

オゼックス細粒小児用15%

2.1 CTD の目次 (第 2 部から第 5 部)

富山化学工業株式会社

第2部：CTDの概要（サマリー）

2.1 CTDの目次（第2部から第5部）

第2部略号一覧表

2.2 緒言

2.3 品質に関する概括資料

緒言

2.3.S 原薬（トスフロキサシントシル酸塩水和物，富山化学工業株式会社）

2.3.S.1 一般情報（トスフロキサシントシル酸塩水和物，富山化学工業株式会社）

2.3.S.2 製造（トスフロキサシントシル酸塩水和物，富山化学工業株式会社）

2.3.S.3 特性（トスフロキサシントシル酸塩水和物，富山化学工業株式会社）

2.3.S.4 原薬の管理（トスフロキサシントシル酸塩水和物，富山化学工業株式会社）

2.3.S.5 標準品又は標準物質（トスフロキサシントシル酸塩水和物，富山化学工業株式会社）

2.3.S.6 容器及び施栓系（トスフロキサシントシル酸塩水和物，富山化学工業株式会社）

2.3.S.7 安定性（トスフロキサシントシル酸塩水和物，富山化学工業株式会社）

2.3.P 製剤（オゼックス細粒小児用 10% / オゼックス細粒小児用 15%，細粒剤）

2.3.P.1 製剤及び処方（オゼックス細粒小児用 10% / オゼックス細粒小児用 15%，細粒剤）

2.3.P.2 製剤開発の経緯（オゼックス細粒小児用 10% / オゼックス細粒小児用 15%，細粒剤）

2.3.P.3 製造（オゼックス細粒小児用 10% / オゼックス細粒小児用 15%，細粒剤）

2.3.P.4 添加剤の管理（オゼックス細粒小児用 10% / オゼックス細粒小児用 15%，細粒剤）

2.3.P.5 製剤の管理（オゼックス細粒小児用 10% / オゼックス細粒小児用 15%，細粒剤）

2.3.P.6 標準品又は標準物質（オゼックス細粒小児用 10% / オゼックス細粒小児用 15%，細粒剤）

2.3.P.7 容器及び施栓系（オゼックス細粒小児用 10% / オゼックス細粒小児用 15%，細粒剤）

2.3.P.8 安定性（オゼックス細粒小児用 10% / オゼックス細粒小児用 15%，細粒剤）

2.3.A その他（オゼックス細粒小児用 10% / オゼックス細粒小児用 15%，細粒剤）

2.3.R 各極の要求資料（オゼックス細粒小児用 10% / オゼックス細粒小児用 15%，細粒剤）

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

2.4.2 薬理試験

2.4.3 薬物動態試験

2.4.4 毒性試験

2.4.5 総括及び結論

2.4.6 参考文献一覧

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.7 参考文献

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

2.6.2 薬理試験の概要文

- 2.6.2.1 まとめ
- 2.6.2.2 効力を裏付ける試験
- 2.6.2.3 副次的薬理試験
- 2.6.2.4 安全性薬理試験
- 2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験
- 2.6.2.6 考察及び結論
- 2.6.2.7 図表
- 2.6.2.8 参考文献

2.6.3 薬理試験概要表

- 2.6.3.1 薬理試験：一覧表
- 2.6.3.2 効力を裏付ける試験
- 2.6.3.3 副次的薬理試験
- 2.6.3.4 安全性薬理試験
- 2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.4 薬物動態試験の概要文

- 2.6.4.1 まとめ
- 2.6.4.2 分析法
- 2.6.4.3 吸収
- 2.6.4.4 分布
- 2.6.4.5 代謝
- 2.6.4.6 排泄
- 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用
- 2.6.4.8 その他の薬物動態試験
- 2.6.4.9 考察及び結論
- 2.6.4.10 参考文献

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.6 毒性試験の概要文

- 2.6.6.1 まとめ
- 2.6.6.2 幼若動物における単回投与毒性試験
- 2.6.6.3 幼若動物における反復投与毒性試験
- 2.6.6.4 遺伝毒性試験
- 2.6.6.5 がん原性試験
- 2.6.6.6 生殖発生毒性試験
- 2.6.6.7 局所刺激性試験
- 2.6.6.8 その他の毒性試験
- 2.6.6.9 考察及び結論
- 2.6.6.10 参考文献

2.6.7 毒性試験概要表

- 2.6.7.1 毒性試験：一覧表
- 2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表
- 2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス成績の一覧表
- 2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧
- 2.6.7.5 幼若動物における単回投与毒性試験
- 2.6.7.6 幼若動物における反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

- 2.6.7.7 幼若動物における反復投与毒性試験：重要な試験
- 2.6.7.8 その他の毒性試験
- 2.7 臨床概要
 - 2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要
 - 2.7.1.1 背景及び概観
 - 2.7.1.2 個々の試験結果の要約
 - 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析
 - 2.7.2 臨床薬理試験の概要
 - 2.7.2.1 背景及び概観
 - 2.7.2.2 個々の試験結果の要約
 - 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析
 - 2.7.2.4 特別な試験
 - 2.7.2.5 付録
 - 2.7.3 臨床的有効性の概要
 - 2.7.3.1 背景及び概観
 - 2.7.3.2 個々の試験結果の要約
 - 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析
 - 2.7.3.3.1 試験対象集団
 - 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討
 - 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較
 - 2.7.3.3.4 存続菌
 - 2.7.3.3.5 臨床効果が有効でなかった症例
 - 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析
 - 2.7.3.5 効果の持続，耐薬性
 - 2.7.3.6 付録
 - 2.7.4 臨床的安全性の概要
 - 2.7.4.1 医薬品への曝露
 - 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述
 - 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況
 - 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性
 - 2.7.4.2 有害事象
 - 2.7.4.2.1 有害事象の解析
 - 2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象
 - 2.7.4.2.1.2 関節に関連する有害事象及び発現頻度が高かった有害事象
 - 2.7.4.2.1.3 死亡
 - 2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象
 - 2.7.4.2.1.5 他の重要な有害事象
 - 2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析
 - 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明
 - 2.7.4.3 臨床検査値の評価
 - 2.7.4.4 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
 - 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性
 - 2.7.4.5.1 内因性要因
 - 2.7.4.5.2 外因性要因
 - 2.7.4.5.3 薬物相互作用
 - 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用
 - 2.7.4.5.5 過量投与
 - 2.7.4.5.6 薬物乱用

