

レボフロキサシン水和物
クラビット[®]錠 250 mg、500 mg

2.7.4 臨床的安全性の概要

第一三共株式会社

目 次

2.7.4 臨床的安全性	1
1. 医薬品への曝露	1
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	1
1.2 全般的な曝露状況	10
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	16
2. 有害事象	19
2.1 有害事象の解析	19
2.1.1 比較的良好に見られる有害事象	19
2.1.2 死亡	37
2.1.3 その他の重篤な有害事象	37
2.1.4 その他の重要な有害事象	38
2.1.5 器官別または症候群別有害事象の解析	41
2.1.6 薬物動態パラメータ別有害事象発現状況〔薬物動態解析対象集団（安全性）〕	53
2.2 個別有害事象の文章による説明	63
3. 臨床検査値の評価	64
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	70
5. 特別な患者集団および状況下における安全性	76
5.1 内因性要因	76
5.2 外因性要因	76
5.3 薬物相互作用	78
5.4 妊娠および授乳時の使用	80
5.5 過量投与	80
5.6 薬物乱用	81
5.7 離脱症状および反跳現象	81
5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害	81
6. 市販後データ	83
7. 付録	96

図の目次

図 2.7.4.2.1-1 有害事象発現の経日的推移<感染症被験者>	35
図 2.7.4.2.1-2 副作用発現の経日的推移<感染症被験者>	36
図 2.7.4.2.1-3 健康成人に対するレボフロキサシン反復投与における 腸内細菌叢推移 (日本第 I 相試験)	45
図 2.7.4.2.1-4 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (筋骨格系および結合組織障害) <薬物動態解析対象集団 (安全性)>	55
図 2.7.4.3-1 好酸球数実数の散布図<感染症被験者>	67
図 2.7.4.4.2-1 $t_{\max}$ 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量と $C_{\max}$ の関係 (日本第 I 相試験)	72
付図 2.7.4-1 有害事象発現の経日的推移<感染症被験者 (呼吸器感染症)>	345
付図 2.7.4-2 有害事象発現の経日的推移<感染症被験者 (尿路感染症)>	345
付図 2.7.4-3 副作用発現の経日的推移<感染症被験者 (呼吸器感染症)>	346
付図 2.7.4-4 副作用発現の経日的推移<感染症被験者 (尿路感染症)>	346
付図 2.7.4-5 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (全体)	347
付図 2.7.4-6 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (胃腸障害)	348
付図 2.7.4-7 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (神経系障害)	349
付図 2.7.4-8 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (精神障害)	350
付図 2.7.4-9 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (皮膚および皮膚組織障害)	351
付図 2.7.4-10 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (筋骨格系および結合組織障害)	352
付図 2.7.4-11 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (肝胆道系の有害事象)	353
付図 2.7.4-12 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (好酸球数増加)	354
付図 2.7.4-13 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (白血球数減少)	355
付図 2.7.4-14 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (悪心)	356
付図 2.7.4-15 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加)	357
付図 2.7.4-16 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (頭痛)	358
付図 2.7.4-17 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (下痢)	359
付図 2.7.4-18 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (浮動性めまい)	360
付図 2.7.4-19 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (不眠症)	361
付図 2.7.4-20 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	362

付図 2.7.4-21 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図（嘔吐）	363
付図 2.7.4-22 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図（胃不快感）	364
付図 2.7.4-23 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図（発疹）	365
付図 2.7.4-24 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図 （血中ビリルビン増加）	366
付図 2.7.4-25 薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の関係図（そう痒症）	367
付図 2.7.4-26 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図（全体）	368
付図 2.7.4-27 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図（胃腸障害）	369
付図 2.7.4-28 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図（神経系障害）	370
付図 2.7.4-29 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図（精神障害）	371
付図 2.7.4-30 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図 （皮膚および皮膚組織障害）	372
付図 2.7.4-31 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図 （肝胆道系の副作用）	373
付図 2.7.4-32 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図（悪心）	374
付図 2.7.4-33 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図（好酸球数増加）	375
付図 2.7.4-34 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図（白血球数減少）	376
付図 2.7.4-35 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図（不眠症）	377
付図 2.7.4-36 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図 （アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）	378
付図 2.7.4-37 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図（頭痛）	379
付図 2.7.4-38 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図（浮動性めまい）	380
付図 2.7.4-39 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図（下痢）	381
付図 2.7.4-40 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図（嘔吐）	382
付図 2.7.4-41 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図 （アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）	383
付図 2.7.4-42 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図（胃不快感）	384
付図 2.7.4-43 薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の関係図 （血中ビリルビン増加）	385

表の目次

表 2.7.4.1.1-1 安全性評価試験一覧	2
表 2.7.4.1.1-2 参考とした安全性評価試験一覧	3
表 2.7.4.1.1-3 参考とした海外の申請資料一覧	4
表 2.7.4.1.1-4 有害事象の調査期間	5
表 2.7.4.1.1-5 重症度判定基準	6
表 2.7.4.1.1-6 因果関係判定基準	7
表 2.7.4.1.1-7 併合解析を行った安全性評価試験の要約	8
表 2.7.4.1.2-1 安全性解析対象集団の内訳＜感染症被験者＞	10
表 2.7.4.1.2-2 安全性解析対象集団の内訳＜非感染症被験者＞	10
表 2.7.4.1.2-3 米国安全性解析対象集団の内訳〔参考資料〕	11
表 2.7.4.1.2-4 曝露状況＜感染症被験者＞	12
表 2.7.4.1.2-5 薬物動態パラメータ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	13
表 2.7.4.1.2-6 背景因子別薬物動態パラメータ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	14
表 2.7.4.1.3-1 安全性解析対象集団の被験者背景＜感染症被験者＞	16
表 2.7.4.1.3-2 薬物動態解析対象集団（安全性）の被験者背景	18
表 2.7.4.2.1-1 比較的良好にみられる（発現率 1%以上）有害事象発現状況＜感染症被験者＞	20
表 2.7.4.2.1-2 比較的良好にみられる（発現率 1%以上）副作用発現状況＜感染症被験者＞	22
表 2.7.4.2.1-3 比較的良好にみられる（発現率 1%以上）有害事象の重症度別 発現状況＜感染症被験者＞	24
表 2.7.4.2.1-4 比較的良好にみられる（発現率 1%以上）副作用の重症度別 発現状況＜感染症被験者＞	26
表 2.7.4.2.1-5 主な背景因子別の有害事象発現状況＜感染症被験者＞	27
表 2.7.4.2.1-6 主な背景因子別の副作用発現状況＜感染症被験者＞	28
表 2.7.4.2.1-7 米国安全性解析対象集団に含まれるレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回 10 日間 投与と 750 mg 1 日 1 回 5 日間投与の比較試験〔参考資料〕	30
表 2.7.4.2.1-8 米国 500 mg と 750 mg の比較試験で比較的良好にみられる（発現率 1%以上）有 害事象発現状況〔参考資料〕	31
表 2.7.4.2.1-9 米国 500 mg と 750 mg の比較試験で比較的良好にみられる（発現率 1%以上）治 験薬に関連した有害事象発現状況〔参考資料〕	34
表 2.7.4.2.1-10 その他の重要な有害事象の発現状況	39
表 2.7.4.2.1-11 中止に至った有害事象発現状況＜感染症被験者＞	40
表 2.7.4.2.1-12 中止に至った副作用発現状況＜感染症被験者＞	41
表 2.7.4.2.1-13 比較的良好にみられる（器官別大分類、日本・中国のいずれかで 発現率 1%以上）有害事象発現状況＜感染症被験者＞	42

表 2.7.4.2.1-14 比較的良好みられる（日本・中国のいずれかで器官別大分類、 発現率 1%以上） 副作用発現状況＜感染症被験者＞	43
表 2.7.4.2.1-15 「胃腸障害」の重症度別副作用発現状況＜感染症被験者＞	44
表 2.7.4.2.1-16 「神経系障害」の重症度別副作用発現状況＜感染症被験者＞	46
表 2.7.4.2.1-17 「精神障害」の重症度別副作用発現状況＜感染症被験者＞	47
表 2.7.4.2.1-18 「皮膚および皮下組織障害」の重症度別副作用発現状況 ＜感染症被験者＞	48
表 2.7.4.2.1-19 「筋骨格系および結合組織障害」の重症度別副作用発現状況 ＜感染症被験者＞	49
表 2.7.4.2.1-20 肝胆道系の副作用発現状況＜感染症被験者＞	50
表 2.7.4.2.1-21 肝胆道系の副作用を発現した被験者における臨床検査値グレード分類 ＜感染症被験者＞	51
表 2.7.4.2.1-22 「心臓障害」の重症度別副作用発現状況＜感染症被験者＞	52
表 2.7.4.2.1-23 器官ごとの C_{max} 別有害事象発現状況 ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	53
表 2.7.4.2.1-24 器官ごとの C_{24h} 別有害事象発現状況 ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	54
表 2.7.4.2.1-25 器官ごとの AUC_{0-24h} 別有害事象発現状況 ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	54
表 2.7.4.2.1-26 「筋骨格系および結合組織障害」の C_{max} 別有害事象発現状況 ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	56
表 2.7.4.2.1-27 「筋骨格系および結合組織障害」の C_{24h} 別有害事象発現状況 ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	56
表 2.7.4.2.1-28 「筋骨格系および結合組織障害」の AUC_{0-24h} 別有害事象発現状況 ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	56
表 2.7.4.2.1-29 5名以上に認められた有害事象（基本語）の C_{max} 別発現状況 ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	57
表 2.7.4.2.1-30 5名以上に認められた有害事象（基本語）の C_{24h} 別発現状況 ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	58
表 2.7.4.2.1-31 5名以上に認められた有害事象（基本語）の AUC_{0-24h} 別発現状況 ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	58
表 2.7.4.2.1-32 器官ごとの C_{max} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	60
表 2.7.4.2.1-33 器官ごとの C_{24h} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	60
表 2.7.4.2.1-34 器官ごとの AUC_{0-24h} 別副作用発現状況 ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	60
表 2.7.4.2.1-35 5名以上に認められた副作用（基本語）の C_{max} 別発現状況 ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	61

表 2.7.4.2.1-36 5 名以上に認められた副作用（基本語）の C_{24h} 別発現状況	
＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	62
表 2.7.4.2.1-37 5 名以上に認められた副作用（基本語）の AUC_{0-24h} 別発現状況	
＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞	62
表 2.7.4.3-1 臨床検査（器官別大分類）の有害事象発現状況	64
表 2.7.4.3-2 白血球数減少または白血球減少症の副作用グレード分類＜感染症被験者＞	67
表 2.7.4.3-3 血小板減少の副作用グレード分類＜感染症被験者＞	69
表 2.7.4.3-4 グレード 3 に相当する血小板減少の副作用を発現した被験者の要約	69
表 2.7.4.4.1-1 バイタルサインに関連する有害事象	70
表 2.7.4.4.2-1 「心臓障害」に分類される有害事象＜感染症被験者（全体）＞	70
表 2.7.4.4.2-2 t_{max} 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量 （米国 QT 用量反応性試験；参考資料）	73
表 2.7.4.4.2-3 t_{max} 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量 （米国 QT 他剤比較試験；参考資料）	74
表 2.7.4.4.2-4 t_{max} 時の QTc 間隔のベースラインからの変化量と群間差 （日本注射剤 QT 試験；参考資料）	75
表 2.7.4.5.2-1 「皮膚および皮下組織障害」の有害事象発現状況＜感染症被験者＞	77
表 2.7.4.5.3-1 NSAIDs 併用被験者の有害事象発現状況（精神障害、神経系障害） ＜感染症被験者＞	78
表 2.7.4.5.5-1 過量投与被験者における有害事象一覧＜感染症被験者＞	80
表 2.7.4.5.8-1 有害事象発現状況（精神障害、神経系障害、耳および迷路障害） ＜感染症被験者＞	82
表 2.7.4.6-1 器官別大分類（SOC）ごとの副作用報告状況（市販後データ）	84
表 2.7.4.6-2 個別事象ごとの副作用発現状況（市販後データ）	90
表 2.7.4.6-3 相互作用として報告された薬剤（市販後データ）	94
表 2.7.4.6-4 過量投与として報告された副作用（市販後データ）	95
付表 2.7.4-1 試験別の安全性解析対象集団の内訳	96
付表 2.7.4-2 曝露状況＜感染症被験者＞	97
付表 2.7.4-3 曝露状況＜非感染症被験者（全体）＞	98
付表 2.7.4-4 米国安全性解析対象集団における曝露状況〔参考資料〕	98
付表 2.7.4-5 安全性解析対象集団の被験者背景＜感染症被験者＞	99
付表 2.7.4-6 安全性解析対象集団の被験者背景＜非感染症被験者＞	101
付表 2.7.4-7 米国安全性解析対象集団における被験者背景〔参考資料〕	103
付表 2.7.4-8 有害事象発現状況＜感染症被験者＞	104
付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕	110
付表 2.7.4-10 有害事象発現状況＜非感染症被験者＞	128
付表 2.7.4-11 2 つ以上の器官分類に属する有害事象（基本語）〔参考資料〕	129

付表 2.7.4-12 副作用発現状況＜感染症被験者＞	132
付表 2.7.4-13 米国安全性解析対象集団における治験薬に関連した 有害事象発現状況 〔参考資料〕	137
付表 2.7.4-14 副作用発現状況＜非感染症被験者＞	141
付表 2.7.4-15 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（全体）＞	142
付表 2.7.4-16 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞	148
付表 2.7.4-17 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（尿路感染症）＞	153
付表 2.7.4-18 重症度別の有害事象発現状況＜非感染症被験者（全体）＞	157
付表 2.7.4-19 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（全体）＞	158
付表 2.7.4-20 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞	163
付表 2.7.4-21 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（尿路感染症）＞	167
付表 2.7.4-22 重症度別の副作用発現状況＜非感染症被験者（全体）＞	170
付表 2.7.4-23 背景因子別の有害事象発現状況＜感染症被験者（全体）＞	171
付表 2.7.4-24 背景因子別の有害事象発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞	172
付表 2.7.4-25 背景因子別の有害事象発現状況＜感染症被験者（尿路感染症）＞	173
付表 2.7.4-26 背景因子別の有害事象発現状況＜非感染症被験者（全体）＞	174
付表 2.7.4-27 背景因子別の副作用発現状況＜感染症被験者（全体）＞	175
付表 2.7.4-28 背景因子別の副作用発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞	176
付表 2.7.4-29 背景因子別の副作用発現状況＜感染症被験者（尿路感染症）＞	177
付表 2.7.4-30 高齢被験者（65 歳以上）における副作用発現状況＜感染症被験者＞	178
付表 2.7.4-31 低体重被験者（体重 50 kg 未満）における副作用発現状況 ＜感染症被験者＞	181
付表 2.7.4-32 腎機能低下者被験者（CLcr 50 mL/min 未満）における副作用発現状況 ＜感染症被験者＞	184
付表 2.7.4-33 背景因子別の副作用発現状況＜非感染症被験者（全体）＞	185
付表 2.7.4-34 1 日投与量別有害事象発現状況＜非感染症被験者（全体）＞	186
付表 2.7.4-35 1 日投与量別副作用発現状況＜非感染症被験者（全体）＞	187
付表 2.7.4-36 有害事象発現状況の経時推移＜感染症被験者（全体）＞	188
付表 2.7.4-37 有害事象発現状況の経時推移＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞	190
付表 2.7.4-38 有害事象発現状況の経時推移＜感染症被験者（尿路感染症）＞	192
付表 2.7.4-39 投与 8 日以降に発現した有害事象発現状況 （投与期間が 8 日以上被験者に限定）＜感染症被験者＞	194
付表 2.7.4-40 副作用発現状況の経時推移＜感染症被験者（全体）＞	198
付表 2.7.4-41 副作用発現状況の経時推移＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞	200
付表 2.7.4-42 副作用発現状況の経時推移＜感染症被験者（尿路感染症）＞	202
付表 2.7.4-43 投与 8 日以降に発現した副作用発現状況 （投与期間が 8 日以上被験者に限定）＜感染症被験者＞	204

付表 2.7.4-44 米国における死亡の一覧〔参考資料〕	207
付表 2.7.4-45 重篤な有害事象が認められた被験者一覧	218
付表 2.7.4-46 米国の申請データにおける重篤な有害事象発現状況〔参考資料〕	219
付表 2.7.4-47 その他の重要な有害事象の発現状況<感染症被験者>	227
付表 2.7.4-48 重度な有害事象が認められた被験者一覧（重篤な有害事象を除く）	228
付表 2.7.4-49 中止に至った有害事象発現状況<感染症被験者>	229
付表 2.7.4-50 中止に至った副作用発現状況<感染症被験者>	231
付表 2.7.4-51 「胃腸障害」の副作用の経日的発現状況<感染症被験者（全体）>	233
付表 2.7.4-52 「胃腸障害」の副作用発現被験者の背景情報<感染症被験者（全体）>	234
付表 2.7.4-53 「神経系障害」の副作用の経日的発現状況<感染症被験者（全体）>	235
付表 2.7.4-54 「神経系障害」の副作用発現被験者の背景情報 <感染症被験者（全体）>	236
付表 2.7.4-55 「精神障害」の副作用の経日的発現状況<感染症被験者（全体）>	237
付表 2.7.4-56 「皮膚および皮下組織障害 ^{a)} 」の副作用の経日的発現状況 <感染症被験者（全体）>	237
付表 2.7.4-57 「筋骨格系および結合組織障害」の副作用の経日的発現状況 <感染症被験者（全体）>	238
付表 2.7.4-58 肝胆道系の副作用発現被験者の背景情報<感染症被験者（全体）>	239
付表 2.7.4-59 「心臓障害」の副作用の経日的発現状況<感染症被験者（全体）>	240
付表 2.7.4-60 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化<感染症被験者>	241
付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化<感染症被験者>	253
付表 2.7.4-62 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化<非感染症被験者>	266
付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化<非感染症被験者>	278
付表 2.7.4-64 臨床検査値（尿）の投与前後の変化<感染症被験者>	291
付表 2.7.4-65 臨床検査値（尿）の投与前後の変化<非感染症被験者>	293
付表 2.7.4-66 白血球数減少または白血球減少症の副作用発現被験者の背景情報 <感染症被験者（全体）>	296
付表 2.7.4-67 好酸球数増加または好酸球百分率増加の副作用発現被験者の背景情報 <感染症被験者（全体）>	297
付表 2.7.4-68 バイタルサインの投与前後の変化<非感染症被験者>	298
付表 2.7.4-69 ワルファリン併用被験者における有害事象および副作用発現状況 <感染症被験者（全体）>	302
付表 2.7.4-70 シメチジン併用被験者における有害事象および副作用発現状況 <感染症被験者（全体）>	303
付表 2.7.4-71 スルホニルウレア剤併用被験者における有害事象および副作用発現状況 <感染症被験者（全体）>	304

付表 2.7.4-72 インスリン併用被験者における有害事象および副作用発現状況	
＜感染症被験者（全体）＞	305
付表 2.7.4-73 薬物動態解析対象集団の背景因子別薬物動態パラメータ	306
付表 2.7.4-74 薬物動態解析対象集団の被験者背景	311
付表 2.7.4-75 $C_{\max}$ 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞	313
付表 2.7.4-76 C_{24h} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞	317
付表 2.7.4-77 AUC_{0-24h} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞	321
付表 2.7.4-78 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと 有害事象の発現/非発現の相関検討（器官別大分類）＜薬物動態解析対象集団＞	325
付表 2.7.4-79 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと 有害事象の発現/非発現の相関検討（基本語）＜薬物動態解析対象集団＞	327
付表 2.7.4-80 $C_{\max}$ 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団＞	331
付表 2.7.4-81 C_{24h} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団＞	334
付表 2.7.4-82 AUC_{0-24h} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団＞	337
付表 2.7.4-83 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと 副作用の発現/非発現の相関検討（器官別大分類）＜薬物動態解析対象集団＞	340
付表 2.7.4-84 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと 副作用の発現/非発現の相関検討（基本語）＜薬物動態解析対象集団＞	342

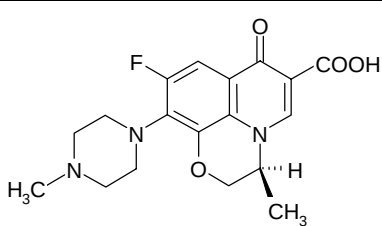
略号一覧

略号	名称
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	無限大まで外挿した血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	投与後 t 時間までの血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
C _{24h}	投与後 24 時間における血漿（血清）中濃度
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CLcr	クレアチニクレアランス
CK	クレアチンキナーゼ
C _{max}	最高血漿（血清）中濃度
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GOT	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
ISS	Integrated Summary of Safety（統合安全性概要）
LDH	乳酸脱水素酵素
NSAID	非ステロイド性解熱消炎鎮痛剤
QTc	Corrected QT
RTI	Respiratory Tract Infection（呼吸器感染症）
t _{1/2}	生物学的半減期
t _{max}	最高血漿（血清）中濃度到達時間
UTI	Urinary Tract Infection（尿路感染症）
UVA	長波長紫外線
UVB	短波長紫外線

菌名の略号一覧

略号	名称
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
NFGNR	Non glucose fermentative gram negative rods

化合物一覧

略名（略号）	化学名	構造式
レボフロキサシン (LVFX)	(-)-(S)-9-fluoro-2,3-dihydro- 3-methyl-10-(4-methyl- 1-piperazinyl)-7-oxo-7H- pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine- 6-carboxylic acid	

化合物略名一覧

略名	一般名
CPFX	シプロフロキサシン
LVFX	レボフロキサシン
MFLX	モキシフロキサシン

2.7.4 臨床的安全性

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 臨床試験の概観

安全性評価対象臨床試験一覧を表 2.7.4.1.1-1 に、参考とした安全性評価試験一覧を表 2.7.4.1.1-2 に、参考とした海外の申請資料一覧を表 2.7.4.1.1-3 に示す。

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回経口投与の安全性は、日本で実施した 5 試験（日本 RTI 第 III 相試験、日本 UTI 第 III 相試験、日本錠剤間 BE 試験、日本第 I 相試験、日本腎機能 PK 試験）および中国で実施した 2 試験（中国第 III 相試験、中国第 I 相試験）の成績を用いて評価した。また、日本で実施したレボフロキサシン注射剤の 2 試験（日本（注射剤）DDI 試験、日本（注射剤）QT 検討試験）と米国で実施した 4 試験（米国市中肺炎用量比較試験、米国副鼻腔炎用量比較試験、米国 QT 用量反応性試験、米国 QT 他剤比較試験）ならびに米国と欧州の承認申請資料（統合安全性概要、臨床的安全性の概要、Clinical Expert Report；レボフロキサシン注射剤／経口剤の試験を含む）を参考資料とした。なお、欧州の承認申請資料では効能追加時のデータを含めた併合解析を実施していないため、本文中では米国の承認申請資料を中心に記載することとし、2004 年の臨床的安全性の概要に記載された第 III 相試験全 28 試験の併合解析結果を中心に記載した。欧州の承認申請資料については、5.3.5.4-26～28 に添付した。

表 2.7.4.1.1-1 安全性評価試験一覧

対象被験者	実施国	対象疾患	試験課題名〔試験略名〕	添付資料番号 (試験計画番号)
感染症被験者	日本	呼吸器感染症	DR-3355 の呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験 (第 III 相) 〔日本 RTI 第 III 相試験〕	5.3.5.2 (5 群) -2 (DR3355-30)
		尿路感染症	DR-3355 複雑性尿路感染症を対象とした一般臨床試験 (第 III 相) 〔日本 UTI 第 III 相試験〕	5.3.5.2 (6 群) -1 (DR3355-31)
	中国	呼吸器感染症 尿路感染症	クラビット® (レボフロキサシン) 500 mg 錠の下気道感染症 (DR3355-C02R) および尿路感染症 (DR3355-C02U) を対象とした臨床試験 〔中国第 III 相試験〕	5.3.5.2 (5 群) -1 (DR3355-C02)
非感染症被験者	日本	健康成人	DR-3355 生物学的同等性試験 －DR-3355 の 500 mg 錠 1 錠と 250 mg 錠 2 錠の生物学的同等性試験－ 〔日本錠剤間 BE 試験〕	5.3.1.2-1 (DR3355-33)
		健康成人	DR-3355 臨床薬理試験 (第 I 相) －健康成人男性、健康高齢男性を対象とした単回投与試験および反復投与試験－ 〔日本第 I 相試験〕	5.3.3.1-1 (DR3355-29)
		腎機能低下者 ^{a)}	DR-3355 の腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験 (第 III 相) －薬物動態試験－ 〔日本腎機能 PK 試験〕	5.3.3.3-1 (DR3355-32)
	中国	健康成人	クラビット® (レボフロキサシン) 錠剤薬物動態試験－健康な中国人男性被験者を対象とした単回および反復経口投与試験－ 〔中国第 I 相試験〕	5.3.3.1-2 (DR3355-C01)

a : CLcr 正常者を含む。

表 2.7.4.1.1-2 参考とした安全性評価試験一覧

対象被験者	実施国	対象疾患	試験課題名〔試験略名〕	添付資料番号 (試験計画番号)
非感染症被験者	日本	健康成人	健康成人男性における DR-3355 注射剤投与後の薬物動態に及ぼすシメチジンおよびプロベネシドの影響を検討する臨床薬理試験（後期第 II 相） 〔日本（注射剤）DDI 試験〕	5.3.3.4-3 (DR3355-59) 〔参考資料〕
非感染症被験者	日本	健康成人	DR-3355 注射剤の健康成人男女を対象としたクロスオーバー法による QT/QTc 間隔を検討する臨床薬理試験（後期第 II 相） 〔日本（注射剤）QT 検討試験〕	5.3.5.4-1 (DR3355-58) 〔参考資料〕
感染症被験者	米国	軽度～重度の市中肺炎	Multicenter, double-blind, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin 750 mg once daily for five days vs.levofloxacin 500 mg once daily for 10 days in the treatment of mild to severe community - acquired pneumonia in adults 〔米国市中肺炎用量比較試験〕	5.3.5.1（5 群）-3 (CAPSS-150) 〔参考資料〕
感染症被験者	米国	急性細菌性副鼻腔炎	A multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus levofloxacin 500 mg once daily for 10 days in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults 〔米国副鼻腔炎用量比較試験〕	5.3.5.1（O 群）-2 (CAPSS-232) 〔参考資料〕
非感染症被験者	米国	健康成人	A double-blind, placebo-controlled study evaluating levofloxacin (RWJ-25213) dose-response relationship with respect to QTc intervals in adults 〔米国 QT 用量反応性試験〕	5.3.5.4-2 (LOFBO-PHI-111) 〔参考資料〕
非感染症被験者	米国	健康成人	A double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of levofloxacin, moxifloxacin, and ciprofloxacin on the QT/QTc interval in healthy adults 〔米国 QT 他剤比較試験〕	5.3.5.4-3 (LOFBO-PHI-112) 〔参考資料〕

表 2.7.4.1.1-3 参考とした海外の申請資料一覧

地域	資料略名	申請資料名	添付資料番号
米国	〔米国申請資料 (1995 年 ISS)〕	レボフロキサシン 統合安全性概要 〔米国申請資料 (1995 年 ISS)〕 急性細菌性副鼻腔炎、慢性気管支炎の急性細菌性増悪、市中肺炎、複雑性尿路感染症および急性腎盂腎炎、単純性皮膚・皮膚組織感染症、複雑性皮膚・皮膚組織感染症	5.3.5.4-18 〔参考資料〕
	〔米国申請資料 (1998 年 ISS)〕	レボフロキサシン 統合安全性概要 〔米国申請資料 (1998 年 ISS)〕 単純性尿路感染症	5.3.5.4-19 〔参考資料〕
	〔米国申請資料 (1999 年 ISS)〕	レボフロキサシン 統合安全性概要 〔米国申請資料 (1999 年 ISS)〕 複雑性皮膚・皮膚組織感染症	5.3.5.4-20 〔参考資料〕
	〔米国申請資料 (2001 年 ISS)〕	レボフロキサシン 統合安全性概要 〔米国申請資料 (2001 年 ISS)〕 院内肺炎	5.3.5.4-21 〔参考資料〕
	〔米国申請資料 (2002 年 ISS-1)〕	レボフロキサシン 統合安全性概要 〔米国申請資料 (2002 年 ISS-1)〕 慢性細菌性前立腺炎	5.3.5.4-22 〔参考資料〕
	〔米国申請資料 (2002 年 ISS-2)〕	レボフロキサシン 統合安全性概要 〔米国申請資料 (2002 年 ISS-2)〕 市中肺炎に対する新用法・用量 (750 mg 1 日 1 回 5 日間投与)	5.3.5.4-23 〔参考資料〕
	〔米国申請資料 (2004 年 M2.7.4)〕	レボフロキサシン 臨床的安全性の概要 〔米国申請資料 (2004 年 M2.7.4)〕 急性細菌性副鼻腔炎に対する新用法・用量 (750 mg 1 日 1 回 5 日間投与)	5.3.5.4-24 〔参考資料〕
	〔米国申請資料 (2006 年 M2.7.4) ^{a)} 〕	レボフロキサシン 臨床的安全性の概要 〔米国申請資料 (2006 年 M2.7.4)〕 複雑性尿路感染症および急性腎盂腎炎に対する新用法用量 (750 mg 1 日 1 回 5 日間投与)	5.3.5.4-25 〔参考資料〕
欧州	〔欧州申請資料 (1996 年 CER)〕	レボフロキサシン CLINICAL EXPERT REPORT 〔欧州申請資料 (1996 年 CER)〕 副鼻腔炎、慢性気管支炎の急性増悪、市中肺炎、リスク患者における肺炎 複雑性尿路感染症 (腎盂腎炎を含む) 単純性皮膚・皮膚軟部組織感染症、複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症 腹腔内感染症 菌血症／敗血症を伴う上記疾患	5.3.5.4-26 〔参考資料〕
	〔欧州申請資料 (2002 年 CER)〕	レボフロキサシン CLINICAL EXPERT REPORT 〔欧州申請資料 (2002 年 CER)〕 単純性尿路感染症	5.3.5.4-27 〔参考資料〕
	〔欧州申請資料 (2003 年 CER)〕	レボフロキサシン CLINICAL EXPERT REPORT 〔欧州申請資料 (2003 年 CER)〕 前立腺炎	5.3.5.4-28 〔参考資料〕

a：米国申請資料 (2004 年 M2.7.4) 以降に行われた試験では、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回を投与した試験はなかった。

1.1.2 安全性の評価方法

1.1.2.1 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬投与開始後から試験ごとに規定する期間において、被験者に起こったあらゆる好ましくない医学的事象（臨床検査値、バイタルサインの異常変動を含む）と定義した。治験薬投与開始前より発現している症状や疾病は、合併症として収集し、有害事象とはしなかった。ただし、治験薬投与中に合併症が悪化した場合、有害事象として扱った。感染症被験者を対象とした試験では、原疾患に伴う自覚症状・他覚所見の悪化および炎症所見の悪化は有害事象としなかった。試験ごとの有害事象の収集期間を表 2.7.4.1.1-4 に示す。

なお、本申請資料では「死亡」、「重篤な有害事象」に加え、「その他重要な有害事象」として、重篤なものを除いた有害事象のうち「重度と判定された有害事象」および「中止に至った有害事象」を、「2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象」に記述した。

表 2.7.4.1.1-4 有害事象の調査期間

試験略名	有害事象の調査期間
日本 RTI 第 III 相試験	治験薬投与開始後～最終観察（終了／中止日の 7～14 日後）
日本 UTI 第 III 相試験	治験薬投与開始後～終了／中止日の 5～9 日後
中国第 III 相試験	治験薬投与開始後～最終観察（最終投与後 7～14 日後または中止時）
日本錠剤間 BE 試験	第 1 期治験薬投与開始後～第 2 期事後検査（第 2 期治験薬投与終了の 7 日後）
日本第 I 相試験	治験薬投与開始後～事後検査（投与終了の 7 日後）
日本腎機能 PK 試験	治験薬投与開始後～事後検査（投与終了の 7 日後）
中国第 I 相試験	治験薬投与開始後～事後検査（投与終了の 7 日後）

参考資料とした米国申請資料（2004 年 M2.7.4）における有害事象は、治験薬投与開始後に新規に発現した事象、治験薬投与開始前から存在したが投与中に悪化した事象とした。治験薬投与開始後から（個々の試験の定義に応じて）投与終了後来院時または治験薬最終投与後 14 日目までに発現した事象を有害事象とした。重篤な有害事象は、治験薬投与開始後から原則として治験薬最終投与後 30 日目までに発現した事象とした。

1.1.2.2 判定の基準、分類

1) 重症度

個々の有害事象の重症度について、判定基準を表 2.7.4.1.1-5 に示す。重症度は、各試験で設定した基準を参考に、治験責任医師または治験分担医師が「軽度、中等度、重度」の 3 段階で判定した。日本で実施した 5 試験および中国第 I 相試験では、「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」^{1、2)} を参考に判定し、中国第 III 相試験では、有害事象の治療および転帰等に基づき判定した。

表 2.7.4.1.1-5 重症度判定基準

重症度判定基準					試験略名																										
<table border="1"> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">有害事象に対する処置 治験薬剤の投与</th><th rowspan="2">無</th><th colspan="3">有</th></tr> <tr> <th>1</th><th>2</th><th>3</th></tr> <tr> <td colspan="2">継続・終了</td><td>軽度</td><td>軽度</td><td>中等度</td><td>重度</td></tr> <tr> <td rowspan="2">中止</td><td>患者の判断</td><td>軽度*</td><td>中等度</td><td>中等度</td><td>重度</td></tr> <tr> <td>医師の指示</td><td>中等度</td><td>中等度</td><td>中等度</td><td>重度</td></tr> </table>					有害事象に対する処置 治験薬剤の投与		無	有			1	2	3	継続・終了		軽度	軽度	中等度	重度	中止	患者の判断	軽度*	中等度	中等度	重度	医師の指示	中等度	中等度	中等度	重度	日本 RTI 第 III 相試験 日本 UTI 第 III 相試験 日本第 I 相試験 日本腎機能 PK 試験 日本錠剤間 BE 試験 中国第 I 相試験
有害事象に対する処置 治験薬剤の投与		無	有																												
			1	2	3																										
継続・終了		軽度	軽度	中等度	重度																										
中止	患者の判断	軽度*	中等度	中等度	重度																										
	医師の指示	中等度	中等度	中等度	重度																										
* 治験担当医師の判断により中等度とすることもあり得る。 1. 治療期間 3 日以内（健胃散など） 2. 治療期間 4 日以上（抗ヒスタミン剤、制吐剤、止痢剤など） 3. 生死に関わる重篤な場合、投薬中止後も長期間にわたり、症状、所見、異常値の改善が認められない場合					中国第 III 相試験																										
有害事象の治療および転帰等に基づき判定した。 軽度：日常生活に影響しない。 中等度：ある程度日常生活に影響する。 重度：日常生活に深刻な影響をおよぼす。																															

2) 因果関係

因果関係判定基準を表 2.7.4.1.1-6 に示す。有害事象と治験薬の因果関係は、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「ほとんど関連なし」、「関連なし」および「関連不明」の 6 段階で治験責任医師または治験分担医師が判定した。なお、日本錠剤間 BE 試験のみ、「ほとんど関連なし」を除いた 5 段階で判定した。そのうち、因果関係が否定できない事象（「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」および「関連不明」）を副作用として集計した。

また、米国申請資料（2004 年 M2.7.4；参考資料）では、因果関係が「明らかに関連あり」または「多分関連あり」と判定された有害事象を、治験薬に関連した有害事象として集計した。

表 2.7.4.1.1-6 因果関係判定基準

明らかに関連あり	治験薬投与と有害事象発現に明確な時間的相関があり、治験薬または類似化合物で既知の反応ないし薬理作用として説明でき、治験薬以外の要因（併用薬、原疾患、合併症等）によるとは判断されない場合。
多分関連あり	治験薬投与と有害事象発現に時間的相関があり、治験薬以外の要因（併用薬、原疾患、合併症等）によるとは考えにくい場合。
関連あるかもしれない	治験薬投与と有害事象発現との時間的相関は否定できないが、治験薬以外の要因（併用薬、原疾患、合併症等）も考えられる場合。
ほとんど関連なし ^{a)}	治験薬投与と有害事象発現に時間的相関がほとんどない場合、あるいは他の要因（併用薬、原疾患、合併症等）によることがほぼ確実な場合。
関連なし	治験薬投与と有害事象発現に時間的相関がない（投与前に生じた事象等）、あるいは治験薬投与とは全く関係ない事象または病態である等、治験薬との関連性を完全に否定できる場合。
関連不明	情報不足により判断が困難な場合。

a：日本錠剤間 BE 試験では使用せず。

1.1.2.3 安全性の評価項目、データの収集方法

安全性の評価は、感染症被験者を対象とした試験では、被験者に発現した有害事象（臨床症状および臨床検査の異常変動）と、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）の治験薬投与前後の推移に基づき実施した。非感染症被験者を対象とした試験では、これらに加えて、バイタルサイン（脈拍数、血圧、体温）の推移と心電図を評価した。

臨床症状については、被験者からの自発的な報告あるいは治験責任医師または治験分担医師による診察および被験者への健康状態全般に関する質問により有害事象を収集した。

臨床検査値の異常変動については、日本で実施した 5 試験および中国第 I 相試験では、日本化学療法学会が作成した「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」^{1, 2)}を参考とし、治験責任医師または治験分担医師が判定した。中国第 III 相試験においては、治験責任医師または治験分担医師が臨床的に異常と判断した臨床検査値の変動を有害事象として収集した。

安全性データの収集は、投与期間に応じて試験ごとに規定された間隔で実施した。

内因性要因としては、年齢および腎機能の安全性に及ぼす影響について、外因性要因としては、光毒性および薬物相互作用について、日本と中国の試験の併合解析結果や臨床薬理試験などをもとに検討を行った。

1.1.2.4 併合解析

併合解析を行った安全性評価試験の要約を表 2.7.4.1.1-7 に示す。

有害事象の定義、判定の基準および分類、安全性評価項目は日本と中国の試験で概ね共通であり、発現している有害事象項目にも大きな違いは認められなかったことから、レボフロキサシン経口投与について日本で実施した 5 試験および中国で実施した 2 試験で安全性の併合解析を行った。感染症被験者対象では疾患別（呼吸器感染症または尿路感染症）および実施国別（日本または中国）に解析した。非感染症被験者対象では対象被験者別（健康成人または腎機能低下者）および実施国別（日本または中国）に解析した。

表 2.7.4.1.1-7 併合解析を行った安全性評価試験の要約

対象	試験略名 (添付資料番号)	対象年齢	対象疾患	用法用量
感染症被験者	日本 RTI 第 III 相試験 (5.3.5.2 (5 群) -2)	20 歳以上	市中肺炎	500 mg 1 日 1 回 7 日間
			慢性呼吸器病変の二次感染	
			急性気管支炎	
	日本 UTI 第 III 相試験 (5.3.5.2 (6 群) -1)	20 歳以上	複雑性尿路感染症	500 mg 1 日 1 回 7-14 日間
	中国第 III 相試験 (5.3.5.2 (5 群) -1)	18 歳以上 70 歳以下	市中肺炎	500 mg 1 日 1 回 7-14 日間
			慢性気管支炎の急性増悪	500 mg 1 日 1 回 7-10 日間
			単純性尿路感染症	500 mg 1 日 1 回 3-5 日間
			急性単純性下部尿路感染症	
			急性腎盂腎炎	
非感染症被験者	日本錠剤間 BE 試験 (5.3.1.2-1)	20 歳以上 45 歳未満	健康成人	第 1 期および第 2 期に 500 mg 単回
	日本第 I 相試験 (5.3.3.1-1)	20 歳以上 45 歳未満 および 65 歳以上 75 歳未満	健康成人	250 mg 単回、500 mg 単回 750 mg 単回、1000 mg 単回 500 mg 1 日 1 回 7 日間
	日本腎機能 PK 試験 (5.3.3.3-1)	20 歳以上	腎機能低下者 ^{a)}	500 mg 単回
	中国第 I 相試験 (5.3.3.1-2)	20 歳以上 45 歳以下	健康成人	200 mg 単回、500 mg 単回 700 mg 単回、500 mg 1 日 1 回 7 日間

a : CLcr 正常者を含む。

1.1.2.5 データの提示方法

有害事象および副作用の集計結果については、発現被験者数、発現率（百分率%： $\text{発現被験者数} / \text{安全性解析対象被験者数} \times 100$ ）および両側 95%信頼区間を示した。

重症度別有害事象および重症度別副作用の集計においては、同一被験者に異なる重症度の同一事象が発現した場合、その最も重症度が高いものに従って分類した。

有害事象名または副作用名は MedDRA/J Version 10.0 の器官別大分類および基本語で表記した。

なお、米国申請資料（2004 年 M2.7.4；参考資料）でも、同一被験者に異なる重症度の同一事象が発現した場合、その最も重症度が高いものに従って分類した。重症度に関する情報が不足していた場合は、その有害事象の重症度を不明に分類した。有害事象は World Health Organization Adverse Reaction Terms（WHO-ART）を使用して集計されたものを和訳した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 安全性解析対象集団の内訳

感染症被験者、非感染症被験者の安全性解析対象集団の内訳を、それぞれ表 2.7.4.1.2-1、表 2.7.4.1.2-2 に示す。

登録された全感染症被験者 1605 名から治験薬を全く投与されなかった 23 名を除いた 1582 名を安全性解析対象集団とした。非感染症被験者については、登録された 154 名すべてを安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団の感染症被験者のうち、日本で実施された試験の被験者は 337 名、中国で実施された試験の被験者は 1245 名であった。疾患別では、呼吸器感染症患者在 1035 名、尿路感染症患者在 547 名であった。安全性解析対象集団の非感染症被験者のうち、日本で実施された試験の被験者は 118 名、中国で実施された試験の被験者は 36 名であった。健康成人は 131 名、腎機能低下者におけるレボフロキサシンの薬物動態と安全性を検討した試験の被験者は 23 名であった。なお、各試験における安全性解析対象集団の内訳を付表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4.1.2-1 安全性解析対象集団の内訳＜感染症被験者＞

	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
	日本	中国	計	日本 ^{a)}	中国 ^{b)}	計	日本 ^{c)}	中国 ^{b)}	計
登録被験者数	339	1266	1605	152	899	1051	187	367	554
評価除外被験者数(未投与)	2	21	23	0	16	16	2	5	7
安全性解析対象集団	337	1245	1582	152	883	1035	185	362	547

被験者数 (名)

a: 日本 RTI 第 III 相試験 b: 中国第 III 相試験 c: 日本 UTI 第 III 相試験

表 2.7.4.1.2-2 安全性解析対象集団の内訳＜非感染症被験者＞

	全体			健康成人			腎機能低下者
	日本	中国	計	日本 ^{a)}	中国 ^{b)}	計	日本 ^{c)}
登録被験者数	118	36	154	95	36	131	23
評価除外被験者数	0	0	0	0	0	0	0
安全性解析対象集団	118	36	154	95	36	131	23

被験者数 (名)

a: 日本第 I 相試験 54 名 (プラセボ投与被験者および白人被験者については除外)、日本錠剤間 BE 試験 41 名 b: 中国第 I 相試験 c: 日本腎機能 PK 試験 (CLcr 正常者を含む)

米国申請資料（2004 年 M2.7.4；参考資料）に記載された第 III 相試験 28 試験における安全性解析対象集団（以後、米国安全性解析対象集団と略す）の内訳を表 2.7.4.1.2-3 に示す。

表 2.7.4.1.2-3 米国安全性解析対象集団の内訳（参考資料）

適応症	試験数（プロトコール番号）	安全性評価被験者数（名）
市中肺炎	5 試験（K90-071 ^{a)} 、M92-075 ^{a)} 、LOFBIV-PCAP-001 ^{a)} 、CAPSS-150 ^{a)} 、CAPSS-171 ^{a)} ）	1848
慢性気管支炎の急性増悪	3 試験（K90-070、M92-024、CAPSS-197）	803
複雑性尿路感染症および急性腎盂腎炎	2 試験（L91-058、L91-059）	607
単純性尿路感染症	1 試験（LOFBO-UTI-060）	298
副鼻腔炎	4 試験（M92-040、N93-006、CAPSS-009、CAPSS-232）	1513
院内肺炎	1 試験（CAPSS-117 ^{b)} ）	220
単純性皮膚・皮膚組織感染症	2 試験（K90-075、L91-031）	409
複雑性皮膚・皮膚組織感染症	3 試験（K90-074、L91-038 ^{a)} 、LOFBIV-SSS-040 ^{a)} ）	554
慢性細菌性前立腺炎	1 試験（CAPSS-101）	197
複数の対象疾患	1 試験（LOFBIV-MULT-001 ^{a)} ）	313
骨盤内炎症性疾患	1 試験（M92-026）	56
骨髄炎	1 試験（M92-027 ^{a)} ）	112
心内膜炎	1 試験（LOFBIV-ECRD-001 ^{a)} ）	4
発熱性好中球減少症	2 試験（CAPSS-078、CAPSS-118 ^{b)} ）	60
合計	28 試験	6994 ^{c)}

a：レボフロキサシン経口剤／注射剤の試験 b：レボフロキサシン注射剤の試験 c：対照薬投与被験者については除外

1.2.2 曝露状況

1.2.2.1 安全性解析対象集団の曝露状況

安全性解析対象集団について感染症被験者における曝露状況を表 2.7.4.1.2-4 に、詳細を付表 2.7.4-2 に示す。

感染症被験者での 1 日投与量は 500 mg であり、投与日数は 8～14 日間投与が多く、17 日間以上投与された被験者はいなかった。日本で実施された試験では 1～7 日間投与が、中国で実施された試験では 8～14 日間投与が多かった。

なお、非感染症被験者における曝露状況については、付表 2.7.4-3 に示す。

非感染症被験者での 1 日投与量は 500 mg が最も多かった。投与日数は 1～2 日間投与が最も多く、8 日間以上投与された被験者はいなかった。

表 2.7.4.1.2-4 曝露状況＜感染症被験者＞

投与日数 (日)	投与量 500 mg/日								
	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (152 名)	中国 ^{a)} (883 名)	計 (1035 名)	日本 (185 名)	中国 ^{b)} (362 名)	計 (547 名)
1～7	248	261	509	152	125	277	96	136	232
8～14	89	958	1047	0	744	744	89	214	303
15～	0	20	20	0	13	13	0	7	7
不明	0	6	6	0	1	1	0	5	5
合計	337	1245	1582	152	883	1035	185	362	547
n	337	1239	1576	152	882	1034	185	357	542
mean ± SD	8.7 ± 3.3	9.5 ± 3.2	9.3 ± 3.2	6.9 ± 0.7	9.8 ± 2.9	9.4 ± 2.9	10.2 ± 3.8	8.9 ± 3.7	9.3 ± 3.8
median	7	10	10	7	10	10	7	10	10
min, max	1,14	1,16	1,16	2,7	1,16	1,16	1,14	1,16	1,16

a：中国第 III 相試験で誤って 1 日のみ 1.5 錠（750 mg）服用した 1 名、および 1 日のみ 2 錠（1000 mg）服用した 1 名を含む（表 2.7.4.5.5-1 参照）。 b：中国第 III 相試験で誤って 1 日のみ 2 錠（1000 mg）服用した 2 名を含む（表 2.7.4.5.5-1 参照）。

参考として米国安全性解析対象集団 6994 名における曝露状況を付表 2.7.4-4 に示す。なお、米国安全性解析対象集団ではレボフロキサシン注射剤／経口剤の試験およびレボフロキサシン注射剤の試験も含まれた。

レボフロキサシン投与量は、500 mg 1 日 1 回投与が 58.3%（4075 名）、250 mg 1 日 1 回投与が 13.4%（940 名）、500 mg 1 日 2 回投与が 5.0%（353 名）、750 mg 1 日 1 回投与が 23.2%（1626 名）であった。

1.2.2.2 薬物動態解析対象集団（安全性）の曝露状況

日本 RTI 第 III 相試験では安全性解析対象被験者 152 名のうち、薬物動態の評価が可能な被験者 151 名を、中国第 III 相試験では呼吸器感染症を対象とした臨床試験における安全性解析対象被験者 883 名のうち、薬物動態の評価が可能な被験者 164 名を薬物動態解析対象集団（安全性）とした。

日本 RTI 第 III 相試験および中国第 III 相試験について、それぞれ母集団薬物動態解析を実施した（2.7.2.4.1 参照）。母集団薬物動態解析で得られたパラメータを用いて、日本 RTI 第 III 相試験および中国第 III 相試験の薬物動態解析対象集団（安全性）について、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回反復投与時の定常状態における薬物動態パラメータをベイズ推定によりそれぞれ算出した。

薬物動態解析対象集団（安全性）における薬物動態パラメータを表 2.7.4.1.2-5 に示す。

表 2.7.4.1.2-5 薬物動態パラメータ＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞

薬物動態パラメータ	統計量	日本	中国	計
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	n	151	164	315
	mean $\pm$ SD	6.35 $\pm$ 2.04	5.13 $\pm$ 1.03	5.71 $\pm$ 1.70
	median	6.07	5.11	5.40
	min,max	2.44,12.5	3.16,7.43	2.44,12.5
$C_{24\text{h}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	n	151	164	315
	mean $\pm$ SD	1.05 $\pm$ 0.95	0.75 $\pm$ 0.59	0.90 $\pm$ 0.80
	median	0.73	0.56	0.65
	min,max	0.12,5.75	0.16,4.31	0.12,5.75
$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	n	151	164	315
	mean $\pm$ SD	75.8 $\pm$ 33.6	59.0 $\pm$ 16.4	67.1 $\pm$ 27.3
	median	65.1	55.5	59.1
	min,max	35.0,216.5	31.1,128.3	31.1,216.5

$C_{\max}$ 、 $C_{24\text{h}}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は日本 RTI 第 III 相試験および中国第 III 相試験においてそれぞれ別々に母集団薬物動態解析を実施し、得られた母集団薬物動態パラメータを用いて試験ごとに薬物動態パラメータをベイズ推定により算出した（2.7.2.4.1 参照）。

薬物動態解析対象集団（安全性）の背景因子別薬物動態パラメータを表 2.7.4.1.2-6 に、詳細を付表 2.7.4-73 に示す。なお、薬物動態解析対象集団（安全性）の被験者背景については 2.7.4.1.3.2 に示した。

表 2.7.4.1.2-6 背景因子別薬物動態パラメータ<薬物動態解析対象集団（安全性）>（1/2）

被験者背景		C _{max} (µg/mL)			C _{24h} (µg/mL)			AUC _{0-24h} (µg·h/mL)		
		日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)	日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)	日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)
性別										
男	n	78	103	181	78	103	181	78	103	181
	mean±SD	6.05±2.19	4.88±0.94	5.38±1.70	1.19±1.08	0.81±0.68	0.98±0.89	76.8±37.0	58.3±17.1	66.3±28.9
	median	5.72	4.93	5.07	0.85	0.60	0.67	65.4	55.0	58.0
	min,max	2.44,12.5	3.16,7.13	2.44,12.5	0.29,5.75	0.16,4.31	0.16,5.75	35.0,216.3	31.1,128.3	31.1,216.3
女	n	73	61	134	73	61	134	73	61	134
	mean±SD	6.67±1.83	5.57±1.03	6.16±1.61	0.91±0.78	0.64±0.40	0.79±0.65	74.8±29.7	60.1±15.1	68.1±25.2
	median	6.40	5.70	6.03	0.68	0.49	0.60	64.0	56.0	60.7
	min,max	2.76,11.8	3.31,7.43	2.76,11.8	0.12,5.71	0.17,2.12	0.12,5.71	38.7,216.5	35.2,103.2	35.2,216.5
年齢(歳)										
65 未満	n	96	140	236	96	140	236	96	140	236
	mean±SD	5.55±1.50	5.07±1.02	5.27±1.26	0.68±0.39	0.65±0.47	0.66±0.44	60.7±17.0	56.2±14.3	58.1±15.6
	median	5.46	5.08	5.16	0.60	0.51	0.54	57.6	53.2	55.2
	min,max	2.76,9.21	3.16,7.38	2.76,9.21	0.12,2.26	0.16,3.63	0.12,3.63	38.7,125.7	31.1,103.2	31.1,125.7
65 以上 75 未満	n	32	24	56	32	24	56	32	24	56
	mean±SD	6.78±1.81	5.49±1.01	6.23±1.64	1.23±0.80	1.33±0.87	1.28±0.82	84.8±24.6	75.1±18.7	80.7±22.6
	median	6.64	5.22	6.14	1.09	1.15	1.10	80.2	73.0	78.3
	min,max	2.44,10.7	3.18,7.43	2.44,10.7	0.37,4.55	0.47,4.31	0.37,4.55	35.0,147.3	41.7,128.3	35.0,147.3
75 以上 80 未満	n	11	— ^{a)}	11	11	— ^{a)}	11	11	— ^{a)}	11
	mean±SD	9.32±1.84	— ^{a)}	9.32±1.84	2.32±1.46	— ^{a)}	2.32±1.46	127.5±42.0	— ^{a)}	127.5±42.0
	median	9.54	— ^{a)}	9.54	1.81	— ^{a)}	1.81	120.4	— ^{a)}	120.4
	min,max	6.20,12.5	— ^{a)}	6.20,12.5	0.61,5.75	— ^{a)}	0.61,5.75	76.4,216.3	— ^{a)}	76.4,216.3
80 以上	n	12	— ^{a)}	12	12	— ^{a)}	12	12	— ^{a)}	12
	mean±SD	8.85±1.81	— ^{a)}	8.85±1.81	2.38±1.59	— ^{a)}	2.38±1.59	125.4±44.3	— ^{a)}	125.4±44.3
	median	8.30	— ^{a)}	8.30	1.79	— ^{a)}	1.79	107.2	— ^{a)}	107.2
	min,max	6.23,12.0	— ^{a)}	6.23,12.0	1.11,5.71	— ^{a)}	1.11,5.71	89.7,216.5	— ^{a)}	89.7,216.5
体重(kg)										
40 未満	n	7	1	8	7	1	8	7	1	8
	mean±SD	9.25±2.17	7.13	8.98±2.15	1.59±0.66	0.96	1.51±0.65	115.0±29.0	85.2	111.3±28.8
	median	9.11	—	9.03	1.62	—	1.49	117.4	—	116.2
	min,max	5.02,11.7	—	5.02,11.7	0.46,2.57	—	0.46,2.57	57.5,153.9	—	57.5,153.9
40 以上 60 未満	n	96	74	170	96	74	170	96	74	170
	mean±SD	6.81±1.76	5.67±0.96	6.31±1.57	1.07±1.01	0.81±0.71	0.96±0.90	79.6±33.3	64.2±16.6	72.9±28.3
	median	6.51	5.74	6.17	0.70	0.54	0.67	67.0	61.0	64.3
	min,max	2.76,12.0	3.42,7.43	2.76,12.0	0.12,5.71	0.17,4.31	0.12,5.71	39.1,216.5	39.7,128.3	39.1,216.5
60 以上 80 未満	n	45	79	124	45	79	124	45	79	124
	mean±SD	5.10±1.70	4.78±0.79	4.90±1.20	0.97±0.88	0.71±0.49	0.80±0.66	63.9±28.8	55.5±14.7	58.5±21.2
	median	5.05	4.89	4.91	0.74	0.58	0.64	55.9	52.7	53.4
	min,max	2.44,12.5	3.16,6.70	2.44,12.5	0.28,5.75	0.16,2.48	0.16,5.75	35.0,216.3	33.7,102.2	33.7,216.3

a：中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。

表 2.7.4.1.2-6 背景因子別薬物動態パラメータ<薬物動態解析対象集団（安全性）> (2/2)

被験者背景		C _{max} (μg/mL)			C _{24h} (μg/mL)			AUC _{0-24h} (μg·h/mL)		
		日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)	日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)	日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)
体重(kg) (続き)										
80 以上	n	3	10	13	3	10	13	3	10	13
	mean±SD	3.51±0.99	3.72±0.41	3.67±0.54	0.57±0.04	0.62±0.41	0.61±0.36	43.8±6.6	45.5±10.8	45.2±9.8
	median	2.96	3.66	3.60	0.55	0.47	0.55	40.2	42.5	41.7
	min,max	2.92,4.66	3.18,4.40	2.92,4.66	0.55,0.61	0.22,1.57	0.22,1.57	39.9,51.4	31.1,64.4	31.1,64.4
CLCr ^{b)} (mL/min)										
20 以上 50 未満	n	13	0	13	13	0	13	13	0	13
	mean±SD	9.98±1.82	–	9.98±1.82	3.25±1.50	–	3.25±1.50	153.0±40.4	–	153.0±40.4
	median	10.0	–	10.0	2.76	–	2.76	147.3	–	147.3
	min,max	6.20,12.5	–	6.20,12.5	1.62,5.75	–	1.62,5.75	93.5,216.5	–	93.5,216.5
50 以上 80 未満	n	51	45	96	51	45	96	51	45	96
	mean±SD	6.96±1.59	5.56±0.96	6.30±1.50	1.25±0.63	1.25±0.79	1.25±0.71	86.1±20.3	74.2±16.4	80.5±19.4
	median	7.08	5.56	6.17	1.14	1.03	1.10	84.1	72.4	79.7
	min,max	4.24,10.7	3.52,7.43	3.52,10.7	0.37,4.55	0.47,4.31	0.37,4.55	55.7,141.7	51.7,128.3	51.7,141.7
80 以上	n	87	118	205	87	118	205	87	118	205
	mean±SD	5.45±1.51	4.98±1.00	5.18±1.26	0.61±0.32	0.55±0.34	0.58±0.33	58.3±14.9	53.1±12.2	55.3±13.6
	median	5.47	5.00	5.14	0.55	0.47	0.49	57.0	51.1	53.0
	min,max	2.44,9.22	3.16,7.38	2.44,9.22	0.12,2.26	0.16,2.21	0.12,2.26	35.0,125.7	31.1,103.2	31.1,125.7

b : Cockcroft 法

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 安全性解析対象集団の被験者背景

安全性解析対象集団について感染症被験者の被験者背景を表 2.7.4.1.3-1 に、詳細を付表 2.7.4-5 に示す。

感染症被験者 1582 名において、男性は 45.6% (721 名)、女性は 54.4% (861 名) であった。年齢の内訳は 65 歳未満が 76.6% (1212 名)、65 歳以上 75 歳未満が 16.9% (268 名)、75 歳以上 80 歳未満が 3.6% (57 名)、80 歳以上が 2.8% (45 名) であった。

なお、非感染症被験者の被験者背景を付表 2.7.4-6 に示す。

非感染症被験者 154 名では、男性が 98.7% (152 名)、女性が 1.3% (2 名) であった。年齢の内訳は 65 歳未満が 85.1% (131 名)、65 歳以上 75 歳未満が 12.3% (19 名)、75 歳以上 80 歳未満が 1.3% (2 名)、80 歳以上が 1.3% (2 名) であった。

参考として、米国安全性解析対象集団の被験者背景を付表 2.7.4-7 に示す。

レボフロキサシン投与被験者 6994 名では、白人が 71.3% (4987 名)、黒人が 19.2% (1343 名)、その他の人種が 9.5% (664 名) であった。男性が 51.0% (3570 名)、女性が 49.0% (3424 名) であった。年齢の内訳は 65 歳未満が 75.2% (5259 名)、65 歳以上 75 歳未満が 14.0% (977 名)、75 歳以上が 10.8% (758 名) であった。

表 2.7.4.1.3-1 安全性解析対象集団の被験者背景<感染症被験者> (1/2)

被験者背景	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (152 名)	中国 (883 名)	計 (1035 名)	日本 (185 名)	中国 (362 名)	計 (547 名)
性別									
男	181(53.7)	540(43.4)	721(45.6)	78(51.3)	511(57.9)	589(56.9)	103(55.7)	29(8.0)	132(24.1)
女	156(46.3)	705(56.6)	861(54.4)	74(48.7)	372(42.1)	446(43.1)	82(44.3)	333(92.0)	415(75.9)
年齢(歳)									
65 未満	138(40.9)	1074(86.3)	1212(76.6)	97(63.8)	730(82.7)	827(79.9)	41(22.2)	344(95.0)	385(70.4)
65 以上 75 未満	97(28.8)	171(13.7)	268(16.9)	32(21.1)	153(17.3)	185(17.9)	65(35.1)	18(5.0)	83(15.2)
75 以上 80 未満	57(16.9)	— ^{a)}	57(3.6)	11(7.2)	— ^{a)}	11(1.1)	46(24.9)	— ^{a)}	46(8.4)
80 以上	45(13.4)	— ^{a)}	45(2.8)	12(7.9)	— ^{a)}	12(1.2)	33(17.8)	— ^{a)}	33(6.0)
mean ± SD	63.5±16.8	45.2±15.6	49.1±17.5	55.0±17.8	47.1±15.9	48.3±16.4	70.4±12.0	40.5±14.0	50.6±19.5
min, max	20, 89	18, 70	18, 89	20, 89	18, 70	18, 89	26, 89	18, 69	18, 89
体重(kg)									
40 未満	11(3.3)	1(0.1)	12(0.8)	7(4.6)	1(0.1)	8(0.8)	4(2.2)	0	4(0.7)
40 以上 60 未満	198(58.8)	574(46.1)	772(48.8)	97(63.8)	362(41.0)	459(44.3)	101(54.6)	212(58.6)	313(57.2)
60 以上 80 未満	121(35.9)	594(47.7)	715(45.2)	45(29.6)	455(51.5)	500(48.3)	76(41.1)	139(38.4)	215(39.3)
80 以上	7(2.1)	76(6.1)	83(5.2)	3(2.0)	65(7.4)	68(6.6)	4(2.2)	11(3.0)	15(2.7)
mean ± SD	56.8±10.8	61.0±10.8	60.1±11.0	55.6±11.1	62.3±11.2	61.3±11.4	57.8±10.5	57.9±9.3	57.8±9.7
min, max	33.0, 102.0	35.0, 116.0	33.0, 116.0	35.0, 102.0	35.0, 116.0	35.0, 116.0	33.0, 81.0	42.0, 100.0	33.0, 100.0

被験者数 (%)

a: 中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 b: Cockcroft 法 c: 対象外疾患 2 名 (器質性肺炎および肺炎+bullae 内感染) を含む。 d: 対象外疾患 1 名 (びまん性汎細気管支炎) を含む。 e: 中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。 f: 日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

表 2.7.4.1.3-1 安全性解析対象集団の被験者背景＜感染症被験者＞（2/2）

被験者背景		全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
		日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (152 名)	中国 (883 名)	計 (1035 名)	日本 (185 名)	中国 (362 名)	計 (547 名)
CLcr ^{b)} (mL/min)										
	20 以上 50 未満	46(13.6)	13(1.0)	59(3.7)	13(8.6)	10(1.1)	23(2.2)	33(17.8)	3(0.8)	36(6.6)
	50 以上 80 未満	153(45.4)	386(31.0)	539(34.1)	51(33.6)	283(32.0)	334(32.3)	102(55.1)	103(28.5)	205(37.5)
	80 以上	138(40.9)	840(67.5)	978(61.8)	88(57.9)	586(66.4)	674(65.1)	50(27.0)	254(70.2)	304(55.6)
	不明	0	6(0.5)	6(0.4)	0	4(0.5)	4(0.4)	0	2(0.6)	2(0.4)
	n	337	1239	1576	152	879	1031	185	360	545
	mean ± SD	80.0±30.7	95.9±43.1	92.5±41.3	91.4±31.0	95.2±30.1	94.7±30.2	70.6±27.1	97.6±64.7	88.5±56.3
	min, max	29.3, 184.7	23.6, 1229.2	23.6, 1229.2	31.3, 175.1	23.6, 325.3	23.6, 325.3	29.3, 184.7	40.8, 1229.2	29.3, 1229.2
基礎疾患・合併症										
	なし	46(13.6)	1074(86.3)	1120(70.8)	46(30.3)	779(88.2)	825(79.7)	0	295(81.5)	295(53.9)
	あり	291(86.4)	171(13.7)	462(29.2)	106(69.7)	104(11.8)	210(20.3)	185(100)	67(18.5)	252(46.1)
併用薬										
	なし	38(11.3)	766(61.5)	804(50.8)	16(10.5)	465(52.7)	481(46.5)	22(11.9)	301(83.1)	323(59.0)
	あり	299(88.7)	479(38.5)	778(49.2)	136(89.5)	418(47.3)	554(53.5)	163(88.1)	61(16.9)	224(41.0)
対象疾患										
呼吸器感染症	市中肺炎 ^{c)}	107(31.8)	423(34.0)	530(33.5)	107(70.4)	423(47.9)	530(51.2)			
	慢性呼吸器病変の二次感染 ^{d)}	31(9.2)	460(36.9)	491(31.0)	31(20.4)	460(52.1)	491(47.4)			
	急性気管支炎	14(4.2)	— ^{e)}	14(0.9)	14(9.2)	— ^{e)}	14(1.4)			
尿路感染症	単純性尿路感染症	— ^{f)}	329(26.4)	329(20.8)				— ^{f)}	329(90.9)	329(60.1)
	複雑性尿路感染症	185(54.9)	33(2.7)	218(13.8)				185(100)	33(9.1)	218(39.9)

被験者数 (%)

a: 中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 b: Cockcroft 法 c: 対象外疾患 2 名（器質性肺炎および肺炎+bullae 内感染）を含む。 d: 対象外疾患 1 名（びまん性汎細気管支炎）を含む。 e: 中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。 f: 日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

1.3.2 薬物動態解析対象集団（安全性）の被験者背景

薬物動態解析対象集団（安全性）の被験者背景を表 2.7.4.1.3-2 に、詳細を付表 2.7.4-74 に示す。

薬物動態解析対象集団（安全性）315 名において、男性は 57.5%（181 名）、女性は 42.5%（134 名）であった。年齢の内訳は 65 歳未満が 74.9%（236 名）、65 歳以上 75 歳未満が 17.8%（56 名）、75 歳以上 80 歳未満が 3.5%（11 名）、80 歳以上が 3.8%（12 名）であった。

表 2.7.4.1.3-2 薬物動態解析対象集団（安全性）の被験者背景

被験者背景		日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)
性別	男	78(51.7)	103(62.8)	181(57.5)
	女	73(48.3)	61(37.2)	134(42.5)
年齢 (歳)	65 未満	96(63.6)	140(85.4)	236(74.9)
	65 以上 75 未満	32(21.2)	24(14.6)	56(17.8)
	75 以上 80 未満	11(7.3)	— ^{a)}	11(3.5)
	80 以上	12(7.9)	— ^{a)}	12(3.8)
	n	151	164	315
	mean±SD	55.2±17.7	43.2±17.2	49.0±18.4
	min,max	20,89	18,69	18,89
体重(kg)	40 未満	7(4.6)	1(0.6)	8(2.5)
	40 以上 60 未満	96(63.6)	74(45.1)	170(54.0)
	60 以上 80 未満	45(29.8)	79(48.2)	124(39.4)
	80 以上	3(2.0)	10(6.1)	13(4.1)
	n	151	164	315
	mean±SD	55.7±11.1	60.9±11.1	58.4±11.4
	min,max	35.0,102.0	35.0,98.0	35.0,102.0
CLcr ^{b)} (mL/min)	20 以上 50 未満	13(8.6)	0	13(4.1)
	50 以上 80 未満	51(33.8)	45(27.4)	96(30.5)
	80 以上	87(57.6)	118(72.0)	205(65.1)
	不明	0	1(0.6)	1(0.3)
	n	151	163	314
	mean±SD	91.4±31.1	99.1±29.2	95.4±30.3
	min,max	31.3,175.1	50.1,193.5	31.3,193.5

被験者数 (%)

a：中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 b：Cockcroft 法

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

2.1.1.1 発現状況

2.1.1.1.1 有害事象発現状況

感染症被験者における比較的良好にみられる（日本・中国のいずれかで発現率 1%以上）有害事象発現状況と米国安全性解析対象集団〔参考資料〕における比較的良好にみられる（発現率 1%以上）有害事象発現状況を、表 2.7.4.2.1-1 に示す。また、感染症被験者全体におけるすべての有害事象発現状況と、日本と中国における呼吸器感染症被験者と尿路感染症被験者ごとのすべての有害事象発現状況を付表 2.7.4-8 に示す。

感染症被験者 1582 名において 36.4%（576 名）が有害事象を発現した。比較的良好にみられる（日本・中国合計で発現率 1%以上）有害事象とその発現率は、浮動性めまい 4.2%（67 名）、白血球数減少 3.8%（60 名）、悪心 3.7%（58 名）、不眠症 2.4%（38 名）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2.1%（33 名）、好酸球数増加 1.9%（30 名）、下痢 1.9%（30 名）、頭痛 1.8%（28 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1.7%（27 名）、嘔吐 1.6%（26 名）、血中乳酸脱水素酵素増加 1.6%（26 名）、血小板数減少 1.2%（19 名）、食欲不振 1.1%（17 名）、血小板数増加 1.1%（18 名）、胃不快感 1.0%（16 名）、発疹 1.0%（16 名）であった。

参考として、米国安全性解析対象集団 6994 名では 44.2%（3088 名）が有害事象を発現した。米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況を付表 2.7.4-9 に示す。

なお、非感染症被験者 154 名では、7.8%（12 名）が有害事象を発現した（付表 2.7.4-10 参照）。比較的良好にみられる（発現率 1%以上）有害事象とその発現率は、単純ヘルペス 1.3%（2 名）などであった。

表 2.7.4.2.1-1 比較的良好にみられる（発現率 1%以上）有害事象発現状況＜感染症被験者＞

	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	合計 (1582 名)
基本語 ^{a)}	151(44.8)	425(34.1)	576(36.4)
浮動性めまい	9(2.7)	58(4.7)	67(4.2)
白血球数減少	7(2.1)	53(4.3)	60(3.8)
悪心	16(4.7)	42(3.4)	58(3.7)
不眠症	3(0.9)	35(2.8)	38(2.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10(3.0)	23(1.8)	33(2.1)
好酸球数増加	20(5.9)	10(0.8)	30(1.9)
下痢	18(5.3)	12(1.0)	30(1.9)
頭痛	10(3.0)	18(1.4)	28(1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(2.7)	18(1.4)	27(1.7)
嘔吐	11(3.3)	15(1.2)	26(1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	26(2.1)	26(1.6)
血小板数減少	0	19(1.5)	19(1.2)
食欲不振	2(0.6)	15(1.2)	17(1.1)
血小板数増加	1(0.3)	17(1.4)	18(1.1)
胃不快感	6(1.8)	10(0.8)	16(1.0)
発疹	6(1.8)	10(0.8)	16(1.0)
腹部膨満	2(0.6)	12(1.0)	14(0.9)
好中球数減少	1(0.3)	14(1.1)	15(0.9)
肝機能異常	0	15(1.2)	15(0.9)
無力症	0	13(1.0)	13(0.8)
鼻咽頭炎	7(2.1)	4(0.3)	11(0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6(1.8)	5(0.4)	11(0.7)
消化不良	6(1.8)	1(0.1)	7(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6(1.8)	— ^{b)}	— ^{b)}
尿中ブドウ糖陽性	4(1.2)	2(0.2)	6(0.4)

発現被験者数 (%)

a: MedDRA/J V.10.0 b: 血中クレアチンホスホキナーゼについては、中国第 III 相試験では測定しなかった。

(参考資料：米国安全性解析対象集団)

PREFERRED TERM	基本語 ^{a)}	米国 (6994 名)
		3088(44.2)
NAUSEA	嘔気	471(6.7)
HEADACHE ^{b)}	頭痛 ^{b)}	393(5.6)
DIARRHOEA ^{b)}	下痢 ^{b)}	374(5.3)
INSOMNIA ^{c)}	不眠 ^{c)} (症)	303(4.5)
CONSTIPATION ^{b)}	便秘 ^{b)}	206(2.9)
DIZZINESS	めまい	171(2.4)
ABDOMINAL PAIN	腹痛	171(2.4)
VOMITING ^{b)}	嘔吐 ^{b)}	167(2.4)
DYSPEPSIA	消化不良	155(2.2)
RASH	発疹	99(1.4)
PAIN	疼痛	90(1.3)
VAGINITIS ^{d)}	膣炎 ^{d)}	44(1.3)
DYSPNOEA	呼吸困難	85(1.2)
CHEST PAIN	胸痛	80(1.1)
FLATULENCE	鼓腸放屁	77(1.1)
PHARYNGITIS	咽頭炎	74(1.1)
RHINITIS	鼻炎	78(1.1)
BACK PAIN	背 (部) 痛	77(1.1)
PRURITUS	そう痒 (症)	79(1.1)
FATIGUE	疲労	79(1.1)
SINUSITIS	副鼻腔炎	73(1.0)

発現被験者数 (%)

a: WHO-ART 辞書の日本語訳 b: 同一基本語が2つの器官分類でカウントされていたため、合計を記載した (付表 2.7.4-11 参照)。c: 睡眠障害の有害事象の評価被験者数は 6731 名であった。LOFBO-UTI-060 試験の被験者は、質問票を用いたためバイアスが生じる可能性があり除外した。d: 発現率は全女性被験者 3424 名について求めた。

2.1.1.1.2 副作用発現状況

感染症被験者における比較的良好にみられる（日本・中国のいずれかで発現率 1%以上）副作用発現状況を表 2.7.4.2.1-2 に示す。また、感染症被験者全体におけるすべての副作用発現状況と、日本と中国における呼吸器感染症被験者と尿路感染症被験者ごとのすべての副作用発現状況を付表 2.7.4-12 に示す。なお、副作用の定義については 2.7.4.1.1.2.2 に示した。

感染症被験者 1582 名において 29.1%（460 名）が副作用を発現した。比較的良好にみられる副作用（日本・中国合計で発現率 1%以上）とその発現率は、浮動性めまい 3.7%（59 名）、悪心 3.5%（55 名）、白血球数減少 3.2%（50 名）、不眠症 2.3%（37 名）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1.8%（29 名）、血中乳酸脱水素酵素増加 1.6%（26 名）、頭痛 1.5%（23 名）、下痢 1.4%（22 名）、嘔吐 1.4%（22 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1.4%（22 名）、好酸球数増加 1.2%（19 名）、血小板数減少 1.1%（18 名）であった。

参考として、米国安全性解析対象集団における治験薬に関連した有害事象発現状況を付表 2.7.4-13 に示す。米国安全性解析対象集団 6994 名では 6.7%（467 名）が治験薬に関連した有害事象（因果関係が「明らかに関連あり」または「多分関連あり」と判定された有害事象）を発現した。このうち比較的良好にみられる事象（基本語、発現率 1%以上）とその発現率は、嘔気 1.5%（102 名）、下痢 1.2%（81 名）であった。

なお、非感染症被験者 154 名では 1.3%（2 名）が副作用を発現した。内訳は、悪心 0.6%（1 名）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 0.6%（1 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.6%（1 名）であった（付表 2.7.4-14 参照）。

表 2.7.4.2.1-2 比較的良好にみられる（発現率 1%以上）副作用発現状況＜感染症被験者＞

基本語 ^{a)}	日本（337 名）	中国（1245 名）	合計（1582 名）
	93(27.6)	367(29.5)	460(29.1)
浮動性めまい	6(1.8)	53(4.3)	59(3.7)
悪心	13(3.9)	42(3.4)	55(3.5)
白血球数減少	2(0.6)	48(3.9)	50(3.2)
不眠症	2(0.6)	35(2.8)	37(2.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6(1.8)	23(1.8)	29(1.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	26(2.1)	26(1.6)
頭痛	8(2.4)	15(1.2)	23(1.5)
下痢	15(4.5)	7(0.6)	22(1.4)
嘔吐	10(3.0)	12(1.0)	22(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(1.5)	17(1.4)	22(1.4)
好酸球数増加	12(3.6)	7(0.6)	19(1.2)
血小板数減少	0	18(1.4)	18(1.1)
胃不快感	5(1.5)	10(0.8)	15(0.9)
食欲不振	1(0.3)	14(1.1)	15(0.9)
肝機能異常	0	15(1.2)	15(0.9)
血小板数増加	0	15(1.2)	15(0.9)
発疹	4(1.2)	9(0.7)	13(0.8)
好中球数減少	1(0.3)	12(1.0)	13(0.8)
無力症	0	12(1.0)	12(0.8)
γ グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(1.5)	5(0.4)	10(0.6)
消化不良	4(1.2)	1(0.1)	5(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(1.2)	— ^{b)}	— ^{b)}

発現被験者数（%）

a：MedDRA/J V.10.0 b：血中クレアチンホスホキナーゼについては、中国第 III 相試験では測定しなかった。

2.1.1.2 重症度別発現状況

2.1.1.2.1 重症度別有害事象発現状況

感染症被験者における比較的良好とみられる（日本・中国のいずれかで発現率1%以上）有害事象の重症度別発現状況を、表 2.7.4.2.1-3 に示す。また、感染症被験者全体のすべての重症度別有害事象発現状況を付表 2.7.4-15 に、日本と中国における呼吸器感染症被験者と尿路感染症被験者ごとのすべての重症度別有害事象発現状況を付表 2.7.4-16、17 に示す。

感染症被験者 1582 名において、軽度の有害事象が 32.9%（520 名）、中等度の有害事象が 5.9%（93 名）、重度の有害事象が 0.7%（11 名）に認められた。重度の有害事象の内訳は、不眠症が 0.2%（3 名）、悪心と嘔吐がそれぞれ 0.1%（2 名）、浮動性めまい、動悸、上気道感染、肺の悪性新生物、乏尿、顔面骨骨折、大腿骨骨折と軟部組織損傷がそれぞれ 0.1%（1 名）であった。

参考として、米国安全性解析対象集団 6994 名では、軽度の有害事象が 20.4%（1428 名）、中等度の有害事象が 16.8%（1172 名）、重度の有害事象が 6.7%（467 名）に認められた（付表 2.7.4-9 参照）。

なお、非感染症被験者 154 名では、軽度の有害事象が 6.5%（10 名）、中等度の有害事象が 1.3%（2 名）に認められた（付表 2.7.4-18 参照）。重度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-3 比較的良好とみられる（発現率 1%以上）有害事象の重症度別
発現状況＜感染症被験者＞

基本語 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	134 (39.8)	27 (8.0)	0	151 (44.8)	386 (31.0)	66 (5.3)	11 (0.9)	425 (34.1)	520 (32.9)	93 (5.9)	11 (0.7)	576 (36.4)
浮動性めまい	7(2.1)	2(0.6)	0	9(2.7)	48(3.9)	9(0.7)	1(0.1)	58(4.7)	55(3.5)	11(0.7)	1(0.1)	67(4.2)
白血球数減少	7(2.1)	0	0	7(2.1)	50(4.0)	3(0.2)	0	53(4.3)	57(3.6)	3(0.2)	0	60(3.8)
悪心	12(3.6)	4(1.2)	0	16(4.7)	33(2.7)	7(0.6)	2(0.2)	42(3.4)	45(2.8)	11(0.7)	2(0.1)	58(3.7)
不眠症	2(0.6)	1(0.3)	0	3(0.9)	26(2.1)	6(0.5)	3(0.2)	35(2.8)	28(1.8)	7(0.4)	3(0.2)	38(2.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9(2.7)	1(0.3)	0	10(3.0)	22(1.8)	1(0.1)	0	23(1.8)	31(2.0)	2(0.1)	0	33(2.1)
好酸球数増加	20(5.9)	0	0	20(5.9)	10(0.8)	0	0	10(0.8)	30(1.9)	0	0	30(1.9)
下痢	15(4.5)	3(0.9)	0	18(5.3)	10(0.8)	2(0.2)	0	12(1.0)	25(1.6)	5(0.3)	0	30(1.9)
頭痛	10(3.0)	0	0	10(3.0)	13(1.0)	5(0.4)	0	18(1.4)	23(1.5)	5(0.3)	0	28(1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8(2.4)	1(0.3)	0	9(2.7)	17(1.4)	1(0.1)	0	18(1.4)	25(1.6)	2(0.1)	0	27(1.7)
嘔吐	7(2.1)	4(1.2)	0	11(3.3)	5(0.4)	8(0.6)	2(0.2)	15(1.2)	12(0.8)	12(0.8)	2(0.1)	26(1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	26(2.1)	0	0	26(2.1)	26(1.6)	0	0	26(1.6)
血小板数減少	0	0	0	0	17(1.4)	2(0.2)	0	19(1.5)	17(1.1)	2(0.1)	0	19(1.2)
食欲不振	2(0.6)	0	0	2(0.6)	13(1.0)	2(0.2)	0	15(1.2)	15(0.9)	2(0.1)	0	17(1.1)
血小板数増加	1(0.3)	0	0	1(0.3)	17(1.4)	0	0	17(1.4)	18(1.1)	0	0	18(1.1)
胃不快感	4(1.2)	2(0.6)	0	6(1.8)	9(0.7)	1(0.1)	0	10(0.8)	13(0.8)	3(0.2)	0	16(1.0)
発疹	5(1.5)	1(0.3)	0	6(1.8)	6(0.5)	4(0.3)	0	10(0.8)	11(0.7)	5(0.3)	0	16(1.0)
腹部膨満	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	10(0.8)	2(0.2)	0	12(1.0)	11(0.7)	3(0.2)	0	14(0.9)
好中球数減少	1(0.3)	0	0	1(0.3)	14(1.1)	0	0	14(1.1)	15(0.9)	0	0	15(0.9)
肝機能異常	0	0	0	0	13(1.0)	2(0.2)	0	15(1.2)	13(0.8)	2(0.1)	0	15(0.9)
無力症	0	0	0	0	13(1.0)	0	0	13(1.0)	13(0.8)	0	0	13(0.8)
鼻咽頭炎	5(1.5)	2(0.6)	0	7(2.1)	4(0.3)	0	0	4(0.3)	9(0.6)	2(0.1)	0	11(0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(1.5)	1(0.3)	0	6(1.8)	5(0.4)	0	0	5(0.4)	10(0.6)	1(0.1)	0	11(0.7)
消化不良	4(1.2)	2(0.6)	0	6(1.8)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	5(0.3)	2(0.1)	0	7(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6(1.8)	0	0	6(1.8)	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}
尿中ブドウ糖陽性	4(1.2)	0	0	4(1.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	6(0.4)	0	0	6(0.4)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 b：血中クレアチンホスホキナーゼについては、中国第 III 相試験では測定しなかった。

2.1.1.2.2 重症度別副作用発現状況

感染症被験者 1582 名における比較的良好にみられる（日本・中国のいずれかで発現率 1%以上）副作用の重症度別発現状況を、表 2.7.4.2.1-4 に示す。また、感染症被験者全体のすべての重症度別副作用発現状況を付表 2.7.4-19 に、日本と中国における呼吸器感染症被験者と尿路感染症被験者ごとのすべての重症度別副作用発現状況を付表 2.7.4-20、21 に示す。

感染症被験者 1582 名において軽度の副作用が 26.4%（417 名）、中等度の副作用が 4.0%（64 名）、重度の副作用が 0.4%（7 名）に認められた。重度の副作用の内訳は不眠症が 0.2%（3 名）、悪心と嘔吐がそれぞれ 0.1%（2 名）、浮動性めまい、動悸と乏尿がそれぞれ 0.1%（1 名）であった。

参考として、米国安全性解析対象集団 6994 名における治験薬に関連した有害事象の重症度別の内訳は、軽度が 3.3%（234 名）、中等度が 2.6%（180 名）、重度が 0.8%（53 名）であった（付表 2.7.4-13 参照）。

なお、非感染症被験者に認められた副作用はいずれも軽度と評価された（付表 2.7.4-22 参照）。中等度および重度の副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-4 比較的良好みられる（発現率 1%以上）副作用の重症度別
発現状況＜感染症被験者＞

	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
基本語 ^{a)}	83 (24.6)	14 (4.2)	0	93 (27.6)	334 (26.8)	50 (4.0)	7 (0.6)	367 (29.5)	417 (26.4)	64 (4.0)	7 (0.4)	460 (29.1)
浮動性めまい	4(1.2)	2(0.6)	0	6(1.8)	43(3.5)	9(0.7)	1(0.1)	53(4.3)	47(3.0)	11(0.7)	1(0.1)	59(3.7)
悪心	11(3.3)	2(0.6)	0	13(3.9)	33(2.7)	7(0.6)	2(0.2)	42(3.4)	44(2.8)	9(0.6)	2(0.1)	55(3.5)
白血球数減少	2(0.6)	0	0	2(0.6)	45(3.6)	3(0.2)	0	48(3.9)	47(3.0)	3(0.2)	0	50(3.2)
不眠症	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	26(2.1)	6(0.5)	3(0.2)	35(2.8)	27(1.7)	7(0.4)	3(0.2)	37(2.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5(1.5)	1(0.3)	0	6(1.8)	22(1.8)	1(0.1)	0	23(1.8)	27(1.7)	2(0.1)	0	29(1.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	26(2.1)	0	0	26(2.1)	26(1.6)	0	0	26(1.6)
頭痛	8(2.4)	0	0	8(2.4)	10(0.8)	5(0.4)	0	15(1.2)	18(1.1)	5(0.3)	0	23(1.5)
下痢	12(3.6)	3(0.9)	0	15(4.5)	5(0.4)	2(0.2)	0	7(0.6)	17(1.1)	5(0.3)	0	22(1.4)
嘔吐	7(2.1)	3(0.9)	0	10(3.0)	3(0.2)	7(0.6)	2(0.2)	12(1.0)	10(0.6)	10(0.6)	2(0.1)	22(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(1.2)	1(0.3)	0	5(1.5)	16(1.3)	1(0.1)	0	17(1.4)	20(1.3)	2(0.1)	0	22(1.4)
好酸球数増加	12(3.6)	0	0	12(3.6)	7(0.6)	0	0	7(0.6)	19(1.2)	0	0	19(1.2)
血小板数減少	0	0	0	0	16(1.3)	2(0.2)	0	18(1.4)	16(1.0)	2(0.1)	0	18(1.1)
胃不快感	4(1.2)	1(0.3)	0	5(1.5)	9(0.7)	1(0.1)	0	10(0.8)	13(0.8)	2(0.1)	0	15(0.9)
食欲不振	1(0.3)	0	0	1(0.3)	12(1.0)	2(0.2)	0	14(1.1)	13(0.8)	2(0.1)	0	15(0.9)
肝機能異常	0	0	0	0	13(1.0)	2(0.2)	0	15(1.2)	13(0.8)	2(0.1)	0	15(0.9)
血小板数増加	0	0	0	0	15(1.2)	0	0	15(1.2)	15(0.9)	0	0	15(0.9)
発疹	3(0.9)	1(0.3)	0	4(1.2)	5(0.4)	4(0.3)	0	9(0.7)	8(0.5)	5(0.3)	0	13(0.8)
好中球数減少	1(0.3)	0	0	1(0.3)	12(1.0)	0	0	12(1.0)	13(0.8)	0	0	13(0.8)
無力症	0	0	0	0	12(1.0)	0	0	12(1.0)	12(0.8)	0	0	12(0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(1.2)	1(0.3)	0	5(1.5)	5(0.4)	0	0	5(0.4)	9(0.6)	1(0.1)	0	10(0.6)
消化不良	3(0.9)	1(0.3)	0	4(1.2)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	4(0.3)	1(0.1)	0	5(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(1.2)	0	0	4(1.2)	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 b：血中クレアチンホスホキナーゼについては、中国第 III 相試験では測定しなかった。

2.1.1.3 背景因子別発現状況

2.1.1.3.1 背景因子別有害事象発現状況

主な背景因子別の有害事象発現状況を表 2.7.4.2.1-5 に示す。感染症被験者における詳細な背景因子別有害事象発現状況を付表 2.7.4-23 に、日本と中国における呼吸器感染症被験者と尿路感染症被験者ごとのそれぞれの背景因子別有害事象発現状況を付表 2.7.4-24、25 に示す。

感染症被験者における有害事象発現率は、性別では男性で 35.1% (253/721)、女性で 37.5% (323/861)、年齢別では 65 歳未満で 36.7% (445/1212)、65 歳以上 75 歳未満で 35.8% (96/268)、75 歳以上 80 歳未満で 36.8% (21/57)、80 歳以上で 31.1% (14/45)、体重別では 40 kg 未満で 50.0% (6/12)、40 kg 以上 60 kg 未満で 37.0% (286/772)、60 kg 以上 80 kg 未満で 36.1% (258/715)、80 kg 以上で 31.3% (26/83) であった。

表 2.7.4.2.1-5 主な背景因子別の有害事象発現状況＜感染症被験者＞

被験者背景			日本 (337 名)		中国 (1245 名)		合計 (1582 名)	
			評価被験者数	発現被験者数(%)	評価被験者数	発現被験者数(%)	評価被験者数	発現被験者数(%)
性	男		181	67(37.0)	540	186(34.4)	721	253(35.1)
	女		156	84(53.8)	705	239(33.9)	861	323(37.5)
年齢 (歳)	65 未満		138	76(55.1)	1074	369(34.4)	1212	445(36.7)
	65 以上 75 未満		97	40(41.2)	171	56(32.7)	268	96(35.8)
	75 以上 80 未満		57	21(36.8)	— ^{a)}	— ^{a)}	57	21(36.8)
	80 以上		45	14(31.1)	— ^{a)}	— ^{a)}	45	14(31.1)
体重 (kg)	40 未満		11	6(54.5)	1	0	12	6(50.0)
	40 以上 60 未満		198	100(50.5)	574	186(32.4)	772	286(37.0)
	60 以上 80 未満		121	44(36.4)	594	214(36.0)	715	258(36.1)
	80 以上		7	1(14.3)	76	25(32.9)	83	26(31.3)
CLcr ^{b)} (mL/min)	20 以上 50 未満		46	13(28.3)	13	4(30.8)	59	17(28.8)
	50 以上 80 未満		153	65(42.5)	386	129(33.4)	539	194(36.0)
	80 以上		138	73(52.9)	840	288(34.3)	978	361(36.9)
	不明		0	0	6	4(66.7)	6	4(66.7)
基礎疾患・合併症	なし		46	26(56.5)	1074	358(33.3)	1120	384(34.3)
	あり		291	125(43.0)	171	67(39.2)	462	192(41.6)
併用薬	なし		38	12(31.6)	766	220(28.7)	804	232(28.9)
	あり		299	139(46.5)	479	205(42.8)	778	344(44.2)
対象疾患	呼吸器感染症	市中肺炎	107	63(58.9)	423	162(38.3)	530	225(42.5)
		慢性呼吸器病変の二次感染	31	17(54.8)	460	160(34.8)	491	177(36.0)
		急性気管支炎	14	10(71.4)	— ^{c)}	— ^{c)}	14	10(71.4)
	尿路感染症	単純性尿路感染症	— ^{d)}	— ^{d)}	329	94(28.6)	329	94(28.6)
		複雑性尿路感染症	185	61(33.0)	33	9(27.3)	218	70(32.1)

a：中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 b：Cockcroft 法 c：中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。 d：日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

非感染症被験者における背景因子別有害事象発現状況は付表 2.7.4-26 に示す。

2.1.1.3.2 背景因子別副作用発現状況

主な背景因子別の副作用発現状況を表 2.7.4.2.1-6 に示す。感染症被験者における詳細な背景因子別副作用発現状況を付表 2.7.4-27 に、日本と中国における呼吸器感染症被験者と尿路感染症被験者ごとのそれぞれの背景因子別副作用発現状況を付表 2.7.4-28、29 に示す。

感染症被験者における副作用発現率は、性別では男性で 27.3% (197/721)、女性で 30.5% (263/861)、年齢別では 65 歳未満で 30.6% (371/1212)、65 歳以上 75 歳未満で 27.2% (73/268)、75 歳以上 80 歳未満で 19.3% (11/57)、80 歳以上で 11.1% (5/45)、体重別では 40 kg 未満で 25.0% (3/12)、40 kg 以上 60 kg 未満で 28.9% (223/772)、60 kg 以上 80 kg 未満で 29.5% (211/715)、80 kg 以上で 27.7% (23/83) であった。

また、高齢被験者 (65 歳以上)、低体重被験者 (体重 50 kg 未満)、腎機能低下者 (CLcr (Cockcroft 法) 50 mL/min 未満) における副作用発現状況を付表 2.7.4-30、31、32 に示す。

非感染症被験者における背景因子別副作用発現状況は付表 2.7.4-33 に示す。

表 2.7.4.2.1-6 主な背景因子別の副作用発現状況<感染症被験者> (1/2)

被験者背景		日本 (337 名)		中国 (1245 名)		合計 (1582 名)	
		評価被験者数	発現被験者数(%)	評価被験者数	発現被験者数(%)	評価被験者数	発現被験者数(%)
性	男	181	36(19.9)	540	161(29.8)	721	197(27.3)
	女	156	57(36.5)	705	206(29.2)	861	263(30.5)
年齢 (歳)	65 未満	138	50(36.2)	1074	321(29.9)	1212	371(30.6)
	65 以上 75 未満	97	27(27.8)	171	46(26.9)	268	73(27.2)
	75 以上 80 未満	57	11(19.3)	— ^{a)}	— ^{a)}	57	11(19.3)
	80 以上	45	5(11.1)	— ^{a)}	— ^{a)}	45	5(11.1)
体重 (kg)	40 未満	11	3(27.3)	1	0	12	3(25.0)
	40 以上 60 未満	198	60(30.3)	574	163(28.4)	772	223(28.9)
	60 以上 80 未満	121	29(24.0)	594	182(30.6)	715	211(29.5)
	80 以上	7	1(14.3)	76	22(28.9)	83	23(27.7)
CLcr ^{b)} (mL/min)	20 以上 50 未満	46	8(17.4)	13	4(30.8)	59	12(20.3)
	50 以上 80 未満	153	34(22.2)	386	112(29.0)	539	146(27.1)
	80 以上	138	51(37.0)	840	247(29.4)	978	298(30.5)
	不明	0	0	6	4(66.7)	6	4(66.7)
基礎疾患・合併症	なし	46	17(37.0)	1074	315(29.3)	1120	332(29.6)
	あり	291	76(26.1)	171	52(30.4)	462	128(27.7)
併用薬	なし	38	10(26.3)	766	196(25.6)	804	206(25.6)
	あり	299	83(27.8)	479	171(35.7)	778	254(32.6)

a: 中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 b: Cockcroft 法

表 2.7.4.2.1-6 主な背景因子別の副作用発現状況＜感染症被験者＞（2/2）

被験者背景			日本（337 名）		中国（1245 名）		合計（1582 名）	
			評価被験者数	発現被験者数(%)	評価被験者数	発現被験者数(%)	評価被験者数	発現被験者数(%)
対象疾患	呼吸器感染症	市中肺炎	107	39(36.4)	423	137(32.4)	530	176(33.2)
		慢性呼吸器病変の二次感染	31	15(48.4)	460	140(30.4)	491	155(31.6)
		急性気管支炎	14	6(42.9)	— ^{c)}	— ^{c)}	14	6(42.9)
	尿路感染症	単純性尿路感染症	— ^{d)}	— ^{d)}	329	81(24.6)	329	81(24.6)
		複雑性尿路感染症	185	33(17.8)	33	9(27.3)	218	42(19.3)

c：中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。 d：日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

2.1.1.4 1 日投与量別発現状況

2.1.1.4.1 1 日投与量別有害事象発現状況

今回の申請では、感染症被験者は 500 mg 1 日 1 回投与のみであった。

非感染症被験者における 1 日投与量別有害事象発現状況を付表 2.7.4-34 に示す。

非感染症被験者における 1 日投与量別有害事象は、250 mg を超える 500 mg 以下 1 日 1 回投与で 9.2% (10/109)、500 mg を超える 750 mg 以下 1 回投与で 11.1% (2/18) に認められた。250 mg 以下 1 日 1 回投与 (18 名) または 750 mg を超える 1000 mg 以下 1 日 1 回投与 (9 名) では有害事象は認められなかった。

米国安全性解析対象集団には、500 mg 1 日 1 回 10 日間投与と 750 mg 1 日 1 回 5 日間投与の比較試験 2 試験が含まれた。これら 2 試験の試験デザイン、投与薬剤・投与量を含めた要約を表 2.7.4.2.1-7 に示す。

表 2.7.4.2.1-7 米国安全性解析対象集団に含まれるレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回 10 日間投与と 750 mg 1 日 1 回 5 日間投与の比較試験 [参考資料]

対象疾患 (試験デザイン)	投与薬剤・投与量	登録被験者数 (安全性評価 被験者数)	平均年齢(歳) (範囲)	添付資料番号 (試験計画番号)
市中肺炎 (二重盲検、無作為化、 実薬対照試験)	LVFX: 500 mg 静注または 経口 1 日 1 回 10 日間	272 (265)	56 (18-89)	5.3.5.1 (5 群) -3 (CAPSS-150)
	LVFX: 750 mg 静注または 経口 1 日 1 回 5 日間	256 (256)	53 (18-86)	
急性細菌性副鼻腔炎 (二重盲検、無作為化、 実薬対照試験)	LVFX: 500 mg 経口 1 日 1 回 10 日間	391 (391)	42 (18-85)	5.3.5.1 (O 群) -2 (CAPSS-232)
	LVFX: 750 mg 経口 1 日 1 回 5 日間	389 (389)	42 (18-86)	

これら 2 試験において、比較的好くみられる (いずれかの群で発現率 1%以上) 有害事象発現状況を表 2.7.4.2.1-8 に示す。

有害事象の発現率は、市中肺炎を対象とした比較試験では 500 mg 投与群で 59.6% (158/265)、750 mg 投与群で 57.8% (148/256) であり、急性細菌性副鼻腔炎を対象とした比較試験では 500 mg 投与群で 34.5% (135/391)、750 mg 投与群で 39.8% (155/389) であり、有害事象の発現率に差は認められなかった。

市中肺炎を対象とした比較試験では、500 mg 投与群より 750 mg 投与群でよくみられた有害事象とその発現率 (500 mg 投与、750 mg 投与) は、嘔気 (5.7%、8.6%)、頭痛 (5.7%、8.6%)、嘔吐 (2.6%、5.1%) および鼻出血 (0%、2.0%) などであった。その他の比較的好くみられた有害事象については、500 mg 投与群と 750 mg 投与群の間で発現率の差は認められなかった。

急性副鼻腔炎を対象とした比較試験では、500 mg 投与群より 750 mg 投与群でよく

みられた有害事象とその発現率（500 mg 投与、750 mg 投与）は、嘔気（4.3%、8.2%）および嘔吐（1.3%、3.6%）であった。その他の比較的良好にみられた有害事象については、500 mg 投与群と 750 mg 投与群との間で発現率の差は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-8 米国 500 mg と 750 mg の比較試験で比較的良好にみられる
（発現率 1%以上）有害事象発現状況〔参考資料〕（1/3）

PRIMARY TERM	基本語 ^{a)}	市中肺炎				急性細菌性副鼻腔炎			
		500 mg 投与群 (265 名)		750 mg 投与群 (256 名)		500 mg 投与群 (391 名)		750 mg 投与群 (389 名)	
		158	(59.6)	148	(57.8)	135	(34.5)	155	(39.8)
NAUSEA	嘔気	15	(5.7)	22	(8.6)	17	(4.3)	32	(8.2)
INSOMNIA	不眠（症）	28	(10.6)	18	(7.0)	10	(2.6)	11	(2.8)
HEADACHE	頭痛	15	(5.7)	22	(8.6)	12	(3.1)	18	(4.6)
DIARRHOEA	下痢	16	(6.0)	8	(3.1)	19	(4.9)	20	(5.1)
VOMITING	嘔吐	7	(2.6)	13	(5.1)	5	(1.3)	14	(3.6)
CONSTIPATION	便秘	12	(4.5)	13	(5.1)	3	(0.8)	2	(0.5)
DIZZINESS	めまい	5	(1.9)	7	(2.7)	5	(1.3)	12	(3.1)
ABDOMINAL PAIN	腹痛	9	(3.4)	5	(2.0)	10	(2.6)	4	(1.0)
DYSPEPSIA	消化不良	6	(2.3)	6	(2.3)	8	(2.0)	8	(2.1)
RASH	発疹	6	(2.3)	8	(3.1)	4	(1.0)	4	(1.0)
PHARYNGITIS	咽頭炎	6	(2.3)	7	(2.7)	1	(0.3)	6	(1.5)
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	9	(3.4)	7	(2.7)	1	(0.3)	0	—
MONILIASIS GENITAL	生殖器モニリア症	2	(0.8)	5	(2.0)	10	(2.6)	3	(0.8)
DYSPNOEA	呼吸困難	9	(3.4)	5	(2.0)	0	—	2	(0.5)
CONDITION AGGRAVATED	状態悪化	9	(3.4)	6	(2.3)	0	—	0	—
BACK PAIN	背（部）痛	7	(2.6)	4	(1.6)	3	(0.8)	2	(0.5)
CHEST PAIN	胸痛	6	(2.3)	6	(2.3)	0	—	3	(0.8)
MOUTH DRY	口内乾燥	3	(1.1)	0	—	6	(1.5)	10	(2.6)
PAIN	疼痛	9	(3.4)	3	(1.2)	0	—	2	(0.5)
RHINITIS	鼻炎	4	(1.5)	5	(2.0)	3	(0.8)	3	(0.8)
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	7	(2.6)	6	(2.3)	0	—	0	—
ASTHENIA	無力症	6	(2.3)	2	(0.8)	2	(0.5)	3	(0.8)
BRONCHITIS	気管支炎	4	(1.5)	4	(1.6)	1	(0.3)	3	(0.8)
PRURITUS	そう痒（症）	2	(0.8)	5	(2.0)	4	(1.0)	1	(0.3)
ANXIETY	不安	7	(2.6)	3	(1.2)	0	—	0	—
FEVER	発熱	2	(0.8)	5	(2.0)	1	(0.3)	2	(0.5)
PROCEDURAL SITE REACTION	処置部位反応	0	—	0	—	8	(2.0)	6	(1.5)

発現被験者数（%）

a：WHO-ART 辞書の日本語訳

表 2.7.4.2.1-8 米国 500 mg と 750 mg の比較試験で比較的良好とみられる
(発現率 1%以上) 有害事象発現状況 (参考資料) (2/3)

PRIMARY TERM	基本語 ^{a)}	市中肺炎				急性細菌性副鼻腔炎			
		500 mg 投与群 (265 名)		750 mg 投与群 (256 名)		500 mg 投与群 (391 名)		750 mg 投与群 (389 名)	
		158	(59.6)	148	(57.8)	135	(34.5)	155	(39.8)
FATIGUE	疲労	5	(1.9)	2	(0.8)	1	(0.3)	2	(0.5)
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	4	(1.5)	3	(1.2)	2	(0.5)	1	(0.3)
MONILIASIS	モニリア症	5	(1.9)	4	(1.6)	0	—	0	—
SKELETAL PAIN	骨痛	5	(1.9)	2	(0.8)	1	(0.3)	1	(0.3)
EPISTAXIS	鼻出血	0	—	5	(2.0)	3	(0.8)	1	(0.3)
ANAEMIA	貧血	3	(1.1)	5	(2.0)	0	—	0	—
HYPOTENSION	低血圧	3	(1.1)	4	(1.6)	0	—	1	(0.3)
TREMOR	振戦	3	(1.1)	2	(0.8)	0	—	3	(0.8)
BRONCHOSPASM	気管支痙攣	3	(1.1)	4	(1.6)	0	—	0	—
PLEURAL EFFUSION	胸水	5	(1.9)	2	(0.8)	0	—	0	—
CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE	慢性閉塞性気道疾患	1	(0.4)	4	(1.6)	0	—	2	(0.5)
RASH ERYTHEMATOUS	紅斑性発疹	4	(1.5)	1	(0.4)	1	(0.3)	1	(0.3)
VISION ABNORMAL	視力異常	5	(1.9)	0	—	1	(0.3)	1	(0.3)
HYPOMAGNESAEMIA	低マグネシウム血症	2	(0.8)	4	(1.6)	0	—	0	—
GASTROESOPHAGEAL REFLUX	胃食道逆流	4	(1.5)	0	—	1	(0.3)	2	(0.5)
AGITATION	激越	5	(1.9)	1	(0.4)	0	—	0	—
CONFUSION	錯乱	4	(1.5)	2	(0.8)	0	—	0	—
TASTE PERVERSION	味覚倒錯	1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.5)	5	(1.3)
HAEMOPTYSIS	咯血	3	(1.1)	2	(0.8)	1	(0.3)	0	—
HYPERTENSION	高血圧	1	(0.4)	3	(1.2)	1	(0.3)	1	(0.3)
SOMNOLENCE	傾眠	1	(0.4)	3	(1.2)	1	(0.3)	1	(0.3)
ARTHRALGIA	関節痛	0	—	1	(0.4)	5	(1.3)	1	(0.3)
OEDEMA	浮腫	2	(0.8)	3	(1.2)	0	—	0	—
RESPIRATORY INSUFFICIENCY	呼吸不全	3	(1.1)	2	(0.8)	0	—	0	—
MENSTRUAL DISORDER	月経異常	2	(1.9) ^{b)}	0	—	0	—	0	—
LEG PAIN	下肢痛	4	(1.5)	0	—	1	(0.3)	0	—
FLATULENCE	鼓腸放屁	1	(0.4)	0	—	1	(0.3)	4	(1.0)
HALLUCINATION	幻覚	1	(0.4)	3	(1.2)	0	—	0	—
FACE OEDEMA	顔面浮腫	1	(0.4)	3	(1.2)	0	—	0	—

発現被験者数 (%)

a: WHO-ART 辞書の日本語訳 b: 発現率は女性被験者 107 名について求めた。

表 2.7.4.2.1-8 米国 500 mg と 750 mg の比較試験で比較的良好とみられる
(発現率 1%以上) 有害事象発現状況 (参考資料) (3/3)

PRIMARY TERM	基本語 ^{a)}	市中肺炎				急性細菌性副鼻腔炎			
		500 mg 投与群 (265 名)		750 mg 投与群 (256 名)		500 mg 投与群 (391 名)		750 mg 投与群 (389 名)	
		158	(59.6)	148	(57.8)	135	(34.5)	155	(39.8)
FIBRILLATION ATRIAL	心房細動	3	(1.1)	1	(0.4)	0	—	0	—
SKIN DISORDER	皮膚疾患	3	(1.1)	1	(0.4)	0	—	0	—
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	3	(1.1)	0	—	1	(0.3)	0	—
PURPURA	紫斑 (病)	3	(1.1)	0	—	0	—	1	(0.3)
BRADYCARDIA	徐脈	3	(1.1)	0	—	0	—	0	—
CARDIAC ARREST	心停止	3	(1.1)	0	—	0	—	0	—
HEPATIC ENZYMES INCREASED	肝酵素上昇	3	(1.1)	0	—	0	—	0	—
PULMONARY OEDEMA	肺水腫	3	(1.1)	0	—	0	—	0	—

発現被験者数 (%)

a: WHO-ART 辞書の日本語訳

2.1.1.4.2 1 日投与量別副作用発現状況

非感染症被験者における 1 日投与量別副作用発現状況を付表 2.7.4-35 に示す。

非感染症被験者における 1 日投与量別副作用は、250 mg を超える 500 mg 以下 1 日 1 回投与で 0.9% (1/109)、500 mg を超える 750 mg 以下 1 回投与で 5.6% (1/18) に認められた。250 mg 以下 1 日 1 回投与 (18 名) または 750 mg を超える 1000 mg 以下 1 日 1 回投与 (9 名) では副作用は認められなかった。250 mg を超える 500 mg 以下 1 日 1 回投与で認められた副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 0.9% (1/109) であった。500 mg を超える 750 mg 以下 1 回投与で認められた副作用としては、悪心が 5.6% (1/18) に認められた。

米国安全性解析対象集団のうち、500 mg 1 日 1 回 10 日間投与と 750 mg 1 日 1 回 5 日間投与の比較試験 2 試験 (CAPSS-150、CAPSS-232) において比較的良好とみられる治験薬に関連した有害事象発現状況 (いずれかの群で発現率 1%以上) を表 2.7.4.2.1-9 に示す。

全体の治験薬に関連した有害事象発現状況は、市中肺炎を対象とした比較試験では 500 mg 投与被験者で 5.7% (15/265)、750 mg 投与被験者で 7.0% (18/256) であり、急性細菌性副鼻腔炎を対象とした比較試験では 500 mg 投与被験者で 9.7% (38/391)、750 mg 投与被験者で 10.3% (40/389) であった。

市中肺炎を対象とした比較試験では、比較的良好とみられた治験薬に関連した有害事象 (いずれかの群で発現率 1%以上) のうち 500 mg 投与被験者より 750 mg 投与被験

者で発現率が高かった事象とその発現率（500 mg 投与、750 mg 投与）は、嘔気（0%、2.0%）であった。急性副鼻腔炎を対象とした比較試験では、比較的好くみられた治験薬に関連した有害事象（いずれかの群で発現率1%以上）のうち 500 mg 投与被験者より 750 mg 投与被験者で発現率が高かった事象とその発現率（500 mg 投与、750 mg 投与）は、嘔気（2.8%、3.3%）、嘔吐（0.8%、1.0%）、口内乾燥（0.5%、1.5%）、めまい（0.5%、1.0%）、消化不良（0.5%、1.3%）であった。

表 2.7.4.2.1-9 米国 500 mg と 750 mg の比較試験で比較的好くみられる
（発現率 1%以上）治験薬に関連した有害事象^{a)}発現状況〔参考資料〕

PRIMARY TERM	基本語 ^{b)}	市中肺炎				急性細菌性副鼻腔炎			
		500 mg 投与群 (265 名)		750 mg 投与群 (256 名)		500 mg 投与群 (391 名)		750 mg 投与群 (389 名)	
		15	(5.7)	18	(7.0)	38	(9.7)	40	(10.3)
NAUSEA	嘔気	0	—	5	(2.0)	11	(2.8)	13	(3.3)
DIARRHOEA	下痢	2	(0.8)	1	(0.4)	9	(2.3)	7	(1.8)
MONILIASIS GENITAL	生殖器モニリア 症	2	(0.8)	0	—	6	(1.5)	3	(0.8)
RASH	発疹	3	(1.1)	2	(0.8)	2	(0.5)	2	(0.5)
VOMITING	嘔吐	0	—	1	(0.4)	3	(0.8)	4	(1.0)
MOUTH DRY	口内乾燥	0	—	0	—	2	(0.5)	6	(1.5)
DIZZINESS	めまい	0	—	1	(0.4)	2	(0.5)	4	(1.0)
DYSPEPSIA	消化不良	0	—	0	—	2	(0.5)	5	(1.3)

発現被験者数 (%)

a：因果関係が「明らかに関連あり」または「多分関連あり」と判定された有害事象を、治験薬に関連した有害事象として集計した。 b：WHO-ART 辞書の日本語訳

2.1.1.5 発現状況の経時推移

2.1.1.5.1 有害事象発現状況の経日的推移

感染症被験者における有害事象発現の経日的推移を図 2.7.4.2.1-1、付表 2.7.4-36 に示す。また、日本と中国における呼吸器感染症被験者と尿路感染症被験者ごとの有害事象発現の経日的推移を付図 2.7.4-1、2 と付表 2.7.4-37、38 に示す。有害事象の経日的発現推移を Kaplan-Meier 法により推定した。

