

ゾシン静注用 2.25, 同 4.5

ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大鵬薬品工業株式会社

目次

2.7.1	生物薬剤学試験及び関連する分析法.....	4
2.7.1.1	背景及び概観.....	4
2.7.1.2	個々の試験結果の要約.....	4
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	4
2.7.1.4	付録.....	4

表一覧

表 2.7.1.1.1-1	ヒト血漿中 TAZ 及び PIPC の分析法.....	4
---------------	-----------------------------	---

略号一覧表

略号	内容
FN	Febrile neutropenia : 発熱性好中球減少症
PIPC	Piperacillin : ピペラシリン
TAZ	Tazobactam : タゾバクタム

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

本剤は注射剤であるため生物薬剤学試験は実施されていない。本申請においては、発熱性好中球減少症（FN）の小児患者における本剤投与後の薬物動態を検討した。その際に用いた血漿中タゾバクタム（TAZ）及びピペラシリン（PIPC）の分析法は、ヘパリン含有血漿をマトリックスとして、定量法が確立している（ゾシン静注用初回申請時 第 2.7.1.1.1.1 項）。本項では、その分析方法の概略を示した。

2.7.1.1.1 分析法の概要

血漿中の TAZ 及び PIPC の濃度測定は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー紫外検出法を用い実施した。概要を表 2.7.1.1.1-1 に示した。

表 2.7.1.1.1-1 ヒト血漿中 TAZ 及び PIPC の分析法

CTD 番号 (試験番号)	内部標準物質	前処理法	移動相	カラム	検量線範囲
初回申請時 第 5.3.1.4.1 項 (GB03058V)	benzyl- penicillin K	酸性条件下酢酸エチルで抽出し、0.1 mol/L リン酸緩衝液 (pH 7.0) を添加して液性を中性とした後、得られた水層を分析。	A : アセトニトリル B : 10 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 5.5) リニアグラジエント	Inertsil ODS-2 (5 µm, 150 × 4.6 mm)	TAZ : 0.1864 ~ 46.59 µg/mL PIPC : 0.1919 ~ 47.97 µg/mL

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4 付録

該当なし。

ゾシン静注用 2.25, 同 4.5

ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7.2 臨床薬理試験

大鵬薬品工業株式会社

目次

2.7.2	臨床薬理試験.....	4
2.7.2.1	背景及び概観.....	4
2.7.2.2	個々の試験結果の要約.....	4
2.7.2.2.1	小児の発熱性好中球減少症患者における薬物動態.....	4
2.7.2.2.2	薬力学.....	8
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	8
2.7.2.4	特別な試験.....	8
2.7.2.5	付録.....	8

図一覧

図 2.7.2.2.1-1	小児の発熱性好中球減少症 (FN) 患者と細菌感染症患者における血漿中濃度プロット及び成人 FN 患者の血漿中濃度推移	5
図 2.7.2.2.1-2	小児細菌感染症患者に本剤を 1 日 4 回反復投与した場合の血漿中濃度推移シミュレーション及び小児 FN 患者に同様に反復投与した場合の血漿中濃度実測値.....	7

表一覧

表 2.7.2.1-1	臨床薬理試験の概略	4
表 2.7.2.2.1-1	小児の発熱性好中球減少症患者及び細菌感染症患者における PK パラメータ.....	5
表 2.7.2.2.1-2	小児患者に本剤を 1 日 4 回反復投与した場合の PK パラメータ	8
表 2.7.2.2.1-3	小児患者に本剤を 1 日 4 回反復投与した場合の蓄積率.....	8

略号一覧表

略号	内容
CL _T	Total body clearance : 全身クリアランス
FN	Febrile neutropenia : 発熱性好中球減少症
PIPC	Piperacillin : ピペラシリン
PK	Pharmacokinetics : 薬物動態
t _{1/2}	Apparent elimination half-life : みかけの消失半減期
TAZ	Tazobactam : タゾバクタム
V _{ss}	Distribution volume : 分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

小児の発熱性好中球減少症（FN）患者における臨床薬理試験の概略を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験の概略

CTD 番号 (試験番号)	試験の目的	試験 デザイン	被験薬の用量 (投与方法・経路)	被験者数 (PK 評価)	患者 の診断名	投与 期間	資料の 取り扱い
第 5.3.3.2 項 (12DA38)	薬物動態 パラメータ	オープンラベ ル多施設共同 試験	90 mg/kg を 1 日 4 回 投与 (1 時間点滴静 注)	9 名	発熱性好中 球減少症 (小 児, 1 ~ 13 歳)	7 日間以 上, 最長 14 日間	評価資料

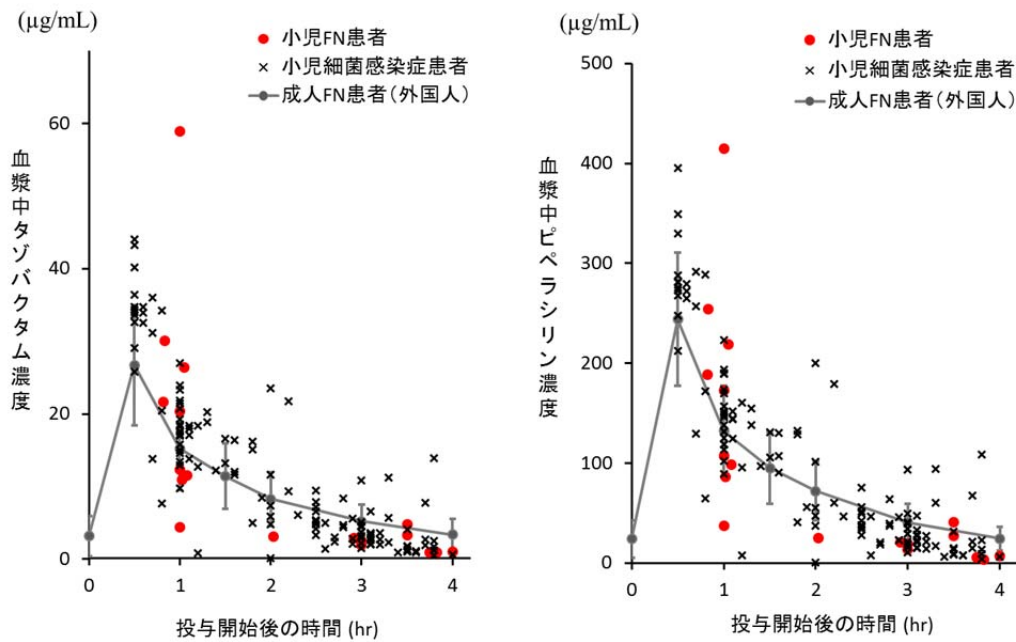
2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 小児の発熱性好中球減少症患者における薬物動態

「発熱性好中球減少症に対する YP-18 の臨床第Ⅲ相試験」(第 5.3.5.2.1 項)において, 小児 FN 患者に本剤を 1 回 90 mg/kg で 1 日 4 回点滴静注した際のタゾバクタム (TAZ) 及びピペラシリン (PIPC) の血漿中濃度から薬物動態 (PK) パラメータを算出し, 小児 FN 患者における薬物動態プロファイルを明らかにした (第 5.3.3.2 項)。

PK パラメータを算出した小児 FN 患者は 10 例であった。なお, 1 例において規定された投与量で投与されなかったことから, 薬物動態の評価は 9 例の結果を用いて実施した。薬物動態を評価した患者は, 男児 6 例と女児 3 例の合計 9 例であり, 年齢及び体重の範囲は, それぞれ 1~13 歳及び 10.3~29.9 kg であった。

小児 FN 患者に本剤を 1 回 90 mg/kg の用量で 1 日 4 回点滴静注した際の TAZ 及び PIPC の血漿中濃度推移は, 小児細菌感染症患者, 成人 FN 患者 (外国人) と顕著な違いは認められなかった (図 2.7.2.2.1-1)。



小児 FN 患者：本剤 90 mg/kg 1 時間点滴静注を 6 時間ごとに 1 日 4 回反復投与 (N=9)
 小児細菌感染症患者：本剤 112.5 mg/kg を 30~60 分点滴静注を 1 日 2 回又は 3 回反復投与 (N=65)
 成人 FN 患者 (外国人)：本剤 3.375 g を 30 分点滴静注を 4 時間ごとに 1 日 4 回反復投与 (N=6, 平均値±SD)
 第 5.3.3.2 項 試験報告書 No.12DA38 図 1

図 2.7.2.2.1-1 小児の発熱性好中球減少症 (FN) 患者と細菌感染症患者における血漿中濃度プロット及び成人 FN 患者の血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.1-1 小児の発熱性好中球減少症患者及び細菌感染症患者における PK パラメータ

被験者	投与量 (mg/kg)	年齢区分	薬物	例数	PK パラメータ ^{c)} (平均値±SD)				
					AUC _{0-inf} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _T (L/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)
発熱性好中球減少症小児患者 ^{#1}	90 ^{a)}	1~13 歳	TAZ	9	34.3±20.2	21.8±16.2	0.8±0.4	0.39±0.23	0.53±0.52
			PIPC	9	265.3±136.4	175.3±113.6	0.8±0.3	0.39±0.23	0.49±0.48
細菌感染症小児患者 ^{#2}	112.5 ^{b)}	<9 ヶ月	TAZ	7	57.9±10.1	27.2±0.8	1.3±0.2	0.22±0.04	0.40±0.01
			PIPC	7	480.1±87.9	227.5±6.7	1.3±0.2	0.21±0.04	0.38±0.01
		9 ヶ月~<2 歳	TAZ	19	48.0±10.8	26.8±0.9	1.1±0.2	0.27±0.04	0.39±0.01
			PIPC	19	388.3±94.5	222.9±7.5	1.0±0.2	0.27±0.04	0.38±0.00
		2~<6 歳	TAZ	31	40.9±5.1	27.2±0.7	0.9±0.1	0.31±0.04	0.38±0.00
			PIPC	31	330.3±39.9	224.2±6.0	0.8±0.1	0.31±0.04	0.36±0.00
		6~<12 歳	TAZ	6	44.1±16.7	26.9±3.1	1.0±0.3	0.29±0.07	0.36±0.00
			PIPC	6	365.1±141.1	222.2±26.5	1.0±0.3	0.28±0.07	0.35±0.00
		≥12 歳	TAZ	2	41.1±1.1	23.3±1.7	1.0±0.0	0.26±0.00	0.36±0.00
			PIPC	2	340.2±14.6	191.3±16.5	1.0±0.1	0.25±0.02	0.35±0.00

a) 1 時間点滴静注, 6 時間ごとに 1 日 4 回反復投与. b) 30 分点滴静注, 単回投与.

c) 各パラメータの桁数を揃えて表示した.

#1: 第 5.3.3.2 項 試験報告書 No.12DA38 表 3~5 抜粋. #2: ゾシン静注用初回申請時 表 2.5.3.1.8.5-2 改変.

小児 FN 患者における TAZ 及び PIPC の PK パラメータを, コンパートメントモデル解析により算出し, 既に得られている小児細菌感染症患者の値と比較した結果を表 2.7.2.2.1-1 に示した. 小児 FN 患者と小児細菌感染症患者の消失半減期 (t_{1/2}), 全身クリアランス (CL_T) 及び分布容積 (V_{ss}) を比較した結果, 顕著な違いが認められなかったことから, 小児 FN 患者に 1 回 90 mg/kg

を1日4回点滴静注した場合、小児細菌感染症患者と比較して、本剤の薬物動態が小児 FN 患者で大きく異なる可能性は低いと考えられた。

また、本剤は小児 FN 患者に対し1回 90 mg/kg を1日4回点滴静注する用法・用量となるため、1日4回、6時間ごとの反復投与において、9ヶ月未満、9ヶ月以上2歳未満、2歳以上の年齢区分を設定し、低年齢で蓄積性が認められる可能性について検討した。

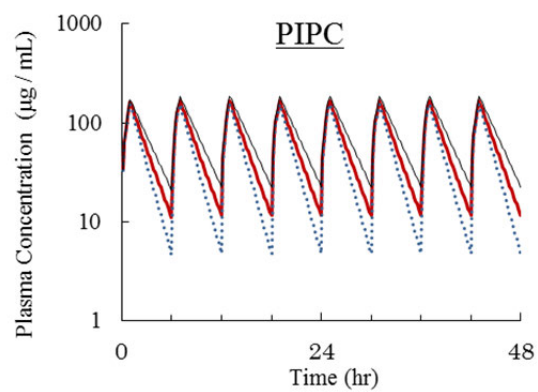
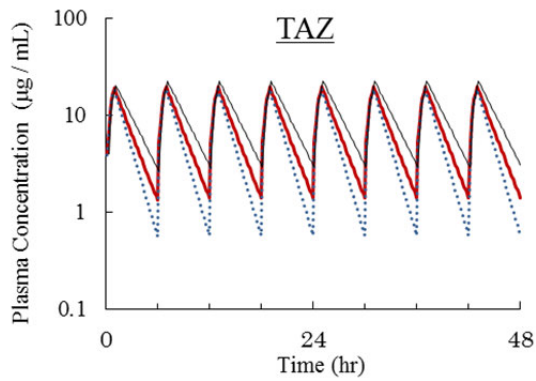
小児 FN 患者も対象とした臨床第 III 相試験では、9ヶ月以上2歳未満、2歳以上の患者における本剤反復投与時（1日4回、6時間ごと投与）の TAZ 及び PIPC の薬物動態は得られているが、本試験のプロトコルでは9ヶ月未満の小児患者を除外対象としたため、同小児患者における薬物動態は得られていない。そこで、各年齢区分における薬物動態データが得られている小児細菌感染症患者のデータを用いて、小児 FN 患者における本剤の蓄積性を評価することを目的とし、まず、小児細菌感染症患者の本剤初回投与時の PK パラメータを用いて同投与条件での反復投与シミュレーションを行い、小児 FN 患者における本剤反復投与時の血漿中濃度実測値との比較から、両患者集団での TAZ 及び PIPC の薬物動態の差異を検討した。

その結果、TAZ 及び PIPC の反復投与シミュレーション濃度推移には、いずれの年齢区分においても反復投与により上昇する傾向は認められなかった（図 2.7.2.2.1-2）。また、この反復投与シミュレーション濃度推移に重ねてプロットした小児 FN 患者における反復投与時の血漿中濃度の実測値は、小児感染症患者の個体ごとの予測濃度における最小値から最大値のほぼ範囲内であった。得られた定常状態の最高血漿中濃度 $[(C_{\max})_{ss}]$ 及び定常状態での投与間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-t}) と FN 患者の実測濃度から算出したパラメータを比較すると、1歳の小児 FN 患者（1例）の血漿中濃度が低かったものの、小児 FN 患者と小児細菌感染症患者における TAZ 及び PIPC の薬物動態には大きな違いはないと考えられた（表 2.7.2.2.1-2）。このことから、両病態の違いは小児における TAZ 及び PIPC の薬物動態に影響しないと推察され、小児細菌感染症患者の薬物動態を用いて小児 FN 患者の薬物動態を評価できると考えられた。

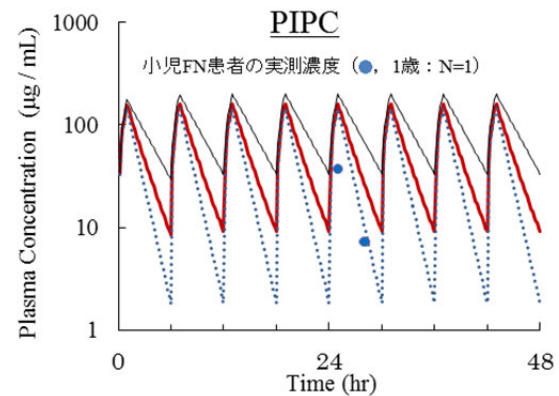
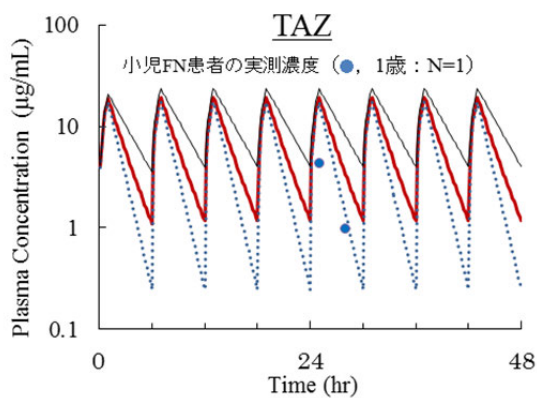
次に、小児患者に本剤を1日4回6時間ごとに反復投与した場合の蓄積率を患者ごとの消失速度定数 (kel) を用いて算出した（表 2.7.2.2.1-3）。小児細菌感染症患者における TAZ 及び PIPC の蓄積率（本剤初回投与時の kel を基に算出：最小値～最大値）は、9ヶ月未満でそれぞれ 1.02～1.09 及び 1.02～1.09、9ヶ月以上2歳未満でそれぞれ 1.01～1.13 及び 1.01～1.13、2歳以上でそれぞれ 1.00～1.07 及び 1.00～1.08 と各年齢区分とも 1 に近い値であり、低年齢においても蓄積することはなかった。なお、小児 FN 患者について本剤反復投与時の kel を基に算出した蓄積率は、1歳の患者で TAZ が 1.06、PIPC が 1.04 であり、2歳以上の患者で TAZ が 1.00～1.04、PIPC が 1.00～1.04 であり、小児細菌感染症患者との違いはほとんど認められなかった。

以上のように、小児細菌感染症患者に本剤を反復投与した場合、9ヶ月未満の低年齢層を含めすべての年齢区分において蓄積性がほとんど認められないことから、小児 FN 患者においても低年齢で蓄積性が認められる可能性は低いと考えられた。

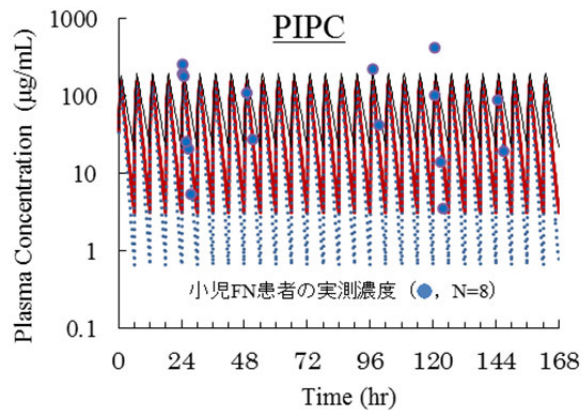
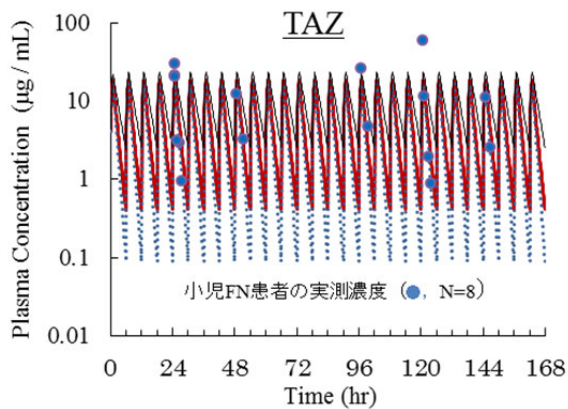
① 9ヶ月未満 (N=7)



② 9ヶ月以上2歳未満 (N=19)



③ 2歳以上 (N=39)



— : 平均値, — : 最大値, - - - : 最小値

PPK 解析から患者ごとに推定された本剤初回投与時の PK パラメータ (CL_T 及び V_d) を用い、本剤 90 mg/kg を 1 時間点滴静注した場合の TAZ 及び PIPC の血漿中濃度を算出し、重ね合わせ法により 1 日 4 回 6 時間ごとに反復投与したときの血漿中濃度推移をシミュレーションした。

図 2.7.2.2.1-2 小児細菌感染症患者に本剤を 1 日 4 回反復投与した場合の血漿中濃度推移シミュレーション及び小児 FN 患者に同様に反復投与した場合の血漿中濃度実測値

表 2.7.2.2.1-2 小児患者に本剤を 1 日 4 回反復投与した場合の PK パラメータ

PK パラメータ (平均値±SD)	小児細菌感染症患者 ^{a)}			小児 FN 患者 ^{b)}	
	9 ヶ月未満 (N=7)	9 ヶ月以上 2 歳未満 (N=19)	2 歳以上 (N=39)	1 歳 (N=1)	2 歳以上 (N=8)
TAZ					
(C _{max}) _{ss} (μg/mL)	20.1±1.3	18.9±1.4	18.5±1.3	4.3 ^{c)}	24.0±15.8 ^{c)}
(AUC _{0-τ}) _{ss} (μg·hr/mL)	46.4±8.2	38.4±8.7	33.7±6.2	10.5 ^{d)}	36.7±19.5 ^{d)}
PIPC					
(C _{max}) _{ss} (μg/mL)	167.7±11.8	156.1±12.4	152.4±10.8	37.1 ^{c)}	192.6±108.1 ^{c)}
(AUC _{0-τ}) _{ss} (μg·hr/mL)	384.3±70.7	310.6±75.4	273.5±51.5	84.3 ^{d)}	284.0±126.6 ^{d)}

a) 本剤 90 mg/kg, 1 時間点滴静注 1 日 4 回の反復投与シミュレーション (図 2.7.2.2.1-2 の個体ごとの推移) より算出.

b) 本剤 90 mg/kg, 1 時間点滴静注 1 日 4 回の反復投与における実測濃度より算出.

c) 反復投与 2, 3 日目及び投与 5~7 日目における点滴投与終了直前の濃度 (C_{max})

d) 反復投与 2, 3 日目及び投与 5~7 日目における AUC_{0-τ}

表 2.7.2.2.1-3 小児患者に本剤を 1 日 4 回反復投与した場合の蓄積率

患者		小児細菌感染症患者 ^{a)}			小児 FN 患者 ^{b)}	
年齢区分		9 ヶ月未満 (N=7)	9 ヶ月以上 2 歳未満 (N=19)	2 歳以上 (N=39)	1 歳 (N=1)	2 歳以上 (N=8)
TAZ	蓄積率 (範囲)	1.04 ± 0.02 (1.02~1.09)	1.02 ± 0.03 (1.01~1.13)	1.01 ± 0.01 (1.00~1.07)	1.06	1.01 ± 0.01 (1.00~1.04)
	蓄積率 (範囲)	1.04 ± 0.03 (1.02~1.09)	1.02 ± 0.03 (1.01~1.13)	1.01 ± 0.01 (1.00~1.08)	1.04	1.01 ± 0.01 (1.00~1.04)

蓄積率は $1/(1 - e^{-kel \times \tau})$ の式を用い投与間隔 (τ) を 6 時間として算出, 平均値±SD として表示.

a) PPK 解析から患者ごとに推定された本剤初回投与時の CL_T 及び Vd から得られた kel を用いて算出.

b) 本剤反復投与時の血漿中濃度から得られた患者ごとの kel を用いて算出.

2.7.2.2.2 薬力学

小児 FN 患者における PK-PD 解析は, すべての患者において原因菌が特定されなかったため, 実施しなかった.

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし.

2.7.2.4 特別な試験

該当なし.

2.7.2.5 付録

該当なし.

ゾシン静注用 2.25, 同 4.5

ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7.3 臨床的有効性

大鵬薬品工業株式会社

目次

2.7.3	臨床的有効性の概要	5
2.7.3.1	背景及び概観	5
2.7.3.2	試験結果の要約	5
2.7.3.2.1	有効性の要約（成人）	5
2.7.3.2.2	有効性の要約（小児）	15
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	18
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	18
2.7.3.4.1	成人の用法・用量（案）の設定根拠	19
2.7.3.4.2	小児の用法・用量（案）の設定根拠	22
2.7.3.5	効果の持続性，耐薬性	25
2.7.3.6	付録	25

表一覧

表 2.7.3.1-1	有効性の評価に用いた試験	5
表 2.7.3.2.1.1.1-1	投与 4 日目の解熱効果（成人）：PPS	5
表 2.7.3.2.1.1.1-2	投与 4 日目の解熱効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS	6
表 2.7.3.2.1.1.1.1-1	原因菌別の投与 4 日目の解熱効果（成人）：PPS	6
表 2.7.3.2.1.1.1.1-2	他剤無効例に対する投与 4 日目の解熱効果（成人）：PPS	7
表 2.7.3.2.1.2.1-1	投与 7 日目の解熱効果（成人）：PPS	7
表 2.7.3.2.1.2.1-2	投与 7 日目の解熱効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS	8
表 2.7.3.2.1.2.1.1-1	原因菌別の投与 7 日目の解熱効果（成人）：PPS	8
表 2.7.3.2.1.2.2-1	投与終了/中止時の解熱効果（成人）：PPS	9
表 2.7.3.2.1.2.2-2	投与終了/中止時の解熱効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS	9
表 2.7.3.2.1.2.2.1-1	原因菌別の投与終了/中止時の解熱効果（成人）：PPS	10
表 2.7.3.2.1.2.3-1	投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果（成人）：PPS	10
表 2.7.3.2.1.2.3-2	投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS	11
表 2.7.3.2.1.2.3.1-1	原因菌別臨床効果（成人）：PPS	12
表 2.7.3.2.1.2.4.1-1	原因菌の YP-18 に対する MIC 頻度分布（成人）：PPS	13
表 2.7.3.2.1.2.4.2-1	細菌学的効果（有効率及び菌消失率）（成人）：PPS（細菌学的効果評価対象例）	13
表 2.7.3.2.1.2.5-1	解熱効果発現までの日数（成人）：PPS，解熱効果有効例対象	14
表 2.7.3.2.2.1.1-1	投与 4 日目の解熱効果（小児）：PPS	15
表 2.7.3.2.2.1.1-2	投与 4 日目の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS	15
表 2.7.3.2.2.2.1-1	投与 7 日目の解熱効果（小児）：PPS	15
表 2.7.3.2.2.2.1-2	投与 7 日目の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS	16
表 2.7.3.2.2.2.2-1	投与終了/中止時の解熱効果（小児）：PPS	16

表 2.7.3.2.2.2.2-2 投与終了/中止時の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS	16
表 2.7.3.2.2.2.3-1 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果（小児）：PPS	17
表 2.7.3.2.2.2.3-2 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS	17
表 2.7.3.2.2.2.4-1 解熱効果発現までの日数（小児）：PPS，解熱効果有効例対象...	18
表 2.7.3.4.1-1 本剤 4.5 g 投与時の % Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC	19
表 2.7.3.4.1-2 本剤を 4.5 g 1 日 3 回及び 4 回投与したときの臨床分離菌に対する % Time above MIC 30%及び 50%の達成確率	20
表 2.7.3.4.1-3 臨床分離菌と国内第 III 相臨床試験で分離された原因菌の感受性の比較（成人由来菌）	21
表 2.7.3.4.2-1 本剤の 112.5 mg/kg 1 日 3 回投与時と 90 mg/kg 1 日 4 回投与時の % Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC	23
表 2.7.3.4.2-2 本剤の 90 mg/kg 1 日 4 回投与時及び 112.5 mg/kg 1 日 3 回投与時の臨床分離菌に対する % Time above MIC 30%及び 50%の達成確率	23

略号一覧表

略号	内容
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
FN	Febrile neutropenia : 発熱性好中球減少症
MIC	Minimal inhibitory concentration : 最小発育阻止濃度
PPS	Per protocol set : 治験実施計画書に適合した解析対象集団
YP-18	Tazobactam : piperacillin= 1 : 8 (1 : 8 製剤)

細菌・真菌名等の略号

略号	内容
<i>B. cereus</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>B. fragilis</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
CNS	Coagulase-negative staphylococci : コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
<i>Corynebacterium</i> sp.	<i>Corynebacterium</i> species
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i> : 大腸菌
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> : 腸球菌
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> : インフルエンザ菌
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> : 肺炎桿菌
<i>M. catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 緑膿菌
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> : 黄色ブドウ球菌
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> : 表皮ブドウ球菌
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>S. mitis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> : 肺炎球菌

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

本剤の有効性は、国内で実施した「発熱性好中球減少症に対する YP-18 の臨床第 III 相試験」に基づいて評価した。有効性は、投与 4 日目における解熱効果を主要評価項目として評価した (表 2.7.3.1-1)。

表 2.7.3.1-1 有効性の評価に用いた試験

試験の種類	CTD 番号 (試験番号)	試験 デザイン	被験薬 投与方法・経路 (本剤の用量)	患者数	投与期間	評価時期 及び 評価項目
臨床 第 III 相 試験	5.3.5.2.1 (10038080)	オープン ラベル多 施設共同 試験	成人では 4.5 g を、 小児では 90 mg/kg を 1 日 4 回投与 (30 分以上で点 滴静注)	成人：118 例 (Full analysis set(FAS) 109 例、 Per protocol set(PPS) 94 例、安 全性解析対象集団 117 例) 小児：12 例 (FAS 10 例、PPS 8 例、安全 性解析対象集団 12 例)	7 日間 (最長 14 日間)	4 日目 (投与 72 時間後) の 解熱効果。7 日目及び投 与終了時 (又 は中止時) の 解熱効果・臨 床効果など

2.7.3.2 試験結果の要約

発熱性好中球減少症 (FN) 患者を対象として成人では 1 回 4.5 g (力価)、小児では 1 回 90 mg/kg (力価) の 1 日 4 回投与における本剤の有効性及び安全性をオープンラベル多施設共同試験にて検討した。

本試験への参加意思を患者本人 (又は代諾者) から文書で取得し、登録された患者は成人及び小児でそれぞれ 118 例及び 12 例であった。成人では治験薬投与例 118 例のうち FAS 対象症例は 109 例、PPS 対象症例は 94 例であった。また、小児では治験薬投与例 12 例のうち FAS 対象症例は 10 例、PPS 対象症例は 8 例であった。

2.7.3.2.1 有効性の要約 (成人)

2.7.3.2.1.1 主要評価項目

2.7.3.2.1.1.1 投与 4 日目の解熱効果

投与 4 日目における解熱効果の有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は、50.0% (47/94 例) [39.5%, 60.5%] であった (表 2.7.3.2.1.1.1-1)。

表 2.7.3.2.1.1.1-1 投与 4 日目の解熱効果 (成人) : PPS

対象症例数	有効 (%)	無効 (%)	有効率*1 (%)	有効率の 95%信頼区間
94	47(50.0)	47(50.0)	47(50.0)	[39.5,60.5]

*1 : 有効率 = 有効と判定された患者数 / PPS 症例数 × 100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-9

評価時点における好中球数別での投与 4 日目の解熱効果の有効率は、好中球数 100 / μ L 未満で 37.5% (18/48 例) [24.0%, 52.6%], 100 / μ L 以上 500 / μ L 未満で 62.5% (10/16 例) [35.4%, 84.8%], 500 / μ L 以上 1000 / μ L 未満で 1/2 例 [1.3%, 98.7%], 1000 / μ L 以上で 76.2% (16/21 例) [52.8%, 91.8%] であり、白血球分画不明では 28.6% (2/7 例) [3.7%, 71.0%] であった (表 2.7.3.2.1.1.1-2)。

表 2.7.3.2.1.1.1-2 投与 4 日目の解熱効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS

好中球数区分(μL)	対象症例数	有効(%)	無効(%)	有効率*1 (%)	有効率の 95%信頼区間
全体	94	47(50.0)	47(50.0)	47(50.0)	[39.5,60.5]
100 未満	48	18(37.5)	30(62.5)	18(37.5)	[24.0,52.6]
100 以上 500 未満	16	10(62.5)	6(37.5)	10(62.5)	[35.4,84.8]
500 以上 1000 未満	2	1(50.0)	1(50.0)	1(50.0)	[1.3,98.7]
1000 以上	21	16(76.2)	5(23.8)	16(76.2)	[52.8,91.8]
白血球分画不明	7	2*2 (28.6)	5*3 (71.4)	2(28.6)	[3.7,71.0]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数×100

*2：白血球数：170 / μL 及び 300 / μL *3：白血球数：150 / μL ，200 / μL ，300 / μL ，400 / μL 及び未測定

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-12

2.7.3.2.1.1.1.1 その他の解析

(1) 原因菌別の投与 4 日目の解熱効果

原因菌が検出された患者での投与 4 日目の解熱効果の有効率は、30.8%（4/13 例）であった（表 2.7.3.2.1.1.1.1-1）。解熱効果が「有効」であった 4 例の原因菌は、単独菌感染例の 3 例で *S. aureus*、*B. cereus* 及び *K. pneumoniae*（各 1 例）、複数菌感染例の 1 例で *Corynebacterium* sp. 及び *E. coli* であった。

表 2.7.3.2.1.1.1.1-1 原因菌別の投与 4 日目の解熱効果（成人）：PPS

原因菌	対象症例数*1	有効	無効	有効率*2(%)
単独菌				
グラム（+）好気性菌				
<i>S. aureus</i>	1	1*5	0	100
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1	0
<i>S. mitis</i>	4	0	4	0
<i>B. cereus</i>	2	1	1	50.0
グラム（-）好気性菌				
<i>E. coli</i>	1	0	1*5	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1*5	0	100
<i>K. oxytoca</i>	1	0	1	0
複数菌				
2 菌種	2	1*3	1*4,5	50.0
合計	13	4	9	30.8

*1：対象症例数は、解析対象集団の患者数から投与前に原因菌が検出されなかった患者を除いたものとした。

*2：有効率＝有効と判定された患者／対象症例数（判定不能症例を除く）×100

*3：*Corynebacterium* sp. 及び *E. coli* 感染例*4：*S. aureus* 及び *E. cloacae* 感染例*5： β -lactamase 産生菌検出例

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-13 及び表 14.2.1.10 改変

(2) β -Lactamase 産生菌検出例の投与 4 日目の解熱効果

β -Lactamase 産生菌検出例での投与 4 日目の解熱効果の有効例数は 2/4 例であった（表 2.7.3.2.1.1.1.1-1）。投与 4 日目の解熱効果が「有効」であった患者 2 例は共に単独菌感染例であり、原因菌は *S. aureus* 及び *K. pneumoniae*（各 1 例）であった。

(3) 他剤無効例に対する投与 4 日目の解熱効果

今回の FN に対する前治療（予防投与を含む）として抗菌薬が投与され、いずれかの抗菌薬の臨床効果が「無効」と判定された患者を他剤無効例とした。また、他剤無効例を対象と

して、今回の FN に対する前治療のうち臨床効果が「無効」であった抗菌薬の使用薬剤数、投与経路及び系統別に投与 4 日目の解熱効果を集計した。

他剤無効例に対する投与 4 日目の解熱効果の有効率は 42.4% (14/33 例) であり、全体の有効率とほぼ同様であった (表 2.7.3.2.1.1.1-2)。

表 2.7.3.2.1.1.1-2 他剤無効例に対する投与 4 日目の解熱効果 (成人) : PPS

抗菌薬	対象症例数	有効	無効	有効率*1(%)
単剤				
注射剤				
セフェム系	5	2	3	40.0
カルバペネム系	3	1	2	33.3
小計	8	3	5	37.5
経口剤				
セフェム系	1	1	0	100
ポリペプチド系	1	0	1	0
キノロン系	21	9	12	42.9
小計	23	10	13	43.5
単剤合計	31	13	18	41.9
2 剤以上*2	2	1	1	50.0
合計	33	14	19	42.4

*1 : 有効率 = 有効と判定された患者 / 対象症例数 (判定不能症例を除く) × 100

*2 : セフェム系 (注射剤) + キノロン系 (経口剤)

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.2.1.16 改変

2.7.3.2.1.2 副次評価項目

2.7.3.2.1.2.1 投与 7 日目の解熱効果

投与 7 日目における解熱効果の有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は, 54.8% (51/93 例) [44.2%, 65.2%] であった (表 2.7.3.2.1.2.1-1)。

表 2.7.3.2.1.2.1-1 投与 7 日目の解熱効果 (成人) : PPS

対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1(%)	有効率の 95%信頼区間
93	51(54.8)	42(45.2)	0	51(54.8)	[44.2,65.2]

*1 : 有効率 = 有効と判定された患者数 / PPS 症例数 (判定不能症例を除く) × 100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-14

評価時点における好中球数別での投与 7 日目の解熱効果の有効率は, 好中球数 100 / μ L 未満で 50.0% (10/20 例) [27.2%, 72.8%], 100 / μ L 以上 500 / μ L 未満で 81.3% (13/16 例) [54.4%, 96.0%], 500 / μ L 以上 1000 / μ L 未満で 3/5 例 [14.7%, 94.7%], 1000 / μ L 以上で 76.9% (20/26 例) [56.4%, 91.0%] であり, 白血球分画不明では 19.2% (5/26 例) [6.6%, 39.4%] であった (表 2.7.3.2.1.2.1-2)。

表 2.7.3.2.1.2.1-2 投与 7 日目の解熱効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS

好中球数区分(μL)	対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1 (%)	有効率の 95%信頼区間
全体	93	51(54.8)	42(45.2)	0	51(54.8)	[44.2,65.2]
100 未満	20	10(50.0)	10(50.0)	0	10(50.0)	[27.2,72.8]
100 以上 500 未満	16	13(81.3)	3(18.8)	0	13(81.3)	[54.4,96.0]
500 以上 1000 未満	5	3(60.0)	2(40.0)	0	3(60.0)	[14.7,94.7]
1000 以上	26	20(76.9)	6(23.1)	0	20(76.9)	[56.4,91.0]
白血球分画不明*2	26	5(19.2)	21(80.8)	0	5(19.2)	[6.6,39.4]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数（判定不能症例を除く）×100

*2：白血球数は未測定

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-15

2.7.3.2.1.2.1.1 その他の解析

(1) 原因菌別の投与 7 日目の解熱効果

原因菌が検出された患者での投与 7 日目の解熱効果の有効率は、23.1%（3/13 例）であった（表 2.7.3.2.1.2.1.1-1）。解熱効果が「有効」であった 3 例の原因菌は、単独菌感染例の 2 例で *S. mitis* 及び *B. cereus*（各 1 例）、複数菌感染例の 1 例で *Corynebacterium sp.* 及び *E. coli* であった。

表 2.7.3.2.1.2.1.1-1 原因菌別の投与 7 日目の解熱効果（成人）：PPS

原因菌	対象症例数*1	有効	無効	判定不能	有効率*2 (%)
単独菌					
グラム（+）好気性菌					
<i>S. aureus</i>	1	0	1*5	0	0
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1	0	0
<i>S. mitis</i>	4	1	3	0	25.0
<i>B. cereus</i>	2	1	1	0	50.0
グラム（-）好気性菌					
<i>E. coli</i>	1	0	1*5	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	0	1*5	0	0
<i>K. oxytoca</i>	1	0	1	0	0
複数菌					
2 菌種	2	1*3	1*4,5	0	50.0
合計	13	3	10	0	23.1

*1：対象症例数は、解析対象集団の患者数から投与前に原因菌が検出されなかった患者を除いたものとした。

*2：有効率＝有効と判定された患者／対象症例数（判定不能症例を除く）×100

*3： *Corynebacterium sp.* 及び *E. coli* 感染例

*4： *S. aureus* 及び *E. cloacae* 感染例

*5： β -lactamase 産生菌検出例

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-16 及び表 14.2.1.10 改変

(2) β -Lactamase 産生菌検出例の投与 7 日目の解熱効果

β -Lactamase 産生菌検出例での投与 7 日目の解熱効果の有効例数は 0/4 例であった（表 2.7.3.2.1.2.1.1-1）。

2.7.3.2.1.2.2 投与終了/中止時の解熱効果

投与終了/中止時における解熱効果の有効率 [95%信頼区間，以下同様] は、61.7%（58/94 例） [51.1%，71.5%] であった（表 2.7.3.2.1.2.2-1）。

表 2.7.3.2.1.2.2-1 投与終了/中止時の解熱効果（成人）：PPS

対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1 (%)	有効率の95%信頼区間
94	58(61.7)	36(38.3)	0	58(61.7)	[51.1,71.5]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数（判定不能症例を除く）×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-17

評価時点における好中球数別での投与終了/中止時の解熱効果の有効率は、好中球数 100 / μ L 未満で 34.4% (11/32 例) [18.6%, 53.2%], 100 / μ L 以上 500 / μ L 未満で 78.9% (15/19 例) [54.4%, 93.9%], 500 / μ L 以上 1000 / μ L 未満で 3/4 例 [19.4%, 99.4%], 1000 / μ L 以上で 85.3% (29/34 例) [68.9%, 95.0%] であり、白血球分画不明では 0/5 例 [0%, 52.2%] であった (表 2.7.3.2.1.2.2-2)。

表 2.7.3.2.1.2.2-2 投与終了/中止時の解熱効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS

好中球数区分(/ μ L)	対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1 (%)	有効率の95%信頼区間
全体	94	58(61.7)	36(38.3)	0	58(61.7)	[51.1,71.5]
100 未満	32	11(34.4)	21(65.6)	0	11(34.4)	[18.6,53.2]
100 以上 500 未満	19	15(78.9)	4(21.1)	0	15(78.9)	[54.4,93.9]
500 以上 1000 未満	4	3(75.0)	1(25.0)	0	3(75.0)	[19.4,99.4]
1000 以上	34	29(85.3)	5(14.7)	0	29(85.3)	[68.9,95.0]
白血球分画不明	5	0(0)	5*2 (100)	0	0(0)	[0,52.2]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数（判定不能症例を除く）×100

*2：白血球数は 150 / μ L, 200 / μ L, 300 / μ L, 400 / μ L 及び未測定（各 1 例）

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-18

2.7.3.2.1.2.2.1 その他の解析

(1) 原因菌別の投与終了/中止時の解熱効果

原因菌が検出された患者での投与終了/中止時の解熱効果の有効率は、46.2% (6/13 例) であった (表 2.7.3.2.1.2.2.1-1)。解熱効果が「有効」であった 6 例の原因菌は、単独菌感染例の 5 例で *S. aureus*, *S. mitis*, *B. cereus*, *K. pneumoniae* 及び *K. oxytoca* (各 1 例)、複数菌感染例の 1 例で *Corynebacterium* sp. 及び *E. coli* であった。

表 2.7.3.2.1.2.2.1-1 原因菌別の投与終了/中止時の解熱効果（成人）：PPS

原因菌	対象症例数 ^{*1}	有効	無効	判定不能	有効率 ^{*2} (%)
単独菌					
グラム（+）好気性菌					
<i>S. aureus</i>	1	1 ^{*5}	0	0	100
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1	0	0
<i>S. mitis</i>	4	1	3	0	25.0
<i>B. cereus</i>	2	1	1	0	50.0
グラム（-）好気性菌					
<i>E. coli</i>	1	0	1 ^{*5}	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 ^{*5}	0	0	100
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	0	100
複数菌					
2 菌種	2	1 ^{*3}	1 ^{*4,5}	0	50.0
合計	13	6	7	0	46.2

*1：対象症例数は、解析対象集団の患者数から投与前に原因菌が検出されなかった患者を除いたものとした。

*2：有効率＝有効と判定された患者／対象症例数（判定不能症例を除く）×100

*3：Corynebacterium sp.及びE. coli 感染例

*4：S. aureus 及びE. cloacae 感染例

*5：β-lactamase 産生菌検出例

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-19 及び表 14.2.1.10 改変

(2) β-Lactamase 産生菌検出例の投与終了/中止時の解熱効果

β-Lactamase 産生菌検出例での投与終了/中止時の解熱効果の有効例数は 2/4 例であった（表 2.7.3.2.1.2.2.1-1）。投与終了/中止時の解熱効果が「有効」であった患者 2 例は共に単独菌感染例であり、原因菌は *S. aureus* 及び *K. pneumoniae*（各 1 例）であった。

2.7.3.2.1.2.3 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果

投与 7 日目における臨床効果の著効率は 42.6%（23/54 例）、有効率 [95%信頼区間、以下同様] は 79.6%（43/54 例）[66.5%，89.4%] であった（表 2.7.3.2.1.2.3-1）。投与終了/中止時における臨床効果の著効率は 29.0%（27/93 例）、有効率は 59.1%（55/93 例）[48.5%，69.2%] であった。

表 2.7.3.2.1.2.3-1 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果（成人）：PPS

評価時期	対象症例数	著効(%)	有効(%)	無効(%)	判定不能	著効率 ^{*1} (%)	有効率 ^{*2} (%)	有効率の 95%信頼区間
投与 7 日目	54	23(42.6)	20(37.0)	11(20.4)	0	23(42.6)	43(79.6)	[66.5,89.4]
投与終了/中止時	94	27(28.7)	28(29.8)	38(40.4)	1	27(29.0)	55(59.1)	[48.5,69.2]

*1：著効率＝著効と判定された患者数／PPS 症例数（判定不能症例を除く）×100

*2：有効率＝著効及び有効と判定された患者数／PPS 症例数（判定不能症例を除く）×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-20

投与 7 日目における好中球数別臨床効果は、好中球数 100 /μL 未満で著効率 35.7%（5/14 例）、有効率 71.4%（10/14 例）[41.9%，91.6%]、100 /μL 以上 500 /μL 未満で著効率 57.1%（8/14 例）、有効率 85.7%（12/14 例）[57.2%，98.2%]、500 /μL 以上 1000 /μL 未満で著効率 1/2 例、有効率 1/2 例 [1.3%，98.7%] 及び 1000 /μL 以上で著効率 37.5%（9/24 例）、有効率 83.3%（20/24 例）[62.6%，95.3%] であった（表 2.7.3.2.1.2.3-2）。また、投与終了/中止時の臨床効果は、好中球数 100 /μL 未満で著効率 16.1%（5/31 例）、有効率 35.5%（11/31 例）[19.2%，54.6%]、100 /μL 以上 500 /μL 未満で著効率 47.4%（9/19 例）、有効率 68.4%（13/19 例）[43.4%，87.4%]、500 /μL 以上 1000 /μL 未満で著効率 1/4 例、有効率 2/4 例 [6.8%，93.2%]、1000 /μL 以上で著効率 34.3%（12/35 例）、有効

率 82.9% (29/35 例) [66.4%, 93.4%] であり, 白血球分画不明では著効率 0/4 例, 有効率 0/4 例 [0%, 60.2%] であった.

表 2.7.3.2.1.2.3-2 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果 (成人, 評価時点の好中球数別) : PPS

評価時期	好中球数区分(/ μ L)	対象症例数	著効(%)	有効(%)	無効(%)	判定不能	著効率*1(%)	有効率*2(%)	有効率の95%信頼区間
投与 7 日目	全体	54	23(42.6)	20(37.0)	11(20.4)	0	23(42.6)	43(79.6)	[66.5,89.4]
	100 未満	14	5(35.7)	5(35.7)	4(28.6)	0	5(35.7)	10(71.4)	[41.9,91.6]
	100 以上 500 未満	14	8(57.1)	4(28.6)	2(14.3)	0	8(57.1)	12(85.7)	[57.2,98.2]
	500 以上 1000 未満	2	1(50.0)	0(0)	1(50.0)	0	1(50.0)	1(50.0)	[1.3,98.7]
	1000 以上	24	9(37.5)	11(45.8)	4(16.7)	0	9(37.5)	20(83.3)	[62.6,95.3]
	白血球分画不明	0	-	-	-	-	-	-	-
	投与終了 /中止時	全体	94	27(28.7)	28(29.8)	38(40.4)	1	27(29.0)	55(59.1)
100 未満		32	5(15.6)	6(18.8)	20(62.5)	1	5(16.1)	11(35.5)	[19.2,54.6]
100 以上 500 未満		19	9(47.4)	4(21.1)	6(31.6)	0	9(47.4)	13(68.4)	[43.4,87.4]
500 以上 1000 未満		4	1(25.0)	1(25.0)	2(50.0)	0	1(25.0)	2(50.0)	[6.8,93.2]
1000 以上		35	12(34.3)	17(48.6)	6(17.1)	0	12(34.3)	29(82.9)	[66.4,93.4]
白血球分画不明		4	0(0)	0(0)	4*3 (100)	0	0(0)	0(0)	[0,60.2]

*1 : 著効率 = 著効と判定された患者数 / PPS 症例数 (判定不能症例を除く) \times 100

*2 : 有効率 = 著効及び有効と判定された患者数 / PPS 症例数 (判定不能症例を除く) \times 100

*3 : 白血球数は 150 / μ L, 200 / μ L, 400 / μ L 及び未測定 (各 1 例)

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-21

2.7.3.2.1.2.3.1 その他の解析

(1) 原因菌別の投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果

原因菌が検出され, かつ投与 7 日目の臨床効果が判定された 5 例の著効の割合は 1/5 例, 有効の割合は 2/5 例であった (表 2.7.3.2.1.2.3.1-1). 臨床効果が「著効」であった 1 例は複数菌感染例であり原因菌が *Corynebacterium sp.* 及び *E. coli*, 「有効」であった 1 例は単独菌感染例であり原因菌が *S. mitis* であった. 原因菌が検出され, かつ投与終了/中止時の臨床効果が判定された 13 例の著効率は 7.7% (1/13 例), 有効率は 30.8% (4/13 例) であった. 臨床効果が「著効」であった 1 例は複数菌感染例であり原因菌が *Corynebacterium sp.* 及び *E. coli*, 「有効」であった 3 例は共に単独菌感染例であり原因菌が *S. aureus*, *S. mitis* 及び *B. cereus* (各 1 例) であった.

表 2.7.3.2.1.2.3.1-1 原因菌別臨床効果（成人）：PPS

原因菌	投与7日目							投与終了/中止時						
	対象症例数*1	著効	有効	無効	判定不能	著効率*2 (%)	有効率*3 (%)	対象症例数*1	著効	有効	無効	判定不能	著効率*2 (%)	有効率*3 (%)
単独菌														
グラム（+）好気性菌														
<i>S. aureus</i>	1	0	0	1*6	0	0	0	1	0	1*6	0	0	0	100
<i>S. epidermidis</i>	0	0	0	0	0	-	-	1	0	0	1	0	0	0
<i>S. mitis</i>	1	0	1	0	0	0	100	4	0	1	3	0	0	25.0
<i>B. cereus</i>	0	0	0	0	0	-	-	2	0	1	1	0	0	50.0
グラム（-）好気性菌														
<i>E. coli</i>	0	0	0	0	0	-	-	1	0	0	1*6	0	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	0	0	1*6	0	0	0	1	0	0	1*6	0	0	0
<i>K. oxytoca</i>	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
複数菌														
2菌種	1	1*4	0	0	0	100	100	2	1*4	0	1*5,6	0	50.0	50.0
合計	5	1	1	3	0	20.0	40.0	13	1	3	9	0	7.7	30.8

*1：対象症例数は、解析対象集団の患者数から投与前に原因菌が検出されなかった患者を除いたものとした。

*2：著効率(%)=著効と判定された患者/対象症例数（判定不能症例を除く）×100

*3：有効率(%)=著効及び有効と判定された患者/対象症例数（判定不能症例を除く）×100

*4：Corynebacterium sp.及びE. coli 感染例

*5：S. aureus 及びE. cloacae 感染例

*6：β-lactamase 産生菌検出例

第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表11-22及び表14.2.1.28 改変

(2) β-Lactamase 産生菌検出例の投与7日目及び投与終了/中止時の臨床効果

β-Lactamase 産生菌検出例で、かつ投与7日目の臨床効果が判定された2例の臨床効果の著効例数及び有効例数はいずれも0/2例であった（表2.7.3.2.1.2.3.1-1）。β-Lactamase 産生菌検出例で、かつ投与終了/中止時の臨床効果が判定された4例の臨床効果の著効例数は0/4例、有効例数は1/4例であった。臨床効果が「有効」であった1例は単独菌感染例であり、原因菌は*S. aureus*であった。

2.7.3.2.1.2.4 細菌学的効果

2.7.3.2.1.2.4.1 原因菌のMICの頻度分布

投与開始前に検出された原因菌は9菌種であり、その内訳はグラム陽性好気性菌の*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. mitis*、*Corynebacterium sp.*及び*B. cereus*並びにグラム陰性好気性菌の*E. coli*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*及び*E. cloacae*であった。これらの原因菌はいずれも血液から分離され、グラム陽性好気性菌の菌種に対するYP-18の90%発育阻止濃度(MIC₉₀)の範囲は≤0.06~2 µg/mLであり、グラム陰性好気性菌の菌種に対するYP-18のMIC₉₀はいずれも2 µg/mLであった（表2.7.3.2.1.2.4.1-1）。

また、β-lactamase 産生菌検出例で検出された原因菌は4菌種であり、その内訳はグラム陽性好気性菌の*S. aureus*、グラム陰性好気性菌の*E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae*であった。*S. aureus*に対するYP-18のMIC₉₀は1 µg/mLであり、グラム陰性好気性菌の菌種に対するYP-18のMIC₉₀はいずれも2 µg/mLであった。

表 2.7.3.2.1.2.4.1-1 原因菌の YP-18 に対する MIC 頻度分布 (成人) : PPS

原因菌	菌株数	MIC (µg/mL)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
グラム (+) 好気性菌				
<i>S. aureus</i>	2	1 ~ 1	1	1
<i>S. epidermidis</i>	1	2 ~ 2	2	2
<i>S. mitis</i>	4	≤0.06 ~ 0.25	≤0.06	0.25
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	≤0.06 ~ ≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>B. cereus</i>	2	1 ~ 1	1	1
グラム (-) 好気性菌				
<i>E. coli</i>	2	2 ~ 2	2	2
<i>K. pneumoniae</i>	1	2 ~ 2	2	2
<i>K. oxytoca</i>	1	2 ~ 2	2	2
<i>E. cloacae</i>	1	2 ~ 2	2	2

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-23

2.7.3.2.1.2.4.2 投与 4 日目, 投与 7 日目及び投与終了/中止時の細菌学的効果 (有効率及び菌消失率)

細菌学的効果評価対象例 13 例から投与開始前に 15 株の原因菌が検出され, 検出された原因菌はいずれも投与 4 日目までに消失した (表 2.7.3.2.1.2.4.2-1)。投与 4 日目までに 3 例が投与中止したため投与 4 日目の対象症例数及び対象株数は 10 例 12 株, 更に投与 7 日目までに 5 例が投与中止 (終了) したため投与 7 日目の対象症例数及び対象株数は 5 例 6 株であったが, 原因菌はいずれも投与 4 日目までに消失していた。すべての評価時点において, 患者ごとの細菌学的効果 (有効率) 及び原因菌ごとの細菌学的効果 (菌消失率) はいずれも 100%であった。

表 2.7.3.2.1.2.4.2-1 細菌学的効果 (有効率及び菌消失率) (成人) : PPS (細菌学的効果評価対象例)

項目	時期	対象症例数 /対象株数	消失(%)	推定 消失	減少	菌交代	不変又は 増加	判定 不能	有効率*1 (%) 菌消失率*2 (%)
有効率*1	投与 4 日目	10	10(100)	0	0	0	0	0	10(100)
	投与 7 日目	5	5(100)	0	0	0	0	0	5(100)
	投与終了/中止時	13	13(100)	0	0	0	0	0	13(100)
菌消失率*2	投与 4 日目	12	12(100)	0	0	0	0	0	12(100)
	投与 7 日目	6	6(100)	0	0	0	0	0	6(100)
	投与終了/中止時	15	15(100)	0	0	0	0	0	15(100)

*1 : 患者別での細菌学的効果を集計

有効率 = 有効 (消失及び推定消失) と判定された患者数 / PPS (細菌学的効果評価対象例) 症例数 (判定不能症例を含める) × 100

*2 : 原因菌別での細菌学的効果を集計

菌消失率 = 消失及び推定消失と判定された株数 / PPS (細菌学的効果評価対象例) の対象株数 (判定不能株を含める) × 100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-24

2.7.3.2.1.2.4.3 原因菌別での細菌学的効果 (有効率)

評価対象例は 13 例であり, 単独菌感染例は *S. mitis* 感染例が 4 例, *B. cereus* 感染例が 2 例, *S. aureus* 感染例, *S. epidermidis* 感染例, *E. coli* 感染例, *K. pneumoniae* 感染例及び *K. oxytoca* 感染例

が各 1 例, 複数菌感染例は *S. aureus* 及び *E. cloacae* 感染例並びに *Corynebacterium* sp. 及び *E. coli* 感染例が各 1 例であった. いずれの患者でも原因菌は投与 4 日目までに消失し, 細菌学的効果 (有効率) は投与 4 日目, 投与 7 日目, 投与終了/中止時共にいずれの菌種でも 100%であった (表 2.7.3.2.1.2.4.2-1).

2.7.3.2.1.2.4.4 原因菌別での細菌学的効果 (菌消失率)

評価対象例から原因菌が 15 株検出され, *S. mitis* が 4 株, *S. aureus*, *B. cereus* 及び *E. coli* が各 2 株並びに *S. epidermidis*, *Corynebacterium* sp., *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* 及び *E. cloacae* が各 1 株であった. 検出された原因菌はいずれも投与 4 日目までに消失し, 細菌学的効果 (菌消失率) は投与 4 日目, 投与 7 日目, 投与終了/中止時共にいずれの菌種でも 100%であった (表 2.7.3.2.1.2.4.2-1).

2.7.3.2.1.2.4.5 β -Lactamase 産生菌検出例の細菌学的効果 (有効率及び菌消失率)

評価対象例の β -lactamase 産生菌検出例 4 例は, 単独菌感染例は *S. aureus* 感染例, *E. coli* 感染例及び *K. pneumoniae* 感染例が各 1 例, 複数菌感染例は *S. aureus* 及び *E. cloacae* 感染例が 1 例であり, 検出された菌株数は, *S. aureus* が 2 株, *E. coli*, *K. pneumoniae* 及び *E. cloacae* が各 1 株であった. 検出された β -lactamase 産生菌はいずれも投与 4 日目までに消失し, 細菌学的効果 (有効率及び菌消失率) は投与 4 日目, 投与 7 日目, 投与終了/中止時共にいずれの菌種でも 100%であった.

2.7.3.2.1.2.4.6 投与後出現菌

投与後出現菌は 2 例に 2 株みられ, その菌種は *B. cereus* 及びグラム陰性桿菌であった. これらの菌種の出現はいずれも「菌交代」と判定されなかった.

2.7.3.2.1.2.5 解熱効果発現までの日数

投与 4 日目, 投与 7 日目又は投与終了/中止時のいずれかの評価時点に解熱効果が「有効」であった患者 (以下, 解熱効果有効例) での, 最初の解熱効果発現までの日数 (平均値±標準偏差) は 3.7 ± 2.1 日であった (表 2.7.3.2.1.2.5-1).

表 2.7.3.2.1.2.5-1 解熱効果発現までの日数 (成人) : PPS, 解熱効果有効例対象

症例内訳	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目
解熱効果有効例数	5	15	10	16	6	3	2	1
症例内訳	9 日目	10 日目	11 日目	12 日目	13 日目	14 日目	15 日目以降	累計
解熱効果有効例数	1	2	0	0	0	0	0	61

解熱効果発現までの日数の要約統計量

N	61
Mean±SD	3.7 ± 2.1
Median	4.0
(Min. - Max.)	(1 - 10)

解熱効果発現までの日数 = 解熱効果発現日 - 投与開始日 + 1
第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-25

2.7.3.2.2 有効性の要約（小児）

2.7.3.2.2.1 主要評価項目

2.7.3.2.2.1.1 投与4日目の解熱効果

投与4日目における解熱効果の有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は, 62.5% (5/8 例) [24.5%, 91.5%] であった (表 2.7.3.2.2.1.1-1)。

表 2.7.3.2.2.1.1-1 投与4日目の解熱効果（小児）：PPS

対象症例数	有効(%)	無効(%)	有効率*1 (%)	有効率の95%信頼区間
8	5(62.5)	3(37.5)	5(62.5)	[24.5,91.5]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-27

評価時点における好中球数別での患者数は, 100/μL 未満が 6 例, 100/μL 以上 500/μL 未満が 2 例であった (表 2.7.3.2.2.1.1-2)。投与4日目の解熱効果の有効率は, 好中球数 100/μL 未満で 50.0% (3/6 例), 100/μL 以上 500/μL 未満で 2/2 例であった。

表 2.7.3.2.2.1.1-2 投与4日目の解熱効果（小児, 評価時点の好中球数別）：PPS

好中球数区分(μL)	対象症例数	有効(%)	無効(%)	有効率*1 (%)	有効率の95%信頼区間
全体	8	5(62.5)	3(37.5)	5(62.5)	[24.5,91.5]
100 未満	6	3(50.0)	3(50.0)	3(50.0)	[11.8,88.2]
100 以上 500 未満	2	2(100)	0(0)	2(100)	[15.8,100]
500 以上 1000 未満	0	-	-	-	-
1000 以上	0	-	-	-	-
白血球分画不明	0	-	-	-	-

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-30

2.7.3.2.2.1.1.1 その他の解析

他剤無効例は2例であり, いずれもセフェム系注射剤の単剤投与による前治療が無効であった。本剤投与4日目の解熱効果は「有効」及び「無効」各1例であった。

2.7.3.2.2.2 副次評価項目

2.7.3.2.2.2.1 投与7日目の解熱効果

投与7日目における解熱効果の有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は, 62.5% (5/8 例) [24.5%, 91.5%] であった (表 2.7.3.2.2.2.1-1)。

表 2.7.3.2.2.2.1-1 投与7日目の解熱効果（小児）：PPS

対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1 (%)	有効率の95%信頼区間
8	5(62.5)	3(37.5)	0	5(62.5)	[24.5,91.5]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数 (判定不能症例を除く) ×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-31

評価時点における好中球数別での患者数は、好中球数 100 / μ L 未満が 4 例、100 / μ L 以上 500 / μ L 未満が 2 例、1000 / μ L 以上が 2 例であった（表 2.7.3.2.2.2.1-2）。投与 7 日目の解熱効果が「有効」であった患者の割合は、好中球数 100 / μ L 未満で 3/4 例、100 / μ L 以上 500 / μ L 未満で 0/2 例、1000 / μ L 以上で 2/2 例であった。

表 2.7.3.2.2.2.1-2 投与 7 日目の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS

好中球数区分(μ L)	対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率* ¹ (%)	有効率の 95%信頼区間
全体	8	5(62.5)	3(37.5)	0	5(62.5)	[24.5,91.5]
100 未満	4	3(75.0)	1(25.0)	0	3(75.0)	[19.4,99.4]
100 以上 500 未満	2	0(0)	2(100)	0	0(0)	[0,84.2]
500 以上 1000 未満	0	-	-	-	-	-
1000 以上	2	2(100)	0(0)	0	2(100)	[15.8,100]
白血球分画不明	0	-	-	-	-	-

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数（判定不能症例を除く）×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-32

2.7.3.2.2.2.2 投与終了/中止時の解熱効果

投与終了/中止時における解熱効果の有効率 [95%信頼区間] は、62.5% (5/8 例) [24.5%, 91.5%] であった（表 2.7.3.2.2.2.2-1）。

表 2.7.3.2.2.2.2-1 投与終了/中止時の解熱効果（小児）：PPS

対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率* ¹ (%)	有効率の 95%信頼区間
8	5(62.5)	3(37.5)	0	5(62.5)	[24.5,91.5]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数（判定不能症例を除く）×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-33

評価時点における好中球数別での患者数は、好中球数 100 / μ L 未満が 3 例、100 / μ L 以上 500 / μ L 未満が 1 例、500 / μ L 以上 1000 / μ L 未満が 1 例、1000 / μ L 以上が 3 例であった（表 2.7.3.2.2.2.2-2）。投与終了/中止時の解熱効果が「有効」であった患者の割合は、好中球数 100 / μ L 未満で 2/3 例、100 / μ L 以上 500 / μ L 未満で 0/1 例、500 / μ L 以上 1000 / μ L 未満で 1/1 例、1000 / μ L 以上で 2/3 例であった。

表 2.7.3.2.2.2.2-2 投与終了/中止時の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS

好中球数区分(μ L)	対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率* ¹ (%)	有効率の 95%信頼区間
全体	8	5(62.5)	3(37.5)	0	5(62.5)	[24.5,91.5]
100 未満	3	2(66.7)	1(33.3)	0	2(66.7)	[9.4,99.2]
100 以上 500 未満	1	0(0)	1(100)	0	0(0)	[0,97.5]
500 以上 1000 未満	1	1(100)	0(0)	0	1(100)	[2.5,100]
1000 以上	3	2(66.7)	1(33.3)	0	2(66.7)	[9.4,99.2]
白血球分画不明	0	-	-	-	-	-

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数（判定不能症例を除く）×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-34

2.7.3.2.2.3 投与7日目及び投与終了/中止時の臨床効果

投与7日目における臨床効果の著効率は42.9% (3/7例)、有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は57.1% (4/7例) [18.4%, 90.1%] であった。投与終了/中止時の臨床効果の著効率は62.5% (5/8例)、有効率は75.0% (6/8例) [34.9%, 96.8%] であった (表 2.7.3.2.2.3-1)。

表 2.7.3.2.2.3-1 投与7日目及び投与終了/中止時の臨床効果 (小児) : PPS

評価時期	対象症例数	著効(%)	有効(%)	無効(%)	判定不能	著効率*1 (%)	有効率*2 (%)	有効率の95%信頼区間
投与7日目	7	3(42.9)	1(14.3)	3(42.9)	0	3(42.9)	4(57.1)	[18.4,90.1]
投与終了/中止時	8	5(62.5)	1(12.5)	2(25.0)	0	5(62.5)	6(75.0)	[34.9,96.8]

*1 : 著効率 = 著効と判定された患者数 / PPS 症例数 (判定不能症例を除く) × 100

*2 : 有効率 = 著効及び有効と判定された患者数 / PPS 症例数 (判定不能症例を除く) × 100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-35

評価時点における好中球数別に 100 / μ L 未満, 100 / μ L 以上 500 / μ L 未満, 500 / μ L 以上 1000 / μ L 未満, 1000 / μ L 以上及び白血球分画不明で集計した投与7日目の臨床効果が「著効」であった患者の割合はそれぞれ 2/3 例, 0/2 例, 対象患者なし, 1/2 例及び対象患者なしであり, 「有効」以上 (「著効」及び「有効」) であった患者の割合は 2/3 例, 0/2 例, 対象患者なし, 2/2 例及び対象患者なしであった (表 2.7.3.2.2.3-2)。また, 投与終了/中止時の臨床効果が「著効」であった患者の割合は 2/3 例, 0/1 例, 1/1 例, 2/3 例及び対象患者なし, 「有効」以上であった患者の割合は 2/3 例, 0/1 例, 1/1 例, 3/3 例及び対象患者なしであった。

表 2.7.3.2.2.3-2 投与7日目及び投与終了/中止時の臨床効果 (小児, 評価時点の好中球数別) : PPS

評価時期	好中球数区分 (μ L)	対象症例数	著効(%)	有効(%)	無効(%)	判定不能	著効率*1 (%)	有効率*2 (%)	有効率の95%信頼区間
投与7日目	全体	7	3(42.9)	1(14.3)	3(42.9)	0	3(42.9)	4(57.1)	[18.4,90.1]
	100 未満	3	2(66.7)	0(0)	1(33.3)	0	2(66.7)	2(66.7)	[9.4,99.2]
	100 以上 500 未満	2	0(0)	0(0)	2(100)	0	0(0)	0(0)	[0,84.2]
	500 以上 1000 未満	0	-	-	-	-	-	-	-
	1000 以上	2	1(50.0)	1(50.0)	0(0)	0	1(50.0)	2(100)	[15.8,100]
	白血球分画不明	0	-	-	-	-	-	-	-
	投与終了 /中止時	全体	8	5(62.5)	1(12.5)	2(25.0)	0	5(62.5)	6(75.0)
100 未満		3	2(66.7)	0(0)	1(33.3)	0	2(66.7)	2(66.7)	[9.4,99.2]
100 以上 500 未満		1	0(0)	0(0)	1(100)	0	0(0)	0(0)	[0,97.5]
500 以上 1000 未満		1	1(100)	0(0)	0(0)	0	1(100)	1(100)	[2.5,100]
1000 以上		3	2(66.7)	1(33.3)	0(0)	0	2(66.7)	3(100)	[29.2,100]
白血球分画不明		0	-	-	-	-	-	-	-

*1 : 著効率 = 著効と判定された患者数 / PPS 症例数 (判定不能症例を除く) × 100

*2 : 有効率 = 著効及び有効と判定された患者数 / PPS 症例数 (判定不能症例を除く) × 100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-36

2.7.3.2.2.4 解熱効果発現までの日数

投与4日目、投与7日目又は投与終了/中止時のいずれかの評価時点に解熱効果が「有効」であった患者（以下、解熱効果有効例）での、最初の解熱効果発現までの日数（平均値±標準偏差）は3.9±2.9日であった（表2.7.3.2.2.4-1）。

表 2.7.3.2.2.4-1 解熱効果発現までの日数（小児）：PPS，解熱効果有効例対象

症例内訳	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目
解熱効果有効例数	0	3	2	0	1	0	0	0

症例内訳	9日目	10日目	11日目	12日目	13日目	14日目	15日目以降	累計
解熱効果有効例数	0	1	0	0	0	0	0	7

解熱効果発現までの日数の要約統計量

N	7
Mean±SD	3.9±2.9
Median	3.0
(Min. - Max.)	(2 - 10)

解熱効果発現までの日数＝解熱効果発現日－投与開始日＋1
第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表 11-37

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の本申請における用法・用量について本剤の添付文書を参考に以下のように設定した。なお、既承認の敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の用法・用量は従来どおりであるため、本項での記載は省略した。今回の承認事項一部変更承認申請に伴う変更箇所を下線で示した。

1. 一般感染症

(中略)

2. 発熱性好中球減少症

通常，成人にはタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムとして，1回4.5g（力価）を1日4回点滴静注する．なお，必要に応じて，静脈内注射することもできる．

通常，小児には1回90mg（力価）/kgを1日4回点滴静注する．なお，必要に応じて，静脈内注射することもできる．ただし，1回投与量の上限は成人における1回4.5g（力価）を超えないものとする．

点滴静注に際しては補液に溶解して注射する．また，静脈内注射に際しては注射用水，生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し，緩徐に注射する．

2.7.3.4.1 成人の用法・用量（案）の設定根拠

成人の FN 患者での用法・用量は、本剤の薬物動態（PK）、臨床分離菌に対する抗菌力、薬物動態-薬力学（PK-PD）解析結果、臨床試験での有効性と安全性、製造販売後調査での安全性情報及び外国での使用状況をもとに設定した。

本剤は、敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎を適応症として承認されており、その用法・用量は敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎では 1 回 4.5 g を 1 日 3 回投与、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎では 1 回 4.5 g を 1 日 2 回投与であり、肺炎では 4 回投与、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎では 3 回投与に増量することが認められている。外国での FN 患者に対する本剤の用法・用量は 1 回 4.5 g を 1 日 4 回投与であり（第 1.6.1 項）、国内外の主要な FN 診療ガイドライン¹⁻⁶⁾でも、治療に難渋する FN の抗菌薬治療に際しては、より殺菌効果の期待できる用法・用量が望ましいと考えられ、抗菌薬の最大量投与を原則とされていることから、推奨されている本剤の用法・用量は 1 回 4.5 g を 1 日 4 回投与となっている。

本剤の PK については、日本人健康成人、日本人肺炎患者、外国人健康成人、外国人 FN 患者及び外国人腹腔内感染症患者で検討されている。タゾバクタム及びピペラシリン共に外国人腹腔内感染症患者での分布容積はやや高い傾向にあったが、各患者集団で消失半減期、全身クリアランス及び分布容積に顕著な違いはみられなかったことから、健康成人及び他の成人患者集団と成人 FN 患者で本剤の PK が大きく異なる可能性は低く、成人 FN 患者で特別な用量調節は不要であると考えられた（第 2.5.3.1.1 項）。

本剤の主剤であるピペラシリンはペニシリン系抗菌薬であり、% Time above MIC（MIC：最小発育阻止濃度）が効果に相関し、その値が 30%を上回る場合は、原因菌の増殖抑制効果による有効性が期待できるとされている⁷⁾。本剤の 4.5 g を肺炎患者に 30 分間点滴投与したときの PK の成績から、% Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC（% Time above MIC が 30%を上回る MIC：30% T>MIC）に加えて、最大殺菌作用を示すと考えられている % Time above MIC が 50%を上回るブレイクポイント MIC（50% T>MIC）を算出し、表 2.7.3.4.1-1 に示した⁸⁾。

表 2.7.3.4.1-1 本剤 4.5 g 投与時の % Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC

% Time above MIC	30% T>MIC			50% T>MIC		
1 日投与回数	2 回	3 回	4 回	2 回	3 回	4 回
ブレイクポイント MIC (µg/mL)	16	32	64	4	16	32

MIC は piperacillin の濃度 (µg/mL) で表した。

第 5.4.32 項 田中 表 56 より抜粋

ブレイクポイント MIC は、30% T>MIC と 50% T>MIC のいずれでも 4 回投与で最大となり、50% T>MIC では MIC が 32 µg/mL の原因菌の場合でも有効性が期待できると推測された。

FN の原因菌として、グラム陽性菌では黄色ブドウ球菌、コアグラゼ陰性ブドウ球菌、肺炎球菌、連鎖球菌属、腸球菌属、グラム陰性桿菌では緑膿菌、クレブシエラ属、大腸菌のほか、頻度は落ちるものの、腸内細菌科の諸菌種（エンテロバクター属、セラチア属、シトロバクター属、プロテウス属）、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、ステノトロフォモナス・マルトフィリアなどが見られるとしている⁹⁾。そこで、これらの菌種を含む最近の臨床分離株（特定使用成績調査、ゾシンの各種細菌に対する耐性化状況の確認、第 1 回、で 2010 年に分離された成人及び小児由来の 21 菌属・菌種、計 4310 株）の本剤感受性分布¹⁰⁾と成人の市中肺炎患者での本剤の PK から PK-PD 解析を行い、その成績を表 2.7.3.4.1-2 に示した⁸⁾。

表 2.7.3.4.1-2 本剤を 4.5 g 1 日 3 回及び 4 回投与したときの臨床分離菌に対する
% Time above MIC 30%及び 50%の達成確率

菌属・菌種	菌株数	MIC ₉₀ (µg/mL)	1 日 3 回投与時の 達成確率 (%)		1 日 4 回投与時の 達成確率 (%)	
			30% T>MIC	50% T>MIC	30% T>MIC	50% T>MIC
<i>S. aureus</i> (メチシリン感受性)	293	2	100	98.7	100	99.7
CNS ^{a)} (メチシリン感受性)	210	0.5	100	99.6	100	100
<i>S. pneumoniae</i>	267	2	100	99.1	100	99.8
<i>S. pneumoniae</i> (ペニシリン耐性)	62	4	99.9	98.1	100	99.3
<i>Streptococcus</i> spp. (<i>S. pneumoniae</i> を除く)	299	0.25	100	99.6	100	99.9
<i>E. faecalis</i>	218	8	99.6	96.8	100	98.8
<i>M. catarrhalis</i>	186	≤0.06	100	99.9	100	100
<i>E. coli</i>	304	4	97.9	96.0	98.1	97.4
<i>E. coli</i> (ESBLs ^{b)} 産生菌)	54	8	99.8	97.0	100	99.1
<i>Citrobacter</i> spp.	234	32	91.4	83.9	93.3	88.9
<i>K. pneumoniae</i>	231	8	98.0	94.4	98.6	97.0
<i>E. cloacae</i>	197	128	86.1	80.1	88.4	84.0
<i>S. marcescens</i>	249	16	96.4	90.0	98.1	94.4
<i>P. mirabilis</i>	218	0.5	100	99.4	100	99.9
<i>Proteus</i> spp. (インドール陽性)	114	0.5	100	99.5	100	100
<i>Providencia</i> spp.	80	4	98.4	95.4	98.6	97.6
<i>H. influenzae</i>	252	0.12	100	99.9	100	100
BLNAR ^{c)}	114	0.12	100	99.9	100	100
<i>P. aeruginosa</i>	303	64	87.7	76.3	89.7	84.6
<i>Acinetobacter</i> spp.	240	128	87.4	83.0	88.7	85.9
<i>B. fragilis</i> group	185	8	97.8	94.9	98.5	97.1

a : Coagulase-negative staphylococci, b : Extended spectrum β-lactamase, c : β-lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae*

MIC は piperacillin の濃度で表した。

第 5.4.16 項 山口 Table 3 及び第 5.4.32 項 田中 表 11~32 より抜粋

本剤の 1 日 3 回投与では、% Time above MIC の 30%を閾値とした場合、すべての菌種で、達成確率は 80%を上回っていたが、殺菌効果の期待できる 50%を閾値とした場合、緑膿菌に対する達成確率は 80%を下回っていた。それに対して 1 日 4 回投与では、殺菌効果の期待できる 50%を閾値とした場合、緑膿菌を含むすべての菌種で達成確率は 80%を上回っており、3 回投与に比べてより広範な菌種に対して有効性が期待できると考えられた。

国内の FN 患者を対象として実施した臨床試験は、外国の使用状況及び日本人での PK と国内における臨床分離菌の本剤感受性による PK-PD 解析の結果をもとに、本剤の用法・用量を 4.5 g 1 日 4 回投与に設定して実施した。国内試験での解熱効果は 50.0% (47/94 例)、臨床効果は 59.1% (55/93 例)、細菌学的効果は 100% (15/15 株) であり、4.5 g 1 日 4 回投与の有効性が確認できたと考えた (第 5.3.5.2.1 項)。

PK-PD 解析 (表 2.7.3.4.1-2) に用いた臨床分離菌と国内第 III 相臨床試験で分離された原因菌の本剤感受性を MIC 範囲と感受性率で表 2.7.3.4.1-3 に示した。国内第 III 相臨床試験では、小児で原因菌が検出されなかったため、成人由来の臨床分離菌との比較を示した。

表 2.7.3.4.1-3 臨床分離菌と国内第 III 相臨床試験で分離された原因菌の感受性の比較
(成人由来菌)

菌種	由来	菌株数	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	感受性率
黄色ブドウ球菌 ¹⁾ (メチシリン感受性)	臨床分離	249	0.5-2	1	2	100
	国内試験	2	1	-	-	100
コウブテラゼ陰性ブドウ球菌 ¹⁾ (メチシリン感受性)	臨床分離	194	≤0.06-1	0.12	0.5	100
	国内試験	1	2	-	-	100
連鎖球菌属 ²⁾	臨床分離	277	≤0.06-2	0.25	0.25	100
	国内試験	4	≤0.06-0.25	≤0.06	0.25	100
大腸菌 ¹⁾	臨床分離	282	0.5->128	2	4	97.9
	国内試験	2	2	-	-	100
クレブシエラ属 ¹⁾	臨床分離	216	0.5->128	2	8	97.2
	国内試験	2	2	-	-	100
エンテロバクター属 ¹⁾	臨床分離	186	1->128	2	128	84.4
	国内試験	1	2	-	-	100

1) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, M100-S24, 2014) のブレイクポイント MIC による感受性率

2) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, Vol.4.0, 2014) のブレイクポイント MIC による感受性率

国内第 III 相臨床試験で分離された原因菌の全株が本剤感受性であり、臨床分離菌の感受性の範囲内であった。

国内臨床試験の選択基準では、本剤の適応菌種を考慮してメチシリン耐性ブドウ球菌と真菌などの本剤非感受性の微生物による発熱性好中球減少症患者は除外対象とした。この除外基準は、本照会事項で比較した臨床分離菌の収集条件（特定使用成績調査；ゾシンの各種細菌に対する耐性化状況の確認、第1回）と同じであり、本剤の適応菌種を反映していることから、国内第 III 相臨床試験で分離された原因菌の本剤感受性は、臨床現場を反映していると考えられた。

一方、安全性に関しては、解析対象となった 117 例のうち副作用が 51 例に 70 件発現しその発現率は 43.6%であった。主な副作用 (2%以上発現) は、下痢 (13/117 例, 11.1%)、肝機能異常 (10/117 例, 8.5%)、 γ -glutamyl transferase (γ -GTP) 増加 (8/117 例, 6.8%)、低カリウム血症 (7/117 例, 6.0%)、発疹及び血中クレアチニン増加 (各 4/117 例, 3.4%)、腎機能障害及び alanine aminotransferase (ALT) 上昇 (各 3/117 例, 2.6%) であった (第 5.3.5.2.1 項)。

副作用のグレード別の発現割合は、グレード 1 が 17.9% (21/117 例)、グレード 2 が 11.1% (13/117 例)、グレード 3 が 13.7% (16/117 例)、グレード 4 が 0.9% (1/117 例) であり、グレード 1 が最も多く、グレード 5 の副作用はなかった。グレード 4 の副作用は、低カリウム血症 0.9% (1/117 例) であった。グレード 3 の副作用は、低カリウム血症 4.3% (5/117 例)、下痢及び肝機能異常各 3.4% (4/117 例)、 γ -GTP 増加 1.7% (2/117 例)、間質性肺疾患、肝障害及び肝酵素上昇各 0.9% (1/117 例) であった。グレード 3 以上の副作用は、肝障害 1 例及び γ -GTP 増加 1 例を除き、いずれも治験薬の中止、又は薬物療法などの治療で回復又は軽快した。肝障害を発現した 1 例は、後観察期間中に他治療を施行し、治験薬との因果関係が評価不可能となったため発現後 4 日目に経過観察を終了した (第 5.3.5.2.1 項)。

本試験で発現した副作用を、本剤の既承認の適応症である一般感染症（敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎）を対象とした国内臨床試験の成績と比較した。

腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎の効能追加承認申請時までの臨床試験（全 7 試験における評価可能症例数は 486 例）での副作用発現率は 61.1% (297 例) であり、FN 患者を対象とした臨床試験での副作用発現率が一般感染症の患者の発現率を上回ることにはなかった。一般感染症患者

における主な副作用は、下痢28.6%、便秘2.7%、発疹2.1%、嘔吐及び発熱1.9%、肝機能異常及び頭痛1.4%等であり、FN患者での発現事象は一般感染症の患者と大きく異なることはなかった。また、臨床検査値も、FN患者に特有の変動は認められなかった。

以上のように、FN患者に発現した副作用は、既承認の一般感染症の患者で認められた事象の範囲であり、発現頻度及び程度も同様若しくは著しく上回るものではなかったことから、FN患者へ本剤4.5gを1日4回投与したときの安全性プロファイルは、一般感染症の患者と同様であると考えられた。

本剤については、平成21年1月1日から3年間で収集目標を3000例とした使用成績調査を実施しており、平成25年7月15日までに投薬例として3685例が登録され、安全性は3642例で評価されている。副作用は285例(320件)に認められ、副作用発現率は7.8%(285/3642例)であった。副作用の内容は、下痢が88例(2.4%)、肝機能異常が63例(1.7%)、肝障害が27例(0.7%)、発疹が19例(0.5%)、腎機能障害が11例(0.3%)、血清クレアチニン増加が10例(0.3%)、ALT上昇が9例(0.3%)、白血球数減少が8例(0.2%)等であった。

また、海外提携会社(Pfizer社)及び海外文献学会情報から平成22年7月～平成25年7月の調査単位期間中に入手した情報のうち、因果関係の高い特定の有害事象や更なる注意喚起が必要な副作用はないと考えられた。これらのことから、現時点では使用上の注意の改訂等の特別な措置を講ずる必要はないと判断している(第7回安全性定期報告, 2013年9月13日提出, 第5.3.6.1項)。外国の添付文書にも、本剤をFN患者に投与するにあたり、特異的な副作用の発現や特別な注意は記載されていない(第1.6.1項)。

以上のように、本剤の有効性と安全性を勘案し、成人のFN患者での本剤の用法・用量は、4.5g1日4回投与が適切であると考えた。

2.7.3.4.2 小児の用法・用量(案)の設定根拠

小児の感染症は症状が急速に進展する機会が多いことから必要十分量の抗菌薬を早期に投与する必要がある。本剤の小児への適応は、呼吸器感染症及び尿路感染症を対象とした一般臨床試験で有効性、安全性及びPKについて検討し、敗血症、肺炎、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎を適応症として承認を取得している。その用法・用量は敗血症、肺炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎及び胆管炎では1回112.5mg/kgを1日3回投与、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎では1回112.5mg/kgを1日2回投与であり、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎では3回投与に増量することが認められている。

一方、外国の小児FN患者で承認されている用法・用量は、90mg/kg1日4回投与であり、小児FN患者での本剤の評価論文では、その多くが90mg/kg1日4回投与で有効性と安全性が評価されている(第5.3.5.1.6項及び第5.3.5.1.7項)。

小児FN患者での用法・用量も、成人の場合と同様に本剤のPK、臨床分離菌に対する抗菌力、PK-PD解析結果、臨床試験での有効性と安全性、製造販売後調査での安全性情報及び外国での使用状況をもとに設定した。

本剤のPKについては、小児FN患者と小児一般感染症患者の消失半減期、全身クリアランス及び分布容積を比較した結果、顕著な違いが認められなかったことから、小児FN患者に本剤の90mg/kgを1日4回投与した場合、小児一般感染症患者と比較してPKが大きく異なる可能性は低いと考えられた(第5.3.5.2.1項)。

本剤を小児の一般感染症患者と FN 患者に投与したときの PK から母集団薬物動態解析を行い、112.5 mg/kg を 1 日 3 回投与したとき及び 90 mg/kg を 1 日 4 回投与したときの PK と % Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC (% Time above MIC が 30% を上回る MIC : 30% T>MIC) に加えて、最大殺菌作用を示すと考えられている % Time above MIC が 50% を上回るブレイクポイント MIC (50% T>MIC) を算出し、表 2.7.3.4.2-1 に示した⁸⁾。

表 2.7.3.4.2-1 本剤の 112.5 mg/kg 1 日 3 回投与時と 90 mg/kg 1 日 4 回投与時の
% Time above MIC から算出したブレイクポイント MIC

% Time above MIC 1 日投与回数	30% T>MIC		50% T>MIC	
	112.5mg/kg 1 日 3 回	90 mg/kg 1 日 4 回	112.5mg/kg 1 日 3 回	90 mg/kg 1 日 4 回
ブレイクポイント MIC µg/mL	32	32	4	16

MIC は piperacillin の濃度 (µg/mL) で表した。
第 5.4.32 項 田中 表 57 より抜粋

ブレイクポイント MIC は、30% T>MIC と 50% T>MIC のいずれでも 90 mg/kg 1 日 4 回投与で最大となり、50% T>MIC では 112.5mg/kg 1 日 3 回投与のブレイクポイント MIC が 4 µg/mL であるのに対して、90 mg/kg 1 日 4 回投与では MIC が 16 µg/mL の原因菌の場合でも有効性が期待できると推測された。

また、最近の臨床分離株の本剤感受性分布¹⁰⁾ (特定使用成績調査、ゾシンの各種細菌に対する耐性化状況の確認、第 1 回、で 2010 年に分離された成人及び小児由来の 21 菌属・菌種、計 4310 株) と小児患者における本剤の PK から PK-PD 解析を行い、その成績を表 2.7.3.4.2-2 に示した⁸⁾。

表 2.7.3.4.2-2 本剤の 90 mg/kg 1 日 4 回投与時及び 112.5 mg/kg 1 日 3 回投与時の
臨床分離菌に対する % Time above MIC 30% 及び 50% の達成確率

菌属・菌種	菌株数	MIC ₉₀ (µg/mL)	112.5 mg/kg 1 日 3 回投与 時の達成確率 (%)		90 mg/kg 1 日 4 回投与 時の達成確率 (%)	
			30% T>MIC	50% T>MIC	30% T>MIC	50% T>MIC
<i>S. aureus</i> (メチシリン感受性)	293	2	100	95.6	100	99.7
CNS ^{a)} (メチシリン感受性)	210	0.5	100	99.6	100	100
<i>S. pneumoniae</i>	267	2	100	96.4	100	99.6
<i>S. pneumoniae</i> (ペニシリン耐性)	62	4	99.9	88.2	100	98.6
<i>Streptococcus</i> spp. (<i>S. pneumoniae</i> を除く)	299	0.25	100	99.4	100	100
<i>E. faecalis</i>	218	8	99.7	74.8	100	94.7
<i>M. catarrhalis</i>	186	≤0.06	100	99.9	100	100
<i>E. coli</i>	304	4	99.3	88.0	99.5	97.5
<i>E. coli</i> (ESBLs ^{b)} 産生菌)	54	8	99.7	82.5	100	96.1
<i>Citrobacter</i> spp.	234	32	91.7	71.6	94.1	84.1
<i>K. pneumoniae</i>	231	8	97.3	79.7	98.0	93.4
<i>E. cloacae</i>	197	128	86.9	69.7	88.6	81.8
<i>S. marcescens</i>	249	16	93.8	78.9	95.7	89.2
<i>P. mirabilis</i>	218	0.5	100	98.9	100	99.8
<i>Proteus</i> spp. (インドール陽性)	114	0.5	100	99.4	100	100
<i>Providencia</i> spp.	80	4	97.3	89.7	98.2	95.0
<i>H. influenzae</i>	252	0.12	100	99.9	100	100
BLNAR ^{c)}	114	0.12	100	99.9	100	100
<i>P. aeruginosa</i>	303	64	86.5	52.6	90.6	73.1
<i>Acinetobacter</i> spp.	240	128	91.9	80.9	93.6	87.8
<i>B. fragilis</i> group	185	8	97.5	86.9	98.2	93.9

a : Coagulase-negative staphylococci, b : Extended spectrum β-lactamase, c : β-lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae*

MIC は piperacillin の濃度で表した。

第 5.4.16 項 山口 Table 3, 第 5.4.32 項 田中 表 11 及び表 34~54 より抜粋

本剤の 112.5 mg/kg 1 日 3 回投与では、% Time above MIC の 30%を閾値とした場合、すべての菌種で達成確率は 80%を上回っていたが、殺菌効果の期待できる 50%を閾値とした場合、腸球菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属及び緑膿菌に対する達成確率は 80%を下回っていた。それに対して 90 mg/kg 1 日 4 回投与では、50%を閾値とした場合でも緑膿菌を除くすべての菌種で達成確率は 80%を上回っており、112.5 mg/kg 1 日 3 回投与に比べてより広範な菌種に対して有効性が期待できると考えられた。

国内の小児 FN 患者を対象として実施した臨床試験は、外国の使用状況及び日本人における PK と国内における臨床分離菌の本剤感受性による PK-PD 解析の結果をもとに、本剤の用法・用量を 90 mg/kg 1 日 4 回投与に設定して実施した。本試験での解熱効果及び臨床効果は 62.5% (5/8 例) 及び 75.0% (6/8 例) であり、90 mg/kg 1 日 4 回投与の有効性が確認できたと考えた。

以上のように、有効性の観点からは、本剤の小児 FN 患者での用法・用量は、外国と同様に 90 mg/kg を 1 日 4 回投与とすることが適切と判断した。

小児での本剤の安全性については、臨床試験及び製造販売後の特定使用成績調査で評価されている。

小児の FN 患者を対象として実施した試験での安全性の評価は、本剤投与例 12 例を安全性評価採用例として解析を行った。副作用は 2 例に 3 件発現し、その発現率は 16.7%であった。発現した副作用は下痢 (2/12 例, 16.7%)、血中尿酸減少 (1/12 例, 8.3%) であった。副作用のグレード別の発現割合は、グレード 1 が 8.3% (1/12 例)、グレード 2 が 8.3% (1/12 例) であり、グレード 3 以上の副作用はなかった。グレード 2 の副作用は下痢 8.3% (1/12 例)、グレード 1 の副作用は下痢 8.3% (1/12 例) 及び血中尿酸減少 8.3% (1/12 例) であり、転帰はすべて回復であった (第 5.3.5.2.1 項)。

小児の一般感染症を対象とした臨床試験では、小児に特異的な副作用は認められなかったが、下痢の副作用発現率が 45.5%と高値であった。本剤の臨床使用にあたっては下痢の発症を考慮する必要があると考え、添付文書の使用上の注意の慎重投与の項に「乳・幼児 (2 歳未満) については下痢、軟便が発現しやすい」と記載し、小児等への投与の項に「乳・幼児 (2 歳未満) については下痢、軟便が発現しやすいので慎重に投与すること。[下痢、軟便の副作用発現率は 2 歳未満で 57.7% (15 例/26 例)、2 歳以上 6 歳未満で 40.6% (13 例/32 例) であった]」と記載している。

特定使用成績調査 - 小児における安全性および有効性の検討 - (使用成績調査の小児例を含む) では、平成 25 年 7 月 15 日までに 546 例が登録され、538 例を安全性評価対象とした。副作用は 88 例に認められ、副作用発現率は 16.4%であった。副作用の内容は、下痢が 63 例 (11.7%) と最も多く、肝機能異常、発疹が各 7 例 (1.3%)、肝障害が 4 例 (0.7%)、蕁麻疹、発熱、ALT 増加、AST 増加、好中球数減少が各 2 例 (0.4%) などであり、成人と比べて小児に特異的な副作用は認められていない。

また、成人と同様に、海外提携会社 (Pfizer 社) 及び海外文献学会情報から平成 22 年 7 月～平成 25 年 7 月の調査単位期間中に入手した情報のうち、因果関係の高い特定の有害事象や更なる注意喚起が必要な副作用はないと考えられた。これらのことから、小児でも使用上の注意の改訂等の特別な措置を講ずる必要はないと判断している (第 7 回安全性定期報告, 2013 年 9 月 13 日提出, 第 5.3.6.1 項)。外国の添付文書にも、本剤を小児の FN 患者に投与するにあたり、特異的な副作用の発現や特別な注意は記載されていない (第 1.6.1 項)。

これら小児の FN 患者での本剤の有効性及び安全性プロファイルから、用法・用量は 1 回 90 mg/kg, 1 日 4 回投与が適切であると判断した。

2.7.3.5 効果の持続性, 耐薬性

該当なし.

2.7.3.6 付録

該当なし.

