

【ガイドライン】

公益社団法人 日本化学療法学会 編
「チゲサイクリン適正使用のための手引き 2014」

チゲサイクリン適正使用のための手引き 作成委員会

委員長

三鴨 廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学）

委員

藤村 茂（東北薬科大学臨床感染症学）

渡辺 晋一（帝京大学医学部皮膚科学）

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES	314
LIST OF FIGURES	315
略号一覧	316
I. Executive Summary	318
1. 作用機序, 抗菌活性および耐性	318
2. 用法・用量と PK-PD	318
3. 安全性	318
4. 適応となる感染症と治療時の留意点	318
II. はじめに	319
III. 作用機序, 抗菌活性および耐性	320
1. 作用機序	320
2. 抗菌活性	322
1) TGC の抗菌活性	322
2) プレイクポイント	322
3) わが国で承認されている適応菌種に対する TGC の抗菌活性	323
4) 耐性菌に対する TGC の抗菌活性	323
(1) テトラサイクリン耐性遺伝子をもつ病原菌に対する TGC の抗菌活性	323
(2) ESBL 産生腸内細菌に対する TGC の抗菌活性	324
(3) AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性	326
(4) Carbapenemase またはメタロ β -ラクタマーゼ産生腸内細菌科に対する抗菌活性	326
(5) CPFX 耐性 <i>E. coli</i> に対する抗菌活性	327
(6) NDM-1 (New Delhi metallo- β -lactamase 1) 産生腸内細菌に対する抗菌活性	327
(7) 多剤耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i> に対する抗菌活性	327
(8) MRSA および VRE に対する抗菌活性	328
3. 殺菌曲線	329
4. 耐性	330
IV. 用法・用量と PK-PD	331
1. 用法・用量	331
2. 代謝および排泄	332
3. 健康成人における血中動態	333
1) 日本人健康成人における血中動態	333
2) 外国人健康成人における血中動態	335
4. 肝障害を有する被験者における血中動態 (外国人データ)	336
5. 腎障害を有する被験者における血中動態 (外国人データ)	336
6. 体内分布	337
7. PK-PD 関連パラメータ	337
V. 安全性	338
1. 安全性検討の対象とした試験	338
2. 主な有害事象	338
1) cSSSI	338
2) cIAI	338
3) CAP	338
4) RP	339
5) 菌血症を合併した症例	339
3. 死亡例についての警告	339
4. 添付文書に記載された主な有害事象およびリスク	339
1) 主な有害事象	339
2) 非臨床試験から推定されるリスク	340

(1) 妊婦・授乳婦への使用	340
(2) 歯の発育障害	340
5. 薬物相互作用	340
6. 特殊集団への投与	341
1) 重症な肝障害患者への投与	341
7. わが国における TGC の使用経験および市販後調査など	341
VI. 適応となる感染症と治療時の留意点	341
1. 臨床：cSSSI	342
1) cSSSI への TGC の適応	342
2) 適正使用	343
3) 使用上の注意	343
2. 臨床：cIAI	345
1) cIAI への TGC の適応	345
2) 適正使用	345
3) 使用上の注意	345
3. 欧米での効能および効果	348
4. 臨床：TGC が投与された多剤耐性グラム陰性菌による感染症に対する報告	348
1) 多剤耐性グラム陰性菌によるアウトブレイクの事例	348
2) 多剤耐性アシネトバクター感染症に対する TGC の有効性	349
3) 多剤耐性 Enterobacteriaceae に起因した感染症に対する TGC の臨床効果	349
4) 多剤耐性グラム陰性菌感染症に対する TGC の治療	349
5) Carbapenemase 産生 <i>Klebsiella pneumoniae</i> 感染症に対して TGC を投与した症例報告	349
VII. 付 録	349
1. 多剤耐性グラム陰性菌によるアウトブレイクの事例	349
1) 2006 年, 2007 年クウェート	350
2) 2005 年~2006 年米国	350
2. 多剤耐性アシネトバクター感染症に対する TGC の有効性	350
3. 多剤耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i> を原因菌とする感染症に対する TGC の臨床効果および細菌学的効果	352
4. 多剤耐性 Enterobacteriaceae に起因した感染症に対する TGC の臨床効果	354
5. 多剤耐性グラム陰性菌感染症に対する TGC の治療	356
6. Carbapenemase 産生 <i>Klebsiella pneumoniae</i> 感染症に対して TGC を投与した症例報告	359
VIII. 参考文献	359

LIST OF TABLES

Table 1.	TGC のグラム陽性菌, グラム陰性菌に対する抗菌活性	322
Table 2.	TGC の非定型菌に対する抗菌活性	322
Table 3.	<i>Pseudomonas</i> 属, <i>Proteus</i> 属, <i>Providencia</i> 属に対する抗菌活性	322
Table 4.	EUCAST における TGC のブレイクポイント	323
Table 5.	日本および海外臨床分離株の MIC ₉₀ の比較.....	323
Table 6.	各種テトラサイクリン耐性遺伝子をもつ株に対する TGC, MINO, TC の <i>in vitro</i> 抗菌活性	324
Table 7.	各種の排出ポンプ関連遺伝子のあるプラスミドを保有する <i>E. coli</i> 株および 感受性株に対する TGC, MINO, ドキシサイクリン (DOXY) および TC の MIC	324
Table 8.	ESBL 産生 <i>E. coli</i> および <i>K. pneumoniae</i> に対する TGC の抗菌活性	324
Table 9.	ESBL または MBL 産生 <i>E. coli</i> および <i>K. pneumoniae</i> に対する TGC の抗菌活性	325
Table 10.	ESBL 産生 <i>E. coli</i> および <i>K. pneumoniae</i> に対する抗菌活性	325
Table 11.	<i>K. pneumoniae</i> に対する抗菌活性	326
Table 12.	<i>E. coli</i> に対する抗菌活性	326
Table 13.	Carbapenemase またはメタロ β -ラクタマーゼ産生腸内細菌科に対する抗菌活性	327
Table 14.	CPFX 耐性 <i>E. coli</i> に対する抗菌活性	327
Table 15.	多剤耐性 <i>A. baumannii</i> に対する抗菌活性	328
Table 16.	TGC, VCM, ダブトマイシン (DAP) およびリネゾリド (LZD) の MRSA に対する抗菌活性	328
Table 17.	TGC, VCM, ペニシリン (PCs) およびエリスロマイシン (EM) の VRE および MRSA に対する抗菌活性	329
Table 18.	MIC の 4 倍濃度で 24 時間培養した時の生菌数の変化 (log ₁₀ CFU/mL)	330
Table 19.	日本人健康被験者に TGC を 30 分かけて反復静脈内投与した時の PK パラメータ	334
Table 20.	TGC を 12 時間ごとに 60 分かけて反復静脈内投与した時の PK パラメータ	336
Table 21.	TGC 100 mg を単回静脈内投与後の組織移行率.....	337
Table 22.	検討対象とした外国第 3 相試験.....	338
Table 23.	疾患ごとの死亡にいたった被験者数 (%) およびリスクの差.....	339
Table 24.	TGC 投与で発現した主な副作用 (外国での臨床試験および市販後安全性情報)	340
Table 25.	cSSSI に対する第 3 相試験成績 (疾患別治癒率)	344
Table 26.	cSSSI に対する第 3 相試験成績 (原因菌別治癒率)	344
Table 27.	ESBL 産生グラム陰性菌に感染した cSSSI 患者における TOC 時の臨床効果 —300-US/CA, 305-WW, 307-WW および 309-WW 試験の併合データ	344
Table 28.	cIAI に対する第 3 相試験成績 (疾患別治癒率)	346
Table 29.	cIAI に対する第 3 相試験成績 (原因菌別治癒率)	346
Table 30.	ESBL 産生グラム陰性菌に感染した cIAI 患者における TOC 時の臨床効果 —301-WW, 306-WW, 307-WW および 309-WW 試験の併合データ	346
Table 31.	MRSA 感染症に対する第 3 相試験成績 (治癒率)	347
Table 32.	VRE 感染症に対する第 3 相試験成績 (治癒率)	347
Table 33.	耐性グラム陰性菌感染症に対する第 3 相試験成績.....	347
Table 34.	外国の適応症・適応菌種および用法・用量.....	348
Table 35.	多剤耐性グラム陰性菌によるアウトブレイクの事例; TGC の臨床効果	350
Table 36.	多剤耐性アシネトバクター感染症に対する TGC の臨床的有効性	351
Table 37.	多剤耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i> (MRAB) を含む感染症に対する TGC により治療した 34 例の患者	353
Table 38.	TGC 治療の適応症および結果	354
Table 39.	多剤耐性 Enterobacteriaceae に起因した感染症に対する TGC の臨床効果	355
Table 40.	多剤耐性菌感染症に対する TGC の臨床効果および細菌学的効果; 単剤治療, 推定活性単剤治療	357
Table 41.	TGC により治療された患者の臨床効果および細菌学的効果	359
Table 42.	Carbapenemase 産生 <i>Klebsiella pneumoniae</i> 感染症に対する TGC の症例報告	359

LIST OF FIGURES

Figure 1.	TGC, TC および MINO の構造式	320
Figure 2.	分子モデルによる TGC と TC および MINO のリボソームとの結合様式の差異	321
Figure 3.	TGC と 30S リボソームサブユニット 16S rRNA の A 部位の結合を示す構造式	321
Figure 4.	<i>E.coli</i> (H00-429) に TGC および MINO を作用させた時の殺菌曲線	329
Figure 5.	<i>E.coli</i> (PT 4822) に MIC の 4 倍濃度を作用させた時の殺菌曲線	330
Figure 6.	¹⁴ C-TGC 50 mg を単回静脈内投与後の放射能累積排泄率 (平均値 ± 標準偏差, n=3)	332
Figure 7.	TGC の代謝経路	333
Figure 8.	日本人健康被験者に TGC を 30 分かけて反復静脈内投与した時の投与 1 日目および 投与 10 日目の血清中 TGC 濃度推移 (n=8 または 7, 平均値および標準偏差)	334
Figure 9.	外国人健康被験者に TGC を 60 分かけて反復静脈内投与した時の投与 1 日目および 投与 10 日目の血清中 TGC 濃度推移 (n=6, 平均値 + 標準偏差)	335
Figure 10.	健康被験者および重度肝障害を有する被験者における定常状態時の 血清中 TGC 濃度推移のシミュレーション	336

略号一覧

略称・略号	省略していない表現または定義	
AC	alveolar cell	肺胞細胞
AGs	aminoglycosides	アミノグリコシド (アミノ配糖体) 系薬
ALT	alanine aminotransferase	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AMK	amikacin	アミカシン
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _(0-∞)	area under the serum concentration-time curve from time 0 to infinity	無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _(0-τ)	area under the serum concentration-time curve during the dosing interval τ (12 hours)	投与間隔 τ 時間 (τ=12 時間) の濃度-時間曲線下面積
AUC _(0-τ, ss)	area under the serum concentration-time curve during the dosing interval τ (12 hours) at steady state	定常状態における投与間隔 τ 時間 (τ=12 時間) の濃度-時間曲線下面積
AUC (0-t)	area under the serum concentration-time curve from time 0 to time t	t 時間までの濃度-時間曲線下面積
AZT	aztreonam	アズトレオナム
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CA	Canada	カナダ
CAP	community-acquired pneumonia	市中肺炎
CART	classification and regression tree	分類・回帰木
CAZ	ceftazidime	セフトアジジム
CFU	colony forming unit	-
CI	confidence interval	信頼区間
cIAI	complicated intra-abdominal infection	複雑性腹腔内感染症
CL	colistin	コリスチン
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLSI	clinical and laboratory standards institute	臨床・検査標準協会
C _{max}	peak serum concentration	最高血清中濃度
CPFX	ciprofloxacin	シプロフロキサシン
CPMP	committee for proprietary medicinal products	欧州医薬品委員会
cSSSI	complicated skin and skin structure infection	複雑性皮膚・軟部組織感染症
CYP	cytochrome	チトクロム
DMPPC	methicillin	メチシリン
DOXY	doxycycline	ドキシサイクリン
ELF	epithelial lining fluid	気道上皮被覆液
ESBL	extended-spectrum beta-lactamase	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
ETPM	ertapenem	エルタベネム
EUCAST	the European committee on antimicrobial susceptibility testing	欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会
FDA	food and drug administration	米国食品医薬品局
fe	percentage of dose excreted in urine (as unchanged drug)	尿中 (未変化体) 排泄率
GM	gentamicin	ゲンタマイシン
HAP	hospital-acquired pneumonia	院内肺炎
IAI	intra-abdominal infection	腹腔内感染症
IC ₅₀	concentration corresponding to 50% inhibition	50% 阻害濃度
IDSA	infectious diseases society of America	米国感染症学会
INR	international normalized ratio	国際標準比
IPM	imipenem	イミペネム
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase	-

LVFX	levofloxacin	レボフロキサシン
LZD	linezolid	リネゾリド
MBL	metallo- β -lactamase	メタロ β -ラクタマーゼ
MDRA	multi-drug resistant <i>Acinetobacter</i>	多剤耐性アシネトバクター
ME	microbiologically evaluable	細菌学的効果評価可能
MEPM	meropenem	メロペネム
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	concentrations that inhibit growth of 50% of isolates	50%の分離菌の発育を阻止する濃度
MIC ₉₀	concentrations that inhibit growth of 90% of isolates	90%の分離菌の発育を阻止する濃度
MINO	minocycline	ミノサイクリン
MNZ	metronidazole	メトロニダゾール
MRAB	multi-drug resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	多剤耐性アシネトバクター・バウマニ
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
NDM-1	New Delhi metallo β -lactamase-1	-
LZD	linezolid	リネゾリド
PD	pharmacodynamic	薬力学
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
RP	resistant pathogens	耐性菌
RFP	rifampicin	リファンピシン
SSSI	skin and skin structure infection	皮膚・軟部組織感染症
ST	sulfamethoxazole-trimethoprim	スルファメトキサゾール・トリメトプリム
t _{1/2}	terminal-phase half-life	終末相消失半減期
TAZ/PIPC	tazobactam/piperacillin	タゾバクタム/ピペラシリン
TC	tetracycline	テトラサイクリン
T.E.S.T.	tigecycline evaluation and surveillance trial	-
TGC	tigecycline	チゲサイクリン
T _{max}	time of peak concentration	最高血清中濃度到達時間
TOB	tobramycin	トブラマイシン
TOC	test of cure	治癒判定
US	United States	米国
VAP	ventilator-associated pneumonia	人工呼吸器関連肺炎
VCM	vancomycin	バンコマイシン
VRE	vancomycin-resistant Enterococci	バンコマイシン耐性腸球菌
V _{ss}	volume of distribution at steady-state	定常状態の分布容積
WW	worldwide	ワールドワイド

I. Executive Summary

1. 作用機序、抗菌活性および耐性

- ①チゲサイクリンは、グリシルサイクリン系の抗菌薬であり、ESBL 産生菌、AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生菌、Carbapenemase またはメトロ β -ラクタマーゼ産生腸内細菌科、NDM-1 産生腸内細菌、多剤耐性のアシネトバクター属、およびその他の耐性菌を含むグラム陰性菌に抗菌活性を示すが、緑膿菌、プロテウス属、プロビデンシア属などに対しては無効である。
- ②海外では、MRSA, VRE など耐性グラム陽性菌やレジオネラ属などの非定型菌にも使用されている。
- ③作用機序は、細菌のタンパク合成阻害であり静菌的に抗菌作用を示すが、他のテトラサイクリン系と結合部位が異なるため、従来のテトラサイクリン系と交叉耐性を示しにくい。
- ④AcrAB などの多剤排出トランスポーターの発現によるチゲサイクリン耐性株が報告されているが、現時点で耐性化が進んでいるわけではない。

2. 用法・用量と PK-PD

- ①用法・用量は、通常成人に、チゲサイクリンとして初回用量 100 mg、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。欧米において承認されている用法・用量も同様である。
- ②チゲサイクリンは静脈内投与後組織へ分布し、血清中濃度は速やかに低下し、その後緩やかに消失し $t_{1/2}$ は約 56 時間である。¹⁴C-ラベル体投与後 10 日間で放射能の約 59% が糞便中から回収され、約 33% が尿中から回収された。
- ③チゲサイクリンの主な排泄経路は、未変化体チゲサイクリンの胆汁排泄であるため、重度肝障害 (Child Pugh 分類 C) を有する患者において、100 mg 投与後 12 時間ごとの維持用量を 25 mg に減ずるのが望ましい。
- ④チゲサイクリンの細菌学的効果は AUC/MIC と相関する。cSSSI および cIAI において高い細菌学的および臨床効果を得るための AUC/MIC のターゲット値はそれぞれ 17.9 および 6.96 と推定された。

3. 安全性

- ①チゲサイクリンの主な副作用は、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状である。
- ②海外の第 3 相および第 4 相試験の統合解析の結果、チゲサイクリン群で治験薬との因果関係を問わない死亡率が高い傾向が認められた。チゲサイクリンと死亡の関連性は明らかではない。しかしながら、チゲサイクリン投与の際はリスク・ベネフィットを考慮することが必要である。
- ③院内肺炎に対する効果と安全性は確立していない。
- ④テトラサイクリン系抗菌薬と構造が類似しているため、光線過敏症、頭蓋内圧上昇などの類似の有害事象が認められる。また、歯牙着色の可能性があり、8 歳以下の小児に使用すべきでない。
- ⑤妊娠中の女性に使用すると骨形成遅延に伴う重量減少など胎児に有害である。妊婦および授乳婦に安全性は確立されていない。
- ⑥18 歳以下の小児などに対する有効性および安全性は確立していない。
- ⑦国内における本剤の使用経験が限られていることから、今後の安全性情報の集積が必要である。

4. 適応となる感染症と治療時の留意点

チゲサイクリンの〔効能及び効果〕および〔効能・効果に関連する使用上の注意〕は、以下のとおりである。

〔効能及び効果〕

(適応菌種) 本剤に感性的大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属。ただし、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・熱傷およ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およ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。

〔留意点〕

- ①他の抗菌薬不応例 (特に ESBL 産生株など) でかつ、 β -ラクタム系薬 (β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬、第 3-4 世代セフェム系薬、カルバペネム系薬)、フルオロキノロン系薬、アミノ配糖体系薬のうち 2 系統以上に耐性を示す場合に治療対象とする。
- ②他の抗菌薬が無効か使用できない患者が対象となるため、エンピリックな使用は慎むこと。

- ③感染症専門医など感染症の治療に十分な知識と経験をもつ医師の指導の下で使用する。
- ④使用にあたっては、保菌か感染症かの鑑別およびソースコントロールが重要である。
- ⑤原因微生物に対するチゲサイクリン、および他の抗菌薬に対する薬剤感受性試験を実施すること。
- ⑥第3相および第4相臨床試験の計13比較対照試験を集積して解析した結果、対照薬群と比較しチゲサイクリン投与群では死亡が高率に認められたため、チゲサイクリン投与の際はリスク・ベネフィットを考慮すること。
- ⑦複数菌感染症には十分注意すること。特に、緑膿菌は感受性を示さないの、緑膿菌との混合感染には、抗緑膿菌作用をもつ抗菌薬による併用療法を実施すること。
- ⑧チゲサイクリンの基本的な投与期間は5~14日以内とし、安全性、耐性化の観点から安易な長期使用は慎むこと。
- ⑨米国で承認されている市中肺炎に関しては、国内での使用経験がないので現時点では推奨できない。
- ⑩外国で承認されているMRSA, VRE, 嫌気性菌など、あるいはESBL産生菌に関しては、すでに国内で承認されている選択肢を優先すること。
- ⑪外国で多剤耐性グラム陰性菌感染症に対する緊急避難的にチゲサイクリンを使用した経験が報告されているが、一般的使用として推奨するものではない。参考までに、菌血症を伴うような重症例では、抗緑膿菌作用をもつ抗菌薬などとの併用が多く報告されている。

II. はじめに

チゲサイクリン (TGC) 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抗菌薬であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌 (緑膿菌を除く)、非定型菌、嫌気性菌に抗菌活性を示す広域な抗菌スペクトルを有する。TGC は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) などの多剤耐性グラム陽性菌のほか、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生のグラム陰性菌にも抗菌活性を示すように、広域な抗菌スペクトルを示すが、その抗菌活性は薬剤不活化、リボソームの保護、能動排出ポンプなどの発現による耐性化の影響を受けない。

一方、世界的な抗菌薬の頻用・乱用は薬剤耐性菌の蔓延を招き、薬剤耐性菌の発現頻度は増加していることから、早急に医療対策を講じる必要がある。薬剤耐性菌の種類として、強毒・侵襲型を含むMRSA, VRE, ESBL産生グラム陰性菌、多剤耐性 *Acinetobacter* 属などがあり、その種類も増加している。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ともに減少傾向にある。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い。

一般に多剤耐性は、複数の耐性機序が同時に発現して生じることが多い。その耐性機序の一つである β -ラクタマーゼ産生は、グラム陰性菌の β -ラクタム系耐性獲得の主な原因である。*Escherichia coli* や *Klebsiella pneumoniae* で多く認められるESBLは、新世代セファロスポリン系抗菌薬やアズトレオナム (AZT) の抗菌活性を消失させる。ESBL以外にも、腸内細菌の一部がフルオロキノロン系抗菌薬に対して耐性を示し、その割合も増している¹⁻⁵⁾。2010年8月に報告されたNDM-1 (New Delhi metallo- β -lactamase-1) 多剤耐性菌の感染事例では、TGC およびコリスチン (CL) を除く抗菌薬に耐性を示していた^{6,7)}。

TGC は、現在、欧米のガイドライン⁸⁻¹⁰⁾で cSSSI および 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、2011年に欧州で公表された cIAI に対するガイドライン¹⁰⁾では、MRSA, VRE, ESBL産生腸内細菌科菌群、特に大腸菌および *Klebsiella* 属、*Acinetobacter* 属、および 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。わが国では、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およ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 (日本感染症学会、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、欧米では第一選択薬となっているような薬剤 (CL, TGC) をわが国でも早期に使用できるよう、2010年に「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」¹¹⁾を公表したことをうけ、ファイザー株式会社がわが国での開発を再開し、2012年9月承認を取得した。

ただし、わが国での開発に際しては、第1相臨床試験は日本人ボランティアで実施されたが、日本人の感染症患者を対象とした臨床評価は行われておらず、外国で実施された試験成績に基づいてまとめられている。また、多剤耐性菌に関する臨床経験は外国試験においても限られており、海外文献や少数の臨床使用経験などから得られた情報も参考にしている。

したがって、今後は本手引きに準じて慎重な使用を心がけながら、わが国の感染症患者における臨床成績を集積していくことが大切である。

III. 作用機序, 抗菌活性および耐性

Executive Summary

- ①チゲサイクリンは、グリシルサイクリン系の抗菌薬であり、ESBL 産生菌、AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生菌、Carbapenemase またはメタロ β -ラクタマーゼ産生腸内細菌科、NDM-1 産生腸内細菌、多剤耐性のアシネトバクター属、およびその他の耐性菌を含むグラム陰性菌に抗菌活性を示すが、緑膿菌、プロテウス属、プロビデンシア属などに対しては無効である。
- ②海外では、MRSA、VRE など耐性グラム陽性菌やレジオネラ属などの非定型菌にも使用されている。
- ③作用機序は、細菌のタンパク合成障害であり静菌的に抗菌作用を示すが、他のテトラサイクリン系と結合部位が異なるため、従来のテトラサイクリン系と交叉耐性を示しにくい。
- ④AcrABなどの多剤排出トランスポーターの発現によるチゲサイクリン耐性株が報告されているが、現時点で耐性化が進んでいるわけではない。

TGC 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 (MINO) の誘導体である (Fig. 1)¹²⁻¹⁷⁾。

TGC の化学構造上の特徴は、MINO の 9 位にグリシルアミド基が結合していることであり、このことによって、テトラサイクリン (TC) や MINO と同様、細菌のリボソーム 30S サブユニットに結合して細菌のタンパク質合成を抑制するが^{12,18)} TC や MINO とは異なる部位でリボソームに結合するため、リボソーム保護に起因する TC 耐性を受けないことが示唆されている。

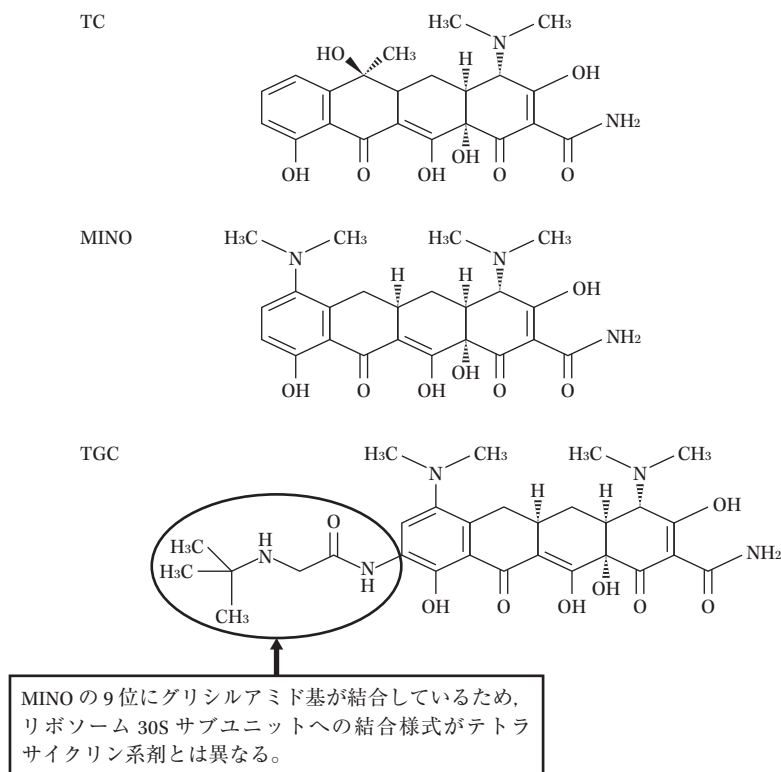


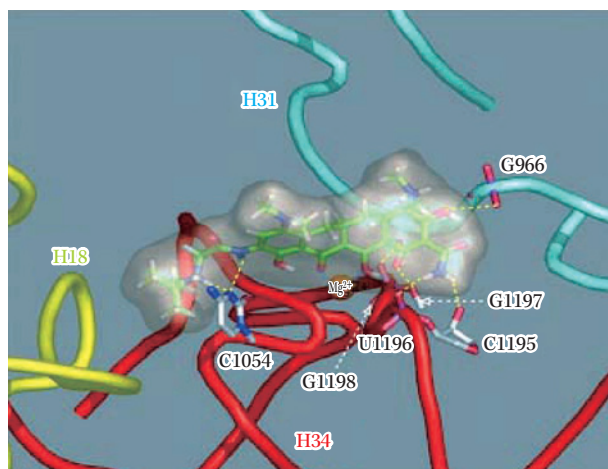
Fig. 1. TGC, TC および MINO の構造式 (文献 13)

