2.5 臨床に関する概括評価の目次

略語一覧 4
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類 6
2.5.1.2 本邦における CPFX 注射剤の現状 6
2.5.1.2.1 成人 6
2.5.1.2.2 小児 7
2.5.1.3 国外における承認状況、及びガイドライン・成書等における臨床的位置付け 7
2.5.1.4 用法・用量の変更及び小児への適応拡大の経緯 11
2.5.1.4.1 高用量への用法・用量の変更及び小児への適応拡大の意義 11
2.5.1.4.1.1 成人（高用量） 11
2.5.1.4.1.2 小児 12
2.5.1.4.2 開発計画の概観 12
2.5.1.4.2.1 成人（高用量） 12
2.5.1.4.2.2 小児 13
2.5.1.4.3 国内開発に対する規制当局の助言 13
2.5.1.5 申請データパッケージ 15
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 28
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 28
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 28
2.5.3.1 健康成人における薬物動態の用量比例性 28
2.5.3.1.1 単回投与後の薬物動態 28
2.5.3.1.2 反復投与後の薬物動態 29
2.5.3.2 日本人患者における薬物動態及び PK/PD 30
2.5.3.3 母集団薬物動態解析 30
2.5.3.3.1 成人患者 30
2.5.3.3.2 小児患者 31
2.5.3.3.3 母集団 PK/PD 解析結果に基づく有効性の予測 32
2.5.4 有効性の概括評価 33
2.5.4.1 成人における有効性 33
2.5.4.1.1 試験デザイン 33
2.5.4.1.1.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15992 33
2.5.4.1.1.2 国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 33

2.5.4.1.1.3　国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007 34
2.5.4.1.1.4　その他の国外第Ⅲ相試験 34
2.5.4.1.2　試験成績 34
2.5.4.1.2.1　臨床効果／治癒判定 34
2.5.4.1.2.2　微生物学的効果 38
2.5.4.1.2.3　部分集団解析 44
2.5.4.1.3　成人における有効性評価のまとめ 47
2.5.4.2　小児における有効性 48
2.5.4.2.1　国内使用実態調査 48
2.5.4.2.1.1　調査方法 48
2.5.4.2.1.2　対象集団 48
2.5.4.2.1.3　調査結果 48
2.5.4.2.2　国外第Ⅲ相試験：試験 100169、D91-024、1172 及び 1370 50
2.5.4.2.2.1　治験デザイン 50
2.5.4.2.2.2　対象集団 50
2.5.4.2.2.3　臨床効果 50
2.5.4.2.2.4　微生物学的効果 51
2.5.4.2.3　小児における有効性評価のまとめ 53
2.5.5　安全性の概括評価 55
2.5.5.1　成人における安全性 55
2.5.5.1.1　安全性評価に用いた主な臨床試験 55
2.5.5.1.1.1　対象集団 55
2.5.5.1.1.2　比較的よくみられる有害事象 57
2.5.5.1.1.3　死亡及び重篤な有害事象 62
2.5.5.1.1.4　重要な有害事象 63
2.5.5.1.1.5　臨床検査値 65
2.5.5.1.2　その他の国外試験 66
2.5.5.1.2.1　有害事象 66
2.5.5.1.2.2　死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象 69
2.5.5.1.3　市販後安全性成績 73
2.5.5.1.4　成人における安全性評価のまとめ 73
2.5.5.2　小児における安全性 75
2.5.5.2.1　国内使用実態調査 75
2.5.5.2.1.1　対象集団 75
2.5.5.2.1.2　有害事象 76
2.5.5.2.1.3　死亡及び重篤な有害事象 81

2.5.5.2.1.4　重要な有害事象 83
2.5.5.2.2　国外第Ⅲ相試験：試験 100169、100201、D91-024、1172 及び 1370 84
2.5.5.2.2.1　対象集団 84
2.5.5.2.2.2　比較的よくみられる有害事象 88
2.5.5.2.2.3　死亡及び重篤な有害事象 91
2.5.5.2.2.4　重要な有害事象 92
2.5.5.2.2.5　臨床検査 97
2.5.5.2.3　市販後安全性成績 97
2.5.5.2.4　小児における安全性のまとめ 98
2.5.5.3　特別な集団及び状況下における安全性 99
2.5.5.3.1　内因性要因 99
2.5.5.3.2　外因性要因 100
2.5.5.3.3　薬物相互作用 100
2.5.5.3.3.1　併用禁忌 100
2.5.5.3.3.2　併用注意 101
2.5.5.3.4　妊婦及び授乳時の使用 104
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 105
2.5.6.1　成人におけるベネフィットとリスク 105
2.5.6.1.1　ベネフィット 105
2.5.6.1.2　リスク 106
2.5.6.1.3　臨床的位置付け 107
2.5.6.2　小児におけるベネフィットとリスク 108
2.5.6.2.1　ベネフィット 108
2.5.6.2.2　リスク 109
2.5.6.2.3　臨床的位置付け 109
2.5.6.3　結論 111
2.5.7　参考文献 112

略語一覧

略号	英語名称	日本語名称
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMK	amikacin	アミカシン
AMPC	amoxycillin	アモキシシリン
APACHEⅡ	acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ	－
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the blood concentration vs time curve from zero to infinity	投与後 0－無限大時間までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC (0-8)	area under the blood concentration time curve from time 0 to 8hr	0～8 時間までの薬物血中濃度－時間曲線下面積
AUC (0-12)	area under the blood concentration time curve from time 0 to 12hr	0～12 時間までの薬物血中濃度－時間曲線下面積
AUC (0-24)	area under the blood concentration time curve from time 0 to 24hr	0～24 時間までの薬物血中濃度－時間曲線下面積
AUC (0-24) $_{ss}$	area under the blood concentration time curve from time 0 to 24hr at steady state	定常状態における 0～24 時間までの薬物血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	AUC for the actual dosing interval.	投与間隔における AUC
$AUC_{\tau,ss}$	AUC_{τ} at steady state.	定常状態における AUC_{τ}
AZL	azlocillin	アズロシリン
AZT	aztreonam	アズトレオナム
BID	bis in die (two times a day)	1 日 2 回
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CAZ	ceftazidime	セフタジジム
CFIX	cefixime	セフィキシム
CI	confidence interval	信頼区間
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
$C_{max,ss}$	maximum concentration at steady state	定常状態における最高血中濃度
CPFX	ciprofloxacin	シプロフロキサシン
CS	cilastatin	シラスタチン
CTRX	ceftriaxone	セフトリアキソン
CTX	cefotaxime	セフォタキシム
CVA	clavulanate acid	クラブラン酸
CXM	cefuroxime	セフロキシム
EM	erythromycin	エリスロマイシン
ESBL	extended spectrum beta lactamase	基質特異性拡張型βラクタマーゼ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GEN	gentamycin	ゲンタマイシン
ICU	intensive care unit	集中治療室

略号	英語名称	日本語名称
ih	inhalation	吸入投与
IPM	imipenem	イミペネム
IPSC	independent pediatric safety committee	独立小児安全性委員会
ITT	intention to treat	-
iv	intravenous administration	静脈内投与
JAID/JSC	The Japanese Association for Infectious Disease / Japanese Society of Chemotherapy	一般社団法人日本感染症学会／公益社団法人日本化学療法学会
K	potassium	カリウム
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
MES	microbiologically evaluable set	微生物学的効果解析対象集団
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MTZ	metronidazole	メトロニダゾール
Na	sodium	ナトリウム
NFLX	norfloxacin	ノルフロキサシン
PD	pharmacodynamics(s)	薬力学
PIPC	piperacillin	ピペラシリン
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
po	per os	経口投与
PORT score	pneumonia patient outcomes research team score	肺炎の重症度分類スコア
PPS	per-protocol analysis set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
RFP	rifampin	リファンピシン
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SMX	sulfamethoxazole	スルファメトキサゾール
SOC	system organ class	器官別大分類
TAZ	tazobactam	タゾバクタム
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TID	ter in die (three times a day)	1日3回
TIPC	ticarcillin	チカルシリン
TMP	trimethoprim	トリメトプリム
TOB	tobramycin	トブラマイシン
VCM	vancomycin	バンコマイシン

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

シプロフロキサシン（CPFX）注射剤（販売名：シプロキサン注）は、CPFX を有効成分とする注射用抗菌薬である。CPFX は細菌の DNA ジャイレースに作用し、DNA 合成を阻害する。抗菌作用は殺菌的で溶菌作用が認められる。グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属に対して優れた抗菌作用（*in vitro*）を示す。

2.5.1.2 本邦における CPFX 注射剤の現状

2.5.1.2.1 成人

CPFX 注射剤は、幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌作用を有し、組織移行性も良好なことから、各種細菌（ブドウ球菌属、腸球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌）による敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎を効能・効果として 2000 年 9 月に承認された。その後、炭疽に対する適応症の追加が 2001 年 12 月に、レジオネラ属に対する適応菌種の追加が 2006 年 2 月に承認されている。CPFX は、重症感染症又は他剤で効果が得られない場合の治療薬として承認されており、国内ガイドラインにおいても各種感染症治療の標準薬として推奨されている[1,2,3,4]。

CPFX 注射剤の現行の効能・効果は、適応菌種が「CPFX に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属」、適応症が「敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽」であり、用法・用量は「CPFX として、通常、成人には 1 回 300mg を 1 日 2 回点滴静注する。原則として、点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液で希釈して、1 時間かけて投与する（30 分以内の点滴静注は避ける）。」である。

国内のガイドライン（抗菌薬使用のガイドライン[1]、成人市中肺炎診療ガイドライン[2]、成人院内肺炎診療ガイドライン[3]及び医療･介護関連肺炎診療ガイドライン[4]）では、CPFX は緑膿菌を含むグラム陰性菌による感染症又は感染症の疑いがある場合に標準薬として使用することが推奨されている。また、2014 年 1 月に発行された一般社団法人日本感染症学会／公益社団法人日本化学療法学会（JAID/JSC）感染症治療ガイドライン-呼吸器感染症-[5]では、市中肺炎においては細菌性肺炎か非定型肺炎かが明らかでない集中治療（ICU）入室などのより重症と考えられる場合の標準薬として他の抗菌薬と併用して使用することが推奨されているほか、非定型肺炎の入院患者における標準薬としても推奨されている。院内肺炎については、多剤耐性菌のリスクがある場合における第二選択薬、あるいは重症患者においての第一選択薬として他の抗菌薬と併用することが推奨されている。日本版敗血症診療ガイドライン[6]においては、種々のグラム陰性桿菌による敗血症の標的治療や、カルバペネム中等度耐性～耐性腸内細菌属に対しての標準治療薬として推奨されているほか、海水・淡水曝露後の *Aeromonashydrophila*、*Vibrio vulnificus* 感染が疑われる複雑性皮膚軟部組織感染症からの敗血症に対して、経験的治療として他の抗菌薬との併用が推奨されている。また、本ガイドラインには、国内の承認用量である 300 mg 1 日 2 回ではなく、薬物動態（PK）/薬力学的作用（PD）理論に基づく推奨量として 400mg の 1 日 3 回投与と記載されている。

2.5.1.2.2 小児

小児への投与は、開発時の前臨床試験において幼若動物への関節障害が認められたことが理由となって、CPFX を含め多くのニューキノロン系抗菌薬は国内では小児に対して禁忌（炭疽を除く）となっており、その使用には現在大きな制限がある。

国内において、小児への適応（炭疽を除く）が承認されているニューキノロン系抗菌薬としては、いずれも経口剤ではあるが、ノルフロキサシン（NFLX）とトスフロキサシントシル酸塩水和物がある。NFLX は 1991 年 3 月、国内で小児への適応が承認された。承認に至った根拠は（1）各種キノロン系薬剤の中で NFLX が幼若動物に関節障害を最も起こしにくかったこと、（2）NFLX は高用量では幼若動物に関節障害を起こすが、その濃度は小児の NFLX 経口投与時の血中濃度の 10 倍以上であったこと、（3）動物実験で NFLX より関節障害を起こしやすいナリジクス酸が、本邦で 1964 年から小児に使用されているが関節障害の報告はないこと、（4）小児における NFLX の臨床試験 406 例において関節障害は認められず、関節障害を示唆する臨床検査値の異常も認められなかったことが挙げられる。他の抗菌薬無効例の表在性皮膚感染症、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、炭疽及び野兎病に適応を有している[7]。

トスフロキサシントシル酸塩水和物の小児用製剤は、2009 年 10 月に製造承認を取得しており、小児の肺炎と中耳炎に適応を持つ日本で初めてのニューキノロン系抗菌薬となった。この背景には、（1）小児の市中感染症における耐性菌（肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌、肺炎マイコプラズマなど）の増加、(2)緑膿菌や炭疽菌といった他の系統の経口抗菌薬が無効な菌に対する感染症対策、(3)小児の感染症に対する抗菌薬の選択肢を拡大したいという医療現場のニーズといった事由が挙げられる[8]。これら 2 剤の、国内での小児における各種感染症に対する有効性及び安全性は確立していると考えられる。

CPFX 注射剤においても、リスクよりもベネフィットの方が上回ると考えられている炭疽の場合を除き、小児への投与は禁忌となっている。しかし、CPFX の各医療機関への納入実績（バイエル薬品社内資料）によると、数量は限られるが、子ども病院等の小児に特化した医療機関にも CPFX 注射剤が納入されていることが判明しており、禁忌であっても、実際の医療現場では、少数の小児において使用されている実情が窺える。

2.5.1.3 国外における承認状況、及びガイドライン・成書等における臨床的位置付け

（1）成人

成人における各種感染症に対して、1 回 400mg 1 日 2 回あるいは 3 回投与の用法・用量で、欧米及びアジア諸国を含む 76 ヵ国以上で承認されている。米国及び一部のアジア諸国（中国、香港等）の添付文書では感染症の重症度及び複雑性に応じた用量指針が示されており、軽度又は中等度の感染症には 1 回 400mg 1 日 2 回、重度又は複雑性の感染症には 1 回 400mg 1 日 3 回の投与が推奨されている。欧州連合加盟国における製品概要では米国の添付文書のように重症度に応じた用量指針が示されていないものの、感染症の重症度、感染部位、原因菌の感受性等を考慮して用量（1 回 400mg 1 日 2 回又は 3 回投与）を決定することが推奨されている（1.6.2 参照）

国外のガイドライン（院内肺炎ガイドライン[9]、市中肺炎ガイドラン[10]、腹腔内感染症ガイドライン[11]及び皮膚・軟部組織感染症ガイドライン[12]）においても、国内のガイドラインと同様に、CPFX は緑膿菌を含むグラム陰性菌による感染症又は感染症の疑いがある場合に標準薬として使用することが推奨されている。

また、国外の主要な教科書（サンフォード感染症治療ガイド 2014[13]、Harrison's Principles of Internal Medicine[14]、CECIL Textbook of Medicine[15]及び Principles and Practice of Infectious Disease[16]）でも、グラム陰性菌による感染症又は感染症の疑いがある場合に CPFX を用いることが推奨されており、その用法・用量は通常用量として CPFX 1 回 400mg を 1 日 2 回、重篤な感染症又は緑膿菌感染症が疑われる場合には CPFX 1 回 400mg を 1 日 3 回投与することが示されている。

（2）小児

米国では小児における複雑性尿路感染症・腎盂腎炎に対して承認され、欧州では更に嚢胞性線維症、重症感染症に対しても承認されている。これらの用法・用量は複雑性尿路感染症・腎盂腎炎に対して 6～10mg/kg（最大用量 400mg）を 1 日 3 回、嚢胞性線維症及び重症感染症に対して 10mg/kg （最大用量 400mg）を 1 日 3 回とされている。（1.6.2 参照）

国内においては、現在、小児への使用が禁忌となっていることから、国内の成書又はガイドラインで小児への使用に関して推奨されているものはないが、小児の適応が承認された場合には、国内外で治療方針に差はなくなるものと考えられる。

国外ガイドラインでは、International Society of Chemotherapy commission より小児におけるニューキノロン系抗菌薬使用に関する研究結果が“Consensus Report”として 1995 年に報告されている[17]。当時の欧米では、CPFX を含むすべてのニューキノロン系抗菌薬は小児に対して禁忌（欧州）、又は小児への使用が禁忌に近い表現の警告（米国）であったにもかかわらず、ニューキノロン系抗菌薬（多くは CPFX）が小児に使用されていた実態を反映してその治療指針等がまとめられたものである。それによると、小児への適応は個々のコンパッショネートユース（compassionate use）の状況を評価し、リスク・ベネフィットを勘案して判断すべきとされている。つまり、他に有効で安全な抗菌薬がない場合、特に緑膿菌感染症に対して使用すべきとしている。

また、2006 年に報告された American Academy of Pediatrics の Committee on Infectious Diseases による“POLICY STATEMENT”[18]においても、他に有効で安全な抗菌薬がない多剤耐性菌感染症及び緑膿菌感染症等に対して、経口投与が不可能な場合には、ニューキノロン系抗菌薬の使用は正当化できるとし、具体的には以下のような場合に限り使用すべきと記載されている。なお、米国では、シプロフロキサシンを含むニューキノロン系抗菌薬の小児への適応は複雑性尿路感染症、腎盂腎炎及び炭疽菌吸入曝露後の治療のみについて承認されているが、年間約 52 万人の小児に処方されている。

- 炭疽菌の吸入曝露後の発病予防・重症化予防〔米国食品医薬品局（FDA）承認済〕
- 緑膿菌又は他の多剤耐性グラム陰性菌による尿路感染症の治療（1～17 歳の患児における大腸菌による複雑性尿路感染症、腎盂腎炎については FDA 承認済）
- 緑膿菌による慢性化膿性中耳炎、悪性外耳炎の治療
- 緑膿菌による慢性及び急性骨髄炎、骨軟骨炎の治療（足の釘刺傷による感染予防を除く）
- 緑膿菌コロニーを有する嚢胞性線維症患児における急性増悪の治療（外来通院）
- ニューキノロン系抗菌薬感受性の抗酸菌感染症の治療
- 免疫不全患児における他の抗菌薬に耐性のグラム陰性菌感染症の経口治療

- 多剤耐性の赤痢菌、サルモネラ菌、コレラ菌又はカンピロバクターによる消化管感染症の治療
- *in vitro* で他の既承認薬に耐性を示す細菌による敗血症及び髄膜炎の治療
- 他剤無効の免疫不全患児における敗血症及び髄膜炎の治療
- 他の抗菌薬に対して致命的なアレルギーの既往を有する小児におけるニューキノロン系抗菌薬感性菌による重症感染症の治療

一方、同ガイドラインでは、小児における関節痛のリスク（小児への使用制限）について以下のような記載がある。

- 開発初期段階において、幼若動物において不可逆性の関節痛に至る軟骨への影響（関節毒性）が認められたが、発症機序は現在も不明である。
- 成人及び小児において、関連性のある可逆性の筋骨格系事象が認められている。

Red book (2009) [19]及びFeigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases[20]においても、以下のとおり、上述の“POLICY STATEMENT”と同様の治療指針が示されている。

Red book (2009) [19]の記載（要約）

- シプロフロキサシンを含むニューキノロン系抗菌薬は、幼若動物において軟骨障害が認められたため、米国では一般に小児への使用は禁忌とされている。その発症機序は現在も不明である。
- ニューキノロン系抗菌薬の中で、シプロフロキサシン及びレボフロキサシンが小児及び成人で最も多く使用されている。これらは小児においても忍容性が高く、関節痛の原因となることは示されていない。
- ニューキノロン系抗菌薬の小児への適応は、米国では複雑性尿路感染症、腎盂腎炎及び炭疽菌吸入曝露後の治療のみについて承認されているが、以下についても使用可能である。
    - 炭疽菌の吸入曝露後の発病予防・重症化予防（FDA 承認済）
    - 緑膿菌又は他の多剤耐性グラム陰性菌による尿路感染症の治療（1～17 歳の患児における大腸菌による複雑性尿路感染症、腎盂腎炎についてはFDA 承認済）
    - 緑膿菌による慢性化膿性中耳炎、悪性外耳炎の治療
    - 緑膿菌による慢性及び急性骨髄炎、骨軟骨炎の治療（足の釘刺傷による感染予防を除く）
    - 緑膿菌コロニーを有する嚢胞性線維症患児における急性増悪の治療（外来通院）
    - ニューキノロン系抗菌薬感受性の抗酸菌感染症の治療
    - 免疫不全患児における他の抗菌薬に耐性のグラム陰性菌感染症の経口治療

- 多剤耐性の赤痢菌、サルモネラ菌、コレラ菌又はカンピロバクターによる消化管感染症の治療
- *in vitro* で他の既承認薬に耐性を示す細菌による敗血症及び髄膜炎の治療
- 他剤無効の免疫不全患児における敗血症及び髄膜炎の治療
- 他の抗菌薬に対して致命的なアレルギーの既往を有する小児におけるニューキノロン系抗菌薬感性菌による重症感染症の治療

Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases[20]の記載（要約）

- 幼若動物で認められた関節痛に至る軟骨障害のリスクのため、ニューキノロン系抗菌薬の小児への使用は制限されている一方で、ヒトにおいて関節痛を発症させるという十分なエビデンスはない。ニューキノロン系抗菌薬投与において可逆性の関節痛及び腱障害が認められている。
- ニューキノロン系抗菌薬は、複雑性尿路感染症、大腸菌による腎盂腎炎及び炭壊菌吸入曝露後の予防又は治療以外での小児の使用は承認されていないが、緑膿菌に対して有効な唯一の経口抗菌薬であり、年間約 50 万人の小児に処方されている。
- ニューキノロン系抗菌薬、特にシプロフロキサシンは、以下の治療に用いられる。
  - 嚢胞性線維症患児における慢性緑膿菌肺感染急性増悪
  - 多剤耐性菌による複雑性尿路感染症
  - 緑膿菌による慢性化膿性中耳炎
  - 緑膿菌による骨軟骨炎
  - 細菌性赤痢、カンピロバクター及び他の細菌による腸炎
  - 多剤耐性菌の腸チフス
  - コレラ
  - 癌を有する好中球減少患児における感染症
  - 多剤耐性抗酸菌感染症（他剤との併用で）
  - 多剤耐性グラム陰性桿菌による敗血症又は髄膜炎（髄膜炎患児を対象とした対照試験は実施されていない）
  - ニューキノロン系抗菌薬は、感受性髄膜炎菌の鼻咽頭保菌に有効との報告がある。シプロフロキサシン及びデキサメタゾンの点耳投与が、高用量アモキシシリン-クラブラン酸に比べて急性中耳炎及び中耳腔換気用チューブを通しての耳漏をより安全に改善したという試験結果がある。

その他の国外の主要な教科書（サンフォード感染症治療ガイド 2014[13]、Principles and Practice of Infectious Disease[16] 及び Oski's pediatrics: principles & practice[21]）には、

以下のとおり、欧米で取得している適応症（尿路感染症及び嚢胞性線維症）について記載されている。

出典	対象/使用目的	用法用量	使用方法 （併用レジメンの場合）
サンフォード感染症治療ガイド（日本語版）	複雑性尿路感染症/カテーテル留置例 閉塞、逆流、高窒素血症、移植、Foley カテーテルに関連した病態、閉塞を除外；多剤耐性グラム陰性桿菌 第二選択	6～10mg/kg（最大 400mg） 8 時間毎	（静注 FQ：CPFX、GFLX、LVFX）又は CAZ 又は CFPM。可能ならば経口 FQ 又は ST に変更。CPFX は小児（1～17 歳）に対する第二選択として承認されている。関節の副作用のため第一選択ではない
	炭疽 吸入（中咽頭型及び胃腸型に該当）	10mg/kg 12 時間毎	（CPFX 又は DOXY）+（CLDM かつ/又は RFP）+Raxibacumab
	嚢胞性線維症 急性増悪	記載なし	緑膿菌に対して：小児では CPFX が使われることが多い。たとえば、CPFX 静注/経口+CAZ
Oski’s Pediatrics: Principles & Practice	急性及び慢性緑膿菌感染	10～15mg/kg/日分2	

2.5.1.4 用法・用量の変更及び小児への適応拡大の経緯

上述のように、成人においては国内では CPFX 300mg の 1 日 2 回投与が用いられているが、欧米では CPFX 400mg の 1 日 2～3 回投与が用いられている。また国内では CPFX の小児の適応がない（炭疽を除く）。このような状況下で、公益社団法人日本化学療法学会より CPFX の用法・用量の変更（1 回 400mg 1 日 2～3 回投与）、並びに社団法人日本感染症学会より小児における CPFX の適応拡大に対する要望が厚生労働省に提出された。これらに関して、『医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議』で評価された結果、いずれも「医療上の必要性が高い」と判断されたことから、2010 年 12 月 13 日に厚生労働省より「最大投与量の変更」及び「小児に対するβ-ラクタム系薬剤無効の尿路感染症（複雑性膀胱炎、腎盂腎炎）及び嚢胞性線維症」の開発要請がバイエル薬品株式会社に通知された。

2.5.1.4.1 高用量への用法・用量の変更及び小児への適応拡大の意義

2.5.1.4.1.1 成人（高用量）

ニューキノロン系抗菌薬の治療効果は AUC(0-24)/MIC と相関し、耐性化の抑制には最高血中濃度（C_{max}）/最小発育阻止濃度（MIC）が相関することが知られていることから[22,23,24,25,26,27]、1 回投与量（C_{max}）又は 1 日投与量（AUC）を増大することにより、有効性の確実性が増大し、耐性菌出現抑止効果が得られる。抗菌薬の広汎な使用に伴い耐性菌が出現し、抗菌薬の選択肢が狭まりつつある中で、耐性化を抑制しつつ、より有効性の確実性が増大する高用量開発の医療上の必要性は高い。

非日本人データを用いたモンテカルロシミュレーションの結果においても、1 日用量がより高用量であるほど、より高い AUC(0-24)/MIC 及び C_{max}/MIC が得られ、高い治癒確率が期待できるこ

とが示唆されている[28]。日本人と非日本人との間に、PK プロファイルに大きな差がないことが示されており（2.5.3.3 参照）、国内においても高用量の有用性が期待できるものと考えられた。

また、日本化学療法学会未承認薬検討委員会高用量シプロキサシン検討部会による注射用シプロフロキサシンの高用量投与の必要性に関するアンケート調査[29]の結果、CPFX 注射剤の使用経験のある医師（272 名）のうち、62.5%が高用量の必要性を感じていると回答し、「必要でない」と回答した 4.0%を大きく上回った。CPFX 注射剤の使用経験のない医師（207 名）では、56.0%が「わからない」と回答しているものの、36.7%が「必要である」と回答し、「必要でない」と回答した 5.3%を大きく上回った。このように、高用量に対する高いニーズが報告されている。

2.5.1.4.1.2 小児

尿路感染症の原因菌として、大腸菌の分離頻度が最も多いと報告されている。複雑性尿路感染症では、その他、クレブシエラ、緑膿菌及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）などが原因菌として検出されることがある [1]。近年、単純性尿路感染症の主たる原因菌である大腸菌のなかにも基質特異性拡張型β－ラクタマーゼ（ESBL）産生株の検出が報告されるようになっており、その薬剤耐性機構の変化が注目されている。今後、第 3 世代セフェムに対する耐性を獲得した ESBL 産生株が増加することが予想されており、国内においても、2003～2011 年における外来患者の ESBL 検出率は年々増加し、2011 年では外来で検出される大腸菌の 14.3%が ESBL 産生株であったと報告されている[30]。また、小児では、複雑性尿路感染症における基礎疾患として腎盂尿管移行部狭窄症や膀胱尿管逆流症などの先天奇形による尿流障害が多く、細菌尿が持続し急性増悪を繰り返し、抗菌薬による治療が頻回に施行されている症例も多いことから、多剤耐性を示す菌が分離されることが少なくない。このような臨床背景や薬剤耐性化の動向を踏まえた抗菌薬の選択肢の必要性は今後増すものと考えられる。

嚢胞性線維症は、多臓器、全身粘膜腺が影響を受ける遺伝性疾患であり、臨床症状として肺・呼吸器症状が認められることが多い。嚢胞性線維症患者の気道は緑膿菌に感染しやすく、緑膿菌感染症は乳児期から既に認められ、緑膿菌感染症の罹患率は年齢と共に増加する。6 歳以下の幼児では下気道に緑膿菌とブドウ球菌の重複感染が認められ、相加的に炎症を引き起こしており、呼吸機能予後を悪化させる。CPFX は欧米において小児尿路感染症並びに緑膿菌が定着している嚢胞性線維症患者における肺感染症の急性増悪に対して適応を有する唯一のニューキノロン系抗菌注射剤であり、β-ラクタム系薬剤とは異なる作用機序を有し、かつニューキノロン系抗菌薬のなかでも特に緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し優れた抗菌力を示し、組織移行性も良好なことから有効性が期待できる。嚢胞性線維症の予後は肺病変の程度により大きく左右されることから、アジア人ではまれな疾患ではあるが、国内においても、有効性の高い抗菌薬の選択肢を増やし、呼吸器感染症をコントロール可能な環境におくことの意義はある。

国内では禁忌であるにもかかわらず、小児に特化した医療機関に CPFX が納入されていることが判明しており、実際の医療現場では少数の小児において使用されている実情からも、そのニーズの高さが窺える。

これらのことから、高用量への用量・用法の変更及び小児への適応拡大の意義は大きいと考えられ、本開発計画を開始するに至った。

2.5.1.4.2 開発計画の概観

2.5.1.4.2.1 成人（高用量）

日本人における CPFX 1 回 400mg 1 日 2～3 回投与の安全性、PK 及び PK/PD（MIC 及び耐性菌出現阻止濃度）を検討するため、国内第Ⅲ相試験として、非無作為化、非盲検、非対照、多施設共

同試験（試験 15992）を実施した。対象疾患については、国内において CPFX 注射剤が最も多く使用されている疾患とすることが妥当であると考えた。シプロキサン注の特定使用成績調査（395 施設対象、2007 年 4 月～2009 年 12 月）の結果において、安全性評価対象 2,030 例（一次選択薬としての使用）のうち、原因疾患として最も多かった肺炎〔1,631 例（80.3%）〕（市中肺炎及び院内肺炎）を選択し、重症又は他の抗菌薬で十分な臨床効果が得られない細菌性肺炎、又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者（治験薬の国内外における適応菌種：CPFX に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属、プロテウス属、ヘモフィリス属、モラクセラ・カタラーリス）30 例を対象とすることとした。有効性についても併せて検討を行うこととし、適格な被験者に対して、CPFX 1 回 400mg を 1 日 2 回又は 3 回、7～14 日点滴静注することとした。

2.5.1.4.2.2　　小児

小児に関する開発については、以下の理由から、国内臨床試験は実施せず、安全性情報の収集を主目的とした日本人患児における使用実態調査を行った。

① CPFX の小児感染症に対する治療指針は既に確立していると考えられること

② 国外で得られている小児の臨床試験成績は限られたものであるが、当該疾患群については、無作為化二重盲検比較試験等で有効性及び安全性が検証されていること

③ 国内外において当該疾患群の病態及び治療に大きな差はみられないこと

④ 嚢胞性線維症は日本人では極めて珍しい疾患であるため、本疾患を対象とした治験の実施はほとんど不可能であること

⑤ 尿路感染症に限定したβ-ラクタム系薬無効の重症感染症患児における治験実施も現実的ではないと考えられること

また、後ろ向きの使用実態調査となるため、医療機関においてこれらの情報・データが記録された診療録、処方箋等が使用実態調査実施時点で保管されていることが重要である。一方、医師法 24 条では、診療録は最低 5 年間の保管義務が医療機関に課せられており、医療法 21 条 1 項 14 号及び同法施行規則 20 条 11 号では、病院日誌、処方箋、X 線写真等は最低 2 年間の保管義務が課せられている。これらのことを勘案し、可能な限り多くの情報・データ等を収集するため、[redacted]年 [redacted]月から各調査実施医療機関において調査を開始するまでの期間を調査対象期間と設定することとした。調査実施期間は[redacted] 年 [redacted]月～[redacted] 年 [redacted]月であった。

2.5.1.4.3　　国内開発に対する規制当局の助言

上述した開発要請を受け、[redacted]年 [redacted]月及び [redacted]月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と[redacted]事前面談を、[redacted] 年 [redacted]月に[redacted]相談[redacted]を実施した。

1) [redacted]について

[redacted]について相談した。その結果、[redacted]が総合機構より示された。[redacted]については、[redacted]

[redacted]
が総合機構より示された。

2) [redacted]について

[redacted]について相談した。その結果、[redacted]については、総合機構の合意が得られた。[redacted]については、[redacted]が総合機構より示された。

3) [redacted]について

[redacted]について相談した。その結果、[redacted]が総合機構より示された。

4) [redacted]について

[redacted]について相談した。その結果、[redacted]が総合機構より示された。また、そのような場合、[redacted]との助言を受けた。

5) [redacted]について

[redacted]と考えられる。一方で、[redacted]と考えられた。したがって、[redacted]について相談した。その結果、[redacted]が総合機構より示された。[redacted]については、[redacted]で総合機構と合意した。

[redacted]、2011 年 12 月 22 日に開催された第 10 回『医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議』において、当該開発要請に対する開発方針について最終結論（成人における高用量投与時の安全性及び有効性について確認するとともに、小児での国内使用実態も調査した上で、承

認申請資料を取り纏めること）が報告されたことから、対面助言[redacted]、国内第Ⅲ相試験（試験 15992）及び国内小児使用実態調査を開始した。

国内第Ⅲ相試験は重症又は他の抗菌薬で効果が得られない日本人細菌性肺炎入院患者を対象とした本剤 1 回 400mg 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与時の安全性、有効性及び薬物動態・薬力学的効果を検討する非無作為化、非盲検、非対照、多施設共同試験であったが、その組入れは予想以上に困難を極め、特に 1 日 3 回投与の症例が集積できなかったことから、[redacted]について協議するため、[redacted]年 [redacted]月に総合機構と事前面談を行った。総合機構の合意のもと、[redacted]、組入れは若干改善したものの、依然として厳しい状態が続いたため、[redacted]相談[redacted]目標症例数を達成するには治験期間をさらに延長する必要があると判断した。一方で、本剤の開発要請に対する医療ニーズが再確認されたことから、[redacted] 年 [redacted]月、[redacted]月、[redacted]月及び [redacted]年 [redacted]月に総合機構と事前面談を行い、[redacted]について協議を重ねた。その結果、[redacted]が得られた。しかしながら、[redacted]が総合機構より示された。

2.5.1.5　申請データパッケージ

本申請に用いた国内臨床試験、国内使用実態調査及び国外臨床試験の概要を表 2.5.1-1 及び表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-1 本申請に用いた国内臨床試験及び国外臨床試験の概要（成人）

