

# タイガシル点滴静注用 50 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

特許状況

[Redacted text block containing patent information]

## 1. 起源又は発見の経緯

### 1.1. 薬理学的分類

チゲサイクリン（治験成分記号：GAR-936）は、グリシルサイクリン系抗菌薬と命名された新たなカテゴリーに属するミノサイクリンの誘導体である<sup>1,2,3,4,5</sup>。グリシルサイクリン系抗菌薬は、 $\beta$ -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など代表的な抗菌薬とは異なる多くの特性を有するが、特筆すべきはこれらの抗菌薬と比較してより広域な抗菌スペクトルを有することである。チゲサイクリンは、グラム陽性菌のみでなく、多くの既存の抗菌薬に対して感受性を示さない基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ（extended spectrum beta-lactamase : ESBL）産生菌、アシネトバクター属及びその他の耐性菌を含むグラム陰性菌、非定型菌（レジオネラ属、マイコプラズマ属及びクラミジア属）にも抗菌活性を示し、その抗菌スペクトルは、既存のテトラサイクリン系抗菌薬や、主として多剤耐性グラム陽性菌による感染症治療用に開発されたダプトマイシン<sup>6</sup>などの抗菌薬とも異なる。

### 1.2. わが国における多剤耐性菌感染症の現状と治療上の問題点

わが国を含め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いる<sup>7,8,9,10</sup>。皮膚科領域感染症において高頻度で分離される黄色ブドウ球菌<sup>11</sup>や腹腔内感染症で問題となるグラム陰性菌<sup>12</sup>は、既存の抗菌薬に対して高い耐性率を示す。

グラム陰性菌では特に、ESBL 産生菌が問題となる。すなわち、ESBL により種々の  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬が不活化されるため、治療の効果が期待できなくなる。わが国では 1993 年に初めて ESBL 産生大腸菌が分離され<sup>13</sup>、2004 年の全国 77 施設の調査では、大腸菌で 3.3%、肺炎球菌で 2.2%、変形菌で 10.6%が ESBL 産生株となっており、さらなる増加が危惧されている<sup>14</sup>。更に、グラム陰性菌の ESBL 産生菌と、本来 ESBL とは無関係であるフルオロキノロン耐性の関連を示唆する報告がある<sup>12,15</sup>。ESBL 産生菌のフルオロキノロン耐性株について、フルオロキノロン耐性遺伝子がプラスミド上に ESBL 産生遺伝子と共に存在しているとの報告がある<sup>16,17</sup>。また、わが国は欧米に比較してカルバペネム系抗菌薬の使用頻度が高く、メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生性のグラム陰性菌（緑膿菌など）やグラム陰性嫌気性菌（*Bacteroides fragilis* など）が検出されており<sup>18,19</sup>、またアシネトバクター属では多くの抗菌薬に耐性を獲得した多剤耐性株も問題視されている<sup>20,21,22</sup>。上述のような耐性菌の出現とその蔓延は、カルバペネム系を含む  $\beta$ -ラクタム系やフルオロキノロン系など特定の抗菌薬の使用頻度増加による淘汰圧と、細菌のクローン増殖/伝播の結果と考えられており、多剤耐性菌に起因する感染症のリスクが高まっている。わが国で厚生労働省が 2010 年 9 月から同年 12 月まで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」）では、カルバペネムを含む広域  $\beta$ -ラクタム系、フルオロキノロン系、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を調査対象とし、多剤耐性菌として報告された 153 株のうち主な菌種は大腸菌 67 株、肺炎桿菌 35 株、*Enterobacter cloacae* 28 株であった<sup>23</sup>。

一方で、国立感染症研究所感染症情報センターの2010年9月15日付速報記事で報告されたように、多剤耐性アシネトバクター（Multiple Drug-Resistant *Acinetobacter* : MDRA）の国内分離頻度は0.21%（2007年7月～2010年6月）<sup>24</sup>と高くはない。また、2010年度の厚生労働省院内感染対策サーベイランス検査部門データでも、1,069,216名の検体提出患者から検出された主な薬剤耐性グラム陰性菌は、第三世代セファロスポリン耐性大腸菌9,196株（0.86%）、フルオロキノロン耐性大腸菌22,996株（2.15%）、第三世代セファロスポリン耐性肺炎桿菌2,050株（0.19%）、MDRA55株（0.01%）であった<sup>25</sup>。しかし、これらの耐性菌に対して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展と共に減少傾向にある。また、耐性菌に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を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においては予後不良な結果につながりやすい。このため、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。

### 1.3. チゲサイクリンをわが国に導入する意義

チゲサイクリンはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌（Vancomycin-resistant *Enterococcus* : VRE）などの多剤耐性グラム陽性菌のほか、ESBL産生菌などの多剤耐性グラム陰性菌、嫌気性菌及び非定型菌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なっている<sup>26</sup>。特に、2011年に欧州で公表されたcIAIに対するガイドライン<sup>27</sup>では、MRSA、VRE、ESBL産生腸内細菌科菌群—特に大腸菌及び *Klebsiella* 属、*Acinetobacter* 属、Carbapenemase産生肺炎桿菌などに対して推奨されている抗菌薬の一つである（1.4.2参照）。

わが国においても、第一選択薬が無効あるいは不応容で既存薬が使用できない皮膚科領域感染症患者及び腹腔内感染症患者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、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」<sup>28</sup>では、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、チゲサイクリン）をわが国でも使用できるよう、その早期承認に向けた関係学会と行政の連携が強く望まれるなど、チゲサイクリンの高い医療上の必要性が示されている。

これらの治療上の問題点及び関連学会からの要望を検討した結果、国内においても多剤耐性菌による感染症に対するチゲサイクリンの必要性は緊急かつ高いと判断し、その医療ニーズに応えるため、本剤を開発することとした。

## 1.4. 開発の経緯

## 1.4.1. 外国での臨床開発

米国ワイス社（現ファイザー社）は19██年██月より外国で臨床試験を開始し、2004年12月に、米国で cSSSI 及び cIAI を適応症として申請し、2005年6月に承認取得した。また、欧州でも2006年4月に cSSSI 及び cIAI を適応として承認された。米国では2007年7月に市中肺炎（community acquired bacterial pneumonia : CAP）の適応を申請し、2009年3月に承認された。2012年7月現在、チゲサイクリンは米国を含めた95ヵ国で承認されている。

外国で承認されているチゲサイクリンの適応症・適応菌種及び用法・用量をTable 1に示す。

Table 1. 外国の適応症・適応菌種及び用法・用量

米国	適応症	複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症 (Complicated skin and skin structure infections)	複雑性腹腔内感染症 (Complicated intra-abdominal infections)	市中肺炎 (Community-Acquired Bacterial Pneumonia)
	適応菌種	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> (vancomycin-susceptible isolates), <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible and -resistant isolates), <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus anginosus</i> grp. (includes <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> and <i>S. constellatus</i> ), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , and <i>Bacteroides fragilis</i> .	<i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> (vancomycin-susceptible isolates), <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible and -resistant isolates), <i>Streptococcus anginosus</i> grp. (includes <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> , and <i>S. constellatus</i> ), <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Bacteroides uniformis</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , and <i>Peptostreptococcus micros</i> .	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin-susceptible isolates), including cases with concurrent bacteremia, <i>Haemophilus influenzae</i> (beta-lactamase negative isolates), and <i>Legionella pneumophila</i> .
	用法・用量	本剤の推奨用法・用量は、初回用量を100 mgとし、その後は12時間ごとに50 mgである。本剤は12時間ごとに約30～60分かけて静脈内投与する。		
欧州	適応症	複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症 (Complicated skin and soft tissue infections, excluding diabetic foot infections)	複雑性腹腔内感染症 (Complicated intra-abdominal infections)	
		本剤は他の治療が適応されないと判断された場合にのみ使用すること 適切な抗菌薬のガイドラインに従うこと		

## Tigecycline

### 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

適応菌種	<p><b>Commonly Susceptible Species:</b> <i>Enterococcus</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i>*, <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Staphylococcus haemolyticus</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i>*, <i>Streptococcus anginosus</i> group* (includes <i>S. anginosus</i>, <i>S. intermedius</i> and <i>S. constellatus</i>), <i>Streptococcus pyogenes</i>*, <i>Viridans</i> group streptococci, <i>Citrobacter freundii</i>*, <i>Citrobacter koseri</i>, <i>Escherichia coli</i>*, <i>Klebsiella oxytoca</i>*, <i>Clostridium perfringens</i>, <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Prevotella</i> spp.</p> <p><b>Species for which acquired resistance may be a problem:</b> <i>Acinetobacter baumannii</i>, <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Enterobacter aerogenes</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>*, <i>Klebsiella pneumoniae</i>*, <i>Morganella morganii</i>, <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>Serratia marcescens</i>, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>Bacteroides fragilis</i> group</p> <p><b>Inherently resistant organisms:</b> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p> <p>*denotes species against which it is considered that activity has been satisfactorily demonstrated in clinical studies.</p>
用法・用量	成人に対する推奨用法は、初回用量を 100 mg、その後は 12 時間ごとに 50 mg を、5～14 日間投与する。投与期間は、感染の重症度、感染部位、患者の症状に応じて決定すること。本剤は 30～60 分かけて点滴静脈内投与する。

※2010 年米国添付文書及び 2011 年欧州添付文書より引用

#### 1.4.2. 外国でのチゲサイクリンの臨床的位置付け

医学及び薬学上、公知と判断できる根拠となる教科書及びガイドラインに記載されたチゲサイクリンの臨床的位置付けを以下に示した。

##### 1.4.2.1. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition<sup>29</sup>

###### 1.4.2.1.1. 腸内グラム陰性桿菌と抗菌薬耐性

大腸菌、*Klebsiella*、*Enterobacter*、*Citrobacter*、*Acinetobacter* 感染症の抗菌薬耐性に対する選択肢として、臨床的な知見は限られているが、*in vitro* ではチゲサイクリン（新しい抗菌薬のクラスであるグリシルサイクリン系薬）、ポリミキシン B（毒性を考えると最終手段とすべき薬剤）が高い活性を示す。

###### 1.4.2.1.2. 嫌気性菌と抗菌薬耐性

チゲサイクリンは嫌気性菌の抗菌薬耐性の新しい選択肢として、FDA によって承認されたグリシルサイクリン系薬の抗菌薬である。チゲサイクリンは *Peptostreptococcus* 属、*Propionibacterium* 属、*Prevotella* 属、*Fusobacterium* 属、そしてほとんどの *Bacteroides* 属などの嫌気性菌に抗菌力がある。

### 1.4.2.2. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases<sup>30</sup>及び AHFS Drug Information 2011<sup>31</sup>

#### 1.4.2.2.1. 腹腔内感染症

チゲサイクリンは次に示す原因菌による複雑性腹腔内感染症の治療に使用する。: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (vancomycin 感受性菌種のみ), *Staphylococcus aureus* [メチシリン耐性 *S. aureus* を含む。(MRSA; オキサシリン耐性 MRSA *S. aureus* 又は ORSA) ], *Streptococcus anginosus* group (*S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*, *Clostridium perfringens*, 又は *Peptostreptococcus micros*.

チゲサイクリンの有効性及び安全性は、成人の複雑性腹腔内感染症に対する二重盲検実薬対照試験によって検証されている。その適応疾患は虫垂炎、胆嚢炎、憩室炎、胃/十二指腸穿孔、腹腔内膿瘍、腸管穿孔、及び腹膜炎であった。チゲサイクリンの初回用量は 100 mg 点滴静注、それ以降は 50 mg を 12 時間ごと点滴静注する。投与期間は 5~14 日間であった。腹腔内感染症に対する本薬の治療効果は、*imipenem* 及び *cilastatin* と同程度であった。

#### 1.4.2.2.2. 皮膚・皮膚組織感染症

チゲサイクリンは次に示す原因菌による皮膚・皮膚組織感染症の治療に使用する。: *S. aureus* (MRSA を含む), *Streptococcus agalactiae* (group B streptococci), *S. anginosus* group (*S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*), *S. pyogenes* (group A  $\beta$ -hemolytic streptococci), *E. faecalis* (vancomycin-感受性のみ), *E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, 又は *B. fragilis*.

チゲサイクリンの有効性及び安全性は、成人の複雑性深部軟部組織感染症における二重盲検実薬対照試験によって検証された。その適応疾患は創傷感染症及び蜂巣炎 (10 cm 又はそれ以上、手術又はドレナージが必要、又は基礎疾患の悪化)、重度の膿瘍、感染性潰瘍及び熱傷。チゲサイクリンの初回用量は 100 mg 点滴静注、それ以降は 50 mg を 12 時間ごと点滴静注する。投与期間は 5~14 日間であった。

#### 1.4.2.3. 外国のガイドラインにおけるチゲサイクリン使用の推奨

##### 1.4.2.3.1. 複雑性腹腔内感染症

###### 1.4.2.3.1.1. 米国, IDSA ガイドライン<sup>32</sup>

市中感染による軽度~中等度の複雑性腹腔内感染症の成人患者に対して、チゲサイクリン単剤による抗菌薬治療として使用する。[エビデンス・レベル, 推奨; A-1]<sup>32</sup>

## Tigecycline

### 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

#### 1.4.2.3.1.2. 上記の複雑性腹腔内感染症の米国ガイドラインに対してヨーロッパの外科, ICU, 臨床細菌学・感染症学会の専門家のコメント及び推奨<sup>27</sup>

チゲサイクリンは多剤耐性菌（MRSA, VRE, ESBL 産生腸内細菌科菌群—特に大腸菌及び *Klebsiella* 属, *Acinetobacter* 属, Carbapenemase 産生肺炎桿菌など）による腹腔内感染症（疑診, 確診）に対する標的抗菌治療法として推奨されている。ただし, 緑膿菌の感染が疑われるときは, チゲサイクリンと緑膿菌に感受性の抗菌薬とを併用投与する (Table 2)。

**Table 2. 多剤耐性菌による腹腔内感染症（疑診, 確診）の抗菌薬治療<sup>27</sup>**

要因	抗菌薬	エビデンスレベル	推奨の程度
MRSA	Tigecycline#	2	A
	Linezolid	3	A
	Daptomycin	4	C
	Vancomycin	4	B
	Cotrimoxazole	4	C
VRE	Tigecycline#	2	A
	Linezolid	3	A
ESBL 産生 ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.)	Imipenem	3	A
	Meropenem	3	A
	Doripenem	3	A
	Ertapenem#	3	A
	Tigecycline#	2	A
	Acylaminopenicillin/BLI	3	A
	Fosfomycin	4	B
<i>Acinetobacter</i> spp.	Colistin	2	A
	Tigecycline#	4	A
Carbapenemase 産生 (例; KPC)	Tigecycline#	4	A
	Colistin	4	B

# : 緑膿菌の感染が疑われるときは, Tigecycline と緑膿菌に感受性のある抗菌薬と併用投与する。

略語 : MRSA : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, VRE : バンコマイシン耐性腸球菌, ESBL : 基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌

#### 1.4.2.3.2. 複雑性皮膚・軟部組織感染症 : (米国, ガイドライン<sup>33</sup>)

入院を必要とする患者には, 通常, 広範囲な抗菌スペクトルを持つ静脈内投与の抗菌薬が必要になる。MRSA やその他のグラム陽性菌に効果を認めたもののひとつとしてチゲサイクリンが挙げられている。

複雑性で壊死性の軟部組織感染症に対して, 嫌気性菌, グラム陽性菌, 及び腸管グラム陰性細菌に抗菌活性を有する抗菌薬は単剤あるいは併用投与により有効性を示す。複雑性皮膚・軟部組織感染症に対する無作為化臨床試験において, チゲサイクリンの単剤投与は有効であった。

## 1.4.2.4. まとめ

欧米のガイドライン<sup>27,32,33</sup>で cSSSI 及び cIAI に対する治療薬の選択肢の一つとして推奨されており、特に、2011 年に欧州で公表された cIAI に対するガイドライン<sup>27</sup>では、MRSA, VRE, ESBL 産生腸内細菌科菌群—特に大腸菌及び *Klebsiella* 属, *Acinetobacter* 属, 及び Carbapenemase 産生肺炎桿菌などに対して推奨されている抗菌薬の一つである。

## 1.4.3. わが国での臨床開発

わが国では、20 年 月より臨床試験を開始し、薬物動態 3 試験（単回投与試験 1 試験及び反復投与試験 2 試験）が 20 年に終了した。外傷・熱症及び手術創等の二次感染、深在性皮膚感染症、びらん・潰瘍の二次感染、慢性膿皮症、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎を対象として 20 年 月に承認申請を行ったが、 年 月に申請を取り下げた。今回、「1.2 わが国における多剤耐性菌感染症の現状と治療上の問題点」及び「1.3 チゲサイクリンをわが国に導入する意義」に示したように、多剤耐性菌感染症の拡大及び四学会からの要望を受け、申請適応を見直し、本剤の国内開発を再開するに至った。チゲサイクリンを多剤耐性菌に対して開発するにあたり、外国規制当局により評価済の臨床試験を主軸の試験とした臨床データパッケージを構築した。ICH E5 ガイドラインに従った検討の結果、チゲサイクリンの薬物動態が日本人と外国人で類似しており、菌の感受性も国内と世界全体で類似していることから、外国データを日本人に外挿することは可能と判断し、外国で既に承認された効能・効果及び用法・用量を導入し、外国のガイドラインで推奨されている耐性菌等を対象とすることとした。今回の申請で予定されるチゲサイクリンの効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである（Table 3）。

Table 3. わが国で予定される効能・効果及び用法・用量

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 100 mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与、以後 12 時間ごとに 50 mg を 30～60 分かけて点滴静脈内投与する。

## 1.4.3.1. 申請効能・効果の設定根拠

外国で実施した cSSSI 及び cIAI を対象とした第 3 相試験（300-US/CA, 305-WW, 301-WW, 306-WW 試験）で、チゲサイクリンは対照薬（cSSSI：バンコマイシン＋アズトレオナム併用、cIAI：イミペネム/シラスタチン）に対し非劣性が検証されている。また、これらの試験及び外国で実施された耐性菌（resistant pathogen: RP）を対象とした第 3 相試験（307-WW, 309-WW 試験）において、RP に対する本剤の有効性が認められた。

## Tigecycline

### 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

---

わが国においては、cSSSI と cIAI の中でも他の抗菌薬に効果が期待できない RP による感染症に対する医療上の必要性が高いため、これらを本申請における適応疾患とした。

適応菌種としては、臨床試験、特に RP 試験で分離頻度が高く、他の抗菌薬に対する耐性が認められた菌は、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であり、少数例ではあるものの、これらの耐性菌に感染した被験者においても、チゲサイクリンは有効であったため、これらの菌種を選択した。

#### 1.4.3.2. 申請用法・用量の設定根拠

外国で実施した cSSSI を対象とした第 2 相試験 (200-US 試験) において、チゲサイクリンは低用量群 (初回 50 mg 投与後、25 mg を 12 時間ごとに静脈内投与) と比較して、高用量群 (初回 100 mg 投与後、50 mg を 12 時間ごとに静脈内投与) では高い有効性を示し、用量反応関係が認められた。第 3 相試験は「初回用量を 100 mg とし、その後は 12 時間ごとに 50 mg を約 30～60 分かけて静脈内投与する」用法・用量を用いて実施され、欧米では同用法・用量が承認された。

##### < 欧米における承認用法・用量 >

米国：本剤の推奨用法・用量は、初回用量を 100 mg とし、その後は 12 時間ごとに 50 mg である。本剤は 12 時間ごとに約 30～60 分かけて静脈内投与する。

欧州：成人に対する推奨用量は、初回用量 100 mg、その後は 12 時間ごとに 50 mg を、5～14 日間投与する。投与期間は、感染の重症度、感染部位、患者の症状に応じて決定すること。本剤は 30～60 分かけて点滴静脈内投与する。

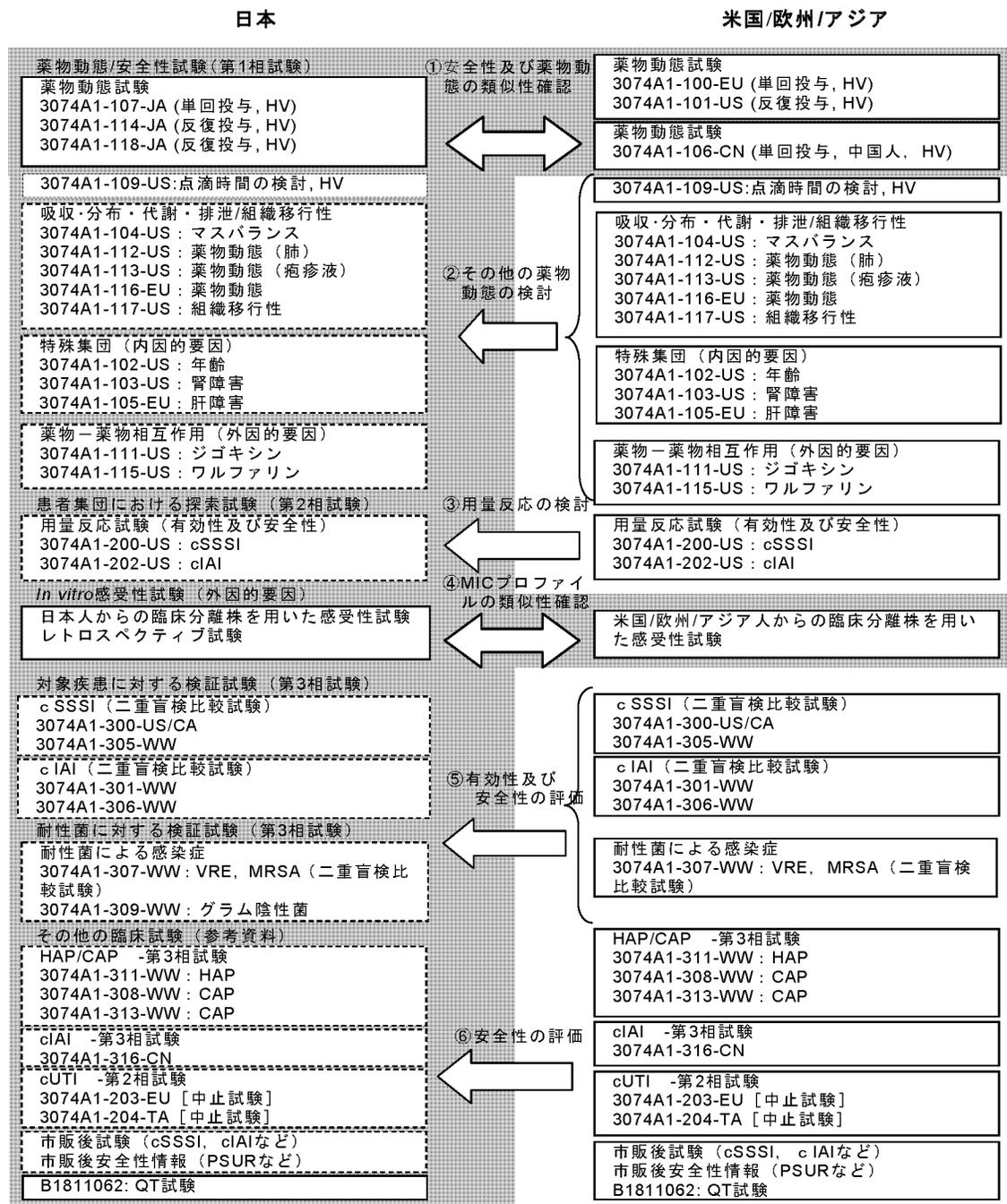
わが国で予定している本剤の用法・用量は、国内と外国における薬物動態試験の結果及び ICH E5 ガイドラインに基づく民族的要因に関する評価から、cSSSI 及び cIAI に対して欧米で承認されている用法・用量と同じ内容で設定した。

#### 1.4.4. 臨床データパッケージ

チゲサイクリンは、既に外国規制当局によって評価された外国臨床データがある。また、わが国においても第 1 相試験を実施しており、これらの臨床データを基に、外国臨床データを利用してチゲサイクリンを早期に国内に導入することが可能と考えた。

一般的に、抗菌薬の有効性は、感染部位での薬物濃度、原因菌の抗菌薬に対する感受性に依存し、チゲサイクリンでは AUC/MIC 比が臨床効果を推定する上で適切な予測因子である。チゲサイクリン投与後の薬物動態は日本人と欧米人及び中国人で同様であり、国内及び外国臨床分離株のチゲサイクリンに対する感受性に明らかな違いがない。また、外国第 3 相試験において、アジア人の成績が他の民族と異なることが確認された。以上から、外国第 3 相試験成績は日本人に外挿可能と判断した (1.4.5 項参照)。本承認申請の臨床データパッケージを、Figure 1 に示した。

Figure 1. 本承認申請での臨床データパッケージ



■ : 申請データパッケージ  
 略語: CA=カナダ, EU=欧州, US=米国, JA=日本, CN=中国, TA=台湾, HV=健康成人, cSSSI=複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症, cIAI=複雑性腹腔内感染症, cUTI=複雑性尿路感染症, CAP=市中肺炎, HAP=院内肺炎, WW=ワールドワイド

本承認申請では、第1相/臨床薬理試験として、わが国で実施された単回投与試験 107-JA, 反復投与試験 114-JA 及び 118-JA 試験を含む 18 試験を評価資料とした。感染症患者を対象とし

た第2相試験以降に関しては、第2相試験の2試験（200-US及び202-US試験）及び第3相試験の6試験〔cSSSI試験：300-US/CA及び305-WW試験、cIAI試験：301-WW、306-WW試験、耐性菌による感染症を対象とした試験（以下、RP試験）：307-WW及び309-WW試験〕を主軸の試験（評価資料）とした。また、チゲサイクリンの安全性評価には上述の第1相/臨床薬理試験17試験、第2相試験以降の8試験の他に、今回の申請効能あるいは申請用法・用量と異なる第2,3相試験、及び現時点で利用可能な海外市販後成績を参考資料として用いた。

#### 1.4.5. 外国臨床試験成績が利用可能と考える根拠

外国データの利用可能性に関しては、以下のことに留意して判断した。

- 1) 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因（ICHガイドラインE5）」
  - わが国と試験が行われた外国地域での医療環境の類似性（特に原因菌とチゲサイクリンに対する感受性）
  - 日本人と外国人の薬物動態の類似性
- 2) cSSSI及びcIAIに対する外国第3相試験
  - 有効性データのアジア人とアジア人以外の民族との類似性
  - 安全性データのアジア人とアジア人以外の民族との類似性

##### 1.4.5.1. ICH E5 ガイドラインに基づく民族的要因の影響の受けやすさに関する評価

ICH E5 ガイドラインに基づき、チゲサイクリンの民族的要因の影響の受けやすさを臨床分離株の薬剤感受性、薬物動態及び臨床的有効性、安全性から評価した。

###### 1.4.5.1.1. わが国と試験が行われた外国地域での原因菌の類似性

以下に示すように、国内で分離された好気性菌のチゲサイクリンに対する感受性は、アジアを含む世界全体の分離株の感受性と類似していると考えられた。したがって、原因菌は類似しているものと考えた。

2003年～2004年にわが国で分離された好気性菌1,033株を用いてチゲサイクリンに対する感受性試験を実施した。また、2011年～2012年にわが国で臨床分離されたグラム陰性菌126株を用いてチゲサイクリンに対する感受性が検討されている。これらの国内分離株のMIC<sub>90</sub>をアジアを含む世界全体の分離株と比較した。今回、適応菌種として予定している分離株についてTable 4に示した（2.7.2 臨床薬理試験 4.1.1.2 項参照）。わが国では2004年以降にチゲサイクリンは臨床使用されておらず、2011年～2012年の国内分離株でも感受性の低下はみられなかった。

Tigecycline

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

**Table 4.** 日本及び海外臨床分離株に対するチゲサイクリンの MIC<sub>90</sub>

菌種	MIC (µg/mL)			
	SENTRY 試験 2003-2004 年 <sup>a</sup>	2011-2012 年 <sup>b</sup>	T.E.S.T.試験 <sup>c</sup>	
	日本	日本	アジア <sup>d</sup>	世界各地
<i>C. freundii</i>	0.5 [11]	0.5 <sup>e</sup> [20]	ND <sup>f</sup>	ND <sup>f</sup>
<i>E. cloacae</i>	2 <sup>g</sup> [26]	1 <sup>g</sup> [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>Acinetobacter baumannii</i>	4 <sup>h</sup> [16]	2 <sup>h</sup> [20]	2 [698]	2 [13138]

値は MIC<sub>90</sub>。括弧内は株数。

a. RPT-69164 より引用

b. ■■■■■ の試験 (5.3.5.4 その他-37)

c. <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* spp. (*C. koseri* 及び *C. freundii*) のデータ

f. ND : T.E.S.T.試験では本菌種は検討せず

g. *Enterobacter* spp. のデータ

h. *Acinetobacter* spp. のデータ

2003 年～2004 年のわが国での分離株数は *Acinetobacter* 属で少なかったものの, 他の菌種の 2003 年～2004 年及び 2011 年～2012 年のわが国での分離株の MIC<sub>90</sub> はわが国と世界全体で同等か, 1 管の違いしかみられず, わが国及び世界全体で類似していた (2.7.2 臨床薬理試験 4.1.1.2 項参照)。

**1.4.5.2. 日本人及び外国人における薬物動態の類似性**

日本人及び外国人にチゲサイクリンを 60 分かけて単回静脈内投与したとき, チゲサイクリンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>(0-∞)</sub> は, 12.5～300 mg の用量範囲で用量比例性を示し, 日本人 (107-JA 試験), 欧米人 (100-EU, 101-US, 102-US, 103-US, 105-EU, 109-US 試験) 及び中国人 (106-CN) で同様であった (2.5 臨床に関する概括評価 3.1.8 項参照)。

また, 第 2 相及び第 3 相試験の併合データを用いてチゲサイクリンの PK-PD 相関性を評価した結果, AUC/MIC 比がチゲサイクリンの臨床効果を推定する上で適切な予測因子であることが示された。日本人と外国人で AUC が同様であることから, 原因菌の MIC に違いがなければ, 日本人と外国人で同様の臨床効果が期待できると考えた。

### 1.4.5.3. 第3相試験でのアジア人とアジア人以外の民族との有効性、安全性の類似性

以下に示すように、cIAI及びcSSSIを対象とした外国第3相試験に組み入れられたアジア人（台湾、韓国及び中国）とアジア人以外の民族について比較したところ、有効性・安全性の試験成績はいずれも類似していると考えられた。

#### 1.4.5.3.1. 対照薬の適切性

cSSSI試験で用いたバンコマイシン及びアズトレオナム、並びにcIAI試験で用いたイミペネム/シラスタチンの国内外での承認用法・用量及び適応症は概ね同様で、わが国においても広く用いられる代表的な抗菌薬である(2.7.3A 皮膚科領域感染症 1.5.9.2 項及び2.7.3B 腹腔内感染症 1.5.9.2 項参照)。

これらの対照薬と比較した外国第3相試験の成績をわが国に外挿することは、次の二つの理由から可能と考えた。

1. いずれの薬剤についても国内外で薬物動態に差異は認められない。
2. いずれの薬剤についても適応菌種に対するMICに国内外で差異は認められない。

また、次の三つの理由から、対照とした薬剤と比較することで、わが国でのチゲサイクリンの位置付けを説明可能と考えた。

1. MRSA感染による複雑性感染症に対して、バンコマイシン・アズトレオナムは、わが国においても使用されている。
2. アズトレオナムは、わが国で皮膚・軟部組織感染症の適応はないものの、今回適応菌種とするグラム陰性菌を適応菌種としている。
3. イミペネム/シラスタチンについては、国内外で同様な適応症と適応菌種を有しており、一般的な治療として使用されている。

したがって、外国第3相試験で用いた対照薬は、チゲサイクリンのわが国での臨床的位置付けを評価する上でも適切であると考えた。

#### 1.4.5.3.2. 外国第3相試験におけるアジア人とアジア人以外の比較

##### 1.4.5.3.2.1. 有効性データのアジア人とアジア人以外の比較

###### 1.4.5.3.2.1.1. cSSSI試験 (300-US/CA, 305-WW 試験)

cSSSI試験(300-US/CA及び305-WW試験)の併合データにおける有効性を、アジア人以外及びアジア人で比較した。

臨床評価可能(CE: Clinical evaluable)集団でのTOC(Test-of-Cure)時の治癒率は、アジア人以外の部分集団ではチゲサイクリン群86.8%(354/408例)、バンコマイシン+アズトレオ

ナム併用群 88.5% (355/401 例) であった。アジア人部分集団ではチゲサイクリン群 78.6% (11/14 例) , バンコマイシン+アズトレオナム併用群の 90.0% (9/10 例) であった (2.7.3A 皮膚科領域感染症 3.2.7.2 項参照)。

アジア人の被験者数が少なかったが、アジア人部分集団でもアジア人以外の部分集団の治癒率と同様の効果が確認された。

#### 1.4.5.3.2.1.2. cIAI 試験 (301-WW, 306-WW 試験)

cIAI 試験 (301-WW 及び 306-WW 試験) の併合データにおける有効性を、アジア人以外及びアジア人で比較した。

細菌学的効果評価可能 (ME : Microbiological evaluable) 集団での TOC 時の治癒率は、アジア人以外の部分集団ではチゲサイクリン群 86.4% (406/470 例) , イミペネム/シラスタチン群 85.8% (404/471 例) であった。アジア人部分集団ではチゲサイクリン群 83.3% (35/42 例) , イミペネム/シラスタチン群 90.5% (38/42 例) であった (2.7.3B 腹腔内感染症 3.2.7.2 項参照)。

アジア人の被験者数が少なかったが、アジア人部分集団でもアジア人以外の部分集団の治癒率と同様であることが確認された。

#### 1.4.5.3.2.2. 安全性データのアジア人とアジア人以外の比較

併合した第 3 相試験のチゲサイクリン群で発現頻度が高かった投与中に発現した有害事象 (TEAE : treatment emergent adverse event, 発現頻度 10%以上) は、アジア人 (214 例) では悪心 52 例 (24.3%) , 嘔吐 40 例 (18.7%) 及び下痢 31 例 (14.5%) であった。白人 (1654 例) では悪心 428 例 (25.9%) 及び嘔吐 268 例 (16.2%) であった。黒人 (160 例) では悪心 38 例 (23.8%) , 嘔吐 34 例 (21.3%) , 下痢 20 例 (12.5%) , 処置に対する局所反応 18 例 (11.3%) 及び発熱 16 例 (10.0%) であった。ヒスパニック (266 例) では悪心 82 例 (30.8%) , 嘔吐 54 例 (20.3%) 及び下痢 37 例 (13.9%) であった。「その他」の人種 (220 例) では嘔吐 47 例 (21.4%) , 悪心 46 例 (20.9%) , 下痢 36 例 (16.4%) , 発熱 31 例 (14.1%) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間延長 22 例 (10.0%) であった。

発現した TEAE に人種による違いはみられなかった (2.7.4 臨床的安全性の概要 5.1.1.3.1.2 項参照)。

#### 1.4.5.4. 外国試験成績の利用についての結論

健康被験者を対象とした第 1 相/臨床薬理試験に組み入れられたアジア人 (日本及び中国) , 並びに cIAI 及び cSSSI 等を対象とした外国第 3 相試験に組み入れられたアジア人 (台湾, 韓国及び中国) のデータから、チゲサイクリンの薬物動態、安全性及び有効性は、欧米人とアジア人で同様であり、アジア人において予期できない所見は認められなかった。

更に、*in vitro* 感受性試験では、日本人、アジア人 (中国、香港、韓国、フィリピン、シンガポール及び台湾) 及び外国試験のデータは類似していた。

#### 1.4.5.5. まとめ

以上より、チゲサイクリンを日本人患者に投与したときにも、外国試験の結果と同様の有効性及び安全性を示すものと推察でき、外国で承認されている効能・効果及び用法・用量に基づき外国データを利用して承認申請を行うことは妥当であると考えた。外国では、チゲサイクリンは cSSSI 及び cIAI の初回治療における選択肢の一つとして推奨される薬剤であり、広範な抗菌スペクトルを示し、他の抗菌薬に耐性を示す菌種にも感受性を認めることから単剤で治療が可能である。わが国では、多剤耐性菌による感染症治療薬の医療上の必要性は高く、チゲサイクリンは外国第3相試験において対照薬との非劣性が示され、更に多剤耐性菌に対する効果が認められたことから、わが国で他の抗菌薬による治療効果が期待できない cSSSI 及び cIAI に対するチゲサイクリンの有効性及び安全性が評価可能であると考えた。

#### 1.4.6. 規制当局によるガイダンス及び助言

第2相及び第3相試験は、米国感染症学会（IDSA）及び欧州臨床微生物・感染症学会により策定された基準に従い、治験デザイン、治験の実施及び解析を行った。また、外国臨床試験成績の解釈を行う際には、日本化学療法学会及び日本呼吸器学会により策定されたガイドラインを参考とした。日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品委員会（CPMP）並びに日本の規制当局（厚生労働省 [MHLW]、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 [PMDA]）のガイドラインも参考にした。なお、すべての臨床試験は、GCP の原則に沿って実施された。

##### 1.4.6.1. ██████████ 相談

日本では 20██ 年 █ 月 █ 日に ██████████ の適応取得を目的とした ██████████ 及び ██████████ について ██████████ 相談を実施した（薬機審長発第 ██████████ 号）。その結果、██████████ あること、██████████、██████████、██████████ あるとの助言を得た（M1.13.2.1 参照）。これらの点を踏まえて 20██ 年 █ 月に「新有効成分医薬品」として承認申請を行ったが、██████████ ため、20██ 年 █ 月に申請を取り下げた。

20██ 年 █ 月 █ 日に ██████████ 及び ██████████ を申請効能とした ██████████ 相談（薬機審長発第 ██████████ 号）を実施した。その結果、██████████、██████████、██████████ であること、██████████ であること、また、██████████ することとの助言を得た（M1.13.2.2 参照）。よって多剤耐性グラム陰性菌による cSSSI 及び cIAI を効能とした承認申請を行うと

## Tigecycline

### 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

---

共に、国内臨床分離株に対する感受性試験を開始し、試験結果を [REDACTED] 提出することとした。



Tigecycline

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目	試験内容																									
4.2.3 毒性試験	4.2.3.1 単回投与 毒性試験																									
	4.2.3.2 反復投与 毒性試験																									
	4.2.3.3 遺伝毒性試験																									
	4.2.3.5 生殖発生 毒性試験																									
	4.2.3.7 その他																									
	4.2.3.7 その他: 9-アミノサイクリン																									





## 2. 参考文献

- <sup>1</sup> Zhanel GC, Homenuik K, Nichol K, et al. The glycylycylines. A comparative review with the tetracyclines. *Drugs*. 2004;64:63-8. (5.4-1)
- <sup>2</sup> Chopra I. Glycylycylines: third-generation tetracycline antibiotics. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;4:64-9. (5.4-2)
- <sup>3</sup> Sum PE, Petersen P. Synthesis and structure-activity relationship of novel glycylycylone derivatives leading to the discovery of GAR-936. *Bioorg Med Chem Lett*. 1999;9:1459-62. (5.4-3)
- <sup>4</sup> Sum PE, Sum FW, Projan SJ. Recent developments in tetracycline antibiotics. *Curr Pharm Des*. 1998;4:119-32. (5.4-4)
- <sup>5</sup> Hunter PA, Castaner J. GAR-936. *Drugs Future*. 2001;26:851-8. (5.4-5)
- <sup>6</sup> Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004;38:994-1000. (5.4-6)
- <sup>7</sup> Streit JM, Jones RN, Sader HS, et al. Assessment of pathogen occurrence and resistance profiles among infected subjects in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24:111-8. (5.4-7)
- <sup>8</sup> NNIS. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. *Am J Infect Control*. 1999;27:520-32. (5.4-8)
- <sup>9</sup> Bouchillon SK, Johnson BM, Hoban DJ, et al. Determining incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 centres from 17 countries: the PEARLS study 2001-2002. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24:119-24. (5.4-9)
- <sup>10</sup> European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Annual Report 2002. Available at: <http://www.earss.rivm.nl> [Downloadable documents]. Accessed 02 Nov 2004. (5.4-10)
- <sup>11</sup> Jones ME, Karlowsky JA, Draghi DC, et al. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22:406-19. (5.4-11)
- <sup>12</sup> 中村竜也, 小松方. Extended spectrum  $\beta$ -lactamase 産生 *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* の各種抗菌薬に対する薬剤感受性について. *Jpn J Antibiot*. 2005;58(1):1-10. (5.4-12)