ゾシン静注用 2.25, 同 4.5

ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7.4 臨床的安全性

大鵬薬品工業株式会社

目次

2.7.4	臨床的安全性.....	5
2.7.4.1	医薬品への曝露.....	5
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.....	5
2.7.4.1.2	全般的な曝露状況.....	6
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.....	7
2.7.4.2	有害事象.....	11
2.7.4.2.1	有害事象の解析.....	11
2.7.4.2.2	個別有害事象の文章による説明.....	21
2.7.4.3	臨床検査値の評価.....	21
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.....	22
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性.....	23
2.7.4.5.1	内因性要因.....	23
2.7.4.5.2	外因性要因.....	26
2.7.4.5.3	薬物相互作用.....	26
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用.....	26
2.7.4.5.5	過量投与.....	26
2.7.4.5.6	薬物乱用.....	26
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象.....	26
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.....	26
2.7.4.6	製造販売後データ.....	26
2.7.4.7	付録.....	37

表一覧

表 2.7.4.1.1-1	安全性の評価に用いた臨床試験.....	5
表 2.7.4.1.2-1	治験薬投与状況.....	6
表 2.7.4.1.2-2	総投与量 (成人).....	7
表 2.7.4.1.2-3	総投与量 (小児).....	7
表 2.7.4.1.3-1	患者背景 (1).....	8
表 2.7.4.2.1.1.1-1	最高発現グレード別有害事象 (成人) 発現患者数及び発現割合 (1).....	12
表 2.7.4.2.1.1.1-2	最高発現グレード別副作用 (成人) 発現患者数及び発現割合.....	15
表 2.7.4.2.1.1.1-3	最高発現グレード別有害事象 (小児) 発現患者数及び発現割合.....	16
表 2.7.4.2.1.1.1-4	最高発現グレード別副作用 (小児) 発現患者数及び発現割合.....	17
表 2.7.4.2.1.3-1	その他の重篤な有害事象.....	18
表 2.7.4.2.1.4-1	治験薬の投与中止を要した有害事象の要約 (成人).....	20
表 2.7.4.2.1.4-2	治験薬の投与中止を要した有害事象の要約 (小児).....	20

表 2.7.4.5.1-1 患者背景別有害事象・副作用発現割合（成人）：治験薬投与例（安全性評価採用例）(1).....	24
表 2.7.4.6-1 本剤使用成績調査での副作用発現状況 (1).....	30
表 2.7.4.6-2 特定使用成績調査（小児での安全性及び有効性の検討）での副作用発現状況.....	34
表 2.7.4.6-3 特定使用成績調査（小児での安全性及び有効性の検討）での9ヶ月齢未満，9ヶ月齢以上2歳未満及び2歳以上15歳未満の小児の有害事象一覧.....	35
表 2.7.4.6-4 特定使用成績調査（小児での安全性及び有効性の検討）での9ヶ月齢未満，9ヶ月齢以上2歳未満及び2歳以上15歳未満の小児の副作用一覧.....	36
表 2.7.4.6-5 特定使用成績調査（小児での安全性及び有効性の検討）での9ヶ月齢未満，9ヶ月齢以上2歳未満及び2歳以上15歳未満の小児の下痢の有害事象及び副作用発現率一覧.....	36
表 2.7.4.6-6 特定使用成績調査（小児での安全性及び有効性の検討）の9ヶ月齢未満，9ヶ月齢以上2歳未満及び2歳以上15歳未満の小児の肝胆道系有害事象及び副作用発現率一覧.....	36
表 2.7.4.7-1 MedDRA/J への読み替え対応表 (1).....	37

略号一覧表

略号	内容
Al-P	Alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen : 血中尿素窒素
CRP	C-reactive protein : C 反応性蛋白
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
FN	Febrile neutropenia : 発熱性好中球減少症
γ -GTP	γ -Glutamyl transferase : γ -グルタミルトランスフェラーゼ
LDH	Lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J : ICH 国際医薬用語集日本語版
PPS	Per protocol set : 治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred terms : 基本語
SOC	System organ class : 器官別大分類

2.7.4 臨床的安全性

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

今回、本剤の発熱性好中球減少症 (FN) 患者における安全性を検討するために、本申請の安全性は、国内で実施した FN に対する YP-18 の臨床第 III 相試験 (10038080) を評価資料とした。このうち、安全性評価採用例として成人 117 例及び小児 12 例の安全性を評価した。外国で確立した安全性プロファイルと同様であるかを確認するとともに、国内での既承認効能での 486 例の試験成績と比較し、FN 特有の安全性上の問題点があるかどうかを検討した。また、国内で市販されている本剤の製造販売後調査における第 7 回安全性定期報告書 (第 5.3.6.1 項)、外国で承認・販売されている同一成分の製剤に関する外国の提携会社である Pfizer 社が作成した定期的安全性最新報告 [Periodic Safety Update Report (2009 年 9 月 2 日～2012 年 9 月 1 日) (第 5.3.6.3 項)] の概要、最新の企業中核データシート [Company Core Data Sheet (CCDS)] 第 22 版, 2013 年 10 月, (第 1.6 項 別添 1.6.2) 及び Pfizer 社が外国で実施した臨床試験成績 (第 2.7.6.1 項, 第 2.7.6.2 項, 第 2.7.6.3 項及び第 2.7.6.9 項) も国内における安全性を評価する上での参考資料とした。安全性の評価に用いた臨床試験を表 2.7.4.1.1-1 に示した。

表 2.7.4.1.1-1 安全性の評価に用いた臨床試験

試験の種類	CTD 番号 (試験番号)	試験 デザイン	被験薬 投与方法・経路 (本剤の用量)	患者数	診断名	投与 期間	評価時期 及び 評価項目	資料の 取り扱い
臨床 第 III 相 試験	5.3.5.2.1 (10038080)	オープン ラベル多 施設共同 試験	成人では 4.5 g を, 小児では 90 mg/kg を 1 日 4 回投与 (30 分以 上で点滴静注)	成人: 118 例 (FAS 109 例, PPS 94 例, 安全性 解析対象集団 117 例) 小児: 12 例 (FAS 10 例, PPS 8 例, 安全性 解析対象集団 12 例)	発熱性 好中球 減少症	7 日間 (最 長 14 日 間)	4 日目 (投与 72 時間後) の 解熱効果。7 日目及び投 与終了時 (又 は中止時) の 解熱効果・臨 床効果など	評価資料

FAS: Full analysis set, PPS: Per protocol set

第 5.2.1 項 表 5.2-1

安全性の解析は症例報告書に記載された症状例を ICH 国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.16.1 を用いて読み替え, MedDRA/J の Preferred terms (PT, 基本語) 及び System organ class (SOC, 器官別大分類) にて表示した。MedDRA/J への読み替え対応表を表 2.7.4.7-1 に示した。

また、有害事象及び副作用の程度は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Ver.4.03 に従い有害事象のグレードを判定し、本剤との因果関係については、「合理的な可能性がある」、「合理的な可能性がない」の 2 段階で評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

国内で実施した臨床第 III 相試験の成人の安全性の評価は、治験薬投与例 118 例から安全性評価が妥当でないと判断された 1 例を除いた安全性評価対象例 117 例で解析した。除外症例 1 例の除外理由は除外基準違反（β-ラクタム系抗菌薬にアレルギー既往歴あり）であった。本患者は、治験参加前から有害事象発現の可能性があったことより安全性評価から除外した（有害事象の発現はなかった）。また、小児の安全性の評価は、治験薬投与例 12 例全例を安全性評価対象例として解析した。

治験薬投与例の服薬状況及び総投与量を表 2.7.4.1.2-1、表 2.7.4.1.2-2 及び表 2.7.4.1.2-3 に示した。

治験薬投与例では、成人の 98.3%（116/118 例）で投薬率（治験薬の投与予定回数に対する実際の投与回数の割合）が 100%であった。小児の 12 例全例で投薬率が 100%であった。

成人で投与期間の平均値±標準偏差は、6.5±3.0 日、中央値は 6.0 日であり、最長投与期間は 15 日であった。小児で投与期間の平均値±標準偏差は、7.5±2.9 日、中央値は 8.0 日であり、最長投与期間は 11 日であった。

成人で、総投与量が 100 g 以上 150 g 未満であった被験者は 29.7%（35/118 例）、150 g 以上であった被験者は 16.1%（19/118 例）、総投与量の平均値±標準偏差は 100.07±55.11 g、中央値は 99.00 g であった。

小児で、総投与量が 20 g 以上 50 g 未満であった被験者は 41.7%（5/12 例）、50 g 以上 150 g 未満であった被験者は 41.7%（5/12 例）であり、総投与量が 150 g 以上であった被験者はなかった。総投与量の平均値±標準偏差は 49.90±29.15 g、中央値は 47.82 g であった。

なお、日本人での使用経験としては、既承認効能（敗血症、肺炎、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎）の承認申請時に実施した臨床試験における患者集団 486 例、及び 2008 年 7 月の承認以降約 200 万人（2013 年 12 月現在）の患者での使用実績がある。また外国では 1993 年に承認されて以来、2008 年までに 2700 万人（AMR cost/patient data, Pfizer）、2009 年から 2012 年の間には 3,523,035～9,864,497 人に使用されたと推定されている（第 5.3.6.3 項）。

表 2.7.4.1.2-1 治験薬投与状況

項目	カテゴリー および 要約統計量	成人			小児		
		PPS N=94	FAS N=109	治験薬投与例 N=118	PPS N=8	FAS N=10	治験薬投与例 N=12
投薬率*1 (%)	100%	93(98.9)	108(99.1)	116(98.3)	8(100)	10(100)	12(100)
	100%未満	1(1.1)	1(0.9)	2(1.7)	0(0)	0(0)	0(0)
総投与期間*2 (日)	1～4 日間	18(19.1)	26(23.9)	30(25.4)	0(0)	1(10.0)	2(16.7)
	5～7 日間	45(47.9)	51(46.8)	56(47.5)	1(12.5)	1(10.0)	2(16.7)
	8～14 日間	30(31.9)	31(28.4)	31(26.3)	7(87.5)	8(80.0)	8(66.7)
	15 日間～	1(1.1)	1(0.9)	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
	Mean±SD	6.9±2.9	6.7±3.0	6.5±3.0	8.5±1.4	8.1±2.6	7.5±2.9
Median	6.5	6.0	6.0	8.5	8.5	8.0	
	(Min. - Max.)	(2 - 15)	(1 - 15)	(1 - 15)	(6 - 11)	(2 - 11)	(2 - 11)

例数 (%)

*1：投薬率＝治験薬を実際に投与した回数／投与予定回数×100

*2：総投与期間＝投与終了日－投与開始日＋1

SD：標準偏差，Min.：最小値，Max.：最大値

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-4

表 2.7.4.1.2-2 総投与量（成人）

総投与量(g)	解析対象集団		
	PPS	FAS	治験薬投与例
50 未満	9(9.6)	14(12.8)	18(15.3)
50 以上～100 未満	38(40.4)	43(39.4)	46(39.0)
100 以上～150 未満	29(30.9)	33(30.3)	35(29.7)
150 以上	18(19.1)	19(17.4)	19(16.1)
N	94	109	118
Mean±SD	108.77 ± 54.12	103.79 ± 54.56	100.07 ± 55.11
Median (Min. - Max.)	101.25 (13.5 - 252.0)	99.00 (4.5 - 252.0)	99.00 (4.5 - 252.0)

例数 (%)

SD : 標準偏差, Min. : 最小値, Max. : 最大値

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-5

表 2.7.4.1.2-3 総投与量（小児）

総投与量(g)	解析対象集団		
	PPS	FAS	治験薬投与例
20 未満	1(12.5)	1(10.0)	2(16.7)
20 以上～50 未満	4(50.0)	5(50.0)	5(41.7)
50 以上～150 未満	3(37.5)	4(40.0)	5(41.7)
150 以上	0(0)	0(0)	0(0)
N	8	10	12
Mean±SD	47.78 ± 18.34	50.97 ± 26.16	49.90 ± 29.15
Median (Min. - Max.)	47.82 (19.4 - 70.8)	47.82 (19.4 - 104.9)	47.82 (5.0 - 104.9)

例数 (%)

SD : 標準偏差, Min. : 最小値, Max. : 最大値

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-6

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

国内で実施した臨床第 III 相試験の成人及び小児の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示した。

治験薬投与例での人口統計学的データでは、性別では成人で男性が 61.0% (72/118 例) とやや多く、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 56.9±14.7 歳、16 歳以上 65 歳未満の割合は 65.3% (77/118 例) であり、65 歳以上の割合は 34.7% (41/118 例) であった。造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名別では成人で白血病 55.9% (66/118 例)、悪性リンパ腫 31.4% (37/118 例)、多発性骨髄腫 5.1% (6/118 例)、骨髄異形成症候群 3.4% (4/118 例)、骨髄異形成症候群+myeloid sarcoma, Myeloid sarcoma, 甲状腺癌、前立腺癌及び中咽頭癌各 0.8% (1/118 例) であり、小児で白血病 50.0% (6/12 例)、神経芽腫 25.0% (3/12 例)、悪性脊椎腫瘍、原始神経外胚葉性腫瘍及び慢性活動性 EB ウィルス感染症各 8.3% (1/12 例) であった。造血器腫瘍・固形腫瘍に対する治療については、成人と小児共に全例で化学療法歴があった。今回の FN に対する前治療は、成人で 94.9% (112/118 例)、小児で全例であった。合併症は「有」が成人で 97.5% (115/118 例)、小児で 83.3% (10/12 例) であった。また、併用薬剤を使用していた患者は、成人で 99.2% (117/118 例)、小児で全例であった。

表 2.7.4.1.3-1 患者背景 (1)

項目	カテゴリー および 要約統計量	成人			小児		
		PPS N=94	FAS N=109	治験薬 投与例 N=118	PPS N=8	FAS N=10	治験薬 投与例 N=12
性別	男 女	59(62.8) 35(37.2)	66(60.6) 43(39.4)	72(61.0) 46(39.0)	5(62.5) 3(37.5)	7(70.0) 3(30.0)	9(75.0) 3(25.0)
年齢 小児の 分類 カテゴリー	9ヶ月以上2歳未満				1(12.5)	1(10.0)	3(25.0)
	2歳以上6歳未満				3(37.5)	3(30.0)	3(25.0)
6歳以上12歳未満	4(50.0)				4(40.0)	4(33.3)	
12歳以上16歳未満	0(0)				2(20.0)	2(16.7)	
成人の 分類 カテゴリー1	16歳以上20歳未満	0(0)	0(0)	0(0)			
	20歳以上30歳未満	5(5.3)	5(4.6)	7(5.9)			
	30歳以上40歳未満	10(10.6)	11(10.1)	12(10.2)			
	40歳以上50歳未満	13(13.8)	13(11.9)	13(11.0)			
	50歳以上60歳未満	26(27.7)	31(28.4)	32(27.1)			
	60歳以上70歳未満	21(22.3)	27(24.8)	29(24.6)			
	70歳以上80歳未満	18(19.1)	20(18.3)	22(18.6)			
80歳以上	1(1.1)	2(1.8)	3(2.5)				
成人の 分類 カテゴリー2	16歳以上65歳未満	63(67.0)	72(66.1)	77(65.3)			
	65歳以上	31(33.0)	37(33.9)	41(34.7)			
	Mean±SD	56.2 ± 14.7	57.0 ± 14.4	56.9 ± 14.7	4.6 ± 2.9	6.3 ± 4.4	5.3 ± 4.6
	Median	57.5	59.0	59.0	4.5	6.5	4.5
	(Min. - Max.)	(20 - 82)	(20 - 83)	(20 - 83)	(1 - 8)	(1 - 13)	(0 - 13)
体重	10kg未満				0(0)	0(0)	1(8.3)
	10kg以上20kg未満				6(75.0)	6(60.0)	7(58.3)
	20kg以上30kg未満				2(25.0)	3(30.0)	3(25.0)
	30kg以上40kg未満				0(0)	0(0)	0(0)
	40kg以上				0(0)	1(10.0)	1(8.3)
	40kg未満	6(6.4)	9(8.3)	10(8.5)			
	40kg以上50kg未満	15(16.0)	15(13.8)	16(13.6)			
	50kg以上60kg未満	39(41.5)	45(41.3)	49(41.5)			
	60kg以上70kg未満	20(21.3)	24(22.0)	27(22.9)			
	70kg以上80kg未満	13(13.8)	15(13.8)	15(12.7)			
80kg以上90kg未満	0(0)	0(0)	0(0)				
90kg以上100kg未満	1(1.1)	1(0.9)	1(0.8)				
	Mean±SD	57.22 ± 11.32	57.27 ± 11.37	57.02 ± 11.23	17.40 ± 6.91	21.50 ± 11.23	19.48 ± 11.23
	Median	55.10	55.90	55.65	16.10	17.85	16.10
	(Min. - Max.)	(32.5 - 91.3)	(32.5 - 91.3)	(32.5 - 91.3)	(10.3 - 28.1)	(10.3 - 45.9)	(7.5 - 45.9)
FN発現からの期間 (日数)	N	94	109	117	8	10	12
	Mean±SD	1.3 ± 1.2	1.3 ± 1.1	1.3 ± 1.1	1.4 ± 1.1	1.3 ± 0.9	1.3 ± 0.9
	Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	(Min. - Max.)	(1 - 8)	(1 - 8)	(1 - 8)	(1 - 4)	(1 - 4)	(1 - 4)

例数 (%)

FN : 発熱性好中球減少症, SD : 標準偏差, Min. : 最小値, Max. : 最大値
第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-1

表 2.7.4.1.3-1 患者背景 (2)

項目	カテゴリー	成人			小児		
		PPS N=94	FAS N=109	治験薬 投与例 N=118	PPS N=8	FAS N=10	治験薬 投与例 N=12
リスク分類	低リスク群 高リスク群 不明	70(74.5) 24(25.5) 0(0)	83(76.1) 26(23.9) 0(0)	88(74.6) 29(24.6) 1(0.8)			
PS	0 1 2 3 4	34(36.2) 48(51.1) 8(8.5) 4(4.3) 0(0)	36(33.0) 56(51.4) 10(9.2) 7(6.4) 0(0)	40(33.9) 59(50.0) 11(9.3) 8(6.8) 0(0)			
造血器腫瘍・固形腫瘍 等の臨床診断名	悪性リンパ腫 白血病 MDS+myeloid sarcoma Myeloid sarcoma PNET 悪性脊椎腫瘍 甲状腺癌 MDS 神経芽腫 前立腺癌 多発性骨髄腫 中咽頭癌 慢性活動性EBウイルス感染症	26(27.7) 55(58.5) 1(1.1) 1(1.1) 0(0) 0(0) 1(1.1) 3(3.2) 0(0) 1(1.1) 5(5.3) 1(1.1) 0(0)	33(30.3) 62(56.9) 1(0.9) 1(0.9) 0(0) 0(0) 1(0.9) 3(2.8) 0(0) 1(0.9) 6(5.5) 1(0.9) 0(0)	37(31.4) 66(55.9) 1(0.8) 1(0.8) 0(0) 0(0) 1(0.8) 4(3.4) 0(0) 1(0.8) 6(5.1) 1(0.8) 0(0)	0(0) 4(50.0) 0(0) 0(0) 1(12.5) 1(10.0) 0(0) 0(0) 1(12.5) 0(0) 0(0) 0(0) 1(12.5)	0(0) 6(60.0) 0(0) 0(0) 1(10.0) 1(10.0) 0(0) 0(0) 1(10.0) 0(0) 0(0) 0(0) 1(10.0)	0(0) 6(50.0) 0(0) 0(0) 1(8.3) 1(8.3) 0(0) 0(0) 3(25.0) 0(0) 0(0) 0(0) 0(0) 1(8.3)
造血器腫瘍・固形腫瘍 に対する治療の有無							
手術歴	無 有	91(96.8) 3(3.2)	105(96.3) 4(3.7)	114(96.6) 4(3.4)	7(87.5) 1(12.5)	9(90.0) 1(10.0)	10(83.3) 2(16.7)
補助化学療法歴	無 有	93(98.9) 1(1.1)	108(99.1) 1(0.9)	117(99.2) 1(0.8)	8(100) 0(0)	10(100) 0(0)	12(100) 0(0)
化学療法歴	無 有	0(0) 94(100)	0(0) 109(100)	0(0) 118(100)	0(0) 8(100)	0(0) 10(100)	0(0) 12(100)
放射線療法歴	無 有	90(95.7) 4(4.3)	105(96.3) 4(3.7)	114(96.6) 4(3.4)	8(100) 0(0)	10(100) 0(0)	12(100) 0(0)
造血幹細胞移植治療歴	無 有	83(88.3) 11(11.7)	95(87.2) 14(12.8)	104(88.1) 14(11.9)	7(87.5) 1(12.5)	9(90.0) 1(10.0)	11(91.7) 1(8.3)
その他の治療歴	無 有	92(97.9) 2(2.1)	107(98.2) 2(1.8)	116(98.3) 2(1.7)	8(100) 0(0)	10(100) 0(0)	12(100) 0(0)

例数 (%)

PS：全身状態，MDS：骨髄異形成症候群，PNET：原始神経外胚葉性腫瘍，EB：Epstein-Barr

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-1

表 2.7.4.1.3-1 患者背景 (3)

項目	カテゴリー	成人			小児			
		PPS N=94	FAS N=109	治験薬 投与例 N=118	PPS N=8	FAS N=10	治験薬 投与例 N=12	
今回の FN に対する前治療の有無	無 有	6(6.4) 88(93.6)	6(5.5) 103(94.5)	6(5.1) 112(94.9)	0(0) 8(100)	0(0) 10(100)	0(0) 12(100)	
今回の FN に対する前治療の種類別有無	抗菌薬（経口，予防投与を含む）	無 有	53(56.4) 41(43.6)	60(55.0) 49(45.0)	66(55.9) 52(44.1)	6(75.0) 2(25.0)	7(70.0) 3(30.0)	9(75.0) 3(25.0)
	抗菌薬（注射，予防投与を含む）	無 有	83(88.3) 11(11.7)	97(89.0) 12(11.0)	102(86.4) 16(13.6)	6(75.0) 2(25.0)	7(70.0) 3(30.0)	9(75.0) 3(25.0)
	抗真菌薬（予防投与を含む）	無 有	23(24.5) 71(75.5)	27(24.8) 82(75.2)	30(25.4) 88(74.6)	1(12.5) 7(87.5)	1(10.0) 9(90.0)	1(8.3) 11(91.7)
	抗ウイルス薬（予防投与を含む）	無 有	79(84.0) 15(16.0)	88(80.7) 21(19.3)	95(80.5) 23(19.5)	7(87.5) 1(12.5)	9(90.0) 1(10.0)	11(91.7) 1(8.3)
	ST 合剤(予防投与を含む)	無 有	49(52.1) 45(47.9)	58(53.2) 51(46.8)	60(50.8) 58(49.2)	2(25.0) 6(75.0)	3(30.0) 7(70.0)	3(25.0) 9(75.0)
	G-CSF 又は M-CSF	無 有	61(64.9) 33(35.1)	67(61.5) 42(38.5)	71(60.2) 47(39.8)	6(75.0) 2(25.0)	8(80.0) 2(20.0)	10(83.3) 2(16.7)
	上記以外	無 有	89(94.7) 5(5.3)	103(94.5) 6(5.5)	112(94.9) 6(5.1)	8(100) 0(0)	10(100) 0(0)	12(100) 0(0)
既往歴の有無	無 有	45(47.9) 49(52.1)	54(49.5) 55(50.5)	59(50.0) 59(50.0)	3(37.5) 5(62.5)	3(30.0) 7(70.0)	3(25.0) 9(75.0)	
合併症の有無	無 有	2(2.1) 92(97.9)	2(1.8) 107(98.2)	3(2.5) 115(97.5)	1(12.5) 7(87.5)	1(10.0) 9(90.0)	2(16.7) 10(83.3)	
薬剤アレルギー既往歴の有無	無 有	73(77.7) 21(22.3)	85(78.0) 24(22.0)	93(78.8) 25(21.2)	7(87.5) 1(12.5)	9(90.0) 1(10.0)	11(91.7) 1(8.3)	
薬剤以外のアレルギー既往歴の有無	無 有	83(88.3) 11(11.7)	96(88.1) 13(11.9)	103(87.3) 15(12.7)	6(75.0) 2(25.0)	8(80.0) 2(20.0)	10(83.3) 2(16.7)	
治験参加期間中の他科・他院の治療の有無	無 有	69(73.4) 25(26.6)	79(72.5) 30(27.5)	84(71.2) 34(28.8)	8(100) 0(0)	9(90.0) 1(10.0)	11(91.7) 1(8.3)	
併用薬剤の有無	無 有	0(0) 94(100)	0(0) 109(100)	1(0.8) 117(99.2)	0(0) 8(100)	0(0) 10(100)	0(0) 12(100)	
併用薬剤の種類別有無	抗菌薬（経口，予防投与を含む）	無 有	80(85.1) 14(14.9)	92(84.4) 17(15.6)	101(85.6) 17(14.4)	6(75.0) 2(25.0)	8(80.0) 2(20.0)	10(83.3) 2(16.7)
	抗菌薬（注射，予防投与を含む）	無 有	88(93.6) 6(6.4)	101(92.7) 8(7.3)	110(93.2) 8(6.8)	5(62.5) 3(37.5)	7(70.0) 3(30.0)	7(58.3) 5(41.7)
	抗真菌薬（予防投与を含む）	無 有	22(23.4) 72(76.6)	25(22.9) 84(77.1)	28(23.7) 90(76.3)	1(12.5) 7(87.5)	1(10.0) 9(90.0)	1(8.3) 11(91.7)
	抗ウイルス薬（予防投与を含む）	無 有	78(83.0) 16(17.0)	87(79.8) 22(20.2)	94(79.7) 24(20.3)	8(100) 0(0)	9(90.0) 1(10.0)	11(91.7) 1(8.3)
	ST 合剤(予防投与を含む)	無 有	51(54.3) 43(45.7)	60(55.0) 49(45.0)	63(53.4) 55(46.6)	2(25.0) 6(75.0)	3(30.0) 7(70.0)	3(25.0) 9(75.0)
	G-CSF 又は M-CSF	無 有	59(62.8) 35(37.2)	65(59.6) 44(40.4)	70(59.3) 48(40.7)	5(62.5) 3(37.5)	7(70.0) 3(30.0)	9(75.0) 3(25.0)
	上記以外	無 有	0(0) 94(100)	0(0) 109(100)	1(0.8) 117(99.2)	0(0) 8(100)	0(0) 10(100)	0(0) 12(100)
併用療法(薬剤以外の療法)の有無	無 有	80(85.1) 14(14.9)	92(84.4) 17(15.6)	100(84.7) 18(15.3)	7(87.5) 1(12.5)	9(90.0) 1(10.0)	11(91.7) 1(8.3)	

例数 (%)

FN：発熱性好中球減少症，ST：Sulfamethoxazole/trimethoprim，G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子，M-CSF：マクロファージコロニー刺激因子

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-1

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

2.7.4.2.1.1.1 因果関係別有害事象

国内で実施した臨床第 III 相試験での有害事象のうち、本剤との因果関係が「合理的な可能性がある」と判定された有害事象（臨床検査値の異常を含む）を本試験の副作用とした。成人での有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1-1 に、副作用を表 2.7.4.2.1.1.1-2 に、小児での有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1-3 に、副作用を表 2.7.4.2.1.1.1-4 に示した。

安全性評価採用例 117 例において、成人で有害事象は 88 例 212 件発現し、その発現割合は 75.2% であった。主な有害事象（2%以上発現）を発現割合の高い順に示すと、下痢 17.9%（21/117 例）、肝機能異常 10.3%（12/117 例）、低カリウム血症 9.4%（11/117 例）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）増加 7.7%（9/117 例）、口内炎 6.8%（8/117 例）、発疹 6.0%（7/117 例）、倦怠感 5.1%（6/117 例）、背部痛、血中クレアチニン増加、血小板減少各 3.4%（4/117 例）、医療機器関連感染、高血圧、悪心、蕁麻疹、腎機能障害、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、体重増加各 2.6%（3/117 例）であった。小児の安全性評価対象例 12 例では、有害事象は 10 例 24 件発現し、その発現割合は 83.3%であった。2 例以上に発現した有害事象を発現割合の高い順に示すと、下痢 33.3%（4/12 例）、発熱性好中球減少症 25.0%（3/12 例）、アレルギー性輸血反応 16.7%（2/12 例）であった。

成人で副作用は 51 例 70 件発現し、その発現割合は 43.6%であった。主な副作用（2%以上発現）を発現割合の高い順に示すと、下痢 11.1%（13/117 例）、肝機能異常 8.5%（10/117 例）、 γ -GTP 増加 6.8%（8/117 例）、低カリウム血症 6.0%（7/117 例）、発疹及び血中クレアチニン増加各 3.4%（4/117 例）、腎機能障害及び ALT 増加各 2.6%（3/117 例）であった。小児で副作用は 2 例 3 件発現し、その発現割合は 16.7%であった。すべての副作用を発現割合の高い順に示すと、下痢 16.7%（2/12 例）、血中尿酸減少 8.3%（1/12 例）であった。

表 2.7.4.2.1.1.1-1 最高発現グレード別有害事象（成人）発現患者数及び発現割合（1）

有害事象名(SOC・PT)	最高発現グレード N=117											
	全体		1		2		3		4		5	
	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1
何らかの有害事象発現	88	75.2	32	27.4	24	20.5	26	22.2	6	5.1	0	0
感染症および寄生虫症	8	6.8	2	1.7	1	0.9	4	3.4	1	0.9	0	0
鼻咽頭炎	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	1	0.9	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0
咽頭炎	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
肺炎	1	0.9	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0
敗血症性ショック	1	0.9	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0
医療機器関連感染	3	2.6	1	0.9	0	0	2	1.7	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3	2.6	0	0	1	0.9	2	1.7	0	0	0	0
貧血	2	1.7	0	0	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1	0.9	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0
代謝および栄養障害	19	16.2	1	0.9	8	6.8	9	7.7	1	0.9	0	0
脱水	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
糖尿病	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
電解質失調	2	1.7	0	0	0	0	2	1.7	0	0	0	0
痛風	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
高血糖	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	2	1.7	0	0	2	1.7	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	11	9.4	0	0	3	2.6	7	6.0	1	0.9	0	0
食欲減退	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	2	1.7	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
網膜出血	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	4	3.4	1	0.9	0	0	3	2.6	0	0	0	0
高血圧	3	2.6	0	0	0	0	3	2.6	0	0	0	0
血管痛	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	7.7	5	4.3	3	2.6	1	0.9	0	0	0	0
鼻出血	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	2	1.7	0	0	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
胸水	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜炎	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 16.1

*1：発現割合(%)= [各集計カテゴリ (PT, SOC 又は何らかの有害事象) の被験者ごと、項目ごとの最高グレードが発現した被験者] / 解析対象例数×100

同一被験者で同一 PT が異なるグレードで発現している場合、最も高いグレードのみを対象とした。

有害事象の発現件数は 212 件。

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14-3-9

表 2.7.4.2.1.1.1-1 最高発現グレード別有害事象（成人）発現患者数及び発現割合（2）

有害事象名(SOC・PT)	最高発現グレード N=117											
	全体		1		2		3		4		5	
	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1
胃腸障害	38	32.5	19	16.2	13	11.1	6	5.1	0	0	0	0
腹痛	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門潰瘍	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	21	17.9	9	7.7	8	6.8	4	3.4	0	0	0	0
腸炎	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
変色便	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
痔核	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	3	2.6	2	1.7	1	0.9	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	8	6.8	4	3.4	3	2.6	1	0.9	0	0	0	0
舌血腫	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
嘔吐	2	1.7	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0
胃粘膜病変	1	0.9	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0
口唇血腫	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	13	11.1	3	2.6	4	3.4	6	5.1	0	0	0	0
肝機能異常	12	10.3	3	2.6	4	3.4	5	4.3	0	0	0	0
肝障害	1	0.9	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	18	15.4	15	12.8	3	2.6	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	7	6.0	6	5.1	1	0.9	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	3	2.6	3	2.6	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性蕁麻疹	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 16.1

*1: 発現割合(%) = [各集計カテゴリ (PT, SOC 又は何らかの有害事象) の被験者ごと, 項目ごとの最高グレードが発現した被験者] / 解析対象例数 × 100

同一被験者で同一 PT が異なるグレードで発現している場合, 最も高いグレードのみを対象とした。

有害事象の発現件数は 212 件。

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14-3-9

表 2.7.4.2.1.1.1-1 最高発現グレード別有害事象（成人）発現患者数及び発現割合（3）

有害事象名(SOC・PT)	最高発現グレード N=117											
	全体		1		2		3		4		5	
	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1
筋骨格系および結合組織障害	10	8.5	9	7.7	1	0.9	0	0	0	0	0	0
背部痛	4	3.4	3	2.6	1	0.9	0	0	0	0	0	0
骨痛	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	6	5.1	4	3.4	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
排尿困難	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1	0.9	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0
腎機能障害	3	2.6	3	2.6	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18	15.4	14	12.0	4	3.4	0	0	0	0	0	0
胸痛	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	6	5.1	5	4.3	1	0.9	0	0	0	0	0	0
浮腫	2	1.7	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	3	2.6	2	1.7	1	0.9	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜出血	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位腫脹	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	27	23.1	13	11.1	7	6.0	3	2.6	4	3.4	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	2.6	2	1.7	1	0.9	0	0	0	0	0	0
アミラーゼ増加	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
血中アルブミン減少	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	2	1.7	0	0	2	1.7	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	4	3.4	4	3.4	0	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧低下	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	7.7	3	2.6	3	2.6	3	2.6	0	0	0	0
血小板数減少	4	3.4	0	0	0	0	0	0	4	3.4	0	0
体重増加	3	2.6	3	2.6	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	2	1.7	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	2.6	1	0.9	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
歯肉損傷	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性輸血反応	2	1.7	0	0	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0

MedDRA version 16.1

*1: 発現割合(%) = [各集計カテゴリ (PT, SOC 又は何らかの有害事象) の被験者ごと, 項目ごとの最高グレードが発現した被験者] / 解析対象例数 × 100

同一被験者で同一 PT が異なるグレードで発現している場合, 最も高いグレードのみを対象とした。

有害事象の発現件数は 212 件。

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14-3-9

表 2.7.4.2.1.1.1-2 最高発現グレード別副作用（成人）発現患者数及び発現割合

有害事象名(SOC・PT)	最高発現グレード N=117											
	全体		1		2		3		4		5	
	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1
何らかの有害事象発現	51	43.6	21	17.9	13	11.1	16	13.7	1	0.9	0	0
代謝および栄養障害	7	6.0	0	0	1	0.9	5	4.3	1	0.9	0	0
痛風	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	7	6.0	0	0	1	0.9	5	4.3	1	0.9	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	1.7	0	0	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
間質性肺疾患	2	1.7	0	0	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
胃腸障害	14	12.0	6	5.1	4	3.4	4	3.4	0	0	0	0
下痢	13	11.1	6	5.1	3	2.6	4	3.4	0	0	0	0
悪心	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
口内炎	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	11	9.4	3	2.6	3	2.6	5	4.3	0	0	0	0
肝機能異常	10	8.5	3	2.6	3	2.6	4	3.4	0	0	0	0
肝障害	1	0.9	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8	6.8	6	5.1	2	1.7	0	0	0	0	0	0
紅斑	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	4	3.4	4	3.4	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
慢性蕁麻疹	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	3	2.6	3	2.6	0	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	3	2.6	3	2.6	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
発熱	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
臨床検査	16	13.7	9	7.7	4	3.4	3	2.6	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	2.6	2	1.7	1	0.9	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	4	3.4	4	3.4	0	0	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	6.8	3	2.6	3	2.6	2	1.7	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	2	1.7	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0

MedDRA version 16.1

*1: 発現割合(%) = [各集計カテゴリ (PT, SOC 又は何らかの副作用) の被験者ごと, 項目毎の最高グレードが発現した被験者] / 解析対象例数 × 100

同一被験者で同一 PT が異なるグレードで発現している場合, 最も高いグレードのみを対象とした。

副作用の発現件数は 70 件。

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.10

表 2.7.4.2.1.1.1-3 最高発現グレード別有害事象（小児）発現患者数及び発現割合

有害事象名(SOC・PT)	最高発現グレード N=12											
	全体		1		2		3		4		5	
	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1	発現 例数	発現 割合 (%)*1
何らかの有害事象発現	10	83.3	1	8.3	1	8.3	8	66.7	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	4	33.3	0	0	0	0	4	33.3	0	0	0	0
膀胱炎	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
帯状疱疹	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
医療機器関連感染	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
医療機器関連敗血症	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	4	33.3	1	8.3	0	0	3	25.0	0	0	0	0
貧血	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	3	25.0	0	0	0	0	3	25.0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
低アルブミン血症	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
精神障害	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	6	50.0	3	25.0	3	25.0	0	0	0	0	0	0
便秘	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	4	33.3	2	16.7	2	16.7	0	0	0	0	0	0
口内炎	1	8.3	0	0	1	8.3	0	0	0	0	0	0
肛門そう痒症	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
肝機能異常	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
血中尿酸減少	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2	16.7	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0
アレルギー性輸血反応	2	16.7	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 16.1

*1: 発現割合(%) = [各集計カテゴリ (PT, SOC 又は何らかの有害事象) の被験者ごと, 項目ごとの最高グレードが発現した被験者] / 解析対象例数 × 100

同一被験者で同一 PT が異なるグレードで発現している場合, 最も高いグレードのみを対象とした。

有害事象の発現件数は 24 件。

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-12

表 2.7.4.2.1.1.1-4 最高発現グレード別副作用（小児）発現患者数及び発現割合

有害事象名(SOC・PT)	最高発現グレード N=12											
	全体		1		2		3		4		5	
	発現例数	発現割合(%) ^{*1}	発現例数	発現割合(%) ^{*1}	発現例数	発現割合(%) ^{*1}	発現例数	発現割合(%) ^{*1}	発現例数	発現割合(%) ^{*1}	発現例数	発現割合(%) ^{*1}
何らかの有害事象発現	2	16.7	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2	16.7	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0
下痢	2	16.7	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
血中尿酸減少	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 16.1

*1: 発現割合(%)= [各集計カテゴリ (PT, SOC 又は何らかの副作用) の被験者ごと, 項目ごとの最高グレードが発現した被験者] / 解析対象例数 × 100

同一被験者で同一 PT が異なるグレードで発現している場合, 最も高いグレードのみを対象とした。副作用の発現件数は 3 件。

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.43

2.7.4.2.1.1.2 グレード別有害事象

国内で実施した臨床第 III 相試験での成人の最高発現グレード別有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1-1 に, 最高発現グレード別副作用を表 2.7.4.2.1.1.1-2 に, 小児の最高発現グレード別有害事象を表 2.7.4.2.1.1.1-3 に, 最高発現グレード別副作用を表 2.7.4.2.1.1.1-4 に示した。

成人で, 有害事象のグレード別の発現割合は, グレード 1 が 27.4% (32/117 例), グレード 2 が 20.5% (24/117 例), グレード 3 が 22.2% (26/117 例), グレード 4 が 5.1% (6/117 例) であり, グレード 1 が最も多く, グレード 5 の有害事象はなかった。グレード 4 の有害事象は, 血小板数減少 3.4% (4/117 例), 敗血症性ショック及び低カリウム血症各 0.9% (1/117 例) であった。グレード 3 の有害事象は, 低カリウム血症 6.0% (7/117 例), 肝機能異常 4.3% (5/117 例), 下痢 3.4% (4/117 例), 高血圧及び γ -GTP 増加各 2.6% (3/117 例), 医療機器関連感染及び電解質失調各 1.7% (2/117 例), 腹膜炎, 肺炎, 貧血, 発熱性好中球減少症, 間質性肺疾患, 口内炎, 胃粘膜病変, 肝障害, 蛋白尿, 肝酵素上昇及びアレルギー性輸血反応各 0.9% (1/117 例) であった。

成人で, 副作用のグレード別の発現割合は, グレード 1 が 17.9% (21/117 例), グレード 2 が 11.1% (13/117 例), グレード 3 が 13.7% (16/117 例), グレード 4 が 0.9% (1/117 例) であり, グレード 1 が最も多く, グレード 5 の副作用はなかった。グレード 4 の副作用は, 低カリウム血症 0.9% (1/117 例) であった。グレード 3 の副作用は, 低カリウム血症 4.3% (5/117 例), 下痢及び肝機能異常各 3.4% (4/117 例), γ -GTP 増加 1.7% (2/117 例), 間質性肺疾患, 肝障害及び肝酵素上昇各 0.9% (1/117 例) であった。グレード 3 以上の副作用は, 肝障害 1 例及び γ -GTP 増加 1 例を除き, いずれも治験薬の中止, 又は薬物療法などの治療で回復又は軽快した。肝障害及び γ -GTP 増加を発現した各 1 例は, 無処置にて未回復で転帰観察を終了した (第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.9 及び表 14.3.10)。

小児で, 有害事象のグレード別の発現割合は, グレード 1 が 8.3% (1/12 例), グレード 2 が 8.3% (1/12 例), グレード 3 が 66.7% (8/12 例) であり, グレード 4 以上の有害事象はなかった。グレード 3 の有害事象は, 発熱性好中球減少症 25.0% (3/12 例), 膀胱炎, 帯状疱疹, 医療機器関連感染, 医療機器関連敗血症, 低アルブミン血症及び肝機能異常各 8.3% (1/12 例) であった。

小児で, 副作用のグレード別の発現割合は, グレード 1 が 8.3% (1/12 例), グレード 2 が 8.3% (1/12 例) であり, グレード 3 以上の副作用はなかった (第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.43)。

グレード2の副作用は、下痢8.3%（1/12例）であり、グレード1の副作用は、下痢8.3%（1/12例）及び血中尿酸減少8.3%（1/12例）であり、転帰はすべて回復であった。

2.7.4.2.1.2 死亡

今回FN患者を対象として、国内で実施した臨床第III相試験で、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

国内で実施した臨床第III相試験での成人のその他の重篤な有害事象の一覧表を表2.7.4.2.1.3-1に示した。

成人で、その他の重篤な有害事象は4例に5件発現した。その内訳（PT）は間質性肺疾患が2例2件、敗血症性ショック、低カリウム血症及び腸炎が各1例1件であり、このうち副作用と判定されたものは間質性肺疾患が2例2件及び低カリウム血症が1例1件であった。重篤な有害事象はいずれも薬物療法などの治療によって回復又は軽快した。

小児では重篤な有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4.2.1.3-1 その他の重篤な有害事象

症例番号 性別/年齢 造血管腫瘍・ 固形腫瘍等の 臨床診断名	有害事象名 PT (症例報告書記載名)	最悪 発現 グレード	発現 までの 日数*1	治験薬の 処置	治療の 有無	転帰	転帰 までの 日数*2	因果関係
01-01 女/67歳 悪性リンパ腫	敗血症性ショック (敗血症性ショック)	4	1日	中止	有	回復	15日	合理的な可能性がない
16-08 男/72歳 前立腺癌	間質性肺疾患 (間質性肺炎)	3	4日	中止	有	回復	33日	合理的な可能性がある
25-03 女/75歳 白血病	低カリウム血症 (低カリウム血症悪化)	4	5日	処置なし	有	回復	28日	合理的な可能性がある
	間質性肺疾患 (間質性肺炎疑い)	2	5日	処置なし	有	軽快	28日	合理的な可能性がある
35-03 女/20歳 白血病	腸炎 (急性腸炎)	2	17日	服薬期間 外	有	回復	7日	合理的な可能性がない

*1：投与開始から発現までの日数

*2：発現から転帰までの日数

第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表12-6

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

国内で実施した臨床第 III 相試験では、他の重要な有害事象を定義しなかった。

治験薬の投与中止を要した有害事象を成人は表 2.7.4.2.1.4-1 に、小児は表 2.7.4.2.1.4-2 に示した。また米国で行われた主要な比較試験で最も多く発現し、米国で行われた他の試験、欧州及び本邦で行われた試験でも比較的高頻度であった下痢について、成人は表 2.7.4.2.1.1.1-1 に、小児は表 2.7.4.2.1.1.1-3 に示した。

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止を要した有害事象

成人で、治験薬の投与中止を要した有害事象は 7 例に 7 件発現した。その内訳 (PT) は敗血症性ショック、発熱、腎機能障害、肝機能異常、胸膜炎、間質性肺疾患及び発疹が各 1 例 1 件であり、敗血症性ショック及び胸膜炎を除く事象が副作用と判定された。敗血症性ショックについては、初回投与の 3 時間後にグラム陰性菌による敗血症性ショックが発現したため、他剤による治療が必要であると判断され、試験中止となった。発熱については、治験薬投与前より体温は 37.6°C であり、投与 6 日目に最高体温 39.1°C となったことから、本剤の解熱効果無効と判断され、試験中止となった。腎機能障害については、投与 4 日目に本剤投与によって血清クレアチニン値が上昇したことにより、試験中止となった。肝機能異常については、投与 3 日目に本剤による肝機能異常が発現したことにより、試験中止となった。胸膜炎については、投与 6 日目に胸膜炎と診断され、治験薬の効果が不十分と判断され、試験中止となった。間質性肺疾患については、連日 38.0°C ~39.0°C 台の発熱がみられ、胸部レントゲン写真にて本剤による間質性肺炎の疑いのため、試験中止となった。発疹については、投与 2 日目に本剤による頭部発赤疹が発現したため、試験中止となった。治験薬の投与中止を要した有害事象は薬物療法などの治療又は無処置で回復又は軽快した。

小児で、治験薬の投与中止を要した有害事象は医療機器関連感染 1 例 1 件であり、治験薬との因果関係は「合理的な可能性がない」と判定された。治験薬の中止を要した本事象は薬物療法などの治療で回復した。

表 2.7.4.2.1.4-1 治験薬の投与中止を要した有害事象の要約（成人）

症例番号 性別/年齢 造血器腫瘍・ 固形腫瘍等の 臨床診断名	有害事象名 PT (症例報告書記載名)	最悪 発現 グレード	発現 までの 日数*1	重篤性	治療の 有無	転帰	転帰 までの 日数*2	因果関係
01-01 女/67歳 悪性リンパ腫	敗血症性ショック (敗血症性ショック)	4	1日	重篤	有	回復	15日	合理的な可能性がない
01-05 女/59歳 悪性リンパ腫	発熱 (発熱)	2	3日	非重篤	有	回復	8日	合理的な可能性がある
05-05 男/65歳 悪性リンパ腫	腎機能障害 (腎機能障害)	1	4日	非重篤	無	回復	2日	合理的な可能性がある
05-06 男/63歳 悪性リンパ腫	肝機能異常 (肝機能障害)	3	3日	非重篤	有	回復	15日	合理的な可能性がある
14-06 男/56歳 白血病	胸膜炎 (胸膜炎)	2	6日	非重篤	有	軽快	18日	合理的な可能性がない
16-08 男/72歳 前立腺癌	間質性肺疾患 (間質性肺炎)	3	4日	重篤	有	回復	33日	合理的な可能性がある
24-07 女/71歳 白血病	発疹 (頭部発赤疹)	1	2日	非重篤	無	回復	10日	合理的な可能性がある

*1：投与開始から発現までの日数

*2：発現から転帰までの日数

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-7

表 2.7.4.2.1.4-2 治験薬の投与中止を要した有害事象の要約（小児）

症例番号 性別/年齢 造血器腫瘍・ 固形腫瘍等の 臨床診断名	有害事象名 PT (症例報告書記 載名)	最悪 発現 グレード	発現 までの 日数*1	重篤性	治療の 有無	転帰	転帰 までの 日数*2	因果関係
29-01 女/8歳 白血病	医療機器関連感 染 (カテーテル関 連感染)	3	7日	非重篤	有	回復	6日	合理的な可能性がない

*1：投与開始から発現までの日数

*2：発現から転帰までの日数

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-13

2.7.4.2.1.4.2 下痢

成人で、下痢は 17.9% (21/117 例) 発現した。いずれも非重篤であり、試験を中止することなく、0.9% (1/117 例) を除いて薬物療法などの治療又は無処置で回復した。未回復で転帰観察を終了した 1 例 (症例番号：01-10) は、患者が原病 (白血病) により死亡したため経過観察を終了した。

小児で、下痢は 33.3% (4/12 例) 発現した。いずれもグレード 1 又はグレード 2 であり、試験を中止することなく、薬物療法などの治療又は無処置で回復又は軽快した。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内で実施した臨床第 III 相試験での成人の器官別有害事象発現割合を表 2.7.4.2.1.1.1-1 に、器官別副作用発現割合を表 2.7.4.2.1.1.1-2 に示した。器官別の有害事象で最も多かったのは胃腸障害 32.5% (38/117 例)、次いで臨床検査 23.1% (27/117 例) であった。胃腸障害では、下痢 17.9% (21/117 例)、口内炎 6.8% (8/117 例)、悪心 2.6% (3/117 例)、嘔吐 1.7% (2/117 例) の順に多かった。器官別副作用も、発現割合が最も高かったのは臨床検査であり、次いで胃腸障害であった。

また、小児の器官別有害事象発現割合を表 2.7.4.2.1.1.1-3 に、器官別副作用発現割合を表 2.7.4.2.1.1.1-4 に示した。器官別の有害事象で最も多かったのは胃腸障害 50.0% (6/12 例)、次いで感染症および寄生虫症、血液およびリンパ系障害各 33.3% (4/12 例) であった。胃腸障害では、下痢 33.3% (4/12 例) であり、その他は 1 例ずつ発現していた。副作用は全体で 2 例であり、器官別の副作用で最も多かったのは胃腸障害 16.7% (2/12 例) であった。胃腸障害は、2 例とも下痢であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡例、重篤、重要な有害事象の申請資料中での事例報告を第 5.3.7 項「患者データ一覧表及び症例記録」に、その概要を第 5.3.5.2.1 項「12.1.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述」に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

国内で実施した臨床第 III 相試験での成人で、試験期間を通して臨床検査値異常変動があった有害事象 (SOC が「臨床検査」の有害事象) を表 2.7.4.2.1.1.1-1 に、副作用を表 2.7.4.2.1.1.1-2 に示した。治験期間を通しての臨床検査値及び投与開始前からの変化量の要約統計量を総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) の表 14.3.31 に、尿検査のクロス集計を総括報告書 (第 5.3.5.2.1 項) の表 14.3.32 に示した。

成人で、試験期間を通しての臨床検査値 (尿検査以外) では、投与開始前の平均値と比べ、投与 14 日目を除く投与 4 日目以降の平均値に 10%以上変動がみられた項目は、ヘマトクリットの増多、白血球数の増多、好塩基球の増多、好酸球の増多、好中球の増多、リンパ球の増多、単球の増多、血小板数の増多、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の上昇及び低下、ALT の上昇及び低下、乳酸脱水素酵素 (LDH) の上昇、 γ -GTP の上昇、アルカリフォスファターゼ (ALP) の低下、総ビリルビンの低下、血中尿素窒素 (BUN) の低下、血清クレアチニンの上昇並びに C 反応性蛋白 (CRP) の上昇及び低下であった。尿検査 (定性値) では、尿糖又は尿蛋白が投与開始前よりも悪化した患者がみられたが、有害事象と判断された変動は、尿糖では高血糖及び糖尿病の各 1 例 1 件、尿蛋白では尿蛋白陽性及び尿蛋白の悪化の各 1 例 1 件であった。尿ウロビリノゲンは試験期間を通じてほとんど変化しなかった。投与 14 日目は対象例数が 1 例であったため、比較対象としなかった。

5 例以上に発現した臨床検査値異常変動 (SOC が「臨床検査」の有害事象) は、 γ -GTP 増加 7.7% (9 例 9 件) であり、6.8% (8 例 8 件) が副作用と判定された。 γ -GTP の平均値±標準偏差は、投与開始前で 67.50 ± 71.61 IU/L、投与 4 日目で 78.48 ± 81.00 IU/L、投与 7 日目で 82.31 ± 99.83 IU/L、投与 10 日目で 113.00 ± 143.02 IU/L、投与終了/中止時で 91.21 ± 94.47 IU/L、投与終了 7 日後で 90.27 ± 147.69 IU/L であり、投与 4 日目から上昇がみられた。

副作用と判定された臨床検査値異常変動 (SOC が「臨床検査」の副作用) は 13.7% (16 例 22 件) に発現した。このうち γ -GTP 増加の 2 例 2 件が未回復であったのを除き、いずれも無処置で

回復又は軽快した。転帰が未回復であった γ -GTP増加の2例2件はいずれも無処置で経過観察を終了した。

腎機能障害及び肝機能異常により各1例が試験を中止した。

小児で、試験期間を通して臨床検査値異常変動があった有害事象を表2.7.4.2.1.1.1-3に、副作用を表2.7.4.2.1.1.1-4に示した。試験期間を通しての臨床検査値及び投与開始前からの変化量の要約統計量を総括報告書(第5.3.5.2.1項)の表14.3.64に、尿検査のクロス集計を総括報告書(第5.3.5.2.1項)の表14.3.65に示した。

小児で、試験期間を通しての臨床検査値(尿検査以外)では、投与開始前の平均値と比べ、測定患者数が3例以下であった投与10日目、投与14日目及び投与終了7日後を除く、投与4日目以降の平均値に10%以上変動がみられた項目は、白血球数の増多、好塩基球の増多、好酸球の増多及び減少、好中球の増多及び減少、リンパ球の増多、単球の増多、血小板数の増多及び減少、ASTの低下、ALTの低下、LDHの低下、 γ -GTPの低下、Al-Pの低下、総ビリルビンの低下、BUNの低下並びにCRPの上昇であった。尿検査(定性値)では、試験期間を通じてほとんど変化しなかった。なお、投与10日目、14日目及び投与終了7日後はいずれも測定患者数が3例以下であったため、比較対象としなかった。

臨床検査値異常変動(SOCが「臨床検査」の有害事象)は血中尿酸減少1例1件のみであり、副作用と判定された。本事象は無処置で回復した。

臨床検査値異常変動(SOCが「臨床検査」の有害事象)による中止例はなかった。

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

国内で実施した臨床第III相試験での成人で、バイタルサイン〔体温(腋窩温)、脈拍数、呼吸数、血圧(収縮期/拡張期)]に関連した有害事象は、発熱2.6%(3/117例)、血圧低下1.7%(2/117例)、高血圧2.6%(3/117例)及び体重増加2.6%(3/117例)であった。このうち副作用と判定された事象は発熱0.9%(1/117例)であり、治験薬の中止を必要としたが、薬物療法などの治療で回復した。

成人で、臨床所見〔悪寒、口内炎(舌炎、歯肉炎、歯痛を含む)、下痢、腹痛、意識障害(精神状態の変化を含む)、咳・痰、蜂窩織炎(カテーテルの刺入部の異常を含む)、肛門部痛、その他)]に関連した有害事象は、下痢17.9%(21/117例)、口内炎6.8%(8/117例)、口腔咽頭痛1.7%(2/117例)、口腔咽頭不快感、腹痛、上腹部痛、肛門潰瘍、肛門周囲痛、カテーテル留置部位痛、注入部位血管外漏出及び血管穿刺部位腫脹各0.9%(1/117例)であった。このうち副作用と判定された事象は下痢11.1%(13/117例)及び口内炎0.9%(1/117例)であり、下痢の1例を除き、いずれの副作用も薬物療法などの治療又は無処置で回復した。未回復で転帰観察を終了した下痢の1例(症例番号:01-10)は、患者が原病(白血病)により死亡したため経過観察を終了した。

小児で、バイタルサインに関連した有害事象は、発熱8.3%(1/12例)であり、治験薬との因果関係は「合理的な可能性がない」と判定された。本事象は無処置で回復した。

小児で、臨床所見に関連した有害事象は、下痢33.3%(4/12例)、口内炎8.3%(1/12例)であった。このうち副作用と判定された事象は下痢16.7%(2/12例)であり、いずれの副作用も転帰は回復であった。

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

患者背景別に集計した有害事象及び副作用の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.5.1-1 に示した。

今回 FN 患者に対して国内で実施した臨床第 III 相試験では、妊産婦、肝障害患者、腎障害患者は対象から除外されており、これらの患者集団に関するデータは得られていない。有害事象発現割合又は副作用発現割合がカテゴリー間で異なった患者背景は、性別、年齢、体重、投与開始前の PS、今回の FN に対する前治療の抗菌薬（注射、予防投与を含む）の有無、今回の FN に対する前治療の ST 合剤（予防投与を含む）の有無、今回の FN に対する前治療の G-CSF 又は M-CSF の有無、併用薬剤の抗真菌薬（予防投与を含む）の有無、併用薬剤の抗ウイルス薬（予防投与を含む）の有無、併用薬剤の ST 合剤（予防投与を含む）の有無、併用薬剤の G-CSF 又は M-CSF の有無であった。これらの詳細を以下に示した。

性別では、有害事象発現割合は女性の 68.9% (31/45 例) と比べ、男性の 79.2% (57/72 例) で高く、副作用発現割合でも同様であった。

年齢別では、有害事象発現割合は同様であったが、副作用発現割合では 65 歳以上の 34.1% (14/41 例) と比べ、65 歳未満の 48.7% (37/76 例) で高かった。

体重別では、有害事象発現割合は 60 kg 以上 70 kg 未満の 85.2% (23/27 例) が最も高く、次いで 70 kg 以上 80 kg 未満の 80.0% (12/15 例)、50 kg 以上 60 kg 未満の 75.0% (36/48 例)、40 kg 以上 50 kg 未満の 68.8% (11/16 例) であり、副作用発現割合でも同じ傾向であった。

投与開始前の PS 別では、0、1 及び 2 の有害事象発現割合は同様であったが、副作用発現割合では 2 の 63.6% (7/11 例) が高く、次いで 1 の 42.4% (25/59 例)、0 の 35.9% (14/39 例) であった。なお、3 及び 4 は対象患者数が 10 例以下であり、比較には至らなかった。

今回の FN に対する前治療の種類別では、抗菌薬（注射、予防投与を含む）の有無別での有害事象発現割合は「無」の 73.3% (74/101 例) と比べ、「有」の 87.5% (14/16 例) で高かったが、副作用発現割合は同様であった。ST 合剤（予防投与を含む）の有無別での有害事象発現割合は同様であったが、副作用発現割合は「無」の 38.3% (23/60 例) と比べ、「有」の 49.1% (28/57 例) で高かった。G-CSF 又は M-CSF の有無別での有害事象発現割合は「無」の 70.4% (50/71 例) と比べ、「有」の 82.6% (38/46 例) で高く、副作用発現割合でも同様であった。

併用薬剤の種類別では、抗真菌薬（予防投与を含む）の有無別での有害事象発現割合では「無」の 66.7% (18/27 例) と比べ、「有」の 77.8% (70/90 例) で高かったが、副作用発現割合は同様であった。抗ウイルス薬（予防投与を含む）の有無別での有害事象発現割合は、「無」の 73.1% (68/93 例) と比べ、「有」の 83.3% (20/24 例) で高かったが、副作用発現割合は同様であった。ST 合剤（予防投与を含む）の有無別での有害事象発現割合は同様であったが、副作用発現割合では「無」の 38.7% (24/62 例) と比べ、「有」の 49.1% (27/55 例) で高かった。G-CSF 又は M-CSF の有無別での有害事象発現割合では「無」の 71.0% (49/69 例) と比べ、「有」の 81.3% (39/48 例) で高く、副作用発現割合でも同じ傾向であった。

一方、有害事象発現割合及び副作用発現割合がカテゴリー間で同様であった患者背景は、リスク分類、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名の悪性リンパ腫と白血病、今回の FN に対する前治療の抗菌薬（経口、予防投与を含む）の有無、今回の FN に対する前治療の抗真菌薬（予防投与を含む）の有無、今回の FN に対する前治療の抗ウイルス薬（予防投与を含む）の有無並びに併用薬剤の抗菌薬（経口、予防投与を含む）の有無であった。なお、これら以外の患者背景につ

いては、カテゴリーの対象患者数が10例以下であり、患者背景別の有害事象及び副作用の比較には至らなかった。

表 2.7.4.5.1-1 患者背景別有害事象・副作用発現割合（成人）：
治験薬投与例（安全性評価採用例）(1)

項目	カテゴリー	対象例数	有害事象	副作用
全体		117	88(75.2)	51(43.6)
性別	男	72	57(79.2)	36(50.0)
	女	45	31(68.9)	15(33.3)
年齢 (歳)	65未満	76	59(77.6)	37(48.7)
	65以上	41	29(70.7)	14(34.1)
体重 (kg)	40未満	10	6(60.0)	3(30.0)
	40以上 50未満	16	11(68.8)	6(37.5)
	50以上 60未満	48	36(75.0)	19(39.6)
	60以上 70未満	27	23(85.2)	16(59.3)
	70以上 80未満	15	12(80.0)	7(46.7)
	80以上 90未満	0	-	-
	90以上 100未満	1	0(0)	0(0)
リスク分類	低リスク群	87	64(73.6)	37(42.5)
	高リスク群	29	24(82.8)	14(48.3)
	不明	1	0(0)	0(0)
投与開始前の PS	0	39	31(79.5)	14(35.9)
	1	59	42(71.2)	25(42.4)
	2	11	8(72.7)	7(63.6)
	3	8	7(87.5)	5(62.5)
	4	0		
造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名	悪性リンパ腫	37	28(75.7)	17(45.9)
	白血病	65	46(70.8)	27(41.5)
	MDS+myeloid sarcoma	1	1(100)	0(0)
	Myeloid sarcoma	1	0(0)	0(0)
	甲状腺癌	1	1(100)	0(0)
	MDS	4	4(100)	2(50.0)
	前立腺癌	1	1(100)	1(100)
	多発性骨髄腫	6	6(100)	3(50.0)
	中咽頭癌	1	1(100)	1(100)

発現割合(%)=発現例数/解析対象例数×100

PS：全身状態，MDS：骨髄異形成症候群

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-5

表 2.7.4.5.1-1 患者背景別有害事象・副作用発現割合（成人）：
治験薬投与例（安全性評価採用例）(2)

項目		カテゴリー	対象例数	有害事象	副作用
全体			117	88(75.2)	51(43.6)
今回の FN に対する前治療		無	6	4(66.7)	3(50.0)
		有	111	84(75.7)	48(43.2)
今回の FN に対する前治療の種類別有無	抗菌薬(経口, 予防投与を含む)	無	65	50(76.9)	27(41.5)
		有	52	38(73.1)	24(46.2)
	抗菌薬(注射, 予防投与を含む)	無	101	74(73.3)	45(44.6)
		有	16	14(87.5)	6(37.5)
	抗真菌薬(予防投与を含む)	無	29	20(69.0)	12(41.4)
		有	88	68(77.3)	39(44.3)
	抗ウイルス薬(予防投与を含む)	無	94	69(73.4)	40(42.6)
		有	23	19(82.6)	11(47.8)
	ST 合剤(予防投与を含む)	無	60	43(71.7)	23(38.3)
		有	57	45(78.9)	28(49.1)
G-CSF 又は M-CSF	無	71	50(70.4)	28(39.4)	
	有	46	38(82.6)	23(50.0)	
上記以外	無	111	84(75.7)	47(42.3)	
	有	6	4(66.7)	4(66.7)	
合併症		無	3	0(0)	0(0)
		有	114	88(77.2)	51(44.7)
併用薬剤		無	0	-	-
		有	117	88(75.2)	51(43.6)
併用薬剤の種類別有無	抗菌薬(経口, 予防投与を含む)	無	100	75(75.0)	45(45.0)
		有	17	13(76.5)	6(35.3)
	抗菌薬(注射, 予防投与を含む)	無	109	80(73.4)	46(42.2)
		有	8	8(100)	5(62.5)
	抗真菌薬(予防投与を含む)	無	27	18(66.7)	11(40.7)
		有	90	70(77.8)	40(44.4)
	抗ウイルス薬(予防投与を含む)	無	93	68(73.1)	40(43.0)
		有	24	20(83.3)	11(45.8)
	ST 合剤(予防投与を含む)	無	62	45(72.6)	24(38.7)
		有	55	43(78.2)	27(49.1)
G-CSF 又は M-CSF	無	69	49(71.0)	27(39.1)	
	有	48	39(81.3)	24(50.0)	
上記以外	無	0			
	有	117	88(75.2)	51(43.6)	
併用療法(薬剤以外の療法)		無	99	73(73.7)	42(42.4)
		有	18	15(83.3)	9(50.0)

発現割合(%)=発現例数/解析対象例数×100

FN：発熱性好中球減少症，ST：Sulfamethoxazole/trimethoprim，G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子，M-CSF：マクロファージコロニー刺激因子

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-5

2.7.4.5.2 外因性要因

該当なし。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

該当なし。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

該当なし。

2.7.4.5.5 過量投与

国内で実施した臨床第 III 相試験での成人患者では、過量投与は認められなかった。小児患者では、治験薬を過量投与された小児患者が 2 例（症例番号：04-01, 19-03）あった。このうち 1 例（症例番号：04-01）には有害事象が発現しなかった。別の 1 例（症例番号：19-03）には下痢、血中尿酸減少及び治験薬投与終了後の経過観察中に発熱性好中球減少症が発現し、このうち下痢及び血中尿酸減少が副作用と判定された。いずれの有害事象も薬物療法などの治療又は無処置で回復した。

2.7.4.5.6 薬物乱用

該当なし。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当なし。

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

該当なし。

2.7.4.6 製造販売後データ

本剤は国内で 2008 年 7 月に敗血症、肺炎、腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎を適応症として承認されて以来、小児患者を含む約 200 万人（2013 年 12 月現在）の患者に使用されたと推定される（第 5.3.6.1 項）。また外国では 1993 年に承認されて以来、2008 年までに 2700 万人（AMR cost/patient data, Pfizer）、2009 年から 2012 年の間には 3,523,035～9,864,497 人の患者に使用されたと推定されており、外国での安全性に関するプロファイルは確立していると考えられる（第 5.3.6.3 項）。

本剤の製造販売後における使用実態下での副作用発現状況の把握、未知の副作用の検出及び安全性又は有効性等に及ぼす要因の検討に関する情報の収集（患者背景のみを調査）を目的として、平成 21 年 1 月 1 日から 3 年間で収集目標を本剤は 3000 例、ピペラシリン製剤は 300 例とした使用成績調査を、中央登録方式で実施している。平成 21 年 1 月 1 日より平成 25 年 7 月 15 日までの期間で、本剤は 3685 例の登録があり、平成 25 年 7 月 15 日までに 3667 例の調査票が収集された（第 5.3.6.1 項）。

本剤使用成績調査での副作用発現状況を表 2.7.4.6-1 に示した。

副作用は安全性評価例 3642 例中 285 例（320 件）に認められ、副作用発現（患者）率は 7.83%（285/3642 例）であった。そのうち 23 例 25 件が重篤例（血小板数減少、偽膜性大腸炎各 3 件、下痢、肝障害、腎不全、急性腎不全各 2 件、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、汎血球減少症、血小板減少症、低血糖症、意識消失、右室不全、間質性肺疾患、肝機能障害、薬疹、腎障害、血中クレアチニン増加各 1 件）であった。また、未知の副作用として、味覚異常、感覚鈍麻、

意識消失，右室不全，血便排泄，血中カリウム増加がみられたが，いずれも1件であった。また，意識消失，右室不全は上述の重篤患者であるが，それらを除きいずれも軽度で，発現後1～5日目には回復しており，特に問題ないものと考えられた。

また，本剤の製造販売後の，小児における年齢別，投与量別，疾患別の副作用発現状況の把握と有効性の確認を主目的として，平成21年1月1日から3年間で収集目標を500例とした特定使用成績調査「小児における安全性および有効性の検討」を中央登録方式で実施している。平成21年1月1日より平成25年7月15日までの期間において，本調査で546例，使用成績調査で3例の登録があり，544例の調査票が収集された（第5.3.6.1項）。

特定使用成績調査での副作用発現状況を表2.7.4.6-2に示した。

副作用は安全性評価例538例中88例（100件）に認められ，小児の副作用発現（患者）率は16.4%（88/538例）であった。

そのうち4例5件が重篤例（肝機能異常2件，下痢，発熱，発疹各1件）であった。また，未知の副作用として，軽度の肛門周囲痛が1件認められたのみであり，特に問題ないものと考えられた。

小児の副作用発現率は，同一調査ではないが，使用成績調査での成人と比較して高かった。特に下痢の頻度は，成人の2.42%（88/3,639例）に対し，小児では11.7%（63/538例）と高い発現率であった。しかし，承認時までの小児臨床試験でも小児の下痢の発現頻度は成人より高く〔成人27.8%（89/320例），小児47.0%（31/66例）〕，その詳細な理由は不明であるが，小児への使用には十分注意する必要があると考える。

特定使用成績調査での年齢別での有害事象一覧を表2.7.4.6-3に，副作用一覧を表2.7.4.6-4に，下痢の有害事象及び副作用一覧を表2.7.4.6-5に，肝胆道系有害事象及び副作用一覧を表2.7.4.6-6に示した。

年齢別での有害事象発現率は9ヶ月齢未満の小児が24.2%（15/62例），9ヶ月齢以上2歳未満の小児が25.0%（33/132例），2歳以上15歳未満の小児が18.4%（63/343例），副作用発現率は9ヶ月齢未満の小児が19.4%（12/62例），9ヶ月齢以上2歳未満の小児が20.5%（27/132例），2歳以上15歳未満の小児が14.3%（49/343例）であった。有害事象及び副作用の95%信頼区間はすべての年齢層で重複していることから，それぞれの年齢層における副作用及び有害事象の発現率に明らかな差があるとは言えなかった。また，2歳未満の小児には使用上の注意から予測できない副作用は認めなかった。

下痢の有害事象発現率は9ヶ月齢未満の小児が11.3%（7/62例），9ヶ月齢以上2歳未満の小児が18.9%（25/132例），2歳以上15歳未満の小児が9.9%（34/343例），副作用発現率は9ヶ月齢未満の小児が11.3%（7/62例），9ヶ月齢以上2歳未満の小児が16.7%（22/132例），2歳以上15歳未満の小児が9.9%（34/343例）であった。添付文書において承認時までの臨床試験結果より，〔下痢・軟便の副作用発現率は2歳未満で57.7%（15例/26例），2歳以上6歳未満で40.6%（13例/32例）であった〕と記載しているが，本調査では明らかな差があるとは言えなかった。

一方，肝胆道系の有害事象発現率は9ヶ月齢未満の小児が8.1%（5/62例），9ヶ月齢以上2歳未満の小児が4.5%（6/132例），2歳以上15歳未満の小児が4.1%（14/343例），副作用発現率は9ヶ月齢未満の小児が6.5%（4/62例），9ヶ月齢以上2歳未満の小児が3.0%（4/132例），2歳以上15歳未満の小児が1.7%（6/343例）であった。有害事象及び副作用ともに，2歳以上の小児と比べて2歳未満の小児では高い発現率を示していたが，95%信頼区間は重複していることから，そ

それぞれの年齢層における副作用発現率に明らかな差があるとは言えなかった。なお、2歳未満の小児で認められた重篤な副作用は1例1件（肝機能異常）のみであった。

平成24年12月1日から3年間で収集目標を75例とした特定使用成績調査「小児の腹腔内感染症における安全性および有効性の情報収集」を開始した（第5.3.6.2項）。

なお、平成25年10月31日までに予定症例数の75例を超える82例の症例が登録された。

そのうち7歳以上15歳未満の症例数は当初予定の25例を大きく超え61例が登録されたことから、7歳以上15歳未満の症例における安全性等の評価は可能と考え、総合機構との協議の結果、平成25年12月13日を以て7歳以上の症例の登録を終了し、7歳未満の症例に限定して登録受付を継続している。

平成26年1月15日までに106例が登録され、42例の調査票を回収し、そのうち42例を安全性評価対象とした。副作用は3例（4件）に認められ、副作用発現（症例）率は7.1%（3/42例）であった。いずれも既知/非重篤の下痢、肝機能異常、発疹であり、特に問題ないものと考えられた。

平成25年7月16日～平成26年1月15日に集積された副作用症例より、本剤の使用上の注意の改訂等の措置の必要性を検討した。使用上の注意から予測できない「未知かつ重篤な副作用」として7例9件（角膜炎、ストレス心筋症、喉頭浮腫、急性膵炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、急性汎発性発疹性膿疱症、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、偽膜性大腸炎、腎不全（各1件））を総合機構に報告した（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病は未完了報告）。

いずれの事象も前回の安全定期報告時から副作用名、因果関係評価に変更がないか、他剤抗生剤の影響も考えられ本剤との因果関係は明確ではないか、患者要因か、既に使用上の注意で注意喚起しており、現時点では特別な措置を講じる必要はないと考える。

その他の適正使用情報として、文献から職業曝露の情報を入手した。医療従事者における職業曝露の報告は、過去に1例（アナフィラキシーショックと接触蕁麻疹が発現）報告がある。

ショック、アナフィラキシー様症状については使用上の注意の「重大な副作用」、「重要な基本的注意」、蕁麻疹については「その他の副作用」に記載し、注意喚起しているが、これらは薬剤投与中に関する注意喚起であることから、輸液調製に関与する医療従事者への感作に対して注意喚起が必要と考え、使用上の注意を改訂する（第5.3.6.2項）。

今回の平成24年7月16日～平成25年7月15日、平成25年7月16日～平成26年1月15日に集積された副作用例より、本剤の使用上の注意の改訂等の措置の必要性を検討した。

国内では、平成24年7月16日～平成25年7月15日に、使用上の注意から予測できない「未知かつ重篤な副作用」として11例14件〔無顆粒球症、汎血球減少症、アナフィラキシーショック、ビタミンK欠乏、角膜炎、急性心筋梗塞、喉頭浮腫、急性膵炎、蕁麻疹、急性汎発性発疹性膿疱症、急性腎不全、注入部位血管外漏出、凝固第V因子量減少、白血球数増加（各1件）〕を総合機構に報告した〔白血球数増加（1件）は未完了報告〕。

いずれの事象も既に注意喚起をしているか、関連性が明確ではないか関連性がない、又は評価できないと判断しており、集積件数が少ないことを考慮し、特に措置を講じる必要はないと判断されている。

平成25年7月16日～平成26年1月15日に「未知かつ非重篤」な副作用として、2例2件（舌変色、血圧低下）を収集した。いずれの事象についても集積症例は少なく、本剤との因果関係を強く示唆する事象はないことから、現時点では特別な措置を講じる必要はないと考える（第5.3.6.2項）。

以上，平成 25 年 7 月 16 日～平成 26 年 1 月 15 日以内に収集した安全管理情報からは，輸液調製に関与する医療従事者への感作に対しての注意喚起について使用上の注意の改訂を行う。

その他，本剤投与と因果関係の高い特定の有害事象や更なる注意喚起が必要な副作用はないと考えられた。

外国提携会社（Pfizer 社）及び外国文献学会情報から入手した有害事象も含めて，本剤投与と因果関係の高い特定の有害事象や更なる注意喚起が必要な副作用はないと考えられたことから，現時点では使用上の注意の改訂等の特別な措置は講じられていない。

表 2.7.4.6-1 本剤使用成績調査での副作用発現状況 (1)

時 期	承認時までの状況	使用成績調査						累 計	合 計
		H21年 1月16日 ～ H21年 7月15日	H21年 7月16日 ～ H22年 1月15日	H22年 1月16日 ～ H22年 7月15日	H22年 7月16日 ～ H23年 7月15日	H23年 7月16日 ～ H24年 7月15日	H24年 7月16日 ～ H25年 7月15日		
		副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
感染症および寄生虫	8(1.65)	—	—	—	3(0.26)	3(0.27)	1(0.13)	7(0.19)	15(0.36)
* 体部白癬	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	—	—	—	—	1(0.09)	—	—	1(0.03)	1(0.02)
* 毛包炎	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 皮膚真菌感染	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
偽膜性大腸炎	—	—	—	—	2(0.17)	3(0.27)	1(0.13)	6(0.16)	6(0.15)
* 敗血症性ショック	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
皮膚カンジダ	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 白癬感染	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 口腔ヘルペス	2(0.41)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.05)
血液およびリンパ系障害	—	—	—	—	—	1(0.09)	2(0.27)	3(0.08)	3(0.07)
汎血球減少症	—	—	—	—	—	1(0.09)	1(0.13)	2(0.05)	2(0.05)
血小板減少症	—	—	—	—	—	—	1(0.13)	1(0.03)	1(0.02)
代謝および栄養障害	1(0.21)	—	—	—	1(0.09)	—	2(0.27)	3(0.08)	4(0.10)
低血糖症	—	—	—	—	1(0.09)	—	—	1(0.03)	1(0.02)
低カリウム血症	—	—	—	—	—	—	2(0.27)	2(0.05)	2(0.05)
食欲減退	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
精神障害	3(0.62)	—	—	—	—	—	—	—	3(0.07)
不眠症	3(0.62)	—	—	—	—	—	—	—	3(0.07)
神経系障害	12(2.47)	—	—	1(0.23)	—	1(0.09)	1(0.13)	3(0.08)	15(0.36)
痙攣	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
意識レベルの低下	2(0.41)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.05)
浮動性めまい	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 味覚異常	—	—	—	—	—	1(0.09)	—	1(0.03)	1(0.02)
頭痛	7(1.44)	—	—	—	—	—	—	—	7(0.17)
* 感覚鈍麻	—	—	—	1(0.23)	—	—	—	1(0.03)	1(0.02)
* 意識消失	—	—	—	—	—	—	1(0.13)	1(0.03)	1(0.02)
* 傾眠	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
耳および迷路障害	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
回転性めまい	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
心臓障害	3(0.62)	—	—	—	1(0.09)	—	—	1(0.03)	4(0.10)
* 心房細動	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 徐脈	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 右室不全	—	—	—	—	1(0.09)	—	—	1(0.03)	1(0.02)
* 心室性期外収縮	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
血管障害	9(1.85)	—	—	—	—	—	—	—	9(0.22)
潮紅	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 低血圧	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
静脈炎	2(0.41)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.05)
* 血管炎	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 血管障害	4(0.82)	—	—	—	—	—	—	—	4(0.10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(1.65)	—	—	—	1(0.09)	—	—	1(0.03)	9(0.22)
* 急性呼吸窮迫症候群	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* チェーン・ストークス呼吸	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
咳嗽	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 高炭酸ガス血症	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
間質性肺疾患	1(0.21)	—	—	—	1(0.09)	—	—	1(0.03)	2(0.05)
* 胸水	2(0.41)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.05)
* 肺炎	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)

*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

注：同一の副作用・感染症が同一患者で繰り返し認められた場合には、初発の事象を1件とする。

第 5.3.6.1 項 第 7 回安全性定期報告書 別紙様式 2 改変

表 2.7.4.6-1 本剤使用成績調査での副作用発現状況 (2)

時 期	承認時までの状況	使用成績調査						累 計	合 計
		H21年 1月16日 ～ H21年 7月15日	H21年 7月16日 ～ H22年 1月15日	H22年 1月16日 ～ H22年 7月15日	H22年 7月16日 ～ H23年 7月15日	H23年 7月16日 ～ H24年 7月15日	H24年 7月16日 ～ H25年 7月15日		
		副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
胃腸障害	162(33.33)	—	8(4.49)	11(2.51)	26(2.23)	23(2.10)	25(3.37)	93(2.55)	255(6.18)
腹部不快感	2(0.41)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.05)
腹痛	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
上腹部痛	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
口唇炎	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
便秘	13(2.67)	—	—	—	—	—	—	—	13(0.31)
下痢	139(28.60)	—	8(4.49)	11(2.51)	24(2.06)	21(1.91)	24(3.23)	88(2.42)	227(5.50)
白色便	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 胃炎	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 消化器痛	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 舌炎	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 血便排泄	—	—	—	—	1(0.09)	—	—	1(0.03)	1(0.02)
* 痙攣性イレウス	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 口腔内白斑症	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
悪心	6(1.23)	—	—	—	1(0.09)	1(0.09)	1(0.13)	3(0.08)	9(0.22)
口内炎	4(0.82)	—	—	—	—	1(0.09)	—	1(0.03)	5(0.12)
嘔吐	9(1.85)	—	—	—	—	1(0.09)	—	1(0.03)	10(0.24)
口唇のひび割れ	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 腸管皮膚瘻	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
肝胆道系障害	8(1.65)	—	6(3.37)	19(4.34)	24(2.06)	23(2.10)	18(2.43)	90(2.47)	98(2.37)
肝機能異常	7(1.44)	—	3(1.69)	10(2.28)	19(1.63)	19(1.73)	12(1.62)	63(1.73)	70(1.70)
肝障害	—	—	3(1.69)	9(2.05)	5(0.43)	4(0.36)	6(0.81)	27(0.74)	27(0.65)
薬物性肝障害	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
皮膚および皮下組織障害	27(5.56)	—	2(1.12)	4(0.91)	12(1.03)	7(0.64)	5(0.67)	30(0.82)	57(1.38)
アレルギー性皮膚炎	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 接触性皮膚炎	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* おむつ皮膚炎	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
薬疹	3(0.62)	—	—	1(0.23)	2(0.17)	2(0.18)	1(0.13)	6(0.16)	9(0.22)
湿疹	2(0.41)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.05)
紅斑	5(1.03)	—	—	—	1(0.09)	1(0.09)	—	2(0.05)	7(0.17)
* 紅色汗疹	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
そう痒症	3(0.62)	—	—	—	—	—	—	—	3(0.07)
発疹	10(2.06)	—	1(0.56)	3(0.68)	8(0.69)	4(0.36)	3(0.40)	19(0.52)	29(0.70)
全身性皮膚疹	—	—	—	—	1(0.09)	—	—	1(0.03)	1(0.02)
蕁麻疹	2(0.41)	—	1(0.56)	—	—	—	—	1(0.03)	3(0.07)
中毒性皮膚疹	—	—	—	—	—	—	1(0.13)	1(0.03)	1(0.02)
筋骨格系および結合組織障害	4(0.82)	—	—	—	—	—	—	—	4(0.10)
* 背部痛	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 筋骨格痛	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 四肢痛	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
横紋筋融解症	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
腎および尿路障害	8(1.65)	—	1(0.56)	3(0.68)	5(0.43)	7(0.64)	5(0.67)	21(0.58)	29(0.70)
* 水腎症	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 頻尿	2(0.41)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.05)
蛋白尿	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
腎障害	—	—	—	1(0.23)	1(0.09)	3(0.27)	1(0.13)	6(0.16)	6(0.15)
腎不全	—	—	—	1(0.23)	—	—	1(0.13)	2(0.05)	2(0.05)
急性腎不全	2(0.41)	—	—	—	—	1(0.09)	1(0.13)	2(0.05)	4(0.10)
腎機能障害	2(0.41)	—	1(0.56)	1(0.23)	4(0.34)	3(0.27)	2(0.27)	11(0.30)	13(0.31)

*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

注：同一の副作用・感染症が同一患者で繰り返し認められた場合には、初発の事象を1件とする。

第 5.3.6.1 項 第 7 回安全性定期報告書 別紙様式 2 改変

表 2.7.4.6-1 本剤使用成績調査での副作用発現状況 (3)

時 期	承認時までの状況	使用成績調査						累 計	合 計
		H21年 1月16日 ～ H21年 7月15日	H21年 7月16日 ～ H22年 1月15日	H22年 1月16日 ～ H22年 7月15日	H22年 7月16日 ～ H23年 7月15日	H23年 7月16日 ～ H24年 7月15日	H24年 7月16日 ～ H25年 7月15日		
		副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
副作用等の種類		副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
一般・全身障害および投与部位の状態	19(3.91)	—	1(0.56)	1(0.23)	2(0.17)	2(0.18)	1(0.13)	7(0.19)	26(0.63)
悪寒	—	—	1(0.56)	—	—	—	—	1(0.03)	1(0.02)
注射部位紅斑	3(0.62)	—	—	—	—	—	—	—	3(0.07)
注射部位疼痛	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
浮腫	—	—	—	1(0.23)	—	—	—	1(0.03)	1(0.02)
末梢性浮腫	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
発熱	9(1.85)	—	—	—	2(0.17)	2(0.18)	1(0.13)	5(0.14)	14(0.34)
* 口渇	3(0.62)	—	—	—	—	—	—	—	3(0.07)
注入部位紅斑	2(0.41)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.05)
* 注射部位腫脹	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 注入部位腫脹	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
穿刺部位反応	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)

*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

注：同一の副作用・感染症が同一患者で繰り返し認められた場合には、初発の事象を1件とする。

第5.3.6.1項 第7回安全性定期報告書 別紙様式2 改変

表 2.7.4.6-1 本剤使用成績調査での副作用発現状況 (4)

時 期	承認時までの状況	使用成績調査						累 計	合 計
		H21年 1月16日 ～ H21年 7月15日	H21年 7月16日 ～ H22年 1月15日	H22年 1月16日 ～ H22年 7月15日	H22年 7月16日 ～ H23年 7月15日	H23年 7月16日 ～ H24年 7月15日	H24年 7月16日 ～ H25年 7月15日		
		副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)							
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)								
臨床検査	187(38.48)	1(4.76)	—	8(1.83)	16(1.37)	14(1.28)	12(1.62)	51(1.40)	238(5.77)
ALT 増加	61(12.55)	—	—	1(0.23)	1(0.09)	2(0.18)	5(0.67)	9(0.25)	70(1.70)
アンモニア増加	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
AST 増加	47(9.67)	—	—	2(0.46)	1(0.09)	1(0.09)	3(0.40)	7(0.19)	54(1.31)
* 好塩基球数増加	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
抱合ビリルビン増加	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
血中ビリルビン増加	7(1.44)	—	—	—	—	—	—	—	7(0.17)
血中クロール減少	3(0.62)	—	—	—	—	—	—	—	3(0.07)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6(1.23)	—	—	—	—	—	—	—	6(0.15)
血中クレアチン異常	—	—	—	—	1(0.09)	—	—	1(0.03)	1(0.02)
血中クレアチニン増加	2(0.41)	—	—	—	5(0.43)	3(0.27)	2(0.27)	10(0.27)	12(0.29)
* 血中鉄減少	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
血中乳酸脱水素酵素増加	13(2.67)	—	—	—	—	1(0.09)	—	1(0.03)	14(0.34)
血中カリウム減少	16(3.29)	—	—	1(0.23)	2(0.17)	1(0.09)	1(0.13)	5(0.14)	21(0.51)
* 血中カリウム増加	5(1.03)	—	—	1(0.23)	—	—	—	1(0.03)	6(0.15)
* 血圧低下	2(0.41)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.05)
* 血圧上昇	4(0.82)	—	—	—	—	—	—	—	4(0.10)
血中尿素増加	4(0.82)	—	—	—	—	1(0.09)	1(0.13)	2(0.05)	6(0.15)
好酸球数増加	32(6.58)	—	—	—	1(0.09)	2(0.18)	1(0.13)	4(0.11)	36(0.87)
γ-GTP 増加	48(9.88)	—	—	1(0.23)	2(0.17)	—	—	3(0.08)	51(1.24)
尿中ブドウ糖陽性	5(1.03)	—	—	—	—	—	—	—	5(0.12)
顆粒球数減少	1(0.21)	1(4.76)	—	—	—	—	—	1(0.03)	2(0.05)
ヘマトクリット減少	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 尿中血陽性	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
ヘモグロビン減少	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
肝機能検査異常	9(1.85)	—	—	—	—	—	—	—	9(0.22)
* リンパ球数減少	5(1.03)	—	—	—	—	—	—	—	5(0.12)
リンパ球数増加	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
単球数減少	2(0.41)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.05)
単球数増加	5(1.03)	—	—	—	—	—	—	—	5(0.12)
好中球数減少	6(1.23)	—	—	—	—	1(0.09)	—	1(0.03)	7(0.17)
血小板数減少	3(0.62)	—	—	—	2(0.17)	1(0.09)	2(0.27)	5(0.14)	8(0.19)
赤血球数減少	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 尿中赤血球陽性	5(1.03)	—	—	—	—	—	—	—	5(0.12)
白血球数減少	11(2.26)	—	—	3(0.68)	2(0.17)	2(0.18)	1(0.13)	8(0.22)	19(0.46)
* 血中ビリルビン減少	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
杆状核好中球数増加	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* 後骨髄球数増加	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
血小板数増加	4(0.82)	—	—	—	—	—	—	—	4(0.10)
尿中蛋白陽性	11(2.26)	—	—	—	—	—	—	—	11(0.27)
* 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
杆状核好中球数減少	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加	18(3.70)	—	—	1(0.23)	—	1(0.09)	—	2(0.05)	20(0.48)
* 尿量減少	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
肝酵素上昇	2(0.41)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.05)
* 便潜血陽性	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
* リンパ球形態異常	2(0.41)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.05)
* 尿円柱陽性	2(0.41)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.05)
尿中ウロビリノーゲン増加	6(1.23)	—	—	—	—	—	—	—	6(0.15)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)
腹部創離開	1(0.21)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.02)

*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

注：同一の副作用・感染症が同一患者で繰り返し認められた場合には、初発の事象を1件とする。

第 5.3.6.1 項 第 7 回安全性定期報告書 別紙様式 2 改変

表 2.7.4.6-2 特定使用成績調査（小児での安全性及び有効性の検討）での副作用発現状況

副作用名	承認時迄の小児臨床試験の状況	特定使用成績調査
調査施設数(院・科)	40	87
調査症例数(症例)	66	538
副作用等の発現症例数(症例)	41	88
副作用等の発現件数(件)	70	100
副作用等の発現症例率(%)	62.1	16.4
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)	
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	—
皮膚カンジダ	1 (1.5)	—
血管障害	1 (1.5)	—
静脈炎	1 (1.5)	—
胃腸障害	35 (53.0)	64 (11.9)
腹痛	1 (1.5)	—
便秘	1 (1.5)	1 (0.2)
下痢	33 (50.0)	63 (11.7)
* 口腔内白斑症	1 (1.5)	—
* 肛門周囲痛	—	1 (0.2)
口内炎	—	1 (0.2)
嘔吐	1 (1.5)	1 (0.2)
肝胆道系障害	—	11 (2.0)
肝機能異常	—	7 (1.3)
肝障害	—	4 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	5 (7.6)	10 (1.9)
紅斑	3 (4.5)	—
* 紅色汗疹	1 (1.5)	—
そう痒症	—	1 (0.2)
発疹	—	7 (1.3)
蕁麻疹	1 (1.5)	2 (0.4)
全身紅斑	—	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	—	1 (0.2)
関節痛	—	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	—	2 (0.4)
発熱	—	2 (0.4)
臨床検査	14 (21.2)	6 (1.1)
ALT 増加	6 (9.1)	2 (0.4)
AST 増加	6 (9.1)	2 (0.4)
血中クロール減少	1 (1.5)	—
好酸球数増加	1 (1.5)	—
顆粒球数減少	1 (1.5)	—
単球数減少	1 (1.5)	—
単球数増加	2 (3.0)	—
好中球数減少	2 (3.0)	2 (0.4)
血小板数減少	—	1 (0.2)
白血球数減少	4 (6.1)	—
杆状核好中球数増加	1 (1.5)	—
血小板数増加	1 (1.5)	—
トランスアミナーゼ上昇	—	1 (0.2)

第 5.3.6.1 項 第 7 回安全性定期報告書 表 2-5 改変

表 2.7.4.6-3 特定使用成績調査（小児での安全性及び有効性の検討）での 9 ヶ月齢未満、
9 ヶ月齢以上 2 歳未満及び 2 歳以上 15 歳未満の小児の有害事象一覧

有害事象名	年齢区分					
	9 ヶ月未満の小児 (n=62)		9 ヶ月以上 2 歳未満の 小児 (n=132)		2 歳以上 15 歳未満の 小児 (n=343)	
	有害事象の有無					
	無	有	無	有	無	有
	47 例	15 例	99 例	33 例	280 例	63 例
	24.2% (14.2%~36.7%) ¹⁾		25.0% (17.9%~33.3%) ¹⁾		18.4% (14.4%~22.9%) ¹⁾	
有害事象の発現例数及び事象ごとの発現率						
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
下痢	7	11.3	25	18.9	34	9.9
肝機能異常	2	3.2	3	2.3	9	2.6
発疹	1	1.6	3	2.3	4	1.2
肝障害	3	4.8	3	2.3		
アスパラギン酸アミノトランフェラーゼ ⁶⁾ 増加					4	1.2
アラニアミノトランフェラーゼ ⁶⁾ 増加					4	1.2
発熱					4	1.2
蕁麻疹					3	0.9
好中球数減少			2	1.5	1	0.3
喘息					3	0.9
白血球数増加	1	1.6	1	0.8		
おむつ皮膚炎	1	1.6			1	0.3
口内炎					2	0.6
嘔吐			1	0.8	1	0.3
便秘					2	0.6
単球数増加			1	0.8		
心肺停止					1	0.3
そう痒症			1	0.8		
急性腎不全					1	0.3
脳新生物					1	0.3
鉄欠乏性貧血					1	0.3
低血糖症			1	0.8		
痒疹					1	0.3
急速進行性糸球体腎炎					1	0.3
結膜炎					1	0.3
落ち着きのなさ					1	0.3
腫瘍崩壊症候群					1	0.3
悪心					1	0.3
関節痛					1	0.3
口唇炎					1	0.3
肛門周囲痛					1	0.3
血中クレアチニン増加					1	0.3
低アルブミン血症					1	0.3
トランスアミナーゼ上昇					1	0.3
肛門周囲紅斑	1	1.6				
血小板数減少			1	0.8		
口腔咽頭痛					1	0.3
食欲減退			1	0.8		
全身紅斑					1	0.3

1) 有害事象発現率及び 95%信頼区間

表 2.7.4.6-4 特定使用成績調査（小児での安全性及び有効性の検討）での 9 ヶ月齢未満、9 ヶ月齢以上 2 歳未満及び 2 歳以上 15 歳未満の小児の副作用一覧

副作用名	年齢区分					
	9 ヶ月未満の小児 (n=62)		9 ヶ月以上 2 歳未満の小児 (n=132)		2 歳以上 15 歳未満の小児 (n=343)	
	副作用の有無					
	無	有	無	有	無	有
	50 例	12 例	105 例	27 例	294 例	49 例
	19.4% (10.4%~31.4%) ¹⁾ 20.5% (13.9%~28.4%) ¹⁾ 14.3% (10.8%~18.4%) ¹⁾					
副作用の発現例数及び事象ごとの発現率						
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
下痢	7	11.3	22	16.7	34	9.9
肝機能異常	2	3.2	2	1.5	3	0.9
発疹	1	1.6	3	2.3	3	0.9
肝障害	2	3.2	2	1.5		
蕁麻疹					2	0.6
好中球数減少			1	0.8	1	0.3
発熱					2	0.6
アスパラギン酸アミノトランフェラーゼ ^a 増加					2	0.6
アラニンアミノトランフェラーゼ ^b 増加					2	0.6
そう痒症			1	0.8		
口内炎					1	0.3
嘔吐			1	0.8		
関節痛					1	0.3
便秘					1	0.3
肛門周囲痛					1	0.3
トランスアミナーゼ上昇					1	0.3
血小板数減少			1	0.8		
全身紅斑					1	0.3

1) 副作用発現率及び 95%信頼区間

* : 使用上の注意から予測できない副作用* : 使用上の注意から予測できない副作用

表 2.7.4.6-5 特定使用成績調査（小児での安全性及び有効性の検討）での 9 ヶ月齢未満、9 ヶ月齢以上 2 歳未満及び 2 歳以上 15 歳未満の小児の下痢の有害事象及び副作用発現率一覧

年齢区分	対象例数	下痢の有害事象		下痢の副作用	
		無	有	無	有
		例数	例数	例数	例数
9 ヶ月未満の小児	62	55	7	55	7
		11.3% (4.7% ~ 21.9%) ¹⁾		11.3% (4.7% ~ 21.9%) ²⁾	
9 ヶ月以上 2 歳未満の小児	132	107	25	110	22
		18.9% (12.7% ~ 26.7%) ¹⁾		16.7% (10.8% ~ 24.1%) ²⁾	
2 歳以上 15 歳未満の小児	343	309	34	309	34
		9.9% (7.0% ~ 13.6%) ¹⁾		9.9% (7.0% ~ 13.6%) ²⁾	

1) 有害事象発現率及び 95%信頼区間 2) 副作用発現率及び 95%信頼区間

表 2.7.4.6-6 特定使用成績調査（小児での安全性及び有効性の検討）の 9 ヶ月齢未満、9 ヶ月齢以上 2 歳未満及び 2 歳以上 15 歳未満の小児の肝胆道系有害事象及び副作用発現率一覧

年齢区分	対象例数	肝胆道系障害の有害事象		肝胆道系障害の副作用	
		無	有	無	有
		例数	例数	例数	例数
9 ヶ月未満の小児	62	57	5	58	4
		8.1% (2.7% ~ 17.8%) ¹⁾		6.5% (1.8% ~ 15.7%) ²⁾	
9 ヶ月以上 2 歳未満の小児	132	126	6	128	4
		4.5% (1.7% ~ 9.6%) ¹⁾		3.0% (0.8% ~ 7.6%) ²⁾	
2 歳以上 15 歳未満の小児	343	329	14	337	6
		4.1% (2.3% ~ 6.8%) ¹⁾		1.7% (0.6% ~ 3.8%) ²⁾	

1) 有害事象発現率及び 95%信頼区間 2) 副作用発現率及び 95%信頼区間

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 MedDRA/J への読み替え対応表 (1)

症例報告書に 記載された症状名	読み替え後の症状名		
	LLT	PT	SOC
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	血液およびリンパ系障害
UA 減少	尿酸減少	血中尿酸減少	臨床検査
ALP 増加	ALP 増加	血中アルカリホスファターゼ増加	臨床検査
ALT 上昇	ALT 増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
ALT 増加	ALT 増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
AST 上昇	AST 増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
LDH 上昇	LDH 増加	血中乳酸脱水素酵素増加	臨床検査
のどの違和感	咽頭違和感	口腔咽頭不快感	呼吸器、胸郭および縦隔障害
アルブミン低下	アルブミン減少	血中アルブミン減少	臨床検査
アレルギー性輸血反応	アレルギー性輸血反応	アレルギー性輸血反応	傷害、中毒および処置合併症
カテーテル感染	カテーテル感染	医療機器関連感染	感染症および寄生虫症
カテーテル感染疑い	カテーテル感染	医療機器関連感染	感染症および寄生虫症
カテーテル関連感染	カテーテル関連感染	医療機器関連感染	感染症および寄生虫症
カテーテル挿入部痛	カテーテル留置部位疼痛	カテーテル留置部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態
クレアチニン値上昇	クレアチニン増加	血中クレアチニン増加	臨床検査
γ-GTP の上昇	GGTP 増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査
γ-GTP 上昇	GGTP 増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査
γ-GTP 増加	GGTP 増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査
γ-GTP 値上昇	GGTP 増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査
悪寒	悪寒	悪寒	一般・全身障害および投与部位の状態
悪心	悪心	悪心	胃腸障害
咽頭炎	咽頭炎	咽頭炎	感染症および寄生虫症
咽頭痛	咽頭痛	口腔咽頭痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害
右肩痛	肩痛	筋骨格痛	筋骨格系および結合組織障害
右肘関節周囲の腫脹	肘関節腫脹	関節腫脹	筋骨格系および結合組織障害
下顎腫脹	顔面腫脹	顔面腫脹	皮膚および皮下組織障害
下血	メレナ	メレナ	胃腸障害
下肢筋肉痛	下肢筋肉痛	筋肉痛	筋骨格系および結合組織障害
下肢浮腫	下肢浮腫	末梢性浮腫	一般・全身障害および投与部位の状態
下痢	下痢	下痢	胃腸障害
下痢症	下痢	下痢	胃腸障害
下痢症の悪化	下痢増悪	下痢	胃腸障害
感冒	感冒	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症
肝機能異常	肝機能異常	肝機能異常	肝胆道系障害
肝機能異常の悪化	肝障害増悪	肝障害	肝胆道系障害
肝機能障害	肝機能障害	肝機能異常	肝胆道系障害
肝酵素上昇	肝酵素上昇	肝酵素上昇	臨床検査
間質性肺炎	間質性肺炎	間質性肺疾患	呼吸器、胸郭および縦隔障害
間質性肺炎疑い	間質性肺炎	間質性肺疾患	呼吸器、胸郭および縦隔障害
顔面浮腫	顔面浮腫	顔面浮腫	一般・全身障害および投与部位の状態

MedDRA version 16.1, 解析対象集団：治験薬投与例
第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.1

表 2.7.4.7-1 MedDRA/J への読み替え対応表 (2)

症例報告書に記載された 症状名	読み替え後の症状名		
	LLT	PT	SOC
急性胃粘膜障害の悪化	胃粘膜病変	胃粘膜病変	胃腸障害
急性腸炎	急性腸炎	腸炎	胃腸障害
胸水貯留	胸水	胸水	呼吸器、胸郭および縦隔障害
胸膜炎	胸膜炎	胸膜炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害
筋肉痛	筋肉痛	筋肉痛	筋骨格系および結合組織障害
結膜炎	結膜炎	結膜炎	眼障害
血圧低下	血圧低下	血圧低下	臨床検査
血管痛	血管痛	血管痛	血管障害
血小板減少	血小板減少	血小板数減少	臨床検査
血小板減少 (G 3→G 4)	血小板減少	血小板数減少	臨床検査
血小板減少の悪化	血小板数減少	血小板数減少	臨床検査
血清アミラーゼ増加	血清アミラーゼ増加	アミラーゼ増加	臨床検査
血清クレアチニン増加	血清クレアチニン増加	血中クレアチニン増加	臨床検査
血中クレアチニン増加	血中クレアチニン増加	血中クレアチニン増加	臨床検査
血尿	血尿	血尿	腎および尿路障害
倦怠感	倦怠感	倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態
後頭部ざ瘡	ざ瘡	ざ瘡	皮膚および皮下組織障害
口角炎	口角炎	口唇炎	胃腸障害
口腔粘膜炎	口腔粘膜炎	口内炎	胃腸障害
口唇腫脹	口唇腫脹	口唇腫脹	胃腸障害
口内炎	口内炎	口内炎	胃腸障害
口内炎の悪化	口内炎	口内炎	胃腸障害
高血圧 (G 2→G 3)	高血圧	高血圧	血管障害
高血圧症	高血圧	高血圧	血管障害
高血圧症の悪化	高血圧増悪	高血圧	血管障害
高血糖	高血糖	高血糖	代謝および栄養障害
黒色便	黒色便	変色便	胃腸障害
腰痛	腰痛	背部痛	筋骨格系および結合組織障害
腰痛の悪化	腰痛	背部痛	筋骨格系および結合組織障害
骨痛	骨痛	骨痛	筋骨格系および結合組織障害
骨痛 (右肋骨～両側骨盤痛)	骨痛	骨痛	筋骨格系および結合組織障害
左口唇血腫	口唇血腫	口唇血腫	胃腸障害
左前胸部痛	前胸部痛	胸痛	一般・全身障害および投与部位の状態
左前腕発赤	発赤	紅斑	皮膚および皮下組織障害
歯肉擦過傷	歯肉擦過傷	歯肉損傷	傷害、中毒および処置合併症
痔	痔核	痔核	胃腸障害
耳鳴	耳鳴	耳鳴	耳および迷路障害
消化管出血	消化管出血	胃腸出血	胃腸障害
食思不振	食欲不振	食欲減退	代謝および栄養障害
心窩部痛	心窩部痛	上腹部痛	胃腸障害
腎機能障害	腎機能障害	腎機能障害	腎および尿路障害
水様便	水様便	下痢	胃腸障害
静脈穿刺部位腫脹	静脈穿刺部位腫脹	血管穿刺部位腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態
舌血腫	舌血腫	舌血腫	胃腸障害
掻痒感	そう痒	そう痒症	皮膚および皮下組織障害
総ビリルビン上昇	総ビリルビン増加	血中ビリルビン増加	臨床検査

MedDRA version 16.1, 解析対象集団：治験薬投与例

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.1

表 2.7.4.7-1 MedDRA/J への読み替え対応表 (3)

症例報告書に記載された症状名	LLT	PT	読み替え後の症状名 SOC
体重増加	体重増加	体重増加	臨床検査
带状疱疹	带状疱疹	带状疱疹	感染症および寄生虫症
脱水症	脱水	脱水	代謝および栄養障害
脱毛	脱毛症	脱毛症	皮膚および皮下組織障害
胆道系酵素上昇	胆道系酵素上昇	肝酵素上昇	臨床検査
蛋白尿の悪化	蛋白尿増悪	蛋白尿	腎および尿路障害
中心静脈カテーテル感染による敗血症	カテーテル敗血症	医療機器関連敗血症	感染症および寄生虫症
注入部位血管外漏出	注入部位血管外漏出	注入部位血管外漏出	一般・全身障害および投与部位の状態
痛風悪化	痛風増悪	痛風	代謝および栄養障害
低K血症	低カリウム血症	低カリウム血症	代謝および栄養障害
低K血症の悪化	低カリウム血症	低カリウム血症	代謝および栄養障害
低アルブミン血症	低アルブミン血症	低アルブミン血症	代謝および栄養障害
低カリウム血症	低カリウム血症	低カリウム血症	代謝および栄養障害
低カリウム血症悪化	低カリウム血症	低カリウム血症	代謝および栄養障害
低酸素血症	低酸素血症	低酸素症	呼吸器、胸郭および縦隔障害
殿部表皮剥離	皮膚剥離	皮膚剥脱	皮膚および皮下組織障害
電解質異常	電解質異常	電解質失調	代謝および栄養障害
糖尿病の悪化	糖尿病増悪	糖尿病	代謝および栄養障害
頭痛	頭痛	頭痛	神経系障害
頭皮痛	頭皮痛	皮膚疼痛	皮膚および皮下組織障害
頭部発赤疹	発疹	発疹	皮膚および皮下組織障害
軟口蓋出血斑	粘膜出血斑	粘膜出血	一般・全身障害および投与部位の状態
難治性口内炎	口内炎	口内炎	胃腸障害
尿蛋白陽性	尿蛋白陽性	尿中蛋白陽性	臨床検査
排尿困難	排尿困難	排尿困難	腎および尿路障害
敗血症性ショック	敗血症性ショック	敗血症性ショック	感染症および寄生虫症
背部痛	背部痛	背部痛	筋骨格系および結合組織障害
肺炎	肺炎	肺炎	感染症および寄生虫症
発疹（首・背中）	発疹	発疹	皮膚および皮下組織障害
発熱	発熱	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態
発熱性好中球減少	発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	血液およびリンパ系障害
発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	血液およびリンパ系障害
発熱性好中球減少症の再燃	発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少症	血液およびリンパ系障害
斑状丘疹状皮疹	斑状丘疹状皮疹	斑状丘疹状皮疹	皮膚および皮下組織障害
皮疹（胸部・四肢）	皮疹	発疹	皮膚および皮下組織障害
皮疹（全身）	全身性皮疹	全身性皮疹	皮膚および皮下組織障害
皮疹（背中）	発疹	発疹	皮膚および皮下組織障害
皮疹（両下肢）	両下肢皮疹	発疹	皮膚および皮下組織障害
皮疹（両上肢、背部）	皮疹	発疹	皮膚および皮下組織障害
皮疹悪化	発疹増悪	発疹	皮膚および皮下組織障害
皮膚乾燥	皮膚乾燥	皮膚乾燥	皮膚および皮下組織障害
鼻出血	鼻出血	鼻出血	呼吸器、胸郭および縦隔障害
貧血	貧血	貧血	血液およびリンパ系障害
貧血の悪化	貧血増悪	貧血	血液およびリンパ系障害

MedDRA version 16.1, 解析対象集団：治験薬投与例

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.1

表 2.7.4.7-1 MedDRA/J への読み替え対応表 (4)

症例報告書に記載された 症状名	読み替え後の症状名		
	LLT	PT	SOC
不眠	不眠	不眠症	精神障害
不眠症悪化	不眠症増悪	不眠症	精神障害
浮腫	浮腫	浮腫	一般・全身障害および投与部位の状態
浮腫の悪化	浮腫増悪	浮腫	一般・全身障害および投与部位の状態
腹痛	腹痛	腹痛	胃腸障害
腹膜炎	腹膜炎	腹膜炎	感染症および寄生虫症
便秘	便秘	便秘	胃腸障害
膨疹（左大腿、左鎖骨下）	膨疹	蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害
膨隆疹	膨疹	蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害
慢性蕁麻疹の悪化	慢性蕁麻疹	慢性蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害
味覚異常	味覚異常	味覚異常	神経系障害
網膜前出血（右眼）	網膜前出血	網膜出血	眼障害
輸血後アレルギー	アレルギー性輸血反応	アレルギー性輸血反応	傷害、中毒および処置合併症
両下腿浮腫	下肢浮腫	末梢性浮腫	一般・全身障害および投与部位の状態
両大腿前面発赤	下肢発赤	紅斑	皮膚および皮下組織障害
嘔気	悪心	悪心	胃腸障害
嘔吐	嘔吐	嘔吐	胃腸障害
肛門周囲びらん	肛門周囲潰瘍	肛門潰瘍	胃腸障害
肛門痛	肛門痛	肛門周囲痛	胃腸障害
肛門部の搔痒感	肛門そう痒症	肛門そう痒症	胃腸障害
膀胱炎	膀胱炎	膀胱炎	感染症および寄生虫症
蕁麻疹	蕁麻疹	蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害

MedDRA version 16.1, 解析対象集団：治験薬投与例

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.1

ゾシン静注用 2.25, 同 4.5

ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.7.5 参考文献

大鵬薬品工業株式会社

目次

2.7.5 参考文献..... 3

2.7.5 参考文献

1. 日本臨床腫瘍学会編. 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン. 1 章 FN の概要と初期評価, 2 章 FN に対する治療. 東京: 株式会社南江堂; 2012. (第 5.4.4 項)
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: e56-93. (第 5.4.5 項)
3. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v252-256. (第 5.4.19 項)
4. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients - guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol*. 2003;82 Suppl 2:S105-S117. (第 5.4.20 項)
5. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, Casper C, Dubberke ER, Freifeld AG, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10: 1412-1445. (第 5.4.21 項)
6. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guidelines for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 4427-4438. (第 5.4.23 項)
7. Drusano GL. Prevention of resistance ; a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*. 2003; 36 (Suppl 1) :S42-50. (第 5.4.31 項)
8. 田中潤. YP-18 の小児患者における Population PK 及び成人, 小児における PK/PD モンテカルロシミュレーション, 試験番号 120926, 大鵬薬品工業 (株) 社内資料, 2014. (第 5.4.32 項)
9. 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. 抗菌薬使用のガイドライン. I-4-9 (宿主条件と感染症) 好中球減少症. 東京: 株式会社協和企画; 2005. p.43-44. (第 5.4.8 項)
10. 山口恵三, 石井良和, 舘田一博, 清水力, 諏訪部章, 賀来満夫, 他. 各種細菌の tazobactam/piperacillin に対する耐性化状況の調査. *日化療会誌*. 2013;61:514-525. (第 5.4.16 項)

ゾシン静注用 2.25, 同 4.5
ゾシン配合点滴静注用バッグ 4.5

第2部(モジュール2):CTDの概要(サマリー)

2.7.6 個々の試験のまとめ

大鵬薬品工業株式会社

目次

2.7.6	個々の試験のまとめ	11
2.7.6.1	発熱性好中球減少症患者におけるイミペネム/シラスタチ ン+トブラマイシンとの比較試験（試験番号：D68P19）	13
2.7.6.1.1	試験の要約	13
2.7.6.1.2	症例の内訳と人口統計学的特性	15
2.7.6.1.3	臨床評価	17
2.7.6.1.4	治療期間	21
2.7.6.1.5	併用薬	21
2.7.6.1.6	補助療法	21
2.7.6.1.7	外科的処置	22
2.7.6.1.8	安全性	22
2.7.6.1.9	結論	30
2.7.6.2	発熱性好中球減少症患者におけるセフトラジジム+アミカシ ンとの比較試験（試験番号：D68P533）	31
2.7.6.2.1	試験の要約	31
2.7.6.2.2	症例の内訳と人口統計学的特性	32
2.7.6.2.3	臨床評価	34
2.7.6.2.4	安全性	38
2.7.6.2.5	結論	43
2.7.6.3	発熱性好中球減少症小児患者におけるセフトラジジム+アミ カシンとの比較試験（試験番号：D68P542）	44
2.7.6.3.1	試験の要約	44
2.7.6.3.2	症例の内訳と人口統計学的特性	45
2.7.6.3.3	有効性	47
2.7.6.3.4	安全性	58
2.7.6.3.5	結論	61
2.7.6.4	発熱性好中球減少症患者におけるセフェピムとの比較試験 （成人）	62
2.7.6.4.1	試験の要約	62
2.7.6.4.2	症例の内訳と人口統計学的特性	62
2.7.6.4.3	臨床評価	64
2.7.6.4.4	安全性	68
2.7.6.5	発熱性好中球減少症患者に対するアミカシン併用有無別に おける比較試験（成人）	70
2.7.6.5.1	試験の要約	70
2.7.6.5.2	症例の内訳と人口統計学的特性	70
2.7.6.5.3	臨床評価	71
2.7.6.5.4	安全性	73
2.7.6.5.5	Intent-to-treat 解析	74
2.7.6.6	発熱性好中球減少症小児患者に対するセフェピムとの比較 試験	75
2.7.6.6.1	試験の要約	75
2.7.6.6.2	症例の内訳と人口統計学的特性	75
2.7.6.6.3	臨床評価	76
2.7.6.6.4	安全性	77

