *Bacteroides* がわずかに減少し、*Micrococci* は増加した。*Streptococcus mitis*、*Neisseria*、*Haemophilus*、*Staphylococci*、嫌気性球菌及び *Prevotella* 属に有意な変化は認められず、新たにコロニーを形成した菌はなかった。

なお、口腔咽頭内及び腸内細菌叢は治験期間の終了時までには正常に回復した。

(3) 患者における検討

- 1) 外国人患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（5.3.5.1 cSSSI-1 : 300-US/CA 試験<2000年●月～2000年●月>、5.3.5.1 cSSSI-2 : 305-WW 試験<2002年11月～2003年12月>、5.3.5.1 cIAI-1 : 301-WW 試験<2002年11月～2004年8月>、5.3.5.1 cIAI-2 : 306-WW 試験<2002年11月～2004年5月>、5.3.5.2 cSSSI-1 : 200-US 試験<1999年9月～2001年3月>、5.3.5.2 cIAI-1 : 202-US 試験<2000年●月～2000年●月>）

海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症（complicated skin and/or skin structure infection : cSSSI）患者又は複雑性腹腔内感染症（complicated intra-abdominal infection : cIAI）患者を対象に、本剤初回50mg、2回目以降25mg（50/25mg）又は100/50mg を12時間ごとに5～14日間反復静脈内投与した際の薬物動態が検討され、結果は下表のとおりであった。

⁸⁴⁾ 適切な組織・体液を採取するため、肺、結腸、胆嚢あるいは骨の手術、腰椎穿刺を予定されている被験者を選択。

⁸⁵⁾ 本薬の濃度を測定した組織又は体液の試料数は、血清 312、胆嚢 23、胆汁 22、結腸 23、骨 24、滑液 15、肺 13 及び脳脊髄液 17 であり、検体採取は、投与 4、8、12 又は 24 時間後のいずれかの時点で実施され、前後 2 時間の差を許容された。

⁸⁶⁾ 10 日目投与は朝のみで、計 19 回投与。

表 cSSSI 患者及び cIAI 患者を対象に本剤 50/25 又は 100/50mg を反復静脈内投与した際の定常状態での薬物動態パラメータ

試験番号	対象患者 (例数)	投与量 (点滴時間)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-τ,ss} ^{a)} (µg·h/mL)	CL _T (L/h)
200-US	cSSSI (46)	50/25mg (60 分)	0.26 ± 0.21	1.43 ± 0.67	21.2 ± 9.4
200-US	cSSSI (43)	100/5 0mg (60 分)	0.40 ± 0.18	2.24 ± 0.89	25.7 ± 10.1
300-US/CA	cSSSI (1)	100/5 0mg (60 分)	0.21 l.	92	26.0
305-WW	cSSSI (15)	100/5 0mg (60 分)	0.63 ± 0.28	3.04 ± 0.82	17.5 ± 4.2
202-US	cIAI (65)	100/5 0mg (60 分)	0.48 ± 0.20	2.88 ± 0.89	19.1 ± 6.5
301-WW	cIAI (24)	100/5 0mg (30 分)	0.84 ± 0.39	3.52 ± 1.31	15.9 ± 5.7
306-WW	cIAI (83)	100/5 0mg (30 分)	0.79 ± 0.48	3.16 ± 1.46	18.3 ± 6.9

a) 定常状態における AUC_{0-τ}

海外臨床薬理試験 5 試験 (100-EU、101-US、102-US、103-US 及び 109-US 試験) で得られた血清中濃度 (174 例 2332 点) を用いて PPK モデルを構築した。また、cSSSI 患者又は cIAI 患者における海外第Ⅱ相試験 2 試験 (200-US 及び 202-US 試験) から得られた血清中濃度 (146 例 530 点) を用いて PPK 解析を実施した結果、CL_T の共変量として体重、クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) 及び性別が選択され、最終モデルを用いて患者ごとに推定された AUC₀₋₁₂ に基づき、体重の影響について評価した結果、12 時間ごとに 25mg を投与した群では、体重 80kg 以上の患者で体重 80kg 未満の患者と比べて AUC₀₋₁₂ が約 30%低かったが、12 時間ごとに 50mg を投与した群では AUC₀₋₁₂ に大きな差異は認められなかった。

cSSSI 患者を対象とした第Ⅱ相試験 1 試験 (200-US 試験) 及び第Ⅲ相試験 2 試験 (300-US/CA 試験及び 305-WW 試験) で得られた血清中濃度 (61 例 91 点) 及び cIAI 患者を対象とした第Ⅱ相臨床 1 試験 (202-US 試験) 及び第Ⅲ相試験 2 試験 (301-WW 試験及び 306-WW 試験) で得られた血清中濃度 (123 例 216 点) を用いて、暴露量と細菌学的効果並びに臨床効果の関係を検討する目的で PK-PD 解析が実施され⁸⁷⁾、統計学的な有意差は認められてなかったものの AUC/MIC が細菌学的効果の予測因子であると申請者は説明している。

(4) 内因性要因の検討

1) 高齢者を含む外国人健康成人を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3-1 : 102-US 試験<19●●年●月～19●●年●月>)

外国人健康成人 45 例 [若年 (18～50 歳) 男性 9 例、若年 (18～50 歳) 女性 8 例、高齢 (65～75 歳) 男性 8 例、高齢 (65～75 歳) 女性 7 例、高齢 (75 歳超) 男性 8 例及び高齢 (75 歳超) 女性 5 例] を対象に、本剤 100mg を単回静脈内投与 (食後約 30 分に 60 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。

C_{max} 及び AUC は、下表のとおりであった。なお、体重で補正した CL_T 及び Vd_{ss} には若年男女で大きな差異は認められず、男性と女性で体重差の小さい高齢 (75 歳超) 男性と高齢 (75 歳超) 女性における AUC 及び C_{max} の差は小さいことから、若年男性と女性に認められた性差の要因として体重の影響が考えられたことから、年齢又は性別による用量調整は必要ないと考えられている。

⁸⁷⁾ cSSSI 患者 (61 例 91 株) 及び cIAI 患者 (123 例 216 株) のデータを原因菌ごとに分類し、それぞれ細菌学的効果 (有効/無効) について単変量ロジスティック回帰分析が行われ、AUC₀₋₂₄、AUC₀₋₂₄/MIC 比、性別、人種及び年齢を共変量として評価された。

表 本剤 100mg を単回静脈内投与した際の年齢別の薬物動態パラメータ

年齢	性別 (例数)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	Vd _{ss} (L)	CL _T (L/h)
18～50 歳	男性 (9)	0.86 ± 0.15	4.22 ± 2.03	22.3 ± 15.3	554 ± 158	28.5 ± 11.8
	女性 (8)	1.03 ± 0.16	5.11 ± 1.31	17.1 ± 8.4	355 ± 95	20.6 ± 4.8
65～75 歳	男性 (8)	0.90 ± 0.17	4.32 ± 0.69	19.5 ± 3.1	499 ± 78	23.8 ± 4.3
	女性 (7)	0.99 ± 0.27	5.12 ± 1.16	16.5 ± 4.1	367 ± 96	20.4 ± 4.7
75 歳超	男性 (8)	1.02 ± 0.11	5.47 ± 0.90	19.0 ± 5.0	401 ± 58	18.7 ± 3.0
	女性 (5)	1.09 ± 0.15	5.27 ± 1.11	21.2 ± 12.5	377 ± 123	19.6 ± 3.6

2) 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3-2 : 103-US 試験<2011年10月～2012年10月>)

外国人腎機能障害患者 14 例〔重症腎機能障害患者 (CL_{cr} < 30mL/min) 6 例、ESRD (末期腎疾患) 患者透析前 4 例及び ESRD 患者透析後 4 例〕、外国人健康成人 6 例を対象に、本剤 100mg を単回静脈内投与 (食後約 30 分に 60 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。

結果は下表のとおりであり、健康成人における本薬の腎クリアランス (CL_r) は CL_T の約 20% であった。本薬の CL_T は重症腎機能障害患者及び ESRD 患者で健康成人と比較して約 20% 低値を示した。AUC_{0-∞} は、重症腎機能障害患者及び ESRD 患者で健康成人と比較して約 30% 高値を示した。なお、透析による血中からの本剤の除去は認められなかった。

表 健康成人又は腎機能障害患者に本剤 100mg を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

対象患者 (例数)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	Vd _{ss} (L)	CL _T (L/h)	CL _r (L/h)
健康成人 (6)	0.60 ± 0.24	3.33 ± 0.71	27.3 ± 5.2	940 ± 328	31.1 ± 5.9	6.6 ± 3.0
重症腎機能障害患者 (6)	0.61 ± 0.17	4.76 ± 1.81	26.8 ± 7.0	761 ± 260	23.4 ± 7.6	1.4 ± 0.6
ESRD 透析前 (4)	0.98 ± 0.16	4.15 ± 0.46	17.8 ± 3.6	465 ± 92	24.3 ± 2.8	—
ESRD 透析後 (4)	0.94 ± 0.34	3.93 ± 1.02	31.8 ± 19.2	628 ± 274	26.9 ± 7.8	—

3) 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3-3 : 105-EU 試験<2011年10月～2012年10月>)

外国人肝機能障害患者 25 例 (Child-Pugh 分類 A 10 例、Child-Pugh 分類 B 10 例及び Child-Pugh 分類 C 5 例) 及び外国人健康成人 23 例を対象に、本剤 100mg を単回静脈内投与 (食後約 30 分に 60 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。

結果は下表のとおりであり、健康成人と Child-Pugh 分類 A の患者では CL_T、t_{1/2} 及び AUC_{0-∞} に大きな差異は認められなかったが、Child-Pugh 分類 B 及び C の患者では健康成人と比較して、CL_T でそれぞれ約 25% 及び 55% 低く、t_{1/2} でそれぞれ約 25% 及び約 45% 長く、AUC_{0-∞} はそれぞれ約 50% 及び約 105% 増加した。

表 健康成人又は肝機能障害患者に本剤 100mg を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

対象患者 (例数)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	Vd _{ss} (L)	CL _T (L/h)
健康成人 (23)	0.98 ± 0.54	3.75 ± 1.32	18.7 ± 7.2	524 ± 157	29.8 ± 11.3
Child-Pugh 分類 A (10)	0.87 ± 0.38	3.84 ± 1.81	19.1 ± 5.4	617 ± 234	31.2 ± 13.9
Child-Pugh 分類 B (10)	0.91 ± 0.55	5.64 ± 3.42	23.0 ± 5.0	542 ± 246	22.1 ± 9.3
Child-Pugh 分類 C (5)	1.21 ± 0.41	7.66 ± 1.53	26.8 ± 6.1	378 ± 107	13.5 ± 2.7

(5) 薬物相互作用の検討 (5.3.3.4-1 : 111-US 試験<2011年10月～2012年10月>、5.3.3.4-2 : 115-US 試験<2011年10月～2012年10月>)

外国人健康成人男性 20 例を対象に、本剤とジゴキシンとの薬物相互作用が検討された⁸⁸⁾。その結

⁸⁸⁾ 第 1 期 (投与 1～5 日目) では、投与 1 日目に本剤 100mg を 30 分で単回静脈内投与、第 2 期 (投与 6～14 日目) では、投与 7 日目にジゴキシン 0.5mg、投与 8～14 日目にジゴキシン 0.25mg を 1 日 1 回経口投与、第 3 期 (投与 15～23 日目) では、投与 15～19 日目まで本剤 100/50mg を 12 時間ごと 5 日間 (19 日目投与は朝のみで、計 9 回投与) 30 分で反復静脈内投与及びジゴキシン 0.25mg を 1 日 1 回経口投与とされた。

果、本剤単独投与及び本剤とジゴキシンの併用投与での本薬の AUC_{0-12} の幾何平均の比とその 90%信頼区間は 1.05 [1.00, 1.11] であり、生物学的同等性基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。また、ジゴキシ単独投与及び本剤とジゴキシンの併用投与でのジゴキシンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均の比及びその 90%信頼区間は 0.95 [0.88, 1.03] 及び 0.87 [0.77, 0.98] であり、 C_{max} は生物学的同等性基準 (0.80~1.25) をわずかに逸脱したが、ジゴキシ単剤投与時と本剤とジゴキシ併用投与時で心電図パラメータ変化は認められなかったことから、臨床的に問題となることはないと考えられている。

外国人健康成人男性 13 例を対象に、本剤とワルファリンの薬物相互作用が検討された⁸⁹⁾。その結果、本剤単独投与時及び本剤とワルファリン併用投与時の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.02 [0.94, 1.12] 及び 1.07 [1.04, 1.11] であり、生物学的同等性基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。一方、ワルファリン単独投与及び本剤とワルファリンの併用投与時のワルファリンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比とその 90%信頼区間は R-ワルファリンでそれぞれ 1.38 [1.26, 1.51] 及び 1.68 [1.50, 1.87]、S-ワルファリンでそれぞれ 1.43 [1.29, 1.58] 及び 1.29 [1.19, 1.40] であり、生物学的同等性基準 (0.80~1.25) を逸脱した。

(6) QT/QTc 試験試験 (5.3.4.1-2 : B1811062 試験<2011 年 1 月~2011 年 5 月>)

本剤投与による臨床的に重要な心電図の変化、心電図の平均変化量、QT/QTc 間隔データ、QT/QTc カテゴリーカル解析並びに心血管系の有害事象⁹⁰⁾ を評価したところ、海外第Ⅲ相試験 [市中肺炎 (community-acquired pneumonia ; CAP) 対象試験 : 308-WW 及び 313-WW 試験、院内肺炎 (hospital-acquired pneumonia; HAP) 対象試験 : 311-WW 試験、cSSSI 対象試験 : 300-US/CA 及び 305-WW 試験、cIAI 対象試験 : 301-WW 及び 306-WW 試験) の併合データで、QTc 間隔が対照群よりも延長していたため、QT/QTc 評価試験 (Thorough QT 試験) が実施された。

外国人健康成人 46 例を対象として本剤 50、200mg、プラセボを単回静脈内投与 (30 分間点滴) 及びモキシフロキサシン (MFLX) 400mg を単回経口投与した 4 群 4 期クロスオーバー二重盲検比較試験⁹¹⁾ が実施され、Fridericia 式にて補正した QT 間隔 (QTcF) に及ぼす影響について検討された。

その結果、各測定時点における QTcF の本薬とプラセボの平均値の差の両側 90%信頼区間の上限は、本剤 50mg 投与において 0.64~4.59msec、本剤 200mg 投与において 0.14~4.71msec 及び MFLX 投与において 1.29~11.63msec であった。MFLX 投与後 3 時間における MFLX とプラセボの平均値の差 [両側 90%信頼区間] は 9.63 [7.64, 11.63] msec であり、下限が 5msec を超えていたことから、本試験により十分に QT/QTc 延長を検出するものと考えられ、本薬とプラセボの平均値の差の両側 90%信頼区間の上限はいずれの時点においても 10msec 未満であったことから、本剤は QTc 間隔に影響を与えないと考えられている。

<審査の概略>

(1) 国内外の薬物動態の異同について

機構は、日本人と外国人における本剤の薬物動態の異同について説明するよう申請者に求めた。

⁸⁹⁾ 第 1 期 (投与 1~8 日目) では投与 1 日目にワルファリン 25mg を単回経口投与、5 日間の休薬期間の後、第 2 期 (投与 1~8 日目) では本剤 100/50mg を 12 時間ごと 8 日間反復静脈内投与 (30 分点滴) し、投与 5 日目の 1 回日本剤投与直前にワルファリン 25mg を経口投与 (食後約 1 時間) とされた。

⁹⁰⁾ Treatment-emergent adverse event (TEAE) として安全性情報が収集された。TEAE の定義は以下のとおり。① 治験薬投与開始時期には発現しておらず、患者の慢性的な病歴に起因するものではない有害事象、又は② 試験開始時期又は慢性的な病歴に起因するものであるが、治験薬投与後に重症度や頻度が増加した有害事象

⁹¹⁾ MFLX は非盲検下で投与された。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤単回投与時の薬物動態について、国内第Ⅰ相単回投与試験（107-JA 試験）と同様の試験デザインで実施された海外第Ⅰ相単回投与試験（100-EU 試験）の薬物動態パラメータを用い、本剤 12.5～300mg 単回投与時の日本人と外国人の薬物動態を比較した。国内第Ⅰ相単回投与試験（107-JA 試験）では投与開始 24 時間後における血清中本薬濃度が、25mg 群では 8/8 例、50mg 群において 4/8 例で定量下限未満であったことから、 $t_{1/2}$ は短く、 $AUC_{0-\infty}$ は線形性を仮定した場合に予測される値よりも低値を示したが、これら低用量群の AUC 及び $t_{1/2}$ を除き、日本人と外国人の薬物動態パラメータは同様であり、両試験から得られた個々の症例における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ を用量に対してプロットした結果は下図のとおりであり、本剤 300mg までの用量において日本人と外国人で異なる傾向は認められなかった。

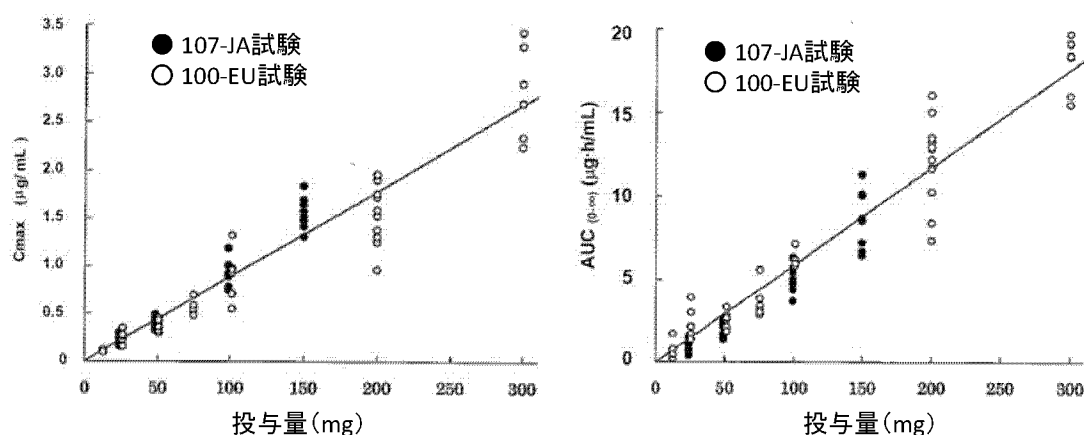


図 日本人及び外国人に本剤を単回静脈内投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$

本剤反復投与時の薬物動態について、国内第Ⅰ相反復投与試験（118-JA 試験）と同様の試験デザインで実施された海外第Ⅰ相反復投与試験（101-US 試験）の薬物動態パラメータを用い、反復投与時の日本人と外国人の薬物動態を比較したところ、 AUC_{0-12} 及び $t_{1/2}$ は 25mg 及び 50mg 投与時のいずれも外国人とほぼ同様の値を示した [「＜提出された資料の概略＞（2）健康成人における検討、2）日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相反復投与試験及び 3）外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験、② 外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相反復投与試験」の項参照]。また、国内第Ⅰ相反復投与試験（118-JA 試験）では、本剤の申請用法・用量（初回用量 100mg、維持用量 50mg、12 時間ごと投与）における本薬の薬物動態も得られており、投与条件が同一である海外臨床試験成績（104-US 試験、112-US 試験、113-US 試験、116-EU 試験、200-US 試験、202-US 試験、300-US/CA 試験、301-WW 試験、305-WW 試験及び 306-WW 試験）における定常状態時の C_{max} 及び AUC を比較したところ、日本人では、外国人の C_{max} 及び AUC と比較して高値を示したものの、ほぼ外国人のばらつきの範囲内にあると考えられた [「＜提出された資料の概略＞（2）健康成人における検討、3）外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験及び（3）患者における検討、1）外国人患者を対象とした第Ⅱ相試験及びⅢ相試験」の項参照]。

以上より、日本人と外国人における本剤の薬物動態に明らかな差異は認められないものとする。

機構は、以下のとおり考える。

国内第Ⅰ相反復投与試験において、本剤の申請用法・用量で投与されたときの薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC）は日本人で高値を示していること、試験デザインが同様であるにも関わらず、日本

人においてのみ有害事象による試験の中止が認められていること〔「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(1) 臨床薬理試験」の項参照〕を踏まえ、点滴時間を海外と同様の「30～60 分」と設定することの適切性も含め、国内外の薬物動態の異同及び点滴時間について次項でさらに議論することとしたい。

(2) 点滴時間について

機構は、国内第 I 相反復投与試験（114-JA 試験）では、本剤を 60 分間点滴静注したとき、嘔吐等の有害事象発現により投与 4 日目に試験が中止されたこと〔「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(1) 臨床薬理試験、2) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験」の項参照〕、日本人における本薬の血清中濃度は外国人よりも高値を示していること〔「＜審査の概略＞(1) 国内外の薬物動態の異同について」の項参照〕を踏まえ、本剤の点滴時間を外国人と同様に「30～60 分」と設定することの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

国内第 I 相反復投与試験において、本薬の C_{max} がより高くなる 30 分間点滴静注（118-JA 試験）よりも 60 分間点滴静注（114-JA 試験）において悪心等の有害事象が高頻度で発現した理由については現時点でも明確になっていないが、海外第 I 相反復投与試験（101-US 試験）及び国内第 I 相反復投与試験（118-JA 試験）において本剤 50mg 又は 100mg を反復投与したときの個々の被験者における血清中濃度推移と悪心・嘔吐の発現について検討した結果、血清中濃度が得られている期間の嘔吐の発現は認められなかった。悪心が発現した症例は、海外第 I 相反復投与試験（101-US 試験）で 3/12 例、国内第 I 相反復投与試験（118-JA 試験）で 1/16 例のみであり、そのうち 2/4 例は点滴終了後に認められており、血清中濃度が最も高くなることが予想される点滴終了時（投与 30 分又は 60 分後）に悪心・嘔吐の発現頻度は低かった。また、投与中止例数が治験実施計画書の規定に達し、試験中止となった国内第 I 相反復投与試験（114-JA 試験）でも同様の検討を行ったが、海外第 I 相反復投与試験（101-US 試験）及び国内第 I 相反復投与試験（118-JA 試験）と同様に点滴終了時（投与 60 分後）で悪心・嘔吐の発現率が高くなる等の一定の傾向は認められず、本剤との因果関係が否定できない事象は、悪心 8 例、頭痛 NOS 2 例、上腹部痛 1 例が中等度であった以外は軽度の事象であり、重度の事象は認められなかった。

なお、国内第 I 相反復投与試験（118-JA 試験）で悪心・嘔吐の発現率が国内第 I 相反復投与試験（114-JA 試験）の 25mg 投与群よりも低かった理由として、海外第 I 相試験（109-US 試験）を基に点滴時間の短縮により悪心・嘔吐の発現率が低下すると想定して、当該試験での点滴時間を 60 分から 30 分に短縮したことに加え、被験者を個室に収容し、他被験者の嘔吐の影響を受けないようにしたことも一因と考えている。

海外第 III 相試験の本剤群の悪心及び/又は嘔吐の発現率は、60 分間点滴静注で実施された cSSSI 患者を対象とした 300-US/CA 試験と 305-WW 試験の併合データでは 38.2%（216/566 例）、30 分間点滴静注で実施された cIAI 患者を対象とした 301-WW 試験と 306-WW 試験の併合データでは 30.2%（247/817 例）であり、発現したほとんどの悪心及び嘔吐の重症度は、軽度又は中等度であった。

機構は、日本人では本薬の C_{max} 及び AUC が高い傾向が認められており、国内第 I 相反復投与試験では 60 分投与（114-JA 試験）と 30 分投与（118-JA 試験）における悪心・嘔吐の発現率に差異が認められているものの、国内外の第 I 相反復投与試験（101-US、114-JA 及び 118-JA 試験）において悪心・

嘔吐が発現した症例ごとに血清中濃度推移と事象発現のタイミングについて詳細な検討を行った結果、血清中濃度が得られている期間の嘔吐はなかったこと、悪心は点滴終了後に認められていること、及び血清中濃度が最も高くなることが予想される点滴終了時（投与 30 分又は 60 分後）におけるこれら事象の発現頻度は低かったことから、本剤 100mg までの用量を 30 分又は 60 分投与した時の悪心・嘔吐の発現と本薬の血中濃度との間に明らかな関連は認められていないと考える。また、海外第Ⅲ相試験では 30 分投与と 60 分投与で実施されているが、いずれの試験においても悪心・嘔吐の発現状況に大きな差異は認められず、重症度についてもほぼ同様であったことを踏まえると、本剤の用法・用量（100/50mg）における点滴時間を 30 又は 60 分の一方に限定する必要はなく、海外で承認されている用法・用量と同様に、本剤の点滴時間を「30～60 分」と設定することは受け入れ可能と考える。なお、悪心・嘔吐の発現率は高く〔「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (3) 安全性について」の項参照〕、発現要因は明確になっていないと考えることから、悪心及び嘔吐に対する注意喚起も含めた、本剤の用法・用量の設定については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (5) 用法・用量」の項でさらに議論することとしたい。

