2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の目次

略語一覧 2
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　原薬及び製剤の概観 3
2.7.1.1.2　分析法の概観 4
2.7.1.1.2.1　臨床薬理試験における薬物動態評価試料の採取方法 4
2.7.1.1.2.2　ヒト血中 CPFX 濃度及び尿中 CPFX 及び代謝物濃度の測定 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4　付録 5
参考文献一覧 5

略語一覧

略　語	英　語　名　称	日　本　語　名　称
CPFX	ciprofloxacin	シプロフロキサシン
CV	coefficient of variation	変動係数
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
FDA	Food and Drug Administration	(米)食品医薬品局
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
INN	International Nonproprietary Name	国際一般名
JAN	Japanese Article Number	ー
LC-MS/MS	liquid chromatography and tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
ODS	octa decyl silyl	逆相系
PSDVB	polystyrene divinylbenzene	ポリスチレン-ジビニルベンゼン

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　原薬及び製剤の概観

シプロフロキサシン〔治験成分記号：BAY q 3939、JAN：シプロフロキサシン、INN：Ciprofloxacin、化学名：1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylic acid〕（以下、CPFX）（図 2.7.1.1-1）は、下記の構造を有するニューキノロン系抗菌薬である。CPFX は、細菌の DNA ジャイレースに作用し、DNA 合成を阻害することにより、殺菌的な抗菌作用を発揮する。CPFX は現在国内において注射剤が販売されており、その塩酸塩は経口剤（錠剤）として販売されている。

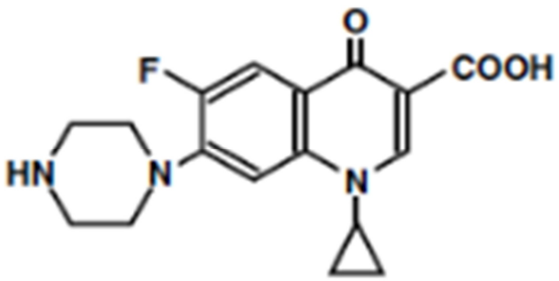


図 2.7.1.1-1　CPFX の化学構造

CPFX 注射剤（販売名：シプロキサン®注 200mg 及びシプロキサン®注 300mg）は、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、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。現行の効能・効果及び用法・用量を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　現在承認されている CPFX 注射剤の効能・効果及び用法・用量

効能・効果	**〈適応菌種〉** 本剤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〉** 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
用法・用量	シプロフロキサシンとして、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）。

今回、CPFX 注射剤の効能・効果及び用法・用量の変更に対する承認事項一部変更申請を行うことにした。

CPFX のヒトでの薬物動態試験は、健康被験者を対象として、注射剤及び錠剤を用いて実施した。これらの試験は、CPFX の単回及び反復投与による特性を明らかにするためにデザインされた。なお、本臨床開発計画の臨床試験で用いた注射剤はいずれの試験でも同じ組成であった。

CPFX 注射剤の効能・効果及び用法・用量の変更に対する承認申請に際し、生物薬剤学的検討は実施していない。生物薬剤学試験及び関連する分析法の項では、臨床薬理試験で用いた CPFX 及びその代謝物の濃度を測定した生体試料分析法を示す。

2.7.1.1.2　分析法の概観

2.7.1.1.2.1　臨床薬理試験における薬物動態評価試料の採取方法

臨床薬理試験において CPFX の血中濃度を測定する目的で血液検体を採取し、いくつかの試験では CPFX 及びその代謝物の尿中濃度を測定するため尿検体も採取した。健康成人を対象にした薬物動態試験（試験 D89-021-01、D89-050-01、D90-012-01、D91-002-01）及び患者集団における第Ⅲ相試験（試験 15992）における血液検体は、治験薬投与後、経時的に採取した（健康成人を対象にした薬物動態試験では頻回採血法を用いた）。健康成人を対象にした薬物動態試験において採取した尿検体については治験薬投与後、分割して蓄尿し、CPFX 及びその代謝物の尿中排泄量を算出した。

2.7.1.1.2.2　ヒト血中 CPFX 濃度及び尿中 CPFX 及び代謝物濃度の測定

生物薬剤学試験及び関連する分析法の項では、CPFX 注射剤 400mg の変更承認申請の資料として用いた臨床薬理試験 4 試験、日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験 1 試験で用いられた測定法について要約する。臨床薬理試験 4 試験での薬物濃度測定には、高速液体クロマトグラフィー（HPLC 法）を用いた。一方、第Ⅲ相試験での薬物濃度測定には、高速液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析法（LC-MS/MS 法）を用いた。生物薬剤学試験及び関連する分析法の項では、それぞれの測定法について要約する。なお、それぞれの臨床試験で用いられた濃度分析に関する詳細は、個々の臨床試験報告書に記載した。

2.7.1.1.2.2.1　HPLC 法

CPFX 及びその代謝物の定量には、Krol GJ ら[1)]によって報告された HPLC 法に軽微な変更を加えて使用した。方法の概略は、内部標準として CPFX のイソプロピル誘導体を含む 0.05M リン酸ナトリウム（pH3.0）溶液で血清又は尿試料を倍量に希釈し、プレカラム（ポリスチレン-ジビニルベンゼン、PSDVB）により前処置した。HPLC による定量には分析カラムとして逆相系（ODS）カラムを用い、検出器として蛍光分光光度計（励起波長：277nm、検出波長：360nm 以上の全波長）を用いた。溶出溶媒としてアセトニトリル／メタノール／0.05M リン酸緩衝液(pH3.0)／0.1M テトラブチルアンモニウムブロマイド（10:7:73:10）を使用し、内部標準法によって定量した。血清中 CPFX 濃度測定の定量下限（LLOQ）は 0.01mg/L であり、日内精度（CV）は 2.7%～4.8%であった。尿中の CPFX 及び代謝物（M1、M2、M3）濃度測定の LLOQ は 0.05～0.2mg/L の範囲にあり、日内精度（CV）は 1.0%～6.1%であった。

2.7.1.1.2.2.2　LC-MS/MS 法

血漿試料は、内部標準（$^{2}H_{8}$-シプロフロキサシン）を含むアセトニトリル/0.1M リン酸（1:1、v/v）溶液により除蛋白後、上清を採り 0.1M リン酸溶液で希釈後、LC-MS/MS により測定した。

逆相カラムを用いた HPLC により分離後、トリプルステージ 4 重極 MS/MS 分析計を用い内部標準法により定量した。本 LC-MS/MS 法は、FDA の生体試料分析法ガイダンス[2)]に従ってバリデートした。血漿中 CPFX 濃度測定の LLOQ は 1.00μg/L であり、LLOQ 値以外での分析間真度は 96.5%～103.2%、分析間精度（CV）は 4.5%以下であった。LLOQ 値での真度と精度は、それぞれ 99.9%及び 2.0%～2.2%であった。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4　付録

該当なし

参考文献一覧

1) Krol GJ et al., J Liq Chromatogr 1986:9:2897-2919

2) Guidance for Industry, "Bioanalytical method validation" 2001

2.7.2 臨床薬理試験の目次

略語一覧 2

2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 成人 4
2.7.2.1.2 小児 5

2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 成人を対象とした試験 6
2.7.2.2.1.1 健康被験者を対象とした試験 6
2.7.2.2.1.2 患者を対象とした試験 20
2.7.2.2.2 小児を対象とした試験 25

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 29
2.7.2.3.1 全試験を通しての PK と代謝のまとめ 29
2.7.2.3.1.1 単回投与後の血中濃度及び尿中排泄の用量比例性 29
2.7.2.3.1.2 反復投与後の定常状態における血中濃度及び尿中排泄 30
2.7.2.3.2 薬力学的効果 31
2.7.2.3.3 日本人成人患者における PK/PD 解析（母集団 PK 解析及びシミュレーション結果）（5.3.3.5.1 解析 17533、PH-38187） 31
2.7.2.3.3.1 国内第Ⅲ相試験（試験 15992）より得られた成績の母集団 PK/PD 解析 31
2.7.2.3.3.2 母集団 PK の結果に基づいた推定治癒確率 39
2.7.2.3.3.3 日本人及び外国人間の PK の民族差比較 41
2.7.2.3.4 外国人小児患者における PK（母集団 PK 解析及びシミュレーション結果）（5.3.3.5.2 MRC-01209） 42

2.7.2.4 特別な試験 47
2.7.2.4.1 臨床分離株の CPFX に対する感受性（公表文献の成績） 47

2.7.2.5 付録 53

参考文献一覧 53

略語一覧

略　語	英 語 名 称	日 本 語 名 称
$A_{E,ur}(0-t)$	amount excreted into urine from 0 to time t h	投与後 0－t 時間目までの尿中排泄量
$A_{E,ur}(0-t)/D$	amount excreted into urine from 0 to time t h per dose	投与量で補正した投与後 0－t 時間目までの尿中排泄量
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma 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-t)	AUC from time 0 to time t h post administration	投与後 0－t 時間目までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-t)/D	AUC from time 0 to time t h post administration per dose	投与量で補正した AUC(0-t)
AUC/D	AUC per dose	投与量で補正した AUC
$AUC(0-t)_{,ss}$	AUC(0-t) at steady state	定常状態における AUC(0-t)
AUC_{τ}	AUC for the actual dosing interval	投与間隔における AUC
BID	*bis in die* (two times a day)	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BSA	body surface area	体表面積
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total clearance	全身クリアランス
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
C_{max}/D	C_{max} per dose	投与量で補正した C_{max}
$C_{max,ss}$	C_{max} 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
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
fu	unbound fraction	蛋白非結合率
FAT	body fat	体脂肪
ICU	intensive-care unit	集中治療室
iv	intravenous administration	静脈内投与
KA	absorption rate constant	吸収速度定数
LBM	lean body mass	除脂肪体重
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MPC	mutant prevention concentration	耐性菌出現阻止濃度
N	number of subjects	数（被験者数）
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PGP	phosphatidylglycerophosphate	ホスファチジルグリセロリン酸

PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK/PD	pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s)	薬物動態／薬力学
po	*per os*	経口投与
POC	probability of cure	治癒確率
Q	－	コンパートメント間クリアランス
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
TID	*ter in die* (three times a day)	1日3回
t_{max}	maximum drug concentration time	最高血中濃度到達時間
V1	－	中心コンパートメント分布容積
V2	－	末梢コンパートメント分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

欧米並びに日本以外の東アジア諸地域におけるシプロフロキサシン（以下、CPFX）の承認用法・用量である 1 回 400mg、1 日 2 回（BID）又は 1 日 3 回（TID）静脈内投与の有効性及び安全性は既に確立しており、国外のガイドライン及び一般的な教科書にも記載されている。国内では CPFX 注射剤の発売から 10 年以上が経過しているが、これまでに得られている CPFX の安全性及び薬物動態（PK）については明らかな民族差は認められていない。日本人にこの用法・用量（成人では 1 回 400mg BID 又は TID 静脈内投与及び小児では、6～10mg/kg TID、最大 1 回量 400mg）を適用することは可能であると判断し、成人における用法・用量の変更及び小児への適応追加に対する承認申請を行うこととした。

2.7.2.1.1 成人

本邦で承認されている成人に対する CPFX の用法・用量は「1 回 300mg、1 日 2 回静脈内投与」であり、欧米並びに日本以外の東アジア諸地域における承認用法・用量である「1 回 400mg、1 日 2～3 回静脈内投与」に比べ少ない用量である。ニューキノロン系薬の治療効果は AUC(0-24)と MIC の比（AUC(0-24)/MIC）と相関し、耐性化の抑制には最高血中濃度（C_{max}）と MIC の比（C_{max}/MIC）が相関することが知られている[1,2,3,4,5,6]。CPFX は PK に関して民族差等の内因的要因の影響を受けにくく、日本人及び非日本人に CPFX を投与したときの PK プロファイルは類似すると考えられることから、用法・用量を欧米と同じ「通常、1 回 400mg を 1 日 2 回静脈内投与、症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量」に変更し、最大 1 日量は 1,200mg とすることは妥当であると考えた。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、高用量の CPFX を静脈内投与したときの CPFX の PK について線形性及び蓄積性などについて評価した。併せて、日本人患者における第Ⅲ相試験（試験 15992）において得られた血漿中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。更に、既存の用法・用量と比較したとき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した。これらの臨床薬理学的検討を行った臨床試験一覧を表 2.7.2.1-1に示す。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理学的検討を行った臨床試験一覧

試験	実施場所	対象	用量	臨床薬理学的評価	試験報告書番号（添付場所）	資料区分
第Ⅰ相試験						
D89-021	国外	健康成人男性	200、300、400mg iv	PK	R-5302 (5.3.3.1.1)	参考資料
D89-050	国外	健康成人男性	300、400mg iv 500、750mg po	PK	R-5303 (5.3.1.1.1)	参考資料
D91-002	国外	健康成人男性	400mg iv TID 750mg po BID	PK	R-5488 (5.3.3.1.2)	参考資料
D90-012	国外	健康成人男性	200mg iv BID→ 500mg po BID 400mg iv BID→ 750mg po BID	PK	R-5295 (5.3.3.1.3)	参考資料
第Ⅲ相試験						
15992	国内	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	400mg iv BID 又は TID	PK/PD	PH-37595 (5.3.5.2.2)	評価資料

BID：1 日 2 回投与、TID：1 日 3 回投与

2.7.2.1.2 小児

小児への適応追加「小児に対するβラクタム系薬無効の尿路感染症（複雑性尿路感染症、腎盂腎炎）及び嚢胞性線維症」について、欧米で承認されている同適応に対する用法・用量は、複雑性尿路感染症に対しては、「6～10mg/kg 1 日 3 回、最大 1 回量 400mg」、嚢胞性線維症に対しては、「10mg/kg 1 日 3 回、最大 1 回量 400mg」であり、体重が 40kg 以上の小児患者の最大 1 日量は 1,200mg（1 回 400mg TID 投与）となる。日本人小児患者においても、欧米と同じ用法・用量を適用すると、最大 1 日量は 1,200mg（1 回 400mg TID 投与）となり、これは適用予定の成人における最大 1 日量と同じである。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 試験における薬物血中濃度成績を用いて母集団 PK 解析（2.7.2.3.4参照）を行い、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。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 成人を対象とした試験

2.7.2.2.1.1 健康被験者を対象とした試験

2.7.2.2.1.1.1 単回静脈内投与試験：試験 D89-021（5.3.3.1.1 R-5302）

本試験は、外国人健康成人男性被験者を対象に CPFX 200、300 及び 400mg を単回静脈内投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価する、無作為化、二重盲検、3 群 3 期クロスオーバー試験であった。本試験において静脈内投与後の CPFX の PK における線形性を検討した。

12 例の被験者に規定用量の CPFX（CPFX 注射剤 200mg/20mL）を生理食塩液にて総量 200mL になるよう希釈し、インフュージョンポンプを用いて 30 分間静脈内持続投与した。各投与は空腹条件下でほぼ同時刻に静脈内投与し、休薬期間は 1 週間とした。血清中 CPFX 濃度を測定するため、投与前に 1 時点、持続注入中（投与開始 15 分後）に 1 時点、持続注入終了時に 1 時点及び持続注入終了から 24 時間後までに 12 時点の計 15 時点で採血した。また、尿中 CPFX 及び代謝物濃度を投与終了 24 時間後まで評価した。

CPFX 200、300 及び 400mg 静脈内投与後の平均血清中 CPFX 濃度推移を図 2.7.2.2-1に、血清中濃度データに基づき算出した PK パラメータを表 2.7.2.2-1及び表 2.7.2.2-2に示す。また、用量間の PK パラメータの比較（300mg/200mg、400mg/300mg 及び 400mg/200mg）を表 2.7.2.2-3 に示す。

平均血清中 CPFX 濃度は、静脈内持続投与終了時にピークを示し、その後速やかに消失した。そのときの血清中濃度 - 時間プロファイルは用量間で類似していた。

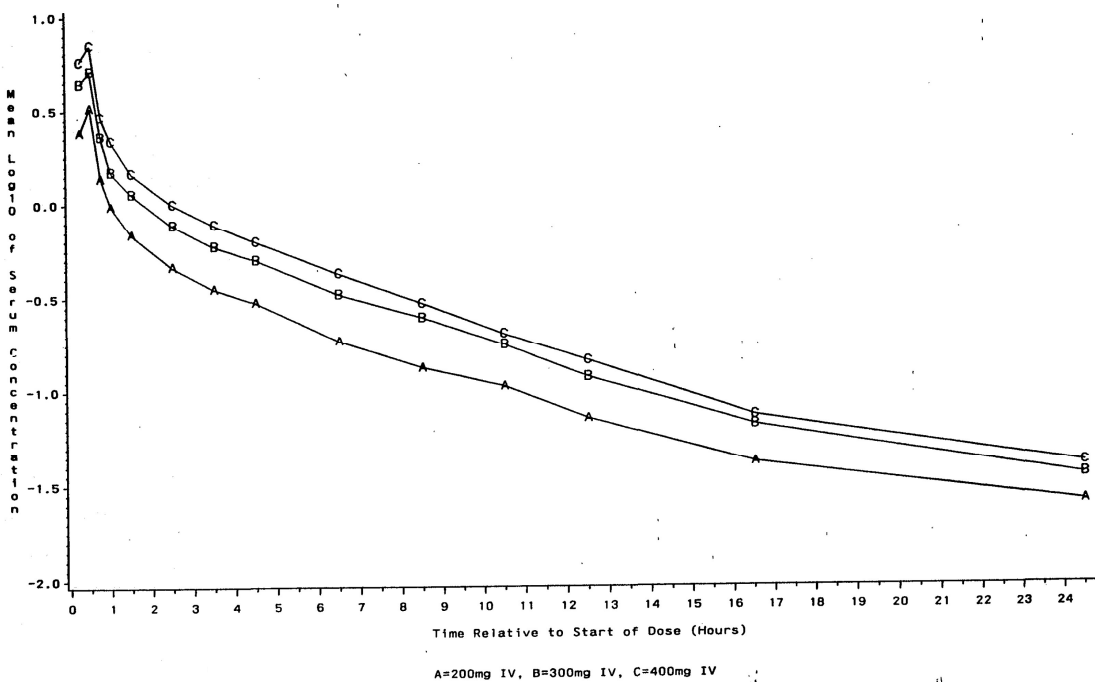
CPFX 200、300 及び 400mg を静脈内投与したときのそれぞれの用量間（300mg/200mg、400mg/300mg 及び 400mg/200mg）で比較した AUC/D の最小二乗平均比及び 90%信頼区間（CI）は、それぞれ 1.079（0.973～1.198）、0.922（0.827～1.027）及び 0.996（0.890～1.113）であり、いずれも生物学的同等性の判定基準内に含まれていた。また、C_{max}/D の最小二乗平均比（90% CI）も、それぞれ 1.066（0.911～1.249）、0.933（0.790～1.097）及び 0.994（0.838～1.176）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、表 2.7.2.2-3）。

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、表 2.7.2.2-2）。この結果より、CPFX の消失には腎外排泄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（図 2.7.2.2-2）。用量にかかわらず、用量の約 10%が代謝物として

尿中に排出され、それぞれの代謝物の排泄率についても用量依存性は認められなかった（表2.7.2.2-4）。

以上より、CPFX 200～400mg を単回静脈内投与したときの血清中濃度には用量線形性がみられ、未変化体の尿中排泄及び3種の主要代謝物の尿中排泄率には用量依存性は認められなかった。



引用元：5.3.3.1.1　R-5302/Figure 2

図 2.7.2.2-1　CPFX 200、300 及び 400mg を単回静脈内投与したときの血清中 CPFX 濃度推移〔算術平均値の片対数プロット、PK 解析対象集団（N=12：200 及び 300mg、N=11：400mg）〕

表 2.7.2.2-1 CPFX 単回静脈内投与後の血清中 CPFX の PK パラメータ〔算術平均値及び標準偏差（SD）〕（PK 解析対象集団、N=12：200 及び 300mg、N=11：400mg）

PK Parameter		N	Mean	SD
		Treatment Regimen = 200mg_iv		
AUC(0-24)	(mg·h/L)	12	5.46	1.44
AUC(0-24)/D	(h/L)	12	0.0273	0.00719
AUC	(mg·h/L)	12	5.68	1.46
AUC/D	(h/L)	12	0.0284	0.00730
C_{max}	(mg/L)	12	3.45	1.13
C_{max}/D	(1/L)	12	0.0172	0.00566
t_{max}	(h)	12	0.500	0
$t_{1/2}$	(h)	12	6.69	0.994
		Treatment Regimen = 300mg_iv		
AUC(0-24)	(mg·h/L)	12	8.95	1.96
AUC(0-24)/D	(h/L)	12	0.0298	0.00653
AUC	(mg·h/L)	12	9.20	2.04
AUC/D	(h/L)	12	0.0307	0.00681
C_{max}	(mg/L)	12	5.51	1.56
C_{max}/D	(1/L)	12	0.0184	0.00522
t_{max}	(h)	12	0.417	0.123
$t_{1/2}$	(h)	12	5.52	0.553
		Treatment Regimen = 400mg_iv		
AUC(0-24)	(mg·h/L)	11	11.3	1.08
AUC(0-24)/D	(h/L)	11	0.0283	0.00269
AUC	(mg·h/L)	11	11.6	1.08
AUC/D	(h/L)	11	0.0290	0.00270
C_{max}	(mg/L)	11	7.10	0.751
C_{max}/D	(1/L)	11	0.0177	0.00188
t_{max}	(h)	11	0.477	0.0754
$t_{1/2}$	(h)	11	5.39	0.611

引用元：5.3.3.1.1 R-5302/Table 3A

表 2.7.2.2-2 CPFX 単回静脈内投与後の CPFX の CL 及び CL_R と尿中排泄（算術平均値及び SD）（PK 解析対象集団、N=12：200 及び 300mg、N=11：400mg）

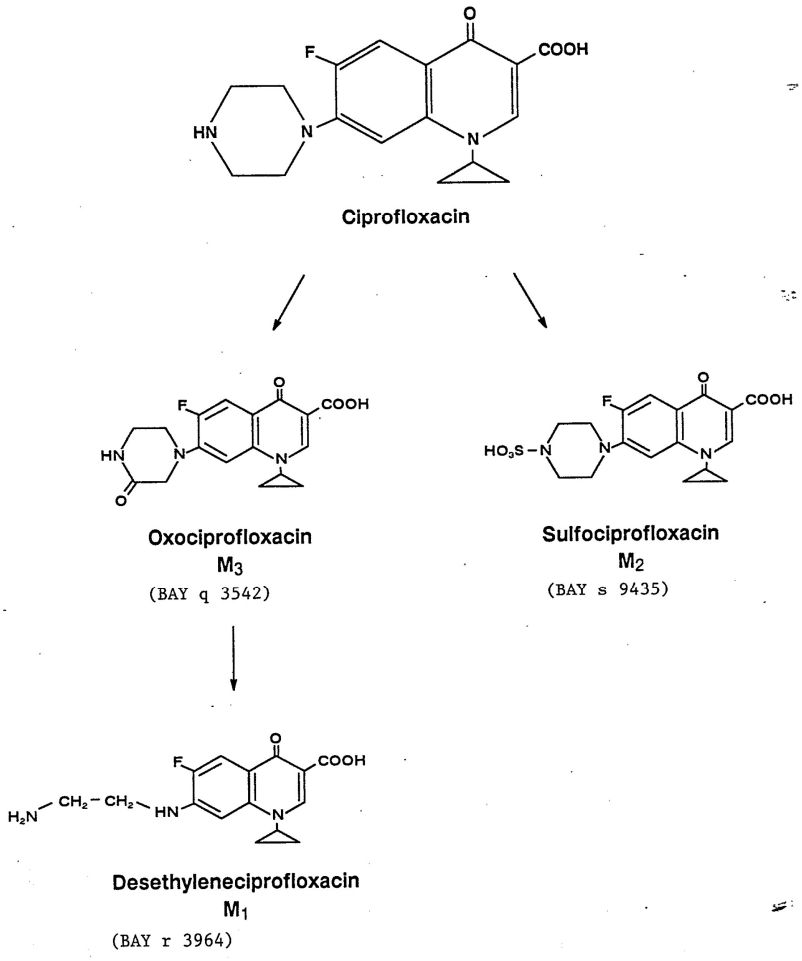
PK Parameter		N	Mean	SD
		Treatment Regimen = 200mg_iv		
$A_{E,ur}$(0-24)	(mg)	12	102	8.51
$A_{E,ur}$(0-24)/D	(%)	12	51.2	4.26
CL_R	(mL/min)	12	334	99.3
CL	(mL/min)	12	626	171
		Treatment Regimen = 300mg_iv		
$A_{E,ur}$(0-24)	(mg)	12	155	14.1
$A_{E,ur}$(0-24)/D	(%)	12	51.7	4.69
CL_R	(mL/min)	12	299	56.9
CL	(mL/min)	12	562	91.7
		Treatment Regimen = 400mg_iv		
$A_{E,ur}$(0-24)	(mg)	11	211	40.6
$A_{E,ur}$(0-24)/D	(%)	11	52.8	10.2
CL_R	(mL/min)	11	313	63.0
CL	(mL/min)	11	579	56.7

引用元：5.3.3.1.1 R-5302/Table 3B

表 2.7.2.2-3 CPFX 単回静脈内投与後の PK パラメータ(最小二乗平均値)の用量相関性 (PK 解析対象集団、N=12：200 及び 300mg、N=11：400mg)

PK Parameter	LS Mean			Ratio	Ratio Estimate	90%CI	
	200mg	300mg	400mg			Lower	Upper
AUC(0-24) (mg·h/L)	5.46	8.95	11.05	NA			
AUC(0-24)/D (h/L)	0.0273	0.0298	0.0276	300/200	1.093	0.993	1.204
				400/300	0.926	0.837	1.022
				400/200	1.012	0.912	1.122
AUC (mg·h/L)	5.68	9.20	11.31	NA			
AUC/D (h/L)	0.0284	0.0307	0.0283	300/200	1.079	0.973	1.198
				400/300	0.922	0.827	1.027
				400/200	0.996	0.890	1.113
C_{max} (mg/L)	3.45	5.51	6.85	NA			
C_{max}/D (1/L)	0.0172	0.0184	0.0171	300/200	1.066	0.911	1.249
				400/300	0.933	0.790	1.097
				400/200	0.994	0.838	1.176
$t_{1/2}$ (h)	6.69	5.52	5.39	300/200	0.825	0.757	0.899
				400/300	0.975	0.884	1.076
				400/200	0.805	0.734	0.881
$A_{E,ur}$(0-24)/D (%)	51.2	51.7	53.0	300/200	1.010	0.925	1.103
				400/300	1.024	0.936	1.120
				400/200	1.034	0.945	1.132
CL_R (mL/min)	334	299	321	300/200	0.894	0.792	1.007
				400/300	1.074	0.946	1.219
				400/200	0.959	0.850	1.081

NA：Not Applicable
引用元：5.3.3.1.1 R-5302/Table 4



引用元：5.3.3.1.1 R-5302/Figure 4

図 2.7.2.2-2 CPFX 代謝物の化学構造と代謝経路

表 2.7.2.2-4 CPFX を単回静脈内投与したときの CPFX 代謝物の尿中排泄率（%）（PK 解析対象集団、N=12：200 及び 300mg、N=11：400mg）

Metabolite	200mg N = 12	300mg N = 12	400mg N = 11
BAY r 3964 (M1) (desethyleneciprofloxacin)	1.20 ± 0.32	0.99 ± 0.25	0.96 ± 0.14
BAY s 9435 (M2) (sulfociprofloxacin)	4.03 ± 2.11	4.00 ± 1.87	3.95 ± 1.82
BAY q 3542 (M3) (oxociprofloxacin)	5.07 ± 0.89	4.76 ± 0.75	4.79 ± 0.57

Mean ± SD
引用元：5.3.3.1.1 R-5302/Table 3C

2.7.2.2.1.1.2 単回静脈内及び経口投与試験：試験 D89-050（5.3.1.1.1 R-5303）

本試験は、外国人健康成人男性被験者を対象に CPFX 300 及び 400mg を単回静脈内投与並びに CPFX 500 及び 750mg を単回経口投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価する、無作為化、二重盲検、4 群 4 期クロスオーバー試験であった。本試験において、CPFX 300 及び 400mg 静脈内投与後の血清中 CPFX 濃度の用量比例性並びに CPFX 500 及び 750mg 経口投与後の血清中 CPFX 濃度の用量比例性及びバイオアベイラビリティについて検討した。

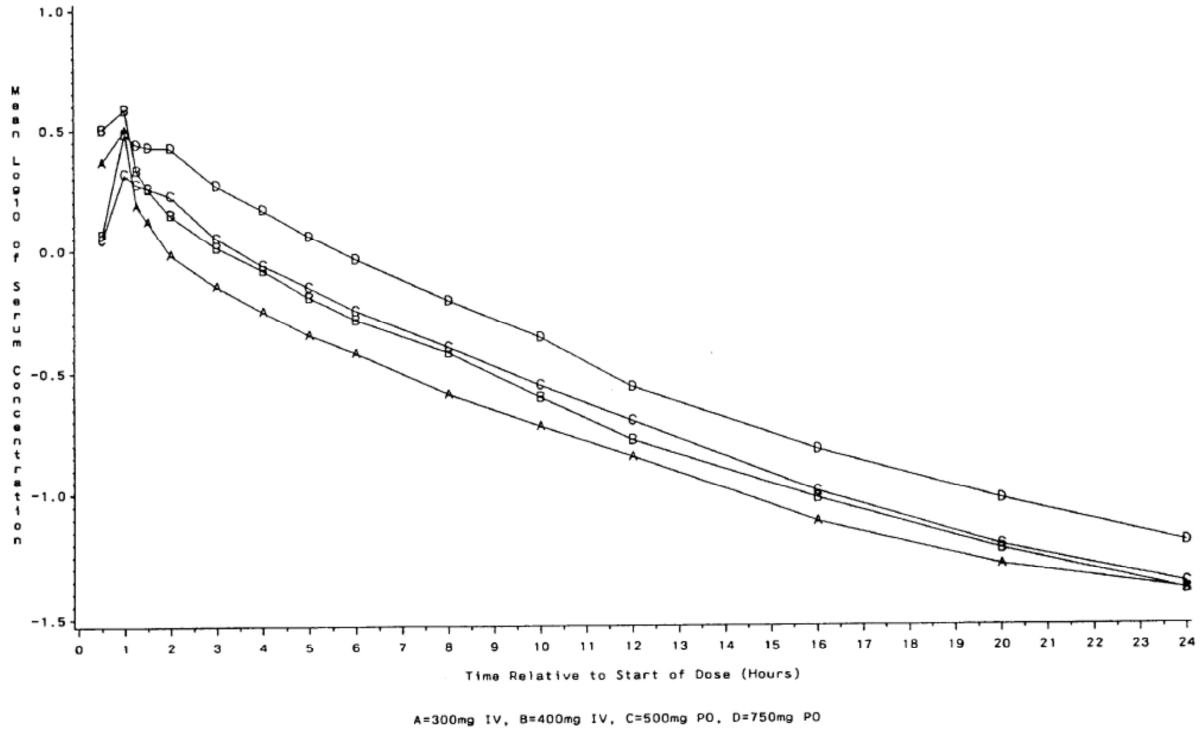
12 例の被験者を 4 つのグループに無作為割付けし、CPFX 300 及び 400mg（CPFX 注射剤 200mg/20mL 及び 300mg/30mL）を単回静脈内投与又は CPFX 500 及び 750mg（CPFX 錠 250mg）を単回経口投与した。静脈内投与では、被験薬を生理食塩液にて総量 200mL になるように希釈し、インフュージョンポンプを用いて 60 分間静脈内持続投与した。盲検性を保持するため、CPFX プラセボ錠を同時に経口投与した。経口投与では、CPFX 錠 250mg 又はプラセボ錠の計 3 錠を水 240mL と共に投与し、プラセボとして生理食塩液 200mL を同時に静脈内投与した。各投与期において、被験者を投与前日の夜から絶食させた後に CPFX を投与した。休薬期間は 1 週間とした。血清中濃度を測定するため、投与前に 1 時点、持続注入中（投与開始 30 分後）に 1 時点、持続注入終了時に 1 時点及び持続注入終了 23 時間後までに 13 時点の計 16 時点で採血した。また、尿中 CPFX 濃度は投与終了 12 及び 24 時間後まで測定した。本申請においては静脈内投与を対象としているため、以下、静脈内投与に関する結果のみを要約した。

CPFX 投与後の平均血清中 CPFX 濃度推移を図 2.7.2.2-3に、CPFX の血清中濃度データに基づき算出した PK パラメータを表 2.7.2.2-5に示す。また、投与群間の PK パラメータの比較（300 及び 400mg 静脈内投与）を表 2.7.2.2-6に示す。

CPFX 静脈内投与後の AUC(0-24)/D 及び C_{max}/D の最小二乗平均値の 400mg/300mg 比（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（表 2.7.2.2-6）。

以上より、CPFX 300 及び 400mg 静脈内投与後の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 を 400mg までの用量で静脈内投与したときの PK がほぼ線形であることが確認された。



引用元：5.3.1.1.1　R-5303/Figure 2

図 2.7.2.2-3　CPFX 300 及び 400mg 静脈内投与並びに CPFX 500 及び 750mg 経口投与後の血清中 CPFX 濃度推移（算術平均値の片対数プロット）（PK 解析対象集団：N=11）

表 2.7.2.2-5 CPFX 300 及び 400mg 静脈内投与後の CPFX の PK パラメータ（算術平均値及び SD）（PK 解析対象集団：N=11）

PK Parameter		N	Mean	SD
		Treatment Regimen = 300mg_iv		
AUC(0-24)	(mg·h/L)	11	8.28	1.50
AUC(0-24)/D	(h/L)	11	0.0276	0.00499
AUC	(mg·h/L)	11	8.58	1.53
AUC/D	(h/L)	11	0.0286	0.00509
C_{max}	(mg/L)	11	3.22	0.668
C_{max}/D	(1/L)	11	0.0107	0.00223
t_{max}	(h)	11	0.955	0.151
$t_{1/2}$	(h)	11	5.71	1.70
$A_{E,ur}$(0-24)	(mg)	11	188	76.8
$A_{E,ur}$(0-24)/D	(%)	11	62.5	25.6
CL_R	(mL/min)	11	388	180
CL	(mL/min)	11	603	127
		Treatment Regimen = 400mg_iv		
AUC(0-24)	(mg·h/L)	11	11.1	1.49
AUC(0-24)/D	(h/L)	11	0.0278	0.00374
AUC	(mg·h/L)	11	11.4	1.59
AUC/D	(h/L)	11	0.0284	0.00397
C_{max}	(mg/L)	11	3.98	0.614
C_{max}/D	(1/L)	11	0.00995	0.00153
t_{max}	(h)	11	0.909	0.202
$t_{1/2}$	(h)	11	4.67	0.437
$A_{E,ur}$(0-24)	(mg)	11	228	144
$A_{E,ur}$(0-24)/D	(%)	11	57.0	36.1
CL_R	(mL/min)	11	358	274
CL	(mL/min)	11	597	81.7

引用元：5.3.1.1.1 R-5303/Table 3A, 3B（静脈内投与の結果のみを示した）

表 2.7.2.2-6 CPFX 300 及び 400mg 静脈内投与後の PK パラメータ（最小二乗平均値）の用量相関性（PK 解析対象集団：N=11）

PK Parameter	LS Mean		Ratio	Ratio Estimate	90%CI	
	300/iv	400/iv			Lower	Upper
AUC(0-24)/D (h/L)	0.0278	0.0277	400iv/300iv	0.998	0.909	1.096
AUC/D (h/L)	0.0287	0.0283	400iv/300iv	0.985	0.895	1.084
C_{max}/D (1/L)	0.0109	0.0100	400iv/300iv	0.917	0.839	1.001
$t_{1/2}$ (h)	5.67	4.68	400iv/300iv	0.825	0.723	0.940
$A_{E,ur}$(0-24)/D (%)	61.8	55.8	400iv/300iv	0.903	0.677	1.194
CL_R (mL/min)	382	349	400iv/300iv	0.913	0.639	1.290

引用元：5.3.1.1.1 R-5303/Table 4（静脈内投与の結果のみを示した）

2.7.2.2.1.1.3 反復静脈内及び経口投与試験：試験 D91-002（5.3.3.1.2 R-5488）

本試験は、外国人健康成人男性被験者に CPFX 注射剤 400mg TID 反復静脈内投与及び CPFX 錠 750mg BID 反復経口投与（各投与群 12 例）したときの PK、安全性及び忍容性を評価する、無作

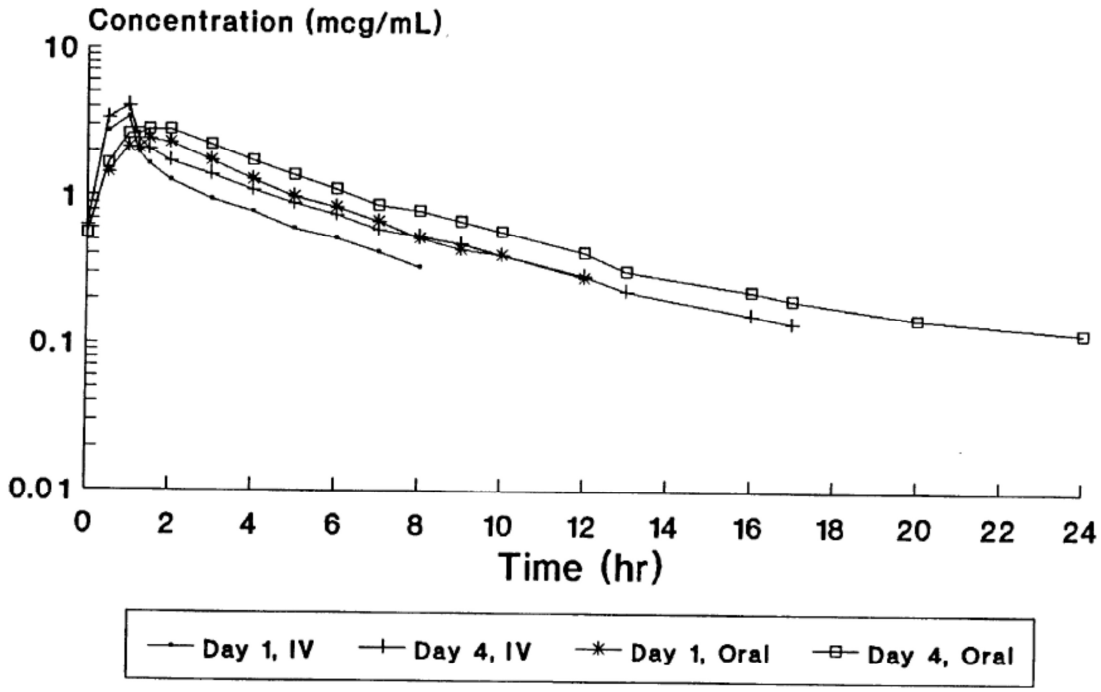
為化、二重盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であった。本試験において CPFX 静脈内及び経口投与後の定常状態における PK について検討した。

24 例の被験者を 2 つのグループに無作為割付けし、規定用量の CPFX（CPFX 注射剤 400mg/40mL 及び CPFX 錠 750mg）を反復静脈内又は反復経口投与した。盲検性を保持するため、静脈内投与の場合は CPFX 400mg を TID で計 10 回静脈内投与すると共にプラセボ錠を BID で計 7 回経口投与した。一方、経口投与の場合は CPFX 750mg を BID で計 7 回経口投与すると共にプラセボとして生理食塩液を TID で計 10 回静脈内投与した。静脈内投与の際は、CPFX 注射剤を生理食塩液にて総量 200mL になるように希釈し、インフュージョンポンプを用いて 60 分間静脈内持続投与した。食事と治験薬投与の間隔を 1 時間以上空け、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は 10 日間とした。血清中 CPFX 濃度を測定するため、各投与期の投与初日において、投与前に 1 時点、持続注入中（投与開始 30 分後）に 1 時点、持続注入終了時に 1 時点及び持続注入終了から 16 時間後までに 15 時点の計 18 時点、投与第 2 及び第 3 日においては、朝投与の投与前に 1 時点、持続注入終了時に 1 時点及び持続注入終了から 16 時間後までに 7 時点の計 9 時点、投与最終回においては、投与初日に実施した採血時点に加え最終投与開始から 20 及び 24 時間後の 2 時点を加えた計 20 時点で採血した。尿中 CPFX 濃度は、初回投与及び最終投与 12 時間後まで測定した。本申請においては静脈内投与を対象としているため、以下に静脈内投与時の結果を要約した。

健康成人男性（18 例）に CPFX 静脈内投与したときの平均血清中 CPFX 濃度推移を図 2.7.2.2-4に示す。単回（初回）及び反復投与後の PK パラメータを表 2.7.2.2-7に示す。

図 2.7.2.2-4に示すように、CPFX 400mg 静脈内投与時の血清中 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)〔AUC(0-8)から算出〕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。CL_R は、単回（初回）投与後及び定常状態において差は認められなかった（いずれも算術平均値、表 2.7.2.2-7）。

以上より、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 パラメータに時間依存的な変化は認められなかった。



引用元：5.3.3.1.2 R-5488/Figure 1

図 2.7.2.2-4 CPFX 400mg を単回／反復静脈内投与及び CPFX 750mg を単回／反復経口投与したときの血清中 CPFX 濃度推移（算術平均値の片対数プロット）（PK 解析対象集団：N=18）

表 2.7.2.2-7 CPFX 400mg を単回／反復静脈内投与したときの血清中及び尿中 CPFX の PK パラメータ（算術平均値及び SD）（PK 解析対象集団：N=18）

PK Parameter		N	Mean	SD
Treatment Regimen = 400mg iv TID				
$AUC(0\text{-}8)_{,Day1}$	(mg·h/L)	18	8.07	1.70
$AUC(0\text{-}24)_{,Day1}$	(mg·h/L)	18	24.2	5.10
$C_{max,Day1}$	(mg/L)	18	3.42	0.795
$t_{1/2,Day1}$	(h)	18	3.24	0.638
$CL_{,Day1}$	(mL/min)	18	862	188
$AUC(0\text{-}8)_{,ss}$	(mg·h/L)	18	11.0	2.94
$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$	(mg·h/L)	18	32.9	8.83
$C_{max,ss}$	(mg/L)	18	4.07	0.879
$t_{1/2,ss}$	(h)	18	5.21	1.12
$CL_{,ss}$	(mL/min)	18	649	166
Accumulation Ratio $AUC(0\text{-}24)_{,ss}/AUC(0\text{-}24)_{,Day1}$		18	1.36	0.221
$CL_{R,Day1}$	(mL/min)	18	441	198
$A_{E,ur,Day1}$	(%)	18	50.2	12.9
$CL_{R,ss}$	(mL/min)	18	435	122
$A_{E,ur,ss}$	(%)	18	69.3	18.7

引用元：5.3.3.1.2 R-5488/Appendix 9.5.3（静脈内投与の結果のみ示した）

2.7.2.2.1.1.4 反復静脈内及び経口投与試験：試験 D90-012（5.3.3.1.3 R-5295）

本試験は、外国人健康成人男性被験者を対象に、CPFX 200mg を BID で計 6 回反復静脈内投与後に CPFX 500mg を BID で計 5 回反復経口投与又は CPFX 400mg を BID で計 6 回反復静脈内投与後に CPFX 750mg を BID で計 5 回反復経口投与したときの PK、安全性及び忍容性を評価する、無作為化、二重盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験であった。本試験において CPFX 反復静脈内及び反復経口投与後の定常状態における PK 及び蓄積性について検討した。

13 例の被験者を 2 つのグループに無作為割付けし、規定用量の CPFX（CPFX 注射剤 200mg/20mL 及び CPFX 錠 250mg）を反復静脈内投与に引き続き反復経口投与した。この用法は臨床における使用形態を考慮して計画した。静脈内投与では、CPFX 注射剤を生理食塩液にて総量 200mL になるように希釈し、インフュージョンポンプを用いて 60 分間静脈内持続投与した。経口投与では、CPFX 錠 250mg 又はプラセボ錠の計 3 錠を水 240mL と共に投与した。投与 1 及び 5 回目は投与前日の夜から絶食、その他の投与は食事から 2 時間以上間隔を空けて投与した。第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は 1 週間とした。投与 1 及び 5 回目に血清中 CPFX 濃度を測定するため、投与前に 1 時点、持続注入中（投与開始 30 分後）、持続注入終了時、及び持続注入終了後から次の投与開始時（11 時間後）までに 9 時点の計 12 時点で採血した。その他の投与では投与前の 1 時点で採血した。尿中 CPFX 濃度は投与 1 及び 5 回目に投与 12 時間後まで測定した。本申請においては静脈内投与を対象としているため、以下に静脈内投与時の結果を要約した。

健康成人男性被験者（11 例）に CPFX を単回（初回）及び反復投与したときの平均血清中 CPFX 濃度推移を図 2.7.2.2-5及び図 2.7.2.2-6に、PK パラメータを表 2.7.2.2-8及び表 2.7.2.2-9 に示す。また、定常状態における PK パラメータの用量間比較（200 及び 400mg 静脈内投与）を表 2.7.2.2-10に、反復静脈内投与したときの単回（初回）投与及び反復投与時の PK パラメータの比較（投与 5 回目／投与 1 回目）を表 2.7.2.2-11に示す。

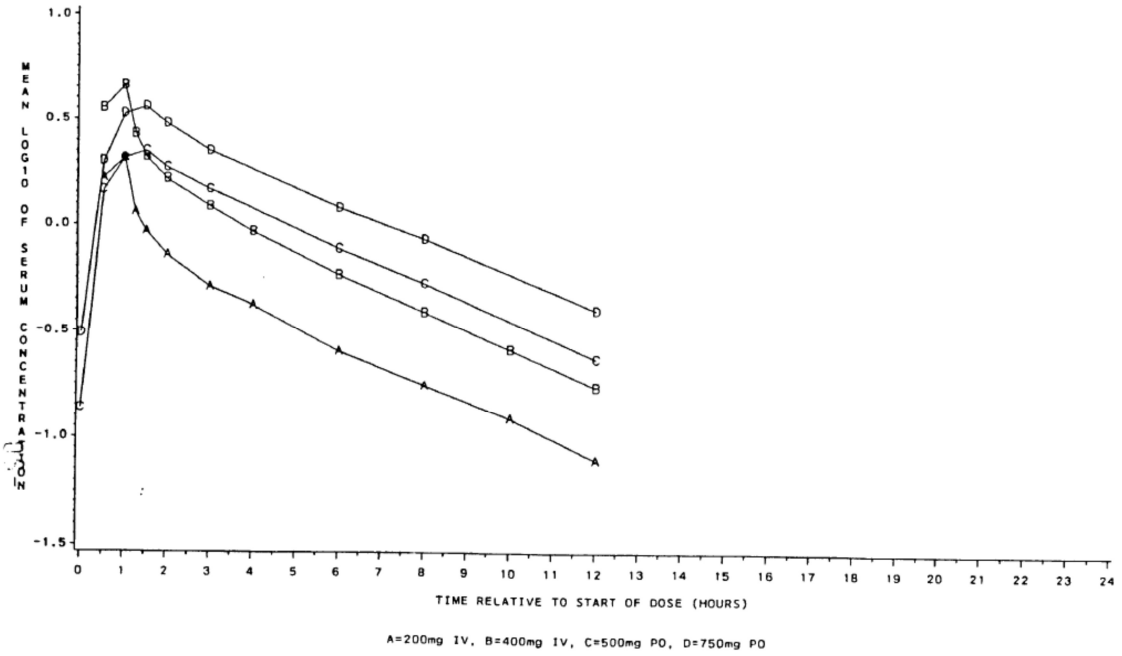
CPFX 200mg BID 反復静脈内投与したときの、投与 4、5 及び 6 回目における投与 12 時間後の血清中 CPFX 濃度（トラフ値）はそれぞれ、0.17±0.07（平均値±SD、以下同様）、0.11±0.05 及び 0.14±0.04mg/L 並びに 400mg BID 反復静脈内投与したときの、投与 4、5 及び 6 回目におけるトラフ値はそれぞれ、0.59±0.58、0.23±0.07 及び 0.33±0.11mg/L であり、反復投与によるトラフ値の上昇傾向は認められず、この結果からは少なくとも 4 回目の投与時には定常状態に達していると考えられた。