投与期間が8日以上に限定した投与8日以降に発現した有害事象発現状況を付表 2.7.4-39 に示す。投与期間が8日以上になることによって、特に発現率が上昇した有害事象はなかった。

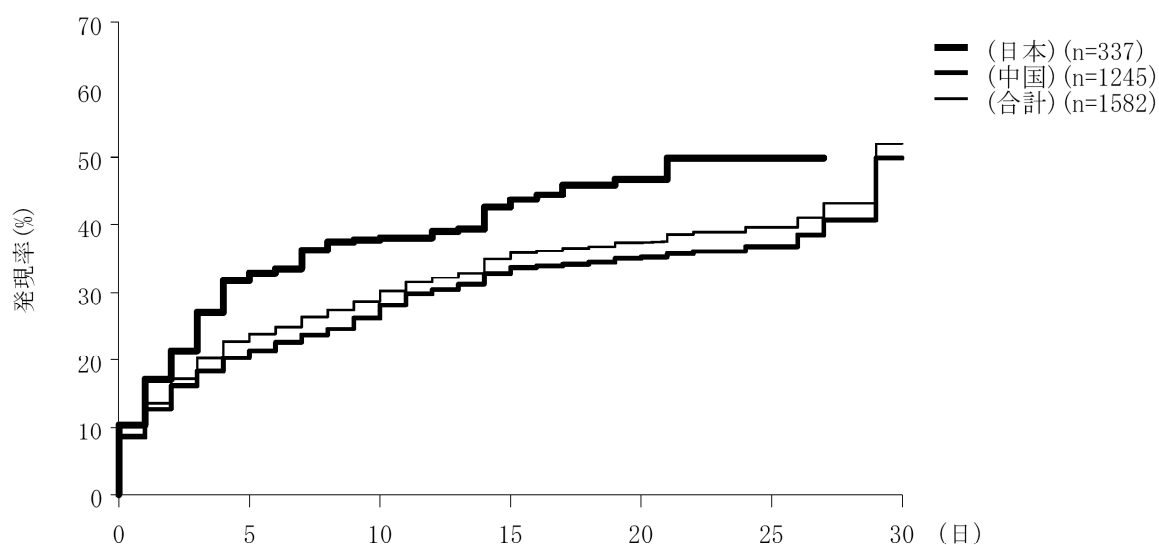


図 2.7.4.2.1-1 有害事象発現の経日的推移<感染症被験者>

2.1.1.5.2 副作用発現状況の経日的推移

感染症被験者における副作用発現の経日的推移を図 2.7.4.2.1-2、付表 2.7.4-40 に示す。また、日本と中国における呼吸器感染症被験者と尿路感染症被験者ごとの副作用発現の経日的推移を付図 2.7.4-3、4 と付表 2.7.4-41、42 に示す。副作用の経日的発現推移を Kaplan-Meier 法により推定した。

投与期間が 8 日以上 of 被験者に限定した投与 8 日以降に発現した副作用発現状況を付表 2.7.4-43 に示す。投与期間が 8 日以上になることによって、特に発現率が上昇した副作用はなかった。

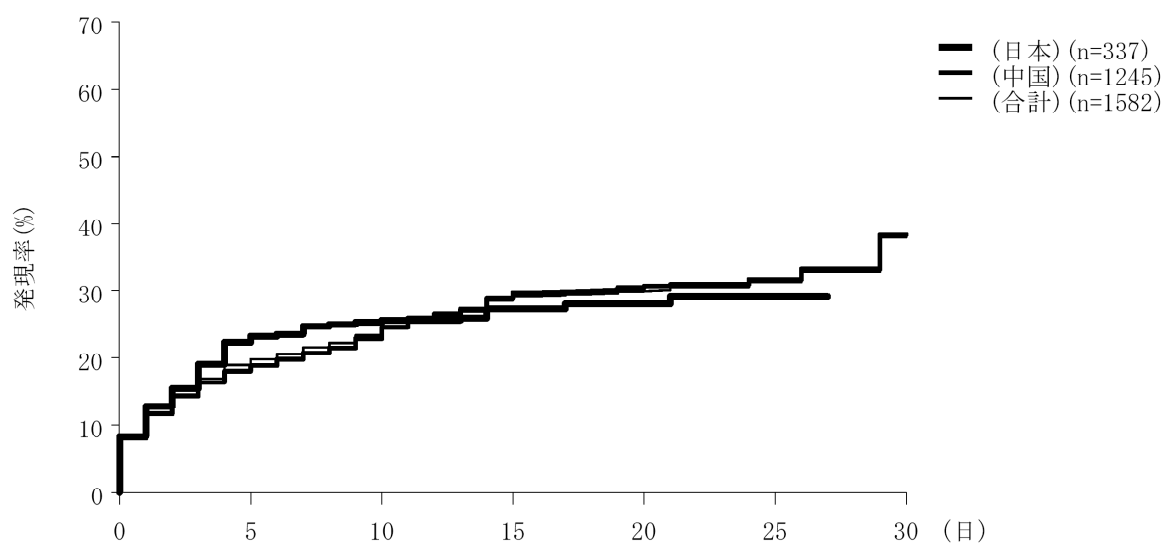


図 2.7.4.2.1-2 副作用発現の経日的推移＜感染症被験者＞

2.1.2 死亡

日本および中国の全臨床試験を通じ、治験薬投与中に死亡した被験者は認められなかった。

米国における死亡の一覧を付表 2.7.4-44 に示す。

1995 年の初回申請以降から 2004 年の用法・用量追加申請提出前までの間に FDA に報告した申請に使用した臨床試験でのレボフロキサシン投与被験者における死亡は 106 名であった。内訳は、重度腎障害患者を対象とした薬物動態試験 (M92-046) における 1 名、慢性気管支炎の急性増悪試験 (K90-070) における 1 名、複雑性尿路感染症・急性腎盂腎炎試験 (L91-058、L91-059) における 4 名、複雑性皮膚・皮膚組織感染症試験 (K90-074、L91-038、LOFBIV-SSS-040) における 6 名、市中肺炎試験 (K90-071、M92-075、LOFBIV-MULT-001、LOFBIV-PCAP-001、CAPSS-150、CAPSS-171) における 52 名、院内肺炎試験 (CAPSS-117) における 38 名、骨髄炎試験 (M92-027) における 2 名、熱性好中球減少症試験 (CAPSS-078) における 1 名、ならびに慢性細菌性前立腺炎試験 (CAPSS-101) における 1 名であった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が報告された被験者の一覧を付表 2.7.4-45 に示す (5.3.7.3 参照)。

感染症被験者 1582 名において、11 名が重篤な有害事象を発現した。このうち、4 名は日本第 III 相試験、7 名は中国第 III 相試験の被験者であった。非感染症被験者 154 名では重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象を重篤と判定した理由は、「生命を脅かすもの」が 1 名、「入院または入院期間の延長が必要であるもの」が 7 名、「その他の医学的に重要な事象」が 3 名であった。このうち、因果関係を否定できなかった重篤有害事象は「入院または入院期間の延長が必要であるもの」で急性肝障害を発現した 1 名であり、他の 10 名はいずれも因果関係が否定された。

重篤な副作用を発現した 1 名は、投与 4 日目に肝障害を発現したため、治験薬投与を中止し入院した。ALP、ALT (GPT) の著明上昇と他の肝機能値 (AST (GOT)、 γ -GTP) の上昇傾向が認められた。治験薬投与中に起こった事象であることから、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。一方で、他剤 (カロナール) 併用や飲酒歴 (登録日前日まで毎日焼酎 2 合程度) も確認されていることから、これらとの関連もあると考えられた。薬物療法 (強力ネオミノファーゲンシー) が行われ、発現から 25 日後に回復が確認された。重症度は中等度と判断された。

因果関係が否定された重篤有害事象の内訳は、「生命を脅かすもの」として肺の悪性新生物が、「入院または入院期間の延長が必要であるもの」としてはイレウス、带状疱疹、肺の悪性新生物、結核性胸膜炎、肺結核、大腿骨骨折が、「その他の医学的に重要な事象」として、再発膀胱癌、交通事故による顔面骨骨折、軟部組織損傷、手骨折がそれぞれ 1 名ずつであった。

米国安全性解析対象集団における重篤な有害事象発現被験者数を付表 2.7.4-46 に示す。

なお、CAPSS-101 試験（慢性細菌性前立腺炎の治療に対する追加承認申請時の試験）以前の試験では、重篤な有害事象は、被験者の健康（well-being）を大きく脅かす事象と定義されており、その内容は、死に至るもの、発現後直ちに生命を脅かすもの、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、治療のため入院または入院期間の延長が必要になるもの、外来での長期治療（6 カ月以上）が必要となるもの、永続的な後遺症を予防するために治療が必要であるもの、先天異常や癌を来すもの、あるいは過量投与と定義していた。CAPSS-101 試験開始（治験開始日：20 年 月）以降、重篤な有害事象の定義を変更し、重篤な有害事象は、死に至るもの、生命を脅かすもの、治療のための入院または入院期間の延長が必要であるもの、永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常／先天性欠損症をきたすもの、あるいは医学的に重大と考えられるもの（適切な医学的判断に基づき重大と考えられる状況、すなわち被験者を危険にさらし、本定義に記載の結果に至らないため内科的または外科的処置を必要とする事象）と定義した。また、治験薬投与開始後から、典型的には治験薬最終投与後 30 日目までに発現した事象を集計した。

米国安全性解析対象集団では、重篤な有害事象はレボフロキサシン投与被験者 6994 名の 5.8%（404 名）で発現した。比較的よく報告された重篤な有害事象（0.3% 以上）は、状態悪化 0.9%（60 名）、呼吸不全 0.4%（31 名）、呼吸困難 0.4%（31 名）、心不全 0.4%（25 名）および心停止 0.3%（23 名）であった。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 その他の重要な有害事象

2.7.4.1.1.2.1 で記述したとおり、「その他の重要な有害事象」とは、重篤なものを除く有害事象であり、「重度と判定された有害事象」および「中止に至った有害事象」を重要な有害事象とした。なお、中止に至った有害事象とは、日本第 III 相試験では治験薬投与の中止に至った有害事象とし、非感染症被験者を対象とした試験および中国第 III 相試験では治験の中止に至った有害事象とした。

その他の重要な有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1-10 に示し、日本と中国における呼吸器感染症被験者と尿路感染症被験者ごとの詳細は付表 2.7.4-47 に示す。非感染症被験者ではその他の重要な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.2.1-10 その他の重要な有害事象の発現状況

		感染症被験者			非感染症被験者		
		日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (118 名)	中国 (36 名)	計 (154 名)
全事象発現被験者数	有害事象	151(44.8)	425(34.1)	576(36.4)	8(6.8)	4(11.1)	12(7.8)
	副作用	93(27.6)	367(29.5)	460(29.1)	1(0.8)	1(2.8)	2(1.3)
重篤な事象(%)	有害事象	4(1.2)	7(0.6)	11(0.7)	0	0	0
	副作用	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0
非重篤の事象(%)	有害事象	149(44.2)	422(33.9)	571(36.1)	8(6.8)	4(11.1)	12(7.8)
	副作用	92(27.3)	367(29.5)	459(29.0)	1(0.8)	1(2.8)	2(1.3)
その他の重要な事象 ^{a)} (%)	有害事象	12(3.6)	41(3.3)	53(3.4)	0	0	0
	副作用	11(3.3)	38(3.1)	49(3.1)	0	0	0
重度の事象(%)	有害事象	0	8(0.6)	8(0.5)	0	0	0
	副作用	0	7(0.6)	7(0.4)	0	0	0
中止に至った事象 ^{b)} (%)	有害事象	12(3.6)	36(2.9)	48(3.0)	0	0	0
	副作用	11(3.3)	34(2.7)	45(2.8)	0	0	0
重要でない事象(%)	有害事象	141(41.8)	388(31.2)	529(33.4)	8(6.8)	4(11.1)	12(7.8)
	副作用	83(24.6)	335(26.9)	418(26.4)	1(0.8)	1(2.8)	2(1.3)

a：重篤な事象を除く重度、中止に至った事象のいずれかの事象。

b：日本 RTI 第 III 相試験、日本 UTI 第 III 相試験；治験薬の投与状況が「投与中止」と判定されたもの
中国第 III 相試験、日本錠剤間 BE 試験、日本第 I 相試験、日本腎機能 PK 試験、中国第 I 相試験；治験の中止に至った有害事象

2.1.4.1.1 重度の有害事象

重度の有害事象を発現した被験者の一覧を付表 2.7.4-48 に示す。

重篤なものを除いて重度と判定された有害事象は、感染症被験者 1582 名の 0.5% (8 名) に認められた。その内訳は、不眠症が 0.2% (3 名)、悪心 0.1% (2 名)、嘔吐 0.1% (2 名)、上気道感染が 0.1% (1 名)、浮動性めまい 0.1% (1 名)、動悸 0.1% (1 名)、乏尿 0.1% (1 名) であった。このうち、上気道感染は因果関係が否定され、重度の副作用発現率は 0.4% (7 名) であった。

いずれの重度の有害事象も、回復あるいは軽快が確認された。

非感染症被験者では重度の有害事象は認められなかった。

2.1.4.1.2 中止に至った有害事象

感染症被験者における中止に至った有害事象および副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1-11、12 に示し、詳細は付表 2.7.4-49、50 に示す。

重篤なものを除いて中止に至った有害事象は、感染症被験者 1582 名の 3.0% (48 名) に認められた。副作用の発現により治験薬の投与を中止した被験者は 2.8% (45 名) であった。

非感染症被験者においては、中止に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4.2.1-11 中止に至った有害事象発現状況＜感染症被験者＞

基本語 ^{a)}	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	基本語 ^{a)}	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)
浮動性めまい	3(0.9)	10(0.8)	13(0.8)	肝障害	1(0.3) ^{b)}	0	1(0.1) ^{b)}
嘔吐	3(0.9)	9(0.7)	12(0.8)	結核性胸膜炎	0	1(0.1) ^{b)}	1(0.1) ^{b)}
悪心	3(0.9)	7(0.6)	10(0.6)	肺の悪性新生物	0	1(0.1) ^{b)}	1(0.1) ^{b)}
不眠症	0	9(0.7)	9(0.6)	白血球減少症	0	1(0.1)	1(0.1)
頭痛	1(0.3)	5(0.4)	6(0.4)	眼部腫脹	0	1(0.1)	1(0.1)
腹痛	0	4(0.3)	4(0.3)	息詰まり感	0	1(0.1)	1(0.1)
下痢	2(0.6)	1(0.1)	3(0.2)	鼻出血	0	1(0.1)	1(0.1)
発疹	0	3(0.2)	3(0.2)	腹部不快感	0	1(0.1)	1(0.1)
胸部不快感	0	3(0.2)	3(0.2)	腹部膨満	0	1(0.1)	1(0.1)
異常感	2(0.6)	0	2(0.1)	口内乾燥	0	1(0.1)	1(0.1)
食欲不振	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	胃不快感	0	1(0.1)	1(0.1)
肺結核	0	2(0.2)	2(0.1)	肝機能異常	0	1(0.1)	1(0.1)
振戦	0	2(0.2)	2(0.1)	全身性皮疹	0	1(0.1)	1(0.1)
動悸	0	2(0.2)	2(0.1)	アルブミン尿	0	1(0.1)	1(0.1)
薬疹	0	2(0.2)	2(0.1)	倦怠感	0	1(0.1)	1(0.1)
四肢痛	0	2(0.2)	2(0.1)	血中クレアチニン 増加	0	1(0.1)	1(0.1)
胃腸炎	1(0.3)	0	1(0.1)	血中尿素増加	0	1(0.1)	1(0.1)
食欲減退	1(0.3)	0	1(0.1)	大腿骨骨折	0	1(0.1) ^{b)}	1(0.1) ^{b)}
感覚鈍麻	1(0.3)	0	1(0.1)				
眼瞼浮腫	1(0.3)	0	1(0.1)				
消化不良	1(0.3)	0	1(0.1)	合計	13(3.9)	39(3.1)	52(3.3)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : 重篤な有害事象

表 2.7.4.2.1-12 中止に至った副作用発現状況＜感染症被験者＞

基本語 ^{a)}	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	基本語 ^{a)}	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)
浮動性めまい	3(0.9)	10(0.8)	13(0.8)	消化不良	1(0.3)	0	1(0.1)
嘔吐	3(0.9)	9(0.7)	12(0.8)	肝障害	1(0.3) ^{b)}	0	1(0.1) ^{b)}
悪心	3(0.9)	7(0.6)	10(0.6)	白血球減少症	0	1(0.1)	1(0.1)
不眠症	0	9(0.7)	9(0.6)	振戦	0	1(0.1)	1(0.1)
頭痛	1(0.3)	5(0.4)	6(0.4)	眼部腫脹	0	1(0.1)	1(0.1)
腹痛	0	4(0.3)	4(0.3)	息詰まり感	0	1(0.1)	1(0.1)
下痢	2(0.6)	1(0.1)	3(0.2)	腹部不快感	0	1(0.1)	1(0.1)
発疹	0	3(0.2)	3(0.2)	腹部膨満	0	1(0.1)	1(0.1)
胸部不快感	0	3(0.2)	3(0.2)	口内乾燥	0	1(0.1)	1(0.1)
異常感	2(0.6)	0	2(0.1)	胃不快感	0	1(0.1)	1(0.1)
食欲不振	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	肝機能異常	0	1(0.1)	1(0.1)
動悸	0	2(0.2)	2(0.1)	全身性皮疹	0	1(0.1)	1(0.1)
薬疹	0	2(0.2)	2(0.1)	倦怠感	0	1(0.1)	1(0.1)
四肢痛	0	2(0.2)	2(0.1)	血中クレアチニン 増加	0	1(0.1)	1(0.1)
食欲減退	1(0.3)	0	1(0.1)				
感覚鈍麻	1(0.3)	0	1(0.1)				
眼瞼浮腫	1(0.3)	0	1(0.1)	合計	12(3.6)	34(2.7)	46(2.9)

発現被験者数 (%)

a: MedDRA/J V.10.0 b: 重篤な副作用

2.1.5 器官別または症候群別有害事象の解析

感染症被験者 1582 名における器官別大分類ごとの比較的良好にみられる（器官別大分類、日本・中国のいずれかで発現率 1%以上）有害事象発現率および副作用発現率を表 2.7.4.2.1-13、14 に示す。

器官別大分類ごとの比較的良好にみられる（日本・中国のいずれかで発現率 1%以上）有害事象とその発現率は、「臨床検査」が 16.4%（260 名）、「胃腸障害」が 10.4%（164 名）、「神経系障害」が 7.0%（110 名）、「精神障害」が 3.0%（48 名）、「皮膚および皮下組織障害」が 2.1%（33 名）、「全身障害および投与局所様態障害」が 2.1%（33 名）、「感染症および寄生虫症」が 2.0%（31 名）、「筋骨格系および結合組織障害」が 1.3%（21 名）、「代謝および栄養障害」が 1.3%（21 名）、「肝胆道系障害」が 1.0%（16 名）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.9%（14 名）であった。

また、器官別大分類ごとの比較的良好にみられる（日本・中国のいずれかで発現率 1%以上）副作用とその発現率は、「臨床検査」が 13.3%（211 名）、「胃腸障害」が 8.8%（139 名）、「神経系障害」が 5.8%（92 名）、「精神障害」が 2.8%（44 名）、「全身障害および投与局所様態障害」が 1.7%（27 名）、「皮膚および皮下組織障害」が 1.5%（24 名）、「代謝および栄養障害」が 1.0%（16 名）「肝胆道系障害」が 1.0%（16 名）、「筋

骨格系および結合組織障害」が 0.8%（13 名）であった。

このうち、レボフロキサシン等のキノロン系抗菌薬において特に留意すべき事象として、「胃腸障害」、「神経系障害」、「精神障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「肝胆道系障害」および「心臓障害」、キノロン系抗菌薬に限らず薬剤全般で留意すべき事象として「皮膚および皮膚組織障害」について詳細に記述する。「臨床検査」については、2.7.4.3 で詳細に記述する。

表 2.7.4.2.1-13 比較的良好にみられる（器官別大分類、日本・中国のいずれかで発現率 1%以上）
有害事象発現状況＜感染症被験者＞

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				計（1582 名）			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	134 (39.8)	27 (8.0)	0	151 (44.8)	386 (31.0)	66 (5.3)	11 (0.9)	425 (34.1)	520 (32.9)	93 (5.9)	11 (0.7)	576 (36.4)
臨床検査	60(17.8)	1(0.3)	0	60(17.8)	195 (15.7)	8(0.6)	0	200 (16.1)	255 (16.1)	9(0.6)	0	260 (16.4)
胃腸障害	39(11.6)	11(3.3)	0	47(13.9)	95(7.6)	20(1.6)	3(0.2)	117(9.4)	134(8.5)	31(2.0)	3(0.2)	164 (10.4)
神経系障害	24(7.1)	2(0.6)	0	26(7.7)	73(5.9)	12(1.0)	1(0.1)	84(6.7)	97(6.1)	14(0.9)	1(0.1)	110(7.0)
精神障害	6(1.8)	2(0.6)	0	8(2.4)	30(2.4)	7(0.6)	3(0.2)	40(3.2)	36(2.3)	9(0.6)	3(0.2)	48(3.0)
皮膚および皮下組織障害	9(2.7)	1(0.3)	0	10(3.0)	12(1.0)	11(0.9)	0	23(1.8)	21(1.3)	12(0.8)	0	33(2.1)
全身障害および投与局所状態	9(2.7)	1(0.3)	0	10(3.0)	21(1.7)	2(0.2)	0	23(1.8)	30(1.9)	3(0.2)	0	33(2.1)
感染症および寄生虫症	7(2.1)	6(1.8)	0	13(3.9)	13(1.0)	4(0.3)	1(0.1)	18(1.4)	20(1.3)	10(0.6)	1(0.1)	31(2.0)
筋骨格系および結合組織障害	4(1.2)	0	0	4(1.2)	11(0.9)	6(0.5)	0	17(1.4)	15(0.9)	6(0.4)	0	21(1.3)
代謝および栄養障害	3(0.9)	0	0	3(0.9)	15(1.2)	3(0.2)	0	18(1.4)	18(1.1)	3(0.2)	0	21(1.3)
肝胆道系障害	0	1(0.3)	0	1(0.3)	13(1.0)	2(0.2)	0	15(1.2)	13(0.8)	3(0.2)	0	16(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6(1.8)	1(0.3)	0	7(2.1)	6(0.5)	1(0.1)	0	7(0.6)	12(0.8)	2(0.1)	0	14(0.9)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

表 2.7.4.2.1-14 比較的良好とみられる（日本・中国のいずれかで器官別大分類、発現率 1%以上）
副作用発現状況＜感染症被験者＞

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				計（1582 名）			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
	83 (24.6)	14 (4.2)	0	93 (27.6)	334 (26.8)	50 (4.0)	7 (0.6)	367 (29.5)	417 (26.4)	64 (4.0)	7 (0.4)	460 (29.1)
臨床検査	31(9.2)	1(0.3)	0	31(9.2)	175 (14.1)	7(0.6)	0	180 (14.5)	206 (13.0)	8(0.5)	0	211 (13.3)
胃腸障害	32(9.5)	7(2.1)	0	37(11.0)	82(6.6)	18(1.4)	3(0.2)	102(8.2)	114(7.2)	25(1.6)	3(0.2)	139(8.8)
神経系障害	15(4.5)	2(0.6)	0	17(5.0)	64(5.1)	11(0.9)	1(0.1)	75(6.0)	79(5.0)	13(0.8)	1(0.1)	92(5.8)
精神障害	4(1.2)	1(0.3)	0	5(1.5)	29(2.3)	7(0.6)	3(0.2)	39(3.1)	33(2.1)	8(0.5)	3(0.2)	44(2.8)
全身障害および投与局所様態	6(1.8)	1(0.3)	0	7(2.1)	18(1.4)	2(0.2)	0	20(1.6)	24(1.5)	3(0.2)	0	27(1.7)
皮膚および皮下組織障害	5(1.5)	1(0.3)	0	6(1.8)	10(0.8)	8(0.6)	0	18(1.4)	15(0.9)	9(0.6)	0	24(1.5)
代謝および栄養障害	2(0.6)	0	0	2(0.6)	12(1.0)	2(0.2)	0	14(1.1)	14(0.9)	2(0.1)	0	16(1.0)
肝胆道系障害	0	1(0.3)	0	1(0.3)	13(1.0)	2(0.2)	0	15(1.2)	13(0.8)	3(0.2)	0	16(1.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	8(0.6)	5(0.4)	0	13(1.0)	8(0.5)	5(0.3)	0	13(0.8)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

2.1.5.1 胃腸障害

感染症被験者では「胃腸障害」の有害事象は 10.4%（164/1582）で認められ、因果関係が否定されなかった事象（副作用）は 8.8%（139/1582）であった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

感染症被験者 1582 名における「胃腸障害」の副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1-15 に示す。内訳は、悪心が 3.5%（55 名）、下痢と嘔吐がそれぞれ 1.4%（22 名）、胃不快感が 0.9%（15 名）、腹部膨満が 0.8%（12 名）、口内乾燥が 0.7%（11 名）、上腹部痛が 0.5%（8 名）、腹痛と胃腸障害がそれぞれ 0.4%（6 名）、消化不良と腹部不快感がそれぞれ 0.3%（5 名）、便秘が 0.3%（4 名）、胃食道逆流性疾患が 0.2%（3 名）、おくびが 0.1%（2 名）、心窩部不快感、下腹部痛、排便回数増加と舌乾燥がそれぞれ 0.1%（1 名）であった。

重症度別の副作用の内訳は、軽度が 7.2%（114 名）、中等度は 1.6%（25 名）、重度は 0.2%（3 名）であった。重度の副作用は、悪心が 0.1%（2 名）、嘔吐が 0.1%（2 名）であった。

副作用により投与中止に至った被験者は、全体で 1.3%（21 名）であった。内訳は、嘔吐が 0.8%（12 名）、悪心が 0.6%（10 名）、腹痛が 0.3%（4 名）、下痢が 0.2%（3 名）、腹部不快感、腹部膨満、口内乾燥、消化不良と胃不快感がそれぞれ 0.1%（1 名）であった（付表 2.7.4-50 参照）。

表 2.7.4.2.1-15 「胃腸障害」の重症度別副作用発現状況＜感染症被験者＞

器官別大分類 ^{a)}	日本 (337 名)				中国 (1245 名)				合計 (1582 名)			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
基本語 ^{a)}												
胃腸障害	32 (9.5)	7 (2.1)	0	37 (11.0)	82 (6.6)	18 (1.4)	3 (0.2)	102 (8.2)	114 (7.2)	25 (1.6)	3 (0.2)	139 (8.8)
悪心	11(3.3)	2(0.6)	0	13(3.9)	33(2.7)	7(0.6)	2(0.2)	42(3.4)	44(2.8)	9(0.6)	2(0.1)	55(3.5)
下痢	12(3.6)	3(0.9)	0	15(4.5)	5(0.4)	2(0.2)	0	7(0.6)	17(1.1)	5(0.3)	0	22(1.4)
嘔吐	7(2.1)	3(0.9)	0	10(3.0)	3(0.2)	7(0.6)	2(0.2)	12(1.0)	10(0.6)	10(0.6)	2(0.1)	22(1.4)
胃不快感	4(1.2)	1(0.3)	0	5(1.5)	9(0.7)	1(0.1)	0	10(0.8)	13(0.8)	2(0.1)	0	15(0.9)
腹部膨満	1(0.3)	0	0	1(0.3)	9(0.7)	2(0.2)	0	11(0.9)	10(0.6)	2(0.1)	0	12(0.8)
口内乾燥	0	0	0	0	10(0.8)	1(0.1)	0	11(0.9)	10(0.6)	1(0.1)	0	11(0.7)
上腹部痛	2(0.6)	0	0	2(0.6)	5(0.4)	1(0.1)	0	6(0.5)	7(0.4)	1(0.1)	0	8(0.5)
腹痛	1(0.3)	0	0	1(0.3)	3(0.2)	2(0.2)	0	5(0.4)	4(0.3)	2(0.1)	0	6(0.4)
胃腸障害	0	0	0	0	5(0.4)	1(0.1)	0	6(0.5)	5(0.3)	1(0.1)	0	6(0.4)
消化不良	3(0.9)	1(0.3)	0	4(1.2)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	4(0.3)	1(0.1)	0	5(0.3)
腹部不快感	0	0	0	0	4(0.3)	1(0.1)	0	5(0.4)	4(0.3)	1(0.1)	0	5(0.3)
便秘	1(0.3)	0	0	1(0.3)	3(0.2)	0	0	3(0.2)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
おくび	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
心窩部不快感	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
下腹部痛	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
排便回数増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
舌乾燥	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)

発現被験者数 (%) ; 同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a : MedDRA/J V.10.0

「胃腸障害」の副作用の経日的発現状況を付表 2.7.4-51 に示す。「胃腸障害」の副作用の 80%以上が投与 4 日目までに発現した。

なお、「胃腸障害」の副作用を発現した被験者の背景情報を付表 2.7.4-52 に示す。

日本第 I 相試験 (5.3.3.1-1) で、健康成人におけるレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回 7 日間反復投与の腸内細菌叢に及ぼす影響について検討した。腸内細菌叢の推移を図 2.7.4.2-3 に示した。

レボフロキサシン投与において、好気性菌については投与期間中に若干の総菌数の減少 (投与開始前 (投与 2 日前~1 日目) : 7.61 log CFU/g → 投与 4~6 日目 : 6.47 log CFU/g) が認められたが、初回投与から 14 日目 (投与終了後 7 日目) には、投与開始前の菌数にほぼ回復していた。一方、嫌気性菌については投与開始前 (投与 2 日前~1 日目) から 28 日目 (投与終了後 21 日目) まで、総菌数にほとんど変動はなかった。また、いずれの被験者にも *C. difficile* は検出されず、同毒素も検出されなかった。

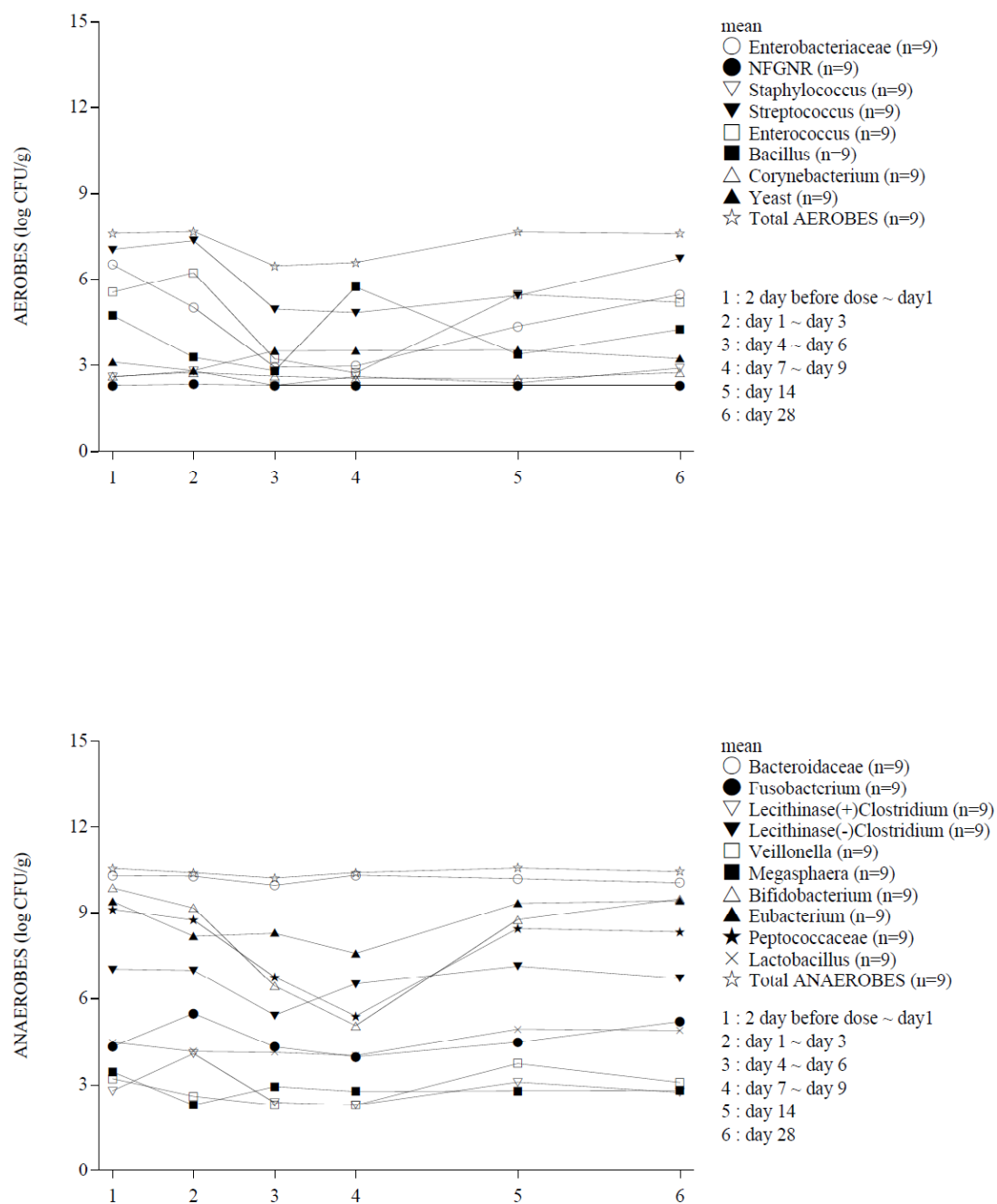


図 2.7.4.2.1-3 健康成人に対するレボフロキサシン反復投与における
腸内細菌叢推移（日本第Ⅰ相試験）

2.1.5.2 神経系障害

感染症被験者では「神経系障害」の有害事象は 7.0% (110/1582) で認められ、因果関係が否定されなかった事象 (副作用) は 5.8% (92/1582) であった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

感染症被験者 1582 名における「神経系障害」の副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1-16 に示す。内訳は、浮動性めまいが 3.7% (59 名)、頭痛が 1.5% (23 名)、睡眠の質低下が 0.5% (8 名)、傾眠が 0.4% (6 名)、味覚異常と感覚鈍麻がそれぞれ 0.3% (4 名)、振戦と精神的機能障害がそれぞれ 0.2% (3 名)、失神が 0.1% (1 名) であった。

重症度別の副作用の内訳は、軽度が 5.0% (79 名)、中等度は 0.8% (13 名)、重度は 0.1% (1 名) であった。重度の副作用は浮動性めまいであった。

副作用により投与中止に至った被験者は、全体で 1.0% (16 名) であった。内訳は、浮動性めまいが 0.8% (13 名)、頭痛が 0.4% (6 名)、感覚鈍麻と振戦がそれぞれ 0.1% (1 名) であった (付表 2.7.4-50 参照)。

表 2.7.4.2.1-16 「神経系障害」の重症度別副作用発現状況<感染症被験者>

器官別大分類 ^{a)}	日本 (337 名)				中国 (1245 名)				合計 (1582 名)			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
神経系障害	15(4.5)	2(0.6)	0	17(5.0)	64(5.1)	11(0.9)	1(0.1)	75(6.0)	79(5.0)	13(0.8)	1(0.1)	92(5.8)
浮動性めまい	4(1.2)	2(0.6)	0	6(1.8)	43(3.5)	9(0.7)	1(0.1)	53(4.3)	47(3.0)	11(0.7)	1(0.1)	59(3.7)
頭痛	8(2.4)	0	0	8(2.4)	10(0.8)	5(0.4)	0	15(1.2)	18(1.1)	5(0.3)	0	23(1.5)
睡眠の質低下	0	0	0	0	7(0.6)	1(0.1)	0	8(0.6)	7(0.4)	1(0.1)	0	8(0.5)
傾眠	0	0	0	0	6(0.5)	0	0	6(0.5)	6(0.4)	0	0	6(0.4)
味覚異常	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
感覚鈍麻	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	3(0.2)	1(0.1)	0	4(0.3)
振戦	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	2(0.1)	1(0.1)	0	3(0.2)
精神的機能障害	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
失神	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)

発現被験者数 (%) ; 同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a : MedDRA/J V.10.0

「神経系障害」の副作用の経日的発現状況を付表 2.7.4-53 に示す。「神経系障害」の副作用の 80%以上が投与 5 日目までに発現した。

なお、「神経系障害」の副作用を発現した被験者の背景情報を付表 2.7.4-54 に示す。

2.1.5.3 精神障害

感染症被験者では「精神障害」の有害事象は 3.0% (48/1582) で認められ、因果関係が否定されなかった事象（副作用）は 2.8% (44/1582) であった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

感染症被験者 1582 名における「精神障害」の副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1-17 に示す。内訳は、不眠症が 2.3% (37 名)、初期不眠症が 0.2% (3 名)、睡眠異常が 0.1% (2 名)、感情不安定と激越がそれぞれ 0.1% (1 名) であった。

重症度別の副作用の内訳は、軽度が 2.1% (33 名)、中等度は 0.5% (8 名)、重度は 0.2% (3 名) であった。重度の副作用は、不眠症 0.2% (3 名) であった。

投与中止に至った副作用は、不眠症 0.6% (9 名) であった（付表 2.7.4-50 参照）。

表 2.7.4.2.1-17 「精神障害」の重症度別副作用発現状況＜感染症被験者＞

器官別大分類 ^{a)}	日本 (337 名)				中国 (1245 名)				合計 (1582 名)			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
精神障害	4(1.2)	1(0.3)	0	5(1.5)	29(2.3)	7(0.6)	3(0.2)	39(3.1)	33(2.1)	8(0.5)	3(0.2)	44(2.8)
不眠症	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	26(2.1)	6(0.5)	3(0.2)	35(2.8)	27(1.7)	7(0.4)	3(0.2)	37(2.3)
初期不眠症	2(0.6)	0	0	2(0.6)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
睡眠異常	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.1)
感情不安定	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
激越	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)

発現被験者数 (%)；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

「精神障害」の副作用の経日的発現状況を付表 2.7.4-55 に示す。「精神障害」の副作用の 80%以上が投与 3 日目までに発現した。

2.1.5.4 皮膚および皮下組織障害

感染症被験者では「皮膚および皮下組織障害」の有害事象は 2.1% (33/1582) で認められ、因果関係が否定されなかった事象（副作用）は 1.5% (24/1582) であった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

感染症被験者 1582 名における「皮膚および皮下組織障害」の副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1-18 に示す。内訳は、発疹が 0.8% (13 名)、そう痒症が 0.5% (8 名)、薬疹が 0.1% (2 名)、紅斑、多汗症と全身性皮疹がそれぞれ 0.1% (1 名) であった。

重症度別の副作用の内訳は、軽度が 0.9% (15 名)、中等度は 0.6% (9 名) であり、重度の副作用は認められなかった。

副作用により投与中止に至った被験者は、全体で 0.4% (6 名) であった。内訳は発疹が 0.2% (3 名)、薬疹が 0.1% (2 名)、全身性皮疹が 0.1% (1 名) であった（付表 2.7.4-50 参照）。

表 2.7.4.2.1-18 「皮膚および皮下組織障害」の重症度別副作用発現状況＜感染症被験者＞

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
皮膚および皮下組織障害	5(1.5)	1(0.3)	0	6(1.8)	10(0.8)	8(0.6)	0	18(1.4)	15(0.9)	9(0.6)	0	24(1.5)
発疹	3(0.9)	1(0.3)	0	4(1.2)	5(0.4)	4(0.3)	0	9(0.7)	8(0.5)	5(0.3)	0	13(0.8)
そう痒症	1(0.3)	0	0	1(0.3)	4(0.3)	3(0.2)	0	7(0.6)	5(0.3)	3(0.2)	0	8(0.5)
薬疹	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.1)
紅斑	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
多汗症	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
全身性皮疹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

「皮膚および皮下組織障害」の副作用の経日的発現状況を付表 2.7.4-56 に示す。「皮膚および皮下組織障害」の副作用の 80%以上が投与 4 日目までに発現した。

2.1.5.5 筋骨格系および結合組織障害

感染症被験者における「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象は 1.3%(21/1582) で認められ、因果関係が否定されなかった事象（副作用）は 0.8%（13/1582）であった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。キノロン系抗菌薬の副作用としてよく知られている腱障害、腱炎は、有害事象としては認められなかった。

感染症被験者 1582 名における「筋骨格系および結合組織障害」の副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1-19 に示す。感染症被験者では副作用は 0.8%（13 名）で認められ、その内訳は四肢痛が 0.3%（4 名）、関節痛が 0.2%（3 名）、背部痛と筋力低下が 0.1%（2 名）、筋骨格痛と関節腫脹が 0.1%（1 名）であった。

重症度別の副作用の内訳は、軽度が 0.5%（8 名）、中等度は 0.3%（5 名）であり、重度の副作用は認められなかった。

投与中止に至った副作用は、四肢痛 0.1%（2 名）であった（付表 2.7.4-50 参照）。

表 2.7.4.2.1-19 「筋骨格系および結合組織障害」の重症度別副作用発現状況＜感染症被験者＞

器官別大分類 ^{a)}	日本 (337 名)				中国 (1245 名)				合計 (1582 名)			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	8(0.6)	5(0.4)	0	13(1.0)	8(0.5)	5(0.3)	0	13(0.8)
四肢痛	0	0	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	4(0.3)	2(0.1)	2(0.1)	0	4(0.3)
関節痛	0	0	0	0	2(0.2)	1(0.1)	0	3(0.2)	2(0.1)	1(0.1)	0	3(0.2)
背部痛	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
筋力低下	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.1)
筋骨格痛	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
関節腫脹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)

発現被験者数 (%)；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

「筋骨格系および結合組織障害」の副作用の経日的発現状況を付表 2.7.4-57 に示す。

「筋骨格系および結合組織障害」の副作用の 80%以上が投与 8 日目までに発現した。

2.1.5.6 肝胆道系障害

感染症被験者における「肝胆道系障害」の有害事象の発現率は 1.0% (16/1582) であり、すべて副作用と判定された。

感染症被験者 1582 名における副作用の内訳は、肝機能異常 0.9% (15 名) と肝障害 0.1% (1 名) であった (付表 2.7.4-19 参照)。

重症度別の副作用の内訳は、軽度が 0.8% (13 名)、中等度は 0.2% (3 名) であり、重度の副作用は認められなかった。中等度と判断されたうち 1 名は、肝障害で治験薬投与を中止し入院し、重篤と判断された (2.7.4.2.1.3 参照)。

本重篤な有害事象以外に、投与中止に至った副作用は、肝機能異常 0.1% (1 名) であった (付表 2.7.4-50 参照)。

また、器官別大分類「臨床検査」のうち、「副作用の重篤度分類基準」(「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」平成 4 年 6 月 29 日付 薬安第 80 号参照) を参考に、肝胆道系の副作用として ALT (GPT)、AST (GOT)、総ビリルビン、LDH、 γ -GTP、ALP の異常変動について検討した。肝胆道系の副作用発現状況を表 2.7.4.2.1-20 に示す。

表 2.7.4.2.1-20 肝胆道系の副作用発現状況＜感染症被験者＞

器官別大分類 ^{a)} 基本語 ^{a)}	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	合計 (1582 名)
肝胆道系の副作用の合計	11(3.3)	77(6.2)	88(5.6)
肝胆道系障害			
肝機能異常 ^{b)} (異常変動 ^{c)} : ALT (GPT) 15 名、AST (GOT) 13 名、総ビリルビン 3 名、LDH 2 名、 γ -GTP 5 名、ALP 1 名)	0	15(1.2)	15(0.9)
肝障害 ^{d)} (異常変動 ^{c)} : ALT (GPT) 1 名、ALP 1 名)	1(0.3)	0	1(0.1)
臨床検査 ^{c)}			
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6(1.8)	23(1.8)	29(1.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	26(2.1)	26(1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(1.5)	17(1.4)	22(1.4)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(1.5)	5(0.4)	10(0.6)
血中ビリルビン増加	2(0.6)	8(0.6)	10(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.6)	3(0.2)	5(0.3)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	1(0.1)	1(0.1)

発現被験者数 (%)

a: MedDRA/J V.10.0 b: ALT (GPT) の異常変動が認められた被験者は 15 名、AST (GOT) は 13 名、総ビリルビンは 3 名、LDH は 2 名、 γ -GTP は 5 名、ALP は 1 名であった。 c: 重複症例あり (詳細は 5.3.7.4 参照) d: ALT (GPT)、ALP の異常変動が認められた。

器官別大分類「肝胆道系障害」の「肝機能異常」で報告された被験者 15 名のうち、ALT (GPT) の異常変動が認められたのは 15 名、AST (GOT) は 13 名、総ビリルビンは 3 名、LDH は 2 名、 γ -GTP は 5 名、ALP は 1 名であった。「肝障害」で報告された被験者 1 名では、ALT (GPT)、ALP の異常変動が認められた。

これらの異常変動を含めて、「副作用の重篤度分類基準」に従って、グレード分類を行ったところ、グレード 3 に相当する副作用として ALT (GPT) の異常変動が 1 名に認められた (表 2.7.4.2.1-21 参照)。投与前 49 IU/L (施設基準値 5-40 /L) から投与 14 日後 (投与終了/中止時) に 560 IU/L、投与 21 日後に 592 IU/L まで ALT (GPT) が上昇した。投与 21 日後より薬物療法 (チオプロニン) を開始したところ、投与 54 日後 (発現から 40 日後) には 35 IU/L に低下しており、回復が確認された。AST (GOT) の上昇も同時に認められており肝機能異常とされ、重症度は中等度、因果関係は明らかに関連ありと判断された (5.3.7.4 参照)。

なお、肝胆道系の副作用を発現した被験者の背景情報を付表 2.7.4-58 に示す。

表 2.7.4.2.1-21 肝胆道系の副作用を発現した被験者における臨床検査値グレード分類
 <感染症被験者>

臨床検査値	グレード 1 ^{a)}		グレード 2 ^{a)}		グレード 3 ^{a)}		合計
	日本	中国	日本	中国	日本	中国	
ALT ^{b)}	6(1.8)	29(2.3)	1(0.3)	8(0.6)	0	1(0.1)	45(2.8)
AST ^{b)}	3(0.9)	25(2.0)	2(0.6)	5(0.4)	0	0	35(2.2)
総ビリルビン ^{c)}	2(0.6)	11(0.9)	0	0	0	0	13(0.8)
ALP ^{d)}	2(0.6)	4(0.3)	1(0.3)	0	0	0	7(0.4)
γ-GTP ^{e)}	5(1.5)	11(0.9)	-	-	-	-	16(1.0)
LDH ^{e)}	0	28(2.2)	-	-	-	-	28(1.8)

発現被験者数(%)、安全性評価対象集団；日本 337 名、中国 1245 名、合計 1582 名

a：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」平成 4 年 6 月 29 日付 薬安第 80 号

b：グレード 1；正常値上限の 1.25 倍以上 2.5 倍未満または実測値が 100 未満、グレード 2；正常値上限の 2.5 倍以上 12 倍未満または実測値が 100 以上 500 未満、グレード 3；正常値上限の 12 倍以上または実測値が 500 以上

c：グレード 1；実測値が 1.6 以上 3.0 未満、グレード 2；実測値が 3.0 以上 10 未満、グレード 3；実測値が 10 以上

d：グレード 1；正常値上限の 1.25 倍以上 2.5 倍未満、グレード 2；正常値上限の 2.5 倍以上 5 倍未満、グレード 3；正常値上限の 5 倍以上

e：グレード 1；正常値上限の 1.5 倍以上、グレード 2、3 の規定なし

ただし、上記の b、c、d、e のグレード分類に該当しない場合は、グレード 1 として集計する。

2.1.5.7 心臓障害

感染症被験者では「心臓障害」の有害事象は 0.8% (13/1582) で認められ、因果関係が否定されなかった事象（副作用）は 0.6% (10/1582) であった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

感染症被験者 1582 名における「心臓障害」の副作用の発現状況を表 2.7.4.2.1-22 に示す。内訳は、動悸が 0.6% (9 名)、徐脈が 0.1% (1 名) であった。

重症度別の副作用の内訳は、軽度が 0.4% (7 名)、中等度は 0.1% (2 名)、重度は 0.1% (1 名) であった。重度の副作用は、動悸が 0.1% (1 名) であった。

投与中止に至った副作用は、動悸 0.1% (2 名) であった（付表 2.7.4-50 参照）。

キノロン系抗菌薬の副作用のひとつとして QT/QTc 間隔延長作用が注目されている。QT/QTc 間隔に与える影響について検討した結果については、「2.7.4.4.2.2 QT 間隔に及ぼす影響の評価」の項に記述する。

表 2.7.4.2.1-22 「心臓障害」の重症度別副作用発現状況＜感染症被験者＞

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
心臓障害	1(0.3)	0	0	1(0.3)	6(0.5)	2(0.2)	1(0.1)	9(0.7)	7(0.4)	2(0.1)	1(0.1)	10(0.6)
動悸	1(0.3)	0	0	1(0.3)	5(0.4)	2(0.2)	1(0.1)	8(0.6)	6(0.4)	2(0.1)	1(0.1)	9(0.6)
徐脈	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

「心臓障害」の副作用の経日的発現状況を付表 2.7.4-59 に示す。「心臓障害」の副作用の 80%以上が投与 3 日目までに発現した。

2.1.6 薬物動態パラメータ別有害事象発現状況〔薬物動態解析対象集団（安全性）〕

2.1.6.1 薬物動態パラメータ別有害事象発現状況〔薬物動態解析対象集団（安全性）〕

2.1.6.1.1 器官ごとの薬物動態パラメータ別有害事象発現状況〔薬物動態解析対象集団（安全性）〕

日本 RTI 第 III 相試験および中国第 III 相試験の呼吸器感染症を対象とした臨床試験における安全性解析対象被験者のうち、薬物動態の評価が可能な被験者を薬物動態解析対象集団（安全性）とした。薬物動態解析対象集団（安全性）における薬物動態パラメータ別有害事象発現状況を付表 2.7.4-75～77 に示した。

$C_{\max}$ 別の有害事象発現率は $5 \mu\text{g/mL}$ 未満で 49.5% (55/111)、 $5 \mu\text{g/mL}$ 以上 $10 \mu\text{g/mL}$ 未満で 54.6% (107/196)、 $10 \mu\text{g/mL}$ 以上で 62.5% (5/8) であった。 C_{24h} 別の有害事象発現率は $0.5 \mu\text{g/mL}$ 未満で 54.2% (58/107)、 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以上 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 未満で 51.6% (64/124)、 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 以上で 53.6% (45/84) であった。 AUC_{0-24h} 別の有害事象発現率は $50 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 未満で 53.2% (42/79)、 $50 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 以上 $100 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 未満で 51.9% (107/206)、 $100 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 以上で 60.0% (18/30) であった。

レボフロキサシン等のキノロン系抗菌薬において注目されている、「胃腸障害」、「神経系障害」、「精神障害」、「皮膚および皮膚組織障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「肝胆道系の有害事象」および「心臓障害」のうち、薬物動態解析対象集団（安全性）で 5 名以上に認められた事象について、薬物動態パラメータ別有害事象発現状況（器官別）を表 2.7.4.2.1-23～25 に示す。

表 2.7.4.2.1-23 器官ごとの $C_{\max}$ 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞

器官別大分類 ^{b)}	$C_{\max} 5 \mu\text{g/mL}$ 未満 ^{a)}			$C_{\max} 5 \mu\text{g/mL}$ 以上 $10 \mu\text{g/mL}$ 未満 ^{a)}			$C_{\max} 10 \mu\text{g/mL}$ 以上 ^{a)}		
	日本 (39 名)	中国 (72 名)	計 (111 名)	日本 (104 名)	中国 (92 名)	計 (196 名)	日本 (8 名)	中国 (0 名)	計 (8 名)
	20(51.3)	35(48.6)	55(49.5)	64(61.5)	43(46.7)	107(54.6)	5(62.5)	—	5(62.5)
胃腸障害	5(12.8)	4(5.6)	9(8.1)	23(22.1)	10(10.9)	33(16.8)	1(12.5)	—	1(12.5)
神経系障害	3(7.7)	6(8.3)	9(8.1)	16(15.4)	8(8.7)	24(12.2)	1(12.5)	—	1(12.5)
精神障害	2(5.1)	5(6.9)	7(6.3)	4(3.8)	5(5.4)	9(4.6)	0	—	0
皮膚および皮下組織障害	2(5.1)	2(2.8)	4(3.6)	3(2.9)	3(3.3)	6(3.1)	0	—	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2(2.8)	2(1.8)	0	2(2.2)	2(1.0)	2(25.0)	—	2(25.0)
肝胆道系の有害事象 ^{c)}	9(23.1)	10(13.9)	19(17.1)	4(3.8)	3(3.3)	7(3.6)	2(25.0)	—	2(25.0)

発現被験者数 (%)

a: $C_{\max}$ はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 b: MedDRA/J V.10.0 c: 肝胆道系の有害事象については、器官別大分類「肝胆道系障害」および器官別大分類「臨床検査」のうち ALT (GPT)、AST (GOT)、総ビリルビン、LDH、 γ -GTP、ALP の異常変動について検討した。

表 2.7.4.2.1-24 器官ごとの C_{24h} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞

	C _{24h} 0.5 µg/mL 未満 ^{a)}			C _{24h} 0.5 µg/mL 以上 1.0 µg/mL 未満 ^{a)}			C _{24h} 1.0 µg/mL 以上 ^{a)}		
	日本 (38 名)	中国 (69 名)	計 (107 名)	日本 (61 名)	中国 (63 名)	計 (124 名)	日本 (52 名)	中国 (32 名)	計 (84 名)
器官別大分類 ^{b)}	26(68.4)	32(46.4)	58(54.2)	35(57.4)	29(46.0)	64(51.6)	28(53.8)	17(53.1)	45(53.6)
胃腸障害	9(23.7)	6(8.7)	15(14.0)	12(19.7)	5(7.9)	17(13.7)	8(15.4)	3(9.4)	11(13.1)
神経系障害	6(15.8)	3(4.3)	9(8.4)	9(14.8)	5(7.9)	14(11.3)	5(9.6)	6(18.8)	11(13.1)
精神障害	2(5.3)	1(1.4)	3(2.8)	1(1.6)	2(3.2)	3(2.4)	3(5.8)	7(21.9)	10(11.9)
皮膚および皮下組織障害	4(10.5)	0	4(3.7)	1(1.6)	3(4.8)	4(3.2)	0	2(6.3)	2(2.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	2(2.9)	2(1.9)	0	1(1.6)	1(0.8)	2(3.8)	1(3.1)	3(3.6)
肝胆道系の有害事象 ^{c)}	4(10.5)	6(8.7)	10(9.3)	7(11.5)	4(6.3)	11(8.9)	4(7.7)	3(9.4)	7(8.3)

発現被験者数 (%)

a: C_{24h} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 b: MedDRA/J V.10.0 c: 肝胆道系の有害事象については、器官別大分類「肝胆道系障害」および器官別大分類「臨床検査」のうち ALT (GPT)、AST (GOT)、総ビリルビン、LDH、γ-GTP、ALP の異常変動について検討した。

表 2.7.4.2.1-25 器官ごとの AUC_{0-24h} 別有害事象発現状況

＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞

	AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL 未満 ^{a)}			AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL 以上 100 µg・h/mL 未満 ^{a)}			AUC _{0-24h} 100 µg・h/mL 以上 ^{a)}		
	日本 (23 名)	中国 (56 名)	計 (79 名)	日本 (102 名)	中国 (104 名)	計 (206 名)	日本 (26 名)	中国 (4 名)	計 (30 名)
器官別大分類 ^{b)}	16(69.6)	26(46.4)	42(53.2)	57(55.9)	50(48.1)	107(51.9)	16(61.5)	2(50.0)	18(60.0)
胃腸障害	5(21.7)	5(8.9)	10(12.7)	19(18.6)	8(7.7)	27(13.1)	5(19.2)	1(25.0)	6(20.0)
神経系障害	2(8.7)	4(7.1)	6(7.6)	16(15.7)	10(9.6)	26(12.6)	2(7.7)	0	2(6.7)
精神障害	2(8.7)	2(3.6)	4(5.1)	2(2.0)	6(5.8)	8(3.9)	2(7.7)	2(50.0)	4(13.3)
皮膚および皮下組織障害	4(17.4)	0	4(5.1)	1(1.0)	5(4.8)	6(2.9)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2(3.6)	2(2.5)	0	2(1.9)	2(1.0)	2(7.7)	0	2(6.7)
肝胆道系の有害事象 ^{c)}	4(17.4)	7(12.5)	11(13.9)	9(8.8)	6(5.8)	15(7.3)	2(7.7)	0	2(6.7)

発現被験者数 (%)

a: AUC_{0-24h} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 b: MedDRA/J V.10.0 c: 肝胆道系の有害事象については、器官別大分類「肝胆道系障害」および器官別大分類「臨床検査」のうち ALT (GPT)、AST (GOT)、総ビリルビン、LDH、γ-GTP、ALP の異常変動について検討した。

有害事象全体およびこれらの器官ごとの有害事象について、薬物動態パラメータを説明変数としたロジスティック回帰分析により、濃度反応関係を評価した（付表 2.7.4-78、付図 2.7.4-5～11）。「筋骨格系および結合組織障害」では C_{max} {P=0.012、オッズ比（95%信頼区間）；1.554（1.100-2.196）}、C_{24h} {P=0.010、オッズ比（95%信頼区間）；1.908（1.164-3.129）}、AUC_{0-24h} {P=0.005、オッズ比（95%信頼区間）；1.023（1.007-1.039）} において有意な濃度反応関係が認められた。薬物動態パラメータと「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現／非発現の関係図を図 2.7.4.2.1-4 に示す。また、「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の内訳を表 2.7.4.2.1-26～28 に示す。

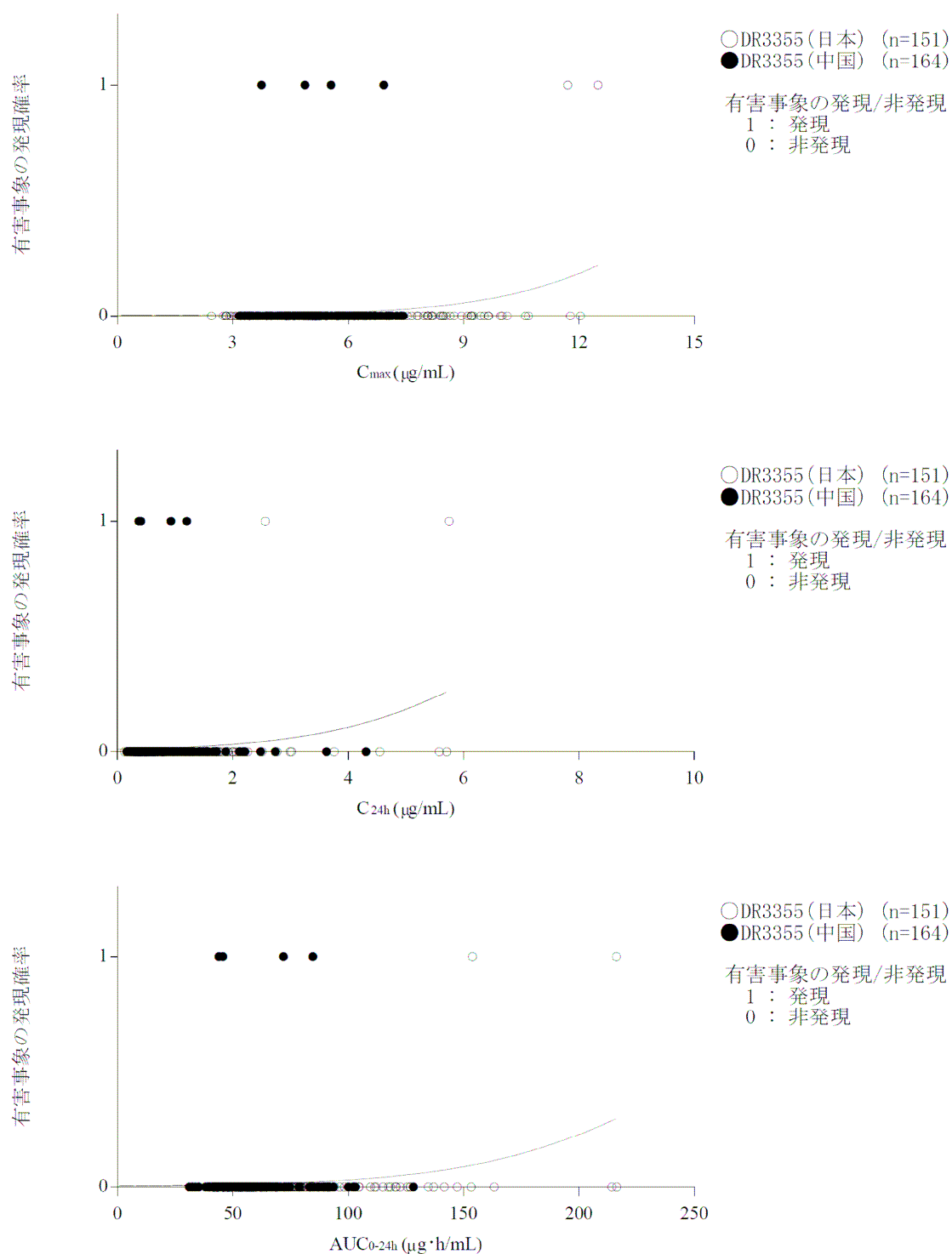


図 2.7.4.2.1-4 薬物動態パラメータと有害事象の発現／非発現の関係図
(筋骨格系および結合組織障害) <薬物動態解析対象集団 (安全性)>

表 2.7.4.2.1-26 「筋骨格系および結合組織障害」の C_{max} 別有害事象発現状況

<薬物動態解析対象集団（安全性）>

器官別大分類 ^{a)}	C _{max} 5 µg/mL 未満 ^{b)}			C _{max} 5 µg/mL 以上 10 µg/mL 未満 ^{b)}			C _{max} 10 µg/mL 以上 ^{b)}			
	基本語 ^{a)}	日本 (39 名)	中国 (72 名)	計 (111 名)	日本 (104 名)	中国 (92 名)	計 (196 名)	日本 (8 名)	中国 (0 名)	計 (8 名)
筋骨格系および結合組織障害		0	2(2.8)	2(1.8)	0	2(2.2)	2(1.0)	2(25.0)	－	2(25.0)
関節痛		0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	－	0
背部痛		0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	－	0
筋痙縮		0	0	0	0	0	0	1(12.5)	－	1(12.5)
筋力低下		0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	1(12.5)	－	1(12.5)
筋痛		0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	－	0

発現被験者数 (%)

a: MedDRA/J V.10.0 b: C_{max} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定表 2.7.4.2.1-27 「筋骨格系および結合組織障害」の C_{24h} 別有害事象発現状況

<薬物動態解析対象集団（安全性）>

器官別大分類 ^{a)}	C _{24h} 0.5 µg/mL 未満 ^{a)}			C _{24h} 0.5 µg/mL 以上 1.0 µg/mL 未満 ^{a)}			C _{24h} 1.0 µg/mL 以上 ^{a)}			
	基本語 ^{a)}	日本 (38 名)	中国 (69 名)	計 (107 名)	日本 (61 名)	中国 (63 名)	計 (124 名)	日本 (52 名)	中国 (32 名)	計 (84 名)
筋骨格系および結合組織障害		0	2(2.9)	2(1.9)	0	1(1.6)	1(0.8)	2(3.8)	1(3.1)	3(3.6)
関節痛		0	0	0	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
背部痛		0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
筋痙縮		0	0	0	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
筋力低下		0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	1(1.9)	0	1(1.2)
筋痛		0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0

発現被験者数 (%)

a: MedDRA/J V.10.0 b: C_{24h} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定表 2.7.4.2.1-28 「筋骨格系および結合組織障害」の AUC_{0-24h} 別有害事象発現状況

<薬物動態解析対象集団（安全性）>

器官別大分類 ^{a)}	AUC _{0-24h} 50 μg・h/mL 未満 ^{a)}			AUC _{0-24h} 50 μg・h/mL 以上 100 μg・h/mL 未満 ^{a)}			AUC _{0-24h} 100 μg・h/mL 以上 ^{a)}			
	基本語 ^{a)}	日本 (23 名)	中国 (56 名)	計 (79 名)	日本 (102 名)	中国 (104 名)	計 (206 名)	日本 (26 名)	中国 (4 名)	計 (30 名)
筋骨格系および結合組織障害		0	2(3.6)	2(2.5)	0	2(1.9)	2(1.0)	2(7.7)	0	2(6.7)
関節痛		0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
背部痛		0	1(1.8)	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
筋痙縮		0	0	0	0	0	0	1(3.8)	0	1(3.3)
筋力低下		0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	1(3.8)	0	1(3.3)
筋痛		0	1(1.8)	1(1.3)	0	0	0	0	0	0

発現被験者数 (%)

a: MedDRA/J V.10.0 b: AUC_{0-24h} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

2.1.6.1.2 基本語ごとの薬物動態パラメータ別有害事象発現状況〔薬物動態解析対象集団（安全性）〕

薬物動態解析対象集団（安全性）で5名以上に認められた事象（基本語）について、薬物動態パラメータ別有害事象発現状況を表2.7.4.2.1-29～31に示す。なお、すべての事象の薬物動態パラメータ別有害事象発現状況については付表2.7.4-75～77に示した。

これらの事象について、薬物動態パラメータを説明変数としたロジスティック回帰分析により、濃度反応関係を評価した（付表2.7.4-79、付図2.7.4-12～25）。有意な濃度反応関係が認められた事象はなかった。

表 2.7.4.2.1-29 5名以上に認められた有害事象（基本語）の $C_{\max}$ 別発現状況
＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞

	$C_{\max}$ 5 $\mu\text{g/mL}$ 未満 ^{a)}			$C_{\max}$ 5 $\mu\text{g/mL}$ 以上 10 $\mu\text{g/mL}$ 未満 ^{a)}			$C_{\max}$ 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上 ^{a)}		
	日本 (39名)	中国 (72名)	計 (111名)	日本 (104名)	中国 (92名)	計 (196名)	日本 (8名)	中国 (0名)	計 (8名)
基本語 ^{b)}	20(51.3)	35(48.6)	55(49.5)	64(61.5)	43(46.7)	107(54.6)	5(62.5)	－	5(62.5)
好酸球数増加	2(5.1)	0	2(1.8)	14(13.5)	7(7.6)	21(10.7)	0	－	0
白血球数減少	0	10(13.9)	10(9.0)	3(2.9)	8(8.7)	11(5.6)	1(12.5)	－	1(12.5)
悪心	5(12.8)	2(2.8)	7(6.3)	8(7.7)	5(5.4)	13(6.6)	0	－	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5(12.8)	6(8.3)	11(9.9)	2(1.9)	1(1.1)	3(1.5)	1(12.5)	－	1(12.5)
頭痛	1(2.6)	1(1.4)	2(1.8)	8(7.7)	4(4.3)	12(6.1)	0	－	0
下痢	0	1(1.4)	1(0.9)	9(8.7)	2(2.2)	11(5.6)	0	－	0
浮動性めまい	1(2.6)	3(4.2)	4(3.6)	3(2.9)	5(5.4)	8(4.1)	0	－	0
不眠症	1(2.6)	4(5.6)	5(4.5)	2(1.9)	5(5.4)	7(3.6)	0	－	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(12.8)	3(4.2)	8(7.2)	1(1.0)	0	1(0.5)	1(12.5)	－	1(12.5)
嘔吐	2(5.1)	1(1.4)	3(2.7)	6(5.8)	0	6(3.1)	0	－	0
胃不快感	0	0	0	5(4.8)	1(1.1)	6(3.1)	0	－	0
発疹	2(5.1)	1(1.4)	3(2.7)	1(1.0)	1(1.1)	2(1.0)	0	－	0
血中ビリルビン増加	2(5.1)	2(2.8)	4(3.6)	0	1(1.1)	1(0.5)	0	－	0
そう痒症	0	1(1.4)	1(0.9)	1(1.0)	3(3.3)	4(2.0)	0	－	0

発現被験者数 (%)

a: $C_{\max}$ はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 b: MedDRA/J V.10.0

表 2.7.4.2.1-30 5名以上に認められた有害事象（基本語）の C_{24h} 別発現状況

<薬物動態解析対象集団（安全性）>

基本語 ^{b)}	C _{24h} 0.5 µg/mL 未満 ^{a)}			C _{24h} 0.5 µg/mL 以上 1.0 µg/mL 未満 ^{a)}			C _{24h} 1.0 µg/mL 以上 ^{a)}		
	日本 (38名)	中国 (69名)	計 (107名)	日本 (61名)	中国 (63名)	計 (124名)	日本 (52名)	中国 (32名)	計 (84名)
	26(68.4)	32(46.4)	58(54.2)	35(57.4)	29(46.0)	64(51.6)	28(53.8)	17(53.1)	45(53.6)
好酸球数増加	5(13.2)	3(4.3)	8(7.5)	6(9.8)	4(6.3)	10(8.1)	5(9.6)	0	5(6.0)
白血球数減少	1(2.6)	9(13.0)	10(9.3)	1(1.6)	7(11.1)	8(6.5)	2(3.8)	2(6.3)	4(4.8)
悪心	5(13.2)	4(5.8)	9(8.4)	5(8.2)	2(3.2)	7(5.6)	3(5.8)	1(3.1)	4(4.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.6)	4(5.8)	5(4.7)	4(6.6)	2(3.2)	6(4.8)	3(5.8)	1(3.1)	4(4.8)
頭痛	3(7.9)	0	3(2.8)	5(8.2)	3(4.8)	8(6.5)	1(1.9)	2(6.3)	3(3.6)
下痢	4(10.5)	2(2.9)	6(5.6)	4(6.6)	1(1.6)	5(4.0)	1(1.9)	0	1(1.2)
浮動性めまい	1(2.6)	2(2.9)	3(2.8)	2(3.3)	2(3.2)	4(3.2)	1(1.9)	4(12.5)	5(6.0)
不眠症	0	1(1.4)	1(0.9)	1(1.6)	1(1.6)	2(1.6)	2(3.8)	7(21.9)	9(10.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.6)	3(4.3)	4(3.7)	4(6.6)	0	4(3.2)	2(3.8)	0	2(2.4)
嘔吐	2(5.3)	1(1.4)	3(2.8)	3(4.9)	0	3(2.4)	3(5.8)	0	3(3.6)
胃不快感	1(2.6)	1(1.4)	2(1.9)	1(1.6)	0	1(0.8)	3(5.8)	0	3(3.6)
発疹	2(5.3)	0	2(1.9)	1(1.6)	2(3.2)	3(2.4)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1(1.4)	1(0.9)	2(3.3)	1(1.6)	3(2.4)	0	1(3.1)	1(1.2)
そう痒症	1(2.6)	0	1(0.9)	0	2(3.2)	2(1.6)	0	2(6.3)	2(2.4)

発現被験者数 (%)

a: C_{24h} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 b: MedDRA/J V.10.0表 2.7.4.2.1-31 5名以上に認められた有害事象（基本語）の AUC_{0-24h} 別発現状況

<薬物動態解析対象集団（安全性）> (1/2)

基本語 ^{b)}	AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL 未満 ^{a)}			AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL 以上 100 µg・h/mL 未満 ^{a)}			AUC _{0-24h} 100 µg・h/mL 以上 ^{a)}		
	日本 (23名)	中国 (56名)	計 (79名)	日本 (102名)	中国 (104名)	計 (206名)	日本 (26名)	中国 (4名)	計 (30名)
	16(69.6)	26(46.4)	42(53.2)	57(55.9)	50(48.1)	107(51.9)	16(61.5)	2(50.0)	18(60.0)
好酸球数増加	2(8.7)	0	2(2.5)	11(10.8)	7(6.7)	18(8.7)	3(11.5)	0	3(10.0)
白血球数減少	0	7(12.5)	7(8.9)	2(2.0)	11(10.6)	13(6.3)	2(7.7)	0	2(6.7)
悪心	5(21.7)	3(5.4)	8(10.1)	7(6.9)	3(2.9)	10(4.9)	1(3.8)	1(25.0)	2(6.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(4.3)	5(8.9)	6(7.6)	6(5.9)	2(1.9)	8(3.9)	1(3.8)	0	1(3.3)
頭痛	1(4.3)	1(1.8)	2(2.5)	8(7.8)	4(3.8)	12(5.8)	0	0	0
下痢	1(4.3)	2(3.6)	3(3.8)	8(7.8)	1(1.0)	9(4.4)	0	0	0
浮動性めまい	1(4.3)	2(3.6)	3(3.8)	2(2.0)	6(5.8)	8(3.9)	1(3.8)	0	1(3.3)
不眠症	0	2(3.6)	2(2.5)	2(2.0)	5(4.8)	7(3.4)	1(3.8)	2(50.0)	3(10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(4.3)	3(5.4)	4(5.1)	5(4.9)	0	5(2.4)	1(3.8)	0	1(3.3)

発現被験者数 (%)

a: AUC_{0-24h} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 b: MedDRA/J V.10.0

表 2.7.4.2.1-31 5 名以上に認められた有害事象（基本語）の AUC_{0-24h} 別発現状況
 <薬物動態解析対象集団（安全性）>（2/2）

	AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL 未満 ^{a)}			AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL 以上 100 µg・h/mL 未満 ^{a)}			AUC _{0-24h} 100 µg・h/mL 以上 ^{a)}		
	日本 (23 名)	中国 (56 名)	計 (79 名)	日本 (102 名)	中国 (104 名)	計 (206 名)	日本 (26 名)	中国 (4 名)	計 (30 名)
	16(69.6)	26(46.4)	42(53.2)	57(55.9)	50(48.1)	107(51.9)	16(61.5)	2(50.0)	18(60.0)
基本語 ^{b)}									
嘔吐	2(8.7)	1(1.8)	3(3.8)	4(3.9)	0	4(1.9)	2(7.7)	0	2(6.7)
胃不快感	0	1(1.8)	1(1.3)	3(2.9)	0	3(1.5)	2(7.7)	0	2(6.7)
発疹	2(8.7)	0	2(2.5)	1(1.0)	2(1.9)	3(1.5)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1(4.3)	1(1.8)	2(2.5)	1(1.0)	2(1.9)	3(1.5)	0	0	0
そう痒症	1(4.3)	0	1(1.3)	0	4(3.8)	4(1.9)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a: AUC_{0-24h} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 b: MedDRA/J V.10.0

2.1.6.2 薬物動態パラメータ別副作用発現状況〔薬物動態解析対象集団（安全性）〕

2.1.6.2.1 器官ごとの薬物動態パラメータ別副作用発現状況〔薬物動態解析対象集団（安全性）〕

薬物動態解析対象集団（安全性）における副作用の薬物動態パラメータ別発現状況を検討した（付表 2.7.4-80～82 参照）。

C_{max} 別の副作用発現率は 5 µg/mL 未満で 36.9% (41/111)、5 µg/mL 以上 10 µg/mL 未満で 39.8% (78/196)、10 µg/mL 以上で 25.0% (2/8) であった。C_{24h} 別の副作用発現率は 0.5 µg/mL 未満で 37.4% (40/107)、0.5 µg/mL 以上 1.0 µg/mL 未満で 38.7% (48/124)、1.0 µg/mL 以上で 39.3% (33/84) であった。AUC_{0-24h} 別の副作用発現率は 50 µg・h/mL 未満で 39.2% (31/79)、50 µg・h/mL 以上 100 µg・h/mL 未満で 38.8% (80/206)、100 µg・h/mL 以上で 33.3% (10/30) であった。

レボフロキサシン等のキノロン系抗菌薬において注目されている、「胃腸障害」、「神経系障害」、「精神障害」、「皮膚および皮膚組織障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「肝胆道系の有害事象」および「心臓障害」のうち、薬物動態解析対象集団（安全性）で 5 名以上に認められた事象について、薬物動態パラメータ別副作用発現状況（器官別）を表 2.7.4.2.1-32～34 に示す。

副作用全体およびこれらの器官ごとの副作用について、薬物動態パラメータを説明変数としたロジスティック回帰分析により、濃度反応関係を評価した（付表 2.7.4-83、付図 2.7.4-26～31）。有意な濃度反応関係が認められた事象はなかった。

表 2.7.4.2.1-32 器官ごとの C_{max} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞

器官別大分類 ^{b)}	C _{max} 5 µg/mL 未満 ^{a)}			C _{max} 5 µg/mL 以上 10 µg/mL 未満 ^{a)}			C _{max} 10 µg/mL 以上 ^{a)}		
	日本 (39 名)	中国 (72 名)	計 (111 名)	日本 (104 名)	中国 (92 名)	計 (196 名)	日本 (8 名)	中国 (0 名)	計 (8 名)
	14(35.9)	27(37.5)	41(36.9)	43(41.3)	35(38.0)	78(39.8)	2(25.0)	－	2(25.0)
胃腸障害	5(12.8)	3(4.2)	8(7.2)	17(16.3)	9(9.8)	26(13.3)	0	－	0
神経系障害	2(5.1)	5(6.9)	7(6.3)	10(9.6)	5(5.4)	15(7.7)	1(12.5)	－	1(12.5)
精神障害	1(2.6)	5(6.9)	6(5.4)	2(1.9)	5(5.4)	7(3.6)	0	－	0
皮膚および皮下組織障害	2(5.1)	1(1.4)	3(2.7)	2(1.9)	1(1.1)	3(1.5)	0	－	0
肝胆道系の副作用 ^{c)}	5(12.8)	10(13.9)	15(13.5)	3(2.9)	3(3.3)	6(3.1)	0	－	0

発現被験者数 (%)

a: C_{max} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 b: MedDRA/J V.10.0 c: 肝胆道系の副作用については、器官別大分類「肝胆道系障害」および器官別大分類「臨床検査」のうち ALT (GPT)、AST (GOT)、総ビリルビン、LDH、γ-GTP、ALP の異常変動について検討した。

表 2.7.4.2.1-33 器官ごとの C_{24h} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞

器官別大分類 ^{b)}	C _{24h} 0.5 µg/mL 未満 ^{a)}			C _{24h} 0.5 µg/mL 以上 1.0 µg/mL 未満 ^{a)}			C _{24h} 1.0 µg/mL 以上 ^{a)}		
	日本 (38 名)	中国 (69 名)	計 (107 名)	日本 (61 名)	中国 (63 名)	計 (124 名)	日本 (52 名)	中国 (32 名)	計 (84 名)
	16(42.1)	24(34.8)	40(37.4)	25(41.0)	23(36.5)	48(38.7)	18(34.6)	15(46.9)	33(39.3)
胃腸障害	7(18.4)	5(7.2)	12(11.2)	10(16.4)	4(6.3)	14(11.3)	5(9.6)	3(9.4)	8(9.5)
神経系障害	3(7.9)	2(2.9)	5(4.7)	7(11.5)	4(6.3)	11(8.9)	3(5.8)	4(12.5)	7(8.3)
精神障害	1(2.6)	1(1.4)	2(1.9)	1(1.6)	2(3.2)	3(2.4)	1(1.9)	7(21.9)	8(9.5)
皮膚および皮下組織障害	3(7.9)	0	3(2.8)	1(1.6)	2(3.2)	3(2.4)	0	0	0
肝胆道系の副作用 ^{c)}	2(5.3)	6(8.7)	8(7.5)	4(6.6)	4(6.3)	8(6.5)	2(3.8)	3(9.4)	5(6.0)

発現被験者数 (%)

a: C_{24h} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 b: MedDRA/J V.10.0 c: 肝胆道系の副作用については、器官別大分類「肝胆道系障害」および器官別大分類「臨床検査」のうち ALT (GPT)、AST (GOT)、総ビリルビン、LDH、γ-GTP、ALP の異常変動について検討した。

表 2.7.4.2.1-34 器官ごとの AUC_{0-24h} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞

器官別大分類 ^{b)}	AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL 未満 ^{a)}			AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL 以上 100 µg・h/mL 未満 ^{a)}			AUC _{0-24h} 100 µg・h/mL 以上 ^{a)}		
	日本 (23 名)	中国 (56 名)	計 (79 名)	日本 (102 名)	中国 (104 名)	計 (206 名)	日本 (26 名)	中国 (4 名)	計 (30 名)
	12(52.2)	19(33.9)	31(39.2)	39(38.2)	41(39.4)	80(38.8)	8(30.8)	2(50.0)	10(33.3)
胃腸障害	5(21.7)	4(7.1)	9(11.4)	15(14.7)	7(6.7)	22(10.7)	2(7.7)	1(25.0)	3(10.0)
神経系障害	1(4.3)	3(5.4)	4(5.1)	11(10.8)	7(6.7)	18(8.7)	1(3.8)	0	1(3.3)
精神障害	1(4.3)	2(3.6)	3(3.8)	1(1.0)	6(5.8)	7(3.4)	1(3.8)	2(50.0)	3(10.0)
皮膚および皮下組織障害	3(13.0)	0	3(3.8)	1(1.0)	2(1.9)	3(1.5)	0	0	0
肝胆道系の副作用 ^{c)}	2(8.7)	7(12.5)	9(11.4)	6(5.9)	6(5.8)	12(5.8)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a: AUC_{0-24h} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 b: MedDRA/J V.10.0 c: 肝胆道系の副作用については、器官別大分類「肝胆道系障害」および器官別大分類「臨床検査」のうち ALT (GPT)、AST (GOT)、総ビリルビン、LDH、γ-GTP、ALP の異常変動について検討した。

2.1.6.2.2 基本語ごとの薬物動態パラメータ別副作用発現状況〔薬物動態解析対象集団（安全性）〕

薬物動態解析対象集団（安全性）で5名以上に認められた事象（基本語）について、薬物動態パラメータ別副作用発現状況を表2.7.4.2.1-35～37に示す。なお、すべての事象の薬物動態パラメータ別副作用発現状況については付表2.7.4-80～82に示した。

これらの事象について、薬物動態パラメータを説明変数としたロジスティック回帰分析により、濃度反応関係を評価した（付表2.7.4-84、付図2.7.4-32～43）。有意な濃度反応関係が認められた事象はなかった。

表 2.7.4.2.1-35 5名以上に認められた副作用（基本語）の $C_{\max}$ 別発現状況
＜薬物動態解析対象集団（安全性）＞

	$C_{\max}$ 5 $\mu\text{g/mL}$ 未満 ^{a)}			$C_{\max}$ 5 $\mu\text{g/mL}$ 以上 10 $\mu\text{g/mL}$ 未満 ^{a)}			$C_{\max}$ 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上 ^{a)}		
	日本 (39名)	中国 (72名)	計 (111名)	日本 (104名)	中国 (92名)	計 (196名)	日本 (8名)	中国 (0名)	計 (8名)
基本語 ^{b)}	14(35.9)	27(37.5)	41(36.9)	43(41.3)	35(38.0)	78(39.8)	2(25.0)	－	2(25.0)
悪心	5(12.8)	2(2.8)	7(6.3)	6(5.8)	5(5.4)	11(5.6)	0	－	0
好酸球数増加	2(5.1)	0	2(1.8)	9(8.7)	6(6.5)	15(7.7)	0	－	0
白血球数減少	0	8(11.1)	8(7.2)	1(1.0)	5(5.4)	6(3.1)	0	－	0
不眠症	1(2.6)	4(5.6)	5(4.5)	1(1.0)	5(5.4)	6(3.1)	0	－	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3(7.7)	6(8.3)	9(8.1)	1(1.0)	1(1.1)	2(1.0)	0	－	0
頭痛	1(2.6)	1(1.4)	2(1.8)	6(5.8)	2(2.2)	8(4.1)	0	－	0
浮動性めまい	1(2.6)	2(2.8)	3(2.7)	2(1.9)	4(4.3)	6(3.1)	0	－	0
下痢	0	0	0	8(7.7)	1(1.1)	9(4.6)	0	－	0
嘔吐	2(5.1)	1(1.4)	3(2.7)	5(4.8)	0	5(2.6)	0	－	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(7.7)	3(4.2)	6(5.4)	0	0	0	0	－	0
胃不快感	0	0	0	4(3.8)	1(1.1)	5(2.6)	0	－	0
血中ビリルビン増加	2(5.1)	2(2.8)	4(3.6)	0	1(1.1)	1(0.5)	0	－	0

発現被験者数 (%)

a: $C_{\max}$ はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 b: MedDRA/J V.10.0

表 2.7.4.2.1-36 5名以上に認められた副作用（基本語）の C_{24h} 別発現状況

<薬物動態解析対象集団（安全性）>

基本語 ^{b)}	C _{24h} 0.5 µg/mL 未満 ^{a)}			C _{24h} 0.5 µg/mL 以上 1.0 µg/mL 未満 ^{a)}			C _{24h} 1.0 µg/mL 以上 ^{a)}		
	日本 (38 名)	中国 (69 名)	計 (107 名)	日本 (61 名)	中国 (63 名)	計 (124 名)	日本 (52 名)	中国 (32 名)	計 (84 名)
	16(42.1)	24(34.8)	40(37.4)	25(41.0)	23(36.5)	48(38.7)	18(34.6)	15(46.9)	33(39.3)
悪心	4(10.5)	4(5.8)	8(7.5)	5(8.2)	2(3.2)	7(5.6)	2(3.8)	1(3.1)	3(3.6)
好酸球数増加	2(5.3)	2(2.9)	4(3.7)	5(8.2)	4(6.3)	9(7.3)	4(7.7)	0	4(4.8)
白血球数減少	1(2.6)	5(7.2)	6(5.6)	0	6(9.5)	6(4.8)	0	2(6.3)	2(2.4)
不眠症	0	1(1.4)	1(0.9)	1(1.6)	1(1.6)	2(1.6)	1(1.9)	7(21.9)	8(9.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	4(5.8)	4(3.7)	2(3.3)	2(3.2)	4(3.2)	2(3.8)	1(3.1)	3(3.6)
頭痛	2(5.3)	0	2(1.9)	5(8.2)	2(3.2)	7(5.6)	0	1(3.1)	1(1.2)
浮動性めまい	1(2.6)	1(1.4)	2(1.9)	2(3.3)	2(3.2)	4(3.2)	0	3(9.4)	3(3.6)
下痢	3(7.9)	1(1.4)	4(3.7)	4(6.6)	0	4(3.2)	1(1.9)	0	1(1.2)
嘔吐	2(5.3)	1(1.4)	3(2.8)	3(4.9)	0	3(2.4)	2(3.8)	0	2(2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3(4.3)	3(2.8)	2(3.3)	0	2(1.6)	1(1.9)	0	1(1.2)
胃不快感	1(2.6)	1(1.4)	2(1.9)	1(1.6)	0	1(0.8)	2(3.8)	0	2(2.4)
血中ビリルビン増加	0	1(1.4)	1(0.9)	2(3.3)	1(1.6)	3(2.4)	0	1(3.1)	1(1.2)

発現被験者数 (%)

a: C_{24h} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 b: MedDRA/J V.10.0表 2.7.4.2.1-37 5名以上に認められた副作用（基本語）の AUC_{0-24h} 別発現状況

<薬物動態解析対象集団（安全性）>

基本語 ^{b)}	AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL 未満 ^{a)}			AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL 以上 100 µg・h/mL 未満 ^{a)}			AUC _{0-24h} 100 µg・h/mL 以上 ^{a)}		
	日本 (23 名)	中国 (56 名)	計 (79 名)	日本 (102 名)	中国 (104 名)	計 (206 名)	日本 (26 名)	中国 (4 名)	計 (30 名)
	12(52.2)	19(33.9)	31(39.2)	39(38.2)	41(39.4)	80(38.8)	8(30.8)	2(50.0)	10(33.3)
悪心	5(21.7)	3(5.4)	8(10.1)	6(5.9)	3(2.9)	9(4.4)	0	1(25.0)	1(3.3)
好酸球数増加	1(4.3)	0	1(1.3)	8(7.8)	6(5.8)	14(6.8)	2(7.7)	0	2(6.7)
白血球数減少	0	4(7.1)	4(5.1)	1(1.0)	9(8.7)	10(4.9)	0	0	0
不眠症	0	2(3.6)	2(2.5)	1(1.0)	5(4.8)	6(2.9)	1(3.8)	2(50.0)	3(10.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	5(8.9)	5(6.3)	4(3.9)	2(1.9)	6(2.9)	0	0	0
頭痛	0	1(1.8)	1(1.3)	7(6.9)	2(1.9)	9(4.4)	0	0	0
浮動性めまい	1(4.3)	1(1.8)	2(2.5)	2(2.0)	5(4.8)	7(3.4)	0	0	0
下痢	1(4.3)	1(1.8)	2(2.5)	7(6.9)	0	7(3.4)	0	0	0
嘔吐	2(8.7)	1(1.8)	3(3.8)	4(3.9)	0	4(1.9)	1(3.8)	0	1(3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3(5.4)	3(3.8)	3(2.9)	0	3(1.5)	0	0	0
胃不快感	0	1(1.8)	1(1.3)	3(2.9)	0	3(1.5)	1(3.8)	0	1(3.3)
血中ビリルビン増加	1(4.3)	1(1.8)	2(2.5)	1(1.0)	2(1.9)	3(1.5)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a: AUC_{0-24h} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 b: MedDRA/J V.10.0

2.2 個別有害事象の文章による説明

前項までに記述した重篤な有害事象一覧表は 5.3.7.3 に、その他の重要な有害事象は被験者ごとの有害事象一覧表（5.3.7.2）に記載した。また、重篤な有害事象の詳細は、日本 RTI 第 III 相試験および日本 UTI 第 III 相試験は添付資料（治験総括報告書）の「12.3 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象」に、中国第 III 相試験は添付資料（治験総括報告書）の「6.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象」に記載した。

3. 臨床検査値の評価

臨床検査値の要約統計量を付表 2.7.4-60～63 に、尿検査シフトテーブルを付表 2.7.4-64、65 に示す。臨床検査値散布図は 5.3.7.5 に示す。

感染症被験者で増加傾向にあった検査値は血小板数、好酸球（%および実数）、リンパ球（%）であった。一方、減少傾向にあった検査値は白血球数、好中球（%および実数）であった。非感染症被験者では増加傾向または減少傾向のみられた検査値はなかった。感染症被験者に認められた血小板数、白血球数および白血球分画の変動は、細菌感染症による炎症反応の治癒過程における推移を示すものであると考えられた。

感染症被験者および非感染症被験者における器官別大分類「臨床検査」の有害事象発現率を表 2.7.4.3-1 に示す。比較的良好にみられる（日本・中国合計で発現率 1%以上）有害事象としては、白血球数減少 3.8%（60/1582）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2.1%（33/1582）、好酸球数増加 1.9%（30/1582）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1.7%（27/1582）、血中乳酸脱水素酵素増加 1.6%（26/1582）、血小板数減少 1.2%（19/1582）、血小板数増加 1.1%（18/1582）であった。

このうち、ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン、LDH、 γ -GTP、ALP については、肝胆道系の副作用（「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」参照）として、2.7.4.2.1.5.6 で述べた。肝胆道系の副作用の臨床検査値以外で、特に報告の多かった白血球減少と、キノロン系抗菌薬投与被験者において特に留意すべきとして、CK（CPK）上昇、好酸球増加、血小板減少、血糖異常（低血糖、高血糖）について詳細に記述する。

表 2.7.4.3-1 臨床検査（器官別大分類）の有害事象発現状況（1/3）

器官別大分類 ^{a)}	感染症被験者			非感染症被験者		
	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (118 名)	中国 (36 名)	計 (154 名)
臨床検査	60(17.8)	200(16.1)	260(16.4)	4(3.4)	2(5.6)	6(3.9)
白血球数減少	7(2.1)	53(4.3)	60(3.8)	0	1(2.8)	1(0.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10(3.0)	23(1.8)	33(2.1)	1(0.8)	0	1(0.6)
好酸球数増加	20(5.9)	10(0.8)	30(1.9)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(2.7)	18(1.4)	27(1.7)	1(0.8)	0	1(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	26(2.1)	26(1.6)	0	0	0
血小板数減少	0	19(1.5)	19(1.2)	0	0	0
血小板数増加	1(0.3)	17(1.4)	18(1.1)	0	0	0
好中球数減少	1(0.3)	14(1.1)	15(0.9)	0	0	0

a：MedDRA/J V.10.0

表 2.7.4.3-1 臨床検査（器官別大分類）の有害事象発現状況（2/3）

基本語 ^{a)}	感染症被験者			非感染症被験者		
	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (118 名)	中国 (36 名)	計 (154 名)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6(1.8)	5(0.4)	11(0.7)	0	0	0
血中ビリルビン増加	3(0.9)	8(0.6)	11(0.7)	0	0	0
白血球数増加	1(0.3)	8(0.6)	9(0.6)	0	0	0
リンパ球百分率増加	0	8(0.6)	8(0.5)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	7(0.6)	7(0.4)	1(0.8)	0	1(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6(1.8)	— ^{b)}	— ^{b)}	0	1(2.8)	1(0.6)
尿中ブドウ糖陽性	4(1.2)	2(0.2)	6(0.4)	1(0.8)	0	1(0.6)
好中球数増加	0	6(0.5)	6(0.4)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.6)	3(0.2)	5(0.3)	0	0	0
好中球百分率減少	0	5(0.4)	5(0.3)	0	0	0
血中カリウム増加	3(0.9)	1(0.1)	4(0.3)	0	0	0
尿中血陽性	2(0.6)	2(0.2)	4(0.3)	0	0	0
リンパ球数減少	0	4(0.3)	4(0.3)	0	0	0
リンパ球数増加	0	4(0.3)	4(0.3)	0	0	0
好酸球百分率増加	0	4(0.3)	4(0.3)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	0
好酸球数減少	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	0
好塩基球百分率増加	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	0
単球百分率増加	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	0
血中尿素増加	0	2(0.2)	2(0.1)	0	1(2.8)	1(0.6)
ヘマトクリット減少	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	0
単球数増加	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	0
赤血球数減少	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	0
血中ブドウ糖減少	1(0.3)	— ^{b)}	— ^{b)}	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1(0.3)	— ^{b)}	— ^{b)}	0	0	0
好塩基球数増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中尿素減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中尿酸増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
ヘマトクリット増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
単球数減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中ビリルビン減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0

a : MedDRA/J V.10.0 b : 血中クレアチンホスホキナーゼ、血中ブドウ糖については、中国第 III 相試験では測定しなかった。

表 2.7.4.3-1 臨床検査（器官別大分類）の有害事象発現状況（3/3）

基本語 ^{a)}	感染症被験者			非感染症被験者		
	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (118 名)	中国 (36 名)	計 (154 名)
好中球百分率増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
リンパ球百分率減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中インスリン増加	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	1(0.8)	0	1(0.6)
血圧低下	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	1(0.8)	0	1(0.6)

a：MedDRA/J V.10.0 c：インスリン、血圧は感染症被験者を対象とした試験では測定しなかった。

1) 白血球減少

「白血球数」の投与前および終了時の要約統計量（平均値±標準偏差）は、感染症被験者では 8100 ± 3283 / μ L および 6324 ± 2047 / μ L、非感染症被験者では 5895 ± 1321 / μ L および 5474 ± 1310 / μ L であった。感染症被験者において認められた減少傾向は、原疾患である細菌感染症による炎症反応の治癒過程における推移を示すものであると考えられた。

有害事象としては、器官別大分類「臨床検査」の白血球数減少は感染症被験者で 3.8% (60/1582)、非感染症被験者で 0.6% (1/154) に認められた。他に関連する項目として、器官別大分類「血液およびリンパ系障害」の白血球減少症が感染症被験者で 0.1% (2/1582) に認められた（付表 2.7.4-8、10 参照）。

副作用としては、白血球数減少は感染症被験者で 3.2% (50/1582) に、器官別大分類「血液およびリンパ系障害」の白血球減少症が感染症被験者で 0.1% (2/1582) に認められた（付表 2.7.4-12 参照）。非感染症被験者では副作用は認められなかった（付表 2.7.4-14 参照）。

重篤な有害事象の発現はなかった。その他の重要な有害事象としては、重度の有害事象は認められず、中止に至った有害事象が 0.1% (1/1582) に認められた（表 2.7.4.2.1-11 参照）。本被験者（投与前 4230 / μ L；施設基準値 4000 – 10000 / μ L）は投与 4 日目に白血球減少症（3610 / μ L）を発現し、治験薬の投与を中止した。発現から 5 日後に回復（5910 / μ L）した。重症度は軽度、因果関係は関連あるかもしれないと判断された（5.3.7.4 参照）。

白血球数減少または白血球減少症を副作用として発現した感染症被験者の白血球の変動について、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」に従いグレード分類を行ったところ、グレード 3 に相当する白血球減少を発現した被験者が 1 名認められた（表 2.7.4.3-2 参照）。投与前 4350 / μ L（施設基準値 4000 – 10000 / μ L）から投与 4 日目に 1500 / μ L まで白血球が減少したが、無処置にて投与終了時（発現後 7 日）には 1730 / μ L に上昇しており、軽快した。重症度は軽度、因果関係は関連あるかもしれないと判断された（5.3.7.4 参照）。

なお、白血球数減少または白血球減少症を副作用として発現した被験者の背景情報

を付表 2.7.4-66 に示す。

表 2.7.4.3-2 白血球数減少または白血球減少症の副作用グレード分類＜感染症被験者＞

臨床検査	グレード 1 ^{a)}		グレード 2 ^{a)}		グレード 3 ^{a)}		合計
	日本	中国	日本	中国	日本	中国	
白血球	0	42(3.4)	2(0.6)	7(0.6)	0	1(0.1)	52(3.3)

発現被験者数(%)、安全性評価対象集団；日本 337 名、中国 1245 名、合計 1582 名

a：「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日付 薬安第 80 号）グレード 1；実測値が 4000 未満 3000 以上、グレード 2；実測値が 3000 未満 2000 以上、グレード 3；実測値が 2000 未満。ただし、上記のグレード分類に該当しない場合は、グレード 1 として集計する。

2) 好酸球上昇

好酸球実数の投与前および終了時の要約統計量（平均値±標準偏差）は、感染症被験者では 143 ± 525 / μ L および 165 ± 543 / μ L、非感染症被験者では 223 ± 146 / μ L および 202 ± 143 / μ L であった。投与前後の好酸球実数値の散布図を図 2.7.4.3-1 に示す。

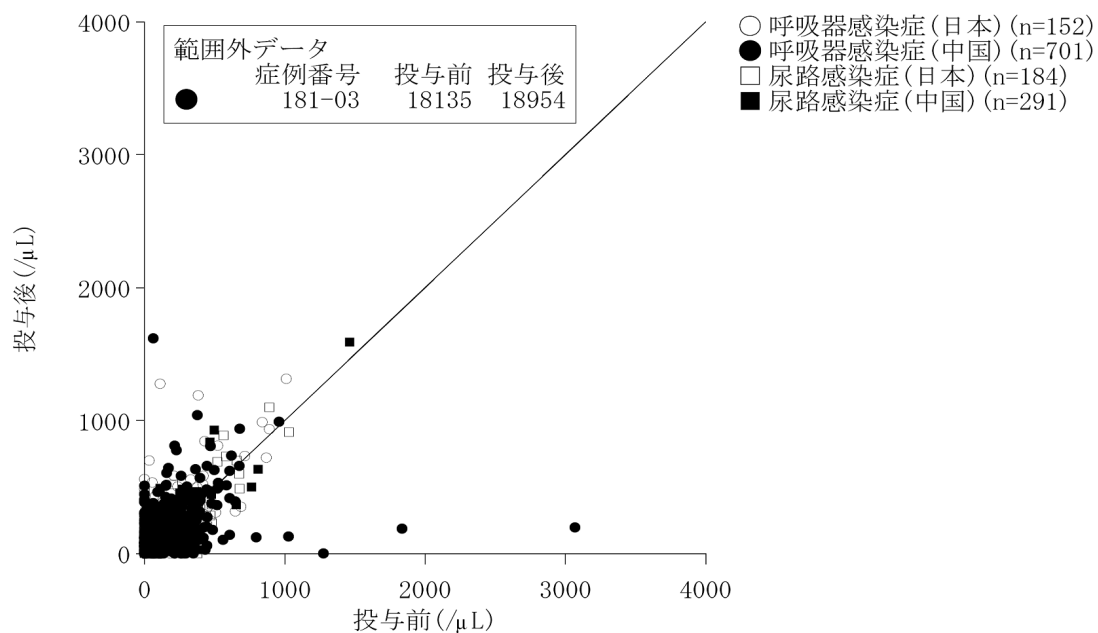


図 2.7.4.3-1 好酸球数実数の散布図＜感染症被験者＞

有害事象としては、器官別大分類「臨床検査」の好酸球数増加および好酸球百分率増加がそれぞれ感染症被験者で 1.9% (30/1582)、0.3% (4/1582) に認められた（付表 2.7.4-8 参照）。副作用としては、好酸球数増加および好酸球百分率増加は感染症被験者で 1.2% (19/1582)、0.2% (3/1582) に認められた（付表 2.7.4-12 参照）。重症度別ではいずれも軽度であった（付表 2.7.4-19 参照）。非感染症被験者では有害事象および副作用は認められなかった（付表 2.7.4-10、14 参照）。

重篤な有害事象の発現はなく、その他の重要な有害事象として、重度の有害事象も

しくは中止に至った有害事象も認められなかった。

なお、好酸球数増加または好酸球百分率増加を副作用として発現した被験者の背景情報を付表 2.7.4-67 に示す。

3) CK (CPK) 上昇

CK (CPK) の投与前および終了時の要約統計量 (平均値±標準偏差) は、日本の感染症被験者では 98.4 ± 81.5 IU/L および 90.2 ± 66.9 IU/L、非感染症被験者では 98.6 ± 63.8 IU/L および 81.6 ± 61.8 IU/L であった。なお、中国第 III 相試験では CK (CPK) は測定できなかった。

有害事象としては、血中 CK (CPK) 増加は日本人の感染症被験者で 1.8% (6/337) に認められ、副作用としては 1.2% (4/337) であった (付表 2.7.4-8、付表 2.7.4-12 参照)。非感染症被験者では有害事象として 0.6% (1/154) に認められたが、因果関係は否定された (付表 2.7.4-10、14 参照)。副作用の重症度はいずれも軽度であった (付表 2.7.4-19 参照)。なお、筋骨格系の有害事象が同時に認められることはなかった。

重篤な有害事象の発現はなく、その他の重要な有害事象として、重度の有害事象もしくは中止に至った有害事象も認められなかった。

4) 血小板減少

血小板の投与前および終了時の要約統計量 (平均値±標準偏差) は、感染症被験者では $21.2 \pm 7.3 \times 10^4/\mu\text{L}$ および $22.9 \pm 8.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、非感染症被験者では $21.8 \pm 4.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ および $21.5 \pm 4.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。

有害事象としては、血小板数減少は感染症被験者で 1.2% (19/1582) に認められ、副作用としては 1.1% (18/1582) であった (付表 2.7.4-8、付表 2.7.4-12 参照)。非感染症被験者では有害事象および副作用は認められなかった。

重篤な有害事象の発現はなく、その他の重要な有害事象として、重度の有害事象もしくは中止に至った有害事象も認められなかった。

血小板数減少を副作用として発現した感染症被験者の血小板の変動について、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」に従いグレード分類を行ったところ、グレード 3 に相当する血小板減少が 3 名に認められた (表 2.7.4.3-3 参照)。該当被験者の要約を表 2.7.4.3-4 に示す (5.3.7.4 参照)。

表 2.7.4.3-3 血小板減少の副作用グレード分類<感染症被験者>

臨床検査	グレード 1 ^{a)}		グレード 2 ^{a)}		グレード 3 ^{a)}		合計
	日本	中国	日本	中国	日本	中国	
血小板	0	11(0.9)	0	4(0.3)	0	3(0.2)	18(1.1)

発現被験者数 (%), 安全性評価対象集団; 日本 337 名, 中国 1245 名, 合計 1582 名

a: 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日付 薬安第 80 号) グレード 1; 実測値が 100000 未満 75000 以上、グレード 2; 75000 未満 50000 以上、グレード 3; 50000 未満。
ただし、上記のグレード分類に該当しない場合は、グレード 1 として集計する。

表 2.7.4.3-4 グレード 3 に相当する血小板減少の副作用を発現した被験者の要約^{a)}

被験者 番号 ^{b)}	年齢	性別	重症度	転帰	処置	因果関係	投与期間 (日)	施設基 準値 ^{c)}	血小板数 ^{d)} (日 ^{d)})				
H34-1*	55	男性	中等度	回復	なし	関連ある かもしれない	10	10.0- 30.0	20.9 (1)	2.2 (6)	12.8 (12)	11.7 (20)	21.8 (29)
H34-2*	51	女性	軽度	不明	なし	関連ある かもしれない	14	8.0- 30.0	8.0 (1)	4.7 (15)			
H34-3*	35	女性	中等度	回復	なし	多分関連 あり	10	10.0- 30.0	12.7 (-1)	13.2 (4)	4.1 (12)	13.6 (25)	

a: 詳細は 5.3.7.4 を参照 b: 中国第Ⅲ相試験の被験者番号 c: $\times 10^4 / \mu\text{L}$ d: 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。

5) 低血糖・高血糖

血糖の投与前および終了時の要約統計量(平均値 $\pm$ 標準偏差)は、感染症被験者では $118.4 \pm 37.5 \text{ mg/dL}$ および $113.9 \pm 34.6 \text{ mg/dL}$ 、非感染症被験者では $91.7 \pm 11.8 \text{ mg/dL}$ および $90.9 \pm 8.9 \text{ mg/dL}$ であった。なお、中国第Ⅲ相試験では血糖は測定できなかった。

有害事象としては、血中ブドウ糖減少または血中ブドウ糖増加は日本人の感染症被験者でそれぞれ 0.3% (1/337) に認められた(付表 2.7.4-8 参照)。このうち、血中ブドウ糖増加は因果関係が否定された(付表 2.7.4-12 参照)。非感染症被験者では有害事象および副作用は認められなかった。副作用として血中ブドウ糖減少が認められた被験者においては、投与前 109 mg/dL (施設基準値 80 - 112 mg/dL) から投与終了時(投与 7 日目)に 53 mg/dL に血糖が減少したが、発現から 7 日後には無処置にて 81 mg/dL に回復した。重症度は軽度、因果関係は多分関連ありと判断された。自覚症状は認められなかった(5.3.7.4 参照)。

*新薬承認情報提供時に置き換え

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 脈拍数・血圧・体温

非感染症被験者を対象とした試験では、安全性評価項目として脈拍数、血圧、体温を測定・観察した。それぞれの要約統計量を付表 2.7.4-68 に示した。非感染症被験者で増加傾向または減少傾向が認められた項目はなかった。

バイタルサインに関連する有害事象を表 2.7.4.4.1-1 に示した。

感染症被験者を対象とした試験ではバイタルサインは測定しなかったが、バイタルサインに関連する有害事象として、高血圧が 0.2% (3/1582)、起立性低血圧が 0.1% (1/1582)、徐脈が 0.1% (1/1582) に認められた。非感染症被験者では、血圧低下が 0.6% (1/154) に認められた。

表 2.7.4.4.1-1 バイタルサインに関連する有害事象

器官別大分類 ^{a)}	基本語 ^{a)}	感染症被験者			非感染症被験者		
		日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (118 名)	中国 (36 名)	計 (154 名)
血管障害	高血圧	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	0
	起立性低血圧	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0
心臓障害	徐脈	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
臨床検査	血圧低下	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	1(0.8)	0	1(0.6)

発現被験者数 (%)

a: MedDRA/J V.10.0 b: 血圧は感染症被験者を対象とした試験では測定しなかった。

4.2 心電図

4.2.1 心電図異常所見

非感染症被験者を対象とした試験では、心電図を記録した。心電図に異常所見は認められなかった。本試験の成績は、「2.7.4.4.2.2 QT 間隔に及ぼす影響の評価」の項に記述する。

なお、感染症被験者で認められた「心臓障害」の有害事象は、動悸が 0.8% (12/1582)、徐脈が 0.1% (1/1582) であった。非感染症被験者では「心臓障害」の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.4.2-1 「心臓障害」に分類される有害事象<感染症被験者(全体)>

器官別大分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)
心臓障害	3(0.9)	10(0.8)	13(0.8)
動悸	3(0.9)	9(0.7)	12(0.8)
徐脈	0	1(0.1)	1(0.1)

a: MedDRA/J V.10.0

4.2.2 QT 間隔に及ぼす影響の評価

ニューキノロン系抗菌薬の副作用として QT/QTc 間隔延長作用があり、QT/QTc 間隔延長は致命的な torsade de pointes のリスクファクターとして知られている³⁾。

レボフロキサシンの QT/QTc 間隔に関する影響について、日本第 I 相試験で検討した。また、参考として米国 QT 用量反応性試験、米国 QT 他剤比較試験および日本（注射剤）QT 検討試験の各結果について示す。なお、本申請資料では Fridericia 補正による QTc 間隔について記載した。また、プラセボ対照クロスオーバー試験 3 試験（米国 QT 用量反応性試験、米国 QT 他剤比較試験、日本（注射剤）QT 検討試験）では、 $t_{\max}$ 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量について記載した。

レボフロキサシン 500 mg 投与ではいずれの試験においても明らかな QTc 間隔の延長は認められなかった。

1) 日本第 I 相試験

.....5.3.3.1-1

治験の表題	DR-3355 臨床薬理試験（第Ⅰ相）－健康成人男性、健康高齢男性を対象とした単回投与試験および反復投与試験－					
試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検試験					
概略	試験名		対象	被験者数	用量	用法
	試験Ⅰ	ステップ 1	日本人健康成人男性	9 名	750 mg	単回経口投与
				3 名	プラセボ	
		ステップ 2	日本人健康成人男性	9 名	500 mg	1 日 1 回 7 日間反復経口投与
				3 名	プラセボ	
		ステップ 3	日本人健康高齢男性	9 名	500 mg	1 日 1 回 7 日間反復経口投与
				3 名	プラセボ	
	試験Ⅱ		日本人健康成人男性	9 名	250 mg	単回経口投与
				3 名	プラセボ	
			日本人健康成人男性	9 名	500 mg	単回経口投与
				3 名	プラセボ	
			白人健康成人男性	9 名	500 mg	単回経口投与
				3 名	プラセボ	
	試験Ⅲ		日本人健康成人男性	9 名	1000 mg	単回経口投与
				3 名	プラセボ	
QTc 間隔評価項目	・ QTc 間隔の絶対値が、450 msec、480 msec、500 msec を超えた被験者数 ・ QTc 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec、60 msec を超えた所見					
PK/PD 評価項目	・ t _{max} 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量と C _{max} の関係					

QTc 間隔の絶対値が 450 msec を超えた被験者は、単回投与試験および反復投与試験ともに認められなかった。QTc 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec を超え