(3) 腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する用量調節の必要性について

機構は、腎機能障害患者を対象とした臨床試験（103-US 試験）及び肝機能障害患者を対象とした臨床試験（105-EU 試験）において、重度の腎機能障害患者及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者で AUC の増加が認められていることから、これらの患者に対する用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

腎機能障害患者を対象とした臨床試験（103-US 試験）において、重度の腎機能障害患者及び ESRD 患者で健康成人と比較して本剤の $AUC_{0-\infty}$ は 25～43% 高値を示したが、当該試験における有害事象の発現頻度は、健康成人で 33.3%（2/6 例）、重度の腎機能障害患者で 16.7%（1/6 例）、ESRD を有する患者の透析前投与で 50%（2/4 例）、透析後投与で 50%（2/4 例）であり、すべて軽度又は中等度であった。また、肝機能障害患者を対象とした臨床試験（105-EU 試験）において、中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者では、健康成人と比較して本剤の $AUC_{0-\infty}$ が約 50% 高値を示したが、当該試験における有害事象の発現頻度は、健康成人で 91%（21/23 例）、軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝機能障害患者で 30%（3/10 例）、中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者で 60%（6/10 例）、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者で 60%（3/5 例）であり、発現頻度が高い有害事象は、健康成人では悪心、嘔吐及び頭痛等であったが、軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝機能障害患者では頭痛、中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者では腹痛及びインフルエンザ症候群、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者ではアルブミン尿及び血尿等であり、有害事象の発現率、発現事象及び重症度に本薬の暴露量の増加に伴い増悪する傾向は認められなかった。

以上より、重度の腎機能障害患者及び ESRD 患者、中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者では、健康成人と比較して AUC が 25～50% 高値を示したものの、安全性上の問題は認められなかったこと、PK-PD の観点から AUC/MIC が臨床効果・細菌学的効果に相関すると考えられたことから〔「＜提出された資料の概略＞ (3) 患者における検討、1) 外国人患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験」の項参照〕、本剤のより良好な有効性を期待し、これらの患者における用量調節の必要性は低いと考えた。なお、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者では、健康成人と比較して $AUC_{0-\infty}$ が 105% 高値を示すことを踏まえ、本薬の AUC が健康被験者の値と同様になるように、100mg 投与後の

12 時間ごとの維持用量は 25mg に減ずるのが望ましいと判断し、添付文書（案）でその旨注意喚起することが適切と考える。

機構は、重度の腎機能障害患者及び ESRD 患者、中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者に対しては、腎及び肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験における忍容性は良好であったこと、実施された臨床試験での中等度肝機能障害患者においても安全性上の大きな問題は認められなかったこと及び健康成人と比較した薬物動態パラメータの変化を踏まえて、これら患者においては用量調節を行う必要はないと考える。一方で、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者に対しては、臨床薬理試験における忍容性は良好であったものの、本薬の薬物動態特性及び臨床薬理試験における薬物動態パラメータの変化に基づき、健康成人と同様な血清中濃度推移が得られるよう、初回投与後の維持用量を 25mg に減量するとの申請者の提案は適切と考える。なお、これらの患者における本剤投与時の有効性及び安全性については十分に検討されていないことから、製造販売後には腎機能障害患者及び肝機能障害患者における有効性及び安全性に関する情報を収集することが必要と考える。

（4）他剤との薬物相互作用について

機構は、本剤との薬物相互作用が検討されているのは、ジゴキシシン及びワルファリンのみであり、臨床で本剤と併用される可能性のある薬剤と本剤と相互作用について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本薬の薬物動態プロファイルから、吸収過程における相互作用、血漿タンパク結合に関する相互作用、CYP450 酵素の基質となる薬剤及び CYP450 酵素群を阻害又は誘導する薬剤との相互作用、尿中排泄における薬物相互作用として予想される尿の pH を変化させる薬物、又は尿細管における能動分泌に関わる薬剤との併用による相互作用の可能性は低いと考えられる〔「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）吸収、（2）分布、（3）代謝及び（4）排泄」の項参照〕。

また、本申請の適応症に対して、国内で併用頻度が高いと予想される薬剤は、抗凝固薬（アスピリン、ワルファリン、リマプロスト、クロピドグレル及びシロスタゾール等）、インスリン、経口糖尿病薬（グリメピリド、メトホルミン、ボグリボース、ミグリトール及びピオグリタゾン等）、抗炎症・解熱鎮痛薬（NSAIDs 等）が考えられるが、これら薬剤のほとんどは、海外第Ⅱ相試験又は第Ⅲ相試験において併用されており、本剤と併用薬剤との薬物相互作用は報告されていないこと、併用される可能性が高いと考えられた各薬剤の添付文書において、併用注意とされている主な機序は、同効薬による作用増強、CYP450 を介する薬物相互作用、血漿タンパク結合の置換による薬物相互作用、又は抗炎症薬によるプロスタグランジン生合成阻害を介する薬理的な薬物相互作用等であり、本薬の薬物動態プロファイルに該当するような機序ではないと考えられた。

以上より、本薬の薬物動態プロファイルから、国内で併用頻度が高いと予想される薬剤との併用による相互作用が起こる可能性は低いと考える。なお、本薬の抗菌作用による腸内細菌叢の変化の可能性は否定できないことから〔「＜提出された資料の概略＞（2）健康成人における検討、3）外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験、④ 外国人健康成人を対象とした口腔咽頭内及び腸内細菌叢への作用の検討」の項参照〕、腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる経口避妊薬については、併用注意として「本剤との併用により経口避妊薬の効果を減弱させるおそれがある」ことを記載し、注意喚起する予定である。

機構は、ジゴキシン及びワルファリン以外の薬剤との併用による薬物相互作用試験は実施していないものの、本薬の薬物動態プロファイル及び海外臨床試験成績等から、臨床で併用される可能性の高い薬剤との相互作用は生じる可能性は低いとする申請者の考えは受け入れ可能と考えるが、本剤と他の薬剤を併用した時の薬物相互作用に関する情報は限られていることから、製造販売後調査で併用薬剤に関する情報を引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には臨床現場に適宜情報提供を行う必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、外国人 cSSSI⁹²⁾ 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 2 試験、cIAI⁹³⁾ 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 2 試験、及び外国人耐性菌重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 2 試験の成績等が提出された。また、安全性の評価資料として日本人健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験 3 試験、外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 10 試験、外国人腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 1 試験、外国人肝機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 1 試験、外国人 cSSSI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 1 試験、外国人 cIAI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 1 試験及び海外臨床薬理試験 1 試験の成績が評価資料として提出された。安全性の参考資料として、海外第Ⅰ相試験 2 試験、外国人複雑性尿路感染症 (complicated urinary tract infection : cUTI)⁹⁴⁾ 患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 2 試験、外国人 CAP 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 2 試験、外国人 HAP⁹⁵⁾ 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 1 試験及び外国人 cIAI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。その他、日本人 CAP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 1 試験⁹⁶⁾ の成績が参考資料として提出された。本申請に際する臨床試験データパッケージ一覧は、下表のとおりである。

なお、有効性及び安全性の評価資料として提出された試験成績の概略を以下に記載した。

表 臨床試験データパッケージ一覧

実施国	試験名	対象 (例数)	用法・用量 (投与期間)
評価資料			
欧州	100-EU	外国人健康成人 (90 例)	本剤群：12.5mg、25mg、50mg、75mg、100mg、200mg 及び 300mg (単回) プラセボ群：生理食塩液 (単回)
米国	101-US	外国人健康成人 (32 例)	本剤群：25mg、50mg、75mg 及び 100mg 12 時間ごと (q12h) (10 日間) プラセボ群：生理食塩液 q12h (10 日間)
米国	102-US	外国人健康成人 (46 例)	100mg (単回)
米国	103-US	外国人健康成人、重症腎機能障害/末期腎疾患患者 (20 例)	100mg (単回)
米国	104-US	外国人健康成人 (12 例)	初回 100mg、2 回目以降 50mg (100/50mg) q12h (3 日間) ¹⁴ C-本薬 50mg (単回)
欧州	105-EU	外国人健康成人、外国人肝硬変患者 (代償性/非代償性を含む) (48 例)	100mg (単回)

⁹²⁾ 深部皮膚組織に至るか、十分な外科処置を必要とする皮膚感染症 (感染性潰瘍、熱傷又は大きな膿瘍)、又は、基礎疾患を有する皮膚感染症

⁹³⁾ 腹腔内管腔臓器の穿孔等に伴う、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胆嚢炎等の腹腔内感染症

⁹⁴⁾ 尿流動態に支障をきたす、構造的及び機能的障害 (閉塞、異物、泌尿器系手術、神経因性膀胱等) による UTI、男性の UTI、糖尿病ないし海綿腎を合併する UTI

⁹⁵⁾ 入院 48 時間後以降に発症した肺炎

⁹⁶⁾ 日本人 CAP 患者 (目標症例数 70 例) を対象とした国内第Ⅲ相試験 (3331-JA 試験) は、本剤 100/50mg q12h (7~14 日間) 投与とされたものの、9 例が組み入れられた時点で試験が中止されている。

実施国	試験名	対象（例数）	用法・用量（投与期間）
国内	107-JA	日本人健康成人（40 例）	本剤群：25mg、50mg、100mg 及び 150mg（単回） プラセボ群：生理食塩液（単回）
米国	109-US	外国人健康成人（28 例）	本剤群：100/50mg q12h（数種の点滴速度及び薬液濃度）（5 日間） プラセボ群：生理食塩液（5 日間）
米国	111-US	外国人健康成人（30 例）	本剤 100mg（1 日目、15 日目）、維持用量 50mg q12h（15～19 日目） ジゴキシン 500µg（7 日目）、その後 250µg 1 日 1 回（QD）経口投与（8～14 日目、15～19 日目）
米国	112-US	外国人健康成人（34 例）	100/50mg q12h（4 日間）
米国	113-US	外国人健康成人（10 例）	100/50mg q12h（4 日間）
国内	114-JA	日本人健康成人（10 例）	本剤群：25mg、50mg 及び 100/50mg q12h（10 日間） プラセボ群：生理食塩液 q12h（10 日間）
米国	115-US	外国人健康成人（19 例）	100/50mg q12h（8 日間） ワルファリン 25mg 単回経口投与（1 日目、8 日目）
米国	117-US	手術/処置を予定し、検体採取可能な患者（108 例）	100mg（単回）
国内	118-JA	日本人健康成人（35 例）	本剤群：25mg、50mg 及び 100/50mg q12h（10 日間） プラセボ群：生理食塩液 q12h（10 日間）
米国	200-US	外国人 cSSSI 入院患者（164 例）	低用量群：初回 50mg、2 回目以降 25mg（50/25mg）q12h（7～14 日間） 高用量群：100/50mg q12h（7～14 日間）
米国	202-US	外国人 cIAI 入院患者（118 例）	100/50mg q12h（5～14 日間）
米国他 7 カ国	300-US/CA	外国人 cSSSI 患者（583 例）	本剤群：100/50mg q12h（5～14 日間） 対照群：VCM 1g q12h 及び AZT 2g q12h（5～14 日間）
カナダ他 16 カ国	301-WW	外国人 cIAI 入院患者（834 例）	本剤群：100/50mg q12h（5～14 日間） 対照群：IPM/CS の用量は各国のデータシートに従う q6h、体重及び CL _{cr} で用量調整（5～14 日間）
ベルギー他 20 カ国	305-WW	外国人 cSSSI 入院患者（546 例）	本剤群：100/50mg q12h（5～14 日間） 対照群：VCM 1g q12h 及び AZT 2g q12h（5～14 日間）
リトアニア他 25 カ国	306-WW	外国人 cIAI 入院患者（824 例）	本剤群：100/50mg q12h（5～14 日間） 対照群：IPM/CS の用量は各国のデータシートに従う q6h、体重及び CL _{cr} で用量調整（5～14 日間）
米国他 17 カ国	307-WW	外国人耐性菌（VRE 又は MRSA）重症感染症患者（171 例）	本剤群：100/50mg q12h（7～28 日間） LZD 群：600mg q12h VCM 群：1g q12h
米国他 18 カ国	309-WW	外国人耐性グラム陰性菌重症感染症患者（112 例）	100/50mg q12h（7～28 日間）
米国	B1811062	外国人健康成人（48 例）	本剤群：50mg、200mg（単回） プラセボ群：生理食塩液（単回） 対照群：MFLX 400mg（単回）
参考資料			
中国	106-CN	外国人健康成人（48 例）	本剤群：25mg、50mg、100mg 及び 150mg（単回） プラセボ群：生理食塩液（単回）
欧州	116-EU	外国人健康成人（13 例）	100/50mg q12h（10 日間）
欧州	203-EU	外国人 cUTI 入院患者（74 例）	本剤群：100/50mg q12h（5～14 日間） 対照群：CPFX 400mg 1 日 2 回（BID）（5～14 日間）
台湾	204-TA	外国人 cUTI の臨床徴候/症状を有する患者（35 例）	本剤群：100/50mg q12h（5～14 日間） 対照群：CPFX 400mg BID（5～14 日間）
米国他 8 カ国	308-WW	外国人市中肺炎（CAP）患者（418 例）	本剤群：100/50mg q12h（7～14 日間） 対照群：LVFX 500mg q24h 又は初回 500mg、維持用量 250mg q24h（7～14 日間） 本剤群及び対照群ともに、少なくとも 3 日間の盲検下での静脈内投与後、LVFX 500mg/日の経口投与へ切り替え可
米国 他 37 カ国	311-WW	外国人院内肺炎（HAP）患者（945 例）	本剤群：100/50mg q12h（7～14 日間） CAZ 1g 又は 2g q8～12h 及びアミノ配糖体系抗菌薬の併用可 対照群：IPM/CS 0.5g～1g q8h（7～14 日間）、VCM 1g q12h 及びアミノ配糖体系薬の併用可能
ベルギー他 19 カ国	313-WW	外国人 CAP 患者（428 例）	本剤群：100/50mg q12h（7～14 日間） 対照群：LVFX 500mg QD 又は 500mg BID（7～14 日間）
中国	316-CN	外国人 cIAI 入院患者（203 例）	本剤群：100/50mg q12h（14 日間） 対照群：IPM/CS q6h（用量は体重及び CL _{cr} で用量調整）（14 日間）

VCM：バンコマイシン、AZT：アズトレオナム、IPM：イミペネム、CS：シラスタチン、LZD：リネゾリド、CPFX：シプロフロキサシン、LVFX：レボフロキサシン、CAZ：セフトアジジム

(1) 臨床薬理試験

1) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (5.3.3.1-5 : 107-JA 試験<20●●年●●月～20●●年●●月>)

日本人健康成人男性〔目標症例数 50 例 (各グループ 10 例 : 本剤群 8 例及びプラセボ群 2 例)〕を対象に、本剤の安全性及び薬物動態の検討を目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤群では本剤 25mg、50mg、100mg、150mg 及び 200mg、プラセボ群では生理食塩液をそれぞれ 60 分かけて単回点滴静脈内投与することと設定された。

総投与症例 40 例⁹⁷⁾ (25mg 群 : 8 例、50mg 群 : 8 例、100mg 群 : 8 例、150mg 群 : 8 例及びプラセボ群 8 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、25mg 群 25.0% (2/8 例)、50mg 群 75.0% (6/8 例)、100mg 群 75.0% (6/8 例)、150mg 群 100% (8/8 例) 及びプラセボ群 62.5% (5/8 例) に認められ、因果関係が否定されなかった有害事象 (副作用) (臨床検査値異常を含む) は 25mg 群 12.5% (1/8 例)、50mg 群 50.0% (4/8 例)、100mg 群 50.0% (4/8 例)、150mg 群 100.0% (8/8 例) 及びプラセボ群 37.5% (3/8 例) に認められた。

いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、食欲不振 13 例 (50mg 群 1 例、100mg 群 3 例、150mg 群 8 例及びプラセボ群 1 例)、悪心 10 例 (50mg 群 2 例、100mg 群 1 例及び 150mg 群 7 例)、嘔吐 6 例 (100mg 群 1 例及び 150mg 群 5 例)、倦怠感 4 例 (100mg 群 1 例及び 150mg 群 3 例)、感冒 3 例 (50mg 群 2 例及びプラセボ群 1 例)、血中コレステロール減少 3 例 (150mg 群 3 例)、単球数増加 3 例 (50mg 群 2 例及びプラセボ群 1 例)、尿酸増加 3 例 (100mg 群 2 例及びプラセボ群 1 例)、血清総タンパク減少 2 例 (150mg 群 2 例) 及び白血球数減少 2 例 (50mg 群 2 例) であった。

死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象はプラセボ群の 1 例 (感冒) に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (5.3.3.1-9 : 114-JA 試験<20●●年●●月～20●●年●●月>)

日本人健康成人男性〔目標症例数 : 30 例 (各グループ 10 例 : 本剤群 8 例及びプラセボ群 2 例)〕を対象に、本剤の薬物動態及び安全性の検討を目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤群では本剤 25mg、50mg 及び 100/50mg を 12 時間ごと、プラセボ群では生理食塩液 200mL を 12 時間ごとに、それぞれ 60 分かけて点滴静脈内投与することと設定され、投与期間は 10 日間と設定された。

総投与症例 10 例⁹⁸⁾ (本剤群 8 例及びプラセボ群 2 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。なお、25mg 群 10 例の試験実施中に試験が中止されたため以後の組み入れは実施されなかった。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常を含む) は本剤群 100.0% (8/8 例) 及びプラセボ群

⁹⁷⁾ 本試験では漸増投与にて 150mg に至った時点で、150mg 投与群全例に悪心、嘔吐又は食欲不振の胃腸系の有害事象が認められたため、200mg の投与は実施されなかった。

⁹⁸⁾ 25mg 群 8 例及びプラセボ群 2 例の試験実施中に、4 例が副作用 (悪心、食欲不振、不眠症及び腹痛) に関連して治験薬の投与が中止され、治験実施計画書の規定に従い、残り 6 例の治験薬の投与が中止され、試験が中止された。

100.0% (2/2 例) に認められ、副作用 (臨床検査値異常を含む) は本剤群 100.0% (8/8 例) 及びプラセボ群 100.0% (2/2 例) に認められた。本剤群で 2 例以上に認められた有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、悪心 8 例、不眠症 NEC 5 例、腹痛 NOS 及び血中トリグリセリド減少各 4 例、嘔吐 NOS、血中コレステロール減少及び頭痛各 3 例、腹部膨満、上腹部痛、腹部圧痛、腸雑音異常、軟便、倦怠感、悪寒及び白血球数増加各 2 例であり、プラセボ群では 2 例以上に認められた有害事象 (臨床検査値異常を含む) はなかった。

悪心及び嘔吐の重症度は、米国国立がん研究所有害事象共通用語基準 (NCI/CTCAE) version 2.0 に準じて判定され⁹⁹⁾、本剤群では、グレード 2 以上の悪心が 62.5% (5/8 例)、グレード 2 以上の嘔吐が 12.5% (1/8 例) に認められた。プラセボ群では、悪心及び嘔吐は認められなかった。

死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかったが、投与中止に至った有害事象は本剤群で悪心 4 例が認められ、治験薬との因果関係は否定されていないものの、いずれも転帰は回復であった。

3) 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (5.3.3.1-11 : 118-JA 試験<20●●年●●月～20●●年●●月>)

日本人健康成人男性 [目標症例数 : 30 例 (各グループ 10 例 : 本剤群 8 例及びプラセボ群 2 例)] を対象に、本剤の薬物動態及び安全性の検討を目的とした、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された [薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照]。

用法・用量は、本剤群では 25mg、50mg、又は 100/50mg を 12 時間ごと、プラセボ群では生理食塩液 100mL を 12 時間ごとにそれぞれ 30 分かけて点滴静脈内注射することと設定され、投与期間は 10 日間と設定された。

本試験に組み入れた総投与症例 35 例 (本剤群 28 例及びプラセボ群 7 例) のうち、5 例¹⁰⁰⁾ (本剤 50mg 群 4 例及びプラセボ群 1 例) は治験薬が規定どおり投与されず、治験薬 1 回目の投与後に中止されたため、規定どおり投与された 30 例 (本剤群 24 例及びプラセボ群 6 例) が安全性解析対象集団とされた¹⁰¹⁾。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤 25mg 群 75.0% (6/8 例)、50mg 群 100% (8/8 例) 100/50mg 群 100% (8/8 例) 及びプラセボ群 33.3% (2/6 例) で認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) 延長 14 例 (25mg 群 2 例、50mg 群 7 例及び 100/50mg 群 5 例)、悪心 11 例 (25mg 群 5 例、50mg 群及び 100/50mg 群各 3 例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 10 例 (25mg 群 2 例、50mg 群 4 例、100/50mg 群 2 例及びプラセボ群 2 例)、血中コレステロール減少 10 例 (50mg 群 5 例及び 100mg/50 群 5 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 5 例 (50mg 群 2 例、100/50mg 群 2 例及びプラセボ 1 例)、血中ビリルビン増加 5 例 (50mg 群 3 例及び 100/50mg 群 2 例)、嘔吐 NOS 4 例 (50mg 群 3 例及び 100/50mg 群 1 例)、血

⁹⁹⁾ 悪心の重症度の定義は以下のとおり。

グレード 0 : なし、グレード 1 : 食べられる、グレード 2 : 経口摂取量の著明な減少、グレード 3 : ほとんど経口摂取できず、静脈内輸液を要する。

嘔吐の重症度の定義は以下のとおり。

グレード 0 : なし、グレード 1 : 治験薬投与前に比し 24 時間に 1 回多い、グレード 2 : 治験薬投与前に比し 24 時間に 2～5 回多い、グレード 3 : 治験薬投与前に比し 24 時間に 6 回以上多い又は静脈内輸液を要する、グレード 4 : 経静脈的栄養を要する、又は集中治療を要する病態、循環動態性虚脱

¹⁰⁰⁾ ステップ 2 の 5 例の症例の中で 1 例で投与ミスが発生したが、当該症例の特定が不可能であったため、5 例の 2 回目以降の投与が中止された。なお、新たに 5 例を追加した試験が実施され別の安全性解析集団とされた。

¹⁰¹⁾ 安全性解析対象集団に含まれなかった 5 例のうち 1 例 (熱感) に有害事象が認められたが、治験薬との因果関係は否定され、治験薬の投与中止後に回復が認められた。

中トリグリセリド減少 4 例（100/50mg 群 4 例）であった。

NCI/CTCAE グレード 2 以上の悪心は、25mg 群 25.0% (2/8 例)、50mg 群 37.5% (3/8 例) 及び 100/50mg 群 37.5% (3/8 例) に認められ、グレード 2 以上の嘔吐は 100/50mg 群 12.5% (1/8 例) に認められた⁹⁹⁾。悪心又は嘔吐が認められた 11 例中 10 例に制吐を目的とした投薬が実施された。

死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤 100/50mg 群の 1 例（嘔吐）に認められ、治験薬との因果関係は否定されていないものの、転帰は回復であった。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 外国人 cSSSI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2. cSSSI-1 : 200-US 試験<1999 年 9 月～2001 年 3 月>)

外国人 cSSSI 患者〔目標症例数：160 例（各群 80 例）〕を対象に、本剤を静脈内投与した際の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が米国 14 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 50/25mg 群では初回 50mg 投与後、2 回目以降は 25mg を 12 時間ごと、100/50mg 群では初回 100mg 投与後、50mg を 12 時間ごとにそれぞれ 60 分かけて点滴静脈内投与することと設定され、投与期間は 7～14 日間と設定された。

総投与症例 160 例（50/25mg 群 79 例及び 100/50mg 群 81 例）全例が ITT (Intent-to-treat) 集団とされ、安全性解析対象集団とされた。そのうち 48 例〔選択・除外基準不適格 2 例、治験薬投与日数不足 23 例、治験薬以外の抗菌薬使用 31 例及び治癒判定 (Test of Cure : TOC) 時の評価欠測 18 例（重複含む）〕を除いた 112 例（50/25mg 群 57 例及び 100/50mg 群 55 例）が CE (clinically evaluable) 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である TOC 時の治癒率¹⁰²⁾は、50/25mg 群 67.3% (37/55 例) 及び 100/50mg 群 74.1% (40/54 例) であった。

安全性について、有害事象⁹⁰⁾（臨床検査値異常変動を含む）は、50/25mg 群 74.7% (59/79 例) 及び 100/50mg 群 81.5% (66/81 例) で認められ、いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

表 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象

事象名	有害事象	
	本剤 50/25mg 群 (79 例)	本剤 100/50mg 群 (81 例)
合計 59	(74.7) 66	(81.5)
発熱	4 (5.1)	5 (6.2)
頭痛	6 (7.6)	4 (4.9)
疼痛	5 (6.3)	5 (6.2)
高血圧	4 (5.1)	2 (2.5)
下痢	9 (11.4)	7 (8.6)
悪心 17	(21.5) 28	(34.6)
嘔吐 10	(12.7) 15	(18.5)
貧血	4 (5.1)	1 (1.2)
末梢性浮腫	8 (10.1)	7 (8.6)