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 の 400mg までの用量において BID 反復静脈内投与後の蓄積性はないと考えられた（表 2.7.2.2-11）。

表 2.7.2.2-10に示すように、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。

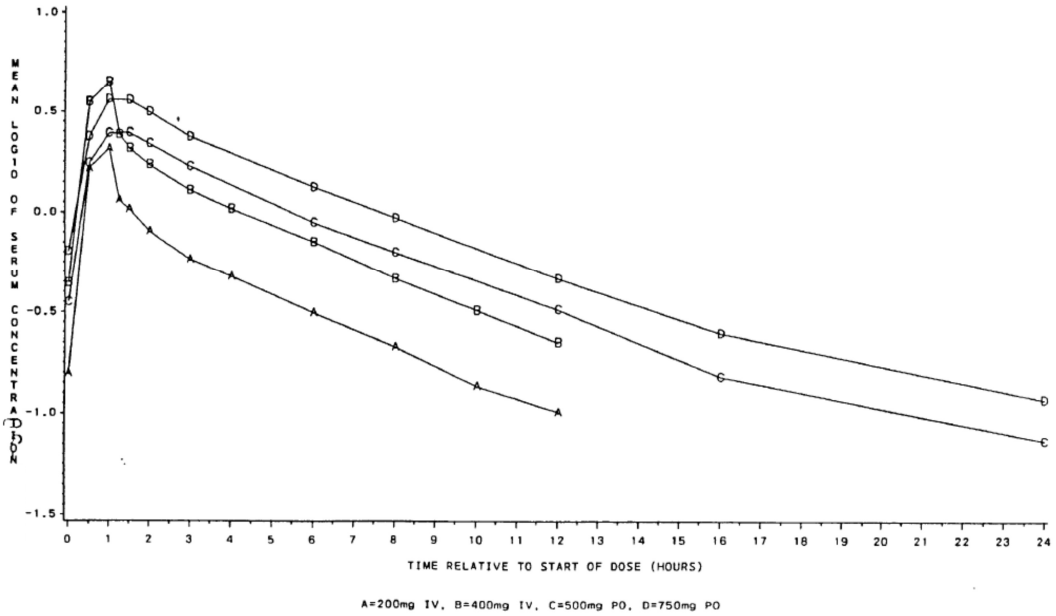
定常状態における CPFX 静脈内投与 12 時間後の尿中排泄率は、いずれの用量においても約 60%であり（表 2.7.2.2-9）、用量間（400mg/200mg）で比較した最小二乗平均比（90%CI）は 0.976（0.878～1.083）であったことから、尿中排泄率においても用量線形性が示された。更に、CL 及び CL_R には、用量及び投与回数に依存した差はみられなかった。

以上より、CPFX 200 及び 400mg を BID 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、反復投与による蓄積性もみられなかった。反復投与後の尿中排泄率が同様であったことから、CPFX 400mg BID 反復静脈内投与後の PK は線形で時間依存性もみられないことが確認された。



引用元：5.3.3.1.3　R-5295/Figure 2A

図 2.7.2.2-5　CPFX 注射剤 200 及び 400mg 単回（初回）静脈内投与並びに CPFX 錠 500 及び 750mg 単回（初回）経口投与後の血清中 CPFX 濃度推移（算術平均値の片対数プロット、PK 解析対象集団：N=11）



引用元：5.3.3.1.3 R-5295/Figure 2B

図 2.7.2.2-6 CPFX 注射剤 200 及び 400mg 反復（5 回目）静脈内投与並びに CPFX 錠 500 及び 750mg 反復（5 回目）経口投与後の血清中 CPFX 濃度推移（算術平均値の片対数プロット、PK 解析対象集団：N=11）

表 2.7.2.2-8 CPFX 単回（初回）静脈内投与後の CPFX の PK パラメータ（算術平均値及び SD）（PK 解析対象集団：N=11）

PK Parameter		N	Mean	SD
Treatment Regimen = 200mg_iv Dose 1				
AUC(0-12)	(mg·h/L)	11	5.21	1.02
AUC(0-12)/D	(h/L)	11	0.0260	0.0051
C_{max}	(mg/L)	11	2.13	0.455
C_{max}/D	(1/L)	11	0.0106	0.0023
t_{max}	(h)	11	0.955	0.151
$A_{E,ur}$(0-12)	(mg)	11	143	69.5
$A_{E,ur}$(0-12)/D	(%)	11	71.6	34.8
CL_R	(mL/min)	11	469	211
CL	(mL/(min·kg))	11	6.13	2.21
Treatment Regimen = 400mg_iv Dose 1				
AUC(0-12)	(mg·h/L)	11	11.6	2.47
AUC(0-12)/D	(h/L)	11	0.0291	0.0062
C_{max}	(mg/L)	11	4.59	0.758
C_{max}/D	(1/L)	11	0.0115	0.0019
t_{max}	(h)	11	1.00	0.00
$A_{E,ur}$(0-12)	(mg)	11	249	75.7
$A_{E,ur}$(0-12)/D	(%)	11	62.3	18.9
CL_R	(mL/min)	11	372	128
CL	(mL/(min·kg))	11	4.94	1.68

引用元：5.3.3.1.3 R-5295/Table 3A（静脈内投与の結果のみ示した）

表 2.7.2.2-9 CPFX 反復（5 回目）静脈内投与後の定常状態における CPFX の PK パラメータ（算術平均値及び SD）（PK 解析対象集団：N=11）

PK Parameter		N	Mean	SD
Treatment Regimen = 200mg_iv Dose 5				
AUC(0-12)	(mg·h/L)	11	5.76	1.28
AUC(0-12)/D	(h/L)	11	0.0288	0.0064
C_{max}	(mg/L)	11	2.09	0.364
C_{max}/D	(1/L)	11	0.0104	0.0018
t_{max}	(h)	11	1.00	0.00
$A_{E,ur}$(0-12)	(mg)	11	124	21.2
$A_{E,ur}$(0-12)/D	(%)	11	62.1	10.6
CL_R	(mL/min)	11	380	124
CL	(mL/(min·kg))	11	5.06	1.40
Treatment Regimen = 400mg_iv Dose 5				
AUC(0-12)	(mg·h/L)	11	12.7	3.20
AUC(0-12)/D	(h/L)	11	0.0317	0.0080
C_{max}	(mg/L)	11	4.56	1.04
C_{max}/D	(1/L)	11	0.0114	0.0026
t_{max}	(h)	11	1.00	0.00
$A_{E,ur}$(0-12)	(mg)	9	242	43.0
$A_{E,ur}$(0-12)/D	(%)	9	60.5	10.7
CL_R	(mL/min)	9	350	156
CL	(mL/(min·kg))	9	4.56	1.65

引用元：5.3.3.1.3 R-5295/Table 3B（静脈内投与の結果のみ示した）

表 2.7.2.2-10 CPFX 注射剤 200 及び 400mg を反復静脈内投与したときの定常状態における PK パラメータ（最小二乗平均値）及び用量間比較（PK 解析対象集団：N=11）

PK Parameter	LS Mean		Ratio	Ratio Estimate	90%CI	
	200iv	400iv			Lower	Upper
AUC(0-12)/D (h/L)	0.0291	0.0318	400iv/200iv	1.096	0.979	1.228
C_{max}/D (1/L)	0.0105	0.0115	400iv/200iv	1.092	0.988	1.209
$A_{E,ur}$(0-12)/D (%)	62.1	60.6	400iv/200iv	0.976	0.878	1.083
CL_R (mL/min)	377	346	400iv/200iv	0.918	0.762	1.100

引用元：5.3.3.1.3 R-5295/Table 4A（静脈内投与の結果のみ示した）

表 2.7.2.2-11 CPFX 注射剤 200 及び 400mg を反復静脈内投与したときの単回（初回）投与及び反復（5 回目）投与時の PK パラメータ（最小二乗平均値）の比較（PK 解析対象集団：N=11）

PK Parameter	LS Mean				Dose Compared	Ratio (Dose 5/Dose 1)	90%CI	
	200iv Dose 1	200iv Dose 5	400iv Dose 1	400iv Dose 5			Lower	Upper
AUC(0-12) (mg·h/L)	5.24	5.79	11.69	12.72	NA			
AUC(0-12)/D (h/L)	0.0262	0.0290	0.0292	0.0318	200iv	1.105	0.987	1.238
					400iv	1.088	0.983	1.206
C_{max} (mg/L)	2.14	2.10	4.60	4.57	NA			
C_{max}/D (1/L)	0.0107	0.0105	0.0115	0.0114	200iv	0.982	0.871	1.106
					400iv	0.994	0.890	1.109
$A_{E,ur}$(0-12)/D (%)	72.2	62.7	62.2	60.6	200iv	0.868	0.671	1.112
					400iv	0.975	0.719	1.306
CL_R (mL/min)	471	381	370	340	200iv	0.810	0.637	1.018
					400iv	0.920	0.674	1.233

NA：Not Applicable
引用元：5.3.3.1.3 R-5295/Table 4B

2.7.2.2.1.2 患者を対象とした試験

2.7.2.2.1.2.1 細菌性肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験：試験 15992（5.3.5.2.2 PH-37595）

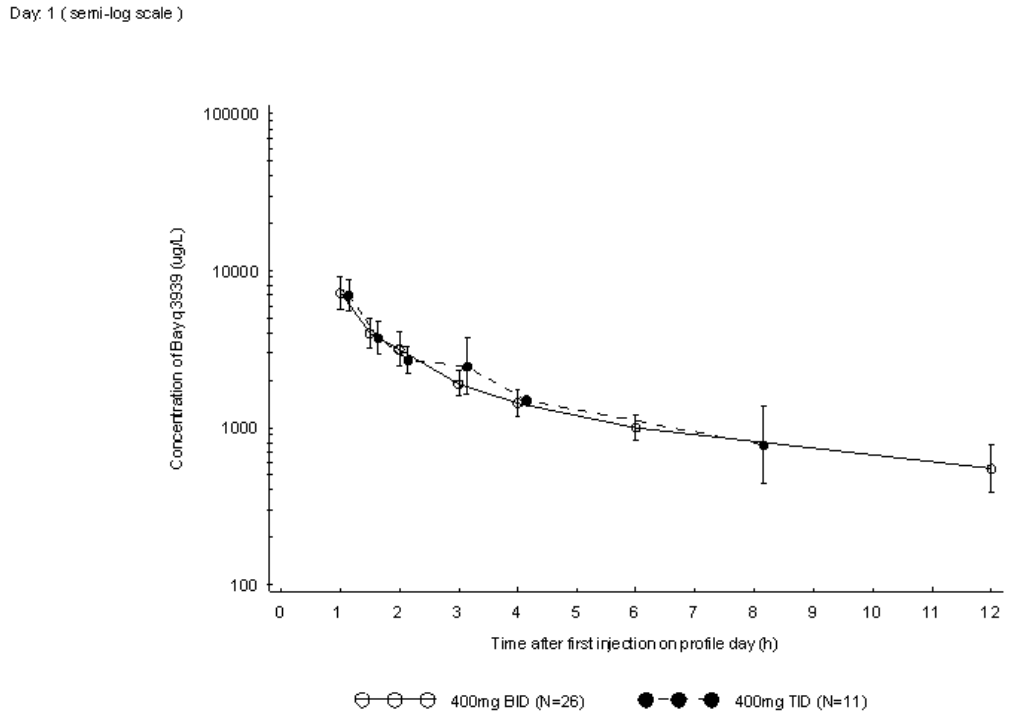
本試験は、日本人の重症又は他の抗菌薬で効果が得られない細菌性肺炎（市中肺炎及び院内肺炎）又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者を対象として CPFX 400mg を BID 又は TID で投与したときの安全性、有効性及び PK/薬力学的（PD）作用〔最小発育阻止濃度（MIC）及び耐性菌出現阻止濃度（MPC）〕との関係を検討する多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照、前向き試験であった。

市中肺炎患者では、CPFX 1 回 400mg BID で 1 時間静脈内投与した。クレアチニンクリアランス（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 1 回 400mg TID 投与も可とした。院内肺炎患者では、CL_{CR} が 30～60mL/min の被験者には CPFX 1 回 400mg BID、CL_{CR} が 60mL/min を超える被験者には CPFX 1 回 400mg TID で 1 時間静脈内投与した。慢性呼吸器病変の二次感染患者では、CPFX 1 回 400mg を BID、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 TID で 1 時間静脈内投与の選択を可とした。投与開始時（投与第 1 日）に選択した用量及び投与方法は試験期間中に変更しないこととした。治験薬は、第 4 日に実施した最初の臨床効果判定まで、3 日間継続投与した。投与期間は 7～14 日とした。なお、1 回 400mg を TID 投与した被験者で、投与期間中に CL_{CR} が 60mL/min 以下に低下した場合は BID 投与に変更、CL_{CR} が 30mL/min 未満に低下した場合は投与中止とした。PK 評価のために投与初日及び反復投与後第 3～第 6 日に血液検体を採取した。

PK 解析対象集団 38 例（BID 群：27 例、TID 群：11 例）から得られた成績を用いて CPFX の PK を検討した。投与第 1 日における血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-7に、PK パラメータを表

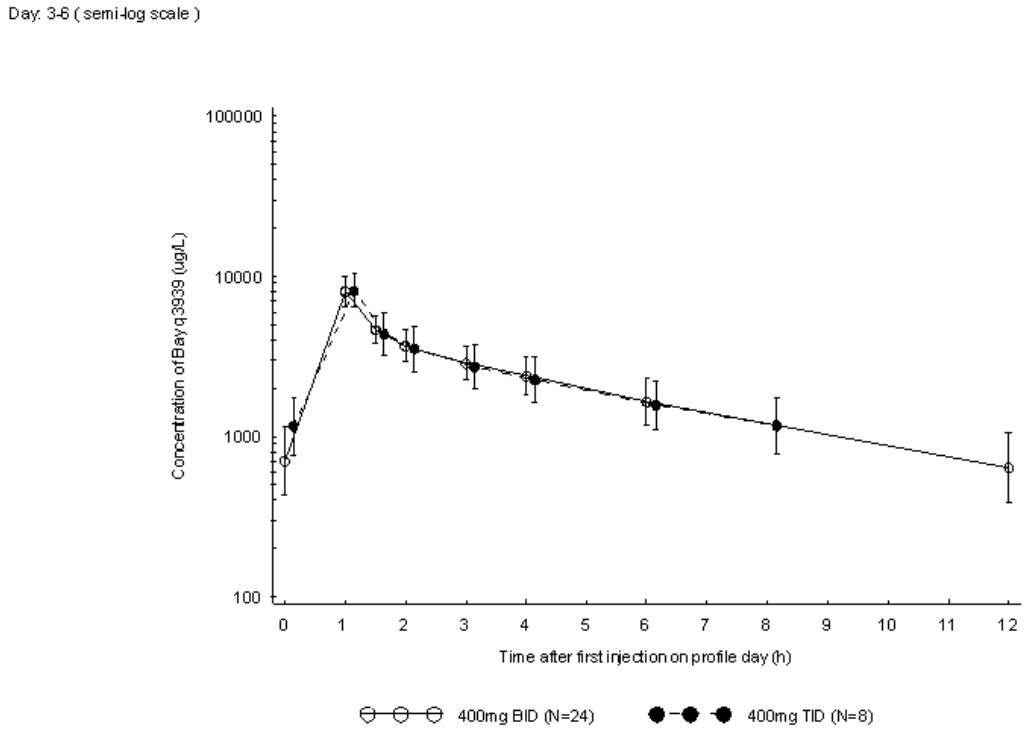
2.7.2.2-12に示す。反復投与後の定常状態（投与第 3～第 6 日）における血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-8に、PK パラメータを表 2.7.2.2-13に示す。

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 400mg 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。CPFX 400mg BID 及び 400mg TID 投与時における定常状態での $AUC_{\tau,ss}$ は投与第 1 日における AUC_{τ} に比べそれぞれ 16.7%及び 26.9%高値を示した。この結果から、TID 投与時の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 投与後では同様に約 4 時間であった。



引用元：5.3.5.2.2 PH-37595/Figure 14.4/1

図 2.7.2.2-7 CPFX 400mg を 1 時間静脈内投与（BID 又は TID）により反復投与したときの投与第 1 日における血漿中濃度経時変化（幾何平均値±幾何 SD）（PK 解析対象集団）



引用元：5.3.5.2.2 PH-37595/Figure 14.4/1

図 2.7.2.2-8 CPFX 400mg を 1 時間静脈内投与（BID 又は TID）により反復投与したときの定常状態における血漿中濃度経時変化（第 3～第 6 日、幾何平均値±幾何 SD）（PK 解析対象集団）

表 2.7.2.2-12 CPFX 400mg を 1 時間静脈内投与（BID 又は TID）により反復投与したときの投与第 1 日の血漿中 CPFX の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter (Unit)	Treatment	N	Geometric Mean	Geometric CV(%)	Min	Max
AUC_{τ} (mg·h/L)	400mg BID	23	22.1	21.7	14.4	31.4
	400mg TID	10	17.5	27.5	12.7	28.3
$AUC(0-t_{last})$ (mg·h/L)	400mg BID	23	22.0	21.5	14.3	31.3
	400mg TID	10	17.5	27.5	12.7	28.2
$AUC_{\tau,norm}$ (kg·h/L)	400mg BID	23	2.82	22.1	1.64	4.44
	400mg TID	10	2.26	26.2	1.65	3.70
C_{max} (mg/L)	400mg BID	23	7.20	25.4	4.33	12.7
	400mg TID	10	6.95	23.8	4.78	9.21
$C_{max,norm}$ (kg/L)	400mg BID	23	0.919	24.5	0.599	1.38
	400mg TID	10	0.896	22.4	0.621	1.20
			Median		Min	Max
t_{max} (h)	400mg BID	23	1.000		0.950	1.150
	400mg TID	10	1.000		0.983	1.100

For 1 subject (200190002) administered 400mg TID CPFX on Day 1, dose regimen was changed to BID regimen on Day 2 due to decrease of creatinine clearance. Therefore, the PK parameters data on Day 3-6 derived from the subject was included in BID group.

引用元：5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.4/2, 14.4/3

表 2.7.2.2-13 CPFX 400mg を 1 時間静脈内投与（BID 又は TID）により反復投与したときの定常状態（投与第 3～第 6 日）での血漿中 CPFX の PK パラメータ（PK 解析対象集団）

PK Parameter (Unit)	Treatment	N	Geometric Mean	Geometric CV(%)	Min	Max
$AUC_{\tau,ss}$ (mg·h/L)	400mg BID	21	25.8	23.4	16.9	41.6
	400mg TID	8	22.2	28.8	16.5	36.6
$AUC_{\tau,ss,norm}$ (kg·h/L)	400mg BID	21	3.25	37.1	1.60	7.17
	400mg TID	8	2.94	30.4	1.85	4.79
$C_{max,ss}$ (mg/L)	400mg BID	22	8.07	22.5	5.29	11.2
	400mg TID	8	8.14	24.1	5.99	11.2
$C_{max,ss,norm}$ (kg/L)	400mg BID	22	1.01	25.7	0.581	1.75
	400mg TID	8	1.08	24.8	0.719	1.46
$t_{1/2,ss}$ (h)	400mg BID	23	4.13	26.9	2.44	8.10
	400mg TID	8	3.64	13.9	3.00	4.54
			Median		Min	Max
$t_{max,ss}$ (h)	400mg BID	22	1.000		0.917	1.150
	400mg TID	8	0.983		0.917	1.033

For 1 subject (200190002) administered 400mg TID CPFX on Day 1, dose regimen was changed to BID regimen on Day 2 due to decrease of creatinine clearance. Therefore, the PK parameters data on Day 3-6 derived from the subject was included in BID group.

引用元：5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.4/2, 14.4/3

2.7.2.2.1.2.2 PK/PD 評価

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（表 2.7.2.2-14）。$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/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 投与時の安全性については問題は認められておらず、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（2.7.2.3.3.2参照）。

細菌性肺炎の主要原因菌である緑膿菌に関しては、臨床効果及び微生物学的効果と CPFX の PK/PD パラメータの間に明確な関係はみられなかったが、これは例数が少なかったためと考えられた。

表 2.7.2.2-14 CPFX 400mg を 1 時間静脈内投与（BID 又は TID）により反復投与したときの定常状態（投与第 3～第 6 日）での PK/PD 評価（PK/PD 解析対象集団）

PK/PD Parameter	400mg BID					400mg TID				
	N[a]	n[b]	Geometric Mean	Geometric CV(%)	Min-Max	N[a]	n[b]	Geometric Mean	Geometric CV(%)	Min-Max
$AUC(0-24)_{,ss}$ /MIC (h)	12	14	155	874	0.854 -5541	5	11	195	294	6.87 -922
$C_{max,ss}$/MIC	12	14	24.1	812	0.133 -603	5	11	22.9	307	0.700 -120
$AUC(0-24)_{,ss}$ /MPC (h)	5	5	8.48	138	3.75 -44.9	3	8	25.3	281	3.46 -94.1
$C_{max,ss}$/MPC	5	5	1.29	162	0.357 -6.69	3	8	2.98	267	0.451 -10.9

$AUC(0-24)_{,ss}$ in BID and TID group was calculated as 2 × $AUC_{\tau,ss}$ and 3 × $AUC_{\tau,ss}$, respectively.
MIC values: '≤ 0.06' and '>128' were transformed to numeric values '0.06' and '256' respectively for PK/PD parameters calculation.

For 1 subject (200190002) administered 400mg TID CPFX on Day 1, dose regimen was changed to BID regimen on Day 2 due to decrease of creatinine clearance. Therefore, the PK/PD data derived from the subject was included in BID group because PK parameters on Day 3-6 were used in the PK/PD parameter calculation.

a: number of subjects
b: number of causative microorganism

Source：5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.5/1

2.7.2.2.2 小児を対象とした試験

これまでに行われた、外国人小児患者を対象とした 6 試験〔試験 536、553、573、1172、1359（D92-004）、100169〕の被験者 357 例から得られた、計 1462 時点の血中 CPFX 濃度－時間データを用いて母集団 PK 解析を行った。更に小児患者において臨床で予定している用法・用量に基づいて CPFX を投与したときの PK 特性を検討し、成人患者との PK の差異について評価した（5.3.3.5.2 MRC-01209）。母集団 PK 解析結果の詳細は、2.7.2.3.4に示す。また、解析に用いた 6 試験の内容の要約を以下に示す。

1. 【国外試験】小児患者を対象とした CPFX の単回投与後及び定常状態時の PK を評価する第Ⅱ相試験：試験 0536（報告書番号 PH-25981）

本試験は 12 歳以下の CPFX 治療を必要とする様々な感染症患者（尿路感染症、下気道感染症、皮膚・軟部組織感染症及び消化管感染症）18 例を対象とした非盲検試験であった。CPFX 懸濁液（経口投与製剤）10mg/kg を空腹条件下で TID、5～7 日間反復経口投与したときの PK 及び安全性を評価した。血中 CPFX 濃度測定のため、投与初日及び第 7 日において、投与前にそれぞれ 1 時点、投与後の 6 時点、及び投与第 7 日においては、投与初日の採血時点に加え投与 12 及び 24 時間後の 2 時点を加えた 8 時点、計 16 時点で採血した。4 ヵ月～7 歳の小児、計 16 例から得られた血中 CPFX 濃度データを母集団 PK 解析に用いた。

2. 【国外試験】重症敗血症小児患者を対象とした CPFX を集中治療室にて 20mg/kg/日投与したときの PK を評価する第Ⅲ相試験：試験 0553（報告書番号 PH-30347/1）

本試験は 3 ヵ月～5 歳の重症敗血症小児患者 20 例を対象とした単施設、非対照試験であった。CPFX 静脈内投与製剤 10mg/kg を BID、60 分間反復静脈内持続投与を 7～14 日間行ったときの PK 及び安全性を評価した。血中 CPFX 濃度を測定するために、投与初日、投与第 2 日及び第 7 日（投与最終日、第 6 日又は第 8 日）において、投与前に 1 時点、持続注入中（投与開始 30 分後）に 1 時点、持続投与終了時に 1 時点、投与終了後から 12 時間後までに 6 時点のそれぞれ 9 時点、計 27 時点で採血した。3 ヵ月～5 歳の小児、計 20 例から得られた血中 CPFX 濃度データを母集団 PK 解析に用いた。

3. 【国外試験】小児期の侵襲性下痢患者を対象とした CPFX の経口投与製剤とセフトリアキソン（筋肉注射剤）の有効性、安全性及び忍容性を比較する第Ⅲ相試験：試験 0573（報告書番号 PH-30290/1）

本試験は、6 ヵ月～11 歳の侵襲性下痢の小児患者 221 例を対象とした単施設、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー試験であった。そのうちの 111 例に CPFX 懸濁液（経口投与製剤）10mg/kg を BID、3 日間反復経口投与、110 例にセフトリアキソン（筋肉注射剤）50mg/kg を 1 日 1 回、3 日間反復筋肉内投与し、有効性、安全性及び忍容性を評価した。血中 CPFX 濃度を測定するために、投与第 2 日又は第 3 日において、投与 0～1、1～3 又は 3～12 時間後のうち 1 時点で採血した。6 ヵ月～11 歳の小児、計 86 例から得られた血中 CPFX 濃度データを母集団 PK 解析に用いた。

4. 【国外試験】小児及び成人の嚢胞性線維症患者を対象に、緑膿菌に対する抗菌治療として、2～3 週間の集中治療（セフタジジムとアミカシンの静脈内投与及びアミカシン吸入投与の併用）の後、3 ヵ月間の維持療法として CPFX 経口投与のみと、CPFX 経口投与及びアミカシン吸入投与の併用を比較する第Ⅲ相試験：試験 1172（5.3.5.1.21 PH-24224）

本試験は、小児及び成人の嚢胞性線維症患者 45 例を対象とした単施設、無作為化、非盲検、実薬対照試験であった。本試験の別プロトコールとして PK 解析項目が追加され、2～3 週間の集中治療の後、微生物学的効果において改善を示した小児患者の一部を CPFX の静脈内及び経口投与したときの PK 評価群に割付け、3 ヵ月間の維持療法を続けた。維持療法初日に CPFX 10mg/kg を 12 時間間隔で 30 分間静脈内持続投与した。維持療法第 2 日は、CPFX 15mg/kg を 12 時間間隔で経口投与し、その後は必要に応じてアミカシン吸入投与を併用した。CPFX 及び主要代謝物 3 種の血中濃度を測定するために、投与初日の投与初回においては、投与前に 1 時点、持続注入中（投与開始 15 分後）に 1 時点、持続投与終了時に 1 時点、投与終了後の 7 時点、投与 2 回目においては、投与前（初回投与 12 時間後）に 1 時点、持続注入中（投与開始 15 分後）に 1 時点、持続投与終了時に 1 時点、投与終了後の 2 時点、計 15 時点で採血した。投与第 2 日においては、投与前に 1 時点、投与終了 12 時間後までに 7 時点、計 8 時点で採血した。5～17 歳の小児、計 10 例から得られた血中 CPFX 濃度データを母集団 PK 解析に用いた。

5. 【国外試験】小児の急性肺機能増悪を呈する嚢胞性線維症患者を対象とした CPFX 静脈内投与から経口投与への切替え時の定常状態下における PK を評価する試験：試験 1359（D92-004）（報告書番号 MMRR-1297）

本試験は、5～17 歳の緑膿菌に慢性的に感染し急性肺機能増悪を呈する嚢胞性線維症小児患者 18 例を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であった。CPFX 10mg/kg を TID で 60 分間静脈内持続投与を最低 3 日間行った後、CPFX 20mg/kg を BID で経口投与を最低 3

日間行ったときの PK、安全性及び有効性を評価した。CPFX 及び主要代謝物 3 種の血中濃度を測定するために、静脈内投与 4 回目以降第 3 日まで（定常状態）において、投与開始から 8 時間後までの 8 時点、及び経口投与 4 回目以降第 3 日まで（定常状態）において、投与終了から 12 時間後までの 9 時点、計 17 時点で採血した。5～17 歳の小児、計 18 例から得られた血中 CPFX 濃度データを母集団 PK 解析に用いた。

6. 【国外試験】小児の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象として、CPFX（経口投与製剤、静脈内投与製剤、静脈内投与製剤から経口投与製剤への切替え）と対照薬（トリメトプリム・スルファメトキサゾール経口懸濁剤、セフィキシム経口懸濁剤、セフタジジム静脈内投与製剤、セフタジジム静脈内投与製剤からトリメトプリム・スルファメトキサゾール経口懸濁剤への切替え、又はセフタジジム静脈内投与製剤からセフィキシム経口懸濁剤への切替え）を比較する第Ⅲ相試験：試験 100169（報告書番号 MRR-00066）

   本試験は、1～16 歳の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者 689 例を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験であった。被験者を第Ⅰ層（CPFX 10～20mg/kg BID 7～21 日間反復経口投与）と第Ⅱ層（CPFX 6～10mg/kg TID 7～21 日間反復静脈内投与又は CPFX 6～10mg/kg TID 静脈内投与から CPFX 10～20mg/kg BID 経口投与へ切替えにより計 7～21 日間反復投与）に無作為割付けし、CPFX の用量は複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の重症度によって調整した。血中 CPFX 濃度を測定するために、投与第 2～第 5 日において少なくとも 1 時点、最大 4 時点で CPFX 投与 12 時間後までの様々な時点において採血した。計 207 例から得られた血中 CPFX 濃度データを母集団 PK 解析に用いた。

母集団 PK 解析の対象被験者には、尿路感染症、下気道感染症、皮膚・軟部組織感染症、消化管感染症、重症敗血症、侵襲型下痢、嚢胞性線維症、複雑性尿路感染症／腎盂腎炎患者が組入れられている。被験者 357 例のうち 28 例（7.8%）は嚢胞性線維症患者であり、207 例（58.0%）は複雑性尿路感染症／腎盂腎炎患者であった。解析に供した被験者背景の概要を表 2.7.2.2-15 に、被験者及び血中 CPFX 濃度測定サンプル数の内訳を表 2.7.2.2-16に示す。また、被験者 357 例から得られた、CPFX 投与後の計 1462 時点の血中 CPFX 濃度－時間データのすべてのプロットを図 2.7.2.2-9に示す。

表 2.7.2.2-15　小児における母集団 PK 解析に供した被験者背景の概要

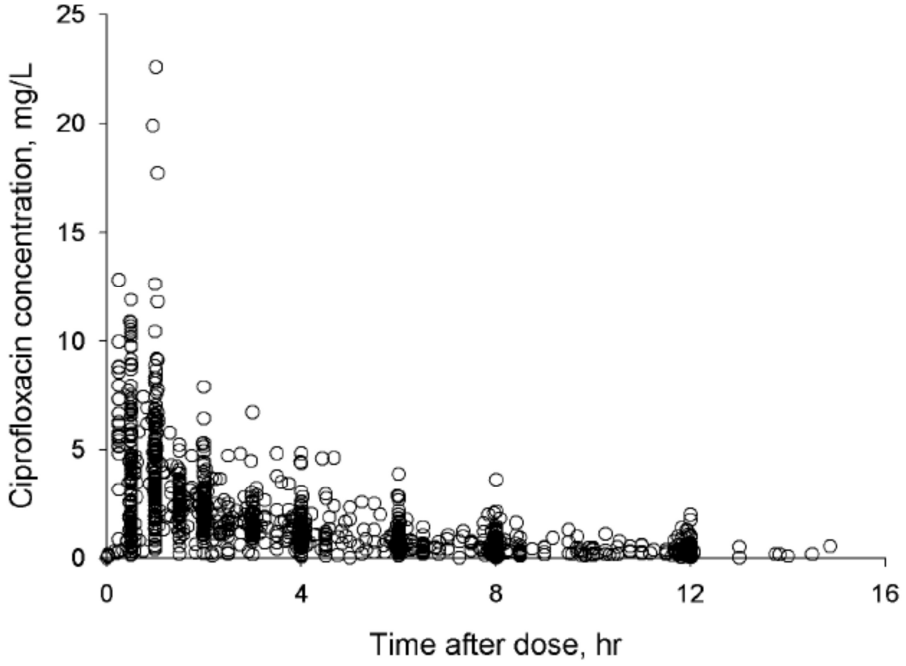
試験番号	年齢（歳）［中央値（範囲）］	体重（kg）［中央値（範囲）］	男児数	女児数	対象疾患	用法・用量
536	2.63 (0.33～7.08)	12.65 (6.4～23.8)	6	10	尿路感染症、下気道感染症、皮膚・軟部組織感染症、消化管感染症	10mg/kg　経口 TID 5～7 日間投与
553	1.00 (0.27～4.75)	10.85 (4.2～23.2)	6	14	重症敗血症	10mg/kg　静脈内 BID 7～14 日間投与
573	2.01 (0.52～11.96)	11.12 (6.5～37.7)	48	38	侵襲性下痢	10mg/kg　経口 （最大 500mg）BID 3 日間投与
1172	9.50 (6.00～16.00)	27.85 (14.9～42.0)	5	5	嚢胞性線維症	初日：10mg/kg　静脈内 BID 第 2 日：15mg/kg　経口 BID
1359	12.21 (5.17～16.92)	30.15 (18.5～63.7)	7	11	嚢胞性線維症	10mg/kg　静脈内 TID 20mg/kg　経口 BID
100169	5.00 (1.00～16.00)	19.70 (7.15～73.5)	33	174	複雑性尿路感染症、腎盂腎炎	10～20mg/kg　経口 （最大 1,500mg/日）BID 6～10mg/kg　静脈内 （最大 1,200mg/日）TID
計	4.00 (0.27～16.92)	17.00 (4.2～73.5)	105	252		

引用元：5.3.3.5.2　MRC-01209/Table 8-1

表 2.7.2.2-16　母集団 PK 解析に供した小児患者を 5 つの年齢群に分けたときの被験者数及び血中 CPFX 濃度測定サンプル数の内訳

Age range	Number of patients	Number of CPFX concentrations
Between 0.25 year (inclusive) and 1 year	41	281
Between 1 year (inclusive) and 2 years	56	274
Between 2 years (inclusive) and 6 years	123	270
Between 6 years (inclusive) and 12 years	111	384
Between 12 years (inclusive) and 17 years	26	253
Total	357	1462

引用元：5.3.3.5.2　MRC-01209/Table 8-2



引用元：5.3.3.5.2 MRC-01209/Figure 12-1

図 2.7.2.2-9 小児患者において母集団 PK 解析に供した CPFX 投与後の血中 CPFX 濃度－時間データのプロット（被験者 357 例、計 1462 時点の観察値）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 全試験を通しての PK と代謝のまとめ

2.7.2.3.1.1 単回投与後の血中濃度及び尿中排泄の用量比例性

外国人健康成人男性を対象として、CPFX 200、300 及び 400mg を静脈内投与した（試験 D89-021）ときの未変化体の血中濃度の終末相半減期は、5.39～6.69h で同様であった。更に、CPFX 200、300 及び 400mg を静脈内投与したときのそれぞれの用量間で比較した AUC/D の最小二乗平均比及び 90%CI は、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 の最小二乗平均比及び 90%CI も、ほぼ判定基準内にあった。以上の結果から、CPFX 静脈内投与時の血中濃度について、400mg までの用量範囲でおおむね線形性が示された（2.7.2.2.1.1.1参照）。

また、試験 D89-050 において、外国人健康成人男性に CPFX 300 及び 400mg を静脈内投与したときの血中濃度の終末相半減期は 4.68～5.67h とほぼ同様で、AUC(0-24)及び C_{max} についても、用量比例性が示された（2.7.2.2.1.1.2参照）。

CPFX 200、300 及び 400mg を静脈内投与したときの投与 24 時間後における 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（試験 D89-021）。また、CL_R は、それぞれ 334、299 及び 313mL/min、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（2.7.2.2.1.1.1参照）。試験 D89-050 における CPFX 300 及び 400mg の静脈内投与後 24 時間の 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（2.7.2.2.1.1.2参照）。

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、投与量の約 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（2.7.2.2.1.1.1参照）。

以上より、CPFX 200～400mg を単回静脈内投与したときの血中濃度の終末相半減期は同様で、血中濃度(AUC 及び C_{max})に用量比例性がみられた。未変化体の尿中排泄率及び 3 種の主要代謝物の尿中排泄率は用量に依存しなかった。したがって、CPFX は静脈内投与の場合、400mg まで PK は線形であることが示された。

2.7.2.3.1.2 反復投与後の定常状態における血中濃度及び尿中排泄

外国人健康成人男性被験者を対象として CPFX 400mg TID で計 10 回反復静脈内投与したとき、血中濃度は初回及び反復投与後でほぼ平行に消失し、AUC(0-8)は、単回（初回）投与時では 8.07mg·h/L、反復投与後の定常状態では 11.0mg·h/L であった。AUC(0-24)を用いて計算した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（試験 D91-002、2.7.2.2.1.1.3参照）。

外国人健康成人男性被験者を対象として、CPFX 200 及び 400mg BID 反復静脈内投与したとき、反復投与期間中の投与 12 時間後の血中 CPFX 濃度（トラフ値）は上昇傾向を示さず、反復投与による蓄積傾向はないものと考えられた。更に、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 の最小二乗平均比及び 90%CI は、ほぼ生物学的同等性の判定基準の範囲内であったことから、CPFX 400mg までの用量において BID 反復静脈内投与後の血中濃度に蓄積性はないことが示された（試験 D90-012、2.7.2.2.1.1.4参照）。

また、CPFX 200 及び 400mg を BID で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 の最小二乗平均比及び 90%CI の結果より、BID 反復静脈内投与したときの定常状態において 400mg までの用量範囲で線形性が示された（試験 D90-012、2.7.2.2.1.1.4参照）。

CPFX 200 及び 400mg を BID で反復静脈内投与したときの定常状態における投与 12 時間後の尿中排泄率は、いずれの用量においても約 60%とほぼ同様であり、更に用量間（400mg/200mg）で比較した尿中排泄率の最小二乗平均比及び 90%CI の結果からも用量線形性が示された。CL 及び CL_R には、単回（初回）投与後及び定常状態において用量に依存した差はみられなかった。試験 D91-002 において、CPFX 400mg TID 反復静脈内投与したとき、単回（初回）投与時及び定常状態での未変化体の CL は、それぞれ 862 及び 649mL/min でほぼ等しく、更に尿中排泄にかかわる CL_R は、単回（初回）投与後及び定常状態において差はみられなかった（2.7.2.2.1.1.3参照）。

以上より、CPFX 400mg TID 並びに 200 及び 400mg BID 反復静脈内投与したときの定常状態における PK は単回投与時とほぼ同様であり、反復投与時に時間依存性は認められなかった。

2.7.2.3.2 薬力学的効果

CPFX を TID で静脈内投与したとき、400mg までの用量範囲で忍容性は良好であった。ニューキノロン系薬の治療効果は AUC(0-24)/MIC と相関し[1,2]、耐性化の抑制には C_{max}/MIC が相関すること[5,6]が示されていることから、CPFX の用法・用量を欧米と同じ 400mg BID 又は TID 投与にすることは、より高い AUC(0-24)/MIC 及び C_{max}/MIC を示すことが推定され、CPFX の有用性が示唆された（詳細は、2.7.2.3.3.2参照）。

2.7.2.3.3 日本人成人患者における PK/PD 解析（母集団 PK 解析及びシミュレーション結果）（5.3.3.5.1 解析 17533、PH-38187）

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それぞれ母集団 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。すべての解析は、バリデートされたサーバーにインストールされた NONMEM を用い、FOCE-INTER 法により実施した。母集団 PK モデルを構築することにより、CPFX の PK に影響を与える共変量を探索すると共に、個体間変動及び個体内変動の分散を推定した。これまでに報告されている CPFX の PK モデルに基づいて 2-コンパートメントモデルを PK の構造モデルとし、変数増減法により共変量を評価した。尤度比検定の有意水準の基準としては、共変量をモデルに組み入れる際には P＜0.01 の基準を用い、フルモデルから共変量を取り除く際には P＜0.001 を用いた。またモデルの妥当性は、Bootstrap 法及び Visual Predictive Check 法によって確認した。

2.7.2.3.3.1 国内第Ⅲ相試験（試験 15992）より得られた成績の母集団 PK/PD 解析

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日本人入院患者を対象に実施された第Ⅲ相試験〔試験 15992（5.3.5.2.2 PH-37595）〕の成績を用いて解析を行った（2.7.2.2.1.2.1参照）。

1）解析対象データ

解析対象にしたデータの詳細及び共変量の要約をそれぞれ表 2.7.2.3-1及び表 2.7.2.3-2に示す。解析に用いたデータは、被験者 38 例（男性 30 例、女性 8 例）で PK データ 464 点であり、投与群ごとの被験者数は投与初日では 400mg BID 群：27 例及び 400mg TID 群：11 例であった。一方、反復投与後第 3～第 6 日では 400mg BID 群：24 例及び 400mg TID 群：8 例であった。

表 2.7.2.3-1 国内第Ⅲ相試験（試験 15992）成績において解析対象にしたデータの内訳

	Day 1		Day 3-6		Total
Dose (treatment group)	number of subjects	number of samples	number of subjects	number of samples	number of samples
400 mg BID	27	127	24*	200	327
400 mg TID	11	61	8*	76	137
total	38	188	32	276	464

*200100003 and 200190002 were changed from TID group to BID group on the way of treatment. Therefore both patient belongs to TID group and BID group for single dose and multiple dose, respectively.