- 13 Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, et al. Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A  $\beta$ -lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(10):2269-75. (5.4-13)
- 14 山口恵三, 大野章, 石井良和, 他. 2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiot.* 2006;59(6):428-51. (5.4-14)
- 15 若松篤, 黒川博史, 芹澤亜矢子, 他. 臨床分離 CTX-M-2 グループ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *Proteus mirabilis* の各種抗菌薬に対する感受性. *日本化学療法学会雑誌.* 2006;54(5):447-52. (5.4-15)
- 16 Wang M, Sahm DF, Jacoby GA, et al. Emerging plasmid-mediated quinolone resistance associated with the *qnr* gene in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(4):1295-9. (5.4-16)
- 17 Jacoby GA, Chow N, Waites KB. Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(2):559-62. (5.4-17)
- 18 藤村享滋, 吉田勇, 地主豊, 他. 各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス. *日本化学療法学会雑誌.* 2006;54:330-54. (5.4-18)
- 19 吉田勇, 藤村享滋, 地主豊, 他. 各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス. *日本化学療法学会雑誌.* 2006;54:355-77. (5.4-19)
- 20 Landman D, Quale JM, Mayorga D, et al. Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn NY. The preantibiotic era has returned. *Arch Intern Med.* 2002;162:1515-20. (5.4-20)
- 21 Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ. Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1268-74. (5.4-21)
- 22 Quale J, Bratu S, Landman D, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* endemic in New York City. *Clin Infect Dis.* 2003;37:214-20. (5.4-22)
- 23 「我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査」の結果について 厚生労働省（平成23年1月21日）(5.4-23)  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/cyousa\\_kekka\\_110121.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/cyousa_kekka_110121.html)
- 24 <速報>厚生労働省院内感染対策サーベイランス検査部門データを用いた多剤耐性アシネトバクターの国内分離状況の訂正と追加 (5.4-24)

- <http://idsc.nih.gov/iasr/rapid/pr3681.html>
- 25 院内感染対策サーベイランス公開情報 検査部門 2010 年報 (1月～12月) (5.4-25)  
[https://www.nih-janis.jp/report/open\\_report/2010/3/1/ken\\_Open\\_Report\\_201000.pdf](https://www.nih-janis.jp/report/open_report/2010/3/1/ken_Open_Report_201000.pdf)
- 26 Critically important antimicrobials for Human medicine: Report of the Second WHO Expert Meeting Copenhagen, 29-31 May 2007 (5.4-26)  
[http://www.who.int/foodborne\\_disease/resistance/antimicrobials\\_human.pdf](http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/antimicrobials_human.pdf)
- 27 Eckmann C, Dryden M, Montravers P, et al. Antimicrobial treatment of “Complicated” intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines – a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions. Eur J Med Res. 2011;16:115-26. (5.4-27)
- 28 多剤耐性アシネトバクター感染症に関する四学会からの提言(5.4-28)  
<http://www.kansensho.or.jp/mrsa/101020teigen.html>
- 29 Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, et al (Editors). Chapter 143. Diseases caused by gram-negative enteric bacilli. Chapter 157. Infections due to mixed anaerobic organisms. ANAEROBIC INFECTIONS. Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition, 2008. (5.4-29)
- 30 Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Editors). Tigecycline. Therapy and Antimicrobial Resistance. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2010 (5.4-30)
- 31 McEvoy GK, Snow EK, Miller J, et al (Editors). Tigecycline. AHFS Drug Information 2011. (5.4-31)
- 32 Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2010;50:133-64. (5.4-32)
- 33 May AK, Stafford RE, Bulger EM, et al. Surgical Infection Society. Treatment of complicated skin and soft tissue infections. Surgical Infections. 2009;10(5):467-99. (5.4-33)

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

## 1.6.1 外国における承認状況

本剤は、複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症及（cSSSI）及び複雑性腹腔内感染症（cIAI）を適応症として、2005年6月に米国で、2006年4月に欧州（EU）で承認されており、2012年7月現在では世界95カ国で承認されている。

米国及び欧州（EU）の添付文書より、製剤・含量、適応症、用法・用量を一覧表としてTable 1に示した。

Table 1. 米国及び欧州（EU）における製剤・含量、適応症、用法・用量

国名	米国	欧州（EU）
製剤・含量	本剤は、5 mL 及び 10 mL の単回投与用ガラスバイアル中に 50 mg のチゲサイクリン（だいだい色の凍結乾燥粉末）を含む。	本剤は、5 mL バイアル中に 50 mg のチゲサイクリンを含む。溶解後、1 mL 中 10 mg のチゲサイクリンを含む。
適応症	<p>本剤は、下記に示す疾患の中で適応菌種の感受性菌株に起因する感染症の治療に適応し、18歳以上の患者を対象とする：</p> <p>以下に起因する複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症：</p> <p>大腸菌，エンテロコッカス・フェカリス（バンコマイシン感受性株のみ），黄色ブドウ球菌（メチシリン感受性及び耐性株），ストレプトコッカス・アガラクティエ，ストレプトコッカス・アンギノールサス群（ストレプトコッカス・アンギノールサス，ストレプトコッカス・インターメディウス，ストレプトコッカス・コンステラタスを含む），化膿レンサ球菌，エンテロバクター・クロアカエ，肺炎桿菌，バクテロイデス・フラジリス</p> <p>以下に起因する複雑性腹腔内感染症：</p> <p>シトロバクター・フロインディー，エンテロバクター・クロアカエ，大腸菌，クレブシエラ・オキシトカ，肺炎桿菌，エンテロコッカス・フェカリス（バンコマイシン感受性株のみ），黄色ブドウ球菌（メチシリン感受性株及び耐性株），ストレプトコッカス・アンギノールサス群（ストレプトコッカス・アンギノールサス，ストレプトコッカス・インターメディウス及びストレプトコッカス・コンステラタスを含む），バクテロイデス・フラジリス，</p>	<p>本剤は、以下の感染症の治療に適応となる〔特別警告及び使用上の注意、薬力学の項参照〕：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症，糖尿病性足感染症を除く〔特別警告及び使用上の注意の項参照〕</li> <li>・複雑性腹腔内感染症</li> </ul> <p>本剤は他の治療が適応されないと判断された場合にのみ使用すること。適正な抗菌薬のガイドラインに従うこと。</p>

国名	米国	欧州 (EU)
	<p>バクテロイデス・テタイオタオミクロン、バクテロイデス・ユニフォルミス、バクテロイデス・ブルガタス、ウェルシュ菌、ペプトストレプトコッカス・ミクロス</p> <p>以下に起因する細菌性市中肺炎： 肺炎連鎖球菌（ペニシリン感受性株のみ）、同時に菌血症を伴う場合を含む、インフルエンザ菌（βラクタマーゼ陰性のみ）、レジオネラ・ニューモフィラ</p>	
用法・用量	<p>本剤の推奨用法・用量は、初回用量を100 mgとし、その後は12時間ごとに50 mgである。本剤は12時間ごとに約30～60分かけて静脈内（IV）投与する。</p> <p>複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症又は複雑性腹腔内感染に対する本剤の推奨投与期間は5～14日間である。細菌性市中肺炎に対する本剤の推奨投与期間は7～14日間である。投与期間は、感染の重症度、感染部位、患者の臨床経過及び細菌の進行に応じて決定する。</p> <p><b>肝機能障害を有する患者</b> 軽度～中等度肝機能障害（Child Pugh 分類 A 及び Child Pugh 分類 B）を有する患者に対する用量調整は必要ない。重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）を有する患者においては、チゲサイクリンの初回用量を100 mgとし、その後は減量して12時間ごとに維持量25 mgで投与すること。重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）を有する患者には投与を慎重に行い、治療に対する反応を観察すること。</p>	<p><b>用量</b> 成人に対する推奨用量は、初回用量を100 mgとし、その後は12時間ごとに50 mgを、5～14日間である。投与期間は、感染の重症度、感染部位及び患者の臨床効果に応じて決定すること。</p> <p><b>肝機能不全</b> 軽度～中等度肝機能障害（Child Pugh 分類 A 及び Child Pugh 分類 B）を有する患者に対する用量調整の必要はない。</p> <p>重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）を有する患者においては、本剤100 mg投与後は減量して12時間ごとに25 mg投与すること。重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）を有する患者には投与を慎重に行い、治療に対する反応を観察すること。</p> <p><b>腎機能不全</b> 腎機能障害を有する患者又は血液透析を受けている患者に対する用量調節の必要はない。</p> <p><b>高齢者</b> 高齢者に対する用量調節の必要はない。</p> <p><b>小児</b> 18歳以下の小児に対する安全性及び有効性は確立していない。薬物動態のデータのみ得られている。</p> <p><b>用法：</b> 本剤は30～60分かけて点滴静注でのみ投与すること。</p>

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TYGACIL safely and effectively. See full prescribing information for TYGACIL.

TYGACIL® (tigecycline) FOR INJECTION for intravenous use

Initial U.S. Approval: 2005

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of TYGACIL and other antibacterial drugs, TYGACIL should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria.

### RECENT MAJOR CHANGES

#### Warnings and Precautions

All-Cause Mortality (5.1)	7/2010
Mortality Imbalance and Lower Cure Rates in Ventilator-Associated Pneumonia (5.4)	7/2010
Pancreatitis (5.5)	7/2010

### INDICATIONS AND USAGE

TYGACIL is a tetracycline class antibacterial indicated in patients 18 years of age and older for:

- Complicated skin and skin structure infections (1.1)
- Complicated intra-abdominal infections (1.2)
- Community-acquired bacterial pneumonia (1.3)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Initial dose of 100 mg, followed by 50 mg every 12 hours administered intravenously over approximately 30 to 60 minutes. (2.1)
- Severe hepatic impairment (Child Pugh C): Initial dose of 100 mg followed by 25 mg every 12 hours. (2.2)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

50 mg lyophilized powder for reconstitution in a single-dose 5 mL vial. (3)

### CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to tigecycline. (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- An increase in all-cause mortality has been observed across Phase 3 and 4 clinical trials in TYGACIL-treated patients versus

comparator. The cause of this increase has not been established. This increase in all-cause mortality should be considered when selecting among treatment options. (5.1)

- Anaphylaxis/anaphylactoid reactions have been reported with TYGACIL, and may be life-threatening. Exercise caution in patients with known hypersensitivity to tetracyclines. (5.2)
- Hepatic dysfunction and liver failure have been reported with TYGACIL. (5.3)
- Lower cure rates and higher mortality were seen when patients with ventilator-associated pneumonia were treated with TYGACIL. (5.4)
- Pancreatitis, including fatalities, has been reported with TYGACIL. If pancreatitis is suspected, then consider stopping TYGACIL. (5.5)
- TYGACIL may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. (5.6)
- The use of TYGACIL during tooth development may cause permanent discoloration of the teeth. (5.7)
- *Clostridium difficile* associated diarrhea: evaluate if diarrhea occurs. (5.8)

### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (incidence >5%) are nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, headache, and increased SGPT. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Wyeth Pharmaceuticals Inc. at 1-800-934-5556 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)

### DRUG INTERACTIONS

- Suitable anticoagulation test should be monitored if TYGACIL is administered to patients receiving warfarin. (7.1)

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pediatrics: Use in patients under 18 years of age is not recommended. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 07/2010

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS \*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections
- 1.2 Complicated Intra-abdominal Infections
- 1.3 Community-Acquired Bacterial Pneumonia
- 1.4 Usage

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 General Dosage and Administration
- 2.2 Patients With Hepatic Impairment
- 2.3 Preparation and Handling

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 All-Cause Mortality
- 5.2 Anaphylaxis/Anaphylactoid Reactions
- 5.3 Hepatic Effects
- 5.4 Mortality Imbalance and Lower Cure Rates in Ventilator-Associated Pneumonia
- 5.5 Pancreatitis
- 5.6 Use During Pregnancy
- 5.7 Tooth Development
- 5.8 *Clostridium difficile* Associated Diarrhea
- 5.9 Patients With Intestinal Perforation
- 5.10 Tetracycline-Class Effects
- 5.11 Superinfection
- 5.12 Development of Drug-Resistant Bacteria

### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Post-Marketing Experience

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

### 7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Warfarin
- 7.2 Oral Contraceptives

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment

### 10 OVERDOSAGE

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

### 14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections
- 14.2 Complicated Intra-abdominal Infections
- 14.3 Community-Acquired Bacterial Pneumonia

### 15 REFERENCES

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

## **FULL PRESCRIBING INFORMATION**

### **1 INDICATIONS AND USAGE**

TYGACIL is a tetracycline-class antibacterial indicated for the treatment of infections caused by susceptible isolates of the designated microorganisms in the conditions listed below for patients 18 years of age and older:

#### **1.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections**

Complicated skin and skin structure infections caused by *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* (vancomycin-susceptible isolates), *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible and -resistant isolates), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus* grp. (includes *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*), *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Bacteroides fragilis*.

#### **1.2 Complicated Intra-abdominal Infections**

Complicated intra-abdominal infections caused by *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (vancomycin-susceptible isolates), *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible and -resistant isolates), *Streptococcus anginosus* grp. (includes *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*), *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens*, and *Peptostreptococcus micros*.

#### **1.3 Community-Acquired Bacterial Pneumonia**

Community-acquired bacterial pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-susceptible isolates), including cases with concurrent bacteremia, *Haemophilus influenzae* (beta-lactamase negative isolates), and *Legionella pneumophila*.

#### **1.4 Usage**

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of TYGACIL and other antibacterial drugs, TYGACIL should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

Appropriate specimens for bacteriological examination should be obtained in order to isolate and identify the causative organisms and to determine their susceptibility to tigeicycline. TYGACIL may be initiated as empiric monotherapy before results of these tests are known.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 General Dosage and Administration

The recommended dosage regimen for TYGACIL is an initial dose of 100 mg, followed by 50 mg every 12 hours. Intravenous infusions of TYGACIL should be administered over approximately 30 to 60 minutes every 12 hours.

The recommended duration of treatment with TYGACIL for complicated skin and skin structure infections or for complicated intra-abdominal infections is 5 to 14 days. The recommended duration of treatment with TYGACIL for community-acquired bacterial pneumonia is 7 to 14 days. The duration of therapy should be guided by the severity and site of the infection and the patient's clinical and bacteriological progress.

### 2.2 Patients With Hepatic Impairment

No dosage adjustment is warranted in patients with mild to moderate hepatic impairment (Child Pugh A and Child Pugh B). In patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C), the initial dose of TYGACIL should be 100 mg followed by a reduced maintenance dose of 25 mg every 12 hours. Patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C) should be treated with caution and monitored for treatment response [*see Clinical Pharmacology (12.3) and Use in Specific Populations (8.6)*].

### 2.3 Preparation and Handling

Each vial of TYGACIL should be reconstituted with 5.3 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, 5% Dextrose Injection, USP, or Lactated Ringer's Injection, USP to achieve a concentration of 10 mg/mL of tigecycline. (Note: Each vial contains a 6% overage. Thus, 5 mL of reconstituted solution is equivalent to 50 mg of the drug.) The vial should be gently swirled until the drug dissolves. Withdraw 5 mL of the reconstituted solution from the vial and add to a 100 mL intravenous bag for infusion (for a 100 mg dose, reconstitute two vials; for a 50 mg dose, reconstitute one vial). The maximum concentration in the intravenous bag should be 1 mg/mL. The reconstituted solution should be yellow to orange in color; if not, the solution should be discarded. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration (e.g., green or black) prior to administration. Once reconstituted, TYGACIL may be stored at room temperature for up to 24 hours (up to 6 hours in the vial and the remaining time in the intravenous bag). Alternatively, TYGACIL mixed with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP may be stored refrigerated at 2° to 8°C (36° to 46°F) for up to 48 hours following immediate transfer of the reconstituted solution into the intravenous bag.

TYGACIL may be administered intravenously through a dedicated line or through a Y-site. If the same intravenous line is used for sequential infusion of several drugs, the line should be flushed before and after infusion of TYGACIL with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, 5% Dextrose Injection, USP or Lactated Ringer's Injection, USP. Injection should be made with an infusion solution compatible with tigecycline and with any other drug(s) administered via this common line.

## Compatibilities

Compatible intravenous solutions include 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, 5% Dextrose Injection, USP, and Lactated Ringer's Injection, USP. When administered through a Y-site, TYGACIL is compatible with the following drugs or diluents when used with either 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP: amikacin, dobutamine, dopamine HCl, gentamicin, haloperidol, Lactated Ringer's, lidocaine HCl, metoclopramide, morphine, norepinephrine, piperacillin/tazobactam (EDTA formulation), potassium chloride, propofol, ranitidine HCl, theophylline, and tobramycin.

## Incompatibilities

The following drugs should not be administered simultaneously through the same Y-site as TYGACIL: amphotericin B, amphotericin B lipid complex, diazepam, esomeprazole and omeprazole.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each single-dose 5 mL glass vial and 10 mL glass vial contain 50 mg of tigecycline as an orange lyophilized powder for reconstitution.

## 4 CONTRAINDICATIONS

TYGACIL is contraindicated for use in patients who have known hypersensitivity to tigecycline.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 All-Cause Mortality

**An increase in all-cause mortality has been observed across Phase 3 and 4 clinical trials in TYGACIL-treated patients versus comparator-treated patients. In all 13 Phase 3 and 4 trials that included a comparator, death occurred in 4.0% (150/3788) of patients receiving TYGACIL and 3.0% (110/3646) of patients receiving comparator drugs. In a pooled analysis of these trials, based on a random effects model by trial weight, an adjusted risk difference of all-cause mortality was 0.6% (95% CI 0.1, 1.2) between TYGACIL and comparator-treated patients. The cause of this increase has not been established. This increase in all-cause mortality should be considered when selecting among treatment options [see *Warnings and Precautions* (5.4) and *Adverse Reactions* (6.1)].**

### 5.2 Anaphylaxis/Anaphylactoid Reactions

Anaphylaxis/anaphylactoid reactions have been reported with nearly all antibacterial agents, including TYGACIL, and may be life-threatening. TYGACIL is structurally similar to tetracycline-class antibiotics and should be administered with caution in patients with known hypersensitivity to tetracycline-class antibiotics.

### 5.3 Hepatic Effects

Increases in total bilirubin concentration, prothrombin time and transaminases have been seen in patients treated with tigecycline. Isolated cases of significant hepatic dysfunction and hepatic failure have been reported in patients being treated with tigecycline. Some of these patients were receiving multiple concomitant medications. Patients who develop abnormal liver function tests during tigecycline therapy should be monitored for evidence of worsening hepatic function and evaluated for risk/benefit of continuing tigecycline therapy. Adverse events may occur after the drug has been discontinued.

### 5.4 Mortality Imbalance and Lower Cure Rates in Ventilator-Associated Pneumonia

A trial of patients with hospital acquired pneumonia failed to demonstrate the efficacy of TYGACIL. In this trial, patients were randomized to receive TYGACIL (100 mg initially, then 50 mg every 12 hours) or a comparator. In addition, patients were allowed to receive specified adjunctive therapies. The sub-group of patients with ventilator-associated pneumonia who received TYGACIL had lower cure rates (47.9% versus 70.1% for the clinically evaluable population).

In this trial, greater mortality was seen in patients with ventilator-associated pneumonia who received TYGACIL (25/131 [19.1%] versus 15/122 [12.3%] in comparator-treated patients) [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Particularly high mortality was seen among TYGACIL-treated patients with ventilator-associated pneumonia and bacteremia at baseline (9/18 [50.0%] versus 1/13 [7.7%] in comparator-treated patients).

### 5.5 Pancreatitis

Acute pancreatitis, including fatal cases, has occurred in association with tigecycline treatment. The diagnosis of acute pancreatitis should be considered in patients taking tigecycline who develop clinical symptoms, signs, or laboratory abnormalities suggestive of acute pancreatitis. Cases have been reported in patients without known risk factors for pancreatitis. Patients usually improve after tigecycline discontinuation. Consideration should be given to the cessation of the treatment with tigecycline in cases suspected of having developed pancreatitis [see *Adverse Reactions (6.2)*].

### 5.6 Use During Pregnancy

**TYGACIL may cause fetal harm when administered to a pregnant woman.** If the patient becomes pregnant while taking tigecycline, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Results of animal studies indicate that tigecycline crosses the placenta and is found in fetal tissues. Decreased fetal weights in rats and rabbits (with associated delays in ossification) and fetal loss in rabbits have been observed with tigecycline [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

### 5.7 Tooth Development

**The use of TYGACIL during tooth development (last half of pregnancy, infancy, and childhood to the age of 8 years) may cause permanent discoloration of the teeth (yellow-**

gray-brown). Results of studies in rats with TYGACIL have shown bone discoloration. TYGACIL should not be used during tooth development unless other drugs are not likely to be effective or are contraindicated.

### **5.8 *Clostridium difficile* Associated Diarrhea**

*Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including TYGACIL, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon leading to overgrowth of *C. difficile*.

*C. difficile* produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing strains of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibiotic use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibiotic use not directed against *C. difficile* may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibiotic treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.

### **5.9 Patients With Intestinal Perforation**

Caution should be exercised when considering TYGACIL monotherapy in patients with complicated intra-abdominal infections (cIAI) secondary to clinically apparent intestinal perforation. In cIAI studies (n=1642), 6 patients treated with TYGACIL and 2 patients treated with imipenem/cilastatin presented with intestinal perforations and developed sepsis/septic shock. The 6 patients treated with TYGACIL had higher APACHE II scores (median = 13) versus the 2 patients treated with imipenem/cilastatin (APACHE II scores = 4 and 6). Due to differences in baseline APACHE II scores between treatment groups and small overall numbers, the relationship of this outcome to treatment cannot be established.

### **5.10 Tetracycline-Class Effects**

TYGACIL is structurally similar to tetracycline-class antibiotics and may have similar adverse effects. Such effects may include: photosensitivity, pseudotumor cerebri, and anti-anabolic action (which has led to increased BUN, azotemia, acidosis, and hyperphosphatemia). As with tetracyclines, pancreatitis has been reported with the use of TYGACIL [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

### **5.11 Superinfection**

As with other antibacterial drugs, use of TYGACIL may result in overgrowth of non-susceptible organisms, including fungi. Patients should be carefully monitored during therapy. If superinfection occurs, appropriate measures should be taken.

## 5.12 Development of Drug-Resistant Bacteria

Prescribing TYGACIL in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

## 6 ADVERSE REACTIONS

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In clinical trials, 2514 patients were treated with TYGACIL. TYGACIL was discontinued due to adverse reactions in 7% of patients compared to 6% for all comparators. Table 1 shows the incidence of treatment-emergent adverse reactions through test of cure reported in  $\geq 2\%$  of patients in these trials.

**Table 1. Incidence (%) of Adverse Reactions Through Test of Cure Reported in  $\geq 2\%$  of Patients Treated in Clinical Studies**

<b>Body System</b> Adverse Reactions	<b>TYGACIL</b> (N=2514)	<b>Comparators<sup>a</sup></b> (N=2307)
<b>Body as a Whole</b>		
Abdominal pain	6	4
Abscess	3	3
Asthenia	3	2
Headache	6	7
Infection	8	5
<b>Cardiovascular System</b>		
Phlebitis	3	4
<b>Digestive System</b>		
Diarrhea	12	11
Dyspepsia	2	2
Nausea	26	13
Vomiting	18	9
<b>Hemic and Lymphatic System</b>		
Anemia	4	5

**Table 1. Incidence (%) of Adverse Reactions Through Test of Cure Reported in  $\geq 2\%$  of Patients Treated in Clinical Studies**

<b>Body System</b> Adverse Reactions	<b>TYGACIL</b> (N=2514)	<b>Comparators<sup>a</sup></b> (N=2307)
<b>Metabolic and Nutritional</b>		
Alkaline Phosphatase Increased	4	3
Amylase Increased	3	2
Bilirubinemia	2	1
BUN Increased	3	1
Healing Abnormal	4	3
Hypoproteinemia	5	3
SGOT Increased <sup>b</sup>	4	5
SGPT Increased <sup>b</sup>	5	5
<b>Nervous System</b>		
Dizziness	3	3
<b>Skin and Appendages</b>		
Rash	3	4

<sup>a</sup> Vancomycin/Aztreonam, Imipenem/Cilastatin, Levofloxacin, Linezolid.

<sup>b</sup> LFT abnormalities in TYGACIL-treated patients were reported more frequently in the post therapy period than those in comparator-treated patients, which occurred more often on therapy.

In all 13 Phase 3 and 4 trials that included a comparator, death occurred in 4.0% (150/3788) of patients receiving TYGACIL and 3.0% (110/3646) of patients receiving comparator drugs. In a pooled analysis of these trials, based on a random effects model by trial weight, an adjusted risk difference of all-cause mortality was 0.6% (95% CI 0.1, 1.2) between TYGACIL and comparator-treated patients (see Table 2). The cause of the imbalance has not been established. Generally, deaths were the result of worsening infection, complications of infection or underlying co-morbidities.

**Table 2. Patients with Outcome of Death by Infection Type**

Infection Type	TYGACIL		Comparator		Risk Difference*
	n/N	%	n/N	%	% (95% CI)
cSSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (-0.3, 1.7)
cIAI	42/1382	3.0	31/1393	2.2	0.8 (-0.4, 2.0)
CAP	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2 (-2.0, 2.4)
HAP	66/467	14.1	57/467	12.2	1.9 (-2.4, 6.3)
Non-VAP <sup>a</sup>	41/336	12.2	42/345	12.2	0.0 (-4.9, 4.9)
VAP <sup>a</sup>	25/131	19.1	15/122	12.3	6.8 (-2.1, 15.7)
RP	11/128	8.6	2/43	4.7	3.9 (-4.0, 11.9)
DFI	7/553	1.3	3/508	0.6	0.7 (-0.5, 1.8)
Overall Adjusted	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.6 (0.1, 1.2)**

CAP = Community-acquired pneumonia; cIAI = Complicated intra-abdominal infections; cSSSI = Complicated skin and skin structure infections; HAP = Hospital-acquired pneumonia; VAP = Ventilator-associated pneumonia; RP = Resistant pathogens; DFI = Diabetic foot infections.

\* The difference between the percentage of patients who died in TYGACIL and comparator treatment groups. The 95% CI for each infection type was calculated using the normal approximation method without continuity correction.

\*\* Overall adjusted (random effects model by trial weight) risk difference estimate and 95% CI.

<sup>a</sup> These are subgroups of the HAP population.

Note: The studies include 300, 305, 900 (cSSSI), 301, 306, 315, 316, 400 (cIAI), 308 and 313 (CAP), 311 (HAP), 307 [Resistant gram-positive pathogen study in patients with MRSA or Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE)], and 319 (DFI with and without osteomyelitis).

In comparative clinical studies, infection-related serious adverse events were more frequently reported for subjects treated with TYGACIL (7%) versus comparators (6%). Serious adverse events of sepsis/septic shock were more frequently reported for subjects treated with TYGACIL (2%) versus comparators (1%). Due to baseline differences between treatment groups in this subset of patients, the relationship of this outcome to treatment cannot be established [see *Warnings and Precautions (5.9)*].

The most common treatment-emergent adverse reactions were nausea and vomiting which generally occurred during the first 1 – 2 days of therapy. The majority of cases of nausea and vomiting associated with TYGACIL and comparators were either mild or moderate in severity. In patients treated with TYGACIL, nausea incidence was 26% (17% mild, 8% moderate, 1% severe) and vomiting incidence was 18% (11% mild, 6% moderate, 1% severe).

In patients treated for complicated skin and skin structure infections (cSSSI), nausea incidence was 35% for TYGACIL and 9% for vancomycin/aztreonam; vomiting incidence was 20% for TYGACIL and 4% for vancomycin/aztreonam. In patients treated for complicated intra-abdominal infections (cIAI), nausea incidence was 25% for TYGACIL and 21% for imipenem/cilastatin; vomiting incidence was 20% for TYGACIL and 15% for imipenem/cilastatin. In patients treated for community-acquired bacterial pneumonia (CABP),

nausea incidence was 24% for TYGACIL and 8% for levofloxacin; vomiting incidence was 16% for TYGACIL and 6% for levofloxacin.

Discontinuation from tigecycline was most frequently associated with nausea (1%) and vomiting (1%). For comparators, discontinuation was most frequently associated with nausea (<1%).

The following adverse reactions were reported infrequently (<2%) in patients receiving TYGACIL in clinical studies:

*Body as a Whole:* injection site inflammation, injection site pain, injection site reaction, septic shock, allergic reaction, chills, injection site edema, injection site phlebitis

*Cardiovascular System:* thrombophlebitis

*Digestive System:* anorexia, jaundice, abnormal stools

*Metabolic/Nutritional System:* increased creatinine, hypocalcemia, hypoglycemia, hyponatremia

*Special Senses:* taste perversion

*Hemic and Lymphatic System:* partial thromboplastin time (aPTT), prolonged prothrombin time (PT), eosinophilia, increased international normalized ratio (INR), thrombocytopenia

*Skin and Appendages:* pruritus

*Urogenital System:* vaginal moniliasis, vaginitis, leukorrhea

## **6.2 Post-Marketing Experience**

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of TYGACIL. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish causal relationship to drug exposure.

- anaphylaxis/anaphylactoid reactions
- acute pancreatitis
- hepatic cholestasis, and jaundice

## **7 DRUG INTERACTIONS**

### **7.1 Warfarin**

Prothrombin time or other suitable anticoagulation test should be monitored if tigecycline is administered with warfarin [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 7.2 Oral Contraceptives

Concurrent use of antibacterial drugs with oral contraceptives may render oral contraceptives less effective.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects—Pregnancy Category D [*see Warnings and Precautions (5.6)*]

Tigecycline was not teratogenic in the rat or rabbit. In preclinical safety studies, <sup>14</sup>C-labeled tigecycline crossed the placenta and was found in fetal tissues, including fetal bony structures. The administration of tigecycline was associated with slight reductions in fetal weights and an increased incidence of minor skeletal anomalies (delays in bone ossification) at exposures of 5 times and 1 times the human daily dose based on AUC in rats and rabbits, respectively (28 mcg·hr/mL and 6 mcg·hr/mL at 12 and 4 mg/kg/day). An increased incidence of fetal loss was observed at maternotoxic doses in the rabbits with exposure equivalent to human dose.

There are no adequate and well-controlled studies of tigecycline in pregnant women. TYGACIL should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

### 8.3 Nursing Mothers

Results from animal studies using <sup>14</sup>C-labeled tigecycline indicate that tigecycline is excreted readily via the milk of lactating rats. Consistent with the limited oral bioavailability of tigecycline, there is little or no systemic exposure to tigecycline in nursing pups as a result of exposure via maternal milk.

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when TYGACIL is administered to a nursing woman [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 18 years have not been established. Because of effects on tooth development, use in patients under 8 years of age is not recommended [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

### 8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects who received TYGACIL in Phase 3 clinical studies (n=2514), 664 were 65 and over, while 288 were 75 and over. No unexpected overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, but greater sensitivity to adverse events of some older individuals cannot be ruled out.

No significant difference in tigecycline exposure was observed between healthy elderly subjects and younger subjects following a single 100 mg dose of tigecycline [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 8.6 Hepatic Impairment

No dosage adjustment is warranted in patients with mild to moderate hepatic impairment (Child Pugh A and Child Pugh B). In patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C), the initial dose of tigecycline should be 100 mg followed by a reduced maintenance dose of 25 mg every 12 hours. Patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C) should be treated with caution and monitored for treatment response [see *Clinical Pharmacology (12.3) and Dosage and Administration (2.2)*].

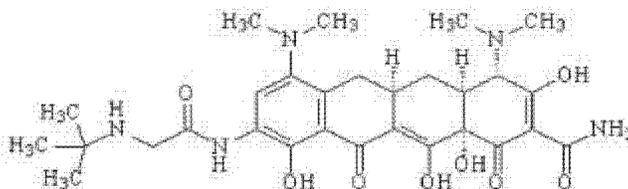
## 10 OVERDOSAGE

No specific information is available on the treatment of overdosage with tigecycline. Intravenous administration of TYGACIL at a single dose of 300 mg over 60 minutes in healthy volunteers resulted in an increased incidence of nausea and vomiting. In single-dose intravenous toxicity studies conducted with tigecycline in mice, the estimated median lethal dose (LD<sub>50</sub>) was 124 mg/kg in males and 98 mg/kg in females. In rats, the estimated LD<sub>50</sub> was 106 mg/kg for both sexes. Tigecycline is not removed in significant quantities by hemodialysis.

## 11 DESCRIPTION

TYGACIL (tigecycline) is a tetracycline derivative (a glycylicycline) for intravenous infusion. The chemical name of tigecycline is (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-9-[2-(*tert*-butylamino)acetamido]-4,7-bis(dimethylamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydro-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxo-2-naphthacene-carboxamide. The empirical formula is C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub> and the molecular weight is 585.65.

The following represents the chemical structure of tigecycline:



TYGACIL is an orange lyophilized powder or cake. Each TYGACIL vial contains 50 mg tigecycline lyophilized powder for reconstitution for intravenous infusion and 100 mg of lactose monohydrate. The pH is adjusted with hydrochloric acid, and if necessary sodium hydroxide. The product does not contain preservatives.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Tigecycline is an antibacterial drug [see *Clinical Pharmacology* (12.4)].

### 12.3 Pharmacokinetics

The mean pharmacokinetic parameters of tigecycline after single and multiple intravenous doses based on pooled data from clinical pharmacology studies are summarized in Table 3. Intravenous infusions of tigecycline were administered over approximately 30 to 60 minutes.

**Table 3. Mean (CV%) Pharmacokinetic Parameters of Tigecycline**

	Single Dose 100 mg (N=224)	Multiple Dose <sup>a</sup> 50 mg every 12h (N=103)
$C_{max}$ (mcg/mL) <sup>b</sup>	1.45 (22%)	0.87 (27%)
$C_{max}$ (mcg/mL) <sup>c</sup>	0.90 (30%)	0.63 (15%)
AUC (mcg·h/mL)	5.19 (36%)	--
AUC <sub>0-24h</sub> (mcg·h/mL)	--	4.70 (36%)
$C_{min}$ (mcg/mL)	--	0.13 (59%)
$t_{1/2}$ (h)	27.1 (53%)	42.4 (83%)
CL (L/h)	21.8 (40%)	23.8 (33%)
CL <sub>r</sub> (mL/min)	38.0 (82%)	51.0 (58%)
$V_{ss}$ (L)	568 (43%)	639 (48%)

<sup>a</sup> 100 mg initially, followed by 50 mg every 12 hours

<sup>b</sup> 30-minute infusion

<sup>c</sup> 60-minute infusion

### Distribution

The *in vitro* plasma protein binding of tigecycline ranges from approximately 71% to 89% at concentrations observed in clinical studies (0.1 to 1.0 mcg/mL). The steady-state volume of distribution of tigecycline averaged 500 to 700 L (7 to 9 L/kg), indicating tigecycline is extensively distributed beyond the plasma volume and into the tissues.

Following the administration of tigecycline 100 mg followed by 50 mg every 12 hours to 33 healthy volunteers, the tigecycline AUC<sub>0-12h</sub> (134 mcg·h/mL) in alveolar cells was approximately 78-fold higher than the AUC<sub>0-12h</sub> in the serum, and the AUC<sub>0-12h</sub> (2.28 mcg·h/mL) in epithelial lining fluid was approximately 32% higher than the AUC<sub>0-12h</sub> in serum. The AUC<sub>0-12h</sub> (1.61 mcg·h/mL) of tigecycline in skin blister fluid was approximately 26% lower than the AUC<sub>0-12h</sub> in the serum of 10 healthy subjects.

In a single-dose study, tigecycline 100 mg was administered to subjects prior to undergoing elective surgery or medical procedure for tissue extraction. Concentrations at 4 hours after tigecycline administration were higher in gallbladder (38-fold, n=6), lung (3.7-fold, n=5), and

colon (2.3-fold, n=6), and lower in synovial fluid (0.58-fold, n=5), and bone (0.35-fold, n=6) relative to serum. The concentration of tigecycline in these tissues after multiple doses has not been studied.

### Metabolism

Tigecycline is not extensively metabolized. *In vitro* studies with tigecycline using human liver microsomes, liver slices, and hepatocytes led to the formation of only trace amounts of metabolites. In healthy male volunteers receiving <sup>14</sup>C-tigecycline, tigecycline was the primary <sup>14</sup>C-labeled material recovered in urine and feces, but a glucuronide, an N-acetyl metabolite, and a tigecycline epimer (each at no more than 10% of the administered dose) were also present.

### Elimination

The recovery of total radioactivity in feces and urine following administration of <sup>14</sup>C-tigecycline indicates that 59% of the dose is eliminated by biliary/fecal excretion, and 33% is excreted in urine. Approximately 22% of the total dose is excreted as unchanged tigecycline in urine. Overall, the primary route of elimination for tigecycline is biliary excretion of unchanged tigecycline and its metabolites. Glucuronidation and renal excretion of unchanged tigecycline are secondary routes.

### Specific Populations

#### *Patients with Hepatic Impairment*

In a study comparing 10 patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), 10 patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh B), and 5 patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C) to 23 age and weight matched healthy control subjects, the single-dose pharmacokinetic disposition of tigecycline was not altered in patients with mild hepatic impairment. However, systemic clearance of tigecycline was reduced by 25% and the half-life of tigecycline was prolonged by 23% in patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh B). Systemic clearance of tigecycline was reduced by 55%, and the half-life of tigecycline was prolonged by 43% in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C). Dosage adjustment is necessary in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C) [see *Use in Specific Populations (8.6) and Dosage and Administration (2.2)*].

#### *Patients with Renal Impairment*

A single dose study compared 6 subjects with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min), 4 end stage renal disease (ESRD) patients receiving tigecycline 2 hours before hemodialysis, 4 ESRD patients receiving tigecycline 1 hour after hemodialysis, and 6 healthy control subjects. The pharmacokinetic profile of tigecycline was not significantly altered in any of the renally impaired patient groups, nor was tigecycline removed by hemodialysis. No dosage adjustment of TYGACIL is necessary in patients with renal impairment or in patients undergoing hemodialysis.

### *Geriatric Patients*

No significant differences in pharmacokinetics were observed between healthy elderly subjects (n=15, age 65-75; n=13, age >75) and younger subjects (n=18) receiving a single 100-mg dose of TYGACIL. Therefore, no dosage adjustment is necessary based on age [*see Use in Specific Populations (8.5)*].

### *Gender*

In a pooled analysis of 38 women and 298 men participating in clinical pharmacology studies, there was no significant difference in the mean ( $\pm$ SD) tigecycline clearance between women (20.7 $\pm$ 6.5 L/h) and men (22.8 $\pm$ 8.7 L/h). Therefore, no dosage adjustment is necessary based on gender.

### *Race*

In a pooled analysis of 73 Asian subjects, 53 Black subjects, 15 Hispanic subjects, 190 White subjects, and 3 subjects classified as “other” participating in clinical pharmacology studies, there was no significant difference in the mean ( $\pm$ SD) tigecycline clearance among the Asian subjects (28.8 $\pm$ 8.8 L/h), Black subjects (23.0 $\pm$ 7.8 L/h), Hispanic subjects (24.3 $\pm$ 6.5 L/h), White subjects (22.1 $\pm$ 8.9 L/h), and “other” subjects (25.0 $\pm$ 4.8 L/h). Therefore, no dosage adjustment is necessary based on race.

### Drug Interactions

TYGACIL (100 mg followed by 50 mg every 12 hours) and digoxin (0.5 mg followed by 0.25 mg, orally, every 24 hours) were coadministered to healthy subjects in a drug interaction study. Tigecycline slightly decreased the  $C_{max}$  of digoxin by 13%, but did not affect the AUC or clearance of digoxin. This small change in  $C_{max}$  did not affect the steady-state pharmacodynamic effects of digoxin as measured by changes in ECG intervals. In addition, digoxin did not affect the pharmacokinetic profile of tigecycline. Therefore, no dosage adjustment of either drug is necessary when TYGACIL is administered with digoxin.

Concomitant administration of TYGACIL (100 mg followed by 50 mg every 12 hours) and warfarin (25 mg single-dose) to healthy subjects resulted in a decrease in clearance of R-warfarin and S-warfarin by 40% and 23%, an increase in  $C_{max}$  by 38% and 43% and an increase in AUC by 68% and 29%, respectively. Tigecycline did not significantly alter the effects of warfarin on INR. In addition, warfarin did not affect the pharmacokinetic profile of tigecycline. However, prothrombin time or other suitable anticoagulation test should be monitored if tigecycline is administered with warfarin.

*In vitro* studies in human liver microsomes indicate that tigecycline does not inhibit metabolism mediated by any of the following 6 cytochrome P450 (CYP) isoforms: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4. Therefore, TYGACIL is not expected to alter the metabolism of drugs metabolized by these enzymes. In addition, because tigecycline is not extensively metabolized, clearance of tigecycline is not expected to be affected by drugs that inhibit or induce the activity of these CYP450 isoforms.