相	試験番号 [報告書番号] （参照項目） 実施国	試験デザイン 評価項目[a]	対象疾患 （対象 年齢）	被験者数 SAF （有効性解析対象集団[b]）	投与方法	投与 期間
資料区分：評価資料						
Ⅲ	15992 [PH-37595] （5.3.5.2.2、2.7.6.28） 日本 （[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに最終観察が終了した38例のデータ）	多施設共同、 非無作為化、 非盲検、 非対照 主要評価項目： 安全性、PK及びPK/PD 有効性評価項目（副次）： 第4日及び治験薬投与終了時の臨床効果 治癒判定時の治癒判定 投与終了時及び治癒判定時の微生物学的効果	重症又は他の抗菌薬で十分な臨床効果が得られない細菌性肺炎（院内又は市中肺炎）又は慢性呼吸器病変の二次感染（20歳以上）	BID群： 27例 （PPS 15例 MES 10例） TID群： 11例 （PPS 5例 MES 2例）	BID群： CPFX 400mg 1日2回 iv TID群： CPFX 400mg 1日3回 iv 用量は腎機能障害の程度に応じて減量 投与期間中にCL_{CR}が60mL/min以下となった場合はBIDに、30mL/min未満となった場合は投与を中止	7～14日
資料区分：参考資料						
Ⅰ	D89-050 [R-5303] （5.3.1.1.1、2.7.6.1） 米国	単施設、 無作為化、 二重盲検、 4群4期クロスオーバー	健康成人男性 （18～40歳）	CPFX群： 12例 （11例）	各期に以下のいずれかを1回投与： CPFX 300mg iv CPFX 400mg iv CPFX 500mg po CPFX 750mg po	各期1回の投与 （各期の間の休薬期間は1週間）
Ⅰ	D89-021 [R-5302] （5.3.3.1.1、2.7.6.2） 米国	単施設、 無作為化、 二重盲検、 3群3期クロスオーバー	健康成人男性 （18～40歳）	CPFX群： 12例 （200mg 12例 300mg 12例 400mg 11例）	各期に以下のいずれかを1回投与： CPFX 200mg iv CPFX 300mg iv CPFX 400mg iv	各期1回の投与 （各期の間の休薬期間は1週間）
Ⅰ	D91-002 [R-5488] （5.3.3.1.2、2.7.6.3） 米国	単施設、 無作為化、 二重盲検、 2群2期クロスオーバー	健康成人男性 （18～40歳）	CPFX群： 24例 （18例）	各期に以下のいずれかを投与： CPFX 400mgを1日3回、計10回 iv CPFX 750mgを1日2回、計7回 po	各期10回又は7回投与 （各期の間の休薬期間は10日）

表 2.5.1-1 本申請に用いた国内臨床試験及び国外臨床試験の概要（成人）（続き）

相	試験番号 [報告書番号] （参照項目） 実施国	試験デザイン 評価項目[a]	対象疾患 （対象 年齢）	被験者数 SAF （有効性解析対象集団[b]）	投与方法	投与 期間
I	D90-012 [R-5295] （5.3.3.1.3、2.7.6.4） 米国	単施設、 無作為化、 二重盲検、 2群2期クロスオーバー	健康成人 男性 （18～40歳）	CPFX群： 13例 （11例）	各期に以下のいずれかを投与： CPFX 200mgを1日2回、計6回iv後、CPFX 500mgを1日2回、計5回po CPFX 400mgを1日2回、計6回iv後、CPFX 750mgを1日2回、計5回po	各期11回投与 （各期の間の休薬期間は1週間）
II	D88-024 [R-5461] （5.3.5.1.2、2.7.6.6） 米国	単施設、 無作為化、 非盲検、 実薬対照 有効性評価項目： 投与終了時の臨床効果 投与期間中、投与終了時、最終投与後5～9日目、追跡調査時の微生物学的効果	*Pseudomonas*属菌又は*Enterobacter*属菌による感染症 （18歳以上）	CPFX群： 10例 （10例） CPFX+AZL群： 10例 （10例） TOB+AZL群： 9例 （9例）	CPFX群： CPFX 400mg 1日3回iv、その後CPFX 400mg 1日2回iv （poに切替える場合： CPFX 500mg又は750mg 1日2回po） CPFX+AZL群： CPFX 400mg 1日3回 + AZL iv、その後CPFX 400mg 1日2回+AZL iv （poに切替える場合： CPFX 500mg又は750mg 1日2回po+AZL iv） TOB+AZL群： TOB+AZL iv ただし、TOBの用量は腎機能障害の程度に応じて減量 （必要に応じて、MTZを併用）	7日以上 （うちCPFXのivは2日以上）
II	D88-013 [R-5462] （5.3.5.1.3、2.7.6.7） 米国	単施設、 無作為化、 非盲検、 実薬対照 有効性評価項目： 投与終了時の臨床効果 投与期間中及び投与終了時の微生物学的効果	*Staphyrococcus*属菌による感染症 （18歳以上）	CPFX群： 8例 （8例） CPFX+RFP群： 8例 （8例） VCM群： 7例 （7例）	CPFX群： CPFX 400mg 1日3回iv、その後CPFX 400mg 1日2回i.v. （poに切替える場合： CPFX 750mg 1日2回po） CPFX+RFP群： CPFX 400mg 1日3回iv + RFP 300mg 1日2回po その後CPFX 400mg 1日2回i.v. + RFP 300mg 1日2回po （poに切替える場合： CPFX 750mg 1日2回po+ RFP 300mg 1日2回po） VCM群： VCM iv（通常1回1g 1日2回） ただし、RFP及びVCMの用量は腎機能障害の程度に応じて減量 （必要に応じて、MTZを併用）	7日以上 （うちCPFXのivは2日以上）

表 2.5.1-1　本申請に用いた国内臨床試験及び国外臨床試験の概要（成人）（続き）

相	試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	試験デザイン 評価項目[a]	対象疾患 （対象年齢）	被験者数 SAF （有効性解析対象集団[b]）	投与方法	投与期間
Ⅱ	0546 ［PH-31426］ （5.3.5.2.1、2.7.6.27） フランス	多施設共同、 非盲検、 非対照 主要評価項目： 静脈内投与終了時の微生物学的効果 副次評価項目： 第4日、静脈内投与終了時、静脈内又は経口投与終了後の臨床効果 第4日、静脈内又は経口投与終了後の微生物学的効果、原因菌の耐性株の発現	人工呼吸器関連肺炎 （18歳以上）	CPFX群： 12例 （12例） 被験者の組入れ困難や*Staphylococcus*属菌の重複感染により、12例を組入れた後に試験を中止	CPFX 400mg 1日3回iv （ただし、原因菌のMICが0.125mg/mL以下かつ症状の改善がみられた場合、CPFX 400mg 1日2回ivに減量） （poに切替える場合： CPFX 500～750mg 1日2回po）	10～21日 （10日間のiv後、投与中止、11日間のiv又は11日間のpoのいずれか）
Ⅲ	1029 ［R-5316］ （5.3.5.1.4、2.7.6.8） ノルウェー	多施設共同、 無作為化、 非盲検、 実薬対照 主要評価項目： 投与終了時の臨床効果 副次評価項目： 微生物学的効果 総合効果	感染症[c] （18歳以上）	CPFX群： 160例 （160例） TOB+CXM群： 150例 （150例）	CPFX群： CPFX 200～400mg 1日2回iv （poに切替える場合： CPFX 750mg 1日2回po） TOB+CXM群： TOB 160～200mg+ CXM 1.5g 1日3回iv ただし、いずれの用量も腎機能障害の程度に応じて減量 嫌気性菌の感染症が疑われた場合はMTZの併用可	7～21日 （うちivは4～5日）

表 2.5.1-1　本申請に用いた国内臨床試験及び国外臨床試験の概要（成人）（続き）

相	試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	試験デザイン 評価項目[a]	対象疾患 （対象 年齢）	被験者数 SAF （有効性解析対象集団[b]）	投与方法	投与 期間
Ⅲ	D90-034 ［R-5492］ （5.3.5.1.5、 2.7.6.9） 米国	多施設共同、 無作為化、 非盲検、 実薬対照 主要評価項目： 静脈内投与終了時の微生物学的効果 副次評価項目： 第5日、静脈内投与終了時、すべての抗菌薬投与終了時及び追跡調査時の臨床効果 第5日、すべての抗菌薬投与終了時及び追跡調査時の微生物学的効果 静脈内投与期間、経口投与を含めたすべての抗菌薬の投与期間	下気道、皮膚・皮膚組織及び 尿路感染症 （18歳以上）	CPFX群： 320例 （183例） 対照群： 157例 （83例）	CPFX群： CPFX 400mg 1日2回iv （poに切替える場合： CPFX 500mg 1日2回po） 対照群： 標準的な抗菌薬、iv （poに切替える場合： CPFX以外の経口抗菌薬）	4～21日 （うちivは4日以上）
Ⅲ	D89-053 ［R-5867］ （5.3.5.1.6、 2.7.6.10） 米国	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 実薬対照 主要評価項目： 投与終了時の微生物学的効果 副次評価項目： 追跡調査時の微生物学的効果 投与終了時及び追跡調査時の臨床効果	重症細菌性肺炎 （院内又は市中肺炎） （18歳以上）	CPFX群： 202例 （105例） IPM群： 200例 （119例）	CPFX群： CPFX 400mg 1日3回iv （ただし、原因菌が高感受性を示し、かつ症状の改善がみられた場合、CPFX 400mg 1日2回に減量） IPM群： IPM（CSとの合剤）1g 1日3回iv （ただし、原因菌が高感受性を示し、かつ症状の改善がみられた場合、IPM 500mg 1日4回に減量） ただし、いずれの用量も腎機能障害の程度に応じて減量	5～21日

表 2.5.1-1　本申請に用いた国内臨床試験及び国外臨床試験の概要（成人）（続き）

相	試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	試験デザイン 評価項目[a]	対象疾患 （対象 年齢）	被験者数 SAF （有効性解析対象集団[b]）	投与方法	投与 期間
Ⅲ	D92-007 ［MMRR1390］ （5.3.5.1.7、2.7.6.11） 米国、カナダ	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 実薬対照 主要評価項目： 第 14 日の生存割合 副次評価項目： 第 7 日及び第 28 日の生存割合 終末期臓器不全 投与終了時及び追跡調査時の臨床効果 投与終了時及び追跡調査時の微生物学的効果	敗血症 （18 歳以上）	CPFX 群： 186 例 （62 例） IPM 群： 194 例 （66 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 3 回 iv （MTZ 500mg を 1 日 4 回 iv を併用） IPM 群： IPM（CS との合剤）1g 1 日 3 回 iv ただし、いずれの用量も腎機能障害の程度に応じて減量	5～21 日
Ⅲ	9837 ［R-5864］ （5.3.5.1.1、2.7.6.5） ドイツ	単施設、 無作為化、 二重盲検 主要な評価： 投与終了時の臨床効果 副次的な評価： 追跡調査 1 回目及び 2 回目の臨床効果 微生物学的効果	人工呼吸器管理下の二次性肺炎 （18 歳超）	CPFX 200mg 群： 28 例 （26 例） CPFX 400mg 群： 34 例 （26 例）	200mg 群： CPFX 200mg 1 日 2 回 iv 400mg 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 iv	治療の奏効状況により決定
Ⅲ	0541 ［PH-30212］ （5.3.5.2.3、2.7.6.29） 南アフリカ	単施設、 非盲検、 非対照 評価項目： 臨床効果 微生物学的効果 （主要、副次の別は設けず）	腹腔内感染症又は重症敗血症 （18 歳以上）	CPFX 群： 40 例 （40 例）	CPFX 400mg 1 日 3 回 iv （必要に応じて、MTZ、VCM 又はアムホテリシン B を併用）	7～14 日

表 2.5.1-1　本申請に用いた国内臨床試験及び国外臨床試験の概要（成人）（続き）

相	試験番号 [報告書番号] （参照項目） 実施国	試験デザイン 評価項目[a]	対象疾患 （対象 年齢）	被験者数 SAF （有効性解析対象集団[b]）	投与方法	投与 期間
Ⅲ	0564 [PH-30384] （5.3.5.1.8、2.7.6.12） 英国、ドイツ、オランダ、ギリシャ、南アフリカ、メキシコ、イスラエル	多施設共同、 無作為化、 非盲検、 実薬対照 主要評価項目： 無作為割付け後 28 日目の生存割合 副次評価項目： 微生物学的効果 臨床効果 無作為割付け後 3 日目及び 3 ヵ月目の生存割合 敗血症性ショックの発現 臓器不全の発現 医療資源の利用	重症敗血症 （18～80 歳）	CPFX+TOB 群： 142 例 （135 例） CAZ+TOB 群： 136 例 （131 例）	CPFX+TOB 群： CPFX 400mg 1 日 3 回 + TOB 最大用量 5mg/kg まで 1 日 1 回 iv po に切替える場合： CPFX 750mg 1 日 2 回 po + TOB 最大用量 5mg/kg まで 1 日 1 回 iv CAZ+TOB 群： CAZ 2g 1 日 3 回 + TOB 最大用量 5mg/kg まで 1 日 1 回 iv ただし、いずれの用量も腎機能障害の程度に応じて減量 （必要に応じて、MTZ、VCM を併用）	5～21 日
Ⅲ	D90-014 [MMRR-1232] （5.3.5.1.9、2.7.6.13） 米国、カナダ	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 実薬対照 主要評価項目： 投与終了時の微生物学的効果 副次評価項目： 追跡調査時の微生物学的効果 投与終了時及び追跡調査時の臨床効果	腹腔内感染症 （18 歳以上）	CPFX+MTZ iv 群： 222 例 （111 例） CPFX+MTZ iv/po 群： 220 例 （105 例） IPM/CS iv 群： 231 例 （113 例）	CPFX+MTZ iv 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 iv + MTZ 500mg 1 日 4 回 iv CPFX+MTZ iv/po 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 iv + MTZ 500mg 1 日 4 回 iv 後に、 CPFX 500mg 1 日 2 回 po + MTZ 500mg 1 日 4 回 po IPM/CS iv 群： IPM（CS との合剤）500mg 1 日 4 回 iv	5～21 日

表 2.5.1-1　本申請に用いた国内臨床試験及び国外臨床試験の概要（成人）（続き）

相	試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	試験デザイン 評価項目 [a]	対象疾患 （対象 年齢）	被験者数 SAF （有効性解析対象集団 [b]）	投与方法	投与 期間
Ⅳ	D94-028 ［MMRR-1460］ （5.3.5.1.10、2.7.6.14） 米国、カナダ	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 実薬対照 主要評価項目： 全般的臨床効果 副次評価項目： 経口投与への切替え時、退院時（盲検期の終了時）、投与終了時及び追跡調査時の臨床効果 投与終了時の微生物学的効果	複雑性腹腔内感染症 （18 歳以上）	CPFX+MTZ 群： 235 例 （151 例） PIPC/TAZ 群： 223 例 （131 例）	CPFX+MTZ 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 + MTZ 500mg 1 日 4 回 iv （po に切替える場合： CPFX 500mg 1 日 2 回 + MTZ 500mg 1 日 4 回 po、プラセボを iv） PIPC/TAZ 群： PIPC/TAZ （PIPC 3g 及び TAZ 0.375g の合剤）1 日 4 回 iv（po 移行に十分な改善がみられた場合は PIPC/TAZ の iv を維持し、プラセボを po）	最大 14 日 （iv 3 日目以降に po へ切替え可）
Ⅳ	D89-027 ［MMRR-1221］ （5.3.5.1.11、2.7.6.15） 米国	多施設共同、 無作為化、 第三者盲検、 実薬対照 主要評価項目： 投与終了時の微生物学的効果 副次評価項目： 追跡調査時の微生物学的効果 投与終了時、追跡調査時及び投与切替え時の臨床効果	院内又は市中肺炎 （18 歳以上）	CPFX 群： 107 例 （50 例） CTRX 群： 110 例 （46 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 iv （po に切替える場合： CPFX 500mg 1 日 2 回 po） CTRX 群： CTRX 1,000mg 1 日 1 回 iv （投与開始後 3～10 日以降は 1 日 1 回の iv 又は筋注。改善した被験者は、po への切替え可）	最大 14 日 （iv 3～10 日目以降に po へ切替え可）
Ⅳ	1381 ［PH-27368］ （5.3.5.1.12、2.7.6.16） 英国	単施設、 無作為化、 非盲検、 実薬対照 主要評価項目： 第 10 日の臨床効果 副次評価項目： 追跡調査時の臨床効果 第 10 日及び追跡調査時の微生物学的効果	市中肺炎 （18 歳以上）	CPFX 群： 28 例 （22 例） AMPC+EM 群： 15 例 （13 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 iv （po に切替える場合： CPFX 750mg 1 日 2 回 po） AMPC+EM 群： AMPC 500mg 1 日 4 回 + EM 500mg 1 日 3 回 iv （po に切替える場合： AMPC 500mg 1 日 4 回 + EM 500mg 1 日 3 回 po）	最大 10 日 （iv 6 日目以降に po へ切替え可）

表 2.5.1-1 本申請に用いた国内臨床試験及び国外臨床試験の概要（成人）（続き）

相	試験番号 [報告書番号] （参照項目） 実施国	試験デザイン 評価項目[a]	対象疾患 （対象年齢）	被験者数 SAF （有効性解析対象集団[b]）	投与方法	投与期間
IV	0576 [PH-33457] （5.3.5.1.13、2.7.6.17） 台湾、タイ、フィリピン、インドネシア、シンガポール、香港、マレーシア	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照 被験者の組入れ困難により21例を組入れた後に試験中止 主要評価項目： 投与終了時の臨床効果 副次評価項目： 追跡調査時の臨床効果 投与終了時及び追跡調査時の微生物学的効果 画像診断上の効果	院内肺炎（18歳以上）	CPFX+AMK群： 11例 （11例） CAZ+AMK群： 10例 （10例）	CPFX+AMK群： CPFX 400mg 1日2回 + AMK 15mg/kg 1日1回iv （poに切替える場合： CPFX 500mg 1日2回po） CAZ+AMK群： CAZ 2g 1日3回 + AMK 15mg/kg 1日1回iv （poに切替える場合： フルオロキノロンの全身投与以外の経口抗菌薬po） ただし、CPFX、AMK、CAZの用量は腎機能障害の程度に応じて減量	5～14日
IV	0560 [PH-31430] （5.3.5.1.14、2.7.6.18） 英国、フランス、オーストラリア、ベルギー、イスラエル、イタリア、南アフリカ、スペイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照 主要評価項目： 投与終了時の臨床効果 副次評価項目： 投与終了時の微生物学的効果 感染過程に関連した死亡率 入院期間	院内肺炎（18歳以上）	CPFX+AMK群： 190例 （PPS1 91例 PPS2 85例 MICR1 91例 MICR2 81例） CAZ+AMK群： 185例 （PPS1 96例 PPS2 86例 MICR1 96例 MICR2 83例）	CPFX+AMK群： CPFX 400mg 1日2回 + AMK 15mg/kg 1日1回iv （poに切替える場合： CPFX 500mg 1日2回po） CAZ+AMK群： CAZ 2g 1日3回 + AMK 15mg/kg 1日1回iv （poに切替える場合： フルオロキノロン系薬剤以外の抗菌薬po） ただし、CPFX及びAMKの用量は腎機能障害の程度に応じて減量 第3日以降はAMK投与を中止し、CPFX又はCAZの単独投与に変更可	5～21日（iv 3日目以降にpoへ切替え可）

表 2.5.1-1 本申請に用いた国内臨床試験及び国外臨床試験の概要（成人）（続き）

相	試験番号 [報告書番号] （参照項目） 実施国	試験デザイン 評価項目[a]	対象疾患 （対象 年齢）	被験者数 SAF （有効性解析対象集団[b]）	投与方法	投与 期間
IV	D95-025 [MMRR-1495] （5.3.5.1.15、2.7.6.19） 米国	多施設共同、 無作為化、 非盲検、 実薬対照 主要評価項目： 投与終了時の臨床効果 副次評価項目： 追跡調査時の臨床効果 投与終了時の微生物学的効果 費用対効果	院内又は市中肺炎（18 歳以上）	CPFX 群： 101 例 （67 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 + 他の抗菌薬 iv ただし、CPFX の用量は奏効状況に応じて減量 （po に切替える場合：CPFX po）	2～21 日
				対照群： 97 例 （66 例）	対照群： キノロン系薬剤以外の抗菌薬 iv po に切替える場合： （キノロン系薬剤以外の抗菌薬 po） グラム陽性菌又は嫌気性菌の感染症が疑われた場合は VCM、クリンダマイシン、MTZ の併用	
IV	1330 [PH-30240] （5.3.5.1.16、2.7.6.20） スペイン	単施設、 無作為化、 非盲検、 実薬対照 主要評価項目： 投与終了時の臨床効果 副次評価項目： 第 3 日、投与終了時、追跡調査時の微生物学的効果 投与日数 入院日数	敗血症（18～65 歳）	CPFX 群： 121 例 （117 例） CTX 群： 119 例 （117 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 3～5 日 iv 後に、CPFX 500mg 1 日 2 回 po CTX 群： CTX 1g 1 日 4 回非経口投与 （必要に応じて投与開始用量を 2g に増量）	3～20 日
IV	0540 [PH-30562] （5.3.5.2.4、2.7.6.30） エクアドル	多施設共同、 非盲検、 非対照 主要評価項目： 投与終了時の全般効果 評価項目： 投与終了時の臨床効果 投与開始時、投与期間中及び投与終了時の微生物学的効果 発熱	敗血症（18～70 歳）	CPFX 群： 12 例 （5 例）	CPFX 200～400mg 1 日 2 回 iv （po に切替える場合： CPFX 500～750mg 1 日 2 回 po）	最大 14 日

表 2.5.1-1 本申請に用いた国内臨床試験及び国外臨床試験の概要（成人）（続き）

相	試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	試験デザイン 評価項目[a]	対象疾患 （対象 年齢）	被験者数 SAF （有効性解析対象集団[b]）	投与方法	投与 期間
Ⅳ	D91-040 ［MMRR-1325］ （5.3.5.1.17 、2.7.6.21） 米国、カナダ	多施設共同、 無作為化、 非盲検、 実薬対照 主要評価項目： 投与終了時の臨床効果 副次評価項目： 追跡調査時の臨床効果 第5日、静脈内投与終了時、投与終了時及び追跡調査時の微生物学的効果	重症の呼吸器感染症、 皮膚・皮膚組織感染症 又は敗血症 （18歳以上）	単剤CPFX群： 275例 （207例） 単剤対照群： 133例 （99例） 併用CPFX群： 88例 （63例） 併用対照群： 35例 （26例）	単剤CPFX群： CPFX 400mg 1日3回 iv （poに切替える場合： CPFX 750mg 1日2回 po） 単剤対照群： β-ラクタム系薬剤〔IPM 1g 1日3回、CAZ 2g 1日3回、TIPC/CVA 1日6回（300mg/kg/日）、AZT 2g 1日3回〕iv （poに切替える場合： キノロン系薬剤以外の標準治療薬 po） 併用CPFX群： CPFX 400mg 1日3回 + β-ラクタム系薬剤〔CAZ 2g 1日3回、TIPC/CVA 1日6回（300mg/kg/日）、AZT 2g 1日3回、PIPC 4g 1日4又は6回〕iv （poに切替える場合： CPFX 750mg 1日2回 + キノロン系薬剤以外の標準治療薬 po） 併用対照群： β-ラクタム系薬剤〔CAZ 2g 1日3回、TIPC/CVA 1日6回（300mg/kg/日）、AZT 2g 1日3回、PIPC 4g 1日4又は6回〕+ アミノグリコシド系薬剤〔GEN 1日3回（3～5mg/kg/日）、TOB 1日3回（5mg/kg/日）、AMK 1日3回（15mg/kg/日）〕iv （poに切替える場合： キノロン系薬剤以外の標準治療薬 po） ただし、いずれの用量も腎機能障害の程度に応じて減量	最大28日 （うちivは呼吸器感染症及び敗血症は3日以上、皮膚・皮膚組織感染症は2日以上）

AMK：アミカシン、AMPC：アモキシシリン、AZL：アズロシリン、AZT：アズトレオナム、BID：1日2回、CAZ：セフタジジム、CL_{CR}：クレアチニンクリアランス、CPFX：シプロフロキサシン、CS：シラスタチン、CTX：セフォタキシム、CTRX：セフトリアキソン、CXM：セフロキシム、EM：エリスロマイシン、GEN：ゲンタマイシン、IPM：イミペネム、IPM/CS：イミペネム／シラスタチン、iv：静脈内投与、MES：微生物学的効果解析対象集団、MIC：最小発育阻止濃度、MTZ：メトロニダゾール、PD：薬力学的作用、PK：薬物動態、PIPC：ピペラシリン、PIPC/TAZ：ピペラシリン／タゾバクタム、po：経口投与、PPS：治験実施計画書に適合した解析対象集団、RFP：リファンピシン、SAF：安全性解析対象集団、TIPC/CVA：チカルシリン／クラブラン酸、TID：1日3回、TOB：トブラマイシン、VCM：バンコマイシン

a：第Ⅰ相では安全性及びPKのみを検討した

b：第Ⅰ相はPK解析対象集団

c：敗血症、複雑性尿路感染症、下気道感染症、腹腔内感染症を含む

表 2.5.1-2　本申請に用いた国内使用実態調査及び国外臨床試験の概要（小児）

相	試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	試験デザイン 評価項目[a]	対象疾患 （対象年齢）	被験者数 SAF （有効性解析対象集団）	投与方法	投与期間
	国内使用実態調査 ［206430］ （5.3.5.4.1、2.7.6.31） 日本	後ろ向き調査 有効性及び安全性	感染症は限定せず（15 歳未満）	CPFX 群： 187 例 （187 例）	投与量及び投与方法は設定せず 調査対象期間に CPFX が投与されたすべての小児を全例登録票に記載し、全例登録票に記載したすべての被験者について調査票を記入した	投与期間は設定せず
Ⅲ	100169 ［MRR-00066］ （5.3.5.1.18、2.7.6.22） 米国、カナダ、南アフリカ、アルゼンチン、ペルー、ドイツ、コスタリカ、メキシコ	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 実薬対照 主要評価項目： 治癒判定時の臨床効果 副次評価項目： 追跡調査 1 回目の臨床効果 治癒判定時及び追跡調査 1 回目の微生物学的効果	複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎（1～16 歳）	CPFX 群： 335 例 （211 例） 対照群： 349 例 （231 例）	CPFX 群： 第 1 層 ・CPFX 10～20mg/kg 1 日 2 回 po 第 2 層 ・CPFX 6～10mg/kg 1 日 3 回 iv ・CPFX 6～10mg/kg 1 日 3 回 iv 後に CPFX 10～20mg/kg 1 日 2 回 po （po では最大 1,500mg／日、iv では最大 1,200mg／日） 対照群： 第 1 層 ・CFIX 4mg/kg 1 日 2 回 po ・TMP/SMX（TMP 4mg/kg 及び SMX 20mg/kg）1 日 2 回 po 第 2 層 ・CAZ 30～45mg/kg の 1 日 3 回 iv ・CAZ 30～45mg/kg 1 日 3 回 iv 後に CFIX 4mg/kg 1 日 2 回 po ・CAZ 30～45mg/kg 1 日 3 回 iv 後に TMP/SMX（TMP 4mg/kg 及び SMX 20mg/kg）1 日 2 回 po （最大 CAZ 6g／日、TMP 320mg／日、SMX 1,600mg／日）	10～21 日
Ⅲ	100201 ［MRR-A43438］ （5.3.5.1.19、2.7.6.23） 米国、カナダ	多施設共同、 非無作為化、 非盲検、 長期安全性観察 安全性[a]	感染症（生後 2 ヵ月～16 歳）	CPFX 群： 487 例 （該当なし） 対照群： 507 例 （該当なし）	CPFX 群： CPFX 5～20mg/kg 1 日 2 回（最大 1,500mg／日）po、又は CPFX 6mg/kg 1 日 2 回～12mg/kg 1 日 3 回（最大 1,200mg／日）iv 対照群： 対照薬（非キノロン系抗菌薬）	治験責任（分担）医師が判断

表 2.5.1-2 本申請に用いた国内使用実態調査及び国外臨床試験の概要（小児）（続き）

相	試験番号 [報告書番号] （参照項目） 実施国	試験デザイン 評価項目[a]	対象疾患 （対象年齢）	被験者数 SAF （有効性解析対象集団）	投与方法	投与期間
Ⅲ	D91-024 [MMRR-1292] （5.3.5.1.20、2.7.6.24） 米国	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照 主要評価項目： 投与終了時の臨床効果 副次評価項目： 追跡調査時の臨床効果 投与終了時及び追跡調査時の微生物学的効果 投与終了時の臨床スコア 投与終了時の肺機能検査	嚢胞性線維症の急性肺機能増悪（5～17歳）	CPFX 群： 67 例 （41 例） TOB+CAZ 群： 62 例 （43 例）	CPFX 群： CPFX 10mg/kg（最大 400mg）1 日 3 回 iv 後に、CPFX 20mg/kg（最大 1g）1 日 2 回 po TOB+CAZ 群： TOB 3mg/kg 及び CAZ 50mg/kg（最大 2.5g）1 日 3 回 iv	10～21 日（7 日間 iv 後、3～14 日間 po）
Ⅲ	1172 [PH-24224] （5.3.5.1.21、2.7.6.25） スイス	単施設、無作為化、非盲検、実薬対照 主要評価項目： 投与終了時の臨床効果 投与終了時の微生物学的効果 投与終了時の全般効果 肺機能検査	嚢胞性線維症（8～25歳）	CPFX 群： 22 例 （16 例） CPFX+AMK 群： 23 例 （13 例）	原因菌に対する集中治療〔CAZ 300mg/kg/日（最大 3g×4 回／日）及び AMK 36mg/kg/日（最大 500mg×3 回／日）を iv + AMK 250mg 1 日 2 回吸入〕後 2 週間目に微生物学的効果が改善を示した被験者を対象に以下投与 CPFX 群： CPFX 30mg/kg/日（最大 750mg×2 回／日）po CPFX+AMK 群： CPFX 30mg/kg/日（最大 750mg×2 回／日）po + AMK 250mg 1 日 2 回吸入	3 ヵ月間
Ⅲ	1370 [PH-25746] （5.3.5.1.22、2.7.6.26） フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、ポルトガル、南アフリカ	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照 主要評価項目： 投与終了時の臨床効果 副次評価項目： 投与終了時及び追跡調査時の微生物学的効果	嚢胞性線維症の急性増悪（5～17歳）	CPFX 群： 55 例 （43 例） TOB+CAZ 群： 53 例 （44 例）	CPFX 群： CPFX 15mg/kg 1 日 2 回 po TOB+CAZ 群： TOB 3mg/kg + CAZ 50mg/kg 1 日 3 回 iv	12～16 日

AMK：アミカシン、CAZ：セフタジジム、CFIX：セフィキシム、CPFX：シプロフロキサシン、iv：静脈内投与、po：経口投与、SAF：安全性解析対象集団、SMX：スルファメトキサゾール、TMP：トリメトプリム、TOB：トブラマイシン
a:試験 100201 では安全性のみを検討した

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請資料に用いた国内臨床試験は、ヘルシンキ宣言及びGCPを順守した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

今回の用法・用量の変更及び小児に対する適応追加の承認申請において、新たな生物薬剤学試験は実施されていない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

外国人健康成人男性被験者にCPFX 400mgを単回静脈内投与若しくは1日2回（BID）又は1日3回（TID）で反復静脈内投与したときのCPFXのPKについて、これまでに得られている外国人臨床薬理試験データ（4試験：試験D89-021、D89-050、D91-002、及びD90-012）を参考資料として、線形性及び蓄積性などについて評価した。新たに、日本人成人患者を対象に国内第Ⅲ相試験（試験15992）を実施し、日本人成人患者にCPFX 1回400mgをBID又はTIDで静脈内投与したときのPKを評価した。

更に、国内第Ⅲ相試験（試験15992）において得られた血漿中CPFX濃度データに基づいて母集団PK解析を実施し、CPFXのPK及びPKに影響を与える共変量を評価した。また、既存の用法・用量と比較した際の高用量投与時の有効性の観点からの優位性をシミュレーションにより検討すると共に、これまでに得られている、外国人の小児患者を対象にした6試験における血中薬物濃度成績を用いて母集団PK解析を行い、成人患者とのPKの差異について検討し、小児患者におけるCPFXの申請用法・用量の妥当性を評価した。

2.5.3.1 健康成人における薬物動態の用量比例性

2.5.3.1.1 単回投与後の薬物動態

外国人健康成人男性被験者にCPFX 200、300及び400mgを静脈内投与したときの曝露量を用量間（300mg/200mg、400mg/300mg及び400mg/200mg）で比較した。AUC/Dの最小二乗平均比〔90%信頼区間（CI）〕は、それぞれ1.079（0.973～1.198）、0.922（0.827～1.027）及び0.996（0.890～1.113）であり、いずれも生物学的同等性の判定基準内に含まれていた。また、C_{max}/Dの最小二乗平均比（90%CI）も、それぞれ1.066（0.911～1.249）、0.933（0.790～1.097）及び0.994（0.838～1.176）と、ほぼ判定基準内にあったことから、CPFX静脈内投与時には400mgまでの用量範囲でおおむね線形性が示された。CPFX 200、300及び400mgを静脈内投与したときの終末相半減期は、それぞれ6.69、5.52及び5.39hで同様であった（いずれも最小二乗平均値）。

CPFX 200、300及び400mgを静脈内投与したときの投与終了24時間後までのCPFX未変化体の尿中排泄率は、それぞれ51.2%、51.7%及び52.8%であり、用量による差は認められなかった。また、腎クリアランス（CL_R）は、それぞれ334、299及び313mL/min、全身クリアランス（CL）は、それぞれ626、562及び579mL/minであったことから、いずれの用量においてもCL_RがCLに占める割合は、53%～54%と算出された（いずれも算術平均値）。この結果より、CPFXの消失に腎外排泄の経路が存在することが示された。

尿中には、CPFX の他に脱エチレン体（M1）、硫酸抱合体（M2）及びオキソ体（M3）の 3 種の主要代謝物が排泄された。これらの代謝物は、用量にかかわらず、用量の約 10%が尿中に排出され、それぞれの代謝物の排泄率は用量に依存しなかった。

外国人健康成人男性被験者に CPFX 300 及び 400mg を単回静脈内投与したとき、CPFX 静脈内投与後の AUC(0-24)/D 及び C_{max}/D の 400mg/300mg 比の最小二乗平均値（90%CI）は、それぞれ 0.998（0.909～1.096）及び 0.917（0.839～1.001）であり、静脈内投与時における CPFX の曝露量の用量比例性が示され、検討した用量範囲内において PK は、ほぼ線形であることが示された。CPFX 300 及び 400mg を静脈内投与したときの終末相半減期（最小二乗平均値）は、それぞれ 5.67 及び 4.68h と同様であった。投与 24 時間後までの CPFX の尿中排泄率は、いずれの用量においても同様で、約 60%であった。また、CL_R においても、用量による明らかな差は認められなかった。

以上より、CPFX 200～400mg を単回静脈内投与したとき、未変化体の曝露量には用量比例性が認められ、かつ尿中排泄率が同様であったことから、CPFX 400mg までの用量での PK がほぼ線形であることが確認された（2.7.2.2.1.1.1、2.7.2.2.1.1.2 参照）。

2.5.3.1.2 反復投与後の薬物動態

外国人健康成人男性被験者に CPFX 400mg TID 反復静脈内投与したとき、血清中 CPFX 濃度は、単回（初回）及び反復投与後でほぼ平行に消失し、単回（初回）投与時の AUC(0-8)は 8.07mg·h/L、定常状態での AUC(0-8)及び AUC(0-24)はそれぞれ 11.0 及び 32.9mg·h/L であった。AUC(0-24)を用いて計算した TID 反復投与後の蓄積係数は 1.36 であった。また、C_{max} は単回（初回）投与時及び定常状態においてそれぞれ 3.42 及び 4.07mg/L であった。定常状態での $CL_{,ss}$ は、649mL/min であった。単回（初回）投与後及び定常状態における CL_R に差は認められなかった（いずれも算術平均値）。CPFX 400mg TID 反復静脈内投与後の定常状態における PK は単回（初回）投与時とほぼ同様で、反復投与時の PK に時間依存的な変化は認められなかった。

