

2018 年度 薬物治療塾 D コース後期 第 4、5 回目勉強会要旨

開催日時:2019 年 8 月 18 日(日)、2019 年 9 月 29 日(日) 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象:薬物名(一般名) テジゾリドリン酸エステル

製品名(医薬品名) シベクトロ®点滴静注用 200mg・シベクトロ®錠 200mg

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2019 年 6 月改訂 第 5 版)、審査報告書(平成 30 年 3 月 8 日)

申請資料概要 論文名:Efficacy, safety and pharmacokinetics of tedizolid versus linezolid in patients with skin and soft tissue infections in Japan – Results of a randomised, multicentre phase 3 study

J Infect Chemother. 2018 Jun;24(6):434-442.

## PK 特徴づけシート

薬物名(一般名): テジゾリドリン酸エステル

製品名(医薬品名): シベクトロ®点滴静注用 200mg・シベクトロ®錠 200mg

参照資料:(シベクトロ®点滴静注用 200mg を採用)

①IF2019 年 6 月改訂(第 5 版) ②審査報告書 平成 30 年 3 月 8 日 ③申請概要

※プロドラッグのテジゾリドリン酸エステル(TR701)は、生体内のホスファターゼにより、速やかかつほぼ完全に活性体テジゾリド(TR-700)に変換されるため(③2.7.1.1.1 p4)、TR701 から TR700 に 100%変換されると仮定し、PK パラメータの特徴づけは TR-700 について考察する。

### 【TR-700 の PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.83	①P50 2. 薬物速度論的パラメータ (3)バイオアベイラビリティ
Ae(%)	1.16	③2.7. 2 臨床薬理試験 P25 2.7.2.2.2.1.1 日本人健康被験者を対象とした単回投与及び BA 試験(試験 16101) 表 2.7.2.2-3 (TR701FA 200mgIV)
CLtot(mL/min)	83	③ 2.7. 2 臨床薬理試験 P25 2.7.2.2.2.1.1 日本人健康被験者を対象とした単回投与及び BA 試験(試験 16101)表 2.7.2.2-2 4.98±0.98 L/h (TR701FA 200mgIV)
Vd(Vss)(L)	64	③ 2.7. 2 臨床薬理試験 P25 2.7.2.2.2.1.1 日本人健康被験者を対象とした単回投与及び BA 試験(試験 16101)表 2.7.2.2-2 64.0±11.8L(TR701FA 200mgIV)
fuP	0.154	①P50 2. 薬物速度論的パラメータ (7)血漿蛋白結合率 EDTA 添加ヒト血漿における蛋白結合率の平均値(in vitro) テジゾリド: 84.6% (100-84.6=15.4%)
B/P	—	データなし

### 【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	1.16%	<30%	肝代謝型
Vd'	≤64.0/0.5=128(L)		特定できない

EH'	$CLH \div CL_{tot}$ $EH' < (83/0.5)/1600 = 0.104$	<0.3	消失能依存型
fuP	0.154	<0.2	Binding sensitive

\* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

\* \* : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	特定できない	Vdf	特定できない
CLtot	$fuB \cdot CL_{intH}$	CLtotf	CLintH
CLpo	$fuB \cdot CL_{intH} / Fa$	CLpof	CLintH / Fa
AUC	$D / fuB \cdot CL_{intH}$	AUCf	D / CLintH
AUCpo	$Fa \cdot D / (fuB \cdot CL_{intH})$	AUCpof	$Fa \cdot D / CL_{intH}$
CBssave	$(Fa \cdot D / \tau) / (fuB \cdot CL_{intH})$	CBssavef	$(Fa \cdot D / \tau) / CL_{intH}$
t1/2	特定できない		

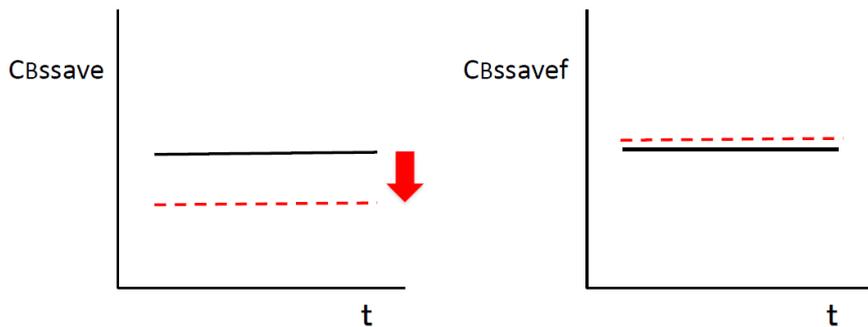
【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載)			
	fuB ↑	CLintH ↓	fuB ↑ < CLintH ↓	fuB ↑ > CLintH ↓
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUC	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
CBssave	↓	↑	↑	↓
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、⇔で記載)			
	fuB ↑	CLintH ↓	fuB ↑ < CLintH ↓	fuB ↑ > CLintH ↓
CLtotf	⇔	↓	↓	↓
CLpof	⇔	↓	↓	↓
AUCf	⇔	↑	↑	↑
AUCpof	⇔	↑	↑	↑
CBssavef	⇔	↑	↑	↑

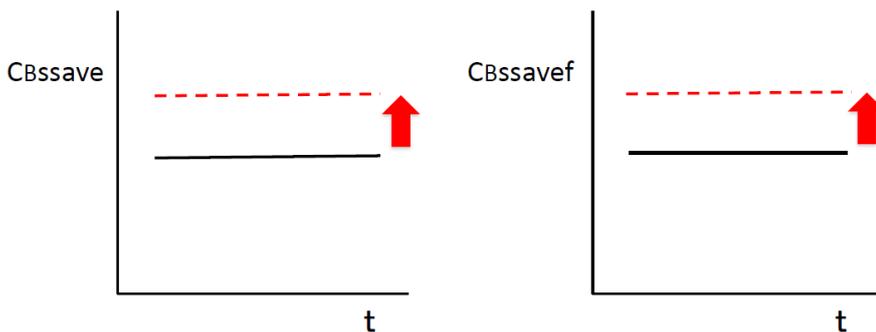
\* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