¹⁰²⁾ TOC 時（本剤投与終了後 2～4 週）の臨床効果は「治癒」、「無効」及び「判定不能」のいずれかで判定された。定義は以下のとおりであり、治癒率の算出に際して判定不能例（50/25mg 群 2 例及び 100/50mg 群 1 例）は除外されている。

治癒：すべての感染兆候及び症状の消失ないしさらなる抗菌薬の投与を必要としない程度の改善が認められた場合

無効：試験中に効果が認められず治験薬以外の抗菌薬投与が必要な場合、感染症から改善したものの TOC 前に増悪が認められた場合、14 日間以上の抗菌薬が必要な場合、及び治験薬投与に加えて外科的処置が必要な場合、感染症により死亡した場合

判定不能：追跡不能、感染症以外の原因による死亡等の場合

事象名	有害事象	
	本剤 50/25mg 群 (79 例)	本剤 100/50mg 群 (81 例)
浮動性めまい	4 (5.1)	2 (2.5)
不眠症	4 (5.1)	5 (6.2)
肺理学的所見	9 (11.4)	3 (3.7)
発現例数 (%)		

死亡例は、50/25mg 群 2 例（転移結腸癌の進行及び不整脈・心停止・低血圧・低酸素症・疼痛・発汗・頻脈・嘔吐各 1 例）及び 100/50mg 群 2 例（心停止及び心筋梗塞・徐脈・心停止各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、50/25mg 群 8 例（感染 2 例、皮膚壊死、膿瘍、治癒異常、胸痛、無力症・呼吸困難・肝機能検査異常・動悸、壊死各 1 例）及び 100/50mg 群 8 例（アレルギー反応、下痢、投薬過誤・感染、皮膚潰瘍、低血糖症・低血圧・感染、感染、心室性頻脈、深部血栓性静脈炎各 1 例）であった。

投与中止に至った有害事象は 50/25mg 群 1 例（発熱）及び 100/50mg 6 例〔アレルギー反応、悪心・嘔吐、錯感覚、心室性頻脈、頭痛・悪心・嘔吐、下痢各 1 例〕に認められ、50/25mg 群の発熱及び 100/50mg 群の心室性頻脈を除き治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

2) 外国人 cIAI 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2. cIAI-1 : 202-US 試験<2017年10月~2018年10月>)

外国人 cIAI 患者（目標症例数：120 例）を対象に、本剤の有効性と安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験が米国 12 施設で実施された。

用量・用法は、本剤 100/50mg 12 時間ごとに 60 分かけて点滴静脈内投与することと設定され、投与期間は 5～14 日間と設定された。

総投与症例 111 例が ITT 集団であり、安全性解析対象集団とされ、そのうち 45 例〔選択・除外基準違反 4 例、治療期間不足 7 例、治験薬以外の抗菌薬併用 17 例、TOC 時の評価欠測 19 例、試験開始時の培養検査陰性 16 例及び試験開始時の培養検査陰性を伴う治療無効 2 例（重複含む）〕を除いた 66 例が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である TOC 時の治癒率¹⁰³⁾ は、66.7% (44/66 例) であった。

有害事象⁹⁰⁾（臨床検査値異常を含む）は、91.9% (102/111 例) で認められ、5%以上の発現が認められた有害事象は下表のとおりであった。

表 5%以上の発現が認められた有害事象

事象名	有害事象 (111 例)
合計 102	(91.9)
腹部腫脹 21	(18.9)
腹痛 18	(16.2)
膿瘍 10	(9.0)
発熱	8 (7.2)
頭痛	9 (8.1)
注射部位反応	8 (7.2)
疼痛	8 (7.2)
低血圧	6 (5.4)

¹⁰³⁾ TOC 時（治験薬投与終了後 4～6 週）の臨床効果は「治癒」、「無効」及び「判定不能」のいずれかで判定された。定義は以下のとおりである。

治癒：治験薬の投与と初期外科的処置（手術ないし放射線学的ドレナージ）で感染症が治癒した場合

無効：初期の介入に反応せず治験薬以外の抗菌薬を必要とされた時、一旦改善した感染症が TOC 時以前に再度抗菌薬治療が必要となった時、感染症治療のために手術が必要とされた時、感染症による死亡時、又は有害事象により試験を中止した場合

判定不能：追跡不能、治験薬投与開始後 48 時間以内のすべての死亡、48 時間以降の感染症以外の原因による死亡の場合

事象名	有害事象（111 例）
食欲不振	6（5.4）
便秘 11	（9.9）
下痢 20	（18.0）
消化不良 12	（10.8）
悪心 47	（42.3）
嘔吐 30	（27.0）
貧血 14	（12.6）
白血球増加症 12	（10.8）
血小板血症 13	（11.7）
治癒異常	7（6.3）
低カルシウム血症	7（6.3）
低カリウム血症	6（5.4）
低タンパク血症	8（7.2）
末梢性浮腫 12	（10.8）
不安	6（5.4）
浮動性めまい	6（5.4）
不眠症 15	（13.5）
呼吸困難	7（6.3）
咽頭炎	7（6.3）
胸水	6（5.4）
肺理学的所見 15	（13.5）
発疹 10	（9.0）
発汗	6（5.4）
処置に対する局所反応	22（19.8）
発現例数（%）	

死亡例は1例（ショック）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、23例（膿瘍9例、治癒異常2例、白血球増加症、感染、慢性閉塞性気道疾患、腸管穿孔・胃腸出血、大腸炎、筋炎、胃腸出血、腹痛、腸閉塞、感染・肺障害、HIV症候群/AIDS、呼吸窮迫症候群・心室性頻脈各1例）に認められ、大腸炎1例（*C. difficile*による）以外は治験薬との因果関係が否定されている。

投与中止に至った有害事象は、8例（膿瘍2例、下痢・嘔吐、筋炎、注射部位反応・疼痛、白血球増加症、血小板血症及びそう痒症各1例）に認められ、筋炎、膿瘍、疼痛及び白血球増加症各1例は治験薬との因果関係が否定されており、いずれも転帰は回復であった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 外国人 cSSSI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1. cSSSI-1：300-US/CA 試験＜2011年11月～2012年12月＞）

外国人 cSSSI 患者〔目標症例数：500例（本剤群250例及びVCM+AZT群250例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的としたVCM+AZT対照の無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国等8カ国の計54施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では100/50mg 12時間ごとに、VCM+AZT群ではVCM 1g BIDとAZT 2g BIDをそれぞれ60分かけて点滴静脈内投与することと設定され、投与期間は5～14日間と設定された。

ランダム化された583例のうち治験薬の投与が全くなかった10例を除く573例（本剤群292例及びVCM+AZT群281例）全例がmodified ITT（mITT）集団¹⁰⁴⁾とされ、安全性解析対象集団とされた。mITTのうちcSSSIの臨床診断の最小疾患要件¹⁰⁵⁾を満たさない36例を除く537例（本剤群277

¹⁰⁴⁾ 治癒判定時の評価が「判定不能」を含む。

¹⁰⁵⁾ c-mITT集団：mITT集団のうち選択基準に定義されたcSSSIの所見を満たす患者。

a. 蜂巣炎患者では以下の診断基準のうち1つ以上を満たす患者。

・病変部の直径10cm以上。

例及び VCM + AZT 群 260 例) が clinical mITT (c-mITT) 集団とされ、そのうち臨床的に評価可能な定義¹⁰⁶⁾を満たさない 140 例を除く 397 例 (本剤群 199 例及び VCM + A ZT 群 198 例) が CE 集団とされ、この両集団が有効性解析対象集団¹⁰⁷⁾とされた。

有効性の主要評価項目である TOC 時の治癒率¹⁰⁸⁾について、CE 集団では、本剤群 82.9% (165/199 例) 及び VCM + AZT 群 82.3% (163/198 例) であり、群間差とその 95%信頼区間は 0.6% [-7.4%, 8.6%] であり、c-mITT 集団では、本剤群 75.5% (209/277 例) 及び VCM + AZT 群 76.9% (200/260 例) であり、群間差とその 95%信頼区間は -1.5% [-9.0%, 6.1%] であった。CE 集団及び c-mITT 集団における治癒率の群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン ($\Delta = -15\%$) を上回ったことから、VCM + AZT に対する本剤の非劣性が検証された。

安全性について、有害事象⁹⁰⁾ (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 83.2% (243/292 例) 及び VCM + AZT 群 78.3% (220/281 例) で認められた。副作用 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 61.6% (180/292 例) 及び VCM + AZT 群 48.8% (137/281 例) で認められた。いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

・合併疾患の存在 (糖尿病、末梢血管疾患、静注薬物常用、HIV 感染)。

・手術又はドレナージを要する蜂巣炎。

b. 試験組み入れ前に 48 時間以上の抗菌薬投与を受けた患者 (先行する抗菌療法が無効であった患者) では、選択基準全てを満たすとともに、感染部位において原因菌と推定される菌の存在を示すグラム染色又は培養結果が必要とされた。蜂巣炎患者においてグラム染色又は培養結果が得られない場合は、感染の客観的な臨床的証拠を以下のそれぞれの条件を満たす事で確認することとされた。

・発熱及び/又は白血球数 10,000/mm³ 以上。

・蜂巣炎の臨床症状のうち次の 2 つ以上を満たす: 紅斑、疼痛/圧痛、腫脹/硬結、局所熱感、浮腫。

¹⁰⁶⁾ ① 試験の選択・除外基準に従っていること [クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) >30mL/min であることを含む]、② *P. aeruginosa* が試験開始前 (ベースライン培養) に原因菌として分離されていないこと、③ 試験開始前の培養採取後試験薬投与開始までの間に試験薬以外の抗菌薬が 2 回以上投与されていないこと、④ 試験中盲検性が保たれていること、⑤ TOC 時の評価が「治癒」又は「無効」であり、「判定不能」でないこと

¹⁰⁷⁾ CE 集団が有効性解析対象集団と設定されたが、米国 FDA より、c-mITT 集団を co-primary population と設定し、有効性について同様の傾向が認められるか確認することを要求されたため、CE 集団だけでなく、c-mITT 集団も有効性解析対象集団とされた。

¹⁰⁸⁾ TOC 時 (試験薬投与終了後 12~92 日後) の臨床効果は「治癒」、「無効」及び「判定不能」のいずれかで判定された。定義は以下のとおりである。

治癒: 次の基準を 1 項目以上満たした場合

・感染症の臨床徴候及び症状がすべて改善又は消失した (ただし、基礎疾患の慢性皮膚潰瘍が治癒する必要はない)。

・感染症の臨床徴候及び症状が改善し、さらなる抗菌薬の投与を必要としない。

無効: 次の基準を 1 項目以上満たした場合

・試験中に効果が認められず、試験薬以外の抗菌薬の追加投与を必要とした。

・感染症の臨床徴候及び症状が一時的に改善したが、TOC 前に再度悪化、試験薬以外の抗菌薬の投与を必要とした。

・感染症管理のため、予定外の外科的処置 (摘出手術等) を必要とした。

・感染症の臨床徴候及び症状が臨床的に改善しない又は悪化した、若しくは新たな膿貯留が認められる等の理由で、試験薬の初回投与から 48 時間後以降に、当初の感染部位に通常用いない外科的治療を必要とした。

・試験薬の初回投与から 2 日後以降に感染症により死亡した。

・試験薬との因果関係が否定できない有害事象が主な原因で、試験薬の投与を中止した、又は死亡した。(ただし、試験薬を 5 日間以上投与された被験者で、試験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現したものの、試験薬以外の抗菌薬が投与されず、他の臨床的治癒の基準をすべて満たしていた場合、臨床的治癒と判断した。)

・試験薬の実際の投与量が予定投与量の 120% を超過した。

なお、臨床的「無効」の判断は、試験薬を 4 回 (2 日間) 以上投与されたことを条件とした。試験薬の投与期間中に臨床的に「無効」と判断された場合、TOC の時期を通常より早め、試験薬以外の抗菌薬の投与を開始する前に TOC 時の判定を行った。

判定不能: 次の基準を 1 項目以上満たした場合

・追跡不能となった (転帰を判定できなかった)。

・TOC 時に、臨床効果の判定が行われなかった。

・試験薬初回投与から 2 日 (Day 2) 以内 (試験薬の投与が 4 回以下) に死亡した。

・Day 3 から TOC までの期間に感染症に関連しない理由で死亡した。

表 いずれかの群で 5%以上に発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群	VCM + AZT 群	本剤群	VCM + AZT 群
例数	292 281		292	281
合計 243	(83.2) 220	(78.3) 180	(61.6) 137	(48.8)
発熱 11	(3.8) 21	(7.5)	1 (0.3)	5 (1.8)
頭痛 36	(12.3) 26	(9.3)	9 (3.1) 12	(4.3)
疼痛 24	(8.2) 13	(4.6)	1 (0.3)	1 (0.4)
静脈炎	7 (2.4) 16	(5.7)	3 (1.0)	9 (3.2)
便秘	8 (2.7) 15	(5.3)	1 (0.3)	2 (0.7)
下痢 37	(12.7) 24	(8.5) 30	(10.3) 12	(4.3)
消化不良 16	(5.5)	5 (1.8)	8 (2.7)	4 (1.4)
悪心 127	(43.5) 32	(11.4) 11	3 (38.7) 28	(10.0)
嘔吐 79	(27.1) 14	(5.0) 68	(23.4)	8 (2.8)
APTT 延長 18	(6.2)	8 (2.8) 17	(5.8)	6 (2.1)
AST 増加	6 (2.1) 14	(5.0)	3 (1.0) 14	(5.0)
ALT 増加	3 (1.0) 17	(6.0)	2 (0.7) 18	(6.4)
不眠症	8 (2.7) 14	(5.0)	1 (0.3)	1 (0.4)
そう痒症 13	(4.5) 30	(10.7)	3 (1.0) 21	(7.5)
発疹	9 (3.1) 22	(7.8)	4 (1.4) 15	(5.3)
処置に対する局所反応 16	(5.5) 11	(3.9)	1 (0.3)	3 (1.1)

発現例数 (%)

NCI/CTCAE グレード 2 以上の悪心は、本剤群 12.7% (37/292 例) 及び VCM + AZT 群 1.8% (5/281 例) に認められ、グレード 2 以上の嘔吐は、本剤群 8.2% (24/292 例) 及び VCM + AZT 群 1.4% (4/281 例) で認められた⁹⁹⁾。制吐を目的とした投薬は本剤群 37.3% (109/292 例) 及び VCM + AZT 群 11.4% (32/281 例) に認められた。

死亡例は、本剤群 5 例 (心停止・肺塞栓症、急性腎不全・心不全・ショック・心停止、敗血症性ショック・心血管障害・心筋梗塞・ショック、穿孔性十二指腸潰瘍、低血糖症・心筋梗塞各 1 例)、VCM + AZT 群 1 例 (慢性閉塞性気道疾患・うっ血性心不全・呼吸困難) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。重篤な有害事象は本剤群 25 例及び VCM + AZT 群 33 例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は下表のとおりであった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、本剤群のうっ血性心不全及び中毒性ネフロパシー各 1 例、VCM + AZT 群の蕁麻疹、悪心、嘔吐、蜂巣炎及び発熱各 1 例であったが、これらの事象における転帰はいずれも回復であった。転帰が継続であった事象は、本剤群の膿瘍、発熱、末梢血管障害、急性腎不全及び汎血球減少症各 1 例、VCM + AZT 群の発疹、脳虚血及び貧血各 1 例 (重複含む) であったが、これらの事象における因果関係はいずれも否定された。

表 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象

事象名	本剤群 (292 例)	VCM + AZT 群 (281 例)
膿瘍	2 (0.7)	3 (1.1)
蜂巣炎	1 (0.3)	4 (1.4)
発熱	2 (0.7)	1 (0.4)
感染	2 (0.7)	3 (1.1)
敗血症性ショック	2 (0.7)	0 (0.0)
うっ血性心不全	2 (0.7)	2 (0.7)
心停止	2 (0.7)	0 (0.0)
心筋梗塞	2 (0.7)	1 (0.4)
ショック	2 (0.7)	0 (0.0)
壊疽性筋膜炎	1 (0.3)	2 (0.7)
急性腎不全	2 (0.7)	1 (0.4)
外科処置	0 (0.0)	2 (0.7)

発現例数 (%)

投与中止に至った有害事象は、本剤群 23 例 [悪心 6 例、嘔吐 5 例、感染 3 例、発疹 2 例、壊死性

筋膜炎、悪寒、狭心症、うっ血性心不全、心電図異常、穿孔性十二指腸潰瘍、蕁麻疹、壊疽、そう痒、下痢及び処置に対する局所反応各 1 例（重複含む）]、VCM + AZT 群 18 例 [そう痒症及び顔面浮腫各 3 例、発疹、蜂巣炎及び壊死性筋膜炎各 2 例、治癒異常、膿瘍、アナフィラキシー様反応、胸痛、感染、血管拡張、肝機能検査異常、悪心、骨髓炎、呼吸困難、紅斑、斑状丘疹状皮疹、皮膚障害、蕁麻疹、視覚異常及び外科手術手技各 1 例（重複含む）] で認められた。本剤群では、悪心 6 例、嘔吐 4 例、感染、発疹、悪寒、うっ血性心不全、蕁麻疹、そう痒及び下痢各 1 例（重複含む）、VCM + AZT 群では、そう痒症及び顔面浮腫各 3 例、発疹及び蜂巣炎各 2 例、治癒異常、アナフィラキシー様反応、胸痛、血管拡張、肝機能検査異常、悪心、呼吸困難、紅斑、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹及び視覚異常外科手術手技各 1 例（重複含む）において、治験薬との因果関係は否定されなかったが、本剤群の発疹 1 例、VCM + AZT 群の蜂巣炎、肝機能検査異常、治癒異常及びそう痒症各 1 例以外では、いずれも転帰は回復であった。

2) 外国人 cSSSI 感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1. cSSSI-2 : 305-WW 試験<2002 年 11 月~2003 年 12 月>)

外国人 cSSSI 患者 [目標患者数 500 例 (各群 250 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした VCM + AZT 対照の無作為化二重盲検並行群間比較試験がベルギー等、21 カ国の計 65 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では、100/50mg 12 時間ごと、VCM + AZT 群では VCM 1g BID¹⁰⁹⁾ と AZT 2g BID をそれぞれ 60 分かけて点滴静脈内投与することと設定され、投与期間は 5~14 日間と設定された。

ランダム化された 557 例のうち治験薬の投与が全くなかった 3 例を除く 543 例 (本剤群 274 例及び VCM + AZT 群 269 例) が mITT 集団¹⁰⁴⁾ とされ、安全性解析対象集団とされた。そのうち cSSSI の臨床診断の最小疾患要件¹⁰⁵⁾ を満たさない 23 例を除く 520 例 (本剤群 261 例及び VCM + AZT 群 259 例) が c-mITT 集団とされ、そのうち臨床的に評価可能な定義¹⁰⁶⁾ を満たさない 84 例を除く 436 例 (本剤群 223 例及び VCM + AZT 群 213 例) が CE 集団とされ、この両集団が有効性解析対象集団¹⁰⁷⁾ とされた。

有効性の主要評価項目である TOC 時の治癒率¹⁰⁸⁾ について、CE 集団では、本剤群 89.7% (200/223 例) 及び VCM + AZT 群 94.4% (201/213 例) であり、群間差とその 95%信頼区間は -4.7% [-10.2%, 0.8%] であり、c-mITT 集団では、本剤群 84.3% (220/261 例) 及び VCM + AZT 群 86.9% (225/259 例) であり、群間差とその 95%信頼区間は -2.6% [-9.0%, 3.8%] であった。CE 集団及び c-mITT 集団における治癒率の群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン ($\Delta = -15\%$) を上回ったことから、VCM + AZT に対する本剤の非劣性が検証された。

安全性について、有害事象⁹⁰⁾ (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 52.2% (143/274 例) 及び VCM + AZT 群 43.9% (118/269 例) で認められた。副作用 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 33.6% (92/274 例) 及び VCM + AZT 群 19.3% (52/269 例) で認められた。いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

¹⁰⁹⁾ 臨床上の必要があれば、VCM の用量は調整可能とされた。

表 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群	VCM + AZT 群	本剤群	VCM + AZT 群
例数	274 269		274 269	
合計 143	(52.2) 118	(43.9) 92	(33.6) 52	(19.3)
高血圧	7 (2.6) 14	(5.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪心 69	(25.2) 14	(5.2) 60	(21.9)	9 (3.3)
嘔吐 33	(12.0)	6 (2.2) 28	(10.2)	2 (0.7)
ALT 増加	5 (1.8) 18	(6.7)	3 (1.1) 10	(3.7)
AST 増加	4 (1.5) 14	(5.2)	4 (1.5) 13	(4.8)
発現例数 (%)				

NCI/CTCAE グレード 2 以上の悪心は、本剤群 8.0% (22/274 例) 及び VCM + AZT 群 0.4% (1/269 例) に認められ、グレード 2 以上の嘔吐は、本剤群 4.4% (12/274 例) 及び VCM + AZT 群 0.4% (1/269 例) で認められた⁹⁹⁾。制吐を目的とした投薬は、本剤群 20.4% (56/274 例) 及び VCM + AZT 群 4.8% (13/269 例) に認められた。

死亡例は、本剤群で 1 例 (癌) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。なお、VCM + AZT 群では認められなかった。重篤な有害事象は本剤群 15 例 [蜂巣炎及び感染各 3 例、皮膚壊死 2 例、癌、失神、食道炎、胃腸障害、胃腸出血、メレナ、気管支炎、肺障害及び皮膚癌各 1 例 (重複含む)]、VCM + AZT 群 13 例 [蜂巣炎 2 例、膿瘍、大腿部骨折、壊疽、動脈瘤、大腸炎、胃腸出血、貧血、関節痛、関節症、下肢切断、肺炎、アレルギー性皮膚炎、発疹、皮膚壊死及び尿毒症各 1 例 (重複含む)] に認められた。そのうち、本剤群の感染及び VCM + AZT 群のアレルギー性皮膚炎、発疹及び貧血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、貧血以外の転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 6 例 [悪心 3 例、蜂巣炎 2 例、嘔吐及び肺障害各 1 例 (重複含む)]、VCM + AZT 群 13 例 [発疹 3 例、アレルギー反応及びアレルギー性皮膚炎各 2 例、壊疽、敗血症、大腸炎、胃腸出血、貧血、せつ腫症、そう痒性皮疹及びそう痒症各 1 例 (重複含む)] であり、本剤群の悪心及び嘔吐各 1 例、VCM + AZT 群の発疹 3 例、アレルギー反応及びアレルギー性皮膚炎各 2 例、貧血及びそう痒症各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、貧血以外の転帰は回復であった。

3) 外国人 cIAI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1. cIAI-1 : 301-WW 試験<2002 年 11 月～2004 年 8 月>)

外国人 cIAI 患者 [目標症例数 : 788 例 (各群 394 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした IPM/CS 対照の無作為化二重盲検並行群間比較試験がカナダ等、17 カ国の計 96 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では 100/50mg 12 時間ごとに、IPM/CS 群では IPM/CS を被験者のベースライン時の体重及び算出クレアチニンクリアランス値に基づき 1 回 200～500mg (又は各国の医療状況にしたがい調整) 6 時間ごとに、それぞれ 30 分かけて点滴静脈内投与することと設定され、投与期間は 5～14 日間と設定された。

ランダム化された 834 例のうち治験薬の投与が全くなかった 9 例を除く 825 例 (本剤群 413 例及び IPM/CS 群 412 例) 全例が mITT 集団とされ、安全性解析対象集団とされた。mITT 集団のうち選択基準に規定された cIAI の臨床診断基準を満たさない 18 例を除いた 807 例 (本剤群 408 例及び IPM/CS

群 399 例) が c-mITT 集団とされ、c-mITT 集団のうち臨床的に評価可能な定義¹¹⁰⁾ を満たさない 115 例を除く 692 例 (本剤群 341 例及び IPM/CS 群 351 例) が CE 集団とされた。CE 集団のうち微生物学的治癒の判定が可能¹¹¹⁾ でない 190 例を除いた 502 例 (本剤群 247 例及び IPM/CS 群 255 例) が ME (microbiological e valuable) 集団とされ、c-mITT 集団から試験開始時に 1 種類以上の臨床分離株が認められなかった 186 例を除く 621 例 (本剤群 309 例及び IPM/CS 群 312 例) が microbiological-mITT (m-mITT) 集団とされ、ME 集団及び m-mITT 集団が有効性解析対象集団¹¹²⁾ とされた。

有効性の主要評価項目である TOC 時の治癒率¹¹³⁾ は、ME 集団では本剤群 80.6% (199/247 例) 及び IPM/CS 群で 82.4% (210/255 例) であり、群間差とその 95%信頼区間は-1.8% [-9.0%, 5.4%] であり、また、m-mITT 集団では本剤群 73.5% (227/309 例) 及び IPM/CS 群 78.2% (244/312 例) であり、群間差とその 95%信頼区間は-4.7% [-11.8%, 2.3%] であった。ME 集団及び m-mITT 集団における治癒率の群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン ($\Delta = -15\%$) を上回ったことから、IPM/CS に対する本剤の非劣性が検証された。