1. 作用機序

TGC の作用機序については、30S リボソームサブユニット中 16S rRNA の A 部位に結合し、リボソーム阻害により抗菌作用を発揮していることが示唆されている¹⁹⁻²¹⁾。

分子モデルによる検討¹⁹⁾では、*Thermus thermophilus* 由来の 30S リボソームサブユニットを用いた X 線構造解析により、TGC が 30S リボソームサブユニットの A 部位に位置し、グリシルアミド基を介してサブユニットの H34 残基に結合していることが示された。なお、H34 残基との結合はテトラサイクリンなどの他の抗菌薬ではみられなかった (Fig. 2)。また、生物物理学的試験によって TGC が 30S リボソームサブユニット中 16S rRNA の A 部位に結合し、抗菌作用を発揮していることが示唆された (Fig. 3)。

A : TGC とリボソームとの結合様式



B : TC および MINO とリボソームとの結合様式

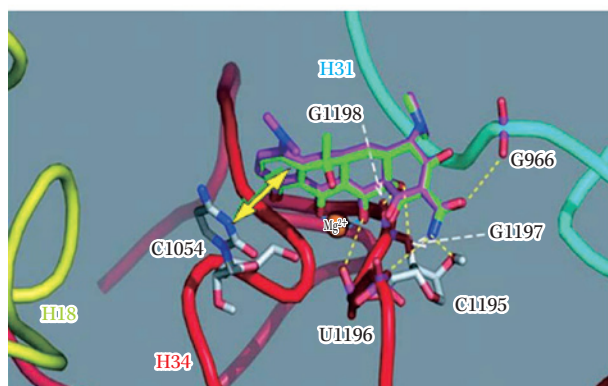


Fig. 2. 分子モデルによる TGC と TC および MINO のリボソームとの結合様式の差異 (文献 19)

RNA ヘリックス H34, H31 および H18 をそれぞれ赤, 青緑および黄色で示す。

TGC が 30S リボソームサブユニットの A 部位に位置し, グリシルアミド基を介してサブユニットの H34 残基に結合している (A)。

TC (緑色) および MINO (ピンク色) とリボソームの結合では H34 残基との結合はみられない (B)。

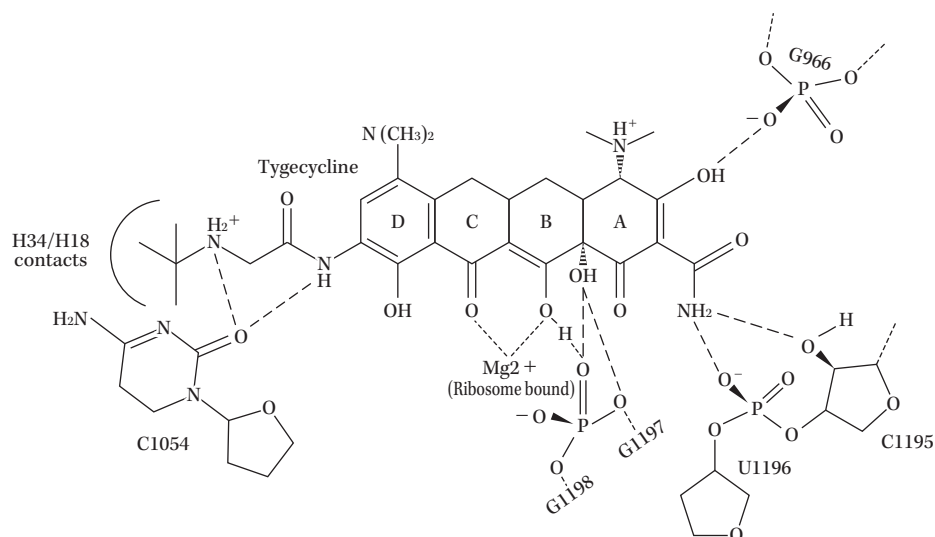


Fig. 3. TGC と 30S リボソームサブユニット 16S rRNA の A 部位の結合を示す構造式 (文献 19)

点線は水素結合を示す。TGC が 16S rRNA の A 部位に結合すると Mg^{2+} イオンとの複合体が形成される。TGC のグリシルアミド基は H34 残基と結合する。

2. 抗菌活性

1) TGC の抗菌活性

TGC はグラム陽性菌，グラム陰性菌（緑膿菌を除く），非定型菌（*Legionella* 属，*Mycoplasma* 属および *Chlamydia* 属），嫌気性菌に抗菌活性を示し，また，MRSA や VRE などの多剤耐性グラム陽性菌のほか，ESBL 産生のグラム陰性菌にも抗菌活性を示すように，広域な抗菌スペクトルを示す²²⁻²⁸⁾。

TGC のグラム陽性菌，グラム陰性菌に対する抗菌力²⁷⁾を Table 1 に，非定型菌（*Legionella* 属，*Mycoplasma* 属および *Chlamydia* 属）に対する抗菌力²⁸⁾を Table 2 に示す。

Table 1. TGC のグラム陽性菌，グラム陰性菌に対する抗菌活性

菌種 (株数)	範囲	MIC (mg/L)	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. coli</i> (464)	0.064-8	0.125	0.5
<i>K. pneumoniae</i> (350)	0.064-16	0.5	1
<i>Enterobacter</i> spp. (247)	0.064-16	0.5	2
<i>Enterobacteriaceae</i> イミペネム (IPM) 耐性 (110)	0.125-16	0.5	1
<i>Acinetobacter</i> spp. IPM 感受性 (47)	0.064-4	0.5	1
<i>Acinetobacter</i> spp. IPM 耐性 (187)	0.25-4	1	1
<i>M. catarrhalis</i> (39)	0.032-1	0.032	0.125
<i>Enterococcus</i> spp. バンコマイシン (VCM) 感受性 (361)	0.032-0.5	0.125	0.125
<i>Enterococcus</i> spp. VCM 耐性 (151)	0.032-0.25	0.064	0.125
<i>S. aureus</i> メチシリン感受性 (167)	0.032-0.5	0.125	0.25
<i>S. aureus</i> メチシリン耐性 (338)	0.125-1	0.125	0.25
<i>S. pneumoniae</i> ペニシリン感受性 (35)	0.032-2	0.25	1
<i>S. pneumoniae</i> ペニシリン耐性 (35)	0.125-2	0.5	1

Table 2. TGC の非定型菌に対する抗菌活性

菌種 (株数)	範囲	MIC (mg/L)
		MIC ₉₀
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (10)	0.125-0.25	0.125
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (30)	0.06-0.25	0.25
<i>Legionella</i> spp. (100)	0.5-8	8

一方，TGC は，*Pseudomonas* 属，*Proteus* 属，*Providencia* 属に対する抗菌活性は他の菌に対する活性よりも低いと報告されている²⁹⁻³²⁾ (Table 3)。

Table 3. *Pseudomonas* 属，*Proteus* 属，*Providencia* 属に対する抗菌活性

菌種	[株数]	範囲	MIC	
			MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Proteus mirabilis</i>	20	2->8	4	8
	88	1-8	4	8
	155	1-32	8	16
<i>Proteus vulgaris</i>	30	0.12-16	4	4
<i>Providencia rettgeri</i>	10	2-8	4	8
<i>Providencia stuartii</i>	10	1-8	4	8
<i>Pseudomonas</i> spp.	10	0.5->8	1	>8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	4->8	8	>8
	50	0.5-32	16	32
	60	4-32	8	16

2) ブレイクポイント

米国および欧州で適応菌種として承認されているおもな菌種についての EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: 欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会) のブレイクポイントを Table 4 に記載

する。なお、2012年の時点では、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ではブレイクポイントは定められていない。

Table 4. EUCAST における TGC のブレイクポイント^a

菌種	MIC (μg/mL)		阻止円直径 (mm)	
	感受性	耐性	感受性	耐性
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	2	18 ^b	15 ^b
<i>Staphylococcus</i> spp.	0.5	0.5	18	18
<i>Enterococcus</i> spp.	0.25	0.5	18	15
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C および G	0.25	0.5	19	16
<i>Acinetobacter</i> spp.	IE	IE	IE	IE
<i>Pseudomonas</i> spp.	—	—	—	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	IE	IE	IE	IE
<i>M. catarrhalis</i>	IE	IE	IE	IE

—: 抗菌活性が低く治療に適さないため、感受性試験は推奨されない、IE: 有効性が確定されていない。

^aEUCAST clinical breakpoint table (version 2.0, valid from 2012-01-01)

^b*E. coli* の成績のみ記載

3) わが国で承認されている適応菌種に対する TGC の抗菌活性

わが国での TGC の適応菌種は、本剤に感性の多剤耐性グラム陰性菌 (大腸菌, *Citrobacter* 属, *Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属, *Acinetobacter* 属) である。

わが国における適応菌種の TGC に対する臨床分離株の感受性を、海外臨床分離株と比較した (Table 5)。比較には、T.E.S.T. (Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial) 試験のデータを用いた。日本国内で分離された好気性菌の TGC に対する感受性は、アジアおよび世界各地で分離された好気性菌の感受性とほぼ同等であった。

Table 5. 日本および海外臨床分離株の MIC₉₀ の比較

菌種	MIC (μg/mL)		
	SENTRY 試験 2003-2004 ^a	T.E.S.T. 試験 ^b	
	日本	アジア ^c	世界各地
<i>C. freundii</i>	0.5 [11]	ND ^d	ND ^d
<i>E. cloacae</i>	2 ^e [26]	1 [852]	2 [17,977]
<i>E. coli</i>	0.25 [141]	0.5 [1,243]	0.5 [27,338]
<i>K. pneumoniae</i>	1 [52]	2 [1,138]	2 [21,297]
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 ^f [16]	2 [698]	2 [13,138]

値は MIC₉₀。括弧内は株数。

^aPfizer 社内資料

^b<http://www.testsurveillance.com> (2011 年 7 月時点)

^c中国、香港、韓国、フィリピン、シンガポールおよび台湾の分離株

^dND: T.E.S.T. 試験では本菌種は検討せず

^e*Enterobacter* spp. のデータ

^f*Acinetobacter* spp. のデータ

4) 耐性菌に対する TGC の抗菌活性

(1) テトラサイクリン耐性遺伝子をもつ病原菌に対する TGC の抗菌活性

テトラサイクリン排出またはリボソーム保護に関連した各種耐性遺伝子を発現する *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis* と各感受性株について、MIC を測定した³³⁾。TC または MINO への感受性あるいは耐性にかかわらず、TGC の MIC に差はなかった (Table 6)。

Table 6. 各種テトラサイクリン耐性遺伝子をもつ株に対する TGC, MINO, TC の *in vitro* 抗菌活性

菌種	テトラサイクリン耐性遺伝子	表現型	MIC (μg/mL) ^a		
			TGC	MINO	TC
<i>E. coli</i>	<i>tetA</i>	排出	0.5	4	32
<i>E. coli</i>	<i>tetB</i>	排出	0.5	16	>32
<i>E. coli</i>	<i>tetC</i>	排出	0.25	4	>32
<i>E. coli</i>	<i>tetD</i>	排出	0.25	8	>32
<i>E. coli</i>	<i>tetM</i>	リボソーム保護	0.25	>32	>32
<i>E. coli</i>	なし	感受性	0.25	1	1
<i>S. aureus</i>	<i>tetK</i>	排出	0.5	0.25	>32
<i>S. aureus</i>	<i>tetM</i>	リボソーム保護	0.5	4	>32
<i>S. aureus</i>	なし	感受性	0.25	0.06	0.12
<i>E. faecalis</i>	<i>tetM</i>	リボソーム保護	0.25	16	>32
<i>E. faecalis</i>	なし	感受性	0.25	1	8

^aAgar dilution method を用いて MIC を測定した。

テトラサイクリン排出トランスポーター遺伝子 3 種 [*tetB*, *tetC*, *tetK*] を発現する株と感受性株を用いて各種の排出ポンプを発現している *E. coli* に対する TGC の活性を測定した³⁴⁾。TGC は、排出ポンプを介したテトラサイクリン耐性株 3 種のいずれに対しても優れた抗菌活性を示し、TGC の MIC は親株の値と同じであった (Table 7)。この結果は、TGC が、*tetB* ポンプに関連したテトラサイクリン排出共役プロトン輸送を阻害しないことを示し、TGC が、テトラサイクリン排出トランスポーターに認識されないことを示唆している。

Table 7. 各種の排出ポンプ関連遺伝子のあるプラスミドを保有する *E. coli* 株および感受性株に対する TGC, MINO, ドキシサイクリン (DOXY) および TC の MIC

抗菌薬	MIC μg/mL			
	感受性 KAM3	KAM3 <i>tetB</i>	KAM3 <i>tetC</i>	KAM3 <i>tetK</i>
TGC	0.125	0.125	0.125	0.125
MINO	0.25	2	0.5	0.25
DOXY	0.25	8	2	1
TC	0.5	128	32	16

(2) ESBL 産生腸内細菌に対する TGC の抗菌活性

β-ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性は、ESBL 産生グラム陰性菌で検討されている。

世界各国の医療施設で分離された ESBL 産生 *E. coli* および *K. pneumoniae* に対する TGC の抗菌活性が検討されている^{35~37)}。これらの *E. coli* 分離株および *K. pneumoniae* 分離株の MIC を、ESBL の有無で層別化し、Table 8 に示す。その結果、*E. coli* および *K. pneumoniae* のいずれにおいても、TGC の MIC₉₀ は ESBL 産生株と非産生株で同等であった。

Table 8. ESBL 産生 *E. coli* および *K. pneumoniae* に対する TGC の抗菌活性

菌種	ESBL 産生	株数	MIC (μg/mL)		
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. coli</i>	—	1,108	≤0.12-4	0.25	0.5
	+	179	≤0.12-1	0.25	0.5
<i>E. coli</i>	ND	620	0.03-2	0.12	0.25
	+	13	0.12-0.5	0.25	0.25
<i>K. pneumoniae</i>	ND	543	0.06-8	0.5	2
	+	61	0.12-8	1	2
<i>E. coli</i>	—	5,026	0.03-4	0.25	0.5
	+	263	0.03-2	0.25	0.5
<i>Klebsiella</i> spp.	—	1,771	0.06-8	0.5	2
	+	356	0.12-4	1	4

ND: 検討せず

ギリシャの医療施設由来の臨床分離株に対する調査研究では、ESBL およびメタロ β -ラクタマーゼ（以下、MBL）を産生する *E. coli* 分離株および *K. pneumoniae* 分離株について検討が行われた³⁸⁾。その結果、TGC の感受性には、ESBL 産生株、MBL 産生株および β -ラクタマーゼ非産生株間に明確な差は認められなかった（Table 9）。

Table 9. ESBL または MBL 産生 *E. coli* および *K. pneumoniae* に対する TGC の抗菌活性

菌種	β -ラクタマーゼ	株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. coli</i>	非産生	43	0.06-1	0.12	0.5
	ESBL 産生	33	0.06-1	0.12	0.5
	MBL 産生	6	0.12-0.5	NA	NA
<i>K. pneumoniae</i>	非産生	98	0.06-4	0.5	2
	ESBL 産生	27	0.25-4	1	2
	MBL 産生	26	0.12-2	0.5	2
	ESBL& MBL	28	0.12-2	0.5	2

NA：算出せず

北米、南米および欧州の血流感染患者から分離されたグラム陰性菌に対する TGC の抗菌活性が検討されており³⁹⁾、その結果、*E. coli* でも *K. pneumoniae* でも、ESBL 陽性株と ESBL 陰性株で TGC の MIC に差はほとんどみられなかった（Table 10）。また、TGC の MIC₅₀ および MIC₉₀ は、IPM と同等か 1-2 管高かった。

Table 10. ESBL 産生 *E. coli* および *K. pneumoniae* に対する抗菌活性

菌株	ESBL [株数]	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		薬剤	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. coli</i>	陰性 [43]	TGC	0.06-2	0.12	0.25
		TC	≤ 4 ->8	≤ 4	>8
		IPM	≤ 0.06 -1	0.12	0.25
		TAZ/PIPC	0.5->128	2	8
		CPFX	≤ 0.25 ->2	≤ 0.25	>2
	陽性 [35]	TGC	0.06-0.5	0.12	0.5
		TC	≤ 4 ->8	>8	>8
		IPM	≤ 0.06 -0.5	0.12	0.5
		TAZ/PIPC	1->128	128	>128
		CPFX	≤ 0.12 ->2	≤ 0.25	>2
<i>K. pneumoniae</i>	陰性 [37]	TGC	0.06-4	0.25	1
		TC	≤ 4 ->8	≤ 4	>8
		IPM	≤ 0.06 -0.5	0.12	0.25
		TAZ/PIPC	0.12-128	4	8
		CPFX	0.12->2	≤ 0.25	≤ 0.25
	陽性 [61]	TGC	0.06-4	0.25	1
		TC	≤ 4 ->8	≤ 4	>8
		IPM	≤ 0.06 -2	0.25	0.5
		TAZ/PIPC	4->128	>128	>128
		CPFX	≤ 0.25 ->2	≤ 0.25	>2

MIC は微量液体希釈法で測定した。

ESBL の表現型の特定は NCCLS が推奨する確認試験方法で実施した。

ESBL 産生腸内細菌科細菌 (*E. coli* [172 株], *K. pneumoniae* [75 株], *K. oxytoca* [9 株], *E. cloacae* [16 株], *E. aerogenes* [3 株], *E. gergoviae* [1 株], *C. freundii* [3 株], *C. amalonaticus* [1 株], *Salmonella* spp.[5 株]) において、TGC の活性が測定された⁴⁰⁾。TGC はこれらの分離株に抗菌活性を示し、MIC₉₀ が 1 $\mu\text{g/mL}$ (MIC 範囲 0.12-4 $\mu\text{g/mL}$) と十分な感受性を示した。TGC と同等の活性を示した薬剤は、IPM (MIC₉₀=0.5 $\mu\text{g/mL}$) およびメロペネム (MEPM: MIC₉₀=1 $\mu\text{g/mL}$) のみであった。PCR 分析から、*E. coli* 株の 70.9% および *K. pneumoniae* 株の 34.7% が CTX-M 型 ESBL 遺伝子を保有していることが明らかになった。SHV 型 ESBL 遺伝子および TEM 型 ESBL 遺伝子を保有している *E. coli* 株はそれぞれ 16.9% および 12.2% であり、同保有 *K. pneumoniae* はそれぞれ 44% および 21.3% であった。

(3) AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性

AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生 *K. pneumoniae* に対する TGC の抗菌活性が検討されている⁴¹⁾。TGC の *K. pneumoniae* 野生株および AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生株に対する MIC₉₀ は、それぞれ 0.5 および 2 $\mu\text{g/mL}$ であった。一方、CTRX, IPM, レボフロキサシン (LVFX) および MINO の AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生株に対する MIC₉₀ は、128, 32, 64 および 32 $\mu\text{g/mL}$ であった (Table 11)。

Table 11. *K. pneumoniae* に対する抗菌活性

菌種 [株数]	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		範囲	50%	90%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [100]	TGC	0.25-4	0.5	0.5
	CTRX	≤ 0.06 -128	≤ 0.06	0.12
	IPM	≤ 0.06 -2	0.25	0.5
	LVFX	≤ 0.06 -16	≤ 0.06	0.25
	MINO	1-64	2	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生) [40]	TGC	0.5-4	1	2
	CTRX	4->128	32	128
	IPM	0.12-64	1	32
	LVFX	≤ 0.06 -64	2	64
	MINO	1->64	8	32

また、*E. coli* 臨床分離株 (ESBL 産生株, AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生株および carbapenem [ertapenem] 感受性低下株) を用いて、各菌株の感受性が検討されている⁴²⁾ (Table 12)。その結果、TGC の MIC は ESBL 産生株では 0.5 mg/L, AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生株では 0.12~0.5 mg/L, carbapenem (ertapenem) 感受性低下株でも 0.12~0.5 mg/L であり、これらの感受性にはほとんど差がなく、また、報告されている *E. coli* の MIC とほぼ同等であったとされている。

以上のように *E. coli* では、AmpC 型 β -ラクタマーゼの産生は TGC の抗菌力に影響を及ぼさなかった。

Table 12. *E. coli* に対する抗菌活性

<i>E. coli</i> 株	MIC (mg/L)						
	TGC	CTRX	CFPM	CPFX	GM	ertapenem	TAZ/PIPC
59096-ESBL	0.5	32	4	32	0.25	0.03	1
62188-ESBL	0.5	128	16	32	16	0.06	1
62199-ESBL	0.5	256	16	32	0.5	0.03	8
61550-AmpC	0.5	8	1	1	8	0.03	8
62567-AmpC	0.25	64	1	32	0.5	0.03	8
63370-AmpC	0.12	32	1	0.03	0.25	0.03	4
78967-CRS	0.5	128	4	0.5	0.5	0.12	256
80960-CRS	0.25	128	64	32	1	0.25	4
81687-CRS	0.12	128	64	32	32	0.25	128

CRS : carbapenem (ertapenem) 感受性低下株

(4) Carbapenemase またはメタロ β -ラクタマーゼ産生腸内細菌科に対する抗菌活性

2000 年から 2005 年に世界各地で分離された Carbapenemase またはメタロ β -ラクタマーゼ (MBL) 産生腸内細菌科に対する TGC の抗菌力を Table 13 に示す⁴³⁾。TGC は、Carbapenemase または MBL 産生腸内細菌科に対して抗菌活性を示し、MIC₉₀ は 1 $\mu\text{g/mL}$ であった。

Table 13. Carbapenemase またはメタロ β -ラクタマーゼ産生腸内細菌科に対する抗菌活性

菌種	株数	Carbapenemase の型	医療施設		TGC の MIC 幅 ($\mu\text{g/mL}$)
			施設数	場所 (採取株数)	
<i>K. pneumoniae</i>	53	KPC-2/3	4	New York, NY (37)	0.25-4
		KPC-2	1	Mineola, NY (6)	1-2
		VIM-1	1	Athens, Greece (10)	0.12-1
<i>K. oxytoca</i>	7	KPC-2	2	Little Rock, AK (3)	0.25-0.5
		KPC-2/3	1	New York, NY (3)	0.12-1
		KPC-3	1	Charlottesville, VA (1)	0.5
<i>C. freundii</i>	9	KPC-2/3	2	New York, NY (7)	0.25-2
		KPC-2	1	Mineola, NY (1)	1
		KPC-3	1	Wilmington, DE (1)	0.12
<i>E. cloacae</i>	22	KPC-2/3	2	New York, NY (3)	0.12-0.5
		KPC-2	1	Charlottesville, VA (3)	0.5
		NMC-A	1	New York, NY (1)	0.12
		IMP-1	1	Istanbul, Turkey (10)	0.25-0.5
			1	Ankara, Turkey (1)	1
			1	Madrid, Spain (2)	0.25-0.5
		VIM-1	1	Genoa, Italy (1)	0.25
			1	Catania, Italy (1)	0.25
			1	New York, NY (1)	0.25
			1	New York, NY (1)	2
<i>E. gergoviae</i>	1	KPC-3	1	New York, NY (1)	0.25
<i>E. hormaechei</i>	1	KPC-2	1	New York, NY (1)	2
<i>S. marcescens</i>	7	KPC-2/3	2	New York, NY (2)	0.5-2
		SME-1	1	Mineola, NY (1)	0.5
			1	New York, NY (1)	0.5
			1	Seattle, WA (1)	1
<i>E. coli</i>	4	KPC-2/3	1	Houston, TX (2)	0.5-1
			2	New York, NY (3)	0.12-1
			1	Cleveland, OH (1)	0.12

(5) CPFX 耐性 *E. coli* に対する抗菌活性

シプロフロキサシン (CPFX) 耐性 *E. coli* に対する感受性を検討した結果³²⁾, CPFX に対する感受性に関係なく, TGC の MIC の範囲は 0.5~2 $\mu\text{g/mL}$ であり, また, MIC₅₀ および MIC₉₀ は, CPFX 感受性株, 耐性株とも 1 $\mu\text{g/mL}$ であった (Table 14)。

Table 14. CPFX 耐性 *E. coli* に対する抗菌活性

分類 [株数]	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
CPFX 感受性 [56]	TGC	0.5-2	1	1
	CPFX	≤ 0.06 -1	≤ 0.06	0.25
CPFX 耐性 [58]	TGC	0.5-2	1	1
	CPFX	4-256	16	64

また, スペインの医療施設 20 施設から収集した CPFX 耐性 *E. coli* (58 株) および CPFX 感受性 *E. coli* (59 株) において, TGC 感受性を検討した⁴⁵⁾。その結果, CPFX 耐性および感受性株に対する TGC の MIC₉₀ は, いずれも 0.125 $\mu\text{g/mL}$ であった。

以上のように, フルオロキノロン耐性は TGC の抗菌力に影響を及ぼさなかった。

(6) NDM-1 (New Delhi metallo- β -lactamase 1) 産生腸内細菌に対する抗菌活性

インド, パキスタンおよびイギリスで分離した NDM-1 産生腸内細菌の感受性を検討した結果, TGC の MIC₉₀ は 2~8 $\mu\text{g/mL}$ であった⁶⁾。

(7) 多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* に対する抗菌活性

2004 年以降の多剤耐性またはカルバペネム耐性の *A. baumannii* に対する TGC の抗菌力を Table 15 にまとめた²⁴⁻²⁶⁾。TGC は, 多剤耐性および IPM 耐性の *A. baumannii* に対して抗菌活性を示し, MIC₉₀ は 2 または 4 $\mu\text{g/mL}$ であった。

Table 15. 多剤耐性 *A. baumannii* に対する抗菌活性

菌種	株数	抗菌薬	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>A. baumannii</i> (78% が IPM 耐性)	49	IPM TGC	1-128 1-4	32 2	128 2
多剤耐性 <i>A. baumannii</i>	215	CL	≤ 0.06 -16	0.5	2
		IPM	≤ 0.125 - ≥ 64	≤ 0.125	1
		TGC	≤ 0.06 - ≥ 32	0.5	4
IPM 耐性 <i>A. baumannii</i>	42	CL	0.25-1	0.5	0.5
		IPM	64-128	64	64
		TGC	2-8	4	4