## 12.4 Microbiology

### Mechanism of Action

Tigecycline, a glycylcycline, inhibits protein translation in bacteria by binding to the 30S ribosomal subunit and blocking entry of amino-acyl tRNA molecules into the A site of the ribosome. This prevents incorporation of amino acid residues into elongating peptide chains. Tigecycline carries a glycyllamido moiety attached to the 9-position of minocycline. The substitution pattern is not present in any naturally occurring or semisynthetic tetracycline and imparts certain microbiologic properties to tigecycline. In general, tigecycline is considered bacteriostatic; however, TYGACIL has demonstrated bactericidal activity against isolates of *S. pneumoniae* and *L. pneumophila*.

### Mechanism(s) of Resistance

To date there has been no cross-resistance observed between tigecycline and other antibacterials. Tigecycline is not affected by the two major tetracycline-resistance mechanisms, ribosomal protection and efflux. Additionally, tigecycline is not affected by resistance mechanisms such as beta-lactamases (including extended spectrum beta-lactamases), target-site modifications, macrolide efflux pumps or enzyme target changes (e.g. gyrase/topoisomerases). Tigecycline resistance in some bacteria (e.g. *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complex) is associated with multi-drug resistant (MDR) efflux pumps.

### Interaction with Other Antimicrobials

*In vitro* studies have not demonstrated antagonism between tigecycline and other commonly used antibacterials.

Tigecycline has been shown to be active against most of the following bacteria, both *in vitro* and in clinical infections [see *Indications and Usage (1)*].

#### Facultative Gram-positive bacteria

*Enterococcus faecalis* (vancomycin-susceptible isolates)

*Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible and -resistant isolates)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus anginosus* grp. (includes *S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*)

*Streptococcus pneumoniae* (penicillin-susceptible isolates)

*Streptococcus pyogenes*

## Facultative Gram-negative bacteria

*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae* (beta-lactamase negative isolates)  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Legionella pneumophila*

## Anaerobic bacteria

*Bacteroides fragilis*  
*Bacteroides thetaiotaomicron*  
*Bacteroides uniformis*  
*Bacteroides vulgatus*  
*Clostridium perfringens*  
*Peptostreptococcus micros*

At least 90% of the following bacteria exhibit *in vitro* minimum inhibitory concentrations (MICs) that are at concentrations that are achievable using the prescribed dosing regimens. However, the clinical significance of this is unknown because the safety and effectiveness of tigecycline in treating clinical infections due to these bacteria have not been established in adequate and well-controlled clinical trials.

## Facultative Gram-positive bacteria

*Enterococcus avium*  
*Enterococcus casseliflavus*  
*Enterococcus faecalis* (vancomycin-resistant isolates)  
*Enterococcus faecium* (vancomycin-susceptible and -resistant isolates)  
*Enterococcus gallinarum*  
*Listeria monocytogenes*  
*Staphylococcus epidermidis* (methicillin-susceptible and -resistant isolates)  
*Staphylococcus haemolyticus*

## Facultative Gram-negative bacteria

*Acinetobacter baumannii*\*  
*Aeromonas hydrophila*  
*Citrobacter koseri*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Haemophilus influenzae* (ampicillin-resistant)  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Pasteurella multocida*  
*Serratia marcescens*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

## Anaerobic bacteria

*Bacteroides distasonis*  
*Bacteroides ovatus*  
*Peptostreptococcus* spp.  
*Porphyromonas* spp.  
*Prevotella* spp.

## Other bacteria

*Mycobacterium abscessus*  
*Mycobacterium fortuitum*

\*There have been reports of the development of tigecycline resistance in *Acinetobacter* infections seen during the course of standard treatment. Such resistance appears to be attributable to an MDR efflux pump mechanism. While monitoring for relapse of infection is important for all infected patients, more frequent monitoring in this case is suggested. If relapse is suspected, blood and other specimens should be obtained and cultured for the presence of bacteria. All bacterial isolates should be identified and tested for susceptibility to tigecycline and other appropriate antimicrobials.

## Susceptibility Test Methods

When available, the clinical microbiology laboratory should provide cumulative results of the *in vitro* susceptibility test results for antimicrobial drugs used in local hospitals and practice areas to the physician as periodic reports that describe the susceptibility profile of nosocomial and community-acquired pathogens. These reports should aid the physician in selecting the most effective antimicrobial.

### *Dilution Techniques*

Quantitative methods are used to determine antimicrobial minimum inhibitory concentrations (MICs). These MICs provide estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The MICs should be determined using a standardized procedure based on dilution methods (broth, agar, or microdilution)<sup>1,3,4</sup> or equivalent using standardized inoculum and concentrations of tigecycline. For broth dilution tests for aerobic organisms, MICs must be determined in testing medium that is fresh (<12h old). The MIC values should be interpreted according to the criteria provided in Table 4.

### *Diffusion Techniques*

Quantitative methods that require measurement of zone diameters also provide reproducible estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The standardized procedure<sup>2,4</sup> requires the use of standardized inoculum concentrations. This procedure uses paper disks impregnated with 15 mcg tigecycline to test the susceptibility of bacteria to tigecycline. Interpretation involves correlation of the diameter obtained in the disk test with the MIC for tigecycline. Reports from the laboratory providing results of the standard single-disk

susceptibility test with a 15 mcg tigecycline disk should be interpreted according to the criteria in Table 4.

### Anaerobic Techniques

Anaerobic susceptibility testing with tigecycline should be done by the agar dilution method<sup>3</sup> since quality control parameters for broth-dilution are not established.

**Table 4. Susceptibility Test Result Interpretive Criteria for Tigecycline**

Pathogen	Minimum Inhibitory Concentrations (mcg/mL)			Disk Diffusion (zone diameters in mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i> (including methicillin-resistant isolates)	≤0.5 <sup>a</sup>	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus</i> spp. other than <i>S. pneumoniae</i>	≤0.25 <sup>a</sup>	-	-	≥19	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.06 <sup>a</sup>	-	-	≥19	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i> (vancomycin-susceptible isolates)	≤0.25 <sup>a</sup>	-	-	≥19	-	-
Enterobacteriaceae <sup>b</sup>	≤2	4	≥8	≥19	15-18	≤14
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤0.25 <sup>a</sup>	-	-	≥19	-	-
Anaerobes <sup>c</sup>	≤4	8	≥16	n/a	n/a	n/a

<sup>a</sup> The current absence of resistant isolates precludes defining any results other than “Susceptible.” Isolates yielding MIC results suggestive of “Nonsusceptible” category should be submitted to reference laboratory for further testing.

<sup>b</sup> Tigecycline has decreased *in vitro* activity against *Morganella* spp., *Proteus* spp. and *Providencia* spp.

<sup>c</sup> Agar dilution

A report of “Susceptible” indicates that the pathogen is likely to be inhibited if the antimicrobial compound reaches the concentrations usually achievable. A report of “Intermediate” indicates that the result should be considered equivocal, and, if the microorganism is not fully susceptible to alternative, clinically feasible drugs, the test should be repeated. This category implies possible clinical applicability in body sites where the drug is physiologically concentrated or in situations where high dosage of drug can be used. This category also provides a buffer zone that prevents small uncontrolled technical factors from causing major discrepancies in interpretation. A report of “Resistant” indicates that the pathogen is not likely to be inhibited if the antimicrobial compound reaches the concentrations usually achievable; other therapy should be selected.

### Quality Control

As with other susceptibility techniques, the use of laboratory control microorganisms is required to control the technical aspects of the laboratory standardized procedures.<sup>1,2,3,4</sup> Standard tigecycline powder should provide the MIC values provided in Table 5. For the

diffusion technique using the 15 mcg tigecycline disk the criteria provided in Table 5 should be achieved.

**Table 5. Acceptable Quality Control Ranges for Susceptibility Testing**

QC organism	Minimum Inhibitory Concentrations (mcg/mL)	Disk Diffusion (zone diameters in mm)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Not Applicable	20-25
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.03-0.25	Not Applicable
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.03-0.25	20-27
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0.03-0.12	Not Applicable
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0.016-0.12	23-29
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0.06-0.5	23-31
<i>Bacteroides fragilis</i> <sup>a</sup> ATCC 25285	0.12-1	Not Applicable
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <sup>a</sup> ATCC 29741	0.5-2	Not Applicable
<i>Eubacterium lentum</i> <sup>a</sup> ATCC 43055	0.06-0.5	Not Applicable
<i>Clostridium difficile</i> <sup>a</sup> ATCC 70057	0.12-1	Not Applicable

ATCC = American Type Culture Collection

<sup>a</sup> Agar dilution

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

#### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Lifetime studies in animals have not been performed to evaluate the carcinogenic potential of tigecycline. No mutagenic or clastogenic potential was found in a battery of tests, including *in vitro* chromosome aberration assay in Chinese hamster ovary (CHO) cells, *in vitro* forward mutation assay in CHO cells (HGRPT locus), *in vitro* forward mutation assays in mouse lymphoma cells, and *in vivo* mouse micronucleus assay. Tigecycline did not affect mating or fertility in rats at exposures up to 5 times the human daily dose based on AUC (28 mcg·hr/mL at 12 mg/kg/day). In female rats, there were no compound-related effects on ovaries or estrous cycles at exposures up to 5 times the human daily dose based on AUC.

### 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

In two week studies, decreased erythrocytes, reticulocytes, leukocytes, and platelets, in association with bone marrow hypocellularity, have been seen with tigecycline at exposures of 8 times and 10 times the human daily dose based on AUC in rats and dogs, (AUC of approximately 50 and 60 mcg·hr/mL at doses of 30 and 12 mg/kg/day) respectively. These alterations were shown to be reversible after two weeks of dosing.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Complicated Skin and Skin Structure Infections

TYGACIL was evaluated in adults for the treatment of complicated skin and skin structure infections (cSSSI) in two randomized, double-blind, active-controlled, multinational, multicenter studies (Studies 300 and 305). These studies compared TYGACIL (100 mg intravenous initial dose followed by 50 mg every 12 hours) with vancomycin (1 g intravenous every 12 hours)/aztreonam (2 g intravenous every 12 hours) for 5 to 14 days. Patients with complicated deep soft tissue infections including wound infections and cellulitis ( $\geq 10$  cm, requiring surgery/drainage or with complicated underlying disease), major abscesses, infected ulcers, and burns were enrolled in the studies. The primary efficacy endpoint was the clinical response at the test of cure (TOC) visit in the co-primary populations of the clinically evaluable (CE) and clinical modified intent-to-treat (c-mITT) patients. See Table 6. Clinical cure rates at TOC by pathogen in the microbiologically evaluable patients are presented in Table 7.

**Table 6. Clinical Cure Rates from Two Studies in Complicated Skin and Skin Structure Infections after 5 to 14 Days of Therapy**

	TYGACIL <sup>a</sup> n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam <sup>b</sup> n/N (%)
Study 300		
CE	165/199 (82.9)	163/198 (82.3)
c-mITT	209/277 (75.5)	200/260 (76.9)
Study 305		
CE	200/223 (89.7)	201/213 (94.4)
c-mITT	220/261 (84.3)	225/259 (86.9)

<sup>a</sup> 100 mg initially, followed by 50 mg every 12 hours

<sup>b</sup> Vancomycin (1 g every 12 hours)/Aztreonam (2 g every 12 hours)

**Table 7. Clinical Cure Rates By Infecting Pathogen in Microbiologically Evaluable Patients with Complicated Skin and Skin Structure Infections<sup>a</sup>**

Pathogen	TYGACIL n/N (%)	Vancomycin/Aztreonam n/N (%)
<i>Escherichia coli</i>	29/36 (80.6)	26/30 (86.7)
<i>Enterobacter cloacae</i>	10/12 (83.3)	15/15 (100)
<i>Enterococcus faecalis</i> (vancomycin-susceptible only)	15/21 (71.4)	19/24 (79.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12/14 (85.7)	15/16 (93.8)
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	124/137 (90.5)	113/120 (94.2)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	79/95 (83.2)	46/57 (80.7)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8/8 (100)	11/14 (78.6)
<i>Streptococcus anginosus</i> grp. <sup>b</sup>	17/21 (81.0)	9/10 (90.0)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	31/32 (96.9)	24/27 (88.9)
<i>Bacteroides fragilis</i>	7/9 (77.8)	4/5 (80.0)

<sup>a</sup> Two cSSSI pivotal studies and two Resistant Pathogen studies

<sup>b</sup> Includes *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, and *Streptococcus constellatus*

## 14.2 Complicated Intra-abdominal Infections

TYGACIL was evaluated in adults for the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAI) in two randomized, double-blind, active-controlled, multinational, multicenter studies (Studies 301 and 306). These studies compared TYGACIL (100 mg intravenous initial dose followed by 50 mg every 12 hours) with imipenem/cilastatin (500 mg intravenous every 6 hours) for 5 to 14 days. Patients with complicated diagnoses including appendicitis, cholecystitis, diverticulitis, gastric/duodenal perforation, intra-abdominal abscess, perforation of intestine, and peritonitis were enrolled in the studies. The primary efficacy endpoint was the clinical response at the TOC visit for the co-primary populations of the microbiologically evaluable (ME) and the microbiologic modified intent-to-treat (m-mITT) patients. See Table 8. Clinical cure rates at TOC by pathogen in the microbiologically evaluable patients are presented in Table 9.

**Table 8. Clinical Cure Rates from Two Studies in Complicated Intra-abdominal Infections after 5 to 14 Days of Therapy**

	TYGACIL <sup>a</sup> n/N (%)	Imipenem/Cilastatin <sup>b</sup> n/N (%)
Study 301		
ME	199/247 (80.6)	210/255 (82.4)
m-mITT	227/309 (73.5)	244/312 (78.2)
Study 306		
ME	242/265 (91.3)	232/258 (89.9)
m-mITT	279/322 (86.6)	270/319 (84.6)

<sup>a</sup> 100 mg initially, followed by 50 mg every 12 hours

<sup>b</sup> Imipenem/Cilastatin (500 mg every 6 hours)

**Table 9. Clinical Cure Rates By Infecting Pathogen in Microbiologically Evaluable Patients with Complicated Intra-abdominal Infections<sup>a</sup>**

Pathogen	TYGACIL n/N (%)	Imipenem/Cilastatin n/N (%)
<i>Citrobacter freundii</i>	12/16 (75.0)	3/4 (75.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	15/17 (88.2)	16/17 (94.1)
<i>Escherichia coli</i>	284/336 (84.5)	297/342 (86.8)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	19/20 (95.0)	17/19 (89.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	42/47 (89.4)	46/53 (86.8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	29/38 (76.3)	35/47 (74.5)
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	26/28 (92.9)	22/24 (91.7)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	16/18 (88.9)	1/3 (33.3)
<i>Streptococcus anginosus</i> grp. <sup>b</sup>	101/119 (84.9)	60/79 (75.9)
<i>Bacteroides fragilis</i>	68/88 (77.3)	59/73 (80.8)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	36/41 (87.8)	31/36 (86.1)
<i>Bacteroides uniformis</i>	12/17 (70.6)	14/16 (87.5)
<i>Bacteroides vulgatus</i>	14/16 (87.5)	4/6 (66.7)
<i>Clostridium perfringens</i>	18/19 (94.7)	20/22 (90.9)
<i>Peptostreptococcus micros</i>	13/17 (76.5)	8/11 (72.7)

<sup>a</sup> Two cIAI pivotal studies and two Resistant Pathogen studies

<sup>b</sup> Includes *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, and *Streptococcus constellatus*

### 14.3 Community-Acquired Bacterial Pneumonia

TYGACIL was evaluated in adults for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia (CABP) in two randomized, double-blind, active-controlled, multinational, multicenter studies (Studies 308 and 313). These studies compared TYGACIL (100 mg intravenous initial dose followed by 50 mg every 12 hours) with levofloxacin (500 mg

intravenous every 12 or 24 hours). In one study (Study 308), after at least 3 days of intravenous therapy, a switch to oral levofloxacin (500 mg daily) was permitted for both treatment arms. Total therapy was 7 to 14 days. Patients with community-acquired bacterial pneumonia who required hospitalization and intravenous therapy were enrolled in the studies. The primary efficacy endpoint was the clinical response at the test of cure (TOC) visit in the co-primary populations of the clinically evaluable (CE) and clinical modified intent-to-treat (c-mITT) patients. See Table 10. Clinical cure rates at TOC by pathogen in the microbiologically evaluable patients are presented in Table 11.

**Table 10. Clinical Cure Rates from Two Studies in Community-Acquired Bacterial Pneumonia after 7 to 14 Days of Total Therapy**

	TYGACIL <sup>a</sup> n/N (%)	Levofloxacin <sup>b</sup> n/N (%)	95% CI <sup>c</sup>
Study 308 <sup>d</sup>			
CE	125/138 (90.6)	136/156 (87.2)	(-4.4, 11.2)
c-mITT	149/191 (78)	158/203 (77.8)	(-8.5, 8.9)
Study 313			
CE	128/144 (88.9)	116/136 (85.3)	(-5.0, 12.2)
c-mITT	170/203 (83.7)	163/200 (81.5)	(-5.6, 10.1)

<sup>a</sup> 100 mg initially, followed by 50 mg every 12 hours

<sup>b</sup> Levofloxacin (500 mg intravenous every 12 or 24 hours)

<sup>c</sup> 95% confidence interval for the treatment difference

<sup>d</sup> After at least 3 days of intravenous therapy, a switch to oral levofloxacin (500 mg daily) was permitted for both treatment arms in Study 308.

**Table 11. Clinical Cure Rates By Infecting Pathogen in Microbiologically Evaluable Patients with Community-Acquired Bacterial Pneumonia<sup>a</sup>**

Pathogen	TYGACIL n/N (%)	Levofloxacin n/N (%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	14/17 (82.4)	13/16 (81.3)
<i>Legionella pneumophila</i>	10/10 (100.0)	6/6 (100.0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin-susceptible only) <sup>b</sup>	44/46 (95.7)	39/44 (88.6)

<sup>a</sup> Two CABP studies

<sup>b</sup> Includes cases of concurrent bacteremia [cure rates of 20/22 (90.9%) versus 13/18 (72.2%) for TYGACIL and levofloxacin respectively]

To further evaluate the treatment effect of tigecycline, a post-hoc analysis was conducted in CABP patients with a higher risk of mortality, for whom the treatment effect of antibiotics is supported by historical evidence. The higher-risk group included CABP patients from the two studies with any of the following factors:

- Age  $\geq 50$  years
- PSI score  $\geq 3$
- *Streptococcus pneumoniae* bacteremia

The results of this analysis are shown in Table 12. Age  $\geq 50$  was the most common risk factor in the higher-risk group.

**Table 12. Post-hoc Analysis of Clinical Cure Rates in Patients with Community-Acquired Bacterial Pneumonia Based on Risk of Mortality<sup>a</sup>**

	TYGACIL n/N (%)	Levofloxacin n/N (%)	95% CI <sup>b</sup>
Study 308 <sup>c</sup>			
CE			
Higher risk			
Yes	93/103 (90.3)	84/102 (82.4)	(-2.3, 18.2)
No	32/35 (91.4)	52/54 (96.3)	(-20.8, 7.1)
c-mITT			
Higher risk			
Yes	111/142 (78.2)	100/134 (74.6)	(-6.9, 14)
No	38/49 (77.6)	58/69 (84.1)	(-22.8, 8.7)
Study 313			
CE			
Higher risk			
Yes	95/107 (88.8)	68/85 (80)	(-2.2, 20.3)
No	33/37 (89.2)	48/51 (94.1)	(-21.1, 8.6)
c-mITT			
Higher risk			
Yes	112/134 (83.6)	93/120 (77.5)	(-4.2, 16.4)
No	58/69 (84.1)	70/80 (87.5)	(-16.2, 8.8)

<sup>a</sup> Patients at higher risk of death include patients with any one of the following:  $\geq 50$  year of age; PSI score  $\geq 3$ ; or bacteremia due to *Streptococcus pneumoniae*

<sup>b</sup> 95% confidence interval for the treatment difference

<sup>c</sup> After at least 3 days of intravenous therapy, a switch to oral levofloxacin (500 mg daily) was permitted for both treatment arms in Study 308.

## 15 REFERENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically – 8<sup>th</sup> ed. Approved Standard, CLSI document M07-A8, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898. January 2009.

2. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Diffusion Susceptibility Tests – 10<sup>th</sup> ed. Approved Standard, CLSI document M02-A10, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898. January 2009.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria – 7<sup>th</sup> ed. Approved Standard, CLSI document M11-A7, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898. January 2007.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing – 19<sup>th</sup> Informational Supplement. Approved Standard, CLSI document M100-S19, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898. January 2009.

## **16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

TYGACIL (tigecycline) for injection is supplied in a single-dose 5 mL glass vial or 10 mL glass vial, each containing 50 mg tigecycline lyophilized powder for reconstitution.

Supplied:

5 mL - 10 vials/box. NDC 0008-4990-02

10 mL - 10 vials/box. NDC 0008-4990-20

Prior to reconstitution, TYGACIL should be stored at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F). [See USP Controlled Room Temperature.] Once reconstituted, TYGACIL may be stored at room temperature for up to 24 hours (up to 6 hours in the vial and the remaining time in the intravenous bag). Alternatively, TYGACIL mixed with 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or 5% Dextrose Injection, USP may be stored refrigerated at 2° to 8°C (36° to 46°F) for up to 48 hours following immediate transfer of the reconstituted solution into the intravenous bag. Reconstituted solution must be transferred and further diluted for intravenous infusion.

U.S. Patent Numbers: RE40086; RE40183; 5,284,963; 5,530,117; 5,675,030; and 7,365,087.

## **17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

- Patients should be counseled that antibacterial drugs including TYGACIL should only be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections (e.g., the common cold). When TYGACIL is prescribed to treat a bacterial infection, patients should be told that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be taken exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by TYGACIL or other antibacterial drugs in the future.

- Diarrhea is a common problem caused by antibiotics which usually ends when the antibiotic is discontinued. Sometimes after starting treatment with antibiotics, patients can develop watery and bloody stools (with or without stomach cramps and fever) even as late as two or more months after having taken the last dose of the antibiotic. If this occurs, patients should contact their physician as soon as possible.



This product's label may have been updated. For current package insert and further product information, please visit [www.wyeth.com](http://www.wyeth.com) or call our medical communications department toll-free at 1-800-934-5556.



---

**Wyeth**<sup>®</sup>

Manufactured for:

Wyeth Pharmaceuticals Inc.  
Philadelphia, PA 19101

By:

Wyeth Pharmaceuticals Inc.  
Philadelphia, PA 19101

Or

Patheon Italia S.p.A.  
20052 Monza, Italy

(Update W10521C015)  
(Update ET01)  
(Update Rev Date)

## 1.6.2.2 米国添付文書（和訳の概要）

販売名	TYGACIL
承認年	2005年
製剤 ・含量	本剤は、5 mL及び10 mLの単回投与用ガラスバイアル中に50 mgのチゲサイクリン（だいだい色の凍結乾燥粉末）を含む。
適応症 及び 使用方法	<p><b>適応症</b></p> <p>本剤は、下記に示す疾患の中で適応菌種の感受性菌株に起因する感染症の治療に適応し、18歳以上の患者を対象とする：</p> <p>以下に起因する複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症： 大腸菌，エンテロコッカス・フェカリス（バンコマイシン感受性株のみ），黄色ブドウ球菌（メチシリン感受性及び耐性株），ストレプトコッカス・アガラクティエ，ストレプトコッカス・アンギノサス群（ストレプトコッカス・アンギノサス，ストレプトコッカス・インターメディウス，ストレプトコッカス・コンステラタスを含む），化膿レンサ球菌，エンテロバクター・クロアカエ，肺炎桿菌，バクテロイデス・フラジリス</p> <p>以下に起因する複雑性腹腔内感染症： シトロバクター・フロインディー，エンテロバクター・クロアカエ，大腸菌，クレブシエラ・オキシトカ，肺炎桿菌，エンテロコッカス・フェカリス（バンコマイシン感受性株のみ），黄色ブドウ球菌（メチシリン感受性株及び耐性株），ストレプトコッカス・アンギノサス群（ストレプトコッカス・アンギノサス，ストレプトコッカス・インターメディウス及びストレプトコッカス・コンステラタスを含む），バクテロイデス・フラジリス，バクテロイデス・テタイオタオミクロン，バクテロイデス・ユニフォルミス，バクテロイデス・ブルガタス，ウェルシュ菌，ペプトストレプトコッカス・ミクロス</p> <p>以下に起因する細菌性市中肺炎： 肺炎連鎖球菌（ペニシリン感受性株のみ），同時に菌血症を伴う場合を含む，インフルエンザ菌（<math>\beta</math>ラクタマーゼ陰性のみ），レジオネラ・ニューモフィラ</p> <p><b>使用方法</b></p> <p>薬剤耐性菌の発現を減らし，本剤及びその他の抗菌薬の効果を維持するため，起炎因が感受性菌であることが判明している，又はその疑いが強い感染症の治療又は予防にのみ本剤を使用すること。培養時に感受性に関する情報が得られた場合は，その情報を考慮して抗菌療法を選択又は変更すること。それらの情報が得られない場合は，地域の疫学情報及び感受性パターンが経験に基づく治療選択に役立つ場合がある。</p> <p>起炎菌を分離及び同定し，チゲサイクリンに対する菌の感受性を判断するため，細菌検査には適切な検体が採取されなければならない。本剤は，細菌検査の結果が出る前に経験に基づく抗生物質療法として使用することも可能である。</p>
用法・ 用量	<p>本剤の推奨用法・用量は，初回用量を100 mgとし，その後は12時間ごとに50 mgである。本剤は12時間ごとに約30～60分かけて静脈内（IV）投与する。</p> <p>複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症又は複雑性腹腔内感染に対する本剤の推奨投与期間は5～14日間である。細菌性市中肺炎に対する本剤の推奨投与期間は7～14日間である。投与期間は，感染の重症度，感染部位，患者の臨床経過及び細菌の</p>

	<p>進行に応じて決定する。</p> <p><b>肝機能障害を有する患者</b> 軽度～中等度肝機能障害（Child Pugh分類A及びChild Pugh分類B）を有する患者に対する用量調整は必要ない。重度の肝機能障害（Child Pugh分類C）を有する患者においては、チゲサイクリンの初回用量を100 mgとし、その後は減量して12時間ごとに維持量25 mgで投与すること。重度の肝機能障害（Child Pugh分類C）を有する患者には投与を慎重に行い、治療に対する反応を観察すること〔臨床薬理及び特殊患者集団の項参照〕。</p>
禁忌	<p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌である。</p>
警告及び使用上の注意	<p><b>原因を問わない死亡率</b> 第3相及び第4相臨床試験での本剤投与群において、対照薬投与群と比較して、治療薬との因果関係を問わない死亡率の上昇が認められた。対照薬投与群のある第3相及び第4相臨床試験全13試験において、本剤の投与を受けた患者の<b>4.0%</b>（150/3788例）、対照薬の投与を受けた患者の<b>3.0%</b>（110/3646例）が死亡した。これら試験の併合解析において、試験を変量効果とした変量効果モデルに基づくと、本剤と対照薬を投与され患者間での因果関係を問わない死亡率の統合リスク差は<b>0.6%</b>（95% CI 0.1, 1.2）であった。この死亡率上昇の原因は確立されていない。治療の選択肢より本剤を選択する場合には、この原因を問わない死亡率の上昇を考慮する必要がある〔警告及び使用上の注意、並びに副作用の項参照〕。</p> <p><b>アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応</b> 本剤を含めほぼすべての抗菌薬にはアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応が報告されており、これらは生命を脅かす可能性がある。本剤は構造上テトラサイクリン系抗生物質と類似しており、テトラサイクリン系抗菌薬に過敏症の既往のある患者に対しては慎重に投与すること。</p> <p><b>肝臓に及ぼす影響</b> 本剤を投与された患者で、総ビリルビン濃度、プロトロンビン時間及びトランスアミナーゼの上昇が観察されている。本剤を投与された患者で、顕著な肝機能障害及び肝不全といった極端な症状が報告されている。これらの患者のうち数例は、複数の併用薬の投与を受けていた。チゲサイクリン投与期間中に肝機能検査異常が発現した患者では、肝機能悪化の徴候をモニターし、チゲサイクリン治療を続けることのリスク・ベネフィットを評価する必要がある。有害事象は本剤の投与中止後に発現することもある。</p> <p><b>人工呼吸器関連肺炎における死亡率不均衡と低い治癒率</b> 院内肺炎の患者を対象とした臨床試験では、本剤の有効性を明らかにすることはできなかった。本試験において、患者は本剤（初回用量を100 mgとし、その後は12時間ごとに50 mg投与）又は対照薬のいずれかに無作為化された。さらに、患者は規定の付加的治療を受けることができた。本剤を投与された人工呼吸器関連肺炎患者では、治癒率が低かった（臨床評価可能集団：47.9% vs 70.1%）。</p> <p>本試験では、本剤を投与された人工呼吸器関連肺炎患者でより高い死亡率が観察された〔25/131例（19.1%） vs 15/122例（12.3%）〕〔副作用の項参照〕。ベースラインで菌血症を有していた人工呼吸器関連肺炎患者のうち、本剤を投与された患者で特に高い死亡率が認められた〔9/18例（50.0%） vs 1/13例（7.7%）〕。</p> <p><b>脾炎</b> 死亡例を含む、急性脾炎がチゲサイクリンの投与に関連して発現した。急性脾炎を示唆する臨床的症状、徴候又は臨床検査値異常を発症したチゲサイクリン投与</p>

患者では急性膵炎の診断を考慮する必要がある。膵炎の既知の危険因子を持たない患者においても、報告されている。患者は、通常、チゲサイクリンの投与中止後に改善する。膵炎の発症が疑われた場合には、チゲサイクリンの投与の中止を考慮する必要がある〔副作用の項参照〕。

#### 妊娠中の投与

本剤を妊婦に投与した場合には胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。患者がチゲサイクリン投与中に妊娠した場合は、胎児に対して潜在的な危険性があることを患者に伝えること。動物試験の結果では、チゲサイクリンは胎盤を通過し、胎児組織へ移行することが示されている。チゲサイクリンには、ラット及びウサギにおいて胎児の体重減少（骨化遅延を伴う）、ウサギにおいて胎児死亡が認められている〔特別な集団における使用の項参照〕。

#### 歯の発育

歯の発育時（妊娠後半期、乳児期、8歳までの小児期）に本剤を使用した場合、歯が永久的に変色（黄灰褐色）することがある。ラットを用いたチゲサイクリン投与試験結果から、骨の変色が示されている。他の薬剤で効果が期待できない、又は他剤が禁忌である場合を除き、歯の発育時には本剤を使用しないこと。

#### クロストリジウム・ディフィシレ関連下痢症

本剤を含めほぼすべての抗菌薬の使用により、クロストリジウム・ディフィシレ関連下痢症（CDAD）が報告されており、その重症度は軽度の下痢から致命的な大腸炎までに及ぶ可能性がある。抗菌薬治療が大腸の正常細菌叢を変化させ、クロストリジウム・ディフィシレの過剰増殖を招く。

クロストリジウム・ディフィシレは毒素A及び毒素Bを産生し、毒素が原因となってCDADが発生する。クロストリジウム・ディフィシレの高毒素産生株による感染症は、抗菌薬治療に抵抗性を示す場合があり、結腸切除が必要になることもあるため、罹患率及び死亡率が増加する原因となっている。抗菌薬使用後に下痢を発症したすべての患者についてCDADを疑う必要がある。抗菌薬の投与後2カ月以上が経過してCDADが発生したとの報告があるため、病歴調査を注意深く実施する必要がある。

CDADが疑われる場合又は確認された場合、クロストリジウム・ディフィシレに対する治療を除き現行の抗菌薬投与は中止する必要があると思われる。臨床上の必要に応じて、適切な輸液及び電解質管理、蛋白の補充、クロストリジウム・ディフィシレに対する抗菌薬投与、外科的評価を開始すること。

#### 腸管穿孔を有する患者

臨床的に明らかな腸管穿孔に続発した複雑性腹腔内感染（cIAI）患者に対し、本剤による単剤療法を考慮する場合は注意すること。cIAIに関する試験（1,642例）において、本剤投与患者6例及びイミペネム／シラスタチン投与患者2例に腸管穿孔が発現し、敗血症／敗血症性ショックが発現した。本剤投与患者6例は、イミペネム／シラスタチン投与患者2例（APACHE IIスコア＝4及び6）に比してAPACHE IIスコアが高かった（中央値＝13）。投与群間でベースライン時のAPACHE IIスコアに違いがあり、また、全体の症例数が少ないため、上述の結果と投与の関連は確立されていない。

#### テトラサイクリン系抗生物質の作用

本剤は構造上テトラサイクリン系抗生物質と類似しており、同様の副作用が起こる可能性がある。副作用として、光線過敏、偽性脳腫瘍、同化抑制作用（この作用により、血中尿素窒素増加、高窒素血症、アシドーシス、高リン酸塩血症に至っ

	<p>た症例がある）などが考えられる。テトラサイクリン系抗生物質と同様に本剤でも使用後に膵炎が報告されている。〔警告及び使用上の注意の項参照〕</p> <p><b>重複感染</b> 他の抗菌薬と同様、本剤の使用によって、真菌などの非感受性菌が過剰増殖する可能性がある。投与中は患者を注意深く観察すること。重複感染が起きた場合は、適切な処置を行うこと。</p> <p><b>薬剤耐性菌の発生</b> 細菌感染が確認されていない場合、又は細菌感染の強い疑いがない場合は、本剤の処方によって患者が利益を得られる可能性は低く、薬剤耐性菌が発生する危険性が增大する。</p>																																																
患者向け情報	<p>本剤などの抗菌薬は細菌感染の治療にのみ使用すべきであることを患者に説明すること。抗菌薬はウイルス感染（感冒など）の治療はできない。細菌感染の治療に本剤を処方した場合、治療初期には改善が感じられるのが普通であるが、指示通りに薬剤投与を受けなければならない点を患者に伝えておくこと。投与を中止した場合又は治療過程の途中で投与を中断した場合は（1）早期治療の有効性が減少する、（2）細菌が耐性を獲得し、将来的に本剤又は他の抗菌薬が効かなくなる可能性が増大する。</p> <p>下痢は抗菌薬によって高頻度に起きる問題であり、通常、抗菌薬を中止すればおさまる。抗菌薬の投与開始後、抗菌薬の最終投与後2カ月以上が経過した後でも患者に水様便や血便の発現が時々認められる（胃痙攣や発熱の有無にかかわらず）。これらの症状が見られた場合は、患者は速やかに主治医へ連絡すること。</p>																																																
副作用	<p><b>臨床試験</b> 臨床試験はさまざまな条件の下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、実際の発現率を反映していない可能性もある。</p> <p>臨床試験において、2514例が本剤の投与を受けた。試験治療下で発現した有害事象により投与を中止したのは、全対照被験者の6%に比較して、本剤では患者の7%であった。</p> <p>治癒評価によって、因果関係にかかわらず患者の2%以上に報告された試験治療下で発現した有害事象の発現率を表1に示す。</p> <p><b>表 1. 治癒評価によって、投与患者の2%以上に報告された試験治療下で発現した有害事象の発現率（%）</b></p> <table border="1" data-bbox="365 1402 1377 1913"> <thead> <tr> <th>身体器官 有害事象</th> <th>本剤 (2514例)</th> <th>対照薬<sup>a</sup> (2307例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>全身</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>6</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>膿瘍</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>無力症</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>6</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>感染</td> <td>8</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td><b>心血管系</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>静脈炎</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td><b>消化器系</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>12</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>消化不良</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>26</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>18</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td><b>血液・リンパ系</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	身体器官 有害事象	本剤 (2514例)	対照薬 <sup>a</sup> (2307例)	<b>全身</b>			腹痛	6	4	膿瘍	3	3	無力症	3	2	頭痛	6	7	感染	8	5	<b>心血管系</b>			静脈炎	3	4	<b>消化器系</b>			下痢	12	11	消化不良	2	2	悪心	26	13	嘔吐	18	9	<b>血液・リンパ系</b>			貧血	4	5
身体器官 有害事象	本剤 (2514例)	対照薬 <sup>a</sup> (2307例)																																															
<b>全身</b>																																																	
腹痛	6	4																																															
膿瘍	3	3																																															
無力症	3	2																																															
頭痛	6	7																																															
感染	8	5																																															
<b>心血管系</b>																																																	
静脈炎	3	4																																															
<b>消化器系</b>																																																	
下痢	12	11																																															
消化不良	2	2																																															
悪心	26	13																																															
嘔吐	18	9																																															
<b>血液・リンパ系</b>																																																	
貧血	4	5																																															

代謝・栄養		
アルカリホスファターゼ増加	4	3
アミラーゼ増加	3	2
ビリルビン血症	2	1
BUN増加	3	1
治癒異常	4	3
低蛋白血症	5	3
血清GOT増加 <sup>b</sup>	4	5
血清GPT増加 <sup>b</sup>	5	5
神経系		
浮動性めまい	3	3
皮膚・付属器		
発疹	3	4

<sup>a</sup>バンコマイシン／アズトレオナム，イミペネム／シラスタチン，レボフロキサシン，リネゾリド

<sup>b</sup>本剤投与患者における肝機能検査異常が，対照薬投与患者に比して投与後により高い頻度で報告され，投与中はさらに頻度が高かった。

対照薬を含む第3相及び第4相試験の合計13試験において，本剤投与患者の4.0%（150/3788例），対照薬投与患者の3.0%（110/3646例）に死亡が発生した。試験を変量効果とした変量効果モデルに基づくこれらの試験の併合解析において，本剤及び対照薬投与群の患者での原因を問わない死亡率の統合リスク差は，0.6%（95% CI 0.1, 1.2）であった（表2参照）。不均衡の原因は確立されていない。死亡は，概ね感染の悪化，複雑性感染又は併存疾患によるものであった。

表2. 感染症別での死亡に至った患者数

感染症	本剤		対照薬		リスク差* %(95%CI)
	n/N	%	n/N	%	
cSSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (-0.3, 1.7)
cIAI	42/1382	3.0	31/1393	2.2	0.8 (-0.4, 2.0)
CAP	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2 (-2.0, 2.4)
HAP	66/467	14.1	57/467	12.2	1.9 (-2.4, 6.3)
Non-VAP <sup>a</sup>	41/336	12.2	42/345	12.2	0.0 (-4.9, 4.9)
VAP <sup>a</sup>	25/131	19.1	15/122	12.3	6.8 (-2.1, 15.7)
PR	11/128	8.6	2/43	4.7	3.9 (-4.0, 11.9)
DFI	7/553	1.3	3/508	0.6	0.7 (-0.5, 1.8)
全体	150/3788	4.0	110/3646	3.0	0.6 (0.1, 1.2)**

CAP＝市中肺炎，cIAI＝複雑性腹腔内感染症，cSSSI＝複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症，HAP＝院内肺炎，VAP＝人工呼吸器関連肺炎，RP＝耐性病原菌，DFI＝糖尿病性足感染症

\*チゲサイクリン投与群と対照薬投与群において死亡した患者の割合との差各々の感染症の95% CIは，正規近似法（連続修正なし）を用いて算出した。

\*\*試験を変量効果とした変量効果モデルに基づく統合リスク差と95% CI

<sup>a</sup>HAP集団のサブグループ

注：300, 305, 900（cSSSI），301, 306, 315, 316, 400（cIAI），308及び313（CAP），311（HAP），307 [MRSAを有する患者における耐性グラム陽性病原菌試験又はバンコマイシン - 腸球菌（VRE）] 及び319（骨髄炎の有無に関わらずDFI）試験を含む。

比較臨床試験において、感染に関連した重篤な有害事象は、対照薬投与患者（6%）に比して本剤投与患者（7%）で、より高い頻度で報告された。重篤な有害事象の敗血症／敗血症性ショックは、対照群（1%）よりも本剤投与群（2%）で、より高頻度に報告された。この患者サブセットについては投与前の投与群間に差があったため、上記の結果と投与との関連は確立されていない〔警告及び使用上の注意の項参照〕。

試験治療下で発現した最も頻度の高かった有害事象は悪心と嘔吐であり、通常は投与後1～2日の間に発生した。本剤と対照薬の投与に伴う悪心と嘔吐の症例の大多数は軽度又は中等度であった。本剤投与群において、悪心の発現率は26%（軽度17%、中等度8%、重度1%）、嘔吐の発現率は18%（軽度11%、中等度6%、重度1%）であった。

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症（cSSSI）に対し投与を行った患者において、悪心の発現率は本剤投与群が35%、バンコマイシン／アズトレオナム投与群が9%であり、嘔吐の発現率は本剤投与群が20%、バンコマイシン／アズトレオナム投与群が4%であった。複雑性腹腔内感染（cIAI）に対し投与を行った患者において、悪心の発現率は本剤投与群が25%、イミペネム／シラスタチン投与群が21%であり、嘔吐の発現率は本剤投与群が20%、イミペネム／シラスタチン投与群が15%であった。細菌性市中肺炎（CABP）に対し投与を行った患者において、悪心の発現率は本剤投与群が24%、レボフロキサシン投与群が8%であり、嘔吐の発現率は本剤投与群が16%、レボフロキサシンが6%であった。