2.7.6.6.5	治療コスト	77
2.7.6.7	発熱性好中球減少症小児患者に対するセフェピムとのオープンラベル無作為化臨床比較試験	78
2.7.6.7.1	試験の要約	78
2.7.6.7.2	症例の内訳と人口統計学的特性	78
2.7.6.7.3	臨床評価	80
2.7.6.7.4	安全性	80
2.7.6.8	発熱性好中球減少症に対する YP-18 の臨床第 III 相試験 (試験番号：10038080)	81
2.7.6.8.1	試験の要約	81
2.7.6.8.2	症例の内訳	86
2.7.6.8.3	人口統計学的特性及び他の基準値の特性	88
2.7.6.8.4	治験薬の投与状況	94
2.7.6.8.5	有効性 (成人患者)	95
2.7.6.8.6	有効性 (小児患者)	106
2.7.6.8.7	安全性の評価 (成人患者)	140
2.7.6.8.8	安全性の評価 (小児患者)	162
2.7.6.8.9	安全性の結論	170
2.7.6.8.10	結論	172
2.7.6.9	発熱性好中球減少症患者におけるアミノグリコシド系薬剤との併用試験 (試験番号：D68P523)	173
2.7.6.9.1	試験の要約	173
2.7.6.9.2	症例の内訳と人口統計学的特性	174
2.7.6.9.3	臨床評価	176
2.7.6.9.4	細菌学的評価	178
2.7.6.9.5	治療期間	179
2.7.6.9.6	治療中/治療後の抗菌薬	179
2.7.6.9.7	併用薬	179
2.7.6.9.8	補助療法	180
2.7.6.9.9	外科的処置	180
2.7.6.9.10	安全性	180
2.7.6.9.11	結論	184

図一覧

図 2.7.6.4.3-1	解熱時間 (全患者；修正 intent-to-treat 解析)	67
図 2.7.6.4.3-2	解熱時間 (治療成功した患者)	67
図 2.7.6.4.3-3	解熱時間 (治療失敗した患者)	67
図 2.7.6.8.2-1	患者の内訳	86
図 2.7.6.8.2-2	解析対象集団の構成	88
図 2.7.6.8.5.2.7-1	生存日数 (成人)：PPS	106
図 2.7.6.8.6.2.7-1	生存日数 (小児)：PPS	111
図 2.7.6.8.6.3.2-1	発熱性好中球減少症 (FN) と細菌感染症の小児患者における血漿中濃度プロット及び成人 FN 患者の血漿中濃度推移	132
図 2.7.6.8.6.3.2.1-1	症例番号 19-03 の血漿中濃度推移	134
図 2.7.6.8.6.3.2.1-2	症例番号 18-01 の血漿中濃度推移	135
図 2.7.6.8.6.3.2.1-3	症例番号 19-08 の血漿中濃度推移	135

図 2.7.6.8.6.3.2.1-4	症例番号 29-04 の血漿中濃度推移	136
図 2.7.6.8.6.3.2.1-5	症例番号 04-03 の血漿中濃度推移	136
図 2.7.6.8.6.3.2.1-6	症例番号 19-04 の血漿中濃度推移	137
図 2.7.6.8.6.3.2.1-7	症例番号 09-02 の血漿中濃度推移	137
図 2.7.6.8.6.3.2.1-8	症例番号 19-01 の血漿中濃度推移	138
図 2.7.6.8.6.3.2.1-9	症例番号 29-01 の血漿中濃度推移	138
図 2.7.6.8.6.3.2.1-10	症例番号 19-07 の血漿中濃度推移	139

表一覧

表 2.7.6-1	臨床試験一覧表（国内）	11
表 2.7.6-2	臨床試験一覧表（外国）	11
表 2.7.6.1.1-1	D68P19 試験の方法と結果の概略	13
表 2.7.6.1.2.1-1	投与群別の完了状況	15
表 2.7.6.1.2.1-2	部分集団ごとによる評価対象例（終了時）	15
表 2.7.6.1.2.2-1	全症例における人口統計学的特性	16
表 2.7.6.1.2.3-1	基礎疾患	16
表 2.7.6.1.2.3-2	顆粒球数別の基礎疾患	16
表 2.7.6.1.2.5-1	MIC 感受性データ	17
表 2.7.6.1.2.5-2	固形がんの FN 患者から分離された原因菌に対する感受性	17
表 2.7.6.1.3.1-1	臨床効果	18
表 2.7.6.1.3.1-2	がん種別の臨床効果	18
表 2.7.6.1.3.2-1	顆粒球数別での臨床効果	19
表 2.7.6.1.3.3.1-1	細菌学的効果	20
表 2.7.6.1.3.3.2-1	原因菌の消長	20
表 2.7.6.1.3.3.3-1	R/S 菌*の臨床効果及び細菌学的効果（TAZ/PIPC 投与群）	21
表 2.7.6.1.8.1-1	試験中又は投与後 30 日間以内に発生した死亡例	22
表 2.7.6.1.8.2-1	有害事象の発現例数，発現件数及び重症度	22
表 2.7.6.1.8.2-2	有害事象一覧（4 例以上）	24
表 2.7.6.1.8.3-1	副作用（発現率 \geq 2%）	25
表 2.7.6.1.8.4-1	重度/生命を脅かすと判定された有害事象	26
表 2.7.6.1.8.5.1-1	臨床検査値の有害事象及び副作用（電解質）	27
表 2.7.6.1.8.5.2-1	臨床検査値の有害事象及び副作用（肝機能）	27
表 2.7.6.1.8.5.3-1	臨床検査値の有害事象及び副作用（腎機能）	28
表 2.7.6.1.8.5.4-1	臨床検査値の有害事象及び副作用（ブドウ糖）	28
表 2.7.6.1.8.5.5-1	臨床検査値の有害事象及び副作用（総蛋白とアルブミン）	28
表 2.7.6.1.8.5.6-1	血液検査結果の数値の投与開始時からの臨床的に重要な変化	29
表 2.7.6.1.8.5.8-1	その他の検査	29
表 2.7.6.1.8.5.9-1	有害事象等のため治療を完了しなかった患者一覧	30
表 2.7.6.2.1-1	D68P533 試験の方法と結果の概略	31
表 2.7.6.2.2.1-1	投与群別の完了状況	32
表 2.7.6.2.2.1-2	部分集団ごとによる評価対象例	33
表 2.7.6.2.2.2-1	全症例における人口統計学的特性	33
表 2.7.6.2.3.1-1	臨床効果（全患者）	34
表 2.7.6.2.3.2-1	細菌学的効果（全患者）	35
表 2.7.6.2.3.3-1	菌の消長（全患者）	35

表 2.7.6.2.3.4-1	MIC 感受性データ	36
表 2.7.6.2.3.5-1	臨床効果 (評価可能患者)	37
表 2.7.6.2.4.1-1	試験中又は治療後に発生した死亡例	39
表 2.7.6.2.4.3-1	有害事象及び副作用一覧	40
表 2.7.6.3.1-1	D68P542 試験の方法及び結果の概略	44
表 2.7.6.3.2.1-1	患者の内訳とエピソード数	46
表 2.7.6.3.2.2-1	全患者と評価可能例の人口統計学的特性 (最初の無作為割り付け時)	46
表 2.7.6.3.2.3-1	基礎疾患 (最初の無作為割り付け時)	47
表 2.7.6.3.2.3-2	基礎疾患 (第 2 回目以降の無作為割り付け時)	47
表 2.7.6.3.3.1.1-1	治療に対する全体的反応	47
表 2.7.6.3.3.1.1-2	固形がんの FN 患者への治療に対する全体的反応	48
表 2.7.6.3.3.1.1-3	2 回目以降のエピソードでの治療に対する全体的反応 (無作為割り付けされて治療を受けた全患者)	48
表 2.7.6.3.3.1.1-4	治療に対する全体的反応 (治療された全エピソード)	49
表 2.7.6.3.3.1.2-1	4 日目及び 7 日目における発熱への反応 (初めて治療した全患者)	49
表 2.7.6.3.3.1.2-2	4 日目及び 7 日目における発熱への反応 (2 回目以降の治療エピソード)	49
表 2.7.6.3.3.1.2-3	4 日目及び 7 日目における発熱への反応 (治療した全エピソード)	50
表 2.7.6.3.3.2.1-1	治療に対する全体的反応	50
表 2.7.6.3.3.2.1-2	2 回目以降のエピソードでの治療に対する全体的反応 (無作為割り付けされて評価可能であった全患者)	51
表 2.7.6.3.3.2.1-3	治療に対する全体的反応 (無作為割り付けされて評価可能であった全エピソード)	51
表 2.7.6.3.3.3.1-1	4 日目及び 7 日目における臨床効果 (評価可能例—初めて治療したエピソード)	52
表 2.7.6.3.3.3.2-1	治療に対する全体的反応 (評価可能例—初めて治療したエピソード)	52
表 2.7.6.3.3.3.2-2	2 回目以降のエピソードに対する治療による全体的反応 (評価可能例)	52
表 2.7.6.3.3.3.2-3	治療に対する全体的反応 (評価可能な全エピソード)	53
表 2.7.6.3.3.4.1-1	TAZ/PIPC の感受性 (初回の無作為割り付け: first baseline)	55
表 2.7.6.3.3.4.1-2	TAZ/PIPC の感受性 (初回の無作為割り付け: second baseline)	55
表 2.7.6.3.3.4.1-3	TAZ/PIPC の感受性 (2 回目移行の無作為割り付け: first baseline)	55
表 2.7.6.3.3.4.1-4	TAZ/PIPC の感受性 (2 回目移行の無作為割り付け: second baseline)	56
表 2.7.6.3.3.4.1-5	CAZ の感受性 (初回の無作為割り付け: first baseline)	56
表 2.7.6.3.3.4.1-6	CAZ の感受性 (初回の無作為割り付け: second baseline)	56
表 2.7.6.3.3.4.1-7	CAZ の感受性 (2 回目移行の無作為割り付け: first baseline)	57
表 2.7.6.3.3.4.1-8	CAZ の感受性 (2 回目移行の無作為割り付け: second baseline)	57
表 2.7.6.3.3.4.1-9	重複菌感染 (初回の無作為割り付け: first baseline)	57
表 2.7.6.3.3.4.1-10	重複菌感染 (2 回目移行の無作為割り付け: first baseline)	57
表 2.7.6.3.3.4.1-11	固形がんの FN 患者から分離された原因菌に対する感受性	58
表 2.7.6.3.4.3-1	有害事象 (最初の無作為割り付け時)	59

表 2.7.6.3.4.3-2	有害事象（2回目以降の無作為割り付け時）	59
表 2.7.6.3.4.4-1	副作用（最初の無作為割り付け時）	59
表 2.7.6.3.4.4-2	副作用発現一覧（2回目以降の無作為割り付け時）	60
表 2.7.6.4.1-1	海外臨床試験の方法と結果の概略	62
表 2.7.6.4.2-1	患者の特性	63
表 2.7.6.4.3-1	臨床効果	65
表 2.7.6.4.3-2	臨床効果	66
表 2.7.6.4.3-3	治療奏効を予測する共変量のロジスティック回帰分析	66
表 2.7.6.4.4-1	有害事象一覧	69
表 2.7.6.5.1-1	海外臨床試験の方法と結果の概略	70
表 2.7.6.5.2-1	患者の特性	71
表 2.7.6.5.3.1-1	発熱エピソードと治療への効果	71
表 2.7.6.5.3.1-2	無効であった治療の理由	72
表 2.7.6.5.3.3-1	細菌学的効果	73
表 2.7.6.5.5-1	Intent-to-treat 解析	74
表 2.7.6.6.1-1	海外臨床試験の方法と結果の概略	75
表 2.7.6.6.2-1	発熱エピソードの特性	76
表 2.7.6.6.2-2	FN エピソード	76
表 2.7.6.6.3-1	治療効果	77
表 2.7.6.6.5-1	コスト分析（ドル）	77
表 2.7.6.7.1-1	海外臨床試験の方法と結果の概略	78
表 2.7.6.7.2-1	FN エピソードの特性	79
表 2.7.6.7.2-2	微生物学的検査によって確認された感染と臨床的に疑われた感染を伴う FN エピソードの特性	79
表 2.7.6.7.3-1	各試験群の治療効果と臨床転帰	80
表 2.7.6.8.1-1	臨床第 III 相試験（試験番号：10038080）の方法と結果の概略	81
表 2.7.6.8.2-1	中止・脱落症例の投与期間の頻度分布	86
表 2.7.6.8.3-1	患者背景	89
表 2.7.6.8.3-2	投与開始前のその他の基準値の特性	92
表 2.7.6.8.4-1	治験薬投与状況	95
表 2.7.6.8.5.1-1	投与 4 日目の解熱効果（成人）：PPS	95
表 2.7.6.8.5.1-2	投与 4 日目の解熱効果（成人）：FAS	95
表 2.7.6.8.5.1.1-1	投与 4 日目の解熱効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS	96
表 2.7.6.8.5.1.2-1	原因菌別の投与 4 日目の解熱効果（成人）：PPS	96
表 2.7.6.8.5.1.2-2	他剤無効例に対する投与 4 日目の解熱効果（成人）：PPS	97
表 2.7.6.8.5.2.1-1	投与 7 日目の解熱効果（成人）：PPS	97
表 2.7.6.8.5.2.1.1-1	投与 7 日目の解熱効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS	98
表 2.7.6.8.5.2.1.1-2	原因菌別の投与 7 日目の解熱効果（成人）：PPS	98
表 2.7.6.8.5.2.2-1	投与終了/中止時の解熱効果（成人）：PPS	99
表 2.7.6.8.5.2.2.1-1	投与終了/中止時の解熱効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS	99
表 2.7.6.8.5.2.2.1-2	原因菌別の投与終了/中止時の解熱効果（成人）：PPS	100
表 2.7.6.8.5.2.3-1	投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果（成人）：PPS	100
表 2.7.6.8.5.2.3.1-1	投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果（成人，評価時点の好中球数別）：PPS	101
表 2.7.6.8.5.2.3.1-2	原因菌別臨床効果（成人）：PPS	102
表 2.7.6.8.5.2.4.1-1	原因菌の YP-18 に対する MIC 頻度分布（成人）：PPS	103

表 2.7.6.8.5.2.4.2-1 細菌学的効果（有効率及び菌消失率）（成人）：PPS（細菌学的効果評価対象例）	103
表 2.7.6.8.5.2.5-1 解熱効果発現までの日数（成人）：PPS，解熱効果有効例対象	104
表 2.7.6.8.5.2.6-1 PS の推移（成人）：PPS	105
表 2.7.6.8.6.1-1 投与 4 日目の解熱効果（小児）：PPS	106
表 2.7.6.8.6.1-2 投与 4 日目の解熱効果（小児）：FAS	106
表 2.7.6.8.6.1.1-1 投与 4 日目の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS	107
表 2.7.6.8.6.2.1-1 投与 7 日目の解熱効果（小児）：PPS	107
表 2.7.6.8.6.2.1-2 投与 7 日目の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS	108
表 2.7.6.8.6.2.2-1 投与終了/中止時の解熱効果（小児）：PPS	108
表 2.7.6.8.6.2.2-2 投与終了/中止時の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS	108
表 2.7.6.8.6.2.3-1 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果（小児）：PPS	109
表 2.7.6.8.6.2.3-2 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS	109
表 2.7.6.8.6.2.5-1 解熱効果発現までの日数（小児）：PPS，解熱効果有効例対象	110
表 2.7.6.8.6.2.6-1 PS の推移（小児）：PPS	110
表 2.7.6.8.6.3-1 患者背景別の投与 4 日目の解熱効果（成人）：PPS	112
表 2.7.6.8.6.3-2 G-CSF 又は M-CSF 併用時における好中球数減少期間と解熱効果	115
表 2.7.6.8.6.3-3 G-CSF 又は M-CSF 併用有無別の解熱効果（成人）	115
表 2.7.6.8.6.3-4 固形がんの FN 患者に対する解熱及び臨床効果	116
表 2.7.6.8.6.3-5 各評価時期における最高体温及び好中球数頻度集計（成人）	116
表 2.7.6.8.6.3-6 各評価時期における最高体温及び好中球数頻度集計（小児）	117
表 2.7.6.8.6.3-7 患者背景別最高体温の経時推移（成人）	118
表 2.7.6.8.6.3-7 患者背景別最高体温の経時推移（成人）（続き）	121
表 2.7.6.8.6.3.2-1 小児発熱性好中球減少症患者に YP-18 を点滴静注した際のタゾバクタム及びピペラシリンの血漿中濃度	131
表 2.7.6.8.6.3.2.1-1 小児発熱性好中球減少症患者に YP-18 を点滴静注した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ	133
表 2.7.6.8.6.3.2.1-2 小児発熱性好中球減少症患者に YP-18 を点滴静注した際のピペラシリンの薬物動態パラメータ	133
表 2.7.6.8.6.3.2.1-3 発熱性好中球減少症及び細菌感染症の小児患者における薬物動態パラメータ	134
表 2.7.6.8.7.1.1-1 有害事象の簡潔な要約（成人）：治験薬投与例（安全性評価採用例）	141
表 2.7.6.8.7.1.2-1 すべての有害事象（成人）：治験薬投与例（安全性評価採用例）	142
表 2.7.6.8.7.1.2-2 副作用（成人）：治験薬投与例（安全性評価採用例）	145
表 2.7.6.8.7.1.3.1-1 最高発現グレード別有害事象（全体で 2 例以上に発現した有害事象）（成人）：治験薬投与例（安全性評価採用例）	146
表 2.7.6.8.7.1.3.1-2 最高発現グレード別有害事象（全体で 2 例以上に発現した有害事象）（成人）：治験薬投与例（安全性評価採用例）（続き）	147
表 2.7.6.8.7.1.3.5-1 患者背景別有害事象・副作用発現割合（成人）：治験薬投与例（安全性評価採用例）	149
表 2.7.6.8.7.1.3.5-2 併用薬の種類別有害事象発現率及び副作用発現率（成人，10 例以上に併用された薬剤）	151

表 2.7.6.8.7.1.4.1.2-1	その他の重篤な有害事象の要約 (成人)	153
表 2.7.6.8.7.1.4.1.4-1	治験薬の中止を要した有害事象の要約 (成人)	154
表 2.7.6.8.7.1.4.1.5-1	下痢の要約 (成人)	155
表 2.7.6.8.8.1.1-1	有害事象の簡潔な要約 (小児): 治験薬投与例 (安全性評価採用例)	163
表 2.7.6.8.8.1.2-1	有害事象 (小児): 治験薬投与例 (安全性評価採用例)	164
表 2.7.6.8.8.1.2-2	副作用 (小児): 治験薬投与例 (安全性評価採用例)	164
表 2.7.6.8.8.1.3.1-1	最高発現グレード別有害事象 (小児): 治験薬投与例 (安全性評価採用例)	165
表 2.7.6.8.8.1.4.1.4-1	治験薬の中止を要した有害事象の要約 (小児)	167
表 2.7.6.8.8.1.4.1.5-1	下痢の要約 (小児)	167
表 2.7.6.9.1-1	D68P523 試験の方法と結果の概略	173
表 2.7.6.9.2.1-1	完了状況並びに部分集団ごとによる評価対象例	175
表 2.7.6.9.2.2-1	人口統計学的特性	175
表 2.7.6.9.2.4-1	感受性データ	176
表 2.7.6.9.2.4-2	固形がんの FN 患者から分離された原因菌に対する感受性	176
表 2.7.6.9.3.1-1	臨床効果 (全患者)	177
表 2.7.6.9.3.1-2	固形がんの FN 患者に対する臨床効果 (全患者)	177
表 2.7.6.9.3.2-1	臨床効果 (評価可能患者)	177
表 2.7.6.9.4.1-1	細菌学的効果 (全患者)	178
表 2.7.6.9.4.2-1	原因菌の消長 (全患者)	178
表 2.7.6.9.4.3-1	細菌学的効果 (評価可能患者)	179
表 2.7.6.9.4.4-1	原因菌の消長 (評価可能患者)	179
表 2.7.6.9.10.1-1	死亡例一覧	180
表 2.7.6.9.10.3-1	有害事象一覧	181

略号一覧表

略号	内容
Al-P	Alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMK	Amikacin : アミカシン
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity : 無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen : 血中尿素窒素
CAZ	Ceftazidime : セフトジジム
CFPM	Cefepime : セフェピム
CL _T	Total body clearance : 全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration : 最高血漿中薬物濃度
CRP	C-reactive protein : C 反応性蛋白
CT	Computed tomography : コンピュータ断層撮影
EB	Epstein-Barr
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
FN	Febrile neutropenia : 発熱性好中球減少症
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor : 顆粒球コロニー刺激因子
γ-GTP	γ-Glutamyltransferase : γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HR	Hazard ratio : ハザード比
IPM/CS	Imipenem / Cilastatin : イミペネム/シラスタチン
LDH	Lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
M-CSF	Macrophage- colony stimulating factor : マクロファージコロニー刺激因子
MDS	Myelodysplastic syndrome : 骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities terminology : ICH 国際医薬用語集
MEPM	Meropenem : メロペネム
MIC	Minimal inhibitory concentration : 最小発育阻止濃度
OR	Odds ratio : オッズ比
PaO ₂	動脈血酸素分圧
PIPC	Piperacillin : ピペラシリン
PK	Pharmacokinetics : 薬物動態
PPS	Per protocol set : 治験実施計画書に適合した解析対象集団
PS	Performance status : 全身状態
PT	Preferred terms : 基本語
SOC	System organ class : 器官別大分類
SpO ₂	経皮的動脈血酸素飽和度
ST	Sulfamethoxazole/trimethoprim

略号一覧表（続き）

略号	内容
t _{1/2}	Apparent elimination half-life : みかけの消失半減期
TAZ	Tazobactam : タゾパクタム
TOB	Tobramycin : トブラマイシン
Vd	Distribution volume : 分布容積
YP-18	Tazobactam : piperacillin= 1 : 8 (1 : 8 製剤)

本文中に記述された本剤及び他の抗菌薬の用量及び濃度は、すべて力価表示である。

細菌・真菌名等の略号

略号	内容
<i>B. cereus</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i> : クロストリジウム・ディフィシル
CNS	Coagulase-negative staphylococci : コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
<i>Corynebacterium</i> sp.	<i>Corynebacterium</i> species
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i> : 大腸菌
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> : 腸球菌
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> : インフルエンザ菌
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> : 肺炎桿菌
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 緑膿菌
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> : 黄色ブドウ球菌
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> : 表皮ブドウ球菌
<i>S. mitis</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> : 肺炎球菌
<i>S. viridans</i>	<i>Streptococcus viridans</i>

2.7.6 個々の試験のまとめ

本申請パッケージに含まれる臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 及び表 2.7.6-2 に示した。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 (国内)

試験の種類	CTD 番号 (試験番号)	試験 デザイン	被験薬 投与方法・経路 (本剤の用量)	患者数	診断名	投与 期間	評価時期 及び 評価項目	資料の 取り扱い
臨床 第Ⅲ相 試験	5.3.5.2.1 (10038080)	オープン ラベル多 施設共同 試験	成人では 4.5 g を, 小児では 90 mg/kg を 1 日 4 回投与 (30 分以 上で点滴静注)	成人: 118 例 (FAS 109 例, PPS 94 例, 安全性 解析対象集団 117 例) 小児: 12 例 (FAS 10 例, PPS 8 例, 安全性 解析対象集団 12 例)	発熱性 好中球 減少症	7 日間 (最 長 14 日 間)	4 日目 (投与 72 時間後) の 解熱効果. 7 日目及び投 与終了時 (又 は中止時) の 解熱効果・臨 床効果など	評価資料

表 2.7.6-2 臨床試験一覧表 (外国)

試験の種類	CTD 番号 (試験番号)	試験 デザイン	被験薬 投与方法・経路 (本剤の用量)	患者数	診断名	投与 期間	評価時期 及び 評価項目	資料の 取り扱い
臨床 第Ⅲ相 試験	5.3.5.1.1 (D68P19)	無作為化 オープン ラベル多 施設共同 比較試験	3.375 g を 1 日 6 回 + tobramycin 5 mg/kg/day	計 205 例 (成人) TAZ/PIPC 群 104 例 IPM/CS 群 101 例	発熱性 好中球 減少症	7 日間	治療終了/中 止時 (終了 時), 治療終了 24~72 時間 後 (早期追跡 調査) 及び治 療終了 7~14 日後 (後期追 跡調査) の臨 床効果など	参考資料
臨床 第Ⅲ相 試験	5.3.5.1.2 (D68P533)	無作為化 オープン ラベル多 施設共同 比較試験	4.5g を 1 日 4 回 + amikacin 7.5 mg/kg BID	計 99 例 (成人) TAZ/PIPC 群 48 例 CAZ 群 51 例	発熱性 好中球 減少症	9 日間	治療終了/中 止時 (終了 時), 治療終了 24~72 時間 後 (早期追跡 調査) 及び治 療終了 7~14 日後 (後期追 跡調査) の臨 床効果など	参考資料
臨床 第Ⅲ相 試験	5.3.5.1.3 (D68P542)	無作為化 オープン ラベル多 施設共同 比較試験	90 mg/kg を 1 日 4 回 + amikacin 20 mg/kg/day	計 146 例 223 エピソード (小児) TAZ/PIPC 群 76 例 CAZ 群 70 例	発熱性 好中球 減少症	7 日間	治療開始 72 ~96 時間後 (4 日目), 治 療終了時 (7 日目) の臨床 効果など	参考資料
臨床 試験	5.3.5.1.4 (論文)	無作為化 オープン ラベル多 施設共同 比較試験	4.5 g を 1 日 4 回	計 528 例 (成人) TAZ/PIPC 群 265 例 CFPM 群 263 例	発熱性 好中球 減少症	21 日間	治療開始 72 時間後, 治療 終了時, 治療 後 7 日以上経 過した時点 (治療効果評 価時) の臨床 効果など	参考資料
臨床 試験	5.3.5.1.5 (論文)	無作為化 プラセボ 対象二重 盲検多施 設共同比 較試験	4.5 g を 1 日 3 回 + with/without amikacin 7.5 mg/kg BID	計 733 例 (成人) 単剤療法 364 例 併用療法 369 例	発熱性 好中球 減少症	不明	治療終了時の 臨床効果など	参考資料

表 2.7.6-2 臨床試験一覧表（外国）（続き）

試験の種類	CTD 番号 (試験番号)	試験 デザイン	被験薬 投与方法・経路 (本剤の用量)	患者数	診断名	投与 期間	評価時期 及び 評価項目	資料の 取り扱い
臨床 試験	5.3.5.1.6 (論文)	無作為化 比較試験	90 mg/kg を 1 日 4 回	計 27 例 50 エピソード (小児) TAZ/PIPC 群 25 エピソ ード CFPM 群 25 エピソード	発熱性 好中球 減少症	不明	96 時間後の 臨床効果など	参考資料
臨床 試験	5.3.5.1.7 (論文)	無作為化 オープン ラベル多 施設共同 比較試験	90 mg/kg を 1 日 4 回	計 70 例 127 エピソード (小児) TAZ/PIPC 群 65 エピソ ード CFPM 群 62 エピソード	発熱性 好中球 減少症	不明	治療終了時の 臨床効果など	参考資料
臨床 第 III 相 試験	5.3.5.2.2 (D68P523)	オープン ラベル多 施設共同 非比較試 験	4.5 g を 1 日 4 回 + amikacin or tobramycin or gentamicin	114 例 (成人)	発熱性 好中球 減少症	7 日間	治療終了/中 止時 (終了 時), 治療終了 24~72 時間 後 (早期追跡 調査) 及び治 療終了 7~14 日後 (後期追 跡調査) の臨 床効果など	参考資料

2.7.6.1 発熱性好中球減少症患者におけるイミペネム/シラスタチン+トブラマイシンの比較試験（試験番号：D68P19）

2.7.6.1.1 試験の要約

D68P19 試験の方法と結果の概略を表 2.7.6.1.1-1 に示した。

表 2.7.6.1.1-1 D68P19 試験の方法と結果の概略

項目	内 容
標 題	発熱性好中球減少症（FN）の入院患者におけるイミペネム/シラスタチン（IPM/CS）+トブラマイシン（TOB）と比較したタゾバクタム/ピペラシリン（TAZ/PIPC）+トブラマイシン（TOB）の安全性、忍容性及び有効性に関する無作為化オープンラベル比較多施設共同試験
治験責任医師	ほか8名
治験施設 （実施国）	ほか8施設 （アメリカ及びカナダ）
治験期間	19 年 月～19 年 月
目 的	A. FN 患者に対する TAZ/PIPC+TOB の安全性、忍容性及び有効性を評価し、IPM/CS+TOB と比較する。 B. FN 患者の各種原因菌に対する TAZ/PIPC の感受性データを入手する。
方 法	無作為化、非盲検、比較対象、多施設共同試験
患者数	205 例 （TAZ/PIPC 投与群 104 例、IPM/CS 投与群 101 例）
選 択 基 準	1) 好中球減少症（少なくとも5日間持続すると予測され、顆粒球数が < 1000 / μ L） 2) 体温が > 38°C 3) 原因菌が治験薬に感受性であるか、又は予測されること 4) 16 歳以上の入院患者
除 外 基 準	1) ペニシリン系、セファロsporin系、その他の β -ラクタム系抗菌薬、 β -ラクタマーゼ阻害薬、TOB 又はアミノグリコシド系薬剤もしくは IPM/CS に対して過敏症の患者 2) 原因菌が治験薬に対して耐性であることが判明した場合 3) 敗血症性ショックの患者 4) 呼吸終末陽圧換気療法 (> 5 cm H ₂ O) を受けている患者 5) 吸気酸素濃度 (FiO ₂) が > 60% 6) プロベネシドの投与を受けている患者 7) 試験開始前 72 時間以内に抗菌薬の投与歴がある患者（ただし、その薬剤の耐性菌が認められた場合及び臨床効果が無効であった場合を除く） 8) 腎機能障害（クレアチンクリアランス (CCr) < 40 mL/分又は血清クレアチニン値 > 2.5 mg/dL) の患者 9) 血液透析、腹膜透析、血漿交換又は血液灌流を受けている患者 10) 血清トランスアミンナーゼ値、アルカリホスファターゼ (Al-P) 値又はビリルビン値が正常上限の ≥ 3 倍である患者 11) 授乳中又は妊娠中の患者 12) 嚢胞性線維症、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 血清陽性、中枢神経系障害、又は活動性結核の患者 13) 7 日間以内に退院の可能性がある患者 14) 過去 1 ヶ月間以内に他の治験薬の投与を受けていた患者 15) 評価不能か、治療コース及び追跡調査不能になることが予測される患者
治験薬の用量 及び投与方法	TAZ/PIPC 3.375 g を 4 時間ごとに点滴静注（30 分点滴）。 TOB は、最大 1 日量 5.0 mg/kg/日を患者の腎機能に応じて投与する。 血清クレアチニン値が ≤ 1.0 mg/dL 又は CCr が > 100 mL/分の患者には 5.0 mg/kg/日を投与。 CCr が 40 mL/分/1.73 m ² を超えるが 100 mL/分/1.73 m ² 未満の患者には、添付文書記載の用量減量計算表から求め、必要量を投与。治療開始 72 時間以内に同剤の血清中ピーク濃度（4～10 μ g/mL）と血清中トラフ濃度（0.5～2.0 μ g/mL）に調整する必要がある。
対照薬の用量 及び投与方法	IPM/CS 500 mg/日を 6 時間ごとに点滴静注（30 分点滴）。 CCr が 40～70 mL/分/1.73 m ² の場合、500 mg を 8 時間ごとに点滴静注する。 TOB の投与方法は上記参照。
治 療 期 間	7 日間。十分な臨床効果を示した患者は、7 日間と臨床徴候と症状の消失後少なくとも 48 時間、かつ患者の顆粒球数が少なくとも 24 時間にわたり > 500 / μ L となるまで治療を受けることが推奨された。
評 価 時 期	治療終了/中止時（終了時）、治療終了 24～72 時間後（早期追跡調査）、治療終了 7～14 日後（後期追跡調査）
有 効 性 の 評 価	(1) 治癒；全治療コースを完遂し、評価時点において完全な回復がみられる（症状や感染所見

項目	内 容
方法	<p>が認められない).</p> <p>(2) 改善; 少なくとも3つの臨床評価項目 (体温と2つの感染部位での特有な項目) が投与前と比較して改善し, いかなる項目の経過においても臨床的に重要な悪化がみられない.</p> <p>(3) 再燃; 少なくとも3つの臨床評価項目の改善を示した後, 治療中又は追跡調査期間中にこれらの項目うち1つ以上が臨床的に重要な悪化がみられる.</p> <p>(4) 無効; 下記基準によって定義され, 抗菌薬の変更又は追加を要する.</p> <p>(a) 血液培養において投与開始時での原因菌が存続するか, 他に明らかな原因がなく治療中3日間以上にわたって悪寒が持続する.</p> <p>(b) 治療開始後3日間以上, 上記のパラメータのうち少なくとも3つ改善がみられない.</p> <p>(c) 投与前と比較して上記パラメータのうち3つ以上に改善がみられるが, 他のパラメータのいずれかに臨床的に問題となる悪化が認められる.</p> <p>(d) 他の抗菌薬療法の追加を要する新規感染が発現する.</p>
細菌学的効果の判定方法	<p>(1) 消失; 開始時の原因菌がすべて消失し, 新たな原因菌が認められない.</p> <p>(2) 推定消失; 臨床効果の改善により培養用検体を入手できない.</p> <p>(3) 重複感染; 開始時の原因菌がすべて消失しているが, 新たな原因菌が1株以上認められる.</p> <p>(4) 存続; 開始時の感染部位からの原因菌が1株以上認められる.</p> <p>(5) 推定存続; 転帰不良の患者において, 培養検体を入手できない.</p>
安全性の評価方法	<p>有害事象発現日, 重症度, 治験薬との因果関係, 消失日 (又は持続時間), 処置及び転帰を記録する. 有害事象ごとに治験薬との因果関係 (関係あり, 多分関係あり, 可能性あり, 多分関係なし又は関係なし) を評価する. 臨床検査値異常がみられれば, 薬剤との因果関係を評価する. 因果関係が関係あり, 多分関係あり又は可能性ありと判定された場合には副作用として集計する. なお, 有害事象の重症度評価は, 下痢の重症度基準及び米国東海岸癌臨床試験グループの ECOG Common Toxicity Criteria (1988年6月) を参考にして判定する.</p>
有効性の試験成績	<p>有効性評価対象患者の治癒/改善率は, TAZ/PIPC 投与群と IPM/CS 投与群でそれぞれ終了時に 37.3% (19/51 例) と 41.4% (24/58 例), 早期追跡調査時に 38.0% (19/50 例) と 46.6% (27/58 例), 後期追跡調査時に 93.3% (14/15 例) と 85.7% (18/21 例) であった.</p> <p>細菌学的効果評価対象患者の消失率は, TAZ/PIPC 投与群と IPM/CS 投与群でそれぞれ終了時に 14.3% (2/14 例) と 19.0% (4/21 例), 早期追跡調査時に 7.7% (1/13 例) と 15.0% (3/20 例), 後期追跡調査時に 2/3 例と 3/3 例であった. 最も高頻度に分離された菌株は, coagulase-negative staphylococci(CNS)と <i>E. coli</i> であった. 早期追跡調査時において, CNS が消失した患者数は TAZ/PIPC 投与群 1/3 例と IPM/CS 投与群 0/2 例であった. <i>E. coli</i> が消失した患者数は, TAZ/PIPC 投与群 0/3 例と IPM/CS 投与群 0/5 例であった. PIPC 耐性, TAZ/PIPC 感受性, β-ラクタマーゼ産生菌 (R/S) を検出した評価可症例は, TAZ/PIPC 投与群 6名から <i>S. aureus</i>, CNS 及び <i>E. coli</i> が分離された. 終了時においては消失が 1/5 例と推定存続が 4/5 例, 早期追跡調査時においては推定存続が 3/4 例と重複感染が 1/4 例, 後期追跡調査時においては消失と推定存続が各 1 例であった.</p>
安全性の試験成績	<p>TAZ/PIPC 投与群 104 例中 13 例 (12.5%) と IPM/CS 投与群 101 例中 3 例 (3.0%) が試験中又は投与後 30 日間以内に死亡した (これらの死亡患者のうち TAZ/PIPC 投与群 1 例と IPM/CS 投与群 1 例は治験薬との因果関係を多分関係なしと評価. 他の患者は関係なしと評価した). 死亡した TAZ/PIPC 投与群 13 例は男性 8 例と女性 5 例であり, 年齢は 24~79 歳であった. 2 例は白血病, 2 例は肺がん, 1 例は敗血症と心不全, 2 例はリンパ腫, 1 例は敗血症, 1 例は敗血症, ホジキン病及び成人呼吸促迫症候群 (ARDS), 1 例は頭蓋内出血のため死亡し, 3 例は原因不明であった. 死亡した IPM/CS 投与群 3 例はすべて女性であり, 年齢は 49~63 歳であった. 1 例は肺炎, 1 例は骨髄抑制, 1 例は血小板減少症によって誘発された脳出血のため死亡した. TAZ/PIPC 投与群 104 例中 6 例 (5.8%) と IPM/CS 投与群 101 例中 16 例 (15.8%) は, 有害事象又は臨床検査異常のため試験を完了しなかった.</p> <p>TAZ/PIPC 投与群では, 2 例の患者がそれぞれクレアチニン増加とビリルビン増加のため治療を完了せず, 治験薬との因果関係を可能性ありと評価した. 他の 3 例の患者は, それぞれ下痢, 低血圧と錯乱及びクレアチニン増加のため治療を完了せず, 治験薬との因果関係を関係なしと評価した. 残り 1 例の患者は AI-P 上昇を認めたが, 治験薬との因果関係を関係なしと評価した.</p> <p>IPM/CS 投与群では, 有害事象のため治療を完了しなかった患者 16 例のうち, 5 例 (発疹 4 例, クレアチニン増加 1 例) は薬剤との因果関係を多分関係ありと評価した. また, 可能性ありと評価した患者は 5 例 (発疹 2 例, 大腸炎 1 例, 悪心 1 例及び発熱 1 例) であり, 残りの 6 例 (下痢 2 例, ビルルビン増加 2 例, 肝酵素増加 1 例及び AI-P 異常 1 例) の患者については関係なしと評価した.</p>
結論	<p>本試験の成績より, TAZ/PIPC は FN 患者の治療において IPM/CS と同程度に有効かつ安全な薬剤である.</p>

2.7.6.1.2 症例の内訳と人口統計学的特性

2.7.6.1.2.1 症例の内訳

試験に組み入れられた患者は 205 例（TAZ/PIPC 投与群 104 例，IPM/CS 投与群 101 例）であった。

TAZ/PIPC 投与群 104 例中 32 例（30.8%）と IPM/CS 投与群 101 例中 32 例（31.7%）が治験薬投与を完了した。TAZ/PIPC 投与群 104 例中 72 例（69.2%）と IPM/CS 投与群 101 例中 69 例（68.3%）は全コースの治療を完了しなかった。未完了であった最も多い理由は、効果が無効，新規感染症の発症及び原因菌不明例であった（表 2.7.6.1.2.1-1）。

表 2.7.6.1.2.1-1 投与群別の完了状況

投与群	TAZ/PIPC			IPM/CS		
	評価可能	評価不能	計	評価可能	評価不能	計
割付例数	51(100)	53(100)	104(100)	58(100)	43(100)	101(100)
完了	18(35.3)	14(26.4)	32(30.8)	25(43.1)	7(16.3)	32(31.7)
未完了	33(64.7)	39(73.6)	72(69.2)	33(56.9)	36(83.7)	69(68.3)

():%

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 9.3

評価対象例は、臨床評価が TAZ/PIPC 投与群 51 例（49.0%）と IPM/CS 投与群 58 例（57.4%），細菌学的評価が TAZ/PIPC 投与群 14 例（13.5%）と IPM/CS 投与群 21 例（20.8%）であった（表 2.7.6.1.2.1-2）。

臨床評価不能例の主な理由は、治療法が不十分 [TAZ/PIPC 投与群 29 例（54.7%）と IPM/CS 投与群 20 例（46.5%）]，臨床徴候及び症状が不十分 [TAZ/PIPC 投与群 5 例（9.4%）と IPM/CS 投与群 4 例（9.3%）]，その他 [TAZ/PIPC 投与群 8 例（15.1%）と IPM/CS 投与群 9 例（20.9%）]。その他は、主に治験薬投与開始 2 日間に抗菌薬との併用のため評価不能とされた。治験薬投与 3 日目又はその後のいずれかの治験薬投与中に抗菌薬を併用した場合は、評価不能とはされず、無効と評価された。

表 2.7.6.1.2.1-2 部分集団ごとによる評価対象例（終了時）

投与群		TAZ/PIPC	IPM/CS	合計
全症例数		104(50.7)	101(49.3)	205(100)
臨床評価	評価可能	51(49.0)	58(57.4)	109(53.2)
	評価不能	53(51.0)	43(42.6)	96(46.8)
細菌学的評価	評価可能	14(13.5)	21(20.8)	35(17.1)
	評価不能	90(86.5)	80(79.2)	170(82.9)

():%

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 9.5 と表 10.2.11 を合体

2.7.6.1.2.2 人口統計学的特性

各投与群別における人口統計学的特性を表 2.7.6.1.2.2-1 に示した。

投与群間で性別，人種，年齢，身長又は体重の分布に統計学的有意差は認められなかった。同様に、評価可能な患者の部分集団について、性別，人種，年齢，身長又は体重に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6.1.2.2-1 全症例における人口統計学的特性

		TAZ/PIPC			IPM/CS		
		評価可能	評価不能	計	評価可能	評価不能	計
総症例数(%)		51(100)	53(100)	104(100)	58(100)	43(100)	101(100)
性別	男性(%)	28(54.9)	29(54.7)	57(54.8)	36(82.1)	24(55.8)	60(59.4)
	女性(%)	23(45.1)	24(45.3)	47(45.2)	22(37.9)	19(44.2)	41(40.6)
人種	白人(%)	43(84.3)	50(94.3)	93(89.4)	50(86.2)	40(93.0)	90(89.1)
	黒人(%)	4(7.8)	3(5.7)	7(6.7)	5(8.6)	3(7.0)	8(7.9)
	東洋人(%)	0	0	0	2(3.4)	0	2(2.0)
	その他	4(7.8)	0	4(3.8)	1(1.7)	0	1(1.0)
年齢(歳) 平均値 (範囲)		45.7 (17~79)	50.3 (18~79)	48.0 (17~79)	44.7 (18~76)	45.3 (19~75)	45.0 (18~76)
体重(kg) 平均値 (範囲)		70.3 (43~101)	71.6 (39~120)	71.0 (39~120)	73.3 (45~112)	71.0 (36~102)	72.3 (36~112)
身長(cm) 平均値 (範囲)		167.7 (121~191)	169.6 (140~191)	168.6 (121~191)	172.1 (121~191)	169.1 (130~188)	170.9 (121~191)

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 9.6 と表 9.7 を合体

2.7.6.1.2.3 基礎疾患

FN を発症した患者の基礎疾患を表 2.7.6.1.2.3-1 に示した。また、投与開始時における顆粒球数別の一覧を表 2.7.6.1.2.3-2 に示した。主な基礎疾患は血液系悪性腫瘍であり、TAZ/PIPC 投与群 40 例 (78.4%) と IPM/CS 投与群 41 例 (70.7%) であった。

表 2.7.6.1.2.3-1 基礎疾患

基礎疾患	TAZ/PIPC			IPM/CS		
	評価可能	評価不能	計	評価可能	評価不能	計
血液系悪性腫瘍	40(78.4)	29(54.7)	69(66.3)	41(70.7)	29(67.4)	70(69.3)
固形がん	8(15.7)	17(32.1)	25(24.0)	12(20.7)	10(23.3)	22(21.8)
骨髄移植	3(5.9)	7(13.2)	10(9.6)	5(8.6)	4(9.3)	9(8.9)
合計	51(100)	53(100)	104(100)	58(100)	43(100)	101(100)

():%

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 9.9

表 2.7.6.1.2.3-2 顆粒球数別の基礎疾患

基礎疾患	顆粒球数*	TAZ/PIPC			IPM/CS		
		評価可能	評価不能	計	評価可能	評価不能	計
血液系悪性腫瘍	<100	11(42.3)	14(58.3)	25(50.0)	15(51.7)	16(64.0)	31(57.4)
	100~<500	9(34.6)	6(25.0)	15(30.0)	9(31.0)	5(20.0)	14(25.9)
	500~1000	6(23.1)	3(12.5)	9(18.0)	5(17.2)	3(12.0)	8(14.8)
	>1000	0	1(4.2)	1(2.0)	0	1(4.0)	1(1.9)
	計	26(100)	24(100)	50(100)	29(100)	25(100)	54(100)
固形がん	<100	0	6(42.9)	6(33.3)	3(37.5)	3(50.0)	6(42.9)
	100~<500	4	6(42.9)	10(55.6)	2(25.0)	3(50.0)	5(35.7)
	500~1000	0	1(7.1)	1(5.6)	3(37.5)	0	3(21.4)
	>1000	0	1(7.1)	1(5.6)	0	0	0
	計	4	14(100)	18(100)	8(100)	6(100)	14(100)
骨髄移植	<100	1	1	2	1	0	1(16.7)
	100~<500	1	1	2	3	0	3(50.0)
	500~1000	0	1	1	0	1	1(16.7)
	>1000	0	0	0	0	1	1(16.7)
	計	2	3	5	4	2	6(100)

():%, * : 投与開始時における白血球数が 1000 未満で白血球分画が未実施の患者を除く

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 9.10

2.7.6.1.2.4 投与開始時に分離された原因菌株数（治療を受けた全患者）

投与開始時において、TAZ/PIPC 投与群は 37 例（35.6%）に 1 株以上の原因菌が検出された（23 例は 1 株，12 例は 2 株，2 例は 3 株）。IPM/CS 投与群は 34 例（33.7%）に 1 株以上の原因菌が検出され（25 例は 1 株，8 例は 2 株，1 例は 3 株）。

2.7.6.1.2.5 感受性データ（治療を受けた全患者）

TAZ/PIPC 投与群では，最小発育阻止濃度（MIC）感受性試験を実施した分離菌 48 株のうち 22 株が PIPC 耐性，4 株が TAZ/PIPC 耐性，2 株が IPM/CS 耐性であることが判明した。また，IPM/CS 投与群では，MIC 感受性試験を実施した分離菌 43 株のうち 10 株が PIPC 耐性，1 株が TAZ/PIPC 耐性であったが，IPM/CS 耐性の菌株はなかった（表 2.7.6.1.2.5-1）。

表 2.7.6.1.2.5-1 MIC 感受性データ

	TAZ/PIPC 投与群												IPM/CS 投与群											
	PIPC				TAZ/PIPC				IPM/CS				PIPC				TAZ/PIPC				IPM/CS			
	S	R	ND	計	S	R	ND	計	S	R	ND	計	S	R	ND	計	S	R	ND	計	S	R	ND	計
<i>S. aureus</i>		10		10	10			10	10			10		5	1	6	5		1	6	5		1	6
CNS	1	9	1	11	7	3	1	11	8	2	1	11	2	5		7	6	1		7	7			7
<i>Strep group A</i>	1			1	1			1	1			1												
<i>Strep group B</i>	1		1	2	1		1	2	1		1	2	2			2	2			2	2			2
<i>Streptococcus sp</i>	6			6	6			6	6			6	7			7	7			7	7			7
<i>Enterococci</i>	4		1	5	4		1	5	4		1	5	2			2	2			2	2			2
<i>Moraxella sp</i>	1			1	1			1	1			1												
<i>B. catarrhensis</i>	1			1	1			1	1			1												
<i>E. coli</i>	3	2	1	6	5		1	6	5		1	6	10			10	10			10	10			10
<i>K. pneumoniae</i>	3			3	3			3	3			3	4			4	4			4	4			4
<i>E. cloacae</i>	1			1	1			1	1			1	1			1	1			1	1			1
<i>E. aerogenes</i>													1			1	1			1	1			1
<i>Serratia sp</i>													2			2	2			2	2			2
<i>H. influenzae</i>	2			2	2			2	2			2												
<i>P. aeruginosa</i>	1			1	1			1	1			1	2			2	2			2	2			2
<i>Acinetobacter sp</i>	1			1	1			1	1			1												
<i>Fusobacterium sp</i>			1	1			1	1			1	1												
その他の G(-)		1		1		1		1		1		1												
合計	26	22	5	53	44	4	5	53	46	2	5	53	33	10	1	44	42	1	1	44	43	0	1	44

ND: not done S: sensitive R resistant

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 9.14 と表 9.15 を合体

固形がんの FN 患者における推定原因菌は *Streptococcus sp.* であり，本剤に対する感受性は感性であった（表 2.7.6.1.2.5-2）。

表 2.7.6.1.2.5-2 固形がんの FN 患者から分離された原因菌に対する感受性

患者 No	推定原因菌	TAZ/PIPC			PIPC		
		MIC ¹⁾	Zone ²⁾	感受性	MIC ³⁾	Zone ⁴⁾	感受性
19-001-23	<i>Streptococcus sp.</i>	< 0.12	41	感性	< 0.12	39	感性

1) $\leq 16/2 \mu\text{g/mL}$: 感性， $32/4\sim 64/8 \mu\text{g/mL}$: 中間， $\geq 128/16 \mu\text{g/mL}$: 耐性

2) $\geq 21 \text{ mm}$: 感性， $18\sim 20 \text{ mm}$: 中間， $\leq 17 \text{ mm}$: 耐性

3) $\leq 16 \mu\text{g/mL}$: 感性， $32\sim 64 \mu\text{g/mL}$: 中間， $\geq 128 \mu\text{g/mL}$: 耐性

4) $\geq 18 \text{ mm}$: 感性， $15\sim 17 \text{ mm}$: 中間， $\leq 14 \text{ mm}$: 耐性

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR Appendix VI, Appendix X, Appendix XIII

2.7.6.1.3 臨床評価

2.7.6.1.3.1 臨床効果

終了時における臨床効果は，TAZ/PIPC 投与群 19 例（37.3%）が改善以上（18 例治癒，1 例改善），32 例（62.7%）が再燃又は無効（4 例再燃，28 例無効）であった。IPM/CS 投与群 24 例（41.4%）が治癒，34 例（58.6%）が再燃又は無効（2 例再燃，32 例無効）であった。

早期追跡調査時においては、TAZ/PIPC 投与群 19 例 (38.0%) が治癒、3 例 (6.0%) が再燃、28 例 (56.0%) が無効であった。IPM/CS 投与群 27 例 (46.6%) が改善以上 (26 例治癒、1 例改善)、31 例 (53.4%) が無効であった。

後期追跡調査時は、TAZ/PIPC 投与群 14 例と IPM/CS 投与群 21 例が後期追跡調査を受け、更に、早期追跡調査を受けなかった TAZ/PIPC 投与群 1 例が後期追跡調査のために受診した。後期追跡調査時においては、TAZ/PIPC 投与群 14 例 (93.3%) が改善以上 (13 例治癒、1 例改善)、1 例 (6.7%) が再燃した。IPM/CS 投与群 18 例 (85.7%) が治癒、2 例 (9.5%) が再燃、1 例 (4.8%) が無効であった。

終了時、早期追跡調査又は後期追跡調査の 2 つの投与群間において、臨床効果の分布に統計学的有意差は認められなかった (表 2.7.6.1.3.1-1)。

表 2.7.6.1.3.1-1 臨床効果

評価時期	投与群	治癒	改善	再燃	無効	計	治癒+改善	効果の差*1 (95%信頼区間)
終了時	TAZ/PIPC	18 (35.3)	1 (2.0)	4 (7.8)	28 (54.9)	51 (100)	19 (37.3)	4.1 (-16.1~24.3)
	IPM/CS	24 (41.4)	0	2 (3.4)	32 (55.2)	58 (100)	24 (41.4)	
早期追跡調査	TAZ/PIPC	19 (38.0)	0	3 (6.0)	28 (56.0)	50 (100)	19 (38.0)	8.6 (-11.9~29.0)
	IPM/CS	26 (44.8)	1 (1.7)	0	31 (53.4)	58 (100)	27 (46.6)	
後期追跡調査	TAZ/PIPC	13 (86.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	15 (100)	14 (93.3)	-7.6 (-32.9~17.7)
	IPM/CS	18 (85.7)	0	2 (9.5)	1 (4.8)	21 (100)	18 (85.7)	

():%

*1: IPM/CS 群の有効率-TAZ/PIPC 群の有効率

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 10B 改変

また、がん種別の FN 患者に対して、血液がん及び固形がんの終了時における TAZ/PIPC 投与群はそれぞれ 13 例 (32.5%) が改善以上 (治癒 12 例、改善 1 例) 及び 5 例 (62.5%) が改善以上 (治癒 5 例) であった (表 2.7.6.1.3.1-2)。

表 2.7.6.1.3.1-2 がん種別の臨床効果

評価時期	基礎疾患	投与群	治癒	改善	再燃	無効	計	治癒+改善
終了時	血液がん	TAZ/PIPC	12(30.0)	1(2.5)	4(10.0)	23(57.5)	40	13(32.5)
		IPM/CS	17(41.5)	0	2(4.9)	22(53.7)	41	17(41.5)
	固形がん	TAZ/PIPC	5(62.5)	0	0	3(37.5)	8	5(62.5)
		IPM/CS	7(58.3)	0	0	5(41.7)	12	7(58.3)
	骨髄移植	TAZ/PIPC	1(33.3)	0	0	2(66.7)	3	1/3
		IPM/CS	0	0	0	5(100)	5	0/5
早期追跡調査	血液がん	TAZ/PIPC	13(33.3)	0	3(7.7)	23(59.0)	39	13(33.3)
		IPM/CS	19(46.3)	1(2.4)	0	21(51.2)	41	20(48.8)
	固形がん	TAZ/PIPC	5(62.5)	0	0	3(37.5)	8	5(62.5)
		IPM/CS	7(58.3)	0	0	5(41.7)	12	7(58.3)
	骨髄移植	TAZ/PIPC	1(33.3)	0	0	2(66.7)	3	1/3
		IPM/CS	0	0	0	5(100)	5	0/5
後期追跡調査	血液がん	TAZ/PIPC	8(80.0)	1(10.0)	1(10.0)	0	10	9(90.0)
		IPM/CS	11(78.6)	0	2(14.3)	1(7.1)	14	11(78.6)
	固形がん	TAZ/PIPC	4(100)	0	0	0	4	4/4
		IPM/CS	7(100)	0	0	0	7	7(100)
	骨髄移植	TAZ/PIPC	1(100)	0	0	0	1	1/1
		IPM/CS	0	0	0	0	0	-

():%

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 10.2.8 と表 10.2.9 と表 10.2.10 を合体、改変

2.7.6.1.3.2 顆粒球数別における臨床効果

顆粒球数別にみた臨床効果を表 2.7.6.1.3.2-1 に示した。

終了時において、顆粒球数が 100 未満の TAZ/PIPC 投与群 12 例の臨床効果は、治癒 3 例 (25.0%)、再燃 2 例 (16.7%) 及び無効 7 例 (58.3%) であった。顆粒球数が 100 から 500 未満までの患者 14 例の臨床効果は、治癒 8 例 (57.1%)、再燃 2 例 (14.3%) 及び無効 4 例 (28.6%) であった。顆粒球数が 500～1000 までの患者 6 例の臨床効果は、治癒 2 例 (33.3%) 及び無効 4 例 (66.7%) であった。

表 2.7.6.1.3.2-1 顆粒球数別での臨床効果

評価時期	投与群	顆粒球数	治癒	再燃	無効	計
終了時	TAZ/PIPC	<100	3(25.0)	2(16.7)	7(58.3)	12
		100～<500	8(57.1)	2(14.3)	4(28.6)	14
		500～1000	2(33.3)	0	4(66.7)	6
		計	13(40.6)	4(12.5)	15(46.9)	32
	IPM/CS	<100	8(42.1)	1(5.3)	10(52.6)	19
		100～<500	6(42.9)	0	8(57.1)	14
		500～1000	5(62.5)	1(12.5)	2(25.0)	8
		計	19(46.3)	2(4.9)	20(48.8)	41
早期追跡調査	TAZ/PIPC	<100	4(33.3)	1(8.3)	7(58.3)	12
		100～<500	8(57.1)	2(14.3)	4(28.6)	14
		500～1000	2(33.3)		4(66.7)	6
		計	14(43.8)	3(9.4)	15(46.9)	32
	IPM/CS	<100	9(47.4)		10(52.6)	19
		100～<500	6(42.9)		8(57.1)	14
		500～1000	6(75.0)*		2(25.0)	8
		計	21(51.2)*		20(48.8)	41
後期追跡調査	TAZ/PIPC	<100	1	1		2
		100～<500	7(100)			7
		500～1000	2			2
		計	10(90.9)	1(9.1)		11
	IPM/CS	<100	5(83.3)	1(16.7)		6
		100～<500	3			3
		500～1000	5(83.3)	1(16.7)		6
		計	13(86.7)	2(13.3)		15

():% * : 改善 1 例を含む

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 10.2.5 と表 10.2.6 と表 10.2.7 を合体

2.7.6.1.3.3 細菌学的評価

2.7.6.1.3.3.1 細菌学的効果

終了時においては、TAZ/PIPC 投与群 2 例 (14.3%) が消失と良好な反応を示し (消失, 推定消失各 1 例), 残り 12 例 (85.7%) の反応が不良であった (推定存続 9 例と重複感染 3 例)。また, IPM/CS 投与群 4 例 (19.0%) が消失し, 残り 17 例 (81.0%) の反応が不良であった (存続 1 例, 推定存続と重複感染各 8 例)。

早期追跡調査時においては、TAZ/PIPC 投与群 1 例 (7.7%) が推定消失し, 残り 12 例 (92.3%) が不良な反応であった (推定存続 8 例と重複感染 4 例)。また, IPM/CS 投与群 3 例 (15.0%) が消失したが, 残り 17 例 (85.0%) が不良な反応であった (存続 1 例, 推定存続と重複感染各 8 例)。

後期追跡調査時においては、TAZ/PIPC 投与群 2 例が消失し (消失と推定消失各 1 例), 残り 1 例は不良な反応 (推定存続) であった。また, IPM/CS 投与群 3 例が消失した。

投与群間で終了時, 早期追跡調査又は後期追跡調査の細菌学的効果の統計学的有意差は認められなかった (表 2.7.6.1.3.3.1-1)。

表 2.7.6.1.3.3.1-1 細菌学的効果

評価時期	投与群	消失	推定消失	重複感染	推定存続	存続	計	消失率 (消失+推定消失)
終了時	TAZ/PIPC	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (21.4)	9 (64.3)	0	14 (100)	2 (14.3)
	IPM/CS	4 (19.0)	0	8 (38.1)	8 (38.1)	1 (4.2)	21 (100)	4 (19.0)
早期追跡調査	TAZ/PIPC	0	1 (7.7)	4 (30.8)	8 (61.5)	0	13 (100)	1 (7.7)
	IPM/CS	3 (15.0)	0	8 (40.0)	8 (40.0)	1 (5.0)	20 (100)	3 (15.0)
後期追跡調査	TAZ/PIPC	1	1	0	1	0	3	2 (2/3)
	IPM/CS	3	0	0	0	0	3	3 (3/3)

():%

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 10.2.11 改変

2.7.6.1.3.3.2 原因菌の消長

評価可能な症例での全原因菌と 2 種 (CNS と *E. coli*) の菌株に対する効果判定を消失と存続によりまとめた (表 2.7.6.1.3.3.2-1)。投与群間における全原因菌, CNS 又は *E. coli* の消失率に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.1.3.3.2-1 原因菌の消長

		TAZ/PIPC	IPM/CS
終了時	全原因菌	17(100)	16(100)
	消失	3(17.6)	5(31.3)
	存続	14(82.4)	11(68.8)
	CNS	3	2
	消失	0	0
	存続	3	2
早期追跡調査	<i>E. coli</i>	3	5
	消失	0	0
	存続	3	5
	全原因菌	15(100)	15(100)
	消失	3(20.0)	4(26.7)
	存続	12(80.0)	11(73.3)
後期追跡調査	CNS	3	2
	消失	1	0
	存続	2	2
	<i>E. coli</i>	3	5
	消失	0	0
	存続	3	5
後期追跡調査	全原因菌	5	3
	消失	3	3
	存続	2	0
	CNS	1	0
	消失	0	
	存続	1	
後期追跡調査	<i>E. coli</i>	0	0
	消失		
	存続		

():%

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 10.2.14 と表 10.2.15 と表 10.2.16 を合体

2.7.6.1.3.3.3 PIPC 耐性, TAZ/PIPC 感性, β -ラクタマーゼ産生菌 (R/S) である TAZ/PIPC 投与群

TAZ/PIPC 投与群 12 例は, 投与開始時に PIPC 耐性, TAZ/PIPC 感受性, かつ β -ラクタマーゼ産生菌 (R/S) を少なくとも 1 株を有し, 6 例が評価対象例であった。終了時, 早期追跡調査時並びに後期追跡調査時における臨床効果と細菌学的効果を表 2.7.6.1.3.3.3-1 に示した。

表 2.7.6.1.3.3.3-1 R/S 菌*の臨床効果及び細菌学的効果 (TAZ/PIPC 投与群)

患者	原因菌	終了時		早期追跡調査		後期追跡調査		
		臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果	
評価可能例	54	<i>E. coli</i>	無効	推定存続	無効	推定存続	-	-
	80	<i>S. aureus</i>	無効	推定存続	無効	推定存続	-	-
	83	CNS	無効	推定存続	無効	推定存続	-	-
	111	<i>S. aureus</i>	治癒	消失	治癒	Out (消失)	治癒	消失
	215	<i>S. aureus</i>	治癒	調査なし	治癒	Out (推定消失)	来院せず	培養なし
	370	CNS <i>S. aureus</i>	再燃	推定存続	治癒	重複感染	再燃	推定存続
評価不能例	76	<i>E. coli</i>	治癒	消失	Out (治癒)	Out (消失)	治癒	消失
	224	<i>S. aureus</i>	調査なし	推定存続	評価なし	推定存続	来院せず	培養なし
	312	<i>S. aureus</i>	再燃	推定存続	治癒	消失	再燃	推定存続
	351	<i>S. aureus</i>	改善	調査なし	改善	Out (消失)	改善	培養なし
	358	<i>S. aureus</i>	無効	推定存続	無効	推定存続	-	-
	451	<i>S. aureus</i>	無効	重複感染	無効	重複感染	-	-

* R/S 菌：PIPC 耐性，TAZ/PIPC 感受性である β -ラクタマーゼ産生菌。

Out：追跡調査のための来院が許容範囲外（早期追跡調査：治療後 1～6 日目；後期追跡調査：治療後 7～21 日目）。

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 10K

評価可能な患者 6 例では，終了時に 2 例，早期追跡調査時に 3 例が治癒と評価された．後期追跡調査時では 1 例が治癒状態にあり，1 例は再燃し，1 例は判定できなかった．6 例の患者の細菌学的効果（終了時）は，消失 1 例，存続 4 例及び調査なし 1 例であった．

投与開始時において，評価可能患者からの原因菌として *S. aureus* 3 例，CNS 1 例，*S. aureus* と CNS の複数菌 1 例，*E. coli* 1 例であった．

2.7.6.1.4 治療期間

全患者並びに評価可能な患者の治療期間は，TAZ/PIPC 投与群における平均治療期間が全患者（104 例）で 10.4 日間，評価可能な患者 51 例で 13.2 日間であった．一方，IPM/CS 投与群における平均治療期間は全患者（101 例）で 11.5 日間，評価可能な患者 58 例で 12.1 日間であった．投与群間での全患者（ $p=0.28$ ）と評価可能な患者の部分集団（ $p=0.59$ ）の治療期間に有意差は認められなかった．

2.7.6.1.5 併用薬

試験中に抗真菌薬（フルコナゾール，ナイスタチン，クロトリマゾール，ケトコナゾール及びアムホテリシン B）を投与された患者は，TAZ/PIPC 投与群 58 例と IPM/CS 投与群 57 例であった．抗ウイルス薬（アシクロビル）は TAZ/PIPC 投与群 31 例と IPM/CS 投与群 35 例に投与された．抗菌薬（併用可能薬と併用禁止薬を含む）は TAZ/PIPC 投与群 51 例と IPM/CS 投与群 57 例に投与された．治療期間は，投与された併用薬のタイプ，用量，経路及び投与頻度による．TAZ/PIPC 投与群では，各患者は抗菌薬が平均 1.4 剤，抗真菌薬が平均 1.6 剤並びに抗ウイルス薬が平均 1.2 剤を投与された．一方，IPM/CS 投与群では，抗菌薬が平均 2.0 剤，抗真菌薬が平均 2.3 剤並びに抗ウイルス薬が平均 1.1 剤を投与された．

また，TAZ/PIPC 投与群では平均 13.2 日間にわたり抗菌薬以外の薬剤投与を受けた．最も多い理由は悪心，発熱，疼痛，カリウム減少，化学療法のほか，有害事象及び輸血による副作用の予防目的であった．一方，IPM/CS 投与群も抗菌薬以外の薬剤投与を受けたが，平均日数（15.5 日間）及び併用理由がほぼ同じ理由であった．

2.7.6.1.6 補助療法

TAZ/PIPC 投与群 104 例中 94 例（90.4%）と IPM/CS 投与群 101 例中 91 例（90.1%）が補助療法を受けた．主な補助療法は，両投与群とも輸血並びに血液製剤の投与であった．

2.7.6.1.7 外科的処置

TAZ/PIPC 投与群 104 例中 59 例 (56.7%)、IPM/CS 投与群 101 例中 58 例 (57.4%) が 1 件以上の外科的処置を受けた。両投与群で最も多かった外科的処置は、Hickman カテーテルの挿入であり、次いで骨髄採取と生検であった。

2.7.6.1.8 安全性

2.7.6.1.8.1 死亡

本試験中もしくは治療の完了又は中止後 30 日間以内に 16 例の患者 [TAZ/PIPC 投与群 104 例中 13 例 (12.5%)、IPM/CS 投与群 101 例中 3 例 (3.0%)] が死亡した。治験責任医師は、これらの死亡例のうち 2 例 (TAZ/PIPC 投与群 No. 007-317 と IPM/CS 投与群 No. 008-355) については薬剤との因果関係は多分関係なしと判断し、他の患者は関係なしと判断した (表 2.7.6.1.8.1-1)。

表 2.7.6.1.8.1-1 試験中又は投与後 30 日間以内に発生した死亡例

投与群	患者 No	年齢 (歳)	性別	治療期間 (日)	死亡日 ^{a)}	死亡原因
TAZ/PIPC	001-1	28	男	6	+10	敗血症, 心不全
	001-26	24	女	1	+4	敗血症, ホジキン病, ARDS
	001-35	38	女	3	+11	敗血症
	002-65	24	女	9	+27	リンパ腫
	002-74	49	男	17	+6	原因不明
	003-103	32	女	11	+6	リンパ腫
	004-159	47	女	21	21	頭蓋内出血 ^{b)}
	005-223	49	男	4	+1	肺癌
	005-237	79	男	3	+22	原因不明
	005-238	52	男	4	+22	肺癌
	006-252	75	男	2	2	急性骨髄性白血病
	006-254	76	男	10	+7	急性骨髄性白血病
007-317 ^{c)}	36	男	13	+5	原因不明	
IPM/CS	003-114	63	女	14	+1	骨髄抑制
	007-308	49	女	8	8	脳出血 ^{b)}
	008-355 ^{c)}	58	女	2	+3	肺炎

a 薬剤投与初日に対する日数；+は薬剤投与最終日に対する日数。

b 血小板減少症による二次性のもの。

c 治験責任医師が治験薬との因果関係を多分関係なしと評価。

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 11A

死亡原因は、TAZ/PIPC 投与群では急性骨髄性白血病、肺がん、リンパ腫が各 2 例、敗血症、敗血症+心不全、敗血症+ホジキン病+ARDS 並びに頭蓋内出血のため各 1 例が死亡、原因不明が 3 例であった。また、IPM/CS 投与群では肺炎、骨髄抑制、血小板減少症による二次性の脳出血のため各 1 例が死亡した。

2.7.6.1.8.2 有害事象

有害事象の発現例数、発現件数及び重症度を表 2.7.6.1.8.2-1 に示した。

表 2.7.6.1.8.2-1 有害事象の発現例数、発現件数及び重症度

投与群	症例数	発現例数	発現件数	重症度		
				軽度	中等度	重度
TAZ/PIPC	104	78(75.0)	346	13(16.7)	45(57.7)	20(25.6)
IPM/CS	101	82(81.2)	416	17(20.7)	45(54.9)	20(24.4)

() : %

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 11C と表 11.3.2 を合体

因果関係を問わない有害事象は、TAZ/PIPC 投与群 78 例 (75.0%) から 346 件、IPM/CS 投与群 82 例 (81.2%) から 416 件を発現した。各患者は複数の有害事象を報告した場合もあった。有害事象発現率/重症度の分布の治療差は統計学的に有意でなかった ($p=0.63$)。

有害事象の発現率の要約 (4 例以上) を表 2.7.6.1.8.2-2 に示した。主な有害事象は TAZ/PIPC 投与群が下痢 32 件 (30.8%)、悪心 23 件 (22.1%)、発疹 16 件 (15.4%) 等であり、IPM/CS 投与群が悪心 35 件 (34.7%)、下痢 32 件 (31.7%)、発疹 22 件 (21.8%) 等であった。

投与群間における器官別の有害事象発現率の差は、胃腸障害 [TAZ/PIPC 投与群 58 例 (55.8%) と IPM/CS 投与群 67 例 (66.3%)], 血小板, 出血及び凝固 [TAZ/PIPC 投与群 10 例 (9.6%) と IPM/CS 投与群 18 例 (17.8%)], 皮膚及び付属器 [TAZ/PIPC 投与群 26 例 (25.0%) と IPM/CS 投与群 36 例 (35.6%)], 眼障害 [TAZ/PIPC 投与群 2 例 (1.9%) と IPM/CS 投与群 7 例 (6.9%)] を除き、すべての器官系について 5%未満であった。

投与群間における個々の有害事象の発現率の差は、それぞれ TAZ/PIPC 投与群と IPM/CS 投与群について以下のものを除き 5%未満であった：胸痛 (9 例, 8.7%; 2 例, 2.0%), 浮動性めまい (10 例, 9.6%; 3 例, 3.0%), 疼痛 (6 例, 5.8%; 11 例, 10.9%), 悪心 (23 例, 22.1%; 35 例, 34.7%), 嘔吐 (14 例, 13.5%; 20 例, 19.8%), 鼻出血 (3 例, 2.9%; 11 例, 10.9%), 呼吸困難 (12 例, 11.5%; 2 例, 2.0%), 発疹 (16 例, 15.4%; 22 例, 21.8%)。

投与群間におけるあらゆる器官系又は 4 例以上の患者において発現した有害事象の差は、胸痛 ($p=0.03$), 鼻出血 ($p=0.02$), 呼吸困難 ($p<0.01$), 咽頭炎 ($p=0.05$) 及び浮動性めまい ($p=0.05$) で統計学的に有意であった ($p\leq 0.05$)。器官系については皮膚及び付属器 ($p=0.07$), 血小板, 出血, 凝固 ($p=0.08$), 眼障害 ($p=0.09$), 個々の有害事象については悪心 ($p=0.06$), 潰瘍性口内炎 ($p=0.09$) 及び末梢性浮腫 ($p=0.09$) で有意差はないが TAZ/PIPC 投与群の方が少ない傾向にあった。

表 2.7.6.1.8.2-2 有害事象一覧 (4 例以上)

評価対象例	TAZ/PIPC	IPM/CS	p 値
	104	101	-
適用部位	3(2.9)	5(5.0)	0.43
注射部位痛	2(1.9)	2(2.0)	0.96
自律神経系	15(14.4)	12(11.9)	0.60
高血圧	2(1.9)	3(3.0)	0.64
低血圧	11(10.6)	6(5.9)	0.23
全身障害	34(32.7)	37(36.6)	0.50
無力症	3(2.9)	3(3.0)	0.96
胸痛	9(8.7)	2(2.0)	0.03
疲労	2(1.9)	2(2.0)	0.98
発熱	1(1.0)	4(4.0)	0.17
浮腫	4(3.8)	4(4.0)	0.97
全身性浮腫	4(3.8)	1(1.0)	0.18
末梢性浮腫	1(1.0)	5(5.0)	0.09
疼痛	6(5.8)	11(10.9)	0.18
硬直	13(12.5)	16(15.8)	0.49
中枢神経系	24(23.1)	20(19.8)	0.52
浮動性めまい	10(9.6)	3(3.0)	0.05
頭痛	14(13.5)	12(11.9)	0.76
胃腸障害	58(55.8)	67(66.3)	0.43
腹痛	9(8.7)	12(11.9)	0.48
便秘	7(6.7)	12(11.9)	0.18
下痢	32(30.8)	32(31.7)	0.87
消化不良	9(8.7)	8(7.9)	0.82
痔核	2(1.9)	6(5.9)	0.14
メレナ	2(1.9)	2(2.0)	0.98
悪心	23(22.1)	35(34.7)	0.06
口内炎	10(9.6)	7(6.9)	0.44
潰瘍性口内炎	1(1.0)	5(5.0)	0.09
嘔吐	14(13.5)	20(19.8)	0.22
心拍数/調律	4(3.8)	4(4.0)	0.99
頻脈	1(1.0)	3(3.0)	0.31
代謝及び栄養障害	2(1.9)	6(5.9)	0.14
水分過負荷	1(1.0)	3(3.0)	0.30
血小板、出血及び凝固	10(9.6)	18(17.8)	0.08
鼻出血	3(2.9)	11(10.9)	0.02
紫斑	4(3.8)	4(4.0)	0.96
精神障害	22(21.2)	23(22.8)	0.81
食欲不振	2(1.9)	3(3.0)	0.63
不安	7(6.7)	6(5.9)	0.83
錯乱	3(2.9)	4(4.0)	0.69
うつ病	1(1.0)	3(3.0)	0.30
不眠症	7(6.7)	10(9.9)	0.42
傾眠	3(2.9)	3(3.0)	0.97
感染症及び寄生虫症	3(2.9)	5(5.0)	0.45
カンジダ症	1(1.0)	3(3.0)	0.30
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	20(19.2)	17(16.8)	0.64
咳嗽	3(2.9)	2(2.0)	0.69
呼吸困難	12(11.5)	2(2.0)	<0.01
咽頭炎	1(1.0)	6(5.9)	0.05
鼻炎	3(2.9)	4(4.0)	0.67
女性生殖器	6(5.8)	3(3.0)	0.32
膣炎	2(1.9)	2(2.0)	0.98
皮膚及び付属器	26(25.0)	36(35.6)	0.07
そう痒症	4(3.8)	4(4.0)	0.97
紅斑性発疹	5(4.8)	8(7.9)	0.33
斑状丘疹性発疹	1(1.0)	4(4.0)	0.17
発疹	16(15.4)	22(21.8)	0.21
皮膚潰瘍形成	4(3.8)	4(4.0)	0.96
眼障害	2(1.9)	7(6.9)	0.09
結膜炎	1(1.0)	4(4.0)	0.17

() : %

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 11D

2.7.6.1.8.3 副作用

副作用発現の一覧表（発現率が2%以上）を表2.7.6.1.8.3-1に示した。

TAZ/PIPC投与群104例中35例（33.7%）から副作用が72件（軽度27件，中等度43件，重度2件）報告され，主な副作用は下痢19件（18.3%），悪心10件（9.6%），嘔吐8件（7.7%）であった。また，IPM/CS投与群101例中45例（44.6%）から108件（軽度37件，中等度65件，重度6件）報告され，主な副作用は悪心21件（20.8%），下痢16件（15.8%），嘔吐13件（12.9%）であった。

表 2.7.6.1.8.3-1 副作用（発現率 \geq 2%）

	TAZ/PIPC	IPM/CS
評価対象例数	104	101
副作用発現例数（発現率）	35(33.7)	45(44.6)
副作用発現件数	72	108
精神障害	4(3.8)	3(3.0)
不安	0	2(2.0)
錯乱	0	2(2.0)
不眠症	3(2.9)	0
中枢神経系障害	2(1.9)	4(4.0)
頭痛	1(1.0)	3(3.0)
胃腸障害	26(25.0)	33(32.7)
腹痛	3(2.9)	2(2.0)
大腸炎	0	2(2.0)
下痢	19(18.3)	16(15.8)
消化不良	5(4.8)	2(2.0)
鼓腸	0	2(2.0)
悪心	10(9.6)	21(20.8)
嘔吐	8(7.7)	13(12.9)
皮膚及びよび皮下組織障害	8(7.7)	14(13.9)
紅斑性皮疹	1(1.0)	2(2.0)
斑状丘疹状皮疹	1(1.0)	3(3.0)
発疹	2(1.9)	2(2.0)
皮膚潰瘍形成	6(5.8)	10(9.9)
全身障害及び投与局所様態	0	5(5.0)
浮腫	0	2(2.0)

() : %

第5.3.5.1.1項 D68P19 CSR 表11E

2.7.6.1.8.4 重度又は生命を脅かすと治験責任医師が判定した有害事象

生命を脅かし，薬剤との因果関係がありと判定された有害事象は，両投与群にみられなかった。

TAZ/PIPC投与群（104例）において78例が有害事象を発現し，そのうち20例（25.6%）が重度の有害事象45件，IPM/CS投与群（101例）において82例が有害事象を発現し，そのうち20例（24.4%）が重度の有害事象32件を報告した。

これらの患者のうち7例（TAZ/PIPC投与群2例，IPM/CS投与群5例）は，治験責任医師によって薬剤との因果関係が関係ありとされた（表2.7.6.1.8.4-1）。

表 2.7.6.1.8.4-1 重度/生命を脅かすと判定された有害事象

器官系/有害事象	TAZ/PIPC	IPM/CS
自律神経系	5(4.8)	3(3.0)
低血圧	5 ^a (4.8)	3 ^b (3.0)
全身	4(3.8)	6(5.9)
背部痛	0	1(1.0)
胸痛	1(1.0)	0
発熱	1(1.0)	1(1.0)
全身性浮腫	1(1.0)	0
疼痛	1(1.0)	3(3.0)
硬直	1(1.0)	2(2.0)
心血管	3(2.9)	1(1.0)
心不全	2 ^a (1.9)	0
循環不全	1(1.0)	1 ^b (1.0)
中枢神経系	5(4.8)	3(3.0)
痙攣	1 ^b (1.0)	0
局所痙攣	1 ^b (1.0)	0
浮動性めまい	3(2.9)	0
頭痛	1 ^b (1.0)	3 ^c (3.0)
感覚障害	1(1.0)	0
胃腸	8(7.7)	6(5.9)
腹痛	1(1.0)	1(1.0)
便秘	0	1(1.0)
下痢	1 ^c (1.0)	3(3.0)
嚥下障害	1(1.0)	0
胃炎	0	1(1.0)
胃腸出血	1(1.0)	0
メレナ	1 ^c (1.0)	0
悪心	1(1.0)	1(1.0)
口内炎	3 ^a (2.9)	0
潰瘍性口内炎	0	1(1.0)
嘔吐	0	1(1.0)
心拍数/調律	1(1.0)	0
上室性頻拍	1 ^b (1.0)	0
心室性頻拍	1 ^b (1.0)	0
血小板、出血及び凝固	1(1.0)	0
口腔出血	1 ^b (1.0)	0
精神	2(1.9)	1(1.0)
錯乱	2 ^b (1.9)	1 ^c (1.0)
不眠症	3(2.9)	0
呼吸器	6(5.8)	3(3.0)
誤嚥	0	1 ^b (1.0)
呼吸困難	5 ^d (4.8)	1 ^b (1.0)
低酸素症	1 ^b (1.0)	0
気胸	0	1 ^b (1.0)
肺水腫	0	1 ^b (1.0)
肺出血	1(1.0)	0
呼吸器障害	1 ^b (1.0)	0
皮膚及び付属器	0	4(4.0)
紅斑性発疹	0	1 ^c (1.0)
斑状丘疹性発疹	0	2 ^c (2.0)
発疹	0	1 ^c (1.0)
血管	0	1(1.0)
頭蓋内出血	0	1 ^b (1.0)
視覚	1(1.0)	0
失明	1 ^b (1.0)	0
尿路	2(1.9)	0
急性腎不全	1 ^b (1.0)	0
乏尿	1 ^b (1.0)	0

a : うち 2 件は生命を脅かすとされた。

b : うち 1 件は生命を脅かすとされた。

c : うち 1 件は治験薬の投与と関係しているとされた。

d : うち 3 件は生命を脅かすとされた。

e : うち 2 件は治験薬の投与と関係しているとされた。

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 11F

2.7.6.1.8.5 臨床検査

2.7.6.1.8.5.1 電解質

電解質（カルシウム、クロル、カリウム、ナトリウム）についての有害事象及び副作用一覧を表 2.7.6.1.8.5.1-1 に示した。

表 2.7.6.1.8.5.1-1 臨床検査値の有害事象及び副作用（電解質）

投与群	検査項目	患者数	有害事象	副作用
TAZ/PIPC	カルシウム	99	3(3.0)	0
	クロル	102	4(3.9)	1(1.0)
	カリウム	102	17(16.7)	4(3.9)
	ナトリウム	102	3(2.9)	1(1.0)
IPM/CS	カルシウム	98	2(2.0)	0
	クロル	101	1(1.0)	0
	カリウム	101	16(15.8)	2(2.0)
	ナトリウム	101	1(1.0)	0

() : %

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 11G

有害事象発現例数の割合は TAZ/PIPC 投与群の方がわずかに多かったが、統計学的に有意でなかった。副作用発現例は TAZ/PIPC 投与群が 6 例であり、主にカリウム値の低下であった。一方、IPM/CS 投与群は 2 例であった。

2.7.6.1.8.5.2 肝機能検査

肝機能検査の Al-P, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST(GOT)], アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT(GPT)], 総ビリルビン (T-Bil) についての有害事象及び副作用一覧を表 2.7.6.1.8.5.2-1 に示した。

表 2.7.6.1.8.5.2-1 臨床検査値の有害事象及び副作用（肝機能）

投与群	検査項目	患者数	有害事象	副作用
TAZ/PIPC	Al-P	100	11(11.0)	2(2.0)
	AST	100	8(8.0)	3(3.0)
	ALT	99	14(14.1)	3(3.0)
	T-Bil	100	12(12.0)	1(1.0)
IPM/CS	Al-P	99	12(12.2)	3(3.0)
	AST	98	5(5.1)	2(2.0)
	ALT	94	10(10.6)	2(2.1)
	T-Bil	97	10(10.6)	1(1.0)

() : %

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 11I

TAZ/PIPC 投与群では、IPM/CS 投与群と比較して AST, ALT 及び T-Bil の有害事象がより多かったが、TAZ/PIPC 投与群と IPM/CS 投与群との差は統計学的に有意でなかった。

2.7.6.1.8.5.3 腎機能

腎機能検査の血中尿素窒素 (BUN) とクレアチニンについての有害事象及び副作用一覧を表 2.7.6.1.8.5.3-1 に示した。

表 2.7.6.1.8.5.3-1 臨床検査値の有害事象及び副作用（腎機能）

投与群	検査項目	患者数	有害事象	副作用
TAZ/PIPC	BUN	102	9(8.8)	3(2.9)
	クレアチニン	102	12(11.8)	2(2.0)
IPM/CS	BUN	100	6(6.0)	3(3.0)
	クレアチニン	101	9(8.9)	5(5.0)

(): %

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 11K

BUN とクレアチニン値の有害事象発現例数は TAZ/PIPC 投与群の方が多かったが、統計学的に有意でなかった。副作用発現は TAZ/PIPC 投与群 5 例と IPM/CS 投与群 8 例であった。

2.7.6.1.8.5.4 ブドウ糖

ブドウ糖についての有害事象及び副作用一覧を表 2.7.6.1.8.5.4-1 に示した。

表 2.7.6.1.8.5.4-1 臨床検査値の有害事象及び副作用（ブドウ糖）

検査項目	投与群	患者数	有害事象	副作用
ブドウ糖	TAZ/PIPC	101	5(5.0)	0
	IPM/CS	101	7(6.9)	0

(): %

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 11M

薬剤投与との因果関係がありとされた副作用は、両投与群で認めなかった。

2.7.6.1.8.5.5 総蛋白とアルブミン

総蛋白とアルブミンについての有害事象及び副作用一覧を表 2.7.6.1.8.5.5-1 に示した。薬剤投与との因果関係がありとされた副作用は、両投与群で認めなかった。

表 2.7.6.1.8.5.5-1 臨床検査値の有害事象及び副作用（総蛋白とアルブミン）

投与群	検査項目	患者数	有害事象	副作用
TAZ/PIPC	アルブミン	98	2(2.0)	0
	総蛋白	98	1(1.0)	0
IPM/CS	アルブミン	97	1(1.0)	0
	総蛋白	98	1(1.0)	0

(): %

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 11O

2.7.6.1.8.5.6 血液検査

血液検査についての有害事象及び副作用一覧を表 2.7.6.1.8.5.6-1 に示した。

表 2.7.6.1.8.5.6-1 血液検査結果の数値の投与開始時からの臨床的に重要な変化

投与群	検査項目	患者数	有害事象	副作用
TAZ/PIPC	好中球, 桿状核	80	1(1.3)	0
	芽球型	10	2(20.0)	0
	ヘマトクリット	102	8(7.8)	0
	ヘモグロビン	102	3(2.9)	0
	リンパ球	86	1(1.6)	0
	単球	86	1(1.2)	0
	好中球, 分葉核	86	1(1.2)	0
	血小板	102	7(6.9)	0
	白血球数	102	2(2.0)	0
IPM/CS	好中球, 桿状核	82	0	0
	芽球型	10	0	0
	ヘマトクリット	101	7(6.9)	0
	ヘモグロビン	101	1(1.0)	0
	リンパ球	89	0	0
	単球	89	0	0
	好中球, 分葉核	89	0	0
	血小板	101	11(10.9)	0
	白血球数	101	0	0

(): %

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 11Q

両投与群における有害事象発現例数の差は統計学的に有意でなかった。また、薬剤投与との因果関係がありとされた副作用は、両投与群で認めなかった。

2.7.6.1.8.5.7 尿検査

尿検査値の異常変動は認めなかった。

2.7.6.1.8.5.8 その他

その他の検査結果についての有害事象及び副作用一覧を表 2.7.6.1.8.5.8-1 に示した。

表 2.7.6.1.8.5.8-1 その他の検査

投与群	検査項目	患者数	有害事象	副作用
TAZ/PIPC	直接クームス	89	7(7.9)	5(5.6)
	プロトロンビン時間	89	1(1.1)	0
	部分トロンボプラスチン時間	89	2(2.3)	0
IPM/CS	直接クームス	85	1(1.2)	1(1.2)
	プロトロンビン時間	90	3(3.3)	0
	部分トロンボプラスチン時間	88	3(3.4)	0

(): %

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 11S

副作用発現例として、直接クームス試験陽性が TAZ/PIPC 投与群 5 例と IPM/CS 投与群 1 例に認められた。有害事象であるプロトロンビン時間又は部分トロンボプラスチン時間について、統計学的有意差は認められなかった。また、薬剤投与との因果関係がありと考えられた副作用も認めなかった。

2.7.6.1.8.5.9 有害事象や臨床検査値異常のため治療を完了しなかった患者

TAZ/PIPC 投与群 104 例中 6 例 (5.8%) と IPM/CS 投与群 101 例中 16 例 (15.8%) は、有害事象のため試験を完了しなかった。これらの患者と事象の要約を表 2.7.6.1.8.5.9-1 に示した。

表 2.7.6.1.8.5.9-1 有害事象等のため治療を完了しなかった患者一覧

投与群	患者 No	年齢(歳)	有害事象	発現日 ¹⁾	因果関係 ²⁾	転帰
TAZ/PIPC	001-38	36	下痢	1	(d)	回復
	002-54	36	血清クレアチニン値上昇	11	(c)	
	005-225	65	低血圧, 錯乱	1	(d)	回復
	005-233	33	アルカリホスファターゼ値上昇	6	(e)	存続
	005-237	79	血清クレアチニン値上昇	2	(d)	存続
	010-454	58	血清ビリルビン値上昇	5	(c)	存続
IPM/CS	001-28	39	大腸炎	4	(c)	回復
	002-70	48	発疹	10	(c)	回復
	002-82	29	発疹	3	(c)	存在/治療
	004-157	33	発疹	11	(b)	回復
	004-168	43	斑状丘疹性発疹	9	(b)	回復
	004-169	34	紅斑性発疹	5	(b)	回復
	005-210	45	下痢	33	(d)	回復
	005-216	43	下痢	14	(d)	回復
	005-218	54	肝酵素増加	32	(d)	
	005-228	20	血清ビリルビン値上昇	3	(d)	減少 ³⁾
	005-236	33	血清ビリルビン値上昇	5	(d)	減少 ³⁾
	005-239	59	悪心	5	(c)	存在/治療
	005-240	38	アルカリホスファターゼ値上昇	11	(d)	
	007-313	65	発疹 そう痒症	3 5	(b) (b)	存在/治療 存在/治療せず
	007-314	47	発熱	不明	(c)	回復
008-360	25	血清クレアチニン値上昇	7	(b)		

1) 薬剤投与開始日からの日数

2) (a)関係あり, (b)多分関係あり, (c)可能性あり, (d)多分関係なし, (e)関係なし

3) 最初の観察日から減少したが, 依然として基準値上限を超えている

第 5.3.5.1.1 項 D68P19 CSR 表 11B

治験薬との因果関係が「多分関係あり」とされた 6 件の有害事象はすべて IPM/CS 投与群において発現した (発疹 4 件, そう痒症 1 件及び血清クレアチニン上昇 1 件). 治験薬と「可能性あり」とされた 7 件の有害事象のうち 5 件は IPM/CS 投与群において発現し (大腸炎 1 件, 発疹 2 件, 悪心 1 件及び発熱 1 件), 残り 2 件は TAZ/PIPC 投与群において発現した (クレアチニン値上昇 1 件と血清ビリルビン値上昇 1 件).

2.7.6.1.9 結論

本試験の成績から, TAZ/PIPC は FN 患者の治療において, IPM/CS と同程度に有効かつ安全な薬剤である.

2.7.6.2 発熱性好中球減少症患者におけるセフトジジム+アミカシンの比較試験（試験番号：D68P533）

2.7.6.2.1 試験の要約

D68P533 試験の方法と結果の概略を表 2.7.6.2.1-1 に示した。

表 2.7.6.2.1-1 D68P533 試験の方法と結果の概略

項目	内 容
標題	発熱性好中球減少症（FN）の入院患者におけるセフトジジム（CAZ）+アミカシン（AMK）と比較したタゾバクタム/ピペラシリン（TAZ/PIPC）+AMK の安全性、忍容性及び有効性に関する無作為化オープンラベル多施設共同比較試験
治験責任医師	ほか 5 名
治験施設（実施国）	ほか 5 施設 （スペイン）
治験期間	19 年 月 月～19 年 月 月
目的	A. FN 患者に対する TAZ/PIPC+AMK の安全性、忍容性及び有効性を評価し、CAZ+AMK と比較検討する。 B. FN 患者の各種原因菌に対する TAZ/PIPC の感受性データを入手する。
方法	無作為化、非盲検、比較試験、多施設共同試験
患者数	99 例（TAZ/PIPC 投与群 48 例、CAZ 投与群 51 例）
選択基準	1) 顆粒球数が 500 / μ L 未満、又は急速に減少している場合は 1000 / μ L 未満 2) 体温が 38°C 超 3) 原因菌が治験薬に感受性であること 4) 16 歳以上の入院患者
除外基準	1) ペニシリン系、CAZ 又はその他のセファロスポリン系、その他の β -ラクタム系抗菌薬、 β -ラクタマーゼ阻害薬、AMK 及びその他のアノグリコシド系薬剤に対して過敏症の患者 2) 原因菌が TAZ/PIPC、CAZ、AMK に対して耐性であることが判明した場合 3) 敗血症性ショックの患者 4) 呼吸終末陽圧換気療法 (>5 cm H ₂ O) を受けている患者 5) 吸気酸素濃度 (FiO ₂) が >60% 6) プロベネシドの投与を受けている患者 7) 治験開始前 72 時間以内に抗菌薬の投与歴がある患者（ただし、その薬剤の耐性菌が認められた場合及び臨床効果が無効であった場合を除く） 8) 腎機能障害（クレアチニンクリアランス < 40 mL/分又は血清クレアチニン値 > 225 μ mol/L）の患者 9) 血液透析、腹膜透析、血漿交換又は血液灌流を受けている患者 10) 血清トランスアミナーゼ値、アルカリホスファターゼ (Al-P) 値又はビリルビン値が正常上限の ≥ 3 倍である患者 11) 授乳中又は妊娠中の患者 12) 嚢胞性線維症、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 血清陽性、中枢神経系障害、シクロスポリン投与を伴う骨髄移植、又は結核の患者 13) 9 日間以内に退院の可能性がある患者 14) 過去 1 ヶ月間以内に他の治験薬の投与を受けていた患者
治験薬の用量及び投与方法	TAZ/PIPC 4.5 g を 6 時間ごと、AMK 7.5 mg/kg を 12 時間ごとに 30 分間静脈内投与
対照薬の用量及び投与方法	CAZ 2 g を 8 時間ごと、AMK 7.5 mg/kg を 12 時間ごとに 30 分間静脈内投与
治療期間	9 日間。十分な臨床効果を示した患者は、解熱後に少なくとも 5 日間及び顆粒球数が 24 時間に渡り 500 / μ L 以上となるまで治療を受けることが推奨された。
評価時期	治療終了/中止時（終了時）、治療終了 24～72 時間後（早期追跡調査）、治療終了 7～14 日後（後期追跡調査）
有効性の評価方法	(1) 治癒；全治療コースを完遂し、評価時点において完全な回復がみられる（症状や感染所見が認められない）。 (2) 改善；投与前と比較して改善し、いかなる項目も臨床的に重要な悪化がみられない。 (3) 再燃；発熱の改善を示した後、治療中又は追跡調査期間中に臨床的に重要な悪化がみられる。 (4) 無効；下記基準によって定義され、抗菌薬の変更又は追加を要する。 (a) 血液培養において投与開始時での原因菌が存続するか、他に明らかな原因がなく治療中

項目	内 容
	<p>3 日間以上にわたって悪寒が持続する。</p> <p>(b) 治療開始後 3 日間以上、熱の改善がみられない。</p> <p>(c) 投与前と比較して発熱の改善がみられるが、臨床的に問題となる悪化が認められる。</p> <p>(d) 他の抗菌薬療法の追加を要する新規感染が発現する。</p>
細菌学的効果の判定方法	<p>(1) 消失；開始時の原因菌がすべて消失し、新たな原因菌が認められない。</p> <p>(2) 推定消失；臨床効果の改善により培養用検体を入手できない。</p> <p>(3) 重複感染；開始時の原因菌がすべて消失しているが、新たな原因菌が 1 株以上認められる。</p> <p>(4) 存続；開始時の感染部位からの原因菌が 1 株以上認められる。</p> <p>(5) 推定存続；転帰不良の患者において、培養検体を入手できない。</p> <p>(6) 新規感染；開始時の感染部位以外の感染部位から入手した培養で、開始時の原因菌は消失したが新たな分離菌が 1 株以上認められる。</p> <p>(7) 再感染；開始時の感染部位からの原因菌は消失しているが、新たな分離菌が 1 株以上認められる。</p>
安全性の評価方法	<p>有害事象発現日、重症度、治験薬との因果関係、消失日（又は持続時間）、処置及び転帰を記録する。有害事象ごとに治験薬との因果関係（関係あり、多分関係あり、可能性あり、多分関係なし又は関係なし）を評価する。臨床検査値異常変動がみられれば、その異常変動が臨床的に重要な変動であるか否かを評価する。因果関係が関係あり、多分関係あり又は可能性ありと評価された場合には副作用として集計する。</p>
有効性の試験成績	<p>全患者における治癒/改善率は、TAZ/PIPC 投与群が終了時 37.5% (15/40 例)、早期追跡調査時 42.5% (17/40 例)、後期追跡調査時 80.0% (12/15 例) であり、CAZ 投与群が終了時 43.9% (18/41 例)、早期追跡調査時 51.3% (20/39 例)、後期追跡調査時 70.6% (12/17 例) であった。両投与群間について終了時における治癒/改善率の差は、統計学的に有意でなかった (p=0.56)。</p> <p>臨床評価可能患者における治癒/改善率は、TAZ/PIPC 投与群が終了時 39.4% (13/33 例)、早期追跡調査時 45.5% (15/33 例)、後期追跡調査時 78.6% (11/14 例) であり、CAZ 投与群が終了時 38.5% (10/26 例)、早期追跡調査時 45.8% (11/24 例)、後期追跡調査時 62.5% (5/8 例) であった。両投与群間について終了時における治癒/改善率の差は、統計学的に有意でなかった (p=0.74)。</p> <p>全患者における細菌学的効果（消失率）は、TAZ/PIPC 投与群が終了時 50.0% (3/6 例)、早期追跡調査時 3/5 例、後期追跡調査時 0/1 例であり、CAZ 投与群が終了時 40.0% (4/10 例)、早期追跡調査時 37.5% (3/8 例)、後期追跡調査時 3/4 例であった。終了時における消失率は両投与群間に統計学的差は認められなかった (p=0.70)。</p>
安全性の試験成績	<p>死亡した患者は TAZ/PIPC 投与群 13 例と CAZ 投与群 17 例であった。TAZ/PIPC 投与群の死亡患者 2 例は治験薬の投与と可能性あり、CAZ 投与群の死亡患者 1 例は治験薬の投与と多分関係なしと評価された。TAZ/PIPC 投与群 5 例は重度又は生命を脅かし、治験薬の投与と関係している有害事象（急性腎不全 2 例、紅斑性発疹 1 例、黄疸 1 例及び呼吸困難 1 例）であり、CAZ 投与群では 1 例が同様の有害事象（下痢）を経験した。有害事象の重症度分布の統計学的に有意な治療差若しくは器官ごと又は個々の有害事象カテゴリーの差は認められなかった。投与群間における臨床的に重要な臨床検査値の変化の発現率に統計学的有意差は認められなかった。</p>
結論	<p>本試験の成績より、TAZ/PIPC+AMK は FN 患者の治療において CAZ+AMK と同程度に有効かつ安全であることを示した。</p>

2.7.6.2.2 症例の内訳と人口統計学的特性

2.7.6.2.2.1 症例の内訳

試験に組み入れられた患者は 99 例（TAZ/PIPC 投与群 48 例、CAZ 投与群 51 例）であった。患者 99 例中 49 例（TAZ/PIPC 投与群 22 例、CAZ 投与群 27 例）が治療を完了し、50 例が完了できなかった。未完了であった最も多い理由は、効果が無効であった（表 2.7.6.2.2.1-1）。

表 2.7.6.2.2.1-1 投与群別の完了状況

投与群	TAZ/PIPC	CAZ	合計
割付例数	48(100)	51(100)	99(100)
完了	22(45.8)	27(52.9)	49(49.5)
未完了	26(54.2)	24(47.1)	50(50.5)

():%

第 5.3.5.1.2 項 D68P533 CSR 表 9.2

評価対象例は、臨床評価が TAZ/PIPC 投与群 33 例 (68.8%) と CAZ 投与群 26 例 (51.0%)、細菌学的評価が CAZ 投与群 3 例 (5.9%) であった (表 2.7.6.2.2.1-2)。

臨床評価不能例の主な理由は、治療法が不十分 (TAZ/PIPC 投与群 6 例と CAZ 投与群 5 例)、開始時の原因菌が耐性菌 (TAZ/PIPC 投与群 4 例と CAZ 投与群 6 例) であった。CAZ 投与群の 1 例はプロトコル違反 (骨髄移植例) であった。細菌学的評価不能の主な理由は、開始時における原因菌が認められない、及び耐性病原菌であった。

表 2.7.6.2.2.1-2 部分集団ごとによる評価対象例

投与群		TAZ/PIPC	CAZ	合計
全症例数		48(48.5)	51(51.5)	99(100)
臨床 評価	評価可能	33(68.8)	26(51.0)	59(59.6)
	評価不能	15(31.3)	25(49.0)	40(40.4)
細菌学的 評価	評価可能	0	3(5.9)	3(3.0)
	評価不能	48(100)	48(94.1)	96(97.0)

():%

第 5.3.5.1.2 項 D68P533 CSR 表 C

2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性

全患者 99 例 (TAZ/PIPC 投与群 48 例と CAZ 投与群 51 例) と臨床効果の評価可能患者 59 例 (TAZ/PIPC 投与群 33 例と CAZ 投与群 26 例) の平均年齢は、TAZ/PIPC 投与群でそれぞれ 47.7 歳と 46.4 歳、CAZ 投与群でそれぞれ 46.2 歳と 49.1 歳であった。平均体重は、TAZ/PIPC 投与群でそれぞれ 67.0 kg と 67.2 kg、CAZ 投与群でそれぞれ 66.9 kg と 67.8 kg であった。平均身長は、TAZ/PIPC 投与群でそれぞれ 163.7 cm と 164.0 cm、CAZ 投与群でそれぞれ 165.4 cm と 166.0 cm であった。各投与群における男性/女性患者の比率もほぼ等しく、男性患者は TAZ/PIPC 投与群ではそれぞれ 54.2%と 54.5%、CAZ 投与群ではそれぞれ 56.9%と 61.5%であった。本試験に登録されたすべての患者が白人であった。各投与群における全患者の性別、年齢、身長又は体重の分布に統計学的有意差は認められなかった。

臨床効果の評価可能患者の性別、年齢、身長又は体重の分布にも統計学的有意差は認められなかった (表 2.7.6.2.2.2-1)。

表 2.7.6.2.2.2-1 全症例における人口統計学的特性

	割付例数			評価可能		
	TAZ/PIPC	CAZ	p 値	TAZ/PIPC	CAZ	p 値
患者数(%)	48(100)	51(100)	N/A	33(100)	26(100)	N/A
性別	男(%)	26(54.2)	0.79 ¹⁾	18(54.5)	16(61.5)	0.59 ¹⁾
	女(%)	22(45.8)		15(45.5)	10(38.5)	
人種 白人(%)	48(100)	51(100)	N/A	33(100)	26(100)	N/A
年齢 (歳) 平均値 (範囲)	47.7 (16~83)	46.2 (17~77)	0.68 ²⁾	46.4 (16~83)	49.1 (18~75)	0.55 ²⁾
身長(cm)平均値 (範囲)	163.7 (143~183)	165.4 (150~185)	0.29 ²⁾	164.0 (143~183)	166.0 (151~185)	0.36 ²⁾
体重(kg)平均値 (範囲)	67.0 (45~96)	66.9 (40~101)	0.98 ²⁾	67.2 (45~96)	67.8 (45~101)	0.86 ²⁾

1) χ^2 検定

2) t 検定

第 5.3.5.1.2 項 D68P533 CSR 表 9.9 から表 9.12 と付録 2 の表 5 を合体

2.7.6.2.3 臨床評価

2.7.6.2.3.1 臨床効果（全患者）

終了時、早期追跡調査時及び後期追跡調査時における全患者の臨床効果を表 2.7.6.2.3.1-1 に示した。

終了時においては、TAZ/PIPC 投与群 40 例中 15 例（37.5%）が治癒、CAZ 投与群では 41 例中 18 例（43.9%）が改善以上（治癒+改善）であった。再燃/無効であった患者は、TAZ/PIPC 投与群では 25 例（62.5%）、CAZ 投与群では 23 例（56.1%）であった。

早期追跡調査時においては、TAZ/PIPC 投与群は 40 例中 17 例（42.5%）が治癒であったが、23 例（57.5%）が無効であった。一方、CAZ 投与群は 39 例中 20 例（51.3%）が改善以上であったが、1 例（2.6%）が再燃し、18 例（46.2%）が無効であった。

後期追跡調査時においては、TAZ/PIPC 投与群は 15 例中 12 例（80.0%）が治癒、2 例（13.3%）が再燃、1 例（6.7%）が無効であった。一方、CAZ 投与群は 17 例中 12 例（70.6%）が治癒、4 例（23.5%）が再燃、1 例（5.9%）が無効であった。

また、投与群間で終了時、早期追跡調査時及び後期追跡調査時における臨床効果の分布に統計学的な差は認められなかった。更に終了時における改善以上で投与群間における統計学的有意差は認められなかった（ χ^2 検定、 $p=0.56$ ）。

表 2.7.6.2.3.1-1 臨床効果（全患者）

評価時	臨床効果	TAZ/PIPC	CAZ	p 値 [Wilcoxon 検定]
終了時	治癒	15(37.5)	17(41.5)	0.38
	改善	-	1(2.4)	
	再燃	2(5.0)	5(12.2)	
	無効	23(57.5)	18(43.9)	
	計	40(100)	41(100)	
終了時	治癒/ 改善	15(37.5)	18(43.9)	0.56 ¹⁾
	再燃/ 無効	25(62.5)	23(56.1)	
早期 追跡調査	治癒	17(42.5)	17(43.6)	0.55
	改善	-	3(7.7)	
	再燃	-	1(2.6)	
	無効	23(57.5)	18(46.2)	
	計	40(100)	39(100)	
後期 追跡調査	治癒	12(80.0)	12(70.6)	0.60
	改善	-	-	
	再燃	2(13.3)	4(23.5)	
	無効	1(6.7)	1(5.9)	
	計	15(100)	17(100)	

():%

1) χ^2 検定

第 5.3.5.1.2 項 D68P533 CSR 表 G 改変

2.7.6.2.3.2 細菌学的効果

各評価時における細菌学的効果を表 2.7.6.2.3.2-1 に示した。

終了時における消失率は、TAZ/PIPC 投与群で 50.0%（3/6 例）、CAZ 投与群では 40.0%（4/10 例）であった。また、TAZ/PIPC 投与群では新規感染 1 例と重複感染 2 例、CAZ 投与群では存続 1 例、重複感染 4 例及び新規感染 1 例であった。

早期追跡調査時においては、TAZ/PIPC 投与群 5 例中 3 例が消失、2 例が重複感染であった。また、CAZ 投与群では 8 例中 3 例（37.5%）が消失、存続 1 例及び重複感染 4 例であった。

後期追跡調査時においては、TAZ/PIPC 投与群 1 例と CAZ 投与群 1 例が新規感染を発症した。残る 3 例の CAZ 投与群は消失であった。

終了時における投与群間の分布において有意差は認められなかった。終了時の消失率についても、投与群間で統計学的有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.70$)。

表 2.7.6.2.3.2-1 細菌学的効果 (全患者)

評価時	細菌学的効果	TAZ/PIPC	CAZ	p 値 [Wilcoxon 検定]
終了時	消失	3(50.0)	4(40.0)	0.54
	重複感染	2(33.3)	4(40.0)	
	新規感染	1(16.7)	1(10.0)	
	存続	-	1(10.0)	
	計	6(100)	10(100)	
早期追跡調査	消失	3	3(37.5)	0.31
	重複感染	2	4(50.0)	
	存続	-	1(12.5)	
	計	5	8(100)	
後期追跡調査	消失	-	3	0.41
	新規感染	1	1	
	計	1	4	

():%

第 5.3.5.1.2 項 D68P533 CSR 表 H

2.7.6.2.3.3 原因菌の消長 (全患者)

原因菌は、TAZ/PIPC 投与群 48 例中 16 例から 17 株 (15 例は単独菌感染, 1 例は複数菌感染), CAZ 投与群 51 例中 15 例から 19 株 (11 例は単独菌感染, 4 例は複数菌感染) 分離された (表 2.7.6.2.3.3-1)。

表 2.7.6.2.3.3-1 菌の消長 (全患者)

菌株	TAZ/PIPC				CAZ			
	株数	終了時	早期追跡調査	後期追跡調査	株数	終了時	早期追跡調査	後期追跡調査
<i>S. aureus</i>	3	1	1		1			
<i>S. epidermidis</i>	3				2	1		1
CNS	0				4	1	1	
<i>S. B hemolytic</i>	0				1			
<i>S. saprophyticus</i>	0				1			
<i>S. pneumoniae</i>	0				1	1	1	1
<i>S. viridans</i>	2				1			
<i>Streptococcus</i> sp	0				2			
<i>E. faecalis</i>	1				1	1	1	1
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	0				1	1	1	
<i>Corynebacterium</i> sp	1				0			
<i>Bacillus</i> sp	1				0			
<i>E. coli</i>	1				2			
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	1		0			
<i>E. cloacae</i>	0				1	1		1
<i>P. aeruginosa</i>	1				0			
<i>P. maltophilia</i>	0				1			
<i>C. albicans</i>	1	1	1		0			
Herpes simplex type I	2				0			
合計	17	3	3	0	19	6	4	4

第 5.3.5.1.2 項 D68P533 CSR 表 10.41 から表 10.44 を合体

両投与群において最も多く分離された原因菌は、*Staphylococcus* 属であった [TAZ/PIPC 投与群 17 株中 6 株 (35.3%) と CAZ 投与群 19 株中 9 株 (47.4%)].