安全性について、有害事象⁹⁰⁾ (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 86.9% (359/413 例) 及び IPM/CS 群で 84.0% (346/412 例) に認められた。また副作用 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 46.2% (191/413 例) 及び IPM/CS 群 37.9% (156/412 例) に認められた。

いずれかの群で 5%以上に発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

表 いずれかの群で 5%以上に発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 IPM/C	S 群	本剤群 IPM/C	S 群
例数	413	412 413	412	
合計 359	(86.9) 346	(84.0) 191	(46.2) 156	(37.9)
腹痛 50	(12.1) 41	(10.0)	4 (1.0)	2 (0.5)
発熱 56	(13.6) 69	(16.7)	2 (0.5)	4 (1.0)
頭痛 19	(4.6) 30	(7.3)	2 (0.5)	8 (1.9)
感染 56	(13.6) 31	(7.5)	8 (1.9)	2 (0.5)
高血圧 33	(8.0) 38	(9.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
静脈炎 13	(3.1) 22	(5.3)	7 (1.7) 14	(3.4)
下痢 88	(21.3) 78	(18.9) 50	(12.1) 34	(8.3)
悪心 128	(31.0) 102	(24.8) 81	(19.6) 60	(14.6)
嘔吐 106	(25.7) 80	(19.4) 67	(16.2) 40	(9.7)
貧血 22	(5.3) 24	(5.8)	2 (0.5)	1 (0.2)

¹¹⁰⁾ ① 試験の選択・除外基準にしたがっていること [CL_{cr} >41mL/min であることを含む]、② TOC 時の評価が「治癒」又は「無効」で「判定不能」でないこと、③ 投与禁止とされた抗菌薬が試験開始前の培養採取後治験薬投与開始までの間に 2 回以上投与されていないこと、④ 試験中盲検性が保たれていること

¹¹¹⁾ ① 本剤及び対照薬に感受性をもつ 1 種類以上の原因菌が試験開始時の感染創から分離されること、② TOC 時の細菌学的効果に「消失」、「存続」又は「菌交代」の判定が可能であること。

¹¹²⁾ cIAI の治療では、外科手術やドレナージの実施によって菌培養の検体を採取することが容易であることから、cIAI のように菌検出率が高い場合は、臨床効果と細菌学的効果の関連を確認することが可能となるため、ME 集団が有効性解析対象集団と設定された。また、米国 FDA より、m-mITT 集団を co-primary population と設定し、有効性について同様の傾向が認められるか確認することを要求されたため、ME 集団だけでなく、m-mITT 集団も有効性解析対象集団と設定された。

¹¹³⁾ TOC 時 (治験薬投与終了後 12~44 日後) における治癒、無効及び判定不能の定義は以下のとおりである。

治癒：治験薬投与と初回の外科的処置 (外科手術又は放射線画像誘導下ドレナージ) により、腹腔内感染症が消失した場合。

なお、ベースライン時に経皮的ドレナージを行ったものの、最初のドレナージから 72 時間以内に治療の効果がみられず、さらに外科手術を要し、その後改善した場合には、臨床的治癒とみなす。

無効：次の基準を 1 項目以上満たした場合

- ・感染症治療のために、追加の外科的・放射線学的処置ないし抗菌薬を必要とする場合
- ・感染症又は治験薬との因果関係が否定できない有害事象が主な原因で治験薬の初回投与から 3 日目に降に死亡した場合
- ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象が主な原因で治験薬の投与を中止した場合
- ・治験薬の実際の投与量が予定投与量の 120% を超過した場合

判定不能：次の基準を 1 項目以上満たした場合

- ・追跡不能となった (転帰を判定できなかった) 場合
- ・治験薬初回投与から 2 日 (Day 2) 以内 (治験薬の投与が 8 回以下) に死亡した場合
- ・Day 3 から TOC 時までの期間に感染症に関連しない理由で死亡した場合

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 IPM/C	S 群	本剤群 IPM/C	S 群
白血球増加症 24	(5.8) 15	(3.6)	3 (0.7)	4 (1.0)
血小板血症 26	(6.3) 28	(6.8) 15	(3.6) 14	(3.4)
AST 増加 14	(3.4) 15	(3.6) 21	(5.1)	7 (1.7)
アルカリホスファターゼ増加 26	(6.3) 16	(3.9) 16	(3.9)	6 (1.5)
治癒異常 27	(6.5) 17	(4.1)	2 (0.5)	0 (0.0)
低タンパク血症 33	(8.0) 17	(4.1)	5 (1.2)	1 (0.2)
乳酸脱水素酵素増加 22	(5.3) 23	(5.6) 11	(2.7)	9 (2.2)
末梢性浮腫 23	(5.6) 32	(7.8)	3 (0.7)	7 (1.7)
咳嗽増加 28	(6.8) 31	(7.5)	1 (0.2)	0 (0.0)
呼吸困難 28	(6.8) 12	(2.9)	2 (0.5)	0 (0.0)
肺理学的所見 21	(5.1) 23	(5.6)	3 (0.7)	0 (0.0)
処置に対する局所反応 66	(16.0) 69	(16.7)	4 (1.0)	3 (0.7)

発現例数 (%)

NCI/CTCAE グレード 2 以上の悪心は、本剤群 9.4% (39/413 例) 及び IPM/CS 群 7.3% (30/412 例) で認められ、グレード 2 以上の嘔吐は、本剤群 8.2% (34/413 例) 及び IPM/CS 群 6.8% (28/412 例) に認められた⁹⁹⁾。制吐を目的とした投薬は、本剤群 42.4% (175/413 例) 及び IPM/CS 群 39.3% (162/412 例) に認められた。

死亡例は本剤群に 17 例（ショック、胃腸障害及び腹膜炎各 2 例、無気肺・呼吸不全、呼吸不全、心停止、心停止・胸水・呼吸不全、肺炎、死亡・敗血症性ショック、肺炎・敗血症・敗血症性ショック、心不全・腎機能異常・肝細胞障害・壊死性膵炎、呼吸困難・敗血症、胃腸出血、敗血症性ショック各 1 例）、IPM/CS 群 12 例（敗血症性ショック 3 例、呼吸不全及び突然死各 2 例、ショック、癌、脳出血・低血圧、呼吸困難・心停止、治癒異常・呼吸窮迫症候群・敗血症各 1 例）に認められた。このうち本剤群の 2 例（敗血症性ショック）を除く 27 例は治験薬との因果関係が否定された。重篤な有害事象は、本剤群 81 例及び IPM/CS 群 64 例に認められた。いずれかの群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は下表のとおりであった。

表 いずれかの群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象

事象名	本剤群 (413 例)	IPM/C	S 群 (412 例)
腹痛	5 (1.2)		1 (0.2)
膿瘍 10	(2.4)		8 (1.9)
感染 10	(2.4)		9 (2.2)
腹膜炎	6 (1.5)		1 (0.2)
敗血症	8 (1.9)		2 (0.5)
低血圧	5 (1.2)		3 (0.7)
胃腸障害	6 (1.5)		2 (0.5)
治癒異常 14	(3.4)		6 (1.5)
胸水	5 (1.2)		2 (0.5)
肺炎	6 (1.5)		0 (0.0)
呼吸不全	6 (1.5)		3 (0.7)

発現例数 (%)

重篤な有害事象のうち、本剤群の腹膜炎 2 例、膵炎、悪心、低カルシウム血症、低ナトリウム血症、治癒異常、肝炎及び過量投与各 1 例（重複含む）は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。本剤群の黄疸及び肝機能検査異常各 2 例、ビリルビン血症 1 例（重複含む）は、治験薬との因果関係は否定されず、いずれも転帰は継続であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 27 例〔悪心 6 例、嘔吐 4 例、感染 3 例、腹膜炎、敗血症性ショック、白血球増加症、治癒異常、呼吸困難、呼吸不全、発疹各 2 例、腹部腫脹、膿瘍、敗血症、心停止、心不全、低血圧、下痢、胃腸障害、肝細胞障害、肝機能検査異常、壊死性膵炎、膵炎、ビリルビン血症、末梢性浮腫、筋膜炎 NOS、浮動性めまい、無気肺、腎機能異常及び処置に対する局所

反応各 1 例（重複含む）]、IPM/CS 群 15 例 [白血球増加症 3 例、発熱、悪心、嘔吐各 2 例、腹水、頭痛、感染、突然死、心停止、ショック、肝不全、肝機能検査異常、末梢性浮腫、譫妄、錯覚、振戦及び呼吸困難各 1 例（重複含む）] に認められた。投与中止に至った有害事象のうち、本剤群の悪心 6 例、嘔吐 4 例、発疹 2 例、感染、下痢、疼痛、腓炎及び浮動性めまい各 1 例（重複含む）、IPM/CS 群の嘔吐 2 例、末梢性浮腫、譫妄、悪心、頭痛、振戦、錯覚感及び肝機能検査異常各 1 例（重複含む）は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

4) 外国人 cIAI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1. cIAI-2 : 306-WW 試験<2002 年 11 月～2004 年 5 月>)

外国人 cIAI 患者 [目標症例数 : 788 例 (各群 394 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした IPM/CS 対照の無作為化二重盲検並行群間比較試験がリトアニア等、26 カ国の計 94 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では 100/50mg 12 時間ごとに、IPM/CS 群では IPM/CS を被験者のベースライン時の体重及び算出クレアチニンクリアランス値に基づき 1 回 200～500mg (又は各国の医療状況にしたがい調整) 6 時間ごとに、それぞれ 30 分かけて点滴静脈内投与することと設定され、投与期間は 5～14 日間と設定された。

ランダム化された 824 例のうち治験薬の投与が全くなかった 7 例を除く 817 例 (本剤群 404 例及び IPM/CS 群 413 例) 全例が mITT 集団とされ、安全性解析対象集団とされた。mITT 集団のうち選択基準に規定された cIAI の臨床基準を満たさない 23 例を除いた 794 例 (本剤群 393 例及び IPM/CS 群 401 例) が c-mITT 集団とされ、c-mITT 集団のうち臨床的に評価可能な定義¹¹⁰⁾ を満たさない 104 例を除く 690 例 (本剤群 344 例及び IPM/CS 群 346 例) が CE 集団とされた。CE 集団のうち微生物学的治癒の判定が可能¹¹¹⁾ でない 167 例を除いた 523 例 (本剤群 265 例及び IPM/CS 群 258 例) が ME 集団とされ、c-mITT 集団から試験開始時に臨床分離株が認められなかった 153 例を除く 641 例 (本剤群 322 例及び IPM/CS 群 319 例) が m-mITT 集団とされ、ME 集団及び m-mITT 集団が有効性解析対象集団¹¹²⁾ とされた。

有効性の主要評価項目である TOC 時の治癒率¹¹³⁾ は、ME 集団では本剤群 91.3% (242/265 例) 及び IPM/CS 群で 89.9% (232/258 例) であり、群間差とその 95%信頼区間は 1.4% [-4.0%, 6.8%] であり、m-mITT 集団では、本剤群 86.6% (279/322 例) 及び IPM/CS 群 84.6% (270/319 例) であり、群間差とその 95%信頼区間は 2.0% [-3.7%, 7.7%] であった。ME 集団及び m-mITT 集団における治癒率の群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン ($\Delta = -15\%$) を上回ったことから、IPM/CS に対する本剤の非劣性が検証された。

有害事象⁹⁰⁾ (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 60.4% (244/404 例) 及び IPM/CS 群 59.3% (245/413 例) に認められた。また副作用 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 31.4% (127/404 例) 及び IPM/CS 群 25.2% (104/413 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上に発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

表 いずれかの群で 5%以上に発現が認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 IPM/C	S 群	本剤群 IPM/C	S 群
例数	404 413		404 413	
合計 244	(60.4) 245	(59.3) 127	(31.4) 104	(25.2)
発熱 18	(4.5) 30	(7.3)	4 (1.0)	6 (1.5)
感染 27	(6.7) 14	(3.4)	2 (0.5)	1 (0.2)
下痢 25	(6.2) 31	(7.5) 12	(3.0) 13	(3.1)
悪心 71	(17.6) 55	(13.3) 53	(13.1) 40	(9.7)
嘔吐 51	(12.6) 38	(9.2) 35	(8.7) 24	(5.8)
血小板血症 23	(5.7) 25	(6.1) 15	(3.7) 13	(3.1)
処置に対する局所反応 28	(6.9) 27	(6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (%)

NCI/CTCAE グレード 2 以上の悪心は、本剤群 8.7% (35/404 例) 及び IPM/CS 群 6.1% (25/413 例) で認められ、グレード 2 以上の嘔吐は、本剤群 7.7% (31/404 例) 及び IPM/CS 群 3.9% (16/413 例) で認められた⁹⁹⁾。制吐を目的とした投薬は、本剤群 27.7% (112/404 例) 及び IPM/CS 群で 22.3% (92/413 例) に認められた。

死亡例は、本剤群 7 例 (心不全、塞栓、全身性浮腫・黄疸・処置に対する局所反応・肺癌・肝不全・心停止、脳虚血、肺炎・敗血症・腎不全、肺炎、肺炎・敗血症各 1 例) 及び IPM/CS 群 5 例 (脳血管発作、心不全、心血管障害・肺塞栓症、胃腸障害・呼吸不全・血管障害、治癒異常・腹膜炎各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 59 例及び IPM/CS 群 49 例に認められた。いずれかの群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象は下表のとおりであった。

表 いずれかの群で 3 例以上に認められた重篤な有害事象

事象名	本剤群 (404 例)	IPM/C S 群 (413 例)
膿瘍 13	(3.2) 10	(2.4)
感染	9 (2.2)	3 (0.7)
敗血症	4 (1.0)	0 (0.0)
塞栓	3 (0.7)	0 (0.0)
消化器癌	4 (1.0)	3 (0.7)
悪心	3 (0.7)	1 (0.2)
嘔吐	3 (0.7)	1 (0.2)
治癒異常	9 (2.2)	5 (1.2)
肺炎	3 (0.7)	3 (0.7)
処置に対する局所反応	4 (1.0)	7 (1.7)

発現例数 (%)

重篤な有害事象のうち、本剤群のアレルギー反応、膿瘍、悪心、嘔吐及び偶発的過量投与各 1 例 (重複含む)、IPM/CS 群の投薬過誤及び末梢性浮腫各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。本剤群の膿モニリア症、低血圧及び敗血症性ショック各 1 例 (重複含む) は、治験薬との因果関係は否定されず、いずれも転帰は継続であった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群で 20 例 [嘔吐 7 例、悪心 6 例、膿瘍、アレルギー反応、感染、敗血症各 2 例、悪寒、発熱、敗血症性ショック、心不全、穿孔性十二指腸潰瘍、治癒異常、肺炎、呼吸不全、膿モニリア症、腹痛、疼痛及び発汗各 1 例 (重複含む)]、IPM/CS 群で 22 例 [悪心 7 例、嘔吐 4 例、アレルギー反応、感染、呼吸困難各 3 例、胸痛 2 例、投薬過誤、腹膜炎、敗血症、狭心症、心房細動、出血、高血圧、低血圧、心筋梗塞、静脈炎、下痢、胃腸出血、治癒異常、幻覚、膿疱性皮疹及び乏尿各 1 例 (重複含む)] に認められた。投与中止に至った有害事象のうち、本剤群の悪心 7 例、嘔吐 6 例、悪寒、発熱、腹痛、疼痛、発汗、感染及びアレルギー反応各 1 例 (重複含む)、IPM/CS 群の悪心 6 例、嘔吐 3 例、アレルギー反応及び呼吸困難各 2 例、静脈炎、膿疱性皮疹、幻覚、

下痢、呼吸困難、狭心症、高血圧、投与過誤及び胸痛各 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

5) 外国人耐性グラム陰性菌〔*Enterobacter* 属、*A. baumannii* 及び *K. pneumoniae* 等〕重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.2.その他-1：309-WW 試験＜2014年12月～2015年12月＞）

外国人耐性グラム陰性菌（*Enterobacter* 属、*A. baumannii* 及び *K. pneumoniae* 等）¹¹⁴⁾ 重症感染症患者¹¹⁵⁾（目標症例数 120 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として非盲検非対照試験が米国等、19 カ国の計 49 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 100/50mg 12 時間ごとに 30 分かけて点滴静脈内注射することと設定され、投与期間は 7～28 日間と設定された。

総投与症例 112 例全例が mITT 集団とされ、安全性解析対象集団とされた。そのうち疾患の最低要件を満たさない 25 例を除く 87 例が c-mITT 集団とされ、臨床的に評価可能な定義¹¹⁶⁾ に合致しない 21 例を除く 66 例が CE 集団とされた。CE 集団のうち試験開始時に分離菌が同定されない、又は本剤に感性を示す分離菌が同定されない 30 例を除く 36 例が ME 集団とされ、c-mITT 集団のうち試験開始時に分離菌が同定されなかった 12 例を除く 75 例が m-mITT 集団とされ、ME 集団及び m-mITT 集団が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である TOC 時の治癒率¹¹⁷⁾ は、ME 集団で 72.2% (26/36 例)、m-mITT 集団で 53.3% (40/75 例) であった。

有害事象⁹⁰⁾（臨床検査値異常を含む）は、80.4% (90/112 例) に認められ、副作用（臨床検査値異常を含む）は 34.8% (39/112 例) に認められた。5%以上に発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

表 5%以上に発現が認められた有害事象及び副作用^{a)}

事象名	有害事象	副作用
例数	112	
合計 90	(80.4) 39	(34.8)
無力症	8 (7.1)	0 (0.0)
発熱 10	(8.9)	0 (0.0)
頭痛	7 (6.3)	2 (1.8)
感染 11	(9.8)	4 (3.6)
敗血症	8 (7.1)	0 (0.0)
敗血症性ショック	6 (5.4)	0 (0.0)
低血圧 10	(8.9)	0 (0.0)
下痢 18	(16.1)	9 (8.0)
悪心 33	(29.5) 20	(17.9)
嘔吐 18	(16.1) 12	(10.7)
ALT 増加	6 (5.4)	4 (3.6)

¹¹⁴⁾ *Enterobacter* 属、*A. baumannii*、*K. pneumoniae* 等のグラム陰性桿菌で、ESBL (extended spectrum β -lactamase) が存在するか、ペニシリン系、セファロスポリン系、カルバペネム系、アミノ配糖体系、フルオロキノロン系及び AZT の 6 系統のうち 3 種類以上の系統いずれかに属する 1 種類以上の抗菌薬に耐性の菌が多剤耐性とされた。*A. baumannii* 感染症患者は、この耐性の基準を満たさなくとも試験に組み入れられた。

¹¹⁵⁾ 抗菌薬の静脈内投与を必要とする菌血症、cIAI、cSSSI、又は肺炎（院内及び市中）患者とされた。

¹¹⁶⁾ ① 試験の選択・除外基準に従っていること、② ベースライン時の培養検体採取後で、本剤の投与開始前に有効な抗菌薬による治療を 24 時間を超えて受けていない、③ 本剤の初回投与後から TOC 時まで 2 回以上有効な抗菌薬を併用で投与されていない、④ TOC の臨床効果評価の要件を満たしている、⑤ TOC 時の評価が「治癒」ないし「無効」で「判定不能」でないこと

¹¹⁷⁾ 治験薬投与終了後 12～37 日後における治癒、無効及び判定不能の定義は以下のとおりである。

治癒：すべての感染兆候及び症状の消失ないしさらなる抗菌薬の投与を必要としない程度の改善が認められた場合。

無効：感染症治療のために、追加の外科的又は放射線学的介入ないし抗菌薬を必要とする場合、治療関連有害事象で第 2 病日以降に死亡した場合、有害事象により治験薬投与を中止した場合、又は予定投与投与量の 120%以上の治験薬の投与を受けた場合。

判定不能：追跡不能（規定された臨床効果判定がなされていない）、割り付け後 2 日以内の死亡、感染症以外の原因による死亡等の場合

事象名	有害事象	副作用
アルカリホスファターゼ増加	6 (5.4)	3 (2.7)
治癒異常	7 (6.3)	1 (0.9)
低タンパク血症	7 (6.3)	1 (0.9)
末梢性浮腫 11	(9.8)	1 (0.9)
浮動性めまい	6 (5.4)	0 (0.0)
発疹	6 (5.4)	4 (3.6)

1 件以上の有害事象を発現した症例を含む。

a) 発現例数 (%)

NCI/CTCAE グレード 2 以上の悪心は 9.8% (11/112 例) に、グレード 2 以上の嘔吐は 8.9% (10/112 例) に認められた⁹⁹⁾。制吐を目的とした投薬は 22.3% (25/112 例) に認められた。

死亡例は、20 例 (敗血症性ショック 3 例、敗血症、心停止及び治癒異常各 2 例、発熱・肺炎・呼吸困難・心不全・敗血症性ショック、低血圧、ショック、呼吸窮迫症候群、突然死、ヘルニア・徐脈・胃腸障害・ショック、敗血症・敗血症性ショック、気胸・敗血症性ショック、心不全、乳癌及び腸管穿孔各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は、34 例に認められた。2 例以上で認められた重篤な有害事象は下表のとおりであった。

表 2 例以上に認められた重篤な有害事象

事象名	有害事象
膿瘍	4 (3.6)
敗血症	6 (5.4)
敗血症性ショック	6 (5.4)
徐脈	2 (1.8)
心停止	2 (1.8)
心不全	3 (2.7)
低血圧	2 (1.8)
ショック	2 (1.8)
胃腸障害	2 (1.8)
治癒異常	2 (1.8)
気胸	2 (1.8)
呼吸不全	2 (1.8)

発現例数 (%)

重篤な有害事象のうち、アレルギー反応及び血小板減少症については因果関係が否定されなかったが、アレルギー反応は治験薬の投与中止後に回復が認められ、血小板減少症は継続であった。

投与中止に至った有害事象は、15 例 [敗血症性ショック 4 例、感染 3 例、心停止 2 例、膿瘍、アレルギー反応、敗血症、心内膜炎、低血圧、悪心、嘔吐、血小板減少症、痙攣、呼吸不全及び尿路感染各 1 例 (重複含む)] に認められた。治験薬との因果関係が否定されなかった 3 例 [アレルギー反応、感染、血小板減少症、悪心及び嘔吐各 1 例 (重複含む)] のうち血小板減少症を除く 2 例は治験薬投与中止後に回復が認められた。

6) 日本人 CAP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.4. 肺炎-4 : 3331-JA 試験<2007 年 11 月～2008 年 3 月>)

日本人 CAP 患者 (目標症例数 70 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内計 6 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 100/50mg 12 時間ごとに 30 分かけて点滴静脈内注射することと設定され、投与期間は 7～14 日間と設定された。

総投与症例 9 例全例が mITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析集団とされた。なお、

9 例が組み入れられた後、治験依頼者により試験全体の中止の判断がなされ¹¹⁸⁾、以後の組み入れは行われなかった。

有効性について、TOC 時の治癒率¹¹⁹⁾ は 66.7% (6/9 例) であった。

安全性について、有害事象⁹⁰⁾ (臨床検査値異常を含む) は、100% (9/9 例) [悪心 9 例、嘔吐及び下痢各 4 例、胃不快感、ALT 増加、AST 増加、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、BUN 増加、食欲不振、筋力低下、頭痛及び不眠症各 1 例 (重複含む)] に認められ、筋力低下及び不眠症を除き、因果関係は否定されなかった。

NCI/CTCAE グレード 2 以上の悪心は 77.8% (7/9 例)、グレード 2 以上の嘔吐は 11.1% (1/9 例) に認められ、制吐を目的とした投薬は 88.9% (8/9 例) に認められた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例 (肝障害) に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、治験薬投与中止後に回復が認められた。

投与中止に至った有害事象は 2 例 (食欲不振・下痢及び悪心・嘔吐各 1 例) に認められたが、治験薬投与中止後に回復が認められた。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、多剤耐性菌感染症の現状、治療上の問題点及び本剤を国内に導入する意義について、以下のように説明した。

現在、世界的規模で抗菌薬に対する耐性菌の増加が報告されており¹⁾、腹腔内感染症で問題となるグラム陰性菌では既存の抗菌薬に対して高い耐性率を示すこと¹²⁰⁾、*Acinetobacter* 属では多くの抗菌薬に耐性を獲得した多剤耐性株の出現が問題視されている³⁾ 等、カルバペネム系を含む β -ラクタム系やフルオロキノロン系等の抗菌薬の使用頻度増加による淘汰圧及び細菌のクローン増殖/伝播の結果、多剤耐性菌に起因する感染症のリスクが高まっている。2010 年度に実施された厚生労働省の調査¹²¹⁾ によると、カルバペネム系を含む広域 β -ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系の 3 系統の抗菌薬に対し広範な耐性を示す株が調査され、多剤耐性菌として報告された主な菌種は *E.coli*、*K. pneumoniae* 及び *E. cloacae* 等であった。