**【薬物動態のグラフ】**

①fuBの上昇



②ClintHの低下



**【蓄積率】**

投与間隔  $\tau = 24\text{hr}$

$kel = CL/Vd = 4.98/64 = 0.077/\text{h} \rightarrow t_{1/2} = 9\text{hr}$

$\tau = n \cdot t_{1/2}$  より  $n = 2.7$

蓄積係数  $= 1/[1 - (1/2)^n] = 1.18$

①シベクトロ点滴静注用 IF P46 VII.薬物動態に関する項目 (3)臨床試験で確認された血中濃度

本剤 200mg 点滴静注時又は経口投与時のテジゾリドの薬物動態パラメータ

	n	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	AUC <sup>注)</sup> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
200mg 点滴静注					
単回投与	7	3.45 ± 0.60	34.4 ± 7.9	1.08 (0.98~1.25)	11.0 ± 1.3
反復投与 (7日目)	8	3.85 ± 0.58	34.9 ± 6.6	1.08 (0.98~1.25)	12.0 ± 1.1
200mg 経口投与					
単回投与	7	2.38 ± 0.59	28.6 ± 8.2	3.00 (0.98~4.00)	10.7 ± 1.0
反復投与 (7日目)	8	2.55 ± 0.43	27.0 ± 5.6	4.00 (2.00~6.00)	11.3 ± 1.5

注) 単回投与時の AUC は、0 時間から無限大までの AUC

[平均値 ± 標準偏差、 $t_{max}$ : 中央値 (範囲)]

反復投与時の AUC は、0 時間から 24 時間 (投与間隔) までの AUC

$C_{max}(\text{反復投与}) / C_{max}(\text{単回投与}) = 3.85/3.45 = 1.1$

➤ 実データとほぼ一致する。

**【定常状態到達時間】**

定常状態到達時間  $= (4 \sim 5) \times t_{1/2} = (4 \sim 5) * 11 = 44 \sim 55\text{hr}$

➤ 実データとほぼ一致する。(初回投与の翌日には、ほぼ定常状態に到達)

**【病態の変化に伴う薬物動態の変化】**

<肝機能低下患者での薬物動態>

② P43 6.2.2.3 肝機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験

本剤 200mg を単回投与したときの TR-700 の PK(表 31)

表 31 肝機能障害を有する被験者及び肝機能正常被験者に本剤を単回経口投与したときの TR-700 の PK パラメータ

障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	f <sub>u</sub>	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] <sup>b)</sup>	
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
正常 <sup>c)</sup>	8	1.85±0.492	2.0 [1.0-4.0]	23.0±5.70	13.4±3.93	0.275±0.037	1.09 [0.85, 1.41]	1.22 [0.86, 1.72]
中等度	8	2.08±0.742	1.8 [0.50-3.0]	30.5±17.5	14.9±3.49	0.305±0.043		
正常 <sup>d)</sup>	8	2.12±0.804	3.0 [1.0-8.0]	24.6±8.05	13.7±3.71	0.197±0.015	0.99 [0.70, 1.40]	1.34 [0.93, 1.94]
重度	8	2.20±1.07	2.0 [0.50-3.0]	35.2±21.1	14.2±2.92	0.181±0.030		

平均値±標準偏差、f<sub>u</sub>：タンパク非結合率

a) 中央値 [範囲]、b) 肝機能障害を有する被験者/肝機能正常被験者、c) 中等度の肝機能障害を有する被験者と背景を一致させた肝機能正常被験者、d) 重度の肝機能障害を有する被験者と背景を一致させた肝機能正常被験者

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので 検討	決定因子	推測される変化		
		中等度/正常	重度/正常	↓、↑、⇔
AUC <sub>po</sub>	Fa·D/ fuB·CLintH	30.5/23.0=1.32	35.2/24.6=1.43	↑(⇔)
fuB		0.305/0.275=1.11	0.181/0.197=0.92	⇔
AUC <sub>pof</sub>	Fa·D/ CLintH	30.5·0.31/23.0·0.2=1.47	35.2·0.181/24.6·0.197=1.31	↑
CLintH (=1/AUC <sub>f</sub> )		1/1.47=0.68	1/1.31=0.76	↓

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	中等度低下	重度低下
fuB	⇔	⇔
CLintH	↓	↓

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

記載なし。

<考察>

・非結合形薬物濃度は正常者と比較し、中等度、重度肝障害者において 1.2~1.5 倍程度上昇すると考えられ、これは肝代謝型である本薬剤の特性と矛盾しない。

・1日 400mg、5~7日間経口投与した試験における安全性かつ忍容性は良好と報告されていることから、短期間投与における非結合形薬物濃度の 1.2~1.5 倍程度の上昇は、臨床的に注目すべき変化ではないと考えられる。ただし、1日 200mg を超える投与量(300mg・400mg)の 21 日間の試験期間中に血液学的パラメータの変化が認められる例が報告されていることから、長期間投与を要する肝機能中等度以下の患者に対しては副作用には注意すべきである。(参考③2. 7. 2. 3. 6. 4 投与量及び暴露量に関する全般的評価)

<腎機能低下患者における薬物動態>

②P43,44 6.2.2.4 腎機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験

本剤 200mg を単回静脈内投与したときの TR-700 の PK(表 32)

表 32 腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常被験者に本剤を単回静脈内投与したときの TR-700 の PK パラメータ

障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>inf</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	f <sub>u</sub>	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] <sup>b)</sup>	
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>
正常	8	3.11±0.751	1.0 [1.0-2.5]	32.4±9.53	12.3±2.04	0.268±0.079	—	—
重度	8	3.12±0.853	1.3 [1.0-2.0]	30.0±8.97	12.8±2.28	0.244±0.017	0.99 [0.78, 1.27]	0.93 [0.70, 1.23]
透析施行 (透析前投与)	7	2.53±0.954	1.0 [0.50-1.5]	23.2±8.10	11.4±1.78	0.232±0.022 <sup>c)</sup>	0.80 [0.62, 1.03]	0.71 [0.53, 0.95]
透析施行 (透析後投与)	8	2.86±1.01	1.5 [1.0-1.5]	21.0±4.71	11.7±2.33		0.91 [0.71, 1.15]	0.66 [0.52, 0.85]