本剤投与中止の原因として最も頻度が高かったのは、悪心（1%）と嘔吐（1%）であった。対照薬については、投与中止の原因として最も頻度が高かったのは、悪心（1.0%未満）であった。

臨床試験において、下記の薬剤関連有害事象が本剤投与患者に低頻度（2%未満）で報告された：

全身：注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位反応、敗血症性ショック、アレルギー反応、悪寒、注射部位浮腫、注射部位静脈炎

心血管系：血栓性静脈炎

消化器系：食欲不振、黄疸、異常便

代謝・栄養系：クレアチニン増加、低カルシウム血症、低血糖症、低ナトリウム血症

特殊感覚：味覚倒錯

血液・リンパ系：活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）延長、プロトロンビン時間（PT）延長、好酸球増加症、プロトロンビン時間国際標準比（INR）増加、血小板減少症

皮膚及び皮膚付属器：そう痒症

泌尿生殖器系：膣モニリア症、膣炎、白帯下

#### 市販後調査

市販後の使用で報告された副作用には以下のようなものがある。これらの事象は規模が不明な母集団から自発的に報告されたため、これらの頻度及び薬物曝露と

	<p>の因果関係の立証を常に確実に評価することは可能ではない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応</li> <li>・ 急性膵炎</li> <li>・ 胆汁うっ滞及び黄疸</li> </ul>
薬物相互作用	<p><b>ワルファリン</b> チゲサイクリンをワルファリンと併用投与する場合は、プロトロンビン時間、その他の適切な抗凝固検査を観察すること〔臨床薬理の項参照〕。</p> <p><b>経口避妊薬</b> 抗菌薬と経口避妊薬の併用は、経口避妊薬の効果を低下させることがある。</p>
特殊な患者集団における投与	<p><b>妊娠</b> 催奇形性—Pregnancy Category 分類 D [警告及び使用上の注意の項参照] チゲサイクリンはラット又はウサギにおいて催奇形性を示さなかった。非臨床安全性試験において、<sup>14</sup>C-チゲサイクリンは胎盤を通過し、骨組織など胎児組織への移行が認められた。ラット及びウサギにおいてチゲサイクリンの投与は、AUCに基づくヒト1日量の5倍の曝露量で胎児体重の軽度の減少との関連がみられ、ヒト1日量と同等の曝露量で軽微な骨格異常（骨化遅延）の発現率増加との関連が認められた（12及び4 mg/kg/日で、28 µg·hr/mL及び6 µg·hr/mL）。ヒト曝露量と同等量を投与したウサギにおいて、母体毒性量で胎児死亡率の増加が認められた。 チゲサイクリンに関して妊婦を対象とした適切な比較臨床試験は実施していない。本剤の妊婦への投与は、潜在的な有益性が胎児に対する潜在的な危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。</p> <p><b>授乳婦</b> <sup>14</sup>C-チゲサイクリンを用いた動物試験の結果によって、チゲサイクリンが授乳期ラットの乳汁中に容易に移行することが示されている。チゲサイクリンの経口バイオアベイラビリティは限られていることから、母乳を介した曝露による哺乳中の幼若ラットへのチゲサイクリンの全身曝露はほとんどない。 本剤のヒト母乳中への移行については不明である。多くの薬物はヒト母乳に移行するため、授乳婦に本剤を投与する場合は注意すること〔警告及び使用上の注意の項参照〕。</p> <p><b>小児への投与</b> 18歳未満の小児患者における安全性及び有効性は確立していない。歯の発育に影響を及ぼすため、8歳未満の患者への投与は勧められない〔警告及び使用上の注意の項参照〕。</p> <p><b>高齢者への投与</b> 第3相臨床試験（2514例）において本剤投与を受けた全被験者のうち、664例が65歳以上、288例が75歳以上であった。高齢被験者と非高齢被験者との間で安全性又は有効性に、予期しない差は全般的に認められなかったが、一部の高齢被験者で有害事象の発現頻度が高かったことは否定できない〔臨床薬理の項参照〕。</p> <p><b>肝機能障害を有する患者への投与</b> 軽度～中等度の肝機能障害（Child Pugh 分類 A 及び Child Pugh 分類 B）を有する患者に対する用量調整は必要ない。重度の肝障害（Child Pugh 分類 C）を有する患者においては、チゲサイクリンの初回用量を 100 mg とし、その後は減量して 12 時間ごとに維持量 25 mg で投与すること。重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）を有する患者には投与を慎重に行い、治療に対する反応を観察すること〔臨床薬理、及び用法・用量の項参照〕。</p>

過量投与	チゲサイクリンの過量投与に対する治療について具体的な情報は得られていない。健康被験者に本剤を単回投与量300 mgで60分かけて静脈内投与した結果、悪心と嘔吐の発現率が増加した。マウスを用いて実施したチゲサイクリンの静脈内単回投与毒性試験では、推定半数致死量 (LD <sub>50</sub> ) は、雄で124 mg/kg, 雌で98 mg/kgであった。ラットにおいては、推定のLD <sub>50</sub> は雌雄ともに106 mg/kgであった。チゲサイクリンは、血液透析によって少量しか除去されない。
非臨床毒性	<p><b>発がん性、変異原性及び生殖発生毒性</b></p> <p>チゲサイクリンによる発がん性の評価を目的とした動物を用いた長期投与試験は実施していない。チャイニーズハムスターの卵巣 (CHO) 細胞を用いた<i>in vitro</i>染色体異常試験, CHO細胞を用いた<i>in vitro</i>前進突然変異試験 (HGRPT座), マウスのリンフォーマを用いた<i>in vitro</i>前進突然変異試験, <i>in vivo</i>におけるマウス小核試験から、変異原性、染色体異常誘発性ともに認められなかった。チゲサイクリンは、ラットでは、ヒトの1日あたりの投与量のAUC比で5倍以上の用量 (12 mg/kg/日のときAUCは28 µg·hr/mL) で交配, 受胎能いずれにも影響をおよぼさなかった。雌ラットでは、ヒトの1日あたりの投与量におけるAUCの5倍以上の用量で卵巣, 性周期のいずれに対しても薬物投与に起因した影響はみられなかった。</p> <p><b>非臨床毒性／薬理学試験</b></p> <p>2週間投与試験では、ヒトの1日あたりの投与量のAUC比でラットでは8倍, イヌでは10倍の用量 (ラット: 30 mg/kg/日のとき50 µg·hr/mL, イヌ: 12 mg/kg/日のとき60 µg·hr/mL) で骨髄細胞減少に起因した赤血球, 網赤血球, 白血球および血小板の減少がみられた。これらの変化は投与2週間後には回復性がみられた。</p>
添付文書 作成年月	2010年7月

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tygacil 50 mg powder for solution for infusion

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 5 ml Tygacil vial contains 50 mg of tigecycline. After reconstitution, 1 ml contains 10 mg of tigecycline.

For a full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for infusion (powder for infusion).

Lyophilised orange cake or powder.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Tygacil is indicated in adults for the treatment of the following infections (see sections 4.4 and 5.1):

- Complicated skin and soft tissue infections, excluding diabetic foot infections (see section 4.4)
- Complicated intra-abdominal infections

Tygacil should be used only in situations where it is known or suspected that other alternatives are not suitable (see sections 4.4 and 4.8).

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

### 4.2 Posology and method of administration

#### Posology

The recommended dose for adults is an initial dose of 100 mg followed by 50 mg every 12 hours for 5 to 14 days.

The duration of therapy should be guided by the severity, site of the infection, and the patient's clinical response.

#### *Hepatic insufficiency*

No dosage adjustment is warranted in patients with mild to moderate hepatic impairment (Child Pugh A and Child Pugh B).

In patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C), the dose of Tygacil should be reduced to 25 mg every 12 hours following the 100 mg loading dose. Patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C) should be treated with caution and monitored for treatment response (see sections 4.4 and 5.2).

#### *Renal insufficiency*

No dosage adjustment is necessary in patients with renal impairment or in patients undergoing haemodialysis (see section 5.2).

#### *Elderly patients*

No dosage adjustment is necessary in elderly patients (see section 5.2).

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Tygacil in children below 18 years have not yet been established (see section 4.4). Only pharmacokinetic data are available (see section 5.2).

#### Method of administration:

Tygacil is administered only by intravenous infusion over 30 to 60 minutes (see section 6.6).

For instructions on reconstitution & dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Patients hypersensitive to tetracycline class antibiotics may be hypersensitive to tigecycline.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

In clinical studies in complicated skin and soft tissue infections, complicated intra-abdominal infections, diabetic foot infections, nosocomial pneumonia and studies in resistant pathogens, a numerically higher mortality rate among Tygacil treated patients has been observed as compared to the comparator treatment. The causes of these findings remain unknown, but poorer efficacy and safety than the study comparators cannot be ruled out.

Patients who develop super-infections, in particular nosocomial pneumonia, appear to be associated with poorer outcomes. Patients should be closely monitored for the development of super-infection. If a focus of infection other than cSSTI or cIAI is identified after initiation of Tygacil therapy consideration should be given to instituting alternative antibacterial therapy that has been demonstrated to be efficacious in the treatment of the specific type of infection(s) present.

Tygacil is not approved for clinical indications other than complicated skin and soft tissue infections, and complicated intra-abdominal infections. The use of Tygacil in non-approved indications is not recommended.

Anaphylaxis/anaphylactoid reactions, potentially life-threatening, have been reported with tigecycline (see sections 4.3 and 4.8).

Cases of liver injury with a predominantly cholestatic pattern have been reported in patients receiving tigecycline treatment, including some cases of hepatic failure with a fatal outcome. Although hepatic failure may occur in patients treated with tigecycline due to the underlying conditions or concomitant medicinal products, a possible contribution of tigecycline should be considered (see section 4.8).

Glycylycine class antibiotics are structurally similar to tetracycline class antibiotics. Tigecycline may have adverse reactions similar to tetracycline class antibiotics. Such reactions may include photosensitivity, pseudotumor cerebri, pancreatitis, and anti-anabolic action which has led to increased BUN, azotaemia, acidosis, and hyperphosphataemia (see section 4.8).

Acute pancreatitis, which can be serious, has occurred (frequency: uncommon) in association with tigecycline treatment (see section 4.8). The diagnosis of acute pancreatitis should be considered in

patients taking tigecycline who develop clinical symptoms, signs, or laboratory abnormalities suggestive of acute pancreatitis. Most of the reported cases developed after at least one week of treatment. Cases have been reported in patients without known risk factors for pancreatitis. Patients usually improve after tigecycline discontinuation. Consideration should be given to the cessation of the treatment with tigecycline in cases suspected of having developed pancreatitis.

Experience in the use of tigecycline for treatment of infections in patients with severe underlying diseases is limited.

In clinical trials in complicated skin and soft tissue infections, the most common type of infection in tigecycline treated-patients was cellulitis (59 %), followed by major abscesses (27.5 %). Patients with severe underlying disease, such as those that were immunocompromised, patients with decubitus ulcer infections, or patients that had infections requiring longer than 14 days of treatment (for example, necrotizing fasciitis), were not enrolled. A limited number of patients were enrolled with co-morbid factors such as diabetes (20 %), peripheral vascular disease (7 %), intravenous drug abuse (2 %), and HIV-positive infection (1 %). Limited experience is also available in treating patients with concurrent bacteraemia (3 %). Therefore, caution is advised when treating such patients. The results in a large study in patients with diabetic foot infection, showed that tigecycline was less effective than comparator, therefore, tigecycline is not recommended for use in these patients (see section 4.1).

In clinical trials in complicated intra-abdominal infections, the most common type of infection in tigecycline treated-patients was complicated appendicitis (51 %), followed by other diagnoses less commonly reported such as complicated cholecystitis (14 %), intra-abdominal abscess (10 %), perforation of intestine (10 %) and gastric or duodenal ulcer perforation less than 24 hours (5 %). Of these patients, 76 % had associated diffuse peritonitis (surgically-apparent peritonitis). There were a limited number of patients with severe underlying disease such as immunocompromised patients, patients with APACHE II scores > 15 (4 %), or with surgically apparent multiple intra-abdominal abscesses (10 %). Limited experience is also available in treating patients with concurrent bacteraemia (6 %). Therefore, caution is advised when treating such patients.

Consideration should be given to the use of combination antibacterial therapy whenever tigecycline is to be administered to severely ill patients with complicated intra-abdominal infections (cIAI) secondary to clinically apparent intestinal perforation or patients with incipient sepsis or septic shock (see section 4.8).

The effect of cholestasis in the pharmacokinetics of tigecycline has not been properly established. Biliary excretion accounts for approximately 50 % of the total tigecycline excretion. Therefore, patients presenting with cholestasis should be closely monitored.

Prothrombin time or other suitable anticoagulation test should be used to monitor patients if tigecycline is administered with anticoagulants (see section 4.5).

Pseudomembranous colitis has been reported with nearly all antibacterial agents and may range in severity from mild to life threatening. Therefore, it is important to consider this diagnosis in patients who present with diarrhoea during or subsequent to the administration of any antibacterial agent (see section 4.8).

The use of tigecycline may result in overgrowth of non-susceptible organisms, including fungi. Patients should be carefully monitored during therapy (see section 4.8).

Results of studies in rats with tigecycline have shown bone discolouration. Tigecycline may be associated with permanent tooth discolouration in humans if used during tooth development (see section 4.8).

Paediatric population

Tyagacil should not be used in children under 8 years of age because of teeth discolouration, and is not recommended in adolescents below 18 years due to the lack of data on safety and efficacy (see sections 4.2 and 4.8).

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Interaction studies have only been performed in adults.

Concomitant administration of tigecycline and warfarin (25 mg single-dose) to healthy subjects resulted in a decrease in clearance of R-warfarin and S-warfarin by 40 % and 23 %, and an increase in AUC by 68 % and 29 %, respectively. The mechanism of this interaction is still not elucidated. Available data does not suggest that this interaction may result in significant INR changes. However, since tigecycline may prolong both prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT), the relevant coagulation tests should be closely monitored when tigecycline is co-administered with anticoagulants (see section 4.4). Warfarin did not affect the pharmacokinetic profile of tigecycline.

Tigecycline is not extensively metabolised. Therefore, clearance of tigecycline is not expected to be affected by active substances that inhibit or induce the activity of the CYP450 isoforms. *In vitro*, tigecycline is neither a competitive inhibitor nor an irreversible inhibitor of CYP450 enzymes (see section 5.2).

Tigecycline in recommended dosage did not affect the rate or extent of absorption, or clearance of digoxin (0.5 mg followed by 0.25 mg daily) when administered in healthy adults. Digoxin did not affect the pharmacokinetic profile of tigecycline. Therefore, no dosage adjustment is necessary when tigecycline is administered with digoxin.

In *in vitro* studies, no antagonism has been observed between tigecycline and other commonly used antibiotic classes.

Concurrent use of antibiotics with oral contraceptives may render oral contraceptives less effective.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Pregnancy

There are no adequate data from the use of tigecycline in pregnant women. Results from animal studies have shown tigecycline may cause foetal harm when administered during pregnancy (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. As it is known for tetracycline class antibiotics, tigecycline may also induce permanent dental defects (discolouration and enamel defects) and a delay in ossification processes in foetuses, exposed *in utero* during the last half of gestation, and in children under eight years of age due to the enrichment in tissues with a high calcium turnover and formation of calcium chelate complexes (see section 4.4). Tigecycline should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

##### Breastfeeding

It is not known whether this medicinal product is excreted in human milk. In animal studies tigecycline is excreted into milk of lactating rats. Because a potential risk to the breast-feeding infant cannot be ruled out, when treating with tigecycline, caution should be exercised and interruption of breast-feeding should be considered (see section 5.3).

##### Fertility

Tigecycline did not affect mating or fertility in rats at exposures up to 4.7 times the human daily dose based on AUC. In female rats, there were no compound-related effects on ovaries or oestrus cycles at exposures up to 4.7 times the human daily dose based on AUC.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects of tigecycline on the ability to drive and use machines have been performed. Dizziness may occur and this may have an effect on driving and use of machines (see section 4.8).

#### 4.8 Undesirable effects

##### a. Summary of safety profile

The total number of patients treated with tigecycline in Phase 3 clinical studies was 1,415. Adverse reactions were reported in approximately 41 % of patients treated with tigecycline. Treatment was discontinued due to adverse reactions in 5 % of patients.

In clinical trials, the most common drug-related treatment emergent adverse reactions were reversible nausea (20 %) and vomiting (14 %), which usually occurred early (on treatment days 1-2) and were generally mild or moderate in severity.

Adverse reactions reported with Tygacil, including clinical trials and post-marketing experience, are listed below.

Frequency categories are expressed as: Very common ( $\geq 1/10$ ); Common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); Uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); Rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); Very rare ( $< 1/10,000$ ); Not known (cannot be estimated from the available data)

For adverse reactions identified from post-marketing experience with Tygacil derived from spontaneous reports for which the frequency cannot be estimated, the frequency grouping is categorized as not known.

##### b. Tabulated summary of adverse reactions

###### Infections and infestations:

Common: Pneumonia, abscess, infections

Uncommon: Sepsis/septic shock

###### Blood and the lymphatic system disorders:

Common: Prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT), Prolonged prothrombin time (PT)

Uncommon: Increased International Normalised Ratio (INR)

Not known: thrombocytopenia

###### Immune system disorders:

Not known: Anaphylaxis/anaphylactoid reactions (see sections 4.3 and 4.4)

###### Metabolism and nutrition disorders:

Common: Hypoglycaemia

Uncommon: Hypoproteinaemia

###### Nervous system disorders:

Common: Dizziness

Vascular disorders:

Common: Phlebitis

Uncommon: Thrombophlebitis

Gastrointestinal disorders:

Very common: Nausea, vomiting, diarrhoea

Common: Abdominal pain, dyspepsia, anorexia

Uncommon: Acute pancreatitis (see section 4.4)

Hepato-biliary disorders:

Common: Elevated aspartate aminotransferase (AST) in serum, and elevated alanine aminotransferase (ALT) in serum, hyperbilirubinaemia

Uncommon: Jaundice, liver injury, mostly cholestatic

Not known: Hepatic failure (see section 4.4)

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Common: Pruritus, rash

Not known: Severe skin reactions, including Stevens-Johnson Syndrome

General disorders and administration site conditions:

Common: Headache

Uncommon: Injection site reaction, injection site inflammation, injection site pain, injection site oedema, injection site phlebitis

Investigations:

Common: Elevated amylase in serum, increased blood urea nitrogen (BUN)

c. Description of selected adverse reactions

Antibiotic Class Effects:

Pseudomembranous colitis which may range in severity from mild to life threatening (see section 4.4)

Overgrowth of non-susceptible organisms, including fungi (see section 4.4)

Tetracycline Class Effects:

Glycylcycline class antibiotics are structurally similar to tetracycline class antibiotics. Tetracycline class adverse reactions may include photosensitivity, pseudotumour cerebri, pancreatitis, and anti-anabolic action which has led to increased BUN, azotaemia, acidosis, and hyperphosphataemia (see section 4.4).

Tigecycline may be associated with permanent tooth discolouration if used during tooth development (see section 4.4).

In Phase 3 clinical studies, infection-related serious adverse events were more frequently reported for subjects treated with tigecycline (6.7 %) vs comparators (4.6 %). Significant differences in sepsis/septic shock with tigecycline (1.5 %) vs comparators (0.5 %) were observed.

AST and ALT abnormalities in Tygacil-treated patients were reported more frequently in the post therapy period than in those in comparator-treated patients, which occurred more often on therapy.

In all Phase 3 and 4 cSSSI and cIAI studies, death occurred in 2.3 % (52/2216) of patients receiving tigecycline and 1.5% (33/2206) of patients receiving comparator drugs.

#### Paediatric population

Very limited safety data were available from a multiple dose PK study (see section 5.2). No new or unexpected safety concerns were observed with tigecycline in this study.

### **4.9 Overdose**

No specific information is available on the treatment of overdosage. Intravenous administration of tigecycline at a single dose of 300 mg over 60 minutes in healthy volunteers resulted in an increased incidence of nausea and vomiting. Tigecycline is not removed in significant quantities by haemodialysis.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antibacterials for systemic use, Tetracyclines, ATC code: J01AA12.

#### Mode of action

Tigecycline, a glycylcycline antibiotic, inhibits protein translation in bacteria by binding to the 30S ribosomal subunit and blocking entry of amino-acyl tRNA molecules into the A site of the ribosome. This prevents incorporation of amino acid residues into elongating peptide chains.

In general, tigecycline is considered bacteriostatic. At 4 times the minimum inhibitory concentration (MIC), a 2-log reduction in colony counts was observed with tigecycline against *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli*.

#### Mechanism of resistance

Tigecycline is able to overcome the two major tetracycline resistance mechanisms, ribosomal protection and efflux. Cross-resistance between tigecycline and minocycline-resistant isolates among the *Enterobacteriaceae* due to multi-drug resistance (MDR) efflux pumps has been shown. There is no target-based cross-resistance between tigecycline and most classes of antibiotics.

Tigecycline is vulnerable to chromosomally-encoded multidrug efflux pumps of *Proteaeae* and *Pseudomonas aeruginosa*. Pathogens of the family *Proteaeae* (*Proteus* spp., *Providencia* spp., and *Morganella* spp.) are generally less susceptible to tigecycline than other members of the *Enterobacteriaceae*. Decreased susceptibility in both groups has been attributed to the overexpression of the non-specific AcrAB multi-drug efflux pump. Decreased susceptibility in *Acinetobacter baumannii* has been attributed to the overexpression of the AdeABC efflux pump.

#### Breakpoints

Minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints established by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) are as follows:

*Staphylococcus* spp. S ≤ 0.5 mg/L and R > 0.5 mg/L

*Streptococcus* spp. other than *S. pneumoniae* S ≤ 0.25 mg/L and R > 0.5 mg/L

*Enterococcus* spp. S ≤ 0.25 mg/L and R > 0.5 mg/L

Enterobacteriaceae S ≤ 1<sup>(c)</sup> mg/L and R > 2 mg/L

<sup>(c)</sup>Tigecycline has decreased *in vitro* activity against *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella* spp.

For anaerobic bacteria there is clinical evidence of efficacy in polymicrobial intra-abdominal infections, but no correlation between MIC values, PK/PD data and clinical outcome. Therefore, no breakpoint for susceptibility is given. It should be noted that the MIC distributions for organisms of the genera *Bacteroides* and *Clostridium* are wide and may include values in excess of 2 mg/L tigecycline.

There is limited evidence of the clinical efficacy of tigecycline against enterococci. However, polymicrobial intra-abdominal infections have shown to respond to treatment with tigecycline in clinical trials.

### Susceptibility

The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species, and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent in at least some types of infections is questionable.

<b>Pathogen</b>
<b>Commonly Susceptible Species</b>
<u>Gram-positive Aerobes</u> <i>Enterococcus</i> spp. † <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> * <i>Streptococcus anginosus</i> group* (includes <i>S. anginosus</i> , <i>S. intermedius</i> and <i>S. constellatus</i> ) <i>Streptococcus pyogenes</i> * Viridans group streptococci
<u>Gram-negative Aerobes</u> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> *
<u>Anaerobes</u> <i>Clostridium perfringens</i> † <i>Peptostreptococcus</i> spp. † <i>Prevotella</i> spp.
<b>Species for which acquired resistance may be a problem</b>
<u>Gram-negative Aerobes</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus</i> spp.

<b>Pathogen</b>
<i>Providencia</i> spp. <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobes</u> <i>Bacteroides fragilis</i> group†
<b>Inherently resistant organisms</b>
<u>Gram-negative Aerobes</u> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

\*denotes species against which it is considered that activity has been satisfactorily demonstrated in clinical studies.

† see section 5.1, *Breakpoints* above.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

Tigecycline is administered intravenously and therefore has 100 % bioavailability.

### Distribution

The *in vitro* plasma protein binding of tigecycline ranges from approximately 71 % to 89 % at concentrations observed in clinical studies (0.1 to 1.0 µg/ml). Animal and human pharmacokinetic studies have demonstrated that tigecycline readily distributes to tissues.

In rats receiving single or multiple doses of <sup>14</sup>C-tigecycline, radioactivity was well distributed to most tissues, with the highest overall exposure observed in bone marrow, salivary glands, thyroid gland, spleen, and kidney. In humans, the steady-state volume of distribution of tigecycline averaged 500 to 700 L (7 to 9 L/kg), indicating that tigecycline is extensively distributed beyond the plasma volume and concentrates into tissues.

No data are available on whether tigecycline can cross the blood-brain barrier in humans.

In clinical pharmacology studies using the therapeutic dosage regimen of 100 mg followed by 50 mg q12h, serum tigecycline steady-state C<sub>max</sub> was 866±233 ng/ml for 30-minute infusions and 634±97 ng/ml for 60-minute infusions. The steady-state AUC<sub>0-12h</sub> was 2349±850 ng•h/ml.

### Biotransformation

On average, it is estimated that less than 20 % of tigecycline is metabolised before excretion. In healthy male volunteers, following the administration of <sup>14</sup>C-tigecycline, unchanged tigecycline was the primary <sup>14</sup>C-labelled material recovered in urine and faeces, but a glucuronide, an N-acetyl metabolite and a tigecycline epimer were also present.

*In vitro* studies in human liver microsomes indicate that tigecycline does not inhibit metabolism mediated by any of the following 6 cytochrome P450 (CYP) isoforms: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 by competitive inhibition. In addition, tigecycline did not show NADPH-dependency in the inhibition of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A, suggesting the absence of mechanism-based inhibition of these CYP enzymes.

## Elimination

The recovery of the total radioactivity in faeces and urine following administration of <sup>14</sup>C-tigecycline indicates that 59 % of the dose is eliminated by biliary/faecal excretion, and 33 % is excreted in urine. Overall, the primary route of elimination for tigecycline is biliary excretion of unchanged tigecycline. Glucuronidation and renal excretion of unchanged tigecycline are secondary routes.

The total clearance of tigecycline is 24 L/h after intravenous infusion. Renal clearance is approximately 13 % of total clearance. Tigecycline shows a polyexponential elimination from serum with a mean terminal elimination half-life after multiple doses of 42 hours although high interindividual variability exists.

## Special populations

### *Hepatic Insufficiency*

The single-dose pharmacokinetic disposition of tigecycline was not altered in patients with mild hepatic impairment. However, systemic clearance of tigecycline was reduced by 25 % and 55 % and the half-life of tigecycline was prolonged by 23 % and 43 % in patients with moderate or severe hepatic impairment (Child Pugh B and C), respectively (see section 4.2).

### *Renal Insufficiency*

The single dose pharmacokinetic disposition of tigecycline was not altered in patients with renal insufficiency (creatinine clearance <30 ml/min, n=6). In severe renal impairment, AUC was 30 % higher than in subjects with normal renal function (see section 4.2).

### *Elderly Patients*

No overall differences in pharmacokinetics were observed between healthy elderly subjects and younger subjects (see section 4.2).

### *Paediatric Population*

The safety and efficacy of tigecycline in the paediatric population 8 to <18 years of age have not been established.

Tigecycline pharmacokinetics was investigated in two studies. The first study enrolled children aged 8-16 years (n=24) who received single doses of tigecycline (0.5, 1, or 2 mg/kg, with no dose limitation) administered intravenously over 30 minutes. The second study was performed in children aged 8 to 11 years (n=47) who received multiple doses of tigecycline (0.75, 1, or 1.25 mg/kg up to a maximum dose of 50 mg) every 12 hours administered intravenously over 30 minutes. No loading dose was administered in these studies. The pharmacokinetic parameters may be observed in the table below.

<b>Dose Normalized to 1 mg/kg Mean ± SD Tigecycline Cmax and AUC in Children</b>			
Age (yr)	N	Cmax (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)*
<b>Single dose</b>			
8 - 11	8	3881 ± 6637	4034 ± 2874
12 - 16	16	8508 ± 11433	7026 ± 4088
<b>Multiple dose</b>			
8 - 11	47	1899 ± 2954	2833 ± 1557
* single dose AUC <sub>0-∞</sub> , multiple dose AUC <sub>0-12h</sub>			

The target AUC<sub>0-12h</sub> in adults after the recommended dose of 100 mg loading and 50 mg every 12 hours, was approximately 2500 ng•h/mL.

### *Gender*

There were no clinically relevant differences in the clearance of tigecycline between men and women. AUC was estimated to be 20 % higher in females than in males.

#### *Race*

There were no differences in the clearance of tigecycline based on race.

#### *Weight*

Clearance, weight-normalised clearance, and AUC were not appreciably different among patients with different body weights, including those weighing  $\geq 125$  kg. AUC was 24 % lower in patients weighing  $\geq 125$  kg. No data is available for patients weighing 140 kg and more.

### **5.3 Preclinical safety data**

In repeated dose toxicity studies in rats and dogs, lymphoid depletion/atrophy of lymph nodes, spleen and thymus, decreased erythrocytes, reticulocytes, leukocytes, and platelets, in association with bone marrow hypocellularity, and adverse renal and gastrointestinal effects have been seen with tigecycline at exposures of 8 and 10 times the human daily dose based on AUC in rats and dogs, respectively. These alterations were shown to be reversible after two weeks of dosing.

Bone discolouring was observed in rats which was not reversible after two weeks of dosing.

Results of animal studies indicate that tigecycline crosses the placenta and is found in foetal tissues. In reproduction toxicity studies, decreased foetal weights in rats and rabbits (with associated delays in ossification) and foetal loss in rabbits have been observed with tigecycline. Tigecycline was not teratogenic in the rat or rabbit. Tigecycline did not affect mating or fertility in rats at exposures up to 4.7 times the human daily dose based on AUC. In female rats, there were no compound-related effects on ovaries or oestrus cycles at exposures up to 4.7 times the human daily dose based on AUC.

Results from animal studies using  $^{14}\text{C}$ -labelled tigecycline indicate that tigecycline is excreted readily via the milk of lactating rats. Consistent with the limited oral bioavailability of tigecycline, there is little or no systemic exposure to tigecycline in the nursing pups as a result of exposure via maternal milk.

Lifetime studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of tigecycline have not been performed, but short-term genotoxicity studies of tigecycline were negative.

Bolus intravenous administration of tigecycline has been associated with a histamine response in animal studies. These effects were observed at exposures of 14 and 3 times the human daily dose based on the AUC in rats and dogs respectively.

No evidence of photosensitivity was observed in rats following administration of tigecycline.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Lactose monohydrate  
Hydrochloric acid, sodium hydroxide (for pH adjustment)

### **6.2 Incompatibilities**

The following active substances should not be administered simultaneously through the same Y-site as Tygacil: Amphotericin B, amphotericin B lipid complex, diazepam esomeprazole, omeprazole and intravenous solutions that could result in an increase of pH above 7.

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

### **6.3 Shelf life**

2 years.

Once reconstituted and diluted in the bag or other suitable infusion container (e.g. glass bottle), tigecycline should be used immediately.

### **6.4 Special precautions for storage**

Store below 25°C.

For storage conditions of the reconstituted product see section 6.3.

### **6.5 Nature and contents of container**

5 ml Type 1 clear glass vials fitted with grey butyl rubber stoppers and snap-off aluminium crimp seals. Tygacil is distributed in a ten vial tray pack.

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

The lyophilised powder should be reconstituted with 5.3 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection, dextrose 50 mg/ml (5 %) solution for injection, or Lactated Ringer's solution for injection to achieve a concentration of 10 mg/ml of tigecycline. The vial should be gently swirled until the medicinal product is dissolved. Thereafter, 5 ml of the reconstituted solution should be immediately withdrawn from the vial and added to a 100 ml intravenous bag for infusion or other suitable infusion container (e.g., glass bottle).

For a 100 mg dose, reconstitute using two vials into a 100 ml intravenous bag or other suitable infusion container (e.g., glass bottle). Note: The vial contains a 6 % overage. Thus, 5 ml of reconstituted solution is equivalent to 50 mg of the active substance. The reconstituted solution should be yellow to orange in colour; if not, the solution should be discarded. Parenteral products should be inspected visually for particulate matter and discolouration (e.g., green or black) prior to administration.

Tygacil may be administered intravenously through a dedicated line or through a Y-site. If the same intravenous line is used for sequential infusion of several active substances, the line should be flushed before and after infusion of Tygacil with either sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection or dextrose 50 mg/ml (5 %) solution for injection. Injection should be made with an infusion solution compatible with tigecycline and any other medicinal product(s) via this common line (see section 6.2)

This medicinal product is for single use only; any unused solution should be discarded.

Compatible intravenous solutions include: sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) solution for injection, dextrose 50 mg/ml (5 %) solution for injection, and Lactated Ringer's solution for injection.

When administered through a Y-site, compatibility of Tygacil diluted in sodium chloride 0.9 % for injection is demonstrated with the following medicinal products or diluents: amikacin, dobutamine, dopamine HCl, gentamicin, haloperidol, Lactated Ringer's, lidocaine HCl, metoclopramide, morphine, norepinephrine, piperacillin/tazobactam (EDTA formulation), potassium chloride, propofol, ranitidine HCl, theophylline, and tobramycin.

**7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Wyeth Europa Ltd.  
Huntercombe Lane South  
Taplow, Maidenhead  
Berkshire, SL6 0PH  
United Kingdom

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/336/001

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 24 April 2006.  
Date of last renewal: 24 April 2011

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

## 1.6.3.2 英国添付文書 和訳 (概要)

国名	英国
販売名	Tygamcil
承認年月日	2006年4月24日
製剤・含量	本剤は、5 mLバイアル中に50 mgのチゲサイクリンを含む。溶解後、1 mL中10 mgのチゲサイクリンを含む。
適応症及び使用方法	<p><b>適応症</b> 本剤は、以下の感染症の治療に適応となる [特別警告及び使用上の注意、薬力学の項参照]：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症，糖尿病性足感染症を除く [特別警告及び使用上の注意の項参照]</li> <li>・複雑性腹腔内感染症</li> </ul> <p><b>使用方法</b> 本剤は他の治療が適応されないと判断された場合にのみ使用すること。適正な抗菌薬のガイドラインに従うこと。</p>
用法・用量	<p><b>用量</b> 成人に対する推奨用量は、初回用量を100 mgとし、その後は12時間ごとに50 mgを、5～14日間投与である。 投与期間は、感染の重症度、感染部位及び患者の臨床効果に応じて決定すること。</p> <p><b>肝機能不全</b> 軽度～中等度肝機能障害（Child Pugh分類A及びChild Pugh分類B）を有する患者に対する用量調整の必要はない。</p> <p>重度の肝機能障害（Child Pugh分類C）を有する患者においては、本剤100 mg投与後は減量して12時間ごとに25 mg投与すること。重度の肝機能障害（Child Pugh分類C）を有する患者には投与を慎重に行い、治療に対する反応を観察すること [特別警告及び使用上の注意、薬物動態の項参照]。</p> <p><b>腎機能不全</b> 腎機能障害を有する患者又は血液透析を受けている患者に対する用量調節の必要はない [薬物動態の項参照]。</p> <p><b>高齢者</b> 高齢者に対する用量調節の必要はない [薬物動態の項参照]。</p> <p><b>小児</b> 18歳以下の小児に対する安全性及び有効性は確立していない [特別警告及び使用上の注意の項参照]。薬物動態のデータのみ得られている [薬物動態の項参照]。</p> <p><b>用法：</b> 本剤は30～60分かけて点滴静注でのみ投与すること [廃棄及びその他の取り扱い上の特別な注意の項参照]。</p>

	<p>投与前のチゲサイクリンの希釈方法及び溶解方法については希釈及びその他の取り扱いに関する特別な注意の項参照。</p>
<b>禁忌</b>	<p>本剤の有効成分又は賦形剤に対する過敏症。テトラサイクリン系抗菌薬に対して過敏症がある患者はチゲサイクリンに対しても過敏症を示す可能性がある。</p>
<b>特別警告 及び 使用上の 注意</b>	<p>複雑性皮膚・軟部組織感染症、複雑性腹腔内感染症、糖尿病性足感染症、院内肺炎、及び耐性菌感染症を対象に実施された臨床試験において、対照薬群と比較してチゲサイクリン投与群において数値的に高い死亡率が認められた。この原因は不明であるが、対照群と比較して有効性及び安全性が欠如している可能性は否定できない。</p> <p>重複感染、特に院内肺炎との重複感染が起きた場合は、予後不良となる可能性がある。投与中は重複感染の発現を注意深く観察すること。チゲサイクリンでの治療開始後に複雑性皮膚・軟部組織感染症又は複雑性腹腔内感染症以外の感染が特定された場合には、特定された菌に対し治療効果が確認されている他の抗菌薬治療への切り替えを検討すること。</p> <p>チゲサイクリンは複雑性皮膚・軟部組織感染症及び複雑性腹腔内感染症以外の疾患に対して承認されていない。承認適応以外の疾患に対する使用は推奨されない。</p> <p>生命を脅かす可能性のあるアナフィラキシー／アナフィラキシー様反応がチゲサイクリンで報告されている [禁忌及び副作用の項参照]。</p> <p>チゲサイクリン投与患者において、死に至る肝不全を含む、びまん性胆汁うっ滞を伴う肝損傷が報告されている。チゲサイクリン投与患者における肝不全は、基礎疾患又は併用薬による可能性も考えられるが、チゲサイクリンの影響も考慮されるべきである [副作用の項参照]。</p> <p>グリシルサイクリン系抗菌薬は構造上テトラサイクリン系抗菌薬と類似している。チゲサイクリンにはテトラサイクリン系抗菌薬と同様の副作用がみられる可能性がある。副作用として、光線過敏、偽性脳腫瘍、膵炎及び血中尿素窒素 (BUN) 上昇、高窒素血症、アシドーシス、高リン酸塩血症の原因となる同化抑制作用などがある [副作用の項参照]。</p> <p>重篤な急性膵炎 (頻度:まれ) がチゲサイクリンの投与に関連して発現した [副作用の項参照]。急性膵炎を示唆する臨床的症状、徴候又は臨床検査値異常が認められたチゲサイクリン投与患者では急性膵炎の診断を考慮する必要がある。報告された症例のほとんどは、少なくとも投与1週間後に発症した。膵炎の既知の危険因子を持たない患者においても、報告されている。患者は、通常、チゲサイクリンの投与中止後に改善する。膵炎の発症が疑われた場合には、チゲサイクリンの投与の中止を考慮する必要がある。</p> <p>重度の基礎疾患を有する患者に対して感染症の治療にチゲサイクリンを使用した経験は限られている。</p> <p>複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症の臨床試験において、チゲサイクリン投与患者に最も高頻度に見られた感染のタイプは蜂巣炎 (59%) で、次いで膿瘍 (27.5%) であった。易感染性の患者、褥瘡性潰瘍の感染がある患者、14日以上の治療を要する感染 (例えば、壊死性筋膜炎) がある患者など、重度の基礎疾患を有する患者は登録されていない。糖尿病 (20%)、末梢血管疾患 (7%)、静注薬物乱用 (2%) 及びHIV陽性感染 (1%) など共存する因子を伴う患者は少数であっ</p>