引用元：5.3.3.5.1 PH-38187/Table 11-2

表 2.7.2.3-2 国内第Ⅲ相試験（試験 15992）成績において解析対象にしたデータの共変量の要約

Demographics	N	Mean ± SD	Median (range)
Age [years]	38	76.13 ± 7.53	76 (51-92)
Body weight [kg]	38	53.47 ± 13.18	52.15 (32.3-83)
Height [cm]	38	158.93 ± 8.13	161.25 (140-170)
BMI [kg /m^2] d)	38	21.01 ± 4.24	20.15 (12.7-31.24)
BSA [m^2] e)	38	1.53 ± 0.20	1.55 (1.18-1.89)
LBM [kg] f)	38	43.14 ± 8.72	43.55 (28.3-58.1)
FAT [kg] g)	38	10.34 ± 5.45	8.9 (3.2-24.9)
Serum creatinine [mg/dL] a)	38	0.79 ± 0.27	0.80 (0.4-1.7)
CRCL [mL/min] a,h)	38	60.96 ± 16.94	63.4 (30-94)
AST [IU/L] a)	38	25.56 ± 13.20	22.5 (13-84)
ALT [IU/L] a)	38	21.86 ± 19.10	16 (5-112)
Total bilirubin [mg/dL] a)	38	0.81 ± 0.44	0.6 (0.3-2.2)
Blood Urea Nitrogen [mg/dL] a)	38	15.93 ± 5.08	14.75 (5.9-35.7)
Hematocrit [%] a)	38	37.15 ± 5.37	37.35 (21.6-49)
Hemoglobin [g/dL] a)	38	12.42 ± 1.79	12.65 (7.6-16.3)
Albumin [g/dL] a)	38	3.21 ± 0.57	3.3 (2-4.5)
Serum creatinine [mg/dL] b)	32 c)	0.73 ± 0.30	0.7 (0.3-2)
CRCL [mL/min] b,h)	32 c)	65.16 ± 16.09	67.40 (35-98.07)
AST [IU/L] b)	32 c)	28.11 ± 22.94	19 (12-126)
ALT [IU/L] b)	32 c)	26.05 ± 29.63	13 (5-126)
Total bilirubin [mg/dL] b)	32 c)	0.64 ± 0.33	0.5 (0.2-2)
Blood Urea Nitrogen [mg/dL] b)	32 c)	12.75 ± 6.89	11.75 (3.6-46)
Hematocrit [%] b)	32 c)	35.14 ± 4.16	35.2 (26.8-42.8)
Hemoglobin [g/dL] b)	32 c)	11.68 ± 1.45	11.70 (8.8-14.2)
Albumin [g/dL] b)	32 c)	2.80 ± 0.47	2.8 (1.9-4)
Male : Female		78.9% : 21.1% (N=30 : N=8)	
Comedication			
CYP1A2 inducers (CM1)		2/38 (5.3%)	
CYP1A2 inhibitors (CM2)		0/38 (0%)	
PGP inducers (CM3)		0/38 (0%)	
PGP inhibitors (CM4)		8/38 (21.1%)	
Diuretics (CM5)		1/38 (2.6%)	
Antacid (CM6)		26/38 (68.4%)	

BMI: body mass index, BSA: body surface area, LBM: lean body mass, FAT : body fat, CL_{CR}: creatinine clearance

a:Values obtained at the time of screening were used.

b:Values obtained at the time of profile day after multiple dosing (Day 3-6) were used.

c:Six patients were withdrawn until the time of profile day after multiple dosing.

d:Calculated body mass index (BMI) in [kg/m^2]

BMI [kg/m^2]= WGHT [kg] / HGHT [m]^2

e:Calculated body surface area (BSA) in [m^2]

BSA [m^2] = WGHT [kg]$^{0.425}$ × HGHT [cm]$^{0.725}$ × 0.007184

f:Calculated lean body mass (LBM) in [kg]

for males: LBM [kg]= 1.10 ×WGHT [kg] − 128 ×WGHT [kg]^2 / HGHT [cm]^2

for females: LBM [kg]= 1.07 ×WGHT [kg] − 148 ×WGHT [kg]^2 / HGHT [cm]^2

g:Calculated body fat (FAT) in [kg]

FAT [kg] = WGHT [kg]− LBM [kg] (if FAT < 0, FAT=0)

h:Calculated CL_{CR} in [mL/min]

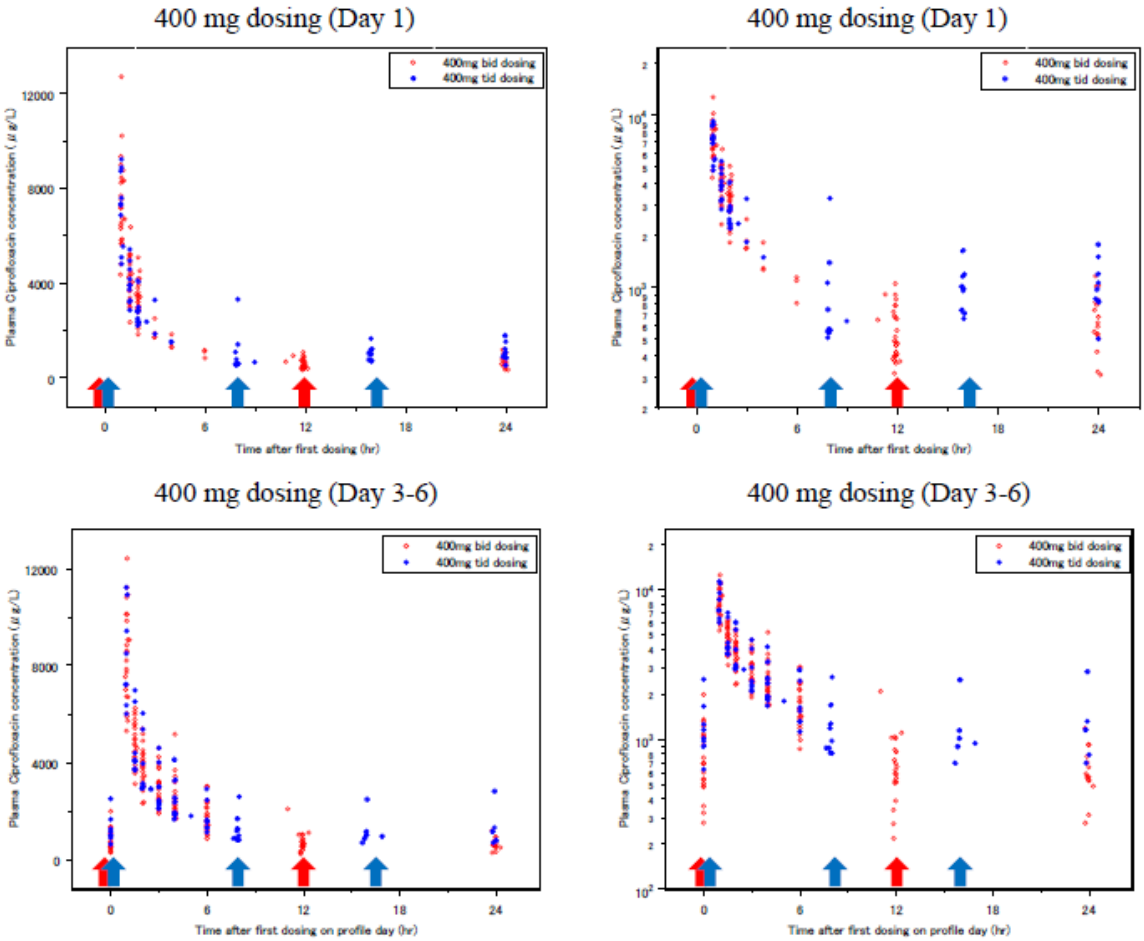
for male: CL_{CR} [mL/min] = (140 − AGE [yrs]) ×WGHT [kg] / (72 ×SCRE [mg/dL])

for female: CL_{CR} [mL/min] = 0.85 × CL_{CR} [mL/min] (male)

引用元：5.3.3.5.1 PH-38187/Table 11-3

2) PK

図 2.7.2.3-1に、本解析で解析対象にした薬物濃度データを PK 評価日ごとに示す。



引用元：5.3.3.5.1　PH-38187/Figure 11-1

図 2.7.2.3-1　各 PK 評価日における投与群ごとの 1 時間静脈内投与後の CPFX の時間―血漿中濃度推移（左：線形スケール、右：片対数スケール、赤矢印：BID 投与の投与時点、青矢印：TID 投与の投与時点）

最終モデルにおける母集団 PK パラメータを表 2.7.2.3-3に示す。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（V1）は 23.4L、末梢コンパートメント分布容積（V2）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。表 2.7.2.3-3に示すように、CL に対する CL_{CR} 及び V2 に対する除脂肪体重（LBM）の影響が示唆された。CPFX が主に腎排泄（60%～70%）であり、一般的に体格が分布容積に影響を与えることからも、この結果は妥当なものであると考えられた。

図 2.7.2.3-2に、母集団 PK 解析の結果に基づく、典型的患者並びに CL_{CR} 及び LBM が大きく変動した患者における血漿中 CPFX 濃度推移のシミュレーション結果を示す。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。また、LBM が最大（58.2kg）及び最小（28.3kg）の被験者における V2 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（図 2.7.2.3-2）。

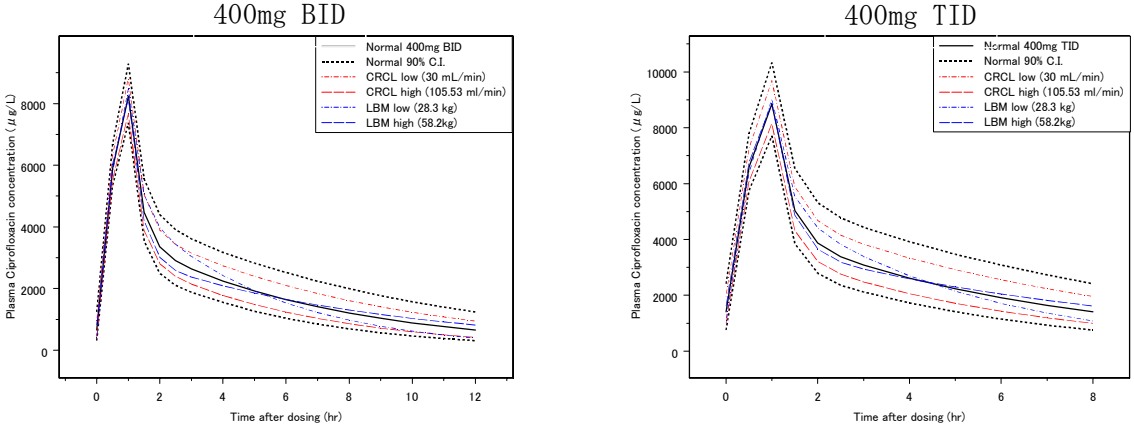
表 2.7.2.3-3　国内第Ⅲ相試験（試験 15992）成績より得られた母集団 PK パラメータ

THETA			OMEGA				SIGMA			
Label	Value	RSE%	Label	Value	RSE%	Shrink	Label	Value	RSE%	Shrink
CL [L/h]	15.5	3.55	CL	0.0388	19.2	1.11	Sigma	0.0234	15.6	5.91
CL_{CR} on CL[a]	0.00514	24.5								
V1 [L]	23.4	7.61	V1	-	-	-				
V2 [L]	58.1	3.08	V2	0.0173	33.6	26.4				
LBM on V2[b]	1.16	11.6								
Q [L/h]	37.9	6.94	Q	-	-	-				

a: equation: $CL=15.5*(1+0.00514*(CL_{CR}-63.4))$

b: equation: $V2=58.1*(LBM/43.55)^{1.16}$

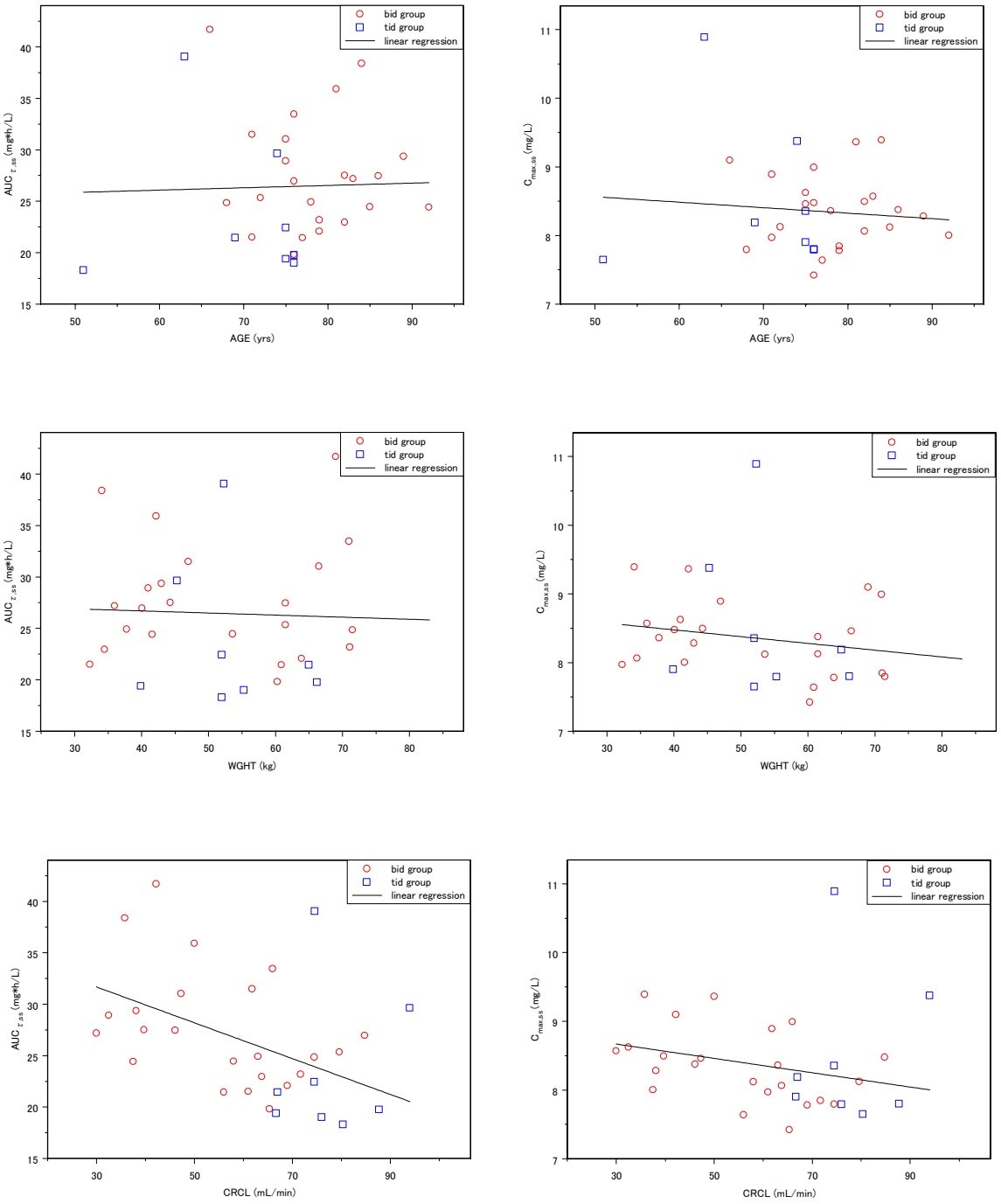
引用元：5.3.3.5.1　PH-38187/Table 11-6



引用元：5.3.3.5.1　PH-38187/Figure 11-5

図 2.7.2.3-2　母集団 PK 解析の結果に基づく、典型的患者並びに CL_{CR} 及び LBM が大きく変動した患者における血漿中 CPFX 濃度推移のシミュレーション[左図：CPFX 400mg BID 投与時、右図：CPFX 400mg TID 投与時、典型的患者の背景因子：CL_{CR}: 63.4mL/min、LBM:43.55kg]

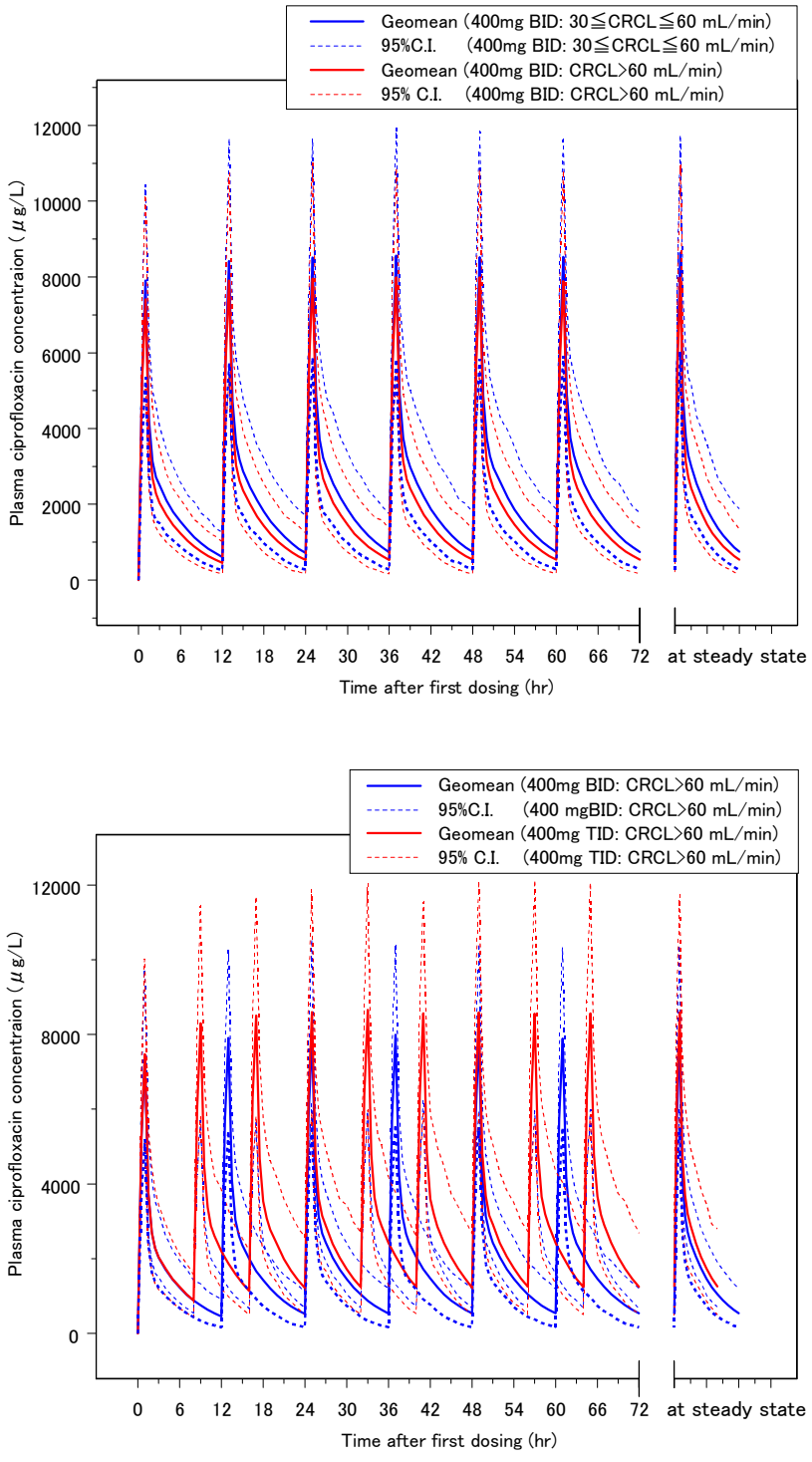
また、年齢、体重及び腎機能（CL_{CR}）の変動が定常状態時の曝露量（$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$）に与える影響を評価した。母集団 PK 解析の結果に基づく、CPFX の posthoc 推定値から求めた曝露量と年齢、体重及び腎機能の関係を図 2.7.2.3-3に示す。この結果より、年齢は CPFX の曝露量に影響を与えないことが示唆された。最終母集団 PK モデルでは CL に対する CL_{CR} 及び V2 に対する LBM の影響が認められたものの、posthoc 推定値から求めた曝露量と体重の関係にはほとんど相関が認められなかった。一方、腎機能は CPFX の曝露量に影響を与えることが示唆された。



引用元：5.3.3.5.1 PH-38187/Figure 12-3, 12-4, 12-5

図 2.7.2.3-3 母集団 PK 解析の結果に基づく、CPFX の posthoc 推定値から求めた曝露量と年齢、体重及び腎機能の関係

本申請における CPFX の臨床用法・用量としては、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≦CL_{CR}≦60mL/min 及び CL_{CR}＞60mL/min）に CPFX 400mg を BID 及び TID 反復投与したときの定常状態時における CPFX の AUC_{τ} 及び C_{max} を推定した。図 2.7.2.3-4に、1,000 例の仮想患者に CPFX 400mg を BID 又は TID 投与したときの血漿中 CPFX 濃度推移のシミュレーション値を示す。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約 48 時間後には定常状態に達していると考えられた（図 2.7.2.3-4）。CL_{CR}＞60mL/min の患者に CPFX 400mg BID 投与した場合と比較して、30≦CL_{CR}≦60mL/min の患者に CPFX 400mg BID 投与した場合には 1 日量の $AUC_{\tau,ss}$ 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}＞60mL/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（表 2.7.2.3-4）。



引用元：5.3.3.5.1　PH-38187/Figure 12-1

図 2.7.2.3-4　1,000 例の仮想患者に CPFX 400mg を BID 又は TID 投与したときの血漿中 CPFX 濃度推移のシミュレーション値の比較（上図：30≦CL_{CR}≦60mL/min 及び CL_{CR}＞60mL/min の患者に対し 400mg BID 投与時の比較、下図：CL_{CR}＞60mL/min の患者に対し 400mg BID 及び TID 投与時の比較）

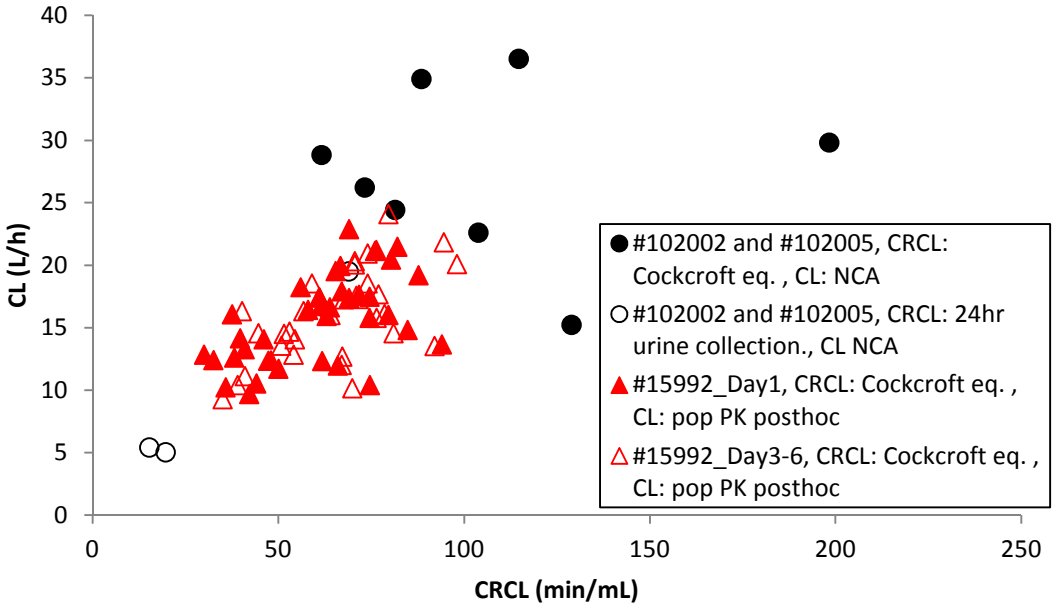
表 2.7.2.3-4　CPFX 400mg を BID 及び TID 投与したときの CL_{CR} ごとの定常状態時の CPFX の推定曝露量

Dose regimen	Subjects	CL_{CR} (mL/min)	$AUC_{\tau,ss}$ (mg*h/L)	Daily AUC_{ss} (mg*h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$C_{min,ss}$ (mg/L)
400 mg BID	CL_{CR}>60	72.8 ± 8.91	24.3 / 21.9%	48.7 / 21.6%	8.77 / 13.6%	0.470 / 58.9%
	30≤CL_{CR}≤60	43.3 ± 7.97	28.5 / 21.5%	57.1 / 21.3%	9.26 / 14.3%	0.606 / 51.1%
400 mg TID	CL_{CR}>60	72.8 ± 8.91	24.3 / 21.4%	72.8 / 21.1%	9.81 / 13.7%	1.03 / 41.9%

CL_{CR}: mean±SD, $AUC_{\tau,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$: geomean/geoCV%

引用元：5.3.3.5.1　PH-38187/Table 12-2

更に、重症又は難治性感染症の患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（試験 102002）及び国内第Ⅲ相試験（試験 102005）における PK データと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）から得られた PK データを比較した結果を図 2.7.2.3-5に示す。CL_{CR} の違いを考慮したところ、国内第Ⅲ相試験（試験 15992）から得られた結果は過去の知見と一貫した結果であると考えられた。



引用元：5.3.3.5.1　PH-38187/Figure 12-2

図 2.7.2.3-5　重症又は難治性感染症の患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（試験 102002）及び国内第Ⅲ相試験（試験 102005）並びに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）から得られた CL_{CR} と CL の比較

2.7.2.3.3.2 母集団 PK の結果に基づいた推定治癒確率

緑膿菌は細菌性肺炎の主要な原因菌であるため、仮想患者 1,000 例を対象に、母集団 PK シミュレーションから得られた CL_{CR} に応じた各用法・用量（200mg BID、300mg BID、400mg BID 及び 400mg TID）ごとの $AUC(0\text{-}24)_{,ss}$、EUCAST から得られた緑膿菌の CPFX に対する MIC の分布[7]、及び Zelenitsky の報告[8]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が、ヒトで臨床的有効性を得るのに必要な曝露量は動物と同程度であると報告されている[9]。一般的に人種差は種差よりも小さいと考えられるため、外国人での AUC/MIC と治癒確率の関係は日本人に適用可能であると考えられる。

なお、Zelenitsky ら[8]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、CPFX の蛋白非結合率 fu は 0.70±0.07 と仮定した。

薬力学的モデル：

- 目標値達成確率
  各投与レジメンで 1,000 例分の $fu\cdot AUC(0\text{-}24)_{,ss}/MIC$ を算出し、$fu\cdot AUC(0\text{-}24)_{,ss}/MIC>86$ の割合を目標値達成確率とした。

- 治癒確率（probability of cure, POC）
  各投与レジメンで 1,000 例分の POC を式（1）に従って算出し、この算術平均値を治癒確率とした。

$$POC = \frac{1}{1+\exp(2.74 - 0.057 \times fu \times AUC(0\text{-}24)_{,ss}/MIC)} (\pm 5\%) \quad (1)$$

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ときの薬力学的指標の予測値を表 2.7.2.3-5に示す。CPFX 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。

表 2.7.2.3-5 日本人患者を対象に CPFX 200mg BID、300mg BID、400mg BID 及び 400mg TID 1 時間静脈内投与したときの薬力学的指標の予測値

Dose regimen	Daily dose	CL_{CR} (mL/min)	目標値達成確率	治癒確率
currently approved dosage				
300 mg BID	600 mg	CL_{CR}>60	61.8%	71.0%
200 mg BID	400 mg	30≤CL_{CR}≤60	54.4%	68.3%
new dosage				
400 mg BID	800 mg	CL_{CR}>60	65.9%	74.5%
		30≤CL_{CR}≤60	70.3%	76.8%
400 mg TID	1200 mg	CL_{CR}>60	72.5%	78.7%

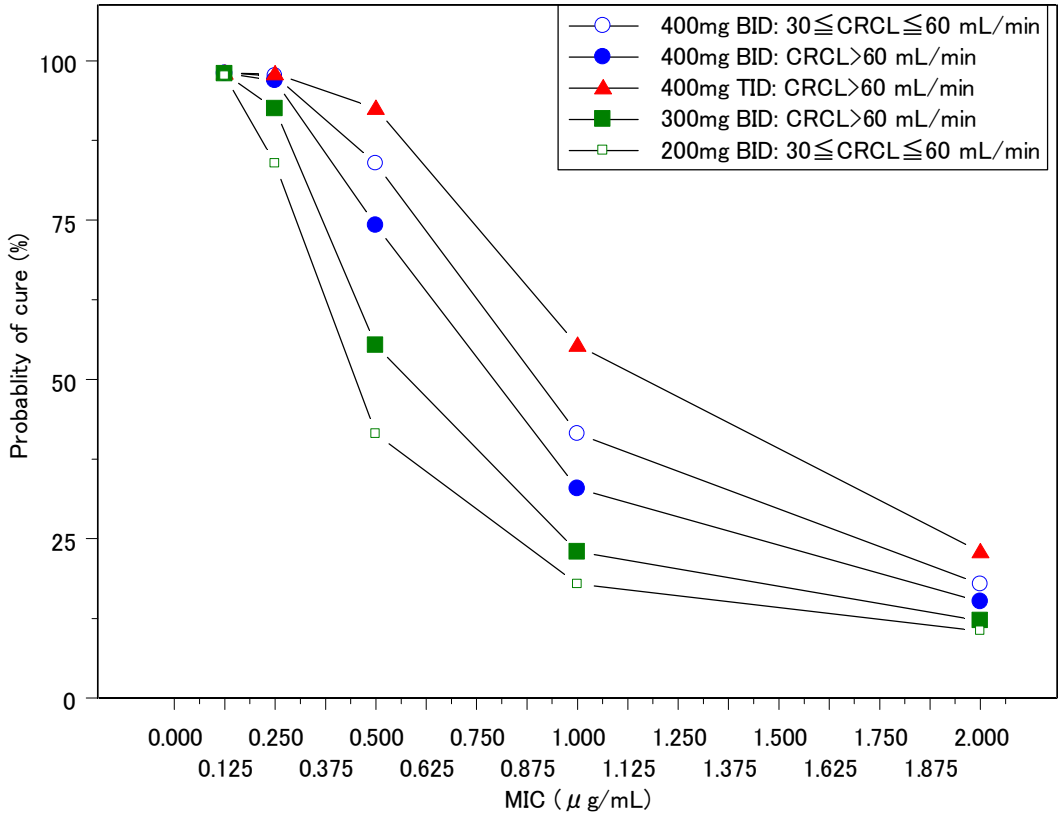
引用元：5.3.3.5.1 PH-38187/Table 12-4

更に、MIC(μg/mL)が 0.125、0.25、0.5、1 及び 2 の場合において、各投与レジメンで 1,000 例分の治癒確率を式（1）に従って算出し、それぞれの予測値（算術平均値）を比較した。日本人患者を対象に 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を表 2.7.2.3-6及び図 2.7.2.3-6に示す。特に緑膿菌の 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。

表 2.7.2.3-6 日本人患者を対象に 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

MIC (μg/mL)	200 mg BID 30≤CL_{CR}≤60	300 mg BID CL_{CR}>60	400 mg BID 30≤CL_{CR}≤60	400 mg BID CL_{CR}>60	400 mg TID CL_{CR}>60
0.125	97.7	98.0	98.1	98.0	98.0
0.25	83.9	92.5	97.7	96.9	98.0
0.5	41.5	55.4	83.9	74.2	92.5
1	17.9	22.9	41.5	32.9	55.4
2	10.6	12.1	17.9	15.1	22.9

引用元：5.3.3.5.1 PH-38187/Table 12-5



引用元：5.3.3.5.1　PH-38187/Figure 12-6

図 2.7.2.3-6　日本人患者を対象に 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

2.7.2.3.3.3　　日本人及び外国人間の PK の民族差比較

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ときの PK の結果[10]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}＞90mL/min/1.73m^2：N=10）、軽度腎障害（61≦CL_{CR}≦90mL/min/1.73m^2：N=11）、中等度腎障害（31≦CL_{CR}≦60mL/min/1.73m^2：N=11）及び重度腎障害（CL_{CR}≦30mL/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。

更に、患者背景は異なるものの、外国人患者を対象とした CPFX 静脈内投与時の母集団 PK 解析の結果が報告されている。表 2.7.2.3-7に、CPFX 200～600mg 静脈内投与時の母集団 PK 解析の結果に基づく日本人及び外国人患者の CL 推定値の比較を示す。

外国人患者及び日本人患者を対象としたCPFX静脈内投与時の母集団PK解析の結果の比較において、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。

表 2.7.2.3-7 CPFX 200～600mg静脈内投与時の母集団PK解析の結果に基づく日本人及び外国人患者のCL推定値の比較

patients	Dose regimen	N	AGE (yrs)	WGHT (kg)	CL_{CR} (mL/min)	CL (L/h)
critically ill patients[11]	400 mg BID	70	59±17	76±17	94.6±63 (Cockcroft) 79.6±53.8 (measured)	13.6±5.8
acutely ill patients[12]	200 mg BID 300 mg BID 400 mg BID/TID	74	68 / 16%	70 / 24%	63 / 48%* (Cockcroft)	17 / 44%**
ICU patients[13]	200 mg BID 400 mg BID/TID 600 mg BID	102	60±17	77±16	89±54 (Cockcroft) 82±51 (measured)	18(5.2***)
Japanese pneumonia patients (this analysis)	400 mg BID/TID	38	76.1±7.5	53.5±13.2	61.0±16.9 (Cockcroft) 69.2±18.7* (Cockcroft)	15.5 (3.55***) 17.5**

Mean±SD, or mean / CV%
* unit: mL/min/1.73m^2
** unit: L/h/1.73m^2
***Relative standard errors
引用元：5.3.3.5.1 PH-38187/Table 12-3

2.7.2.3.4 外国人小児患者におけるPK（母集団PK解析及びシミュレーション結果）（5.3.3.5.2 MRC-01209）

外国人小児患者を対象にした6試験（試験536、553、573、1172、1359、100169）から得られたCPFXを静脈内及び経口投与後の血中濃度データを基に、母集団PK解析を行った。解析に使用した被験者背景の概要を表 2.7.2.2-15に示した。母集団PK解析で得られた小児の母集団PKモデル式を図 2.7.2.3-7、本解析結果からシミュレーションした小児における推定PKパラメータを表 2.7.2.3-8、年齢ごとの非嚢胞性線維症小児患者での推奨用量を表 2.7.2.3-9に示す。

357例の小児患者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。母集団PK解析には混合効果モデルを使用した。基本モデルとして、一次吸収過程及び吸収ラグタイムを含む2-コンパートメントモデルを使用し、個体間変動として指数誤差モデル、個体内変動として混合誤差モデルを用いた。なお、個体間変動については相関を考慮し（OMEGA BLOCK）、個体内変動については投与経路により層別化した。基本モデルの段階で、共変量として患者体重（体重70kgで標準化）が非腎クリアランス、分布容積（V2及びV3）及びコンパートメント間クリアランス（Q）に対してモデルに組み込まれた。なお、非腎クリアランス及びQに対してはアロメトリック指数（0.75）で補正した体重を用いた。基本モデル構築後、変数増加法により、年齢、性別、CL_{CR}、嚢胞性線維症、複雑性尿路感染症／腎盂腎炎を変数として共変量探索を行った結果、最終モデル

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 も大きかったが、吸収速度定数は逆に小さかった（表 2.7.2.3-8）。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（表 2.7.2.3-8）。

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 であった。これは、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。

上記の母集団 PK モデルに基づき、非嚢胞性線維症成人患者における推奨用量での AUC を目標値として、同程度の曝露量（400mg BID 静脈内投与時の定常状態における AUC：12.7mg·h/L）が得られるように年齢ごとの非嚢胞性線維症小児患者での推奨用量を求めた。表 2.7.2.3-9に、母集団 PK モデルに基づく推奨用量と体重のみに基づく推奨用量（9mg/kg BID）を比較した結果を示す。母集団 PK モデルに基づく用量設定と体重のみに基づく用量設定はほとんどの年齢区分で同程度であった。しかしながら、生後 3～6 ヵ月の小児では体重のみに基づく用量設定（9mg/kg）では母集団 PK モデルに基づく用量設定に比して低くなったが、一方、10 歳以上の小児においては高くなった。したがって、本母集団 PK モデル解析の結果に基づく推奨用量は、年齢に基づいた用量調節を行うことによって、CPFX の曝露量をより良くコントロールすることができると考えられ、生後 3 ヵ月～3 歳の小児には 10mg/kg BID、3 歳以上 13 歳未満の小児には 8mg/kg BID が推奨された。なお、成人における推奨用量を超えないように、13 歳以上の小児には 400mg 1 日 2 回が適当と思われる。しかしながら、実際の診療の場における小児用量の決定方法としては、以下の 3 通りの用法・用量が使用することも可能と考えられる。1）体重のみに基づいて 9mg/kg BID で静脈内投与する。2）3 ヵ月～3 歳の小児は 10mg/kg BID、3 歳以上の小児は 8mg/kg BID で静脈内投与する。3）試験 100169 で使用した用法・用量、すなわち 6～10mg/kg TID で静脈内投与する（1 日用量、最大 1,200mg）。

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しては用量調整の必要はないと考えられた。

$$CL_i = \left(CL_{NREN,i} + CL_{REN,i}\right) \cdot \exp^{\eta_{CLi}}$$

$$CL_{NREN,i} = \theta_1 \cdot \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{0.75} \cdot \left(1 + \theta_8 \cdot CF_i\right)$$

$$CL_{REN,i} = \theta_{10} \cdot CL_{creatinine,i}$$

$$V2_i = \theta_2 \cdot \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{1} \cdot \exp^{\eta_{V2i}}$$

$$V3_i = \theta_3 \cdot \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{1} \cdot \exp^{\eta_{V3i}}$$

$$Q_i = \theta_4 \cdot \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{0.75} \cdot \exp^{\eta_{Qi}}$$

$$Ka_i = \theta_5 \cdot \left(1 + \theta_9 \cdot CF_i\right) \cdot \exp^{\eta_{Kai}}$$

$$F1_i = \theta_6 \cdot \exp^{\eta_{F1i}}$$

$$ALAG1_i = \theta_7$$

Oral	$C_{ij} = \hat{C}_{ij}(1 + \varepsilon_{pij,oral}) + \varepsilon_{aij}$
Intravenous	$C_{ij} = \hat{C}_{ij}(1 + \varepsilon_{pij,IV}) + \varepsilon_{aij}$

where,

C_{ij} is the j^{th} measured observation (plasma concentration) in individual i

$\hat{C}_{ij}$ is the j^{th} model predicted value (plasma concentration) in individual i

$\varepsilon_{pij,\,oral}$, $\varepsilon_{pij,\,IV}$ and ε_{aij} are proportional (oral), proportional (intravenous) and additive residual random errors, respectively, for individual i and measurement j and are assumed to be independently and identically distributed: $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$.

引用元：5.3.3.5.2 MRC-01209/Equation 1-1, 1-2

図 2.7.2.3-7 母集団 PK 解析で得られた小児の母集団 PK モデル式

表 2.7.2.3-8 母集団 PK 解析で得られた小児の母集団 PK パラメータ

	Estimate	Standard error (SE)	%RSE	95% confidence interval (bootstrap)
THETA (1) – $\theta_{CL,NREN}$, L/h	19.6	3.34	17.0	[15.1, 25.0]
THETA (2) – θ_{V2}, L	58.4	4.91	8.4	[53.2, 67.7]
THETA (3) – θ_{V3}, L	92.8	5.42	5.8	[84.6, 105.3]
THETA (4) – θ_{Q}, L/h	37.2	3.89	10.5	[32.3, 44.7]
THETA (5) – θ_{KA}, 1/h	0.878	0.114	13.0	[0.662, 1.137]
THETA (6) – θ_{F1}, %	0.568	0.0292	5.1	[0.498, 0.584]
THETA (7) – θ_{ALAG}, h	0.323	0.0126	3.9	[0.270, 0.358]
THETA (8) – $\theta_{CL, NREN-CF}$	0.73	0.183	25.1	[0.448, 1.038]
THETA (9) – θ_{KA-CF}	-0.459	0.0967	21.1	[-0.601, -0.251]
THETA (10) – $\theta_{CL, REN-CLCR}$	1.26	0.452	35.9	[0.69, 2.11]
OMEGA (1,1) – ω^2_{CL}	0.0678	0.0194	28.6	[0.04, 0.091]
OMEGA (2,2) – ω^2_{V2}	0.104	0.0432	41.5	[0.052, 0.174]
OMEGA (3,3) – ω^2_{V3}	0.0926	0.0213	23.0	[0.038, 0.146]
OMEGA (4,4) – ω^2_{Q}	0.148	0.0646	43.6	[0.062, 0.307]
OMEGA (5,5) – ω^2_{F1}	0.0461	0.0143	31.0	[0.013, 0.080]
OMEGA (6,6) – ω^2_{KA}	0.215	0.0551	25.6	[0.074, 0.302]
OMEGA (2,1) – $COV_{V2, CL}$	0.0566	0.0209	36.9	[0.023, 0.094]
OMEGA (3,1) – $COV_{V3, CL}$	0.00382	0.0128	335.1	[-0.0210, 0.0336]
OMEGA (3,2) – $COV_{V3, V2}$	0.0579	0.0212	36.6	[0.015, 0.100]
OMEGA (4,1) – $COV_{Q, CL}$	0.0264	0.0282	106.8	[-0.016, 0.071]
OMEGA (4,2) – $COV_{Q, V2}$	0.108	0.043	39.8	[0.037, 0.165]
OMEGA (4,3) – $COV_{Q, V3}$	0.100	0.0447	44.7	[0.037, 0.177]
SIGMA (1,1) – $\sigma^2_{PROP, ORAL}$	0.175	0.0156	8.9	[0.154, 0.205]
SIGMA (2,2) – σ^2_{ADD}	0.0011	0.00103	93.6	[0.0005, 0.0020]
SIGMA (3,3) – $\sigma^2_{PROP, IV}$	0.0763	0.0118	15.5	[0.067, 0.087]

CL,NREN：非腎クリアランス； V2：中央コンパートメントの分布容積； V3：末梢コンパートメントの分布容積； Q：コンパートメント間クリアランス； KA：吸収速度定数； F1：バイオアベイラビリティ； ALAG；吸収ラグタイム； CL,NREN-CF； 非腎クリアランスにおける嚢胞性線維症の影響； KA-CF：吸収速度定数における嚢胞性線維症の影響； CL, REN-CLCR:：腎クリアランスにおけるクレアチニンクリアランスの影響

THETA, θ； fixed effect parameter; OMEGA, ω^2: variance of interindividual random effect; SIGMA, σ^2: variance of residual random effect

引用元：5.3.3.5.2 MRC-01209/Table 1-1, Equation 1-1

表 2.7.2.3-9　小児患者における CPFX の推奨用量（静脈内投与）

Age, years	Typical body weight, kg	Method 1: Ciprofloxacin dose (mg) calculated based on population PK model	Method 2: Ciprofloxacin dose (mg) calculated based on body weight
0.25	5.8	66	52
0.5	7.5	80	68
0.75	8.8	90	79
1	9.85	98	89
1.5	11.3	109	102
2	12.3	117	111
2.5	13.2	124	119
3	14.1	130	127
4	16	144	144
6	20.5	174	185
8	25	202	225
10	32.25	243	290
11	36.5	265	329
12	40.5	286	365
13	45.5	313	400*
14	50	332	400*
16	57.5	368	400*
17	59.75	377	400*

* Exceeds the recommended adult dose for complicated urinary tract infection

引用元：5.3.3.5.2　MRC-01209/Table 9-1

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 臨床分離株の CPFX に対する感受性（公表文献の成績）

本邦で CPFX 注射剤が承認された 2000 年以降における、国内及び海外（欧州及び北米）の臨床分離株を対象とした抗菌薬感受性調査に関する主要な公表文献の成績に基づき、CPFX 注射剤の適応菌種及びその関連菌種の CPFX 感受性情報（MIC_{50} 値及び MIC_{90} 値等）を、表 2.7.2.4-1及び表 2.7.2.4-2に示す。また、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生株及びメタロβ-ラクタマーゼ（MBL）産生株の CPFX 感受性情報を、表 2.7.2.4-3に示す。

Escherichia coli、*Enterobacter cloacae* 及び *Klebsiella pneumoniae* を除き、CPFX 注射剤の適応が認められているグラム陽性菌及びグラム陰性菌の CPFX 感受性には、特記すべき経時的変動や明らかな国内外差は認められなかった。*Escherichia coli* については、2000 年以降の MIC_{90} 値に経時的な上昇が認められており、*Escherichia coli* の CPFX に対する感受性低下を示している（表 2.7.2.4-2）。海外の臨床分離株の成績においても同様な傾向が認められる。CPFX を含むキノロン系抗菌薬に対する *Escherichia coli* の感受性低下は、以前から報告されており[14,21,23,42,45]、国内外共通の既知の変動である。また、*Enterobacter cloacae* については、本邦の 2000～2005 年の分離株における MIC_{90} 値は 0.025～1μg/mL であったが、2006～2010 年の分離株では 2～4μg/mL であり、わずかに上昇傾向がみられる（表 2.7.2.4-2）。イタリアの調査報告では、2000 年時点で同菌種の MIC_{90} 値は既に 64μg/mL と高値であったが、カナダの調査報告では、2007～2011 年の分離株で 0.12～0.25μg/mL と低値を維持していた。臨床分離株の抗菌薬耐性率を経年的に調査した米国の成績[42]によると、*Enterobacter* spp.の CPFX 耐性率は、1999～2000 年では 0%～1.9%であったが、2001～2008 年では 3.8%～9.9%であり、耐性率の上昇が示唆される。一方、英国の同様な調査報告[14,15]では、*Enterobacter* spp.の CPFX 耐性率は 1990 年代に上昇した後、近年では低下傾向を示している（耐性率は 2001～2006 年で 13.9%～16.5%、2011 年で 4.9%）。したがって、*Enterobacter cloacae* を含む *Enterobacter* spp.の感受性及びその経時的変動は、国又は地域によって異なっているものと考えられる。なお、これらの菌種（*Escherichia coli*、*Enterobacter cloacae*）においても、MIC_{50} 値には明らかな変動はみられていない。*Klebsiella pneumoniae* については、欧州（周辺国含む）の 2011 年分離株の MIC_{50} 値及び MIC_{90} 値がいずれも 4μg/mL 超であり、感受性低下が示唆されるが、米国及び本邦の分離株では、明らかな変動は認められていない。また、ESBL 産生株及び MBL 産生株の CPFX 感受性については、少数株における限定的な情報であるものの、明らかな国内外差は認められない。

以上のように、本邦において一部の CPFX 注射剤適応菌種（*Escherichia coli*、*Enterobacter cloacae*）の臨床分離株で CPFX に対する感受性低下が示唆され、また、*Klebsiella pneumoniae* の感受性低下を示唆する海外成績があることから、今後の変動には留意する必要があるものの、その他のグラム陽性菌及びグラム陰性菌においては、臨床的に問題となるような感受性変動及び海外との差は特段認められていない。CPFX 注射剤適応菌種の感受性動向については、今後も公表文献等に基づき、CPFX の定期的安全性最新報告においてモニタリングされる。

表 2.7.2.4-1 グラム陽性菌の CPFX 感受性

菌名	国内／海外	分離年（年）	株数（株）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	MIC 範囲（μg/mL）	文献［国名］
Staphylococcus aureus, MSSA	国内	2000	515	0.25	1	0.06～＞8	16)
		2000	84	0.78	3.13	0.20～50	17)
		2001	176	0.25	0.5	≦0.063～32	18)
		2002	48	0.25	2	0.12～32	19)
		2002	706	0.25	1	≦0.06～＞64	20)
		2004	72	0.5	1	0.12～8	21)
		2000-2005	90	0.39	1.56	0.1～50	22)
		2005	190	0.25	0.5	≦0.063～16	23)
		2006	58	0.5	8	0.12～128	24)
		2006	75	0.25	1	≦0.06～64	25)
		2007	91	0.25	1	0.125～64	26)
		2008	76	0.5	8	0.125～≧256	27)
		2009	68	0.5	4	0.12～＞128	28)
		2009	54	0.5	8	0.125～≧256	29)
	海外	2000	417	0.25	1	-	[IT] 30)
		2001	453	≦0.25	1	≦0.25～＞2	[US] 31)
		1999-2002	40	0.5	2	0.5～2	[US] 32)
		2001-2002	280	0.5	1	0.25～≧256	[UK] 33)
		2002	472	≦0.25	1	≦0.25～＞2	[US] 34)
		2002	393	0.25	1	0.016～≧128	[EU] 35)
		2005	326	≦0.25	1	≦0.25～＞2	[US] 36)
		2006	456	≦0.25	2	≦0.25～＞2	[US] 37)
		2006	779	0.5	2	≦0.008～≧128	[EU] 35)
		2007	555	0.5	2	≦0.008～＞128	[EU] 38)
		2007-2009	2700	0.5	4	≦0.06～＞16	[CA] 39)
		2009-2010	57	0.5	1	0.06～16	[US] 40)
		2007-2011	4177	0.5	8	≦0.06～＞16	[CA] 41)
Staphylococcus aureus, MRSA	国内	2000	548	＞8	＞8	0.13～＞8	16)
		2000	134	50	＞100	0.39～＞100	17)
		2002	700	16	＞64	≦0.06～＞64	20)
		2004	78	128	＞128	1～＞128	21)
		2006	91	128	＞128	0.25～＞128	24)
		2006	130	128	≧256	0.125～≧256	25)
		2007	135	128	128	0.25～≧256	26)
		2008	113	128	≧256	0.25～≧256	27)
		2009	64	128	＞128	0.5～＞128	28)
		2009	76	128	≧256	0.25～≧256	29)
	海外	2000	198	32	64	-	[IT] 30)
		1999-2002	20	1	＞8	0.5～＞8	[US] 32)
		2001-2002	203	128	≧256	0.25～≧256	[UK] 33)
		2007-2009	889	＞16	＞16	0.25～＞16	[CA] 39)
		2009-2010	9	8	-	0.12～256	[US] 40)
		2007-2011	1266	＞16	＞16	0.12～＞16	[CA] 41)
Staphylococcus aureus, All	国内	2006	205	16	≧256	≦0.06～≧256	25)
		2007	226	8	128	0.125～≧256	26)
		2008	189	16	≧256	0.125～≧256	27)
		2009	130	16	≧256	0.125～≧256	29)
	海外	2000	615	0.5	64	-	[IT] 30)
		2008	317	0.5	＞2	≦0.25～＞2	[US] 42)
		2009-2010	66	0.5	8	0.06～16	[US] 40)
		2010	3081	0.5	＞4	≦0.03～＞4	[GL] 43)

[IT]:Italy, [US]:United State, [CA]:Canada, [EU]:Europe, [UK]:United Kingdom, [GL]:Global,
MSSA: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
-:not available, 文献41)は文献39)のデータも含む。

表 2.7.2.4-1 グラム陽性菌の CPFX 感受性（続き）

菌名	国内／海外	分離年（年）	株数（株）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	MIC 範囲（μg/mL）	文献［国名］
Staphylococcus epidermidis, MSSE	国内	2000	24	0.39	100	0.20～＞100	17)
		2004	40	0.12	0.5	≦0.06～64	21)
		2000-2005	15	0.2	0.2	0.1～0.39	22)
		2006	29	0.25	0.5	0.12～8	24)
		2009	35	0.25	4	0.12～128	28)
	海外	2000	104	0.125	8	-	[IT] 30)
		2007-2009	268	0.5	＞16	≦0.06～＞16	[CA] 39)
		2009-2010	37	0.25	8	0.12～128	[US] 40)
		2007-2011	475	0.5	＞16	≦0.06～＞16	[CA] 41)
Staphylococcus epidermidis, MRSE	国内	2000	109	12.5	＞100	0.20～＞100	17)
		2004	103	4	64	≦0.06～128	21)
		2000-2005	15	1.56	3.13	0.1～3.13	22)
		2006	90	4	64	0.12～128	24)
		2009	102	4	16	0.12～128	28)
	海外	2000	163	4	64	-	[IT] 30)
		1999-2002	20	4	＞8	0.25～＞8	[US] 32)
		2007-2009	45	＞16	＞16	1～＞16	[CA] 39)
		2009-2010	30	0.25	8	0.25～128	[US] 40)
		2007-2011	85	＞16	＞16	0.12～＞16	[CA] 41)
Staphylococcus epidermidis, All	国内	2001	35	4	16	≦0.063～32	18)
		2005	85	4	16	≦0.063～32	23)
	海外	2000	267	1	64	-	[IT] 30)
		2007-2009	321	4	＞16	≦0.06～＞16	[CA] 39)
		2009-2010	68	0.25	8	0.12～128	[US] 40)
Enterococcus faecalis	国内	2000	507	1	16	0.25～＞8	16)
		2000	123	1.56	100	0.78～＞100	17)
		2001	65	1	32	0.5～64	18)
		2002	49	1	64	0.5～64	19)
		2002	649	1	32	0.25～64	20)
		2000-2005	103	1.56	50	0.39～100	22)
		2005	72	1	32	0.25～128	23)
		2006	97	1	32	0.5～64	24)
		2008	140	1	32	0.25～128	44)
		2009	89	1	32	0.5～128	28)
	海外	2000	485	1	64	-	[IT] 30)
		1999-2002	20	1	＞8	0.12～8	[US] 32)
		2001-2002	301	32	128	0.5～≧256	[UK] 33)
		2002	205	1	128	0.064～≧128	[EU] 35)
		2006	436	1	128	≦0.008～≧128	[EU] 35)
		2006	149	1	＞2	≦0.25～＞2	[US] 37)
		2007	290	1	64	≦0.008～＞128	[EU] 38)
		2007-2009	393	2	＞16	0.25～＞16	[CA] 39)
		2007-2011	753	1	＞16	0.25～＞16	[CA] 41)
Enterococcus faecium	国内	2000	357	8	＞8	0.25～＞8	16)
		2000	79	25	＞100	0.78～＞100	17)
		2002	50	16	64	0.25～＞64	19)
		2002	429	16	64	0.125～＞64	20)
		2000-2005	70	50	＞100	0.39～＞100	22)
		2005	33	32	128	0.5～≧256	23)
	海外	1999-2002	20	4	＞8	1～＞8	[US] 32)
		2001-2002	138	≧256	≧256	0.25～≧256	[UK] 33)
		2007-2009	152	＞16	＞16	0.5～＞16	[CA] 39)
		2007-2011	271	＞16	＞16	0.25～＞16	[CA] 41)