外国人健康成人男性被験者に、CPFX 200mg BID 反復静脈内投与したときの、投与 4、5 及び 6 回目における投与 12 時間後の血清中 CPFX 濃度（トラフ値）はそれぞれ、0.17±0.07〔平均値±標準偏差（SD）、以下同様〕、0.11±0.05 及び 0.14±0.04mg/L 並びに 400mg BID 反復静脈内投与したときの、投与 4、5 及び 6 回目におけるトラフ値はそれぞれ、0.59±0.58、0.23±0.07 及び 0.33±0.11mg/L であり、反復投与によるトラフ値の上昇傾向は認められず、この結果からは少なくとも 4 回目の投与時には定常状態に達していると考えられた。

CPFX 200mg を静脈内投与したときの、単回投与（投与 1 回目）に対する反復投与（投与 5 回目）の AUC(0-12)/D 及び C_{max}/D の最小二乗平均比（90%CI）は、それぞれ 1.105（0.987～1.238）及び 0.982（0.871～1.106）であった。また、CPFX 400mg を静脈内投与したときの AUC(0-12)/D 及び C_{max}/D の最小二乗平均比（90%CI）は、それぞれ 1.088（0.983～1.206）及び 0.994（0.890～1.109）であり、CPFX 400mg までの用量において BID 反復静脈内投与した際に蓄積性はないと考えられた。

反復静脈内投与したときの定常状態での PK パラメータを用量間（400mg/200mg）で比較した結果、AUC(0-12)/D 及び C_{max}/D の最小二乗平均比（90%CI）が、それぞれ 1.096（0.979～1.228）及び 1.092（0.988～1.209）であり、ほぼ 1 に近い値を示したことから、BID 反復静脈内投与時には 400mg までの用量範囲で線形性が示された。

定常状態における CPFX 静脈内投与 12 時間後の尿中排泄率は、いずれの用量においても約 60%であり、用量間（400mg/200mg）で比較した最小二乗平均比（90%CI）は 0.976（0.878～

1.083）であったことから、尿中排泄率においても用量線形性が示された。更に、CL 及び CL_R には、用量及び投与回数に依存した差はみられなかった。

以上より、CPFX 200 及び 400mg を BID 又は TID で反復静脈内投与したときの定常状態での未変化体の PK には用量比例性が認められた。BID 反復投与では蓄積性はみられなかったが、TID 反復投与では若干の蓄積性がみられた。更に、反復投与後の尿中排泄率も同様であったことから、CPFX 400mg までの用量を BID 又は TID で反復静脈内投与した際の PK は線形であり、時間依存性もみられないことが確認された（2.7.2.2.1.1.3、2.7.2.2.1.1.4 参照）。

2.5.3.2 日本人患者における薬物動態及び PK/PD

日本人の重症又は他の抗菌薬で効果が得られない細菌性肺炎（市中肺炎及び院内肺炎）又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者を対象として CPFX 400mg を BID 又は TID 投与したときの PK/PD 作用（MIC 及び MPC）を検討した（2.7.2.2.1.2 参照）。

CPFX 400mg を BID 又は TID で 1 時間反復静脈内投与したときの第 6 日までのトラフ時の濃度推移から判断すると、血漿中濃度は第 3～第 4 日には定常状態に到達したと考えられた。いずれの投与群においても、第 1 日及び第 3～第 6 日（定常状態）における t_{max}（中央値）は、CPFX の静脈内投与終了時点（投与開始約 1 時間後）であった。C_{max}（幾何平均値、以下同様）は、7.20mg/L（BID 群）及び 6.95mg/L（TID 群）、$C_{max,ss}$ は 8.07mg/L（BID 群）及び 8.14mg/L（TID 群）であった。AUC_{τ}（幾何平均値、以下同様）は、22.1mg·h/L（BID 群）及び 17.5mg·h/L（TID 群）であり、$AUC_{\tau,ss}$ は 25.8mg·h/L（BID 群）及び 22.2mg·h/L（TID 群）であった。CPFX 400mg BID 及び TID 投与時における定常状態での $C_{max,ss}$ は投与第 1 日における C_{max} に比べそれぞれ 12.1%及び 17.1%高値を示した。同様に、$AUC_{\tau,ss}$ はそれぞれ 16.7%及び 26.9%高値を示した。この結果から、TID 投与時では定常状態において若干の蓄積傾向が認められることが示唆された。定常状態における見かけの消失半減期は、400mg BID 投与後と 400mg TID 投与後で同様に約 4 時間であった。

PK/PD 解析対象集団 18 例（BID 群：12 例、TID 群：6 例）から得られた成績を用いて PK/PD を評価した。$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MIC 比の幾何平均値（幾何 CV%）は、BID 群で 155h（874%）及び TID 群で 195h（294%）、$C_{max,ss}$/MIC 比の幾何平均値（幾何 CV%）は、BID 群で 24.1（812%）及び TID 群で 22.9（307%）であった。$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MIC 及び $C_{max,ss}$/MIC の幾何平均値が、それぞれのブレイクポイント〔$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MIC：100～125h 及び $C_{max,ss}$/MIC：10〕より高い値を示したことから、PK/PD の理論に基づくと良好な臨床効果が得られることが期待される。TID 投与時の $AUC(0\text{-}24)_{,ss}$ は、BID 投与時の $AUC(0\text{-}24)_{,ss}$ に比べ理論上 50%大きくなり、TID 投与時の安全性が示されていることから、TID 投与が BID 投与に比べより優れた有効性を示すものと考えられる。

2.5.3.3 母集団薬物動態解析

2.5.3.3.1 成人患者

重症又は他の抗菌薬で効果が得られない細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者を対象にした国内第Ⅲ相試験（試験 15992）において得られたデータを基に母集団 PK 解析を行い、対象患者における CPFX 400mg BID 又は TID 投与時の PK について検討した（2.7.2.3.3 参照）。

最終モデルにおける母集団 PK 解析によって得られた CPFX の CL は 15.5L/h（個体間変動 19.7%）、中心コンパートメント分布容積は 23.4L、末梢コンパートメント分布容積は 58.1L（個体間変動 13.2%）、コンパートメント間クリアランス（Q）は 37.9L/h であった。CL に対する CL_{CR} 及び末梢コンパートメント分布容積に対する除脂肪体重（LBM）の影響が示唆された。CL_{CR}

が最大（105.53mL/min）及び最小（30.0mL/min）の被験者における CL は、CL_{CR} が中央値（63.4mL/min）の患者と比較して、それぞれ 21.7%増加及び 17.2%減少することが示された。この結果は、CPFX が主に腎排泄であることからも妥当なものであった。また、LBM が最大（58.2kg）及び最小（28.3kg）の被験者における末梢コンパートメント分布容積は、LBM が中央値（43.55kg）の患者と比較して、それぞれ 39.7%増加及び 39.3%減少することが示された。

また、母集団 PK 解析の結果に基づく CPFX の posthoc 推定値から求めた定常状態時の曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$）と年齢、体重及び腎機能（CL_{CR}）の関係から、腎機能は CPFX の曝露量に影響を与えることが示唆された。本申請における CPFX の臨床用量・用法としては、CPFX 400mg BID で静脈内持続投与し、病状、病態に応じて TID に増量する予定である。構築した PK モデルを使用して、仮想患者 1,000 例（$30 \leqq CL_{CR} \leqq 60$mL/min 及び $CL_{CR} > 60$mL/min）に CPFX 400mg を BID 及び TID 反復投与したときの CPFX の $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ を推定した。血漿中 CPFX 濃度推移のシミュレーションの結果、BID 及び TID 投与のいずれにおいても初回投与 48 時間後には定常状態に達していると考えられた。$CL_{CR} > 60$mL/min の患者に CPFX 400mg BID 投与した場合と比較して、$30 \leqq CL_{CR} \leqq 60$mL/min の患者に CPFX 400mg BID 投与した場合には $AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ はそれぞれ 17.2%及び 5.59%高値であった。また、$CL_{CR} > 60$mL/min の患者に CPFX 400mg TID 投与した場合ではそれぞれ 49.5%及び 11.9%高かった。

日本人及び外国人における薬物動態の比較

腎機能が CPFX の PK（特に CL）に影響を与えることから、既に報告されている外国人腎機能障害患者に対して CPFX 400mg を 1 時間静脈内持続投与した際の PK の結果と国内第Ⅲ相試験（試験 15992）のデータに基づく母集団 PK 解析から得られた CL を比較した。外国人腎機能障害患者を対象とした試験において、CL は正常（$CL_{CR} > 90$mL/min/1.73m^2：N=10）、軽度腎障害（$61 \leqq CL_{CR} \leqq 90$mL/min/1.73m^2：N=11）、中等度腎障害（$31 \leqq CL_{CR} \leqq 60$mL/min/1.73m^2：N=11）及び重度腎障害（$CL_{CR} \leqq 30$mL/min/1.73m^2：N=10）ではそれぞれ 0.45、0.33、0.23 及び 0.13L/h/kg であった。一方、国内第Ⅲ相試験（試験 15992）における母集団 PK 解析に基づく CL の推定値は 0.29L/h/kg であり、CL_{CR} は 69.2mL/min/1.73m^2 であった。これらの結果において、CL_{CR} の差を考慮した場合、CPFX の PK に臨床的に意味のある人種差は認められなかった（2.7.2.3.3.3 参照）。

2.5.3.3.2 小児患者

外国人小児患者を対象にした試験から得られた CPFX を静脈内及び経口投与した際の血中濃度データを基に、母集団 PK 解析を行った（2.7.2.3.4 参照）。

小児患者 357 例から得られた血中濃度データを用い、主要な PK パラメータを推定し、個体間変動に影響を与える共変量を評価し、小児患者での推奨用量を求めた。最終モデルによる母集団 PK 解析において、嚢胞性線維症及び CL_{CR} が CL に、また嚢胞性線維症が吸収速度定数に影響を及ぼす共変量としてモデルに組み込まれた。嚢胞性線維症患者はそれ以外の患者に比べ、CPFX の非腎クリアランスが大きく、結果として CL も大きくなったが、吸収速度定数は逆に小さくなった。得られた PK パラメータは文献等で報告されているものと比較しても妥当なものであり、各 PK パラメータの個体間変動の範囲（CV%）は 21.5%（バイオアベイラビリティ）～46.4%（吸収速度定数）であった。

本解析で得られた CPFX の CL のモデル式に標準的な外国人成人男性の体重及び CL_{CR}（70kg 及び 7.8L/h）を代入した場合、推定母集団 CL は 29.4L/h となり、外国人健康成人男性被験者に CPFX 400mg BID 反復静脈内投与したときの CL 32.5L/h と同程度であり、小児の薬物動態モデルからの予測値とよく一致していた。

本母集団 PK 解析に用いたデータには、ほとんど中等度及び重度腎障害患者が含まれていなかったため、本母集団 PK 解析及びシミュレーション結果を中等度及び重度腎障害小児患者に対する CPFX 用量の推定には利用できないことが示された。しかしながら、軽度腎障害小児患者に対する用量調整の必要はないと考えられた。母集団 PK モデル解析の結果より、小児及び成人患者で PK パラメータは大きく変化しないことが明らかとなった。

2.5.3.3.3 母集団 PK/PD 解析結果に基づく有効性の予測

難治性細菌性肺炎の主要な原因菌は緑膿菌であることから、EUCAST から得られた緑膿菌の CPFX に対する MIC の分布、及び Zelenitsky の報告[28]から得られた目標値達成確率及び治癒確率と AUC/MIC の関係に基づいて、仮想患者 1,000 例を対象とした母集団 PK/PD シミュレーションを行った。すなわち、CL_{CR} に応じた各用法・用量（200mg BID、300mg BID、400mg BID 及び 400mg TID）ごとの $AUC(0\text{-}24)_{,ss}$ を用いて、モンテカルロ法により各用法・用量の治癒確率を推定した。評価の際には、外国人から得られた CPFX の AUC/MIC と治癒確率の関係を日本人に対しても適用した。なお、Zelenitsky ら[28]が緑膿菌菌血症に対する CPFX による治療における $fu{\cdot}AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MIC と治癒確率の関係を検討した結果、治癒確率が 90％以上となるときの $fu{\cdot}AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MIC は 86 超であったことから、$fu{\cdot}AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MIC=86 を目標値と定めた。また、蛋白非結合率 fu は 0.70±0.07 と仮定した（2.7.2.3.3.2 参照）。

日本人患者を対象に CPFX 200mg BID、300mg BID、400mg BID 及び 400mg TID で 1 時間静脈内投与した際の薬力学的指標の予測値を求めた。400mg BID 静脈内投与の結果は 300mg BID 及び 200mg BID と比較して目標値達成確率及び治癒確率にそれぞれ約 5％～20％及び約 5％～10％改善が認められた。更に、CPFX 400mg TID 1 時間静脈内投与では 400mg BID 1 時間静脈内投与と比べて更なる目標値達成確率及び治癒確率の改善が期待できる。MIC が 0.125、0.25、0.5、1 及び 2μg/mL の場合において、各投与レジメンで 1,000 例分の治癒確率（probability of cure、POC）を算出し、それぞれの予測値（算術平均値）を比較した結果、CPFX 200mg BID、300mg BID、400mg BID 及び 400mg TID 1 時間静脈内投与したときの MIC ごとの治癒確率の予測値は、CPFX に対する MIC が 0.5～2μg/mL の範囲にある場合には顕著な改善が認められた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 成人における有効性

日本人（成人）患者における CPFX 1 回 400mg の 1 日 2～3 回投与の有効性評価には、評価資料とした国内第Ⅲ相試験（試験 15992）を主として用いた。試験 15992 では、重症又は他の抗菌薬で十分な臨床効果が得られない細菌性肺炎（院内又は市中肺炎）又は慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象に、CPFX 1 回 400mg を 1 日 2～3 回、静脈内投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに最終観察が終了した 38 例の成績を評価に用いた。

また、CPFX 1 回 400mg の 1 日 3 回投与を行った国外第Ⅲ相比較試験（投与切替えは行わず）として、重症細菌性肺炎（院内又は市中肺炎）患者を対象に CPFX 1 回 400mg を 1 日 3 回（又は 1 日 2 回）静脈内投与した試験 D89-053、及び敗血症患者を対象に CPFX 1 回 400mg を 1 日 3 回静脈内投与した試験 D92-007 を参考資料とし、有効性評価に用いた。

その他の国外第Ⅲ相試験（1029、D90-034、9837、0541、0564 及び D90-014）も参考資料とし、CPFX 1 回 400mg の 1 日 2～3 回投与の有効性の支持的データとして用いた。

2.5.4.1.1 試験デザイン

2.5.4.1.1.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15992

参照項目：2.7.3.A.1.3.1.1

試験 15992 は、重症又は他の抗菌薬で十分な効果が得られない細菌性肺炎（院内又は市中肺炎）又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者を対象とした多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照試験であった。市中肺炎では CPFX 400mg を 1 日 2 回、7～14 日間、静脈内投与することとし、CL_{CR} が 60mL/min を超える被験者には治験責任（分担）医師の判断で CPFX 400mg 1 日 3 回投与を可とした。院内肺炎では、CL_{CR} が 60mL/min を超える被験者には 400mg を 1 日 3 回、CL_{CR} が 30～60mL/min の被験者には 400mg を 1 日 2 回、7～14 日間静脈内投与することとした。慢性呼吸器病変の二次感染患者では、CPFX 1 回 400mg を 1 日 2 回、CL_{CR} が 60mL/min を超える被験者には治験責任（分担）医師の判断で CPFX 1 回 400mg を 1 日 3 回投与の選択を可とした。

なお、CPFX の高用量の安全性情報を検討するにあたり、CPFX を 7 日間以上投与した被験者として 30 例以上を組入れることを目標とした。

試験 15992 の主目的は CPFX の安全性、PK 及び PK/PD の検討であったが、有効性に関して第 4 日及び投与終了時の臨床効果、最終投与後 5～10 日目（治癒判定時）の治癒判定、並びに投与終了時及び治癒判定時の微生物学的効果を副次的評価項目として検討した。

2.5.4.1.1.2 国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053

参照項目：2.7.3.A.1.3.1.2

試験 D89-053 は、重症の細菌性肺炎（院内又は市中肺炎）患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照試験であった。CPFX 400mg を 1 日 2 回又は 3 回、若しくはイミペネム〔IPM、シラスタチン（CS）との合剤〕1g を 1 日 3 回又は 500mg を 1 日 4 回、5～21 日間、静脈内投与することとした。目標被験者数は、有効性解析対象として 200 例とした。

有効性主要評価項目は投与終了時（最終投与後 3～7 日目）の微生物学的効果、有効性副次評価項目は追跡調査時（最終投与後 14～28 日目）の微生物学的効果、並びに投与終了時及び追跡調査時の臨床効果とした。

2.5.4.1.1.3 国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007

参照項目：2.7.3.A.1.3.1.3

試験 D92-007 は、敗血症患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照試験であった。CPFX 400mg を 1 日 3 回又は IPM（CS との合剤）1g を 1 日 3 回、5～21 日間、静脈内投与することとした。目標被験者数は、有効性解析対象として 350 例とした。

有効性主要評価項目は第 14 日の生存割合、有効性副次評価項目は第 7 日及び第 28 日の生存割合、終末期臓器不全（腎、肺、神経、肝、播種性血管内凝固症候群）、投与終了時（最終投与後 3～5 日目、尿路感染症は 5～9 日目）及び追跡調査時（最終投与後 14 日目）の臨床効果、並びに投与終了時及び追跡調査時の微生物学的効果とした。

2.5.4.1.1.4 その他の国外第Ⅲ相試験

その他の国外第Ⅲ相試験（試験 1029、D90-034、9837、0541、0564 及び D90-014）の概要は表 2.5.1-1 及び表 2.7.3.A.1-1 を参照のこと。

2.5.4.1.2 試験成績

2.5.4.1.2.1 臨床効果／治癒判定

2.5.4.1.2.1.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15992

参照項目：2.7.3.A.3.2.1.1.1

治癒判定時の治癒判定

Per-protocol analysis set（PPS）における治癒判定時（最終投与後 5～10 日目）の治癒判定を表 2.5.4-1 に示す。

治癒判定時に「治癒」と判定された被験者の割合（治癒率）は、全体で 70.00%（14／20 例）、BID 群 66.67%（10／15 例）、TID 群 80.00%（4／5 例）であった。

市中肺炎と院内肺炎別では、市中肺炎での治癒判定時の治癒率は全体で 77.78%（14／18 例）、BID 群 76.92%（10／13 例）、TID 群 80.00%（4／5 例）であった。院内肺炎では、2 例中 2 例（BID 群）で治癒判定が「治癒せず」であり、治癒率は 0.00%であった。

投与終了時の臨床効果（有効率）は治癒判定時の治癒率と同値であった。

表 2.5.4-1 試験 15992 における治癒判定時の治癒判定（PPS）

Type of pneumonia	Response	400mg BID		400mg TID		Total	
		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
Community-acquired pneumonia	Clinical cure	10/13	76.92	4/5	80.00	14/18	77.78
	Clinical failure	3/13	23.08	1/5	20.00	4/18	22.22
	Clinical cure rate[a] point estimate	10/13	76.92	4/5	80.00	14/18	77.78
	Clinical cure rate[a] 90%CI	[50.54%, 93.40%]		[34.26%, 98.98%]		[56.11%, 92.03%]	
Hospital-acquired pneumonia	Clinical cure	0/2		0		0/2	
	Clinical failure	2/2	100.00	0		2/2	100.00
	Clinical cure rate[a] point estimate	0/2	0.00	-		0/2	0.00
	Clinical cure rate[a] 90%CI	[0.00%, 77.64%]		-		[0.00%, 77.64%]	
Total	Clinical cure	10/15	66.67	4/5	80.00	14/20	70.00
	Clinical failure	5/15	33.33	1/5	20.00	6/20	30.00
	Clinical cure rate[a] point estimate	10/15	66.67	4/5	80.00	14/20	70.00
	Clinical cure rate[a] 90%CI	[42.26%, 85.83%]		[34.26%, 98.98%]		[49.22%, 86.04%]	

BID: two times a day, PPS: per protocol set, TID: three times a day, -: not applicable

a: Clinical cure rate is defined as a proportion of subjects whose clinical outcome is “clinical cure”

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/1

治癒判定時の原因菌別の治癒判定

治癒判定時（最終投与後 5～10 日目）の原因菌別の治癒率は、*E. coli*、*H. influenzae*、*K. pneumoniae* 及び *S. aureus* でいずれも 100.00%、*P. aeruginosa* で全体が 75.00%（3／4 例）、BID 群 66.67%（2／3 例）、TID 群 100.0%（1／1 例）であった。*L. pneumophila* の 1 例中 1 例の治癒判定が「治癒せず」であり、治癒率は 0.00%であった。

2.5.4.1.2.1.2 国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053

参照項目：2.7.3.A.3.2.1.1.2

投与終了時の臨床効果

有効性解析対象集団における投与終了時（最終投与後 3～7 日目）の臨床効果を表 2.5.4-2 に示す。

投与終了時の臨床効果が「寛解」又は「改善」であった被験者の割合（寛解率）は、CPFX 群 69%（68／98 例）、IPM 群 56%（58／104 例）であり、IPM 群に比べ CPFX 群で 10%程度高かった。

院内肺炎と市中肺炎別では、投与終了時の寛解率は院内肺炎被験者で CPFX 群 67%（58／86 例）、IPM 群 53%（44／83 例）、市中肺炎被験者で CPFX 群 83%（10／12 例）、IPM 群 67%（14／21 例）であり、いずれにおいても全体の結果と同様に CPFX 群で IPM 群に比べて高かった。

表 2.5.4-2 試験 D89-053 における投与終了時の臨床効果（有効性解析対象集団）

		CPFX (N=105) n/N (%)	IPM (N=119) n/N (%)
Nosocomial pneumonia	Resolution	57/ 86 (66)	44/ 83 (53)
	Improvement	1/ 86 (1)	0
	Failure	28/ 86 (33)	39/ 83 (47)
	Indeterminate	0	2
Community-acquired pneumonia	Resolution	10/ 12 (83)	14/ 21 (67)
	Failure	2/ 12 (17)	7/ 21 (33)
All pneumonia	Resolution	67/ 98 (68)	58/104 (56)
	Improvement	1/ 98 (1)	0
	Failure	30/ 98 (31)	46/104 (44)
	Indeterminate	0	2
Resolution rates[a]	Nosocomial pneumonia:	58/86 (67%)	44/83 (53%)
	Community-acquired pneumonia:	10/12 (83%)	14/21 (67%)
	All pneumonia:	68/98 (69%)	58/104 (56%)
90% confidence interval for difference in resolution rates (cipro minus imipenem):			[5.5%, 26.5%]
95% confidence interval for difference in resolution rates (cipro minus imipenem):			[3.5%, 28.5%]

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem
Note: Five centers with less than 4 patients were excluded from analysis.
12 patients (2 ciprofloxacin and 10 imipenem) did not have clinical evaluations recorded during the appropriate time windows
a: Resolution rate = (Resolution + Improvement) / (Resolution + Improvement + Failure)
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 18

2.5.4.1.2.1.3 国外第Ⅲ相試験： D92-007

参照項目：2.7.3.A.3.2.1.1.3

投与終了時の臨床効果

有効性解析対象集団における投与終了時（最終投与後 3～5 日目、尿路感染症は 5～9 日目）の臨床効果を表 2.5.4-3 に示す。

投与終了時の臨床効果が「寛解」又は「改善」であった被験者の割合（寛解率）は、CPFX 群 75.8%（47／62 例）、IPM 群 76.9%（50／65 例）で、各群で同程度であった。

表 2.5.4-3　試験 D92-007 における投与終了時の臨床効果（有効性解析対象集団）

	CPFX		IPM	
Clinical response	n/N	%	n/N	%
Resolution	34/62	54.8	36/65	55.4
Improvement	13/62	21.0	14/65	21.5
Failure	15/62	24.2	15/65	23.1
Indeterminate	0		1	

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem
Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 21, Section 8.2

2.5.4.1.2.1.4　その他の国外第Ⅲ相試験

その他の国外第Ⅲ相試験（試験 1029、D90-034、9837、0541、0564 及び D90-014）の臨床効果の結果を表 2.5.4-4 に示す。

表 2.5.4-4 その他の国外第Ⅲ相試験における臨床効果（有効性解析対象集団）

試験番号（参照項目）	対象疾患	試験デザイン	有効性解析対象集団の被験者数	臨床効果の結果
1029 (2.7.6.8)	感染症[a]	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	CPFX 群：160 例 TOB+CXM 群：150 例	投与終了時の臨床効果が「完全寛解」又は「改善」であった被験者の割合（寛解率）は、CPFX 群 75.0%（120／160 例）、TOB+CXM 群 77.3%（116／150 例）であった。
D90-034 (2.7.6.9)	下気道、皮膚・皮膚組織及び尿路感染症	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	CPFX 群：183 例 対照群：83 例	静脈内投与終了時の臨床効果が「寛解」又は「継続して改善」であった被験者の割合は、下気道感染症で CPFX 群 95.1%（58／61 例）、対照群 96.7%（29／30 例）、皮膚・皮膚組織感染症で CPFX 群 94.6%（53／56 例）、対照群 96.3%（26／27 例）、尿路感染症で CPFX 群 100.0%（49／49 例）、対照群 100.0%（16／16 例）であり、いずれの感染症においても両群で同程度であった。
9837 (2.7.6.5)	人工呼吸器管理下の二次性肺炎	単施設、無作為化、二重盲検	CPFX 200mg 群：26 例 CPFX 400mg 群：26 例	投与終了時の臨床効果が「治癒」又は「改善」であった被験者の割合（治癒率）は、200mg 群 53.8%（14／26 例）、400mg 群 73.1%（19／26 例）であった。
0541 (2.7.6.29)	腹腔内感染症又は重症敗血症	単施設、非盲検、非対照	CPFX 群：40 例	投与終了時の臨床効果が「改善」であった被験者の割合（寛解率）は、腹腔内感染症で 50.0%（11／22 例）、重症敗血症で 55.6%（10／18 例）、全体で 52.5%（21／40 例）であった。
0564 (2.7.6.12)	重症敗血症	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	CPFX+TOB 群：135 例 CAZ+TOB 群：131 例	投与終了時の臨床効果が「改善」であった被験者及び投与終了時に臨床効果が「寛解」で追跡調査時に「継続して寛解」であった被験者の割合（寛解率）は、CPFX+TOB 群 66.1%（76／115 例）、CAZ+TOB 群 71.7%（76／106 例）であった。
D90-014 (2.7.6.13)	腹腔内感染症	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照	CPFX+MTZ iv 群：111 例 CPFX+MTZ iv/po 群：105 例 IPM/CS iv 群：113 例	全般的臨床効果が「寛解」であった被験者の割合（寛解率）は、CPFX+MTZ iv 群で 86.4%（95／110 例）、IPM/CS iv 群で 82.1%（92／112 例）であり、群間差の 95%CI は－5.6%～13.3%であった。95%CI の下限値が－10%を下回らなかったため、CPFX+MTZ iv 投与は IPM/CS iv 投与に対して非劣性であると判断された。

CAZ：セフタジジム、CI: 信頼区間、CPFX：シプロフロキサシン、CXM：セフロキシム、IPM：イミペネム、IPM/CS：イミペネム／シラスタチン、iv：静脈内投与、MTZ：メトロニダゾール、po：経口投与、TOB：トブラマイシン
a：敗血症、肺炎、腹腔内及び皮膚・皮膚組織感染症を含む

2.5.4.1.2.2 微生物学的効果

2.5.4.1.2.2.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15992

参照項目：2.7.3.A.3.2.1.2.1

治癒判定時の微生物学的効果

微生物学的効果解析対象集団（MES）における治癒判定時の微生物学的効果を表 2.5.4-5 に示す。評価可能であった MES は 12 例（BID 群 10 例、TID 群 2 例）であり、市中肺炎の被験者 11 例（BID 群 9 例、TID 群 2 例）、院内肺炎の被験者 1 例（BID 群）であった。このうち、市中肺炎

の 1 例（BID 群）は、治癒判定時の微生物学的効果を「判定不能」と判定され、菌消失率の算出の際の母数に含められなかった。

治癒判定時（最終投与後 5～10 日目）の菌消失率は、全体で 54.55%（6／11 例）、BID 群 55.56%（5／9 例）、TID 群 50.00%（1／2 例）であった。

市中肺炎と院内肺炎別では、市中肺炎での投与終了時の菌消失率は全体で 60.00%（6／10 例）、BID 群 62.50%（5／8 例）、TID 群 50.00%（1／2 例）であった。院内肺炎では、1 例中 1 例（BID 群）の微生物学的効果が「存続」であり、菌消失率は 0.00%であった。

表 2.5.4-5　試験 15992 における治癒判定時の微生物学的効果（MES）

	Response	400mg BID		400mg TID		Total	
		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
Community-acquired pneumonia	Eradication	2/8	25.00	0		2/10	20.00
	Presumed eradication	3/8	37.50	1/2	50.00	4/10	40.00
	Persistence	3/8	37.50	1/2	50.00	4/10	40.00
	Presumed persistence	0		0		0	
	Super-infection	0		0		0	
	New infection	0		0		0	
	Recurrence	0		0		0	
	Indeterminate	1		0		1	
	Microbiological response rate[a] point estimate	5/8	62.50	1/2	50.00	6/10	60.00
	Microbiological response rate[a] 90%CI	[28.92%, 88.89%]		[2.53%, 97.47%]		[30.35%, 85.00%]	
Hospital-acquired pneumonia	Eradication	0		0		0	
	Presumed eradication	0		0		0	
	Persistence	1/1	100.00	0		1/1	100.00
	Presumed persistence	0		0		0	
	Super-infection	0		0		0	
	New infection	0		0		0	
	Recurrence	0		0		0	
	Indeterminate	0		0		0	
	Microbiological response rate[a] point estimate	0/1	0.00	-		0/1	0.00
	Microbiological response rate[a] 90%CI	[0.00%, 95.00%]		-		[0.00%, 95.00%]	
Total	Eradication	2/9	22.22	0		2/11	18.18
	Presumed eradication	3/9	33.33	1/2	50.00	4/11	36.36
	Persistence	4/9	44.44	1/2	50.00	5/11	45.45
	Presumed persistence	0		0		0	
	Super-infection	0		0		0	
	New infection	0		0		0	
	Recurrence	0		0		0	
	Indeterminate	1		0		1	
	Microbiological response rate[a] point estimate	5/9	55.56	1/2	50.00	6/11	54.55
	Microbiological response rate[a] 90%CI	[25.14%, 83.12%]		[2.53%, 97.47%]		[27.12%, 80.04%]	

BID: two times a day, MES: microbiologically evaluable set, TID: three times a day

a: Microbiological response rate is defined as a proportion of patients whose microbiological responses are “Eradication” or, “Presumed eradication” among the patients whose microbiological responses are not “indeterminate”.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/5

治癒判定時の原因菌別の微生物学的効果

MES における治癒判定時の原因菌別の菌消失率は、*E. coli* が全体で 100.00%（2／2 例）、BID 群で 100.00%（1／1 例）及び TID 群で 100.00%（1／1 例）、*H. influenzae* が全体及び TID 群で 100.00%（1／1 例）、*K. pneumoniae* が全体及び BID 群で 100.00%（2／2 例）、*P. aeruginosa* が全体で 25.00%（1／4 例）、BID 群で 0.00%（0／3 例）、TID 群で 100.00%（1／

1 例）、*S. aureus* が全体及び BID 群で 66.67%（2／3 例）であった。*L. pneumophila* の 1 例（BID 群）では微生物学的効果が「判定不能」であったため、菌消失率は評価できなかった。

2.5.4.1.2.2.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053

参照項目：2.7.3.A.3.2.1.2.2

投与終了時の微生物学的効果

有効性解析対象集団における投与終了時（最終投与後 3～7 日目）の微生物学的効果を表 2.5.4-6 に示す。

投与終了時の微生物学的効果が「消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（菌消失率）は、CPFX 群 69%（66／95 例）、IPM 群 59%（55／94 例）であった。菌消失率の CPFX 群と IPM 群の差の 90%信頼区間（CI）は 1.6%～24.1%であり、下限値が－10%を下回らなかったため、CPFX 投与の IPM 投与に対する非劣性が示された。

院内肺炎と市中肺炎別では、投与終了時の菌消失率は、院内肺炎被験者で CPFX 群 69%（57／83 例）、IPM 群 58%（44／76 例）、市中肺炎被験者で CPFX 群 75%（9／12 例）、IPM 群 61%（11／18 例）であり、全体の結果と同様に CPFX 群と IPM 群の菌消失率に差はみられなかった。

表 2.5.4-6 試験 D89-053 における投与終了時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

	Bacteriological response	CPFX (N=105) n/N (%)	IPM (N=119) n/N (%)
Nosocomial pneumonia	Eradication	34/83 (41)	26/76 (34)
	Presumed eradication	23/83 (28)	18/76 (24)
	Persistence	26/83 (31)	32/76 (42)
	Indeterminate	6	17
Community-acquired pneumonia	Eradication	6/12 (50)	6/18 (33)
	Presumed eradication	3/12 (25)	5/18 (28)
	Persistence	3/12 (25)	7/18 (39)
	Indeterminate	0	4
All pneumonia	Eradication	40/95 (42)	32/94 (34)
	Presumed eradication	26/95 (27)	23/94 (24)
	Persistence	29/95 (31)	39/94 (41)
	Indeterminate	6	21
Eradication rates[a]	Nosocomial pneumonia:	57/83 (69%)	44/76 (58%)
	Community-acquired pneumonia:	9/12 (75%)	11/18 (61%)
	All pneumonia:	66/95 (69%)	55/94 (59%)
90% confidence interval for difference in eradication rates (cipro minus imipenem):			[1.6%, 24.1%]
95% confidence interval for difference in eradication rates (cipro minus imipenem):			[-0.6%, 26.2%]

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem
Note: Five centers consisting less than 4 patients were excluded from analysis
Thus. 8 patients (4 in each treatment group) were excluded.
a: Eradication rate = (Eradication + Presumed eradication) / (Eradication + Presumed eradication + Persistence)
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 17

投与終了時の原因菌別の微生物学的効果

肺炎の主な原因菌別の投与終了時の菌消失率について、*E. coli* の菌消失率は CPFX 群 100%（10／10）、IPM 群 79%（11／14）、*P. aeruginosa* の菌消失率は CPFX 群 33%（11／33）、IPM 群 41%（11／27）、*H. influenzae* の菌消失率は CPFX 群 100%（25／25）、IPM 群 100%（18／18）、*S. aureus* の菌消失率は CPFX 群 65%（13／20）、IPM 群 65%（11／17）であった。

2.5.4.1.2.2.3 国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007

参照項目：2.7.3.A.3.2.1.2.3

投与終了時の微生物学的効果

有効性解析対象集団における投与終了時（最終投与後 3～5 日目、尿路感染症は 5～9 日目）の微生物学的効果を表 2.5.4-7 に示す。

投与終了時の微生物学的効果が「消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（菌消失率）は、CPFX 群 89.7%（26／29 例）、IPM 群 71.0%（22／31 例）で、CPFX 群の方が IPM 群に比べて高かった。

表 2.5.4-7　試験 D92-007 における投与終了時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

Bacteriological response	CPFX		IPM	
	n/N	%	n/N	%
Eradication	22/29	75.9	18/31	58.1
Presumed eradication	4/29	13.8	4/31	12.9
Persistence	3/29	10.3	9/31	29.0
Indeterminate	33		35	

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem
Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 23, Section 8.2