た被験者は、単回投与試験では 750 mg プラセボ群 2 名、反復投与試験では、500 mg 健康成人プラセボ群 1 名であり、レボフロキサシン群では認められなかった。

投与量増加に伴う明らかな QTc 間隔の延長は認められなかった。

$t_{\max}$ 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量と $C_{\max}$ との相関の有無を検討したところ、 $C_{\max}$ の上昇に伴う QTc 間隔の延長傾向は認められなかった(図 2.7.4.4.2-1 参照)。

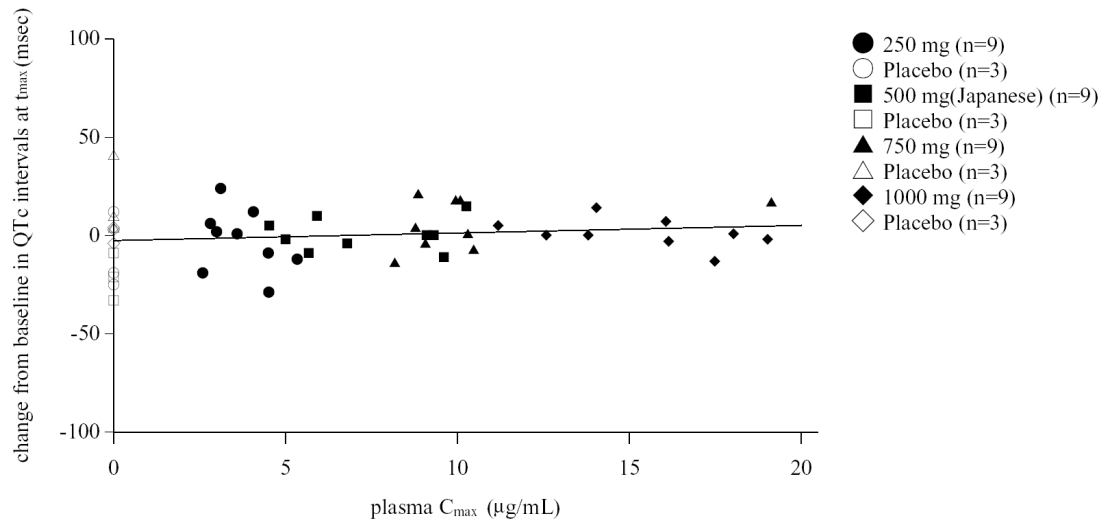


図 2.7.4.4.2-1 $t_{\max}$ 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量と $C_{\max}$ の関係(日本第 I 相試験)

2) 米国 QT 用量反応性試験 [参考資料]

.....5.3.5.4-2

治験の表題	成人における QTc 間隔に関する用量反応性を検討するプラセボ対照比較試験				
試験デザイン	二重盲検無作為化プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー試験				
概略	48 名の健康な男性および女性を 4 グループに無作為化割付けし、グループごとに規定された順にプラセボとレボフロキサシンの 3 用量 (500、1000、1500 mg) を経口投与した。				
	グループ	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
	1	プラセボ	1500 mg	500 mg	1000 mg
	2	500 mg	プラセボ	1000 mg	1500 mg
	3	1000 mg	500 mg	1500 mg	プラセボ
	4	1500 mg	1000 mg	プラセボ	500 mg
QTc 間隔評価項目	・ $t_{\max}$ 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量				
PK/PD 評価項目	・ ベースラインからの QTc 間隔の最大変化量と対応する血漿中薬物濃度の関係 ・ $t_{\max}$ 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量と $C_{\max}$ の関係 ・ QTc 間隔-時間曲線下面積と AUC の関係				

QT 間隔評価項目では、レボフロキサシン 1000 mg 投与群、1500 mg 投与群においてプラセボ群と比較してベースラインからの QTc 間隔の延長が認められた（表 2.7.4.4-2 参照）。

表 2.7.4.4.2-2 $t_{\max}$ 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量
（米国 QT 用量反応性試験；参考資料）

	プラセボ N=50	レボフロキサシン		
		500 mg N=48	1000 mg N=48	1500 mg N=49
平均（標準偏差）	-0.59(14.96)	3.70(11.00)	11.23 [#] (15.90)	13.41 [#] (14.33)

（msec）

[#] $P \leq 0.004$ （全投与量を完了した被験者 48 名について、プラセボと比較）；ANOVA（薬剤群、時期、被験者、年齢、性別、年齢と性別の交互作用）

PK/PD の評価項目では、ベースラインからの QTc 間隔の最大変化量と対応する血漿中薬物濃度、 $t_{\max}$ 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量と $C_{\max}$ 、QTc 間隔-時間曲線下面積と AUC のいずれの項目においても関連が認められ、血漿中薬物濃度と QTc 間隔の延長との相関性が示唆された。

プラセボおよびすべての用量においてレボフロキサシン投与後に、平均心拍数が投与前に比べて増加し、その中でもレボフロキサシン 1500 mg 投与群では、他の投与と比較して持続的な増加を示した。すなわち、心拍数に及ぼす影響があることから、レボフロキサシン 1000 mg 投与群と 1500 mg 投与群で認められた QTc 間隔の延長は心拍数増加を反映している可能性があり、レボフロキサシンの心室再分極に及ぼす影響は不明であった。

3) 米国 QT 他剤比較試験〔参考資料〕

.....5.3.5.4-3

治験の表題	健康成人におけるレボフロキサシン、シプロフロキサシン、モキシフロキサシンの QT/QTc 間隔に与える影響を検討するプラセボ対照比較試験				
試験デザイン	二重盲検無作為化プラセボ対照 4 群 4 期クロスオーバー試験				
概略	48 名の健康な男性および女性を 4 グループに無作為化割付けし、グループごとに規定された順にプラセボ、レボフロキサシン（LVFX）1000 mg、モキシフロキサシン（MFLX）800 mg およびシプロフロキサシン（CPFX）1500 mg を経口投与した。				
	グループ	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
	1	プラセボ	CPFX	LVFX	MFLX
	2	LVFX	プラセボ	MFLX	CPFX
	3	MFLX	LVFX	CPFX	プラセボ
	4	CPFX	MFLX	プラセボ	LVFX
QTc 間隔評価項目	・ $t_{\max}$ 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量				

QT 間隔評価項目では、プラセボと比較してモキシフロキサシン投与群に QTc 間隔の延長が認められたが、レボフロキサシンまたはシプロフロキサシン投与群では QTc 間隔の延長は認められなかった（表 2.7.4.4.2-3 参照）。

表 2.7.4.4.2-3 $t_{\max}$ 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量
(米国 QT 他剤比較試験；参考資料)

	プラセボ N=47	LVFX N=47	MFLX N=47	CPFX N=47
平均（標準偏差） (msec)	-0.29(14.04)	4.16(16.47)	18.12*(12.93)	1.26(15.33)

* $P \leq 0.001$ （全投与量を完了した被験者 47 名について、プラセボと比較）；ANCOVA（薬剤群、時期、被験者、年齢、性別、年齢と性別の交互作用、QTc 間隔のベースライン値）

4) 日本注射剤 QT 試験〔参考資料〕

.....5.3.5.4-1

治験の表題	レボフロキサシン注射剤の健康成人男女を対象としたクロスオーバー法による QT/QTc 間隔を検討する臨床薬理試験（後期第 II 相）				
試験デザイン	単盲検無作為化プラセボ対照 2 群 2 期クロスオーバー試験				
概略	48 名の健康な男性および女性を年齢および性別比が均等となるように、各ステップで 12 名ずつ合計 4 ステップに登録した。各ステップの被験者 12 名を 2 つの投与順に無作為化割付けし、レボフロキサシン 500 mg またはプラセボを静脈内単回投与した。				
	ステップ	年齢	性別	第 1 期	第 2 期
	1 (若年男性)	20 歳以上 45 歳以下	男性	LVFX	プラセボ
				プラセボ	LVFX
	2 (高齢男性)	65 歳以上 79 歳以下	男性	LVFX	プラセボ
				プラセボ	LVFX
	3 (若年女性)	20 歳以上 45 歳以下	女性	LVFX	プラセボ
				プラセボ	LVFX
	4 (高齢女性)	65 歳以上 79 歳以下	女性	LVFX	プラセボ
				プラセボ	LVFX
QTc 間隔評価項目	・ t _{max} 時のベースラインからの QTc 間隔の変化量の群間差 ・ QTc 間隔の絶対値が、450 msec、480 msec、500 msec を超えた被験者の数および割合 ・ QTc 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec、60 msec を超えた被験者の数および割合				

$t_{\max}$ 時の QTc 間隔のベースラインからの変化量の群間差（レボフロキサシン-プラセボ）は、若年男性（ステップ 1）、高齢男性（ステップ 2）、若年女性（ステップ 3）、高齢女性（ステップ 4）で、それぞれ 1.6 msec、3.6 msec、3.0 msec、5.5 msec（片側

95%CI 上限=4.8 msec、7.8 msec、6.9 msec、8.9 msec) であり、いずれのステップでもベースラインからの QTc 間隔は延長したが、片側 95%CI 上限は 10 msec を下回った。

$t_{\max}$ 時の QTc 間隔のベースラインからの変化量の群間差（レボフロキサシン-プラセボ）は 3.4 msec（片側 95%CI 上限 = 5.2 msec）であり、片側 95%CI 上限はいずれのサブグループでも 10 msec を下回った（表 2.7.4.4.2-4 参照）。

なお、ICH-E14 ガイドラインでは QT/QTc 間隔の平均値が 5 msec 前後かそれ未満の延長を示す医薬品は、torsade de pointes を引き起こすようには思われず、QTc 間隔のベースラインからの変化量が最大値を示す時点において、その片側 95%CI 上限が 10 msec を下回る場合に「陰性」と定義されている。

QTc 間隔の絶対値が 450 msec を超えた被験者、または QTc 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者は認められなかった。

表 2.7.4.4.2-4 $t_{\max}$ 時の QTc 間隔のベースラインからの変化量と群間差
(日本注射剤 QT 試験；参考資料)

		被験者数	レボフロキサシン		プラセボ		レボフロキサシン -プラセボ	
			最小二乗 平均 ^{a)}	片側 95% CI 上限 ^{a)}	最小二乗 平均 ^{a)}	片側 95% CI 上限 ^{a)}	最小二乗 平均 ^{a)}	片側 95% CI 上限 ^{a)}
全体		48 名	2.1	4.1	-1.3	0.6	3.4	5.2
年齢	若年	24 名	2.5	5.6	0.2	3.3	2.3	4.6
	高齢	24 名	1.7	4.1	-2.8	-0.4	4.5	7.1
性別	男性	24 名	0.4	2.8	-2.2	0.2	2.6	5.2
	女性	24 名	3.8	7.1	-0.4	2.9	4.2	6.8

(msec)

a：ANCOVA モデル（投与順序、薬剤群、時期、被験者、年齢、性別、QTc 間隔のベースライン値）

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

5.1 内因性要因

有害事象および副作用発現率を性別、年齢、体重、CLcr（Cockcroft 法）、基礎疾患・合併症の有無および疾患群別に層別解析した結果をそれぞれ 2.7.4.2.1.1.3.1 および 2.7.4.2.1.1.3.2 に記述した。

レボフロキサシンは腎排泄型の薬剤であり、腎機能低下時には血漿中濃度が上昇するため、腎機能の影響について記載する。

5.1.1 腎機能

腎機能低下者における薬物動態を検討した臨床薬理試験（日本腎機能 PK 試験）において、CLcr 50 mL/min（Cockcroft 法）未満の被験者では、CLcr 50 mL/min（Cockcroft 法）以上の被験者に比べてレボフロキサシンの排泄の遅延、 $t_{1/2}$ の延長および AUC_{0-72h} の上昇が認められた（2.7.2.3.5.1 参照）。

安全性解析対象集団（感染症被験者 1582 名）では、CLcr（Cockcroft 法）別に層別解析した結果、CLcr 別の有害事象発現率および副作用発現率に差は認められなかった（表 2.7.4.2.1-5、表 2.7.4.2.1-6 参照）。なお、感染症被験者を対象とした試験では、被験者の安全性確保の観点から腎機能低下に関する除外基準を設けていたため、評価対象の被験者には CLcr が 20 未満の被験者は含まれなかった。

5.2 外因性要因

5.2.1 光線過敏性反応に関する評価

感染症被験者 1582 名における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象発現状況を表 2.7.4.5.2-1 に示す。光線過敏性反応は認められなかった。光線過敏症に関連する可能性のある事象としては、薬疹、紅斑、そう痒症、発疹、蕁麻疹が認められたものの、これらの症状に対して、光線過敏性反応を疑う担当医のコメントはなかった。

非感染症被験者では、皮膚および皮下組織障害の有害事象は認められなかった（付表 2.7.4-10 参照）。

表 2.7.4.5.2-1 「皮膚および皮下組織障害」の有害事象発現状況<感染症被験者>

器官別大分類 ^{a)} 基本語 ^{a)}	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)
皮膚および皮下組織障害	10(3.0)	23(1.8)	33(2.1)
薬疹	0	2(0.2)	2(0.1)
紅斑	1(0.3)	0	1(0.1)
皮下出血	1(0.3)	0	1(0.1)
多汗症	0	1(0.1)	1(0.1)
そう痒症	2(0.6)	10(0.8)	12(0.8)
発疹	6(1.8)	10(0.8)	16(1.0)
全身性皮疹	0	1(0.1)	1(0.1)
蕁麻疹	0	1(0.1)	1(0.1)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0

米国申請資料 (1995 年 ISS ; 参考資料) によると、レボフロキサシン投与に関連した光毒性を評価するために実施した二重盲検プラセボ対照反復投与試験では、レボフロキサシンの光感作性は弱いことが示された。この試験では、男性 16 名および女性 8 名をレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与に、男性 4 名および女性 2 名をプラセボ 1 日 1 回投与にそれぞれ無作為割付けし、5 日間連続投与した。UVA および UVB の光照射を開始前および治験薬投与最終日 (5 日目) の投与後 2 時間に実施し、照射直後ならびに照射後 1 日目および 2 日目に各被験者における光毒性を評価した。レボフロキサシンまたはプラセボのいずれの投与群においても、光照射後に膨疹および発赤を発現する即時型反応を示した被験者はいなかった。UVA に対する皮膚反応は、プラセボ投与被験者よりレボフロキサシン投与被験者に多くみられたが、これらの反応は概して軽度であり、質的にはプラセボ群と類似した。治験責任医師の評価によると、各投与群の約半数の被験者が UVA 照射に対して陽性反応を示した。UVB に対して陽性反応を示した被験者はいなかった。

国内外の市販後データでは、光線過敏症に関連する副作用として、海外で 13 例 (すべて重篤)、国内で 72 例 (非重篤 66 例、重篤 6 例) 報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 0.4 人、国内 2.9 人 (重篤 0.2 人、非重篤 2.7 人) と推定されている (2.7.4.6.3.2.13 参照)。

5.3 薬物相互作用

キノロン系抗菌薬との薬物相互作用が知られており、安全性に影響する可能性がある代表的な薬物として知られている、NSAIDs（フェニル酢酸系またはプロピオン酸系、外用を除く）、ワルファリンとの併用について検討した。また、レボフロキサシンの排泄を遅延させると考えられるシメチジン、プロベネシドとの併用について検討した。また、特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している糖尿病患者での低血糖発現の報告が累積していることから、スルホニルウレア剤またはインスリンとの併用について検討した。

5.3.1 NSAIDs（フェニル酢酸系またはプロピオン酸系）

一部のニューキノロン系抗菌薬はNSAIDs（フェニル酢酸系またはプロピオン酸系）との併用により痙攣を誘発することが知られている⁴⁾。そこで、安全性解析対象集団（感染症被験者 1582 名）に含まれた NSAIDs（フェニル酢酸系またはプロピオン酸系、外用を除く）を併用した感染症被験者 38 名に認められた有害事象のうち、「精神障害」と「神経系障害」の発現率に着目した。

NSAIDs 併用被験者のうち、精神障害および神経系障害を抽出した有害事象発現状況を表 2.7.4.5.3-1 に示す。痙攣を発現した被験者はいなかった。不眠症 2.6%（1/38）、感情不安定 2.6%（1/38）、頭痛 5.3%（2/38）が認められ、これらの有害事象はいずれも副作用であった。いずれの有害事象も、NSAIDs 併用によって発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5.3-1 NSAIDs 併用被験者の有害事象発現状況（精神障害、神経系障害）

<感染症被験者>

器官別大分類 ^{a)} 基本語 ^{a)}	日本（34 名）	中国（4 名）	計（38 名）
精神障害	1(2.9)	1(25.0)	2(5.3)
不眠症	0	1(25.0)	1(2.6)
感情不安定	1(2.9)	0	1(2.6)
神経系障害	2(5.9)	0	2(5.3)
頭痛	2(5.9)	0	2(5.3)

発現被験者数（%）

a：MedDRA/J V.10.0

海外で実施した、レボフロキサシンとフェンブフェン（フェニル酢酸系 NSAID）の併用単回投与の相互作用を検討する臨床薬理試験（5.3.3.4-4；参考資料）では、併用による中枢神経に関する薬力学的影響は認められなかった（2.7.2.2.4.4 参照）。

5.3.2 ワルファリン

レボフロキサシンはワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。そこで、ワルファリンの併用について検討したところ、安全性解析対象集団（感染症被験者 1582 名）のうちワルファリンを併用した感染症被験者は 11 名であり、これらの被験者において出血性の有害事象の発現は認められなかった（付表 2.7.4-69 参照）。

なお、ワルファリンの薬物動態および抗凝固能におよぼすレボフロキサシンの影響を検討した臨床薬理試験（5.3.3.4-5；参考資料）では、レボフロキサシンとの併用によりワルファリンの薬物動態および抗凝固能に明らかな影響は認められなかった（2.7.2.2.4.5 参照）。

5.3.3 シメチジンおよびプロベネシド

シメチジンおよびプロベネシドは腎臓の尿細管分泌を阻害し、レボフロキサシンの排泄を抑制すると考えられる。レボフロキサシン投与後の薬物動態に及ぼすシメチジンおよびプロベネシドの影響を検討した臨床薬理試験（5.3.3.4-2；参考資料）では、シメチジンまたはプロベネシドとの併用によりレボフロキサシンの AUC_{0-72h} はそれぞれ 127.0%および 138.2%に上昇し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 130.5%および 131.8%に延長した（2.7.2.2.4.2 参照）。

安全性解析対象集団（感染症被験者 1582 名）ではシメチジンを併用した感染症被験者 4 名において、有害事象が 3 名に 7 件、副作用は 2 名に 3 件認められた（付表 2.7.4-70 参照）。これらの有害事象は中等度の鼻咽頭炎を除いてすべて無処置にて回復した。安全性解析対象集団にプロベネシドを併用した被験者は含まれなかった。

5.3.4 スルホニルウレア系薬剤およびインスリン

レボフロキサシンの副作用として低血糖が知られており、糖尿病患者であらわれやすい。市販後において、特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している糖尿病患者での低血糖発現の報告が累積していることから、スルホニルウレア剤またはインスリンの併用について検討した。安全性解析対象集団（感染症被験者 1582 名）のうちスルホニルウレア剤を併用した感染症被験者は日本 19 名と中国で 10 名、インスリンを併用した感染症被験者は日本 6 名と中国 13 名であり、これらの被験者において低血糖の発現は認められなかった（付表 2.7.4-71、72 参照）。なお、中国第 III 相試験では血糖は測定できなかった。

グリベンクラミド単回投与の薬物動態と薬力学におよぼすレボフロキサシンの影響を検討した臨床薬理試験（5.3.3.4-6；参考資料）では、レボフロキサシンとの併用によりグリベンクラミドの薬物動態および血漿中グルコース濃度、血清中インスリン濃度に明らかな影響は認められなかった（2.7.2.2.4.6 参照）。

5.4 妊娠および授乳時の使用

妊娠又は妊娠の可能性がある婦人への投与は禁忌となっており、本申請の試験には、妊婦および授乳期の被験者は含まれなかった。

5.5 過量投与

感染症被験者を対象とした中国の臨床試験において、規定に反して1日に2錠服用した被験者（1000 mg/日）が3名、1日に1.5錠服用した被験者（750 mg/日）が1名いた。この4名の被験者で認められた有害事象の一覧を表2.7.4.5.5-1に示す。過量投与後に、浮動性めまい、悪心、筋力低下などが副作用として報告された。

表 2.7.4.5.5-1 過量投与被験者における有害事象一覧<感染症被験者>

被験者 番号 ^{a)}	年齢 性別	投与期間	投与状況																																											
		有害事象 ^{b)}	発現日 ^{c)}	治験薬の中止 処置			重症度 重篤度	転帰 回復までの日数			因果関係																																			
H51-1*	65 男性	9日間	<table><tr><td>投与日</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr><tr><td>用量（錠）</td><td>1</td><td>1.5</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr></table>														投与日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	用量（錠）	1	1.5	1	1	1	1	1	1	1										
		投与日	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																			
		用量（錠）	1	1.5	1	1	1	1	1	1	1																																			
痛風	投与 8 日目	継続 薬物療法 ^{d)}			軽度 非重篤		軽快 発現 1 日後			ほとんど関連 なし																																				
H51-2*	56 女性	11日間	<table><tr><td>投与日</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td></tr><tr><td>用量（錠）</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr></table>														投与日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	用量（錠）	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1						
		投与日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11																																	
		用量（錠）	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1																																	
		浮動性めまい	投与 7 日目	継続 なし			中等度 非重篤		回復 発現 1 日後			明らかに関連 あり																																		
		悪心	投与 7 日目	継続 なし			中等度 非重篤		回復 発現 1 日後			明らかに関連 あり																																		
		筋力低下	投与 7 日目	継続 なし			中等度 非重篤		回復 発現 1 日後			明らかに関連 あり																																		
好中球数減少	投与 11 日目	継続 なし			軽度 非重篤		回復 発現 16 日後			多分関連あり																																				
H51-3*	24 女性	14日間	<table><tr><td>投与日</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td></tr><tr><td>用量（錠）</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr></table>														投与日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	用量（錠）	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		投与日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14																														
		用量（錠）	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																														
耳鳴	投与 1 日目	継続 なし			軽度 非重篤		回復 発現 2 日後			関連あるかも しれない																																				
嘔吐	投与 1 日目	継続 なし			軽度 非重篤		回復 発現 0 日後			ほとんど関連 なし																																				
H51-4*	69 男性	13日間	<table><tr><td>投与日</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td></tr><tr><td>用量（錠）</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr></table>														投与日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	用量（錠）	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0	1	1	1	1
		投与日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14																														
		用量（錠）	1	1	1	1	1	1	1	1	2	0	1	1	1	1																														
血中クレアチ ニン増加	投与 15 日目	投与終了後 なし			軽度 非重篤		回復 発現 15 日後			関連あるかも しれない																																				

a: 中国第Ⅲ相試験の被験者番号 b: 基本語、MedDRA/J V.10.0 c: 投与開始からの日数。投与開始日を1日とする。 d: ベンズプロマロン、炭酸水素ナトリウム、Celecoxib、Tongfengding jiaonang

*新薬承認情報提供時に置き換え

非感染症被験者を対象とした試験では、500 mg より多い投与量として、日本第 I 相試験ではレボフロキサシン 750 mg、1000 mg 単回投与を、中国第 I 相試験ではレボフロキサシン 700 mg 単回投与を行った。日本の第 I 相試験では、有害事象の発現は認められず、中国の第 I 相試験では、700 mg 投与群 9 名中 2 名の被験者に有害事象が認められ、内訳は悪心と血中尿素増加がそれぞれ 1 名ずつであった（付表 2.7.4-34 参照）。このうち、悪心は副作用と判定された（付表 2.7.4-35 参照）。

市販後データで報告されている副作用では、過量投与と判断した症例は 109 例あり、比較的多く報告された副作用は痙攣 10 例、腱断裂 9 例、幻覚 8 例であった（2.7.4.6.3.4 参照）。

5.6 薬物乱用

本申請にあたっては、レボフロキサシンの乱用に関する安全性情報は収集されなかった。

5.7 離脱症状および反跳現象

本申請にあたっては、レボフロキサシン離脱症状および反跳現象に関する安全性情報は収集されなかった。

5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

感染症被験者全体において、運転および機械操作に影響があると考えられる「精神障害」、「神経系障害」および「耳および迷路障害」に関する有害事象を抽出し、表 2.7.4.5.8-1 に示す。

浮動性めまいが感染症被験者全体の 4.2%（67/1582）に認められたが、重症度の内訳では軽度、中等度が大部分であり、重度の浮動性めまいを発現した被験者は 1 名であった。その他、傾眠、精神的機能障害、体位性めまい、失神など、自動車運転および機械操作に対する影響、または精神機能を障害すると考えられる有害事象の発現頻度は低く、いずれも重症度は軽度であった。

表 2.7.4.5.8-1 有害事象発現状況（精神障害、神経系障害、耳および迷路障害）

<感染症被験者>

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
精神障害	6(1.8)	2(0.6)	0	8(2.4)	30(2.4)	7(0.6)	3(0.2)	40(3.2)	36(2.3)	9(0.6)	3(0.2)	48(3.0)
激越	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
不快気分	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
軽躁	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
初期不眠症	2(0.6)	0	0	2(0.6)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
不眠症	2(0.6)	1(0.3)	0	3(0.9)	26(2.1)	6(0.5)	3(0.2)	35(2.8)	28(1.8)	7(0.4)	3(0.2)	38(2.4)
睡眠障害	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
感情不安定	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
睡眠異常	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.1)
神経系障害	24 (7.1)	2 (0.6)	0	26 (7.7)	73 (5.9)	12 (1.0)	1 (0.1)	84 (6.7)	97 (6.1)	14 (0.9)	1 (0.1)	110 (7.0)
浮動性めまい	7(2.1)	2(0.6)	0	9(2.7)	48(3.9)	9(0.7)	1(0.1)	58(4.7)	55(3.5)	11(0.7)	1(0.1)	67(4.2)
体位性めまい	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
味覚異常	3(0.9)	0	0	3(0.9)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	5(0.3)	0	0	5(0.3)
頭痛	10(3.0)	0	0	10(3.0)	13(1.0)	5(0.4)	0	18(1.4)	23(1.5)	5(0.3)	0	28(1.8)
感覚鈍麻	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	3(0.2)	1(0.1)	0	4(0.3)
精神的機能障害	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
傾眠	1(0.3)	0	0	1(0.3)	6(0.5)	0	0	6(0.5)	7(0.4)	0	0	7(0.4)
失神	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
振戦	2(0.6)	0	0	2(0.6)	3(0.2)	2(0.2)	0	5(0.4)	5(0.3)	2(0.1)	0	7(0.4)
睡眠の質低下	0	0	0	0	8(0.6)	1(0.1)	0	9(0.7)	8(0.5)	1(0.1)	0	9(0.6)
耳および迷路障害	1(0.3)	0	0	1(0.3)	3(0.2)	0	0	3(0.2)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
耳鳴	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
耳不快感	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)

発現被験者数 (%)

a: MedDRA/J V.10.0

6. 市販後データ

.....5.3.6-13

6.1 市販後データの収集

レボフロキサシンは1993年10月1日に日本で経口剤が承認され、1999年9月30日に再審査期間を終了した(5.4.3-2 参照)。現在*までに、注射剤、経口剤として124の国と地域で承認されている。本申請資料では、市販後データに関しては1993年10月1日から2007年3月31日の期間に第一製薬株式会社(現 第一三共株式会社)の安全性データベースに登録された日本および海外の安全性データについてまとめた。本データに関しては日本は非重篤副作用の情報を含むが、海外は重篤副作用の情報のみが含まれる。なお、副作用はMedDRA/J Ver.10.0で記載した。

なお、承認用法・用量は日本ではレボフロキサシン水和物として100 mg 1日2～3回であり、重症または効果不十分と思われる症例にはレボフロキサシン水和物として200 mg 1日3回である。一方で、海外における承認用法・用量については国別に異なっている。米国における承認用法・用量は250 mg～750 mg 1日1回であり、欧州では250 mg～750 mg 1日1回または500 mg 1日2回である。

6.2 推定処方患者数

出荷数量を元に、推定処方患者数を算出した。日本および海外における2007年3月31日時点での推定処方患者数はそれぞれ約2.4億人、約3.1億人であり、全世界では約5.6億人であった。

6.3 安全性の概要

本期間中に、国内外から12030例の副作用が収集された。このうち、海外で報告された副作用は6909例(全て重篤)であり、日本では5121例(重篤1503例、非重篤3720例)であった。

*2007年3月

6.3.1 器官別大分類ごとの報告状況

国内外で収集された副作用の器官別大分類（SOC）ごとの報告状況を表 2.7.4.6-1 に示す。

海外で最も多く報告された副作用は筋骨格系および結合組織障害であり、腱炎、腱障害が主であった。日本では、皮膚および皮下組織障害が最も多く報告された副作用であり、発疹、薬疹が主であった。

表 2.7.4.6-1 器官別大分類（SOC）ごとの副作用報告状況（市販後データ）

海外重篤		日本			
器官別大分類 ^{a)}	重篤	器官別大分類 ^{a)}	重篤	非重篤	総計
筋骨格系および結合組織障害	1744	皮膚および皮下組織障害	273	1368	1639
傷害、中毒および処置合併症	1190	胃腸障害	48	681	729
神経系障害	970	神経系障害	171	484	654
全身障害および投与局所様態	819	肝胆道系障害	238	212	449
皮膚および皮下組織障害	726	免疫系障害	248	122	370
免疫系障害	637	全身障害および投与局所様態	54	278	332
胃腸障害	608	筋骨格系および結合組織障害	97	202	299
臨床検査	508	血液およびリンパ系障害	204	99	297
呼吸器、胸郭および縦隔障害	457	臨床検査	54	166	217
精神障害	450	精神障害	16	193	207
心臓障害	389	呼吸器、胸郭および縦隔障害	101	98	199
血液およびリンパ系障害	362	腎および尿路障害	86	75	160
感染症および寄生虫症	298	代謝および栄養障害	72	68	140
肝胆道系障害	253	眼障害	8	90	97
腎および尿路障害	231	感染症および寄生虫症	37	36	73
代謝および栄養障害	216	血管障害	19	24	43
血管障害	215	心臓障害	11	21	32
眼障害	124	傷害、中毒および処置合併症	12	7	19
耳および迷路障害	73	耳および迷路障害	1	14	14
妊娠、産褥および周産期の状態	31	生殖系および乳房障害		10	10
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	22	内分泌障害	2	2	4
生殖系および乳房障害	13	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2		2
内分泌障害	8	妊娠、産褥および周産期の状態	1		1
外科および内科処置	8	外科および内科処置		1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	5				
社会環境	2				
合計	6909	合計	1503	3720	5121

報告例数

a：MedDRA/J V10.0

なお、同一症例で、重篤、非重篤の複数の副作用（基本語）が報告されることがあるため、日本における重篤と非重篤の計と、総計とは必ずしも一致しない。

6.3.1.1 感染症および寄生虫症

感染症および寄生虫症の報告例数は海外 298 例、日本 73 例（重篤 37 例、非重篤 36 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外、日本ともに偽膜性大腸炎であり、それぞれ 39 例、45 例（重篤 25 例、非重篤 20 例）であった。

6.3.1.2 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の報告例数は海外 22 例、日本 2 例（すべて重篤）であった。

海外で最も多く報告された副作用は肺の悪性新生物が 5 例であった。日本で報告された副作用は貪食細胞性組織球症の 2 例であった。

6.3.1.3 血液およびリンパ系障害

血液およびリンパ系障害の報告例数は海外 362 例、日本 297 例（重篤 204 例、非重篤 99 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外、日本ともに血小板減少症であり、それぞれ 115 例、79 例（重篤 57 例、非重篤 22 例）であった。

6.3.1.4 免疫系障害

免疫系障害の報告例数は海外 637 例、日本 370 例（重篤 248 例、非重篤 122 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外では過敏症が 199 例であり、日本ではアナフィラキシー様反応が 166 例（重篤 92 例、非重篤 74 例）であった。

6.3.1.5 内分泌障害

内分泌障害の報告例数は海外 8 例、日本 4 例（重篤 2 例、非重篤 2 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外、日本ともに抗利尿ホルモン不適合分泌であり、それぞれ 5 例、2 例（すべて重篤）であった。

6.3.1.6 代謝および栄養障害

代謝および栄養障害の報告例数は海外 216 例、日本 140 例（重篤 72 例、非重篤 68 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外、日本ともに低血糖症であり、それぞれ 88 例、83 例（重篤 49 例、非重篤 34 例）であった。

6.3.1.7 精神障害

精神障害の報告例数は海外 450 例、日本 207 例（重篤 16 例、非重篤 193 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外では錯乱状態が 115 例であり、日本では不眠症が 138 例（重篤 2 例、非重篤 136 例）であった。重篤な副作用としては日本においても錯乱状態が最も多く報告されており、6 例の重篤な副作用の報告があった。

6.3.1.8 神経系障害

神経系障害の報告例数は海外 970 例、日本 654 例（重篤 171 例、非重篤 484 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外、日本ともに痙攣であり、それぞれ 258 例、171 例（重篤 98 例、非重篤 73 例）であった。

6.3.1.9 眼障害

眼障害の報告例数は海外 124 例、日本 97 例（重篤 8 例、非重篤 90 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外では視覚障害が 40 例、日本では眼瞼浮腫が 34 例（重篤 1 例、非重篤 33 例）であった。

6.3.1.10 耳および迷路障害

耳および迷路障害の報告例数は海外 73 例、日本 14 例（重篤 1 例、非重篤 14 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外、日本ともに耳鳴であり、それぞれ 18 例、7 例（すべて非重篤）であった。

6.3.1.11 心臓障害

心臓障害の報告例数は海外 389 例、日本 32 例（重篤 11 例、非重篤 21 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外ではトルサード ド ポアンが 85 例であり、日本では動悸が 16 例（重篤 1 例、非重篤 15 例）であった。

6.3.1.12 血管障害

血管障害の報告例数は海外 215 例、日本 43 例（重篤 19 例、非重篤 24 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外では低血圧が 62 例であり、日本ではショックが 20 例（重篤 15 例、非重篤 5 例）であった。

6.3.1.13 呼吸器、胸郭および縦隔障害

呼吸器、胸郭および縦隔障害の報告例数は海外 457 例、日本 199 例（重篤 101 例、非重篤 98 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外では呼吸困難が 179 例であり、日本では間質性肺疾患が 63 例（重篤 58 例、非重篤 5 例）であった。

6.3.1.14 胃腸障害

胃腸障害の報告例数は海外 608 例、日本 729 例（重篤 48 例、非重篤 681 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外、日本ともに下痢であり、それぞれ 227 例、346（重篤 6 例、非重篤 340 例）例であった。

6.3.1.15 肝胆道系障害

肝胆道系障害の報告例数は海外 253 例、日本 449 例（重篤 238 例、非重篤 212 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外では肝炎が 64 例であり、日本では肝機能異常が 274 例（重篤 126 例、非重篤 148 例）であった。

6.3.1.16 皮膚および皮下組織障害

皮膚および皮下組織障害の報告例数は海外 726 例、日本 1639 例（重篤 273 例、非重篤 1368 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外では血管浮腫が 155 例であり、日本では発疹が 564 例（重篤 51 例、非重篤 513 例）であった。

6.3.1.17 筋骨格系および結合組織障害

筋骨格系および結合組織障害の報告例数は海外 1744 例、日本 299 例（重篤 97 例、非重篤 202 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外では腱炎が 904 例であり、日本では横紋筋融解が 121 例（重篤 77 例、非重篤 44 例）であった。

6.3.1.18 腎および尿路障害

腎および尿路障害の報告例数は海外 231 例、日本 160 例（重篤 86 例、非重篤 75 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外、日本ともに急性腎不全であり、それぞれ 79 例、45 例（重篤 42 例、非重篤 3 例）であった。

6.3.1.19 妊娠、産褥および周産期の状態

妊娠、産褥および周産期の状態の報告例数は海外 31 例、日本 1 例（重篤）であった。

海外で最も多く報告された副作用は自然流産が 13 例であった。日本で報告された副作用は自然流産が 1 例（重篤）であった。

6.3.1.20 生殖系および乳房障害

生殖系および乳房障害の報告例数は海外 13 例、日本 10 例（すべて非重篤）であった。

最も多く報告された副作用は海外では勃起不全が 4 例、日本では性器出血が 3 例（すべて非重篤）であった。

6.3.1.21 先天性、家族性および遺伝性障害

先天性、家族性および遺伝性障害の報告例数は海外 5 例であり、日本では報告はなかった。海外の副作用の報告としては、色盲、第 VII 因子欠乏症、第 VIII 因子欠乏症、肢欠損、多発性先天異常、彎足がそれぞれ 1 例ずつであった。

6.3.1.22 全身障害および投与局所様態

全身障害および投与局所様態の報告例数は海外 819 例、日本 332 例（重篤 54 例、非重篤 278 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外では薬物相互作用が 111 例、日本では発熱が 98 例（重篤 32 例、非重篤 66 例）であった。

6.3.1.23 臨床検査

臨床検査の報告例数は海外 508 例、日本 217 例（重篤 54 例、非重篤 166 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外ではプロトロンビン量減少が 56 例、日本ではアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 35 例（重篤 1 例、非重篤 34 例）であった。

6.3.1.24 傷害、中毒および処置合併症

傷害、中毒および処置合併症の報告例数は海外 1190 例、日本 19 例（重篤 12 例、非重篤 7 例）であった。

最も多く報告された副作用は海外、日本ともに腱断裂であり、それぞれ 1062 例、11 例（すべて重篤）であった。

6.3.1.25 外科および内科処置

外科および内科処置の報告例数は海外 8 例、日本 1 例（非重篤）であった。

海外では外科手術 2 例、血管拡張術 2 例、中枢神経系刺激 2 例を含む 8 例の報告があり、日本では脱毛術 1 例（非重篤）であった。

6.3.1.26 社会環境

社会環境の報告例数は海外 2 例のみであり、日本では報告されていない。海外で報告された副作用は、寝たきり、歩行補助用具使用者、日常生活動作障害者がそれぞれ 1 例ずつであった。

6.3.2 個別事象の安全性概括

海外および日本において報告例数の多い事象を表 2.7.4.6-2 に示す。

表 2.7.4.6-2 個別事象ごとの副作用発現状況（市販後データ）

海外重篤		
器官別大分類 ^{a)}	基本語 ^{a)}	重篤
傷害、中毒および処置合併症	腱断裂	1062
筋骨格系および結合組織障害	腱炎	904
神経系障害	痙攣	258
筋骨格系および結合組織障害	腱障害	242
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	229
胃腸障害	下痢	227
免疫系障害	過敏症	199
免疫系障害	アナフィラキシー反応	193
筋骨格系および結合組織障害	筋痛	189
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	179
皮膚および皮下組織障害	血管浮腫	155
免疫系障害	アナフィラキシーショック	147
	総症例数	6909

日本				
器官別大分類 ^{a)}	基本語 ^{a)}	重篤	非重篤	総計
皮膚および皮下組織障害	発疹	51	513	564
皮膚および皮下組織障害	薬疹	50	338	388
胃腸障害	下痢	6	340	346
肝胆道系障害	肝機能異常	126	148	274
神経系障害	痙攣	98	73	171
免疫系障害	アナフィラキシー様反応	92	74	166
免疫系障害	アナフィラキシーショック	135	17	152
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	17	127	144
精神障害	不眠症	2	136	138
神経系障害	浮動性めまい	3	120	123
筋骨格系および結合組織障害	横紋筋融解	77	44	121
皮膚および皮下組織障害	紅斑	18	93	111
	総症例数	1503	3720	5121

報告例数

a : MedDRA/J V10.0

海外、日本ともに報告例数の多い事象としては、アナフィラキシーショック、痙攣が挙げられる。これらの事象に加え、ニューキノロン系抗菌薬の副作用として留意すべき事象として、偽膜性大腸炎、高血糖、低血糖、錯乱・せん妄、抑うつ・自殺、末梢神経障害、QT 延長、下痢、膵炎、肝障害、光線過敏症、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、腱障害、腎障害について記述した。

6.3.2.1 偽膜性大腸炎

偽膜性大腸炎に関連する副作用として、SOC「感染症および寄生虫症」のうち、高位語（HLT）が「クロストリジウム感染」の副作用、SOC「臨床検査」のうち、「クロストリジウム・ディフィシレ毒素検査陽性」を集計した。海外で 80 例、日本で 46 例（重篤 25 例、非重篤 21 例）報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 2.5 人、日本 1.9 人（重篤 1.0 人、非重篤 0.9 人）であった。

6.3.2.2 アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応

アナフィラキシーショックに関連する副作用として、SOC「免疫系障害」の「アナフィラキシーショック」、「アナフィラキシー様反応」、「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー様ショック」を、SOC「血管障害」の「ショック」を集計した。海外で 434 例、日本で 368 例（重篤 259 例、非重篤 109 例）報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 13.8 人、日本 15.0 人（重篤 10.6 人、非重篤 4.4 人）であった。

6.3.2.3 高血糖

高血糖に関連する副作用として、SOC「代謝および栄養障害」の「糖尿病」、「インスリン依存性糖尿病」、「耐糖能障害」、「高血糖」を、SOC「神経系障害」の「糖尿病性昏睡」を、SOC「腎および尿路障害」の「糖尿」を、SOC「臨床検査」の「血中ブドウ糖増加」、「血中ブドウ糖異常」を集計した。海外で 29 例、日本で 16 例（重篤 4 例、非重篤 12 例）報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 0.9 人、日本 0.7 人（重篤 0.2 人、非重篤 0.5 人）であった。

高血糖に関して、集積報告を精査した結果から、本剤との因果関係は明確に示唆されていない。また、海外での疫学調査の結果より、LVFX が高血糖発現のリスクを高めることは認められていない⁵⁾。以上、現時点で安全性上の重大な知見は認められていない。

6.3.2.4 低血糖

低血糖に関連する副作用として、SOC「代謝および栄養障害」の「低血糖症」、「低血糖ショック」を、SOC「神経系障害」の「低血糖昏睡」を、SOC「臨床検査」の「血中ブドウ糖減少」、「血中インスリン増加」を集計した。海外で 112 例、日本で 90 例

(重篤 52 例、非重篤 38 例) 報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 3.6 人、日本 3.7 人 (重篤 2.1 人、非重篤 1.6 人) であった。

6.3.2.5 錯乱、せん妄

関連する副作用として、SOC「精神障害」の「錯乱状態」、「せん妄」の副作用を集計した。海外で 138 例、日本で 20 例 (重篤 7 例、非重篤 13 例) 報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 4.4 人、日本 0.8 人 (重篤 0.3 人、非重篤 0.5 人) であった。

6.3.2.6 抑うつ、自殺

抑うつ、自殺に関連する副作用として、SOC「精神障害」の高位グループ用語 (HLGT)「抑うつ性気分障害」もしくは「自殺および自傷行動 NEC」の副作用を集計した。海外で 67 例、日本で 5 例 (全て非重篤) 報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 2.1 人、日本 0.2 人 (全て非重篤) であった。

6.3.2.7 痙攣

痙攣に関連する副作用として、SOC「神経系障害」の HLGT「発作 (亜型を含む)」の副作用を集計した。海外で 325 例、日本で 191 例 (重篤 112 例、非重篤 79 例) 報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 10.4 人、日本 7.8 人 (重篤 4.6 人、非重篤 3.2 人) であった。

6.3.2.8 末梢神経障害

末梢神経障害に関連する副作用として、SOC「神経系障害」の HLGT「末梢神経障害」の副作用を集計した。これまで海外で 61 例、日本で 4 例 (重篤 1 例、非重篤 3 例) 報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 1.9 人、日本 0.2 人 (重篤 0.04 人、非重篤 0.1 人) であり、日本に比べ海外から多く報告されている事象であった。

6.3.2.9 QT 延長

QT 延長に関連する副作用として、SOC「心臓障害」の「QT 延長症候群」、「トルサード ド ポアン」、SOC「臨床検査」の「心電図 QT 補正間隔」、「心電図 QT 補正間隔延長」、「心電図 QT 延長」を集計した。海外で 125 例、日本で 3 例 (全て重篤) 報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 4.0 人、日本 0.1 人 (全て重篤) であり、日本に比べ海外から多く報告されている事象であった。

6.3.2.10 下痢

下痢に関連する副作用として、SOC「胃腸障害」の HLT「下痢 (感染性を除く)」

の副作用を集計した。海外で 248 例、日本で 346 例（重篤 6 例、非重篤 340 例）報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 7.9 人、日本 14.1 人（重篤 0.2 人、非重篤 13.9 人）であった。

6.3.2.11 膵炎

膵炎に関連する副作用として、SOC「胃腸障害」の HLGT「膵外分泌障害」の副作用を集計した。海外で 35 例、日本で 7 例（重篤 5 例、非重篤 2 例）報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 1.1 人、日本 0.3 人（重篤 0.2 人、非重篤 0.1 人）であった。

膵炎の集積報告を精査した結果、現時点で安全性上の重大な知見は認められていないと考える。

6.3.2.12 肝障害

肝障害に関連する副作用として、SOC「肝胆道系障害」の副作用と SOC「臨床検査」の HLGT「肝胆道系検査」の副作用を集計した。海外で 341 例、日本で 512 例（重篤 224 例、非重篤 269 例）報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 10.9 人、日本 20.9 人（重篤 9.1 人、非重篤 11.0 人）であった。

6.3.2.13 光線過敏症

光線過敏症に関連する副作用として、SOC「皮膚および皮下組織障害」の「光過敏状態」の副作用を集計した。海外で 13 例、日本で 72 例（重篤 6 例、非重篤 66 例）報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 0.4 人、日本 2.9 人（重篤 0.2 人、非重篤 2.7 人）であった。

6.3.2.14 スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症

関連する副作用として、SOC「皮膚および皮下組織障害」の「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「中毒性表皮壊死融解症」、「皮膚粘膜眼症候群」の副作用を集計した。海外で 92 例、日本で 99 例（重篤 81 例、非重篤 18 例）報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 2.9 人、日本 4.0 人（重篤 3.3 人、非重篤 0.7 人）であった。

6.3.2.15 腱障害

腱障害に関連する副作用として、SOC「筋骨格系および結合組織障害」の「腱炎」、「腱障害」、「腱痛」、「腱鞘炎」、SOC「傷害、中毒および処置合併症」の「腱断裂」、「腱損傷」を集計した。海外で 1978 例、日本で 54 例（重篤 15 例、非重篤 39 例）報告されており、推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数は海外 63.0 人、日本 2.2 人（重篤 0.6 人、非重篤 1.6 人）であった。

6.3.2.16 腎障害

腎障害に関連する副作用として、SOC「腎および尿路障害」のHLGT「腎症」、「腎障害（腎症除く）」、SOC「臨床検査」のHLT「腎機能検査」の副作用を集計した。海外で240例、日本で107例（重篤81例、非重篤26例）報告されており、推定処方患者1千万人あたりの報告例数は海外7.6人、日本4.4人（重篤3.3人、非重篤1.1人）であった。

6.3.3 相互作用

相互作用として報告された症例は海外139例、日本9例であった。主な報告薬剤を表2.7.4.6-3に示す。なお、総症例数は薬物相互作用として報告された全症例数を示す。報告の多い薬剤はクマリン系抗凝固薬であり、ワルファリンで61例、アセノクマロールで6例、フェンプロクモンで3例であった。

表 2.7.4.6-3 相互作用として報告された薬剤（市販後データ）

併用薬剤	海外	日本			総計
	重篤	重篤	非重篤	日本合計	
ワルファリン	59	1	1	2	61
テオフィリン	8		1	1	9
アセノクマロール ^{a)}	6				6
グリベンクラミド	5	1		1	6
エノキサパリン ^{a)}	5				5
フルインジオン ^{a)}	5				5
イブプロフェン	3				3
ソタロール	3				3
フェンプロクモン ^{a)}	3				3
炭酸カルシウム	3				3
総症例数	139	6	3	9	148

報告例数

a：日本未承認（2007年3月31日時点）

6.3.4 過量投与

過量投与と判断した症例は海外88例、日本21例であった。過量投与として主に報告された副作用を表2.7.4.6-4に示す。なお、総症例数は過量投与と考えられた全症例数を示す。痙攣10例、腱断裂9例、幻覚8例が多く報告されている。

表 2.7.4.6-4 過量投与として報告された副作用（市販後データ）

基本語 ^{a)}	海外	日本			総計
	重篤	重篤	非重篤	日本合計	
投薬過誤	10		1	1	11
過量投与	6		4	4	10
痙攣	8	2		2	10
腱断裂	9				9
幻覚	7		1	1	8
副作用なし	2		5	5	7
腱炎	5				5
錯乱状態	4	1		1	5
筋痛	4				4
頭痛	4				4
血小板数減少		2	1	3	3
過敏症	3				3
関節痛	3				3
血中クレアチニン増加	3				3
精神病性障害	3				3
薬剤誤投与	3				3
薬物相互作用	3				3
薬物毒性	3				3
腱障害	3				3
総症例数	88	6	16	21	109

報告例数

a：MedDRA/J V10.0

6.3.5 妊婦、産婦、授乳婦

妊娠又は妊娠の可能性がある婦人への投与は禁忌となっている。妊婦、産婦、授乳婦における副作用は「6.3.1.19 妊娠、産褥および周産期の状態」に記載した。妊娠又は妊娠の可能性がある婦人への投与は日本および海外の添付文書において、禁忌もしくは安全性の確立していない事項として注意喚起している。

7. 付録

付表 2.7.4-1 試験別の安全性解析対象集団の内訳

試験	被験者の内訳	全体	感染症被験者				非感染症被験者		
			呼吸器感染症		尿路感染症		健康成人		腎機能低下者
			日本	中国	日本	中国	日本 ^{a)}	中国	日本 ^{b)}
日本第 I 相試験	登録被験者数	54	0	0	0	0	54	0	0
	評価除外被験者数	0	0	0	0	0	0	0	0
	安全性解析対象集団	54	0	0	0	0	54	0	0
日本錠剤間 BE 試験	登録被験者数	41	0	0	0	0	41	0	0
	評価除外被験者数	0	0	0	0	0	0	0	0
	安全性解析対象集団	41	0	0	0	0	41	0	0
日本腎機能 PK 試験	登録被験者数	23	0	0	0	0	0	0	23
	評価除外被験者数	0	0	0	0	0	0	0	0
	安全性解析対象集団	23	0	0	0	0	0	0	23
中国第 I 相試験	登録被験者数	36	0	0	0	0	0	36	0
	評価除外被験者数	0	0	0	0	0	0	0	0
	安全性解析対象集団	36	0	0	0	0	0	36	0
日本 RTI 第 III 相試験	登録被験者数	152	152	0	0	0	0	0	0
	評価除外被験者数	0	0	0	0	0	0	0	0
	安全性解析対象集団	152	152	0	0	0	0	0	0
日本 UTI 第 III 相試験	登録被験者数	187	0	0	187	0	0	0	0
	評価除外被験者数	2	0	0	2	0	0	0	0
	安全性解析対象集団	185	0	0	185	0	0	0	0
中国第 III 相試験	登録被験者数	1266	0	899	0	367	0	0	0
	評価除外被験者数	21	0	16	0	5	0	0	0
	安全性解析対象集団	1245	0	883	0	362	0	0	0

被験者数（名）

a：プラセボ投与被験者および白人被験者については除外。 b：CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-2 曝露状況＜感染症被験者＞

投与日数 (日)	投与量 500 mg/日								
	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
	日本	中国	計	日本	中国 ^{a)}	計	日本	中国 ^{b)}	計
1	2	15	17	0	12	12	2	3	5
2	3	18	21	1	13	14	2	5	7
3	2	17	19	1	11	12	1	6	7
4	3	43	46	2	23	25	1	20	21
5	4	87	91	2	7	9	2	80	82
6	5	9	14	2	3	5	3	6	9
7	229	72	301	144	56	200	85	16	101
8	0	212	212	0	183	183	0	29	29
9	0	34	34	0	32	32	0	2	2
10	0	349	349	0	264	264	0	85	85
11	0	33	33	0	25	25	0	8	8
12	0	116	116	0	95	95	0	21	21
13	0	21	21	0	18	18	0	3	3
14	89	193	282	0	127	127	89	66	155
14<	0	20	20	0	13	13	0	7	7
不明	0	6	6	0	1	1	0	5	5
合計	337	1245	1582	152	883	1035	185	362	547
n	337	1239	1576	152	882	1034	185	357	542
mean ± SD	8.7±3.3	9.5 ± 3.2	9.3±3.2	6.9 ± 0.7	9.8 ± 2.9	9.4 ± 2.9	10.2±3.8	8.9 ± 3.7	9.3±3.8
median	7	10	10	7	10	10	7	10	10
min,max	1,14	1,16	1,16	2,7	1,16	1,16	1,14	1,16	1,16

a：中国第 III 相試験で誤って 1 日のみ 1.5 錠 (750 mg) を服用した 1 名、および 1 日のみ 2 錠 (1000 mg) を服用した 1 名を含む (表 2.7.4.5.5-1 参照)。 b：中国第 III 相試験で誤って 1 日のみ 2 錠 (1000 mg) を服用をした 2 名を含む (表 2.7.4.5.5-1 参照)。

付表 2.7.4-3 曝露状況＜非感染症被験者（全体）＞

投与量 (mg/日) 投与日数 (日)	日本					中国					計				
	～250	250< ～ 500	500< ～ 750	750< ～ 1000	計	～250	250< ～ 500	500< ～ 750	750< ～ 1000	計	～250	250< ～ 500	500< ～ 750	750< ～ 1000	計
1	9	33	9	9	60	9	9	9	0	27	18	42	18	9	87
2	0	40	0	0	40	0	0	0	0	0	0	40	0	0	40
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	18	0	0	18	0	9	0	0	9	0	27	0	0	27
合計	9	91	9	9	118	9	18	9	0	36	18	109	18	9	154
mean ± SD	1.0 ± 0.0	2.6 ± 2.2	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	2.3 ± 2.1	1.0 ± 0.0	4.0 ± 3.1	1.0 ± 0.0	-	2.5 ± 2.6	1.0 ± 0.0	2.9 ± 2.4	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	2.3 ± 2.2
median	1	2	1	1	1	1	4	1	-	1	1	2	1	1	1
min,max	1,1	1,7	1,1	1,1	1,7	1,1	1,7	1,1	-	1,7	1,1	1,7	1,1	1,1	1,7

付表 2.7.4-4 米国安全性解析対象集団における曝露状況〔参考資料〕

曝露量	すべての第 III 相試験				
	250 mg × 1/日 (940 名)	500 mg × 1/日 (4075 名)	500 mg × 2/日 (353 名)	750 mg × 1/日 (1626 名)	合計 (6994 名)
投与日数					
mean ± SD	7.2 ± 3.45	12.3 ± 8.76	10.6 ± 4.64	5.8 ± 3.21	10.0 ± 7.61
median	10	10	11	5	10
投与回数 ^{a)}					
被験者数	928	3996	346	1606	6876
不明	12	79	7	20	118
mean ± SD	8.1 ± 2.45	12.5 ± 10.67	19.2 ± 8.94	5.7 ± 3.21	10.7 ± 9.26
median	10	10	20	5	10
min, max	1, 24	0 ^{b)} , 196	1, 43	1, 21	0, 196

a：プラセボ投与を除いた実薬投与回数を記載した。 b：誤りで投与回数 0 と記録された 2 名を含む。正しい最小投与回数は 1 である。

付表 2.7.4-5 安全性解析対象集団の被験者背景＜感染症被験者＞（1/2）

被験者背景	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (152 名)	中国 (883 名)	計 (1035 名)	日本 (185 名)	中国 (362 名)	計 (547 名)
性別									
男	181(53.7)	540(43.4)	721(45.6)	78(51.3)	511(57.9)	589(56.9)	103(55.7)	29(8.0)	132(24.1)
女	156(46.3)	705(56.6)	861(54.4)	74(48.7)	372(42.1)	446(43.1)	82(44.3)	333(92.0)	415(75.9)
年齢(歳)									
65 未満	138(40.9)	1074(86.3)	1212(76.6)	97(63.8)	730(82.7)	827(79.9)	41(22.2)	344(95.0)	385(70.4)
65 以上 75 未満	97(28.8)	171(13.7)	268(16.9)	32(21.1)	153(17.3)	185(17.9)	65(35.1)	18(5.0)	83(15.2)
75 以上 80 未満	57(16.9)	— ^{a)}	57(3.6)	11(7.2)	— ^{a)}	11(1.1)	46(24.9)	— ^{a)}	46(8.4)
80 以上	45(13.4)	— ^{a)}	45(2.8)	12(7.9)	— ^{a)}	12(1.2)	33(17.8)	— ^{a)}	33(6.0)
mean ± SD	63.5 ± 16.8	45.2 ± 15.6	49.1 ± 17.5	55.0 ± 17.8	47.1 ± 15.9	48.3 ± 16.4	70.4 ± 12.0	40.5 ± 14.0	50.6 ± 19.5
min, max	20, 89	18, 70	18, 89	20, 89	18, 70	18, 89	26, 89	18, 69	18, 89
体重(kg)									
40 未満	11(3.3)	1(0.1)	12(0.8)	7(4.6)	1(0.1)	8(0.8)	4(2.2)	0	4(0.7)
40 以上 60 未満	198(58.8)	574(46.1)	772(48.8)	97(63.8)	362(41.0)	459(44.3)	101(54.6)	212(58.6)	313(57.2)
60 以上 80 未満	121(35.9)	594(47.7)	715(45.2)	45(29.6)	455(51.5)	500(48.3)	76(41.1)	139(38.4)	215(39.3)
80 以上	7(2.1)	76(6.1)	83(5.2)	3(2.0)	65(7.4)	68(6.6)	4(2.2)	11(3.0)	15(2.7)
mean ± SD	56.8 ± 10.8	61.0 ± 10.8	60.1 ± 11.0	55.6 ± 11.1	62.3 ± 11.2	61.3 ± 11.4	57.8 ± 10.5	57.9 ± 9.3	57.8 ± 9.7
min, max	33.0, 102.0	35.0, 116.0	33.0, 116.0	35.0, 102.0	35.0, 116.0	35.0, 116.0	33.0, 81.0	42.0, 100.0	33.0, 100.0
CLcr ^{b)} (mL/min)									
50 未満	46(13.6)	13(1.0)	59(3.7)	13(8.6)	10(1.1)	23(2.2)	33(17.8)	3(0.8)	36(6.6)
50 以上 80 未満	153(45.4)	386(31.0)	539(34.1)	51(33.6)	283(32.0)	334(32.3)	102(55.1)	103(28.5)	205(37.5)
80 以上	138(40.9)	840(67.5)	978(61.8)	88(57.9)	586(66.4)	674(65.1)	50(27.0)	254(70.2)	304(55.6)
n	337	1239	1576	152	879	1031	185	360	545
mean ± SD	80.0 ± 30.7	95.9 ± 43.1	92.5 ± 41.3	91.4 ± 31.0	95.2 ± 30.1	94.7 ± 30.2	70.6 ± 27.1	97.6 ± 64.7	88.5 ± 56.3
min, max	29.3, 184.7	23.6, 1229.2	23.6, 1229.2	31.3, 175.1	23.6, 325.3	23.6, 325.3	29.3, 184.7	40.8, 1229.2	29.3, 1229.2
不明	0	6(0.5)	6(0.4)	0	4(0.5)	4(0.4)	0	2(0.6)	2(0.4)
基礎疾患・合併症									
なし	46(13.6)	1074(86.3)	1120(70.8)	46(30.3)	779(88.2)	825(79.7)	0	295(81.5)	295(53.9)
あり	291(86.4)	171(13.7)	462(29.2)	106(69.7)	104(11.8)	210(20.3)	185(100)	67(18.5)	252(46.1)
糖尿病	なし	283(84.0)	1210(97.2)	1493(94.4)	135(88.8)	865(98.0)	1000(96.6)	148(80.0)	493(90.1)
	あり	54(16.0)	35(2.8)	89(5.6)	17(11.2)	18(2.0)	35(3.4)	37(20.0)	17(4.7)
腎関連合併症	なし	305(90.5)	1227(98.6)	1532(96.8)	148(97.4)	882(99.9)	1030(99.5)	157(84.9)	345(95.3)
	あり	32(9.5)	18(1.4)	50(3.2)	4(2.6)	1(0.1)	5(0.5)	28(15.1)	17(4.7)
肝関連合併症	なし	317(94.1)	1239(99.5)	1556(98.4)	145(95.4)	879(99.5)	1024(98.9)	172(93.0)	360(99.4)
	あり	20(5.9)	6(0.5)	26(1.6)	7(4.6)	4(0.5)	11(1.1)	13(7.0)	15(2.7)
心関連合併症	なし	301(89.3)	1230(98.8)	1531(96.8)	140(92.1)	872(98.8)	1012(97.8)	161(87.0)	358(98.9)
	あり	36(10.7)	15(1.2)	51(3.2)	12(7.9)	11(1.2)	23(2.2)	24(13.0)	4(1.1)

被験者数 (%)

a : 中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 b : Cockcroft 法

付表 2.7.4-5 安全性解析対象集団の被験者背景＜感染症被験者＞（2/2）

被験者背景		感染症被験者								
		全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
		日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (152 名)	中国 (883 名)	計 (1035 名)	日本 (185 名)	中国 (362 名)	計 (547 名)
基礎疾患・合併症（続き）										
合併症重 症度	軽症	248(73.6)	97(7.8)	345(21.8)	78(51.3)	53(6.0)	131(12.7)	170(91.9)	44(12.2)	214(39.1)
	中等症	43(12.8)	74(5.9)	117(7.4)	28(18.4)	51(5.8)	79(7.6)	15(8.1)	23(6.4)	38(6.9)
併用薬										
なし		38(11.3)	766(61.5)	804(50.8)	16(10.5)	465(52.7)	481(46.5)	22(11.9)	301(83.1)	323(59.0)
あり		299(88.7)	479(38.5)	778(49.2)	136(89.5)	418(47.3)	554(53.5)	163(88.1)	61(16.9)	224(41.0)
NSAIDs 併用 [○]	なし	303(89.9)	1241(99.7)	1544(97.6)	128(84.2)	879(99.5)	1007(97.3)	175(94.6)	362(100)	537(98.2)
	あり	34(10.1)	4(0.3)	38(2.4)	24(15.8)	4(0.5)	28(2.7)	10(5.4)	0	10(1.8)
ワルファ リン併用	なし	329(97.6)	1242(99.8)	1571(99.3)	151(99.3)	883(100)	1034(99.9)	178(96.2)	359(99.2)	537(98.2)
	あり	8(2.4)	3(0.2)	11(0.7)	1(0.7)	0	1(0.1)	7(3.8)	3(0.8)	10(1.8)
シメチジ ン併用	なし	333(98.8)	1245(100)	1578(99.7)	150(98.7)	883(100)	1033(99.8)	183(98.9)	362(100)	545(99.6)
	あり	4(1.2)	0	4(0.3)	2(1.3)	0	2(0.2)	2(1.1)	0	2(0.4)
プロベネ シド併用	なし	337(100)	1245(100)	1582(100)	152(100)	883(100)	1035(100)	185(100)	362(100)	547(100)
	あり	0	0	0	0	0	0	0	0	0
スルホニ ルウレア 剤併用	なし	318(94.4)	1235(99.2)	1553(98.2)	149(98.0)	877(99.3)	1026(99.1)	169(91.4)	358(98.9)	527(96.3)
	あり	19(5.6)	10(0.8)	29(1.8)	3(2.0)	6(0.7)	9(0.9)	16(8.6)	4(1.1)	20(3.7)
インスリ ン併用	なし	331(98.2)	1232(99.0)	1563(98.8)	151(99.3)	879(99.5)	1030(99.5)	180(97.3)	353(97.5)	533(97.4)
	あり	6(1.8)	13(1.0)	19(1.2)	1(0.7)	4(0.5)	5(0.5)	5(2.7)	9(2.5)	14(2.6)
対象疾患										
呼吸器感 染症	市中肺炎	107(31.8)	423(34.0)	530(33.5)	107(70.4)	423(47.9)	530(51.2)			
	慢性呼吸器病 変の二次感染	31(9.2)	460(36.9)	491(31.0)	31(20.4)	460(52.1)	491(47.4)			
	急性気管支炎	14(4.2)	— ^d	14(0.9)	14(9.2)	— ^d	14(1.4)			
尿路感 染症	単純性尿路感 染症	— ^e	329(26.4)	329(20.8)				— ^e	329(90.9)	329(60.1)
	複雑性尿路感 染症	185(54.9)	33(2.7)	218(13.8)				185(100)	33(9.1)	218(39.9)

被験者数（%）

c：プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く） d：中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。 e：日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

付表 2.7.4-6 安全性解析対象集団の被験者背景＜非感染症被験者＞（1/2）

被験者背景	全体			健康成人			腎機能低下者
	日本 (118 名)	中国 (36 名)	計 (154 名)	日本 (95 名)	中国 (36 名)	計 (131 名)	日本 ^{a)} (23 名)
性別							
男	116(98.3)	36(100)	152(98.7)	95(100)	36(100)	131(100)	21(91.3)
女	2(1.7)	0	2(1.3)	0	0	0	2(8.7)
年齢(歳)							
65 未満	95(80.5)	36(100)	131(85.1)	86(90.5)	36(100)	122(93.1)	9(39.1)
65 以上 75 未満	19(16.1)	–	19(12.3)	9(9.5)	–	9(6.9)	10(43.5)
75 以上 80 未満	2(1.7)	–	2(1.3)	–	–	–	2(8.7)
80 以上	2(1.7)	–	2(1.3)	–	–	–	2(8.7)
mean ± SD	36.3±19.8	24.3±2.7	33.5±18.1	29.2±13.9	24.3±2.7	27.8±12.1	65.9±10.6
min, max	20, 87	20, 31	20, 87	20, 73	20, 31	20, 73	48, 87
体重(kg)							
40 以上 60 未満	43(36.4)	9(25.0)	52(33.8)	35(36.8)	9(25.0)	44(33.6)	8(34.8)
60 以上 80 未満	73(61.9)	27(75.0)	100(64.9)	59(62.1)	27(75.0)	86(65.6)	14(60.9)
80 以上	2(1.7)	0	2(1.3)	1(1.1)	0	1(0.8)	1(4.3)
mean ± SD	63.1±7.4	63.4±5.2	63.2±7.0	63.0±6.8	63.4±5.2	63.1±6.4	63.3±9.8
min, max	44.5, 81.0	55.0, 73.0	44.5, 81.0	50.6, 81.0	55.0, 73.0	50.6, 81.0	44.5, 80.0
CLcr ^{b)} (mL/min)							
20 未満	4(3.4)	0	4(2.6)	0	0	0	4(17.4)
20 以上 50 未満	7(5.9)	0	7(4.5)	0	0	0	7(30.4)
50 以上 80 未満	13(11.0)	0	13(8.4)	6(6.3)	0	6(4.6)	7(30.4)
80 以上	94(79.7)	36(100)	130(84.4)	89(93.7)	36(100)	125(95.4)	5(21.7)
mean ± SD	111.3±38.3	115.8±17.5	112.3±34.6	124.7±24.5	115.8±17.5	122.2±23.1	55.9±35.7
min, max	6.7, 194.0	86.0, 172.0	6.7, 194.0	51.2, 194.0	86.0, 172.0	51.2, 194.0	6.7, 128.1
基礎疾患・合併症							
なし	102(86.4)	35(97.2)	137(89.0)	95(100)	35(97.2)	130(99.2)	7(30.4)
あり	16(13.6)	1(2.8)	17(11.0)	0	1(2.8)	1(0.8)	16(69.6)
糖尿病	なし	113(95.8)	36(100)	149(96.8)	95(100)	36(100)	131(100)
	あり	5(4.2)	0	5(3.2)	0	0	5(21.7)
腎関連合併症	なし	102(86.4)	36(100)	138(89.6)	95(100)	36(100)	131(100)
	あり	16(13.6)	0	16(10.4)	0	0	16(69.6)
肝関連合併症	なし	116(98.3)	36(100)	152(98.7)	95(100)	36(100)	131(100)
	あり	2(1.7)	0	2(1.3)	0	0	2(8.7)
心関連合併症	なし	116(98.3)	35(97.2)	151(98.1)	95(100)	35(97.2)	130(99.2)
	あり	2(1.7)	1(2.8)	3(1.9)	0	1(2.8)	1(0.8)
併用薬							
なし	103(87.3)	35(97.2)	138(89.6)	95(100)	35(97.2)	130(99.2)	8(34.8)
あり	15(12.7)	1(2.8)	16(10.4)	0	1(2.8)	1(0.8)	15(65.2)

被験者数 (%)

a : CLcr 正常者を含む。 b : Cockcroft 法

付表 2.7.4-6 安全性解析対象集団の被験者背景＜非感染症被験者＞（2/2）

		全体			健康成人			腎機能低下者
		日本 (118 名)	中国 (36 名)	計 (154 名)	日本 (95 名)	中国 (36 名)	計 (131 名)	日本 ^{a)} (23 名)
被験者背景								
併用薬（続き）								
NSAIDs 併用 ^{c)}	なし	117(99.2)	36(100)	153(99.4)	95(100)	36(100)	131(100)	22(95.7)
	あり	1(0.8)	0	1(0.6)	0	0	0	1(4.3)
ワルファ リン併用	なし	118(100)	36(100)	154(100)	95(100)	36(100)	131(100)	23(100)
	あり	0	0	0	0	0	0	0
シメチジ ン併用	なし	118(100)	36(100)	154(100)	95(100)	36(100)	131(100)	23(100)
	あり	0	0	0	0	0	0	0
プロベネ シド併用	なし	118(100)	36(100)	154(100)	95(100)	36(100)	131(100)	23(100)
	あり	0	0	0	0	0	0	0
スルホニ ルウレア 剤併用	なし	116(98.3)	36(100)	152(98.7)	95(100)	36(100)	131(100)	21(91.3)
	あり	2(1.7)	0	2(1.3)	0	0	0	2(8.7)
インスリ ン併用	なし	117(99.2)	36(100)	153(99.4)	95(100)	36(100)	131(100)	22(95.7)
	あり	1(0.8)	0	1(0.6)	0	0	0	1(4.3)

被験者数（%）

a：CLcr 正常者を含む。 c：プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く）

付表 2.7.4-7 米国安全性解析対象集団における被験者背景〔参考資料〕

		米国安全性解析対象集団 (6994 名)	
		被験者数	(%)
性別	男	3570	(51.0)
	女	3424	(49.0)
人種	白人	4987	(71.3)
	黒人	1343	(19.2)
	その他	664	(9.5)
年齢 (歳)	65 歳未満	5259	(75.2)
	65 歳以上 75 歳未満	977	(14.0)
	75 歳以上	758	(10.8)
	n	6994	(100)
	mean ± SD	49.2 ± 18.40	
	min, max	15, 100	
	不明	0	–
体重 (kg)	n	6805	(97.3)
	mean ± SD	78.3 ± 20.53 ^{a)}	
	min, max	28.1, 204.1 ^{b)}	
	不明	189	(2.7)

a : 172.7 ± 45.25 (LBS)、LBS (ポンド) →キログラム (kg = lbs × 0.4536) b : 62.0, 450.0 (LBS)、LBS (ポンド) →キログラム (kg = lbs × 0.4536)

付表 2.7.4-8 有害事象発現状況＜感染症被験者＞（1/6）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (337名)	中国 (1245名)	計 (1582名)	日本 (152名)	中国 (883名)	計 (1035名)	日本 (185名)	中国 (362名)	計 (547名)
合計	151(44.8)	425(34.1)	576(36.4)	90(59.2)	322(36.5)	412(39.8)	61(33.0)	103(28.5)	164(30.0)
95%信頼区間 ^{b)}	(39.5, 50.1)	(31.5, 36.8)	(34.0, 38.8)	(51.4, 67.0)	(33.3, 39.6)	(36.8, 42.8)	(26.2, 39.7)	(23.8, 33.1)	(26.1, 33.8)
感染症および寄生虫症	13(3.9)	18(1.4)	31(2.0)	5(3.3)	15(1.7)	20(1.9)	8(4.3)	3(0.8)	11(2.0)
気管支炎	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
胃腸炎	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
帯状疱疹	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
インフルエンザ	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
喉頭炎	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
鼻咽頭炎	7(2.1)	4(0.3)	11(0.7)	2(1.3)	3(0.3)	5(0.5)	5(2.7)	1(0.3)	6(1.1)
肺結核	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
扁桃炎	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
結核性胸膜炎	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
上気道感染	0	6(0.5)	6(0.4)	0	4(0.5)	4(0.4)	0	2(0.6)	2(0.4)
尿路感染	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
口腔ヘルペス	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(0.3)	2(0.2)	3(0.2)	0	2(0.2)	2(0.2)	1(0.5)	0	1(0.2)
再発膀胱癌	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
肺の悪性新生物	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
白血球減少症	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	3(0.9)	18(1.4)	21(1.3)	1(0.7)	16(1.8)	17(1.6)	2(1.1)	2(0.6)	4(0.7)
食欲不振	2(0.6)	15(1.2)	17(1.1)	1(0.7)	13(1.5)	14(1.4)	1(0.5)	2(0.6)	3(0.5)
痛風	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
低カリウム血症	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
代謝性アルカローシス	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
食欲減退	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
精神障害	8(2.4)	40(3.2)	48(3.0)	6(3.9)	35(4.0)	41(4.0)	2(1.1)	5(1.4)	7(1.3)
激越	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
不快気分	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
軽躁	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
初期不眠症	2(0.6)	1(0.1)	3(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	2(1.1)	0	2(0.4)
不眠症	3(0.9)	35(2.8)	38(2.4)	3(2.0)	31(3.5)	34(3.3)	0	4(1.1)	4(0.7)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-8 有害事象発現状況＜感染症被験者＞（2/6）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (337名)	中国 (1245名)	計 (1582名)	日本 (152名)	中国 (883名)	計 (1035名)	日本 (185名)	中国 (362名)	計 (547名)
精神障害（続き）									
睡眠障害	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
感情不安定	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
睡眠異常	0	2(0.2)	2(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.3)	1(0.2)
神経系障害	26(7.7)	84(6.7)	110(7.0)	21(13.8)	62(7.0)	83(8.0)	5(2.7)	22(6.1)	27(4.9)
浮動性めまい	9(2.7)	58(4.7)	67(4.2)	4(2.6)	42(4.8)	46(4.4)	5(2.7)	16(4.4)	21(3.8)
体位性めまい	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
味覚異常	3(0.9)	2(0.2)	5(0.3)	3(2.0)	2(0.2)	5(0.5)	0	0	0
頭痛	10(3.0)	18(1.4)	28(1.8)	10(6.6)	15(1.7)	25(2.4)	0	3(0.8)	3(0.5)
感覚鈍麻	2(0.6)	2(0.2)	4(0.3)	1(0.7)	1(0.1)	2(0.2)	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
精神的機能障害	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
傾眠	1(0.3)	6(0.5)	7(0.4)	1(0.7)	3(0.3)	4(0.4)	0	3(0.8)	3(0.5)
失神	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
振戦	2(0.6)	5(0.4)	7(0.4)	2(1.3)	5(0.6)	7(0.7)	0	0	0
睡眠の質低下	0	9(0.7)	9(0.6)	0	5(0.6)	5(0.5)	0	4(1.1)	4(0.7)
眼障害	1(0.3)	2(0.2)	3(0.2)	0	2(0.2)	2(0.2)	1(0.5)	0	1(0.2)
眼乾燥	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
眼部腫脹	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
眼瞼浮腫	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
耳および迷路障害	1(0.3)	3(0.2)	4(0.3)	1(0.7)	1(0.1)	2(0.2)	0	2(0.6)	2(0.4)
耳鳴	0	3(0.2)	3(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.6)	2(0.4)
耳不快感	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
心臓障害	3(0.9)	10(0.8)	13(0.8)	2(1.3)	7(0.8)	9(0.9)	1(0.5)	3(0.8)	4(0.7)
徐脈	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
動悸	3(0.9)	9(0.7)	12(0.8)	2(1.3)	7(0.8)	9(0.9)	1(0.5)	2(0.6)	3(0.5)
血管障害	3(0.9)	3(0.2)	6(0.4)	1(0.7)	2(0.2)	3(0.3)	2(1.1)	1(0.3)	3(0.5)
高血圧	0	3(0.2)	3(0.2)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	1(0.3)	1(0.2)
起立性低血圧	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
ほてり	2(0.6)	0	2(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	1(0.5)	0	1(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(2.1)	7(0.6)	14(0.9)	4(2.6)	5(0.6)	9(0.9)	3(1.6)	2(0.6)	5(0.9)
喘息	2(0.6)	0	2(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	1(0.5)	0	1(0.2)
息詰まり感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
咽喉乾燥	0	5(0.4)	5(0.3)	0	4(0.5)	4(0.4)	0	1(0.3)	1(0.2)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-8 有害事象発現状況＜感染症被験者＞（3/6）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (337名)	中国 (1245名)	計 (1582名)	日本 (152名)	中国 (883名)	計 (1035名)	日本 (185名)	中国 (362名)	計 (547名)
呼吸器、胸郭および縦隔 障害（続き）									
鼻出血	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	1(0.7)	1(0.1)	2(0.2)	0	0	0
鼻漏	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
上気道の炎症	3(0.9)	0	3(0.2)	1(0.7)	0	1(0.1)	2(1.1)	0	2(0.4)
胃腸障害	47(13.9)	117(9.4)	164(10.4)	30(19.7)	82(9.3)	112(10.8)	17(9.2)	35(9.7)	52(9.5)
腹部不快感	0	6(0.5)	6(0.4)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	4(1.1)	4(0.7)
腹部膨満	2(0.6)	12(1.0)	14(0.9)	2(1.3)	7(0.8)	9(0.9)	0	5(1.4)	5(0.9)
腹痛	1(0.3)	6(0.5)	7(0.4)	1(0.7)	5(0.6)	6(0.6)	0	1(0.3)	1(0.2)
下腹部痛	0	2(0.2)	2(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.3)	1(0.2)
上腹部痛	2(0.6)	8(0.6)	10(0.6)	2(1.3)	8(0.9)	10(1.0)	0	0	0
便秘	3(0.9)	3(0.2)	6(0.4)	2(1.3)	2(0.2)	4(0.4)	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
下痢	18(5.3)	12(1.0)	30(1.9)	9(5.9)	10(1.1)	19(1.8)	9(4.9)	2(0.6)	11(2.0)
口内乾燥	0	11(0.9)	11(0.7)	0	7(0.8)	7(0.7)	0	4(1.1)	4(0.7)
消化不良	6(1.8)	1(0.1)	7(0.4)	2(1.3)	0	2(0.2)	4(2.2)	1(0.3)	5(0.9)
おくび	0	2(0.2)	2(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.3)	1(0.2)
鼓腸	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
排便回数増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
胃腸障害	0	6(0.5)	6(0.4)	0	6(0.7)	6(0.6)	0	0	0
歯肉腫脹	1(0.3)	2(0.2)	3(0.2)	0	2(0.2)	2(0.2)	1(0.5)	0	1(0.2)
イレウス	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
悪心	16(4.7)	42(3.4)	58(3.7)	14(9.2)	27(3.1)	41(4.0)	2(1.1)	15(4.1)	17(3.1)
胃不快感	6(1.8)	10(0.8)	16(1.0)	5(3.3)	9(1.0)	14(1.4)	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
嘔吐	11(3.3)	15(1.2)	26(1.6)	9(5.9)	9(1.0)	18(1.7)	2(1.1)	6(1.7)	8(1.5)
舌乾燥	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
心窩部不快感	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
肝胆道系障害	1(0.3)	15(1.2)	16(1.0)	1(0.7)	14(1.6)	15(1.4)	0	1(0.3)	1(0.2)
肝機能異常	0	15(1.2)	15(0.9)	0	14(1.6)	14(1.4)	0	1(0.3)	1(0.2)
肝障害	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障 害	10(3.0)	23(1.8)	33(2.1)	5(3.3)	21(2.4)	26(2.5)	5(2.7)	2(0.6)	7(1.3)
薬疹	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
紅斑	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
皮下出血	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
多汗症	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
そう痒症	2(0.6)	10(0.8)	12(0.8)	1(0.7)	8(0.9)	9(0.9)	1(0.5)	2(0.6)	3(0.5)

発現被験者数（％）

a：MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-8 有害事象発現状況＜感染症被験者＞（4/6）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (337名)	中国 (1245名)	計 (1582名)	日本 (152名)	中国 (883名)	計 (1035名)	日本 (185名)	中国 (362名)	計 (547名)
皮膚および皮下組織障害（続き）									
発疹	6(1.8)	10(0.8)	16(1.0)	3(2.0)	10(1.1)	13(1.3)	3(1.6)	0	3(0.5)
全身性皮疹	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
蕁麻疹	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4(1.2)	17(1.4)	21(1.3)	2(1.3)	11(1.2)	13(1.3)	2(1.1)	6(1.7)	8(1.5)
関節痛	1(0.3)	5(0.4)	6(0.4)	0	2(0.2)	2(0.2)	1(0.5)	3(0.8)	4(0.7)
背部痛	1(0.3)	3(0.2)	4(0.3)	0	3(0.3)	3(0.3)	1(0.5)	0	1(0.2)
関節腫脹	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
筋痙縮	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
筋力低下	1(0.3)	2(0.2)	3(0.2)	1(0.7)	1(0.1)	2(0.2)	0	1(0.3)	1(0.2)
筋骨格痛	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
筋痛	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
四肢痛	0	4(0.3)	4(0.3)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	1(0.3)	1(0.2)
腎および尿路障害	2(0.6)	7(0.6)	9(0.6)	1(0.7)	5(0.6)	6(0.6)	1(0.5)	2(0.6)	3(0.5)
アルブミン尿	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
排尿困難	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
血尿	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	0	0	0	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
尿意切迫	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
乏尿	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
頻尿	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	1(0.7)	1(0.1)	2(0.2)	0	0	0
腎機能障害	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1(0.3)	2(0.2)	3(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
亀頭包皮炎	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
月経障害	0	1(0.1) ^{c)}	1(0.1) ^{c)}	0	1(0.3) ^{c)}	1(0.2) ^{c)}	0	0	0
性器分泌物	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
全身障害および投与局所様態	10(3.0)	23(1.8)	33(2.1)	5(3.3)	14(1.6)	19(1.8)	5(2.7)	9(2.5)	14(2.6)
無力症	0	13(1.0)	13(0.8)	0	9(1.0)	9(0.9)	0	4(1.1)	4(0.7)
胸部不快感	1(0.3)	5(0.4)	6(0.4)	1(0.7)	3(0.3)	4(0.4)	0	2(0.6)	2(0.4)
悪寒	2(0.6)	0	2(0.1)	2(1.3)	0	2(0.2)	0	0	0
疲労	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
異常感	3(0.9)	0	3(0.2)	1(0.7)	0	1(0.1)	2(1.1)	0	2(0.4)
熱感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
局所腫脹	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)

発現被験者数（％）

a：MedDRA/J V.10.0 c：発現率は全女性被験者 861 名、中国女性被験者 705 名、女性呼吸器感染症被験者 446 名、中国女性呼吸器感染症被験者 372 名について求めた。

付表 2.7.4-8 有害事象発現状況＜感染症被験者＞（5/6）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (337名)	中国 (1245名)	計 (1582名)	日本 (152名)	中国 (883名)	計 (1035名)	日本 (185名)	中国 (362名)	計 (547名)
全身障害および投与局所様態（続き）									
倦怠感	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	0	0	0	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
末梢性浮腫	1(0.3)	2(0.2)	3(0.2)	0	2(0.2)	2(0.2)	1(0.5)	0	1(0.2)
口渇	2(0.6)	0	2(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	1(0.5)	0	1(0.2)
臨床検査	60(17.8)	200(16.1)	260(16.4)	41(27.0)	149(16.9)	190(18.4)	19(10.3)	51(14.1)	70(12.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10(3.0)	23(1.8)	33(2.1)	8(5.3)	16(1.8)	24(2.3)	2(1.1)	7(1.9)	9(1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(2.7)	18(1.4)	27(1.7)	7(4.6)	12(1.4)	19(1.8)	2(1.1)	6(1.7)	8(1.5)
好塩基球数増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中ビリルビン増加	3(0.9)	8(0.6)	11(0.7)	2(1.3)	8(0.9)	10(1.0)	1(0.5)	0	1(0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6(1.8)	— ^{d)}	— ^{d)}	1(0.7)	— ^{d)}	— ^{d)}	5(2.7)	— ^{d)}	— ^{d)}
血中クレアチニン増加	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
血中ブドウ糖減少	1(0.3)	— ^{d)}	— ^{d)}	1(0.7)	— ^{d)}	— ^{d)}	0	— ^{d)}	— ^{d)}
血中ブドウ糖増加	1(0.3)	— ^{d)}	— ^{d)}	0	— ^{d)}	— ^{d)}	1(0.5)	— ^{d)}	— ^{d)}
血中乳酸脱水素酵素増加	0	26(2.1)	26(1.6)	0	12(1.4)	12(1.2)	0	14(3.9)	14(2.6)
血中カリウム増加	3(0.9)	1(0.1)	4(0.3)	2(1.3)	1(0.1)	3(0.3)	1(0.5)	0	1(0.2)
血中尿素減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中尿素増加	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
血中尿酸増加 ^{e)}	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
好酸球数減少	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
好酸球数増加	20(5.9)	10(0.8)	30(1.9)	16(10.5)	10(1.1)	26(2.5)	4(2.2)	0	4(0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6(1.8)	5(0.4)	11(0.7)	4(2.6)	5(0.6)	9(0.9)	2(1.1)	0	2(0.4)
尿中ブドウ糖陽性	4(1.2)	2(0.2)	6(0.4)	0	1(0.1)	1(0.1)	4(2.2)	1(0.3)	5(0.9)
ヘマトクリット減少	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
ヘマトクリット増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
尿中血陽性 ^{f)}	2(0.6)	2(0.2)	4(0.3)	2(1.3)	2(0.2)	4(0.4)	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
リンパ球数減少	0	4(0.3)	4(0.3)	0	4(0.5)	4(0.4)	0	0	0
リンパ球数増加	0	4(0.3)	4(0.3)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.6)	2(0.4)
単球数減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
単球数増加	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0

発現被験者数（%）

a: MedDRA/J V.10.0 d: 血中クレアチンホスホキナーゼ、血中ブドウ糖については、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。 e: 尿酸については、感染症被験者における試験では検査項目として設定しなかった。 f: 尿中血については、中国第 III 相試験および日本 UTI 第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-8 有害事象発現状況＜感染症被験者＞（6/6）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (152 名)	中国 (883 名)	計 (1035 名)	日本 (185 名)	中国 (362 名)	計 (547 名)
臨床検査（続き）									
好中球数減少	1(0.3)	14(1.1)	15(0.9)	1(0.7)	7(0.8)	8(0.8)	0	7(1.9)	7(1.3)
好中球数増加	0	6(0.5)	6(0.4)	0	6(0.7)	6(0.6)	0	0	0
血小板数減少	0	19(1.5)	19(1.2)	0	17(1.9)	17(1.6)	0	2(0.6)	2(0.4)
赤血球数減少	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
白血球数減少	7(2.1)	53(4.3)	60(3.8)	4(2.6)	42(4.8)	46(4.4)	3(1.6)	11(3.0)	14(2.6)
白血球数増加	1(0.3)	8(0.6)	9(0.6)	1(0.7)	7(0.8)	8(0.8)	0	1(0.3)	1(0.2)
血中ビリルビン減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血小板数増加	1(0.3)	17(1.4)	18(1.1)	1(0.7)	15(1.7)	16(1.5)	0	2(0.6)	2(0.4)
好塩基球百分率増加	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
好酸球百分率増加	0	4(0.3)	4(0.3)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	1(0.3)	1(0.2)
好中球百分率減少	0	5(0.4)	5(0.3)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	2(0.6)	2(0.4)
好中球百分率増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
単球百分率増加	0	3(0.2)	3(0.2)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	1(0.3)	1(0.2)
リンパ球百分率減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
リンパ球百分率増加	0	8(0.6)	8(0.5)	0	6(0.7)	6(0.6)	0	2(0.6)	2(0.4)
尿中蛋白陽性	0	7(0.6)	7(0.4)	0	4(0.5)	4(0.4)	0	3(0.8)	3(0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.6)	3(0.2)	5(0.3)	1(0.7)	0	1(0.1)	1(0.5)	3(0.8)	4(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	3(0.9)	3(0.2)	6(0.4)	2(1.3)	3(0.3)	5(0.5)	1(0.5)	0	1(0.2)
節足動物刺傷	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
第2度熱傷	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
顔面骨骨折	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
大腿骨骨折	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
手骨折	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
関節捻挫	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
軟部組織損傷	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(1/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
ALL BODY SYSTEMS	合計	1428	1172	467	21	3088	44.2
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	消化管障害	812	453	84	9	1358	19.4
NAUSEA	嘔気	291	153	26	1	471	6.7
DIARRHOEA	下痢	237	120	15	0	372	5.3
CONSTIPATION	便秘	135	64	6	1	206	2.9
ABDOMINAL PAIN	腹痛	103	52	14	2	171	2.4
VOMITING	嘔吐	73	73	16	0	162	2.3
DYSPEPSIA	消化不良	114	38	2	1	155	2.2
FLATULENCE	鼓腸放屁	52	25	0	0	77	1.1
MOUTH DRY	口内乾燥	41	8	0	1	50	0.7
GASTRITIS	胃炎	8	6	2	2	18	0.3
GI HAEMORRHAGE	胃腸出血	4	3	5	3	15	0.2
TOOTH ACHE	歯痛	12	0	1	1	14	0.2
GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX	胃食道逆流	9	3	0	0	12	0.2
MELAENA	メレナ	8	2	0	0	10	0.1
STOMATITIS	口内炎	4	4	0	0	8	0.1
STOMATITIS ULCERATIVE	潰瘍性口内炎	4	3	1	0	8	0.1
TOOTH DISORDER	歯牙障害	0	6	2	0	8	0.1
DYSPHAGIA	嚥下障害	1	4	2	0	7	0.1
PANCREATITIS	膵炎	0	1	5	1	7	0.1
GASTROENTERITIS	胃腸炎	1	5	0	0	6	0.1
HAEMORRHAGE RECTUM	直腸出血	5	0	0	1	6	0.1
OESOPHAGITIS	食道炎	2	3	1	0	6	0.1
TONGUE DISORDER	舌疾患	3	3	0	0	6	0.1
DIARRHOEA, CLOSTRIDIUM DIFFICILE	クロストリジウム・ディフィシル性下痢 (症)	2	2	0	0	4	0.1
GLOSSITIS	舌炎	3	1	0	0	4	0.1
TONGUE OEDEMA	舌浮腫	2	2	0	0	4	0.1
GASTRO-INTESTINAL DISORDER NOS	消化管障害	3	0	0	0	3	0.0
HAEMORRHOIDS	痔核	1	2	0	0	3	0.0
INTESTINAL OBSTRUCTION	腸管閉塞	0	0	3	0	3	0.0
RECTAL DISORDER	直腸障害	2	1	0	0	3	0.0
TENESMUS	しぶり (腹)	1	1	1	0	3	0.0
BOWEL SOUNDS ABSENT	腸音欠如	1	1	0	0	2	0.0

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(2/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS (続き)	消化管障害						
DUODENITIS	十二指腸炎	1	1	0	0	2	0.0
ERUCTATION	おくび	2	0	0	0	2	0.0
GASTRIC ULCER	胃潰瘍	0	2	0	0	2	0.0
GI NEOPLASM BENIGN	消化管良性腫瘍	1	1	0	0	2	0.0
MALABSORPTION	吸収不良	1	1	0	0	2	0.0
MUCOSITIS NOS	粘膜炎	1	0	1	0	2	0.0
SALIVA INCREASED	唾液増加	1	1	0	0	2	0.0
TONGUE ULCERATION	舌潰瘍形成	0	2	0	0	2	0.0
CHEILITIS	口唇炎	1	0	0	0	1	0.0
COLITIS PSEUDO-MEMBRANOUS	偽膜性大腸炎	0	0	1	0	1	0.0
DIARRHOEA BLOODY	血性下痢	1	0	0	0	1	0.0
DIVERTICULITIS	憩室炎	0	1	0	0	1	0.0
DIVERTICULOSIS	憩室症	0	1	0	0	1	0.0
DUODENAL ULCER	十二指腸潰瘍	0	0	0	1	1	0.0
GASTRIC DILATATION	胃拡張	0	1	0	0	1	0.0
GASTRIC ULCER PERFORATED	穿孔性胃潰瘍	0	1	0	0	1	0.0
GINGIVAL DISCOLOURATION	歯肉変色	1	0	0	0	1	0.0
GINGIVAL RECESSIO	歯肉退縮	0	1	0	0	1	0.0
GINGIVITIS	歯肉（齦）炎	1	0	0	0	1	0.0
HAEMATEMESIS	吐血	0	1	0	0	1	0.0
HICCUP	しゃっくり	0	1	0	0	1	0.0
ILEUS	イレウス	0	1	0	0	1	0.0
INTESTINAL ULCERATION	腸管潰瘍形成	0	1	0	0	1	0.0
OESOPHAGEAL PERFORATION	食道穿孔	0	0	1	0	1	0.0
OESOPHAGEAL ULCERATION	食道潰瘍形成	0	1	0	0	1	0.0
SALIVARY GLAND PAIN	唾液腺痛	1	0	0	0	1	0.0
TOOTH CARIES	齲歯	0	1	0	0	1	0.0
BODY AS A WHOLE – GENERAL DISORDERS	一般的全身障害	284	250	105	18	657	9.4
PAIN	疼痛	38	42	10	0	90	1.3
CHEST PAIN	胸痛	33	35	12	0	80	1.1
FATIGUE	疲労	47	25	5	2	79	1.1
BACK PAIN	背（部）痛	45	25	7	0	77	1.1
CONDITION AGGRAVATED	状態悪化	4	17	24	9	54	0.8

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(3/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
BODY AS A WHOLE – GENERAL DISORDERS (続き)	一般的全身障害						
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	31	16	2	0	49	0.7
ASTHENIA	無力症	22	17	4	1	44	0.6
FEVER	発熱	20	18	6	0	44	0.6
HEADACHE	頭痛	17	15	7	3	42	0.6
OEDEMA	浮腫	15	17	5	0	37	0.5
RIGORS	悪寒	14	9	1	0	24	0.3
MALAISE	倦怠 (感)	10	4	3	0	17	0.2
INJURY	損傷	5	7	2	0	14	0.2
LEG PAIN	下肢痛	8	4	2	0	14	0.2
INFLUENZA-LIKE SYMPTOMS	インフルエンザ様症候群	4	7	2	0	13	0.2
BREATH ODOUR NOS	口臭	6	2	0	4	12	0.2
ALLERGIC REACTION	アレルギー反応	3	6	1	0	10	0.1
SYNCOPE	失神	4	3	3	0	10	0.1
HOT FLUSHES	ほてり	4	2	1	0	7	0.1
TEMPERATURE CHANGED SENSATION	温度感覚変化	6	1	0	0	7	0.1
WITHDRAWAL SYNDROME	禁断症候群	2	2	3	0	7	0.1
ABDOMEN ENLARGED	腹部腫脹	3	2	1	0	6	0.1
MULTIPLE ORGAN FAILURE	多臓器不全	0	0	3	3	6	0.1
CHEST PAIN SUBSTERNAL	胸骨下痛	1	2	1	0	4	0.1
ASCITES	腹水	1	1	1	0	3	0.0
DRUG LEVEL INCREASED	薬物濃度上昇	0	1	2	0	3	0.0
DEATH	死亡	0	0	0	2	2	0.0
HYPERPYREXIA MALIGNANT	悪性 (過) 高熱	0	1	1	0	2	0.0
INFECTION TBC	結核菌感染	1	1	0	0	2	0.0
NASAL POLYP	鼻茸	1	1	0	0	2	0.0
OEDEMA GENITAL	性器浮腫	2	0	0	0	2	0.0
ADVERSE EVENT NOS	有害事象NOS	0	0	0	1	1	0.0
ALCOHOL INTOLERANCE	アルコール不耐性	0	1	0	0	1	0.0
ALLERGY	アレルギー	1	0	0	0	1	0.0
ANAPHYLACTOID REACTION	アナフィラキシー様反応	0	1	0	0	1	0.0
GRANULOMATOUS LESION	肉芽腫病変	0	0	1	0	1	0.0
HERNIA NOS	ヘルニアNOS	0	1	0	0	1	0.0
NECROSIS ISCHAEMIC	虚血性壊死	0	0	1	0	1	0.0
NIGHT SWEATS	寝汗	0	1	0	0	1	0.0

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(4/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
BODY AS A WHOLE – GENERAL DISORDERS (続き)	一般的全身障害						
OEDEMA GENERALISED	全身浮腫	1	0	0	0	1	0.0
OEDEMA MOUTH	口内浮腫	1	0	0	0	1	0.0
PAIN TRAUMA ACTIVATED	疼痛外傷賦活	0	1	0	0	1	0.0
SKELETAL PAIN	骨痛	1	0	0	0	1	0.0
WOUND DRAINAGE INCREASED	創傷排液増加	1	0	0	0	1	0.0
CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	中枢・末梢神経系障害	381	189	47	5	622	8.9
HEADACHE	頭痛	228	104	18	1	351	5.0
DIZZINESS	めまい	116	50	4	1	171	2.4
TREMOR	振戦	22	9	3	0	34	0.5
PARAESTHESIA	異常感覚	11	7	0	0	18	0.3
HYPOAESTHESIA	知覚減退	13	2	0	0	15	0.2
CRAMPS LEGS	両下腿痙直	3	7	3	0	13	0.2
HYPERTONIA	緊張亢進	5	3	1	0	9	0.1
VERTIGO	眩暈	6	3	0	0	9	0.1
CONVULSIONS	痙攣	2	1	4	1	8	0.1
STUPOR	昏迷	0	2	6	0	8	0.1
MIGRAINE	偏頭痛	2	2	3	0	7	0.1
HYPERKINESIA	運動過多	3	1	1	0	5	0.1
DYSPHONIA	音声障害	3	1	0	0	4	0.1
ENCEPHALOPATHY	脳症	0	1	1	2	4	0.1
GAIT ABNORMAL	歩行異常	2	2	0	0	4	0.1
HYPERTENSION INTRACRANIAL	頭蓋内圧亢進	1	3	0	0	4	0.1
PARALYSIS	麻痺	1	2	1	0	4	0.1
ATAXIA	運動失調	2	0	1	0	3	0.0
DYSTONIA	ジストニア (筋緊張異常)	1	1	1	0	3	0.0
HYPERAESTHESIA	知覚過敏	2	0	1	0	3	0.0
MUSCLE CONTRACTIONS INVOLUNTARY	不随意筋収縮	2	1	0	0	3	0.0
SPEECH DISORDER	言語障害	2	0	1	0	3	0.0
COMA	昏睡 (状態)	1	0	0	1	2	0.0
FAECAL INCONTINENCE	便失禁	0	2	0	0	2	0.0
NEUROPATHY	ニューロパシー	0	2	0	0	2	0.0
ASTERIXIS	アステリキシス	1	0	0	0	1	0.0
CONFUSION	錯乱	1	0	0	0	1	0.0

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(5/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS (続き)	中枢・末梢神経系障害						
CONVULSIONS GRAND MAL	大発作痙攣	0	0	1	0	1	0.0
COORDINATION ABNORMAL	協調異常	1	0	0	0	1	0.0
EXTRAPYRAMIDAL DISORDER	錐体外路障害	0	1	0	0	1	0.0
HEMIPARESIS	片側不全麻痺	0	1	0	0	1	0.0
MS AGGRAVATED	多発性硬化症悪化	0	1	0	0	1	0.0
NEUROPATHY PERIPHERAL	末梢神経障害	1	0	0	0	1	0.0
RESPIRATORY DEPRESSION	呼吸抑制	0	0	1	0	1	0.0
TONGUE PARALYSIS	舌麻痺	1	0	0	0	1	0.0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	291	199	44	4	538	7.7
INSOMNIA ^{b)}	不眠 (症)	166	116	19	2	303	4.5
ANXIETY	不安	32	32	2	0	66	0.9
AGITATION	激越	19	25	5	0	49	0.7
ANOREXIA	食欲不振	30	13	2	0	45	0.6
SOMNOLENCE ^{b)}	傾眠	32	8	2	1	43	0.6
CONFUSION	錯乱	9	13	7	0	29	0.4
NERVOUSNESS	神経過敏 (症)	16	3	1	0	20	0.3
DEPRESSION	うつ病	6	4	3	0	13	0.2
HALLUCINATION	幻覚	6	4	1	0	11	0.2
DREAMING ABNORMAL ^{b)}	異夢	8	0	0	0	8	0.1
PARONIRIA ^{b)}	魔夢	4	3	0	0	7	0.1
APPETITE INCREASED	食欲亢進	3	2	0	0	5	0.1
SLEEP DISORDER ^{b)}	睡眠障害	3	2	0	0	5	0.1
DRUG ABUSE	薬物乱用	1	1	2	0	4	0.1
IMPOTENCE	インポテンス	2	1	0	0	3	0.0
AGGRESSIVE REACTION	攻撃的反応	0	0	2	0	2	0.0
DELIRIUM	譫妄	1	0	0	1	2	0.0
EMOTIONAL LABILITY	感情不安定	1	1	0	0	2	0.0
THINKING ABNORMAL	思考異常	0	1	1	0	2	0.0
CONCENTRATION IMPAIRED	集中力障害	0	1	0	0	1	0.0
DE-PERSONALIZATION	離人症	1	0	0	0	1	0.0
DEPRESSION AGGRAVATED	抑うつ悪化	0	0	1	0	1	0.0
LIBIDO DECREASED	リビドー減退	1	0	0	0	1	0.0
MANIC REACTION	躁病反応	1	0	0	0	1	0.0
MENTAL DEFICIENCY	精神薄弱	0	0	1	0	1	0.0

発現被験者数、% ; 同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a : WHO-ART を日本語訳した。 b : 睡眠障害の有害事象の評価被験者数は 6731 名であった。LOFBO-UTI-060 試験の被験者は、質問票を用いたためバイアスが生じる可能性があり除外した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(6/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
PSYCHIATRIC DISORDERS (続き)	精神障害						
PARANOID REACTION	偏執 (病様) 反応	1	0	0	0	1	0.0
PSYCHOSIS	精神病	1	0	0	0	1	0.0
WITHDRAWAL SYNDROME	禁断症候群	0	1	0	0	1	0.0
RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	呼吸器系障害	257	169	89	18	533	7.6
DYSPNOEA	呼吸困難	20	33	28	4	85	1.2
RHINITIS	鼻炎	53	23	0	2	78	1.1
PHARYNGITIS	咽頭炎	52	20	1	1	74	1.1
SINUSITIS	副鼻腔炎	42	20	4	7	73	1.0
COUGHING	咳	33	12	2	2	49	0.7
RESPIRATORY INSUFFICIENCY	呼吸不全	1	7	19	5	32	0.5
UPPER RESP TRACT INFECTION	上気道感染	22	6	2	0	30	0.4
PLEURAL EFFUSION	胸水	11	9	4	0	24	0.3
BRONCHITIS	気管支炎	11	9	2	0	22	0.3
RESPIRATORY DISORDER	呼吸障害	11	7	1	1	20	0.3
HYPOXIA	低酸素 (症)	1	5	7	3	16	0.2
HAEMOPTYSIS	喀血	11	3	1	0	15	0.2
ASTHMA	喘息	4	4	5	1	14	0.2
BRONCHOSPASM	気管支痙攣	8	2	1	0	11	0.2
PNEUMONIA	肺炎	2	3	1	3	9	0.1
RESPIRATORY DEPRESSION	呼吸抑制	0	0	8	1	9	0.1
CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE	慢性閉塞性気道疾患	1	5	1	1	8	0.1
PULMONARY OEDEMA	肺水腫	1	5	1	0	7	0.1
EPISTAXIS	鼻出血	6	0	0	0	6	0.1
PNEUMONITIS	肺臓炎	2	3	0	1	6	0.1
CHEST X-RAY ABNORMAL	胸部X線像異常	3	2	0	0	5	0.1
LARYNGITIS	喉頭炎	5	0	0	0	5	0.1
AIRWAYS OBSTRUCTION	気道閉塞	1	1	2	0	4	0.1
ASPIRATION	吸引	1	0	3	0	4	0.1
PNEUMOTHORAX	気胸	1	2	1	0	4	0.1
EMPHYSEMA	気腫	0	2	1	0	3	0.0
PLEURISY	胸膜炎	1	2	0	0	3	0.0
PULMONARY COLLAPSE	肺虚脱	0	1	0	2	3	0.0
PULMONARY CONGESTION	肺うっ血	2	1	0	0	3	0.0
APNOEA	無呼吸	0	1	1	0	2	0.0

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(7/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS (続き)	呼吸器系障害						
ATELECTASIS	無気肺	0	0	2	0	2	0.0
PLEURAL PAIN	胸膜痛	1	1	0	0	2	0.0
PULMONARY GRANULOMA	肺肉芽腫	1	1	0	0	2	0.0
SPUTUM INCREASED	喀痰増加	1	1	0	0	2	0.0
ARDS	ARDS	0	0	0	1	1	0.0
BRONCHIAL OBSTRUCTION	気管支閉塞	0	0	1	0	1	0.0
BRONCHIECTASIS	気管支拡張症	0	0	1	0	1	0.0
FIBROSIS MEDIASTINAL	縦隔線維症	1	0	0	0	1	0.0
HYPERCAPNIA	高炭酸ガス血症	0	0	1	0	1	0.0
HYPOPNOEIA	呼吸低下	0	1	0	0	1	0.0
LARYNX OEDEMA	喉頭水腫 (浮腫)	1	0	0	0	1	0.0
PULMONARY FIBROSIS	肺線維症	0	0	1	0	1	0.0
RHINITIS ULCERATIVE	潰瘍性鼻炎	0	1	0	0	1	0.0
STRIDOR	喘鳴	0	1	0	0	1	0.0
SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	皮膚・皮膚付属器障害	231	118	15	1	365	5.2
RASH	発疹	64	31	4	0	99	1.4
PRURITUS	そう痒 (症)	48	27	4	0	79	1.1
SKIN DISORDER	皮膚疾患	19	18	1	0	38	0.5
SWEATING INCREASED	多汗	26	10	2	0	38	0.5
PRURITUS GENITAL	陰部そう痒症	22	10	0	0	32	0.5
RASH ERYTHEMATOUS	紅斑性発疹	22	8	1	0	31	0.4
URTICARIA	蕁麻疹	4	10	2	0	16	0.2
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹性皮疹	6	5	0	0	11	0.2
SKIN DRY	皮膚乾燥	9	2	0	0	11	0.2
SKIN ULCERATION	皮膚潰瘍形成	10	0	0	1	11	0.2
ALOPECIA	脱毛 (症)	2	2	1	0	5	0.1
BULLOUS ERUPTION	水疱性皮疹	4	0	0	0	4	0.1
ECZEMA	湿疹	3	0	1	0	4	0.1
SKIN EXFOLIATION	皮膚剥離	2	1	0	0	3	0.0
ACNE	ざ瘡	2	0	0	0	2	0.0
DERMATITIS FUNGAL	真菌性皮膚炎	2	0	0	0	2	0.0
NAIL DISORDER	爪疾患	0	2	0	0	2	0.0
SKIN COLD CLAMMY	皮膚冷湿	1	1	0	0	2	0.0
SKIN DISCOLOURATION	皮膚変色	1	1	0	0	2	0.0

発現被験者数、% ; 同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a : WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(8/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
SKIN AND APPENDAGES DISORDERS (続き)	皮膚・皮膚付属器障害						
ABRASION NOS	表皮剥離	1	0	0	0	1	0.0
ERYTHEMA NODOSUM	結節性紅斑	1	0	0	0	1	0.0
ONYCHOLYSIS	爪（甲）剥離症	0	1	0	0	1	0.0
ONYCHOMYCOSIS	爪（甲）真菌症	0	1	0	0	1	0.0
OTITIS EXTERNA	外耳炎	1	0	0	0	1	0.0
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	1	0	0	0	1	0.0
PIGMENTATION ABNORMAL	異常色素沈着	1	0	0	0	1	0.0
PYODERMA GANGRENOSUM	壊疽性膿皮症	0	0	1	0	1	0.0
RASH PUSTULAR	膿疱性皮疹	1	0	0	0	1	0.0
SKIN ODOR ABNORMAL	皮膚異常臭	1	0	0	0	1	0.0
VERRUCA	疣贅	0	1	0	0	1	0.0
RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	抵抗機構障害	70	82	30	6	188	2.7
MONILIASIS	モニリア症	18	16	4	0	38	0.5
MONILIASIS GENITAL	生殖器モニリア症	17	17	3	0	37	0.5
INFECTION FUNGAL	真菌感染（症）	14	17	1	0	32	0.5
ABSCESS	膿瘍	1	5	5	4	15	0.2
SEPSIS	敗血症	0	1	11	3	15	0.2
HERPES SIMPLEX	単純疱疹	7	7	0	0	14	0.2
INFECTION	感染	4	7	3	0	14	0.2
INFECTION BACTERIAL	細菌感染	2	4	2	3	11	0.2
OTITIS MEDIA	中耳炎	5	4	0	0	9	0.1
INFECTION VIRAL	ウイルス感染	4	2	0	0	6	0.1
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	0	2	0	0	2	0.0
MONILIASIS GI	胃腸モニリア症	0	2	0	0	2	0.0
WOUND DEHISCENCE	創傷破裂	0	1	1	0	2	0.0
AIDS	AIDS	1	0	0	0	1	0.0
INFECTION STAPHYLOCOCCAL	ブドウ球菌感染	1	0	0	0	1	0.0
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	代謝・栄養障害	82	71	24	4	181	2.6
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	20	14	1	2	37	0.5
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	8	9	3	0	20	0.3
HYPOMAGNESAEMIA	低マグネシウム血症	14	6	0	0	20	0.3
DEHYDRATION	脱水（症）	6	6	2	3	17	0.2