[IT]:Italy, [US]:United State, [CA]:Canada, [EU]:Europe, [UK]:United Kingdom
MSSE: Methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis*, MRSE: Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, -:not available, 文献41)は文献39)のデータも含む。

表 2.7.2.4-2 グラム陰性菌の CPFX 感受性

菌名	国内／海外	分離年（年）	株数（株）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	MIC 範囲（μg/mL）	文献［国名］
Pseudomonas aeruginosa	国内	2001	176	0.125	2	≦0.063～64	18)
		2004	306	0.12	16	≦0.06～＞128	21)
		2005	210	0.13	8	≦0.063～64	23)
		2006	322	0.25	32	≦0.06～＞128	24)
		2007	171	0.25	4	≦0.06～128	26)
		2008	162	0.25	4	≦0.06～≧256	27)
		2008	114	0.25	64	≦0.06～≧256	44)
		2009	294	0.25	16	≦0.06～＞128	28)
		2009	103	0.25	8	≦0.06～128	29)
		2010	108	0.25	0.5	≦0.06～128	45)
	海外	2000	551	0.5	64	-	［IT］30)
		2001	298	≦0.25	＞2	≦0.25～＞2	［US］31)
		2001-2002	367	0.25	4	0.015～64	［UK］33)
		2002	321	≦0.25	＞2	≦0.25～＞2	［US］34)
		2002	437	1	16	0.016～128	［US］35)
		2005	589	≦0.25	＞2	≦0.25～＞2	［US］36)
		2006	1012	0.25	32	≦0.008～≧128	［EU］35)
		2006	606	≦0.25	＞2	≦0.25～＞2	［US］37)
		2007	728	0.5	32	≦0.008～＞128	［EU］38)
		2008	439	≦0.25	＞2	≦0.25～＞2	［US］42)
		2007-2009	1477	0.5	8	≦0.06～＞16	［CA］39)
		2007-2011	2183	0.25	8	≦0.06～＞16	［CA］41)
		2011	17	0.5	＞4	-	［US］46)
		2011	47	0.5	＞4	-	［EU*］46)
Escherichia coli	国内	2000	504	≦0.06	0.5	≦0.06～＞8	16)
		2000	164	0.025	0.39	≦0.006～100	47)
		2001	86	≦0.063	0.5	≦0.06～32	18)
		2002	696	≦0.06	8	≦0.06～＞64	20)
		2004	130	≦0.06	32	≦0.06～128	21)
		2005	128	≦0.063	16	≦0.063～128	23)
		2006	141	≦0.06	32	≦0.06～＞128	24)
		2008	255	≦0.06	32	≦0.06～128	44)
		2009	125	≦0.06	32	≦0.06～＞128	28)
		2009-2010	301	≦0.06	8	≦0.06～128	48)
		2010	95	≦0.06	32	≦0.06～128	45)
	海外	2000	596	0.064	32	-	［IT］30)
		2001	306	≦0.25	0.5	≦0.25～＞2	［US］31)
		1999-2002	100	≦0.03	0.03	≦0.03～0.12	［US］32)
		2001-2002	495	0.5	2	≦0.125～256	［UK］33)
		2002	323	≦0.25	≦0.25	≦0.25～＞2	［US］34)
		2002	335	0.032	8	≦0.008～≧128	［EU］35)
		2005	491	≦0.25	＞2	≦0.25～＞2	［US］36)
		2006	1060	0.016	64	≦0.008～≧128	［EU］35)
		2006	641	≦0.25	＞2	≦0.25～＞2	［US］37)
		2007	781	0.016	64	≦0.008～＞128	［EU］38)
		2008	487	≦0.25	＞2	≦0.25～＞2	［US］42)
		2007-2009	3934	≦0.06	＞16	≦0.06～＞16	［CA］39)
		2007-2011	5451	≦0.06	＞16	≦0.06～＞16	［CA］41)
		2010-2011	1643	≦0.25	＞2	-	［NA］49)
		2011	131	≦0.03	＞4	-	［US］46)
		2011	183	≦0.03	＞4	-	［EU*］46)

［IT］:Italy, ［US］:United State, ［CA］:Canada, ［EU］:Europe, ［UK］:United Kingdom, ［NA］:US and CA
*:including Israel, Russia and Turkey, -:not available, 文献41)は文献39)のデータも含む。

表 2.7.2.4-2 グラム陰性菌の CPFX 感受性 （続き）

菌名	国内／海外	分離年（年）	株数（株）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	MIC 範囲（μg/mL）	文献［国名］
Klebsiella pneumoniae	国内	2000	449	≦0.06	≦0.06	≦0.06～＞8	16)
		2000	87	0.05	0.20	0.013～3.13	47)
		2001	118	≦0.063	≦0.063	≦0.063～1	18)
		2002	50	0.015	0.06	0.008～2	19)
		2002	630	≦0.06	≦0.06	≦0.06～32	20)
		2004	122	≦0.06	0.12	≦0.06～32	21)
		2000-2005	35	0.05	0.39	0.00625～3.13	22)
		2005	147	≦0.063	0.13	≦0.063～2	23)
		2006	129	≦0.06	0.25	≦0.06～64	24)
		2007	122	≦0.06	0.5	≦0.06～8	26)
		2008	126	≦0.06	0.25	≦0.06～32	27)
		2008	93	≦0.06	0.25	≦0.06～8	44)
		2009	122	≦0.06	0.25	≦0.06～128	28)
		2009	78	≦0.06	≦0.06	≦0.06～4	29)
		2010	53	≦0.06	0.25	≦0.06～1	45)
	海外	2000	295	0.064	0.5	-	[IT] 30)
		1999-2002	40	0.06	0.12	≦0.03～1	[US] 32)
		2007-2009	1130	≦0.06	0.5	≦0.06～＞16	[CA] 39)
		2007-2011	1659	≦0.06	0.5	≦0.06～＞16	[CA] 41)
		2010-2011	698	≦0.25	＞2	-	[NA] 49)
		2011	129	≦0.03	0.5	-	[US] 46)
		2011	97	＞4	＞4	-	[EU*]46)
Klebsiella oxytoca	国内	2000	62	0.025	0.10	0.013～12.5	47)
		2005	34	≦0.063	≦0.063	≦0.063～8	23)
	海外	1999-2002	10	0.03	0.12	≦0.03～0.12	[US] 32)
		2007-2009	272	≦0.06	0.12	≦0.06～＞16	[CA] 39)
		2007-2011	411	≦0.06	0.12	≦0.06～＞16	[CA] 41)
		2010-2011	165	≦0.25	≦0.25	-	[NA] 49)
Enterobacter cloacae	国内	2000	84	0.013	0.39	≦0.006～50	47)
		2001	66	≦0.063	0.5	≦0.063～64	18)
		2004	81	≦0.06	1	≦0.06～128	21)
		2000-2005	31	0.0125	0.025	0.00313～100	22)
		2005	76	≦0.063	0.25	≦0.063～16	23)
		2006	92	≦0.06	2	≦0.06～128	24)
		2009	73	≦0.06	4	≦0.06～64	28)
		2010	58	≦0.06	2	≦0.06～32	45)
	海外	2000	157	0.064	64	-	[IT] 30)
		1999-2002	10	0.06	0.25	≦0.03～0.5	[US] 32)
		2007-2009	424	≦0.06	0.12	≦0.06～＞16	[CA] 39)
		2007-2011	637	≦0.06	0.25	≦0.06～＞16	[CA] 41)
		2010-2011	357	≦0.25	0.5	-	[NA] 49)
Enterobacter aerogenes	国内	2000	51	0.013	0.025	≦0.006～0.78	47)
		2004	43	≦0.06	0.12	≦0.06～0.5	21)
		2005	33	≦0.063	≦0.063	≦0.063	23)
		2006	30	≦0.06	0.12	≦0.06～2	24)
		2009	46	≦0.06	0.12	≦0.06～16	28)
	海外	1999-2002	10	0.06	0.25	≦0.03～4	[US] 32)
		2007-2009	90	≦0.06	0.25	≦0.06～＞16	[CA] 39)
		2007-2011	163	≦0.06	0.25	≦0.06～＞16	[CA] 41)
		2010-2011	97	≦0.25	≦0.25	-	[NA] 49)
Legionella pneumophila	国内	2002	48	0.015	0.015	0.008～0.03	19)
		2000-2005	21	0.0156	0.0156	0.0078～0.0156	22)
	海外	2002-2008	183	0.5	0.5	0.25～2	[NL] 50)

[IT]:Italy, [US]:United State, [CA]:Canada, [EU]:Europe, [NL]:Netherlands, [NA]:US and CA,
*:including Israel, Russia and Turkey, -:not available, 文献41)は文献39)のデータも含む。

表 2.7.2.4-3 ESBL 産生株及び MBL 産生株の CPFX 感受性

菌名	国内／海外	分離年（年）	株数	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	MIC 範囲（μg/mL）	文献［国名］
ESBL producing *Escherichia coli*	国内	2004	4	-	-	≦0.06～128	21)
		2006	6	-	-	≦0.06～128	24)
		2009	13	-	-	≦0.06～64	28)
		2009-2010	14	16	64	0.125～128	48)
		2010-2012	41	32	64	≦0.06～128	51)
	海外	2002-2003	21	32	64	0.125～128	[TK] 52)
		2007-2009	155	＞16	＞16	≦0.06～＞16	[CA] 39)
		2007-2011	231	＞16	＞16	≦0.06～＞16	[CA] 41)
		2010-2011	136	＞2	＞2	-	[NA] 49)
		2011	8	＞4	-	-	[US] 46)
		2011	43	＞4	＞4	-	[EU*]46)
ESBL producing *Klebsiella pneumoniae*	国内	2004	3	-	-	≦0.06～0.5	21)
		2000-2005	13	0.025	0.39	0.025 ～1.56	22)
		2006	4	-	-	0.25～64	24)
		2009	3	-	-	≦0.06～128	28)
	海外	2002-2003	54	64	128	0.125～128	[TK] 52)
		2010-2011	62	＞2	＞2	-	[NA] 49)
		2011	8	＞4	-	-	[US] 46)
		2011	60	＞4	＞4	-	[EU*]46)
ESBL producing *Enterobacter cloacae*	国内	2004	2	-	-	8～64	21)
		2006	3	-	-	≦0.06～4	24)
		2009	2	-	-	4～32	28)
	海外	2003-2004	15	-	-	0.012～＞32	[US] 53)
MBL producing *Pseudomonus aeruginosa*	国内	1998-2004	21	64	＞128	0.125～＞128	54)
		2001-2005	79	32	128	-	55)
		2004	5	-	-	4～64	21)
		2006	10	-	-	16～＞128	24)
		2009	6	-	-	0.25～128	28)
	海外	2009-2011	6	-	-	0.75～＞32	[SP] 56)
MBL producing *Enterobacter cloacae*	国内	2001-2005	50	2	4	-	55)
MBL producing *Klebsiella pneumoniae*	国内	2001-2005	1	-	-	≦1	55)
MBL producing *Klebsiella oxytoca*	国内	2001-2005	2	-	-	≦1～32	55)
MBL producing *Escherichia coli*	国内	2001-2005	1	-	-	4	55)

[TK]:Turky, [US]:United state, [CA]:Canada, [EU]:Europe, [SP]:Spain, [NA]:US and CA,
*:including Israel, Russia and Turkey, -:not available, 文献41)は文献39)のデータも含む。

2.7.2.5 付録

該当なし

参考文献一覧

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

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

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

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

5) Preston SL et al., J Am Med Assoc 1998:279:125-129

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

7) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Data from the EUCAST MIC distribution web site (http://www.eucast.org)

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

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

10) Shah A et al., J Antimicrob Chemother 1996:38:103-116

11) Conil JM et al., Int J Antimicrob Agents 2008:32:505-510

12) Forrest A et al., Antimicrob Agents Chemother 1993:37:1065-1072

13) Khachman D et al., J Antimicrob Chemother 2011:66:1798-1809

14) Livermore DM et al., Emerg Infect Dis 2002:8:473-478 (5.4.1に添付)

15) Livermore DM et al., J Antimicrob Chemother 2013:68:2667-2674 (5.4.2に添付)

16) 山口惠三ら, Jpn J Antibiotics 2003:56:341-364 (5.4.3に添付)

17) 吉田勇ら, 日化療会誌 2003:51:179-208 (5.4.4に添付)

18) 山口惠三ら, Jpn J Antibiotics 2003:56:546-573 (5.4.5に添付)

19) Hoshino K et al., Antimicrob Agents Chemother 2008:52:65-76 (5.4.6に添付)

20) 山口惠三ら, Jpn J Antibiotics 2005:58:17-44 (5.4.7に添付)

21) 山口惠三ら, Jpn J Antibiotics 2005:58:655-689 (5.4.8 に添付)

22) 高畑正裕ら, 日化療会誌 2007:55S-1:1-20 (5.4.9 に添付)

23) 山口惠三ら, Jpn J Antibiotics 2008:61:241-268 (5.4.10 に添付)

24) 山口惠三ら, Jpn J Antibiotics 2007:60:344-377 (5.4.11 に添付)

25) Niki Y et al., J Infect Chemother 2008:14:279-290 (5.4.12 に添付)

26) Niki Y et al., J Infect Chemother 2009:15:156-167 (5.4.13 に添付)

27) Niki Y et al., J Infect Chemother 2011:17:510-523 (5.4.14 に添付)

28) 山口惠三ら, Jpn J Antibiotics 2011:64:53-95 (5.4.15 に添付)

29) Watanabe A et al., J Infect Chemother 2012:18:609-620 (5.4.16 に添付)

30) Gesu GP et al., Antimicrob Agents Chemother 2003:47:816-819 (5.4.17 に添付)

31) Rhomberg PR et al., Int J Antimicrob Agents 2004:23:52-59 (5.4.18 に添付)

32) Edmiston CE et al., Antimicrob Agents Chemother 2004:48:1012-1016 (5.4.19 に添付)

33) Reynolds R et al., J Antimicrob Chemother 2004:53:1018-1032 (5.4.20 に添付)

34) Rhomberg PR et al., Diagn Microbiol Infect Dis 2003:47:365-372 (5.4.21 に添付)

35) Turner PJ, Diagn Microbiol Infect Dis 2008:60:185-192 (5.4.22 に添付)

36) Rhomberg PR et al., Diagn Microbiol Infect Dis 2007:57:207-215 (5.4.23 に添付)

37) Rhomberg PR et al., Diagn Microbiol Infect Dis 2007:59:425-432 (5.4.24 に添付)

38) Turner PJ, Diagn Microbiol Infect Dis 2009:63:217-222 (5.4.25 に添付)

39) Zhanel GG et al., Diagn Microbiol Infect Dis 2011:69:291-306 (5.4.26 に添付)

40) Haas W et al., Adv Ther 2012:29:442-455 (5.4.27 に添付)

41) Zhanel GG et al., J Antimicrob Chemother 2013:68:i7-i22 (5.4.28 に添付)

42) Rhomberg PR et al., Diagn Microbiol Infect Dis 2009:65:414-426 (5.4.29 に添付)

43) Farrell DJ et al., Diagn Microbiol Infect Dis 2011:71:415-420 (5.4.30 に添付)

44) Ishikawa K et al., J Infect Chemother 2011:17:126-138 (5.4.70 に添付)

45) Takesue Y et al., J Infect Chemother 2012:18:816-826 (5.4.31 に添付)

46) Flamm RK et al., Diagn Microbiol Infect Dis 2014:80:233-238 (5.4.71 に添付)

47) 吉田勇ら, 日化療会誌 2003:51:209-232 (5.4.32 に添付)

48) Hayami H et al., J Infect Chemother 2013:19:393-403 (5.4.72 に添付)

49) Hoban DJ et al., Diagn Microbiol Infect Dis 2014:79:367-372 (5.4.73 に添付)

50) Bruin JP et al., Diagn Microbiol Infect Dis 2012:72:103-108 (5.4.33 に添付)

51) 吉川晃司ら, 日化療会誌 2014:62:198-203 (5.4.74 に添付)

52) Kizirgil A et al., Microbiol Research 2005:160:135-140 (5.4.75 に添付)

53) Szabo D et al., J Clin Microbiol 2005:43:5058-5064 (5.4.76 に添付)

54) Takeda S et al., J Antibiotics 2008:61:36-39 (5.4.77 に添付)

55) 三澤成毅ら, 日化療会誌 2007:55:211-219 (5.4.78 に添付)

56) Gilarranz R et al., Clin Microbiol Infect 2013:19:E424-E427 (5.4.79 に添付)

2.7.3.A　臨床的有効性（成人）の目次

略語一覧 3

2.7.3.A.1　背景及び概観 4
2.7.3.A.1.1　背景 4
2.7.3.A.1.2　臨床的有効性の主張に用いた試験の概観 4
2.7.3.A.1.3　試験デザイン、対象集団、評価項目及び解析方法 9
2.7.3.A.1.3.1　試験デザイン 9
2.7.3.A.1.3.1.1　国内第Ⅲ相試験　：試験 15992 9
2.7.3.A.1.3.1.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 10
2.7.3.A.1.3.1.3　国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007 10
2.7.3.A.1.3.2　対象集団 10
2.7.3.A.1.3.2.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15992 10
2.7.3.A.1.3.2.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 13
2.7.3.A.1.3.2.3　国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007 14
2.7.3.A.1.3.3　有効性の評価項目 15
2.7.3.A.1.3.3.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15992 15
2.7.3.A.1.3.3.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 18
2.7.3.A.1.3.3.3　国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007 19
2.7.3.A.1.3.4　解析方法 21
2.7.3.A.1.3.4.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15992 21
2.7.3.A.1.3.4.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 22
2.7.3.A.1.3.4.3　国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007 23

2.7.3.A.2　個々の試験結果の要約 25
2.7.3.A.2.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15992 25
2.7.3.A.2.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 25
2.7.3.A.2.3　国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007 26

2.7.3.A.3　全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.3.A.3.1　試験対象集団 27
2.7.3.A.3.1.1　有効性評価に用いた主な試験 27
2.7.3.A.3.1.1.1　被験者の内訳 27
2.7.3.A.3.1.1.2　人口統計学的及びその他のベースライン特性 30
2.7.3.A.3.1.1.3　感染症診断名 35
2.7.3.A.3.1.1.4　投与期間 36
2.7.3.A.3.1.2　その他の国外第Ⅲ相試験 38

2.7.3.A.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 43
2.7.3.A.3.2.1　有効性評価に用いた主な試験 43
2.7.3.A.3.2.1.1　臨床効果／治癒判定 43
2.7.3.A.3.2.1.2　微生物学的効果 54
2.7.3.A.3.2.1.3　有効性と薬物動態及び薬剤感受性の関連 63
2.7.3.A.3.2.2　その他の国外第Ⅲ相試験 64
2.7.3.A.3.3　部分集団における結果の比較 68
2.7.3.A.3.3.1　人口統計学的因子別 68
2.7.3.A.3.3.2　肺炎の種類別 69
2.7.3.A.3.3.3　基礎疾患別 69
2.7.3.A.3.3.4　抗菌薬の前治療の有無別 70
2.7.3.A.3.3.5　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 70

2.7.3.A.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 71
2.7.3.A.4.1　用法・用量（案） 71
2.7.3.A.4.2　用法・用量（案）の妥当性 71

2.7.3.A.5　効果の持続、耐薬性 73

略語一覧

略号	英語名称	日本語名称
APACHEⅡ	acute physiology and chronic health evaluation II	－
AUC	area under the plasma concentration vs time curve from zero to infinity	投与後0－無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
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
CFU	colony forming unit	－
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
CPFX	ciprofloxacin	シプロフロキサシン
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CS	cilastatin	シラスタチン
CXM	cefuroxime	セフロキシム
FiO_2	fraction of inspired oxygen	吸入酸素濃度
IPM	imipenem	イミペネム
iv	intravenous administration	静脈内投与
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
MPC	mutant prevention concentration	耐性菌出現阻止濃度
MTZ	metronidazole	メトロニダゾール
Na	sodium	ナトリウム
PaO_2	partial pressure of arterial oxygen	動脈血酸素分圧
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
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 set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSB	protected specimen brush	保護的標本擦過
PSI	pneumonia severity index	肺炎重症度指数
SD	standard deviation	標準偏差
SAO_2	arterial oxygen saturation	酸素飽和度
SpO_2	saturation of hemoglobin	経皮的動脈血酸素飽和度
TID	ter in die (three times a day)	1日3回
TOB	tobramycin	トブラマイシン
VCM	vancomycin	バンコマイシン

2.7.3.A　臨床的有効性（成人）

2.7.3.A.1　背景及び概観

2.7.3.A.1.1　背景

シプロフロキサシン（CPFX）注射剤（商品名：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、幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌作用を有するニューキノロン（フルオロキノロン）系抗菌薬であり、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、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・熱傷及び手術創などの二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎を効能・効果として、2000 年 9 月に国内で承認された。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。現行の用法・用量は「シプロフロキサシンとして、通常、成人には 1 回 300mg を 1 日 2 回点滴静注する」である。なお、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載されているように、原則として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が限定されている。

今回、変更を予定している用法・用量（1 回 400mg の 1 日 2～3 回静注）は、米国、欧州並びに中国、韓国、台湾及び香港などの東アジア諸国を含む 75 ヵ国以上で既に承認されている。国外の主要な教科書でも、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 12 時間ごと(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 8 時間ごと（1 日 3 回）投与することが示されている。これらのことから、CPFX 1 回 400mg の 2～3 回投与は国外で汎用されている用法・用量と考えられる。しかし、本邦で承認されている用法・用量は 1 回 300mg を 1 日 2 回投与であり、欧米の承認用法・用量である 1 回 400mg を 1 日 2～3 回投与に比べ少ない用量である。そのような状況下、公益社団法人日本化学療法学会により CPFX の用法・用量の変更（1 回 400mg 1 日 2～3 回投与）に対する要望が厚生労働省に提出された。これを受け、その医療上の必要性を「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、「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”の開発要請がバイエル薬品株式会社に通知され、CPFX の 1 回 400mg 1 日 3 回までの用法・用量の変更に対する開発を開始した。

CPFX 1 回 400mg の 1 日 2～3 回静注の日本人における有効性及び安全性を検討するために、国内第Ⅲ相試験を実施した。また、CPFX 1 回 400mg の 1 日 2～3 回静注の有効性に関する参考資料として、国外第Ⅲ相試験を使用した。

2.7.3.A.1.2　臨床的有効性の主張に用いた試験の概観

日本人における 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）を主に用いた。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（静脈内投与から経口投与への切替えは行わず）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 CPFX 400mg 1 日 2 回あるいは 3 回投与について検討された国外第Ⅲ相試験（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。

成人における CPFX 1 回 400mg の 1 日 2～3 回投与の有効性を評価した第Ⅲ相試験の一覧を表 2.7.3.A.1-1に示す。

表 2.7.3.A.1-1　成人における CPFX 1 回 400mg の 1 日 2～3 回投与の有効性を評価した第Ⅲ相試験の一覧

試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	対象 疾患	試験デザイン 有効性評価項目	被験者数 （有効性解析対象）	投与方法	投与期間
資料区分：評価資料					
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）	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	多施設共同、非無作為化、非盲検、非対照 第 4 日及び治験薬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 投与終了時及び治癒判定時の微生物学的効果	BID 群： PPS 15 例 MES 10 例 TID 群： PPS 5 例 MES 2 例	BID 群：CPFX 400mg 1 日 2 回 iv TID 群：CPFX 400mg 1 日 3 回 iv 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					
D89-053 ［R-5867］ （5.3.5.1.6、2.7.6.10） 米国	重症細菌性肺炎（院内又は市中肺炎）	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	CPFX 群： 105 例 IPM 群： 119 例	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 3 回 iv 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、CPFX 400mg 1 日 2 回又は 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
D92-007 ［MRR1390］ （5.3.5.1.7、2.7.6.11） 米国、カナダ	敗血症	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 臨床効果 微生物学的効果	CPFX 群： 62 例 IPM 群： 66 例	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 3 回 iv （MTZ 500mg 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

表 2.7.3.A.1-1　成人における CPFX 1 回 400mg の 1 日 2～3 回投与の有効性を評価した第Ⅲ相試験の一覧（続き）

試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	対象 疾患	試験デザイン 有効性評価項目	被験者数 （有効性解析対象）	投与方法	投与期間
1029 ［R-5316］ （5.3.5.1.4、2.7.6.8） ノルウェー	感染症[a]	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	CPFX 群： 160 例 TOB+CXM 群： 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）
D90-034 ［R-5492］ （5.3.5.1.5、2.7.6.9） 米国	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 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 1～2 週間の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 1～2 週間の追跡調査時の微生物学的効果	CPFX 群： 183 例 対照群： 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）
9837 ［R-5864］ （5.3.5.1.1、2.7.6.5） ドイツ	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 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	CPFX 200mg 群： 26 例 CPFX 400mg 群： 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
0541 ［PH-30212］ （5.3.5.2.3、2.7.6.29） 南アフリカ	腹腔内感染症又は重症敗血症	単施設、非盲検、非対照 臨床効果及び微生物学的効果（主要、副次の別は設けず）	CPFX 群： 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 2.7.3.A.1-1　成人における CPFX 1 回 400mg の 1 日 2～3 回投与の有効性を評価した第Ⅲ相試験の一覧（続き）

試験番号 [報告書番号] （参照項目） 実施国	対象 疾患	試験デザイン 有効性評価項目	被験者数 （有効性解析対象）	投与方法	投与期間
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	重症敗血症	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	CPFX+TOB 群： 135 例 CAZ+TOB 群： 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 2000mg 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
D90-014 [MMRR-1232] （5.3.5.1.9、2.7.6.13） 米国、カナダ	腹腔内感染症	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	CPFX+MTZ iv 群： 111 例 CPFX+MTZ iv/po 群： 105 例 IPM/CS iv 群： 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 500mg1 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

BID：1 日 2 回投与、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、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、MES: 微生物学的効果解析対象集団、MTZ：メトロニダゾール、PD：薬力学的作用、PK：薬物動態、po：経口投与、PPS: 治験実施計画書に適合した解析対象集団、TID：1 日 3 回投与、TOB：トブラマイシン、VCM：バンコマイシン
a：肺炎、腹腔内及び皮膚・皮膚組織感染症並びに敗血症を含む

2.7.3.A.1.3　試験デザイン、対象集団、評価項目及び解析方法

有効性評価に用いた主な臨床試験として、試験 15992（国内第Ⅲ相試験）並びに試験 D89-053 及び D92-007（国外第Ⅲ相試験）の試験計画を以下に示す。その他の国外第Ⅲ相試験については表 2.7.3.A.1-1及び表 2.7.3.A.3-7を参照のこと。

2.7.3.A.1.3.1　試験デザイン

2.7.3.A.1.3.1.1　国内第Ⅲ相試験 ：試験 15992

試験 15992 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、非対照の第Ⅲ相試験であった。

CPFX 400mg 1 日 2 回又は 3 回静脈内投与の安全性、薬物動態（PK）及び PK と薬力学的作用（PD）〔最小発育阻止濃度（MIC）及び耐性菌出現阻止濃度（MPC）〕の関係（PK-PD）を検討することを主目的とした。有効性に関して、臨床効果及び微生物学的効果を副次的評価項目として検討した。

クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 30mL/min 未満（治験実施計画書改訂 2 により 60mL/min 未満から 30mL/min 未満へ変更）の患者は組入れ除外とした。市中肺炎患者では、CPFX 1 回 400mg を 1 日 2 回点滴静注し、CL_{CR}が 60mL/min を超える被験者（治験実施計画書改訂 2 により、「PORT スコアⅤの被験者」から変更）には治験責任（分担）医師の判断で 1 回 400mg の 1 日 3 回の投与の選択を可とした。院内肺炎患者では、CL_{CR} が 30～60mL/min の被験者には CPFX 1 回 400mg を 1 日 2 回、CL_{CR}が 60mL/min を超える被験者には CPFX 1 回 400mg を 1 日 3 回点滴静注した。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 の 1 日 3 回の投与の選択を可とした（治験実施計画書改訂 4 により追加）。

投与開始時（第 1 日）に選択した用量及び投与方法は試験期間中に変更しないこととした。少なくとも第 7 日までは治験薬を投与することとし、投与期間は 7～14 日間とした。この間で、ベースライン時における肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の症状及び兆候が消失又は改善し、抗菌薬投与の必要がなくなれば投与を終了した。ただし、第 7 日までに無効と判断された場合には投与を中止し、速やかに適切な代替治療に移行することとしたが、最初の臨床効果判定である第 4 日の臨床効果判定までの 3 日間は継続投与することとした。なお、1 回 400mg を 1 日 3 回投与の被験者で投与期間中に CL_{CR}が 60mL/min 以下に低下した場合は 1 日 2 回投与に変更すること、CL_{CR}が 30mL/min 未満に低下した場合は投与を中止することとした。

なお、症例判定委員会において、組入れられた被験者の臨床症状・所見と治験実施医療機関から送られてきた胸部 X 線画像（可能な場合、胸部 CT 画像）により、被験者が肺炎診断基準（2.7.3.A.1.3.2.1　選択基準参照）を満たしているかを判定した。症例判定委員会は 2 名の独立した専門医で構成された。

2.7.3.A.1.3.1.2 国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053

試験 D89-053 は、重症細菌性肺炎患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照の第Ⅲ相試験であった。CPFX 400mg を 1 日 3 回又は 1 日 2 回静脈内投与したときの有効性及び安全性を、イミペネム（IPM） 1g 1 日 3 回又は 500mg 1 日 4 回の静脈内投与と比較することを目的とした。

被験者を CPFX 群又は IPM 群のいずれかに無作為に割付けた。治験薬の投与期間は 5～21 日とした。CPFX 群では CPFX 400mg を 1 日 3 回、IPM 群では IPM〔シラスタチン（CS）との合剤〕 1g を 1 日 3 回、静脈内投与した。検出菌が治験薬に対して感受性が高いことが確認され、かつ被験者の状態が改善した場合には、治験責任（分担）医師の判断により治験薬を減量することを認め、CPFX 400mg を 1 日 2 回又は IPM 500mg を 1 日 4 回に変更した。いずれの投与も被験者の腎機能障害の程度（CL_{CR} より判断）により調整した。

2.7.3.A.1.3.1.3 国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007

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、実薬対照の第Ⅲ相試験であった。CPFX 400mg を 1 日 3 回に静脈内投与したときの有効性及び安全性を、IPM（CS との合剤）1g 1 日 3 回の静脈内投与と比較することを目的とした。

被験者を疾患の重症度（APACHEⅡスコア 20 未満又は 20 以上 30 以下）により、CPFX 群又は IPM 群に無作為に層別割付けした。各治験薬の投与量は腎機能により調整した。腎機能が正常な被験者には、CPFX 400mg を 1 日 3 回、又は IPM 1g を 1 日 3 回、静脈内投与した。CPFX 群ではメトロニダゾール（MTZ）500mg を 1 日 4 回、静脈内投与した。盲検性を保つために、IPM 群でも MTZ に対するプラセボを 1 日 4 回静脈内投与した。投与期間は、被験者背景及び治療の奏効状況により決定し、5～21 日とした。

2.7.3.A.1.3.2 対象集団

2.7.3.A.1.3.2.1 国内第Ⅲ相試験：試験 15992

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組入れた。選択基準及び肺炎診断基準を以下に示す。

<u>選択基準</u>

(1) 文書同意した年齢が 20 歳以上のもの（妊婦、授乳婦は除く）

(2) 治験薬投与開始前 48 時間以内に適切に採取された検体〔例、喀痰、気管内吸引物、気管支肺胞洗浄（BAL）、保護的標本擦過（PSB）〕から原因菌が確認された患者か、確認される可能性の高い良質の検体が得られた患者〔ただし、レジオネラ症患者の場合は尿中レジオネラ抗原検査にて陽性が確認できれば組入れ可とする（治験実施計画書改訂 4[■■■■年■月 ■ 日]）により追加された〕

(3) 肺炎診断基準を満たす以下の重症細菌性肺炎、又は慢性呼吸器病変の二次感染

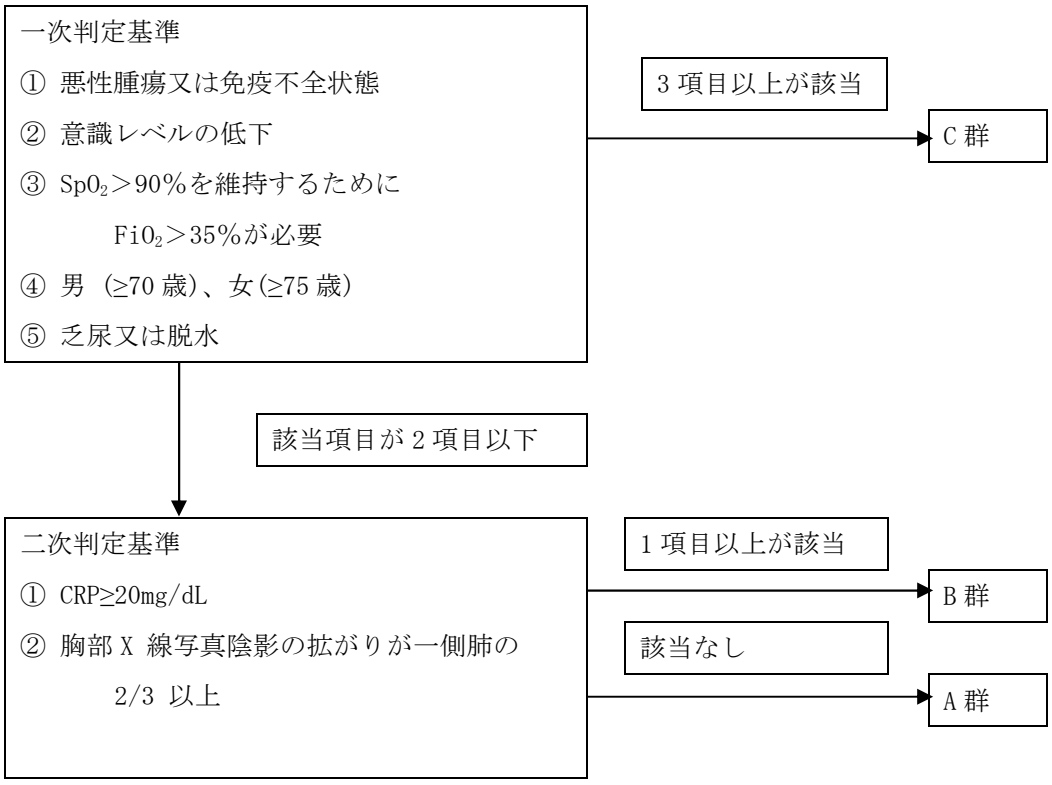
- PORT スコアⅢ、Ⅳ又はⅤ（表 2.7.3.A.1-2）の市中肺炎〔治験実施計画書改訂 2（■■■年■■月 ■■日）により、PORT スコアⅢが追加された〕

- 重症度 B 群（図 2.7.3.A.1-1）で多剤耐性菌感染のリスクが低いと判断される院内肺炎
- 重症度 A 群（図 2.7.3.A.1-1）で原因菌として緑膿菌が疑われる院内肺炎
- 他の抗菌薬で十分な効果が得られない細菌性肺炎の入院患者。ただし、PORT スコアⅢ、Ⅳ又はⅤの市中肺炎、重症度 A 群又は B 群の院内肺炎の入院患者で、他の抗菌薬を 3 日以上投与しても効果が認められない患者とした〔治験実施計画書改訂 2（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日）により、「ただし、PORT スコアⅢ、Ⅳ又はⅤの市中肺炎、重症度 A 群又は B 群の院内肺炎の入院患者で、他の抗菌薬を 3 日間以上投与しても効果が認められない患者とした。」が追加された〕。

表 2.7.3.A.1-2　試験 15992 における肺炎重症度指数（PSI）及び PORT スコア

特性		PSI（ポイント）
背景	年齢：　男性（50 歳超えた） 　　女性（50 歳超えた） 介護施設居住者	年齢数 年齢数－10 +10
合併症	悪性腫瘍 肝疾患 うっ血性心不全 脳血管障害 腎疾患	+30 +20 +10 +10 +10
自覚症状・他覚所見	意識レベルの変化 脈拍数 125 回／分以上 呼吸数 30 回／分以上 収縮期血圧 90mmHg 未満 体温 35℃未満又は 40℃以上	+20 +10 +20 +20 +15
検査値	pH 7.35 未満 BUN 10.7mmol/L（29.97mg/dL）以上 Na 130mEq/L 未満 グルコース 13.9mmol/L（250.4mg/dL）以上 Ht 30%未満 PaO_2 60Torr 未満（SpO_2 90%未満） 胸水の存在	+30 +20 +20 +10 +10 +10 +10
PORT スコア	 Ⅰ Ⅱ Ⅲ Ⅳ Ⅴ	PSI 合計点 点数なし ≤70 点 71～90 点 91～130 点 >130 点

BUN：血中尿素窒素、Ht：ヘマトクリット、Na：ナトリウム、PaO_2：動脈血酸素分圧、SpO_2：経皮的動脈血酸素飽和度
引用元：5.3.5.2.2 PH-37595/Table 7-1



CRP：C 反応性蛋白、FiO_2：吸気酸素濃度、SpO_2：経皮的動脈血酸素飽和度

引用元：5.3.5.2.2 PH-37595/Figure 7-1

図 2.7.3.A.1-1　試験 15992 における院内肺炎の重症度の判定基準

肺炎診断基準：

a. 胸部 X 線の画像診断で急性に新たに出現した浸潤影を有したもの

b. 呼吸器感染病原菌としてグラム陽性又は陰性の細菌が確認されたもの

c. 以下の臨床症状・所見の 2 つ以上を認めるもの

- 発熱（腋窩計測）：体温が 37.0℃超
- 末梢血白血球数が 10,000/mm^3 以上、又は 4,500/mm^3 以下、あるいは白血球数によらず、未成熟好中球（桿状核球）が 15%超
- 新たに発現した膿性痰、気道分泌物又は喀痰の性状の変化
- 基準値上限を超える C 反応性蛋白（CRP）
- 低酸素血症〔動脈血酸素分圧（PaO_2）が 80mmHg 未満、又は経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）が 94%未満〕
- 呼吸困難悪化又は頻呼吸
- 呼吸音の減弱、湿性ラ音、打診での濁音など、聴打診上の異常所見

慢性呼吸器病変の二次感染〔治験実施計画書改訂 4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により追加された〕

- 慢性呼吸器病変の二次感染の治療目的で入院が必要な患者
- 他の抗菌薬で十分な効果が得られない慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者

ただし、慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者で、他の抗菌薬を 3 日間以上投与しても効果が認められない患者とする。

- 呼吸器感染病原菌としてグラム陽性又は陰性の細菌が確認された患者
- 「基準値上限を超える CRP」かつ「咳嗽・痰の新たな出現あるいは喀痰量の増加や膿性度の悪化」を認める患者

病歴や胸部 X 線などによって急性気管支炎や肺炎を除外し、慢性呼吸器病変の存在が確認されていることとした。CT 画像で気道周辺の炎症が確認されても可（肺炎としない）とした。

院内肺炎、医療ケア関連肺炎、人工呼吸器関連肺炎の原因となる多剤耐性菌の危険因子：

- 発症前 90 日以内に抗菌薬投与歴がある
- 5 日以上入院中
- 抗菌薬耐性菌の分離頻度の高い地域や病院部門にいた
- 医療ケア関連肺炎のリスクファクターの存在：
  - 発症前 90 日以内に 2 日以上の入院歴がある
  - 介護施設又は長期療養施設に居住
  - 発症前 30 日以内に血液透析
  - 自宅での創傷治療
  - 家族に多剤耐性菌保持者がいる
- 免疫抑制疾患又はその治療歴

2.7.3.A.1.3.2.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053

人工呼吸又は酸素吸入〔吸入酸素濃度（FiO_2）が 0.35 以上〕を必要とする重症の細菌性肺炎（院内又は市中肺炎）患者を対象とした。以下のいずれの項目も満たすものを組入れた。

(1)　年齢が 18 歳以上のもの

(2)　院内肺炎の場合は入院 48 時間後以降、市中肺炎の場合は入院後 48 時間以内に重症の呼吸器感染症を発現したもの（人工呼吸器管理下又は動脈血酸素飽和度 60mmHg 以上を維持するため FiO_2 0.35 以上が必要なもの）

(3)　慢性閉塞性肺疾患が認められるもの

(4)　呼吸器症状、胸部 X 線検査及び臨床検査値により下気道感染症が確認されるもの

(5)　文書による同意を取得したもの

2.7.3.A.1.3.2.3　国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007

年齢が 18 歳以上で、入院し、試験開始前 24 時間以内に以下 3 項目を満たす敗血症患者を対象とした。

(1)　感染症の徴候がみられ、菌血症が疑われる又は確認されているもの。血液、尿、喀痰及び滲出液などの培養検査により、感染源を微生物学的に確認することとした。

(2)　以下のうち 2 項目以上を満たすもの

1. 発熱（深部、口腔又は直腸内の体温が 38.3℃以上）又は低体温（深部又は直腸内の体温が 35.6℃以下）

2. 頻脈（心拍数が 90 拍／分を超える）。心拍数がペースメーカーに依存する場合、心拍数がβ遮断薬、他の強心剤によりコントロールされている場合で、ペースメーカー又は薬剤なしで頻脈を呈すると治験責任（分担）医師の判断により予測される場合は、頻脈とみなした。

3. 頻呼吸（自発呼吸時に呼吸数が 20 回／分を超える）。原発性肺疾患により人工呼吸器管理下にある場合は、頻呼吸とみなした。

4. 白血球数が 12,000/mm^3 を超える、4,000/mm^3 未満、又は未成熟型（桿状核球）の分画が 10%を超える

(3)　以下の臓器循環障害のうち 1 つ以上を満たすもの

1. 精神状態の変化（ベースラインと比較した場合）

2. 低酸素血症：明確な肺疾患がなくルームエアでの PaO_2 が 75mmHg 未満、PaO_2／FiO_2 の比が 280 以下、又は PaO_2 がベースラインから 15mmHg を超える低下（明確な肺疾患のない時）〔肺炎患者では、低酸素症のみを呈し、他の徴候（臓器循環障害）がみられないものは組入れ不適格とした〕

3. 血清乳酸値の高値：臨床検査機関での基準値上限を超える

4. 乏尿：1 時間以上の導尿時の尿量が、30mL/hr 未満又は 0.5mL/kg 未満。ただし、循環血液量減少又は閉塞後性尿路疾患による乏尿患者を除く。

敗血症の組入れ基準に合致した後、24 時間以内に当該患者を試験に組入れることとした。

他の抗菌薬の投与期間中に敗血症が発現した患者又は経験的治療を行っている患者も、敗血症の診断から治験薬の投与開始までの期間が 24 時間を超えない場合に限り、組入れ可とした。

早期の敗血症性ショックの患者も組入れ可とした。早期の敗血症性ショックの患者とは、前述した敗血症の診断が行われ、かつ低血圧（収縮期血圧が 90mmHg 未満又はベースラインから

40mmHg を超えて低下）の持続が 1 時間未満で、標準治療（輸液投与、薬理学的治療）に対して奏効する患者と定義した。

1 つ以上の感染部位を有するものを組入れた。主要な感染部位について、細菌の有無を確認した。本試験への組入れは 1 回のみとした。

積極的治療が予定される患者を組入れることを本試験では意図していた。蘇生措置が行われない患者でも胸部圧迫以外の積極的治療を行う場合は組入れ可とした。

本人又は法的な後見人から文書で同意を取得した。

2.7.3.A.1.3.3　有効性の評価項目

2.7.3.A.1.3.3.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15992

有効性の評価項目

- 臨床効果：第 4 日（第 4 日の治験薬投与前）及び治験薬投与終了時
- 治癒判定：最終投与終了後 5～10 日目
- 微生物学的効果：治験薬投与終了時及び治癒判定時

各有効性評価項目の評価方法及び定義を以下に示す。

臨床効果：第 4 日（第 4 日の治験薬投与前）及び治験薬投与終了時

症状・所見、臨床検査値、胸部 X 線陰影の推移を基に、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規微生物薬の臨床評価法（第二版）案」及び「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法・第二版」〔治験実施計画書改訂 4（[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）により追加された〕の有効性判定基準に準拠して、第 4 日及び投与終了時の臨床効果を判定した。

有効（Effective）：次の（1）を満たし、さらに（2）又は（3）のいずれかを満たし、残りの項目に悪化がない場合に「有効」と判定する。

（1）肺炎の症状・所見の消失あるいは改善

発熱、咳嗽、喀痰（量、性状）、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音で判定する。1 項目以上の症状・所見が改善する。開始（組入れ）時に有熱の被験者では、発熱の改善を必須とする。開始（組入れ）時の体温から低下していれば、37.0℃以上あっても発熱の改善と扱う。

（2）胸部画像におけるすべての異常所見の消失あるいは最悪時からの改善：

陰影の拡がりと濃度を基準にして判定する。

（3）炎症所見の消失あるいは改善：

白血球数の 9,000/mm^3 以下への改善あるいは CRP の最高値からの低下のいずれかを満たし、悪化した項目がないこと。なお、白血球数については、施設での基準値範囲内の上昇であれば、「悪化」とは判定しない。

慢性呼吸器病変の二次感染：次の（1）及び（2）を満たす場合に「有効」と判定する〔治験実施計画書改訂 4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により追加された〕。

（1）症状・所見の消失あるいは改善

- 咳嗽、喀痰（量、性状）、発熱、呼吸困難、全身倦怠感など、組入時の症状・所見の改善の程度で判定する。
- 咳嗽又は喀痰の改善は必須とする。
- 組入れ時に咳嗽、喀痰以外の症状・所見がある場合、1 項目以上の症状・所見が改善する。
- 組入れ時に有熱の症例では、発熱の改善を必須とする。
- 組入れ時の体温から下熱していれば、37.0℃ 以上あっても発熱の改善と扱う。

（2）炎症所見が消失あるいは改善

- 白血球数 8,000/mm^3 以下への改善あるいは CRP 最高値からの低下のいずれかを満たし、悪化した項目がないこと。なお、白血球数については、施設での基準値範囲内の上昇であれば、「悪化」とは判定しない。

無効（Ineffective）：上述「有効」の条件を満たしていない場合に「無効」と判定する。

判定不能（Not evaluable）：投与終了時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合、あるいは体温、白血球数、CRP の悪化の原因が、原疾患以外に明確なものがある場合

治癒判定：最終投与後 5～10 日目

最終投与後 5～10 日目に、投与終了時の臨床効果の判定を基に、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規微生物薬の臨床評価法（第二版）案」及び「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法・第二版」〔治験実施計画書改訂 4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により追加された〕の有効性判定基準に準拠して、治癒判定を行った。

治癒（Clinical cure）：投与終了時に、症状・所見・胸部画像（ただし、慢性呼吸器病変の二次感染では胸部画像を除く）が消失あるいは改善し、その後再発・再燃がなく、抗菌薬による後治療が不要である被験者を「治癒」と判定する。

（1）次の基準をすべて満たす場合を「治癒」とする。

1）投与終了時に「有効」と判定された被験者

2）投与終了時以後、後抗菌薬が不要であった被験者

3）投与終了時と比べ、抗菌薬投与が必要と判断されるほどの悪化項目が 1 項目もない被験者。なお、白血球数、CRP、体温の悪化とは、数値上のわずかな上昇ではなく、明らかな悪化をいう。