	<p>た。菌血症を併発している患者（3%）に対する治療についても限られた経験しか得られていない。したがって、上記のような患者に投与する場合は、慎重を期すこと。糖尿病性足感染を有する患者での大規模試験における結果は、チゲサイクリンは対照薬に比べて有効でないことを示したため、このような患者にはチゲサイクリンの使用は勧められない〔適応症及び使用方法の項参照〕。</p> <p>複雑性腹腔内感染の臨床試験において、チゲサイクリン投与患者に最も高頻度に見られた感染のタイプは複雑性虫垂炎（51%）で、次いで、複雑性胆嚢炎（14%）、腹腔内膿瘍（10%）、腸管穿孔（10%）、24時間内の穿孔性胃潰瘍又は穿孔性十二指腸潰瘍（5%）などの比較的低い頻度で報告された他の疾患であった。これらの患者のうち76%にびまん性腹膜炎（外科的に明らかな腹膜炎）を合併していた。易感染性の患者、APACHE IIスコアが15を超える患者（4%）、外科的に明らかな多発性腹腔内膿瘍の患者（10%）など重度の基礎疾患を有する患者は少数であった。菌血症を併発している患者（6%）に対する治療についても限られた経験しか得られていない。したがって、上記のような患者に投与する場合は、慎重を期すこと。</p> <p>臨床的に明らかな腸管穿孔に続発した複雑性腹腔内感染症（cIAI）患者や、初期の敗血症又は敗血症性ショックを発症した患者など、重症患者にチゲサイクリンを投与する場合は、他の抗菌薬の併用治療の使用を考慮すること〔副作用の項参照〕。</p> <p>チゲサイクリンの薬物動態における胆汁うっ滞への影響は十分に確認されていない。胆汁中排泄はチゲサイクリンの総排泄量の約50%を占める。したがって、胆汁うっ滞を呈する患者は注意深く観察すること。</p> <p>チゲサイクリンを抗凝固薬と併用投与する場合は、プロトロンビン時間、その他の適切な抗凝固検査を用いて患者を観察すること〔他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用の項参照〕。</p> <p>大半の抗菌薬において偽膜性大腸炎が報告されており、その重症度は軽度から生命を脅かす程度にまで及ぶ可能性がある。したがって、抗菌薬投与中又は投与後に下痢を発症した患者には、当該疾患を疑うことが重要である〔副作用の項参照〕。</p> <p>チゲサイクリンの使用によって、真菌などの感受性のない病原体が過剰増殖する可能性がある。投与中は患者を注意深く観察すること〔副作用の項参照〕。</p> <p>ラットを用いたチゲサイクリン投与試験結果から、骨の変色が示されている。歯の発育時にチゲサイクリンを使用した場合、ヒトにおいて歯が永久的に変色する可能性がある〔副作用の項参照〕。</p> <p>小児 歯の変色のため、8歳未満の小児には本剤を使用しないこと。また、本剤は、安全性及び有効性に関するデータが欠如しているため、18歳未満の患者には勧められない〔用法・用量、副作用の項参照〕。</p>
他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用	<p>相互作用試験は成人でのみ実施した。</p> <p>本剤とワルファリン（25 mg単回投与）を健康被験者に併用投与した結果、R-ワルファリンのクリアランスが40%、S-ワルファリンのクリアランスが23%減少し、AUCがR-ワルファリンで68%、S-ワルファリンで29%増加した。この相互作用の作用機序はまだ解明されていない。得られたデータでは、この相互作用に</p>

	<p>よってINRに有意な変化が起きる可能性は示されていない。しかし、チゲサイクリンはプロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) を延長させる可能性があるため、チゲサイクリンを抗凝固薬と併用投与する場合は、関連する凝固検査を注意深く観察すること (特別警告及び使用上の注意の項参照)。ワルファリンはチゲサイクリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。</p> <p>チゲサイクリンはほとんど代謝されない。したがって、チゲサイクリンのクリアランスは、CYP450アイソフォームの活性を阻害又は誘導する有効成分による影響を受けないと思われる。In vitroでは、チゲサイクリンはCYP450酵素の競合的阻害剤でも不可逆的阻害剤でもない [薬物動態の項参照]。</p> <p>チゲサイクリン推奨用量を健康成人に投与した場合、ジゴキシシン (0.5 mgの後、1日1回0.25 mg) の吸収の速度又は程度、クリアランスに影響を及ぼさなかった。ジゴキシシンはチゲサイクリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。したがって、チゲサイクリンをジゴキシシンと併用投与する場合、用量調節は必要ない。</p> <p>In vitro試験において、チゲサイクリンと、よく使用される他の抗菌薬との間に拮抗作用は認められていない。</p> <p>抗菌薬を経口避妊薬と併用すると、経口避妊薬の効果が低下することがある。</p>
妊婦及び授乳婦への投与	<p>妊婦 チゲサイクリンの妊婦への使用に関する適切なデータはない。動物試験の結果から、チゲサイクリンを妊娠中に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性があることが示されている (非臨床安全性データの項参照)。ヒトに対する潜在的な危険性は不明である。テトラサイクリン系抗菌薬と同様に、チゲサイクリンも、妊娠後半期の子宮内及び8歳未満の小児に曝露した場合、カルシウムの高代謝回転及びカルシウムキレート錯体の形成に伴い組織が集積するため、永久的な歯の異常 (変色及びエナメル質欠損)、胎児における骨化過程の遅延を誘発する可能性がある [特別警告及び使用上の注意の項参照]。明らかに必要な場合を除いてチゲサイクリンを妊婦に使用しないこと。</p> <p>授乳婦 チゲサイクリンがヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。動物試験において、チゲサイクリンは授乳期ラットの乳汁中に移行している。授乳中の乳児に対する潜在的な危険性が否定できないため、チゲサイクリンを投与する場合は注意を喚起し、授乳の中断を考慮すること [非臨床安全性データの項参照]。</p> <p>受胎能 チゲサイクリンは、AUCに基づくヒトの一日摂取量の4.7倍の暴露量において、ラットの交配能及び受胎能に影響をおよぼさなかった。雌のラットでは、AUCに基づくヒトの一日摂取量の4.7倍の暴露量において、チゲサイクリンに関連する卵巣及び発情周期への影響は認められなかった。</p>
運転及び機械操作能力に対する影響	<p>チゲサイクリンの運転及び機械操作能力に対する影響に関する試験は実施していない。浮動性めまいが起きる可能性があるため、運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性がある [副作用の項参照]。</p>
副作用	<p>a. 安全性プロファイルの概要 第3相臨床試験においてチゲサイクリンを投与した患者の総数は1,415例であった。チゲサイクリン投与患者の約41%に副作用が報告された。患者の5%が副作用のために投与を中止した。</p>

臨床試験において、試験治療下で発現した薬剤関連の副作用で最も頻度が高かったのは、可逆性の悪心（20%）、嘔吐（14%）で、これらの副作用は通常、初期（投与1～2日目）に発生し、重症度は概ね軽度又は中等度であった。

臨床試験及び市販後に、下記の副作用が報告された：

非常に高頻度（1/10以上）；高頻度（1/100以上1/10未満）；低頻度（1/1,000以上1/100未満）；まれ（1/10,000以上1/1,000未満）；非常にまれ（1/10,000未満）；不明（現時点のデータからは推定不能）

本剤の市販後の経験から確認された副作用に関しては、自発報告によるものであったため、頻度を推測できず、頻度に関しては“不明”として分類されている。

#### b. 副作用のまとめ

##### 感染症及び寄生虫症：

高頻度：肺炎，膿瘍，感染

低頻度：敗血症／敗血症性ショック

##### 血液及びリンパ系障害：

高頻度：活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）延長，プロトロンビン時間（PT）延長

低頻度：国際標準比（INR）増加

不明：血小板減少症

##### 免疫系障害：

不明：アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応（禁忌及び特別警告及び使用上の注意の項参照）

##### 代謝及び栄養障害：

高頻度：低血糖

低頻度：低蛋白血症

##### 神経系障害：

高頻度：浮動性めまい

##### 血管障害：

高頻度：静脈炎

低頻度：血栓性静脈炎

##### 胃腸障害：

非常に高頻度：悪心，嘔吐，下痢

高頻度：腹痛，消化不良，食欲不振

低頻度：急性膵炎 [特別警告及び使用上の注意の項参照]

##### 肝胆道系障害：

高頻度：血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加，血清アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，高ビリルビン血症

低頻度：黄疸，肝損傷，主に胆汁うっ滞性

不明：肝不全（特別警告及び使用上の注意の項参照）

##### 皮膚及び皮下組織障害：

高頻度：そう痒症，発疹

	<p>不明：<b>Stevens-Johnson</b>症候群を含む重症皮膚反応</p> <p><u>全身障害及び投与局所様態：</u></p> <p>高頻度：頭痛</p> <p>低頻度：注射部位反応，注射部位炎症，注射部位疼痛，注射部位浮腫，注射部位静脈炎</p> <p><u>臨床検査：</u></p> <p>高頻度：血清アミラーゼ増加，BUN増加</p> <p>c. 選択された副作用の説明</p> <p><u>抗菌薬のクラスエフェクト：</u></p> <p>重症度が軽度～致死的までの偽膜性大腸炎 [特別警告及び使用上の注意の項参照]</p> <p>真菌を含む，非感受性細菌の異常増殖 [特別警告及び使用上の注意の項参照]</p> <p><u>テトラサイクリン系抗菌薬のクラスエフェクト：</u></p> <p>グリシルサイクリン系抗菌薬は構造上テトラサイクリン系抗菌薬と類似している。チゲサイクリンの副作用として，光線過敏，偽性脳腫瘍，腭炎及びBUN上昇，高窒素血症，アシドーシス，高リン酸塩血症の原因となる同化抑制作用などがある [特別警告及び使用上の注意の項参照]。</p> <p>チゲサイクリンは歯の発育中に投与された場合は，永久歯の変色に関連する可能性がある [特別警告及び使用上の注意の項参照]。</p> <p>第3相臨床試験において，感染に関連した重篤な有害事象が，対照薬投与患者（4.6%）よりもチゲサイクリン投与患者（6.7%）で，より高頻度で報告された。敗血症／敗血症性ショックに関してチゲサイクリン投与群（1.5%）と対照群（0.5%）の間に有意差が認められた。</p> <p>本剤投与患者のAST及びALTの異常は，対照薬投与患者に比較して投与後により高い頻度で報告され，投与中はさらに頻度が高かった。</p> <p>cSSSI及びcIAIに関する全ての第3相及び第4相臨床試験において，チゲサイクリン投与患者の2.3%（52/2216例），対照薬投与患者の1.5%（33/2206例）に死亡が認められた。</p> <p><u>小児</u></p> <p>反復静脈内投与の薬物動態試験から得られる安全性データは極めて限られている [薬物動態の項参照]。これらの試験において新たな又は未知の事象は認められていない。</p>
過量投与	<p>過量投与に対する治療について具体的な情報は得られていない。健康被験者にチゲサイクリンを単回投与量300 mgを60分かけて静脈内投与した結果，悪心と嘔吐の発現率が増加した。チゲサイクリンは，血液透析によって少量しか除去されない。</p>
添付文書改訂年月	2011年9月

Prepared by the Global Labeling Division, Wyeth

International Birth Date 15 JUN 2005

# TIGECYCLINE INJECTION

CORE DATA SHEET

VERSION [REDACTED]

**EXPLANATION OF TEXT FONTS IN LABELING WORDING**

Mandatory safety concepts:	<b>Times New Roman, Bold</b>
Other mandatory concepts:	<b>Arial, Bold</b>
Mandatory wording:	<i>Times New Roman, Bold Italic</i>
Optional concepts:	Times New Roman, Regular
Descriptive information:	<i>Arial, Italic</i>
References:	Times New Roman, Regular
Editorial guidance:	<u><i>Arial, Italic, Single Underline</i></u>
Section headings:	<b><i>Arial, Bold Italic</i></b>
Comments:	Arial Narrow, Regular

PLEASE NOTE:

[REDACTED]

\*以下、非開示のため、CDS 3~39頁を省略

### 1.7 同種同効品一覧表

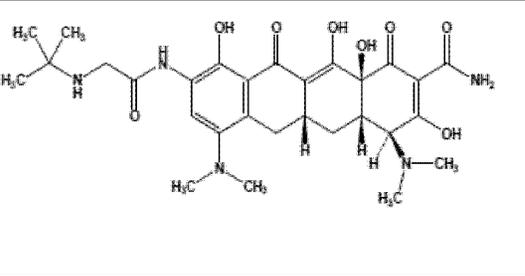
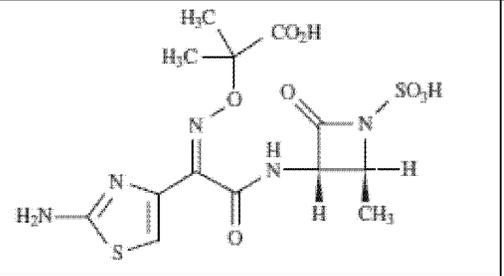
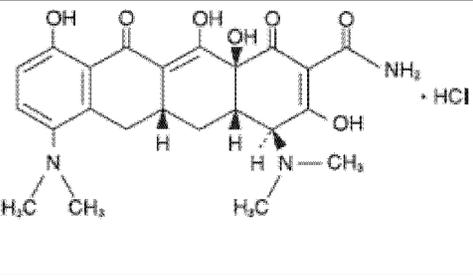
チゲサイクリンはグリシルサイクリン系抗菌薬と命名された新たなカテゴリーに属するミノサイクリンの誘導体であり、既存の薬剤とは作用機序が異なる。そのため、その効能・効果（案）は多剤耐性グラム陰性菌による複雑性の皮膚科領域感染症及び腹腔内感染症を対象としており、日本で同様の効能・効果を有する既承認薬は存在しない。類似した構造を有する「ミノマイシン」を安全性評価考察の対象としたこと、また、「アザクタム」が外国の複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした比較臨床試験の対照薬として用いられ、日本でもグラム陰性菌による感染症治療薬として使用されていることから、これら二つの薬剤を参考として同種同効薬に選択した。

ミノマイシン及びアザクタムの効能・効果、用法・用量、使用上の注意を、チゲサイクリンの案と共に表 1に示す。

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

表 1 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン	注射用アズトレオナム	注射用ミノサイクリン塩酸塩
販売名 (会社名)	タイガシル®点滴静注用 50mg (ファイザー株式会社)	アザクタム®注射用 0.5g アザクタム®注射用 1g (エーザイ株式会社)	ミノマイシン®点滴静注用 100mg (ファイザー株式会社)
承認年月日	—	1987年1月12日	2008年3月7日 (販売名変更による)
再評価結果 再審査結果	—	2004年9月 1996年3月	2004年9月
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式			
剤型 (含量)	1 バイアル中チゲサイクリン 50mg (調製時の採取量を考慮して1 バイアル中 53mg を含む)	1 バイアル中注射用 0.5g (力価) 1 バイアル中注射用 1g (力価)	1 バイアル中ミノサイクリン塩酸塩 100mg (力価)
効能・効果	<p>〈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</p> <p>ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る</p> <p>〈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</p>	<p>〈適応菌種〉本剤に感性の淋菌、髄膜炎菌、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、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌</p> <p>〈適応症〉敗血症、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、尿道炎、子宮頸管炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)</p>	<p>〈適応菌種〉ミノサイクリンに感性の黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ・ラクナータ(モラー・アクセンフェルト菌)、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、シュードモナス・フルオレッセンス、緑膿菌、バークホルデルリア・セバシア、ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア、アシネトバクター属、フラボバクテリウム属、レジオネラ・ニューモフィラ、リケッチア属(オリエンチア・ツツガムシ)、クラミジア属、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)</p>

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン	注射用アズトレオナム	注射用ミノサイクリン塩酸塩
		む)、中耳炎、副鼻腔炎	<p>〈適応症〉</p> <p>敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、炭疽、つが虫病、オウム病</p>
<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>		<p>1.胎児に一過性の骨発育不全、歯牙の着色・エナメル質形成不全を起こすことがある。また、動物実験（ラット）で胎児毒性が認められているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>2.小児（特に歯牙形成期にある 8 歳未満の小児）に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、また、一過性の骨発育不全を起こすことがあるので、他の薬剤が使用できないか、無効の場合にのみ適用を考慮すること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>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。</p>	<p>通常、成人には、1日1～2g（力価）を2回に分けて静脈内注射、点滴静注又は筋肉内注射する。ただし、通常、淋菌感染症及び子宮頸管炎には、1日1回1～2g（力価）を筋肉内注射又は静脈内注射する。</p> <p>通常、小児には、1日40～80g（力価）/kg を2～4回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。</p> <p>なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、難治性又は重症感染症には、成人では1日量4g（力価）まで増量し2～4回に分けて投与し、小児では1日量150mg（力価）/kg まで増量し3～4回に分けて投与する。</p> <p>通常、未熟児、新生児には、1回20mg（力価）/を生後3日までは1日2回、4日以降は1日2～3回静脈内注射又は点滴静注する。</p>	<p>点滴静脈内注射は、経口投与不能の患者及び救急の場合に行い、経口投与が可能になれば経口用剤に切り替える。</p> <p>通常成人には、初回ミノサイクリン塩酸塩100～200mg（力価）、以後12時間ないし24時間ごとに100mg（力価）を補液に溶かし、30分～2時間かけて点滴静脈内注射する。</p> <p>〈注射液調製法〉</p> <p>本剤100mg（力価）及び200mg（力価）当たり100～500mLの糖液、電解質液又はアミノ酸製剤などに溶解する。ただし、注射用水は等張としないので使用しないこと。</p>

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン	注射用アズトレオナム	注射用ミノサイクリン塩酸塩
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。</p> <p>(1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。</p> <p>(2) 本剤の投与期間は5～14日間で推奨されるが、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に本剤の継続投与が必要か否かを判定し、疾病の治療に必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>(3) 28日間を超えて投与した場合の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p>2. 高度な肝機能障害のある患者では、初回 100mg を投与した後、12 時間後からの投与では 25mg に投与量を減らすなど慎重に投与し、投与期間中は臨床症状を注意深く観察すること。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]</p>	<p>本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療に必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>〈調製法〉</p> <p>1. 静脈内注射</p> <p>5 mL 以上の日本薬局方注射用水、日本薬局方生理食塩液又は日本薬局方ブドウ糖注射液で溶解し、通常 1 g (力価) あたり全量 20 mL にする。</p> <p>2. 点滴静注</p> <p>糖液、電解質液又はアミノ酸製剤などの補液で溶解する。なお、点滴静注に際しては、注射用水を使用しないこと(溶液が低張になるため)。</p> <p>3. 筋肉内注射</p> <p>日本薬局方注射用水又は日本薬局方生理食塩液で溶解し、1 g (力価) あたり 3 mL とする。</p> <p>〈溶液の安定性〉</p> <p>本剤は溶解後微黄色～淡黄色澄明であり、この溶液は放置するとわずかに変色する。溶解後は速やかに使用する。やむをえず、保存する場合には、冷蔵庫保存では 4 8 時間以内、室温保存では 2 4 時間以内に使用すること。ただし総合アミノ酸補液に溶解して保存しないこと。</p>	<p>1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療に必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>2. 炭疽の発症及び進展抑制には、類薬であるドキシサイクリンについて米国疾病管理センター (CDC) が、60 日間の投与を推奨している。</p>
警告	本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。		
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	(次の患者には投与しないこと) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者	(次の患者には投与しないこと) テトラサイクリン系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
慎重投与	(次の患者には慎重に投与すること)	(次の患者には慎重に投与すること)	(次の患者には慎重に投与すること)

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン	注射用アズトレオナム	注射用ミノサイクリン塩酸塩
	<p>(1) テトラサイクリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 高度の肝機能障害のある患者〔高度の肝機能障害患者において、半減期の延長が報告されている（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>(1) ペニシリン系又はセフェム系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者〔交叉アレルギー反応が起こるとの報告がある。〕</p> <p>(2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、じん麻疹等のアレルギー症状を起しやすいつ体の患者</p> <p>(3) 高度の腎障害のある患者 〔血中濃度が持続するので、投与量を減ずるか、投与間隔を開けて使用すること（「薬物動態」の項参照）。〕</p> <p>(4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 〔ビタミンK欠乏症があらわれるおそれがあるので観察を十分に行うこと。〕</p>	<p>(1) 肝障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(2) 腎障害のある患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕</p> <p>(3) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕</p> <p>(4) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕</p>
<p>重要な基本的注意</p>	<p>(1) 海外第 3 相及び第 4 相臨床試験の計 13 比較対照試験を集計して解析した結果、本剤投与群の死亡率は 4.0% (150/3788 例)、対照薬群では 3.0% (110/3646 例) と本剤投与群での死亡率が高かった。また、メタ・アナリシスの手法を用いて推定した死亡率の差は 0.6% (95%信頼区間 0.1-1.2%) であったが、本剤と死亡との関連性は明らかではない。本剤投与の際はリスク・ベネフィットを考慮すること。</p> <p>(2) 本剤投与に際しては、患者又はその家族に本剤のリスク・ベネフィットを十分に説明してから投与すること。</p> <p>(3) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p>	<p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(2) 本剤の投与により、肝機能異常があらわれることがあるので、必要に応じ肝機能検査を行うことが望ましい。</p>	<p>(1) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。</p> <p>1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。</p> <p>2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(2) めまい感があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には<b>自動車の運転等危険を伴う機械の操作及び高所での作業等に從事させないように注意すること。</b></p>

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン	注射用アズトレオナム	注射用ミノサイクリン塩酸塩																	
	<p>2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。</p> <p>3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(4)本剤の投与により急性膵炎を発現することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の膵酵素の上昇等の症状に注意すること。</p> <p>(5)悪心・嘔吐が高頻度で発現し、投与中止に至ることもあることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(6)AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇を伴う肝障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(7)抗菌薬の使用は、非感受性菌（真菌を含む）の過剰増殖を促進する可能性があるため、治療中は、患者を注意深く観察し、治療中に重複感染が発現した場合には、適切な処置を行うこと。</p>																			
相互作用	併用注意（併用に注意すること）																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝血剤 ワルファリン等</td> <td>本剤との併用によりR-ワルファリン、S-ワルファリンのAUCがそれぞれ68%、29%上昇した。併用する場合には、プロトロンビン時間又は他の</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝血剤 ワルファリン等	本剤との併用によりR-ワルファリン、S-ワルファリンのAUCがそれぞれ68%、29%上昇した。併用する場合には、プロトロンビン時間又は他の	機序不明	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>利尿剤 フロセミド等</td> <td>腎障害が悪化した報告がある。</td> <td>機序不明</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	利尿剤 フロセミド等	腎障害が悪化した報告がある。	機序不明	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝血剤 ワルファリンカリウム等</td> <td>血漿プロトロンビン活性を抑制することがある。</td> <td>本剤による腸内細菌の減少が、ビタミンK合成を阻害し、抗凝血剤の作用を増強するほか、本剤がカルシウムイオンとキレート結</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝血剤 ワルファリンカリウム等	血漿プロトロンビン活性を抑制することがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
抗凝血剤 ワルファリン等	本剤との併用によりR-ワルファリン、S-ワルファリンのAUCがそれぞれ68%、29%上昇した。併用する場合には、プロトロンビン時間又は他の	機序不明																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
利尿剤 フロセミド等	腎障害が悪化した報告がある。	機序不明																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
抗凝血剤 ワルファリンカリウム等	血漿プロトロンビン活性を抑制することがある。	本剤による腸内細菌の減少が、ビタミンK合成を阻害し、抗凝血剤の作用を増強するほか、本剤がカルシウムイオンとキレート結																		

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン			注射用アズトレオナム	注射用ミノサイクリン塩酸塩		
		血液凝固系検査値のモニタリングを行うこと。					合し、血漿プロトロンビン活性を抑制すると考えられている。
	経口避妊薬	本剤との併用により経口避妊薬の効果を減弱させるおそれがある。	本剤は腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。		スルホニル尿素系 血糖降下薬	血糖降下作用が増強することがある。	機序は不明であるが、スルホニル尿素系薬剤の血糖降下作用がオキシテトラサイクリン及びドキシサイクリンによって増強されるといふ報告がある。
					メトトレキサート	メトトレキサートの作用が増強されることがある。	本剤は血漿蛋白と結合しているメトトレキサートを競合的に置換遊離し、メトトレキサートの作用を増強させることが考えられる。
					ポルフィマーナトリウム	光線過敏症を起こすおそれがある。	皮膚の光感受性を高める薬剤との

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン	注射用アズトレオナム	注射用ミノサイクリン塩酸塩	
				<p>直射日光、集中光等を避けること。</p> <p>併用により、本剤による光線過敏症が増強されることが考えられる。</p>
			<p>ジゴキシン</p>	<p>本剤がジゴキシンの作用を増強し、中毒症状が発現することがある。併用時はジゴキシンの中毒症状に注意すること。</p> <p>本剤による腸内細菌の減少のため、腸内細菌によるジゴキシンの代謝が不活性化され、ジゴキシンの血中濃度が上昇すると考えられる。</p>
			<p>黄体・卵胞ホルモン配合剤 経口避妊剤</p>	<p>黄体・卵胞ホルモン配合剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。</p> <p>本剤による腸内細菌の減少のため、黄体・卵胞ホルモン配合剤の腸肝循環による再吸収が抑制されると考えられる。</p>
			<p>外用剤を除くビタミンA製剤、レチノイド製剤 ビタミンA レチノールパルミ</p>	<p>頭蓋内圧上昇があらわれることがある。</p> <p>本剤及びこれらの薬剤はそれぞれ頭蓋内圧上昇を起すことがある。</p>

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン	注射用アズトレオナム	注射用ミノサイクリン塩酸塩								
			チン酸エ ステル エトレチ ナートト レチノ イン								
副作用	<p>海外の第3相臨床試験において、安全性評価対象2514例中、1329例（52.9%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。その主な副作用は悪心（26.4%）、嘔吐（18.1%）、下痢（11.9%）であった。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明<sup>註1)</sup>）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重篤な肝障害（頻度不明<sup>註2)</sup>）：肝不全、黄疸、AST (GOT) ・ALT (GPT) ・Al-P の著しい上昇等重篤な肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 血小板減少症（頻度不明<sup>註3)</sup>）：重篤な血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 急性膵炎（0.2%）：膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 偽膜性大腸炎（頻度不明<sup>註4)</sup>）：偽膜性大腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)（頻</p>	<p>総症例 15, 267 例（静注、点滴静注、筋注を含む）中、840 例（5.50%）の副作用が報告されている。（再審査終了時）</p> <p><b>(1) 重大な副作用（頻度不明）</b></p> <p>1) ショック ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 急性腎不全 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 大腸炎 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 本剤投与中に中毒性表皮壊死症があらわれることが報告されている。</p> <p><b>(2) 重大な副作用（類薬）</b> ペニシリン系又はセフェム系薬剤で溶血性貧血があらわれたとの報告があるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p><b>(3) その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="905 1258 1413 1344"> <tr> <td></td> <td>0.1 ~ 5% 未満</td> <td>0.1%未満</td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td>過敏症<sup>註5)</sup></td> <td>発疹、発熱</td> <td>蕁麻疹、</td> <td>発赤</td> </tr> </table>		0.1 ~ 5% 未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 <sup>註5)</sup>	発疹、発熱	蕁麻疹、	発赤	<p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー様症状（頻度不明） ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、全身潮紅、呼吸困難、血管浮腫（顔面浮腫、喉頭浮腫等）、意識障害等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 全身性紅斑性狼瘡 (SLE) 様症状の増悪（頻度不明） 全身性紅斑性狼瘡 (SLE) 様症状の増悪があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明） 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 薬剤性過敏症症候群（頻度不明） 初期症状として発疹、発熱がみられ、さらにリンパ節腫脹、肝機能障害等の臓器障害、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出</p>
	0.1 ~ 5% 未満	0.1%未満	頻度不明								
過敏症 <sup>註5)</sup>	発疹、発熱	蕁麻疹、	発赤								

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン				注射用アズトレオナム				注射用ミノサイクリン塩酸塩																															
<p>度不明<sup>(注)</sup>：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、皮膚粘膜眼症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用                      次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%～10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明<sup>(注)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)延長</td> <td>プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝・栄養障害</td> <td></td> <td>低蛋白血症、低血糖</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、浮動性めまい</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>静脈炎</td> <td>血栓性静脈炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>肺炎</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ビリルビン</td> <td>黄疸</td> <td>胆汁うっ滞</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明 <sup>(注)</sup>	血液		プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)延長	プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)増加		代謝・栄養障害		低蛋白血症、低血糖			精神神経系		頭痛、浮動性めまい			循環器		静脈炎	血栓性静脈炎		呼吸器		肺炎			肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ビリルビン	黄疸	胆汁うっ滞	腎臓		痒痒感 血清カリウムの上昇、血尿	蛋白尿	<p>現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>5) <b>血液障害</b> (頻度不明)                      汎血球減少、無顆粒球症、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少、溶血性貧血、貧血があらわれることがあるので、定期的検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) <b>重篤な肝機能障害</b> (頻度不明)                      肝不全等の重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、特に投与初期は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと (投与開始1週間以内に出現することがある)。</p> <p>7) <b>急性腎不全、間質性腎炎</b> (いずれも頻度不明)                      急性腎不全、間質性腎炎があらわれることがあるので、定期的検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>8) <b>呼吸困難、間質性肺炎、PIE 症候群</b> (いずれも頻度不明)                      間質性肺炎、PIE 症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、労作時息切れ、呼吸困難等の異常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施し、間質性肺炎、PIE 症候群が疑われる</p>
		10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明 <sup>(注)</sup>																																			
	血液		プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)延長	プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)増加																																				
	代謝・栄養障害		低蛋白血症、低血糖																																					
	精神神経系		頭痛、浮動性めまい																																					
	循環器		静脈炎	血栓性静脈炎																																				
	呼吸器		肺炎																																					
	肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ビリルビン	黄疸	胆汁うっ滞																																			
	血液		好酸球増多	血小板減少、貧血、顆粒球減少																																				
	肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、γ-GTP、LDH、LAP の上昇等		黄疸																																			
消化器			嘔吐、食欲不振																																					
菌交代症				口内炎、カンジダ症																																				
ビタミン欠乏症				ビタミン K 欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神																																				

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン				注射用アズトレオナム				注射用ミノサイクリン塩酸塩																											
	消化器	悪心、嘔吐、下痢	血症 血清中アミラーゼ増加、腹痛、食欲不振、消化不良			その他	胸痛、知覚減退、頭痛、末梢性浮腫、動悸	経炎等)					場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。																							
	腎臓		BUN増加										9) 膵炎 (頻度不明) 膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。																							
	皮膚		発疹、そう痒										10) 痙攣、意識障害等の精神神経障害 (いずれも頻度不明) 痙攣、意識障害等の精神神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。																							
	投与部位			注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位反応、射部位浮腫、注射部位静脈炎									11) 出血性腸炎、偽膜性大腸炎 (いずれも頻度不明) 出血性腸炎、偽膜性大腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。																							
	その他		治癒異常										(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。																							
	注：海外自発報告のため頻度不明																																			
													<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">副作用の頻度</th> </tr> <tr> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注2)</sup></td> <td>発疹、発熱</td> <td>浮腫 (四肢、顔面)</td> <td>蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>光線過敏症<sup>注3)</sup></td> <td>色素沈着 (皮膚・爪・粘膜)<sup>注4)</sup></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>めまい感、頭痛</td> <td></td> <td>しびれ感</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT)、ALT (GPT)</td> <td>黄疸</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		副作用の頻度			0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹、発熱	浮腫 (四肢、顔面)	蕁麻疹	皮膚		光線過敏症 <sup>注3)</sup>	色素沈着 (皮膚・爪・粘膜) <sup>注4)</sup>	精神神経系	めまい感、頭痛		しびれ感	肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)	黄疸	
	副作用の頻度																																			
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																	
過敏症 <sup>注2)</sup>	発疹、発熱	浮腫 (四肢、顔面)	蕁麻疹																																	
皮膚		光線過敏症 <sup>注3)</sup>	色素沈着 (皮膚・爪・粘膜) <sup>注4)</sup>																																	
精神神経系	めまい感、頭痛		しびれ感																																	
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)	黄疸																																		

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン	注射用アズトレオナム	注射用ミノサイクリン塩酸塩			
				の上昇等 肝機能検査値異常		
			消化器	悪心、食欲不振、嘔吐、腹痛、下痢、舌炎、胃腸障害	口内炎	肛門周囲炎、味覚異常、便秘、歯牙着色
			血液		好酸球増多	
			腎臓			BUN上昇
			菌交代症 <small>注3)</small>			菌交代症に基づく新しい感染症
			ビタミン 欠乏症			ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
			頭蓋内圧 上昇 <small>注2)</small>			頭蓋内圧上昇に伴う症状（嘔吐、頭痛、複

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン	注射用アズトレオナム	注射用ミノサイクリン塩酸塩			
						視、うっ血乳頭、大泉門膨隆等)
			投与部位	血管痛	静脈炎、発赤	
			感覚器			耳鳴
			その他	倦怠感		関節痛
			注2) 投与を中止すること。 注3) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注4) 長期投与における発現。			
高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高齢者の体内薬物動態試験で高い血中濃度が持続する傾向が認められている。 (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。	高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 (1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。 (2) 高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。			
妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験において、骨の着色、胎児の体重減少（骨化遅延を伴う）、生存胎児数の減少が認められている。また、骨格異常の発現率の増加（ラットでは12 mg/kg/日：臨床曝露量の3.4倍に相当、ウサギでは4 mg/kg/日：臨床曝露量の0.8倍に相当）が認められている。〕 なお、歯牙形成期に本剤を投与した場合、歯牙の着色を起こすおそれがある。 (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立し	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) ヒト母乳中へ移行するので、本剤投与中は授乳を避けさせること。	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔胎児に一過性の骨発育不全、歯牙の着色・エナメル質形成不全を起こすことがある。また、動物実験（ラット）で胎児毒性が認められている。〕 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕			

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン	注射用アズトレオナム	注射用ミノサイクリン塩酸塩
	ていない。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。]		
小児等への投与	(1) 小児等（18歳以下）に対する有効性及び安全性は確立されていない。 (2) 小児（特に歯牙形成期にある8歳未満の小児）に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、また、一過性の骨発育不全を起こすことがある。		他の薬剤が使用できないか、無効の場合にのみ適用を考慮すること。 [小児（特に歯牙形成期にある8歳未満の小児）に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、また、一過性の骨発育不全を起こすことがある。]
過量投与	健康成人に本剤 300mg を投与した際、悪心及び嘔吐の発現率が増加した。なお、過量投与時の処置方法として、血液透析は有効ではなく、本剤の解毒剤も知られていない。		静脈内大量投与により肝障害（黄疸、脂肪肝等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
適用上の注意	(1) 調製法：1 バイアルに生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 5.3mL を加え、静かに回転させながら溶解する（溶解した液 5mL 中にチゲサイクリン 50mg を含む）。初回投与の際には 2 バイアルからそれぞれ 5mL を、2 回目以降の投与の際には 1 バイアルから 5mL をとり、バイアルの溶解に用いた注射液で希釈して通常 100mL とし、点滴静脈内投与する。ただし、注射用水は等張とならないので使用しないこと。 溶解後は、速やかに希釈すること。溶解後の液の色は黄色～だいたい色である。 希釈時：希釈した液のチゲサイクリンの濃度が 1.5mg/mL を超えないこと。希釈後は、速やかに使用すること。 (2) 投与時：点滴静脈内投与にのみ使用すること。 (3) 配合変化：本剤は次の薬剤とは配合禁忌であるため、同一の輸液チューブにより同時に投与しないこと。 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	(1) 投与時 1) 静脈内注射時 静脈内大量投与により血管痛、静脈炎、灼熱感を起こすことがあるので、これを予防するために注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、その注射の速度はできるだけ遅くすること。 2) 筋肉内注射時 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。 ① 筋肉内注射は、やむを得ない場合のみ必要最小限に行うこと。 なお、同一部位への反復注射は行わないこと。 ② 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には筋肉内投与しないこと。 ③ 神経走行部位を避けること。 ④ 注射針を刺入したとき激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合には、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。 ⑤ 注射部位に疼痛、硬結をみることがある。 (2) 調製方法	(1) 投与経路 点滴静脈内注射にのみ使用すること。 (2) 投与時 静脈内投与により血管痛、血栓性静脈炎を起こすことがあるので、注射液の調製、注射部位、注射方法に注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。 (3) 溶解後 溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、12 時間以内に点滴静脈内注射を終了すること。

Tigecycline

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン	注射用アズトレオナム	注射用ミノサイクリン塩酸塩
		<p>溶解後は速やかに使用すること。特に総合アミノ酸補液に溶解して使用する場合には、溶解後保存することにより力価が低下することがあるので、用時溶解して使用すること。</p>	
<p>その他の注意</p>	<p>(1) 複雑性腹腔内感染症患者に対する第3相臨床試験（1642例において、腸管穿孔を有する症例のうち本剤投与群で6/817例、対照薬投与群で2/825例に敗血症/敗血症性ショックが発現した。本剤と敗血症の因果関係は確立していないが、腸管穿孔を有する重症の複雑性腹腔内感染症患者へ本剤を投与する際は他の抗菌薬との併用を考慮すること。</p> <p>(2) 院内肺炎における本剤の安全性及び有効性は確立していない。院内肺炎患者を対象とした臨床試験のうち人工呼吸器関連肺炎の症例において、本剤投与群の治癒率は47.9%（35/73例）、対照薬投与群では70.1%（47/67例）であり、死亡率は本剤投与群で19.1%（25/131例）、対照薬投与群で12.3%（15/122例）であった。菌血症を伴う人工呼吸器関連肺炎症例における死亡率は、本剤投与群で50.0%（9/18例）、対照薬投与群では7.7%（1/13例）であった。</p> <p>(3) 本剤は、テトラサイクリン系抗生物質に構造が類似していることから、テトラサイクリン系抗生物質で認められている副作用（光線過敏症、偽性脳腫瘍等）を発現する可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの事象の発現に注意すること。</p> <p>(4) ラット及びイヌの2週間投与毒性試験で、それぞれ30 mg/kg/日（臨床曝露量の6.9倍に相当）及び12 mg/kg/日（臨床曝露量の7.2倍に相当）投与により骨髓低形成並びにそれに起因する赤血球、網赤血球、白血球及び血小板</p>		<p>(1) 本剤の投与により尿が黄褐～茶褐色、緑、青に変色したという報告がある。</p> <p>(2) 本剤の投与により甲状腺が黒色になることがある。</p> <p>(3) 海外において、本剤投与中の患者に甲状腺癌が発現したとの報告があるが、本剤との因果関係は確立していない。</p>

## Tigecycline

### 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	チゲサイクリン	注射用アズトレオナム	注射用ミノサイクリン塩酸塩
	の減少が認められたが、いずれの変化も休薬により回復した。		
添付文書の作成年月日	—	2009年6月改訂（第7版）	2011年4月改訂（第17版）
備考			

## グリシルサイクリン系抗生物質製剤

劇薬、処方せん医薬品<sup>(注)</sup>タイガシル<sup>®</sup>点滴静注用 50mgTygacil<sup>®</sup> injection 50mg

チゲサイクリン点滴静注用

貯法：室温保存

使用期限：最終年月を外箱に記載

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

日本標準商品分類番号	
876129	
承認番号	●●●●●●
薬価収載	●●●●●●
販売開始	●●●●●●
国際誕生	2005年6月

## 【警告】

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

## 1. 組成

1バイアル中：

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

## 2. 性状

だいたい色の粉末又は塊（凍結乾燥製剤）

pH	4.5～5.5 [10mg/mL 生理食塩液]
----	-------------------------

## 【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。

## 【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。

## 【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。
  - (1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。
  - (2) 本剤の投与期間は5～14日間が推奨されるが、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に本剤の継続投与が必要か否かを判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
  - (3) 28日間を超えて投与した場合の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。
2. 高度な肝機能障害のある患者では、初回100mgを投与した後、12時間後からの投与では25mgに投与量を減らすなど慎重に投与し、投与期間中は臨床症状を注意深く観察すること [「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) テトラサイクリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 高度の肝機能障害のある患者 [高度の肝機能障害患者において、半減期の延長が報告されている（「用法・用量」に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照]
- (3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 海外第3相及び第4相臨床試験の計13比較対照試験を集計して解析した結果、本剤投与群の死亡率は4.0%（150/3788例）、対照薬群では3.0%（110/3646例）と本剤投与群での死亡率が高かった。また、メタ・アナリシスの手法を用いて推定した死亡率の差は0.6%（95%信頼区間0.1-1.2%）であったが、本剤と死亡との関連性は明らかではない。本剤投与の際はリスク・ベネフィットを考慮すること。
- (2) 本剤投与に際しては、患者又はその家族に本剤のリスク・ベネフィットを十分に説明してから投与すること。
- (3) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
  - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。  
なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

- 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- (4) 本剤の投与により急性肺炎を発現することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の膵酵素の上昇等の症状に注意すること。
- (5) 悪心・嘔吐が高頻度で発現し、投与中止に至ることもあることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。
- (6) AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇を伴う肝障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- (7) 抗菌薬の使用は、非感受性菌（真菌を含む）の過剰増殖を促進する可能性があるため、治療中は、患者を注意深く観察し、治療中に重複感染が発現した場合には、適切な処置を行うこと。

### 3. 相互作用

#### 併用注意（併用に注意すること）

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

### 4. 副作用

海外第3相臨床試験において、安全性評価対象2514例中、1329例（52.9%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。その主な副作用は悪心（26.4%）、嘔吐（18.1%）、下痢（11.9%）であった。

#### (1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明<sup>※</sup>）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な肝障害（頻度不明<sup>※</sup>）：肝不全、黄疸、AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-Pの著しい上昇等重篤な肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 血小板減少症（頻度不明<sup>※</sup>）：重篤な血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性肺炎（0.2%）：肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 5) 偽膜性大腸炎（頻度不明<sup>※</sup>）：偽膜性大腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明<sup>※</sup>）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、皮膚粘膜眼症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