平均値 ± 標準偏差、—：該当せず、f<sub>u</sub>：タンパク非結合率

a) 中央値 [範囲]、b) 腎機能障害を有する被験者/腎機能正常被験者、c) 透析施行群全体の値

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがあるもので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、↔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC <sub>po</sub>	Fa·D / (fuB·CLintH)	—	—	30.0/32.4=0.93	↔
fuB				0.244/0.268=0.91	↔
AUC <sub>pf</sub>	Fa·D / CLintH	—	—	30.0·0.24/32.4· 0.27=0.82	↔
CLintH(=1/AUC <sub>f</sub> )				1/0.84=1.19	↔

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

記載なし。

<考察>

- ・非結合形 AUC において重度腎機能障害時では正常時の約 0.8 倍の変化がみられたが、臨床的に意味のある変化ではないと考えられる。
- ・本薬剤の Ae は 1.16% であり、薬物動態に腎の寄与はほとんどないと考えられる。
- ・腎機能障害に伴う肝固有クリアランスの低下は本薬剤においては認められないと推測される。
- ・腎機能障害時の記載がないことは問題ないとする。

## 【薬力学に関する検討】

### ③ 2.5.3.3 曝露量・応答解析

対象：黄色ブドウ球菌および他の感受性菌

AUC/MIC=15 MIC ブレイクポイント ≥ 0.5µg/ml

対象：日本人 MRSA 感染症 (SSTI) 患者

MIC=0.5 µg/ml で、86%の臨床効果 (200mgPO) → MIC ブレイクポイント ≥ 0.5µg/ml

## 文献評価シート

薬物名 (一般名) : テジゾリドリン酸エステル

製品名 (医薬品名) : シベクトロ<sup>®</sup>点滴静注用 200mg・シベクトロ<sup>®</sup>錠 200mg

論文名 : Efficacy, safety and pharmacokinetics of tedizolid versus linezolid in patients with skin and soft tissue infections in Japan - Results of a randomised, multicentre phase 3 study

J Infect Chemother. 2018 Jun;24(6):434-442.

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
<p><b>Introduction</b></p> <p>1. 研究目的の記載があるか。</p> <p>・ JANIS によると、Staphylococcus aureus に占める MRSA は 50% と報告されており、依然、公衆衛生上の問題となっている。</p> <p>・ MRSA による皮膚軟部組織感染症 (SSTIs) には、VCM・TEIC・ABK・LZD・DAP が、empirical に使用されている。</p> <p>・ これらの薬剤には、高い感受性率を保っているものの、それら薬剤には使用の制限につながる有害事象が報告されている。</p> <p>・ 安全性が改善された薬剤が国内で必要とされている。</p> <p><u>MRSA あるいは、MRSA が疑われる日本人入院患者 SSTIs・SSTIs 関連の菌血症に対する臨床的および微生物学的効果と安全性を LZD と比較する。</u></p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P434~</p> <p>Introduction の最後のパラグラフ</p>
<p>Introduction の限界点</p> <p>・ 諸外国と日本での MRSA 感受性率は異なる。海外試験の LZD との非劣性の結果から日本人の適応を判断することが難しいため国内試験を計画したのか? 本文ではそこまで記載はない。</p> <p>・ LZD との比較試験ではないことが、文章から読み取れない。</p>		

<p><b>Method</b></p> <p>2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>2. Patients and methods</p> <p>2.1. Study design and treatments</p> <p>前向き、ランダム化 (2 : 1)、非盲検、実薬対照、多施設共同、第Ⅲ相試験</p>
<p>3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。</p> <p>組み入れ基準 18 歳以上の入院患者。 対象疾患は、MRSA が起因菌と想定される 1)SSTIs か 2)SSTIs 関連菌血症 (bacteremia)</p> <p>1) SSTIs 下記疾患の患者で、入院と抗菌薬の静脈内全身投与が必要とされた場合。 深部 SSTIs (蜂窩織炎、丹毒、リンパ管炎) 慢性膿皮症 (化膿性汗腺炎、頭部乳頭状皮膚炎) 創傷二次感染・熱傷・外科的創傷あるいは潰瘍 (直径 5 センチ以上の紅斑と硬結)</p> <p>●下記のうち少なくとも 1 つ BT (腋下) &gt;37.5℃, WBC&gt;10,000 あるいは&lt;4000/mm<sup>3</sup>(好中球桿状核球 &gt;10%), CRP 上昇, リンパ節の圧痛・容積の増加・創部近位で触知可能, 投与前 72hr 以内の培養あるいはグラム染色で、MRSA の検出、あるいは疑い。</p> <p>2)SSTIs 関連菌血症(bacteremia) MRSA 由来もしくは疑いの SSTIs の患者。 ●下記のうち少なくとも 2 つ BT (腋下) &gt;38℃ &lt;35℃, HR&gt;90 b/m RR&gt;20 または PaCO<sub>2</sub> &lt; 32 mmHg WBC &gt;10,000 あるいは &lt;4000 (好中球桿状核球&gt;10%)</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>2. Patients and methods</p> <p>2.2. Patients</p> <p>Supplementary material に記載あり。</p> <p>(注) 論文では菌血症 (bacteremia) と記載されているが、IF 審査報告書では「敗血症」と記載されている。抗菌薬の臨床評価方法に関するガイドラインには『本ガイドラインにおける「敗血症」とは、菌血症を伴い、全身性の炎症所見を有する病態をいう』とあり、論文では菌血症と敗血症が同義で使用されている。</p>

