

再審査報告書

令和 4 年 1 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	タイガシル点滴静注用 50 mg
有 効 成 分 名	チゲサイクリン
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承 認 の 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
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 24 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件に関しては、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

タイガシル点滴静注用 50 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	日常診療における本剤の以下の事項を把握する。 ・使用上の注意から予測できない副作用 ・使用実態下における副作用の発生状況 ・安全性・有効性等に影響を与えと考えられる要因
重点調査項目	血小板減少症 ^{※1} 、肝胆道系障害 ^{※2} 、膵炎 ^{※3} 、下痢及び偽膜性大腸炎 ^{※4}
調査方法	全例調査方式（レトロスペクティブ調査）
対象患者	本剤が投与された感染症患者
実施期間	平成 24 年 12 月～平成 28 年 4 月 ^{※5}
目標症例数	安全性解析対象症例として 100 例
観察期間	本剤投与開始日から最長 14 日目まで。 ただし、観察期間終了日から 28 日間は追跡調査期間とし、この期間中に認められた有害事象は収集する。
実施施設数	67 施設
収集症例数	116 例
安全性解析対象症例数	116 例
有効性解析対象症例数	116 例
備考	^{※1} MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「造血障害による血球減少症」で抽出される事象。 ^{※2} MedDRA SMQ 「肝障害および胆道障害」で抽出される事象。 ^{※3} MedDRA SMQ 「急性膵炎」に慢性膵炎の基本語 (PT) を加えて抽出される事象。 ^{※4} MedDRA SMQ 「偽膜性大腸炎」で抽出される事象。 ^{※5} 平成 28 年 4 月 15 日時点で観察期間及び追跡調査期間を終了した症例を調査票回収の対象とする。平成 28 年 4 月 15 日時点で観察期間及び追跡調査期間が終了していない症例又は、これ以降に本剤の使用が認められた症例は登録のみを承認条件解除まで継続する。登録のみの症例において、追加情報の収集が必要となった場合、上記調査期間を超えた観察期間及び追跡調査期間の症例を調査票の回収の対象とする。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

安全性解析対象 116 例のうち、41 例に 74 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 3 例以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 35.3% (41/116 例) であり、承認時までの海外臨床試験（第Ⅲ相試験 9 試験の併合データ）における副作用発現割合 52.9% (1,329/2,514 例) より高くなく、発現した副作用にも特に異なる傾向はなかった。

表2 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
血液およびリンパ系障害	6	(5.2)
血小板減少症	4	(3.4)
代謝および栄養障害	7	(6.0)
食欲減退	3	(2.6)
胃腸障害	15	(12.9)
悪心	7	(6.0)
下痢	5	(4.3)
嘔吐	4	(3.4)
肝胆道系障害	8	(6.9)
肝機能異常	3	(2.6)
肝障害	4	(3.4)
腎および尿路障害	4	(3.4)
腎機能障害	3	(2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(3.4)
状態悪化	3	(2.6)

MedDRA/J version 20.0

4.1.2 重点調査事項

安全性解析対象 116 例のうち、血小板減少症に関する副作用は 5 例 5 件認められ、発現した副作用は血小板減少症 4 例及び血球減少症 1 例であった。承認時までの海外臨床試験では血小板減少症に関する副作用は認められていないが、本調査においては重度の敗血症等を合併している患者等に発現しており、患者背景の違いが影響した可能性もあると考える。今後も添付文書の「重大な副作用」項における注意喚起を継続する。肝胆道系障害に関する副作用は 11 例 14 件認められ、発現した副作用は肝障害 4 例、肝機能異常 3 例等であった。承認時までの海外臨床試験では肝胆道系障害に関する副作用としてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（発現割合 4.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（発現割合 3.9%）等が認められた。承認時までの海外臨床試験と患者背景が異なることから直接的な比較は困難であるが、本調査での肝胆道系障害に関する副作用の発現傾向に特徴的なものはなく、今後も添付文書の「重大な副作用」項における注意喚起を継続することで問題ないと判断した。膵炎に関する副作用は 13 例 14 件認められ、発現した副作用は悪心 7 例、嘔吐 4 例等であった。発現した副作用は大部分が悪心又は嘔吐であり、膵炎はみられなかった。承認時までの海外臨床試験では膵炎に関する副作用として悪心（発現割合 26.4%）、嘔吐（発現割合 18.1%）等が認められた。患者背景が異なることから直接的な比較は困難であるものの、本調査での悪心、嘔吐の発現割合は承認時までの海外臨床試験より高くなく、発現傾向も同様であったことから、現在の注意喚起を継続することで問題ないと判断した。下痢及び偽膜性大腸炎に関する副作用は 5 例 5 件認められ、発現した副作用は下痢 5 例であった。承認時までの海外臨床試験では下痢及び偽膜性大腸炎に関する副作用として下痢（発現割合 11.9%）及び消化不良（発現割合 2.2%）が認められた。患者背景が異なることから直接的な比較は困難であるものの、本調査での下痢の発現割合は承認時までの海外臨床試験より高くなく、発現傾向も同様であったことから、現在の注意喚起を継続することで問題ないと判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は10例16件、予測できない重篤な副作用は18例32件、予測できない非重篤な副作用は9例12件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数2件以上収集された副作用は表3のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	27	44	18	32	9	12
感染症および寄生虫症	6	6	6	6	0	0
敗血症	3	3	3	3	0	0
血液およびリンパ系障害	6	7	6	7	0	0
凝血異常	2	2	2	2	0	0
代謝および栄養障害	3	3	1	1	2	2
低カリウム血症	2	2	0	0	2	2
皮膚および皮下組織障害	3	3	1	1	2	2
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	2	2	1	1	1	1
腎および尿路障害	4	4	2	2	2	2
腎機能障害	3	3	1	1	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	8	8	6	6	2	2
状態悪化	3	3	3	3	0	0
発熱	3	3	1	1	2	2