2.5.4.1.2.2.4　その他の国外第Ⅲ相試験

その他の国外第Ⅲ相試験（試験 1029、D90-034、9837、0541、0564 及び D90-014）の微生物学的効果の結果を表 2.5.4-8 に示す。

表 2.5.4-8 その他の国外第Ⅲ相試験における微生物学的効果（有効性解析対象集団）

試験番号（参照項目）	対象	試験デザイン	有効性解析対象集団の被験者数	微生物学的効果の結果
1029（2.7.6.8）	感染症[a]	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	CPFX 群：160 例 TOB+CXM 群：150 例	投与終了時の微生物学的効果が「有効」であった被験者の割合（菌消失率）は、CPFX 群 52.1%（62／119 例）、TOB+CXM 群 59.3%（73／123 例）であった。
D90-034（2.7.6.9）	下気道、皮膚・皮膚組織及び尿路感染症	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	CPFX 群:183 例 対照群：83 例	静脈内投与終了時の微生物学的効果が「消失」であった被験者の割合は、下気道感染症で CPFX 群 87.5%（49／56 例）、対照群 93.5%（29／31 例）、皮膚・皮膚組織感染症で CPFX 群 73.1%（38／52 例）、対照群 80.0%（20／25 例）、尿路感染症で CPFX 群 95.7%（44／46 例）、対照群 100.0%（15／15 例）であり、いずれの感染症においても群間差は認められなかった。
9837（2.7.6.5）	人工呼吸器関連肺炎	単施設、無作為化、二重盲検	CPFX 200mg 群:26 例 CPFX 400mg 群:26 例	投与終了時の微生物学的効果が「消失」であった菌の割合（菌消失率）は、200mg 群で 42.6%（20／47）、400mg 群で 60.0%（27／45）であり、400mg 群で 200mg 群に比べ高かった。
0541（2.7.6.29）	腹腔内感染症又は重症敗血症	単施設、非盲検、非対照	CPFX：40 例	投与終了時の微生物学的効果が「消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（菌消失率）は、腹腔内感染症で 22.7%（5／22 例）、重症敗血症で 27.8%（5／18 例）、全体で 25.0%（10／40 例）であった。
0564（2.7.6.12）	重症敗血症	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	CPFX+TOB 群：135 例 CAZ+TOB 群：131 例	主要な感染部位が尿路感染以外の場合、投与終了時の微生物学的効果が「消失」であった被験者の割合（菌消失率）は、CPFX+TOB 群 40.2%（27／67 例）、CAZ+TOB 群 50.7%（34／67 例）であった。主要な感染部位が尿路感染の場合、投与終了時の菌消失率は、CPFX+TOB 群 61.9%（26／42 例）、CAZ+TOB 群 58.9%（23／39 例）であった。
D90-014（2.7.6.13）	腹腔内感染症	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照	CPFX+MTZ iv 群：111 例 CPFX+MTZ iv/po 群：105 例 IPM/CS iv 群：113 例	投与終了時の微生物学的効果が「消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（菌消失率）は、CPFX+MTZ iv 群 90.7%（97／107 例）、IPM/CS iv 群 87.4%（90／103 例）であり、群間差の 95%CI は－5.0%～10.8%であった。95%CI の下限値が－10%を下回らなかったため、CPFX+MTZ iv 投与は IPM/CS iv 投与に対して非劣性であると判断された。

CAZ：セフタジジム、CI：信頼区間、CPFX：シプロフロキサシン、CXM：セフロキシム、IPM：イミペネム、IPM/CS：イミペネム／シラスタチン、iv：静脈内投与、MTZ：メトロニダゾール、po：経口投与、TOB：トブラマイシン
a：敗血症、敗血症、肺炎、腹腔内及び皮膚・皮膚組織感染症を含む

2.5.4.1.2.3 部分集団解析

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）及び国外第Ⅲ相試験（試験 D89-053）における部分集団解析の結果を以下に示す。特に試験 15992 では各部分集団に含まれる被験者数が少なく、結論を導くことは困難であるが、部分集団間での差の傾向は特にみられなかった。

2.5.4.1.2.3.1　　人口統計学的因子別

試験 15992 において、性別、年齢及び体重による部分集団解析を実施した（2.7.3.A.3.3.1 参照）。

性別

治癒判定時の治癒判定について、PPS での治癒率は女性で 75.00%（全体で 3／4 例：市中肺炎 3／3 例、院内肺炎 0／1 例）、男性で 68.75%（全体で 11／16 例：市中肺炎 11／15 例、院内肺炎 0／1 例）であった。

治癒判定時の微生物学的効果について、MES での菌消失率は、女性で 50.00%（全体で 2／4 例：市中肺炎 2／3 例、院内肺炎 0／1 例）、男性で 57.14%（全体で 4／7 例：市中肺炎 4／7 例）であった。

年齢別

治癒判定時の治癒判定について、PPS での治癒率は年齢が 75 歳未満で 80.00%（全体で 4／5 例：市中肺炎 4／5 例）、75 歳以上で 66.67%（全体で 10／15 例：市中肺炎 10／13 例、院内肺炎 0／2 例）であった。

治癒判定時の微生物学的効果について、MES での菌消失率は、年齢が 75 歳未満で 50.00%（全体で 2／4 例：市中肺炎 2／4 例）、75 歳以上で 57.14%（全体で 4／7 例：市中肺炎 4／6 例、院内肺炎 0／1 例）であった。

体重別

治癒判定時の治癒判定について、PPS での治癒率は体重が 45kg 以下であった被験者で 71.43%（全体で 5／7 例：市中肺炎 5／5 例、院内肺炎 0／2 例）、45kg 超であった被験者で 69.23%（全体で 9／13 例：市中肺炎 9／13 例）であった。

治癒判定時の微生物学的効果について、MES での菌消失率は、体重が 45kg 以下であった被験者で 40.00%（全体で 2／5 例：市中肺炎 2／4 例、院内肺炎 0／1 例）、45kg 超であった被験者で 66.67%（全体で 4／6 例：市中肺炎 4／6 例）であった。

以上、各部分集団に含まれる被験者数が少なく結論を導くことは困難であるが、人口統計学的因子による差の傾向は特にみられなかった。

2.5.4.1.2.3.2　　肺炎の種類別

試験 15992 及び試験 D89-053 において、肺炎の種類及び重症度による部分集団解析を実施した（2.7.3.A.3.3.2 参照）。

試験 15992

治癒判定時の治癒判定について、PPS での治癒率は院内肺炎重症度 A 群で 0.00%（0／1 例）、院内肺炎重症度 B 群で 0.00%（0／1 例）、市中肺炎 PORT スコアⅢで 81.82%（9／11 例）、市中肺炎 PORT スコアⅣで 66.67%（4／6 例）、市中肺炎 PORT スコアⅤで 100.00%（1／1 例）であった。

治癒判定時の微生物学的効果について、MES での菌消失率は、院内肺炎重症度 A 群で 0.00%（0／1 例）、市中肺炎 PORT スコアⅢで 83.33%（5／6 例）、市中肺炎 PORT スコアⅣで 25.00%（1／4 例）であった。

試験 D89-053

投与終了時の臨床効果について、有効性解析対象集団での寛解率は院内肺炎で CPFX 群 67%（58／86 例）、IPM 群 53%（44／83 例）、市中肺炎で CPFX 群 83%（10／12 例）、IPM 群 67%（14／21 例）であった。

投与終了時の微生物学的効果について、有効性解析対象集団での菌消失率は院内肺炎で CPFX 群 69%（57／83 例）、IPM 群 58%（44／76 例）、市中肺炎で CPFX 群 75%（9／12 例）、IPM 群 61%（11／18 例）であった。

肺炎の種類による顕著な差はみられなかった。

2.5.4.1.2.3.3　基礎疾患別

試験 15992 において、ベースラインの慢性呼吸器疾患の有無及び糖尿病の有無による部分集団解析を実施した（2.7.3.A.3.3.3 参照）。

慢性呼吸器疾患の有無別

慢性呼吸器疾患の有無別では、治癒判定時の治癒判定について、PPS での治癒率は慢性呼吸器疾患ありの被験者で 66.67%（全体で 6／9 例：市中肺炎 6／8 例、院内肺炎 0／1 例）、慢性呼吸器疾患なしの被験者で 72.73%（全体で 8／11 例：市中肺炎 8／10 例、院内肺炎 0／1 例）であった。

治癒判定時の微生物学的効果について、MES での菌消失率は、慢性呼吸器疾患ありの被験者で 33.33%（全体で 2／6 例：市中肺炎 2／5 例、院内肺炎 0／1 例）、慢性呼吸器疾患なしの被験者で 80.00%（全体で 4／5 例：市中肺炎 4／5 例）であった。

糖尿病の有無別

糖尿病の有無別では、治癒判定時の治癒判定について、PPS での治癒率は糖尿病ありの被験者で 66.67%（全体で 2／3 例：市中肺炎 2／3 例）、糖尿病なしの被験者で 70.59%（全体で 12／17 例：市中肺炎 12／15 例、院内肺炎 0／2 例）であった。

治癒判定時の微生物学的効果について、MES での菌消失率は、糖尿病ありの被験者で 0.00%（全体で 0／1 例：市中肺炎 0／1 例）、糖尿病なしの被験者で 60.00%（全体で 6／10 例：市中肺炎 6／9 例、院内肺炎 0／1 例）であった。

2.5.4.1.2.3.4　抗菌薬の前治療の有無別

試験 15992 において、抗菌薬の前治療の有無による部分集団解析を実施した（2.7.3.A.3.3.4 参照）。

治癒判定時の治癒判定について、PPS での治癒率は全身抗菌薬による前治療ありの被験者で 69.23%（全体で 9／13 例：市中肺炎 9／11 例、院内肺炎 0／2 例）、全身抗菌薬による前治療なしの被験者で 71.43%（全体で 5／7 例：市中肺炎 5／7 例）であった。

治癒判定時の微生物学的効果について、MES での菌消失率は全身抗菌薬による前治療ありの被験者で 44.44%（全体で 4／9 例：市中肺炎 4／8 例、院内肺炎 0／1 例）、全身抗菌薬による前治療なしの被験者で 100.00%（全体で 2／2 例：市中肺炎 2／2 例）であった。

2.5.4.1.2.3.5　全身性コルチコステロイド薬による併用治療の投与量別

治癒判定時の治癒判定について、PPS での治癒率は全身性コルチコステロイド薬の投与量が 10mg 以下であった被験者で 73.68%（全体で 14／19 例：市中肺炎 14／17 例、院内肺炎 0／2 例）、全身性コルチコステロイド薬の投与量が 10mg 超であった被験者で 0.00%（全体で 0／1 例：市中肺炎 0／1 例）であった。

治癒判定時の微生物学的効果について、MES での菌消失率は全身性コルチコステロイド薬の投与量が 10mg 以下であった被験者で 54.55%（全体で 6／11 例：市中肺炎 6／10 例、院内肺炎 0／1 例）であった。

2.5.4.1.3　成人における有効性評価のまとめ

重症又は他の抗菌薬で効果が得られない細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15992）において、投与終了時の有効率及び最終投与後 5～10 日目の治癒率はいずれも、全体で 70.00%（BID 群 66.67%、TID 群 80.00%）であった。また、投与終了時及び最終投与後 5～10 日目の菌消失率はいずれも、全体で 54.55%（BID 群 55.56%、TID 群 50.00%）であった。これらの結果は、重症肺炎患者を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 D89-053）と同程度であった。

日本人においても、重症又は他の抗菌薬で効果が得られない細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染入院患者に対して、CPFX の高用量投与により臨床効果及び微生物学的効果が認められ、優れた治療効果が期待できると考えられる。

肺炎以外の感染症（敗血症、腹腔内感染症、下気道感染症、皮膚・皮膚組織感染症、尿路感染症）に対しても、国外第Ⅲ相試験において CPFX の高用量投与により、臨床効果及び微生物学的効果が認められた。

PK/PD 理論から、キノロン系抗菌薬の治療効果は 24 時間 AUC と MIC の比〔AUC(0-24)／MIC〕が相関し、耐性化の抑制には最高血中濃度（C_{max}）と MIC の比 C_{max}／MIC が相関することが示されている。そのため、1 回投与量（C_{max}）又は 1 日投与量（AUC）を増大することにより、有効性の確実性が増大し、耐性菌出現抑止効果が得られると考えられる。

これらのことから、日本人（成人）患者においても、CPFX の高用量投与（1 回 400mg を 1 日 2 回又は 3 回点滴静注）は有効であると考えられた。

2.5.4.2 小児における有効性

小児における CPFX の有効性評価は、国内使用実態調査及び国外第Ⅲ相試験（試験 100169、D91-024、1172 及び 1370）に基づいた。試験 1172 及び 1370 については、CPFX の経口剤を用いた試験であるが、いずれも嚢胞性線維症を対象としており、国内で当該疾患患者での使用実績がないため、参考資料として用いることとした。

2.5.4.2.1 国内使用実態調査

2.5.4.2.1.1 調査方法

国内 10 施設の調査対象期間（[redacted]年[redacted]月から各調査実施医療機関において調査を開始するまでの期間）に CPFX が投与された小児を対象に、CPFX（CPFX 注射剤）の製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を後ろ向きに調査した。

2.5.4.2.1.2 対象集団

CPFX の投与開始時に年齢が 15 歳未満の小児を調査対象とした。なお、対象感染症は限定しなかった。

2.5.4.2.1.3 調査結果

参照項目：2.7.3.B.3.2.2.1、2.7.3.B.3.3

有効性解析対象集団における、全体集団及び症例背景別の臨床効果を表 2.5.4-9 に示す。

有効性解析対象集団 187 例において、全体集団での有効率〔有効例／（有効例＋無効例）×100（%）〕は 76.3%（116／152 例）であった。

有効率について、症例背景の違いによる特別な傾向はみられなかった。疾患別では、複雑性尿路感染症患者の有効率は、膀胱炎 66.7%（2／3 例）、腎盂腎炎 100.0%（1／1 例）であった。嚢胞性線維症の症例はいなかった。その他の感染症に対しても、60%以上の有効率が認められた。

表 2.5.4-9　国内使用実態調査における症例背景別の臨床効果（有効性解析対象集団）

要因	区分	症例数	臨床効果			有効率[a]
			有効	無効	判定不能	(%)
	有効性解析対象集団	187	116	36	35	76.3
性別	男性	96	61	20	15	75.3
	女性	91	55	16	20	77.5
年齢（歳）	1 歳以下	47	23	9	15	71.9
	2 歳以上 5 歳以下	42	27	7	8	79.4
	6 歳以上 11 歳以下	69	47	14	8	77.0
	12 歳以上	29	19	6	4	76.0
体重（kg）	10kg 未満	45	22	9	14	71.0
	10kg 以上 20kg 未満	67	43	12	12	78.2
	20kg 以上 30kg 未満	31	24	4	3	85.7
	30kg 以上	44	27	11	6	71.1
CPFX の対象疾患名	敗血症	56	30	13	13	69.8
	肺炎	43	24	10	9	70.6
	腹膜炎	5	3	1	1	75.0
	胆嚢炎	0	0	0	0	0.0
	胆管炎	3	2	0	1	100.0
	膀胱炎	3	2	1	0	66.7
	腎盂腎炎	3	1	0	2	100.0
	嚢胞性線維症	0	0	0	0	0.0
	外傷、熱傷、手術創等の二次感染	3	2	0	1	100.0
	炭疽	0	0	0	0	0.0
	その他	96	69	16	11	81.2
	肺膿瘍	6	4	2	0	66.7
	発熱性好中球減少症	45	34	7	4	82.9
	皮下組織膿瘍	5	3	2	0	60.0
	その他の疾患	40	28	5	7	84.8
CPFX の使用理由	他の抗菌薬が無効／効果不十分	148	90	33	25	73.2
	他の抗菌薬で副作用が発現したため切替え	4	2	0	2	100.0
	他の抗菌薬で副作用歴あり	5	3	2	0	60.0
	重症の感染症のため	23	14	8	1	63.6
	経口摂取が不可のため	1	1	0	0	100.0
	原因菌が他の抗菌薬に対して感受性がないため	17	9	2	6	81.8
	その他	11	8	0	3	100.0
合併症の有無	有	186	115	36	35	76.2
	無	1	1	0	0	100.0
	不明	0	0	0	0	0.0
過敏性素因の有無[b]	有	2	1	1	0	50.0
	無	59	26	16	17	61.9
	不明	0	0	0	0	0.0
治療開始前の抗菌療法の有無	有	179	111	35	33	76.0
	無	8	5	1	2	83.3
	不明	0	0	0	0	0.0
CPFX 注射剤の 1 日平均投与量（mg/kg/日）	18mg/kg/日未満	131	80	29	22	73.4
	18mg/kg/日以上 30mg/kg/日未満	45	29	5	11	85.3
	30mg/kg/日以上	11	7	2	2	77.8
CPFX 注射剤の投与期間（日）[c]	7 日以下	63	28	13	22	68.3
	8 日以上 14 日以下	73	52	11	10	82.5
	15 日以上	51	36	12	3	75.0
併用薬剤の有無	有	187	116	36	35	76.3
	無	0	0	0	0	0.0
	不明	0	0	0	0	0.0

CPFX：シプロフロキサシン

a：有効率（%）＝有効例／（有効例＋無効例）×100

b：集計対象は有効性解析対象集団で、かつ有害事象発現症例とした

c：休薬を行った場合、投与期間より休薬期間を除いた

引用元：5.3.5.4.1 206430/表 2

2.5.4.2.2 国外第Ⅲ相試験：試験 100169、D91-024、1172 及び 1370

2.5.4.2.2.1 治験デザイン

小児を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 100169、D91-024、1172 及び 1370）の概要を表 2.5.1-2 及び表 2.7.3.B.1-1 に示す。

2.5.4.2.2.2 対象集団

小児を対象とした国外第Ⅲ相試験のうち、試験 100169 は複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を、試験 D91-024、1172 及び 1370 は嚢胞性線維症患者を対象とした。

2.5.4.2.2.3 臨床効果

参照項目：2.7.3.B.3.2.2.2

試験 100169

有効性解析対象集団における治癒判定時（最終投与後 5～9 日目）の臨床効果を表 2.5.4-10 に示す。

治癒判定時の臨床効果が「治癒」又は「改善」であった被験者の割合は、CPFX 群 95.7%（202／211 例）、対照群 92.6%（214／231 例）であった。群間差の 95%CI は－1.3%～7.3%であり、下限値が規定した－12%を下回らなかったため、CPFX 投与の対照薬投与に対する非劣性が示された。

表 2.5.4-10 試験 100169 における治癒判定時の臨床効果（有効性解析対象集団）

Clinical response	CPFX n/N (%)	Comparator n/N (%)
Cure	201/211 (95.3)	214/231 (92.6)
Improvement	1/211 (0.5)	0
Failure	9/211 (4.3)	16/231 (6.9)
Relapse	0	1/231 (0.4)

CPFX: ciprofloxacin
Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.2/1, 14.2/2

感染症別の臨床効果が「治癒」であった被験者の割合は、複雑性尿路感染症が CPFX 群 93.5%（86／92 例）、対照群 91.5%（86／94 例）、腎盂腎炎が CPFX 群 96.6%（115／119 例）、対照群 93.4%（128／137 例）であった。

試験 D91-024

投与終了時の臨床効果は、すべての被験者で「改善」であった（寛解率 100.0%）。

試験 1172

有効性解析対象集団における投与終了時の臨床効果を表 2.5.4-11 に示す。

投与終了時の臨床効果が「改善／治癒」又は「中等度の改善／部分的治癒」であった被験者の割合は、CPFX 群 93.8%（15／16 例）、CPFX＋アミカシン（AMK）群 100.0%（13／13 例）であった。

表 2.5.4-11　試験 1172 における投与終了時の臨床効果（有効性解析対象集団）

Clinical response	CPFX n/N (%)	CPFX+AMK n/N (%)
Marked improvement/cure	12/16 (75.0)	11/13 (84.6)
Moderate improvement/partial cure	3/16 (18.8)	2/13 (15.4)
Failure	1/16 (6.3)	0

AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin

Source: 5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix 14.8_Table 4.2.3

試験 1370

有効性解析対象集団における投与終了時の臨床効果を表 2.5.4-12 に示す。

投与終了時の臨床効果が「改善」であった被験者の割合（寛解率）は、CPFX 群 97.7%（42／43 例）、トブラマイシン（TOB）＋セフタジジム（CAZ）群 97.7%（43／44 例）であり、同程度であった。

表 2.5.4-12　試験 1370 における投与終了時の臨床効果（有効性解析対象集団）

Clinical response	CPFX n/N (%)	TOB+CAZ n/N (%)
Improvement	42/43 (97.7)	43/44 (97.7)
Failure	0	1/44 (2.3)
Indeterminate	1/43 (2.3)	0

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, TOB:tobramycin

Source: 5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.2_Table 3.1

2.5.4.2.2.4　　微生物学的効果

参照項目：2.7.3.B.3.2.2.2

試験 100169

有効性解析対象集団における治癒判定時（最終投与後 5～9 日目）の微生物学的効果を表 2.5.4-13 に示す。

治癒判定時の微生物学的効果が「消失」であった被験者の割合（菌消失率）は、CPFX 群 86.4%（178／206 例）、対照群 80.8%（181／224 例）であった。菌消失率の群間差の 95%CI は－1.4%～12.6%であり、下限値が規定した－12%を下回らなかったため、CPFX 投与の対照薬投与に対する非劣性が示された。

表 2.5.4-13　試験 100169 における治癒判定時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

Bacteriological response	CPFX n/N (%)	Comparator n/N (%)
Eradication	178/206 (86.4)	181/224 (80.8)
Persistence	22/206 (10.7)	21/224 (9.4)
Superinfection	2/206 (1.0)	10/224 (4.5)
New infection	4/206 (1.9)	12/224 (5.4)
Indeterminate	4	7
Missing	1	0

CPFX: ciprofloxacin

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.2/4, 14.2/5

感染症別の微生物学的効果が「消失」であった被験者の割合は、複雑性尿路感染症が CPFX 群 77.5%（69／89 例）、対照群 68.5%（63／92 例）、腎盂腎炎が CPFX 群 93.2%（109／117 例）、対照群 89.4%（118／132 例）であった。

試験 D91-024

有効性解析対象集団における投与終了時の微生物学的効果を表 2.5.4-14 に示す。

投与終了時の微生物学的効果が「消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（菌消失率）は、CPFX 群 28.9%（11／38 例）、TOB＋CAZ 群 52.6%（20／38 例）であり、TOB＋CAZ 群の方が CPFX 群に比べ高かった。

表 2.5.4-14　試験 D91-024 における投与終了時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

Bacteriological response	CPFX n/N (%)	TOB+CAZ n/N (%)
Eradication	11/38 (28.9)	15/38 (39.5)
Presumed eradication	0	5/38 (13.2)
Persistence	27/38 (71.1)	18/38 (47.4)
Indeterminate	3	5

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, TOB: tobramycin

Source: 5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 22, Section 8.2

試験 1172

有効性解析対象集団における投与終了時の微生物学的効果を表 2.5.4-15 に示す。

投与終了時の微生物学的効果が「消失」であった被験者の割合（菌消失率）は、CPFX 群 37.5%（6／16 例）、CPFX＋AMK 群 46.2%（6／13 例）であった。

表 2.5.4-15 試験 1172 における投与終了時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

Bacteriological response	CPFX n/N (%)	CPFX+AMK n/N (%)
Eradication	6/16 (37.5)	6/13 (46.2)
Eradication with recurrence and/or superinfection	10/16 (62.5)	7/13 (53.8)
Persistence	0	0

AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin

Source: 5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix 14.8_Table 4.8

試験 1370

有効性解析対象集団における投与終了時の微生物学的効果を表 2.5.4-16 に示す。

投与終了時の微生物学的効果が「消失」であった被験者の割合（菌消失率）は、CPFX 群 18.6%（8／43 例）、TOB＋CAZ 群 63.6%（28／44 例）であり、TOB＋CAZ 群の方が CPFX 群に比べ高かった。

表 2.5.4-16 試験 1370 における投与終了時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

Bacteriological response	CPFX n/N (%)	TOB+CAZ n/N (%)
Eradication	8/43 (18.6)	28/44 (63.6)
Persistence	35/43 (81.4)	15/44 (34.1)
Indeterminate	0	1/44 (2.3)

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, TOB: tobramycin

Source: 5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.2_Table 3.9.2, 3.9.4

2.5.4.2.3 小児における有効性評価のまとめ

小児を対象とした CPFX（CPFX 注射剤）の国内使用実態調査において、全体集団での有効率は 76.3%（116／152 例）であり、複雑性尿路感染症患者での有効率は、膀胱炎 66.7%（2／3 例）、腎盂腎炎 100.0%（1／1 例）であった。本調査では、対象となる感染症は限定しなかったものの、各種重症感染症に対して CPFX の幅広い有効性を示唆する結果であった。

小児の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象に、CPFX（静脈内、経口、静脈内から経口へ切替え投与）を対照薬と比較した国外二重盲検比較第Ⅲ相試験（試験 100169）において、治癒判定時の臨床効果の治癒率は CPFX 群 95.7%、対照群 92.6%、治癒判定時の菌消失率は、CPFX 群 86.4%、対照群 80.8%であり、CPFX の複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎に対する有効性が示された。

急性肺機能増悪を呈する嚢胞性線維症小児患者を対象に、CPFX（静脈内から経口へ切替え投与）の安全性及び有効性を、既存の治療法（TOB＋CAZ の静脈内併用投与）と比較した国外二重盲検比較第Ⅲ相試験（試験 D91-024）において、投与終了時の臨床効果の寛解率は CPFX 群 100.0%、TOB＋CAZ 群 100.0%であり、両群に差はなかった。嚢胞性線維症の小児に対して CPFX 静脈内投与の有効性が期待できると考えられる。なお、投与終了時の菌消失率は、CPFX 群 28.9%、TOB＋

CAZ 群 52.6％と CPFX 群で低かったが、追跡調査時では CPFX 群 18.8％、TOB＋CAZ 群 17.6％といずれの群でも低く、臨床的意味は乏しいと考えられた。

なお、CAZ と AMK の集中治療を実施した小児及び成人の嚢胞性線維症患者を対象に、CPFX 経口投与の安全性及び有効性を CPFX 経口と AMK 吸入の併用投与と比較した国外非盲検比較第Ⅲ相試験（試験 1172）において、投与終了時の臨床効果及び微生物学的効果は、両群で同程度であった。また、小児及び若年の嚢胞性線維症の急性増悪患者を対象に、CPFX 経口投与の安全性及び有効性を既存の治療法（TOB＋CAZ の静脈内併用投与）と比較した国外非盲検比較第Ⅲ相試験（試験 1370）において、投与終了時の臨床効果の寛解率は CPFX 群 97.7％、TOB＋CAZ 群 97.7％であり、両群に差はなかった。なお、投与終了時の菌消失率は CPFX 群 18.6％、TOB＋CAZ 群 63.6％であった。

これらのことから、小児において CPFX の静脈内投与は有効であると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 成人における安全性

成人に対する CPFX の 1 回 400mg の 1 日 2～3 回投与の安全性は、国内で実施した試験 15992 の成績を評価資料として用いた。試験 15992 では、重症又は他の抗菌薬で効果が得られない細菌性肺炎（院内又は市中肺炎）又は慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象に CPFX 1 回 400mg の 1 日 2～3 回の用法・用量で実施した。

また、国外において CPFX 1 回 400mg を 1 日 2～3 回投与の用法・用量で重症細菌性肺炎（院内又は市中肺炎）患者を対象に実施した第Ⅲ相試験（試験 D89-053）、敗血症患者を対象に実施した第Ⅲ相試験（試験 D92-007）を参考資料として用いた。

その他に国外で実施された第Ⅰ相試験（試験 D89-050、D89-021、D91-002 及び D90-012）、第Ⅱ相試験（試験 D88-024、D88-013 及び 0546）、第Ⅲ相試験（試験 1029、D90-034、9837、0541、0564 及び D90-014）、第Ⅳ相試験（試験 D94-028、D89-027、1381、0576、0560、D95-025、1330、0540 及び D91-040）も参考資料とした。

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）及び国外第Ⅲ相試験（試験 D89-053 及び D92-007）並びにその他の国外試験の概要を表 2.5.1-1 に示す。

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた主な臨床試験

2.5.5.1.1.1 対象集団

2.5.5.1.1.1.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15992

参照項目：2.7.4.A.1.3.1

試験 15992 における安全性解析対象集団（SAF）の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

38 例全例がアジア人（日本人）であり、男性は 30 例（78.9%）であった。年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は 76.1±7.5 歳（51～92 歳）であり、75 歳未満の被験者が 12 例（31.6%）、75 歳以上の被験者が 26 例（68.4%）であった。体重の平均値±SD（範囲）は 53.47±13.18kg（32.3～83.0kg）であり、体重が 45kg 以下の被験者が 13 例（34.2%）、45kg 超の被験者が 25 例（65.8%）であった。人口統計学的特性について、BID 群と TID 群間に顕著な違いはみられなかった。

ベースライン時の CL_{CR} の平均値±SD は全体で 60.963±16.944mL/min、BID 群で 55.132±15.876mL/min、TID 群で 75.275±9.475mL/min であった。BID 群 27 例中 15 例は CL_{CR} が 60mL/min 以下であり、12 例は 60mL/min 超であった。TID 群では 11 例全例が CL_{CR} は 60mL/min 超であった。

組入れられた 38 例のうち、症例判定委員会が判断した疾患別（「細菌性肺炎」又は「その他疾患」）の被験者の内訳は、「細菌性肺炎」が 31 例（BID 群 22 例、TID 群 9 例）、「その他疾患」が 7 例（5 例、2 例）であった。

治験責任（分担）医師は全 38 例の肺炎の種類及び重症度の評価を行った。SAF 38 例のうち 33 例が市中肺炎、5 例が院内肺炎と判断された。院内肺炎の重症度が重症度 A 群であった被験者は全体で 2 例（5.3%）であり、BID 群 2 例（7.4%）、TID 群 0 例（0.0%）であった。重症度 B 群

であった被験者は、それぞれ 3 例（7.9%）、1 例（3.7%）、2 例（18.2%）であった。市中肺炎の重症度が PORT スコアⅢであった被験者は、全体で 20 例（52.6%）、BID 群 14 例（51.9%）、TID 群 6 例（54.5%）であった。PORT スコアⅣであった被験者は、それぞれ 11 例（28.9%）、9 例（33.3%）、2 例（18.2%）であった。PORT スコアⅤであった被験者は、それぞれ 2 例（5.3%）、1 例（3.7%）、1 例（9.1%）であった。

原因菌の種類は、*Pseudomonas aeruginosa* が最も多く（BID 群 5 例、TID 群 4 例）、次いで *Escherichia coli*（1 例、2 例）、*Haemophilus influenza*（0 例、3 例）、*Klebsiella pneumoniae*（3 例、0 例）、*Staphylococcus aureus*（3 例、0 例）、*Legionella pneumophila*（1 例、0 例）、*Moraxella catarrhalis*（1 例、0 例）、*Streptococcus pneumoniae*（1 例、0 例）、*Veillonella*（1 例、0 例）であった。

基礎疾患として、慢性呼吸器疾患を有する被験者の割合は、全体で 13 例（34.2%）であり、BID 群 8 例（29.6%）、TID 群 5 例（45.5%）であった。糖尿病を有する被験者は、全体で 6 例（15.8%）であり、BID 群 4 例（14.8%）、TID 群 2 例（18.2%）であった。全身抗菌薬による前治療を受けた被験者の割合は、全体で 24 例（63.2%）であり、BID 群 17 例（63.0%）、TID 群 7 例（63.6%）であった。全身抗菌薬の併用治療を受けた被験者は、全体で 2 例（5.3%）であり、BID 群 1 例（3.7%）、TID 群 1 例（9.1%）であった。全身性コルチコステロイド薬の投与量が 10mg 以下であった被験者は、全体で 36 例（94.7%）であり、BID 群 26 例（96.3%）、TID 群 10 例（90.9%）、全身性コルチコステロイド薬の投与量が 10mg 超であった被験者で全体で 2 例（5.3%）であり、BID 群 1 例（3.7%）、TID 群 1 例（9.1%）であった。

2.5.5.1.1.1.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 及び D92-007

参照項目：2.7.4.A.1.3.2.3

国外第Ⅲ相試験（試験 D89-053 及び D92-007）の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1 国外第Ⅲ相試験（試験 D89-053 及び D92-007）の人口統計学的特性及びベースライン特性（SAF）

		試験 D89-053		試験 D92-007	
		CPFX (N=202)	IPM (N=200)	CPFX (N=186)	IPM (N=194)
性別、n (%)	男性	140 (69.3)	142 (71.0)	105 (56.5)	109 (56.2)
	女性	62 (30.7)	58 (29.0)	81 (43.5)	85 (43.8)
年齢、歳	平均値±SD	59.9±17.9	59.6±17.6	60.8±16.1	58.5±17.3
	(範囲)	(18～92)	(18～95)	(22～94)	(20～94)
体重、kg	平均値±SD	72.7±18.7	71.8±17.8	74.9±23.4	79.2±21.4
人種、n (%)	白人	153 (75.7)	155 (77.5)	124 (66.7)	126 (64.9)
	黒人	46 (22.8)	39 (19.5)	46 (24.7)	54 (27.8)
	アジア人	0	1 (0.5)	2 (1.1)	2 (1.0)
	ヒスパニック	3 (1.5)	4 (2.0)	5 (2.7)	4 (2.1)
	その他	0	1 (0.5)	9 (4.8)	8 (4.1)
健康状態、n (%)	最良	0	0	6 (3.2)	7 (3.6)
	良好	15 (7.4)	17 (8.5)	55 (29.6)	59 (30.4)
	中等度	66 (32.7)	62 (31.0)	81 (43.5)	89 (45.9)
	不良	121 (59.9)	121 (60.5)	44 (23.7)	39 (20.1)
APACHEⅡスコア	平均値	17.7	17.6	19.1	19.2
発症から治療開始までの期間、日	平均値	2.0	2.0	-	-

CPFX: シプロフロキサシン、IPM: イミペネム、-: 記載なし

引用元: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 32, 33, 34, 35, 36、5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 29, 32, 33, 34

2.5.5.1.1.2 比較的よくみられる有害事象

2.5.5.1.1.2.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15992

参照項目：2.7.4.A.2.1.1.1

SAF における、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び割合を表 2.5.5-2 に示す。

TEAE の発現割合は、全体で 81.6%（31／38 例）、BID 群 77.8%（21／27 例）、TID 群 90.9%（10／11 例）であった。なお、有害事象の発現割合は TEAE と同値であった。

器官別大分類（SOC）別の TEAE の発現割合は、「臨床検査」が 34.2%（13／38 例）〔BID 群：33.3%（9／27 例）、TID 群：36.4%（4／11 例）〕で最も多く、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」が 26.3%（10／38 例）〔18.5%（5／27 例）、45.5%（5／11 例）〕、「胃腸障害」が 23.7%（9／38 例）〔18.5%（5／27 例）、36.4%（4／11 例）〕、「感染症および寄生虫症」が 21.1%（8／38 例）〔22.2%（6／27 例）、18.2%（2／11 例）〕で多かった。

3 例以上に発現した TEAE は、不眠症 5／38 例（13.2%）〔BID 群：4／27 例（14.8%）、TID 群：1／11 例（9.1%）〕、便秘 5／38 例（13.2%）〔3／27 例（11.1%）、2／11 例（18.2%）〕、注射部位紅斑 3／38 例（7.9%）〔1／27 例（3.7%）、2／11 例（18.2%）〕、肝機能異常 3／38 例（7.9%）〔3／27 例（11.1%）、0／11 例（0.0%）〕、鼻咽頭炎 3／38 例（7.9%）〔3／27 例（11.1%）、0／11 例（0.0%）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3／38 例（7.9%）〔2／27 例（7.4%）、1／11 例（9.1%）〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3／38 例（7.9%）〔2／27 例（7.4%）、1／11 例（9.1%）〕及び好酸球数増加 3／38 例（7.9%）〔2／27 例（7.4%）、1／11 例（9.1%）〕であった。