<p>除外基準： 初回投与前 3 日以内に、MRSA に有効な抗菌薬を &gt;24hr 使用 (ただし、72hr 以上の投与で効果なし、あるいは MRSA に効力不十分例は含めない) ※詳細は supplementary materials 化膿性関節炎、骨髄炎、髄膜炎、IE は除外</p>		
<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。</p> <p><b>TZD</b> 250mL の溶液を 60min 以上かけ 1 日 1 回点滴。</p> <p><b>LZD</b> 300mL の溶液を 60min 以上かけ 1 日 2 回点滴。</p> <p>点滴→内服切り替え可 点滴開始 3-4 日後に担当医師の裁量で変更。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ SSTIs : 7-14 日間</li> <li>・ 菌血症 (bacteremia) : 7-21 日間</li> <li>・ グラム陰性菌、混合感染が疑われた場合は AZT 併用可</li> </ul> <p>TOC (test-of-cure) 盲検医師による評価 SSTIs 治療終了 (EOT)、7~14 日で評価 菌血症治療終了 (EOT)、4~6 週で評価</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>2. Patients and methods 2.1. Study design and treatments 6 行目～</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・厚生労働省が定めた抗菌薬臨床評価ガイドライン (平成 29 年 10 月 23 日付け薬生薬審発 1023 号 3 号) によって設定されている</li> <li>・併用薬記載なし</li> </ul>
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか</p> <p>判定基準 (Supplementary material に詳細の記載あり) 治癒→ほぼ消失：スクリーニング時に認められた局所の症状・徴候が全て「1：軽度」以下で、「なし：0」なしが半分以上であることが望ましい。 ※ほぼ消失→医師の評価 (主観的) 菌血症(bacteremia)：「敗血症・感染性心内膜炎のための臨床評価のためのガイダンス」の効果判定とその基準に準拠</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P435 2.3 primary endpoint ・ (ME-MRSA のみ) 臨床学的治癒率と微生物学的消失率探索的評価</p> <p>secondary endpoints ・ ME-MRSA の SSTIs に限り、抗菌薬投与 3-4 日目に病変サイズの減少率 ・ 腎機能障害のある患者と無い患者での探索的評価</p> <p>安全性のモニタリング： ・ 項目 骨髄抑制・ CDAD・ 眼および末梢神経障害・ バイタルサイン ・ フォローアップ期間まで ・ MedDRA でコード化</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<p>□Y ■N □NA</p>	<p>・重症度の記載なし 記載ないが、SSTI で入院及び静注抗菌薬を要する場合、全身症状がある場合は重症か。 ※ショックは除外</p>
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<p>□Y □N ■NA</p>	
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>P435 2.5 ・ LZD、DAP の TOC の有効率 (52.9%、40%) を参照として、TZD の有効率を 50%と予測。 ・ 想定した有効率 50%、設定した有効率の閾値 30%を超えることを示すために、ME-MRSA が 60 例で検出力 85%を超える。 ・ MRSA の微生物学的評価可能率を 60%と仮定し、TZD、LZD 群に 2:1 の比で割付け。目標被験者数をそれぞれ 100 例及び 50 例と設定</p> <p>参考： Guidance for industry :ABSSSIs developing drugs for treatment</p>	<p>■Y □N □NA</p>	<p>P435 2.5 探索的結果を得る目的で、PMDA から許可を得ている。</p>

非劣性マージン:10% 試験のサンプルサイズ 各群 310 名 (1:1) 安全性評価のためのサンプルサイズ 700 名		
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P435 2.5. Statistical analyses  LZD、DAP の第Ⅲ相試験を参照し設定されているため、設定の根拠は記載されていると考えられる。  根拠があるとは言えないとの意見もあり。 LZD、DAP の第Ⅲ相試験結果は過去のデータであり、本試験に当てはまるかは不明
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	アウトカム評価：盲検医師 患者、介入者は非盲検 データ解析者は不明
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	P453 2.5 ・ Clopper-Pearson 正確信頼区間 ・ Miettinen and Nurminen method
13. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。  研究資金と原稿準備の資金は、大阪のバイエル薬品株式会社によって提供	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P441 Funding Funding for this~  Apemdux : Table S5. List of investigators.  ・研究者が資金提供者と利害関係あり

#### Method の限界点

- ・化膿性関節炎、骨髄炎、髄膜炎、IE を合併している患者は除外
- ・ショックは除外
- ・敗血症の臨床効果判定は 4-6 週間後であり、長期となっている印象。
- ・併用薬の詳細な記載はなし
- ・重症度の記載はなし
- ・試験はあくまでも探索的。非劣性・優越性評価のいずれでもない。(比較対照群を置いた仮説検定は実施していない)
- ・安全性評価についても LZD とのランダム化割付しているが、オープン試験であり、評価に偏りが出る可能性あり。比較するための十分な症例数が足りない。
- ・投与日数が、既報 (海外の臨床試験) と異なる。(Discussion に関連する記述がある。)
- ・効果判定者は盲検化されているが、主要評価項目は医師の臨床評価であり、評価者によってばらつきが出るのではないか？

<b>Results</b>		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P436 Fig.1
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者 (脱落者) や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P436 Fig. 1 (理由記載あり) ・脱落者は 10%未満であり、許容範囲 ・ Fig.1 には試験完遂例の記載がないとの意見もあり。
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P435.2.2 組み入れ期間：

<p>※審査報告書 最初の組み入れ日：2013.11.30 最後の完了日：2016.10.28</p>		<p>2013.10~2016.9 これからおおよそ推測可能</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input checked="" type="checkbox"/>NA</p>	<p>試験期間が決まっていることから終了日は予測可能</p>
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P437.table1 ・検出菌の割合(%)に差がある MRSA 38.1 : 31.7 MSSA 32.1 : 41.5 ・糖尿病既往の割合は LZD 群で 10%程高い ・肥満患者も 7%程度差があり (TZD 群が多い)</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>2. Patients and methods 2.5 Statistical analyses P436 4行目～  有効性： ME-MRSA ITT 安全性： Safety analysis set (1回以上投与された被験者) ※ITT: TED84名, LZD41名 目標症例数に達していない  結果的に ME-MRSA で評価できたのは、TED29, LZD12 ※菌血症 n=6 ※判定不能・data 不足の被験者が母集団(分母)から抜かれているため、意図した解析集団になっていない。</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。</p> <p>主要エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ME-MRSA の TOC (95%CI) TZD : 25/27=92.6% (75.7-99.1%) LZD : 8/9=88.9% (51.8-99.7%)</li> <li>除菌率 TZD : 27/28=96.4% (81.7-99.9%) LZD : 9/9=100.0% (66.4-100.0%)</li> </ul> <p>副次エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>day3-4 に病変サイズが 20%以上縮小(平均値±標準偏差) TZD : 54/75=72% 縮小率 -38.5% (±34.5%) LZD : 29/38=76.3% 縮小率 -42.8% (±33.2%)</li> </ul>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>主要エンドポイント P438 Fig.2 3. Results 3.2 Efficacy 3.2.1 Primary endpoint  副次エンドポイント 3. Results 3.2 Efficacy 3.2.2 Secondary endpoints</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p>	<p><input type="checkbox"/>Y <input checked="" type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>Y <input type="checkbox"/>N <input type="checkbox"/>NA</p>	<p>P439 3.2.3. Safety and tolerability  Table3~5 MedDRA ; Version18 or Later</p>
<p>Result の限界点 ・ p 値の記載なし</p>		