終了時, 早期追跡調査時及び後期追跡調査時における原因菌の消長について投与群別に示した。

終了時において TAZ/PIPC 投与群における原因菌 17 株のうち *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *C. albicans* の計 3 株 (17.6%) と CAZ 投与群における 19 株の原因菌のうち *S. epidermidis*, coagulase-negative staphylococci (CNS), *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *C. pseudodiphtheriticum*, *E. cloacae* 計 6 株 (31.6%) が消失した。

早期追跡調査時において TAZ/PIPC 投与群における投与開始時の原因菌 17 株のうち 3 株 (17.6%) と CAZ 投与群における投与開始時の原因菌 19 株のうち 4 株 (21.1%) が消失した。

後期追跡調査時において消失した原因菌は、TAZ/PIPC 投与群では 1 株もなく、CAZ 投与群では 4 株 (21.1%) のみであった。

2.7.6.2.3.4 感受性データ (全患者)

TAZ/PIPC 投与群では、MIC 感受性試験を実施した分離菌 10 株中 8 株が PIPC 耐性、3 株が TAZ/PIPC 耐性、1 株が CAZ 耐性であることが判明した。また、CAZ 投与群では、MIC 感受性試験を実施した分離菌 12 株中 9 株が PIPC 耐性、2 株が TAZ/PIPC 耐性、4 株が CAZ 耐性であった (表 2.7.6.2.3.4-1)。

表 2.7.6.2.3.4-1 MIC 感受性データ

分離菌	TAZ/PIPC 投与群									CAZ 投与群												
	PIPC			TAZ/PIPC			CAZ			PIPC				TAZ/PIPC				CAZ				
	S	R	計	S	R	計	S	R	計	S	R	ND	計	S	R	ND	計	S	R	ND	計	
<i>S. aureus</i>		2	2	2		2	2		2													
<i>S. epidermidis</i>		2	2	2		2	2		2				2	2			2	1	1			2
CNS												1		1		1		1		1		1
<i>S. saprophyticus</i>												1		1	1		1		1		1	1
<i>S. mitis</i>		1	1	1		1	1		1			1	1			1	1					1
<i>S. pneumonia</i>												1	1			1	1	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus</i> sp												1		1	1		1	1				1
<i>E. faecalis</i>												1		1	1		1		1		1	1
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>												1		1	1		1	1				1
<i>Corynebacterium</i> sp		1	1		1	1		1	1													
<i>E. coli</i>	1		1	1		1	1		1	1			1	1			1	1				1
<i>K. pneumonia</i>		2	2		2	2		2	2													
<i>E. cloacae</i>											1		1	1			1	1				1
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	1		1	1		1													
<i>P. maltophilia</i>												1		1		1	1		1	1		1
合計	2	8	10	7	3	10	9	1	10	2	9	1	12	9	2	1	12	7	4	0	11	

ND: not done S: sensitive R resistant

第 5.3.5.1.2 項 D68P533 CSR 表 10.49 と表 10.50 を合体

2.7.6.2.3.5 臨床効果 (評価可能患者)

臨床効果評価可能な患者は、選択基準を満たし、除外基準に抵触せず、少なくとも治験薬を 9 日間 (無効の場合は 3 日間) 投与して評価した (表 2.7.6.2.3.5-1)。

終了時における臨床効果は、TAZ/PIPC 投与群の治癒が 13 例 (39.4%)、CAZ 投与群では 10 例 (38.5%) であり、統計学的な有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.94$)。再燃又は無効であった割合は、TAZ/PIPC 投与群では 20 例 (60.6%)、CAZ 投与群では 16 例 (61.5%) であった。

早期追跡調査時においては、TAZ/PIPC 投与群の治癒が 15 例 (45.5%)、無効が 18 例 (54.5%) であった。また、CAZ 投与群の治癒が 11 例 (45.8%)、再燃が 1 例 (4.2%)、無効が 12 例 (50.0%) であった。

後期追跡調査時は早期追跡調査時に治癒した患者 26 例が対象とされたが、19 例 (TAZ/PIPC 投与群 13 例と CAZ 投与群 6 例) が後期追跡調査のために来院した。更に、早期追跡調査時に無効の評価を受けた TAZ/PIPC 投与群の患者 1 例と CAZ 投与群の 2 例が後期追跡調査時に対象となった。

後期追跡調査時においては、TAZ/PIPC 投与群の治癒が 11 例 (78.6%)、再燃が 2 例 (14.3%)、無効が 1 例 (7.1%) であった。一方、CAZ 投与群の治癒が 5 例 (62.5%)、再燃が 3 例 (37.5%) であった。

終了時の投与群間における臨床効果に統計学的有意差は認められなかった (Wilcoxon 検定, $p=0.74$)。早期追跡調査時 (Wilcoxon 検定, $p=0.85$) 又は後期追跡調査時 (Wilcoxon 検定, $p=0.54$) の臨床効果にも統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6.2.3.5-1 臨床効果 (評価可能患者)

評価時	臨床効果	TAZ/PIPC	CAZ	p 値 [Wilcoxon 検定]
終了時	治癒	13(39.4)	10(38.5)	0.74
	改善	-	-	
	再燃	2(6.1)	4(15.4)	
	無効	18(54.5)	12(46.2)	
	計	33(100)	26(100)	
終了時	治癒/ 改善	13(39.4)	10(38.5)	0.94 ¹⁾
	再燃/ 無効	20(60.6)	16(61.5)	
早期 追跡調査	治癒	15(45.5)	11(45.8)	0.85
	改善	-	-	
	再燃	-	1(4.2)	
	無効	18(54.5)	12(50.0)	
	計	33(100)	24(100)	
後期 追跡調査	治癒	11(78.6)	5(62.5)	0.54
	改善	-	-	
	再燃	2(14.3)	3(37.5)	
	無効	1(7.1)	-	
	計	14(100)	8(100)	

():%

1) χ^2 検定

第 5.3.5.1.2 項 D68P533 CSR 表 I 改変

2.7.6.2.3.6 細菌学的効果 (評価可能患者)

細菌学的効果の評価可能例は、CAZ 投与群 3 例のみであった。3 例の細菌学的効果の全詳細を以下に示した。

患者 005-129 は、基礎疾患が急性骨髄性白血病であり、発熱 (体温 38.6°C) を認めて本試験に登録された。Hickman カテーテルから *S. aureus* が分離された。患者は 17 日間 CAZ, 11 日間 AMK の投与を受けたが、治療 3 日目に発熱が持続し、*S. aureus* が引き続き検出されたため無効と評価された。患者はその後バンコマイシンを併用し、7 日目にアムホテリシン B も追加投与された。

患者 005-138 は、基礎疾患が慢性骨髄性白血病であり、発熱 (体温 38.5°C) を認めて本試験に登録された。血液から *S. epidermidis* が分離された。患者は 12 日間 CAZ と AMK の投与を受け、12 日目までに解熱した。患者は決められた時期に早期追跡調査を受けなかったが、後期追跡調査は治療後 17 日目に実施された。後期追跡調査時、患者は再び発熱を認めて再燃しており、血液から CNS が分離された (開始時の原因菌の *S. epidermidis* は消失)。

患者 008-049 は、基礎疾患が急性骨髄性白血病であり、発熱 (体温 39°C) を認めて本試験に登録された。血液から *S. pneumoniae* が分離された。患者は 11 日間 CAZ, 10 日間 AMK の投与を受け、治療終了時、早期追跡調査及び後期追跡調査の時点で治癒と評価された。*S. pneumoniae* は治療 2 日目には消失した。

2.7.6.2.3.7 PIPC 耐性, TAZ/PIPC 感受性の原因菌を有する患者

投与開始時に PIPC 耐性かつ TAZ/PIPC 感受性の原因菌を有していた 9 例の患者 (TAZ/PIPC 投与群 4 例と CAZ 投与群 5 例) について検討された。CAZ 投与群 1 例 (患者 005-138) が細菌学的効果について評価可能であった (第 2.7.6.2.3.6 項に記載したとおり)。

2.7.6.2.3.8 治療期間

全患者と臨床評価可能患者の平均治療期間は, TAZ/PIPC 投与群の全患者で 12.3 日間, 評価可能患者で 11 日間, また, CAZ 投与群の全患者で 13 日間, 評価可能患者で 14.5 日間であった。統計学的には全患者群の治療期間に有意差は認められなかったが (t 検定, $p=0.62$), 評価可能患者の治療期間には統計学的に有意な差が認められた (t 検定, $p=0.037$)。

2.7.6.2.3.9 併用薬

患者 96 例 (TAZ/PIPC 投与群 48 例と CAZ 投与群 48 例) は併用薬剤の投与を受けた。

2.7.6.2.3.10 補助療法

TAZ/PIPC 投与群 48 例中 36 例 (75.0%) が 108 の補助療法を受け, 患者 1 例当たりの処置は平均 3 つであった。また, CAZ 投与群 51 例中 43 例 (84.3%) が 110 の補助療法を受け, 患者 1 例当たりの処置は平均 2.6 であった。最も多かった補助療法は, 血液製剤の投与であった。

2.7.6.2.4 安全性

2.7.6.2.4.1 死亡

死亡した患者数は, TAZ/PIPC 投与群 13 例と CAZ 投与群 17 例であり, 年齢, 性別, 死亡原因, 死亡日, 死亡と治験薬との因果関係を表 2.7.6.2.4.1-1 に示した。

TAZ/PIPC 投与群の死亡例のうち 2 例は, 治験薬投与と可能性ありと評価された。死亡原因は, 肝不全と腎不全であった。CAZ 投与群の死亡例のうち 1 例は, 胃腸出血に起因した死亡例であり, 治験薬投与と多分関係なしと評価された。

表 2.7.6.2.4.1-1 試験中又は治療後に発生した死亡例

投与群	患者	年齢	性別	死亡原因	死亡日	因果関係	備考
TAZ/PIPC	001-003	65	男	多発性骨髄腫	9 日目	—	死亡
	005-113	54	女	肝不全	治療後 5 日	可能性あり	有害事象
	005-114	65	女	腎不全	5 日目	可能性あり	死亡
	007-092	19	女	急性肝炎	治療後 41 日	関係なし	無効
	007-095	83	男	肺炎	治療後 53 日	関係なし	完了
	007-096	69	女	腎不全	治療後 105 日	関係なし	無効
	007-099	49	女	感染	5 日目	関係なし	無効
	007-152	52	男	感染	14 日目	関係なし	無効
	008-047	66	男	腎不全	治療後 13 日	関係なし	無効
	008-050	44	男	感染	治療後 6 日	関係なし	無効
	905-120	39	男	肺炎	治療後 8 日	関係なし	無効
	905-122	37	男	リンパ腫	治療後 11 日	関係なし	無効
	905-131	49	女	感染	7 日目	関係なし	無効
CAZ	001-005	37	女	リンパ腫	治療後 14 日	関係なし	完了
	005-108	54	男	胃腸出血	治療後 1 日	多分関係なし	無効
	005-109	68	男	脳出血	8 日目	関係なし	有害事象
	005-119	17	男	呼吸不全	治療後 5 日	関係なし	無効
	005-126	77	男	急性骨髄性白血病	2 日目	関係なし	死亡
	005-128	23	男	リンパ腫	治療後 17 日	関係なし	完了
	005-143	59	男	脳出血	治療後 14 日	関係なし	完了
	007-088	25	女	肝不全	治療後 21 日	関係なし	完了
	007-090	18	女	リンパ腫	治療後 40 日	関係なし	無効
	007-093	48	女	脳出血	22 日目	関係なし	無効
	007-094	75	男	白血病	治療後 58 日	関係なし	無効
	007-155	69	男	好中球減少	治療後 22 日	関係なし	無効
	008-051	61	男	急性骨髄性白血病	4 日目	関係なし	死亡
	009-076	36	女	急性骨髄性白血病	治療後 1 日	関係なし	無効
	905-123	39	男	基礎疾患	治療後 1 日	関係なし	死亡
907-091	42	男	感染	治療後 54 日	関係なし	無効	
907-150	45	男	感染	治療後 20 日	関係なし	無効	

第 5.3.5.1.2 項 D68P533 CSR 表 11.1

2.7.6.2.4.2 有害事象発現のために治療を完了しなかった患者

TAZ/PIPC 投与群 48 例中 3 例 (6.3%) (患者 002-040, 005-113 及び 005-141) と CAZ 投与群 51 例中 1 例 (2.0%) (患者 005-109) が有害事象発現のため治療を中止した。

TAZ/PIPC 投与群の患者 002-040 は脈管炎 (多分関係あり)、患者 005-113 は肝性昏睡に至る生命を脅かす黄疸 (可能性あり)、患者 005-141 は紅斑性発疹 (可能性あり) を発症し、試験を中止した。

CAZ 投与群の患者 005-109 は脳出血 (関係なし) を発症し、試験を中止した。

2.7.6.2.4.3 有害事象

TAZ/PIPC 投与群 48 例中 22 例 (45.8%) から 34 件の有害事象が報告されたが、同一事象が複数回報告された患者については重症度のより重い評価を優先した結果、有害事象の発現件数は 30 件となった。そのうち 7 件 (23.3%) は軽度、9 件 (30.0%) は中等度、14 件 (46.7%) は高度であった (表 2.7.6.2.4.3-1)。最も多く発現したのは胃腸障害 15 件 (50.0%) であり、主な事象は下痢であった。一方、CAZ 投与群の患者 51 例中 24 例 (47.1%) から 37 件の有害事象が報告され、そのうち 11 件 (29.7%) は軽度、12 件 (32.4%) は中等度、14 件 (37.8%) は高度であった。最も多く発現したのは胃腸障害 24 件 (64.9%) であり、主な事象は下痢及び潰瘍性口内炎であった。

統計的検定を実施したが、投与群間における重症度別では有意差が認められなかった ($p=0.97$)。また、器官毎での統計学的有意な差も認められなかった (下痢 ; $p=0.94$, 潰瘍性口内炎 ; $p=0.11$, 嘔吐 ; $p=0.33$)。

表 2.7.6.2.4.3-1 有害事象及び副作用一覧

有害事象	TAZ/PIPC (n=48)								CAZ (n=51)							
	有害事象 (%)				副作用 (%)				有害事象 (%)				副作用 (%)			
	計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度		
		軽度	中等度	高度		軽度	中等度	高度		軽度	中等度	高度		軽度	中等度	高度
適用部位																
注射部位炎症	1(2.1)	0	1(2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害																
浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.0)	1(2.0)	0	0	0	0	0	0
心血管障害																
心不全	1(2.1)	0	0	1(2.1)	0	0	0	0	2(3.9)	1(2.0)	1(2.0)	0	0	0	0	0
結合組織障害																
脈管炎	1(2.1)	0	1(2.1)	0	1(2.1)	0	1(2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害																
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.0)	0	0	1(2.0)	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.0)	0	1(2.0)	0	0	0	0	0
下痢	8(16.7)	4(8.3)	2(4.2)	2(4.2)	3(6.3)	2(4.2)	1(2.1)	0	9(17.6)	5(9.8)	3(5.9)	1(2.0)	1(2.0)	0	0	1(2.0)
嚥下障害	1(2.1)	1(2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.0)	0	1(2.0)	0	0	0	0	0
吐血	1(2.1)	0	1(2.1)	0	0	0	0	0	1(2.0)	0	0	1(2.0)	0	0	0	0
直腸出血	1(2.1)	0	0	1(2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	1(2.1)	0	1(2.1)	0	0	0	0	0	1(2.0)	1(2.0)	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	2(3.9)	1(2.0)	0	1(2.0)	0	0	0	0
口内炎	1(2.1)	1(2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
潰瘍性口内炎	1(2.1)	0	1(2.1)	0	0	0	0	0	5(9.8)	1(2.0)	3(5.9)	1(2.0)	0	0	0	0
嘔吐	1(2.1)	1(2.1)	0	0	0	0	0	0	3(5.9)	1(2.0)	1(2.0)	1(2.0)	0	0	0	0
肝・胆道障害																
肝性昏睡	1(2.1)	0	0	1(2.1)	1(2.1)	0	0	1(2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝炎	1(2.1)	0	0	1(2.1)	0	0	0	0	1(2.0)	0	0	1(2.0)	0	0	0	0
黄疸	1(2.1)	0	0	1(2.1)	1(2.1)	0	0	1(2.1)	1(2.0)	0	1(2.0)	0	1(2.0)	0	1(2.0)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害																
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	2(3.9)	0	1(2.0)	1(2.0)	0	0	0	0
肺炎	1(2.1)	0	0	1(2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺浮腫	1(2.1)	0	0	1(2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	1(2.1)	0	0	1(2.1)	0	0	0	0	2(3.9)	0	0	2(3.9)	0	0	0	0
皮膚及び付属器																
紅斑性発疹	3(6.3)	0	2(4.2)	1(2.1)	1(2.1)	0	0	1(2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎及び尿路障害																
多尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.0)	0	0	1(2.0)	0	0	0	0
急性腎不全	3(6.3)	0	0	3(6.3)	2(4.2)	0	0	2(4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害																
脳出血	0	0	0	0	0	0	0	0	2(3.9)	0	0	2(3.9)	0	0	0	0
頭蓋内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.0)	0	0	1(2.0)	0	0	0	0
合計	30(62.5)	7(14.6)	9(18.8)	14(29.2)	9(18.8)	2(4.2)	2(4.2)	5(10.4)	37(72.5)	11(21.6)	12(23.5)	14(27.5)	2(3.9)	0	1(2.0)	1(2.0)

第 5.3.5.1.2 項 D68P533 CSR 表 11.3 と表 11.4 を合体

副作用は因果関係が多分関係あり (PROBABLY) 及び可能性あり (POSSIBLY) の事象を含めた

2.7.6.2.4.4 副作用

TAZ/PIPC 投与群で報告された 34 件の有害事象うち 9 件 (26.5%) (下痢 3 件, 急性腎不全 2 件並びに黄疸, 肝性昏睡, 脈管炎及び紅斑性発疹各 1 件) を治験薬投与と多分関係あり, 可能性ありと評価した (表 2.7.6.2.4.3-1). これら副作用 9 件のうち事象 4 件の転帰は回復, 事象 6 件は処置が必要であった.

CAZ 投与群で報告された 37 件の有害事象のうち 2 件 (5.4%) (下痢と黄疸各 1 件) を治験薬投与と可能性ありと評価した. 黄疸が発現した患者は, 転帰回復したが, 下痢を発現した患者は他の有害事象 (頭蓋内出血) のために死亡した.

2.7.6.2.4.5 重度又は生命を脅かすと治験責任医師が判定した有害事象

TAZ/PIPC 投与群の患者 48 例中 5 例 (10.4%) に治験薬投与と関係していると考えられた重度又は生命を脅かす有害事象を経験した。

患者 001-003 は、治験薬投与 2 日目に急性腎不全を発症したため治験薬投与を中止した。患者 005-113 は、6 日目に黄疸を発症し治験薬投与を中止した。その後、患者は 5 日後に肝不全のため死亡した。患者 005-114 は、治験薬投与 4 日目に急性腎不全を発症し、治療処置が実施されたが、その後腎不全のため死亡した。患者 005-141 は、5 日目に重度の紅斑性発疹を発症し、治験薬中止後、発疹は消失した。患者 905-120 は、治験薬投与 3 日目に重度の頻脈（因果関係なし）と呼吸困難を発症し、4 日目に前眼房出血（因果関係なし）を認め、8 日目に肺炎のため死亡した。

CAZ 投与群 51 例中 1 例 (2.0%) が治験薬投与と関係していると考えられた重度の有害事象を経験した。

患者 005-109 は、治療 3 日目に下痢を発現し、治療処置が実施されたが、頭蓋内出血（治験薬との関連性はなし）のため 8 日目に死亡した。

2.7.6.2.4.6 臨床検査値の評価

2.7.6.2.4.6.1 電解質

(1)ナトリウム

TAZ/PIPC 投与群では、46 例中 1 例 (2.2%) に血清ナトリウム値の重要な変動（低下）が認められ、治験薬投与と関係ありと評価された。一方、CAZ 投与群では、臨床的に重要な血清ナトリウム値の変化が認められなかった。また、投与群間で血清ナトリウム値の分布に統計学的有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.21$)。

(2)カリウム

TAZ/PIPC 投与群では、46 例中 3 例 (6.5%) に血清カリウム値の重要な変動（低下）が認められ、治験薬投与と関係ありと評価された。CAZ 投与群では、47 例中 1 例 (2.1%) に血清カリウム値の重要な変動（低下）が認められ、治験薬投与と関係ありと評価された。また、投与群間で血清カリウム値の分布に統計学的有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.52$)。

(3)カルシウム

血清カルシウム値の異常変動は両投与群に認められなかった。

2.7.6.2.4.6.2 肝機能検査

(1)Al-P

TAZ/PIPC 投与群では、43 例中 5 例 (11.6%) に Al-P 値の重要な変動（増加）が認められたが、治験薬投与と関係なしと評価された。一方、CAZ 投与群では、41 例中 1 例 (2.4%) に Al-P 値の重要な変動（増加）が認められたが、治験薬投与と関係なしと評価された。また、投与群間で Al-P 値の分布に統計学的有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.094$)。

(2) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST(GOT)]

TAZ/PIPC 投与群では、45 例中 5 例 (11.1%) に AST 値の重要な変動（増加）が認められたが、治験薬投与と関係なしと評価された。一方、CAZ 投与群では、45 例中 4 例 (8.9%) に AST 値の重要な変動（増加）が認められ、1 例が治験薬投与と関係あり、2 例が治験薬投与と多分関係なし、1 例は治験薬投与と関係なしと評価された。また、投与群間で AST 値の分布に統計学的有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.23$)。

(3) アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT(GPT)]

TAZ/PIPC 投与群では、45 例中 6 例 (13.3%) に ALT 値の重要な変動が認められたが、治験薬投与と関係なしと評価された。一方、CAZ 投与群では、45 例中 4 例 (8.9%) に ALT 値の重要な変動が認められ、1 例は治験薬投与と関係あり、3 例は関係なしと評価された。また、投与群間で ALT 値の分布に統計学的有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.093$)。

(4)ビリルビン

TAZ/PIPC 投与群では、42 例中 6 例 (14.3%) に血清ビリルビン値の重要な変動が認められ、2 例は治験薬投与と多分関係あり、1 例は可能性あり、残り 3 例は関係なしと評価された。一方、CAZ 投与群では、41 例中 5 例 (12.2%) に血清ビリルビン値の重要な変動が認められ、1 例は治験薬投与と可能性あり、残り 4 例は治験薬投与と関係なしと評価された。また、投与群間で血清ビリルビン値の分布に統計学的有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.59$)。

2.7.6.2.4.6.3 腎機能検査

(1)血中尿素窒素 (BUN)

TAZ/PIPC 投与群では、37 例中 2 例 (5.4%) に BUN 値の重要な変動が認められ、治験薬投与と可能性ありと評価された。一方、CAZ 投与群では、38 例中 4 例 (10.5%) に BUN 値の重要な変動が認められ、1 例は治験薬投与と可能性あり、残り 3 例は治験薬投与と関係なしと評価された。また、投与群間で BUN 値の分布に統計学的有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.94$)。

(2)血清クレアチニン

TAZ/PIPC 投与群では、47 例中 4 例 (8.5%) に血清クレアチニン値の重要な変動が認められ、3 例は治験薬投与と可能性あり、1 例は治験薬投与と関係なしと評価された。一方、CAZ 投与群では、50 例中 1 例 (2.0%) に血清クレアチニン値の重要な変動が認められたが、治験薬投与と関係なしと評価された。また、投与群間で血清クレアチニン値の分布に統計学的有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.59$)。

2.7.6.2.4.6.4 ブドウ糖

TAZ/PIPC 投与群では、46 例中 3 例 (6.5%) に血中ブドウ糖値の重要な変動が認められたが、治験薬投与と関係なしと評価された。一方、CAZ 投与群では、49 例中 5 例 (10.2%) に血中ブドウ糖値の重要な変動が認められたが、治験薬投与と関係なしと評価された。また、投与群間で血中ブドウ糖値の分布に統計学的有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.63$)。

2.7.6.2.4.6.5 総蛋白とアルブミン

(1)総蛋白

両投与群で総蛋白の重要な変動は認められなかった。

(2)アルブミン

TAZ/PIPC 投与群では、33 例中 2 例 (6.1%) にアルブミン値の重要な変動が認められたが、1 例は治験薬投与と多分関係なし、1 例は治験薬投与と関係なしと評価された。一方、CAZ 投与群では、34 例中 3 例 (8.8%) にアルブミン値の重要な変動が認められたが、治験薬投与と多分関係なし又は関係なしと評価された。また、投与群間で血清アルブミン値の分布に統計学的有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.45$)。

2.7.6.2.4.6.6 血液検査

(1)ヘモグロビン

両投与群でヘモグロビン値の重要な変動が認められなかった。

(2)ヘマトクリット

両投与群でヘマトクリット値の重要な変動が認められなかった。

(3)白血球数

TAZ/PIPC 投与群では、白血球数の重要な変動が認められなかった。一方、CAZ 投与群では、51 例中 1 例 (2.0%) に白血球数の重要な変動が認められたが、治験薬投与と関係なしと評価された。また、投与群間で白血球数の分布に統計学的有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.45$)。

(4)血小板

TAZ/PIPC 投与群では、血小板数の重要な変動が認められなかった。一方、CAZ 投与群では、50 例中 1 例 (2.0%) に血小板数の重要な変動が認められたが、治験薬投与と関係なしと評価された。また、投与群間で血小板数の分布に統計学的有意差は認められなかった (χ^2 検定, $p=0.33$)。

2.7.6.2.4.6.7 その他の臨床検査

臨床的に重要な変動は下記の検査項目において認められたが、いずれの検査項目も治験薬投与と関係なしと評価された。

TAZ/PIPC 投与群：部分トロンボプラスチン時間 1 例とプロトロンビン時間 2 例。

CAZ 投与群：動脈血ガス 1 例とプロトロンビン時間 2 例。

2.7.6.2.4.6.8 尿検査

TAZ/PIPC 投与群は、アセトン、細菌尿、ビリルビン、pH、ブドウ糖、顕微鏡的赤血球、比重、尿酸結晶及び顕微鏡的白血球において臨床的に重要な変動が認められたが、尿ビリルビン 1 例、比重及び pH の 1 例は治験薬投与と関係ありと評価された。一方、CAZ 投与群は、アセトン、顕微鏡的円柱及び顕微鏡的白血球において重要な変動が認められたが、いずれの検査項目も治験薬投与と関係なしと評価された。

2.7.6.2.5 結論

本試験の結果は、TAZ/PIPC+AMK が FN 患者の治療において CAZ+AMK と同程度に安全かつ有効であることを示した。

2.7.6.3 発熱性好中球減少症小児患者におけるセフトジジム+アミカシンの比較試験（試験番号：D68P542）

2.7.6.3.1 試験の要約

D68P542 試験の方法と結果の概略を表 2.7.6.3.1-1 に示した。

表 2.7.6.3.1-1 D68P542 試験の方法及び結果の概略

項目	内 容
標題	発熱性好中球減少症 (FN) 小児患者におけるエンピリックセラピーとしてセフトジジム (CAZ) +アミカシン (AMK) と比較したタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) +AMK : 前向き無作為化多施設共同試験
治験責任医師	ほか 4 名
治験施設 (実施国)	ほか 4 施設 (イギリス, イタリア, フランス及びベルギー)
試験期間	19 年 月 日 ~ 19 年 月 日 (最終 19 年 月 日)
目的	小児 FN 患者に対する TAZ/PIPC+AMK の安全性, 忍容性及び有効性を CAZ+AMK と比較する.
方法	無作為化多施設共同比較試験
患者数	146 例 (223 エピソード) TAZ/PIPC 投与群 ; 76 例 (110 エピソード) CAZ 投与群 ; 70 例 (113 エピソード)
選択基準	1) 顆粒球数が 1000 / μ L 以下であり, 24~48 時間以内に 500 / μ L 未満になると予測される, 及び口腔温又は腋窩温が 1 回の測定で 38.5°C 以上であるか, 12 時間の間に 2 回以上 38°C 以上の発熱を有する. 2) 2 ヶ月~14 歳の患者
除外基準	1) ペニシリン系, セファロスポリン系, その他の β -ラクタム系抗菌薬, β -ラクタマーゼ阻害薬, アミノグリコシド系薬剤に対して過敏症の患者 2) 腎機能障害 (クレアチニンクリアランス 40 mL/分未満) の患者 3) 血液透析や腹膜透析を必要とする腎不全患者 4) 授乳中又は妊娠中の患者 5) ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 血清陽性患者 6) 48 時間以内に死亡する確率が高い患者 7) 過去 1 ヶ月間以内に他の治験薬の投与を受けていた患者
治験薬の用量及び投与方法	体重 50 kg 未満 ; 90 mg/kg/回投与を 6 時間ごとに投与+AMK 20 mg/kg/日を投与 (最大 1.5 g/日) 体重 50 kg 以上 ; 4.5 g/回投与を 6 時間ごとに投与+AMK 20 mg/kg/日を投与 (最大 1.5 g/日) TAZ/PIPC を 15~30 分間静脈内投与した後, AMK を 60 分間 (1.5 g の場合) 静脈内投与
対照薬の用量及び投与方法	35 mg/kg を 8 時間ごとに投与+AMK 20 mg/kg/日を投与 (最大 1.5 g/日) CAZ を 15~30 分間静脈内投与した後, AMK を 60 分間 (1.5 g の場合) 静脈内投与
治療期間	7 日間
評価時期	4 日目, 7 日目
有効性の評価方法	全般的評価 ; 臨床経過 (徴候及び症状) や細菌学的データから下記のように評価する. (1) 有効 : 治療変更・追加せず, 次の全項目に該当する場合. a) 正常体温 (38 度未満) に復して連続 4 日間持続. b) 特定できる感染部位がみられた場合には, その感染部位の感染症状と徴候が消失. c) 血中又は局所感染部位から病原体が根絶. d) 実施計画書に定める治療を中止したのち 1 週間以内に一次感染の再燃がみられない. (2) 無効 : 次の項目のうち 1 つ該当する場合. a) 死亡. b) 有効基準を満たさない. c) 一次感染を根絶するため実施計画書に定める抗菌薬療法を変更するか, 別の薬剤を追加する. d) 割り付けた β -ラクタム系薬に対して原因菌が耐性である (<i>in vitro</i>). (3) 判定不能 : 次の場合には, 判定不能とする. a) 一次感染が真菌性又はウイルス性, 細菌とウイルス又は真菌との混合感染. b) 発熱が感染によるものではない (腫瘍熱, 化学療法誘発性発熱, 血液製剤の輸血に影響された発熱など). c) 実施計画書違反があつて患者の治験の評価が妨げられた. d) 患者の臨床経過が効果の判定を妨げるもの.

項目	内 容
細菌学的効果の判定方法	血液、尿及び臨床的疑いがあるあらゆる感染部位の培養を実施した。菌血症患者では、陰性であることが確認できるまで血液培養を毎日実施し、発熱（38℃以上）が持続している患者も1日1回実施した。尿路感染症患者では、治療中止後に尿培養を再実施した。一次感染又は更なる感染を引き起こした菌株については感受性試験を実施した。
安全性の評価方法	有害事象の発現日、持続期間、重症度、処置及び転帰を記録する。有害事象と治験薬との因果関係（関係あり、多分関係あり、可能性あり、多分関係なし又は関係なし）といずれかに評価する。また、関係あり、多分関係あり又は可能性ありと判定された場合、その有害事象は副作用として集計する。
有効性の試験成績	患者146例が登録され、全223エピソードで評価した。 最初にTAZ/PIPC+AMKの投与（TAZ/PIPC投与群）は76例（52.1%）、CAZ+AMK（CAZ投与群）は70例（47.9%）に無作為割り付けを行った。治療を受けたエピソード数としては、TAZ/PIPC投与群は110エピソード（49.3%）、CAZ投与群は113エピソード（50.7%）に割り付けた。 治療を受けた全患者（初めて治療されたエピソード）の有効率は、TAZ/PIPC投与群で52.6%（40/76例）、CAZ投与群で50.0%（35/70例）であった。2.6%の有効率差における95%信頼区間が-15.0%~20.2%であった。 評価可能な患者集団での有効率は、TAZ/PIPC投与群で66.1%（37/56例）、CAZ投与群で61.4%（35/57例）であった。4.7%の有効率差における95%信頼区間が-14.8%~24.1%であった。 評価可能な全エピソードに対する有効率は、TAZ/PIPC投与群とCAZ投与群でそれぞれ67.4%（58/86例）と52.5%（52/99例）であった。
安全性の試験成績	試験中に患者4例（各投与群で各2例）が死亡した。感染症に起因した死亡例は1例であった（CAZ投与群）。有害事象発現率は、TAZ/PIPC投与群が26.3%（20例）、CAZ投与群が10.0%（7例）であった（ p 値=0.018）。これは発疹/蕁麻疹の発現率がTAZ/PIPC投与群で高かったことに起因していた。副作用発現率は、TAZ/PIPC投与群が12例（15.8%）、CAZ投与群が4.3%（3例）であった（ p 値=0.028）。
結論	小児FN治療に対するTAZ/PIPCとAMKとの併用療法による有効性は、CAZとAMKとの併用療法と同等であることを示唆した。安全性については、発疹/蕁麻疹がTAZ/PIPC投与群での発現率が有意に高かったが、症状が比較的軽度であり、発現率は他のペニシリン化合物と同程度であった。

2.7.6.3.2 症例の内訳と人口統計学的特性

2.7.6.3.2.1 症例の内訳

試験に組み入れられた患者は146例であり、TAZ/PIPC投与群76例（52.1%）、CAZ投与群70例（47.9%）に割り付けられた（表2.7.6.3.2.1-1）。更に146例中47例について、2回目以降のエピソードが本試験に組み入れられたため（エピソード数最大8回まで）、エピソード数が77（TAZ/PIPC投与群34エピソードとCAZ投与群43エピソード）増加した。したがって、本試験に組み入れた患者146例223エピソードに対して治療を行った（TAZ/PIPC投与群110エピソードとCAZ投与群113エピソード）。

評価可能な患者数は、113例（77.4%、113/146例）であり〔TAZ/PIPC投与群56/76例（73.7%）とCAZ投与群57/70例（81.4%）〕、評価可能なエピソード数は185（TAZ/PIPC投与群86エピソードとCAZ投与群99エピソード）であった。

評価不能例が22例（TAZ/PIPC投与群14例とCAZ投与群8例）、不適格例が11例（TAZ/PIPC投与群6例とCAZ投与群5例）であった。評価不能であった主な理由は、治験実施計画書違反（6例）、有害事象による中止脱落（5例）であった。不適格であった理由は、治験薬投与前96時間以内に他の抗菌薬が投与されていた（4例）、年齢基準違反（3例）、投与開始時に発熱なし（2例）、基礎疾患にがんを有していない（1例）及び好中球減少症を発症していなかったため（1例）であった。

2回目以降に77エピソードを組み込んだが、このうち72エピソードが評価可能であり、2エピソードが不適格、3エピソードが評価不能であった。不適格であった理由は、年齢基準違反（1エピソード）と投与開始時に感染していなかったため（1エピソード）であった。評価不能であ

った理由は、治験実施計画書違反（2 エピソード）と臨床効果の評価が不能であったため（1 エピソード）であった。

表 2.7.6.3.2.1-1 患者の内訳とエピソード数

		TAZ/PIPC	CAZ	計
無作為割付： 1 回目	無作為割付けされて治療を受けた全患者	76(100)	70(100)	146(100)
	無作為割付けされ評価可能な全患者	67(88.2)	63(90.0)	130(89.0)
	評価可能な患者	56(73.7)	57(81.4)	113(77.4)
無作為割付： 2 回目以降	無作為割付けされて治療された全エピソード	34(100)	43(100)	77(100)
	無作為割付けされ評価可能であった全エピソード	31(91.2)	43(100)	74(96.1)
	評価可能であったエピソード	30(88.2)	42(97.7)	72(93.5)
全無作為割付	無作為割付けされて治療された全エピソード	110(100)	113(100)	223(100)
	無作為割付けされ評価可能であった全エピソード	98(89.1)	106(93.8)	204(91.5)
	評価可能であったエピソード	86(78.2)	99(87.6)	185(83.0)

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 E

2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性

無作為割り付けされた全患者と評価可能な患者の特性を表 2.7.6.3.2.2-1 にまとめた。

表 2.7.6.3.2.2-1 全患者と評価可能例の人口統計学的特性（最初の無作為割り付け時）

		TAZ/PIPC		CAZ		計	
		全患者	評価可能	全患者	評価可能	全患者	評価可能
年齢 (歳)	患者数	76	56	70	57	146	113
	平均	6.1	5.6	4.9	5.1	5.5	5.3
	標準偏差	4.3	3.8	3.3	3.3	3.9	3.6
	範囲	1~18	1~14	1~14	1~14	1~18	1~14
体重 (kg)	患者数	76	56	70	57	146	113
	平均	22.2	19.9	19.7	19.7	21.0	19.8
	標準偏差	14.5	10.2	10.5	10.2	12.7	10.2
	範囲	5~80	5~62	6~52	6~51	5~80	5~62

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 D

体重の内訳は、無作為割り付けされた全患者と評価可能例でも治療群間でよくバランスが取れていた。認められた差は無作為割り付けされた全患者の平均年齢のみで、TAZ/PIPC 投与群は 6.1 歳であったのに対して、CAZ 投与群は 4.9 歳であった。

2.7.6.3.2.3 基礎疾患

全患者の基礎疾患で最も多かったのは急性リンパ性白血病であり、固形腫瘍、急性非リンパ性白血病の順で続いた。最初の無作為割り付け時にも 2 回目以降の無作為割り付け時にも、患者の基礎疾患に関して 2 つの投与群の間に差はみられなかった（表 2.7.6.3.2.3-1、表 2.7.6.3.2.3-2）。

表 2.7.6.3.2.3-1 基礎疾患（最初の無作為割り付け時）

基礎疾患	TAZ/PIPC		CAZ		計	
	全患者	評価可能	全患者	評価可能	全患者	評価可能
急性非リンパ性白血病	15(19.7)	12(21.4)	11(15.7)	10(17.5)	26(17.8)	22(19.5)
急性リンパ性白血病	26(34.2)	18(32.1)	28(40.0)	21(36.8)	54(37.0)	39(34.5)
慢性骨髄性白血病の急性転化	0	0	1(1.4)	1(1.8)	1(0.7)	1(0.9)
ホジキンリンパ腫	5(6.6)	4(7.1)	3(4.3)	3(5.3)	8(5.5)	7(6.2)
固形腫瘍	23(30.3)	16(28.6)	22(31.4)	18(31.6)	45(30.8)	34(30.1)
骨髄異形成症候群	3(3.9)	2(3.6)	2(2.9)	1(1.8)	5(3.6)	3(2.7)
他	4(5.3)	4(7.1)	3(4.3)	3(5.3)	7(4.8)	7(6.2)
計	76(100)	56(100)	70(100)	57(100)	146(100)	113(100)

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 13 と表 15 を合体

表 2.7.6.3.2.3-2 基礎疾患（第 2 回目以降の無作為割り付け時）

基礎疾患	TAZ/PIPC		CAZ		計	
	全患者	評価可能	全患者	評価可能	全患者	評価可能
急性非リンパ性白血病	9(26.5)	8(26.7)	12(27.9)	12(28.6)	21(27.3)	20(27.8)
急性リンパ性白血病	12(35.5)	9(30.0)	13(30.2)	13(31.0)	25(32.5)	22(30.6)
ホジキンリンパ腫	2(5.9)	2(6.7)	2(4.7)	2(4.8)	4(5.2)	4(5.6)
固形腫瘍	9(26.5)	9(30.0)	14(32.6)	13(31.0)	23(29.9)	22(30.6)
骨髄異形成症候群	2(5.9)	2(6.7)	2(4.7)	2(4.8)	4(5.2)	4(5.6)
計	34(100)	30(100)	43(100)	42(100)	77(100)	72(100)

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 14 と表 16 を合体

2.7.6.3.2.4 治療期間

全患者での治療期間（平均日数）は、最初の無作為割り付け時で TAZ/PIPC 投与群が 7 日、CAZ 投与群が 6 日であり、2 回目以降の無作為割り付け時では両投与群とも 6 日であった。

評価可能例での治療期間（平均日数）は、最初の無作為割り付け時で TAZ/PIPC 投与群が 8 日、CAZ 投与群が 7 日であり、2 回目以降の無作為割り付け時では TAZ/PIPC 投与群が 7 日、CAZ 投与群が 6 日であった。

2.7.6.3.3 有効性

2.7.6.3.3.1 無作為割り付け後に治療を受けた全患者

患者 146 例中、TAZ/PIPC 投与群 76 例（52.1%）と CAZ 投与群 70 例（47.9%）を対象とした。

2.7.6.3.3.1.1 治療に対する全体的反応（全患者）

1) 最初に無作為割り付けされた全患者

治療に対する全体的反応を示した（表 2.7.6.3.3.1.1-1）。両投与群の有効率はほぼ同じであり、統計的に有意な差はみられなかった（ $p=0.87$ ）。

表 2.7.6.3.3.1.1-1 治療に対する全体的反応

全体的反応	TAZ/PIPC	CAZ	p 値 (Fisher の直接確率法)
有効 (成功)	40(52.6)	35(50.0)	
無効 (失敗)	27(35.5)	28(40.0)	
判定不能	3(3.9)	2(2.9)	
不適格	6(7.9)	5(7.1)	
計	76(100)	70(100)	
有効例数 (有効率)	40(52.6)	35(50.0)	0.87
差 (95%信頼区間)	2.6% (-15.0~20.2)		

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 F

固形がんの FN 患者に対する本剤の有効率は 60.9% (14/23 エピソード) であった (表 2.7.6.3.3.1.1-2)。

表 2.7.6.3.3.1.1-2 固形がんの FN 患者への治療に対する全体的反応

全体的反応	TAZ/PIPC	CAZ
有効 (成功)	14(60.9)	12(54.5)
無効 (失敗)	2(8.7)	6(27.3)
判定不能	6(26.1)	3(13.6)
不適格	1(4.3)	1(4.5)
計	23(100)	22(100)
有効例数 (有効率)	14(60.9)	12(54.5)

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR Appendix IV から抜粋

2) 2 回目以降での治療エピソード

患者 146 例中, 47 例 (32.2%) は 1 回以上無作為割り付けを受けた。この 47 例に発現したエピソード数は 77 で TAZ/PIPC 投与群が 34 エピソード (44.2%), CAZ 投与群が 43 エピソード (55.8%) に割り付けた。2 回目以降のエピソードで各投与群に対する反応の全体的反応を示した (表 2.7.6.3.3.1.1-3)。

TAZ/PIPC 投与群に割り付けられたエピソードでの有効率が 61.8% (21/34 エピソード), CAZ 投与群に割り付けられたエピソードでの有効率が 39.5% (17/43 エピソード) であった。

1 回目に TAZ/PIPC による治療を受けた患者では, 再無作為割り付けによって TAZ/PIPC 投与群と CAZ 投与群に割り付けられたエピソードでの有効率 (成功率) がそれぞれ 57.1% と 45.5% であった。同様に, 1 回目に CAZ による治療を受けた患者では, 再無作為割り付けによって TAZ/PIPC 投与群と CAZ 投与群に割り付けられたエピソードでの有効率 (成功率) がそれぞれ 69.2% と 33.3% であった。

表 2.7.6.3.3.1.1-3 2 回目以降のエピソードでの治療に対する全体的反応
(無作為割り付けされて治療を受けた全患者)

治療による全体的反応	TAZ/PIPC			CAZ		
	TAZ/PIPC	CAZ	計	TAZ/PIPC	CAZ	計
有効 (成功)	12(57.1)	9(69.2)	21(61.8)	10(45.5)	7(33.3)	17(39.5)
無効 (失敗)	7(33.3)	3(23.1)	10(29.4)	12(54.5)	14(66.7)	26(60.5)
判定不能	0	1(7.7)	1(2.9)	0	0	0
不適格	2(9.5)	0	2(5.9)	0	0	0
計	21(100)	13(100)	34(100)	22(100)	21(100)	43(100)

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 G 改変

3) 治療された全エピソード

治療された 223 エピソードのうち 110 エピソード (49.3%) は TAZ/PIPC 投与群, 113 エピソード (50.7%) は CAZ 投与群によって割り付けた。

治療された全エピソードでの治療に対する反応の全体的評価をまとめた (表 2.7.6.3.3.1.1-4)。

有効率は TAZ/PIPC 投与群のほうが高かったが, 統計的に有意な差ではなかった ($p=0.18$)。

表 2.7.6.3.3.1-4 治療に対する全体的反応（治療された全エピソード）

全体的反応	TAZ/PIPC	CAZ	p 値 (Fisher の直接確率法)
有効 (成功)	61(55.5)	52(46.0)	
無効 (失敗)	37(33.6)	54(47.8)	
判定不能	4(3.6)	2(1.8)	
不適格	8(7.3)	5(4.4)	
計	110(100)	113(100)	
エピソード数 (有効率)	61(55.5)	52(46.0)	0.18
差 (95%信頼区間)	9.4% (-4.5~23.4)		

() : %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 H

2.7.6.3.3.1.2 4 日目と 7 日目における発熱への反応（全患者）

1) 初めて治療した全患者

初めて治療した全患者での 4 日目と 7 日目における解熱効果をまとめた（表 2.7.6.3.3.1.2-1）。

4 日目までに解熱した患者の割合は、TAZ/PIPC 投与群と CAZ 投与群でそれぞれ 59.2% (45/76) と 58.6% (41/70)，7 日目までに解熱した患者の割合はそれぞれ 63.2% (48/76) と 65.7% (46/70) であった。4 日目と 7 日目において、統計的に有意な差は認めなかった（各々 p=1.00 と p=0.86）。

表 2.7.6.3.3.1.2-1 4 日目及び 7 日目における発熱への反応（初めて治療した全患者）

	解熱効果	TAZ/PIPC	CAZ	効果の差 (95%信頼区間)	p 値 (Fisher の直接確率法)
4 日 目	あり	45(59.2)	41(58.6)	0.6 (-16.7~18.0)	1.00
	なし	31(40.8)	29(41.4)		
	計	76(100)	70(100)		
7 日 目	あり	48(63.2)	46(65.7)	-2.6 (-19.5~14.3)	0.86
	なし	28(36.8)	24(34.3)		
	計	76(100)	70(100)		

() : %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 I と表 J を合体

2) 2 回目以降の治療エピソード

2 回目以降の治療エピソードにみる 4 日目と 7 日目の発熱からの回復をまとめた（表 2.7.6.3.3.1.2-2）。4 日目において、解熱が認められたのは TAZ/PIPC 投与群で 55.9% (19/34)，CAZ 投与群で 48.8% (21/43) のエピソードであった。TAZ/PIPC 投与群では、更に 2 エピソードが 7 日目までに解熱していた。

表 2.7.6.3.3.1.2-2 4 日目及び 7 日目における発熱への反応（2 回目以降の治療エピソード）

	解熱効果	TAZ/PIPC	CAZ
4 日 目	あり	19(55.9)	21(48.8)
	なし	15(44.1)	22(51.2)
	計	34(100)	43(100)
7 日 目	あり	21(61.8)	21(48.8)
	なし	13(38.2)	22(51.2)
	計	34(100)	43(100)

() : %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 K と表 L を合体

3) 治療した全エピソード

治療した全エピソードにみる4日目と7日目の発熱からの回復をまとめた(表2.7.6.3.3.1.2-3).

4日目と7日目, 投与群間にそれぞれ3.3%と3.4%の差がみられ, いずれもTAZ/PIPC投与群のほうが高かったが, この差は統計的に有意ではなかった($p=0.69$ と $p=0.68$).

表 2.7.6.3.3.1.2-3 4日目及び7日目における発熱への反応(治療した全エピソード)

	解熱効果	TAZ/PIPC	CAZ	効果の差 (95%信頼区間)	p値 (Fisherの直接確率法)
4 日 目	あり	64(58.2)	62(54.9)	3.3 (-10.6~17.2)	0.69
	なし	46(41.8)	51(45.1)		
	計	110(100)	113(100)		
7 日 目	あり	69(62.7)	67(59.3)	3.4 (-10.3~17.1)	0.68
	なし	41(37.3)	46(40.7)		
	計	110(100)	113(100)		

(): %

第5.3.5.1.3項 D68P542 CSR 表Mと表Nを合体

2.7.6.3.3.2 無作為割り付けされて評価可能であった全患者

無作為割り付けされて評価可能であった患者は130例(89.0%)であった. 各投与群の内訳はTAZ/PIPC投与群67例(88.2%), CAZ投与群63例(90.0%)であった.

2.7.6.3.3.2.1 治療に対する全体的反応(無作為割り付けされて評価可能であった全患者)

1) 初めて治療したエピソード

初めて治療したエピソードでの患者別の治療に対する全体的反応をまとめた(表2.7.6.3.3.2.1-1).

有効率には4.1%の差がみられ, TAZ/PIPC投与群のほうが高かったが, 統計的に有意な差ではなかった($p=0.72$).

表 2.7.6.3.3.2.1-1 治療に対する全体的反応

全体的反応	TAZ/PIPC	CAZ	p値 (Fisherの直接確率法)
有効(成功)	40(59.7)	35(55.6)	0.72
無効(失敗)	27(40.3)	28(44.4)	
計	67(100)	63(100)	
差(95%信頼区間)	4.1% (-14.4~22.7)		

第5.3.5.1.3項 D68P542 CSR 表O

2) 2回目以降の治療エピソード

無作為割り付けした146例から2回目以降に74エピソードが生じた. 再無作為割り付けによってTAZ/PIPC投与群31エピソード(41.9%), CAZ投与群43エピソード(58.1%)に割り付けられた.

2回目以降のエピソードでの治療に対する反応の全般的評価を最初のエピソードでの治療法によって層別化してまとめた(表2.7.6.3.3.2.1-2).

再無作為割り付けによってTAZ/PIPC投与群に割り付けた患者エピソードでは, 67.7%(21/31)が治療に良好な結果であったが, 再無作為割り付けによってCAZ投与群に割り付けられたエピソードのうち治療に良好な結果を示したのは39.5%(17/43)であり, TAZ/PIPC投与群の方が高い反応率を示した.

表 2.7.6.3.3.2.1-2 2回目以降のエピソードでの治療に対する全体的反応
(無作為割り付けされて評価可能であった全患者)

治療による全体的反応	TAZ/PIPC			CAZ		
	TAZ/PIPC	CAZ	計	TAZ/PIPC	CAZ	計
有効 (成功)	12(63.2)	9(75.0)	21(67.7)	10(45.5)	7(33.3)	17(39.5)
無効 (失敗)	7(36.8)	3(25.0)	10(32.3)	12(54.5)	14(66.7)	26(60.5)
計	19(100)	12(100)	31(100)	22(100)	21(100)	43(100)

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 P 改変

3) 治療した全エピソード

無作為割り付けされ評価可能であった 204 エピソードのうち 98 エピソード (48.0%) が TAZ/PIPC 投与群, 106 エピソード (52.0%) が CAZ 投与群に割り付けられた。

無作為割り付けされて評価可能であった全エピソードでの治療に対する反応の全体的評価をまとめた (表 2.7.6.3.3.2.1-3)。

有効率の差が 13.2%と TAZ/PIPC 投与群のほうが高かったが, 統計的有意な差は認めなかった ($p=0.067$)。

表 2.7.6.3.3.2.1-3 治療に対する全体的反応
(無作為割り付けされて評価可能であった全エピソード)

全体的反応	TAZ/PIPC	CAZ	p 値 (Fisher の直接確率法)
有効 (成功)	61(62.2)	52(49.1)	0.067
無効 (失敗)	37(37.8)	54(50.9)	
計	98(100)	106(100)	
差 (95%信頼区間)	13.2% (-1.3~27.7)		

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 Q

2.7.6.3.3.3 評価可能例

評価可能な患者は 113 例 (77.4%) であった。このうち 56 例 (49.6%) は TAZ/PIPC 投与群, 57 例 (50.4%) が CAZ 投与群に割り付けられた。

2.7.6.3.3.3.1 4日目と7日目における臨床評価 (評価可能例)

4日目と7日目評価での臨床効果をまとめた (表 2.7.6.3.3.3.1-1)。これらの表と解析は, エピソードに対する治療を初めて受けた患者のデータのみを使用している。

7日目評価時には評価不能な患者が4日目評価時より高い割合でみられ, このことが, 両群の反応率低下につながった。

4日目評価時と7日目評価時いずれも, 反応率の群間差は TAZ/PIPC 投与群のほうが高かった。7日目評価時の差の統計的有意性は認めなかった ($p=0.053$)。

表 2.7.6.3.3.3.1-1 4 日目及び 7 日目における臨床効果
(評価可能例—初めて治療したエピソード)

	臨床効果	TAZ/PIPC	CAZ	p 値 (Fisher の直接確率法)
4 日 目	安定	14(25.0)	18(31.6)	0.81
	改善	33(58.9)	28(49.1)	
	悪化	9(16.1)	10(17.5)	
	評価不能	0	1(1.8)	
	有効例 (有効率)	47(83.9)	46(80.7)	
	計	56(100)	57(100)	
	差 (95%信頼区間)	3.2% (-12.6~19.1)		
7 日 目	安定	12(21.4)	6(10.5)	0.053
	改善	28(50.0)	24(42.1)	
	悪化	4(7.1)	3(5.3)	
	評価不能	12(12.4)	24(42.1)	
	有効例 (有効率)	40(71.4)	30(52.6)	
	計	56(100)	57(100)	
	差 (95%信頼区間)	18.8% (-0.5~38.1)		

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 R と表 S を合体

2.7.6.3.3.3.2 治療に対する全体的反応 (評価可能例)

1) 初めて治療したエピソード

初めて治療したエピソードでの治療に対する患者の全体的反応をまとめた (表 2.7.6.3.3.3.2-1)。TAZ/PIPC 投与群では CAZ 投与群よりわずかに高い有効率がみられたが、この差は統計的に有意ではなかった (p=0.70)。

表 2.7.6.3.3.3.2-1 治療に対する全体的反応
(評価可能例—初めて治療したエピソード)

全体的反応	TAZ/PIPC	CAZ	p 値 (Fisher の直接確率法)
有効 (成功)	37(66.1)	35(61.4)	0.70
無効 (失敗)	19(33.9)	22(38.6)	
計	56(100)	57(100)	
差 (95%信頼区間)	4.7% (-14.8~24.1)		

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 T

2) 2 回目以降の治療エピソード

2 回目以降の無作為割り付け時、72 エピソードが評価可能であった。このうち 30 エピソード (41.7%) は TAZ/PIPC 投与群に、42 エピソード (58.3%) は CAZ 投与群に割り付けられた。

2 回目以降の無作為割り付けでの治療に対する反応の全体的評価をまとめた (表 2.7.6.3.3.3.2-2)。

表 2.7.6.3.3.3.2-2 2 回目以降のエピソードに対する治療による全体的反応
(評価可能例)

治療による全体的反応	TAZ/PIPC			CAZ		
	TAZ/PIPC	CAZ	計	TAZ/PIPC	CAZ	計
有効 (成功)	12(66.7)	9(75.0)	21(70.0)	10(45.5)	7(35.0)	17(40.5)
無効 (失敗)	6(33.3)	3(25.0)	9(30.0)	12(54.5)	13(65.0)	25(59.5)
計	18(100)	12(100)	30(100)	22(100)	20(100)	42(100)

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 V 改変

TAZ/PIPC 投与群に割り付けられ評価可能であった患者エピソードのうち 70.0% (21/30) は治療に良好な反応を示したのに対して、CAZ 投与群に割り付けられて評価可能であったエピソードのうち良好な反応がみられたのは 40.5% (17/42) と、有効率は TAZ/PIPC 投与群によって治療された患者のほうが高いことを示していた。

1 回目に TAZ/PIPC 投与群による治療を受けた患者で、そののち再無作為割り付けによって TAZ/PIPC 投与群に割り付けられた患者エピソードと CAZ 投与群に割り付けられた患者エピソードでの有効率はそれぞれ 66.7%と 45.5%であった。同様に 1 回目に CAZ 投与群による治療を受けた患者で、そののち無作為割り付けによって TAZ/PIPC 投与群に割り付けられた患者エピソードと CAZ 投与群に割り付けられた患者エピソードでの有効率はそれぞれ 75.0%と 35.0%であった。

2) 治療した全エピソード

評価可能なエピソードは 185 であり、このうち 86 エピソード (46.5%) は TAZ/PIPC 投与群、99 エピソード (53.5%) が CAZ 投与群に割り付けられた。評価可能なエピソードでの治療に対する反応の全体的評価をまとめた (表 2.7.6.3.3.2-3)。

有効率の差 14.9%は TAZ/PIPC 投与群のほうが高かったが統計的有意差は認めなかった ($p=0.051$)。

表 2.7.6.3.3.2-3 治療に対する全体的反応 (評価可能な全エピソード)

全体的反応	TAZ/PIPC	CAZ	p 値 (Fisher の直接確率法)
有効 (成功)	58(67.4)	52(52.5)	0.051
無効 (失敗)	28(32.6)	47(47.5)	
計	86(100)	99(100)	
差 (95%信頼区間)	14.9 (-0.1~30.0)		

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 W

2.7.6.3.3.3 発熱の持続期間 (評価可能例)

発熱の持続期間について患者が解熱するまでに要した日数をまとめた。

評価可能例 81 例 (81/113 例, 71.7%) は治療中に解熱した。81 例の内訳は TAZ/PIPC 投与群 42 例 (42/56 例, 75.0%)、CAZ 投与群 39 例 (39/57 例, 68.4%) であった。

2 回目以降の無作為割り付け後、43 エピソード (43/72 例, 59.7%) は治療中に解熱した。この 43 エピソードの内訳は、TAZ/PIPC 投与群 21 エピソード (21/30 例, 70.0%)、CAZ 投与群 22 エピソード (22/42 例, 52.4%) であった。

2.7.6.3.3.4 細菌学的検討

1) 治療を受けた全患者

患者 146 例中 36 例 (24.7%、TAZ/PIPC 投与群 12 例と CAZ 投与群 24 例) から投与開始時に原因菌が分離された (36 例中 3 例は原因菌が各 2 株、33 例は 1 株)。

投与開始時に分離された原因菌で多かったのは *S. epidermidis* で (CAZ 投与群では 6 例、TAZ/PIPC 投与群では 1 例)、*E. coli* (各群それぞれ 2 例と 3 例)、*Streptococcus* 属 (各群それぞれ 1 例と 3 例) であった。

2 回目以降の無作為割り付け時、更に 23 例に投与開始時に原因菌が 1 株分離された (TAZ/PIPC 投与群 10 例、CAZ 投与群 13 例)。このうち 22 例は投与開始時に分離された原因菌が 1 株、1 例は分離された原因菌が 2 株であった。この 2 回目以降の無作為割り付けでの投与開始時原因菌の内訳と出現頻度は、最初の無作為割り付け群にみられたものとほぼ同じであった。

2) 評価可能例

最初の無作為割り付け時、評価可能例 113 例中 27 例 (23.9%) に投与開始時に原因菌が 1 株分離された (TAZ/PIPC 投与群 8 例、CAZ 投与群 19 例)。3 例は投与開始時に原因菌が 2 株分離され

たが、24例は1株であった。投与開始時の原因菌が多かったのは *S. epidermidis* (CAZ 投与群では6株, TAZ/PIPC 投与群では1株) であった。

2回目以降の無作為割り付け時, 更に19例に投与開始時に原因菌が少なくとも1株分離された。このうち18例は投与開始時に分離された原因菌が1株で, 1例は分離された原因菌が2株であった。分離された原因菌のタイプは, 最初の無作為割り付け群にみられたものとほぼ同じであった。

2.7.6.3.3.4.1 感受性

初回の無作為割り付け時に分離された原因菌の TAZ/PIPC に対する感受性をまとめた (表 2.7.6.3.3.4.1-1, 表 2.7.6.3.3.4.1-2)。5例に TAZ/PIPC 耐性 *S. epidermidis* がみられ, 1例に耐性 *Enterococcus* 属がみられた。2回目以降の無作為割り付け時, *Enterococcus* 属1株, *P. aeruginosa* 1株, *S. epidermidis* 3株と *S. viridans* 1株に耐性がみられた (表 2.7.6.3.3.4.1-3, 表 2.7.6.3.3.4.1-4)。表 2.7.6.3.3.4.1-5 から表 2.7.6.3.3.4.1-8 に CAZ での感受性データをまとめた。この場合も, TAZ/PIPC 耐性を示している原因菌とほぼ同じ菌に耐性が認められた。

表 2.7.6.3.3.4.1-1 TAZ/PIPC の感受性 (初回の無作為割り付け : first baseline)

菌 株	TAZ/PIPC				CAZ				計			
	S	R	I	不明	S	R	I	不明	S	R	I	不明
<i>S. aureus</i>								1				1
<i>S. epidermidis</i>		1			1	4		1	1	5		1
<i>Staphylococcus</i> sp					1				1			
<i>Strep</i> group G					1				1			
<i>Streptococcus</i> sp.	1			2				1	1			3
<i>S. viridans</i>	1				1				2			
<i>H. influenzae</i>								1				1
<i>Enterococcus</i>	1				1				2			
<i>Bacillus</i> sp.					1				1			
<i>E. coli</i>	2		1		2				4		1	
<i>Citrobacter</i>			1								1	
<i>Klebsiella</i> sp.								2				2
<i>P. aeruginosa</i>					1				1			
<i>Acinetobacter</i> sp.					1				1			
<i>A. viridans</i>	1								1			
Para influenzae III					1			1	1			1
Herpes(simplex, zoster)				1								1
RSV								1				1
<i>V. zoster</i>								1				1
小計	6	1	2	3	11	4	0	9	17	5	2	12
計	12				24				36			

S:sensitive, R resistant, I:intermediate, RSV: respiratory syncytial virus
 第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 77 改変

表 2.7.6.3.3.4.1-2 TAZ/PIPC の感受性 (初回の無作為割り付け : second baseline)

菌 株	TAZ/PIPC				CAZ				計			
	S	R	I	不明	S	R	I	不明	S	R	I	不明
<i>S. epidermidis</i>					1				1			
<i>Enterococcus</i>						1				1		
<i>Clostridium</i> sp.				1								1
小計	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1
計	1				2				3			

S:sensitive, R resistant, I:intermediate
 第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 78 改変

表 2.7.6.3.3.4.1-3 TAZ/PIPC の感受性 (2 回目移行の無作為割り付け : first baseline)

菌 株	TAZ/PIPC				CAZ				計			
	S	R	I	不明	S	R	I	不明	S	R	I	不明
<i>S. aureus</i>	1								1			
<i>S. epidermidis</i>		1			1	2		1	1	3		1
<i>Stomatococcus</i>								1				1
<i>S. pyogenes</i>					1				1			
<i>Streptococcus</i> sp.				2								2
<i>S. viridans</i>	2					1		1	2	1		1
<i>Enterococcus</i>				1		1				1		1
<i>E. coli</i>	2				1				3			
<i>Klebsiella</i> sp.					1				1			
<i>Enterobacter</i> sp.					1				1			
<i>P. aeruginosa</i>						1				1		
<i>Pseudomonas</i> sp.	1								1			
小計	6	1	0	3	5	5	0	3	11	6	0	6
計	10				13				23			

S:sensitive, R resistant, I:intermediate
 第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 79 改変

表 2.7.6.3.3.4.1-4 TAZ/PIPC の感受性 (2 回目移行の無作為割り付け : second baseline)

菌 株	TAZ/PIPC				CAZ				計			
	S	R	I	不明	S	R	I	不明	S	R	I	不明
<i>S. viridans</i>								1				1
小計	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
計	0				1				1			

S:sensitive, R resistant, I:intermediate

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 80 改変

表 2.7.6.3.3.4.1-5 CAZ の感受性 (初回の無作為割り付け : first baseline)

菌 株	TAZ/PIPC				CAZ				計			
	S	R	I	不明	S	R	I	不明	S	R	I	不明
<i>S. aureus</i>								1				1
<i>S. epidermidis</i>		1			1	4		1	1	5		1
<i>Staphylococcus</i> sp.					1				1			
<i>Strep</i> group G					1				1			
<i>Streptococcus</i> sp.	2	1			1				3	1		
<i>S. viridans</i>	1				1				2			
<i>Enterococcus</i>				1		1				1		1
<i>H. influenzae</i>								1				1
<i>Bacillus</i> sp.						1				1		
<i>E. coli</i>	3				2				5			
<i>Citrobacter</i>	1								1			
<i>Klebsiella</i> sp.					1			1	1			1
<i>P. aeruginosa</i>					1				1			
<i>Acinetobacter</i> sp.					1				1			
<i>A. viridans</i>	1								1			
RSV								1				1
Para influenzae III					1			1	1			1
Herpes(simplex, zoster)				1								1
<i>V. zoster</i>								1				1
小計	8	2	0	2	11	6	0	7	19	8	0	9
計	12				24				36			

S:sensitive, R resistant, I:intermediate

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 81 改変

表 2.7.6.3.3.4.1-6 CAZ の感受性 (初回の無作為割り付け : second baseline)

菌 株	TAZ/PIPC				CAZ				計			
	S	R	I	不明	S	R	I	不明	S	R	I	不明
<i>S. epidermidis</i>					1				1			
<i>Enterococcus</i>						1				1		
<i>Clostridium</i> sp.				1								1
小計	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1
計	1				2				3			

S:sensitive, R resistant, I:intermediate

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 82 改変

表 2.7.6.3.3.4.1-7 CAZ の感受性 (2 回目移行の無作為割り付け : first baseline)

菌 株	TAZ/PIPC				CAZ				計			
	S	R	I	不明	S	R	I	不明	S	R	I	不明
<i>S. aureus</i>				1								1
<i>S. epidermidis</i>	1				1	2		1	2	2		1
<i>Stomatococcus</i>								1				1
<i>S. pyogenes</i>					1				1			
<i>Streptococcus</i> sp.	2								2			
<i>S. viridans</i>				2	1	1			1	1		2
<i>Enterococcus</i>		1				1				2		
<i>E. coli</i>	2				1				3			
<i>Klebsiella</i> sp.					1				1			
<i>Enterobacter</i> sp.					1				1			
<i>P. aeruginosa</i>					1				1			
<i>Pseudomonas</i> sp.	1								1			
小計	6	1	0	3	7	4	0	2	13	5		5
計	10				13				23			

S:sensitive, R resistant, I:intermediate
 第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 83 改変

表 2.7.6.3.3.4.1-8 CAZ の感受性 (2 回目移行の無作為割り付け : second baseline)

菌 株	TAZ/PIPC				CAZ				計			
	S	R	I	不明	S	R	I	不明	S	R	I	不明
<i>S. viridans</i>					1				1			
小計	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
計	0				1				1			

S:sensitive, R resistant, I:intermediate
 第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 84 改変

最初の無作為割り付け時、146 例中 9 例 (6.2%) に重複感染が認められた。9 例の内訳は CAZ 投与群 5 例、TAZ/PIPC 投与群 4 例であった。2 回目以降の無作為割り付け時、更に 6 例に重複感染がみられた。6 例の内訳は CAZ 投与群 5 例、TAZ/PIPC 投与群 1 例であった。TAZ/PIPC と CAZ に対するこれら重複感染原因菌の感受性をまとめた (表 2.7.6.3.3.4.1-9、表 2.7.6.3.3.4.1-10)。

表 2.7.6.3.3.4.1-9 重複菌感染 (初回の無作為割り付け : first baseline)

菌 株	TAZ/PIPC				CAZ				計			
	S	R	I	不明	S	R	I	不明	S	R	I	不明
CNS								1				1
<i>S. viridans</i>	1			1		1		1	1	1		2
<i>Enterococcus</i>				1		1				1		1
<i>E. coli</i>	1								1			
<i>Candida</i> sp.								1				1
小計	2	0	0	2	0	2	0	3	2	2	0	5
計	4				5				9			

S:sensitive, R resistant, I:intermediate, CNS: coagulase-negative staphylococci
 第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 95

表 2.7.6.3.3.4.1-10 重複菌感染 (2 回目移行の無作為割り付け : first baseline)

菌 株	TAZ/PIPC				CAZ				計			
	S	R	I	不明	S	R	I	不明	S	R	I	不明
<i>S. epidermidis</i>	1								1			
CNS								1				1
<i>S. viridans</i>					1			1	1			1
<i>Enterococcus</i>								1				1
<i>Citrobacter</i>							1				1	
小計	1	0	0	0	1	0	1	3	2	0	1	3
計	1				5				6			

S:sensitive, R resistant, I:intermediate
 第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 97

なお、固形がんの FN 患者における推定原因菌は *E. coli* であり、本剤に対する感受性は感性であった（表 2.7.6.3.3.4.1-11）。

表 2.7.6.3.3.4.1-11 固形がんの FN 患者から分離された原因菌に対する感受性

患者 No	推定原因菌	感受性			
		TAZ/PIPC	PIPC	CAZ	MPIPC
59262004	<i>E. coli</i>	感性	耐性	感性	耐性

MPIPC: Oxacillin

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR Appendix IV

2.7.6.3.4 安全性

無作為割り付けによって本試験に組み入れられ、治験薬を 1 回以上投与された全患者を対象として解析を行った。また、患者を最初の無作為割り付け時と 2 回目以降の無作為割り付け時とに分けて集計した。

2.7.6.3.4.1 死亡

本試験での死亡例は 4 例であった（2.7%、4/146 例）。4 例はいずれも最初の治療後に死亡した患者である。死亡原因の内訳は、基礎疾患であるがんの進行と多臓器不全が各 1 例（TAZ/PIPC 投与群）、感染と心不全が各 1 例（CAZ 投与群）であった。

死亡例のうち 2 例は 7 ヶ月から 2 歳のカテゴリー、残りの 2 例は 2.1 歳から 6 歳までのカテゴリーの年齢の患者であった。CAZ 投与群の 2 例は男児、TAZ/PIPC 投与群の 2 例は女児であった。感染のため死亡した患者 1 例は 2.1 歳から 6 歳のカテゴリーの年齢の患者であった。

2.7.6.3.4.2 有害事象のため治療を完了していない患者

5 例（5/146 例、3.4%）が本試験を中止した。この 5 例はすべて TAZ/PIPC 投与群の患者で、いずれも最初の無作為割り付け治療中に中止した。試験を中止した患者のうち 2 例は 2.1 歳から 6 歳のカテゴリーの患者で、残る 3 例は 6 歳を超える年齢の患者であった。性別は 2 例が男児であった。5 例はいずれも中等度の発疹/蕁麻疹のため試験を中止した。

2.7.6.3.4.3 有害事象

最初の無作為割り付け治療時、患者 27 例（27/146 例、18.5%）に有害事象が生じた。このうち 20 例（20/76 例、26.3%）は TAZ/PIPC 投与群、7 例（7/70 例、10.0%）が CAZ 投与群の患者であった（有害事象発現率の差は統計的に有意であった；Fisher の直接確率法、 $p=0.018$ ）。この差は主に TAZ/PIPC 投与群にみられた発疹/蕁麻疹と低カリウム血症の発現率が CAZ 投与群より高いことに起因した。年齢別では、2 つの年齢グループ（<2 ヶ月と 2~6 ヶ月）には有害事象がみられなかった。この年齢グループに入る対象患者も少数であった（<2 ヶ月；1 例、2~6 ヶ月；4 例）。7 ヶ月から 2 歳の年齢カテゴリーでは、2 例（2/29 例、6.9%）に有害事象が発現した（2 例とも TAZ/PIPC 投与群、2/13 例、15.4%）。2.1~6 歳の年齢グループでは、TAZ/PIPC 投与群で 7 例（7/27 例、25.9%）、CAZ 投与群で 5 例（5/34 例、14.7%）であった。6 歳を超える年齢グループでは、TAZ/PIPC 投与群 11 例（11/33 例、33.3%）、CAZ 投与群 2 例（2/18 例、11.1%）であった。男女別では、17 例は男児で（TAZ/PIPC 投与群 11/40 例、27.5%、CAZ 投与群 6/39 例、15.4%）、10 例が女児であった（TAZ/PIPC 投与群 9/36 例、25.0%、CAZ 投与群 1/31 例、3.2%）（表 2.7.6.3.4.3-1）。

2 回目以降の無作為割り付け時には有害事象が更に 15 例に生じた（15/77 例、19.5%）。このうち 7 例（7/34 例、20.6%）は TAZ/PIPC 投与群、8 例（8/43 例、18.6%）は CAZ 投与群であった（表 2.7.6.3.4.3-2）。

表 2.7.6.3.4.3-1 有害事象（最初の無作為割り付け時）

		TAZ/PIPC		CAZ		計	
		有害事象	患者数	有害事象	患者数	有害事象	患者数
年齢	<2ヶ月	0	1	0	0	0	1
	2~6ヶ月	0	2	0	2	0	4
	7ヶ月~2歳	2(15.4)	13	0	16	2(6.9)	29
	2.1~6歳	7(25.9)	27	5(14.7)	34	12(19.7)	61
	>6歳	11(33.3)	33	2(11.1)	18	13(25.5)	51
性別	男	11(27.5)	40	6(15.4)	39	17(21.5)	79
	女	9(25.0)	36	1(3.2)	31	10(14.9)	67
計		20(26.3)	76	7(10.0)	70	27(18.5)	146

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 118 と表 119 と表 120 を合体・改変

表 2.7.6.3.4.3-2 有害事象（2回目以降の無作為割り付け時）

		TAZ/PIPC		CAZ		計	
		有害事象	患者数	有害事象	患者数	有害事象	患者数
年齢	<2ヶ月	0	0	0	0	0	0
	2~6ヶ月	0	0	2	3	2	3
	7ヶ月~2歳	0	6	1	5	1(9.1)	11
	2.1~6歳	5(27.8)	18	4(19.0)	21	9(23.1)	39
	>6歳	2(20.0)	10	1(7.1)	14	3(12.5)	24
性別	男	4(21.1)	19	3(15.8)	19	7(18.4)	38
	女	3(20.0)	15	5(20.8)	24	8(20.5)	39
計		7(20.6)	34	8(18.6)	43	15(19.5)	77

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 121 と表 122 と表 123 を合体・改変

2.7.6.3.4.4 副作用

最初の無作為割り付け時、15例（15/146例，10.3%）に副作用が発現した（TAZ/PIPC投与群12/76例，15.8%，CAZ投与群3/70例，4.3%）。投与群間における発現率の差は統計的に有意であった（Fisherの直接確率法， $p=0.028$ ）。副作用は低カリウム血症5例，発疹/蕁麻疹5例，肝毒性2例，消化管毒性2例及び腎毒性1例であった（表2.7.6.3.4.4-1）。

2回目以降の無作為割り付け時，副作用は更に5例（5/77例，6.5%）に発現した。このうち4例（4/34例，11.8%）はTAZ/PIPC投与群，1例（1/43例，2.3%）はCAZ投与群であった（表2.7.6.3.4.4-2）。

表 2.7.6.3.4.4-1 副作用（最初の無作為割り付け時）

		TAZ/PIPC		CAZ		計	
		副作用	患者数	副作用	患者数	副作用	患者数
年齢	<2ヶ月	0	1	0	0	0	1
	2~6ヶ月	0	2	0	2	0	4
	7ヶ月~2歳	2(15.4)	13	0	16	2(6.9)	29
	2.1~6歳	4(14.8)	27	3(8.8)	34	7(11.5)	61
	>6歳	6(18.2)	33	0	18	6(11.8)	51
性別	男	5(12.5)	40	3(7.7)	39	8(10.1)	79
	女	7(19.4)	36	0	31	7(10.4)	67
計		12(15.8)	76	3(4.3)	70	15(10.3)	146

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 124 と表 125 と表 126 を合体・改変

表 2.7.6.3.4.4-2 副作用発現一覧（2回目以降の無作為割り付け時）

		TAZ/PIPC		CAZ		計	
		副作用	患者数	副作用	患者数	副作用	患者数
年齢	<2ヶ月	0	0	0	0	0	0
	2~6ヶ月	0	0	0	3	0	3
	7ヶ月~2歳	0	6	0	5	0	11
	2.1~6歳	2(11.1)	18	1(4.8)	21	3(7.7)	39
	>6歳	2(20.0)	10	0	14	2(8.3)	24
性別	男	2(10.5)	19	0	19	2(5.3)	38
	女	2(13.3)	15	1(4.2)	24	3(7.7)	39
計		4(11.8)	34	1(2.3)	43	5(6.5)	77

(): %

第 5.3.5.1.3 項 D68P542 CSR 表 127 と表 128 と表 129 を合体・改変

2.7.6.3.4.4.1 腎毒性

最初の無作為化割り付け治療時に患者 2 例 (2/146 例, 1.4%) から腎毒性が発現した (TAZ/PIPC 投与群と CAZ 投与群に各 1 例)。TAZ/PIPC 投与群の患者に生じた腎毒性は重度で、治験薬の投与と可能性ありと判断され、CAZ 投与群の患者に生じた腎毒性は軽度で、治験薬の投与とは関係なしと判断された。年齢別では、TAZ/PIPC 投与群の患者は 2.1~6 歳の年齢カテゴリー、CAZ 投与群の患者は 6 歳を超える年齢カテゴリーに入っていた。TAZ/PIPC 投与群の患者は女性で、CAZ 投与群の患者は男性であった。

2.7.6.3.4.4.2 肝毒性

最初の無作為化割り付け治療時に患者 4 例 (4/146 例, 2.7%) から肝毒性が発現した。このうち 3 例 (3/76 例) は TAZ/PIPC 投与群、1 例 (1/70 例) は CAZ 投与群の患者であった。TAZ/PIPC 投与群の肝毒性 1 例は軽度で治験薬投与と可能性あり、2 例は中等度で 1 例が治験薬投与と可能性あり、もう 1 例は多分関係なしとされた。CAZ 投与群の肝毒性は軽度で治験薬投与と多分関係なしと判断された。年齢別では、ほとんどが 2.1~6 歳の年齢グループに生じていた。性別では、差はみられなかった。

2 回目以降の無作為化割り付け治療時に肝毒性が更に 4 例 (4/77 例, 5.2%) 発現した。このうち 3 例 (3/34 例, 8.8%) は TAZ/PIPC 投与群、1 例 (1/43 例, 2.3%) は CAZ 投与群に発現した。TAZ/PIPC 投与群に生じた肝毒性のうち 2 例は軽度 (治験薬投与とは関係なしと多分関係なしが各 1 例)、1 例は重度で、治験薬投与と可能性ありと判断された。CAZ 投与群に生じた肝毒性は中等度で、治験薬投与と多分関係なしと判断された。

2.7.6.3.4.4.3 低カリウム血症

最初の無作為化割り付け治療時に患者 11 例 (11/146 例, 7.5%) から低カリウム血症が発現した。このうち 8 例 (8/76 例, 10.5%) は TAZ/PIPC 投与群、3 例 (3/70 例, 4.3%) は CAZ 投与群の患者であった。TAZ/PIPC 投与群に生じた低カリウム血症のうち 5 例は軽度 (治験薬投与と多分関係あり 1 例, 可能性あり 1 例, 多分関係なし 2 例, 関係なし 1 例)、3 例は中等度 (治験薬投与と可能性あり 1 例, 多分関係なし 2 例) であった。CAZ 投与群に生じた低カリウム血症は、2 例が軽度 (可能性あり 1 例, 多分関係あり 1 例)、1 例が中等度 (多分関係なし) であった。重症度の内訳に関する治療群間の差は統計的に有意ではなかった (Wilcoxon 順位和検定; $p=0.15$)。

2 回目以降の無作為化割り付け治療時に低カリウム血症が更に 4 例 (4/77 例, 5.2%) 発現した。このうち 3 例 (3/34 例, 8.8%) は TAZ/PIPC 投与群、1 例 (1/43 例, 2.3%) は CAZ 投与群であった。TAZ/PIPC 投与群に生じた低カリウム血症のうち 2 例は軽度 (可能性ありと多分関係なしが各 1 例)、1 例が中等度 (多分関係あり) であった。CAZ 投与群に生じた低カリウム血症は軽度であり、治験薬投与と多分関係なしと判断された。

2.7.6.3.4.4.4 消化管毒性

最初の無作為割り付け治療時に患者 4 例 (4/146 例, 2.7%) から消化管毒性が発現した。2 例 (2/76 例, 2.6%) は TAZ/PIPC 投与群, もう 2 例 (2/70 例, 2.9%) は CAZ 投与群の患者であった。TAZ/PIPC 投与群では下痢が 1 例発現し, 中等度, 治験薬投与と多分関係なしと判断された。TAZ/PIPC 投与群に生じたもう 1 例の消化管毒性は糞便中に *C. difficile* 毒素が出現し, 重度, 治験薬投与と可能性ありと判断された。CAZ 投与群に生じた消化管毒性 2 例は軽度 (治験薬投与と多分関係ありと多分関係なしが各 1 例) と判断された。

2 回目以降の無作為割り付け治療時に消化管毒性が更に 6 例 (6/77 例, 7.8%) 発現した。このうち 1 例 (1/34 例, 2.9%) は TAZ/PIPC 投与群, 残る 5 例 (5/43 例, 11.6%) は CAZ 投与群であった。TAZ/PIPC 投与群に生じた消化管毒性のメレナは軽度, 治験薬投与と可能性ありと判断された。CAZ 投与群に発現した消化管毒性では, 悪心及び/又は嘔吐が 1 例, 軽度, 治験薬投与と多分関係あり, 中等度の下痢 1 例は多分関係なしと判断された。また, 3 例 (下痢 2 例と悪心及び/又は嘔吐 1 例) は重度の副作用であり, いずれも治験薬投与と多分関係なしと判断された。重症度の内訳に関する投与群間の差は統計的に有意ではなかった (Wilcoxon 順位和検定; $p=0.15$)。

2.7.6.3.4.4.5 発疹/蕁麻疹

最初の無作為割り付け治療時に患者 7 例 (7/146 例, 4.8%) から発疹又は蕁麻疹が発現した。7 例は全例 TAZ/PIPC 投与群であり, いずれも重症度が中等度であった。このうち 5 例は, 発疹のため本試験を中止した。治験薬との因果関係は, 関係ありが 3 例, 多分関係ありが 3 例, 関係なしが 1 例であった。投与群間の差は統計的に有意であった (Wilcoxon 順位和検定 $p=0.01$)。

2 回目以降の無作為化割り付け治療時に発疹/蕁麻疹が更に 2 例 (2/77 例, 2.6%) 発現した。このうち 1 例 (1/34 例) は TAZ/PIPC 投与群, もう 1 例 (1/43 例) は CAZ 投与群であった。TAZ/PIPC 投与群に発現した事象は軽度であり, 治験薬投与と多分関係なしと判断された。CAZ 投与群に発現した事象も軽度であり, 治験薬投与と多分関係なしと判断された。

2.7.6.3.4.4.6 発熱

発熱を生じた患者は認めなかった。

2.7.6.3.4.4.7 凝固異常

凝固異常を生じた患者は認めなかった。

2.7.6.3.4.4.8 その他の毒性

CAZ 投与群において, 軽度の潮紅が認められた (治験薬との因果関係は可能性あり)。

2.7.6.3.5 結論

本試験の結果から, 小児 FN 患者に対する TAZ/PIPC+AMK 併用療法は CAZ+AMK 併用療法と同等であることを示唆した。しかし, 評価可能なエピソードで解析した場合には群間差は大きくなり有意性は認められないが, TAZ/PIPC 投与群の有効率が高い傾向にあった。皮膚反応に対する有害事象は TAZ/PIPC 投与群の方で発現率が高かったが, この副作用は比較的軽度であり, 発現率は他のペニシリン化合物と同程度であった。

2.7.6.4 発熱性好中球減少症患者におけるセフェピムとの比較試験（成人）

2.7.6.4.1 試験の要約

当該試験の方法と結果の概略を表 2.7.6.4.1-1 に示した。

表 2.7.6.4.1-1 海外臨床試験の方法と結果の概略

項目	内容
論文標題	A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. 血液悪性疾患患者の発熱性好中球減少症 (FN) エピソードに対するエンピリックセラピーとしてのタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) とセフェピム (CFPM) との有効性と安全性に関する無作為化オープンラベル多施設共同比較試験。
報告者 (著者)	Bow EJ ほか 8 名
雑誌名	Clin Infect Dis. 2006;43:447-459
実施国 (施設数)	アメリカ, カナダ, オーストラリア (34 施設)
試験期間	未記載
目的	主目的: 修正 intent-to-treat 解析対象集団における治療 72 時間後, 治療終了時及び治療効果評価時の治療奏効。 副次目的: 解熱までの時間, 細菌学的効果, グリコペプチド系抗生物質の追加投与, 耐性菌の出現及び安全性。
方法	オープンラベル無作為化対照多施設共同比較臨床試験
患者数	528 例 (TAZ/PIPC 投与群 265 例, CFPM 投与群 263 例)
選択基準	1) 好中球減少症 (好中球数が $0.5 \times 10^9 / L$ 未満, 又は $1.0 \times 10^9 / L$ 未満で化学療法の治療後に $0.5 \times 10^9 / L$ 未満に減少することが予想される場合), 体温は口腔温 $38.3^\circ C$ 以上, 又は $38^\circ C$ が 1 時間以上続くこと。 2) 18 歳以上の患者 3) 書面同意した患者
除外基準	1) β -ラクタム系抗菌薬に過敏症の既往 2) 肝機能障害 (総ビリルビン値が基準値上限の 3 倍超, 又はトランスアミナーゼ値が基準値上限の 5 倍超) 3) 透析を必要とする腎不全患者 4) HIV 抗体検査結果が陽性
治験薬の用量及び投与方法	TAZ/PIPC 4.5 g/回を 6 時間毎に静脈内投与
対照薬の用量及び投与方法	CFPM 2 g/回を 8 時間毎に静脈内投与
治療期間	21 日間
評価時期	治療開始 72 時間後, 治療終了時, 治療効果評価時 (治療後 7 日以上経過した時点)
判定基準	解熱: 口腔温が $38^\circ C$ 未満に低下し, 48 時間以上持続する 有効: 初期レジメンを変更することなく, 感染のすべての徴候と症状が消失する 無効: 感染症による死亡, 持続性発熱に対する抗菌薬の追加投与, 改善の欠如, 進行性感染症又は新規の細菌感染症を発症。 判定不能: 追跡調査の未実施, 初回発熱エピソードの原因がウイルス, 真菌, 寄生虫, もしくはマイコバクテリウムによるものであると判明した場合, 又は無効以外の理由により患者が他の抗菌薬の投与を受けた症例。
解析方法	TAZ/PIPC の CFPM に対する非劣性を修正 intent-to-treat 解析において証明する。 治療奏効率の差に関して片側 95%信頼区間を算出し, 95%信頼区間の下限が ≥ -0.20 の場合, 非劣性であると定義。
結果	TAZ/PIPC 並びに CFPM 投与群における奏効率は, 治療 72 時間後が各々 57.7%と 48.3% ($p=0.036$), 治療終了時が 39.6%と 31.6% ($p=0.06$), 治療効果評価時が 26.8%と 20.5% ($p=0.11$) であり, 各評価時点における TAZ/PIPC の非劣性を証明した ($p<0.0001$)。また, 治療 72 時間後においては TAZ/PIPC の優越性を証明した。
結論	本試験は, ハイリスク FN 患者に対するエンピリックセラピーとして, TAZ/PIPC 単剤療法が CFPM 単剤療法との比較において非劣性であり安全であることを証明した。

2.7.6.4.2 症例の内訳と人口統計学的特性

患者 528 例を組入れ, 265 例を TAZ/PIPC 投与群, 263 例を CFPM 投与群に無作為割付した (表 2.7.6.4.2-1)。

治療期間（平均±SD；中央値；範囲）は、TAZ/PIPC 投与群（9.9±5.3 日；8 日；1～23 日）の方が CFPM 投与群（8.1±4.4 日；7 日；1～26 日；p<0.001）よりも長かった。患者の 95%は重度の好中球減少状態で試験に参加した。

表 2.7.6.4.2-1 患者の特性

		TAZ/PIPC [n=265]	CFPM [n=263]	p 値
年齢（歳）平均±SD 中央値（範囲）		50.2±15.1 52(17~83)	50.1±14.5 52(18~79)	-
性別（男/女）		166/99	146/117	0.111
体重（kg）平均±SD 中央値（範囲）		80.95±20.37 78.1(42.2~172.5)	76.34±17.36 73.1(45.0~146.36)	0.006
基礎疾患 ¹⁾	急性白血病	103 ²⁾	98 ³⁾	
	急性骨髄性白血病	76	82	
	急性リンパ性白血病	27	16	
	慢性白血病	12	11	
	慢性骨髄性白血病	6	4	
	慢性リンパ性白血病	6	7	
	骨髄異形成症候群	8	7	
	非ホジキンリンパ種	76 ⁴⁾	68	
	ホジキンリンパ種	16	14	
	多発性骨髄腫	50 ⁴⁾	66	
その他	6 ⁵⁾	0		
基礎疾患に対する治療	化学療法	131	116	
	造血幹細胞移植	134(50.6)	147(55.9)	
	自己骨髄移植	0	1	
	自己末梢血幹細胞移植	57	65	
	自己, stem cell source not specified	29	29	
	同種骨髄移植	4	3	
	同種末梢血幹細胞移植	16	13	
	同種 stem cell source not specified	23	22	
末梢血幹細胞移植, not otherwise specified	5	14		
造血成長因子 計		171(64.5)	182(69.2)	
開始前から使用		72	100	
開始時から併用		99	82	
抗菌薬の 予防投与	1 薬剤	141(53.2)	150(57.0)	
	トリメトプリム-スルファメトキサゾール	45(17.0)	51(19.4)	
	フルオロキノロン	102(38.5)	108(41.1)	
	投与期間, 平均±SD (中央値)	9.3±5.2(9)	9.7±9.1(9)	
中心静脈内カテーテル留置		259(97.7)	250(95.1)	
投与開始時の 好中球数 (×10 ⁹ cells/L)	< 0.1	209(78.9)	217(82.5)	
	0.1 ~ 0.499	46(17.4)	35(13.3)	
	0.5 ~ 1.0	5(1.9)	7(2.7)	
	> 1.0	5(1.9)	4(1.5)	
好中球数の 持続 (平均日数) (×10 ⁹ cells/L)	< 0.1	9.18±6.96(7)	8.20±6.07(7)	
	0.1 ~ 0.499	4.17±5.04(2)	3.66±4.23(2)	
	< 0.5	11.71±7.97(10.5)	10.25±6.53(9)	0.0228
	0.5 ~ 0.999	5.29±6.72(1)	4.27±5.50(1)	
> 1.0	13.92±8.64(13)	11.98±7.50(11)		

表 2.7.6.4.2-1 患者の特性 (続き)

		TAZ/PIPC [n=265]	CFPM [n=263]	p 値
発熱性好中球減少症エピソード	不明熱	157(59.2)	150(57.0)	
	臨床効果	27(10.2)	27(10.3)	
	口腔粘膜炎	8	8	
	胃腸粘膜炎	4	4	
	副鼻腔炎	2	1	
	肺炎	6	10	
	軟部組織感染, not otherwise specified	1	0	
	中心静脈カテーテル関連蜂巣炎	2	3	
	肛門周囲蜂巣炎	2	0	
	中心静脈カテーテル関連蜂巣炎と肛門周囲蜂巣炎	0	1	
	その他	2	0	
	細菌学的効果 (すべての症例)	81(30.6)	86(32.7)	
	菌血症	73(27.5)	74(28.1)	
	グラム陰性菌 ; G(-) 計	17	21	
	<i>E. coli</i>	5	11	
	<i>Klebsiella, Enterobacter, and/or Serratia</i> sp.	7	6	
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	
	その他	2	2	
	グラム陽性菌 ; G(+) 計	41	39	
	<i>S. aureus</i>	4	4	
	CNS	13	14	
	α-hemolytic streptococci	16	11	
	<i>S. pneumoniae</i>	6	3	
<i>Enterococcus</i> sp.	4	3		
その他	4	4		
複数菌感染	15	14		
G(-)+G(-)	1 ⁶⁾	4 ⁷⁾		
G(-)+G(+)	6 ⁸⁾	6 ⁹⁾		
G(+)+G(+)	8 ¹⁰⁾	4 ¹¹⁾		
非細菌感染	8(3.0)	12(4.6)		

():%, 1) 複数の診断名を含む, 2) ホジキンリンパ腫, 非ホジキンリンパ腫, 骨髄異形成症候群の診断を受けた各 1, 1, 2 例を含む, 3) 骨髄異形成症候群の診断を受けた 1 例を含む, 4) 慢性リンパ性白血病の診断を受けた 1 例を含む, 5) 骨髄線維症 1 例, アミロイドーシス 1 例, ヘアリーセル白血病 1 例, 乳癌 1 例, lymphoreticular malignancy not otherwise specified 2 例, 6) *E. coli*+菌名が特定されない G(-)桿菌, 7) (a)*E. coli*+*P. mirabilis*, (b)*K. pneumoniae*+*C. freundii*, (c)*E. coli*+*Citrobacter* sp.+*M. catarrhalis*, (d)*P. aeruginosa*+*K. pneumoniae*, 8) (a)*K. pneumoniae*+*B. cereus*+*E. faecalis*+α-hemolytic streptococcus, (b)*K. pneumoniae*+ *E. faecalis*+ *K. pneumoniae*, (c)*E. cloacae*+2α-hemolytic streptococci, (d)*P. aeruginosa*+2CNS, (e)*E. coli*+2α-hemolytic streptococci, (f)*P. aeruginosa*+*S. haemolyticus*, 9) (a)*E. coli*+*K. oxytoca*+CNS, (b)*K. pneumoniae*+α-hemolytic streptococci, (c)*P. aeruginosa*+2α-hemolytic streptococci, (d)*E. coli*+2α-hemolytic streptococci+CNS, (e)*E. coli*+β-hemolytic streptococci+CNS, (f)*K. pneumoniae*+*A. anitratus*+*S. aureus*, 10) (a)*S. mitis*+*S. oralis*, (b)α-hemolytic streptococcus, (c)*S. epidermidis*+*S. warneri*, (d)*E. faecalis*+ *S. epidermidis*, (e)*E. hiare*+ *S. epidermidis*, (f)CNS+*P. acnes*, (g)2α-hemolytic streptococci, (h)*S. epidermidis*+*S. haemolyticus*, 11) (a)α-hemolytic streptococcus+CNS, (b)2α-hemolytic streptococci, (c)*S. epidermidis*+*S. hominis*, (d)*S. mitis*+*S. oralis*

第 5.3.5.1.4 項 論文 表 1

2.7.6.4.3 臨床評価

治療奏効率は, TAZ/PIPC 投与群 26.8%, CFPM 投与群 20.5%と TAZ/PIPC 投与群の方が高かった [オッズ比 (OR) ; 1.42, 95%信頼区間 ; 0.95~2.12, χ^2 値=2.863, p=0.09].

無効率は, TAZ/PIPC 投与群 51.7%, CFPM 投与群 61.2%と TAZ/PIPC 投与群の方が低かった (OR ; 0.68, 95%信頼区間 ; 0.48~0.96, χ^2 値=4.865 ; p=0.027) (表 2.7.6.4.3-1).