2.1 CTDの目次

- 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象
- 2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害
- 2.7.4.6 T-3262錠との比較
- 2.7.4.7 市販後データ
- 2.7.4.8 付録
- 2.7.5 参考文献
- 2.7.6 個々の試験のまとめ

第3部 (モジュール3) : 品質に関する文書

3.1 第3部 (モジュール3) 目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.1 一般情報 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.1.1 名称 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.1.2 構造 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.1.3 一般特性 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.2 製造 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.2.1 製造業者 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.2.3 原材料の管理 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.3 特性 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.3.1 構造及びその他の特性の解明 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.3.2 不純物 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.4 原薬の管理 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.4.1 規格及び試験方法 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.4.2 試験方法 (分析方法) (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.4.4 ロット分析 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.5 標準品又は標準物質 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.6 容器及び施栓系 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.7 安定性 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.S.7.3 安定性データ (トスフロキサシントシル酸塩水和物, 富山化学工業株式会社)

3.2.P 製剤 (オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)

3.2.P.1 製剤及び処方 (オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)

3.2.P.2 製剤開発の経緯 (オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)

3.2.P.2.1 製剤成分 (オゼックス細粒小児用 10%, 細粒剤)

2.1 CTDの目次

- 3.2.P.2.1.1 原薬 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
- 3.2.P.2.1.2 添加剤 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
- 3.2.P.2.1.2 添加剤 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤) 追補
- 3.2.P.2.2 製剤 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.2.2.1 製剤設計 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.2.2.2 過量仕込み (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
- 3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
- 3.2.P.2.4 容器及び施栓系 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
- 3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
- 3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
- 3.2.P.3 製造 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.3.1 製造者 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.3.2 製造処方 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
- 3.2.P.4 添加剤の管理 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.4.1 規格及び試験方法 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法) (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.4.6 新規添加剤 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
- 3.2.P.5 製剤の管理 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.5.1 規格及び試験方法 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法) (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.5.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.5.4 ロット分析 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.5.5 不純物の特性 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
- 3.2.P.6 標準品又は標準物質 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
- 3.2.P.7 容器及び施栓系 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
- 3.2.P.8 安定性 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.P.8.3 安定性データ (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
- 3.2.A その他 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤, 富山化学工業株式会社)
 - 3.2.A.1 製造施設及び設備 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 (オゼックス細粒小児用 10% , 細粒剤)
 - 3.2.A.3 添加剤
- 3.2.R 各極の要求資料
- 3.3 参考文献

第4部 (モジュール4) : 非臨床試験報告書

4.1 第4部 (モジュール4) 目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.3 安全性薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

4.2.2.2 吸収

4.2.2.3 分布

4.2.2.4 代謝

4.2.2.5 排泄

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

4.2.3.2 反復投与毒性試験

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In vitro* 試験

4.2.3.3.2 *In vivo* 試験

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

4.2.3.4.3 その他の試験

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

4.2.3.6 局所刺激性試験

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

4.2.3.7.7 その他の試験

4.3 参考文献

第5部 (モジュール5) : 臨床試験報告書

- 5.1 第5部 (モジュール5) 目次
- 5.2 臨床試験一覧表
- 5.3 試験報告書及び関連情報
 - 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
 - 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
 - 5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書
 - 5.3.1.3 *In vitro* – *In vivo* の関連を検討した試験報告書
 - 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書
 - 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
 - 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
 - 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
 - 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
 - 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書
 - 5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書
 - 5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
 - 5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書
 - 5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書
 - 5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書
 - 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書
 - 5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
 - 5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
 - 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
 - 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書
 - 5.3.5.2 非対照試験報告書
 - 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
 - 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書
 - 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書
 - 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録
- 5.4 参考文献

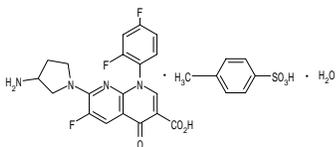
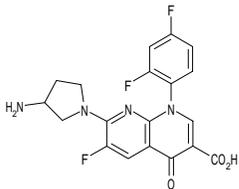
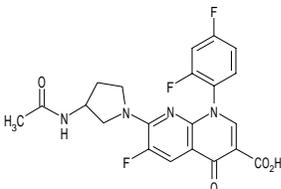
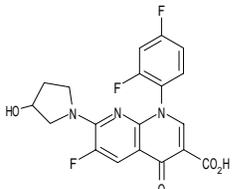
オゼックス細粒小児用15%

第2部略号一覧表

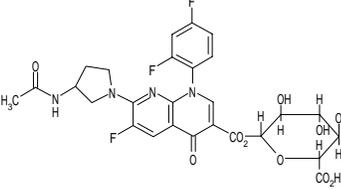
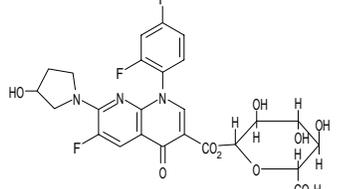
富山化学工業株式会社