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(9/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS (続き)	代謝・栄養障害						
HYPOGLYCAEMIA	低血糖	5	5	3	1	14	0.2
HYPERKALAEMIA	高カリウム血症	3	6	2	0	11	0.2
OEDEMA LEGS	下腿浮腫	3	5	0	0	8	0.1
THIRST	口渇	5	3	0	0	8	0.1
HYPO-PHOSPHATAEMIA	低リン酸血症	5	1	1	0	7	0.1
ELECTROLYTE ABNORMALITY	電解質異常	3	1	1	0	5	0.1
OEDEMA GENERALISED	全身浮腫	1	2	2	0	5	0.1
PHOSPHATASE ALKALINE INCREASED	アルカリフォスファターゼ上昇	5	0	0	0	5	0.1
WEIGHT DECREASE	体重減少	1	4	0	0	5	0.1
NPN INCREASED	NPN上昇	3	1	0	0	4	0.1
BUN INCREASED	BUN上昇	1	1	1	0	3	0.0
FLUID OVERLOAD	輸液過多	1	2	0	0	3	0.0
GOUT	痛風	0	2	1	0	3	0.0
HYPERNATRAEMIA	高ナトリウム血症	1	2	0	0	3	0.0
HYPONATRAEMIA	低ナトリウム血症	2	1	0	0	3	0.0
ACIDOSIS	アシドーシス	0	1	0	1	2	0.0
DIABETES MELLITUS AGGRAVATED	糖尿病悪化	0	0	2	0	2	0.0
HYPER-PROTEINAEMIA	高蛋白血症	1	1	0	0	2	0.0
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	1	1	0	0	2	0.0
OEDEMA PERIORBITAL	眼窩周囲浮腫	1	1	0	0	2	0.0
XEROPHTHALMIA	眼球乾燥	2	0	0	0	2	0.0
ALKALOSIS	アルカローシス	1	0	0	0	1	0.0
CACHEXIA	悪液質	0	0	1	0	1	0.0
COMA HYPOGLYCAEMIC	低血糖性昏睡	0	0	1	0	1	0.0
CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	クレアチンフォスフォキナーゼ上昇	0	1	0	0	1	0.0
DIABETES MELLITUS	糖尿病	0	1	0	0	1	0.0
GLYCOSURIA	糖尿	0	1	0	0	1	0.0
HYPERCALCAEMIA	高カルシウム血症	0	0	1	0	1	0.0
HYPERLIPAEMIA	高脂血症	1	0	0	0	1	0.0
HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	1	0	0	0	1	0.0
HYPERVOLAEMIA	血液量過多	1	0	0	0	1	0.0
KETOSIS	ケトーシス	0	1	0	0	1	0.0
LDH INCREASED	LDH上昇	1	0	0	0	1	0.0
LIPASE INCREASED	リパーゼ増加	0	0	1	0	1	0.0

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(10/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS (続き)	代謝・栄養障害						
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	0	0	1	0	1	0.0
PLASMA OSMOLALITY INCREASED	血漿浸透圧上昇	0	1	0	0	1	0.0
WEIGHT INCREASE	体重増加	1	0	0	0	1	0.0
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	筋・骨格系障害	72	69	19	3	163	2.3
ARTHRALGIA	関節痛	23	18	6	0	47	0.7
MYALGIA	筋(肉)痛	23	20	2	0	45	0.6
SKELETAL PAIN	骨痛	14	7	3	0	24	0.3
ARTHROSIS	関節症	5	4	1	0	10	0.1
OSTEOMYELITIS	骨髄炎	0	3	4	2	9	0.1
FRACTURE PATHOLOGICAL	病的骨折	0	7	1	0	8	0.1
TENDINITIS	腱炎	1	4	1	1	7	0.1
ARTHRITIS	関節炎	4	0	0	0	4	0.1
SYNOVITIS	滑膜炎	0	2	1	0	3	0.0
TENDON DISORDER	腱障害	2	1	0	0	3	0.0
ARTHRITIS AGGRAVATED	関節炎悪化	1	1	0	0	2	0.0
ARTHROPATHY	アルトロパシー	1	1	0	0	2	0.0
BURSITIS	滑液包炎	0	2	0	0	2	0.0
MUSCLE WEAKNESS	筋脱力	1	1	0	0	2	0.0
BONE DISORDER	骨疾患	0	1	0	0	1	0.0
FASCIITIS	筋膜炎	0	1	0	0	1	0.0
MYOPATHY	ミオパシー	1	0	0	0	1	0.0
RHABDOMYOLYSIS	横紋筋融解	1	0	0	0	1	0.0
CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL	心・血管障害 (一般)	47	39	26	10	122	1.7
HYPERTENSION	高血圧	26	11	0	0	37	0.5
HYPOTENSION	低血圧	7	13	12	2	34	0.5
CARDIAC FAILURE	心不全	8	8	11	4	31	0.4
OEDEMA DEPENDENT	二次性浮腫	4	3	0	0	7	0.1
HYPOTENSION POSTURAL	起立性低血圧	2	2	1	1	6	0.1
CARDIAC FAILURE LEFT	左心不全	0	1	2	0	3	0.0
HEART DISORDER	心疾患	1	0	1	1	3	0.0
HYPERTENSION AGGRAVATED	高血圧悪化	0	1	2	0	3	0.0
CIRCULATORY FAILURE	循環不全	0	0	0	2	2	0.0

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(11/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL (続き)	心・血管障害 (一般)						
COR PULMONALE	肺性心	0	2	0	0	2	0.0
HEART MURMUR	心雑音	2	0	0	0	2	0.0
ANEURYSM	動脈瘤	0	0	0	1	1	0.0
ECG ABNORMAL	ECG異常	1	0	0	0	1	0.0
HYPERTENSION PULMONARY	肺高血圧	0	1	0	0	1	0.0
HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS	心拍数・心リズム障害	33	27	37	8	105	1.5
FIBRILLATION ATRIAL	心房細動	7	9	8	2	26	0.4
TACHYCARDIA	頻脈	9	9	3	0	21	0.3
CARDIAC ARREST	心停止	1	0	14	3	18	0.3
PALPITATION	心悸亢進	8	3	0	0	11	0.2
TACHYCARDIA SUPRA-VENTRICULAR	上室性頻脈	3	2	4	0	9	0.1
ARRHYTHMIA	不整脈	2	2	3	1	8	0.1
TACHYCARDIA VENTRICULAR	心室性頻脈	4	1	1	2	8	0.1
BRADYCARDIA	徐脈	3	2	2	0	7	0.1
ARRHYTHMIA VENTRICULAR	心室性不整脈	2	2	0	0	4	0.1
FIBRILLATION VENTRICULAR	心室細動	0	0	2	1	3	0.0
HEART BLOCK	心ブロック	0	1	2	0	3	0.0
URINARY SYSTEM DISORDERS	泌尿器系障害	44	38	17	4	103	1.5
RENAL FUNCTION ABNORMAL	腎機能異常	7	7	3	0	17	0.2
RENAL FAILURE ACUTE	急性腎不全	1	1	6	4	12	0.2
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	5	6	0	0	11	0.2
HAEMATURIA	血尿	7	2	0	0	9	0.1
FACE OEDEMA	顔面浮腫	5	1	1	1	8	0.1
URINARY INCONTINENCE	尿失禁	5	3	0	0	8	0.1
DYSURIA	排尿困難	4	1	1	0	6	0.1
OLIGURIA	乏尿	1	3	1	0	5	0.1
MICTURITION DISORDER	排尿障害	3	1	0	0	4	0.1
URINARY RETENTION	尿閉	1	1	2	0	4	0.1
MICTURITION FREQUENCY	排尿頻回	0	3	0	0	3	0.0
POLYURIA	多尿	3	0	0	0	3	0.0
RENAL CALCULUS	腎結石	1	2	0	0	3	0.0
URINE ABNORMAL	尿異常	1	2	0	0	3	0.0

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(12/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
URINARY SYSTEM DISORDERS (続き)	泌尿器系障害						
NEPHRITIS INTERSTITIAL	間質性腎炎	0	2	0	0	2	0.0
NOCTURIA	夜間頻尿	2	0	0	0	2	0.0
RENAL TUBULAR NECROSIS	尿細管壊死	0	0	2	0	2	0.0
URETHRAL DISORDER	尿道障害	1	1	0	0	2	0.0
ALBUMINURIA	蛋白尿	1	0	0	0	1	0.0
BLADDER CALCULUS	膀胱結石	0	0	1	0	1	0.0
CREATININE CLEARANCE DECREASED	クレアチニンクリアランス低下	1	0	0	0	1	0.0
PYELONEPHRITIS	腎盂腎炎	0	1	0	0	1	0.0
PYURIA	膿尿	0	1	0	0	1	0.0
STRANGURY	尿淋瀝	1	0	0	0	1	0.0
URINE FLOW DECREASED	尿量低下	1	0	0	0	1	0.0
APPLICATION SITE DISORDERS	適応部位障害	59	22	4	0	85	1.2
INJECTION SITE REACTION	注射部反応	35	14	0	0	49	0.7
INJECTION SITE PAIN	注射部疼痛	14	8	1	0	23	0.3
INJECTION SITE INFLAMMATION	注射部炎症	14	1	1	0	16	0.2
OTITIS EXTERNA	外耳炎	3	1	0	0	4	0.1
CELLULITIS	フレグモーネ（蜂巣炎，蜂窩織炎）（注射部）	0	1	2	0	3	0.0
APPLICATION SITE PAIN	投与部位疼痛	1	0	0	0	1	0.0
APPLICATION SITE REACTION	投与部位反応	1	0	0	0	1	0.0
INJECTION SITE MASS	注射部腫脹	1	0	0	0	1	0.0
SKIN NECROSIS	皮膚壊死	1	0	0	0	1	0.0
SKIN NODULE	皮膚結節	1	0	0	0	1	0.0
REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE^{c)}	女性生殖（器）障害	45	22	4	0	71	2.1
VAGINITIS	膣炎	31	13	0	0	44	1.3
LEUKORRHOEA	白帯下	5	3	0	0	8	0.2
DYSMENORRHOEA	月経困難	1	4	2	0	7	0.2
MENSTRUAL DISORDER	月経異常	3	0	0	0	3	0.1
BREAST DISCOMFORT	乳房不快感	1	1	0	0	2	0.1
MENORRHAGIA	月経過多	1	0	1	0	2	0.1
BREAST PAIN FEMALE	女性乳房痛	1	0	0	0	1	0.0
OVARIAN DISORDER	卵巣疾患	0	0	1	0	1	0.0
PREGNANCY UNINTENDED	予定外妊娠	0	0	1	0	1	0.0

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。 c：発現率は全女性被験者 3424 名について求めた。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(13/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE^{c)} (続き)	女性生殖 (器) 障害						
SEXUAL FUNCTION ABNORMAL	性機能異常	0	1	0	0	1	0.0
UTERINE SPASM	子宮痙攣	1	0	0	0	1	0.0
VAGINAL HAEMORRHAGE	膣出血	1	0	0	0	1	0.0
VISION DISORDERS	視覚障害	43	20	3	0	66	0.9
CONJUNCTIVITIS	結膜炎	18	6	0	0	24	0.3
VISION ABNORMAL	視力異常	14	4	0	0	18	0.3
EYE PAIN	眼痛	1	5	1	0	7	0.1
EYE ABNORMALITY	眼の異常	3	2	0	0	5	0.1
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	結膜出血	1	1	0	0	2	0.0
DIPLOPIA	複視	0	2	0	0	2	0.0
BLINDNESS	盲	1	0	0	0	1	0.0
CATARACT	白内障	1	0	0	0	1	0.0
CONJUNCTIVAL DISCOLOURATION	結膜変色	1	0	0	0	1	0.0
CORNEAL OPACITY	角膜混濁	1	0	0	0	1	0.0
KERATITIS	角膜炎	1	0	0	0	1	0.0
PHOTOPHOBIA	羞明	1	0	0	0	1	0.0
RETINAL DETACHMENT	網膜剥離	0	0	1	0	1	0.0
RETINAL DISORDER	網膜障害	0	0	1	0	1	0.0
XEROPHTHALMIA	眼球乾燥	0	1	0	0	1	0.0
PLATELET, BLEEDING & CLOTTING DISORDERS	血小板・出血凝血障害	31	22	9	2	64	0.9
EPISTAXIS	鼻出血	20	4	0	0	24	0.3
PURPURA	紫斑 (病)	6	3	1	0	10	0.1
THROMBO-CYTOPENIA	血小板減少 (症)	1	3	2	1	7	0.1
EMBOLISM PULMONARY	肺塞栓症	0	3	2	1	6	0.1
HAEMATOMA	血腫	2	3	0	0	5	0.1
PROTHROMBIN DECREASED	プロトロンビン減少	1	2	0	0	3	0.0
COAGULATION DISORDER	凝固障害	1	1	0	0	2	0.0
HAEMORRHAGE NOS	出血	2	0	0	0	2	0.0
THROMBOSIS	血栓 (症)	0	2	0	0	2	0.0
THROMBOSIS ARTERIAL	動脈血栓症	0	0	2	0	2	0.0
COAGULATION TIME INCREASED	凝固時間延長	0	1	0	0	1	0.0
EMBOLISM - BLOOD CLOT	血液凝固塞栓症	0	0	0	1	1	0.0
PLATELETS ABNORMAL	異常血小板	0	1	0	0	1	0.0

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。 c：発現率は全女性被験者 3424 名について求めた

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(14/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS (続き)	血小板・出血凝血障害						
PURPURA THROMBOCYTOPENIC	血小板減少性紫斑病	0	0	1	0	1	0.0
THROMBOSIS ARTERIAL LEG	下腿動脈血栓症	0	0	1	0	1	0.0
SPECIAL SENSES OTHER, DISORDERS	その他の特殊感覚障害	43	15	1	4	63	0.9
TASTE PERVERSION	味覚倒錯	40	12	1	4	57	0.8
PAROSMIA	嗅覚錯誤	3	1	0	0	4	0.1
TASTE LOSS	味覚喪失	0	2	0	0	2	0.0
VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS	血管（心臓外）障害	24	19	12	3	58	0.8
CEREBROVASCULAR DISORDER	脳血管障害	0	3	5	1	9	0.1
FLUSHING	潮紅（フラッシング）	7	1	0	0	8	0.1
PHLEBITIS	静脈炎	6	2	0	0	8	0.1
PURPURA	紫斑（病）	6	2	0	0	8	0.1
THROMBOPHLEBITIS DEEP	深在性血栓性静脈炎	1	5	0	1	7	0.1
GANGRENE	壊疽	0	3	0	0	3	0.0
PERIPHERAL ISCHAEMIA	末梢性虚血	1	0	0	1	2	0.0
VASCULAR DISORDER	血管障害	0	1	1	0	2	0.0
ARTERIOSCLEROSIS	動脈硬化（症）	0	0	1	0	1	0.0
CLAUDICATION INTERMITTENT	間欠性跛行	1	0	0	0	1	0.0
HAEMORRHAGE BRAIN STEM	脳幹出血	0	0	1	0	1	0.0
HAEMORRHAGE INTRACRANIAL	頭蓋内出血	0	0	1	0	1	0.0
HEPATIC HAEMORRHAGE	肝出血	0	1	0	0	1	0.0
OCULAR HAEMORRHAGE	眼球出血	0	1	0	0	1	0.0
SUBARACHNOID HAEMORRHAGE	くも膜下出血	0	0	1	0	1	0.0
THROMBOPHLEBITIS	血栓性静脈炎	1	0	0	0	1	0.0
THROMBOSIS ARTERIAL LEG	下腿動脈血栓症	0	0	1	0	1	0.0
VEIN DISORDER	静脈障害	1	0	0	0	1	0.0
VEIN DISTENDED	静脈拡張	0	0	0	1	1	0.0
VEIN PAIN	静脈痛	0	0	1	0	1	0.0
HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS	聴覚・前庭障害	29	17	1	4	51	0.7
EAR DISORDER NOS	耳の障害	16	11	0	3	30	0.4
EARACHE	耳痛	7	4	1	0	12	0.2
TINNITUS	耳鳴	5	3	0	0	8	0.1

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(15/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
HEARING AND VESTIBULAR DISORDERS (続き)	聴覚・前庭障害						
HEARING DECREASED	聴力低下	1	0	0	1	2	0.0
RED BLOOD CELL DISORDERS	赤血球障害	18	27	3	2	50	0.7
ANAEMIA	貧血	16	27	3	2	48	0.7
ANAEMIA MACROCYTIC	大球性貧血	1	0	0	0	1	0.0
IRON METABOLISM DISORDER	鉄代謝障害	1	0	0	0	1	0.0
PANCYTOPENIA	汎血球減少 (症)	1	0	0	0	1	0.0
LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS	肝臓・胆管系障害	11	15	18	4	48	0.7
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	7	8	7	0	22	0.3
CHOLELITHIASIS	胆石症	0	1	4	2	7	0.1
HEPATIC ENZYMES INCREASED	肝酵素上昇	2	2	1	0	5	0.1
CHOLECYSTITIS	胆嚢炎	0	1	3	0	4	0.1
JAUNDICE	黄疸	1	1	2	0	4	0.1
BILIRUBINAEMIA	ビリルビン血症	1	1	1	0	3	0.0
HEPATIC FAILURE	肝不全	0	0	1	2	3	0.0
COMA HEPATIC	肝性昏睡	0	0	2	0	2	0.0
HEPATITIS	肝炎	0	2	0	0	2	0.0
GAMMA-GT INCREASED	γ-GTP上昇	1	0	0	0	1	0.0
HEPATIC NECROSIS	肝壊死	0	0	1	0	1	0.0
WHITE CELL AND RES DISORDERS	白血球・網内系障害	18	14	4	1	37	0.5
LYMPH-ADENOPATHY	リンパ節症	11	2	0	0	13	0.2
LEUKOCYTOSIS	白血球増多 (症)	1	5	1	0	7	0.1
WBC ABNORMAL NOS	白血球異常	3	4	0	0	7	0.1
GRANULOCYTO-PENIA	顆粒球減少 (症)	2	3	1	0	6	0.1
AGRANULOCYTOSIS	無顆粒球症	0	0	2	1	3	0.0
EOSINOPHILIA	好酸球増多 (症)	1	0	0	0	1	0.0
LEUCOPENIA	白血球減少 (症)	0	1	0	0	1	0.0
SECONDARY TERMS	二次用語	25	11	0	0	36	0.5
PROCEDURAL SITE REACTION	処置部位反応	12	6	0	0	18	0.3
ABRASION NOS	表皮剥離	4	0	0	0	4	0.1
SURGICAL SITE REACTION	外科手術部位反応	4	0	0	0	4	0.1

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(16/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
SECONDARY TERMS (続き)	二次用語						
POST-OPERATIVE PAIN	術後疼痛	0	3	0	0	3	0.0
FALL	転倒	2	0	0	0	2	0.0
SURGICAL INTERVENTION	外科手術介入	1	1	0	0	2	0.0
ALCOHOL PROBLEM	アルコール問題	0	1	0	0	1	0.0
BITE	咬刺傷	1	0	0	0	1	0.0
NASAL SEPTUM DEVIATION	鼻中隔偏移	1	0	0	0	1	0.0
PELVIC ABSCESS	骨盤膿瘍	1	0	0	0	1	0.0
NEOPLASMS	新生物 (腫瘍)	4	9	18	4	35	0.5
PULMONARY CARCINOMA	肺癌	0	1	7	0	8	0.1
THROMBO-CYTHAEMIA	血小板血症	2	2	0	0	4	0.1
CARCINOMA	癌	0	0	3	0	3	0.0
HEPATIC NEOPLASM	肝腫瘍	0	1	2	0	3	0.0
ADENOCARCINOMA NOS	腺癌	0	0	2	0	2	0.0
LYMPHOMA MALIGNANT	悪性リンパ腫	0	1	1	0	2	0.0
NEOPLASM NOS	腫瘍	1	1	0	0	2	0.0
OVARIAN CYST	卵巣嚢胞	0	1	0	1	2	0.0
BRAIN NEOPLASM MALIGNANT	脳悪性腫瘍	0	0	0	1	1	0.0
BREAST NEOPLASM BENIGN FEMALE	女性乳房良性腫瘍	0	1	0	0	1	0.0
BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE	女性乳房悪性腫瘍	0	0	1	0	1	0.0
COLON CARCINOMA	大腸癌	0	0	1	0	1	0.0
GI NEOPLASM MALIGNANT	消化管悪性腫瘍	0	0	1	0	1	0.0
MYELOMATOSIS MULTIPLE	多発性骨髄腫症	0	0	1	0	1	0.0
RECTAL CARCINOMA	直腸癌	0	0	0	1	1	0.0
RENAL CARCINOMA	腎癌	0	0	0	1	1	0.0
SKIN HYPERTROPHY	皮膚肥厚	1	0	0	0	1	0.0
SKIN NEOPLASM MALIGNANT	皮膚悪性腫瘍	0	1	0	0	1	0.0
MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS	心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	10	11	8	29	0.4
MYOCARDIAL INFARCTION	心筋梗塞	0	2	8	4	14	0.2
ANGINA PECTORIS	狭心症	0	6	2	0	8	0.1
ENDOCARDITIS	心内膜炎	0	1	0	2	3	0.0
MITRAL INSUFFICIENCY	僧帽弁不全	0	0	0	2	2	0.0

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(17/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS (続き)	心筋・心内膜・心膜・弁膜障害						
ANGINA PECTORIS AGGRAVATED	狭心症悪化	0	1	0	0	1	0.0
CARDIOMYOPATHY	心筋症	0	1	0	0	1	0.0
PERICARDITIS	心膜炎	0	0	0	1	1	0.0
THROMBOSIS CORONARY	冠動脈血栓症	0	0	1	0	1	0.0
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	自律神経系障害	9	4	1	0	14	0.2
VOMITING	嘔吐	4	1	0	0	5	0.1
DIARRHOEA	下痢	2	0	0	0	2	0.0
MOUTH DRY	口内乾燥	2	0	0	0	2	0.0
SYNCOPE	失神	0	2	0	0	2	0.0
BRADYCARDIA	徐脈	1	0	0	0	1	0.0
FLUSHING	潮紅 (フラッシング)	0	1	0	0	1	0.0
HYPOTENSION POSTURAL	起立性低血圧	0	0	1	0	1	0.0
REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE^{d)}	男性生殖 (器) 障害	7	4	1	0	12	0.3
PENIS DISORDER	陰茎疾患	1	1	1	0	3	0.1
SEXUAL FUNCTION ABNORMAL	性機能異常	2	0	0	0	2	0.1
BALANOPOSTHITIS	亀頭包皮炎	1	0	0	0	1	0.0
EJACULATION FAILURE	射精不能	1	0	0	0	1	0.0
EPIDIDYMITIS	副睾丸炎	1	0	0	0	1	0.0
GENITAL ERUPTION MALE	男性性器皮疹	0	0	1	0	1	0.0
ORCHITIS	睾丸炎	0	1	0	0	1	0.0
PERINEAL PAIN MALE	男性会陰痛	0	1	0	0	1	0.0
PROSTATIC DISORDER	前立腺疾患	0	1	0	0	1	0.0
TESTICULAR PAIN	睾丸痛	1	0	0	0	1	0.0
ENDOCRINE DISORDERS	内分泌障害	2	2	1	0	5	0.1
GLUCOCORTICOIDS INCREASED	グルココルチコイド上昇	1	0	0	0	1	0.0
HYPOTHYROIDISM	甲状腺機能低下 (症)	0	1	0	0	1	0.0
PITUITARY NEOPLASM BENIGN	下垂体良性腫瘍	0	0	1	0	1	0.0
SIALOADENITIS	唾液腺炎	0	1	0	0	1	0.0
TSH INCREASED	TSH上昇	1	0	0	0	1	0.0
FOETAL DISORDERS	胎児障害	1	2	2	0	5	0.1

発現被験者数、% ; 同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a : WHO-ART を日本語訳した。 d : 発現率は全男性被験者 3570 名について求めた。

付表 2.7.4-9 米国安全性解析対象集団における有害事象発現状況〔参考資料〕(18/18)

BODY SYSTEM/REFERRED TERM	器官別分類 ^{a)} /基本語 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
FOETAL DISORDERS (続き)	胎児障害						
AORTIC STENOSIS	大動脈弁狭窄 (症)	0	1	1	0	2	0.0
HERNIA CONGENITAL	先天性ヘルニア	1	0	0	0	1	0.0
HYDROCEPHALUS	水頭 (症)	0	1	0	0	1	0.0
URINARY TRACT MALFORMATION	尿路奇形	0	0	1	0	1	0.0

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-10 有害事象発現状況＜非感染症被験者＞

器官別大分類 ^{a)}	全体			健康成人			腎機能低下者
基本語 ^{a)}	日本 (118 名)	中国 (36 名)	計 (154 名)	日本 (95 名)	中国 (36 名)	計 (131 名)	日本 ^{b)} (23 名)
合計	8(6.8)	4(11.1)	12(7.8)	5(5.3)	4(11.1)	9(6.9)	3(13.0)
95%信頼区間^{c)}	(2.2,11.3)	(0.8,21.4)	(3.6,12.0)	(0.8,9.8)	(0.8,21.4)	(2.5,11.2)	(0.0,26.8)
感染症および寄生虫症	2(1.7)	1(2.8)	3(1.9)	2(2.1)	1(2.8)	3(2.3)	0
単純ヘルペス	1(0.8)	1(2.8)	2(1.3)	1(1.1)	1(2.8)	2(1.5)	0
歯膿瘍	1(0.8)	0	1(0.6)	1(1.1)	0	1(0.8)	0
胃腸障害	3(2.5)	1(2.8)	4(2.6)	3(3.2)	1(2.8)	4(3.1)	0
大腸炎	1(0.8)	0	1(0.6)	1(1.1)	0	1(0.8)	0
下痢	1(0.8)	0	1(0.6)	1(1.1)	0	1(0.8)	0
悪心	0	1(2.8)	1(0.6)	0	1(2.8)	1(0.8)	0
歯周炎	1(0.8)	0	1(0.6)	1(1.1)	0	1(0.8)	0
臨床検査	4(3.4)	2(5.6)	6(3.9)	1(1.1)	2(5.6)	3(2.3)	3(13.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	0	1(0.6)	1(1.1)	0	1(0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	0	1(0.6)	1(1.1)	0	1(0.8)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1(2.8)	1(0.6)	0	1(2.8)	1(0.8)	0
血中インスリン増加	1(0.8)	0	1(0.6)	0	0	0	1(4.3)
血圧低下	1(0.8)	0	1(0.6)	0	0	0	1(4.3)
血中尿素増加	0	1(2.8)	1(0.6)	0	1(2.8)	1(0.8)	0
尿中ブドウ糖陽性	1(0.8)	0	1(0.6)	0	0	0	1(4.3)
白血球数減少	0	1(2.8)	1(0.6)	0	1(2.8)	1(0.8)	0
尿中蛋白陽性	1(0.8)	0	1(0.6)	0	0	0	1(4.3)

発現被験者数(%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : CLcr 正常者を含む。 c : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-11 2 つ以上の器官分類に属する有害事象（基本語）〔参考資料〕（1/3）

PREFERRED TERM/BODY SYSTEM	基本語 ^{a)} /器官別分類 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)	
HEADACHE	頭痛	393	(5.6)
CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	中枢・末梢神経系障害	351	(5.0)
BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	一般的全身障害	42	(0.6)
DIARRHOEA	下痢	374	(5.3)
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	消化管障害	372	(5.3)
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	自律神経系障害	2	(0.0)
CONSTIPATION	便秘	206	(2.9)
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	消化管障害	206	(2.9)
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	自律神経系障害	0	—
VOMITING	嘔吐	167	(2.4)
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	消化管障害	162	(2.3)
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	自律神経系障害	5	(0.1)
MOUTH DRY	口内乾燥	52	(0.7)
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	消化管障害	50	(0.7)
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	自律神経系障害	2	(0.0)
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	50	(0.7)
BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	一般的全身障害	49	(0.7)
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	代謝・栄養障害	1	(0.0)
CONFUSION	錯乱	30	(0.4)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	29	(0.4)
CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	中枢・末梢神経系障害	1	(0.0)
EPISTAXIS	鼻出血	30	(0.4)
PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS	血小板・出血凝血障害	24	(0.3)
RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	呼吸器系障害	6	(0.1)
SKELETAL PAIN	骨痛	25	(0.4)
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	筋・骨格系障害	24	(0.3)
BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	一般的全身障害	1	(0.0)
PURPURA	紫斑（病）	18	(0.3)
PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS	血小板・出血凝血障害	10	(0.1)
VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS	血管（心臓外）障害	8	(0.1)

発現被験者数（%）

a：WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-11 2 つ以上の器官分類に属する有害事象（基本語）〔参考資料〕（2/3）

PREFERRED TERM/BODY SYSTEM	基本語 ^{a)} /器官別分類 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)	
SYNCOPE	失神	12	(0.2)
BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	一般的全身障害	10	(0.1)
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	自律神経系障害	2	(0.0)
PALPITATION	心悸亢進	11	(0.2)
HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS	心拍数・心リズム障害	11	(0.2)
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	自律神経系障害	0	—
RESPIRATORY DEPRESSION	呼吸抑制	10	(0.1)
RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	呼吸器系障害	9	(0.1)
CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	中枢・末梢神経系障害	1	(0.0)
FLUSHING	潮紅（フラッシング）	9	(0.1)
VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS	血管（心臓外）障害	8	(0.1)
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	自律神経系障害	1	(0.0)
BRADYCARDIA	徐脈	8	(0.1)
HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS	心拍数・心リズム障害	7	(0.1)
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	自律神経系障害	1	(0.0)
OEDEMA LEGS	下腿浮腫	8	(0.1)
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	代謝・栄養障害	8	(0.1)
BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	一般的全身障害	0	—
WITHDRAWAL SYNDROME	禁断症候群	8	(0.1)
BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	一般的全身障害	7	(0.1)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	1	(0.0)
HYPOTENSION POSTURAL	起立性低血圧	7	(0.1)
CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL	心・血管障害（一般）	6	(0.1)
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	自律神経系障害	1	(0.0)
OEDEMA DEPENDENT	二次性浮腫	7	(0.1)
CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL	心・血管障害（一般）	7	(0.1)
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	代謝・栄養障害	0	—
OEDEMA GENERALISED	全身浮腫	6	(0.1)
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	代謝・栄養障害	5	(0.1)
BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	一般的全身障害	1	(0.0)

発現被験者数（％）

a：WHO-ARTを日本語訳した。

付表 2.7.4-11 2 つ以上の器官分類に属する有害事象（基本語）〔参考資料〕（3/3）

PREFERRED TERM/BODY SYSTEM	基本語 ^{a)} /器官別分類 ^{a)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)	
ABRASION NOS	表皮剥離	5	(0.1)
SECONDARY TERMS	二次用語	4	(0.1)
SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	皮膚・皮膚付属器障害	1	(0.0)
OTITIS EXTERNA	外耳炎	5	(0.1)
APPLICATION SITE DISORDERS	適応部位障害	4	(0.1)
SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	皮膚・皮膚付属器障害	1	(0.0)
SEXUAL FUNCTION ABNORMAL	性機能異常	3	(0.0)
REPRODUCTIVE DISORDERS, MALE ^{b)}	男性生殖（器）障害	2	(0.1)
REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE ^{c)}	女性生殖（器）障害	1	(0.0)
XEROPHTHALMIA	眼球乾燥	3	(0.0)
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	代謝・栄養障害	2	(0.0)
VISION DISORDERS	視覚障害	1	(0.0)
FALL	転倒	2	(0.0)
SECONDARY TERMS	二次用語	2	(0.0)
BODY AS A WHOLE - GENERAL DISORDERS	一般的全身障害	0	—
THROMBOSIS ARTERIAL LEG	下腿動脈血栓症	2	(0.0)
PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS	血小板・出血凝血障害	1	(0.0)
VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS	血管（心臓外）障害	1	(0.0)
VAGINAL HAEMORRHAGE	膣出血	1	(0.0)
REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE ^{c)}	女性生殖（器）障害	1	(0.0)
PLATELET,BLEEDING & CLOTTING DISORDERS	血小板・出血凝血障害	0	—

発現被験者数（%）

a：WHO-ART を日本語訳した。 b：発現率は全男性被験者 3570 名について求めた。 c：発現率は全女性被験者 3424 名について求めた。

付表 2.7.4-12 副作用発現状況＜感染症被験者＞（1/5）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (152 名)	中国 (883 名)	計 (1035 名)	日本 (185 名)	中国 (362 名)	計 (547 名)
合計	93(27.6)	367(29.5)	460(29.1)	60(39.5)	277(31.4)	337(32.6)	33(17.8)	90(24.9)	123(22.5)
95%信頼区間 ^{b)}	(22.8, 32.4)	(26.9, 32.0)	(26.8, 31.3)	(31.7, 47.2)	(28.3, 34.4)	(29.7, 35.4)	(12.3, 23.4)	(20.4, 29.3)	(19.0, 26.0)
感染症および寄生虫症	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
尿路感染	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
白血球減少症	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	2(0.6)	14(1.1)	16(1.0)	0	13(1.5)	13(1.3)	2(1.1)	1(0.3)	3(0.5)
食欲不振	1(0.3)	14(1.1)	15(0.9)	0	13(1.5)	13(1.3)	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
食欲減退	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
精神障害	5(1.5)	39(3.1)	44(2.8)	3(2.0)	34(3.9)	37(3.6)	2(1.1)	5(1.4)	7(1.3)
激越	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
初期不眠症	2(0.6)	1(0.1)	3(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	2(1.1)	0	2(0.4)
不眠症	2(0.6)	35(2.8)	37(2.3)	2(1.3)	31(3.5)	33(3.2)	0	4(1.1)	4(0.7)
感情不安定	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
睡眠異常	0	2(0.2)	2(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.3)	1(0.2)
神経系障害	17(5.0)	75(6.0)	92(5.8)	14(9.2)	53(6.0)	67(6.5)	3(1.6)	22(6.1)	25(4.6)
浮動性めまい	6(1.8)	53(4.3)	59(3.7)	3(2.0)	37(4.2)	40(3.9)	3(1.6)	16(4.4)	19(3.5)
味覚異常	2(0.6)	2(0.2)	4(0.3)	2(1.3)	2(0.2)	4(0.4)	0	0	0
頭痛	8(2.4)	15(1.2)	23(1.5)	8(5.3)	12(1.4)	20(1.9)	0	3(0.8)	3(0.5)
感覚鈍麻	2(0.6)	2(0.2)	4(0.3)	1(0.7)	1(0.1)	2(0.2)	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
精神的機能障害	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
傾眠	0	6(0.5)	6(0.4)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	3(0.8)	3(0.5)
失神	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
振戦	1(0.3)	2(0.2)	3(0.2)	1(0.7)	2(0.2)	3(0.3)	0	0	0
睡眠の質低下	0	8(0.6)	8(0.5)	0	4(0.5)	4(0.4)	0	4(1.1)	4(0.7)
眼障害	1(0.3)	2(0.2)	3(0.2)	0	2(0.2)	2(0.2)	1(0.5)	0	1(0.2)
眼乾燥	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
眼部腫脹	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
眼瞼浮腫	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
耳および迷路障害	1(0.3)	2(0.2)	3(0.2)	1(0.7)	1(0.1)	2(0.2)	0	1(0.3)	1(0.2)
耳鳴	0	2(0.2)	2(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.3)	1(0.2)
耳不快感	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-12 副作用発現状況＜感染症被験者＞（2/5）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (337名)	中国 (1245名)	計 (1582名)	日本 (152名)	中国 (883名)	計 (1035名)	日本 (185名)	中国 (362名)	計 (547名)
心臓障害	1(0.3)	9(0.7)	10(0.6)	1(0.7)	7(0.8)	8(0.8)	0	2(0.6)	2(0.4)
徐脈	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
動悸	1(0.3)	8(0.6)	9(0.6)	1(0.7)	7(0.8)	8(0.8)	0	1(0.3)	1(0.2)
血管障害	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	0	0	0	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
高血圧	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
ほてり	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	5(0.4)	5(0.3)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	2(0.6)	2(0.4)
息詰まり感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
咽喉乾燥	0	4(0.3)	4(0.3)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	1(0.3)	1(0.2)
胃腸障害	37(11.0)	102(8.2)	139(8.8)	23(15.1)	75(8.5)	98(9.5)	14(7.6)	27(7.5)	41(7.5)
腹部不快感	0	5(0.4)	5(0.3)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	3(0.8)	3(0.5)
腹部膨満	1(0.3)	11(0.9)	12(0.8)	1(0.7)	6(0.7)	7(0.7)	0	5(1.4)	5(0.9)
腹痛	1(0.3)	5(0.4)	6(0.4)	1(0.7)	5(0.6)	6(0.6)	0	0	0
下腹部痛	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
上腹部痛	2(0.6)	6(0.5)	8(0.5)	2(1.3)	6(0.7)	8(0.8)	0	0	0
便秘	1(0.3)	3(0.2)	4(0.3)	0	2(0.2)	2(0.2)	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
下痢	15(4.5)	7(0.6)	22(1.4)	8(5.3)	7(0.8)	15(1.4)	7(3.8)	0	7(1.3)
口内乾燥	0	11(0.9)	11(0.7)	0	7(0.8)	7(0.7)	0	4(1.1)	4(0.7)
消化不良	4(1.2)	1(0.1)	5(0.3)	0	0	0	4(2.2)	1(0.3)	5(0.9)
おくび	0	2(0.2)	2(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.3)	1(0.2)
排便回数増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
胃腸障害	0	6(0.5)	6(0.4)	0	6(0.7)	6(0.6)	0	0	0
悪心	13(3.9)	42(3.4)	55(3.5)	12(7.9)	27(3.1)	39(3.8)	1(0.5)	15(4.1)	16(2.9)
胃不快感	5(1.5)	10(0.8)	15(0.9)	4(2.6)	9(1.0)	13(1.3)	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
嘔吐	10(3.0)	12(1.0)	22(1.4)	8(5.3)	9(1.0)	17(1.6)	2(1.1)	3(0.8)	5(0.9)
舌乾燥	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
心窩部不快感	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
肝胆道系障害	1(0.3)	15(1.2)	16(1.0)	1(0.7)	14(1.6)	15(1.4)	0	1(0.3)	1(0.2)
肝機能異常	0	15(1.2)	15(0.9)	0	14(1.6)	14(1.4)	0	1(0.3)	1(0.2)
肝障害	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6(1.8)	18(1.4)	24(1.5)	4(2.6)	17(1.9)	21(2.0)	2(1.1)	1(0.3)	3(0.5)
薬疹	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-12 副作用発現状況＜感染症被験者＞（3/5）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (337名)	中国 (1245名)	計 (1582名)	日本 (152名)	中国 (883名)	計 (1035名)	日本 (185名)	中国 (362名)	計 (547名)
皮膚および皮下組織障害（続き）									
紅斑	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
多汗症	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
そう痒症	1(0.3)	7(0.6)	8(0.5)	0	6(0.7)	6(0.6)	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
発疹	4(1.2)	9(0.7)	13(0.8)	3(2.0)	9(1.0)	12(1.2)	1(0.5)	0	1(0.2)
全身性皮疹	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	13(1.0)	13(0.8)	0	9(1.0)	9(0.9)	0	4(1.1)	4(0.7)
関節痛	0	3(0.2)	3(0.2)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	1(0.3)	1(0.2)
背部痛	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
関節腫脹	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
筋力低下	0	2(0.2)	2(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.3)	1(0.2)
筋骨格痛	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
四肢痛	0	4(0.3)	4(0.3)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	1(0.3)	1(0.2)
腎および尿路障害	1(0.3)	3(0.2)	4(0.3)	1(0.7)	1(0.1)	2(0.2)	0	2(0.6)	2(0.4)
血尿	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
乏尿	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
頻尿	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
腎機能障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
月経障害	0	1(0.1) ^{c)}	1(0.1) ^{c)}	0	1(0.3) ^{c)}	1(0.2) ^{c)}	0	0	0
全身障害および投与局所様態	7(2.1)	20(1.6)	27(1.7)	3(2.0)	12(1.4)	15(1.4)	4(2.2)	8(2.2)	12(2.2)
無力症	0	12(1.0)	12(0.8)	0	8(0.9)	8(0.8)	0	4(1.1)	4(0.7)
胸部不快感	1(0.3)	5(0.4)	6(0.4)	1(0.7)	3(0.3)	4(0.4)	0	2(0.6)	2(0.4)
悪寒	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
疲労	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
異常感	3(0.9)	0	3(0.2)	1(0.7)	0	1(0.1)	2(1.1)	0	2(0.4)
熱感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
倦怠感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
末梢性浮腫	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	1(0.5)	0	1(0.2)
口渇	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
臨床検査	31(9.2)	180(14.5)	211(13.3)	23(15.1)	135(15.3)	158(15.3)	8(4.3)	45(12.4)	53(9.7)

発現被験者数（％）

a：MedDRA/J V.10.0 c：発現率は全女性被験者 861 名、中国女性被験者 705 名、女性呼吸器感染症被験者 446 名、中国女性呼吸器感染症被験者 372 名について求めた。

付表 2.7.4-12 副作用発現状況＜感染症被験者＞（4/5）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (337名)	中国 (1245名)	計 (1582名)	日本 (152名)	中国 (883名)	計 (1035名)	日本 (185名)	中国 (362名)	計 (547名)
臨床検査（続き）									
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6(1.8)	23(1.8)	29(1.8)	4(2.6)	16(1.8)	20(1.9)	2(1.1)	7(1.9)	9(1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(1.5)	17(1.4)	22(1.4)	3(2.0)	12(1.4)	15(1.4)	2(1.1)	5(1.4)	7(1.3)
好塩基球数増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中ビリルビン増加	2(0.6)	8(0.6)	10(0.6)	2(1.3)	8(0.9)	10(1.0)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(1.2)	— ^{d)}	— ^{d)}	1(0.7)	— ^{d)}	— ^{d)}	3(1.6)	— ^{d)}	— ^{d)}
血中クレアチニン増加	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
血中ブドウ糖減少	1(0.3)	— ^{d)}	— ^{d)}	1(0.7)	— ^{d)}	— ^{d)}	0	— ^{d)}	— ^{d)}
血中乳酸脱水素酵素増加	0	26(2.1)	26(1.6)	0	12(1.4)	12(1.2)	0	14(3.9)	14(2.6)
血中カリウム増加	2(0.6)	0	2(0.1)	2(1.3)	0	2(0.2)	0	0	0
血中尿素減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中尿素増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中尿酸増加 ^{e)}	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
好酸球数減少	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
好酸球数増加	12(3.6)	7(0.6)	19(1.2)	11(7.2)	7(0.8)	18(1.7)	1(0.5)	0	1(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(1.5)	5(0.4)	10(0.6)	3(2.0)	5(0.6)	8(0.8)	2(1.1)	0	2(0.4)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.3)	2(0.2)	3(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	1(0.5)	1(0.3)	2(0.4)
ヘマトクリット減少	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
ヘマトクリット増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
尿中血陽性 ^{f)}	1(0.3)	2(0.2)	3(0.2)	1(0.7)	2(0.2)	3(0.3)	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
リンパ球数減少	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
リンパ球数増加	0	4(0.3)	4(0.3)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.6)	2(0.4)
単球数増加	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
好中球数減少	1(0.3)	12(1.0)	13(0.8)	1(0.7)	5(0.6)	6(0.6)	0	7(1.9)	7(1.3)
血小板数減少	0	18(1.4)	18(1.1)	0	16(1.8)	16(1.5)	0	2(0.6)	2(0.4)
赤血球数減少	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
白血球数減少	2(0.6)	48(3.9)	50(3.2)	1(0.7)	37(4.2)	38(3.7)	1(0.5)	11(3.0)	12(2.2)
白血球数増加	0	3(0.2)	3(0.2)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	1(0.3)	1(0.2)
血中ビリルビン減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血小板数増加	0	15(1.2)	15(0.9)	0	15(1.7)	15(1.4)	0	0	0
好塩基球百分率増加	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0

発現被験者数（％）

a: MedDRA/J V.10.0 d: 血中クレアチンホスホキナーゼ、血中ブドウ糖については、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。 e: 尿酸については、感染症被験者における試験では検査項目として設定しなかった。 f: 尿中血については、中国第 III 相試験および日本 UTI 第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-12 副作用発現状況＜感染症被験者＞（5/5）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (152 名)	中国 (883 名)	計 (1035 名)	日本 (185 名)	中国 (362 名)	計 (547 名)
臨床検査（続き）									
好酸球百分率増加	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
好中球百分率減少	0	5(0.4)	5(0.3)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	2(0.6)	2(0.4)
好中球百分率増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
単球百分率増加	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
リンパ球百分率減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
リンパ球百分率増加	0	8(0.6)	8(0.5)	0	6(0.7)	6(0.6)	0	2(0.6)	2(0.4)
尿中蛋白陽性	0	4(0.3)	4(0.3)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	1(0.3)	1(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.6)	3(0.2)	5(0.3)	1(0.7)	0	1(0.1)	1(0.5)	3(0.8)	4(0.7)

発現被験者数（%）

a：MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-13 米国安全性解析対象集団における治験薬に関連した
有害事象^{a)}発現状況〔参考資料〕(1/4)

BODY SYSTEM/PREFERRED TERM	器官別分類 ^{b)} /基本語 ^{b)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
ALL BODY SYSTEMS	合計	234	180	53	0	467	6.7
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	消化管障害	145	73	26	0	244	3.5
NAUSEA	嘔気	61	32	9	0	102	1.5
DIARRHOEA	下痢	53	21	7	0	81	1.2
ABDOMINAL PAIN	腹痛	15	10	6	0	31	0.4
DYSPEPSIA	消化不良	16	5	1	0	22	0.3
VOMITING	嘔吐	3	13	5	0	21	0.3
FLATULENCE	鼓腸放屁	11	6	0	0	17	0.2
MOUTH DRY	口内乾燥	9	2	0	0	11	0.2
CONSTIPATION	便秘	4	0	2	0	6	0.1
GASTRITIS	胃炎	1	2	0	0	3	0.0
STOMATITIS	口内炎	2	0	0	0	2	0.0
DIARRHOEA, CLOSTRIDIUM DIFFICILE	クロストリジウム・デ ィフィシル性下痢 (症)	1	0	0	0	1	0.0
DYSPHAGIA	嚥下障害	0	1	0	0	1	0.0
ERUCTATION	おくび	1	0	0	0	1	0.0
GASTROENTERITIS	胃腸炎	0	1	0	0	1	0.0
ESOPHAGITIS	食道炎	1	0	0	0	1	0.0
PANCREATITIS	膵炎	0	0	1	0	1	0.0
STOMATITIS ULCERATIVE	潰瘍性口内炎	0	1	0	0	1	0.0
TONGUE OEDEMA	舌浮腫	0	1	0	0	1	0.0
BODY AS A WHOLE – GENERAL DISORDERS	一般的全身障害	6	15	4	0	25	0.4
ALLERGIC REACTION	アレルギー反応	2	2	1	0	5	0.1
CONDITION AGGRAVATED	状態悪化	0	3	2	0	5	0.1
RIGORS	悪寒	0	2	1	0	3	0.0
ASTHENIA	無力症	0	2	0	0	2	0.0
FATIGUE	疲労	0	2	0	0	2	0.0
MALAISE	倦怠 (感)	2	0	0	0	2	0.0
OEDEMA	浮腫	1	1	0	0	2	0.0
ABDOMEN ENLARGED	腹部腫脹	0	1	0	0	1	0.0
CHEST PAIN	胸痛	0	1	0	0	1	0.0
FEVER	発熱	0	1	0	0	1	0.0
HEADACHE	頭痛	0	1	0	0	1	0.0

発現被験者数、% ; 同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a : 因果関係が「明らかに関連あり」または「多分関連あり」と判定された有害事象を、治験薬に関連した有害事象として集計した。 b : WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-13 米国安全性解析対象集団における治験薬に関連した
有害事象^{a)}発現状況〔参考資料〕(2/4)

BODY SYSTEM/PREFERRED TERM	器官別分類 ^{b)} /基本語 ^{b)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
BODY AS A WHOLE – GENERAL DISORDERS (続き)	一般的全身障害						
HOT FLUSHES	ほてり	1	0	0	0	1	0.0
CENTR & PERIPH NERVOUS SYSTEM DISORDERS	中枢・末梢神経系障害	17	25	4	0	46	0.7
DIZZINESS	めまい	7	16	1	0	24	0.3
HEADACHE	頭痛	7	6	1	0	14	0.2
TREMOR	振戦	2	3	2	0	7	0.1
PARAESTHESIA	異常感覚	2	1	0	0	3	0.0
GAIT ABNORMAL	歩行異常	0	1	0	0	1	0.0
HYPERKINESIA	運動過多	0	0	1	0	1	0.0
HYPERTONIA	緊張亢進	0	1	0	0	1	0.0
VERTIGO	眩暈	1	0	0	0	1	0.0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	27	20	6	0	53	0.8
INSOMNIA ^{c)}	不眠 (症)	12	12	3	0	27	0.4
ANOREXIA	食欲不振	5	2	1	0	8	0.1
NERVOUSNESS	神経過敏 (症)	2	2	1	0	5	0.1
AGITATION	激越	2	1	1	0	4	0.1
SOMNOLENCE ^{c)}	傾眠	3	1	0	0	4	0.1
ANXIETY	不安	1	1	0	0	2	0.0
HALLUCINATION	幻覚	1	1	0	0	2	0.0
PARONIRIA ^{c)}	魔夢	2	0	0	0	2	0.0
SLEEP DISORDER ^{c)}	睡眠障害	1	1	0	0	2	0.0
AGGRESSIVE REACTION	攻撃的反応	0	0	1	0	1	0.0
CONFUSION	錯乱	0	0	1	0	1	0.0
DREAMING ABNORMAL ^{c)}	異夢	1	0	0	0	1	0.0
RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	呼吸器系障害	1	3	0	0	4	0.1
DYSPNOEA	呼吸困難	0	3	0	0	3	0.0
PHARYNGITIS	咽頭炎	1	0	0	0	1	0.0
SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	皮膚・皮膚付属器障害	21	27	8	0	56	0.8
RASH	発疹	11	10	3	0	24	0.3
PRURITUS	そう痒 (症)	7	8	2	0	17	0.2

発現被験者数、% ; 同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a : 因果関係が「明らかに関連あり」または「多分関連あり」と判定された有害事象を、治験薬に関連した有害事象として集計した。 b : WHO-ART を日本語訳した。 c : 睡眠障害の有害事象の評価被験者数は 6731 名であった。LOFBO-UTI-060 試験の被験者は、質問票を用いたためバイアスが生じる可能性があり除外した。

付表 2.7.4-13 米国安全性解析対象集団における治験薬に関連した
有害事象^{a)}発現状況〔参考資料〕(3/4)

BODY SYSTEM/PREFERRED TERM	器官別分類 ^{b)} /基本語 ^{b)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
SKIN AND APPENDAGES DISORDERS (続き)	皮膚・皮膚付属器障害						
URTICARIA	蕁麻疹	0	6	2	0	8	0.1
PRURITUS GENITAL	陰部そう痒症	3	2	0	0	5	0.1
RASH ERYTHEMATOUS	紅斑性発疹	2	2	1	0	5	0.1
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹性皮疹	0	3	0	0	3	0.0
SWEATING INCREASED	多汗	0	2	1	0	3	0.0
SKIN EXFOLIATION	皮膚剥離	0	1	0	0	1	0.0
RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	抵抗機構障害	14	22	3	0	39	0.6
MONILIASIS GENITAL	生殖器モニリア症	7	11	3	0	21	0.3
MONILIASIS	モニリア症	5	5	0	0	10	0.1
INFECTION FUNGAL	真菌感染 (症)	1	6	0	0	7	0.1
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	0	1	0	0	1	0.0
INFECTION BACTERIAL	細菌感染	1	0	0	0	1	0.0
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	代謝・栄養障害	4	0	1	0	5	0.1
HYPOGLYCAEMIA	低血糖	2	0	0	0	2	0.0
DEHYDRATION	脱水 (症)	0	0	1	0	1	0.0
OEDEMA PERIORBITAL	眼窩周囲浮腫	1	0	0	0	1	0.0
THIRST	口渴	1	0	0	0	1	0.0
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	筋・骨格系障害	2	2	2	0	6	0.1
ARTHRALGIA	関節痛	0	1	0	0	1	0.0
ARTHROSIS	関節症	1	0	0	0	1	0.0
MUSCLE WEAKNESS	筋脱力	0	1	0	0	1	0.0
MYALGIA	筋 (肉) 痛	1	0	0	0	1	0.0
SKELETAL PAIN	骨痛	0	0	1	0	1	0.0
TENDINITIS	腱炎	0	0	1	0	1	0.0
TENDON DISORDER	腱障害	1	0	0	0	1	0.0
HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS	心拍数・心リズム障害	1	1	0	0	2	0.0
PALPITATION	心悸亢進	1	1	0	0	2	0.0
URINARY SYSTEM DISORDERS	泌尿器系障害	2	4	1	0	7	0.1
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	1	1	0	0	2	0.0

発現被験者数、% ; 同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a : 因果関係が「明らかに関連あり」または「多分関連あり」と判定された有害事象を、治験薬に関連した有害事象として集計した。 b : WHO-ARTを日本語訳した。

付表 2.7.4-13 米国安全性解析対象集団における治験薬に関連した
有害事象^{a)}発現状況〔参考資料〕(4/4)

BODY SYSTEM/PREFERRED TERM	器官別分類 ^{b)} /基本語 ^{b)}	米国安全性解析対象集団 (6994名)					
		軽度	中等度	重度	不明	合計	%
URINARY SYSTEM DISORDERS (続き)	泌尿器系障害						
DYSURIA	排尿困難	0	0	1	0	1	0.0
FACE OEDEMA	顔面浮腫	1	0	0	0	1	0.0
NEPHRITIS INTERSTITIAL	間質性腎炎	0	1	0	0	1	0.0
RENAL FUNCTION ABNORMAL	腎機能異常	0	1	0	0	1	0.0
URINE ABNORMAL	尿異常	0	1	0	0	1	0.0
APPLICATION SITE DISORDERS	適応部位障害	11	8	1	0	20	0.3
INJECTION SITE PAIN	注射部疼痛	6	4	1	0	11	0.2
INJECTION SITE REACTION	注射部反応	3	6	0	0	9	0.1
INJECTION SITE INFLAMMATION	注射部炎症	6	0	0	0	6	0.1
REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE^{d)}	女性生殖（器）障害	13	6	0	0	19	0.6
VAGINITIS	膣炎	12	6	0	0	18	0.5
LEUKORRHOEA	白帯下	1	0	0	0	1	0.0
VISION DISORDERS	視覚障害	1	1	0	0	2	0.0
VISION ABNORMAL	視力異常	1	1	0	0	2	0.0
PLATELET, BLEEDING & CLOTTING DISORDERS	血小板・出血凝血障害	0	1	0	0	1	0.0
EPISTAXIS	鼻出血	0	1	0	0	1	0.0
SPECIAL SENSES OTHER, DISORDERS	その他の特殊感覚障害	14	3	0	0	17	0.2
TASTE PERVERSION	味覚倒錯	14	3	0	0	17	0.2
VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS	血管（心臓外）障害	2	0	0	0	2	0.0
PHLEBITIS	静脈炎	2	0	0	0	2	0.0
LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS	肝臓・胆管系障害	0	2	1	0	3	0.0
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	0	2	1	0	3	0.0
WHITE CELL AND RES DISORDERS	白血球・網内系障害	0	2	0	0	2	0.0
GRANULOCYTOPENIA	顆粒球減少（症）	0	2	0	0	2	0.0
LEUKOCYTOSIS	白血球増多（症）	0	1	0	0	1	0.0
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	自律神経系障害	0	1	0	0	1	0.0
VOMITING	嘔吐	0	1	0	0	1	0.0

発現被験者数、%；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：因果関係が「明らかに関連あり」または「多分関連あり」と判定された有害事象を、治験薬に関連した有害事象として集計した。 b：WHO-ARTを日本語訳した。 d：発現率は全女性被験者3424名について求めた。

付表 2.7.4-14 副作用発現状況＜非感染症被験者＞

器官別大分類 ^{a)}	全体			健康成人			腎機能低下者
基本語 ^{a)}	日本 (118 名)	中国 (36 名)	計 (154 名)	日本 (95 名)	中国 (36 名)	計 (131 名)	日本 ^{b)} (23 名)
合計	1(0.8)	1(2.8)	2(1.3)	1(1.1)	1(2.8)	2(1.5)	0
95%信頼区間 ^{c)}	(0.0, 2.5)	(0.0, 8.1)	(0.0, 3.1)	(0.0, 3.1)	(0.0, 8.1)	(0.0, 3.6)	—
胃腸障害	0	1(2.8)	1(0.6)	0	1(2.8)	1(0.8)	0
悪心	0	1(2.8)	1(0.6)	0	1(2.8)	1(0.8)	0
臨床検査	1(0.8)	0	1(0.6)	1(1.1)	0	1(0.8)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	0	1(0.6)	1(1.1)	0	1(0.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	0	1(0.6)	1(1.1)	0	1(0.8)	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : CLcr 正常者を含む。 c : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-15 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（全体）＞（1/6）

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
合計	134 (39.8)	27 (8.0)	0	151 (44.8)	386 (31.0)	66 (5.3)	11 (0.9)	425 (34.1)	520 (32.9)	93 (5.9)	11 (0.7)	576 (36.4)
95%信頼区間 ^{b)}	(34.5, 45.0)	(5.1, 10.9)	－	(39.5, 50.1)	(28.4, 33.6)	(4.1, 6.5)	(0.4, 1.4)	(31.5, 36.8)	(30.6, 35.2)	(4.7, 7.0)	(0.3, 1.1)	(34.0, 38.8)
感染症および寄生虫症	7(2.1)	6(1.8)	0	13(3.9)	13(1.0)	4(0.3)	1(0.1)	18(1.4)	20(1.3)	10(0.6)	1(0.1)	31(2.0)
気管支炎	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
胃腸炎	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
带状疱疹	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
インフルエンザ	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
喉頭炎	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
鼻咽頭炎	5(1.5)	2(0.6)	0	7(2.1)	4(0.3)	0	0	4(0.3)	9(0.6)	2(0.1)	0	11(0.7)
肺結核	0	0	0	0	1(0.1)	2(0.2)	0	3(0.2)	1(0.1)	2(0.1)	0	3(0.2)
扁桃炎	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
結核性胸膜炎	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
上気道感染	0	0	0	0	4(0.3)	1(0.1)	1(0.1)	6(0.5)	4(0.3)	1(0.1)	1(0.1)	6(0.4)
尿路感染	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
口腔ヘルペス	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む）	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.2)	0	2(0.1)	1(0.1)	3(0.2)
再発膀胱癌	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
白血球減少症	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
代謝および栄養障害	3(0.9)	0	0	3(0.9)	15(1.2)	3(0.2)	0	18(1.4)	18(1.1)	3(0.2)	0	21(1.3)
食欲不振	2(0.6)	0	0	2(0.6)	13(1.0)	2(0.2)	0	15(1.2)	15(0.9)	2(0.1)	0	17(1.1)
痛風	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
低カリウム血症	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
食欲減退	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
精神障害	6(1.8)	2(0.6)	0	8(2.4)	30(2.4)	7(0.6)	3(0.2)	40(3.2)	36(2.3)	9(0.6)	3(0.2)	48(3.0)
激越	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
不快気分	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
軽躁	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
初期不眠症	2(0.6)	0	0	2(0.6)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
不眠症	2(0.6)	1(0.3)	0	3(0.9)	26(2.1)	6(0.5)	3(0.2)	35(2.8)	28(1.8)	7(0.4)	3(0.2)	38(2.4)

発現被験者数（％）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 b：正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-15 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（全体）＞（2/6）

器官別大分類 ^{a)}	日本（337名）				中国（1245名）				合計（1582名）			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
精神障害（続き）												
睡眠障害	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
感情不安定	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
睡眠異常	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.1)
神経系障害	24 (7.1)	2 (0.6)	0	26 (7.7)	73 (5.9)	12 (1.0)	1 (0.1)	84 (6.7)	97 (6.1)	14 (0.9)	1 (0.1)	110 (7.0)
浮動性めまい	7(2.1)	2(0.6)	0	9(2.7)	48(3.9)	9(0.7)	1(0.1)	58(4.7)	55(3.5)	11(0.7)	1(0.1)	67(4.2)
体位性めまい	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
味覚異常	3(0.9)	0	0	3(0.9)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	5(0.3)	0	0	5(0.3)
頭痛	10(3.0)	0	0	10(3.0)	13(1.0)	5(0.4)	0	18(1.4)	23(1.5)	5(0.3)	0	28(1.8)
感覚鈍麻	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	3(0.2)	1(0.1)	0	4(0.3)
精神的機能障害	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
傾眠	1(0.3)	0	0	1(0.3)	6(0.5)	0	0	6(0.5)	7(0.4)	0	0	7(0.4)
失神	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
振戦	2(0.6)	0	0	2(0.6)	3(0.2)	2(0.2)	0	5(0.4)	5(0.3)	2(0.1)	0	7(0.4)
睡眠の質低下	0	0	0	0	8(0.6)	1(0.1)	0	9(0.7)	8(0.5)	1(0.1)	0	9(0.6)
眼障害	0	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	2(0.1)	0	3(0.2)
眼乾燥	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
眼部腫脹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
眼瞼浮腫	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
耳および迷路障害	1(0.3)	0	0	1(0.3)	3(0.2)	0	0	3(0.2)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
耳鳴	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
耳不快感	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
心臓障害	3(0.9)	0	0	3(0.9)	6(0.5)	3(0.2)	1(0.1)	10(0.8)	9(0.6)	3(0.2)	1(0.1)	13(0.8)
徐脈	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
動悸	3(0.9)	0	0	3(0.9)	5(0.4)	3(0.2)	1(0.1)	9(0.7)	8(0.5)	3(0.2)	1(0.1)	12(0.8)
血管障害	3(0.9)	0	0	3(0.9)	1(0.1)	2(0.2)	0	3(0.2)	4(0.3)	2(0.1)	0	6(0.4)
高血圧	0	0	0	0	1(0.1)	2(0.2)	0	3(0.2)	1(0.1)	2(0.1)	0	3(0.2)
起立性低血圧	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
ほてり	2(0.6)	0	0	2(0.6)	0	0	0	0	2(0.1)	0	0	2(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6(1.8)	1(0.3)	0	7(2.1)	6(0.5)	1(0.1)	0	7(0.6)	12(0.8)	2(0.1)	0	14(0.9)
喘息	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.1)
息詰まり感	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
咽喉乾燥	0	0	0	0	5(0.4)	0	0	5(0.4)	5(0.3)	0	0	5(0.3)

発現被験者数（％）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-15 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（全体）＞（3/6）

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）												
鼻出血	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
鼻漏	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
上気道の炎症	3(0.9)	0	0	3(0.9)	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)
胃腸障害	39 (11.6)	11 (3.3)	0	47 (13.9)	95 (7.6)	20 (1.6)	3 (0.2)	117 (9.4)	134 (8.5)	31 (2.0)	3 (0.2)	164 (10.4)
腹部不快感	0	0	0	0	4(0.3)	2(0.2)	0	6(0.5)	4(0.3)	2(0.1)	0	6(0.4)
腹部膨満	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	10(0.8)	2(0.2)	0	12(1.0)	11(0.7)	3(0.2)	0	14(0.9)
腹痛	1(0.3)	0	0	1(0.3)	4(0.3)	2(0.2)	0	6(0.5)	5(0.3)	2(0.1)	0	7(0.4)
下腹部痛	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
上腹部痛	2(0.6)	0	0	2(0.6)	7(0.6)	1(0.1)	0	8(0.6)	9(0.6)	1(0.1)	0	10(0.6)
便秘	3(0.9)	0	0	3(0.9)	3(0.2)	0	0	3(0.2)	6(0.4)	0	0	6(0.4)
下痢	15(4.5)	3(0.9)	0	18(5.3)	10(0.8)	2(0.2)	0	12(1.0)	25(1.6)	5(0.3)	0	30(1.9)
口内乾燥	0	0	0	0	10(0.8)	1(0.1)	0	11(0.9)	10(0.6)	1(0.1)	0	11(0.7)
消化不良	4(1.2)	2(0.6)	0	6(1.8)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	5(0.3)	2(0.1)	0	7(0.4)
おくび	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
鼓腸	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
排便回数増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
胃腸障害	0	0	0	0	5(0.4)	1(0.1)	0	6(0.5)	5(0.3)	1(0.1)	0	6(0.4)
歯肉腫脹	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
イレウス	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
悪心	12(3.6)	4(1.2)	0	16(4.7)	33(2.7)	7(0.6)	2(0.2)	42(3.4)	45(2.8)	11(0.7)	2(0.1)	58(3.7)
胃不快感	4(1.2)	2(0.6)	0	6(1.8)	9(0.7)	1(0.1)	0	10(0.8)	13(0.8)	3(0.2)	0	16(1.0)
嘔吐	7(2.1)	4(1.2)	0	11(3.3)	5(0.4)	8(0.6)	2(0.2)	15(1.2)	12(0.8)	12(0.8)	2(0.1)	26(1.6)
舌乾燥	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
心窩部不快感	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
肝胆道系障害	0	1(0.3)	0	1(0.3)	13(1.0)	2(0.2)	0	15(1.2)	13(0.8)	3(0.2)	0	16(1.0)
肝機能異常	0	0	0	0	13(1.0)	2(0.2)	0	15(1.2)	13(0.8)	2(0.1)	0	15(0.9)
肝障害	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	9(2.7)	1(0.3)	0	10(3.0)	12(1.0)	11(0.9)	0	23(1.8)	21(1.3)	12(0.8)	0	33(2.1)
薬疹	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.1)
紅斑	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
皮下出血	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
多汗症	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
そう痒症	2(0.6)	0	0	2(0.6)	5(0.4)	5(0.4)	0	10(0.8)	7(0.4)	5(0.3)	0	12(0.8)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-15 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（全体）＞（4/6）

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
皮膚および皮下組織障害（続き）												
発疹	5(1.5)	1(0.3)	0	6(1.8)	6(0.5)	4(0.3)	0	10(0.8)	11(0.7)	5(0.3)	0	16(1.0)
全身性皮疹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	1(0.3)	0	0	1(0.3)	3(0.2)	2(0.2)	0	5(0.4)	4(0.3)	2(0.1)	0	6(0.4)
背部痛	1(0.3)	0	0	1(0.3)	3(0.2)	0	0	3(0.2)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
関節腫脹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
筋痙縮	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
筋力低下	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	2(0.1)	1(0.1)	0	3(0.2)
筋骨格痛	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
筋痛	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
四肢痛	0	0	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	4(0.3)	2(0.1)	2(0.1)	0	4(0.3)
腎および尿路障害												
アルブミン尿	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
排尿困難	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
血尿	0	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.1)
尿意切迫	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
乏尿	0	0	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)
頻尿	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
腎機能障害	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
生殖系および乳房障害												
亀頭包皮炎症	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	2(0.1)	1(0.1)	0	3(0.2)
月経障害	0	0	0	0	1(0.1) ^{c)}	0	0	1(0.1) ^{c)}	1(0.1) ^{c)}	0	0	1(0.1) ^{c)}
性器分泌物	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
全身障害および投与局所様態												
無力症	0	0	0	0	13(1.0)	0	0	13(1.0)	13(0.8)	0	0	13(0.8)
胸部不快感	1(0.3)	0	0	1(0.3)	3(0.2)	2(0.2)	0	5(0.4)	4(0.3)	2(0.1)	0	6(0.4)
悪寒	2(0.6)	0	0	2(0.6)	0	0	0	0	2(0.1)	0	0	2(0.1)
疲労	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
異常感	2(0.6)	1(0.3)	0	3(0.9)	0	0	0	0	2(0.1)	1(0.1)	0	3(0.2)
熱感	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
局所腫脹	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
倦怠感	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
末梢性浮腫	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 c：発現率は全女性被験者 861 名、中国女性被験者 705 名について求めた。

付表 2.7.4-15 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（全体）＞（5/6）

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
全身障害および投与局所様態（続き）												
口渇	2(0.6)	0	0	2(0.6)	0	0	0	0	2(0.1)	0	0	2(0.1)
臨床検査	60 (17.8)	1 (0.3)	0	60 (17.8)	195 (15.7)	8 (0.6)	0	200 (16.1)	255 (16.1)	9 (0.6)	0	260 (16.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9(2.7)	1(0.3)	0	10(3.0)	22(1.8)	1(0.1)	0	23(1.8)	31(2.0)	2(0.1)	0	33(2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8(2.4)	1(0.3)	0	9(2.7)	17(1.4)	1(0.1)	0	18(1.4)	25(1.6)	2(0.1)	0	27(1.7)
好塩基球数増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血中ビリルビン増加	3(0.9)	0	0	3(0.9)	8(0.6)	0	0	8(0.6)	11(0.7)	0	0	11(0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6(1.8)	0	0	6(1.8)	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	2(0.2)	1(0.1)	0	3(0.2)	2(0.1)	1(0.1)	0	3(0.2)
血中ブドウ糖減少	1(0.3)	0	0	1(0.3)	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}
血中ブドウ糖増加	1(0.3)	0	0	1(0.3)	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}	― ^{d)}
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	26(2.1)	0	0	26(2.1)	26(1.6)	0	0	26(1.6)
血中カリウム増加	3(0.9)	0	0	3(0.9)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
血中尿素減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血中尿素増加	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
血中尿酸増加 ^{e)}	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
好酸球数減少	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
好酸球数増加	20(5.9)	0	0	20(5.9)	10(0.8)	0	0	10(0.8)	30(1.9)	0	0	30(1.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(1.5)	1(0.3)	0	6(1.8)	5(0.4)	0	0	5(0.4)	10(0.6)	1(0.1)	0	11(0.7)
尿中ブドウ糖陽性	4(1.2)	0	0	4(1.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	6(0.4)	0	0	6(0.4)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
尿中血陽性 ^{f)}	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
ヘモグロビン増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
リンパ球数減少	0	0	0	0	4(0.3)	0	0	4(0.3)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
リンパ球数増加	0	0	0	0	4(0.3)	0	0	4(0.3)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
単球数減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
単球数増加	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
好中球数減少	1(0.3)	0	0	1(0.3)	14(1.1)	0	0	14(1.1)	15(0.9)	0	0	15(0.9)
好中球数増加	0	0	0	0	6(0.5)	0	0	6(0.5)	6(0.4)	0	0	6(0.4)
血小板数減少	0	0	0	0	17(1.4)	2(0.2)	0	19(1.5)	17(1.1)	2(0.1)	0	19(1.2)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 d：血中クレアチンホスホキナーゼ、血中ブドウ糖については、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。 e：尿酸については、感染症被験者における試験では検査項目として設定しなかった。 f：尿中血については、中国第 III 相試験および日本 UTI 第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-15 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（全体）＞（6/6）

器官別大分類 ^{a)}	日本（337名）				中国（1245名）				合計（1582名）			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
臨床検査（続き）												
赤血球数減少	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
白血球数減少	7(2.1)	0	0	7(2.1)	50(4.0)	3(0.2)	0	53(4.3)	57(3.6)	3(0.2)	0	60(3.8)
白血球数増加	1(0.3)	0	0	1(0.3)	8(0.6)	0	0	8(0.6)	9(0.6)	0	0	9(0.6)
血中ビリルビン減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血小板数増加	1(0.3)	0	0	1(0.3)	17(1.4)	0	0	17(1.4)	18(1.1)	0	0	18(1.1)
好塩基球百分率増加	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
好酸球百分率増加	0	0	0	0	4(0.3)	0	0	4(0.3)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
好中球百分率減少	0	0	0	0	5(0.4)	0	0	5(0.4)	5(0.3)	0	0	5(0.3)
好中球百分率増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
単球百分率増加	0	0	0	0	2(0.2)	1(0.1)	0	3(0.2)	2(0.1)	1(0.1)	0	3(0.2)
リンパ球百分率減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
リンパ球百分率増加	0	0	0	0	8(0.6)	0	0	8(0.6)	8(0.5)	0	0	8(0.5)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	7(0.6)	0	0	7(0.6)	7(0.4)	0	0	7(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.6)	0	0	2(0.6)	3(0.2)	0	0	3(0.2)	5(0.3)	0	0	5(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.3)	2(0.6)	0	3(0.9)	0	1(0.1)	2(0.2)	3(0.2)	1(0.1)	3(0.2)	2(0.1)	6(0.4)
節足動物刺傷	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
第2度熱傷	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
顔面骨折	0	0	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)
大腿骨折	0	0	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)
手骨折	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
関節捻挫	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
軟部組織損傷	0	0	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-16 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞（1/5）

器官別大分類 ^{a)}	日本（152名）				中国（883名）				合計（1035名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
合計	83 (54.6)	11 (7.2)	0	90 (59.2)	293 (33.2)	57 (6.5)	4 (0.5)	322 (36.5)	376 (36.3)	68 (6.6)	4 (0.4)	412 (39.8)
95%信頼区間 ^{b)}	(46.7, 62.5)	(3.1, 11.4)	—	(51.4, 67.0)	(30.1, 36.3)	(4.8, 8.1)	(0.0, 0.9)	(33.3, 39.6)	(33.4, 39.3)	(5.1, 8.1)	(0.0, 0.8)	(36.8, 42.8)
感染症および寄生虫症	3(2.0)	2(1.3)	0	5(3.3)	11(1.2)	4(0.5)	0	15(1.7)	14(1.4)	6(0.6)	0	20(1.9)
気管支炎	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
喉頭炎	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
鼻咽頭炎	1(0.7)	1(0.7)	0	2(1.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)	4(0.4)	1(0.1)	0	5(0.5)
肺結核	0	0	0	0	1(0.1)	2(0.2)	0	3(0.3)	1(0.1)	2(0.2)	0	3(0.3)
扁桃炎	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
結核性胸膜炎	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
上気道感染	0	0	0	0	3(0.3)	1(0.1)	0	4(0.5)	3(0.3)	1(0.1)	0	4(0.4)
尿路感染	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
口腔ヘルペス	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.2)
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	2(0.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
白血球減少症	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
代謝および栄養障害	1(0.7)	0	0	1(0.7)	13(1.5)	3(0.3)	0	16(1.8)	14(1.4)	3(0.3)	0	17(1.6)
食欲不振	1(0.7)	0	0	1(0.7)	11(1.2)	2(0.2)	0	13(1.5)	12(1.2)	2(0.2)	0	14(1.4)
痛風	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
低カリウム血症	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
代謝性アルカローシス	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
精神障害	4(2.6)	2(1.3)	0	6(3.9)	28(3.2)	7(0.8)	0	35(4.0)	32(3.1)	9(0.9)	0	41(4.0)
激越	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
不快気分	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
軽躁	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
初期不眠症	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
不眠症	2(1.3)	1(0.7)	0	3(2.0)	25(2.8)	6(0.7)	0	31(3.5)	27(2.6)	7(0.7)	0	34(3.3)
睡眠障害	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
感情不安定	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
睡眠異常	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 b：正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-16 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞（2/5）

器官別大分類 ^{a)}	日本（152 名）				中国（883 名）				合計（1035 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
神経系障害	21 (13.8)	0	0	21 (13.8)	52 (5.9)	11 (1.2)	1 (0.1)	62 (7.0)	73 (7.1)	11 (1.1)	1 (0.1)	83 (8.0)
浮動性めまい	4(2.6)	0	0	4(2.6)	33(3.7)	8(0.9)	1(0.1)	42(4.8)	37(3.6)	8(0.8)	1(0.1)	46(4.4)
体位性めまい	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
味覚異常	3(2.0)	0	0	3(2.0)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	5(0.5)	0	0	5(0.5)
頭痛	10(6.6)	0	0	10(6.6)	10(1.1)	5(0.6)	0	15(1.7)	20(1.9)	5(0.5)	0	25(2.4)
感覚鈍麻	1(0.7)	0	0	1(0.7)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
精神的機能障害	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
傾眠	1(0.7)	0	0	1(0.7)	3(0.3)	0	0	3(0.3)	4(0.4)	0	0	4(0.4)
失神	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
振戦	2(1.3)	0	0	2(1.3)	3(0.3)	2(0.2)	0	5(0.6)	5(0.5)	2(0.2)	0	7(0.7)
睡眠の質低下	0	0	0	0	4(0.5)	1(0.1)	0	5(0.6)	4(0.4)	1(0.1)	0	5(0.5)
眼障害	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)
眼乾燥	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
眼部腫脹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
耳および迷路障害	1(0.7)	0	0	1(0.7)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
耳鳴	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
耳不快感	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
心臓障害	2(1.3)	0	0	2(1.3)	4(0.5)	2(0.2)	1(0.1)	7(0.8)	6(0.6)	2(0.2)	1(0.1)	9(0.9)
動悸	2(1.3)	0	0	2(1.3)	4(0.5)	2(0.2)	1(0.1)	7(0.8)	6(0.6)	2(0.2)	1(0.1)	9(0.9)
血管障害	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	2(0.2)	0	2(0.2)	1(0.1)	2(0.2)	0	3(0.3)
高血圧	0	0	0	0	0	2(0.2)	0	2(0.2)	0	2(0.2)	0	2(0.2)
ほてり	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(2.6)	0	0	4(2.6)	5(0.6)	0	0	5(0.6)	9(0.9)	0	0	9(0.9)
喘息	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
咽喉乾燥	0	0	0	0	4(0.5)	0	0	4(0.5)	4(0.4)	0	0	4(0.4)
鼻出血	1(0.7)	0	0	1(0.7)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
鼻漏	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
上気道の炎症	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
胃腸障害	25 (16.4)	6 (3.9)	0	30 (19.7)	68 (7.7)	14 (1.6)	1 (0.1)	82 (9.3)	93 (9.0)	20 (1.9)	1 (0.1)	112 (10.8)
腹部不快感	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
腹部膨満	1(0.7)	1(0.7)	0	2(1.3)	6(0.7)	1(0.1)	0	7(0.8)	7(0.7)	2(0.2)	0	9(0.9)
腹痛	1(0.7)	0	0	1(0.7)	3(0.3)	2(0.2)	0	5(0.6)	4(0.4)	2(0.2)	0	6(0.6)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-16 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞（3/5）

器官別大分類 ^{a)}	日本（152 名）				中国（883 名）				合計（1035 名）				
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	
胃腸障害（続き）													
下腹部痛	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	
上腹部痛	2(1.3)	0	0	2(1.3)	7(0.8)	1(0.1)	0	8(0.9)	9(0.9)	1(0.1)	0	10(1.0)	
便秘	2(1.3)	0	0	2(1.3)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	4(0.4)	0	0	4(0.4)	
下痢	8(5.3)	1(0.7)	0	9(5.9)	8(0.9)	2(0.2)	0	10(1.1)	16(1.5)	3(0.3)	0	19(1.8)	
口内乾燥	0	0	0	0	7(0.8)	0	0	7(0.8)	7(0.7)	0	0	7(0.7)	
消化不良	1(0.7)	1(0.7)	0	2(1.3)	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	
おくび	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	
排便回数増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)	
胃腸障害	0	0	0	0	5(0.6)	1(0.1)	0	6(0.7)	5(0.5)	1(0.1)	0	6(0.6)	
歯肉腫脹	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	
悪心	12(7.9)	2(1.3)	0	14(9.2)	21(2.4)	5(0.6)	1(0.1)	27(3.1)	33(3.2)	7(0.7)	1(0.1)	41(4.0)	
胃不快感	3(2.0)	2(1.3)	0	5(3.3)	8(0.9)	1(0.1)	0	9(1.0)	11(1.1)	3(0.3)	0	14(1.4)	
嘔吐	6(3.9)	3(2.0)	0	9(5.9)	3(0.3)	6(0.7)	0	9(1.0)	9(0.9)	9(0.9)	0	18(1.7)	
舌乾燥	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	
肝胆道系障害	0	1(0.7)	0	1(0.7)	12(1.4)	2(0.2)	0	14(1.6)	12(1.2)	3(0.3)	0	15(1.4)	
肝機能異常	0	0	0	0	12(1.4)	2(0.2)	0	14(1.6)	12(1.2)	2(0.2)	0	14(1.4)	
肝障害	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	
皮膚および皮下組織障害	5(3.3)	0	0	5(3.3)	10(1.1)	11(1.2)	0	21(2.4)	15(1.4)	11(1.1)	0	26(2.5)	
薬疹	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	
紅斑	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	
多汗症	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	
そう痒症	1(0.7)	0	0	1(0.7)	3(0.3)	5(0.6)	0	8(0.9)	4(0.4)	5(0.5)	0	9(0.9)	
発疹	3(2.0)	0	0	3(2.0)	6(0.7)	4(0.5)	0	10(1.1)	9(0.9)	4(0.4)	0	13(1.3)	
全身性皮疹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	
筋骨格系および結合組織障害	2(1.3)	0	0	2(1.3)	8(0.9)	3(0.3)	0	11(1.2)	10(1.0)	3(0.3)	0	13(1.3)	
関節痛	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	
背部痛	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)	
関節腫脹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	
筋痙縮	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	
筋力低下	1(0.7)	0	0	1(0.7)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	
筋痛	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	
四肢痛	0	0	0	0	1(0.1)	2(0.2)	0	3(0.3)	1(0.1)	2(0.2)	0	3(0.3)	

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-16 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞（4/5）

器官別大分類 ^{a)}	日本（152 名）				中国（883 名）				合計（1035 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
腎および尿路障害	1(0.7)	0	0	1(0.7)	5(0.6)	0	0	5(0.6)	6(0.6)	0	0	6(0.6)
アルブミン尿	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
排尿困難	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
尿意切迫	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
頻尿	1(0.7)	0	0	1(0.7)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
腎機能障害	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
月経障害	0	0	0	0	1(0.3) ^{c)}	0	0	1(0.3) ^{c)}	1(0.2) ^{c)}	0	0	1(0.2) ^{c)}
全身障害および投与局所様態	5(3.3)	0	0	5(3.3)	13(1.5)	1(0.1)	0	14(1.6)	18(1.7)	1(0.1)	0	19(1.8)
無力症	0	0	0	0	9(1.0)	0	0	9(1.0)	9(0.9)	0	0	9(0.9)
胸部不快感	1(0.7)	0	0	1(0.7)	2(0.2)	1(0.1)	0	3(0.3)	3(0.3)	1(0.1)	0	4(0.4)
悪寒	2(1.3)	0	0	2(1.3)	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)
疲労	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
異常感	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
末梢性浮腫	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
口渇	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
臨床検査	41 (27.0)	0	0	41 (27.0)	145 (16.4)	7 (0.8)	0	149 (16.9)	186 (18.0)	7 (0.7)	0	190 (18.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8(5.3)	0	0	8(5.3)	15(1.7)	1(0.1)	0	16(1.8)	23(2.2)	1(0.1)	0	24(2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(4.6)	0	0	7(4.6)	11(1.2)	1(0.1)	0	12(1.4)	18(1.7)	1(0.1)	0	19(1.8)
好塩基球数増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血中ビリルビン増加	2(1.3)	0	0	2(1.3)	8(0.9)	0	0	8(0.9)	10(1.0)	0	0	10(1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.7)	0	0	1(0.7)	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	2(0.2)	1(0.1)	0	3(0.3)	2(0.2)	1(0.1)	0	3(0.3)
血中ブドウ糖減少	1(0.7)	0	0	1(0.7)	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	12(1.4)	0	0	12(1.4)	12(1.2)	0	0	12(1.2)
血中カリウム増加	2(1.3)	0	0	2(1.3)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
血中尿素減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血中尿素増加	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
血中尿酸増加 ^{e)}	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
好酸球数減少	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
好酸球数増加	16 (10.5)	0	0	16 (10.5)	10 (1.1)	0	0	10 (1.1)	26 (2.5)	0	0	26 (2.5)

発現被験者数 (%) ; 同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a: MedDRA/J V.10.0 c: 発現率は女性呼吸器感染症被験者 446 名、中国女性呼吸器感染症被験者 372 名について求めた。d: 血中クレアチンホスホキナーゼ、血中ブドウ糖については、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。 e: 尿酸については、感染症被験者における試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-16 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞（5/5）

器官別大分類 ^{a)}	日本（152 名）				中国（883 名）				合計（1035 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
臨床検査（続き）												
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(2.6)	0	0	4(2.6)	5(0.6)	0	0	5(0.6)	9(0.9)	0	0	9(0.9)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
尿中血陽性 ^{g)}	2(1.3)	0	0	2(1.3)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	4(0.4)	0	0	4(0.4)
ヘモグロビン増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
リンパ球数減少	0	0	0	0	4(0.5)	0	0	4(0.5)	4(0.4)	0	0	4(0.4)
リンパ球数増加	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
単球数減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
単球数増加	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
好中球数減少	1(0.7)	0	0	1(0.7)	7(0.8)	0	0	7(0.8)	8(0.8)	0	0	8(0.8)
好中球数増加	0	0	0	0	6(0.7)	0	0	6(0.7)	6(0.6)	0	0	6(0.6)
血小板数減少	0	0	0	0	15(1.7)	2(0.2)	0	17(1.9)	15(1.4)	2(0.2)	0	17(1.6)
赤血球数減少	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
白血球数減少	4(2.6)	0	0	4(2.6)	39(4.4)	3(0.3)	0	42(4.8)	43(4.2)	3(0.3)	0	46(4.4)
白血球数増加	1(0.7)	0	0	1(0.7)	7(0.8)	0	0	7(0.8)	8(0.8)	0	0	8(0.8)
血中ビリルビン減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血小板数増加	1(0.7)	0	0	1(0.7)	15(1.7)	0	0	15(1.7)	16(1.5)	0	0	16(1.5)
好塩基球百分率増加	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
好酸球百分率増加	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
好中球百分率減少	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
好中球百分率増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
単球百分率増加	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
リンパ球百分率減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
リンパ球百分率増加	0	0	0	0	6(0.7)	0	0	6(0.7)	6(0.6)	0	0	6(0.6)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	4(0.5)	0	0	4(0.5)	4(0.4)	0	0	4(0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.7)	1(0.7)	0	2(1.3)	0	1(0.1)	2(0.2)	3(0.3)	1(0.1)	2(0.2)	2(0.2)	5(0.5)
節足動物刺傷	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
顔面骨折	0	0	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)
手骨折	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
関節捻挫	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
軟部組織損傷	0	0	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a : MedDRA/J V.10.0 f : 尿中血については、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-17 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（尿路感染症）＞（1/4）

器官別大分類 ^{a)}	日本（185 名）				中国（362 名）				合計（547 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
合計	51 (27.6)	16 (8.6)	0	61 (33.0)	93 (25.7)	9 (2.5)	7 (1.9)	103 (28.5)	144 (26.3)	25 (4.6)	7 (1.3)	164 (30.0)
95%信頼区間 ^{b)}	(21.1, 34.0)	(4.6, 12.7)	-	(26.2, 39.7)	(21.2, 30.2)	(0.9, 4.1)	(0.5, 3.4)	(23.8, 33.1)	(22.6, 30.0)	(2.8, 6.3)	(0.3, 2.2)	(26.1, 33.8)
感染症および寄生虫症	4(2.2)	4(2.2)	0	8(4.3)	2(0.6)	0	1(0.3)	3(0.8)	6(1.1)	4(0.7)	1(0.2)	11(2.0)
胃腸炎	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)
带状疱疹	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)
インフルエンザ	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)
鼻咽頭炎	4(2.2)	1(0.5)	0	5(2.7)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	5(0.9)	1(0.2)	0	6(1.1)
上気道感染	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	2(0.6)	1(0.2)	0	1(0.2)	2(0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)
再発膀胱癌	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)
代謝および栄養障害	2(1.1)	0	0	2(1.1)	2(0.6)	0	0	2(0.6)	4(0.7)	0	0	4(0.7)
食欲不振	1(0.5)	0	0	1(0.5)	2(0.6)	0	0	2(0.6)	3(0.5)	0	0	3(0.5)
食欲減退	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
精神障害	2(1.1)	0	0	2(1.1)	2(0.6)	0	3(0.8)	5(1.4)	4(0.7)	0	3(0.5)	7(1.3)
初期不眠症	2(1.1)	0	0	2(1.1)	0	0	0	0	2(0.4)	0	0	2(0.4)
不眠症	0	0	0	0	1(0.3)	0	3(0.8)	4(1.1)	1(0.2)	0	3(0.5)	4(0.7)
睡眠異常	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
神経系障害	3(1.6)	2(1.1)	0	5(2.7)	21(5.8)	1(0.3)	0	22(6.1)	24(4.4)	3(0.5)	0	27(4.9)
浮動性めまい	3(1.6)	2(1.1)	0	5(2.7)	15(4.1)	1(0.3)	0	16(4.4)	18(3.3)	3(0.5)	0	21(3.8)
頭痛	0	0	0	0	3(0.8)	0	0	3(0.8)	3(0.5)	0	0	3(0.5)
感覚鈍麻	0	1(0.5)	0	1(0.5)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0	2(0.4)
傾眠	0	0	0	0	3(0.8)	0	0	3(0.8)	3(0.5)	0	0	3(0.5)
睡眠の質低下	0	0	0	0	4(1.1)	0	0	4(1.1)	4(0.7)	0	0	4(0.7)
眼障害	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)
眼瞼浮腫	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)
耳および迷路障害	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
耳鳴	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
心臓障害	1(0.5)	0	0	1(0.5)	2(0.6)	1(0.3)	0	3(0.8)	3(0.5)	1(0.2)	0	4(0.7)
徐脈	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 b：正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-17 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（尿路感染症）＞（2/4）

器官別大分類 ^{a)}	日本（185 名）				中国（362 名）				合計（547 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
心臓障害（続き）												
動悸	1(0.5)	0	0	1(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	2(0.4)	1(0.2)	0	3(0.5)
血管障害	2(1.1)	0	0	2(1.1)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	3(0.5)	0	0	3(0.5)
高血圧	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
起立性低血圧	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
ほてり	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(1.1)	1(0.5)	0	3(1.6)	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	3(0.5)	2(0.4)	0	5(0.9)
喘息	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)
息詰まり感	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	1(0.2)	0	1(0.2)
咽喉乾燥	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
上気道の炎症	2(1.1)	0	0	2(1.1)	0	0	0	0	2(0.4)	0	0	2(0.4)
胃腸障害	14(7.6)	5(2.7)	0	17(9.2)	27(7.5)	6(1.7)	2(0.6)	35(9.7)	41(7.5)	11(2.0)	2(0.4)	52(9.5)
腹部不快感	0	0	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	4(1.1)	2(0.4)	2(0.4)	0	4(0.7)
腹部膨満	0	0	0	0	4(1.1)	1(0.3)	0	5(1.4)	4(0.7)	1(0.2)	0	5(0.9)
腹痛	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
下腹部痛	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
便秘	1(0.5)	0	0	1(0.5)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
下痢	7(3.8)	2(1.1)	0	9(4.9)	2(0.6)	0	0	2(0.6)	9(1.6)	2(0.4)	0	11(2.0)
口内乾燥	0	0	0	0	3(0.8)	1(0.3)	0	4(1.1)	3(0.5)	1(0.2)	0	4(0.7)
消化不良	3(1.6)	1(0.5)	0	4(2.2)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	4(0.7)	1(0.2)	0	5(0.9)
おくび	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
鼓腸	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
歯肉腫脹	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
イレウス	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)
悪心	0	2(1.1)	0	2(1.1)	12(3.3)	2(0.6)	1(0.3)	15(4.1)	12(2.2)	4(0.7)	1(0.2)	17(3.1)
胃不快感	1(0.5)	0	0	1(0.5)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
嘔吐	1(0.5)	1(0.5)	0	2(1.1)	2(0.6)	2(0.6)	2(0.6)	6(1.7)	3(0.5)	3(0.5)	2(0.4)	8(1.5)
心窩部不快感	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
肝機能異常	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
皮膚および皮下組織障害	4(2.2)	1(0.5)	0	5(2.7)	2(0.6)	0	0	2(0.6)	6(1.1)	1(0.2)	0	7(1.3)
皮下出血	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
そう痒症	1(0.5)	0	0	1(0.5)	2(0.6)	0	0	2(0.6)	3(0.5)	0	0	3(0.5)
発疹	2(1.1)	1(0.5)	0	3(1.6)	0	0	0	0	2(0.4)	1(0.2)	0	3(0.5)

発現被験者数（％）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a : MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-17 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（尿路感染症）＞（3/4）

器官別大分類 ^{a)}	日本（185 名）				中国（362 名）				合計（547 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
筋骨格系および結合組織障害	2(1.1)	0	0	2(1.1)	3(0.8)	3(0.8)	0	6(1.7)	5(0.9)	3(0.5)	0	8(1.5)
関節痛	1(0.5)	0	0	1(0.5)	1(0.3)	2(0.6)	0	3(0.8)	2(0.4)	2(0.4)	0	4(0.7)
背部痛	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
筋力低下	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	1(0.2)	0	1(0.2)
筋骨格痛	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
四肢痛	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
腎および尿路障害	0	1(0.5)	0	1(0.5)	1(0.3)	0	1(0.3)	2(0.6)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	3(0.5)
血尿	0	1(0.5)	0	1(0.5)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0	2(0.4)
乏尿	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.2)	1(0.2)
生殖系および乳房障害	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0	2(0.4)
亀頭包皮炎	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
性器分泌物	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	1(0.2)	0	1(0.2)
全身障害および投与局所様態	4(2.2)	1(0.5)	0	5(2.7)	8(2.2)	1(0.3)	0	9(2.5)	12(2.2)	2(0.4)	0	14(2.6)
無力症	0	0	0	0	4(1.1)	0	0	4(1.1)	4(0.7)	0	0	4(0.7)
胸部不快感	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	1(0.2)	1(0.2)	0	2(0.4)
異常感	1(0.5)	1(0.5)	0	2(1.1)	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	2(0.4)
熱感	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
局所腫脹	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
倦怠感	1(0.5)	0	0	1(0.5)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
末梢性浮腫	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
口渇	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
臨床検査	19 (10.3)	1 (0.5)	0	19 (10.3)	50 (13.8)	1 (0.3)	0	51 (14.1)	69 (12.6)	2 (0.4)	0	70 (12.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	1(0.5)	0	2(1.1)	7(1.9)	0	0	7(1.9)	8(1.5)	1(0.2)	0	9(1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	1(0.5)	0	2(1.1)	6(1.7)	0	0	6(1.7)	7(1.3)	1(0.2)	0	8(1.5)
血中ビリルビン増加	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5(2.7)	0	0	5(2.7)	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}
血中ブドウ糖増加	1(0.5)	0	0	1(0.5)	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	14(3.9)	0	0	14(3.9)	14(2.6)	0	0	14(2.6)
血中カリウム増加	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
好酸球数増加	4(2.2)	0	0	4(2.2)	0	0	0	0	4(0.7)	0	0	4(0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	1(0.5)	0	2(1.1)	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	2(0.4)
尿中ブドウ糖陽性	4(2.2)	0	0	4(2.2)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	5(0.9)	0	0	5(0.9)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 c：血中クレアチンホスホキナーゼ、血中ブドウ糖については、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-17 重症度別の有害事象発現状況＜感染症被験者（尿路感染症）＞（4/4）

器官別大分類 ^{a)}	日本（185 名）				中国（362 名）				合計（547 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
臨床検査（続き）												
リンパ球数増加	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
好中球数減少	0	0	0	0	7(1.9)	0	0	7(1.9)	7(1.3)	0	0	7(1.3)
血小板数減少	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
白血球数減少	3(1.6)	0	0	3(1.6)	11(3.0)	0	0	11(3.0)	14(2.6)	0	0	14(2.6)
白血球数増加	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
血小板数増加	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
好酸球百分率増加	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
好中球百分率減少	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
単球百分率増加	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	1(0.2)	0	1(0.2)
リンパ球百分率増加	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	3(0.8)	0	0	3(0.8)	3(0.5)	0	0	3(0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.5)	0	0	1(0.5)	3(0.8)	0	0	3(0.8)	4(0.7)	0	0	4(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)
第2度熱傷	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-18 重症度別の有害事象発現状況＜非感染症被験者（全体）＞

器官別大分類 ^{a)}	日本（118名）				中国（36名）				合計（154名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
合計	6(5.1)	2(1.7)	0	8(6.8)	4(11.1)	0	0	4(11.1)	10(6.5)	2(1.3)	0	12(7.8)
95%信頼区間 ^{b)}	(1.1, 9.0)	(0.0, 4.0)	—	(2.2, 11.3)	(0.8, 21.4)	—	—	(0.8, 21.4)	(2.6, 10.4)	(0.0, 3.1)	—	(3.6, 12.0)
感染症および寄生虫症	1(0.8)	1(0.8)	0	2(1.7)	1(2.8)	0	0	1(2.8)	2(1.3)	1(0.6)	0	3(1.9)
単純ヘルペス	1(0.8)	0	0	1(0.8)	1(2.8)	0	0	1(2.8)	2(1.3)	0	0	2(1.3)
歯膿瘍	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.6)	0	1(0.6)
胃腸障害	1(0.8)	2(1.7)	0	3(2.5)	1(2.8)	0	0	1(2.8)	2(1.3)	2(1.3)	0	4(2.6)
大腸炎	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.6)	0	1(0.6)
下痢	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.6)
悪心	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	1(0.6)	0	0	1(0.6)
歯周炎	0	1(0.8)	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	1(0.6)	0	1(0.6)
臨床検査	4(3.4)	0	0	4(3.4)	2(5.6)	0	0	2(5.6)	6(3.9)	0	0	6(3.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	1(0.6)	0	0	1(0.6)
血中インスリン増加	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.6)
血圧低下	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.6)
血中尿素増加	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	1(0.6)	0	0	1(0.6)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.6)
白血球数減少	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	1(0.6)	0	0	1(0.6)
尿中蛋白陽性	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.6)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 b：正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-19 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（全体）＞（1/5）

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
合計	83 (24.6)	14 (4.2)	0	93 (27.6)	334 (26.8)	50 (4.0)	7 (0.6)	367 (29.5)	417 (26.4)	64 (4.0)	7 (0.4)	460 (29.1)
95%信頼区間 ^{b)}	(20.0, 29.2)	(2.0, 6.3)	(0.0, 0.0)	(22.8, 32.4)	(24.4, 29.3)	(2.9, 5.1)	(0.1, 1.0)	(26.9, 32.0)	(24.2, 28.5)	(3.1, 5.0)	(0.1, 0.8)	(26.8, 31.3)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
尿路感染	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
白血球減少症	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
代謝および栄養障害	2(0.6)	0	0	2(0.6)	12(1.0)	2(0.2)	0	14(1.1)	14(0.9)	2(0.1)	0	16(1.0)
食欲不振	1(0.3)	0	0	1(0.3)	12(1.0)	2(0.2)	0	14(1.1)	13(0.8)	2(0.1)	0	15(0.9)
食欲減退	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
精神障害	4(1.2)	1(0.3)	0	5(1.5)	29(2.3)	7(0.6)	3(0.2)	39(3.1)	33(2.1)	8(0.5)	3(0.2)	44(2.8)
激越	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
初期不眠症	2(0.6)	0	0	2(0.6)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
不眠症	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	26(2.1)	6(0.5)	3(0.2)	35(2.8)	27(1.7)	7(0.4)	3(0.2)	37(2.3)
感情不安定	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
睡眠異常	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.1)
神経系障害	15(4.5)	2(0.6)	0	17(5.0)	64(5.1)	11(0.9)	1(0.1)	75(6.0)	79(5.0)	13(0.8)	1(0.1)	92(5.8)
浮動性めまい	4(1.2)	2(0.6)	0	6(1.8)	43(3.5)	9(0.7)	1(0.1)	53(4.3)	47(3.0)	11(0.7)	1(0.1)	59(3.7)
味覚異常	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
頭痛	8(2.4)	0	0	8(2.4)	10(0.8)	5(0.4)	0	15(1.2)	18(1.1)	5(0.3)	0	23(1.5)
感覚鈍麻	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	3(0.2)	1(0.1)	0	4(0.3)
精神的機能障害	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
傾眠	0	0	0	0	6(0.5)	0	0	6(0.5)	6(0.4)	0	0	6(0.4)
失神	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
振戦	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	2(0.1)	1(0.1)	0	3(0.2)
睡眠の質低下	0	0	0	0	7(0.6)	1(0.1)	0	8(0.6)	7(0.4)	1(0.1)	0	8(0.5)
眼障害	0	1(0.3)	0	1(0.3)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	2(0.1)	0	3(0.2)
眼乾燥	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
眼部腫脹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
眼瞼浮腫	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
耳および迷路障害	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
耳鳴	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
耳不快感	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)

発現被験者数（％）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 b：正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-19 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（全体）＞（2/5）

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
心臓障害	1(0.3)	0	0	1(0.3)	6(0.5)	2(0.2)	1(0.1)	9(0.7)	7(0.4)	2(0.1)	1(0.1)	10(0.6)
徐脈	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
動悸	1(0.3)	0	0	1(0.3)	5(0.4)	2(0.2)	1(0.1)	8(0.6)	6(0.4)	2(0.1)	1(0.1)	9(0.6)
血管障害	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
高血圧	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
ほてり	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	4(0.3)	1(0.1)	0	5(0.4)	4(0.3)	1(0.1)	0	5(0.3)
息詰まり感	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
咽喉乾燥	0	0	0	0	4(0.3)	0	0	4(0.3)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
胃腸障害	32 (9.5)	7 (2.1)	0	37 (11.0)	82 (6.6)	18 (1.4)	3 (0.2)	102 (8.2)	114 (7.2)	25 (1.6)	3 (0.2)	139 (8.8)
腹部不快感	0	0	0	0	4(0.3)	1(0.1)	0	5(0.4)	4(0.3)	1(0.1)	0	5(0.3)
腹部膨満	1(0.3)	0	0	1(0.3)	9(0.7)	2(0.2)	0	11(0.9)	10(0.6)	2(0.1)	0	12(0.8)
腹痛	1(0.3)	0	0	1(0.3)	3(0.2)	2(0.2)	0	5(0.4)	4(0.3)	2(0.1)	0	6(0.4)
下腹部痛	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
上腹部痛	2(0.6)	0	0	2(0.6)	5(0.4)	1(0.1)	0	6(0.5)	7(0.4)	1(0.1)	0	8(0.5)
便秘	1(0.3)	0	0	1(0.3)	3(0.2)	0	0	3(0.2)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
下痢	12(3.6)	3(0.9)	0	15(4.5)	5(0.4)	2(0.2)	0	7(0.6)	17(1.1)	5(0.3)	0	22(1.4)
口内乾燥	0	0	0	0	10(0.8)	1(0.1)	0	11(0.9)	10(0.6)	1(0.1)	0	11(0.7)
消化不良	3(0.9)	1(0.3)	0	4(1.2)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	4(0.3)	1(0.1)	0	5(0.3)
おくび	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
排便回数増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
胃腸障害	0	0	0	0	5(0.4)	1(0.1)	0	6(0.5)	5(0.3)	1(0.1)	0	6(0.4)
悪心	11(3.3)	2(0.6)	0	13(3.9)	33(2.7)	7(0.6)	2(0.2)	42(3.4)	44(2.8)	9(0.6)	2(0.1)	55(3.5)
胃不快感	4(1.2)	1(0.3)	0	5(1.5)	9(0.7)	1(0.1)	0	10(0.8)	13(0.8)	2(0.1)	0	15(0.9)
嘔吐	7(2.1)	3(0.9)	0	10(3.0)	3(0.2)	7(0.6)	2(0.2)	12(1.0)	10(0.6)	10(0.6)	2(0.1)	22(1.4)
舌乾燥	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
心窩部不快感	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
肝胆道系障害	0	1(0.3)	0	1(0.3)	13(1.0)	2(0.2)	0	15(1.2)	13(0.8)	3(0.2)	0	16(1.0)
肝機能異常	0	0	0	0	13(1.0)	2(0.2)	0	15(1.2)	13(0.8)	2(0.1)	0	15(0.9)
肝障害	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	5(1.5)	1(0.3)	0	6(1.8)	10(0.8)	8(0.6)	0	18(1.4)	15(0.9)	9(0.6)	0	24(1.5)
薬疹	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.1)
紅斑	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)

発現被験者数（％）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-19 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（全体）＞（3/5）

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
皮膚および皮下組織障害（続き）												
多汗症	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
そう痒症	1(0.3)	0	0	1(0.3)	4(0.3)	3(0.2)	0	7(0.6)	5(0.3)	3(0.2)	0	8(0.5)
発疹	3(0.9)	1(0.3)	0	4(1.2)	5(0.4)	4(0.3)	0	9(0.7)	8(0.5)	5(0.3)	0	13(0.8)
全身性皮疹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	8(0.6)	5(0.4)	0	13(1.0)	8(0.5)	5(0.3)	0	13(0.8)
関節痛	0	0	0	0	2(0.2)	1(0.1)	0	3(0.2)	2(0.1)	1(0.1)	0	3(0.2)
背部痛	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
関節腫脹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
筋力低下	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.1)
筋骨格痛	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
四肢痛	0	0	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	4(0.3)	2(0.1)	2(0.1)	0	4(0.3)
腎および尿路障害	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.2)	0	1(0.1)	3(0.2)	3(0.2)	0	1(0.1)	4(0.3)
血尿	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
乏尿	0	0	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)
頻尿	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
腎機能障害	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
月経障害	0	0	0	0	1(0.1) ^{c)}	0	0	1(0.1) ^{c)}	1(0.1) ^{c)}	0	0	1(0.1) ^{c)}
全身障害および投与局所様態	6(1.8)	1(0.3)	0	7(2.1)	18(1.4)	2(0.2)	0	20(1.6)	24(1.5)	3(0.2)	0	27(1.7)
無力症	0	0	0	0	12(1.0)	0	0	12(1.0)	12(0.8)	0	0	12(0.8)
胸部不快感	1(0.3)	0	0	1(0.3)	3(0.2)	2(0.2)	0	5(0.4)	4(0.3)	2(0.1)	0	6(0.4)
悪寒	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
疲労	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
異常感	2(0.6)	1(0.3)	0	3(0.9)	0	0	0	0	2(0.1)	1(0.1)	0	3(0.2)
熱感	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
倦怠感	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
末梢性浮腫	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
口渇	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
臨床検査	31 (9.2)	1 (0.3)	0	31 (9.2)	175 (14.1)	7 (0.6)	0	180 (14.5)	206 (13.0)	8 (0.5)	0	211 (13.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5(1.5)	1(0.3)	0	6(1.8)	22(1.8)	1(0.1)	0	23(1.8)	27(1.7)	2(0.1)	0	29(1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(1.2)	1(0.3)	0	5(1.5)	16(1.3)	1(0.1)	0	17(1.4)	20(1.3)	2(0.1)	0	22(1.4)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 c：発現率は全女性被験者 861 名、中国女性被験者 705 名について求めた。

付表 2.7.4-19 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（全体）＞（4/5）

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
臨床検査（続き）												
好塩基球数増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血中ビリルビン増加	2(0.6)	0	0	2(0.6)	8(0.6)	0	0	8(0.6)	10(0.6)	0	0	10(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(1.2)	0	0	4(1.2)	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	2(0.2)	1(0.1)	0	3(0.2)	2(0.1)	1(0.1)	0	3(0.2)
血中ブドウ糖減少	1(0.3)	0	0	1(0.3)	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	26(2.1)	0	0	26(2.1)	26(1.6)	0	0	26(1.6)
血中カリウム増加	2(0.6)	0	0	2(0.6)	0	0	0	0	2(0.1)	0	0	2(0.1)
血中尿素減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血中尿素増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血中尿酸増加 ^{e)}	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
好酸球数減少	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
好酸球数増加	12(3.6)	0	0	12(3.6)	7(0.6)	0	0	7(0.6)	19(1.2)	0	0	19(1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(1.2)	1(0.3)	0	5(1.5)	5(0.4)	0	0	5(0.4)	9(0.6)	1(0.1)	0	10(0.6)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
尿中血陽性 ^{f)}	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
ヘモグロビン増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
リンパ球数減少	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
リンパ球数増加	0	0	0	0	4(0.3)	0	0	4(0.3)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
単球数増加	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
好中球数減少	1(0.3)	0	0	1(0.3)	12(1.0)	0	0	12(1.0)	13(0.8)	0	0	13(0.8)
血小板数減少	0	0	0	0	16(1.3)	2(0.2)	0	18(1.4)	16(1.0)	2(0.1)	0	18(1.1)
赤血球数減少	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
白血球数減少	2(0.6)	0	0	2(0.6)	45(3.6)	3(0.2)	0	48(3.9)	47(3.0)	3(0.2)	0	50(3.2)
白血球数増加	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
血中ビリルビン減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血小板数増加	0	0	0	0	15(1.2)	0	0	15(1.2)	15(0.9)	0	0	15(0.9)
好塩基球百分率増加	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
好酸球百分率増加	0	0	0	0	3(0.2)	0	0	3(0.2)	3(0.2)	0	0	3(0.2)
好中球百分率減少	0	0	0	0	5(0.4)	0	0	5(0.4)	5(0.3)	0	0	5(0.3)
好中球百分率増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
単球百分率増加	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.1)	0	0	2(0.1)
リンパ球百分率減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 d：血中クレアチンホスホキナーゼ、血中ブドウ糖については、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。 e：尿酸については、感染症被験者における試験では検査項目として設定しなかった。 f：尿中血については、中国第 III 相試験および日本 UTI 第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-19 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（全体）＞（5/5）

器官別大分類 ^{a)}	日本（337 名）				中国（1245 名）				合計（1582 名）			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
基本語 ^{a)}												
臨床検査（続き）												
リンパ球百分率増加	0	0	0	0	8(0.6)	0	0	8(0.6)	8(0.5)	0	0	8(0.5)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	4(0.3)	0	0	4(0.3)	4(0.3)	0	0	4(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.6)	0	0	2(0.6)	3(0.2)	0	0	3(0.2)	5(0.3)	0	0	5(0.3)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-20 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞（1/4）

器官別大分類 ^{a)}	日本（152 名）				中国（883 名）				合計（1035 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
合計	56 (36.8)	6 (3.9)	0	60 (39.5)	251 (28.4)	45 (5.1)	1 (0.1)	277 (31.4)	307 (29.7)	51 (4.9)	1 (0.1)	337 (32.6)
95%信頼区間 ^{b)}	(29.2, 44.5)	(0.9, 7.0)	－	(31.7, 47.2)	(25.5, 31.4)	(3.6, 6.5)	(0.0, 0.3)	(28.3, 34.4)	(26.9, 32.4)	(3.6, 6.2)	(0.0, 0.3)	(29.7, 35.4)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
尿路感染	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
白血球減少症	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	11(1.2)	2(0.2)	0	13(1.5)	11(1.1)	2(0.2)	0	13(1.3)
食欲不振	0	0	0	0	11(1.2)	2(0.2)	0	13(1.5)	11(1.1)	2(0.2)	0	13(1.3)
精神障害	2(1.3)	1(0.7)	0	3(2.0)	27(3.1)	7(0.8)	0	34(3.9)	29(2.8)	8(0.8)	0	37(3.6)
激越	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
初期不眠症	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
不眠症	1(0.7)	1(0.7)	0	2(1.3)	25(2.8)	6(0.7)	0	31(3.5)	26(2.5)	7(0.7)	0	33(3.2)
感情不安定	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
睡眠異常	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
神経系障害	14(9.2)	0	0	14(9.2)	43(4.9)	10(1.1)	1(0.1)	53(6.0)	57(5.5)	10(1.0)	1(0.1)	67(6.5)
浮動性めまい	3(2.0)	0	0	3(2.0)	28(3.2)	8(0.9)	1(0.1)	37(4.2)	31(3.0)	8(0.8)	1(0.1)	40(3.9)
味覚異常	2(1.3)	0	0	2(1.3)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	4(0.4)	0	0	4(0.4)
頭痛	8(5.3)	0	0	8(5.3)	7(0.8)	5(0.6)	0	12(1.4)	15(1.4)	5(0.5)	0	20(1.9)
感覚鈍麻	1(0.7)	0	0	1(0.7)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
精神的機能障害	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
傾眠	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
失神	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
振戦	1(0.7)	0	0	1(0.7)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	1(0.1)	0	3(0.3)
睡眠の質低下	0	0	0	0	3(0.3)	1(0.1)	0	4(0.5)	3(0.3)	1(0.1)	0	4(0.4)
眼障害	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)
眼乾燥	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
眼部腫脹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
耳および迷路障害	1(0.7)	0	0	1(0.7)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
耳鳴	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
耳不快感	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)