2010年にインドの医療施設から分離したカルバペネム耐性の *A. baumannii* について検討したところ⁷⁾, MIC は 0.5~1 $\mu\text{g/mL}$ であるとの報告もある。

(8) MRSA および VRE に対する抗菌活性

米国および欧州で承認されている TGC の適応症・適応菌種および用法・用量の詳細は VI. 3 項 Table 34 に示してある。わが国では適応外であるが, MRSA および VRE の抗菌活性を以下に示す。

① MRSA

VCM の MIC 値によって層別化 ($\leq 1 \mu\text{g/mL}$ / $> 1 \mu\text{g/mL}$) したメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 血液分離株 569 株に対する TGC の *in vitro* 活性を微量液体希釈法によって評価した⁴⁵⁾。TGC の MRSA 分離株に対する活性を Table 16 に示す。TGC は *in vitro* 活性を示し, いずれの分離株も, TGC に感受性を示した。

Table 16. TGC, VCM, ダプトマイシン (DAP) およびリネゾリド (LZD) の MRSA に対する抗菌活性

抗菌薬	MIC ($\mu\text{g/mL}$) で抑制された菌の割合 (%)								感受性 (%)	
	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	感性	耐性
VCM ^a	0	0	0	0.4	43.9	99.6	100	100	99.6	0.4
DAP ^b	0	2.1	58.5	99.6	100	100	100	100	100	
LZD ^c	0	0	0	0.4	14.6	100	100	100	100	
TGC ^d	1.9	25.1	64.1	100	100	100	100	100	100	

^a 感受性: CLSI および EUCAST によるブレイクポイント $\leq 2 \mu\text{g/mL}$

^b 感受性: CLSI および EUCAST によるブレイクポイント $\leq 1 \mu\text{g/mL}$

^c 感受性: CLSI および EUCAST によるブレイクポイント $\leq 4 \mu\text{g/mL}$

^d 感受性: EUCAST および US FDA によるブレイクポイント $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$

② VRE

VRE (*vanA* 遺伝子, *vanB* 遺伝子, *vanC-1* 遺伝子および *vanC-2/3* 遺伝子を有する菌を含む) の臨床分離株 37 株, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の臨床分離株 26 株および高度ペニシリン耐性肺炎球菌の臨床分離株 30 株に対する TGC の *in vitro* 活性を評価した⁴⁶⁾。VRE, MRSA およびペニシリン耐性肺炎球菌の各分離株は TGC に感受性を示した (Table 17)。

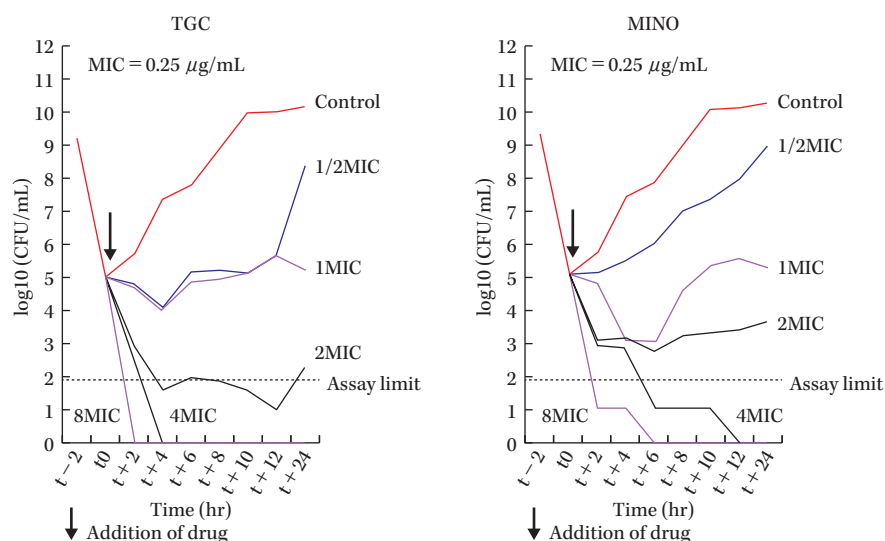
Table 17. TGC, VCM, ペニシリン (PCs) およびエリスロマイシン (EM) の VRE および MRSA に対する抗菌活性

菌種（株数）	VCM 耐性遺伝子	抗菌薬	MIC（μg/mL）	
			90%	範囲
<i>E. faecium</i> , <i>E. gallinarum</i> （11）	<i>vanA</i>	VCM	>128	>128
		TGC	0.125	0.125-0.25
<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> （11）	<i>vanB</i>	VCM	>128	64->128
		TGC	0.5	0.125-0.5
<i>E. gallinarum</i> （7）	<i>vanC</i> -1	VCM		8-16
		TGC		0.25-1
<i>E. casseliflavus/flavescens</i> （8）	<i>vanC</i> -2/3	VCM		4-8
		TGC		0.25-1
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> （26）		VCM	2	0.5-2
		TGC	1	0.25-2
VCM		0.5	0.25-0.5	
TGC		0.25	0.06-0.25	
PCs		4	2-4	
EM		16	≤0.125->128	

3. 殺菌曲線

E. coli および *K. pneumoniae* に対する TGC および MINO の殺菌作用を、MIC の 1/2 倍から 8 倍濃度で検討し、殺菌曲線を作成することにより、殺菌作用を検討した⁴⁷⁾。

TGC を MIC の 2 倍から 8 倍の濃度で用いて *E. coli* を培養したところ、2~8 時間以内に細菌数が 99.9% 減少し、TGC は MINO よりわずかに強い作用を示した (Fig. 4)。また、TGC を MIC の 8 倍の濃度で用いて *K. pneumoniae* を培養した時、10 時間以内に細菌数が 99.9% 減少し、TGC は MINO と同等の作用を示した。これらの結果から、*E. coli* および *K. pneumoniae* に対して TGC の殺菌作用が認められた。

Fig. 4. *E. coli* (H00-429) に TGC および MINO を作用させた時の殺菌曲線

また、TC 耐性遺伝子 *tetB* 保有株を含む *E. coli*, *K. pneumoniae* および *Acinetobacter* 臨床分離菌株に対する TGC, MINO およびセフトアジジム (CAZ) の殺菌作用を MIC の 4 倍濃度で検討し、殺菌曲線を作成することにより、作用時間および殺菌作用を検討した⁴⁸⁾。

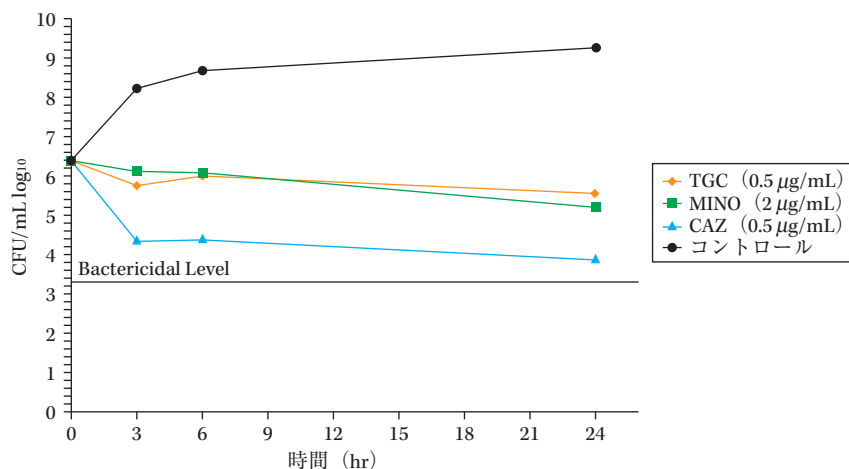
その結果、*E. coli* 1 株に対して殺菌作用 (CFU/mL の 3 $\log_{10}$ 以下の減少) が認められた。しかし、他の *E. coli* 分離株に対しては静菌的であった (Table 18, Fig. 5)。*K. pneumoniae* および *Acinetobacter* では、一定の傾向はみられなかった (Table 18)。このように TGC は、TC 耐性株を含む *E. coli* では菌株により殺菌的あるいは静菌的であった。一方、CAZ は、*E. coli* 1 株、*K. pneumoniae* 1 株に対してのみ殺菌作用を示した。ほとんどの分離株で、CAZ により細菌数は減少したが、*E. coli* 2 株、*Acinetobacter* 1 株では、細菌数の増加がみられた。

Table 18. MIC の 4 倍濃度で 24 時間培養した時の生菌数の変化 (log₁₀ CFU/mL)

菌種	TGC	MINO	CAZ
<i>E. coli</i> PT 4822	(-) 0.83	(-) 1.1	(-) 2.5
<i>E. coli</i> PT 4836	(-) 1.7	(-) 1.8	(-) 2.2
<i>E. coli</i> PT 4236	(-) 0.8	(-) 2.3	(+) 1.8
<i>E. coli</i> PT 4300	(-) 1.2	(-) 1.1	(+) 2.2
<i>E. coli</i> GC 1073 tet B	(+) 0.04	(-) 2.4	(-) 3.4
<i>E. coli</i> PT 5627	(+) 0.05	(-) 3.1	(-) 1.7
<i>E. coli</i> GC 3226	(-) 3.1	(-) 3.0	NT
<i>Acinetobacter</i> spp. GC 1245	(+) 1.1	(-) 1.2	(-) 0.11
<i>Acinetobacter</i> spp. GC 759	(-) 1.6	(-) 1.4	(+) 1.7
<i>K. pneumoniae</i> PT 4997	(-) 1.2	(-) 1.6	(-) 2.6
<i>K. pneumoniae</i> PT 5107	(-) 0.31	(-) 2.3	(-) 2.2
<i>K. pneumoniae</i> PT 4766	(-) 1.4	(+) 1.4	(-) 1.5
<i>K. pneumoniae</i> PT 4603	(+) 1.8	(+) 1.3	(-) 3.0
<i>K. pneumoniae</i> PT 4333	(+) 1.9	(+) 2.3	(-) 0.1
<i>K. pneumoniae</i> PT 4875	(+) 1.6	(+) 0.61	(-) 1.2

(-) : 細菌数の減少, (+) : 細菌数の増加, 殺菌作用 : 3 log₁₀ 以下に低下

NT : 検査せず

Fig. 5. *E. coli* (PT 4822) に MIC の 4 倍濃度を作用させた時の殺菌曲線

4. 耐性

TGC の耐性化については, すでに *AcrAB*, *AdeABC* および *RND* ファミリーなどの多剤排出トランスポーターの発現による機序が報告されており^{49~53)}, 今後耐性化が進む可能性を否定できない状況にある。

グリシルサイクリン系抗菌薬の耐性機構と耐性発現の可能性については, さまざまな検討が行われている^{13,14,54~56)}。グリシルサイクリン系抗菌薬は, TC の四員環炭素環骨格を有するが, TC の D 環に修飾したグリシルアミド基を付加すると, 排出およびリボソーム耐性 (リボソームの突然変異に対する親和性の改善による) の影響を受けない。TGC は MINO に側鎖を付加したものであり, D 環の 9 位が 9-tert-ブチル-グリシルアミド基に置換されている。TGC は, この D 環の大きな置換基によってもたらされる立体障害のために, ほとんどの抗菌薬耐性機序の影響を受けない。TGC は, リボソーム保護機序の存在下であっても, リボソーム 30S サブユニットに結合してタンパク質合成を阻害する一方, 細胞から薬物分子を排出するポンプにより排除される。排出機序およびリボソーム保護機序に加えて, 標的部位的修飾, 薬物分子の酵素的分解および DNA ジャイレースの突然変異などの抗菌薬耐性機序は TGC をはじめとするグリシルサイクリン系抗菌薬には影響を及ぼさない。

また, グリシルサイクリン系抗菌薬の耐性機構に外因性のテトラサイクリン耐性決定因子である *tet* 遺伝子は関係しておらず, TGC の感受性低下に際し *tet* ファミリー (*tetM*, *tetO* および *tetS*) には変化がみられない。TetM タンパク質の過剰発現は TGC 耐性の要件ではないことも明らかとなっている。

一方, TGC の耐性化の進行状況については, 広範なグローバルサーベイランス (T.E.S.T.) が実施されており, 2004

年から 2009 年の皮膚感染症における耐性化の状況に関する報告⁵⁷⁾では、TGC 以外の抗菌薬に対する *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli* および *Enterobacter* spp. の耐性化率の増加が認められているが、TGC に対するこれらの菌の耐性化率にはほとんど変化はみられていない。

また、2004 年から 2011 年の T.E.S.T. の集計⁵⁸⁾によると、TGC に感受性の菌の比率は、*K. pneumoniae* では 94%～96%、*E. coli* では 100%、*E. cloacae* では 93%～96% と、収集の年の如何にかかわらず一貫した高い比率を示すことが確認されている。海外では、MRSA、VRE、ESBL 産生腸内細菌科菌群、特に大腸菌および *Klebsiella* 属、*Acinetobacter* 属および Carbapenemase 産生肺炎桿菌などによる皮膚感染症、腹腔内感染症および市中肺炎に広く用いられているのに対し、わが国では多剤耐性グラム陰性菌（大腸菌、*Citrobacter* 属、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*Acinetobacter* 属）による皮膚感染症および腹腔内感染症に限定して使用されるため、より耐性化が進みにくい状況での臨床使用となると考えられる。

TGC に対する耐性が早期に出現する可能性が、TGC 存在下での *in vitro* 長期継代培養、TGC 低感受性株のスクリーニングおよび既存の TC 耐性株や耐性遺伝子導入株を用いて検討されている^{18,59)}。VCM 耐性株（VCM の MIC 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）1 株、MRSA 市中株 1 株、MRSA 院内株 2 株からなる 4 種類の *S. aureus* (5×10^5 CFU) を、TGC 含有培地で 15 日間連続継代培養したところ、MIC が $2^3 \sim 2^4$ 倍上昇した。そこで、種々の濃度の TGC を含む培地で、MRSA 2 株の継代培養を繰り返し実施した。培養が可能な TGC の濃度が最も高い培地で 16 回継代培養したところ、MRSA 2 株に対する TGC の MIC が、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ または 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に上昇した。なお、これらの突然変異株の耐性度は、TGC を含まない培地で継代培養しても安定していた。この分離株 2 株について、親株および突然変異株の DNA および RNA を採取して遺伝子解析したところ、*mepA* の過剰発現が認められたが DNA には変異はみられず、*mepA* の発現を抑制する *mepR* に変異がみられた。したがって、*S. aureus* の耐性には、多剤排出ポンプ MATE family に属する新種の排出ポンプ、*mepA* の過剰発現が関与していると考えられるが、その上流の *mepR* の変異には多段階の突然変異が必要であることから、この耐性が急速に生じることはないものと考えられる。

以上のように、海外においては現時点でも TGC の耐性化が進んでいない事実をふまえると、TGC の耐性化機序からは今後の耐性化の進行は否定できないものの、わが国においては、海外に比し適用対象を限定することにより、急速な耐性化が進む可能性を低くしていくことが可能と考えられる。

IV. 用法・用量と PK-PD

Executive Summary

- ①用法・用量は、通常成人に、チゲサイクリンとして初回用量 100 mg、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。欧米において承認されている用法・用量も同様である。
- ②チゲサイクリンは静脈内投与後組織へ分布し、血清中濃度は速やかに低下し、その後緩やかに消失し $t_{1/2}$ は約 56 時間である。¹⁴C-ラベル体投与後 10 日間で放射能の約 59% が糞便中から回収され、約 33% が尿中から回収された。
- ③チゲサイクリンの主な排泄経路は、未変化体チゲサイクリンの胆汁排泄であるため、重度肝障害（Child Pugh 分類 C）を有する患者において、100 mg 投与後 12 時間ごとの維持用量を 25 mg に減ずるのが望ましい。
- ④チゲサイクリンの細菌学的効果は AUC/MIC と相関する。cSSSI および cIAI において高い細菌学的および臨床効果を得るための AUC/MIC のターゲット値はそれぞれ 17.9 および 6.96 と推定された。

1. 用法・用量

TGC の用法・用量は、外国で実施された第 3 相試験の用法・用量から以下のとおり決定された。

「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。」

なお、外国での用法・用量を以下に示す。

〔欧米における承認用法・用量〕

米国：TGC 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。TGC 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。TGC は 30～60 分かけて点滴静脈内投与する。

2. 代謝および排泄

TGC は代謝を受けにくい。TGC は、ヒト肝ミクロゾーム、ヒト肝細胞およびヒト肝臓スライスでほとんど代謝されないことが示された⁵⁷⁾。

TGC は静脈内投与後組織へ分布し、血清中 TGC 濃度は速やかに低下し、その後緩やかに消失し $t_{1/2}$ は約 56 時間であった。¹⁴C-TGC 投与後 10 日間で放射能の約 59% が糞便中から回収され、約 33% が尿中から回収された (Fig. 6)⁶¹⁾。尿中排泄では大部分が初日に回収された。糞便中からの放射能は初日にはほとんど回収されず、大部分は 2 日目以降 5 日目までに回収された。TGC の主な排泄経路は、未変化体 TGC の胆汁排泄である。排泄の副次的な経路は、未変化体 TGC の腎排泄、グルクロン酸抱合、アミド加水分解とそれに続く N-アセチル化による N-アセチル-9-アミノミノサイクリン体の生成である。

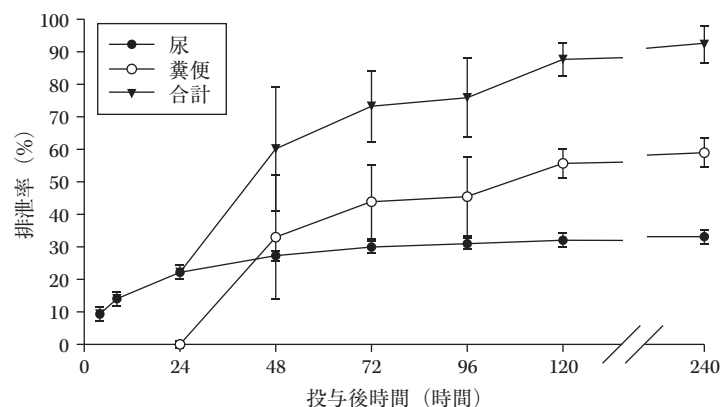


Fig. 6. ¹⁴C-TGC 50 mg を単回静脈内投与後の放射能累積排泄率 (平均値 ± 標準偏差, n = 3)

¹⁴C-TGC を静脈内投与した時、血清、尿および便中の¹⁴C-関連物質の主要成分は未変化体 TGC であった⁶¹⁾。血清および便中において、未変化体 TGC の次に高い濃度を示した代謝物は TGC エピマー (既知の非酵素的分解物) と TGC グルクロン酸抱合体である。尿中では、TGC エピマーと N-アセチル-9-アミノミノサイクリン (アミド加水分解後に N-アセチル化されることにより生成) である。TGC エピマーは代謝物ではなく、主に分析の抽出過程時において生成される分解物である。TGC は CYP450 系による代謝を受けず、CYP450 酵素群を阻害または誘導する薬剤が、TGC と重要な薬物相互作用を起こすとは考えにくい。TGC の代謝経路を Fig. 7 に示す。

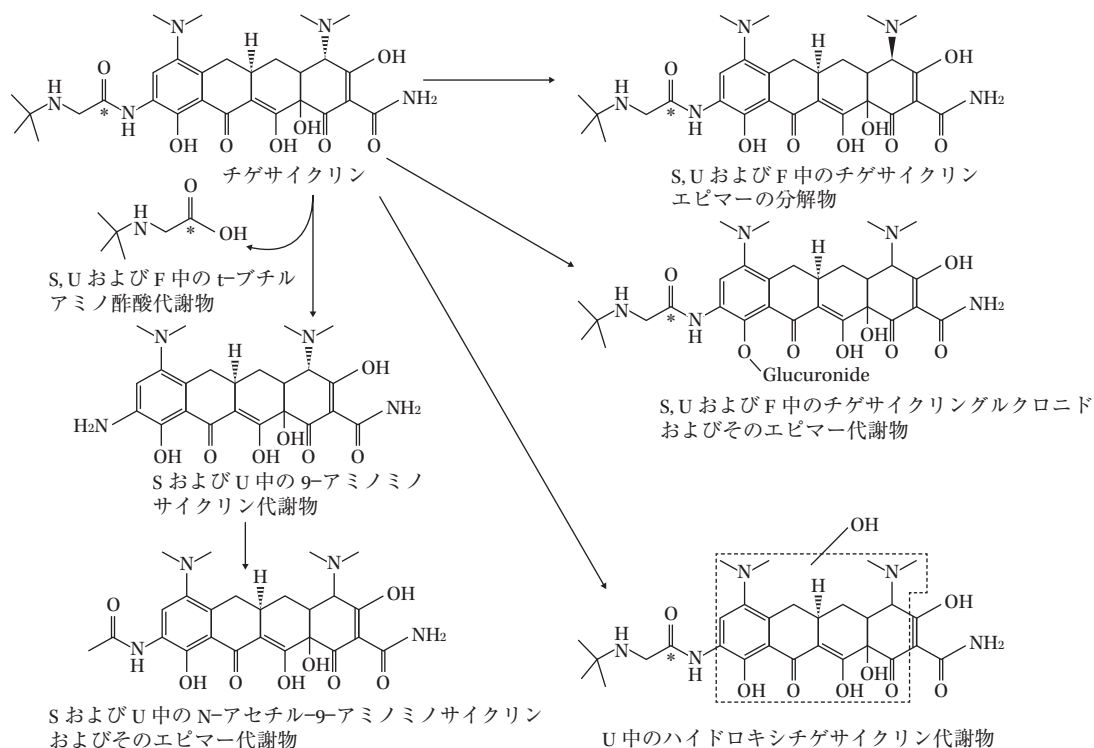


Fig. 7. TGC の代謝経路

S: 血清, U: 尿, F: 糞便

*: 放射性標識体の場所を示す。

3. 健康成人における血中動態

1) 日本人健康成人における血中動態⁶²⁾

日本人健康男性被験者を対象に、TGC 25 mg を 12 時間ごと (25 mg 群), 50 mg を 12 時間ごと (50 mg 群), 初回 100 mg その後 50 mg を 12 時間ごとに (100/50 mg 群) 10 日間反復静脈内投与した。各群, 被験者を TGC (8 例) またはプラセボ (2 例) のいずれかに無作為に割り付け, 食後およそ 30 分に治験薬を 30 分かけて静脈内投与した。

各投与群の投与 1 日目初回投与後および投与 10 日目最終投与後の平均血清中 TGC 濃度推移を Fig. 8 に示した。

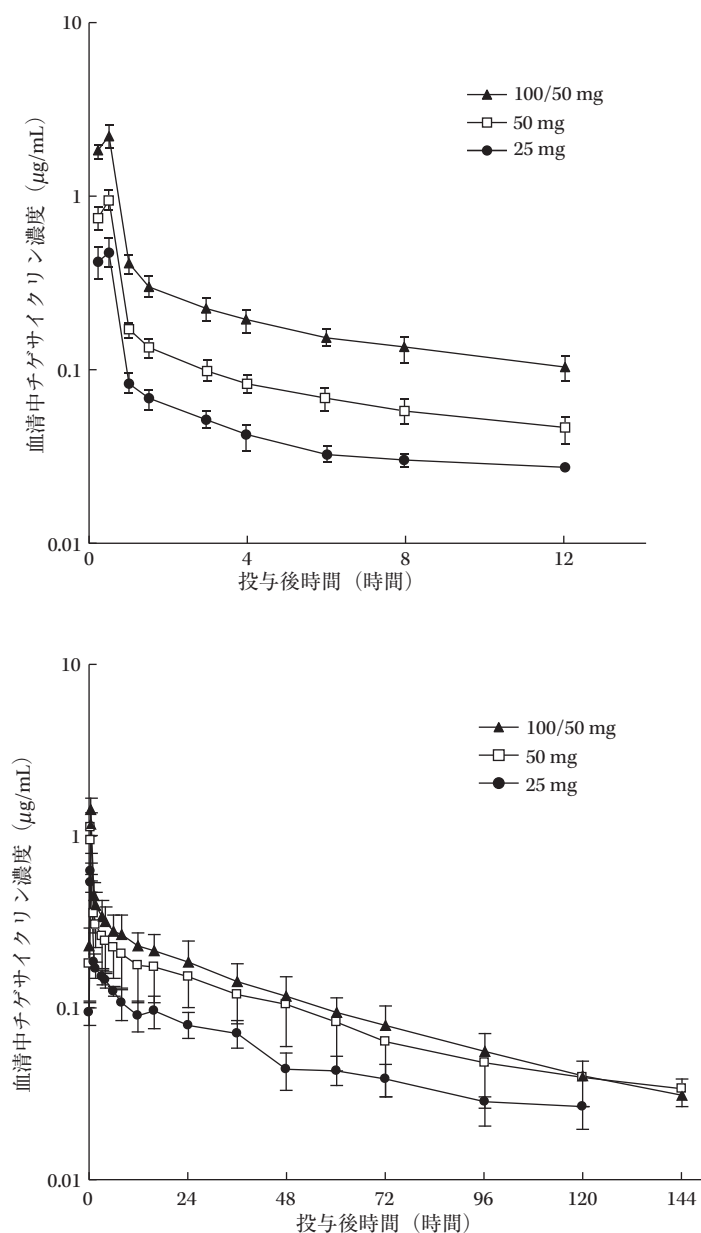


Fig. 8. 日本人健康被験者に TGC を 30 分かけて反復静脈内投与した時の投与 1 日目 (上図) および投与 10 日目 (下図) の血清中 TGC 濃度推移 (n=8 または 7, 平均値および標準偏差)

投与 1 日目における TGC の C_{max} および $AUC_{(0-\tau)}$ は投与量にほぼ比例して増加した。投与 10 日目の C_{max} は 25 mg 群で投与 1 日目の約 1.3 倍, 50 mg 群で投与 1 日目の約 1.2 倍であった。投与 10 日目における TGC の $t_{1/2}$ は 49.2~60.7 時間であった (Table 19)。

Table 19. 日本人健康被験者に TGC を 30 分かけて反復静脈内投与した時の PK パラメータ

投与量 (mg)	投与 1 日目		投与 10 日目		
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{(0-\tau, ss)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
25	0.476 ± 0.0988	0.610 ± 0.141	0.618 ± 0.0788	54.4 ± 16.0	1.78 ± 0.173
50	0.964 ± 0.136	1.40 ± 0.159	1.12 ± 0.127	60.7 ± 23.4	3.26 ± 0.937
100/50	2.27 ± 0.328	3.24 ± 0.373	1.42 ± 0.213	49.2 ± 11.3	4.17 ± 0.849