- ・目標症例数には足りていない n 数での結果。目標症例数は TZD100 例、LZD50 例だが登録者数は 84 例、41 例と達成できていない。
- ・SSTIs 関連菌血症 (bacteremia) は僅か 6 例
- ・ME-MRSA での TOC を評価しているが、n 数は小さく、1 例の増減で割合は大きく変わる。
- ・細菌学的効果は ME-MRSA : 60 例で検出力:85%を超える想定だが、今回の症例数は 29 名 (TZD) 10 例(LZD) と少ない。
- ・本試験はあくまでも探索的試験。TZD 群の主要評価項目 (臨床効果) の 95%CI 下限値が 30%を超えるかを観ている。LZD との比較が主目的ではない。
- ・症例数が少なく、有害事象の程度が比較困難。(例: 血小板減少)
- ・組み入れ数・投与期間ともに安全性を評価するには不十分。

Discussion		
<p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P439 4. Discussion 1 行目～</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・事前に定義づけられた閾値 (30%) を超えている。</li> </ul> <p>一方で、以下の意見あり。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・記載なし</li> <li>→LZD との比較試験ではない。</li> </ul>
<p>24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>LZD と同様に菌血症の有無に関係なく効果ありと記載しているが、血培から MRSA 検出の場合、TZD は適応困難。</p> <p>理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・菌血症被験者は 6 名のみ (TZD4 名・LZD2 名)。</li> <li>・ME-MRSA のうち菌血症は TZD 0 名、LZD2 名、LZD の効果は評価していないと記述あり。(3.2.2. Secondary endpoints)</li> </ul>
<p>25. 試験の限界について記載があるか。</p> <p>P. 440 4. Discussion 左の文章 31 行目～ 点滴・内服切り替え治療については LZD と同じくらい効果的であるが、入院患者における費用対効果のデータの追加も必要としている。</p> <p>右の文章 16 行目～ LZD の投与中に認められる血液学的有害事象 (血小板減少、骨髄抑制) は TZD では認めにくい</p> <p>右の文章 32 行目～ 患者数が少ないため、菌血症かその他の重症度をもつ患者の有効性と安全性のパラメーターの詳細なサブグループ解析は実行不可能で、研究デザインでは記述的観察が可能で、2 つの治療群間の統計的非劣性を示せなかった</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P. 440 4. Discussion 左の文章 31 行目～ 右の文章 16 行目～</p> <p>右の文章 32 行目～ 適切な試験デザインでないと記載されている。</p>
<p>26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>P441 In conclusion,～</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・LZD との比較試験でないことに注意すべきである。</li> <li>・TZD 群に、血培 MRSA 陽性例なし。</li> <li>・TZD が LZD よりも安全性が高いかどうかの評価は症例数が少なく困難。</li> </ul>

・MICは、サプリメントに記載あり。

#### Discussionの限界点

- ・臨床的効果・細菌学的効果においては sample size が足りておらず、結果の外挿は注意必要か。
- ・結論で TZD は MRSA/その他のグラム陽性菌による SSTIs の患者に対する治療オプションと記載があるが、非劣性を検証するための試験デザインとなっていない。この結果より、TZD を SSTIs の患者に対しての治療オプションの一つとして結論づけて良いかは疑問。
- ・表題や目的が試験内容に一致しない。
- ・血培から MRSA 検出した場合に、TZD 適応困難。
- ・安全性評価のための症例数も不足している。序文では安全性が改善された薬剤を求めていると記載しているが、本試験では安全性が改善されているかは不明である。

Y：はい、N：いいえ、NA：Not Applicable 該当しない

## 審査報告書評価シート

薬物名(一般名)：テジゾリドリン酸エステル

製品名(医薬品名)：シベクトロ<sup>®</sup>点滴静注用 200mg・シベクトロ<sup>®</sup>錠 200mg

参考資料：

審査報告書(平成30年3月8日)、添付文書(2018年3月第1版)、医薬品リスク管理計画書(令和元年5月23日)

### <承認審査の評価>

#### ①審査の概要

##### 1. 有効性

#### P55 SSTI患者に対する有効性について

##### 申請者

- ・FDAのガイダンスに基づいた2つの海外第Ⅲ相試験(112・113試験 MRSAを含むABSSSI患者対象 主要評価項目：治験薬開始後48～72時間の早期臨床効果 表40・42)で、LZDに対するTZDの非劣性(非劣性マージン10%)が検証された。
- ・国内第1相試験(16101試験)及び海外第1相試験(107試験)における試験成績を検討の結果、PKパラメータに国内外差は認められない。
- ・国内16099試験は、抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)④各科領域感染症の臨床評価のためのガイダンス(案)に基づき、主要評価項目は「治験薬終了後7～14日の臨床評価」とした。TZDの治癒率の95%IC下限は、事前に設定した閾値30%を超えた。
- ・国外112・113試験における、ITTおよびMRSA集団での「治験薬終了後7～14日の臨床評価」結果と、国内第Ⅲ相試験結果では、TZDの有効性はLZDと同様であった(表44・45)。
- ・MRSAによるSSTIの疾患別の有効性は、評価例数が限られている疾患があるものの、一定の有効性が期待できると考えられる。(表47・48)
- ・ベースライン時の総表面積の違いによる臨床効果及び微生物学的効果への影響は大きくない。(表49)

##### 機構

SSTIの疾患別の有効性について、評価例数の限られている疾患があるものの、疾患の違いで有効性が大きく異なることは想定されないと考えており、以下の点から、日本人のMRSAによるSSTI患者に対する本薬の有効性が期待できると判断した。

- ・国外112・113試験において、主要評価項目の治験薬投与開始後48～72時間の早期臨床効果(ITT)についてLZDに対する本薬の非劣性が証明され、治験薬投与終了後7～14日の臨床効果に基づく治癒率(ITT)について、本薬とLZD群でほぼ同様であったこと。
- ・国内16099試験において、治験薬投与終了後7～14日の臨床効果に基づく治癒率(ITTおよびMITT)は、