発現被験者数（％）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 b：正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-20 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞（2/4）

器官別大分類 ^{a)}	日本（152 名）				中国（883 名）				合計（1035 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
心臓障害	1(0.7)	0	0	1(0.7)	4(0.5)	2(0.2)	1(0.1)	7(0.8)	5(0.5)	2(0.2)	1(0.1)	8(0.8)
動悸	1(0.7)	0	0	1(0.7)	4(0.5)	2(0.2)	1(0.1)	7(0.8)	5(0.5)	2(0.2)	1(0.1)	8(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
咽喉乾燥	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
胃腸障害	20 (13.2)	4 (2.6)	0	23 (15.1)	61 (6.9)	14 (1.6)	1 (0.1)	75 (8.5)	81 (7.8)	18 (1.7)	1 (0.1)	98 (9.5)
腹部不快感	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
腹部膨満	1(0.7)	0	0	1(0.7)	5(0.6)	1(0.1)	0	6(0.7)	6(0.6)	1(0.1)	0	7(0.7)
腹痛	1(0.7)	0	0	1(0.7)	3(0.3)	2(0.2)	0	5(0.6)	4(0.4)	2(0.2)	0	6(0.6)
下腹部痛	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
上腹部痛	2(1.3)	0	0	2(1.3)	5(0.6)	1(0.1)	0	6(0.7)	7(0.7)	1(0.1)	0	8(0.8)
便秘	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
下痢	7(4.6)	1(0.7)	0	8(5.3)	5(0.6)	2(0.2)	0	7(0.8)	12(1.2)	3(0.3)	0	15(1.4)
口内乾燥	0	0	0	0	7(0.8)	0	0	7(0.8)	7(0.7)	0	0	7(0.7)
おくび	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
排便回数増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
胃腸障害	0	0	0	0	5(0.6)	1(0.1)	0	6(0.7)	5(0.5)	1(0.1)	0	6(0.6)
悪心	11(7.2)	1(0.7)	0	12(7.9)	21(2.4)	5(0.6)	1(0.1)	27(3.1)	32(3.1)	6(0.6)	1(0.1)	39(3.8)
胃不快感	3(2.0)	1(0.7)	0	4(2.6)	8(0.9)	1(0.1)	0	9(1.0)	11(1.1)	2(0.2)	0	13(1.3)
嘔吐	6(3.9)	2(1.3)	0	8(5.3)	3(0.3)	6(0.7)	0	9(1.0)	9(0.9)	8(0.8)	0	17(1.6)
舌乾燥	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
肝胆道系障害	0	1(0.7)	0	1(0.7)	12(1.4)	2(0.2)	0	14(1.6)	12(1.2)	3(0.3)	0	15(1.4)
肝機能異常	0	0	0	0	12(1.4)	2(0.2)	0	14(1.6)	12(1.2)	2(0.2)	0	14(1.4)
肝障害	0	1(0.7)	0	1(0.7)	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	4(2.6)	0	0	4(2.6)	9(1.0)	8(0.9)	0	17(1.9)	13(1.3)	8(0.8)	0	21(2.0)
薬疹	0	0	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)	1(0.1)	1(0.1)	0	2(0.2)
紅斑	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
多汗症	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
そう痒症	0	0	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	6(0.7)	3(0.3)	3(0.3)	0	6(0.6)
発疹	3(2.0)	0	0	3(2.0)	5(0.6)	4(0.5)	0	9(1.0)	8(0.8)	4(0.4)	0	12(1.2)
全身性皮疹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	6(0.7)	3(0.3)	0	9(1.0)	6(0.6)	3(0.3)	0	9(0.9)
関節痛	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-20 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞（3/4）

器官別大分類 ^{a)}	日本（152 名）				中国（883 名）				合計（1035 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
筋骨格系および結合組織障害（続き）												
背部痛	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
関節腫脹	0	0	0	0	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)	0	1(0.1)
筋力低下	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
四肢痛	0	0	0	0	1(0.1)	2(0.2)	0	3(0.3)	1(0.1)	2(0.2)	0	3(0.3)
腎および尿路障害												
頻尿	1(0.7)	0	0	1(0.7)	1(0.1)	0	0	1(0.1)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
腎機能障害	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
生殖系および乳房障害												
月経障害	0	0	0	0	1(0.3) ^{c)}	0	0	1(0.3) ^{c)}	1(0.2) ^{c)}	0	0	1(0.2) ^{c)}
全身障害および投与局所様態												
無力症	3(2.0)	0	0	3(2.0)	11(1.2)	1(0.1)	0	12(1.4)	14(1.4)	1(0.1)	0	15(1.4)
胸部不快感	1(0.7)	0	0	1(0.7)	2(0.2)	1(0.1)	0	3(0.3)	3(0.3)	1(0.1)	0	4(0.4)
悪寒	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
疲労	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
異常感	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)
末梢性浮腫	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
臨床検査												
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4(2.6)	0	0	4(2.6)	15(1.7)	1(0.1)	0	16(1.8)	19(1.8)	1(0.1)	0	20(1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(2.0)	0	0	3(2.0)	11(1.2)	1(0.1)	0	12(1.4)	14(1.4)	1(0.1)	0	15(1.4)
好塩基球数増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血中ビリルビン増加	2(1.3)	0	0	2(1.3)	8(0.9)	0	0	8(0.9)	10(1.0)	0	0	10(1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.7)	0	0	1(0.7)	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	2(0.2)	1(0.1)	0	3(0.3)	2(0.2)	1(0.1)	0	3(0.3)
血中ブドウ糖減少	1(0.7)	0	0	1(0.7)	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	12(1.4)	0	0	12(1.4)	12(1.2)	0	0	12(1.2)
血中カリウム増加	2(1.3)	0	0	2(1.3)	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)
血中尿素減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血中尿素増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血中尿酸増加 ^{e)}	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
好酸球数減少	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 c：発現率は女性呼吸器感染症被験者 446 名、中国女性呼吸器感染症被験者 372 名について求めた。
d：血中クレアチンホスホキナーゼ、血中ブドウ糖については、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。 e：尿酸については、感染症被験者における試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-20 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞（4/4）

器官別大分類 ^{a)}	日本（152 名）				中国（883 名）				合計（1035 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
臨床検査（続き）												
好酸球数増加	11(7.2)	0	0	11(7.2)	7(0.8)	0	0	7(0.8)	18(1.7)	0	0	18(1.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(2.0)	0	0	3(2.0)	5(0.6)	0	0	5(0.6)	8(0.8)	0	0	8(0.8)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
ヘマトクリット増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
尿中血陽性 ^{d)}	1(0.7)	0	0	1(0.7)	2(0.2)	0	0	2(0.2)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
ヘモグロビン増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
リンパ球数減少	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
リンパ球数増加	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
単球数増加	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
好中球数減少	1(0.7)	0	0	1(0.7)	5(0.6)	0	0	5(0.6)	6(0.6)	0	0	6(0.6)
血小板数減少	0	0	0	0	14(1.6)	2(0.2)	0	16(1.8)	14(1.4)	2(0.2)	0	16(1.5)
赤血球数減少	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
白血球数減少	1(0.7)	0	0	1(0.7)	34(3.9)	3(0.3)	0	37(4.2)	35(3.4)	3(0.3)	0	38(3.7)
白血球数増加	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
血中ビリルビン減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
血小板数増加	0	0	0	0	15(1.7)	0	0	15(1.7)	15(1.4)	0	0	15(1.4)
好塩基球百分率増加	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
好酸球百分率増加	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
好中球百分率減少	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
好中球百分率増加	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
単球百分率増加	0	0	0	0	2(0.2)	0	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	2(0.2)
リンパ球百分率減少	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	1(0.1)
リンパ球百分率増加	0	0	0	0	6(0.7)	0	0	6(0.7)	6(0.6)	0	0	6(0.6)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	3(0.3)	0	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	3(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.7)	0	0	1(0.7)	0	0	0	0	1(0.1)	0	0	1(0.1)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 f：尿中血については、中国第 III 相試験および日本 UTI 第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-21 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（尿路感染症）＞（1/3）

器官別大分類 ^{a)}	日本（185 名）				中国（362 名）				合計（547 名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
合計	27 (14.6)	8 (4.3)	0	33 (17.8)	83 (22.9)	5 (1.4)	6 (1.7)	90 (24.9)	110 (20.1)	13 (2.4)	6 (1.1)	123 (22.5)
95%信頼区間 ^{b)}	(9.5, 19.7)	(1.4, 7.3)	-	(12.3, 23.4)	(18.6, 27.3)	(0.2, 2.6)	(0.3, 3.0)	(20.4, 29.3)	(16.8, 23.5)	(1.1, 3.7)	(0.2, 2.0)	(19.0, 26.0)
代謝および栄養障害	2(1.1)	0	0	2(1.1)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	3(0.5)	0	0	3(0.5)
食欲不振	1(0.5)	0	0	1(0.5)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
食欲減退	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
精神障害	2(1.1)	0	0	2(1.1)	2(0.6)	0	3(0.8)	5(1.4)	4(0.7)	0	3(0.5)	7(1.3)
初期不眠症	2(1.1)	0	0	2(1.1)	0	0	0	0	2(0.4)	0	0	2(0.4)
不眠症	0	0	0	0	1(0.3)	0	3(0.8)	4(1.1)	1(0.2)	0	3(0.5)	4(0.7)
睡眠異常	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
神経系障害	1(0.5)	2(1.1)	0	3(1.6)	21(5.8)	1(0.3)	0	22(6.1)	22(4.0)	3(0.5)	0	25(4.6)
浮動性めまい	1(0.5)	2(1.1)	0	3(1.6)	15(4.1)	1(0.3)	0	16(4.4)	16(2.9)	3(0.5)	0	19(3.5)
頭痛	0	0	0	0	3(0.8)	0	0	3(0.8)	3(0.5)	0	0	3(0.5)
感覚鈍麻	0	1(0.5)	0	1(0.5)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	0	2(0.4)
傾眠	0	0	0	0	3(0.8)	0	0	3(0.8)	3(0.5)	0	0	3(0.5)
睡眠の質低下	0	0	0	0	4(1.1)	0	0	4(1.1)	4(0.7)	0	0	4(0.7)
眼障害	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)
眼瞼浮腫	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
耳鳴	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
心臓障害	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
徐脈	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
動悸	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
血管障害	1(0.5)	0	0	1(0.5)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
高血圧	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
ほてり	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	1(0.2)	1(0.2)	0	2(0.4)
息詰まり感	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	1(0.2)	0	1(0.2)
咽喉乾燥	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
胃腸障害	12(6.5)	3(1.6)	0	14(7.6)	21(5.8)	4(1.1)	2(0.6)	27(7.5)	33(6.0)	7(1.3)	2(0.4)	41(7.5)
腹部不快感	0	0	0	0	2(0.6)	1(0.3)	0	3(0.8)	2(0.4)	1(0.2)	0	3(0.5)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 b：正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-21 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（尿路感染症）＞（2/3）

器官別大分類 ^{a)}	日本（185 名）				中国（362 名）				合計（547 名）				
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	
胃腸障害（続き）													
腹部膨満	0	0	0	0	4(1.1)	1(0.3)	0	5(1.4)	4(0.7)	1(0.2)	0	5(0.9)	
便秘	1(0.5)	0	0	1(0.5)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.4)	0	0	2(0.4)	
下痢	5(2.7)	2(1.1)	0	7(3.8)	0	0	0	0	5(0.9)	2(0.4)	0	7(1.3)	
口内乾燥	0	0	0	0	3(0.8)	1(0.3)	0	4(1.1)	3(0.5)	1(0.2)	0	4(0.7)	
消化不良	3(1.6)	1(0.5)	0	4(2.2)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	4(0.7)	1(0.2)	0	5(0.9)	
おくび	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)	
悪心	0	1(0.5)	0	1(0.5)	12(3.3)	2(0.6)	1(0.3)	15(4.1)	12(2.2)	3(0.5)	1(0.2)	16(2.9)	
胃不快感	1(0.5)	0	0	1(0.5)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.4)	0	0	2(0.4)	
嘔吐	1(0.5)	1(0.5)	0	2(1.1)	0	1(0.3)	2(0.6)	3(0.8)	1(0.2)	2(0.4)	2(0.4)	5(0.9)	
心窩部不快感	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)	
肝胆道系障害	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)	
肝機能異常	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)	
皮膚および皮下組織障害	1(0.5)	1(0.5)	0	2(1.1)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.4)	1(0.2)	0	3(0.5)	
そう痒症	1(0.5)	0	0	1(0.5)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.4)	0	0	2(0.4)	
発疹	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.2)	0	1(0.2)	
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	2(0.6)	2(0.6)	0	4(1.1)	2(0.4)	2(0.4)	0	4(0.7)	
関節痛	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	1(0.2)	0	1(0.2)	
筋力低下	0	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	0	1(0.2)	0	1(0.2)	
筋骨格痛	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)	
四肢痛	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)	
腎および尿路障害	0	0	0	0	1(0.3)	0	1(0.3)	2(0.6)	1(0.2)	0	1(0.2)	2(0.4)	
血尿	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)	
乏尿	0	0	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.2)	1(0.2)	
全身障害および投与局所様態	3(1.6)	1(0.5)	0	4(2.2)	7(1.9)	1(0.3)	0	8(2.2)	10(1.8)	2(0.4)	0	12(2.2)	
無力症	0	0	0	0	4(1.1)	0	0	4(1.1)	4(0.7)	0	0	4(0.7)	
胸部不快感	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.3)	0	2(0.6)	1(0.2)	1(0.2)	0	2(0.4)	
異常感	1(0.5)	1(0.5)	0	2(1.1)	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	2(0.4)	
熱感	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)	
倦怠感	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)	
末梢性浮腫	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)	
口渇	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)	
臨床検査	8 (4.3)	1 (0.5)	0	8 (4.3)	45 (12.4)	0	0	45 (12.4)	53 (9.7)	1 (0.2)	0	53 (9.7)	

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-21 重症度別の副作用発現状況＜感染症被験者（尿路感染症）＞（3/3）

器官別大分類 ^{a)}	日本（185 名）				中国（362 名）				合計（547 名）			
	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
臨床検査（続き）												
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	1(0.5)	0	2(1.1)	7(1.9)	0	0	7(1.9)	8(1.5)	1(0.2)	0	9(1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	1(0.5)	0	2(1.1)	5(1.4)	0	0	5(1.4)	6(1.1)	1(0.2)	0	7(1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(1.6)	0	0	3(1.6)	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	14(3.9)	0	0	14(3.9)	14(2.6)	0	0	14(2.6)
好酸球数増加	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.2)	0	0	1(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.5)	1(0.5)	0	2(1.1)	0	0	0	0	1(0.2)	1(0.2)	0	2(0.4)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.5)	0	0	1(0.5)	1(0.3)	0	0	1(0.3)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
リンパ球数増加	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
好中球数減少	0	0	0	0	7(1.9)	0	0	7(1.9)	7(1.3)	0	0	7(1.3)
血小板数減少	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
白血球数減少	1(0.5)	0	0	1(0.5)	11(3.0)	0	0	11(3.0)	12(2.2)	0	0	12(2.2)
白血球数増加	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
好中球百分率減少	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
リンパ球百分率増加	0	0	0	0	2(0.6)	0	0	2(0.6)	2(0.4)	0	0	2(0.4)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.2)	0	0	1(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.5)	0	0	1(0.5)	3(0.8)	0	0	3(0.8)	4(0.7)	0	0	4(0.7)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a: MedDRA/J V.10.0 c: 血中クレアチンホスホキナーゼについては、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-22 重症度別の副作用発現状況＜非感染症被験者（全体）＞

器官別大分類 ^{a)}	日本（118名）				中国（36名）				合計（154名）			
基本語 ^{a)}	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計	軽度	中等度	重度	計
合計	1(0.8)	0	0	1(0.8)	1(2.8)	0	0	1(2.8)	2(1.3)	0	0	2(1.3)
95%信頼区間 ^{b)}	(0.0, 2.5)	—	—	(0.0, 2.5)	(0.0, 8.1)	—	—	(0.0, 8.1)	(0.0, 3.1)	—	—	(0.0, 3.1)
胃腸障害	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	1(0.6)	0	0	1(0.6)
悪心	0	0	0	0	1(2.8)	0	0	1(2.8)	1(0.6)	0	0	1(0.6)
臨床検査	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	1(0.6)	0	0	1(0.6)

発現被験者数（%）；同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントした。

a：MedDRA/J V.10.0 b：正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-23 背景因子別の有害事象発現状況＜感染症被験者（全体）＞

被験者背景			日本（337 名）		中国（1245 名）		合計（1582 名）	
			評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)
性	男		181	67(37.0)	540	186(34.4)	721	253(35.1)
	女		156	84(53.8)	705	239(33.9)	861	323(37.5)
年齢 (歳)	65 未満		138	76(55.1)	1074	369(34.4)	1212	445(36.7)
	65 以上 75 未満		97	40(41.2)	171	56(32.7)	268	96(35.8)
	75 以上 80 未満		57	21(36.8)	— ^{a)}	— ^{a)}	57	21(36.8)
	80 以上		45	14(31.1)	— ^{a)}	— ^{a)}	45	14(31.1)
体重 (kg)	40 未満		11	6(54.5)	1	0	12	6(50.0)
	40 以上 60 未満		198	100(50.5)	574	186(32.4)	772	286(37.0)
	60 以上 80 未満		121	44(36.4)	594	214(36.0)	715	258(36.1)
	80 以上		7	1(14.3)	76	25(32.9)	83	26(31.3)
CLcr ^{b)} (mL/min)	20 以上 50 未満		46	13(28.3)	13	4(30.8)	59	17(28.8)
	50 以上 80 未満		153	65(42.5)	386	129(33.4)	539	194(36.0)
	80 以上		138	73(52.9)	840	288(34.3)	978	361(36.9)
	不明		0	0	6	4(66.7)	6	4(66.7)
基礎疾患・合併症	なし		46	26(56.5)	1074	358(33.3)	1120	384(34.3)
	あり		291	125(43.0)	171	67(39.2)	462	192(41.6)
糖尿病合併症	なし		283	131(46.3)	1210	413(34.1)	1493	544(36.4)
	あり		54	20(37.0)	35	12(34.3)	89	32(36.0)
腎関連合併症	なし		305	140(45.9)	1227	422(34.4)	1532	562(36.7)
	あり		32	11(34.4)	18	3(16.7)	50	14(28.0)
肝関連合併症	なし		317	141(44.5)	1239	424(34.2)	1556	565(36.3)
	あり		20	10(50.0)	6	1(16.7)	26	11(42.3)
心関連合併症	なし		301	137(45.5)	1230	415(33.7)	1531	552(36.1)
	あり		36	14(38.9)	15	10(66.7)	51	24(47.1)
合併症重症度	軽症		248	107(43.1)	97	40(41.2)	345	147(42.6)
	中等症		43	18(41.9)	74	27(36.5)	117	45(38.5)
併用薬	なし		38	12(31.6)	766	220(28.7)	804	232(28.9)
	あり		299	139(46.5)	479	205(42.8)	778	344(44.2)
NSAIDs 併用 ^{c)}	なし		303	128(42.2)	1241	422(34.0)	1544	550(35.6)
	あり		34	23(67.6)	4	3(75.0)	38	26(68.4)
ワルファリン併用	なし		329	147(44.7)	1242	424(34.1)	1571	571(36.3)
	あり		8	4(50.0)	3	1(33.3)	11	5(45.5)
シメチジン併用	なし		333	148(44.4)	1245	425(34.1)	1578	573(36.3)
	あり		4	3(75.0)	0	0	4	3(75.0)
スルホニルウレア 剤併用	なし		318	144(45.3)	1235	420(34.0)	1553	564(36.3)
	あり		19	7(36.8)	10	5(50.0)	29	12(41.4)
インスリン併用	なし		331	149(45.0)	1232	422(34.3)	1563	571(36.5)
	あり		6	2(33.3)	13	3(23.1)	19	5(26.3)
対象疾患	呼吸器感染症	市中肺炎	107	63(58.9)	423	162(38.3)	530	225(42.5)
		慢性呼吸器病変の 二次感染	31	17(54.8)	460	160(34.8)	491	177(36.0)
		急性気管支炎	14	10(71.4)	— ^{d)}	— ^{d)}	14	10(71.4)
	尿路感染症	単純性尿路感染症	— ^{e)}	— ^{e)}	329	94(28.6)	329	94(28.6)
		複雑性尿路感染症	185	61(33.0)	33	9(27.3)	218	70(32.1)

a：中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 b：Cockcroft 法 c：プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く） d：中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。 e：日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

付表 2.7.4-24 背景因子別の有害事象発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞

被験者背景			日本（152 名）		中国（883 名）		合計（1035 名）	
			評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)
性	男		78	41(52.6)	511	177(34.6)	589	218(37.0)
	女		74	49(66.2)	372	145(39.0)	446	194(43.5)
年齢 (歳)	65 未満		97	60(61.9)	730	269(36.8)	827	329(39.8)
	65 以上 75 未満		32	17(53.1)	153	53(34.6)	185	70(37.8)
	75 以上 80 未満		11	7(63.6)	— ^{a)}	— ^{a)}	11	7(63.6)
	80 以上		12	6(50.0)	— ^{a)}	— ^{a)}	12	6(50.0)
体重 (kg)	40 未満		7	4(57.1)	1	0	8	4(50.0)
	40 以上 60 未満		97	65(67.0)	362	132(36.5)	459	197(42.9)
	60 以上 80 未満		45	20(44.4)	455	170(37.4)	500	190(38.0)
	80 以上		3	1(33.3)	65	20(30.8)	68	21(30.9)
CLcr ^{b)} (mL/min)	20 以上 50 未満		13	6(46.2)	10	4(40.0)	23	10(43.5)
	50 以上 80 未満		51	26(51.0)	283	97(34.3)	334	123(36.8)
	80 以上		88	58(65.9)	586	218(37.2)	674	276(40.9)
	不明		0	0	4	3(75.0)	4	3(75.0)
基礎疾患・合併症	なし		46	26(56.5)	779	277(35.6)	825	303(36.7)
	あり		106	64(60.4)	104	45(43.3)	210	109(51.9)
糖尿病合併症	なし		135	82(60.7)	865	315(36.4)	1000	397(39.7)
	あり		17	8(47.1)	18	7(38.9)	35	15(42.9)
腎関連合併症	なし		148	88(59.5)	882	322(36.5)	1030	410(39.8)
	あり		4	2(50.0)	1	0	5	2(40.0)
肝関連合併症	なし		145	85(58.6)	879	321(36.5)	1024	406(39.6)
	あり		7	5(71.4)	4	1(25.0)	11	6(54.5)
心関連合併症	なし		140	83(59.3)	872	314(36.0)	1012	397(39.2)
	あり		12	7(58.3)	11	8(72.7)	23	15(65.2)
合併症重症度	軽症		78	49(62.8)	53	23(43.4)	131	72(55.0)
	中等症		28	15(53.6)	51	22(43.1)	79	37(46.8)
併用薬	なし		16	8(50.0)	465	139(29.9)	481	147(30.6)
	あり		136	82(60.3)	418	183(43.8)	554	265(47.8)
NSAIDs 併用 ^{c)}	なし		128	72(56.3)	879	319(36.3)	1007	391(38.8)
	あり		24	18(75.0)	4	3(75.0)	28	21(75.0)
ワルファリン併用	なし		151	89(58.9)	883	322(36.5)	1034	411(39.7)
	あり		1	1(100)	0	0	1	1(100)
シメチジン併用	なし		150	89(59.3)	883	322(36.5)	1033	411(39.8)
	あり		2	1(50.0)	0	0	2	1(50.0)
スルホニルウレア 剤併用	なし		149	89(59.7)	877	319(36.4)	1026	408(39.8)
	あり		3	1(33.3)	6	3(50.0)	9	4(44.4)
インスリン併用	なし		151	89(58.9)	879	321(36.5)	1030	410(39.8)
	あり		1	1(100)	4	1(25.0)	5	2(40.0)
対象疾患	呼吸器感染症	市中肺炎	107	63(58.9)	423	162(38.3)	530	225(42.5)
		慢性呼吸器病変の 二次感染	31	17(54.8)	460	160(34.8)	491	177(36.0)
		急性気管支炎	14	10(71.4)	— ^{d)}	— ^{d)}	14	10(71.4)

a：中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 b：Cockcroft 法 c：プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く） d：中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。

付表 2.7.4-25 背景因子別の有害事象発現状況＜感染症被験者（尿路感染症）＞

被験者背景			日本（185 名）		中国（362 名）		合計（547 名）	
			評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)
性	男		103	26(25.2)	29	9(31.0)	132	35(26.5)
	女		82	35(42.7)	333	94(28.2)	415	129(31.1)
年齢 (歳)	65 未満		41	16(39.0)	344	100(29.1)	385	116(30.1)
	65 以上 75 未満		65	23(35.4)	18	3(16.7)	83	26(31.3)
	75 以上 80 未満		46	14(30.4)	— ^{a)}	— ^{a)}	46	14(30.4)
	80 以上		33	8(24.2)	— ^{a)}	— ^{a)}	33	8(24.2)
体重 (kg)	40 未満		4	2(50.0)	0	0	4	2(50.0)
	40 以上 60 未満		101	35(34.7)	212	54(25.5)	313	89(28.4)
	60 以上 80 未満		76	24(31.6)	139	44(31.7)	215	68(31.6)
	80 以上		4	0	11	5(45.5)	15	5(33.3)
CLCr ^{b)} (mL/min)	20 以上 50 未満		33	7(21.2)	3	0	36	7(19.4)
	50 以上 80 未満		102	39(38.2)	103	32(31.1)	205	71(34.6)
	80 以上		50	15(30.0)	254	70(27.6)	304	85(28.0)
	不明		0	0	2	1(50.0)	2	1(50.0)
基礎疾患・合併症	なし		0	0	295	81(27.5)	295	81(27.5)
	あり		185	61(33.0)	67	22(32.8)	252	83(32.9)
糖尿病合併症	なし		148	49(33.1)	345	98(28.4)	493	147(29.8)
	あり		37	12(32.4)	17	5(29.4)	54	17(31.5)
腎関連合併症	なし		157	52(33.1)	345	100(29.0)	502	152(30.3)
	あり		28	9(32.1)	17	3(17.6)	45	12(26.7)
肝関連合併症	なし		172	56(32.6)	360	103(28.6)	532	159(29.9)
	あり		13	5(38.5)	2	0	15	5(33.3)
心関連合併症	なし		161	54(33.5)	358	101(28.2)	519	155(29.9)
	あり		24	7(29.2)	4	2(50.0)	28	9(32.1)
合併症重症度	軽症		170	58(34.1)	44	17(38.6)	214	75(35.0)
	中等症		15	3(20.0)	23	5(21.7)	38	8(21.1)
併用薬	なし		22	4(18.2)	301	81(26.9)	323	85(26.3)
	あり		163	57(35.0)	61	22(36.1)	224	79(35.3)
NSAIDs 併用 ^{c)}	なし		175	56(32.0)	362	103(28.5)	537	159(29.6)
	あり		10	5(50.0)	0	0	10	5(50.0)
ワルファリン併用	なし		178	58(32.6)	359	102(28.4)	537	160(29.8)
	あり		7	3(42.9)	3	1(33.3)	10	4(40.0)
シメチジン併用	なし		183	59(32.2)	362	103(28.5)	545	162(29.7)
	あり		2	2(100)	0	0	2	2(100)
スルホニルウレア 剤併用	なし		169	55(32.5)	358	101(28.2)	527	156(29.6)
	あり		16	6(37.5)	4	2(50.0)	20	8(40.0)
インスリン併用	なし		180	60(33.3)	353	101(28.6)	533	161(30.2)
	あり		5	1(20.0)	9	2(22.2)	14	3(21.4)
対象疾患	尿路感染症	単純性尿路感染症	— ^{d)}	— ^{d)}	329	94(28.6)	329	94(28.6)
		複雑性尿路感染症	185	61(33.0)	33	9(27.3)	218	70(32.1)

a：中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 b：Cockcroft 法 c：プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く） d：日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

付表 2.7.4-26 背景因子別の有害事象発現状況＜非感染症被験者（全体）＞

被験者背景		日本（118 名）		中国（36 名）		合計（154 名）	
		評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)
性	男	116	8(6.9)	36	4(11.1)	152	12(7.9)
	女	2	0	0	0	2	0
年齢 (歳)	65 未満	95	5(5.3)	36	4(11.1)	131	9(6.9)
	65 以上 75 未満	19	3(15.8)	— ^{a)}	— ^{a)}	19	3(15.8)
	75 以上 80 未満	2	0	— ^{a)}	— ^{a)}	2	0
	80 以上	2	0	— ^{a)}	— ^{a)}	2	0
体重 (kg)	40 以上 60 未満	43	3(7.0)	9	0	52	3(5.8)
	60 以上 80 未満	73	5(6.8)	27	4(14.8)	100	9(9.0)
	80 以上	2	0	0	0	2	0
CLcr ^{b)} (mL/min)	20 未満	4	2(50.0)	0	0	4	2(50.0)
	20 以上 50 未満	7	0	0	0	7	0
	50 以上 80 未満	13	1(7.7)	0	0	13	1(7.7)
	80 以上	94	5(5.3)	36	4(11.1)	130	9(6.9)
基礎疾患・合併症	なし	102	5(4.9)	35	4(11.4)	137	9(6.6)
	あり	16	3(18.8)	1	0	17	3(17.6)
糖尿病合併症	なし	113	7(6.2)	36	4(11.1)	149	11(7.4)
	あり	5	1(20.0)	0	0	5	1(20.0)
腎関連合併症	なし	102	5(4.9)	36	4(11.1)	138	9(6.5)
	あり	16	3(18.8)	0	0	16	3(18.8)
肝関連合併症	なし	116	7(6.0)	36	4(11.1)	152	11(7.2)
	あり	2	1(50.0)	0	0	2	1(50.0)
心関連合併症	なし	116	8(6.9)	35	4(11.4)	151	12(7.9)
	あり	2	0	1	0	3	0
併用薬	なし	103	5(4.9)	35	3(8.6)	138	8(5.8)
	あり	15	3(20.0)	1	1(100)	16	4(25.0)
NSAIDs 併用 ^{c)}	なし	117	8(6.8)	36	4(11.1)	153	12(7.8)
	あり	1	0	0	0	1	0
スルホニルウレア 剤併用	なし	116	7(6.0)	36	4(11.1)	152	11(7.2)
	あり	2	1(50.0)	0	0	2	1(50.0)
インスリン併用	なし	117	8(6.8)	36	4(11.1)	153	12(7.8)
	あり	1	0	0	0	1	0

a：中国第 I 相試験では対象を 45 歳以下に限定した。 b：Cockcroft 法 c：プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く）

付表 2.7.4-27 背景因子別の副作用発現状況＜感染症被験者（全体）＞

被験者背景			日本（337 名）		中国（1245 名）		合計（1582 名）	
			評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)
性	男		181	36(19.9)	540	161(29.8)	721	197(27.3)
	女		156	57(36.5)	705	206(29.2)	861	263(30.5)
年齢 (歳)	65 未満		138	50(36.2)	1074	321(29.9)	1212	371(30.6)
	65 以上 75 未満		97	27(27.8)	171	46(26.9)	268	73(27.2)
	75 以上 80 未満		57	11(19.3)	— ^{a)}	— ^{a)}	57	11(19.3)
	80 以上		45	5(11.1)	— ^{a)}	— ^{a)}	45	5(11.1)
体重 (kg)	40 未満		11	3(27.3)	1	0	12	3(25.0)
	40 以上 60 未満		198	60(30.3)	574	163(28.4)	772	223(28.9)
	60 以上 80 未満		121	29(24.0)	594	182(30.6)	715	211(29.5)
	80 以上		7	1(14.3)	76	22(28.9)	83	23(27.7)
CLcr ^{b)} (mL/min)	20 以上 50 未満		46	8(17.4)	13	4(30.8)	59	12(20.3)
	50 以上 80 未満		153	34(22.2)	386	112(29.0)	539	146(27.1)
	80 以上		138	51(37.0)	840	247(29.4)	978	298(30.5)
	不明		0	0	6	4(66.7)	6	4(66.7)
基礎疾患・合併症	なし		46	17(37.0)	1074	315(29.3)	1120	332(29.6)
	あり		291	76(26.1)	171	52(30.4)	462	128(27.7)
糖尿病合併症	なし		283	82(29.0)	1210	356(29.4)	1493	438(29.3)
	あり		54	11(20.4)	35	11(31.4)	89	22(24.7)
腎関連合併症	なし		305	87(28.5)	1227	364(29.7)	1532	451(29.4)
	あり		32	6(18.8)	18	3(16.7)	50	9(18.0)
肝関連合併症	なし		317	89(28.1)	1239	366(29.5)	1556	455(29.2)
	あり		20	4(20.0)	6	1(16.7)	26	5(19.2)
心関連合併症	なし		301	83(27.6)	1230	359(29.2)	1531	442(28.9)
	あり		36	10(27.8)	15	8(53.3)	51	18(35.3)
合併症重症度	軽症		248	63(25.4)	97	33(34.0)	345	96(27.8)
	中等症		43	13(30.2)	74	19(25.7)	117	32(27.4)
併用薬	なし		38	10(26.3)	766	196(25.6)	804	206(25.6)
	あり		299	83(27.8)	479	171(35.7)	778	254(32.6)
NSAIDs 併用 ^{c)}	なし		303	78(25.7)	1241	365(29.4)	1544	443(28.7)
	あり		34	15(44.1)	4	2(50.0)	38	17(44.7)
ワルファリン併用	なし		329	91(27.7)	1242	366(29.5)	1571	457(29.1)
	あり		8	2(25.0)	3	1(33.3)	11	3(27.3)
シメチジン併用	なし		333	91(27.3)	1245	367(29.5)	1578	458(29.0)
	あり		4	2(50.0)	0	0	4	2(50.0)
スルホニルウレア 剤併用	なし		318	89(28.0)	1235	362(29.3)	1553	451(29.0)
	あり		19	4(21.1)	10	5(50.0)	29	9(31.0)
インスリン併用	なし		331	93(28.1)	1232	365(29.6)	1563	458(29.3)
	あり		6	0	13	2(15.4)	19	2(10.5)
対象疾患	呼吸器感染症	市中肺炎	107	39(36.4)	423	137(32.4)	530	176(33.2)
		慢性呼吸器病変の 二次感染	31	15(48.4)	460	140(30.4)	491	155(31.6)
		急性気管支炎	14	6(42.9)	— ^{d)}	— ^{d)}	14	6(42.9)
	尿路感染症	単純性尿路感染症	— ^{e)}	— ^{e)}	329	81(24.6)	329	81(24.6)
		複雑性尿路感染症	185	33(17.8)	33	9(27.3)	218	42(19.3)

a：中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 b：Cockcroft 法 c：プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く） d：中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。 e：日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

付表 2.7.4-28 背景因子別の副作用発現状況＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞

被験者背景			日本 (152 名)		中国 (883 名)		合計 (1035 名)	
			評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)
性	男		78	24(30.8)	511	153(29.9)	589	177(30.1)
	女		74	36(48.6)	372	124(33.3)	446	160(35.9)
年齢 (歳)	65 未満		97	42(43.3)	730	233(31.9)	827	275(33.3)
	65 以上 75 未満		32	12(37.5)	153	44(28.8)	185	56(30.3)
	75 以上 80 未満		11	4(36.4)	— ^{a)}	— ^{a)}	11	4(36.4)
	80 以上		12	2(16.7)	— ^{a)}	— ^{a)}	12	2(16.7)
体重 (kg)	40 未満		7	2(28.6)	1	0	8	2(25.0)
	40 以上 60 未満		97	42(43.3)	362	116(32.0)	459	158(34.4)
	60 以上 80 未満		45	15(33.3)	455	144(31.6)	500	159(31.8)
	80 以上		3	1(33.3)	65	17(26.2)	68	18(26.5)
CLcr ^{b)} (mL/min)	20 以上 50 未満		13	3(23.1)	10	4(40.0)	23	7(30.4)
	50 以上 80 未満		51	13(25.5)	283	83(29.3)	334	96(28.7)
	80 以上		88	44(50.0)	586	187(31.9)	674	231(34.3)
	不明		0	0	4	3(75.0)	4	3(75.0)
基礎疾患・合併症	なし		46	17(37.0)	779	244(31.3)	825	261(31.6)
	あり		106	43(40.6)	104	33(31.7)	210	76(36.2)
糖尿病合併症	なし		135	55(40.7)	865	271(31.3)	1000	326(32.6)
	あり		17	5(29.4)	18	6(33.3)	35	11(31.4)
腎関連合併症	なし		148	59(39.9)	882	277(31.4)	1030	336(32.6)
	あり		4	1(25.0)	1	0	5	1(20.0)
肝関連合併症	なし		145	58(40.0)	879	276(31.4)	1024	334(32.6)
	あり		7	2(28.6)	4	1(25.0)	11	3(27.3)
心関連合併症	なし		140	54(38.6)	872	270(31.0)	1012	324(32.0)
	あり		12	6(50.0)	11	7(63.6)	23	13(56.5)
合併症重症度	軽症		78	32(41.0)	53	19(35.8)	131	51(38.9)
	中等症		28	11(39.3)	51	14(27.5)	79	25(31.6)
併用薬	なし		16	7(43.8)	465	124(26.7)	481	131(27.2)
	あり		136	53(39.0)	418	153(36.6)	554	206(37.2)
NSAIDs 併用 ^{c)}	なし		128	48(37.5)	879	275(31.3)	1007	323(32.1)
	あり		24	12(50.0)	4	2(50.0)	28	14(50.0)
ワルファリン併用	なし		151	59(39.1)	883	277(31.4)	1034	336(32.5)
	あり		1	1(100)	0	0	1	1(100)
シメチジン併用	なし		150	59(39.3)	883	277(31.4)	1033	336(32.5)
	あり		2	1(50.0)	0	0	2	1(50.0)
スルホニルウレア 剤併用	なし		149	59(39.6)	877	274(31.2)	1026	333(32.5)
	あり		3	1(33.3)	6	3(50.0)	9	4(44.4)
インスリン併用	なし		151	60(39.7)	879	277(31.5)	1030	337(32.7)
	あり		1	0	4	0	5	0
対象疾患	呼吸器感染症	市中肺炎	107	39(36.4)	423	137(32.4)	530	176(33.2)
		慢性呼吸器病変の 二次感染	31	15(48.4)	460	140(30.4)	491	155(31.6)
		急性気管支炎	14	6(42.9)	— ^{d)}	— ^{d)}	14	6(42.9)

a : 中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 b : Cockcroft 法 c : プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く） d : 中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。

付表 2.7.4-29 背景因子別の副作用発現状況＜感染症被験者（尿路感染症）＞

被験者背景			日本（185 名）		中国（362 名）		合計（547 名）	
			評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)
性	男		103	12(11.7)	29	8(27.6)	132	20(15.2)
	女		82	21(25.6)	333	82(24.6)	415	103(24.8)
年齢 (歳)	65 未満		41	8(19.5)	344	88(25.6)	385	96(24.9)
	65 以上 75 未満		65	15(23.1)	18	2(11.1)	83	17(20.5)
	75 以上 80 未満		46	7(15.2)	— ^{a)}	— ^{a)}	46	7(15.2)
	80 以上		33	3(9.1)	— ^{a)}	— ^{a)}	33	3(9.1)
体重 (kg)	40 未満		4	1(25.0)	0	0	4	1(25.0)
	40 以上 60 未満		101	18(17.8)	212	47(22.2)	313	65(20.8)
	60 以上 80 未満		76	14(18.4)	139	38(27.3)	215	52(24.2)
	80 以上		4	0	11	5(45.5)	15	5(33.3)
CLcr ^{b)} (mL/min)	20 以上 50 未満		33	5(15.2)	3	0	36	5(13.9)
	50 以上 80 未満		102	21(20.6)	103	29(28.2)	205	50(24.4)
	80 以上		50	7(14.0)	254	60(23.6)	304	67(22.0)
	不明		0	0	2	1(50.0)	2	1(50.0)
基礎疾患・合併症	なし		0	0	295	71(24.1)	295	71(24.1)
	あり		185	33(17.8)	67	19(28.4)	252	52(20.6)
糖尿病合併症	なし		148	27(18.2)	345	85(24.6)	493	112(22.7)
	あり		37	6(16.2)	17	5(29.4)	54	11(20.4)
腎関連合併症	なし		157	28(17.8)	345	87(25.2)	502	115(22.9)
	あり		28	5(17.9)	17	3(17.6)	45	8(17.8)
肝関連合併症	なし		172	31(18.0)	360	90(25.0)	532	121(22.7)
	あり		13	2(15.4)	2	0	15	2(13.3)
心関連合併症	なし		161	29(18.0)	358	89(24.9)	519	118(22.7)
	あり		24	4(16.7)	4	1(25.0)	28	5(17.9)
合併症重症度	軽症		170	31(18.2)	44	14(31.8)	214	45(21.0)
	中等症		15	2(13.3)	23	5(21.7)	38	7(18.4)
併用薬	なし		22	3(13.6)	301	72(23.9)	323	75(23.2)
	あり		163	30(18.4)	61	18(29.5)	224	48(21.4)
NSAIDs 併用 ^{c)}	なし		175	30(17.1)	362	90(24.9)	537	120(22.3)
	あり		10	3(30.0)	0	0	10	3(30.0)
ワルファリン併用	なし		178	32(18.0)	359	89(24.8)	537	121(22.5)
	あり		7	1(14.3)	3	1(33.3)	10	2(20.0)
シメチジン併用	なし		183	32(17.5)	362	90(24.9)	545	122(22.4)
	あり		2	1(50.0)	0	0	2	1(50.0)
スルホニルウレア 剤併用	なし		169	30(17.8)	358	88(24.6)	527	118(22.4)
	あり		16	3(18.8)	4	2(50.0)	20	5(25.0)
インスリン併用	なし		180	33(18.3)	353	88(24.9)	533	121(22.7)
	あり		5	0(0.0)	9	2(22.2)	14	2(14.3)
対象疾患	尿路感染症	単純性尿路感染症	— ^{d)}	— ^{d)}	329	81(24.6)	329	81(24.6)
		複雑性尿路感染症	185	33(17.8)	33	9(27.3)	218	42(19.3)

a：中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 b：Cockcroft 法 c：プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く） d：日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

付表 2.7.4-30 高齢被験者（65 歳以上）における副作用発現状況＜感染症被験者＞（1/3）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (199 名)	中国 (171 名)	計 (370 名)	日本 (55 名)	中国 (153 名)	計 (208 名)	日本 (144 名)	中国 (18 名)	計 (162 名)
合計	43(21.6)	46(26.9)	89(24.1)	18(32.7)	44(28.8)	62(29.8)	25(17.4)	2(11.1)	27(16.7)
95%信頼区間 ^{b)}	(15.9, 27.3)	(20.3, 33.5)	(19.7, 28.4)	(20.3, 45.1)	(21.6, 35.9)	(23.6, 36.0)	(11.2, 23.5)	(0.0, 25.6)	(10.9, 22.4)
感染症および寄生虫症	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
尿路感染	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
代謝および栄養障害	1(0.5)	3(1.8)	4(1.1)	0	3(2.0)	3(1.4)	1(0.7)	0	1(0.6)
食欲不振	0	3(1.8)	3(0.8)	0	3(2.0)	3(1.4)	0	0	0
食欲減退	1(0.5)	0	1(0.3)	0	0	0	1(0.7)	0	1(0.6)
精神障害	3(1.5)	13(7.6)	16(4.3)	1(1.8)	13(8.5)	14(6.7)	2(1.4)	0	2(1.2)
初期不眠症	2(1.0)	0	2(0.5)	0	0	0	2(1.4)	0	2(1.2)
不眠症	1(0.5)	13(7.6)	14(3.8)	1(1.8)	13(8.5)	14(6.7)	0	0	0
神経系障害	6(3.0)	10(5.8)	16(4.3)	3(5.5)	9(5.9)	12(5.8)	3(2.1)	1(5.6)	4(2.5)
浮動性めまい	3(1.5)	5(2.9)	8(2.2)	0	4(2.6)	4(1.9)	3(2.1)	1(5.6)	4(2.5)
味覚異常	1(0.5)	0	1(0.3)	1(1.8)	0	1(0.5)	0	0	0
頭痛	1(0.5)	4(2.3)	5(1.4)	1(1.8)	4(2.6)	5(2.4)	0	0	0
感覚鈍麻	2(1.0)	0	2(0.5)	1(1.8)	0	1(0.5)	1(0.7)	0	1(0.6)
傾眠	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
振戦	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
睡眠の質低下	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
心臓障害	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
動悸	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
血管障害	1(0.5)	0	1(0.3)	0	0	0	1(0.7)	0	1(0.6)
ほてり	1(0.5)	0	1(0.3)	0	0	0	1(0.7)	0	1(0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
咽喉乾燥	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
胃腸障害	19(9.5)	17(9.9)	36(9.7)	8(14.5)	17(11.1)	25(12.0)	11(7.6)	0	11(6.8)
腹部膨満	0	2(1.2)	2(0.5)	0	2(1.3)	2(1.0)	0	0	0
腹痛	0	2(1.2)	2(0.5)	0	2(1.3)	2(1.0)	0	0	0
上腹部痛	1(0.5)	1(0.6)	2(0.5)	1(1.8)	1(0.7)	2(1.0)	0	0	0
便秘	1(0.5)	0	1(0.3)	0	0	0	1(0.7)	0	1(0.6)
下痢	7(3.5)	1(0.6)	8(2.2)	2(3.6)	1(0.7)	3(1.4)	5(3.5)	0	5(3.1)
口内乾燥	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-30 高齢被験者（65 歳以上）における副作用発現状況＜感染症被験者＞（2/3）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (199 名)	中国 (171 名)	計 (370 名)	日本 (55 名)	中国 (153 名)	計 (208 名)	日本 (144 名)	中国 (18 名)	計 (162 名)
胃腸障害(続き)									
消化不良	3(1.5)	0	3(0.8)	0	0	0	3(2.1)	0	3(1.9)
おくび	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
排便回数増加	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	2(1.2)	2(0.5)	0	2(1.3)	2(1.0)	0	0	0
胃腸障害	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
悪心	6(3.0)	3(1.8)	9(2.4)	5(9.1)	3(2.0)	8(3.8)	1(0.7)	0	1(0.6)
胃不快感	4(2.0)	3(1.8)	7(1.9)	3(5.5)	3(2.0)	6(2.9)	1(0.7)	0	1(0.6)
嘔吐	6(3.0)	3(1.8)	9(2.4)	4(7.3)	3(2.0)	7(3.4)	2(1.4)	0	2(1.2)
心窩部不快感	1(0.5)	0	1(0.3)	0	0	0	1(0.7)	0	1(0.6)
肝胆道系障害	0	2(1.2)	2(0.5)	0	2(1.3)	2(1.0)	0	0	0
肝機能異常	0	2(1.2)	2(0.5)	0	2(1.3)	2(1.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2(1.0)	3(1.8)	5(1.4)	0	3(2.0)	3(1.4)	2(1.4)	0	2(1.2)
そう痒症	1(0.5)	1(0.6)	2(0.5)	0	1(0.7)	1(0.5)	1(0.7)	0	1(0.6)
発疹	1(0.5)	2(1.2)	3(0.8)	0	2(1.3)	2(1.0)	1(0.7)	0	1(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	2(1.2)	2(0.5)	0	2(1.3)	2(1.0)	0	0	0
四肢痛	0	2(1.2)	2(0.5)	0	2(1.3)	2(1.0)	0	0	0
腎および尿路障害	1(0.5)	1(0.6)	2(0.5)	1(1.8)	1(0.7)	2(1.0)	0	0	0
頻尿	1(0.5)	0	1(0.3)	1(1.8)	0	1(0.5)	0	0	0
腎機能障害	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
全身障害および投与局所状態	3(1.5)	4(2.3)	7(1.9)	0	3(2.0)	3(1.4)	3(2.1)	1(5.6)	4(2.5)
無力症	0	3(1.8)	3(0.8)	0	2(1.3)	2(1.0)	0	1(5.6)	1(0.6)
胸部不快感	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
異常感	2(1.0)	0	2(0.5)	0	0	0	2(1.4)	0	2(1.2)
末梢性浮腫	1(0.5)	1(0.6)	2(0.5)	0	1(0.7)	1(0.5)	1(0.7)	0	1(0.6)
臨床検査	13(6.5)	15(8.8)	28(7.6)	7(12.7)	14(9.2)	21(10.1)	6(4.2)	1(5.6)	7(4.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3(1.5)	1(0.6)	4(1.1)	1(1.8)	1(0.7)	2(1.0)	2(1.4)	0	2(1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.0)	0	2(0.5)	0	0	0	2(1.4)	0	2(1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(2.0)	— ^{c)}	— ^{c)}	1(1.8)	— ^{c)}	— ^{c)}	3(2.1)	— ^{c)}	— ^{c)}

発現被験者数 (%)

a: MedDRA/J V.10.0 c: 血中クレアチンホスホキナーゼについては、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-30 高齢被験者（65 歳以上）における副作用発現状況＜感染症被験者＞（3/3）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (199 名)	中国 (171 名)	計 (370 名)	日本 (55 名)	中国 (153 名)	計 (208 名)	日本 (144 名)	中国 (18 名)	計 (162 名)
臨床検査（続き）									
血中クレアチニン増加	0	3(1.8)	3(0.8)	0	3(2.0)	3(1.4)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
好酸球数減少	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
好酸球数増加	4(2.0)	0	4(1.1)	4(7.3)	0	4(1.9)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(1.0)	0	2(0.5)	1(1.8)	0	1(0.5)	1(0.7)	0	1(0.6)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.5)	1(0.6)	2(0.5)	0	1(0.7)	1(0.5)	1(0.7)	0	1(0.6)
好中球数減少	1(0.5)	0	1(0.3)	1(1.8)	0	1(0.5)	0	0	0
血小板数減少	0	4(2.3)	4(1.1)	0	3(2.0)	3(1.4)	0	1(5.6)	1(0.6)
白血球数減少	1(0.5)	1(0.6)	2(0.5)	0	1(0.7)	1(0.5)	1(0.7)	0	1(0.6)
血小板数増加	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
好中球百分率減少	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	1(0.6)	1(0.3)	0	1(0.7)	1(0.5)	0	0	0

発現被験者数（%）

a : MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-31 低体重被験者(体重 50 kg 未満)における副作用発現状況<感染症被験者>(1/3)

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (95 名)	中国 (153 名)	計 (248 名)	日本 (51 名)	中国 (92 名)	計 (143 名)	日本 (44 名)	中国 (61 名)	計 (105 名)
合計	34(35.8)	46(30.1)	80(32.3)	25(49.0)	30(32.6)	55(38.5)	9(20.5)	16(26.2)	25(23.8)
95%信頼区間 ^{b)}	(26.1,45.4)	(22.8,37.3)	(26.4,38.1)	(35.3,62.7)	(23.0,42.2)	(30.5,46.4)	(8.5,32.4)	(15.2,37.3)	(15.7,32.0)
感染症および寄生虫症	0	1(0.7)	1(0.4)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	0	0
尿路感染	0	1(0.7)	1(0.4)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	1(1.1)	4(2.6)	5(2.0)	0	3(3.3)	3(2.1)	1(2.3)	1(1.6)	2(1.9)
食欲不振	1(1.1)	4(2.6)	5(2.0)	0	3(3.3)	3(2.1)	1(2.3)	1(1.6)	2(1.9)
精神障害	3(3.2)	5(3.3)	8(3.2)	2(3.9)	3(3.3)	5(3.5)	1(2.3)	2(3.3)	3(2.9)
初期不眠症	1(1.1)	0	1(0.4)	0	0	0	1(2.3)	0	1(1.0)
不眠症	2(2.1)	4(2.6)	6(2.4)	2(3.9)	3(3.3)	5(3.5)	0	1(1.6)	1(1.0)
睡眠異常	0	1(0.7)	1(0.4)	0	0	0	0	1(1.6)	1(1.0)
神経系障害	6(6.3)	8(5.2)	14(5.6)	6(11.8)	4(4.3)	10(7.0)	0	4(6.6)	4(3.8)
浮動性めまい	1(1.1)	7(4.6)	8(3.2)	1(2.0)	4(4.3)	5(3.5)	0	3(4.9)	3(2.9)
頭痛	5(5.3)	0	5(2.0)	5(9.8)	0	5(3.5)	0	0	0
感覚鈍麻	0	1(0.7)	1(0.4)	0	0	0	0	1(1.6)	1(1.0)
傾眠	0	1(0.7)	1(0.4)	0	0	0	0	1(1.6)	1(1.0)
失神	0	1(0.7)	1(0.4)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	0	0
振戦	1(1.1)	0	1(0.4)	1(2.0)	0	1(0.7)	0	0	0
眼障害	1(1.1)	0	1(0.4)	0	0	0	1(2.3)	0	1(1.0)
眼瞼浮腫	1(1.1)	0	1(0.4)	0	0	0	1(2.3)	0	1(1.0)
耳および迷路障害	0	1(0.7)	1(0.4)	0	0	0	0	1(1.6)	1(1.0)
耳鳴	0	1(0.7)	1(0.4)	0	0	0	0	1(1.6)	1(1.0)
血管障害	1(1.1)	0	1(0.4)	0	0	0	1(2.3)	0	1(1.0)
ほてり	1(1.1)	0	1(0.4)	0	0	0	1(2.3)	0	1(1.0)
胃腸障害	13(13.7)	15(9.8)	28(11.3)	9(17.6)	12(13.0)	21(14.7)	4(9.1)	3(4.9)	7(6.7)
腹部不快感	0	1(0.7)	1(0.4)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	0	0
腹部膨満	0	2(1.3)	2(0.8)	0	2(2.2)	2(1.4)	0	0	0
上腹部痛	1(1.1)	1(0.7)	2(0.8)	1(2.0)	1(1.1)	2(1.4)	0	0	0
下痢	4(4.2)	0	4(1.6)	2(3.9)	0	2(1.4)	2(4.5)	0	2(1.9)
口内乾燥	0	2(1.3)	2(0.8)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	1(1.6)	1(1.0)
消化不良	1(1.1)	0	1(0.4)	0	0	0	1(2.3)	0	1(1.0)
胃腸障害	0	1(0.7)	1(0.4)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	0	0
悪心	6(6.3)	7(4.6)	13(5.2)	5(9.8)	5(5.4)	10(7.0)	1(2.3)	2(3.3)	3(2.9)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-31 低体重被験者(体重 50 kg 未満)における副作用発現状況<感染症被験者>(2/3)

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (95 名)	中国 (153 名)	計 (248 名)	日本 (51 名)	中国 (92 名)	計 (143 名)	日本 (44 名)	中国 (61 名)	計 (105 名)
胃腸障害 (続き)									
胃不快感	2(2.1)	2(1.3)	4(1.6)	1(2.0)	2(2.2)	3(2.1)	1(2.3)	0	1(1.0)
嘔吐	6(6.3)	1(0.7)	7(2.8)	4(7.8)	1(1.1)	5(3.5)	2(4.5)	0	2(1.9)
皮膚および皮下組織障害	2(2.1)	2(1.3)	4(1.6)	1(2.0)	2(2.2)	3(2.1)	1(2.3)	0	1(1.0)
薬疹	0	1(0.7)	1(0.4)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	0	0
そう痒症	1(1.1)	1(0.7)	2(0.8)	0	1(1.1)	1(0.7)	1(2.3)	0	1(1.0)
発疹	1(1.1)	0	1(0.4)	1(2.0)	0	1(0.7)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1(0.7)	1(0.4)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	0	0
腎機能障害	0	1(0.7)	1(0.4)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1(0.7)	1(0.4)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	0	0
月経障害	0	1(0.7) ^{c)}	1(0.5) ^{c)}	0	1(1.1) ^{c)}	1(0.7) ^{c)}	0	0	0
全身障害および投与局所様態	4(4.2)	3(2.0)	7(2.8)	3(5.9)	1(1.1)	4(2.8)	1(2.3)	2(3.3)	3(2.9)
無力症	0	2(1.3)	2(0.8)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	1(1.6)	1(1.0)
胸部不快感	1(1.1)	0	1(0.4)	1(2.0)	0	1(0.7)	0	0	0
悪寒	1(1.1)	0	1(0.4)	1(2.0)	0	1(0.7)	0	0	0
異常感	2(2.1)	0	2(0.8)	1(2.0)	0	1(0.7)	1(2.3)	0	1(1.0)
倦怠感	0	1(0.7)	1(0.4)	0	0	0	0	1(1.6)	1(1.0)
臨床検査	13(13.7)	17(11.1)	30(12.1)	12(23.5)	10(10.9)	22(15.4)	1(2.3)	7(11.5)	8(7.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.1)	2(1.3)	3(1.2)	1(2.0)	0	1(0.7)	0	2(3.3)	2(1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.1)	1(0.7)	2(0.8)	1(2.0)	0	1(0.7)	0	1(1.6)	1(1.0)
血中ビリルビン増加	0	1(0.7)	1(0.4)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	0	0
血中ブドウ糖減少	1(1.1)	— ^{d)}	— ^{d)}	1(2.0)	— ^{d)}	— ^{d)}	0	— ^{d)}	— ^{d)}
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2(1.3)	2(0.8)	0	0	0	0	2(3.3)	2(1.9)
血中カリウム増加	2(2.1)	0	2(0.8)	2(3.9)	0	2(1.4)	0	0	0
好酸球数増加	6(6.3)	0	6(2.4)	6(11.8)	0	6(4.2)	0	0	0
γ-グルトタミルトランスフェラーゼ増加	2(2.1)	0	2(0.8)	1(2.0)	0	1(0.7)	1(2.3)	0	1(1.0)
尿中血陽性 ^{e)}	1(1.1)	0	1(0.4)	1(2.0)	0	1(0.7)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 c : 発現率は体重 50 kg 未満の女性被験者 204 名、中国女性被験者 137 名、女性呼吸器感染症被験者 115 名、中国女性呼吸器感染症被験者 77 名について求めた。 d : 血中ブドウ糖については、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。 e : 尿中血については、中国第 III 相試験および日本 UTI 第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-31 低体重被験者(体重 50 kg 未満)における副作用発現状況＜感染症被験者＞(3/3)

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
	日本 (95 名)	中国 (153 名)	計 (248 名)	日本 (51 名)	中国 (92 名)	計 (143 名)	日本 (44 名)	中国 (61 名)	計 (105 名)
好中球数減少	1(1.1)	1(0.7)	2(0.8)	1(2.0)	0	1(0.7)	0	1(1.6)	1(1.0)
白血球数減少	1(1.1)	6(3.9)	7(2.8)	1(2.0)	5(5.4)	6(4.2)	0	1(1.6)	1(1.0)
血小板数増加	0	2(1.3)	2(0.8)	0	2(2.2)	2(1.4)	0	0	0
リンパ球百分率増加	0	2(1.3)	2(0.8)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	1(1.6)	1(1.0)
尿中蛋白陽性	0	1(0.7)	1(0.4)	0	1(1.1)	1(0.7)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.1)	0	1(0.4)	0	0	0	1(2.3)	0	1(1.0)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-32 腎機能低下者被験者（CLcr 50 mL/min 未満）における副作用発現状況

<感染症被験者>

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (46名)	中国 (19名)	計 (65名)	日本 (13名)	中国 (14名)	計 (27名)	日本 (33名)	中国 (5名)	計 (38名)
合計	8(17.4)	8(42.1)	16(24.6)	3(23.1)	7(50.0)	10(37.0)	5(15.2)	1(20.0)	6(15.8)
95%信頼区間 ^{b)}	(6.4,28.3)	(19.9,64.3)	(14.1,35.1)	(0.2,46.0)	(23.8,76.2)	(18.8,55.3)	(2.9,27.4)	(0.0,55.1)	(4.2,27.4)
精神障害	2(4.3)	1(5.3)	3(4.6)	0	0	0	2(6.1)	1(20.0)	3(7.9)
初期不眠症	2(4.3)	0	2(3.1)	0	0	0	2(6.1)	0	2(5.3)
不眠症	0	1(5.3)	1(1.5)	0	0	0	0	1(20.0)	1(2.6)
神経系障害	2(4.3)	4(21.1)	6(9.2)	1(7.7)	4(28.6)	5(18.5)	1(3.0)	0	1(2.6)
浮動性めまい	1(2.2)	3(15.8)	4(6.2)	0	3(21.4)	3(11.1)	1(3.0)	0	1(2.6)
感覚鈍麻	1(2.2)	0	1(1.5)	1(7.7)	0	1(3.7)	0	0	0
傾眠	0	1(5.3)	1(1.5)	0	1(7.1)	1(3.7)	0	0	0
振戦	0	1(5.3)	1(1.5)	0	1(7.1)	1(3.7)	0	0	0
心臓障害	0	1(5.3)	1(1.5)	0	1(7.1)	1(3.7)	0	0	0
動悸	0	1(5.3)	1(1.5)	0	1(7.1)	1(3.7)	0	0	0
血管障害	1(2.2)	0	1(1.5)	0	0	0	1(3.0)	0	1(2.6)
ほてり	1(2.2)	0	1(1.5)	0	0	0	1(3.0)	0	1(2.6)
胃腸障害	1(2.2)	1(5.3)	2(3.1)	0	1(7.1)	1(3.7)	1(3.0)	0	1(2.6)
消化不良	1(2.2)	0	1(1.5)	0	0	0	1(3.0)	0	1(2.6)
悪心	1(2.2)	1(5.3)	2(3.1)	0	1(7.1)	1(3.7)	1(3.0)	0	1(2.6)
嘔吐	1(2.2)	0	1(1.5)	0	0	0	1(3.0)	0	1(2.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	1(5.3)	1(1.5)	0	1(7.1)	1(3.7)	0	0	0
関節腫脹	0	1(5.3)	1(1.5)	0	1(7.1)	1(3.7)	0	0	0
腎および尿路障害	1(2.2)	0	1(1.5)	1(7.7)	0	1(3.7)	0	0	0
頻尿	1(2.2)	0	1(1.5)	1(7.7)	0	1(3.7)	0	0	0
臨床検査	4(8.7)	2(10.5)	6(9.2)	2(15.4)	2(14.3)	4(14.8)	2(6.1)	0	2(5.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(4.3)	— ^{c)}	— ^{c)}	1(7.7)	— ^{c)}	— ^{c)}	1(3.0)	— ^{c)}	— ^{c)}
好酸球数増加	1(2.2)	1(5.3)	2(3.1)	1(7.7)	1(7.1)	2(7.4)	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1(2.2)	0	1(1.5)	0	0	0	1(3.0)	0	1(2.6)
血小板数減少	0	1(5.3)	1(1.5)	0	1(7.1)	1(3.7)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a: MedDRA/J V.10.0 b: 正規近似による信頼区間 c: 血中クレアチンホスホキナーゼについては、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-33 背景因子別の副作用発現状況＜非感染症被験者（全体）＞

被験者背景		日本（118名）		中国（36名）		合計（154名）	
		評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)
性	男	116	1(0.9)	36	1(2.8)	152	2(1.3)
	女	2	0	0	0	2	0
年齢 (歳)	65未満	95	1(1.1)	36	1(2.8)	131	2(1.5)
	65以上75未満	19	0	－	－	19	0
	75以上80未満	2	0	－	－	2	0
	80以上	2	0	－	－	2	0
体重 (kg)	40以上60未満	43	0	9	0	52	0
	60以上80未満	73	1(1.4)	27	1(3.7)	100	2(2.0)
	80以上	2	0	0	0	2	0
CLcr ^{a)} (mL/min)	20未満	4	0	0	0	4	0
	20以上50未満	7	0	0	0	7	0
	50以上80未満	13	0	0	0	13	0
	80以上	94	1(1.1)	36	1(2.8)	130	2(1.5)
基礎疾患・合併症	なし	102	1(1.0)	35	1(2.9)	137	2(1.5)
	あり	16	0	1	0	17	0
糖尿病合併症	なし	113	1(0.9)	36	1(2.8)	149	2(1.3)
	あり	5	0	0	0	5	0
腎関連合併症	なし	102	1(1.0)	36	1(2.8)	138	2(1.4)
	あり	16	0	0	0	16	0
肝関連合併症	なし	116	1(0.9)	36	1(2.8)	152	2(1.3)
	あり	2	0	0	0	2	0
心関連合併症	なし	116	1(0.9)	35	1(2.9)	151	2(1.3)
	あり	2	0	1	0	3	0
併用薬	なし	103	1(1.0)	35	1(2.9)	138	2(1.4)
	あり	15	0	1	0	16	0
NSAIDs 併用 ^{b)}	なし	117	1(0.9)	36	1(2.8)	153	2(1.3)
	あり	1	0	0	0	1	0
スルホニルウレア 剤併用	なし	116	1(0.9)	36	1(2.8)	152	2(1.3)
	あり	2	0	0	0	2	0
インスリン併用	なし	117	1(0.9)	36	1(2.8)	153	2(1.3)
	あり	1	0	0	0	1	0

a : Cockcroft 法 b : プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く）

付表 2.7.4-34 1 日投与量別有害事象発現状況＜非感染症被験者（全体）＞

	日本					中国					合計				
1 日投与量 (mg)	～250	250<～500	500<～750	750<～1000	計	～250	250<～500	500<～750	750<～1000	計	～250	250<～500	500<～750	750<～1000	計
器官別大分類 ^{a)} 基本語 ^{a)}	(9名)	(91名)	(9名)	(9名)	(118名)	(9名)	(18名)	(9名)	0	(36名)	(18名)	(109名)	(18名)	(9名)	(154名)
合計	0	8 (8.8)	0	0	8 (6.8)	0	2 (11.1)	2 (22.2)	0	4 (11.1)	0	10 (9.2)	2 (11.1)	0	12 (7.8)
95%信頼区間 ^{b)}	－	(3.0, 14.6)	－	－	(2.2, 11.3)	－	(0.0, 25.6)	(0.0, 49.4)	－	(0.8, 21.4)	－	(3.8, 14.6)	(0.0, 25.6)	－	(3.6, 12.0)
感染症および寄生虫症	0	2(2.2)	0	0	2(1.7)	0	1(5.6)	0	0	1(2.8)	0	3(2.8)	0	0	3(1.9)
単純ヘルペス	0	1(1.1)	0	0	1(0.8)	0	1(5.6)	0	0	1(2.8)	0	2(1.8)	0	0	2(1.3)
歯膿瘍	0	1(1.1)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	1(0.6)
胃腸障害	0	3(3.3)	0	0	3(2.5)	0	0	1 (11.1)	0	1(2.8)	0	3(2.8)	1(5.6)	0	4(2.6)
大腸炎	0	1(1.1)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	1(0.6)
下痢	0	1(1.1)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	1(0.6)
悪心	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1(2.8)	0	0	1(5.6)	0	1(0.6)
歯周炎	0	1(1.1)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	1(0.6)
臨床検査	0	4(4.4)	0	0	4(3.4)	0	1(5.6)	1 (11.1)	0	2(5.6)	0	5(4.6)	1(5.6)	0	6(3.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(1.1)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	1(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(1.1)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	1(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1(5.6)	0	0	1(2.8)	0	1(0.9)	0	0	1(0.6)
血中インスリン増加	0	1(1.1)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	1(0.6)
血圧低下	0	1(1.1)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	1(0.6)
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1(2.8)	0	0	1(5.6)	0	1(0.6)
尿中ブドウ糖陽性	0	1(1.1)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	1(0.6)
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	1(5.6)	0	0	1(2.8)	0	1(0.9)	0	0	1(0.6)
尿中蛋白陽性	0	1(1.1)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	1(0.9)	0	0	1(0.6)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-35 1 日投与量別副作用発現状況＜非感染症被験者（全体）＞

	日本					中国					合計				
1 日投与量 (mg)	～250	250<～500	500<～750	750<～1000	計	～250	250<～500	500<～750	750<～1000	計	～250	250<～500	500<～750	750<～1000	計
器官別大分類 ^{a)} 基本語 ^{a)}	(9名)	(91名)	(9名)	(9名)	(118名)	(9名)	(18名)	(9名)	0	(36名)	(18名)	(109名)	(18名)	(9名)	(154名)
合計	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.8)	0	1 (0.9)	1 (5.6)	0	2 (1.3)
95%信頼区間 ^{b)}	—	(0.0, 3.2)	—	—	(0.0, 2.5)	—	—	(0.0, 31.6)	—	(0.0, 8.1)	—	(0.0, 2.7)	(0.0, 16.1)	—	(0.0, 3.1)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.8)	0	0	1 (5.6)	0	1 (0.6)
悪心	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.8)	0	0	1 (5.6)	0	1 (0.6)
臨床検査	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
アラニン・アミノ トランスフェラ ーゼ増加	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
アスパラギン酸 アミノトランス フェラーゼ増加	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-36 有害事象発現状況の経時推移＜感染症被験者（全体）＞（1/2）

日数 ^{a)}	日本						中国						計					
	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}
1 日	337	35	302	0	10.4	(7.1,13.6)	1245	106	1139	0	8.5	(7.0,10.1)	1582	141	1441	0	8.9	(7.5,10.3)
2 日	302	23	278	1	17.2	(13.2,21.2)	1139	53	1080	6	12.8	(10.9,14.6)	1441	76	1358	7	13.7	(12.0,15.4)
3 日	278	14	264	0	21.4	(17.0,25.8)	1080	42	1027	11	16.2	(14.1,18.2)	1358	56	1291	11	17.3	(15.4,19.1)
4 日	264	19	245	0	27.0	(22.3,31.8)	1027	27	988	12	18.4	(16.2,20.5)	1291	46	1233	12	20.2	(18.2,22.2)
5 日	245	16	229	0	31.8	(26.8,36.8)	988	23	958	7	20.3	(18.0,22.5)	1233	39	1187	7	22.7	(20.7,24.8)
6 日	229	4	225	0	33.0	(28.0,38.0)	958	13	938	7	21.3	(19.1,23.6)	1187	17	1163	7	23.9	(21.7,26.0)
7 日	225	2	223	0	33.6	(28.5,38.6)	938	15	921	2	22.6	(20.3,24.9)	1163	17	1144	2	25.0	(22.8,27.1)
8 日	223	9	211	3	36.3	(31.1,41.4)	921	13	903	5	23.7	(21.3,26.1)	1144	22	1114	8	26.4	(24.2,28.6)
9 日	211	4	207	0	37.5	(32.3,42.7)	903	11	886	6	24.6	(22.2,27.0)	1114	15	1093	6	27.4	(25.2,29.6)
10 日	207	1	206	0	37.8	(32.6,43.0)	886	19	862	5	26.2	(23.8,28.7)	1093	20	1068	5	28.7	(26.5,31.0)
11 日	206	1	205	0	38.1	(32.9,43.3)	862	22	838	2	28.1	(25.6,30.7)	1068	23	1043	2	30.3	(28.0,32.5)
12 日	205	0	202	3	38.1	(32.9,43.3)	838	20	809	9	29.8	(27.3,32.4)	1043	20	1011	12	31.6	(29.3,33.9)
13 日	202	3	197	2	39.0	(33.8,44.2)	809	7	787	15	30.5	(27.9,33.0)	1011	10	984	17	32.3	(29.9,34.6)
14 日	197	1	182	14	39.3	(34.1,44.5)	787	9	748	30	31.2	(28.6,33.9)	984	10	930	44	33.0	(30.6,35.3)
15 日	182	10	99	73	42.6	(37.3,48.0)	748	18	691	39	32.9	(30.2,35.6)	930	28	790	112	35.0	(32.6,37.4)
16 日	99	2	82	15	43.8	(38.3,49.3)	691	9	607	75	33.8	(31.1,36.5)	790	11	689	90	35.9	(33.5,38.3)
17 日	82	1	77	4	44.5	(38.9,50.0)	607	2	552	53	34.0	(31.3,36.7)	689	3	629	57	36.2	(33.7,38.6)
18 日	77	2	69	6	45.9	(40.2,51.7)	552	2	444	106	34.2	(31.5,36.9)	629	4	513	112	36.6	(34.1,39.0)
19 日	69	0	66	3	45.9	(40.2,51.7)	444	2	371	71	34.5	(31.8,37.3)	513	2	437	74	36.8	(34.4,39.3)
20 日	66	1	60	5	46.8	(40.9,52.6)	371	3	327	41	35.1	(32.3,37.8)	437	4	387	46	37.4	(34.9,39.9)
21 日	60	0	51	9	46.8	(40.9,52.6)	327	1	262	64	35.3	(32.5,38.0)	387	1	313	73	37.6	(35.0,40.1)

a : 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 b : Kaplan-Meier 法による推定 c : Greenwood の公式による信頼区間

付表 2.7.4-36 有害事象発現状況の経時推移＜感染症被験者（全体）＞（2/2）

日数 ^{a)}	日本						中国						計					
	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}
22日	51	3	10	38	49.9	(43.4,56.4)	262	2	179	81	35.8	(32.9,38.6)	313	5	189	119	38.6	(35.9,41.2)
23日	10	0	1	9	49.9	(43.4,56.4)	179	1	128	50	36.1	(33.2,39.0)	189	1	129	59	38.9	(36.2,41.6)
24日	1	0	1	0	49.9	(43.4,56.4)	128	0	88	40	36.1	(33.2,39.0)	129	0	89	40	38.9	(36.2,41.6)
25日	1	0	1	0	49.9	(43.4,56.4)	88	1	56	31	36.8	(33.6,40.0)	89	1	57	31	39.6	(36.6,42.5)
26日	1	0	1	0	49.9	(43.4,56.4)	56	0	38	18	36.8	(33.6,40.0)	57	0	39	18	39.6	(36.6,42.5)
27日	1	0	1	0	49.9	(43.4,56.4)	38	1	27	10	38.5	(34.0,43.0)	39	1	28	10	41.1	(37.0,45.3)
28日	1	0	0	1	49.9	(43.4,56.4)	27	1	17	9	40.8	(34.6,46.9)	28	1	17	10	43.2	(37.5,48.9)
29日	0	0	0	0	49.9	(43.4,56.4)	17	0	13	4	40.8	(34.6,46.9)	17	0	13	4	43.2	(37.5,48.9)
30日	0	0	0	0	49.9	(43.4,56.4)	13	2	9	2	49.9	(37.2,62.6)	13	2	9	2	52.0	(39.8,64.1)
31日	0	0	0	0	49.9	(43.4,56.4)	9	0	0	9	49.9	(37.2,62.6)	9	0	0	9	52.0	(39.8,64.1)

a : 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 b : Kaplan-Meier 法による推定 c : Greenwood の公式による信頼区間

付表 2.7.4-37 有害事象発現状況の経時推移＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞（1/2）

日数 ^{a)}	日本						中国						計					
	評価被験者数	発現	非発現	打ち切り	累積発現率 ^{b)}	95%信頼区間 ^{c)}	評価被験者数	発現	非発現	打ち切り	累積発現率 ^{b)}	95%信頼区間 ^{c)}	評価被験者数	発現	非発現	打ち切り	累積発現率 ^{b)}	95%信頼区間 ^{c)}
1日	152	19	133	0	12.5	(7.2,17.8)	883	75	808	0	8.5	(6.7,10.3)	1035	94	941	0	9.1	(7.3,10.8)
2日	133	16	117	0	23.0	(16.3,29.7)	808	43	761	4	13.4	(11.1,15.6)	941	59	878	4	14.8	(12.6,16.9)
3日	117	13	104	0	31.6	(24.2,39.0)	761	34	720	7	17.2	(14.7,19.7)	878	47	824	7	19.3	(16.9,21.8)
4日	104	16	88	0	42.1	(34.3,50.0)	720	24	688	8	20.0	(17.4,22.6)	824	40	776	8	23.3	(20.7,25.8)
5日	88	11	77	0	49.3	(41.4,57.3)	688	19	666	3	22.2	(19.5,25.0)	776	30	743	3	26.2	(23.5,28.9)
6日	77	0	77	0	49.3	(41.4,57.3)	666	9	654	3	23.3	(20.5,26.1)	743	9	731	3	27.1	(24.4,29.8)
7日	77	2	75	0	50.7	(42.7,58.6)	654	11	643	0	24.5	(21.7,27.4)	731	13	718	0	28.4	(25.7,31.2)
8日	75	6	69	0	54.6	(46.7,62.5)	643	9	631	3	25.6	(22.7,28.5)	718	15	700	3	29.9	(27.1,32.7)
9日	69	2	67	0	55.9	(48.0,63.8)	631	11	616	4	26.9	(24.0,29.8)	700	13	683	4	31.2	(28.4,34.1)
10日	67	0	67	0	55.9	(48.0,63.8)	616	15	597	4	28.7	(25.7,31.7)	683	15	664	4	32.7	(29.8,35.6)
11日	67	0	67	0	55.9	(48.0,63.8)	597	11	585	1	30.0	(26.9,33.0)	664	11	652	1	33.8	(30.9,36.7)
12日	67	0	67	0	55.9	(48.0,63.8)	585	14	569	2	31.7	(28.6,34.8)	652	14	636	2	35.3	(32.3,38.2)
13日	67	1	66	0	56.6	(48.7,64.5)	569	5	561	3	32.3	(29.1,35.4)	636	6	627	3	35.9	(32.9,38.8)
14日	66	0	60	6	56.6	(48.7,64.5)	561	7	544	10	33.1	(30.0,36.3)	627	7	604	16	36.6	(33.6,39.5)
15日	60	1	32	27	57.3	(49.4,65.2)	544	13	511	20	34.7	(31.5,37.9)	604	14	543	47	38.1	(35.1,41.0)
16日	32	0	23	9	57.3	(49.4,65.2)	511	7	446	58	35.6	(32.4,38.8)	543	7	469	67	38.9	(35.8,41.9)
17日	23	1	18	4	59.2	(50.8,67.5)	446	1	402	43	35.8	(32.5,39.0)	469	2	420	47	39.1	(36.1,42.1)
18日	18	1	11	6	61.4	(52.5,70.4)	402	1	335	66	35.9	(32.7,39.1)	420	2	346	72	39.4	(36.4,42.4)
19日	11	0	10	1	61.4	(52.5,70.4)	335	2	282	51	36.3	(33.0,39.5)	346	2	292	52	39.8	(36.7,42.8)
20日	10	1	5	4	65.3	(54.5,76.1)	282	3	245	34	37.0	(33.7,40.3)	292	4	250	38	40.6	(37.5,43.7)
21日	5	0	2	3	65.3	(54.5,76.1)	245	1	192	52	37.2	(33.9,40.6)	250	1	194	55	40.8	(37.7,44.0)

a : 投与開始からの日数。投与開始日を1日とする。 b : Kaplan-Meier 法による推定 c : Greenwood の公式による信頼区間

付表 2.7.4-37 有害事象発現状況の経時推移＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞（2/2）

日数 ^{a)}	日本						中国						計					
	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}
22日	2	0	2	0	65.3	(54.5,76.1)	192	2	135	55	37.9	(34.5,41.3)	194	2	137	55	41.4	(38.2,44.6)
23日	2	0	1	1	65.3	(54.5,76.1)	135	0	104	31	37.9	(34.5,41.3)	137	0	105	32	41.4	(38.2,44.6)
24日	1	0	1	0	65.3	(54.5,76.1)	104	0	73	31	37.9	(34.5,41.3)	105	0	74	31	41.4	(38.2,44.6)
25日	1	0	1	0	65.3	(54.5,76.1)	73	1	46	26	38.7	(35.0,42.5)	74	1	47	26	42.2	(38.7,45.8)
26日	1	0	1	0	65.3	(54.5,76.1)	46	0	29	17	38.7	(35.0,42.5)	47	0	30	17	42.2	(38.7,45.8)
27日	1	0	1	0	65.3	(54.5,76.1)	29	1	22	6	40.8	(35.4,46.3)	30	1	23	6	44.1	(39.1,49.2)
28日	1	0	0	1	65.3	(54.5,76.1)	22	1	15	6	43.5	(36.2,50.9)	23	1	15	7	46.6	(39.9,53.3)
29日	0	0	0	0	65.3	(54.5,76.1)	15	0	12	3	43.5	(36.2,50.9)	15	0	12	3	46.6	(39.9,53.3)
30日	0	0	0	0	65.3	(54.5,76.1)	12	2	8	2	52.9	(39.6,66.3)	12	2	8	2	55.5	(42.9,68.1)
31日	0	0	0	0	65.3	(54.5,76.1)	8	0	0	8	52.9	(39.6,66.3)	8	0	0	8	55.5	(42.9,68.1)

a : 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 b : Kaplan-Meier 法による推定 c : Greenwood の公式による信頼区間

付表 2.7.4-38 有害事象発現状況の経時推移＜感染症被験者（尿路感染症）＞（1/2）

日数 ^{a)}	日本						中国						計					
	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}
1日	185	16	169	0	8.6	(4.6,12.7)	362	31	331	0	8.6	(5.7,11.4)	547	47	500	0	8.6	(6.2,10.9)
2日	169	7	161	1	12.4	(7.7,17.2)	331	10	319	2	11.3	(8.1,14.6)	500	17	480	3	11.7	(9.0,14.4)
3日	161	1	160	0	13.0	(8.1,17.8)	319	8	307	4	13.5	(10.0,17.1)	480	9	467	4	13.4	(10.5,16.2)
4日	160	3	157	0	14.6	(9.5,19.7)	307	3	300	4	14.4	(10.8,18.0)	467	6	457	4	14.5	(11.5,17.4)
5日	157	5	152	0	17.3	(11.9,22.8)	300	4	292	4	15.5	(11.8,19.3)	457	9	444	4	16.2	(13.1,19.2)
6日	152	4	148	0	19.5	(13.8,25.2)	292	4	284	4	16.7	(12.8,20.6)	444	8	432	4	17.7	(14.5,20.9)
7日	148	0	148	0	19.5	(13.8,25.2)	284	4	278	2	17.9	(13.9,21.8)	432	4	426	2	18.4	(15.2,21.7)
8日	148	3	142	3	21.1	(15.2,27.0)	278	4	272	2	19.0	(15.0,23.1)	426	7	414	5	19.8	(16.4,23.1)
9日	142	2	140	0	22.2	(16.2,28.3)	272	0	270	2	19.0	(15.0,23.1)	414	2	410	2	20.2	(16.8,23.5)
10日	140	1	139	0	22.8	(16.7,28.9)	270	4	265	1	20.2	(16.1,24.4)	410	5	404	1	21.1	(17.7,24.6)
11日	139	1	138	0	23.4	(17.2,29.5)	265	11	253	1	23.6	(19.1,28.0)	404	12	391	1	23.5	(19.9,27.1)
12日	138	0	135	3	23.4	(17.2,29.5)	253	6	240	7	25.4	(20.8,29.9)	391	6	375	10	24.6	(21.0,28.3)
13日	135	2	131	2	24.5	(18.3,30.7)	240	2	226	12	26.0	(21.4,30.6)	375	4	357	14	25.4	(21.7,29.2)
14日	131	1	122	8	25.1	(18.8,31.3)	226	2	204	20	26.6	(22.0,31.3)	357	3	326	28	26.1	(22.3,29.8)
15日	122	9	67	46	30.6	(23.8,37.4)	204	5	180	19	28.4	(23.6,33.3)	326	14	247	65	29.3	(25.3,33.2)
16日	67	2	59	6	32.7	(25.5,39.8)	180	2	161	17	29.2	(24.4,34.1)	247	4	220	23	30.4	(26.4,34.4)
17日	59	0	59	0	32.7	(25.5,39.8)	161	1	150	10	29.7	(24.8,34.6)	220	1	209	10	30.7	(26.7,34.8)
18日	59	1	58	0	33.8	(26.4,41.2)	150	1	109	40	30.1	(25.2,35.1)	209	2	167	40	31.4	(27.3,35.5)
19日	58	0	56	2	33.8	(26.4,41.2)	109	0	89	20	30.1	(25.2,35.1)	167	0	145	22	31.4	(27.3,35.5)
20日	56	0	55	1	33.8	(26.4,41.2)	89	0	82	7	30.1	(25.2,35.1)	145	0	137	8	31.4	(27.3,35.5)
21日	55	0	49	6	33.8	(26.4,41.2)	82	0	70	12	30.1	(25.2,35.1)	137	0	119	18	31.4	(27.3,35.5)

a : 投与開始からの日数。投与開始日を1日とする。 b : Kaplan-Meier 法による推定 c : Greenwood の公式による信頼区間

付表 2.7.4-38 有害事象発現状況の経時推移<感染症被験者（尿路感染症）> (2/2)

日数 ^{a)}	日本						中国						計					
	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}
22 日	49	3	8	38	37.9	(29.6,46.1)	70	0	44	26	30.1	(25.2,35.1)	119	3	52	64	33.1	(28.7,37.6)
23 日	8	0	0	8	37.9	(29.6,46.1)	44	1	24	19	31.7	(26.0,37.5)	52	1	24	27	34.4	(29.4,39.4)
24 日	0	0	0	0	37.9	(29.6,46.1)	24	0	15	9	31.7	(26.0,37.5)	24	0	15	9	34.4	(29.4,39.4)
25 日	0	0	0	0	37.9	(29.6,46.1)	15	0	10	5	31.7	(26.0,37.5)	15	0	10	5	34.4	(29.4,39.4)
26 日	0	0	0	0	37.9	(29.6,46.1)	10	0	9	1	31.7	(26.0,37.5)	10	0	9	1	34.4	(29.4,39.4)
27 日	0	0	0	0	37.9	(29.6,46.1)	9	0	5	4	31.7	(26.0,37.5)	9	0	5	4	34.4	(29.4,39.4)
28 日	0	0	0	0	37.9	(29.6,46.1)	5	0	2	3	31.7	(26.0,37.5)	5	0	2	3	34.4	(29.4,39.4)
29 日	0	0	0	0	37.9	(29.6,46.1)	2	0	1	1	31.7	(26.0,37.5)	2	0	1	1	34.4	(29.4,39.4)
30 日	0	0	0	0	37.9	(29.6,46.1)	1	0	1	0	31.7	(26.0,37.5)	1	0	1	0	34.4	(29.4,39.4)
31 日	0	0	0	0	37.9	(29.6,46.1)	1	0	0	1	31.7	(26.0,37.5)	1	0	0	1	34.4	(29.4,39.4)

a : 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 b : Kaplan-Meier 法による推定 c : Greenwood の公式による信頼区間

付表 2.7.4-39 投与 8 日以降に発現した有害事象発現状況（投与期間が 8 日以上の被験者に限定）＜感染症被験者＞（1/4）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (89 名)	中国 (978 名)	計 (1067 名)	日本 (0 名)	中国 (757 名)	計 (757 名)	日本 (89 名)	中国 (221 名)	計 (310 名)
合計	21(23.6)	158(16.2)	179(16.8)	0	119(15.7)	119(15.7)	21(23.6)	39(17.6)	60(19.4)
95%信頼区間 ^{b)}	(14.8, 32.4)	(13.8, 18.5)	(14.5, 19.0)	-	(13.1, 18.3)	(13.1, 18.3)	(14.8, 32.4)	(12.6, 22.7)	(15.0, 23.8)
感染症および寄生虫症	2(2.2)	13(1.3)	15(1.4)	0	12(1.6)	12(1.6)	2(2.2)	1(0.5)	3(1.0)
帯状疱疹	1(1.1)	0	1(0.1)	0	0	0	1(1.1)	0	1(0.3)
鼻咽頭炎	1(1.1)	4(0.4)	5(0.5)	0	3(0.4)	3(0.4)	1(1.1)	1(0.5)	2(0.6)
肺結核	0	3(0.3)	3(0.3)	0	3(0.4)	3(0.4)	0	0	0
上気道感染	0	4(0.4)	4(0.4)	0	4(0.5)	4(0.5)	0	0	0
尿路感染	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1(1.1)	0	1(0.1)	0	0	0	1(1.1)	0	1(0.3)
再発膀胱癌	1(1.1)	0	1(0.1)	0	0	0	1(1.1)	0	1(0.3)
血液およびリンパ系障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
白血球減少症	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
食欲不振	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
精神障害	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
不眠症	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
睡眠異常	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
神経系障害	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
浮動性めまい	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
失神	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血管障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
高血圧	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1.1)	0	1(0.1)	0	0	0	1(1.1)	0	1(0.3)
上気道の炎症	1(1.1)	0	1(0.1)	0	0	0	1(1.1)	0	1(0.3)
胃腸障害	3(3.4)	3(0.3)	6(0.6)	0	3(0.4)	3(0.4)	3(3.4)	0	3(1.0)
便秘	1(1.1)	0	1(0.1)	0	0	0	1(1.1)	0	1(0.3)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-39 投与 8 日以降に発現した有害事象発現状況（投与期間が 8 日以上の被験者に限定）＜感染症被験者＞（2/4）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (89 名)	中国 (978 名)	計 (1067 名)	日本 (0 名)	中国 (757 名)	計 (757 名)	日本 (89 名)	中国 (221 名)	計 (310 名)
胃腸障害（続き）									
下痢	2(2.2)	0	2(0.2)	0	0	0	2(2.2)	0	2(0.6)
歯肉腫脹	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
悪心	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
嘔吐	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
舌乾燥	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
肝胆道系障害	0	14(1.4)	14(1.3)	0	13(1.7)	13(1.7)	0	1(0.5)	1(0.3)
肝機能異常	0	14(1.4)	14(1.3)	0	13(1.7)	13(1.7)	0	1(0.5)	1(0.3)
皮膚および皮下組織障害	1(1.1)	3(0.3)	4(0.4)	0	2(0.3)	2(0.3)	1(1.1)	1(0.5)	2(0.6)
そう痒症	0	3(0.3)	3(0.3)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	1(0.5)	1(0.3)
発疹	1(1.1)	0	1(0.1)	0	0	0	1(1.1)	0	1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1(1.1)	1(0.1)	2(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	1(1.1)	0	1(0.3)
関節痛	1(1.1)	1(0.1)	2(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	1(1.1)	0	1(0.3)
腎および尿路障害	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
排尿困難	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
尿意切迫	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
頻尿	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
腎機能障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.5)	1(0.3)
胸部不快感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.5)	1(0.3)
臨床検査	13(14.6)	123(12.6)	136(12.7)	0	85(11.2)	85(11.2)	13(14.6)	38(17.2)	51(16.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2(2.2)	20(2.0)	22(2.1)	0	14(1.8)	14(1.8)	2(2.2)	6(2.7)	8(2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(2.2)	17(1.7)	19(1.8)	0	11(1.5)	11(1.5)	2(2.2)	6(2.7)	8(2.6)
血中ビリルビン増加	1(1.1)	8(0.8)	9(0.8)	0	8(1.1)	8(1.1)	1(1.1)	0	1(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(4.5)	— ^{c)}	— ^{c)}	0	— ^{c)}	— ^{c)}	4(4.5)	— ^{c)}	— ^{c)}
血中クレアチニン増加	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1(1.1)	— ^{c)}	— ^{c)}	0	— ^{c)}	— ^{c)}	1(1.1)	— ^{c)}	— ^{c)}

発現被験者数（%）

a : MedDRA/J V.10.0 c : 血中クレアチンホスホキナーゼ、血中ブドウ糖については、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-39 投与 8 日以降に発現した有害事象発現状況（投与期間が 8 日以上
の被験者に限定）＜感染症被験者＞（3/4）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (89 名)	中国 (978 名)	計 (1067 名)	日本 (0 名)	中国 (757 名)	計 (757 名)	日本 (89 名)	中国 (221 名)	計 (310 名)
臨床検査（続き）									
血中乳酸脱水素酵素増加	0	17(1.7)	17(1.6)	0	5(0.7)	5(0.7)	0	12(5.4)	12(3.9)
血中カリウム増加	1(1.1)	1(0.1)	2(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	1(1.1)	0	1(0.3)
血中尿素減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中尿酸増加 ^{d)}	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
好酸球数減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
好酸球数増加	2(2.2)	4(0.4)	6(0.6)	0	4(0.5)	4(0.5)	2(2.2)	0	2(0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.1)	2(0.2)	3(0.3)	0	2(0.3)	2(0.3)	1(1.1)	0	1(0.3)
尿中ブドウ糖陽性	3(3.4)	1(0.1)	4(0.4)	0	0	0	3(3.4)	1(0.5)	4(1.3)
ヘマトクリット減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
ヘマトクリット増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
尿中血陽性 ^{e)}	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
リンパ球数減少	0	3(0.3)	3(0.3)	0	3(0.4)	3(0.4)	0	0	0
リンパ球数増加	0	2(0.2)	2(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.5)	1(0.3)
単球数減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
単球数増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
好中球数減少	0	8(0.8)	8(0.7)	0	3(0.4)	3(0.4)	0	5(2.3)	5(1.6)
好中球数増加	0	5(0.5)	5(0.5)	0	5(0.7)	5(0.7)	0	0	0
血小板数減少	0	10(1.0)	10(0.9)	0	8(1.1)	8(1.1)	0	2(0.9)	2(0.6)
赤血球数減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
白血球数減少	2(2.2)	21(2.1)	23(2.2)	0	16(2.1)	16(2.1)	2(2.2)	5(2.3)	7(2.3)
白血球数増加	0	7(0.7)	7(0.7)	0	6(0.8)	6(0.8)	0	1(0.5)	1(0.3)
血中ビリルビン減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血小板数増加	0	4(0.4)	4(0.4)	0	3(0.4)	3(0.4)	0	1(0.5)	1(0.3)
好塩基球百分率増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
好酸球百分率増加	0	3(0.3)	3(0.3)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	1(0.5)	1(0.3)
好中球百分率減少	0	3(0.3)	3(0.3)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	1(0.5)	1(0.3)
好中球百分率増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
単球百分率増加	0	2(0.2)	2(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.5)	1(0.3)
リンパ球百分率減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
リンパ球百分率増加	0	6(0.6)	6(0.6)	0	4(0.5)	4(0.5)	0	2(0.9)	2(0.6)
尿中蛋白陽性	0	5(0.5)	5(0.5)	0	3(0.4)	3(0.4)	0	2(0.9)	2(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0	0	2(0.9)	2(0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	3(0.3)	3(0.3)	0	3(0.4)	3(0.4)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 d : 尿酸については、感染症被験者における試験では検査項目として設定しなかった。

e : 尿中血については、中国第 III 相試験および日本 UTI 第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-39 投与 8 日以降に発現した有害事象発現状況（投与期間が 8 日以上の
被験者に限定）＜感染症被験者＞（4/4）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (89 名)	中国 (978 名)	計 (1067 名)	日本 (0 名)	中国 (757 名)	計 (757 名)	日本 (89 名)	中国 (221 名)	計 (310 名)
傷害、中毒および処置合併症（続き）									
顔面骨骨折	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
大腿骨骨折	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
手骨折	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
軟部組織損傷	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4.40 副作用発現状況の経時推移＜感染症被験者（全体）＞（1/2）

日数 ^{a)}	日本						中国						計					
	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}
1日	337	28	309	0	8.3	(5.4,11.3)	1245	100	1145	0	8.0	(6.5,9.5)	1582	128	1454	0	8.1	(6.7,9.4)
2日	309	15	293	1	12.8	(9.2,16.3)	1145	45	1094	6	11.6	(9.9,13.4)	1454	60	1387	7	11.9	(10.3,13.5)
3日	293	9	284	0	15.4	(11.6,19.3)	1094	33	1050	11	14.3	(12.4,16.3)	1387	42	1334	11	14.6	(12.8,16.3)
4日	284	12	272	0	19.0	(14.8,23.2)	1050	25	1012	13	16.4	(14.3,18.4)	1334	37	1284	13	16.9	(15.1,18.8)
5日	272	11	261	0	22.3	(17.8,26.7)	1012	20	985	7	18.0	(15.9,20.1)	1284	31	1246	7	18.9	(17.0,20.9)
6日	261	3	258	0	23.2	(18.7,27.7)	985	10	967	8	18.8	(16.7,21.0)	1246	13	1225	8	19.8	(17.8,21.7)
7日	258	1	257	0	23.5	(18.9,28.0)	967	11	954	2	19.8	(17.5,22.0)	1225	12	1211	2	20.6	(18.6,22.6)
8日	257	4	249	4	24.7	(20.1,29.3)	954	11	938	5	20.7	(18.4,22.9)	1211	15	1187	9	21.5	(19.5,23.6)
9日	249	1	248	0	25.0	(20.3,29.6)	938	9	922	7	21.4	(19.2,23.7)	1187	10	1170	7	22.2	(20.1,24.3)
10日	248	1	247	0	25.3	(20.6,29.9)	922	16	900	6	22.8	(20.5,25.2)	1170	17	1147	6	23.3	(21.2,25.4)
11日	247	1	246	0	25.6	(20.9,30.2)	900	20	877	3	24.5	(22.1,26.9)	1147	21	1123	3	24.7	(22.6,26.9)
12日	246	0	242	4	25.6	(20.9,30.2)	877	16	851	10	25.9	(23.4,28.4)	1123	16	1093	14	25.8	(23.6,28.0)
13日	242	0	239	3	25.6	(20.9,30.2)	851	7	828	16	26.5	(24.0,29.0)	1093	7	1067	19	26.3	(24.1,28.5)
14日	239	1	220	18	25.9	(21.2,30.6)	828	8	789	31	27.2	(24.7,29.7)	1067	9	1009	49	26.9	(24.7,29.1)
15日	220	4	123	93	27.2	(22.5,32.0)	789	18	729	42	28.9	(26.3,31.4)	1009	22	852	135	28.5	(26.2,30.8)
16日	123	0	104	19	27.2	(22.5,32.0)	729	8	644	77	29.7	(27.1,32.3)	852	8	748	96	29.2	(26.9,31.5)
17日	104	0	100	4	27.2	(22.5,32.0)	644	1	583	60	29.8	(27.2,32.4)	748	1	683	64	29.3	(27.0,31.6)
18日	100	1	91	8	28.0	(23.0,32.9)	583	1	475	107	29.9	(27.3,32.5)	683	2	566	115	29.5	(27.2,31.8)
19日	91	0	85	6	28.0	(23.0,32.9)	475	1	396	78	30.0	(27.4,32.7)	566	1	481	84	29.6	(27.3,31.9)
20日	85	0	75	10	28.0	(23.0,32.9)	396	2	350	44	30.4	(27.7,33.0)	481	2	425	54	29.9	(27.6,32.2)
21日	75	0	62	13	28.0	(23.0,32.9)	350	1	282	67	30.6	(27.9,33.3)	425	1	344	80	30.1	(27.7,32.4)

a：投与開始からの日数。投与開始日を1日とする。 b：Kaplan-Meier 法による推定 c：Greenwood の公式による信頼区間

付表 2.7.4-40 副作用発現状況の経時推移＜感染症被験者（全体）＞（2/2）

日数 ^{a)}	日本						中国						計					
	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}
22 日	62	1	12	49	29.1	(23.8,34.5)	282	1	189	92	30.8	(28.1,33.5)	344	2	201	141	30.5	(28.1,32.9)
23 日	12	0	1	11	29.1	(23.8,34.5)	189	0	136	53	30.8	(28.1,33.5)	201	0	137	64	30.5	(28.1,32.9)
24 日	1	0	1	0	29.1	(23.8,34.5)	136	0	94	42	30.8	(28.1,33.5)	137	0	95	42	30.5	(28.1,32.9)
25 日	1	0	1	0	29.1	(23.8,34.5)	94	1	61	32	31.6	(28.5,34.6)	95	1	62	32	31.2	(28.4,34.0)
26 日	1	0	1	0	29.1	(23.8,34.5)	61	0	41	20	31.6	(28.5,34.6)	62	0	42	20	31.2	(28.4,34.0)
27 日	1	0	1	0	29.1	(23.8,34.5)	41	1	29	11	33.2	(28.9,37.6)	42	1	30	11	32.8	(28.7,37.0)
28 日	1	0	0	1	29.1	(23.8,34.5)	29	0	19	10	33.2	(28.9,37.6)	30	0	19	11	32.8	(28.7,37.0)
29 日	0	0	0	0	29.1	(23.8,34.5)	19	0	13	6	33.2	(28.9,37.6)	19	0	13	6	32.8	(28.7,37.0)
30 日	0	0	0	0	29.1	(23.8,34.5)	13	1	9	3	38.4	(27.9,48.9)	13	1	9	3	38.0	(27.5,48.5)
31 日	0	0	0	0	29.1	(23.8,34.5)	9	0	0	9	38.4	(27.9,48.9)	9	0	0	9	38.0	(27.5,48.5)

a : 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 b : Kaplan-Meier 法による推定 c : Greenwood の公式による信頼区間

付表 2.7.4-41 副作用発現状況の経時推移＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞（1/2）

日数 ^{a)}	日本						中国						計					
	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}
1 日	152	14	138	0	9.2	(4.6,13.8)	883	70	813	0	7.9	(6.1,9.7)	1035	84	951	0	8.1	(6.5,9.8)
2 日	138	12	126	0	17.1	(11.1,23.1)	813	37	772	4	12.1	(10.0,14.3)	951	49	898	4	12.9	(10.8,14.9)
3 日	126	9	117	0	23.0	(16.3,29.7)	772	27	738	7	15.2	(12.8,17.6)	898	36	855	7	16.3	(14.1,18.6)
4 日	117	12	105	0	30.9	(23.6,38.3)	738	22	707	9	17.7	(15.2,20.2)	855	34	812	9	19.7	(17.2,22.1)
5 日	105	8	97	0	36.2	(28.5,43.8)	707	17	687	3	19.7	(17.1,22.3)	812	25	784	3	22.1	(19.6,24.7)
6 日	97	1	96	0	36.8	(29.2,44.5)	687	6	678	3	20.4	(17.7,23.1)	784	7	774	3	22.8	(20.3,25.4)
7 日	96	1	95	0	37.5	(29.8,45.2)	678	7	671	0	21.2	(18.5,23.9)	774	8	766	0	23.6	(21.0,26.2)
8 日	95	2	93	0	38.8	(31.1,46.6)	671	7	661	3	22.0	(19.3,24.8)	766	9	754	3	24.5	(21.9,27.2)
9 日	93	0	93	0	38.8	(31.1,46.6)	661	9	647	5	23.1	(20.3,25.9)	754	9	740	5	25.4	(22.8,28.1)
10 日	93	0	93	0	38.8	(31.1,46.6)	647	13	629	5	24.6	(21.8,27.5)	740	13	722	5	26.7	(24.0,29.5)
11 日	93	0	93	0	38.8	(31.1,46.6)	629	9	618	2	25.7	(22.8,28.6)	722	9	711	2	27.7	(24.9,30.4)
12 日	93	0	93	0	38.8	(31.1,46.6)	618	13	603	2	27.3	(24.3,30.3)	711	13	696	2	29.0	(26.2,31.8)
13 日	93	0	93	0	38.8	(31.1,46.6)	603	4	595	4	27.8	(24.8,30.8)	696	4	688	4	29.4	(26.6,32.2)
14 日	93	0	85	8	38.8	(31.1,46.6)	595	7	577	11	28.6	(25.6,31.6)	688	7	662	19	30.1	(27.3,32.9)
15 日	85	0	42	43	38.8	(31.1,46.6)	577	13	542	22	30.2	(27.2,33.3)	662	13	584	65	31.5	(28.6,34.3)
16 日	42	0	29	13	38.8	(31.1,46.6)	542	6	476	60	31.0	(27.9,34.1)	584	6	505	73	32.2	(29.3,35.1)
17 日	29	0	25	4	38.8	(31.1,46.6)	476	1	426	49	31.1	(28.0,34.3)	505	1	451	53	32.3	(29.4,35.2)
18 日	25	1	16	8	41.3	(32.5,50.1)	426	1	359	66	31.3	(28.2,34.4)	451	2	375	74	32.6	(29.7,35.5)
19 日	16	0	12	4	41.3	(32.5,50.1)	359	1	301	57	31.5	(28.4,34.6)	375	1	313	61	32.8	(29.9,35.7)
20 日	12	0	5	7	41.3	(32.5,50.1)	301	2	262	37	32.0	(28.8,35.1)	313	2	267	44	33.2	(30.3,36.2)
21 日	5	0	2	3	41.3	(32.5,50.1)	262	1	206	55	32.2	(29.0,35.4)	267	1	208	58	33.5	(30.5,36.5)

a : 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 b : Kaplan-Meier 法による推定 c : Greenwood の公式による信頼区間

付表 2.7.4-41 副作用発現状況の経時推移＜感染症被験者（呼吸器感染症）＞（2/2）

日数 ^{a)}	日本						中国						計					
	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}
22日	2	0	2	0	41.3	(32.5,50.1)	206	1	141	64	32.5	(29.3,35.8)	208	1	143	64	33.8	(30.8,36.8)
23日	2	0	1	1	41.3	(32.5,50.1)	141	0	108	33	32.5	(29.3,35.8)	143	0	109	34	33.8	(30.8,36.8)
24日	1	0	1	0	41.3	(32.5,50.1)	108	0	75	33	32.5	(29.3,35.8)	109	0	76	33	33.8	(30.8,36.8)
25日	1	0	1	0	41.3	(32.5,50.1)	75	1	48	26	33.4	(29.8,37.1)	76	1	49	26	34.7	(31.2,38.1)
26日	1	0	1	0	41.3	(32.5,50.1)	48	0	30	18	33.4	(29.8,37.1)	49	0	31	18	34.7	(31.2,38.1)
27日	1	0	1	0	41.3	(32.5,50.1)	30	1	23	6	35.7	(30.1,41.2)	31	1	24	6	36.8	(31.5,42.0)
28日	1	0	0	1	41.3	(32.5,50.1)	23	0	16	7	35.7	(30.1,41.2)	24	0	16	8	36.8	(31.5,42.0)
29日	0	0	0	0	41.3	(32.5,50.1)	16	0	12	4	35.7	(30.1,41.2)	16	0	12	4	36.8	(31.5,42.0)
30日	0	0	0	0	41.3	(32.5,50.1)	12	1	8	3	41.0	(29.8,52.3)	12	1	8	3	42.0	(31.0,53.0)
31日	0	0	0	0	41.3	(32.5,50.1)	8	0	0	8	41.0	(29.8,52.3)	8	0	0	8	42.0	(31.0,53.0)

a : 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 b : Kaplan-Meier 法による推定 c : Greenwood の公式による信頼区間

付表 2.7.4-42 副作用発現状況の経時推移＜感染症被験者（尿路感染症）＞（1/2）

日数 ^{a)}	日本						中国						計					
	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}
1日	185	14	171	0	7.6	(3.8,11.4)	362	30	332	0	8.3	(5.4,11.1)	547	44	503	0	8.0	(5.8,10.3)
2日	171	3	167	1	9.2	(5.0,13.4)	332	8	322	2	10.5	(7.3,13.7)	503	11	489	3	10.1	(7.5,12.6)
3日	167	0	167	0	9.2	(5.0,13.4)	322	6	312	4	12.2	(8.8,15.5)	489	6	479	4	11.2	(8.5,13.8)
4日	167	0	167	0	9.2	(5.0,13.4)	312	3	305	4	13.0	(9.5,16.5)	479	3	472	4	11.7	(9.0,14.4)
5日	167	3	164	0	10.8	(6.3,15.3)	305	3	298	4	13.9	(10.3,17.4)	472	6	462	4	12.8	(10.0,15.6)
6日	164	2	162	0	11.9	(7.2,16.6)	298	4	289	5	15.0	(11.3,18.7)	462	6	451	5	14.0	(11.1,16.9)
7日	162	0	162	0	11.9	(7.2,16.6)	289	4	283	2	16.2	(12.4,20.0)	451	4	445	2	14.7	(11.7,17.7)
8日	162	2	156	4	13.0	(8.1,17.8)	283	4	277	2	17.4	(13.4,21.3)	445	6	433	6	15.9	(12.8,19.0)
9日	156	1	155	0	13.6	(8.6,18.5)	277	0	275	2	17.4	(13.4,21.3)	433	1	430	2	16.1	(13.0,19.2)
10日	155	1	154	0	14.1	(9.1,19.1)	275	3	271	1	18.3	(14.3,22.3)	430	4	425	1	16.9	(13.7,20.0)
11日	154	1	153	0	14.7	(9.6,19.8)	271	11	259	1	21.6	(17.3,25.9)	425	12	412	1	19.2	(15.9,22.5)
12日	153	0	149	4	14.7	(9.6,19.8)	259	3	248	8	22.5	(18.1,26.9)	412	3	397	12	19.8	(16.4,23.2)
13日	149	0	146	3	14.7	(9.6,19.8)	248	3	233	12	23.4	(19.0,27.9)	397	3	379	15	20.4	(17.0,23.8)
14日	146	1	135	10	15.3	(10.0,20.5)	233	1	212	20	23.8	(19.3,28.3)	379	2	347	30	20.8	(17.4,24.3)
15日	135	4	81	50	17.8	(12.2,23.4)	212	5	187	20	25.6	(20.9,30.2)	347	9	268	70	22.9	(19.3,26.5)
16日	81	0	75	6	17.8	(12.2,23.4)	187	2	168	17	26.4	(21.6,31.1)	268	2	243	23	23.4	(19.8,27.1)
17日	75	0	75	0	17.8	(12.2,23.4)	168	0	157	11	26.4	(21.6,31.1)	243	0	232	11	23.4	(19.8,27.1)
18日	75	0	75	0	17.8	(12.2,23.4)	157	0	116	41	26.4	(21.6,31.1)	232	0	191	41	23.4	(19.8,27.1)
19日	75	0	73	2	17.8	(12.2,23.4)	116	0	95	21	26.4	(21.6,31.1)	191	0	168	23	23.4	(19.8,27.1)
20日	73	0	70	3	17.8	(12.2,23.4)	95	0	88	7	26.4	(21.6,31.1)	168	0	158	10	23.4	(19.8,27.1)
21日	70	0	60	10	17.8	(12.2,23.4)	88	0	76	12	26.4	(21.6,31.1)	158	0	136	22	23.4	(19.8,27.1)

a：投与開始からの日数。投与開始日を1日とする。 b：Kaplan-Meier 法による推定 c：Greenwood の公式による信頼区間

付表 2.7.4-42 副作用発現状況の経時推移＜感染症被験者（尿路感染症）＞（2/2）

日数 ^{a)}	日本						中国						計					
	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}	評価被 験者数	発現	非発現	打ち 切り	累積 発現率 ^{b)}	95%信頼 区間 ^{c)}
22 日	60	1	10	49	19.1	(13.0,25.3)	76	0	48	28	26.4	(21.6,31.1)	136	1	58	77	24.0	(20.2,27.8)
23 日	10	0	0	10	19.1	(13.0,25.3)	48	0	28	20	26.4	(21.6,31.1)	58	0	28	30	24.0	(20.2,27.8)
24 日	0	0	0	0	19.1	(13.0,25.3)	28	0	19	9	26.4	(21.6,31.1)	28	0	19	9	24.0	(20.2,27.8)
25 日	0	0	0	0	19.1	(13.0,25.3)	19	0	13	6	26.4	(21.6,31.1)	19	0	13	6	24.0	(20.2,27.8)
26 日	0	0	0	0	19.1	(13.0,25.3)	13	0	11	2	26.4	(21.6,31.1)	13	0	11	2	24.0	(20.2,27.8)
27 日	0	0	0	0	19.1	(13.0,25.3)	11	0	6	5	26.4	(21.6,31.1)	11	0	6	5	24.0	(20.2,27.8)
28 日	0	0	0	0	19.1	(13.0,25.3)	6	0	3	3	26.4	(21.6,31.1)	6	0	3	3	24.0	(20.2,27.8)
29 日	0	0	0	0	19.1	(13.0,25.3)	3	0	1	2	26.4	(21.6,31.1)	3	0	1	2	24.0	(20.2,27.8)
30 日	0	0	0	0	19.1	(13.0,25.3)	1	0	1	0	26.4	(21.6,31.1)	1	0	1	0	24.0	(20.2,27.8)
31 日	0	0	0	0	19.1	(13.0,25.3)	1	0	0	1	26.4	(21.6,31.1)	1	0	0	1	24.0	(20.2,27.8)

a : 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 b : Kaplan-Meier 法による推定 c : Greenwood の公式による信頼区間