4）症状は、投与終了時と比べ改善傾向が持続、あるいは抗菌薬投与が必要でないと判断される被験者（完全消失を求めるものではない）

5）胸部画像は、投与終了時と比べ、さらに改善している被験者（完全消失を求めるものではない）。今回の治療対象である新たな浸潤影あるいは浸潤影の悪化が、ある程度改善したが、器質化してこれ以上の改善が望めない場合は改善扱いとする。

(2) 胸部画像は、陰影の拡がりと濃度を基準にして判定する。

治癒せず（Clinical failure）：症状・所見・胸部画像（ただし、慢性呼吸器病変の二次感染では胸部画像を除く）が不変あるいは悪化した場合で、後抗菌薬が必要とされた場合に「治癒せず」と判定する。

次の基準のいずれかに該当した場合を「治癒せず」とする。

- 治癒の判定基準 1）～5）のすべてを満たせない被験者
- 当該疾患（肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染）により死亡した被験者

判定不能（Not evaluable）：

- 治癒判定時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合
- 体温、白血球数、CRP の悪化の原因が、原疾患である肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染以外に明確なものがある場合
- 症状・所見の消失あるいは改善が認められたが、治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬（全身投与）が投与された場合

微生物学的効果：投与終了時及び治癒判定時

投与終了時及び治癒判定時に微生物学的効果を判定し、以下に分類した。（ただし、レジオネラ症を除く）

消失（Eradication）：原因菌が検出されない

推定消失（Presumed eradication）：臨床症状が改善又は消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られない

存続（Persistence）：当初の原因菌が継続して検出される

推定存続（Presumed persistence）：臨床症状の改善がみられず、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られない

重複感染（Super-infection）：当初の原因菌以外の新たな病原微生物が、感染症の症状及び兆候を伴って検出される

菌交代（New infection）：当初の原因菌は消失し、当初の原因菌ではない病原微生物が感染症の症状及び兆候を伴って検出される

再燃（Recurrence）：投与終了時の検体で消失又は推定消失と判定された当初の原因菌が、治癒判定時に感染病巣から再び検出される

判定不能（Indeterminate）：上述のいずれの判定もできない場合

2.7.3.A.1.3.3.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053

主要評価項目

- 微生物学的効果：投与終了時（治験薬最終投与後 3～7 日目）

副次評価項目

- 臨床効果：投与終了時及び追跡調査時（治験薬最終投与後 14～28 日目）
- 微生物学的効果：追跡調査時

臨床効果及び微生物学的効果の評価方法及び定義を以下に示す。

微生物学的効果

投与終了時に、微生物学的検査により微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

消失（Eradiation）：原因菌を認めず

推定消失（Presumed eradication）：培養検体を採取できず

存続（Persistence）：原因菌を確認

重複感染（Superinfection）：感染症を起こしていると判断される原因菌以外の新たな細菌を確認

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で評価できず

追跡調査時に微生物学的検査により微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

継続して消失（Continued eradication）：原因菌を認めず

推定消失（Presumed eradication）：培養検体を採取できず

再発を伴う消失（Eradication with recurrence）：投与終了時に原因菌を認めなかった、又は培養検体を採取できないが、追跡調査時又はその前に同じ原因菌を確認

再感染を伴う消失（Eradication with reinfection）：投与終了時に原因菌を認めなかった、又は培養検体を採取できないが、追跡調査時又はその前に原因菌以外の新たな細菌を確認

判定不能（Indeterminate）：被験者を追跡不能

臨床効果

胸部理学的検査、胸部 X 線検査、人工呼吸の実施期間、酸素吸入の実施期間、肺胞気・動脈血酸素分圧勾配が異常値を示す期間、喀痰の量と質、呼吸困難、体温、脈拍数、白血球数及び分画により臨床効果を判断し、以下に分類した。

寛解（Resolution）：感染症の症状・徴候の著明な改善又は消失

改善（Improvement）：感染症の症状・徴候の中程度の改善（投与期間中に感染症が改善したが投与中止を要する有害事象が発現した場合又は基礎疾患が悪化した場合は改善と扱った）

無効（Failure）：感染症の症状・徴候の不十分な改善で、感染症に対し追加又は代替の抗菌薬投与を必要とする

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で治験薬に対する臨床効果が評価できず

2.7.3.A.1.3.3.3　国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007

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（腎、肺、神経、肝、播種性血管内凝固）
- 臨床効果：投与終了時（治験薬最終投与後 3～5 日目、尿路感染症の場合は 5～9 日目）及び追跡調査時（最終投与後 14 日目）
- 微生物学的効果：投与終了時及び追跡調査時

臨床効果及び微生物学的効果の評価方法及び定義を以下に示す。

臨床効果

臨床効果は、感染症の症状及び徴候に関する一連の検査に基づいた。感染症に関連する臨床検査による評価も行った。臨床効果を以下に分類した。

寛解（Resolution）：感染症のすべての症状・徴候が消失又は回復し、追加の抗菌薬投与を必要としない

改善（Improvement）：投与を中止した被験者において、投与終了時の感染症の徴候の改善

無効（Failure）：感染症の症状・徴候の悪化、又は改善と判断するには不十分な程度の改善で、抗菌薬投与の変更を必要とする

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で治験薬に対する臨床効果が評価できず

投与期間中に感染症は改善したが、基礎疾患が悪化した場合、臨床効果を「判定不能」に分類した。死亡前に感染症が回復しなかった場合、又は感染症が死亡に関連すると判断された場合は臨床効果を「無効」に分類した。治験薬投与期間が 48 時間未満の場合、投与終了時の臨床効果を「判定不能」に分類した。

投与終了時に臨床効果が「寛解」であった被験者は、追跡調査時に臨床効果を判定し、以下に分類した。

継続して寛解（Continued resolution）：感染症のすべての症状及び徴候の消失又は改善

再発（Relapse）：投与終了時に消失又は改善した感染症の症状及び徴候が再発又は悪化

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で治験薬に対する臨床効果が評価できず

微生物学的効果

投与終了時に採取した培養検体の微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

- 尿路感染症以外の感染症

消失（Eradication）：原因菌を認めず。培養において検体を採取できないが、臨床的な反応がみられる場合、「推定消失（Presumed eradication）」とみなした

存続（Persistence）：原因菌を確認

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で治験薬に対する微生物学的効果が評価できず

投与終了時に微生物学的効果が「消失」であった被験者は、追跡調査時にさらに微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

継続して消失（Continued eradication）：追跡調査時に原因菌を認めず

再感染を伴う消失（Eradication with reinfecion）：投与終了時に原因菌が認められなかったが、追跡調査時又はその前に最初の感染部位での原因菌を確認

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で治験薬に対する微生物学的効果が評価できず

- 尿路感染症

消失（Eradication）：投与期間中及び投与終了時（最終投与後 5～9 日目）に原因菌を認めず（細菌数が 10^3CFU/mL 未満）

存続（Persistence）：第 2 日又は投与終了時に原因菌を確認（細菌数が 10^3CFU/mL 以上）

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で治験薬に対する微生物学的効果が評価できず

投与終了時に微生物学的効果が「消失」であった被験者は、追跡調査時にさらに微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

継続して消失（Continued eradication）：原因菌を認めず（細菌数が 10^3CFU/mL 未満）

再感染を伴う消失（Eradication with reinfecion）：投与終了時に原因菌が認められなかったが（細菌数が 10^3CFU/mL 未満）、追跡調査時又はその前に原因菌を確認（細菌数が 10^4CFU/mL 以上）

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で治験薬に対する微生物学的効果が評価できず

投与期間中に感染を起こしていると判断される新たな細菌が確認され、抗菌薬投与の変更を必要とする場合、「重複感染（Superinfection）」に分類した。

2.7.3.A.1.3.4　解析方法

2.7.3.A.1.3.4.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15992

目標被験者数の設定

統計学的な被験者数設定は行わなかった。安全性評価のため、CPFX を 7 日間以上投与した 30 例を確保するのに必要な十分な被験者数を組入れることとした。母集団 PK-PD モデルを用いた日本人患者における 400mg 投与時の PK 及び PK-PD の評価には、30 例は適切な被験者数であると判断した。

解析対象集団

有効性の解析対象集団の定義を以下に示す。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：安全性解析対象集団（SAF：治験薬が 1 回以上投与された被験者）の部分集団であり、細菌性肺炎と診断され、以下の基準を満たし、かつ治験実施計画書からの重大な逸脱がない細菌性肺炎の被験者集団とした。

- CPFX 1 回 400mg を 1 日 2 回又は 3 回を少なくとも 3 日間、投与された被験者
- 治癒判定時の治癒判定を完了した被験者（治癒判定時の前に「治癒せず」と判定されていない場合）
- 原因菌に対して有効と考えられる抗菌薬の全身投与を併用していない被験者

微生物学的効果解析対象集団（MES）：PPS 部分集団であり、CPFX の適応菌種に含まれる原因菌が、適切に採取された検体から分離された被験者から構成された。

有効性の解析方法

臨床効果

PPS に対して解析を行った。臨床効果の有効率は、臨床効果が「有効」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）と定義した。有効率の点推定値及び正確な両側 90%信頼区間（CI）を参考として算出した。

治癒判定

PPS に対して解析を行った。治癒率は治癒判定時の治癒判定が「治癒」又は「治癒せず」であった被験者における「治癒」の被験者の割合と定義した（治癒判定時の治癒判定が「判定不能」の被験者は PPS には含まれない）。治癒率の点推定値及び正確な両側 90%CI を参考として算出した。

微生物学的効果

MES に対して解析を行った。被験者別の微生物学的効果についてそれぞれの分類に該当する被験者数を記載した。微生物学的有効率（菌消失率）は、微生物学的効果が「消失」、「推定消失」及び「菌交代」の被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）と定義した。有効率の点推定値及び正確な両側 90%CI を参考として算出した。

被験者別の微生物学的効果に加え、原因菌別の微生物学的効果についても解析した。

部分集団解析

治癒判定、臨床効果及び微生物学的効果について、人口統計学的特性（年齢、性別、体重）、肺炎の診断名及び重症度〔市中肺炎（PORT スコア：Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ）、院内肺炎（重症度 A、B）〕、基礎疾患（慢性呼吸器疾患の有無、糖尿病の有無）及び全身抗菌薬による前治療の有無に関する部分集団解析を実施した。

2.7.3.A.1.3.4.2　　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053

目標被験者数の設定

有効性解析対象として 200 例を目標被験者数とした。

解析対象集団

以下のすべてを満たす被験者を有効性解析対象集団に含めた。

- 感染症の症状及び徴候がみられる呼吸器感染症患者
- 投与開始前 48 時間以内に、原因菌が分離されたもの
- 原因菌が治験薬に対し中等度又は完全な感受性を示すことが、ディスク拡散、培養液、寒天希釈感受性検査により確認されたもの
- 投与期間中の適切な培養検体が得られたもの
- 投与開始前又は投与終了後に胸部 X 線検査の結果が得られたもの（必要な場合）。胸部 X 線検査はベースラインの状態に回復するまで反復して行う。
- 原因菌に対して活性のある他の抗菌薬を治験薬とともに併用しないもの
- 効果が不十分な場合を除き、治験薬の投与を 5 日以上受けたもの

有効性の解析方法

有効性主要評価項目は投与終了時の微生物学的効果とした。微生物学的効果について菌消失率〔（消失＋推定消失）／（消失＋推定消失＋存続）〕の群間差の 90%CI 及び 95%CI を算出した。

CPFX 群の菌消失率が IPM 群の菌消失率と比較して 10%以上低い（劣っている）という帰無仮説を用いて、CPFX 投与が IPM 投与に対して非劣性であるか確認した。群間差（CPFX－IPM）の 90% CI の下限が－10%を下回らないときには非劣性とみなされる。また、微生物学的効果の菌消失率の群間差の 95%CI を算出し、IPM 投与に対する CPFX 投与の優越性を評価した。

有効性副次評価項目の臨床効果について、寛解率〔（寛解＋改善）／（寛解＋改善＋無効）〕の群間差の 90%CI 及び 95%CI を算出した。

2.7.3.A.1.3.4.3　国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007

目標被験者数の設定

有効性解析対象として、350 例を目標被験者数とした。

解析対象集団

以下のすべてを満たす被験者を有効性解析対象集団に含めた。

- 選択基準を満たし、除外基準に該当しないもの
- 投与前 48 時間以内又は投与開始後 72 時間以内に原因菌が分離されたもの
- 原因菌が CPFX 及び IPM の両治験薬に対し中等度又は完全な感受性を示すことが、ディスク拡散、培養液、寒天希釈感受性検査により確認されたもの
- 効果が不十分な場合を除き、治験薬の投与を 5 日以上受けたもの（効果が不十分な場合は、治験薬の投与を 48 時間以上受けたもの）
- 治験薬の計画された用量の 90%以上が投与されたもの
- 試験終了後に適切な培養検体が得られたもの（培養すべき試料が得られた場合）
- 治験薬最終投与後 3～5 日目（尿路感染症患者の場合は最終投与後 5～9 日目）の微生物学的検査の結果が得られたもの
- 原因菌に対して活性のある他の抗菌薬を治験薬とともに併用しないもの
- 治験薬投与終了時から最終投与後 14 日目までの期間に、原因菌に対して活性のある他の抗菌薬を使用しないもの

有効性の解析方法

有効性主要評価項目は第 14 日の生存割合とした。生存割合の IPM 群と CPFX 群の群間差（IPM 群―CPFX 群）の 90%CI の算出を計画していた。CI の上限が 15%未満のとき、CPFX 投与の IPM 投与に対する非劣性が示されると定めていた。その後、FDA の Points to Consider Document に従い、CI を 90%から 95%に変更するとともに、差の向きも逆に（CPFX 群－IPM 群）変更した。また、CI を算出する際、施設を層とした Mantel-Haenszel 型の重みを用いることを予定していたが、評価可能な被験者数が極めて少ない施設が含まれていたことから、施設ではなく割付時に層として考慮していた APACHEⅡスコアを層として解析に用いることにした。しかしながら、施

設側でこの層別を行うに際し、多くの誤りが生じたため、割付時に参照していた APACHEⅡスコアではなく、実際の APACHEⅡスコアを解析に用いた。

有効性副次評価項目の臨床効果について、「寛解」又は「改善」であった被験者の割合（寛解率）を算出し、主な感染部位別の寛解率を示した。また、微生物学的効果について、「消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（菌消失率）を算出し、主な感染部位別の菌消失率を示した。

2.7.3.A.2　　個々の試験結果の要約

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）並びに国外第Ⅲ相比較試験（試験 D89-053 及び D92-007）の試験結果の要約を以下に示す。

その他の国外第Ⅲ相試験（試験 1029、D90-034、9837、0541、0564 及び D90-014）の試験結果の概要を表 2.7.3.A.3-7及び表 2.7.3.A.3-23に示す。

2.7.3.A.2.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15992

参照項目：2.7.6.28

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に、CPFX 400mg 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与の安全性、有効性及び PK/PD を比較した。

[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。38 例が試験に組入れられ、38 例（BID 群 27 例、TID 群 11 例）に治験薬が投与された。治験薬投与を中止した被験者は 19 例（14 例、5 例）であった。PPS は 20 例（15 例、5 例）であった。PPS 20 例のうち CPFX の適応菌種に含まれる原因菌が、適切に採取された検体から分離された被験者 12 例（10 例、2 例）を MES とした。

PPS における投与終了時に臨床効果が「有効」であった被験者の割合（有効率）（「判定不能」を母数に含めず）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の投与終了時の有効率（「判定不能」を母数に含めず）は、市中肺炎では全体で 77.78%（14／18 例）、BID 群 76.92%（10／13 例）、TID 群 80.00%（4／5 例）であった。院内肺炎は 2 例（BID 群）で臨床効果は「無効」であった。

PPS における治癒判定時（最終投与後 5～10 日目）の治癒判定が「治癒」であった被験者の割合（治癒率）は、全体 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の治癒率は、市中肺炎では全体で 77.78%（14／18 例）、BID 群 76.92%（10／13 例）、TID 群 80.00%（4／5 例）であり、院内肺炎は 2 例（BID 群）で治癒判定は「治癒せず」であった。

MES における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）（「判定不能」を母数に含めず）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。また、MES における治癒判定時の菌消失率は、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。

2.7.3.A.2.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053

参照項目：2.7.6.10

重症肺炎患者を対象に、CPFX 400mg を 1 日 2 回又は 1 日 3 回静脈内投与した際の有効性及び安全性を、IPM 1g の 1 日 3 回又は 500mg の 1 日 4 回静脈内投与と比較した。

405 例が試験に組入れられ、402 例（CPFX 群 202 例、IPM 群 200 例）に治験薬が投与された。試験を中止した被験者は 192 例（96 例、96 例）であった。有効性解析対象集団の被験者数は、224 例（105 例、119 例）であった。

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が「消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（菌消失率）（「判定不能」を母数に含めず）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%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 IMP 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も、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 2.7.3.A.3-20）。

追跡調査時の菌消失率が「継続して消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は CPFX 群 81%（30／37 例）、IPM 群 86%（30／35 例）であり、IPM 群で CPFX 群に比べわずかに高かった。

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）（「判定不能」を母数に含めず）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も、全体の結果と同様に CPFX 群の寛解率は IPM 群に比べ高かった（表 2.7.3.A.3-12）。

追跡調査時の寛解率（「判定不能」を母数に含めず）は CPFX 群 72%（49／68 例）、IPM 群 61%（45／74 例）であり、IPM 群に比べ CPFX 群で 11%高かった（表 2.7.3.A.3-13）。

2.7.3.A.2.3　国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007

参照項目：2.7.6.11

敗血症患者を対象に、CPFX 400mg を 1 日 3 回静脈内投与したときの安全性及び有効性を IPM 1g の 1 日 3 回の静脈内投与と比較した。

381 例が試験に組入れられ、380 例（CPFX 群 186 例、IPM 群 194 例）に治験薬が投与された。試験を中止した被験者は 137 例（68 例、69 例）であった。有効性解析対象集団の被験者数は、128 例（62 例、66 例）であった。

第 14 日の生存割合は、CPFX 群 90.3%（56／62 例）、IPM 群 90.9%（60／66 例）であり、いずれの群も 90%を超えた。群間差の 95%CI は－11.6～8.5%であり、下限値が－10%を下回ったため、CPFX 投与は IPM 投与に対して非劣性ではなかった。

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）（「判定不能」を母数に含めず）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 2.7.3.A.3-14）。

追跡調査 1 回目の臨床効果が「寛解」であった被験者の割合（「判定不能」、「欠測」を母数に含めず）は、CPFX 群 97.0%（32／33 例）、IPM 群 91.7%（33／36 例）で、追跡調査 2 回目の臨床効果が「寛解」又は「継続して寛解」であった被験者の割合（「欠測」を母数に含めず）は、CPFX 群 95.8%（23／24 例）、IPM 群 95.5%（21／22 例）であった（表 2.7.3.A.3-15）。

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）（「判定不能」を母数に含めず）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 2.7.3.A.3-22）。

2.7.3.A.3　全試験を通しての結果の比較と解析

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 を 1 日 2～3 回静脈内投与した国内試験（試験 15992）、並びに重症細菌性肺炎（院内又は市中肺炎）患者を対象に CPFX 1 回 400mg を 1 日 2～3 回静脈内投与した国外試験（試験 D89-053）及び敗血症患者を対象に CPFX 1 回 400mg を 1 日 3 回静脈内投与した国外試験（試験 D92-007）について、臨床効果及び微生物学的効果の結果を以下に示す。また、その他の国外試験についても、臨床効果及び微生物学的効果の結果を要約する。

2.7.3.A.3.1　試験対象集団

2.7.3.A.3.1.1　有効性評価に用いた主な試験

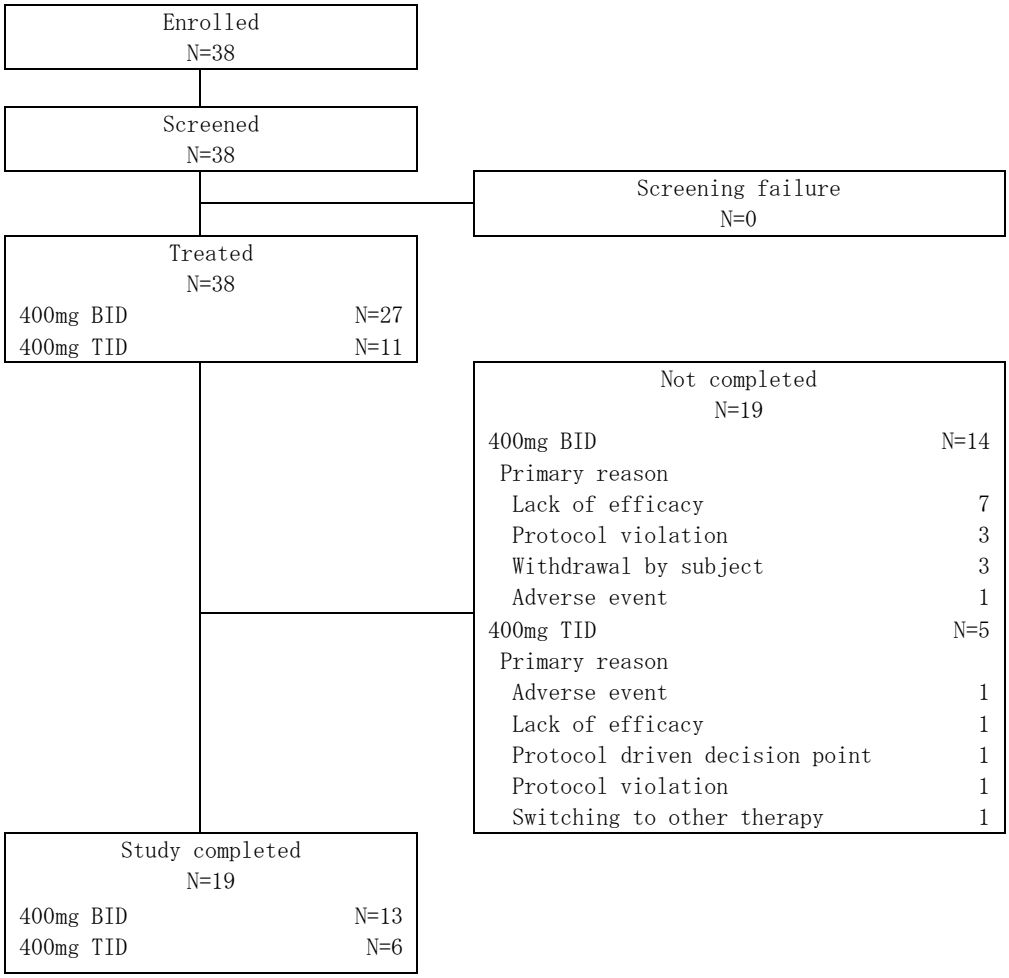
2.7.3.A.3.1.1.1　被験者の内訳

2.7.3.A.3.1.1.1.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15992

被験者の内訳を図 2.7.3.A. 3-1に示す。

38 例の被験者が試験に組入れられ、38 例（BID 群 27 例、TID 群 11 例）に治験薬が投与された。治験薬投与を完了しなかった被験者は 19 例（14 例、5 例）であり、その理由の内訳は、「効果不十分」8 例（7 例、1 例）、「治験実施計画書逸脱」4 例（3 例、1 例）、「同意撤回」3 例（3 例、0 例）、「有害事象」2 例（1 例、1 例）、「治験実施計画書に規定される事項（解熱鎮痛薬の継続併用が必要）」1 例（0 例、1 例）及び「他治療への切替え」1 例（0 例、1 例）であった。

38 例のうち 28 例（BID 群 20 例、TID 群 8 例）が安全性の追跡調査（最終投与後 30 日目まで）を完了し、10 例（7 例、3 例）は完了しなかった（2.7.6.28.2.1 参照）。



BID: two times a day, TID: three times a day
Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Figure 8-1

図 2.7.3.A. 3-1　試験 15992 における被験者の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.3.A.3-1に示す。

治験薬を投与された 38 例（BID 群 27 例、TID 群 11 例）を SAF とし、このうち 20 例（15 例、5 例）を PPS とした。PPS から除外された被験者は 18 例（12 例、6 例）であり、主な除外理由の内訳は「適応対象外の細菌が確認された」（5 例、1 例）、「転帰の評価が欠測」（2 例、2 例）、「胸部 X 線画像法又は CT 検査による所見が診断基準に合致しない」（2 例、1 例）、「嚢胞性線維症、後天性免疫不全症候群、ニューモシスチス肺炎又はその疑い、並びに結核又はその疑い」（1 例、0 例）、「肺炎と判断されたが肺炎診断基準に満たない」（1 例、0 例）、「解熱鎮痛薬を連続して 3 日を超えて併用」（0 例、1 例）、「原因菌に対して有効となり得る全身抗菌薬の併用」（0 例、1 例）及び「一次診断がウイルス性、真菌性、抗酸菌性（疑い含む）又は非定型の肺炎（レジオネラ症除く）」（1 例、0 例）であった。

MES には、PPS のうち CPFX の適応菌種に含まれる原因菌が適切に採取された検体から分離された被験者を含めることとし、12 例（BID 群 10 例、TID 群 2 例）が含まれた。SAF 38 例のうち 26 例が除外されて MES となり、除外された被験者 26 例（17 例、9 例）の主な除外理由はいずれも「適切に採取された検体から分離された細菌が CPFX の適応菌種に含まれない」であった。

表 2.7.3.A.3-1　試験 15992 における解析対象集団の内訳（治験薬が投与された被験者）

	400mg BID (N=27) n (%)	400mg TID (N=11) n (%)	Total (N=38) n (%)
Subject treated	27 (100.0)	11 (100.0)	38 (100.0)
Subject valid for safety analysis	27 (100.0)	11 (100.0)	38 (100.0)
Subject valid for PPS analysis	15 (55.6)	5 (45.5)	20 (52.6)
Subject valid for MES analysis	10 (37.0)	2 (18.2)	12 (31.6)
Subject valid for PK analysis	27 (100.0)	11 (100.0)	38 (100.0)
Subject valid for PK-PD analysis	12 (44.4)	6 (54.5)	18 (47.4)
Excluded from safety analysis	0	0	0
Excluded from PPS analysis	12 (44.4)	6 (54.5)	18 (47.4)
Diagnosis of pneumonia did not meet diagnosis of pneumonia criteria	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Microorganisms identified other than indication (microorganisms)	5 (18.5)	1 (9.1)	6 (15.8)
Cystic fibrosis, AIDS, known/suspected *pneumocystis jiroveci* pneumonia, or known/suspected tuberculosis	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Analgesic antipyretics is coadministered sequentially for more than 3 days	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Chest X-ray/CT findings did not meet the diagnostic criteria	2 (7.4)	1 (9.1)	3 (7.9)
Missing outcome assessment	2 (7.4)	2 (18.2)	4 (10.5)
Concomitant systemic antimicrobial that is potentially effective for the pathogens	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Viral, fungal, mycobacterial (including suspected disease), or atypical pneumonia (except for legionellosis) as a primary diagnosis	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Excluded from MES analysis	17 (63.0)	9 (81.8)	26 (68.4)
Diagnosis of pneumonia did not meet diagnosis of pneumonia criteria	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Microorganisms identified other than indication (microorganisms)	5 (18.5)	1 (9.1)	6 (15.8)
Cystic fibrosis, aids, known/suspected *pneumocystis jiroveci* pneumonia, or known/suspected tuberculosis	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Pathogen did not include in the indicated strains of ciprofloxacin isolated from an appropriate specimen	6 (22.2)	3 (27.3)	9 (23.7)
Analgesic antipyretics is coadministered sequentially for more than 3 days	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Chest X-ray/CT findings did not meet the diagnostic criteria	2 (7.4)	1 (9.1)	3 (7.9)
Missing outcome assessment	2 (7.4)	2 (18.2)	4 (10.5)
Concomitant systemic antimicrobial that is potentially effective for the pathogens	0	1 (9.1)	1 (2.6)
Viral, fungal, mycobacterial (including suspected disease), or atypical pneumonia (except for legionellosis) as a primary diagnosis	1 (3.7)	0	1 (2.6)

表 2.7.3.A.3-1　試験 15992 における解析対象集団の内訳（治験薬が投与された被験者）（続き）

	400mg BID (N=27) n (%)	400mg TID (N=11) n (%)	Total (N=38) n (%)
Excluded from PK analysis	0	0	0
Excluded from PK-PD analysis	15 (55.6)	5 (45.5)	20 (52.6)
Microorganisms identified other than indication (microorganisms)	5 (18.5)	1 (9.1)	6 (15.8)
Pathogen did not include in the indicated strains of ciprofloxacin isolated from an appropriate specimen	9 (33.3)	4 (36.5)	13 (34.2)
Isolated organism was not sent to central laboratory	1 (3.7)	0	1 (2.6)

AIDS: acquired immune deficiency syndrome, BID: two times a day, MES: microbiologically evaluable set, PPS: per protocol set, PK: pharmacokinetics, PK-PD: pharmacokinetics-pharmacodynamics, SAF: safety analysis set, TID: three times a day
Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/2

2.7.3.A.3.1.1.1.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 及び D92-007

試験 D89-053 では、405 例の被験者が試験に組入れられ、402 例（CPFX 群 202 例、IPM 群 200 例）に治験薬が投与された。試験を中止した被験者は 192 例（96 例、96 例）であり、中止理由の内訳は、「効果不十分」（25 例、40 例）、「選択基準及び除外基準逸脱」（29 例、14 例）、「有害事象」（7 例、9 例）、「死亡」（10 例、6 例）、「意図しない試験中止」（2 例、1 例）、「臨床検査値逸脱」（0 例、1 例）、「同意撤回」（1 例、0 例）及び「その他」（22 例、25 例）であった（2.7.6.10.2.1 参照）。

試験 D92-007 では、381 例の被験者が試験に組入れられ、380 例（CPFX 群 186 例、IPM 群 194 例）に治験薬が投与された。試験を中止した被験者は 137 例（68 例、69 例）であり、中止理由の内訳は、「死亡」（14 例、16 例）、「効果不十分」（9 例、19 例）、「治験実施計画書逸脱」（13 例、6 例）、「有害事象」（10 例、4 例）、「同意撤回」（1 例、3 例）、「追跡不能」（0 例、1 例）、「投与不遵守」（0 例、1 例）及び「その他」（21 例、19 例）であった（2.7.6.11.2.1 参照）。

有効性解析対象集団には、試験 D89-053 で 224 例（CPFX 群 105 例、IPM 群 119 例）、試験 D92-007 で 128 例（CPFX 群 62 例、IPM 群 66 例）が含まれた。

2.7.3.A.3.1.1.2　人口統計学的及びその他のベースライン特性

2.7.3.A.3.1.1.2.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15992

試験 15992 における PPS の人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 2.7.3.A.3-2に示す。

20 例全例がアジア人（日本人）であり、男性の割合は 80.00%（16 例）であった。

年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は 76.4±8.7 歳（51～92 歳）であった。年齢が 75 歳未満であった被験者の割合は 25.0%（5 例）、年齢が 75 歳以上であった被験者の割合は 75.0%（15 例）であった。

体重の平均値±SD（範囲）は、53.07±12.80kg（32.3～71.5kg）であった。体重が 45kg 以下であった被験者の割合は 35.0%（7 例）、体重が 45kg 超であった被験者の割合は 65.0%（13 例）であった。

ベースライン時の CL_{CR} の平均値±SD は、全体で 59.762±13.697mL/min、BID 群 55.725±12.992mL/min、TID 群 71.872±7.484mL/min であった。ベースライン時の CL_{CR} が 60mL/min 以下であった被験者は、全体で 40.0%（8 例）、BID 群 53.3%（8 例）、TID 群 0.0%（0 例）、ベースライン時の CL_{CR} が 60mL/min 超であった被験者は、全体で 60.0%（12 例）、BID 群 46.7%（7 例）、TID 群 100.0%（5 例）であった。

20 例のうち 18 例が市中肺炎、2 例が院内肺炎と診断された。市中肺炎の重症度が PORT スコアⅢであった被験者の割合は 55.0%（11 例）、PORT スコアⅣであった被験者の割合は 30.0%（6 例）、PORT スコアⅤであった被験者の割合は 5.0%（1 例）であった。院内肺炎の重症度が重症度 A 群であった被験者の割合は 5.0%（1 例）、重症度 B 群であった被験者の割合は 5.0%（1 例）であった。

原因菌の種類は、*P. aeruginosa*（4 例）、*K. pneumoniae*（3 例）、*S. aureus*（3 例）、*E. coli*（2 例）、*H. influenzae*（1 例）及び *L. pneumophila*（1 例）であった。

最高体温の平均値±SD は 37.89±0.88℃であった。

喀痰量が 10mL 未満であった被験者の割合は 65.0%（13 例）、喀痰量が 10～50mL であった被験者の割合は 15.0%（3 例）、喀痰量が 50mL 超 100mL 未満であった被験者の割合は 15.0%（3 例）、喀痰なしであった被験者の割合は 5.0%（1 例）であった。喀痰性状が粘性（透明）であった被験者の割合は 30.0%（6 例）、喀痰性状が粘液膿性であった被験者の割合は 10.0%（2 例）、喀痰性状が化膿性であった被験者の割合は 55.0%（11 例）であった。

呼吸困難 Hugh Jones Ⅰを有する被験者の割合は 35.0%（7 例）、呼吸困難 Hugh Jones Ⅱ以上を有する被験者の割合は 45.0%（9 例）、呼吸困難なしであった被験者の割合は 20.0%（4 例）であった。胸痛なしであった被験者の割合は 95.0%（19 例）であった。

白血球の平均値±SD は 10.809±4.677GIGA/L、CRP の平均値±SD は 9.8298±8.4383mg/dL、酸素飽和度（SAO_2）の平均値±SD は 94.49±2.36%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 45.0%（9 例）、糖尿病を有する被験者の割合は 15.0%（3 例）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、65.0%（13 例）であった。全身抗菌薬の併用投与を受けた被験者はいなかった。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の割合は 95.0%（19 例）、全身性コルチコステロイド薬の投与量が 10mg 超であった被験者の割合は 5.0%（1 例）であった。

表 2.7.3.A.3-2　試験 15992 における人口統計学的及びその他のベースライン特性（PPS）

		400mg BID (N=15) n (%)	400mg TID (N=5) n (%)	Total (N=20) n (%)
Sex	Female	3 (20.0)	1 (20.0)	4 (20.0)
	Male	12 (80.0)	4 (80.0)	16 (80.0)
Age (years)	Mean±SD	78.7±6.9	69.6±10.6	76.4±8.7
	Median	79.0	75.0	76.5
	Range	66-92	51-76	51-92
Age group (years)	< 75	3 (20.0)	2 (40.0)	5 (25.0)
	≥ 75	12 (80.0)	3 (60.0)	15 (75.0)
Weight (kg)	Mean±SD	54.34±14.32	49.24±6.00	53.07±12.80
	Median	60.30	52.00	52.80
	Range	32.3-71.5	39.9-55.3	32.3-71.5
Weight category	≤ 45kg	6 (40.0)	1 (20.0)	7 (35.0)
	> 45kg	9 (60.0)	4 (80.0)	13 (65.0)
Race	Asian	15 (100.0)	5 (100.0)	20 (100.0)
Baseline creatinine clearance [a] (mL/min)	Mean±SD	55.725±12.992	71.872±7.484	59.762±13.697
	Median	58.000	74.510	62.400
	Range	35.80-74.50	61.80-80.35	35.80-80.35
Baseline creatinine clearance category[a]	≤ 60mL/min	8 (53.3)	0	8 (40.0)
	> 60mL/min	7 (46.7)	5 (100.0)	12 (60.0)
Diagnostic criteria for pneumonia (Case Evaluation Committee)	Yes	15 (100.0)	5 (100.0)	20 (100.0)
Type and severity of pneumonia				
Community-acquired pneumonia (PORT score 3)		8 (53.3)	3 (60.0)	11 (55.0)
Community-acquired pneumonia (PORT score 4)		5 (33.3)	1 (20.0)	6 (30.0)
Community-acquired pneumonia (PORT score 5)		0	1 (20.0)	1 (5.0)
Hospital-acquired pneumonia (severity: A)		1 (6.7)	0	1 (5.0)
Hospital-acquired pneumonia (severity: B)		1 (6.7)	0	1 (5.0)
Highest body temperature (℃)	Mean±SD	37.85±1.00	37.98±0.47	37.89±0.88
	Median	37.80	37.80	37.80
	Range	36.5-39.7	37.6-38.8	36.5-39.7
Pasogenicity				
Escherichia coli		1 (6.7)	1 (20.0)	2 (10.0)
Haemophilus influenzae		0	1 (20.0)	1 (5.0)
Klebsiella pneumoniae		3 (20.0)	0	3 (15.0)
Legionella pneumophila		1 (6.7)	0	1 (5.0)
Pseudomonas aeruginosa		3 (20.0)	1 (20.0)	4 (20.0)
Staphylococcus aureus		3 (20.0)	0	3 (15.0)
Sputum volume	None	0	1 (20.0)	1 (5.0)
	< 10mL	12 (80.0)	1 (20.0)	13 (65.0)
	10-50mL	2 (13.3)	1 (20.0)	3 (15.0)
	> 50mL-< 100mL	1 (6.7)	2 (40.0)	3 (15.0)
Sputum properties				
Mucoid (clear)		6 (40.0)	0	6 (30.0)
Mucopurulent		1 (6.7)	1 (20.0)	2 (10.0)
Purulent		8 (53.3)	3 (60.0)	11 (55.0)
Dyspnea				
None		2 (13.3)	2 (40.0)	4 (20.0)
Hugh Jones Ⅰ		6 (40.0)	1 (20.0)	7 (35.0)
Hugh Jones Ⅱ or more		7 (46.7)	2 (40.0)	9 (45.0)

表 2.7.3.A.3-2　試験 15992 における人口統計学的及びその他のベースライン特性（PPS）（続き）

		400mg BID (N=15) n (%)	400mg TID (N=5) n (%)	Total (N=20) n (%)
Chest pain	Absent	14 (93.3)	5 (100.0)	19 (95.0)
	Present	1 (6.7)	0	1 (5.0)
WBC (GIGA/L)	N	15	5	20
	Mean±SD	10.379±4.768	12.096±4.646	10.809±4.677
	Median	9.700	11.980	9.970
	Range	3.74-20.20	7.00-19.10	3.74-20.20
CRP (mg/dL)	N	14	5	19
	Mean±SD	10.2179±9.6653	8.7432±3.8487	9.8298±8.4383
	Median	7.1400	6.9800	6.9800
	Range	0.470-33.490	4.936-14.500	0.470-33.490
SAO2 (%)	N	15	5	20
	Mean±SD	94.35±2.06	94.90±3.36	94.49±2.36
	Median	93.90	96.60	94.00
	Range	91.9-98.2	89.4-97.6	89.4-98.2
Chronic respiratory disease as an underlying contition	Yes	6 (40.0)	3 (60.0)	9 (45.0)
	No	9 (60.0)	2 (40.0)	11 (55.0)
Diabetes mellitus as an underlying contition	Yes	3 (20.0)	0	3 (15.0)
	No	12 (80.0)	5 (100.0)	17 (85.0)
Prior treatment with systemic antimicrobial agent	Yes	10 (66.7)	3 (60.0)	13 (65.0)
	No	5 (33.3)	2 (40.0)	7 (35.0)
Concomitant treatment with systemic antimicrobial agent	No	15 (100.0)	5 (100.0)	20 (100.0)
Concomitant treatment with systemic corticosteroids	≤ 10mg	14 (93.3%)	5 (100.0)	19 (95.0%)
	> 10mg	1 (6.7%)	0	1 (5.0%)

BID: two times a day, CRP: C-reactive protein, PPS: per protocol set, SAO2: arterial oxygen saturation, TID: three times a day, WBC: white blood cell
Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/9, 14.1/11

2.7.3.A.3.1.1.2.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 及び D92-007

試験 D89-053 及び D92-007 における有効性解析対象集団の人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 2.7.3.A.3-3に示す。

男性の割合は、試験 D89-053 では CPFX 群 72.4%、IPM 群 73.9%、試験 D92-007 ではそれぞれ 51.6%、62.1%であった。

年齢の平均値（範囲）は、試験 D89-053 では CPFX 群 58.5 歳（18～92 歳）、IPM 群 59.0 歳（18～92 歳）、試験 D92-007 ではそれぞれ 59.4 歳（22.0～94.4 歳）、57.6 歳（24.5～83.2 歳）であった。

体重の平均値は、試験 D89-053 では CPFX 群 74.9kg、IPM 群 73.3kg、試験 D92-007 ではそれぞれ 73.8kg、81.2kg であった。

人種別では、試験 D89-053 では白人の割合が CPFX 群 68.6%（72 例）、IPM 群 78.2%（93 例）、黒人の割合がそれぞれ 28.6%（30 例）、18.5%（22 例）、アジア人の割合がそれぞれ

0.0%（0 例）、0.8%（1 例）、ヒスパニックの割合がそれぞれ 2.9%（3 例）、2.5%（3 例）、試験 D92-007 では白人の割合がそれぞれ 66.1%（41 例）、62.1%（41 例）、黒人の割合がそれぞれ 27.4%（17 例）、27.3%（18 例）、アジア人の割合がそれぞれ 1.6%（1 例）、0.0%（0 例）、ヒスパニックの割合がそれぞれ 0.0%（0 例）、4.5%（3 例）、その他の割合がそれぞれ 4.8%（3 例）、6.1%（4 例）であった。

健康状態が不良であった被験者の割合は、試験 D89-053 では CPFX 群 56.2%（59 例）、IPM 群 63.0%（75 例）、試験 D92-007 ではそれぞれ 19.4%（12 例）、21.2%（14 例）であった。

APACHEⅡスコアの平均値は、試験 D89-053 では CPFX 群 17.3、IPM 群 17.8、試験 D92-007 ではそれぞれ 18.7、18.6 であった。

試験 D89-053 では、呼吸器感染部位から分離された主な細菌の種類は、*P. aeruginosa*（CPFX 群 36 例、IPM 群 32 例）、*H. influenzae*（26 例、22 例）、*S. aureus*（20 例、19 例）、*E. coli*（12 例、14 例）、*K. pneumonia*（6 例、18 例）、*E. aerogenes*（8 例、12 例）、*E. cloacae*（4 例、15 例）、*S. pneumoniae*（8 例、6 例）であった。血液から分離された主な細菌の種類は *S. aureus*（1 例、3 例）であった（2.7.6.10.2.3 参照）。

表 2.7.3.A.3-3　試験 D89-053 及び D92-007 における人口統計学的及びその他のベースライン特性（有効性解析対象集団）

		Study D89-053				Study D92-007			
		CPFX (N=105)		IPM (N=119)		CPFX (N=62)		IPM (N=66)	
Variable		N	%	N	%	N	%	N	%
Sex	Male	76	72.4	88	73.9	32	51.6	41	62.1
	Female	29	27.6	31	26.1	30	48.4	25	37.9
Age(years)	Mean ± SD	58.5 ± 18.8		59.0 ± 17.7		59.4 ± 17.5		57.6 ± 16.7	
	Median	64		66		64.7		60.1	
	Range	18-92		18-92		22.0-94.4		24.5-83.2	
Weight (kg)	Mean ± SD	74.9 ± 19.1		73.3 ± 16.3		73.8 ± 19.6		81.2 ± 24.2	
	Median	73.0		71.0		69.9		73.6	
	Range	42.0-127.0		46.0-130.0		24.5-115.0		44.3-175.0	
Race	White	72	68.6	93	78.2	41	66.1	41	62.1
	Black	30	28.6	22	18.5	17	27.4	18	27.3
	Oriental	0		1	0.8	1	1.6	0	
	Hispanic	3	2.9	3	2.5	0		3	4.5
	Other	0		0		3	4.8	4	6.1
Health status	Excellent	0		0		3	4.8	2	3.0
	Good	12	11.4	10	8.4	16	25.8	27	40.9
	Fair	34	32.4	34	28.6	31	50.0	23	34.8
	Poor	59	56.2	75	63.0	12	19.4	14	21.2
Apache Ⅱ score (score)	Mean ± SD	17.3 ± 6.2		17.8 ± 6.3		18.7 ± 5.1		18.6 ± 6.4	
	Median	17		17		18		18	
	Range	4-35		4-39		9-30		3-30	
Duration of present episode of infection (days)	Mean ± SD	2.2 ± 3.3		1.5 ± 2.5		-		-	
	Median	1		1		-		-	
	Range	0-19		0-24		-		-	

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SD: standard deviation, -: no data
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 4, 5, 6, 7, 8, 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 5, 8, 9, 10

2.7.3.A.3.1.1.3　感染症診断名

2.7.3.A.3.1.1.3.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15992

PPS の 20 例のうち 18 例が市中肺炎、2 例が院内肺炎と診断された（表 2.7.3.A.3-2）。MES では 11 例が市中肺炎、1 例が院内肺炎であった。

2.7.3.A.3.1.1.3.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 及び D92-007

試験 D89-053 及び D92-007 における診断名を表 2.7.3.A.3-4に示す。

試験 D89-053 では、院内肺炎が CPFX 群 92 例、IPM 群 97 例、市中肺炎が CPFX 群 13 例、IPM 群 22 例であった。試験 D92-007 では、いずれの被験者も敗血症であった。

表 2.7.3.A.3-4　試験 D89-053 及び D92-007 における診断名（有効性解析対象集団）

	Study D89-053		Study D92-007	
	CPFX (N=105)	IPM (N=119)	CPFX (N=62)	IPM (N=66)
Nosocomial pneumonia	92	97	0	0
Community -acquired pneumonia	13	22	0	0
Sepsis	0	0	62	66

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem
The number of patients
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 16, 5.3.5.1.7 Section 8.1

2.7.3.A.3.1.1.4　投与期間

2.7.3.A.3.1.1.4.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15992

試験 15992 における PPS の投与期間及び投与量を表 2.7.3.A.3-5に示す。

治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、全体で 8.9±2.8 日（4～14 日）、BID 群 8.1±2.5 日（4～14 日）、TID 群 11.4±2.4 日（9～14 日）であった。7 日以上投与が行われた被験者は、全体で 17 例（85.0%）、BID 群 12 例（80.0%）、TID 群 5 例（100.0%）であった。

TID 群の 1 例（被験者番号 200190002）が腎機能悪化（CL_{CR} 60mL/min 以下に低下）のため、第 2 日に BID に変更となった。

治験薬の投与量の平均値±SD（範囲）は、全体で 7200.0±3329.0mg（2,400～16,000mg）、BID 群 5733.3±1998.1mg（2,400～10,400mg）、TID 群 11600.0±2529.8mg（9,600～16,000mg）であった。

表 2.7.3.A.3-5　試験 15992 における投与期間及び投与量（PPS）

		400mg BID (N=15) n (%)	400mg TID (N=5) n (%)	Total (N=20) n (%)
Duration of treatment (days)	4 days	2 (13.3)	0	2 (10.0)
	6 days	1 (6.7)	0	1 (5.0)
	7 days	3 (20.0)	0	3 (15.0)
	8 days	2 (13.3)	0	2 (10.0)
	9 days	5 (33.3)	1 (20.0)	6 (30.0)
	10 days	0	2 (40.0)	2 (10.0)
	11 days	1 (6.7)	0	1 (5.0)
	14 days	1 (6.7)	2 (40.0)	3 (15.0)
	Mean±SD	8.1±2.5	11.4±2.4	8.9±2.8
	Median	8.0	10.0	9.0
	Range (Min-Max)	4-11	9-14	4-14
Extent of exposure (mg)	< 3000mg	2 (13.3)	0	2 (10.0)
	≥ 3000mg, < 6000mg	5 (33.3)	0	5 (25.0)
	≥ 6000mg, < 9000mg	7 (46.7)	0	7 (35.0)
	≥ 9000mg	1 (6.7)	5 (100.0)	6 (30.0)
	Mean±SD	5733.3±1998.1	11600.0±2529.8	7200.0±3329.0
	Median	6000.0	10800.0	6400.0
	Range (Min-Max)	2400-10400	9600-16000	2400-16000