【本剤のCTDでの表記】

T-3262 (原薬)	トスフロキサシントシル酸塩水和物 (原薬)
T-3262標準物質	トスフロキサシントシル酸塩水和物の標準物質
T-3262錠	トスフロキサシントシル酸塩水和物の錠剤 (既承認の錠剤)
オゼックス錠, トスキサシン錠	トスフロキサシントシル酸塩水和物錠の商品名
TFLX	トスフロキサシン (活性本体)
T-3262 10% (free base) 細粒	トスフロキサシントシル酸塩水和物の細粒剤の治験製剤名
T-3262細粒	
オゼックス細粒小児用10%	トスフロキサシンを10%含有する細粒剤
オゼックス細粒小児用15%	トスフロキサシントシル酸塩水和物を15%含有する細粒剤

略号	化学名 (INN/JAN一般名)	構造式	由来
T-3262	JAN Tosufloxacin Tosilate Hydrate トスフロキサシントシル酸塩水和物		原薬
TFLX	INN Tosufloxacin		活性本体
類縁物質1			T-3262の中間体
T-3262A	7-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid		有効成分であるトスフロキサシントシル酸塩水和物の代謝物であるアセチル化体
T-3262B	1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(3-hydroxy-1-pyrrolidinyl)-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid		有効成分であるトスフロキサシントシル酸塩水和物の代謝物である水酸化体

第2部 略号一覧表

略号	化学名 (INN/JAN一般名)	構造式	由来
T-3262A グルクロン 酸抱合体		 <p>(推定構造)</p>	有効成分であるトスフロキサシントシル酸塩水和物の代謝物T-3262Aのグルクロン酸抱合体
T-3262B グルクロン 酸抱合体		 <p>(推定構造)</p>	有効成分であるトスフロキサシントシル酸塩水和物の代謝物T-3262Bのグルクロン酸抱合体

第2部 略号一覧表

【試験に使用した薬剤・対照薬】

略号	一般名	
ABPC	ampicillin	アンピシリン
ASP	aspirin	アスピリン
AMPC	amoxicillin	アモキシシリン
AZM	azithromycin	アジスロマイシン
BPAA	biphenylacetic acid	ビフェニル酢酸
CAM	clarithromycin	クラリスロマイシン
CDDP	<i>cis</i> -diamminedichloridoplatinum	シスプラチン
CDTR	cefditoren	セフジトレン
CDTR-PI	cefditoren pivoxil	セフジトレン ピボキシル
CFDN	cefdinir	セフジニル
CFPN	cefcapene	セフカペン
CFPN-PI	cefcapene pivoxil	セフカペン ピボキシル
CPFX	ciprofloxacin	シプロフロキサシン
CVA/AMPC	clavulanic acid / amoxicillin	クラブラン酸/アモキシシリン
EM	erythromycin	エリスロマイシン
ENX	enoxacin	エノキサシン
FBF	fenbufen	フェンブフェン
FRPM	faropenem	ファロペネム
GFLX	gatifloxacin	ガチフロキサシン
IDM	indomethacin	インドメタシン
IPM	imipenem	イミペネム
LVFX	levofloxacin	レボフロキサシン
MFLX	moxifloxacin	モキシフロキサシン
MINO	minocycline	ミノサイクリン
MPIPC	oxacillin	オキサシリン
NA	nalidixic acid	ナリジクス酸
NFLX	norfloxacin	ノルフロキサシン
OFLX	ofloxacin	オフロキサシン
PCG	penicillin G	ペニシリンG
RFP	rifampicin	リファンピシン
TC	tetracycline	テトラサイクリン
TEL	telithromycin	テリスロマイシン

第2部 略号一覧表

【菌種】

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日) 及び定義
BLNAR	β -lactamase-negative ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i>	β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
BLNAS	β -lactamase-negative ampicillin-susceptible <i>Haemophilus influenzae</i>	β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性インフルエンザ菌
BLPACR	β -lactamase-positive amoxicillin/clavulanic acid-resistant <i>Haemophilus influenzae</i>	β -ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラバン酸耐性インフルエンザ菌
BLPAR	β -lactamase-positive ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i>	β -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
BLP	beta-lactamase-producing <i>Haemophilus influenzae</i>	β -ラクタマーゼ産生インフルエンザ菌
CNS	coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	コアグラールゼ陰性ブドウ球菌
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRSE	methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
MSSA	methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感性黄色ブドウ球菌
MSSE	methicillin-susceptible <i>Staphylococcus epidermidis</i>	メチシリン感性表皮ブドウ球菌
PISP	penicillin-intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i>	ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 [定義：PCGのMICが0.12 ~ 1 μ g/mL (CLSI法)] (非臨床：PCGのMICが0.125 ~ 1 μ g/mL)
PRSP	penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	ペニシリン耐性肺炎球菌 [定義：PCGのMICが2 μ g/mL以上 (CLSI法)]
PSSP	penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>	ペニシリン感性肺炎球菌 [定義：PCGのMICが0.06 μ g/mL以下 (CLSI法)] (非臨床：PCGのMICは0.0625 μ g/mL以下)