各種抗菌薬に対する耐性菌に対し、良好な治療効果をもたらす抗菌薬の選択肢は耐性化の進行とともに限定的となる傾向にあること、耐性菌に対し有効な抗菌薬であっても、抗菌スペクトルが狭いことや安全性上の懸念から使用が制限されることが多く、特に高齢患者や免疫機能が低下している患者では予後不良となり得ることが多いことから、多剤耐性菌に起因する感染症に対する新規薬剤の医療上の必要性は高い。

本剤は、多剤耐性グラム陽性菌、多剤耐性グラム陰性菌等に対して広域な抗菌活性を有することから、欧米では多剤耐性菌を含む主な原因菌による cSSSI 及び cIAI に対する治療選択肢のひとつとされ

¹¹⁸⁾ 安全性上の理由によるものではなく、日本での本剤の開発を中止するとの治験依頼者の判断により中止された。

¹¹⁹⁾ 治験薬投与終了後 10～21 日後における治癒、無効及び判定不能の定義は以下のとおりである。

治癒：すべての感染兆候及び症状の消失が認められた場合、胸部 X 線画像により改善が認められるか悪化が認められない場合、さらなる抗菌薬の投与を必要としない場合、症状の悪化又は新たな兆候及び症状が認められない場合。

無効：感染兆候及び症状の継続又は悪化が認められた場合、臨床所見の改善が認められない場合、治癒評価前に臨床的に重要な悪化が認められた場合、追加の抗菌薬療法が必要な場合、胸部 X 線画像にて異常が認められた場合、治験開始 2 日後に死亡した場合。

判定不能：追跡不能 (規定された臨床効果判定がなされていない)、割り付け後 2 日以内の死亡、感染症以外の原因による死亡等の場合

¹²⁰⁾ 中村竜也 他, *Jpn J Antibiot*, 58(1): 1-10, 2005

¹²¹⁾ 2010 年 9 月～12 月に実施した多剤耐性菌の実態調査「我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査」

ており⁴⁾、特に、MRSA、VRE 及び ESBL 産生腸内細菌科菌群 (*E.coli*、*Klebsiella* 属、*Acinetobacter* 属及びカルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* 等) に対して推奨されている抗菌薬のひとつとされている⁵⁾。本邦においても、第一選択薬が無効又は不耐容で既存薬が使用できない皮膚科領域感染症及び腹腔内感染症における治療薬は限られていることから、感染症関連の四学会 (社団法人日本感染症学会、社団法人日本化学療法学会、日本環境感染学会及び日本臨床微生物学会) が公表した「多剤耐性アシネトバクター (MDRA) 感染症に関する四学会からの提言」⁶⁾ において、MDRA 感染症に対する治療薬として、欧米では第一選択薬となっているような薬剤 (コリスチン及び本薬) を本邦でも使用できるようにすべきと提言されており、本邦においても多剤耐性菌による感染症に対する治療の選択肢として、本剤を導入する意義は高いと考える。

機構は、cSSSI 及び cIAI から検出される各種耐性菌に対する本邦での治療の現況及び各適応疾患における治療体系での本剤の臨床的位置付けについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

cSSSI 及び cIAI において検出される菌種について、米国外科感染症学会 (SIS) の「複雑性皮膚軟部組織感染症ガイドライン¹²²⁾」では、*S. aureus*、*P. aeruginosa*、*Enterococcus* 属に次いで、*E. coli*、*Enterobacter* 属、*Klebsiella* 属等が cSSSI の原因菌として挙げられている。また、米国感染症学会 (IDSA) の「複雑性腹腔内感染症ガイドライン¹²³⁾」では、cIAI の原因菌である *Pseudomonas* 属、*Proteus* 属、*Acinetobacter* 属、*Staphylococcus* 属及び主な腸内細菌科に属するグラム陰性菌は耐性菌である可能性が高い菌種とされており、米国感染管理疫学専門家協会 (APIC) による「医療環境における多剤耐性アシネトバクター・バウマニ伝播阻止ガイド¹²⁴⁾」では、*Acinetobacter* 属による創傷感染の報告や腹膜透析関連感染症の症例報告があるとされている。

以上の海外診療ガイドライン等における記載から、腸内細菌科に属するグラム陰性桿菌 (*E. coli*、*Klebsiella* 属、*Proteus* 属) 及び *Acinetobacter* 属は cSSSI 及び cIAI において重要な原因菌と考えられ、耐性菌である可能性が高いと考えられる。

なお、本邦における「抗菌薬適正使用生涯教育テキスト¹²⁵⁾」では、耐性グラム陰性菌として、ESBL 産生グラム陰性桿菌及び多剤耐性 *P. aeruginosa* が挙げられており、特に ESBL 産生グラム陰性桿菌として、*Klebsiella* 属、*E. coli*、*Enterobacter* 属、*Citrobacter* 属を含む腸内細菌科菌群及び *Acinetobacter* 属等が挙げられている。また、これら ESBL 産生菌の治療に推奨される抗菌薬として、カルバペネム系抗菌薬、ピペラシリン/タゾバクタム (PIPC/TAZ)、セフェピム (CFPM)、セフメタゾール、CPFX 及びアミノ配糖体系抗菌薬が挙げられており、本剤はこれらの抗菌薬に耐性を示す場合に使用されることが考えられる。

以上より、本剤は cSSSI 及び cIAI の主な原因菌であり、耐性化が懸念されているグラム陰性桿菌 (*Klebsiella* 属、*E. coli*、*Enterobacter* 属、*Citrobacter* 属を含む腸内細菌科菌群及び *Acinetobacter* 属) で、ペニシリン系抗菌薬 + β -ラクタマーゼ阻害薬、広域セファロsporin系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬及びアミノ配糖体系抗菌薬等に耐性を示す場合の使用が推奨されると考える。また、安全性の懸念やアレルギー等の理由から他の抗菌薬が使用できない感染症患者におけ

¹²²⁾ May AK et al, *Surgical Infections*, 10(5): 467-499, 2009

¹²³⁾ Solomkin JS et al, *Clin Infect Dis*, 50: 133-164, 2010

¹²⁴⁾ Guide to the Elimination of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Transmission in Healthcare Settings (2010) , http://www.apic.org/Resource/_EliminationGuideForm/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/File/APIC-AB-Guide.pdf <2012 年 7 月 >

¹²⁵⁾ 古川恵一, 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト. 日本化学療法学会抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会編, 178-193, 2008

る治療、重症患者の治療やアウトブレイク時の様な緊急時における治療において、本剤の使用が推奨されると考える。

機構は、以下のとおり考える。

本邦を含め世界的に多剤耐性菌による感染症の問題が浮上しており、本邦でも海外から転院した患者でカルバペネム耐性遺伝子である KPC を有する *K. pneumoniae* が散発的に検出されていること¹²⁶⁾、カルバペネム系抗菌薬への耐性をもつ多剤耐性遺伝子である NDM-1 を有するグラム陰性桿菌が本邦でも検出されていること¹²⁷⁾、MDRA の検出は散発的に認められており¹²⁸⁾、平成 22 年度に報告された MDRA のアウトブレイクでは、一部の症例で感染と死亡の因果関係が否定できない例も認められていることから¹²⁹⁾、今後本邦においても、多剤に耐性のグラム陰性桿菌による感染症のリスクが増加する可能性が懸念される。

国内外で散発的に認められる多剤に耐性のグラム陰性桿菌に対して有効性が期待できる抗菌剤は、海外で承認されている薬剤も含めわずかであり、本邦で現在承認されているものはない。本剤は、カルバペネム系抗菌薬を含め日常診療下で使用されるほとんどの広域抗菌剤が耐性である NDM-1 産生グラム陰性桿菌に対して、コリスチンとともに良好な抗菌活性を示しており〔3. 非臨床試験に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(1) 効力を裏付ける試験、3) 各種耐性菌に対する抗菌活性〕の項参照〕、カルバペネム系抗菌薬に対して低感受性又は耐性である *Acinetobacter* 属に対しても、良好な抗菌活性を示している¹³⁰⁾ ことを踏まえると、多剤耐性菌による cSSSI 及び cIAI 治療薬の選択肢のひとつとして本剤の医療上の必要性はあると考える。

一方で、通常診療に用いられるほぼすべての抗菌薬に耐性を示す細菌による感染症が本剤の適用対象と考えられることから、本剤に対する耐性菌出現を防止するため、本剤の使用については慎重に判断されるべきであり、本剤使用の基準を設定する等の対策を行うことにより、適正使用の推進策を講じる必要があると考える〔詳細は、「＜審査の概略＞(6) 製造販売後の検討事項について、1) 適正使用の方策及び製造販売後調査について」の項参照〕。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 有効性について

機構は、皮膚・軟部組織感染症（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及びびらん・潰瘍の二次感染）及び腹腔内感染症（腹膜炎、腹腔内膿瘍及び胆嚢炎）について、以下のとおり提出された海外臨床試験成績を中心に臨床的效果及び細菌学的効果について検討した結果、これらの疾患に対する本剤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、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

¹²⁶⁾ 諸熊由子 他、日本臨床微生物学雑誌, 19(4): 136, 2009、厚生労働省健康局結核感染症課報道発表資料 平成 22 年 11 月 18 日「我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査」における KPC 型カルバペネマーゼ産生肺炎桿菌の検出について

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/multidrug-resistant-bacteria_o.pdf<2012 年 7 月>

¹²⁷⁾ 厚生労働省健康局結核感染症課報道発表資料 平成 22 年 10 月 4 日「我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査」におけるニューデリー・メタロ-β-ラクタマーゼ 1 (NDM-1) 産生肺炎桿菌の検出について

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/multidrug-resistant-bacteria_n.pdf<2012 年 7 月>

¹²⁸⁾ 病原微生物検出情報月報, 31: 201-202, 2010

¹²⁹⁾ http://www.teikyo-u.ac.jp/hospital/file/topics20111202_01.pdf<2012 年 7 月>

¹³⁰⁾ Scheetz MH et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 51(5): 1621-1626, 2007

1) 臨床データパッケージの構成について

申請者は、海外臨床試験成績を利用して本剤の有効性を評価することの適切性について、以下の3点から説明した。

① 国内外の感受性及び薬物動態の異同について

cSSSI 及び cIAI の主要な原因菌に対する本薬の抗菌活性について、国内外で特段の差異は認められず [「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 国内外の感受性の異同について」の項参照]、本薬の日本人及び外国人における薬物動態パラメータについても、日本人と外国人で大きな差異は認められなかった [「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 国内外の薬物動態の異同について」の項参照]。

② 海外臨床試験における対照薬の適切性について

cSSSI 試験で対照薬として用いられた VCM 及び AZT、cIAI 試験で対照薬として用いられた IPM/CS について、VCM は MRSA 感染を伴う cSSSI に対して本邦でも使用されていること、AZT は本邦で cSSSI に対する適応を有していないが、適応菌種としてグラム陰性菌を含んでいること、IPM/CS は国内外で同様な適応症と適応菌種を有していることを踏まえ、本邦で想定される本剤の位置づけを考慮し、海外臨床試験で用いられた対照薬は適切と考える。

③ 国内外の診断基準及び治療体系の差異について

国内外の cSSSI の診断基準について、国内外とも明確な基準は設定されていないものの、cSSSI の臨床試験の選択基準として参照すべき項目として、日本化学療法学会の「皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準」¹³¹⁾ と FDA のガイダンス¹³²⁾、皮膚科感染症の治療体系として「抗菌薬使用のガイドライン：皮膚科感染症」¹³³⁾ と IDSA ガイドライン：皮膚軟部組織感染症¹³⁴⁾ を比較した結果は下表のとおりであり、国内外での診断基準及びその治療体系は米国の診断基準及び治療体系に含まれており、大きな差異はないと考えられた。

表 国内外における cSSSI の診断基準と治療体系

国内	海外
皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準	The draft guidance for industry, Uncomplicated and Complicated skin and skin structure infections- developing antimicrobial drugs for treatment
臨床試験の選択基準に参照すべき項目： 次の感染症状が明確な患者 1) 膿瘍性疾患：自発痛・圧痛、発赤*、腫脹**、排膿（膿汁性状）、浸出液（性状）、発熱 2) 潰瘍の二次感染：同上 3) 関連組織感染症の皮膚への波及：同上 *発赤は、新鮮なものを指す。観察に際し、範囲、色調及び局所熱感を記録する。 **腫脹は、みずみずしいものを指す。硬結は含まない。	臨床試験の選択基準に参照すべき項目： 1) 感染部位の皮膚の解剖学的部位 2) 感染の程度（例：範囲） 3) 表在性、深在性障害 4) 局所所見（a. 紅斑、b. 腫脹、c. 圧痛、d. 発赤の程度、e. 熱感） 5) 感染の原因（例：外傷、自発的、咬刺傷） 6) 基礎疾患（例：糖尿病） 7) 治療開始前及び治療中の医薬品/外科治療 8) 感染部位の写真（選択的であるが有用）

¹³¹⁾ 皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準、日本化学療法学会雑誌, 49(12): 992-994, 2001

¹³²⁾ The draft guidance for industry, Uncomplicated and Complicated Skin and Skin Structure Infections - Developing Antimicrobial Drugs for Treatment published in 1998. <http://www.fda.gov/ohrtms/dockets/98fr/2566dft.pdf> < 2012 年 7 月 >

¹³³⁾ 日本感染症学会、日本化学療法学会、抗菌薬使用のガイドライン、II-6.（皮膚科感染症）、2005

¹³⁴⁾ Stevens DL et al, *Clin Infect Dis*, 41: 1373-1406, 2005

国内	海外
抗菌薬使用のガイドライン：皮膚科感染症 IDSA	ガイドライン：皮膚軟部組織感染症
治療体系： ・皮膚の細菌感染症の大部分は化膿球菌（ブドウ球菌属とレンサ球菌属）による感染症である。<i>S. aureus</i> は皮膚科感染症で最も分離頻度の高い細菌で、特に局所的、全身的易感染宿主では MRSA 感染症が増加している。 ・皮膚感染症と原因菌は比較的良好に対応している。膿皮症では原因菌の大部分が黄色ブドウ球菌で、β-ラクタム系（ペニシリン系及びセフェム系）。グラム陰性桿菌による場合は、ニューキノロン系や第三世代セフェム系、ファロペネム。化膿レンサ球菌の場合はペニシリン系、セフェム系の中から選ぶ。 ・慢性膿皮症では抗菌薬の投与はあくまで対症療法であり、感染症状が治まったら、手術適応を考慮する。抗菌薬はセフェム系も有効であるが、原因菌が多彩であるため、ミノサイクリン（MINO）系、ニューキノロン系。 ・術後感染症の主な原因菌は膿皮症と同じくグラム陽性球菌なので、ペニシリン系や第一世代セフェム系。 ・潰瘍の二次感染症には、全身症状が生じた場合はカルバペネム系を投与する。	治療体系： ・抗菌薬耐性の出現：MRSA とエリスロマイシン耐性化膿連鎖球菌（ERSP）は、皮膚軟部組織感染の一般的な原因菌である。 ・軽度の皮膚軟部組織感染であれば、半合成ペニシリン系、第一及び第二世代の経口セファロスポリン系、マクロライド系、クリンダマイシン（CLDM）等。 ・MRSA に対しては、VCM、LZD、CLDM、ダブトマイシン、ドキシサイクリン（DOXY）及び MINO 等を使用する。 ・手術部位の皮膚軟部組織感染症（消化管以外）の場合には、オキサシリン（MPIPC）、第一世代セファロスポリン系、セフォキシチン、ABPC/SBT。 ・皮膚、筋膜、筋肉における壊死性感染症の治療：混合感染の場合にはアンピシリン/スルバクタム、又は PIPC/TAZ、+CLDM、+CPFX 等。レンサ球菌ではペニシリン + CLDM。<i>S. aureus</i> ではナフシリン、MPIPC、セファゾリン、VCM（耐性菌）、CLDM。

cIAI の診断基準及び治療体系について、国内外ともガイドラインで定義されていないことから、腹腔内感染症の診断基準を日本化学療法学会の「腹腔内感染症の臨床評価のためのガイダンス」¹³⁵⁾ と本剤の臨床試験成績（301-WW 試験）、腹腔内感染症の治療体系を「抗菌薬使用のガイドライン：外科系感染症、一般・消化器外科領域」¹³⁶⁾ と IDSA ガイドライン：Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children と比較した結果は下表のとおりであり、国内外の腹腔内感染症に関する診断基準と治療体系に大きな差異はないと考えられた。

表 国内外における cIAI の診断基準と治療体系

国内	海外
「腹腔内感染症の臨床評価のためのガイダンス」	海外 cIAI 試験（301-WW 試験）
臨床試験の選択基準に参照すべき項目： 1) 炎症所見、腹部所見、画像などにより臨床的に腹腔内感染の証拠があり、①手術又は感染部位の経皮的ドレナージ、胆嚢・胆管（胆道）ドレナージなどが計画又は既に 24 時間以内に実施された症例。ただし骨盤内炎症性疾患や胆嚢炎においては、治療にドレナージ不要と判断され、実施されない場合も選択可とする（ただし、この場合も穿刺による検体採取が必須）。②術後感染においては、①に加え、手術時に留置されたドレーンから消化管内容液、膿性排液などが確認された患者。 2) 当該抗菌薬投与前の他の抗菌薬投与は次の場合許される：他の抗菌薬投与開始後 24 時間以内の場合、あるいは 24 時間以上でもその抗菌薬が無効の場合。 3) 当該抗菌薬以外の抗菌薬は原則として試験開始前に中止する。 4) 手術やドレナージなどの処置後に登録された症例では手術・処置時の 1 回のみ当該抗菌薬以外の抗菌薬の投与は許される。 5) 当該抗菌薬投与開始前に微生物学的評価のための検体が採取可能、もしくは当該抗菌薬投与開始後 24 時間以内に採取することができると判断された患者。	臨床試験の選択基準に参照すべき項目： 以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。 腹腔内膿瘍の診断が確定又は推定され、開腹、腹腔鏡検査、又は経皮的腹腔内膿瘍ドレナージを受けた、もしくは必要であると判断された者。以下に合致する cIAI 患者。 1) 腹腔内膿瘍 2) 手術後に発現した腹腔内膿瘍（肝臓及び脾臓を含む）で、治験薬以外の抗菌薬を 48 時間～5 日間投与され、腹腔内感染部位からの培養が得られた者 3) 穿孔（明らかに視認できるもの）並びに膿瘍又は虫垂周囲の膿瘍を合併した虫垂炎 4) 膿瘍の形成又は糞便汚染による穿孔性憩室炎 5) 穿孔又は蓄膿を伴った複雑性胆嚢炎 6) 膿瘍又は糞便汚染を伴った大腸、小腸の穿孔 7) 化膿性腹膜炎又は糞便汚染を伴う腹膜炎 8) 手術の前少なくとも 24 時間持続している胃又は十二指腸の穿孔性潰瘍 9) 手術の前少なくとも 12 時間持続している外傷性腸穿孔

¹³⁵⁾ 日本化学療法学会, 各科領域感染症の臨床評価のためのガイダンス (案), 2008

¹³⁶⁾ 日本感染症学会, 日本化学療法学会, 抗菌薬使用のガイドライン, II-7-4. (外科系感染症), 2005

国内	海外
抗菌薬使用のガイドライン：外科系感染症、一般・消化器外科領域	IDSA ガイドライン：Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children
治療体系： ・腹膜炎は、原発性細菌性腹膜炎、続発性（二次性）腹膜炎、三次性腹膜炎に分類される。 ・原発性細菌性腹膜炎の原因菌は大腸菌の分離頻度が高く、次いでグラム陽性球菌。第二世代セファロスポリン系、第二世代セファマイシン系あるいはβ-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系を選択。 ・続発性（二次性）腹膜炎の原因は、消化性潰瘍などの消化管の穿孔、虫垂炎や憩室炎などの炎症巣からの波及あるいは外傷による消化管の穿孔などがある。上部消化管穿孔（胃・十二指腸穿孔など）ではグラム陽性球菌の割合が高いので、広域ペニシリン系、第一、第二世代セフェム系が選ばれる。下部消化管穿孔ではグラム陰性桿菌や嫌気菌の関与が高く、複数菌の感染であるためセファマイシン系、カルバペネム系、注射用ニューキノロン系、第二～第四世代セフェム系。	治療体系： ・軽度～中等度の市中型腹腔内感染症（成人）では、小腸、虫垂、大腸に由来する通性好気性グラム陰性桿菌、グラム陽性レンサ球菌に対して活性のある抗菌薬を選択する。単剤投与の場合、エルタペネム、セフォキシチン、MFLX、本薬、チカルシリン-クラブラン酸。併用投与：セファゾリン、セフロキシム、セフトリアキソン、セフォタキシム、CPFX、又は LVFX、これら各抗菌薬とメトロニダゾールとを併用する。 ・重度の市中型腹腔内感染症（成人）では、グラム陰性菌に対して広域活性を示す次の抗菌薬。単剤投与の場合、IPM/CS、メロペネム、ドリベネム、PIPC/TAZ。併用投与：CFPM、CAZ、CPFX、LVFX、これら各抗菌薬とメトロニダゾールとを併用する。

以上より、海外臨床試験成績を利用して本剤の有効性を評価することは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

本剤の日本人における有効性を検討するためには、本来であれば、多剤に耐性であることが確認されたグラム陰性桿菌による cSSSI 及び cIAI を対象とした検証的な臨床試験を実施する必要があると考えるが、多剤耐性菌による感染症の発生は、一般に散発的かつ単独施設におけるアウトブレイクであると考えられること、また、多剤耐性のグラム陰性菌による cSSSI 患者及び cIAI 患者は、免疫不全を呈すること、高齢であること及び集中治療を要すること等を踏まえると、臨床試験の実施可能性が乏しいことが想定され、有効性及び安全性を適切に評価する臨床試験の実施は困難と考えられる。

その上で、国内外における対照薬の位置づけは厳密に同一とはいえないものの、本剤の医療上の必要性は高いと考えること [「＜審査の概略＞（1）本剤の臨床的位置付けについて」の項参照]、国内外における cSSSI 及び cIAI の診断基準、治療体系、原因菌の種類、本薬に対する原因菌の感受性 [「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）国内外の感受性の異同について」の項参照] 及び本薬の薬物動態パラメータ [「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）国内外の薬物動態の異同について」の項参照] について、国内外で大きな差異は認められていないと考えられることから、cSSSI 及び cIAI に対する本剤の有効性について、海外臨床試験成績を基に評価することは可能と判断した。また、多剤耐性グラム陰性菌を原因菌とする cSSSI 及び cIAI に対する本剤の有効性については、医療現場において本剤が使用されるべき状況を踏まえ、「多剤耐性」の定義について議論を行うとともに [「＜審査の概略＞（4）効能・効果、2）適応菌種について、① 多剤耐性について」の項参照]、2 系統以上の抗菌薬に耐性を認めた原因菌による cSSSI 及び cIAI への本剤の有効性を海外臨床試験成績を基に評価すること及び多剤に耐性である国内臨床分離グラム陰性菌の本薬に対する感受性を評価すること等によって評価可能と判断した。

2) cSSSI 及び cIAI に対する有効性について

① cSSSI における有効性について

申請者は、cSSSI に対する本剤の有効性について以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（300-US/CA 及び 305-WW 試験）において、CE 集団及び c-mITT 集団における TOC 時における治癒率の群間差の 95%信頼区間の下限値は、事前に設定した非劣性マージン（ $\Delta = -15\%$ ）を上回っており、本剤の VCM + AZT に対する非劣性が検証された [「＜提出された資料の

概略＞（3）第Ⅲ相試験」の項参照］。

また、300-US/CA 及び 305-WW 試験の併合データにおいて、CE 集団における適応症別の TOC 時における治癒率は、下表のとおりであり、いずれの適応症においても、VCM + AZT と同様の臨床効果を示し、本剤群で治癒率の低下した疾患は認められなかった。なお、c-mITT 集団における、TOC 時の治癒率は本剤群 77.1～100%、VCM + AZT 群 71.9～100%であり、同様の結果が示されている。

表 300-US/CA 及び 305-WW 併合データにおける適応症ごとの TOC 時の治癒率（CE 集団）

臨床診断	本剤群	VCM + AZT 群	群間差 [95%信頼区間]
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 100.	0% (9/9 例) 100.	0% (9/9 例) 0.	0 [-37.1, 37.1] %
深在性皮膚科領域感染症 86.	3% (227/263 例) 87.	87.3% (226/259 例) 87.	-0.9 [-7.1, 5.2] %
びらん・潰瘍の二次感染 80.	0% (24/30 例) 82.	6% (19/23 例) -2	.6 [-25.0, 22.4] %
慢性膿皮症 87.	1% (101/116 例) 91.	91.4% (106/116 例) 91.	-4.3 [-13.2, 4.5] %
その他 100.	0% (4/4 例) 100.	0% (4/4 例) 0.	0 [-60.4, 60.4] %