表 2.5.5-2 試験 15992 における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び割合（SAF）

MedDRA version 17.1 Primary system organ class Preferred term	MedDRA J/ver.17.1 器官別大分類 基本語	400mg BID (N=27) n (%)	400mg TID (N=11) n (%)	Total (N=38) n (%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	**全事象**	**21 (77.8)**	**10 (90.9)**	**31 (81.6)**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**3 (11.1)**	**0**	**3 (7.9)**
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Normochromic normocytic anaemia	正色素性正球性貧血	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**3 (11.1)**	**0**	**3 (7.9)**
Cardiac failure	心不全	2 (7.4)	0	2 (5.3)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Eye disorders	**眼障害**	**3 (11.1)**	**0**	**3 (7.9)**
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Visual impairment	視力障害	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5 (18.5)**	**4 (36.4)**	**9 (23.7)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Anal ulcer	肛門潰瘍	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Constipation	便秘	3 (11.1)	2 (18.2)	5 (13.2)
Diarrhoea	下痢	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Haemorrhoids	痔核	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Nausea	悪心	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Tongue coated	舌苔	0	1 (9.1)	1 (2.6)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**5 (18.5)**	**5 (45.5)**	**10 (26.3)**
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)
Feeling abnormal	異常感	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (3.7)	2 (18.2)	3 (7.9)
Injection site reaction	注射部位反応	2 (7.4)	0	2 (5.3)
Injection site swelling	注射部位腫脹	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Pyrexia	発熱	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**3 (11.1)**	**1 (9.1)**	**4 (10.5)**
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	3 (11.1)	0	3 (7.9)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**6 (22.2)**	**2 (18.2)**	**8 (21.1)**
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (11.1)	0	3 (7.9)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Pneumonia	肺炎	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (7.4)**	**0**	**2 (5.3)**
Fall	転倒	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Urethral injury	尿道損傷	1 (3.7)	0	1 (2.6)

表 2.5.5-2 試験 15992 における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び割合（SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 Primary system organ class Preferred term	MedDRA J/ver.17.1 器官別大分類 基本語	400mg BID (N=27) n (%)	400mg TID (N=11) n (%)	Total (N=38) n (%)
Investigations	**臨床検査**	**9 (33.3)**	**4 (36.4)**	**13 (34.2)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.4)	1 (9.1)	3 (7.9)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.4)	1 (9.1)	3 (7.9)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (18.2)	2 (5.3)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	2 (7.4)	0	2 (5.3)
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	2 (7.4)	1 (9.1)	3 (7.9)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**4 (14.8)**	**1 (9.1)**	**5 (13.2)**
Decreased appetite	食欲減退	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (3.7)**	**0**	**1 (2.6)**
Back pain	背部痛	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**3 (11.1)**	**1 (9.1)**	**4 (10.5)**
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)
Headache	頭痛	2 (7.4)	0	2 (5.3)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**4 (14.8)**	**1 (9.1)**	**5 (13.2)**
Insomnia	不眠症	4 (14.8)	1 (9.1)	5 (13.2)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**1 (9.1)**	**1 (2.6)**
Pollakiuria	頻尿	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**4 (14.8)**	**3 (27.3)**	**7 (18.4)**
Apnoea	無呼吸	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Hypercapnia	高炭酸ガス血症	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)
Pneumothorax spontaneous	自然気胸	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (11.1)**	**3 (27.3)**	**6 (15.8)**
Dermatitis	皮膚炎	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)

表 2.5.5-2 試験 15992 における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び割合（SAF）（続き）

MedDRA version 17.1 Primary system organ class Preferred term	MedDRA J/ver.17.1 器官別大分類 基本語	400mg BID (N=27) n (%)	400mg TID (N=11) n (%)	Total (N=38) n (%)
Drug eruption	薬疹	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Pruritus	そう痒症	0	2 (18.2)	2 (5.3)
Rash	発疹	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	2 (7.4)	0	2 (5.3)
Vascular disorders	**血管障害**	**3 (11.1)**	**2 (18.2)**	**5 (13.2)**
Hypertension	高血圧	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Phlebitis	静脈炎	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Vasculitis	血管炎	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)

BID: two times a day, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment emergent adverse event, TID: three times a day

A subject was counted only once within each preferred term of any primary system organ class.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/5

SAF における治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合を表 2.5.5-3 に示す。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、全体で 44.7%（17／38 例）、BID 群で 44.4%（12／27 例）、TID 群で 45.5%（5／11 例）であった。

SOC 別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、「臨床検査」が 18.4%（7／38 例）〔BID 群：18.5%（5／27 例）、TID 群：18.2%（2／11 例）〕で最も多く、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」が 15.8%（6／38 例）〔BID 群：14.8%（4／27 例）、TID 群：18.2%（2／11 例）〕で多かった。

いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある TEAE は、注射部位反応〔全体：2 例（5.3%）、BID 群：2 例（7.4%）、TID 群：0 例（0.0%）〕、肝機能異常〔全体：2 例（5.3%）、BID 群 2 例（7.4%）、TID 群 0 例（0.0%）〕及び好酸球数増加〔全体：2 例（5.3%）、BID 群：2 例（7.4%）、TID 群：0 例（0.0%）〕であった。

表 2.5.5-3 試験 15992 における治験薬と関連のある治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び割合（SAF）

MedDRA version 17.1 Primary system organ class Preferred term	MedDRA J/ver.17.1 器官別大分類 基本語	400mg BID (N=27) n (%)	400mg TID (N=11) n (%)	Total (N=38) n (%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	**全事象**	**12 (44.4)**	**5 (45.5)**	**17 (44.7)**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (3.7)**	**0**	**1 (2.6)**
Normochromic normocytic anaemia	正色素性正球性貧血	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (3.7)**	**0**	**1 (2.6)**
Cardiac failure	心不全	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (3.7)**	**1 (9.1)**	**2 (5.3)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Nausea	悪心	0	1 (9.1)	1 (2.6)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**4 (14.8)**	**2 (18.2)**	**6 (15.8)**
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)
Injection site reaction	注射部位反応	2 (7.4)	0	2 (5.3)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**2 (7.4)**	**1 (9.1)**	**3 (7.9)**
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (7.4)	0	2 (5.3)
Investigations	**臨床検査**	**5 (18.5)**	**2 (18.2)**	**7 (18.4)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	2 (7.4)	0	2 (5.3)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (3.7)**	**0**	**1 (2.6)**
Hyperglycaemia	高血糖	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**1 (9.1)**	**1 (2.6)**
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**1 (9.1)**	**1 (2.6)**
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (3.7)**	**2 (18.2)**	**3 (7.9)**
Hypertension	高血圧	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Vasculitis	血管炎	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)

BID: two times a day, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment emergent adverse event, TID: three times a day

A subject was counted only once within each preferred term of any primary system organ class.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/9

2.5.5.1.1.2.2 国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 及び D92-007

試験 D89-053 の有害事象の発現割合は CPFX 群 65.3%（132／202 例）、IPM 群 74.0%（148／200 例）であり、群間に大きな差はみられなかった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 5%以上）有害事象は、下痢（CPFX 群 10.4%、IPM 群 12.5%）、無呼吸（7.9%、4.0%）、低血圧（5.9%、5.0%）、発疹（5.0%、6.0%）、心停止（5.4%、6.0%）及び痙攣（1.5%、5.5%）であり、痙攣以外はいずれも群間に差はみられなかった（表 2.7.4.A.2-9）。

試験 D89-053 の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 40.1%（81／202 例）、IPM 群 38.0%（76／200 例）であり、群間に大きな差はみられなかった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 5%以上）治験薬と関連のある有害事象は、下痢（CPFX 群 7.4%、IPM 群 9.5%）であった（表 2.7.4.A.2-10）。

試験 D92-007 では、有害事象の発現割合は CPFX 群 86.0%（160／186 例）、IPM 群 82.5%（160／194 例）であり、群間に大きな差はみられなかった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 5%以上）有害事象は、下痢（CPFX 群 16.1%、IPM 群 12.4%）、発疹（12.9%、4.6%）、無呼吸（9.7%、8.2%）、呼吸障害（7.0%、9.3%）、注射部位反応（8.1%、6.7%）、悪心（6.5%、8.8%）、激越（7.5%、6.2%）、頭痛（4.8%、8.2%）、末梢性浮腫（5.4%、5.7%）、錯乱（6.5%、3.6%）、胃腸出血（5.9%、3.6%）、低血圧（5.9%、4.1%）、嘔吐（5.4%、5.2%）、心房細動（4.3%、5.2%）、心停止（3.2%、5.7%）及び便秘（1.6%、5.2%）であった（表 2.7.4.A.2-11）。

試験 D92-007 の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 51.6%（96／186 例）、IPM 群 53.6%（104／194 例）であり、群間に差はみられなかった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 5%以上）治験薬と関連のある有害事象は、下痢（CPFX 群 12.4%、IPM 群 9.8%）、発疹（8.6%、4.1%）、注射部位反応（5.4%、5.2%）、悪心（3.2%、8.2%）、頭痛（2.2%、7.7%）及び嘔吐（5.4%、3.1%）であった（表 2.7.4.A.2-12）。

2.5.5.1.1.3 死亡及び重篤な有害事象

2.5.5.1.1.3.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15992

2.5.5.1.1.3.1.1 死亡

試験 15992 において、死亡はみられなかった（2.7.4.A.2.1.2.1 参照）。

2.5.5.1.1.3.1.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、38 例のうち 5 例（13.2%）に発現した。その内訳は、TEAE として報告された BID 群 1 例（被験者番号 200030002）の呼吸不全、BID 群 1 例（被験者番号 200090004）の発熱、BID 群 1 例（被験者番号 200190003）の細菌性肺炎、TID 群 1 例（被験者番号 200090001）の肺炎、投与終了後の有害事象（治験薬の最終投与後 31 日目以降に発現）として報告された BID 群 1 例（被験者番号 200080003）の下気道感染であった。BID 群 2 例は発熱又は細菌性肺炎の発現により、TID 群 1 例は肺炎の発現により、安全性の追跡調査期間に入院を必要とした。BID 群 1 例（被験者番号 200030002）は呼吸不全が安全性の追跡調査期間に発現し、致死性のため重篤と判断された。また、BID 群 1 例は、安全性の追跡調査期間の治験薬の最終投与後 31 日目に発現した下気道感染により、入院を必要とした。いずれの重篤な有害事象も、治験薬との因果関係を否定された。（2.7.4.A.2.1.3.1 参照）。

2.5.5.1.1.3.2 国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 及び D92-007

2.5.5.1.1.3.2.1 死亡

試験 D89-053 では、死亡した被験者は CPFX 群で 43／205 例（21.0%）、IPM 群で 38／200 例（19.0%）であった。死亡理由の内訳は合併症（CPFX 群 18 例、IPM 群 21 例）、細菌感染（23 例、15 例）及び判定不能（2 例、2 例）であった（2.7.4.A.2.1.2.2.3 参照）。死亡に至った有害事象は、CPFX 群で 19 例、IPM 群で 13 例に発現した。

試験 D92-007 では、死亡した被験者は CPFX 群 39／186 例（21.0%）、IPM 群 39／195 例（20.0%）であった。死亡理由の内訳は合併症（CPFX 群 18 例、IPM 群 20 例）、細菌感染（13 例、10 例）、評価不能（1 例、0 例）及びその他（7 例、9 例）であった（2.7.4.A.2.1.2.2.3 参照）。死亡に至った有害事象は、CPFX 群 39 例、IPM 群 40 例（最終投与後 362 日目に発現した IPM 群 1 例の脳血管発作を含む）に発現した。

2.5.5.1.1.3.2.2 重篤な有害事象

試験 D89-053 では、重症度が高度又は重篤な治験薬と関連のある有害事象の発現割合は CPFX 群 12.4%（25／202 例）、IPM 群 11.5%（23／200 例）であった。CPFX 群又は IPM 群のいずれかで発現割合が 2%以上であった重症度が高度又は重篤な治験薬と関連のある有害事象は、心停止（CPFX 群 2.0%、IPM 群 3.0%）、痙攣（0.0%、2.0%）、無呼吸（2.5%、0.5%）及び死亡（0.5%、2.0%）であった（2.7.4.A.2.1.3.2.3 参照）。

試験 D92-007 では、重篤な有害事象の発現割合は、CPFX 群 25.8%（48／186 例）、IPM 群 30.9%（60／194 例）であった。CPFX 群又は IPM 群のいずれかで、発現割合が 2%以上であった重篤な有害事象は、無呼吸（CPFX 群 7.5%、IPM 群 7.2%）、呼吸障害（4.8%、5.2%）、低血圧（4.3%、2.6%）、心停止（3.2%、4.6%）、多臓器不全（3.2%、2.1%）、凝固障害（3.2%、1.5%）、胃腸出血（2.7%、1.5%）、肝不全（2.2%、1.5%）、腎不全（2.2%、0.5%）及び急性腎不全（1.1%、2.1%）であった（2.7.4.A.2.1.3.2.3 参照）。

2.5.5.1.1.4 重要な有害事象

2.5.5.1.1.4.1 投与中止に至った有害事象

2.5.5.1.1.4.1.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15992

BID 群の 1 例（被験者番号 200030002）が、重篤な TEAE（呼吸不全）により投与中止に至った。呼吸不全と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断された。また、TID 群 1 例（被験者番号 200100003）に 2 件の投与中止に至った TEAE（薬物性肝障害及び血管炎）が発現した。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された（2.7.4.A.2.1.4.1.1 参照）。

2.5.5.1.1.4.1.2 国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 及び D92-007

試験 D89-053 では、投与中止に至った有害事象は、CPFX 群で 8 例、IPM 群で 10 例であった。投与中止に至った有害事象の内訳は、CPFX 群では発疹、感染、ショック、斑状丘疹状皮疹・そう痒症、下痢・低血圧、血小板減少症、注射部位反応及び下痢が各 1 例、IPM 群では痙攣 6 例、斑状丘疹状皮疹、死亡、低血圧及び振戦・味覚倒錯・悪寒が各 1 例であった（2.7.4.A.2.1.4.1.2.3 参照）。

試験 D92-007 では、投与中止に至った有害事象は、CPFX 群で 12 例、IPM 群で 5 例であった。投与中止に至った有害事象の内訳は、CPFX 群では、発疹 2 例、胃腸出血・クレアチンホスホキナーゼ増加、嘔吐・腹痛・悪心、腸壊死、痙攣、心内膜炎、注射部位反応、腎不全、認知症、低血圧・呼吸困難・ショック及び血小板減少症の各 1 例、IPM 群では頭痛、肝腎症候群、傾眠・痙攣・昏迷、注射部位反応及び肺炎の各 1 例であった（2.7.4.A.2.1.4.1.2.3 参照）。

2.5.5.1.1.4.2 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として、肝機能障害、腎機能障害、及びニューキノロン系抗菌薬で認められる心血管系有害事象、筋骨格系有害事象、血管炎（注射部位反応を含む）及び痙攣／錯乱／抑うつを評価した。

2.5.5.1.1.4.2.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15992

参照項目：2.7.4.A.2.1.4.2.1

試験 15992 では、注目すべき TEAE の発現割合は全体で 47.4%（18／38 例）、BID 群 40.7%（11／27 例）、TID 群 63.6%（7／11 例）であった。

「肝機能障害」は 7／38 例（18.4%）〔BID 群 5／27 例（18.5%）、TID 群 2／11 例（18.2%）〕に発現し、その内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の各 3／38 例（7.9%）〔BID 群 2／27 例（7.4%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕、肝機能異常の 3／38 例（7.9%）〔BID 群 3／27 例（11.1%）、TID 群 0／11 例（0.0%）〕及び薬物性肝障害の 1／38 例（2.6%）〔BID 群 0／27 例（0.0%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕であった。

「腎機能障害」は 1／38 例（2.6%）〔BID 群 0／27 例（0.0%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕に発現し、その内訳は血中クレアチニン増加及び腎クレアチニン・クリアランス減少の各 1／38 例（2.6%）〔BID 群 0／27 例（0.0%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕であった。

「心血管系」及び「筋骨格系」の TEAE は認められなかった。

「注射部位反応（血管炎を含む）」は 12／38 例（31.6%）〔BID 群 7／27 例（25.9%）、TID 群 5／11 例（45.5%）〕に発現し、その内訳は注射部位紅斑の 3／38 例（7.9%）〔BID 群 1／27 例（3.7%）、TID 群 2／11 例（18.2%）〕、カテーテル留置部位関連反応、注射部位腫脹及び血管炎の各 2／38 例（5.3%）〔BID 群 1／27 例（3.7%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕、注射部位反応の 2／38 例（5.3%）〔BID 群 2／27 例（7.4%）、TID 群 0／11 例（0.0%）〕、カテーテル留置部位紅斑及び静脈炎の各 1／38 例（2.6%）〔BID 群 1／27 例（3.7%）、TID 群 0／11 例（0.0%）〕及び末梢腫脹の 1／38 例（2.6%）〔BID 群 0／27 例（0.0%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕であった。

「痙攣／錯乱／抑うつ」の TEAE は認められなかった。

治験薬と関連のある注目すべき TEAE の発現割合は、全体で 34.2%（13／38 例）、BID 群 29.6%（8／27 例）、TID 群 45.5%（5／11 例）であった。

「肝機能障害」は 5／38 例（13.2%）〔BID 群 3／27 例（11.1%）、TID 群 2／11 例（18.2%）〕に発現し、その内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の各 2／38 例（5.3%）〔BID 群 1／27 例（3.7%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕、肝機能異常の 2／38 例（5.3%）〔BID 群 2／27 例（7.4%）、TID 群 0／11

例（0.0%）〕及び薬物性肝障害の 1／38 例（2.6%）〔BID 群 0／27 例（0.0%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕であった。

「腎機能障害」は 1／38 例（2.6%）〔BID 群 0／27 例（0.0%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕に発現し、その内訳は血中クレアチニン増加及び腎クレアチニン・クリアランス減少の各 1／38 例（2.6%）〔BID 群 0／27 例（0.0%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕であった。

「注射部位反応（血管炎を含む）」は 8／38 例（21.1%）〔BID 群 5／27 例（18.5%）、TID 群 3／11 例（27.3%）〕に発現し、その内訳は注射部位紅斑及び血管炎の各 2／38 例（5.3%）〔BID 群 1／27 例（3.7%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕、注射部位反応の 2／38 例（5.3%）〔BID 群 2／27 例（7.4%）、TID 群 0／11 例（0.0%）〕、カテーテル留置部位紅斑の 1／38 例（2.6%）〔BID 群 1／27 例（3.7%）、TID 群 0／11 例（0.0%）〕及び末梢腫脹の 1／38 例（2.6%）〔BID 群 0／27 例（0.0%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕であった。

2.5.5.1.1.4.2.2 国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 及び D92-007

試験 D89-053 では、「肝機能障害」として、肝機能検査異常が CPFX 群 3%（6 例）、IPM 群 2%（4 例）の被験者に発現した。「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は CPFX 群 7%（15 例）、IPM 群 5%（10 例）であった。「心臓障害及び血管障害」の有害事象の発現割合は CPFX 群 29%（59 例）、IPM 群 33%（66 例）、「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は CPFX 群 0%（1 例）、IPM 群 0%（1 例）であった。「血管炎（注射部位反応を含む）」として、注射部位反応が CPFX 群 3%（6 例）、IPM 群 2%（5 例）、注射部位浮腫が CPFX 群 0%（1 例）、IPM 群 0%（1 例）、静脈炎が CPFX 群 1%（2 例）、IPM 群 1%（3 例）の被験者に発現した。痙攣は CPFX 群 1%（3 例）、IPM 群 6%（11 例）の被験者に発現した。錯乱は CPFX 群 1%（2 例）、IPM 群 1%（2 例）の被験者に発現した。抑うつの発現はなかった（2.7.4.A.2.1.4.2.2.3 参照）。

試験 D92-007 では、「肝機能障害」として、肝機能検査異常が CPFX 群 3%（5 例）、IPM 群 3%（6 例）に、肝不全が CPFX 群 3%（6 例）、IPM 群 2%（4 例）の被験者に発現した。「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は CPFX 群 13%（25 例）、IPM 群 12%（23 例）であった。「心臓障害及び血管障害」の有害事象の発現割合は CPFX 群 31%（57 例）、IPM 群 30%（59 例）、「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は CPFX 群 4%（7 例）、IPM 群 4%（7 例）であった。「血管炎（注射部位反応を含む）」として、注射部位反応が CPFX 群 8%（15 例）、IPM 群 7%（13 例）、注射部位疼痛が CPFX 群 3%（6 例）、IPM 群 1%（2 例）、注射部位浮腫が CPFX 群 0%（0 例）、IPM 群 1%未満（1 例）、静脈炎が CPFX 群 2%（4 例）、IPM 群 2%（4 例）、深部血栓静脈炎が CPFX 群 2%（3 例）、IPM 群 2%（4 例）の被験者に発現した。痙攣が CPFX 群 2%（3 例）、IPM 群 3%（5 例）の被験者に発現した。錯乱は CPFX 群 6%（12 例）、IPM 群 4%（7 例）の被験者に発現した。抑うつは CPFX 群 2%（3 例）、IPM 群 2%（3 例）の被験者に発現した（2.7.4.A.2.1.4.2.2.3 参照）。

2.5.5.1.1.5 臨床検査値

2.5.5.1.1.5.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15992

参照項目：2.7.6.28.2.7.9

治験薬投与下で高値が高頻度（全体での発現割合が 20%以上）に認められ、測定可能な被験者数が 10 例以上であった臨床検査項目は、血液生化学検査ではグルコース 5／10 例（50.0%）〔BID 群 3／6 例（50.0%）、TID 群 2／4 例（50.0%）〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）9／31 例（29.0%）〔BID 群 4／21 例（19.0%）、TID 群 5／10 例（50.0%）〕、

乳酸脱水素酵素（LDH）7／29 例（24.1%）〔BID 群 3／18 例（16.7%）、TID 群 4／11 例（36.4%）〕及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）7／33 例（21.2%）〔BID 群 4／23 例（17.4%）、TID 群 3／10 例（30.0%）〕であり、血液学的検査では、白血球数 4／12 例（33.3%）〔BID 群 3／7 例（42.9%）、TID 群 1／5 例（20.0%）〕、好酸球数 11／35 例（31.4%）〔BID 群 7／25 例（28.0%）、TID 群 4／10 例（40.0%）〕血小板数 10／34 例（29.4%）〔BID 群 6／24 例（25.0%）、TID 群 4／10 例（40.0%）〕、好中球杆状核 6／23 例（26.1%）〔BID 群 5／18 例（27.8%）、TID 群 1／5 例（20.0%）〕、網状赤血球数 5／21 例（23.8%）〔BID 群 3／14 例（21.4%）、TID 群 2／7 例（28.6%）〕及び好塩基球数 8／34 例（23.5%）〔BID 群 7／24 例（29.2%）、TID 群 1／10 例（10.0%）〕であった。

治験薬投与下で低値が高頻度に認められ（全体での発現割合が 20%以上）、測定可能な被験者数が 10 例以上であった臨床検査項目は、血液生化学検査では蛋白 17／22 例（77.3%）〔BID 群 12／14 例（85.7%）、TID 群 5／8 例（62.5%）〕、クレアチンキナーゼ 9／20 例（45.0%）〔BID 群 7／13 例（53.8%）、TID 群 2／7 例（28.6%）〕、クレアチニンクリアランス 5／14 例（35.7%）〔BID 群 0／6 例（0.0%）、TID 群 5／8 例（62.5%）〕、血中尿素窒素（BUN）10／36 例（27.8%）〔BID 群 3／26 例（11.5%）、TID 群 7／10 例（70.0%）〕及びナトリウム（Na）6／25 例（24.0%）〔BID 群 5／17 例（29.4%）、TID 群 1／8 例（12.5%）〕であり、血液学的検査では、ヘマトクリット 11／13 例（84.6%）〔BID 群 9／10 例（90.0%）、TID 群 2／3 例（66.7%）〕、赤血球数 16／19 例（84.2%）〔BID 群 11／13 例（84.6%）、TID 群 5／6 例（83.3%）〕、ヘモグロビン 9／13 例（69.2%）〔BID 群 8／10 例（80.0%）、TID 群 1／3 例（33.3%）〕、平均赤血球ヘモグロビン濃度（Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration）9／35 例（25.7%）〔BID 群 6／24 例（25.0%）、TID 群 3／11 例（27.3%）〕及び血小板数 8／35 例（22.9%）〔BID 群 7／24 例（29.2%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕であった。

2.5.5.1.1.5.2 国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 及び D92-007

試験 D89-053 では、全般的に臨床的に意味のある臨床検査値の変化が認められた被験者の割合は、CPFX 群と IPM 群で大きな差はなかった。ヘマトクリット、BUN 及び尿酸の異常変動の発現頻度は、群間差がみられた。ヘマトクリット減少は CPFX 群 55%（104／188 例）、IPM 群 65%（122／187 例）、BUN 増加は CPFX 群 24%（45／189 例）、IPM 群 13%（24／188 例）、尿酸減少は CPFX 群 36％（51／141 例）、IPM 群 49％（70／142 例）の被験者にみられた（2.7.4.A.3.2.3 参照）。

試験 D92-007 では、ほとんどの臨床検査項目で、異常変動が認められた被験者の割合は CPFX 群と IPM 群で同程度であった（2.7.4.A.3.2.3 参照）。

2.5.5.1.2 その他の国外試験

2.5.5.1.2.1 有害事象

その他に国外で実施された第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験について、対象集団（対象疾患、SAF 被験者数）、有害事象の概要を表 2.5.5-4～表 2.5.5-7 に示す。

表 2.5.5-4 国外第Ⅰ相試験における有害事象の概要（SAF）

試験 [報告書番号]	D89-050 [R-5303]	D89-021 [R-5302]	D91-002 [R-5488]	D90-012 [R-5295]
群	CPFX (N＝12)	CPFX (N＝12)	CPFX (N＝24)	CPFX (N＝13)
有害事象発現例数	3	5	16	3
有害事象発現割合（%）	25.0	41.7	66.7	23.1
治験薬と関連のある有害事象発現例数	2	-	10	3
治験薬と関連のある有害事象発現割合（%）	16.7	-	41.7	23.1

CPFX: シプロフロキサシン、SAF: 安全性解析対象集団、-: 記載なし

引用元: 5.3.1.1.1 R-5303/Table 5A、5.3.3.1.1 R-5302/Table 5A、5.3.3.1.2 R-5488/Section 10.3、5.3.3.1.3 R-5295/Table 5A

表 2.5.5-5 国外第Ⅱ相試験における有害事象の概要（SAF）

試験	D88-024			D88-013			0546
[報告書番号]	[R-5461]			[R-5462]			[PH-31426]
対象疾患	*Pseudomonas* 属菌又は *Enterobacter* 属菌による感染症			*Staphylococcus* 属菌による感染症			人工呼吸器関連肺炎
群	CPFX (N=10)	CPFX+AZL (N=10)	TOB+AZL (N=9)	CPFX (N=8)	CPFX+RFP (N=8)	VCM (N=7)	CPFX (N=12)
有害事象発現例数	5	5	3	3	6	4	10
有害事象発現割合（%）	50.0	50.0	33.3	37.5	75.0	57.1	83.3
治験薬と関連のある有害事象[a]発現例数	1	2	2	1	2	0	4
治験薬と関連のある有害事象[a]発現割合（%）	10.0	20.0	22.2	12.5	25.0	0.0	33.3

AZL: アズロシリン、CPFX: シプロフロキサシン、RFP: リファンピシン、SAF：安全性解析対象集団、TOB: トブラマイシン、VCM: バンコマイシン

a: 試験 D88-024 及び D88-013 は、治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「関連あり」と判定された有害事象を、試験 0546 は、治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「評価不能」を判定された有害事象を、治験薬と関連のある有害事象に含めた。

引用元: 5.3.5.1.2 R-5461/Data listing 15、5.3.5.1.3 R-5462/Data listing 15、5.3.5.2.1 PH-31426/Section 14.3.1、16.2.7

表 2.5.5-6 国外第Ⅲ相試験における有害事象の概要（SAF）

試験 [報告書番号]	対象疾患	群	有害事象		治験薬と関連のある有害事象[a]	
			発現例数	発現割合（%）	発現例数	発現割合（%）
1029 [R-5316]	重症感染症	CPFX (N=160)	28	17.5	25	15.6
		TOB+CXM (N=150)	31	20.7	30	20.0
D90-034 [R-5492]	下気道感染症	CPFX (N=141)	52	36.9	35	24.8
		対照 (N=73)	26	35.6	17	23.3
	皮膚・皮膚組織感染症	CPFX (N=104)	34	32.7	22	21.2
		対照 (N=49)	18	36.7	10	20.4
	尿路感染症	CPFX (N=75)	28	37.3	20	26.7
		対照 (N=35)	9	25.7	6	17.1
9837 [R-5864]	人工呼吸器関連肺炎	CPFX 200mg (N=28)	23	82.1	-	-
		CPFX 400mg (N=34)	27	79.4	-	-
0541 [PH-30212]	腹腔内感染症	CPFX (N=22)	7	31.8	2	9.1
	重症敗血症	CPFX (N=18)	7	38.9	2	11.1
0564 [PH-30384]	重症敗血症	CPFX+TOB (N=142)	86	60.6	24	16.9
		CAZ+TOB (N=136)	81	59.6	26	19.1
D90-014 [MMRR-1232]	腹腔内感染症	CPFX+MTZ iv (N=222)	127	57.2	81	36.5
		CPFX+MTZ iv/po (N=220)	118	53.6	67	30.5
		IPM/CS iv (N=231)	127	55.0	66	28.6

CAZ: セフタジジム、CPFX: シプロフロキサシン、CXM: セフロキシム、IPM: イミペネム、IPM/CS: イミペネム／シラスタチン、iv: 静脈内投与、MTZ：メトロニダゾール、po: 経口投与、SAF: 安全性解析対象集団、TOB: トブラマイシン、-: 記載なし

a: 試験 0541 及び D90-014 は、治験薬との因果関係が「関連は考えにくい」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「欠測」又は「評価不能」と判定された有害事象を、試験 1029 は「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「関連性が高いと考えられる」と判定された有害事象を、試験 D90-034 及び 0564 は「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された有害事象を治験薬と関連のある有害事象に含めた。

b: 試験 0564 は、投与開始後 3 ヵ月目までに発現した有害事象

引用元: 5.3.5.1.4 R-5316/Table 46, 49、5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 32, 33、5.3.5.1.1 R-5864/Section 9.2, Table 8、5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.2.2, 7.4、5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.3.1/2.1, 14.3.1/2.2、5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 49, 51

表 2.5.5-7 国外第Ⅳ相試験における有害事象の概要（SAF）

試験 [報告書番号]	対象疾患	群	有害事象		治験薬と関連のある有害事象[a]	
			発現例数	発現割合(%)	発現例数	発現割合(%)
D94-028 [MMRR-1460]	複雑性腹腔内感染症	CPFX+MTZ (N=235)	193	82.1	117	49.8
		PIPC/TAZ (N=223)	164	73.5	105	47.1
D89-027 [MMRR-1221]	院内又は市中肺炎	CPFX (N=107)	50	46.7	31	29.0
		CTRX (N=110)	43	39.1	24	21.8
1381 [PH-27368]	市中肺炎	CPFX (N=28)	13	46.4	4	14.3
		AMPC+EM (N=15)	8	53.3	5	33.3
0576 [PH-33457]	院内肺炎	CPFX+AMK (N=11)	9	81.8	6	54.5
		CAZ+AMK (N=10)	2	20.0	0	0.0
0560 [PH-31430]	院内肺炎	CPFX+AMK (N=190)	157	82.6	41	21.6
		CAZ+AMK (N=185)	147	79.5	30	16.2
D95-025 [MMRR-1495]	院内又は市中肺炎	CPFX (N=101)	95	94.1	57	56.4
		対照 (N=97)	87	89.7	48	49.5
1330 [PH-30240]	敗血症	CPFX (N=121)	3	2.5	2	1.7
		CTX (N=119)	8	6.7	4	3.4
0540 [PH-30562]	敗血症	CPFX (N=12)	1	8.3	0	0.0
D91-040 [MMRR-1325]	重症の呼吸器感染症、皮膚・皮膚組織感染症又は敗血症	単剤 CPFX (N=275)	183	66.5	56	20.4
		単剤対照 (N=133)	74	55.6	21	15.8
		併用 CPFX (N=88)	73	83.0	22	25.0
		併用対照 (N=35)	24	68.6	12	34.3

AMK：アミカシン、AMPC：アモキシシリン、CAZ：セフタジジム、CTX：セフォタキシム、CPFX：シプロフロキサシン、CTRX：セフトリアキソン、EM：エリスロマイシン、MTZ：メトロニダゾール、PIPC/TAZ: ピペラシリン／タゾバクタム、SAF：安全性解析対象集団、-: 記載なし

a: 試験 D94-028 及び D89-027 は、治験薬との因果関係が「関連は考えにくい」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「評価不能」又は「欠測」と判定された有害事象を、試験 1381、0576、0560、1330、0540、D91-040 は「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された有害事象を、試験 D95-025 は「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「評価不能」と判定された有害事象を治験薬と関連ある有害事象に含めた。

引用元: 5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.3.1/1, 14.3.1/2、5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 41, 43、5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 25.1, 25.2、5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.5.1, 8.5.2、5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.3.1.2, 14.3.1.4、5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.3.1/1, 14.3.1/2、5.3.5.1.16 PH-30240/ Appendix 14.6_3.1.1, 3.1.3、5.3.5.2.4 PH-30562/EBENE09: “Adverse events”、5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 46A, 47A

2.5.5.1.2.2 死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

その他に国外で実施された第Ⅰ相試験（試験 D89-050、D89-021、D91-002 及び D90-012）、第Ⅱ相試験（試験 D88-024、D88-013 及び 0546）、第Ⅲ相試験（試験 1029、D90-034、9837、0541、

0564 及び D90-014）、第Ⅳ相試験（試験 D94-028、D89-027、1381、0576、0560、D95-025、1330、0540 及び D91-040）について、対象集団（対象疾患、SAF 被験者数）、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の概要を表 2.5.5-8～表 2.5.5-11 に示す。

表 2.5.5-8　国外第Ⅰ相試験における死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の概要（SAF）

試験	D89-050	D89-021	D91-002	D90-012
群	CPFX (N=12)	CPFX (N=12)	CPFX (N=24)	CPFX (N=13)
死亡被験者数	0	0	0	0
重篤な有害事象被験者数	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象被験者数	0	0	4	2

CPFX: シプロフロキサシン、SAF: 安全性解析対象集団

引用元: 5.3.1.1.1 R-5303/Section 9.4、5.3.3.1.1 R-5302/Section 9.4、5.3.3.1.2 R-5488/Section 10.2、5.3.3.1.3 R-5295/Appendix 7_Table 6

表 2.5.5-9　国外第Ⅱ相試験における死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の概要（SAF）

試験	D88-024			D88-013			0546
対象疾患	*Pseudomonas* 属菌又は *Enterobacter* 属菌による感染症			*Staphylococcus* 属菌による感染症			人工呼吸器関連肺炎
群	CPFX (N=10)	CPFX+AZL (N=10)	TOB+AZL (N=9)	CPFX (N=8)	CPFX+RFP (N=8)	VCM (N=7)	CPFX (N=12)
死亡被験者数	2	1	1	1	1	1	4
重篤な有害事象被験者数[a]	2	2	1	1	3	2	6
投与中止に至った有害事象被験者数	2	2	2	0	1	0	2