付表 2.7.4-43 投与 8 日以降に発現した副作用発現状況（投与期間が 8 日以上
の被験者に限定）＜感染症被験者＞（1/3）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (89 名)	中国 (978 名)	計 (1067 名)	日本 (0 名)	中国 (757 名)	計 (757 名)	日本 (89 名)	中国 (221 名)	計 (310 名)
合計	7(7.9)	130(13.3)	137(12.8)	0	96(12.7)	96(12.7)	7(7.9)	34(15.4)	41(13.2)
95%信頼区間 ^{b)}	(2.3, 13.5)	(11.2, 15.4)	(10.8, 14.8)	—	(10.3, 15.1)	(10.3, 15.1)	(2.3, 13.5)	(10.6, 20.1)	(9.5, 17.0)
感染症および寄生虫症	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
尿路感染	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
白血球減少症	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
食欲不振	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
精神障害	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
不眠症	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
睡眠異常	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
神経系障害	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
浮動性めまい	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
失神	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
胃腸障害	2(2.2)	2(0.2)	4(0.4)	0	2(0.3)	2(0.3)	2(2.2)	0	2(0.6)
便秘	1(1.1)	0	1(0.1)	0	0	0	1(1.1)	0	1(0.3)
下痢	1(1.1)	0	1(0.1)	0	0	0	1(1.1)	0	1(0.3)
悪心	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
嘔吐	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
舌乾燥	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
肝胆道系障害	0	14(1.4)	14(1.3)	0	13(1.7)	13(1.7)	0	1(0.5)	1(0.3)
肝機能異常	0	14(1.4)	14(1.3)	0	13(1.7)	13(1.7)	0	1(0.5)	1(0.3)
皮膚および皮下組織障害	1(1.1)	1(0.1)	2(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	1(1.1)	0	1(0.3)
そう痒症	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
発疹	1(1.1)	0	1(0.1)	0	0	0	1(1.1)	0	1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
関節痛	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-43 投与 8 日以降に発現した副作用発現状況（投与期間が 8 日以上の上
被験者に限定）＜感染症被験者＞（2/3）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (89 名)	中国 (978 名)	計 (1067 名)	日本 (0 名)	中国 (757 名)	計 (757 名)	日本 (89 名)	中国 (221 名)	計 (310 名)
腎および尿路障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
腎機能障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
全身障害および投与局 所様態	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.5)	1(0.3)
胸部不快感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.5)	1(0.3)
臨床検査	4(4.5)	109(11.1)	113(10.6)	0	76(10.0)	76(10.0)	4(4.5)	33(14.9)	37(11.9)
アラニン・アミノトラ ンスフェラーゼ増加	2(2.2)	20(2.0)	22(2.1)	0	14(1.8)	14(1.8)	2(2.2)	6(2.7)	8(2.6)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増 加	2(2.2)	16(1.6)	18(1.7)	0	11(1.5)	11(1.5)	2(2.2)	5(2.3)	7(2.3)
血中ビリルビン増加	0	8(0.8)	8(0.7)	0	8(1.1)	8(1.1)	0	0	0
血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	2(2.2)	— ^{c)}	— ^{c)}	0	— ^{c)}	— ^{c)}	2(2.2)	— ^{c)}	— ^{c)}
血中クレアチニン増加	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増 加	0	17(1.7)	17(1.6)	0	5(0.7)	5(0.7)	0	12(5.4)	12(3.9)
血中尿素減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中尿酸増加 ^{d)}	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
好酸球数減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
好酸球数増加	1(1.1)	1(0.1)	2(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	1(1.1)	0	1(0.3)
γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	1(1.1)	2(0.2)	3(0.3)	0	2(0.3)	2(0.3)	1(1.1)	0	1(0.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.5)	1(0.3)
ヘマトクリット減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
ヘマトクリット増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
尿中血陽性 ^{e)}	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
リンパ球数減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
リンパ球数増加	0	2(0.2)	2(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.5)	1(0.3)
単球数増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
好中球数減少	0	8(0.8)	8(0.7)	0	3(0.4)	3(0.4)	0	5(2.3)	5(1.6)
血小板数減少	0	9(0.9)	9(0.8)	0	7(0.9)	7(0.9)	0	2(0.9)	2(0.6)
赤血球数減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
白血球数減少	0	20(2.0)	20(1.9)	0	15(2.0)	15(2.0)	0	5(2.3)	5(1.6)
白血球数増加	0	3(0.3)	3(0.3)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	1(0.5)	1(0.3)
血中ビリルビン減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血小板数増加	0	3(0.3)	3(0.3)	0	3(0.4)	3(0.4)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a: MedDRA/J V.10.0 c: 血中クレアチンホスホキナーゼについては、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。
d: 尿酸については、感染症被験者における試験では検査項目として設定しなかった。 e: 尿中血については、中国第 III
相試験および日本 UTI 第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-43 投与 8 日以降に発現した副作用発現状況（投与期間が 8 日以上
の被験者に限定）＜感染症被験者＞（3/3）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (89 名)	中国 (978 名)	計 (1067 名)	日本 (0 名)	中国 (757 名)	計 (757 名)	日本 (89 名)	中国 (221 名)	計 (310 名)
臨床検査（続き）									
好塩基球百分率増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
好酸球百分率増加	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
好中球百分率減少	0	3(0.3)	3(0.3)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	1(0.5)	1(0.3)
好中球百分率増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
単球百分率増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
リンパ球百分率減少	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
リンパ球百分率増加	0	6(0.6)	6(0.6)	0	4(0.5)	4(0.5)	0	2(0.9)	2(0.6)
尿中蛋白陽性	0	2(0.2)	2(0.2)	0	2(0.3)	2(0.3)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0	0	2(0.9)	2(0.6)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-44 米国における死亡の一覧〔参考資料〕(1/11)

試験名		年齢	性別	Adverse Event (Preferred Term)	有害事象 ^{a)} (基本語)	発現日 ^{b)}	重症度	治験薬との 因果関係 ^{c)}	治療 期間 (日)
No	被験者 番号								
M92-046 500 mg 経口単回投与 (臨床薬理試験)									
1	H444-1-1*	53	女性	Diarrhoea	下痢	1	軽度	ほとんど関連なし	1
				Pruritus	そう痒 (症)	1	軽度	関連あるかもしれない	1
K90-070 488 mg 経口 1 日 1 回 5-7 日間 (慢性気管支炎の急性増悪)									
2	H444-1-2*	76	男性	Cardiac Failure Left	左心不全	16		関連なし	10
L91-058 250 mg 経口 1 日 1 回 10 日間 (複雑性尿路感染症および急性腎盂腎炎)									
3	H444-1-3*	63	女性	Metastatic Adenocarcinoma of Pancreas	転移性膵腺癌	24		関連なし	10
4	H444-1-4*	73	男性	Renal Carcinoma	腎癌	23		ほとんど関連なし	10
5	H444-1-5*	51	男性	Pulmonary Carcinoma	肺癌	14		ほとんど関連なし	3
L91-059 250 mg 経口 1 日 1 回 7-10 日間 (複雑性尿路感染症および急性腎盂腎炎)									
6	H444-1-6*	92	女性	Cerebral Hemorrhage	脳溢血	42		ほとんど関連なし	10
K90-074 488 mg 経口 1 日 2 回 7-14 日間 (複雑性皮膚・皮膚組織感染症)									
7	H444-1-7*	77	女性	Cardiac Arrest	心停止	48		ほとんど関連なし	12
				Pneumonia	肺炎	48		ほとんど関連なし	
				Sepsis	敗血症	48		ほとんど関連なし	
8	H444-1-8*	67	男性	Cardiac Arrest	心停止	6		関連なし	5
				Hypotension	低血圧	6		関連なし	
L91-038 500 mg 静注 1 日 2 回 3 日間以上投与後、500 mg 経口 1 日 2 回 (合計 7-14 日間) (複雑性皮膚・皮膚組織感染症)									
9	H444-1-9*	74	男性	Cardiac Arrest	心停止	10		関連なし	3
10	H444-1-10*	84	女性	Dehydration	脱水 (症)	不明		ほとんど関連なし	14
LOFBIV-SSS-040 750 mg 静注、経口、または静注/経口 1 日 1 回 (合計 7-14 日間) (複雑性皮膚・皮膚組織感染症)									
11	H444-1-11*	86	女性	Aspiration	吸引	4	—	関連なし	3
				Respiratory depression	呼吸抑制	4	重度	ほとんど関連なし	
12	H444-1-12*	90	男性	Pneumonia ^{e)}	肺炎	20	—	関連なし	8
				Dehydration ^{e)}	脱水 (症)				
				Renal failure acute ^{e)}	急性腎不全				
K90-071 488 mg 経口または 500 mg 静注 1 日 1 回 7-14 日間 (市中肺炎)									
13	H444-1-13*	47	男性	Sepsis	敗血症	46		関連なし	13
				Cardiac Failure	心不全	46		関連なし	
				Myocardial Infarction	心筋梗塞	47		関連なし	
14	H444-1-14*	56	男性	Acute Renal Failure	急性腎不全	不明		ほとんど関連なし	1
				Respiratory Insufficiency	呼吸不全	2		関連なし	
				Ventricular Fibrillation	心室細動	9		関連なし	

a: WHO-ART を日本語訳した。 b: 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 c: 治験責任医師による判定。 d: 被験者は腎機能低下者を対象とした試験で透析患者グループに登録され、レボフロキサシン単回投与後、プロトコールに規定された評価を終了した。その後、レボフロキサシン単回投与後 5 日目に脳血管事故が発現し、約 5 ヶ月後に末期腎疾患および糖尿病進行のため心停止にて死亡した。死亡については、治験薬との関連は認められなかった。 e: 本事象は最終観察後に報告された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付表 2.7.4-44 米国における死亡の一覧〔参考資料〕(2/11)

試験名		年齢	性別	Adverse Event (Preferred Term)	有害事象 ^{a)} (基本語)	発現日 ^{b)}	重症度	因果関係 ^{c)}	治療 期間 (日)
No	被験者 番号								
M92-075 500 mg 静注 または経口 1 日 1 回 7-14 日間 (市中肺炎)									
15	H444-2-1*	50	男性	Respiratory Depression	呼吸抑制	2		関連なし	2
				Delirium	譫妄	1		関連なし	
16	H444-2-2*	56	男性	Respiratory Insufficiency	呼吸不全	1		関連あるかもしれない	1
				Cardiac Arrest	心停止	2		不明	
17	H444-2-3*	60	男性	Cardiac Arrest	心停止	8		関連なし	6
18	H444-2-4*	75	男性	Dyspnea	呼吸困難	21		ほとんど関連なし	15
19	H444-2-5*	72	男性	Cardiac Arrest	心停止	11		関連あるかもしれない	9
				Myocardial Infarction	心筋梗塞	11		関連あるかもしれない	
20	H444-2-6*	67	男性	Ventricular Fibrillation	心室細動	30		関連なし	14
				Cardiac Failure	心不全	18		関連なし	
21	H444-2-7*	73	男性	Hypoxia	低酸素 (症)	26		関連なし	14
				Pleural Effusion	胸水	26		関連なし	
				Renal Function Abnormal	腎機能異常	26		関連なし	
				Acidosis	アシドーシス	26		ほとんど関連なし	
				Cardiac Failure	心不全	26		ほとんど関連なし	
				Circulatory Failure	循環不全	26		ほとんど関連なし	
				Pulmonary Collapse	肺虚脱	26		ほとんど関連なし	
Sepsis	敗血症	26		ほとんど関連なし					
LOFBIV-MULT-001 (BLF-001) 250 mg (尿路感染症) または 500 mg 静注 1 日 1 回 3 日間以上投与後、経口投与 (対象疾患に応じて合計 5-14 日間) (複数の対象疾患)									
22	H444-2-8*	74	男性	Carcinoma (Pulmonary)	癌 (肺)	8		関連なし	4
23	H444-2-9*	70	男性	Cardiac Failure	心不全	7		関連なし	9
				Dyspnea	呼吸困難	10		関連なし	
LOFBIV-PCAP-001 500 mg 静注 または経口 1 日 1 回 7-14 日間 (市中肺炎)									
24	H444-2-10*	49	男性	Pancreatic cancer ^{d)}	膵癌	2	—	関連なし	2
25	H444-2-11*	81	男性	Respiratory insufficiency	呼吸不全	2	重度	関連なし	2
				Urinary tract malformation	尿路奇形	2	重度	関連なし	
26	H444-2-12*	61	男性	Cardiac arrest	心停止	39	重度	関連なし	15
				Constipation	便秘	13	中等度	ほとんど関連なし	

a: WHO-ART を日本語訳した。 b: 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 c: 治験責任医師による判定。 f: 被験者は膵癌を合併しており、臨床試験では有害事象としてコードされていなかった。しかしながら、本事象は RWJPRI 安全性監視重篤有害事象データベースにて捕捉された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付表 2.7.4-44 米国における死亡の一覧〔参考資料〕(3/11)

試験名		年齢	性別	Adverse Event (Preferred Term)	有害事象 ^{a)} (基本語)	発現日 ^{b)}	重症度	因果関係 ^{c)}	治療 期間 (日)
No	被験者 番号								
LOFBIV-PCAP-001 500 mg 静注 または経口 1 日 1 回 7-14 日間 (市中肺炎) (続き)									
27	H444-3-1*	46	女性	Condition aggravated	状態悪化	1	重度	関連なし	1
28	H444-3-2*	71	女性	Cardiac arrest ^{e)}	心停止	36	重度	関連なし	14
				Meningitis ^{e)}	髄膜炎	33	重度	関連なし	
29	H444-3-3*	72	女性	Cardiac failure	心不全	4	中等度	関連なし	14
				Confusion	錯乱	4	中等度	関連なし	
				Dyspnea	呼吸困難	4	重度	関連なし	
				Hypokalemia	低カリウム血症	4	軽度	関連なし	
				Hyperkalemia	高カリウム血症	6	中等度	関連なし	
				Moniliasis	モニリア症	10	重度	関連あるかもしれない	
				Agitation	激越	16	重度	関連なし	
30	H444-3-4*	41	男性	Agitation	激越	1	中等度	関連なし	1
				Dyspnea	呼吸困難	2	重度	関連なし	
				Emphysema	気腫	2	重度	関連なし	
31	H444-3-5*	79	男性	Syncope	失神	12	不明		
				Respiratory insufficiency ^{e)}	呼吸不全				
32	H444-3-6*	63	男性	Dysphagia	嚥下障害	1	重度	関連なし	9
				Moniliasis	モニリア症	17	重度	関連なし	
				Granulocytopenia ^{e)}	顆粒球減少 (症)	22	重度	関連なし	
33	H444-3-7*	73	男性	Myocardial infarction	心筋梗塞	93	重度	関連なし	14
34	H444-3-8*	79	男性	Renal failure ^{e)}	腎不全	62	—	関連なし	13
35	H444-3-9*	56	女性	Hepatic function abnormal	肝機能異常	3	重度	多分関連あり	3
				Infection, TBC ^{f, g)}	結核菌感染	—		関連なし	
				Hepatitis ^{e)}	肝炎			関連なし	
36	H444-3-10*	72	男性	Hypotension	低血圧	2	重度	関連なし	2
				Cardiac failure ^{e)}	心不全	3	重度	関連なし	
				Myocardial infarction ^{e)}	心筋梗塞	3	重度	関連なし	
37	H444-3-11*	64	男性	GI haemorrhage ^{e)}	胃腸出血	16	重度	関連なし	1
				Anxiety	不安	1	中等度	ほとんど関連なし	
				Vomiting	嘔吐	1	中等度	関連あるかもしれない	
38	H444-3-12*	42	女性	Arrhythmia	不整脈	14	中等度	ほとんど関連なし	14
				Respiratory insufficiency	呼吸不全	14	重度	関連なし	

a: WHO-ART を日本語訳した。 b: 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 c: 治験責任医師による判定。 e: 本事象は最終観察後に報告された。 f: 被験者は本事象により死亡した。 g: 最終観察後に死亡した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付表 2.7.4-44 米国における死亡の一覧〔参考資料〕(4/11)

試験名		年齢	性別	Adverse Event (Preferred Term)	有害事象 ^{a)} (基本語)	発現日 ^{b)}	重症度	因果関係 ^{c)}	治療 期間 (日)
No	被験者 番号								
LOFBIV-PCAP-001 500 mg 静注 または経口 1 日 1 回 7-14 日間 (市中肺炎) (続き)									
38	H444-3-12* (続き)	42	女性	Coagulation time increased	凝固時間延長	18	中等度	ほとんど関連なし	
				GI haemorrhage	胃腸出血	19	重度	ほとんど関連なし	
39	H444-4-1*	80	男性	Myocardial infarction ^{d)}	心筋梗塞	3	重度	ほとんど関連なし	2
40	H444-4-2*	47	男性	Hepatic coma ^{e)}	肝性昏睡	—	重度	ほとんど関連なし	4
41	H444-4-3*	84	女性	Chest pain	胸痛	2	中等度	関連なし	2
				Dyspnea	呼吸困難	3	中等度	関連なし	
				Intestinal obstruction	腸管閉塞	29	重度	関連なし	
42	H444-4-4*	68	女性	Anxiety	不安	1	軽度	関連なし	16
				Flatulence	鼓腸放屁	8	中等度	ほとんど関連なし	
				Respiratory depression	呼吸抑制	8	重度	ほとんど関連なし	
				Anxiety	不安	9	中等度	関連なし	
43	H444-4-5*	78	男性	Condition aggravated ^{d)}	状態悪化	27	重度	ほとんど関連なし	14
				Chest pain	胸痛	2	重度	ほとんど関連なし	
				Moniliasis	モニリア症	3	中等度	ほとんど関連なし	
				Penis disorder	陰茎疾患	4	中等度	関連なし	
44	H444-4-6*	37	女性	Anxiety	不安	2	軽度	関連なし	10
				Constipation	便秘	4	軽度	関連なし	
				Bronchospasm	気管支痙攣	11	中等度	関連なし	
				Embolism pulmonary	肺塞栓症	15	重度	関連なし	
				Pain	疼痛	15	中等度	関連なし	
CAPSS-150 (市中肺炎)									
750 mg 静注 または経口 5 日間									
45	H444-4-7*	62	男性	Myocardial Infarction	心筋梗塞	21	不明	関連なし	5
46	H444-4-8*	70	男性	Respiratory Insufficiency	呼吸不全	14	重度	関連なし	5
47	H444-4-9*	73	男性	Myocardial Infarction	心筋梗塞	11	不明	関連なし	5
48	H444-4-10*	76	女性	Chronic Obstruct Airways Disease	慢性閉塞性気道疾患	34	不明	関連なし	5
				Sepsis	敗血症	34	不明	関連なし	5
49	H444-4-11*	73	男性	Bronchiectasis	気管支拡張症	22	重度	関連なし	2
				Condition Aggravated	状態悪化	22	重度	関連なし	2
				Respiratory Insufficiency	呼吸不全	22	重度	関連なし	2
500 mg 静注 または経口 1 日 1 回 10 日間									
50	H444-4-12*	51	男性	Angina Pectoris	狭心症	11	中等度	関連なし	10

a: WHO-ART を日本語訳した。 b: 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 c: 治験責任医師による判定。 e: 本事象は最終観察後に報告された。 g: 最終観察後に死亡した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付表 2.7.4-44 米国における死亡の一覧〔参考資料〕(5/11)

試験名		年齢	性別	Adverse Event (Preferred Term)	有害事象 ^{a)} (基本語)	発現日 ^{b)}	重症度	因果関係 ^{c)}	治療 期間 (日)
No	被験者 番号								
CAPSS-150 (市中肺炎)									
500 mg 静注 または経口 1 日 1 回 10 日間 (続き)									
50	H444-4-12* (続き)	51	男性	Cardiac Failure Left	左心不全	11	重度	関連なし	10
				Cardiac Arrest	心停止	16	重度	関連なし	10
				Respiratory Depression	呼吸抑制	16	重度	関連なし	10
				Syncope	失神	16	重度	関連なし	10
51	H444-5-1*	58	男性	Condition Aggravated	状態悪化	9	重度	関連なし	10
52	H444-5-2*	78	女性	Oliguria	乏尿	3	重度	関連なし	5
				Cardiac Arrest	心停止	6	重度	関連なし	5
				Respiratory Insufficiency	呼吸不全	6	重度	関連なし	5
53	H444-5-3*	76	女性	Thrombosis Arterial Leg	下腿動脈血栓症	10	重度	ほとんど関連なし	10
54	H444-5-4*	79	男性	Cardiac Arrest	心停止	48	不明	関連なし	10
				Myocardial Infarction	心筋梗塞	48	不明	関連なし	10
				Respiratory Depression	呼吸抑制	48	不明	関連なし	10
55	H444-5-5*	65	男性	Fibrillation Atrial	心房細動	3	重度	関連なし	10
				Fibrillation Atrial	心房細動	18	不明	関連なし	10
				Respiratory Insufficiency	呼吸不全	18	不明	関連なし	10
56	H444-5-6*	79	男性	Endocarditis	心内膜炎	5	不明	関連なし	2
				Mitral Insufficiency	僧帽弁不全	5	不明	関連なし	2
57	H444-5-7*	48	男性	Multiple Organ Failure	多臓器不全	5	不明	関連なし	1
58	H444-5-8*	64	男性	Respiratory Insufficiency	呼吸不全	43	不明	関連なし	10
CAPSS-171 750 mg 静注または経口 1 日 1 回 5 日間 (市中肺炎)									
59	H444-5-9*	50	女性	Pulmonary Carcinoma	肺癌	7	重度	ほとんど関連なし	6
60	H444-5-10*	38	男性	Cardiac Arrest	心停止	2	重度	関連なし	1
				Respiratory Depression	呼吸抑制	2	重度	関連なし	1
61	H444-5-11*	31	男性	Abscess	膿瘍	14	重度	関連なし	5
				Condition Aggravated	状態悪化	14	重度	関連なし	5
				Circulatory Failure	循環不全	20	不明	関連なし	5
				Pancreatitis	膵炎	20	不明	関連なし	5
				Pericarditis	心膜炎	20	不明	関連なし	5
				Renal Failure Acute	急性腎不全	20	不明	関連なし	5
				Respiratory Insufficiency	呼吸不全	20	不明	関連なし	5

a: WHO-ART を日本語訳した。 b: 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 c: 治験責任医師による判定。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付表 2.7.4-44 米国における死亡の一覧〔参考資料〕(6/11)

試験名		年齢	性別	Adverse Event (Preferred Term)	有害事象 ^{a)} (基本語)	発現日 ^{b)}	重症度	因果関係 ^{c)}	治療 期間 (日)
No	被験者 番号								
CAPSS-171 750 mg 静注または経口 1 日 1 回 5 日間 (市中肺炎) (続き)									
62	H444-6-1*	83	男性	Heart Block	心ブロック	1	重度	関連なし	5
				Pulmonary Carcinoma	肺癌	4	重度	関連なし	5
63	H444-6-2*	77	女性	Arrhythmia	不整脈	12	重度	関連なし	5
				Cardiac Failure	心不全	12	重度	関連なし	5
				Cerebrovascular Disorder	脳血管障害	12	重度	関連なし	5
				Hypotension	低血圧	12	重度	関連なし	5
64	H444-6-3*	77	男性	Pulmonary Carcinoma	肺癌	1	重度	関連なし	5
CAPSS-117 750 mg 静注 1 日 1 回 7-15 日間 (院内肺炎)									
65	H444-6-4*	79	男性	Aspiration	吸引	7	重度	関連なし	10
				Respiratory insufficiency ^{d)}	呼吸不全	7	重度	関連なし	
66	H444-6-5*	70	男性	Condition aggravated ^{d)}	状態悪化	1	重度	関連なし	1
				Renal failure acute ^{d)}	急性腎不全	1	重度	関連なし	
				Sepsis ^{d)}	敗血症	1	重度	関連なし	
67	H444-6-6*	48	男性	Arrhythmia ^{d)}	不整脈	12	重度	関連なし	11
68	H444-6-7*	89	女性	Apnoea ^{d)}	無呼吸	1	重度	関連なし	1
				Sepsis ^{d)}	敗血症	1	重度	関連なし	
69	H444-6-8*	76	女性	Constipation	便秘	2	軽度	関連なし	3
				Fibrillation atrial	心房細動	2	中等度	関連なし	
				Nausea	嘔気	2	軽度	関連なし	
				Pain trauma activated	疼痛外傷賦活	2	中等度	関連なし	
				Skin ulceration	皮膚潰瘍形成	2	軽度	関連なし	
				Cardiac arrest ^{d)}	心停止	4	重度	ほとんど関連なし	
				Respiratory depression ^{d)}	呼吸抑制	4	重度	ほとんど関連なし	
70	H444-6-9*	84	男性	Agitation	激越	2	軽度	関連なし	7
				Cardiac arrest	心停止	2	重度	関連なし	
				Encephalopathy ^{d)}	脳症	2	重度	関連なし	
				Oedema	浮腫	3	中等度	関連なし	
				Respiratory insufficiency	呼吸不全	8	重度	関連なし	
71	H444-6-10*	53	男性	Bradycardia ^{d)}	徐脈	3	重度	関連なし	3
				Fever ^{d)}	発熱	3	重度	関連なし	
72	H444-6-11*	76	女性	Hypotension	低血圧	1	重度	関連なし	3
				Intestinal obstruction	腸管閉塞	1	重度	関連なし	

a: WHO-ART を日本語訳した。 b: 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 c: 治験責任医師による判定。 f: 被験者は本事象により死亡した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付表 2.7.4-44 米国における死亡の一覧〔参考資料〕(7/11)

試験名		年齢	性別	Adverse Event (Preferred Term)	有害事象 ^{a)} (基本語)	発現日 ^{b)}	重症度	因果関係 ^{c)}	治療 期間 (日)
No	被験者 番号								
CAPSS-117 750 mg 静注 1 日 1 回 7-15 日間 (院内肺炎) (続き)									
72	H444-6-11* (続き)	76	女性	Pain	疼痛	1	重度	関連なし	
				Anaemia	貧血	2	重度	関連なし	
				Cardiac arrest ^{d)}	心停止	3	重度	関連なし	
				Sepsis	敗血症	3	重度	関連なし	
				Urinary tract infection	尿路感染	3	中等度	関連なし	
73	H444-7-1*	39	男性	Subarachnoid haemorrhage ^{d)}	くも膜下出血	4	重度	関連なし	4
74	H444-7-2*	81	男性	Hypotension	低血圧	10	重度	関連なし	12
				Stupor	昏迷	10	重度	関連なし	12
				Cardiac failure ^{d)}	心不全	12	重度	関連なし	
75	H444-7-3*	77	女性	Bronchial obstruction ^{d)}	気管支閉塞	8	重度	関連なし	8
76	H444-7-4*	82	女性	Cholecystitis	胆嚢炎	6	中等度	関連なし	13
				Fibrillation atrial	心房細動	16	中等度	関連なし	
				Death ^{d)}	死亡	23		関連なし	
77	H444-7-5*	89	男性	Conjunctivitis	結膜炎	3	中等度	関連なし	15
				Oedema	浮腫	3	中等度	関連なし	
				Oliguria	乏尿	6	中等度	関連なし	
				Hepatic function abnormal	肝機能異常	7	中等度	関連なし	
				Procedural site reaction	処置部位反応	8	中等度	関連なし	
				Dysphagia	嚥下障害	9	中等度	関連なし	
				Hypoglycaemia	低血糖	10	中等度	関連なし	
				Respiratory insufficiency ^{d)}	呼吸不全	17	重度	関連なし	
78	H444-7-6*	32	男性	Hyperglycaemia	高血糖	2	軽度	関連なし	2
				Renal function abnormal	腎機能異常	2	軽度	関連なし	
				Hepatic failure ^{d)}	肝不全	26		関連なし	
				Renal failure acute ^{d)}	急性腎不全	26		関連なし	
79	H444-7-7*	72	男性	Hepatic function abnormal ^{d)}	肝機能異常	5	重度	ほとんど関連なし	11
				Anaemia	貧血	8	軽度	関連なし	
				Renal tubular necrosis ^{d)}	尿細管壊死	9	重度	関連なし	
				Hyperpyrexia malignant ^{d)}	悪性 (過) 高熱	10	重度	関連なし	
				Hypotension ^{d)}	低血圧	10	重度	関連なし	
				Multiple organ failure ^{d)}	多臓器不全	10	重度	関連なし	

a: WHO-ART を日本語訳した。 b: 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 c: 治験責任医師による判定。 f: 被験者は本事象により死亡した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付表 2.7.4-44 米国における死亡の一覧〔参考資料〕(8/11)

試験名		年齢	性別	Adverse Event (Preferred Term)	有害事象 ^{a)} (基本語)	発現日 ^{b)}	重症度	因果関係 ^{c)}	治療 期間 (日)
No	被験者 番号								
CAPSS-117 750 mg 静注 1 日 1 回 7-15 日間 (院内肺炎) (続き)									
79	H444-7-7* (続き)	72	男性	Sepsis ⁰	敗血症	10	重度	関連なし	
80	H444-8-1*	80	女性	Electrolyte abnormality	電解質異常	1	軽度	関連なし	1
				Hypertension	高血圧	1	軽度	関連なし	
				Skin disorder	皮膚疾患	1	軽度	関連なし	
				Moniliasis	モニリア症	2	軽度	ほとんど関連なし	
				Hypoxia	低酸素 (症)	5	重度	関連なし	
				Cardiac arrest	心停止	15		関連なし	
				Coma ⁰	昏睡 (状態)	15		関連なし	
				Respiratory depression	呼吸抑制	15		関連なし	
81	H444-8-2*	75	女性	Fibrillation atrial	心房細動	2	中等度	関連なし	2
				Hypotension	低血圧	2	重度	関連なし	
				Hypoxia	低酸素 (症)	2	重度	関連なし	
				Sepsis ⁰	敗血症	2	重度	関連なし	
				Condition aggravated ⁰	状態悪化	3	重度	関連なし	
				Respiratory insufficiency ⁰	呼吸不全	12		関連なし	
82	H444-8-3*	80	女性	Hypokalaemia	低カリウム血症	2	軽度	関連なし	5
				Condition aggravated	状態悪化	12		関連なし	
83	H444-8-4*	78	女性	Skin ulceration	皮膚潰瘍形成	5	軽度	関連なし	10
				Airways obstruction	気道閉塞	13	重度	関連なし	
				Aneurysm ⁰	動脈瘤	29		関連なし	
84	H444-8-5*	72	男性	Malabsorption	吸収不良	4	中等度	関連なし	14
				Neuropathy	ニューロパシー	5	中等度	関連なし	
				Tachycardia ventricular	心室性頻脈	5	軽度	関連なし	
				Skin disorder	皮膚疾患	7	軽度	関連なし	
				Arrhythmia ventricular	心室性不整脈	10	中等度	関連なし	
				Cerebrovascular disorder	脳血管障害	14	中等度	関連あるかもしれない	
				Cerebrovascular disorder ⁰	脳血管障害	20	重度	関連なし	
85	H444-8-6*	72	男性	Agitation	激越	2	軽度	関連なし	4
				Hyperkalaemia	高カリウム血症	4	中等度	ほとんど関連なし	
				Hypotension	低血圧	4	中等度	ほとんど関連なし	
				Multiple organ failure ⁰	多臓器不全	5		関連なし	

a: WHO-ART を日本語訳した。 b: 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 c: 治験責任医師による判定。 f: 被験者は本事象により死亡した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付表 2.7.4-44 米国における死亡の一覧〔参考資料〕(9/11)

試験名		年齢	性別	Adverse Event (Preferred Term)	有害事象 ^{a)} (基本語)	発現日 ^{b)}	重症度	因果関係 ^{c)}	治療 期間 (日)
No	被験者 番号								
CAPSS-117 750 mg 静注 1 日 1 回 7-15 日間 (院内肺炎) (続き)									
86	H444-9-1*	62	男性	Aspiration	吸引	2	重度	関連なし	13
				Stupor	昏迷	6	中等度	関連なし	
				Airways obstruction	気道閉塞	7	重度	関連なし	
				Ascites	腹水	7	重度	関連なし	
				Hepatic failure ^{d)}	肝不全	13	重度	関連なし	
				Airways obstruction	気道閉塞	16	重度	関連なし	
				Encephalopathy ^{d)}	脳症	19		関連なし	
87	H444-9-2*	75	女性	GI haemorrhage ^{d)}	胃腸出血	11		関連なし	4
88	H444-9-3*	43	男性	Condition aggravated ^{d)}	状態悪化	10	重度	ほとんど関連なし	4
				Hepatic failure ^{d)}	肝不全	10		関連なし	
				Renal failure acute ^{d)}	急性腎不全	10		関連なし	4
				Thinking abnormal ^{d)}	思考異常	10	中等度	関連なし	
89	H444-9-4*	77	女性	Dyspnoea ^{d)}	呼吸困難	3	重度	関連なし	3
				Multiple organ failure ^{d)}	多臓器不全	3	重度	関連なし	
90	H444-9-5*	69	女性	Condition aggravated ^{d)}	状態悪化	3	重度	関連なし	5
				Respiratory insufficiency	呼吸不全	3	重度	関連なし	
				Renal failure acute	急性腎不全	5	重度	ほとんど関連なし	
				Multiple organ failure ^{d)}	多臓器不全	6	重度	関連なし	
91	H444-9-6*	85	女性	Dehydration	脱水 (症)	15	中等度	関連なし	15
				Cardiac arrest ^{d)}	心停止	17	重度	関連なし	
				Condition aggravated ^{d)}	状態悪化	17	重度	関連なし	
				Respiratory depression ^{d)}	呼吸抑制	17	重度	関連なし	
92	H444-9-7*	71	男性	Cardiac arrest ^{d)}	心停止	5		関連なし	4
				Respiratory depression ^{d)}	呼吸抑制	5	重度	関連なし	
93	H444-9-8*	82	女性	Constipation	便秘	3	軽度	関連なし	5
				Hypocalcaemia	低カルシウム血症	3	軽度	関連なし	
				Vomiting	嘔吐	3	中等度	関連なし	
				Diarrhoea	下痢	4	中等度	関連なし	
				Multiple organ failure ^{d)}	多臓器不全	11		関連なし	
94	H444-9-9*	93	女性	Respiratory insufficiency ^{d)}	呼吸不全	3	重度	関連なし	1
95	H444-9-10*	72	女性	Condition aggravated	状態悪化	5	重度	関連なし	12
				Anaemia	貧血	11	中等度	ほとんど関連なし	

a: WHO-ART を日本語訳した。 b: 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 c: 治験責任医師による判定。 f: 被験者は本事象により死亡した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付表 2.7.4-44 米国における死亡の一覧〔参考資料〕(10/11)

試験名		年 齢	性別	Adverse Event (Preferred Term)	有害事象 ^{a)} (基本語)	発現日 ^{b)}	重症度	因果関係 ^{c)}	治療 期間 (日)
No	被験者 番号								
CAPSS-117 750 mg 静注 1 日 1 回 7-15 日間 (院内肺炎) (続き)									
95	H444-9-10* (続き)	72	女性	Renal function abnormal	腎機能異常	11	中等度	多分関連あり	
				GI haemorrhage	胃腸出血	12	軽度	ほとんど関連なし	
				Infection	感染	12	中等度	関連なし	
				Sepsis ^{d)}	敗血症	36		関連なし	
96	H444-10-1*	58	女性	Cerebrovascular disorder ^{d)}	脳血管障害	6	重度	関連なし	3
97	H444-10-2*	75	女性	Encephalopathy ^{d)}	脳症	15		関連なし	4
				Hypoxia ^{d)}	低酸素 (症)	15		関連なし	
98	H444-10-3*	86	男性	Chronic obstruct airways disease	慢性閉塞性気道疾患	4	中等度	関連なし	6
				Brain neoplasm malignant ^{d)}	脳悪性腫瘍	18		関連なし	6
99	H444-10-4*	91	女性	Bowel sounds absent	腸音欠如	1	中等度	ほとんど関連なし	5
				Pulmonary oedema	肺水腫	3	中等度	ほとんど関連なし	
				Stupor	昏迷	3	重度	関連あるかもしれない	
				Tremor	振戦	3	中等度	関連あるかもしれない	
				Oedema peripheral	末梢性浮腫	5	軽度	ほとんど関連なし	
				Condition aggravated ^{d)}	状態悪化	7		関連なし	
100	H444-10-5*	82	男性	Endocarditis ^{d)}	心内膜炎	27		関連なし	14
101	H444-10-6*	77	男性	Bronchitis	気管支炎	1	軽度	関連なし	8
				Infection	感染	4	重度	関連なし	
				Thinking abnormal	思考異常	6	重度	関連なし	
				Death ^{d)}	死亡	23		関連なし	
102	H444-10-7*	64	男性	Haemorrhage intracranial ^{d)}	頭蓋内出血	4	重度	関連なし	6
M92-027 500 mg 経口 または静注 1 日 1 回 または 1 日 2 回 4-6 週間 (骨髄炎)									
103	H444-10-8*	79	女性	Sepsis	敗血症	44		ほとんど関連なし	19
				Multisystem Organ Failure	多臓器不全	45		ほとんど関連なし	19
104	H444-10-9*	74	男性	Cardiac Arrest	心停止	43		関連なし	31 ^{h)}
				Myocardial Infarction	心筋梗塞	43		ほとんど関連なし	
CAPSS-078 750 mg 経口 1 日 1 回 14 日間以内 (発熱性好中球減少症)									
105	H444-10-10*	44	女性	Breast Neoplasm Malignant Female	女性乳房悪性腫瘍	31	重度	関連なし	11

a: WHO-ART を日本語訳した。 b: 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 c: 治験責任医師による判定。 f: 被験者は本事象により死亡した。 h: 休業期間も含めて 46 日間にわたって、合計 31 日間の投与が確認された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付表 2.7.4-44 米国における死亡の一覧〔参考資料〕(11/11)

試験名		年 齢	性別	Adverse Event (Preferred Term)	有害事象 ^{a)} (基本語)	発現日 ^{b)}	重症度	因果関係 ^{c)}	治療 期間 (日)
No	被験者 番号								
CAPSS-078 750 mg 経口 1 日 1 回 14 日間以内 (発熱性好中球減少症) (続き)									
105	H444-10-10* (続き)	44	女性	Coma Hepatic	肝性昏睡	31	重度	関連なし	11
				Hyperkalaemia	高カリウム血症	31	重度	関連なし	11
CAPSS-101 500 mg 経口 1 日 1 回 28 日 (慢性細菌性前立腺炎)									
106	H444-11-1*	71	男性	Haemorrhage Brain Stem	脳幹出血	25	重度	関連なし	9

a : WHO-ART を日本語訳した。 b : 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。 c : 治験責任医師による判定。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付表 2.7.4-45 重篤な有害事象が認められた被験者一覧

試験	被験者番号	年齢	性別	有害事象 ^{a)}	発現日 ^{b)}	重症度	治療の中止	処置	転帰	回復までの日数	因果関係
日本 RTI 第 III 相試験 日本 UTI 第 III 相試験	H445-1*	60	男性	肝障害	投与 4 日目	中等度	中止	薬物療法 (強力ネオミノフ アーゲンシー)	回復	発現後 25 日	関連あるかもしれない
	H445-2*	38	女性	イレウス	投与 2 日目	中等度	投与終了後	薬物療法 (ゾピラリド、 ピタシミン、ピタメジン、 プロアクト、ザンタック) 絶食	回復	発現後 10 日	関連なし
	H445-3*	83	女性	帯状疱疹	投与 21 日目	中等度	投与終了後	薬物療法 (ゾピラックス、 ロキソニン、リンデロン -VG、メチコバール、スタ デルム)	回復	発現後 20 日	関連なし
中国第 III 相 試験	H445-4*	71	男性	再発膀胱癌	投与 22 日目	中等度	投与終了後	経尿道的膀胱腫瘍切除術	回復	発現後 35 日	関連なし
	H445-5*	59	男性	顔面骨折	投与 13 日目	重度	投与終了後	その他 (外科処置)	回復	発現後 7 日	ほとんど関連なし
				軟部組織損傷	投与 13 日目	重度	投与終了後	その他 (外科処置)	回復	発現後 7 日	ほとんど関連なし
	H445-6*	58	男性	手骨折	投与 16 日目	中等度	投与終了後	薬物療法 (セフトリアキソ ン)、外科処置	回復	発現後 42 日	ほとんど関連なし
	H445-7*	48	女性	肺の悪性新生物	投与 5 日目	中等度	継続	入院	不明	不明	ほとんど関連なし
	H445-8*	23	女性	結核性胸膜炎	投与 5 日目	中等度	中止	入院、胸水穿刺、薬物療法 (他の抗菌薬、抗結核治 療)	軽快	発現後 22 日	関連なし
	H445-9*	63	女性	肺結核	投与 15 日目	軽度	投与終了後	入院、抗結核治療	軽快	発現後 48 日	ほとんど関連なし
	H445-10*	69	女性	大腿骨骨折	投与 10 日目	重度	中止	入院	回復した が後遺症 あり	発現後 88 日	関連なし
	H445-11*	68	男性	肺の悪性新生物	投与 13 日目	重度	中止	薬物療法 (化学療法)、放 射線療法	不明	不明	関連なし

a: 基本語、MedDRA/J V.10.0 b: 投与開始からの日数。投与開始日を 1 日とする。

*新薬承認情報提供時に置き換え

付表 2.7.4-46 米国の申請データにおける重篤な有害事象発現状況〔参考資料〕(1/8)

BODY SYSTEM/PREFERRED TERM	器官別分類/基本語 ^{a)}	安全性解析対象集団 (6994名)	
ALL BODY SYSTEMS	合計	404	(5.8)
RESPIRATORY SYSTEM DISORDERS	呼吸器系障害	115	(1.6)
RESPIRATORY INSUFFICIENCY	呼吸不全	31	(0.4)
DYSPNOEA	呼吸困難	31	(0.4)
PNEUMONIA	肺炎	12	(0.2)
RESPIRATORY DEPRESSION	呼吸抑制	11	(0.2)
HYPOXIA	低酸素 (症)	8	(0.1)
PLEURAL EFFUSION	胸水	6	(0.1)
ASTHMA	喘息	7	(0.1)
CHRONIC OBSTRUCT AIRWAYS DISEASE	慢性閉塞性気道疾患	3	(0.0)
ASPIRATION	吸引	2	(0.0)
BRONCHITIS	気管支炎	3	(0.0)
AIRWAYS OBSTRUCTION	気道閉塞	1	(0.0)
APNOEA	無呼吸	1	(0.0)
BRONCHIAL OBSTRUCTION	気管支閉塞	1	(0.0)
BRONCHIECTASIS	気管支拡張症	1	(0.0)
BRONCHOSPASM	気管支痙攣	2	(0.0)
HYPERCAPNIA	高炭酸ガス血症	1	(0.0)
PHARYNGITIS	咽頭炎	1	(0.0)
PLEURISY	胸膜炎	2	(0.0)
PNEUMONITIS	肺臓炎	2	(0.0)
PNEUMOTHORAX	気胸	1	(0.0)
PULMONARY COLLAPSE	肺虚脱	2	(0.0)
PULMONARY GRANULOMA	肺肉芽腫	1	(0.0)
PULMONARY INFILTRATION	肺浸潤	1	(0.0)
PULMONARY OEDEMA	肺水腫	1	(0.0)
RESPIRATORY DISORDER	呼吸障害	3	(0.0)
ARDS	ARDS	1	(0.0)
EMPHYSEMA	気腫	1	(0.0)
FIBROSIS MEDIASTINAL	縦隔線維症	1	(0.0)
BODY AS A WHOLE-GENERAL DISORDERS	一般の全身障害	107	(1.5)
CONDITION AGGRAVATED	状態悪化	60	(0.9)
MULTIPLE ORGAN FAILURE	多臓器不全	6	(0.1)
FEVER	発熱	5	(0.1)
ASTHENIA	無力症	4	(0.1)

発現被験者数 (%)

a : WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-46 米国の申請データにおける重篤な有害事象発現状況〔参考資料〕(2/8)

BODY SYSTEM/PREFERRED TERM	器官別分類/基本語 ^{a)}	安全性解析対象集団 (6994名)	
BODY AS A WHOLE-GENERAL DISORDERS (続き)	一般的全身障害		
CHEST PAIN	胸痛	5	(0.1)
PAIN	疼痛	4	(0.1)
OEDEMA	浮腫	3	(0.0)
SYNCOPE	失神	4	(0.1)
ADVERSE EVENT NOS	有害事象NOS	2	(0.0)
BACK PAIN	背(部)痛	2	(0.0)
DEATH	死亡	2	(0.0)
ALCOHOL INTOLERANCE	アルコール不耐性	1	(0.0)
ASCITES	腹水	1	(0.0)
DRUG LEVEL INCREASED	薬物濃度上昇	2	(0.0)
HYPERPYREXIA MALIGNANT	悪性(過)高熱	1	(0.0)
MALaise	倦怠(感)	1	(0.0)
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	1	(0.0)
WITHDRAWAL SYNDROME	禁断症候群	1	(0.0)
ALLERGIC REACTION	アレルギー反応	4	(0.1)
CHEST PAIN SUBSTERNAL	胸骨下痛	1	(0.0)
GRANULOMATOUS LESION	肉芽腫病変	1	(0.0)
INFECTION TBC	結核菌感染	1	(0.0)
MULTISYSTEM ORGAN FAILURE	多臓器不全	1	(0.0)
NECROSIS ISCHAEMIC	虚血性壊死	1	(0.0)
THEOPHYLLINE CONCENTRATION INCREASED	テオフィリン濃度上昇	1	(0.0)
HEART RATE AND RHYTHM DISORDERS	心拍数・心リズム障害	48	(0.7)
CARDIAC ARREST	心停止	23	(0.3)
FIBRILLATION ATRIAL	心房細動	10	(0.1)
ARRHYTHMIA	不整脈	4	(0.1)
TACHYCARDIA VENTRICULAR	心室性頻脈	3	(0.0)
BRADYCARDIA	徐脈	2	(0.0)
FIBRILLATION VENTRICULAR	心室細動	3	(0.0)
TACHYCARDIA SUPRAVENTRICULAR	上室性頻脈	3	(0.0)
ARRHYTHMIA VENTRICULAR	心室性不整脈	1	(0.0)
HEART BLOCK	心ブロック	2	(0.0)
CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL	心・血管障害(一般)	45	(0.6)
CARDIAC FAILURE	心不全	25	(0.4)
HYPOTENSION	低血圧	8	(0.1)
CARDIAC FAILURE LEFT	左心不全	3	(0.0)

発現被験者数(%)

a: WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-46 米国の申請データにおける重篤な有害事象発現状況〔参考資料〕(3/8)

BODY SYSTEM/PREFERRED TERM	器官別分類/基本語 ^{a)}	安全性解析対象集団 (6994名)	
CARDIOVASCULAR DISORDERS, GENERAL (続き)	心・血管障害 (一般)		
HEART DISORDER	心疾患	2	(0.0)
HYPERTENSION	高血圧	2	(0.0)
HYPERTENSION AGGRAVATED	高血圧悪化	2	(0.0)
ANEURYSM	動脈瘤	1	(0.0)
HYPERTENSION PULMONARY	肺高血圧	1	(0.0)
HYPOTENSION POSTURAL	起立性低血圧	1	(0.0)
OEDEMA DEPENDENT	二次性浮腫	1	(0.0)
CIRCULATORY FAILURE	循環不全	2	(0.0)
COR PULMONALE	肺性心	1	(0.0)
GASTRO-INTESTINAL SYSTEM DISORDERS	消化管障害	40	(0.6)
GI HAEMORRHAGE	胃腸出血	12	(0.2)
VOMITING	嘔吐	6	(0.1)
ABDOMINAL PAIN	腹痛	4	(0.1)
PANCREATITIS	膵炎	6	(0.1)
NAUSEA	嘔気	3	(0.0)
COLITIS PSEUDOMEMBRANOUS	偽膜性大腸炎	1	(0.0)
CONSTIPATION	便秘	1	(0.0)
DUODENAL ULCER	十二指腸潰瘍	1	(0.0)
GASTRITIS	胃炎	2	(0.0)
GASTROENTERITIS	胃腸炎	1	(0.0)
HAEMORRHAGE RECTUM	直腸出血	1	(0.0)
INTESTINAL ULCERATION	腸管潰瘍形成	1	(0.0)
MUCOSITIS NOS	粘膜炎	1	(0.0)
OESOPHAGITIS	食道炎	1	(0.0)
TONGUE OEDEMA	舌浮腫	1	(0.0)
DIARRHOEA	下痢	3	(0.0)
DIVERTICULITIS	憩室炎	1	(0.0)
INTESTINAL OBSTRUCTION	腸管閉塞	1	(0.0)
OESOPHAGEAL PERFORATION	食道穿孔	1	(0.0)
RESISTANCE MECHANISM DISORDERS	抵抗機構障害	34	(0.5)
SEPSIS	敗血症	15	(0.2)
ABSCCESS	膿瘍	9	(0.1)
INFECTION BACTERIAL	細菌感染	7	(0.1)
INFECTION	感染	2	(0.0)
INFECTION VIRAL	ウイルス感染	1	(0.0)

発現被験者数 (%)

a : WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-46 米国の申請データにおける重篤な有害事象発現状況〔参考資料〕(4/8)

BODY SYSTEM/PREFERRED TERM	器官別分類/基本語 ^{a)}	安全性解析対象集団 (6994名)	
RESISTANCE MECHANISM DISORDERS (続き)	抵抗機構障害		
WOUND DEHISCENCE	創傷破裂	1	(0.0)
NEOPLASMS	新生物 (腫瘍)	31	(0.4)
PULMONARY CARCINOMA	肺癌	9	(0.1)
ADENOCARCINOMA NOS	腺癌	2	(0.0)
CARCINOMA	癌	3	(0.0)
HEPATIC NEOPLASM	肝腫瘍	3	(0.0)
LYMPHOMA MALIGNANT	悪性リンパ腫	2	(0.0)
OVARIAN CYST	卵巣嚢胞	2	(0.0)
SKIN NEOPLASM MALIGNANT	皮膚悪性腫瘍	2	(0.0)
BRAIN NEOPLASM MALIGNANT	脳悪性腫瘍	1	(0.0)
BREAST NEOPLASM MALIGNANT FEMALE	女性乳房悪性腫瘍	1	(0.0)
COLON CARCINOMA	大腸癌	1	(0.0)
NEOPLASM MALIGNANT AGGRAVATED	悪性腫瘍増悪	1	(0.0)
NEUROMA	ニューローマ	1	(0.0)
RENAL CARCINOMA	腎癌	1	(0.0)
MYELOMATOSIS MULTIPLE	多発性骨髄腫症	1	(0.0)
NEOPLASM MALIGNANT	悪性腫瘍	1	(0.0)
RECTAL CARCINOMA	直腸癌	1	(0.0)
URINARY SYSTEM DISORDERS	泌尿器系障害	24	(0.3)
RENAL FAILURE ACUTE	急性腎不全	12	(0.2)
HAEMATURIA	血尿	2	(0.0)
OLIGURIA	乏尿	2	(0.0)
NEPHRITIS INTERSTITIAL	間質性腎炎	1	(0.0)
RENAL FUNCTION ABNORMAL	腎機能異常	2	(0.0)
RENAL TUBULAR NECROSIS	尿細管壊死	1	(0.0)
URINARY INCONTINENCE	尿失禁	1	(0.0)
URINARY RETENTION	尿閉	1	(0.0)
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	2	(0.0)
LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS	肝臓・胆管系障害	20	(0.3)
CHOLELITHIASIS	胆石症	7	(0.1)
HEPATIC FAILURE	肝不全	3	(0.0)
CHOLECYSTITIS	胆嚢炎	2	(0.0)
COMA HEPATIC	肝性昏睡	3	(0.0)
BILIRUBINAEMIA	ビリルビン血症	1	(0.0)
HEPATIC ENZYMES INCREASED	肝酵素上昇	1	(0.0)

発現被験者数 (%)

a : WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-46 米国の申請データにおける重篤な有害事象発現状況〔参考資料〕(5/8)

BODY SYSTEM/PREFERRED TERM	器官別分類/基本語 ^{a)}	安全性解析対象集団 (6994名)	
LIVER AND BILIARY SYSTEM DISORDERS (続き)	肝臓・胆管系障害		
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝機能異常	1	(0.0)
HEPATIC NECROSIS	肝壊死	1	(0.0)
HEPATITIS	肝炎	2	(0.0)
JAUNDICE	黄疸	1	(0.0)
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS	代謝・栄養障害	26	(0.4)
DEHYDRATION	脱水 (症)	10	(0.1)
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	3	(0.0)
HYPERKALAEMIA	高カリウム血症	2	(0.0)
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	3	(0.0)
DIABETES MELLITUS AGGRAVATED	糖尿病悪化	2	(0.0)
HYPOGLYCAEMIA	低血糖	2	(0.0)
KETOSIS	ケトーシス	1	(0.0)
ACIDOSIS	アシドーシス	1	(0.0)
ACIDOSIS LACTIC	乳酸性アシドーシス	1	(0.0)
COMA HYPOGLYCAEMIC	低血糖性昏睡	1	(0.0)
OEDEMA LEGS	下腿浮腫	1	(0.0)
WEIGHT DECREASE	体重減少	1	(0.0)
VASCULAR (EXTRACARDIAC) DISORDERS	血管 (心臓外) 障害	25	(0.4)
CEREBROVASCULAR DISORDER	脳血管障害	9	(0.1)
CEREBRAL HAEMORRHAGE	脳出血	2	(0.0)
GANGRENE	壊疽	3	(0.0)
HAEMORRHAGE BRAIN STEM	脳幹出血	1	(0.0)
HAEMORRHAGE INTRACRANIAL	頭蓋内出血	1	(0.0)
PERIPHERAL ISCHAEMIA	末梢性虚血	2	(0.0)
PHLEBITIS	静脈炎	1	(0.0)
SUBARACHNOID HAEMORRHAGE	くも膜下出血	2	(0.0)
THROMBOPHLEBITIS DEEP	深在性血栓性静脈炎	1	(0.0)
VEIN DISTENDED	静脈拡張	1	(0.0)
ARTERIOSCLEROSIS	動脈硬化 (症)	1	(0.0)
HEPATIC HAEMORRHAGE	肝出血	1	(0.0)
THROMBOSIS ARTERIAL LEG	下腿動脈血栓症	1	(0.0)
VASCULAR DISORDER	血管障害	1	(0.0)
CENTRAL & PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS	中枢・末梢神経系障害	22	(0.3)
CONVULSIONS	痙攣	7	(0.1)

発現被験者数 (%)

a : WHO-ART を日本語訳した。

付表 2.7.4-46 米国の申請データにおける重篤な有害事象発現状況〔参考資料〕(6/8)

BODY SYSTEM/PREFERRED TERM	器官別分類/基本語 ^{a)}	安全性解析対象集団 (6994名)	
CENTRAL & PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS (続き)	中枢・末梢神経系障害		
ENCEPHALOPATHY	脳症	3	(0.0)
DIZZINESS	めまい	2	(0.0)
STUPOR	昏迷	2	(0.0)
COMA	昏睡 (状態)	1	(0.0)
HYPERTONIA	緊張亢進	1	(0.0)
MS AGGRAVATED	多発性硬化症悪化	1	(0.0)
NEURITIS	神経炎	1	(0.0)
PARESIS	不全麻痺	1	(0.0)
SPEECH DISORDER	言語障害	1	(0.0)
ATAXIA	運動失調	1	(0.0)
CONVULSIONS GRAND MAL	大発作痙攣	1	(0.0)
MENINGITIS	髄膜炎	1	(0.0)
RESPIRATORY DEPRESSION	呼吸抑制	1	(0.0)
MYO ENDO PERICARDIAL & VALVE DISORDERS	心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	28	(0.4)
MYOCARDIAL INFARCTION	心筋梗塞	17	(0.2)
ENDOCARDITIS	心内膜炎	2	(0.0)
MITRAL INSUFFICIENCY	僧帽弁不全	2	(0.0)
ANGINA PECTORIS	狭心症	3	(0.0)
ANGINA PECTORIS AGGRAVATED	狭心症悪化	1	(0.0)
CARDIOMYOPATHY	心筋症	1	(0.0)
CORONARY ARTERY DISORDER	冠動脈疾患	1	(0.0)
PERICARDITIS	心膜炎	1	(0.0)
THROMBOSIS CORONARY	冠動脈血栓症	1	(0.0)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	21	(0.3)
CONFUSION	錯乱	8	(0.1)
ANXIETY	不安	2	(0.0)
DRUG ABUSE	薬物乱用	2	(0.0)
AGITATION	激越	2	(0.0)
DEPRESSION	うつ病	2	(0.0)
DEPRESSION AGGRAVATED	抑うつ悪化	1	(0.0)
HALLUCINATION	幻覚	3	(0.0)
INSOMNIA ^{b)}	不眠 (症)	1	(0.0)
MENTAL DEFICIENCY	精神薄弱	1	(0.0)
THINKING ABNORMAL	思考異常	1	(0.0)
DELIRIUM	譫妄	2	(0.0)

発現被験者数 (%)

a : WHO-ART を日本語訳した。 b : 睡眠障害の有害事象の評価被験者数は 6731 名であった。LOFBO-UTI-060 試験の被験者は、質問票を用いたためバイアスが生じる可能性があり除外した。

付表 2.7.4-46 米国の申請データにおける重篤な有害事象発現状況〔参考資料〕(7/8)

BODY SYSTEM/PREFERRED TERM	器官別分類/基本語 ^{a)}	安全性解析対象集団 (6994名)	
PSYCHIATRIC DISORDERS (続き)	精神障害		
SOMNOLENCE ^{b)}	傾眠	2	(0.0)
PLATELET, BLEEDING & CLOTTING DISORDERS	血小板・出血凝血障害	17	(0.2)
EMBOLISM PULMONARY	肺塞栓症	6	(0.1)
THROMBOSIS ARTERIAL	動脈血栓症	2	(0.0)
HAEMORRHAGE NOS	出血	1	(0.0)
THROMBOCYTOPENIA	血小板減少 (症)	2	(0.0)
THROMBOSIS	血栓 (症)	1	(0.0)
THROMBOSIS ARTERIAL LEG	下腿動脈血栓症	1	(0.0)
COAGULATION DISORDER	凝固障害	1	(0.0)
COAGULATION TIME INCREASED	凝固時間延長	1	(0.0)
EMBOLISM-BLOOD CLOT	血液凝固塞栓症	1	(0.0)
PURPURA THROMBOCYTOPENIC	血小板減少性紫斑病	1	(0.0)
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM DISORDERS	筋・骨格系障害	12	(0.2)
OSTEOMYELITIS	骨髓炎	7	(0.1)
FRACTURE PATHOLOGICAL	病的骨折	2	(0.0)
TENOSYNOVITIS	腱鞘炎	1	(0.0)
RHABDOMYOLYSIS	横紋筋融解	1	(0.0)
SYNOVITIS	滑膜炎	1	(0.0)
WHITE CELL AND RES DISORDERS	白血球・網内系障害	4	(0.1)
AGRANULOCYTOSIS	無顆粒球症	2	(0.0)
LEUKOCYTOSIS	白血球増多 (症)	1	(0.0)
GRANULOCYTOPENIA	顆粒球減少 (症)	1	(0.0)
FOETAL DISORDERS	胎児障害	3	(0.0)
ABORTION	流産	1	(0.0)
AORTIC STENOSIS	大動脈弁狭窄 (症)	2	(0.0)
RED BLOOD CELL DISORDERS	赤血球障害	6	(0.1)
ANAEMIA	貧血	5	(0.1)
PANCYTOPENIA	汎血球減少 (症)	1	(0.0)
REPRODUCTIVE DISORDERS, FEMALE ^{c)}	女性生殖 (器) 障害	2	(0.1)
OVARIAN DISORDER	卵巢疾患	1	(0.0)
PREGNANCY UNINTENDED	予定外妊娠	1	(0.0)

発現被験者数 (%)

a : WHO-ART を日本語訳した。 b : 睡眠障害の有害事象の評価被験者数は 6731 名であった。LOFBO-UTI-060 試験の被験者は、質問票を用いたためバイアスが生じる可能性があり除外した。 c : 発現率は全女性被験者 3424 名について求めた。

付表 2.7.4-46 米国の申請データにおける重篤な有害事象発現状況〔参考資料〕(8/8)

BODY SYSTEM/PREFERRED TERM	器官別分類/基本語 ^{a)}	安全性解析対象集団 (6994名)	
VISION DISORDERS	視覚障害	3	(0.0)
PAPILLOEDEMA	うっ血乳頭	1	(0.0)
RETINAL DETACHMENT	網膜剥離	1	(0.0)
RETINAL DISORDER	網膜障害	1	(0.0)
APPLICATION SITE DISORDERS	適応部位障害	2	(0.0)
CELLULITIS	フレグモーネ（蜂巣炎，蜂窩織炎）（注射部）	2	(0.0)
SECONDARY TERMS	二次用語	1	(0.0)
ALCOHOL PROBLEM	アルコール問題	1	(0.0)
SKIN AND APPENDAGES DISORDERS	皮膚・皮膚付属器障害	6	(0.1)
RASH	発疹	2	(0.0)
ANGIOEDEMA	血管浮腫	1	(0.0)
CELLULITIS	フレグモーネ（蜂巣炎，蜂窩織炎）（注射部）	1	(0.0)
RASH ERYTHEMATOUS	紅斑性発疹	1	(0.0)
SKIN ULCERATION	皮膚潰瘍形成	1	(0.0)
AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DISORDERS	自律神経系障害	1	(0.0)
SYNCOPE	失神	1	(0.0)
ENDOCRINE DISORDERS	内分泌障害	1	(0.0)
SIADH	ADH分泌不適合症候群	1	(0.0)

発現被験者数（%）

a：WHO-ARTを日本語訳した。

付表 2.7.4-47 その他の重要な有害事象の発現状況＜感染症被験者＞

	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
	日本 (337名)	中国 (1245名)	計 (1582名)	日本 (152名)	中国 (883名)	計 (1035名)	日本 (185名)	中国 (362名)	計 (547名)
発現被験者数	有害事象	151(44.8)	425(34.1)	576(36.4)	90(59.2)	322(36.5)	61(33.0)	103(28.5)	164(30.0)
	副作用 ^{a)}	93(27.6)	367(29.5)	460(29.1)	60(39.5)	277(31.4)	33(17.8)	90(24.9)	123(22.5)
重篤な事象 ^{b)} (%)	有害事象	4(1.2)	7(0.6)	11(0.7)	1(0.7)	7(0.8)	3(1.6)	0	3(0.5)
	副作用 ^{a)}	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	0	0	0
非重篤の事象 (%)	有害事象	149(44.2)	422(33.9)	571(36.1)	89(58.6)	319(36.1)	60(32.4)	103(28.5)	163(29.8)
	副作用 ^{a)}	92(27.3)	367(29.5)	459(29.0)	59(38.8)	277(31.4)	33(17.8)	90(24.9)	123(22.5)
重要な事象 ^{c)} (%)	有害事象	12(3.6)	41(3.3)	53(3.4)	2(1.3)	32(3.6)	10(5.4)	9(2.5)	19(3.5)
	副作用 ^{a)}	11(3.3)	38(3.1)	49(3.1)	2(1.3)	30(3.4)	9(4.9)	8(2.2)	17(3.1)
重度の事象 ^{d)} (%)	有害事象	0	8(0.6)	8(0.5)	0	1(0.1)	0	7(1.9)	7(1.3)
	副作用 ^{a)}	0	7(0.6)	7(0.4)	0	1(0.1)	0	6(1.7)	6(1.1)
中止に至った事象 ^{e)} (%)	有害事象	12(3.6)	36(2.9)	48(3.0)	2(1.3)	32(3.6)	10(5.4)	4(1.1)	14(2.6)
	副作用 ^{a)}	11(3.3)	34(2.7)	45(2.8)	2(1.3)	30(3.4)	9(4.9)	4(1.1)	13(2.4)
重要でない事象 (%)	有害事象	141(41.8)	388(31.2)	529(33.4)	88(57.9)	292(33.1)	53(28.6)	96(26.5)	149(27.2)
	副作用 ^{a)}	83(24.6)	335(26.9)	418(26.4)	58(38.2)	251(28.4)	25(13.5)	84(23.2)	109(19.9)

a：有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない事象（「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」および「関連不明」）を副作用とする。

b：重篤な有害事象の定義

- 1) 死に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 入院または入院期間の延長が必要であるもの
- 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 5) 先天異常を来すもの
- 6) その他の医学的に重大な状態

c：重篤な事象を除く重度、投与中止に至った事象のいずれかの事象

d：重度の事象の定義

重篤な事象を除く、重症度が「重度」と判定されたもの

e：中止に至った事象の定義

日本 RTI 第 III 相試験、日本 UTI 第 III 相試験：治験薬の投与状況が「投与中止」と判定されたもの
中国第 III 相試験：治験の中止に至った有害事象

付表 2.7.4-48 重度な有害事象が認められた被験者一覧（重篤な有害事象を除く）

試験	被験者番号	年齢	性別	有害事象 ^{a)}	発現日 ^{b)}	治験薬の中止	処置	転帰	回復までの 日数	因果関係
中国第III相 試験	H448-1*	55	女性	浮動性めまい	投与1日目	中止	なし	回復	発現後3日	多分関連あり
				悪心	投与1日目	中止	なし	回復	発現後3日	多分関連あり
				動悸	投与1日目	中止	なし	回復	発現後3日	多分関連あり
	H448-2*	35	女性	上気道感染	投与18日目	投与終了後	薬物療法（dl-塩酸メチルエフェドリン、アセトアミノフェン、臭化水素酸デキストロトルファン、dl-マレイン酸クロロフェニラミン）	回復	発現後8日	ほとんど関連なし
	H448-3*	25	男性	悪心	投与1日目	中止	なし	回復	発現後2日	明らかに関連あり
				嘔吐	投与2日目	中止	なし	回復	発現後1日	明らかに関連あり
	H448-4*	44	女性	不眠症	投与2日目	継続	その他 ^{c)}	回復	発現後2日	多分関連あり
	H448-5*	25	女性	乏尿	投与1日目	継続	なし	回復	発現後2日	多分関連あり
	H448-6*	45	女性	嘔吐	投与3日目	継続	なし	回復	発現後1日	明らかに関連あり
	H448-7*	48	女性	不眠症	投与1日目	中止	なし	軽快	発現後2日	多分関連あり
	H448-8*	53	女性	不眠症	投与1日目	継続	なし	回復	発現後4日	明らかに関連あり

a: 基本語、MedDRA/J V.10.0 b: 投与開始からの日数。投与開始日を1日とする。 c: 服薬を午前服薬に変更（元々は午後服薬）

*新薬承認情報提供時に置き換え

付表 2.7.4-49 中止に至った有害事象発現状況＜感染症被験者＞（1/2）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (337名)	中国 (1245名)	計 (1582名)	日本 (152名)	中国 (883名)	計 (1035名)	日本 (185名)	中国 (362名)	計 (547名)
合計	13(3.9)	39(3.1)	52(3.3)	3(2.0)	35(4.0)	38(3.7)	10(5.4)	4(1.1)	14(2.6)
95%信頼区間 ^{b)}	(1.8,5.9)	(2.2,4.1)	(2.4,4.2)	(0.0,4.2)	(2.7,5.3)	(2.5,4.8)	(2.1,8.7)	(0.0,2.2)	(1.2,3.9)
感染症および寄生虫症	1(0.3)	3(0.2)	4(0.3)	0	3(0.3)	3(0.3)	1(0.5)	0	1(0.2)
胃腸炎	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
肺結核	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
結核性胸膜炎	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
肺の悪性新生物	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
白血球減少症	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
代謝および栄養障害	2(0.6)	1(0.1)	3(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	2(1.1)	0	2(0.4)
食欲不振	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	1(0.5)	0	1(0.2)
食欲減退	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
精神障害	0	9(0.7)	9(0.6)	0	8(0.9)	8(0.8)	0	1(0.3)	1(0.2)
不眠症	0	9(0.7)	9(0.6)	0	8(0.9)	8(0.8)	0	1(0.3)	1(0.2)
神経系障害	4(1.2)	12(1.0)	16(1.0)	1(0.7)	11(1.2)	12(1.2)	3(1.6)	1(0.3)	4(0.7)
浮動性めまい	3(0.9)	10(0.8)	13(0.8)	0	9(1.0)	9(0.9)	3(1.6)	1(0.3)	4(0.7)
頭痛	1(0.3)	5(0.4)	6(0.4)	1(0.7)	5(0.6)	6(0.6)	0	0	0
感覚鈍麻	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
振戦	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
眼障害	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	1(0.5)	0	1(0.2)
眼部腫脹	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
眼瞼浮腫	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
心臓障害	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
動悸	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2(0.2)	2(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.3)	1(0.2)
息詰まり感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
鼻出血	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0

発現被験者数（％）

a：MedDRA/J V.10.0 b：正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-49 中止に至った有害事象発現状況＜感染症被験者＞（2/2）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (152 名)	中国 (883 名)	計 (1035 名)	日本 (185 名)	中国 (362 名)	計 (547 名)
胃腸障害	5(1.5)	16(1.3)	21(1.3)	2(1.3)	14(1.6)	16(1.5)	3(1.6)	2(0.6)	5(0.9)
腹部不快感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
腹部膨満	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
腹痛	0	4(0.3)	4(0.3)	0	4(0.5)	4(0.4)	0	0	0
下痢	2(0.6)	1(0.1)	3(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	2(1.1)	0	2(0.4)
口内乾燥	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
消化不良	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
悪心	3(0.9)	7(0.6)	10(0.6)	2(1.3)	5(0.6)	7(0.7)	1(0.5)	2(0.6)	3(0.5)
胃不快感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
嘔吐	3(0.9)	9(0.7)	12(0.8)	2(1.3)	7(0.8)	9(0.9)	1(0.5)	2(0.6)	3(0.5)
肝胆道系障害	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	1(0.7)	1(0.1)	2(0.2)	0	0	0
肝機能異常	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
肝障害	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	6(0.5)	6(0.4)	0	6(0.7)	6(0.6)	0	0	0
薬疹	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
発疹	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
全身性皮疹	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
四肢痛	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
腎および尿路障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
アルブミン尿	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	2(0.6)	4(0.3)	6(0.4)	0	2(0.2)	2(0.2)	2(1.1)	2(0.6)	4(0.7)
胸部不快感	0	3(0.2)	3(0.2)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	1(0.3)	1(0.2)
異常感	2(0.6)	0	2(0.1)	0	0	0	2(1.1)	0	2(0.4)
倦怠感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
臨床検査	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中尿素増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
大腿骨骨折	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-50 中止に至った副作用発現状況＜感染症被験者＞（1/2）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (337名)	中国 (1245名)	計 (1582名)	日本 (152名)	中国 (883名)	計 (1035名)	日本 (185名)	中国 (362名)	計 (547名)
合計	12(3.6)	34(2.7)	46(2.9)	3(2.0)	30(3.4)	33(3.2)	9(4.9)	4(1.1)	13(2.4)
95%信頼区間 ^{b)}	(1.6,5.5)	(1.8,3.6)	(2.1,3.7)	(0.0,4.2)	(2.2,4.6)	(2.1,4.3)	(1.8,8.0)	(0.0,2.2)	(1.1,3.7)
血液およびリンパ系障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
白血球減少症	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
代謝および栄養障害	2(0.6)	1(0.1)	3(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	2(1.1)	0	2(0.4)
食欲不振	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	1(0.5)	0	1(0.2)
食欲減退	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
精神障害	0	9(0.7)	9(0.6)	0	8(0.9)	8(0.8)	0	1(0.3)	1(0.2)
不眠症	0	9(0.7)	9(0.6)	0	8(0.9)	8(0.8)	0	1(0.3)	1(0.2)
神経系障害	4(1.2)	12(1.0)	16(1.0)	1(0.7)	11(1.2)	12(1.2)	3(1.6)	1(0.3)	4(0.7)
浮動性めまい	3(0.9)	10(0.8)	13(0.8)	0	9(1.0)	9(0.9)	3(1.6)	1(0.3)	4(0.7)
頭痛	1(0.3)	5(0.4)	6(0.4)	1(0.7)	5(0.6)	6(0.6)	0	0	0
感覚鈍麻	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
振戦	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
眼障害	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	1(0.5)	0	1(0.2)
眼部腫脹	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
眼瞼浮腫	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
心臓障害	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
動悸	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
息詰まり感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
胃腸障害	5(1.5)	16(1.3)	21(1.3)	2(1.3)	14(1.6)	16(1.5)	3(1.6)	2(0.6)	5(0.9)
腹部不快感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
腹部膨満	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
腹痛	0	4(0.3)	4(0.3)	0	4(0.5)	4(0.4)	0	0	0
下痢	2(0.6)	1(0.1)	3(0.2)	0	1(0.1)	1(0.1)	2(1.1)	0	2(0.4)
口内乾燥	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
消化不良	1(0.3)	0	1(0.1)	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.2)
悪心	3(0.9)	7(0.6)	10(0.6)	2(1.3)	5(0.6)	7(0.7)	1(0.5)	2(0.6)	3(0.5)
胃不快感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
嘔吐	3(0.9)	9(0.7)	12(0.8)	2(1.3)	7(0.8)	9(0.9)	1(0.5)	2(0.6)	3(0.5)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-50 中止に至った副作用発現状況＜感染症被験者＞（2/2）

器官別大分類 ^{a)}	全体			呼吸器感染症被験者			尿路感染症被験者		
基本語 ^{a)}	日本 (337 名)	中国 (1245 名)	計 (1582 名)	日本 (152 名)	中国 (883 名)	計 (1035 名)	日本 (185 名)	中国 (362 名)	計 (547 名)
肝胆道系障害	1(0.3)	1(0.1)	2(0.1)	1(0.7)	1(0.1)	2(0.2)	0	0	0
肝機能異常	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
肝障害	1(0.3)	0	1(0.1)	1(0.7)	0	1(0.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	6(0.5)	6(0.4)	0	6(0.7)	6(0.6)	0	0	0
薬疹	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
発疹	0	3(0.2)	3(0.2)	0	3(0.3)	3(0.3)	0	0	0
全身性皮疹	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
四肢痛	0	2(0.2)	2(0.1)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	2(0.6)	4(0.3)	6(0.4)	0	2(0.2)	2(0.2)	2(1.1)	2(0.6)	4(0.7)
胸部不快感	0	3(0.2)	3(0.2)	0	2(0.2)	2(0.2)	0	1(0.3)	1(0.2)
異常感	2(0.6)	0	2(0.1)	0	0	0	2(1.1)	0	2(0.4)
倦怠感	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0	0	1(0.3)	1(0.2)
臨床検査	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	1(0.1)	1(0.1)	0	1(0.1)	1(0.1)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-51 「胃腸障害^{a)}」の副作用の経日的発現状況＜感染症被験者（全体）＞

		投与開始から「胃腸障害 ^{a)} 」副作用の発現までの日数 ^{b)} （日）													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
日本	発現被験者数	15	11	3	0	2	2	0	1	1	0	1	0	0	1
	累積発現被験者数	15	26	29	29	31	33	33	34	35	35	36	36	36	37
	(%)	(40.5)	(70.3)	(78.4)	(78.4)	(83.8)	(89.2)	(89.2)	(91.9)	(94.6)	(94.6)	(97.3)	(97.3)	(97.3)	(100)
中国	発現被験者数	38	32	12	3	2	4	6	3	1	1	0	0	0	0
	累積発現被験者数	38	70	82	85	87	91	97	100	101	102	102	102	102	102
	(%)	(37.3)	(68.6)	(80.4)	(83.3)	(85.3)	(89.2)	(95.1)	(98.0)	(99.0)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)
合計	発現被験者数	53	43	15	3	4	6	6	4	2	1	1	0	0	1
	累積発現被験者数	53	96	111	114	118	124	130	134	136	137	138	138	138	139
	(%)	(38.1)	(69.1)	(79.9)	(82.0)	(84.9)	(89.2)	(93.5)	(96.4)	(97.8)	(98.6)	(99.3)	(99.3)	(99.3)	(100)

a : MedDRA/J V.10.0、器官別大分類 b : 投与開始日を1日とする。

付表 2.7.4-52 「胃腸障害^{a)}」の副作用発現被験者の背景情報＜感染症被験者（全体）＞

被験者背景			日本（337名）		中国（1245名）		合計（1582名）	
			評価被験者数	発現被験者数(%)	評価被験者数	発現被験者数(%)	評価被験者数	発現被験者数(%)
性別	男		181	11(6.1)	540	37(6.9)	721	48(6.7)
	女		156	26(16.7)	705	65(9.2)	861	91(10.6)
年齢(歳)	65未満		138	18(13.0)	1074	85(7.9)	1212	103(8.5)
	65以上75未満		97	14(14.4)	171	17(9.9)	268	31(11.6)
	75以上80未満		57	4(7.0)	— ^{b)}	— ^{b)}	57	4(7.0)
	80以上		45	1(2.2)	— ^{b)}	— ^{b)}	45	1(2.2)
体重(kg)	40未満		11	0	1	0	12	0
	40以上60未満		198	26(13.1)	574	48(8.4)	772	74(9.6)
	60以上80未満		121	11(9.1)	594	48(8.1)	715	59(8.3)
	80以上		7	0	76	6(7.9)	83	6(7.2)
CLcr ^{c)} (mL/min)	20以上50未満		46	1(2.2)	13	0	59	1(1.7)
	50以上80未満		153	14(9.2)	386	35(9.1)	539	49(9.1)
	80以上		138	22(15.9)	840	66(7.9)	978	88(9.0)
	不明		0	0	6	1(16.7)	6	1(16.7)
基礎疾患・合併症	なし		46	3(6.5)	1074	87(8.1)	1120	90(8.0)
	あり		291	34(11.7)	171	15(8.8)	462	49(10.6)
糖尿病合併症	なし		283	31(11.0)	1210	98(8.1)	1493	129(8.6)
	あり		54	6(11.1)	35	4(11.4)	89	10(11.2)
腎関連合併症	なし		305	37(12.1)	1227	102(8.3)	1532	139(9.1)
	あり		32	0	18	0	50	0
肝関連合併症	なし		317	36(11.4)	1239	102(8.2)	1556	138(8.9)
	あり		20	1(5.0)	6	0	26	1(3.8)
心関連合併症	なし		301	36(12.0)	1230	100(8.1)	1531	136(8.9)
	あり		36	1(2.8)	15	2(13.3)	51	3(5.9)
合併症重症度	軽症		248	28(11.3)	97	9(9.3)	345	37(10.7)
	中等症		43	6(14.0)	74	6(8.1)	117	12(10.3)
併用薬	なし		38	4(10.5)	766	53(6.9)	804	57(7.1)
	あり		299	33(11.0)	479	49(10.2)	778	82(10.5)
NSAIDs 併用 ^{d)}	なし		303	33(10.9)	1241	101(8.1)	1544	134(8.7)
	あり		34	4(11.8)	4	1(25.0)	38	5(13.2)
ワルファリン併用	なし		329	37(11.2)	1242	102(8.2)	1571	139(8.8)
	あり		8	0	3	0	11	0
シメチジン併用	なし		333	37(11.1)	1245	102(8.2)	1578	139(8.8)
	あり		4	0	0	0	4	0
スルホニルウレア剤併用	なし		318	36(11.3)	1235	101(8.2)	1553	137(8.8)
	あり		19	1(5.3)	10	1(10.0)	29	2(6.9)
インスリン併用	なし		331	37(11.2)	1232	101(8.2)	1563	138(8.8)
	あり		6	0	13	1(7.7)	19	1(5.3)
対象疾患	呼吸器感染症	市中肺炎	107	11(10.3)	423	31(7.3)	530	42(7.9)
		慢性呼吸器病変の二次感染	31	9(29.0)	460	44(9.6)	491	53(10.8)
		急性気管支炎	14	3(21.4)	— ^{e)}	— ^{e)}	14	3(21.4)
	尿路感染症	単純性尿路感染症	— ^{f)}	— ^{f)}	329	24(7.3)	329	24(7.3)
		複雑性尿路感染症	185	14(7.6)	33	3(9.1)	218	17(7.8)

a: MedDRA/J V.10.0、器官別大分類 b: 中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 c: Cockcroft 法 d: プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く） e: 中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。 f: 日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

付表 2.7.4-53 「神経系障害^{a)}」の副作用の経日的発現状況＜感染症被験者（全体）＞

		投与開始から「神経系障害 ^{a)} 」副作用の発現までの日数 ^{b)} （日）											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
日本	発現被験者数	3	4	1	3	4	1	1	0	0	0	0	0
	累積発現被験者数	3	7	8	11	15	16	17	17	17	17	17	17
	(%)	(17.6)	(41.2)	(47.1)	(64.7)	(88.2)	(94.1)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)
中国	発現被験者数	40	12	7	3	1	4	1	2	3	1	0	1
	累積発現被験者数	40	52	59	62	63	67	68	70	73	74	74	75
	(%)	(53.3)	(69.3)	(78.7)	(82.7)	(84.0)	(89.3)	(90.7)	(93.3)	(97.3)	(98.7)	(98.7)	(100)
合計	発現被験者数	43	16	8	6	5	5	2	2	3	1	0	1
	累積発現被験者数	43	59	67	73	78	83	85	87	90	91	91	92
	(%)	(46.7)	(64.1)	(72.8)	(79.3)	(84.8)	(90.2)	(92.4)	(94.6)	(97.8)	(98.9)	(98.9)	(100)

a : MedDRA/J V.10.0、器官別大分類 b : 投与開始日を1日とする。

付表 2.7.4-54 「神経系障害^{a)}」の副作用発現被験者の背景情報＜感染症被験者（全体）＞

被験者背景			日本 (337 名)		中国 (1245 名)		合計 (1582 名)	
			評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)
性別	男		181	6(3.3)	540	27(5.0)	721	33(4.6)
	女		156	11(7.1)	705	48(6.8)	861	59(6.9)
年齢 (歳)	65 未満		138	11(8.0)	1074	65(6.1)	1212	76(6.3)
	65 以上 75 未満		97	3(3.1)	171	10(5.8)	268	13(4.9)
	75 以上 80 未満		57	2(3.5)	— ^{b)}	— ^{b)}	57	2(3.5)
	80 以上		45	1(2.2)	— ^{b)}	— ^{b)}	45	1(2.2)
体重 (kg)	40 未満		11	0	1	0	12	0
	40 以上 60 未満		198	11(5.6)	574	39(6.8)	772	50(6.5)
	60 以上 80 未満		121	6(5.0)	594	32(5.4)	715	38(5.3)
	80 以上		7	0	76	4(5.3)	83	4(4.8)
CLcr ^{c)} (mL/min)	20 以上 50 未満		46	2(4.3)	13	3(23.1)	59	5(8.5)
	50 以上 80 未満		153	3(2.0)	386	31(8.0)	539	34(6.3)
	80 以上		138	12(8.7)	840	40(4.8)	978	52(5.3)
	不明		0	0	6	1(16.7)	6	1(16.7)
基礎疾患・合併症	なし		46	3(6.5)	1074	64(6.0)	1120	67(6.0)
	あり		291	14(4.8)	171	11(6.4)	462	25(5.4)
糖尿病合併症	なし		283	16(5.7)	1210	71(5.9)	1493	87(5.8)
	あり		54	1(1.9)	35	4(11.4)	89	5(5.6)
腎関連合併症	なし		305	16(5.2)	1227	74(6.0)	1532	90(5.9)
	あり		32	1(3.1)	18	1(5.6)	50	2(4.0)
肝関連合併症	なし		317	16(5.0)	1239	75(6.1)	1556	91(5.8)
	あり		20	1(5.0)	6	0	26	1(3.8)
心関連合併症	なし		301	13(4.3)	1230	74(6.0)	1531	87(5.7)
	あり		36	4(11.1)	15	1(6.7)	51	5(9.8)
合併症重症度	軽症		248	12(4.8)	97	7(7.2)	345	19(5.5)
	中等症		43	2(4.7)	74	4(5.4)	117	6(5.1)
併用薬	なし		38	2(5.3)	766	45(5.9)	804	47(5.8)
	あり		299	15(5.0)	479	30(6.3)	778	45(5.8)
NSAIDs 併用 ^{d)}	なし		303	15(5.0)	1241	75(6.0)	1544	90(5.8)
	あり		34	2(5.9)	4	0	38	2(5.3)
ワルファリン併用	なし		329	15(4.6)	1242	74(6.0)	1571	89(5.7)
	あり		8	2(25.0)	3	1(33.3)	11	3(27.3)
シメチジン併用	なし		333	16(4.8)	1245	75(6.0)	1578	91(5.8)
	あり		4	1(25.0)	0	0	4	1(25.0)
スルホニルウレア 剤併用	なし		318	16(5.0)	1235	74(6.0)	1553	90(5.8)
	あり		19	1(5.3)	10	1(10.0)	29	2(6.9)
インスリン併用	なし		331	17(5.1)	1232	75(6.1)	1563	92(5.9)
	あり		6	0	13	0	19	0
対象疾患	呼吸器感染症	市中肺炎	107	9(8.4)	423	24(5.7)	530	33(6.2)
		慢性呼吸器病変の 二次感染	31	3(9.7)	460	29(6.3)	491	32(6.5)
		急性気管支炎	14	2(14.3)	— ^{e)}	— ^{e)}	14	2(14.3)
	尿路感染症	単純性尿路感染症	— ^{f)}	— ^{f)}	329	21(6.4)	329	21(6.4)
		複雑性尿路感染症	185	3(1.6)	33	1(3.0)	218	4(1.8)

a : MedDRA/J V.10.0、器官別大分類 b : 中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 c : Cockcroft 法 d : プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く） e : 中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。 f : 日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

付表 2.7.4-55 「精神障害^{a)}」の副作用の経日的発現状況＜感染症被験者（全体）＞

		投与開始から「精神障害 ^{a)} 」副作用の発現までの日数 ^{b)} （日）											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
日本	発現被験者数	3	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	累積発現被験者数	3	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5
	(%)	(60.0)	(80.0)	(80.0)	(80.0)	(80.0)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)
中国	発現被験者数	28	3	4	0	0	1	0	1	0	0	0	2
	累積発現被験者数	28	31	35	35	35	36	36	37	37	37	37	39
	(%)	(71.8)	(79.5)	(89.7)	(89.7)	(89.7)	(92.3)	(92.3)	(94.9)	(94.9)	(94.9)	(94.9)	(100)
合計	発現被験者数	31	4	4	0	0	2	0	1	0	0	0	2
	累積発現被験者数	31	35	39	39	39	41	41	42	42	42	42	44
	(%)	(70.5)	(79.5)	(88.6)	(88.6)	(88.6)	(93.2)	(93.2)	(95.5)	(95.5)	(95.5)	(95.5)	(100)

a : MedDRA/J V.10.0、器官別大分類 b : 投与開始日を1日とする。

付表 2.7.4-56 「皮膚および皮下組織障害^{a)}」の副作用の経日的発現状況
＜感染症被験者（全体）＞

		投与開始から「皮膚および皮下組織障害 ^{a)} 」副作用の発現までの日数 ^{b)} （日）														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
日本	発現被験者数	1	1	1	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	累積発現被験者数	1	2	3	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6
	(%)	(16.7)	(33.3)	(50.0)	(83.3)	(83.3)	(83.3)	(83.3)	(83.3)	(83.3)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)
中国	発現被験者数	3	5	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	累積発現被験者数	3	8	12	15	16	17	17	17	17	17	17	17	17	17	18
	(%)	(16.7)	(44.4)	(66.7)	(83.3)	(88.9)	(94.4)	(94.4)	(94.4)	(94.4)	(94.4)	(94.4)	(94.4)	(94.4)	(94.4)	(100)
合計	発現被験者数	4	6	5	5	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	累積発現被験者数	4	10	15	20	21	22	22	22	22	23	23	23	23	23	24
	(%)	(16.7)	(41.7)	(62.5)	(83.3)	(87.5)	(91.7)	(91.7)	(91.7)	(91.7)	(95.8)	(95.8)	(95.8)	(95.8)	(95.8)	(100)

a : MedDRA/J V.10.0、器官別大分類 b : 投与開始日を1日とする。

付表 2.7.4-57 「筋骨格系および結合組織障害^{a)}」の副作用の経日的発現状況

<感染症被験者（全体）>

		投与開始から「筋骨格系および結合組織障害 ^{a)} 」副作用の発現までの日数 ^{b)} （日）										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
日本	発現被験者数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	累積発現被験者数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
中国	発現被験者数	2	1	2	0	0	2	2	3	0	0	1
	累積発現被験者数	2	3	5	5	5	7	9	12	12	12	13
	(%)	(15.4)	(23.1)	(38.5)	(38.5)	(38.5)	(53.8)	(69.2)	(92.3)	(92.3)	(92.3)	(100)
合計	発現被験者数	2	1	2	0	0	2	2	3	0	0	1
	累積発現被験者数	2	3	5	5	5	7	9	12	12	12	13
	(%)	(15.4)	(23.1)	(38.5)	(38.5)	(38.5)	(53.8)	(69.2)	(92.3)	(92.3)	(92.3)	(100)

a : MedDRA/J V.10.0、器官別大分類 b : 投与開始日を1日とする。

付表 2.7.4-58 肝胆道系の副作用^{a)}発現被験者の背景情報<感染症被験者（全体）>

被験者背景			日本（337名）		中国（1245名）		合計（1582名）	
			評価被験者数	発現被験者数(%)	評価被験者数	発現被験者数(%)	評価被験者数	発現被験者数(%)
性別	男		181	8(4.4)	540	43(8.0)	721	51(7.1)
	女		156	3(1.9)	705	34(4.8)	861	37(4.3)
年齢 (歳)	65未満		138	8(5.8)	1074	73(6.8)	1212	81(6.7)
	65以上75未満		97	2(2.1)	171	4(2.3)	268	6(2.2)
	75以上80未満		57	0	— ^{b)}	— ^{b)}	57	0
	80以上		45	1(2.2)	— ^{b)}	— ^{b)}	45	1(2.2)
体重 (kg)	40未満		11	0	1	0	12	0
	40以上60未満		198	6(3.0)	574	21(3.7)	772	27(3.5)
	60以上80未満		121	4(3.3)	594	51(8.6)	715	55(7.7)
	80以上		7	1(14.3)	76	5(6.6)	83	6(7.2)
CLcr ^{c)} (mL/min)	20以上50未満		46	0	13	0	59	0
	50以上80未満		153	5(3.3)	386	22(5.7)	539	27(5.0)
	80以上		138	6(4.3)	840	55(6.5)	978	61(6.2)
	不明		0	0	6	0	6	0
基礎疾患・合併症	なし		46	4(8.7)	1074	64(6.0)	1120	68(6.1)
	あり		291	7(2.4)	171	13(7.6)	462	20(4.3)
糖尿病合併症	なし		283	9(3.2)	1210	75(6.2)	1493	84(5.6)
	あり		54	2(3.7)	35	2(5.7)	89	4(4.5)
腎関連合併症	なし		305	9(3.0)	1227	76(6.2)	1532	85(5.5)
	あり		32	2(6.3)	18	1(5.6)	50	3(6.0)
肝関連合併症	なし		317	10(3.2)	1239	76(6.1)	1556	86(5.5)
	あり		20	1(5.0)	6	1(16.7)	26	2(7.7)
心関連合併症	なし		301	11(3.7)	1230	73(5.9)	1531	84(5.5)
	あり		36	0	15	4(26.7)	51	4(7.8)
合併症重症度	軽症		248	6(2.4)	97	6(6.2)	345	12(3.5)
	中等症		43	1(2.3)	74	7(9.5)	117	8(6.8)
併用薬	なし		38	0	766	41(5.4)	804	41(5.1)
	あり		299	11(3.7)	479	36(7.5)	778	47(6.0)
NSAIDs 併用 ^{d)}	なし		303	8(2.6)	1241	77(6.2)	1544	85(5.5)
	あり		34	3(8.8)	4	0	38	3(7.9)
ワルファリン併用	なし		329	11(3.3)	1242	77(6.2)	1571	88(5.6)
	あり		8	0	3	0	11	0
シメチジン併用	なし		333	11(3.3)	1245	77(6.2)	1578	88(5.6)
	あり		4	0	0	0	4	0
スルホニルウレア 剤併用	なし		318	10(3.1)	1235	76(6.2)	1553	86(5.5)
	あり		19	1(5.3)	10	1(10.0)	29	2(6.9)
インスリン併用	なし		331	11(3.3)	1232	76(6.2)	1563	87(5.6)
	あり		6	0	13	1(7.7)	19	1(5.3)
対象疾患	呼吸器感染症	市中肺炎	107	5(4.7)	423	29(6.9)	530	34(6.4)
		慢性呼吸器病変の 二次感染	31	1(3.2)	460	25(5.4)	491	26(5.3)
		急性気管支炎	14	2(14.3)	— ^{e)}	— ^{e)}	14	2(14.3)
	尿路感染症	単純性尿路感染症	— ^{f)}	— ^{f)}	329	21(6.4)	329	21(6.4)
		複雑性尿路感染症	185	3(1.6)	33	2(6.1)	218	5(2.3)

a: MedDRA/J V.10.0、器官別大分類「肝胆道系障害」および器官別大分類「臨床検査」のうち、ALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン、LDH、 γ -GTP、ALP の異常変動について検討した。 b: 中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 c: Cockcroft 法 d: プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く） e: 中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。 f: 日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

付表 2.7.4-59 「心臓障害^{a)}」の副作用の経日的発現状況＜感染症被験者（全体）＞

		投与開始から「心臓障害 ^{a)} 」副作用の発現までの日数 ^{b)} (日)						
		1	2	3	4	5	6	7
日本	発現被験者数	1	0	0	0	0	0	0
	累積発現被験者数	1	1	1	1	1	1	1
	(%)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)
中国	発現被験者数	6	0	1	0	0	1	1
	累積発現被験者数	6	6	7	7	7	8	9
	(%)	(66.7)	(66.7)	(77.8)	(77.8)	(77.8)	(88.9)	(100)
合計	発現被験者数	7	0	1	0	0	1	1
	累積発現被験者数	7	7	8	8	8	9	10
	(%)	(70.0)	(70.0)	(80.0)	(80.0)	(80.0)	(90.0)	(100)

a : MedDRA/J V.10.0、器官別大分類 b : 投与開始日を1日とする。

付表 2.7.4-60 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（1/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
白血球数(/ μ L)	全体	日本	n	337	337	337	337
			mean $\pm$ SD	8566 $\pm$ 3389	6253 $\pm$ 1880	-2313 $\pm$ 3069	0.80 $\pm$ 0.27
			median	7900	5900	-1560	0.78
			min,max	3100,21340	2260,15970	-14270,4000	0.20,2.14
		中国	n	1185	1185	1185	1185
			mean $\pm$ SD	7967 $\pm$ 3241	6344 $\pm$ 2092	-1623 $\pm$ 3105	0.87 $\pm$ 0.29
			median	7200	5980	-1000	0.86
			min,max	2280,28000	1730,35100	-23000,7200	0.18,2.39
		計	n	1522	1522	1522	1522
			mean $\pm$ SD	8100 $\pm$ 3283	6324 $\pm$ 2047	-1776 $\pm$ 3109	0.85 $\pm$ 0.29
			median	7300	5965	-1100	0.84
			min,max	2280,28000	1730,35100	-23000,7200	0.18,2.39
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean $\pm$ SD	10315 $\pm$ 3480	6635 $\pm$ 1975	-3680 $\pm$ 3334	0.70 $\pm$ 0.28
			median	9650	6335	-3600	0.64
			min,max	3400,21340	2500,15970	-14270,4000	0.20,2.14
		中国	n	844	844	844	844
			mean $\pm$ SD	8020 $\pm$ 3376	6466 $\pm$ 2242	-1554 $\pm$ 3255	0.88 $\pm$ 0.30
			median	7200	6100	-1000	0.86
			min,max	2280,28000	1730,35100	-23000,7200	0.18,2.39
		計	n	996	996	996	996
			mean $\pm$ SD	8370 $\pm$ 3489	6492 $\pm$ 2203	-1878 $\pm$ 3354	0.85 $\pm$ 0.30
			median	7500	6105	-1200	0.84
			min,max	2280,28000	1730,35100	-23000,7200	0.18,2.39
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean $\pm$ SD	7129 $\pm$ 2536	5939 $\pm$ 1742	-1190 $\pm$ 2294	0.88 $\pm$ 0.23
			median	6640	5660	-700	0.88
			min,max	3100,18690	2260,11390	-13040,2890	0.30,1.81
		中国	n	341	341	341	341
			mean $\pm$ SD	7836 $\pm$ 2881	6044 $\pm$ 1630	-1793 $\pm$ 2694	0.83 $\pm$ 0.26
			median	7350	5800	-1000	0.85
			min,max	3430,19240	3010,13100	-12020,5700	0.28,1.99
		計	n	526	526	526	526
			mean $\pm$ SD	7587 $\pm$ 2783	6007 $\pm$ 1669	-1581 $\pm$ 2575	0.85 $\pm$ 0.25
			median	7100	5715	-900	0.86
			min,max	3100,19240	2260,13100	-13040,5700	0.28,1.99

付表 2.7.4-60 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（2/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
赤血球数($10^4/\mu\text{L}$)	全体	日本	n	337	337	337	337
			mean $\pm$ SD	431.3 $\pm$ 47.5	428.8 $\pm$ 47.3	-2.6 $\pm$ 20.4	1.00 $\pm$ 0.05
			median	431.0	428.0	-2.0	1.00
			min,max	259.0,561.0	233.0,557.0	-58.0,64.0	0.88,1.15
		中国	n	1185	1185	1185	1185
			mean $\pm$ SD	449.8 $\pm$ 54.5	451.7 $\pm$ 55.2	1.9 $\pm$ 35.5	1.01 $\pm$ 0.08
			median	445.0	448.0	0.0	1.00
			min,max	259.0,695.0	261.0,706.0	-226.0,230.0	0.63,1.64
		計	n	1522	1522	1522	1522
			mean $\pm$ SD	445.7 $\pm$ 53.6	446.6 $\pm$ 54.4	0.9 $\pm$ 32.8	1.00 $\pm$ 0.08
			median	442.0	444.0	0.0	1.00
			min,max	259.0,695.0	233.0,706.0	-226.0,230.0	0.63,1.64
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean $\pm$ SD	434.4 $\pm$ 47.3	431.2 $\pm$ 47.2	-3.2 $\pm$ 22.7	0.99 $\pm$ 0.05
			median	432.0	432.5	-3.5	0.99
			min,max	259.0,561.0	233.0,557.0	-54.0,64.0	0.88,1.15
		中国	n	844	844	844	844
			mean $\pm$ SD	458.7 $\pm$ 56.1	460.9 $\pm$ 56.8	2.1 $\pm$ 37.8	1.01 $\pm$ 0.09
			median	455.0	461.0	1.0	1.00
			min,max	259.0,695.0	261.0,706.0	-226.0,230.0	0.63,1.64
		計	n	996	996	996	996
			mean $\pm$ SD	455.0 $\pm$ 55.6	456.3 $\pm$ 56.5	1.3 $\pm$ 35.9	1.01 $\pm$ 0.08
			median	452.0	455.0	0.0	1.00
			min,max	259.0,695.0	233.0,706.0	-226.0,230.0	0.63,1.64
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean $\pm$ SD	428.8 $\pm$ 47.6	426.8 $\pm$ 47.4	-2.0 $\pm$ 18.3	1.00 $\pm$ 0.04
			median	428.0	428.0	-1.0	1.00
			min,max	302.0,542.0	301.0,556.0	-58.0,55.0	0.88,1.13
		中国	n	341	341	341	341
			mean $\pm$ SD	427.5 $\pm$ 42.8	429.0 $\pm$ 43.5	1.5 $\pm$ 29.1	1.01 $\pm$ 0.07
			median	426.0	428.0	0.0	1.00
			min,max	260.0,600.0	274.0,622.0	-149.0,140.0	0.71,1.43
		計	n	526	526	526	526
			mean $\pm$ SD	428.0 $\pm$ 44.5	428.3 $\pm$ 44.9	0.3 $\pm$ 25.8	1.00 $\pm$ 0.06
			median	426.5	428.0	-1.0	1.00
			min,max	260.0,600.0	274.0,622.0	-149.0,140.0	0.71,1.43

付表 2.7.4-60 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（3/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
ヘモグロビン(g/dL)	全体	日本	n	337	337	337	337
			mean ± SD	13.3 ± 1.5	13.2 ± 1.5	-0.1 ± 0.6	0.99 ± 0.05
			median	13.3	13.1	-0.1	0.99
			min,max	7.7,17.6	8.2,17.8	-2.1,1.7	0.87,1.15
		中国	n	1185	1185	1185	1185
			mean ± SD	13.6 ± 1.6	13.7 ± 1.7	0.0 ± 1.0	1.00 ± 0.08
			median	13.5	13.5	0.0	1.00
			min,max	7.4,21.3	7.6,20.8	-5.6,9.0	0.70,1.76
		計	n	1522	1522	1522	1522
			mean ± SD	13.6 ± 1.6	13.5 ± 1.6	0.0 ± 1.0	1.00 ± 0.07
			median	13.4	13.4	0.0	1.00
			min,max	7.4,21.3	7.6,20.8	-5.6,9.0	0.70,1.76
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	13.3 ± 1.4	13.2 ± 1.5	-0.1 ± 0.7	0.99 ± 0.05
			median	13.3	13.1	-0.1	0.99
			min,max	7.7,17.6	8.2,17.3	-2.1,1.7	0.87,1.15
		中国	n	844	844	844	844
			mean ± SD	14.0 ± 1.7	14.0 ± 1.7	0.0 ± 1.1	1.00 ± 0.08
			median	13.9	14.0	0.0	1.00
			min,max	8.3,21.3	7.6,20.8	-5.6,9.0	0.70,1.76
		計	n	996	996	996	996
			mean ± SD	13.9 ± 1.6	13.9 ± 1.7	0.0 ± 1.0	1.00 ± 0.08
			median	13.8	13.8	-0.1	1.00
			min,max	7.7,21.3	7.6,20.8	-5.6,9.0	0.70,1.76
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean ± SD	13.3 ± 1.5	13.2 ± 1.5	-0.1 ± 0.6	1.00 ± 0.04
			median	13.3	13.2	0.0	1.00
			min,max	9.3,17.6	9.2,17.8	-1.8,1.4	0.88,1.11
		中国	n	341	341	341	341
			mean ± SD	12.8 ± 1.3	12.8 ± 1.3	0.0 ± 0.9	1.00 ± 0.07
			median	12.8	12.8	0.0	1.00
			min,max	7.4,16.3	7.7,17.0	-4.3,4.0	0.72,1.37
		計	n	526	526	526	526
			mean ± SD	13.0 ± 1.4	13.0 ± 1.4	0.0 ± 0.8	1.00 ± 0.06
			median	13.0	12.9	0.0	1.00
			min,max	7.4,17.6	7.7,17.8	-4.3,4.0	0.72,1.37

付表 2.7.4-60 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（4/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
ヘマトクリット値(%)	全体	日本	n	337	337	337	337
			mean ± SD	39.9 ± 4.1	39.7 ± 4.0	-0.2 ± 1.9	1.00 ± 0.05
			median	40.1	39.4	-0.2	0.99
			min,max	26.8,54.2	28.1,55.4	-5.7,5.8	0.87,1.16
		中国	n	1185	1185	1185	1185
			mean ± SD	40.5 ± 4.6	40.6 ± 4.9	0.1 ± 3.5	1.01 ± 0.09
			median	40.0	40.4	0.0	1.00
			min,max	22.2,63.0	22.9,82.2	-18.0,43.0	0.56,2.10
		計	n	1522	1522	1522	1522
			mean ± SD	40.4 ± 4.5	40.4 ± 4.7	0.1 ± 3.2	1.00 ± 0.08
			median	40.1	40.0	0.0	1.00
			min,max	22.2,63.0	22.9,82.2	-18.0,43.0	0.56,2.10
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	39.9 ± 4.0	39.6 ± 3.9	-0.3 ± 2.1	0.99 ± 0.05
			median	40.2	39.3	-0.3	0.99
			min,max	26.8,50.5	28.1,50.3	-5.7,5.8	0.87,1.16
		中国	n	844	844	844	844
			mean ± SD	41.4 ± 4.7	41.5 ± 5.0	0.2 ± 3.7	1.01 ± 0.09
			median	41.3	41.5	0.0	1.00
			min,max	23.8,63.0	23.7,82.2	-13.8,43.0	0.74,2.10
		計	n	996	996	996	996
			mean ± SD	41.1 ± 4.6	41.2 ± 4.9	0.1 ± 3.5	1.01 ± 0.09
			median	41.0	41.0	0.0	1.00
			min,max	23.8,63.0	23.7,82.2	-13.8,43.0	0.74,2.10
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean ± SD	40.0 ± 4.2	39.8 ± 4.1	-0.2 ± 1.8	1.00 ± 0.04
			median	40.1	39.8	-0.2	0.99
			min,max	28.4,54.2	28.3,55.4	-4.4,5.2	0.90,1.13
		中国	n	341	341	341	341
			mean ± SD	38.4 ± 3.6	38.5 ± 3.8	0.1 ± 3.0	1.00 ± 0.08
			median	38.2	38.2	0.0	1.00
			min,max	22.2,49.0	22.9,51.7	-18.0,11.6	0.56,1.35
		計	n	526	526	526	526
			mean ± SD	39.0 ± 3.9	38.9 ± 4.0	0.0 ± 2.6	1.00 ± 0.07
			median	38.8	38.8	-0.1	1.00
			min,max	22.2,54.2	22.9,55.4	-18.0,11.6	0.56,1.35

付表 2.7.4-60 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（5/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
血小板数($10^4/\mu\text{L}$)	全体	日本	n	337	337	337	337
			mean $\pm$ SD	22.7 $\pm$ 6.9	26.9 $\pm$ 10.2	4.2 $\pm$ 7.1	1.20 $\pm$ 0.33
			median	22.2	24.8	2.0	1.10
			min,max	8.8,51.5	8.2,87.8	-12.7,39.2	0.56,3.01
		中国	n	1185	1185	1185	1185
			mean $\pm$ SD	20.8 $\pm$ 7.3	21.8 $\pm$ 7.6	1.0 $\pm$ 6.9	1.11 $\pm$ 0.49
			median	20.1	21.0	0.3	1.02
			min,max	1.2,67.4	3.5,61.5	-46.5,49.1	0.30,11.92
		計	n	1522	1522	1522	1522
			mean $\pm$ SD	21.2 $\pm$ 7.3	22.9 $\pm$ 8.5	1.7 $\pm$ 7.1	1.13 $\pm$ 0.46
			median	20.6	21.8	0.6	1.03
			min,max	1.2,67.4	3.5,87.8	-46.5,49.1	0.30,11.92
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean $\pm$ SD	24.9 $\pm$ 7.8	33.6 $\pm$ 10.1	8.8 $\pm$ 7.3	1.39 $\pm$ 0.34
			median	23.8	32.3	7.8	1.33
			min,max	10.4,51.5	11.2,87.8	-6.5,39.2	0.80,3.01
		中国	n	844	844	844	844
			mean $\pm$ SD	20.3 $\pm$ 7.3	21.4 $\pm$ 7.7	1.1 $\pm$ 7.5	1.11 $\pm$ 0.41
			median	19.2	20.4	0.4	1.03
			min,max	4.7,67.4	3.5,61.5	-46.5,49.1	0.30,4.96
		計	n	996	996	996	996
			mean $\pm$ SD	21.0 $\pm$ 7.6	23.2 $\pm$ 9.2	2.3 $\pm$ 7.9	1.16 $\pm$ 0.41
			median	20.1	21.8	1.3	1.07
			min,max	4.7,67.4	3.5,87.8	-46.5,49.1	0.30,4.96
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean $\pm$ SD	21.0 $\pm$ 5.5	21.4 $\pm$ 6.1	0.4 $\pm$ 4.3	1.03 $\pm$ 0.22
			median	20.7	21.1	-0.3	0.98
			min,max	8.8,41.4	8.2,42.7	-12.7,25.2	0.56,2.71
		中国	n	341	341	341	341
			mean $\pm$ SD	22.1 $\pm$ 7.2	22.8 $\pm$ 7.3	0.7 $\pm$ 5.4	1.09 $\pm$ 0.66
			median	21.7	22.3	0.1	1.00
			min,max	1.2,50.9	4.7,54.9	-19.4,28.2	0.55,11.92
		計	n	526	526	526	526
			mean $\pm$ SD	21.7 $\pm$ 6.7	22.3 $\pm$ 7.0	0.6 $\pm$ 5.0	1.07 $\pm$ 0.54
			median	21.2	21.8	0.0	1.00
			min,max	1.2,50.9	4.7,54.9	-19.4,28.2	0.55,11.92