BID: two times a day, PPS: per protocol set, TID: three times a day
Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/22, 14.1/25

試験 15992 における MES の治験薬の投与期間及び投与量を表 2.7.3.A.3-6に示す。

治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、全体で 9.7±2.9 日（6～14 日）、BID 群 8.8±2.3 日（6～14 日）、TID 群 14.0 日（14～14 日）であった。

治験薬の投与量の平均値±SD（範囲）は、全体で 7566.7±3396.1mg（4,000～16,000mg）、BID 群 6360.0±1763.3mg（4,000～10,400mg）、TID 群 13600.0±3394.1mg（11,200～16,000mg）であった。

表 2.7.3.A.3-6　試験 15992 における投与期間及び投与量（MES）

		400mg BID (N=10) n (%)	400mg TID (N=2) n (%)	Total (N=12) n (%)
Duration of treatment (days)	6 days	1 (10.0)	0	1 (8.3)
	7 days	2 (20.0)	0	2 (16.7)
	8 days	2 (20.0)	0	2 (16.7)
	9 days	3 (30.0)	0	3 (25.0)
	11 days	1 (10.0)	0	1 (8.3)
	14 days	1 (10.0)	2 (100.0)	3 (25.0)
	Mean±SD	8.8±2.3	14.0±0.0	9.7±2.9
	Median	8.5	14.0	9.0
	Range (Min-Max)	6-14	14-14	6-14
Extent of exposure (mg)	< 3000mg	0	0	0
	≥ 3000mg, < 6000mg	4 (40.0)	0	4 (33.3)
	≥ 6000mg, < 9000mg	5 (50.0)	0	5 (41.7)
	≥ 9000mg	0	2 (100.0)	3 (25.0)
	Mean±SD	6360.0±1763.3	13600.0±3394.1	7566.7±3396.1
	Median	6200.0	13600.0	6400.0
	Range (Min-Max)	4000-10400	11200-16000	4000-16000

BID: two times a day, MES: microbiologically evaluable set, TID: three times a day
Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/23, 14.1/26

2.7.3.A.3.1.1.4.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053 及び D92-007

試験 D89-053 では、有効性解析対象集団における治験薬の投与期間の平均値（範囲）は、CPFX 群 10.5 日（3～21 日）、IPM 群 10.1 日（3～18 日）であった。CPFX 400mg の 1 日 3 回又は IPM 1g の 1 日 3 回投与の投与期間の平均値（範囲）は、CPFX 群 9.5 日（1～21 日）、IPM 群 8.8 日（3～18 日）であった（2.7.6.10.2.4 参照）。

試験 D92-007 では、有効性解析対象集団における治験薬の投与期間の平均値（範囲）は、CPFX 群 11.0 日（4～22 日）、IPM 群 11.1 日（3～21 日）であった（2.7.6.11.2.4 参照）。

2.7.3.A.3.1.2　その他の国外第Ⅲ相試験

その他の国外第Ⅲ相試験の試験対象集団（被験者の内訳、人口統計学的特性及び診断名）を表 2.7.3.A.3-7に示す。

表 2.7.3.A.3-7　その他の国外第Ⅲ相試験における患者の内訳、人口統計学的特性及び診断名

試験番号（参照項目）	対象疾患	患者の内訳（有効性解析対象）	人口統計学的特性（有効性解析対象集団） 性別	年齢 平均値±SD（範囲）	体重 平均値±SD	主な人種	主な診断名／感染症の重症度
1029（2.7.6.8）	感染症[a]	CPFX（N=160）	男性 88 例（55.0%）女性 72 例（45.0%）	61.3±17.7 歳（20～93 歳）	-	-	診断名：下気道感染症 42 例、複雑性尿路感染症 27 例、消化管感染症 16 例、心内膜炎及び髄膜炎がみられない敗血症 50 例、その他の感染症 8 例 感染症の重症度：重症 40 例（25.0%）、中等症 97 例（60.6%）、軽症 6 例（3.8%）
		TOB+CXM（N=150）	男性 79 例（52.7%）女性 71 例（47.3%）	65.3±16.7 歳（18～93 歳）	-	-	診断名：下気道感染症 44 例、複雑性尿路感染症 24 例、消化管感染症 12 例、心内膜炎及び髄膜炎がみられない敗血症 53 例、その他の感染症 5 例 感染症の重症度：重症 35 例（23.3%）、中等症 99 例（66.0%）、軽症 4 例（2.7%）

表 2.7.3.A.3-7　その他の国外第Ⅲ相試験における患者の内訳、人口統計学的特性及び診断名（続き）

試験番号（参照項目）	対象疾患	患者の内訳（有効性解析対象）	人口統計学的特性（有効性解析対象集団） 性別	年齢 平均値±SD（範囲）	体重 平均値±SD	主な人種	主な診断名／感染症の重症度
D90-034 (2.7.6.9)	下気道感染症	CPFX 群 (N=68)	男性 40 例 (58.8%) 女性 28 例 (41.2%)	62.3±18.7 歳 (22～96 歳)	151.2±44.1 ポンド	白人 50 例 (73.5%) 黒人 13 例 (19.1%)	診断名： 感染部位が呼吸器：気管支炎 9 例、気管支炎／肺炎 2 例、肺炎 57 例 感染部位が血液：菌血症 4 例
		対照群 (N=36)	男性 24 例 (66.7%) 女性 12 例 (33.3%)	63.7±17.0 歳 (26～94 歳)	158.6±42.9 ポンド	白人 27 例 (75.0%) 黒人 5 例 (13.9%)	診断名： 感染部位が呼吸器：気管支炎 5 例、気管支炎／肺炎 0 例、肺炎 32 例 感染部位が血液：菌血症 4 例
	皮膚・皮膚組織感染症	CPFX 群 (N=61)	男性 29 例 (47.5%) 女性 32 例 (52.5%)	54.7±18.2 歳 (21～91 歳)	184.1±55.4 ポンド	白人 40 例 (65.6%) 黒人 14 例 (23.0%)	診断名： 感染部位が皮膚・皮膚組織：蜂巣炎 11 例、蜂巣炎／皮膚膿瘍 7 例、蜂巣炎／皮膚潰瘍 12 例、蜂巣炎／外傷感染 2 例、蜂巣炎／皮膚膿瘍／皮膚潰瘍 1 例、蜂巣炎／皮膚膿瘍／外傷感染 1 例、皮膚膿瘍 10 例、皮膚潰瘍 10 例、皮膚潰瘍／膿瘍／外傷感染 1 例、外傷感染 6 例 感染部位が血液：菌血症 3 例
		対照群 (N=28)	男性 15 例 (53.6%) 女性 13 例 (46.4%)	57.9±16.2 歳 (29～83 歳)	183.3±55.5 ポンド	白人 15 例 (53.6%) 黒人 10 例 (35.7%)	診断名： 感染部位が皮膚・皮膚組織：蜂巣炎 11 例、蜂巣炎／皮膚膿瘍 0 例、蜂巣炎／皮膚潰瘍 5 例、蜂巣炎／外傷感染 1 例、蜂巣炎／皮膚膿瘍／皮膚潰瘍 0 例、蜂巣炎／皮膚膿瘍／外傷感染 1 例、皮膚膿瘍 1 例、皮膚潰瘍 4 例、皮膚潰瘍／膿瘍／外傷感染 0 例、外傷感染 5 例 感染部位が血液：菌血症 4 例
	尿路感染症	CPFX 群 (N=54)	男性 17 例 (31.5%) 女性 37 例 (68.5%)	53.0±23.7 歳 (19～90 歳)	152.2±37.4 ポンド	白人 34 例 (63.0%) 黒人 16 例 (29.6%)	診断名： 感染部位が腎：腎盂腎炎 53 例、欠測 1 例 感染部位が血液：菌血症 12 例
		対照群 (N=19)	男性 5 例 (26.3%) 女性 14 例 (73.7%)	59.8±22.5 歳 (27～94 歳)	163.9±45.4 ポンド	白人 11 例 (57.9%) 黒人 4 例 (21.1%)	診断名： 感染部位が腎：腎盂腎炎 19 例、欠測 0 例 感染部位が血液：菌血症 2 例

表 2.7.3.A.3-7　その他の国外第Ⅲ相試験における患者の内訳、人口統計学的特性及び診断名（続き）

試験番号（参照項目）	対象疾患	患者の内訳（有効性解析対象）	人口統計学的特性（有効性解析対象集団） 性別	年齢 平均値±SD（範囲）	体重 平均値±SD	主な人種	主な診断名／感染症の重症度
9837 (2.7.6.5)	人工呼吸器関連肺炎	CPFX 400mg 群 (N=26)	男性 19 例（73.1%） 女性 7 例（26.9%）	46.8±20.4 歳	75.3±13.4kg	-	感染症の重症度： 生命を脅かす 1 例（3.9%） 重症 13 例（50.0%） 中等症 12 例（46.2%）
		CPFX 200mg 群 (N=26)	男性 19 例（73.1%） 女性 7 例（26.9%）	46.5±17.8 歳	74.9±14.5kg	-	感染症の重症度： 生命を脅かす 0 例（0.0%） 重症 19 例（73.1%） 中等症 7 例（26.9%）
0541 (2.7.6.29)	腹腔内感染症	(N=22)	男性 12 例（54.5%） 女性 10 例（45.5%）	31.2±9.4 歳（18～55 歳）	76.8±12.7kg	黒人 21 例（95.5%） 白人 0 例（0.0%） その他 1 例（4.5%）	主要な感染症： 腹腔内敗血症 13 例（59.1%）
	重症敗血症	(N=18)	男性 10 例（55.6%） 女性 8 例（44.4%）	34.3±10.2 歳（18～54 歳）	69.9±12.9kg	黒人 16 例（88.9%） 白人 1 例（5.6%） その他 1 例（5.6%）	主要な感染症： 院内肺炎 10 例（55.6%）
	全体	(N=40)	男性 22 例（55.0%） 女性 18 例（45.0%）	32.6±9.8 歳（18～55 歳）	73.7±13.1kg	黒人 37 例（92.5%） 白人 1 例（2.5%） その他 2 例（5.0%）	主要な感染症： 腹腔内敗血症 13 例（32.5%） 院内肺炎 10 例（25.0%）

表 2.7.3.A.3-7　その他の国外第Ⅲ相試験における患者の内訳、人口統計学的特性及び診断名（続き）

試験番号（参照項目）	対象疾患	患者の内訳（有効性解析対象）	人口統計学的特性（有効性解析対象集団） 性別	年齢 平均値±SD（範囲）	体重 平均値±SD	主な人種	主な診断名／感染症の重症度
0564[b] (2.7.6.12)	重症敗血症	CPFX+TOB 群 (N=135)	男性 80 例（56.3%）女性 62 例（43.7%）	64.4±16.8 歳（18～91 歳）	72.8±14.0kg	白人 127 例（89.4%）Mestiza/Meztiza 5 例（3.5%）黒人 4 例（2.8%）	-
		CAZ+TOB 群 (N=131)	男性 75 例（55.1%）女性 61 例（44.9%）	63.4±17.5 歳（17～89 歳）	71.2±12.8kg	白人 122 例（89.7%）Mestiza/Meztiza 8 例（5.9%）黒人 5 例（3.7%）	-
D90-014 (2.7.6.13)	腹腔内感染症	CPFX+MTZ iv 群 (N=111)	男性 66 例（59.5%）女性 45 例（40.5%）	49.8±19.8 歳（18～87 歳）	71.1±18.6kg	白人 98 例（88.3%）	APACHEⅡスコアの平均値：9.1
		CPFX+MTZ iv/po 群 (N=105)	男性 67 例（63.8%）女性 38 例（36.2%）	52.6±18.1 歳（21～95 歳）	75.8±24.9kg	白人 87 例（82.9%）	APACHEⅡスコアの平均値：9.3
		IPM/CS iv 群 (N=113)	男性 60 例（53.1%）女性 53 例（46.9%）	56.1±20.2 歳（18～92 歳）	74.2±20.7kg	白人 94 例（83.2%）	APACHEⅡスコアの平均値：10.6

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、SD：標準偏差、TOB：トブラマイシン、-：記載なし
a：肺炎、腹腔内及び皮膚・皮膚組織感染症並びに敗血症を含む
b：試験 0564 の人口統計学特性は治験薬投与被験者（CPFX＋TOB 群：142 例、CAZ＋TOB 群：136 例）
Source：5.3.5.1.4 R-5316/Table 5, 6, 12, 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 4, 9, 5.3.5.1.1 R-5864/Table 3A, 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 2.1, 2.2.1, 2.2.2, 2.4.2, 5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.2/1, 14.1.2/2.1, 14.1.2/2.2, 5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 4, 5, 6, 7

2.7.3.A.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.A.3.2.1　有効性評価に用いた主な試験

2.7.3.A.3.2.1.1　臨床効果／治癒判定

2.7.3.A.3.2.1.1.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15992

投与終了時の臨床効果

PPS における投与終了時の臨床効果を表 2.7.3.A.3-8に示す。臨床効果では、有効率（臨床効果が「有効」であった被験者の割合）は「判定不能」の被験者を含めずに算出した。

投与終了時の有効率は、全体で 70.0%（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、市中肺炎での投与終了時の有効率は全体で 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）の臨床効果が「無効」であり、有効率は 0.00%であった。

表 2.7.3.A.3-8　試験 15992 における投与終了時の臨床効果（PPS）

Type of pneumonia	Response	400mg BID n/N	400mg BID (%)	400mg TID n/N	400mg TID (%)	Total n/N	Total (%)
Community-acquired pneumonia	Effective	10/13	76.92	4/5	80.00	14/18	77.78
	Ineffective	3/13	23.08	1/5	20.00	4/18	22.22
	Not evaluable	0		0		0	
	Response rate[a] point estimate	10/13	76.92	4/5	80.00	14/18	77.78
	Response rate[a] 90%CI	[50.54%, 93.40%]		[34.26%, 98.98%]		[56.11%, 92.03%]	
Hospital-acquired pneumonia	Effective	0		0		0	
	Ineffective	2/2	100.00	0		2/2	100.00
	Not evaluable	0		0		0	
	Response rate[a] point estimate	0/2	0.00	-		0/2	0.00
	Response rate[a] 90%CI	[0.00%, 77.64%]		-		[0.00%, 77.64%]	
Total	Effective	10/15	66.67	4/5	80.00	14/20	70.00
	Ineffective	5/15	33.33	1/5	20.00	6/20	30.00
	Not evaluable	0		0		0	
	Response rate[a] point estimate	10/15	66.67	4/5	80.00	14/20	70.00
	Response 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 response rate is defined as a proportion of patients whose clinical response are “effective” among the patients whose clinical responses are “effective” or “ineffective”

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/3

投与終了時の原因菌別の臨床効果

MES における投与終了時の原因菌別の臨床効果を表 2.7.3.A.3-9に示す。

投与終了時の原因菌別の有効率は、*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 例の臨床効果は「無効」であり、有効率は 0.00%であった。

表 2.7.3.A.3-9　試験 15992 における投与終了時の原因菌別の臨床効果（MES）

Pathogen	Response	400mg BID		400mg TID		Total	
		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
E. coli	Effective	1/1	100.0	1/1	100.00	2/2	100.00
	Ineffective	0		0		0	
	Not evaluable	0		0		0	
	Response rate[a] point estimate	1/1	100.00	1/1	100.00	2/2	100.00
	Response rate[a] 90%CI	[5.00%, 100.00%]		[5.00%, 100.00%]		[22.36%, 100.00%]	
H. influenzae	Effective	0		1/1	100.00	1/1	100.00
	Ineffective	0		0		0	
	Not evaluable	0		0		0	
	Response rate[a] point estimate	-		1/1	100.00	1/1	100.00
	Response rate[a] 90%CI	-		[5.00%, 100.00%]		[5.00%, 100.00%]	
K. pneumoniae	Effective	3/3	100.00	0		3/3	100.00
	Ineffective	0		0		0	
	Not evaluable	0		0		0	
	Response rate[a] point estimate	3/3	100.00	-		3/3	100.00
	Response rate[a] 90%CI	[36.84%, 100.00%]		-		[36.84%, 100.00%]	
L. pneumophila	Effective	0		0		0	
	Ineffective	1/1	100.00	0		1/1	100.00
	Not evaluable	0		0		0	
	Response rate[a] point estimate	0/1	0.00	-		0/1	0.00
	Response rate[a] 90%CI	[0.00%, 95.00%]		-		[0.00%, 95.00%]	
P. aeruginosa	Effective	2/3	66.67	1/1	100.00	3/4	75.00
	Ineffective	1/3	33.33	0		1/4	25.00
	Not evaluable	0		0		0	
	Response rate[a] point estimate	2/3	66.67	1/1	100.00	3/4	75.00
	Response rate[a] 90%CI	[13.54%, 98.30%]		[5.00%, 100.00%]		[24.86%, 98.73%]	
S. aureus	Effective	3/3	100.00	0		3/3	100.00
	Ineffective	0		0		0	
	Not evaluable	0		0		0	
	Response rate[a] point estimate	3/3	100.00	-		3/3	100.00
	Response rate[a] 90%CI	[36.84%, 100.00%]		-		[36.84%, 100.00%]	

BID: two times a day, MES: microbiologically evaluable set, TID: three times a day, -: not applicable

a: Clinical response rate is defined as a proportion of patients whose clinical response are “effective” among the patients whose clinical responses are “effective” or “ineffective”

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/9

治癒判定時の治癒判定

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 2.7.3.A.3-10に示す。治癒率は、「治癒」と判定された被験者の割合とした。

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）が「治癒せず」であり、治癒率は 0.00%であった。

表 2.7.3.A.3-10　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%, 92.40%]		[34.26%, 98.98%]		[56.11%, 92.03%]	
Hospital-acquired pneumonia	Clinical cure	0		0		0	
	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

治癒判定が「治癒せず」の被験者の詳細

PPS において治癒判定時の治癒判定が「治癒せず」とされた被験者は全体で 6 例、BID 群 5 例（被験者番号 200030002、200080001、200090003、200100002、200110001）、TID 群 1 例（被験者番号 200050005）であった。治癒の判定基準 5 項目を満たさなかったため「治癒せず」と判定された。いずれも投与終了時の臨床効果は「無効」であった。

被験者番号 200030002：

被験者は BID 群、66 歳、男性で、市中肺炎、PORT スコアⅣであり、基礎疾患としての慢性呼吸器疾患は「なし」、基礎疾患としての糖尿病は「なし」であった。第 5 日まで治験薬投与が行われ、第 4 日及び投与終了時の臨床効果は「無効」であった。また、投与終了時及び治癒判定時の微生物学的効果は「判定不能」であった。原因菌は *L. pneumophila* であった。

被験者番号 200080001：

被験者は BID 群、77 歳、男性で、市中肺炎、PORT スコアⅢであり、基礎疾患としての慢性呼吸器疾患は「なし」、基礎疾患としての糖尿病は「あり」であった。第 4 日まで治験薬投与が行われ、投与終了時の臨床効果は「無効」であった。また、投与終了時の微生物学的効果は「判定不能」であった。原因菌は特定できなかった。

被験者番号 200090003：

被験者は BID 群、81 歳、女性で、院内肺炎、重症度 A 群であり、基礎疾患としての慢性呼吸器疾患は「あり」、基礎疾患としての糖尿病は「なし」であった。第 7 日まで治験薬投与が行われ、第 4 日の臨床効果は「有効」、投与終了時の臨床効果は「無効」であった。また、投与終了時及び治癒判定時の微生物学的効果は「存続」であった。原因菌は *P. aeruginosa* であった。

被験者番号 200100002：

被験者は BID 群、84 歳、男性で、院内肺炎、重症度 B 群であり、基礎疾患としての慢性呼吸器疾患は「なし」、基礎疾患としての糖尿病は「なし」であった。第 4 日まで治験薬投与が行われ、投与終了時の臨床効果は「無効」であった。また、投与終了時の微生物学的効果は「判定不能」であった。原因菌は特定できなかった。

被験者番号 200110001：

被験者は BID 群、85 歳、男性で、市中肺炎、PORT スコアⅣであり、基礎疾患としての慢性呼吸器疾患は「あり」、基礎疾患としての糖尿病は「なし」であった。第 7 日まで治験薬投与が行われ、第 4 日の臨床効果は「有効」、投与終了時の臨床効果は「無効」であった。また、投与終了時及び治癒判定時の微生物学的効果は「判定不能」であった。原因菌は特定できなかった。

被験者番号 200050005：

被験者は TID 群、75 歳、男性で、市中肺炎、PORT スコアⅢであり、基礎疾患としての慢性呼吸器疾患は「あり」、基礎疾患としての糖尿病は「なし」であった。第 9 日まで治験薬投与が行われ、第 4 日の臨床効果は「有効」、投与終了時の臨床効果は「無効」であった。また、投与終了時及び治癒判定時の微生物学的効果は「判定不能」であった。原因菌は特定できなかった。

治癒判定時の原因菌別の治癒判定

MES における治癒判定時（最終投与後 5～10 日目）の原因菌別の治癒判定を表 2.7.3.A.3-11に示す。

治癒判定時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%で、*P. aeruginosa* で全体が 75.00%（3／4 例）、BID 群 66.67%（2／3

例）、TID 群 100.00%（1／1 例）であった。*L. pneumophila* の 1 例中 1 例は治癒判定が「治癒せず」であり、治癒率は 0.00%であった。

表 2.7.3.A.3-11　試験 15992 における治癒判定時の原因菌別の治癒判定（MES）

Pathogen	Response	400mg BID		400mg TID		Total	
		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
E. coli	Clinical cure	1/1	100.00	1/1	100.00	2/2	100.00
	Clinical failure	0		0		0	
	Clinical cure rate[a] point estimate	1/1	100.00	1/1	100.00	2/2	100.00
	Clinical cure rate[a] 90%CI	[5.00%, 100.00%]		[5.00%, 100.00%]		[22.36%, 100.00%]	
H. influenzae	Clinical cure	0		1/1	100.00	1/1	100.00
	Clinical failure	0		0		0	
	Clinical cure rate[a] point estimate	-		1/1	100.00	1/1	100.00
	Clinical cure rate[a] 90%CI	-		[5.00%, 100.00%]		[5.00%, 100.00%]	
K. pneumoniae	Clinical cure	3/3	100.00	0		3/3	100.00
	Clinical failure	0		0		0	
	Clinical cure rate[a] point estimate	3/3	100.00	-		3/3	100.00
	Clinical cure rate[a] 90%CI	[36.84%, 100.00%]		-		[36.84%, 100.00%]	
L. pneumophila	Clinical cure	0		0		0	
	Clinical failure	1/1	100.00	0		1/1	100.00
	Clinical cure rate[a] point estimate	0/1	0.00	-		0/1	0.00
	Clinical cure rate[a] 90%CI	[0.00%, 95.00%]		-		[0.00%, 95.00%]	
P. aeruginosa	Clinical cure	2/3	66.67	1/1	100.00	3/4	75.00
	Clinical failure	1/3	33.33	0		1/4	25.00
	Clinical cure rate[a] point estimate	2/3	66.67	1/1	100.00	3/4	75.00
	Clinical cure rate[a] 90%CI	[13.54%, 98.30%]		[5.00%, 100.00%]		[24.86%, 98.73%]	
S. aureus	Clinical cure	3/3	100.00	0		3/3	100.00
	Clinical failure	0		0		0	
	Clinical cure rate[a] point estimate	3/3	100.00	-		3/3	100.00
	Clinical cure rate[a] 90%CI	[36.84%, 100.00%]		-		[36.84%, 100.00%]	

BID: two times a day, MES: microbiologically evaluable set, TID: three times a day, -: not applicable

a: Clinical cure rate is defined as a proportion of subject whose clinical outcomes are “clinical cure”

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/10

2.7.3.A.3.2.1.1.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053

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の臨床効果を表 2.7.3.A.3-12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）（「判定不能」を母数に含めず）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。寛解率の CPFX 群と IPM 群の差の 95%CI は 3.5～28.5%と下限値が 0 を上回り、CPFX 投与は IPM 投与と比べて優れていることが示唆された。

院内肺炎と市中肺炎別では、投与終了時の寛解率（「判定不能」を母数に含めず）は、院内肺炎被験者で CPFX 群 67%（58／86 例）、IPM 群 53%（44／83 例）であり、市中肺炎被験者で CPFX 群 83%（10／12 例）、IPM 群 67%（14／21 例）であった。

表 2.7.3.A.3-12　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)	IPM (N=119)
	Clinical response	n/N (%)	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

追跡調査時の臨床効果

有効性解析対象集団における追跡調査時の臨床効果を表 2.7.3.A.3-13に示す。

追跡調査時の寛解率（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群 72%（49／68 例）、IPM 群 61%（45／74 例）であり、IPM 群に比べ CPFX 群で 11%高かった。

院内肺炎及び市中肺炎別では、追跡調査時の寛解率（「判定不能」を母数に含めず）は、院内肺炎被験者で CPFX 群 70%（42／60 例）、IPM 群 58%（35／60 例）であり、市中肺炎被験者で CPFX 群 88%（7／8 例）、IPM 群 71%（10／14 例）であった。院内肺炎被験者及び市中肺炎被験者のいずれも寛解率は IPM 群に比べ CPFX 群で 10%以上高かった。

表 2.7.3.A.3-13　試験 D89-053 における追跡調査時の臨床効果（有効性解析対象集団）

		CPFX (N=105) n/N (%)	IPM (N=119) n/N (%)
Nosocomial pneumonia	Resolution	41/60 (68)	35/60 (58)
	Improvement	1/60 (2)	0
	Failure	18/60 (30)	25/60 (42)
	Indeterminate	0	2
Community-acquired pneumonia	Resolution	7/ 8 (88)	10/14 (71)
	Failure	1/ 8 (13)	4/14 (29)
All pneumonia	Resolution	48/68 (71)	45/74 (61)
	Improvement	1/68 (1)	0
	Failure	19/68 (28)	29/74 (39)
	Indeterminate	0	2
Resolution rates[a]	Nosocomial pneumonia:	42/60 (70%)	35/60 (58%)
	Community-acquired pneumonia:	7/ 8 (88%)	10/14 (71%)
	All pneumonia:	49/68 (72%)	45/74 (61%)

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem
a: Resolution rate = (Resolution + Improvement) / (Resolution + Improvement + Failure)
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 23

2.7.3.A.3.2.1.1.3　国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007

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の臨床効果を表 2.7.3.A.3-14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）（「判定不能」を母数に含めず）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。

主な感染部位別の投与終了時の寛解率（「判定不能」を母数に含めず）は、尿路感染では CPFX 群 89.5%（17／19 例）、IPM 群 87.5%（21／24 例）、呼吸器感染ではそれぞれ 88.2%（15／17 例）、71.4%（10／14 例）、腹腔内感染ではそれぞれ 41.7%（5／12 例）、68.8%（11／16 例）であった。

表 2.7.3.A.3-14　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）

Site of infection	Clinical response	CPFX		IPM	
		n/N	%	n/N	%
Urinary tract[a]	Resolution	12/19	63.2	17/24	70.8
	Improvement	5/19	26.3	4/24	16.7
	Failure	2/19	10.5	3/24	12.5
Respiratory[a]	Resolution	10/17	58.8	5/14	35.7
	Improvement	5/17	29.4	5/14	35.7
	Failure	2/17	11.8	4/14	28.6
	Indeterminate	0		1	
Intraabdominal[a]	Resolution	3/12	25.0	9/16	56.3
	Improvement	2/12	16.7	2/16	12.5
	Failure	7/12	58.3	5/16	31.3
All sites	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

a: Not all sites of infection are shown here (extracted)

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 21, Section 8.2

追跡調査時の臨床効果

有効性解析対象集団における追跡調査時の臨床効果を表 2.7.3.A.3-15に示す。本解析には投与終了後に代替の抗菌薬を投与されなかった被験者のみを含めた。投与終了時の臨床効果が「無効」であった被験者は代替の抗菌薬投与を行っているため、解析に含めなかった。

追跡調査時の臨床効果が「寛解」又は「継続して寛解」であった被験者の割合（寛解率）（「判定不能」、「欠測」を母数に含めず）は、追跡調査 1 回目で CPFX 群 97.0%（32／33 例）、IPM 群 91.7%（33／36 例）で、追跡調査 2 回目で CPFX 群 95.8%（23／24 例）、IPM 群 95.5%（21／22 例）で、各群で同程度であった。

表 2.7.3.A.3-15 試験 D92-007 における追跡調査時の臨床効果（有効性解析対象集団）

Site of infection		Clinical response	CPFX n/N	CPFX %	IPM n/N	IPM %
Urinary tract[a]	First followup	Resolution	12/12	100.0	15/18	83.3
		Failure	0		2/18	11.1
		Relapse	0		1/18	5.6
		Missing	7		6	
	Second followup	Resolution	1/10	10.0	0	
		Continued resolution	8/10	80.0	11/12	91.7
		Relapse	1/10	10.0	1/12	8.3
		Missing	9		12	
Respiratory[a]	First followup	Resolution	8/9	88.9	7/7	100.0
		Relapse	1/9	11.1	0	
		Indeterminate	0		1	
		Missing	8		7	
	Second followup	Continued resolution	5/5	100.0	5/5	100.0
		Missing	12		10	
Intraabdominal[a]	First followup	Resolution	4/4	100.0	6/6	100.0
		Missing	8		10	
	Second followup	Continued resolution	4/4	100.0	4/4	100.0
		Missing	8		12	
All sites	First followup	Resolution	32/33	97.0	33/36	91.7
		Failure	0		2/36	5.6
		Relapse	1/33	3.0	1/36	2.8
		Indeterminate	0		1	
		Missing	29		29	
	Second followup	Resolution	1/24	4.2	0	
		Continued resolution	22/24	91.7	21/22	95.5
		Relapse	1/24	4.2	1/22	4.5
		Missing	38		44	

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem

a: Not all sites of infection are shown here (extracted)

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 22, Section 8.2

2.7.3.A.3.2.1.2　　微生物学的効果

2.7.3.A.3.2.1.2.1　国内第Ⅲ相試験：試験 15992

投与終了時の微生物学的効果

MES における投与終了時の微生物学的効果を表 2.7.3.A.3-16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）から原因菌が分離された。

菌消失率は、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とし、「判定不能」の被験者を含めずに算出した。

投与終了時の菌消失率は、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 2.7.3.A.3-16 試験 15992 における投与終了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	4/8	50.00	0		4/10	40.00
	Presumed eradication	1/8	12.50	1/2	50.00	2/10	20.00
	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	4/9	44.44	0		4/11	36.36
	Presumed eradication	1/9	11.11	1/2	50.00	2/11	18.18
	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%]		[5.00%, 100.00%]		[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 14.2/4

投与終了時の原因菌別の微生物学的効果

MES における投与終了時の原因菌別の微生物学的効果を表 2.7.3.A.3-17に示す。

投与終了時の原因菌別の菌消失率は、*E. coli* では全体で 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* では全体及び TID 群で 100.00％（1／1 例）、*K. pneumoniae* では全体及び BID 群で 100.00％（3／3 例）、*P.*

aeruginosa では全体で 25.00%（1／4 例）、BID 群 0.00%（0／3 例）、TID 群 100.00%（1／1 例）、*S. aureus* では全体及び 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。

表 2.7.3.A.3-17　試験 15992 における投与終了時の原因菌別の微生物学的効果（MES）

Pathogen	Response	400mg BID		400mg TID		Total	
		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
E. coli	Eradication	1/1	100.00	0		1/2	50.00
	Presumed eradication	0		1/1	100.00	1/2	50.00
	Persistence	0		0		0	
	Presumed persistence	0		0		0	
	Indeterminate	0		0		0	
	Microbiological response rate[a] point estimate	1/1	100.00	1/1	100.00	2/2	100.00
	Microbiological response rate[a] 90%CI	[5.00%, 100.00%]		[5.00%, 100.00%]		[22.36%, 100.00%]	
H. influenzae	Eradication	0		1/1	100.00	1/1	100.00
	Presumed eradication	0		0		0	
	Persistence	0		0		0	
	Presumed persistence	0		0		0	
	Indeterminate	0		0		0	
	Microbiological response rate[a] point estimate	-		1/1	100.00	1/1	100.00
	Microbiological response rate[a] 90%CI	-		[5.00%, 100.00%]		[5.00%, 100.00%]	
K. pneumoniae	Eradication	3/3	100.00	0		3/3	100.00
	Presumed eradication	0		0		0	
	Persistence	0		0		0	
	Presumed persistence	0		0		0	
	Indeterminate	0		0		0	
	Microbiological response rate[a] point estimate	3/3	100.00	-		3/3	100.00
	Microbiological response rate[a] 90%CI	[36.84%, 100.00%]		-		[36.84%, 100.00%]	
L. pneumophila	Eradication	0		0		0	
	Presumed eradication	0		0		0	
	Persistence	0		0		0	
	Presumed persistence	0		0		0	
	Indeterminate	1		0		1	
	Microbiological response rate[a] point estimate	0/0		-		0/0	
	Microbiological response rate[a] 90%CI	-		-		-	
P. aeruginosa	Eradication	0		0		0	
	Presumed eradication	0		1/1	100.00	1/4	25.00
	Persistence	3/3	100.00	0		3/4	75.00
	Presumed persistence	0		0		0	
	Indeterminate	0		0		0	
	Microbiological response rate[a] point estimate	0/3	0.00	1/1	100.00	1/4	25.00
	Microbiological response rate[a] 90%CI	[0.00%, 63.16%]		[5.00, 100.00%]		[1.27%, 75.14%]	

表 2.7.3.A.3-17　試験 15992 における投与終了時の原因菌別の微生物学的効果（MES）（続き）

Pathogen	Response	400mg BID		400mg TID		Total	
		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
S. aureus	Eradication	1/3	33.33	0		1/3	33.33
	Presumed eradication	1/3	33.33	0		1/3	33.33
	Persistence	1/3	33.33	0		1/3	33.33
	Presumed persistence	0		0		0	
	Indeterminate	0		0		0	
	Microbiological response rate[a] point estimate	2/3	66.67	-		2/3	66.67
	Microbiological response rate[a] 90%CI	[13.54%, 98.30%]		-		[13.54%, 98.30%]	

BID: two times a day, MES: microbiologically evaluable set, TID: three times a day, -: not applicable

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 14.2/6

治癒判定時の微生物学的効果

MES における治癒判定時の微生物学的効果を表 2.7.3.A.3-18に示す。

治癒判定時の菌消失率は、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 2.7.3.A.3-18　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微生物学的効果を表 2.7.3.A.3-19に示す。

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 0.00％（0／3 例）、TID 群 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。

表 2.7.3.A.3-19　試験 15992 における治癒判定時の原因菌別の微生物学的効果（MES）

Pathogen	Response	400mg BID		400mg TID		Total	
		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
E. coli	Eradication	1/1	100.00	0		1/2	50.00
	Presumed eradication	0		1/1	100.00	1/2	50.00
	Persistence	0		0		0	
	Presumed persistence	0		0		0	
	Indeterminate	0		0		0	
	Microbiological response rate[a] point estimate	1/1	100.00	1/1	100.00	2/2	100.00
	Microbiological response rate[a] 90%CI	[5.00%, 100.00%]		[5.00%, 100.00%]		[22.36%, 100.00%]	
H. influenzae	Eradication	0		1/1	100.00	1/1	100.00
	Presumed eradication	0		0		0	
	Persistence	0		0		0	
	Presumed persistence	0		0		0	
	Indeterminate	0		0		0	
	Microbiological response rate[a] point estimate	-		1/1	100.00	1/1	100.00
	Microbiological response rate[a] 90%CI	-		[5.00%, 100.00%]		[5.00%, 100.00%]	
K. pneumoniae	Eradication	1/2	50.00	0		1/2	50.00
	Presumed eradication	1/2	50.00	0		1/2	50.00
	Persistence	0		0		0	
	Presumed persistence	0		0		0	
	Indeterminate	0		0		0	
	Microbiological response rate[a] point estimate	2/2	100.00	-		2/2	100.00
	Microbiological response rate[a] 90%CI	[22.36%, 100.00%]		-		[22.36%, 100.00%]	
L. pneumophila	Eradication	0		0		0	
	Presumed eradication	0		0		0	
	Persistence	0		0		0	
	Presumed persistence	0		0		0	
	Indeterminate	1		0		1	
	Microbiological response rate[a] point estimate	0/0		-		0/0	
	Microbiological response rate[a] 90%CI	-		-		-	
P. aeruginosa	Eradication	0		0		0	
	Presumed eradication	0		1/1	100.00	1/4	25.00
	Persistence	3/3	100.00	0		3/4	75.00
	Presumed persistence	0		0		0	
	Indeterminate	0		0		0	
	Microbiological response rate[a] point estimate	0/3	0.00	1/1	100.00	1/4	25.00
	Microbiological response rate[a] 90%CI	[0.00%, 63.16%]		[5.00%, 100.00%]		[1.27%, 75.14%]	

表 2.7.3.A.3-19　試験 15992 における治癒判定時の原因菌別の微生物学的効果（MES）（続き）

Pathogen	Response	400mg BID		400mg TID		Total	
		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
S.aureus	Eradication	1/3	33.33	0		1/3	33.33
	Presumed eradication	1/3	33.33	0		1/3	33.33
	Persistence	1/3	33.33	0		1/3	33.33
	Presumed persistence	0		0		0	
	Indeterminate	0		0		0	
	Microbiological response rate[a] point estimate	2/3	66.67	-		2/3	66.67
	Microbiological response rate[a] 90%CI	[13.54%, 98.30%]		-		[13.54%, 98.30%]	

BID: two times a day, MES: microbiologically evaluable set, TID: three times a day, -: not applicable

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 14.2/7

2.7.3.A.3.2.1.2.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053

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の微生物学的効果を表 2.7.3.A.3-20に示す。

一部の施設では評価対象被験者数が非常に少なかった。CI を算出する Mantel-Haenszel 法では CI の算出に含められる施設は、各施設、各群で 1 例以上が必要なため、投与終了時の微生物学的効果の解析では評価対象例数が 4 例より少ない施設を除外することとした（各群 2 例以上を有する施設のみを含めた）。該当した 5 施設の計 8 例（各群 4 例）を除外した。

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）（「判定不能」を母数に含めず）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%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 IMP 投与に対する非劣性が示された。一方、菌消失率の CPFX 群と IPM 群の差の 95%CI は－0.6～26.2%であり、下限値が 0%を下回ったため、IPM 投与に対する CPFX 投与の優越性は示せなかった。

院内肺炎と市中肺炎別では、投与終了時の菌消失率（「判定不能」を母数に含めず）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 2.7.3.A.3-20　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）

			CPFX (N=105) n/N (%)	IPM (N=119) n/N (%)
		Bacteriological response		
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を表 2.7.3.A.3-21に示す。

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。

表 2.7.3.A.3-21　試験 D89-053 における肺炎の主な原因菌別の投与終了時の微生物学的効果：菌消失率（有効性解析対象集団）

	Eradication Rates	
	CPFX n/N (%)	IPM n/N (%)
E. coli	10/10 (100)	11/14 (79)
P. aeruginosa	11/33 (33)	11/27 (41)
H. influenzae	25/25 (100)	18/18 (100)
S. aureus	13/20 (65)	11/17 (65)

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 26A の一部, Section 8.2

追跡調査時の微生物学的効果

追跡調査時の微生物学的効果が「継続して消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（菌消失率）（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群 81%（30／37 例）、IPM 群 86%（30／35 例）であり、IPM 群で CPFX 群に比べわずかに高かった。

院内肺炎と市中肺炎別では、追跡調査時の菌消失率（「判定不能」を母数に含めず）は、院内肺炎被験者で CPFX 群 79%（26／33 例）、IPM 群 83%（25／30 例）、市中肺炎被験者で CPFX 群 100%（4／4 例）、IPM 群 100%（5／5 例）であった。

2.7.3.A.3.2.1.2.3　国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007

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の微生物学的効果を表 2.7.3.A.3-22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）（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群 89.7%（26／29 例）、IPM 群 71.0%（22／31 例）であった。

主な感染部位別の投与終了時の菌消失率（「判定不能」を母数に含めず）は、尿路感染では CPFX 群 100.0%（11／11 例）、IPM 群 61.5%（8／13 例）、呼吸器感染ではそれぞれ 100.0%（10／10 例）、75.0%（6／8 例）、腹腔内感染ではそれぞれ 66.7%（2／3 例）、66.7%（2／3 例）であった。

表 2.7.3.A.3-22 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）

Site of infection	Bacteriological response	CPFX		IPM	
		n/N	%	n/N	%
Urinary tract[a]	Eradication	11/11	100.0	8/13	61.5
	Persistence	0	0	5/13	38.5
	Indeterminate	8		11	
Respiratory[a]	Eradication	8/10	80.0	3/8	37.5
	Presumed eradication	2/10	20.0	3/8	37.5
	Persistence	0		2/8	25.0
	Indeterminate	7		7	
Intraabdominal[a]	Eradication	0		1/3	33.3
	Presumed eradication	2/3	66.7	1/3	33.3
	Persistence	1/3	33.3	1/3	33.3
	Indeterminate	7		10	
All sites	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

a: Not all sites of infection are shown here (extracted)

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 23, Section 8.2

投与終了時の原因菌別の微生物学的効果

原因菌ごとの投与終了時の微生物学的効果の結果では、*E. coli* 以外で各群 5 例を超えるデータが得られた細菌はなかった。血液から分離された *E. coli* は CPFX 群 19 例、IPM 群 17 例で確認され、微生物学的効果は各群 14 例で「判定不能」で、残りの CPFX 群 5 例、IPM 群 3 例は「消失」であった（2.7.6.11.2.6.2.4 参照）。

2.7.3.A.3.2.1.3 有効性と薬物動態及び薬剤感受性の関連

国内第Ⅲ相試験：試験 15992

PK/PD 解析対象集団 18 例から得られた成績を用いて PK/PD を評価した。AUC（0-24）$_{ss}$／MIC 及び $C_{max,ss}$／MIC の幾何平均値は、ブレイクポイント〔AUC（0-24）$_{ss}$／MIC では 100～125hr、$C_{max,ss}$／MIC では 10〕を超えたことから、PK/PD 理論に基づき CPFX 400mg を 1 時間点滴投与により 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与した際の有効性が期待される。また、TID 投与時の AUC(0-24)$_{ss}$は、BID 投与時の AUC(0-24)$_{ss}$に比べ理論上 50%大きくなると考えられる。

難治性の細菌性肺炎の主要原因菌である緑膿菌に関しては、臨床効果及び微生物学的効果と CPFX の PK/PD パラメータの間に明確な関係はみられなかったが、これは例数が少なかったためと考えられた（2.7.6.28.2.5.2 参照）。

2.7.3.A.3.2.2　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）について、臨床効果及び微生物学的効果の試験ごとの要約を表 2.7.3.A.3-23に示す。

各種感染症に対し、CPFX により対照薬と同様の優れた臨床効果及び微生物学的効果が認められた。

表 2.7.3.A.3-23　その他の国外第Ⅲ相試験における試験結果の概要

試験番号 （参照項目）	対象疾患	試験デザイン	投与方法	臨床効果 結果	微生物学的効果 結果
1029 （5.3.5.1.4、 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： 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	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 群で 75.0%（120／160 例）、TOB+CXM 群で 77.3%（116／150 例）であった。	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 群で 52.1%（62／119 例）、TOB+CXM 群で 59.3%（73／123 例）であった。
D90-034 （5.3.5.1.5、 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： 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： 標準的な治療薬、iv （po に切替える場合： CPFX 以外の経口抗菌薬）	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。	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。

表 2.7.3.A.3-23　その他の国外第Ⅲ相試験における試験結果の概要（続き）

試験番号 （参照項目）	対象疾患	試験デザイン	投与方法	臨床効果 結果	微生物学的効果 結果
9837 （5.3.5.1.1、 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	200mg 群： CPFX 200mg 1 日 2 回 iv 400mg 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 iv	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 群で 53.8%（14／26 例）、400mg 群で 73.1%（19／26 例）であった。	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 （5.3.5.2.3、 2.7.6.29）	腹腔内感染症又は重症敗血症	単施設、 非対照、 非盲検	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）	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。	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 （5.3.5.1.8、 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： 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 2000mg 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）	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 群で 66.1%（76／115 例）、CAZ+TOB 群で 71.7%（76／106 例）であった。	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。

表 2.7.3.A.3-23　その他の国外第Ⅲ相試験における試験結果の概要（続き）

試験番号 （参照項目）	対象疾患	試験デザイン	投与方法	臨床効果 結果	微生物学的効果 結果
D90-014 （5.3.5.1.9、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： 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 500mg 1 日 4 回 iv	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。	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、VCM：バンコマイシン
a：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

2.7.3.A.3.3　部分集団における結果の比較

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）において、臨床効果、治癒判定及び微生物学的効果について、人口統計学的因子、肺炎の種類、基礎疾患、抗菌薬の前治療の有無別及び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部分集団解析を実施した。また、試験 D89-053 では臨床効果及び微生物学的効果について、肺炎の種類別の部分集団解析を実施した。

2.7.3.A.3.3.1　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（2.7.6.28.2.6.4 参照）。

試験 15992

- **性別**

投与終了時の臨床効果について、PPS での有効率は女性で 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**

投与終了時の臨床効果について、PPS での有効率は 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。

治癒判定時の治癒判定について、PPS での治癒率は 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 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**

投与終了時の臨床効果について、PPS での有効率は体重が 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）、体重が 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）、体重が 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）、体重が 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。

2.7.3.A.3.3.2　肺炎の種類別

試験 15992 では肺炎の種類及び重症度による部分集団、試験 D89-053 では肺炎の種類による部分集団解析を実施した。

試験 15992

投与終了時の臨床効果について、PPS での有効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（表 2.7.3.A.3-12）。

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（表 2.7.3.A.3-20）。

2.7.3.A.3.3.3　基礎疾患別

試験 15992 において、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。

試験 15992

- **慢性呼吸器疾患の有無別**

投与終了時の臨床効果について、PPS での有効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**

投与終了時の臨床効果について、PPS での有効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。

2.7.3.A.3.3.4　　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。

試験 15992

投与終了時の臨床効果について、PPS での有効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。

2.7.3.A.3.3.5　　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

試験 15992 において、全身性コルチコステロイド薬の投与量による部分集団解析を実施した。

試験 15992

投与終了時の臨床効果について、PPS での有効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）、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は 1 例中 1 例の微生物学的効果が「判定不能」であり菌消失率は評価できなかった。

2.7.3.A.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

CPFX 注射剤は、欧米では成人における各種感染症に対して 1 回 400mg の 1 日 2～3 回投与の用法・用量が用いられており、その使用経験は 20 年以上にも及ぶ。また、この用法・用量は欧米及びアジア諸国を含む 75 ヵ国以上で下気道感染症、尿路感染症、皮膚及び皮膚軟部組織感染症などに対して承認されており、臨床現場で汎用されている。米国及び一部のアジア諸国（中国、香港等）の添付文書では、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 回の投与の用量指針が示されている。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。

国内で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、その用法・用量は 1 回 300mg を 1 日 2 回投与とされている。すなわち、国外での一日最大用量は、国内の 2 倍に相当する。

2.7.3.A.4.1　用法・用量（案）

既存の用法・用量の項に、成人に対する「用法・用量」を以下のように追加・変更する予定である（下線部：追加・変更箇所）。

成人

シプロフロキサシンとして、通常、成人には 1 回 400mg を 1 日 2 回点滴静注する。症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。

2.7.3.A.4.2　用法・用量（案）の妥当性

CPFX の PK については、外国人健康成人男性を対象とした試験 D89-021 及び D89-050 の結果から、CPFX 静脈内投与は 400mg まで PK は線形であることが示された（2.7.2.3.1.1 参照）。

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 を比較したところ、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）。