② cIAI における有効性について

申請者は、cIAI に対する本剤の有効性について以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（301-WW 及び 306-WW 試験）において、ME 集団及び m-mITT 集団における TOC 時における治癒率の群間差の 95%信頼区間の下限値は、事前に設定した非劣性マージン（ $\Delta = -15\%$ ）を上回っており、本剤の IPM/CS に対する非劣性が検証された〔「＜提出された資料の概略＞（3）第Ⅲ相試験」の項参照〕。

また、301-WW 試験及び 306-WW 試験の併合データにおいて、ME 集団における適応症別の TOC 時治癒率は、下表のとおりであった。いずれの適応症でも、本剤群では IPM/CS 群と同様の臨床効果を示し、本剤群で治癒率の低下した疾患は認められなかった。なお、m-mITT 集団でも同様に、TOC 時の治癒率は、本剤群 76.9～93.8%、IPM/CS 群 75.2～90.5%であり、同様の結果が示されている。

表 301-WW 及び 306-WW 併合データにおける適応症ごとの TOC 時の治癒率（ME 集団）

適応症	本剤群 IPM/C	S 群	群間差 [95%信頼区間]
腹膜炎 81.	9% (77/94 例) 82.	4% (70/85 例) -0	.4 [-12.4, 11.8] %
腹腔内膿瘍 85.	3% (295/346 例) 85.	7% (299/349 例) -0	.4 [-5.9, 5.1] %
胆嚢炎 97.	1% (67/69 例) 94.	6% (70/74 例) 2.	5 [-6.4, 11.4] %
その他 66.	7% (2/3 例) 60.	0% (3/5 例) 6.	7 [-56.6, 60.0] %

機構は、cSSSI 及び cIAI を対象とした海外臨床試験において、本剤の対照薬（cSSSI：VCM + AZT、cIAI：IPM/CS）に対する非劣性が検証されており、各適応疾患における有効性についても、対照と同様の治癒率が示されていることから、cSSSI 及び cIAI に対する本剤の有効性は期待できるものと考ええる。

3) 細菌学的効果について

① cSSSI における細菌学的効果について

申請者は、cSSSI における細菌学的効果について以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（300-US/CA 及び 305-WW 試験）の ME 集団における TOC 時の菌消失率（確定又は推定）¹³⁷⁾ は、下表のとおりであった。

¹³⁷⁾ 以下の基準にしたがい細菌学的効果が被験者ごとに評価された。

消失（確定又は推定）：感染の原発部位から採取した検体の反復培養の結果、ベースライン時に分離同定された原因菌又は分離菌が確認されない（確定）。臨床的に「治癒」と判定され、培養に用いる検体を採取する必要がない（推定）。

存続（確定又は推定）：感染の原発部位から採取した検体の反復培養の結果、ベースライン時に分離同定された原因菌又は分離菌が確認される（確定）。臨床的に「無効」と判定され、細菌学的データが得られない（推定）。

菌交代：治験薬の投与期間中に感染部位から新たな分離菌が分離同定され、感染症の臨床徴候及び症状が出現又は悪化した。

表 TOC 時の菌消失率（確定又は推定）（ME 集団）

試験名	本剤群	VCM + AZT 群	群間差 [95%信頼区間]
300-US/CA	78.3% (90/115 例) 77.	0% (87/113 例) 1.	3 [-10.4, 13.0] %
305-WW	84.8% (139/164 例) 93.	2% (138/148 例) -8	.5 [-16.0, -1.0] %

機構は、305-WW 試験では本剤群では VCM + AZT 群と比較して、菌消失率が低下した要因を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、305-WW 試験において、本剤群で菌消失率が低下した要因として、メチシリン感性 *S. aureus* (MSSA) における菌消失率が本剤群で VCM + AZT 群よりも低下していた [それぞれ 87.8% (79/90 例) 及び 96.1% (74/77 例)] ことが考えられたが、300-US/CA 試験では、MSSA における菌消失率は本剤群と VCM + AZT 群で同様であり [それぞれ 91.1% (41/45 例) 及び 81.4% (35/43 例)] であり、305-WW 試験で MSSA に対する菌消失率が本剤群で低下した理由は明確にはなっていないものの、305-WW 試験では、CE 集団及び c-mITT 集団における治癒率の群間差の 95%信頼区間の下限値は、事前に設定された非劣性マージン ($\Delta = -15\%$) を上回っており、VCM + AZT に対する本剤の非劣性が検証されていることから、本剤の有効性が VCM + AZT よりも劣るものではないと考える。なお、305-WW 試験において、適応菌種である *E. coli* における菌消失率は、本剤群及び VCM + AZT 群でそれぞれ 90.9% (20/22 例) 及び 95.7% (22/23 例) であり、大きな差異は認められなかった。

機構は、海外臨床試験において、305-WW 試験では、菌消失率が低下しており、その要因は明確になっていないと考えるが、300-US/CA 試験では VCM + AZT とほぼ同様であること及び 305-WW 試験では本申請における適応菌種である *E. coli* における菌消失率が本剤及び VCM + AZT で大きな差異はないことを踏まえると、本剤の有効性は期待できるものとする。

② cIAI における細菌学的効果について

申請者は、cIAI における細菌学的効果について以下のように説明した。

301-WW 及び 306-WW 試験の ME 集団における TOC 時の菌消失率（確定又は推定）¹³⁸⁾ は下表のとおりであった。

なお、治験薬の投与期間中に感染の原発部位以外の部位から新たな菌が分離され、臨床徴候及び症状を伴っていた場合（尿路感染、肺炎、菌血症等）有害事象として取り扱った。

判定不能：次の基準を1項目以上満たした場合。治験薬の投与期間中、感染症に関連しない理由で死亡した場合、治験薬初回投与から2日以内に死亡した場合、追跡不能となった（臨床効果の判定が行われなかった）場合、又はベースライン時に原因菌が分離同定されなかった場合。

¹³⁸⁾ 以下の基準にしたがい細菌学的効果が被験者ごとに評価された。

消失（確定又は推定）：感染の原発部位から採取した検体の反復培養の結果、ベースライン時に分離同定された分離菌が確認されない（確定）。臨床的に「治癒」と判定され、培養に用いる検体を採取する必要がない（推定）。

存続（確定又は推定）：感染の原発部位から採取した検体の反復培養の結果、ベースライン時に分離同定された分離菌が確認される（確定）。臨床的に「無効」と判定され、細菌学的データが得られない（推定）。

菌交代：治験薬の投与期間中に感染部位から新たな分離菌が分離同定され、感染症の臨床徴候及び症状が出現又は悪化した。

なお、治験薬の投与期間中に感染の原発部位以外の部位から新たな菌が分離され、臨床徴候及び症状を伴っていた場合（尿路感染、肺炎、菌血症等）有害事象として取り扱った。

判定不能：次の基準を1項目以上満たした場合。追跡不能となった（臨床効果の判定が行われなかった）場合、ベースライン時に原因菌が分離同定されなかった場合、治験薬初回投与から2日以内に死亡した場合、又は治験薬初回投与から3日以降に感染症に関連しない理由（治験責任医師の判断による）で死亡した場合。

表 TOC 時の菌消失率（確定又は推定）（ME 集団）

試験名	本剤群	IPM/CS 群	群間差（%） [95%信頼区間]
301-WW 試験	80.6% (199/247)	82.4% (210/255)	-1.8 [-9.0, 5.4] %
306-WW 試験	91.3% (242/265)	89.9% (232/258)	1.4 [-4.0, 6.8] %

機構は、2 つの海外試験において、IPM/CS とほぼ同様の菌消失率が示されており、ME 集団及び m-MITT 集団における治癒率の群間差の 95%信頼区間の下限値は、事前に設定された非劣性マージン ($\Delta = -15\%$) を上回っており、IPM/CS に対する本剤の非劣性が検証されていることから、本剤の cIAI に対する有効性は期待できるものとする。

(3) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、海外第Ⅲ相試験及び海外製造販売後の安全性情報を中心に、以下のとおり審査を行った結果、本剤は対照薬（cSSSI：VCM + AZT、cIAI：IPM/CS）よりも死亡率が高値を示しており、この事実については適切に情報提供を行う必要があると考える。また、本剤の安全性について、一定の忍容性は認められると判断するものの、現時点で、日本人患者における本剤の安全性の情報は極めて限定的であること、及び日本人 CAP 患者を対象とした国内臨床試験では悪心及び嘔吐等の有害事象が海外臨床試験と比較して高頻度に認められ、投与中止例も認められていることから [「＜提出された資料の概略＞ (3) 第Ⅲ相試験、6) 日本人 CAP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照]、本剤の承認後には全例を対象とした製造販売後調査を実施し、日本人患者に対する安全性について情報収集する必要があると考える。また、本剤投与時の死亡及び悪心・嘔吐等の発現状況について、製造販売後に注意深く情報収集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、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

1) 第Ⅲ相試験の安全性について

① cSSSI における安全性について

申請者は、cSSSI における本剤の安全性について以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験 (300-US/CA 及び 305-WW 試験) の併合データにおいて、本剤群又は VCM + AZT 群のいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象⁹⁰⁾ は下表のとおりであり、本剤群で最も多く認められた有害事象は悪心及び嘔吐であった。

表 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (300-US/CA 及び 305-WW 試験の併合解析)^{a)}

有害事象	本剤群 (566 例)	VCM + AZT 群 (550 例)
合計 383	(67.7)	336 (61.1)
腹痛 18	(3.2) 11	(2.0)
発熱 13	(2.3) 27	(4.9)
頭痛 49	(8.7) 37	(6.7)
疼痛 27	(4.8) 17	(3.1)
高血圧 14	(2.5) 25	(4.5)
静脈炎	9 (1.6) 17	(3.1)
食欲不振 19	(3.4)	2 (0.4)
便秘 14	(2.5) 22	(4.0)
下痢 48	(8.5) 28	(5.1)
消化不良 21	(3.7)	5 (0.9)
悪心 195	(34.5)	45 (8.2)
嘔吐 111	(19.6)	20 (3.6)
APTT 延長 20	(3.5)	8 (1.5)
貧血 10	(1.8) 20	(3.6)
PT 延長 18	(3.2)	5 (0.9)

有害事象	本剤群 (566 例)	VCM + AZT 群 (550 例)
AST 増加 10	(1.8) 28	(5.1)
ALT 増加	8 (1.4) 34	(6.2)
浮動性めまい 20	(3.5) 12	(2.2)
不眠症 14	(2.5) 21	(3.8)
そう痒症 24	(4.2) 40	(7.3)
発疹 11	(1.9) 32	(5.8)
処置に対する局所反応 19	(3.4) 16	(2.9)
発現例数 (%)		

本剤群で認められた有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、認められた事象の重症度の分布は VCM + AZT と同様であった（悪心及び嘔吐については、「(3) 悪心及び嘔吐について」の項参照）。

② cIAI における安全性について

申請者は、cIAI における本剤の安全性について以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（301-WW 及び 306-WW 試験）の併合データにおいて、本剤群又は IPM/CS 群のいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象⁹⁰⁾は下表のとおりであり、本剤で最も多く認められた有害事象は悪心及び嘔吐であった。

表 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象（301-WW 及び 306-WW 試験）

有害事象	本剤群 (817 例)	IPM/C	S 群 (825 例)
合計	603 (73.8)		591 (71.6)
腹痛	65 (8.0)		55 (6.7)
発熱	74 (9.1)		99 (12.0)
頭痛	28 (3.4)		48 (5.8)
感染	83 (10.2)		45 (5.5)
高血圧	49 (6.0)		51 (6.2)
静脈炎	16 (2.0)		33 (4.0)
便秘	21 (2.6)		29 (3.5)
下痢	113 (13.8)		109 (13.2)
悪心	199 (24.4)		157 (19.0)
嘔吐	157 (19.2)		118 (14.3)
貧血	39 (4.8)		43 (5.2)
白血球増加症	36 (4.4)		20 (2.4)
血小板血症	49 (6.0)		53 (6.4)
アルカリホスファターゼ増加	33 (4.0)		21 (2.5)
治癒異常	37 (4.5)		24 (2.9)
低カリウム血症	19 (2.3)		26 (3.2)
低タンパク血症	48 (5.9)		30 (3.6)
乳酸脱水素酵素増加	38 (4.7)		37 (4.5)
末梢性浮腫	30 (3.7)		36 (4.4)
AST 増加	24 (2.9)		28 (3.4)
ALT 増加	27 (3.3)		23 (2.8)
咳嗽増加	33 (4.0)		40 (4.8)
呼吸困難	30 (3.7)		23 (2.8)
肺理学的所見	25 (3.1)		28 (3.4)
処置に対する局所反応	94 (11.5)		96 (11.6)
発現例数 (%)			

本剤群で認められた有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、認められた事象の重症度の分布は IPM/CS と同様であった（悪心及び嘔吐については、「(3) 悪心及び嘔吐について」の項参照）。

③ 本剤投与時における安全性の民族差について

申請者は、本剤投与時における安全性の民族差について、以下のように説明した。

cSSSI を対象とした海外第Ⅲ相試験（300-US/CA 及び 305-WW 試験）の併合データにおいて、アジア人とアジア人以外での有害事象⁹⁰⁾ 発現状況は下表のとおりであった。アジア人及びアジア人以外の両人種において最も多く認められた事象は悪心及び嘔吐であり、アジア人では食欲不振も多く認められたが、発現した有害事象はほぼ同様であった。

表 アジア人で2例以上に認められた有害事象（300-US/CA 及び 305-WW 試験の併合解析）

有害事象	アジア人		アジア人以外	
	本剤群 (19 例)	VCM + AZT 群 (22 例)	本剤群 (547 例)	VCM + AZT 群 (528 例)
合計	18 (94.7)	19 (86.4)	365 (66.7)	317 (60.0)
腹痛	2 (10.5)	2 (9.1)	16 (2.9)	9 (1.7)
頭痛	4 (21.1)	0 (0.0)	45 (8.2)	37 (7.0)
疼痛	2 (10.5)	2 (9.1)	25 (4.6)	15 (2.8)
腹部膨満	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲不振	7 (36.8)	0 (0.0)	12 (2.2)	2 (0.4)
便秘	2 (10.5)	1 (4.5)	12 (2.2)	21 (4.0)
下痢	2 (10.5)	0 (0.0)	46 (8.4)	28 (5.3)
悪心	8 (42.1)	1 (4.5)	187 (34.2)	44 (8.3)
嘔吐	7 (36.8)	1 (4.5)	104 (19.0)	19 (3.6)
浮動性めまい	2 (10.5)	0 (0.0)	18 (3.3)	12 (2.3)
そう痒症	3 (15.8)	3 (13.6)	21 (3.8)	37 (7.0)
発疹	2 (10.5)	4 (18.2)	9 (1.6)	28 (5.3)

発現例数 (%)

cIAI を対象とした海外第Ⅲ相試験（301-WW 及び 306-WW 試験）の併合データ及び中国人の cIAI 患者を対象とした 316-CN 試験において、海外第Ⅲ相試験におけるアジア人とアジア人以外並びに 316-CN 試験での有害事象⁹⁰⁾ 発現状況は下表のとおりであり、アジア人及びアジア人以外の両人種において悪心及び嘔吐が多く認められた。また、中国人を対象とした 316-CN 試験においても悪心及び嘔吐は多く認められたが、その他ビリルビン血症も多く認められた。

表 アジア人で5%以上に認められた有害事象（301-WW 及び 306-WW 試験の併合、316-CN 試験）

有害事象	301-WW 及び 306-WW 試験 316-				CN 試験	
	アジア人		アジア人以外		中国人	
	本剤群 (66 例)	IPM/CS 群 (61 例)	本剤群 (751 例)	IPM/CS 群 (764 例)	本剤群 (97 例)	IPM/CS 群 (102 例)
合計 53	(80.3) 46	(75.4) 550	(73.2) 545	(71.3) 78	(80.4) 55	(53.9)
腹痛	9 (13.6)	5 (8.2) 56	(7.5) 50	(6.5)	2 (2.1)	0 (0.0)
胸痛	4 (6.1)	1 (1.6)	8 (1.1)	7 (0.9)	3 (3.1)	1 (1.0)
発熱	8 (12.1)	7 (11.5) 66	(8.8) 92	(12.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
感染	7 (10.6)	2 (3.3) 76	(10.1) 43	(5.6)	2 (2.1)	0 (0.0)
腹部膨満	2 (3.0)	6 (9.8) 12	(1.6) 12	(1.6)	7 (7.2)	2 (2.0)
下痢	9 (13.6)	9 (14.8) 104	(13.8) 100	(13.1)	5 (5.2)	9 (8.8)
悪心 15	(22.7)	3 (4.9) 184	(24.5) 154	(20.2) 21	(21.6)	4 (3.9)
嘔吐	9 (13.6)	2 (3.3) 148	(19.7) 115	(15.2) 12	(12.4)	2 (2.0)
好酸球増加症	1 (1.5)	4 (6.6)	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
白血球増加症	5 (7.6)	2 (3.3) 31	(4.1) 18	(2.4)	1 (1.0)	0 (0.0)
血小板血症	4 (6.1)	5 (8.2) 45	(6.0) 48	(6.3)	6 (6.2)	6 (5.9)
アミラーゼ増加	4 (6.1)	3 (4.9) 20	(2.7)	9 (1.2)	8 (8.2)	9 (8.8)
ビリルビン血症	4 (6.1)	1 (1.6) 18	(2.4)	9 (1.2) 21	(21.6) 12	(11.8)
低タンパク血症 10	(15.2)	6 (9.8) 38	(5.1) 24	(3.1) 10	(10.3) 11	(10.8)
LDH 増加	6 (9.1)	6 (9.8) 32	(4.3) 31	(4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST 増加	4 (6.1)	6 (9.8) 20	(2.7) 22	(2.9)	6 (6.2)	7 (6.9)
ALT 増加	5 (7.6)	3 (4.9) 22	(2.9) 20	(2.6)	3 (3.1)	5 (4.9)
浮動性めまい	3 (4.5)	4 (6.6) 19	(2.5) 16	(2.1)	2 (2.1)	0 (0.0)
不眠症	1 (1.5)	5 (8.2) 17	(2.3) 18	(2.4)	1 (1.0)	3 (2.9)
咳嗽増加	2 (3.0)	4 (6.6) 31	(4.1) 36	(4.7)	3 (3.1)	1 (1.0)

有害事象	301-WW 及び 306-WW 試験 316-				CN 試験	
	アジア人		アジア人以外		中国人	
	本剤群 (66 例)	IPM/CS 群 (61 例)	本剤群 (751 例)	IPM/CS 群 (764 例)	本剤群 (97 例)	IPM/CS 群 (102 例)
呼吸困難	4 (6.1)	0 (0.0)	26 (3.5)	23 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乏尿	3 (4.5)	5 (8.2)	10 (1.3)	16 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置に対する局所反応	4 (6.1)	8 (13.1)	90 (12.0)	88 (11.5)	4 (4.1)	6 (5.9)

発現例数 (%)

以上より、cSSSI 及び cIAI のいずれにおいても、アジア人及びアジア人以外の部分集団で認められた有害事象及びその発現率に大きな差異は認められていないと考える。

機構は、本剤の安全性に関して以下のように考える。

cSSSI 及び cIAI を対象に実施された海外臨床試験（cSSSI : 300-US/CA 及び 305-WW 試験、cIAI : 301-WW 及び 306-WW 試験）において、対照薬（cSSSI : VCM + AZT、cIAI : IPM/CS）と比較して悪心及び嘔吐で発現率が高い傾向が認められたが、その他の事象については、対照薬と大きな差異は認められておらず、認められた有害事象の重症度についてもほぼ同様であったことから、本剤の安全性について、一定の忍容性は認められると考える。また現時点で、日本人を含め、アジア人に対する投与経験は限定的であるものの、本剤投与による有害事象に大きな民族差は認められていないものとする。

なお、悪心及び嘔吐については、対照薬と比較して本剤で発現率が高かったことから、本剤投与時には注意喚起が必要と考える（「(3) 悪心及び嘔吐について」の項参照）。その他、死亡リスク及び構造が類似しているテトラサイクリン系抗菌薬投与時に認められる有害事象の発現状況については、以下の項で議論することとした。

2) 死亡リスクについて

機構は、海外第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験の併合解析結果から、本剤群で対照群と比較して死亡率が高値を示しているが、各臨床試験及び疾患ごとの死亡率を提示した上で、本剤と死亡率の関連を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の比較試験における第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験計 13 試験¹³⁹⁾を対象に解析した各臨床試験及び疾患ごとの死亡率の内訳は、下表のとおりであった。

¹³⁹⁾ 第Ⅲ相試験併合データに含まれた本剤と対照薬との比較試験（300-US/CA、301-WW、305-WW、306-WW、307-WW、308-WW、311-WW 及び 313-WW 試験）及び併合しなかった 316-CN 試験の他に、4 試験が含まれる。これら 4 試験のうち、315-WW 及び 400-WW 試験は cIAI 患者を対象、900-WW 試験は cSSSI 患者を対象にした非盲検、製造販売後臨床試験（第Ⅲb/Ⅳ相試験）であり、1 試験（319-WW 試験）は、DFI 患者を対象に実施した第Ⅲ相試験であった。

表 海外第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験の試験ごとの死亡例数及びリスク差

試験名 (対象疾患)	本剤群	対照群	リスク差 ^{a)} (%)
	例数 (%)	例数 (%)	[95%信頼区間]
300-US/CA (cSSSI)	5/292 (1.7)	1/281 (0.4) 1.	36 [-0.29, 3.00]
301-WW (cIAI)	19/413 (4.6)	14/412 (3.4) 1.	2 [-1.47, 3.88]
305-WW (cSSSI)	1/274 (0.4)	0/269 (0.0) 0.	36 [-0.65, 1.82]
306-WW (cIAI)	7/404 (1.7)	7/413 (1.7) 0.	04 [-1.74, 1.82]
307-WW (RP 試験)	11/128 (8.6)	2/43 (4.7) 3.	94 [-4.01, 11.89]
308-WW (CAP)	5/208 (2.4)	6/210 (2.9) -0	.45 [-3.52, 2.61]
311-WW (HAP)	66/467 (14.1)	57/467 (12.2) 1.	93 [-2.41, 6.26]
313-WW (CAP)	7/216 (3.2)	5/212 (2.4) 0.	88 [-2.24, 4.00]
315-WW (cIAI)	11/232 (4.7)	7/235 (3.0) 1.	76 [-1.73, 5.26]
316-CN (cIAI)	1/97 (1.0)	0/102 (0.0) 1.	03 [-1.75, 3.81]
319-WW (DFI)	7/553 (1.3)	3/508 (0.6) 0.	68 [-0.47, 1.82]
400-WW (cIAI)	4/236 (1.7)	3/231 (1.3) 0.	4 [-1.80, 2.60]
900-WW (cSSSI)	6/268 (2.2)	5/263 (1.9) 0.	34 [-2.08, 2.76]
固定効果モデル ^{b)} 0.			89 [0.08, 1.71]
変量効果モデル ^{c)} 0.			63 [0.1, 1.17]

VAP：人工呼吸器関連肺炎、RP：耐性菌による感染症（MRSA 及び VRE 感染症を対象とした）、DFI：糖尿病性足感染症

a) 本剤群及び対照群での死亡率の差

b) 試験を層とした Mantel-Haenszel 法

c) DerSimonian-Laird 法

表 海外第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験の疾患ごとの死亡例数及びリスク差

疾患名	本剤群	対照群	リスク差 ^{a)} (%)
	例数 (%)	例数 (%)	[95%信頼区間]
cSSSI 12/834	(1.4)	6/813 (0.7) 0.	7 [-0.5, 1.9]
cIAI 42/13	82 (3.0)	31/1393 (2.2) 0.	8 [-0.4, 2.1]
CAP 12/42	4 (2.8)	11/422 (2.6) 0.	2 [-2.3, 2.7]
HAP 66/46	7 (14.1)	57/467 (12.2) 1.	9 [-2.6, 6.4]
Non-VAP 41/33	6 (12.2)	42/345 (12.2) 0.	0 [-5.1, 5.2]
VAP 25/13	1 (19.1)	15/122 (12.3) 6.	8 [-2.9, 16.2]
RP 11/12	8 (8.6)	2/43 (4.7) 3.	9 [-9.1, 11.6]
DFI 7/553	(1.3)	3/508 (0.6) 0.	7 [-0.8, 2.2]
全体	150/3788 (4.0)	110/3646 (3.0) 0.	9 [0.1, 1.8]

a) 本剤群及び対照群での死亡率の差

本剤群で死亡率が高かった要因について、海外第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験計 13 試験を基に、患者背景¹⁴⁰⁾、有効性が低いこと、原因菌、疾患の重症度、敗血症及び心血管系イベントによる影響等について考察したが、菌血症が本剤群のみのリスク因子として推定されたことを除き、本剤群で死亡率が高値を示した理由は明確にはならなかった。なお、菌血症患者における結果をさらに検討したところ、本剤群で有効性が認められなかった HAP を対象とした海外臨床試験 (311-WW 試験) において、ベースラインに菌血症を有していた VAP 患者で死亡率に不均衡が認められた[本剤群:9/18 例(50%)、IPM/CS 群: 1/13 例 (7.7%)] ことによると考えられている。