本薬群とLZD群でほぼ同様であったこと。  
・国内外第Ⅲ相試験において、MRSAによるABSSSI患者およびSSTI患者に対する微生物学的効果（MITT）について、本薬群とLZD群でほぼ同様であったこと。

#### 添付文書における記載

- ・効能効果
- ・臨床成績

#### 意見

・国内外試験結果の傾向は類似するものの、国内試験は第Ⅲ相であるが、探索的試験であり、TZDのLZDに対する非劣性を証明する試験ではないことについて言及されていない。  
・国外112・113試験のTZD投与期間は、6日間であることに言及されていない。  
・申請者は、「SSTIの疾患別の有効性について、評価例数の限られている疾患があるものの一定の有効性が期待できる」とし、機構も同様の判断となっている。  
⇒国内外の臨床試験における対象患者に違いがあり、(SSTIは皮膚及び軟部組織の感染症の総称、ABSSSIは総表面積が75cm<sup>2</sup>以上の皮膚細菌感染症と定義され、蜂巣炎/丹毒、皮膚の大潰瘍又は創感染(P54参照)) 主要評価項目も異なる(国外は投与終了7-14日後の臨床効果は副次)。異なる病名との比較や国内試験では病名によっては10例未満があり、国外試験の結果と同様と判断するのは困難ではないか？(P57の表47、48)  
・国内試験の被験者数が少ない。したがって、TDZ適応時には、国外2試験で除外されている患者の投与は慎重にすべきである。(例:熱傷・重篤な敗血症、過去に同感染部位の治療失敗)(IFまたは該当論文の除外基準を参照)  
なお、国内16099試験で組み込まれた、少数の敗血症被験者については審査において触れていない。適応対象とされていないのは適切である。

#### P58 静脈内投与から経口投与への切り替え時の本薬の有効性:

##### 申請者

- ・TZDの抗菌活性はAUC/MIC比と関連。BA80%以上で、IVからPOへの切り替え可能。(P47,55)
- ・切り替えを行った被検者で有効性が高い傾向あり(表50)。  
切り替えは、医師の判断で行われ、全身状態や症状が重い被検者は切り替えがされず臨床効果判定に影響を与えた可能性あり。しかし、切り替えによる有効性評価への影響は小さいと主張。

##### 機構

切り替えが、有効性に及ぼす影響は小さいと考える申請者の説明は受け入れ可能。

#### 添付文書における記載

用法・用量に関連する使用上の注意

##### (3) 注射剤から錠剤への切り替え

注射剤からテジグリドリン酸エステルの投与を開始した患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、同じ用量の錠剤に切り替えることができる。

#### 意見

- ・強制的に経口投与切替え群と切替えなし群と比較した試験デザインではないことから、経口投与への切替えが、本薬の有効性に及ぼす影響は小さいとの判断は困難ではないか。
- ・一方で、BA80%以上と高く、有効性が担保可能な曝露量域の用量で投与されている(P47)ことからおおよそ問題ないのではとの意見もあり。

## 2. 安全性

##### 申請者

#### P59 ミトコンドリア毒性に関連する有害事象について

- ・TZDは、LZDよりも強いミトコンドリアタンパク合成阻害作用を示す。  
ミトコンドリアタンパク合成阻害に関連したリスク:骨髄抑制・末梢神経障害・視神経障害・乳酸アシドーシス
- ・臨床試験においては、ミトコンドリア毒性に関連する有害事象の発現頻度は低かった。LZDの長期投与で血小板減少頻度の増加、末梢性ニューロパチー、視神経障害の副作用が認められるため、発生機序を考慮し、添付文書で注

意喚起する予定。

・海外製造販売後、2017年6月20日までに報告された骨髄抑制に関連する事象は9例(重篤7例、非重篤2例)であったが、いずれも基礎疾患等の交絡因子があり因果関係の評価は困難。また骨髄抑制の発現時期が不明確なため投与期間との関連も評価困難。

## ② 末梢神経障害及び視神経障害に関連する有害事象

・海外第Ⅲ相試験(112及び113試験)併合解析における神経障害及び視神経障害に関連する有害事象は、本薬群で8/662例(感覚鈍麻4例、錯感覚3例及び第7脳神経麻痺1例)及び2/662例(視力低下及び視力障害各1例)に認められ、国内第Ⅲ相試験(16099試験)では認められなかった。また、本薬群で認められた有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、感覚鈍麻2例及び第7脳神経麻痺1例の未回復を除き、いずれも回復であった。

・健康被験者を対象海外110試験・101試験において、末梢神経障害又は視神経障害に該当する異常所見は認められなかった。

・海外製造販売後、2017年6月20日までに末梢神経障害は10例(重篤3例、非重篤7例)集積も、いずれも合併症又は併用薬等があり因果関係の評価は困難。視神経障害については、海外製造販売後から2017年6月20日までに眼障害関連事象として1例(霧視、重篤)のみ報告されたが、視神経障害によるものではないとされている。

## ③ 乳酸アシドーシスに関連する有害事象

・国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において乳酸アシドーシスに関連する有害事象は認められなかった。

・海外製造販売後から2017年6月20日までに市販後報告された乳酸アシドーシスに関連する有害事象は3例(重篤2例、非重篤1例)集積も、因果関係の評価は困難。

以上より、いずれの臨床試験においてもミトコンドリア毒性に関連する有害事象の発現割合は低かったものの、LZDでは長期投与例で血小板減少症の発現頻度の増加並びに末梢性ニューロパチー及び視神経障害の副作用が認められていることから、発生機序を考慮し、添付文書で注意喚起を行うことを予定している。

## 機構

国内外で実施された臨床試験において乳酸アシドーシスに関連する有害事象は認められず、骨髄抑制、末梢神経障害及び視神経障害に関連する有害事象の発現割合は低いものの、LZD群と同程度に認められていることを確認した。また海外製造販売後には因果関係の評価が困難であるもののミトコンドリア毒性に関連する有害事象が報告されており、また本薬と同様のオキサゾリジノン系抗菌薬であるLZDで骨髄抑制、末梢性ニューロパチー及び乳酸アシドーシスがミトコンドリア毒性に関連し、その発現割合は用量及び投与期間に依存的であることが示されていることから、本薬でも類薬と共通する有害事象として添付文書で注意喚起する必要がある。また、製造販売後には、引き続きミトコンドリア毒性に関連する有害事象の発現状況について情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