分類	略名	学名	分類	略名	学名
グラム陰性菌	<i>B. fragilis</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	グラム陽性菌	<i>B. anthracis</i>	<i>Bacillus anthracis</i>
	<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>		<i>C. pneumoniae</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
	<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>		<i>C. trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>M. pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>L. bozemanii</i>	<i>Legionella bozemanii</i>		<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>L. dumoffii</i>	<i>Legionella dumoffii</i>		<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>L. jordanis</i>	<i>Legionella jordanis</i>		<i>S. agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
	<i>L. longbeachae</i>	<i>Legionella longbeachae</i>		<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>L. micdadei</i>	<i>Legionella micdadei</i>		<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>L. pneumophila</i>	<i>Legionella pneumophila</i>			
	<i>M. (B) catarrhalis</i>	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>			
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
	<i>V. cholerae</i>	<i>Vibrio cholerae</i>			

第2部 略号一覧表

【*S. pneumoniae*に対する薬剤耐性の基準】(CLSI: M100-S17:2007に基づく)

PCG : 2 µg/mL , CVA/AMPC (1:14) : 4 µg/mL (intermediate-及びresistant),

CFDN : 2 µg/mL,

【*H. influenzae*に対する薬剤耐性(非感受性)の基準】(CLSI: M100-S17:2007に基づく)

ABPC : 2 µg/mL (intermediate-及びresistant) , CVA/AMPC (1:2) : 4/8 µg/mL,

CFDN : 2 µg/mL (nonsusceptible)

(臨床の項で使用した基準)

【*S. pneumoniae*に対する非感受性の基準】(CLSI: M100-S18:2008に基づく)

LVFX : 4 µg/mL , CDTR : 0.25 µg/mL , CVA/AMPC (1:2) 及びCVA/AMPC (1:14) : 4 µg/mL ,

AZM : 1 µg/mL

【*H. influenzae*に対する非感受性の基準】(CLSI: M100-S18:2008に基づく)

LVFX : 4 µg/mL , CDTR : 0.25 µg/mL , CVA/AMPC (1:2) , CVA/AMPC (1:14) 及びAZM : 8 µg/mL

【疾患】

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日) 及び定義
CAP	community-acquired pneumonia	市中肺炎
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
RA	rheumatoid Arthritis	関節リウマチ

【薬物動態】

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AUC	area under the concentration-time curve	血中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the concentration-time curve from time zero to t hr	0 ~ t時間までの血中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the concentration-time curve from zero hr to infinity	単回投与後の無限時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
C _{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
C _{ss,max}	maximum steady-state drug concentration in the plasma during a dosage interval	定常状態における反復投与間隔での最高血中濃度
C _{min}	minimum observe concentration	反復投与初回投与後, 2回目投与直前のトラフ血中薬物濃度
C _{ss,min}	minimum steady-state drug concentration in the plasma during a dosage interval	定常状態における反復投与間隔でのトラフ血中薬物濃度
CL/F	clearance/fraction of absorption	静脈外投与の全身クリアランス
CL _r	renal clearance	腎クリアランス
LC/MS/MS	liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MRT	mean residence time	平均滞留時間
t _{1/2}	elimination half life	消失半減期
t _{max}	time at maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間
UR	urinary recovery	尿中回収
Vd/F	volume of distribution/fraction of absorption	静脈外投与の分布容積

第2部 略号一覧表

【臨床検査】

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
A/G	albumin globulin ratio	アルブミン/グロブリンの比
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase (=S-GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase (=S-GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen	尿素窒素
Cl	chlorine	クロール
CRE	creatinine	クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
Bil	bilirubin	ビリルビン
D-Bil	direct bilirubin	直接ビリルビン
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤沈
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ
K	potassium	カリウム
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
Na	sodium	ナトリウム
PR	PR interval	心電図のP波の始まりからR波の頂点までの間隔
QRS	QRS interval	心室内興奮伝播時間
QT	QT interval	心室筋に興奮が起こってから消退するまでの時間。QRSの開始からT波終了までの時間
QTc	QT correction	QT時間を心拍数で補正した時間
S-GOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase	血清グルタミンオキサロ酢酸トランスアミナーゼ
S-GPT	serum glutamic pyruvic transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
MMP-3	matrix metallo protease-3	マトリックスメタロプロテアーゼ-3

【解析】

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日) 及び定義
FAS	full analysis set	有効性評価に関する最大の解析対象集団
fAUC/MIC	free fraction of area under the plasma concentration-time curve/minimum inhibitory concentration	非結合型AUC/MIC
fAUC/MPC	free fraction of area under the plasma concentration-time curve/ mutation prevention concentration	非結合型AUC/MPC
fC _{max} /MPC	free fraction of maximum observed concentration/ mutation prevention concentration	非結合型C _{max} /MPC
free AUC/MIC	free fraction of area under the plasma concentration-time curve/minimum inhibitory concentration	非結合型AUC/MIC
free AUC/MPC	free fraction of area under the plasma concentration-time curve/ mutation prevention concentration	非結合型AUC/MPC
free C _{max} /MPC	free fraction of maximum observed concentration/ mutation prevention concentration	非結合型C _{max} /MPC
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PK/PD	pharmacokinetics / pharmacodynamics	薬物動態/薬力学
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
SD	standard deviation	標準偏差