AZL: アズロシリン、CPFX: シプロフロキサシン、RFP: リファンピシン、SAF：安全性解析対象集団、TOB: トブラマイシン、VCM: バンコマイシン

a: 試験 D88-024 及び D88-013 では重症度が高度又は重篤な有害事象を示す

引用元: 5.3.5.1.2 R-5461/Data listing 15、5.3.5.1.3 R-5462/Data listing 15、5.3.5.2.1 PH-31426/Table 10.1.2-1, Section 16.2.7

表 2.5.5-10 国外第Ⅲ相試験における死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の概要（SAF）

試験	対象疾患	群	死亡被験者数	重篤な有害事象被験者数	投与中止に至った有害事象被験者数
1029	重症感染症	CPFX (N=160)	13	3	3
		TOB+CXM (N=150)	13	6	0
D90-034	下気道感染症	CPFX (N=141)	5	7	10
		対照 (N=73)	4	2	3
	皮膚・皮膚組織感染症	CPFX (N=104)	4	7	6
		対照 (N=49)	1	1	3
	尿路感染症	CPFX (N=75)	1	4	6
		対照 (N=35)	0	1	1
9837	人工呼吸器関連肺炎	CPFX 200mg (N=28)	2	0	0
		CPFX 400mg (N=34)	5	0	0
0541	腹腔内感染症	CPFX (N=22)	5	6	2
	重症敗血症	CPFX (N=18)	5	3	0
0564	重症敗血症	CPFX+TOB (N=142)	34[a]	34	4[b]
		CAZ+TOB (N=136)	34[a]	33	3[b]
D90-014	腹腔内感染症	CPFX+MTZ iv (N=222)	20	25	11
		CPFX+MTZ iv/po (N=220)	28	22	9
		IPM/CS iv (N=231)	24	17	10

CAZ: セフタジジム、CPFX: シプロフロキサシン、CXM: セフロキシム、IPM: イミペネム、IPM/CS: イミペネム／シラスタチン、iv: 静脈内投与、MTZ：メトロニダゾール、po: 経口投与、SAF: 安全性解析対象集団、TOB: トブラマイシン

a: 無作為割付け後 3 ヵ月目までに報告された死亡

b: 有害事象により試験を中止した被験者（投与中止に至った有害事象の報告はなし）

引用元: 5.3.5.1.4 R-5316/Table 49, 50, 51, 53、5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 31, Appendix 13.9_Data listing 10, 11、5.3.5.1.1 R-5864/Table 5、5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.6, 7.7, 7.8、5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.1/2, 14.3.1/5.1, Section 12.3.1、5.3.5.1.9 MMRR-1232/Table 52, 53, 54, 56, Appendix 13.11 Data listing 24

表 2.5.5-11 国外第Ⅳ相試験における死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の概要（SAF）

試験	対象疾患	群	死亡被験者数	重篤な有害事象被験者数	投与中止に至った有害事象被験者数
D94-028	複雑性腹腔内感染症	CPFX+MTZ (N=235)	13	53	14
		PIPC/TAZ (N=223)	10	57 殺人1例を含む	16
D89-027	院内又は市中肺炎	CPFX (N=107)	5	2	5
		CTRX (N=110)	6	4	5
1381	市中肺炎	CPFX (N=28)	4	5	5
		AMPC+EM (N=15)	0	2	2
0576	院内肺炎	CPFX+AMK (N=11)	2	3[a]	1
		CAZ+AMK (N=10)	1	0	0
0560	院内肺炎	CPFX+AMK (N=190)	69	37[a]	9
		CAZ+AMK (N=185)	66	28[a]	5
D95-025	院内又は市中肺炎	CPFX (N=101)	26	33	6
		対照 (N=97)	18	33	5
1330	敗血症	CPFX (N=121)	1	0	0
		CTX (N=119)	5	0	0
0540	敗血症	CPFX (N=12)	1	0	1
D91-040	重症の呼吸器感染症、皮膚・皮膚組織感染症又は敗血症	単剤 CPFX (N=275)	26	46	18
		単剤対照 (N=133)	13	28	8
		併用 CPFX (N=88)	21	31	4
		併用対照 (N=35)	11	15	3

AMK: アミカシン、AMPC: アモキシシリン、CAZ: セフタジジム、CTX: セフォタキシム、CPFX: シプロフロキサシン、CTRX: セフトリアキソン、EM: エリスロマイシン、MTZ: メトロニダゾール、PIPC/TAZ: ピペラシリン／タゾバクタム、SAF: 安全性解析対象集団
a: 死亡に至った有害事象以外の重篤な有害事象
引用元: 5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.3.1/3, 14.3.1/4, 14.3.2/2、5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 44, 46, 47, Data listing 23、5.3.5.1.12 PH-27368/14.9.18、5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.5.2、5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.3.1.7, 14.3.2.1, 14.3.3、5.3.5.1.15 MMRR-1495/ Table 14.3.2/2, 14.3.1/3, 14.3.1/4、5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6.3.1.3, 14.6_3.1.6.1、5.3.5.2.4 PH-30562/EBENE09 “Adverse events”, Synopsis、5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 48A, 50A, Appendix 9 Data listing 25B

臨床検査値では、その他に国外で実施された第Ⅰ相試験（試験 D89-050、D89-021、D91-002 及び D90-012）、第Ⅱ相試験（試験 D88-024、D88-013 及び 0546）、第Ⅲ相試験（試験 1029、D90-034、9837、0541、0564 及び D90-014）、第Ⅳ相試験（試験 D94-028、D89-027、1381、0576、0560、D95-025、1330、0540 及び D91-040）では、CPFX に起因する特別な変動及び傾向は認められなかった。

2.5.5.1.3　市販後安全性成績

国内の市販後安全性情報

シプロキサン注を用いた使用成績調査（5.3.6.1 シプロキサン注使用成績調査）、製造販売後調査[31]、特定使用成績調査[32]において、1 日の投与量が 600 mg／日より多い症例が 20 症例収集されている。このうち、9 症例で 1 日用量として 1,200 mgが投与されていた。これら 20 症例に副作用の発現は認められていない。また、シプロキサン錠を用いた使用成績調査（5.3.6.2 シプロキサン錠使用成績調査）において、1 日の投与量が 800 mg以上であった症例が 217 例収集されている。このうち、8 例に 10 件の副作用が認められている。いずれの副作用も非重篤であった。800 mg、900 mg、1,200 mg投与の副作用発現頻度は、それぞれ、2.8%（4/142 例）、25.0%（1/4 例）、4.2%（3/71 例）であった。高用量投与群における副作用発現頻度は、承認用量(通常 1 日 600 mg)における発現頻度よりも、高値であったが、統計学的な有意差は認められなかった。また、投与量の増加に伴う副作用発現頻度の用量依存的な増加は認められなかった。

以上の結果から、1 日投与量として 1,200 mg（1 回 400 mgを 1 日 3 回）を投与しても、副作用の発現が著しく増加することはないと考えられる。

市販後自発報告（1988 年 7 月～2013 年 12 月）において、1 日投与量としてシプロキサン注 600 mg超、また、シプロキサン錠 800 mg以上が用いられていた症例として、18 例の副作用報告を収集した。このうち、8 例が非重篤（注射剤 3 例、錠剤 5 例）、10 例が重篤（注射剤 4 例、錠剤 6 例）であった。これらの重篤事象は、2 事象（低カリウム血症とエンドトキシンショック）を除き、現行のシプロキサン注の添付文書の重大な副作用に記載している事象であった。

外国の市販後安全性情報

最新の PBRER（調査単位期間 2013 年 2 月 1 日～2014 年 1 月 31 日）（5.3.6.3 PBERE）に基づいて、外国の市販後安全性情報について記載する。当該 PBRER の調査期間中に安全性を理由とした規制当局による措置、及び、リスク最小化計画を必要とするような新たな安全性の懸念事項はなかった。

収集の対象となるシプロフロキサシン製剤は、錠剤、経口液剤、及び注射剤（200mg、300mg、400mg）であった。当該期間にシプロフロキサシン製剤を使用した推定患者数は、7,050 万人、その内注射剤を使用した推定患者数は 226 万人であった。当該期間中に収集した、シプロフロキサシン製剤に関わる有害事象は、重篤事象が 2,923 件、非重篤事象が 2,401 件であった。副作用の発現件数（非重篤事象＋重篤事象）が多い SOC は、「皮膚および皮下組織障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「筋骨格系および結合組織障害」、「胃腸障害」、「神経系障害」などであった。

2.5.5.1.4　成人における安全性評価のまとめ

国外臨床試験におけるおいてみられた有害事象、及びその発現割合は CPFX 群と対照群で同様であり、注目すべき有害事象についても、以下に示すとおり、CPFX 群と対照群で同様であったことから、CPFX を高用量（1 回 400mg を 1 日 2 回又は 3 回）静脈内投与したときの安全性に大き

な問題はないと考えられた。また、国内臨床試験においてみられた有害事象、及びその発現割合も国外臨床試験と比べ大きな差はみられなかった。以下のとおり、注目すべき有害事象についても国内外で同様であり、また、国内臨床試験でみられた注目すべき有害事象の重症度もほとんどが軽度であったことから、日本人においても CPFX 注射剤 1 回 400mg 1 日 2～3 回の投与が安全であることが示唆された。

国内で実施した重症又は他の抗菌薬で効果が得られない細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象とした試験 15992 では、有害事象の発現割合は、全体で 81.6%（31／38 例）、BID 群 77.8%（21／27 例）、TID 群 90.9%（10／11 例）であった。注目すべき有害事象の発現割合は全体で 47.4%（18／38 例）、BID 群 40.7%（11／27 例）、TID 群 63.6%（7／11 例）であり、その内訳は、「肝機能障害」が 7／38 例（18.4%）〔BID 群 5／27 例（18.5%）、TID 群 2／11 例（18.2%）〕、「腎機能障害」が 1／38 例（2.6%）〔BID 群 0／27 例（0.0%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕、「注射部位反応（静脈炎を含む）」が 12／38 例（31.6%）〔BID 群 7／27 例（25.9%）、TID 群 5／11 例（45.5%）〕であった。「心血管系有害事象」、「筋骨格系有害事象」及び「痙攣／錯乱／抑うつ」は認められなかった。

国外臨床試験では、CPFX 400mg 1 日 2～3 回静脈内投与した 2 試験において、細菌性肺炎患者を対象とした試験 D89-053 の有害事象の発現割合は CPFX 群 65.3%（132／202 例）、IPM 群 74.0%（148／200 例）であり、敗血症患者を対象とした試験 D92-007 の有害事象の発現割合は CPFX 群 86.0%（160／186 例）、IPM 群 82.5%（160／194 例）であった。有害事象の発現割合については両試験ともに CPFX 投与と対照薬投与との間に大きな差はみられなかった。また、「肝機能障害」の有害事象の発現割合は、試験 D89-053 では、肝機能検査異常が CPFX 群 3%（6 例）、IPM 群 2%（4 例）、試験 D92-007 では、肝機能検査異常が CPFX 群 3%（5 例）、IPM 群 3%（6 例）、肝不全が CPFX 群 3%（6 例）、IPM 群 2%（4 例）であった。「腎機能障害」の有害事象の発現割合は、試験 D89-053 では、SOC「腎および尿路障害」が CPFX 群 7%（15 例）、IPM 群 5%（10 例）、試験 D92-007 では、SOC「腎および尿路障害」が CPFX 群 13%（25 例）、IPM 群 12%（23 例）であった。「心臓障害及び血管障害」の有害事象の発現割合は、試験 D89-053 で CPFX 群 29.2%（59／202 例）、IPM 群 33.0%（66／200 例）、試験 D92-007 で CPFX 群 30.6%（57／186 例）、IPM 群 30.4%（59／194 例）であり、「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は試験 D89-053 で CPFX 群 0.5%（1／202 例）、IPM 群 0.5%（1／200 例）、試験 D92-007 で CPFX 群 3.8%（7／186 例）、IPM 群 3.6%（7／194 例）であった。「血管炎（注射部位反応を含む）」の発現割合は、試験 D89-053 では、注射部位反応が CPFX 群 3%（6 例）、IPM 群 2%（5 例）、注射部位浮腫が CPFX 群 0%（1 例）、IPM 群 0%（1 例）、静脈炎が CPFX 群 1%（2 例）、IPM 群 1%（3 例）、試験 D92-007 では、注射部位反応が CPFX 群 8%（15 例）、IPM 群 7%（13 例）、注射部位疼痛が CPFX 群 3%（6 例）、IPM 群 1%（2 例）、注射部位浮腫が CPFX 群 0%（0 例）、IPM 群 1%未満（1 例）、静脈炎が CPFX 群 2%（4 例）、IPM 群 2%（4 例）、深部血栓性静脈炎が CPFX 群 2%（3 例）、IPM 群 2%（4 例）であった。痙攣の発現割合は、試験 D89-053 では、CPFX 群 1%（3 例）、IPM 群 6%（11 例）、錯乱は CPFX 群 1%（2 例）、IPM 群 1%（2 例）であった。抑うつの発現はなかった。試験 D92-007 では、痙攣の発現割合は、CPFX 群 2%（3 例）、IPM 群 3%（5 例）、錯乱は CPFX 群 6%（12 例）、IPM 群 4%（7 例）、抑うつは CPFX 群 2%（3 例）、IPM 群 2%（3 例）であった。このように注目すべき有害事象の発現頻度で、CPFX 投与と対照薬投与との間に大きな差はみられなかった。死亡した被験者の割合は、試験 D89-053 で CPFX 群 21.0%（43／205 例）、IPM 群 19.0%（38／200 例）、試験 D92-007 で CPFX 群 21.0%（39／186 例）、IPM 群 20.0%（39／195 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は、試験 D89-053 で CPFX 群 12.4%（25／202 例）、IPM 群 11.5%（23／200 例）、試験 D92-007 で CPFX 群 25.8%（48／186 例）、IPM 群 30.9%（60／194 例）であった。両試験ともに死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合には、CPFX 投与と対照薬投与との間に大きな差はなかった。

2.5.5.2 小児における安全性

小児に対する CPFX 投与の安全性は、国内で実施した CPFX の使用実態調査を参考資料として用いた。国内使用実態調査では CPFX を投与した小児を対象に後ろ向き調査を実施した。本調査では対象感染症を限定しなかった。

また、国外において小児の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象に実施した試験 100169、小児の感染症患者を対象に実施した試験 100201、嚢胞性線維症小児患者を対象に実施した試験 D91-024、*Pseudomonas* 属菌に対する集中治療実施後の小児及び成人の嚢胞性線維症患者を対象に実施した試験 1172、小児及び若年の嚢胞性線維症患者を対象に実施した試験 1370 の第Ⅲ相試験 5 試験を参考資料として用いた。

これら国内使用実態調査及び国外試験の概要を表 2.5.1-2 に示す。

2.5.5.2.1 国内使用実態調査

2.5.5.2.1.1 対象集団

CPFX 投与開始時に年齢が 15 歳未満の小児を対象とし、対象感染症は限定しなかった。調査対象期間である[redacted]年[redacted]月から各調査実施医療機関において調査を実施するまでの期間に CPFX が投与されたすべての小児症例を後ろ向きに調査した。

患者背景因子の集計対象は、安全性解析対象症例とした。患者背景因子の割合を計算する場合、安全性解析対象症例を分母とした。患者背景因子の集計対象は、性別、年齢、体重、CPFX の対象疾患名、CPFX の使用理由、合併症の有無、過敏性素因の有無、治療開始前の抗菌療法の有無とした。

なお、過敏性素因の有無の集計は安全性解析対象症例でかつ有害事象発現症例を対象とし、有害事象発現症例で過敏性素因の有無が記載されていない症例を未記載とした。過敏性素因あり又はなしであった症例の割合を計算する場合、安全性解析対象症例を分母とした。

男性の割合は 51.3%（96／187 例）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は、6.2±4.7 歳（0～14 歳）であり、年齢の分布は 1 歳以下が 25.1%（47 例）、2 歳以上 5 歳以下が 22.5%（42 例）、6 歳以上 11 歳以下が 36.9%（69 例）、12 歳以上が 15.5%（29 例）であった。

体重の平均値±SD（範囲）は、20.7±14.1kg（0.7～84.1kg）であった。

CPFX 投与の主な対象疾患名（5%以上）は、敗血症（29.9%）、発熱性好中球減少症（24.1%）、肺炎（23.0%）及びその他の疾患（21.4%）であった。

安全性解析対象症例は、実施調査期間中に収集された症例から下記の症例を除いたものとした。CPFX 投与が一旦終了した後に新たに感染症エピソードが生じ、再度 CPFX 投与が行われた場合、データは独立した調査票へ記載され、すべての解析において独立した症例として取り扱うこととした。

- CPFX 投与開始時 15 歳以上の症例
- [redacted]年[redacted]月[redacted]日より以前に CPFX の投与が確認された症例（[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に継続されていても含まない）
- 関節毒性及び関連する有害事象及びその他の有害事象の有無が未記載の症例

2.5.5.2.1.2　有害事象

安全性の集計は、安全性解析対象症例を集計対象とした。

安全性の集計項目は、CPFX の投与中又は投与後に発現した「関節毒性及び関連する有害事象」を含むすべての有害事象とした。

すべての有害事象の発現例数及び割合を表 2.5.5-12 に示す。

有害事象の発現割合は 32.1%（60／187 例）であり、発現件数は 91 件であった。発現割合が 2%以上の有害事象は、敗血症性ショック（4.3%、8／187 例）、肝機能異常（3.7%、7／187 例）、発疹（3.7%、7／187 例）及び多臓器不全（2.1%、4／187 例）であった。

重症度が高度の有害事象は 23 例（12.3%）に発現した。

表 2.5.5-12　国内使用実態調査における有害事象の発現例数及び割合（SAF）

MedDRA/J Ver. 15.0 器官別大分類 　基本語	発現例数 (N＝187)	発現割合 (%)
全事象 [a]	**60**	**32.1**
感染症および寄生虫症	**18**	**9.6**
カンジダ症	1	0.5
サイトメガロウイルス感染	1	0.5
皮膚真菌感染	1	0.5
帯状疱疹	2	1.1
肺炎	2	1.1
敗血症	3	1.6
敗血症性ショック	8	4.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3**	**1.6**
急性リンパ性白血病	2	1.1
貪食細胞性組織球症	1	0.5
癌疼痛	1	0.5
血液およびリンパ系障害	**2**	**1.1**
播種性血管内凝固	2	1.1
免疫系障害	**1**	**0.5**
生着症候群	1	0.5
代謝および栄養障害	**4**	**2.1**
高血糖	1	0.5
高ナトリウム血症	1	0.5
低カリウム血症	2	1.1
低リン酸血症	1	0.5
神経系障害	**3**	**1.6**
脳出血	1	0.5
痙攣	1	0.5
大発作痙攣	1	0.5
頭痛	1	0.5
眼障害	**1**	**0.5**
眼乾燥	1	0.5
心臓障害	**1**	**0.5**
心不全	1	0.5
血管障害	**1**	**0.5**
静脈炎	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**1.6**
無気肺	1	0.5
咳嗽	1	0.5
呼吸不全	1	0.5
上気道の炎症	1	0.5
胃腸障害	**7**	**3.7**
腹痛	1	0.5
下痢	3	1.6
血便排泄	1	0.5
急性膵炎	1	0.5
嘔吐	2	1.1

表 2.5.5-12 国内使用実態調査における有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

MedDRA/J Ver. 15.0 器官別大分類 基本語	発現例数 (N＝187)	発現割合 (%)
肝胆道系障害	**8**	**4.3**
肝不全	1	0.5
肝機能異常	7	3.7
皮膚および皮下組織障害	**13**	**7.0**
瘢痕性脱毛症	1	0.5
褥瘡性潰瘍	1	0.5
紅斑	1	0.5
発疹	7	3.7
皮膚潰瘍	1	0.5
皮下気腫	2	1.1
中毒性皮疹	1	0.5
腎および尿路障害	**4**	**2.1**
腎不全	1	0.5
急性腎不全	1	0.5
腎機能障害	2	1.1
一般・全身障害および投与部位の状態	**7**	**3.7**
多臓器不全	4	2.1
浮腫	1	0.5
末梢性浮腫	1	0.5
発熱	1	0.5
臨床検査	**7**	**3.7**
アミラーゼ増加	1	0.5
血中ビリルビン増加	1	0.5
血圧低下	1	0.5
肝機能検査異常	1	0.5
血清フェリチン増加	1	0.5
尿量減少	1	0.5
肝酵素上昇	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**0.5**
気管出血	1	0.5

MedDRA: 医薬品規制用語集, SAF: 安全性解析対象集団

a: CPFX 投与が一旦終了した後に新たに感染症エピソードが生じ、再度 CPFX 投与が行われた場合、データは独立した調査票へ記載され、すべての解析において独立した症例として取り扱うこととしたが、登録番号 010705 の有害事象は登録番号 010704 の継続有害事象であり、これら 2 つの有害事象を 1 症例での発現として取り扱かったため、有害事象の集計では発現例数は 61 例ではなく 60 例となった。

引用元：5.3.5.4.1 206430/表 6

発現した有害事象と CPFX の因果関係を調査担当医師又はバイエル薬品株式会社が「関連あり」と判断した事象を調査薬と関連のある有害事象とした。調査薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.5.5-13 に示す。

調査薬と関連のある有害事象の発現割合は、7.5%（14／187 例）であり、発現件数は 14 件であった。2 例以上に認められた調査薬と関連のある有害事象は、肝機能異常（2 例）及び発疹（5 例）であった。

表 2.5.5-13　国内使用実態調査における調査薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合（SAF）

MedDRA J/Ver. 15.0 器官別大分類 基本語	発現例数 (N＝187)	発現割合[a] (%)
全事象	**14**	**7.5**
感染症及び寄生虫症	**1**	**0.5**
皮膚真菌感染	1	0.5
血管障害	**1**	**0.5**
静脈炎	1	0.5
胃腸障害	**2**	**1.1**
腹痛	1	0.5
下痢	1	0.5
肝胆道系障害	**2**	**1.1**
肝機能異常	2	1.1
皮膚および皮下組織障害	**6**	**3.2**
発疹	5	2.7
中毒性皮疹	1	0.5
腎および尿路障害	**1**	**0.5**
腎機能障害	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**0.5**
末梢性浮腫	1	0.5

MedDRA: 医薬品規制用語集, SAF: 安全性解析対象集団

発現した有害事象と調査薬との因果関係を、調査担当医師又はバイエル薬品株式会社が「関連あり」と判定した事象を「調査薬と関連のある有害事象」とした。

a：調査薬と関連のある有害事象の発現割合（%）＝調査薬と関連のある有害事象の発現例数／SAF×100

引用元：5.3.5.4.1 206430/表 4

症例背景別の調査薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.5.5-14 に示す。

調査薬と関連のある有害事象の発現割合は、症例背景の各項目による特別な傾向はみられなかった。

表 2.5.5-14　国内使用実態調査における症例背景別の調査薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合（SAF）

要因	区分	症例数 N＝187	調査薬と関連のある 有害事象[a] n（%）
	SAF	187	14（ 7.5）
性別	男性	96	5（ 5.2）
	女性	91	9（ 9.9）
年齢（歳）	1 歳以下	47	2（ 4.3）
	2 歳以上 5 歳以下	42	5（11.9）
	6 歳以上 11 歳以下	69	3（ 4.3）
	12 歳以上	29	4（13.8）
体重（kg）	10kg 以下	45	4（ 8.9）
	10kg 以上 20kg 未満	67	3（ 4.5）
	20kg 以上 30kg 未満	31	2（ 6.5）
	30kg 以上	44	5（11.4）
CPFX の	敗血症	56	2（ 3.6）
対象疾患名	肺炎	43	5（11.6）
	腹膜炎	5	0
	胆嚢炎	0	0
	胆管炎	3	1（33.3）
	膀胱炎	3	0
	腎盂腎炎	3	0
	嚢胞性線維症	0	0
	外傷、熱傷、手術創等の二次感染	3	0
	炭疽	0	0
	その他	96	7（ 7.3）
	肺膿瘍	6	0
	発熱性好中球減少症	45	2（ 4.4）
	皮下組織膿瘍	5	0
	その他の疾患	40	5（12.5）
CPFX の	他の抗菌薬が無効／効果不十分	148	14（ 9.5）
使用理由	他の抗菌薬で副作用が発現したため切替え	4	1（25.0）
	他の抗菌薬で副作用歴あり	5	1（20.0）
	重症の感染症のため	23	1（ 4.3）
	経口摂取が不可能ため	1	0
	原因菌が他の抗菌薬に対して感受性がないため	17	2（11.8）
	その他	11	0
合併症の有無	有	186	14（ 7.5）
	無	1	0
	不明	0	0
過敏性素因の	有	2	1（50.0）
有無[b]	無	59	13（22.0）
	不明	0	0
治療開始前の	有	179	13（ 7.3）
抗菌療法の有無	無	8	1（12.5）
	不明	0	0
CPFX 注射剤の	18mg/kg/日未満	131	10（ 7.6）
1 日平均投与量	18mg/kg/日以上 30mg/kg/日未満	45	4（ 8.9）
（mg/kg/日）	30mg/kg/日以上	11	0
CPFX 注射剤の	7 日以下	63	7（11.1）
投与期間[c]（日）	8 日以上 14 日以下	73	5（ 6.8）
	15 日以上	51	2（ 3.9）
併用薬剤の	有	187	14（ 7.5）
有無	無	0	0
	不明	0	0

CPFX：シプロフロキサシン、SAF：安全性解析対象集団
a：有害事象の発現割合（%）＝有害事象の発現例数／SAF×100
b：集計対象は SAF で、かつ有害事象発現症例とした
c：休薬を行った場合、投与期間より休薬期間を除いた
引用元：5.3.5.4.1 206430/表 5

2.5.5.2.1.3　死亡及び重篤な有害事象

死亡した症例の割合は、10.2%（19／187 例）であった。死亡理由の内訳は、敗血症に関連する有害事象〔敗血症性ショック 8 例（4.3%）及び敗血症 2 例（1.1%）〕が最も多く、次に多臓器不全（4 例、2.1%）が多かった。いずれも調査薬との因果関係は否定された。その他の死亡理由は、肝機能異常が 2 例、血中ビリルビン増加、心不全、癌疼痛、急性リンパ性白血病、播種性血管内凝固、呼吸不全、皮下気腫、無気肺、大発作痙攣、脳出血、高血糖、高ナトリウム血症、急性リンパ性白血病、アミラーゼ増加及び尿量減少が各 1 例であった（表 2.7.6.31-12 参照）。

重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.5.5-15 に示す。重篤な有害事象の発現割合は 15.5%（29／187 例）であり、発現件数は 47 件であった。発現割合が 2%以上であった重篤な有害事象は、敗血症性ショック（4.3%、8／187 例）及び多臓器不全（2.1%、4／187 例）であった。本調査では重篤な有害事象のうち、調査薬と関連のある有害事象は報告されなかった。

表 2.5.5-15　国内使用実態調査における重篤な有害事象の発現例数及び割合（SAF）

MedDRA/J Ver. 15.0 器官別大分類 　基本語	発現例数 (N＝187)	発現割合[a] (%)
全事象	**29**	**15.5**
感染症および寄生虫症	**12**	**6.4**
サイトメガロウイルス感染	1	0.5
敗血症	3	1.6
敗血症性ショック	8	4.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**3**	**1.6**
急性リンパ性白血病	2	1.1
貪食細胞性組織球症	1	0.5
癌疼痛	1	0.5
血液およびリンパ系障害	**2**	**1.1**
播種性血管内凝固	2	1.1
免疫系障害	**1**	**0.5**
生着症候群	1	0.5
代謝および栄養障害	**1**	**0.5**
高血糖	1	0.5
高ナトリウム血症	1	0.5
神経系障害	**2**	**1.1**
脳出血	1	0.5
痙攣	1	0.5
大発作痙攣	1	0.5
心臓障害	**1**	**0.5**
心不全	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**0.5**
無気肺	1	0.5
呼吸不全	1	0.5
胃腸障害	**2**	**1.1**
下痢	1	0.5
急性膵炎	1	0.5
嘔吐	1	0.5
肝胆道系障害	**4**	**2.1**
肝不全	1	0.5
肝機能異常	3	1.6
皮膚および皮下組織障害	**2**	**1.1**
皮下気腫	2	1.1
腎および尿路障害	**2**	**1.1**
腎不全	1	0.5
急性腎不全	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	**5**	**2.7**
多臓器不全	4	2.1
浮腫	1	0.5
臨床検査	**4**	**2.1**
アミラーゼ増加	1	0.5
血中ビリルビン増加	1	0.5
血圧低下	1	0.5
尿量減少	1	0.5

MedDRA: 医薬品規制用語集, SAF: 安全性解析対象集団
a: 重篤な有害事象の発現割合（%）＝重篤な有害事象の発現例数／SAF×100
引用元: 5.3.5.4.1 206430/表 10

2.5.5.2.1.4 重要な有害事象

2.5.5.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.5.5-16 に示す。投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.4%（12／187 例）であり、発現件数は 13 件であった。投与中止に至った有害事象は、敗血症、肝機能異常及び発疹が各 2 例（1.1%）報告された以外は、いずれも 1 例（0.5%）のみの発現であった。

表 2.5.5-16 国内使用実態調査における投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合（SAF）

MedDRA/J Ver. 15.0 器官別大分類 基本語	発現例数 (N＝187)	発現割合 [a] (%)
全事象	**12**	**6.4**
感染症および寄生虫症	**4**	**2.1**
肺炎	1	0.5
敗血症	2	1.1
敗血症性ショック	1	0.5
血管障害	**1**	**0.5**
静脈炎	1	0.5
胃腸障害	**1**	**0.5**
下痢	1	0.5
肝胆道系障害	**2**	**1.1**
肝機能異常	2	1.1
皮膚および皮下組織障害	**3**	**1.6**
発疹	2	1.1
中毒性皮疹	1	0.5
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**0.5**
多臓器不全	1	0.5
臨床検査	**1**	**0.5**
血中ビリルビン増加	1	0.5

MedDRA: 医薬品規制用語集, SAF: 安全性解析対象集団
a: 有害事象の発現割合（%）＝有害事象の発現例数／SAF×100
引用元: 5.3.5.4.1 206430/表 13

2.5.5.2.1.4.2 関節毒性に関する有害事象

ニューキノロン系抗菌薬では、動物実験（幼若イヌ、幼若ラット）にて関節異常が認められていることから、関節毒性に関する有害事象について検討した。

CPFX の投与中又は投与後に発現した「関節毒性及び関連する有害事象」について集計した。

関節毒性及び関連する有害事象は報告されなかった。

2.5.5.2.2 国外第Ⅲ相試験：試験 100169、100201、D91-024、1172 及び 1370

2.5.5.2.2.1 対象集団

国外第Ⅲ相試験（試験 100169、100201、D91-024、1172 及び 1370）における被験者の内訳、投与量及び投与期間を表 2.5.5-17 に、人口統計学的特性及びベースライン特性を及び表 2.5.5-18 に示す。

表 2.5.5-17 国外第Ⅲ相試験における被験者の内訳、投与量及び投与期間（SAF）

試験	被験者の内訳	投与量及び投与期間
100169	組入れ被験者数：689 例 中止被験者数：114 例（CPFX 群 58 例、対照群 56 例） SAF：684 例（CPFX 群 335 例、対照群 349 例）	治験薬の投与回数の平均値： CPFX 群（N=335）22.9 回、対照群（N=345）23.8 回 治験薬の投与期間の平均値（範囲）： CPFX 群 CPFX：10.6 日（1～22 日） CPFX iv：5.3 日（2～14 日） CPFX po：10.3 日（1～22 日） 対照群 対照薬：10.9 日（1～23 日） 対照薬 iv：5.0 日（1～15 日） 対照薬 po：10.7 日（1～22 日）
100201	組入れ被験者数：1,029 例 中止被験者数：89 例（CPFX 群 63 例、対照群 26 例） SAF：994 例(CPFX 群 487 例、対照群 507 例)	治験薬の投与期間の平均値（範囲）： CPFX 群 CPFX：11.7 日（1～88 日） CPFX iv（N=41）：5.6 日（2～21 日） CPFX po（N=458）：11.6 日（1～88 日） 対照群 対照薬：10.1 日（3～39 日） 対照薬 iv（N=32）：4.4 日（1～17 日） 対照薬 po（N=499）：10.0（3～30 日） 対照群で多く使用された（5%超）抗菌薬： Amoxicilin（Amoxil 66 例を含む）273 例（53.8%）、Augmentin 34 例（6.7%）、Zithromax 30 例（5.9%）、Omnicef 29 例（5.7%）及び Keflex 28 例（5.5%）
D91-024	組入れ被験者数：130 例 中止被験者数：22 例（CPFX 群 14 例、TOB+CAZ 群 8 例） SAF：129 例（CPFX 群 67 例、TOB+CAZ 群 62 例）	治験薬投与期間の平均値（範囲）： CPFX 群：11.7 日（1～22 日）、 TOB+CAZ 群：12.7 日（1～24 日）

表 2.5.5-17 国外第Ⅲ相試験における被験者の内訳、投与量及び投与期間（SAF）（続き）

試験	被験者の内訳	投与量及び投与期間
1172[a]	組入れ被験者数：45 例 中止被験者数：1 例（CPFX 群 0 例、CPFX+AMK 群 1 例） SAF：45 例（CPFX 群 22 例、CPFX+AMK 群 23 例） ITT：44 例（CPFX 群 21 例、CPFX+AMK 群 23 例）	維持療法の治験薬投与期間（休薬期間を含まず）の平均値（範囲）： CPFX 群 CPFX po：16.6 日（15.0～18.0 日） CPFX+AMK 群 CPFX po：16.4 日（10.0～20.0 日） AMK ih：16.8 日（14.0～20.0 日） 維持療法の治験薬投与期間（休薬期間を含む）の分布： 61 日以上 70 日以下：CPFX 群 CPFX po 0 例、CPFX+AMK 群 CPFX po 3 例、CPFX+AMK 群 AMK ih 2 例、71 日以上 80 日以下：1 例、1 例、1 例、81 日以上 90 日以下：10 例、3 例、3 例、91 日以上 100 日以下：7 例、12 例、12 例、101 日以上 110 日以下：3 例、3 例、4 例、121 日：0 例、1 例、1 例 維持療法の治験薬の 1 日の投与量の平均値（範囲）： CPFX 群 CPFX po：30.1mg/kg（25.0～35.7mg/kg） CPFX+AMK 群 CPFX po 30.6mg/kg（23.3～38.2mg/kg） AMK ih 18.3mg/kg（7.8～42.7mg/kg）
1370	組入れ被験者数：108 例 中止被験者数：3 例（CPFX 群 3 例、TOB+CAZ 群 0 例） SAF：108 例（CPFX 群 55 例、TOB+CAZ 群 53 例）	治験薬の投与期間の平均値（範囲）： CPFX 群：13.7 日（1～16 日） TOB+CAZ 群：14.4 日（11～16 日） 治験薬の投与量の平均値（範囲） CPFX 群： CPFX：28.5mg/kg（16.0～37.0mg/kg） TOB+CAZ 群： TOB：9.0mg/kg（6.1～15.6mg/kg） CAZ：143.5mg/kg（65.6～205.1mg/kg）

AMK：アミカシン、CAZ：セフタジジム、CPFX：シプロフロキサシン、ih：吸入投与、ITT：intention to treat、iv：静脈内投与、po：経口投与、SAF：安全性解析対象集団、TOB：トブラマイシン

a：試験 1172 は ITT の投与量及び投与期間を示す

引用元：5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/2, 14.1/18, 14.1/19、5.3.5.1.19 MRR-A43438/ Table 14.1/2, 14.1/3, 14.1/10, 14.1/11.1, 14.1/11.2, 14.1/11.3、5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 1, 2, 32、5.3.5.1.21 PH-24224/Table 0.2, 5、5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 1.1, 1.3, 2.1.1