## 添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

### 2. 副作用 (2) 重大な副作用

骨髄抑制・代謝性乳酸アシドーシス・視神経症

## 意見

・添付文書には審査内容を反映した記載がされている。一方で、ミトコンドリア毒性の注意が読み取りにくい、もっとはっきり記載すべきではという意見もあり。

・TZDは、ミトコンドリアタンパク合成抑制がLZDよりも強いことに注意する。臨床試験の使用範囲内での有害事象がLZDよりも低いということを根拠に安全性が高いとは言えない。

・国外臨床試験で、未回復の感覚鈍麻・第7脳神経麻痺の出現がみられたことに注意。

- ・海外の市販後調査で骨髄抑制が出現していることについては、認可されている投与日数が6日間であることに注意。
- ・国内においては承認にあたり投与期間に縛りがなく、より長期間投与をする可能性があることから、LZD同様の有害事象の発現に注意を要する。

### 3. その他

#### 感受性の低下及び交差耐性

申請者

#### P19.3.R.2 感受性の低下及び交差耐性について

- ・TR-700 に対する*S.aureus*の変異が自然発生した頻度は、LZDよりも低かった。(表15)
- ・変異株としては、23SrRNAに変異又はリボゾームタンパクL3およびL4をコードする*rpIC*の変異が認められた。
- ・LZD耐性株に対するTR-700の抗菌活性は、LDZ感受性株に比べて高値であったものの、*cfi*遺伝子陽性のLZD耐性株に対してTR-700 は抗菌活性を示した。(表9・16～18)

機構

#### P19.3.R.2 感受性の低下及び交差耐性

- ・TR-700では変異株の発生頻度はLZDに比べて低い傾向が認められたが、LZDに対し感受性の低下が認められた株ではTR-700 の感受性の低下も認められ、LZD耐性株と同様に本薬の結合部位近傍のリボソームに変異が認められている。
- ・本薬の臨床分離株に対する感受性に関するデータは限られていることから、臨床分離株における本薬に対する感受性の推移については、製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要がある。

#### 添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

抗菌作用・作用機序・耐性

意見

機構に同意。

相互作用:

申請者

#### P44 6. 2.3 薬物動態学的又は薬力学的相互作用の検討

本薬及びTR-700は、BCRPに対して濃度依存的な阻害作用を示す。(P28 in vitro試験)

#### P44 薬物動態学的又は薬力学的相互作用の検討

- ・チラミン併用によるチラミン感受性係数の上昇は、臨床的に重要な血圧上昇反応陽性を示さない。
- ・プソイドエフェドリン併用による血圧・心拍数のプラセボに対する変化は示さない。

機構

評価内容記載なし。

#### 添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

薬物相互作用

意見

- ・腸管において、BCRPの基質の阻害あり。投与経路変更時には併用薬に注意する。

### 4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者

#### P63: 7.R.4

既存の抗MRSA薬と並ぶ新たな選択肢の一つとなりうる。

- ・既存の抗MRSA薬のひとつであるバンコマイシンに対するMRSAの感受性は、経年的な低下が報告されている。
- ・TZDは、1日1回の経口又は静脈内投与が可能であり、血漿中濃度の被験者間変動や経時的な薬剤蓄積が少ないことから予測可能な薬物動態プロファイルを有し、また薬剤耐性が起こる可能性が低く、*caf*遺伝子を介したLZD耐性株を含む薬剤耐性グラム陽性菌に対する抗菌活性を有する。
- ・国内外第Ⅲ相試験(112・113・16099試験)において、MRSAによるSSTI患者に対するTZDの有効性および安全性が示され、骨髄抑制および胃腸障害に関する有害事象の発現割合もLZDに比べて低い傾向が示された。

P64 投与期間について:

- ・国内第Ⅲ相試験(16099試験)成績及び本邦のMRSA感染症ガイドライン(公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会、MRSA感染症の治療ガイドライン2017年改訂版)も踏まえ、原則7～14日間と考えるが、感染部位又は重症度等の個々の患者に応じて医師が判断し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめることとした。

#### 機構

LZD等の抗MRSA薬と同様に、新たな治療選択肢の一つになり得る。

ただし、一般社団法人日本感染症学会作成の「抗MRSA薬使用の手引き」において、LZDは「他の抗MRSA薬が無効な場合あるいは不耐用な場合に使用することを原則とする」と記載されており、米国ではLZDは承認された1年後にはLZDに対する感受性が低下したMRSAの出現が報告されていることから、日常診療での適正使用の厳格な厳守が重要であると考えられる。

#### 添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

用法・用量に関連する使用上の注意

#### 意見

- ・機構が、抗MRSA薬使用の手引きを引用し、適性使用の厳格な遵守が重要と述べているのは妥当である。
- ・「抗MRSA薬使用の手引き」(2008.8)でのLZDに対する記載と同様の重要な注意事項が添付文書に記載されていない。LZDはVRE適応もあるためか、LZDより本薬使用の患者層を拡げている恐れがあるか。
- ・機構より「日常診療での適正使用の厳格な厳守が重要」とあるが、MRSA感染症の治療ガイドライン改訂版2019では臨床成績等のデータが十分でないとしつつも皮膚・軟部組織感染症の第一選択薬としてVCM,DAP,LZDと並列に本薬が記載されている(P24,表7)。記載の解釈に注意が必要ではないか。
- ・ミトコンドリア毒性について懸念を示した上で、国内臨床試験でのサンプル数が少ないにもかかわらず、安全性のプロファイルがLZDと同様であることを期待しているのには注意すべき。
- ・申請者は、「原則7～14日間と考えるが、感染部位又は重症度等の個々の患者に応じて医師が判断し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめることとした。」としてあるが、実際の添付文書には日数の記載が省かれている。

## ②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

### 1. 重要な特定されたリスク

項目( 偽膜性大腸炎・骨髄抑制・末梢性ニューロパチー・視神経障害・乳酸アシドーシス)

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

評価は妥当

### 2. 重要な潜在的リスク

項目( なし )

評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているかなどを検討)

評価は妥当

TR-700 は主に肝代謝であり、中等度肝障害時で非結合形薬物濃度(AUC<sub>pof</sub>)が約 1.5 倍程度上昇している。安全性の観点から、肝障害時の副作用についても検討して良いのではないかと？  
国内試験で副作用に挙がっている肝機能障害も加えても良いのではないかと？