第2部 略号一覧表

【一般】

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日) 及び定義
ATCC	american type culture collection	アメリカ培養コレクション
BHIB	brain heart infusion broth	ブレインハートインフュージョン液体培地
CAMHB	cation adjusted mueller-hinton broth	カチオン調整ミュラーヒントン液体培地
CFU	colony forming unit	コロニー形成単位
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	
CSF	cerebrospinal fluid	髄液
CTZ	chemoreceptor trigger zone	化学受容器引金帯
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ED ₅₀	effective dose for 50% of subject	50%有効用量
EC	enterochromaffin	エンテロクロマフィン
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ用語
HTM	<i>Haemophilus</i> test medium	ヘモフィルステスト培地
HPC	hydroxypropylcellulose	ヒドロキシプロピルセルロース
HPC-L	hydroxypropylcellulose	ヒドロキシプロピルセルロースのグレード
HT	hydroxytryptamine	ヒドロキシトリプタミン
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	日米EU医薬品規制調和国際会議
IFU	infection forming unit	感染形成単位
IgE	immunoglobulin E	免疫グロブリンE
IVPM	<i>in vitro</i> pharmacokinetic model	In vitro 薬物動態モデル
JAN	japan accepted names	日本医薬品一般名
LD	lethal dose	致死用量
LD ₅₀	lethal dose in 50% of animals	50%致死用量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬規制用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japan	医薬規制用語集 日本語版
MHA	Mueller-Hinton agar	ミュラーヒントン寒天培地
MHB	Mueller-Hinton broth	ミュラーヒントン液体培地
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	minimum inhibitory concentration in which 50% of strains are inhibited	50%の菌株の発育を阻止する最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	minimum inhibitory concentration in which 90% of strains are inhibited	90%の菌株の発育を阻止する最小発育阻止濃度
MPC	mutant prevention concentration	変異株出現抑制濃度
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像
N.D.	not determined	検出せず, 定量又は検出限界以下
N.T.	not tested	試験 (検査) 未実施
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症剤
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PBP	penicillin binding protein	ペニシリン結合蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PD	pharmacodynamics	薬力学
PT	preferred term	基本語
RH	Relative humidity	相対湿度

第2部 略号一覧表

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日) 及び定義
SOC	system organ class	器官別大分類
X-P	X-ray Photograph	X線写真

【有害事象の読替え】

MedDRA/J (version 10.0) を用いる。

【臨床試験関係】

【用語の定義】

用語	定義
重篤な有害事象	以下のように定義する 1. 死に至るもの 2. 生命を脅かすもの 3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要なもの 4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの 5. 先天異常を来すもの 6. その他医学的に重要な状態
総合改善度	市販後調査（使用成績調査）で有効性の評価に使用された基準 著明改善，改善，やや改善，不変，悪化，判定不能の6段階で判定
有害事象	治験薬との因果関係にかかわらず投与開始から事後検査までに治験薬が投与された患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む），症状又は病気を有害事象とする
副作用	有害事象のうち，治験薬との因果関係が1，2，3（1. 明らかに関係あり，2. 多分関係あり，3. 関係あるかもしれない）のもの
臨床検査値異常変動	治験薬が投与された際に起こる臨床検査値の臨床上問題となる異常変動 臨床上問題となる異常変動か否かは，日本化学療法学会編「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」を参考に判定する 治験薬との因果関係の有無は問わない
臨床検査値異常	臨床検査値異常変動のうち，治験薬との因果関係が1，2，3（1. 明らかに関係あり，2. 多分関係あり，3. 関係あるかもしれない）のもの

【各種基準】

【重症度判定】

肺炎の重症度の判定基準

感染症診断名	軽症	中等症	重症
細菌性肺炎	臨床症状・検査所見が軽い場合	軽症・重症にあてはまらない場合	呼吸困難・チアノーゼがあるなど全身状態が不良の場合

参考：日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」

中耳炎の重症度の判定基準

【各症状のスコア基準】			
各症状を以下の基準に従いスコア化する。			
症状	程度規定		
耳痛	0（なし）	1（痛みあり）	2（持続性の高度疼痛）
発熱	0（37℃未満）	1（37℃以上38℃未満）	2（38℃以上）
啼泣・不機嫌	0（なし）	1（あり）	
鼓膜発赤	0（なし）	2（ツチ骨柄あるいは鼓膜の一部の発赤）	4（鼓膜全体の発赤）
鼓膜の膨隆	0（なし）	4（部分的な膨隆）	8（鼓膜全体の膨隆）
耳漏	0（なし）	4（外耳道に膿汁があるが鼓膜観察可能）	8（鼓膜が膿汁のため観察できない）
3歳未満	症状があれば3点を加算		

【重症度判定基準】	
重症度は各スコアの合計点から判定する。	
重症度	スコアの合計
軽症	0～5点
中等症	6～11点
重症	12点以上

参考：日本化学療法学会「小児急性中耳炎診療ガイドライン」

第2部 略号一覧表

[基礎疾患・合併症及び感染症に及ぼす影響の程度]

軽度	感染症の発症，経過に影響を及ぼさないと考えられるもの
中等度	感染症の発症，経過に影響を及ぼす可能性があるが，特に重大と考えられないもの
重度	感染症の発症，経過及び治療効果に重大な影響を及ぼすと考えられるもの

[有効性]

肺炎の臨床症状及び臨床検査の記載方法

項目	記載方法
体温	実測値すべてをプロットし，最高体温を実数で記載する
チアノーゼ	+ (あり)，- (なし) の2段階
呼吸困難	2+ (著明)，+ (軽度)，- (なし)，判定不能
咳嗽	2+ (著明)，+ (軽度)，- (なし)，判定不能
白血球数	実測値
CRP	実測値
胸部雑音	2+ (著明)，+ (軽度)，- (なし)，判定不能
脱水症状	+ (あり)，- (なし)，判定不能
その他	その他の症状について具体的に記載する 2+ (著明)，+ (軽度)，- (なし)，判定不能