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

注：海外自発報告のため頻度不明

### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験において、骨の着色、胎児の体重減少（骨化遅延を伴う）、生存胎児数の減少が認められている。また、骨格異常の発現率の増加（ラットでは12mg/kg/日；臨床曝露量の3.4倍に相当、ウサギでは4mg/kg/日；臨床曝露量の0.8倍に相当）が認められている。〕  
なお、歯牙形成期に本剤を投与した場合、歯牙の着色を起すおそれがある。
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。〕

## 7. 小児等への投与

- (1) 小児等（18歳以下）に対する有効性及び安全性は確立されていない。
- (2) 小児（特に歯牙形成期にある8歳未満の小児）に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、また、一過性の骨発育不全を起こすことがある。

## 8. 過量投与

健康成人に本剤300mgを投与した際、悪心及び嘔吐の発現率が増加した。なお、過量投与時の処置方法として、血液透析は有効ではなく、本剤の解毒剤も知られていない。

## 9. 適用上の注意

- (1) 調製法：1バイアルに生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液5.3mLを加え、静かに回転させながら溶解する（溶解した液5mL中にチゲサイクリン50mgを含む）。初回投与の際には2バイアルからそれぞれ5mLを、2回目以降の投与の際には1バイアルから5mLをとり、バイアルの溶解に用いた注射液で希釈して通常100mLとし、点滴静脈内投与とする。ただし、注射用水は等張とならないので使用しないこと。  
溶解後は、速やかに希釈すること。溶解後の液の色は黄色～だいだい色である。  
希釈時：希釈した液のチゲサイクリンの濃度が1.5mg/mLを超えないこと。希釈後は、速やかに使用すること。
- (2) 投与時：点滴静脈内投与にのみ使用すること。
- (3) 配合変化：本剤は次の薬剤とは配合禁忌であるため、同一の輸液チューブにより同時に投与しないこと。  
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

## 10. その他の注意

- (1) 複雑性腹腔内感染症患者に対する第3相臨床試験（1642例）において、腸管穿孔を有する症例のうち本剤投与群で6/817例、対照薬投与群で2/825例に敗血症敗血症性ショックが発現した。本剤と敗血症の因果関係は確立していないが、腸管穿孔を有する重症の複雑性腹腔内感染症患者へ本剤を投与する際は他の抗菌薬との併用を考慮すること。
- (2) 院内肺炎における本剤の安全性及び有効性は確立していない。院内肺炎患者を対象とした臨床試験のうち人工呼吸器関連肺炎の症例において、本剤投与群の治癒率は47.9%（35/73例）、対照薬投与群では70.1%（47/67例）であり、死亡率は本剤投与群で19.1%（25/131例）、対照薬投与群で12.3%（15/122例）であった。菌血症を伴う人工呼吸器関連肺炎症例における死亡率は、本剤投与群で50.0%（9/18例）、対照薬投与群では7.7%（1/13例）であった。
- (3) 本剤は、テトラサイクリン系抗生物質に構造が類似していることから、テトラサイクリン系抗生物質で認められている副作用（光線過敏症、偽性脳腫瘍等）を発現する可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの事象の発現に注意すること。
- (4) ラット及びマウスの2週間投与毒性試験で、それぞれ30 mg/kg/日（臨床曝露量の6.9倍に相当）及び12 mg/kg/日（臨床曝露量の7.2倍に相当）投与により骨髄低形成並びにそれに起因する赤血球、網赤血球、白血球及び血小板の減少が認められたが、いずれの変化も休薬により回復した。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 健康成人（日本人データ）<sup>1, 2)</sup>

日本人健康成人における単回及び反復静脈内投与後のチゲサイクリンの薬物動態パラメータを表に示す。

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

投与量 (mg)	例数	Cmax (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg·hr/mL)
25	8	0.204 ± 0.0506	8.2 ± 3.8	0.823 ± 0.361
50	8	0.400 ± 0.0514	15.7 ± 4.3	1.93 ± 0.437
100	8	0.931 ± 0.142	24.3 ± 5.5	5.03 ± 0.798

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

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

#### 投与1日目（単回投与）

投与量 (mg)	例数	Cmax (µg/mL)	AUC <sub>(0-12)</sub> (µg·hr/mL)
25	8	0.476 ± 0.0988	0.610 ± 0.141
50	8	0.964 ± 0.136	1.40 ± 0.159
100	8	2.27 ± 0.328	3.24 ± 0.373

#### 投与10日目（反復投与後定常状態時）

投与量 (mg)	例数	Cmax (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>(0-12)</sub> (µg·hr/mL)
25	8	0.618 ± 0.0788	54.4 ± 16.0	1.78 ± 0.173
50	8	1.12 ± 0.127	60.7 ± 23.4	3.26 ± 0.937
100/50 <sup>(注1)</sup>	7	1.42 ± 0.213	49.2 ± 11.3	4.17 ± 0.849

注1：100 mgの初回投与後、12時間ごとに50 mgを投与

### 2. 分布（外国人における成績）<sup>3)</sup>

チゲサイクリン濃度（0.1～1.0 µg/mL）におけるチゲサイクリンのin vitro血漿蛋白結合率は約71%～89%であった。

健康被験者にチゲサイクリン100mgを投与後12時間ごとに50mgを30分かけて点滴静脈内投与し、定常状態時の血中濃度及び組織中の薬物濃度を測定した。組織中のAUCは血清中AUCと比較して、肺胞細胞では77.5倍（n=30）、気道上皮被覆液では1.32倍（n=30）、皮膚水疱内液中では0.74倍（n=10）であった。

また、組織摘出予定の被験者にチゲサイクリン100mgを単回投与し、各組織中の薬物濃度を測定した。チゲサイクリン投与4時間後（脳脊髄液のみ投与1時間後）の各組織中濃度の血清に対する比は、胆嚢では38倍（n=6）、肺では3.7倍（n=5）、大腸では2.3倍（n=6）、関節滑液では0.58倍（n=5）、骨では0.35倍（n=5）、脳脊髄液では0.055倍（n=11）であった。

### 3. 代謝（外国人における成績）<sup>4)</sup>

チゲサイクリンはほとんど代謝されない。ヒト肝ミクロソーム、肝スライス及び肝細胞を用いたチゲサイクリンのin vitro試験において、生成された代謝物はごくわずかであった。<sup>14</sup>C-チゲサイクリンを投与した健康成人において、尿中及び便中に回収された主要な<sup>14</sup>C-標識物質はチゲサイクリンであったが、グルクロニド、N-アセチル代謝物及びチゲサイクリンのエピマーも存在した（いずれも投与量の10%以下）。

### 4. 排泄（外国人における成績）<sup>5)</sup>

<sup>14</sup>C-チゲサイクリン投与後の便中及び尿中の総放射能の回収率は、胆汁中/便中が59%、尿中が33%であった。チゲサイクリンの主要な排泄経路は、未変化体チゲサイクリンの胆汁中

排泄であり、副次的経路はグルクロン酸抱合及び未変化体チゲサイクリンの腎排泄であった。

## 5. 肝機能障害患者における血中濃度（外国人における成績）<sup>6)</sup>

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

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

投与群	例数	Cmax (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg·h/mL)	CL (L/h)
健康成人	23	0.981±0.536	18.7±7.2	3.75±1.32	29.8±11.3
軽度肝機能障害患者	10	0.865±0.382	19.1±5.4	3.84±1.81	31.2±13.9
中等度肝機能障害患者	10	0.914±0.551	23.0±5.0	5.64±3.42	22.1±9.3
重度肝機能障害患者	5	1.21±0.414	26.8±6.1	7.66±1.53	13.5±2.7

## 6. 腎機能障害患者における血中濃度（外国人における成績）<sup>7)</sup>

重度腎機能障害患者6例（クレアチニンクリアランス<30mL/分）、血液透析の2時間前にチゲサイクリンを単回投与した末期腎疾患患者4例、血液透析後にチゲサイクリンを単回投与した末期腎疾患患者4例、及び健康成人6例の比較を行った。いずれの腎機能障害患者群においてもチゲサイクリンの薬物動態に大きな影響は認められず、血液透析によりチゲサイクリンは除去されなかった。

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

投与群	例数	Cmax (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg·h/mL)	CL (L/h)
健康成人	6	0.604±0.243	27.3±5.2	3.33±0.709	31.1±5.9
重度腎機能障害患者	6	0.605±0.166	26.8±7.0	4.76±1.81	23.4±7.6
末期腎疾患患者（透析前）	4	0.982±0.161	17.8±3.6	4.15±0.458	24.3±2.8
末期腎疾患患者（透析後）	4	0.940±0.342	31.8±19.2	3.93±1.02	26.9±7.8

## 7. 高齢者投与時の血中濃度（外国人における成績）<sup>8)</sup>

健康高齢者28例（n=15、65～75歳；n=13、年齢>75歳）、及び健康非高齢者18例（18～50歳）にチゲサイクリンを単回投与した結果、高齢者と非高齢者の薬物動態は同様であった。

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

年齢	性別	例数	Cmax (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>(0-∞)</sub> (µg·h/mL)	CL (L/h)
18～50歳	男性	9	0.861±0.154	22.3±15.3	4.22±2.03	28.5±11.8
	女性	8	1.03±0.158	17.1±8.4	5.11±1.31	20.6±4.8
65～75歳	男性	8	0.900±0.174	19.5±3.1	4.32±0.689	23.8±4.3
	女性	7	0.993±0.269	16.5±4.1	5.12±1.16	20.4±4.7
75歳超	男性	8	1.02±0.112	19.0±5.0	5.47±0.901	18.7±3.0
	女性	5	1.09±0.147	21.2±12.5	5.27±1.11	19.6±3.6

## 【臨床成績】

### 1. 適応症別の臨床及び細菌学的効果<sup>9, 10)</sup>

(1) 複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症  
複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第3相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第3相試験において検出されたβ-ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系のうち、2系統以上の抗菌薬に耐性の分離菌に対する本剤の臨床及び細菌学的効果は以下のとおりである。

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

(2) 複雑性腹腔内感染症  
複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第3相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第3相試験において検出されたβ-ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系のうち、2系統以上の抗菌薬に耐性の分離菌に対する本剤の臨床及び細菌学的効果は以下のとおりである。

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

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

### 2. 各感染症領域での分離菌別の臨床効果

(1) 複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症  
複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第3相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第3相試験における分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである。

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

(2) 複雑性腹腔内感染症  
複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第3相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第3相試験における分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである。

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

注1：多剤耐性菌を含む

注2：ESBL 産生分離株を含む

### 3. 各感染症領域での既知の耐性菌での臨床効果

(1) 複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第3相二重盲験比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第3相試験において検出されたESBL産生グラム陰性菌、多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである。

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

(2) 複雑性腹腔内感染症

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第3相二重盲験比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第3相試験において検出されたESBL産生グラム陰性菌、多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである。

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

### 4. 各種抗菌薬に耐性を示す臨床分離菌での臨床効果

(1) 複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第3相二重盲験比較試験において他の抗菌薬に耐性を示した分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである。

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

ND：MICの測定未実施

(2) 複雑性腹腔内感染症

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第3相二重盲験比較試験において他の抗菌薬に耐性を示した分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである。

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

CAZ：セフトジジム、IPM：イミペネム、LVFX：レボフロキサシン、TOB：トブラマイシン、PIPC/TAZ：ピペラシリン/タゾバクタム、AZT：アズトレオナム

### 5. 臨床試験における死亡率<sup>11)</sup>

海外で実施された第3相及び第4相臨床試験の計13比較対照試験における死亡率は以下のとおりである。

疾患ごとの死亡に至った被験者数(%)及び死亡率の差

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

CAP = Community-acquired pneumonia 市中肺炎; cIAI = Complicated intra-abdominal infections 複雑性腹腔内感染症; cSSSI = Complicated skin and skin structure infections 複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症; HAP = Hospital-acquired pneumonia 院内肺炎; VAP = Ventilator-associated pneumonia 人工呼吸器関連肺炎; RP = Resistant pathogen 耐性菌による感染症 (MRSA 及び VRE 感染症を対象とした); DFI = Diabetic foot infections 糖尿病性足感染症

\* チゲサイクリン群及び対照薬群での死亡率の差

a 院内肺炎のサブグループ

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

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序<sup>12)</sup>

チゲサイクリンは、ミノサイクリンの9位をグリシルアミド基に置換させたグリシルサイクリン系抗生物質である。本剤はリボソーム阻害により抗菌作用を発揮するが、その標的部位であるリボソーム30Sサブユニットへの結合様式がテトラサイクリン系抗生物質とは異なるため、リボソーム保護や薬剤排出ポンプといったテトラサイクリン耐性機構を克服する。更に、本剤の効果は、標的部位の変異、基質拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL)、マクロライド排出ポンプ、DNAジャイレースの変異等、テトラサイクリン耐性以外の耐性機構の影響も受けない。

### 2. 抗菌作用<sup>13, 14)</sup>

- (1) 大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、シトロバクター属、アシネトバクター属などのグラム陰性菌に対して抗菌作用を示す (*in vitro*)。
- (2) 多剤耐性アシネトバクター、ESBL産生大腸菌、AmpC型β-ラクタマーゼ産生肺炎桿菌などの多剤耐性グラム陰性菌に対して抗菌作用を示す (*in vitro*)。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：チゲサイクリン

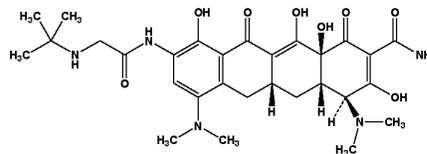
化学名：

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

分子式：C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>

分子量：585.65

構造式：



性状：だいたい色の粉末である。本品は水に溶けやすい。

### 【包装】

タイガシル点滴静注用50mg：1バイアル

### 【主要文献】

- 1) 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験
- 2) 社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験
- 3) 社内資料：分布
- 4) 社内資料：代謝
- 5) 社内資料：尿中及び糞便中の排泄率
- 6) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態
- 7) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 8) 社内資料：年齢別における薬物動態
- 9) 社内資料：複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症を対象とした臨床試験
- 10) 社内資料：複雑性腹腔内感染症を対象とした臨床試験

- 11) 社内資料：第3相試験の併合データ
- 12) Olson, M. W., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 50(6): 2156 (2006)
- 13) Halstead, D.C., et al. : J. Infect. 55:9 (2007)
- 14) Biedenbach, D.J., et al. : Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 40:173(2001)

### 【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053

### 【製造販売】

ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木 3-22-7

## 2. 効能・効果，用法・用量の設定根拠

### 2.1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

効能・効果は以下のとおり設定した。

（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

#### 設定根拠

外国で実施した複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症（cSSSI）及び複雑性腹腔内感染症（cIAI）を対象とした第3相試験（300-US/CA，305-WW，301-WW，306-WW 試験）で，チゲサイクリンは対照薬（cSSSI: バンコマイシン+アズトレオナム併用，cIAI: イミペネム/シラスタチン）に対し非劣性が検証された（2.5.4.1.1.3 項及び 2.5.4.1.2.3 項参照）。また，これらの試験及び外国で実施された耐性菌（resistant pathogen: RP）を対象とした第3相試験（307-WW，309-WW 試験）において，RP に対する本剤の有効性が認められた（2.5.4.1.1.6 項及び 2.5.4.1.2.6 項参照）。

わが国においては，cSSSI 及び cIAI の中でも他の抗菌薬に効果が期待できない RP による感染症に対する医療上の必要性が高いため，これらを本申請における適応症とした。チゲサイクリンの適応症別の臨床効果を Table 1 に示した。

臨床試験，特に RP 試験で分離頻度が高く，他の抗菌薬に対する耐性が認められた菌は，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であり，少数例ではあるものの，これらの耐性菌に感染した被験者においてチゲサイクリンは有効であったため（Table 2），これらの菌種を適応菌種として設定した。

## Tigecycline

## 1.8.2 効能・効果, 用法・用量の設定根拠

Table 1. チゲサイクリンの適応症別の臨床効果

感染症領域	適応症	n/N	治癒率(%)
皮膚感染症	複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症	365/422	86.5
	深在性皮膚感染症	227/263	86.3
	慢性膿皮症	101/116	87.1
	びらん・潰瘍の二次感染	24/30	80.0
	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	9/9	100.0
	その他	4/4	100.0
腹腔内感染症	複雑性腹腔内感染症	441/512	86.1
	腹腔内膿瘍	295/346	85.3
	腹膜炎	77/94	81.9
	胆嚢炎	67/69	97.1
	その他	2/3	66.7

Table 2. 各種抗菌薬に耐性を示す臨床分離株での臨床効果

分離菌	感染症	CAZ	IPM	LVFX	TOB	PIPC/TA Z	AZT
		耐性 n/N	耐性 n/N	耐性 n/N	耐性 n/N	耐性 n/N	耐性 n/N
		治癒	治癒	治癒	治癒	治癒	治癒
大腸菌	皮膚	0/0	0/0	2/4	2/3	0/0	ND
<i>Escherichia coli</i>	腹腔内	6/6	0/0	30/38	12/18	2/4	9/10
シトロバクター属							
<i>Citrobacter freundii</i>	腹腔内	2/2	0/0	0/0	1/2	0/0	2/2
クレブシエラ属							
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	腹腔内	4/5	0/0	3/3	5/6	1/1	5/6
エンテロバクター属							
<i>Enterobacter cloacae</i>	腹腔内	3/5	0/0	0/0	1/1	2/3	2/3
アシネトバクター属							
<i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii</i>	腹腔内	4/4	0/0	2/2	3/3	5/5	7/7

ND : MIC の測定未実施

## 2.2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

用法・用量は以下のとおり設定した。

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。

### 設定根拠

外国で実施した cSSSI を対象とした第 2 相試験（200-US 試験）において、チゲサイクリンは低用量群（初回 50 mg 投与後、25 mg を 12 時間ごとに静脈内投与）と比較して、高用量群（初回 100 mg 投与後、50 mg を 12 時間ごとに静脈内投与）では高い有効性を示し、用量反応関係が認められた。第 3 相試験は「初回用量を 100 mg とし、その後は 12 時間ごとに 50 mg を約 30～60 分かけて静脈内投与する」用法・用量を用いて実施され、欧米では同用法・用量が承認された。

### <海外での承認用法・用量>

米国：「本剤の推奨用法・用量は、初回用量を 100 mg とし、その後は 12 時間ごとに 50 mg である。本剤は 12 時間ごとに約 30～60 分かけて静脈内投与する。」

欧州：「成人に対する推奨用量は、初回用量 100 mg、その後は 12 時間ごとに 50 mg を、5～14 日間投与する。投与期間は、感染の重症度、感染部位、患者の症状に応じて決定すること。本剤は 30～60 分かけて点滴静脈内投与する。」

日本人患者においても海外での既承認の用法・用量と同一とすることを妥当と判断した根拠を、海外での用法・用量設定の経緯を含め以下に示した。

### 海外での用法・用量決定の経緯

1. *in vitro* 試験及び感染症モデル動物を用いた *in vivo* 試験で、本剤の有効性を確認した。
2. 海外での第 1 相単回投与試験（100-EU 試験）で、健康成人を対象とした単回投与時の最大忍容量は、空腹時で 100 mg 及び食後で 200 mg であることを確認した。
3. 海外での第 1 相反復投与試験（101-US 試験）で、健康被験者での 25 mg 及び 50 mg 反復投与時の安全性及び忍容性が良好であることを確認した。
4. 臨床薬理試験（117-US 及び 113-US 試験）で、チゲサイクリンの組織移行性は良好で、標的臓器である腹腔内及び皮膚組織で有効なチゲサイクリンの濃度が得られると考えられた。
5. cSSSI を対象とした用量反応試験（200-US 試験）で、2 用法・用量、「50/25 mg 群」及び「100/50 mg 群」での有効性及び安全性を検討した。有効性は、用量依存的に高くなる傾

向がみられた。有害事象の発現は、100/50 mg 群で発現率が高かったが、安全性プロファイルは用量群間で大きな差はみられなかった。

6. cIAI を対象とした第 2 相臨床試験 (202-US 試験) で、100/50 mg 投与した際の有効性及び安全性を検討した結果、本用法・用量で 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。
7. 第 2 相臨床試験の時間一血中濃度データをもとに、ポピュレーション PK モデルを構築し、薬物動態に与える影響因子 (共変量) を検討した。この検討から、クリアランス (CL) の共変量は体重、CLcr 及び性別と考えられたが、その影響は小さく、100/50 mg の投与は妥当であると考えられた。
8. 200-US 及び 202-US の結果から、第 3 相臨床試験の有効性の検証的試験で検討する用法・用量として 100/50 mg を選択した。
9. 第 3 相検証的試験で、cSSSI (300-US/CA 及び 305-WW 試験) 及び cIAI (301-WW 及び 306-WW 試験) に対する有効性は臨床的治癒率で約 80~90% で、対象の感染症が異なっても同様の有効性が示された。また、対照薬に対するチゲサイクリンの非劣性が検証された。更に、安全性に臨床的に重大な問題はないことを確認した。
10. 第 3 相の cIAI 及び cSSSI 試験の結果を PK/PD 解析し、曝露一反応関係を探索的に検討した。ロジスティック回帰モデルにおける臨床効果の予測因子は  $AUC_{0-24h}/MIC$  比と考えられ、100/50 mg 投与の  $AUC_{0-24h}/MIC$  比の中央値をあてはめた場合、治療が成功する確率は約 80~90% であった。

なお、100/50 mg の用量は、cIAI 及び cSSSI に対して既に FDA より承認を取得している。また、これまでに実施した臨床試験で、チゲサイクリン投与例で約 3400 例のデータが収集され、この用法・用量での有効性及び安全性を確認している。更に、海外の市販後の情報でも、この用法・用量に問題があることは報告されていない。

海外での用法・用量決定の経緯を踏まえ、日本人患者を対象とした場合も、海外と同一の用法・用量を用いることを妥当と判断した理由を以下に示した。

#### 日本での用法・用量を海外と同一にした根拠

1. 日本人の健康被験者を対象とした単回投与試験 (107-JA 試験) で、200 mg までの忍容性を確認した。また、血清中チゲサイクリン濃度の推移を、本試験と海外の単回投与試験 (100-EU 試験) と比較し同様であることを確認した。
2. 中国人の健康被験者を対象とした単回投与試験 (106-CN 試験) で、150 mg までの忍容性を確認した。また、血清中チゲサイクリン濃度の推移を、本試験と海外データと比較し同様であることを確認した。

3. 日本人の健康被験者を対象とした反復投与試験（118-JA 試験）で、100/50 mg 投与までの忍容性を確認した。また、薬物動態パラメータを本試験と海外の反復投与試験（101-US 試験）と比較し同様であることを確認した。
4. ICH E5 の評価で、チゲサイクリンの感受性は民族的影響を受けにくいと判断した。
5. 上記、1～4 より、チゲサイクリンの薬物動態は、民族による違いはみられず、日本人、中国人及び欧米人で違いはみられないと考えた。
6. cSSSI 及び cIAI 試験で、チゲサイクリンを投与した際に得られた薬物動態パラメータは、健康被験者を対象で得られた薬物動態パラメータと同様であった。
7. cSSSI 及び cIAI 患者を対象とした第 3 相検証的試験の 4 試験で、アジア人及びアジア人以外のサブグループで比較したところ、有効性及び安全性に大きな違いはみられなかった。
8. 臨床分離株を用いた検討で、原因菌に対する MIC 値に欧米人と日本人で違いがないことが示唆された。
9. cSSSI 及び cIAI は、わが国の「抗菌薬臨床評価のガイドライン（厚生省医薬安全局審査管理課長通知、医薬審第 743 号）」に従い、適応症別（cIAI では、腹膜炎、腹腔内膿瘍及び胆嚢炎、cSSSI では深在性皮膚感染、慢性膿皮症、ならびに外傷・熱傷及び手術創等の二次感染）にサブグループ解析を行ったところ、全ての適応症に対し有効性が確認された。
10. 海外の臨床試験でアジア人約 200 例のデータを収集し、アジア人で用法・用量の調整が必要と考えられる所見は得られていない（なお、チゲサイクリンは、韓国及び台湾等のアジアの諸国で既に製造販売承認を得ているが、用法・用量は全て海外の推奨用法・用量から変更していない）。

#### 推奨用法・用量の結論

以上のことから、日本人においても、海外の推奨用法・用量からの調整の必要性はなく、同一の用法・用量を使用することは妥当であると判断した。

## 3. 「使用上の注意」 (案) 及びその設定根拠

「使用上の注意」 (案)	設定根拠
<p>【警告】</p> <p>本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。</p>	<p>本剤の耐性菌発現を予防するため設定した</p>
<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>本剤の CCDS に基づき設定した</p>
<p>[効能・効果に関連する使用上の注意]</p>	
<p>1. 本剤の使用は、<math>\beta</math>-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。</p>	<p>2.5 臨床に関する概括評価 4.2.1.2.3 及び 4.2.2.2.3 項に基づき設定した</p>
<p>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。</p>	<p>2.5 臨床に関する概括評価 6.2.10 項に基づき設定した</p>
<p>[用法・用量に関連する使用上の注意]</p>	
<p>1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。</p> <p>(1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。</p> <p>(2) 本剤の投与期間は5～14日間が推奨されるが、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に本剤の継続投与が必要か否かを判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>(3) 28日間を超えて投与した場合の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p>2. 高度な肝機能障害のある患者では、初回 100mg を投与した後、12時間後からの投与では 25mg に投与量を減らすなど慎重に投与し、投与期間中は臨床症状を注意深く観察すること。 [「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照]</p>	<p>平成5年1月19日付薬安第5号に基づき設定した</p> <p>2.7.2 臨床薬理試験 3.7.6 項に基づき設定した</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) テトラサイクリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 高度の肝機能障害のある患者 [高度の肝機能障害患者において、半減期の延長が報告されている (「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)]</p> <p>(3) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p>	<p>本剤の CCDS に基づき設定した</p> <p>本剤の CCDS に基づき設定した</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下していることから設定した</p>

<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 海外第3相及び第4相臨床試験の計13比較対照試験を集計して解析した結果、本剤投与群の死亡率は4.0% (150/3788例)、対照薬群では3.0% (110/3646例)と本剤投与群での死亡率が高かった。また、メタ・アナリシスの手法を用いて推定した死亡率の差は0.6% (95%信頼区間0.1-1.2%)であったが、本剤と死亡との関連性は明らかではない。本剤投与の際はリスク・ベネフィットを考慮すること。</p> <p>(2) 本剤投与に際しては、患者又はその家族に本剤のリスク・ベネフィットを十分に説明してから投与すること。</p> <p>(3) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。  1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。  2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。  3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。</p> <p>(4) 本剤の投与により急性膵炎を発現することがあるので、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、腹痛、嘔吐、アミラーゼ等の膵酵素の上昇等の症状に注意すること。</p> <p>(5) 悪心・嘔吐が高頻度で発現し、投与中止に至ることもあることから、本剤投与中は患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(6) AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇を伴う肝障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(7) 抗菌薬の使用は、非感受性菌（真菌を含む）の過剰増殖を促進する可能性があるため、治療中は、患者を注意深く観察し、治療中に重複感染が発現した場合には、適切な処置を行うこと。</p>	<p>2.7.4 臨床的安全性の概要 2.1.2.2 項に基づき設定した</p> <p>患者又はその家族に本剤のリスクとベネフィットを説明する必要があることから設定しました  抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン（2004年版）に基づき設定した</p> <p>2.7.4 臨床的安全性の概要 6.1.2.6 及び 6.2.4 項に基づき設定した</p> <p>2.7.4 臨床的安全性の概要 6.1.2.5 項に基づき設定した</p> <p>2.7.4 臨床的安全性の概要 6.1.2.1 及び 6.2.1 項に基づき設定した</p> <p>本剤の CCDS に基づき設定した</p>
--	---

<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="237 285 1097 840"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗凝血剤 ワルファリン等</td> <td>本剤との併用により R-ワルファリン、S-ワルファリンの AUC がそれぞれ 68%、29% 上昇した。併用する場合には、プロトロンビン時間又は他の血液凝固系検査値のモニタリングを行うこと。</td> <td>機序不明</td> </tr> <tr> <td>経口避妊薬</td> <td>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。</td> <td>本剤は腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	抗凝血剤 ワルファリン等	本剤との併用により R-ワルファリン、S-ワルファリンの AUC がそれぞれ 68%、29% 上昇した。併用する場合には、プロトロンビン時間又は他の血液凝固系検査値のモニタリングを行うこと。	機序不明	経口避妊薬	本剤との併用により経口避妊薬の効果を減弱させるおそれがある。	本剤は腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。	<p>2.7.2 臨床薬理試験 3.8 項及び本剤の CCDS に基づき設定した</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
抗凝血剤 ワルファリン等	本剤との併用により R-ワルファリン、S-ワルファリンの AUC がそれぞれ 68%、29% 上昇した。併用する場合には、プロトロンビン時間又は他の血液凝固系検査値のモニタリングを行うこと。	機序不明								
経口避妊薬	本剤との併用により経口避妊薬の効果を減弱させるおそれがある。	本剤は腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。								
<p>4. 副作用 海外の第 3 相臨床試験において、安全性評価対象 2514 例中、1329 例（52.9%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた。その主な副作用は悪心（26.4%）、嘔吐（18.1%）、下痢（11.9%）であった。</p>	<p>2.7.4 臨床的安全性の概要 2.1.1.3 項に基づき設定した</p>									
<p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明<sup>註</sup>）：ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重篤な肝障害（頻度不明<sup>註</sup>）：肝不全、黄疸、AST（GOT）・ALT（GPT）・Al-P の著しい上昇等重篤な肝障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 血小板減少症（頻度不明<sup>註</sup>）：重篤な血小板減少症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 急性膵炎（0.2%）：膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 偽膜性大腸炎（頻度不明<sup>註</sup>）：偽膜性大腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明<sup>註</sup>）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、皮膚粘膜眼症候群が疑われた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>2.7.4 臨床的安全性の概要 6.2.6 項に基づき設定した</p> <p>2.7.4 臨床的安全性の概要 6.1.2.1 及び 6.2.1 項に基づき設定した</p> <p>2.7.4 臨床的安全性の評価 6.1.2.4 及び 6.2.2 項に基づき設定した</p> <p>2.7.4 臨床的安全性の概要 6.1.2.6 及び 6.2.4 項に基づき設定した</p> <p>2.7.4 臨床的安全性の概要 6.1.2.7 及び 6.2.5 項に基づき設定した</p> <p>2.7.4 臨床的安全性の概要 6.2.6 項に基づき設定した</p>									

Tigecycline

1.8.3 使用上の注意案の設定根拠

<p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="235 331 1101 1417"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%～10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明<sup>注)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 延長</td> <td>プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) 増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝・栄養障害</td> <td></td> <td>低蛋白血症、低血糖</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、浮動性めまい</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>静脈炎</td> <td>血栓性静脈炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td>肺炎</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ビリルビン血症</td> <td>黄疸</td> <td>胆汁うっ滞</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、嘔吐、下痢</td> <td>血清中アミラーゼ増加、腹痛、食欲不振、消化不良</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>BUN 増加</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>発疹、そう痒</td> <td></td> <td>重症皮膚反応</td> </tr> <tr> <td>投与部位</td> <td></td> <td></td> <td>注射部位炎、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位浮腫、注射部位静脈炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>治癒異常</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注：海外自発報告のため頻度不明</p>		10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>	血液		プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 延長	プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) 増加		代謝・栄養障害		低蛋白血症、低血糖			精神神経系		頭痛、浮動性めまい			循環器		静脈炎	血栓性静脈炎		呼吸器		肺炎			肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ビリルビン血症	黄疸	胆汁うっ滞	消化器	悪心、嘔吐、下痢	血清中アミラーゼ増加、腹痛、食欲不振、消化不良			腎臓		BUN 増加			皮膚		発疹、そう痒		重症皮膚反応	投与部位			注射部位炎、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位浮腫、注射部位静脈炎		その他		治癒異常			<p>2.7.4 臨床的安全性の概要 2.1.1.3 項に基づき設定した</p>
	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注)</sup>																																																									
血液		プロトロンビン時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 延長	プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) 増加																																																										
代謝・栄養障害		低蛋白血症、低血糖																																																											
精神神経系		頭痛、浮動性めまい																																																											
循環器		静脈炎	血栓性静脈炎																																																										
呼吸器		肺炎																																																											
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、ビリルビン血症	黄疸	胆汁うっ滞																																																									
消化器	悪心、嘔吐、下痢	血清中アミラーゼ増加、腹痛、食欲不振、消化不良																																																											
腎臓		BUN 増加																																																											
皮膚		発疹、そう痒		重症皮膚反応																																																									
投与部位			注射部位炎、注射部位疼痛、注射部位反応、注射部位浮腫、注射部位静脈炎																																																										
その他		治癒異常																																																											
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	<p>2.7.2 臨床薬理試験 3.7.1 項及び一般に高齢者では生理機能が低下していることから設定した</p>																																																												
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験において、骨の着色、胎児の体重減少（骨化遅延を伴う）、生存胎児数の減少が認められている。また、骨格異常の発現率の増加（ラットでは 12 mg/kg/日：臨床曝露量の 3.4 倍に相当、ウサギでは 4 mg/kg/日：臨床曝露量の 0.8 倍に相</p>	<p>2.6.6 毒性試験の概要文 6 項に基づき設定した</p>																																																												

Tigecycline

1.8.3 使用上の注意案の設定根拠

<p>当) が認められている。]          なお、歯牙形成期に本剤を投与した場合、歯牙の着色を起こすおそれがある。</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている。〕</p>	<p>2.6.4 薬物動態試験の概要文 4.5 項に基づき設定した</p>
<p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 小児等（18 歳以下）に対する有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p>(2) 小児（特に歯牙形成期にある 8 歳未満の小児）に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、また、一過性の骨発育不全を起こすことがある。</p>	<p>本剤の CCDS に基づき設定した</p>
<p>8. 過量投与</p> <p>健康成人に本剤 300mg を投与した際、悪心及び嘔吐の発現率が増加した。なお、過量投与時の処置方法として、血液透析は有効ではなく、本剤の解毒剤も知られていない。</p>	<p>本剤の CCDS に基づき設定した</p>
<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製法：1 バイアルに生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 5.3mL を加え、静かに回転させながら溶解する（溶解した液 5mL 中にチゲサイクリン 50mg を含む）。初回投与の際には 2 バイアルからそれぞれ 5mL を、2 回目以降の投与の際には 1 バイアルから 5mL をとり、バイアルの溶解に用いた注射液で希釈して通常 100mL とし、点滴静脈内投与する。ただし、注射用水は等張としないので使用しないこと。          溶解後は、速やかに希釈すること。溶解後の液の色は黄色～だいたい色である。          希釈時：希釈した液のチゲサイクリンの濃度が 1.5mg/mL を超えないこと。希釈後は、速やかに使用すること。</p> <p>(2) 投与時：点滴静脈内投与にのみ使用すること。</p> <p>(3) 配合変化：本剤は次の薬剤とは配合禁忌であるため、同一の輸液チューブにより同時に投与しないこと。          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</p>	<p>2.3.P 製剤 2 項に基づき設定した</p>
<p>10. その他の注意</p> <p>(1) 複雑性腹腔内感染症患者に対する第 3 相臨床試験（1642 例）において、腸管穿孔を有する症例のうち本剤投与群で 6/817 例、対照薬投与群で 2/825 例に敗血症/敗血症性ショックが発現した。本剤と敗血症の因果関係は確立していないが、腸管穿孔を有する重症の複雑性腹腔内感染症患者へ本剤を投与する際は他の抗菌薬との併用を考慮すること。</p> <p>(2) 院内肺炎における本剤の安全性及び有効性は確立していない。院内肺炎患者を対象とした臨床試験のうち人工呼吸器関連肺炎の症例において、本剤投与群の治癒率は 47.9%（35/73 例）、対照薬投与群では 70.1%（47/67 例）であり、死亡率は本剤投与群で 19.1%（25/131 例）、対照薬投与群で 12.3%（15/122 例）であった。菌血症を伴う人工呼吸器関連肺炎症例における死亡率は、本剤投与群で 50.0%（9/18 例）、対照薬投与群では 7.7%（1/13 例）であった。</p> <p>(3) 本剤は、テトラサイクリン系抗生物質に構造が類似していることから、テトラサイクリン系抗生物質で認められている副作用（光線過敏症、偽性脳</p>	<p>本剤の CCDS に基づき設定した</p> <p>2.7.6 個々の試験のまとめ 311-WW 試験及び 2.7.4 臨床的安全性の評価 2.1.2.2.4.項に基づき設定した</p> <p>本剤の CCDS に基づき設定した</p>

## Tigecycline

### 1.8.3 使用上の注意案の設定根拠

<p>腫瘍等)を発現する可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの事象の発現に注意すること。</p>	2.6.6 毒性試験の概要文 3項に基づき設定した
<p>(4) ラット及びイヌの2週間投与毒性試験で、それぞれ 30 mg/kg/日 (臨床曝露量の 6.9 倍に相当) 及び 12 mg/kg/日 (臨床曝露量の 7.2 倍に相当) 投与により骨髓低形成並びにそれに起因する赤血球、網赤血球、白血球及び血小板の減少が認められたが、いずれの変化も休薬により回復した。</p>	

## 1.9 一般的名称に係る文書

### (1) JAN

平成 17 年 6 月 23 日付け薬食審査発第 0623001 号により、以下のように通知された。

登録番号： 16-3-B6

JAN： (日本名) チゲサイクリン

(英名) Tigecycline

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

### (2) INN

以下の内容で WHO Drug Information Vol.16, No.3, 2002 に収載されている。

tigecycline

(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

薬食審査発第 0623001 号  
平成 17 年 6 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方御配慮願います。

別表 1：医薬品名称専門協議において結論を得た JAN  
（ただし、今後、INNとの整合が図られる可能性のある物質）

別表 2：本体若しくは遊離体について r-INN又はISO規格として採択されたものであって、医薬品名称専門協議において JANに収載すべきとされたもの

薬食審査発第 0623001 号

平成 17 年 6 月 23 日

特許庁審査業務部商標課長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方御配慮願います。

別表 1：医薬品名称専門協議において結論を得た J A N

（ただし、今後、I N Nとの整合が図られる可能性のある物質）

別表 2：本体若しくは遊離体について r - I N N又は I S O規格として採択

されたものであって、医薬品名称専門協議において J A Nに収載すべきとされたもの



# International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

---

## RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 48

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wild Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–85) and Recommended (1–45) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 10, 2002* (available in CD-ROM only).

## Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

### Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec): Liste 48

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–85) et recommandées (1–45) dans la *Liste récapitulative No. 10, 2002* (disponible sur CD-ROM seulement).

## Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

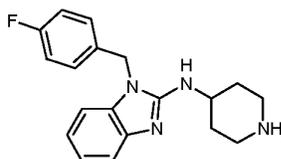
### Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 48

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–85) y Recomendadas (1–45) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 10, 2002* (disponible sólo en CD-ROM).