また、本剤の投与対象である、多剤に耐性のグラム陰性桿菌 (*E. coli*、*Citrobacter* 属、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*Acinetobacter* 属) による cSSSI 及び cIAI に最も類似した対象患者を選択した試験は、耐性グラム陰性桿菌による重症感染症患者を対象とした 309-WW 試験であり、本試験における死亡率は 17.9% (20/112 例) であった。当該試験は非対照試験であり、対照薬との比較はできないものの、海外第Ⅲ相試験 10 試験¹⁴¹⁾ において重症度が高い (APACHE II スコア¹⁴²⁾ が 15 超¹⁴³⁾) 患者における

¹⁴⁰⁾ 年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、性別、人種 (白人、白人以外)、BMI (28 未満、28 以上)、APACHE II スコア (15 以下、15 超)、感染症の種類 (cSSSI、cIAI、CAP、HAP、RP)、地理的要因 (欧州、欧州以外)、*Acinetobacter* 属の有無、*P. aeruginosa* の有無、慢性閉塞性肺疾患の病歴、うつ血性心不全の病歴、糖尿病の病歴、前治療抗菌薬の失敗、アルブミン、ALP、ALT、AST、総タンパク、クレアチニン、カリウム、ヘモグロビン、白血球数、血小板数及び菌血症

¹⁴¹⁾ 300-US/CA、301-WW、305-WW、306-WW、307-WW、308-WW、309-WW、311-WW、313-WW 及び 316-CN 試験

¹⁴²⁾ Knaus WA et al, *Crit Care Med*, 13: 818-829, 1985

死亡率は、本剤群で 21.1% (36/171 例)、対照群で 21.4% (30/140 例) であり、本剤群と対照群ではほぼ同様であった。

なお、本邦における投与対象は重症感染症患者になることが想定されることから、本剤の投与に際しては、ベネフィット・リスクに関する十分な評価を行う必要があることを添付文書で注意喚起する予定である。

機構は以下のとおり考える。

本剤投与時の死亡リスクについて、海外臨床試験ではほとんどの試験において、対照群と比較して本剤群で死亡率が高い傾向が認められており、本申請の適応疾患である cSSSI 及び cIAI においても対照群と比較して高い死亡率が認められていること、海外添付文書においても米国では 2010 年 7 月、欧州では 2011 年 9 月に本剤群で対照群と比較して因果関係を問わない死亡率が高い傾向が認められていることが注意喚起されていることも踏まえると、本邦においてもこの事実を臨床現場に提供するとともに、本剤投与に際しては患者又は家族等に対しても十分に説明した上で本剤を投与することが必要と考える。なお、具体的な方策については、「(6) 製造販売後の検討事項について、1) 適正使用の方策及び製造販売後調査について」の項で議論することとしたい。

3) 悪心及び嘔吐について

申請者は、cSSSI 及び cIAI を対象とした臨床試験において、本剤投与時の悪心・嘔吐の発現状況について以下のとおり説明している。

cSSSI を対象とした海外第Ⅲ相試験 (300-US/CA 及び 305-WW 試験) の併合データにおいて悪心・嘔吐の発現頻度及びその重症度は下表のとおりであり、VCM + AZT 群と比較して本剤群で多く認められたが、その重症度は多くが軽度又は中等度 (グレード 1 又は 2) であった。

表 cSSSI を対象とした試験 (300-US/CA 及び 305-WW 試験) における悪心及び嘔吐の発現率 (%)

有害事象 ^{a)}	本剤群 (566 例)		VCM + AZT 群 (550 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
悪心	195 (34.5)	166 (29.3)	45 (8.2)	33 (6.0)
グレード 1	137 (24.2)	111 (19.6)	39 (7.1)	30 (5.4)
グレード 2	54 (9.5)	51 (9.0)	5 (0.9)	3 (0.5)
グレード 3	4 (0.7)	4 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)
グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	111 (19.6)	93 (16.4)	20 (3.6)	10 (1.8)
グレード 1	76 (13.4)	62 (11.0)	15 (2.7)	9 (1.6)
グレード 2	33 (5.8)	29 (5.1)	2 (0.4)	1 (0.2)
グレード 3	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.5)	0 (0.0)
グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

a) 悪心及び嘔吐にコーディングされた症例が 1 例存在し、当該症例では、因果関係は否定されず、グレードは 3 であった。

cIAI を対象とした海外第Ⅲ相試験 (301-WW 及び 306-WW 試験) の併合データにおいて悪心・嘔吐の発現頻度及びその重症度は下表のとおりであり、IPM/CS 群と比較して本剤群で多く認められたが、その重症度は多くが軽度又は中等度 (グレード 1 又は 2) であった。

¹⁴³⁾ APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II スコアは、IDSA の「複雑性腹腔内感染症のガイドライン」において、予後不良患者を予測する因子のひとつとされており、APACHE II スコア 15 以上が重症疾患とされている。海外第Ⅲ相試験 (301-WW 及び 306-WW 試験) においては、無作為割付けの層別因子として、APACHE II スコア (15 以下又は 15 超) を用い、本剤群又は IPM/CS 群に 1 : 1 の比率で割付けられている。また、RP 感染症を対象とした比較試験 (307-WW 試験) においても、同様に APACHE II スコアが層別因子として無作為割付けされている。

表 cIAI を対象とした試験 (301-WW 及び 306-WW 試験) における悪心及び嘔吐の発現率 (%)

有害事象	本剤群 (817 例) IPM/C		S 群 (825 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
悪心	199 (24.4)	115 (14.1)	157 (19.0)	87 (10.5)
グレード 1	125 (15.3)	69 (8.4)	102 (12.4)	49 (5.9)
グレード 2	59 (7.2)	38 (4.7)	44 (5.3)	32 (3.9)
グレード 3	15 (1.8)	8 (1.0)	11 (1.3)	6 (0.7)
グレード 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	157 (19.2)	94 (11.5)	118 (14.3)	58 (7.0)
グレード 1	92 (11.3)	55 (6.7)	74 (9.0)	30 (3.6)
グレード 2	52 (6.4)	32 (3.9)	34 (4.1)	22 (2.7)
グレード 3	12 (1.5)	7 (0.9)	10 (1.2)	6 (0.7)
グレード 4	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

機構は、悪心・嘔吐の発現時期、持続時間について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

海外第Ⅲ相試験 7 試験 (CAP 対象試験：308-WW 及び 313-WW 試験、HAP 対象試験：311-WW 試験、cSSSI 対象試験：300-US/CA 及び 305-WW 試験、cIAI 対象試験：301-WW 及び 306-WW 試験) で認められた悪心及び嘔吐の発現時期の多くは、対象疾患にかかわらず約 2～3 日であり投与開始後早期に発現しており、持続時間は約 2～4 日間であり、本剤群の投与中止率は、cSSSI 対象試験 (300-US/CA 及び 305-WW 試験) で、悪心 1.1% (6/566 例)、嘔吐 0.4% (2/566 例) 及び悪心及び嘔吐 0.2% (1/566 例)、cIAI 対象試験 (301-WW 及び 306-WW 試験) で、悪心 1.5% (12/817 例) 及び嘔吐 1.3% (11/817 例) であった。

また、本剤の悪心・嘔吐の発現機序について、海外臨床試験では、肝機能障害を有する被験者において、本剤の暴露量は上昇するものの、悪心・嘔吐の発現率は低い傾向が認められており、本剤の胆汁中排泄がひとつの要因として関与している可能性があると考えられている。しかしながら、発現メカニズムは明確になっていないこと、海外臨床試験において制吐剤が併用された症例も認められるが、制吐剤による予防効果は確立されておらず、悪心及び嘔吐の治療に対し、推奨できる制吐剤はないことを踏まえ、本剤投与時の悪心及び嘔吐に関する注意喚起については、添付文書の副作用の項で注意喚起を行うこととし、医療従事者向けの教育資材で悪心又は嘔吐の発現率が高く、投与中止に至る症例も存在していることを合わせて注意喚起する予定である。

機構は、悪心・嘔吐については本剤群では対照群と比較して発現頻度が高く、投与中止の症例も認められていること、限定的ではあるものの、日本人 CAP 患者を対象とした臨床試験 (3331-JA 試験) においても、悪心は全例 (9/9 例)、嘔吐は 4/9 例で認められており、本剤の投与を中止した症例も認められていることから、添付文書では、悪心及び嘔吐に関する注意喚起を行う必要があると考える。

4) テトラサイクリン系抗菌薬で認められる有害事象について

申請者は、本剤はミノサイクリンの誘導体であることから、テトラサイクリン系抗菌薬の投与で報告されている腭炎の発症リスクの評価を行った。

海外第Ⅲ相併合データにおいて、腭炎が本剤群 0.2% (4/2514 例) 及び対照群 0.3% (6/2307 例) で認められ、腭臓障害が本剤群で 0.1% (2/2514 例) で認められた。また、アミラーゼが本剤群で平均 9.1U/L 増加、対照群で平均 13.7U/L 増加した。

製造販売後の累積データ (2012 年 3 月 1 日現在までのデータ) では、腭炎に関連する有害事象と

して膵炎 83 件、急性膵炎 37 件、血中ビリルビン増加 33 件、高ビリルビン血症 14 件、リパーゼ増加 7 件、アミラーゼ増加及び高アミラーゼ血症各 6 件、膵酵素増加 4 件、壊死性膵炎 3 件、リパーゼ異常及び浮腫性膵炎各 2 件、アミラーゼ異常、膵壊死及び出血性膵炎各 1 件が報告され、報告された 200 例中 178 例（膵炎 83 件、急性膵炎 37 件、血中ビリルビン増加 24 件、高ビリルビン血症 7 件、リパーゼ増加及び高アミラーゼ血症各 6 件、アミラーゼ増加、膵酵素増加及び壊死性膵炎各 3 件、浮腫性膵炎 2 件、リパーゼ異常、アミラーゼ異常、膵壊死及び出血性膵炎各 1 件）が重篤と判断されており、これらの有害事象は、本剤との因果関係を否定できないと判断されている。

以上より、膵炎は本剤の投与に関連して発現する可能性があることから、テトラサイクリン系抗菌薬と同様に、添付文書において注意喚起を行う予定である。

機構は、その他テトラサイクリン系抗菌薬で認められている副作用（光線過敏症、偽性脳腫瘍、高窒素血症、アシドーシス、高リン酸血症）の本剤投与時における発現状況について、海外臨床試験及び製造販売後のデータ等に基づき説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

テトラサイクリン系抗菌薬で認められる副作用（光線過敏症、偽性脳腫瘍、高窒素血症、アシドーシス及び高リン酸血症）のうち、海外第Ⅲ相試験（300-US/CA、301-WW、305-WW、306-WW、307-WW、308-WW、309-WW、311-WW 及び 313-WW 試験）併合データで本剤群において認められた有害事象は、高リン酸塩血症 0.6%（14/2514 例）、アシドーシス 0.3%（7/2514 例）、呼吸性アシドーシス 0.1%（2/2514 例）及び糖尿病性ケトアシドーシス 0.04%（1/2514 例）であったが¹⁴⁴⁾、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

また、製造販売後の情報（2012 年 3 月 1 日現在までのデータ）では、テトラサイクリン系抗菌薬で認められる有害事象（光線過敏症、偽性脳腫瘍、高窒素血症、アシドーシス及び高リン酸血症）の報告は 16 例（アシドーシス 13 例、高窒素血症 2 例、羞明 1 例）に認められたが、そのうち報告医師により合併症・併用薬等に起因する理由から本剤との関連性が否定された症例は 7 例であった。

以上より、現時点において、テトラサイクリン系抗菌薬で認められる副作用について、本剤と構造が類似していることから、添付文書においてこれらの事象が発現する可能性があることを注意喚起することで問題はないと考える。

機構は、本薬はテトラサイクリン系抗菌薬と構造が類似していることから、本剤投与中には上記の事象を示唆する症状、徴候、又は臨床検査値異常等に留意するとともに、テトラサイクリン系抗菌薬と同様の副作用が発現する可能性があることを添付文書において注意喚起することが適切と考える。なお、これらの事象の発現状況については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果

1) 適応症について

機構は、本剤の cSSSI 及び cIAI に対する有効性について、対照薬との非劣性が示されており、有効性は期待できると考えられること [「<審査の概略> (2) 有効性について」の項参照]、安全性

¹⁴⁴⁾ 光線過敏症、偽性脳腫瘍及び高窒素血症は報告されていない。

について一定の忍容性は認められると考えられたことから[「<審査の概略> (3) 安全性について」の項参照]、本剤の適応症について、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎とすることに問題はないと考える。

2) 適応菌種について

本申請における適応菌種は以下のとおりであるが、「多剤耐性」の定義及び各種耐性菌に対する有効性を踏まえ、本剤の適応菌種について検討を行った。

「本剤に感性の多剤耐性グラム陰性菌（大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属）」

① 多剤耐性について

機構は、本申請の適応菌種において記載された「多剤耐性」の定義について、申請者に説明を求めた。

申請者は、海外及び本邦で使用されている「多剤耐性」の定義について、以下のとおり説明した。

i) 海外における「多剤耐性菌」の定義

ECDC (European Centre for Disease prevention and Control, Sweden) 及び CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA) の提案(2011)¹⁴⁵⁾では、*S. aureus*、*Enterococcus* 属、腸内細菌科 (*Salmonella* 属及び *Shigella* 属以外)、*P. aeruginosa*、*Acinetobacter* 属のそれぞれに対して、耐性を定義するための抗菌薬の系統を設定し¹⁴⁶⁾、3 系統以上に対してそれぞれ 1 剤以上に耐性を示すものを MDR (multidrug-resistant)、ほとんどの系統に対してそれぞれ 1 剤以上に耐性を示すものの、1 又は 2 系統に対して感性を示すものを XDR (extensively drug-resistant)、すべての抗菌薬に耐性を示すものを PDR (pandrug-resistant) と定義されている。

また、Guide to the Elimination of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Transmission in Healthcare Settings (APIC、2010)¹⁴⁷⁾における「多剤耐性」の定義は、5 系統¹⁴⁸⁾の薬剤のうち 2 系統以上にまたがり耐性を示すこととされている。

その他、多剤耐性菌感染症を対象とした海外の公表文献において用いられている定義としては、「2～3 系統以上に対してそれぞれ 1 剤以上に耐性」が一般的とされているが、ESBL 産生菌やカルバペネマーゼ産生菌を多剤耐性菌として取り扱う公表文献等もあり、一定した定義はない。

ii) 国内における「多剤耐性アシネトバクター」の定義¹⁴⁹⁾

日本感染症学会から多剤耐性 *Acinetobacter* (MDRA) に対して公表された定義では、IPM、アミカシン及び CPFX の MIC として、IPM $\geq$ 16 μ g/mL かつアミカシン $\geq$ 32 μ g/mL かつ CPFX $\geq$ 4 μ g/mL (ただし、上記と異なるカルバペネム系薬、あるいはフルオロキノロン系薬において同様に耐性を示す結果が得られた場合にも MDRA と判断する) とされている。なお、この定義は感染症発生状況等の調査を目的とした 5 類感染症としての届け出基準であり、必ずしも臨床的な MDRA (治療効果との関連)、あるいは耐性疫学 (耐性変異・遺伝子の有無等) とは一致しない旨の記載がな

¹⁴⁵⁾ Magiorakos AP et al, *Clin Microbiol Infect*, 18: 268–281, 2012

¹⁴⁶⁾ *Acinetobacter* 属の場合、アミノ配糖体系、抗緑膿菌作用を持つカルバペネム系、抗緑膿菌作用を持つフルオロキノロン系、抗緑膿菌作用を持つペニシリン系 + β -ラクタマーゼ阻害剤、広域セファロスポリン系、葉酸拮抗剤、ペニシリン系 + β -ラクタマーゼ阻害剤、ポリミキシン及びテトラサイクリン系の系統に分類される抗菌薬が設定されている。

¹⁴⁷⁾ <http://www.apic.org/Resource/ELiminationGuideForm/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/File/APIC-AB-Guide.pdf> <2012 年 7 月>

¹⁴⁸⁾ 抗緑膿菌作用を持つセファロスポリン系 (CAZ 又は CFPM)、抗緑膿菌作用を持つカルバペネム系 (IPM 又は MEPM)、ABPC-SBT 合剤、フルオロキノロン系 (CPFX 又は LVFX) 及びアミノ配糖体系 (GM、TOB 又はアミカシン)

¹⁴⁹⁾ 日本感染症学会、「多剤耐性アシネトバクターおよびその感染症について」、2011 http://www.kansensho.or.jp/mrsa/pdf/110318_mdra.pdf <2012 年 7 月>

れている。

以上を踏まえると、海外のガイドラインで「多剤耐性」に関する定義が提案されているものの、現時点で国内外の成書及びガイドライン等で共通の定義はないと考える。

機構は、「多剤耐性」について、現時点で確立された定義は存在しておらず、本剤の効能・効果で「多剤耐性」と記載した場合、本剤の使用を考慮する判断基準が明確ではなく、本剤の投与対象を適切に選択できない可能性があると考えられることから、どのような抗菌薬に対し耐性を示す場合が、本剤の投与対象となるのか明確となるよう、抗菌薬の系統名を具体的に記載することが適切であると考ええる。

② 各菌種に対する有効性について

機構は、各菌種に対して本剤が有効であると判断した根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の i) ～ iv) のとおり説明した。

i) 適応菌種の特定

本申請における適応菌種について、本剤の cSSSI 及び cIAI を対象とした海外第Ⅲ相試験 (300-US/CA 試験、301-WW 試験、305-WW 試験、306-WW 試験、307-WW 試験及び 309-WW 試験) において検出された代表的なグラム陰性菌のうち、重要な原因菌として、腸内細菌科菌群の *E. coli*、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*Citrobacter* 属及び *Acinetobacter* 属を特定した。

ii) 本剤の海外ガイドラインでの位置付け

本剤は欧米のガイドライン^{122) 123)} において、cSSSI 及び cIAI に対する治療薬の選択肢のひとつとして推奨されており、2011 年に欧州で公表された cIAI に対するガイドライン⁵⁾ では、MRSA、VRE、ESBL 産生腸内細菌科菌群 (特に *E. coli* 及び *Klebsiella* 属)、*Acinetobacter* 属及びカルバペネマーゼ産生 *K. pneumoniae* 等に対して推奨される抗菌薬のひとつとされている。

iii) 非臨床試験成績

各種抗菌薬に対する耐性株に対して本薬の抗菌活性は期待できるものであり、また国内臨床分離株 (2011～2012 年) の中で 2 系統以上の抗菌薬に耐性を示した菌の本薬に対する感受性を検討した結果、検討された菌株数は少数であったものの、本薬は良好な抗菌活性を示した [「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜試験提出された資料の概略＞3) 各種耐性菌に対する抗菌活性」の項参照]。

iv) 耐性菌に対する効果 (cSSSI 及び cIAI)

cSSSI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (300-US/CA、305-WW 及び 309-WW 試験) で検出された 2 系統以上の抗菌薬に耐性の菌株での TOC 時の細菌学的効果及び臨床的治癒率 (ME 集団) 並びに cIAI 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (301-WW、306-WW 及び 309-WW 試験) で検出された 2 系統以上の抗菌薬に耐性の菌株での TOC 時の細菌学的効果及び臨床的治癒率 (ME 集団) は下表のとおりであり、本申請における適応菌種に対する有効性は認められると考えられた。

表 2 系統以上の抗菌薬に耐性の感染症患者における TOC 時の分離菌別の細菌学的効果並びに臨床的治癒率 (cSSSI 及び cIAI)

対象疾患	分離菌	MIC 範囲 (μg/mL)	細菌学的効果 (消失率) (%)	臨床効果 (治癒率) (%)
cSSSI	<i>A. baumannii</i> (<i>A. calcoaceticus</i>)	0.25 - 4	66.7 (6/9 例)	77.8 (7/9 例)
	<i>C. koseri</i>	0.25	100 (1/1 例)	100 (1/1 例)
	<i>E. cloacae</i>	0.5	100 (2/2 例)	100 (2/2 例)
	<i>E. coli</i>	0.12 - 0.5	83.3 (5/6 例)	66.7 (4/6 例)
	<i>K. pneumoniae</i>	0.5 - 1	75.0 (3/4 例)	75.0 (3/4 例)
cIAI	<i>A. baumannii</i> (<i>A. calcoaceticus</i>)	0.25 - 1	100 (3/3 例)	100 (3/3 例)
	<i>C. freundii</i>	0.25	100 (1/1 例)	100 (1/1 例)
	<i>E. cloacae</i>	0.5	100 (1/1 例)	100 (1/1 例)
	<i>E. coli</i>	0.25 - 1	62.5 (10/16 例)	62.5 (10/16 例)
	<i>K. pneumoniae</i>	0.25 - 2	87.5 (7/8 例)	87.5 (7/8 例)

また、海外臨床試験以外に、本申請の適応菌種を含む多剤耐性グラム陰性菌による感染症に対する本剤投与時の有効性に関する海外公表文献について検討した。

MDRA によるアウトブレイクにおいて、本剤が使用された事例 (2006-2007 年クウェート¹⁵⁰⁾、2005-2006 年米国¹⁵¹⁾) の概要は下表のとおりであった。

表 MDRA によるアウトブレイク時の本剤投与事例

発生施設及び患者数	MIC ₉₀ (μg/mL)				菌分離後の投与薬剤	診断/治療結果
	IPM AMK		CPFX	本薬		
クウェートの大学病院、ICU 12 例	16 -> 32 (12/12 例)	6 (1 例)	8 -> 32 (12/12 例)	0.75 - 2 (12/12 例)	本剤	肺炎/生存: 4/12 例
		64 -> 256 (11/12 例)				敗血症/死亡: 1/12 例
						敗血症/生存: 6/12 例
						UTI/生存: 1/12 例
クウェートの大学病院、ICU 6 例	16 -> 32 (6/6 例)	96 -> 256 (6/6 例)	> 32 (6/6 例)	1 - 2 (6/6 例)	本剤	肺炎/生存: 1/6 例
						敗血症/生存: 3/6 例
						UTI/生存: 1/6 例
						cSSSI/生存: 1/6 例
米国の大学関連病院 25 例	≤4 (2/25 例) 8 (17/25 例) >8 (6/25 例)	N A N A		1 (2/20 例) 1.5 (6/20 例) 2 (5/20 例) 3 (4/20 例) 4 (2/20 例) 12 (1/20 例)	本剤単剤 (5 例)、 本剤+ IPM (9 例)、 本剤 + IPM + colistimethate (4 例)、 本剤+ colisti methate (7 例)	VAP (19 例)、菌血症 (3 例)、VAP + 菌血症 (3 例) / 臨床的治癒率: 21/25 例

本剤を MDRA 感染症に対して投与した症例報告を集積した海外公表文献¹⁵²⁾ では、臨床的評価例数は合計 42 例と少数例であるが、肺炎、菌血症、UTI、cSSSI 及び cIAI 等 (主として VAP が 31/42 例) に本剤が投与され、4 例に菌血症が認められ、さらに感染症に伴う二次的な菌血症が 4 例認められた。これらの患者はほとんどが重症であり、66.7% の患者で本剤と *Acinetobacter* 属に有効である他の抗菌薬が併用投与され、臨床的有效率は 76.2% (32/42 例) であった。死亡例は 12 例に認められ、そのうち本剤単剤投与は 7 例であった。

英国での MDRA (少なくともカルバペネム耐性) に対する本剤投与時の臨床効果及び細菌学的効果を 18 カ月間以上にわたり調査したレトロスペクティブな報告¹⁵³⁾ では、MDRA 又は MDRA を含む複合感染症の 34 例に対して本剤投与を行い¹⁵⁴⁾、臨床効果が良好であった割合は 67.6% (23/34 例) (10 例は原因菌の消失を認めた)、全死亡率は 41.2% (14/34 例) (9 例が敗血症に起因する死亡)

¹⁵⁰⁾ Jamal W et al, *J Hosp Infect*, 72(3): 234-242, 2009 本剤の用法用量は、100/50mg であった。

¹⁵¹⁾ Schafer JJ et al, *Pharmacotherapy*, 27(7): 980-987, 2007 本剤の用法用量は、初回 100mg/日、以後 25~50mg/日であった。

¹⁵²⁾ Karageorgopoulos DE et al, *J Antimicrob Chemother*, 62: 45-55, 2008

¹⁵³⁾ Gordon NC and Wareham DW, *J Antimicrob Chemother*, 63: 775-780, 2009

¹⁵⁴⁾ 用法・用量は 100/50mg であった。

であった。本報告では、本剤は MDRA に対して *in vitro* では優れた抗菌活性を示すが、その臨床的有効性は明確ではなく、本剤を MDRA に対し使用することについて、他の抗菌薬との併用を含めプロスペクティブな試験でその役割を明確にすべきであると考察されている。

