*2022年8月改訂（第2版）
2020年12月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
876129

劇薬、処方箋医薬品注）

グリシルサイクリン系抗生物質製剤
チゲサイクリン点滴静注用

タイガシル®点滴静注用50mg
Tygacil® Injection 50mg

承認番号	22400AMX01406
販売開始	2012年11月

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

外観	だいだい色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	4.5～5.5［10mg/mL 生理食塩液］

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属
ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

〈適応症〉

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。
- 本剤の投与期間は5～14日間が推奨されるが、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に本剤の継続投与が必要か否かを判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 28日間を超えて投与した場合の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

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

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。

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

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

8.4 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。［11.1.1参照］
- 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

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

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

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

8.8 抗菌薬の使用は、非感受性菌（真菌を含む）の過剰増殖を促進する可能性があるので、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 テトラサイクリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝機能障害のある患者

半減期の延長が報告されている。［7.2、16.6.1参照］

*9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験において、骨の着色、胎児の体重減少（骨化遅延を伴う）が認められている。また、骨格異常の発現率の増加（ラットでは12mg/kg/日：臨床曝露量の3.4倍に相当、ウサギでは4mg/kg/日：臨床曝露量の0.8倍に相当）が認められている。
なお、胎児の歯牙形成期に本剤を投与した場合、歯牙の着色を起こすおそれがある。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

9.7.1 小児等（18歳以下）を対象とした臨床試験は実施していない。

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

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 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 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール等	本剤との併用により経口避妊薬の効果を減弱させるおそれがある。	本剤は腸内細菌叢を変化させ、経口避妊薬の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）

蕁麻疹、血管性浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

11.1.2 重篤な肝障害（頻度不明）

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

11.1.3 血小板減少症（頻度不明）

重篤な血小板減少症があらわれることがある。

11.1.4 急性膵炎（0.2%）

[8.5参照]

11.1.5 偽膜性大腸炎（頻度不明）

偽膜性大腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがある。

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

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 処置

血液透析は有効ではなく、本剤の解毒剤も知られていない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製法

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

溶解後は、速やかに希釈すること。溶解後の液の色は黄色～だいだい色である。

14.1.2 希釈時

希釈した液のチゲサイクリンの濃度が1.5mg/mLを超えないこと。希釈後は、速やかに使用すること。

14.1.3 配合変化

本剤は次の薬剤とは配合禁忌である。

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

14.2 薬剤投与時の注意

本剤と他の薬剤を同一の輸液チューブにより連続注入する場合には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を本剤の投与前後に輸液チューブ内に流すこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

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

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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[1,2]。

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

投与量（mg）	例数	C_{max}（μg/mL）	$t_{1/2}$（h）	$AUC_{(0-\infty)}$（μg・h/mL）
25	8	0.204±0.0506	8.2±3.8	0.823±0.361
50	8	0.400±0.0514	15.7±4.3	1.93 ±0.437
100	8	0.931±0.142	24.3±5.5	5.03 ±0.798

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

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	C_{max} (μg/mL)	AUC $_{(0-12)}$ (μg・h/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	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC $_{(0-12)}$ (μg・h/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[a)]	7	1.42 ±0.213	49.2±11.3	4.17±0.849

a：100mgの初回投与後、12時間ごとに50mgを投与

16.3 分布

チゲサイクリン濃度（0.1～1.0μg/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、定常状態時の血清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)]（外国人データ）。

16.4 代謝

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。^{14}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^{14}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)]（外国人データ）。

16.5 排泄

^{14}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)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者における血中濃度

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[6)]（外国人データ）。［7.2、9.3.1参照］

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

投与群	例数	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC $_{(0-\infty)}$ (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

16.6.2 腎機能障害患者における血中濃度

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[7)]（外国人データ）。

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

投与群	例数	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC $_{(0-\infty)}$ (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

16.6.3 高齢者投与時の血中濃度

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[8)]（外国人データ）。

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	例数	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC $_{(0-\infty)}$ (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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（300-US/CA、305-WW試験）及び海外第Ⅲ相試験（307-WW、309-WW試験）

（1）適応症別の臨床及び細菌学的効果

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたβ-ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系のうち、2系統以上の抗菌薬に耐性の分離菌に対する本剤の臨床及び細菌学的効果は以下のとおりである[9)]。

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

（2）各感染症領域での分離菌別の臨床効果

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験における分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである[9)]。

分離菌	n/N	治癒率（%）
Escherichia coli	29/36	80.6
Klebsiella pneumoniae	12/14	85.7
Enterobacter cloacae	10/12	83.3
Acinetobacter baumannii [a)]	14/17	82.4

a：多剤耐性菌を含む

（3）各感染症領域での既知の耐性菌での臨床効果

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたESBL産生グラム陰性菌、多剤耐性*Acinetobacter baumannii*に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである[9)]。

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

（4）各種抗菌薬に耐性を示す臨床分離菌での臨床効果

複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において他の抗菌薬に耐性を示した分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである[9)]。

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

ND：MICの測定未実施

〈腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎〉

17.1.2 海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（301-WW、306-WW）及び海外第Ⅲ相試験（307-WW、309-WW試験）