表 2.7.6.4.3-1 臨床効果

	TAZ/PIPC [n=265]	CFPM [n=263]	p 値
成功 (有効)	71(26.8)	54(20.5)	0.09
Initial Response : Regimen Modified	7(2.6)	6(2.3)	
判定不能	47(17.7)	41(15.6)	
失敗 (無効)	137(51.7)	161(61.2)	0.027
レジメンの変更	118	134	
グリコペプチド	106	117	
Breakthrough 感染症	10	13	
No improvement	5	3	
報告なし	1	4	
追跡調査なし	3	1	
発熱性好中球エピソード			
不明熱	53/157(33.7)	45/150(30.0)	
臨床的に疑われた感染	7/27(25.9) ¹⁾	2/27(7.4) ²⁾	0.068
細菌検査によって確認された感染			
全体	11/81(13.6)	7/86(8.1)	
血液感染	11/73(16.4)	5/74(6.8)	
G(+)	6 ³⁾	2 ⁴⁾	
G(-)	2 ⁵⁾	2 ⁶⁾	
複数菌	3 ⁷⁾	1 ⁸⁾	
その他	0/8	2/12(16.7)	
化学療法	38/131(29.0)	24/116(20.7)	
造血幹細胞移植			
全体	33/134(24.6)	30/147(20.4)	
自己	23/86(26.7)	24/95(25.3)	
同種	7/43(16.3)	3/38(7.9)	
Type not otherwise specified	3/5(60.0)	3/14(21.4)	
造血幹細胞移植 stem cell source			
末梢血幹細胞	24/78(30.8)	25/92(27.1)	
骨髄	0/4	0/4	
Not otherwise specified	9/52(17.3)	5/51(9.8)	
造血成長因子の開始前投与			
Yes	21/72(29.2)	28/100(28.0)	
No	50/193(25.9)	26/163(16.0)	
造血成長因子の併用			
Yes	19/99(19.2)	10/82(12.2)	
No	52/166(31.3)	44/181(24.3)	
好中球数 (回復) ($\times 10^9$ cells/L)			
Baseline < 0.5 ; end-of-treatment < 0.5	4/32(12.5)	2/34(5.9)	
Baseline \geq 0.5 ; end-of-treatment < 0.5	0/0	0/4	
Baseline < 0.5 ; end-of-treatment \geq 0.5	58/207(28.0)	48/197(24.4)	
Baseline \geq 0.5 ; end-of-treatment \geq 0.5	4/9(44.4)	1/6(16.7)	
不完全データ	17	22	

() : %, 1) 粘膜炎 2/13, 胃腸粘膜炎 1/4, 肺炎 4/4, 皮膚軟部組織感染症 0/4, その他非特定の感染症 0/2, 2) 粘膜炎 5/14, 胃腸粘膜炎 1/4, 肺炎 6/6, 皮膚軟部組織感染症 0/2, 副鼻腔炎 0/1, 3) *S. aureus*, *S. epidermidis*, α -hemolytic streptococci 3 例, *R. equi*, 4) α -hemolytic streptococci 2 例, 5) *E. coli*+G(-)桿菌, 6) *E. coli*+*P. aeruginosa*, 7) α -hemolytic streptococci+*E. coli*+*S. epidermidis*+*Propionibacterium* sp.+*Klebsiella* sp.+*Enterobacter* sp., 8) *S. epidermidis*+ α -hemolytic streptococci
第 5.3.5.1.4 項 論文 表 2

臨床的に疑われた感染症に対する奏効率は、TAZ/PIPC 投与群 (25.9%) の方が CFPM 投与群 (7.4%; χ^2 値 = 3.333, p=0.068) よりも高かった。治療 72 時間後、治療終了時及び治療効果評価時のそれぞれの評価時点において、TAZ/PIPC は CFPM に対し非劣性であることを証明した (表 2.7.6.4.3-2)。更に治療 72 時間後には TAZ/PIPC の優越性を認めた。

表 2.7.6.4.3-2 臨床効果

評価時期	TAZ/PIPC [n=265]	CFPM [n=263]	95%信頼区間
治療 72 時間後	153(57.7)	127(48.3)	0.006~0.183 ; p<0.0001 (非劣性), p=0.0360 (優位性)
治療終了時	105(39.6)	83(31.6)	-0.005~0.166 ; p<0.0001 (非劣性), p=0.0642
治療効果評価時	71(26.8)	54(20.5)	-0.013~0.139 ; p<0.0001 (非劣性), p=0.1108

() : %

第 5.3.5.1.4 項 論文 表 3

治療奏効を予測する共変量のロジスティック回帰分析の結果を示した (表 2.7.6.4.3-3)。

TAZ/PIPC への割付は治療奏効を予測したが (OR ; 1.65, 95%信頼区間 ; 1.04~2.64, p=0.0354), 中心静脈カテーテル留置, 好中球数回復の失敗, 感染症の存在及び同種間造血幹細胞移植の施行はより悪い結果となった。治療奏効率は, 造血成長因子の投与が抗菌薬療法と共に開始された患者に見込まれる率のほぼ 2 分の 1 であった。

表 2.7.6.4.3-3 治療奏効を予測する共変量のロジスティック回帰分析

Variable		Univariate OR (95%信頼区間)	Univariate p	Multivariate OR (95%信頼区間)	Multivariate p
割付け	TAZ/PIPC vs CFPM	1.42(0.95~2.12)	0.0914	1.65(1.04~2.64)	0.0354
性別	男/女	0.71(0.48~1.07)	0.1023		
年齢	65 歳以上 vs 65 歳未満	1.40(0.85~2.29)	0.1843		
抗菌薬予防投与	有 vs 無	1.09(0.73~1.64)	0.6644		
好中球数 ($\times 10^9$ cells/L)	Baseline, <0.5 vs ≥ 0.5	1.13(0.41~3.11)	0.8117		
	End of treatment, <0.5 vs ≥ 0.5	0.26(0.11~0.62)	0.0023	0.37(0.15~0.94)	0.0363
造血幹細胞移植	有 vs 無	0.86(0.58~1.29)	0.4697		
自己	有 vs 無	1.20(0.79~1.82)	0.3996		
同種	有 vs 無	0.41(0.21~0.83)	0.0129	0.33(0.16~0.70)	0.0039
骨髄移植	有 vs 無	< 0.001 (<0.001 to >999)	0.9844		
末梢血幹細胞移植	有 vs 無	1.50(0.99~2.28)	0.0559		
中心静脈カテーテル	有 vs 無	0.35(0.20~0.62)	0.0004	0.32(0.16~0.65)	0.0014
血液悪性腫瘍	有 vs 無	1.94(1.27~2.98)	0.0024	1.58(0.95~2.62)	0.0793
急性白血病	有 vs 無	0.53(0.34~0.82)	0.0045		
リンパ腫	有 vs 無	1.81(1.18~2.78)	0.0066		
造血成長因子	投与前から使用	1.47(0.97~2.23)	0.0713		
造血成長因子	併用	0.50(0.31~0.79)	0.0031	0.53(0.31~0.91)	0.0198
感染症 の分類	MDI ¹⁾ 血液感染 vs 不明熱	0.26(0.15~0.46)	0.1149		
	MDI 非血液感染 vs 不明熱	0.25(0.06~1.11)	0.3964		
	CDI ²⁾ vs 不明熱	0.43(0.20~0.91)	0.8951		
裏づけのある感染	有 vs 無	0.30(0.19~0.47)	< 0.0001	0.29(0.17~0.49)	< 0.0001
グラム陽性菌	有 vs 無	0.35(0.19~0.62)	0.0003		
グラム陰性菌	有 vs 無	0.38(0.17~0.85)	0.0183		
居住地域	アメリカ	0.47(0.31~0.72)	0.0005	0.54(0.29~1.02)	0.0567
	カナダ	2.35(1.55~3.56)	< 0.0001	1.72(0.93~3.19)	0.0835
	オーストラリア	0.93(0.57~1.52)	0.7612		

1) 細菌検査によって確認された感染, 2) 臨床的に疑われた感染

第 5.3.5.1.4 項 論文 表 4

解熱を認めたのは, TAZ/PIPC 投与群では中央値で 7 日, CFPM 投与群では 10 日であった (p=0.1058 ; 図 2.7.6.4.3-1)。治療奏効例の患者では, 両投与群共 5 日で解熱を認めたのに対し (p=0.9649 ; 図 2.7.6.4.3-2), 治療失敗 (無効) 例の患者では, TAZ/PIPC 投与群が 9 日, CFPM 投与群が 14 日であった (p=0.0202 ; 図 2.7.6.4.3-3)。

Cox 比例ハザードモデルを用いて解熱に要するまでの時間に関連する因子を検証した。治療割付を強制変数として含めた。グリコペプチド系薬である抗生物質の変更 (バンコマイシン又はテイコプラニン) [ハザード比 (HR) ; 0.71, 95%信頼区間 ; 0.58~0.87, p=0.001] 及び米国での試

験組入れ (HR ; 0.54, 95%信頼区間 ; 0.42~0.70, $p < 0.0001$) は早期解熱と関連している可能性が低く, リンパ腫の診断 (HR ; 1.25, 95%信頼区間 ; 1.01~1.54, $p = 0.0452$) 及び TAZ/PIPC の投与 (HR ; 1.24, 95%信頼区間 ; 1.02~1.51, $p = 0.0332$) は早期解熱と関連している可能性が高かった.

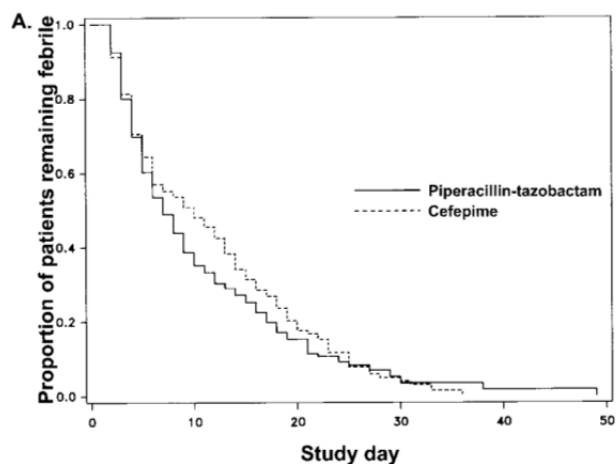


図 2.7.6.4.3-1 解熱時間 (全患者 ; 修正 intent-to-treat 解析)

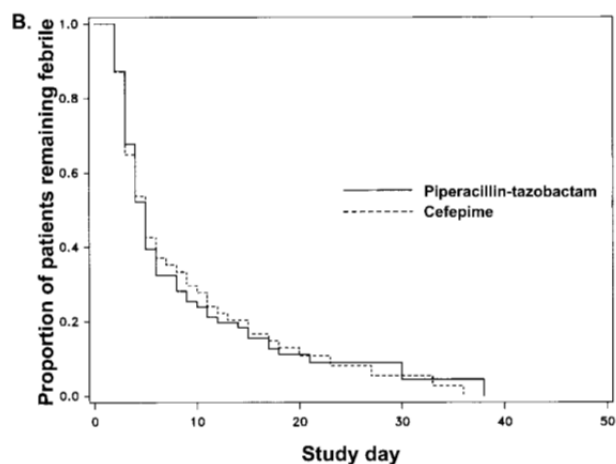
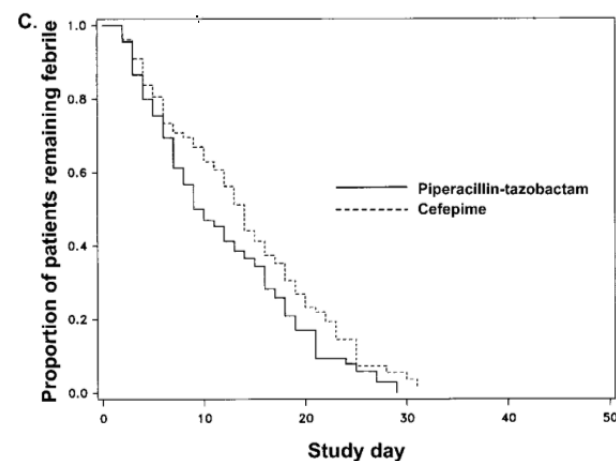


図 2.7.6.4.3-2 解熱時間 (治療成功した患者)



第 5.3.5.1.4 項 論文 図 2

図 2.7.6.4.3-3 解熱時間 (治療失敗した患者)

持続性発熱に対してグリコペプチド系薬を用いたレジメン変更が治療失敗 (無効) した最も多い理由であった (表 2.7.6.4.3-1). グリコペプチド系薬の追加投与は, TAZ/PIPC 投与群では中央値で 4 日 (範囲 ; 1~18 日), CFPM 投与群では 3 日 (範囲 ; 1~14 日) で実施された. カナダの医

師はグリコペプチド系薬剤の処方時期が遅い傾向にあり（96例について中央値；11日，95%信頼区間；6～15日），これは米国の医師（206例，中央値；6日，95%信頼区間；5～8日）とオーストラリアの医師（87例，中央値；4日，95%信頼区間；3～5日）のいずれと比較しても遅かった（ $p=0.0061$ ，log rank 検定）。

証明された breakthrough 感染症の発現は稀で，試験群間で均等に分布していた（TAZ/PIPC 投与群 10件，CFPM 投与群 13件）．治療期間中に抗真菌薬療法を更に必要とした患者は TAZ/PIPC 投与群が 106例（40.0%），CFPM 投与群が 132例（50.2%）であり，TAZ/PIPC 投与群が少なかった（ χ^2 値=5.536， $p=0.019$ ）．各投与群に各 2例合計 4例の感染が真菌性の breakthrough 感染症と考えられた．TAZ/PIPC 投与群の 1例はカンジダ血症を発症した．残りの患者は口腔咽頭カンジダ症を発症した．

2.7.6.4.4 安全性

有害事象発現率が 10%以上の事象を表 2.7.6.4.4-1 に示した．

発疹（TAZ/PIPC 投与群 29.4%と CFPM 投与群 22.1%， $p=0.059$ ），並びに好中球減少の持続（ 11.7 ± 8.0 日と 10.3 ± 6.5 日， $p=0.023$ ）の発現頻度は，TAZ/PIPC 投与群が高かった．

治療薬を中止した患者は CFPM 投与群に多かったが（TAZ/PIPC 投与群 43例と CFPM 投与群 64例， χ^2 値=5.371， $p=0.02$ ），この大部分は有害事象による中止例であった（TAZ/PIPC 投与群 19例と CFPM 投与群 30例， χ^2 値=2.815， $p=0.093$ ）．

Cox 比例ハザードモデルにおいて，急性白血病（HR；0.46，95%信頼区間；0.38～0.57， $p<0.0001$ ），グリコペプチド系薬の投与（HR；0.75，95%信頼区間；0.59～0.94， $p=0.0146$ ）及びフルオロキノロン系薬の使用（HR；0.71，95%信頼区間；0.58～0.87， $p=0.0009$ ）は好中球数回復までの時間の長期化と関連していたが，TAZ/PIPC 投与群への無作為割付にはそのような関連はなかった（HR；0.87，95%信頼区間；0.71～1.06， $p=0.1555$ ）．

腸球菌のバンコマイシン耐性獲得と広域スペクトル β -ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌は観察されなかった．*C. difficile* 関連下痢の頻度は，CFPM 投与群が TAZ/PIPC 投与群よりも高かった（TAZ/PIPC 投与群 2.3%と CFPM 投与群 6.8%，OR；0.32，95%信頼区間；0.12～0.81， χ^2 値=6.381， $p=0.012$ ）．

治療期間中の死亡例は，TAZ/PIPC 投与群 8例（3.0%），CFPM 投与群 15例（5.7%）に生じた（OR；0.51，95%信頼区間；0.21～1.24， χ^2 値=2.283， $p=0.131$ ）．TAZ/PIPC 投与群の死亡原因は，肺炎と呼吸不全が 4例，多臓器不全が 1例，敗血症が 1例，頭蓋内出血が 1例，心不全が 1例であった．CFPM 投与群の死亡原因は，肺炎と呼吸不全が 9例，ショックが 2例，敗血症が 1例，心筋梗塞が 1例，肺出血が 1例，心不全が 1例であった．

表 2.7.6.4.4-1 有害事象一覧

事象		TAZ/PIPC [n=265]	CFPM [n=263]	p 値 ^{a)}	
発現例数		257(97.0)	257(97.7)	0.788	
臨床検査値異常	低カリウム血症	65(24.5)	66(25.1)	0.920	
	低マグネシウム血症	32(12.1)	32(12.2)	1.000	
	低リン酸血症	31(11.7)	42(16.0)	0.167	
	好中球減少の持続期間 (平均日数±SD ^{b)})	11.7±8.0	10.3±6.5	0.023 ^{c)}	
有害事象	皮膚粘膜障害	発疹	78(29.4)	58(22.1)	0.059
		口内炎	58(21.9)	56(21.3)	0.369
		注射部位反応	53(21.9)	56(21.3)	0.916
		鼻血	35(13.2)	24(9.1)	0.167
	心肺系障害	咳嗽	29(10.9)	50(19.0)	0.010
		呼吸困難	18(6.8)	33(12.5)	0.027
		頻脈	17(6.4)	30(11.4)	0.048
	胃腸系障害	腹痛	58(21.9)	61(23.2)	0.755
		嘔気	33(12.5)	38(14.4)	0.526
		嘔吐	33(12.5)	39(14.8)	0.449
		下痢	91(34.3)	80(30.4)	0.353
		食欲不振	17(6.4)	31(11.8)	0.035
	中枢神経系障害	頭痛	40(15.1)	36(13.7)	0.719
		傾眠	21(7.9)	27(10.3)	0.367

() : %, a) Fisher's 検定, b) 好中球数 0.5×10^9 cells/L 未満, c) Student's t 検定
第 5.3.5.1.4 項 論文 表 5

2.7.6.5 発熱性好中球減少症患者に対するアミカシン併用有無別における比較試験（成人）

2.7.6.5.1 試験の要約

当該試験の方法と結果の概略を表 2.7.6.5.1-1 に示した。

表 2.7.6.5.1-1 海外臨床試験の方法と結果の概略

項目	内容
論文標題	A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. 発熱性好中球減少症（FN）のエンピリックセラピーとしてタゾバクタム/ピペラシリン（TAZ/PIPC）をアミカシン（AMK）の併用有無別に比較検討した多施設二重盲検プラセボ対照試験。
報告者（著者）	Del Favero A ほか 11 名
雑誌名	Clin Infect Dis. 2001;33:1295-1301.
実施国（施設数）	イタリア（34 施設）
試験期間	1997 年 12 月～1999 年 5 月
目的	FN 患者の治療において、TAZ/PIPC+プラセボと TAZ/PIPC+AMK との有効性を比較検討する。
方法	多施設二重盲検プラセボ対象無作為化臨床試験
患者数（評価症例数）	760 例（733 例；単剤療法 364 例/併用療法 369 例）
選択基準	1) 発熱（24 時間以内に 38.5°C 以上を 1 回、又は 38.0°C 以上を 2 回）を認め、10 日間以上持続すると予想される好中球減少症（好中球数 500/mm ³ 未満） 2) 14 歳超の患者
除外基準	1) 抗菌薬に対するアレルギーの既往を有する患者 2) 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL 超の患者 3) 試験前 96 時間に抗菌薬の静脈内投与を受けていた患者
治験薬の用量及び投与方法	TAZ/PIPC 4.5 g/回を 8 時間毎に 30 分間静脈内投与+プラセボ（0.9% NaCl 100 mL を 12 時間毎に 15 分間静脈内投与）
対照薬の用量及び投与方法	TAZ/PIPC 4.5 g/回を 8 時間毎に 30 分間静脈内投与+AMK（7.5 mg/kg を 12 時間毎に 15 分間静脈内投与）
判定基準	有効（成功）：発熱並びに感染症の臨床徴候が解消、初期治療を変更せずに原因菌が消失した場合 無効（失敗）：患者が死亡、菌血症が最初の 24 時間の治療後に持続、ブレイクスルー菌血症が裏付けられた場合、原因菌が患者の臨床反応を問わず TAZ/PIPC に耐性であった場合、悪化した患者、体温 38°C 超が少なくとも 5 日間持続したため抗菌療法を変更、感染症が治療中止後 7 日間以内に再発、治療の中断を必要とする有害事象が発現した場合
解析方法	試験実施計画書に適切な対象集団の解析（by-protocol 解析）、すべての適格患者については包括解析（intent-to-treat 解析）を実施。連続性に基づく補正を伴う χ^2 検定と Fisher の直接確率法を行い、比率の差を比較。Wilcoxon 検定で中央値を比較。ロジスティック回帰モデルを使用。多変量解析モデルに組み入れた各因子について成功のオッズ比（OR）とその 95%信頼区間を計算。時間-事象変数の分布を Kaplan-Meier 法で評価し、対数順位検定によって比較。
結果	733 例の患者で検討した結果、単剤/併用療法における奏効率はそれぞれ 49%（179/364 例）と 53%（196/369 例）であった（ $p=0.2$ 、95%信頼区間；-11～3）。 細菌検査によって確認された感染症の奏効率は両治療法で 32%であった（ $p=0.9$ 、95%信頼区間；-10～10）が、臨床的に疑われた感染症では 53%（20/38 例）と 43%（15/35 例）であった（ $p=0.5$ 、95% 信頼区間；-13～32）。 不明熱患者の奏効率は、単剤療法で 63%（112/178 例）、併用療法で 70%（136/193 例）であった（ $p=0.1$ 、95%信頼区間；-17～2）。
結論	TAZ/PIPC 単剤療法と AMK との併用療法の奏効率はほぼ同じであった。

2.7.6.5.2 症例の内訳と人口統計学的特性

無作為化された患者 760 例中 6 例が不適格症例であり、21 例は下記の理由（単剤療法/併用療法）で評価不能とされた：実施計画書違反（2/12）、治療法の早期中止（0/1）、非感染性の発熱（1/2）、非細菌感染症（3/0）。したがって、治療の有効性については 733 例（364 例/369 例）の患者を対象

として評価した。いずれの特性についても2つの治療群間で有意差は認められなかった(表2.7.6.5.2-1)。

表 2.7.6.5.2-1 患者の特性

	TAZ/PIPC [n=364]	TAZ/PIPC+AMK [n=369]
性別 男/女	189/175	191/178
平均年齢(範囲)	49(16~79)	46(13~77)
癌疾患		
急性白血病(%)	224(62)	228(62)
ホジキン病+リンパ腫(%)	72(20)	69(19)
固形腫瘍(%)	30(8)	31(8)
その他(%)	38(10)	41(11)
骨髄移植(%)	95(26)	101(27)
自己骨髄移植	89	93
抗菌薬予防投与(割付け前)(%)	321(88)	334(91)
キノロン系	297	306
抗真菌薬予防投与(%)	290(80)	295(80)
抗ウイルス薬予防投与(%)	54(15)	55(15)
中心静脈カテーテル留置(%)	269(74)	267(72)
FNとしての期間中央値(日)(範囲)	23(2~66)	23(2~90)
登録時の好中球数(<100 cells/mm ³)(%)	293(80)	302(82)
Shock at onset	4	4

第5.3.5.1.5項 論文表1

2.7.6.5.3 臨床評価

2.7.6.5.3.1 臨床効果

発熱エピソードと治療への効果を示した(表2.7.6.5.3.1-1)。

表 2.7.6.5.3.1-1 発熱エピソードと治療への効果

		TAZ/PIPC	TAZ/PIPC+AMK	p 値 (95%信頼区間)
感染の タイプ	不明熱	112/178(63)	136/193(70)	0.1(-17~2)
	菌血症	42/140(30)	44/137(32)	0.8(-13~8)
	単独菌感染 (G(-))	15/41(37)	15/44(34)	0.9(-17~22)
	単独菌感染 (G(+))	23/84(27)	26/82(32)	0.6(-18~9)
	複数菌感染	4/15(27)	3/11(27)	0.6(-35~33)
	with G(-)	0/10	2/7(29)	0.1(-62~4)
	without G(-)	4/5	1/4	0.1(-6~81)
	細菌検査によって確認された感染	5/8(63)	1/4	0.2(-16~91)
	臨床的に疑われた感染症	20/38(53)	15/35(43)	0.5(-13~32)
	肺	6/14(43)	2/15(13)	0.08(-3~55)
他	14/24(58)	13/20(65)	0.8(-35~22)	
計		179/364(49)	196/369(53)	0.2(-11~3)
TAZ/PIPC に対する 細菌学的効果	Staphylococci	23/71(32)	19/63(30)	0.9(-13~17)
	Streptococci, Enterococci	15/18(83)	18/18(100)	0.2(-33~0.005)
	他 G(+)	3/3	0/2	0.09(-100~13)
	<i>E. coli</i>	22/26(85)	15/19(79)	0.9(-17~28)
	他 Enterobacteriaceae	7/9(78)	5/7(71)	0.6(-36~49)
	<i>Pseudomonas</i> sp.	6/12(50)	8/18(44)	0.9(-30~42)
AMK に対する 細菌学的効果	他 G(-)	1/2	4/5	0.5(-73~29)
	<i>Pseudomonas</i> sp.	6/12(50)	11/19(58)	0.9(-43~28)
	他 G(-)	38/40(95)	24/29(83)	0.2(-5~23)

(): %

第5.3.5.1.5項 論文表2

単剤療法と併用療法における奏効率は、49%と53% ($p=0.2$, 95% 信頼区間; -11~3)であった。細菌検査によって確認された感染症の奏効率は、両治療法で32% ($p=0.9$, 95% 信頼区間; -10~10)であったが、臨床的に疑われた感染症では53%と43% ($p=0.5$; 95% 信頼区間, -13~32)であった。不明熱患者の奏効率は、63%と70% ($p=0.1$, 95% 信頼区間; -17~2)であった。

無効(失敗)であった原因は、主に発熱の持続、再燃及び耐性病原菌の分離であった(表2.7.6.5.3.1-2)。

表 2.7.6.5.3.1-2 無効であった治療の理由

理由	TAZ/PIPC	TAZ/PIPC+AMK
発熱の持続又は再燃	85(46)	76(44)
耐性病原菌の分離	53(29)	53(31)
臨床症状の悪化	36(19)	32(18)
菌血症のため	9(5)	7(4)
有害事象発現により治療中止	2(1)	5(3)
計	185(100)	173(100)

(): %

第 5.3.5.1.5 項 論文 表 3

2.7.6.5.3.2 解熱期までの時間と失敗までの時間

解熱期までの時間と失敗するまでの時間の分布は、2つの治療群(単剤療法と併用療法)でほぼ同様であった(対数順位検定, 各々 $p=0.6$ と $p=0.9$)。複数菌感染症を含むグラム陰性菌血症患者(解熱期までの時間: 対数順位検定, $p=0.48$ と失敗までの時間: 対数順位検定, $p=0.24$), 単独菌グラム陽性菌血症患者(解熱期までの時間: 対数順位検定, $p=0.49$ と失敗までの時間: 対数順位検定, $p=0.35$)及び菌血症患者を含む肺炎患者(解熱期までの時間: 対数順位検定, $p=0.67$ と失敗までの時間: 対数順位検定, $p=0.85$)などにおいても差は認められなかった。

2.7.6.5.3.3 菌血症の反応

菌血症(277例のエピソード)の原因となった病原菌と治療への効果を表2.7.6.5.3.3-1に示した。菌血症由来エピソードの原因菌としては、グラム陽性菌が約60%、グラム陰性桿菌が30%、複数菌感染が10%であった。すべての病原菌が2つの治療群において類似して分布していた。メチシリン耐性菌株(*Coagulase-negative staphylococcus*(CNS)と*S. aureus*)は血液から分離されたブドウ球菌属の64%を占めていた。

単独菌グラム陽性菌の菌血症において2つの治療群(単剤療法と併用療法)での奏効率は、27%と32% ($p=0.6$, 95% 信頼区間; -18~9)であった。CNSに起因した菌血症患者での成功率は、17%と18% ($p=0.8$, 95% 信頼区間; -14~13)であった。レンサ球菌属と腸球菌属の菌血症の奏効率は、ブドウ球菌の菌血症において得られた効果より良好であり、60%と71% ($p=0.7$, 95% 信頼区間; -42~20)であった。

単独菌グラム陰性菌の菌血症において、2つの治療群(単剤療法及び併用療法)での奏効率は、37%と34% ($p=0.9$, 95% 信頼区間; -17~22)であった。グラム陰性菌の菌血症において、無効の(失敗した)原因は以下の通りであった: 耐性病原菌26%と45% ($p=0.2$, 95% 信頼区間; -42~6), 発熱の持続26%と17% ($p=0.5$, 95% 信頼区間; -12~31), 臨床状態の悪化48%と38% ($p=0.6$, 95% 信頼区間; -15~36)。E. coliに起因した菌血症患者での奏効率は、42%と53% ($p=0.6$, 95% 信頼区間; -42~19)であり、TAZ/PIPC耐性菌株は血液から分離されたすべてのE. coliの19%を占めていた。P. aeruginosaに起因した菌血症の奏効率は14%と12% ($p=0.6$, 95% 信頼区間; -27~32)であった。血液から分離されたP. aeruginosaの50%と60%は、それぞれTAZ/PIPCとAMKに耐性であった。いずれの施設においても、特定の耐性の問題は見出されなかった。

表 2.7.6.5.3.3-1 細菌学的効果

分離菌		TAZ/PIPC	TAZ/PIPC+AMK	p 値
G(+)	<i>S. aureus</i>	4/7(57)	2/7(28)	
	メチシリン感受性	4/4	2/5	
	メチシリン耐性	0/3	0/2	
	CNS	10/59(17)	9/51(18)	0.8
	メチシリン感受性	10/21(48)	9/15(60)	
	メチシリン耐性	0/38	0/36	
	Enterococci	2/4	1/1	
	Streptococci	7/11(64)	14/20(70)	
	他	0/3	0/3	
計	23/84(27)	26/82(32)	0.6	
G(-)	<i>E. coli</i>	10/24(42)	9/17(53)	0.6
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1/7(14)	2/17(12)	0.6
	<i>Klebsiella</i> sp.	1/2	1/2	
	他	3/8(37)	3/8(37)	
	計	15/41(37)	15/44(34)	0.9
複数菌感染		4/15(27)	3/11(27)	0.6
合計		42/140(30)	44/137(32)	0.9

(): %

第 5.3.5.1.5 項 論文 表 4

2.7.6.5.3.4 多変量解析

エンピリックセラピーの失敗に影響を及ぼすと考えられる予測因子を推定するために、評価可能な患者からのデータを多変量ロジスティック回帰モデルに適合させた。モデルに組み入れられた因子は以下の通りであった：単剤療法と併用療法 (OR ; 0.80, 95% 信頼区間 ; 0.63~1.14), 男性と女性 (OR ; 0.68, 95% 信頼区間 ; 0.50~0.91), 65 歳以上と 65 歳未満 (OR ; 1.39, 95% 信頼区間 ; 0.86~2.25), performance status 2 以上と 2 未満 (OR ; 1.60, 95% 信頼区間 ; 0.81~3.34), 急性白血病と固形腫瘍又はリンパ腫 (OR ; 0.47, 95% 信頼区間 ; 0.34~0.64), 好中球数 100 / mm^3 以上と 100 / mm^3 未満 (OR ; 0.87, 95% 信頼区間 ; 0.39~1.27), 及び好中球減少症の持続期間 10 日間以上と 10 日間未満 (OR ; 1.78, 95% 信頼区間 ; 1.27~2.48)。抗菌薬療法は失敗の予測因子ではなく、急性白血病の診断のみが失敗のリスクファクターであった。

2.7.6.5.3.5 割り付けられた抗菌薬療法の変更

処方された治療間での差は認められなかった。3 剤抗菌薬併用 (β -ラクタム+アミノグリコシド系薬剤及びグリコペプチド系薬剤) は、患者の 49%において選択された。2 剤併用は、患者の 36%において処方 (β -ラクタム+アミノグリコシド系薬剤 12%, β -ラクタム+グリコペプチド系薬剤 24%) されたが、単剤療法は患者の 15%の治療に選択され、カルバペネムが最も高頻度であった。

2.7.6.5.4 安全性

2.7.6.5.4.1 死亡例

発熱エピソード終了時の死亡率は、単剤療法群 4% (14 例), 併用療法群 6% (22 例) ($p=0.2$, 95% 信頼区間 ; -5~1) であった。非感染性の原因の有無を問わず感染症と関連しているとみなされた死亡患者は、単剤療法 14 例中 9 例 (菌血症患者 7 例), 併用療法 22 例中 19 例 (菌血症患者 10 例) であった。

単独菌の菌血症患者における死亡率は、グラム陰性菌を有していた患者 [単剤療法と併用療法, 5/41 例 (12%) と 7/45 例 (16%)] の方がグラム陽性菌を有していた患者 [1/85 例 (1%) と 1/82 例 (1%)] より高かった。単独菌の菌血症と死亡を引き起こした菌は、*E. coli* (4 例と 3 例), *P. aeruginosa* (1 例と 4 例) 及び MRSA (1 例と 1 例) であった。

グラム陰性菌血症のため死亡した患者 3/12 例が TAZ/PIPC 耐性菌（単剤療法群 1 例が *P. aeruginosa*，併用療法群 2 例が *E. coli*）によって死亡し，ショック患者は単剤療法 1 例であった（TAZ/PIPC 感受性の *E. coli*）．複数菌の菌血症による死亡率は，7%（1/15 例）と 18%（2/11 例）であった．

菌血症の発熱エピソードにおける早期死亡（4 日間以内と培養が陽性となる前に初期エンピリックセラピーを実施中）は，単剤療法を受けた患者 2/364 例（0.5%）（2 例とも *E. coli*）と併用療法を受けた患者 3/369 例（0.8%）（*P. aeruginosa* 1 例，MRSA 1 例及び複数菌 1 例）において発生した．エンピリックセラピーを開始してから 30 日目の死亡率は，単剤療法群 6%（22 例），併用療法群 9%（32 例）（ $p=0.2$ ，95% 信頼区間；-6~1）であった．

2.7.6.5.4.2 有害事象

両治療法は良好な忍容性を示し，単剤療法 2 例（皮疹と胃腸障害）と併用療法 5 例（皮疹 2 例，腎毒性 2 例，過敏症反応 1 例）において有害事象を発現し，中止された．

2.7.6.5.5 Intent-to-treat 解析

評価不能な患者 27 例中 21 例（単剤療法 6 例と併用療法 15 例）を組み入れた後，intent-to-treat 解析を実施した．結果は有効性解析で得られた結果とほぼ同一であった（表 2.7.6.5.5-1）．

表 2.7.6.5.5-1 Intent-to-treat 解析

感染のタイプ	TAZ/PIPC	TAZ/PIPC+AMK	p 値
細菌検査によって確認された感染	49/151(32)	45/145(31)	0.8
臨床的に疑われた感染	21/39(54)	15/36(42)	0.4
不明熱	112/180(62)	136/203(67)	0.3
計	182/370(49)	196/384(51)	0.6

() : %

第 5.3.5.1.5 項 論文 表 5

2.7.6.6 発熱性好中球減少症小児患者に対するセフェピムとの比較試験

2.7.6.6.1 試験の要約

当該試験の方法と結果の概略を表 2.7.6.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.6.1-1 海外臨床試験の方法と結果の概略

項目	内容
論文標題	Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: a randomized comparison. 小児がん患者の発熱性好中球減少症 (FN) に対するエンピリックセラピーとしてのタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) 単剤療法とセフェピム (CFPM) 単剤療法との比較—無作為化比較対照試験.
報告者 (著者)	Corapcioglu F ほか 2 名
雑誌名	Pediatr Hematol Oncol. 2006;23:177-186.
実施国	トルコ (1 施設)
試験期間	2004 年 3 月から 2005 年 3 月
目的	TAZ/PIPC 単剤療法の有効性, 安全性, 及び治療コストを比較検討する.
方法	無作為化比較試験
患者数	27 例 50 件の発熱エピソード (TAZ/PIPC 投与群 25 件, CFPM 投与群 25 件)
選択基準	発熱は, 腋窩温が 1 回の測定で 38.5°C 以上, 又は 38°C が 1 時間以上続くことと, 好中球数減少は 500/mm ³ 未満, 又は 1000/mm ³ 未満でも 24~48 時間以内に 500/mm ³ 未満に減少することが予想される場合.
除外基準	1) 悪性疾患を有する患者 2) 血液製剤, 又はその他薬剤に起因した発熱を有する患者 3) 登録前 3 日以内に全身性抗菌薬の投与を行った患者 4) セファロsporin系薬, 又はペニシリン系薬に対する過敏反応の既往のある患者 5) 肝機能障害, 又は腎機能障害を有する患者 6) 無作為化割付直後の 4 日以内に新規抗菌薬を投与した患者
治験薬の用量及び投与方法	TAZ/PIPC 90 mg/kg/回を 6 時間毎に静脈内投与
対照薬の用量及び投与方法	CFPM 50 mg/kg/回を 8 時間毎に静脈内投与
評価時期	96 時間後
判定基準	治療成功: 治療変更の有無にかかわらず, 発熱の消失, 臨床的改善, 原因菌の消失, 及び治療終了後 7 日以上にわたる効果の維持. 治療失敗: 治療変更の有無にかかわらず, 発熱, 原因菌の存続, 新規感染, 又は感染に関連した死亡.
解析方法	連続変数の表現には平均値±SD, 比較には χ^2 検定又は Fisher の正確確率検定及び Mann-Whitney の U 検定を用いた. 治療反応及び治療コストを決定する変数の評価には単変量-多変量解析を用いた.
結果	治療変更を伴わない初期治療による奏効には, 両投与群間に有意な差は認められなかった (TAZ/PIPC 56%, CFPM 48%). また, 発熱, 好中球減少, 治療などの期間及び治療コストに群間差は認められなかった.
結論	TAZ/PIPC 単剤療法は, 小児がん患者の FN に対する奏効が検証されている CFPM 単剤療法と同等に有効である.

2.7.6.6.2 症例の内訳と人口統計学的特性

小児がん患者 28 例から 58 件の FN エピソードが記録されたが, 8 件のエピソード (TAZ/PIPC 投与群 3 件と CFPM 投与群 5 件) は選択基準違反, 又は悪性疾患に関連した発熱であったため不適格とした. 50 件のエピソードと患者 27 例 (男児 11 例, 女児 16 例) を本試験に組入れた. 患者 1 例当たりのエピソード数の平均件数は 1.8±1.0 回 (範囲 1~4 回) であり, 年齢中央値 (範囲) は 8.4±5.2 (0.7~18 歳) であった. 年齢, 性別, 及び体重に関する背景のいずれに関しても 2 つの投与群間に有意差は認められなかった (年齢, 性別, 体重に関する p 値はそれぞれ, 0.246, 0.769, 0.243). 表 2.7.6.6.2-1 に示したパラメータに関しても投与群間は同等であった.

表 2.7.6.6.2-1 発熱エピソードの特性

	全体エピソード [n=50]	TAZ/PIPC [n=25]	CFPM [n=25]	p 値
基礎疾患 ¹⁾				0.567
白血病	29(58)	16(64)	13(52)	
固形腫瘍	21(42)	9(36)	12(48)	
状態				0.154
活動期	22(44)	8(32)	14(56)	
寛解期	28(56)	17(68)	11(44)	
中心静脈カテーテル	15(30)	9(36)	6(24)	0.538
G-CSF	5(10)	2(8)	3(12)	0.508
好中球数 平均	53	45	181	0.547
<100 mm ³	28(56)	12(48)	16(64)	0.393
予期された好中球減少症の日数 10日間以上	34(68)	17(68)	17(68)	1.0

(): %, 1) エピソード数 (急性リンパ性白血病 14, 急性骨髄性白血病 15, 神経芽細胞腫 7, 網膜芽細胞腫 4, 横紋筋肉腫 3, ウイルムス腫瘍 3, 骨腫瘍 3, 胚細胞腫瘍 1)
第 5.3.5.1.6 項 論文 表 1

FN エピソードについては表 2.7.6.6.2-2 に示した。分離菌 9 株中 6 株がグラム陽性菌、3 株がグラム陰性菌であった。菌血症の 4 例中 1 例はグラム陰性菌 (*E. coli*)、3 例はグラム陽性菌

(*Corynebacterium spp.*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus auricularis*) によるものであった。その他の病原菌は、*E. coli* (2 件のエピソードの尿中で同定) 及び *C. difficile* (3 件のエピソードの糞便中で同定) であった。グラム陰性菌の分離株はすべて TAZ/PIPC 及び CFPM に対して感受性を示したのに対し、グラム陽性菌の分離株はグリコペプチド系薬に対して感受性を示した。細菌検査によって確認された感染、菌血症、及び感染病巣については投与群間に差は認められなかった (p 値はそれぞれ、0.491, 0.609, 0.723)。

表 2.7.6.6.2-2 FN エピソード

	全体エピソード [n=50]	TAZ/PIPC [n=25]	CFPM [n=25]
細菌検査によって確認された感染	9(18)	3(12)	6(24)
菌血症	4	1	3
菌血症以外	5	2	3
臨床的に疑われた感染	14(28)	6(24)	8(32)
耳炎, 乳様突起炎, 副鼻腔炎	3	2	1
下気道	4	1	3
胃腸管	4	2	2
皮膚及び軟部組織	3	1	2
不明熱	27(54)	16(64)	11(44)

(): %

第 5.3.5.1.6 項 論文 表 2

2.7.6.6.3 臨床評価

投与群別の治療に対する効果を表 2.7.6.6.3-1 に示した。感染に関連した死亡例はなかった。

24 件のエピソード (TAZ/PIPC 投与群 11 件と CFPM 投与群 13 件) に 35 回 (TAZ/PIPC 投与群 15 回と CFPM 投与群 20 回) の各種治療変更が行われた。治療の奏効と変更例の間に有意な群間差は認められなかったが、経験的治療の変更頻度は CFPM 投与群の方が高かった (p=0.011)。CFPM 投与群の 5 件のエピソードにおいて抗嫌気性菌薬としてメトロニダゾールが追加投与され (細菌検査で確認 2 件, 臨床的証明はなし 3 件), 別の 3 件のエピソードでは臨床的無効により CFPM に代えてメロペネムが用いられた。好中球減少の平均持続期間, 解熱, 及び治療については投与群間に統計的な差は認められなかった。37 件のエピソード (TAZ/PIPC 投与群 19 件と CFPM 投与群

18 件) では、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、濃縮赤血球、及び血小板が投与された。支持療法の実施率についても投与群間に差は認められなかった ($p=0.747$)。

表 2.7.6.6.3-1 治療効果

	全体エピソード [n=50]	TAZ/PIPC [n=25]	CFPM [n=25]	p 値
治療変更なしで成功(%)	26(52)	14(56)	12(48)	0.778
72 時間後で発熱あり(%)	22(44)	12(48)	10(40)	0.776
治療変更期間平均日 (範囲)	5.1±0.9 (4~10)	4.8±0.8 (4~7)	5.3±1.3 (4~10)	0.650
治療変更症例	35	15	20	0.470
グリコペプチド(%)	18(36)	9(36)	9(36)	1.0
抗真菌薬(%)	7(14)	5(20)	2(8)	0.417
経験的な治療範囲内(%)	10(20)	1(4)	9(36)	0.011
発熱期間の中央値 (範囲)	3 (1~28)	3 (1~20)	2 (2~28)	0.777
処置期間の中央値±SD (範囲)	11.3±6.4 (4~40)	10.8±4.9 (5~25)	11.8±7.7 (4~40)	0.882
好中球数減少の中央値±SD (範囲)	10.4±5.6 (3~25)	7.5±4.0 (5~25)	8.1±4.5 (3~24)	0.218

第 5.3.5.1.6 項 論文 表 3

2.7.6.6.4 安全性

重篤な有害事象は発現しなかったが、TAZ/PIPC 投与群 1 例ではアムホテリシン B の投与中に血中尿素窒素及びクレアチニンの軽微な上昇を認めた。CFPM 投与群の 2 例では低カリウム血症を認めた。後者では、1 例がクラリスロマイシン誘発性のジゴキシンによる上室性頻脈発作を経験した。これらの副作用はすべて可逆的なものであり、抗菌薬の投与中止を必要としなかった。副作用の発現率は投与群間で差が認められなかった ($p=0.609$)。

2.7.6.6.5 治療コスト

各エピソードの総コスト並びに抗菌薬、入院、支持療法、及び日常のコストの中央値についても投与群間に有意差は認められなかった (表 2.7.6.6.5-1)。

治療に対する反応 (発熱持続期間及び入院期間) に関する以下のパラメータと治療コストの関係を分析した: 疾患状態, 基礎疾患 (癌), 好中球減少の持続期間, 好中球減少の重症度, 菌血症の有無, 及び変更の有無。

多変量解析では、発熱及び入院の持続期間を決定する最も重要なパラメータは好中球減少の持続期間であった ($p<0.001$)。好中球減少の持続期間を統計解析から除外すると、発熱及び入院の持続期間を決定する最も有効なパラメータは、好中球減少の重症度、菌血症の有無、及び変更の有無であった (p 値は、それぞれ、0.026, 0.003, 0.002)。好中球減少の持続期間の変更の有無は治療コストを決定する最も重要な因子であった (p 値は、それぞれ <0.001 及び 0.003)。

表 2.7.6.6.5-1 コスト分析 (ドル)

	全体エピソード	TAZ/PIPC	CFPM	p 値
総コスト/エピソード	1250	1266	1235	0.742
抗菌薬療法	616	616	660	0.662
入院	100	100	100	0.776
支持療法 ¹⁾	530	530	747	0.331
日常のコスト	118	113	126	0.889

1) 造血成長因子や血液製剤の輸血 (37 エピソード)

第 5.3.5.1.6 項 論文 表 4

2.7.6.7 発熱性好中球減少症小児患者に対するセフェピムとのオープンラベル無作為化臨床比較試験

2.7.6.7.1 試験の要約

当該試験の方法と結果の概略を表 2.7.6.7.1-1 に示した。

表 2.7.6.7.1-1 海外臨床試験の方法と結果の概略

項目	内容
論文標題	Piperacillin/tazobactam versus cefepime for the empirical treatment of pediatric cancer patients with neutropenia and fever: A randomized and open-label study. 小児がん患者の発熱性好中球減少症 (FN) に対する経験的治療でのタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) とセフェピム (CFPM) との比較：オープンラベル無作為化試験。
報告者 (著者)	Uygun V ほか 4 名
雑誌名	Pediatr Blood Cancer. 2009; 53:610-614.
実施国 (施設数)	トルコ (不明)
試験期間	未記載
目的	投与群間での発熱持続期間、好中球減少症の持続期間、入院期間、治療変更の必要性及び死亡率について比較する。
方法	前向きオープンラベル無作為化臨床比較試験
患者数	70 例 131 エピソード
選択基準	1 回の腋窩温が 38.3°C を上回るか、4 時間以内に 2 回以上 38°C 以上を示すこと、かつ、好中球数が 500~1000 / μ L で、500 / μ L 未満に減少すると予測される場合
除外基準	1) 19 歳超 2) 入院前 2 週間以内に <i>Pneumocytis jiroveci</i> 肺炎に対するトリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤の予防投与以外の抗菌薬療法を受けている 3) 治療薬/対照薬のいずれかに対してアレルギーを有する 4) 肝機能不全又は腎機能不全などがある
治療薬の用量及び投与方法	TAZ/PIPC 90 mg/kg/回を 6 時間毎に静脈内投与
対照薬の用量及び投与方法	CFPM 50 mg/kg/回を 8 時間毎に静脈内投与
評価時期	治療終了時
判定基準	治療成功：初期治療を変更することなく解熱し、感染症の徴候が消失 全体的治療成功：治療が失敗せずに解熱し、感染症の徴候が消失 治療失敗：好中球減少エピソード中に、感染症又はその疑いによって患児が死亡
解析方法	χ^2 検定と Mann-Whitney U 検定
結果	治療変更なしの成功率は、TAZ/PIPC 投与群 60.0%、CFPM 投与群 61.3%で、両投与群ともほぼ同一であった ($p>0.05$)。割り付けられた治療変更の有無にかかわらず全体の奏効率は、TAZ/PIPC 投与群では 96.9%で、CFPM 投与群では 98.4%であった ($p>0.05$)。発熱エピソード終了時の感染関連死亡率は 2.4%であった。発熱期間及び入院期間には両群間に差は認められなかった。いずれの投与群でも重大な副作用は認められなかった。
結論	小児 FN 患者の初期経験的治療レジメンとして、TAZ/PIPC 療法は CFPM 単剤療法と同程度に有効かつ安全であった。

2.7.6.7.2 症例の内訳と人口統計学的特性

患児 70 例からエピソードが 131 件認められたが、このうち 1 例 (4 件) は 19 歳を超えていたため除外された。

年齢中央値 4.2 歳 (範囲 0.3~18 歳) の患児 69 例 (男児 34 例, 女児 35 例) で認められた適格エピソード計 127 件を本試験の対象とした。エピソードの特性を表 2.7.6.7.2-1 に示した。

年齢、性別、基礎疾患、原発がんの病期、開始時の好中球数、顆粒球コロニー刺激因子 (CSF) を投与された患児数、中心静脈カテーテル留置が使用された患児数及び微生物学的検査によって確認された感染症 (MDI) の件数には両群間に統計学的な差は認められなかった。

エピソード 40 件 (31.5%) は培養結果が陽性となり、その陽性率は両群間に差が認められなかった。

血液培養 21 件, 血液培養+カテーテル培養 8 件, 尿培養 7 件, カテーテル培養 3 件, 軟部組織膿瘍培養 1 件及び血液培養+カテーテル培養+尿培養 1 件から微生物 52 種が分離された。複数菌による菌血症が 8 件認められた。特に, 分離頻度の高かった菌は, *Klebsiella* 属, *Pseudomonas* 属及び Coagulase-negative staphylococci であった (表 2.7.6.7.2-2)。試験期間中に耐性パターンの変化は認められず, 被験薬の耐性率の間に差は認められなかった。

表 2.7.6.7.2-1 FN エピソードの特性

	TAZ/PIPC	CFPM	p 値
エピソード件数	65	62	
患児			
年齢中央値 (歳) (範囲)	3.8 (0.3~19)	4.0 (0.3~19)	>0.05
男児 (%)	34 (52.3)	30 (48.4)	>0.05
基礎疾患			>0.05
白血病+リンパ腫 (%)	39 (60.0)	35 (56.4)	
原発がんの病期			>0.05
寛解 (%)	56 (86.2)	51 (82.3)	
再発/治療抵抗性 (%)	9 (13.8)	11 (17.7)	
開始時の好中球数			>0.05
< 100 /mm ³ (%)	37 (56.9)	30 (48.4)	
100~500 /mm ³ (%)	28 (43.1)	32 (51.6)	
コロニー刺激因子の使用 (%)	34 (52.3)	37 (59.7)	>0.05
中心静脈カテーテル留置 (%)	45 (69.2)	39 (62.9)	>0.05
好中球減少症持続期間の中央値 (日)	6 (1~51)	6 (2~66)	>0.05
FN エピソード			>0.05
不明熱 (%)	33 (50.8)	38 (61.3)	
微生物学的検査によって確認された感染			
全症例 (%)	24 (36.9)	16 (25.8)	
菌血症性感染 (%)	19 (29.2)	13 (21.0)	
非菌血症性感染 (%)	5 (7.7)	3 (4.8)	
臨床的に疑われた感染 (%)	8 (12.3)	8 (12.9)	

第 5.3.5.1.7 項 論文 表 1

表 2.7.6.7.2-2 微生物学的検査によって確認された感染と臨床的に疑われた感染を伴う FN エピソードの特性

	TAZ/PIPC	CFPM
MDI を伴う FN 総数	24	16
G(-)総数	20	11
<i>Klebsiella</i> spp.	6	1
<i>Pseudomonas</i> spp.	4	3
<i>E. coli</i>	1	5
<i>Enterobacter</i> spp.	3	0
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	1
その他	3	1
G(+)総数	8	10
Coagulase-negative staphylococci	5	1
<i>Enterococcus</i> spp.	1	6
<i>S. aureus</i>	1	1
その他	1	2
真菌	1	2
<i>Candida</i> spp.	1	1
<i>Beauveria</i> 属	0	1
CSI を伴う FN	8	8
Pneumonia	4	4
口腔感染と上気道感染	2	2
アメーバ症	1	1
その他	1	1

MDI ; 微生物学的検査によって確認された感染

CSI ; 臨床的に疑われた感染

第 5.3.5.1.7 項 論文 表 2

2.7.6.7.3 臨床評価

治療効果と臨床転帰を表 2.7.6.7.3-1 に示した。

治療法の変更を必要としなかった治療成功率は、TAZ/PIPC 投与群 60.0%、CFPM 投与群 61.3%であった ($p>0.05$)。

不明熱エピソードに対する治療法の変更を必要としなかった治療成功率は、TAZ/PIPC 投与群 84.8%、CFPM 投与群 92.1%であったが、MDI エピソードではそれぞれ 29.2%及び 12.5%であった ($p>0.05$)。

各エピソードにおいて治療法の変更で用いられた薬剤は、グリコペプチド系薬 8 件、抗真菌薬 20 件、カルバペネム系薬 11 件、抗原虫薬 2 件のみであった。

発熱期間と好中球減少症の持続期間は、両群ともほぼ同じであった。入院期間は CFPM 投与群のほうが短かったが統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.6.7.3-1 各試験群の治療効果と臨床転帰

	TAZ/PIPC [n=65]	CFPM [n=62]	p 値
発熱持続期間の中央値 (日)	4 (1~31)	3.5 (1~45)	>0.05
入院期間の中央値 (日)	11 (5~60)	9.5 (5~57)	>0.05
治療法の変更を要しなかった治療成功 (%)	39 (60.0)	38 (61.3)	>0.05
全体的治療成功 (%)	63 (96.9)	61 (98.4)	>0.05
治療法を変更した総件数 (%)	26 (40.0)	23 (38.7)	>0.05
治療失敗 (%)	2 (3.1)	1 (1.6)	>0.05
変更を用いた薬剤			
グリコペプチド系薬	5	3	
抗真菌薬	9	11	
カルバペネム系薬	6	4	
抗原虫薬	1	1	
グリコペプチド系薬+抗真菌薬	2	1	
カルバペネム系薬+抗真菌薬	2	2	
グリコペプチド系薬+カルバペネム系薬+抗真菌薬	1	1	

第 5.3.5.1.7 項 論文 表 3

2.7.6.7.4 安全性

試験期間中に、TAZ/PIPC 投与群又は CFPM 投与群に関連する可能性のある副作用又は有害事象による治療法の変更は行われなかった。

発現頻度の高かった副作用は皮疹 (TAZ/PIPC 投与群 7.7%、CFPM 投与群 6.4%) と下痢 (TAZ/PIPC 投与群 6.1%、CFPM 投与群 6.4%) であった。

2.7.6.8 発熱性好中球減少症に対する YP-18 の臨床第 III 相試験（試験番号：10038080）

2.7.6.8.1 試験の要約

国内で実施した発熱性好中球減少症（FN）に対する YP-18 の臨床第 III 相試験の方法と結果の概略を表 2.7.6.8.1-1 に示した。

表 2.7.6.8.1-1 臨床第 III 相試験（試験番号：10038080）の方法と結果の概略

項目	内容
標題	発熱性好中球減少症に対する YP-18 の臨床第 III 相試験
治験責任医師	ほか 34 名
治験施設	ほか 計 31 施設 35 診療科
試験期間	2012 年 1 月 30 日（最初の患者の同意取得日） 2013 年 7 月 4 日（最後の患者の観察終了日、転帰調査最終確認日は 2013 年 8 月 1 日）
目的	FN 患者に対する YP-18 の解熱効果について検討する。また、FN 患者に対する YP-18 の有効性及び安全性並びに小児患者を対象とした YP-18 の薬物動態（PK）について検討する。
治験デザイン	オープンラベル多施設共同試験
患者数	計画時：成人 100 例（同意取得時の年齢が 16 歳以上） 小児 10 例以上（同意取得時の年齢が 16 歳未満） 解析時：登録例：成人 118 例，小児 12 例 治験薬投与例：成人 118 例，小児 12 例 Full Analysis Set（FAS）：成人 109 例，小児 10 例 Per Protocol Set（PPS）：成人 94 例，小児 8 例
選択基準	前観察期間開始時においては、以下の基準をすべて満たす患者とした。 (1) 組織学的又は細胞学的に悪性の固形腫瘍又は造血器腫瘍と診断されている患者 (2) 抗がん剤や造血幹細胞移植（自家移植施行例に限る、同種移植施行例は不可）による治療予定又は治療中であり、その治療中に FN を発症することが予測される患者 (3) 生後 9 ヶ月以上の患者（同意取得時） (4) 治験参加期間中の生存が期待される患者 同意取得後、抗がん剤などによる治療を実施しても FN を発症せず、治療のコースが終了又は退院した患者については、前観察期間を終了することとした。本治験に再度、登録する場合には、新たに同意を取得することとした。 治験薬投与開始時においては、以下の基準をすべて満たす患者とした。 (1) 原因菌が特定できない下記の 1) と 2) を満たす FN の患者 1) 治験薬投与開始前の 1 回の検温（腋窩温）で 38°C 以上、又は 37.5°C 以上の原因不明の発熱が 1 時間以上持続する場合 2) 治験薬投与開始前の好中球数が 500 / μ L 未満の場合、又は 1000 / μ L 未満で 500 / μ L 未満に減少することが予測される場合 (2) 治験薬投与開始前 7 日以内のデータより、下記の肝・腎機能の基準 1) と 2) を満たす患者 1) 肝機能ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST (GOT)], アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT (GPT)] のいずれかが施設基準値上限の 5 倍を超えないこと、又は総ビリルビン値が施設基準値上限の 1.5 倍を超えないこと。 2) 腎機能では血清クレアチニン値が施設基準値上限の 1.5 倍を超えないこと、また成人ではクレアチニンクリアランス推定値が 40 mL/min 以上であること。 (3) 入院患者（ただし、後観察期間以降に退院しても可）
除外基準	前観察期間開始時においては、次のいずれかに該当する患者を除外した。 (1) 治験薬の成分及び β -ラクタム系抗菌薬にアレルギー又は重篤な副作用の既往のある患者 (2) 伝染性単核球症の患者 (3) 本試験に同意後、治験薬（YP-18）の投与を受けたことがある患者（本試験に同意したが YP-18 の投与を受けていなければ再登録は可） 治験薬投与開始時においては、次のいずれかに該当する患者を除外した。 (1) 現在、罹患している FN のエピソードに対して、他の抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬などによる前治療が有効であり、既に症状が改善しつつあると判断された患者。ただし、前治療が無効と判断された場合は除外しないこととした。なお、ゾシン®静注用（タゾバクタム/ピペラシリン）が投与されている患者は効果の有無に関わらず除外した。 (2) メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、真菌、ウイルスなどを含む本剤非感受性病原体又は耐性菌による感染症で、本剤の効果が期待し難いと判断される患者

項目	内容																										
	<p>(3) 妊婦，授乳婦，又は妊娠の可能性のある女性（閉経前の女性，最終月経後1年未満の女性又は薬剤投与などの医学的理由により1年以上月経のない女性であるが，永久的な避妊手術を受けた場合は除しないこととした。また，十分に問診を行い，必要に応じて妊娠検査を実施し，陰性であることを確認した。）</p> <p>(4) 治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適当と判断した患者</p>																										
<p>治験薬の用量及び投与方法</p>	<p>成人（16歳以上）はYP-18を1回4.5g（力価）1日4回点滴静注，小児（16歳未満）はYP-18を1回90mg（力価）/kg1日4回点滴静注し，治験薬は可能な限り6時間間隔で投与した。また，小児における1回投与量の上限は成人における1回4.5g（力価）を超えないものとした。なお，点滴静注は100mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液に溶解し，30分以上かけて投与した。（使用した治験薬の製造番号：S11L74）</p>																										
<p>治療期間</p>	<p>投与期間は7日間としたが，治験責任医師又は治験分担医師の判断により最長14日間まで可とした。また，治療の目的が達成され（FNが治癒又は軽快し，これ以上の投与の必要がない）治験薬の投与を終了する場合や有害事象の発現などにより投与中止を余儀なくされた場合はその限りではないこととした。なお，投与4日目における解熱効果判定時，判定基準より無効と判定した場合でも，感染症に伴う徴候及び症状が安定していれば治験薬の継続投与は可とした。</p>																										
<p>有効性の評価方法</p>	<p>(1) 解熱効果</p> <p>1) 投与4日目</p> <table border="1" data-bbox="411 741 1382 904"> <tr> <td data-bbox="418 750 501 801">有効</td> <td data-bbox="505 750 1375 801">治験薬を連続12回投与した後の1日最高体温（投与4日目）が37.5℃未満に解熱し，かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="418 808 501 860">無効</td> <td data-bbox="505 808 1375 860">上記の有効の基準を認めなかった場合。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="418 866 501 904">判定不能</td> <td data-bbox="505 866 1375 904">・有害事象発現などにより治験薬を3日間（連続12回）投与できなかった場合。 ・併用薬剤による影響が大きいと認められた場合。</td> </tr> </table> <p>2) 投与7日目</p> <table border="1" data-bbox="411 965 1382 1279"> <tr> <td data-bbox="418 974 501 1025">有効</td> <td data-bbox="505 974 1375 1025">投与7日目での1日最高体温が37.5℃未満に解熱し，かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="418 1032 501 1182">無効</td> <td data-bbox="505 1032 1375 1182"> <ul style="list-style-type: none"> ・上記の有効の基準を認めなかった場合。 ・投与開始後7日以内に解熱^{*1}しても，その後再発熱し，投与7日目の時点で解熱^{*1}基準を満たさない場合。 ・投与7日目までに投与を終了/中止した場合はその時点の評価を用いるが，「有効」と判断されても投与7日目時点で再発熱し，解熱^{*1}基準を満たさない場合。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="418 1189 501 1279">判定不能</td> <td data-bbox="505 1189 1375 1279"> <ul style="list-style-type: none"> ・投与7日目までに投与を終了/中止した場合はその時点の評価を用いるが，「有効」と判断されても投与7日目時点で再発熱の有無が確認できない場合。 ・併用薬剤による影響が大きいと認められた場合。 </td> </tr> </table> <p>*1：1日最高体温が37.5℃未満で，かつ投与開始前から0.5℃以上解熱</p> <p>3) 投与終了/中止時</p> <table border="1" data-bbox="411 1368 1382 1532"> <tr> <td data-bbox="418 1377 501 1429">有効</td> <td data-bbox="505 1377 1375 1429">治験薬の最終投与時以降での1日最高体温が37.5℃未満に解熱し，かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="418 1435 501 1487">無効</td> <td data-bbox="505 1435 1375 1487">上記の有効の基準を認めなかった場合。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="418 1494 501 1532">判定不能</td> <td data-bbox="505 1494 1375 1532"> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象発現などにより治験薬を3日間（連続12回）投与できなかった場合。 ・併用薬剤による影響が大きいと認められた場合。 </td> </tr> </table> <p>(2) 臨床効果（投与7日目及び投与終了/中止時）</p> <table border="1" data-bbox="411 1592 1382 1877"> <tr> <td data-bbox="418 1601 501 1682">著効</td> <td data-bbox="505 1601 1375 1682">投与開始後3～5日以内に解熱^{*1}，更に2日以上37.0℃以下（小児については37.5℃未満）が続き，感染症に伴う徴候及び症状の消失や検査所見の改善がみられる場合。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="418 1688 501 1769">有効</td> <td data-bbox="505 1688 1375 1769">投与開始後3～5日以内に解熱傾向^{*2}がみられ，治験薬を継続しながら7日以内に解熱^{*1}した場合で，かつ感染症に伴う徴候及び症状や検査所見の改善がみられる場合。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="418 1776 501 1836">判定不能</td> <td data-bbox="505 1776 1375 1836">有害事象により中止された場合や，合併症の悪化，併用薬剤などの影響が大きくなり，効果判定が困難な場合。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="418 1843 501 1877">無効</td> <td data-bbox="505 1843 1375 1877">上記以外。</td> </tr> </table> <p>*1：1日最高体温が37.5℃未満で，かつ投与開始前から0.5℃以上解熱 *2：投与開始前からの体温低下はみられるが，*1の条件は満たしていない状態</p>	有効	治験薬を連続12回投与した後の1日最高体温（投与4日目）が37.5℃未満に解熱し，かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合。	無効	上記の有効の基準を認めなかった場合。	判定不能	・有害事象発現などにより治験薬を3日間（連続12回）投与できなかった場合。 ・併用薬剤による影響が大きいと認められた場合。	有効	投与7日目での1日最高体温が37.5℃未満に解熱し，かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合。	無効	<ul style="list-style-type: none"> ・上記の有効の基準を認めなかった場合。 ・投与開始後7日以内に解熱^{*1}しても，その後再発熱し，投与7日目の時点で解熱^{*1}基準を満たさない場合。 ・投与7日目までに投与を終了/中止した場合はその時点の評価を用いるが，「有効」と判断されても投与7日目時点で再発熱し，解熱^{*1}基準を満たさない場合。 	判定不能	<ul style="list-style-type: none"> ・投与7日目までに投与を終了/中止した場合はその時点の評価を用いるが，「有効」と判断されても投与7日目時点で再発熱の有無が確認できない場合。 ・併用薬剤による影響が大きいと認められた場合。 	有効	治験薬の最終投与時以降での1日最高体温が37.5℃未満に解熱し，かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合。	無効	上記の有効の基準を認めなかった場合。	判定不能	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象発現などにより治験薬を3日間（連続12回）投与できなかった場合。 ・併用薬剤による影響が大きいと認められた場合。 	著効	投与開始後3～5日以内に解熱 ^{*1} ，更に2日以上37.0℃以下（小児については37.5℃未満）が続き，感染症に伴う徴候及び症状の消失や検査所見の改善がみられる場合。	有効	投与開始後3～5日以内に解熱傾向 ^{*2} がみられ，治験薬を継続しながら7日以内に解熱 ^{*1} した場合で，かつ感染症に伴う徴候及び症状や検査所見の改善がみられる場合。	判定不能	有害事象により中止された場合や，合併症の悪化，併用薬剤などの影響が大きくなり，効果判定が困難な場合。	無効	上記以外。
有効	治験薬を連続12回投与した後の1日最高体温（投与4日目）が37.5℃未満に解熱し，かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合。																										
無効	上記の有効の基準を認めなかった場合。																										
判定不能	・有害事象発現などにより治験薬を3日間（連続12回）投与できなかった場合。 ・併用薬剤による影響が大きいと認められた場合。																										
有効	投与7日目での1日最高体温が37.5℃未満に解熱し，かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合。																										
無効	<ul style="list-style-type: none"> ・上記の有効の基準を認めなかった場合。 ・投与開始後7日以内に解熱^{*1}しても，その後再発熱し，投与7日目の時点で解熱^{*1}基準を満たさない場合。 ・投与7日目までに投与を終了/中止した場合はその時点の評価を用いるが，「有効」と判断されても投与7日目時点で再発熱し，解熱^{*1}基準を満たさない場合。 																										
判定不能	<ul style="list-style-type: none"> ・投与7日目までに投与を終了/中止した場合はその時点の評価を用いるが，「有効」と判断されても投与7日目時点で再発熱の有無が確認できない場合。 ・併用薬剤による影響が大きいと認められた場合。 																										
有効	治験薬の最終投与時以降での1日最高体温が37.5℃未満に解熱し，かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合。																										
無効	上記の有効の基準を認めなかった場合。																										
判定不能	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象発現などにより治験薬を3日間（連続12回）投与できなかった場合。 ・併用薬剤による影響が大きいと認められた場合。 																										
著効	投与開始後3～5日以内に解熱 ^{*1} ，更に2日以上37.0℃以下（小児については37.5℃未満）が続き，感染症に伴う徴候及び症状の消失や検査所見の改善がみられる場合。																										
有効	投与開始後3～5日以内に解熱傾向 ^{*2} がみられ，治験薬を継続しながら7日以内に解熱 ^{*1} した場合で，かつ感染症に伴う徴候及び症状や検査所見の改善がみられる場合。																										
判定不能	有害事象により中止された場合や，合併症の悪化，併用薬剤などの影響が大きくなり，効果判定が困難な場合。																										
無効	上記以外。																										

項目	内容														
有効性の評価方法	<p>(3) 細菌学的効果</p> <p>1) 原因菌の消長</p> <table border="1" data-bbox="411 241 1385 595"> <tr> <td rowspan="2">有効</td> <td>消失</td> <td>治験薬投与後に原因菌が消失（陰性化）.</td> </tr> <tr> <td>推定消失</td> <td>臨床症状の改善と共に、当初の感染病巣から検体採取が不可能となる場合.</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">無効</td> <td>減少</td> <td>・半定量（3+, 2+, 1+, ±, -の5段階評価）で2段階以上の減少. ・定量培養で当初の原因菌が1/100以下に減少した場合. ・複数菌感染の場合で、治療によってその一部が消失する場合.</td> </tr> <tr> <td>菌交代</td> <td>投与後に出現した菌が起炎性を有している場合.</td> </tr> <tr> <td>不変又は増加</td> <td>上記以外.</td> </tr> <tr> <td>判定不能</td> <td>原因菌が不明、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、真菌などの適応外菌種など、判定ができない場合.</td> </tr> </table> <p>2) 感受性検査</p> <p>(4) PK（小児） 小児患者におけるタゾバクタム（TAZ）及びピペラシリン（PIPC）の血漿中濃度を用いて、コンパートメントモデル解析により各患者のPKパラメータを算出した.</p>	有効	消失	治験薬投与後に原因菌が消失（陰性化）.	推定消失	臨床症状の改善と共に、当初の感染病巣から検体採取が不可能となる場合.	無効	減少	・半定量（3+, 2+, 1+, ±, -の5段階評価）で2段階以上の減少. ・定量培養で当初の原因菌が1/100以下に減少した場合. ・複数菌感染の場合で、治療によってその一部が消失する場合.	菌交代	投与後に出現した菌が起炎性を有している場合.	不変又は増加	上記以外.	判定不能	原因菌が不明、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、真菌などの適応外菌種など、判定ができない場合.
有効	消失		治験薬投与後に原因菌が消失（陰性化）.												
	推定消失	臨床症状の改善と共に、当初の感染病巣から検体採取が不可能となる場合.													
無効	減少	・半定量（3+, 2+, 1+, ±, -の5段階評価）で2段階以上の減少. ・定量培養で当初の原因菌が1/100以下に減少した場合. ・複数菌感染の場合で、治療によってその一部が消失する場合.													
	菌交代	投与後に出現した菌が起炎性を有している場合.													
	不変又は増加	上記以外.													
判定不能	原因菌が不明、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、真菌などの適応外菌種など、判定ができない場合.														
安全性の評価方法	<p>有害事象、副作用及び臨床検査値（バイタルサインを含む）を評価した。 有害事象のうち、治験薬との因果関係が「合理的な可能性がある」と治験責任医師、治験分担医師又は治験依頼者により判定された有害事象（臨床検査値の異常を含む）を本試験の副作用とした。有害事象は治験薬投与開始日から後観察期間までに発現したものを収集したが、治験責任医師又は治験分担医師が試験治療と関連性があると判断した場合は発現時期に関わらず収集することとした。また、治験薬の効果が不十分で投与中止になった場合、それ以降に発現した原疾患進行に伴う有害事象は、後観察期間内であっても収集対象としないこととした。なお、同意取得日から治験薬投与開始前までに発現した事象についても調査を行い、安全性及び有効性を評価するために重要と治験責任医師又は治験分担医師が判断した事象については、合併症として症例報告書に記載した。</p>														
解析対象集団	<p>登録例；本治験に登録されたすべての集団 治験薬投与例；登録例のうち、治験薬が1回でも投与された集団 Full Analysis Set（FAS）；治験薬投与例のうち、選択基準を満たし、除外基準に抵触しない被験者で、有効性に関する評価項目（主要評価項目、副次評価項目を問わず）が治験薬投与後に1項目でも実施された集団（MRSA、ウイルスや真菌などの単独感染又はそれらの菌種が原因菌と考えられる感染は除く） Per Protocol Set（PPS）；FASから以下のような薬効評価基準に影響を及ぼすと判断される症例を除いた集団</p> <ol style="list-style-type: none"> 併用禁止薬違反に該当するもの 中止基準に該当するが中止しなかったもの 用法・用量・投与期間の設定に違反したもの 臨床効果判定を実施していないもの、及び“判定不能”の効果判定を行ったもの 														
有効性の試験成績	<p>(1) 成人患者 登録された患者118例全例に治験薬が投与された。このうちFASは109例、PPSは94例であった。 主要評価項目である投与4日目の解熱効果の有効率〔95%信頼区間、以下同様〕は、50.0%（47/94例）〔39.5%，60.5%〕であった。 投与7日目及び投与終了/中止時における解熱効果の有効率は、それぞれ54.8%（51/93例）〔44.2%，65.2%〕及び61.7%（58/94例）〔51.1%，71.5%〕であった。 評価時点における好中球数別の解熱効果の有効率は、投与4日目での好中球数100/μL未満で37.5%（18/48例）、100/μL以上500/μL未満で62.5%（10/16例）、500/μL以上1000/μL未満で1/2例、1000/μL以上及び白血球分画不明で76.2%（16/21例）と28.6%（2/7例）であった。投与7日目では、好中球数100/μL未満で50.0%（10/20例）、100/μL以上500/μL未満で81.3%（13/16例）、500/μL以上1000/μL未満で3/5例、1000/μL以上及び白血球分画不明で76.9%（20/26例）と19.2%（5/26例）であった。投与終了/中止時では、好中球数100/μL未満で34.4%（11/32例）、100/μL以上500/μL未満で78.9%（15/19例）、500/μL以上1000/μL未満で3/4例、1000/μL以上及び白血球分画不明で85.3%（29/34例）と0/5例であった。 臨床効果の著効率及び有効率は、投与7日目ではそれぞれ42.6%（23/54例）及び79.6%（43/54例）〔66.5%，89.4%〕、投与終了/中止時ではそれぞれ29.0%（27/93例）及び59.1%（55/93例）〔48.5%，69.2%〕であった。 解熱効果発現までの日数（平均値±標準偏差）は3.7±2.1日であった。 PPS（細菌学的効果評価対象例）は13例であり、投与開始前に検出された原因菌は15株</p>														

項目	内容
	<p>であった。その内訳は <i>S. mitis</i> が 4 株、<i>S. aureus</i>、<i>B. cereus</i> 及び <i>E. coli</i> が各 2 株並びに <i>S. epidermidis</i>、<i>Corynebacterium</i> sp.、<i>K. pneumoniae</i>、<i>K. oxytoca</i> 及び <i>E. cloacae</i> が各 1 株であった。このうち β-lactamase 産生菌は、<i>S. aureus</i> が 2 株並びに <i>E. coli</i>、<i>K. pneumoniae</i> 及び <i>E. cloacae</i> が各 1 株であった。</p> <p>グラム陽性好気性菌に対する YP-18 の MIC₉₀ の範囲は $\leq 0.06 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ であり、グラム陰性好気性菌に対する YP-18 の MIC₉₀ はいずれも $2 \mu\text{g/mL}$ であった。</p> <p>検出された原因菌はいずれも投与 4 日目までに消失したことより、すべての評価時点において、患者ごとの細菌学的効果（有効率）及び原因菌ごとの細菌学的効果（菌消失率）はいずれも 100% であった。</p> <p>PS はいずれの評価時点でも 0 又は 1 の患者が多かった。PS が投与開始前のスコアから 1 段階以上改善した患者の割合は、投与 4 日目では 11/78 例、投与 7 日目では 6/35 例、投与終了/中止時では 16/93 例であった。PS が投与開始前のスコアから 1 段階以上悪化した患者の割合は、投与 4 日目では 10/78 例、投与 7 日目では 1/35 例、投与終了/中止時では 15/93 例であった。</p> <p>投与開始から 30 日目の生存率は、97.9% [91.76%, 99.46%] であった。</p> <p>(2) 小児患者</p> <p>登録された患者 12 例全例に治験薬が投与された。このうち FAS は 10 例、PPS は 8 例であった。</p> <p>主要評価項目である投与 4 日目の解熱効果、副次評価項目である投与 7 日目及び投与終了/中止時の解熱効果の有効率[95%信頼区間]は、いずれの評価時点も 62.5% (5/8 例) [24.5%, 91.5%] であった。</p> <p>評価時点における好中球数別に集計した解熱効果が「有効」であった患者の割合は、投与 4 日目では、好中球数 $100/\mu\text{L}$ 未満で 50.0% (3/6 例)、$100/\mu\text{L}$ 以上 $500/\mu\text{L}$ 未満で 2/2 例、投与 7 日目では $100/\mu\text{L}$ 未満で 3/4 例、$100/\mu\text{L}$ 以上 $500/\mu\text{L}$ 未満で 0/2 例、$1000/\mu\text{L}$ 以上で 2/2 例、投与終了/中止時では好中球数 $100/\mu\text{L}$ 未満で 2/3 例、$100/\mu\text{L}$ 以上 $500/\mu\text{L}$ 未満で 0/1 例、$500/\mu\text{L}$ 以上 $1000/\mu\text{L}$ 未満で 1/1 例、$1000/\mu\text{L}$ 以上で 2/3 例であった。</p> <p>解熱効果発現までの日数（平均値\pm標準偏差）は 3.9 ± 2.9 日であった。</p> <p>臨床効果の著効率及び有効率は、投与 7 日目ではそれぞれ 42.9% (3/7 例) 及び 57.1% (4/7 例)、投与終了/中止時ではそれぞれ 62.5% (5/8 例) 及び 75.0% (6/8 例) であった。</p> <p>小児ではいずれの患者からも原因菌が検出されなかったため、細菌学的効果は評価できなかった。</p> <p>PS はいずれの評価時点でも 0 又は 1 であった。投与開始前の PS が 0 であった 6 例の PS は変化しなかった。投与開始前に PS が 1 であった 2 例の PS は、1 例では投与 4 日目から 0 へ改善したが、別の 1 例では投与開始後に変化しなかった。</p> <p>投与開始から 30 日目の生存率 [95%信頼区間] は、100% [100%, 100%] であった。</p> <p>PK を評価した患者は 9 例であった。</p> <p>本試験での TAZ 及び PIPC の血漿中濃度と、小児細菌一般感染症患者の濃度及び成人 FN 患者（外国人）の濃度推移との間に顕著な違いは認められなかった。</p> <p>TAZ の PK パラメータ（平均値\pm標準偏差、以下同様）は、最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) が $21.83 \pm 16.15 \mu\text{g/mL}$、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) が $34.26 \pm 20.17 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$、みかけの消失半減期 ($t_{1/2}$) が $0.84 \pm 0.35 \text{ hr}$ であった。全身クリアランス (CL_T) は $0.39 \pm 0.23 \text{ L/hr/kg}$、分布容積 ($\text{Vd}$) は $0.53 \pm 0.52 \text{ L/kg}$ であった。PIPC の PK パラメータは、C_{max} が $175.3 \pm 113.6 \mu\text{g/mL}$、$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ が $265.3 \pm 136.4 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$、$t_{1/2}$ が $0.79 \pm 0.34 \text{ hr}$ であった。CL_T は $0.39 \pm 0.23 \text{ L/hr/kg}$、$\text{Vd}$ は $0.49 \pm 0.48 \text{ L/kg}$ であった。</p>
安全性の試験成績	<p>(1) 成人患者</p> <p>安全性の評価は、治験薬投与例 118 例から安全性評価が妥当でない判断された 1 例を除いた安全性評価採用例 117 例を対象として解析した。</p> <p>有害事象は 88 例に 212 件発現し、その発現割合 [95%信頼区間、以下同様] は 75.2% [66.4%, 82.7%] であった。有害事象のうち臨床検査値異常変動 [器官別大分類 (SOC) が「臨床検査」の有害事象] は 27 例に 36 件発現し、その発現割合は 23.1% [15.8%, 31.8%] であった。副作用は 51 例に 70 件発現し、その発現割合は 43.6% [34.4%, 53.1%] であった。副作用のうち臨床検査値異常変動 (SOC が「臨床検査」の副作用) は 16 例に 22 件発現し、その発現割合は 13.7% [8.0%, 21.3%] であった。</p> <p>主な有害事象は、下痢 (21/117 例, 17.9%)、肝機能異常 (12/117 例, 10.3%)、低カリウム血症 (11/117 例, 9.4%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) 増加 (9/117 例, 7.7%)、口内炎 (8/117 例, 6.8%)、発疹 (7/117 例, 6.0%) 及び倦怠感 (6/117 例, 5.1%) 等であった。また、主な副作用は、下痢 (13/117 例, 11.1%)、肝機能異常 (10/117 例, 8.5%)、γ-GTP 増加 (8/117 例, 6.8%)、低カリウム血症 (7/117 例, 6.0%)、発疹及び血中クレアチニン増加 (各 4/117 例, 3.4%)、腎機能障害及び ALT 増加 (各 3/117 例, 2.6%) 等であった。</p> <p>有害事象の各患者での最高発現グレード別の発現割合は、グレード 1 が 27.4% (32/117</p>

項目	内容
	<p>例), グレード2が20.5% (24/117例), グレード3が22.2% (26/117例), グレード4が5.1% (6/117例)であり, グレード1の有害事象の発現割合が最も高く, グレード5の有害事象を発現した患者はなかった. グレード4の有害事象は, 血小板数減少 (3.4%, 4/117例), 敗血症性ショック及び低カリウム血症 (各0.9%, 1/117例)であった. グレード3の有害事象は, 低カリウム血症 (6.0%, 7/117例), 肝機能異常 (4.3%, 5/117例), 下痢 (3.4%, 4/117例), 高血圧及びγ-GTP増加 (各2.6%, 3/117例), 医療機器関連感染及び電解質失調 (各1.7%, 2/117例), 腹膜炎, 肺炎, 貧血, FN, 間質性肺疾患, 口内炎, 胃粘膜病変, 肝障害, 蛋白尿, 肝酵素上昇及びアレルギー性輸血反応 (各0.9%, 1/117例)であった. 副作用の各患者での最高発現グレード別の発現割合は, グレード1が17.9% (21/117例), グレード2が11.1% (13/117例), グレード3が13.7% (16/117例), グレード4が0.9% (1/117例)であり, グレード1の副作用の発現割合が最も高く, グレード5の副作用を発現した患者はなかった. グレード4の副作用は, 低カリウム血症 (0.9%, 1/117例)であった. グレード3の副作用は, 低カリウム血症 (4.3%, 5/117例), 下痢及び肝機能異常 (各3.4%, 4/117例), γ-GTP増加 (1.7%, 2/117例), 間質性肺疾患, 肝障害及び肝酵素上昇 (各0.9%, 1/117例)であった. グレード3以上の副作用は, 肝障害 (1例) 及びγ-GTP増加 (1例)を除き, いずれも治験薬の中止, 又は薬物療法などの治療で回復又は軽快した. 肝障害及びγ-GTP増加を発現した各1例は, 無処置にて未回復で転帰観察を終了した.</p> <p>成人患者の死亡は認められなかった. 重篤な有害事象は4例に5件発現した. その内訳は間質性肺疾患が2例2件, 敗血症性ショック, 低カリウム血症及び腸炎が各1例1件であり, このうち副作用と判定されたものは間質性肺疾患が2例2件及び低カリウム血症が1例1件であった. 重篤な有害事象はいずれも薬物療法などの治療によって回復又は軽快した.</p> <p>治験薬の中止を要した有害事象は7例に7件発現した. その内訳は敗血症性ショック, 発熱, 腎機能障害, 肝機能異常, 胸膜炎, 間質性肺疾患及び発疹が各1例1件であり, 敗血症性ショック及び胸膜炎を除く事象が副作用と判定された. 治験薬の中止を要した有害事象は薬物療法などの治療又は無処置で回復又は軽快した. 下痢は21例に21件発現した. いずれも非重篤であり, 治験を中止することなく, 1例1件を除いて薬物療法などの治療又は無処置で回復した.</p> <p>副作用と判定された臨床検査値異常変動 (SOCが「臨床検査」の副作用) は16例に22件発現した. このうちγ-GTP増加の2例2件が未回復であったのを除き, いずれも無処置で回復又は軽快した. 転帰が未回復であったγ-GTP増加の2例2件はいずれも無処置で経過観察を終了した.</p> <p>(2) 小児患者</p> <p>安全性の評価は, 治験薬投与例12例全例を安全性評価採用例として解析した.</p> <p>有害事象は10例に24件発現し, その発現割合[95%信頼区間, 以下同様]は83.3%[51.6%, 97.9%]であった. 有害事象のうち臨床検査値異常変動 (SOCが「臨床検査」の有害事象) は1例に1件発現し, その発現割合は8.3% [0.2%, 38.5%]であった. 副作用は2例に3件発現し, その発現割合は16.7% [2.1%, 48.4%]であった. 副作用のうち臨床検査値異常変動 (SOCが「臨床検査」の副作用) は1例に1件発現し, その発現割合は8.3% [0.2%, 38.5%]であった.</p> <p>主な有害事象は, 下痢 (4/12例, 33.3%), FN (3/12, 25.0%), アレルギー性輸血反応 (2/12例, 16.7%)等であった. また, 副作用は下痢 (2/12例, 16.7%) 及び血中尿酸減少 (1/12例, 8.3%)であった.</p> <p>有害事象の各患者での最高発現グレード別の発現割合は, グレード1が8.3% (1/12例), グレード2が8.3% (1/12例), グレード3が66.7% (8/12例)であり, グレード4以上の有害事象を発現した患者はなかった. グレード3の有害事象は, FN (25.0%, 3/12例), 膀胱炎, 帯状疱疹, 医療機器関連感染, 医療機器関連敗血症, 低アルブミン血症及び肝機能異常 (各8.3%, 1/12例)であった. 副作用の各患者での最高発現グレード別の発現割合は, グレード1が8.3% (1/12例), グレード2が8.3% (1/12例)であり, グレード3以上の副作用を発現した患者はなかった.</p> <p>小児患者の死亡及び重篤な有害事象は認められなかった.</p> <p>治験薬の中止を要した有害事象は医療機器関連感染 (1例1件)であり, 治験薬との因果関係は「合理的な可能性がない」と判定された. 下痢は4例に4件発現した. いずれもグレード1又はグレード2であり, 試験を中止することなく, 薬物療法などの治療又は無処置で回復又は軽快した.</p> <p>治験薬を過量投与された小児患者が2例あった. このうち1例には有害事象が発現しなかった. 別の1例には下痢, 血中尿酸減少及び治験薬投与後の経過観察中にFNが発現し, このうち下痢及び血中尿酸減少が副作用と判定された. いずれの有害事象も薬物療法などの治療又は無処置で回復した.</p> <p>臨床検査値異常変動 (SOCが「臨床検査」の有害事象) は血中尿酸減少 (1例1件)のみであり, 副作用と判定された. 本事象は無処置で回復した.</p>

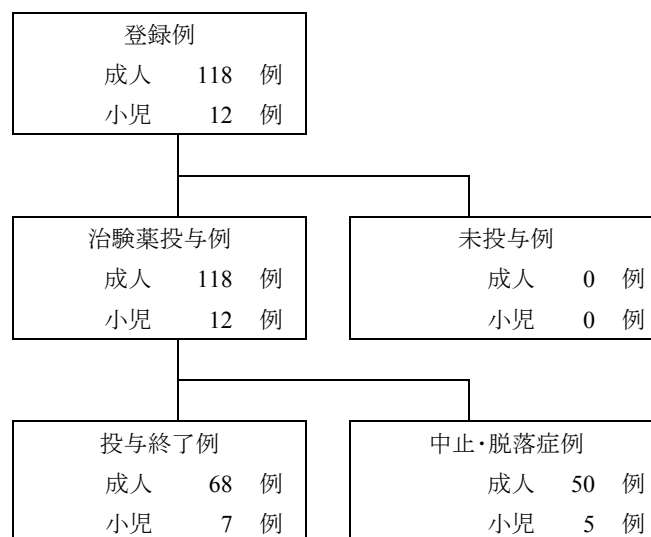
項目	内容
結論	FN 患者を対象として、YP-18 を成人患者には 1 回 4.5 g を、小児患者には 1 回 90 mg/kg を 1 日 4 回点滴静注したときの解熱効果、臨床効果及び細菌学的効果の結果から、成人及び小児の FN 患者に対する YP-18 の有効性が確認されたと考えられた。また、小児 FN 患者に 1 回 90 mg/kg を 1 日 4 回点滴静注した場合、小児細菌一般感染症患者と比較して本剤の PK が小児 FN 患者で特異的に変動する可能性は低いと考えられた。更に、本試験で確認された安全性のプロファイルは、既知の安全性プロファイルと大きく異なるものではなく、発現した副作用も臨床管理可能であったことから、FN 患者に対する YP-18 の忍容性が確認されたと考えられた。

2.7.6.8.2 症例の内訳

本試験への参加の意思を患者本人（又は代諾者）から文書で取得し、登録された患者は成人患者及び小児患者でそれぞれ 118 例及び 12 例であった。患者の内訳を図 2.7.6.8.2-1 に、中止・脱落症例の投与期間の頻度分布を表 2.7.6.8.2-1 に示した。

成人患者では、登録された 118 例全例に治験薬が投与され、中止・脱落することなく投与を終了した患者は 68 例であった。中止・脱落症例は 50 例であり、中止・脱落理由で最も多かったものは、「治験薬の効果が不十分又は症状が悪化」が 35 例であった。

小児患者では、登録された 12 例全例に治験薬が投与され、中止・脱落することなく投与を終了した患者は 7 例であった。中止・脱落症例は 5 例であり、中止・脱落理由で最も多かったものは、「治験実施手順の重大な不遵守が認められた場合」が 2 例であった。



第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 図 10-1

図 2.7.6.8.2-1 患者の内訳

表 2.7.6.8.2-1 中止・脱落症例の投与期間の頻度分布

症例内訳	対象	投与前	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目
中止・脱落症例	成人	0	3	7	5	10	14	7	3	0
	小児	0	0	2	0	0	0	0	1	1

症例内訳	対象	9 日目	10 日目	11 日目	12 日目	13 日目	14 日目	15 日目 以降	累計
中止・脱落症例	成人	0	1	0	0	0	0	0	50
	小児	0	0	1	0	0	0	0	5

例数

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 10-1

各解析対象集団の構成図を図 2.7.6.8.2-2 に示した。

本試験での有効性の評価は、PPS を主解析の解析対象集団とした。

成人患者では、治験薬投与例 118 例のうち、FAS 対象症例は 109 例、PPS 対象症例は 94 例であった。FAS 除外症例は 9 例であり、その除外理由は除外基準違反が 5 例（真菌による感染症例；3 例、原因菌が本剤耐性菌の症例及びアレルギー既往歴のある患者に投与した症例；各 1 例）及び選択基準違反が 4 例（FN 基準を満たさなかった症例及び投与開始前における臨床検査値基準を満たさなかった症例；各 2 例）であった。また、FAS 対象症例のうち PPS 除外症例は 15 例であり、その除外理由は併用禁止薬違反が 10 例、評価不能が 4 例並びに併用禁止薬違反及び評価不能が 1 例であった。細菌学的効果評価対象例は 19 例であり、このうち FAS（細菌学的効果評価対象例）は 18 例、PPS（細菌学的効果評価対象例）は 13 例であった。FAS（細菌学的効果評価対象例）除外例は 1 例で、その除外理由は除外基準違反であった。FAS（細菌学的効果評価対象例）のうち PPS（細菌学的効果評価対象例）除外例は 5 例で、その除外理由は併用禁止薬違反が 4 例及び評価不能が 1 例であった。

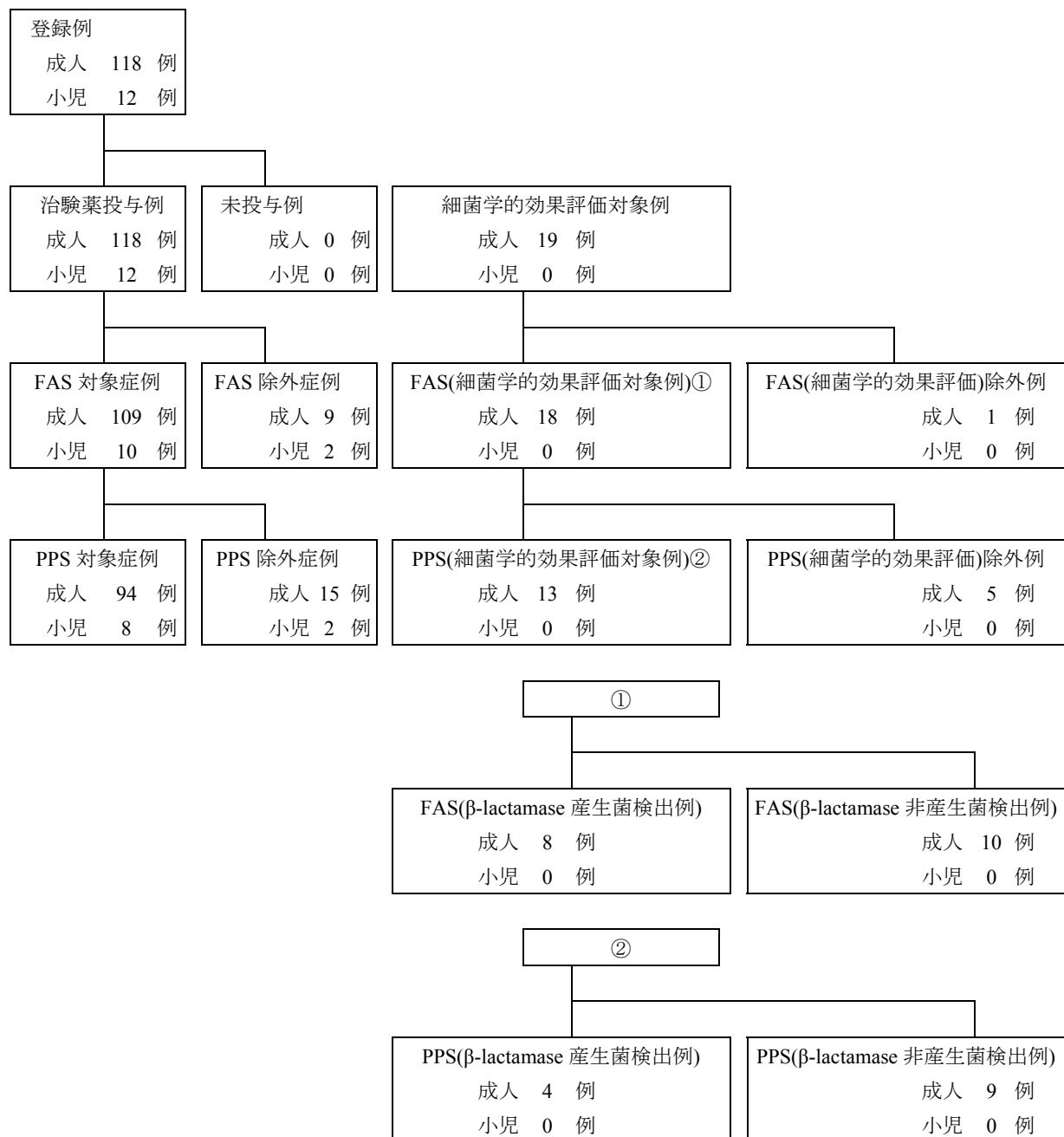
小児患者では、治験薬投与例 12 例のうち、FAS 対象症例は 10 例、PPS 対象症例は 8 例であった。FAS 除外症例は 2 例であり、その除外理由は除外基準違反（原因菌が本剤耐性菌の症例）並びに選択基準違反（FN 基準を満たさなかった症例）及び用法・用量違反が各 1 例であった。また、FAS 対象症例のうち PPS 除外症例は 2 例であり、除外理由は用法・用量違反並びに評価不能及び併用禁止薬違反が各 1 例であった。また、小児患者ではいずれも原因菌が検出されなかったため、細菌学的効果は評価できなかった。

安全性の評価は、治験薬投与例を対象に解析を実施することとしていたが、治験薬投与例の中に安全性評価が妥当でないと症例検討委員会が判定した患者があったため、その患者を除外した安全性評価採用例を対象として安全性を評価した。

成人患者では、治験薬投与例 118 例のうち安全性評価採用例は 117 例であった。除外症例は 1 例で、その除外理由は除外基準違反（ β -ラクタム系抗菌薬にアレルギー既往歴あり）であった。本患者は、治験参加前から有害事象発現の可能性があったことより安全性評価から除外した（有害事象の発現はなかった）。

小児患者では、治験薬投与例全例が安全性評価に採用された。

PK の評価は、治験薬を投与した小児患者 12 例のうち 10 例について、血漿中 TAZ 及び PIPC 濃度を測定し、PK パラメータを算出した。しかしながら、症例番号 19-03 の投与量は規定された量でなく過量投与であったため、この患者のデータは患者別の図表には示したが、血漿中 TAZ 及び PIPC 濃度並びに PK パラメータの要約統計量の算出から除外した。このため、PK を評価した患者は 9 例であった。



第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 図 11-1

図 2.7.6.8.2-2 解析対象集団の構成

2.7.6.8.3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

各解析対象集団（PPS、FAS 及び治験薬投与例）での患者背景及び投与開始前のその他の基準値の特性をそれぞれ表 2.7.6.8.3-1 及び表 2.7.6.8.3-2 に示した。

表 2.7.6.8.3-1 患者背景

項目	カテゴリー 及び 要約統計量	成人			小児					
		PPS N=94	FAS N=109	治験薬 投与例 N=118	PPS N=8	FAS N=10	治験薬 投与例 N=12			
性別	男	59(62.8)	66(60.6)	72(61.0)	5(62.5)	7(70.0)	9(75.0)			
	女	35(37.2)	43(39.4)	46(39.0)	3(37.5)	3(30.0)	3(25.0)			
年齢 小児の分類 カテゴリ	9ヶ月以上2歳未満	/			1(12.5)	1(10.0)	3(25.0)			
	2歳以上6歳未満				3(37.5)	3(30.0)	3(25.0)			
	6歳以上12歳未満				4(50.0)	4(40.0)	4(33.3)			
	12歳以上16歳未満				0(0)	2(20.0)	2(16.7)			
成人の分類 カテゴリ 1	16歳以上20歳未満	0(0)	0(0)	0(0)	/					
	20歳以上30歳未満	5(5.3)	5(4.6)	7(5.9)						
	30歳以上40歳未満	10(10.6)	11(10.1)	12(10.2)						
	40歳以上50歳未満	13(13.8)	13(11.9)	13(11.0)						
	50歳以上60歳未満	26(27.7)	31(28.4)	32(27.1)						
	60歳以上70歳未満	21(22.3)	27(24.8)	29(24.6)						
	70歳以上80歳未満	18(19.1)	20(18.3)	22(18.6)						
	80歳以上	1(1.1)	2(1.8)	3(2.5)						
成人の分類 カテゴリ 2	16歳以上65歳未満	63(67.0)	72(66.1)	77(65.3)	/					
	65歳以上	31(33.0)	37(33.9)	41(34.7)						
	Mean±SD	56.2 ± 14.7	57.0 ± 14.4	56.9 ± 14.7				4.6 ± 2.9	6.3 ± 4.4	5.3 ± 4.6
	Median (Min. - Max.)	57.5 (20 - 82)	59.0 (20 - 83)	59.0 (20 - 83)				4.5 (1 - 8)	6.5 (1 - 13)	4.5 (0 - 13)
体重	10kg 未満	/			0(0)	0(0)	1(8.3)			
	10kg 以上 20kg 未満				6(75.0)	6(60.0)	7(58.3)			
	20kg 以上 30kg 未満				2(25.0)	3(30.0)	3(25.0)			
	30kg 以上 40kg 未満				0(0)	0(0)	0(0)			
	40kg 以上				0(0)	1(10.0)	1(8.3)			
	40kg 未満	6(6.4)	9(8.3)	10(8.5)	/					
	40kg 以上 50kg 未満	15(16.0)	15(13.8)	16(13.6)						
	50kg 以上 60kg 未満	39(41.5)	45(41.3)	49(41.5)						
	60kg 以上 70kg 未満	20(21.3)	24(22.0)	27(22.9)						
	70kg 以上 80kg 未満	13(13.8)	15(13.8)	15(12.7)						
	80kg 以上 90kg 未満	0(0)	0(0)	0(0)						
	90kg 以上 100kg 未満	1(1.1)	1(0.9)	1(0.8)						
	Mean±SD	57.22 ± 11.32	57.27 ± 11.37	57.02 ± 11.23				17.40 ± 6.91	21.50 ± 11.23	19.48 ± 11.23
Median (Min. - Max.)	55.10 (32.5 - 91.3)	55.90 (32.5 - 91.3)	55.65 (32.5 - 91.3)	16.10 (10.3 - 28.1)	17.85 (10.3 - 45.9)	16.10 (7.5 - 45.9)				
FN 発現からの 期間(日数)	N	94	109	117	8	10	12			
	Mean±SD	1.3 ± 1.2	1.3 ± 1.1	1.3 ± 1.1	1.4 ± 1.1	1.3 ± 0.9	1.3 ± 0.9			
	Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0			
	(Min. - Max.)	(1 - 8)	(1 - 8)	(1 - 8)	(1 - 4)	(1 - 4)	(1 - 4)			

例数 (%)

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-1

表 2.7.6.8.3-1 患者背景 (続き)

項目	カテゴリー	成人			小児		
		PPS N=94	FAS N=109	治験薬 投与例 N=118	PPS N=8	FAS N=10	治験薬 投与例 N=12
リスク分類	低リスク群 高リスク群 不明	70(74.5) 24(25.5) 0(0)	83(76.1) 26(23.9) 0(0)	88(74.6) 29(24.6) 1(0.8)			
PS	0 1 2 3 4	34(36.2) 48(51.1) 8(8.5) 4(4.3) 0(0)	36(33.0) 56(51.4) 10(9.2) 7(6.4) 0(0)	40(33.9) 59(50.0) 11(9.3) 8(6.8) 0(0)			
造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名	悪性リンパ腫 白血病 MDS+myeloid sarcoma Myeloid sarcoma PNET 悪性脊椎腫瘍 甲状腺がん MDS 神経芽腫 前立腺癌 多発性骨髄腫 中咽頭癌 慢性活動性 EB ウイルス感染症	26(27.7) 55(58.5) 1(1.1) 1(1.1) 0(0) 0(0) 1(1.1) 3(3.2) 0(0) 1(1.1) 5(5.3) 1(1.1) 0(0)	33(30.3) 62(56.9) 1(0.9) 1(0.9) 0(0) 0(0) 1(0.9) 3(2.8) 0(0) 1(0.9) 6(5.5) 1(0.9) 0(0)	37(31.4) 66(55.9) 1(0.8) 1(0.8) 0(0) 0(0) 1(0.8) 4(3.4) 0(0) 1(0.8) 6(5.1) 1(0.8) 0(0)	0(0) 4(50.0) 0(0) 0(0) 1(12.5) 1(12.5) 0(0) 0(0) 1(12.5) 0(0) 0(0) 0(0) 1(12.5)	0(0) 6(60.0) 0(0) 0(0) 1(10.0) 1(10.0) 0(0) 0(0) 1(10.0) 0(0) 0(0) 0(0) 1(10.0)	0(0) 6(50.0) 0(0) 0(0) 1(8.3) 1(8.3) 0(0) 0(0) 3(25.0) 0(0) 0(0) 0(0) 0(0) 1(8.3)
造血器腫瘍・固形腫瘍に対する治療の有無							
手術歴	無 有	91(96.8) 3(3.2)	105(96.3) 4(3.7)	114(96.6) 4(3.4)	7(87.5) 1(12.5)	9(90.0) 1(10.0)	10(83.3) 2(16.7)
補助化学療法歴	無 有	93(98.9) 1(1.1)	108(99.1) 1(0.9)	117(99.2) 1(0.8)	8(100) 0(0)	10(100) 0(0)	12(100) 0(0)
化学療法歴	無 有	0(0) 94(100)	0(0) 109(100)	0(0) 118(100)	0(0) 8(100)	0(0) 10(100)	0(0) 12(100)
放射線療法歴	無 有	90(95.7) 4(4.3)	105(96.3) 4(3.7)	114(96.6) 4(3.4)	8(100) 0(0)	10(100) 0(0)	12(100) 0(0)
造血幹細胞移植治療歴	無 有	83(88.3) 11(11.7)	95(87.2) 14(12.8)	104(88.1) 14(11.9)	7(87.5) 1(12.5)	9(90.0) 1(10.0)	11(91.7) 1(8.3)
その他の治療歴	無 有	92(97.9) 2(2.1)	107(98.2) 2(1.8)	116(98.3) 2(1.7)	8(100) 0(0)	10(100) 0(0)	12(100) 0(0)

例数 (%)

MDS : 骨髄異形成症候群, PNET : 原始神経外胚葉性腫瘍, EB : Epstein-Bar

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-1

表 2.7.6.8.3-1 患者背景 (続き)