**tecastemizolum**

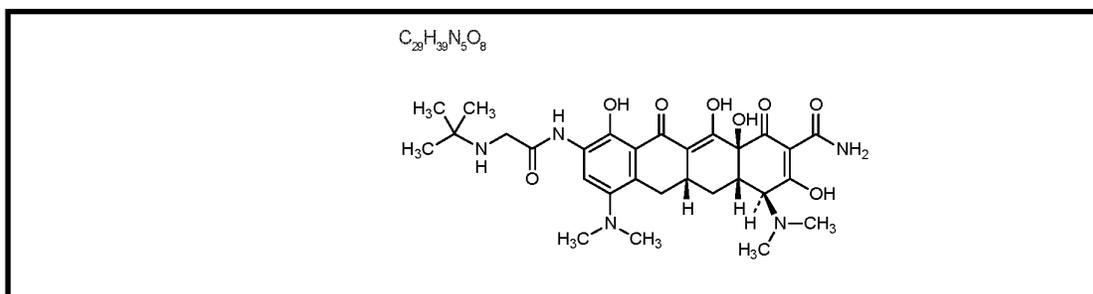
tecastemizole	1-(4-fluorobenzyl)- <i>N</i> -(piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-amine
técastémizole	1-(4-fluorobenzyl)- <i>N</i> -(pipéridin-4-yl)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-amine
tecastemizol	1-(4-fluorobencil)- <i>N</i> -(piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -bencimidazol-2-amina

**technetium (<sup>99m</sup>Tc) fanolesomabum**

technetium ( <sup>99m</sup> Tc) fanolesomab	immunoglobulin M, anti-(human CD15 antigen) (mouse monoclonal RB5 $\mu$ -chain), disulfide with mouse monoclonal RB5 light chain, pentamer, [ <sup>99m</sup> Tc]technetium salt
technétium ( <sup>99m</sup> Tc) fanolésomab	immunoglobuline M, anti-(antigène CD15 humain) (chaîne $\mu$ de l'anticorps monoclonal de souris RB5), pentamère du disulfure de la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris RB5, sel de [ <sup>99m</sup> Tc]technétium
tecnecio ( <sup>99m</sup> Tc) fanolesomab	inmunoglobulina M, anti-(antígeno CD15 humano) (cadena $\mu$ del anticuerpo monoclonal de ratón RB5), pentámero del disulfuro de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal de ratón RB5, sal de [ <sup>99m</sup> Tc]tecnecio

**tigecyclinum**

tigecycline	(4 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,12 <i>aS</i> )-4,7-bis(dimethylamino)-9-[[[(1,1-dimethylethyl)amino]acetyl]amino]-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracene-2-carboxamide
tigécycline	(4 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,12 <i>aS</i> )-4,7-bis(diméthylamino)-9-[[[(1,1-diméthyléthyl)amino]acétyl]amino]-3,10,12,12a-tétrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotétracène-2-carboxamide
tigeciclina	(4 <i>S</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>aR</i> ,12 <i>aS</i> )-4,7-bis(dimetilamino)-9-[[[(1,1-dimetiletil)amino]acetil]amino]-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida

**tiviciclovirum**

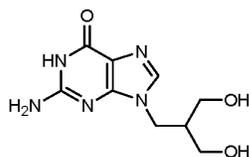
tiviciclovir

2-amino-9-[3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)propyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one

tiviciclovir

2-amino-9-[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)propyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-one

tiviciclovir

2-amino-9-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propi]-1,9-dihidro-6*H*-purin-6-ona $C_9H_{13}N_5O_3$ **tosagestinum**

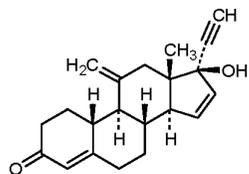
tosagestin

17-hydroxy-11-methylene-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,15-dien-20-yn-3-one

tosagestin

17-hydroxy-11-méthylène-19-nor-17 $\alpha$ -prègna-4,15-dièn-20-yn-3-one

tosagestina

17-hidroxi-11-metilen-19-nor-17 $\alpha$ -pregna-4,15-dien-20-in-3-ona $C_{21}H_{24}O_2$ 

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(4S,4aS,5aR,12aS)-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]-3,10,12,12a-テトラヒドロキシ-1,11-ジオキソ-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロテトラセン-2-カルボキサミド																												
構造式																													
効能・効果	<p>&lt;適応菌種&gt; 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</p> <p>&lt;適応症&gt; 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</p>																												
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。																												
劇薬等の指定																													
市販名及び有効成分・分量	原体: チゲサイクリン 製剤: タイガシル点滴静注用 50mg																												
毒性	<p>単回投与毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>性</th> <th>投与経路</th> <th>概略の致死量 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>♂♀</td> <td>静脈内</td> <td>87.5</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>♂♀</td> <td>静脈内</td> <td>150</td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>2週間</td> <td>静脈内</td> <td>5, 30, 70</td> <td>5</td> <td>30 mg/kg/日以上では投与部位(尾)の褪色(局所刺激性), ヒスタミン遊離, 体重抑制, 赤血球パラメータ減少, 白血球数減少, 血小板数減少, 網赤血球数減少, 血清総たん白減少, 胸腺のリンパ組織萎縮, 骨髄低形成がみられた。 70 mg/kg/日では, 摂餌量の減少, 骨の黄色化, 腎好塩基性尿細管の発現率増加がみられた。</td> </tr> </tbody> </table>					動物種	性	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)	マウス	♂♀	静脈内	87.5	ラット	♂♀	静脈内	150	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	2週間	静脈内	5, 30, 70	5	30 mg/kg/日以上では投与部位(尾)の褪色(局所刺激性), ヒスタミン遊離, 体重抑制, 赤血球パラメータ減少, 白血球数減少, 血小板数減少, 網赤血球数減少, 血清総たん白減少, 胸腺のリンパ組織萎縮, 骨髄低形成がみられた。 70 mg/kg/日では, 摂餌量の減少, 骨の黄色化, 腎好塩基性尿細管の発現率増加がみられた。
動物種	性	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)																										
マウス	♂♀	静脈内	87.5																										
ラット	♂♀	静脈内	150																										
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																								
ラット	2週間	静脈内	5, 30, 70	5	30 mg/kg/日以上では投与部位(尾)の褪色(局所刺激性), ヒスタミン遊離, 体重抑制, 赤血球パラメータ減少, 白血球数減少, 血小板数減少, 網赤血球数減少, 血清総たん白減少, 胸腺のリンパ組織萎縮, 骨髄低形成がみられた。 70 mg/kg/日では, 摂餌量の減少, 骨の黄色化, 腎好塩基性尿細管の発現率増加がみられた。																								

## Tigecycline

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	ラット	13 週間	静脈内	2, 6, 20	2	6 mg/kg/日以上で赤血球パラメータ減少, 網赤血球数減少, 血小板数減少, 白血球数減少, 血清総たん白およびグロブリン減少がみられた。 20 mg/kg/日ではヒスタミン遊離, 体重増加抑制, アルブミン減少, 骨の黄色化, 胸腺のリンパ系組織萎縮がみられた。																																	
	イヌ	2 週間	静脈内	2, 5, 12, 20	5	12 mg/kg/日以上で糞便異常, 血尿, 体重減少, 摂餌量減少, 網赤血球数減少, 血小板数減少, 白血球数減少, APTT の延長, 血清総たん白減少, BUN 及びクレアチニン増加, 消化管変性, 胸腺リンパ組織萎縮がみられた。 20 mg/kg/日群で死亡。全身状態悪化, フィブリノーゲンの増加がみられた。																																	
	イヌ	13 週間	静脈内	0.5, 1.5, 5	1.5	5 mg/kg/日ではヒスタミンの遊離, 胸腺リンパ組織の萎縮がみられた。																																	
副作用	<p>海外試験： 試験治療下での発現有害事象 (TEAE) の発現率 1840/2514 例 (73.2%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>TEAE の種類</th> <th>例数</th> <th>(発現率)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>悪心</td> <td>646</td> <td>(25.7%)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>443</td> <td>(17.6%)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>286</td> <td>(11.4%)</td> </tr> <tr> <td>感染</td> <td>146</td> <td>(5.8%)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>140</td> <td>(5.6%)</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>139</td> <td>(5.5%)</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>136</td> <td>(5.4%)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>臨床検査値に関連する TEAE の種類</th> <th>例数</th> <th>(発現率)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT 増加</td> <td>66</td> <td>(2.6%)</td> </tr> <tr> <td>AST 増加</td> <td>65</td> <td>(2.6%)</td> </tr> </tbody> </table>						TEAE の種類	例数	(発現率)	悪心	646	(25.7%)	嘔吐	443	(17.6%)	下痢	286	(11.4%)	感染	146	(5.8%)	頭痛	140	(5.6%)	発熱	139	(5.5%)	腹痛	136	(5.4%)	臨床検査値に関連する TEAE の種類	例数	(発現率)	ALT 増加	66	(2.6%)	AST 増加	65	(2.6%)
TEAE の種類	例数	(発現率)																																					
悪心	646	(25.7%)																																					
嘔吐	443	(17.6%)																																					
下痢	286	(11.4%)																																					
感染	146	(5.8%)																																					
頭痛	140	(5.6%)																																					
発熱	139	(5.5%)																																					
腹痛	136	(5.4%)																																					
臨床検査値に関連する TEAE の種類	例数	(発現率)																																					
ALT 増加	66	(2.6%)																																					
AST 増加	65	(2.6%)																																					
会社	ファイザー株式会社																																						

Tigecycline

1121 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
3.2 S 原薬								
3.2 S	第1巻	チゲサイクリン原薬	[REDACTED]	19[REDACTED]月～20[REDACTED]月	<ul style="list-style-type: none"> <li>[REDACTED] Italy</li> <li>Wyeth Research, Pearl River, New York, USA</li> <li>Wyeth Research, Rouses Point, New York, USA</li> <li>Wyeth Research, St Laurent, Quebec Canada</li> </ul>	外国	社内資料	評価
3.2 P 製剤								
3.2 P	第2巻	チゲサイクリン製剤	[REDACTED]	19[REDACTED]月～継続中	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyeth Research, Gosport, UK</li> <li>Wyeth Parenterals, Carolina, Puerto Rico</li> <li>[REDACTED] Italy</li> <li>Wyeth Lederle Italia S p A , Catania, Italy</li> </ul>	外国	社内資料	評価

第4部 非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1-1	GTR-28013	Comparative in vivo efficacy of CL331,421(7-(dimethylamino)-9-(pyrrolidino)-6-demethyl-6-deoxytetracycline), CL344,926(7-(dimethylamino)-9-(t-butylglycylamido)-6-demethyl-6-deoxytetracycline), CL344,677(7-(dimethylamino)-9-(dimethylglycylamido)-6-demethyl-6-deoxytetracycline), and minocycline		19●●年●月～19●●年●月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	MIRACL-25770	Comparative in vivo efficacy of CL 344,926(7-(dimethylamino)-9-(t-butylglycylamido)-6-demethyl-6-deoxytetracycline), CL 331,002 (9-(dimethylglycylamido)-6-demethyl-6-deoxytetracycline), and minocycline		19●●年●月～19●●年●月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	Van Ogtrop M-2000	In Vivo Pharmacodynamic Activities of Two Glycylcyclines (GAR-936 and WAY 152,288) against Various Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria	M.L. Van Ogtrop	1999年3月～2000年1月	Leiden University Medical Centre, Leiden, and Rotterdam University Hospital, Rotterdam, オランダ	外国	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	参考資料
4.2.1.1-4	GTR-33608	In Vivo Therapeutic Efficacy of GAR-936 in a Pharmacodynamic Murine Thigh Infection Model		19●●年●月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	RPT-53280	Efficacy of Tigecycline (GAR-936) in treatment of P. aeruginosa and K. pneumoniae murine pneumonia		20●●年●月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	RPT-50195	Efficacy of tigecycline (GAR-936, WAY 156, 936) vs imipenem in the treatment of experimental <i>Acinetobacter baumannii</i> murine pneumonia		20●●年●月	●●●●●●●● スペイン	外国	社内資料	評価資料
4.2.1.1-7	RPT-50196	Comparative Efficacy of Tigecycline (WAY 156, 936) and Other Agents in an Intraabdominal Abscess Model		20●●年●月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.1.2 副次的薬理試験								
4.2.1.2-1	RPT-55502	Tigecycline (GAR-936): Novascreen Side Effect Profile of CL-346635 (Monohydrochloride Salt of Tigecycline) and WAY-152288 (PAM-Minocycline)		20●●年●月	●●●●●●●● 米国	外国	社内資料	評価資料
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3-1	RPT-51794	Tigecycline (GAR-936): Single Dose Intravenous Central Nervous System Safety Pharmacology Study in Male Rats (Protocol 02_1397)		20●●年●月～20●●年●月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.1.3-2	RPT-50293	Tigecycline (GAR-936): Single Dose IV Respiratory Safety Pharmacology Study in Male Rats (Protocol 02_1398)		20●●年●月～20●●年●月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.1.3-3	GTR-30524	CLX346,635 and WAY-152,288: A Single-Dose Intravenous Infusion Cardiovascular Study in Conscious Male Rats		19●●年●月～19●●年●月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
4.2.1.3-4	GTR-32072	GAR-936: An Escalating-Dose Intravenous Infusion Cardiovascular Study in Dogs		19●●年●月～20●●年●月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
4.2.1.3-5	RPT-42292	GAR-936: Safety Pharmacology Study		2000年0月～2000年0月		国内	社内資料	参考資料
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書								
4.2.2.1-1	GTR-31748	GAR-936: Validation of an HPLC Method for the Quantitation of GAR-936 in Rat Plasma		1999年0月～1999年0月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	GTR-35160	GAR-936: Validation of an HPLC Method for the Quantitation of GAR-936 in Rabbit Plasma		1999年0月～1999年0月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	GTR-31749	GAR-936: Cross-Validation of an HPLC Method for the Quantitation of GAR-936 in Dog Plasma		1999年0月～1999年0月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	RPT-40265	GAR-936: Validation of an HPLC Method for the Quantitation of GAR-936 in Rat Serum (Protocol 96557)		2000年0月～2000年0月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	RPT-41685	GAR-936: Validation of an HPLC Method for the Quantitation of GAR-936 in Rabbit Serum (Protocol 96558)		2000年0月～2000年0月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.1-6	RPT-45655	GAR-936: Validation of a LC/MS/MS Bioanalytical Method for the Quantitation of Tigecycline (GAR-936) in Rat Serum (Protocols 01_0386 and 07-1295)		2000年0月～2000年0月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.1-7	RPT-42523	GAR-936: Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantification of WAY-156936 in Dog Serum (Protocol 96559)		2000年0月～2000年0月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.2 吸収								
4.2.2.2-1	GTR-36282	GAR-936: Single Dose Pharmacokinetics of GAR-936 Given Intravenously to Cannulated Rats (Protocol 95571)		1999年0月～1999年0月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.2-2	GTR-37282	GAR-936: Pharmacokinetics of Total Radioactivity and Unchanged Drug Following a Single (5.0 mg/kg) IV Dose of <sup>14</sup> C-GAR-936 in Male Rats (Protocol 95718)		1999年0月～2000年0月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.2-3	GTR-35384	GAR-936: Single <sup>14</sup> C Intravenous Dose (5.0 mg/kg) Pharmacokinetics and Metabolism Study in Male Dogs (Protocol 95685)		1999年0月～1999年0月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.2-4	GTR-37280	GAR-936: A Single, Intravenous (5 mg/kg) and Oral (15 mg/kg) Dose, Pharmacokinetic Study in Monkeys (Protocol 95714PR)		1999年0月～2000年0月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.3 分布								
4.2.2.3-1	GTR-36470	GAR-936: Tissue Distribution in Male Sprague-Dawley Rats Following a Single Intravenous Infusion Dose (3 mg/kg) of <sup>14</sup> C-GAR-936		1999年0月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.3-2	RPT-40186	GAR-936: Tissue Distribution of [ <sup>14</sup> C]-GAR-936-Derived Radioactivity by Whole-Body Autoradiography Following a Single 3 mg/kg Intravenous Infusion (30 minute) Dose of [ <sup>14</sup> C]-GAR-936 in Male Sprague-Dawley and Long-Evans Rats		2000年0月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料

Tigecycline  
1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
4.2.2.3-3	RPT-49970	GAR-936: Tissue Distribution of [ <sup>14</sup> C]-Tigecycline Following a Single Bolus Intravenous (3 mg/kg) Administration and Once Daily Bolus Intravenous (3 mg/kg) Administration for 6 and 10 Days in Male (Sprague-Dawley) Rats (Protocol 96652)		20( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.3-4	GTR-37511	[ <sup>14</sup> C] GAR-936: In Vitro Protein Binding in Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Human Plasma		19( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.3-5	RPT-53963	Tigecycline: In Vitro Protein Binding of [ <sup>14</sup> C]-Tigecycline in Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Human Plasma Using Ultracentrifugation (Protocols 04_0129, 04_0465 and 04_1156)		20( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.3-6	RPT-47491	GAR-936: Placental Transfer of [ <sup>14</sup> C]-GAR-936 Following a Single Bolus Intravenous (3 mg/kg) Administration to Gravid Sprague-Dawley Rats (Protocol 96666)		20( )年( )月～20( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.3-7	RPT-43753	GAR-936: Transfer of <sup>14</sup> C-GAR-936 in Breast Milk of Rats Following a Single 5 mg/kg IV Dose (Protocol 96664)		20( )年( )月～20( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.4 代謝								
4.2.2.4-1	GTR-37286	GAR-936 (WAY-156936): Metabolism in Male Rats Following Intravenous Administration of [ <sup>14</sup> C]-GAR-936 (30 mg/kg)		20( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.4-2	GTR-37285	GAR-936 (WAY-156936): Metabolism in Male Dogs Following Intravenous Administration of <sup>14</sup> C-GAR-936 (5 mg/kg)		20( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.4-3	RPT-39591	GAR-936 (WAY-156936): metabolic characterization of human serum and urine samples from clinical protocol 3074A1-101-US: a double-blind, randomized, placebo-controlled, ascending multiple dose study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of GAR-936 in healthy male subjects (Protocol 00_0083)		20( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.4-4	RPT-63129	Tigecycline: Mass Spectrometry Analysis of Serum from CD-1 Mice and Rabbits for Metabolites Observed in Human Serum (Protocols 05_1615, 05_1635)		20( )年( )月～20( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.4-5	RPT-42931	GAR-936 (WAY-156936): In Vitro Metabolism of GAR-936 in Cryopreserved Human Hepatocytes, Human Liver Slices and Liver Microsomes of Sprague/Dawley Rats, Beagle Dogs and Humans (Protocol 01_0026)		20( )年( )月～20( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.4-6	RPT-42413	GAR-936 (WAY-156936): Evaluation of the Inhibition of Human Cytochromes P450 3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 2C8, and 1A2 by GAR-936		20( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.4-7	RPT-66224	Tigecycline: Inhibition of CYP2C9-Mediated S-Warfarin-7-Hydroxylation, CYP3A-Mediated R-Warfarin-10-Hydroxylation and Testosterone-6β-Hydroxylation, and Initial Assessment of Mechanism-Based Inhibition of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A in Human Liver Microsomes (Protocol 06_2309)		20( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.2.4-8	RPT-68628	Tigecycline: Potential Induction of Cytochrome P450 Genes by Tigecycline in Human Hepatocytes (Protocol 07_0602)		20( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料

Tigecycline  
1121 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
4 2 2 4-9	RPT-66954	Tigecycline: Evaluating the Potential for Induction of CYP3A4 by Tigecycline Using a CYP3A4 Reporter Gene Assay (Protocol 06_3216)		20 年 月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4 2 2 4-10	RPT-55407	Tigecycline: Analysis of Serum and Urine from Humans, Dogs and Rats for the N-Acetyl-9-aminomycinolide Metabolite (Protocols 3074A1-104-US, 04 1368, 04 1373)		20 年 月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4 2 2 5 排泄								
4 2 2 5-1	GTR-35418	GAR-936: Single <sup>14</sup> C Intravenous Dose (5 mg/kg) Mass Balance Study in Male Rats		19 年 月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4 2 2 5-2	GTR-33020	GAR-936: Single <sup>14</sup> C Intravenous Dose (5 mg/kg) Mass Balance Study in Male Dogs		19 年 月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4 2 2 6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)								
		該当資料なし						
4 2 2 7 その他の薬物動態試験								
4 2 2 7-1	RPT-54958	Tigecycline (GAR-936): Multiple Intravenous (Bolus) Dose Pharmacokinetics Study in Male Rats (Protocol 04_0931)		20 年 月 ~ 20 年 月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4 2 2 7-2	MIRACL-25285	9-Aminomycinolide: Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of 9-Aminomycinolide in Rat Plasma conducted at Bio-Research, Study No 38516		19 年 月 ~ 19 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価資料
4 2 2 7-3	MIRACL-25284	9-Aminomycinolide: Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method for the Determination of 9-Aminomycinolide in Dog Plasma conducted at Bio Research, Study No 38517		19 年 月 ~ 19 年 月	カナダ	外国	社内資料	評価資料
4 2 2 7-4	MIRACL-25293	CL 318,614 (9-aminomycinolide) Absorption, Bioavailability, and Pharmacokinetics Following a Single Intravenous and Oral Dose of <sup>14</sup> C-CL 318,614 in the Dog Study No A9163		19 年 月 ~ 19 年 月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4 2 2 7-5	MIRACL-24491	A Two Week Pharmacokinetic (Gavage) Study of CL 318, 614 (Antibacterial) in Rats (Study 91022)		19 年 月 ~ 19 年 月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4 2 2 7-6	MIRACL-23899	CL 318,614 (9-Aminomycinolide) Mass Balance, Excretion and Metabolic Profiles Following a Single Oral Dose of <sup>14</sup> C-CL 318,614 in the Rat		19 年 月 ~ 19 年 月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4 2 3 毒性試験								
4 2 3 1 単回投与毒性試験								
4 2 3 1-1	GTR-31860	GAR-936: Acute Intravenous Toxicity Study in Mice		19 年 月 ~ 19 年 月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4 2 3 1-2	GTR-31861	GAR-936: Acute Intravenous Toxicity Study in Rats		19 年 月 ~ 19 年 月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4 2 3 2 反復投与毒性試験								
4 2 3 2-1	GTR-31411	GAR-936: Three Day Intravenous Tolerability Study in Male Rats		19 年 月 ~ 19 年 月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料

Tigecycline  
1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.2-2	GTR-31741	A Seven-Day Intravenous Infusion Toxicity Study of Antibacterial Analogs in the Albino Rat ( <i>Study conducted by ClinTrials BioResearch Ltd., 87 Senneville Road, Senneville, Quebec, Canada H9X 3R3</i> )	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] カナダ	外国	社内資料	参考資料
4.2.3.2-3	MIRACL-26228	An Exploratory Infusion Two-Week Tolerability Study of CL 346,790 (TBG-MINO) in Surgically Catheterized Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
4.2.3.2-4	GTR-32074	CL 346,635 and WAY-152,288: A Fourteen-Day Intravenous Infusion Pilot Toxicology Study in Male Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
4.2.3.2-5	GTR-31608	GAR-936: Fourteen Day Intravenous Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.2-6	RPT-42195	A 14-Day Intravenous Toxicity Study of GAR-936 in the Albino Rat with A 3-Week Recovery	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED], カナダ	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.2-7	RPT-41074	A 13-Week Intravenous Toxicity Study of GAR-936 in the Albino Rat	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] カナダ	外国	社内資料	評価資料
	RPT-41347	GAR-936: A 13-Week Intravenous Toxicity Study of GAR-936 in the Albino Rat (Protocol 98211): Bioanalytical and Toxicokinetic Report	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.2-8	GTR-30595	CLX 346,635 and WAY-152,288: A Two-Day Bolus Intravenous Tolerability Study in Beagle Dogs	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
4.2.3.2-9	GTR-30663	WAY-152288 and CLX-346635: A Two Week Intravenous Dose Ranging Pilot Toxicity Study in Dogs	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
4.2.3.2-10	GTR-31609	GAR-936: Fourteen Day Intravenous Toxicity and Toxicokinetic Study in Dogs	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.2-11	RPT-42488	A 14-Day Intravenous Toxicity Study of GAR-936 in the Beagle Dog with a 3-Week Recovery	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] カナダ	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.2-12	RPT-41664	A 13-Week Intravenous Toxicity Study of GAR-936 in the Beagle Dog	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] カナダ	外国	社内資料	評価資料
	RPT-42763	GAR-936: A 13-Week Intravenous Toxicity Study of GAR-936 in the Beagle Dog (Protocol 98212): Bioanalytical and Toxicokinetic Report	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 In Vitro試験								
4.2.3.3.1-1	GTR-32202	Mutagenicity Test on GAR-936 CHO HGPRT Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] 米国	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-2	GTR-31695	Mutagenicity Test on CLX346635 in the L5178Y TK+/- Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay	[REDACTED]	19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] 米国	外国	社内資料	参考資料

Tigecycline  
1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.3.1-3	GTR-32201	Mutagenicity Test on GAR-936 in the L5178Y TK+/- Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay		19年11月～19年11月	米国	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-4	GTR-32066	Mutagenicity Test on GAR-936 Measuring Chromosomal Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells with a Confirmatory Assay with Multiple Harvests		19年11月～19年11月	米国	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2 In Vivo試験								
4.2.3.3.2	GTR-31896	Mutagenicity Test on GAR-936 in the <i>In Vivo</i> Mouse Micronucleus Assay		19年11月～19年11月	米国	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
4.2.3.5.1-1	GTR-32617	GAR-936: Intravenous Fertility and Developmental Toxicity Dose Ranging Study in Rats		19年11月～19年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-2	RPT-42298	GAR-936: Intravenous Injection Fertility and Embryo-Fetal Development Study in the Rat		20年11月～20年11月	カナダ	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験								
4.2.3.5.2-1	GTR-33185	GAR-936: Intravenous Developmental Toxicity Dose Ranging Study in CD-1Mice		19年11月～20年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-2	GTR-32600	GAR-936: Two Week Intravenous Dose Ranging Study in Female Rabbits		19年11月～20年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-3	RPT-33215	GAR-936: Intravenous Developmental Toxicity Dose Ranging Study in Gravid Rabbits		19年11月～20年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
	GTR-35159	GAR-936: Intravenous Developmental Toxicity Dose Ranging Study in Gravid Rabbits: Bioanalytical and Toxicokinetics Report (Protocol 97045)		19年11月～19年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-4	RPT-42304	GAR-936: Intravenous Injection Teratology Study in the Rabbit		20年11月～20年11月	カナダ	外国	社内資料	評価資料
	RPT-41646	GAR-936: Intravenous Injection Teratology Study in Rabbits (Protocol 98206): Bioanalytical and Toxicokinetic Report		20年11月～20年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3 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	RPT-53525	Tigecycline: An Intravenous Bolus Injection Pre and Postnatal Study in the Rat (Protocol 03 1633)		20年11月～20年11月	カナダ	外国	社内資料	評価資料
	RPT-41346	GAR-936: Intravenous Injection Fertility and Embryo-Fetal Development Study in the Rat (Protocol 98205): Bioanalytical and Toxicokinetic Report		20年11月～20年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験								
		該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験								
4.2.3.7.1 抗原性試験								
4.2.3.7.1-1	GTR-33263	GAR-936: Passive Cutaneous Anaphylaxis (PCA) Assay in Rodents		19年11月～19年11月	米国	外国	社内資料	評価資料

Tigecycline  
1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.1-2	GTR-33124	GAR-936: Ascending Intravenous and Subcutaneous Dose-Range-Finding Study in Guinea Pigs		19( )年( )月～19( )年( )月	( ) ( ) 米国	外国	社内資料	参考資料
4.2.3.7.2 免疫毒性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.4 依存性試験								
		該当資料なし						
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験								
4.2.3.7.5-1	RPT-68722	Tigecycline: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation (CHO/HGPRT) Test of M9 (N-acetyl-9-aminomincycline) with an Independent Repeat Assay (Protocol 06_0800)		20( )年( )月～20( )年( )月	( ) ( ) 米国	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.5-2	RPT-68725	Tigecycline: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test of M9 Metabolite in Human Peripheral Blood Lymphocytes (Protocol 06_0801)		20( )年( )月～20( )年( )月	( ) ( ) 米国	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験								
4.2.3.7.6-1	RPT-56037	Tigecycline: Fourteen Day Intravenous Impurity Qualification Study in Rats (Protocol 04_1696)		20( )年( )月～20( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-2	RPT-66399	Tigecycline: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation (CHO/HGPRT) Test Tigecycline with Impurities (RRT ( ) ( ) and ( ) with an Independent Repeat Assay (Protocol 06_0796)		20( )年( )月～20( )年( )月	( ) ( ) 米国	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-3	RPT-66400	Tigecycline: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test of Tigecycline with Impurities (RRT ( ) ( ) and ( ) in Human Peripheral Blood Lymphocytes (Protocol 06_0797)		20( )年( )月～20( )年( )月	( ) ( ) 米国	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7 その他の試験								
4.2.3.7.7-1	GTR-33279	GAR-936: Fourteen Day Intravenous Hematotoxicity Study with a Recovery Period in Dogs		19( )年( )月～19( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-2	RPT-55059	Tigecycline: Single Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Intravenous Administration on the Eyes and Skin in Pigmented Male Rats (Protocol 04_0001)		20( )年( )月～20( )年( )月	( ) ( ) 米国	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-3	GTR-32502	GAR-936: In Vitro Compatibility Testing of the GAR-936 Intravenous Formulation with Rat, Dog and Human Blood		19( )年( )月～19( )年( )月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-4	MIRACL-26519	In Vitro Studies to Assess the Effects of DMG-DMDOT (CL 331,928), DMG-mino (CL 344,677), TBG-mino (CL 346,790), Minocycline (CL 59,806), and Tetracycline on Cellular and Mitochondrial Protein Synthesis (Study 93151)		19( )年( )月～19( )年( )月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
4.2.3.7.7-5	MIRACL-24409	A Single Dose Exploratory (Gavage) Study of CL 318,614 (Antibacterial) in Mice (Study 90300)		19( )年( )月～19( )年( )月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-6	MIRACL-25212	A Single Dose Intraperitoneal Toxicity Study of CL 318,614 (9-Aminomincycline, an Antibiotic Agent) in Mice (Study 91093)		19( )年( )月～19( )年( )月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-7	MIRACL-24408	A Single Dose Exploratory (Gavage) Study of CL 318,614 (Antibacterial) in Rats (Study 90229)		19( )年( )月～19( )年( )月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料

Tigecycline  
1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
4.2.3.7.7-8	MIRACL-25211	A Single Dose Intraperitoneal Toxicity Study of CL 318,614 (9-Aminomincycline, an Antibiotic Agent) in Rats (Study 91092)	██████████	19██年██月～19██年██月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-9	MIRACL-24411	A Two Week Oral Toxicity (Gavage) Study of CL 318,614 (Antibacterial) in Rats (Study 91024)	██████████	19██年██月～19██年██月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-10	MIRACL-24488	A Single Escalating Oral (Gavage) Toxicity Study of CL 318,614 (Antibacterial) in Dogs (Study 90231)	██████████	19██年██月～19██年██月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-11	MIRACL-25299	A Two-Week Oral (Gavage) Toxicity Study of CL 318,614 (Antibacterial) in Dogs (Study 91019)	██████████	19██年██月～19██年██月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-12	MIRACL-26105	Evaluation of CL 318,614 (9-Aminomincycline) in a Microbial Mutagenicity Assay	██████████	19██年██月～19██年██月	American Cyanamid Company, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-13	MIRACL-24694	CHO/HPRT Mammalian Cell Forward Gene Mutation Assay on CL 318,614 – 9-Aminomincycline (ACCO Number 91076)	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-14	MIRACL-24191	Test for Chemical Induction of Unscheduled DNA Synthesis in Rat Primary Hepatocyte Cultures by CL 318,614 (9-Aminomincycline HCl) (Study 91078)	██████████	19██年██月～19██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-15	RPT-67381	Tigecycline: Evaluation of the Effect of Tigecycline on the Primary Antibody Response to a T-cell Dependent Antigen During a 28-Day Intravenous Study in Rats (Protocol 06_2371)	██████████	20██年██月～20██年██月	██████████ カナダ	外国	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-16	RPT-71026	Tigecycline: Twenty-eight Day Intravenous Immunotoxicity (IgM Response to SRBC) Study in Rats (Protocol 07_0270)	██████████	20██年██月～20██年██月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
4.3 参考文献								
		該当資料なし						

第5部 臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5.3 試験報告書及び関連情報								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.4 生物学的及び物理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	GTR-33019	GAR-936: VALIDATION OF AN HPLC METHOD FOR THE QUANTITATION OF GAR-936 IN HUMAN URINE SAMPLES	Wyeth	1998年6月	Wyeth Research	外国		参考資料
5.3.1.4-2	GTR-33614	Validation of the HPLC Method for Analysis of GAR-936 in Human Serum	Wyeth	1998年11月	Cephac	外国		参考資料
5.3.1.4-3	GTR-34467	GAR-936: VALIDATION OF AN HPLC METHOD FOR THE DETERMINATION OF GAR-936 IN HUMAN SERUM	Wyeth	1999年8月	Wyeth Research	外国		参考資料
5.3.1.4-4	GTR-37852	Validation Report: The Quantitation of Digoxin in Human Plasma Between 0.15 to 8.00 ng/mL	Wyeth	1999年9月	PPD Development	外国		参考資料
5.3.1.4-5	RPT-41629	GAR-936 (WAY-156936): Validation of the LC/MS/MS Method for the Determination of GAR-936 in Human Serum (Protocol 96549)	Wyeth	2002年5月	Bioassay Laboratory, Inc	外国		参考資料
5.3.1.4-6	RPT-41631	GAR-936 (WAY-156936): Validation of the LC/MS/MS Method for the Determination of GAR-936 in Human Urine (Protocol 96550)	Wyeth	2002年5月	Bioassay Laboratory, Inc	外国		参考資料
5.3.1.4-7	RPT-48315	Method Validation for Quantitating GAR-936 (Tigecycline) in Human Serum Using Liquid Chromatographic/Mass Spectrometric/Mass Spectrometric (LC/MS/MS) (Protocol 02_1165)	Wyeth	2003年1月	Drug Studies Unit	外国		参考資料
5.3.1.4-8	RPT-48316	Tigecycline: Short Method Validation For Quantitating GAR-936 (Tigecycline) in Human Bronchoalveolar Lavage Fluid (BAL) Using Liquid Chromatographic/Mass Spectrometric/Mass Spectrometric (LC/MS/MS) (Protocol 02_1167)	Wyeth	2003年5月	Drug Studies Unit	外国		参考資料
5.3.1.4-9	RPT-48317	Tigecycline: Short Method Validation for Quantitating GAR-936 (Tigecycline) in Human Alveolar Cells Using Liquid Chromatographic/Mass Spectrometric/Mass Spectrometric (LC/MS/MS) (Protocol 02_1168)	Wyeth	2003年5月	Drug Studies Unit	外国		参考資料
5.3.1.4-10	RPT-52484	Validation of an RIA Method for the Quantitation of Digoxin in Human Urine [Protocol 03_2177]	Wyeth	2003年12月	PPD Development	外国		参考資料
5.3.1.4-11	RPT-52600	Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of R-Warfarin and S-Warfarin in Human Plasma [Protocol 03_1741]	Wyeth	2003年12月	PPD Development	外国		参考資料
5.3.1.4-12	RPT-53135	GAR-936 (WAY-156936): Validation of an LC/MS/MS Method for the Determination of GAR-936 in Human Serum [Protocol 04_0170]	Wyeth	2004年7月	Peking Union Medical College Hospital	外国		参考資料
5.3.1.4-13	RPT-53136	GAR-936 (WAY-156936): Validation of an LC/MS/MS Method for the Determination of GAR-936 in Human Urine [Protocol 04_0167]	Wyeth	2004年7月	Peking Union Medical College Hospital	外国		参考資料
5.3.1.4-14	RPT-52598	GAR-936 (WAY-156936): Quantitation of GAR-936 in Human Blister Fluid [Protocol 03_2278]	Wyeth	2004年1月	Bioassay Laboratory, Inc	外国		参考資料
5.3.1.4-15	RPT-53613	Tigecycline: Determination of GAR-936 in Human Tissues (Protocol 04_0436)	Wyeth	2004年7月	IIT Research Institute	外国		参考資料
5.3.1.4-16	RPT-53612	Tigecycline: Validation of an LC/MS/MS Method for the Determination of GAR-936 in Human Serum (Protocol 04_0435)	Wyeth	2004年7月	IIT Research Institute	外国		参考資料
5.3.1.4-17	RPT-53134	Validation of an RIA Method for the Quantitation of Digoxin in Human Serum [Protocol 04_0171]	Wyeth	2004年1月	PPD Development	外国		参考資料

Tigecycline  
1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5.3.1.4-18	RPT-58695	Tigecycline: Validation of a Method to Determine Concentrations of Tigecycline from Human Bile and Cerebral Spinal Fluid (CSF) (Protocol 05_0801)	Wyeth	2005年8月	IIT Research Institute	外国		参考資料
5.3.1.4-19	NCS 3362-1	高速液体クロマトグラフィーを用いたGAR-936及び代謝物 (4-Epimer, 9-Aminomincycline) のヒト血清中・尿中濃度測定法の確立並びにバリデーション (第1報)	ワイズ株式会社	2000年10月～2001年2月	日本ワイズレダリー	日本		参考資料
5.3.1.4-20	NCS 3414-1	GAR-936 第I相臨床試験 (単回投与) におけるBioassay法を用いた血清中、尿中及び糞中GAR-936の濃度測定法並びに高速液体クロマトグラフィーを用いた糞中GAR-936及び代謝物 (4-Epimer及び9-Aminomincycline) の濃度測定法の設定及びバリデーション	ワイズ株式会社	2000年12月～2001年5月	武田分析研究所	日本		参考資料
5.3.1.4-21	NCS 3513A	GAR-936 第I相臨床試験 (反復投与) におけるHPLC法を用いた血清中・尿中GAR-936及び4-Epimer濃度測定法のバリデーション	ワイズ株式会社	2002年9月～2003年2月	武田分析研究所	日本		参考資料
5.3.1.4-22	B1819011	The Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of GAR-936 in Human Serum	Pfizer	2011年3月～2011年7月	WuXi AppTec	外国		参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書								
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書								
5.3.2.1-1	GTR-37511	[ <sup>14</sup> C] GAR-936: In Vitro Protein Binding in Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Human Plasma	A. Jamil	1999年9月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5.3.2.1-2	RPT-53963	Tigecycline: In Vitro Protein Binding of [ <sup>14</sup> C]-Tigecycline in Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Human Plasma Using Ultracentrifugation (Protocols 04_0129, 04_0465 and 04_1156)	J. McDevitt	2004年8月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書								
5.3.2.2-1	RPT-42931	GAR-936 (WAY-156936): In Vitro Metabolism of GAR-936 in Cryopreserved Human Hepatocytes, Human Liver Slices and Liver Microsomes of Sprague/Dawley Rats, Beagle Dogs and Humans (Protocol 01-0026)	J. McDevitt N. Molinaro	2001年10月～2003年3月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5.3.2.2-2	RPT-42413	GAR-936 (WAY-156936): Evaluation of the Inhibition of Human Cytochromes P450 3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 2C8, and 1A2 by GAR-936	E. A. Dierks	2001年2月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5.3.2.2-3	RPT-39591	GAR-936 (WAY-156936): Metabolic Characterization of Human Serum and Urine Samples from Clinical Protocol 3074A1-101-US: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Ascending Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GAR-936 in Healthy Male Subjects (Protocol 00_0083)	R. Jordan M. Hoffmann W. DeMaio	2002年5月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	3074A1-100-EU CSR-35495	A Single Ascending Dose Study of the Safety, Tolerance, and Pharmacokinetics of GAR-936 in Healthy Male Subjects: Final report	Wyeth	1999年10月～1999年11月	フランス	外国		評価資料

Tigecycline  
1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5.3.3.1-2	3074A1-101-US CSR-39534	A Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Ascending Multiple-dose Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GAR-936 in Healthy Male Subjects: Final report	Wyeth	19[ ]年[ ]月～19[ ]年[ ]月	米国	外国		評価資料
5.3.3.1-3	3074A1-104-US CSR-53264	A Metabolic Disposition and Mass Balance Study of [14C]-Labeled Intravenous Tigecycline in Healthy Men: Final report	Wyeth	20[ ]年[ ]月	米国	外国		評価資料
5.3.3.1-4	3074A1-106-CN CSR-54367	An Ascending Single-Dose Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Preliminary Pharmacokinetics of Tigecycline in Healthy Chinese Men: Final report	Wyeth	20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月	中国	外国		参考資料
5.3.3.1-5	3074A1-107-JA	GAR-936第I相臨床試験（単回点滴静脈内投与試験） -健康成人男子を対象としたGAR-936（テトラサイクリン系抗菌薬）の25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg及び200 mgを単回点滴静脈内投与した時の安全性, 忍容性, 体内動態の検討-	ワイズ株式会社	20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月	日本	国内		評価資料
5.3.3.1-6	3074A1-109-US CSR-46380	The Safety and Tolerability of Tigecycline Administered in Various Concentrations and Infusion Rates in Healthy Subjects: Final report	Wyeth	20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月	米国	外国		評価資料
5.3.3.1-7	3074A1-112-US CSR-53846	A Study of the Steady-State Intrapulmonary Pharmacokinetics of Tigecycline in Healthy Adults: Final report	Wyeth	20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月	米国	外国		評価資料
5.3.3.1-8	3074A1-113-US CSR-53610	Study of the Pharmacokinetic Profile of Tigecycline in Serum and Blister Fluid After Multiple Intravenous Administrations in Healthy Adults: Final report	Wyeth	20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月	米国	外国		評価資料
5.3.3.1-9	3074A1-114-JA	日本人健康成人男子を対象としたGAR-936の反復点滴静脈内投与によるプラセボ対照二重盲検比較試験<第I相臨床試験>	ワイズ株式会社	20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月	日本	国内		評価資料
5.3.3.1-10	3074A1-117-US CSR-59619	Final report: An Open-Label Evaluation of Tigecycline Concentrations in Selected Tissues/Fluids – PROTOCOL 3074A1-117-US CSR-59619	Wyeth	20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月	米国	外国		評価資料
5.3.3.1-11	3074A1-118-JA	日本人健康成人男子を対象としたGAR-936の反復点滴静脈内投与（30分点滴）によるプラセボ対照二重盲検比較試験<第I相臨床試験>	ワイズ株式会社	20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月	日本	国内		評価資料
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.3-1	3074A1-102-US CSR-41557	The Effects of Age and Gender on the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Tigecycline in Healthy Subjects: Final report	Wyeth	19[ ]年[ ]月～19[ ]年[ ]月	米国	外国		評価資料
5.3.3.3-2	3074A1-103-US CSR-43752	The Pharmacokinetics of GAR-936 in Adult Subjects with Various Degrees of Renal Function: Final report	Wyeth	20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月	米国	外国		評価資料
5.3.3.3-3	3074A1-105-EU CSR-53265	The Pharmacokinetics and Safety of Tigecycline (GAR-936) in Patients with Compensated and Decompensated Cirrhosis and in Matched Healthy Adults: Final report	Wyeth	20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月	英国, ドイツ	外国		評価資料
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4-1	3074A1-111-US CSR-53262	A Pharmacokinetic Study of the Potential Drug Interaction Between Tigecycline and Digoxin in Healthy Subjects: Final report	Wyeth	20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月	米国	外国		評価資料
5.3.3.4-2	3074A1-115-US CSR-52363	A Pharmacokinetic Study of the Potential Drug Interaction Between Tigecycline and Warfarin in Healthy Subjects: Final report	Wyeth	20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月	米国	外国		評価資料
5.3.3.5 ボピデュレーションPK試験報告書								