平均値 $\pm$ 標準偏差, n=8 (投与 10 日目の 100/50 mg 群は n=7)

尿中には、ほとんどがTGCの未変化体として検出された。定常状態におけるTGCの尿中未変化体排泄率(fe)は約20%であった。

2) 外国人健康成人における血中動態

外国人健康男性被験者をTGC(6例)またはプラセボ(2例)のいずれかに無作為に割り付け、TGC 25, 50, 100 mgを12時間ごとに60分かけて10日間(19回)反復静脈内投与した⁶³⁾。

各投与群の投与1日目初回投与後および投与10日目最終投与後の平均血清中TGC濃度推移をFig. 9に示した。

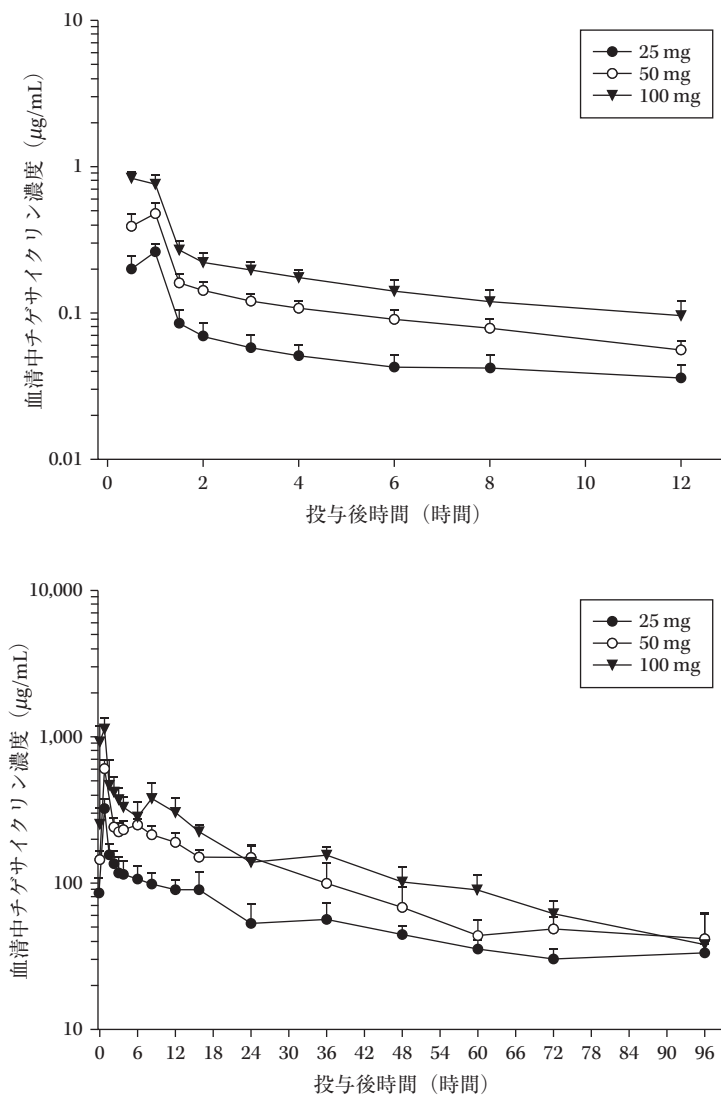


Fig. 9. 外国人健康被験者にTGCを60分かけて反復静脈内投与した時の投与1日目(上図)および投与10日目(下図)の血清中TGC濃度推移(n=6, 平均値+標準偏差)

投与1日目にTGCのC_{max}およびAUC_(0-τ)は、ほぼ用量に比例して上昇した(Table 20)。また、定常状態時のC_{max}およびAUC_(0-τ, ss)についても投与1日目と同様、用量に比例して上昇した。投与10日目のt_{1/2}の平均値は、36.9時間から66.5時間の範囲で、いずれの群においても被験者間変動が大きかった[変動係数(CV)>30%]。

Table 20. TGC を 12 時間ごとに 60 分かけて反復静脈内投与した時の PK パラメータ

投与量 (mg)	投与 1 日目			投与 10 日目 ^a			
	n	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _(0-\tau) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	n	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _(0-\tau, \text{ss}) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t1/2 (h)
25	6	0.261 (14)	0.796 (8)	5	0.324 (17)	1.48 (18)	49.3 (72)
50	6	0.487 (17)	1.44 (14)	5	0.621 (15)	3.07 (12)	36.9 (32)
100	6	0.816 (15)	2.39 (13)	3	1.17 (15)	4.98 (19)	66.5 (34)

平均値 (CV%)

^a100 mg 群の投与 10 日目の値は投与 9 日目の実測値

4. 肝障害を有する被験者における血中動態 (外国人データ)

未変化体 TGC の胆汁排泄は、TGC の主要な消失経路である。したがって、TGC のクリアランスは、肝機能障害により影響を受ける可能性があることから、TGC の PK プロファイルを、軽度肝障害を有する被験者 (Child Pugh 分類 A) 10 例、中等度肝障害を有する被験者 (Child Pugh 分類 B) 10 例、重度肝障害を有する被験者 (Child Pugh 分類 C) 5 例、健康被験者 23 例で評価した⁶⁴⁾。TGC 100 mg を 60 分かけて単回静脈内投与した。TGC のクリアランスは、軽度肝障害を有する被験者群では健康被験者と同様であったが、中等度肝障害を有する被験者および重度肝障害を有する被験者では、健康被験者と比べて、それぞれ約 25% および 55% 低い値を示し、AUC は、健康被験者と比べて、中等度肝障害を有する被験者では約 1.5 倍、重度肝障害を有する被験者では約 2 倍高い値を示した。

健康被験者に 100 mg 投与後 12 時間ごとに 50 mg を 60 分かけて静脈内投与、重度肝機能障害 (Child Pugh 分類 C) を有する被験者に維持用量を 50% 減じて (12 時間ごとに 25 mg) 投与した時の定常状態時における TGC 濃度シミュレーションの結果、TGC の AUC は、健康被験者の値と同様になると推定された (Fig. 10)。

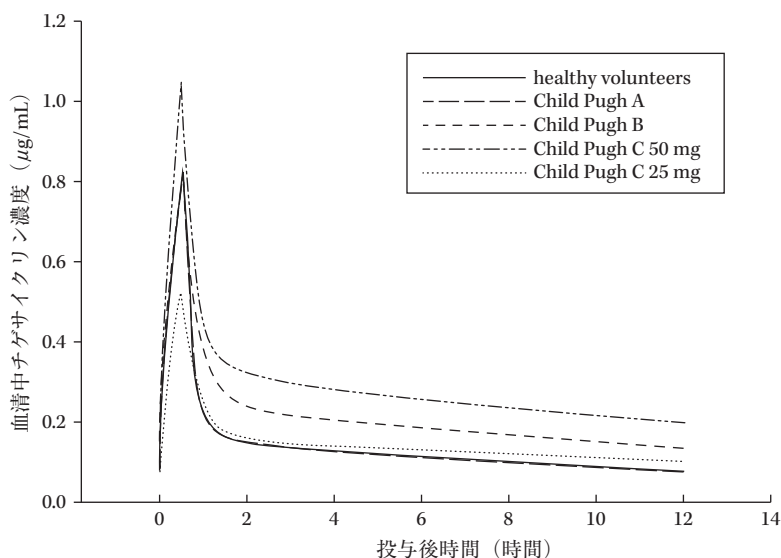


Fig. 10. 健康被験者および重度肝障害を有する被験者における定常状態時の血清中 TGC 濃度推移のシミュレーション

したがって、軽～中等度の肝障害 (Child Pugh 分類 A および B) において用量調整は必要ないが、重度肝障害 (Child Pugh 分類 C) を有する患者においては、100 mg 投与後 12 時間ごとの維持用量は 25 mg に減ずるのが望ましい。

5. 腎障害を有する被験者における血中動態 (外国人データ)

正常腎機能被験者 6 例、重症腎機能障害を有する被験者 6 例 ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$) および末期腎疾患 (ESRD) を有する被験者 8 例 (4 例に透析前、4 例に透析後に TGC を投与) を対象として、食後約 30 分に TGC 100 mg を 60 分かけて単回静脈内投与した⁶⁵⁾。重症腎機能障害を有する被験者と ESRD を有する被験者での TGC のクリアランスは、健康被験者の値に比べて約 20% 低く、AUC は約 30% 高かったが、有意差は認められなかった。いずれの腎機能障害群においても、TGC の PK プロファイルに大きな変化はみられなかった。また、血液透析によって、TGC が除去されることはなかった。

6. 体内分布

TGC 50 mg を 12 時間ごとに反復静脈内投与後の定常状態時の分布容積 (Vss) の平均値 (CV%) は 7.2 L/kg (7%) と大きく、TGC が体組織に広範に分布することを示している⁶³⁾。

健康被験者に TGC 100 mg を投与後 12 時間ごとに 50 mg を 30 分かけて静脈内投与したのち、各被験者につき特定の時点で気管支肺胞洗浄を行い、肺胞細胞 (AC) 中 TGC 濃度は最初の観察時点 (2 時間) に、ELF 中濃度は 6 時間後に最高濃度に達した。また、AC および ELF 中 TGC の AUC₍₀₋₁₂₎ の平均値はそれぞれ 134 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ および 2.28 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、血清中と比べてそれぞれ 77.5 倍および 1.3 倍高い値を示した⁶⁶⁾。

健康被験者に TGC 100 mg を投与後 12 時間ごとに 50 mg を 30 分かけて静脈内投与した時、TGC の皮膚水疱液への移行率 (AUC_(0-12, 水疱)/AUC_(0-12, 血清)) は 74% と算出された⁶⁷⁾。

組織摘出を受ける手術予定患者に TGC 100 mg を単回投与後 4 時間における組織中 TGC 濃度は、胆嚢 (38 倍, n=6) および肺 (3.7 倍, n=5)、結腸 (2.3 倍, n=6) で血清中濃度よりも高く、滑液 (0.58 倍, n=5) および骨 (0.35 倍, n=6) で血清中濃度よりも低かった⁶⁸⁾。血清および各組織中 AUC、ならびに TGC の各組織への移行率 (AUC_(0-24, 組織)/AUC_(0-24, 血清)) を Table 21 に示す。

Table 21. TGC 100 mg を単回静脈内投与後の組織移行率

組織/体液	AUC _(0-24, 組織) ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ または $\mu\text{g} \cdot \text{h/mg}$)	AUC _(0-24, 血清) ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	AUC ₍₀₋₂₄₎ 比 (組織 : 血清)
胆嚢	120	5.24	23
胆汁	2,810	5.24	537
結腸	17.3	6.58	2.6
骨	2.05	4.95	0.41
滑液	1.68	5.35	0.31
肺	9.19	4.48	2.0
CSF	0.460	4.18	0.11

7. PK-PD 関連パラメータ

第 2/3 相試験の cSSSI 患者 60 例をベースライン時に確認された特定の原因菌に基づき、*S. aureus* の単一菌 (コホート 1)、*S. aureus* または *Streptococcus* 属の単一菌 (コホート 2)、*S. aureus* + *Streptococcus* 属または 2 株の *Streptococcus* 属の複数菌 (コホート 3)、その他のグラム陽性および/またはグラム陰性菌の複数菌 (コホート 4) およびグラム陰性または嫌気性菌の単一菌 (コホート 5) の 5 つのコホートに分類し、細菌学的効果 (有効/無効) について単変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、AUC₍₀₋₂₄₎/MIC 比が細菌学的効果の指標とされ、25 mg を 12 時間ごとおよび 50 mg を 12 時間ごと投与の AUC₍₀₋₂₄₎/MIC の中央値は、それぞれ 13.5 および 29.0 で、コホート 2 および 3 に分類された 35 例のモデルから予測した菌の消失率は 0.66 および 0.96 であった。また、分類・回帰木 (Classification and Regression Tree, CART) 分析を実施し、有効性のブレイクポイントについて検討した結果、AUC₍₀₋₂₄₎/MIC 比のブレイクポイントとして 11.4 および 17.9 が特定され、ブレイクポイント 17.9 を超える患者では下回る患者と比べて、有意に高い細菌学および臨床効果を示すと予測された⁶⁹⁾。

第 2/3 相試験における cIAI 患者 123 例をベースライン時に確認された特定の原因菌に基づき、*E. coli* の単一菌 (コホート 1)、その他のグラム陰性の単一菌または複数菌 (コホート 2)、1 株以上のグラム陰性菌および 1 株以上の嫌気性菌 (コホート 3)、1 株以上のグラム陰性菌および 1 株以上のグラム陽性菌 (コホート 4) およびその他すべての原因菌 (単一菌または複数菌) (コホート 5) の 5 つのコホートに分類し、細菌学的効果 (有効/無効) について単変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、50 mg を 12 時間ごとに投与した時の AUC₍₀₋₂₄₎/MIC の中央値は、15.6 で、コホート 1、2 および 3 に分類された 71 例のモデルから予測される菌の消失率は 0.90 であった。また、CART 分析により特定された AUC₍₀₋₂₄₎/MIC 比のブレイクポイントは 6.96 および 11.07 であり、ブレイクポイント 6.96 を超える患者では下回る患者と比べて、有意に高い細菌学および臨床効果を示すと予測された⁷⁰⁾。

これらの解析から、ヒトにおける PK-PD についての知見が得られた。cSSSI 患者においては、単一菌の *S. aureus* が原因菌とされた患者は 19 例のみと限られ、cIAI 患者では、単一菌の *E. coli* を有するすべての患者で細菌学的有効性が認められた。したがって、いずれも解析の実施に十分な数を得るためには他の原因菌を有する複数菌感染症も含める必要があり、TGC の有効性の指標となる PK-PD パラメータのターゲット値を明確にすることは困難であった。

TGC 投与に伴って最も高頻度に報告された副作用は悪心および嘔吐である。臨床薬理試験では、300 mg までの投与で TGC の曝露量 (AUC_(0-∞) および Cmax) は悪心や嘔吐の有意な予測因子であった⁷¹⁾。cSSSI および cIAI 患者の第 2/3 相試験の解析では、AUC および Cmax のいずれも悪心や嘔吐の有意な予測因子ではなかった。曝露量との関

係については、臨床薬理試験における 25 mg または 50 mg 投与時の結果と同様であるものの、第 2/3 相試験では用量範囲が低用量に限られたことから有意な予測因子とならなかったと考えられる。

V. 安全性

Executive Summary

- ①チゲサイクリンの主な副作用は、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状である。
- ②海外の第 3 相および第 4 相試験の統合解析の結果、チゲサイクリン群で治験薬との因果関係を問わない死亡率が高い傾向が認められた。チゲサイクリンと死亡の関連性は明らかではない。しかしながら、チゲサイクリン投与の際はリスク・ベネフィットを考慮することが必要である。
- ③院内肺炎に対する効果と安全性は確立していない。
- ④テトラサイクリン系抗菌薬と構造が類似しているため、光線過敏症、頭蓋内圧上昇などの類似の有害事象が認められる。また、歯牙着色の可能性があり、8 歳以下の小児に使用すべきでない。
- ⑤妊娠中の女性に使用すると骨形成遅延に伴う重量減少など胎児に有害である。妊婦および授乳婦に安全性は確立されていない。
- ⑥ 18 歳以下の小児などに対する有効性および安全性は確立していない。
- ⑦国内における本剤の使用経験が限られていることから、今後の安全性情報の集積が必要である。

1. 安全性検討の対象とした試験

外国で実施された第 3 相臨床試験のうち、複雑性皮膚・軟部組織感染症（cSSSI）、複雑性腹腔内感染症（cIAI）、市中肺炎（CAP）、および耐性菌（RP）に対する試験を安全性検討の対象とした（Table 22）。

Table 22. 検討対象とした外国第 3 相試験

	試験名	対照薬	安全性評価対象症例数 (TGC：対照薬)
cSSSI	300 試験 ⁷²⁾	VCM・AZT	573 (292：281)
	305 試験 ⁷³⁾	VCM・AZT	543 (274：269)
cIAI	301 試験 ⁷⁴⁾	IPM/CS	825 (413：412)
	306 試験 ⁷⁵⁾	IPM/CS	817 (404：413)
CAP	308 試験 ⁷⁶⁾	LVFX	418 (208：210)
	313 試験 ⁷⁷⁾	LVFX	428 (216：212)
RP*	307 試験 ⁷⁸⁾	MRSA：VCM	156 (117：39)
		VRE：LZD	15 (11：4)
	309 試験 ⁷⁹⁾	無	112

*：cSSSI, cIAI, CAP, 院内肺炎, 菌血症を対象疾患とした。

AZT：アズトレオナム, IPM/CS：イミペネム/シラスタチン,

LVFX：レボフロキサシン, LZD：リネゾリド

2. 主な有害事象

TGC の主な副作用は、悪心、嘔吐、下痢などの消化器症状である。

悪心、嘔吐の発現機序は不明であり、外国臨床試験での使用経験からも、制吐剤による予防療法の効果は確立されておらず、これらの悪心および嘔吐の治療に対して、特定の制吐剤は推奨されていない⁸⁰⁾。

1) cSSSI

2 つの cSSSI 試験を合計した成績⁸¹⁾では、有害事象の発現は対照薬群と比較してほぼ同様であったが、TGC 群では悪心および嘔吐が多く認められ、対照薬群では皮疹および肝トランスアミナーゼ上昇が多く認められた。

2) cIAI

2 つの cIAI 試験を合計した成績⁸²⁾では、有害事象の発現は対照薬群と比較してほぼ同様で、悪心、嘔吐および下痢が多く認められたが、TGC 群では対照薬群と比較して悪心および嘔吐が多く認められた。

3) CAP

2 つの CAP 試験を合計した成績⁸³⁾では、有害事象の発現は対照薬群と比較してほぼ同様であったが、TGC 群では悪心および嘔吐が多く認められ、対照薬群では ALT および AST 上昇が多く認められた。

4) RP

MRSA および VRE 感染症を対象とした試験⁷⁸⁾では、有害事象の発現は対照薬群と比較してほぼ同様であったが、TGC 群では悪心および嘔吐が多く認められ、対照薬群では ALT および AST 上昇が多く認められた。耐性グラム陰性菌を対象とした試験⁷⁹⁾においても、多く認められた有害事象は悪心、嘔吐、および下痢であった。

5) 菌血症を合併した症例

Table 22 に示した第 3 相試験に登録された症例のうち、投与開始前から菌血症を合併していた症例は TGC 群 91 例、対照薬群 79 例であった⁸⁴⁾。投与中に発現した有害事象、重篤な有害事象、投与中止にいたる有害事象などは両群間に大きな差はなかった。死亡した症例は両群で 2 例ずつであり、発現した有害事象との関連はなかった。

3. 死亡例についての警告

2010 年 9 月 1 日、FDA から対照薬群と比較した時 TGC 群での死亡リスクが増すことの警告⁸⁵⁾が出された (Table 23)。

Table 23. 疾患ごとの死亡にいたった被験者数 (%) およびリスクの差

感染症領域	TGC		対照薬		リスク差 ^a % (95%CI)
	n/N	%	n/N	%	
複雑性皮膚・軟部組織感染症 (VCM と AZT との比較)	12/834	1.4	6/813	0.7	0.7 (−0.3, 1.7)
複雑性腹腔内感染症 (IPM/CS との比較)	42/1,382	3.0	31/1,393	2.2	0.8 (−0.4, 2.0)
市中肺炎 (LVFX との比較)	12/424	2.8	11/422	2.6	0.2 (−2.0, 2.4)
院内肺炎 (IPM/CS との比較)	66/467	14.1	57/467	12.2	1.9 (−2.4, 6.3)
VAP 以外 ^b	41/336	12.2	42/345	12.2	0.0 (−4.9, 4.9)
VAP ^b	25/131	19.1	15/122	12.3	6.8 (−2.1, 15.7)
耐性菌感染 (VCM あるいは LZD との比較)	11/128	8.6	2/43	4.7	3.9 (−4.0, 11.9)
糖尿病性足感染 (ETPM との比較)	7/553	1.3	3/508	0.6	0.7 (−0.5, 1.8)
合計	150/3,788	4.0	110/3,646	3.0	0.6 (0.1, 1.2)

^aTGC 群および対照薬群での死亡率の差

^b院内肺炎のサブグループ

VAP: 人工呼吸器関連肺炎

外国で実施された第 3 相および第 4 相試験の統合解析の結果、対照薬を用いた 13 試験での治験薬との因果関係を問わない死亡率は、TGC 群で 4.0% (150/3,788 例)、対照薬群で 3.0% (110/3,646 例) と、TGC 群で高かった。また、統計学的にメタ・アナリシスの手法を用いて推定した TGC 群と対照薬群との因果関係を問わない死亡率の差は 0.6% (95% CI 0.1–1.2%) であった。

それぞれの適応症ごとには、有意な差は認められないものの、TGC 群での死亡率は高く、特に、院内肺炎を対象とした第 3 相試験 (311-WW 試験⁸⁶⁾、対照薬 IPM/CS) に組み入れられた患者のうち人工呼吸器関連肺炎患者において、TGC 群の治癒率 (47.9%) は対照薬群 (70.1%) と比較して低く、被験薬との因果関係を問わない死亡率は TGC 群 (19.1%) で対照薬群 (12.3%) よりも高かった。菌血症を伴った人工呼吸器関連肺炎患者での因果関係を問わない死亡率は、TGC 群 (9/18 例, 50.0%)、対照薬群 (1/13 例, 7.7%) であった。

リスク因子は明らかになっていない。TGC を使用する際には十分にリスク・ベネフィットを考慮したうえで投与を開始する必要がある。

本解析の詳細は、米国感染症学会誌に掲載されている⁸⁷⁾。

なお、TGC の死亡リスクに関する他のメタ・アナリシスも報告されている⁸⁸⁾。

4. 添付文書⁸⁹⁾に記載された主な有害事象およびリスク

1) 主な有害事象

海外の第 3 相臨床試験において、安全性評価対象 2,514 例中、1,329 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。また、Table 24 に示す副作用 (市販後の安全性情報を含む) が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止などの適切な処置を行うべきである。なお、テトラサイクリン系抗菌薬と構造が類似しているため、光線過敏症、頭蓋内圧上昇などの類似の有害事象が認められる。

Table 24. TGC 投与で発現した主な副作用（外国での臨床試験および市販後安全性情報）

	副作用
血液	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

2) 非臨床試験から推定されるリスク

(1) 妊婦・授乳婦への使用⁹⁰⁾

妊娠中の女性に使用すると胎児に有害である。動物実験において，TGC は胎盤を通過し，胎児から検出された。ウサギとラットでは胎児の重量の減少（骨形成の遅延に起因）および胎児死亡が認められている。TGC の妊婦および授乳婦に対する安全性に関する情報は乏しく，安全性は確立されていない。

(2) 歯の発育障害

TGC をラットに反復投与した場合，骨の黄色化が発現した。テトラサイクリン系の抗菌薬投与により，永久歯の変色（黄色，灰色，茶色）が発現する^{91~94)}。TGC においても歯の発育期間中（妊娠後期，幼児および8歳くらいまでの小児）に投与することにより，永久歯の変色の可能性があるため，このような患者には使用すべきでない。

5. 薬物相互作用

TGC は静脈内投与されるため，吸収過程における薬物相互作用は想定されない。

TGC の血漿蛋白結合率は，0.1~1.0 μg/mL において，限外濾過で測定した時 71~87%，超遠心で測定した時 73~79%であった⁶³⁾。

また，TGC は組織に広く分布し，健康被験者に反復投与した時の定常状態時の分布容積は7~9 L/kg と大きく，肝クリアランスが小さいことから⁶³⁾，血漿蛋白結合の置換により血漿中の薬物総濃度は低下するものの，非結合形濃度にはほとんど影響を与えないと予想され，臨床上的重要な結果をもたらさないと考えられる。

¹⁴C-TGC を静脈内投与した時，血清，尿および糞便中の¹⁴C-関連物質の主要成分は未変化体 TGC であった。さらに，TGC は CYP450 による代謝を受けない⁶⁰⁾。したがって，TGC と，CYP450 酵素の基質となる薬剤および CYP450 酵素群を阻害または誘導する薬剤との併用による薬物相互作用の可能性は低い。

TGC の主な排泄経路は，未変化体 TGC の胆汁中排泄である。したがって，尿中排泄における薬物相互作用として予想される尿の pH を変化させる薬物，または尿細管における能動分泌にかかわる薬剤との併用による薬物相互作用の可能性は低い。

治療域が比較的狭い2種類の薬剤，ジゴキシンおよびワルファリンとの相互作用について，臨床試験を実施した。

ジゴキシン単独投与と比較し，TGC とジゴキシンを併用した際のジゴキシンの C_{max} 比は 87%（90%信頼区間：77~98%）であった。AUC は，生物学的同等性の許容範囲内であった。心電図に臨床的に問題となる変化は認められなかった⁹⁵⁾。

ワルファリンの単独投与と比較し，TGC とワルファリンを併用した際の R-ワルファリンの C_{max} 比は 138%，AUC 比は 168%であった。S-ワルファリンの C_{max} 比は 143%，AUC 比は 129%であった。ワルファリンの抗凝固作用の指標となる国際標準比（INR）に変化は認められなかった⁹⁶⁾。したがって，TGC の併用投与は，ワルファリンの全般的な薬力学的作用に影響を及ぼさず，TGC 併用時にワルファリンの用量を調整する必要はないと考えられる。しかし，医療上の適正使用のために，TGC をワルファリンと併用する場合には，プロトロンビン時間など，その他適切な抗凝血試験結果を注意深く観察することが望ましい。

TGC は，広い抗菌スペクトルと高い腸内濃度を示し，腸内細菌叢に作用した。エンテロкокカス属と大腸菌は減少し，腸内細菌と酵母様真菌は増加した。ラクトバシラス属とビフィドバクテリウム属の減少も認められたが，バクテロイデス属への影響はみられなかった⁹⁷⁾。TGC の抗菌作用による腸内細菌叢の変化の可能性は否定できない。

薬剤名など	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血症 ワルファリンなど	TGC 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また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	TGC 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。	TGC 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。

6. 特殊集団への投与

1) 重症な肝障害患者への投与

重症の肝障害患者を対象とした試験は行われていないため、重症の肝障害患者に対する TGC の有効性および安全性は確立されていない。重症の肝障害患者に投与する場合は、TGC の維持用量を 25 mg に減量し、有効性ととともに患者の状態を慎重に観察する必要がある⁶⁴⁾。