項目		カテゴリー	成人			小児		
			PPS N=94	FAS N=109	治験薬 投与例 N=118	PPS N=8	FAS N=10	治験薬 投与例 N=12
今回の FN に対する前治療の有無		無 有	6(6.4) 88(93.6)	6(5.5) 103(94.5)	6(5.1) 112(94.9)	0(0) 8(100)	0(0) 10(100)	0(0) 12(100)
種類	抗菌薬 (経口, 予防投与を含む)	無 有	53(56.4) 41(43.6)	60(55.0) 49(45.0)	66(55.9) 52(44.1)	6(75.0) 2(25.0)	7(70.0) 3(30.0)	9(75.0) 3(25.0)
	抗菌薬 (注射, 予防投与を含む)	無 有	83(88.3) 11(11.7)	97(89.0) 12(11.0)	102(86.4) 16(13.6)	6(75.0) 2(25.0)	7(70.0) 3(30.0)	9(75.0) 3(25.0)
	抗真菌薬 (予防投与を含む)	無 有	23(24.5) 71(75.5)	27(24.8) 82(75.2)	30(25.4) 88(74.6)	1(12.5) 7(87.5)	1(10.0) 9(90.0)	1(8.3) 11(91.7)
	抗ウイルス薬 (予防投与を含む)	無 有	79(84.0) 15(16.0)	88(80.7) 21(19.3)	95(80.5) 23(19.5)	7(87.5) 1(12.5)	9(90.0) 1(10.0)	11(91.7) 1(8.3)
	ST 合剤 (予防投与を含む)	無 有	49(52.1) 45(47.9)	58(53.2) 51(46.8)	60(50.8) 58(49.2)	2(25.0) 6(75.0)	3(30.0) 7(70.0)	3(25.0) 9(75.0)
	G-CSF 又は M-CSF	無 有	61(64.9) 33(35.1)	67(61.5) 42(38.5)	71(60.2) 47(39.8)	6(75.0) 2(25.0)	8(80.0) 2(20.0)	10(83.3) 2(16.7)
	上記以外	無 有	89(94.7) 5(5.3)	103(94.5) 6(5.5)	112(94.9) 6(5.1)	8(100) 0(0)	10(100) 0(0)	12(100) 0(0)
既往歴の有無		無 有	45(47.9) 49(52.1)	54(49.5) 55(50.5)	59(50.0) 59(50.0)	3(37.5) 5(62.5)	3(30.0) 7(70.0)	3(25.0) 9(75.0)
合併症の有無		無 有	2(2.1) 92(97.9)	2(1.8) 107(98.2)	3(2.5) 115(97.5)	1(12.5) 7(87.5)	1(10.0) 9(90.0)	2(16.7) 10(83.3)
薬剤アレルギー既往歴の有無		無 有	73(77.7) 21(22.3)	85(78.0) 24(22.0)	93(78.8) 25(21.2)	7(87.5) 1(12.5)	9(90.0) 1(10.0)	11(91.7) 1(8.3)
薬剤以外のアレルギー既往歴の有無		無 有	83(88.3) 11(11.7)	96(88.1) 13(11.9)	103(87.3) 15(12.7)	6(75.0) 2(25.0)	8(80.0) 2(20.0)	10(83.3) 2(16.7)
治験参加期間中の他科・他院の治療の有無		無 有	69(73.4) 25(26.6)	79(72.5) 30(27.5)	84(71.2) 34(28.8)	8(100) 0(0)	9(90.0) 1(10.0)	11(91.7) 1(8.3)
併用薬剤の有無		無 有	0(0) 94(100)	0(0) 109(100)	1(0.8) 117(99.2)	0(0) 8(100)	0(0) 10(100)	0(0) 12(100)
種類	抗菌薬 (経口, 予防投与を含む)	無 有	80(85.1) 14(14.9)	92(84.4) 17(15.6)	101(85.6) 17(14.4)	6(75.0) 2(25.0)	8(80.0) 2(20.0)	10(83.3) 2(16.7)
	抗菌薬 (注射, 予防投与を含む)	無 有	88(93.6) 6(6.4)	101(92.7) 8(7.3)	110(93.2) 8(6.8)	5(62.5) 3(37.5)	7(70.0) 3(30.0)	7(58.3) 5(41.7)
	抗真菌薬 (予防投与を含む)	無 有	22(23.4) 72(76.6)	25(22.9) 84(77.1)	28(23.7) 90(76.3)	1(12.5) 7(87.5)	1(10.0) 9(90.0)	1(8.3) 11(91.7)
	抗ウイルス薬 (予防投与を含む)	無 有	78(83.0) 16(17.0)	87(79.8) 22(20.2)	94(79.7) 24(20.3)	8(100) 0(0)	9(90.0) 1(10.0)	11(91.7) 1(8.3)
	ST 合剤 (予防投与を含む)	無 有	51(54.3) 43(45.7)	60(55.0) 49(45.0)	63(53.4) 55(46.6)	2(25.0) 6(75.0)	3(30.0) 7(70.0)	3(25.0) 9(75.0)
	G-CSF 又は M-CSF	無 有	59(62.8) 35(37.2)	65(59.6) 44(40.4)	70(59.3) 48(40.7)	5(62.5) 3(37.5)	7(70.0) 3(30.0)	9(75.0) 3(25.0)
	上記以外	無 有	0(0) 94(100)	0(0) 109(100)	1(0.8) 117(99.2)	0(0) 8(100)	0(0) 10(100)	0(0) 12(100)
併用療法 (薬剤以外の療法) の有無		無 有	80(85.1) 14(14.9)	92(84.4) 17(15.6)	100(84.7) 18(15.3)	7(87.5) 1(12.5)	9(90.0) 1(10.0)	11(91.7) 1(8.3)

例数 (%)

ST : Sulfamethoxazole/trimethoprim, G-CSF : 顆粒球コロニー刺激因子, M-CSF : マクロファージコロニー刺激因子
第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-1

表 2.7.6.8.3-2 投与開始前のその他の基準値の特性

項目	カテゴリー及び 要約統計量	成人			小児		
		PPS N=94	FAS N=109	治験薬 投与例 N=118	PPS N=8	FAS N=10	治験薬 投与例 N=12
体温(腋窩温) (°C)	37.5 以上 38 未満	41(43.6)	43(39.4)	44(37.3)	3(37.5)	3(30.0)	3(25.0)
	38 以上 39 未満	48(51.1)	58(53.2)	65(55.1)	3(37.5)	4(40.0)	6(50.0)
	39 以上	5(5.3)	8(7.3)	9(7.6)	2(25.0)	3(30.0)	3(25.0)
	Mean±SD	38.06 ± 0.50	38.12 ± 0.52	38.14 ± 0.51	38.28 ± 0.79	38.42 ± 0.89	38.37 ± 0.82
	Median (Min. - Max.)	38.00 (37.5 - 40.3)	38.00 (37.5 - 40.3)	38.10 (37.5 - 40.3)	38.05 (37.5 - 39.6)	38.05 (37.5 - 40.0)	38.05 (37.5 - 40.0)
拡張期血圧 (mmHg)	60 未満	24(25.5)	27(24.8)	31(26.3)	1(12.5)	1(10.0)	3(25.0)
	60 以上 90 未満	68(72.3)	79(72.5)	84(71.2)	7(87.5)	9(90.0)	9(75.0)
	90 以上	1(1.1)	2(1.8)	2(1.7)	0(0)	0(0)	0(0)
	不明	1(1.1)	1(0.9)	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
	Mean±SD	67.3 ± 10.6	67.5 ± 11.0	67.2 ± 11.2	67.8 ± 8.6	68.2 ± 7.7	64.2 ± 11.8
Median (Min. - Max.)	68.0 (44 - 93)	68.0 (44 - 100)	68.0 (43 - 100)	69.0 (52 - 81)	69.5 (52 - 81)	68.5 (40 - 81)	
収縮期血圧 (mmHg)	100 未満	18(19.1)	21(19.3)	25(21.2)	1(12.5)	1(10.0)	3(25.0)
	100 以上 140 未満	71(75.5)	81(74.3)	85(72.0)	7(87.5)	9(90.0)	9(75.0)
	140 以上	4(4.3)	6(5.5)	7(5.9)	0(0)	0(0)	0(0)
	不明	1(1.1)	1(0.9)	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
	Mean±SD	115.5 ± 16.8	116.0 ± 16.7	115.1 ± 17.1	106.4 ± 6.6	106.2 ± 6.4	102.0 ± 11.8
Median (Min. - Max.)	116.0 (80 - 180)	118.0 (80 - 180)	117.0 (76 - 180)	107.5 (94 - 116)	107.5 (94 - 116)	105.0 (74 - 116)	
脈拍数 (拍/分)	50 未満	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	50 以上 100 未満	65(69.1)	74(67.9)	80(67.8)	1(12.5)	1(10.0)	1(8.3)
	100 以上	29(30.9)	35(32.1)	38(32.2)	7(87.5)	9(90.0)	11(91.7)
	Mean±SD	92.1 ± 14.4	92.5 ± 14.4	92.4 ± 14.6	120.3 ± 17.9	120.7 ± 17.0	124.0 ± 18.6
	Median (Min. - Max.)	93.0 (58 - 132)	93.0 (58 - 132)	93.5 (58 - 132)	122.5 (95 - 155)	122.5 (95 - 155)	124.5 (95 - 157)
呼吸数 (回/分)	15 未満	16(17.0)	17(15.6)	19(16.1)	0(0)	0(0)	0(0)
	15 以上 20 未満	50(53.2)	55(50.5)	59(50.0)	1(12.5)	2(20.0)	2(16.7)
	20 以上	25(26.6)	34(31.2)	37(31.4)	7(87.5)	8(80.0)	10(83.3)
	不明	3(3.2)	3(2.8)	3(2.5)	0(0)	0(0)	0(0)
	Mean±SD	17.8 ± 4.4	18.3 ± 4.7	18.2 ± 4.6	25.9 ± 4.5	24.6 ± 4.8	28.3 ± 9.6
Median (Min. - Max.)	18.0 (8 - 44)	18.0 (8 - 44)	18.0 (8 - 44)	25.0 (19 - 32)	24.0 (19 - 32)	25.0 (19 - 49)	

例数 (%)

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-2

表 2.7.6.8.3-2 投与開始前のその他の基準値の特性（続き）

項目	カテゴリー及び 要約統計量	成人			小児		
		PPS N=94	FAS N=109	治験薬 投与例 N=118	PPS N=8	FAS N=10	治験薬 投与例 N=12
好中球数 (/μL)	100 未満	69(73.4)	80(73.4)	85(72.0)	8(100)	10(100)	11(91.7)
	100 以上 500 未満	16(17.0)	20(18.3)	22(18.6)	0(0)	0(0)	0(0)
	500 以上 1000 未満	5(5.3)	5(4.6)	5(4.2)	0(0)	0(0)	0(0)
	1000 以上	0(0)	0(0)	2(1.7)	0(0)	0(0)	1(8.3)
	白血球分画不明	4(4.3)	4(3.7)	4(3.4)	0(0)	0(0)	0(0)
	Mean±SD	102.992 ± 185.487	103.776 ± 181.701	138.713 ± 335.432	22.385 ± 26.134	14.923 ± 23.311	386.068 ± 1047.890
Median (Min. - Max.)	21.575 (0.00 - 910.00)	22.000 (0.00 - 910.00)	24.000 (0.00 - 2673.00)	20.025 (0.00 - 49.49)	0.000 (0.00 - 49.49)	10.000 (0.00 - 2979.00)	
CRP (mg/dL)	0.3 未満	10(10.6)	10(9.2)	10(8.5)	1(12.5)	1(10.0)	2(16.7)
	0.3 以上 1 未満	23(24.5)	28(25.7)	31(26.3)	2(25.0)	2(20.0)	2(16.7)
	1 以上 2 未満	13(13.8)	17(15.6)	18(15.3)	4(50.0)	4(40.0)	4(33.3)
	2 以上 15 未満	45(47.9)	51(46.8)	55(46.6)	1(12.5)	3(30.0)	4(33.3)
	15 以上	3(3.2)	3(2.8)	4(3.4)	0(0)	0(0)	0(0)
	Mean±SD	3.483 ± 3.998	3.361 ± 3.830	3.417 ± 3.946	1.364 ± 1.032	1.737 ± 1.318	1.730 ± 1.354
Median (Min. - Max.)	2.110 (0.00 - 20.62)	1.900 (0.00 - 20.62)	2.000 (0.00 - 20.62)	1.215 (0.05 - 3.43)	1.435 (0.05 - 4.37)	1.435 (0.05 - 4.37)	
クレアチニン (mg/dL)	0.5 未満	12(12.8)	17(15.6)	18(15.3)	7(87.5)	9(90.0)	11(91.7)
	0.5 以上 2.0 未満	82(87.2)	92(84.4)	100(84.7)	1(12.5)	1(10.0)	1(8.3)
	2.0 以上 10.0 未満	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	10.0 以上	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	Mean±SD	0.694 ± 0.199	0.691 ± 0.199	0.689 ± 0.195	0.265 ± 0.108	0.286 ± 0.106	0.263 ± 0.110
	Median (Min. - Max.)	0.650 (0.31 - 1.30)	0.670 (0.31 - 1.30)	0.670 (0.31 - 1.30)	0.250 (0.17 - 0.51)	0.270 (0.17 - 0.51)	0.250 (0.12 - 0.51)
クレアチニン クリアランス 推定値 (mL/min)	40 未満	0(0)	0(0)	0(0)	/		
	40 以上 50 未満	9(9.6)	11(10.1)	11(9.3)			
	50 以上	85(90.4)	98(89.9)	107(90.7)			
	Mean±SD	98.5 ± 42.1	98.1 ± 43.5	97.5 ± 42.2			
	Median (Min. - Max.)	87.5 (41 - 226)	86.0 (41 - 252)	85.5 (41 - 252)			

例数 (%)

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-2

表 2.7.6.8.3-2 投与開始前のその他の基準値の特性（続き）

項目	カテゴリー	成人			小児		
		PPS N=94	FAS N=109	治験薬 投与例 N=118	PPS N=8	FAS N=10	治験薬 投与例 N=12
画像検査実施の有無	無	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(8.3)
	有	94(100)	109(100)	118(100)	8(100)	10(100)	11(91.7)
血清学的真菌検査							
β-1,3-D-グルカン	陰性	92(97.9)	107(98.2)	114(96.6)	8(100)	10(100)	12(100)
	陽性	1(1.1)	1(0.9)	3(2.5)	0(0)	0(0)	0(0)
	未実施	1(1.1)	1(0.9)	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
ガラクトマンナン抗原	陰性	87(92.6)	101(92.7)	109(92.4)	8(100)	10(100)	12(100)
	陽性	6(6.4)	7(6.4)	8(6.8)	0(0)	0(0)	0(0)
	未実施	1(1.1)	1(0.9)	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
カンジダ抗原	陰性	93(98.9)	107(98.2)	116(98.3)	7(87.5)	9(90.0)	11(91.7)
	陽性	1(1.1)	1(0.9)	1(0.8)	1(12.5)	1(10.0)	1(8.3)
	判定保留	0(0)	1(0.9)	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
	未実施	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
臨床所見							
悪寒	無	70(74.5)	80(73.4)	86(72.9)	7(87.5)	8(80.0)	10(83.3)
	有	24(25.5)	29(26.6)	32(27.1)	1(12.5)	2(20.0)	2(16.7)
口内炎	無	81(86.2)	95(87.2)	103(87.3)	6(75.0)	7(70.0)	9(75.0)
	有	13(13.8)	14(12.8)	15(12.7)	2(25.0)	3(30.0)	3(25.0)
下痢	無	82(87.2)	94(86.2)	103(87.3)	7(87.5)	9(90.0)	11(91.7)
	有	12(12.8)	15(13.8)	15(12.7)	1(12.5)	1(10.0)	1(8.3)
腹痛	無	87(92.6)	101(92.7)	110(93.2)	8(100)	10(100)	12(100)
	有	7(7.4)	8(7.3)	8(6.8)	0(0)	0(0)	0(0)
意識障害	無	94(100)	109(100)	118(100)	8(100)	10(100)	12(100)
	有	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
咳・痰	無	89(94.7)	103(94.5)	112(94.9)	8(100)	10(100)	12(100)
	有	5(5.3)	6(5.5)	6(5.1)	0(0)	0(0)	0(0)
蜂窩織炎	無	93(98.9)	108(99.1)	117(99.2)	8(100)	10(100)	12(100)
	有	1(1.1)	1(0.9)	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
肛門部痛	無	92(97.9)	106(97.2)	115(97.5)	8(100)	10(100)	12(100)
	有	2(2.1)	3(2.8)	3(2.5)	0(0)	0(0)	0(0)
その他	無	69(73.4)	80(73.4)	87(73.7)	8(100)	10(100)	12(100)
	有	25(26.6)	29(26.6)	31(26.3)	0(0)	0(0)	0(0)

例数 (%)

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-2 改変

2.7.6.8.4 治験薬の投与状況

各解析対象集団（PPS、FAS 及び治験薬投与例）での治験薬投与状況を表 2.7.6.8.4-1 に示した。

成人患者の PPS での投薬率（治験薬の投与予定回数に対する実際の投与回数の割合）は 94 例中 93 例（98.9%）で 100%であった。総投与期間の平均値±標準偏差は 6.9±2.9 日であり、最長投与期間は 15 日間であった。

小児患者の PPS での投薬率は 8 例全例で 100%であった。総投与期間の範囲は 6～11 日間であった。

表 2.7.6.8.4-1 治験薬投与状況

項目	カテゴリー及び要約統計量	成人			小児		
		PPS N=94	FAS N=109	治験薬投与例 N=118	PPS N=8	FAS N=10	治験薬投与例 N=12
投薬率*1 (%)	100% 100%未満	93(98.9) 1(1.1)	108(99.1) 1(0.9)	116(98.3) 2(1.7)	8(100) 0(0)	10(100) 0(0)	12(100) 0(0)
総投与期間*2 (日)	1~4日間 5~7日間 8~14日間 15日間~ Mean±SD Median (Min. - Max.)	18(19.1) 45(47.9) 30(31.9) 1(1.1) 6.9±2.9 6.5 (2 - 15)	26(23.9) 51(46.8) 31(28.4) 1(0.9) 6.7±3.0 6.0 (1 - 15)	30(25.4) 56(47.5) 31(26.3) 1(0.8) 6.5±3.0 6.0 (1 - 15)	0(0) 1(12.5) 7(87.5) 0(0) 8.5±1.4 8.5 (6 - 11)	1(10.0) 1(10.0) 8(80.0) 0(0) 8.1±2.6 8.5 (2 - 11)	2(16.7) 2(16.7) 8(66.7) 0(0) 7.5±2.9 8.0 (2 - 11)

例数 (%)

*1：投薬率＝治験薬を実際に投与した回数／投与予定回数×100

*2：総投与期間＝投与終了日－投与開始日＋1

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-4

2.7.6.8.5 有効性（成人患者）

2.7.6.8.5.1 主要評価項目

PPS での投与 4 日目における解熱効果を表 2.7.6.8.5.1-1 に示した。

投与 4 日目における解熱効果の有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は, 50.0% (47/94 例) [39.5%, 60.5%] であった。

表 2.7.6.8.5.1-1 投与 4 日目の解熱効果（成人）：PPS

対象症例数	有効(%)	無効(%)	有効率*1 (%)	有効率の 95%信頼区間
94	47(50.0)	47(50.0)	47(50.0)	[39.5,60.5]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-9

主要評価項目である投与 4 日目における解熱効果の FAS による解析を, 感度分析として副次的に行った結果を表 2.7.6.8.5.1-2 に示した。

FAS での投与 4 日目における解熱効果の有効率は, 45.9% (50/109 例) [36.3%, 55.7%] であった。

表 2.7.6.8.5.1-2 投与 4 日目の解熱効果（成人）：FAS

対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1 (%)	有効率の 95%信頼区間
109	50(45.9)	52(47.7)	7	50(45.9)	[36.3,55.7]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／FAS 症例数（判定不能症例を含める）×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-10

2.7.6.8.5.1.1 主要評価項目の副次解析

評価時点における好中球数別の投与 4 日目の解熱効果を表 2.7.6.8.5.1.1-1 に示した。

PPS での評価時点における好中球数別の投与 4 日目の解熱効果の有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は, 好中球数 100 /μL 未満で 37.5% (18/48 例) [24.0%, 52.6%], 100 /μL 以上 500 /μL 未満で 62.5% (10/16 例) [35.4%, 84.8%], 500 /μL 以上 1000 /μL 未満で 1/2 例 [1.3%, 98.7%], 1000 /μL

以上で 76.2% (16/21 例) [52.8%, 91.8%] であり, 白血球分画不明では 28.6% (2/7 例) [3.7%, 71.0%] であった.

表 2.7.6.8.5.1.1-1 投与 4 日目の解熱効果 (成人, 評価時点の好中球数別) : PPS

好中球数区分(μL)	対象症例数	有効(%)	無効(%)	有効率* ¹ (%)	有効率の 95%信頼区間
全体	94	47(50.0)	47(50.0)	47(50.0)	[39.5,60.5]
100 未満	48	18(37.5)	30(62.5)	18(37.5)	[24.0,52.6]
100 以上 500 未満	16	10(62.5)	6(37.5)	10(62.5)	[35.4,84.8]
500 以上 1000 未満	2	1(50.0)	1(50.0)	1(50.0)	[1.3,98.7]
1000 以上	21	16(76.2)	5(23.8)	16(76.2)	[52.8,91.8]
白血球分画不明	7	2* ² (28.6)	5* ³ (71.4)	2(28.6)	[3.7,71.0]

*1 : 有効率 = 有効と判定された患者数 / PPS 症例数 × 100

*2 : 白血球数 : 170 /μL 及び 300 /μL

*3 : 白血球数 : 150 /μL, 200 /μL, 300 /μL, 400 /μL 及び未測定

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-12

2.7.6.8.5.1.2 その他の解析

(1) 原因菌別の投与 4 日目の解熱効果

PPS での原因菌別の投与 4 日目の解熱効果を表 2.7.6.8.5.1.2-1 に示した.

PPS で原因菌が検出された患者での投与 4 日目の解熱効果の有効率は 30.8% (4/13 例) であった. 投与 4 日目の解熱効果が「有効」であった 4 例の原因菌は, 単独菌感染例の 3 例で *S. aureus*, *B. cereus* 及び *K. pneumoniae* (各 1 例), 複数菌感染例の 1 例で *Corynebacterium* sp. 及び *E. coli* であった.

表 2.7.6.8.5.1.2-1 原因菌別の投与 4 日目の解熱効果 (成人) : PPS

原因菌	対象症例数* ¹	有効	無効	有効率* ² (%)
単独菌				
グラム (+) 好気性菌				
<i>S. aureus</i>	1	1* ⁵	0	100
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1	0
<i>S. mitis</i>	4	0	4	0
<i>B. cereus</i>	2	1	1	50.0
グラム (-) 好気性菌				
<i>E. coli</i>	1	0	1* ⁵	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1* ⁵	0	100
<i>K. oxytoca</i>	1	0	1	0
複数菌				
2 菌種	2	1* ³	1* ^{4,5}	50.0
合計	13	4	9	30.8

*1 : 対象症例数は, 解析対象集団の患者数から投与前に原因菌が検出されなかった患者を除いたものとした.

*2 : 有効率 = 有効と判定された患者 / 対象症例数 (判定不能症例を除く) × 100

*3 : *Corynebacterium* sp. 及び *E. coli* 感染例

*4 : *S. aureus* 及び *E. cloacae* 感染例

*5 : β-lactamase 産生菌検出例

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-13 及び表 14.2.1.10 改変

(2) β-Lactamase 産生菌検出例の投与 4 日目の解熱効果

PPS の β-lactamase 産生菌検出例での投与 4 日目の解熱効果の有効例数は 2/4 例であった.

投与 4 日目の解熱効果が「有効」であった患者 2 例は共に単独菌感染例であり, 原因菌は *S. aureus* 及び *K. pneumoniae* (各 1 例) であった (表 2.7.6.8.5.1.2-1).

(3) 他剤無効例に対する投与 4 日目の解熱効果

今回の FN に対する前治療（予防投与を含む）として抗菌薬が投与され、いずれかの抗菌薬の臨床効果が「無効」と判定された患者を他剤無効例とした。また、他剤無効例を対象として、今回の FN に対する前治療のうち臨床効果が「無効」であった抗菌薬の使用薬剤数、投与経路及び系統別に投与 4 日目の解熱効果を集計した。

PPS での他剤無効例に対する投与 4 日目の解熱効果を表 2.7.6.8.5.1.2-2 に示した。

他剤無効例に対する投与 4 日目の解熱効果の有効率は 42.4%（14/33 例）であり、PPS 全体の有効率とほぼ同様であった。

表 2.7.6.8.5.1.2-2 他剤無効例に対する投与 4 日目の解熱効果（成人）：PPS

抗菌薬	対象症例数	有効	無効	有効率*1(%)
単剤				
注射剤				
セフェム系	5	2	3	40.0
カルバペネム系	3	1	2	33.3
小計	8	3	5	37.5
経口剤				
セフェム系	1	1	0	100
ポリペプチド系	1	0	1	0
キノロン系	21	9	12	42.9
小計	23	10	13	43.5
単剤合計	31	13	18	41.9
2 剤以上*2	2	1	1	50.0
合計	33	14	19	42.4

*1：有効率＝有効と判定された患者／対象症例数（判定不能症例を除く）×100

*2：セフェム系（注射剤）＋キノロン系（経口剤）

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.2.1.16 改変

2.7.6.8.5.2 副次評価項目

2.7.6.8.5.2.1 投与 7 日目の解熱効果

PPS での投与 7 日目における解熱効果を表 2.7.6.8.5.2.1-1 に示した。

投与 7 日目における解熱効果の有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は, 54.8% (51/93 例) [44.2%, 65.2%] であった。

表 2.7.6.8.5.2.1-1 投与 7 日目の解熱効果（成人）：PPS

対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1(%)	有効率の 95%信頼区間
93	51(54.8)	42(45.2)	0	51(54.8)	[44.2,65.2]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数（判定不能症例を除く）×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-14

2.7.6.8.5.2.1.1 投与 7 日目の解熱効果の層別解析

投与 7 日目の解熱効果について、評価時点の好中球数別、原因菌別及び β -lactamase 産生菌検出例の層別解析結果を示した。

(1) 評価時点における好中球数別の投与 7 日目の解熱効果

PPS での評価時点における好中球数別の投与 7 日目の解熱効果を表 2.7.6.8.5.2.1.1-1 に示した。

評価時点における好中球数別の投与 7 日目の解熱効果の有効率は、好中球数 100 / μ L 未満で 50.0% (10/20 例) [27.2%, 72.8%], 100 / μ L 以上 500 / μ L 未満で 81.3% (13/16 例) [54.4%, 96.0%], 500 / μ L 以上 1000 / μ L 未満で 3/5 例 [14.7%, 94.7%], 1000 / μ L 以上で 76.9% (20/26

例) [56.4%, 91.0%] であり, 白血球分画不明では 19.2% (5/26 例) [6.6%, 39.4%] であった.

表 2.7.6.8.5.2.1.1-1 投与 7 日目の解熱効果 (成人, 評価時点の好中球数別): PPS

好中球数区分(μ L)	対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1 (%)	有効率の 95%信頼区間
全体	93	51(54.8)	42(45.2)	0	51(54.8)	[44.2,65.2]
100 未満	20	10(50.0)	10(50.0)	0	10(50.0)	[27.2,72.8]
100 以上 500 未満	16	13(81.3)	3(18.8)	0	13(81.3)	[54.4,96.0]
500 以上 1000 未満	5	3(60.0)	2(40.0)	0	3(60.0)	[14.7,94.7]
1000 以上	26	20(76.9)	6(23.1)	0	20(76.9)	[56.4,91.0]
白血球分画不明*2	26	5(19.2)	21(80.8)	0	5(19.2)	[6.6,39.4]

*1: 有効率=有効と判定された患者数/PPS 症例数 (判定不能症例を除く) \times 100

*2: 白血球数は未測定

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-15

(2) 原因菌別の投与 7 日目の解熱効果

PPS での原因菌別の投与 7 日目の解熱効果を表 2.7.6.8.5.2.1.1-2 に示した.

原因菌が検出された患者での投与 7 日目の解熱効果の有効率は 23.1% (3/13 例) であった. 解熱効果が「有効」であった 3 例の原因菌は, 単独菌感染例の 2 例で *S. mitis* 及び *B. cereus* (各 1 例), 複数菌感染例の 1 例で *Corynebacterium* sp. 及び *E. coli* であった.

表 2.7.6.8.5.2.1.1-2 原因菌別の投与 7 日目の解熱効果 (成人): PPS

原因菌	対象症例数*1	有効	無効	判定不能	有効率*2 (%)
単独菌					
グラム (+) 好気性菌					
<i>S. aureus</i>	1	0	1*5	0	0
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1	0	0
<i>S. mitis</i>	4	1	3	0	25.0
<i>B. cereus</i>	2	1	1	0	50.0
グラム (-) 好気性菌					
<i>E. coli</i>	1	0	1*5	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	0	1*5	0	0
<i>K. oxytoca</i>	1	0	1	0	0
複数菌					
2 菌種	2	1*3	1*4,5	0	50.0
合計	13	3	10	0	23.1

*1: 対象症例数は, 解析対象集団の患者数から投与前に原因菌が検出されなかった患者を除いたものとした.

*2: 有効率=有効と判定された患者/対象症例数 (判定不能症例を除く) \times 100

*3: *Corynebacterium* sp. 及び *E. coli* 感染例

*4: *S. aureus* 及び *E. cloacae* 感染例

*5: β -lactamase 産生菌検出例

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-16 及び表 14.2.1.10 改変

(3) β -Lactamase 産生菌検出例の投与 7 日目の解熱効果

PPS の β -lactamase 産生菌検出例での投与 7 日目の解熱効果の有効例数は 0/4 例であった (表 2.7.6.8.5.2.1.1-2).

2.7.6.8.5.2.2 投与終了/中止時の解熱効果

PPS での投与終了/中止時の解熱効果を表 2.7.6.8.5.2.2-1 に示した.

投与終了/中止時における解熱効果の有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は, 61.7% (58/94 例) [51.1%, 71.5%] であった.

表 2.7.6.8.5.2.2-1 投与終了/中止時の解熱効果（成人）：PPS

対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1 (%)	有効率の95%信頼区間
94	58(61.7)	36(38.3)	0	58(61.7)	[51.1,71.5]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数（判定不能症例を除く）×100
 第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-17

2.7.6.8.5.2.2.1 投与終了/中止時の解熱効果の層別解析

投与終了/中止時の解熱効果について、評価時点の好中球数別、原因菌別及びβ-lactamase 産生菌検出例の層別解析結果を示した。

(1) 評価時点における好中球数別の投与終了/中止時の解熱効果

PPS での評価時点における好中球数別の投与終了/中止時の解熱効果の有効率を表 2.7.6.8.5.2.2.1-1 に示した。

評価時点における好中球数別の投与終了/中止時の解熱効果の有効率は、好中球数 100 /μL 未満で 34.4% (11/32 例) [18.6%, 53.2%], 100 /μL 以上 500 /μL 未満で 78.9% (15/19 例) [54.4%, 93.9%], 500 /μL 以上 1000 /μL 未満で 3/4 例 [19.4%, 99.4%], 1000 /μL 以上で 85.3% (29/34 例) [68.9%, 95.0%] であり、白血球分画不明では 0/5 例 [0%, 52.2%] であった。

表 2.7.6.8.5.2.2.1-1 投与終了/中止時の解熱効果（成人、評価時点の好中球数別）：PPS

好中球数区分(μL)	対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1 (%)	有効率の95%信頼区間
全体	94	58(61.7)	36(38.3)	0	58(61.7)	[51.1,71.5]
100 未満	32	11(34.4)	21(65.6)	0	11(34.4)	[18.6,53.2]
100 以上 500 未満	19	15(78.9)	4(21.1)	0	15(78.9)	[54.4,93.9]
500 以上 1000 未満	4	3(75.0)	1(25.0)	0	3(75.0)	[19.4,99.4]
1000 以上	34	29(85.3)	5(14.7)	0	29(85.3)	[68.9,95.0]
白血球分画不明	5	0(0)	5*2(100)	0	0(0)	[0,52.2]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数（判定不能症例を除く）×100
 *2：白血球数は 150 /μL, 200 /μL, 300 /μL, 400 /μL 及び未測定（各 1 例）
 第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-18

(2) 原因菌別の投与終了/中止時の解熱効果

PPS での原因菌別の投与終了/中止時の解熱効果を表 2.7.6.8.5.2.2.1-2 に示した。

原因菌が検出された患者での投与終了/中止時の解熱効果の有効率は 46.2% (6/13 例) であった。解熱効果が「有効」であった 6 例の原因菌は、単独菌感染例の 5 例で *S. aureus*, *S. mitis*, *B. cereus*, *K. pneumoniae* 及び *K. oxytoca* (各 1 例), 複数菌感染例の 1 例で *Corynebacterium* sp. 及び *E. coli* であった。

表 2.7.6.8.5.2.2.1-2 原因菌別の投与終了/中止時の解熱効果 (成人) : PPS

原因菌	対象症例数 ^{*1}	有効	無効	判定不能	有効率 ^{*2} (%)
単独菌					
グラム (+) 好気性菌					
<i>S. aureus</i>	1	1 ^{*5}	0	0	100
<i>S. epidermidis</i>	1	0	1	0	0
<i>S. mitis</i>	4	1	3	0	25.0
<i>B. cereus</i>	2	1	1	0	50.0
グラム (-) 好気性菌					
<i>E. coli</i>	1	0	1 ^{*5}	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 ^{*5}	0	0	100
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	0	100
複数菌					
2 菌種	2	1 ^{*3}	1 ^{*4,5}	0	50.0
合計	13	6	7	0	46.2

*1 : 対象症例数は、解析対象集団の患者数から投与前に原因菌が検出されなかった患者を除いたものとした。

*2 : 有効率=有効と判定された患者/対象症例数 (判定不能症例を除く) ×100

*3 : *Corynebacterium* sp.及び *E. coli* 感染例

*4 : *S. aureus* 及び *E. cloacae* 感染例

*5 : β-lactamase 産生菌検出例

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-19 及び表 14.2.1.10 改変

(3) β-Lactamase 産生菌検出例の投与終了/中止時の解熱効果

PPS の β-lactamase 産生菌検出例での投与終了/中止時の解熱効果の有効例数は 2/4 例であった (表 2.7.6.8.5.2.2.1-2)。投与終了/中止時の解熱効果が「有効」であった患者 2 例は共に単独菌感染例であり、原因菌は *S. aureus* 及び *K. pneumoniae* (各 1 例) であった。

2.7.6.8.5.2.3 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果

PPS での投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果を表 2.7.6.8.5.2.3-1 に示した。

投与 7 日目における臨床効果の著効率は 42.6% (23/54 例)、有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は 79.6% (43/54 例) [66.5%, 89.4%] であった。投与終了/中止時における臨床効果の著効率は 29.0% (27/93 例)、有効率は 59.1% (55/93 例) [48.5%, 69.2%] であった。

表 2.7.6.8.5.2.3-1 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果 (成人) : PPS

評価時期	対象症例数	著効(%)	有効(%)	無効(%)	判定不能	著効率 ^{*1} (%)	有効率 ^{*2} (%)	有効率の 95%信頼区間
投与 7 日目	54	23(42.6)	20(37.0)	11(20.4)	0	23(42.6)	43(79.6)	[66.5,89.4]
投与終了/中止時	94	27(28.7)	28(29.8)	38(40.4)	1	27(29.0)	55(59.1)	[48.5,69.2]

*1 : 著効率=著効と判定された患者数/PPS 症例数 (判定不能症例を除く) ×100

*2 : 有効率=著効及び有効と判定された患者数/PPS 症例数 (判定不能症例を除く) ×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-20

2.7.6.8.5.2.3.1 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果の層別解析

投与終了/中止時の臨床効果について、評価時点の好中球数別、原因菌別及び β-lactamase 産生菌検出例の層別解析結果を示した。

(1) 評価時点における好中球数別の投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果

PPS での評価時点における好中球数別の投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果を表 2.7.6.8.5.2.3.1-1 に示した。

投与 7 日目における評価時点の好中球数別臨床効果は、好中球数 100/μL 未満で著効率 35.7% (5/14 例)、有効率 [95%信頼区間, 以下同様] 71.4% (10/14 例) [41.9%, 91.6%], 100/μL 以上 500/μL 未満で著効率 57.1% (8/14 例)、有効率 85.7% (12/14 例) [57.2%, 98.2%], 500/μL 以上 1000/μL 未満で著効率 1/2 例、有効率 1/2 例 [1.3%, 98.7%] 及び 1000/μL 以上

で著効率 37.5% (9/24 例), 有効率 83.3% (20/24 例) [62.6%, 95.3%] であった. また, 投与終了/中止時の臨床効果は, 好中球数 100 / μ L 未満で著効率 16.1% (5/31 例), 有効率 35.5% (11/31 例) [19.2%, 54.6%], 100 / μ L 以上 500 / μ L 未満で著効率 47.4% (9/19 例), 有効率 68.4% (13/19 例) [43.4%, 87.4%], 500 / μ L 以上 1000 / μ L 未満で著効率 1/4 例, 有効率 2/4 例 [6.8%, 93.2%], 1000 / μ L 以上で著効率 34.3% (12/35 例), 有効率 82.9% (29/35 例) [66.4%, 93.4%] であり, 白血球分画不明では著効率 0/4 例, 有効率 0/4 例 [0%, 60.2%] であった.

表 2.7.6.8.5.2.3.1-1 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果 (成人, 評価時点の好中球数別) : PPS

評価時期	好中球数区分(μ L)	対象症例数	著効(%)	有効(%)	無効(%)	判定不能	著効率*1(%)	有効率*2(%)	有効率の95%信頼区間
投与 7 日目	全体	54	23(42.6)	20(37.0)	11(20.4)	0	23(42.6)	43(79.6)	[66.5,89.4]
	100 未満	14	5(35.7)	5(35.7)	4(28.6)	0	5(35.7)	10(71.4)	[41.9,91.6]
	100 以上 500 未満	14	8(57.1)	4(28.6)	2(14.3)	0	8(57.1)	12(85.7)	[57.2,98.2]
	500 以上 1000 未満	2	1(50.0)	0(0)	1(50.0)	0	1(50.0)	1(50.0)	[1.3,98.7]
	1000 以上	24	9(37.5)	11(45.8)	4(16.7)	0	9(37.5)	20(83.3)	[62.6,95.3]
	白血球分画不明	0	-	-	-	-	-	-	-
投与終了 /中止時	全体	94	27(28.7)	28(29.8)	38(40.4)	1	27(29.0)	55(59.1)	[48.5,69.2]
	100 未満	32	5(15.6)	6(18.8)	20(62.5)	1	5(16.1)	11(35.5)	[19.2,54.6]
	100 以上 500 未満	19	9(47.4)	4(21.1)	6(31.6)	0	9(47.4)	13(68.4)	[43.4,87.4]
	500 以上 1000 未満	4	1(25.0)	1(25.0)	2(50.0)	0	1(25.0)	2(50.0)	[6.8,93.2]
	1000 以上	35	12(34.3)	17(48.6)	6(17.1)	0	12(34.3)	29(82.9)	[66.4,93.4]
	白血球分画不明*3	4	0(0)	0(0)	4(100)	0	0(0)	0(0)	[0,60.2]

*1 : 著効率 = 著効と判定された患者数 / PPS 症例数 (判定不能症例を除く) \times 100

*2 : 有効率 = 著効及び有効と判定された患者数 / PPS 症例数 (判定不能症例を除く) \times 100

*3 : 白血球数は 150 / μ L, 200 / μ L, 400 / μ L 及び未測定 (各 1 例)

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-21

(2) 原因菌別の投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果

PPS での原因菌別の投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果を表 2.7.6.8.5.2.3.1-2 に示した.

原因菌が検出され, かつ投与 7 日目の臨床効果が判定された 5 例の著効の割合は 1/5 例, 有効の割合は 2/5 例であった. 臨床効果が「著効」であった 1 例は複数菌感染例であり原因菌が *Corynebacterium sp.* 及び *E. coli*, 「有効」であった 1 例は単独菌感染例であり原因菌が *S. mitis* であった. 原因菌が検出され, かつ投与終了/中止時の臨床効果が判定された 13 例の著効率は 7.7% (1/13 例), 有効率は 30.8% (4/13 例) であった. 臨床効果が「著効」であった 1 例は複数菌感染例であり原因菌が *Corynebacterium sp.* 及び *E. coli*, 「有効」であった 3 例は共に単独菌感染例であり原因菌が *S. aureus*, *S. mitis* 及び *B. cereus* (各 1 例) であった.

表 2.7.6.8.5.2.3.1-2 原因菌別臨床効果（成人）：PPS

原因菌	投与7日目							投与終了/中止時						
	対象症例数*1	著効	有効	無効	判定不能	著効率*2 (%)	有効率*3 (%)	対象症例数*1	著効	有効	無効	判定不能	著効率*2 (%)	有効率*3 (%)
単独菌														
グラム (+) 好気性菌														
<i>S. aureus</i>	1	0	0	1*6	0	0	0	1	0	1*6	0	0	0	100
<i>S. epidermidis</i>	0	0	0	0	0	-	-	1	0	0	1	0	0	0
<i>S. mitis</i>	1	0	1	0	0	0	100	4	0	1	3	0	0	25.0
<i>B. cereus</i>	0	0	0	0	0	-	-	2	0	1	1	0	0	50.0
グラム (-) 好気性菌														
<i>E. coli</i>	0	0	0	0	0	-	-	1	0	0	1*6	0	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	0	0	1*6	0	0	0	1	0	0	1*6	0	0	0
<i>K. oxytoca</i>	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
複数菌														
2 菌種	1	1*4	0	0	0	100	100	2	1*4	0	1*5,6	0	50.0	50.0
合計	5	1	1	3	0	20.0	40.0	13	1	3	9	0	7.7	30.8

*1：対象症例数は、解析対象集団の患者数から投与前に原因菌が検出されなかった患者を除いたものとした。

*2：著効率(%)=著効と判定された患者/対象症例数(判定不能症例を除く)×100

*3：有効率(%)=著効及び有効と判定された患者/対象症例数(判定不能症例を除く)×100

*4：Corynebacterium sp.及びE. coli 感染例

*5：S. aureus 及びE. cloacae 感染例

*6：β-lactamase 産生菌検出例

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-22 及び表 14.2.1.28 改変

(3) β-Lactamase 産生菌検出例の投与7日目及び投与終了/中止時の臨床効果

β-Lactamase 産生菌検出例で、かつ投与7日目の臨床効果が判定された2例の臨床効果の著効例数及び有効例数はいずれも0/2例であった(表 2.7.6.8.5.2.3.1-2)。β-Lactamase 産生菌検出例で、かつ投与終了/中止時の臨床効果が判定された4例の臨床効果の著効例数は0/4例、有効例数は1/4例であった。臨床効果が「有効」であった1例は単独菌感染例であり、原因菌は*S. aureus*であった。

2.7.6.8.5.2.4 細菌学的効果

2.7.6.8.5.2.4.1 原因菌のMICの頻度分布

PPSの患者から投与開始前に検出された原因菌のYP-18に対するMIC頻度分布を表 2.7.6.8.5.2.4.1-1に示した。

患者から投与開始前に検出された原因菌は9菌種であり、その内訳はグラム陽性好気性菌の*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. mitis*, *Corynebacterium* sp.及び*B. cereus*並びにグラム陰性好気性菌の*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*及び*E. cloacae*であった。これらの原因菌はいずれも血液から分離された。

グラム陽性好気性菌の菌種に対するYP-18の90%発育阻止濃度(MIC₉₀)の範囲は≤0.06~2 µg/mLであり、グラム陰性好気性菌の菌種に対するYP-18のMIC₉₀はいずれも2 µg/mLであった。

表 2.7.6.8.5.2.4.1-1 原因菌の YP-18 に対する MIC 頻度分布 (成人) : PPS

原因菌	菌株数	MIC (µg/mL)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
グラム (+) 好気性菌				
<i>S. aureus</i>	2	1 ~ 1	1	1
<i>S. epidermidis</i>	1	2 ~ 2	2	2
<i>S. mitis</i>	4	≤0.06 ~ 0.25	≤0.06	0.25
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	≤0.06 ~ ≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>B. cereus</i>	2	1 ~ 1	1	1
グラム (-) 好気性菌				
<i>E. coli</i>	2	2 ~ 2	2	2
<i>K. pneumoniae</i>	1	2 ~ 2	2	2
<i>K. oxytoca</i>	1	2 ~ 2	2	2
<i>E. cloacae</i>	1	2 ~ 2	2	2

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-23

PPS の β-lactamase 産生菌検出例で検出された原因菌は 4 菌種であり、その内訳はグラム陽性好気性菌の *S. aureus*、グラム陰性好気性菌の *E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae* であった。*S. aureus* に対する YP-18 の MIC₉₀ は 1 µg/mL であり、グラム陰性好気性菌の菌種に対する YP-18 の MIC₉₀ はいずれも 2 µg/mL であった。

2.7.6.8.5.2.4.2 投与 4 日目、投与 7 日目及び投与終了/中止時の細菌学的効果 (有効率及び菌消失率)

PPS での細菌学的効果 (有効率及び菌消失率) を表 2.7.6.8.5.2.4.2-1 に示した。

PPS の細菌学的効果評価対象例 13 例から投与開始前に 15 株の原因菌が検出された。検出された原因菌はいずれも投与 4 日目までに消失した。投与 4 日目までに 3 例が投与中止したため投与 4 日目の対象症例数及び対象株数は 10 例 12 株、更に投与 7 日目までに 5 例が投与中止 (終了) したため投与 7 日目の対象症例数及び対象株数は 5 例 6 株であったが、原因菌はいずれも投与 4 日目までに消失していた。すべての評価時点において、患者ごとの細菌学的効果 (有効率) 及び原因菌ごとの細菌学的効果 (菌消失率) はいずれも 100% であった。

表 2.7.6.8.5.2.4.2-1 細菌学的効果 (有効率及び菌消失率) (成人) : PPS (細菌学的効果評価対象例)

項目	時期	対象症例数 /対象株数	消失(%)	推定 消失	減少	菌交代	不変又は 増加	判定 不能	有効率* ¹ (%) 菌消失率* ² (%)
有効率* ¹	投与 4 日目	10	10(100)	0	0	0	0	0	10(100)
	投与 7 日目	5	5(100)	0	0	0	0	0	5(100)
	投与終了/中止時	13	13(100)	0	0	0	0	0	13(100)
菌消失率* ²	投与 4 日目	12	12(100)	0	0	0	0	0	12(100)
	投与 7 日目	6	6(100)	0	0	0	0	0	6(100)
	投与終了/中止時	15	15(100)	0	0	0	0	0	15(100)

*1 : 患者別での細菌学的効果を集計

有効率 = 有効 (消失及び推定消失) と判定された患者数 / PPS (細菌学的効果評価対象例) 症例数 (判定不能症例を含める) × 100

*2 : 原因菌別での細菌学的効果を集計

菌消失率 = 消失及び推定消失と判定された株数 / PPS (細菌学的効果評価対象例) の対象株数 (判定不能株を含める) × 100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-24

2.7.6.8.5.2.4.3 原因菌別での細菌学的効果（有効率）

PPS（細菌学的効果評価対象例）は13例であり、単独菌感染例は *S. mitis* 感染例が4例、*B. cereus* 感染例が2例、*S. aureus* 感染例、*S. epidermidis* 感染例、*E. coli* 感染例、*K. pneumoniae* 感染例及び *K. oxytoca* 感染例が各1例、複数菌感染例は *S. aureus* 及び *E. cloacae* 感染例並びに *Corynebacterium* sp. 及び *E. coli* 感染例が各1例であった。いずれの患者でも原因菌は投与4日目までに消失し、細菌学的効果（有効率）は投与4日目、投与7日目、投与終了/中止時共にいずれの菌種でも100%であった。

2.7.6.8.5.2.4.4 原因菌別での細菌学的効果（菌消失率）

PPS（細菌学的効果評価対象例）では原因菌が15株検出され、*S. mitis* が4株、*S. aureus*、*B. cereus* 及び *E. coli* が各2株並びに *S. epidermidis*、*Corynebacterium* sp.、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca* 及び *E. cloacae* が各1株であった。検出された原因菌はいずれも投与4日目までに消失し、細菌学的効果（菌消失率）は投与4日目、投与7日目、投与終了/中止時共にいずれの菌種でも100%であった。

2.7.6.8.5.2.4.5 β-Lactamase 産生菌検出例の細菌学的効果（有効率及び菌消失率）

PPS（細菌学的効果評価対象例）のβ-lactamase 産生菌検出例4例は、単独菌感染例は *S. aureus* 感染例、*E. coli* 感染例及び *K. pneumoniae* 感染例が各1例、複数菌感染例は *S. aureus* 及び *E. cloacae* 感染例が各1例であり、検出された菌株数は *S. aureus* が2株、*E. coli*、*K. pneumoniae* 及び *E. cloacae* が各1株であった。検出されたβ-lactamase 産生菌はいずれも投与4日目までに消失し、細菌学的効果（有効率及び菌消失率）は投与4日目、投与7日目、投与終了/中止時共にいずれの菌種でも100%であった。

2.7.6.8.5.2.4.6 投与後出現菌の出現構成

PPSでの投与後出現菌は2例に2株みられ、その菌種は *B. cereus* 及びグラム陰性桿菌であった。これらの菌種の出現はいずれも「菌交代」と判定されなかった。

2.7.6.8.5.2.5 解熱効果発現までの日数

PPSで投与4日目、投与7日目又は投与終了/中止時のいずれかの評価時点で解熱効果が「有効」であった患者（以下、解熱効果有効例）での、最初の解熱効果発現までの日数を表2.7.6.8.5.2.5-1に示した。

解熱効果発現までの日数（平均値±標準偏差）は3.7±2.1日であった。

表 2.7.6.8.5.2.5-1 解熱効果発現までの日数（成人）：PPS，解熱効果有効例対象

症例内訳	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目
解熱効果有効例数	5	15	10	16	6	3	2	1
症例内訳	9日目	10日目	11日目	12日目	13日目	14日目	15日目以降	累計
解熱効果有効例数	1	2	0	0	0	0	0	61

解熱効果発現までの日数の要約統計量

n	61
Mean±SD	3.7± 2.1
Median	4.0
(Min. - Max.)	(1 - 10)

解熱効果発現までの日数＝解熱効果発現日－投与開始日＋1
第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表11-25

2.7.6.8.5.2.6 全身状態の推移

PPS での投与開始前から投与 4 日目、投与 7 日目又は投与終了/中止時への Performance status (PS) の推移の集計表を表 2.7.6.8.5.2.6-1 に示した。

PPS での PS はいずれの評価時点でも 0 又は 1 の患者が多かった。PS が投与開始前のスコアから 1 段階以上改善した患者の割合は、投与 4 日目では 11/78 例、投与 7 日目では 6/35 例、投与終了/中止時では 16/93 例であった。PS が投与開始前のスコアから 1 段階以上悪化した患者の割合は、投与 4 日目では 10/78 例、投与 7 日目では 1/35 例、投与終了/中止時では 15/93 例であった。

表 2.7.6.8.5.2.6-1 PS の推移 (成人) : PPS

	合計	投与開始前				
		0	1	2	3	4
対象例数	94	34	48	8	4	0
投与 4 日目	78	30	39	6	3	0
0	31	23	6	2	0	0
1	37	6	31	0	0	0
2	9	1	2	3	3	0
3	1	0	0	1	0	0
4	0	0	0	0	0	0
投与 7 日目	35	13	18	3	1	0
0	17	12	4	1	0	0
1	15	1	14	0	0	0
2	3	0	0	2	1	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
投与終了/中止時	93	33	48	8	4	0
0	38	24	11	2	1	0
1	38	6	32	0	0	0
2	14	3	4	5	2	0
3	3	0	1	1	1	0
4	0	0	0	0	0	0

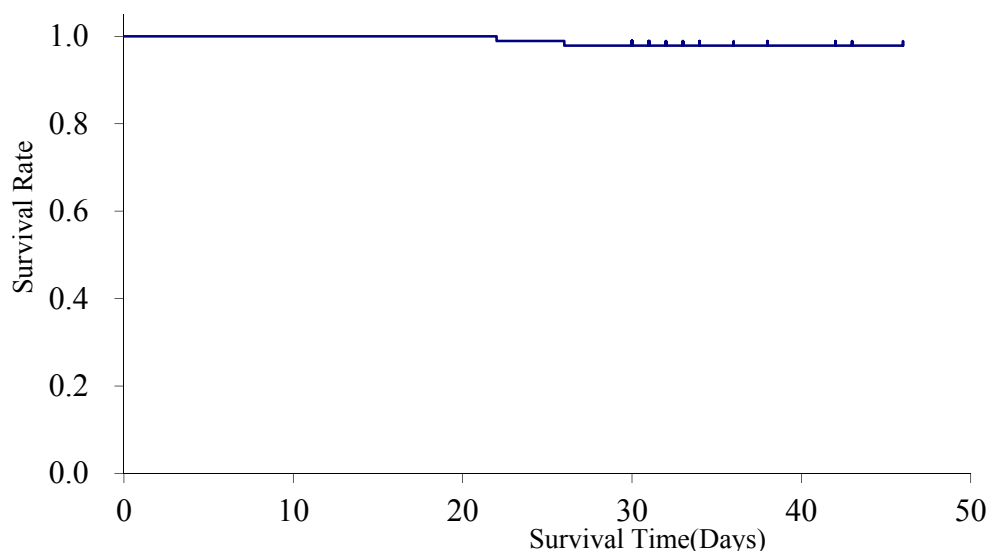
例数

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-26

2.7.6.8.5.2.7 生存日数

PPS で各患者の投与開始日を起点とした生存日数を算出し、Kaplan-Meier 法によって生存曲線を推定するとともに、投与開始から 30 日目の生存率を算出した結果を図 2.7.6.8.5.2.7-1 に示した。

PPS の投与開始から 30 日目の生存率 [95%信頼区間] は 97.9% [91.76%, 99.46%] であった。



Time (Days)	10	20	30	40	50
Number of Patient At Risk	94	94	92	6	0
Cumulative survival(%)	100	100	97.9	97.9	

生存日数のMedian(Days)	-	95%信頼区間	-
投与30日目の生存率(%)	97.9	95%信頼区間	91.76 - 99.46

Note: If confidence interval could not be calculated, '-' is indicated.

N=94

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 図 11-2

図 2.7.6.8.5.2.7-1 生存日数（成人）：PPS

2.7.6.8.6 有効性（小児患者）

2.7.6.8.6.1 主要評価項目

PPS での投与 4 日目の解熱効果を表 2.7.6.8.6.1-1 に示した。

投与 4 日目における解熱効果の有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は, 62.5% (5/8 例) [24.5%, 91.5%] であった。

表 2.7.6.8.6.1-1 投与 4 日目の解熱効果（小児）：PPS

対象症例数	有効(%)	無効(%)	有効率*1 (%)	有効率の 95%信頼区間
8	5(62.5)	3(37.5)	5(62.5)	[24.5,91.5]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-27

主要評価項目である投与 4 日目における解熱効果の FAS による解析を, 感度分析として副次的に行った結果を表 2.7.6.8.6.1-2 に示した。

FAS での投与 4 日目における解熱効果の有効率は, 50.0% (5/10 例) [18.7%, 81.3%] であった。

表 2.7.6.8.6.1-2 投与 4 日目の解熱効果（小児）：FAS

対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1 (%)	有効率の 95%信頼区間
10	5(50.0)	3(30.0)	2	5(50.0)	[18.7,81.3]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／FAS 症例数（判定不能症例を含める）×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-28

2.7.6.8.6.1.1 主要評価項目の副次解析

評価時点における好中球数別の投与4日目の解熱効果を表2.7.6.8.6.1.1-1に示した。

PPSでの評価時点における好中球数別の患者数は、100/μL未満が6例、100/μL以上500/μL未満が2例であった。投与4日目の解熱効果の有効率は、好中球数100/μL未満で50.0%(3/6例)、100/μL以上500/μL未満で2/2例であった。

表 2.7.6.8.6.1.1-1 投与4日目の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS

好中球数区分(μL)	対象症例数	有効(%)	無効(%)	有効率*1 (%)	有効率の95%信頼区間
全体	8	5(62.5)	3(37.5)	5(62.5)	[24.5,91.5]
100未満	6	3(50.0)	3(50.0)	3(50.0)	[11.8,88.2]
100以上500未満	2	2(100)	0(0)	2(100)	[15.8,100]
500以上1000未満	0	-	-	-	-
1000以上	0	-	-	-	-
白血球分画不明	0	-	-	-	-

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS症例数×100

第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表11-30

2.7.6.8.6.1.2 その他の解析

PPSでの他剤無効例は2例であり、いずれもセフェム系注射剤の単剤投与による前治療が無効であった。本剤投与4日目の解熱効果は「有効」及び「無効」各1例であった。

2.7.6.8.6.2 副次評価項目

2.7.6.8.6.2.1 投与7日目の解熱効果

PPSでの投与7日目の解熱効果を表2.7.6.8.6.2.1-1に示した。

投与7日目における解熱効果の有効率[95%信頼区間、以下同様]は、62.5%(5/8例)[24.5%、91.5%]であった。

表 2.7.6.8.6.2.1-1 投与7日目の解熱効果（小児）：PPS

対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1 (%)	有効率の95%信頼区間
8	5(62.5)	3(37.5)	0	5(62.5)	[24.5,91.5]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS症例数（判定不能症例を除く）×100

第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表11-31

評価時点における好中球数別の投与7日目の解熱効果を表2.7.6.8.6.2.1-2に示した。

好中球数別の患者数は、好中球数100/μL未満が4例、100/μL以上500/μL未満が2例、1000/μL以上が2例であった。投与7日目の解熱効果が「有効」であった患者の割合は、好中球数100/μL未満で3/4例、100/μL以上500/μL未満で0/2例、1000/μL以上で2/2例であった。

表 2.7.6.8.6.2.1-2 投与 7 日目の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS

好中球数区分(μL)	対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1(%)	有効率の95%信頼区間
全体	8	5(62.5)	3(37.5)	0	5(62.5)	[24.5,91.5]
100未満	4	3(75.0)	1(25.0)	0	3(75.0)	[19.4,99.4]
100以上500未満	2	0(0)	2(100)	0	0(0)	[0,84.2]
500以上1000未満	0	-	-	-	-	-
1000以上	2	2(100)	0(0)	0	2(100)	[15.8,100]
白血球分画不明	0	-	-	-	-	-

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS症例数（判定不能症例を除く） \times 100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-32

2.7.6.8.6.2.2 投与終了/中止時の解熱効果

PPS での投与終了/中止時の解熱効果を表 2.7.6.8.6.2.2-1 に示した。

投与終了/中止時における解熱効果の有効率 [95%信頼区間] は、62.5% (5/8 例) [24.5%, 91.5%] であった。

表 2.7.6.8.6.2.2-1 投与終了/中止時の解熱効果（小児）：PPS

対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1(%)	有効率の95%信頼区間
8	5(62.5)	3(37.5)	0	5(62.5)	[24.5,91.5]

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS症例数（判定不能症例を除く） \times 100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-33

評価時点における好中球数別の投与終了/中止時の解熱効果を表 2.7.6.8.6.2.2-2 に示した。

好中球数別の患者数は、好中球数 100 μL 未満が 3 例、100 μL 以上 500 μL 未満が 1 例、500 μL 以上 1000 μL 未満が 1 例、1000 μL 以上が 3 例であった。投与終了/中止時の解熱効果が「有効」であった患者の割合は、好中球数 100 μL 未満で 2/3 例、100 μL 以上 500 μL 未満で 0/1 例、500 μL 以上 1000 μL 未満で 1/1 例、1000 μL 以上で 2/3 例であった。

表 2.7.6.8.6.2.2-2 投与終了/中止時の解熱効果（小児，評価時点の好中球数別）：PPS

好中球数区分(μL)	対象症例数	有効(%)	無効(%)	判定不能	有効率*1(%)	有効率の95%信頼区間
全体	8	5(62.5)	3(37.5)	0	5(62.5)	[24.5,91.5]
100未満	3	2(66.7)	1(33.3)	0	2(66.7)	[9.4,99.2]
100以上500未満	1	0(0)	1(100)	0	0(0)	[0,97.5]
500以上1000未満	1	1(100)	0(0)	0	1(100)	[2.5,100]
1000以上	3	2(66.7)	1(33.3)	0	2(66.7)	[9.4,99.2]
白血球分画不明	0	-	-	-	-	-

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS症例数（判定不能症例を除く） \times 100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-34

2.7.6.8.6.2.3 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果

PPS での投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果を表 2.7.6.8.6.2.3-1 に示した。

投与 7 日目における臨床効果の著効率は 42.9% (3/7 例)，有効率 [95%信頼区間，以下同様] は 57.1% (4/7 例) [18.4%，90.1%] であった。投与終了/中止時の臨床効果の著効率は 62.5% (5/8 例)，有効率は 75.0% (6/8 例) [34.9%，96.8%] であった。

また，評価時点における好中球数別の投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果を表 2.7.6.8.6.2.3-2 に示した。

評価時点における好中球数別に 100/μL 未満, 100/μL 以上 500/μL 未満, 500/μL 以上 1000/μL 未満, 1000/μL 以上及び白血球分画不明で集計した投与 7 日目の臨床効果が「著効」であった患者の割合はそれぞれ 2/3 例, 0/2 例, 対象患者なし, 1/2 例及び対象患者なしであり, 「有効」以上(「著効」及び「有効」)であった患者の割合は 2/3 例, 0/2 例, 対象患者なし, 2/2 例及び対象患者なしであった。また, 投与終了/中止時の臨床効果が「著効」であった患者の割合は 2/3 例, 0/1 例, 1/1 例, 2/3 例及び対象患者なし, 「有効」以上であった患者の割合は 2/3 例, 0/1 例, 1/1 例, 3/3 例及び対象患者なしであった。

表 2.7.6.8.6.2.3-1 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果 (小児) : PPS

評価時期	対象症例数	著効(%)	有効(%)	無効(%)	判定不能	著効率*1 (%)	有効率*2 (%)	有効率の95%信頼区間
投与 7 日目	7	3(42.9)	1(14.3)	3(42.9)	0	3(42.9)	4(57.1)	[18.4,90.1]
投与終了/中止時	8	5(62.5)	1(12.5)	2(25.0)	0	5(62.5)	6(75.0)	[34.9,96.8]

*1 : 著効率=著効と判定された患者数/PPS 症例数 (判定不能症例を除く) ×100

*2 : 有効率=著効及び有効と判定された患者数/PPS 症例数 (判定不能症例を除く) ×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-35

表 2.7.6.8.6.2.3-2 投与 7 日目及び投与終了/中止時の臨床効果 (小児, 評価時点の好中球数別) : PPS

評価時期	好中球数区分(μL)	対象症例数	著効(%)	有効(%)	無効(%)	判定不能	著効率*1(%)	有効率*2 (%)	有効率の95%信頼区間
投与 7 日目	全体	7	3(42.9)	1(14.3)	3(42.9)	0	3(42.9)	4(57.1)	[18.4,90.1]
	100 未満	3	2(66.7)	0(0)	1(33.3)	0	2(66.7)	2(66.7)	[9.4,99.2]
	100 以上 500 未満	2	0(0)	0(0)	2(100)	0	0(0)	0(0)	[0,84.2]
	500 以上 1000 未満	0	-	-	-	-	-	-	-
	1000 以上	2	1(50.0)	1(50.0)	0(0)	0	1(50.0)	2(100)	[15.8,100]
	白血球分画不明	0	-	-	-	-	-	-	-
投与終了 /中止時	全体	8	5(62.5)	1(12.5)	2(25.0)	0	5(62.5)	6(75.0)	[34.9,96.8]
	100 未満	3	2(66.7)	0(0)	1(33.3)	0	2(66.7)	2(66.7)	[9.4,99.2]
	100 以上 500 未満	1	0(0)	0(0)	1(100)	0	0(0)	0(0)	[0,97.5]
	500 以上 1000 未満	1	1(100)	0(0)	0(0)	0	1(100)	1(100)	[2.5,100]
	1000 以上	3	2(66.7)	1(33.3)	0(0)	0	2(66.7)	3(100)	[29.2,100]
	白血球分画不明	0	-	-	-	-	-	-	-

*1 : 著効率=著効と判定された患者数/PPS 症例数 (判定不能症例を除く) ×100

*2 : 有効率=著効及び有効と判定された患者数/PPS 症例数 (判定不能症例を除く) ×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-36

2.7.6.8.6.2.4 細菌学的効果

小児ではいずれの患者からも原因菌が検出されなかったため, 細菌学的効果は評価できなかった。また, 投与後出現菌はいずれの患者からも検出されなかった。

2.7.6.8.6.2.5 解熱効果発現までの日数

PPS で投与 4 日目, 投与 7 日目又は投与終了/中止時のいずれかの評価時点で解熱効果が「有効」であった患者 (以下, 解熱効果有効例) での, 最初の解熱効果発現までの日数を表 2.7.6.8.6.2.5-1 に示した。

解熱効果発現までの日数 (平均値±標準偏差) は 3.9±2.9 日であった。

表 2.7.6.8.6.2.5-1 解熱効果発現までの日数（小児）：PPS，解熱効果有効例対象

症例内訳	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目
解熱効果有効例数	0	3	2	0	1	0	0	0

症例内訳	9日目	10日目	11日目	12日目	13日目	14日目	15日目以降	累計
解熱効果有効例数	0	1	0	0	0	0	0	7

例数

解熱効果発現までの日数の要約統計量

n	7
Mean±SD	3.9±2.9
Median	3.0
(Min. - Max.)	(2 - 10)

解熱効果発現までの日数＝解熱効果発現日－投与開始日＋1

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-37

2.7.6.8.6.2.6 全身状態の推移

投与開始前から投与 4 日目、投与 7 日目又は投与終了/中止時への PS の推移の集計表を表 2.7.6.8.6.2.6-1 に示した。

PPS での PS はいずれの評価時点でも 0 又は 1 であった。投与開始前の PS が 0 であった 6 例の PS は変化しなかった。投与開始前に PS が 1 であった 2 例の PS は、1 例では投与 4 日目から 0 へ改善したが、別の 1 例では投与開始後に変化しなかった。

表 2.7.6.8.6.2.6-1 PS の推移（小児）：PPS

	合計	投与開始前				
		0	1	2	3	4
対象例数	8	6	2	0	0	0
投与 4 日目	8	6	2	0	0	0
0	7	6	1	0	0	0
1	1	0	1	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
投与 7 日目	6	4	2	0	0	0
0	5	4	1	0	0	0
1	1	0	1	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
投与終了/中止時	8	6	2	0	0	0
0	7	6	1	0	0	0
1	1	0	1	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0

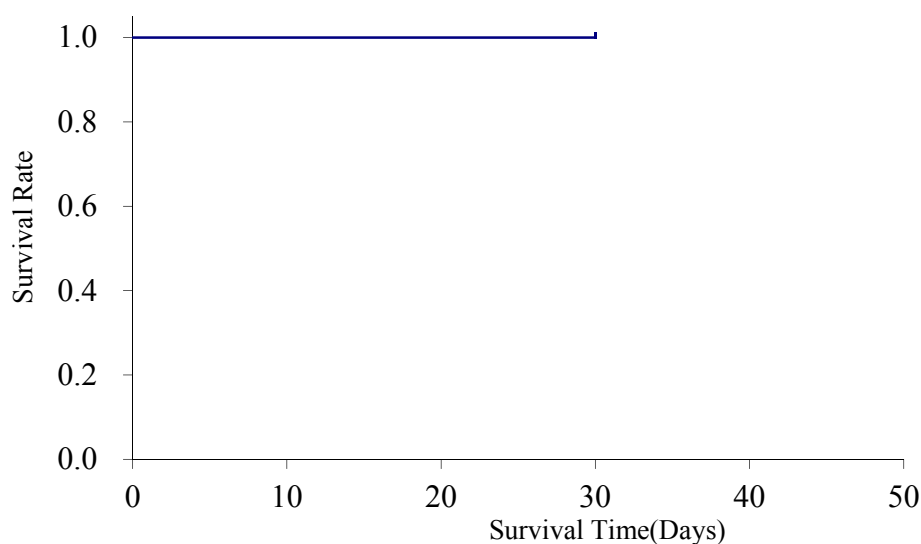
例数

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-38

2.7.6.8.6.2.7 生存日数

各患者の投与開始日を起点とした生存日数の算出し、Kaplan-Meier 法によって生存曲線を推定するとともに、投与開始から 30 日目の生存率を算出した結果を図 2.7.6.8.6.2.7-1 に示した。

PPS での投与開始から 30 日目の生存率 [95%信頼区間] は 100% [100%, 100%] であった。



Time (Days)	10	20	30	40	50
Number of Patient At Risk	8	8	8	0	0
Cumulative survival(%)	100	100	100		

生存日数のMedian(Days)	-	95%信頼区間	-
投与30日目の生存率(%)	100	95%信頼区間	100 - 100

Note: If confidence interval could not be calculated, '-' is indicated

N=8

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 図 11-3

図 2.7.6.8.6.2.7-1 生存日数（小児）：PPS

2.7.6.8.6.3 部分集団の検討（成人及び小児）

患者背景別の投与 4 日目における解熱効果を表 2.7.6.8.6.3-1 に示した。

投与 4 日目における解熱効果の有効率がカテゴリー間で差のあった患者背景は、性別、体重、リスク分類、投与開始前の PS、今回の FN に対する前治療の抗ウイルス薬（予防投与を含む）の有無、今回の FN に対する前治療の Sulfamethoxazole/trimethoprim (ST) 合剤（予防投与を含む）の有無、併用薬剤の抗菌薬（経口、予防投与を含む）の有無、併用薬剤の抗ウイルス薬（予防投与を含む）の有無、併用薬剤の ST 合剤（予防投与を含む）の有無であった。

一方、解熱効果の有効率がカテゴリー間で特段の差がない患者背景は、年齢、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名の悪性リンパ腫と白血病、今回の FN に対する前治療の抗菌薬（経口、予防投与を含む）の有無、今回の FN に対する前治療の抗菌薬（注射、予防投与を含む）の有無、今回の FN に対する前治療の抗真菌薬（予防投与を含む）の有無、今回の FN に対する前治療の顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）又はマクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）の有無、併用療法の抗真菌薬（予防投与を含む）の有無、併用薬剤の G-CSF 又は M-CSF の有無並びに併用療法（薬剤以外の療法）の有無であった。

なお、これら以外の患者背景については、カテゴリーの対象症例数が 10 例以下であり、患者背景別の投与 4 日目の解熱効果の比較には至らなかった。

表 2.7.6.8.6.3-1 患者背景別の投与4日目の解熱効果（成人）：PPS

項目	カテゴリー	投与4日目の解熱効果			
		対象症例数	有効(%)	無効(%)	有効率*1(%)
全体		94	47(50.0)	47(50.0)	47(50.0)
性別	男	59	27(45.8)	32(54.2)	27(45.8)
	女	35	20(57.1)	15(42.9)	20(57.1)
年齢 (歳)	65未満	63	31(49.2)	32(50.8)	31(49.2)
	65以上	31	16(51.6)	15(48.4)	16(51.6)
体重 (kg)	40未満	6	3(50.0)	3(50.0)	3(50.0)
	40以上50未満	15	6(40.0)	9(60.0)	6(40.0)
	50以上60未満	39	26(66.7)	13(33.3)	26(66.7)
	60以上70未満	20	7(35.0)	13(65.0)	7(35.0)
	70以上80未満	13	5(38.5)	8(61.5)	5(38.5)
	80以上90未満	0	-	-	-
	90以上100未満	1	0(0)	1(100)	0(0)
リスク分類	低リスク群	70	41(58.6)	29(41.4)	41(58.6)
	高リスク群	24	6(25.0)	18(75.0)	6(25.0)
PS [投与開始前]	0	34	11(32.4)	23(67.6)	11(32.4)
	1	48	33(68.8)	15(31.3)	33(68.8)
	2	8	1(12.5)	7(87.5)	1(12.5)
	3	4	2(50.0)	2(50.0)	2(50.0)
	4	0	-	-	-
造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名	悪性リンパ腫	26	12(46.2)	14(53.8)	12(46.2)
	白血病	55	27(49.1)	28(50.9)	27(49.1)
	MDS+myeloid sarcoma	1	0(0)	1(100)	0(0)
	Myeloid sarcoma	1	1(100)	0(0)	1(100)
	甲状腺がん	1	1(100)	0(0)	1(100)
	MDS	3	1(33.3)	2(66.7)	1(33.3)
	前立腺癌	1	0(0)	1(100)	0(0)
	多発性骨髄腫	5	5(100)	0(0)	5(100)
	中咽頭癌	1	0(0)	1(100)	0(0)

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS症例数×100

第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表11-39

表 2.7.6.8.6.3-1 患者背景別の投与4日目の解熱効果（成人）：PPS（続き）

項目	カテゴリー	投与4日目の解熱効果				
		対象症例数	有効(%)	無効(%)	有効率*1 (%)	
全体		94	47(50.0)	47(50.0)	47(50.0)	
今回のFNに対する前治療	無	6	4(66.7)	2(33.3)	4(66.7)	
	有	88	43(48.9)	45(51.1)	43(48.9)	
今回のFNに対する前治療の種類別有無	抗菌薬（経口，予防投与を含む）	無	53	27(50.9)	26(49.1)	27(50.9)
		有	41	20(48.8)	21(51.2)	20(48.8)
	抗菌薬（注射，予防投与を含む）	無	83	42(50.6)	41(49.4)	42(50.6)
		有	11	5(45.5)	6(54.5)	5(45.5)
	抗真菌薬（予防投与を含む）	無	23	12(52.2)	11(47.8)	12(52.2)
		有	71	35(49.3)	36(50.7)	35(49.3)
	抗ウイルス薬（予防投与を含む）	無	79	37(46.8)	42(53.2)	37(46.8)
		有	15	10(66.7)	5(33.3)	10(66.7)
	ST合剤（予防投与を含む）	無	49	28(57.1)	21(42.9)	28(57.1)
		有	45	19(42.2)	26(57.8)	19(42.2)
	G-CSF 又は M-CSF	無	61	29(47.5)	32(52.5)	29(47.5)
		有	33	18(54.5)	15(45.5)	18(54.5)
	上記以外	無	89	44(49.4)	45(50.6)	44(49.4)
		有	5	3(60.0)	2(40.0)	3(60.0)
合併症の有無	無	2	0(0)	2(100)	0(0)	
	有	92	47(51.1)	45(48.9)	47(51.1)	
併用薬剤の有無	無	0	-	-	-	
	有	94	47(50.0)	47(50.0)	47(50.0)	
併用薬剤の種類別有無	抗菌薬（経口，予防投与を含む）	無	80	37(46.3)	43(53.8)	37(46.3)
		有	14	10(71.4)	4(28.6)	10(71.4)
	抗菌薬（注射，予防投与を含む）	無	88	44(50.0)	44(50.0)	44(50.0)
		有	6	3(50.0)	3(50.0)	3(50.0)
	抗真菌薬（予防投与を含む）	無	22	12(54.5)	10(45.5)	12(54.5)
		有	72	35(48.6)	37(51.4)	35(48.6)
	抗ウイルス薬（予防投与を含む）	無	78	36(46.2)	42(53.8)	36(46.2)
		有	16	11(68.8)	5(31.3)	11(68.8)
	ST合剤（予防投与を含む）	無	51	29(56.9)	22(43.1)	29(56.9)
		有	43	18(41.9)	25(58.1)	18(41.9)
	G-CSF 又は M-CSF	無	59	30(50.8)	29(49.2)	30(50.8)
		有	35	17(48.6)	18(51.4)	17(48.6)
	上記以外	無	0	-	-	-
		有	94	47(50.0)	47(50.0)	47(50.0)
併用療法（薬剤以外の療法）の有無	無	80	41(51.3)	39(48.8)	41(51.3)	
	有	14	6(42.9)	8(57.1)	6(42.9)	

*1：有効率＝有効と判定された患者数／PPS 症例数×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-39

G-CSF 又は M-CSF の併用症例を表 2.7.6.8.6.3-2 に、併用有無別による本剤の解熱効果の有効率を表 2.7.6.8.6.3-3 に示した。

G-CSF 又は M-CSF の併用有無別による有効率の解析を実施したところ、解熱効果の有効率は併用「有」で 53.1%、「無」で 48.4%とほぼ同じ結果であった。このことから G-CSF 又は M-CSF

が本剤の有効性評価に大きな影響を及ぼすことはなかったと考える。また、小児患者における併用例は2例であるが、2例とも無効のため有効性評価に影響を及ぼすことはなかったと考える。

なお、本試験のプロトコルにおいて、G-CSF 又は M-CSF は治験薬投与開始3日以上前より使用している場合は併用を可としたが、増量や薬剤の変更は禁止した。しかし、増量を行う場合や新たに投与を開始する場合は、投与4日目（主要評価日）における有効性の評価実施以降は可とした。この理由は、G-CSF 又は M-CSF が好中球数を増加させることと、副作用として発熱が知られており（グラン注射液の添付文書より発熱の頻度は1.6%~11.8%）、G-CSF 又は M-CSF を併用すると本剤の有効性評価に影響を与える可能性を否定できなくなることであった。

表 2.7.6.8.6.3-2 G-CSF 又は M-CSF 併用時における好中球数減少期間と解熱効果

症例 番号	本剤投期間		G-CSF(又は M-CSF)投与期間 ²⁾		好中球数減少期間		投与 4 日目の 解熱効果
	開始日	終了/中止日	開始日	終了日	500 / μ L 未満 となった日	500 / μ L 以上 となった日	
01-05	2012/03/16	03/21	3 日以上前	継続	03/15	未回復	無効
01-06	2012/04/17	04/23	3 日以上前	04/22	04/17	04/20	無効
01-12	2012/08/02	08/10	3 日以上前	08/09	開始時 1000 未満 ³⁾	08/02	無効
01-14	2013/02/24	03/02	3 日以上前	03/02	02/24	02/27	有効
01-17	2013/06/09	06/17	3 日以上前	06/14	開始時 1000 未満 ⁴⁾	06/12	有効
02-02	2012/04/12	04/16	3 日以上前	継続	04/12	未回復	無効
02-10	2012/09/27	10/03	3 日以上前	10/03	09/27	10/03	無効
02-19	2013/01/17	01/21	3 日以上前	継続	01/17	未回復	無効
02-23	2013/03/01	03/04	3 日以上前	03/03	03/01	03/04	有効
03-04	2012/02/23	02/27	3 日以上前	継続	02/23	02/27	無効
03-08	2012/05/25	05/30	3 日以上前	05/30	05/25	05/30	有効
05-01	2012/08/13	08/18	3 日以上前	継続	08/13	未回復	無効
08-02	2013/04/13	04/16	3 日以上前	継続	04/13	04/16	有効
10-09	2012/08/06	08/13	3 日以上前	08/08	08/06	08/10	有効
11-02	2012/08/17	08/21	3 日以上前	08/20	08/17	08/20	有効
11-06	2013/04/18	04/30	3 日以上前	04/24	04/17	04/22	有効
13-01	2012/05/18	05/24	3 日以上前	05/23	05/18	05/24	無効
13-03	2012/06/26	06/30	3 日以上前	06/29	06/26	06/29	有効
13-13	2013/05/30	06/04	3 日以上前	06/03	05/30	06/03	有効
15-03	2012/08/08	08/15	3 日以上前	08/12	08/08	08/13	無効
17-03	2012/06/14	06/20	3 日以上前	06/18	06/13	06/17	有効
20-01	2012/06/13	06/19	3 日以上前	継続	06/13	06/18	有効
23-11	2012/11/21	11/28	3 日以上前	11/22	11/21	11/25	無効
25-08	2012/07/30	08/06	3 日以上前	07/31	07/30	08/03	無効
28-09	2012/09/16	09/20	3 日以上前	継続	09/16	09/21	無効
32-01	2013/04/06	04/11	3 日以上前	04/07	04/05	04/08	有効
33-02	2013/03/13	03/17	3 日以上前	03/15	03/13	03/15	有効
33-03	2013/03/16	03/19	3 日以上前	継続	03/15	未回復	無効
33-05	2013/06/21	06/26	3 日以上前	06/24	06/21	06/24	有効
34-12	2013/03/29	04/04	3 日以上前	継続	03/29	未回復	有効
35-05	2013/03/17	03/25	3 日以上前	継続	03/17	03/24	無効
35-06	2013/03/23	03/28	3 日以上前	継続	03/22	03/27	有効
09-02 ¹⁾	2012/11/08	11/16	3 日以上前	継続	11/07	11/17	無効
18-01 ¹⁾	2013/04/23	04/30	3 日以上前	04/29	04/23	04/30	無効

1) 小児患者

2) 投与 4 日目に降りに併用開始した症例は併用無として集計する

3) 好中球数の推移；910(08/02)→1188(08/06)→1430(08/08)→5574(08/10)

4) 好中球数の推移；分画測定不能[WBC:900](06/08)→1093(06/12)→5568(06/14)→3864(06/17)

表 2.7.6.8.6.3-3 G-CSF 又は M-CSF 併用有無別の解熱効果（成人）

	症例数	4 日目の解熱効果			95%信頼区間	
		有効	無効	有効率 (%)		
G-CSF 併用 ¹⁾	有	32	17	15	53.1	34.7~70.9
	無	62	30	32	48.4	35.5~61.4
全体	94	47	47	50.0	39.5~60.5	

1) 投与 4 日目に降りに併用開始した症例は併用無として集計する

固形がんの FN 患者は成人 3 例及び小児 5 例に本剤が投与され、有効性評価例数は成人及び小児は各 3 例であった。主要評価日である投与 4 日目の解熱効果の有効例は、成人及び小児でそれぞれ 1/3 例と 2/3 例であった（表 2.7.6.8.6.3-4）。

表 2.7.6.8.6.3-4 固形がんの FN 患者に対する解熱及び臨床効果

症例番号	対象患者	基礎疾患 (固形がん)	解熱効果			臨床効果	
			4 日目	7 日目	投与終了 /中止時	7 日目	投与終了 /中止時
16-08	成人	前立腺がん	無効	無効	無効	-	無効
31-03	成人	甲状腺がん	有効	有効	有効	-	著効
31-05	成人	中咽頭がん	無効	無効	有効	無効	無効
09-02	小児	原始神経外胚葉腫瘍	無効	無効	有効	無効	有効
19-01	小児	悪性脊髄腫瘍	有効	有効	無効	著効	著効
19-04	小児	神経芽腫	有効	有効	有効	著効	著効

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 16 章

成人及び小児患者の各評価時期における最高体温及び好中球数の頻度集計をそれぞれ表 2.7.6.8.6.3-5 及び表 2.7.6.8.6.3-6 に示した。

表 2.7.6.8.6.3-5 各評価時期における最高体温及び好中球数頻度集計 (成人)

評価時期	症例数	最高体温 (°C)	好中球数 (/mm ³)				
			100 未満	100 ~ < 500	500 ~ < 1000	1000 以上	不明
投与開始前	94	37.5 ~ < 38.0	31 (33.0)	4 (4.3)	4 (4.3)		2 (2.1) ¹⁾
		38.0 ~ < 39.0	35 (37.2)	12 (12.8)	1 (1.1)		
		39.0 以上	3 (3.2)				2 (2.1) ²⁾
投与 4 日目	94	37.5 未満	21 (22.3)	10 (10.6)	1 (1.1)	17 (18.1)	2 (2.1) ³⁾
		37.5 ~ < 38.0	7 (7.4)	2 (2.1)		4 (4.3)	
		38.0 ~ < 39.0	12 (12.8)	2 (2.1)			3 (3.2) ⁴⁾
		39.0 以上	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)		1 (1.1) ⁵⁾
		不明	6 (6.4) ⁸⁾	1 (1.1) ⁹⁾			1 (1.1) ⁶⁾
投与 7 日目	93	37.5 未満	11 (11.8)	13 (14.0)	3 (3.2)	18 (19.4)	
		37.5 ~ < 38.0	2 (2.2)	2 (2.2)		5 (5.4)	
		38.0 ~ < 39.0	1 (1.1)		1 (1.1)		
		39.0 以上					
		不明	6 (6.5) ¹⁰⁾	1 (1.1) ¹¹⁾	1 (1.1) ¹²⁾	3 (3.2) ¹³⁾	26 (28.0) ⁶⁾
投与終了/中止時	94	37.5 未満	12 (12.8)	15 (16.0)	3 (3.2)	29 (30.9)	
		37.5 ~ < 38.0	3 (3.2)	1 (1.1)		3 (3.2)	
		38.0 ~ < 39.0	10 (10.6)	1 (1.1)		2 (2.1)	4 (4.3) ⁷⁾
		39.0 以上	7 (7.4)	1 (1.1)	1 (1.1)		1 (1.1) ⁵⁾
		不明		1 (1.1) ¹⁴⁾			

例数 (%)

1) WBC 数:200, 260 /mm³

2) WBC 数:200, 900 /mm³

3) WBC 数:170, 300 /mm³

4) WBC 数:200, 300 /mm³, 400 /mm³

5) WBC 数:150 /mm³

6) 検査未実施

7) WBC 数:200, 300, 400 /mm³, 検査未実施

8) 6 例中 1 例は 12 回目投与後の検温未測定, 残り 5 例は 3, 4, 6, 8, 9 回投与での中止例のため検温未実施

9) 8 回投与での中止例のため検温未実施

10) 6 例中 1 例は 5 日目, 残り 5 例は 6 日目での中止例のため検温未実施

11) 6 日目での中止例のため検温未実施

12) 5 日目での中止例のため検温未実施

13) 3 例中 1 例は 5 日目で終了, 残り 2 例は 6 日目で終了と中止例のため検温未実施

14) 検温未実施

表 2.7.6.8.6.3-6 各評価時期における最高体温及び好中球数頻度集計（小児）

評価時期	症例数	最高体温 (°C)	好中球数 (/mm ³)			
			100 未満	100 ~ < 500	500 ~ < 1000	1000 以上
投与開始前	8	37.5 ~ < 38.0	3 (37.5)			
		38.0 ~ < 39.0	3 (37.5)			
		39.0 以上	2 (25.0)			
投与 4 日目	8	37.5 未満	3 (37.5)	2 (25.0)		
		37.5 ~ < 38.0	2 (25.0)			
		38.0 ~ < 39.0	1 (12.5)			
		39.0 以上				
投与 7 日目	8	37.5 未満	3 (37.5)			2 (25.0)
		37.5 ~ < 38.0		2 (25.0)		
		38.0 ~ < 39.0				
		39.0 以上				
		不明	1 (12.5) ¹⁾			
投与終了/中止時	8	37.5 未満	2 (25.0)		1 (12.5)	3 (37.5)
		37.5 ~ < 38.0				
		38.0 ~ < 39.0		1 (12.5)		
		39.0 以上	1 (12.5)			

例数 (%)

1) 6 日目で終了のため検温未実施

リスク分類，全身状態（PS），診断名（悪性リンパ腫，白血病，その他），FN に対する前治療薬（有・無）及び FN に対する前治療薬の種類等のサブグループ毎における最高体温並びに好中球数の経時推移を表 2.7.6.8.6.3-7～表 2.7.6.8.6.3-8 に示した。

表 2.7.6.8.6.3-7 患者背景別最高体温の経時推移（成人）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	最高体温（°C）																
			投与開始前	投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目	投与7日目	投与8日目	投与9日目	投与10日目	投与11日目	投与12日目	投与13日目	投与14日目	投与15日目	投与終了/中止時
全例		症例数	94	86	94	91	86	79	63	56	38	27	20	13	10	6	6	3	93
		平均値	38.06	38.06	38.02	37.79	37.50	37.38	37.27	37.04	36.96	37.01	37.10	37.06	36.99	36.92	36.80	36.77	37.48
		標準偏差	0.50	0.87	0.87	0.86	0.83	0.85	0.75	0.50	0.44	0.37	0.31	0.37	0.28	0.25	0.23	0.15	1.03
		中央値	38.00	37.90	38.00	37.70	37.30	37.20	37.00	37.00	36.80	37.00	37.10	37.00	36.95	36.95	36.80	36.80	37.00
		最小値	37.5	35.7	36.5	36.1	35.6	36.1	35.7	35.8	36.0	36.3	36.6	36.7	36.6	36.5	36.5	36.6	35.8
		最大値	40.3	41.3	41.1	40.7	39.6	40.4	40.5	38.6	38.1	37.9	37.9	38.2	37.5	37.2	37.2	36.9	40.5
MASCCスコアによるリスク分類	低リスク	症例数	70	63	70	67	64	58	47	43	28	23	16	12	9	5	5	3	69
		平均値	37.99	38.06	37.98	37.73	37.38	37.29	37.24	37.02	36.96	37.00	37.11	37.08	37.03	36.92	36.82	36.77	37.42
		標準偏差	0.42	0.76	0.86	0.88	0.84	0.88	0.80	0.54	0.48	0.38	0.34	0.38	0.26	0.28	0.25	0.15	1.06
		中央値	38.00	37.90	37.85	37.60	37.10	37.10	37.00	36.90	36.80	37.00	37.05	37.00	37.00	37.00	36.80	36.80	36.90
		最小値	37.5	36.7	36.5	36.1	35.6	36.1	35.7	35.8	36.0	36.3	36.6	36.7	36.7	36.5	36.5	36.6	35.8
		最大値	40.1	40.4	41.1	40.7	39.6	40.4	40.5	38.6	38.1	37.9	37.9	38.2	37.5	37.2	37.2	36.9	40.5
	高リスク	症例数	24	23	24	24	22	21	16	13	10	4	4	1	1	1	1	0	24
		平均値	38.26	38.06	38.13	37.98	37.86	37.61	37.37	37.12	36.97	37.05	37.05	36.90	36.60	36.90	36.70	-	37.67
		標準偏差	0.65	1.14	0.88	0.80	0.67	0.72	0.63	0.34	0.36	0.37	0.17	-	-	-	-	-	0.92
		中央値	38.05	38.10	38.10	37.90	37.70	37.40	37.20	37.10	36.80	37.10	37.10	36.90	36.60	36.90	36.70	-	37.40
		最小値	37.6	35.7	36.7	37.0	37.0	36.7	36.6	36.6	36.6	36.6	36.8	36.9	36.6	36.9	36.7	-	36.7
		最大値	40.3	41.3	40.6	40.1	39.0	39.3	38.9	37.7	37.7	37.4	37.2	36.9	36.6	36.9	36.7	-	40.1
PS (投与開始前)	1以下	症例数	82	74	82	79	75	70	55	48	33	23	17	12	10	6	6	3	81
		平均値	38.01	38.05	38.00	37.76	37.46	37.37	37.27	37.01	36.94	36.95	37.09	37.08	36.99	36.92	36.80	36.77	37.48
		標準偏差	0.41	0.86	0.82	0.86	0.83	0.90	0.80	0.52	0.46	0.35	0.32	0.38	0.28	0.25	0.23	0.15	1.06
		中央値	38.00	37.95	38.00	37.60	37.30	37.10	37.00	36.90	36.80	37.00	37.10	37.00	36.95	36.95	36.80	36.80	37.00
		最小値	37.5	35.7	36.5	36.1	35.6	36.1	35.7	35.8	36.0	36.3	36.6	36.7	36.6	36.5	36.5	36.6	35.8
		最大値	40.3	41.3	41.0	40.7	39.6	40.4	40.5	38.6	38.1	37.9	37.9	38.2	37.5	37.2	37.2	36.9	40.5
	2以上	症例数	12	12	12	12	11	9	8	8	5	4	3	1	0	0	0	0	12
		平均値	38.41	38.11	38.18	37.98	37.75	37.42	37.25	37.25	37.14	37.33	37.13	36.90	-	-	-	-	37.46
		標準偏差	0.85	1.00	1.16	0.85	0.81	0.29	0.26	0.32	0.27	0.31	0.35	-	-	-	-	-	0.82
		中央値	38.15	37.85	37.65	37.75	37.70	37.40	37.30	37.25	37.20	37.40	37.10	36.90	-	-	-	-	37.20
		最小値	37.6	36.9	37.2	37.0	36.7	37.0	36.9	36.7	36.7	36.9	36.8	36.9	-	-	-	-	36.7
		最大値	40.1	40.4	41.1	39.3	39.0	37.9	37.6	37.7	37.4	37.6	37.5	36.9	-	-	-	-	39.2

表 2.7.6.8.6.3-7 患者背景別最高体温の経時推移（成人）（続き）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	最高体温（℃）																
			投与開始前	投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目	投与7日目	投与8日目	投与9日目	投与10日目	投与11日目	投与12日目	投与13日目	投与14日目	投与15日目	投与終了/中止時
診断名	悪性リンパ腫	症例数	26	25	26	26	26	24	20	18	12	5	3	0	0	0	0	0	26
		平均値	38.03	37.86	37.84	37.70	37.62	37.30	37.26	36.97	36.86	36.94	37.13	-	-	-	-	-	37.24
		標準偏差	0.35	0.75	0.60	0.68	0.77	0.60	0.73	0.52	0.49	0.40	0.06	-	-	-	-	-	0.81
		中央値	38.00	37.80	37.95	37.60	37.50	37.20	37.00	36.95	36.75	36.90	37.10	-	-	-	-	-	37.00
		最小値	37.5	35.7	36.7	36.6	36.1	36.1	35.7	35.8	36.0	36.5	37.1	-	-	-	-	-	35.8
		最大値	39.2	39.5	39.2	39.0	38.9	38.6	39.1	37.9	37.7	37.4	37.2	-	-	-	-	-	39.1
	白血病	症例数	55	49	55	52	49	45	34	31	22	19	14	10	8	5	4	3	54
		平均値	38.05	38.14	38.07	37.83	37.45	37.43	37.22	36.97	36.92	36.97	37.07	36.98	36.98	36.92	36.83	36.77	37.54
		標準偏差	0.51	0.83	0.94	0.92	0.87	0.98	0.77	0.34	0.30	0.29	0.28	0.16	0.21	0.28	0.29	0.15	1.10
		中央値	38.00	38.10	38.00	37.70	37.20	37.10	37.00	36.90	36.80	37.00	37.05	37.00	36.95	37.00	36.80	36.80	37.05
		最小値	37.5	36.7	36.5	36.1	35.6	36.1	36.4	36.5	36.5	36.3	36.6	36.7	36.7	36.5	36.5	36.6	36.1
		最大値	40.1	40.4	41.1	40.7	39.6	40.4	40.5	37.7	37.6	37.5	37.5	37.2	37.3	37.2	37.2	36.9	40.5
	その他	症例数	13	12	13	13	11	10	9	7	4	3	3	3	2	1	2	0	13
		平均値	38.16	38.13	38.20	37.85	37.43	37.37	37.49	37.53	37.53	37.37	37.17	37.33	37.05	36.90	36.75	-	37.72
		標準偏差	0.72	1.22	0.98	0.98	0.82	0.75	0.79	0.81	0.69	0.68	0.64	0.75	0.64	-	0.07	-	1.12
		中央値	38.10	37.95	38.00	37.60	37.00	37.35	37.50	37.70	37.70	37.60	36.80	36.90	37.05	36.90	36.75	-	37.00
		最小値	37.6	36.1	37.1	36.6	36.6	36.4	36.5	36.5	36.6	36.6	36.8	36.9	36.6	36.9	36.7	-	36.5
		最大値	40.3	41.3	40.6	40.1	39.0	38.9	38.9	38.6	38.1	37.9	37.9	38.2	37.5	36.9	36.8	-	40.1
FNに対する前治療薬	無	症例数	6	6	6	6	5	5	4	4	2	2	2	2	1	0	0	0	6
		平均値	38.10	38.18	37.78	37.90	37.64	37.12	37.10	37.03	37.10	37.30	36.95	37.05	37.30	-	-	-	37.25
		標準偏差	0.36	0.21	0.95	0.88	0.86	0.54	0.36	0.51	0.42	0.42	0.21	0.21	-	-	-	-	0.90
		中央値	38.05	38.20	37.35	37.80	37.30	37.00	37.00	36.95	37.10	37.30	36.95	37.05	37.30	-	-	-	36.95
		最小値	37.7	37.9	37.0	36.9	36.8	36.6	36.8	36.5	36.8	37.0	36.8	36.9	37.3	-	-	-	36.5
		最大値	38.6	38.5	39.3	39.2	39.0	37.9	37.6	37.7	37.4	37.6	37.1	37.2	37.3	-	-	-	39.0
	有	症例数	88	80	88	85	81	74	59	52	36	25	18	11	9	6	6	3	87
		平均値	38.06	38.05	38.04	37.79	37.49	37.40	37.28	37.04	36.96	36.98	37.11	37.06	36.96	36.92	36.80	36.77	37.50
		標準偏差	0.51	0.90	0.86	0.86	0.83	0.86	0.77	0.51	0.45	0.36	0.32	0.40	0.28	0.25	0.23	0.15	1.04
		中央値	38.00	37.90	38.00	37.60	37.30	37.20	37.00	37.00	36.80	37.00	37.10	37.00	36.90	36.95	36.80	36.80	37.10
		最小値	37.5	35.7	36.5	36.1	35.6	36.1	35.7	35.8	36.0	36.3	36.6	36.7	36.6	36.5	36.5	36.6	35.8
		最大値	40.3	41.3	41.1	40.7	39.6	40.4	40.5	38.6	38.1	37.9	37.9	38.2	37.5	37.2	37.2	36.9	40.5

表 2.7.6.8.6.3-7 患者背景別最高体温の経時推移（成人）（続き）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	最高体温（℃）																
			投与開始前	投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目	投与7日目	投与8日目	投与9日目	投与10日目	投与11日目	投与12日目	投与13日目	投与14日目	投与15日目	投与終了/中止時
FN に対する前治療の種類	抗菌薬（経口）	症例数	41	38	41	38	36	31	25	21	14	11	8	8	7	4	4	3	41
		平均値	38.07	38.19	38.16	37.86	37.44	37.42	37.21	36.93	36.91	37.05	37.28	37.16	37.03	36.90	36.83	36.77	37.71
		標準偏差	0.61	0.95	0.92	0.83	0.84	0.91	0.89	0.38	0.45	0.43	0.32	0.43	0.27	0.32	0.29	0.15	1.17
		中央値	38.00	38.05	38.10	37.70	37.20	37.20	37.00	36.90	36.75	37.10	37.30	37.00	37.00	36.95	36.80	36.80	37.10
		最小値	37.5	36.7	37.1	36.4	36.1	36.1	35.7	36.4	36.2	36.3	36.9	36.9	36.7	36.5	36.5	36.6	36.3
		最大値	40.3	41.3	41.1	40.1	39.2	39.9	40.5	37.9	38.0	37.9	37.9	38.2	37.5	37.2	37.2	36.9	40.5
	抗菌薬（注射）	症例数	11	10	11	11	10	9	7	5	3	2	0	0	0	0	0	0	11
		平均値	38.27	38.12	38.29	38.20	37.67	37.91	37.37	36.74	36.90	36.60	-	-	-	-	-	-	37.85
		標準偏差	0.67	1.24	1.08	0.74	1.03	1.27	0.87	0.15	0.35	0.42	-	-	-	-	-	-	1.31
		中央値	38.10	38.05	38.10	38.20	37.50	37.60	36.90	36.70	36.70	36.60	-	-	-	-	-	-	37.30
		最小値	37.6	36.1	37.1	37.0	36.2	36.6	36.5	36.6	36.7	36.3	-	-	-	-	-	-	36.3
		最大値	40.1	40.4	41.1	39.6	39.6	40.4	38.9	36.9	37.3	36.9	-	-	-	-	-	-	40.4
	抗真菌薬	症例数	71	64	71	68	64	59	49	42	30	21	17	11	9	6	6	3	70
		平均値	38.06	38.13	38.09	37.79	37.45	37.32	37.29	37.10	36.98	37.02	37.11	37.06	36.96	36.92	36.80	36.77	37.52
		標準偏差	0.56	0.93	0.92	0.87	0.82	0.80	0.78	0.48	0.44	0.34	0.33	0.40	0.28	0.25	0.23	0.15	1.02
		中央値	38.00	37.90	38.10	37.65	37.20	37.10	37.10	37.10	36.80	37.10	37.10	37.00	36.90	36.95	36.80	36.80	37.05
		最小値	37.5	35.7	36.5	36.1	35.6	36.1	35.7	36.4	36.2	36.5	36.6	36.7	36.6	36.5	36.5	36.6	36.1
		最大値	40.3	41.3	41.1	40.7	39.2	39.9	40.5	38.6	38.1	37.9	37.9	38.2	37.5	37.2	37.2	36.9	40.5
	抗ウイルス薬	症例数	15	15	15	15	15	14	12	10	7	4	3	3	3	1	2	1	15
		平均値	37.95	37.93	37.97	37.67	37.36	37.24	37.03	36.97	36.90	37.18	37.50	37.43	37.20	36.80	37.00	36.80	37.17
		標準偏差	0.26	0.59	0.68	0.84	0.86	0.87	0.41	0.43	0.63	0.54	0.36	0.68	0.30	-	0.28	-	0.83
		中央値	38.00	37.90	38.00	37.50	37.00	37.00	36.95	36.95	36.70	37.10	37.40	37.20	37.20	36.80	37.00	36.80	36.80
		最小値	37.6	36.9	37.2	36.6	36.4	36.4	36.5	36.4	36.0	36.6	37.2	36.9	36.9	36.8	36.8	36.8	36.5
		最大値	38.4	38.8	39.2	39.4	39.2	39.8	38.0	37.9	38.0	37.9	37.9	38.2	37.5	36.8	37.2	36.8	39.1
ST 合剤	症例数	45	39	45	44	42	38	29	25	17	14	10	7	5	5	4	2	44	
	平均値	38.00	37.87	38.01	37.81	37.57	37.43	37.36	37.05	36.85	36.91	37.04	36.93	36.84	36.94	36.70	36.75	37.43	
	標準偏差	0.40	0.77	0.84	0.88	0.86	0.87	0.87	0.46	0.47	0.33	0.32	0.14	0.21	0.27	0.14	0.21	1.00	
	中央値	38.00	37.70	38.00	37.70	37.40	37.15	37.30	37.10	36.70	36.85	37.05	37.00	36.80	37.00	36.75	36.75	37.10	
	最小値	37.5	35.7	36.5	36.1	35.6	36.1	35.7	36.2	36.0	36.5	36.6	36.7	36.6	36.5	36.5	36.6	36.1	
	最大値	39.7	39.5	41.0	40.7	39.2	39.9	40.5	38.3	37.7	37.5	37.5	37.1	37.1	37.2	36.8	36.9	40.5	

表 2.7.6.8.6.3-78 患者背景別最高体温の経時推移（成人）（続き）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	最高体温（℃）																
			投与開始前	投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目	投与7日目	投与8日目	投与9日目	投与10日目	投与11日目	投与12日目	投与13日目	投与14日目	投与15日目	投与終了/中止時
FNに対する前治療の種類	G-CSF 又は M-CSF	症例数	33	31	33	33	33	31	23	21	13	5	4	1	1	0	1	0	33
		平均値	38.06	38.05	37.77	37.66	37.52	37.33	37.34	37.05	37.15	37.28	37.33	38.20	37.50	-	36.80	-	37.22
		標準偏差	0.45	0.60	0.72	0.72	0.80	0.66	0.63	0.64	0.52	0.41	0.39	-	-	-	-	-	0.80
		中央値	38.00	37.90	37.70	37.50	37.40	37.30	37.10	37.00	37.10	37.30	37.15	38.20	37.50	-	36.80	-	36.90
		最小値	37.5	37.2	36.5	36.6	35.6	36.1	36.5	35.8	36.6	36.9	37.1	38.2	37.5	-	36.8	-	35.8
		最大値	39.7	39.5	39.7	39.3	39.0	39.3	39.1	38.6	38.1	37.9	37.9	38.2	37.5	-	36.8	-	39.1
	上記以外	症例数	5	4	5	5	5	5	5	5	4	3	2	2	2	2	2	1	5
		平均値	38.14	37.33	37.60	37.22	37.08	36.96	36.88	36.92	36.63	36.73	37.05	36.95	36.65	36.70	36.60	36.60	36.76
		標準偏差	0.11	0.87	0.58	0.63	0.65	0.32	0.36	0.45	0.10	0.51	0.35	0.07	0.07	0.28	0.14	-	0.44
		中央値	38.10	37.00	37.40	37.00	37.30	37.00	36.90	36.70	36.65	36.60	37.05	36.95	36.65	36.70	36.60	36.60	36.70
		最小値	38.0	36.7	37.2	36.4	36.2	36.6	36.5	36.5	36.5	36.3	36.8	36.9	36.6	36.5	36.5	36.6	36.3
		最大値	38.3	38.6	38.6	38.0	37.7	37.4	37.4	37.5	36.7	37.3	37.3	37.0	36.7	36.9	36.7	36.6	37.5