肺炎の臨床効果の判定基準

判定	判定基準
著効	主要症状が投薬開始日を0日として開始後1日 [3日] 以内に明らかな改善傾向 (解熱は37°C台) を示し，3日 [5日] 以内にほとんど消失した場合
有効	主要症状が投薬開始日を0日として開始後3日 [5日] 以内に明らかな改善傾向 (解熱は37°C台) を示し，5日 [7日] 以内にほとんど消失した場合
やや有効	主要症状が改善したが，改善が有効に定めた日数以上を要した場合
無効	投薬開始後主要症状が改善しないか，又は悪化した場合

[] 内は重症例の場合を示す

第2部 略号一覧表

中耳炎のスコア判定基準

評価項目	スコア判定基準							
	スコア	程度	スコア	程度	スコア	程度	スコア	程度
耳痛	0	- (なし)	1	+ (軽度)	2	2+ (中等度) ~ 3+ (高度)		
耳閉塞感	0	- (なし)	1	+ (軽度)	2	2+ (中等度) ~ 3+ (高度)		
鼓膜 (鼓室粘膜) の発赤	0	- (なし)	1	+ (軽度)	2	2+ (中等度)	3	3+ (高度)
中耳分泌物量	0	- (なし)	1	+ (少量)	2	2+ (中等量)	3	3+ (多量)

中耳炎の改善度の判定基準

$\frac{\text{耳痛+耳閉塞感+鼓膜 (鼓室粘膜) の発赤}}{\text{有症状項目数}} + \text{中耳分泌物量}$

改善度の判定基準

実数	改善度
4点以上	著明改善 I
3点以上~4点未満	改 善 II
1点以上~3点未満	やや改善 III
1点未満	改善せず IV

中耳炎の臨床効果の判定基準

	投与3日後の改善度			
	I	II	III	IV
投与3日後,投与7日後, 投与終了時又は中止時 の改善度	I	著 効		
	II	有 効		
	III	やや有効		
	IV	無 効		

< 付則 >

- 1) 上記判定基準で有効あるいはそれ以下と判定された患者であっても、投与3日後、投与7日後、投与終了時又は中止時に評価項目のすべてが消失していれば著効とする。
- 2) 上記判定基準でやや有効あるいはそれ以下と判定された患者であっても、投与3日後、投与7日後、投与終了時又は中止時に中耳分泌物が消失していれば、他の評価項目が残っていても有効とする。
- 3) 上記判定基準で著効と判定された患者であっても、投与3日後、投与7日後、投与終了時又は中止時に中耳分泌物が残存していれば有効とする。

< 注 >

- 1) 途中中止により投与3日後のみの改善度から臨床効果を判定する場合は、その改善度を投与終了時又は中止時の改善度としても採用して判定する。
- 2) 投与3日後の観察がなく、投与7日後、投与終了時又は中止時の改善度から臨床効果を判定する場合、次のように判定する。
著明改善 有効, 改善 有効, やや改善 やや有効, 改善せず 無効

[細菌学的効果]

細菌学的効果の判定基準

判定	判定基準
消 失	治療前の検出菌（原因菌）が投薬中から投薬終了以後2日までに陰性化した場合 治療によって、当初の感染病巣から検査に適した検体（膿性分泌物など）が得られなくなった場合、原因菌は消失したもとする
減少又は一部消失	半定量（3+, 2+, +, ±, -の5段階評価）で2段階の減少、定量で1/100以下に減少した場合 複数の原因菌が感染症の原因となった場合、治療によって、一部が消失した場合、臨床効果の有無にかかわらず一部消失と判定する
存 続	炎症の有無にかかわらず、治療終了後も感染病巣から当初の原因菌が証明される場合 それらについては、治験薬のMICを測定し、耐性の有無を確認する

投与後出現菌の判定基準

判定	判定基準
菌交代現象	治療により当初の原因菌は消失し、それ以外の新たな病原菌が、明らかな感染症の症状や徴候を伴わずに同じ部位から検出される場合
菌交代症	治療により当初の原因菌は消失し、それ以外の新たな病原菌が、明らかな感染症の症状や徴候を伴って同じ部位から検出される場合

中耳炎の再発、再感染の判定基準

判定	判定基準
再 発・再感染せず	投与終了時の症状と比較して、投与終了2週間後の鼓膜所見に増悪がみられない場合を「再発・再感染せず」とする。
再 発・再感染あり	再 発 投与終了時の症状と比較して、投与終了2週間後の鼓膜所見に増悪がみられ、投与開始前及び投与終了2週間後に同一菌種の原因菌が検出され、かつ以下の条件をすべて満たす場合を投与開始前と同一菌種による感染（再発）とする。 1) 投与開始前の原因菌に対する薬剤*のMIC値と比較して、投与終了2週間後のMIC値がすべて1/4~4倍以内の相違であった場合 2) 投与終了2週間後の原因菌が血清型別又はPFGE法により投与開始前と同じ原因菌であった場合
	再感染 投与終了時の症状と比較して、投与終了2週間後の鼓膜所見に増悪がみられ、以下の条件のいずれかを満たす場合、投与開始前と異なる菌種による感染（再感染）とする。 1) 投与開始前の原因菌と異なる菌種が、投与終了2週間後に新たに原因菌として検出された場合 2) 投与開始前及び投与終了2週間後に同一菌種の原因菌が検出され、そのうちいずれかのMIC値が投与開始前の原因菌に対する薬剤 ^{a)} のMIC値と比較して1/8倍以下又は8倍以上の相違であった場合 3) 投与開始前及び投与終了2週間後に同一菌種の原因菌が検出され、血清型別又はPFGE法により投与開始前の原因菌と異なった場合
	判定不能 以下の条件のいずれかに該当する場合、判定不能とする。 1) 投与開始前に原因菌が検出されなかった場合 2) 投与開始前に原因菌が検出され、投与終了時又は投与終了2週間後に細菌学的検査未実施の場合（投与終了時又は投与終了2週間後の細菌学的効果：判定不能）