CPFX 400mg 1 日 2～3 回投与の用法・用量を用いた国内第Ⅲ相試験では、CPFX の臨床効果の有効率は 70.00%（14／20 例）であり、1 日 2 回投与で 66.67%（10／15 例）、1 日 3 回投与で 80.00%（4／5 例）であった。同様な用法・用量の CPFX 400mg の 1 日 2～3 回投与を行った国外第Ⅲ相試験において、CPFX 投与により 69%以上の高い寛解率が得られ、対照薬とも同程度の有効性が得られた。これら国内第Ⅲ相試験及び国外第Ⅲ相試験の結果から、CPFX 1 回 400mg の 1 日 2～3 回静注の有効性が支持された。人口統計学的特性及びその他背景因子による有効率の部分集団解析を行ったが、これら因子による特定の傾向はみられなかった。安全性についても特に懸念される有害事象等は認められなかった。また、母集団 PK の結果に基づいた推定治癒確率において、400mg 1 日 2 回投与では 300mg 1 日 2 回及び 200mg 1 日 2 回と比べて、改善が期待できる結果が得られた。更に 400mg 1 日 3 回投与では 400mg 1 日 2 回投与と比べて、改善が期待できる結果が得られた（2.7.2.3.3.2 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。

2.7.3.A.5　効果の持続、耐薬性

CPFX は長期投与が必要な薬剤ではない。

2.7.3.B　臨床的有効性（小児）の目次

略語一覧 3

2.7.3.B.1　背景及び概観 4
2.7.3.B.1.1　背景 4
2.7.3.B.1.2　臨床的有効性の主張に用いた試験の概観 5
2.7.3.B.1.3　試験デザイン、対象集団、評価項目及び解析方法 7
2.7.3.B.1.3.1　試験デザイン 7
2.7.3.B.1.3.1.1　国内使用実態調査 7
2.7.3.B.1.3.1.2　国外臨床試験 8
2.7.3.B.1.3.2　対象集団 9
2.7.3.B.1.3.2.1　国内使用実態調査 9
2.7.3.B.1.3.2.2　国外臨床試験 9
2.7.3.B.1.3.3　有効性の評価項目 12
2.7.3.B.1.3.3.1　国内使用実態調査 12
2.7.3.B.1.3.3.2　国外臨床試験 12
2.7.3.B.1.3.4　解析方法 13
2.7.3.B.1.3.4.1　国内使用実態調査 13
2.7.3.B.1.3.4.2　国外臨床試験 13

2.7.3.B.2　個々の試験結果の要約 17
2.7.3.B.2.1　国内使用実態調査 17
2.7.3.B.2.2　国外臨床試験 17
2.7.3.B.2.2.1　試験 100169 17
2.7.3.B.2.2.2　試験 D91-024 18
2.7.3.B.2.2.3　試験 1172 18
2.7.3.B.2.2.4　試験 1370 19

2.7.3.B.3　全試験を通しての結果の比較と解析 20
2.7.3.B.3.1　試験対象集団 20
2.7.3.B.3.1.1　患者／被験者の内訳 20
2.7.3.B.3.1.1.1　国内使用実態調査 20
2.7.3.B.3.1.1.2　国外臨床試験 20
2.7.3.B.3.1.2　人口統計学的及びその他のベースライン特性 21
2.7.3.B.3.1.2.1　国内使用実態調査 21
2.7.3.B.3.1.2.2　国外臨床試験 23
2.7.3.B.3.1.3　投与期間 27

2.7.3.B.3.1.3.1　国内使用実態調査 27
2.7.3.B.3.1.3.2　国外臨床試験 27
2.7.3.B.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 28
2.7.3.B.3.2.1　臨床効果 28
2.7.3.B.3.2.1.1　国内使用実態調査 28
2.7.3.B.3.2.1.2　国外臨床試験 28
2.7.3.B.3.2.2　微生物学的効果 31
2.7.3.B.3.2.2.1　国内使用実態調査 31
2.7.3.B.3.2.2.2　国外臨床試験 31
2.7.3.B.3.3　部分集団における結果の比較 36

2.7.3.B.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 39
2.7.3.B.4.1　用法・用量（案） 39
2.7.3.B.4.2　小児に対する用法・用量（案）の妥当性 39

2.7.3.B.5　効果の持続、耐薬性 40

略語一覧

略号	英語名称	日本語名称
AMK	amikacin	アミカシン
BLNAR	beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae*	β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
CAZ	ceftazidime	セフタジジム
CFIX	cefixime	セフィキシム
CI	confidence interval	信頼区間
CPFX	ciprofloxacin	シプロフロキサシン
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク
FEV_1	forced expiratory volume in one second	1秒量
ITT	intention to treat	-
iv	intravenous administration	静脈内投与
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
NIH	National Institute of Health	-
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
po	per os	経口投与
PRSP	penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*	ペニシリン耐性肺炎球菌
SD	standard deviation	標準偏差
SMX	sulfamethoxazole	スルファメトキサゾール
TMP	trimethoprim	トリメトプリム
TOB	tobramycin	トブラマイシン
VUR	vesicoureteral reflux	膀胱尿管逆流

2.7.3.B　臨床的有効性（小児）

2.7.3.B.1　背景及び概観

2.7.3.B.1.1　背景

本邦においては、シプロフロキサシン（CPFX）は他のニューキノロン系薬（ノルフロキサシン及びトスフロキサシンを除く）と同様に、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いるため、リスクよりもベネフィットの方が上回ると考えられる炭疽の場合を除き、小児への投与は禁忌となっている。しかしながら、CPFX 注射剤（商品名：シプロキサン注）の各医療機関への納入実績（バイエル薬品株式会社 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シプロキサン注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。

小児市中感染症の主要原因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌及び黄色ブドウ球菌において、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）、β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）が近年問題となっている。また小児の尿路感染症の主要原因菌である大腸菌をはじめとする腸内細菌においては、拡張型β-ラクタマーゼ産生菌の増加が、院内感染で問題となる緑膿菌においてはメタロβ-ラクタマーゼ産生菌の増加がそれぞれ問題となっている。これらの耐性菌はいずれもβ-ラクタム系薬に対する感受性が低下しているため、治療上の観点から、β-ラクタム系薬と全く異なる作用機序を有し、β-ラクタム系薬耐性菌に対しても高い臨床効果が期待できるニューキノロン系薬の小児に対する適応拡大が望まれている。特に生命に重大な影響があるような重症感染症においては注射剤が必要と考えられる。

本邦で市販されているニューキノロン系注射薬は、CPFX 注射剤（商品名：シプロキサン注）のほか、パズフロキサシン（商品名：パズクロス点滴静注液及びパシル点滴静注液）及びレボフロキサシン（商品名：クラビット点滴静注バッグ）があるが、いずれも小児への適応（炭疽を除く）は禁忌となっており、本邦で小児に使用できるニューキノロン系注射薬はない。CPFX は、欧米において炭疽以外の小児への適応を有する唯一のニューキノロン系注射薬であり、欧米で適応を取得している二つの疾患群（「複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎」及び「嚢胞性線維症における緑膿菌による気管支肺感染」）については、無作為化二重盲検試験等において有効性及び安全性が示されている（2.7.3.B.4参照）。

上述のような本邦における医療ニーズのもと、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、「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、「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、「小児に対するβ-ラクタム系薬無効の尿路感染症（複雑性膀胱炎、腎盂腎炎）及び嚢胞性線維症」に対する開発要請がバイエル薬品株式会社に通知された。

開発要請された適応症の小児患者を対象とした試験の実施可能性を考慮し、国内では臨床試験を実施しなかったが、感染部位を問わないシプロキサン注の小児の使用実態調査での安全性情報収集に加えて、有効性に関する情報も収集し検討した。本使用実態調査で得られた有効性データに加え、小児を対象に国外で実施された臨床試験における有効性データを参考資料として提示する。

2.7.3.B.1.2　臨床的有効性の主張に用いた試験の概観

小児における CPFX の有効性は、国内使用実態調査並びに国外での承認申請に用いられた国外第Ⅲ相試験（試験 100169、D91-024、1172 及び 1370：EU での嚢胞性線維症の適応及び米国での大腸菌感染による複雑性尿路感染症・腎盂腎炎の適応の承認審査に用いられた試験）の成績により評価した。

国内使用実態調査は、対象とする医療機関でシプロキサン注を投与された小児（感染症の種類を問わず）を対象に行った後ろ向き調査であった。

国外第Ⅲ相試験のうち、試験 100169 は小児の複雑性尿路感染症患者及び腎盂腎炎患者を対象とした無作為化、二重盲検試験であった。試験 D91-024、1172 及び 1370 はいずれも小児の嚢胞性線維症患者を対象とし、試験 D91-024 は無作為化、二重盲検試験、試験 1172 及び 1370 は非盲検試験であった。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。

国内使用実態調査及び国外第Ⅲ相試験の一覧を表 2.7.3.B.1-1に示す。

表 2.7.3.B.1-1　小児における国内使用実態調査及び国外第Ⅲ相試験の一覧

試験番号 [報告書番号] （参照項目） 実施国	対象 疾患	試験デザイン 有効性評価項目	被験者数 （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	感染症は限定せず （15 歳未満）	後ろ向き調査 臨床効果	CPFX 群： 187 例	投与量及び投与方法は設定せず （調査対象期間に調査対象施設において 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
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	複雑性尿路感染症、腎盂腎炎 （1 ～ 16 歳）	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	CPFX 群： 211 例 対照群： 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 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
D91-024 [MMRR-1292] （5.3.5.1.20、2.7.6.24） 米国	嚢胞性線維症の急性肺機能増悪 （5 ～ 17 歳）	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	CPFX 群： 41 例 TOB+CAZ 群：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 + CAZ 50mg/kg（最大 2.5g）1 日 3 回 iv 後	10～21 日（7 日間 iv 後、3～14 日間 po）

表 2.7.3.B.1-1　小児における国内使用実態調査及び国外第Ⅲ相試験の一覧（続き）

試験番号 [報告書番号] （参照項目） 実施国	対象 疾患	試験デザイン 有効性評価項目	被験者数 （有効性解析対象集団）	投与方法	投与期間
1172 [PH-24224] （5.3.5.1.21、2.7.6.25） スイス	嚢胞性線維症 （8～25歳）	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	CPFX 群： 16 例 CPFX+AMK 群： 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
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	嚢胞性線維症の急性増悪 （5～17歳）	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	CPFX 群： 43 例 TOB+CAZ 群： 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、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

2.7.3.B.1.3　試験デザイン、対象集団、評価項目及び解析方法

2.7.3.B.1.3.1　　試験デザイン

2.7.3.B.1.3.1.1　　国内使用実態調査

国内使用実態調査では、主たる目的を CPFX の安全性の検討としたが、併せて有効性についても調査し、検討した。

2.7.3.B.1.3.1.2　国外臨床試験

試験 100169

試験 100169 は、小児の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象として、CPFX を経口投与及び静脈内投与したときの筋骨格系及び神経系に対する安全性及び有効性を、対照薬と比較する二重盲検群間比較試験であった。

被験者を静脈内投与の必要性の有無によって層別化し、CPFX 群又は対照群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に割付けた。第 1 層は経口投与、第 2 層は静脈内投与又は静脈内投与から経口投与への切替えとし、治験薬の投与期間は 10～21 日とした。

第 1 層ではシプロフロキサシン（CPFX）又は対照薬〔セフィキシム（CFIX）又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール（TMP／SMX）〕を経口投与した。第 2 層の CPFX 群では CPFX を静脈内投与又は CPFX を静脈内投与後に CPFX 経口投与への切替えを行った。第 2 層の対照群では、セフタジジム（CAZ）を静脈内投与、CAZ の静脈内投与後に CFIX 経口投与への切替え、又は CAZ の静脈内投与後に TMP／SMX 経口投与への切替えを行った。

CPFX の経口投与は、10～20mg/kg を 1 日 2 回（最大 1,500mg／日）投与とした。CPFX の静脈内投与は、6～10mg/kg を 1 日 3 回（最大 1,200mg／日）投与とした。CPFX の投与量は複雑性尿路感染症の重症度によって調節した。CFIX は 4mg/kg を 1 日 2 回経口投与とし、体重が 50kg 以上の小児、又は年齢が 12 歳以上のものは 200mg を 1 日 2 回経口投与とした。TMP は 4mg/kg、SMX は 20mg/kg を 1 日 2 回（最大 TMP 320mg／日、SMX 1,600mg／日）経口投与した。CAZ は 30～45mg/kg を 1 日 3 回（最大 6g／日）静脈内投与した。

試験 D91-024

試験 D91-024 は二重盲検群間比較試験であり、小児の嚢胞性線維症患者を対象として CPFX の安全性（特に関節毒性）及び有効性を対照薬と比較した。

被験者を、疾患の重症度〔Modified National Institute of Health（NIH）スコアを用いた評価〕を層別因子とし、CPFX 群又はトブラマイシン（TOB）＋CAZ 群に無作為に割付けた。治験薬の投与期間は 10～21 日とした。CPFX 群では、CPFX 10mg/kg（最大 400mg）を 1 日 3 回、7 日間、静脈内投与し、その後 CPFX 20mg/kg（最大 1g）を 1 日 2 回、3～14 日間経口投与した。TOB＋CAZ 群では、TOB 3mg/kg と CAZ 50mg/kg（最大 2.5g）を 1 日 3 回、7 日間、静脈内投与し、その後 TOB 3mg/kg と CAZ 50mg/kg を 1 日 3 回、3～14 日間、静脈内投与した。

試験 1172

試験 1172 は非盲検群間比較試験であり、*Pseudomonas aeruginosa* に対する集中治療で得られた微生物学的効果の維持について対照薬と比較した。

被験者は入院し、2～3 週間、感染症の原因菌に対する集中治療を受けた。集中治療では、CAZ 300mg/kg/日（最大 3g×4 回／日）を 4 回に分けて、アミカシン（AMK）36mg/kg/日（最大 500mg×3 回／日）を 3 回に分けて別々に静脈内投与し、更に AMK 250mg を 1 日 2 回吸入投与した。集中治療後 2 週間目に微生物学的効果が改善を示した被験者を CPFX 群又は CPFX＋AMK 群のいずれかに無作為に割付け、3 ヵ月間の外来による維持療法を行った。維持療法として CPFX 群では、CPFX 30mg/kg/日（最大 750mg×2 回／日）を 2 回に分けて経口投与し、CPFX＋AMK 群では、CPFX 30mg/kg/日（最大 750mg×2 回／日）を 2 回に分けて経口投与と AMK 250mg の 1 日 2 回吸入投与を併用した。

試験 1370

試験 1370 は非盲検群間比較試験であり、小児の嚢胞性線維症患者を対象として CPFX を経口投与したときの安全性及び有効性を検討した。

被験者を CPFX 群又は TOB＋CAZ 群のいずれかに無作為に割付けた。投与期間は 14（±2）日とした。CPFX 群では、CPFX 15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、TOB＋CAZ 群では、TOB 3mg/kg と CAZ 50mg/kg を 1 日 3 回静脈内併用投与した。組入れ被験者数は 300 例を目標としたが、組入れの遅さにより 108 例の組入れ後に試験を中止した。

2.7.3.B.1.3.2　対象集団

2.7.3.B.1.3.2.1　国内使用実態調査

国内使用実態調査では、調査対象期間に調査実施医療機関で CPFX が投与されたすべての小児のうち、CPFX の投与開始時に年齢が 15 歳未満のものを調査対象とした。なお、対象感染症は限定しなかった。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。

2.7.3.B.1.3.2.2　国外臨床試験

国外臨床試験 4 試験（試験 100169、D91-024、1172 及び 1370）の組入れ基準を以下に示す。

試験 100169

年齢が 1 歳以上 17 歳未満の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象とした。

（1）～（4）のすべてを満たすものを組入れた。

(1) 年齢が 1 歳以上 17 歳未満のもの

(2) 患者（可能な場合は）及び患者の親／法的後見人が文書により同意したもの

(3) 尿の培養検査が陽性であったもの

(4) 下記症状のうち 1 つ以上が該当する複雑性尿路感染症の症状を示すもの

幼児及び幼小児（幼児：12 ヵ月以上 24 ヵ月未満、幼小児：2 歳以上 6 歳未満）の場合：

- 直近の体重減少、成長不全、腹痛、悪心、嘔吐、下痢、黄疸、発熱（体温が口腔内測定で 38℃超、直腸内測定で 38.6℃超、腋窩測定で 37.4℃超、鼓膜測定で 38.5℃超）

児童及び青年（児童：6 歳以上 12 歳未満、青年：12 歳以上 17 歳未満）の場合：

- 排尿障害、尿意切迫、切迫性尿失禁、夜尿症ではない患者の夜尿、腹痛、尿意頻数／頻尿、尿の悪臭又は発熱（体温が口腔内測定で 38℃超、直腸内測定で 38.6℃超、腋窩測定で 37.4℃超、鼓膜測定で 38.5℃超）

複雑性尿路感染症患者の場合は以下の（5）～（11）のいずれかを満たすものを組入れた。

（5）留置カテーテル法又は間欠導尿法を受けているもの

（6）膀胱下尿道閉塞による閉塞性尿路疾患を有するもの

（7）膀胱尿管逆流（VUR）又はその他泌尿器異常を有するもの

（8）排尿又は膀胱内圧への顕著な影響を伴う機能的又は神経的排尿障害を有するもの

（9）6ヵ月間に2度以上の急性尿路感染症がみられる再発性尿路感染症を有するもの

（10）ブレイクスルー感染症であることを示すエビデンスを認める、若しくはVURに対して慢性的又は断続的に抗菌薬が投与されているなど、耐性尿路病原体に起因することが考えられる尿路感染症を合併するもの

（11）発熱（体温が、口腔内測定で38℃超、直腸内測定で38.6℃超、腋窩測定で37.4℃超、鼓膜測定で38.5℃超）が認められ、かつ悪心、嘔吐、肋骨脊柱角圧痛、側腹部痛のうち1つ以上の症状が認められる腎盂腎炎患者

試験D91-024

嚢胞性線維症の急性肺機能増悪により入院を要する5歳以上18歳未満の小児で、*Pseudomonas aeruginosa*による慢性感染症（あるいは*Pseudomonas aeruginosa*とグラム陰性菌又はグラム陽性菌による混合感染症）が認められるものを対象とした。

（1）～（7）のすべてを満たすものを組入れた。

（1）年齢が5歳以上18歳未満のもの

（2）無作為割付け前96時間以内の喀痰培養検査で*Pseudomonas aeruginosa*による嚢胞性線維症の急性肺機能増悪が確認されたもの

（3）原因菌がCPFX、トブラマイシン（TOB）又はセフタジジム（CAZ）に対して感受性がある（あるいは感受性があると推察される）もの

（4）急性肺機能増悪スコアを用いた診断で、以下10項目のうち3つ以上の臨床的徴候又は症状に該当するもの

- 発熱（体温が38℃超）
- 呼吸困難
- 咳嗽又は夜間咳嗽の増加
- 運動耐性又は体力の低下
- 食欲減退又は0.5kg以上の体重減少
- 喀痰の変化（量、粘度、色）

- 胸部 X 線所見の悪化
- 酸素飽和度の 4%以上の低下
- 喀血
- ベースライン時と比較した胸部検査所見の変化

(5) 組入れ時に Modified NIH スコアが 30 以上であるもの

(6) 患者の親又は保護者が文書により同意したもの（年齢が 12 歳以上の場合は、患者本人が文書により同意）

(7) 試験開始前 14 日のキノロン系薬剤のウォッシュアウト期間を含む試験開始前 60 日以内に 2 コース以上の CPFX の投与を受けていないもの

他の抗菌薬の投与を 24 時間未満受けたが、他の抗菌薬に対する効果が不十分で、原因菌が CPFX、TOB 又は CAZ に感受性がある場合は組入れ可とした。

試験 1172

年齢が 8 歳以上 25 歳以下の嚢胞性線維症患者を対象とした。

(1) ～ (3) のすべてを満たすものを組入れた。

(1) 年齢が 8 歳以上 25 歳以下のもの

(2) 気管支肺機能増悪の治療のため入院ているもの

(3) 喀痰培養検査で *Pseudomonas aeruginosa* が確認されたもの

試験 1370

年齢が 5 歳以上 17 歳以下の嚢胞性線維症患者で、急性増悪を引き起こし、かつ治験薬に対して感受性のある *Pseudomonas aeruginosa* を原因菌とするものを対象とした。

年齢が 14 歳以上のものは、左手の X 線検査の実施を必須とし、Greulich-Pyle 法により骨年齢が男性で 17 歳未満、女性で 15 歳未満のものを対象とした。

以下のうち 4 つ以上が該当するものを肺の急性増悪と診断した。

(1) 湿性咳嗽の増加

(2) 喀痰の量、外見又は色の変化

(3) 呼吸数増加又は呼吸困難

(4) 進行性の胸部聴診所見

(5) 胸部 X 線検査所見で新規の浸潤影が認められる

（6）肺機能検査値の増悪

（7）食欲減退及び体重減少

（8）疲労及び運動耐性低下

（9）発熱（体温が 38.5℃以上）

（10）C 反応性タンパク（CRP）が 2mg/dL 以上（定量法）

2.7.3.B.1.3.3　有効性の評価項目

2.7.3.B.1.3.3.1　国内使用実態調査

国内使用実態調査では、臨床効果を有効性評価項目とした。

調査担当医師が臨床効果を「有効」、「無効」及び「判定不能」のいずれかに判定し、分類した。

2.7.3.B.1.3.3.2　国外臨床試験

国外臨床試験 4 試験（試験 100169、D91-024、1172 及び 1370）の各試験の有効性評価項目を以下に示した。4 試験は、いずれも臨床効果及び微生物学的効果を有効性評価項目とした。

試験 100169

- 臨床効果：治験薬最終投与後 5～9 日目（治癒判定時：主要評価項目）及び治験薬最終投与後 28～42 日目（追跡調査 1 回目）
- 微生物学的効果：治癒判定時及び追跡調査 1 回目

試験 D91-024

- 臨床効果：投与終了時（主要評価項目）及び割付け後 14～30 日目（追跡調査時）
- 微生物学的効果：投与終了時及び追跡調査時

試験 1172

- 臨床効果：維持療法 3 ヵ月目（投与終了時：主要評価項目）
- 微生物学的効果：投与終了時（主要評価項目）
- 全般効果（臨床効果及び微生物学的効果から判定）：投与終了時（主要評価項目）

試験 1370

- 臨床効果：第 14（±2）日（投与終了時：主要評価項目）

- 微生物学的効果：投与終了時及び最終投与後 20～30 日目（追跡調査時）

2.7.3.B.1.3.4　解析方法

2.7.3.B.1.3.4.1　国内使用実態調査

目標患者数の設定

具体的な「目標患者数」を設定せずに、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）に可能な限り多くの患者を集積することを目標とした。

解析対象集団

安全性評価対象症例中、下記の症例は有効性評価対象不採用とした。

・臨床効果が未記載の症例

有効性の解析方法

使用実態調査における有効性の評価項目は、調査担当医師判定による臨床効果とし、「有効」、「無効」及び「判定不能」の 3 段階で評価した。有効率は、「判定不能」の症例を除いた症例数に対する「有効」の症例数の割合として求めた。

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った。

計量値は平均値、標準偏差(SD)、最小値、中央値、最大値及び集計対象となる症例数で要約した。計数値は集計対象となる症例数と構成率（%）で要約した。

部分集団における結果の比較

臨床効果について、患者背景（性別、年齢、体重、対象疾患、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、CPFX の 1 日平均投与量、CPFX の投与期間及び併用薬剤の有無）に基づく部分集団解析を実施した。

2.7.3.B.1.3.4.2　国外臨床試験

目標被験者数の設定

目標被験者数は、試験 100169 で 436 例（CPFX 群 218 例、対照群 218 例）、試験 D91-024 で 200 例（CPFX 群 100 例、TOB＋CAZ 群 100 例）、試験 1172 で 40～60 例（各群 20～30 例）、試験 1370 で 300 例（CPFX 群 150 例、TOB＋CAZ 群 150 例）とした（試験 1370 では、組入れ被験者数は 300 例を目標としたが、組入れの遅さにより 108 例の組入れ後に試験を中止した）。

解析対象集団

試験 100169、D91-024、1172 及び 1370 の臨床効果及び微生物学的効果の評価は、有効性解析対象集団を対象とした。各試験の有効性解析対象集団の定義を以下に示す。

試験 100169

以下のすべてを満たすものを有効性解析対象集団とした。

- 複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の症状及び徴候がみられる感染症と診断されるもの
- 選択基準に合致し、除外基準に合致しないもの
- 治験薬投与前に尿路感染症が確認されたもの
- 治験薬に対する効果が不十分である場合を除き、治験薬の投与を 8 日以上（静脈内投与は 24 回以上、経口投与は 16 回以上）受けたもの
- 治験薬に対する効果が不十分な場合、治験薬の投与を 48 時間以上（静脈内投与は 6 回以上、経口投与は 4 回以上）受けたもの
- 原因菌に対し、活性のある他の抗菌薬を、治験薬とともに併用していないもの
- 治験薬に対する効果が不十分である場合を除き、治癒判定時の臨床効果の評価が行われたもの（治癒判定時の「判定不能」の分類は、正確な有効性評価をむずかしくするため）

試験 D91-024

以下のすべてを満たすものを有効性解析対象集団とした。

- 年齢が 5 歳以上 18 歳未満の嚢胞性線維症患者
- 急性肺機能増悪の症状及び徴候の 11 項目のうち 3 項目以上を満たすもの

  1. 体温が 38.0℃超
  2. 呼吸困難（既往又は理学的検査から判断）
  3. 咳嗽増加、夜間時の咳嗽
  4. 運動耐容能又は体力の低下
  5. 食欲減退又は 0.5kg 以上の体重減少
  6. 1 秒量（FEV_1）のベースライン（過去 6 ヵ月の最良値）からの低下が 10%以上
  7. 喀痰の変化（量増加、粘性増加、色）
  8. 胸部 X 線検査結果の悪化
  9. 酸素飽和度低下（4%以上）
  10. 喀血（過去に発現がない場合は現時点で発現、過去に発現がある場合は現時点で悪化）
  11. 胸部検査の結果のベースラインからの変化（陥没呼吸の発現、ラ音の増加、呼吸音の減弱又は消失など）
- 投与開始前 96 時間以内の培養検査から *Pseudomonas aeruginosa* が分離・同定され、かつその細菌が CPFX、CAZ 又は TOB に対し感受性があるもの。

- 治験薬に対する効果が不十分な場合を除き、10 日以上（静脈内投与は 7 日以上）治験薬の投与を受けたもの
- 原因菌（*Pseudomonas aeruginosa*）に対して活性のある他の抗菌薬を治験薬とともに併用していないもの

試験 1172

集中治療開始時の喀痰培養検査で *Pseudomonas aeruginosa* が陽性であったものを、intention to treat（ITT）に含めた。このうち、集中治療後 2 週目にベースラインの細菌が消失していたものを有効性解析対象集団とした。

試験 1370

有効性解析対象集団の主な基準を以下に示す。

- 治験薬投与開始前 4 日以内に採取された喀痰から、原因菌が分離・同定され、感受性が確認されている。
- *Pseudomonas aeruginosa* が CPFX 及び 1 つ以上の対照薬に対する感受性をもつ。
- 治験薬以外の抗菌剤を併用しない。
- 治験薬が 12 日以上投与され（明らかに効果無効の場合を除く）、投与期間が 16 日を超えない。

有効性の解析方法

試験 100169

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、及び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）について、感染症別に群間差（CPFX 群－対照群）の両側 95%信頼区間（CI）を Mantel- Haenszel 型の重み（疾患群と治療のタイプを層とした）を用いて算出した。「治癒」又は「改善」であった被験者の割合及び菌消失率の重み付けした差の両側 95%CI の下限値が－12%を下回らない場合に CPFX 投与が対照薬投与に対して非劣性と判断した。更に有効性の解析で疾患別の影響を考慮した。

試験 D91-024

盲検解除前に群を併合して検討したところ、投与終了時の臨床効果における寛解率は 100%であり、追跡調査時の臨床効果における寛解率もまた極めて高い値であった。このため、投与終了時の臨床効果及び追跡調査時の臨床効果のいずれについても正確な方法を用いて CI を構成することとした。投与終了時の微生物学的効果については、菌消失率が 40%であったため、Mantel-Haenszel 型の重みを用いて、CI を構成した。

試験 1172

微生物学的効果及び臨床効果を Fisher の正確な検定又は Cochran-Armitage 検定を用いて検討した。また、オッズ比の 90%CI を算出した。

試験 1370

投与終了時の微生物学的効果が「存続」であった被験者の割合の群間差の CI を算出した。各評価スコアを含む連続変数については分散分析及び Wilcoxon 検定を、分類変数についてはカイ二乗検定（Cochran－Mantel－Haenszel 法）を用いて群間を比較した。すべての検定は両側検定とした。試験実施施設による補正は行わなかった。

2.7.3.B.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.B.2.1　国内使用実態調査

参照項目：2.7.6.31

国内使用実態調査は、CPFX の小児における安全性、特に関節毒性及び関連する有害事象を調査することを目的とした。小児を対象に、CPFX 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。

195 例の患者の結果が収集され、投与開始時の年齢が 15 歳以上であった 8 例を除く 187 例を有効性及び安全性解析対象集団とした。なお、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。

有効性解析対象集団における臨床効果が「有効」であった患者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、76.3%（116／152 例）であった。

2.7.3.B.2.2　国外臨床試験

2.7.3.B.2.2.1　試験 100169

参照項目：2.7.6.22

本試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検試験であった。小児の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象として、CPFX の静脈内投与、経口投与、静脈内投与から経口投与への切替え投与の筋骨格系（関節、関節軟骨、腱及び靭帯）の安全性を対照薬投与時と比較した。対照薬は、セフィキシム（CFIX）の経口投与、トリメトプリム（TMP）／スルファメトキサゾール（SMX）の経口投与、セフタジジム（CAZ）の静脈内投与、CAZ の静脈内投与から CFIX の経口投与への切替え投与、又は CAZ の静脈内投与から TMP／SMX の経口投与への切替え投与とした。また、CPFX の神経系の安全性を対照薬と比較した。更に、CPFX 又は対照薬投与時の臨床効果及び微生物学的効果を検討した。

有効性解析対象集団には 442 例（CPFX 群 211 例、対照群 231 例）が含まれた。

有効性解析対象集団において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 の下限値（－1.3%）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。

追跡調査 1 回目の臨床効果が「継続して治癒」であった被験者の割合（「判定不能」及び「欠測」を母数に含めた）は、CPFX 群 82.9%（175／211 例）、対照群 77.5%（179／231 例）であった。

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（「判定不能」及び「欠測」を母数に含めず）は、CPFX 群 86.4%（178／206 例）、対照群 80.8%（181／224 例）であった。

群間差の 95%CI の下限値（－1.4%）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。

追跡調査 1 回目の微生物学的効果が「継続して消失」であった被験者の割合（「判定不能」及び「欠測」を母数に含めず）は、CPFX 群 76.0%（149／196 例）、対照群 69.0%（147／213 例）であった。

2.7.3.B.2.2.2　試験 D91-024

参照項目：2.7.6.24

本試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検試験であった。小児の嚢胞性線維症患者を対象に、CPFX（静脈内投与後に経口投与へ切替え）の安全性（特に関節症を指標とした関節毒性）を検討した。また CPFX（静脈内投与後に経口投与へ切替え）の有効性をトブラマイシン（TOB）と CAZ の併用（TOB＋CAZ）と比較し、抗菌薬投与が原因菌の感受性に与える影響を評価した。

有効性解析対象集団には 84 例（CPFX 群 41 例、TOB＋CAZ 群 43 例）が含まれた。

有効性解析対象集団における投与終了時の臨床効果は、84 例すべての被験者で「改善」であった（寛解率 100.0%）。寛解率の群間差の 95%CI の下限値（－8.6%）が、規定した－10%を下回らなかったため CPFX 群の TOB＋CAZ 群に対する非劣性が示された。

追跡調査時の臨床効果が「無再発」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群 92.5%（37／40 例）、TOB＋CAZ 群 95.2%（40／42 例）であった。寛解率の群間差の 95%CI の下限値（－22.0%）が、規定した－10%を下回ったため CPFX 群の TOB＋CAZ 群に対する非劣性は示されなかった。

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（「判定不能」を母数に含めず）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。*Pseudomonas aeruginosa* のみに対する投与終了時の菌消失率は、CPFX 群 48.5%（32／66 例）、TOB＋CAZ 群 64.2%（43／67 例）であった。

追跡調査時の微生物学的効果が「継続して消失」又は「継続して推定消失」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群 18.8%（6／32 例）、TOB＋CAZ 群 17.6%（6／34 例）であった。

2.7.3.B.2.2.3　試験 1172

参照項目：2.7.6.25

本試験は、単施設、無作為化、非盲検試験であった。嚢胞性線維症患者を対象に、CAZ とアミカシン（AMK）の静脈内投与及び AMK 吸入投与の併用による集中治療で得られた *Pseudomonas aeruginosa* に対する微生物学的効果の改善の長期間の維持について、CPFX の経口投与のみと、CPFX の経口投与と AMK 吸入投与の併用を比較した。

感染症の原因菌に対する集中治療後 2 週間目に微生物学的効果が改善を示した被験者に対し、3 ヵ月間の外来による維持療法を行った。維持療法として、CPFX 群では CPFX 30mg/kg/日を 2 回に分けて経口投与し、CPFX＋AMK 群では CPFX 30mg/kg/日を 2 回に分けて経口投与と AMK 250mg の 1 日 2 回吸入投与を併用した。

集中治療後 2 週目に微生物学的効果が改善（*Pseudomonas* 属菌が消失）を示した 29 例（CPFX 群 16 例、CPFX＋AMK 群 13 例）を有効性解析対象集団に含めた。

有効性解析対象集団における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＋AMK 群 100.0%（13／13 例）であった。

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、CPFX 群 37.5%（6／16 例）、CPFX＋AMK 群 46.2%（6／13 例）であった。

2.7.3.B.2.2.4　試験 1370

参照項目：2.7.6.26

本試験は、多施設共同、無作為化、非盲検試験であった。*Pseudomonas aeruginosa* のみ又は他の原因菌との複合感染による気管支肺感染症を呈する小児又は若年の入院中の嚢胞性線維症患者を対象に、CPFX 経口投与の安全性、特に関節症を検討した。更に、CPFX 経口投与の有効性を既存治療である対照薬（TOB＋CAZ の静脈内投与）と比較した。また、CPFX 及び対照薬が原因菌の感受性に与える影響（耐性及び微生物学的効果）を検討した。

有効性解析対象集団には 87 例（CPFX 群 43 例、TOB＋CAZ 群 44 例）が含まれた。

有効性解析対象集団における投与終了時の臨床効果が「改善」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めた）は、CPFX 群 97.7%（42／43 例）、TOB＋CAZ 群 97.7%（43／44 例）であり、同程度であった。

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（「判定不能」を母数に含めた）は、CPFX 群 18.6%（8／43 例）、TOB＋CAZ 群 63.6%（28／44 例）で、TOB＋CAZ 群の方が CPFX 群に比べ高かった。

追跡調査時の微生物学的効果が「継続して消失」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めた）は、CPFX 群 9.3%（4／43 例）、TOB＋CAZ 群 15.9%（7／44 例）であった。

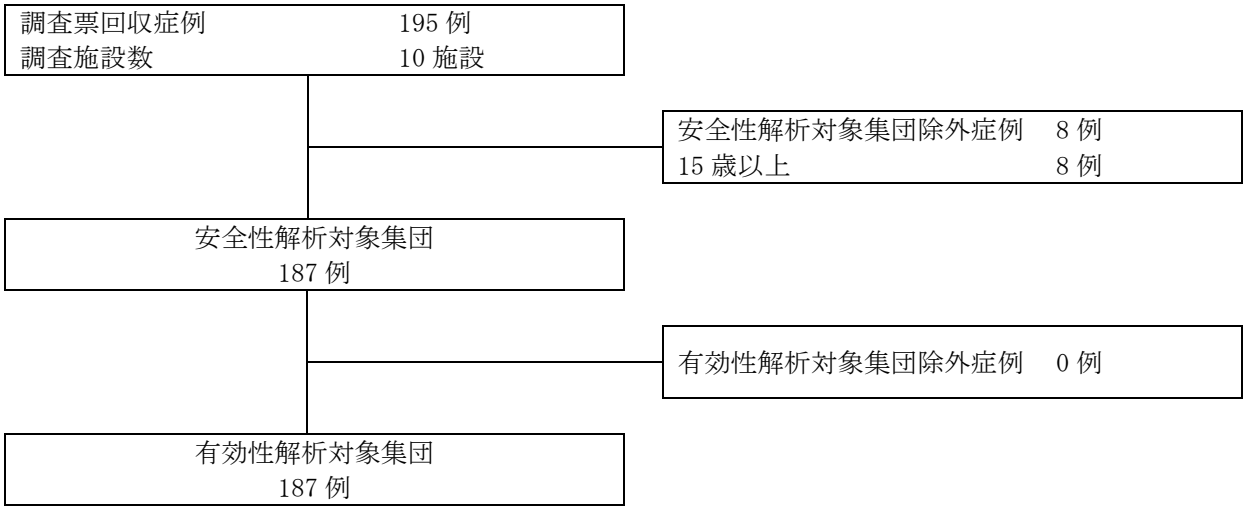
2.7.3.B.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.B.3.1　試験対象集団

2.7.3.B.3.1.1　患者／被験者の内訳

2.7.3.B.3.1.1.1　国内使用実態調査

調査票回収患者 195 例のうち、投与開始時の年齢が 15 歳以上であった 8 例を除く 187 例を有効性及び安全性の評価対象とした。なお、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。症例の内訳を図 2.7.3.B.3-1に示す。



引用元：5.3.5.4.1 206430/図 1

図 2.7.3.B.3-1　症例の内訳

2.7.3.B.3.1.1.2　国外臨床試験

試験 100169

689 例の被験者が試験に組入れられ、684 例（CPFX 群 335 例、対照群 349 例）に治験薬が投与された。5 例（2 例、3 例）は治験薬投与の有無が不明であった。試験を中止した被験者は 114 例（58 例、56 例）であり、これらの被験者を除く 575 例（279 例、296 例）が試験を完了した。主な中止理由は、「治験実施計画書からの逸脱」（32 例、30 例）、「同意撤回」（13 例、10 例）及び「有害事象」（10 例、5 例）であった。1 年間の追跡調査期間を完了した被験者は 621 例（307 例、314 例）であった。有効性解析対象集団は、442 例（211 例、231 例）であった。

試験 D91-024

130 例が試験に組入れられ、129 例（CPFX 群 67 例、TOB＋CAZ 群 62 例）に治験薬が投与された。試験を中止した被験者は 22 例（14 例、8 例）であった。主な中止理由は、「投与拒否」（4 例、0 例）、「選択基準及び除外基準逸脱」（3 例、1 例）等であった。有効性解析対象集団は、84 例（41 例、43 例）であった。

試験 1172

45 例が試験に組入れられ、45 例（CPFX 群 22 例、CPFX＋AMK 群 23 例）に治験薬が投与された。試験を中止した被験者は CPFX＋AMK 群 1 例（被験者番号 8）で、中止理由は「肺疾患の悪化」であった。治験薬が投与された 45 例のうち、*Pseudomonas aeruginosa* が確認されなかった CPFX 群 1 例を除く 44 例（21 例、23 例）を ITT とした。ITT 44 例のうち、集中治療後 2 週目の微生物学的効果に改善がみられた 29 例（16 例、13 例）を、有効性解析対象集団とした。

試験 1370

108 例が試験に組入れられ、108 例（CPFX 群 55 例、TOB＋CAZ 群 53 例）に治験薬が投与された。試験を中止した被験者は、3 例（3 例、0 例）であった。中止理由は、「有害事象」、「同意撤回」及び「試験実施計画書からの逸脱」が各 1 例であった。有効性解析対象集団は、87 例（43 例、44 例）であった。

2.7.3.B.3.1.2　人口統計学的及びその他のベースライン特性

2.7.3.B.3.1.2.1　国内使用実態調査

有効性解析対象集団の人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 2.7.3.B.3-1に示す。

男性の割合は 51.3%（96 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。

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。腎盂腎炎の症例の割合は 1.6%、膀胱炎は 1.6%、嚢胞性線維症は 0.0%であった。主な CPFX の使用理由（5%以上）は、「他の抗菌薬が無効／効果不十分」（79.1%）、「重症の感染症のため」（12.3%）、「原因菌が他の抗菌薬に対して感受性がないため」（9.1%）及び「その他」（5.9%）であった。

症例の 95.7%（179／187 例）が CPFX の投与開始前に他の抗菌薬の投与を受けていた。

表 2.7.3.B.3-1　国内使用実態調査における人口統計学的及びその他のベースライン特性（有効性解析対象集団）

要因	区分	(N＝187) n	構成率[a] (%)
性別	男性	96	51.3
	女性	91	48.7
年齢（歳）	平均値±SD	6.2±4.72	
	中央値	6.0	
	最小値～最大値	0～14	
	1 歳以下	47	25.1
	2 歳以上 5 歳以下	42	22.5
	6 歳以上 11 歳以下	69	36.9
	12 歳以上	29	15.5
体重（kg）	平均値±SD	20.71±14.120	
	中央値	17.40	
	最小値～最大値	0.748～84.1	
	10kg 未満	45	24.1
	10kg 以上 20kg 未満	67	35.8
	20kg 以上 30kg 未満	31	16.6
	30kg 以上	44	23.5
CPFX の 対象疾患名	敗血症	56	29.9
	肺炎	43	23.0
	腹膜炎	5	2.7
	胆嚢炎	0	
	胆管炎	3	1.6
	膀胱炎	3	1.6
	腎盂腎炎	3	1.6
	嚢胞性線維症	0	
	外傷、熱傷、手術創等の二次感染	3	1.6
	炭疽	0	
	その他	96	51.3
	肺膿瘍	6	3.2
	発熱性好中球減少症	45	24.1
	皮下組織膿瘍	5	2.7
	その他の疾患	40	21.4
CPFX の 使用理由	他の抗菌薬が無効／効果不十分	148	79.1
	他の抗菌薬で副作用が発現したため切替え	4	2.1
	他の抗菌薬で副作用歴あり	5	2.7
	重症の感染症のため	23	12.3
	経口摂取が不可のため	1	0.5
	原因菌が他の抗菌薬に対して感受性がないため	17	9.1
	その他	11	5.9
合併症の 有無	有	186	99.5
	無	1	0.5
	不明	0	

表 2.7.3.B.3-1　国内使用実態調査における人口統計学的及びその他のベースライン特性（有効性解析対象集団）（続き）

要因	区分	(N＝187) n	構成率[a] (%)
過敏性素因の有無 (N=61)[b]	有	2	3.3
	無	59	96.7
	不明	0	
治療開始前の抗菌療法の有無	有	179	95.7
	無	8	4.3
	不明	0	

CPFX：シプロフロキサシン、SD：標準偏差

a：構成率（%）＝有効性解析対象集団における該当区分の症例数／有効性解析対象集団×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。

引用元：5.3.5.4.1 206430/表 1

2.7.3.B.3.1.2.2　国外臨床試験

試験 100169、D91-024、1172 及び 1370 の有効性解析対象集団における人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 2.7.3.B.3-2に示す。

試験 100169

男性の割合は CPFX 群 15.2%（32 例）、対照群 14.3%（33 例）であった。白人の割合は CPFX 群 37.4%（79 例）、対照群 37.7%（87 例）、ヒスパニック系の割合は CPFX 群 30.8%（65 例）、対照群 29.9%（69 例）、黒人の割合は CPFX 群 0.5%（1 例）、対照群 0.4%（1 例）、アジア人の割合は CPFX 群 0.5%（1 例）、対照群 0.4%（1 例）、分類不可の割合は CPFX 群 30.8%（65 例）、対照群 31.6%（73 例）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 5.8±3.6 歳（1～16 歳）、対照群 6.3±3.6 歳（1～15 歳）であった。

感染症別の被験者の割合は、腎盂腎炎が CPFX 群 56.4%（119 例）、対照群 59.3%（137 例）、複雑性尿路感染症が CPFX 群 43.6%（92 例）、対照群 40.7%（94 例）であった。細菌の種類は、CPFX 群及び対照群のいずれにおいても *Escherichia coli* が多かった（CPFX 群 181 例、対照群 185 例）（2.7.6.22.2.3 参照）。

試験 D91-024

男性の割合は CPFX 群 41.5%（17 例）、TOB＋CAZ 群 55.8%（24 例）であった。白人の割合は CPFX 群 90.2%（37 例）、TOB＋CAZ 群 83.7%（36 例）、黒人の割合は CPFX 群 7.3%（3 例）、TOB＋CAZ 群 11.6%（5 例）、ヒスパニック系の割合は CPFX 群 2.4%（1 例）、TOB＋CAZ 群 2.3%（1 例）、アメリカンインディアンの割合は CPFX 群 0.0%（0 例）、TOB＋CAZ 群 2.3%（1 例）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 11.7±3.1 歳（5～17 歳）、TOB＋CAZ 群 11.6±3.3 歳（6～17 歳）であった。

組入れ時の NIH スコアの平均値±SD は、CPFX 群 64.2±11.5、TOB＋CAZ 群 63.1±12.0 であった。主な細菌の種類は、*Pseudomonas aeruginosa*〔CPFX 群 97.6%（40 例）、TOB＋CAZ 群 90.7%（39 例）〕であった（2.7.6.24.2.3 参照）。

試験 1172

男性の割合は CPFX 群 43.8%（7 例）、CPFX＋AMK 群 69.2%（9 例）であった。人種は、すべて白人であった。年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 14.0±6.7 歳（4～25 歳）、CPFX＋AMK 群 13.3±6.4 歳（5～26 歳）であった。

ベースラインで複数の細菌が確認された CPFX＋AMK 群の 1 例を除き、ベースラインで分離された細菌は *Pseudomonas aeruginosa* のみであった（2.7.6.25.2.3 参照）。

試験 1370

男性の割合は、CPFX 群 58.1%（25 例）、TOB＋CAZ 群 54.5%（24 例）であった。白人の割合は、CPFX 群 97.7%（42 例）、TOB＋CAZ 群 95.5%（42 例）、アジア人の割合は CPFX 群 2.3%（1 例）、TOB＋CAZ 群 0.0%（0 例）、その他の割合は CPFX 群 0.0%（0 例）、TOB＋CAZ 群 4.5%（2 例）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 10.0±3.1 歳（5～17 歳）、TOB＋CAZ 群 10.7±3.0 歳（5～17 歳）であった。

主な細菌の種類は、*Pseudomonas aeruginosa*（CPFX 群 43 例、TOB＋CAZ 群 44 例）、*Staphylococcus aureus*（9 例、16 例）であった（2.7.6.26.2.3 参照）。