7. わが国における TGC の使用経験および市販後調査など

わが国では、CAP 患者を対象に安全性・有効性を確認するための非盲検試験（初回 100 mg、以降 12 時間ごとに 50 mg 投与）が実施されたが、9 例（男性 6 例、女性 3 例、平均年齢 63 歳）に投与した使用経験のみであった⁹⁸⁾。主な有害事象は、悪心（9/9 例）、下痢（4/9 例）および嘔吐（4/9 例）であり、その他、胃不快感、肝機能検査値の増加、血中尿素の増加、食欲不振、筋力低下、頭痛および不眠症が各 1 例に認められた。

このように、国内における TGC の使用経験は限定的であったことから、ファイザー株式会社は、市販直後調査により迅速な情報収集を行い、国内における TGC の安全性プロファイルの特定に努めている。このため、市販直後より全例調査を実施しており、広く安全性情報を収集しているので、会社側への安全性情報の提供をお願いしたい。

VI. 適応となる感染症と治療時の留意点

Executive Summary

チゲサイクリンの〔効能及び効果〕および〔効能・効果に関連する使用上の注意〕は、以下のとおりである。

〔効能及び効果〕

（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・熱傷およ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〕

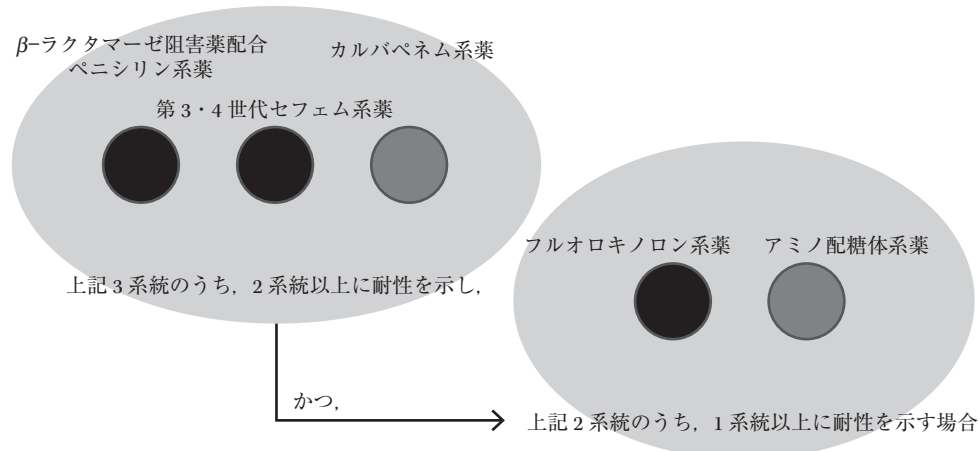
- ①本剤の使用は、 β -ラクタム系、フルオロキノロン系およびアミノ配糖体系のうち 2 系統以上に耐性を示した菌株であり、抗菌活性を示す他剤が使用できない場合のみ使用すること。
- ②本剤は緑膿菌に対して抗菌活性を示さないため、緑膿菌との重複感染が明らかである場合、抗緑膿菌作用を有する抗菌薬と併用すること。

〔留意点〕

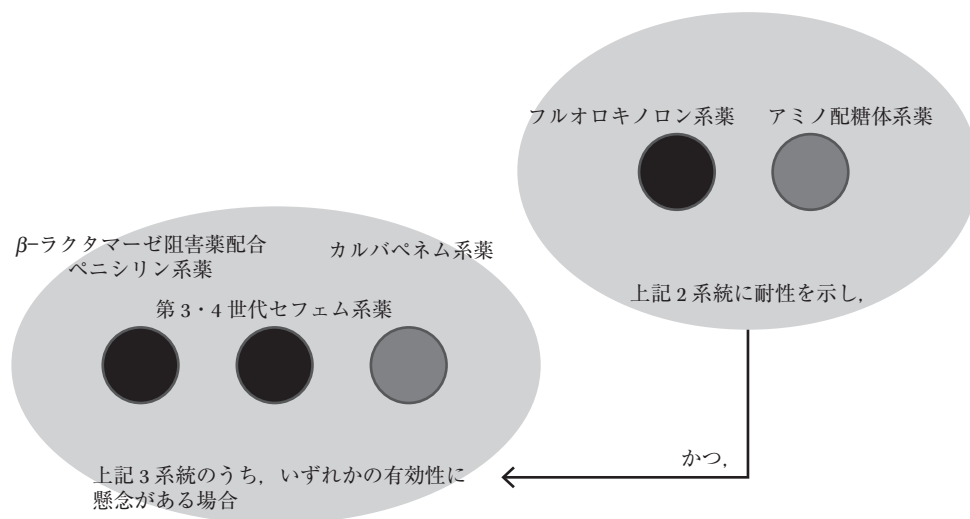
- ①他の抗菌薬不応例（特に ESBL 産生株など）でかつ、 β -ラクタム系薬（ β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬、第 3～4 世代セフェム系薬、カルバペネム系薬）、フルオロキノロン系薬、アミノ配糖体系薬のうち 2 系統以上に耐性を示す場合に治療対象とする。
- ②他の抗菌薬が無効か使用できない患者が対象となるため、エンピリックな使用は慎むこと。
- ③感染症専門医など感染症の治療に十分な知識と経験をもつ医師の指導の下で使用すること。
- ④使用にあたっては、保菌か感染症かの鑑別およびソースコントロールが重要である。
- ⑤原因微生物に対するチゲサイクリン、および他の抗菌薬に対する薬剤感受性試験を実施すること。
- ⑥第 3 相および第 4 相臨床試験の計 13 比較対照試験を集積して解析した結果、対照薬群と比較しチゲサイクリン投与群では死亡が高率に認められたため、チゲサイクリン投与の際はリスク・ベネフィットを考慮すること。

- ⑦複数菌感染症には十分注意すること。特に、緑膿菌は感受性を示さないで、緑膿菌との混合感染には、抗緑膿菌作用をもつ抗菌薬による併用療法を実施すること。
- ⑧チゲサイクリンの基本的な投与期間は5～14日以内とし、安全性、耐性化の観点から安易な長期使用は慎むこと。
- ⑨米国で承認されている市中肺炎に関しては、国内での使用経験がないので現時点では推奨できない。
- ⑩外国で承認されている MRSA, VRE, 嫌気性菌など、あるいは ESBL 産生菌に関しては、すでに国内で承認されている選択肢を優先すること。
- ⑪外国で多剤耐性グラム陰性菌感染症に対する緊急避難的にチゲサイクリンを使用した経験が報告されているが、一般的使用として推奨するものではない。参考までに、菌血症を伴うような重症例では、抗緑膿菌作用をもつ抗菌薬などとの併用が多く報告されている。

参考：TGC を選択してもよいと考えられるケース (1)



参考：TGC を選択してもよいと考えられるケース (2)



1. 臨床：cSSSI

わが国における皮膚科領域での適応症は、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染である。

1) cSSSI への TGC の適応

cSSSI においては、ブドウ球菌や腸球菌などのグラム陽性菌が主な原因菌ではあるが、腸内細菌科に属するグラム陰性菌も検出されている⁹⁾。これらは、米国感染症学会 (IDSA) の cIAI ガイドライン⁸⁾に記述されているように耐性菌である可能性が高い菌種であるため、腸内細菌科に属するグラム陰性菌も cSSSI の治療において重要な原因菌である。また、医療現場におけるアシネトバクター感染症の発症は侵襲的手技、および基礎疾患または衰弱状態に関連し

て生じることが多い⁹⁹⁾ことから、cSSSIの治療において重要な原因菌となりうる。

TGCは、これらの耐性グラム陰性菌に感受性を有するため、他の抗菌薬に感受性を示さないグラム陰性菌への選択薬となる。また、耐性グラム陽性球菌(MRSA, VRE)に感受性を有するため、他の抗MRSA薬が無効の症例には、選択薬の一つとなりうる。

米国のガイドライン⁹⁾では、抗菌薬治療の項にTGCは、以下のように記載されている。

・米国ガイドライン⁹⁾の抗菌薬治療の項から抜粋

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も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一つとしてTGCが挙げられている。

複雑性で壊死性のSSSIに対して、嫌気性菌、グラム陽性菌、およ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。cSSSIに対する無作為化臨床試験において、TGCの単剤投与は有効であった。

2) 適正使用

cSSSIは、皮膚科領域では慢性膿皮症および皮膚二次感染症が、外科・救急領域では外傷・熱傷および手術創などの二次感染が該当すると考えられる。

皮膚科領域感染症では、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、*Peptostreptococcus* 属、*Propionibacterium* 属などが、また、外傷・熱傷および手術創などの二次感染では、ブドウ球菌属、大腸菌、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、緑膿菌、*Bacteroides* 属、*Clostridium* 属などが主な原因菌となるため、TGC投与に際しては、再度検査材料(感染部位からの滲出液、膿汁など)を採取し、適切に好気性、嫌気性培養を行い、感受性試験を注意深く実施することが望ましい。また、感染部位は常にコンタミネーションの危険にさらされているため、スワブ以外の適切な方法(針吸引など)にて検体を採取するなどの注意も必要となる。

cSSSI患者から分離された細菌が、真の原因菌であるか否かの判断がきわめて重要である。多剤耐性グラム陰性菌が分離されたとしても必ずしも常に原因菌と考える必要はなく、保菌と判断された場合には、厳重な院内感染対策を施せば、TGCで除菌するべきではない。

多剤耐性グラム陰性菌がcSSSIの原因菌と判断された患者においても、既存抗菌薬の併用で有効性を十分期待できる場合には、患者の状態を勘案のうえ、安易にTGC投与に踏み切るのではなく、まず従来の抗菌薬の併用を試みるべきである。分離された原因菌の感受性試験を繰り返し実施しておく。TGC耐性 *Acinetobacter* 属の報告^{100,101)}もあるもので、原因菌に対するTGC感受性も検査するべきである。

TGCは多剤耐性菌(ESBL産生腸内細菌科菌群—特に大腸菌および *Klebsiella* 属、*Acinetobacter* 属など)による標的抗菌治療法として推奨されているが、他の抗菌薬不応例(特にESBL産生株など)でかつ、感受性試験の結果から、他の抗菌薬不応例(特にESBL産生株など)でかつ、 β -ラクタム系薬(β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬、第3~4世代セフェム系薬、カルバペネム系薬)、フルオロキノロン系薬、アミノ配糖体系薬のうち2系統以上に耐性を示す菌株を治療対象とする。ただし、緑膿菌の感染が疑われる時は緑膿菌に感受性の抗菌薬と併用投与する。TGCの投与期間は5~14日間を推奨する。TGCは漫然と投与することなく、最大でも14日間の投与に留める。また、抗菌薬治療に加えて外科的処置(切開・排膿など)を含む他の治療を行うことを考慮する。

なお、海外臨床試験の統合解析の結果、対照薬を用いた試験でのTGCとの因果関係を問わない死亡率は、対照薬群よりもTGC群で高い結果であり、TGCを使用する際には十分にリスク・ベネフィットを考慮したうえで投与を開始する必要がある。

3) 使用上の注意

外科的処置を要するcSSSI患者にTGCを初回100 mgその後50 mgを12時間ごとに1時間かけて静脈内投与した時の皮膚・軟部組織中のTGC濃度(平均値±標準偏差)は、投与後2~4時間、5~7時間および8~10時間でそれぞれ $1.25 \pm 0.86 \mu\text{g/g}$ 、 $1.22 \pm 0.89 \mu\text{g/g}$ および $0.54 \pm 0.31 \mu\text{g/g}$ であり、同じ測定時点における血清中濃度のそれぞれ3.8、5.2および2.8倍高値を示した¹⁰²⁾。

多剤耐性グラム陰性菌によるcSSSIに対するTGC療法の多施設ランダム化比較試験はなく、非盲検試験や症例報告のみである。したがって、十分に質の高いエビデンスをもって推奨できる治療法とは言えないのが現状である。

外国で実施されたcSSSIに対する第3相試験成績(300-US/CA⁷²⁾、305-WW⁷³⁾を合算⁸¹⁾をTable 25、およびTable 26に示す。TGC群の対照薬群に対する非劣性が認められた。

Table 25. cSSSI に対する第3相試験成績 (疾患別治癒率)

臨床診断	TGC		VCM・AZT		差 (TGC - VCM・AZT) % (95% CI)
	患者数/総数	% (95% CI)	患者数/総数	% (95% CI)	
皮膚・軟部組織	227/263	86.3 (81.6-90.2)	226/259	87.3 (82.6-91.1)	-0.9 (-7.1-5.2)
膿瘍	101/116	87.1 (79.6-92.6)	106/116	91.4 (84.7-95.8)	-4.3 (-13.2-4.5)
感染性潰瘍	24/30	80.0 (61.4-92.3)	19/23	82.6 (61.2-95.0)	-2.6 (-25.0-22.4)
熱傷	9/9	100.0 (66.4-100.0)	9/9	100.0 (66.4-100.0)	0.0 (-37.1-37.1)
その他	4/4	100.0 (39.8-100.0)	4/4	100.0 (39.8-100.0)	0.0 (-60.4-60.4)
既存の併存疾患					
糖尿病を合併	60/83	72.3 (61.4-81.6)	65/85	76.5 (66.0-85.0)	-4.2 (-18.0-9.8)
末梢血管疾患を合併	22/29	75.9 (56.5-89.7)	21/28	75.0 (55.1-89.3)	0.9 (-23.1-25.0)
ベスライン時に菌血症を合併	19/23	82.6 (61.2-95.0)	21/24	87.5 (67.6-97.3)	-4.9 (28.9-19.1)

Table 26. cSSSI に対する第3相試験成績 (原因菌別治癒率)

分離株	TGC		VCM・AZT	
	患者数/総数	% (95% CI)	患者数/総数	% (95% CI)
<i>Staphylococcus aureus</i>				
メチシリン耐性	25/32	78.1 (60.0-90.7)	25/33	75.8 (57.7-88.9)
メチシリン感受性	119/134	88.8 (82.2-93.6)	109/120	90.8 (84.2-95.3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	30/32	93.8 (79.2-99.2)	25/27	92.6 (75.7-99.1)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7/8	87.5 (47.3-99.7)	11/13	84.6 (54.6-98.1)
<i>Streptococcus anginosus</i> ^a	14/16	87.5 (61.7-98.4)	6/7	85.7 (42.1-99.6)
<i>Enterococcus faecalis</i> (非 VCM 耐性)	14/16	87.5 (61.7-98.4)	22/24	91.7 (73.0-99.0)
<i>Escherichia coli</i>	24/29	82.8 (64.2-94.2)	27/30	90.0 (73.5-97.9)
<i>Bacteroides fragilis</i>	8/8	100.0 (63.1-100.0)	4/5	80.0 (28.4-99.5)

注: ND = 試験せず。

^a*S. anginosus*, *Streptococcus intermedius* および *Streptococcus constellatus* を含む。

ESBL 産生グラム陰性菌に感染した cSSSI 患者における TGC 群での TOC 時の治癒率は, *E. coli* 感染例で 80.0% (4/5 例), *K. pneumoniae* 感染例で 80.0% (4/5 例), *P. mirabilis* 感染例で 100.0% (3/3 例) であった。対照薬群では, *E. coli* 感染例で 0% (0/1 例) および *K. pneumoniae* 感染例で 100.0% (1/1 例) であった (Table 27)¹⁰³⁾。

Table 27. ESBL 産生グラム陰性菌に感染した cSSSI 患者における TOC 時の臨床効果—300-US/CA, 305-WW, 307-WW および 309-WW 試験の併合データ

評価時期	分離菌	臨床効果	TGC		対照薬 ^a	
			n/N	% (95% CI) ^b	n/N	% (95% CI) ^b
TOC	<i>Escherichia coli</i>	治癒	4/5	80.0 (28.4, 99.5)	0/1	0.0 (0.0, 97.5)
		無効	1/5	20.0	1/1	100.0
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	治癒	4/5	80.0 (28.4, 99.5)	1/1	100.0 (2.5, 100.0)
		無効	1/5	20.0	0/1	0.0
	<i>Proteus mirabilis</i>	治癒	3/3	100.0 (29.2, 100.0)	0/0	NA
		無効	0/3	0.0	0/0	

略語: ESBL = 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ, CI = 信頼区間。^a 対照薬は, 300-US/CA および 305-WW 試験では VCM + AZT, 307-WW 試験では VCM または LZD, 309-WW 試験は対照薬なし。ESBL 産生グラム陰性菌に感染した cSSSI 患者の対照薬は, すべて VCM + AZT であった。^b 投与群の信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

ESBL 産生菌以外の耐性菌に対する成績は, cIAI の項に記載した。

なお, 一般に cSSSI では, 原因菌の除菌をもって治療の完了とするが, 多剤耐性グラム陰性菌感染症では必ずしも除菌が得られないことがある。

したがって, 患者状態をまず把握し, TGC の投与期間は基本的に 5~14 日以内として, 安全性や耐性化の観点から安易な長期使用は慎むべきである。

2. 臨床：cIAI

わが国における cIAI での適応症は、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎である。

1) cIAI への TGC の適応

IDSa の cIAI ガイドライン (2010 年)¹⁰⁴⁾では、*Pseudomonas* 属、*Proteus* 属、*Acinetobacter* 属、ブドウ球菌、主な腸内細菌科に属するグラム陰性菌は耐性菌である可能性が高い菌種であるため、これらが検出された場合には、感受性試験を実施すべきであると記載されている。

また、IDSa ガイドライン⁸⁾に対するヨーロッパの外科、ICU、臨床細菌学・感染症学会の専門家のコメントおよび推奨 (2011 年)¹⁰⁾では、cIAI を原発性腹膜炎、2 次性腹膜炎、3 次性腹膜炎のカテゴリに分けて、主な原因菌と推奨される抗菌薬が記載されている。このなかで、原発性腹膜炎のうち突発性腹膜炎では大腸菌、肺炎桿菌、腸球菌属が、持続携帯式腹膜透析に関連した腹膜炎では、大腸菌や腸内細菌科に属するグラム陰性菌、腸球菌属、ブドウ球菌、*Acinetobacter* 属などが挙げられている。2 次性および 3 次性腹膜炎では、腸内細菌科に属するグラム陰性菌、腸球菌、嫌気性菌が挙げられており、特に、院内感染によるものや初回治療に抵抗性のもものでは、MRSA、VRE、ESBL 産生菌が主なものとして挙げられている。また、術後感染症や 3 次性で難治性のもものでは MRSA、VRE、ESBL 産生菌、Carbapenemase 産生菌、緑膿菌、*Acinetobacter* 属が問題としている。

したがって、多剤耐性グラム陰性菌 (大腸菌、*Citrobacter* 属、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*Acinetobacter* 属) は、cIAI の治療において重要な原因菌である。

TGC は欧州のガイドライン¹⁰⁾で、これらの耐性菌 (ESBL 産生菌、Carbapenemase 産生菌、*Acinetobacter* 属) に対して推奨される抗菌薬である。また、耐性グラム陽性球菌 (MRSA、VRE) に感受性を有するため、他の抗 MRSA 薬が無効の症例には、選択薬の一つとなりうる。

2) 適正使用

cIAI の予後は、主に患者の基礎疾患または損傷および全身状態によって決まる。抗菌薬による治療の前に、原則、経皮的カテーテル法または外科手術によってすべての腹部膿瘍の排膿を行う必要がある。

多剤耐性グラム陰性菌が cIAI の原因菌と判断された患者においては、既存抗菌薬の併用で有効性を十分期待できる場合には、患者の状態を勘案のうえ、安易に TGC 投与に踏み切るのではなく、まず従来の抗菌薬の併用を試みるべきである。分離された原因菌の感受性試験を繰り返し実施しておく。TGC 耐性 *Acinetobacter* 属の報告^{100,101)}もあるので、原因菌に対する TGC 感受性も検査するべきである。

欧州でのガイドライン¹⁰⁾において、多剤耐性菌 (ESBL 産生腸内細菌科菌群—特に大腸菌および *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 TGC が推奨されているが、TGC 投与のエンピリック治療は推奨されず、他の抗菌薬不応例 (特に ESBL 産生株など) でかつ、感受性試験の結果から、他の抗菌薬不応例 (特に ESBL 産生株など) でかつ、 β -ラクタム系薬 (β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬、第 3~4 世代セフェム系薬、カルバペネム系薬)、フルオロキノロン系薬、アミノ配糖体系薬のうち 2 系統以上に耐性を示す菌株を治療対象とする。ただし、緑膿菌の感染が疑われる時は、緑膿菌に感受性の抗菌薬と併用投与する。また、TGC の投与期間は 5~14 日間を推奨する。TGC は漫然と投与することなく、最大でも 14 日間の投与に留める。

なお、海外臨床試験の統合解析の結果、対照薬を用いた試験での TGC との因果関係を問わない死亡率は、対照薬群よりも TGC 群で高い結果であり、TGC を使用する際には十分にリスク・ベネフィットを考慮したうえで投与を開始する必要がある。

3) 使用上の注意

TGC の腹腔内への移行性についての直接的なデータはないが、腹膜に覆われた腹腔に存在する器官およびその周辺における薬物濃度も薬理作用の発現に重要と考えられる。組織摘出を受ける手術予定患者に TGC 100 mg を単回投与したのち、各被験者につき特定の時点 (投与から 4, 8, 12, 24 時間後) において組織試料を採取した⁶⁸⁾。胆嚢および結腸で、12 時間後に最高濃度に達し、それぞれ 7.30 ± 7.88 および $1.30 \pm 2.43 \mu\text{g/g}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差) を示した。投与後 4 時間における胆嚢および結腸での TGC の組織中濃度と血清中濃度の比の平均値はそれぞれ 38 および 2.3 倍高値を示した⁶⁸⁾ことから、腹腔内にも良好に移行すると考えられる。

多剤耐性グラム陰性菌による cIAI に対する TGC 療法の多施設ランダム化比較試験はなく、非盲検試験や症例報告のみである。したがって、十分に質の高いエビデンスをもって推奨できる治療法とは言えないのが現状である。外国で実施された cIAI に対する第 3 相試験成績 (301-WW⁷⁴⁾、306-WW⁷⁵⁾を合算⁸²⁾を Table 28、および Table 29 に示す。TGC 群の対照薬群に対する非劣性が認められた。

Table 28. cIAI に対する第3相試験成績 (疾患別治癒率)

臨床診断	TGC		IPM/CS		差 (TGC - IPM/CS) % (95% CI)
	患者数/総数	患者の割合 (95% CI)	患者数/総数	患者の割合 (95% CI)	
複雑性虫垂炎	232/263	88.2 (83.7-91.8)	234/262	89.3 (84.9-92.8)	-1.1 (-6.8-4.6)
複雑性胆嚢炎	67/69	97.1 (89.9-99.6)	70/74	94.6 (86.7-98.5)	2.5 (-6.4-11.4)
腹腔内膿瘍	40/51	78.4 (64.7-88.7)	35/45	77.8 (62.9-88.8)	0.7 (-17.0-18.8)
腸穿孔	38/51	74.5 (60.4-85.7)	29/40	72.5 (56.1-85.4)	2.0 (-17.0-21.8)
複雑性憩室炎	23/32	71.9 (53.3-86.3)	30/42	71.4 (55.4-84.3)	0.4 (-22.1-21.7)
胃および腹部の穿孔	23/25	92.0 (74.0-99.0)	23/25	92.0 (74.0-99.0)	0.0 (-20.6-20.6)
腹膜炎	16/18	88.9 (65.3-98.6)	18/20	90.0 (68.3-98.8)	-1.1 (-27.4-23.8)
その他	2/3	66.7 (9.4-99.2)	3/5	60.0 (14.7-94.7)	6.7 (-56.6-60.0)
菌血症を合併	33/40	82.5 (67.2-92.7)	40/50	80.0 (66.3-90.0)	2.5 (-16.0-19.6)

Table 29. cIAI に対する第3相試験成績 (原因菌別治癒率)

分離株	TGC		IPM/CS	
	患者数/総数	% (95% CI)	患者数/総数	% (95% CI)
<i>Bacteroides fragilis</i>	68/87	78.2 (68.0-86.3)	59/73	80.8 (69.9-89.1)
<i>Citrobacter freundii</i>	12/16	75.0 (47.6-92.7)	3/4	75.0 (19.4-99.4)
<i>Clostridium perfringens</i>	18/19	94.7 (74.0-99.9)	20/22	90.9 (70.8-98.9)
<i>Enterobacter cloacae</i>	14/16	87.5 (61.7-98.4)	16/17	94.1 (71.3-99.9)
<i>Enterococcus faecalis</i> (非 VCM 耐性)	26/33	78.8 (61.1-91.0)	35/47	74.5 (59.7-86.1)
<i>Escherichia coli</i>	280/325	86.2 (81.9-89.7)	296/340	87.1 (83.0-90.4)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	19/20	95.0 (75.1-99.9)	17/19	89.5 (66.9-98.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46/52	88.5 (76.6-95.6)	54/60	90.0 (79.5-96.2)
<i>Peptostreptococcus micros</i>	13/17	76.5 (50.1-93.2)	8/11	72.7 (39.0-94.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	33/39	84.6 (69.5-94.1)	31/36	86.1 (70.5-95.3)
<i>Staphylococcus aureus</i>				
メチシリン耐性	3/4	75.0 (19.4-99.4)	1/3	33.3 (0.8-90.6)
メチシリン感受性	26/28	92.9 (76.5-99.1)	22/24	91.7 (73.0-99.0)
<i>Streptococcus anginosus</i> ^a	103/119	86.6 (ND)	60/79	75.9 (ND)

注: ND = 試験せず。

^a*S. anginosus*, *Streptococcus intermedius* および *Streptococcus constellatus* を含む。

ESBL 産生グラム陰性菌に感染した cIAI 患者における TGC 群での TOC 時の治癒率は, *E. coli* 感染例 53.8% (7/13 例), *K. pneumoniae* 感染例 85.7% (6/7 例), *P. mirabilis* 感染例 100.0% (1/1 例), 対照薬群では *E. coli* 感染例 91.7% (11/12 例) および *K. pneumoniae* 感染例 100.0% (7/7 例) であった (Table 30)¹⁰⁵⁾。

Table 30. ESBL 産生グラム陰性菌に感染した cIAI 患者における TOC 時の臨床効果—301-WW, 306-WW, 307-WW および 309-WW 試験の併合データ