表 2.5.5-18　国外第Ⅲ相試験における人口統計学的特性及びベースライン特性（SAF）

試験	群	性別	年齢 平均値±SD （範囲）	体重 平均値±SD	人種	その他
100169	CPFX (N=335)	男性 62 例 (18.5%) 女性 273 例 (81.5%)	6.3±3.8 歳 (1～16 歳)	-	白人：130 例（38.8%） ヒスパニック系： 102 例（30.4%） 分類不可：95 例（28.4%）	感染症の重症度：重症 25 例（7.5%）、中等症 234 例（69.9%）、軽症 76 例（22.7%） 感染症：腎盂腎炎 171 例（51.0%）、複雑性尿路感染症 164 例（49.0%） 発症から治療開始までの期間の平均値：11.3 日
	対照 (N=349)	男性 65 例 (18.6%) 女性 284 例 (81.4%)	6.2±3.7 歳 (1～17 歳)	-	白人：134 例（38.4%） ヒスパニック系： 109 例（31.2%） 分類不可：93 例（26.6%）	感染症の重症度：重症 13 例（3.7%）、中等症 243 例（69.6%）、軽症 93 例（26.6%） 感染症：腎盂腎炎 183 例（52.4%）、複雑性尿路感染症 166 例（47.6%） 発症から治療開始までの期間の平均値：11.2 日
100201	CPFX (N=487)	男性 218 例 (44.8%) 女性 269 例 (55.2%)	6.2±4.3 歳 (0～16 歳)	-	白人：292 例（60.0%） ヒスパニック系： 138 例（28.3%） 黒人：33 例（6.8%） アジア人：16 例（3.3%）	主な対象疾患：中耳炎 143 例（29.4%）、尿路感染症 105 例（21.6%）、扁桃炎／咽頭炎 39 例（8.0%）、副鼻腔炎 39 例（8.0%）、腎盂腎炎 24 例（4.9%）、蜂巣炎 16 例（3.3%）及び肺炎 12 例（2.5%）
	対照 (N=507)	男性 265 例 (52.3%) 女性 242 例 (47.7%)	5.3±3.5 歳 (0～16 歳)	-	白人：330 例（65.1%） ヒスパニック系： 128 例（25.2%） 黒人：27 例（5.3%） アジア人：8 例（1.6%）	主な対象疾患：中耳炎 207 例（40.8%）、扁桃炎／咽頭炎 148 例（29.2%）、副鼻腔炎 47 例（9.3%）、肺炎 17 例（3.4%）、尿路感染症 12 例（2.4%）、蜂巣炎 11 例（2.2%）及び腎盂腎炎 8 例（1.6%）
D91-024	CPFX (N=67)	男性 33 例 (49.3%) 女性 34 例 (50.7%)	11.5±3.3 歳 (5～17 歳)	32.6±31.2kg	白人：59 例（88.1%） 黒人：4 例（6.0%） ヒスパニック： 4 例（6.0%）	健康状態：最良 3 例（4.5%）、良好 32 例（47.8%）、中等度 31 例（46.3%）、不良 1 例（1.5%） 組入れ時の NIH スコアの平均値：65.8
	TOB+CAZ (N=62)	男性 38 例 (61.3%) 女性 24 例 (38.7%)	11.2±3.4 歳 (5～17 歳)	32.7±11.5kg	白人：52 例（83.9%） 黒人：7 例（11.3%） ヒスパニック： 1 例（1.6%） アメリカインディアン： 2 例（3.2%）	健康状態：最良 1 例（1.6%）、良好 32 例（51.6%）、中等度 27 例（43.5%）、不良 2 例（3.2%） 組入れ時の NIH スコアの平均値：64.2

表 2.5.5-18　国外第Ⅲ相試験における人口統計学的特性及びベースライン特性（SAF）（続き）

試験	群	性別	年齢 平均値±SD （範囲）	体重 平均値±SD	人種	その他
1172[a]	CPFX (N=22)	男性 9 例 （42.9%） 女性 12 例 （57.1%）	13.4±6.4 歳 （4～25 歳）	15kg 未満：1 例（4.8%） 15kg 以上 30kg 以下： 13 例（61.9%） 30kg 超 45kg 以下： 1 例（4.8%） 45kg 超 60kg 以下： 5 例（23.8%） 60kg 超 65kg 以下： 1 例（4.8%）	白人：21 例（100.0%）	健康状態：良好 13 例（61.9%）、中等度 7 例（33.3%）、不良 1 例（4.8%）
	CPFX+AMK (N=23)	男性 15 例 （65.2%） 女性 8 例 （34.8%）	14.0±6.1 歳 （5～26 歳）	15kg 未満：2 例（8.7%） 15kg 以上 30kg 以下： 11 例（47.8%） 30kg 超 45kg 以下： 5 例（21.7%） 45kg 超 60kg 以下： 4 例（17.4%） 60kg 超 65kg 以下： 1 例（4.3%）	白人：23 例（100.0%）	健康状態：良好 9 例（39.1%）、中等度 12 例（52.2%）、不良 2 例（8.7%）
1370	CPFX (N=55)	男性 32 例 （58.2%） 女性 23 例 （41.8%）	10.2±3.1 歳 （5～17 歳）	28.8±9.9kg	白人：54 例（98.2%） アジア人：1 例（1.8%）	健康状態：最良 1 例（1.8%）、良好 15 例（27.3%）、中等度 11 例（20.0%）、不良 4 例（7.3%）
	TOB+CAZ (N=53)	男性 27 例 （50.9%） 女性 26 例 （49.1%）	11.0±3.2 歳 （5～17 歳）	29.2±9.4kg	白人：51 例（96.2%） モロッコ人：1 例（1.9%） 混血人種：1 例（1.9%）	健康状態：最良 0 例（0.0%）、良好 12 例（22.6%）、中等度 12 例（22.6%）、不良 2 例（3.8%）

AMK：アミカシン、CAZ：セフタジジム、CPFX：シプロフロキサシン、ITT：intention to treat、NIH：National Institute of Health, SAF：安全性解析対象集団、TOB：トブラマイシン
a：試験 1172 は ITT（CPFX 群：21 例、CPFX+AMK 群：23 例）の結果を示す。
引用元：5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/12、5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/4, 14.1.5, 14.1/7、5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 27, 28, 29, 30、5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix 14.8_Table 1.1, 1.2、5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 1.5, 1.6, 1.7

2.5.5.2.2.2 比較的よくみられる有害事象

国外第Ⅲ相試験（試験 100169、100201、D91-024、1172 及び 1370）の有害事象の発現例数及び割合を表 2.5.5-19 に示す。

表 2.5.5-19 国外第Ⅲ相試験における有害事象の発現例数及び割合（SAF）

試験	対象疾患	群	有害事象		治験薬と関連のある有害事象	
			発現例数	発現割合（%）	発現例数	発現割合（%）
100169	複雑性尿路感染症、腎盂腎炎	CPFX[a] (N=335)	138	41.2	53	15.8
		対照[a] (N=349)	109	31.2	43	12.3
		CPFX[b] (N=335)	151	45.1	53	15.8
		対照[b] (N=349)	124	35.5	44	12.6
100201	感染症	CPFX[a] (N=487)	245	50.3	78	16.0
		対照[a] (N=507)	140	27.6	22	4.3
		CPFX[b] (N=487)	270	55.4	95	19.5
		対照[b] (N=507)	147	29.0	26	5.1
		CPFX[c] (N=487)	289	59.3	96	19.7
		対照[d] (N=507)	154	30.4	26	5.1
D91-024	嚢胞性線維症	CPFX (N=67)	52	77.6	40	59.7
		TOB+CAZ (N=62)	43	69.4	29	46.8
1172	嚢胞性線維症	CPFX (N=22)	6	27.3	5	22.7
		CPFX+AMK (N=23)	6	26.1	5	21.7
1370	嚢胞性線維症	CPFX (N=55)	22	40.0	11	20.0
		TOB+CAZ (N=53)	25	47.2	11	20.8

AMK：アミカシン、CAZ：セフタジジム、CPFX：シプロフロキサシン、SAF：安全性解析対象集団、TOB：トブラマイシン

a: 試験 100169 では追跡調査 1 回目、試験 100201 では治験薬最終投与後 1 ヵ月目までに発現した有害事象

b: 1 年目の追跡調査時までに発現した有害事象

c: 5 年目の追跡調査時までに発現した有害事象

d: 2 年目の追跡調査時までに発現した有害事象

引用元: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/16, 14.3.1/17, 14.3.1/18, 14.3.1/19、5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/32, 14.3.1/33, 14.3.1/35, 14.3.1/36, 14.3.1/68, 14.3.1/69, 14.3.1/71, 14.3.1/72, 14.3.1/84, 14.3.1/85, 14.3.1/94, 14.3.1/96、5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 40, 41、5.3.5.1.21 PH-24224/Table 7, 8、5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8_Table 5.2.1, 5.3.1

2.5.5.2.2.2.1　　試験 100169

参照項目：2.7.4.B.2.1.1.2.1

追跡調査 1 回目までの有害事象の発現割合は、CPFX 群 41.2%（138／335 例）、対照群 31.2%（109／349 例）であった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 5%以上）有害事象は、関節痛（CPFX 群 5.1%、対照群 2.6%）であった。

追跡調査 1 回目までに報告された治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 15.8%（53／335 例）、対照群 12.3%（43／349 例）であった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 2%以上）治験薬と関連のある有害事象は、下痢（CPFX 群 3.9%、対照群 2.9%）、嘔吐（2.7%、0.3%）及び消化不良（2.1%、0.6%）であった。

1 年目の追跡調査時までの有害事象の発現割合は、CPFX 群 45.1%（151／335 例）、対照群 35.5%（124／349 例）であった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 5%以上）有害事象は、関節痛（CPFX 群 7.5%、対照群 4.6%）及び事故による外傷（5.1%、3.2%）であった。

1 年目の追跡調査時までに報告された治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 15.8%（53／335 例）、対照群 12.6%（44／349 例）であった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 2%以上）治験薬と関連のある有害事象は、下痢（CPFX 群 3.9%、対照群 2.9%）、嘔吐（2.7%、0.3%）及び消化不良（2.1%、0.6%）であった。

2.5.5.2.2.2.2　　試験 100201

参照項目：2.7.4.B.2.1.1.2.2

治験薬最終投与後 1 ヵ月目までの有害事象の発現割合は、CPFX 群 50.3%（245／487 例）、対照群 27.6%（140／507 例）であった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 5%以上）有害事象は、関節痛（CPFX 群 11.3%、対照群 1.4%）及び独立小児安全性委員会（IPSC）が判断した関節症（8.0%、1.8%）であった。

治験薬最終投与後 1 ヵ月目までに報告された治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 16.0%（78／487 例）、対照群 4.3%（22／507 例）であった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 2%以上）治験薬と関連のある有害事象は、IPSC が判断した関節症（CPFX 群 5.3%、対照群 1.8%）及び嘔吐（2.3%、0.4%）であった。

1 年目の追跡調査時までの有害事象の発現割合は、CPFX 群 55.4%（270／487 例）、対照群 29.0%（147／507 例）であった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 5%以上）有害事象は、IPSC が判断した関節症（CPFX 群 13.1%、対照群 3.2%）、関節痛（12.3%、2.2%）、頭痛（6.0%、1.6%）及び四肢痛（5.1%、1.4%）であった。

1 年目の追跡調査時までに報告された治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 19.5%（95／487 例）、対照群 5.1%（26／507 例）であった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 2%以上）治験薬と関連のある有害事象は、IPSC が判断した関節症（CPFX 群 10.3%、対照群 2.6%）及び嘔吐（2.3%、0.4%）であった。

2 年目の追跡調査時までの対照群の有害事象の発現割合は、30.4%（154／507 例）であった。発現割合が 2%以上であった有害事象は、IPSC が判断した関節症（3.9%）、中耳炎（3.0%）及び関節痛（2.6%）であった。

2 年目の追跡調査時までに報告された対照群の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、5.1%（26／507 例）であった。比較的よくみられた（発現割合が 2%以上）治験薬と関連のある有害事象は、IPSC が判断した関節症（2.6%）のみであった。

5 年目の追跡調査時までの CPFX 群の有害事象の発現割合は、59.3%（289／487 例）であった。比較的よくみられた（発現割合が 5%以上）有害事象は、IPSC が判断した関節症（23.0%）、関節痛（17.5%）、四肢痛（7.4%）及び頭痛（6.4%）であった。

5 年目の追跡調査時までに報告された CPFX 群の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、19.7%（96／487 例）であった。比較的よくみられた（発現割合が 2%以上）治験薬と関連のある有害事象は、IPSC が判断した関節症（10.7%）及び嘔吐（2.3%）であった。

2.5.5.2.2.2.3 試験 D91-024

参照項目：2.7.4.B.2.1.1.2.3

有害事象の発現割合は、CPFX 群 77.6%（52／67 例）、TOB＋CAZ 群 69.4%（43／62 例）であった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 5%以上）有害事象は、肝機能検査異常（CPFX 群 25.4%、TOB＋CAZ 群 21.0%）、注射部位反応（23.9%、8.1%）、注射部位疼痛（19.4%、11.3%）、関節障害（11.9%、16.1%）、発疹（14.9%、8.1%）、嘔吐（16.4%、6.5%）、関節痛（10.4%、11.3%）、腹痛（7.5%、8.1%）、好酸球増加症（6.0%、6.5%）、静脈炎（10.4%、1.6%）、悪心（6.0%、4.8%）、胸痛（1.5%、8.1%）、そう痒症（6.0%、3.2%）、頭痛（6.0%、3.2%）及び下痢（1.5%、6.5%）であった。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 59.7%（40／67 例）、TOB＋CAZ 群 46.8%（29／62 例）であった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 5%以上）治験薬と関連のある有害事象は、肝機能検査異常（CPFX 群 16.4%、TOB＋CAZ 群 17.7%）、注射部位疼痛（14.9%、11.3%）、注射部位反応（14.9%、8.1%）、関節障害（7.5%、9.7%）、発疹（10.4%、4.8%）、関節痛（6.0%、6.5%）、好酸球増加症（6.0%、6.5%）、静脈炎（10.4%、0.0%）及び嘔吐（7.5%、1.6%）であった。

2.5.5.2.2.2.4 試験 1172

参照項目：2.7.4.B.2.1.1.2.4

有害事象の発現割合は、CPFX 群 27.3%（6／22 例）、CPFX＋AMK 群 26.1%（6／23 例）であった。CPFX＋AMK 群の 2 例に発現した腹痛以外の有害事象は、いずれかの群で 1 例のみに認められた。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 22.7%（5／22 例）、CPFX＋AMK 群 21.7%（5／23 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象は腹痛（CPFX 群 0 例、CPFX＋AMK 群 2 例）のみであった。

2.5.5.2.2.2.5 試験 1370

参照項目：2.7.4.B.2.1.1.2.5

有害事象の発現割合は、CPFX 群 40.0%（22／55 例）、TOB＋CAZ 群 47.2%（25／53 例）であった。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 5%以上）有害事象は、感染（CPFX 群

1.8%、TOB＋CAZ 群 9.4%）、血清 GOT 増加（1.8%、9.4%）、血清 GPT 増加（1.8%、9.4%）、悪心（7.3%、1.9%）、鼻炎（0.0%、7.5%）及び頭痛（0.0%、5.7%）であった。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 20.0%（11／55 例）、TOB＋CAZ 群 20.8%（11／53 例）であった。

2.5.5.2.2.3　死亡及び重篤な有害事象

2.5.5.2.2.3.1　死亡

試験 100169 では、試験期間中の死亡は CPFX 群で 1 例（0.3%）、対照群で 1 例（0.3%）であった。死亡理由の内訳は、CPFX 群の 1 例が有害事象〔咽喉切創（幼児殺害）〕、対照群の 1 例が合併症（レトロウイルス感染）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.B.2.1.2.2 参照）。

試験 100201 では、5 年目までに報告された死亡は CPFX 群 4 例（0.8%）であり、対照群では死亡は報告されなかった。いずれの死亡も死亡理由は有害事象で、治験薬との因果関係は否定された。治験薬最終投与後 1 ヵ月目の追跡調査時までの死亡は 1 例に報告され、死亡理由は心停止であった。治験薬最終投与後 1 ヵ月目から 1 年目の追跡調査時までの死亡は 1 例に報告され、死亡理由は交通事故であった。1 年目の追跡調査時から 5 年目の追跡調査時までの死亡は 2 例に報告され、死亡理由はいずれも急性リンパ性白血病であった（2.7.4.B.2.1.2.2 参照）。

試験 D91-024 では、試験期間中の死亡は CPFX 群で 1 例（1.5%）（有害事象：事故による外傷）、TOB＋CAZ 群で 0 例（0.0%）であった。死亡に至った有害事象と治験薬との因果関係は「関連は考えにくい」と判定された（2.7.4.B.2.1.2.2 参照）。

試験 1172 及び 1370 では、試験期間中の死亡はなかった（2.7.4.B.2.1.2.2 参照）。

2.5.5.2.2.3.2　重篤な有害事象

試験 100169 では、重篤な有害事象の発現割合は、CPFX 群で 7.5%（25／335 例）、対照群で 5.7%（20／349 例）であり、発現件数は CPFX 群 33 件、対照群 29 件であった。重篤な有害事象の治験薬との因果関係は、いずれも「関連は考えにくい」又は「関連なし」と判断された。筋骨格系の重篤な有害事象としてミオパチーが 1 例（被験者番号 301100）に認められた（2.7.4.B.2.1.3.2 参照）。

試験 100201 では、重篤な有害事象の発現割合は、治験薬最終投与後 1 ヵ月目までは CPFX 群 4.5%（22／487 例）、対照群 1.0%（5／507 例）、1 年目の追跡調査時までは CPFX 群 4.7%（23／487 例）、対照群 1.2%（6／507 例）であった。CPFX 群で 5 年目の追跡調査時までの重篤な有害事象の発現割合は、5.1%（25／487 例）であった。対照群で 2 年目の追跡調査時までの重篤な有害事象の発現割合は、1.2%（6／507 例）であった。CPFX 群 2 例の重篤な有害事象（被験者番号 270024：胃腸炎及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、被験者番号 500011：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）と治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判断された。その他の重篤な有害事象は治験薬との因果関係が否定された。重篤な筋骨格系有害事象は CPFX 群の 2 例（被験者番号 310019：骨髄炎、被験者番号 760005：関節痛及び背部痛）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された（2.7.4.B.2.1.3.2 参照）。

試験 D91-024 及び 1172 では、重篤な有害事象は報告されなかった（2.7.4.B.2.1.3.2 参照）。

試験 1370 では、重篤な有害事象の発現割合は、CPFX 群 1.8%（1／55 例）、TOB＋CAZ 群 0.0%（0／53 例）であった。CPFX 群の 1 例（被験者番号 20/004）で報告された重篤な有害事象は、投与 7 日目に発現した気胸であり、投与中止後、消失した。本事象と治験薬との因果関係は「関連は考えにくい」と判断された（2.7.4.B.2.1.3.2 参照）。

2.5.5.2.2.4　重要な有害事象

2.5.5.2.2.4.1　投与中止に至った有害事象

試験 100169 では、投与中止に至った有害事象の発現割合は CPFX 群で 3.0%（10／335 例）、対照群 1.4%（5／349 例）であった。筋骨格系の有害事象により投与中止した被験者はいなかった（2.7.4.B.2.1.4.1.2 参照）。

試験 100201 では、治験薬最終投与後 1 ヵ月目の追跡調査時までの投与中止に至った有害事象の発現割合は、CPFX 群で 2.9%（14／487 例）、対照群で 0.6%（3／507 例）であった。1 年目の追跡調査時までの投与中止に至った有害事象の発現割合は、CPFX 群 2.9%（14／487 例）、対照群で 0.6%（3／507 例）であった（2.7.4.B.2.1.4.1.2 参照）。

試験 D91-024 では、投与中止に至った有害事象の発現割合は CPFX 群 4.5%（3／67 例）、TOB＋CAZ 群 0.0%（0／62 例）であった。投与中止に至った有害事象の内訳は静脈炎 2 例及び血管障害 1 例であった（2.7.4.B.2.1.4.1.2 参照）。

試験 1172 では、投与中止に至った有害事象はなかったが、CPFX＋AMK 群で 1 例（被験者番号 35）が有害事象（腹痛、疲労及び集中力欠如）のため治験薬の投与を中断した（2.7.4.B.2.1.4.1.2 参照）。

試験 1370 では、CPFX 群 1 例（被験者番号 20/004）が有害事象（気胸）により試験を中止した（2.7.4.B.2.1.4.1.2 参照）。

2.5.5.2.2.4.2　関節毒性に関する有害事象

試験 100169、100201、D91-024 及び 1370 における「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現例数及び割合を表 2.5.5-20 に示す。試験 1172 では筋骨格系の有害事象の発現はなかった。

表 2.5.5-20 試験 100169、100201、D91-024 及び 1370 における「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現例数及び割合（SAF）

System organ class Preferred term	試験 100169 追跡調査 1 回目まで		試験 100169 1 年目の 追跡調査時まで		試験 100201 治験薬最終投与後 1 ヵ月目まで		試験 100201 1 年目の 追跡調査時まで		試験 100201 5 年目／2 年目[a]の 追跡調査時まで		試験 D91-024		試験 1370	
	CPFX N=335 n (%)	Compara-tor N=349 n (%)	CPFX N=335 n (%)	Compara-tor N=349 n (%)	CPFX N=487 n (%)	Compara-tor N=507 n (%)	CPFX N=487 n (%)	Compara-tor N=507 n (%)	CPFX N=487 n (%)	Compara-tor N=507 n (%)	CPFX N=67 n (%)	TOB+CAZ N=62 n (%)	CPFX N=55 n (%)	TOB+CAZ N=53 n (%)
Musculoskeletal 筋骨格系および結合組織障害[b]	24 (7)	14 (4)	36 (11)	25 (7)	77 (16)	19 (4)	92 (19)	29 (6)	128 (26)	34 (7)	15 (22)	13 (21)	3 (6)	5 (9)
Arthralgia 関節痛	17 (5)	9 (3)	25 (7)	16 (5)	55 (11)	7 (1)	60 (12)	11 (2)	85 (18)	13 (3)	7 (10)	7 (11)	1 (2)	2 (4)
Arthritis 関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0
Arthrosis 関節症	4 (1)	1 (<1)	4 (1)	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arthropathy 関節障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
Arthropathy (assessed by safety comittee) 関節症（safety comittee が判断）	-	-	-	-	39 (8)	9 (2)	64 (13)	16 (3)	112 (23)	20 (4)	-	-	-	-
Back pain 背部痛	0	0	0	0	3 (1)	1 (<1)	5 (1)	3 (1)	9 (2)	3 (1)	0	0	0	0
Bone pain 骨痛	2 (<1)	0	3 (<1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
Bunion バニオン	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	0	0	0
Chondromalacia 軟骨軟化症	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
Groin pain 鼠径部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0
Growing pains 成長痛	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
Joint disorder 関節障害	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	8 (12)	10 (16)	1 (2)	2 (4)
Joint swelling 関節腫脹	0	0	0	0	6 (1)	0	6 (1)	0	6 (1)	0	0	0	0	0
Joint stiffness 関節硬直	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
Leg cramps 下肢痙攣	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
Ligament laxity 靭帯弛緩	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0

表 2.5.5-20 試験 100169、100201、D91-024 及び 1370 における「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

System organ class Preferred term	試験 100169 追跡調査 1 回目まで		試験 100169 1 年目の 追跡調査時まで		試験 100201 治験薬最終投与後 1 ヵ月目まで		試験 100201 1 年目の 追跡調査時まで		試験 100201 5 年目／2 年目[a]の 追跡調査時まで		試験 D91-024		試験 1370	
	CPFX	Compara-tor	CPFX	Compara-tor	CPFX	Compara-tor	CPFX	Compara-tor	CPFX	Compara-tor	CPFX	TOB+CAZ	CPFX	TOB+CAZ
	N=335 n (%)	N=349 n (%)	N=335 n (%)	N=349 n (%)	N=487 n (%)	N=507 n (%)	N=487 n (%)	N=507 n (%)	N=487 n (%)	N=507 n (%)	N=67 n (%)	N=62 n (%)	N=55 n (%)	N=53 n (%)
Mobility decreased 運動性低下	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
Muscle spasms 筋痙縮	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0
Muscular weakness 筋力低下	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal congenital anomaly 先天性筋骨格異常	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal discomfort 筋骨格不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain 筋骨格痛	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)	0	0	0	0
Musculoskeletal stiffness 筋骨格硬直	0	0	0	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0	0	0	0
Myalgia 筋肉痛[c]	1 (<1)	6 (2)	3 (<1)	8 (2)	1 (<1)	0	3 (1)	0	4 (1)	0	1 (1)	0	0	0
Myasthenia 筋無力症	0	0	2 (<1)	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Myopathy ミオパチー	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neck pain 頚部痛	0	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	0	0	0	0
Osteochondrosis 骨端症	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)	0	0	0	0
Osteonecrosis 骨壊死	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	2 (<1)	0	0	0	0	0
Osteopenia 骨減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0

表 2.5.5-20 試験 100169、100201、D91-024 及び 1370 における「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

System organ class Preferred term	試験 100169 追跡調査 1 回目まで		試験 100169 1 年目の 追跡調査時まで		試験 100201 治験薬最終投与後 1 ヵ月目まで		試験 100201 1 年目の 追跡調査時まで		試験 100201 5 年目／2 年目[a]の 追跡調査時まで		試験 D91-024		試験 1370	
	CPFX N=335 n (%)	Compara-tor N=349 n (%)	CPFX N=335 n (%)	Compara-tor N=349 n (%)	CPFX N=487 n (%)	Compara-tor N=507 n (%)	CPFX N=487 n (%)	Compara-tor N=507 n (%)	CPFX N=487 n (%)	Compara-tor N=507 n (%)	CPFX N=67 n (%)	TOB+CAZ N=62 n (%)	CPFX N=55 n (%)	TOB+CAZ N=53 n (%)
Osteoporosis 骨粗鬆症	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity 四肢痛	0	0	0	0	20 (4)	7 (1)	25 (5)	7 (1)	36 (7)	7 (1)	0	0	0	0
Pain in jaw 顎痛	0	0	0	0	2 (<1)	0	3 (1)	0	3 (1)	0	0	0	0	0
Patellofemoral pain syndrome 膝蓋大腿部痛症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (<1)	0	0	0	0	0
Pyogenic arthritis 化膿性関節炎	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rheumatoid arthritis 関節リウマチ	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Scoliosis 側弯症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
Sever's disease シーバー病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
Spondyloarthropathy 脊椎関節障害	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
Synovitis 滑膜炎	0	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (2)
Temporomandibular joint syndrome 顎関節症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0
Tendon disorder 腱障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1 (2)	0

表 2.5.5-20 試験 100169、100201、D91-024 及び 1370 における「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

System organ class Preferred term	試験 100169 追跡調査 1 回目まで		試験 100169 1 年目の 追跡調査時まで		試験 100201 治験薬最終投与後 1 ヵ月目まで		試験 100201 1 年目の 追跡調査時まで		試験 100201 5 年目／2 年目[a]の 追跡調査時まで		試験 D91-024		試験 1370	
	CPFX	Compara-tor	CPFX	Compara-tor	CPFX	Compara-tor	CPFX	Compara-tor	CPFX	Compara-tor	CPFX	TOB+CAZ	CPFX	TOB+CAZ
	N=335 n (%)	N=349 n (%)	N=335 n (%)	N=349 n (%)	N=487 n (%)	N=507 n (%)	N=487 n (%)	N=507 n (%)	N=487 n (%)	N=507 n (%)	N=67 n (%)	N=62 n (%)	N=55 n (%)	N=53 n (%)
Tendonitis 腱炎	0	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (1)	2 (<1)	0	0	0	0

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, TOB:tobramycin, -: no data

Note: system organ class (SOC) and peferred term were reported using MedDRA J/Ver.17.1 in studies 100169, D91-024 and 1370, and MedDRA J/Ver.11.0 in study 100201.

a: CPFX group was assessed at 5-years post treatment and comparator group was assessed at 2-years post treatment.

b: SOC used in Study 100225 was Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害).

c: Preferred term used in Study 100225 was Myalgia (筋痛).

引用元: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/16, 14.3.1/18、5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/32, 14.3.1/35, 14.3.1/68, 14.3.1/71, 14.3.1/84, 14.3.1/94、5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 40、5.3.5.1.22 PH-25746/Appendixn 14.8.1_Table 5.2.1

2.5.5.2.2.5 臨床検査

試験 100169、100201、D91-024、1172 及び 1370 では、臨床検査の臨床的に意味のある異常はみられなかった。

2.5.5.2.3 市販後安全性成績

国内の市販後安全性情報

シプロキサン注を用いた使用成績調査（5.3.6.1 シプロキサン注使用成績調査）において、小児(15 歳以下、以下小児の定義は同じ)へ投与した症例が 6 例収集されている。いずれの症例においても、副作用は認められていない。また、シプロキサン注に関する小児の国内使用実態調査（5.3.5.4.1 206430）において、187 例を収集している。このうち、14 例に 14 件の副作用が報告されている。13 例 13 件が非重篤な副作用で、重篤な副作用は 1 例 1 件（腎機能障害）であった。関節毒性に関わる副作用報告はなかった。本調査の副作用発現頻度は 7.5%（14/187 例）であった。一方、シプロキサン注の使用成績調査における 15 歳以上の副作用発現頻度は 7.2%（234/3,209 例）であった。両調査の結果を直接比較することはできないが、両者の副作用発現頻度は同程度であった。

シプロキサン錠を用いた使用成績調査（5.3.6.2 シプロキサン錠使用成績調査）において、小児へ投与した症例が 86 例収集されている。このうち、2 例に 2 件の副作用（白血球増多と顔面浮腫）が認められている。いずれも非重篤であった。小児へ投与した際の副作用発現頻度は 2.3%（2/86 例）であった。一方、同じ使用成績調査において、15～65 歳未満、及び 65 歳以上の副作用発現頻度は、それぞれ、1.2%（114/9,388 例）、2.1%（76/3,668 例）であり、小児における発現頻度と同程度であった。

以上の結果から、小児にシプロキサン注を投与した際の副作用の発現頻度は、成人の発現頻度と比較し、著しく増加することはないと考えられた。

市販後自発報告(1988 年 7 月～2013 年 12 月)により、25 例の小児の副作用報告を収集した。このうち、12 例が非重篤例（注射剤 1 例、錠剤 11 例）であり、13 例が重篤例（注射剤 3 例、錠剤 10 例）であった。関節毒性に関連した副作用報告はなかった。重篤事象は、いずれも、現行のシプロキサン注の添付文書の副作用の項に記載しているものであった。小児における安全性プロファイルは、成人におけるそれと著しい違いはないと考えられた。

外国の市販後安全性情報

外国から入手した小児の市販後安全性情報に関しては、最新の PBRER の調査単位期間（2013 年 2 月 1 日～2014 年 1 月 31 日）に、CPFX 製剤(錠剤及び注射剤)に関わる有害事象として 81 例を収集した。調査単位期間内に、小児において、安全性に関わる懸念事項は認められていない。

81 例のうち重篤例が 61 例 116 件であった。重篤例のうち 40 例 65 件は、小児急性リンパ性白血病の敗血症予防のために CPFX を用いた臨床試験成績の文献報告[33)]から抽出した症例であった。CPFX の有害事象として、敗血症と発熱を、それぞれ、29 件報告している。文献から抽出した症例以外の重篤例 21 例 51 件の内、発現件数の多い SOC は、「胃腸障害」（8 件)、「眼障害 」(8 件)、「皮膚および皮下組織障害」(7 件)などであった。関節毒性にかかわる副作用の報告はなかった。

2.5.5.2.4　　小児における安全性のまとめ

申請予定の小児の効能・効果は、一般感染症（複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎）及び嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善としている。以下に示すとおり、小児複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象とした国外臨床試験、小児嚢胞性線維症を対象とした国外臨床試験で、それぞれ、標準薬と比較して遜色ない CPFX の安全性が示されているものの、一部の試験において、関節毒性への懸念が示された。国内使用実態調査では、関節毒性及び関連する有害事象は報告されていないものの、ベネフィットがリスクを上回ると考えられる患者に限定して使用し、また、使用にあたっては注意が必要であると考えられる。

対象感染症を限定しなかった国内使用実態調査では、有害事象の発現割合は 32.1%（60／187 例）であった。国内使用実態調査では、関節毒性及び関連する有害事象は報告されなかった。

国外第Ⅲ相試験のうち、複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象とした試験 100169 では、有害事象の発現割合は CPFX 群 41.2%（138／335 例）、対照群 31.2%（109／349 例）であり、感染症患者を対象とした試験 100201 では、有害事象の発現割合は CPFX 群 50.3%（245／487 例）、対照群 27.6%（140／507 例）であった。嚢胞性線維症患者を対象とした試験 D91-024 では、有害事象の発現割合は CPFX 群 77.6%（52／67 例）、対照群 69.4%（43／62 例）であり、試験 1370 では有害事象の発現割合は CPFX 群 40.0%（22／55 例）、対照群 47.2%（25／53 例）であった。同じく嚢胞性線維症患者を対象とした試験 1172 では、有害事象の発現割合は CPFX 群 27.3%（6／22 例）、CPFX＋AMK 群 26.1%（6／23 例）であった。

関節毒性については、試験 100169 では、「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は CPFX 群 7.2%（24／335 例）、対照群 4.0%（14／349 例）であり、試験 100201 では、CPFX 群 15.8%（77／487 例）、対照群 3.7%（19／507 例）であった。試験 D91-024 では、「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は CPFX 群 22.4%（15／67 例）、対照群 21.0%（13／62 例）であり、試験 1370 では CPFX 群 5.5%（3／55 例）、対照薬 9.4%（5／53 例）であった。試験 1172 では、筋骨格系に関する有害事象はみられなかった。

2.5.5.3 特別な集団及び状況下における安全性

2.5.5.3.1 内因性要因

参照項目：2.7.4.A.5.1、2.7.4.B.5.1

成人について、試験 15992 における安全性の部分集団別の結果を以下に示す。

人口統計学的因子別の安全性

試験 15992 における性別、年齢、体重及び CL_{CR} による部分集団別の TEAE の発現割合を以下に示す。

性別の TEAE の発現割合は、女性で 87.5%（7／8 例）、男性で 80.0%（24／30 例）であった。

年齢別の TEAE の発現割合は、75 歳未満で 83.3%（10／12 例）、75 歳以上で 80.8%（21／26 例）であった。

体重別の TEAE の発現割合は、体重が 45kg 以下であった被験者で 84.6%（11／13 例）、体重が 45kg 超であった被験者で 80.0%（20／25 例）であった。

ベースライン時の CL_{CR} 別の TEAE の発現割合は、CL_{CR} が 60mL/min 以下の被験者で 73.3%（11／15 例）〔BID 群：11／15 例（73.3%）、TID 群：該当被験者なし〕、CL_{CR} が 60mL/min 超の被験者で 87.0%（20／23 例）〔BID 群：10／12 例（83.3%）、TID 群：10／11 例（90.9%）〕であった。

肺炎の種類別の安全性

試験 15992 における肺炎の種類及び重症度別による部分集団別の TEAE の発現割合を以下に示す。

TEAE の発現割合は、院内肺炎重症度 A 群で 50.0%（1／2 例）、院内肺炎重症度 B 群で 66.7%（2／3 例）、市中肺炎 PORT スコアⅢで 80.0%（16／20 例）、市中肺炎 PORT スコアⅣで 90.9%（10／11 例）、市中肺炎 PORT スコアⅤで 100.0%（2／2 例）であった。