* TFLX, LVFX, NFLX, CDTR-PI, CFPN-PI, clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC=1:2製剤), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC=1:14製剤), AZM

[細菌学的検査]

マイコプラズマ, クラミジア血清抗体価検査判定基準

項目		検査方法	シングル血清	ペア血清
マイコプラズマ抗体		CF法	64倍以上	4倍以上
		PA法	320倍以上	4倍以上
クラミジア・ ニューモニエ	IgG	ELISA法	ID 3.00以上	ID 1.35以上の上昇
	IgA	ELISA法	ID 3.00以上	ID 1.00以上の上昇

PA法：Particle Agglutination法

[服用性の判定基準]

判定	判定基準
非常に飲みやすい	患者がよるこんで服用した場合
飲みやすい	問題なく全部服用した場合
ふつう	時に服用をいやがったが全部服用可能の場合
飲みにくい	服用をいやがったが大部分服用できた場合
飲めない	服薬拒否や服用後毎回はいってしまう場合
判定不能	どんな薬でも服薬を拒否する児の場合

[関節所見]

関節所見 (治験中) の記載方法

項目	記載方法
歩行障害	+ (あり), - (なし), 判定不能
各関節の腫脹 ^{a)}	+ (あり), - (なし)
各関節の疼痛 ^{a)}	+ (あり), - (なし), 判定不能
各関節の熱感 ^{a)}	+ (あり), - (なし)
各関節の可動制限 ^{a)}	+ (あり), - (なし)

a) 腫脹, 疼痛, 熱感, 可動制限は, 6関節 (肩, 肘, 手首, 股関節, 膝, 足首) を左右観察する。

関節所見 (投与終了1年後) の記載方法

項目	異常の有無	関節所見 (特記すべき事項)
歩行障害	なし あり	(異常ありの場合ご記載ください。)
各関節の腫脹 ^{a)}	なし あり	
各関節の疼痛 ^{a)}	なし あり	
各関節の熱感 ^{a)}	なし あり	
各関節の可動制限 ^{a)}	なし あり	

a) 腫脹, 疼痛, 熱感, 可動制限は, 6関節 (肩, 肘, 手首, 股関節, 膝, 足首) を左右観察する。

[安全性]

有害事象の程度

程 度	基 準
1. 軽 度	処置を必要としないか，又は簡便な処置（数日間の服薬）により，比較的速やかな消失をみて，治験の継続が可能な程度
2. 中等度	処置を行わなければ治験の継続が困難な程度
3. 高 度	治験を中止せざるを得ない程度

下痢・軟便の有害事象の程度

排便回数	1～5回	6～10回	11回以上
軟 便 ^{a)}	軽 度	軽 度	中等度
泥状便	軽 度	中等度	中等度
水様便	中等度	重 度	重 度

a) 無形軟便を軟便とする。

因果関係の判定基準

分類	基準
1. 明らかに関係あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり，再投与により同様の症状，所見を認める場合，又はその治験薬に既知（基礎試験からの知見を含む）の反応を示す場合
2. 多分関係あり	時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり，かつ原疾患，合併症，併用薬，併用処置など治験薬以外の要因がほぼ除外される場合
3. 関係あるかもしれない	時間的な相関関係（投与中止後の経過も含む）が不明であり，治験薬による可能性も除外できないが，原疾患，合併症，併用薬，併用処置など治験薬以外の要因の可能性も推定される場合
4. 関係なし	時間的に相関関係がないと考えられる場合，又は原疾患，合併症，併用薬，併用処置など治験薬以外の要因によると考えられる場合

臨床検査値異常変動の採択基準

1. 上昇方向の変動を異常変動とする検査項目

検査項目	基準
AST, ALT, ALP, γ -GTP, LDH 総ビリルビン, 直接ビリルビン BUN, クレアチニン, CPK, 血糖 ^{a)}	正 異：基準値上限の120%以上 異 異：前値の200%以上
好酸球	正 異：10%以上 異 異：10%以上 (ただし, アレルギー疾患合併例は除く) (投与後に上記の値となった場合)

2. 下降方向の変動を異常変動とする検査項目

検査項目	基準
赤血球数, ヘモグロビン ヘマトクリット	正 異：前値の80%以下 異 異：前値の80%以下
血糖 ^{a)}	正 異：基準値以下 異 異：前値の80%以下
白血球数	正 異：4000 /mm ³ 未満 異 異：4000 /mm ³ 未満 (ただし, 異 異で前値が4000 /mm ³ 未満である場合は, 前値の80%以下)

a) 血糖については, 上記基準を参考に, 食事の影響を考慮した上で担当医の医学的判断により異常変動の有無を決定する。

3. 上昇及び下降方向の変動を異常変動とする検査項目

検査項目	基準
Na, K, Cl	Na：135 mEq/L 以下, 145 mEq/L 以上 K：3.5 mEq/L 以下, 5.5 mEq/L 以上 Cl：100 mEq/L 以下, 110 mEq/L 以上 (投与後に上記の値となった場合)
血小板数	正 異：10 万/mm ³ 未満, 70 万/mm ³ 以上 異 異：10 万/mm ³ 未満, 70 万/mm ³ 以上 (ただし, 異 異で前値が10 万/mm ³ 未満である場合は, 前 値の80%以下, 前値が70 万/mm ³ 以上である場合は, 前値 の120%以上)