分離菌	臨床効果	TGC			対照薬 ^a		
		n/N	%	(95% CI) ^b	n/N	%	(95% CI) ^b
<i>Escherichia coli</i>	治癒	7/13 ^c	53.8	(25.1, 80.8)	11/12	91.7	(61.5, 99.8)
	無効	6/13 ^c	46.2	(19.2, 74.9)	1/12	8.3	(0.2, 38.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	治癒	6/7	85.7	(42.1, 99.6)	7/7	100.0	(59.0, 100.0)
	無効	1/7	14.3	(0.4, 57.9)	0/7	0.0	(0.0, 41.0)
<i>Proteus mirabilis</i>	治癒	1/1	100.0	(2.5, 100.0)	0/0	0.0	
	無効	0/1	0.0	(0.0, 97.5)	0/0	0.0	

略語: ESBL = 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ, CI = 信頼区間。

注: 主要評価項目は TOC 時の臨床効果。307-WW 試験には該当例なし。

^a 対照薬は, 301-WW および 306-WW 試験では IPM/CS, 309-WW 試験は対照薬なし。ESBL 産生グラム陰性菌に感染した cIAI 患者の対照薬は, すべて IPM/CS であった。^b 投与群の信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。^c ファイザー社の外科審査委員会は, *E. coli* が同定され, 臨床的無効と判定された 3 例について, 感染源管理が不十分であったと判断した。

外国で実施された耐性グラム陽性菌感染症に対する第3相試験成績（307-WW⁸¹⁾）を Table 31, および Table 32 に示す。MRSA 感染症では、TGC は VCM と同様な治癒率を示した。VRE 感染症では、症例数が少なく評価はできなかった。

Table 31. MRSA 感染症に対する第3相試験成績（治癒率）

APACHE II スコア	感染 部位	TGC		VCM	
		n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
ME 集団 ≤15	cSSSI	50/58	86.2 (74.6–93.9)	19/22	86.4 (65.1–97.1)
	その他	17/21	81.0 (58.1–94.6)	6/6	100.0 (54.1–100.0)
>15	cSSSI	1/1	100.0 (2.5–100.0)	1/1	100.0 (2.5–100.0)
	その他	2/6	33.3 (4.3–77.7)	0/2	0.0 (0.0–84.2)
全体		70/86	81.4 (71.6–89.0)	26/31	83.9 (66.3–94.5)

APACHE = 急性生理異常・慢性度による重症度評価 (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation), ME = 微生物学的評価可能

Table 32. VRE 感染症に対する第3相試験成績（治癒率）

APACHE II スコア	感染 部位	TGC		LZD	
		n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
ME 集団 ≤15	cIAI	1/1	100.0 (2.5–100.0)	0/1	0.0 (0.0–97.5)
	その他	2/2	100.0 (15.8–100.0)	1/1	100.0 (2.5–100.0)
>15	cIAI	0/0	NA	0/0	NA
	その他	0/0	NA	1/1	100.0 (2.5–100.0)
全体		3/3	100.0 (29.2–100.0)	2/3	66.7 (9.4–99.2)

APACHE = 急性生理異常・慢性度による重症度評価 (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation), ME = 微生物学的評価可能

外国で実施された耐性グラム陰性菌感染症に対する第3相試験成績（309-WW⁷⁹⁾）を、Table 33 に示す。TGC は、耐性グラム陰性菌による治療困難な感染症に対して効果を認めた。

Table 33. 耐性グラム陰性菌感染症に対する第3相試験成績

診断	ベースライン時に確認された 全グラム陰性病原菌	<i>Escherichia coli</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
臨床的治癒率： ME 集団 [n (%)]					
全体	26/36 (72.2)	4/9 (44.4) ^a	14/17 (82.4)	5/6 (83.3)	3/4 (75.0)
cSSSI	20/24 (83.3)	3/5 (60.0)	11/13 (84.6)	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)
cIAI	2/5 (40.0) ^a	1/4 (25.0) ^a	—	1/1 (100.0)	—
CAP	0/1 (0.0)	—	—	—	0/1 (0.0)
HAP	4/5 (80.0)	—	3/4 (75.0)	1/1 (100.0)	—
菌血症	0/1 (0.0)	—	—	0/1 (0.0)	—

適格性を満たすために、以下に該当する患者を耐性グラム陰性菌の保菌者であるとみなした。(i) 保有菌がESBL産生菌であるかまたは(ii)このような細菌に対してよく処方される3つ以上のクラス、すなわちペニシリン系抗菌薬(β-ラクタム/β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤)、第3世代または第4世代のセファロスポリン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬、キノロン系抗菌薬およびアミノ配糖体系抗菌薬に属する抗菌薬を1剤以上投与して臨床的に無効であったか、保有菌が(*in vitro*)で耐性を示したかまたは(アレルギーまたは不耐性によって)このようなクラスの抗菌薬を投与することができなかった。*A. baumannii* 感染症患者については、*A. baumannii* が多剤耐性傾向を示すため、上の基準(ii)に該当しなくても試験に登録することができた。

^a手術審査委員会は、*E. coli* 感染者3例については感染源コントロールが不十分であると判断した。この3例を除外すると、cIAI全2例中2例(100.0%)、*E. coli* 感染症全6例中4例(66.7%)および*E. coli* によるcIAI1例中1例(100.0%)が治癒したことになる。

なお、一般にcIAIでは、原因菌の除菌をもって治療の完了とするが、多剤耐性グラム陰性菌感染症では必ずしも除菌が得られないことがある。

したがって、患者状態をまず把握し、TGCの投与期間は基本的に5～14日以内として、安全性や耐性化の観点から安易な長期使用は慎むべきである。

3. 欧米での効能および効果

米国⁶⁰⁾および欧州¹⁰⁶⁾で承認されている TGC の適応症・適応菌種および用法・用量を Table 34 に示す。なお、欧州では、市中肺炎の第 3 相試験の対象患者が、TGC の対象となる入院を要する患者ではなかったこと、また、実際に入院加療が必要となる重症な市中肺炎患者に対するリスク・ベネフィットの説明ができないことから、市中肺炎は適応症として承認されていない¹⁰⁷⁾。

Table 34. 外国の適応症・適応菌種および用法・用量

	適応症	複雑性皮膚・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)
米国 ⁶⁰⁾	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 ¹⁰⁶⁾	適応症	複雑性皮膚・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	
	適応菌種	Commonly Susceptible Species： <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, <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. Species for which acquired resistance may be a problem： <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 Inherently resistant organisms： <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *denotes species against which it is considered that activity has been satisfactorily demonstrated in clinical studies.	
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。		

米国で承認されている市中肺炎に関しては、国内での使用経験がないので現時点では推奨できない。また、外国で承認されている MRSA、VRE、嫌気性菌など、あるいは ESBL 産生菌に関しては、すでに国内で承認されている選択枝を優先するべきである。

4. 臨床：TGC が投与された多剤耐性グラム陰性菌による感染症に対する報告

これらの報告は、多剤耐性グラム陰性菌感染症に対する緊急避難的使用経験として紹介するものであり、一般的使用として推奨するものではない。

VI. 4.1 に多剤耐性グラム陰性菌によるアウトブレイクの事例、VI. 4.2 に MDRA 感染症報告、VI. 4.3 および VI. 4.4 に多剤耐性グラム陰性菌感染症報告、VI. 4.5 に Carbapenemase 産生 *K.pneumoniae* 感染症報告の要旨を示す。なお、詳細は付録 (VII) を参照のこと。

1) 多剤耐性グラム陰性菌によるアウトブレイクの事例

多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (MRAB) によるアウトブレイクの事例 (2006, 2007 年クウェート¹⁰⁸⁾, 2005～2006 年米国¹⁰⁹⁾) では、ほとんどの症例が人工呼吸器関連の肺炎 (Ventilator associated pneumonia : VAP) あるいは菌血症であり、TGC 単独あるいは他の抗菌薬との併用で治療された。クウェートでのアウトブレイクでの生存例は 17/18

例であり、米国での臨床的治療例は 21/25 例であった。

2) 多剤耐性アシネトバクター感染症に対する TGC の有効性

多剤耐性アシネトバクター感染症に対して TGC で治療した症例報告を集積した文献¹¹⁰⁾では、臨床的評価例数は合計 42 例と少ないものの、肺炎、菌血症、尿路感染症、SSSI、cIAI などで TGC が有効であった。また、英国での MDRA（少なくともカルバペネム耐性）に対する TGC の治療のレトロスペクティブな調査報告¹¹¹⁾では、院内肺炎、菌血症、SSSI、cIAI などの 34 例に TGC が投与され、良好な臨床効果が得られた症例は 23 例であった。

3) 多剤耐性 Enterobacteriaceae に起因した感染症に対する TGC の臨床効果

多剤耐性 Enterobacteriaceae（広域スペクトラム β -ラクタム系抗菌薬、カルバペネムを含む抗菌薬のうち 2 系統以上の抗菌薬に耐性を示す）に感染した患者に対して TGC で治療した症例報告を集積した文献¹¹²⁾では、臨床的評価例数は合計 33 例と少ないものの、cIAI、菌血症、肺感染症、尿路感染症で TGC が有効であった。なお、検出された耐性菌は大腸菌、肺炎桿菌、Enterobacter 属であった。

4) 多剤耐性グラム陰性菌感染症に対する TGC の治療

ギリシャでの多剤耐性グラム陰性菌感染症に対する TGC の治療のレトロスペクティブな調査報告¹¹³⁾では、院内肺炎、菌血症、術後感染の 45 例に TGC が投与され、良好な臨床効果が得られた症例は 36 例であった。なお、アミノ配糖体系、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬、広域セファロスポリン系、キノロン系、カルバペネム系、CL のうち、少なくとも 3 剤に耐性を示す菌種を対象としており、検出された耐性菌は MRAB、肺炎桿菌、Enterobacter 属、Citrobacter 属であった。

5) Carbapenemase 産生 Klebsiella pneumoniae 感染症に対して TGC を投与した症例報告

これらの報告において TGC の有効性は、Di Carlo らの報告¹¹⁴⁾では感染性腹腔内膿瘍 2/2 例、Weisenberg らの報告¹¹⁵⁾では尿路性敗血症 1/2 例、気管気管支炎 1/1 例、肺炎 2/2 例、シャントに関連した髄膜炎 1/1 例、菌血症 0/1 例（死亡）で臨床的に有効と報告されている。また、Qureshi ら¹¹⁶⁾は、KPC 産生肺炎桿菌に起因する菌血症患者の臨床的転帰を検討し、抗菌薬を併用した場合の死亡率は 2/15 であったのに対し、単剤療法での死亡率は 11/19 であった。

VII. 付 録

1. 多剤耐性グラム陰性菌によるアウトブレイクの事例

クウェートおよび米国で報告された多剤耐性グラム陰性菌によるアウトブレイクの要約を以下に示す（Table 35）。

Table 35. 多剤耐性グラム陰性菌によるアウトブレイクの事例：TGC の臨床効果

文献, 著者	発生年	発生施設	患者数	基礎疾患	検体採取部位	原因菌：耐性菌の MIC ₉₀ (μg/mL)						診断/治療結果
						IPM	AMK	CPFX	TGC	分離前	分離後	
Ja-mal ¹⁰⁸⁾	2006 年 3～5 月	クウェートの大学病院, ICU	12 例	交通事故, 肺癌, 慢性閉塞性肺疾患, 糖尿病, クロニン病, 脳血管発作, 胆石, てんかん, 原因不明の肝疾患	血液, 尿, 気管内分泌物など	16～>32 (12/12 例)	6 (1 例), 64～>256 (11/12 例)	8～>32 (12/12 例)	0.75～2 (12/12 例)	TAZ/PIPC, ciprofloxacin, meropenem, ceftriaxone, ST, ceftazidime, cloxacillin, norfloxacin, cefepime, erythromycin, cefotaxime	Tigecycline	肺炎/生存: 4/12 例 敗血症/死亡: 1/12 例 敗血症/生存: 6/12 例 尿路感染症/生存: 1/12 例
	2007 年 4 月	クウェートの大学病院, ICU	6 例	糖尿病, 高血圧症, 脳血管発作, 交通事故, 慢性閉塞性肺疾患, 敗血症, 吐血	血液, 尿, 気管内分泌物など	16～>32 (6/6 例)	96～>256 (6/6 例)	>32 (6/6 例)	1～2 (6/6 例)	Ceftriaxone, ceftazidime, meropenem, TAZ/PIPC, vancomycin, ST, clarithromycin, cefepime, metronidazole, ciprofloxacin	Tigecycline	肺炎/生存: 1/6 例 敗血症/生存: 3/6 例 尿路感染症/生存: 1/6 例 複雑性皮膚・軟部組織感染症/生存: 1/6 例
Scha-fer ¹⁰⁹⁾	2005 年 9 月～2006 年 5 月	米国の大学関連病院	25 例	肺移植, 胸部食道手術, 航空機事故による熱傷など重篤な患者 (60% 外科手術)	NA	≤4 (2/25 例), 8 (17/25 例), >8 (6/25 例)	NA	NA	1 (2/20 例), 1.5 (6/20 例), 2 (5/20 例), 3 (4/20 例), 4 (2/20 例), 12 (1/20 例)	NA	Tigecycline 単剤治療 (5 例), Tigecycline+ imipenem (9 例), Tigecycline+ imipenem+ colistimethate (4 例), Tigecycline+ colistimethate (7 例)	臨床的治癒率: 21/25 例

1) 2006 年, 2007 年クウェート¹⁰⁸⁾

2006 年, 2007 年にクウェートの大学病院 ICU において, 多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (MRAB) による 3 回のアウトブレイクが起こった。MRAB に対する MIC₉₀ (μg/mL) は IPM, アミカシン (AMK) およびシプロフロキサシン (CPFX) でそれぞれ, 16～>32, 6～>256, 8～>32 であったが, TGC は 0.75～2 であった。3 回のアウトブレイクの患者数は合計 24 例であり, そのうち第 2 回目および第 3 回目のアウトブレイクの 18 例に TGC (初回投与量: 100 mg, 以降 50 mg 1 日 2 回点滴静注) が単剤投与された。TGC で治療された第 2 回目のアウトブレイクの平均除菌期間は 2.8 日間, 生存率は 91.7% (11/12 例) であった。第 3 回目のアウトブレイクの平均除菌期間は 3.1 日間, 生存率は 100% (6/6 例) であった。

2) 2005 年～2006 年米国¹⁰⁹⁾

2005 年～2006 年に米国の大学関連病院において, MRAB による人工呼吸器関連肺炎 [VAP (19 例), 菌血症 (3 例), VAP+ 菌血症 (3 例)] に対して TGC を投与した。対象患者 25 例中 TGC が単剤投与された症例は 5 例であり, 他の抗菌薬との併用投与がなされた症例は 20 例であった。TGC の投与量は, 初回量 100 mg, 以降の維持投与量は 25～50 mg/日点滴静注であった。臨床的治癒率は 21/25 例 (84%), 細菌学的治癒率 12/15 例 (80%) であった。TGC の副作用による投与中止例はなかった。

2. 多剤耐性アシネトバクター感染症に対する TGC の有効性¹¹⁰⁾

多剤耐性 *Acinetobacter* spp. または *Acinetobacter* spp. が臨床的に分離された感染症に対して TGC の有効性を Table 36 に示した。

Table 36. 多剤耐性アシネトバクター感染症に対する TGC の臨床的有効性

著者研究の種類	感染の種類 (患者数)	患者背景	原因菌; 耐性菌	併用投与した抗菌薬 (患者数)	治療結果
Anthony et al ¹¹⁷⁾ ; レトロスペクティブな症例	VAP (3), 膿胸を伴う VAP (2), 気管気管支炎 (1), 縦隔炎/二次性菌血症 (1), 尿路感染症 (1), 蜂巣炎 (1), 糖尿病性潰瘍/骨髄炎 (1)	年齢 47~86 歳, 女性: 6 例, 併存疾患を有する	<i>A. baumannii</i> ; MDR (耐性; extended-spectrum cephalosporins, carbapenems, β -lactam/ β -lactamase-inhibitor 配合剤, aminoglycosides のうち 3 種類以上の抗菌薬に耐性を示した): 4/9 (44%) Tigecycline に感受性あり (MIC, $\leq 2 \mu\text{g/mL}$): 5/9 (56%) Tigecycline 中間型耐性 (MIC, $2 > \text{or} < 8 \mu\text{g/mL}$)	cefepime (1), amikacin + colistin (1), inhaled colistin (1), tobramycin (1), inhaled tobramycin (1), levofloxacin (1), none (3)	臨床的有効: 5/10 例 (50%), 不明: 1/10 例 (10%), 生存: 6/10 例 (60%), 死亡例の原因菌の MIC は Tigecycline 中間型耐性であった。細菌学的有効: 3/4 例 (75%); Tigecycline 耐性: 1 例
Schafer and Mangino ¹¹⁸⁾ ; 症例報告	大腿骨骨折術後の骨髄炎	55 歳; 男性	<i>A. baumannii</i> ; MDR, tigecycline に感受性あり (MIC $1.5 \mu\text{g/mL}$), tobramycin (MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$), imipenem 中間型耐性 (MIC $8 \mu\text{g/mL}$); coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	vancomycin	治癒
Wadi and Al Rub ¹¹⁹⁾ ; 症例報告	頭蓋の外傷および腰椎髄液誘導術後感染後の二次的な髄膜炎	26 歳; 男性	<i>A. calcoaceticus</i> ; MDR	なし	治癒
Schafer et al ¹⁰⁹⁾ ; レトロスペクティブな症例	VAP (19), 菌血症を伴う VAP (3), 菌血症 (3)	重症患者; 25 例 (60% 手術)	<i>A. baumannii</i> ; MDR (耐性: imipenem および他の抗菌薬に対して 2 種類以上の抗菌薬が耐性を示した): 13/20 (65%) Tigecycline に対して感受性あり (MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$): 6/20 (30%) Tigecycline 中間型耐性 (MIC, $2 > \text{and} < 8 \mu\text{g/mL}$): 1/20 (5%) Tigecycline 耐性 (MIC, $\geq 8 \mu\text{g/mL}$)	imipenem (9), imipenem + nebulized colistin (3), imipenem + iv colistin (1), nebulized colistin (6), iv colistin (1), none (5)	治癒例: 21/25 例 (84%); VAP の 3 例は再発した。細菌学的治癒: 12/15 例 (80%); Tigecycline 耐性: 1 例
Curcio et al ¹²⁰⁾ ; 症例報告	VAP (2)	71 歳 男性, 71 歳 女性, ICU	<i>Acinetobacter</i> spp.; MDR, colistin に対してのみ感受性あり	報告なし	改善
Reid et al ¹²¹⁾ ; 症例報告	尿路感染症	53 歳, 女性; 肝臓・腎臓移植	<i>A. baumannii</i> ; MDR, (耐性: imipenem-cilastatin, TAZ/PIPC, levofloxacin, gentamicin) 感受性あり; tigecycline MIC $1.5 \mu\text{g/mL}$	報告なし	Tigecycline 14 日間の治療により解熱したが, <i>A. baumannii</i> に tigecycline に対する耐性 (MIC $24 \mu\text{g/mL}$) が発現し, 肺炎, 傍脊椎膿瘍, 骨髄炎がみられた。
Leclerc et al ¹²²⁾ ; 症例報告	肺感染症-敗血症性ショック	18 歳, 女性	<i>A. baumannii</i> ; MDR, 感受性あり; co-trimoxazole, colistin, tigecycline MIC $0.75 \mu\text{g/mL}$	TAZ/PIPC, co-trimoxazole	治癒
Taccone et al ¹²³⁾ ; 症例報告	cIAI-敗血症性ショック	25 歳, 男性; ICU	<i>A. baumannii</i> ; MDR, meropenem (MIC $> 32 \mu\text{g/mL}$), imipenem (MIC $> 32 \mu\text{g/mL}$), amikacin (MIC $32 \mu\text{g/mL}$), 感受性あり: colistin (MIC 1 g/L), tigecycline (MIC $2 \mu\text{g/mL}$)	meropenem, colistin	改善

VAP: 人工呼吸器関連肺炎, ICU: 集中治療室, MIC: 最小発育阻止濃度, MDR: 多剤耐性

8 試験で計 42 例に対して, 多剤耐性 *Acinetobacter* spp. (3 例は *A. baumannii*) 感染症に TGC が投与された。感染症の種類は呼吸器感染症, 主として人工呼吸器関連肺炎が 31/42 例 (74%) であり, これらのうち 4 例に菌血症がみられた。さらに感染症に伴う二次的な菌血症が 4 例認められた。これらの患者はほとんどが重症であり, *Acinetobacter* spp. に有効である他の抗菌薬と TGC が併用投与 (66.7%) されていた。これらの臨床的有效率は 32/42 例 (76%) であった。死亡例は 12 例であり, 7 例が TGC 単剤投与によるものであった。

以上, 多剤耐性 *Acinetobacter* spp. に対する臨床的評価例数は少ないものの, 肺炎, 菌血症, 尿路感染症, 蜂巣炎, 糖尿病性潰瘍による骨髄炎, 大腿骨骨折術後の骨髄炎, 外傷, cIAI などで TGC が有効との報告があった。

3. 多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* を原因菌とする感染症に対する TGC の臨床効果および細菌学的効果¹¹⁾

多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (MRAB) は英国の病院において増加しており、それら臨床分離株の大多数はポリミキシン以外のすべての抗菌薬に対して耐性をもっている。MRAB に対して TGC は *in vitro* でその活性が実証されているが、グラム陰性菌感染症、特に下部呼吸器感染症または菌血症に対して臨床的な有効性を示すデータは限られている。以下に MRAB 感染患者を対象とした調査報告に関する結果をまとめた。

患者および方法：本報告は 18 カ月間以上にわたるレトロスペクティブな試験であり、MRAB (少なくともカルバペネムに耐性) を TGC で治療した患者の臨床効果および細菌学的効果を調査したものである (Table 37)。

Table 37. 多剤耐性 *Acinetobacter baumannii* (MRAB) を含む感染症に対する TGC により治療した 34 例の患者

年齢	性別	APACHE (II) スコア	入院 期間 (日)	一次感染 (関連感染症)	合併疾患	細菌, 採取部位	TGC 投与期間 (日)	併用 抗菌薬
菌血症								
55	F	24	45	菌血症 (VAP)	慢性腎不全, 糖尿病	MRAB (血液, 喀痰)	8	なし
19	M	13	32	菌血症 (VAP)	多発外傷	MRAB (血液, 喀痰), <i>Bacillus</i> spp. (血液/創傷スワブ)	7	IPM, VCM, RFP
72	M	32	108	菌血症 (VAP)	結腸切除後, 糖尿病, 慢性腎不全, サイトメガロウイルス再活性化	MRAB (血液, 喀痰), MRSA (喀痰)	10	AMK
68	F	34	62	菌血症 (intra-trochanteric nail による感染)	人工股関節置換手術後	MRAB (股関節滑液, 血液)	2	IPM, AMK
64	M	—	116	菌血症	血管性認知症, 糖尿病, 慢性腎不全	MRAB (血液), MRSA (血液)	14	なし
36	M	8	56	菌血症 (VAP)	頭部外傷	MRAB (喀痰, 血液)	7	AMK, MNZ
56	M	—	44	菌血症	硬膜下出血・除去, 糖尿病	MRAB (血液), <i>E. faecalis</i> (血液)	5	MNZ
26	M	—	158	菌血症 (肝膿瘍, ピン刺入部感染)	多発外傷	MRAB (血液, 腹腔内液, ピン刺入部位)	複数 コース	TAZ/PIPC
58	F	25	47	菌血症 (腹腔内)	臍癌, ウィブル術後, 肝膿瘍	VRE (血液, 排泄), MRAB (血液, 喀痰, 排泄), MRSA (臍径部膿瘍)	25	なし
呼吸器管感染症								
28	F	30	15	VAP	ウェルニッケ脳症手術後, 分娩後	MRAB (喀痰, 中心静脈カテーテル先端部)	4	AMK
47	M	17	9	VAP	腎移植, 免疫抑制による術後感染, 肺線維症	MRAB (喀痰)	3	CAM, ST
64	F	17	>72 ^a	VAP (腹腔内)	食道癌, 腹膜炎手術後	MRAB (喀痰, 排泄), <i>Enterococcus</i> spp. (排泄)	10	なし
57	F	34	26	VAP	栄養障害	MRAB (喀痰)	8	AMK
42	M	14	151	VAP	多発外傷	MRAB (喀痰), MRSA (喀痰)	5	なし
73	M	22	33	VAP	胃癌, 胃切除後	MRAB (喀痰), MRSA (喀痰)	8	VCM
(i)			33	VAP			6	AMK, CPFX, MNZ
(ii)			33	VAP			6	なし
71	F	22	42	VAP	大動脈瘤ステント留置術後, 多臓器不全	MRAB (喀痰)	5	なし
75	F	—	34	院内肺炎	慢性閉塞性肺疾患, 気管支拡張症	MRAB (喀痰)	10	なし
67	M	—	36	院内肺炎	慢性閉塞性肺疾患, 気管支拡張症, 慢性腎不全, 糖尿病	MRAB (喀痰)	7	CL (ネプライザー で投与)
骨/SSSI								
25	M	17	115	ピン刺入部感染 (VAP)	多発外傷, 急性腎不全	MRAB (創傷スワブ, 喀痰)	10	GM
87	F	22	45	ピン刺入部感染	多発外傷	MRAB (ピン刺入部位の組織, 喀痰)	13	なし
64	F	—	129	感染性スタンプ創傷	末梢血管疾患	VRE (骨・組織), MRSA (組織), MRAB (創傷スワブ)	21	なし
37	F	—	29	蜂巣炎 (下肢)	二分脊椎, 血液透析	MRAB (創傷スワブ), VRE (創傷スワブ)	5	なし
69	F	—	34	感染性スタンプ創傷	末梢血管疾患	MRAB (創傷スワブ), MRSA (創傷スワブ)	7	なし
70	M	—	86	感染性スタンプ創傷	末梢血管疾患	MRAB (創傷組織), MRSA (検診スワブ)	15	なし
42	F	—	185	ピン刺入部感染 (菌血症)	多発外傷	MRAB (創傷スワブ, 血液)	11	IPM
(i)			185	ピン刺入部感染 (菌血症)		MRAB (骨バイオプシー, 血液)	14	TOB
(ii)			126	皮膚感染症	多発性筋炎, 肺線維症, 免疫抑制 による外科的感染症, 糖尿病	MRAB (創傷スワブ)	5	なし
38	F	—	34	感染性スタンプ創傷	末梢血管疾患, 慢性腎不全, 糖尿病	MRAB (創傷スワブ), MRSA (創傷スワブ)	9	MNZ
57	M	—	66	創傷感染	急性リンパ芽球性白血病, 股関節切除・形成手術後	MRAB (創傷スワブ), MRSA (創傷スワブ)	5	なし