付表 2.7.4-60 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（6/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
好中球(%)	全体	日本	n	336	336	336	336
			mean ± SD	69.8 ± 11.0	59.2 ± 9.8	-10.5 ± 12.2	0.86 ± 0.17
			median	70.3	59.3	-9.7	0.86
			min,max	34.0,92.1	31.5,86.1	-46.5,31.4	0.40,1.88
		中国	n	1184	1184	1184	1184
			mean ± SD	67.9 ± 11.6	60.8 ± 9.7	-7.2 ± 11.6	0.91 ± 0.18
			median	68.0	61.0	-6.2	0.91
			min,max	16.0,95.4	33.2,90.7	-44.6,43.2	0.44,2.65
		計	n	1520	1520	1520	1520
			mean ± SD	68.3 ± 11.5	60.4 ± 9.7	-7.9 ± 11.8	0.90 ± 0.18
			median	68.6	60.5	-6.7	0.90
			min,max	16.0,95.4	31.5,90.7	-46.5,43.2	0.40,2.65
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	75.8 ± 8.9	58.9 ± 9.9	-17.0 ± 11.8	0.79 ± 0.17
			median	76.5	58.5	-16.6	0.78
			min,max	35.7,92.1	31.5,85.5	-46.5,31.4	0.40,1.88
		中国	n	843	843	843	843
			mean ± SD	68.6 ± 11.4	61.5 ± 10.0	-7.1 ± 11.8	0.91 ± 0.18
			median	68.7	61.5	-6.2	0.91
			min,max	16.0,95.4	33.2,90.7	-44.6,33.0	0.44,2.25
		計	n	995	995	995	995
			mean ± SD	69.7 ± 11.3	61.1 ± 10.0	-8.6 ± 12.3	0.89 ± 0.18
			median	70.4	61.0	-7.4	0.89
			min,max	16.0,95.4	31.5,90.7	-46.5,33.0	0.40,2.25
	尿路感染症	日本	n	184	184	184	184
			mean ± SD	64.7 ± 10.1	59.6 ± 9.7	-5.2 ± 9.7	0.93 ± 0.14
			median	62.8	59.6	-4.7	0.93
			min,max	34.0,89.5	32.0,86.1	-33.4,23.1	0.61,1.37
		中国	n	341	341	341	341
			mean ± SD	66.3 ± 11.9	59.0 ± 8.6	-7.3 ± 10.9	0.91 ± 0.18
			median	66.0	59.9	-5.8	0.91
			min,max	26.2,93.1	33.2,86.1	-41.6,43.2	0.53,2.65
		計	n	525	525	525	525
			mean ± SD	65.8 ± 11.3	59.2 ± 9.0	-6.5 ± 10.5	0.92 ± 0.17
			median	64.9	59.8	-5.3	0.92
			min,max	26.2,93.1	32.0,86.1	-41.6,43.2	0.53,2.65

付表 2.7.4-60 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（7/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
好中球実数(/ μ L)	全体	日本	n	336	336	336	336
			mean $\pm$ SD	6203 $\pm$ 3184	3763 $\pm$ 1518	-2440 $\pm$ 3023	0.71 $\pm$ 0.33
			median	5413	3448	-1566	0.67
			min,max	1214,18801	1080,13399	-14264,3311	0.14,2.48
		中国	n	1184	1184	1184	1184
			mean $\pm$ SD	5613 $\pm$ 3029	3916 $\pm$ 1634	-1697 $\pm$ 2973	0.82 $\pm$ 0.38
			median	4691	3625	-928	0.78
			min,max	1280,23426	1142,16180	-19940,8172	0.11,4.00
		計	n	1520	1520	1520	1520
			mean $\pm$ SD	5743 $\pm$ 3073	3882 $\pm$ 1609	-1861 $\pm$ 2999	0.80 $\pm$ 0.37
			median	4918	3581	-1063	0.75
			min,max	1214,23426	1080,16180	-19940,8172	0.11,4.00
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean $\pm$ SD	7950 $\pm$ 3192	3976 $\pm$ 1642	-3974 $\pm$ 3132	0.57 $\pm$ 0.30
			median	7315	3641	-3382	0.49
			min,max	1214,18801	1080,13399	-14264,2092	0.14,2.16
		中国	n	843	843	843	843
			mean $\pm$ SD	5692 $\pm$ 3121	4040 $\pm$ 1747	-1652 $\pm$ 3102	0.83 $\pm$ 0.39
			median	4720	3702	-928	0.79
			min,max	1280,23426	1146,16180	-19940,8172	0.11,2.83
		計	n	995	995	995	995
			mean $\pm$ SD	6037 $\pm$ 3234	4030 $\pm$ 1731	-2007 $\pm$ 3215	0.79 $\pm$ 0.39
			median	5182	3699	-1220	0.73
			min,max	1214,23426	1080,16180	-19940,8172	0.11,2.83
	尿路感染症	日本	n	184	184	184	184
			mean $\pm$ SD	4760 $\pm$ 2351	3587 $\pm$ 1387	-1173 $\pm$ 2252	0.84 $\pm$ 0.31
			median	4071	3271	-720	0.83
			min,max	1470,14204	1291,8262	-11266,3311	0.21,2.48
		中国	n	341	341	341	341
			mean $\pm$ SD	5418 $\pm$ 2782	3610 $\pm$ 1262	-1808 $\pm$ 2628	0.79 $\pm$ 0.37
			median	4606	3444	-924	0.77
			min,max	1284,15681	1142,9256	-11854,4908	0.20,4.00
		計	n	525	525	525	525
			mean $\pm$ SD	5188 $\pm$ 2655	3602 $\pm$ 1306	-1585 $\pm$ 2519	0.80 $\pm$ 0.35
			median	4428	3370	-851	0.78
			min,max	1284,15681	1142,9256	-11854,4908	0.20,4.00

付表 2.7.4-60 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（8/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
好酸球(%)	全体	日本	n	336	336	336	295
			mean ± SD	2.0 ± 2.2	3.2 ± 3.1	1.3 ± 2.2	2.71 ± 4.72
			median	1.3	2.3	0.9	1.43
			min,max	0.0,15.4	0.0,19.0	-4.0,17.0	0.00,55.50
		中国	n	992	992	992	842
			mean ± SD	1.8 ± 3.0	2.2 ± 2.8	0.5 ± 2.2	2.13 ± 3.17
			median	1.1	1.6	0.3	1.26
			min,max	0.0,65.0	0.0,54.0	-24.0,16.0	0.00,40.00
		計	n	1328	1328	1328	1137
			mean ± SD	1.8 ± 2.8	2.5 ± 2.9	0.7 ± 2.2	2.28 ± 3.64
			median	1.1	1.8	0.4	1.30
			min,max	0.0,65.0	0.0,54.0	-24.0,17.0	0.00,55.50
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	124
			mean ± SD	1.6 ± 2.1	3.8 ± 3.3	2.2 ± 2.7	4.45 ± 6.79
			median	1.0	2.8	1.4	2.01
			min,max	0.0,12.0	0.0,19.0	-4.0,17.0	0.00,55.50
		中国	n	701	701	701	569
			mean ± SD	1.9 ± 3.3	2.3 ± 3.1	0.4 ± 2.5	2.12 ± 3.47
			median	1.1	1.6	0.2	1.17
			min,max	0.0,65.0	0.0,54.0	-24.0,16.0	0.00,40.00
		計	n	853	853	853	693
			mean ± SD	1.8 ± 3.2	2.5 ± 3.2	0.7 ± 2.6	2.54 ± 4.34
			median	1.1	1.9	0.4	1.30
			min,max	0.0,65.0	0.0,54.0	-24.0,17.0	0.00,55.50
	尿路感染症	日本	n	184	184	184	171
			mean ± SD	2.2 ± 2.3	2.8 ± 2.8	0.6 ± 1.4	1.45 ± 1.12
			median	1.6	2.0	0.4	1.20
			min,max	0.0,15.4	0.0,19.0	-3.0,7.0	0.00,8.00
		中国	n	291	291	291	273
			mean ± SD	1.5 ± 2.0	2.0 ± 2.1	0.5 ± 1.2	2.15 ± 2.46
			median	1.0	1.6	0.4	1.38
			min,max	0.0,23.2	0.0,20.4	-4.4,9.2	0.00,19.00
		計	n	475	475	475	444
			mean ± SD	1.8 ± 2.1	2.3 ± 2.4	0.5 ± 1.3	1.88 ± 2.07
			median	1.1	1.8	0.4	1.29
			min,max	0.0,23.2	0.0,20.4	-4.4,9.2	0.00,19.00

付表 2.7.4-60 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（9/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
好酸球実数(/ μ L)	全体	日本	n	336	336	336	295
			mean $\pm$ SD	151 $\pm$ 175	201 $\pm$ 205	50 $\pm$ 148	1.94 $\pm$ 3.22
			median	96	135	30	1.20
			min,max	0,1032	0,1314	-377,1167	0.00,32.14
		中国	n	992	992	992	842
			mean $\pm$ SD	141 $\pm$ 599	153 $\pm$ 617	12 $\pm$ 172	1.63 $\pm$ 2.14
			median	79	94	9	1.09
			min,max	0,18135	0,18954	-2872,1554	0.00,25.46
		計	n	1328	1328	1328	1137
			mean $\pm$ SD	143 $\pm$ 525	165 $\pm$ 543	22 $\pm$ 167	1.71 $\pm$ 2.47
			median	84	107	12	1.13
			min,max	0,18135	0,18954	-2872,1554	0.00,32.14
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	124
			mean $\pm$ SD	156 $\pm$ 194	248 $\pm$ 237	92 $\pm$ 190	2.97 $\pm$ 4.71
			median	90	178	70	1.47
			min,max	0,1011	0,1314	-336,1167	0.00,32.14
		中国	n	701	701	701	569
			mean $\pm$ SD	155 $\pm$ 707	165 $\pm$ 728	10 $\pm$ 197	1.64 $\pm$ 2.39
			median	85	101	2	1.02
			min,max	0,18135	0,18954	-2872,1554	0.00,25.46
		計	n	853	853	853	693
			mean $\pm$ SD	155 $\pm$ 646	180 $\pm$ 668	25 $\pm$ 198	1.88 $\pm$ 2.98
			median	85	110	10	1.09
			min,max	0,18135	0,18954	-2872,1554	0.00,32.14
	尿路感染症	日本	n	184	184	184	171
			mean $\pm$ SD	148 $\pm$ 159	163 $\pm$ 165	15 $\pm$ 86	1.20 $\pm$ 0.71
			median	99	119	11	1.08
			min,max	0,1032	0,1100	-377,322	0.00,5.02
		中国	n	291	291	291	273
			mean $\pm$ SD	105 $\pm$ 139	123 $\pm$ 146	17 $\pm$ 84	1.61 $\pm$ 1.51
			median	70	86	15	1.23
			min,max	0,1462	0,1591	-376,431	0.00,12.03
		計	n	475	475	475	444
			mean $\pm$ SD	122 $\pm$ 148	138 $\pm$ 155	16 $\pm$ 84	1.45 $\pm$ 1.28
			median	82	92	14	1.15
			min,max	0,1462	0,1591	-377,431	0.00,12.03

付表 2.7.4-60 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（10/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
好塩基球(%)	全体	日本	n	336	336	336	246
			mean ± SD	0.4 ± 0.4	0.6 ± 0.5	0.2 ± 0.6	1.53 ± 1.20
			median	0.3	0.4	0.1	1.18
			min,max	0.0,2.8	0.0,3.0	-2.8,3.0	0.00,7.00
		中国	n	991	991	991	747
			mean ± SD	0.3 ± 0.4	0.4 ± 0.4	0.0 ± 0.4	1.44 ± 1.37
			median	0.3	0.3	0.0	1.00
			min,max	0.0,3.4	0.0,3.2	-3.4,2.1	0.00,15.38
		計	n	1327	1327	1327	993
			mean ± SD	0.3 ± 0.4	0.4 ± 0.4	0.1 ± 0.5	1.46 ± 1.33
			median	0.3	0.3	0.0	1.00
			min,max	0.0,3.4	0.0,3.2	-3.4,3.0	0.00,15.38
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	95
			mean ± SD	0.4 ± 0.5	0.6 ± 0.5	0.2 ± 0.7	1.80 ± 1.49
			median	0.2	0.5	0.1	1.50
			min,max	0.0,2.8	0.0,2.0	-2.8,2.0	0.00,7.00
		中国	n	701	701	701	480
			mean ± SD	0.3 ± 0.4	0.4 ± 0.4	0.0 ± 0.4	1.40 ± 1.45
			median	0.2	0.3	0.0	1.00
			min,max	0.0,3.4	0.0,3.2	-3.4,2.1	0.00,15.38
		計	n	853	853	853	575
			mean ± SD	0.3 ± 0.4	0.4 ± 0.4	0.1 ± 0.5	1.46 ± 1.46
			median	0.2	0.3	0.0	1.00
			min,max	0.0,3.4	0.0,3.2	-3.4,2.1	0.00,15.38
	尿路感染症	日本	n	184	184	184	151
			mean ± SD	0.4 ± 0.4	0.5 ± 0.5	0.1 ± 0.5	1.36 ± 0.94
			median	0.3	0.4	0.0	1.00
			min,max	0.0,2.0	0.0,3.0	-1.4,3.0	0.00,5.00
		中国	n	290	290	290	267
			mean ± SD	0.3 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.1 ± 0.3	1.52 ± 1.21
			median	0.3	0.4	0.1	1.25
			min,max	0.0,1.5	0.0,1.6	-1.1,1.6	0.00,8.00
		計	n	474	474	474	418
			mean ± SD	0.4 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.1 ± 0.4	1.47 ± 1.12
			median	0.3	0.4	0.1	1.15
			min,max	0.0,2.0	0.0,3.0	-1.4,3.0	0.00,8.00

付表 2.7.4-60 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（11/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
リンパ球(%)	全体	日本	n	336	336	336	336
			mean ± SD	21.7 ± 10.0	30.8 ± 8.8	9.0 ± 10.6	1.77 ± 1.12
			median	21.0	30.7	7.8	1.39
			min,max	2.7,59.0	6.1,59.0	-28.7,41.5	0.46,7.96
		中国	n	1185	1185	1185	1185
			mean ± SD	23.7 ± 10.2	30.6 ± 8.8	6.8 ± 10.2	1.55 ± 0.98
			median	23.3	30.2	6.0	1.25
			min,max	2.9,54.0	4.3,60.2	-33.0,37.8	0.29,13.86
		計	n	1521	1521	1521	1521
			mean ± SD	23.3 ± 10.2	30.6 ± 8.8	7.3 ± 10.3	1.60 ± 1.02
			median	22.9	30.3	6.1	1.26
			min,max	2.7,59.0	4.3,60.2	-33.0,41.5	0.29,13.86
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	15.6 ± 7.4	30.5 ± 8.7	14.8 ± 10.1	2.34 ± 1.29
			median	15.0	31.0	14.5	2.00
			min,max	2.7,56.7	6.1,55.0	-28.7,41.5	0.49,7.96
		中国	n	844	844	844	844
			mean ± SD	22.9 ± 10.0	29.9 ± 9.1	6.9 ± 10.3	1.57 ± 1.01
			median	22.3	30.0	6.1	1.26
			min,max	2.9,54.0	4.3,59.5	-33.0,37.8	0.29,13.86
		計	n	996	996	996	996
			mean ± SD	21.8 ± 10.0	29.9 ± 9.1	8.1 ± 10.7	1.69 ± 1.09
			median	20.9	30.0	7.1	1.36
			min,max	2.7,56.7	4.3,59.5	-33.0,41.5	0.29,13.86
	尿路感染症	日本	n	184	184	184	184
			mean ± SD	26.7 ± 9.2	31.0 ± 8.8	4.3 ± 8.4	1.30 ± 0.66
			median	26.9	30.4	3.2	1.11
			min,max	4.8,59.0	8.7,59.0	-13.3,31.8	0.46,4.53
		中国	n	341	341	341	341
			mean ± SD	25.8 ± 10.5	32.3 ± 7.8	6.5 ± 9.8	1.51 ± 0.91
			median	26.4	31.6	5.2	1.20
			min,max	3.1,48.2	8.1,60.2	-20.4,37.6	0.55,7.06
		計	n	525	525	525	525
			mean ± SD	26.1 ± 10.1	31.8 ± 8.2	5.7 ± 9.4	1.44 ± 0.84
			median	26.4	31.1	4.4	1.17
			min,max	3.1,59.0	8.1,60.2	-20.4,37.6	0.46,7.06

付表 2.7.4-60 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（12/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
単球(%)	全体	日本	n	336	336	336	336
			mean ± SD	6.1 ± 2.1	6.1 ± 2.0	0.0 ± 2.4	1.13 ± 0.66
			median	6.0	6.0	0.1	1.02
			min,max	1.0,14.9	1.5,13.0	-8.3,8.1	0.24,8.40
		中国	n	1094	1094	1094	1091
			mean ± SD	6.5 ± 3.1	6.2 ± 2.5	-0.3 ± 3.1	1.13 ± 0.92
			median	6.1	6.0	0.0	1.00
			min,max	0.0,39.6	0.0,22.9	-35.9,20.0	0.00,15.33
		計	n	1430	1430	1430	1427
			mean ± SD	6.4 ± 2.9	6.2 ± 2.4	-0.2 ± 3.0	1.13 ± 0.86
			median	6.0	6.0	0.0	1.00
			min,max	0.0,39.6	0.0,22.9	-35.9,20.0	0.00,15.33
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	6.5 ± 2.3	6.2 ± 2.2	-0.2 ± 2.8	1.11 ± 0.65
			median	6.1	6.0	0.0	1.00
			min,max	1.0,14.9	1.5,13.0	-7.4,8.1	0.24,4.13
		中国	n	761	761	761	758
			mean ± SD	6.6 ± 3.2	6.1 ± 2.5	-0.5 ± 3.1	1.12 ± 0.97
			median	6.2	5.8	-0.3	0.96
			min,max	0.0,21.6	0.0,16.4	-14.3,10.5	0.00,15.33
		計	n	913	913	913	910
			mean ± SD	6.5 ± 3.1	6.1 ± 2.5	-0.4 ± 3.1	1.12 ± 0.92
			median	6.2	5.9	-0.2	0.97
			min,max	0.0,21.6	0.0,16.4	-14.3,10.5	0.00,15.33
	尿路感染症	日本	n	184	184	184	184
			mean ± SD	5.7 ± 1.9	6.0 ± 1.7	0.2 ± 2.1	1.15 ± 0.66
			median	5.5	5.9	0.2	1.04
			min,max	1.0,13.0	2.0,13.0	-8.3,8.0	0.27,8.40
		中国	n	333	333	333	333
			mean ± SD	6.2 ± 2.9	6.5 ± 2.4	0.2 ± 3.1	1.17 ± 0.79
			median	6.0	6.3	0.2	1.03
			min,max	0.7,39.6	0.7,22.9	-35.9,20.0	0.09,10.86
		計	n	517	517	517	517
			mean ± SD	6.1 ± 2.6	6.3 ± 2.2	0.2 ± 2.8	1.16 ± 0.75
			median	5.8	6.0	0.2	1.03
			min,max	0.7,39.6	0.7,22.9	-35.9,20.0	0.09,10.86

付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（1/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
総ビリルビン(mg/dL)	全体	日本	n	337	337	337	337
			mean ± SD	0.7 ± 0.5	0.5 ± 0.3	-0.1 ± 0.3	0.89 ± 0.38
			median	0.6	0.5	-0.1	0.86
			min,max	0.2,6.9	0.1,4.6	-2.3,0.6	0.17,2.33
		中国	n	1162	1162	1162	1162
			mean ± SD	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.3	0.0 ± 0.3	1.09 ± 0.59
			median	0.7	0.7	0.0	1.00
			min,max	0.1,2.9	0.1,2.8	-2.5,1.4	0.14,10.76
		計	n	1499	1499	1499	1499
			mean ± SD	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.3	-0.1 ± 0.3	1.04 ± 0.56
			median	0.7	0.6	0.0	1.00
			min,max	0.1,6.9	0.1,4.6	-2.5,1.4	0.14,10.76
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	0.8 ± 0.6	0.5 ± 0.4	-0.3 ± 0.4	0.71 ± 0.35
			median	0.7	0.4	-0.3	0.62
			min,max	0.2,6.9	0.1,4.6	-2.3,0.4	0.17,2.00
		中国	n	832	832	832	832
			mean ± SD	0.7 ± 0.4	0.7 ± 0.3	0.0 ± 0.4	1.11 ± 0.66
			median	0.7	0.7	0.0	1.00
			min,max	0.1,2.9	0.1,2.8	-2.5,1.4	0.14,10.76
		計	n	984	984	984	984
			mean ± SD	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.4	-0.1 ± 0.4	1.05 ± 0.63
			median	0.7	0.6	0.0	0.95
			min,max	0.1,6.9	0.1,4.6	-2.5,1.4	0.14,10.76
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean ± SD	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.0 ± 0.2	1.05 ± 0.34
			median	0.5	0.6	0.0	1.00
			min,max	0.2,2.2	0.1,1.8	-1.1,0.6	0.30,2.33
		中国	n	330	330	330	330
			mean ± SD	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.3	0.0 ± 0.3	1.03 ± 0.38
			median	0.8	0.8	0.0	1.00
			min,max	0.1,2.3	0.1,1.6	-1.5,0.8	0.25,2.89
		計	n	515	515	515	515
			mean ± SD	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.3	0.0 ± 0.3	1.04 ± 0.37
			median	0.7	0.7	0.0	1.00
			min,max	0.1,2.3	0.1,1.8	-1.5,0.8	0.25,2.89

付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（2/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
ALP(IU/L)	全体	日本	n	337	337	337	337
			mean ± SD	255.5 ± 98.6	246.9 ± 108.6	-8.6 ± 55.1	0.97 ± 0.16
			median	245.0	235.0	-7.0	0.97
			min,max	60.0,1051.0	63.0,1183.0	-210.0,619.0	0.60,2.12
		中国	n	1110	1110	1110	1110
			mean ± SD	74.9 ± 24.8	73.3 ± 23.6	-1.6 ± 16.9	1.00 ± 0.20
			median	72.0	71.0	-2.0	0.97
			min,max	21.0,310.0	22.0,220.0	-197.0,84.0	0.33,2.47
		計	n	1447	1447	1447	1447
			mean ± SD	117.0 ± 92.5	113.7 ± 92.5	-3.2 ± 30.5	0.99 ± 0.19
			median	80.0	78.0	-2.0	0.97
			min,max	21.0,1051.0	22.0,1183.0	-210.0,619.0	0.33,2.47
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	245.5 ± 113.5	236.2 ± 134.5	-9.3 ± 74.5	0.97 ± 0.20
			median	222.5	214.0	-12.5	0.94
			min,max	75.0,1051.0	65.0,1183.0	-210.0,619.0	0.60,2.12
		中国	n	813	813	813	813
			mean ± SD	77.4 ± 26.1	75.6 ± 23.9	-1.8 ± 18.2	1.00 ± 0.21
			median	74.0	73.0	-1.0	0.98
			min,max	21.0,310.0	22.0,220.0	-197.0,80.0	0.33,2.47
		計	n	965	965	965	965
			mean ± SD	103.9 ± 79.7	100.9 ± 82.1	-3.0 ± 34.0	0.99 ± 0.21
			median	79.0	78.0	-2.0	0.97
			min,max	21.0,1051.0	22.0,1183.0	-210.0,619.0	0.33,2.47
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean ± SD	263.7 ± 83.9	255.7 ± 80.6	-8.0 ± 31.4	0.98 ± 0.11
			median	259.0	245.0	-5.0	0.98
			min,max	60.0,605.0	63.0,599.0	-143.0,78.0	0.62,1.36
		中国	n	297	297	297	297
			mean ± SD	67.9 ± 19.4	66.8 ± 21.7	-1.1 ± 12.3	0.99 ± 0.17
			median	65.0	63.0	-2.0	0.97
			min,max	31.0,131.0	30.0,172.0	-43.0,84.0	0.45,1.95
		計	n	482	482	482	482
			mean ± SD	143.1 ± 109.6	139.3 ± 106.0	-3.8 ± 21.9	0.98 ± 0.15
			median	83.0	82.0	-2.0	0.97
			min,max	31.0,605.0	30.0,599.0	-143.0,84.0	0.45,1.95

付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（3/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
AST(GOT) (IU/L)	全体	日本	n	337	337	337	337
			mean ± SD	25.0 ± 14.1	22.9 ± 12.1	-2.1 ± 13.2	0.98 ± 0.31
			median	21.0	20.0	0.0	1.00
			min,max	9.0,146.0	10.0,127.0	-115.0,73.0	0.17,2.78
		中国	n	1155	1155	1155	1155
			mean ± SD	26.5 ± 14.9	26.4 ± 18.7	-0.1 ± 15.9	1.08 ± 0.63
			median	23.0	23.0	0.0	1.00
			min,max	4.0,286.0	7.0,422.0	-100,272.0	0.12,14.00
		計	n	1492	1492	1492	1492
			mean ± SD	26.2 ± 14.7	25.6 ± 17.5	-0.6 ± 15.4	1.06 ± 0.57
			median	23.0	22.0	0.0	1.00
			min,max	4.0,286.0	7.0,422.0	-115.0,272.0	0.12,14.00
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	26.4 ± 17.6	21.4 ± 11.8	-5.0 ± 17.8	0.94 ± 0.37
			median	20.0	19.0	-1.0	0.94
			min,max	9.0,146.0	10.0,114.0	-115.0,73.0	0.17,2.78
		中国	n	833	833	833	833
			mean ± SD	26.8 ± 13.1	26.5 ± 15.8	-0.3 ± 16.5	1.09 ± 0.70
			median	23.5	23.0	0.0	1.00
			min,max	4.0,113.0	9.0,307.0	-100,272.0	0.12,14.00
		計	n	985	985	985	985
			mean ± SD	26.7 ± 13.9	25.7 ± 15.4	-1.0 ± 16.8	1.06 ± 0.66
			median	23.0	22.0	-0.9	0.98
			min,max	4.0,146.0	9.0,307.0	-115.0,272.0	0.12,14.00
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean ± SD	23.9 ± 10.4	24.1 ± 12.2	0.2 ± 6.8	1.02 ± 0.24
			median	21.0	21.0	0.0	1.00
			min,max	11.0,103.0	11.0,127.0	-35.0,39.0	0.41,2.34
		中国	n	322	322	322	322
			mean ± SD	25.8 ± 18.7	26.1 ± 24.8	0.3 ± 14.1	1.05 ± 0.38
			median	22.8	23.0	0.0	1.00
			min,max	10.0,286.0	7.0,422.0	-86.0,136.0	0.19,4.50
		計	n	507	507	507	507
			mean ± SD	25.1 ± 16.2	25.3 ± 21.1	0.2 ± 12.0	1.04 ± 0.33
			median	22.0	22.0	0.0	1.00
			min,max	10.0,286.0	7.0,422.0	-86.0,136.0	0.19,4.50

付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（4/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
ALT(GPT) (IU/L)	全体	日本	n	337	337	337	337
			mean ± SD	23.0 ± 19.4	20.8 ± 19.1	-2.2 ± 16.2	0.99 ± 0.39
			median	16.0	16.0	-1.0	0.93
			min,max	4.0,144.0	3.0,240.0	-99.0,166.0	0.27,3.24
		中国	n	1173	1173	1173	1173
			mean ± SD	25.0 ± 20.2	25.3 ± 27.5	0.3 ± 23.2	1.15 ± 0.86
			median	19.8	19.0	0.0	1.00
			min,max	1.9,298.0	4.0,560.0	-115.0,511.0	0.11,13.14
		計	n	1510	1510	1510	1510
			mean ± SD	24.6 ± 20.0	24.3 ± 25.9	-0.3 ± 21.8	1.11 ± 0.78
			median	19.0	18.0	-1.0	0.96
			min,max	1.9,298.0	3.0,560.0	-115.0,511.0	0.11,13.14
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	25.6 ± 23.7	22.7 ± 24.6	-2.9 ± 23.1	1.02 ± 0.50
			median	16.5	16.5	-1.0	0.93
			min,max	4.0,144.0	3.0,240.0	-99.0,166.0	0.27,3.24
		中国	n	838	838	838	838
			mean ± SD	25.5 ± 19.0	25.8 ± 27.7	0.3 ± 25.8	1.16 ± 0.88
			median	20.0	19.0	0.0	1.00
			min,max	2.0,188.0	4.0,560.0	-115.0,511.0	0.11,13.14
		計	n	990	990	990	990
			mean ± SD	25.5 ± 19.8	25.3 ± 27.3	-0.2 ± 25.4	1.14 ± 0.84
			median	19.0	19.0	0.0	1.00
			min,max	2.0,188.0	3.0,560.0	-115.0,511.0	0.11,13.14
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean ± SD	21.0 ± 14.7	19.3 ± 12.9	-1.7 ± 6.3	0.95 ± 0.26
			median	16.0	15.0	-1.0	0.92
			min,max	5.0,107.0	6.0,75.0	-35.0,23.0	0.37,2.20
		中国	n	335	335	335	335
			mean ± SD	24.0 ± 22.9	24.2 ± 26.9	0.2 ± 14.8	1.13 ± 0.79
			median	18.1	17.0	-0.1	0.99
			min,max	1.9,298.0	5.0,399.0	-63.3,110.8	0.27,7.20
		計	n	520	520	520	520
			mean ± SD	22.9 ± 20.4	22.4 ± 23.0	-0.5 ± 12.5	1.07 ± 0.66
			median	17.9	16.0	-1.0	0.94
			min,max	1.9,298.0	5.0,399.0	-63.3,110.8	0.27,7.20

付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（5/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
LDH(IU/L)	全体	日本	n	337	337	337	337
			mean ± SD	229.1 ± 91.3	211.0 ± 86.3	-18.1 ± 35.1	0.93 ± 0.13
			median	198.0	183.0	-13.0	0.93
			min,max	104.0,567.0	91.0,544.0	-162.0,114.0	0.53,1.56
		中国	n	1057	1057	1057	1057
			mean ± SD	231.1 ± 135.2	215.0 ± 127.0	-16.2 ± 93.1	0.97 ± 0.31
			median	190.0	175.0	-11.0	0.94
			min,max	89.4,1261.0	84.0,981.0	-846.0,586.0	0.14,4.32
		計	n	1394	1394	1394	1394
			mean ± SD	230.6 ± 126.0	214.0 ± 118.4	-16.6 ± 82.9	0.96 ± 0.28
			median	192.0	178.0	-12.0	0.94
			min,max	89.4,1261.0	84.0,981.0	-846.0,586.0	0.14,4.32
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	221.1 ± 87.2	196.7 ± 78.1	-24.4 ± 42.3	0.90 ± 0.16
			median	196.0	173.0	-18.0	0.91
			min,max	104.0,567.0	91.0,519.0	-162.0,114.0	0.53,1.56
		中国	n	774	774	774	774
			mean ± SD	208.5 ± 90.3	191.9 ± 79.1	-16.6 ± 87.1	0.97 ± 0.34
			median	190.0	175.0	-11.5	0.93
			min,max	89.4,1261.0	86.0,981.0	-846.0,586.0	0.14,4.32
		計	n	926	926	926	926
			mean ± SD	210.6 ± 89.8	192.7 ± 78.9	-17.9 ± 81.5	0.96 ± 0.31
			median	191.0	174.0	-14.0	0.93
			min,max	89.4,1261.0	86.0,981.0	-846.0,586.0	0.14,4.32
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean ± SD	235.7 ± 94.3	222.7 ± 91.0	-13.0 ± 26.9	0.95 ± 0.10
			median	199.0	189.0	-11.0	0.95
			min,max	117.0,530.0	109.0,544.0	-114.0,73.0	0.70,1.52
		中国	n	283	283	283	283
			mean ± SD	292.9 ± 202.2	277.9 ± 194.4	-15.0 ± 107.9	0.97 ± 0.25
			median	188.0	179.0	-9.0	0.95
			min,max	95.0,1024.0	84.0,939.0	-502.0,491.0	0.36,2.12
		計	n	468	468	468	468
			mean ± SD	270.3 ± 170.2	256.1 ± 163.7	-14.2 ± 85.5	0.96 ± 0.20
			median	195.5	184.0	-10.0	0.95
			min,max	95.0,1024.0	84.0,939.0	-502.0,491.0	0.36,2.12

付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（6/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
γ-GTP(IU/L)	全体	日本	n	337	337	337	337
			mean ± SD	42.3 ± 63.1	38.8 ± 49.7	-3.6 ± 30.9	0.99 ± 0.22
			median	24.0	24.0	-1.0	0.96
			min,max	7.0,738.0	8.0,437.0	-376.0,199.0	0.47,2.31
		中国	n	1123	1123	1123	1123
			mean ± SD	31.5 ± 40.5	28.3 ± 34.9	-3.2 ± 20.8	1.06 ± 0.79
			median	19.0	19.0	-1.0	0.95
			min,max	1.0,465.0	5.0,531.0	-184.0,181.0	0.13,16.00
		計	n	1460	1460	1460	1460
			mean ± SD	34.0 ± 46.9	30.7 ± 39.0	-3.3 ± 23.5	1.04 ± 0.70
			median	20.7	20.0	-1.0	0.95
			min,max	1.0,738.0	5.0,531.0	-376.0,199.0	0.13,16.00
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	51.4 ± 81.9	45.8 ± 63.4	-5.6 ± 43.3	0.98 ± 0.25
			median	27.5	25.0	-1.0	0.94
			min,max	7.0,738.0	8.0,437.0	-376.0,199.0	0.47,2.31
		中国	n	806	806	806	806
			mean ± SD	35.2 ± 43.4	30.5 ± 35.0	-4.7 ± 23.5	1.05 ± 0.89
			median	21.5	20.0	-1.0	0.93
			min,max	1.0,457.1	5.0,358.9	-184.0,181.0	0.13,16.00
		計	n	958	958	958	958
			mean ± SD	37.8 ± 51.7	32.9 ± 41.2	-4.9 ± 27.6	1.04 ± 0.82
			median	22.0	21.0	-1.0	0.93
			min,max	1.0,738.0	5.0,437.0	-376.0,199.0	0.13,16.00
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean ± SD	34.9 ± 40.6	33.0 ± 33.8	-1.9 ± 14.1	0.99 ± 0.19
			median	22.0	22.0	-1.0	0.97
			min,max	8.0,395.0	8.0,280.0	-115.0,68.0	0.51,1.89
		中国	n	317	317	317	317
			mean ± SD	22.1 ± 30.3	22.9 ± 34.0	0.8 ± 10.4	1.08 ± 0.44
			median	15.0	15.0	0.0	1.00
			min,max	5.0,465.0	6.0,531.0	-41.0,68.0	0.29,4.09
		計	n	502	502	502	502
			mean ± SD	26.8 ± 35.0	26.6 ± 34.2	-0.2 ± 11.9	1.05 ± 0.37
			median	18.0	18.0	0.0	1.00
			min,max	5.0,465.0	6.0,531.0	-115.0,68.0	0.29,4.09

付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（7/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
CK(CPK) (IU/L)	全体	日本	n	336	336	336	336
			mean ± SD	98.4 ± 81.5	90.2 ± 66.9	-8.2 ± 68.6	1.02 ± 0.44
			median	78.5	75.0	-2.0	0.98
			min,max	13.0,822.0	14.0,721.0	-632.0,288.0	0.10,4.46
		中国 ^{a)}	n	-	-	-	-
			mean ± SD	-	-	-	-
			median	-	-	-	-
			min,max	-	-	-	-
		計	n	336	336	336	336
			mean ± SD	98.4 ± 81.5	90.2 ± 66.9	-8.2 ± 68.6	1.02 ± 0.44
			median	78.5	75.0	-2.0	0.98
			min,max	13.0,822.0	14.0,721.0	-632.0,288.0	0.10,4.46
	呼吸器感染症	日本	n	151	151	151	151
			mean ± SD	96.7 ± 98.7	74.8 ± 54.0	-21.8 ± 90.8	0.95 ± 0.46
			median	72.0	65.0	-6.0	0.90
			min,max	13.0,822.0	18.0,584.0	-632.0,288.0	0.10,3.32
		中国 ^{a)}	n	-	-	-	-
			mean ± SD	-	-	-	-
			median	-	-	-	-
			min,max	-	-	-	-
		計	n	151	151	151	151
			mean ± SD	96.7 ± 98.7	74.8 ± 54.0	-21.8 ± 90.8	0.95 ± 0.46
			median	72.0	65.0	-6.0	0.90
			min,max	13.0,822.0	18.0,584.0	-632.0,288.0	0.10,3.32
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean ± SD	99.7 ± 64.3	102.7 ± 73.6	2.9 ± 39.5	1.07 ± 0.42
			median	84.0	85.0	1.0	1.01
			min,max	13.0,548.0	14.0,721.0	-114.0,173.0	0.30,4.46
		中国 ^{a)}	n	-	-	-	-
			mean ± SD	-	-	-	-
			median	-	-	-	-
			min,max	-	-	-	-
		計	n	185	185	185	185
			mean ± SD	99.7 ± 64.3	102.7 ± 73.6	2.9 ± 39.5	1.07 ± 0.42
			median	84.0	85.0	1.0	1.01
			min,max	13.0,548.0	14.0,721.0	-114.0,173.0	0.30,4.46

a : CK (CPK) については、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（8/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
血糖(mg/dL)	全体	日本	n	336	336	336	336
			mean ± SD	118.4 ± 37.5	113.9 ± 34.6	-4.4 ± 31.7	0.99 ± 0.25
			median	106.0	104.5	-4.0	0.96
			min,max	64.0,330.0	53.0,323.0	-175.0,110.0	0.34,2.04
		中国 ^{a)}	n	-	-	-	-
			mean ± SD	-	-	-	-
			median	-	-	-	-
			min,max	-	-	-	-
		計	n	336	336	336	336
			mean ± SD	118.4 ± 37.5	113.9 ± 34.6	-4.4 ± 31.7	0.99 ± 0.25
			median	106.0	104.5	-4.0	0.96
			min,max	64.0,330.0	53.0,323.0	-175.0,110.0	0.34,2.04
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	120.6 ± 38.0	107.7 ± 31.9	-12.9 ± 31.1	0.92 ± 0.22
			median	108.0	99.5	-9.0	0.92
			min,max	75.0,330.0	53.0,297.0	-175.0,70.0	0.34,1.86
		中国 ^{a)}	n	-	-	-	-
			mean ± SD	-	-	-	-
			median	-	-	-	-
			min,max	-	-	-	-
		計	n	152	152	152	152
			mean ± SD	120.6 ± 38.0	107.7 ± 31.9	-12.9 ± 31.1	0.92 ± 0.22
			median	108.0	99.5	-9.0	0.92
			min,max	75.0,330.0	53.0,297.0	-175.0,70.0	0.34,1.86
	尿路感染症	日本	n	184	184	184	184
			mean ± SD	116.6 ± 37.0	119.1 ± 35.9	2.6 ± 30.4	1.05 ± 0.25
			median	104.5	108.5	0.0	1.00
			min,max	64.0,290.0	73.0,323.0	-87.0,110.0	0.59,2.04
		中国 ^{a)}	n	-	-	-	-
			mean ± SD	-	-	-	-
			median	-	-	-	-
			min,max	-	-	-	-
		計	n	184	184	184	184
			mean ± SD	116.6 ± 37.0	119.1 ± 35.9	2.6 ± 30.4	1.05 ± 0.25
			median	104.5	108.5	0.0	1.00
			min,max	64.0,290.0	73.0,323.0	-87.0,110.0	0.59,2.04

a : 血糖については、中国第 III 相試験では検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（9/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
BUN(mg/dL)	全体	日本	n	337	337	337	337
			mean ± SD	14.7 ± 4.8	15.2 ± 4.5	0.5 ± 3.2	1.08 ± 0.30
			median	14.0	14.9	0.6	1.05
			min,max	4.1,32.7	5.0,40.4	-10.0,10.9	0.54,3.66
		中国	n	1169	1169	1169	1169
			mean ± SD	13.3 ± 4.3	13.6 ± 4.0	0.2 ± 4.1	1.08 ± 0.37
			median	12.8	13.0	0.3	1.02
			min,max	3.4,39.7	3.6,40.0	-22.4,16.0	0.19,4.04
		計	n	1506	1506	1506	1506
			mean ± SD	13.6 ± 4.5	13.9 ± 4.2	0.3 ± 3.9	1.08 ± 0.35
			median	13.0	13.4	0.3	1.02
			min,max	3.4,39.7	3.6,40.4	-22.4,16.0	0.19,4.04
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	12.3 ± 4.1	13.5 ± 3.5	1.1 ± 3.2	1.16 ± 0.37
			median	12.0	13.3	1.0	1.08
			min,max	4.1,26.3	5.0,26.0	-10.0,10.9	0.54,3.66
		中国	n	834	834	834	834
			mean ± SD	13.4 ± 4.5	13.7 ± 4.0	0.3 ± 4.4	1.09 ± 0.39
			median	12.8	13.2	0.4	1.03
			min,max	3.4,39.7	3.9,40.0	-22.4,16.0	0.19,4.04
		計	n	986	986	986	986
			mean ± SD	13.2 ± 4.5	13.6 ± 4.0	0.4 ± 4.2	1.10 ± 0.39
			median	12.7	13.2	0.6	1.04
			min,max	3.4,39.7	3.9,40.0	-22.4,16.0	0.19,4.04
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean ± SD	16.6 ± 4.6	16.7 ± 4.7	0.1 ± 3.1	1.02 ± 0.19
			median	16.0	16.0	0.1	1.01
			min,max	9.0,32.7	7.0,40.4	-10.0,8.9	0.57,1.88
		中国	n	335	335	335	335
			mean ± SD	13.3 ± 3.7	13.3 ± 3.8	0.1 ± 3.4	1.04 ± 0.29
			median	12.8	12.8	0.0	1.00
			min,max	4.8,25.6	3.6,29.3	-11.5,11.2	0.41,2.43
		計	n	520	520	520	520
			mean ± SD	14.5 ± 4.4	14.5 ± 4.4	0.1 ± 3.3	1.03 ± 0.26
			median	14.0	14.1	0.0	1.00
			min,max	4.8,32.7	3.6,40.4	-11.5,11.2	0.41,2.43

付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（10/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
血清クレアチニン (mg/dL)	全体	日本	n	337	337	337	337
			mean ± SD	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.0 ± 0.1	1.02 ± 0.11
			median	0.7	0.7	0.0	1.00
			min,max	0.4,2.2	0.4,2.5	-0.2,0.3	0.74,1.41
		中国	n	1168	1168	1168	1168
			mean ± SD	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.0 ± 0.2	1.02 ± 0.34
			median	0.8	0.8	0.0	1.00
			min,max	0.1,2.0	0.4,2.2	-1.0,1.4	0.35,10.18
		計	n	1505	1505	1505	1505
			mean ± SD	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.0 ± 0.1	1.02 ± 0.30
			median	0.8	0.8	0.0	1.00
			min,max	0.1,2.2	0.4,2.5	-1.0,1.4	0.35,10.18
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.0 ± 0.1	1.02 ± 0.12
			median	0.7	0.7	0.0	1.00
			min,max	0.4,1.7	0.4,1.7	-0.2,0.2	0.75,1.41
		中国	n	833	833	833	833
			mean ± SD	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.0 ± 0.2	1.02 ± 0.22
			median	0.8	0.8	0.0	1.00
			min,max	0.3,2.0	0.4,2.2	-1.0,1.4	0.39,2.75
		計	n	985	985	985	985
			mean ± SD	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.0 ± 0.2	1.02 ± 0.20
			median	0.8	0.8	0.0	1.00
			min,max	0.3,2.0	0.4,2.2	-1.0,1.4	0.39,2.75
	尿路感染症	日本	n	185	185	185	185
			mean ± SD	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.0 ± 0.1	1.02 ± 0.11
			median	0.7	0.8	0.0	1.00
			min,max	0.4,2.2	0.4,2.5	-0.2,0.3	0.74,1.38
		中国	n	335	335	335	335
			mean ± SD	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.0 ± 0.1	1.04 ± 0.53
			median	0.7	0.7	0.0	1.02
			min,max	0.1,1.6	0.4,1.4	-1.0,0.6	0.35,10.18
		計	n	520	520	520	520
			mean ± SD	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.0 ± 0.1	1.03 ± 0.43
			median	0.7	0.7	0.0	1.01
			min,max	0.1,2.2	0.4,2.5	-1.0,0.6	0.35,10.18

付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（11/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
Na(mEq/L)	全体	日本	n	336	336	336	336
			mean ± SD	139.9 ± 2.8	140.8 ± 2.4	0.8 ± 2.7	1.01 ± 0.02
			median	140.0	141.0	1.0	1.01
			min,max	126.0,146.0	131.0,147.0	-10.0,15.0	0.93,1.12
		中国	n	1131	1131	1131	1131
			mean ± SD	140.9 ± 3.4	141.3 ± 3.0	0.4 ± 3.9	1.00 ± 0.03
			median	141.0	141.0	0.3	1.00
			min,max	128.0,171.1	132.3,159.0	-27.2,17.0	0.84,1.13
		計	n	1467	1467	1467	1467
			mean ± SD	140.6 ± 3.3	141.2 ± 2.9	0.5 ± 3.6	1.00 ± 0.03
			median	141.0	141.0	0.4	1.00
			min,max	126.0,171.1	131.0,159.0	-27.2,17.0	0.84,1.13
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	139.0 ± 3.0	140.5 ± 2.2	1.6 ± 2.7	1.01 ± 0.02
			median	139.0	140.2	2.0	1.01
			min,max	126.0,144.0	134.0,146.0	-4.0,15.0	0.97,1.12
		中国	n	803	803	803	803
			mean ± SD	140.7 ± 3.5	141.2 ± 3.1	0.6 ± 4.0	1.00 ± 0.03
			median	141.0	141.0	0.7	1.00
			min,max	128.0,153.0	132.8,159.0	-14.0,17.0	0.91,1.13
		計	n	955	955	955	955
			mean ± SD	140.4 ± 3.5	141.1 ± 3.0	0.7 ± 3.8	1.01 ± 0.03
			median	140.4	141.0	1.0	1.01
			min,max	126.0,153.0	132.8,159.0	-14.0,17.0	0.91,1.13
	尿路感染症	日本	n	184	184	184	184
			mean ± SD	140.7 ± 2.4	140.9 ± 2.5	0.3 ± 2.5	1.00 ± 0.02
			median	141.0	141.0	0.0	1.00
			min,max	135.0,146.0	131.0,147.0	-10.0,7.0	0.93,1.05
		中国	n	328	328	328	328
			mean ± SD	141.4 ± 3.2	141.5 ± 2.7	0.1 ± 3.6	1.00 ± 0.02
			median	141.2	141.3	0.0	1.00
			min,max	132.1,171.1	132.3,150.0	-27.2,9.3	0.84,1.07
		計	n	512	512	512	512
			mean ± SD	141.1 ± 2.9	141.3 ± 2.6	0.2 ± 3.2	1.00 ± 0.02
			median	141.0	141.0	0.0	1.00
			min,max	132.1,171.1	131.0,150.0	-27.2,9.3	0.84,1.07

付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（12/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
K(mEq/L)	全体	日本	n	336	336	336	336
			mean ± SD	4.2 ± 0.5	4.2 ± 0.4	0.1 ± 0.4	1.02 ± 0.11
			median	4.1	4.2	0.1	1.02
			min,max	2.8,7.4	3.2,6.2	-2.2,1.4	0.70,1.37
		中国	n	1128	1128	1128	1128
			mean ± SD	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.5	0.0 ± 0.7	1.01 ± 0.15
			median	4.2	4.2	0.0	1.00
			min,max	2.7,9.3	2.9,7.6	-4.8,4.2	0.48,2.50
		計	n	1464	1464	1464	1464
			mean ± SD	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.5	0.0 ± 0.6	1.01 ± 0.14
			median	4.2	4.2	0.0	1.00
			min,max	2.7,9.3	2.9,7.6	-4.8,4.2	0.48,2.50
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	4.0 ± 0.4	4.3 ± 0.4	0.2 ± 0.4	1.06 ± 0.11
			median	4.1	4.2	0.2	1.05
			min,max	2.8,5.1	3.4,5.9	-0.9,1.4	0.81,1.37
		中国	n	802	802	802	802
			mean ± SD	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.4	0.0 ± 0.7	1.01 ± 0.15
			median	4.2	4.2	0.0	1.00
			min,max	2.7,9.3	2.9,7.6	-4.8,4.2	0.48,2.50
		計	n	954	954	954	954
			mean ± SD	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.4	0.0 ± 0.6	1.01 ± 0.14
			median	4.2	4.2	0.0	1.00
			min,max	2.7,9.3	2.9,7.6	-4.8,4.2	0.48,2.50
	尿路感染症	日本	n	184	184	184	184
			mean ± SD	4.3 ± 0.5	4.2 ± 0.5	-0.1 ± 0.4	0.99 ± 0.10
			median	4.2	4.2	0.0	1.00
			min,max	3.1,7.4	3.2,6.2	-2.2,1.1	0.70,1.32
		中国	n	326	326	326	326
			mean ± SD	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.5	0.0 ± 0.7	1.00 ± 0.15
			median	4.1	4.1	0.0	1.00
			min,max	2.9,8.5	3.3,7.6	-4.3,3.5	0.49,1.92
		計	n	510	510	510	510
			mean ± SD	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.5	0.0 ± 0.6	1.00 ± 0.13
			median	4.1	4.1	0.0	1.00
			min,max	2.9,8.5	3.2,7.6	-4.3,3.5	0.49,1.92

付表 2.7.4-61 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（13/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
Cl(mEq/L)	全体	日本	n	336	336	336	336
			mean ± SD	103.0 ± 3.2	104.2 ± 2.6	1.1 ± 2.7	1.01 ± 0.03
			median	103.0	104.0	1.0	1.01
			min,max	91.0,112.0	91.0,112.0	-6.0,14.0	0.94,1.15
		中国	n	1132	1132	1132	1132
			mean ± SD	103.2 ± 3.9	104.1 ± 3.8	0.9 ± 4.0	1.01 ± 0.04
			median	103.5	104.0	0.9	1.01
			min,max	89.0,116.0	88.7,118.9	-19.3,17.0	0.82,1.18
		計	n	1468	1468	1468	1468
			mean ± SD	103.2 ± 3.8	104.1 ± 3.5	1.0 ± 3.7	1.01 ± 0.04
			median	103.1	104.0	1.0	1.01
			min,max	89.0,116.0	88.7,118.9	-19.3,17.0	0.82,1.18
	呼吸器感染症	日本	n	152	152	152	152
			mean ± SD	101.7 ± 3.1	103.7 ± 2.6	2.0 ± 3.0	1.02 ± 0.03
			median	102.0	104.0	2.0	1.02
			min,max	91.0,111.0	91.0,110.0	-6.0,14.0	0.95,1.15
		中国	n	804	804	804	804
			mean ± SD	102.9 ± 4.0	103.8 ± 3.7	1.0 ± 4.1	1.01 ± 0.04
			median	103.0	104.0	0.7	1.01
			min,max	89.0,113.7	88.7,118.9	-19.3,17.0	0.82,1.18
		計	n	956	956	956	956
			mean ± SD	102.7 ± 3.9	103.8 ± 3.6	1.1 ± 3.9	1.01 ± 0.04
			median	103.0	104.0	1.0	1.01
			min,max	89.0,113.7	88.7,118.9	-19.3,17.0	0.82,1.18
	尿路感染症	日本	n	184	184	184	184
			mean ± SD	104.1 ± 2.8	104.6 ± 2.6	0.4 ± 2.3	1.00 ± 0.02
			median	104.0	105.0	0.0	1.00
			min,max	94.0,112.0	96.0,112.0	-6.0,8.0	0.94,1.08
		中国	n	328	328	328	328
			mean ± SD	104.1 ± 3.5	104.8 ± 3.7	0.8 ± 3.7	1.01 ± 0.04
			median	104.0	104.8	1.0	1.01
			min,max	95.0,116.0	95.6,116.4	-11.3,15.0	0.90,1.15
		計	n	512	512	512	512
			mean ± SD	104.1 ± 3.3	104.7 ± 3.4	0.6 ± 3.3	1.01 ± 0.03
			median	104.0	105.0	1.0	1.01
			min,max	94.0,116.0	95.6,116.4	-11.3,15.0	0.90,1.15

付表 2.7.4-62 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（1/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
白血球数(/ μ L)	全体	日本	n	117	117	117	117
			mean $\pm$ SD	5891 $\pm$ 1356	5460 $\pm$ 1345	-431 $\pm$ 843	0.94 $\pm$ 0.14
			median	5800	5200	-300	0.94
			min,max	2800,10900	3500,13100	-3300,2200	0.61,1.43
		中国	n	36	36	36	36
			mean $\pm$ SD	5911 $\pm$ 1222	5522 $\pm$ 1203	-389 $\pm$ 928	0.94 $\pm$ 0.15
			median	5905	5765	-220	0.95
			min,max	3620,9370	3380,8030	-2040,1550	0.68,1.24
		計	n	153	153	153	153
			mean $\pm$ SD	5895 $\pm$ 1321	5474 $\pm$ 1310	-421 $\pm$ 861	0.94 $\pm$ 0.14
			median	5800	5200	-300	0.94
			min,max	2800,10900	3380,13100	-3300,2200	0.61,1.43
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean $\pm$ SD	5916 $\pm$ 1301	5373 $\pm$ 1152	-543 $\pm$ 839	0.92 $\pm$ 0.13
			median	5800	5100	-400	0.92
			min,max	3700,9200	3500,9300	-3300,2000	0.61,1.32
		中国	n	36	36	36	36
			mean $\pm$ SD	5911 $\pm$ 1222	5522 $\pm$ 1203	-389 $\pm$ 928	0.94 $\pm$ 0.15
			median	5905	5765	-220	0.95
			min,max	3620,9370	3380,8030	-2040,1550	0.68,1.24
		計	n	131	131	131	131
			mean $\pm$ SD	5914 $\pm$ 1275	5414 $\pm$ 1163	-501 $\pm$ 863	0.93 $\pm$ 0.14
			median	5800	5200	-400	0.93
			min,max	3620,9370	3380,9300	-3300,2000	0.61,1.32
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	22	22	22	22
			mean $\pm$ SD	5782 $\pm$ 1598	5836 $\pm$ 1970	55 $\pm$ 686	1.01 $\pm$ 0.13
			median	5550	5600	0	1.00
			min,max	2800,10900	3900,13100	-1100,2200	0.84,1.43

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-62 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（2/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
赤血球数($10^4/\mu\text{L}$)	全体	日本	n	117	117	117	117
			mean $\pm$ SD	462.8 $\pm$ 52.0	457.8 $\pm$ 52.9	-5.0 $\pm$ 16.1	0.99 $\pm$ 0.04
			median	472.0	466.0	-5.0	0.99
			min,max	245.0,553.0	249.0,539.0	-47.0,33.0	0.88,1.07
		中国	n	36	36	36	36
			mean $\pm$ SD	500.7 $\pm$ 31.0	495.4 $\pm$ 32.1	-5.3 $\pm$ 19.4	0.99 $\pm$ 0.04
			median	499.0	497.0	-1.5	1.00
			min,max	442.0,560.0	421.0,567.0	-48.0,31.0	0.90,1.07
		計	n	153	153	153	153
			mean $\pm$ SD	471.7 $\pm$ 50.4	466.6 $\pm$ 51.3	-5.1 $\pm$ 16.9	0.99 $\pm$ 0.04
			median	478.0	473.0	-4.0	0.99
			min,max	245.0,560.0	249.0,567.0	-48.0,33.0	0.88,1.07
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean $\pm$ SD	476.3 $\pm$ 34.2	471.2 $\pm$ 35.5	-5.1 $\pm$ 16.0	0.99 $\pm$ 0.03
			median	478.0	473.0	-6.0	0.99
			min,max	371.0,553.0	358.0,537.0	-47.0,33.0	0.88,1.07
		中国	n	36	36	36	36
			mean $\pm$ SD	500.7 $\pm$ 31.0	495.4 $\pm$ 32.1	-5.3 $\pm$ 19.4	0.99 $\pm$ 0.04
			median	499.0	497.0	-1.5	1.00
			min,max	442.0,560.0	421.0,567.0	-48.0,31.0	0.90,1.07
		計	n	131	131	131	131
			mean $\pm$ SD	483.0 $\pm$ 35.0	477.8 $\pm$ 36.2	-5.2 $\pm$ 16.9	0.99 $\pm$ 0.04
			median	482.0	478.0	-5.0	0.99
			min,max	371.0,560.0	358.0,567.0	-48.0,33.0	0.88,1.07
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	22	22	22	22
			mean $\pm$ SD	404.3 $\pm$ 72.6	399.8 $\pm$ 73.8	-4.5 $\pm$ 17.0	0.99 $\pm$ 0.04
			median	424.0	411.0	-2.5	0.99
			min,max	245.0,536.0	249.0,539.0	-47.0,25.0	0.89,1.07

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-62 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（3/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
ヘモグロビン(g/dL)	全体	日本	n	117	117	117	117
			mean ± SD	14.7 ± 1.4	14.5 ± 1.4	-0.2 ± 0.5	0.99 ± 0.04
			median	14.9	14.7	-0.2	0.99
			min,max	8.3,17.2	8.4,17.0	-1.8,1.1	0.87,1.08
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	15.1 ± 0.8	15.0 ± 0.9	-0.1 ± 0.6	0.99 ± 0.04
			median	15.2	15.1	-0.1	0.99
			min,max	13.0,16.7	13.2,16.4	-1.5,0.9	0.91,1.06
		計	n	153	153	153	153
			mean ± SD	14.8 ± 1.3	14.6 ± 1.3	-0.2 ± 0.5	0.99 ± 0.04
			median	15.0	14.9	-0.2	0.99
			min,max	8.3,17.2	8.4,17.0	-1.8,1.1	0.87,1.08
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	15.0 ± 0.9	14.9 ± 0.9	-0.2 ± 0.5	0.99 ± 0.04
			median	15.0	14.9	-0.2	0.99
			min,max	12.6,17.2	11.7,17.0	-1.8,1.1	0.87,1.08
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	15.1 ± 0.8	15.0 ± 0.9	-0.1 ± 0.6	0.99 ± 0.04
			median	15.2	15.1	-0.1	0.99
			min,max	13.0,16.7	13.2,16.4	-1.5,0.9	0.91,1.06
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	15.1 ± 0.9	14.9 ± 0.9	-0.2 ± 0.5	0.99 ± 0.04
			median	15.0	15.0	-0.2	0.99
			min,max	12.6,17.2	11.7,17.0	-1.8,1.1	0.87,1.08
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	22	22	22	22
			mean ± SD	13.3 ± 2.2	13.1 ± 2.2	-0.2 ± 0.5	0.99 ± 0.04
			median	14.0	13.4	-0.2	0.99
			min,max	8.3,17.2	8.4,17.0	-1.3,0.7	0.89,1.05

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-62 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（4/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
ヘマトクリット値(%)	全体	日本	n	117	117	117	117
			mean ± SD	42.8 ± 3.9	42.2 ± 4.0	-0.5 ± 1.5	0.99 ± 0.04
			median	43.6	43.0	-0.6	0.99
			min,max	24.8,51.1	24.8,50.1	-5.2,2.8	0.87,1.08
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	44.5 ± 2.3	44.0 ± 2.4	-0.5 ± 1.8	0.99 ± 0.04
			median	44.5	44.1	-0.5	0.99
			min,max	39.3,50.2	38.7,48.1	-4.3,3.2	0.90,1.08
		計	n	153	153	153	153
			mean ± SD	43.2 ± 3.7	42.6 ± 3.8	-0.5 ± 1.6	0.99 ± 0.04
			median	43.7	43.2	-0.6	0.99
			min,max	24.8,51.1	24.8,50.1	-5.2,3.2	0.87,1.08
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	43.7 ± 2.4	43.1 ± 2.6	-0.6 ± 1.4	0.99 ± 0.03
			median	43.7	43.1	-0.7	0.98
			min,max	36.9,51.1	34.8,49.5	-5.2,2.8	0.87,1.07
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	44.5 ± 2.3	44.0 ± 2.4	-0.5 ± 1.8	0.99 ± 0.04
			median	44.5	44.1	-0.5	0.99
			min,max	39.3,50.2	38.7,48.1	-4.3,3.2	0.90,1.08
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	43.9 ± 2.4	43.3 ± 2.6	-0.6 ± 1.5	0.99 ± 0.04
			median	44.0	43.4	-0.7	0.98
			min,max	36.9,51.1	34.8,49.5	-5.2,3.2	0.87,1.08
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	22	22	22	22
			mean ± SD	38.9 ± 6.3	38.5 ± 6.5	-0.4 ± 1.7	0.99 ± 0.04
			median	41.2	39.6	-0.2	1.00
			min,max	24.8,49.8	24.8,50.1	-4.5,2.7	0.89,1.08

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-62 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（5/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
血小板数($10^4/\mu\text{L}$)	全体	日本	n	116	116	116	116
			mean $\pm$ SD	21.5 $\pm$ 4.5	21.3 $\pm$ 4.6	-0.2 $\pm$ 1.6	0.99 $\pm$ 0.08
			median	21.3	21.4	-0.2	0.99
			min,max	10.9,38.8	10.5,38.4	-6.3,6.6	0.79,1.37
		中国	n	36	36	36	36
			mean $\pm$ SD	22.7 $\pm$ 4.4	22.1 $\pm$ 4.4	-0.6 $\pm$ 1.3	0.97 $\pm$ 0.06
			median	22.1	22.4	-0.4	0.98
			min,max	14.0,33.0	13.3,30.6	-3.6,2.9	0.85,1.11
		計	n	152	152	152	152
			mean $\pm$ SD	21.8 $\pm$ 4.5	21.5 $\pm$ 4.5	-0.3 $\pm$ 1.5	0.99 $\pm$ 0.07
			median	21.5	21.8	-0.2	0.99
			min,max	10.9,38.8	10.5,38.4	-6.3,6.6	0.79,1.37
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean $\pm$ SD	21.2 $\pm$ 4.0	21.0 $\pm$ 4.2	-0.2 $\pm$ 1.7	0.99 $\pm$ 0.08
			median	21.1	21.3	-0.2	0.99
			min,max	10.9,30.8	10.5,32.3	-6.3,6.6	0.79,1.37
		中国	n	36	36	36	36
			mean $\pm$ SD	22.7 $\pm$ 4.4	22.1 $\pm$ 4.4	-0.6 $\pm$ 1.3	0.97 $\pm$ 0.06
			median	22.1	22.4	-0.4	0.98
			min,max	14.0,33.0	13.3,30.6	-3.6,2.9	0.85,1.11
		計	n	131	131	131	131
			mean $\pm$ SD	21.6 $\pm$ 4.2	21.3 $\pm$ 4.3	-0.3 $\pm$ 1.6	0.99 $\pm$ 0.08
			median	21.4	21.4	-0.2	0.99
			min,max	10.9,33.0	10.5,32.3	-6.3,6.6	0.79,1.37
	低下機能者	日本 ^{a)}	n	21	21	21	21
			mean $\pm$ SD	23.2 $\pm$ 6.1	22.8 $\pm$ 6.0	-0.4 $\pm$ 0.9	0.99 $\pm$ 0.04
			median	22.0	21.8	-0.2	0.99
			min,max	14.5,38.8	13.7,38.4	-2.0,1.3	0.91,1.08

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-62 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（6/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
好中球 (%)	全体	日本	n	118	118	118	118
			mean ± SD	54.9 ± 8.1	56.3 ± 7.9	1.4 ± 5.5	1.03 ± 0.10
			median	55.2	56.5	2.1	1.04
			min,max	36.9,74.4	35.1,76.0	-18.6,15.0	0.75,1.28
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	54.8 ± 6.3	55.5 ± 6.1	0.7 ± 6.3	1.02 ± 0.11
			median	54.4	54.1	1.0	1.02
			min,max	40.0,64.5	43.0,71.9	-17.5,14.1	0.71,1.27
		計	n	154	154	154	154
			mean ± SD	54.8 ± 7.7	56.1 ± 7.5	1.2 ± 5.7	1.03 ± 0.10
			median	54.9	55.9	1.9	1.04
			min,max	36.9,74.4	35.1,76.0	-18.6,15.0	0.71,1.28
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	54.1 ± 8.0	55.3 ± 7.6	1.3 ± 5.5	1.03 ± 0.10
			median	54.8	55.6	2.2	1.04
			min,max	36.9,74.4	35.1,71.3	-18.6,14.9	0.75,1.28
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	54.8 ± 6.3	55.5 ± 6.1	0.7 ± 6.3	1.02 ± 0.11
			median	54.4	54.1	1.0	1.02
			min,max	40.0,64.5	43.0,71.9	-17.5,14.1	0.71,1.27
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	54.3 ± 7.5	55.4 ± 7.2	1.1 ± 5.7	1.03 ± 0.10
			median	54.7	55.4	1.8	1.04
			min,max	36.9,74.4	35.1,71.9	-18.6,14.9	0.71,1.28
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	23
			mean ± SD	58.2 ± 8.0	60.1 ± 8.2	1.9 ± 5.8	1.04 ± 0.10
			median	59.8	58.0	2.0	1.04
			min,max	40.3,74.0	46.0,76.0	-11.5,15.0	0.82,1.25

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-62 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（7/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
好中球実数(/ μ L)	全体	日本	n	117	117	117	117
			mean $\pm$ SD	3249 $\pm$ 1019	3096 $\pm$ 1059	-153 $\pm$ 763	0.97 $\pm$ 0.21
			median	3067	2965	-117	0.96
			min,max	1478,6688	1556,9956	-3404,3307	0.46,1.71
		中国	n	36	36	36	36
			mean $\pm$ SD	3259 $\pm$ 847	3092 $\pm$ 871	-166 $\pm$ 736	0.97 $\pm$ 0.20
			median	3277	2943	-24	0.99
			min,max	1628,5744	1782,5187	-1998,1180	0.49,1.34
		計	n	153	153	153	153
			mean $\pm$ SD	3251 $\pm$ 978	3095 $\pm$ 1015	-156 $\pm$ 755	0.97 $\pm$ 0.20
			median	3088	2965	-87	0.97
			min,max	1478,6688	1556,9956	-3404,3307	0.46,1.71
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean $\pm$ SD	3216 $\pm$ 982	2986 $\pm$ 824	-231 $\pm$ 729	0.95 $\pm$ 0.20
			median	3060	2922	-165	0.94
			min,max	1573,6688	1556,6054	-3404,2316	0.46,1.68
		中国	n	36	36	36	36
			mean $\pm$ SD	3259 $\pm$ 847	3092 $\pm$ 871	-166 $\pm$ 736	0.97 $\pm$ 0.20
			median	3277	2943	-24	0.99
			min,max	1628,5744	1782,5187	-1998,1180	0.49,1.34
		計	n	131	131	131	131
			mean $\pm$ SD	3228 $\pm$ 944	3015 $\pm$ 835	-213 $\pm$ 728	0.96 $\pm$ 0.20
			median	3088	2922	-131	0.95
			min,max	1573,6688	1556,6054	-3404,2316	0.46,1.68
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	22	22	22	22
			mean $\pm$ SD	3390 $\pm$ 1180	3574 $\pm$ 1694	184 $\pm$ 835	1.05 $\pm$ 0.21
			median	3092	3267	123	1.04
			min,max	1478,6649	1794,9956	-1337,3307	0.68,1.71

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-62 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（8/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
好酸球(%)	全体	日本	n	118	118	118	118
			mean ± SD	4.0 ± 2.1	3.9 ± 2.4	-0.1 ± 1.5	0.98 ± 0.43
			median	3.6	3.3	-0.3	0.93
			min,max	0.5,10.9	0.0,15.0	-4.8,7.8	0.00,4.12
		中国	n	36	36	36	35
			mean ± SD	2.6 ± 1.8	2.9 ± 2.0	0.3 ± 0.9	1.18 ± 0.53
			median	2.0	2.6	0.2	1.09
			min,max	0.0,8.7	0.4,9.5	-1.3,2.9	0.50,3.75
		計	n	154	154	154	153
			mean ± SD	3.7 ± 2.1	3.7 ± 2.4	0.0 ± 1.4	1.02 ± 0.46
			median	3.3	3.1	-0.2	0.95
			min,max	0.0,10.9	0.0,15.0	-4.8,7.8	0.00,4.12
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	4.1 ± 2.0	4.0 ± 2.2	-0.1 ± 1.4	1.00 ± 0.44
			median	3.9	3.4	-0.3	0.94
			min,max	1.1,10.9	0.6,10.7	-4.8,7.8	0.38,4.12
		中国	n	36	36	36	35
			mean ± SD	2.6 ± 1.8	2.9 ± 2.0	0.3 ± 0.9	1.18 ± 0.53
			median	2.0	2.6	0.2	1.09
			min,max	0.0,8.7	0.4,9.5	-1.3,2.9	0.50,3.75
		計	n	131	131	131	130
			mean ± SD	3.7 ± 2.1	3.7 ± 2.2	0.0 ± 1.3	1.05 ± 0.47
			median	3.3	3.2	-0.1	0.97
			min,max	0.0,10.9	0.4,10.7	-4.8,7.8	0.38,4.12
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	23
			mean ± SD	3.8 ± 2.4	3.5 ± 3.2	-0.2 ± 1.8	0.87 ± 0.38
			median	2.8	3.0	-0.5	0.81
			min,max	0.5,8.5	0.0,15.0	-2.5,7.0	0.00,1.88

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-62 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（9/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
好酸球実数(/ μ L)	全体	日本	n	117	117	117	117
			mean $\pm$ SD	241 $\pm$ 146	212 $\pm$ 143	-29 $\pm$ 80	0.90 $\pm$ 0.35
			median	210	179	-27	0.87
			min,max	50,880	0,840	-270,399	0.00,3.25
		中国	n	36	36	36	32
			mean $\pm$ SD	164 $\pm$ 133	169 $\pm$ 141	6 $\pm$ 63	0.98 $\pm$ 0.36
			median	100	100	0	1.00
			min,max	0,700	0,600	-100,200	0.00,2.00
		計	n	153	153	153	149
			mean $\pm$ SD	223 $\pm$ 146	202 $\pm$ 143	-21 $\pm$ 77	0.92 $\pm$ 0.35
			median	200	170	-10	0.91
			min,max	0,880	0,840	-270,399	0.00,3.25
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean $\pm$ SD	247 $\pm$ 148	214 $\pm$ 134	-33 $\pm$ 77	0.90 $\pm$ 0.34
			median	218	180	-29	0.87
			min,max	60,880	30,690	-270,399	0.36,3.25
		中国	n	36	36	36	32
			mean $\pm$ SD	164 $\pm$ 133	169 $\pm$ 141	6 $\pm$ 63	0.98 $\pm$ 0.36
			median	100	100	0	1.00
			min,max	0,700	0,600	-100,200	0.00,2.00
		計	n	131	131	131	127
			mean $\pm$ SD	224 $\pm$ 149	202 $\pm$ 137	-22 $\pm$ 75	0.92 $\pm$ 0.35
			median	200	170	-10	0.92
			min,max	0,880	0,690	-270,399	0.00,3.25
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	22	22	22	22
			mean $\pm$ SD	212 $\pm$ 135	201 $\pm$ 181	-12 $\pm$ 90	0.89 $\pm$ 0.36
			median	182	151	-13	0.89
			min,max	50,536	0,840	-140,304	0.00,1.57

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-62 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（10/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
好塩基球(%)	全体	日本	n	118	118	118	111
			mean ± SD	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.0 ± 0.3	1.01 ± 0.61
			median	0.5	0.5	0.0	1.00
			min,max	0.0,1.7	0.0,1.5	-1.0,1.0	0.00,5.00
		中国	n	36	36	36	32
			mean ± SD	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.0 ± 0.2	1.07 ± 0.51
			median	0.4	0.4	0.0	1.00
			min,max	0.0,1.0	0.0,1.2	-0.3,0.5	0.00,3.00
		計	n	154	154	154	143
			mean ± SD	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.3	0.0 ± 0.3	1.02 ± 0.59
			median	0.5	0.5	0.0	1.00
			min,max	0.0,1.7	0.0,1.5	-1.0,1.0	0.00,5.00
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.0 ± 0.2	0.99 ± 0.36
			median	0.6	0.6	0.0	1.00
			min,max	0.2,1.7	0.2,1.4	-1.0,0.6	0.25,2.25
		中国	n	36	36	36	32
			mean ± SD	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.0 ± 0.2	1.07 ± 0.51
			median	0.4	0.4	0.0	1.00
			min,max	0.0,1.0	0.0,1.2	-0.3,0.5	0.00,3.00
		計	n	131	131	131	127
			mean ± SD	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.0 ± 0.2	1.01 ± 0.40
			median	0.5	0.5	0.0	1.00
			min,max	0.0,1.7	0.0,1.4	-1.0,0.6	0.00,3.00
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	16
			mean ± SD	0.3 ± 0.4	0.4 ± 0.4	0.1 ± 0.5	1.08 ± 1.40
			median	0.2	0.4	0.0	0.61
			min,max	0.0,1.2	0.0,1.5	-1.0,1.0	0.00,5.00

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-62 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（11/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
リンパ球(%)	全体	日本	n	118	118	118	118
			mean ± SD	34.5 ± 7.0	33.4 ± 7.2	-1.1 ± 5.0	0.98 ± 0.17
			median	34.4	33.0	-1.6	0.96
			min,max	17.9,54.1	15.0,56.5	-17.5,17.0	0.46,1.88
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	36.6 ± 6.3	35.5 ± 6.3	-1.1 ± 5.9	0.98 ± 0.17
			median	36.2	36.0	-2.1	0.94
			min,max	23.8,53.0	23.5,50.0	-13.3,13.6	0.68,1.42
		計	n	154	154	154	154
			mean ± SD	35.0 ± 6.9	33.9 ± 7.0	-1.1 ± 5.2	0.98 ± 0.17
			median	35.3	33.5	-1.7	0.95
			min,max	17.9,54.1	15.0,56.5	-17.5,17.0	0.46,1.88
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	35.2 ± 6.9	34.4 ± 6.9	-0.8 ± 4.8	0.99 ± 0.17
			median	35.0	33.5	-1.5	0.96
			min,max	17.9,54.1	19.8,56.5	-13.6,17.0	0.60,1.88
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	36.6 ± 6.3	35.5 ± 6.3	-1.1 ± 5.9	0.98 ± 0.17
			median	36.2	36.0	-2.1	0.94
			min,max	23.8,53.0	23.5,50.0	-13.3,13.6	0.68,1.42
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	35.6 ± 6.8	34.7 ± 6.7	-0.9 ± 5.1	0.99 ± 0.17
			median	35.6	34.4	-1.6	0.96
			min,max	17.9,54.1	19.8,56.5	-13.6,17.0	0.60,1.88
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	23
			mean ± SD	31.3 ± 6.6	29.2 ± 7.3	-2.0 ± 5.5	0.95 ± 0.19
			median	32.5	29.7	-1.8	0.95
			min,max	20.1,42.0	15.0,41.7	-17.5,11.7	0.46,1.50

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-62 臨床検査値（血液一般検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（12/12）

			統計量	投与前	投与後	差	比
単球(%)	全体	日本	n	118	118	118	118
			mean ± SD	6.1 ± 1.5	5.9 ± 1.1	-0.2 ± 1.4	1.01 ± 0.27
			median	6.0	6.0	0.0	1.00
			min,max	2.0,11.6	3.4,9.0	-6.6,4.0	0.43,3.00
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	5.7 ± 1.2	5.7 ± 1.3	0.0 ± 1.2	1.02 ± 0.21
			median	5.5	5.5	0.2	1.03
			min,max	3.1,8.8	3.7,8.8	-2.8,2.1	0.63,1.42
		計	n	154	154	154	154
			mean ± SD	6.0 ± 1.5	5.8 ± 1.2	-0.1 ± 1.3	1.01 ± 0.25
			median	5.9	5.9	0.0	1.00
			min,max	2.0,11.6	3.4,9.0	-6.6,4.0	0.43,3.00
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	6.0 ± 1.4	5.7 ± 1.0	-0.3 ± 1.2	0.98 ± 0.18
			median	6.0	5.8	-0.1	0.99
			min,max	3.2,11.6	3.4,8.1	-6.6,1.9	0.43,1.41
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	5.7 ± 1.2	5.7 ± 1.3	0.0 ± 1.2	1.02 ± 0.21
			median	5.5	5.5	0.2	1.03
			min,max	3.1,8.8	3.7,8.8	-2.8,2.1	0.63,1.42
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	5.9 ± 1.4	5.7 ± 1.1	-0.2 ± 1.2	0.99 ± 0.19
			median	5.8	5.7	0.0	1.00
			min,max	3.1,11.6	3.4,8.8	-6.6,2.1	0.43,1.42
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	23
			mean ± SD	6.5 ± 2.0	6.7 ± 1.2	0.2 ± 1.9	1.14 ± 0.47
			median	6.0	6.1	0.3	1.05
			min,max	2.0,9.8	5.0,9.0	-3.8,4.0	0.61,3.00

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（1/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
総ビリルビン(mg/dL)	全体	日本	n	114	114	114	114
			mean ± SD	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.0 ± 0.2	1.00 ± 0.20
			median	0.8	0.8	0.0	1.00
			min,max	0.2,1.6	0.2,1.9	-0.4,0.3	0.59,1.67
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2	-0.1 ± 0.2	0.95 ± 0.27
			median	0.9	0.8	-0.1	0.90
			min,max	0.4,1.7	0.4,1.3	-0.6,0.5	0.50,1.90
		計	n	150	150	150	150
			mean ± SD	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.0 ± 0.2	0.99 ± 0.22
			median	0.9	0.8	0.0	1.00
			min,max	0.2,1.7	0.2,1.9	-0.6,0.5	0.50,1.90
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.0 ± 0.2	1.00 ± 0.20
			median	0.9	0.8	0.0	1.01
			min,max	0.5,1.6	0.4,1.9	-0.4,0.3	0.59,1.63
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2	-0.1 ± 0.2	0.95 ± 0.27
			median	0.9	0.8	-0.1	0.90
			min,max	0.4,1.7	0.4,1.3	-0.6,0.5	0.50,1.90
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.0 ± 0.2	0.99 ± 0.22
			median	0.9	0.8	0.0	0.99
			min,max	0.4,1.7	0.4,1.9	-0.6,0.5	0.50,1.90
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	19	19	19	19
			mean ± SD	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.3	0.0 ± 0.1	1.01 ± 0.23
			median	0.8	0.7	0.0	1.00
			min,max	0.2,1.3	0.2,1.3	-0.3,0.2	0.67,1.67

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（2/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
ALP(IU/L)	全体	日本	n	117	117	117	117
			mean ± SD	202.4 ± 60.5	203.0 ± 59.3	0.6 ± 12.5	1.01 ± 0.06
			median	192.0	193.0	1.0	1.00
			min,max	115.0,542.0	104.0,537.0	-42.0,35.0	0.84,1.19
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	70.3 ± 15.6	77.9 ± 28.2	7.7 ± 23.4	1.11 ± 0.32
			median	68.5	68.0	-2.0	0.96
			min,max	23.0,112.0	25.0,151.0	-18.0,60.0	0.77,1.77
		計	n	153	153	153	153
			mean ± SD	171.3 ± 77.6	173.6 ± 75.5	2.2 ± 16.0	1.03 ± 0.17
			median	176.0	180.0	0.0	1.00
			min,max	23.0,542.0	25.0,537.0	-42.0,60.0	0.77,1.77
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	191.1 ± 42.7	193.0 ± 42.5	1.9 ± 11.4	1.01 ± 0.06
			median	184.0	188.0	2.0	1.01
			min,max	115.0,326.0	104.0,322.0	-28.0,35.0	0.88,1.19
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	70.3 ± 15.6	77.9 ± 28.2	7.7 ± 23.4	1.11 ± 0.32
			median	68.5	68.0	-2.0	0.96
			min,max	23.0,112.0	25.0,151.0	-18.0,60.0	0.77,1.77
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	157.9 ± 65.7	161.4 ± 64.7	3.5 ± 15.8	1.04 ± 0.18
			median	168.0	169.0	0.0	1.00
			min,max	23.0,326.0	25.0,322.0	-28.0,60.0	0.77,1.77
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	22	22	22	22
			mean ± SD	251.3 ± 94.8	246.1 ± 94.5	-5.2 ± 15.5	0.98 ± 0.06
			median	222.5	213.0	-3.5	0.99
			min,max	146.0,542.0	136.0,537.0	-42.0,30.0	0.84,1.12

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（3/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
AST(GOT) (IU/L)	全体	日本	n	117	117	117	117
			mean ± SD	17.1 ± 5.3	16.4 ± 5.3	-0.7 ± 2.7	0.97 ± 0.15
			median	16.0	15.0	-1.0	0.94
			min,max	10.0,40.0	8.0,41.0	-11.0,9.0	0.56,1.69
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	20.1 ± 3.8	20.4 ± 3.9	0.3 ± 3.8	1.03 ± 0.19
			median	20.0	20.0	1.0	1.05
			min,max	14.0,29.0	10.0,28.0	-10.0,7.0	0.50,1.44
		計	n	153	153	153	153
			mean ± SD	17.8 ± 5.1	17.3 ± 5.3	-0.5 ± 3.0	0.98 ± 0.16
			median	16.0	16.0	-1.0	0.96
			min,max	10.0,40.0	8.0,41.0	-11.0,9.0	0.50,1.69
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	16.2 ± 3.8	15.6 ± 3.9	-0.6 ± 2.6	0.97 ± 0.15
			median	15.0	14.0	-1.0	0.94
			min,max	10.0,27.0	10.0,30.0	-11.0,9.0	0.56,1.69
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	20.1 ± 3.8	20.4 ± 3.9	0.3 ± 3.8	1.03 ± 0.19
			median	20.0	20.0	1.0	1.05
			min,max	14.0,29.0	10.0,28.0	-10.0,7.0	0.50,1.44
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	17.3 ± 4.2	16.9 ± 4.5	-0.4 ± 3.0	0.99 ± 0.16
			median	16.0	16.0	0.0	1.00
			min,max	10.0,29.0	10.0,30.0	-11.0,9.0	0.50,1.69
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	22	22	22	22
			mean ± SD	20.6 ± 8.5	19.7 ± 8.4	-1.0 ± 2.8	0.96 ± 0.14
			median	18.0	17.0	-1.0	0.94
			min,max	10.0,40.0	8.0,41.0	-7.0,4.0	0.73,1.31

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（4/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
ALT(GPT) (IU/L)	全体	日本	n	117	117	117	117
			mean ± SD	16.9 ± 7.5	16.5 ± 7.4	-0.4 ± 3.3	1.00 ± 0.23
			median	15.0	14.0	-1.0	0.94
			min,max	6.0,46.0	5.0,46.0	-8.0,11.0	0.65,2.38
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	18.8 ± 6.9	18.8 ± 7.2	-0.1 ± 3.9	1.01 ± 0.21
			median	17.5	16.5	-1.0	0.94
			min,max	10.0,46.0	9.0,43.0	-8.0,10.0	0.64,1.60
		計	n	153	153	153	153
			mean ± SD	17.3 ± 7.4	17.0 ± 7.4	-0.3 ± 3.4	1.00 ± 0.23
			median	15.0	15.0	-1.0	0.94
			min,max	6.0,46.0	5.0,46.0	-8.0,11.0	0.64,2.38
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	16.4 ± 7.0	16.0 ± 6.8	-0.3 ± 3.5	1.01 ± 0.25
			median	14.0	14.0	-1.0	0.94
			min,max	6.0,40.0	5.0,40.0	-8.0,11.0	0.65,2.38
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	18.8 ± 6.9	18.8 ± 7.2	-0.1 ± 3.9	1.01 ± 0.21
			median	17.5	16.5	-1.0	0.94
			min,max	10.0,46.0	9.0,43.0	-8.0,10.0	0.64,1.60
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	17.0 ± 7.0	16.8 ± 7.0	-0.3 ± 3.6	1.01 ± 0.24
			median	15.0	15.0	-1.0	0.94
			min,max	6.0,46.0	5.0,43.0	-8.0,11.0	0.64,2.38
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	22	22	22	22
			mean ± SD	19.1 ± 9.2	18.2 ± 9.3	-0.9 ± 2.0	0.95 ± 0.14
			median	15.5	15.5	-1.0	0.94
			min,max	6.0,46.0	5.0,46.0	-4.0,5.0	0.73,1.36

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（5/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
LDH(IU/L)	全体	日本	n	117	117	117	117
			mean ± SD	147.6 ± 30.2	138.4 ± 26.9	-9.2 ± 11.6	0.94 ± 0.07
			median	141.0	134.0	-10.0	0.93
			min,max	101.0,304.0	93.0,279.0	-46.0,17.0	0.76,1.12
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	147.1 ± 22.6	157.7 ± 31.8	10.6 ± 34.9	1.09 ± 0.24
			median	144.5	150.5	2.0	1.01
			min,max	118.0,213.0	117.0,243.0	-94.0,76.0	0.56,1.64
		計	n	153	153	153	153
			mean ± SD	147.5 ± 28.5	143.0 ± 29.2	-4.5 ± 21.3	0.98 ± 0.15
			median	142.0	136.0	-8.0	0.94
			min,max	101.0,304.0	93.0,279.0	-94.0,76.0	0.56,1.64
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	141.8 ± 18.7	132.8 ± 16.7	-9.0 ± 10.7	0.94 ± 0.07
			median	139.0	131.0	-10.0	0.93
			min,max	112.0,193.0	102.0,184.0	-46.0,14.0	0.76,1.11
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	147.1 ± 22.6	157.7 ± 31.8	10.6 ± 34.9	1.09 ± 0.24
			median	144.5	150.5	2.0	1.01
			min,max	118.0,213.0	117.0,243.0	-94.0,76.0	0.56,1.64
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	143.3 ± 19.9	139.6 ± 24.5	-3.6 ± 22.1	0.98 ± 0.15
			median	141.0	134.0	-8.0	0.94
			min,max	112.0,213.0	102.0,243.0	-94.0,76.0	0.56,1.64
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	22	22	22	22
			mean ± SD	172.6 ± 51.7	162.6 ± 44.6	-10.0 ± 15.2	0.95 ± 0.08
			median	158.5	150.5	-8.0	0.95
			min,max	101.0,304.0	93.0,279.0	-39.0,17.0	0.80,1.12

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（6/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
γ-GTP(IU/L)	全体	日本	n	118	118	118	118
			mean ± SD	24.1 ± 32.4	22.9 ± 27.8	-1.2 ± 5.3	0.97 ± 0.10
			median	17.0	17.0	-1.0	0.96
			min,max	9.0,348.0	9.0,295.0	-53.0,5.0	0.70,1.23
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	13.2 ± 4.9	11.3 ± 5.7	-1.9 ± 2.8	0.84 ± 0.24
			median	12.0	10.0	-1.0	0.91
			min,max	3.0,26.0	3.0,24.0	-10.0,2.0	0.23,1.15
		計	n	154	154	154	154
			mean ± SD	21.5 ± 28.8	20.2 ± 24.9	-1.4 ± 4.8	0.94 ± 0.15
			median	16.0	15.5	-1.0	0.95
			min,max	3.0,348.0	3.0,295.0	-53.0,5.0	0.23,1.23
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	19.9 ± 8.4	19.1 ± 7.8	-0.8 ± 2.3	0.97 ± 0.10
			median	17.0	17.0	-1.0	0.95
			min,max	9.0,44.0	9.0,45.0	-11.0,5.0	0.70,1.23
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	13.2 ± 4.9	11.3 ± 5.7	-1.9 ± 2.8	0.84 ± 0.24
			median	12.0	10.0	-1.0	0.91
			min,max	3.0,26.0	3.0,24.0	-10.0,2.0	0.23,1.15
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	18.1 ± 8.1	16.9 ± 8.1	-1.1 ± 2.5	0.93 ± 0.16
			median	16.0	15.0	-1.0	0.94
			min,max	3.0,44.0	3.0,45.0	-11.0,5.0	0.23,1.23
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	23
			mean ± SD	41.2 ± 69.9	38.4 ± 59.4	-2.8 ± 11.1	0.99 ± 0.09
			median	20.0	20.0	0.0	1.00
			min,max	10.0,348.0	10.0,295.0	-53.0,2.0	0.80,1.15

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（7/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
CK(CPK) (IU/L)	全体	日本	n	117	117	117	117
			mean ± SD	95.8 ± 70.9	78.7 ± 68.9	-17.1 ± 37.9	0.84 ± 0.20
			median	78.0	67.0	-12.0	0.84
			min,max	28.0,554.0	21.0,697.0	-266.0,214.0	0.43,1.70
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	107.7 ± 29.7	90.9 ± 27.2	-16.8 ± 18.8	0.85 ± 0.15
			median	103.0	86.5	-15.5	0.84
			min,max	58.0,203.0	50.0,173.0	-85.0,23.0	0.51,1.24
		計	n	153	153	153	153
			mean ± SD	98.6 ± 63.8	81.6 ± 61.8	-17.0 ± 34.3	0.84 ± 0.18
			median	86.0	70.0	-12.0	0.84
			min,max	28.0,554.0	21.0,697.0	-266.0,214.0	0.43,1.70
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	86.5 ± 27.6	68.8 ± 16.6	-17.7 ± 21.2	0.83 ± 0.20
			median	81.0	67.0	-13.0	0.83
			min,max	46.0,177.0	37.0,116.0	-94.0,39.0	0.43,1.70
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	107.7 ± 29.7	90.9 ± 27.2	-16.8 ± 18.8	0.85 ± 0.15
			median	103.0	86.5	-15.5	0.84
			min,max	58.0,203.0	50.0,173.0	-85.0,23.0	0.51,1.24
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	92.3 ± 29.6	74.9 ± 22.3	-17.4 ± 20.5	0.84 ± 0.18
			median	87.0	70.0	-13.0	0.84
			min,max	46.0,203.0	37.0,173.0	-94.0,39.0	0.43,1.70
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	22	22	22	22
			mean ± SD	136.0 ± 149.3	121.4 ± 150.5	-14.5 ± 76.8	0.90 ± 0.18
			median	70.0	65.0	-8.0	0.87
			min,max	28.0,554.0	21.0,697.0	-266.0,214.0	0.52,1.44

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（8/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
血糖(mg/dL)	全体	日本	n	118	118	118	118
			mean ± SD	95.0 ± 11.0	93.1 ± 8.4	-1.9 ± 4.6	0.98 ± 0.04
			median	93.0	91.0	-1.0	0.99
			min,max	82.0,165.0	80.0,139.0	-26.0,8.0	0.84,1.09
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	81.0 ± 6.8	83.6 ± 6.2	2.6 ± 7.4	1.04 ± 0.09
			median	81.1	82.9	1.8	1.02
			min,max	68.5,93.7	66.7,95.5	-12.6,16.2	0.86,1.21
		計	n	154	154	154	154
			mean ± SD	91.7 ± 11.8	90.9 ± 8.9	-0.8 ± 5.7	1.00 ± 0.06
			median	91.0	90.0	-1.0	0.99
			min,max	68.5,165.0	66.7,139.0	-26.0,16.2	0.84,1.21
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	93.2 ± 5.8	91.5 ± 4.7	-1.7 ± 3.8	0.98 ± 0.04
			median	93.0	91.0	-1.0	0.99
			min,max	82.0,111.0	80.0,107.0	-13.0,7.0	0.87,1.09
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	81.0 ± 6.8	83.6 ± 6.2	2.6 ± 7.4	1.04 ± 0.09
			median	81.1	82.9	1.8	1.02
			min,max	68.5,93.7	66.7,95.5	-12.6,16.2	0.86,1.21
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	89.8 ± 8.1	89.3 ± 6.2	-0.5 ± 5.4	1.00 ± 0.06
			median	90.1	90.0	-1.0	0.99
			min,max	68.5,111.0	66.7,107.0	-13.0,16.2	0.86,1.21
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	23
			mean ± SD	102.4 ± 20.7	99.8 ± 15.0	-2.7 ± 7.1	0.98 ± 0.06
			median	98.0	96.0	-2.0	0.98
			min,max	82.0,165.0	86.0,139.0	-26.0,8.0	0.84,1.09

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（9/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
BUN(mg/dL)	全体	日本	n	118	118	118	118
			mean ± SD	14.9 ± 9.7	15.3 ± 10.0	0.4 ± 2.2	1.04 ± 0.16
			median	12.5	12.8	0.6	1.04
			min,max	8.1,77.0	8.3,77.0	-6.6,10.0	0.67,1.91
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	14.2 ± 3.0	14.0 ± 2.6	-0.2 ± 2.8	1.01 ± 0.19
			median	14.0	14.1	-0.1	0.99
			min,max	7.8,19.9	9.2,21.6	-7.6,5.0	0.61,1.43
		計	n	154	154	154	154
			mean ± SD	14.7 ± 8.6	15.0 ± 8.8	0.3 ± 2.4	1.03 ± 0.17
			median	12.7	13.2	0.3	1.03
			min,max	7.8,77.0	8.3,77.0	-7.6,10.0	0.61,1.91
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	12.2 ± 2.7	12.5 ± 2.4	0.2 ± 2.0	1.04 ± 0.17
			median	12.0	12.3	0.5	1.04
			min,max	8.1,21.1	8.3,20.5	-6.6,8.7	0.67,1.91
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	14.2 ± 3.0	14.0 ± 2.6	-0.2 ± 2.8	1.01 ± 0.19
			median	14.0	14.1	-0.1	0.99
			min,max	7.8,19.9	9.2,21.6	-7.6,5.0	0.61,1.43
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	12.8 ± 2.9	12.9 ± 2.6	0.1 ± 2.3	1.03 ± 0.18
			median	12.4	12.5	0.3	1.03
			min,max	7.8,21.1	8.3,21.6	-7.6,8.7	0.61,1.91
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	23
			mean ± SD	25.8 ± 17.9	26.9 ± 18.1	1.0 ± 2.8	1.05 ± 0.12
			median	18.0	20.0	1.0	1.06
			min,max	10.0,77.0	11.0,77.0	-3.0,10.0	0.88,1.40

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（10/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
血清クレアチニン (mg/dL)	全体	日本	n	117	117	117	117
			mean ± SD	1.0 ± 0.8	1.0 ± 0.9	0.1 ± 0.1	1.08 ± 0.10
			median	0.8	0.8	0.1	1.07
			min,max	0.5,7.5	0.6,7.6	-0.2,0.3	0.87,1.41
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.96 ± 0.11
			median	0.9	0.8	0.0	0.98
			min,max	0.7,1.2	0.5,1.2	-0.5,0.1	0.47,1.12
		計	n	153	153	153	153
			mean ± SD	0.9 ± 0.7	1.0 ± 0.8	0.0 ± 0.1	1.05 ± 0.11
			median	0.8	0.8	0.1	1.06
			min,max	0.5,7.5	0.5,7.6	-0.5,0.3	0.47,1.41
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.1 ± 0.1	1.09 ± 0.10
			median	0.7	0.8	0.1	1.08
			min,max	0.6,1.0	0.6,1.1	-0.1,0.3	0.88,1.41
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.96 ± 0.11
			median	0.9	0.8	0.0	0.98
			min,max	0.7,1.2	0.5,1.2	-0.5,0.1	0.47,1.12
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.0 ± 0.1	1.05 ± 0.12
			median	0.8	0.8	0.1	1.06
			min,max	0.6,1.2	0.5,1.2	-0.5,0.3	0.47,1.41
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	22	22	22	22
			mean ± SD	1.8 ± 1.7	1.9 ± 1.8	0.1 ± 0.1	1.03 ± 0.07
			median	1.2	1.2	0.1	1.06
			min,max	0.5,7.5	0.6,7.6	-0.2,0.3	0.87,1.12

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（11/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
Na(mEq/L)	全体	日本	n	118	118	118	118
			mean ± SD	140.5 ± 1.4	140.1 ± 1.4	-0.4 ± 1.2	1.00 ± 0.01
			median	140.0	140.0	0.0	1.00
			min,max	136.0,147.0	136.0,145.0	-3.0,2.0	0.98,1.01
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	141.4 ± 1.3	141.0 ± 1.3	-0.5 ± 1.5	1.00 ± 0.01
			median	141.5	141.0	-1.0	0.99
			min,max	138.0,143.0	139.0,143.0	-3.0,3.0	0.98,1.02
		計	n	154	154	154	154
			mean ± SD	140.7 ± 1.5	140.3 ± 1.4	-0.4 ± 1.3	1.00 ± 0.01
			median	141.0	140.0	-1.0	0.99
			min,max	136.0,147.0	136.0,145.0	-3.0,3.0	0.98,1.02
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	140.4 ± 1.1	140.0 ± 1.2	-0.4 ± 1.2	1.00 ± 0.01
			median	140.0	140.0	0.0	1.00
			min,max	138.0,144.0	138.0,143.0	-3.0,2.0	0.98,1.01
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	141.4 ± 1.3	141.0 ± 1.3	-0.5 ± 1.5	1.00 ± 0.01
			median	141.5	141.0	-1.0	0.99
			min,max	138.0,143.0	139.0,143.0	-3.0,3.0	0.98,1.02
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	140.7 ± 1.3	140.2 ± 1.3	-0.4 ± 1.2	1.00 ± 0.01
			median	141.0	140.0	-1.0	0.99
			min,max	138.0,144.0	138.0,143.0	-3.0,3.0	0.98,1.02
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	23
			mean ± SD	140.7 ± 2.3	140.4 ± 1.9	-0.3 ± 1.3	1.00 ± 0.01
			median	141.0	140.0	0.0	1.00
			min,max	136.0,147.0	136.0,145.0	-3.0,2.0	0.98,1.01

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（12/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
K(mEq/L)	全体	日本	n	117	117	117	117
			mean ± SD	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.4	0.0 ± 0.2	1.01 ± 0.06
			median	4.1	4.1	0.0	1.00
			min,max	3.6,6.0	3.7,6.3	-0.4,0.8	0.90,1.20
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	4.1 ± 0.3	4.3 ± 0.3	0.2 ± 0.3	1.06 ± 0.08
			median	4.1	4.4	0.3	1.06
			min,max	3.6,4.7	3.7,5.1	-0.5,0.8	0.88,1.20
		計	n	153	153	153	153
			mean ± SD	4.1 ± 0.3	4.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	1.02 ± 0.07
			median	4.1	4.1	0.0	1.00
			min,max	3.6,6.0	3.7,6.3	-0.5,0.8	0.88,1.20
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	4.0 ± 0.2	4.1 ± 0.3	0.1 ± 0.2	1.01 ± 0.06
			median	4.0	4.1	0.0	1.00
			min,max	3.6,4.7	3.7,4.8	-0.4,0.8	0.90,1.20
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	4.1 ± 0.3	4.3 ± 0.3	0.2 ± 0.3	1.06 ± 0.08
			median	4.1	4.4	0.3	1.06
			min,max	3.6,4.7	3.7,5.1	-0.5,0.8	0.88,1.20
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	4.0 ± 0.2	4.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	1.03 ± 0.07
			median	4.0	4.1	0.0	1.00
			min,max	3.6,4.7	3.7,5.1	-0.5,0.8	0.88,1.20
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	22	22	22	22
			mean ± SD	4.5 ± 0.5	4.5 ± 0.6	0.0 ± 0.2	1.00 ± 0.05
			median	4.4	4.4	0.0	1.00
			min,max	3.8,6.0	3.8,6.3	-0.4,0.5	0.90,1.12

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-63 臨床検査値（血液生化学検査）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（13/13）

			統計量	投与前	投与後	差	比
Cl(mEq/L)	全体	日本	n	118	118	118	118
			mean ± SD	104.8 ± 2.1	104.1 ± 2.1	-0.7 ± 1.5	0.99 ± 0.01
			median	105.0	104.0	-1.0	0.99
			min,max	100,113.0	98.0,114.0	-4.0,3.0	0.96,1.03
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	102.4 ± 1.5	103.0 ± 2.0	0.6 ± 2.2	1.01 ± 0.02
			median	102.5	103.0	1.0	1.01
			min,max	100,105.0	100,108.0	-4.0,6.0	0.96,1.06
		計	n	154	154	154	154
			mean ± SD	104.3 ± 2.2	103.8 ± 2.1	-0.4 ± 1.8	1.00 ± 0.02
			median	104.0	104.0	0.0	1.00
			min,max	100,113.0	98.0,114.0	-4.0,6.0	0.96,1.06
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	104.6 ± 1.5	103.9 ± 1.5	-0.7 ± 1.5	0.99 ± 0.01
			median	105.0	104.0	-1.0	0.99
			min,max	100,108.0	99.0,108.0	-4.0,2.0	0.96,1.02
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	102.4 ± 1.5	103.0 ± 2.0	0.6 ± 2.2	1.01 ± 0.02
			median	102.5	103.0	1.0	1.01
			min,max	100,105.0	100,108.0	-4.0,6.0	0.96,1.06
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	104.0 ± 1.8	103.6 ± 1.7	-0.4 ± 1.8	1.00 ± 0.02
			median	104.0	104.0	0.0	1.00
			min,max	100,108.0	99.0,108.0	-4.0,6.0	0.96,1.06
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	23
			mean ± SD	105.8 ± 3.4	105.0 ± 3.7	-0.7 ± 1.4	0.99 ± 0.01
			median	105.0	104.0	-1.0	0.99
			min,max	100,113.0	98.0,114.0	-3.0,3.0	0.97,1.03

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-64 臨床検査値（尿）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（1/2）

			投与前	投与後		
				正	異	計
尿糖	全体	日本	正	283	9	292
			異	26	16	42
			計	309	25	334
		中国	正	1102	14	1116
			異	31	12	43
			計	1133	26	1159
		計	正	1385	23	1408
			異	57	28	85
			計	1442	51	1493
	呼吸器感染症	日本	正	127	2	129
			異	16	5	21
			計	143	7	150
		中国	正	771	7	778
			異	26	9	35
			計	797	16	813
		計	正	898	9	907
			異	42	14	56
			計	940	23	963
	尿路感染症	日本	正	156	7	163
			異	10	11	21
			計	166	18	184
		中国	正	331	7	338
			異	5	3	8
			計	336	10	346
		計	正	487	14	501
			異	15	14	29
			計	502	28	530

付表 2.7.4-64 臨床検査値（尿）の投与前後の変化＜感染症被験者＞（2/2）

			投与前	投与後		
				正	異	計
尿蛋白	全体	日本	正	163	11	174
			異	103	58	161
			計	266	69	335
		中国	正	925	23	948
			異	173	39	212
			計	1098	62	1160
		計	正	1088	34	1122
			異	276	97	373
			計	1364	131	1495
	呼吸器感染症	日本	正	75	2	77
			異	55	18	73
			計	130	20	150
		中国	正	699	19	718
			異	76	20	96
			計	775	39	814
		計	正	774	21	795
			異	131	38	169
			計	905	59	964
	尿路感染症	日本	正	88	9	97
			異	48	40	88
			計	136	49	185
		中国	正	226	4	230
			異	97	19	116
			計	323	23	346
		計	正	314	13	327
			異	145	59	204
			計	459	72	531

付表 2.7.4-65 臨床検査値（尿）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（1/3）

			投与前	投与後		
				正	異	計
尿糖	全体	日本	正	116	1	117
			異	1		1
			計	117	1	118
		中国	正	36		36
			異			0
			計	36	0	36
		計	正	152	1	153
			異	1		1
			計	153	1	154
	健康成人	日本	正	95		95
			異			0
			計	95	0	95
		中国	正	36		36
			異			0
			計	36	0	36
		計	正	131		131
			異			0
			計	131	0	131
	低下者 腎機能	日本 ^{a)}	正	21	1	22
			異	1		1
			計	22	1	23

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-65 臨床検査値（尿）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（2/3）

			投与前	投与後		
				正	異	計
尿蛋白	全体	日本	正	112	1	113
			異		5	5
			計	112	6	118
		中国	正	36		36
			異			0
			計	36	0	36
		計	正	148	1	149
			異		5	5
			計	148	6	154
	健康成人	日本	正	95		95
			異			0
			計	95	0	95
		中国	正	36		36
			異			0
			計	36	0	36
		計	正	131		131
			異			0
			計	131	0	131
	低下者 腎機能	日本 ^{a)}	正	17	1	18
			異		5	5
			計	17	6	23

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-65 臨床検査値（尿）の投与前後の変化＜非感染症被験者＞（3/3）

			投与前	投与後		
				正	異	計
尿潜血	全体	日本	正	108	2	110
			異	3	5	8
			計	111	7	118
		中国	正	35	1	36
			異			0
			計	35	1	36
		計	正	143	3	146
			異	3	5	8
			計	146	8	154
	健康成人	日本	正	95		95
			異			0
			計	95	0	95
		中国	正	35	1	36
			異			0
			計	35	1	36
		計	正	130	1	131
			異			0
			計	130	1	131
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	正	13	2	15
			異	3	5	8
			計	16	7	23

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-66 白血球数減少^{a)}または白血球減少症^{a)}の副作用発現被験者の背景情報

<感染症被験者（全体）>

被験者背景			日本（337 名）		中国（1245 名）		合計（1582 名）	
			評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)
性別	男		181	0	540	22(4.1)	721	22(3.1)
	女		156	2(1.3)	705	28(4.0)	861	30(3.5)
年齢 (歳)	65 未満		138	1(0.7)	1074	49(4.6)	1212	50(4.1)
	65 以上 75 未満		97	1(1.0)	171	1(0.6)	268	2(0.7)
	75 以上 80 未満		57	0	— ^{b)}	— ^{b)}	57	0
	80 以上		45	0	— ^{b)}	— ^{b)}	45	0
体重 (kg)	40 未満		11	0	1	0	12	0
	40 以上 60 未満		198	2(1.0)	574	25(4.4)	772	27(3.5)
	60 以上 80 未満		121	0	594	23(3.9)	715	23(3.2)
	80 以上		7	0	76	2(2.6)	83	2(2.4)
CLcr ^{c)} (mL/min)	20 以上 50 未満		46	0	13	0	59	0
	50 以上 80 未満		153	1(0.7)	386	11(2.8)	539	12(2.2)
	80 以上		138	1(0.7)	840	39(4.6)	978	40(4.1)
	不明		0	0	6	0	6	0
基礎疾患・合併症	なし		46	0	1074	42(3.9)	1120	42(3.8)
	あり		291	2(0.7)	171	8(4.7)	462	10(2.2)
糖尿病合併症	なし		283	2(0.7)	1210	49(4.0)	1493	51(3.4)
	あり		54	0	35	1(2.9)	89	1(1.1)
腎関連合併症	なし		305	2(0.7)	1227	50(4.1)	1532	52(3.4)
	あり		32	0	18	0	50	0
肝関連合併症	なし		317	2(0.6)	1239	50(4.0)	1556	52(3.3)
	あり		20	0	6	0	26	0
心関連合併症	なし		301	2(0.7)	1230	48(3.9)	1531	50(3.3)
	あり		36	0	15	2(13.3)	51	2(3.9)
合併症重症度	軽症		248	2(0.8)	97	6(6.2)	345	8(2.3)
	中等症		43	0	74	2(2.7)	117	2(1.7)
併用薬	なし		38	0	766	28(3.7)	804	28(3.5)
	あり		299	2(0.7)	479	22(4.6)	778	24(3.1)
NSAIDs 併用 ^{d)}	なし		303	2(0.7)	1241	50(4.0)	1544	52(3.4)
	あり		34	0	4	0	38	0
ワルファリン併用	なし		329	2(0.6)	1242	50(4.0)	1571	52(3.3)
	あり		8	0	3	0	11	0
シメチジン併用	なし		333	1(0.3)	1245	50(4.0)	1578	51(3.2)
	あり		4	1(25.0)	0	0	4	1(25.0)
スルホニルウレア 剤併用	なし		318	2(0.6)	1235	49(4.0)	1553	51(3.3)
	あり		19	0	10	1(10.0)	29	1(3.4)
インスリン併用	なし		331	2(0.6)	1232	50(4.1)	1563	52(3.3)
	あり		6	0	13	0	19	0
対象疾患	呼吸器感染症	市中肺炎	107	1(0.9)	423	25(5.9)	530	26(4.9)
		慢性呼吸器病変の 二次感染	31	0	460	14(3.0)	491	14(2.9)
		急性気管支炎	14	0	— ^{e)}	— ^{e)}	14	0
	尿路感染症	単純性尿路感染症	— ^{f)}	— ^{f)}	329	10(3.0)	329	10(3.0)
		複雑性尿路感染症	185	1(0.5)	33	1(3.0)	218	2(0.9)

a : MedDRA/J V.10.0、基本語 b : 中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 c : Cockcroft 法 d : プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く） e : 中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。 f : 日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

付表 2.7.4-67 好酸球数増加^{a)}または好酸球百分率増加^{a)}の副作用発現被験者の背景情報

<感染症被験者（全体）>

被験者背景			日本（337 名）		中国（1245 名）		合計（1582 名）	
			評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)	評価被 験者数	発現被 験者数(%)
性別	男		181	6(3.3)	540	2(0.4)	721	8(1.1)
	女		156	6(3.8)	705	5(0.7)	861	11(1.3)
年齢 (歳)	65 未満		138	8(5.8)	1074	7(0.7)	1212	15(1.2)
	65 以上 75 未満		97	2(2.1)	171	0	268	2(0.7)
	75 以上 80 未満		57	1(1.8)	— ^{b)}	— ^{b)}	57	1(1.8)
	80 以上		45	1(2.2)	— ^{b)}	— ^{b)}	45	1(2.2)
体重 (kg)	40 未満		11	1(9.1)	1	0	12	1(8.3)
	40 以上 60 未満		198	9(4.5)	574	3(0.5)	772	12(1.6)
	60 以上 80 未満		121	2(1.7)	594	4(0.7)	715	6(0.8)
	80 以上		7	0	76	0	83	0
CLcr ^{c)} (mL/min)	20 以上 50 未満		46	1(2.2)	13	1(7.7)	59	2(3.4)
	50 以上 80 未満		153	4(2.6)	386	1(0.3)	539	5(0.9)
	80 以上		138	7(5.1)	840	5(0.6)	978	12(1.2)
	不明		0	0	6	0	6	0
基礎疾患・合併症	なし		46	3(6.5)	1074	6(0.6)	1120	9(0.8)
	あり		291	9(3.1)	171	1(0.6)	462	10(2.2)
糖尿病合併症	なし		283	11(3.9)	1210	7(0.6)	1493	18(1.2)
	あり		54	1(1.9)	35	0	89	1(1.1)
腎関連合併症	なし		305	11(3.6)	1227	7(0.6)	1532	18(1.2)
	あり		32	1(3.1)	18	0	50	1(2.0)
肝関連合併症	なし		317	12(3.8)	1239	7(0.6)	1556	19(1.2)
	あり		20	0	6	0	26	0
心関連合併症	なし		301	12(4.0)	1230	7(0.6)	1531	19(1.2)
	あり		36	0	15	0	51	0
合併症重症度	軽症		248	6(2.4)	97	0	345	6(1.7)
	中等症		43	3(7.0)	74	1(1.4)	117	4(3.4)
併用薬	なし		38	2(5.3)	766	4(0.5)	804	6(0.7)
	あり		299	10(3.3)	479	3(0.6)	778	13(1.7)
NSAIDs 併用 ^{d)}	なし		303	10(3.3)	1241	7(0.6)	1544	17(1.1)
	あり		34	2(5.9)	4	0	38	2(5.3)
ワルファリン併用	なし		329	12(3.6)	1242	7(0.6)	1571	19(1.2)
	あり		8	0	3	0	11	0
シメチジン併用	なし		333	12(3.6)	1245	7(0.6)	1578	19(1.2)
	あり		4	0	0	0	4	0
スルホニルウレア 剤併用	なし		318	12(3.8)	1235	7(0.6)	1553	19(1.2)
	あり		19	0	10	0	29	0
インスリン併用	なし		331	12(3.6)	1232	7(0.6)	1563	19(1.2)
	あり		6	0	13	0	19	0
対象疾患	呼吸器感染症	市中肺炎	107	7(6.5)	423	3(0.7)	530	10(1.9)
		慢性呼吸器病変の 二次感染	31	4(12.9)	460	4(0.9)	491	8(1.6)
		急性気管支炎	14	0	— ^{e)}	— ^{e)}	14	0
	尿路感染症	単純性尿路感染症	— ^{f)}	— ^{f)}	329	0	329	0
		複雑性尿路感染症	185	1(0.5)	33	0	218	1(0.5)

a : MedDRA/J V.10.0、基本語 b : 中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 c : Cockcroft 法 d : プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く） e : 中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。 f : 日本 UTI 第 III 相試験では単純性尿路感染症は対象としなかった。