表 2.7.6.8.6.3-8 患者背景別好中球数の経時推移（成人）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	好中球数 (/mm ³)			
			投与開始前	投与 4 日目	投与 7 日目	投与終了/中止時
全例		症例数	78	83	66	85
		平均値	103.0	867.0	2510.8	2182.7
		標準偏差	185.5	2034.2	6688.8	5934.5
		中央値	21.6	83.0	437.5	403.0
		最小値	0	0	0	0
		最大値	910	13494	49616	49616
MASCC スコアによるリスク分類	低リスク	症例数	56	60	50	62
		平均値	88.8	647.9	1159.4	1148.2
		標準偏差	171.8	1228.3	1815.7	1633.2
		中央値	18.4	81.4	371.8	372.4
		最小値	0	0	0	0
		最大値	909	6259	8228	6259
	高リスク	症例数	22	23	16	23
		平均値	139.2	1438.8	6733.6	4971.3
		標準偏差	216.7	3302.1	12569.7	10767.0
		中央値	43.0	120.0	1615.0	921.5
		最小値	0	0	0	0
		最大値	910	13494	49616	49616
PS (投与開始前)	1 以下	症例数	70	73	58	74
		平均値	86.4	892.1	2387.5	2191.5
		標準偏差	160.2	2146.0	7046.2	6295.3
		中央値	19.8	83.0	395.3	393.3
		最小値	0	0	0	0
		最大値	910	13494	49616	49616
	2 以上	症例数	8	10	8	11
		平均値	248.4	684.1	3404.5	2123.2
		標準偏差	313.8	903.9	3180.7	2554.8
		中央値	119.0	120.9	3143.3	806.0
		最小値	0	0	0	0
		最大値	909	2541	8228	6156
診断名	悪性リンパ腫	症例数	21	24	23	24
		平均値	112.7	1702.6	5127.5	5184.4
		標準偏差	206.8	3196.9	10547.4	10285.5
		中央値	30.0	414.7	2095.6	2386.5
		最小値	0	0	44	44
		最大値	910	13494	49616	49616
	白血病	症例数	50	48	34	49
		平均値	73.2	338.8	677.5	804.1
		標準偏差	138.0	1019.7	1913.7	1875.9
		中央値	8.8	30.3	108.0	156.0
		最小値	0	0	0	0
		最大値	552	6259	9680	9680
	その他	症例数	7	11	9	12
		平均値	286.7	1348.8	2749.1	1808.6
		標準偏差	310.4	1505.6	2905.2	2027.0
		中央値	162.6	1178.0	1625.0	1020.5
		最小値	19	12	40	12
		最大値	909	4671	8228	5922

表 2.7.6.8.6.3-8 患者背景別好中球数の経時推移（成人）（続き）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	好中球数 (/mm ³)			
			投与開始前	投与 4 日目	投与 7 日目	投与終了/中止時
FN に対する 前治療薬	無	症例数	6	6	4	6
		平均値	244.5	701.4	2269.0	1499.9
		標準偏差	353.4	859.7	3977.5	2262.5
		中央値	93.3	263.1	424.3	424.3
		最小値	0	0	0	0
		最大値	909	1879	8228	5922
	有	症例数	72	77	62	79
		平均値	91.2	880.0	2526.3	2234.6
		標準偏差	163.4	2100.9	6847.8	6128.7
		中央値	20.9	74.4	437.5	403.0
		最小値	0	0	0	0
		最大値	910	13494	49616	49616
FN に対する 前治療の種類	抗菌薬 (経口)	症例数	27	31	26	32
		平均値	72.1	884.9	1969.1	1606.7
		標準偏差	149.2	1935.7	2710.2	2465.1
		中央値	6.0	33.0	525.0	409.5
		最小値	0	0	0	0
		最大値	552	9334	9680	9680
	抗菌薬 (注射)	症例数	11	11	7	11
		平均値	88.1	524.2	568.6	426.3
		標準偏差	117.1	977.1	684.9	587.6
		中央値	60.0	83.0	208.0	198.0
		最小値	0	0	26	0
		最大値	404	3138	1800	1800
	抗真菌薬	症例数	56	60	50	62
		平均値	77.6	733.7	2742.5	2445.7
		標準偏差	137.3	2034.2	7605.6	6873.3
		中央値	14.6	52.0	329.5	279.5
		最小値	0	0	0	0
		最大値	552	13494	49616	49616
	抗ウイルス薬	症例数	7	13	13	13
		平均値	47.7	1082.7	1896.7	1456.1
		標準偏差	58.0	1437.9	1827.6	1326.7
		中央値	10.0	464.1	1105.0	1133.0
		最小値	0	0	83	83
		最大値	138	4671	5550	4947
	ST 合剤	症例数	41	41	31	42
		平均値	68.1	397.7	3172.9	2655.6
		標準偏差	111.3	1066.2	9463.4	8211.5
		中央値	20.7	44.0	192.0	186.0
		最小値	0	0	0	0
		最大値	512	6259	49616	49616
G-CSF 又は M-CSF	症例数	23	30	26	31	
	平均値	113.7	2087.7	3509.2	3347.5	
	標準偏差	203.7	3004.0	4130.5	3877.2	
	中央値	30.0	1183.0	2223.8	2420.9	
	最小値	0	0	26	0	
	最大値	910	13494	19610	19610	

表 2.7.6.8.6.3-8 患者背景別好中球数の経時推移（成人）（続き）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	好中球数 (/mm ³)			
			投与開始前	投与4日目	投与7日目	投与終了/中止時
FN に対する 前治療の種類	上記以外	症例数	5	5	5	5
		平均値	189.2	128.9	303.6	346.6
		標準偏差	133.6	62.7	288.0	283.3
		中央値	143.0	158.4	208.0	260.0
		最小値	35	24	72	72
		最大値	390	182	806	806

表 2.7.6.8.6.3-9 患者背景別最高体温の経時推移（小児）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	最高体温（°C）												
			投与開始前	投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目	投与7日目	投与8日目	投与9日目	投与10日目	投与11日目	投与終了/中止時
全例		症例数	8	7	8	8	8	8	8	7	7	4	4	1	8
		平均値	38.28	37.94	37.63	37.09	37.38	37.19	37.05	37.17	37.34	37.08	37.18	39.40	37.49
		標準偏差	0.79	0.44	0.66	0.50	0.57	0.35	0.28	0.39	0.71	0.55	0.70	-	1.01
		中央値	38.05	37.70	37.55	37.05	37.40	37.10	37.00	37.20	37.20	37.05	37.05	39.40	37.15
		最小値	37.5	37.5	36.9	36.3	36.7	36.8	36.7	36.6	36.6	36.6	36.5	39.4	36.5
		最大値	39.6	38.5	39.1	37.8	38.5	37.7	37.5	37.7	38.7	37.6	38.1	39.4	39.4
MASCCスコアによるリスク分類	低リスク	症例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		最小値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		最大値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	高リスク	症例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		最小値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		最大値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PS（投与開始前）	1以下	症例数	8	7	8	8	8	8	8	7	7	4	4	1	8
		平均値	38.28	37.94	37.63	37.09	37.38	37.19	37.05	37.17	37.34	37.08	37.18	39.40	37.49
		標準偏差	0.79	0.44	0.66	0.50	0.57	0.35	0.28	0.39	0.71	0.55	0.70	-	1.01
		中央値	38.05	37.70	37.55	37.05	37.40	37.10	37.00	37.20	37.20	37.05	37.05	39.40	37.15
		最小値	37.5	37.5	36.9	36.3	36.7	36.8	36.7	36.6	36.6	36.6	36.5	39.4	36.5
		最大値	39.6	38.5	39.1	37.8	38.5	37.7	37.5	37.7	38.7	37.6	38.1	39.4	39.4
	2以上	症例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		最小値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		最大値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.8.6.3-9 患者背景別最高体温の経時推移（小児）（続き）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	最高体温（°C）													
			投与開始前	投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目	投与7日目	投与8日目	投与9日目	投与10日目	投与11日目	投与終了/中止時	
診断名	悪性リンパ腫	症例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		中央値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		最小値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		最大値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	白血病	症例数	4	3	4	4	4	4	4	3	3	2	2	1	4	
		平均値	38.28	37.90	37.53	37.08	37.20	37.23	37.10	37.37	37.73	37.10	37.30	39.40	37.93	
		標準偏差	0.78	0.53	0.17	0.28	0.37	0.38	0.28	0.15	0.95	0.71	1.13	-	1.35	
		中央値	38.05	37.70	37.55	37.05	37.20	37.20	37.00	37.40	37.70	37.10	37.30	39.40	37.90	
		最小値	37.6	37.5	37.3	36.8	36.8	36.8	36.9	37.2	36.8	36.6	36.5	39.4	36.5	
		最大値	39.4	38.5	37.7	37.4	37.6	37.7	37.5	37.5	38.7	37.6	38.1	39.4	39.4	
	その他	症例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	2	0	4	
		平均値	38.28	37.98	37.73	37.10	37.55	37.15	37.00	37.03	37.05	37.05	37.05	-	37.05	
		標準偏差	0.92	0.45	0.97	0.72	0.74	0.38	0.32	0.48	0.39	0.64	0.35	-	0.24	
		中央値	38.00	37.90	37.45	37.15	37.50	37.00	36.95	36.90	37.05	37.05	37.05	-	37.05	
		最小値	37.5	37.6	36.9	36.3	36.7	36.9	36.7	36.6	36.6	36.6	36.6	36.8	-	36.8
		最大値	39.6	38.5	39.1	37.8	38.5	37.7	37.4	37.7	37.5	37.5	37.3	-	37.3	
FN に対する前治療薬	無	症例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		中央値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		最小値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		最大値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	有	症例数	8	7	8	8	8	8	8	7	7	4	4	1	8	
		平均値	38.28	37.94	37.63	37.09	37.38	37.19	37.05	37.17	37.34	37.08	37.18	39.40	37.49	
		標準偏差	0.79	0.44	0.66	0.50	0.57	0.35	0.28	0.39	0.71	0.55	0.70	-	1.01	
		中央値	38.05	37.70	37.55	37.05	37.40	37.10	37.00	37.20	37.20	37.05	37.05	39.40	37.15	
		最小値	37.5	37.5	36.9	36.3	36.7	36.8	36.7	36.6	36.6	36.6	36.6	39.4	36.5	
		最大値	39.6	38.5	39.1	37.8	38.5	37.7	37.5	37.7	38.7	37.6	38.1	39.4	39.4	

表 2.7.6.8.6.3-9 患者背景別最高体温の経時推移（小児）（続き）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	最高体温（°C）												
			投与開始前	投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目	投与7日目	投与8日目	投与9日目	投与10日目	投与11日目	投与終了/中止時
FN に対する前治療の種類	抗菌薬（経口）	症例数	2	1	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	2
		平均値	38.75	37.70	37.40	36.85	36.90	37.05	37.00	37.20	36.80	36.60	36.50	-	36.80
		標準偏差	0.92	-	0.14	0.07	0.14	0.35	0.14	-	-	-	-	-	0.42
		中央値	38.75	37.70	37.40	36.85	36.90	37.05	37.00	37.20	36.80	36.60	36.50	-	36.80
		最小値	38.1	37.7	37.3	36.8	36.8	36.8	36.9	37.2	36.8	36.6	36.5	-	36.5
		最大値	39.4	37.7	37.5	36.9	37.0	37.3	37.1	37.2	36.8	36.6	36.5	-	37.1
	抗菌薬（注射）	症例数	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	0	2
		平均値	39.50	38.10	38.30	37.20	37.20	36.95	36.80	36.90	36.85	36.60	36.50	-	36.70
		標準偏差	0.14	0.57	1.13	0.57	0.57	0.21	0.14	0.42	0.07	-	-	-	0.28
		中央値	39.50	38.10	38.30	37.20	37.20	36.95	36.80	36.90	36.85	36.60	36.50	-	36.70
		最小値	39.4	37.7	37.5	36.8	36.8	36.8	36.7	36.6	36.8	36.6	36.5	-	36.5
		最大値	39.6	38.5	39.1	37.6	37.6	37.1	36.9	37.2	36.9	36.6	36.5	-	36.9
	抗真菌薬	症例数	7	6	7	7	7	7	7	6	6	4	4	1	7
		平均値	38.09	37.85	37.41	37.01	37.34	37.20	37.10	37.27	37.42	37.08	37.18	39.40	37.57
		標準偏差	0.63	0.40	0.30	0.49	0.61	0.38	0.26	0.33	0.75	0.55	0.70	-	1.06
		中央値	38.00	37.65	37.50	36.90	37.40	37.10	37.10	37.30	37.35	37.05	37.05	39.40	37.20
		最小値	37.5	37.5	36.9	36.3	36.7	36.8	36.8	36.8	36.6	36.6	36.5	39.4	36.5
		最大値	39.4	38.5	37.7	37.8	38.5	37.7	37.5	37.7	38.7	37.6	38.1	39.4	39.4
	抗ウイルス薬	症例数	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
		平均値	39.40	37.70	37.50	36.80	36.80	36.80	36.90	37.20	36.80	36.60	36.50	-	36.50
		標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		中央値	39.40	37.70	37.50	36.80	36.80	36.80	36.90	37.20	36.80	36.60	36.50	-	36.50
		最小値	39.4	37.7	37.5	36.8	36.8	36.8	36.9	37.2	36.8	36.6	36.5	-	36.5
		最大値	39.4	37.7	37.5	36.8	36.8	36.8	36.9	37.2	36.8	36.6	36.5	-	36.5
	ST 合剤	症例数	6	5	6	6	6	6	6	5	5	3	3	1	6
		平均値	37.87	37.88	37.40	37.05	37.43	37.27	37.13	37.28	37.54	37.23	37.40	39.40	37.75
		標準偏差	0.26	0.44	0.32	0.53	0.62	0.37	0.27	0.37	0.77	0.55	0.66	-	1.04
中央値		37.95	37.60	37.45	37.05	37.40	37.20	37.10	37.40	37.50	37.50	37.30	39.40	37.25	
最小値		37.5	37.5	36.9	36.3	36.7	36.9	36.8	36.8	36.6	36.6	36.8	39.4	36.8	
最大値		38.1	38.5	37.7	37.8	38.5	37.7	37.5	37.7	38.7	37.6	38.1	39.4	39.4	

表 2.7.6.8.6.3-9 患者背景別最高体温の経時推移（小児）（続き）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	最高体温（°C）												
			投与開始前	投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目	投与7日目	投与8日目	投与9日目	投与10日目	投与11日目	投与終了/中止時
FN に対する前治療の種類	G-CSF 又は M-CSF	症例数	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	0	2
		平均値	38.75	38.35	38.40	37.70	38.05	37.40	36.90	37.15	37.20	37.50	37.30	-	37.10
		標準偏差	1.20	0.21	0.99	0.14	0.64	0.42	0.28	0.78	0.42	-	-	-	0.28
		中央値	38.75	38.35	38.40	37.70	38.05	37.40	36.90	37.15	37.20	37.50	37.30	-	37.10
		最小値	37.9	38.2	37.7	37.6	37.6	37.1	36.7	36.6	36.9	37.5	37.3	-	36.9
		最大値	39.6	38.5	39.1	37.8	38.5	37.7	37.1	37.7	37.5	37.5	37.3	-	37.3
	上記以外	症例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		平均値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		標準偏差	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		最小値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		最大値	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.6.8.6.3-10 患者背景別好中球数の経時推移（小児）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	好中球数 (/mm ³)			
			投与開始前	投与4日目	投与7日目	投与終了/中止時
全例		症例数	4	6	6	6
		平均値	22.4	70.5	1586.2	2015.8
		標準偏差	26.1	60.0	2474.6	2296.5
		中央値	20.0	44.9	155.0	1346.5
		最小値	0	14	40	40
		最大値	49	150	5989	5989
MASCC スコア によるリスク 分類	低リスク	症例数	0	0	0	0
		平均値	-	-	-	-
		標準偏差	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-
		最小値	-	-	-	-
		最大値	-	-	-	-
	高リスク	症例数	0	0	0	0
		平均値	-	-	-	-
		標準偏差	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-
		最小値	-	-	-	-
		最大値	-	-	-	-
PS (投与開始前)	1以下	症例数	4	6	6	6
		平均値	22.4	70.5	1586.2	2015.8
		標準偏差	26.1	60.0	2474.6	2296.5
		中央値	20.0	44.9	155.0	1346.5
		最小値	0	14	40	40
		最大値	49	150	5989	5989
	2以上	症例数	0	0	0	0
		平均値	-	-	-	-
		標準偏差	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-
		最小値	-	-	-	-
		最大値	-	-	-	-
診断名	悪性リンパ腫	症例数	0	0	0	0
		平均値	-	-	-	-
		標準偏差	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-
		最小値	-	-	-	-
		最大値	-	-	-	-
	白血病	症例数	3	3	3	3
		平均値	29.8	64.5	99.2	264.0
		標準偏差	26.3	74.3	94.4	234.5
		中央値	40.1	29.7	50.0	244.8
		最小値	0	14	40	40
		最大値	49	150	208	508
	その他	症例数	1	3	3	3
		平均値	0.0	76.5	3073.1	3767.6
		標準偏差	-	58.0	2944.0	1980.9
		中央値	0.0	60.0	3128.0	3128.0
		最小値	0	29	102	2186
		最大値	0	141	5989	5989

表 2.7.6.8.6.3-10 患者背景別好中球数の経時推移（小児）（続き）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	好中球数 (/mm ³)			
			投与開始前	投与 4 日目	投与 7 日目	投与終了 /中止時
FN に対する 前治療薬	無	症例数	0	0	0	0
		平均値	-	-	-	-
		標準偏差	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-
		最小値	-	-	-	-
		最大値	-	-	-	-
	有	症例数	4	6	6	6
		平均値	22.4	70.5	1586.2	2015.8
		標準偏差	26.1	60.0	2474.6	2296.5
		中央値	20.0	44.9	155.0	1346.5
		最小値	0	14	40	40
		最大値	49	150	5989	5989
FN に対する 前治療の種類	抗菌薬 (経口)	症例数	2	2	2	2
		平均値	20.0	21.9	44.8	273.6
		標準偏差	28.3	11.1	7.3	330.8
		中央値	20.0	21.9	44.8	273.6
		最小値	0	14	40	40
		最大値	40	30	50	508
	抗菌薬 (注射)	症例数	2	2	2	2
		平均値	0.0	37.0	1589.0	1817.8
		標準偏差	0.0	32.5	2176.5	1853.0
		中央値	0.0	37.0	1589.0	1817.8
		最小値	0	14	50	508
		最大値	0	60	3128	3128
	抗真菌薬	症例数	3	5	5	5
		平均値	29.8	72.6	1277.8	1793.3
		標準偏差	26.3	66.8	2634.6	2494.3
		中央値	40.1	29.7	102.0	507.5
		最小値	0	14	40	40
		最大値	49	150	5989	5989
	抗ウイルス薬	症例数	1	1	1	1
		平均値	0.0	14.0	50.0	507.5
		標準偏差	-	-	-	-
		中央値	0.0	14.0	50.0	507.5
		最小値	0	14	50	508
		最大値	0	14	50	508
	ST 合剤	症例数	2	4	4	4
		平均値	44.8	87.3	1584.7	2114.8
		標準偏差	6.7	67.2	2937.1	2758.0
		中央値	44.8	85.4	155.0	1215.2
		最小値	40	29	40	40
		最大値	49	150	5989	5989
G-CSF 又は M-CSF	症例数	1	2	2	2	
	平均値	0.0	44.3	1615.0	2656.8	
	標準偏差	-	22.2	2139.7	666.4	
	中央値	0.0	44.3	1615.0	2656.8	
	最小値	0	29	102	2186	
	最大値	0	60	3128	3128	

表 2.7.6.8.6.3-10 患者背景別好中球数の経時推移（小児）（続き）

層別因子	カテゴリー	要約統計量	好中球数 (/mm ³)			
			投与開始前	投与 4 日目	投与 7 日目	投与終了/中止時
FN に対する 前治療の種類	上記以外	症例数	0	0	0	0
		平均値	-	-	-	-
		標準偏差	-	-	-	-
		中央値	-	-	-	-
		最小値	-	-	-	-
		最大値	-	-	-	-

2.7.6.8.6.3.1 薬剤の用量，薬物濃度及びそれらと反応との関係

治験薬投与後の小児患者における TAZ 及び PIPC の血漿中濃度を用いて，コンパートメントモデル解析により各患者の PK パラメータを算出した。

2.7.6.8.6.3.2 血漿中薬物濃度

小児 FN 患者に治験薬を 1 回 90 mg/kg で 1 日 4 回，約 1 時間かけて点滴静注し，その投与期間中（投与 2 日目，3 日目，5 日目，6 日目又は 7 日目）の同一投与に対する各患者の点滴投与終了時及び投与後 1～3 時間の任意の 1 時点の血漿を採取し，TAZ 及び PIPC の血漿中濃度を測定した結果を表 2.7.6.8.6.3.2-1 に示した。

本試験で得られた TAZ 及び PIPC の血漿中濃度を，小児細菌一般感染症患者における血漿中濃度（第 2.7.2.2.1 項）及び成人 FN 患者（外国人）の血漿中濃度推移と重ね書きした結果を図 2.7.6.8.6.3.2-1 に示した。

なお，TAZ 及び PIPC の血漿中濃度を測定した 10 例のうち 1 例（症例番号 19-03）は治験薬を過量投与した患者であったため，PK の評価から除外した。

本試験での TAZ 及び PIPC の血漿中濃度と，小児細菌一般感染症患者の濃度及び成人 FN 患者（外国人）の濃度推移との間に顕著な違いは認められなかった。

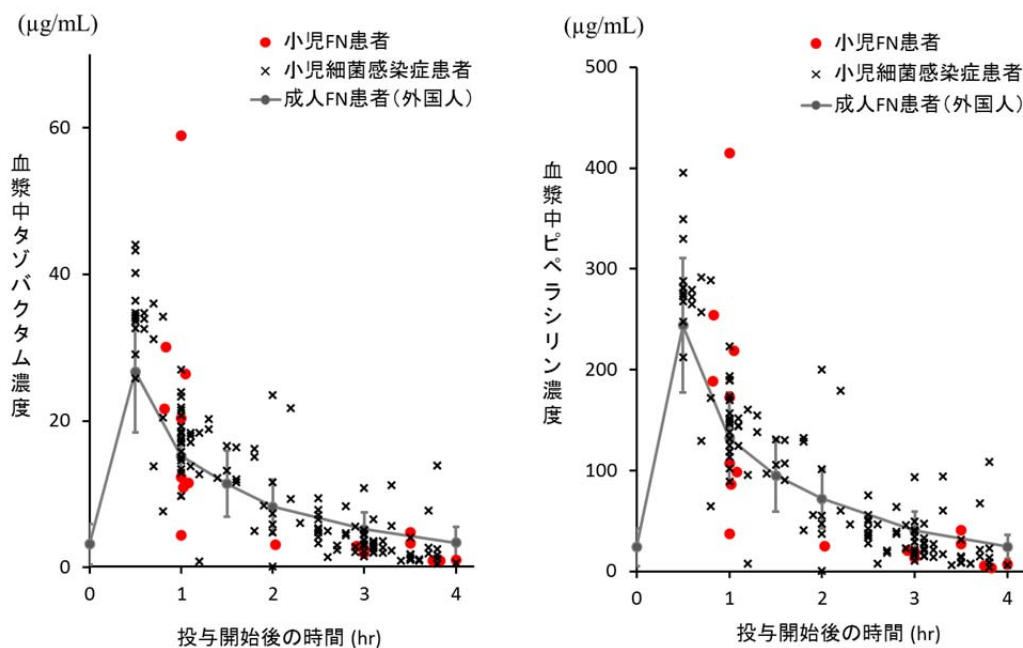
表 2.7.6.8.6.3.2-1 小児発熱性好中球減少症患者に YP-18 を点滴静注した際のタゾバクタム及びピペラシリンの血漿中濃度

症例番号	年齢 (歳)	投与日	投与開始後 時間 (hr)	血漿中濃度 (µg/mL)	
				TAZ	PIPC
19-03*1	10 ヶ月	Day 6	1.00	90.09	822.7
			3.00	28.66	240.1
18-01	1	Day 2	1.00	4.344	37.14
			4.00	0.9841	7.270
19-08	2	Day 6	1.08	11.54	98.77
			3.00	1.943	13.66
29-04	2	Day 2	0.83	30.04	254.3
			2.92	2.880	20.51
04-03	3	Day 3	1.00	12.31	107.0
			3.50	3.288	26.78
19-04	6	Day 7	1.02	10.97	86.17
			3.00	2.512	19.16
09-02	7	Day 2	0.82	21.61	188.2
			2.03	3.093	25.20
19-01	8	Day 6	1.00	58.93	414.9
			3.83	0.8856	3.489
29-01	8	Day 2	1.00	20.38	172.7
			3.75	0.9291	5.174
19-07	13	Day 5	1.05	26.37	218.7
			3.50	4.810	40.84

投与量：YP-18 90 mg/kg (PIPC 80 mg/kg, TAZ 10 mg/kg) × 4 回/日

*1：過量投与 YP-18 465 mg/kg (PIPC 413 mg/kg, TAZ 52 mg/kg) × 4 回/日

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-40



小児 FN 患者：YP-18 90 mg/kg 1 時間点滴静注を 1 日 4 回反復投与 (N=9)
 小児細菌感染症患者：YP-18 112.5 mg/kg を 30～60 分点滴静注を 1 日 2 回又は 3 回反復投与 (N=65)
 成人 FN 患者 (外国人)：YP-18 3.375 g 30 分点滴静注を 4 時間ごとに 1 日 4 回反復投与 (N=6, 平均値±標準偏差)

第 5.3.3.2 項 試験報告書 No.12DA38 図 1

図 2.7.6.8.6.3.2-1 発熱性好中球減少症 (FN) と細菌感染症の小児患者における血漿中濃度プロット及び成人 FN 患者の血漿中濃度推移

2.7.6.8.6.3.2.1 薬物動態パラメータ

小児 FN 患者における TAZ 及び PIPC の PK パラメータを、コンパートメントモデル解析により算出した結果をそれぞれ表 2.7.6.8.6.3.2.1-1 及び表 2.7.6.8.6.3.2.1-2 に示した。また、小児 FN 患者の PK パラメータを既に得られている小児細菌一般感染症患者の値 (第 2.7.2.2.1 項) と比較した結果を表 2.7.6.8.6.3.2.1-3 に示した。なお、小児患者ごとの PK パラメータを用いて TAZ 及び PIPC の推定血漿中濃度を算出し、推定血漿中濃度推移と実測値をプロットしたものを図 2.7.6.8.6.3.2.1-1～図 2.7.6.8.6.3.2.1-10 に示した。

TAZ の PK パラメータ (平均値±標準偏差, 以下同様) は、 C_{max} が $21.83 \pm 16.15 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{0-\text{inf}}$ が $34.26 \pm 20.17 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, $t_{1/2}$ が $0.84 \pm 0.35 \text{ hr}$ であった。 CL_T は $0.39 \pm 0.23 \text{ L/hr/kg}$, V_d は $0.53 \pm 0.52 \text{ L/kg}$ であった。 PIPC の PK パラメータは、 C_{max} が $175.3 \pm 113.6 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{0-\text{inf}}$ が $265.3 \pm 136.4 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, $t_{1/2}$ が $0.79 \pm 0.34 \text{ hr}$ であった。 CL_T は $0.39 \pm 0.23 \text{ L/hr/kg}$, V_d は $0.49 \pm 0.48 \text{ L/kg}$ であった。

$t_{1/2}$, CL_T 及び V_d を小児細菌一般感染症患者での値と比較した結果、顕著な違いが認められなかったことから、小児 FN 患者に 1 回 90 mg/kg の YP-18 を 1 日 4 回点滴静注した場合、小児細菌一般感染症患者と比較して、本剤の PK が小児 FN 患者で特異的に変動する可能性は低いと考えられた。

表 2.7.6.8.6.3.2.1-1 小児発熱性好中球減少症患者に YP-18 を点滴静注した際のタゾバクタムの薬物動態パラメータ

症例番号	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _T (L/hr/kg)	Vd (L/kg)
19-03 ^{*1}	90.09	208.0	1.22	0.25	0.44
18-01	4.344	11.24	1.41	0.89	1.82
19-08	11.54	19.61	0.75	0.51	0.55
29-04	30.04	41.67	0.62	0.24	0.21
04-03	12.31	30.30	1.31	0.33	0.62
19-04	10.97	21.28	0.94	0.47	0.64
09-02	21.61	24.39	0.43	0.41	0.25
19-01	58.93	76.92	0.47	0.13	0.09
29-01	20.38	30.30	0.62	0.33	0.29
19-07	26.37	52.63	1.00	0.19	0.28
平均値	21.83	34.26	0.84	0.39	0.53
標準偏差	16.15	20.17	0.35	0.23	0.52

投与量：YP-18 90 mg/kg (PIPC 80 mg/kg, TAZ 10 mg/kg) × 4 回/日

*1：過量投与 YP-18 465 mg/kg (PIPC 413 mg/kg, TAZ 52 mg/kg) × 4 回/日のため統計学的計算から除外
第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-41

表 2.7.6.8.6.3.2.1-2 小児発熱性好中球減少症患者に YP-18 を点滴静注した際のピペラシリンの薬物動態パラメータ

症例番号	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-inf} (µg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _T (L/hr/kg)	Vd (L/kg)
19-03 ^{*1}	822.7	1796	1.12	0.23	0.37
18-01	37.14	88.89	1.28	0.90	1.67
19-08	98.77	160.0	0.67	0.50	0.49
29-04	254.3	333.3	0.58	0.24	0.20
04-03	107.0	250.0	1.26	0.32	0.58
19-04	86.17	163.3	0.91	0.49	0.64
09-02	188.2	205.1	0.42	0.39	0.23
19-01	414.9	500.0	0.41	0.16	0.09
29-01	172.7	242.4	0.54	0.33	0.26
19-07	218.7	444.4	1.02	0.18	0.26
平均値	175.3	265.3	0.79	0.39	0.49
標準偏差	113.6	136.4	0.34	0.23	0.48

投与量：YP-18 90 mg/kg (PIPC 80 mg/kg, TAZ 10 mg/kg) × 4 回/日

*1：過量投与 YP-18 465 mg/kg (PIPC 413 mg/kg, TAZ 52 mg/kg) × 4 回/日のため統計学的計算から除外
第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-42

表 2.7.6.8.6.3.2.1-3 発熱性好中球減少症及び細菌感染症の小児患者における薬物動態パラメータ

患者	YP-18 投与量 (mg/kg)	年齢	薬物	例数	PK パラメータ (平均値 ± 標準偏差)		
					t _{1/2} (hr)	CL _T (L/hr/kg)	Vd (L/kg)
発熱性好中球減少症 小児患者	90* ¹	1~13 歳	TAZ	9	0.8 ± 0.4	0.39 ± 0.23	0.53 ± 0.52
			PIPC	9	0.8 ± 0.3	0.39 ± 0.23	0.49 ± 0.48
細菌感染症 小児患者* ²	112.5* ³	2 歳未満	TAZ	26	1.1 ± 0.3	0.26 ± 0.05	0.39 ± 0.01
			PIPC	26	1.1 ± 0.3	0.25 ± 0.05	0.38 ± 0.01
		2~5 歳	TAZ	31	0.9 ± 0.1	0.31 ± 0.04	0.38 ± 0.00
			PIPC	31	0.8 ± 0.1	0.31 ± 0.04	0.36 ± 0.00
		6~11 歳	TAZ	6* ⁴	1.0 ± 0.3	0.29 ± 0.07	0.36 ± 0.00
			PIPC	6* ⁴	1.0 ± 0.3	0.28 ± 0.07	0.35 ± 0.00
		12 歳以上	TAZ	2* ⁵	1.0, 1.0	0.26, 0.26	0.36, 0.36
			PIPC	2* ⁵	0.9, 1.0	0.26, 0.24	0.35, 0.35

*1 : 1 時間点滴静注, 1 日 4 回反復投与

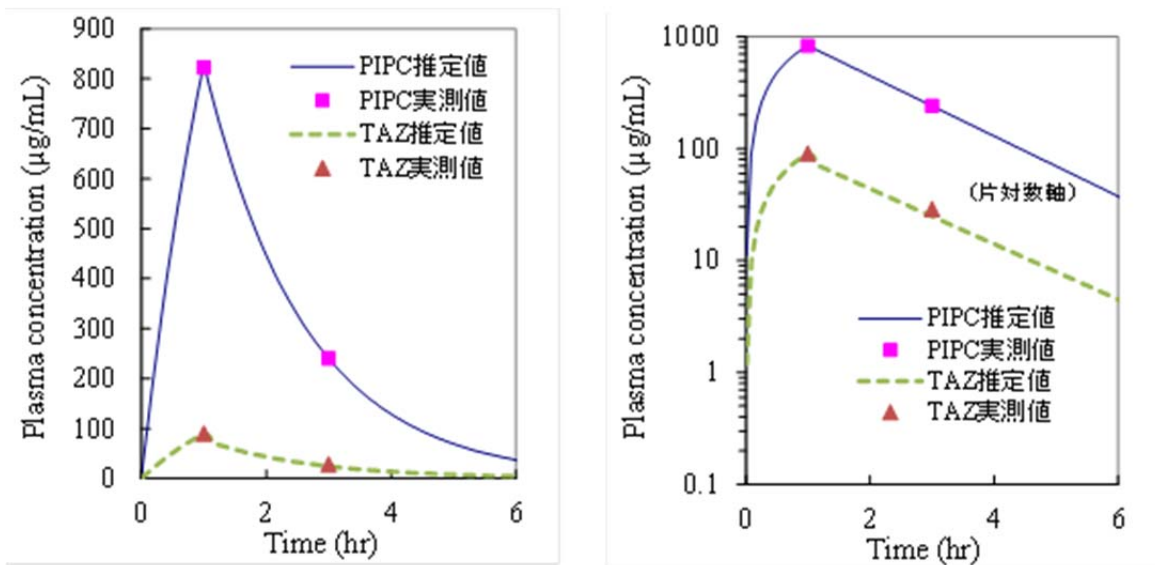
*2 : ゾシン静注用初回申請時 表 2.7.6.17-21 改変

*3 : 30~60 分点滴静注, 1 日 2 回又は 1 日 3 回反復投与

*4 : 1 例は 4.5 g を投与

*5 : 2 例とも 4.5 g を投与

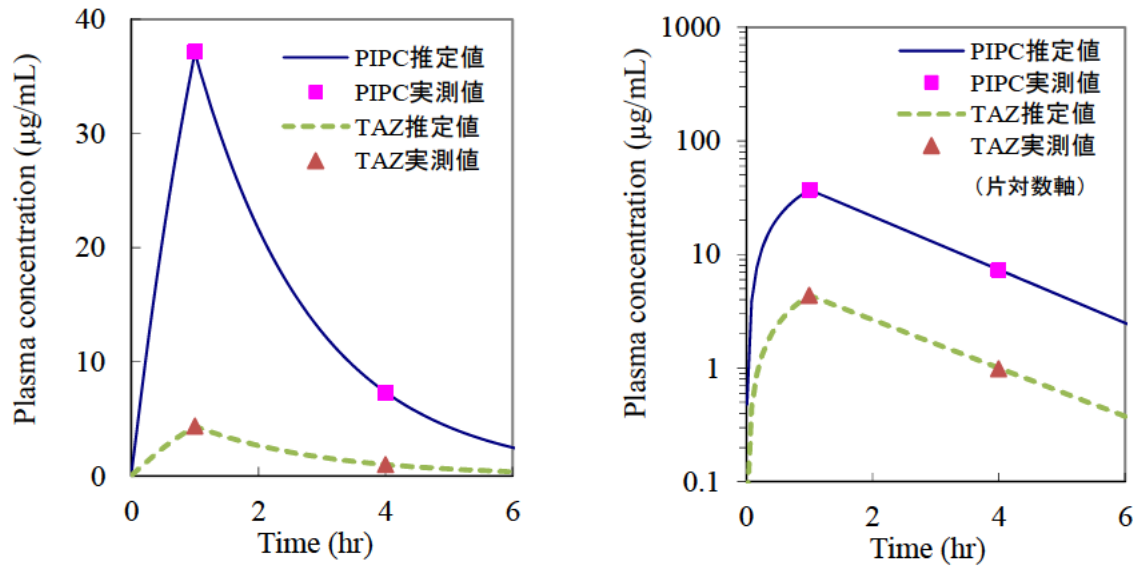
第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 11-43



投与量 : YP-18 465 mg/kg (過量投与 : PIPC 413 mg/kg, TAZ 52 mg/kg) × 4 回/日

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 図 11-5

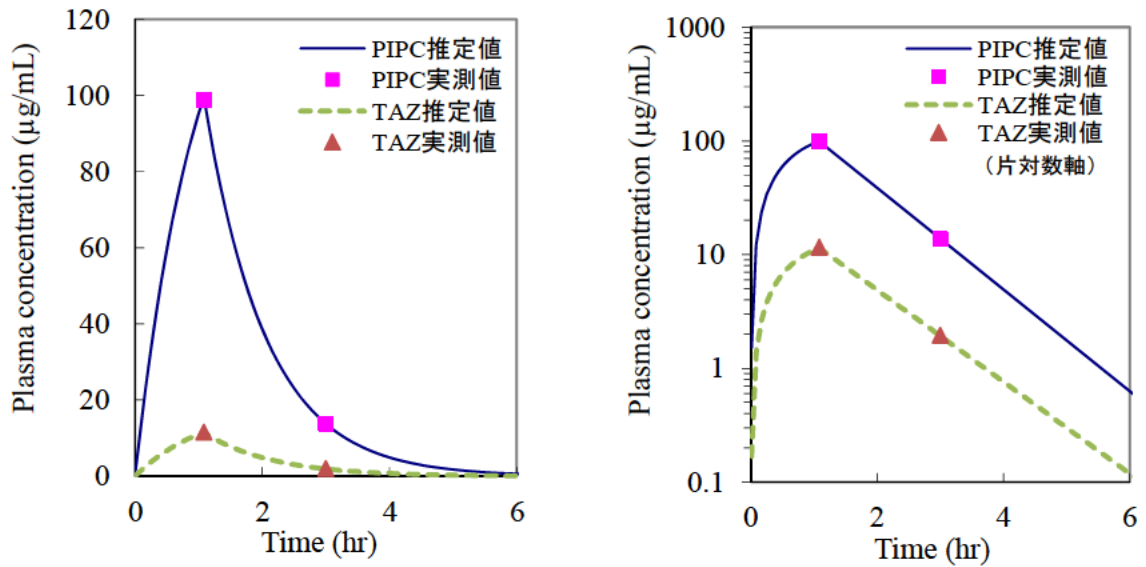
図 2.7.6.8.6.3.2.1-1 症例番号 19-03 の血漿中濃度推移



投与量 : YP-18 90 mg/kg (PIPC 80 mg/kg, TAZ 10 mg/kg) × 4 回/日

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 図 11-6

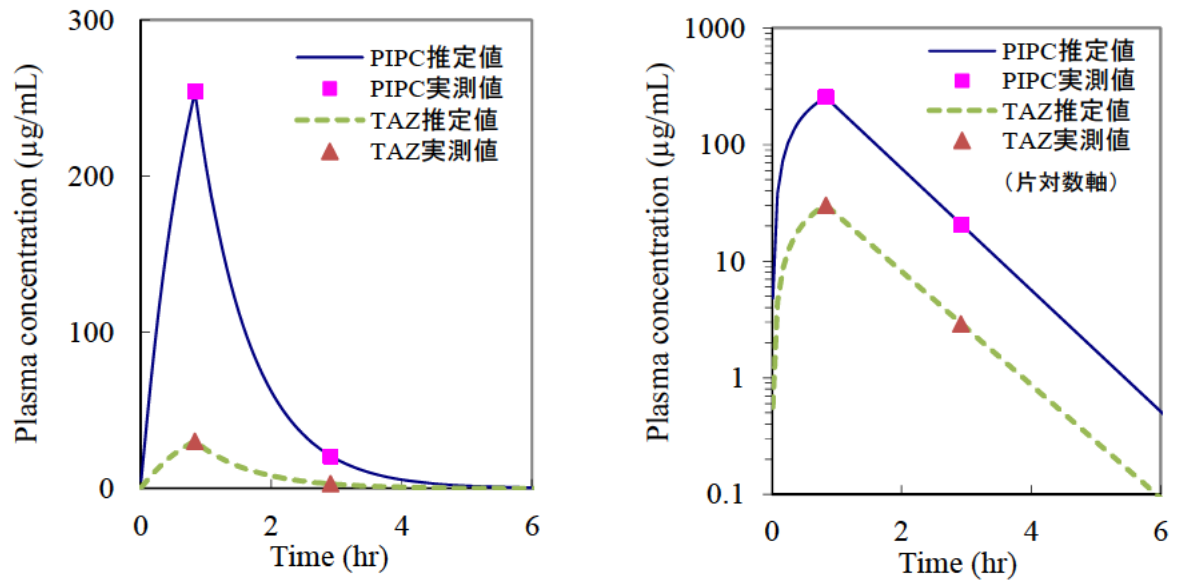
図 2.7.6.8.6.3.2.1-2 症例番号 18-01 の血漿中濃度推移



投与量 : YP-18 90 mg/kg (PIPC 80 mg/kg, TAZ 10 mg/kg) × 4 回/日

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 図 11-7

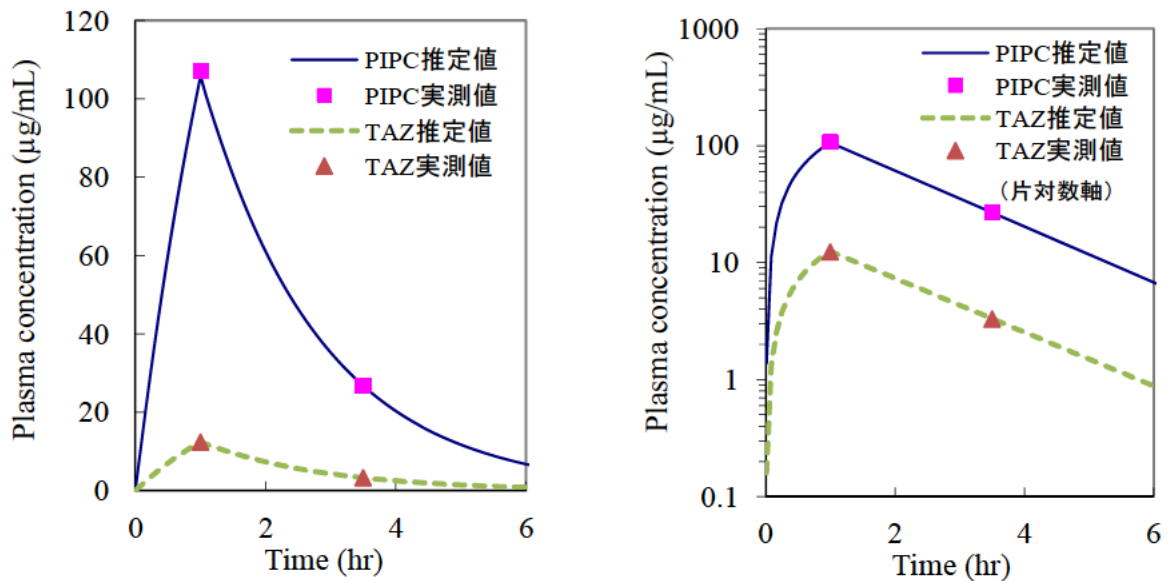
図 2.7.6.8.6.3.2.1-3 症例番号 19-08 の血漿中濃度推移



投与量 : YP-18 90 mg/kg (PIPC 80 mg/kg, TAZ 10 mg/kg) × 4 回/日

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 図 11-8

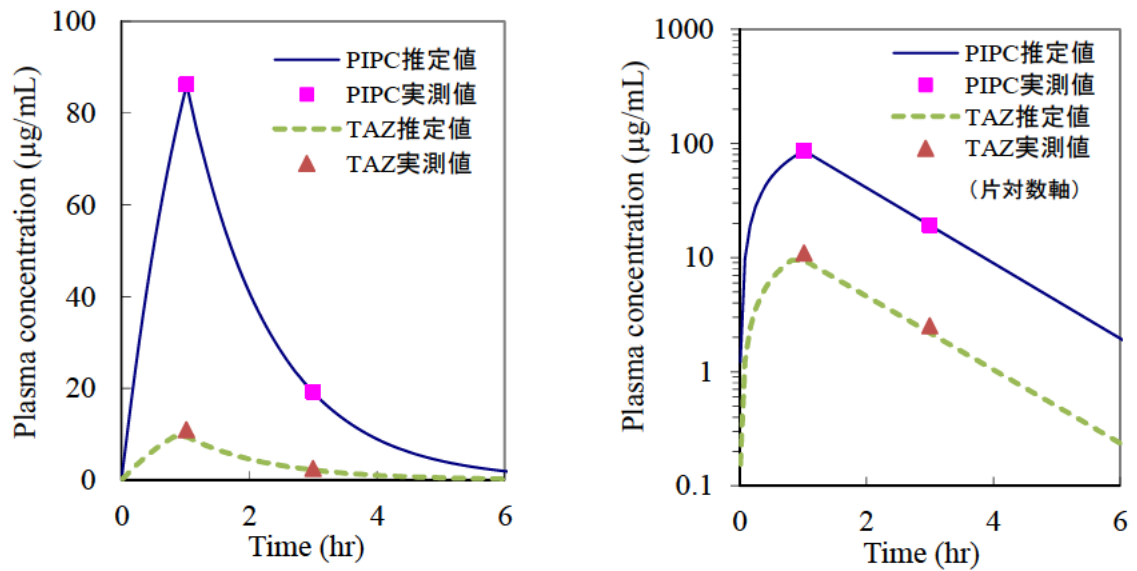
図 2.7.6.8.6.3.2.1-4 症例番号 29-04 の血漿中濃度推移



投与量 : YP-18 90 mg/kg (PIPC 80 mg/kg, TAZ 10 mg/kg) × 4 回/日

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 図 11-9

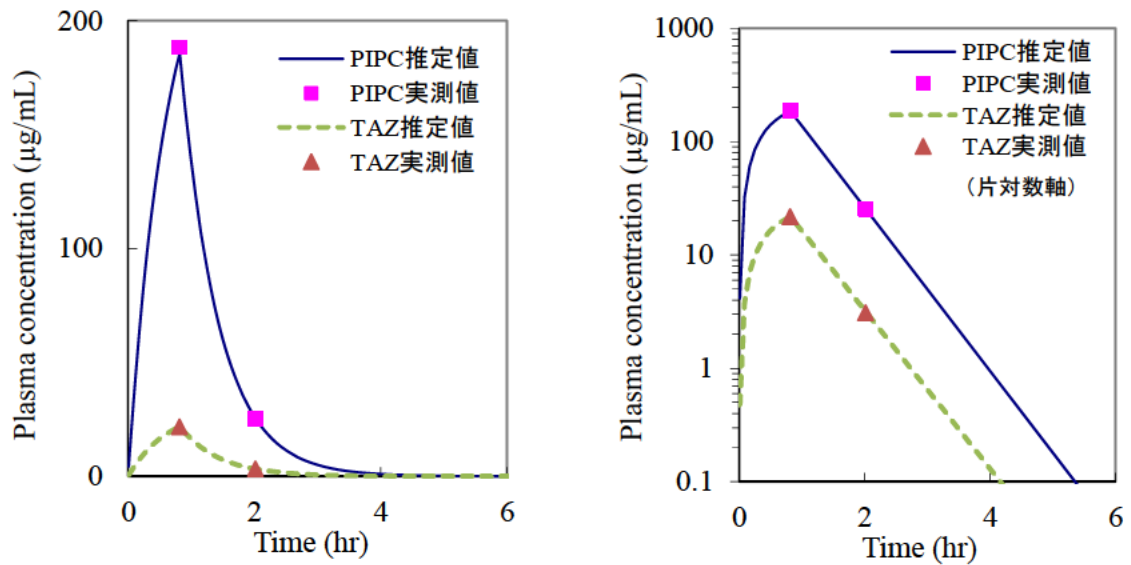
図 2.7.6.8.6.3.2.1-5 症例番号 04-03 の血漿中濃度推移



投与量 : YP-18 90 mg/kg (PIPC 80 mg/kg, TAZ 10 mg/kg) × 4 回 / 日

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 図 11-10

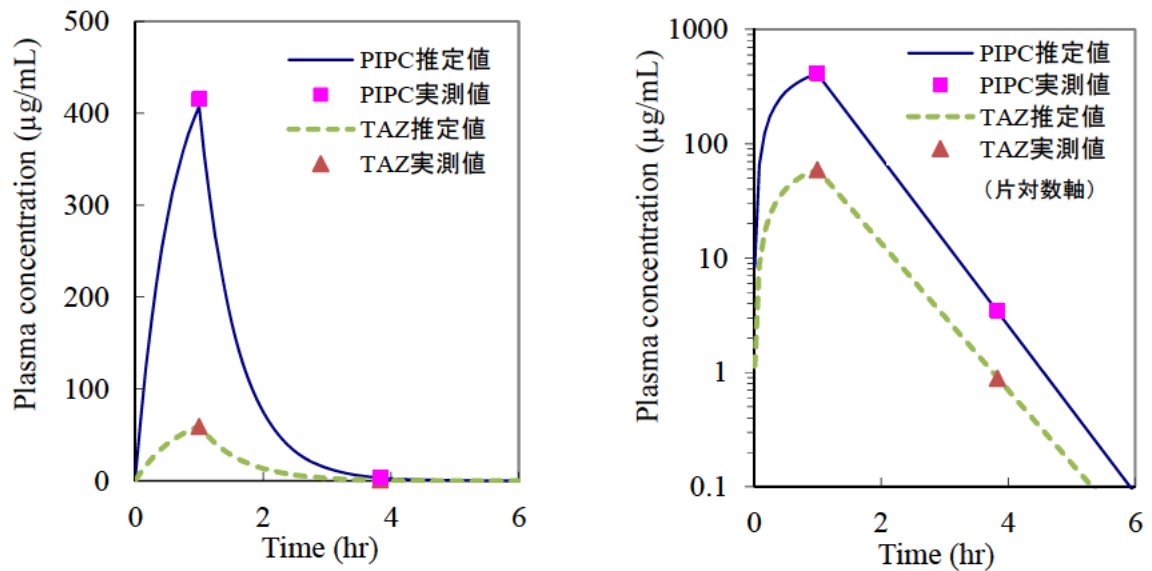
図 2.7.6.8.6.3.2.1-6 症例番号 19-04 の血漿中濃度推移



投与量 : YP-18 90 mg/kg (PIPC 80 mg/kg, TAZ 10 mg/kg) × 4 回 / 日

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 図 11-11

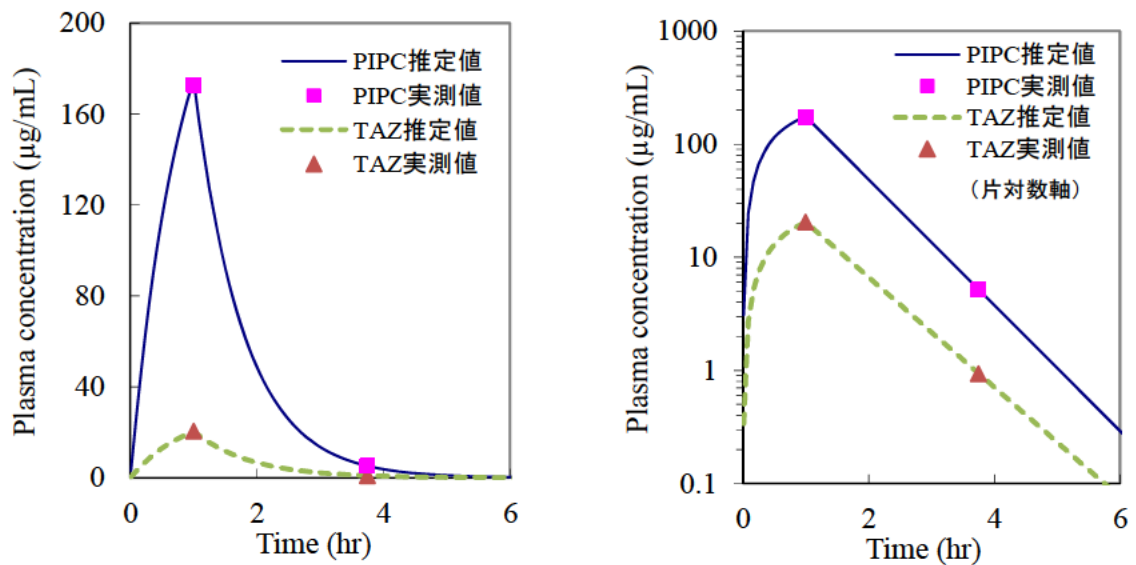
図 2.7.6.8.6.3.2.1-7 症例番号 09-02 の血漿中濃度推移



投与量 : YP-18 90 mg/kg (PIPC 80 mg/kg, TAZ 10 mg/kg) ×4 回/日

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 図 11-12

図 2.7.6.8.6.3.2.1-8 症例番号 19-01 の血漿中濃度推移



投与量 : YP-18 90 mg/kg (PIPC 80 mg/kg, TAZ 10 mg/kg) ×4 回/日

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 図 11-13

図 2.7.6.8.6.3.2.1-9 症例番号 29-01 の血漿中濃度推移

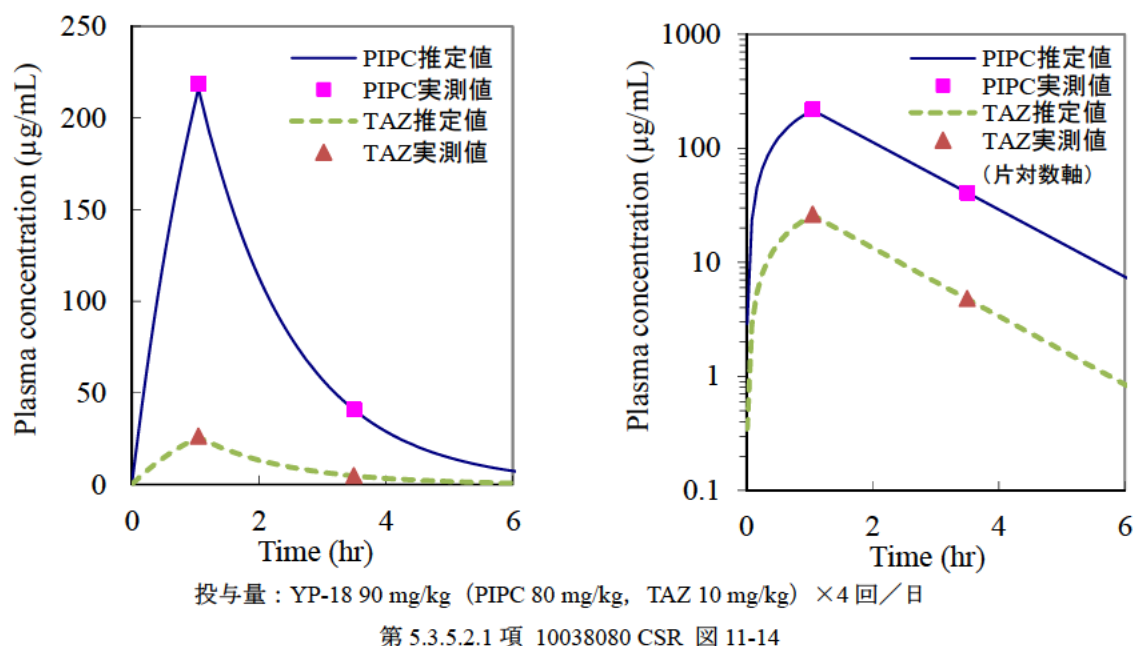


図 2.7.6.8.6.3.2.1-10 症例番号 19-07 の血漿中濃度推移

2.7.6.8.6.4 有効性の結論

2.7.6.8.6.4.1 成人患者

登録された患者 118 例全例に治験薬が投与された。このうち FAS は 109 例、PPS は 94 例であった。

主要評価項目である投与 4 日目における解熱効果の有効率 [95%信頼区間, 以下同様] は、50.0% (47/94 例) [39.5%, 60.5%] であった。

投与 7 日目及び投与終了/中止時における解熱効果の有効率は、それぞれ 54.8% (51/93 例) [44.2%, 65.2%] 及び 61.7% (58/94 例) [51.1%, 71.5%] であった。

評価時点における好中球数別の解熱効果の有効率は、投与 4 日目での好中球数 100 / μ L 未満で 37.5% (18/48 例), 100 / μ L 以上 500 / μ L 未満で 62.5% (10/16 例), 500 / μ L 以上 1000 / μ L 未満で 1/2 例, 1000 / μ L 以上及び白血球分画不明で 76.2% (16/21 例) と 28.6% (2/7 例) であった。投与 7 日目では、好中球数 100 / μ L 未満で 50.0% (10/20 例), 100 / μ L 以上 500 / μ L 未満で 81.3% (13/16 例), 500 / μ L 以上 1000 / μ L 未満で 3/5 例, 1000 / μ L 以上及び白血球分画不明で 76.9% (20/26 例) と 19.2% (5/26 例) であった。投与終了/中止時では、好中球数 100 / μ L 未満で 34.4% (11/32 例), 100 / μ L 以上 500 / μ L 未満で 78.9% (15/19 例), 500 / μ L 以上 1000 / μ L 未満で 3/4 例, 1000 / μ L 以上及び白血球分画不明で 85.3% (29/34 例) と 0/5 例であった。

臨床効果の著効率及び有効率は、投与 7 日目ではそれぞれ 42.6% (23/54 例) 及び 79.6% (43/54 例) [66.5%, 89.4%], 投与終了/中止時ではそれぞれ 29.0% (27/93 例) 及び 59.1% (55/93 例) [48.5%, 69.2%] であった。

解熱効果発現までの日数 (平均値 \pm 標準偏差) は 3.7 \pm 2.1 日であった。

PPS (細菌学的効果評価対象例) は 13 例であり、投与開始前に検出された原因菌は 15 株であった。その内訳は *S. mitis* が 4 株, *S. aureus*, *B. cereus* 及び *E. coli* が各 2 株並びに *S. epidermidis*, *Corynebacterium* sp., *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* 及び *E. cloacae* が各 1 株であった。このうち β -lactamase 産生菌は、*S. aureus* が 2 株並びに *E. coli*, *K. pneumoniae* 及び *E. cloacae* が各 1 株であった。

グラム陽性好気性菌に対する YP-18 の MIC₉₀ の範囲は \leq 0.06~2 μ g/mL であり、グラム陰性好気性菌に対する YP-18 の MIC₉₀ はいずれも 2 μ g/mL であった。

検出された原因菌はいずれも投与4日目までに消失したことより、すべての評価時点において、患者ごとの細菌学的効果（有効率）及び原因菌ごとの細菌学的効果（菌消失率）はいずれも100%であった。

PSはいずれの評価時点でも0又は1の患者が多かった。PSが投与開始前のスコアから1段階以上改善した患者の割合は、投与4日目では11/78例、投与7日目では6/35例、投与終了/中止時では16/93例であった。PSが投与開始前のスコアから1段階以上悪化した患者の割合は、投与4日目では10/78例、投与7日目では1/35例、投与終了/中止時では15/93例であった。

投与開始から30日目の生存率は、97.9% [91.76%, 99.46%] であった。

2.7.6.8.6.4.2 小児患者

登録された患者12例全例に治験薬が投与された。このうちFASは10例、PPSは8例であった。

主要評価項目である投与4日目の解熱効果、副次評価項目である投与7日目及び投与終了/中止時の解熱効果の有効率 [95%信頼区間] は、いずれの評価時点も62.5% (5/8例) [24.5%, 91.5%] であった。

評価時点における好中球数別に集計した解熱効果が「有効」であった患者の割合は、投与4日目では、好中球数100/μL未満で50.0% (3/6例)、100/μL以上500/μL未満で2/2例、投与7日目では100/μL未満で3/4例、100/μL以上500/μL未満で0/2例、1000/μL以上で2/2例、投与終了/中止時では好中球数100/μL未満で2/3例、100/μL以上500/μL未満で0/1例、500/μL以上1000/μL未満で1/1例、1000/μL以上で2/3例であった。

解熱効果発現までの日数（平均値±標準偏差）は3.9±2.9日であった。

臨床効果の著効率及び有効率は、投与7日目ではそれぞれ42.9% (3/7例) 及び57.1% (4/7例)、投与終了/中止時ではそれぞれ62.5% (5/8例) 及び75.0% (6/8例) であった。

小児ではいずれの患者からも原因菌が検出されなかったため、細菌学的効果は評価できなかった。

PSはいずれの評価時点でも0又は1であった。投与開始前のPSが0であった6例のPSは変化しなかった。投与開始前にPSが1であった2例のPSは、1例では投与4日目から0へ改善したが、別の1例では投与開始後に変化しなかった。

投与開始から30日目の生存率 [95%信頼区間] は、100% [100%, 100%] であった。

PKを評価した患者は9例であった。

本試験でのTAZ及びPIPCの血漿中濃度と、小児細菌一般感染症患者の濃度及び成人FN患者（外国人）の濃度推移との間に顕著な違いは認められなかった。

TAZのPKパラメータ（平均値±標準偏差、以下同様）は、 C_{max} が21.83±16.15 μg/mL、 AUC_{0-inf} が34.26±20.17 μg·hr/mL、 $t_{1/2}$ が0.84±0.35 hrであった。 CL_T は0.39±0.23 L/hr/kg、 V_d は0.53±0.52 L/kgであった。PIPCのPKパラメータは、 C_{max} が175.3±113.6 μg/mL、 AUC_{0-inf} が265.3±136.4 μg·hr/mL、 $t_{1/2}$ が0.79±0.34 hrであった。 CL_T は0.39±0.23 L/hr/kg、 V_d は0.49±0.48 L/kgであった。

$t_{1/2}$ 、 CL_T 及び V_d を小児細菌一般感染症患者での値と比較した結果、顕著な違いが認められなかったことから小児FN患者に1回90 mg/kgのYP-18を1日4回点滴静注した場合、小児細菌一般感染症患者と比較して、本剤のPKが小児FN患者で大きく異なる可能性は低いと考えられた。

2.7.6.8.7 安全性の評価（成人患者）

安全性の評価は、治験薬投与例118例から安全性評価が妥当でないと判断された1例（有害事象発現なし）を除いた安全性評価採用例117例を対象として解析した。

2.7.6.8.7.1 有害事象

有害事象の集積は、症例報告書に記載された症状例を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) ver. 16.1 を用いて読み替え、MedDRA の SOC 及び基本語 (PT) にて表示した。また、同一患者で同一の有害事象が複数回発現した場合、発現割合は発現例数を 1 例として集計し、発現件数も示した。

2.7.6.8.7.1.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.8.7.1.1-1 に示した。

安全性評価採用例 117 例において、有害事象は 88 例に 212 件発現し、その発現割合 [95%信頼区間、以下同様] は 75.2% [66.4%, 82.7%] であった。有害事象のうち臨床検査値異常変動 (SOC が「臨床検査」の有害事象) は 27 例に 36 件発現し、その発現割合は 23.1% [15.8%, 31.8%] であった。

治験薬との因果関係を「合理的な可能性がある」と判定された有害事象 (副作用) は 51 例に 70 件発現し、その発現割合は 43.6% [34.4%, 53.1%] であった。副作用のうち臨床検査値異常変動 (SOC が「臨床検査」の副作用) は 16 例に 22 件発現し、その発現割合は 13.7% [8.0%, 21.3%] であった。

重篤な有害事象は 4 例に 5 件 (敗血症性ショック 1 例 1 件, 間質性肺疾患 2 例 2 件, 低カリウム血症 1 例 1 件, 急性腸炎 1 例 1 件) 発現し、治験薬の中止を要した有害事象は 7 例に 7 件発現した。重篤な副作用は 2 例に 3 件 (間質性肺疾患 2 例 2 件, 低カリウム血症 1 例 1 件) 発現し、治験薬の中止を要した副作用は 5 例に 5 件発現した。

表 2.7.6.8.7.1.1-1 有害事象の簡潔な要約 (成人) : 治験薬投与例 (安全性評価採用例)

事象	因果関係	対象例数	発現例数*1	発現 PT 別件数*2	発現件数*3	発現割合(%)*4	発現割合の 95%信頼区間*5
有害事象	全体	117	88	211	212	75.2	[66.4,82.7]
	合理的な可能性がある		51	70	70	43.6	[34.4,53.1]
臨床検査値異常変動	全体	117	27	36	36	23.1	[15.8,31.8]
	合理的な可能性がある		16	22	22	13.7	[8.0,21.3]
重篤な有害事象	全体	117	4	5	5	3.4	[0.9,8.5]
	合理的な可能性がある		2	3	3	1.7	[0.2,6.0]
有害事象による中止	全体	117	7	7	7	6.0	[2.4,11.9]
	合理的な可能性がある		5	5	5	4.3	[1.4,9.7]

*1 : 1 患者に複数の事象が発現している場合、1 例として集計した。

*2 : 1 患者に PT が異なる事象が m 種類発現した場合、m 件として集計した。

*3 : 1 患者に事象が n 回発現した場合、n 件として集計した。

*4 : 発現割合(%) = 発現例数 / 解析対象例数 × 100%

*5 : 発現割合の信頼区間は F 分布に基づく正確な方法により算出した。

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-1

2.7.6.8.7.1.2 有害事象の表示

安全性評価採用例で発現したすべての有害事象を表 2.7.6.8.7.1.2-1 に示した。また、すべての副作用を表 2.7.6.8.7.1.2-2 に示した。

本剤の安全性について、因果関係を問わない有害事象は 75.2% (88/117 例) に認められ、主な事象は、下痢 (21/117 例, 17.9%), 肝機能異常 (12/117 例, 10.3%), 低カリウム血症 (11/117 例, 9.4%), γ -GTP 増加 (9/117 例, 7.7%), 口内炎 (8/117 例, 6.8%), 発疹 (7/117 例, 6.0%) 及び倦怠感 (6/117 例, 5.1%) 等であった。

また、主な副作用は、下痢 (13/117 例, 11.1%), 肝機能異常 (10/117 例, 8.5%), γ -GTP 増加 (8/117 例, 6.8%), 低カリウム血症 (7/117 例, 6.0%), 発疹及び血中クレアチニン増加 (各 4/117 例, 3.4%), 腎機能障害及び ALT 増加 (各 3/117 例, 2.6%) 等であった。

表 2.7.6.8.7.1.2-1 すべての有害事象（成人）：治験薬投与例（安全性評価採用例）

有害事象名(SOC・PT)	N=117			
	発現 件数	発現 例数	発現 割合(%)	発現割合の 95%信頼区間
何らかの有害事象発現	212	88	75.2	[66.4,82.7]
感染症および寄生虫症	8	8	6.8	[3.0,13.0]
鼻咽頭炎	1	1	0.9	[0,4.7]
腹膜炎	1	1	0.9	[0,4.7]
咽頭炎	1	1	0.9	[0,4.7]
肺炎	1	1	0.9	[0,4.7]
敗血症性ショック	1	1	0.9	[0,4.7]
医療機器関連感染	3	3	2.6	[0.5,7.3]
血液およびリンパ系障害	4	3	2.6	[0.5,7.3]
貧血	3	2	1.7	[0.2,6.0]
発熱性好中球減少症	1	1	0.9	[0,4.7]
代謝および栄養障害	20	19	16.2	[10.1,24.2]
脱水	1	1	0.9	[0,4.7]
糖尿病	1	1	0.9	[0,4.7]
電解質失調	2	2	1.7	[0.2,6.0]
痛風	1	1	0.9	[0,4.7]
高血糖	1	1	0.9	[0,4.7]
低アルブミン血症	2	2	1.7	[0.2,6.0]
低カリウム血症	11	11	9.4	[4.8,16.2]
食欲減退	1	1	0.9	[0,4.7]
精神障害	2	2	1.7	[0.2,6.0]
不眠症	2	2	1.7	[0.2,6.0]
神経系障害	2	2	1.7	[0.2,6.0]
味覚異常	1	1	0.9	[0,4.7]
頭痛	1	1	0.9	[0,4.7]
眼障害	2	2	1.7	[0.2,6.0]
結膜炎	1	1	0.9	[0,4.7]
網膜出血	1	1	0.9	[0,4.7]
耳および迷路障害	1	1	0.9	[0,4.7]
耳鳴	1	1	0.9	[0,4.7]
血管障害	4	4	3.4	[0.9,8.5]
高血圧	3	3	2.6	[0.5,7.3]
血管痛	1	1	0.9	[0,4.7]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	9	7.7	[3.6,14.1]
鼻出血	1	1	0.9	[0,4.7]
低酸素症	1	1	0.9	[0,4.7]
間質性肺疾患	2	2	1.7	[0.2,6.0]
胸水	1	1	0.9	[0,4.7]
胸膜炎	1	1	0.9	[0,4.7]
口腔咽頭不快感	1	1	0.9	[0,4.7]
口腔咽頭痛	2	2	1.7	[0.2,6.0]

表 2.7.6.8.7.1.2-1 すべての有害事象（成人）：治験薬投与例（安全性評価採用例）（続き）

有害事象名(SOC・PT)	N=117			
	発現 件数	発現 例数	発現 割合(%)	発現割合の 95%信頼区間
胃腸障害	48	38	32.5	[24.1, 41.8]
腹痛	1	1	0.9	[0, 4.7]
上腹部痛	1	1	0.9	[0, 4.7]
肛門潰瘍	1	1	0.9	[0, 4.7]
口唇炎	1	1	0.9	[0, 4.7]
下痢	21	21	17.9	[11.5, 26.1]
腸炎	1	1	0.9	[0, 4.7]
変色便	1	1	0.9	[0, 4.7]
胃腸出血	1	1	0.9	[0, 4.7]
痔核	1	1	0.9	[0, 4.7]
口唇腫脹	1	1	0.9	[0, 4.7]
メレナ	1	1	0.9	[0, 4.7]
悪心	3	3	2.6	[0.5, 7.3]
肛門周囲痛	1	1	0.9	[0, 4.7]
口内炎	8	8	6.8	[3.0, 13.0]
舌血腫	1	1	0.9	[0, 4.7]
嘔吐	2	2	1.7	[0.2, 6.0]
胃粘膜病変	1	1	0.9	[0, 4.7]
口唇血腫	1	1	0.9	[0, 4.7]
肝胆道系障害	13	13	11.1	[6.1, 18.3]
肝機能異常	12	12	10.3	[5.4, 17.2]
肝障害	1	1	0.9	[0, 4.7]
皮膚および皮下組織障害	24	18	15.4	[9.4, 23.2]
ざ瘡	1	1	0.9	[0, 4.7]
脱毛症	2	2	1.7	[0.2, 6.0]
皮膚乾燥	1	1	0.9	[0, 4.7]
紅斑	2	2	1.7	[0.2, 6.0]
皮膚疼痛	1	1	0.9	[0, 4.7]
そう痒症	1	1	0.9	[0, 4.7]
発疹	7	7	6.0	[2.4, 11.9]
全身性皮疹	1	1	0.9	[0, 4.7]
斑状丘疹状皮疹	2	2	1.7	[0.2, 6.0]
皮膚剥脱	1	1	0.9	[0, 4.7]
顔面腫脹	1	1	0.9	[0, 4.7]
蕁麻疹	3	3	2.6	[0.5, 7.3]
慢性蕁麻疹	1	1	0.9	[0, 4.7]
筋骨格系および結合組織障害	10	10	8.5	[4.2, 15.2]
背部痛	4	4	3.4	[0.9, 8.5]
骨痛	2	2	1.7	[0.2, 6.0]
関節腫脹	1	1	0.9	[0, 4.7]
筋骨格痛	1	1	0.9	[0, 4.7]
筋肉痛	2	2	1.7	[0.2, 6.0]

表 2.7.6.8.7.1.2-1 すべての有害事象（成人）：治験薬投与例（安全性評価採用例）（続き）

有害事象名(SOC・PT)	N=117			
	発現 件数	発現 例数	発現 割合(%)	発現割合の 95%信頼区間
腎および尿路障害	6	6	5.1	[1.9,10.8]
排尿困難	1	1	0.9	[0,4.7]
血尿	1	1	0.9	[0,4.7]
蛋白尿	1	1	0.9	[0,4.7]
腎機能障害	3	3	2.6	[0.5,7.3]
一般・全身障害および投与部位の状態	20	18	15.4	[9.4,23.2]
胸痛	1	1	0.9	[0,4.7]
悪寒	1	1	0.9	[0,4.7]
顔面浮腫	1	1	0.9	[0,4.7]
倦怠感	6	6	5.1	[1.9,10.8]
浮腫	2	2	1.7	[0.2,6.0]
末梢性浮腫	2	2	1.7	[0.2,6.0]
発熱	3	3	2.6	[0.5,7.3]
カテーテル留置部位疼痛	1	1	0.9	[0,4.7]
粘膜出血	1	1	0.9	[0,4.7]
注入部位血管外漏出	1	1	0.9	[0,4.7]
血管穿刺部位腫脹	1	1	0.9	[0,4.7]
臨床検査	36	27	23.1	[15.8,31.8]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	2.6	[0.5,7.3]
アミラーゼ増加	1	1	0.9	[0,4.7]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	1.7	[0.2,6.0]
血中アルブミン減少	1	1	0.9	[0,4.7]
血中ビリルビン増加	2	2	1.7	[0.2,6.0]
血中クレアチニン増加	4	4	3.4	[0.9,8.5]
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0.9	[0,4.7]
血圧低下	2	2	1.7	[0.2,6.0]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	9	7.7	[3.6,14.1]
血小板数減少	4	4	3.4	[0.9,8.5]
体重増加	3	3	2.6	[0.5,7.3]
尿中蛋白陽性	1	1	0.9	[0,4.7]
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.9	[0,4.7]
肝酵素上昇	2	2	1.7	[0.2,6.0]
傷害、中毒および処置合併症	3	3	2.6	[0.5,7.3]
歯肉損傷	1	1	0.9	[0,4.7]
アレルギー性輸血反応	2	2	1.7	[0.2,6.0]

MedDRA version 16.1

発現割合(%)=発現例数/解析対象例数×100

発現割合の信頼区間はF分布に基づく正確な方法により算出した。

表示順は、MedDRAのSOC国際合意順、PTコードの順に行った。

第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表14.3.4

表 2.7.6.8.7.1.2-2 副作用（成人）：治験薬投与例（安全性評価採用例）

副作用名(SOC・PT)	N=117		
	発現件数	発現例数	発現割合(%)*1
何らかの副作用発現	70	51	43.6
代謝および栄養障害	8	7	6.0
痛風	1	1	0.9
低カリウム血症	7	7	6.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	1.7
間質性肺疾患	2	2	1.7
胃腸障害	15	14	12.0
下痢	13	13	11.1
悪心	1	1	0.9
口内炎	1	1	0.9
肝胆道系障害	11	11	9.4
肝機能異常	10	10	8.5
肝障害	1	1	0.9
皮膚および皮下組織障害	8	8	6.8
紅斑	1	1	0.9
発疹	4	4	3.4
全身性皮疹	1	1	0.9
顔面腫脹	1	1	0.9
慢性蕁麻疹	1	1	0.9
腎および尿路障害	3	3	2.6
腎機能障害	3	3	2.6
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0.9
発熱	1	1	0.9
臨床検査	22	16	13.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	3	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	1.7
血中ビリルビン増加	1	1	0.9
血中クレアチニン増加	4	4	3.4
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	8	6.8
尿中蛋白陽性	1	1	0.9
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	0.9
肝酵素上昇	2	2	1.7

MedDRA version 16.1

*1：発現割合(%)=発現例数/解析対象例数×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-3

2.7.6.8.7.1.3 有害事象の分析

2.7.6.8.7.1.3.1 グレード別有害事象

全体で 2 例以上に発現した有害事象を各患者での最高発現グレード別に集計した結果を表 2.7.6.8.7.1.3.1-1 に示した。

有害事象の各患者での最高発現グレード別の発現割合は、グレード 1 が 27.4% (32/117 例)、グレード 2 が 20.5% (24/117 例)、グレード 3 が 22.2% (26/117 例)、グレード 4 が 5.1% (6/117 例) であり、グレード 1 の有害事象の発現割合が最も高く、グレード 5 の有害事象を発現した患者はなかった。グレード 4 の有害事象は、血小板数減少 (3.4%, 4/117 例)、敗血症性ショック及び低カリウム血症 (各 0.9%, 1/117 例) であった。グレード 3 の有害事象は、低カリウム血症 (6.0%, 7/117 例)、肝機能異常 (4.3%, 5/117 例)、下痢 (3.4%, 4/117 例)、高血圧及び γ-GTP 増加 (各 2.6%, 3/117 例)、医療機器関連感染及び電解質失調 (各 1.7%, 2/117 例)、腹膜炎、肺炎、貧血、FN、間質性肺疾患、口内炎、胃粘膜病変、肝障害、蛋白尿、肝酵素上昇及びアレルギー性輸血反応 (各 0.9%, 1/117 例) であった。

副作用の各患者での最高発現グレード別の発現割合は、グレード 1 が 17.9% (21/117 例)、グレード 2 が 11.1% (13/117 例)、グレード 3 が 13.7% (16/117 例)、グレード 4 が 0.9% (1/117 例) であり、グレード 1 の副作用の発現割合が最も高く、グレード 5 の副作用を発現した患者はなかつ

た. グレード4の副作用は, 低カリウム血症 (0.9%, 1/117例) であった. グレード3の副作用は, 低カリウム血症 (4.3%, 5/117例), 下痢及び肝機能異常 (各 3.4%, 4/117例), γ -GTP 増加 (1.7%, 2/117例), 間質性肺疾患, 肝障害及び肝酵素上昇 (各 0.9%, 1/117例) であった. グレード3以上の副作用は, 肝障害 (1例) 及び γ -GTP 増加 (1例) を除き, いずれも治験薬の中止, 又は薬物療法などの治療で回復又は軽快した. 肝障害及び γ -GTP 増加を発現した各1例は, 無処置にて未回復で転帰観察を終了した (第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.9 及び表 14.3.10).

表 2.7.6.8.7.1.3.1-1 最高発現グレード別有害事象 (全体で2例以上に発現した有害事象) (成人): 治験薬投与例 (安全性評価採用例)

有害事象名(SOC・PT)	最高発現グレード N=117											
	全体		1		2		3		4		5	
	発現例数	発現割合 (%) ^{*1}	発現例数	発現割合 (%) ^{*1}	発現例数	発現割合 (%) ^{*1}	発現例数	発現割合 (%) ^{*1}	発現例数	発現割合 (%) ^{*1}	発現例数	発現割合 (%) ^{*1}
何らかの有害事象発現	88	75.2	32	27.4	24	20.5	26	22.2	6	5.1	0	0
感染症および寄生虫症	8	6.8	2	1.7	1	0.9	4	3.4	1	0.9	0	0
医療機器関連感染	3	2.6	1	0.9	0	0	2	1.7	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3	2.6	0	0	1	0.9	2	1.7	0	0	0	0
貧血	2	1.7	0	0	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
代謝および栄養障害	19	16.2	1	0.9	8	6.8	9	7.7	1	0.9	0	0
電解質失調	2	1.7	0	0	0	0	2	1.7	0	0	0	0
低アルブミン血症	2	1.7	0	0	2	1.7	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	11	9.4	0	0	3	2.6	7	6.0	1	0.9	0	0
精神障害	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	4	3.4	1	0.9	0	0	3	2.6	0	0	0	0
高血圧	3	2.6	0	0	0	0	3	2.6	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	7.7	5	4.3	3	2.6	1	0.9	0	0	0	0
間質性肺疾患	2	1.7	0	0	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	38	32.5	19	16.2	13	11.1	6	5.1	0	0	0	0
下痢	21	17.9	9	7.7	8	6.8	4	3.4	0	0	0	0
悪心	3	2.6	2	1.7	1	0.9	0	0	0	0	0	0
口内炎	8	6.8	4	3.4	3	2.6	1	0.9	0	0	0	0
嘔吐	2	1.7	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	13	11.1	3	2.6	4	3.4	6	5.1	0	0	0	0
肝機能異常	12	10.3	3	2.6	4	3.4	5	4.3	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	18	15.4	15	12.8	3	2.6	0	0	0	0	0	0
脱毛症	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	7	6.0	6	5.1	1	0.9	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	3	2.6	3	2.6	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 16.1

*1: 発現割合(%) = [各集計カテゴリ (PT, SOC 又は何らかの有害事象) の患者ごと, 項目ごとの最高グレードが発現した患者] / 解析対象例数 × 100

同一患者で同一 PT が異なるグレードで発現している場合, 最も高いグレードのみを対象とした.

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-4

表 2.7.6.8.7.1.3.1-2 最高発現グレード別有害事象(全体で2例以上に発現した有害事象)(成人) : 治験薬投与例(安全性評価採用例)(続き)

有害事象名(SOC・PT)	最高発現グレード N=117											
	全体		1		2		3		4		5	
	発現例数	発現割合(%) ^{*1}	発現例数	発現割合(%) ^{*1}	発現例数	発現割合(%) ^{*1}	発現例数	発現割合(%) ^{*1}	発現例数	発現割合(%) ^{*1}	発現例数	発現割合(%) ^{*1}
筋骨格系および結合組織障害	10	8.5	9	7.7	1	0.9	0	0	0	0	0	0
背部痛	4	3.4	3	2.6	1	0.9	0	0	0	0	0	0
骨痛	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	6	5.1	4	3.4	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
腎機能障害	3	2.6	3	2.6	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	18	15.4	14	12.0	4	3.4	0	0	0	0	0	0
倦怠感	6	5.1	5	4.3	1	0.9	0	0	0	0	0	0
浮腫	2	1.7	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	3	2.6	2	1.7	1	0.9	0	0	0	0	0	0
臨床検査	27	23.1	13	11.1	7	6.0	3	2.6	4	3.4	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	2.6	2	1.7	1	0.9	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	2	1.7	0	0	2	1.7	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	4	3.4	4	3.4	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧低下	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	7.7	3	2.6	3	2.6	3	2.6	0	0	0	0
血小板数減少	4	3.4	0	0	0	0	0	0	4	3.4	0	0
体重増加	3	2.6	3	2.6	0	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	2	1.7	1	0.9	0	0	1	0.9	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	2.6	1	0.9	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0
アレルギー性輸血反応	2	1.7	0	0	1	0.9	1	0.9	0	0	0	0

MedDRA version 16.1

*1: 発現割合(%) = [各集計カテゴリ (PT, SOC 又は何らかの有害事象) の患者ごと, 項目毎の最高グレードが発現した患者] / 解析対象例数 × 100

同一患者で同一 PT が異なるグレードで発現している場合, 最も高いグレードのみを対象とした。

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-4

2.7.6.8.7.1.3.2 発現時期別有害事象

有害事象は投与開始 1~4 日に最も多く発現した。投与開始 1~4 日に 5 件以上発現した有害事象は, 下痢 (16 件), 低カリウム血症 (9 件), 肝機能異常 (7 件), 発疹及び倦怠感 (各 5 件) であった。

同様に, 副作用は投与開始 1~4 日に最も多く発現した。投与開始 1~4 日に 3 件以上発現した副作用は, 下痢 (9 件), 肝機能異常 (7 件), 低カリウム血症 (6 件), 腎機能障害 (3 件) であった (第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.14 及び表 14.3.15)。

2.7.6.8.7.1.3.3 処置別有害事象

治験薬の中止を要した有害事象は, 敗血症性ショック, 間質性肺疾患, 胸膜炎, 肝機能異常, 発疹, 腎機能障害及び発熱 (各 1 件) であり, このうち副作用は間質性肺疾患, 肝機能異常, 発疹, 腎機能障害, 発熱 (各 1 件) であった。

2 件以上発現した治験薬の処置以外の処置を要した有害事象は、低カリウム血症（9 件）、下痢及び口内炎（各 6 件）、発疹及び血小板数減少（各 4 件）、肝機能異常、悪心、背部痛及び体重増加（各 3 件）、医療機器関連感染、電解質失調、不眠症、高血圧、間質性肺疾患、口腔咽頭痛、筋肉痛、腎機能障害、浮腫、発熱及びアレルギー性輸血反応（各 2 件）であった。このうち副作用は、低カリウム血症（6 件）、下痢（4 件）、間質性肺疾患、肝機能異常、発疹及び腎機能障害（各 2 件）であった（第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.16, 表 14.3.17, 表 14.3.18 及び表 14.3.19）。

2.7.6.8.7.1.3.4 転帰別有害事象

有害事象の転帰について、死亡や回復したが後遺症が認められた事象及び転帰不明の事象はなかった。

未回復で転帰観察を終了した有害事象のうち、副作用と判定された事象は、 γ -GTP 増加（2 件）、肝機能異常及び肝障害（各 1 件）であった。

γ -GTP 増加を発現した 1 例（症例番号：33-04）は、軽快に至らなかったが、症状が安定している状態又はこれ以上の回復が見込めなかったため発現後 40 日目に経過観察を終了した。 γ -GTP 増加を発現した別の 1 例（症例番号：35-07）は、軽快に至らなかったが、症状が安定している状態又はこれ以上の回復が見込めなかったため発現後 28 日目に経過観察を終了した。肝機能異常を発現した 1 例（症例番号：22-18）は、他院転院により経過観察が困難となったため発現後 47 日目に経過観察を終了した。肝障害を発現した 1 例（症例番号：26-01）は、後観察期間中に他治療を施行し、治験薬との因果関係が評価不可能となったため発現後 4 日目に経過観察を終了した。いずれの有害事象も治験薬の処置及び薬物療法などの治療を必要としなかった（第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.20 及び表 14.3.21）。

2.7.6.8.7.1.3.5 患者背景別有害事象

患者背景別に集計した有害事象及び副作用の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.8.7.1.3.5-1 に示した。

有害事象発現割合又は副作用発現割合がカテゴリ間で異なった患者背景は、性別、年齢、体重、投与開始前の PS、今回の FN に対する前治療の抗菌薬（注射、予防投与を含む）の有無、今回の FN に対する前治療の ST 合剤（予防投与を含む）の有無、今回の FN に対する前治療の G-CSF 又は M-CSF の有無、併用薬剤の抗真菌薬（予防投与を含む）の有無、併用薬剤の抗ウイルス薬（予防投与を含む）の有無、併用薬剤の ST 合剤（予防投与を含む）の有無、併用薬剤の G-CSF 又は M-CSF の有無であった。これらの詳細を以下に示した。

性別では、有害事象発現割合は女性の 68.9%（31/45 例）と比べ、男性の 79.2%（57/72 例）で高く、副作用発現割合でも同様であった。

年齢別では、有害事象発現割合は同様であったが、副作用発現割合では 65 歳以上の 34.1%（14/41 例）と比べ、65 歳未満の 48.7%（37/76 例）で高かった。

体重別では、有害事象発現割合は 60 kg 以上 70 kg 未満の 85.2%（23/27 例）が最も高く、次いで 70 kg 以上 80 kg 未満の 80.0%（12/15 例）、50 kg 以上 60 kg 未満の 75.0%（36/48 例）、40 kg 以上 50 kg 未満の 68.8%（11/16 例）であり、副作用発現割合でも同様であった。

投与開始前の PS 別では、0、1 及び 2 の有害事象発現割合は同様であったが、副作用発現割合では 2 の 63.6%（7/11 例）が高く、次いで 1 の 42.4%（25/59 例）、0 の 35.9%（14/39 例）であった。なお、3 及び 4 は対象症例数が 10 例以下であり、比較には至らなかった。

今回の FN に対する前治療の種類別では、抗菌薬（注射、予防投与を含む）の有無別での有害事象発現割合は「無」の 73.3%（74/101 例）と比べ、「有」の 87.5%（14/16 例）で高かったが、副作用発現割合は同様であった。ST 合剤（予防投与を含む）の有無別での有害事象発現割合は同様であったが、副作用発現割合は「無」の 38.3%（23/60 例）と比べ、「有」の 49.1%（28/57 例）で高かった。G-CSF 又は M-CSF の有無別での有害事象発現割合は「無」の 70.4%（50/71 例）と比べ、「有」の 82.6%（38/46 例）で高く、副作用発現割合でも同様であった。

併用薬剤の種類別では、抗真菌薬（予防投与を含む）の有無別での有害事象発現割合では「無」の 66.7%（18/27 例）と比べ、「有」の 77.8%（70/90 例）が高かったが、副作用発現割合は同様であった。抗ウイルス薬（予防投与を含む）の有無別での有害事象発現割合は、「無」の 73.1%（68/93 例）と比べ、「有」の 83.3%（20/24 例）が高かったが、副作用発現割合は同様であった。ST 合剤（予防投与を含む）の有無別での有害事象発現割合は同様であったが、副作用発現割合では「無」の 38.7%（24/62 例）と比べ、「有」の 49.1%（27/55 例）が高かった。G-CSF 又は M-CSF の有無別での有害事象発現割合では「無」の 71.0%（49/69 例）と比べ、「有」の 81.3%（39/48 例）が高く、副作用発現割合でも同様であった。

一方、有害事象発現割合及び副作用発現割合がカテゴリ間で同様であった患者背景は、リスク分類、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名の悪性リンパ腫と白血病、今回の FN に対する前治療の抗菌薬（経口、予防投与を含む）の有無、今回の FN に対する前治療の抗真菌薬（予防投与を含む）の有無並びに今回の FN に対する前治療の抗ウイルス薬（予防投与を含む）の有無並びに併用薬剤の抗菌薬（経口、予防投与を含む）の有無であった。なお、これら以外の患者背景については、カテゴリの対象症例数が 10 例以下であり、患者背景別の有害事象及び副作用の比較には至らなかった。

表 2.7.6.8.7.1.3.5-1 患者背景別有害事象・副作用発現割合（成人）：治験薬投与例（安全性評価採用例）

項目	カテゴリー	対象例数	有害事象	副作用
全体		117	88(75.2)	51(43.6)
性別	男	72	57(79.2)	36(50.0)
	女	45	31(68.9)	15(33.3)
年齢 (歳)	65 未満	76	59(77.6)	37(48.7)
	65 以上	41	29(70.7)	14(34.1)
体重 (kg)	40 未満	10	6(60.0)	3(30.0)
	40 以上 50 未満	16	11(68.8)	6(37.5)
	50 以上 60 未満	48	36(75.0)	19(39.6)
	60 以上 70 未満	27	23(85.2)	16(59.3)
	70 以上 80 未満	15	12(80.0)	7(46.7)
	80 以上 90 未満	0	-	-
	90 以上 100 未満	1	0(0)	0(0)
リスク分類	低リスク群	87	64(73.6)	37(42.5)
	高リスク群	29	24(82.8)	14(48.3)
	不明	1	0(0)	0(0)
投与開始前の PS	0	39	31(79.5)	14(35.9)
	1	59	42(71.2)	25(42.4)
	2	11	8(72.7)	7(63.6)
	3	8	7(87.5)	5(62.5)
	4	0	-	-
造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名	悪性リンパ腫	37	28(75.7)	17(45.9)
	白血病	65	46(70.8)	27(41.5)
	MDS+myeloid sarcoma	1	1(100)	0(0)
	Myeloid sarcoma	1	0(0)	0(0)
	甲状腺がん	1	1(100)	0(0)
	MDS	4	4(100)	2(50.0)
	前立腺癌	1	1(100)	1(100)
	多発性骨髄腫	6	6(100)	3(50.0)
	中咽頭癌	1	1(100)	1(100)

発現割合(%)=発現例数/解析対象例数×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-5

表 2.7.6.8.7.1.3.5-1 患者背景別有害事象・副作用発現割合（成人）：治験薬投与例（安全性評価採用例）（続き）

項目	カテゴリー	対象例数	有害事象	副作用	
全体		117	88(75.2)	51(43.6)	
今回の FN に対する前治療	無	6	4(66.7)	3(50.0)	
	有	111	84(75.7)	48(43.2)	
今回の FN に対する前治療の種類別有無	抗菌薬（経口，予防投与を含む）	無	65	50(76.9)	27(41.5)
		有	52	38(73.1)	24(46.2)
	抗菌薬（注射，予防投与を含む）	無	101	74(73.3)	45(44.6)
		有	16	14(87.5)	6(37.5)
	抗真菌薬（予防投与を含む）	無	29	20(69.0)	12(41.4)
		有	88	68(77.3)	39(44.3)
	抗ウイルス薬（予防投与を含む）	無	94	69(73.4)	40(42.6)
		有	23	19(82.6)	11(47.8)
ST 合剤（予防投与を含む）	無	60	43(71.7)	23(38.3)	
	有	57	45(78.9)	28(49.1)	
G-CSF 又は M-CSF	無	71	50(70.4)	28(39.4)	
	有	46	38(82.6)	23(50.0)	
上記以外	無	111	84(75.7)	47(42.3)	
	有	6	4(66.7)	4(66.7)	
合併症	無	3	0(0)	0(0)	
	有	114	88(77.2)	51(44.7)	
併用薬剤	無	0	-	-	
	有	117	88(75.2)	51(43.6)	
併用薬剤の種類別有無	抗菌薬（経口，予防投与を含む）	無	100	75(75.0)	45(45.0)
		有	17	13(76.5)	6(35.3)
	抗菌薬（注射，予防投与を含む）	無	109	80(73.4)	46(42.2)
		有	8	8(100)	5(62.5)
	抗真菌薬（予防投与を含む）	無	27	18(66.7)	11(40.7)
		有	90	70(77.8)	40(44.4)
	抗ウイルス薬（予防投与を含む）	無	93	68(73.1)	40(43.0)
		有	24	20(83.3)	11(45.8)
ST 合剤（予防投与を含む）	無	62	45(72.6)	24(38.7)	
	有	55	43(78.2)	27(49.1)	
G-CSF 又は M-CSF	無	69	49(71.0)	27(39.1)	
	有	48	39(81.3)	24(50.0)	
上記以外	無	0	-	-	
	有	117	88(75.2)	51(43.6)	
併用療法（薬剤以外の療法）	無	99	73(73.7)	42(42.4)	
	有	18	15(83.3)	9(50.0)	

発現割合(%)=発現例数/解析対象例数×100

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-5

併用薬の有無別に集計した有害事象及び副作用の発現例数及び発現割合を表 2.7.6.8.7.1.3.5-2 に示した。

併用薬の有無別で副作用発現率の差が 10%以上あった薬剤は、アセトアミノフェン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、維持（3号）液、アロプリノール、クロルフェニラミンマレイン酸塩、レノグラスチム（遺伝子組換え）、ポリミキシン B 硫酸塩、レバミピド、赤血球濃厚液、エソメプラゾールマグネシウム水和物、テプレノン、酪酸菌製剤、アムロジピンベシル酸塩、イルソグラジンマレイン酸塩、ポリコナゾール、開始（1号）液であった（以上 16 薬剤）。これらの薬剤のうち 20 例以上併用された薬剤は、アセトアミノフェン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム及び維持（3号）液の 3 薬剤であった。アセトアミノフェンは解熱目的で使用され、スルファメトキサゾール・トリメトプリムはカリニ肺炎予防目的で治験開始前から使用されたが、両薬剤とも併用「有」の場合の副作用発現率が 49.1%、「無」は 38.7%であり、また、維持（3号）液の併用「有」が 60.7%、「無」が 38.2%と 3 薬剤とも併用「有」の方で副作用発現率が高かった。

しかし、これらの3薬剤の副作用プロファイルを考慮すると、これらが併用されたために副作用発現率が上昇したとは考えにくい。

表 2.7.6.8.7.1.3.5-2 併用薬の種類別有害事象発現率及び副作用発現率
(成人, 10例以上に併用された薬剤)

薬剤 (一般名)	併用の有無	発現率 (%)	
		有害事象	副作用
人血小板濃厚液 (放射線照射)	有	54/66 (81.8)	30/66 (45.5)
	無	34/51 (66.7)	21/51 (41.2)
アセトアミノフェン	有	44/55 (80.0)	27/55 (49.1)
	無	44/62 (71.0)	24/62 (38.7)
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	有	43/55 (78.2)	27/55 (49.1)
	無	45/62 (72.6)	24/62 (38.7)
人赤血球濃厚液 (放射線照射)	有	40/51 (78.4)	24/51 (47.1)
	無	48/66 (72.7)	27/66 (40.9)
酸化マグネシウム	有	35/49 (71.4)	21/49 (42.9)
	無	53/68 (77.9)	30/68 (44.1)
フルコナゾール	有	32/42 (76.2)	19/42 (45.2)
	無	56/75 (74.7)	32/75 (42.7)
フィルグラスチム (遺伝子組換え)	有	26/34 (76.5)	16/34 (47.1)
	無	62/83 (74.7)	35/83 (42.2)
イトラコナゾール	有	26/33 (78.8)	14/33 (42.4)
	無	62/84 (73.8)	37/84 (44.0)
ロキソプロフェンナトリウム水和物	有	27/33 (81.8)	16/33 (48.5)
	無	61/84 (72.6)	35/84 (41.7)
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	有	22/31 (71.0)	12/31 (38.7)
	無	66/86 (76.7)	39/86 (45.3)
ランソプラゾール	有	21/30 (70.0)	13/30 (43.3)
	無	67/87 (77.0)	38/87 (43.7)
維持 (3号) 液	有	24/28 (85.7)	17/28 (60.7)
	無	64/89 (71.9)	34/89 (38.2)
リドカイン塩酸塩	有	17/23 (73.9)	11/23 (47.8)
	無	71/94 (75.5)	40/94 (42.6)
ラベプラゾールナトリウム	有	20/21 (95.2)	8/21 (38.1)
	無	68/96 (70.8)	43/96 (44.8)
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・炭酸水素ナトリウム	有	14/19 (73.7)	7/19 (36.8)
	無	74/98 (75.5)	44/98 (44.9)
ファモチジン	有	11/19 (57.9)	7/19 (36.8)
	無	77/98 (78.6)	44/98 (44.9)
ゾルピデム酒石酸塩	有	11/17 (64.7)	8/17 (47.1)
	無	77/100 (77.0)	43/100 (43.0)
ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	有	13/17 (76.5)	7/17 (41.2)
	無	75/100 (75.0)	44/100 (44.0)
アロプリノール	有	12/15 (80.0)	8/15 (53.3)
	無	76/102 (74.5)	43/102 (42.2)
クロルフェニラミンマレイン酸塩	有	15/15 (100.0)	11/15 (73.3)
	無	73/102 (71.6)	40/102 (39.2)
アシクロビル	有	11/14 (78.6)	6/14 (42.9)
	無	77/103 (74.8)	45/103 (43.7)

解析対象集団：治験薬投与例 (安全性解析対象例)

* 治験薬投与例 (安全性解析対象例) で 10 例以上に併用されていた併用薬を抽出。併用症例数の多い順に降順に示した。

表 2.7.6.8.7.1.3.5-2 併用薬の種類別有害事象発現率及び副作用発現率
(成人, 10 例以上に併用された薬剤) (続き)

薬剤 (一般名)	併用の 有無	発現率(%)	発現率(%)
		有害事象	副作用
センノシド	有	10/14 (71.4)	5/14 (35.7)
	無	78/103 (75.7)	46/103 (44.7)
レノグラスチム (遺伝子組換え)	有	13/14 (92.9)	8/14 (57.1)
	無	75/103 (72.8)	43/103 (41.7)
フロセミド	有	10/13 (76.9)	6/13 (46.2)
	無	78/104 (75.0)	45/104 (43.3)
ポリミキシンB 硫酸塩	有	9/13 (69.2)	4/13 (30.8)
	無	79/104 (76.0)	47/104 (45.2)
レバミピド	有	9/13 (69.2)	3/13 (23.1)
	無	79/104 (76.0)	48/104 (46.2)
赤血球濃厚液	有	9/13 (69.2)	7/13 (53.8)
	無	79/104 (76.0)	44/104 (42.3)
エソメプラゾールマグネシウム水和物	有	9/12 (75.0)	7/12 (58.3)
	無	79/105 (75.2)	44/105 (41.9)
テブレノン	有	8/12 (66.7)	4/12 (33.3)
	無	80/105 (76.2)	47/105 (44.8)
酪酸菌製剤	有	5/11 (45.5)	2/11 (18.2)
	無	83/106 (78.3)	49/106 (46.2)
アムロジピンベシル酸塩	有	7/10 (70.0)	3/10 (30.0)
	無	81/107 (75.7)	48/107 (44.9)
イルソグラジンマレイン酸塩	有	6/10 (60.0)	3/10 (30.0)
	無	82/107 (76.6)	48/107 (44.9)
ボリコナゾール	有	10/10 (100.0)	6/10 (60.0)
	無	78/107 (72.9)	45/107 (42.1)
開始 (1号) 液	有	9/10 (90.0)	7/10 (70.0)
	無	79/107 (73.8)	44/107 (41.1)

解析対象集団：治験薬投与例 (安全性解析対象例)

* 治験薬投与例 (安全性解析対象例) で 10 例以上に併用されていた併用薬を抽出。併用症例数の多い順に降順に示した。

2.7.6.8.7.1.4 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.8.7.1.4.1 死亡, その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

2.7.6.8.7.1.4.1.1 死亡

本試験中に成人患者の死亡は認められなかった。

2.7.6.8.7.1.4.1.2 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.8.7.1.4.1.2-1 に示した。

重篤な有害事象は 4 例に 5 件発現した。その内訳 (PT) は間質性肺疾患が 2 例 2 件, 敗血症性ショック, 低カリウム血症及び腸炎が各 1 例 1 件であり, このうち副作用と判定されたものは間質性肺疾患が 2 例 2 件及び低カリウム血症が 1 例 1 件であった。重篤な有害事象はいずれも薬物療法などの治療によって回復又は軽快した。

表 2.7.6.8.7.1.4.1.2-1 その他の重篤な有害事象の要約（成人）

症例番号 性別/年齢 造血管腫瘍・ 固形腫瘍等の 臨床診断名	有害事象名 PT (症例報告書記載名)	最悪 発現 グレード	発現 までの 日数 ^{*1}	治験薬の 処置	治療の 有無	転帰	転帰 までの 日数 ^{*2}	因果関係
01-01 女/67歳 悪性リンパ腫	敗血症性ショック (敗血症性ショック)	4	1日	中止	有	回復	15日	合理的な可能性がない
16-08 男/72歳 前立腺癌	間質性肺疾患 (間質性肺炎)	3	4日	中止	有	回復	33日	合理的な可能性がある
25-03 女/75歳 白血病	低カリウム血症 (低カリウム血症悪 化)	4	5日	処置なし	有	回復	28日	合理的な可能性がある
	間質性肺疾患 (間質性肺炎疑い)	2	5日	処置なし	有	軽快	28日	合理的な可能性がある
35-03 女/20歳 白血病	腸炎 (急性腸炎)	2	17日	服薬期間 外	有	回復	7日	合理的な可能性がない

*1：投与開始から発現までの日数

*2：発現から転帰までの日数

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-6

2.7.6.8.7.1.4.1.3 他の重要な有害事象

本試験では、他の重要な有害事象を定義しなかったため、治験薬の中止を要した有害事象、並びに米国で行われた主要な比較試験において最も多く発現し、米国で行われた他の試験、欧州及び本邦で行われた試験においても比較的高頻度であった下痢について、以下に示した。