(Continued)

Table 37. (Continued)

年齢性別	APACHE (Ⅱ) スコア	入院 期間 (日)	一次感染 (関連感染症)	合併疾患	細菌, 採取部位	TGC 投与期間 (日)	併用 抗菌薬	
腹腔内								
72	F	22	22	腹腔内 (VAP)	胆管癌, ウィプル術後	MRSA (胆汁), MRAB (排液), <i>E. faecalis</i> (排液)	3	AMK
68	M	18	>81 ^a	腹腔内	感染性脾仮性嚢胞	MRAB (排液)	14	VCM
57	M	25	27	腹腔内 (VAP)	脾癌, ウィプル術後腹膜炎	MRAB (腹腔液, 喀痰)	4	AMK
50	M	—	61	腹腔内	壊死性脾炎	MRAB (腹腔内液)	14	なし
45	M	13	38	腹腔内 (菌血症, VAP)	脾炎	MRAB (腹腔内液), VRE (血液), <i>K. pneumoniae</i> (血液), MRSA (複数箇所)	11	AMK
その他								
44	F	—	34	脳脊髄液	聴神経腫, 脳脊髄液漏切除後	<i>Acinetobacter</i> spp. (脳脊髄液—PCR でのみ確認)	5	MEPM

VAP: 人工呼吸器関連肺炎, MRAB: 多剤耐性 *Acinetobacter baumannii*, MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, VRE: VCM 耐性腸球菌
TGC: チゲサイクリン, IPM: イミペネム, VCM: バンコマイシン, RFP: リファンピシン, AMK: アミカシン, MNZ: メトロニダゾール,
TAZ/PIPC: ピペラシリン/タゾバクタム, CAM: クラリスロマイシン, ST: スルファメトキサゾール-トリメトプリム, CPFX:
シプロフロキサシン, CL: コリスチン, GM: ゲンタマイシン, TOB: トブラマイシン, MEPM: メロペネム

^a 本試験終了時に入院中の患者

結果: MRAB または MRAB を含む複合感染症の 34 例の患者に対して TGC を投与した。臨床効果が良好であった例は 23/34 例 (68%) であった (Table 38): これらのうち 10 例については原因菌の消失を認めた。全死亡率は 41% (14/34 例) であり, そのうち 9 例が敗血症に起因する死亡であった。3 例の患者はグラム陰性菌による菌血症で TGC により治療され, そのうち 1 例は TGC に耐性を示した。総合的に見ると, 細菌学的効果と臨床効果との相互関係は弱い。

Table 38. TGC 治療の適応症および結果

TGC 治療の適応症	患者数 n (%)	良好な 臨床効果	良好な 細菌学的効果	追跡検査を できなかった例数	敗血症による 死亡例
血流感染症	2 (5.9)	2	2	—	0
血流感染 + 他 ^a	7 (20.6)	5	4 ^b	1	2
呼吸器管感染症	8 (23.5)	5	1	2	2
呼吸器管感染症 + 腹腔内	1 (2.9)	1	0	—	0
骨/関節/SSSI	10 (29.4)	7	4	1	2
IAI	2 (5.9)	2	1	1	0
IAI + VAP	3 (8.8)	0	0	2	3
頭蓋内感染症	1 (2.9)	1	1 ^c	—	0
計	34	23	13	7	9

^a 呼吸器管感染症/腹腔内/骨・関節感染症

^b 1 例は推定陽性

^c 推定陽性

結論: TGC は MRAB に対して *in vitro* では優れた抗菌活性を示すが, その臨床的有効性は不明確さを残している。プロスペクティブな試験において, MRAB に対する TGC の使用については他の抗菌薬との併用を含めその役割を明確にすべきである。

4. 多剤耐性 Enterobacteriaceae に起因した感染症に対する TGC の臨床効果¹¹²⁾

多剤耐性 Enterobacteriaceae (広域スペクトラム β -ラクタム系抗菌薬, カルバペネムを含む抗菌薬のうち 2 系統以上の抗菌薬に耐性を示す), および臨床的に重要な他の耐性菌と Enterobacteriaceae とに感染した患者に対する TGC の臨床効果について評価した (Table 39, 10 報)。評価対象とした患者数は 33 例であり, 多剤耐性 Enterobacteriaceae (*K. pneumoniae*, *E. coli* または *Enterobacter* spp を分離) に感染していた。これらは cIAI (複雑性骨盤内感染症を含む): 16/33 例 (48.5%), 菌血症: 8/33 例 (24.2%), 肺感染症: 6/33 例, 尿路感染症: 3/33 例であった。抗菌薬の治療を分類すると, TGC 単剤が 23 例, 他の抗菌薬と TGC との併用治療が 7 例^{117,124,125,127)}, 治療の詳細が明記されていない症例が 3 例¹²⁸⁾であった。

Table 39. 多剤耐性 Enterobacteriaceae に起因した感染症に対する TGC の臨床効果

著者, 研究の種類	患者背景, 患者数	感染の種類	原因菌: 耐性菌, TGC の MIC	TGC の投与量, 投与期間	併用投与した 抗菌薬	治療結果
呼吸器感染症						
Anthony et al ¹¹⁷⁾ ; レトロスペクティブ 症例調査	63 歳女性, 既往歴: 癌	気管気管支炎	AmpC 産生 <i>E. cloacae</i> , TGC MIC: 3 µg/mL	標準用法・用量, 8 日間	なし	臨床効果は不明, 死亡 (感染症関連ではない)
	57 歳男性, 臓器移植	人工呼吸器関連 肺炎, 膿胸	ESBL および Carbapenemase (KPC) 産生 <i>K. pneumoniae</i> , TGC MIC: 1.00 µg/mL	標準用法・用量, 16 日間	GM	臨床効果なし, 死亡
	69 歳女性, 糖尿病	院内肺炎	多剤耐性 (MDR) <i>K. pneumoniae</i> , TGC MIC: 0.75 µg/mL	標準用法・用量, 11 日間	なし	有効
	69 歳男性	誤嚥性肺炎	ESBL 産生 <i>K. pneumoniae</i> , TGC MIC: 0.75 µg/mL	標準用法・用量, 15 日間	TOB 吸入	有効
Daly et al ¹²⁴⁾ ; 症例報告	49 歳女性, 既往歴: 胃バイパス 手術後に吻合部 縫合不全のため 多重感染	院内肺炎, 膿胸	Carbapenemase (KPC) 産生 <i>K. pneumoniae</i> , TGC MIC: 0.75 µg/mL	標準用法・用量, 5 週間	CPFX	感染症消失, 膿胸再発; 再治療後消失, 入院中 死亡, TGC MIC: 2 µg/ mL に上昇
Knueppel et al ¹²⁵⁾ ; 症例報告	46 歳男性, 心筋梗塞後に CABG	肺炎	カルバペネム耐性 <i>K. pneumoniae</i>	標準用法・用量, 29 日間	PL-B	血液培養により同様の 耐性 <i>K. pneumoniae</i> 陽性, 2 週間の治療後に感染 症消失
敗血症, 菌血症, 血管内感染症						
Anthony et al ¹¹⁷⁾ ; レトロスペクティブ 症例調査	44 歳男性, 心臓移植	菌血症の再発 による血管内 感染症	ESBL 産生 <i>K. pneumoniae</i> , TGC MIC: 1.50 µg/mL	標準用法・用量, 23 日間+18 日間 (再発)	MEPM, CL	臨床効果なし, 死亡
	53 歳男性, 糖尿病, 血液透析, うっ血性心不全	菌血症 (静脈内 カテーテル留置 のため敗血症性 血栓静脈炎)	Carbapenemase (KPC) 産生 <i>E. coli</i> , TGC MIC: 0.75 µg/mL	標準用法・用量, 133 日間	なし	臨床効果不明
Souli et al ¹²⁶⁾ ; レトロスペクティブ 症例調査	74 歳男性, 糖尿病, 人工呼吸器 下で慢性腎不全, SSSI	原発性菌血症の 進行	MBL (VIM-1) 産生, CL 耐性 <i>K. pneumoniae</i> , TGC MIC: 0.5 µg/mL	50 mg 1 日 2 回, 4 日間	なし	死亡
Cobo et al ¹²⁷⁾ ; 症例報告	66 歳男性, 急性冠症候群後に CABG	持続性菌血症 (30 日間), 多分, 敗血症性血栓 静脈炎のため	MBL (VIM-1) および ESBL (SHV-12) 産生 <i>K. pneumoniae</i> , TGC MIC: 0.5 µg/mL	標準用法・用量, 24 日間	最初は CL を併用し, 続いて TGC 単剤 による治療を 9 日間	感染症消失
Knueppel et al ¹²⁵⁾ ; 症例報告	80 歳男性; 真性糖尿病, 血液透析下で 末期腎不全	持続性菌血症 (7 日間)	高度薬剤耐性 <i>K. pneumoniae</i>	標準用法・用量, 22 日間	PL-B	感染症消失
Cunha ¹²⁸⁾ ; 臨床試験	患者数: 3 例	菌血症	多剤耐性 (MDR) <i>K. pneumoniae</i> , TGC に感受性あり	標準用法・用量	NA	感染症消失, 3/3 例
IAI						
Anthony et al ¹¹⁷⁾ ; レトロスペクティブ 症例調査	49 歳女性, 臓器移植	骨盤膿瘍	AmpC 産生 <i>E. cloacae</i> , TGC, MIC: 3 µg/mL	標準用法・用量, 7 日間	なし	臨床効果不明, 死亡 (感染症関連ではない)

(Continued)

Table 39. (Continued)

著者, 研究の種類	患者背景, 患者数	感染の種類	原因菌: 耐性菌, TGC の MIC	TGC の投与量, 投与期間	併用投与した 抗菌薬	治療結果
Oliva et al ⁷⁴⁾ ; 第3相, 二重盲検 RCT	患者数: 成人 13 例	cIAI	6 例 ESBL 産生 <i>E. coli</i> , 7 例 ESBL 産生 <i>K. pneumoniae</i> , 全例が TGC に感受性あり MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$	標準用法・用量, 5 ~ 14 日間	なし	消失または推定消失, <i>E. coli</i> : 5/6 例 (83%) <i>K. pneumoniae</i> : 5/7 例 (71%)
Babinchak et al ⁸²⁾ ; 第3相, 二重盲検 RCT を 2 試験併合解析	患者数: 成人 2 例	cIAI	<i>E. coli</i> または <i>K. pneumoniae</i> は TGC に感受性あり MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$	標準用法・用量, 5 ~ 14 日間	なし	消失または臨床的治癒, 2/2 例 (100%)
尿路感染症						
Anthony et al ¹¹⁷⁾ ; レトロスペクティブ 症例調査	64 歳男性, 糖尿病	尿路感染症	ESBL 産生 <i>K. pneumoniae</i>	標準用法・用量, 15 日間	なし	臨床効果なし, 死亡 (感染症関連ではない)
Krueger et al ¹²⁹⁾ ; 症例報告	25 歳女性, 不全対麻痺, 神経性膀胱障害, 慢性腎障害	菌血症および 転移性肺感染症 に伴う尿路性 敗血症の再発	ESBL 産生の可能性のある <i>E. coli</i>	13 日間	なし	感染症消失
Cunha et al ¹³⁰⁾ ; 症例報告	高齢男性	院内尿路 感染症	多剤耐性 (MDR) <i>K. pneumoniae</i> , MIC: $2 \mu\text{g/mL}$, <i>E. aerogenes</i> , $0.5 \mu\text{g/mL}$	200 mg 1 日 1 回 静注, 14 日間	なし	治癒 (<i>K. pneumoniae</i> は 5 日後, <i>E. aerogenes</i> は 12 日後)

NA: 該当なし, CABG: 冠動脈バイパス手術, RCT: 無作為化対照試験, TGC: チゲサイクリン, TGC の標準用法・用量: 初回負荷用量: 100 mg, 以後, 維持用量: 50 mg, 1 日 2 回, 静注。

これらのうち治療結果が良好であった症例は 23/33 例 (69.7%) であり, 効果不明は 3 例であった。原因菌に対する TGC の MIC に関して, 23 例のうち感染症が消失した 1 例, 膿胸再発 2 例においては TGC の投与期間中, MIC が 0.75 mg/L から 2 mg/L に上昇した。しかしこれらは再治療により治癒した¹²⁴⁾。治療結果良好および不明の 26 例のうち 5 例では TGC の投与期間が延長された (21 日間以上)。これら 5 例中 4 例では, 原因菌の細菌学的クリアランスまたは再発に 3 日以上が遅延がみられた^{117,124,125,130)}。原因菌に対する TGC の MIC が 2 mg/L (薬剤感受性について FDA の breakpoint) 以上であった症例は, 10 例 (関連データがあった例) 中 2 例であったが¹¹⁷⁾, 臨床効果との関係については明らかでない。

TGC はほとんどの ESBL 産生または多剤耐性大腸菌やクレブシエラ属に対して細菌学的効果を示す。このような薬剤耐性の腸内細菌科の原因菌に対する臨床的有用性, 特に未承認の適応についてさらなる検討が必要とされる。

5. 多剤耐性グラム陰性菌感染症に対する TGC の治療¹¹³⁾

本試験はレトロスペクティブ試験であり, 多剤耐性菌* (MDR) に起因する感染症に対して TGC を使用した報告である。

方法: 成人患者を TGC 単剤治療 (M 群) あるいは推定活性単剤治療 (PAM 群: 細菌学的あるいは臨床的に効果が期待できない抗菌薬との併用) した。投与期間は 5 日間以上であった。PAM 群において, 併用投与した抗菌薬は標準的とした原因菌に対して *in vitro* で耐性を示したもの, または *in vitro* で感受性を示したが 5 日間以上の治療にもかかわらず臨床的および細菌学的に無効であった抗菌薬であった。

結果: 45 例の患者 (うち 35 例は ICU) の内訳は, 28 例: *Acinetobacter baumannii* 感染症, 23 例: 肺炎桿菌感染症 [21 例: 人工呼吸器関連あるいは医療ケアによる肺炎, 10 例: 血流感染症, 14 例: 外科感染症] であった (Table 40)。臨床効果は 80% で, M 群: 81.8%, PAM 群: 78.3%, 人工呼吸器関連あるいは医療ケアによる肺炎: 90.5%, 血流感染症: 80%, 外科感染症: 64.3%, 敗血症性ショック: 85% に認められた (Table 41)。TGC に対して本質的に耐性の腸内細菌による菌交代は, M 群で 31.8%, PAM 群で 13% に認められた ($p < 0.001$)。

*: Pan-drug-resistant pathogen (PDR: アミノ配糖体系, β -ラクタム系と β -ラクタマーゼ阻害薬, 広域セファロスポリン系, キノロン系, カルバペネム系, CL に耐性を示す), Multi-drug-resistant pathogen (MDR: アミノ配糖体系, β -ラクタム系と β -ラクタマーゼ阻害薬, 広域セファロスポリン系, キノロン系, カルバペネム系, CL のうち, 少なくとも 3 剤に耐性を示す) を対象とした。

Table 40. 多剤耐性菌感染症に対する TGC の臨床効果および細菌学的効果；単剤治療，推定活性単剤治療

	患者 No. ^a	年齢	APACHE II ^b	原因菌/ 耐性表現型 ^c	CL MIC mg/L	TGC MIC mg/L	前治療 (日)	TGC 投与 (日)/併用薬	細菌学的 効果	臨床 効果	14 日間 死亡率	院内 死亡率
(A) 単剤治療 (M)												
人工呼吸器関連 肺炎 (VAP)	1	69	32	<i>A. baumannii</i>	0.5	1	MEPM (21), CL (31)	8	存続	治癒	無	無
	2	56	12 ^d	<i>P. aeruginosa</i> ≠ <i>A. baumannii</i>	0.5 0.5	— 1	AZT (8), CL (10)	12	消失	治癒	無	無
	3	74	12 ^d	<i>A. baumannii</i>	1	3	MEPM, CL (14)	17	消失	治癒	無	無
	4	49	9	<i>K. pneumoniae</i> (ESBL/MBL)	0.75	3	TAZ/PIPC, CL (12)	9	消失	治癒	無	無
	5	76	16	<i>K. pneumoniae</i> (MBL)	0.38	3	CPFX, CL (13)	17	成功	治癒	無	有
	6	61	12	<i>A. baumannii</i>	0.25	2	MEPM (12), CL (15)	22	消失	治癒	無	無
	7	33	20	<i>A. baumannii</i>	0.38	1.5	IPM, CL (15)	7	成功 ^f	無効	無	無
	8	45	34	<i>A. baumannii</i>	0.38	1	MEPM (15)	8	消失	改善	無	無
	9	39	18	<i>A. baumannii</i>	0.25	3	MEPM, CL (38)	14	消失 ^f	無効	有 ^e	有 ^e
医療関連肺炎	10	72	—	<i>A. baumannii</i>	0.25	8	CL (7)	8	消失	治癒	無	無
	11	66	8	<i>A. baumannii</i>	0.5	3	—	12	消失	治癒	無	無
血流感染症 (BSI)	12	66	12	<i>K. pneumoniae</i> (ESBL/MBL)	0.5	NA ^g	MEPM (3)	17	消失	治癒	無	無
	13	22	9	<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	0.5	T/R ^h	MEPM (4), CPFX (1)	15	消失	治癒	無	無
	14	41	22 ^d	<i>K. pneumoniae</i>	1	2	IPM, DOXY (6), CL (11)	21	消失	改善	無	無
	15	77	18	<i>K. pneumoniae</i>	0.25	1.5	DOXY (10)	13	消失	治癒	無	無
	16	66	19 ^d	<i>A. baumannii</i> <i>K. pneumoniae</i> (ESBL/MBL)	0.5 0.38	3 0.5	CL (15)	19	消失	治癒	無	無
外科感染症 (SI) 腹膜炎	17	55	12 ^d	<i>K. pneumoniae</i> (MBL)	0.38	1.5	MEPM, CL (10) VCM (11)	22	判定不能 ^f	無効	無	無
外科感染症 (SI) 糖尿病性足病変	18	69	—	MRSA		0.19	CPFX (2), MEPM (17)	11	判定不能 ^f	改善	無	有
				<i>A. baumannii</i> <i>Citrobacter</i> spp.	0.5	1.5	VCM (14)					
外科感染症 (SI) 頭部外傷	19	22	16	<i>K. pneumoniae</i> [*]	16	1	AZT (13)	17	判定不能	治癒	無	有
外科感染症 (SI) 複雑性蜂巣炎	20	75	20	<i>K. pneumoniae</i>	0.38	0.75	MEPM (50), CL (27)	12	判定不能 ^f	無効	無	有
				<i>A. baumannii</i>	0.25	1.5	VCM (12)					
外科感染症 (SI) 褥瘡性潰瘍	21	42	9	<i>A. baumannii</i>	0.25	2	MEPM, VCM (15)	18	存続 ^f	無効	無	無
				<i>E. coli</i>	0.25	0.125						
外科感染症 (SI) 股関節形成術後	22	83	13 ^d	<i>K. pneumoniae</i> (ESBL/MBL)	0.75	1.5	MEPM (15)	14	判定不能 ^f	改善	無	有
				<i>A. baumannii</i> [*]	>256	6	CL (13)					
(B) 推定活性単剤治療 (PAM)												
人工呼吸器関連肺炎 (VAP)	23	37	26 ^d	<i>K. pneumoniae</i> (MBL)	0.5	0.75	MEPM (6), CL (11)	30/CL, AGs	消失	治癒	無	無
	24	17	9	<i>A. baumannii</i>	0.19	2	IPM, CL (12)	13/AZT	成功	改善	無	有

(Continued)

Table 40. (Continued)

	患者 No. ^a	年齢	APACHE II ^b	原因菌/ 耐性表現型 ^c	CL MIC mg/L	TGC MIC mg/L	前治療 (日)	TGC 投与 (日)/併用薬	細菌学的 効果	臨床 効果	14 日間 死亡率	院内 死亡率
	25	38	11	<i>A. baumannii</i>	0.25	3	MEPM (9), CL (13)	24/CL	消失	改善	無	無
	26	57	21 ^d	<i>A. baumannii</i> *	16	4	CL (16)	10/CL	存続	改善	無	有 ^e
	27	30	28 ^d	<i>A. baumannii</i>	0.25	1	MEPM (10), CL (14)	10/CL	成功	改善	無	有
	28	73	10 ^d	<i>A. baumannii</i>	0.5	2	—	16/CPFX	消失	治癒	無	有
	29	17	11 ^d	<i>K. pneumoniae</i>	0.5	0.5	MEPM, CL (5), LZD (20)	20/CL, MEPM	成功	治癒	無	無
	30	70	18 ^d	<i>A. baumannii</i> *	8	2	MEPM (15), CL (3)	20/MEPM, CL	成功	治癒	無	無
	31	62	27 ^d	<i>A. baumannii</i>			MEPM, CL, VCM (13)	20/CL (11)	消失 ^f	治癒	無	有 ^e
医療ケア関連肺炎	32	39	20 ^d	KPN (MBL)* <i>P. aeruginosa</i> (MBL)	32 3	NA ^g	MEPM (9), CL (10)	14/CL	消失	治癒	無	無
血流感染症 (BSI)	33	75	22	<i>K. pneumoniae</i> (ESBL)	0.5	NA ^g	MEPM (5)	11/MEPM	消失	改善	無	無
	34	41	13	<i>K. pneumoniae</i> *	24	T/R ^h 0.5	MEPM (10), CL (29)	40/MEPM, CL	消失	治癒	無	有 ^e
	35	47	9	<i>A. baumannii</i>	0.5	2	CL (30), AZT, AGs (4)	7/CL	消失 ^f	無効	無	無
	36	73	21 ^d	<i>K. pneumoniae</i>	4	1.5	MEPM, AGs (6), CL (10)	12/CL, AGs	消失 ^f	無効	有 ^e	有 ^e
	37	37	26 ^d	<i>K. pneumoniae</i>		0.75	MEPM (6), CL (11)	30/CL, AGs	消失	治癒	無	無
外科感染症 (SI) 腹膜炎	38	52	20 ^d	<i>K. pneumoniae</i> (MBL) <i>A. baumannii</i> VRE	0.5 0.5	— 1	MEPM, CL (7), VCM (12)	11/VCM, CL	消失	治癒	無	無
外科感染症 (SI) 外傷	39	30	25 ^d	<i>K. pneumoniae</i> (ESBL/MBL)	NA ^g	NA ^g	MEPM (5), VCM (7)	12/MEPM, MNZ	存続	無効	有	有 ^e
外科感染症 (SI) 四肢外傷性切断	40	47	9	<i>A. baumannii</i>	0.25	2	AZT, AGs (4), CL (37)	11/CL	存続	無効	無	無
外科感染症 (SI) 術後縦隔炎	41	40	14	<i>K. pneumoniae</i> *	24	0.5	MEPM (10), CL (29)	43/MEPM, CL	判定不能 ^f	改善	無	有 ^e
外科感染症 (SI) 腎膿瘍	42	47	8	<i>A. baumannii</i>	0.25	4	CL (10), MEPM (10)	20/CL	消失	治癒	無	無
外科感染症 (SI) 代用血管, 術後腹膜炎	43	68	18 ^d	<i>K. pneumoniae</i> (ESBL/MBL) <i>A. baumannii</i>	0.38 0.38	0.019 3	CL (15), TAZ/PIPC (5)	30/CL, MEPM	判定不能	改善	無	有
外科感染症 (SI) 術後腹膜炎	44	62	12 ^d	<i>K. pneumoniae</i> (ESBL/MBL) <i>A. baumannii</i> VRE	4 0.38	3 3 0.19	IPM (9), CL (5), LZD (2)	5/CL, LZD	存続	無効	有	有
外科感染症 (SI) 子宮摘出	45	71	—	<i>E. cloacae</i> (ESBL/MBL)	0.19	0.25	TAZ/PIPC (10), CL (7)	30/CL, MEPM	判定不能	改善	無	無

ESBL：基質（特異性）拡張型β-ラクタマーゼ（Extended-spectrum β-lactamase：ESBL），MBL：メタロβ-ラクタマーゼ（MBL），※：前治療時に緑膿菌が気管支分泌物に103 cfu/mL認められ、この症例では*A. baumannii* 105 cfu/mLが原因菌と考えられた。MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌，VRE：VCM耐性腸球菌

TGC：チゲサイクリン，CL：コリスチン，MEPM：メロベネム，IPM：イミベネム，AZT：アズトレオナム，TAZ/PIPC：タゾバクタム/ピペラシリン，CPFX：シプロフロキサシン，VCM：バンコマイシン，AGs：アミノ配糖体系薬，LZD：リネゾリド，DOXY：ドキシサイクリン，TC：テトラサイクリン，MNZ：メトロニダゾール

注意：腎機能障害患者への抗菌薬の投与量は、必要な場合、すべて標準的な投与量に調整して投与した。

^a 患者コード番号，^b APACHE II：入院時スコア，^c 原因菌はすべて多剤耐性（MDR），*マークは汎薬剤耐性（PDR）を示す，^d 敗血症性ショックの患者，^e TGCの治療を受けた感染症による死亡例，^f 最初の原因菌について細菌学的に治療は成功したが菌交代症を示した，^g NA：該当なし，^h T/P：TC耐性

Table 41. TGC により治療された患者の臨床効果および細菌学的効果

	M 群 (N = 22)	PAM 群 (N = 23)	M 群 + PAM 群			計 (N = 45)
			VAP (N = 21)	BSI (N = 10)	SI (N = 14)	
臨床効果						
治癒 ^a (%)	18 (81.8)	18 (78.3)	19 (90.5)	8 (80)	9 (64.3)	36 (80)
無効 ^b 菌交代 (%)	1 (4.5)	1 (4.3)	1 (4.8)	1 (10)	—	2 (4.4)
細菌学的効果						
消失 ^c (%)	14 (63.6)	13 (56.5)	12 (57.1)	8 (80)	7 (50)	27 (60)
存続 ^b 菌交代 (%)	7 (31.8)	3 (13)	3 (14.3)	1 (10)	6 (42.9)	10 (22.2)

Poulakou G. et al.¹¹³⁾ の Table 3 から Clinical outcome, Microbiological outcome の行を抜粋した。

全項目とも有意差 (p NS) なし (χ^2 検定, Fisher 直接検定)。

M: 単剤治療, PAM: 推定活性単剤治療, N: 患者数, VAP: 人工呼吸器関連肺炎, BSI: 血流感染症, SI: 外科感染症

^a 臨床効果 治癒: 治癒 + 改善の症例

^b 初期の原因菌は除去されたにもかかわらず, 菌交代を発現した患者は臨床効果および細菌学的効果ともに無効・存続として集計

^c 細菌学的効果 消失: 消失 + 判定不能 (標本を入手できない/消失と推察されたもの)