（1）適応症別の臨床及び細菌学的効果

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたβ-ラクタム系、フルオロキノロン系、アミノ配糖体系のうち、2系統以上の抗菌薬に耐性の分離菌に対する本剤の臨床及び細菌学的効果は以下のとおりである[10)]。

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

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

（2）各感染症領域での分離菌別の臨床効果

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験における分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである[10)]。

分離菌	n/N	治癒率（%）
Escherichia coli [a)]	284/336	84.5
Citrobacter freundii	12/16	75.0
Klebsiella pneumoniae [a)]	42/47	89.4
Klebsiella oxytoca	19/20	95.0
Enterobacter cloacae	15/17	88.2

a：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

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験及び耐性菌による重症感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において検出されたESBL産生グラム陰性菌、多剤耐性*Acinetobacter baumannii*に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである[10)]。

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

複雑性腹腔内感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相二重盲検比較試験において他の抗菌薬に耐性を示した分離菌に対する本剤の臨床効果は以下のとおりである[10)]。

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

CAZ：セフタジジム、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

17.3 その他

17.3.1 海外第Ⅲ相及び第Ⅳ相臨床試験（計13比較対照試験）における死亡率

チゲサイクリンと対照薬との比較を検討した第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験13試験における死亡率の固定効果の解析及び変量効果の解析を試験ごとに、死亡に至った被験者数及びリスク差を全試験併合及び感染症領域別に示した[11)]。［8.2参照］

第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験における死亡率の固定効果解析及び変量効果解析

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

	リスク差	95%信頼区間	z	p値
固定効果モデル	0.0089	[8e-04; 0.0171]	2.1506	0.0315
変量効果モデル	0.0063	[1e-03; 0.0117]	2.3054	0.0211

疾患ごとの死亡に至った被験者数（%）及び死亡率の差

	チゲサイクリン群		対照薬群		死亡率の差[a)]
疾患名	n/N	%	n/N	%	%（95%信頼区間）
cSSSI	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7（-0.5, 1.9）
cIAI	42/1382	3.0	31/1393	2.2	0.8（-0.4, 2.1）
CAP	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2（-2.3, 2.7）
HAP	66/467	14.1	57/467	12.2	1.9（-2.6, 6.4）
Non-VAP[b)]	41/336	12.2	42/345	12.2	0.0（-5.1, 5.2）
VAP[b)]	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）[c)]

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

a：チゲサイクリン群及び対照薬群での死亡率の差

b：院内肺炎のサブグループ

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

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

18. 薬効薬理

*18.1 作用機序

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[12)]。なお、最近の研究では、排出ポンプメカニズムとリボソームタンパク質の変異が認められており、チゲサイクリンに対する耐性がエンテロバクター目等で検出されている[13,14)]。

18.2 抗菌作用

18.2.1 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*）[15,16)]。

18.2.2 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*）[15,16)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：チゲサイクリン（Tigecycline）

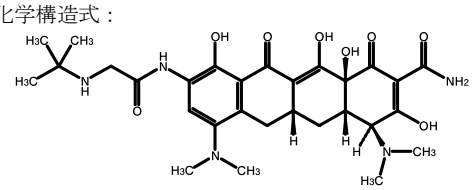
化学名：(4*S*,4a*S*,5a*R*,12a*S*)-4,7-bis(dimethylamino)-9-[[[(1,1-dimethylethyl)amino]acetyl]amino]-3,10,12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydrotetracene-2-carboxamide

分子式：$C_{29}H_{39}N_5O_8$

分子量：585.65

性状：だいだい色の粉末である。本品は水に溶けやすい。

化学構造式：



22. 包装

1バイアル

*23. 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（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.1.4） [L20120821001]

2) 社内資料：日本人健康成人を対象とした反復投与試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.1.6） [L20120821002]

3) 社内資料：分布（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.1.9、2.7.2.2.1.10、2.7.2.2.1.11、2.7.2.3.2） [L20120821003]

4) 社内資料：代謝（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.3.3） [L20120821004]

5) 社内資料：尿中及び糞便中の排泄率（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.3.4） [L20120821005]

6) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.3） [L20120821006]

7) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.2） [L20120821007]

8) 社内資料：年齢別における薬物動態（2012年9月28日承認、CTD 2.7.2.2.2.1） [L20120821008]

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（2012年9月28日承認、CTD 2.7.3.A） [L20120821009]

10) 社内資料：複雑性腹腔内感染症を対象とした臨床試験（2012年9月28日承認、CTD 2.7.3.B） [L20120821010]

11) 社内資料：第Ⅲ相試験の併合データ（2012年9月28日承認、CTD 2.7.4.2.1.2.2.3） [L20120821011]

12) Olson MW, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2006；50(6)：2156-2166

13) Pournaras S, et al.：Int J Antimicrob Agents. 2016；48(1)：11-18

14) Villa L, et al.：Antimicrob Agents Chemother. 2014；58(3)：1707-1712

15) Halstead DC, et al.：J Infect. 2007；55：49-57

16) Biedenbach DJ, et al.：Diagn Microbiol Infect Dis. 2001；40：173-177

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社

Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

TEL 0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標