2.7.6.8.7.1.4.1.4 治験薬の中止を要した有害事象

治験薬の中止を要した有害事象の要約を表 2.7.6.8.7.1.4.1.4-1 に示した。治験薬の中止を要した有害事象は 7 例に 7 件発現した。その内訳 (PT) は敗血症性ショック、発熱、腎機能障害、肝機能異常、胸膜炎、間質性肺疾患及び発疹が各 1 例 1 件であり、敗血症性ショック及び胸膜炎を除く事象が副作用と判定された。治験薬の中止を要した有害事象は薬物療法などの治療又は無処置で回復又は軽快した。

表 2.7.6.8.7.1.4.1.4-1 治験薬の中止を要した有害事象の要約（成人）

症例番号 性別/年齢 造血器腫瘍・ 固形腫瘍等の 臨床診断名	有害事象名 PT (症例報告書記載名)	最悪 発現 グレード	発現 までの 日数*1	重篤性	治療の 有無	転帰	転帰 までの 日数*2	因果関係
01-01 女/67歳 悪性リンパ腫	敗血症性ショック (敗血症性ショック)	4	1日	重篤	有	回復	15日	合理的な可能性がない
01-05 女/59歳 悪性リンパ腫	発熱 (発熱)	2	3日	非重篤	有	回復	8日	合理的な可能性がある
05-05 男/65歳 悪性リンパ腫	腎機能障害 (腎機能障害)	1	4日	非重篤	無	回復	2日	合理的な可能性がある
05-06 男/63歳 悪性リンパ腫	肝機能異常 (肝機能障害)	3	3日	非重篤	有	回復	15日	合理的な可能性がある
14-06 男/56歳 白血病	胸膜炎 (胸膜炎)	2	6日	非重篤	有	軽快	18日	合理的な可能性がない
16-08 男/72歳 前立腺癌	間質性肺疾患 (間質性肺炎)	3	4日	重篤	有	回復	33日	合理的な可能性がある
24-07 女/71歳 白血病	発疹 (頭部発赤疹)	1	2日	非重篤	無	回復	10日	合理的な可能性がある

*1：投与開始から発現までの日数

*2：発現から転帰までの日数

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-7

2.7.6.8.7.1.4.1.5 下痢

下痢の要約を表 2.7.6.8.7.1.4.1.5-1 に示した。下痢は 21 例に 21 件発現した。いずれも非重篤であり、試験を中止することなく、1 例 1 件を除いて薬物療法などの治療又は無処置で回復した。未回復で転帰観察を終了した 1 例（症例番号：01-10）は、患者が原病（白血病）により死亡したため経過観察を終了した。

表 2.7.6.8.7.1.4.1.5-1 下痢の要約（成人）

症例番号 性別/年齢 造血管腫瘍・ 固形腫瘍等の 臨床診断名	有害事象名 PT (症例報告書 記載名)	最悪 発現 グレード	発現 までの 日数*1	重篤性	治験薬の 処置	治療の 有無	転帰	転帰 までの 日数*2	因果関係
01-10 男/68 歳 白血病	下痢 (下痢)	2	2 日	非重篤	処置なし	有	未回復	21 日	合理的な可能性がない
02-01 男/58 歳 白血病	下痢 (下痢)	1	6 日	非重篤	処置なし	無	回復	6 日	合理的な可能性がある
02-02 女/56 歳 白血病	下痢 (下痢)	2	3 日	非重篤	処置なし	有	回復	15 日	合理的な可能性がある
05-01 男/56 歳 悪性リンパ腫	下痢 (下痢症の悪 化)	2	3 日	非重篤	処置なし	有	回復	6 日	合理的な可能性がない
10-09 女/46 歳 白血病	下痢 (水様便)	1	3 日	非重篤	処置なし	無	回復	1 日	合理的な可能性がない
11-04 男/70 歳 白血病	下痢 (下痢)	2	9 日	非重篤	処置なし	無	回復	2 日	合理的な可能性がない
11-05 女/68 歳 白血病	下痢 (下痢)	2	5 日	非重篤	処置なし	無	回復	14 日	合理的な可能性がある
11-06 男/54 歳 多発性骨髄腫	下痢 (下痢症の悪 化)	2	1 日	非重篤	処置なし	無	回復	16 日	合理的な可能性がない
11-07 女/58 歳 白血病	下痢 (下痢症の悪 化)	3	6 日	非重篤	服薬期間 外	無	回復	6 日	合理的な可能性がある
13-12 女/59 歳 悪性リンパ腫	下痢 (下痢)	3	2 日	非重篤	処置なし	無	回復	3 日	合理的な可能性がある
14-04 男/59 歳 白血病	下痢 (下痢)	2	4 日	非重篤	処置なし	無	回復	15 日	合理的な可能性がない
15-02 男/58 歳 白血病	下痢 (下痢)	1	1 日	非重篤	処置なし	無	回復	3 日	合理的な可能性がない
15-04 男/46 歳 白血病	下痢 (下痢症)	3	1 日	非重篤	処置なし	無	回復	12 日	合理的な可能性がある
17-05 男/71 歳 悪性リンパ腫	下痢 (下痢)	1	4 日	非重篤	処置なし	無	回復	2 日	合理的な可能性がある
20-01 男/53 歳 多発性骨髄腫	下痢 (下痢)	1	7 日	非重篤	処置なし	無	回復	1 日	合理的な可能性がある
23-02 男/52 歳 悪性リンパ腫	下痢 (下痢)	1	4 日	非重篤	処置なし	有	回復	7 日	合理的な可能性がある
24-04 男/74 歳 白血病	下痢 (下痢)	1	1 日	非重篤	処置なし	無	回復	10 日	合理的な可能性がある

*1：投与開始から発現までの日数

*2：発現から転帰までの日数

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-8

表 2.7.6.8.7.1.4.1.5-1 下痢の要約（成人）（続き）

症例番号 性別/年齢 造血管腫瘍・ 固形腫瘍等の 臨床診断名	有害事象名 PT (症例報告書 記載名)	最悪 発現 グレード	発現 までの 日数*1	重篤性	治験薬の 処置	治療の 有無	転帰	転帰 までの 日数*2	因果関係
25-09 女/83歳 白血病	下痢 (下痢)	3	3日	非重篤	処置なし	有	回復	11日	合理的な可能性がある
28-09 女/45歳 悪性リンパ腫	下痢 (下痢)	1	4日	非重篤	処置なし	有	回復	3日	合理的な可能性がある
34-02 女/38歳 白血病	下痢 (下痢)	2	2日	非重篤	処置なし	無	回復	13日	合理的な可能性がある
35-07 女/52歳 白血病	下痢 (下痢)	1	4日	非重篤	処置なし	無	回復	1日	合理的な可能性がない

*1：投与開始から発現までの日数

*2：発現から転帰までの日数

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-8

2.7.6.8.7.1.4.1.6 過量投与

成人患者では過量投与は認められなかった。

2.7.6.8.7.1.4.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

重篤な有害事象及び治験薬の中止を要した有害事象について以下に叙述した。なお、成人患者の死亡及び過量投与は認められなかった。

2.7.6.8.7.1.4.2.1 その他の重篤な有害事象の叙述

(1) 症例番号：01-01

重篤有害事象名 (PT/症例報告書記載名)	敗血症性ショック/敗血症性ショック
グレード	4
他の有害事象	なし

本患者は 67 歳の女性で、造血管腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名は悪性リンパ腫であった。FN 発症から 1 日目に治験薬の投与を開始し、投与開始前の細菌学的検査で *S. aureus* (YP-18 の MIC : 2 µg/mL) が原因菌として同定され、投与開始前の好中球数は 4 /µL であった。既往歴又は合併症として高血圧症、高脂血症、頸椎症、網膜色素変性症、単純ヘルペス、心室性期外収縮及び口内炎を有していた。重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は、メキシレート錠、エースコール錠、ロキソニンパップ、バルトレックス錠、グランシリンジ、カロナール錠、ケナログ口腔用軟膏 0.1%及びプロペトであった。

20 年 2 月 20 日 17 時に治験薬を初回投与した。同日 20 時に意識清明であり、自覚症状はなかったが、血圧低下 (66/43 mmHg 台) を認めた。輸液負荷を行ったものの血圧が上昇せず、ドーパミン投与を開始した。グラム陰性菌による敗血症性ショックを考え、抗菌薬の変更が必要と判断され、治験中止となった。中止時の血小板数は 2.5 万/µL (治験薬投与前は 3 万/µL)。生理食塩液による輸液とアミカシン (AMK) 及びメロペネム (MEPM) を開始したが、輸液後も血圧 80/50 mmHg 台と変わらず、ドーパミンを増量した。尿量は確保できていたが、血圧は変わらないためノルアドレナリンを開始し、血圧が 100/50 mmHg まで上昇した。2 月 21 日、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 85%、動脈血酸素分圧 (PaO₂) 56 mmHg、PaCO₂ 28 mmHg、HCO₃ 21 mmol/L、pH 7.478 であり、酸素 3 L/分を開始し、SpO₂ が 97%まで上昇した。血液培養陽性であり、グラム陽性球菌が検出されたため、バンコマイシンの投与を開始した。2 月 22 日、AMK 及びバンコマイシンは

終了、MEPMは継続となった。2月23日、昇圧剤投与下において血圧110～120/70 mmHgで経過していた。2月25日、静脈血血液培養検査を実施した結果、菌は検出されなかった。2月24日、ノルアドレナリンは終了、抗菌薬、ドーパミン、輸液及び酸素投与は継続となった。2月27日、ドーパミンは徐々に減量して継続、抗菌薬がMEPMからセファゾリンNaに変更となった。2月28日、ドーパミンを終了した。3月5日、昇圧剤終了後も血圧は120～130/60～80 mmHg台で経過しており、酸素投与量も減量し1 L/分経鼻投与を継続しているが息苦しさはなく、SpO₂は94～98%であった。尿量の維持、炎症所見の減少[C反応性蛋白(CRP)33.4 mg/dLから2.38 mg/dL]、体温36°C台、抗菌薬の終了、循環動態の安定から回復と判断された。

治験責任医師は、本事象は血液培養検査で起因菌が検出されたため敗血症性ショックと診断し、治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判定した。

治験 依頼者 の見解	重篤度	血圧が70/40台まで低下し、輸液負荷及び昇圧剤による処置を要しており、「生命を脅かした事象に該当し重篤」と判断した。
	因果関係	本剤初回投与から3時間経過してから発現していること、及び血液培養が陽性であることから敗血症性ショックとする報告医の意見は妥当と考えられる。原疾患のFNに起因する敗血症と考えられ、本剤との因果関係を「関係なし」と判断した。
	予測性	治験薬概要書に記載がなく、「予測できない」と判断した。

(2) 症例番号：16-08

重篤有害事象名 (PT/症例報告書記載名)	間質性肺疾患/間質性肺炎
グレード	3
他の有害事象	なし

本患者は72歳の男性で、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名は前立腺癌であった。FN発症から1日目に治験薬の投与を開始し、投与開始前の細菌学的検査で原因菌は検出されず、投与開始前の好中球数は163/μLであった。既往歴又は合併症として痔核、便秘症、白内障及び前立腺癌骨転移を有していた。重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は、半夏瀉心湯エキス顆粒ツムラ No14、マグラックス錠、ソルデム3A、ヴィーンF、カリーユニ0.005%、ボルタレンサポ、ソフティア0.02%及びイソジンガーグルであった。

2016年4月30日、前立腺癌に対してDP療法(ドセタキセル)を外来で施行した。5月7日、白血球数600/μL、好中球数163/μL、体温38.6°C、発熱があるため入院となり、夕方から治験薬の投与を開始した。5月10日、連日38.0°C～39.0°C台の発熱がみられ、胸部レントゲン写真にて肺野の浸透性低下があり、間質性肺炎の疑いのため、試験は中止となった。間質性肺炎はドセタキセルによる薬剤性であることが最も疑われた。クラビット及びゾシンを開始した。白血球数減少に対してG-CSF 75 μgを投与した。呼吸苦が発現し、酸素療法を開始した。5月11日、酸素化が悪化傾向であったため、ステロイドパルス療法(ソルメドロール1g)を開始した。尿道バルーンカテーテルを挿入し、床上安静となった。5月12日、リザーバーマスク10LでPaO₂65%、呼吸苦の改善がみられず集中治療室に呼吸管理目的で入室となった。集中治療室入室前に使用していた抗生剤、G-CSFが中止となった。エラスポールを開始し、β-D-グルカンが上昇していたため、バクタミンを開始した。5月13日、非侵襲的陽圧換気を開始し、バクタミンを中止し、バクタ配合薬を開始した。5月14日、酸素化が改善傾向であり、酸素マスク5Lに変更、アスペルギルス抗原陽性であったため、ブイフェンドを追加、ソルメドロール40mgに変更、タケプロン口腔内OD錠30mgを開始し、エラスポールを終了した。5月15日、酸素化が改善傾向であり、酸素マスクから酸素カヌラ3Lに変更した。病棟での呼吸管理・経過観察が可能な状態となり集中治療室退室となった。5月17日、クラビットを再開した。5月21日、胸部レントゲン写真にて陰影の改善傾向がみられた。SpO₂も良好であったため、酸素療法を中止した。ルームエアーで歩行などを行ってもSpO₂の低下はみられなかった。電解質異常がみられ、ブイフェンド、バクタ及びクラビットを中止した。5月22日、胸部コンピュータ断層撮影(CT)にて、間質性肺炎は改善傾向で重篤な状態は脱したが、まだ治療が必要な状態であると判断された。ソルメドロールからプレドニン40mgに変更した。5月26日、尿道留置バルーンカテーテルを抜去し、排尿状態問題な

く、安静度は院内フリーとなった。5月28日、胸部レントゲン写真にて再増悪がみられなかったため、5月29日よりプレドニゾロンを30mgに減量した。β-D-グルカンが基準範囲内に回復していないため経過観察となった。6日4日、画像上間質性肺炎の陰影は落ち着いており、臨床検査上も改善傾向がみられた。プレドニゾロンを6月5日より25mgに減量した。6月11日、6月12日よりプレドニゾロンを20mgに減量することとなり、外来通院治療が可能となったため、間質性肺炎は回復と判断された。

治験責任医師は、本事象はドセタキセルによる可能性が強い。治験薬も含め他の薬剤性の可能性も否定できないため、治験薬との因果関係を「合理的な可能性がある」と判定した。

治験 依頼者 の見解	重篤度	入院患者でステロイドパルス療法を実施したが、PaO ₂ が低下したためICUでの呼吸管理（NPPV管理）等を実施している。生命を脅かす状態であった可能性も考えられるが明確ではなく、生命を脅かす状態であったとは考えず、報告医の判断を尊重し、重篤性を「入院延長を要した」と判断した。
	因果関係	本事象の原因として報告医は、ドセタキセル投与により発症した可能性が高いが本剤による可能性も否定できないと判断している。本事象の原因としてドセタキセル投与により発症した可能性が考えられるが、本剤、ツムラ半夏瀉心湯、真菌感染（β-D-グルカン値上昇が認められたため）等の要因も考えられ、本剤との因果関係を「可能性あり」と判断した。
	予測性	治験薬概要書の「重大な副作用」に「間質性肺炎」の記載があり予測可能。

(3) 症例番号：25-03

本患者は75歳の女性で、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名は白血病であった。FN発症から1日目に治験薬の投与を開始し、投与開始前の細菌学的検査で原因菌は検出されず、投与開始前の好中球数は315/μLであった。既往歴又は合併症としてFN、逆流性食道炎、高血圧症、便秘症、低カリウム血症（グレード3）、腰痛症及び不眠症（グレード1）を有していた。重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は、タケプロンOD錠、オルメテック錠、アムロジンOD錠、マグミット錠、モーラステープ及びロキソニン錠であった。

重篤有害事象名（PT/症例報告書記載名）	低カリウム血症/低カリウム血症悪化
グレード	4
他の有害事象（PT/症例報告書記載名）	不眠症/不眠症悪化、間質性肺疾患/間質性肺炎疑い

20██年4月16日19:30に38.1℃の発熱を認め治験薬の投与を開始した。同日のカリウムは2.80mEq/Lであった。4月20日、解熱効果「有効」で治験薬の投与を終了した。同日のカリウムが2.40mEq/Lと低下がみられ、低カリウム血症悪化と判断され、アスパラカリウム錠600mg投与開始となった。4月23日、カリウムが2.70mEq/Lまで上昇した。5月17日、アスパラカリウム錠の投与は継続しているが、カリウムは基準範囲内である3.6mEq/Lまで回復したため、低カリウム血症悪化は回復したと判断された。

治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係については、完全に否定することができないと考え、治験薬との因果関係を「合理的な可能性がある」と判定した。

重篤有害事象名（PT/症例報告書記載名）	間質性肺疾患/間質性肺炎疑い
グレード	2
他の有害事象（PT/症例報告書記載名）	不眠症/不眠症悪化、低カリウム血症/低カリウム血症悪化

20██年4月16日19:30に38.1℃の発熱を認め治験薬の投与を開始した。4月20日、解熱効果「有効」で治験薬の投与を終了した。同日にCTを施行した結果、以前に発症した間質性肺炎の再燃が疑われた。4月21日、嘔吐があり、その後SpO₂が90%~92%まで低下したため、化学性肺炎が疑われた。間質性肺炎疑いについても治療が必要であると考えられたためプレドニゾロンの投与を開始し、合わせてジェニナック錠の投与を開始した。5月2日、胸部レントゲン写真上の心陰影は縮小傾向であり増悪はみられなかったが、CRP及び乳酸脱水素酵素（LDH）の上昇がみられたため、プレドニゾロンを20mgから40mgへ増量した。5月9日、胸部レントゲン写真上は5月2日と比較して特に変化がなかった。プレドニゾロンを40mgから35mgに減量した。5

月 17 日、胸部レントゲン写真上、5 月 9 日と比較して陰影が淡くなっていることが確認され、プレドニゾロンを 35 mg から 30 mg へ減量した。プレドニゾロンを減量し状態が安定していることから軽快と判断された。

治験責任医師は、本事象と治験薬の直接的な原因は不明であり、治験薬の影響を完全には否定できないものと考え、治験薬との因果関係を「合理的な可能性がある」と判定した。

治験依頼者の見解；	
(1) 低カリウム血症悪化（低カリウム血症悪化） (2) 間質性肺炎疑い（間質性肺炎疑い）	
重篤度	(1) Grade4 の低カリウム血症を発現し、カリウム製剤の投与を要している。不整脈等の生命を脅かしたことを示唆する情報はないことから報告医師の判断を妥当と考え、「医学的重要な状態」と判断した。 (2) 入院中に当該事象を発現しステロイド等の薬物治療を要しており、入院延長を要した可能性が考えられ報告医師の判断を尊重し、「入院又は入院期間の延長を要した事象に該当し重篤」と判断した。
因果関係	(1) 本剤投与前より Grade3 の低カリウム血症を有していたが、本剤投与 5 日目に K : 2.4 (Grade4) まで低下し、本剤投与中止後に軽快しており関連の可能性が否定できずと考えられ、本剤との因果関係を「可能性あり」と判断した。 (2) 本剤投与 5 日目の CT 検査結果より、間質性肺炎の再燃若しくは感染性肺炎の発現が疑われている。間質性肺炎は本剤で知られた事象であり、投与により再燃を促した可能性は否定できないが確定診断が下っており、感染性肺炎が否定できないことを考慮し、本剤との因果関係を「可能性あり」と判断した。
予測性	(1) 治験薬概要書の[その他の副作用]の項に「低カリウム血症」の記載があり、本症例の当該事象は生命を脅かす事象に該当しないと考えられることから「予測できる」と判断した。 (2) 治験薬概要書の[重大な副作用]に「間質性肺炎」の記載があり、予測可能。

(4) 症例番号：35-03

重篤有害事象名 (PT/症例報告書記載名)	腸炎/急性腸炎
グレード	2
他の有害事象 (PT/症例報告書記載名)	カテーテル留置部位疼痛/カテーテル挿入部痛

本患者は 20 歳の女性で、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名は白血病であった。FN 発症から 1 日目に治験薬の投与を開始し、投与開始前の細菌学的検査で原因菌は検出されず、投与開始前の好中球数は 0 / μ L であった。既往歴又は合併症として FN、内痔核、便秘症及び汎血球減少症を有していた。重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤は、ランソプラゾール OD 錠、マグラックス錠、バクタ配合錠及びイトリゾールカプセル 50 であった。

20 年 2 月 6 日より治験薬の投与を開始した。2 月 15 日、治験薬の投与を終了、退院した。2 月 22 日、前日より 37°C 台の発熱と下痢便がみられ、急性腸炎と診断され緊急入院となった。入院時 39.4°C の発熱があり、頭痛も強くカロナール 2 錠を投与した。CRP が 2.60 mg/dL と上昇しており倦怠感が著明であった。クラビットの投与を開始し、補液を行いながら経過観察となった。夜間検温時 40°C まで体温上昇があり、頭痛が持続していたため、カロナール 2 錠を投与した。2 月 23 日、体温は 36°C 台まで解熱、腹痛が持続し、下痢は少量ずつ頻回に継続していた。2 月 25 日、下痢の回数の減少がみられた。2 月 26 日、クラビットの投与を終了した。2 月 28 日、CRP が 0.57 mg/dL と低下がみられたため、急性腸炎は回復と判断された。

治験責任医師は、治験薬投与終了 7 日後に発現した事象であり、時間的関連から考えて、治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判定した。

治験依頼者の見解	重篤度	当該事象により入院又は入院延長を要したと報告されている。詳細情報が不足しており、報告者の意見を尊重し「入院又は入院延長を要した事象に該当し重篤」とした。
	因果関係	本剤投与終了から約 1 週間後に発現した事象であり、時間的な関連より本剤の影響が考え難いこと、内視鏡の検査結果がなく急性腸炎の診断が不明確であるが、原疾患による易感染性、併用薬による下痢の可能性が考えられ本剤との因果関係を「関係なし」と判断した。
	予測性	治験薬概要書に記載がなく、「予測できない」と判断した。

2.7.6.8.7.1.4.2.2 治験薬の中止を要した有害事象の叙述

(1) 症例番号： 01-01

有害事象名 (PT/症例報告書記載名)	敗血症性ショック/敗血症性ショック
グレード	4

本事象は重篤な有害事象のため、詳細は第 2.7.6.8.7.1.4.2.1 項に記載した。

(2) 症例番号： 01-05

有害事象名 (PT/症例報告書記載名)	発熱/発熱
グレード	2

本患者は 59 歳の女性で、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名は悪性リンパ腫であった。FN 発症から 1 日目に治験薬の投与を開始し、投与開始前の細菌学的検査で原因菌は検出されず、投与開始前の好中球数は 28 / μ L であった。既往歴又は合併症として逆流性食道炎を有していた。

20 年 3 月 16 日より治験薬の投与を開始した。同日の最高体温は 37.6°C であった。投与 3 日目に発熱 (最高体温 39.0°C) が発現した。最高体温は投与 4 日目 38.8°C、投与 5 日目 38.2°C であり、投与 6 日目に治験中止となった (最高体温 39.1°C)。プレドニンとカロナール錠の投与により、発熱は発現から 8 日目に回復した。

治験責任医師は、治験薬との因果関係を「合理的な可能性がある」と判定した。

(3) 症例番号： 05-05

有害事象名 (PT/症例報告書記載名)	腎機能障害/腎機能障害
グレード	1

本患者は 65 歳の男性で、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名は悪性リンパ腫であった。FN 発症から 1 日目に治験薬の投与を開始し、投与開始前の細菌学的検査で原因菌は検出されず、投与開始前の好中球数は 18 / μ L であった。既往歴又は合併症として FN、痔核術後、便秘、骨髄抑制及び急性膀胱炎を有していた。

20 年 1 月 19 日より治験薬の投与を開始した。同日の血清クレアチニンは 0.70 mg/dL であった。投与 4 日目に腎機能障害が発現し、試験中止となった (血清クレアチニン 1.18 mg/dL)。腎機能障害は発現から 2 日目に無処置にて回復した (血清クレアチニン 0.85 mg/dL)。なお、投与 4 日目に低カリウム血症が発現したが、試験の中止を要する事象ではなく、併用薬又は併用療法によるもので、治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判断された。低カリウム血症はアスパラカリウム錠の投与により、発現から 7 日目に回復した。

治験責任医師は、腎機能障害について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性がある」と判定した。

(4) 症例番号： 05-06

有害事象名 (PT/症例報告書記載名)	肝機能異常/肝機能障害
グレード	3

本患者は 63 歳の男性で、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名は悪性リンパ腫であった。FN 発症から 1 日目に治験薬の投与を開始し、投与開始前の細菌学的検査で原因菌は検出されず、投与開始前の好中球数は 105 / μ L であった。既往歴又は合併症として高脂血症、高尿酸血症及び皮膚毛嚢炎を有していた。

20 年 1 月 23 日より治験薬の投与を開始した。投与 3 日目に肝機能異常が発現し、試験中止となった。ミノフィット注シリンジ 40 mL の投与により、肝機能異常は発現から 15 日目に回復した。

治験責任医師は、治験薬との因果関係を「合理的な可能性がある」と判定した。

肝機能に関する臨床検査値の推移を以下に示す。

肝機能に関する臨床検査値の推移（症例番号：05-06）						
検査時期	検査日	AST (GOT)	ALT (GPT)	LDH	γ-GTP	Al-P
投与開始前	20██/01/23	26	41	159	128	242
中止時	20██/01/25（投与3日目）	117	189	647	343	450
Unschedule	20██/01/28	33	96	352	387	415
Unschedule	20██/01/30	90	123	318	528	543
Unschedule	20██/02/01	128	229	306	684	775
Unschedule	20██/02/04	46	143	245	649	748
Unschedule	20██/02/06	27	78	208	487	572
Unschedule	20██/02/08（発現から15日目）	24	55	212	425	497

単位：IU/L

(5) 症例番号：14-06

有害事象名（PT/症例報告書記載名）	胸膜炎/胸膜炎
グレード	2

本患者は56歳の男性で、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名は白血病であった。FN発症から1日目に治験薬の投与を開始し、投与開始前の細菌学的検査で原因菌は検出されず、投与開始前の好中球数は0/μLであった。既往歴又は合併症としてFN、肺炎、便秘、皮疹、背部痛、消化不良、貧血及び血小板数減少を有していた。

20██年4月18日より治験薬の投与を開始した（投与前の最高体温；39.6℃）。投与5日目には37.0℃まで解熱したが投与6日目に38.1℃となり、白血球数970/μL（好中球数504/μL）、CRP11.00mg/dL、胸部レ線・CT画像検査により左下葉にair bronchogramを伴うconsolidationを認め胸膜炎と診断し、試験中止となった。プレドパ注、ラシックス注、セフェピム塩酸塩などの投与により、発現から18日目に軽快した。

治験責任医師は、本事象は原疾患によるもので、治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判定した。

(6) 症例番号：16-08

有害事象名（PT/症例報告書記載名）	間質性肺疾患/間質性肺炎
グレード	3

本事象は重篤な有害事象のため、詳細は第2.7.6.8.7.1.4.2.1項に記載した。

(7) 症例番号：24-07

有害事象名（PT/症例報告書記載名）	発疹/頭部発赤疹
グレード	1

本患者は71歳の女性で、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名は白血病であった。FN発症から1日目に治験薬の投与を開始し、投与開始前の細菌学的検査で*K. oxytoca* (YP-18のMIC:1μg/mL)が原因菌として同定され、投与開始前の好中球数は36/μLであった。既往歴又は合併症としてFN、狭心症、慢性甲状腺炎、高尿酸血症、高脂血症、不眠症、高カリウム血症、鉄欠乏性貧血、眼乾燥感及び下痢を有していた。

20██年9月6日より治験薬の投与を開始した。投与2日目に頭部発赤疹が発現し、試験中止となった。無処置にて頭部発赤疹は発現から10日目に回復した。

治験責任医師は、頭部発赤疹について、治験薬との因果関係を「合理的な可能性がある」と判定した。

2.7.6.8.7.1.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

(1) 死亡、その他の重篤な有害事象

本試験中に患者の死亡は認められなかった。

他の重篤な有害事象は4例に5件発現し、このうち間質性肺疾患の2例2件、低カリウム血症の1例1件が副作用と判定された。副作用と判定された事象のうち、間質性肺炎の1例1件は治験薬を中止したが、それ以外は治験薬の中止を必要とせず、いずれも薬物療法などの治療で回復又は軽快した。

(2) 治験薬の中止を要した有害事象、下痢

治験薬の中止を要した有害事象は7例に7件発現し、このうち発熱、腎機能障害、肝機能異常、間質性肺炎及び発疹の各1例1件が副作用と判定された。治験薬の中止を要した副作用は、いずれも薬物療法などの治療又は無処置で回復又は軽快した。

下痢は21例に21件に発現した。いずれも非重篤であり、試験を中止することなく、1例1件を除いて薬物療法などの治療又は無処置で回復した。未回復で転帰観察を終了した1例1件(症例番号:01-10)は患者が原病(白血病)により死亡したため試験を終了した。

以上より、本試験の成人患者の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象はいずれも臨床管理可能なものであり、新たな安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.8.7.2 臨床検査値の評価

2.7.6.8.7.2.1 試験期間を通しての臨床検査値

試験期間を通しての臨床検査値(尿検査以外)では、投与開始前の平均値と比べ、投与14日目を除く投与4日目以降の平均値に10%以上変動がみられた項目は、ヘマトクリットの増多、白血球数の増多、好塩基球の増多、好酸球の増多、好中球の増多、リンパ球の増多、単球の増多、血小板数の増多、AST(GOT)の上昇及び低下、ALT(GPT)の上昇及び低下、LDHの上昇、 γ -GTPの上昇、Al-Pの低下、総ビリルビンの低下、血中尿素窒素(BUN)の低下、血清クレアチニンの上昇並びにCRPの上昇及び低下であった。尿検査(定性値)では、尿糖又は尿蛋白が投与開始前よりも悪化した患者がみられたが、有害事象と判断された変動は、尿糖では高血糖及び糖尿病の各1例1件、尿蛋白では尿蛋白陽性及び尿蛋白の悪化の各1例1件であった。尿ウロビリノゲンは試験期間を通じてほとんど変化しなかった(第5.3.5.2.1項10038080CSR表14.3.31及び表14.3.32)。投与14日目は対象例数が1例であったため、比較対象としなかった。

5例以上に発現した臨床検査値異常変動(SOCが「臨床検査」の有害事象)は、 γ -GTP増加(9例9件)であり、8例8件が副作用と判定された。 γ -GTPの平均値±標準偏差は、投与開始前で 67.50 ± 71.61 IU/L、投与4日目で 78.48 ± 81.00 IU/L、投与7日目で 82.31 ± 99.83 IU/L、投与10日目で 113.00 ± 143.02 IU/L、投与終了/中止時で 91.21 ± 94.47 IU/L、投与終了7日後で 90.27 ± 147.69 IU/Lであり、投与4日目から上昇がみられた。

副作用と判定された臨床検査値異常変動(SOCが「臨床検査」の副作用)は16例に22件発現した。このうち γ -GTP増加の2例2件が未回復であったのを除き、いずれも無処置で回復又は軽快した。転帰が未回復であった γ -GTP増加の2例2件はいずれも無処置で経過観察を終了した。

腎機能障害及び肝機能異常により各1例が試験を中止した。

2.7.6.8.8 安全性の評価(小児患者)

安全性の評価は、治験薬投与例12例全例を安全性評価採用例として解析した。

2.7.6.8.8.1 有害事象

有害事象の集積は、症例報告書に記載された症状名をMedDRA ver. 16.1を用いて読み替え、MedDRAのSOC及びPTにて表示した。また、同一患者で同一の有害事象が複数回発現した場合、発現割合は発現例数を1例として集計し、発現件数も示した。

2.7.6.8.8.1.1 有害事象の簡潔な要約

有害事象の簡潔な要約を表2.7.6.8.8.1.1-1に示した。

安全性評価採用例 12 例において、有害事象は 10 例に 24 件発現し、その発現割合 [95%信頼区間, 以下同様] は 83.3% [51.6%, 97.9%] であった。有害事象のうち臨床検査値異常変動 (SOC が「臨床検査」の有害事象) は 1 例に 1 件発現し、その発現割合は 8.3% [0.2%, 38.5%] であった。

副作用は 2 例に 3 件発現し、その発現割合は 16.7% [2.1%, 48.4%] であった。副作用のうち臨床検査値異常変動 (SOC が「臨床検査」の副作用) は 1 例に 1 件発現し、その発現割合は 8.3% [0.2%, 38.5%] であった。

重篤な有害事象の発現はなかった。治験薬の中止を要した有害事象は 1 例に 1 件発現し、試験の中止を要した副作用の発現はなかった。

表 2.7.6.8.8.1.1-1 有害事象の簡潔な要約 (小児) : 治験薬投与例 (安全性評価採用例)

事象	因果関係	対象例数	発現例数 ^{*1}	発現 PT 別件数 ^{*2}	発現件数 ^{*3}	発現割合(%) ^{*4}	発現割合の 95%信頼区間 ^{*5}
有害事象	全体	12	10	23	24	83.3	[51.6,97.9]
	合理的な可能性がある		2	3	3	16.7	[2.1,48.4]
臨床検査値異常変動	全体	12	1	1	1	8.3	[0.2,38.5]
	合理的な可能性がある		1	1	1	8.3	[0.2,38.5]
重篤な有害事象	全体	12	0	0	0	0	[0,26.5]
	合理的な可能性がある		0	0	0	0	[0,26.5]
有害事象による中止	全体	12	1	1	1	8.3	[0.2,38.5]
	合理的な可能性がある		0	0	0	0	[0,26.5]

*1 : 1 患者に複数の事象が発現している場合、1 例として集計した。

*2 : 1 患者に PT が異なる事象が m 種類発現した場合、m 件として集計した。

*3 : 1 患者に事象が n 回発現した場合、n 件として集計した。

*4 : 発現割合(%) = 発現例数 / 解析対象例数 × 100%

*5 : 発現割合の信頼区間は F 分布に基づく正確な方法により算出した。

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-9

2.7.6.8.8.1.2 有害事象の表示

安全性評価採用例で発現した有害事象を表 2.7.6.8.8.1.2-1 に示した。また、すべての副作用を表 2.7.6.8.8.1.2-2 に示した。

本剤の安全性について、因果関係を問わない有害事象は 83.3% (10/12 例) に認められ、主な事象は下痢 (4/12 例, 33.3%), FN (3/12 例, 25.0%), アレルギー性輸血反応 (2/12 例, 16.7%) 等であった。

また、副作用は下痢 (2/12 例, 16.7%) 及び血中尿酸減少 (1/12 例, 8.3%) であった。

表 2.7.6.8.8.1.2-1 有害事象（小児）：治験薬投与例（安全性評価採用例）

有害事象名(SOC・PT)	N=12			
	発現件数	発現例数	発現割合(%)*1	発現割合の95%信頼区間*2
何らかの有害事象発現	24	10	83.3	[51.6,97.9]
感染症および寄生虫症	4	4	33.3	[9.9,65.1]
膀胱炎	1	1	8.3	[0.2,38.5]
帯状疱疹	1	1	8.3	[0.2,38.5]
医療機器関連感染	1	1	8.3	[0.2,38.5]
医療機器関連敗血症	1	1	8.3	[0.2,38.5]
血液およびリンパ系障害	4	4	33.3	[9.9,65.1]
貧血	1	1	8.3	[0.2,38.5]
発熱性好中球減少症	3	3	25.0	[5.5,57.2]
代謝および栄養障害	2	1	8.3	[0.2,38.5]
低アルブミン血症	2	1	8.3	[0.2,38.5]
精神障害	1	1	8.3	[0.2,38.5]
不眠症	1	1	8.3	[0.2,38.5]
神経系障害	1	1	8.3	[0.2,38.5]
頭痛	1	1	8.3	[0.2,38.5]
胃腸障害	7	6	50.0	[21.1,78.9]
便秘	1	1	8.3	[0.2,38.5]
下痢	4	4	33.3	[9.9,65.1]
口内炎	1	1	8.3	[0.2,38.5]
肛門そう痒症	1	1	8.3	[0.2,38.5]
肝胆道系障害	1	1	8.3	[0.2,38.5]
肝機能異常	1	1	8.3	[0.2,38.5]
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	8.3	[0.2,38.5]
発熱	1	1	8.3	[0.2,38.5]
臨床検査	1	1	8.3	[0.2,38.5]
血中尿酸減少	1	1	8.3	[0.2,38.5]
傷害、中毒および処置合併症	2	2	16.7	[2.1,48.4]
アレルギー性輸血反応	2	2	16.7	[2.1,48.4]

MedDRA version 16.1

*1：発現割合(%)=発現例数/解析対象例数×100

*2：発現割合の信頼区間はF分布に基づく正確な方法により算出した。

表示順は、MedDRAのSOC国際合意順、PTコードの順に行った。

第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表 12-10

表 2.7.6.8.8.1.2-2 副作用（小児）：治験薬投与例（安全性評価採用例）

副作用名(SOC・PT)	N=12		
	発現件数	発現例数	発現割合(%)*1
何らかの副作用発現	3	2	16.7
胃腸障害	2	2	16.7
下痢	2	2	16.7
臨床検査	1	1	8.3
血中尿酸減少	1	1	8.3

MedDRA version 16.1

*1：発現割合(%)=発現例数/解析対象例数×100

表示順は、MedDRAのSOC国際合意順、PTコードの順に行った。

第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表 12-11

2.7.6.8.8.1.3 有害事象の分析

2.7.6.8.8.1.3.1 グレード別有害事象

有害事象及び副作用を各患者での最高発現グレード別に集計した結果をそれぞれ表 2.7.6.8.8.1.3.1-1 に示した。

有害事象の各患者での最高発現グレード別の発現割合は、グレード1が8.3% (1/12例)、グレード2が8.3% (1/12例)、グレード3が66.7% (8/12例)であり、グレード4以上の有害事象を

発現した患者はなかった。グレード3の有害事象は、FN (25.0%, 3/12 例)、膀胱炎、帯状疱疹、医療機器関連感染、医療機器関連敗血症、低アルブミン血症及び肝機能異常 (各 8.3%, 1/12 例) であった。

副作用の各患者での最高発現グレード別の発現割合は、グレード1が8.3% (1/12 例)、グレード2が8.3% (1/12 例) であり、グレード3以上の副作用を発現した患者はなかった (第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.43)。

表 2.7.6.8.8.1.3.1-1 最高発現グレード別有害事象 (小児) : 治験薬投与例 (安全性評価採用例)

有害事象名(SOC・PT)	最高発現グレード N=12											
	全体		1		2		3		4		5	
	発現例数	発現割合 (%) ^{*1}	発現例数	発現割合 (%) ^{*1}	発現例数	発現割合 (%) ^{*1}	発現例数	発現割合 (%) ^{*1}	発現例数	発現割合 (%) ^{*1}	発現例数	発現割合 (%) ^{*1}
何らかの有害事象発現	10	83.3	1	8.3	1	8.3	8	66.7	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	4	33.3	0	0	0	0	4	33.3	0	0	0	0
膀胱炎	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
帯状疱疹	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
医療機器関連感染	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
医療機器関連敗血症	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	4	33.3	1	8.3	0	0	3	25.0	0	0	0	0
貧血	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	3	25.0	0	0	0	0	3	25.0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
低アルブミン血症	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
精神障害	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	6	50.0	3	25.0	3	25.0	0	0	0	0	0	0
便秘	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	4	33.3	2	16.7	2	16.7	0	0	0	0	0	0
口内炎	1	8.3	0	0	1	8.3	0	0	0	0	0	0
肛門そう痒症	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
肝機能異常	1	8.3	0	0	0	0	1	8.3	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
血中尿酸減少	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2	16.7	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0
アレルギー性輸血反応	2	16.7	1	8.3	1	8.3	0	0	0	0	0	0

MedDRA version 16.1

*1: 発現割合(%) = [各集計カテゴリ (PT, SOC 又は何らかの有害事象) の患者ごと, 項目ごとの最高グレードが発現した患者] / 解析対象例数 × 100

同一患者で同一 PT が異なるグレードで発現している場合, 最も高いグレードのみを対象とした。

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-12

2.7.6.8.8.1.3.2 発現時期別有害事象

有害事象は投与開始 1~4 日に最も多く発現し、投与期間が長くなることで発現件数が増えた有害事象はなかった。投与開始 1~4 日に発現した有害事象は、下痢 (4 件)、低アルブミン血症 (2 件)、膀胱炎、医療機器関連敗血症、貧血、口内炎、血中尿酸減少及びアレルギー性輸血反応 (各 1 件) であった。

副作用はいずれも投与開始 1~4 日に発現した (第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.47 及び表 14.3.48)。

2.7.6.8.8.1.3.3 処置別有害事象

ほとんどの有害事象は治験薬の処置を必要とせず、治験薬の減量又は休薬を要した有害事象はなかった。

治験薬の中止を要した有害事象は、医療機器関連感染 (1 件) であり、治験薬との因果関係は「合理的な可能性がない」と判定された。

治験薬の処置以外の処置を要した有害事象は、FN (3 件)、膀胱炎、帯状疱疹、医療機器関連感染、医療機器関連敗血症、低アルブミン血症、不眠症、頭痛、便秘、下痢、口内炎、肛門そう痒症及びアレルギー性輸血反応 (各 1 件) であった。治験薬の処置以外の処置を要した副作用はなかった (第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.49, 表 14.3.50, 表 14.3.51 及び表 14.3.52)。

2.7.6.8.8.1.3.4 転帰別有害事象

ほとんどの有害事象の転帰は回復及び軽快であり、死亡、回復したが後遺症が認められた有害事象及び転帰不明の有害事象はなかった。

未回復で転帰観察を終了した有害事象は貧血及び肝機能異常 (各 1 件) であり、これらの事象は共に治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判定された (第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 14.3.53 及び表 14.3.54)。

2.7.6.8.8.1.3.5 併用薬別有害事象

成人の安全性においては、副作用発現率の差が 10%以上あった薬剤は、アセトアミノフェン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、維持 (3 号) 液、アロプリノール、クロルフェニラミンマレイン酸塩、レノグラスチム (遺伝子組換え)、ポリミキシン B 硫酸塩、レバミピド、赤血球濃厚液、エソメプラゾールマグネシウム水和物、テプレノン、酪酸菌製剤、アムロジピンベシル酸塩、イルソグラジンマレイン酸塩、ポリコナゾール、開始 (1 号) 液であった (以上 16 薬剤)。これらの薬剤のうち 20 例以上併用された薬剤は、アセトアミノフェン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム及び維持 (3 号) 液の 3 薬剤であった。アセトアミノフェンは解熱目的で使用され、スルファメトキサゾール・トリメトプリムはカリニ肺炎予防目的で治験開始前から使用されたが、両薬剤とも併用「有」の場合の副作用発現率が 49.1%、「無」は 38.7%であり、また、維持 (3 号) 液の併用「有」が 60.7%、「無」が 38.2%と 3 薬剤とも併用「有」の方で副作用発現率が高かった。しかし、これらの 3 薬剤の副作用プロファイルを考慮すると、これらが併用されたために副作用発現率が上昇したとは考えにくい。

2.7.6.8.8.1.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.8.8.1.4.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

2.7.6.8.8.1.4.1.1 死亡

本試験中に小児患者の死亡は認められなかった。

2.7.6.8.8.1.4.1.2 その他の重篤な有害事象

小児患者では重篤な有害事象の発現はなかった。

2.7.6.8.8.1.4.1.3 他の重要な有害事象

本試験では、他の重要な有害事象を定義しなかったため、治験薬の中止を要した有害事象、並びに米国で行われた主要な比較試験において最も多く発現し、米国で行われた他の試験、欧州及び本邦で行われた試験においても比較的高頻度であった下痢について、以下に示した。

2.7.6.8.8.1.4.1.4 治験薬の中止を要した有害事象

治験薬の中止を要した有害事象の要約を表 2.7.6.8.8.1.4.1.4-1 に示した。治験薬の中止を要した有害事象は医療機器関連感染（1 例 1 件）であり、治験薬との因果関係は「合理的な可能性がない」と判定された。

表 2.7.6.8.8.1.4.1.4-1 治験薬の中止を要した有害事象の要約（小児）

症例番号 性別/年齢 造血管腫瘍・ 固形腫瘍等の 臨床診断名	有害事象名 PT (症例報告書記 載名)	最悪 発現 グレード	発現 までの 日数*1	重篤性	治療の 有無	転帰	転帰 までの 日数*2	因果関係
29-01 女/8 歳 白血病	医療機器関連感 染 (カテーテル関 連感染)	3	7 日	非重篤	有	回復	6 日	合理的な可能性がない

*1：投与開始から発現までの日数

*2：発現から転帰までの日数

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-13 及び表 14.3.60 改変

2.7.6.8.8.1.4.1.5 下痢

下痢の要約を表 2.7.6.8.8.1.4.1.5-1 に示した。下痢は 4 例に 4 件発現した。いずれもグレード 1 又はグレード 2 であり、試験を中止することなく、薬物療法などの治療又は無処置で回復又は軽快した。

表 2.7.6.8.8.1.4.1.5-1 下痢の要約（小児）

症例番号 性別/年齢 造血管腫瘍・ 固形腫瘍等の 臨床診断名	有害事象名 PT (症例報告書記 載名)	最悪 発現 グレード	発現 までの 日数*1	重篤性	治験薬の 処置	治療の 有無	転帰	転帰 までの 日数*2	因果関係
04-03 男/3 歳 白血病	下痢 (下痢)	2	1 日	非重篤	処置なし	有	回復	2 日	合理的な可能性がない
18-01 男/1 歳 慢性活動性 EB ウイルス 感染症	下痢 (下痢)	1	1 日	非重篤	処置なし	無	回復	8 日	合理的な可能性がある
19-01 男/8 歳 悪性脊椎腫瘍	下痢 (下痢)	1	4 日	非重篤	処置なし	無	軽快	4 日	合理的な可能性がない
19-03 男/0 歳 神経芽腫	下痢 (下痢)	2	3 日	非重篤	処置なし	無	回復	6 日	合理的な可能性がある

*1：投与開始から発現までの日数

*2：発現から転帰までの日数

第 5.3.5.2.1 項 10038080 CSR 表 12-14

2.7.6.8.8.1.4.1.6 過量投与

治験薬を過量投与された小児患者が2例（症例番号：04-01, 19-03）あった。このうち1例（症例番号04-01）には有害事象が発現しなかった。別の1例（症例番号19-03）には下痢、血中尿酸減少及び治験薬投与終了後の経過観察中にFNが発現し、このうち下痢及び血中尿酸減少が副作用と判定された。

また、治験薬の過量投与症例ではないが、TAZ及びPIPCの血漿中濃度が他の患者に比べて高値であった患者が1例（症例番号：19-01）あった。本患者にはアレルギー性輸血反応及び下痢が発現した。いずれの事象も治験責任医師は治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判定し、無処置で回復又は軽快した。詳細は第2.7.6.8.8.1.4.2.2項に記載した。

2.7.6.8.8.1.4.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

治験薬の中止を要した有害事象及び過量投与について以下に叙述した。なお、小児患者の死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.8.8.1.4.2.1 治験薬の中止を要した有害事象の叙述

(1) 症例番号：29-01

有害事象名 (PT/症例報告書記載名)	医療機器関連感染/カテーテル関連感染
グレード	3

本患者は8歳の女児で、体重26.8 kg、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名は白血病であった。FN発症から1日目に治験薬の投与を開始し、投与開始前の細菌学的検査で原因菌は検出されず、投与開始前の好中球数は49/μLであった。既往歴又は合併症として倦怠感（グレード1）、AST上昇（グレード1）、ALT上昇（グレード1）、γ-GTP上昇（グレード1）及び血小板減少症（グレード3）を有していた。

20年7月2日より治験薬の投与を開始した。投与7日目にカテーテル関連感染が発現し、試験中止となった。治験薬は8日間投与され、総投与量は69.9 gであった。メロペン点滴用、AMK注射用100 mg及びカロナール錠などの投与により、発現から6日目に回復した。

治験責任医師は、抗がん剤の副作用による白血球減少に伴いカテーテル感染を生じたため、治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判定した。

2.7.6.8.8.1.4.2.2 過量投与の叙述

(1) 症例番号：04-01

本患者は13歳の男児で、体重45.9 kg、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名は白血病であった。FN発症から1日目に治験薬の投与を開始し、投与開始前の細菌学的検査で原因菌は検出されず、投与開始前の好中球数は0/μLであった。既往歴又は合併症として歯肉炎、頭部毛包炎、咽頭痛、便秘、鼻出血及び化学療法に伴う血球減少を有していた。

20年5月21日より治験薬の投与を開始した。本患者の治験薬の規定投与量は1回4.1 gであったが、実際には1回4.5 gを投与された。治験薬は2日間（合計5回）投与され、総投与量は22.5 gであった。用法・用量の逸脱のため、投与開始翌日に試験中止となった。本患者に有害事象は発現しなかった。

(2) 症例番号：19-03

本患者は0歳の男児で、体重7.5 kg、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名は神経芽腫であった。FN発症から1日目に治験薬の投与を開始し、投与開始前の細菌学的検査で原因菌は検出されず、投与開始前の好中球数は2979/μLであった。既往歴又は合併症としてFN、裂肛及び腋窩発赤を有していた。

20 年 9 月 14 日より治験薬の投与を開始した。本患者の治験薬の規定投与量は 1 回 675 mg であったが、薬剤調整ミスにより 5 倍の投与量 (1 回 3.5 g) を 7 日間 (合計 24 回) 投与され、総投与量は 84.0 g であった。用法・用量の逸脱が判明後、試験中止となった。投与 3 日目に下痢 (グレード 2)、投与 4 日目に血中尿酸減少 (グレード 1)、治験薬投与終了後の経過観察中の投与 14 日目に FN (グレード 3) が発現した。このうち下痢及び血中尿酸減少が副作用と判定された。下痢及び血中尿酸減少はいずれも無処置で発現からそれぞれ 6 日目及び 8 日目に回復し、FN はメロペン点滴用の投与により発現から 9 日目に回復した。

(3) 症例番号：19-01

本患者は治験薬を過量投与されなかったが、TAZ 及び PIPC の血漿中濃度が他の患者に比べて高値であったため、詳細を叙述した。

本患者は 8 歳の男児で、体重 28.1 kg、造血器腫瘍・固形腫瘍等の臨床診断名は悪性脊椎腫瘍であった。FN 発症から 1 日目に治験薬の投与を開始し、投与開始前の細菌学的検査で原因菌は検出されず、投与開始前の好中球数は「白血球分画不明 (白血球数は 70 / μ L)」であった。既往歴又は合併症として FN、便秘症、化学療法に伴う嘔吐症、化学療法に伴う血小板減少及び口内炎を有していた。

20 年 5 月 31 日より治験薬の投与を開始した。TAZ の C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 58.93 μ g/mL 及び 76.92 μ g \cdot hr/mL であり、PK を検討した 9 例 (本患者を含む) での平均値 (21.83 μ g/mL 及び 34.26 μ g \cdot hr/mL) の約 2 倍高値であった。同様に本患者の PIPC の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は 414.9 μ g/mL 及び 500.0 μ g \cdot hr/mL であり、PK を検討した 9 例 (本患者を含む) での平均値 (175.3 μ g/mL 及び 265.3 μ g \cdot hr/mL) の約 2 倍高値であった。有害事象として投与 1 日目にアレルギー性輸血反応 (グレード 1)、投与 4 日目に下痢 (グレード 1) が発現したが、いずれも無処置で、アレルギー性輸血反応は発現から 2 日目に回復し、下痢は発現から 4 日目に軽快した (いずれの事象も治験薬投与期間中に回復又は軽快した)。

治験責任医師は、いずれの事象も併用薬によるもので、治験薬との因果関係を「合理的な可能性がない」と判定した。

2.7.6.8.8.1.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

(1) 死亡、その他の重篤な有害事象

小児患者の死亡及び他の重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 治験薬の中止を要した有害事象、下痢

治験薬の中止を要した有害事象は医療機器関連感染 (1 例 1 件) であり、治験薬との因果関係は「合理的な可能性がない」と判定された。

下痢は 4 例に 4 件発現した。いずれも試験を中止することなく、薬物療法などの治療又は無処置で回復又は軽快した。

(3) 過量投与

治験薬を過量投与された小児患者が 2 例 (症例番号：04-01、19-03) あった。このうち 1 例 (症例番号：04-01) には有害事象が発現しなかった。別の 1 例 (症例番号：19-03) には下痢、血中尿酸減少及び治験薬投与終了後の経過観察中に FN が発現し、このうち下痢及び血中尿酸減少が副作用と判定された。いずれの有害事象も薬物療法などの治療又は無処置で回復した。

小児患者では死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。試験の中止を要した有害事象の治験薬との因果関係は「合理的な可能性がない」と判定された。副作用と判定された下痢が発現した患者は 2 例であった。これらの下痢はグレード 1 又はグレード 2 であり、無処置で回復した。

また、治験薬を過量投与された患者が2例あった。このうち1例には有害事象は発現せず、別の1例には2件の副作用が発現したが、いずれも無処置で回復した。

以上より、本試験の小児患者で発現した重要な有害事象からは、新たな安全性上の問題は認められなかった。

2.7.6.8.8.2 臨床検査値の評価

2.7.6.8.8.2.1 試験期間を通しての臨床検査値

試験期間を通しての臨床検査値（尿検査以外）では、投与開始前の平均値と比べ、測定患者数が3例以下であった投与10日目、投与14日目及び投与終了7日後を除く、投与4日目以降の平均値に10%以上変動がみられた項目は、白血球数の増多、好塩基球の増多、好酸球の増多及び減少、好中球の増多及び減少、リンパ球の増多、単球の増多、血小板数の増多及び減少、AST (GOT) の低下、ALT (GPT) の低下、LDH の低下、 γ -GTP の低下、Al-P の低下、総ビリルビンの低下、BUN の低下並びにCRPの上昇であった。尿検査（定性値）では、試験期間を通じてほとんど変化しなかった（第5.3.5.2.1項 10038080 CSR 表14.3.64及び表14.3.65）。なお、投与10日目、14日目及び投与終了7日後はいずれも測定患者数が3例以下であったため、比較対象としなかった。

臨床検査値異常変動（SOCが「臨床検査」の有害事象）は血中尿酸減少（1例1件）のみであり、副作用と判定された。本事象は無処置で回復した。

臨床検査値異常変動（SOCが「臨床検査」の有害事象）による中止例はなかった。

2.7.6.8.9 安全性の結論

2.7.6.8.9.1 成人患者

安全性の評価は、治験薬投与例118例から安全性評価が妥当でないと判断された1例を除いた安全性評価採用例117例を対象として解析した。

有害事象は88例に212件発現し、その発現割合〔95%信頼区間、以下同様〕は75.2%〔66.4%, 82.7%〕であった。有害事象のうち臨床検査値異常変動（SOCが「臨床検査」の有害事象）は27例に36件発現し、その発現割合は23.1%〔15.8%, 31.8%〕であった。副作用は51例に70件発現し、その発現割合は43.6%〔34.4%, 53.1%〕であった。副作用のうち臨床検査値異常変動（SOCが「臨床検査」の副作用）は16例に22件発現し、その発現割合は13.7%〔8.0%, 21.3%〕であった。

主な有害事象は、下痢（21/117例, 17.9%）、肝機能異常（12/117例, 10.3%）、低カリウム血症（11/117例, 9.4%）、 γ -GTP増加（9/117例, 7.7%）、口内炎（8/117例, 6.8%）、発疹（7/117例, 6.0%）及び倦怠感（6/117例, 5.1%）等であった。また、主な副作用は、下痢（13/117例, 11.1%）、肝機能異常（10/117例, 8.5%）、 γ -GTP増加（8/117例, 6.8%）、低カリウム血症（7/117例, 6.0%）、発疹及び血中クレアチニン増加（各4/117例, 3.4%）、腎機能障害及びALT増加（各3/117例, 2.6%）等であった。

有害事象の各患者での最高発現グレード別の発現割合は、グレード1が27.4%（32/117例）、グレード2が20.5%（24/117例）、グレード3が22.2%（26/117例）、グレード4が5.1%（6/117例）であり、グレード1の有害事象の発現割合が最も高く、グレード5の有害事象を発現した患者はなかった。グレード4の有害事象は、血小板数減少（3.4%, 4/117例）、敗血症性ショック及び低カリウム血症（各0.9%, 1/117例）であった。グレード3の有害事象は、低カリウム血症（6.0%, 7/117例）、肝機能異常（4.3%, 5/117例）、下痢（3.4%, 4/117例）、高血圧及び γ -GTP増加（各2.6%, 3/117例）、医療機器関連感染及び電解質失調（各1.7%, 2/117例）、腹膜炎、肺炎、貧血、FN、間質性肺疾患、口内炎、胃粘膜病変、肝障害、蛋白尿、肝酵素上昇及びアレルギー性輸血反応（各0.9%, 1/117例）であった。副作用の各患者での最高発現グレード別の発現割合は、グレード1が17.9%（21/117例）、グレード2が11.1%（13/117例）、グレード3が13.7%（16/117例）、グレード4が0.9%（1/117例）であり、グレード1の副作用の発現割合が最も高く、グレード5の副

作用を発現した患者はなかった。グレード4の副作用は、低カリウム血症（0.9%、1/117例）であった。グレード3の副作用は、低カリウム血症（4.3%、5/117例）、下痢及び肝機能異常（各3.4%、4/117例）、 γ -GTP増加（1.7%、2/117例）、間質性肺疾患、肝障害及び肝酵素上昇（各0.9%、1/117例）であった。グレード3以上の副作用は、肝障害（1例）及び γ -GTP増加（1例）を除き、いずれも治験薬の中止、又は薬物療法などの治療で回復又は軽快した。肝障害及び γ -GTP増加を発現した各1例は、無処置にて未回復で転帰観察を終了した。

成人患者の死亡は認められなかった。重篤な有害事象は4例に5件発現した。その内訳は間質性肺疾患が2例2件、敗血症性ショック、低カリウム血症及び腸炎が各1例1件であり、このうち副作用と判定されたものは間質性肺疾患が2例2件及び低カリウム血症が1例1件であった。重篤な有害事象はいずれも薬物療法などの治療によって回復又は軽快した。

治験薬の中止を要した有害事象は7例に7件発現した。その内訳は敗血症性ショック、発熱、腎機能障害、肝機能異常、胸膜炎、間質性肺疾患及び発疹が各1例1件であり、敗血症性ショック及び胸膜炎を除く事象が副作用と判定された。治験薬の中止を要した有害事象は薬物療法などの治療又は無処置で回復又は軽快した。下痢は21例に21件発現した。いずれも非重篤であり、試験を中止することなく、1例1件を除いて薬物療法などの治療又は無処置で回復した。

副作用と判定された臨床検査値異常変動（SOCが「臨床検査」の副作用）は16例に22件発現した。このうち γ -GTP増加の2例2件が未回復であったのを除き、いずれも無処置で回復又は軽快した。転帰が未回復であった γ -GTP増加の2例2件はいずれも無処置で経過観察を終了した。

2.7.6.8.9.2 小児患者

安全性の評価は、治験薬投与例12例全例を安全性評価採用例として解析した。

有害事象は10例に24件発現し、その発現割合〔95%信頼区間、以下同様〕は83.3%〔51.6%、97.9%〕であった。有害事象のうち臨床検査値異常変動（SOCが「臨床検査」の有害事象）は1例に1件発現し、その発現割合は8.3%〔0.2%、38.5%〕であった。副作用は2例に3件発現し、その発現割合は16.7%〔2.1%、48.4%〕であった。副作用のうち臨床検査値異常変動（SOCが「臨床検査」の副作用）は1例に1件発現し、その発現割合は8.3%〔0.2%、38.5%〕であった。

主な有害事象は下痢（4/12例、33.3%）、FN（3/12例、25.0%）、アレルギー性輸血反応（2/12例、16.7%）等であった。また、副作用は下痢（2/12例、16.7%）及び血中尿酸減少（1/12例、8.3%）であった。

有害事象の各患者での最高発現グレード別の発現割合は、グレード1が8.3%（1/12例）、グレード2が8.3%（1/12例）、グレード3が66.7%（8/12例）であり、グレード4以上の有害事象を発現した患者はなかった。グレード3の有害事象は、FN（25.0%、3/12例）、膀胱炎、带状疱疹、医療機器関連感染、医療機器関連敗血症、低アルブミン血症及び肝機能異常（各8.3%、1/12例）であった。副作用の各患者での最高発現グレード別の発現割合は、グレード1が8.3%（1/12例）、グレード2が8.3%（1/12例）であり、グレード3以上の副作用を発現した患者はなかった。

小児患者の死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の中止を要した有害事象は医療機器関連感染（1例1件）であり、治験薬との因果関係は「合理的な可能性がない」と判定された。下痢は4例に4件発現した。いずれもグレード1又はグレード2であり、試験を中止することなく、薬物療法などの治療又は無処置で回復又は軽快した。

治験薬を過量投与された小児患者が2例あった。このうち1例には有害事象が発現しなかった。別の1例には下痢、血中尿酸減少及び治験薬投与後の経過観察中にFNが発現し、このうち下痢及び血中尿酸減少が副作用と判定された。いずれの有害事象も薬物療法などの治療又は無処置で回復した。

臨床検査値異常変動（SOCが「臨床検査」の有害事象）は血中尿酸減少（1例1件）のみであり、副作用と判定された。本事象は無処置で回復した。

2.7.6.8.10 結論

FN 患者を対象として、YP-18 を成人患者には 1 回 4.5 g、小児患者には 1 回 90 mg/kg を 1 日 4 回点滴静注したときの解熱効果、臨床効果及び細菌学的効果の結果から、成人及び小児の FN 患者に対する YP-18 の有効性が確認されたと考えられた。また、小児 FN 患者に 1 回 90 mg/kg を 1 日 4 回点滴静注した場合、小児細菌一般感染症患者と比較して本剤の PK が小児 FN 患者で特異的に変動する可能性は低いと考えられた。更に、本試験で確認された安全性のプロファイルは、既知の安全性プロファイルと大きく異なるものではなく、発現した副作用も臨床管理可能であったことから、FN 患者に対する YP-18 の忍容性が確認されたと考えられた。

2.7.6.9 発熱性好中球減少症患者におけるアミノグリコシド系薬剤との併用試験 (試験番号：D68P523)

2.7.6.9.1 試験の要約

D68P523 試験の方法と結果の概略を表 2.7.6.9.1-1 に示した。

表 2.7.6.9.1-1 D68P523 試験の方法と結果の概略

項目	内容																						
標題	発熱性好中球減少症 (FN) の入院患者の治療におけるタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) + アミノグリコシド系薬剤の安全性、忍容性及び有効性に関するオープンラベル多施設共同試験																						
治験責任医師	ほか 10 名																						
治験施設 (実施国)	ほか 10 施設 (イギリス, オランダ, フランス, ベルギー及び南アフリカ)																						
試験期間	19 年 月 ~ 19 年 月																						
目的	A. FN 患者に対する TAZ/PIPC + アミノグリコシド系薬剤の安全性、忍容性及び有効性を評価する。 B. FN 患者の各種原因菌に対する TAZ/PIPC の感受性データを入手する。																						
方法	非盲検, 非比較対象, 多施設共同試験																						
患者数	114 例																						
選択基準	1) 好中球減少症 (5 日間以上持続することが予測され, 顆粒球数が 500 / μ L 未満) 2) 体温が 38°C 以上 3) 原因菌が治験薬に感受性であるか, 又は予測されること 4) 16 歳以上の入院患者																						
除外基準	1) ペニシリン系, セファロスポリン系, その他の β -ラクタム系抗菌薬, β -ラクタマーゼ阻害薬に対して過敏症の既往歴のある患者 2) 原因菌が治験薬に対して耐性であることが判明した場合 3) 敗血症性ショックの患者 4) 登録時に呼気終末陽圧換気療法 PEEP (5 cm H ₂ O 以上) を受けている患者 5) 吸気酸素濃度 (FiO ₂) が > 60% 6) プロベネシドの投与を受けている患者 7) 試験開始前 72 時間以内に抗菌薬の投与歴がある患者 (ただし, その薬剤の耐性菌が認められた場合及び臨床効果が無効であった場合を除く) 8) 中等度~重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス < 40 mL/分又は血清クレアチニン値 > 177 μ mol/L) の患者 9) 血液透析, 腹膜透析, 血漿交換又は血液灌流を受けている患者 10) 血清トランスアミナーゼ値, アルカリホスファターゼ (Al-P) 値又はビリルビン値が正常上限の 3 倍以上である患者 11) 授乳中又は妊娠中の患者 12) 嚢胞性線維症, 後天性免疫不全症候群 (AIDS), ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 陽性, 中枢神経系障害, 又は結核の患者 13) シクロスポリンの投与を伴う骨髄移植を受けていた患者 14) 7 日間以内に退院の可能性がある患者 15) 過去 1 ヶ月間以内に他の治験薬の投与を受けていた患者																						
治験薬の用量及び投与方法	TAZ/PIPC 4.5 g を 6 時間ごとに 30 分間静脈内投与。 アミノグリコシド系薬剤の初回量は下表のとおり (腎機能, 血中濃度によって用量の調整を実施)。いずれのアミノグリコシド系薬剤を使用するかは責任医師の判断による。 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">アミノグリコシド系薬剤</th> <th rowspan="2">初回量</th> <th rowspan="2">1 日投与回数</th> <th colspan="2">望ましい血中濃度 (μg/mL)</th> </tr> <tr> <th>ピーク濃度</th> <th>トラフ濃度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アミカシン (AMK)</td> <td>15 mg/kg/day</td> <td>2</td> <td>25-30</td> <td>4-8</td> </tr> <tr> <td>トブラマイシン (TOB)</td> <td>5 mg/kg/day</td> <td>3</td> <td>4-10</td> <td>0.5-2.0</td> </tr> <tr> <td>ゲンタマイシン (GM)</td> <td>5 mg/kg/day</td> <td>3</td> <td>4-6</td> <td>0.5-2.0</td> </tr> </tbody> </table>	アミノグリコシド系薬剤	初回量	1 日投与回数	望ましい血中濃度 (μ g/mL)		ピーク濃度	トラフ濃度	アミカシン (AMK)	15 mg/kg/day	2	25-30	4-8	トブラマイシン (TOB)	5 mg/kg/day	3	4-10	0.5-2.0	ゲンタマイシン (GM)	5 mg/kg/day	3	4-6	0.5-2.0
アミノグリコシド系薬剤	初回量				1 日投与回数	望ましい血中濃度 (μ g/mL)																	
		ピーク濃度	トラフ濃度																				
アミカシン (AMK)	15 mg/kg/day	2	25-30	4-8																			
トブラマイシン (TOB)	5 mg/kg/day	3	4-10	0.5-2.0																			
ゲンタマイシン (GM)	5 mg/kg/day	3	4-6	0.5-2.0																			
治療期間	7 日間 (TAZ/PIPC 28 回投与 + AMK 14 回投与又は TOB 又は GM 21 回投与)。十分な臨床効果を示した患者は, 7 日間に加えて臨床徴候と症状の消失後少なくとも 48 時間治療するよう推奨された。																						
評価時期	治療終了/中止時 (終了時), 治療終了 24~72 時間後 (早期追跡調査), 治療終了 7~14 日後 (後期追跡調査)																						
有効性の評価方法	(1) 治癒; 全治療コースを完遂し, 評価時点において完全な回復がみられる (症状や感染所見が認められない)。																						

項目	内容
	<p>(2) 改善；少なくとも3つの臨床評価項目（体温と2つの感染部位での特有な項目）が投与前と比較して改善し、いかなる項目の経過においても臨床的に重要な悪化がみられない。</p> <p>(3) 再燃；少なくとも3つの臨床評価項目の改善を示した後、治療中又は追跡調査期間中にこれらの項目のうち1つ以上が臨床的に重要な悪化がみられた。</p> <p>(4) 無効；下記基準によって定義され、抗菌薬の変更又は追加を要する。</p> <p>(a) 血液培養で投与開始時での原因菌が存続するか、他に明らかな原因がなく治療中3日間以上にわたって悪寒が持続する。</p> <p>(b) 治療開始後3日間以上、上記のパラメータのうち少なくとも3つに改善がみられない。</p> <p>(c) 投与前と比較して、上記パラメータのうち3つ以上に改善がみられるが、他のパラメータのいずれかに臨床的に問題となる悪化が認められる。</p> <p>(d) 他の抗菌薬療法の追加を要する新規感染が発現する。</p>
細菌学的効果の判定方法	<p>(1) 消失；開始時の感染部位からの原因菌がすべて消失し、新たな原因菌が認められない。</p> <p>(2) 推定消失；臨床効果の改善により培養用検体を入手できない。</p> <p>(3) 重複感染；開始時の感染部位からの原因菌がすべて消失しているが、新たな原因菌が1株以上認められる（後期追跡調査時には判定しない）。</p> <p>(4) 再感染；開始時の感染部位からの原因菌は消失しているが、新たな原因菌が1株以上認められる（早期追跡調査時には判定しない）。</p> <p>(5) 新規感染；開始時の感染部位以外の感染部位から入手した培養検体で、新たな原因菌が1株以上認められる（開始時の原因菌は消失）（早期追跡調査時には判定しない）。</p> <p>(6) 存続；開始時の感染部位からの原因菌が1株以上認められる。</p>
安全性の評価方法	<p>有害事象発現日、重症度、治療薬との因果関係、消失日（又は持続時間）、処置及び転帰を記録する。有害事象ごとに治療薬との因果関係（関係あり、多分関係あり、可能性あり、多分関係なし又は関係なし）を評価する。臨床検査値異常がみられれば、薬剤との因果関係を評価する。因果関係が関係あり、多分関係あり又は可能性ありと判定された場合には副作用として集計する。なお、有害事象の重症度評価は、軟便又は下痢の重症度基準及び米国東海岸癌臨床試験グループの ECOG Common Toxicity Criteria を参考にして判定する。</p>
有効性の試験成績	<p>全患者を対象とした有効率（治癒と改善）は、終了時が 51.5%（52/101 例、95%信頼区間；41.2%～61.5%）、早期追跡調査時が 53.7%（51/95 例、95%信頼区間；43.0%～63.9%）、後期追跡調査時が 88.1%（37/42 例）であった。また、有効性評価対象患者の有効率（治癒と改善）は、終了時が 49.0%（24/49 例）、早期追跡調査時が 53.2%（25/47 例）、後期追跡調査時が 82.4%（14/17 例）であった。</p> <p>細菌学的効果評価対象患者の消失率は、終了時が 85.7%（12/14 例）、早期追跡調査時が 92.9%（13/14 株）、後期追跡調査時が 4/5 株であった。また、菌消失率は終了時が 87.5%（7/8 株）、早期追跡調査時が 100%（8/8 株）、後期追跡調査時が 4/5 株であった。</p>
安全性の試験成績	<p>患者 114 例中 34 例（29.8%）から 50 件の有害事象が認められた。軽度は 11 件（22.0%）、中等度は 28 件（56.0%）、高度は 7 件（14.0%）であった。最も多く発現した有害事象は、下痢 14 例（12.3%）、発疹、多形紅斑又は蕁麻疹などのアレルギー性皮膚反応 9 例（7.9%）、悪心 7 例（6.1%）であった。有害事象 50 件のうち副作用は 36 件であった。患者 4 例に治療薬投与に関連した重篤な副作用が認められた（下痢 2 例、悪心・嘔吐 1 例及び多形紅斑 1 例）。治療薬投与に関連した死亡例は認められなかった。</p>
結論	<p>本試験の成績より、FN 患者に対して TAZ/PIPC とアミノグリコシド系薬剤との併用は、安全かつ有効な治療法である。</p>

2.7.6.9.2 症例の内訳と人口統計学的特性

2.7.6.9.2.1 症例の内訳

本試験に組み入れられた患者は 114 例であり、治療を完了した患者は 67 例（58.8%）、未完了の患者は 47 例（41.2%）であった。未完了の主な理由は、効果無効（31 例）と有害事象発現（7 例）であった。また、評価対象患者数は臨床効果が 49 例（43.0%）、細菌学的効果 14 例（12.3%）であった（表 2.7.6.9.2.1-1）。

表 2.7.6.9.2.1-1 完了状況並びに部分集団ごとによる評価対象例

全症例数		114(100)
完了		67(58.8)
未完了		47(41.2)
臨床 評価	評価可能	49(43.0)
	評価不能	65(57.0)
細菌学 的評価	評価可能	14(12.3)
	評価不能	100(87.7)

(): %

第 5.3.5.2.2 項 D68P523 CSR 表 C と表 9.2 を合体

2.7.6.9.2.2 人口統計学的特性

患者 114 例における人口統計学的特性を表 2.7.6.9.2.2-1 に示した。

表 2.7.6.9.2.2-1 人口統計学的特性

		全患者	臨床効果		細菌学的効果	
			評価可能	評価不能	評価可能	評価不能
合計(%)		114(100)	49(100)	65(100)	14(100)	100(100)
性別 (%)	男	67(58.8)	27(55.1)	40(61.5)	6(42.9)	61(61.0)
	女	47(41.2)	22(44.9)	25(38.5)	8(57.1)	39(39.0)
人種 (%)	白人	104(91.2)	48(98.0)	56(86.2)	14(100)	90(90.0)
	黒人	4(3.5)	-	4(6.2)	-	4(4.0)
	東洋人	1(0.9)	-	1(1.5)	-	1(1.0)
	その他	5(4.4)	1(2.0)	4(6.2)	-	5(5.0)
年齢 (歳)	平均値	45.3	46.0	44.7	49.8	44.7
	(範囲)	(15~84)	(17~74)	(15~84)	(24~74)	(15~84)
身長 (cm)	平均値	171.6	170.6	172.4	169.3	171.9
	(範囲)	(156~192)	(158~184)	(156~192)	(158~182)	(156~192)
体重 (kg)	平均値	69.5	70.7	68.6	70.1	69.4
	(範囲)	(40~129)	(43~95)	(40~129)	(55~90)	(40~129)

第 5.3.5.2.2 項 D68P523 CSR 表 D と表 9.8 と表 9.9 を合体

全患者 (114 例), 臨床効果評価可能患者 (49 例), 及び細菌学的効果評価可能患者 (14 例) の平均年齢はそれぞれ 45.3 歳, 46.0 歳及び 49.8 歳, 平均身長はそれぞれ 171.6 cm, 170.6 cm 及び 169.3 cm, 平均体重はそれぞれ 69.5 kg, 70.7 kg 及び 70.1 kg であった。これら 3 群における男性/女性患者の比率もほぼ同様であり, 全患者群では患者の 58.8%が男性であり, 臨床効果評価可能患者では 55.1%が男性, 細菌学的効果評価可能患者では 42.9%が男性であった。3 群の人種の特徴は, 全患者群の 91.2%が白人であったのに対し, 臨床効果評価可能患者では 98.0%, 細菌学的効果評価可能患者では 100%であった。したがって, 年齢, 身長, 体重, 性別及び人種に関する患者の分布は 3 群間でほぼ同様であった。

患者 114 例の現病歴は, 腫瘍疾患が 112 例あり, 残り 2 例の患者は骨髄異形成症候群であった。腫瘍疾患患者 112 例中, 急性白血病が 66 例, リンパ腫が 30 例 (うち 6 例はホジキン病), 固形腫瘍が 10 例 (うち 6 例は卵巣), 骨髄腫が 4 例, 肉腫が 2 例であった。

2.7.6.9.2.3 投与開始時に分離された原因菌株数

投与開始時において, 114 例中 43 例 (37.7%) から 51 株の原因菌が検出された。最も高頻度に分離された菌株は *S. epidermidis* (14 株) であり, その他の菌株は 5 株以下であった。

2.7.6.9.2.4 感受性データ

MIC 感受性試験結果を表 2.7.6.9.2.4-1 に示した。

82 株中 27 株 (32.9%) が PIPC に耐性, 82 株中 7 株 (8.5%) が TAZ/PIPC に耐性であった。TAZ/PIPC 耐性菌 7 株は, 2 回反復培養した患者 3 例から分離された *S. epidermidis* 計 6 株と *H. influenzae* 1 株であった。

表 2.7.6.9.2.4-1 感受性データ

分離菌	TAZ/PIPC				PIPC			
	S	I	R	計	S	I	R	計
<i>S. aureus</i>	2	2		4		1	3	4
<i>S. epidermidis</i>	18	2	6	26	7		20	27
CNS	1			1				
<i>S. albus</i>	1			1			1	1
<i>S. viridans</i>	2			2	2			2
<i>S. salivarius</i>	2			2	2			2
<i>S. bovis</i>	3			3	3			3
<i>S. sanguis</i>	5			5	5			5
<i>S. mitis</i>	10			10	10			10
Strept β group C	1			1	1			1
<i>S. pneumoniae</i>	5			5	5			5
<i>S. faecalis</i>		2		2	2			2
Enterococcus	2			2	2			2
<i>Bacillus</i> sp	1			1	1			1
<i>Capnocytophaga ochracea</i>								
<i>Corynebacterium</i> sp.	2			2	2			2
<i>E. coli</i>	10			10	5	3	2	10
<i>E. cloacae</i>	1			1	1			1
<i>H. influenzae</i>	1		1	2	1		1	2
<i>P. aeruginosa</i>	2			2	2			2
合計	69	6	7	82*	51	4	27	82*

S:sensitive I:intermediate R:resistant

* : 治験薬投与開始前に分離された原因菌 51 株, 試験期間中に 2 回目の FN を発症した患者 6 例から検出された原因菌 2 株, 及び 2 セットの血液培養検査の結果, いずれかの一方で培養陽性を示した場合に再度, 血液培養検査を実施して検出された原因菌 29 株 (2 回反復培養) を合算
第 5.3.5.2.2 項 D68P523 CSR 表 10.32

なお, 固形がんの FN 患者における推定原因菌は *S. aureus*, *E. coli* 及び *H. influenzae* であり, 本剤に対する感受性はすべて感性であった (表 2.7.6.9.2.4-2).

表 2.7.6.9.2.4-2 固形がんの FN 患者から分離された原因菌に対する感受性

患者 No	推定原因菌	TAZ/PIPC		PIPC	
		Zone ¹⁾	感受性	Zone ²⁾	感受性
523-004-007	<i>S. aureus</i>	30	感性	26	耐性
523-004-011	<i>E. coli</i>	28	感性	26	感性
523-004-018	<i>E. coli</i>	30	感性	16	中間
	<i>H. influenzae</i>	30	感性	28	耐性
	<i>S. pneumoniae</i>	50	感性	50	感性
523-006-033	<i>E. coli</i>	-	感性	-	耐性

1) *Haemophilus* ; ≥29 mm:感性, ≤28 mm:耐性

その他の菌 ; ≥21 mm:感性, 18~20 mm:中間, ≤17 mm:耐性

2) *Haemophilus* 及び *Staphylococci* ; ≥29 mm:感性, ≤28 mm:耐性

その他の菌 ; ≥18 mm:感性, 15~17 mm:中間, ≤14 mm:耐性

第 5.3.5.2.2 項 D68P523 CSR Appendix V, Appendix VI

2.7.6.9.3 臨床評価

2.7.6.9.3.1 臨床効果 (全患者)

TAZ/PIPC の投与を受けた全ての患者のうち, 判定不能例を除いた患者の臨床効果を表 2.7.6.9.3.1-1 に示した.

表 2.7.6.9.3.1-1 臨床効果（全患者）

評価時期	治癒	改善	再燃	無効	計	治癒+改善	95%信頼区間
終了時	49 (48.5)	3 (3.0)	12 (11.9)	37 (36.6)	101 (100)	52 (51.5)	41.2~61.5
早期追跡調査	47 (49.5)	4 (4.2)	7 (7.4)	37 (38.9)	95 (100)	51 (53.7)	43.0~63.9
後期追跡調査	36 (85.7)	1 (2.4)	5 (11.9)	0	42 (100)	37 (88.1)	-

():%

第 5.3.5.2.2 項 D68P523 CSR 表 F 改変

終了時における臨床効果は、114 例中 101 例（88.6%）が解析対象例であり、治癒/改善が 52 例（51.5%、95%信頼区間；41.2%~61.5%）、再燃が 12 例（11.9%）、無効が 37 例（36.6%）であった。

早期追跡調査時においては、治癒/改善が 51 例（53.7%、95%信頼区間；43.0%~63.9%）、再燃が 7 例（7.4%）、無効が 37 例（38.9%）であった。

後期追跡調査時においては、治癒/改善が 37 例（88.1%）、再燃が 5 例（11.9%）であった。

固形がんの FN 患者に対する臨床効果（治癒+改善）は、終了時で 8 例（80.0%）、早期追跡調査時で 7 例（77.8%）、後期追跡調査時で 6 例（100%）であった（表 2.7.6.9.3.1-2）。

表 2.7.6.9.3.1-2 固形がんの FN 患者に対する臨床効果（全患者）

評価時期	治癒	改善	再燃	無効	計	治癒+改善
終了時	8 (80.0)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	10 (100)	8 (80.0)
早期追跡調査	7 (77.8)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	9 (100)	7 (77.8)
後期追跡調査	6 (100)	0	0	0	6 (100)	6 (100)

():%

第 5.3.5.2.2 項 D68P523 CSR Appendix IV Listing 4 と Listing 17.2(a)を合体，改変

2.7.6.9.3.2 臨床効果（評価可能患者）

臨床評価可能な患者は、選択基準を満たし、除外基準に抵触せず、少なくとも治験薬を 7 日間（無効の場合は 3 日間）投与して評価した（表 2.7.6.9.3.2-1）。

本試験に登録された患者 114 例のうち、49 例が臨床効果の評価に関する基準を満たしていた（43.0%、49/114 例）。

終了時では、治癒/改善率が 49.0%（24/49 例、95%信頼区間は 34.1%~63.5%）であり、再燃 5 例（10.2%）、無効 20 例（40.8%）であった。

早期追跡調査時には 49 例中 47 例（95.9%）、後期追跡調査時には 49 例中 17 例（34.7%）の患者が評価対象例であった。早期追跡調査時では、治癒/改善率が 53.2%（25/47 例）であった（95%信頼区間 37.7%~67.6%）に対し、この時点までの無効率は 46.8%（22/47 例）であった（無効 20 例、再燃 2 例）。

表 2.7.6.9.3.2-1 臨床効果（評価可能患者）

評価時期	治癒	改善	再燃	無効	計	治癒+改善	95%信頼区間
終了時	23 (46.9)	1 (2.0)	5 (10.2)	20 (40.8)	49 (100)	24 (49.0)	34.1~63.5
早期追跡調査	24 (51.1)	1 (2.1)	2 (4.3)	20 (42.6)	47 (100)	25 (53.2)	37.7~67.6
後期追跡調査	14 (82.4)	-	3 (17.6)	-	17 (100)	14 (82.4)	-

():%

第 5.3.5.2.2 項 D68P523 CSR 表 J 改変

2.7.6.9.4 細菌学的評価

2.7.6.9.4.1 細菌学的効果（全患者）

細菌学的効果の評価対象例数は、終了時では 114 例中 34 例（29.8%）、早期追跡調査時では 33 例（28.9%）、後期追跡調査時では 14 例（12.3%）であった（表 2.7.6.9.4.1-1）。

表 2.7.6.9.4.1-1 細菌学的効果（全患者）

評価時期	消失	推定消失	重複感染	再感染	存続	計	消失率 (消失+推定消失)	95%信頼区間
終了時	15 (44.1)	9 (26.5)	4 (11.8)	2 (5.9)	4 (11.8)	34 (100)	24 (70.6)	51.4~84.3
早期追跡調査	19 (57.6)	7 (21.2)	4 (12.1)	-	3 (9.1)	33 (100)	26 (78.8)	59.6~90.4
後期追跡調査	3 (21.4)	8 (57.1)	-	2 (14.3)	1 (7.1)	14 (100)	11 (78.6)	-

():%,

* : 早期追跡調査時に消失（推定消失を含む）と評価された患者 26 例が後期追跡調査時の適格例となったが、26 例中 13 例と早期追跡調査時に無効と評価された 1 例が後期追跡調査時に来院したため調査対象が 14 例となる。

第 5.3.5.2.2 項 D68P523 CSR 表 10.12 と表 10.13 と表 10.14 を合体

終了時における消失率は 70.6%（24/34 例，95%信頼区間；51.4%~84.3%）であり，存続と重複感染が 4 例（11.8%），再感染が 2 例（5.9%）であった。

早期追跡調査時における消失率は 78.8%（26/33 例，95%信頼区間；59.6%~90.4%）であり，存続が 3 例（9.1%），重複感染が 4 例（12.1%）であった。

後期追跡調査時における消失率は 78.6%（11/14 例）であり，存続が 1 例（7.1%），再感染が 2 例（14.3%）であった。

2.7.6.9.4.2 原因菌の消長（全患者）

登録患者 114 例中 43 例から 51 株の原因菌が分離されたが，各評価時期における評価可能な菌株数は終了時と早期追跡調査時が 22 株，後期追跡調査時が 8 株であった。最も高頻度に分離された原因菌は *S. epidermidis*（14 株）であり，その他の原因菌は 5 株以下であった。

終了時における菌の消長は，19 株が消失（86.4%，95%信頼区間；62.2%~96.4%）し，存続は 3 株であった。早期追跡調査時では，20 株が消失（90.9%，95%信頼区間；67.4%~98.4%），存続は 2 株であった。後期追跡調査時では，7 株（87.5%）が消失し，存続は 1 株であった。なお，各評価時期において存続した菌株は，すべて *S. epidermidis* であった（表 2.7.6.9.4.2-1）。

表 2.7.6.9.4.2-1 原因菌の消長（全患者）

評価時期	原因菌株数	消失	存続	95%信頼区間
終了時	22	19 (86.4)	3 (13.6)	62.2~96.4
早期追跡調査	22	20 (90.9)	2 (9.1)	67.4~98.4
後期追跡調査	8	7 (87.5)	1 (12.5)	-

():%,

第 5.3.5.2.2 項 D68P523 CSR 表 H 改変

2.7.6.9.4.3 細菌学的効果（評価可能患者）

細菌学的効果の評価可能患者 14 例における細菌学的効果を示した（表 2.7.6.9.4.3-1）。終了時には，消失率が 85.7%（12/14 例），95%信頼区間が 53.1%~97.5%であった。早期追跡調査時では消失率が 92.9%（13/14 例），95%信頼区間が 60.8%~99.6%であった。1 例（7.1%）に投与開始時の

原因菌の存続を認めた。この患者 001-026 は、1 日目に *S. aureus* が血液から分離された。この菌は PIPC に耐性であり、TAZ/PIPC に中間の感受性を示した。10 日間 TAZ/PIPC+AMK の投与後、*S. aureus* は依然として存続し、他の抗菌薬（オフロキサシン、フルクロキサシリン及びバンコマイシン）の投与を開始した。この時点で臨床効果は無効と判定された。後期追跡調査時に原因菌の存続を認めた患者の詳細は以下の通りである：

患者 004-017 は、*S. epidermidis* が治療開始前日に血液から分離された。9 日間 TAZ/PIPC+ゲンタマイシンの投与後、患者は治癒し、*S. epidermidis* は消失した。しかし、5 日間後、*S. epidermidis* が血液から再び分離されたため、存続と評価された。

表 2.7.6.9.4.3-1 細菌学的効果（評価可能患者）

評価時期	消失	存続	計	95%信頼区間
終了時	12 (85.7)	2 (14.3)	14 (100)	53.1~97.5
早期追跡調査	13 (92.9)	1 (7.1)	14 (100)	60.8~99.6
後期追跡調査	4 (80.0)	1 (20.0)	5 (100)	-

():%,

第 5.3.5.2.2 項 D68P523 CSR 表 L 改変

2.7.6.9.4.4 原因菌の消長（評価可能患者）

細菌学的効果評価可能であった患者 14 例から投与開始時に 16 株分離された。最も多かった菌株は *S. epidermidis* 6 株 (37.5%) であった。終了時では 8 株中 7 株が消失した。早期追跡調査時ではすべての原因菌が消失した。後期追跡調査時では 5 株中 4 株が消失した（表 2.7.6.9.4.4-1）。

表 2.7.6.9.4.4-1 原因菌の消長（評価可能患者）

評価時期	消失	存続	計
終了時	7 (87.5)	1 (12.5)	8
早期追跡調査	8 (100)	0	8
後期追跡調査	4	1	5

():%,

第 5.3.5.2.2 項 D68P523 CSR 表 M 改変

2.7.6.9.5 治療期間

全患者、臨床効果及び細菌学的効果の評価可能患者の治療期間について、その平均治療期間は全患者で 9.8 日間（範囲 2~25 日）、臨床効果の評価可能患者で 11.4 日間（範囲 4~25 日）、細菌学的効果の評価可能患者で 10.1 日間（範囲 6~17 日）であった。

2.7.6.9.6 治療中/治療後の抗菌薬

TAZ/PIPC の投与中又は投与後、患者に投与された抗菌薬について、患者 58 例が治療中/治療後に他の抗菌薬投与を開始したため 4 例が評価不能とされた。

2.7.6.9.7 併用薬

患者 82 例（82/114 例，71.9%）が抗真菌薬の併用療法を受けた。14 例が抗癌剤化学療法を受けたが、12 例は治験実施計画書での治療法による治療中又は治療直前であり、2 例は治療後であった。

2.7.6.9.8 補助療法

補助療法は、114 例中 79 例 161 件に実施された。多かった補助療法は輸血であった。

2.7.6.9.9 外科的処置

外科的処置が 114 例中 19 例に実施された。最も多かった処置は Hickman カテーテルの留置であった。

2.7.6.9.10 安全性

2.7.6.9.10.1 死亡

治験薬投与期間中又は投与後 30 日間以内に患者 14 例が死亡した。また、30 日間以降に患者 2 例が死亡した。治験責任医師は、すべての死亡例について治験薬投与との因果関係を関係なしと判断した（表 2.7.6.9.10.1-1）。

表 2.7.6.9.10.1-1 死亡例一覧

患者 No	年齢 (歳)	性別	死亡原因	死亡日 ¹⁾	因果関係	投与終了理由
001-015	46	男	感染症	+8	関係なし	無効
001-021	57	女	基礎疾患	20	関係なし	無効
001-024	38	男	肺炎	+11	関係なし	無効
002-003	41	女	基礎疾患	+23	関係なし	完了
002-005	38	女	基礎疾患	+33	関係なし	完了
002-010	64	男	基礎疾患	+34	関係なし	完了
003-002	18	男	基礎疾患	+16	関係なし	無効
004-010	72	男	基礎疾患	+4	関係なし	完了
004-015	60	女	基礎疾患	+23	関係なし	完了
005-010	61	男	感染症悪化	+19	関係なし	無効
005-014	27	男	基礎疾患	+20	関係なし	無効
005-017	73	男	併発症	+3	関係なし	無効
006-030	71	女	基礎疾患	+8	関係なし	原因不明
006-034	73	男	基礎疾患	+3	関係なし	完了
007-002	67	男	基礎疾患	+23	関係なし	完了
007-004	25	女	敗血症	3	関係なし	無効

1) 薬剤投与初日に対する日数；+は薬剤投与最終日に対する日数。

第 5.3.5.2.2 項 D68P523 CSR 表 11.1

2.7.6.9.10.2 有害事象のため治療を完了しなかった患者

本治験に登録された患者 114 例中 9 例 (7.9%) が有害事象のため治療を中止した。中止した患者 9 例についての詳述は下記の通りである。また、各事象と治験薬との因果関係は [] 内に示した。

患者 004-007 は、治療 10 日目に中等度の筋肉痛 [可能性あり] と発熱 [可能性あり] を発現し、治療を中止した。

患者 005-001, 005-011, 005-012 [3 例とも多分関係あり] 及び 009-010 [多分関係なし] は、治療中に発疹を発現した後に中止した。発疹はアミノグリコシド系薬剤の投与で発現することが知られているため、これらの事象がアミノグリコシド系薬剤又は TAZ/PIPC のいずれに起因していたかを明らかにすることはできなかった。

患者 005-008 は、投与 11 日目に中等度の多形紅斑 [多分関係あり] を発現し、中止した。

患者 007-003 は、中等度の下痢 [可能性あり] を発症した後、中止した。

患者 004-011 は、治療 6 日目に血清クレアチニン値が上昇 [関係あり] し始めたため、中止した。血清クレアチニン値は上昇し続け、治療後 16 日目に最大値の 390 $\mu\text{mol/L}$ に達したが、治療後 69 日目で 166 $\mu\text{mol/L}$ に低下した。

患者 009-015 は、投与 8 日目に血清クレアチニン値の上昇 (142 $\mu\text{mol/L}$) [関係あり] のため中止した。クレアチニン上昇についてはアミノグリコシド系薬剤投与中の TAZ/PIPC 投与に起因していたかどうかを明らかにすることはできなかった。

2.7.6.9.10.3 有害事象

本試験中に報告された有害事象を示した (表 2.7.6.9.10.3-1)。なお、同一の患者において有害事象が複数回発現した場合は、最も重篤なエピソードについて集計した。

表 2.7.6.9.10.3-1 有害事象一覧

有害事象	例数	発現率 (%)	男	女	重症度				因果関係					
					軽度	中等度	高度	不明	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
自律神経系障害	3	(2.6)	2	1		1	1	1			1			2
低血圧	2	(1.8)	1	1		1	1				1			1
麻痺性イレウス	1	(0.9)	1					1						1
全身障害	1	(0.9)		1		1					1			
発熱	1	(0.9)		1		1					1			
結合組織障害	1	(0.9)	1					1						1
脈管炎	1	(0.9)	1					1						1
胃腸障害	24	(21.1)	11	13	2	18	3	1	1	7	10	3	2	1
肛門疾患	1	(0.9)		1		1								1
便秘	1	(0.9)	1			1					1			
下痢	14	(12.3)	6	8	1	11	2			4	7	1	2	
心窩部痛	1	(0.9)		1		1						1		
悪心	7	(6.1)	3	4	2	3	1	1	1	2	3	1		
食道炎	1	(0.9)		1		1						1		
嘔吐	5	(4.4)	3	2	1	2	1	1	1	2	2			
肝・胆道障害	1	(0.9)		1	1									1
黄疸	1	(0.9)		1	1									1
筋骨格系障害	2	(1.8)	1	1		2					1		1	
筋肉痛	1	(0.9)		1		1					1			
筋肉圧痛	1	(0.9)	1			1							1	
血小板・出血・凝固系	1	(0.9)		1	1								1	
点状出血	1	(0.9)		1	1								1	
皮膚及び付属器	11	(9.6)	6	5	5	4	2			7	3	1		
多形紅斑	2	(1.8)	2			1	1			2				
かゆみ	1	(0.9)		1	1					1				
発疹	3	(2.6)	1	2	1	2				2	1			
紅斑性発疹	2	(1.8)	1	1		1	1			1		1		
丘疹	1	(0.9)	1		1					1				
皮膚疾患	1	(0.9)	1		1						1			
蕁麻疹	1	(0.9)		1	1						1			
発現例数(%)					9 (20.5)	26 (59.1)	6 (13.6)	3 (6.8)	1 (2.3)	14 (31.8)	16 (36.4)	4 (9.1)	4 (9.1)	5 (11.4)
発現件数					11	28	7	4	2	15	19	5	4	5
対象患者数	114	(100)	67	47										
発現例数総計(%)	34	(29.8)	16	18										

因果関係；(1)関係あり、(2)多分関係あり、(3)可能性あり、(4)多分関係なし、(5)関係なし、(6)不明
第 5.3.5.2.2 項 D68P523 CSR 表 11.3 と表 11.4 を合体

有害事象は、患者 114 例中 34 例 (29.8%) に認められ、34 例中 22 例から 1 件、8 例から各 2 件、4 例から各 3 件、計 50 件の有害事象が報告された。軽度は 11 件、中等度は 28 件、高度は 7 件、重症度が特定されていなかった事象 (不明) は 4 件であった。多く影響が認められた器官系は、胃腸障害 24 例 (21.1%) と皮膚及び付属器障害 11 例 (9.6%) であった。主な有害事象は下痢 14 例 (12.3%)、発疹、多形紅斑又は蕁麻疹などのアレルギー性皮膚反応 9 例 (7.9%) と悪心 7 例 (6.1%) であった。

2.7.6.9.10.4 副作用

報告された有害事象 50 件のうち 36 件の事象については副作用（関係あり，多分関係あり，可能性あり）と判断された。36 件中 28 件の事象は転帰回復を確認した。転帰回復の未確認例としては，4 件の事象を発現した患者 2 例（患者 001-015 及び患者 001-021）は，事象が回復せずに死亡した（因果関係なし）。患者 005-010 は高度の多形紅斑に起因する脈管炎を認めたが，これに対する治療は実施されなかったと報告された。患者 003-002 では，有害事象の転帰は不明であった。副作用と判断されたこれらの患者のうち 6 例では，治験薬投与が中止された。

治験薬投与と関係しているとみなされなかった 9 件の有害事象は，悪心 1 件，下痢 3 件，食道炎 1 件，紅斑性発疹 1 件，点状出血 1 件，筋肉圧痛 1 件及び心窩部痛 1 件であった。治験薬投与との関連性が特定されなかった 5 件の有害事象は，肛門疾患 1 件，黄疸 1 件，低血圧 1 件，脈管炎 1 件及び麻痺性イレウス 1 件であった。

2.7.6.9.10.5 重度/生命を脅かし，かつ治験薬投与と関係していると治験責任医師が判定した有害事象

重度の有害事象は 4 例（3.5%）報告された。

患者 001-015 は，治療 3 日目に高度の下痢を発症したため，基礎疾患により死亡するまでロペラミドが 20 日間処方された。死亡は治験薬の投与と関係しているとはみなされなかった。

患者 001-028 は，治療 3 日目から高度の悪心と嘔吐を発症し，6 日間のアリザプリドの投与後に消失した。

患者 004-016 は，治療 3 日目に高度の下痢を発症し，3 日間ロペラミドの投与後に消失した。

患者 005-010 では，治療終了翌日に高度の多形紅斑が認められた。これは治療せずに 10 日間後に消失したが，影響の残存（脈管炎の発現）が認められた。その後，この患者は死亡し，剖検から皮膚病変は実際には侵襲性アルペルギルス症であったことが示された。

2.7.6.9.10.6 臨床検査所見

臨床検査値の変動が臨床的に重要であると判定された患者数とその割合を治験薬投与との関連性ととも示した。

2.7.6.9.10.6.1 電解質

(1)ナトリウム

114 例中 6 例（5.3%）に異常変動が認められ，うち 1 例が副作用と判断された。患者 011-005 では，血清ナトリウム値が治療 3 日目に 128 mmol/L に低下したが，処置することにより 3 日後には 137 mmol/L に回復した。

(2)カリウム

114 例中 12 例（10.5%）に異常変動が認められ，うち 1 例が副作用と判断された。患者 011-005 は，血清カリウム値が治療 3 日目に 2.8 mmol/L に低下し，その後低い状態が持続した。処置が実施され，血清カリウム値は治療終了後 3 日目に 4.4 mmol/L となった。

(3)カルシウム

112 例中 1 例（0.9%）に異常変動が認められたが，副作用とは判断されなかった。

(4)クロール

86 例中 3 例（3.5%）に異常変動が認められたが，うち 1 例が副作用と判断された。患者 011-005 は血清クロール値が治療 3 日目に 86 mmol/L に低下した。

2.7.6.9.10.6.2 肝機能検査

(1)Al-P

114 例中 16 例（14.0%）に異常変動が認められ，うち 8 例が副作用と判断された。これら 16 例のうち，6 例は一過性の異常変動であった。

(2) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

113 例中 15 例 (13.3%) に異常変動が認められ、うち 9 例が副作用と判断された。

(3) アラニンアミノトランスフェラーゼ

113 例中 19 例 (16.8%) に異常変動が認められ、うち 9 例が副作用と判断された。

(4) 総ビリルビン

114 例中 23 例 (20.2%) に異常変動が認められ、うち 6 例が副作用と判断された。

2.7.6.9.10.6.3 腎機能検査

(1) 血中尿素窒素

113 例中 13 例 (11.5%) に異常変動が認められ、うち 4 例が副作用と判断された。7 例は一過性であった。

(2) クレアチニン

114 例中 15 例 (13.2%) に異常変動が認められ、うち 7 例が副作用と判断された。

2.7.6.9.10.6.4 ブドウ糖

89 例中 12 例 (13.5%) に異常変動が認められ、うち 2 例が副作用と判断された。これらの患者のうち 1 例 (患者 011-001) は、血糖値を低下させるためにインスリンが必要であった。

2.7.6.9.10.6.5 総蛋白とアルブミン

総蛋白について 110 例中 4 例 (3.6%) に異常変動が認められ、うち 1 例 (患者 011-005) が副作用と判断された。

アルブミンについて 110 例中 8 例 (7.3%) に異常変動が認められ、うち 2 例 (患者 011-001 と患者 011-005) が副作用と判断された。

2.7.6.9.10.6.6 その他の血液生化学検査

γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) について、6 例中 3 例に異常変動が認められ、うち 2 例は副作用と判断された。3 例全例に γ -GTP 値の上昇が他の肝機能検査値異常と関連していた。

乳酸脱水素酵素について、7 例中 4 例に異常変動が認められ、うち 2 例は副作用と判断された。

尿酸値について、87 例中 3 例 (3.4%) に異常変動が認められ、うち 2 例は副作用と判断された。

2.7.6.9.10.6.7 血液検査

(1) ヘモグロビン

114 例中 37 例 (32.5%) に異常変動が認められ、うち 1 例 (急性白血病患者 011-006) が副作用と判断された。ヘモグロビン値は投与開始時の 9 g/dL から 4 日間治療後に 7 g/dL へと低下した。

(2) ヘマトクリット

109 例中 14 例 (12.8%) に異常変動が認められたが、副作用は認められなかった。

(3) 白血球数

114 例中 24 例 (21.1%) に異常変動が認められたが、うち 1 例が副作用と判断された。急性白血病患者 001-026 では、白血球数が投与開始時に $0.8 \times 10^9/L$ であったが、治療中に $0.4 \times 10^9/L$ まで減少した。治験責任医師がこの白血球数減少を治験薬投与と多分関係ありと判断したため、投与中止した。

(4) 血小板

血小板数も化学療法によって誘発される好中球減少症と基礎疾患 (急性白血病など) の両方の影響を受けると考えられる。

113 例中 33 例 (29.2%) に異常変動が認められたが、うち 1 例 (患者 011-006) が副作用と判断された。投与開始時の $101 \times 10^9/L$ から 9 日間治療後に $18 \times 10^9/L$ へと減少した。

(5)その他の血液検査

顆粒球数 (6 例), 赤血球数 (12 例), 単球 (6 例), リンパ球 (6 例), 好酸球 (3 例), 好塩基球 (2 例), 芽球 (4 例) 及び桿状核好中球 (3 例) の検査において, 本試験対象母集団の基礎疾患のほとんどが白血病又はその他の悪性疾患であったことを反映させると, 治験薬投与と関係していると考えられるものは 1 件も認められなかった.

2.7.6.9.10.6.8 尿検査

患者 004-007 において, 治験薬投与と関係しているとみなされた尿検査の異常変動 (顆粒円柱と硝子円柱) が認められた. これらの事象に対する処置は行われなかった.

2.7.6.9.10.6.9 その他の臨床検査

患者 001-007 において, 治療中に直接クームス試験が陽性となったが治療終了前に陰性になった. その他の検査としては, 凝固系検査 (部分トロンボプラスチン時間 4 例, プロトロンビン時間 2 例及びクイック試験によるプロトロンビン時間 6 例) に関するものであった. これらのうち, 治験責任医師が治験薬投与と関係していると判断されたものは 1 件も認められなかった.

2.7.6.9.11 結論

FN 患者に対して TAZ/PIPC とアミノグリコシド系薬剤との併用療法は, 安全かつ有効な治療法である.