6. Carbapenemase 産生 *Klebsiella pneumoniae* 感染症に対して TGC を投与した症例報告

これらの報告において TGC の有効性は, Di Carlo ら¹¹⁴⁾ の報告では感染性腹腔内膿瘍 2/2 例, Weisenberg ら¹¹⁵⁾ の報告では尿路性敗血症 1/2 例, 気管気管支炎 1/1 例, 肺炎 2/2 例, シヤントに関連した髄膜炎 1/1 例, 菌血症 0/1 例 (死亡) で臨床的に有効と報告されている (Table 42)。また, Qureshi ら¹¹⁶⁾ は, KPC 産生肺炎桿菌に起因する菌血症患者の臨床的転帰を検討し, 抗菌薬を併用した場合の死亡率は 2/15 であったのに対し, 単剤療法での死亡率は 11/19 であった (Table 42)。

Table 42. Carbapenemase 産生 *Klebsiella pneumoniae* 感染症に対する TGC の症例報告

著者 研究の種類	感染の種類 (患者数)	患者背景	原因菌; 耐性菌	主な併用抗菌薬	治療結果
Di Carlo et al. ¹¹⁴⁾ 症例報告	単一菌感染性腹腔内 膿瘍 (2 例)	50 歳および 64 歳, 女性 慢性膵炎, 脾新生物, 肝 膿瘍	KPC-3 <i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> ST258 clone	TGC + CL	有効性: 除菌 1 例, 回復 1 例 安全性: 記載なし
Weisenberg et al. ¹¹⁵⁾ 症例報告	尿路性敗血症 (2 例), 気管気管支炎 (1 例), 肺炎 (2 例), 髄膜炎 (1 例), 菌血症 (1 例)	19 ~ 83 歳, 男女 多発ニューロバチー, 肺 腫瘍, 喉頭癌, 幹細胞移植, 開頭, 冠動脈バイパス術後など	Carbapenemase- producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>	TGC, TGC + GM, TGC + IPM	有効性: 5/7 例 (臨床的治癒) 安全性: 記載なし
Qureshi et al. ¹¹⁶⁾ 症例報告	菌血症 (41 例) 主な原因 静脈カテーテル (13 例) 肺炎 (10 例) 尿路感染 (7 例) 特定できず (6 例)	年齢: 中央値 62 歳 (25 ~ 90) 男女比 17 : 24 主な基礎疾患 腎透析 (11 例) 糖尿病 (10 例) 移植 (9 例) 慢性腎不全 (9 例) 悪性腫瘍 (8 例)	Carbapenemase- producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>	併用療法合計 CL/PL-B とカルバペネム TGC フルオロキノロン TGC とカルバペネム アミノ配糖体 単剤療法合計 CL/PL-B TGC	死亡率 13.3% (2/15 例) 20.0% (1/5 例) 0.0% (0/1 例) 0.0% (0/1 例) 0.0% (0/3 例) 0.0% (0/2 例) 57.8% (11/19 例) 57.1% (4/7 例) 80.0% (4/5 例)

TGC: チゲサイクリン, CL: コリスチン, GM: ゲンタマイシン, IPM: イミペネム, PL-B: ポリミキシン B

VIII. 参考文献

- 1) Diekema D J, BootsMiller B J, Vaughn T E, Woolson R F, Yankey J W, Ernst E J, et al: Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States hospitals. Clin Infect Dis 2004; 38: 78-85
- 2) Patrick D M, Marra F, Hutchinson J, Monnet D L, Ng H, Bowie W R: Per capita antibiotic consumption: how does a North American jurisdiction compare with Europe? Clin Infect Dis 2004; 39: 11-7
- 3) Bonnet R: Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1-14
- 4) Manges A R, Dietrich P S, Riley L W: Multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal groups causing community-

- acquired pyelonephritis. Clin Infect Dis 2004; 38: 329-34
- 5) Lautenbach E, Strom B L, Nachamkin I, Bilker W B, Marr A M, Larosa L A, et al: Longitudinal trends in fluoroquinolone resistance among Enterobacteriaceae isolates from inpatients and outpatients, 1989–2000: differences in the emergence and epidemiology of resistance across organisms. Clin Infect Dis 2004; 38: 655-62
 - 6) Kumarasamy K K, Toleman M A, Walsh T R, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al: Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 2010; 10: 597–602
 - 7) Karthikeyan K, Thirunarayan M A, Krishnan P: Coexistence of *bla*_{OXA-23} with *bla*_{NDM-1} and *armA* in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2253-4
 - 8) Solomkin J S, Mazuski J E, Bradley J S, Rodvold K A, Goldstein E J, Baron E J, 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. Clin Infect Dis 2010; 50: 133-64
 - 9) May A K, Stafford R E, Bulger E M, Heffernan D, Guillaumondegui O, Bochicchio G, et al: Treatment of complicated skin and soft tissue infections. Surg Infect 2009; 10: 467-99
 - 10) Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G: 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
 - 11) 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
<http://www.kansensho.or.jp/mrsa/101020teigen.html>
 - 12) Zhanel G G, Homenuik K, Nichol K, Noreddin A, Vercaigne L, Embil J, et al: The glycyclcyclines: a comparative review with the tetracyclines. Drugs 2004; 64: 63-88
 - 13) Peterson L R: A review of tigecycline—the first glycyclcycline. Int J Antimicrob Agents 2008; 32(Suppl 4): S215-22
 - 14) Chopra I: Glycyclcyclines: third-generation tetracycline antibiotics. Curr Opin Pharmacol 2001; 1: 464-9
 - 15) Sum P E, Petersen P: Synthesis and structure-activity relationship of novel glycyclcycline derivatives leading to the discovery of GAR-936. Bioorg Med Chem Lett 1999; 9: 1459-62
 - 16) Sum P E, Sum F W, Projan S J: Recent developments in tetracycline antibiotics. Curr Pharm Des 1998; 4: 119-32
 - 17) Hunter P A, Castaner J: GAR-936. Drugs Future 2001; 26: 851-8
 - 18) Projan S J: Preclinical pharmacology of GAR-936, a novel glycyclcycline antibacterial agent. Pharmacotherapy 2000; 20: 219S-23S
 - 19) Olson M W, Ruzin A, Feyfant E, Rush T S 3rd, O’Connell J, Bradford P A: Functional, biophysical, and structural bases for antibacterial activity of tigecycline. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2156-66
 - 20) Bauer G, Berens C, Projan S J, Hillen W: Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe²⁺ cleavage of 16S rRNA. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 592-9
 - 21) Seputiene V, Povilonis J, Armalyte J, Suziedelis K, Pavilonis A, Suziedeliene E: Tigecycline—how powerful is it in the fight against antibiotic-resistant bacteria? Medicina (Kaunas) 2010; 46: 240-8
 - 22) Halstead D C, Abid J, Dowzicky M J: Antimicrobial susceptibility among *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex and Enterobacteriaceae collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. J Infect 2007; 55: 49-57
 - 23) Biedenbach D J, Beach M L, Jones R N: *In vitro* antimicrobial activity of GAR-936 tested against antibiotic-resistant gram-positive blood stream infection isolates and strains producing extended-spectrum β -lactamases. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 40: 173-7
 - 24) Pachón-Ibáñez M E, Jiménez-Mejías M E, Pichardo C, Llanos A C, Pachón J: Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4479-81
 - 25) Seifert H, Stefanik D, Wisplinghoff H: Comparative *in vitro* activities of tigecycline and 11 other antimicrobial agents against 215 epidemiologically defined multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. J Antimi-

- croB Chemother 2006; 58: 1099-100
- 26) Lolans K, Rice T W, Munoz-Price L S, Quinn J P: Multicity outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA-40. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2941-5
 - 27) Papaparaskevas J, Tzouveleakis L S, Tsakris A, Pittaras T E, Legakis N J; Hellenic Tigecycline Study Group: *In vitro* activity of tigecycline against 2423 clinical isolates and comparison of the available interpretation breakpoints. Diagn Microbiol Infect Dis 2010; 66: 187-94
 - 28) Townsend M L, Pound M W, Drew R H: Potential role of tigecycline in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. Infect Drug Resist 2011; 4: 77-86
 - 29) Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A; BSAC Extended Working Party on Bacteraemia Resistance Surveillance: Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 1018-32
 - 30) Gales A C, Jones R N: Antimicrobial activity and spectrum of the new glycylicycline, GAR-936 tested against 1,203 recent clinical bacterial isolates. Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 36: 19-36
 - 31) Milatovic D, Schmitz F J, Verhoef J, Fluit A C: Activities of the glycylicycline tigecycline (GAR-936) against 1,924 recent European clinical bacterial isolates. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 400-4
 - 32) Betriu C, Rodríguez-Avilal I, Sánchez B A, Gómez M, Alvarez J, Picazo J J; Spanish Group of Tigecycline: *In vitro* activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 892-5
 - 33) Petersen P J, Jacobus N V, Weiss W J, Sum P E, Testa R T: *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activities of a novel glycylicycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936). Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 738-44
 - 34) Hirata T, Saito A, Nishino K, Tamura N, Yamaguchi A: Effects of efflux transporter genes on susceptibility of *Escherichia coli* to tigecycline (GAR-936). Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 2179-84
 - 35) Sader H S, Jones R N, Stilwell M G, Dowzicky M J, Fritsche T R: Tigecycline activity tested against 26,474 bloodstream infection isolates: a collection from 6 continents. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52: 181-6
 - 36) Fritsche T R, Strabala P A, Sader H S, Dowzicky M J, Jones R N: Activity of tigecycline tested against a global collection of Enterobacteriaceae, including tetracycline-resistant isolates. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52: 209-13
 - 37) Bouchillon S K, Hoban D J, Johnson B M, Johnson J L, Hsiung A, Dowzicky M J; Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) Group: *In vitro* activity of tigecycline against 3989 Gram-negative and Gram-positive clinical isolates from the United States Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST Program; 2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52: 173-9
 - 38) Souli M, Kontopidou F V, Koratzanis E, Antoniadou A, Giannitsioti E, Evangelopoulou P, et al: *In vitro* activity of tigecycline against multiple-drug-resistant, including pan-resistant, gram-negative and gram-positive clinical isolates from Greek hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3166-9
 - 39) Biedenbach D J, Beach M L, Jones R N: *In vitro* antimicrobial activity of GAR-936 tested against antibiotic resistant gram-positive blood stream infection isolates and strains producing extended-spectrum β -lactamases. Diagn Microbiol Infect Dis 2001; 40: 173-7
 - 40) Morosini M I, García-Castillo M, Coque T M, Valverde A, Novais A, Loza E, et al: Antibiotic coresistance in extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and *in vitro* activity of tigecycline. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2695-9
 - 41) Pertersen P J, Bradford P A: Effect of medium age and supplementation with the biocatalytic oxygen-reducing reagent oxyrase on *in vitro* activities of tigecycline against recent clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3910-8
 - 42) Zhanel G G, Baudry P J, Tabor F, Cox L, Hoban D J, Karlowsky J A: Determination of the pharmacodynamic activity of clinically achievable tigecycline serum concentrations against clinical isolates of *Escherichia coli* with extended-spectrum β -lactamases, AmpC β -lactamases and reduced susceptibility to carbapenems using an *in vitro* model. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 824-8

- 43) Castanheira M, Sader H S, Deshpande L M, Fritsche T R, Jones R N: Antimicrobial activities of tigecycline and other broad-spectrum antimicrobials tested against serine carbapenemase-and metallo- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 570-3
- 44) Betriu C, Rodríguez-Avil I, Gómez M, Culebras E, López F, Alvarez J, et al; Spanish Tigecycline Group: Antimicrobial activity of tigecycline against clinical isolates from Spanish medical centers. Second multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56: 437-44
- 45) Chong Y P, Park S J, Kim H S, Kim E S, Kim M N, Kim S H, et al: *In vitro* activities of ceftobiprole, dalbavancin, daptomycin, linezolid, and tigecycline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates: stratified analysis by vancomycin MIC. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73: 264-6
- 46) Patel R, Rouse M S, Piper K E, Steckelberg J M: *In vitro* activity of GAR-936 against vancomycin-resistant *Enterococci*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 38: 177-9
- 47) Zhang Y Y, Zhou L, Zhu D M, Wu P C, Hu F P, Wu W H, et al: *In vitro* activities of tigecycline against clinical isolates from Shanghai, China. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50: 267-81
- 48) Pfizer 社 社内資料
- 49) Ruzin A, Keeney D, Bradford P A: *AcrAB* efflux pump plays a role in decreased susceptibility to tigecycline in *Morganella morganii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 791-3
- 50) Schneiders T, Amyes S G, Levy S B: Role of *AcrR* and *ramA* in fluoroquinolone resistance in clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates from Singapore. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2831-7
- 51) Dean C R, Visalli M A, Projan S J, Sum P E, Bradford P A: Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 972-8
- 52) Nikaido E, Shirotsuka I, Yamaguchi A, Nishino K: Regulation of the *AcrAB* multidrug efflux pump in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium in response to indole and paraquat. *Microbiology* 2011; 157: 648-55
- 53) Chopra I, Roberts M: Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65: 239-60
- 54) Spanu T, De Angelis G, Cipriani M, Pedruzzi B, D'Inzeo T, Cataldo M A, et al: *In vivo* emergence of tigecycline resistance in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4516-8
- 55) Veleba M, Higgins P G, Gonzalez G, Seifert H, Schneiders T: Characterization of *RarA*, a Novel *AraC*-family Multidrug Resistance Regulator in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4450-8
- 56) McAleese F, Petersen P, Ruzin A, Dunman P M, Murphy E, Projan S J, et al: A novel MATE family efflux pump contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1865-71
- 57) Namdari H, Tan T Y, Dowzicky M J: Activity of tigecycline and comparators against skin and skin structure pathogens: global results of the Tigecycline evaluation and surveillance trial, 2004–2009. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e60-6
- 58) Bouchillon S K: Global surveillance data from the tigecycline evaluation surveillance trial (TEST)—2004 through 2011
- 59) Pfizer 社 社内資料
- 60) TYGACIL 米国添付文書
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021821s026s031lbl.pdf
- 61) Hoffmann M, DeMaio W, Jordan R A, Talaat R, Harper D, Speth J, et al: Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of [^{14}C] tigecycline, a first-in-class glycylcycline antibiotic, after intravenous infusion to healthy male subjects. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1543-53
- 62) Yamashita N, Matschke K, Gandhi A, Korth-Bradley J: Tigecycline pharmacokinetics, tolerability, safety, and effect on intestinal microflora in healthy Japanese male subjects. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 513-9
- 63) Muralidharan G, Micalizzi M, Speth J, Raible D, Troy S: Pharmacokinetics of tigecycline after single and multiple doses in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 220-9

- 64) Korth-Bradley J M, Baird-Bellaire S J, Patat A A, Troy S M, Böhmer G M, Gleiter C H, et al: Pharmacokinetics and safety of a single intravenous dose of the antibiotic tigecycline in patients with cirrhosis. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 93-101
- 65) Korth-Bradley J M, Troy S M, Matschke K, Muralidharan G, Fruncillo R J, Speth J L, et al: Tigecycline pharmacokinetics in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 1379-87
- 66) Conte J E Jr, Golden J A, Kelly M G, Zurlinden E: Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 523-9
- 67) Sun H K, Ong C T, Umer A, Harper D, Troy S, Nightingale C H, et al: Pharmacokinetic profile of tigecycline in serum and skin blister fluid of healthy subjects after multiple intravenous administrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1629-32
- 68) Rodvold K A, Gotfried M H, Cwik M, Korth-Bradley J M, Dukart G, Ellis-Grosse E J: Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1221-9
- 69) Meagher A K, Passarell J A, Cirincione B B, Van Wart S A, Liolios K, Babinchak T, et al: Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated skin and skin-structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1939-45
- 70) Passarell J A, Meagher A K, Liolios K, Cirincione B B, Van Wart S A, Babinchak T, et al: Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 204-10
- 71) Passarell J, Ludwig E, Liolios K, Meagher A K, Grasela T H, Babinchak T, et al: Exposure-response analyses of tigecycline tolerability in healthy subjects. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65: 123-9
- 72) Sacchidanand S, Penn R L, Embil J M, Campos M E, Curcio D, Ellis-Grosse E, et al: Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis* 2005; 9: 251-61
- 73) Breedts J, Teras J, Gardovskis J, Maritz F J, Vaasna T, Ross D P, et al; Tigecycline 305 cSSSI Study Group: Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrobial Agents Chemother* 2005; 49: 4658-66
- 74) Oliva M E, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Campos M, Rose G M, et al; 301 Study Group: A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID numbers: 3074A1-301-ww; Clinical Trials.gov Identifier: NCT00081744]. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 88
- 75) Fomin P, Beuran M, Gradauskas A, Barauskas G, Datsenko A, Dartois N, et al; Three Hundred Six Study Group: Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Int J Surg* 2005; 3: 35-47
- 76) Bergallo C, Jasovich A, Teglia O, Oliva M E, Lentnek A, de Wouters L, et al; 308 Study Group: Safety and efficacy of intravenous tigecycline in treatment of community-acquired pneumonia: results from a double-blind randomized phase 3 comparison study with levofloxacin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 63: 52-61
- 77) Tanaseanu C, Milutinovic S, Calistru P I, Strausz J, Zolubas M, Chernyak V, et al; 313 Study Group: Efficacy and safety of tigecycline versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med* 2009; 9: 44
- 78) Florescu I, Beuran M, Dimov R, Razbadauskas A, Bochan M, Fichev G, et al; 307 Study Group: Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (Suppl 1): i17-28
- 79) Vasilev K, Reshedko G, Orasan R, Sanchez M, Teras J, Babinchak T, et al; 309 Study Group: A phase 3, open-label, non-comparative study of tigecycline in the treatment of patients with selected serious infections due to resistant Gram-negative organisms including *Enterobacter* species, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 (Suppl 1): i29-40
- 80) Nathwani D: Tigecycline: clinical evidence and formulary positioning. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 185-92

- 81) Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E; Tigecycline 300 cSSSI Study Group; Tigecycline 305 cSSSI Study Group: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. Clin Infect Dis 2005; 41 (Suppl 5): S341-53
- 82) Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose G M, Loh E; Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group: The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. Clin Infect Dis 2005; 41 (Suppl 5): S354-67
- 83) Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, Jasovich A, Oliva M E, Dukart G, et al; 308 Study Group; 313 Study Group: Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. Diag Microbiol Infect Dis 2008; 61: 329-38
- 84) Gardiner D, Dukart G, Cooper A, Babinchak T: Safety and efficacy of intravenous tigecycline in subjects with secondary bacteremia: pooled results from 8 phase III clinical trials. Clin Infect Dis 2010; 50: 229-38
- 85) FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm>
- 86) Freire A T, Melnyk V, Kim M J, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F, et al; 311 Study Group: Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. Diag Microbiol Infect Dis 2010; 68: 140-51
- 87) Pasipanodya J G, Srivastava S, Gumbo T: Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy. Clin Infect Dis 2012; 55: 169-77
- 88) Prasad P, Sun J, Danner R L, Natanson C: Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. Clin Infect Dis 2012; 54: 1699-709
- 89) タイガシル® (チゲサイクリン) 添付文書
- 90) Pfizer 社 社内資料
- 91) Sánchez A R, Rogers R S 3rd, Sheridan P J: Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. Int J Dermatol 2004; 43: 709-15
- 92) Kim J H, Kim Y, Shin S J, Park J W, Jung I Y: Tooth discoloration of immature permanent incisor associated with triple antibiotic therapy: a case report. J Endod 2010; 36: 1086-91
- 93) Cheek C C, Heymann H O: Dental and oral discolorations associated with minocycline and other tetracycline analogs. J Esthet Dent 1999; 11: 43-8
- 94) Dodd M A, Dole E J, Troutman W G, Bennahum D A: Minocycline-associated tooth staining. Ann Pharmacother 1998; 32: 887-9
- 95) Zimmerman J J, Harper D M, Matschke K, Speth J L, Raible D G, Fruncillo R J: Absence of an interaction between tigecycline and digoxin in healthy men. Pharmacotherapy 2007; 27: 835-44
- 96) Zimmerman J J, Raible D G, Harper D M, Matschke K, Speth J L: Evaluation of a potential tigecycline-warfarin drug interaction. Pharmacotherapy 2008; 28: 895-905
- 97) Nord C E, Sillerstrom E, Wahlund E: Effect of tigecycline on normal oropharyngeal and intestinal microflora. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3375-80
- 98) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00575094, Study Evaluating the Safety and Efficacy of Intravenous Tigecycline to Treat Hospitalized Japanese Subjects
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00575094?term=NCT00575094&rank=1>
- 99) Guide to the Elimination of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Transmission in Healthcare Settings (2010)
http://www.apic.org/Resource_/EliminationGuideForm/b8b0b11f-1808-4615-890b-f652d116ba56/File/APIC-AB-Guide.pdf
日本語翻訳版:
http://www.apic.org/Resource_/TinyMceFileManager/Practice_Guidance/APIC-AB-Guide-Japanese.pdf
- 100) Peck K R, Kim M J, Choi J Y, Kim H S, Kang C I, Cho Y K, et al: *In vitro* time-kill studies of antimicrobial

- agents against blood isolates of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, including colistin-or tigecycline-resistant isolates. J Med Microbiol 2012; 61: 353-60
- 101) Hornsey M, Ellington M J, Doumith M, Thomas C P, Gordon N C, Wareham D W, et al: AdeABC-mediated efflux and tigecycline MICs for epidemic clones of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1589-93
- 102) Stein G E, Smith C L, Missavage A, Saunders J P, Nicolau D P, Battjes S M, et al: Tigecycline penetration into skin and soft tissue. Surg Infect (Larchmt) 2011; 12: 465-7
- 103) Pfizer 社 社内資料
- 104) Solomkin J S, Mazuski J E, Bradley J S, Rodvold K A, Goldstein E J, Baron E J, 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. Clin Infect Dis 2010; 50: 133-64
- 105) Pfizer 社 社内資料
- 106) Tygacil summary of product characteristics
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000644/WC500044508.pdf
- 107) European Medicines Agency. QUESTIONS AND ANSWERS ON THE WITHDRAWAL OF THE APPLICATION FOR A CHANGE TO THE MARKETING AUTHORISATION for TYGACIL
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500018454.pdf
- 108) Jamal W, Salama M, Dehrab N, Al Hashem G, Shahin M, Rotimi V O: Role of tigecycline in the control of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in an intensive care unit. J Hosp Infect 2009; 72: 234-42
- 109) Schafer J J, Goff D A, Stevenson K B, Mangino J E: Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Pharmacotherapy 2007; 27: 980-7
- 110) Karageorgopoulos D E, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas M E: Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a review of the scientific evidence. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 45-55
- 111) Gordon N C, Wareham D W: A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline. J Antimicrob Chemother 2009; 63: 775-80
- 112) Kelesidis T, Karageorgopoulos D E, Kelesidis I, Falagas M E: Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 895-904
- 113) Poulakou G, Kontopidou F V, Paramythiotou E, Kompoti M, Katsiari M, Mainas E, et al: Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens. J Infect 2009; 58: 273-84
- 114) Di Carlo P, Pantuso G, Cusimano A, D'Arpa F, Giammanco A, Gulotta G, et al: Two cases of monomicrobial intraabdominal abscesses due to KPC-3 *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone. BMC Gastroenterol 2011; 11: 103
- 115) Weisenberg S A, Morgan D J, Espinal-Witter R, Larone D H: Clinical outcomes of patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* after treatment with imipenem or meropenem. Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 64: 233-5
- 116) Qureshi Z A, Paterson D L, Potoski B A, Kilayko M C, Sandovsky G, Sordillo E, et al: Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 2108-13
- 117) Anthony K B, Fishman N O, Linkin D R, Gasink L B, Edelstein P H, Lautenbach E: Clinical and microbiological outcomes of serious infections with multidrug-resistant Gram-negative organisms treated with tigecycline. Clin Infect Dis 2008; 46: 567-70
- 118) Schafer J J, Mangino J E: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Osteomyelitis from Iraq. Emerg Infect Dis 2008; 14: 512-4
- 119) Wadi J A, Al Rub M A: Multidrug resistant *Acinetobacter* nosocomial meningitis treated successfully with

- parenteral tigecycline. *Ann Saudi Med* 2007; 27: 456-8
- 120) Curcio D, Fernandez F, Duret F: Tigecycline use in critically ill older patients: case reports and critical analysis. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 312-3
- 121) Reid G E, Grim S A, Aldeza C A, Janda W M, Clark N M: Rapid development of *Acinetobacter baumannii* resistance to tigecycline. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1198-201
- 122) Leclerc T, Perez J P, Debieu B, Clapson P, Lenoir B: [Treatment of a septic shock due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline in combination]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26: 1056-8
- 123) Taccone F S, Rodriguez-Villalobos H, De Backer D, De Moor V, Deviere J, Vincent J L, et al: Successful treatment of septic shock due to pan-resistant *Acinetobacter baumannii* using combined antimicrobial therapy including tigecycline. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 257-60
- 124) Daly M W, Riddle D J, Ledebore N A, Dunne W M, Ritchie D J: Tigecycline for treatment of pneumonia and empyema caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1052-7
- 125) Knueppel R C, Rahimian J: Diffuse cutaneous hyperpigmentation due to tigecycline or polymyxin B. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 136-8
- 126) Souli M, Kontopidou F V, Papadomichelakis E, Galani I, Armaganidis A, Giamarellou H: Clinical experience of serious infections caused by Enterobacteriaceae producing VIM-1 metallo- β -lactamase in a Greek University Hospital. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 847-54
- 127) Cobo J, Morosini MI, Pintado V, Tato M, Samaranch N, Baquero F, et al: Use of tigecycline for the treatment of prolonged bacteremia due to a multiresistant VIM-1 and SHV-12 β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemic clone. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60: 319-22
- 128) Cunha B A: Once-daily tigecycline therapy of multidrug-resistant and non-multidrug-resistant Gram-negative bacteremias. *J Chemother* 2007; 19: 232-3
- 129) Krueger W A, Kempf V A, Peiffer M, Nagele U, Unertl K E, Schroeder T H: Treatment with tigecycline of recurrent urosepsis caused by extended-spectrum- β -lactamase producing *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 817-20
- 130) Cunha BA, McDermott B, Nausheen S: Single daily high-dose tigecycline therapy of a multidrug-resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter aerogenes* nosocomial urinary tract infection. *J Chemother* 2007; 19: 753-4