付表 2.7.4-68 バイタルサインの投与前後の変化<非感染症被験者> (1/4)

			統計量	投与前	投与後	差	比
脈拍数(拍/分)	全体	日本	n	118	118	118	118
			mean ± SD	55.5 ± 7.4	55.8 ± 6.8	0.2 ± 6.3	1.01 ± 0.12
			median	55	55.5	0	1.00
			min,max	41,82	41,74	-15,24	0.78,1.55
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	58.3 ± 6.5	57.2 ± 6.3	-1.1 ± 5.1	0.98 ± 0.08
			median	60	57.5	-1	0.98
			min,max	42,72	42,70	-14,9	0.81,1.16
		計	n	154	154	154	154
			mean ± SD	56.2 ± 7.3	56.1 ± 6.7	-0.1 ± 6.1	1.01 ± 0.11
			median	56	56	0	1.00
			min,max	41,82	41,74	-15,24	0.78,1.55
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	54.8 ± 7.5	54.9 ± 6.5	0.1 ± 6.8	1.01 ± 0.13
			median	55	54	0	1.00
			min,max	41,82	41,74	-15,24	0.78,1.55
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	58.3 ± 6.5	57.2 ± 6.3	-1.1 ± 5.1	0.98 ± 0.08
			median	60	57.5	-1	0.98
			min,max	42,72	42,70	-14,9	0.81,1.16
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	55.8 ± 7.4	55.5 ± 6.5	-0.3 ± 6.4	1.00 ± 0.12
			median	55	55	-1	0.99
			min,max	41,82	41,74	-15,24	0.78,1.55
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	23
			mean ± SD	58.6±6.4	59.6±6.7	1.0±3.8	1.02±0.07
			median	58	60	0	1.00
			min,max	48,72	43,69	-6,7	0.90,1.12

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-68 バイタルサインの投与前後の変化<非感染症被験者> (2/4)

			統計量	投与前	投与後	差	比
収縮期血圧(mmHg)	全体	日本	n	118	118	118	118
			mean ± SD	113.3 ± 18.0	111.1 ± 15.2	-2.2 ± 8.4	0.98 ± 0.06
			median	109	108	-2	0.98
			min,max	91,201	91,188	-53,18	0.74,1.17
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	108.2 ± 10.1	104.4 ± 9.3	-3.8 ± 7.3	0.97 ± 0.07
			median	109	105	-4.5	0.96
			min,max	92,130	90,130	-15,14	0.86,1.15
		計	n	154	154	154	154
			mean ± SD	112.1 ± 16.6	109.5 ± 14.3	-2.6 ± 8.1	0.98 ± 0.06
			median	109	106.5	-2.5	0.98
			min,max	91,201	90,188	-53,18	0.74,1.17
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	107.8 ± 8.5	106.4 ± 8.4	-1.3 ± 6.4	0.99 ± 0.06
			median	108	106	-2	0.98
			min,max	91,133	91,127	-22,12	0.83,1.11
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	108.2 ± 10.1	104.4 ± 9.3	-3.8 ± 7.3	0.97 ± 0.07
			median	109	105	-4.5	0.96
			min,max	92,130	90,130	-15,14	0.86,1.15
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	107.9 ± 8.9	105.9 ± 8.7	-2.0 ± 6.7	0.98 ± 0.06
			median	108	105	-2	0.98
			min,max	91,133	90,130	-22,14	0.83,1.15
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	23
			mean ± SD	136.0 ± 27.2	130.3 ± 21.3	-5.7 ± 13.5	0.97 ± 0.08
			median	132	126	-3	0.97
			min,max	106,201	103,188	-53,18	0.74,1.17

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-68 バイタルサインの投与前後の変化<非感染症被験者> (3/4)

			統計量	投与前	投与後	差	比
拡張期血圧(mmHg)	全体	日本	n	118	118	118	118
			mean ± SD	61.3 ± 10.1	60.1 ± 9.4	-1.2 ± 6.8	0.99 ± 0.11
			median	59	59	-1	0.98
			min,max	44,100	40,89	-19,16	0.68,1.33
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	69.8 ± 8.3	67.6 ± 7.3	-2.1 ± 8.0	0.98 ± 0.11
			median	70	70	0	1.00
			min,max	55,85	50,85	-20,13	0.71,1.21
		計	n	154	154	154	154
			mean ± SD	63.2 ± 10.3	61.9 ± 9.5	-1.4 ± 7.1	0.99 ± 0.11
			median	61	61	-1	0.98
			min,max	44,100	40,89	-20,16	0.68,1.33
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	57.9 ± 6.3	57.2 ± 7.1	-0.7 ± 6.7	0.99 ± 0.12
			median	58	57	-1	0.98
			min,max	44,79	40,77	-19,16	0.68,1.33
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	69.8 ± 8.3	67.6 ± 7.3	-2.1 ± 8.0	0.98 ± 0.11
			median	70	70	0	1.00
			min,max	55,85	50,85	-20,13	0.71,1.21
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	61.2 ± 8.7	60.1 ± 8.5	-1.1 ± 7.0	0.99 ± 0.12
			median	60	60	-1	0.98
			min,max	44,85	40,85	-20,16	0.68,1.33
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	23
			mean ± SD	75.1 ± 10.9	72.0 ± 8.4	-3.1 ± 7.3	0.97 ± 0.09
			median	74	71	-4	0.95
			min,max	60,100	54,89	-19,11	0.81,1.16

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-68 バイタルサインの投与前後の変化<非感染症被験者> (4/4)

			統計量	投与前	投与後	差	比
体温(°C)	全体	日本	n	118	118	118	118
			mean ± SD	36.31 ± 0.36	36.27 ± 0.38	-0.04 ± 0.40	1.00 ± 0.01
			median	36.3	36.3	0.0	1.00
			min,max	35.4,36.9	35.0,37.0	-1.0,1.0	0.97,1.03
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	36.01 ± 0.27	36.09 ± 0.30	0.09 ± 0.35	1.00 ± 0.01
			median	36.0	36.1	0.1	1.00
			min,max	35.5,36.5	35.4,36.9	-0.6,1.0	0.98,1.03
		計	n	154	154	154	154
			mean ± SD	36.24 ± 0.37	36.23 ± 0.37	-0.01 ± 0.39	1.00 ± 0.01
			median	36.2	36.2	0.0	1.00
			min,max	35.4,36.9	35.0,37.0	-1.0,1.0	0.97,1.03
	健康成人	日本	n	95	95	95	95
			mean ± SD	36.35 ± 0.35	36.31 ± 0.35	-0.05 ± 0.39	1.00 ± 0.01
			median	36.4	36.3	0.0	1.00
			min,max	35.7,36.9	35.5,37.0	-1.0,1.0	0.97,1.03
		中国	n	36	36	36	36
			mean ± SD	36.01 ± 0.27	36.09 ± 0.30	0.09 ± 0.35	1.00 ± 0.01
			median	36.0	36.1	0.1	1.00
			min,max	35.5,36.5	35.4,36.9	-0.6,1.0	0.98,1.03
		計	n	131	131	131	131
			mean ± SD	36.26 ± 0.36	36.25 ± 0.35	-0.01 ± 0.38	1.00 ± 0.01
			median	36.2	36.2	0.0	1.00
			min,max	35.5,36.9	35.4,37.0	-1.0,1.0	0.97,1.03
	低下腎機能者	日本 ^{a)}	n	23	23	23	23
			mean ± SD	36.16 ± 0.40	36.12 ± 0.47	-0.03 ± 0.45	1.00 ± 0.01
			median	36.2	36.2	0.0	1.00
			min,max	35.4,36.8	35.0,36.8	-0.8,0.9	0.98,1.03

a : CLcr 正常者を含む。

付表 2.7.4-69 ワルファリン併用被験者における有害事象および副作用発現状況

<感染症被験者（全体）>

器官別大分類 ^{a)}	有害事象			副作用		
	日本 (8名)	中国 (3名)	計 (11名)	日本 (8名)	中国 (3名)	計 (11名)
基本語 ^{a)}	4(50.0)	1(33.3)	5(45.5)	2(25.0)	1(33.3)	3(27.3)
神経系障害	2(25.0)	1(33.3)	3(27.3)	2(25.0)	1(33.3)	3(27.3)
浮動性めまい	1(12.5)	1(33.3)	2(18.2)	1(12.5)	1(33.3)	2(18.2)
感覚鈍麻	1(12.5)	0	1(9.1)	1(12.5)	0	1(9.1)
睡眠の質低下	0	1(33.3)	1(9.1)	0	1(33.3)	1(9.1)
胃腸障害	1(12.5)	0	1(9.1)	0	0	0
下痢	1(12.5)	0	1(9.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1(12.5)	0	1(9.1)	0	0	0
発疹	1(12.5)	0	1(9.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1(12.5)	0	1(9.1)	0	0	0
筋力低下	1(12.5)	0	1(9.1)	0	0	0
腎および尿路障害	1(12.5)	0	1(9.1)	1(12.5)	0	1(9.1)
頻尿	1(12.5)	0	1(9.1)	1(12.5)	0	1(9.1)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-70 シメチジン併用被験者における有害事象および副作用発現状況

<感染症被験者（全体）>

器官別大分類 ^{a)}	有害事象			副作用		
	日本 (4名)	中国 (0名)	計 (4名)	日本 (4名)	中国 (0名)	計 (4名)
基本語 ^{a)}	3(75.0)	— ^{b)}	3(75.0)	2(50.0)	— ^{b)}	2(50.0)
感染症および寄生虫症	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	0	— ^{b)}	0
鼻咽頭炎	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	0	— ^{b)}	0
神経系障害	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)
感覚鈍麻	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)
皮膚および皮下組織障害	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	0	— ^{b)}	0
皮下出血	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	0	— ^{b)}	0
筋骨格系および結合組織障害	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	0	— ^{b)}	0
筋力低下	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	0	— ^{b)}	0
腎および尿路障害	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)
頻尿	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)
全身障害および投与局所様態	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	0	— ^{b)}	0
倦怠感	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	0	— ^{b)}	0
臨床検査	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)
白血球数減少	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)	1(25.0)	— ^{b)}	1(25.0)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : 安全性解析対象集団にシメチジンを併用した中国感染症被験者はいなかった。

付表 2.7.4-71 スルホニルウレア剤併用被験者における有害事象および副作用発現状況

<感染症被験者（全体）>

器官別大分類 ^{a)}	有害事象			副作用		
	日本 (19 名)	中国 (10 名)	計 (29 名)	日本 (19 名)	中国 (10 名)	計 (29 名)
基本語 ^{a)}	7(36.8)	5(50.0)	12(41.4)	4(21.1)	5(50.0)	9(31.0)
代謝および栄養障害	0	1(10.0)	1(3.4)	0	1(10.0)	1(3.4)
食欲不振	0	1(10.0)	1(3.4)	0	1(10.0)	1(3.4)
神経系障害	1(5.3)	1(10.0)	2(6.9)	1(5.3)	1(10.0)	2(6.9)
頭痛	0	1(10.0)	1(3.4)	0	1(10.0)	1(3.4)
感覚鈍麻	1(5.3)	0	1(3.4)	1(5.3)	0	1(3.4)
心臓障害	0	1(10.0)	1(3.4)	0	1(10.0)	1(3.4)
徐脈	0	1(10.0)	1(3.4)	0	1(10.0)	1(3.4)
胃腸障害	1(5.3)	1(10.0)	2(6.9)	1(5.3)	1(10.0)	2(6.9)
下痢	1(5.3)	0	1(3.4)	1(5.3)	0	1(3.4)
悪心	0	1(10.0)	1(3.4)	0	1(10.0)	1(3.4)
嘔吐	0	1(10.0)	1(3.4)	0	1(10.0)	1(3.4)
筋骨格系および結合組織障害	2(10.5)	0	2(6.9)	0	0	0
背部痛	1(5.3)	0	1(3.4)	0	0	0
筋力低下	1(5.3)	0	1(3.4)	0	0	0
腎および尿路障害	1(5.3)	0	1(3.4)	1(5.3)	0	1(3.4)
頻尿	1(5.3)	0	1(3.4)	1(5.3)	0	1(3.4)
全身障害および投与局所様態	1(5.3)	1(10.0)	2(6.9)	1(5.3)	1(10.0)	2(6.9)
無力症	0	1(10.0)	1(3.4)	0	1(10.0)	1(3.4)
末梢性浮腫	1(5.3)	1(10.0)	2(6.9)	1(5.3)	1(10.0)	2(6.9)
臨床検査	3(15.8)	3(30.0)	6(20.7)	1(5.3)	3(30.0)	4(13.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(5.3)	0	1(3.4)	1(5.3)	0	1(3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(5.3)	0	1(3.4)	1(5.3)	0	1(3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(5.3)	0	1(3.4)	1(5.3)	0	1(3.4)
血中クレアチニン増加	0	1(10.0)	1(3.4)	0	1(10.0)	1(3.4)
血中ブドウ糖増加	1(5.3)	— ^{b)}	— ^{b)}	0	— ^{b)}	— ^{b)}
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(10.0)	1(3.4)	0	1(10.0)	1(3.4)
好酸球数増加	1(5.3)	0	1(3.4)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(5.3)	0	1(3.4)	1(5.3)	0	1(3.4)
尿中ブドウ糖陽性	1(5.3)	0	1(3.4)	0	0	0
白血球数減少	0	1(10.0)	1(3.4)	0	1(10.0)	1(3.4)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : 中国第 III 相試験では血中ブドウ糖は検査項目として設定しなかった。

付表 2.7.4-72 インスリン併用被験者における有害事象および副作用発現状況

<感染症被験者（全体）>

器官別大分類 ^{a)}	有害事象			副作用		
	日本 (6名)	中国 (13名)	計 (19名)	日本 (6名)	中国 (13名)	計 (19名)
基本語 ^{a)}	2(33.3)	3(23.1)	5(26.3)	0	2(15.4)	2(10.5)
胃腸障害	1(16.7)	1(7.7)	2(10.5)	0	1(7.7)	1(5.3)
便秘	1(16.7)	0	1(5.3)	0	0	0
悪心	0	1(7.7)	1(5.3)	0	1(7.7)	1(5.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	1(7.7)	1(5.3)	0	0	0
筋痛	0	1(7.7)	1(5.3)	0	0	0
臨床検査	1(16.7)	1(7.7)	2(10.5)	0	1(7.7)	1(5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(7.7)	1(5.3)	0	1(7.7)	1(5.3)
尿中ブドウ糖陽性	1(16.7)	0	1(5.3)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1(7.7)	1(5.3)	0	1(7.7)	1(5.3)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0

付表 2.7.4-73 薬物動態解析対象集団の背景因子別薬物動態パラメータ (1/5)

被験者背景			C _{max} (µg/mL)			C _{24h} (µg/mL)			AUC _{0-24h} (µg・h/mL)		
			日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)	日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)	日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)
性											
男	n	78	103	181	78	103	181	78	103	181	
	mean ± SD	6.05±2.19	4.88±0.94	5.38±1.70	1.19±1.08	0.81±0.68	0.98±0.89	76.8±37.0	58.3±17.1	66.3±28.9	
	median	5.72	4.93	5.07	0.85	0.60	0.67	65.4	55.0	58.0	
	min,max	2.44,12.5	3.16,7.13	2.44,12.5	0.29,5.75	0.16,4.31	0.16,5.75	35.0,216	31.1,128	31.1,216	
女	n	73	61	134	73	61	134	73	61	134	
	mean ± SD	6.67±1.83	5.57±1.03	6.16±1.61	0.91±0.78	0.64±0.40	0.79±0.65	74.8±29.7	60.1±15.1	68.1±25.2	
	median	6.40	5.70	6.03	0.68	0.49	0.60	64.0	56.0	60.7	
	min,max	2.76,11.8	3.31,7.43	2.76,11.8	0.12,5.71	0.17,2.12	0.12,5.71	38.7,216	35.2,103	35.2,216	
年齢(歳)											
65 未満	n	96	140	236	96	140	236	96	140	236	
	mean ± SD	5.55±1.50	5.07±1.02	5.27±1.26	0.68±0.39	0.65±0.47	0.66±0.44	60.7±17.0	56.2±14.3	58.1±15.6	
	median	5.46	5.08	5.16	0.60	0.51	0.54	57.6	53.2	55.2	
	min,max	2.76,9.21	3.16,7.38	2.76,9.21	0.12,2.26	0.16,3.63	0.12,3.63	38.7,126	31.1,103	31.1,126	
65 以上 75 未満	n	32	24	56	32	24	56	32	24	56	
	mean ± SD	6.78±1.81	5.49±1.01	6.23±1.64	1.23±0.80	1.33±0.87	1.28±0.82	84.8±24.6	75.1±18.7	80.7±22.6	
	median	6.64	5.22	6.14	1.09	1.15	1.10	80.2	73.0	78.3	
	min,max	2.44,10.7	3.18,7.43	2.44,10.7	0.37,4.55	0.47,4.31	0.37,4.55	35.0,147	41.7,128	35.0,147	
75 以上 80 未満	n	11	— ^{a)}	11	11	— ^{a)}	11	11	— ^{a)}	11	
	mean ± SD	9.32 ± 1.84	— ^{a)}	9.32 ± 1.84	2.32 ± 1.46	— ^{a)}	2.32 ± 1.46	128 ± 42.0	— ^{a)}	128 ± 42.0	
	median	9.54	— ^{a)}	9.54	1.81	— ^{a)}	1.81	120	— ^{a)}	120	
	min,max	6.20,12.5	— ^{a)}	6.20,12.5	0.61,5.75	— ^{a)}	0.61,5.75	76.4,216	— ^{a)}	76.4,216	
80 以上	n	12	— ^{a)}	12	12	— ^{a)}	12	12	— ^{a)}	12	
	mean ± SD	8.85 ± 1.81	— ^{a)}	8.85 ± 1.81	2.38 ± 1.59	— ^{a)}	2.38 ± 1.59	125 ± 44.3	— ^{a)}	125 ± 44.3	
	median	8.30	— ^{a)}	8.30	1.79	— ^{a)}	1.79	107	— ^{a)}	107	
	min,max	6.23,12.0	— ^{a)}	6.23,12.0	1.11,5.71	— ^{a)}	1.11,5.71	89.7,216	— ^{a)}	89.7,216	
体重(kg)											
40 未満	n	7	1	8	7	1	8	7	1	8	
	mean ± SD	9.25 ± 2.17	7.13	8.98 ± 2.15	1.59 ± 0.66	0.96	1.51 ± 0.65	115 ± 29.0	85.2	111 ± 28.8	
	median	9.11	—	9.03	1.62	—	1.49	117	—	116	
	min,max	5.02,11.7	—	5.02,11.7	0.46,2.57	—	0.46,2.57	57.5,154	—	57.5,154	
40 以上 60 未満	n	96	74	170	96	74	170	96	74	170	
	mean±SD	6.81±1.76	5.67±0.96	6.31±1.57	1.07±1.01	0.81±0.71	0.96±0.90	79.6±33.3	64.2±16.6	72.9±28.3	
	median	6.51	5.74	6.17	0.70	0.54	0.67	67.0	61.0	64.3	
	min,max	2.76,12.0	3.42,7.43	2.76,12.0	0.12,5.71	0.17,4.31	0.12,5.71	39.1,216	39.7,128	39.1,216	

a：中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。

付表 2.7.4-73 薬物動態解析対象集団の背景因子別薬物動態パラメータ (2/5)

被験者背景		C _{max} (μg/mL)			C _{24h} (μg/mL)			AUC _{0-24h} (μg・h/mL)			
		日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)	日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)	日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)	
体重(kg) (続き)											
60 以上 80 未満	n	45	79	124	45	79	124	45	79	124	
		mean±SD	5.10±1.70	4.78±0.79	4.90±1.20	0.97±0.88	0.71±0.49	0.80±0.66	63.9±28.8	55.5±14.7	58.5±21.2
		median	5.05	4.89	4.91	0.74	0.58	0.64	55.9	52.7	53.4
		min,max	2.44,12.5	3.16,6.70	2.44,12.5	0.28,5.75	0.16,2.48	0.16,5.75	35.0,216	33.7,102	33.7,216
	80 以上	n	3	10	13	3	10	13	3	10	13
		mean±SD	3.51±0.99	3.72±0.41	3.67±0.54	0.57±0.04	0.62±0.41	0.61±0.36	43.8±6.57	45.5±10.8	45.2±9.76
		median	2.96	3.66	3.60	0.55	0.47	0.55	40.2	42.5	41.7
		min,max	2.92,4.66	3.18,4.40	2.92,4.66	0.55,0.61	0.22,1.57	0.22,1.57	39.9,51.4	31.1,64.4	31.1,64.4
Ccr ^{b)} (mL/min)											
20 以上 50 未満	n	13	0	13	13	0	13	13	0	13	
		mean±SD	9.98±1.82	—	9.98±1.82	3.25±1.50	—	3.25±1.50	153±40.4	—	153±40.4
		median	10.0	—	10.0	2.76	—	2.76	147	—	147
		min,max	6.20,12.5	—	6.20,12.5	1.62,5.75	—	1.62,5.75	93.5,216	—	93.5,216
	50 以上 80 未満	n	51	45	96	51	45	96	51	45	96
		mean±SD	6.96±1.59	5.56±0.96	6.30±1.50	1.25±0.63	1.25±0.79	1.25±0.71	86.1±20.3	74.2±16.4	80.5±19.4
		median	7.08	5.56	6.17	1.14	1.03	1.10	84.1	72.4	79.7
		min,max	4.24,10.7	3.52,7.43	3.52,10.7	0.37,4.55	0.47,4.31	0.37,4.55	55.7,142	51.7,128	51.7,142
	80 以上	n	87	118	205	87	118	205	87	118	205
		mean±SD	5.45±1.51	4.98±1.00	5.18±1.26	0.61±0.32	0.55±0.34	0.58±0.33	58.3±14.9	53.1±12.2	55.3±13.6
		median	5.47	5.00	5.14	0.55	0.47	0.49	57.0	51.1	53.0
		min,max	2.44,9.22	3.16,7.38	2.44,9.22	0.12,2.26	0.16,2.21	0.12,2.26	35.0,126	31.1,103	31.1,126
基礎疾患・合併症											
なし	n	46	148	194	46	148	194	46	148	194	
		mean±SD	5.66±1.49	5.14±1.01	5.26±1.16	0.70±0.42	0.72±0.59	0.71±0.55	61.6±17.2	58.2±16.1	59.0±16.4
		median	5.31	5.13	5.16	0.59	0.53	0.54	57.9	55.0	56.0
		min,max	2.82,9.21	3.18,7.38	2.82,9.21	0.28,2.26	0.16,4.31	0.16,4.31	40.8,126	31.1,128	31.1,128
	あり	n	105	16	121	105	16	121	105	16	121
		mean±SD	6.65±2.18	5.10±1.22	6.44±2.14	1.21±1.07	1.04±0.57	1.19±1.02	82.1±37.0	65.9±17.8	80.0±35.4
		median	6.38	5.04	6.25	0.87	0.94	0.88	75.5	64.6	69.6
		min,max	2.44,12.5	3.16,7.43	2.44,12.5	0.12,5.75	0.37,2.18	0.12,5.75	35.0,216	41.7,93.6	35.0,216
糖尿病	なし	n	134	160	294	134	160	294	134	160	294
		mean±SD	6.30±1.93	5.15±1.03	5.67±1.61	1.01±0.90	0.74±0.59	0.86±0.76	74.5±31.6	58.9±16.3	66.0±25.6
		median	6.01	5.14	5.41	0.71	0.55	0.64	64.1	55.5	58.8
		min,max	2.76,12.0	3.16,7.43	2.76,12.0	0.12,5.71	0.16,4.31	0.12,5.71	38.7,216	31.1,128	31.1,216

b : Cockcroft 法

付表 2.7.4-73 薬物動態解析対象集団の背景因子別薬物動態パラメータ (3/5)

被験者背景				C _{max} (µg/mL)			C _{24h} (µg/mL)			AUC _{0-24h} (µg·h/mL)		
				日本 (151名)	中国 (164名)	計 (315名)	日本 (151名)	中国 (164名)	計 (315名)	日本 (151名)	中国 (164名)	計 (315名)
基礎疾患・合併症 (続き)												
糖尿病 (続き)	あり	n		17	4	21	17	4	21	17	4	21
		mean ± SD		6.68 ± 2.80	4.61 ± 0.74	6.29 ± 2.65	1.37 ± 1.30	1.18 ± 0.84	1.34 ± 1.21	86.4 ± 46.3	63.4 ± 19.4	82.0 ± 43.1
		median		6.73	4.94	5.19	0.98	1.09	0.98	79.0	58.9	69.6
		min,max		2.44,12.5	3.51,5.06	2.44,12.5	0.42,5.75	0.37,2.18	0.37,5.75	35.0,216	45.7,90.1	35.0,216
	腎関連合併症	なし	n		147	164	311	147	164	311	147	164
			mean ± SD		6.27 ± 1.95	5.13 ± 1.03	5.67 ± 1.63	0.99 ± 0.79	0.75 ± 0.59	0.86 ± 0.70	73.8 ± 29.7	59.0 ± 16.4
			median		5.97	5.11	5.33	0.71	0.56	0.64	64.2	55.5
			min,max		2.44,12.0	3.16,7.43	2.44,12.0	0.12,5.58	0.16,4.31	0.12,5.58	35.0,214	31.1,128
		あり	n		4	0	4	4	0	4	4	0
			mean ± SD		9.33 ± 3.27	-	9.33 ± 3.27	3.55 ± 2.54	-	3.55 ± 2.54	151 ± 75.2	-
			median		9.32	-	9.32	3.74	-	3.74	155	-
			min,max		6.20,12.5	-	6.20,12.5	0.97,5.75	-	0.97,5.75	79.4,216	-
	肝関連合併症	なし	n		144	161	305	144	161	305	144	161
			mean ± SD		6.31 ± 1.91	5.13 ± 1.03	5.69 ± 1.62	1.02 ± 0.88	0.75 ± 0.60	0.88 ± 0.75	74.7 ± 31.0	59.0 ± 16.5
			median		6.06	5.10	5.38	0.72	0.56	0.65	64.7	55.4
			min,max		2.76,12.0	3.16,7.43	2.76,12.0	0.12,5.71	0.16,4.31	0.12,5.71	38.7,216	31.1,128
		あり	n		7	3	10	7	3	10	7	3
			mean ± SD		7.06 ± 4.01	5.28 ± 0.98	6.53 ± 3.42	1.84 ± 1.92	0.65 ± 0.31	1.48 ± 1.67	98.9 ± 67.7	58.0 ± 9.39
			median		6.37	5.46	5.81	0.76	0.53	0.73	69.6	58.8
			min,max		2.44,12.5	4.22,6.16	2.44,12.5	0.42,5.75	0.42,1.00	0.42,5.75	35.0,216	48.2,66.9
心関連合併症	なし	n		139	162	301	139	162	301	139	162	301
		mean ± SD		6.14 ± 1.89	5.13 ± 1.03	5.60 ± 1.57	0.94 ± 0.78	0.73 ± 0.58	0.83 ± 0.69	71.5 ± 28.4	58.6 ± 16.1	64.6 ± 23.5
		median		5.92	5.11	5.29	0.69	0.55	0.62	62.9	55.2	58.3
		min,max		2.44,11.8	3.16,7.43	2.44,11.8	0.12,5.71	0.16,4.31	0.12,5.71	35.0,216	31.1,128	31.1,216
	あり	n		12	2	14	12	2	14	12	2	14
		mean ± SD		8.70 ± 2.32	5.52 ± 0.66	8.24 ± 2.44	2.38 ± 1.63	2.03 ± 0.21	2.33 ± 1.51	126 ± 47.8	89.8 ± 0.37	121 ± 45.9
		median		8.80	5.52	8.60	1.91	2.03	1.94	121	89.8	116
		min,max		4.97,12.5	5.06,5.99	4.97,12.5	0.88,5.75	1.88,2.18	0.88,5.75	64.4,216	89.6,90.1	64.4,216
合併症重症度	軽症	n		77	9	86	77	9	86	77	9	86
		mean ± SD		6.43 ± 2.00	5.44 ± 1.33	6.33 ± 1.95	1.12 ± 1.08	0.88 ± 0.39	1.10 ± 1.03	77.8 ± 35.8	65.3 ± 17.4	76.5 ± 34.5
		median		6.30	5.46	6.27	0.73	0.89	0.73	65.7	64.8	65.7
		min,max		2.76,12.0	3.22,7.43	2.76,12.0	0.12,5.71	0.42,1.41	0.12,5.71	38.7,216	41.7,93.6	38.7,216
	中等症	n		28	7	35	28	7	35	28	7	35
		mean ± SD		7.25 ± 2.56	4.66 ± 0.98	6.73 ± 2.55	1.46 ± 1.05	1.25 ± 0.71	1.41 ± 0.98	93.9 ± 38.2	66.6 ± 19.7	88.5 ± 36.8
		median		7.21	5.01	6.20	1.32	1.55	1.34	88.3	64.4	81.8
		min,max		2.44,12.5	3.16,5.99	2.44,12.5	0.42,5.75	0.37,2.18	0.37,5.75	35.0,216	44.5,90.1	35.0,216

付表 2.7.4-73 薬物動態解析対象集団の背景因子別薬物動態パラメータ (4/5)

被験者背景			C _{max} (µg/mL)			C _{24h} (µg/mL)			AUC _{0-24h} (µg·h/mL)		
			日本 (151名)	中国 (164名)	計 (315名)	日本 (151名)	中国 (164名)	計 (315名)	日本 (151名)	中国 (164名)	計 (315名)
併用薬											
c	なし	n	16	92	108	16	92	108	16	92	108
		mean ± SD	6.30 ± 1.46	5.08 ± 0.99	5.26 ± 1.15	0.71 ± 0.32	0.70 ± 0.57	0.70 ± 0.54	67.4 ± 15.4	57.7 ± 16.1	59.1 ± 16.3
		median	6.05	5.11	5.15	0.64	0.54	0.56	62.8	54.7	56.6
		min,max	3.50,8.48	3.18,7.38	3.18,8.48	0.38,1.47	0.17,4.31	0.17,4.31	46.5,102	31.1,128	31.1,128
	あり	n	135	72	207	135	72	207	135	72	207
		mean ± SD	6.35 ± 2.10	5.20 ± 1.07	5.95 ± 1.89	1.10 ± 1.00	0.82 ± 0.63	1.00 ± 0.89	76.8 ± 35.0	60.6 ± 16.7	71.2 ± 30.9
		median	6.07	5.11	5.73	0.74	0.58	0.70	65.6	56.3	62.4
		min,max	2.44,12.5	3.16,7.43	2.44,12.5	0.12,5.75	0.16,3.63	0.12,5.75	35.0,216	33.7,93.6	33.7,216
	NSAIDs併用 ^c	なし	n	127	163	290	127	163	290	127	163
			mean ± SD	6.38 ± 1.99	5.13 ± 1.03	5.68 ± 1.65	1.08 ± 0.93	0.75 ± 0.60	0.90 ± 0.78	77.0 ± 32.6	59.1 ± 16.4
			median	6.21	5.10	5.35	0.76	0.56	0.65	66.4	55.6
			min,max	2.44,12.5	3.16,7.43	2.44,12.5	0.26,5.75	0.16,4.31	0.16,5.75	35.0,216	31.1,128
		あり	n	24	1	25	24	1	25	24	1
			mean ± SD	6.15 ± 2.32	5.74	6.13 ± 2.27	0.91 ± 1.08	0.21	0.88 ± 1.07	69.9 ± 38.5	42.7
			median	5.70	-	5.72	0.63	-	0.60	59.1	-
			min,max	3.22,12.0	-	3.22,12.0	0.12,5.58	-	0.12,5.58	39.1,214	-
	ワルファリン併用	なし	n	150	164	314	150	164	314	150	164
			mean ± SD	6.31 ± 1.98	5.13 ± 1.03	5.69 ± 1.66	1.02 ± 0.88	0.75 ± 0.59	0.88 ± 0.75	74.9 ± 31.6	59.0 ± 16.4
			median	6.06	5.11	5.39	0.72	0.56	0.65	64.7	55.5
			min,max	2.44,12.0	3.16,7.43	2.44,12.0	0.12,5.71	0.16,4.31	0.12,5.71	35.0,216	31.1,128
		あり	n	1	0	1	1	0	1	1	0
			mean ± SD	12.5	-	12.5	5.75	-	5.75	216	-
			median	-	-	-	-	-	-	-	-
			min,max	-	-	-	-	-	-	-	-
	シメチジン併用	なし	n	149	164	313	149	164	313	149	164
			mean ± SD	6.28 ± 1.97	5.13 ± 1.03	5.68 ± 1.65	1.01 ± 0.85	0.75 ± 0.59	0.87 ± 0.74	74.3 ± 30.9	59.0 ± 16.4
			median	6.05	5.11	5.38	0.72	0.56	0.65	64.4	55.5
			min,max	2.44,12.0	3.16,7.43	2.44,12.0	0.12,5.71	0.16,4.31	0.12,5.71	35.0,216	31.1,128
		あり	n	2	0	2	2	0	2	2	0
			mean ± SD	11.2 ± 1.79	-	11.2 ± 1.79	4.75 ± 1.41	-	4.75 ± 1.41	190 ± 37.5	-
			median	11.2	-	11.2	4.75	-	4.75	190	-
			min,max	9.97,12.5	-	9.97,12.5	3.76,5.75	-	3.76,5.75	163,216	-

c：プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（外用を除く）

付表 2.7.4-73 薬物動態解析対象集団の背景因子別薬物動態パラメータ (5/5)

被験者背景				C _{max} (μg/mL)			C _{24h} (μg/mL)			AUC _{0-24h} (μg・h/mL)		
				日本 (151名)	中国 (164名)	計 (315名)	日本 (151名)	中国 (164名)	計 (315名)	日本 (151名)	中国 (164名)	計 (315名)
併用薬（続き）												
スルホニルウレア 剤併用	なし	n	148	163	311	148	163	311	148	163	311	
		mean±SD	6.31±1.97	5.13±1.03	5.69±1.66	1.02±0.88	0.74±0.59	0.87±0.75	74.7±31.5	58.8±16.2	66.4±25.9	
		median	6.06	5.13	5.40	0.72	0.56	0.65	64.7	55.4	59.0	
		min,max	2.44,12.0	3.16,7.43	2.44,12.0	0.12,5.71	0.16,4.31	0.12,5.71	35.0,216	31.1,128	31.1,216	
	あり	n	3	1	4	3	1	4	3	1	4	
		mean±SD	8.26±4.62	5.06	7.46±4.10	2.81±2.64	2.18	2.65±2.18	130±84.4	90.1	120±71.8	
		median	8.95	-	7.00	2.06	-	2.12	127	-	109	
		min,max	3.33,12.5	-	3.33,12.5	0.63,5.75	-	0.63,5.75	47.6,216	-	47.6,216	
	インスリン併用	なし	n	150	163	313	150	163	313	150	163	313
			mean±SD	6.35±2.05	5.13±1.03	5.72±1.71	1.06±0.96	0.75±0.60	0.90±0.80	75.9±33.7	59.1±16.4	67.1±27.4
			median	6.06	5.13	5.40	0.72	0.56	0.65	64.7	55.6	59.1
			min,max	2.44,12.5	3.16,7.43	2.44,12.5	0.12,5.75	0.16,4.31	0.12,5.75	35.0,216	31.1,128	31.1,216
		あり	n	1	1	2	1	1	2	1	1	2
			mean±SD	6.37	4.88	5.62±1.05	0.76	0.37	0.57±0.28	69.6	45.7	57.7±16.9
			median	-	-	5.62	-	-	0.57	-	-	57.7
			min,max	-	-	4.88,6.37	-	-	0.37,0.76	-	-	45.7,69.6
対象疾患												
呼吸器 感染症	市中肺炎	n	106	99	205	106	99	205	106	99	205	
		mean±SD	6.35±1.93	5.10±1.09	5.75±1.70	0.95±0.79	0.64±0.44	0.80±0.67	73.5±30.3	56.3±15.7	65.2±25.8	
		median	6.01	5.03	5.44	0.70	0.48	0.60	63.7	52.4	57.5	
		min,max	2.44,11.8	3.21,7.43	2.44,11.8	0.12,5.71	0.16,2.18	0.12,5.71	35.0,216	31.1,103	31.1,216	
	慢性呼吸器病変の二次感染	n	31	65	96	31	65	96	31	65	96	
		mean±SD	6.66±2.15	5.18±0.92	5.66±1.59	1.22±1.01	0.92±0.74	1.02±0.84	82.6±34.9	63.0±16.7	69.3±25.6	
		median	6.40	5.16	5.29	1.01	0.70	0.78	76.8	59.1	61.9	
		min,max	2.81,12.5	3.16,7.38	2.81,12.5	0.43,5.75	0.22,4.31	0.22,5.75	38.7,216	32.4,128	32.4,216	
	急性気管支炎	n	14	0	14	14	0	14	14	0	14	
		mean±SD	5.60±2.53	-	5.60±2.53	1.44±1.66	-	1.44±1.66	78.7±50.9	-	78.7±50.9	
		median	5.29	-	5.29	0.67	-	0.67	54.5	-	54.5	
		min,max	2.76,12.0	-	2.76,12.0	0.35,5.58	-	0.35,5.58	41.3,214	-	41.3,214	

付表 2.7.4-74 薬物動態解析対象集団の被験者背景 (1/2)

被験者背景		日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)
性				
男		78(51.7)	103(62.8)	181(57.5)
女		73(48.3)	61(37.2)	134(42.5)
年齢(歳)				
65 未満		96(63.6)	140(85.4)	236(74.9)
65 以上 75 未満		32(21.2)	24(14.6)	56(17.8)
75 以上 80 未満		11(7.3)	— ^{a)}	11(3.5)
80 以上		12(7.9)	— ^{a)}	12(3.8)
mean±SD		55.2±17.7	43.2±17.2	49.0±18.4
min,max		20,89	18,69	18,89
体重(kg)				
40 未満		7(4.6)	1(0.6)	8(2.5)
40 以上 60 未満		96(63.6)	74(45.1)	170(54.0)
60 以上 80 未満		45(29.8)	79(48.2)	124(39.4)
80 以上		3(2.0)	10(6.1)	13(4.1)
mean±SD		55.7±11.1	60.9±11.1	58.4±11.4
min,max		35.0,102.0	35.0,98.0	35.0,102.0
CLcr ^{b)} (mL/min)				
20 以上 50 未満		13(8.6)	0	13(4.1)
50 以上 80 未満		51(33.8)	45(27.4)	96(30.5)
80 以上		87(57.6)	118(72.0)	205(65.1)
不明		0	6(0.5)	6(0.4)
n		151	163	314
mean±SD		91.4±31.1	99.1±29.2	95.4±30.3
min,max		31.3,175.1	50.1,193.5	31.3,193.5
不明		0	1(0.6)	1(0.3)
基礎疾患・合併症				
なし		46(30.5)	148(90.2)	194(61.6)
あり		105(69.5)	16(9.8)	121(38.4)
糖尿病	なし	134(88.7)	160(97.6)	294(93.3)
	あり	17(11.3)	4(2.4)	21(6.7)
腎関連合併症	なし	147(97.4)	164(100.0)	311(98.7)
	あり	4(2.6)	0	4(1.3)
肝関連合併症	なし	144(95.4)	161(98.2)	305(96.8)
	あり	7(4.6)	3(1.8)	10(3.2)
心関連合併症	なし	139(92.1)	162(98.8)	301(95.6)
	あり	12(7.9)	2(1.2)	14(4.4)

a : 中国第 III 相試験では対象を 70 歳以下に限定した。 b : Cockcroft 法

付表 2.7.4-74 薬物動態解析対象集団の被験者背景 (2/2)

被験者背景		日本 (151 名)	中国 (164 名)	計 (315 名)
基礎疾患・合併症 (続き)				
合併症重症度	軽症	77(51.0)	9(5.5)	86(27.3)
	中等症	28(18.5)	7(4.3)	35(11.1)
	重症	0	0	0
併用薬				
なし		16(10.6)	92(56.1)	108(34.3)
あり		135(89.4)	72(43.9)	207(65.7)
NSAIDs 併用 ^c	なし	127(84.1)	163(99.4)	290(92.1)
	あり	24(15.9)	1(0.6)	25(7.9)
ワルファリン併用	なし	150(99.3)	164(100.0)	314(99.7)
	あり	1(0.7)	0	1(0.3)
シメチジン併用	なし	149(98.7)	164(100.0)	313(99.4)
	あり	2(1.3)	0	2(0.6)
プロベネシド併用	なし	151(100.0)	164(100.0)	315(100.0)
	あり	0	0	0
スルホニルウレア剤併用	なし	148(98.0)	163(99.4)	311(98.7)
	あり	3(2.0)	1(0.6)	4(1.3)
インスリン併用	なし	150(99.3)	163(99.4)	313(99.4)
	あり	1(0.7)	1(0.6)	2(0.6)
対象疾患				
呼吸器感染症	市中肺炎	106(70.2)	99(60.4)	205(65.1)
	慢性呼吸器病変の二次感染	31(20.5)	65(39.6)	96(30.5)
	急性気管支炎	14(9.3)	— ^d	14(4.4)

c : プロピオン酸系およびフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬 (外用を除く) d : 中国第 III 相試験では急性気管支炎は対象としなかった。

付表 2.7.4-75 C_{max} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（1/4）

器官別大分類 ^{a)}	C _{max} 5 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 5 µg/mL以上 10 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 10 µg/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (39名)	中国 (72名)	計 (111名)	日本 (104名)	中国 (92名)	計 (196名)	日本 (8名)	中国 (0名)	計 (8名)
合計	20(51.3)	35(48.6)	55(49.5)	64(61.5)	43(46.7)	107(54.6)	5(62.5)	-	5(62.5)
95%信頼区間 ^{c)}	(35.6, 67.0)	(37.1, 60.2)	(40.2, 58.9)	(52.2, 70.9)	(36.5, 56.9)	(47.6, 61.6)	(29.0, 96.0)	-	(29.0, 96.0)
感染症および寄生虫症	3(7.7)	0	3(2.7)	2(1.9)	4(4.3)	6(3.1)	0	-	0
気管支炎	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
鼻咽頭炎	1(2.6)	0	1(0.9)	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
肺結核	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
扁桃炎	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
結核性胸膜炎	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
上気道感染	0	0	0	0	2(2.2)	2(1.0)	0	-	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
代謝および栄養障害	0	1(1.4)	1(0.9)	1(1.0)	2(2.2)	3(1.5)	0	-	0
食欲不振	0	1(1.4)	1(0.9)	1(1.0)	2(2.2)	3(1.5)	0	-	0
精神障害	2(5.1)	5(6.9)	7(6.3)	4(3.8)	5(5.4)	9(4.6)	0	-	0
激越	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
不快気分	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
不眠症	1(2.6)	4(5.6)	5(4.5)	2(1.9)	5(5.4)	7(3.6)	0	-	0
睡眠障害	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
感情不安定	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
神経系障害	3(7.7)	6(8.3)	9(8.1)	16(15.4)	8(8.7)	24(12.2)	1(12.5)	-	1(12.5)
浮動性めまい	1(2.6)	3(4.2)	4(3.6)	3(2.9)	5(5.4)	8(4.1)	0	-	0
体位性めまい	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
味覚異常	0	0	0	3(2.9)	0	3(1.5)	0	-	0
頭痛	1(2.6)	1(1.4)	2(1.8)	8(7.7)	4(4.3)	12(6.1)	0	-	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1(12.5)	-	1(12.5)
精神的機能障害	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
傾眠	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
振戦	1(2.6)	0	1(0.9)	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
睡眠の質低下	0	2(2.8)	2(1.8)	0	0	0	0	-	0
耳および迷路障害	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
耳不快感	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
心臓障害	0	0	0	2(1.9)	0	2(1.0)	0	-	0
動悸	0	0	0	2(1.9)	0	2(1.0)	0	-	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : C_{max}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 c : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-75 C_{max} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（2/4）

器官別大分類 ^{a)}	C _{max} 5 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 5 µg/mL以上 10 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 10 µg/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (39名)	中国 (72名)	計 (111名)	日本 (104名)	中国 (92名)	計 (196名)	日本 (8名)	中国 (0名)	計 (8名)
血管障害	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
はてり	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(7.7)	0	3(2.7)	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
喘息	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
鼻出血	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
鼻漏	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
上気道の炎症	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
胃腸障害	5(12.8)	4(5.6)	9(8.1)	23(22.1)	10(10.9)	33(16.8)	1(12.5)	-	1(12.5)
腹部膨満	0	0	0	2(1.9)	0	2(1.0)	0	-	0
腹痛	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
上腹部痛	1(2.6)	0	1(0.9)	1(1.0)	1(1.1)	2(1.0)	0	-	0
便秘	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	1(12.5)	-	1(12.5)
下痢	0	1(1.4)	1(0.9)	9(8.7)	2(2.2)	11(5.6)	0	-	0
口内乾燥	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
消化不良	0	0	0	2(1.9)	0	2(1.0)	0	-	0
おくび	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
排便回数増加	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
悪心	5(12.8)	2(2.8)	7(6.3)	8(7.7)	5(5.4)	13(6.6)	0	-	0
胃不快感	0	0	0	5(4.8)	1(1.1)	6(3.1)	0	-	0
嘔吐	2(5.1)	1(1.4)	3(2.7)	6(5.8)	0	6(3.1)	0	-	0
肝胆道系障害	0	2(2.8)	2(1.8)	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
肝機能異常	0	2(2.8)	2(1.8)	0	0	0	0	-	0
肝障害	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
皮膚および皮下組織障害	2(5.1)	2(2.8)	4(3.6)	3(2.9)	3(3.3)	6(3.1)	0	-	0
紅斑	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
そう痒症	0	1(1.4)	1(0.9)	1(1.0)	3(3.3)	4(2.0)	0	-	0
発疹	2(5.1)	1(1.4)	3(2.7)	1(1.0)	1(1.1)	2(1.0)	0	-	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2(2.8)	2(1.8)	0	2(2.2)	2(1.0)	2(25.0)	-	2(25.0)
関節痛	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
背部痛	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1(12.5)	-	1(12.5)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : C_{max}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-75 C_{max} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（3/4）

器官別大分類 ^{a)}	C _{max} 5 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 5 µg/mL以上 10 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 10 µg/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (39名)	中国 (72名)	計 (111名)	日本 (104名)	中国 (92名)	計 (196名)	日本 (8名)	中国 (0名)	計 (8名)
筋骨格系および結合組織障害（続き）									
筋力低下	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	1(12.5)	-	1(12.5)
筋痛	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
腎および尿路障害	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	1(12.5)	-	1(12.5)
排尿困難	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	1(12.5)	-	1(12.5)
全身障害および投与局所様態	1(2.6)	1(1.4)	2(1.8)	4(3.8)	3(3.3)	7(3.6)	0	-	0
無力症	0	1(1.4)	1(0.9)	0	2(2.2)	2(1.0)	0	-	0
胸部不快感	0	0	0	1(1.0)	1(1.1)	2(1.0)	0	-	0
悪寒	0	0	0	2(1.9)	0	2(1.0)	0	-	0
異常感	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
口渇	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
臨床検査	12(30.8)	18(25.0)	30(27.0)	25(24.0)	23(25.0)	48(24.5)	4(50.0)	-	4(50.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5(12.8)	6(8.3)	11(9.9)	2(1.9)	1(1.1)	3(1.5)	1(12.5)	-	1(12.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(12.8)	3(4.2)	8(7.2)	1(1.0)	0	1(0.5)	1(12.5)	-	1(12.5)
血中ビリルビン増加	2(5.1)	2(2.8)	4(3.6)	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1(12.5)	-	1(12.5)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
血中カリウム増加	0	0	0	2(1.9)	0	2(1.0)	0	-	0
好酸球数増加	2(5.1)	0	2(1.8)	14(13.5)	7(7.6)	21(10.7)	0	-	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(2.6)	0	1(0.9)	3(2.9)	0	3(1.5)	0	-	0
尿中血陽性	1(2.6)	0	1(0.9)	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
ヘモグロビン増加	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
好中球数減少	0	0	0	1(1.0)	1(1.1)	2(1.0)	0	-	0
血小板数減少	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
白血球数減少	0	10(13.9)	10(9.0)	3(2.9)	8(8.7)	11(5.6)	1(12.5)	-	1(12.5)

発現被験者数（%）

a : MedDRA/J V.10.0 b : C_{max}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-75 C_{max} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（4/4）

器官別大分類 ^{a)}	C _{max} 5 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 5 µg/mL以上 10 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 10 µg/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (39名)	中国 (72名)	計 (111名)	日本 (104名)	中国 (92名)	計 (196名)	日本 (8名)	中国 (0名)	計 (8名)
臨床検査（続き）									
白血球数増加	0	0	0	1(1.0)	1(1.1)	2(1.0)	0	-	0
血小板数増加	0	0	0	1(1.0)	2(2.2)	3(1.5)	0	-	0
好酸球百分率増加	0	2(2.8)	2(1.8)	0	0	0	0	-	0
リンパ球百分率増加	0	0	0	0	2(2.2)	2(1.0)	0	-	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	2(1.9)	1(1.1)	3(1.5)	0	-	0
節足動物刺傷	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
手骨折	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
関節捻挫	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0

発現被験者数（%）

a：MedDRA/J V.10.0 b：C_{max}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-76 C_{24h} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（1/4）

器官別大分類 ^{a)}	C _{24h} 0.5 µg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 0.5 µg/mL以上 1.0 µg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 1.0 µg/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (38名)	中国 (69名)	計 (107名)	日本 (61名)	中国 (63名)	計 (124名)	日本 (52名)	中国 (32名)	計 (84名)
合計	26(68.4)	32(46.4)	58(54.2)	35(57.4)	29(46.0)	64(51.6)	28(53.8)	17(53.1)	45(53.6)
95%信頼区間 ^{c)}	(53.6, 83.2)	(34.6, 58.1)	(44.8, 63.6)	(45.0, 69.8)	(33.7, 58.3)	(42.8, 60.4)	(40.3, 67.4)	(35.8, 70.4)	(42.9, 64.2)
感染症および寄生虫症	2(5.3)	2(2.9)	4(3.7)	2(3.3)	2(3.2)	4(3.2)	1(1.9)	0	1(1.2)
気管支炎	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
鼻咽頭炎	1(2.6)	0	1(0.9)	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
肺結核	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
結核性胸膜炎	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	2(3.2)	2(1.6)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
代謝および栄養障害	1(2.6)	2(2.9)	3(2.8)	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
食欲不振	1(2.6)	2(2.9)	3(2.8)	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
精神障害	2(5.3)	1(1.4)	3(2.8)	1(1.6)	2(3.2)	3(2.4)	3(5.8)	7(21.9)	10(11.9)
激越	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
不快気分	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	1(1.4)	1(0.9)	1(1.6)	1(1.6)	2(1.6)	2(3.8)	7(21.9)	9(10.7)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
感情不安定	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	6(15.8)	3(4.3)	9(8.4)	9(14.8)	5(7.9)	14(11.3)	5(9.6)	6(18.8)	11(13.1)
浮動性めまい	1(2.6)	2(2.9)	3(2.8)	2(3.3)	2(3.2)	4(3.2)	1(1.9)	4(12.5)	5(6.0)
体位性めまい	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	2(3.8)	0	2(2.4)
頭痛	3(7.9)	0	3(2.8)	5(8.2)	3(4.8)	8(6.5)	1(1.9)	2(6.3)	3(3.6)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
精神的機能障害	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
傾眠	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	2(3.3)	0	2(1.6)	0	0	0
睡眠の質低下	0	1(1.4)	1(0.9)	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
耳不快感	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
心臓障害	0	0	0	2(3.3)	0	2(1.6)	0	0	0
動悸	0	0	0	2(3.3)	0	2(1.6)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : C_{24h}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 c : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-76 C_{24h} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（2/4）

器官別大分類 ^{a)}	C _{24h} 0.5 µg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 0.5 µg/mL以上 1.0 µg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 1.0 µg/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (38名)	中国 (69名)	計 (107名)	日本 (61名)	中国 (63名)	計 (124名)	日本 (52名)	中国 (32名)	計 (84名)
血管障害	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
ほてり	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(5.3)	0	2(1.9)	1(1.6)	0	1(0.8)	1(1.9)	0	1(1.2)
喘息	0	0	0	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
鼻出血	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
鼻漏	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	9(23.7)	6(8.7)	15(14.0)	12(19.7)	5(7.9)	17(13.7)	8(15.4)	3(9.4)	11(13.1)
腹部膨満	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	1(1.9)	0	1(1.2)
腹痛	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
上腹部痛	1(2.6)	0	1(0.9)	1(1.6)	0	1(0.8)	0	1(3.1)	1(1.2)
便秘	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	1(1.9)	0	1(1.2)
下痢	4(10.5)	2(2.9)	6(5.6)	4(6.6)	1(1.6)	5(4.0)	1(1.9)	0	1(1.2)
口内乾燥	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
消化不良	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	1(1.9)	0	1(1.2)
おくび	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
悪心	5(13.2)	4(5.8)	9(8.4)	5(8.2)	2(3.2)	7(5.6)	3(5.8)	1(3.1)	4(4.8)
胃不快感	1(2.6)	1(1.4)	2(1.9)	1(1.6)	0	1(0.8)	3(5.8)	0	3(3.6)
嘔吐	2(5.3)	1(1.4)	3(2.8)	3(4.9)	0	3(2.4)	3(5.8)	0	3(3.6)
肝胆道系障害	0	1(1.4)	1(0.9)	1(1.6)	1(1.6)	2(1.6)	0	0	0
肝機能異常	0	1(1.4)	1(0.9)	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
肝障害	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4(10.5)	0	4(3.7)	1(1.6)	3(4.8)	4(3.2)	0	2(6.3)	2(2.4)
紅斑	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1(2.6)	0	1(0.9)	0	2(3.2)	2(1.6)	0	2(6.3)	2(2.4)
発疹	2(5.3)	0	2(1.9)	1(1.6)	2(3.2)	3(2.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2(2.9)	2(1.9)	0	1(1.6)	1(0.8)	2(3.8)	1(3.1)	3(3.6)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
背部痛	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
筋力低下	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	1(1.9)	0	1(1.2)
筋痛	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : C_{24h}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-76 C_{24h} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（3/4）

器官別大分類 ^{a)}	C _{24h} 0.5 µg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 0.5 µg/mL以上 1.0 µg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 1.0 µg/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (38名)	中国 (69名)	計 (107名)	日本 (61名)	中国 (63名)	計 (124名)	日本 (52名)	中国 (32名)	計 (84名)
腎および尿路障害	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
排尿困難	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
全身障害および投与局所様態	1(2.6)	0	1(0.9)	2(3.3)	3(4.8)	5(4.0)	2(3.8)	1(3.1)	3(3.6)
無力症	0	0	0	0	2(3.2)	2(1.6)	0	1(3.1)	1(1.2)
胸部不快感	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	1(1.9)	0	1(1.2)
悪寒	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	1(1.9)	0	1(1.2)
異常感	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
口渇	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
臨床検査	11(28.9)	19(27.5)	30(28.0)	17(27.9)	16(25.4)	33(26.6)	13(25.0)	6(18.8)	19(22.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.6)	4(5.8)	5(4.7)	4(6.6)	2(3.2)	6(4.8)	3(5.8)	1(3.1)	4(4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.6)	3(4.3)	4(3.7)	4(6.6)	0	4(3.2)	2(3.8)	0	2(2.4)
血中ビリルビン増加	0	1(1.4)	1(0.9)	2(3.3)	1(1.6)	3(2.4)	0	1(3.1)	1(1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
血中カリウム増加	2(5.3)	0	2(1.9)	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	5(13.2)	3(4.3)	8(7.5)	6(9.8)	4(6.3)	10(8.1)	5(9.6)	0	5(6.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(5.3)	0	2(1.9)	1(1.6)	0	1(0.8)	1(1.9)	0	1(1.2)
尿中血陽性	0	0	0	2(3.3)	0	2(1.6)	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
血小板数減少	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
白血球数減少	1(2.6)	9(13.0)	10(9.3)	1(1.6)	7(11.1)	8(6.5)	2(3.8)	2(6.3)	4(4.8)
白血球数増加	0	0	0	1(1.6)	1(1.6)	2(1.6)	0	0	0
血小板数増加	1(2.6)	2(2.9)	3(2.8)	0	0	0	0	0	0
好酸球百分率増加	0	1(1.4)	1(0.9)	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
リンパ球百分率増加	0	1(1.4)	1(0.9)	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : C_{24h}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-76 C_{24h} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（4/4）

器官別大分類 ^{a)}	C _{24h} 0.5 µg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 0.5 µg/mL以上 1.0 µg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 1.0 µg/mL以上 ^{b)}		
	日本 (38名)	中国 (69名)	計 (107名)	日本 (61名)	中国 (63名)	計 (124名)	日本 (52名)	中国 (32名)	計 (84名)
傷害、中毒および処置合併症	1(2.6)	0	1(0.9)	1(1.6)	1(1.6)	2(1.6)	0	0	0
節足動物刺傷	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
手骨折	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
関節捻挫	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : C_{24h}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-77 AUC_{0-24h} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（1/4）

器官別大分類 ^{a)}	AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL以上 100 µg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 100 µg・h/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (23名)	中国 (56名)	計 (79名)	日本 (102名)	中国 (104名)	計 (206名)	日本 (26名)	中国 (4名)	計 (30名)
合計	16(69.6)	26(46.4)	42(53.2)	57(55.9)	50(48.1)	107(51.9)	16(61.5)	2(50.0)	18(60.0)
95%信頼区間 ^{c)}	(50.8, 88.4)	(33.4, 59.5)	(42.2, 64.2)	(46.2, 65.5)	(38.5, 57.7)	(45.1, 58.8)	(42.8, 80.2)	(1.0, 99.0)	(42.5, 77.5)
感染症および寄生虫症	2(8.7)	2(3.6)	4(5.1)	3(2.9)	2(1.9)	5(2.4)	0	0	0
気管支炎	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
鼻咽頭炎	1(4.3)	0	1(1.3)	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
肺結核	0	1(1.8)	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	1(4.3)	0	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
結核性胸膜炎	0	1(1.8)	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	2(1.9)	2(1.0)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1(1.8)	1(1.3)	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)	0	1(25.0)	1(3.3)
食欲不振	0	1(1.8)	1(1.3)	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)	0	1(25.0)	1(3.3)
精神障害	2(8.7)	2(3.6)	4(5.1)	2(2.0)	6(5.8)	8(3.9)	2(7.7)	2(50.0)	4(13.3)
激越	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
不快気分	1(4.3)	0	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	2(3.6)	2(2.5)	2(2.0)	5(4.8)	7(3.4)	1(3.8)	2(50.0)	3(10.0)
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1(3.8)	0	1(3.3)
感情不安定	1(4.3)	0	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2(8.7)	4(7.1)	6(7.6)	16(15.7)	10(9.6)	26(12.6)	2(7.7)	0	2(6.7)
浮動性めまい	1(4.3)	2(3.6)	3(3.8)	2(2.0)	6(5.8)	8(3.9)	1(3.8)	0	1(3.3)
体位性めまい	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
味覚異常	0	0	0	3(2.9)	0	3(1.5)	0	0	0
頭痛	1(4.3)	1(1.8)	2(2.5)	8(7.8)	4(3.8)	12(5.8)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1(3.8)	0	1(3.3)
精神的機能障害	0	1(1.8)	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
振戦	0	0	0	2(2.0)	0	2(1.0)	0	0	0
睡眠の質低下	0	1(1.8)	1(1.3)	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
耳不快感	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
心臓障害	0	0	0	2(2.0)	0	2(1.0)	0	0	0
動悸	0	0	0	2(2.0)	0	2(1.0)	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : AUC_{0-24h}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 c : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-77 AUC_{0-24h} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（2/4）

器官別大分類 ^{a)}	AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL以上 100 µg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 100 µg・h/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (23名)	中国 (56名)	計 (79名)	日本 (102名)	中国 (104名)	計 (206名)	日本 (26名)	中国 (4名)	計 (30名)
血管障害	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
はてり	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(8.7)	0	2(2.5)	1(1.0)	0	1(0.5)	1(3.8)	0	1(3.3)
喘息	0	0	0	0	0	0	1(3.8)	0	1(3.3)
鼻出血	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
鼻漏	1(4.3)	0	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1(4.3)	0	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	5(21.7)	5(8.9)	10(12.7)	19(18.6)	8(7.7)	27(13.1)	5(19.2)	1(25.0)	6(20.0)
腹部膨満	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	1(3.8)	0	1(3.3)
腹痛	1(4.3)	0	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1(4.3)	0	1(1.3)	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)	0	0	0
便秘	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	1(3.8)	0	1(3.3)
下痢	1(4.3)	2(3.6)	3(3.8)	8(7.8)	1(1.0)	9(4.4)	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
消化不良	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	1(3.8)	0	1(3.3)
おくび	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
悪心	5(21.7)	3(5.4)	8(10.1)	7(6.9)	3(2.9)	10(4.9)	1(3.8)	1(25.0)	2(6.7)
胃不快感	0	1(1.8)	1(1.3)	3(2.9)	0	3(1.5)	2(7.7)	0	2(6.7)
嘔吐	2(8.7)	1(1.8)	3(3.8)	4(3.9)	0	4(1.9)	2(7.7)	0	2(6.7)
肝胆道系障害	0	1(1.8)	1(1.3)	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)	0	0	0
肝機能異常	0	1(1.8)	1(1.3)	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
肝障害	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4(17.4)	0	4(5.1)	1(1.0)	5(4.8)	6(2.9)	0	0	0
紅斑	1(4.3)	0	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1(4.3)	0	1(1.3)	0	4(3.8)	4(1.9)	0	0	0
発疹	2(8.7)	0	2(2.5)	1(1.0)	2(1.9)	3(1.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	2(3.6)	2(2.5)	0	2(1.9)	2(1.0)	2(7.7)	0	2(6.7)
関節痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
背部痛	0	1(1.8)	1(1.3)	0	0	0	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : AUC_{0-24h}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-77 AUC_{0-24h} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（3/4）

器官別大分類 ^{a)}	AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL以上 100 µg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 100 µg・h/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (23名)	中国 (56名)	計 (79名)	日本 (102名)	中国 (104名)	計 (206名)	日本 (26名)	中国 (4名)	計 (30名)
筋骨格系および結合組織障害（続き）									
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1(3.8)	0	1(3.3)
筋力低下	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	1(3.8)	0	1(3.3)
筋痛	0	1(1.8)	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1(1.8)	1(1.3)	0	0	0	1(3.8)	0	1(3.3)
排尿困難	0	1(1.8)	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	1(3.8)	0	1(3.3)
全身障害および投与局所様態	1(4.3)	0	1(1.3)	3(2.9)	4(3.8)	7(3.4)	1(3.8)	0	1(3.3)
無力症	0	0	0	0	3(2.9)	3(1.5)	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	1(3.8)	0	1(3.3)
悪寒	0	0	0	2(2.0)	0	2(1.0)	0	0	0
異常感	1(4.3)	0	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
口渇	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
臨床検査	6(26.1)	15(26.8)	21(26.6)	27(26.5)	26(25.0)	53(25.7)	8(30.8)	0	8(26.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(4.3)	5(8.9)	6(7.6)	6(5.9)	2(1.9)	8(3.9)	1(3.8)	0	1(3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(4.3)	3(5.4)	4(5.1)	5(4.9)	0	5(2.4)	1(3.8)	0	1(3.3)
血中ビリルビン増加	1(4.3)	1(1.8)	2(2.5)	1(1.0)	2(1.9)	3(1.5)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1(3.8)	0	1(3.3)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	2(2.0)	0	2(1.0)	0	0	0
好酸球数増加	2(8.7)	0	2(2.5)	11(10.8)	7(6.7)	18(8.7)	3(11.5)	0	3(10.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(4.3)	0	1(1.3)	3(2.9)	0	3(1.5)	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	2(2.0)	0	2(1.0)	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	1(1.8)	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0

発現被験者数（%）

a : MedDRA/J V.10.0 b : AUC_{0-24h}/はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-77 AUC_{0-24h} 別有害事象発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（4/4）

器官別大分類 ^{a)}	AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL以上 100 µg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 100 µg・h/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (23名)	中国 (56名)	計 (79名)	日本 (102名)	中国 (104名)	計 (206名)	日本 (26名)	中国 (4名)	計 (30名)
臨床検査（続き）									
白血球数減少	0	7(12.5)	7(8.9)	2(2.0)	11(10.6)	13(6.3)	2(7.7)	0	2(6.7)
白血球数増加	0	0	0	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)	0	0	0
血小板数増加	0	1(1.8)	1(1.3)	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)	0	0	0
好酸球百分率増加	0	1(1.8)	1(1.3)	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
リンパ球百分率増加	0	1(1.8)	1(1.3)	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	2(2.0)	1(1.0)	3(1.5)	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
手骨折	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
関節捻挫	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0

発現被験者数（％）

a：MedDRA/J V.10.0 b：AUC_{0-24h}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-78 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の相関検討（器官別大分類）＜薬物動態解析対象集団＞（1/2）

器官別大分類 ^{a)}	薬物動態 パラメータ ^{b)}	パラメータ	標準 誤差	Wald χ^2 統計量	自由度	P 値	95% Odds 比	信頼区間
全体	$C_{\max}$	β_0	-0.350	0.400	0.767	1	0.381	
		β_1	0.0826	0.0674	1.501	1	0.221	1.086 (0.952, 1.240)
	C_{24h}	β_0	0.071	0.170	0.176	1	0.675	
		β_1	0.0552	0.1424	0.150	1	0.698	1.057 (0.799, 1.397)
	AUC_{0-24h}	β_0	-0.095	0.303	0.098	1	0.755	
		β_1	0.0032	0.0042	0.586	1	0.444	1.003 (0.995, 1.012)
胃腸障害	$C_{\max}$	β_0	-2.538	0.563	20.335	1	$P<0.001$	
		β_1	0.1187	0.0901	1.734	1	0.188	1.126 (0.944, 1.344)
	C_{24h}	β_0	-1.931	0.242	63.617	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0937	0.1889	0.246	1	0.620	1.098 (0.758, 1.590)
	AUC_{0-24h}	β_0	-2.069	0.418	24.452	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0033	0.0056	0.350	1	0.554	1.003 (0.992, 1.014)
神経系障害	$C_{\max}$	β_0	-2.604	0.623	17.459	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0847	0.1008	0.706	1	0.401	1.088 (0.893, 1.326)
	C_{24h}	β_0	-2.236	0.266	70.934	1	$P<0.001$	
		β_1	0.1336	0.1999	0.447	1	0.504	1.143 (0.772, 1.691)
	AUC_{0-24h}	β_0	-2.433	0.454	28.711	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0047	0.0059	0.620	1	0.431	1.005 (0.993, 1.016)
精神障害	$C_{\max}$	β_0	-3.123	0.889	12.335	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0339	0.1467	0.053	1	0.817	1.034 (0.776, 1.379)
	C_{24h}	β_0	-3.278	0.365	80.826	1	$P<0.001$	
		β_1	0.3438	0.2214	2.411	1	0.120	1.410 (0.914, 2.176)
	AUC_{0-24h}	β_0	-3.638	0.595	37.444	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0100	0.0071	1.987	1	0.159	1.010 (0.996, 1.024)

モデル：有害事象発現確率 = $1 / [1 + \exp \{-\beta_0 - \beta_1 \times (\text{薬物動態パラメータ})\}]$

a：MedDRA/J V.10.0 b：ベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-78 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の相関検討（器官別大分類）＜薬物動態解析対象集団＞（2/2）

有害事象 ^{a)}	薬物動態 パラメータ ^{b)}	パラメータ	標準 誤差	Wald χ^2 統計量	自由度	P値	Odds比	95% 信頼区間
筋骨格系および結 合組織障害	C _{max}	β_0	-6.805	1.374	24.528	1	$P<0.001$	
		β_1	0.4410	0.1764	6.252	1	0.012	1.554 (1.100, 2.196)
	C _{24h}	β_0	-4.740	0.605	61.401	1	$P<0.001$	
		β_1	0.6462	0.2523	6.559	1	0.010	1.908 (1.164, 3.129)
	AUC _{0-24h}	β_0	-5.749	0.896	41.196	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0226	0.0081	7.756	1	0.005	1.023 (1.007, 1.039)
心臓障害	C _{max}	β_0	-6.632	2.295	8.353	1	0.004	
		β_1	0.2569	0.3280	0.613	1	0.434	1.293 (0.680, 2.459)
	C _{24h}	β_0	-4.831	1.163	17.245	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.2680	1.1968	0.050	1	0.823	0.765 (0.073, 7.986)
	AUC _{0-24h}	β_0	-5.310	1.759	9.108	1	0.003	
		β_1	0.0037	0.0229	0.027	1	0.870	1.004 (0.960, 1.050)
皮膚および皮膚組 織障害	C _{max}	β_0	-2.983	1.157	6.649	1	0.010	
		β_1	-0.0774	0.2014	0.148	1	0.701	0.926 (0.624, 1.374)
	C _{24h}	β_0	-3.051	0.557	29.971	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.4617	0.6337	0.531	1	0.466	0.630 (0.182, 2.182)
	AUC _{0-24h}	β_0	-2.699	1.017	7.039	1	0.008	
		β_1	-0.0113	0.0158	0.509	1	0.476	0.989 (0.959, 1.020)
肝胆道系の有害事 象 ^{c)}	C _{max}	β_0	-0.892	0.758	1.385	1	0.239	
		β_1	-0.2641	0.1411	3.502	1	0.061	0.768 (0.582, 1.013)
	C _{24h}	β_0	-2.514	0.286	77.037	1	$P<0.001$	
		β_1	0.1963	0.2039	0.927	1	0.336	1.217 (0.816, 1.815)
	AUC _{0-24h}	β_0	-2.300	0.528	18.954	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.0004	0.0073	0.003	1	0.956	1.000 (0.985, 1.014)

モデル：有害事象発現確率 = $1 / [1 + \exp \{-\beta_0 - \beta_1 \times (\text{薬物動態パラメータ})\}]$

a：MedDRA/J V.10.0 b：ベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 c：肝胆道系の有害事象については、器官別大分類「肝胆道系障害」および器官別大分類「臨床検査」のうちALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン、LDH、 γ -GTP、ALPの異常変動について検討した。

付表 2.7.4-79 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の相関検討（基本語）＜薬物動態解析対象集団＞（1/4）

基本語 ^{a)}	薬物動態 パラメータ ^{b)}	パラメータ	標準 誤差	Wald χ^2 統計量	自由度	P値	Odds比	95% 信頼区間
浮動性めまい	$C_{\max}$	β_0	-2.847	1.056	7.270	1	0.007	
		β_1	-0.0678	0.1830	0.137	1	0.711	0.934 (0.653, 1.337)
	C_{24h}	β_0	-3.339	0.429	60.632	1	$P<0.001$	
		β_1	0.1177	0.3196	0.136	1	0.713	1.125 (0.601, 2.105)
	AUC_{0-24h}	β_0	-3.341	0.759	19.361	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0017	0.0103	0.026	1	0.871	1.002 (0.982, 1.022)
悪心	$C_{\max}$	β_0	-2.134	0.837	6.491	1	0.011	
		β_1	-0.0997	0.1469	0.460	1	0.497	0.905 (0.679, 1.207)
	C_{24h}	β_0	-2.329	0.399	34.123	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.4528	0.4468	1.027	1	0.311	0.636 (0.265, 1.526)
	AUC_{0-24h}	β_0	-1.987	0.725	7.513	1	0.006	
		β_1	-0.0110	0.0112	0.967	1	0.325	0.989 (0.968, 1.011)
白血球数減少	$C_{\max}$	β_0	-2.572	0.775	11.003	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.0030	0.1302	<0.001	1	0.981	0.997 (0.772, 1.287)
	C_{24h}	β_0	-2.157	0.391	30.404	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.5494	0.4569	1.446	1	0.229	0.577 (0.236, 1.414)
	AUC_{0-24h}	β_0	-2.102	0.659	10.171	1	0.001	
		β_1	-0.0075	0.0099	0.581	1	0.446	0.993 (0.974, 1.012)
不眠症	$C_{\max}$	β_0	-3.591	1.010	12.641	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0624	0.1640	0.145	1	0.703	1.064 (0.772, 1.468)
	C_{24h}	β_0	-3.699	0.418	78.395	1	$P<0.001$	
		β_1	0.4384	0.2274	3.716	1	0.054	1.550 (0.993, 2.421)
	AUC_{0-24h}	β_0	-4.186	0.659	40.336	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0131	0.0074	3.163	1	0.075	1.013 (0.999, 1.028)

モデル：有害事象発現確率 = $1 / [1 + \exp \{-\beta_0 - \beta_1 \times (\text{薬物動態パラメータ})\}]$

a：MedDRA/J V.10.0 b：ベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-79 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の相関検討（基本語）＜薬物動態解析対象集団＞（2/4）

有害事象 ^{a)}	薬物動態 パラメータ ^{b)}	パラメータ	標準 誤差	Wald χ^2 統計量	自由度	P値	Odds比	95% 信頼区間
アラニン・アミノ トランスフェラー ゼ増加	C _{max}	β_0	-1.403	1.018	1	0.168		
		β_1	-0.2962	0.1931	1	0.125	0.744	(0.509, 1.086)
	C _{24h}	β_0	-3.242	0.378	73.774	1	$P<0.001$	
		β_1	0.2512	0.2483	1.023	1	0.312	1.286 (0.790, 2.092)
	AUC _{0-24h}	β_0	-2.992	0.702	18.148	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.0001	0.0097	<0.001	1	0.995	1.000 (0.981, 1.019)
好酸球数増加	C _{max}	β_0	-3.417	0.732	21.805	1	$P<0.001$	
		β_1	0.1482	0.1143	1.680	1	0.195	1.160 (0.927, 1.451)
	C _{24h}	β_0	-2.396	0.342	48.966	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.1701	0.3246	0.275	1	0.600	0.844 (0.446, 1.594)
	AUC _{0-24h}	β_0	-2.666	0.559	22.789	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0018	0.0075	0.060	1	0.806	1.002 (0.987, 1.017)
下痢	C _{max}	β_0	-3.726	1.003	13.802	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0852	0.1609	0.280	1	0.596	1.089 (0.794, 1.493)
	C _{24h}	β_0	-2.087	0.631	10.935	1	$P<0.001$	
		β_1	-1.7130	1.0144	2.852	1	0.091	0.180 (0.025, 1.317)
	AUC _{0-24h}	β_0	-2.107	1.013	4.327	1	0.038	
		β_1	-0.0180	0.0165	1.192	1	0.275	0.982 (0.951, 1.014)
頭痛	C _{max}	β_0	-3.799	0.923	16.955	1	$P<0.001$	
		β_1	0.1241	0.1451	0.731	1	0.392	1.132 (0.852, 1.504)
	C _{24h}	β_0	-2.814	0.453	38.654	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.3081	0.4725	0.425	1	0.514	0.735 (0.291, 1.855)
	AUC _{0-24h}	β_0	-2.971	0.743	16.003	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.0015	0.0104	0.019	1	0.889	0.999 (0.978, 1.019)

モデル：有害事象発現確率 = $1 / [1 + \exp \{-\beta_0 - \beta_1 \times (\text{薬物動態パラメータ})\}]$

a：MedDRA/J V.10.0 b：ベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-79 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の相関検討（基本語）＜薬物動態解析対象集団＞（3/4）

有害事象 ^{a)}	薬物動態 パラメータ ^{b)}	パラメータ	標準 誤差	Wald χ^2 統計量	自由度	P値	Odds比	95% 信頼区間
アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	$C_{\max}$	β_0 -1.549	1.248	1.540	1	0.215		
		β_1 -0.3518	0.2423	2.107	1	0.147	0.703	(0.437, 1.131)
	C_{24h}	β_0 -3.510	0.470	55.817	1	$P<0.001$		
		β_1 0.0999	0.3558	0.079	1	0.779	1.105	(0.550, 2.219)
	AUC_{0-24h}	β_0 -3.069	0.931	10.863	1	$P<0.001$		
		β_1 -0.0053	0.0137	0.152	1	0.697	0.995	(0.968, 1.022)
嘔吐	$C_{\max}$	β_0 -4.494	1.126	15.915	1	$P<0.001$		
		β_1 0.1624	0.1727	0.884	1	0.347	1.176	(0.839, 1.650)
	C_{24h}	β_0 -3.366	0.540	38.895	1	$P<0.001$		
		β_1 -0.1892	0.5237	0.131	1	0.718	0.828	(0.297, 2.310)
	AUC_{0-24h}	β_0 -3.681	0.863	18.199	1	$P<0.001$		
		β_1 0.0023	0.0115	0.039	1	0.843	1.002	(0.980, 1.025)
胃不快感	$C_{\max}$	β_0 -6.129	1.344	20.789	1	$P<0.001$		
		β_1 0.3471	0.1828	3.605	1	0.058	1.415	(0.989, 2.025)
	C_{24h}	β_0 -4.453	0.582	58.606	1	$P<0.001$		
		β_1 0.4618	0.2919	2.504	1	0.114	1.587	(0.896, 2.812)
	AUC_{0-24h}	β_0 -4.964	0.897	30.621	1	$P<0.001$		
		β_1 0.0139	0.0097	2.061	1	0.151	1.014	(0.995, 1.033)
発疹	$C_{\max}$	β_0 -3.897	1.603	5.912	1	0.015		
		β_1 -0.0406	0.2744	0.022	1	0.882	0.960	(0.561, 1.644)
	C_{24h}	β_0 -3.313	0.897	13.626	1	$P<0.001$		
		β_1 -1.1524	1.2958	0.791	1	0.374	0.316	(0.025, 4.004)
	AUC_{0-24h}	β_0 -3.091	1.531	4.075	1	0.044		
		β_1 -0.0166	0.0248	0.448	1	0.503	0.984	(0.937, 1.032)

モデル：有害事象発現確率 = $1 / [1 + \exp \{-\beta_0 - \beta_1 \times (\text{薬物動態パラメータ})\}]$

a：MedDRA/J V.10.0 b：ベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-79 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと有害事象の発現/非発現の相関検討（基本語）＜薬物動態解析対象集団＞（4/4）

有害事象 ^{a)}	薬物動態 パラメータ ^{b)}	パラメータ	標準 誤差	Wald χ^2 統計量	自由度	P値	Odds比	95% 信頼区間
血中ビリルビン 増加	$C_{\max}$	β_0	-0.917	1.804	0.259	1	0.611	
		β_1	-0.6359	0.3853	2.724	1	0.099	0.529 (0.249, 1.127)
	C_{24h}	β_0	-4.062	0.694	34.297	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.0750	0.6172	0.015	1	0.903	0.928 (0.277, 3.110)
	AUC_{0-24h}	β_0	-2.728	1.639	2.771	1	0.096	
		β_1	-0.0228	0.0275	0.687	1	0.407	0.977 (0.926, 1.032)

モデル：有害事象発現確率 = $1 / [1 + \exp \{-\beta_0 - \beta_1 \times (\text{薬物動態パラメータ})\}]$

a：MedDRA/J V.10.0 b：ベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-80 C_{max} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（1/3）

器官別大分類 ^{a)}	C _{max} 5 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 5 µg/mL以上 10 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 10 µg/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (39名)	中国 (72名)	計 (111名)	日本 (104名)	中国 (92名)	計 (196名)	日本 (8名)	中国 (0名)	計 (8名)
合計	14(35.9)	27(37.5)	41(36.9)	43(41.3)	35(38.0)	78(39.8)	2(25.0)	-	2(25.0)
95%信頼区間 ^{c)}	(20.8, 51.0)	(26.3, 48.7)	(28.0, 45.9)	(31.9, 50.8)	(28.1, 48.0)	(32.9, 46.6)	(0.0, 55.0)	-	(0.0, 55.0)
代謝および栄養障害	0	1(1.4)	1(0.9)	0	2(2.2)	2(1.0)	0	-	0
食欲不振	0	1(1.4)	1(0.9)	0	2(2.2)	2(1.0)	0	-	0
精神障害	1(2.6)	5(6.9)	6(5.4)	2(1.9)	5(5.4)	7(3.6)	0	-	0
激越	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
不眠症	1(2.6)	4(5.6)	5(4.5)	1(1.0)	5(5.4)	6(3.1)	0	-	0
感情不安定	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
神経系障害	2(5.1)	5(6.9)	7(6.3)	10(9.6)	5(5.4)	15(7.7)	1(12.5)	-	1(12.5)
浮動性めまい	1(2.6)	2(2.8)	3(2.7)	2(1.9)	4(4.3)	6(3.1)	0	-	0
味覚異常	0	0	0	2(1.9)	0	2(1.0)	0	-	0
頭痛	1(2.6)	1(1.4)	2(1.8)	6(5.8)	2(2.2)	8(4.1)	0	-	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1(12.5)	-	1(12.5)
精神的機能障害	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
振戦	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
睡眠の質低下	0	2(2.8)	2(1.8)	0	0	0	0	-	0
耳および迷路障害	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
耳不快感	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
心臓障害	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
動悸	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
胃腸障害	5(12.8)	3(4.2)	8(7.2)	17(16.3)	9(9.8)	26(13.3)	0	-	0
腹部膨満	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
腹痛	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
上腹部痛	1(2.6)	0	1(0.9)	1(1.0)	1(1.1)	2(1.0)	0	-	0
下痢	0	0	0	8(7.7)	1(1.1)	9(4.6)	0	-	0
口内乾燥	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
おくび	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
排便回数増加	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
悪心	5(12.8)	2(2.8)	7(6.3)	6(5.8)	5(5.4)	11(5.6)	0	-	0
胃不快感	0	0	0	4(3.8)	1(1.1)	5(2.6)	0	-	0
嘔吐	2(5.1)	1(1.4)	3(2.7)	5(4.8)	0	5(2.6)	0	-	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : C_{max}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 c : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-80 C_{max} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（2/3）

器官別大分類 ^{a)}	C _{max} 5 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 5 µg/mL以上 10 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 10 µg/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (39名)	中国 (72名)	計 (111名)	日本 (104名)	中国 (92名)	計 (196名)	日本 (8名)	中国 (0名)	計 (8名)
肝胆道系障害	0	2(2.8)	2(1.8)	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
肝機能異常	0	2(2.8)	2(1.8)	0	0	0	0	-	0
肝障害	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
皮膚および皮下組織障害	2(5.1)	1(1.4)	3(2.7)	2(1.9)	1(1.1)	3(1.5)	0	-	0
紅斑	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
そう痒症	0	1(1.4)	1(0.9)	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
発疹	2(5.1)	0	2(1.8)	1(1.0)	1(1.1)	2(1.0)	0	-	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	2(2.2)	2(1.0)	0	-	0
関節痛	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
筋力低下	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	1(12.5)	-	1(12.5)
頻尿	0	0	0	0	0	0	1(12.5)	-	1(12.5)
全身障害および投与局所様態	1(2.6)	0	1(0.9)	2(1.9)	3(3.3)	5(2.6)	0	-	0
無力症	0	0	0	0	2(2.2)	2(1.0)	0	-	0
胸部不快感	0	0	0	1(1.0)	1(1.1)	2(1.0)	0	-	0
悪寒	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
異常感	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
臨床検査	8(20.5)	16(22.2)	24(21.6)	14(13.5)	19(20.7)	33(16.8)	1(12.5)	-	1(12.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3(7.7)	6(8.3)	9(8.1)	1(1.0)	1(1.1)	2(1.0)	0	-	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(7.7)	3(4.2)	6(5.4)	0	0	0	0	-	0
血中ビリルビン増加	2(5.1)	2(2.8)	4(3.6)	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1(12.5)	-	1(12.5)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
血中カリウム増加	0	0	0	2(1.9)	0	2(1.0)	0	-	0
好酸球数増加	2(5.1)	0	2(1.8)	9(8.7)	6(6.5)	15(7.7)	0	-	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(2.6)	0	1(0.9)	2(1.9)	0	2(1.0)	0	-	0
尿中血陽性	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	-	0
ヘモグロビン増加	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	-	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : C_{max}はペイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-80 C_{max} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（3/3）

器官別大分類 ^{a)}	C _{max} 5 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 5 µg/mL以上 10 µg/mL未満 ^{b)}			C _{max} 10 µg/mL以上 ^{b)}		
	日本 (39名)	中国 (72名)	計 (111名)	日本 (104名)	中国 (92名)	計 (196名)	日本 (8名)	中国 (0名)	計 (8名)
臨床検査（続き）									
好中球数減少	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	-	0
血小板数減少	0	0	0	0	1(1.1)	1(0.5)	0	-	0
白血球数減少	0	8(11.1)	8(7.2)	1(1.0)	5(5.4)	6(3.1)	0	-	0
血小板数増加	0	0	0	0	2(2.2)	2(1.0)	0	-	0
好酸球百分率増加	0	2(2.8)	2(1.8)	0	0	0	0	-	0
リンパ球百分率増加	0	0	0	0	2(2.2)	2(1.0)	0	-	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	-	0

発現被験者数（%）

a：MedDRA/J V.10.0 b：C_{max}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-81 C_{24h} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（1/3）

器官別大分類 ^{a)}	C _{24h} 0.5 µg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 0.5 µg/mL以上 1.0 µg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 1.0 µg/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (38名)	中国 (69名)	計 (107名)	日本 (61名)	中国 (63名)	計 (124名)	日本 (52名)	中国 (32名)	計 (84名)
合計	16(42.1)	24(34.8)	40(37.4)	25(41.0)	23(36.5)	48(38.7)	18(34.6)	15(46.9)	33(39.3)
95%信頼区間 ^{c)}	(26.4, 57.8)	(23.5, 46.0)	(28.2, 46.6)	(28.6, 53.3)	(24.6, 48.4)	(30.1, 47.3)	(21.7, 47.5)	(29.6, 64.2)	(28.8, 49.7)
代謝および栄養障害	0	2(2.9)	2(1.9)	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
食欲不振	0	2(2.9)	2(1.9)	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
精神障害	1(2.6)	1(1.4)	2(1.9)	1(1.6)	2(3.2)	3(2.4)	1(1.9)	7(21.9)	8(9.5)
激越	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
不眠症	0	1(1.4)	1(0.9)	1(1.6)	1(1.6)	2(1.6)	1(1.9)	7(21.9)	8(9.5)
感情不安定	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	3(7.9)	2(2.9)	5(4.7)	7(11.5)	4(6.3)	11(8.9)	3(5.8)	4(12.5)	7(8.3)
浮動性めまい	1(2.6)	1(1.4)	2(1.9)	2(3.3)	2(3.2)	4(3.2)	0	3(9.4)	3(3.6)
味覚異常	0	0	0	0	0	0	2(3.8)	0	2(2.4)
頭痛	2(5.3)	0	2(1.9)	5(8.2)	2(3.2)	7(5.6)	0	1(3.1)	1(1.2)
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
精神的機能障害	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
睡眠の質低下	0	1(1.4)	1(0.9)	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
耳不快感	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
心臓障害	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
動悸	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
胃腸障害	7(18.4)	5(7.2)	12(11.2)	10(16.4)	4(6.3)	14(11.3)	5(9.6)	3(9.4)	8(9.5)
腹部膨満	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
腹痛	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
上腹部痛	1(2.6)	0	1(0.9)	1(1.6)	0	1(0.8)	0	1(3.1)	1(1.2)
下痢	3(7.9)	1(1.4)	4(3.7)	4(6.6)	0	4(3.2)	1(1.9)	0	1(1.2)
口内乾燥	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
おくび	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
悪心	4(10.5)	4(5.8)	8(7.5)	5(8.2)	2(3.2)	7(5.6)	2(3.8)	1(3.1)	3(3.6)
胃不快感	1(2.6)	1(1.4)	2(1.9)	1(1.6)	0	1(0.8)	2(3.8)	0	2(2.4)
嘔吐	2(5.3)	1(1.4)	3(2.8)	3(4.9)	0	3(2.4)	2(3.8)	0	2(2.4)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : C_{24h}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 c : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-81 C_{24h} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（2/3）

器官別大分類 ^{a)}	C _{24h} 0.5 µg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 0.5 µg/mL以上 1.0 µg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 1.0 µg/mL以上 ^{b)}		
	日本 (38名)	中国 (69名)	計 (107名)	日本 (61名)	中国 (63名)	計 (124名)	日本 (52)	中国 (32名)	計 (84名)
肝胆道系障害	0	1(1.4)	1(0.9)	1(1.6)	1(1.6)	2(1.6)	0	0	0
肝機能異常	0	1(1.4)	1(0.9)	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
肝障害	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3(7.9)	0	3(2.8)	1(1.6)	2(3.2)	3(2.4)	0	0	0
紅斑	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	2(3.2)	2(1.6)	0	0	0
発疹	2(5.3)	0	2(1.9)	1(1.6)	1(1.6)	2(1.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	1(3.1)	1(1.2)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
筋力低下	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
頻尿	0	0	0	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
全身障害および投与局所 様態	1(2.6)	0	1(0.9)	1(1.6)	2(3.2)	3(2.4)	1(1.9)	1(3.1)	2(2.4)
無力症	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	1(3.1)	1(1.2)
胸部不快感	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	1(1.9)	0	1(1.2)
悪寒	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
異常感	1(2.6)	0	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
臨床検査	5(13.2)	15(21.7)	20(18.7)	10(16.4)	14(22.2)	24(19.4)	8(15.4)	6(18.8)	14(16.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	4(5.8)	4(3.7)	2(3.3)	2(3.2)	4(3.2)	2(3.8)	1(3.1)	3(3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3(4.3)	3(2.8)	2(3.3)	0	2(1.6)	1(1.9)	0	1(1.2)
血中ビリルビン増加	0	1(1.4)	1(0.9)	2(3.3)	1(1.6)	3(2.4)	0	1(3.1)	1(1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
血中ブドウ糖減少	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	1(3.1)	1(1.2)
血中カリウム増加	2(5.3)	0	2(1.9)	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	2(5.3)	2(2.9)	4(3.7)	5(8.2)	4(6.3)	9(7.3)	4(7.7)	0	4(4.8)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : C_{24h}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-81 C_{24h} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（3/3）

器官別大分類 ^{a)}	C _{24h} 0.5 μg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 0.5 μg/mL以上 1.0 μg/mL未満 ^{b)}			C _{24h} 1.0 μg/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (38名)	中国 (69名)	計 (107名)	日本 (61名)	中国 (63名)	計 (124名)	日本 (52)	中国 (32名)	計 (84名)
臨床検査（続き）									
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(5.3)	0	2(1.9)	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
尿中血陽性	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	1(1.4)	1(0.9)	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	1(1.9)	0	1(1.2)
血小板数減少	0	0	0	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
白血球数減少	1(2.6)	5(7.2)	6(5.6)	0	6(9.5)	6(4.8)	0	2(6.3)	2(2.4)
血小板数増加	0	2(2.9)	2(1.9)	0	0	0	0	0	0
好酸球百分率増加	0	1(1.4)	1(0.9)	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
リンパ球百分率増加	0	1(1.4)	1(0.9)	0	1(1.6)	1(0.8)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1(1.6)	0	1(0.8)	0	0	0

発現被験者数（%）

a : MedDRA/J V.10.0 b : C_{24h}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-82 AUC_{0-24h} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（1/3）

器官別大分類 ^{a)}	AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL以上 100 µg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 100 µg・h/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (23名)	中国 (56名)	計 (79名)	日本 (102名)	中国 (104名)	計 (206名)	日本 (26名)	中国 (4名)	計 (30名)
合計	12(52.2)	19(33.9)	31(39.2)	39(38.2)	41(39.4)	80(38.8)	8(30.8)	2(50.0)	10(33.3)
95%信頼区間 ^{c)}	(31.8, 72.6)	(21.5, 46.3)	(28.5, 50.0)	(28.8, 47.7)	(30.0, 48.8)	(32.2, 45.5)	(13.0, 48.5)	(1.0, 99.0)	(16.5, 50.2)
代謝および栄養障害	0	1(1.8)	1(1.3)	0	1(1.0)	1(0.5)	0	1(25.0)	1(3.3)
食欲不振	0	1(1.8)	1(1.3)	0	1(1.0)	1(0.5)	0	1(25.0)	1(3.3)
精神障害	1(4.3)	2(3.6)	3(3.8)	1(1.0)	6(5.8)	7(3.4)	1(3.8)	2(50.0)	3(10.0)
激越	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
不眠症	0	2(3.6)	2(2.5)	1(1.0)	5(4.8)	6(2.9)	1(3.8)	2(50.0)	3(10.0)
感情不安定	1(4.3)	0	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1(4.3)	3(5.4)	4(5.1)	11(10.8)	7(6.7)	18(8.7)	1(3.8)	0	1(3.3)
浮動性めまい	1(4.3)	1(1.8)	2(2.5)	2(2.0)	5(4.8)	7(3.4)	0	0	0
味覚異常	0	0	0	2(2.0)	0	2(1.0)	0	0	0
頭痛	0	1(1.8)	1(1.3)	7(6.9)	2(1.9)	9(4.4)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	1(3.8)	0	1(3.3)
精神的機能障害	0	1(1.8)	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
睡眠の質低下	0	1(1.8)	1(1.3)	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
耳不快感	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
心臓障害	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
動悸	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
胃腸障害	5(21.7)	4(7.1)	9(11.4)	15(14.7)	7(6.7)	22(10.7)	2(7.7)	1(25.0)	3(10.0)
腹部膨満	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
腹痛	1(4.3)	0	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1(4.3)	0	1(1.3)	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)	0	0	0
下痢	1(4.3)	1(1.8)	2(2.5)	7(6.9)	0	7(3.4)	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
おくび	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
悪心	5(21.7)	3(5.4)	8(10.1)	6(5.9)	3(2.9)	9(4.4)	0	1(25.0)	1(3.3)
胃不快感	0	1(1.8)	1(1.3)	3(2.9)	0	3(1.5)	1(3.8)	0	1(3.3)
嘔吐	2(8.7)	1(1.8)	3(3.8)	4(3.9)	0	4(1.9)	1(3.8)	0	1(3.3)

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : AUC_{0-24h}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 c : 正規近似による信頼区間

付表 2.7.4-82 AUC_{0-24h} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（2/3）

器官別大分類 ^{a)}	AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 50 µg・h/mL以上 100 µg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 100 µg・h/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (23名)	中国 (56名)	計 (79名)	日本 (102名)	中国 (104名)	計 (206名)	日本 (26名)	中国 (4名)	計 (30名)
肝胆道系障害	0	1(1.8)	1(1.3)	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)	0	0	0
肝機能異常	0	1(1.8)	1(1.3)	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
肝障害	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3(13.0)	0	3(3.8)	1(1.0)	2(1.9)	3(1.5)	0	0	0
紅斑	1(4.3)	0	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	2(1.9)	2(1.0)	0	0	0
発疹	2(8.7)	0	2(2.5)	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	2(1.9)	2(1.0)	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	1(3.8)	0	1(3.3)
頻尿	0	0	0	0	0	0	1(3.8)	0	1(3.3)
全身障害および投与局所様態	1(4.3)	0	1(1.3)	1(1.0)	3(2.9)	4(1.9)	1(3.8)	0	1(3.3)
無力症	0	0	0	0	2(1.9)	2(1.0)	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	1(3.8)	0	1(3.3)
悪寒	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
異常感	1(4.3)	0	1(1.3)	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
臨床検査	3(13.0)	12(21.4)	15(19.0)	17(16.7)	23(22.1)	40(19.4)	3(11.5)	0	3(10.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	5(8.9)	5(6.3)	4(3.9)	2(1.9)	6(2.9)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3(5.4)	3(3.8)	3(2.9)	0	3(1.5)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1(4.3)	1(1.8)	2(2.5)	1(1.0)	2(1.9)	3(1.5)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1(3.8)	0	1(3.3)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	2(2.0)	0	2(1.0)	0	0	0
好酸球数増加	1(4.3)	0	1(1.3)	8(7.8)	6(5.8)	14(6.8)	2(7.7)	0	2(6.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(4.3)	0	1(1.3)	2(2.0)	0	2(1.0)	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
ヘモグロビン増加	0	1(1.8)	1(1.3)	0	0	0	0	0	0

発現被験者数 (%)

a : MedDRA/J V.10.0 b : AUC_{0-24h}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-82 AUC_{0-24h} 別副作用発現状況＜薬物動態解析対象集団＞（3/3）

器官別大分類 ^{a)}	AUC _{0-24h} 50 μg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 50 μg・h/mL以上 100 μg・h/mL未満 ^{b)}			AUC _{0-24h} 100 μg・h/mL以上 ^{b)}		
基本語 ^{a)}	日本 (23名)	中国 (56名)	計 (79名)	日本 (102名)	中国 (104名)	計 (206名)	日本 (26名)	中国 (4名)	計 (30名)
臨床検査（続き）									
好中球数減少	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
白血球数減少	0	4(7.1)	4(5.1)	1(1.0)	9(8.7)	10(4.9)	0	0	0
血小板数増加	0	1(1.8)	1(1.3)	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
好酸球百分率増加	0	1(1.8)	1(1.3)	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
リンパ球百分率増加	0	1(1.8)	1(1.3)	0	1(1.0)	1(0.5)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.5)	0	0	0

発現被験者数（%）

a：MedDRA/J V.10.0 b：AUC_{0-24h}はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-83 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の相関検討（器官別大分類）＜薬物動態解析対象集団＞（1/2）

器官別大分類 ^{a)}	薬物動態 パラメータ ^{b)}	パラメータ	標準 誤差	Wald χ^2 統計量	自由度	P値	Odds比	95% 信頼区間
全体	$C_{\max}$	β_0	-0.424	0.406	1.090	1	0.296	
		β_1	-0.0084	0.0682	0.015	1	0.902	0.992 (0.868, 1.133)
	C_{24h}	β_0	-0.454	0.174	6.798	1	0.009	
		β_1	-0.0196	0.1458	0.018	1	0.893	0.981 (0.737, 1.305)
	AUC_{0-24h}	β_0	-0.445	0.308	2.090	1	0.148	
		β_1	-0.0004	0.0043	0.009	1	0.924	1.000 (0.991, 1.008)
胃腸障害	$C_{\max}$	β_0	-2.311	0.630	13.453	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0347	0.1041	0.111	1	0.739	1.035 (0.844, 1.270)
	C_{24h}	β_0	-1.806	0.305	35.039	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.3741	0.3240	1.333	1	0.248	0.688 (0.365, 1.298)
	AUC_{0-24h}	β_0	-1.674	0.532	9.897	1	0.002	
		β_1	-0.0067	0.0079	0.730	1	0.393	0.993 (0.978, 1.009)
神経系障害	$C_{\max}$	β_0	-2.663	0.754	12.475	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0211	0.1252	0.029	1	0.866	1.021 (0.799, 1.305)
	C_{24h}	β_0	-2.729	0.313	76.212	1	$P<0.001$	
		β_1	0.1959	0.2203	0.790	1	0.374	1.216 (0.790, 1.873)
	AUC_{0-24h}	β_0	-2.844	0.539	27.861	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0044	0.0070	0.395	1	0.530	1.004 (0.991, 1.018)
精神障害	$C_{\max}$	β_0	-2.722	1.019	7.140	1	0.008	
		β_1	-0.0754	0.1771	0.181	1	0.670	0.927 (0.655, 1.312)
	C_{24h}	β_0	-3.526	0.401	77.230	1	$P<0.001$	
		β_1	0.3674	0.2345	2.455	1	0.117	1.444 (0.912, 2.286)
	AUC_{0-24h}	β_0	-3.766	0.660	32.555	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0088	0.0080	1.212	1	0.271	1.009 (0.993, 1.025)

モデル：副作用発現確率 = $1 / [1 + \exp \{-\beta_0 - \beta_1 \times (\text{薬物動態パラメータ})\}]$

a：MedDRA/J V.10.0 b：ベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-83 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の相関検討（器官別大分類）＜薬物動態解析対象集団＞（2/2）

副作用 ^{a)}	薬物動態 パラメータ ^{b)}	パラメータ	標準 誤差	Wald χ^2 統計量	自由度	P値	Odds比	95% 信頼区間
筋骨格系および結 合組織障害	C _{max}	β_0	-5.992	2.351	6.498	1	0.011	
		β_1	0.1574	0.3593	0.192	1	0.661	1.171 (0.579, 2.367)
	C _{24h}	β_0	-5.249	1.011	26.964	1	P<0.001	
		β_1	0.2017	0.6771	0.089	1	0.766	1.224 (0.325, 4.612)
	AUC _{0-24h}	β_0	-5.802	1.579	13.502	1	P<0.001	
		β_1	0.0104	0.0181	0.333	1	0.564	1.010 (0.975, 1.047)
心臓障害	C _{max}	β_0	-6.396	3.370	3.603	1	0.058	
		β_1	0.1099	0.5304	0.043	1	0.836	1.116 (0.395, 3.157)
	C _{24h}	β_0	-4.685	2.111	4.924	1	0.026	
		β_1	-1.5945	3.3763	0.223	1	0.637	0.203 (0.000, 151.857)
	AUC _{0-24h}	β_0	-4.970	3.230	2.368	1	0.124	
		β_1	-0.0123	0.0507	0.059	1	0.809	0.988 (0.894, 1.091)
皮膚および皮膚組 織障害	C _{max}	β_0	-3.374	1.497	5.083	1	0.024	
		β_1	-0.1017	0.2638	0.149	1	0.700	0.903 (0.539, 1.515)
	C _{24h}	β_0	-3.016	0.842	12.814	1	P<0.001	
		β_1	-1.3404	1.2692	1.115	1	0.291	0.262 (0.022, 3.149)
	AUC _{0-24h}	β_0	-2.503	1.508	2.753	1	0.097	
		β_1	-0.0235	0.0254	0.856	1	0.355	0.977 (0.929, 1.027)
肝胆道系の副作用 ^{c)}	C _{max}	β_0	0.364	0.932	0.152	1	0.696	
		β_1	-0.5833	0.1917	9.257	1	0.002	0.558 (0.383, 0.813)
	C _{24h}	β_0	-2.547	0.350	52.916	1	P<0.001	
		β_1	-0.1061	0.3173	0.112	1	0.738	0.899 (0.483, 1.675)
	AUC _{0-24h}	β_0	-1.496	0.777	3.707	1	0.054	
		β_1	-0.0183	0.0126	2.112	1	0.146	0.982 (0.958, 1.006)

モデル：副作用発現確率 = $1 / [1 + \exp \{-\beta_0 - \beta_1 \times (\text{薬物動態パラメータ})\}]$

a：MedDRA/J V.10.0 b：ベイズ推定を用いて被験者ごとに推定 c：肝胆道系の副作用については、器官別大分類「肝胆道系障害」および器官別大分類「臨床検査」のうちALT（GPT）、AST（GOT）、総ビリルビン、LDH、 γ -GTP、ALPの異常変動について検討した。

付表 2.7.4-84 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の相関検討（基本語）＜薬物動態解析対象集団＞（1/3）

基本語 ^{a)}	薬物動態 パラメータ ^{b)}	パラメータ	標準 誤差	Wald χ^2 統計量	自由度	P値	Odds比	95% 信頼区間
浮動性めまい	$C_{\max}$	β_0	-2.587	1.255	4.252	1	0.039	
		β_1	-0.1707	0.2277	0.562	1	0.454	0.843 (0.540, 1.317)
	C_{24h}	β_0	-3.427	0.527	42.353	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.1143	0.4832	0.056	1	0.813	0.892 (0.346, 2.299)
	AUC_{0-24h}	β_0	-3.040	1.014	8.987	1	0.003	
		β_1	-0.0075	0.0152	0.243	1	0.622	0.993 (0.963, 1.023)
悪心	$C_{\max}$	β_0	-1.607	0.915	3.084	1	0.079	
		β_1	-0.2191	0.1685	1.692	1	0.193	0.803 (0.577, 1.117)
	C_{24h}	β_0	-2.303	0.441	27.335	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.6494	0.5378	1.458	1	0.227	0.522 (0.182, 1.499)
	AUC_{0-24h}	β_0	-1.566	0.851	3.384	1	0.066	
		β_1	-0.0199	0.0139	2.037	1	0.154	0.980 (0.954, 1.007)
白血球数減少	$C_{\max}$	β_0	-1.742	1.037	2.821	1	0.093	
		β_1	-0.2443	0.1932	1.599	1	0.206	0.783 (0.536, 1.144)
	C_{24h}	β_0	-2.579	0.495	27.142	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.6355	0.6038	1.108	1	0.293	0.530 (0.162, 1.730)
	AUC_{0-24h}	β_0	-1.899	0.949	4.009	1	0.045	
		β_1	-0.0188	0.0155	1.471	1	0.225	0.981 (0.952, 1.012)
不眠症	$C_{\max}$	β_0	-3.265	1.079	9.155	1	0.002	
		β_1	-0.0095	0.1818	0.003	1	0.958	0.990 (0.694, 1.415)
	C_{24h}	β_0	-3.791	0.435	75.924	1	$P<0.001$	
		β_1	0.4385	0.2347	3.490	1	0.062	1.550 (0.979, 2.456)
	AUC_{0-24h}	β_0	-4.198	0.689	37.099	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0122	0.0078	2.408	1	0.121	1.012 (0.997, 1.028)

モデル：副作用発現確率 = $1 / [1 + \exp \{-\beta_0 - \beta_1 \times (\text{薬物動態パラメータ})\}]$

a：MedDRA/J V.10.0 b：ベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-84 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の相関検討（基本語）＜薬物動態解析対象集団＞（2/3）

基本語 ^{a)}	薬物動態 パラメータ ^{b)}	パラメータ	標準 誤差	Wald χ^2 統計量	自由度	P値	Odds比	95% 信頼区間
アラニン・アミノ トランスフェラー ゼ増加	$C_{\max}$	β_0	0.084	1.255	1	0.947		
		β_1	-0.6750	0.2683	1	0.012	0.509	(0.301, 0.861)
	C_{24h}	β_0	-3.201	0.481	1	$P<0.001$		
		β_1	-0.1377	0.4492	1	0.759	0.871	(0.361, 2.102)
	AUC_{0-24h}	β_0	-1.918	1.113	1	0.085		
		β_1	-0.0228	0.0186	1	0.221	0.977	(0.942, 1.014)
下痢	$C_{\max}$	β_0	-4.689	1.119	1	$P<0.001$		
		β_1	0.1935	0.1685	1	0.251	1.214	(0.872, 1.688)
	C_{24h}	β_0	-2.573	0.696	1	$P<0.001$		
		β_1	-1.3841	1.0533	1	0.189	0.251	(0.032, 1.974)
	AUC_{0-24h}	β_0	-2.953	1.036	1	0.004		
		β_1	-0.0089	0.0158	1	0.572	0.991	(0.961, 1.022)
頭痛	$C_{\max}$	β_0	-3.495	1.121	1	0.002		
		β_1	0.0135	0.1867	1	0.942	1.014	(0.703, 1.461)
	C_{24h}	β_0	-3.159	0.534	1	$P<0.001$		
		β_1	-0.3155	0.5617	1	0.574	0.729	(0.243, 2.193)
	AUC_{0-24h}	β_0	-3.045	0.937	1	0.001		
		β_1	-0.0057	0.0138	1	0.679	0.994	(0.968, 1.022)
アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	$C_{\max}$	β_0	1.263	1.747	1	0.470		
		β_1	-1.1024	0.4205	1	0.009	0.332	(0.146, 0.757)
	C_{24h}	β_0	-3.842	0.642	1	$P<0.001$		
		β_1	-0.1151	0.5906	1	0.846	0.891	(0.280, 2.836)
	AUC_{0-24h}	β_0	-1.205	1.814	1	0.506		
		β_1	-0.0472	0.0336	1	0.160	0.954	(0.893, 1.019)

モデル：副作用発現確率 = $1 / [1 + \exp \{-\beta_0 - \beta_1 \times (\text{薬物動態パラメータ})\}]$

a：MedDRA/J V.10.0 b：ベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

付表 2.7.4-84 ロジスティック回帰モデルを用いた各被験者の薬物動態パラメータと副作用の発現/非発現の相関検討（基本語）＜薬物動態解析対象集団＞（3/3）

基本語 ^{a)}	薬物動態 パラメータ ^{b)}	パラメータ	標準 誤差	Wald χ^2 統計量	自由度	P値	Odds比	95% 信頼区間
嘔吐	$C_{\max}$	β_0	-3.851	1.239	9.654	1	0.002	
		β_1	0.0353	0.2041	0.030	1	0.863	1.036 (0.694, 1.545)
	C_{24h}	β_0	-3.156	0.650	23.576	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.6415	0.8000	0.643	1	0.423	0.527 (0.110, 2.526)
	AUC_{0-24h}	β_0	-3.129	1.083	8.353	1	0.004	
		β_1	-0.0080	0.0164	0.240	1	0.624	0.992 (0.961, 1.024)
胃不快感	$C_{\max}$	β_0	-6.404	1.467	19.053	1	$P<0.001$	
		β_1	0.3594	0.1972	3.322	1	0.068	1.433 (0.973, 2.109)
	C_{24h}	β_0	-4.013	0.707	32.234	1	$P<0.001$	
		β_1	-0.1328	0.6593	0.041	1	0.840	0.876 (0.240, 3.188)
	AUC_{0-24h}	β_0	-4.508	1.087	17.187	1	$P<0.001$	
		β_1	0.0055	0.0138	0.159	1	0.690	1.006 (0.979, 1.033)

モデル：副作用発現確率 = $1 / [1 + \exp \{-\beta_0 - \beta_1 \times (\text{薬物動態パラメータ})\}]$

a : MedDRA/J V.10.0 b : ベイズ推定を用いて被験者ごとに推定