ベースラインの予後因子別の安全性

試験 15992 における慢性呼吸器疾患の有無別及び糖尿病の有無別による部分集団別の TEAE の発現割合を以下に示す。

慢性呼吸器疾患の有無別の TEAE の発現割合は、慢性呼吸器疾患ありの被験者で 92.3%（12／13 例）、慢性呼吸器疾患なしの被験者で 76.0%（19／25 例）であった。

糖尿病の有無別の TEAE の発現割合は、糖尿病ありの被験者で 83.3%（5／6 例）、糖尿病なしの被験者で 81.3%（26／32 例）であった。

抗菌薬前治療の有無別の安全性

試験 15992 における全身抗菌薬による前治療の有無による部分集団別の TEAE の発現割合を以下に示す。

TEAE の発現割合は、全身抗菌薬による前治療ありの被験者で 83.3%（20／24 例）、全身抗菌薬による前治療なしの被験者で 78.6%（11／14 例）であった。

抗菌薬併用治療の有無別の安全性

試験 15992 における全身抗菌薬による併用治療の有無による部分集団別の TEAE の発現割合を以下に示す。

全身抗菌薬による併用治療の有無別の TEAE の発現割合は、全身抗菌薬による併用治療ありの被験者で 50.0%（1／2 例）、全身抗菌薬による併用治療なしの被験者で 83.3%（30／36 例）であった。

全身性コルチコステロイド薬による併用治療の投与量別の安全性

試験 15992 における全身性コルチコステロイド薬による併用治療の投与量による部分集団別の TEAE の発現割合を以下に示す。

全身性コルチコステロイド薬による併用治療の投与量別の TEAE の発現割合は、全身性コルチコステロイド薬の投与量が 10mg 以下であった被験者で 80.6%（29／36 例）、全身性コルチコステロイド薬の投与量が 10mg 超であった被験者で 100.0%（2／2 例）であった。

有害事象は、人口統計学的特性などの因子による特別な傾向はみられなかった。

小児については、国内使用実態調査の人口統計学的及びベースライン特性別の治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.B. 5-1 に示す。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、男性 5.2%（5／96 例）、女性 9.9%（9／91 例）であった。体重別の発現割合は、体重 10kg 未満 8.9%（4／45 例）、10kg 以上 20kg 未満 4.5%（3／67 例）、20kg 以上 30kg 未満 6.5%（2／31 例）、30kg 以上 11.4%（5／44 例）であった。年齢別の発現割合は、年齢 1 歳以下 4.3%（2／47 例）、2 歳以上 5 歳以下 11.9%（5／42 例）、6 歳以上 11 歳以下 4.3%（3／69 例）、12 歳以上 13.8%（4／29 例）であった。

2.5.5.3.2　外因性要因

本申請にあたって、外因性要因に関する臨床試験からの追加情報はない。

2.5.5.3.3　薬物相互作用

CPFX はチトクローム P450 1A2 (CYP1A2)を阻害するので、本酵素で代謝される薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させるおそれがある。

2.5.5.3.3.1　併用禁忌

2.5.5.3.3.1.1　ケトプロフェン（皮膚外用剤を除く）

臨床症状・措置方法

痙攣を起こすことがあるので、併用しないこと

機序・危険因子

併用により、ニューキノロン系抗菌剤の $GABA_A$ 受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。

てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、腎障害のある患者では特に注意すること。

2.5.5.3.3.1.2　チザニジン塩酸塩

臨床症状・措置方法

チザニジンの Cmax が 7 倍、AUC が 10 倍それぞれ上昇し、血圧低下、傾眠、めまい等があらわれたとの報告がある。チザニジンの作用を増強させるおそれがあるので、併用しないこと。

機序・危険因子

チザニジンの肝での代謝を阻害し、チザニジンの血中濃度を上昇させると考えられている。

2.5.5.3.3.2　併用注意

2.5.5.3.3.2.1　テオフィリン、アミノフィリン水和物

テオフィリンの C_{max} が 17%、AUC が 22%それぞれ上昇したとの報告がある。テオフィリンの作用を増強させる可能性があるので、併用する場合にはテオフィリンを減量するなど適切な処置を行うこと。

機序・危険因子

テオフィリンの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。

肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。

2.5.5.3.3.2.2　カフェイン

臨床症状・措置方法

カフェインの血中濃度が上昇することがある。

機序・危険因子

カフェインの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。

2.5.5.3.3.2.3　フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤

臨床症状・措置方法

フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤（ジクロフェナク、アンフェナク等）又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤（ただし、皮膚外用剤以外のケトプロフェンとは併用禁忌）（ロキソプロフェン、プラノプロフェン、ザルトプロフェン等）との併用により、痙攣を起こすおそれがある。症状が認められた場合、両剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

機序・危険因子

併用により、ニューキノロン系抗菌剤の $GABA_A$ 受容体への阻害作用が増強され、痙攣が誘発されると考えられている。

てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者、腎障害のある患者では特に注意すること。

2.5.5.3.3.2.4　　シクロスポリン

臨床症状・措置方法

相互に副作用（腎障害等）が増強されるおそれがあるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN 等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

機序・危険因子

発現機序の詳細は不明であるが、相互に肝での代謝を抑制し、一方又は両方の血中濃度が上昇するためと考えられている。

肝障害のある患者、高齢者では特に注意すること。

2.5.5.3.3.2.5　　ワルファリン

臨床症状・措置方法

ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれることがある。本剤を併用する場合は、プロトロンビン時間国際標準比（INR）値等を測定するなど、観察を十分に行うこと。

機序・危険因子

発現機序の詳細は不明であるが、ワルファリンの肝での代謝を抑制し、クリアランスを減少させるためと考えられている。

2.5.5.3.3.2.6　　スルホニル尿素系血糖降下剤

臨床症状・措置方法

スルホニル尿素系血糖降下剤（グリメピリド、グリベンクラミド等）の作用を増強し、低血糖があらわれることがある。

機序・危険因子

発現機序の詳細は不明であるが、グリベンクラミドの肝での代謝を阻害するとの報告がある。また、膵臓のβ細胞を用いた *in vitro* 試験において、本剤がインスリン分泌作用を促進するとの報告がある。

2.5.5.3.3.2.7　　ロピニロール塩酸塩

臨床症状・措置方法

ロピニロールの C_{max} が 60%、AUC が 84%それぞれ上昇したとの報告がある。ロピニロールの投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、必要に応じてロピニロールの用量を調節すること。

機序・危険因子

併用により、ロピニロールの肝での代謝が阻害されるためと考えられている。

2.5.5.3.3.2.8 メトトレキサート

臨床症状・措置方法

メトトレキサートの血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。併用する場合には患者の状態を十分に観察すること。

機序・危険因子

発現機序の詳細は不明であるが、メトトレキサートの腎尿細管からの排泄が阻害されるためと考えられている。

2.5.5.3.3.2.9 クラス IA 抗不整脈薬、クラス III 抗不整脈薬

臨床症状・措置方法

本剤をクラス IA 抗不整脈薬（キニジン、プロカインアミド等）又はクラスⅢ抗不整脈薬（アミオダロン、ソタロール等）と併用した場合、QT 延長がみられるおそれがある。

機序・危険因子

併用により、QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。

2.5.5.3.3.2.10 クロザピン、オランザピン

臨床症状・措置方法

経口剤においてクロザピン及びその代謝物の血中濃度が 29%と 31%それぞれ上昇したとの報告がある。上記薬剤の投与中に本剤を投与開始又は投与中止する場合には、必要に応じて上記薬剤の用量調節をすること。

機序・危険因子

併用により、上記薬剤の肝での代謝が阻害されるためと考えられている。

2.5.5.3.3.2.11 シルデナフィルクエン酸塩

臨床症状・措置方法

シルデナフィルの C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 2 倍上昇したとの報告がある。

機序・危険因子

CYP3A4 阻害によりクリアランスが減少するとの報告もあるが、発現機序の詳細は不明である。

2.5.5.3.3.2.12　フェニトイン

臨床症状・措置方法

フェニトインの血中濃度が低下したとの報告がある。本剤を併用する場合は、フェニトインの血中濃度を測定するなど、観察を十分に行うこと。

機序・危険因子

機序不明

2.5.5.3.4　妊婦及び授乳時の使用

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。母乳中へ移行することが報告されている。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 成人におけるベネフィットとリスク

2.5.6.1.1 ベネフィット

(1) より重症度の高い患者への治療の選択肢の提供

CPFX 注射剤は重症感染症あるいは他剤で効果が得られない場合の治療薬として承認されており、一般に CPFX が投与される患者は難治性あるいは重症例が多い。このことは、JAID/JSC 感染症治療ガイドライン-呼吸器感染症-において、ICU 入室などのより重症と考えられる場合の市中肺炎で、細菌性肺炎か非定型肺炎かが明らかでない場合においての標準薬として推奨されているほか、院内肺炎については、多剤耐性菌のリスクがある場合における第二選択薬、あるいは重症患者においての第一選択薬として推奨されていることからも窺える [5]。日本呼吸器学会策定の成人院内肺炎診療ガイドラインにおいて、CPFX の使用が推奨されている院内肺炎患者の死亡率は、中等症が 24.9%、重症が 40.9%と高い [3]。また、同ガイドラインには、抗菌薬の用法・用量として PK/PD 理論に基づいた十分量が推奨されているほか、日本版敗血症診療ガイドラインにおいても、重症敗血症を前提とした PK/PD 理論に基づく推奨用量として、CPFX 400mg の 1 日 3 回投与が記載されている [6]。このように、感染症の初期治療として強力な化学療法が必要とされている。国外試験において、重症感染症あるいは他剤で効果が得られない場合における CPFX 高用量の有効性が確認されており、国外ではすでに高用量での承認が得られている。また、重症感染症患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験において本薬の有効性が示されている。

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）では重症又は他の抗菌薬で十分な効果が得られない細菌性肺炎（院内又は市中肺炎）又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者を対象としており、最終投与後 5～10 日目（治癒判定時）の治癒率は 70.00%（14／20 例）であった。治癒判定時の菌消失率は、54.55%（6／11 例）であった。原因菌別においても、MES において分離された *Escherichia coli*、*Haemophilus influenzae* 及び *Klebsiella pneumoniae* については、治癒判定時の治癒率は 100%（それぞれ 2／2 例、1／1 例及び 2／2 例）、Staphylococcus aureus では 66.67%（2／3 例）であった。院内肺炎あるいは PORT スコアⅢ以上の市中肺炎のような重症例を対象としているにもかかわらず、良好な有効性が示された。

国外臨床試験で、申請予定である CPFX 400mg の 1 日 2～3 回投与と同じ用法・用量を用いた第Ⅲ相試験（試験 D89-053 及び D92-007）では、CPFX 投与時に対照薬投与時と同程度又はそれ以上の効果がみられた。

試験 D89-053 では、国内第Ⅲ相試験と同様に重症の細菌性肺炎（院内又は市中肺炎）患者を対象としており、投与終了時（最終投与後 3～7 日目）の臨床効果の寛解率は、CPFX 群で 69%（68／98 例）、対照群で 56%（58／104 例）、投与終了時の微生物学的効果の菌消失率は、CPFX 群で 69%（66／95 例）、対照群で 59%（55／94 例）であった。

試験 D92-007 では、国内第Ⅲ相試験と異なり敗血症患者を対象としたが、投与終了時（最終投与後 3～5 日目、尿路感染症は 5～9 日目）の臨床効果の寛解率は、CPFX 群で 75.8%（47／62 例）、対照群で 76.9%（50／65 例）、投与終了時の微生物学的効果の菌消失率は、CPFX 群で 89.7%（26／29 例）、対照群で 71.0%（22／31 例）であった。

以上のように、重症の細菌性肺炎あるいは敗血症といった重症度の高い患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験においても、CPFX の有効性が裏付けられている。

(2) AUC/MIC の上昇による効果の増大

ニューキノロン系抗菌薬の治療効果は AUC(0-24)/MIC と相関し、耐性化の抑制には C_{max}/MIC が相関することが知られていることから [22,23,24,25,26,27]、1 回投与量（C_{max}）又は 1 日投与量（AUC）を増大することにより、有効性の確実性が増大し、耐性菌出現抑止効果が得られる。抗菌薬の広汎な使用に伴い耐性菌が出現し、抗菌薬の選択肢が狭まりつつある中で、耐性化を抑制しつつ、より有効性の確実性が増大する高用量の医療上の必要性は高い。

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）での PK/PD 解析の結果から、400mg 1 日 2 回及び 1 日 3 回投与症例での $AUC(0\text{-}24)_{ss}$/MIC 及び $C_{max,ss}$/MIC 比の幾何平均値は、報告されているブレイクポイント [34,35,36] より高い値を示したことから、PK/PD 理論に基づくと良好な臨床効果が期待される（2.7.2.2.1.2.2 参照）。母集団 PK シミュレーションから得られた CL_{CR} に応じた用法・用量ごとの AUC(0-24)、EUCAST から得られた緑膿菌の CPFX に対する MIC の分布、及び Zelenitsky の報告 [28] から得られた目標値達成確率及び治癒確率と AUC/MIC の関係に基づいて、モンテカルロ法を用いて、各用法・用量ごとの治癒確率を推定したところ、400mg 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与では、300mg 1 日 2 回又は 200mg 1 日 2 回と比較して治癒確率が増加した。特に緑膿菌の CPFX に対する MIC が 0.5～2μg/mL の範囲では、用量の増加による改善が顕著であった。

2.5.6.1.2　リスク

肝機能障害、腎機能障害、及びニューキノロン系抗菌薬で認められる心血管系有害事象、筋骨格系有害事象、血管炎（注射部位反応を含む）及び痙攣／錯乱／抑うつを、注目すべき有害事象として評価した。

(1) 肝機能に関する有害事象

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）において、肝機能異常は 7／38 例（18.4%）に発現し、その内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常の各 3／38 例（7.9%）、薬物性肝障害の 1／38 例（2.6%）であった。重症度は肝機能異常の 1 例が中等度であった以外は、いずれも軽度であった。

国外第Ⅲ相試験における「肝機能障害」の有害事象の発現割合は、試験 D89-053 では、肝機能検査異常が CPFX 群 3%（6 例）、対照群 2%（4 例）、試験 D92-007 では、肝機能検査異常が CPFX 群 3%（5 例）、対照群 3%（6 例）、肝不全が CPFX 群 3%（6 例）、対照群 2%（4 例）であった。

(2) 腎機能に関する有害事象

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）において、腎機能異常は 1 例（2.6%）に発現し、その内訳は血中クレアチニン増加及び腎クレアチニンクリアランス減少の各 1 例（2.6%）であった。重症度はいずれも軽度であった。

国外第Ⅲ相試験における「腎機能障害」の有害事象の発現割合は、試験 D89-053 では、SOC「腎および尿路障害」が CPFX 群 7%（15 例）、対照群 5%（10 例）、試験 D92-007 では、SOC「腎および尿路障害」が CPFX 群 13%（25 例）、対照群 12%（23 例）であった。

(3) 心血管系に関する有害事象

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）における「心血管系（不整脈）」の有害事象の発現はなかった。

国外第Ⅲ相試験における「心臓障害および血管障害」の有害事象の発現割合は、試験 D89-053 では、CPFX 群 29.2%（59／202 例）、対照群 33.0%（66／200 例）、試験 D92-007 では、CPFX 群 30.6%（57／186 例）、対照群 30.4%（59／194 例）であった。

（4）筋骨格系に関する有害事象

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）における「筋骨格系」の有害事象の発現はなかった。

国外第Ⅲ相試験における「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は、試験 D89-053 では、CPFX 群 0.5%（1／202 例）、対照群 0.5%（1／200 例）、試験 D92-007 では、CPFX 群 3.8%（7／186 例）、対照群 3.6%（7／194 例）であった。

（5）血管炎（注射部位反応を含む）に関する有害事象

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）における、「血管炎（注射部位反応を含む）」の有害事象は 12／38 例（31.6%）に発現し、その内訳は注射部位紅斑の 3／38 例（7.9%）、カテーテル留置部位関連反応、注射部位腫脹、注射部位反応及び血管炎の各 2／38 例（5.3%）及びカテーテル留置部位紅斑、末梢腫脹及び静脈炎の各 1／38 例（2.6%）であった。重症度はいずれも軽度であった。

国外第Ⅲ相試験における「血管炎（注射部位反応を含む）」の有害事象の発現割合は、試験 D89-053 では、注射部位反応が CPFX 群 3%（6 例）、対照群 2%（5 例）、注射部位浮腫が CPFX 群 0%（1 例）、対照群 0%（1 例）、静脈炎が CPFX 群 1%（2 例）、対照群 1%（3 例）、試験 D92-007 では、注射部位反応が CPFX 群 8%（15 例）、対照群 7%（13 例）、注射部位疼痛が CPFX 群 3%（6 例）、対照群 1%（2 例）、注射部位浮腫が CPFX 群 0%（0 例）、対照群 1%未満（1 例）、静脈炎が CPFX 群 2%（4 例）、対照群 2%（4 例）、深部血栓性静脈炎が CPFX 群 2%（3 例）、対照群 2%（4 例）であった。

（6）痙攣／錯乱／抑うつに関する有害事象

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）において、「痙攣／錯乱／抑うつ」の発現はなかった。

国外第Ⅲ相試験における痙攣の有害事象の発現割合は、試験 D89-053 では、CPFX 群 1%（3 例）、対照群 6%（11 例）、錯乱は CPFX 群 1%（2 例）、IPM 群 1%（2 例）であった。抑うつの発現はなかった。試験 D92-007 では、痙攣の有害事象の発現割合は、CPFX 群 2%（3 例）、対照群 3%（5 例）、錯乱は CPFX 群 6%（12 例）、IPM 群 4%（7 例）、抑うつは CPFX 群 2%（3 例）、IPM 群 2%（3 例）であった。

以上のように、注目すべき有害事象については、国外第Ⅲ相試験において CPFX 群と対照群の発現割合は同様であり、国内第Ⅲ相試験においても、重篤な事象はみられず重症度もほとんどで軽度であった。その他の有害事象についても、国内外で大きな差はみられなかった。また、国内第Ⅲ相試験において認められた副作用は、既承認用法・用量の承認時及び使用成績調査（5.3.6.1 シプロキサン注使用成績調査）において報告されている国内での既知の副作用と、大きく異ならなかったことから、日本人においても 1 回 400mg の 1 日 2～3 回の投与が安全であることが示唆された。

2.5.6.1.3 臨床的位置付け

CPFX 注射剤は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し、また、各種細菌に対し優れた抗菌作用を示す。国内外のガイドライン等においても各種感染症治療の標準

薬として推奨されており、中でも、重症、あるいは他の抗菌薬の無効時の標準薬として位置付けられており、現行の添付文書でもこの位置付けが記載されている（2.5.1.2 参照）。

肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15992）での PK/PD 解析及び母集団 PK シミュレーションの結果から、CPFX 注射剤 1 回 400mg の 1 日 2 回投与は既承認用量と比べて治療確率が増加し、更なる有効性が期待できる。国内での肺炎以外の適応疾患である敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽についても、国外では 1 回 400mg 1 日 2 回投与の用法・用量が米国、欧州をはじめ数多くの国で既に承認され（国及び疾患によっては、1 日 3 回投与も承認）、臨床現場で汎用されており、国外においてその有効性及び安全性は確立されている。CPFX の PK に臨床的に意味のある人種差はないと考えられることから、これらの疾患における日本人での有効性及び安全性についても期待できる。CPFX の投与対象は初期に適切な抗菌薬療法が施さなければ、患者の予後不良を招くことが懸念される重症感染症であり、処方医がより適正な抗菌薬治療ができるよう、欧米と同用量の高用量の導入が望まれる。

また、肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（試験 15992）での PK/PD 解析及び母集団 PK シミュレーションの結果から、400mg の 1 日 3 回投与は 1 日 2 回投与時よりも更に有効性が高いと考えられる。400mg の 1 日 3 回投与は、米国においては重症あるいは複雑性の感染症に限定されており、国内においても、400mg の 1 日 2 回投与を標準の用法・用量とし、症状あるいは病態に応じて 1 日 3 回に増量可とすることを予定している。400mg の 1 日 3 回投与の医療上のニーズについて、国内第Ⅲ相試験（試験 15992）を実施した治験責任（分担）医師（20 名／20 施設）を対象に行ったアンケート調査結果（5.3.5.4.5 アンケート結果報告書）においても、「重症肺炎例」、「ある特定の菌種（緑膿菌、レジオネラ属等）による感染が疑われる、又は同定された場合」、「基礎疾患（慢性呼吸器疾患、肺癌等）を有する患者」、「他剤無効例」、「肺膿瘍、膿胸」に対し、400mg の 1 日 3 回投与の有用性が高いとの意見であった。一方で、400mg の 1 日 3 回投与の有用性が高いと考える症例であっても、「高齢者」、「低体重患者」、「水分負荷を軽減する必要がある場合」「腎障害の懸念を考慮する必要がある場合」には、400mg の 1 日 2 回投与を選択するとの意見であった。

以上のように、1 回 400mg 1 日 2 回が通常の用法・用量として推奨されるが、重症感染症症例、あるいは、慢性呼吸器疾患や肺癌等の基礎疾患を有する症例等においては、医師の判断により 400mg 1 日 3 回投与を許容することで、より医療ニーズを満たすことが可能であると考えられる。

2.5.6.2　小児におけるベネフィットとリスク

2.5.6.2.1　ベネフィット

尿路感染症は大部分が上行性感染で原因菌は主に腸内細菌のグラム陰性桿菌が占める。なかでも、大腸菌の分離頻度が最も多いと報告されている。複雑性尿路感染症では、その他、クレブシエラ、緑膿菌及び MRSA などが原因菌として検出されることがある [1)]。また、近年、単純性尿路感染症の主たる原因菌である大腸菌のなかにも ESBL 産生株の検出が報告されるようになっており、その薬剤耐性機構の変化が注目されている。現時点では、特に単純性尿路感染症に対しては第 2 世代セフェムで治療開始することが適切と考えられるが、今後第 3 世代セフェムに対する耐性をも獲得した ESBL 産生株が増加することが予想される。国内においても、2003～2011 年における外来患者の ESBL 検出率は年々増加し、2011 年では外来で検出される大腸菌の 14.3%が ESBL 産生株であったと報告されている [30)]。また、小児では、複雑性尿路感染症における基礎疾患として腎盂尿管移行部狭窄症や膀胱尿管逆流症などの先天奇形による尿流障害が多く、細菌尿が持続し急性増悪を繰り返し、抗菌薬による治療が頻回に施行されている症例も多いことから、多剤耐性を示す菌が分離されることが少なくない。このような臨床背景や薬剤耐性化の動向を踏まえた抗菌薬の選択肢の必要性は今後増すものと考えられる。

CPFX の国外第Ⅲ相試験における臨床効果については、試験 100169 の治癒判定時に「治癒」又は「改善」であった被験者の割合は、CPFX 群 95.7%（202／211 例）、対照群 92.6%（214／231 例）であり、両投与で同程度であった。試験 D91-024 では、投与終了時にすべての被験者で「改善」であった（寛解率 100.0%）。試験 1172 及び試験 1370 は CPFX の経口投与試験のため参考データではあるが、投与終了時の治癒率あるいは寛解率は、CPFX 群と対照群で同程度であった。以上のように、国外で実施された小児複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象とした臨床試験、小児嚢胞性線維症患者を対象とした臨床試験で、それぞれ、標準薬と比較して遜色ない CPFX の有効性が示されている。

また、国内で CPFX を投与された小児を対象とした使用実態調査においても、76.3%（116／152 例）の被験者において臨床効果が「有効」であり、CPFX 注射剤の有効性が示唆された。

2.5.6.2.2 リスク

ニューキノロン系抗菌薬は幼若動物を用いた毒性試験において関節毒性が認められており、CPFX についても、幼若ラット及び幼若イヌを用いた反復投与試験（経口）において、関節軟骨のびらん等が認められている。

CPFX の国外第Ⅲ相試験における「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は、試験 100169 で CPFX 群 7.2%（24／335 例）、対照群 4.0%（14／349 例）、試験 100201 で CPFX 群 15.8%（77／487 例）、対照群 3.7%（19／507 例）、試験 D91-024 で CPFX 群 22.4%（15／67 例）、対照群 21.0%（13／62 例）、試験 1370 で CPFX 群 5.5%（3／55 例）、対照群 9.4%（5／53 例）であった。試験 1172 では筋骨格系に関する有害事象の報告はなかった。このように、CPFX 投与の筋骨格系の有害事象の対照薬投与に比べた発現割合は試験によりばらつきが認められた。国外第Ⅲ相試験 100169 において、独立小児安全性委員会（IPSC）が評価した関節症の発現割合（治験薬最終投与後 42 日目まで）は、CPFX 群 9.3%（31／335 例）、対照群 6.0%（21／349 例）であり、関節症の発現割合における臨床的に意味のある差を 6%としたとき、対照群に対する非劣性を示すことができなかったが、いずれも重篤なものはなかった。

国内使用実態調査では、関節毒性及び関連する有害事象は報告されていない。

国外の教科書の記載及び学会の見解においても、ニューキノロン系抗菌薬は基本的には 18 歳未満の小児に対して使用するべきではないが、CPFX、レボフロキサシンの経口剤に関しては、これまでの限られた使用成績から、関節毒性の点で、小児に対しても比較的安全に使用可能な薬剤であると位置付けられている。したがって、他に有効な抗菌薬のない多剤耐性菌（緑膿菌など）による感染症に限定してその使用が正当化できると考えられている[18,19]。

2.5.6.2.3 臨床的位置付け

米国において FDA により承認されているニューキノロン系注射剤の小児への適応（炭疽及びペストを除く）は、CPFX のもつ大腸菌感染症による複雑性尿路感染症、腎盂腎炎及び肺炭疽（曝露後治療）のみである。また、2006 年に報告された American Academy of Pediatrics の Committee on Infectious Diseases による“POLICY STATEMENT”[18]においても、他に有効で安全な抗菌薬がない多剤耐性菌感染症及び緑膿菌感染症等に対して、ニューキノロン系抗菌薬の使用は正当化できるとし、具体的には以下のような場合に限り使用すべきと記載されている。

- 炭疽菌の吸入曝露後の発病予防・重症化予防〔FDA 承認済〕
- 緑膿菌又は他の多剤耐性グラム陰性菌による尿路感染症の治療（1～17 歳の患児における大腸菌による複雑性尿路感染症、腎盂腎炎については FDA 承認済）

- 緑膿菌による慢性化膿性中耳炎、悪性外耳炎の治療
- 緑膿菌による慢性及び急性骨髄炎、骨軟骨炎の治療（足の釘刺傷による感染予防を除く）
- 緑膿菌コロニーを有する嚢胞性線維症患児における急性増悪の治療（外来通院）
- ニューキノロン系抗菌薬感受性の抗酸菌感染症の治療
- 免疫不全患児における他の抗菌薬に耐性のグラム陰性菌感染症の経口治療
- 多剤耐性の赤痢菌、サルモネラ菌、コレラ菌又はカンピロバクターによる消化管感染症の治療
- *in vitro* で他の既承認薬に耐性を示す細菌による敗血症及び髄膜炎の治療
- 他剤無効の免疫不全患児における敗血症及び髄膜炎の治療
- 他の抗菌薬に対して致命的なアレルギーの既往を有する小児におけるニューキノロン系抗菌薬感性菌による重症感染症の治療

ニューキノロン系抗菌薬の有益性については、The American Academy of Pediatrics/ Committee on Infectious Diseases の POLICY STATEMENT において、緑膿菌性又は、多剤耐性グラム陰性菌性尿路感染症並びに緑膿菌が定着している嚢胞性線維症患者における、肺感染症の急性増悪を外来治療する場合について述べられている [18)]。また、CPFX について、国外で実施された小児複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象とした臨床試験、小児嚢胞性線維症患者を対象とした臨床試験で、それぞれ、標準薬と比較して遜色ない CPFX の有効性並びに安全性が示されている。

前述のとおり、国内においても、尿路感染症の主たる原因菌である大腸菌のなかに ESBL 産生株が増加しつつあることが知られており、複雑性膀胱炎や腎盂腎炎において、臨床背景や薬剤耐性化の動向を踏まえた抗菌薬の選択肢の必要性は増すものと考えられる。

嚢胞性線維症については、アジア人ではまれである。多臓器、全身粘膜腺が影響を受けるが、臨床症状として肺・呼吸器症状が認められることが多い。嚢胞性線維症の気道・肺病変は徐々に呼吸機能を悪化させる慢性炎症と、喀痰及び咳嗽の増強がみられる急性増悪の反復が特徴とされる。嚢胞性線維症患者の気道は緑膿菌に感染しやすく、緑膿菌感染症は乳児期から既に認められ、緑膿菌感染症の罹患率は年齢と共に増加する。6 歳以下の幼児では下気道に緑膿菌とブドウ球菌の重複感染が認められ、相加的に炎症を引き起こしており、呼吸機能予後を悪化させる。

CPFX は欧米において小児尿路感染症並びに緑膿菌が定着している嚢胞性線維症患者における肺感染症の急性増悪に対して適応を有する唯一のニューキノロン系抗菌注射剤であり、β-ラクタム系薬剤とは異なる作用機序を有し、かつニューキノロン系抗菌薬のなかでも特に緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し優れた抗菌力を示し、組織移行性も良好なことから、上述の感染症において有効性が期待できる。

以上のように、β-ラクタム系薬剤が無効、あるいはβ-ラクタム系薬剤が使用できない小児の複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、及び嚢胞性線維症に対して、治療の選択肢が拡がると考えられる。

2.5.6.3　結論

重症又は他の抗菌薬で十分な臨床効果が得られない細菌性肺炎（院内又は市中肺炎）又は慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象に実施した国内第Ⅲ相試験（試験 15992）において、CPFX 1 回 400mg 1 日 2～3 回投与の臨床効果及び PK/PD 理論からみた有効性が示され、また、有害事象についても既承認用量における安全性情報と大きく異なる事象は認められなかった。更に、重症感染症を対象とした国外第Ⅲ相試験においても、有効性及び安全性が示されている。

CPFX 400mg の 1 日 2～3 回投与の高用量投与は、既に欧米のみならずアジア諸国で承認された用法・用量であり、その有効性、安全性が確立されている。また、CPFX 高用量の開発は学会及び医療現場から要望されている。

CPFX は添付文書の用法・用量に記されるように「重症感染症あるいは他剤で効果が得られない場合」に使用されており、これらの感染症は抗菌薬の選択を含め、適切な処置が迅速に行われなければ、敗血症ひいては、播種性血管内凝固症候群、成人呼吸促迫症候群、多臓器機能低下症候群を併発するなど重篤化し予後不良となる。したがって、より確実な治療効果を得るためにCPFX の高用量投与という選択肢を医療現場に提供することの意義は大きい。

小児については、CPFX を用いた国外試験は、複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎を対象とした臨床試験と、嚢胞性線維症の急性増悪を対象とした臨床試験があり、これら二つの疾患群に対する有効性が確認されている。安全性については、一部の試験において、関節毒性への懸念が示されたことから使用にあたっては注意が必要であるものの、米国では 2004 年 3 月、第一選択ではないことを明記しつつ大腸菌による複雑性尿路感染症、腎盂腎炎及び肺炭疽（曝露後）に対する CPFX の小児適応が承認された。また、欧州では嚢胞性線維症における緑膿菌による気管支肺感染症、複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎、肺炭疽（曝露後）、更に必要と判断された場合には CPFX を小児及び青年の重症感染症の治療に用いることが承認されている。CPFX 注射剤の PK 特性には日本人と白人の間で差は認められておらず、更に、国内使用実態調査からも有効性及び安全性が確認されていることから、国内においても同程度の有効性及び安全性が期待できると考えられる。

以上より、成人における 400mg の 1 日 2～3 回への用法・用量の変更、並びに小児の一般感染症（複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎）及び嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善の効能追加について、承認申請を行うことは妥当と考えた。

2.5.7 参考文献

1) 日本感染症学会・日本化学療法学会:「抗菌薬使用のガイドライン」（2005 年）

2) 日本呼吸器学会:「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン（2007 年）

3) 日本呼吸器学会:「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療ガイドライン（2008 年）

4) 日本呼吸器学会:「医療･介護関連肺炎診療ガイドライン」（2011 年）

5) 日本感染症学会：JAID/JSC 感染症治療ガイドライン-呼吸器感染症-日本化学療法学会雑誌 2014：62(1):1-109

6) 日本版敗血症診療ガイドライン 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会

7) 日本感染症学会「院内感染対策講習会 Q&A」Q73

8) 第 40 回日本耳鼻咽喉科感染症研究会 モーニングセミナー（2010 年）日経メディカル 2010 年 12 月号

9) 米国胸部学会（ATS）& 米国感染症学会（IDSA）：Am J Respir Crit Care Med 2005:171:388–416

10) 米国胸部学会（ATS）&米国感染症学会（IDSA）：Clinical Infectious Diseases 2007:44(Suppl 2):S27–72

11) 米国感染症学会（IDSA）：Clinical Infectious Diseases 2010: 50:133–64

12) 米国感染症学会（IDSA）：Clinical Infectious Diseases 2005:41:1373–406

13) Gilbert DN et al.: サンフォード感染症治療ガイド 2014（第 44 版）

14) Longo DL,et al.: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition (2011)

15) Goldman L et al.: CECIL Textbook of Medicine, 21th Edition (2000)

16) Mandell GL et al: Principles and Practice of Infectious Disease, 6th Edition (2005)

17) Schaad UB et al., Pediatr Infect Dis J. 1995:14(1):1-9

18) Committee on Infectious Diseases, Pediatrics 2006:118(3):1287-1292

19) Pickering LK et al.: Red Book 2009: Antimicrobial Agents and Related Therapy 737-738

20) Feigin RD et al.:Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th Edition (2009)

21) McMillan JA et al.: Oski's Pediatrics: Principles & Practice, 4th Edition (2006)

22) Craig WA, Clin Infect Dis 1998:26:1-12

23) Forrest A et al., Antimicrob Agents Chemother 1993:37:1073-1081

24) Thomas JK et al., Antimicrob Agents Chemother 1998:42:521-527

25) Hyatt JM et al., Infect Control Hosp Epidemiol 2000:21:S9-11

26) Preston S L et al., J Am Med Assoc 1998:279:125-129

27) Madaras-Kelly KJ et al., Diagn Microbiol Infect Dis 2000:37:253-260

28) Zelenitsky S et al., Antimicrob Agents Chemother 2005:49(10):4009-4014

29) 日本化学療法学会未承認薬検討委員会：高用量　シプロキサシン検討部会　注射用シプロフロキサシンの高用量投与の必要性に関するアンケート調査結果報告　日本化学療法学会雑誌 60(2)2012Mar,210-221

30) Yong Chong et al., Journal of Medical Microbiology 2013:62:1038–1043

31) 岩本和也、犬山里代：シプロキサン注の使用実態下における安全性・有効性の検討。化学療法の領域 28：107-118,2012

32) 岩本和也、山中　聡、犬山里代：シプロキサン注特定使用成績調査報告。化学療法の領域 28：98-112,2012

33) Widjajanto PW et al., J Blood Medicine 2013:4:1-9

34) Ambrose PG et al., Clin Infect Dis. 2007:44(1):79-86

35) Levison ME, Infect Dis Clin North Am. 2004:18(3):451-465

36) Wright DH et al., J Antimicrob Chemother 2000:46(5):669-683