Tigecycline  
1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5.3.3.5-1	RPT-54410	Population Pharmacokinetic Analysis of Tigecycline (GAR-936) Phase 1 Data	Wyeth	2004年7月	米国	外国		評価資料
5.3.3.5-2	RPT-54933	Population Pharmacokinetic Analysis of Tigecycline (GAR-936) in Phase 2 Patients with Complicated Skin and Skin Structure Infections or Complicated Intra-Abdominal Infections	Wyeth	2004年7月	米国	外国		評価資料
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書								
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.1-1	3074A1-116-EU CSR-59356	Final report: The Effect of Tigecycline on the Oropharyngeal and Intestinal Microflora in Healthy Adults	Wyeth	2002年11月～2003年11月	スウェーデン	外国		参考資料
5.3.4.1-2	B1811062	Randomized, 4-Way, Crossover Single Dose, Placebo and Active Controlled Study to Evaluate the Effect of Single Intravenous Doses of Tigecycline on QTc Intervals in Healthy Subjects	Pfizer	2011年1月～2011年5月	米国	外国		評価資料
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書								
5.3.4.2-1	RPT-54411	Population Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Analyses of Tigecycline Efficacy in Patients with Complicated Skin and Skin-Structure Infections and Safety in Patients and Subjects	Wyeth	2004年9月	米国	外国		評価資料
5.3.4.2-2	RPT-54412	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Tigecycline Efficacy and Safety in Patients with Complicated Intra-abdominal Infections	Wyeth	2004年10月	米国	外国		評価資料
5.3.4.2-3	RPT-56145	PK/PD Target Attainment Analyses as Decision Support for Estimation of MIC Susceptibility Breakpoints for Tigecycline against <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Escherichia coli</i>	Wyeth	2004年11月	米国	外国		評価資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 cSSSI								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 cSSSI								
5.3.5.1 cSSSI -1	3074A1-300-US- CA CSR-52108	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Determine the Safety and Efficacy of Tigecycline Compared with Vancomycin/Aztreonam to Treat Complicated Skin and/or Skin Structure Infections: Final report	Wyeth	2002年11月～2003年12月	米国, インド, グアテマラ, アルゼンチン, チリ, カナダ, メキシコ, ベルギー, (8カ国)	外国	社内資料	評価資料
5.3.5.1 cSSSI -2	3074A1-305-WW CSR-52110	A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Determine the Safety and Efficacy of Tigecycline as Compared with Vancomycin/Aztreonam to Treat Complicated Skin and/or Skin Structure Infections: Final report	Wyeth	2002年11月～2003年12月	ベルギー, ポーランド, リトアニア, ロシア, オーストラリア, 南アフリカ, スペイン, チェコ共和国, 台湾, ウクライナ, ルーマニア, ブルガリア, 英国, ラトビア, ギリシャ, オーストリア, ドイツ, スロバキア, ハンガリー, クロアチア, エストニア, (21カ国)	外国	社内資料	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書 cSSSI								
5.3.5.2 cSSSI -1	3074A1-200-US CSR-44339	A Multicenter, Randomized, Open-Label Comparison Study of the Safety and Efficacy of 2 Intravenous Dosages of GAR-936 (Tigecycline) to Treat Complicated Skin and Skin Structure Infections in Hospitalized Subjects: Final report	Wyeth	1999年9月～2001年3月	米国	外国	社内資料	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 cSSSI								

Tigecycline  
1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5.3.5.3 cSSSI-1		Efficacy Supportive Tables: Complicated Skin and Skin Structure Infections						評価資料
5.3.5.3 cSSSI-2		Additional Efficacy Analyses: Complicated Skin and Skin Structure Infections						評価資料
5.3.5.3 cSSSI-3		Efficacy Supportive Tables: Complicated Skin and Skin Structure Infections (cSSSI) Addendum						評価資料
5.3.5.3 cSSSI-4		LISTING BY SUBJECT, BASELINE PATHGN, MIC AND CLINICAL/MICRO RESPONSE MICRO EVALUABLE POPULATION WITH TIGECYCLINE SUBJECT ONLY (cSSSI and cIAI)						評価資料
5.3.5.3 cSSSI-5		LISTING BY SUBJECT, BASELINE PATHGN, MIC AND CLINICAL/MICRO RESPONSE MICRO EVALUABLE POPULATION WITH TIGECYCLINE SUBJECT ONLY (cSSSI and cIAI for 2.5.4) MDR SUBJECT ONLY						評価資料
5.3.5.3 cSSSI-6		LISTING BY SUBJECT, BASELINE PATHGN, MIC AND CLINICAL/MICRO RESPONSE MICRO EVALUABLE POPULATION WITH TIGECYCLINE SUBJECT ONLY (cSSSI and cIAI for 2.7.3) SUBJECT WITH VALUES OF AT LEAST ONE OF THE CRITERIA FOR RESISTANCE						評価資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 cIAI								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 cIAI								
5.3.5.1 cIAI-1	3074A1-301-WW-CSR-52109	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Comparison Study of the Efficacy and Safety of Tigecycline Compared with Imipenem/Cilastatin to Treat Complicated Intra-Abdominal Infections in Hospitalized Subjects: Final report	Wyeth	2002年11月～2004年8月	カナダ, 米国, グアテマラ, チリ, インド, アルゼンチン, ウクライナ, ベルギー, リトアニア, パナマ, ブラジル, 韓国, 台湾, 中国, メキシコ, ラトビア, エストニア, (17カ国)	外国	社内資料	評価資料
5.3.5.1 cIAI-2	3074A1-306-WW-CSR-52111	A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Determine the Efficacy and Safety of Tigecycline Compared with Imipenem/Cilastatin to Treat Complicated Intra-Abdominal Infections: Final report	Wyeth	2002年11月～2004年5月	リトアニア, ルーマニア, ポーランド, オランダ, 南アフリカ, ロシア, ドイツ, スイス, スペイン, ポルトガル, ウクライナ, ブルガリア, クロアチア, フランス, 英国, ラトビア, チェコ共和国, ハンガリー, スロバキア, 台湾, オーストリア, オーストラリア, ベルギー, エストニア, イタリア, ギリシャ, (26カ国)	外国	社内資料	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書 cIAI								
5.3.5.2 cIAI-1	3074A1-202-US-CSR-44355	A Multicenter Open-Label Study of the Safety and Efficacy of Tigecycline (GAR-936) to Treat Complicated Intra-Abdominal Infections in Hospitalized Subjects: Final report	Wyeth	2002年11月～2003年11月	米国	外国	社内資料	評価資料

Tigecycline  
1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5.3.5.2 cIAI-2	3074A1-316-CN CSR-69569	Final Report: A Multicenter, Randomized, Open-Label Comparison of the Safety and Efficacy of Tigecycline Versus Imipenem/Cilastatin to Treat Complicated Intra-Abdominal Infections in Hospitalized Chinese Subjects	Wyeth	2005年11月～2006年12月	中国	外国	社内資料	参考資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書 cIAI								
5.3.5.3 cIAI-1		Efficacy Supportive Tables: Complicated Intra-abdominal Infections						評価資料
5.3.5.3 cIAI-2		Additional Efficacy Analyses: Complicated Intra-abdominal Infections						評価資料
5.3.5.3 cIAI-3		Efficacy Supportive Tables: Complicated Intra-abdominal Infections Addendum						評価資料
5.3.5.3 cIAI-4		LISTING BY SUBJECT, BASELINE PATHGN, MIC AND CLINICAL/MICRO RESPONSE MICRO EVALUABLE POPULATION WITH TIGECYCLINE SUBJECT ONLY (cSSSI and cIAI)						評価資料
5.3.5.3 cIAI-5		LISTING BY SUBJECT, BASELINE PATHGN, MIC AND CLINICAL/MICRO RESPONSE MICRO EVALUABLE POPULATION WITH TIGECYCLINE SUBJECT ONLY (cSSSI and cIAI for 2.5.4) MDR SUBJECT ONLY						評価資料
5.3.5.3 cIAI-6		LISTING BY SUBJECT, BASELINE PATHGN, MIC AND CLINICAL/MICRO RESPONSE MICRO EVALUABLE POPULATION WITH TIGECYCLINE SUBJECT ONLY (cSSSI and cIAI for 2.7.3) SUBJECT WITH VALUES OF AT LEAST ONE OF THE CRITERIA FOR RESISTANCE						評価資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 その他								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 その他								
5.3.5.1 その他-1	3074A1-307-WW CSR-64092	Final Report: A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized (3:1) Study Evaluating Tigecycline and Linezolid for the Treatment of Selected Serious Infections in Subjects with Vancomycin-Resistant Enterococcus and Evaluating Tigecycline and Vancomycin for the Treatment of Selected Serious Infections in Subjects with Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus	Wyeth	2003年11月～2005年8月	米国, ブラジル, アルゼンチン, ベルギー, ブルガリア, ギリシャ, ポーランド, ルーマニア, 南アフリカ, オーストラリア, チリ, スペイン, リトアニア, メキシコ, ボルトガル, インド, ロシア, ウクライナ, (18カ国)	外国	社内資料	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書 その他								
5.3.5.2 その他-1	3074A1-309-WW CSR-64080	Final Report: A Phase 3, Open-label, Noncomparative Study of Tigecycline for the Treatment of Subjects with Selected Serious Infections due to Resistant Gram-negative Organisms such as Enterobacter Species, Acinetobacter Baumannii, and Klebsiella Pneumoniae	Wyeth	2005年11月～2006年11月	米国, ブラジル, アルゼンチン, ブルガリア, ギリシャ, ポーランド, ルーマニア, 南アフリカ, チリ, スペイン, ベルギー, メキシコ, インド, ウクライナ, ロシア, パナマ, ラトビア, エストニア, オーストラリア, (19カ国)	外国	社内資料	評価資料

Tigecycline  
1 12 1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5 3 5 3	複数の試験成績を併せて解析した報告書 その他							
5 3 5 3	その他-1	Supportive Tables: Summary of Clinical Safety						参考資料
5 3 5 3	その他-2	Supportive Figures: Summary of Clinical Safety						参考資料
5 3 5 3	その他-3	Additional Safety Analyses: Summary of Clinical Safety						参考資料
5 3 5 3	その他-4	RP and Integrated Data: Summary of Clinical Safety Supportive Tables						参考資料
5 3 5 3	その他-5	RP and Integrated Data: Summary of Clinical Safety Supportive Figures						参考資料
5 3 5 3	その他-6	Tygacil Benefit-Risk Assessment Report (February 2010)						参考資料
5 3 5 3	その他-7	Addendum for Tygacil Benefit-Risk assessment report: Justification for Labeling Revisions Regarding Mortality June 2010						参考資料
5 3 5 4	その他の臨床試験報告書							
5 3 5 4	その他の臨床試験報告書 肺炎							
5 3 5 4	肺炎-1 3074A1-308-WW CSR-63128	Final Report: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Comparative Study of the Efficacy and Safety of Tigecycline vs Levofloxacin to Treat Subjects Hospitalized with Community-acquired Pneumonia	Wyeth	2003年6月～2005年7月	米国, チリ, アルゼンチン, ベルギー, ブラジル, パナマ, カナダ, グアテマラ, メキシコ, (9カ国)	外国	社内資料	参考資料
5 3 5 4	肺炎-2 3074A1-313-WW CSR-61261	Final Report: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Comparative Study of the Efficacy and Safety of Intravenous Tigecycline Versus Intravenous Levofloxacin to Treat Subjects Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia	Wyeth	2004年1月～2005年1月	ベルギー, ブルガリア, クロアチア, チェコ共和国, デンマーク, エストニア, ドイツ, ハンガリー, ラトビア, リトアニア, ポーランド, ルーマニア, ロシア, スロバキア, 南アフリカ, スペイン, ウクライナ, モロッコ, インド, 台湾, (20カ国)	外国	社内資料	参考資料
5 3 5 4	肺炎-3 3074A1-311-WW CSR-68685	Final Report: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Comparative Study of the Efficacy and Safety of Tigecycline versus Imipenem/Cilastatin for the Treatment of Subjects with Nosocomial Pneumonia	Wyeth	2004年3月～2006年12月	米国, ブラジル, ベルギー, ブルガリア, クロアチア, ハンガリー, ラトビア, ポーランド, ルーマニア, ロシア, スロバキア, スペイン, アルゼンチン, フランス, リトアニア, ウクライナ, オーストラリア, フィンランド, モロッコ, インド, 南アフリカ, チリ, パナマ, メキシコ, 台湾, ベルギー, グアテマラ, カナダ, 韓国, 中国, コロンビア, チェコ共和国, エストニア, ドイツ, ギリシャ, イタリア, デンマーク, (37カ国)	外国	社内資料	参考資料

Tigecycline  
1121 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5354 肺炎-4	3074A1-3331-JA CSR-72267	FINAL ABBREVIATED REPORT: A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Intravenous Tigecycline to Treat Hospitalized Japanese Subjects With Community-Acquired Pneumonia	Wyeth	2007年11月～2008年3月	日本	国内	社内資料	参考資料
5354 その他の臨床試験報告書								
5354 その他の臨床試験報告書 尿路感染症								
5354 尿路感染症-1	3074A1-203-EU CSR-45400	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Comparison of the Safety And Efficacy of Intravenous Tigecycline and Intravenous Ciprofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections in Hospitalized Patients: Final report	Wyeth	2007年11月～2008年3月	オランダ, ドイツ, オーストリア, スウェーデン, (4カ国)	外国	社内資料	参考資料
5354 尿路感染症-2	3074A1-204-TA CSR-48327	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Comparison of the Safety and Efficacy of Gar-936 and Ciprofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections in Hospitalized Patients: Final report	Wyeth	2007年11月～2008年3月	台湾	外国	社内資料	参考資料
5354 その他の臨床試験報告書								
5354 その他の臨床試験報告書 市販後に実施された比較対照試験報告書								
5354 市販後 (cIAI) - 1	3074A1-315-WW CSR-73934	Final Report: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Comparative Study of Tigecycline Versus Ceftriaxone Sodium Plus Metronidazole for the Treatment of Hospitalized Subjects with Complicated Intra-Abdominal Infection	Wyeth	2005年11月～2008年9月	オーストラリア, 香港, インド, フィリピン, 台湾, デンマーク, フィンランド, フランス, ドイツ, キリシャ, イタリア, サウジアラビア, 南アフリカ, スペイン, スイス, トルコ, 英国 (17カ国)	外国	社内資料	参考資料
5354 市販後 (cIAI) - 2	074A1-400-WW CSR-73936	Final Report: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Comparative Study of Tigecycline Versus Ceftriaxone Sodium Plus Metronidazole for the Treatment of Hospitalized Subjects with Complicated Intra-Abdominal Infection	Wyeth	2005年9月～2008年2月	米国, カナダ, アルゼンチン, チリ, メキシコ, ブラジル (6カ国)	外国	社内資料	参考資料
5354 市販後 (cSSSI) - 3	074A1-900 CSR- 76743	Final Report: A Multicenter, Randomized, Open-Label, Comparison of the Safety and Efficacy of Tigecycline With That of Ampicillin-Sulbactam or Amoxicillin-Clavulanate to Treat Complicated Skin and Skin Structure Infections	Wyeth	2006年9月～2008年9月	米国, ベルギー, フランス, ドイツ, イタリア, スペイン, トルコ, イスラエル, レバノン, サウジアラビア, 香港, インド, 韓国, マレーシア, フィリピン, シンガポール, 南アフリカ, 台湾, タイ, ブラジル, コロンビア, メキシコ, カナダ (23カ国)	外国	社内資料	参考資料
5354 市販後 (糖尿病 性足感染症) -4	3074K5-319-WW CSR-76440	Final Report: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Comparison Study of the Safety and Efficacy of a Once-Daily Dose of Tigecycline Versus Ertapenem for the Treatment of Foot Infections in Subjects with Diabetes	Wyeth	2007年1月～2009年3月	米国, カナダ, ハンガリー, 韓国, ルーマニア, ポーランド, スロバキア, ウクライナ, クロアチア, 南アフリカ, パナマ, チリ, メキシコ, アルゼンチン, キリシャ, ベルギー, ロシア, フィンランド, ラトビア, エストニア, リトアニア, イタリア, オーストラリア, 中国, スペイン, ドイツ, オーストリア, 台湾, インド, 英国, スイス, コロンビア (32カ国)	外国	社内資料	参考資料

Tigecycline  
1121 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5354 その他の臨床試験報告書								
5354 その他の臨床試験報告書 その他								
5354 その他-1	RPT-53923	In vitro spectrum of activity of tigecycline using fresh broth for MIC determinations; protocol number CMI-04-01		2011年11月～2012年11月	米国	外国	社内資料	参考資料
5354 その他-2	RPT-53924	In vitro susceptibility of bacterial isolates to tigecycline using fresh media		2011年11月～2012年11月	米国	外国	社内資料	参考資料
5354 その他-3	RPT-53925	Tigecycline MIC testing results using fresh media		2011年11月～2012年11月	オランダ	外国	社内資料	参考資料
5354 その他-4	RPT-56441	In vitro susceptibility of bacterial isolates to tigecycline: a comparison of fresh and aged media		2012年11月	米国	外国	社内資料	参考資料
5354 その他-5	RPT-64949	Re-evaluation of tigecycline disk diffusion test breakpoints for indicated and non-indicated species of Enterobacteriaceae		2012年11月	米国	外国	社内資料	参考資料
5354 その他-6	RPT-65532	Tigecycline broth microdilution in fresh media, Etest, and disk diffusion vs <i>Acinetobacter</i> species		2011年11月～2012年11月	米国	外国	社内資料	参考資料
5354 その他-7	RPT-69164	Activity of Tigecycline Tested Against Clinical Isolates from Japan and Australia (2003 – 2004): Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program		2012年11月	オーストラリア	外国	社内資料	評価資料
5354 その他-8	RPT-51231	The presence of tetracycline resistance determinants and the susceptibility for tigecycline (WAY 156, 936) and minocycline		2012年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354 その他-9	RPT-65894	Occurrence of tetracycline resistance genes among <i>Escherichia coli</i> isolates from the pivotal phase 3 clinical trials for tigecycline using diagnostic PCR analysis		2011年11月～2012年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354 その他-10	RPT-55711	In vitro evaluation of tigecycline and comparative agents: 3049 recent clinical isolates collected from pan-European hospitals, 2001 to 2002		2012年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
5354 その他-11	RPT-64749	Characterization and sequence analysis of extended spectrum $\beta$ -lactamase encoding genes from <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> and <i>P. mirabilis</i> isolates collected during tigecycline phase 3 clinical trial		2011年11月～2012年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354 その他-12	RPT-53921	Penetration, efflux, and intracellular activity of tigecycline in human polymorphonuclear neutrophils (PMNs)		2011年11月～2012年11月	米国	外国	社内資料	参考資料
5354 その他-13	RPT-54874	AcrAB efflux-mediated decreased susceptibility to tigecycline in <i>Enterobacter spp</i>		2012年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
5354 その他-14	RPT-65539	RamA, a transcriptional regulator, and AcrAB, a RND-Type efflux pump, are associated with decreased susceptibility to tigecycline in <i>Enterobacter cloacae</i>		2011年11月～2012年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354 その他-15	RPT-55757	Increased expression of the transcriptional activator, MarA, and the efflux pump, AcrAB, results in decreased susceptibility to tigecycline in <i>E. coli</i>		2012年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
5354 その他-16	RPT-65544	Transcriptional activator MarA and the multidrug efflux pump AcrAB are associated with decreased susceptibility to tigecycline in <i>Escherichia coli</i>		2011年11月～2012年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354 その他-17	RPT-56045	Ancillary microbiology studies with tigecycline		2012年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354 その他-18	GTR-33607	In vitro post-antibiotic effect of GAR-936 and minocycline against susceptible and tetracycline resistant clinical isolates		1911年11月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料

Tigecycline  
1121 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5354その他-19	RPT-53931	Pharmacodynamics of tigecycline against <i>Escherichia coli</i> and <i>Staphylococcus aureus</i> in an in vitro pharmacokinetic model		2007年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
5354その他-20	RPT-51962	In vitro Antibacterial Activity of GAR-936: Final Report		2007年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354その他-21	RPT-43638	Evaluation of the in vitro antibacterial activity of GAR-936 and comparative agents against recent clinical isolates by time-kill kinetics studies		2007年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
5354その他-22	GTR-32011	Determination of the in vitro antibacterial activity of WAY 152,288 (7-(dimethylamino)-9-(pyrrolidino)-6-demethyl-6-deoxytetracycline), CL346,635 (7-(dimethylamino)-9-(t-butylglycylamido)-6-demethyl-6-deoxytetracycline) by time-kill kinetics		1999年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
5354その他-23	RPT-56364	Static time-kill studies with tigecycline against <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , and <i>Staphylococcus aureus</i>		2007年1月	米国	外国	社内資料	参考資料
5354その他-24	RPT-61926	In vitro antibacterial activity of tigecycline (GAR-936) and comparative agents by time-kill kinetic studies Pearl River		2007年1月～2007年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
5354その他-25	RPT-53922	Quality control limits for broth microdilution susceptibility tests of tigecycline vs <i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619 and <i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247		2007年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
5354その他-26	RPT-52203	Quality control limits for broth microdilution susceptibility tests of GAR-936 versus <i>E. coli</i> TCC 25922, <i>S. aureus</i> ATCC 29213, <i>E. faecalis</i> ATCC 29212 and <i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619: Study 1 (May 1999)		2007年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354その他-27	RPT-52206	Quality control limits for microdilution susceptibility tests of Tigecycline (GAR-936) versus <i>E. coli</i> ATCC 25922, <i>S. aureus</i> ATCC 29213, <i>E. faecalis</i> ATCC 29212, <i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 and <i>H. influenzae</i> ATCC 49247: Study 2 (May, 2002)		2007年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354その他-28	RPT-52207	Quality control limits for microdilution susceptibility tests of Tigecycline (GAR-936) versus <i>E. coli</i> ATCC 25922, <i>S. aureus</i> ATCC 29213 and <i>E. faecalis</i> ATCC 29212: effect of media age on quality control limits		2007年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354その他-29	RPT-54321	MIC testing for tigecycline performed by broth dilution tests requires the use of fresh media or the addition of a biocatalytic-reducing reagent to standardize the test method		2007年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354その他-30	RPT-62950	Dissolved oxygen measurement of the Mueller-Hinton broth media used for the in vitro testing of tigecycline		2007年1月～2007年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354その他-31	RPT-39267	Evaluation of the effect of test medium pH on the in vitro activity of GAR-936 (7-(dimethylamino)-9-(t-butylglycylamido)-6-demethyl-6-deoxytetracycline), against recent clinical isolates		2007年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354その他-32	RPT-39266	Evaluation of the effect of bacterial inoculum concentration on the in vitro activity of GAR-936 (7-(dimethylamino)-9-(t-butylglycylamido)-6-demethyl-6-deoxytetracycline) against recent clinical isolates		2007年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
5354その他-33	RPT-56332	Effects of medium type, age & aeration on the MICs of tigecycline & other tetracyclines		2007年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料

Tigecycline  
1121 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5354その他-34	RPT-47122	Effect of various in vitro test methodologies on the activity of tigecycline,(GAR-936) against gram-negative and gram-positive pathogens		2011年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	評価資料
5354その他-35	RPT-54322	An equivalency study of GAR 936, minocycline, and piperacillin on the sensititre™ dried susceptibility panels as compared to NCCLS microdilution method		2011年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
5354その他-36	GIR-32596	Assessment of drug concentrations to be used in disk diffusion susceptibility testing with GAR-936		19年1月	Wyeth Research, 米国 (現 Pfizer Worldwide Research & Development)	外国	社内資料	参考資料
5354その他-37		日本で臨床分離されたグラム陰性菌に対するチゲサイクリンの感受性試験		2011年1月～2011年1月		国内		参考資料
536 市販後の使用経験に関する報告書								
536-1		Periodic Safety Update Report, 15 June 2010 to 14 June 2011	Pfizer	2010年6月15日～ 2011年6月14日		外国	社内資料	参考資料
536-2		Risk Management Plan for PF-05208753 (TIGECYCLINE) Ver 8	Pfizer			外国	社内資料	参考資料
537 患者データ一覧表及び症例記録								
537		COSTART用語の日本語対訳表						参考資料
5371 主要な有効性の検証試験の症例一覧表								
5371		症例一覧表の略語表						参考資料
5371-1		症例一覧表 (300-US/CA)						参考資料
5371-2		症例一覧表 (305-WW)						参考資料
5371-3		症例一覧表 (301-WW)						参考資料
5371-4		症例一覧表 (306-WW)						参考資料
5371-5		症例一覧表 (307-WW)						参考資料
5371-6		症例一覧表 (309-WW)						参考資料
5372 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表								
5372		目次						参考資料
		3074A1-100-EU						参考資料
		3074A1-101-US						参考資料
		3074A1-104-US						参考資料
		3074A1-109-US						参考資料
		3074A1-112-US						参考資料
		3074A1-113-US						参考資料
		3074A1-116-EU						参考資料
		3074A1-308-WW						参考資料
		3074A1-311-WW						参考資料
		3074A1-316-CN						参考資料
		3074A1-307-WW						参考資料
		3074A1-309-WW						参考資料
5373 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表								
5373		目次						参考資料
		3074A1-104-US						参考資料
		3074A1-106-CN						参考資料
		3074A1-117-US						参考資料
		3074A1-105-EU						参考資料
5374 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表								

Tigecycline  
1121 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5374		目次						参考資料
		3074A1-100-EU						参考資料
		3074A1-101-US						参考資料
		3074A1-104-US						参考資料
		3074A1-106-CN						参考資料
		3074A1-109-US						参考資料
		3074A1-112-US						参考資料
		3074A1-113-US						参考資料
		3074A1-103-US						参考資料
		3074A1-105-EU						参考資料
		3074A1-111-US						参考資料
		3074A1-115-US						参考資料
		3074A1-116-EU						参考資料
		3074A1-308-WW						参考資料
		3074A1-311-WW						参考資料
		3074A1-316-CN						参考資料
		3074A1-307-WW						参考資料
		3074A1-309-WW						参考資料
5375		実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図						参考資料
5375		目次						参考資料
		1) 併合した第3相試験におけるチゲサイクリン群の臨床検査項目別散布図 (308-WW, 313-WW, 311-WW, 300-US/CA, 305-WW, 301-WW, 306-WW, 307-WW, 309-WW)						参考資料
		2) 試験別, 感染症領域別の臨床検査項目別散布図 (市中肺炎: 308-WW, 313-WW)						参考資料
		3) 試験別, 感染症領域別の臨床検査項目別散布図 (院内肺炎: 311-WW)						参考資料
		4) 試験別, 感染症領域別の臨床検査項目別散布図 (複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症: 300-US/CA, 305-WW)						参考資料
		5) 試験別, 感染症領域別の臨床検査項目別散布図 (複雑性腹腔内感染症: 301-WW, 306-WW)						参考資料
		6) 試験別, 感染症領域別の臨床検査項目別散布図 (複雑性腹腔内感染症: 316-CN)						参考資料
		7) 試験別, 感染症領域別の臨床検査項目別散布図 (耐性菌試験: 307-WW, 309-WW)						参考資料
54		参考文献						
54-1		The glycyclines A comparative review with the tetracyclines	Zhanel GC, Homenuik K, Nichol K, et al			外国	Drugs 2004;64:63-68	参考資料
54-2		Glycyclines: third-generation tetracycline antibiotics	Chopra I			外国	Curr Opin Pharmacol 2001;464-469	参考資料
54-3		Synthesis and structure-activity relationship of novel glycycline derivatives leading to the discovery of GAR-936	Sum PE, Petersen P			外国	Bioorg Med Chem Lett 1999;9:1459-1462	参考資料

Tigecycline  
1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5.4-4		Recent developments in tetracycline antibiotics	Sum PE, Sum FW, Projan SJ			外国	Curr Pharm Des 1998;4:119-132	参考資料
5.4-5		GAR-936	Hunter PA, Castaner J			外国	Drugs Future 2001;26:851- 858	参考資料
5.4-6		Daptomycin: another novel; agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens	Carpenter CF, Chambers HF			外国	Clin Infect Dis 2004;38:994- 1000	参考資料
5.4-7		Assessment of pathogen occurrence and resistance profiles among infected subjects in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001)	Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR			外国	Int J Antimicrob Agents 2004;24:111- 118	参考資料
5.4-8		National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1990-May 1999, issued June 1999	NNIS			外国	Am J Infect Control 1999; 27:520-532	参考資料
5.4-9		Determining incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae, vancomycin-resistant Enterococcus faecium, and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in 38 centres from 17 countries: the PEARLS study 2001-2002	Bouchillon SK, Johnson BM, Hoban DJ, et al			外国	Int J Antimicrob Agents 2003;24:119- 124	参考資料
5.4-10		Annual Report 2002 Available at European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2002	European Antimicrobial Resistance Surveillance System			外国	Available at: <a href="http://www.earss.nivm.nl">http://www.earss nivm.nl</a> [Downloadable documents] Accessed 02 Nov 2004	参考資料
5.4-11		Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe	Jones ME, Karlosky JA, Draghi DC, et al			外国	Int J Antimicrob Agents 2003;22:406- 419	参考資料
5.4-12		Extended spectrum b-lactamase 産生 Escherichia coli および Klebsiella pneumoniae の各種抗菌薬に対する薬剤感受性について	中村竜也, 小松方			国内	Jpn J Antibiot 2005;58(1):1-10	参考資料
5.4-13		Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A b-lactamase isolated from Escherichia coli	Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, et al			国内	Antimicrob Agents Chemother 1995;39(10):226 9-2275	参考資料
5.4-14		2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス	山口恵三, 大野章, 石井良和ら			国内	Jpn J Antibiot 2006;59(6):428- 451	参考資料
5.4-15		臨床分離CTX-M-2 グループb-ラクタマーゼ産生 Proteus mirabilis の各種抗菌薬に対する感受性	若松篤, 黒川博史, 芹澤亜矢子ら			国内	日本化学療法 学会雑誌 2006;54(5):447- 452	参考資料

Tigecycline  
1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5.4-16		Emerging plasmid-mediated quinolone resistance associated with the qnr gene in <i>Klebsiella pneumoniae</i> clinical isolates in the United States	Wang M, Sahn DF, Jacoby GA, et al			外国	Antimicrob Agents Chemother 2004;48(4):1295-1299	参考資料
5.4-17		Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance	Jacoby GA, Chow N, Waites KB			外国	Antimicrob Agents Chemother 2003;47(2):559-562	参考資料
5.4-18		各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス	藤村享滋, 吉田勇, 地主豊ら			国内	日本化学療法学会雑誌;2006;54:330-354	参考資料
5.4-19		各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス	吉田勇, 藤村享滋, 地主豊ら			国内	日本化学療法学会雑誌 2006;54:355-377	参考資料
5.4-20		Citywide clonal outbreak of multiresistant <i>Acinetobacter baumannii</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in Brooklyn NY the preantibiotic era has returned	Landman D, Quale JM, Mayorga D et al			外国	Arch Intern Med 2002;162:1515-1520	参考資料
5.4-21		Considerations in control and treatment of nosocomial infections due to multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	Urban C, Segal-Maurer S, Rahal JJ			外国	Clin Infect Dis 2003;36:1268-1274	参考資料
5.4-22		Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in <i>Acinetobacter baumannii</i> endemic in New York City	Quale J, Bratu S, Landman D, et al			外国	Clin Infect Dis 2003;37:214-220	参考資料
5.4-23		「我が国における新たな多剤耐性菌の実態調査」の結果について 厚生労働省（平成23年1月21日）	厚生労働省			国内	Available at: <a href="http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/cyousa_kekka_110121.html">http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/cyousa_kekka_110121.html</a>	参考資料
5.4-24		<速報>厚生労働省院内感染対策サーベイランス検査部門データを用いた多剤耐性アシネトバクターの国内分離状況の訂正と追加	山根一和, 松井真理, 鈴木里和ら.			国内	IASR (Vol 31 p 274: 2010年9月号) Available at: <a href="http://idsc.nih.gov/iasr/31/367/pr3681.html">http://idsc.nih.gov/iasr/31/367/pr3681.html</a>	参考資料
5.4-25		院内感染対策サーベイランス公開情報 検査部門 2010年報(1月～12月)	JANIS			国内	Available at: <a href="https://www.nih-janis.jp/report/open_report/2010/3/1/ken_Open_Report_201000.pdf">https://www.nih-janis.jp/report/open_report/2010/3/1/ken_Open_Report_201000.pdf</a>	参考資料

Tigecycline  
1.12.1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5.4-26		Critically important antimicrobials for Human medicine: Report of the Second WHO Expert Meeting Copenhagen, 29 - 31 May 2007	WHO			外国	WHO Library Cataloguing-in-Publication Data ISBN 978 92 4 159574 2 (LC/NLM classification: QV 250) Available at: <a href="http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/antimicrobials_human.pdf">http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/antimicrobials_human.pdf</a>	参考資料
5.4-27		Antimicrobial treatment of “Complicated” intra-abdominal infections and new IDSA guidelines – a commentary and an alternative European approach according to clinical definitions	Eckmann C, Dryden M, Montravers P, et al			外国	Eur Med Res (2011) 16: 115 – 26	参考資料
5.4-28		多剤耐性アシネトバクター感染症に関する四学会からの提言	社団法人日本感染症学会、社団法人日本化学療法学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会			国内	Available at: <a href="http://www.kansensho.or.jp/mrsa/101020teigen.html">http://www.kansensho.or.jp/mrsa/101020teigen.html</a>	参考資料
5.4-29		Chapter 143 Diseases caused by gram-negative enteric bacilli Chapter 157 Infections due to mixed anaerobic organisms ANAEROBIC INFECTIONS	Anthony S Fauci, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, et al (Editors)			外国	Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition, 2008	参考資料
5.4-30		Tigecycline Therapy and Antimicrobial Resistance	Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Editors)			外国	Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed 2010	参考資料
5.4-31		Tigecycline	McEvoy GK, Snow EK, Miller J, et al (Editors)			外国	AHFS Drug Information 2011	参考資料
5.4-32		Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al	Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al			外国	Clinical Infectious Diseases 2010; 50(2):133-64	参考資料
5.4-33		Surgical Infection Society Treatment of complicated skin and soft tissue infections	May AK, Stafford RE, Bulger EM, et al			外国	Surgical Infections 2009; 10(5):467-99	参考資料

Tigecycline  
1 12 1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5 4-34		Role of tigecycline in the control of a carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> outbreak in an intensive care unit	Jamal W, Salama M, Dehrab N, et al			外国	Journal of Hospital Infection 2009; 72(3): 234-42	参考資料
5 4-35		Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	Schafer JJ, Goff DA, Stevenson KB, et al			外国	Pharmacotherapy 2007;27(7):980-7	参考資料
5 4-36		Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) <i>Acinetobacter</i> infections: a review of the scientific evidence	Karageorgopoulos DE, Kelesidis T, Kelesidis I, et al			外国	J Antimicrob Chemother 2008 ; 62: 45-55	参考資料
5 4-37		A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> with tigecycline	Gordon NC, Wareham DW			外国	Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2009; 63: 775-80	参考資料
5 4-38		Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies	Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, et al			外国	J Antimicrob Chemother 2008 62: 895 - 904	参考資料
5 4-39		Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens	Poulakou G, Kontopidou FV, Paramythiotou E, et al			外国	Journal of Infection 2009; 58(4):273-84	参考資料
5 4-40		Minocycline excretion and distribution in relation to renal function in man	Carney S, Butcher RA, Dawborn JK, et al			外国	Clin Exp Pharmacol Physiol 1974;1:299-308	参考資料
5 4-41		Concentration and persistence of tetracyclines and chlorotetracyclines in bone	Buyske DA, Eisner HJ, Kelley RG			外国	J Pharmacol Exp Ther 1960;130:150-156	参考資料
5 4-42		Metabolism of tetracyclines in the rat and the dog	Kelly RG, Eisner HJ, Buyske DA			外国	J Pharmacol Exp Ther 1960;130:144-149	参考資料
5 4-43		In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed	Karchmer AW Cephalosporins			外国	Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed New York: Churchill Livingstone; 2000:274-291	参考資料

Tigecycline  
1 12 1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5 4-44		In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed	Chambers HF Penicillins			外国	Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed New York: Churchill Livingstone; 2000:261-274	参考資料
5 4-45 5 3 5 4 その他-3と同じ		Tigecycline MIC testing by broth dilution requires use of fresh medium or addition of the biocatalytic oxygen-reducing reagent oxyrase to standardize the test method	Bradford PA Petersen PJ, Young M et al			外国	Antimicrob Agents Chemother Sep 2005;49(9):3903-3909	参考資料
5 4-46 5 3 5 4 その他-8と同じ		Effect of medium age and supplementation with the biocatalytic oxygen-reducing reagent Oxyrase on in vitro activities of tigecycline against recent clinical isolates	Petersen PJ and Bradford PA			外国	Antimicrob Agents Chemother September 1, 2005;49(9):3910-3918	参考資料
5 4-47 5 3 5 4 その他-9と同じ		In vitro activity of tigecycline against isolates from patients enrolled in phase 3 clinical trials of treatment for complicated skin and skin-structure infections and complicated intra-abdominal infections	Bradford PA, Weaver-Sands DT and Petersen PJ			外国	Clin Infect Dis 2005;41 (Suppl 5):S315-S332	参考資料
5 4-48 5 3 5 4 その他-13と同じ		AcrAB multidrug efflux pump is associated with reduced levels of susceptibility to tigecycline (GAR-936) in <i>Proteus mirabilis</i>	Visalli MA, Murphy E, Projan SJet al			外国	Antimicrob Agents Chemother 2003;47(2):665-669	参考資料
5 4-49 5 3 5 4 その他-14と同じ		AcrAB efflux pump plays a role in decreased susceptibility to tigecycline in <i>Morganella morganii</i>	Ruzin A, Keeney D and Bradford PA			外国	Antimicrob Agents Chemother 2005;49(2):791-793	参考資料
5 4-50 5 3 5 4 その他-15と同じ		Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	Dean CR, Visalli MA, Projan SJ et al			外国	Antimicrob Agents Chemother 2003;47(3):972-978	参考資料
5 4-51		Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study	Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR et al			外国	Lancet Infect Dis 2010; 10: 597-602 (Published online August 11, 2010)	参考資料
5 4-52		Coexistence of blaOXA-23 with blaNDM-1 and armA in clinical isolates of <i>Acinetobacter baumannii</i> from India	Kumarasamy K, Thirunarayan M A and Krishnan P			外国	J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2253-2270	参考資料

Tigecycline  
1 12 1 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考
5 4-53 5 3 5 4 その他-5と同じ	RPT-53924	In vitro susceptibility of bacterial isolates to tigecycline using fresh media	Wyeth	Apr - Jul, 2004	米国	外国	社内資料	評価資料
5 4-54 5 3 5 4 その他-6と同じ	RPT-53925	Tigecycline MIC testing results using fresh media	Wyeth	Apr - Jul, 2004	オランダ	外国	社内資料	評価資料
5 4-55		Bad Bugs Need Drugs: An Update on the Development Pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America	Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, et al,			外国	Clin Infect Dis 2006; 42:657-68	参考資料

Tigecycline

1.12.2 添付すべき資料がない項目リスト

## 1.12.2 添付すべき資料がない項目リスト

### 第2部 品質に関する文書

#### 2.3.R 各極の要求資料

### 第3部 品質に関する文書

#### 3.2.A その他

3.2.A1 製造施設及び設備

2.3.A.3 添加剤

#### 3.2.R各極の要求資料

#### 3.3 参考文献

### 第4部 非臨床試験報告書

#### 4.2.1 薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

#### 4.2.3 毒性試験

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.6 局所刺激性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.4 依存性試験

### 第5部 臨床試験報告書

#### 5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

5.3.1.3 In Vitro – In Vivo の関連を検討した試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書