多剤耐性 *Enterobacteriaceae*¹⁵⁵⁾ 及び臨床的に重要な他の耐性菌と *Enterobacteriaceae* に感染した患者に対する本剤（本剤単剤 23 例、他の抗菌薬と本剤の併用 7 例、治療の詳細が明記されていない 3 例）の臨床効果に関する報告¹⁵⁶⁾ では、多剤耐性 *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*、*E. coli* 又は *Enterobacter* 属) に感染していた 33 例 [cIAI (複雑性骨盤内感染症を含む) : 16/33 例 (48.5%)、菌血症 : 8/33 例 (24.2%)、肺感染症 : 6/33 例及び UTI : 3/33 例] において、治療結果が良好であった症例は 23/33 例 (69.7%) であり、効果不明は 3 例であった。原因菌に対する本薬の MIC が 2µg/mL (薬剤感受性に関する FDA のブレイクポイント) 以上であった症例は、2/10 例に認められたが、臨床効果との関係については明らかにされていなかった。本報告では、本剤はほとんどの ESBL 産生又は多剤耐性 *E. coli* や *Klebsiella* 属に対して細菌学的効果を示すことから、これら薬剤耐性の腸内細菌が原因菌となる疾患に対する臨床的有用性についてさらなる検討が必要と考察されている。

多剤耐性菌 (MDR¹⁵⁷⁾) に感染した患者に対し、本剤を用いて治療した症例が集積された公表文献¹⁵⁸⁾ では、成人患者に本剤単剤又は推定活性単剤 (PAM 群 : 細菌学的又は臨床的に効果が期待できない抗菌薬¹⁵⁹⁾ との併用) で 5 日間以上治療したところ、45 例¹⁶⁰⁾ [*A. baumannii* 感染症 28 例及び *K. pneumoniae* 感染症 23 例 (対象疾患 : VAP 又は医療ケアによる肺炎 21 例、血流感染症 10 例及び外科感染症 14 例)] における臨床効果は 80% (M 群 81.8%、PAM 群 78.3%)、疾患別の臨床効果は、VAP 又は医療ケアによる肺炎 90.5%、血流感染症 80%及び外科感染症 64.3%であり、本剤に対して耐性の腸内細菌による菌交代は、本剤単剤群で 31.8%、PAM 群で 13%であったことが報告されている。

以上より、海外ガイドラインにて多剤耐性グラム陰性菌に対して本剤の使用が推奨されていること、非臨床薬理試験成績から本薬の抗菌活性が期待できること、海外第Ⅲ相試験において他の薬剤に耐性のグラム陰性菌に対し、本剤の臨床的有効性が認められたこと及び海外公表文献において種々の耐性菌に対する本剤の使用経験が報告され、一定の有効性が示されていること等から、本剤の多剤耐性グラム陰性菌に対する有効性は認められていると考える。

機構は以下のとおり考える。

提出された資料のうち、海外第Ⅲ相試験では、2 系統以上の抗菌薬に耐性を認めた *Acinetobacter* 属、*E. coli* 及び *Klebsiella* 属についての検討がなされており、菌消失率については、例数が限定されており、厳密な評価は困難であるが、本剤の海外第Ⅲ相試験 (cSSSI 及び cIAI 併合試験) における全体の菌消失率 [95%信頼区間] は、cSSSI : 82.1 [77.1, 86.4] %、cIAI : 86.1 [82.8, 89.0] %と比較して、著しく劣るものではないと考えたこと、海外第Ⅲ相試験における *Citrobacter* 属及び

¹⁵⁵⁾ 広域スペクトラムβ-ラクタム系及びカルバペネム系を含む抗菌薬のうち 2 系統以上の抗菌薬に耐性を示す。

¹⁵⁶⁾ Kelesidis T et al, *J Antimicrob Chemother*, 62: 895-904, 2008

¹⁵⁷⁾ アミノ配糖体系、β-ラクタム系 + β-ラクタマーゼ阻害薬、広域セファロスポリン系、キノロン系、カルバペネム系及びコリスチンのうち、少なくとも 3 剤に耐性を示す。

¹⁵⁸⁾ Poulakou G et al, *J Infect*, 58: 273-284, 2009

¹⁵⁹⁾ PAM 群において併用投与された抗菌薬は、標的とした原因菌に対して *in vitro* で耐性を示したものの、又は *in vitro* で感受性を示したが 5 日間以上の投与にもかかわらず臨床的及び細菌学的に無効であった抗菌薬であった。

¹⁶⁰⁾ 検出された細菌は *A. baumannii* 28 株、*K. pneumoniae* 23 株、*Enterobacter* 属、*Citrobacter* 属及び *E. coli* 各 1 株であった。

Enterobacter 属については、検討例数が限定的であるものの、全例で細菌学消失が認められていること及び *Acinetobacter* 属をはじめとした多剤への耐性菌に対する本剤の治療経験があり、一定の効果が示されていることを踏まえると、これらの菌種に対する本剤の細菌学的な有効性は期待できると考える。

なお、申請適応菌種の「多剤耐性」との記載について、国内で共通の定義が存在しているとは判断できず、本剤の使用を考慮する判断基準が明確ではないと考えられることから、本剤の適応菌種では、耐性を定義するための抗菌薬の系統を設定する必要があると考えるが、耐性を定義するための抗菌薬の系統としては、日常的な診療下で治療薬として使用されている β -ラクタム系（ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系等）、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系抗菌薬を設定することが適切と考える。

これらの抗菌薬において、1 系統の薬剤に耐性であった場合、作用機序及び耐性機序の違いから別系統の薬剤が有効である可能性が高く、本剤を適用する意義は高くはないものとする。一方で、3 系統すべての薬剤に耐性であることを本剤の使用条件とした場合、多剤耐性菌が原因菌となる重症患者に対する本剤の使用が妨げられ、多剤耐性菌に対する治療の選択肢として十分に機能しない可能性があるとする。以上を踏まえ、海外第Ⅲ相試験の 2 系統以上の抗菌薬に耐性であった患者に対する本剤の臨床効果及び本薬に対する国内臨床分離株の感受性成績から、本剤の有効性は期待できること、一方で本剤は対照薬と比較して死亡率が高く、リスク・ベネフィットを考慮して適切に投与される必要があることから、本剤の適応菌種については、 β -ラクタム系（ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系等）、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系抗菌薬のうち 2 系統以上に耐性を示した菌とすることが適切と考える。

なお、国内における 5 類感染症の届け出基準としての MDRA の定義¹⁴⁹⁾ は、必ずしも臨床的な MDRA の定義（治療効果との関連）又は耐性疫学（耐性変異・遺伝子の有無等）とは一致しないとされており、2 剤耐性に分類される菌の情報は院内感染対策に活用でき、2 剤耐性 *Acinetobacter* が出現・増加している場合には注意して対応することが必要とされていることから、臨床的に問題となり得る耐性菌出現の指標とも一致しているとする。

以上の議論を踏まえ、適応菌種は以下のとおりとすることが適切と考えるが、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

本剤に感性的大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属
ただし、 β -ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系のうち 2 系統以上に耐性を示した菌株に限る

(5) 用法・用量

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について以下のとおり説明している。

- cSSSI を対象とした用量反応試験 (200-US 試験) において、用法・用量を 50/25mg 及び 100/50mg とし、有効性及び安全性を検討したところ、TOC 時の治癒率はそれぞれ 67.3% (37/55 例) 及び 74.1% (40/54 例) であり 100/50mg でより高い有効性が得られたこと、有害事象発現率はそれぞれ 74.7% (59/79 例) 及び 81.5% (66/81 例) であり、100/50mg 群で高かったが、有害事象

の多くは軽度であり、安全性プロファイルは用量群間で大きな差異は認められなかったこと

- cIAI を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（202-US 試験）で、100/50mg を投与した際の有効性及び安全性を検討した結果、TOC 時の治癒率は 66.7%（44/66 例）であり、cSSSI と類似した有効性が確認され、安全性及び忍容性は良好であったこと
- 海外第Ⅲ相試験（cSSSI : 300-US/CA 試験及び 305-WW 試験、cIAI : 301-WW 試験及び 306-WW 試験）において、TOC 時の治癒率で約 80～90%の成績が得られており、対象疾患が異なっても同様の有効性が示され、安全性に臨床的に重大な問題はないことを確認したこと
- 本薬の薬物動態に民族差は認められず、日本人、中国人及び欧米人で大きな差異はないと考えられたこと

機構は以下のように考える。

機構は、本剤の用法・用量について、「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）国内外の薬物動態の異同について及び（2）点滴時間について」及び「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）有効性について及び（3）安全性について」の項における議論を踏まえ、本剤の用法・用量として、初回用量 100mg、以後 12 時間ごとに 50mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与すると設定することは、了承できると考える。

なお、点滴時間によらず悪心及び嘔吐の発現が認められており、本薬の血中濃度との間に明らかな相関性はないこと [「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）点滴時間について」の項参照]、国内における少数例での投与経験では、発現要因は明確になっていないと考えることから、製造販売後には投与時間と有害事象の発現について検討を行い、新しい知見が得られた場合には適宜情報提供することが必要であると考ええる。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

（6）製造販売後の検討事項について

1) 適正使用の方策及び製造販売後調査について

機構は、本剤の使用は多剤に対する耐性（β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系のうち 2 系統以上に耐性）を獲得した細菌に限定されるべきと考えており、本剤を適正に使用するための方策が必要と考えることから、本剤の適正使用を推進するための方策について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、本剤は経験的治療に基づく第一選択薬との位置付けで使用されるものではなく、耐性菌の選択や耐性獲得の機会を助長させないためにも、感受性検査において他の抗菌薬に耐性、かつ、本剤感性が確認された効能・効果に対してのみ使用されることが重要であると考えている。以上を踏まえ、本剤の適正使用を推進するための方策として、① 製造販売後の適正使用推進のための基本方策、② 耐性化防止のための注意喚起（使用方法の周知等）及び③ 副作用の注意喚起等について、以下のように説明した。

① 適正使用を推進するための基本方策

添付文書、新医薬品の「使用上の注意」の解説及び総合版製品情報概要による通常の情報提供資料に加え、本剤の適正使用ガイドを作成する。適正使用ガイドでは、「安全性情報」に加え、「本剤の臨床的位置付け」及び「耐性化防止に向けた使用方法」についても情報提供する。

また、本剤の情報提供は、使用の中心となる感染制御医又は感染症専門医を中心に展開することとし、専門医師の理解を販売早期から高めていく。

なお、関連学会においても、本剤の適正使用指針が作成される予定であることから、本指針により感染症治療の専門医師に対する本剤の使用方法が関連学会経由でも周知されと考えられる。本指針については、必要に応じ適正使用ガイドへ反映し、情報提供を行う予定である。

② 耐性化防止のための注意喚起（使用方法の周知等）

本剤の投与期間は 5～14 日間が推奨されること、本剤は漫然と投与することなく、最大でも 14 日間の投与に留めることを添付文書及び適正使用ガイドに記載し、耐性獲得リスクを最小化することに努めていくとともに、本薬に対する感受性動向に注意して使用することが、重要な耐性化防止策の 1 つと考えていることから、関連学会等の主催する感受性サーベイランス事業と協力し、本薬に対する国内の経時的な感受性情報を収集・監視するとともに、その結果を臨床現場に情報提供する。

③ 副作用の注意喚起等について

海外で実施された第Ⅲ相及び第Ⅳ相臨床試験 13 試験を集積して解析した結果、対照薬群と比較して本剤群でより高い死亡率（因果関係を問わない）が示されていることから、添付文書において注意喚起を行うとともに、新医薬品の「使用上の注意」の解説、総合版製品情報概要及び適正使用ガイドにて情報提供を行う。

また、上記以外の特定されたリスク（血小板減少症、AST 及び ALT 異常、重度の肝障害、アナフィラキシー、高ビリルビン血症/黄疸、膵炎及び重複感染）については、国内外の臨床試験で著しく高い発現率を示した事象はなく、同系統の抗生物質と比較し特異的な副作用も認められなかったことから、これらの事象については添付文書等で注意喚起を行うとともに、国内における本剤の使用経験は極めて限られていることから、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を行い、特定されたリスクである血小板減少症、AST 及び ALT 異常、重度の肝障害、高ビリルビン血症/黄疸及び膵炎を重点調査項目と位置付け、幅広く安全性情報を収集することにより、国内における本剤の安全性プロファイルの特定に努めていく予定である。

機構は、実施予定の本剤投与症例全例を対象とした製造販売後調査の概要について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

国内における本剤の使用例数は極めて限られていることから、本剤が使用された全症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の安全性及び有効性について検討する。また、特定されたリスクである血小板減少症、AST 及び ALT 異常、重度の肝障害、高ビリルビン血症/黄疸、膵炎、*C. difficile* 性下痢を含む下痢及び偽膜性大腸炎については、重点調査項目として情報収集するとともに、関連する検査等の情報を入手しその推移について検討する予定である。

なお、当該調査については、100 例の調査票が回収された又は調査開始から 4 年目のいずれか早い時期に、それ以降の調査計画について検討する予定である。

機構は、以下のよう考える。

本剤は、既存の抗菌薬にない耐性を有する菌種について適応菌種を有することから、本剤に対する耐性菌発現を抑制することが重要であること、海外臨床試験における本剤の安全性情報より一定の忍

容性は認められると判断するものの、本剤群では対照群と比較して死亡率が高いことから、本剤のベネフィット・リスクについて臨床現場に十分周知するとともに、本剤投与時には、本剤の使用の是非について十分に検討した上で、感染症治療に精通した医師の管理下で本剤の投与が行われるべきと考える。また、本剤の投与に際しては、患者又は患者の家族に対して本剤のベネフィット・リスクを十分に説明する必要があると考える。その他、国内臨床分離株の本薬に対する感受性情報に限られていることから、製造販売後には引き続きグラム陰性菌（耐性菌を含む）の本薬に対する感受性情報を経時的に収集し、適宜、臨床現場に情報提供するとともに、当該情報に基づき本剤の適正使用の方策を必要に応じ見直すことで、本剤の適正使用の推進に努める必要があると考える。

また、本剤の本邦における投与経験は極めて限定的であることから、全例を対象に製造販売後調査を実施し、本剤の有効性及び安全性情報等を収集する必要があると考える。

なお、製造販売後調査については、申請者が説明した内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- ・ 投与時間と有害事象発現の関連について
- ・ 国内臨床分離株の本薬に対する経時的な感受性情報

以上の機構の判断及びその他必要な検討事項については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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、治験依頼者と臨床検査業務の委託先との契約において、契約書の記載内容に係る不備が認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、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. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.3.1-11)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、実施医療機関において、医療機関の長が治験実施期間中に治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等の報告について、当該医療機関における治験継続の適否に係る治験審査委員会の意見を聴いていなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤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、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎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。

本剤は、既存の抗菌薬と異なる作用機序を有していることから、多剤耐性菌感染症の治療薬の新たな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。また機構は、多剤耐性の定義は国内で共通した定義がないと考えるが、本剤の適応菌種を「β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体

系のうち2系統以上に耐性を示した菌株」に限定すること、並びに本剤に対する耐性菌発現を抑制するため、適正使用を推進することが重要と考えるが、その具体的な方策について、専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。さらに安全性について、本剤投与による死亡の発現リスクが高いことが否定できないことから、本剤の適正使用については、十分周知を行い、本剤の投与に際しては、患者又は家族に対して起こりうる事象を十分に説明する必要があると考える。また、本剤は日本人患者に対する投与経験が極めて限定的であることから、製造販売後において全投与症例を対象として有効性及び安全性情報等を収集する必要があると考える。

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、本剤を承認して差し支えないものとする。

審査報告 (2)

平成 24 年 8 月 28 日

I. 申請品目

[販 売 名]	タイガシル点滴静注用 50mg
[一 般 名]	チゲサイクリン
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 12 月 22 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 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) に記載した臨床的位置付け、有効性及び用法・用量に関する機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 安全性について

機構は、「審査報告 (1)」、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞(3) 安全性について」の項における検討の結果、本剤の安全性について、一定の忍容性は認められるものの、現時点で日本人患者における本剤の安全性の情報は極めて限定的であること、及び日本人市中肺炎（community-acquired pneumonia：CAP）患者を対象とした国内臨床試験では悪心及び嘔吐等の有害事象が海外臨床試験と比較して高頻度に認められ、投与中止例も認められていることから、本剤の承認後には全例を対象とした製造販売後調査を実施し、日本人患者に対する安全性について情報収集する必要があると判断した。また、対照群と比較して本剤投与時の死亡リスクが高い傾向が認められたことについて注意喚起を行うとともに、死亡及び悪心・嘔吐等の発現状況について、製造販売後に注意深く情報収集を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- 対照群との比較で一定の忍容性は認められているものの、多剤耐性菌による患者の全身状態、あるいは副作用の発現状況は、多剤耐性菌に限定されない菌による患者に本剤を投与した場合と異なる可能性が考えられるため、本剤の安全性が評価されたと判断するのではなく、製造販売後には慎重に観察及び情報収集を行う必要があると考える。
- 添付文書における死亡リスクの記載は、本剤の臨床的位置付けを考慮した上で判断する必要があるが、患者又はその家族へリスク・ベネフィットを説明することは必要と考えるが、死亡リスクを過度に強調することにより、本剤投与が必要な場合であっても臨床現場での使用が困難になってしまう可能性があるため、情報提供という観点からの記載が適切と考える。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、実施予定の製造販売後調査で得られた安全性に関する情報

を速やかに医療現場に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了解した。また機構は、本剤投与時における死亡リスクについて、添付文書における「【使用上の注意】2. 重要な基本的注意」の項に当該情報を記載すること、及び本剤の投与に際しては本剤の臨床的位置付けを考慮した上でリスク・ベネフィットを十分に説明する旨の注意喚起をするよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

(2) 効能・効果について

1) 適応症について

機構は、「審査報告(1)、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞(2) 有効性について」の項における検討の結果、本剤の複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症 (complicated skin and/or skin structure infection : cSSSI) 及び複雑性腹腔内感染症 (complicated intra-abdominal infection : cIAI) に対する有効性について、対照薬との非劣性が示され、有効性は期待できると考えられること、安全性について一定の忍容性は認められると考えられたことから、本剤の適応症を「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、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎」とすることに問題はないと判断した。

以上の機構の判断については、専門委員から支持されたものの、本剤の適応症に関連して以下のような意見が述べられた。

- 医療現場では院内肺炎 (hospital-acquired pneumonia : HAP) 及び人工呼吸器関連肺炎等の呼吸器感染症にも本剤が投与される可能性が高く、さらに菌血症及び敗血症等も本剤の投与対象になり得ると考える。本剤の承認が望まれている理由も重症感染症への使用を想定した要望が含まれていると考えられるため、他の重症感染症も適応症とすることが望ましいと考える。
- 多剤耐性菌による cSSSI 及び cIAI に対する検証的な臨床試験成績がないこと及び今後も多剤耐性菌を対象とした臨床試験の実施が困難であることを踏まえると、多剤耐性菌によるその他の重症感染症に関しても、本剤が有効であることが期待できる患者には、本剤が使用できるようにすべきと考える。

機構は、専門委員からの意見に対して以下のように説明し、専門委員は機構の見解を了解した。

本申請における臨床試験データパッケージは、本剤が必要とされる緊急性を考慮した上で、これまでに得られている海外臨床試験成績のみで構成することを受け入れることは可能と判断した。本剤の使用が想定される他の重症感染症が存在することは否定できないと考えるものの、現時点では欧米ともに適応症として承認されている疾患は cSSSI 及び cIAI であること、米国では CAP の適応を取得しているものの、欧州では CAP を対象とした海外第Ⅲ相試験において、本剤の対象となる入院加療が必要となる重症な CAP に対するベネフィットが説明されていないと判断されたことから承認されていないこと、及び HAP 患者を対象とした海外臨床試験では、本剤は対照群との非劣性が検証されておらず対照群と比較して特に死亡リスクが高い傾向が得られていることを踏まえると、本申請において cSSSI 及び cIAI 以外の適応を承認することは困難と考える。

2) 適応菌種について

機構は、「審査報告(1)、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞(4) 効能効果、2) 適応菌種について」の項における検討の結果、以下のとおり本剤の適

応菌種については、現時点で「多剤耐性」の確立した定義は存在していないことから、 β -ラクタム系（ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系等）、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系抗菌薬の3系統の抗菌薬のうち2系統以上に耐性を示した菌とし、効能・効果に明記することで、適正使用を推進することを考えた。

本剤に感性的大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属
ただし、 β -ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系のうち2系統以上に耐性を示した菌株に限る

以上の機構の判断について、専門委員から以下のような意見が述べられた。

- 本剤投与に際して、一定の基準を示す必要はあると考えるものの、コンセンサスの得られている「多剤耐性」の定義が存在していないことから、効能・効果における本剤投与の基準として規定することは困難であるとする。
- 3系統すべての薬剤に耐性であることを条件とすると、本剤の投与対象となる患者は非常に限定されることから、上記の基準は耐性菌の発生頻度や治療の必要性という観点からも適切な条件と考えられる。その一方で、効能・効果に規定するまでの根拠となる臨床試験データは必ずしも十分ではないように考える。
- 上記の提示された基準では、感受性が保たれている既存の抗菌薬が存在する場合でも本剤の投与対象となるが、このような場合に、既存の抗菌薬の投与を優先的に考慮すべきであるのか、又は本剤を救済治療の第一選択薬として投与可能とするべきであるのかを根拠を示して明確にすべきである。
- 本剤は緑膿菌に対して抗菌活性を示さないが、他の抗菌薬に耐性を示した菌を記載することにより、特に緑膿菌に対して使用される可能性が高いと考えられることから、本剤は緑膿菌に対して抗菌活性を示さないことを明記すべきと考える。
- 本剤に対する耐性菌出現を抑制することが重要であり、本剤は安全性の懸念点もあることから、本剤の臨床的位置付けを踏まえた適正使用の指針を申請者及び関連学会等により医療現場に周知する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、現時点で「多剤耐性」の確立した定義は存在していないこと及び海外臨床試験成績において上記基準により本剤を投与することの適切性を裏付けるデータが乏しいことから、効能・効果に具体的且つ確立した本剤投与の基準として規定することは困難と考えた。したがって、学会等における「多剤耐性」の定義に関する今後の検討状況等も考慮し、適応菌種における記載を「他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る」とし、その具体的な投与基準は効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載することが適切と判断した。

また、多剤耐性菌を原因菌とする疾患に投与した際の本剤の有効性及び安全性について、十分な情報が得られていないことを踏まえると、本剤は有効性が期待できる他剤に優先して使用されるべきではないと考え、その旨を適正使用資材にも含めて注意喚起することが適切と判断した。

専門協議での議論を踏まえ、本剤の「効能・効果」及び「効能・効果に関連する使用上の注意」を以下のとおり修正し、関連学会とも連携して本剤が使用されるべき基準を医療現場に周知徹底し、適正使用の推進に努めるよう申請者に指示し、申請者は了解した。

【効能・効果】

(適応菌種)

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

ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

(適応症)

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

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 本剤の使用は、 β -ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系のうち2系統以上に耐性を示した菌株であり、抗菌活性を示す他剤が使用できない場合にのみ使用すること。
2. 本剤は緑膿菌に対して抗菌活性を示さないため、緑膿菌との重複感染が明らかである場合、抗緑膿菌作用を有する抗菌薬と併用すること。

(3) 製造販売後の検討事項について

機構は、「審査報告(1)、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞(6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本剤投与時には、本剤の使用の是非について十分に検討した上で、感染症治療に精通した医師の管理下で本剤の投与が行われるべきであり、本剤の投与に際しては、患者又は患者の家族に対して本剤のベネフィット・リスクを十分に説明する必要があると判断した。その他、製造販売後にはグラム陰性菌(耐性菌を含む)の本薬に対する感受性情報を経時的に収集し、適宜、臨床現場に情報提供するとともに、当該情報に基づき本剤の適正使用の方策を必要に応じ見直すことで、本剤の適正使用の推進に努める必要があると判断した。また、本剤の本邦における投与経験は極めて限定的であることから、全例を対象に製造販売後調査を実施し、本剤の有効性及び安全性情報等を収集する必要があると判断した。

なお、製造販売後調査については、同項に記載した申請者が説明した内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると判断した。

- 投与時間と有害事象発現の関連について
- 国内臨床分離株の本薬に対する経時的な感受性情報

以上の機構の判断については、専門委員から支持された。

以上を踏まえ機構は、添付文書において本剤の使用に関する注意喚起を行うとともに、製造販売後には以下の事項について情報収集し、製造販売後調査における観察期間は投与終了時までではなく、投与終了後の一定期間経過後の状況について調査するよう申請者に指示したところ、申請者は了解し、添付文書で注意喚起するとともに、製造販売後調査の観察期間を本剤の投与終了後28日までとすることを説明し、機構は了承した。

- 投与時間と有害事象発現の関連について
- 国内臨床分離株（耐性菌を含む）の本薬に対する経時的な感受性情報

Ⅲ. 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、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。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇
薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	(適応菌種) 本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属 ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る (適応症) 深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎
[用法・用量]	通常、成人には、チゲサイクリンとして初回用量 100mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与、以後 12 時間ごとに 50mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与する。
[承認条件]	日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。