### 3. 重要な不足情報

項目( なし )

評価(企業と PMDA でのやりから適切に評価されているかなどを検討)

評価は妥当

海外と異なり、投与期間に縛りが無いことから、長期投与での安全性について検討しても良いのではないかと？

#### ③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

薬価:

シベクトロ錠 200mg	20,801.4 円 (1 日 1 錠)
シベクトロ点滴静注 200mg	28,084 円 (1 日 1V)
ザイボックス錠 600mg	20,801.4 円 (1 日 1200mg 1 錠 10400.7 円)
ザイボックス点滴静注 600mg	28,084 円 (1 日 1200mg 1 バッグ 14,042 円)
リネゾリド錠 600mg(ジェネリック医薬品)	12,339.2 円 (1 日 1200mg 1 錠 6,169.6 円)
リネゾリド点滴静注 600mg(ジェネリック医薬品)	16,924 円 (1 日 1200mg 1 バッグ 8,462 円)
バンコマイシン塩酸塩点滴静注用 0.5g	3,300 円 (例:1 日 2g 0.5g/1V 825 円)
キュビシン静注用 350mg	13,530 円 (1 日 4mg/kg 1V 13,530 円)

#### <評価のまとめ>

- ・承認にあたり投与日数に縛りが無い上、LZD と同様な嚴重注意が添付文書でされていない。不適切な長期投与で、ミトコンドリア毒性に関連する有害事象および感受性低下が懸念される。
- ・投与経路の違いによる有効性評価が不十分。
- ・開発経緯では MRSA は薬剤耐性菌新規感染症患者の多いことや強毒型の CA-MRSA の感染拡大が懸念される (IF P1)ことから本薬が開発されたとしているが、審査では薬剤耐性化を考慮した適切な患者選択については議論されておらず、また承認時の臨床試験結果からは本剤を使用すべき患者層が不明確である。現段階では既存の抗 MRSA 薬と同様に使用するのとは避けたほうが良いと考える。

#### シベクトロ®錠 200mg・点滴静注用 200mg パンフレット評価

引用：876249

薬物名 (一般名)： テジゾリドリン酸エステル

製品名 (医薬品名)： シベクトロ®点滴静注用 200mg・シベクトロ®錠 200mg

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード (以下、PC) をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目 (番号) についてもあげること。

**医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より**

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの 記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
P2 シベクトロの特徴	<p>主に国内第Ⅲ相試験の有効性、安全性についてまとめている。</p> <p>本試験は海外試験とは異なり、LZD を比較対照とした検証試験ではないこと、オープン試験であること、症例数が少ないことに注意して結果を解釈する必要があることに注意する。</p> <p>安全性の項目：主な副作用は～の数字が安全性解析集団での結果と若干異なる。(審査報告書：P60 表 52) ⇒IF P56 の記載とは同じ承認審査時、肝機能障害・注射部位紅斑については問題にされていない。(LZD 群と比較して顕著な差異が認められなかったこと、非重篤であることから問題視されなかったか?)</p>
P4 シベクトロの抗菌活性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗菌活性：TZD VS LZD 解釈を誤る可能性あり。あたかも TZD の方が優れているように見受けられる可能性あり。LZD と比較の表を示す必要ないかもしれない。</li> <li>→不適切使用に繋がる恐れあり。</li> <li>・あくまで in vitro の試験結果である。</li> </ul>
P5-6 シベクトロの臨床効果 国内第Ⅲ相試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>・海外第Ⅲ相試験は「非劣性」、「検証試験」と記載あるが、国内第Ⅲ相試験には記載がないことに注意する。</li> <li>・臨床効果をグラフで TZD と LZD を対比して示しているが、比較試験を行ったわけではない。TZD が LZD よりも優れていると誤解を招く可能性の表記と思われる。</li> <li>・記載が小さいが、試験概要に解析計画の記載あり。</li> <li>・有効性の棒グラフは不要ではないか。(数値と 95%CI の記載が適切)</li> <li>・臨床効果を示す場合、国内第Ⅲ試験を先に示すことで TZD の印象が良く捉えられてしまう可能性があるか。<u>国内第Ⅲ試験よりも n 数が多く、非劣性試験として設定されている海外第Ⅲ相試験を先ずは提示すべきであったのではないか。</u></li> <li>→(2) に抵触の恐れあり。</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・敗血症の適応は取れていないため、当該患者の成績は載せていないと考えられる。</li> </ul>
P7 シベクトロの臨床効果 国内第Ⅲ相試験 微生物学的効果	<p>TZD VS LZD との比較試験ではないことが読み取れない。</p> <p>TOC でなく EOT の結果。数字が高く見える。</p>
P11 シベクトロの安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性の記載が少ないのではないかとの意見あり。</li> <li>・表は国内試験 83 例の副作用発現頻度しか載せられていない。海外の安全性は載せない制限があるのかもしれないが（?）、海外では複数の大規模試験の副作用情報があり、また既に海外では承認後数年経っているため、市販後情報も重要な情報ではないか？ (海外市販後の安全性は審査報告書 P61 に記載あり)</li> <li>・重大な副作用は副作用名のみで発現頻度は詳細不明となっている。(⇒ IF には国内第Ⅲ相実薬対照試験ではみられなかったが、本剤の企業中核データシート (CCDS) に記載されている副作用は頻度不明として記載したと記載あり)</li> </ul>
P12	<p>良好な組織移行性を示したという言い方が不適切。</p> <p>示された組織移行性の比較は誤差範囲。</p> <p>申請資料概要 2.7.2 臨床薬理試験 (P35)</p> <p>「皮下脂肪組織及び骨格筋組織の細胞間隙液の TR-700 濃度は、血漿中の非結合形 TR-700 濃度と同程度であったことから、非結合形 TR-700 の血漿中濃度は、皮下脂肪組織及び骨格筋組織の細胞間隙液の TR-700 濃度の代替指標として利用可能であると考えられる」とあり、組織移行性が「110%」、「120%」と数値を強調する必要はない。</p> <p>→ (2) に抵触の恐れあり。</p>

●全体的に、安全性に関する注意事項がパンフレットから読み取れない。