4. 尿検査

検査項目	基準
尿糖, 尿タンパク, 尿ウロビリノー ゲン, 尿潜血, 尿沈渣 (赤血球, 白 血球) ^{a)}	2 段階以上の悪化 (\pm を除く) 例：- 2+, \pm 2+

a) 尿沈渣 (赤血球, 白血球) については次のように読み替える。

(-) : 0~4 個/HPF

(\pm) : 5~9 個/HPF

(+) : 10~29 個/HPF

(2+) : 30 個/HPF ~ 視野の 1/2 (100 個/HPF) 未満

(3+) : 血球が視野の 1/2 以上の面積を占める (100 個/HPF 以上)

第2部 略号一覧表

副作用の重篤度分類基準

(肝臓)

副作用のグレード	グレード1	グレード2	グレード3
総ビリルビン (mg/dL)	1.6~3.0 未満	3.0~10 未満	10 以上
GOT, GPT (U)	1.25×N 以上~2.5×N 未満 50 以上~100 未満	2.5×N 以上~12×N 未満 100 以上~500 未満	12×N 以上 500 以上
Al-P	1.25×N 以上~2.5×N 未満	2.5×N 以上~5×N 未満	5×N 以上
γ-GTP	1.5×N 以上		
LDH	1.5×N 以上		
PT			40%以下
症状等		黄疸 肝腫大 右季肋部痛 脂肪肝	出血傾向, 意識障害等の 肝不全症状 (劇症肝炎), 肝硬変, 肝腫瘍, 6 ヶ月以上遷延する黄疸

N: 施設ごとの正常値上限

(腎臓)

副作用のグレード	グレード1	グレード2	グレード3
BUN (mg/dL)	1×N 超え 25 未満	25 以上~40 未満	40 以上
クレアチニン (mg/dL)	1×N 超え 2 未満	2 以上~4 未満	4 以上
蛋白尿	1+	2+~3+	3+を超える
血尿	顕微鏡的	肉眼的	肉眼的, 凝血塊
尿量		500 mL/24 hr 以下 又は乏尿多尿 ^{a)}	100 mL/24 hr 以下 又は無尿
血清カリウム値 (mEq/L)		5.0 以上~5.5 未満	5.5 以上
その他の症状等			ネフローゼ症候群 急性腎不全 (間質性腎炎, 尿細管壊死, 腎臓壊死, 腎乳頭壊死, 腎皮質壊死) 慢性腎不全 (間質性腎炎, 尿細管壊死, 腎臓壊死, 腎乳頭壊死, 腎皮質壊死) 尿毒症 水腎症

N: 施設ごとの正常値上限

a) 腎性の尿崩症の場合を言う

(血液)

副作用のグレード	グレード1	グレード2	グレード3
赤血球	350 万未満~300 万以上	300 万未満~250 万以上	250 万未満
ヘモグロビン (g/dL)	11 未満~9.5 以上	9.5 未満~8 以上	8 未満
白血球	4000 未満~3000 以上	3000 未満~2000 以上	2000 未満
顆粒球	2000 未満~1500 以上	1500 未満~1000 以上	1000 未満
血小板	100000 未満~75000 以上	75000 未満~50000 以上	50000 未満
出血傾向	軽度出血 (皮下出血)	中等度出血 (粘膜出血) ^{a)}	重度出血 (臓器内出血) ^{b)}
その他の症状等			汎血球減少症 (再生不良性貧血等) 赤芽球ろう 無顆粒球症

a) 粘膜出血 歯肉出血, 鼻出血

b) 臓器内出血 頭蓋内出血, 消化管出血, 肺出血, 腎出血, 性器出血, 筋肉内出血, 関節内出血

第2部 略号一覧表

(代謝・電解質異常)

副作用のグレード		グレード1	グレード2	グレード3
血糖異常 (mg/dL)	血糖値 上昇	随時血糖は、120～200 又は 空腹時 120～140 食後 160～200	随時血糖は、201～300 又は 空腹時 141～200 食後 201～300	随時血糖 301 以上
	症状			糖尿病性昏睡
	血糖値 低下	69～60	59～51	50 以下
	症状		めまい、頭痛、空腹感、 イライラ感、著明な発 汗等の低血糖症状	低血糖性昏睡、痙攣
代謝性 アシドーシス	動脈血 pH	7.35 未満～7.20 以上	7.20 未満～7.15 以上	7.15 未満
	症状			意識障害、血圧低下、痙攣、 呼吸障害 (Kussmaul 型)
代謝性 アルカローシス	動脈血 pH	7.46 以上～7.50 未満	7.50 以上～7.60 未満	7.60 以上
	症状			痙攣、テタニー、高血圧、 不整脈
血中カルシウム 異常 (mg/dL)	上昇	10.6 以上～12.1 未満	12.1 以上～15.0 未満	15.0 以上
	症状			意識障害
	低下	8.5 未満～8.0 以上	8.0 未満～6.5 以上	6.5 未満
血清カリウム 異常 (mEq/L)	上昇 ^{a)}	5.0 以上～5.5 未満	5.5 以上～6.0 未満	6.0 以上
	症状			不整脈、筋麻痺
	低下	3.5 未満～3.1 以上	3.1 未満～2.5 以上	2.5 未満
血清ナトリウム 異常 (mEq/L)	上昇	150 以上～155 未満	155 以上～160 未満	160 以上
	症状			中枢神経症状 (意識障害、 痙攣)
	低下	135 未満～125 以上	125 未満～115 以上	115 未満
症状			精神障害、痙攣、意識障害、 病的反射	

a) 腎障害に伴う血清カリウム値の上昇は、「腎臓」の重篤度分類基準によること。