MedDRA/J version 23.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例における観察期間終了時の臨床効果¹⁾は、「有効」65例、「無効」23例及び「判定不能」28例であり、有効率²⁾は73.9% (65/88例)であった。また、治癒判定時（本剤投与終了から28日後まで）の臨床効果³⁾は、「治癒」46例、「治癒せず」32例及び「判定不能」38例であり、治癒率⁴⁾は59.0% (46/78例)であった。承認時までの海外臨床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治癒率は62.5%～100%であり、本調査の治癒率は低い結果であった。その理由は

¹⁾ 観察期間終了時の臨床効果は、調査担当医師が、細菌学的効果を除いた本剤の検査所見、臨床所見に基づき、「有効」、「無効」及び「判定不能」の2段階3区分で評価した。

²⁾ 観察期間終了時の臨床効果について、有効性解析対象症例から「判定不能」の症例を除いた症例数における「有効」の症例の割合(%)。

³⁾ 治癒判定時の臨床効果は、調査担当医師が、「治癒」、「治癒せず」及び「判定不能」の2段階3区分で評価した。

⁴⁾ 治癒判定時の臨床効果について、有効性解析対象症例から「判定不能」の症例を除いた症例数における「治癒」の症例の割合(%)。

明確ではないものの、本調査では治癒率の低い適応外菌種症例が有効性解析対象症例の約 1/4 を占めていたこと、本剤の投与期間が 5 日未満の短い症例や、他剤による治療が選択できないために本剤で治療された症例等が含まれていたことが影響した可能性があると考えており、現時点で特別な対応は必要ないと考えた。

有効性解析対象症例全例で細菌学的検査が行われ、そのうち原因菌が検出されたのは 113 例であった。有効性解析対象症例の細菌学的効果⁵⁾は「消失」23 例、「推定消失」5 例、「定着」10 例、「存続」12 例、「推定存続」8 例、「菌交代症」1 例及び「判定不能」57 例であり、菌消失率⁶⁾は 47.5% (28/59 例) であった。単一の原因菌が同定された 90 例のうち、適応外菌種による感染が認められた 23 例での菌消失率は 9.1% (1/11 例、判定不能 12 例) と低かったものの、主な適応菌種別の菌消失率は、*Acinetobacter baumannii* 46.2% (6/13 例、判定不能 5 例)、*Klebsiella pneumonia* 44.4% (4/9 例、判定不能 7 例)、*Enterobacter cloacae* 71.4% (5/7 例、判定不能 8 例) で、また原因菌数が 2 菌以上認められた 23 例での菌消失率も 77.8% (7/9 例、判定不能 14 例) であったことから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 6 件、研究報告は 1 件であった (表 4)。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 4 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国添付文書の改訂 (死亡リスクの増加、低フィブリノゲン血症の発現、歯の変色、エナメル形成不全及び骨成長への影響) に関する報告 (3 件) ② 企業中核データシートの改訂 (小児に投与する際の注意喚起、低フィブリノゲン血症の発現及びカルシニューリン阻害剤と本剤との薬物相互作用) に関する報告 (2 件) ③ 欧州製品概要が改訂され、カルシニューリン阻害剤と本剤との薬物相互作用及び低フィブリノゲン血症の発現について追記されたとの報告 (令和 2 年 8 月)
------	---

⁵⁾ 細菌学的効果は、観察期間終了時における本剤の細菌学的効果を下記の判定基準に基づいて「消失」、「推定消失」、「定着」、「存続」、「推定存続」、「菌交代症」、「重複感染」、「再燃」及び「判定不能」の 8 段階 9 区分で評価した。

消失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合
推定消失	治療によって臨床症状が改善又は消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因菌は消失したものと推定する。
定着	治療により明らかな感染症の症状や徴候は消失したが、当初の原因菌が同じ部位から検出された場合
存続	臨床症状の改善がみられず、感染病巣から当初の原因菌が検出された場合
推定存続	臨床症状の改善がみられず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合、原因菌は存続していると推定する。
菌交代症	治療により当初の原因菌は消失し、それ以外の新たな病原微生物が、明らかな感染症の症状や徴候を伴って同じ部位から検出された場合
重複感染	当初の原因菌が存続すると共に異なる新たな微生物の出現をみることがある。これに伴って、臨床的あるいは検査上の感染所見が持続もしくは増悪する場合を重複感染とする。
再燃	原因菌の消失が証明されるが、それ以降に再び同じ感染部位の検体から同じ病原菌が検出された場合である。主に治癒判定時に対する再燃判定時の評価に用いる。
判定不能	種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなど、上述のいずれの判定もできない場合

⁶⁾ 細菌学的検査が行われた有効性解析対象症例から「判定不能」の症例を除いた症例数における「消失」及び「推定消失」の症例の割合 (%)。

研究報告	① 台湾の施設での超多剤耐性アシネトバクター・バウマンニイ菌血症の治療において、colistin と本剤併用治療を受けた患者と、colistin と carbapenem 併用治療を受けた患者での死亡率を検討した研究報告（平成 27 年 4 月）
------	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件に関しては、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上