表 2.7.3.B.3-2　試験 100169、D91-024、1172 及び 1370 における人口統計学的及びその他のベースライン特性（有効性解析対象集団）

Variable		Study 100169				Study D91-024				Study 1172				Study 1370			
		CPFX (N=211)		Comparator[a] (N=231)		CPFX (N=41)		TOB+CAZ (N=43)		CPFX (N=16)		CPFX+AMK (N=13)		CPFX (N=43)		TOB+CAZ (N=44)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sex	Male	32	15.2	33	14.3	17	41.5	24	55.8	7	43.8	9	69.2	25	58.1	24	54.5
	Female	179	84.8	198	85.7	24	58.5	19	44.2	9	56.3	4	30.8	18	41.9	20	45.5
Race	White	79	37.4	87	37.7	37	90.2	36	83.7	16	100.0	13	100.0	42	97.7	42	95.5
	Black	1	<1.0	1	<1.0	3	7.3	5	11.6	0		0		0		0	
	Oriental	1	<1.0	1	<1.0	0		0		0		0		1	2.3	0	
	Hispanic	65	30.8	69	29.9	1	2.4	1	2.3	0		0		0		0	
	American indian	0		0		0		1	2.3	0		0		0		0	
	Other	65	30.8	73	31.6	0		0		0		0		0		2	4.5
Health status	Excellent	-		-		2	4.9	0		0		0		1	2.3	0	
	Good	-		-		18	43.9	22	51.2	11	68.8	6	46.2	13	30.2	11	25.0
	Moderate	-		-		0		0		0		0		18	41.9	22	50.0
	Fair	-		-		20	48.8	20	46.5	5	31.3	7	53.8	8	18.6	9	20.5
	Poor	-		-		1	2.4	1	2.3	0		0		3	7.0	2	4.5
Infection severity	Mild	50	23.7	56	24.2	-		-		-		-		-		-	
	Moderate	146	69.2	169	73.2	-		-		-		-		-		-	
	Severe	15	7.1	6	2.6	-		-		-		-		-		-	
Age (years)	Mean ± SD	5.8 ± 3.6		6.3 ± 3.6		11.7 ± 3.1		11.6 ± 3.3		14.0 ± 6.7		13.3 ± 6.4		10.0 ± 3.1		10.7 ± 3.0	
	Median	5.0		6.0		11		11		11.6		11.1		9.8		10.4	
	Range	1-16		1-15		5-17		6-17		4-25		5-26		5-17		5-17	
Weight (kg)	Mean ± SD	-		-		33.3 ± 11.3		32.9 ± 11.6		-		-		28.2 ± 9.5		28.1 ± 9.1	
	Median	-		-		30.7		30.9		-		-		28.3		27.6	
	Range	-		-		13.6-57.7		17.5-81.0		-		-		13.5-64.0		14.7-60.0	

表 2.7.3.B.3-2 試験 100169、D91-024、1172 及び 1370 における人口統計学的及びその他のベースライン特性（有効性解析対象集団）（続き）

Variable		Study 100169		Study D91-024		Study 1172		Study 1370	
		CPFX (N=211)	Comparator[a] (N=231)	CPFX (N=41)	TOB+CAZ (N=43)	CPFX (N=16)	CPFX+AMK (N=13)	CPFX (N=43)	TOB+CAZ (N=44)
Duration of present episode of infection (days)	Mean ± SD	11.3 ± 2.2	11.3 ± 2.2	-	-	-	-	-	-
	Median	10.0	10.0	-	-	-	-	-	-
	Range	7.0-21.0	10.0-21.0	-	-	-	-	-	-

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, SD: standard deviation, TOB: tobramycin, -: no data
a: comparator included control regimens of the first stratum (cefixime and timethoprim/sulfamethoxazole oral suspension) and the second stratum (iv ceftazidime, sequential iv ceftazidime followed by po cefixime and sequential iv ceftazidime followed by po timethoprim/sulfamethoxazole).
Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/4, 5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 5, 6, 7, 5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix 14.8_Table 1.1, 1.2, 5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.2_Table 1.5, 1.6, 1.7

2.7.3.B.3.1.3　投与期間

2.7.3.B.3.1.3.1　国内使用実態調査

有効性解析対象集団における CPFX の投与期間（休薬を行った場合、投与期間より休薬期間を除いた）の内訳は、7 日以下が 63 例、8 日以上 14 日以下が 73 例、15 日以上が 51 例であった。CPFX の 1 日平均投与量の内訳は、18mg/kg/日未満が 131 例、18mg/kg/日以上 30mg/kg/日未満が 45 例、30mg/kg/日以上が 11 例であった（2.7.6.31.2.4 参照）。

2.7.3.B.3.1.3.2　国外臨床試験

試験 100169

有効性解析対象集団の治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 11.9±2.6 日（3～22 日）、対照群 11.8±2.5 日（5～22 日）であった。

治験薬の投与回数の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 24.8±10.4 回（4.0～104.0 回）、対照群 25.0±12.8 回（8.0～161.0 回）であった。対照群で投与された治験薬の内訳は、CAZ 静脈内投与が 20 例、CFIX 経口投与が 208 例、TMP／SMX 経口投与が 3 例であった（2.7.6.22.2.4 参照）。

試験 D91-024

有効性解析対象集団の治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 13.1±2.3 日（10～22 日）、TOB＋CAZ 群 13.7±2.4 日（10～24 日）であった（2.7.6.24.2.4 参照）。

試験 1172

有効性解析対象集団の維持療法の治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では CPFX 経口投与が 16.63±0.81 日（15.0～18.0 日）、CPFX＋AMK 群では CPFX 経口投与が 16.36±2.31 日（10.0～20.0 日）、AMK 吸入投与が 17.15±1.21 日（15.0～20.0 日）であった。

維持療法の投与期間（休薬期間を含む）の分布は、21 日以上 30 日以下が CPFX 群の CPFX 経口投与が 0 例、CPFX＋AMK 群の CPFX 経口投与が 1 例、CPFX＋AMK 群の AMK 吸入投与が 0 例、61 日以上 70 日以下がそれぞれ 0 例、1 例、0 例、71 日以上 80 日以下がそれぞれ 1 例、1 例、1 例、81 日以上 90 日以下がそれぞれ 6 例、2 例、2 例、91 日以上 100 日以下がそれぞれ 7 例、6 例、6 例、101 日以上 110 日以下がそれぞれ 2 例、2 例、3 例、121 日がそれぞれ 0 例、1 例、1 例であった。

維持療法の治験薬の 1 日投与量の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では CPFX 経口投与が 30.37±2.95mg/kg（25.42～35.71mg/kg）、CPFX＋AMK 群では CPFX 経口投与が 29.97±3.53mg/kg（23.26～38.17mg/kg）、AMK 吸入投与が 18.04±8.97mg/kg（7.75～42.74mg/kg）であった（2.7.6.25.2.4 参照）。

試験 1370

有効性解析対象集団の治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 14.2±1.0 日（12～15 日）、TOB＋CAZ 群 14.4±0.9 日（12～16 日）であった。

治験薬の 1 日投与量の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では 29.1±3.0mg/kg（21.9～37.0mg/kg）、TOB＋CAZ 群では TOB 投与が 9.1±1.5mg/kg（6.1～15.6mg/kg）、CAZ 投与が 144.7±18.7mg/kg（65.6～205.1mg/kg）であった（2.7.6.26.2.4 参照）。

2.7.3.B.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.B.3.2.1　臨床効果

2.7.3.B.3.2.1.1　国内使用実態調査

有効性解析対象集団における臨床効果が「有効」であった症例の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、76.3%（116／152 例）であった（表 2.7.6.31-3 参照）。

2.7.3.B.3.2.1.2　国外臨床試験

試験 100169

有効性解析対象集団における治癒判定時の臨床効果を表 2.7.3.B.3-3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（Mantel-Haenszel 法）、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 2.7.3.B.3-3　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）

	CPFX			Comparator		
	iv n/N (%)	po n/N (%)	All routes n/N (%)	iv n/N (%)	po n/N (%)	All routes n/N (%)
Cure	14/15 (93.3)	187/196 (95.4)	201/211 (95.3)	17/20 (85.0)	197/211 (93.4)	214/231 (92.6)
Improvement	0	1/196 (0.5)	1/211 (0.5)	0	0	0
Failure	1/15 (6.7)	8/196 (4.1)	9/211 (4.3)	3/20 (15.0)	13/211 (6.2)	16/231 (6.9)
Relapse	0	0	0	0	1/211 (0.5)	1/231 (0.4)

CPFX: ciprofloxacin, iv: interavenous administration, po: per os

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

感染症別では、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（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.2/10）。

有効性解析対象集団における追跡調査 1 回目の臨床効果を表 2.7.3.B.3-4に示す。

追跡調査 1 回目の臨床効果が「継続して治癒」であった被験者の割合（「判定不能」及び「欠測」を母数に含めた）は、CPFX 群 82.9%（175／211 例）、対照群 77.5%（179／231 例）であった。

表 2.7.3.B.3-4　試験 100169 における追跡調査 1 回目の臨床効果（有効性解析対象集団）

	CPFX n/N (%)	Comparator n/N (%)
Sustained cure	175/211 (82.9)	179/231 (77.5)
Failure	10/211 (4.7)	16/231 (6.9)
Relapse	11/211 (5.2)	15/231 (6.5)
Indeterminate	0	2/231 (0.9)
Missing	15/211 (7.1)	19/231 (8.2)

CPFX: ciprofloxacin

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.2/3, Section 11.4.1

試験 D91-024

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 2.7.3.B.3-5に示す。

投与終了時の臨床効果は、84 例すべての被験者で「改善」であった（寛解率 100.0%）。寛解率の群間差の 95%CI は－8.6%～8.2%であり、下限値が規定した－10%を下回らなかったため CPFX 投与の TOB＋CAZ 投与に対する非劣性が示された。

表 2.7.3.B.3-5　試験 D91-024 における投与終了時の臨床効果（有効性解析対象集団）

Stratum	Clinical response at the end of therapy	CPFX n/N (%)	TOB+CAZ n/N (%)
NIH score < 50	Improvement	6/ 6 (100.0)	8/ 8 (100.0)
NIH score ≥ 50	Improvement	35/35 (100.0)	35/35 (100.0)
All patients	Improvement	41/41 (100.0)	43/43 (100.0)

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, NIH: National Institute of Health, TOB: tobramycin

Source: 5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 16

有効性解析対象集団における追跡調査時の臨床効果を表 2.7.3.B.3-6に示す。

追跡調査時の臨床効果が「無再発」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群 92.5%（37／40 例）、TOB＋CAZ 群 95.2%（40／42 例）であった。群間差の 95%CI の下限値（－22.0%）は、基準とした－10%を下回ったため CPFX 群の TOB＋CAZ 群に対する非劣性は示されなかった。

重症度別の臨床効果では、「無再発」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、NIH スコア 50 未満で CPFX 群 100.0%（6／6 例）、TOB＋CAZ 群 75.0%（6／8 例）、NIH スコア 50 以上で CPFX 群 91.2%（31／34 例）、TOB＋CAZ 群 100.0%（34／34 例）であった。

表 2.7.3.B.3-6　試験 D91-024 における追跡調査時の臨床効果（有効性解析対象集団）

Stratum	Clinical response at follow up	CPFX n/N (%)	TOB+CAZ n/N (%)
NIH score < 50	No relapse	6/ 6 (100.0)	6/ 8 (75.0)
	True relapse/Relapse with modification	0	2/ 8 (25.0)
NIH score ≥ 50	No relapse	31/34 (91.2)	34/34 (100.0)
	Relapse	1/34 (2.9)	0
	True relapse/Relapse with modification	2/34 (5.9)	0
	Indeterminate	1	1
All patients	No relapse	37/40 (92.5)	40/42 (95.2)
	Relapse	1/40 (2.5)	0
	True relapse/Relapse with modification	2/40 (5.0)	2/42 (4.8)
	Indeterminate	1	1

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, NIH: National Institute of Health, TOB: tobramycin

Source: 5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 17, 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臨床効果を表 2.7.3.B.3-7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＋AMK 群 100.0%（13／13 例）であった。

表 2.7.3.B.3-7　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）

	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 2.7.3.B.3-8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（「判定不能」を母数に含めた）は、CPFX 群 97.7%（42／43 例）、TOB＋CAZ 群 97.7%（43／44 例）であり、同程度であった。

表 2.7.3.B.3-8　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）

	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

2.7.3.B.3.2.2　微生物学的効果

2.7.3.B.3.2.2.1　国内使用実態調査

微生物学的効果は検討しなかった。

2.7.3.B.3.2.2.2　国外臨床試験

試験 100169

有効性解析対象集団における治癒判定時の微生物学的効果を表 2.7.3.B.3-9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（「判定不能」及び「欠測」を母数に含めず）は、CPFX 群 86.4%（178／206 例）、対照群 80.8%（181／224 例）であった。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 2.7.3.B.3-9　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）

	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（「判定不能」及び「欠測」を母数に含めず）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（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.2/11、Section 11.4.1）。

有効性解析対象集団における追跡調査 1 回目の微生物学的効果を表 2.7.3.B.3-10に示す。

追跡調査 1 回目の微生物学的効果が「継続して消失」であった被験者の割合（「判定不能」及び「欠測」を母数に含めず）は、CPFX 群 76.0%（149／196 例）、対照群 69.0%（147／213 例）であった。

表 2.7.3.B.3-10　試験 100169 における追跡調査 1 回目の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

	CPFX n/N (%)	Comparator n/N (%)
Continued eradication	149/196 (76.0)	147/213 (69.0)
Eradication with recurrence	11/196 (5.6)	26/213 (12.2)
Persistence	22/196 (11.2)	21/213 (9.9)
Superinfection	2/196 (1.0)	9/213 (4.2)
New infection	12/196 (6.1)	10/213 (4.7)
Indeterminate	14	18
Missing	1	0

CPFX: ciprofloxacin

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.2/7, Section 11.4.1

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 2.7.3.B.3-11に示す。

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が「消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）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 2.7.3.B.3-11　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）

Stratum	Bacteriological response	CPFX n/N (%)	TOB+CAZ n/N (%)
NIH score < 50	Eradication	2/ 6 (33.3)	1/ 7 (14.3)
	Presumed eradication	0	2/ 7 (28.6)
	Persistence	4/ 6 (66.7)	4/ 7 (57.1)
	Indeterminate	0	1
NIH score ≥ 50	Eradication	9/32 (28.1)	14/31 (45.2)
	Presumed eradication	0	3/31 (9.7)
	Persistence	23/32 (71.9)	14/31 (45.2)
	Indeterminate	3	4
All patients	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, NIH: National Institute of Health, TOB: tobramycin

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

原因菌別では、*Pseudomonas aeruginosa* のみに対する投与終了時の菌消失率は、CPFX 群 48.5％（32／66 例）、TOB＋CAZ 群 64.2％（43／67 例）であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 23）。

有効性解析対象集団における追跡調査時の微生物学的効果を表 2.7.3.B.3-12に示す。

追跡調査時の微生物学的効果が「継続して消失」又は「継続して推定消失」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群 18.8%（6／32 例）、TOB＋CAZ 群 17.6%（6／34 例）であった。

表 2.7.3.B.3-12　試験 D91-024 における追跡調査時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

Stratum	Bacteriological response	CPFX n/N (%)	TOB+CAZ n/N (%)
NIH score < 50	Continued eradication	1/ 5 (20.0)	0
	Eradication with recurrence	1/ 5 (20.0)	1/ 7 (14.3)
	Presumed eradication with recurrence	0	2/ 7 (28.6)
	Continued persistence	3/ 5 (60.0)	4/ 7 (57.1)
	Indeterminate	1	1
NIH score ≥ 50	Continued eradication	5/27 (18.5)	5/27 (18.5)
	Continued presumed eradication	0	1/27 (3.7)
	Eradication with recurrence	3/27 (11.1)	7/27 (25.9)
	Presumed eradication with recurrence	0	2/27 (7.4)
	Continued persistence	19/27 (70.4)	12/27 (44.4)
	Indeterminate	8	8
All patients	Continued eradication	6/32 (18.8)	5/34 (14.7)
	Continued presumed eradication	0	1/34 (2.9)
	Eradication with recurrence	4/32 (12.5)	8/34 (23.5)
	Presumed eradication with recurrence	0	4/34 (11.8)
	Continued persistence	22/32 (68.8)	16/34 (47.1)
	Indeterminate	9	9

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, NIH: National Institute of Health, TOB: tobramycin

Source: 5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 24

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 2.7.3.B.3-13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は、CPFX 群 37.5％（6／16 例）、CPFX＋AMK 群 46.2％（6／13 例）であった。

表 2.7.3.B.3-13　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）

	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 2.7.3.B.3-14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（「判定不能」を母数に含めた）は、CPFX 群 18.6%（8／43 例）、TOB＋CAZ 群 63.6%（28／44 例）であった。

投与終了時の重複感染は、CPFX 群で 6 例、TOB＋CAZ 群で 3 例に認められた（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.2_Table 3.10）。

表 2.7.3.B.3-14　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）

	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
P-value[a]	0.0000	
90% CI[b] (by method of Gart)	[27.4, 61.5]	
90% CI[b] (by normal distribution approximation)	[26.2, 66.8]	
95% CI[b] (by method of Gart)	[24.1, 63.7]	
95% CI[b] (by normal distribution approximation)	[23.3, 69.8]	

CAZ: ceftazidime, CI: confidence interval, CPFX: ciprofloxacin, TOB: tobramycin

a: Eradication vs Persistence

b: Confidence intervals for the difference of bacteriological failure rates (%) based on patients with persistence (bacteriological failure) and eradication (bacteriological success).

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

有効性解析対象集団における追跡調査時の微生物学的効果を表 2.7.3.B.3-15に示す。

追跡調査時の微生物学的効果が「継続して消失」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めた）は、CPFX 群 9.3%（4／43 例）、TOB＋CAZ 群 15.9%（7／44 例）であった。

追跡調査時の再感染は、CPFX 群で 6 例、TOB＋CAZ 群で 2 例に認められた（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.2_Table 4.5）。

表 2.7.3.B.3-15　試験 1370 における追跡調査時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

	CPFX n/N (%)	TOB+CAZ n/N (%)
Continued eradication	4/43 (9.3)	7/44 (15.9)
Eradication with recurrence	4/43 (9.3)	20/44 (45.5)
Continued persistence	35/43 (81.4)	14/44 (31.8)
Indeterminate	0	3/44
P-value[a]	0.2942	
90% CI[b] (by method of Gart)	[-7.0, 18.7]	
90% CI[b] (by normal distribution approximation)	[-9.2, 24.8]	
95% CI[b] (by method of Gart)	[-8.6, 20.0]	
95% CI[b] (by normal distribution approximation)	[-11.6, 27.1]	

CAZ: ceftazidime, CI: confidence interval, CPFX: ciprofloxacin, TOB: tobramycin

a: Continued eadication vs Continued persistence + Eradication with recurrence

b: Confidence intervals for the difference of bacteriological failure rates (%) based on patients with continued persistence and eradication with recurrence (bacteriological failure), and continued eradication (bacteriological success).

Source: 5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.2_Table 4.4.2, 4.4.4

2.7.3.B.3.3　部分集団における結果の比較

国内使用実態調査

有効性解析対象集団における臨床効果の症例背景別の部分集団解析の結果を表 2.7.3.B.3-16 に示す。

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。

表 2.7.3.B.3-16　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

試験 100169

感染症別に、治癒判定時の臨床効果が「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（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.2/10）。

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（「判定不能」及び「欠測」を母数に含めず）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（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.2/11）。

試験 D91-024

NIH スコア別に、投与終了時の臨床効果が「改善」であった被験者の割合は、NIH スコア 50 未満、NIH スコア 50 以上とも 100.0%であった（表 2.7.3.B.3-5）。また NIH スコア別の追跡調査時の「無再発」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、NIH スコア 50 未満で CPFX 群 100.0%（6／6 例）、TOB＋CAZ 群 75.0%（6／8 例）、NIH スコア 50 以上で CPFX 群 91.2%（31／34 例）、TOB＋CAZ 群 100.0%（34／34 例）であった（表 2.7.3.B.3-6）。

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（「判定不能」を母数に含めず）は、NIH スコア 50 未満で CPFX 群 33.3%（2／6 例）、TOB＋CAZ 群 42.9%（3／7 例）、NIH スコア 50 以上で CPFX 群 28.1%（9／32 例）、TOB＋CAZ 群 54.8%（17／31 例）であった（表 2.7.3.B.3-11）。また、追跡調査時の微生物学的効果が「継続して消失」又は「継続して推定消失」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、NIH スコア 50 未満で CPFX 群 20.0%（1／5 例）、TOB＋CAZ 群 0.0%（0／7 例）、NIH スコア 50 以上で CPFX 群 18.5%（5／27 例）、TOB＋CAZ 群 22.2%（6／27 例）であった（表 2.7.3.B.3-12）。

2.7.3.B.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.B.4.1　用法・用量（案）

既存の用法・用量の項に、小児に対する「用法・用量」を以下のように追加・変更する予定である（下線部：追加・変更箇所）。

小児

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎：シプロフロキサシンとして、通常、小児には 1 回 6～10mg／kg を 1 日 3 回点滴静注する。

嚢胞性線維症：シプロフロキサシンとして、通常、小児には 1 回 10mg／kg を 1 日 3 回点滴静注する。

炭疽：シプロフロキサシンとして、通常、小児には 1 回 10mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

ただし、成人における 1 回量 400mg を超えないこととする。

2.7.3.B.4.2　小児に対する用法・用量（案）の妥当性

CPFX の承認用法・用量は、米国では大腸菌による複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎に対しては 6～10mg/kg（最高 400mg：51kg 以上の患者でも最高量を超えない）の投与量で投与間隔を 8 時間ごと（1 日 3 回）、EU では、複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎に対しては 1 回投与量 6～10mg/kg を 1 日 3 回（最大 1 回量 400mg）、嚢胞性線維症における緑膿菌による気管支肺感染症に対しては 1 回投与量 10mg/kg を 1 日 3 回（最大 1 回量 400mg）となっている。

小児における検討ではないが、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薬物動態（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 解析から得られた全身クリアランスを比較したところ、クレアチニンクリアランス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）。

国内使用実態調査での CPFX の臨床効果の有効率は 76.3%（116／152 例）であった。安全性について、関節毒性に関する有害事象の発現は報告されなかった。複雑性尿路感染症患者、腎盂腎炎患者又は嚢胞性線維症患者を対象とした国外試験において、CPFX 投与により 90%以上の高い寛解率・治癒率が得られ、対照薬とも同程度の有効性が得られた。

本邦においても、国外と同様に患者を限定し、CPFX を使用するベネフィットがリスクを上回る場合に、国外と同様な用法・用量で使用可能とすることは妥当であると判断した。

2.7.3.B.5　効果の持続、耐薬性

CPFX は長期投与が必要な薬剤ではない。

2.7.4.A　臨床的安全性（成人）の目次

略語一覧 4

2.7.4.A.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.A.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.A.1.1.1　各試験の記述 6
2.7.4.A.1.1.1.1　国内第Ⅲ相試験 6
2.7.4.A.1.1.1.2　国外試験 7
2.7.4.A.1.2　全般的な曝露状況 18
2.7.4.A.1.2.1　国内第Ⅲ相試験 18
2.7.4.A.1.2.2　国外試験 19
2.7.4.A.1.2.2.1　国外第Ⅰ相試験 19
2.7.4.A.1.2.2.2　国外第Ⅱ相試験 20
2.7.4.A.1.2.2.3　国外第Ⅲ相試験 22
2.7.4.A.1.2.2.4　国外第Ⅳ相試験 25
2.7.4.A.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 31
2.7.4.A.1.3.1　国内第Ⅲ相試験 31
2.7.4.A.1.3.2　国外試験 36
2.7.4.A.1.3.2.1　国外第Ⅰ相試験 36
2.7.4.A.1.3.2.2　国外第Ⅱ相試験 37
2.7.4.A.1.3.2.3　国外第Ⅲ相試験 39
2.7.4.A.1.3.2.4　国外第Ⅳ相試験 45

2.7.4.A.2　有害事象 50
2.7.4.A.2.1　有害事象の解析 50
2.7.4.A.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 50
2.7.4.A.2.1.1.1　国内第Ⅲ相試験 50
2.7.4.A.2.1.1.2　国外試験 61
2.7.4.A.2.1.2　死亡 82
2.7.4.A.2.1.2.1　国内第Ⅲ相試験 82
2.7.4.A.2.1.2.2　国外試験 82
2.7.4.A.2.1.3　その他の重篤な有害事象 87
2.7.4.A.2.1.3.1　国内第Ⅲ相試験 87
2.7.4.A.2.1.3.2　国外試験 88
2.7.4.A.2.1.4　その他の重要な有害事象 95

2.7.4.A.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象 95
2.7.4.A.2.1.4.2　注目すべき有害事象 99
2.7.4.A.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 108
2.7.4.A.2.1.5.1　国内第Ⅲ相試験 108
2.7.4.A.2.1.5.2　国外試験 110
2.7.4.A.2.2　個別有害事象の文書による説明 114

2.7.4.A.3　臨床検査値の評価 114
2.7.4.A.3.1　国内第Ⅲ相試験 114
2.7.4.A.3.2　国外試験 117
2.7.4.A.3.2.1　国外第Ⅰ相試験 117
2.7.4.A.3.2.2　国外第Ⅱ相試験 117
2.7.4.A.3.2.3　国外第Ⅲ相試験 117
2.7.4.A.3.2.4　国外第Ⅳ相試験 118

2.7.4.A.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 120
2.7.4.A.4.1　バイタルサイン及び心電図 120
2.7.4.A.4.1.1　国内第Ⅲ相試験 120
2.7.4.A.4.1.2　国外試験 120
2.7.4.A.4.1.2.1　国外第Ⅰ相試験 120
2.7.4.A.4.1.2.2　国外第Ⅱ相試験 121
2.7.4.A.4.1.2.3　国外第Ⅲ相試験 121
2.7.4.A.4.1.2.4　国外第Ⅳ相試験 121

2.7.4.A.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 121
2.7.4.A.5.1　内因性要因 121
2.7.4.A.5.2　外因性要因 124
2.7.4.A.5.3　薬物相互作用 124
2.7.4.A.5.3.1　併用禁忌 124
2.7.4.A.5.3.1.1　ケトプロフェン（皮膚外用剤を除く） 124
2.7.4.A.5.3.1.2　チザニジン塩酸塩 124
2.7.4.A.5.3.2　併用注意 124
2.7.4.A.5.3.2.1　テオフィリン、アミノフィリン水和物 124
2.7.4.A.5.3.2.2　カフェイン 125
2.7.4.A.5.3.2.3　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 125
2.7.4.A.5.3.2.4　シクロスポリン 125
2.7.4.A.5.3.2.5　ワルファリン 126

2.7.4.A.5.3.2.6　スルホニル尿素系血糖降下剤 126
2.7.4.A.5.3.2.7　ロピニロール塩酸塩 126
2.7.4.A.5.3.2.8　メトトレキサート 126
2.7.4.A.5.3.2.9　クラス IA 抗不整脈薬、クラスⅢ抗不整脈薬 127
2.7.4.A.5.3.2.10　クロザピン、オランザピン 127
2.7.4.A.5.3.2.11　シルデナフィルクエン酸塩 127
2.7.4.A.5.3.2.12　フェニトイン 127
2.7.4.A.5.4　妊娠及び授乳時の使用 128
2.7.4.A.5.5　過量投与 128
2.7.4.A.5.6　薬物乱用 128
2.7.4.A.5.7　離脱症状及び反跳現象 128
2.7.4.A.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 128
2.7.4.A.6　市販後データ 128
2.7.4.A.6.1　国内の市販後安全性情報 128
2.7.4.A.6.1.1　シプロキサン注あるいはシプロキサン錠の市販後調査における情報 128
2.7.4.A.6.1.2　自発報告における情報 129
2.7.4.A.6.2　外国の市販後の安全性情報 131
参考文献一覧 132

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	amoxicillin	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
AZL	azlocillin	アズロシリン
AZT	aztreonam	アズトレオナム
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CAZ	ceftazidime	セフタジジム
CEFO	cefotaxime	セフォタキシム
Cl	chlorine	クロール
CL_{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
COSTART	the Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms	-
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
CVA	clavulanate	クラブラン酸
CXM	cefuroxime	セフロキシム
EM	erythromycin	エリスロマイシン
FiO_2	fraction of inspired oxygen	吸入酸素濃度
GEN	Gentamicin	ゲンタマイシン
GGTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
IPM	imipenem	イミペネム
iv	intravenous	静脈内投与
K	potassium	カリウム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MPC	mutant prevention concentration	耐性菌出現阻止濃度
MTZ	metronidazole	メトロニダゾール
Na	sodium	ナトリウム
PD	pharmacodynamics	薬力学的作用
PIPC	piperacillin	ピペラシリン
PK	pharmacokinetics	薬物動態
po	per os	経口投与
RFP	rifampin	リファンピシン
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SAPS	simplified acute physology score	簡易急性生理学的スコア
SD	standard deviation	標準偏差
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ

略号	英語名称	日本語名称
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
TAZ	tazobactam	タゾバクタム
	ticarcillin	チカルシリン
TEAE	treatment emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TOB	tobramycin	トブラマイシン
VCM	vancomycin	バンコマイシン

2.7.4.A 臨床的安全性（成人）

2.7.4.A.1 医薬品への曝露

2.7.4.A.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

臨床的安全性の項では、国内で実施した第Ⅲ相試験（試験 15992）の安全性成績を評価資料とした。[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに最終観察が終了した 38 例の成績を評価した。ドイツにおける承認審査に用いた国外第Ⅰ相試験（4 試験）及び CPFX 400mg 1 日 2 回あるいは 3 回投与について検討された国外第Ⅱ相～第Ⅳ相試験（第Ⅱ相：3 試験、第Ⅲ相：8 試験、第Ⅳ相：9 試験）を参考資料とした。また、参考資料のうち、CPFX 1 回 400mg の 1 日 3 回投与を行った国外第Ⅲ相比較試験（静脈内投与から経口投与への切替えは行わず）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、安全性主要成績として詳細を示す。

2.7.4.A.1.1.1 各試験の記述

2.7.4.A.1.1.1.1 国内第Ⅲ相試験

参照項目：2.7.6.28

試験 15992 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、非盲検の第Ⅲ相試験であった。

CPFX 400mg 1 日 2 回又は 3 回静脈内投与の安全性、薬物動態（PK）及び PK と薬力学的作用（PD）〔最小発育阻止濃度（MIC）及び耐性菌出現阻止濃度（MPC）〕の関係（PK-PD）を検討することを主目的とした。有効性に関して、臨床効果及び微生物学的効果を副次的評価項目として検討した。

クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 30mL/min 未満（治験実施計画書改訂 2 により 60mL/min 未満から 30mL/min 未満へ変更）の患者は組入れ除外とした。市中肺炎患者では、CPFX 1 回 400mg を 1 日 2 回点滴静注し、CL_{CR} が 60mL/min を超える被験者（治験実施計画書改訂 2 により、「PORT スコアⅤの被験者」から変更）には治験責任（分担）医師の判断で 1 回 400mg の 1 日 3 回の投与の選択を可とした。院内肺炎患者では、CL_{CR} が 30～60mL/min の被験者には CPFX 1 回 400mg を 1 日 2 回、CL_{CR} が 60mL/min を超える被験者には CPFX 1 回 400mg を 1 日 3 回点滴静注した。慢性呼吸器病変の二次感染患者では、CPFX 1 回 400mg を 1 日 2 回点滴静注し、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 1 回 400mg の 1 日 3 回の投与の選択を可とした（治験実施計画書改訂 4 により追加）。

投与開始時（第 1 日）に選択した用量及び投与方法は試験期間中に変更しないこととした。少なくとも第 7 日までは治験薬を投与することとし、投与期間は 7～14 日間とした。この間で、ベースライン時における肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の症状及び兆候が消失又は改善し、抗菌薬投与の必要がなくなれば投与を終了した。ただし、第 7 日までに無効と判断された場合に

は投与を中止し、速やかに適切な代替治療に移行することとしたが、最初の臨床効果判定である第 4 日の臨床効果判定までの 3 日間は継続投与することとした。なお、1 回 400mg を 1 日 3 回投与の被験者で投与期間中に CL_{CR} が 60mL/min 以下に低下した場合は 1 日 2 回投与に変更すること、CL_{CR} が 30mL/min 未満に低下した場合は投与を中止することとした。

なお、症例判定委員会において、組入れられた被験者の臨床症状・所見と治験実施医療機関から送られてきた胸部 X 線画像（可能な場合、胸部 CT 画像）により、被験者が肺炎診断基準（2.7.3.A.1.3.2.1　選択基準参照）を満たしているかを判定した。症例判定委員会は 2 名の独立した専門医で構成された。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図とした。

2.7.4.A.1.1.1.2　　国外試験

2.7.4.A.1.1.1.2.1　国外第 I 相試験

第 I 相試験では、国外実施 4 試験（試験 D89-050、D89-021、D91-002 及び D90-012）で CPFX の安全性を評価した。国外第 I 相試験の概要を表 2.7.4.A. 1-1に示す。

表 2.7.4.A. 1-1　CPFX 注射剤　高用量追加承認申請のための安全性評価に用いた試験一覧：第Ⅰ相試験

試験番号 [報告書番号] （参照項目） 実施国	対象 被験者 （対象 年齢）	試験デザイン 試験目的	被験者数[a]	投与方法	投与回数
D89-050 [R-5303] （5.3.1.1.1、 2.7.6.1） 米国	健康成人 男性 （18～40 歳）	単施設、 無作為化、 二重盲検、 4 群 4 期クロスオーバー 安全性及び PK の検討	CPFX 群：12 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）
D89-021 [R-5302] （5.3.3.1.1、 2.7.6.2） 米国	健康成人 男性 （18～40 歳）	単施設、 無作為化、 二重盲検、 3 群 3 期クロスオーバー 安全性及び PK の検討	CPFX 群：12 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）
D91-002 [R-5488] （5.3.3.1.2、 2.7.6.3） 米国	健康成人 男性 （18～40 歳）	単施設、 無作為化、 二重盲検、 2 群 2 期クロスオーバー 安全性及び PK の検討	CPFX 群：24 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）
D90-012 [R-5295] （5.3.3.1.3、 2.7.6.4） 米国	健康成人 男性 （18～40 歳）	単施設、 無作為化、 二重盲検、 2 群 2 期クロスオーバー 安全性及び PK の検討	CPFX 群：13 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）

CPFX：シプロフロキサシン、iv：静脈内投与、PK：薬物動態、po：経口投与

a：安全性解析対象集団

2.7.4.A.1.1.1.2.2　国外第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験では、国外試験 3 試験（試験 D88-024、D88-013 及び 0546）で CPFX の安全性を評価した。国外第Ⅱ相試験の概要を表 2.7.4.A. 1-2に示す。

表 2.7.4.A. 1-2　CPFX 注射剤　高用量追加承認申請のための安全性評価に用いた試験一覧：第Ⅱ相試験

試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	対象 疾患	試験デザイン 試験目的	被験者数[a]	投与方法	投与期間
D88-024 ［R-5461］ （5.3.5.1.2、2.7.6.6） 米国	*Pseudomonas* 属菌又は *Enterobacter* 属菌による感染症（18 歳以上）	単施設、無作為化、非盲検、実薬対照 CPFX 単剤及び AZL との併用の有効性及び安全性の比較	CPFX 群：10 例 CPFX+AZL 群：10 例 TOB+AZL 群：9 例	CPFX 群： CPFX 400mg の 1 日 3 回 iv、その後 CPFX 400mg の 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 の 1 日 3 回 + AZL iv、その後 CPFX 400mg の 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 iv は 2 日以上）
D88-013 ［R-5462］ （5.3.5.1.3、2.7.6.7） 米国	*Staphyrococcas* 属菌による感染症（18 歳以上）	単施設、無作為化、非盲検、実薬対照 CPFX 単剤及び RFP との併用の有効性及び安全性の比較	CPFX 群：8 例 CPFX+RFP 群：8 例 VCM 群：7 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 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 iv + 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 iv は 2 日以上）

表 2.7.4.A. 1-2　CPFX 注射剤　高用量追加承認申請のための安全性評価に用いた試験一覧：第Ⅱ相試験（続き）

試験番号 [報告書番号] （参照項目） 実施国	対象 疾患	試験デザイン 試験目的	被験者数 a	投与方法	投与期間
0546 [PH-31426] （5.3.5.2.1、2.7.6.27） フランス	人工呼吸器関連肺炎 （18 歳以上）	多施設共同、非盲検、非対照 有効性、安全性及び PK の検討	CPFX 群：12 例 被験者の組入れ困難や *Staphylococcas* 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）

AZL：アズロシリン、CPFX：シプロフロキサシン、iv：静脈内投与、MIC：最小発育阻止濃度、MTZ：メトロニダゾール、PK：薬物動態、po：経口投与、RFP：リファンピシン、TOB：トブラマイシン、VCM：バンコマイシン

a：安全性解析対象集団

2.7.4.A.1.1.1.2.3　国外第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験では、国内試験 1 試験（試験 15992）及び国外試験 8 試験（試験 1029、D90-034、D89-053、D92-007、9837、0541、0564 及び D90-014）で CPFX の安全性を評価した。国外第Ⅲ相試験の概要を表 2.7.4.A. 1-3に示す。

表 2.7.4.A. 1-3　CPFX 注射剤　高用量追加承認申請のための安全性評価に用いた試験一覧：第Ⅲ相試験

試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	対象 疾患	試験デザイン 試験目的	被験者数[a]	投与方法	投与期間
1029 ［R-5316］ （5.3.5.1.4、 2.7.6.8） ノルウェー	感染症[b] （18 歳 以上）	多施設共同、 無作為化、 非盲検、 実薬対照 有効性及び安全性の比較	CPFX 群： 160 例 TOB+CXM 群：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）
D90-034 ［R-5492］ （5.3.5.1.5、 2.7.6.9） 米国	下気道、 皮膚・皮 膚組織 及び 尿路感染 症 （18 歳 以上）	多施設共同、 無作為化、 非盲検、 実薬対照 有効性及び安全性の比較	CPFX 群： 320 例 対照群： 157 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）
D89-053 ［R-5867］ （5.3.5.1.6、 2.7.6.10） 米国	重症細菌 性肺炎 （院内又 は市中肺 炎） （18 歳 以上）	多施設共同、 無作為化、 二重盲検、 実薬対照 有効性及び安全性の比較	CPFX 群： 202 例 IPM 群： 200 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 2.7.4.A. 1-3　CPFX 注射剤　高用量追加承認申請のための安全性評価に用いた試験一覧：第Ⅲ相試験（続き）

試験番号 [報告書番号] （参照項目） 実施国	対象 疾患	試験デザイン 試験目的	被験者数[a]	投与方法	投与期間
D92-007 [MMRR1390] （5.3.5.1.7、2.7.6.11） 米国、カナダ	敗血症 （18 歳以上）	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照 有効性及び安全性の比較	CPFX 群： 186 例 IPM 群： 194 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
9837 [R-5864] （5.3.5.1.1、2.7.6.5） ドイツ	人工呼吸器管理下の二次性肺炎 （18 歳超）	単施設、無作為化、二重盲検 有効性及び安全性の用量比較	CPFX 200mg 群:28 例 CPFX 400mg 群:34 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
0541 [PH-30212] （5.3.5.2.3、2.7.6.29） 南アフリカ	腹腔内感染症又は重症の敗血症 （18 歳以上）	単施設、非盲検、非対照 PK、有効性及び安全性の検討	CPFX 群：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
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	重症敗血症 （18～80 歳）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照 TOB 併用投与時の有効性、安全性及び経済性の比較	CPFX+TOB 群：142 例 CAZ+TOB 群：136 例	CPFX+TOB 群： CPFX 400mg 1 日 3 回 + TOB 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 5mg/kg まで 1 日 1 回 iv） CAZ+TOB 群： CAZ 2g 1 日 3 回 + TOB 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

表 2.7.4.A. 1-3　CPFX 注射剤　高用量追加承認申請のための安全性評価に用いた試験一覧：第Ⅲ相試験（続き）

試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	対象 疾患	試験デザイン 試験目的	被験者数[a]	投与方法	投与期間
D90-014 ［MMRR-1232］ （5.3.5.1.9、 2.7.6.13） 米国、カナダ	腹腔内感染症 （18 歳以上）	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照 MTZ 併用投与の有効性及び安全性の比較	CPFX+MTZ iv 群： 222 例 CPFX+MTZ iv/po 群： 220 例 IPM/CS iv 群： 231 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

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、PD：薬力学的作用、po：経口投与、TOB：トブラマイシン、VCM：バンコマイシン

a：安全性解析対象集団

b：敗血症、複雑性尿路感染症、下気道感染症、胃腸感染症を含む

国外第Ⅲ相試験のうち試験 D89-053 及び D92-007 については、試験計画の概要を以下に示す。

2.7.4.A.1.1.1.2.3.1　国外第Ⅲ相試験：試験 D89-053

参照項目：2.7.6.10

試験 D89-053 は、人工呼吸器又は酸素吸入〔吸入酸素濃度（FiO_2）が 35%以上〕を必要とする重症の肺炎（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、二重盲検試験であり、CPFX を静脈内投与したときの安全性及び有効性を評価した。

被験者は CPFX 群又は IPM 群のいずれかに無作為に割付けられた。CPFX 群では CPFX 400mg を 1 日 3 回、IPM 群では IPM 1g を 1 日 3 回、5～21 日間、静脈内投与した。検出菌が治験薬に対して感受性が高いことが確認され、かつ被験者の状態が改善した場合には、治験責任（分担）医師の判断により治験薬を減量することを認め、CPFX 400mg を 1 日 2 回又は IPM 500mg を 1 日 4 回に変更した。CPFX 及び IPM のいずれも被験者の腎機能障害の程度（CL_{CR} より判断）により用量を調整した。治験薬投与に対する安全性は、中枢神経系への影響の評価を含む臨床的観察、及び腎、肝、造血機能検査により検討した。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、理学的検査及び臨床検査とした。

2.7.4.A.1.1.1.2.3.2　国外第Ⅲ相試験：試験 D92-007

参照項目：2.7.6.11

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、二重盲検試験であり、CPFX を静脈内投与したときの安全性及び有効性を評価した。

被験者を疾患の重症度（APACHEⅡスコア 20 未満又は 20 以上 30 以下）により層別し、それぞれの層で CPFX 群又は IPM 群に無作為に割付けた。腎機能が正常な被験者には、CPFX 群では CPFX 400mg を 1 日 3 回、IPM 群では IPM 1g を 1 日 3 回静脈内投与した。各治験薬の投与量は腎機能障害の程度により調整した。投与期間は、被験者背景及び治療に対する奏効状況により決定し、5～21 日とした。CPFX 群では MTZ 500mg を 1 日 4 回静脈内投与し、盲検性を保つために、IPM 群の被験者も MTZ に対するプラセボを 1 日 4 回静脈内投与した。治験薬投与に対する安全性は、中枢神経系への影響の評価を含む臨床的観察、及び腎、肝、造血機能検査により検討した。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、理学的検査及び臨床検査とした。

2.7.4.A.1.1.1.2.4　国外第Ⅳ相試験

第Ⅳ相試験

第Ⅳ相試験では、国外試験 9 試験（試験 D94-028、D89-027、1381、0576、0560、D95-025、1330、0540 及び D91-040）で CPFX の安全性を評価した。国外第Ⅳ相試験の概要を表 2.7.4.A.1-4に示す。

表 2.7.4.A. 1-4 CPFX 注射剤 高用量追加承認申請のための安全性評価に用いた試験一覧：第Ⅳ相試験

試験番号 [報告書番号] （参照項目） 実施国	対象 疾患	試験デザイン 試験目的	被験者数[a]	投与方法	投与期間
D94-028 [MMRR-1460] （5.3.5.1.10、2.7.6.14） 米国、カナダ	複雑性腹腔内感染症 （18 歳以上）	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照 MTZ 併用投与の有効性、安全性及び経済性の比較	CPFX+MTZ 群： 235 例 PIPC/TAZ 群： 223 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見られた場合も PIPC/TAZ の iv を維持し、プラセボ po）	最大 14 日（iv 3 日目以降に po へ切替え可）
D89-027 [MMRR-1221] （5.3.5.1.11、2.7.6.15） 米国	院内又は市中肺炎 （18 歳以上）	多施設共同、無作為化、第三者盲検、実薬対照 有効性及び安全性の比較	CPFX 群： 107 例 CTRX 群： 110 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 iv 又は筋注。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）
1381 [PH-27368] （5.3.5.1.12、2.7.6.16） 英国	市中肺炎 （18 歳以上）	単施設、無作為化、非盲検、実薬対照 有効性及び安全性の比較	CPFX 群：28 例 AMPC+EM 群： 15 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）
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	院内肺炎 （18 歳以上）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照 AMK 併用投与の有効性及び安全性の比較 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	CPFX+AMK 群： 11 例 CAZ+AMK 群： 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 及び CAZ の用量は腎機能障害の程度に応じて減量	5～14 日

表 2.7.4.A. 1-4　CPFX 注射剤　高用量追加承認申請のための安全性評価に用いた試験一覧：第Ⅳ相試験（続き）

試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	対象 疾患	試験デザイン 試験目的	被験者数[a]	投与方法	投与期間
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	院内肺炎 （18 歳以上）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照 AMK 併用投与の有効性及び安全性の比較	CPFX+AMK 群： 190 例 CAZ+AMK 群： 185 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 に切替え可）
D95-025 ［MMRR-1495］ （5.3.5.1.15、2.7.6.19） 米国	院内又は市中肺炎 （18 歳以上）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照 他の抗菌薬併用の有効性、安全性及び経済性の比較	CPFX 群： 101 例 対照群：97 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） 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、クリンダマイシン及び MTZ の併用	2～21 日
1330 ［PH-30240］ （5.3.5.1.16、2.7.6.20） スペイン	敗血症 （18～65 歳）	単施設、無作為化、非盲検、実薬対照 有効性、安全性及び経済性の比較	CPFX 群： 121 例 CTX 群： 119 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

表 2.7.4.A. 1-4 CPFX 注射剤 高用量追加承認申請のための安全性評価に用いた試験一覧：第Ⅳ相試験（続き）

試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	対象 疾患	試験デザイン 試験目的	被験者数[a]	投与方法	投与期間
0540 ［PH-30562］ （5.3.5.2.4、2.7.6.30） エクアドル	敗血症 （18～70歳）	多施設共同、非盲検、非対照 有効性及び安全性の検討	CPFX 群：12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
D91-040 ［MMRR-1325］ （5.3.5.1.17、2.7.6.21） 米国、カナダ	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）	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照 CPFX 単剤及び他の抗菌薬併用投与の有効性及び安全性の比較	単剤 CPFX 群： 275 例 単剤対照群： 133 例 併用 CPFX 群： 88 例 併用対照群： 35 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、AZT: アズトレオナム、CAZ: セフタジジム、CPFX：シプロフロキサシン、CTX：セフォタキシム、CTRX: セフトリアキソン、EM: エリスロマイシン、GEN: ゲンタマイシン、IPM: イミペネム、iv: 静脈内投与、MTZ: メトロニダゾール、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、TIPC/CVA: チカルシリン／クラブラン酸、TOB: トブラマイシン、VCM: バンコマイシン

a: 安全性解析対象集団

2.7.4.A.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.A.1.2.1 国内第Ⅲ相試験

本試験において、[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに最終観察が終了した 38 例を対象に解析を行った。組入れられた全 38 例（BID 群 27 例、TID 群 11 例）が治験薬の投与を受けた。効果不十分、プロトコール違反、同意撤回等で治験薬の投与を完了しなかった被験者は 19 例（14 例、5 例）であった。38 例のうち 28 例（20 例、8 例）が安全性の追跡調査期間（最終投与後 30 日目まで）を完了し、10 例（7 例、3 例）が追跡調査期間中に中止した（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/5）。

治験薬が投与された被験者 38 例（BID 群 27 例、TID 群 11 例）を安全性解析対象集団（SAF）とした（表 2.7.6.28-2）。

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」31 例（BID 群 22 例、TID 群 9 例）、「その他疾患」7 例（5 例、2 例）であった。「細菌性肺炎」31 例のうち効果不十分、プロトコール違反、同意撤回等で治験薬の投与を完了しなかった被験者は 13 例（10 例、3 例）であり、「その他疾患」7 例のうち、6 例（4 例、2 例）が治験薬投与を中止した（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/2、14.1/4）。

「細菌性肺炎」31 例のうち 24 例（BID 群 16 例、TID 群 8 例）が安全性の追跡調査期間を完了した。「その他疾患」7 例のうち 4 例（4 例、0 例）が安全性の追跡調査期間を完了した（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/5）。

SAF における治験薬の投与期間及び投与量を表 2.7.4.A. 1-5に示す。

SAF における治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、全体で 7.8±3.5 日（2～14 日）、BID 群 7.1±3.5 日（2～14 日）、TID 群 9.5±3.0 日（5～14 日）であった。

SAF における治験薬の投与量の平均値±SD（範囲）は、全体で 6324.4±3674.5mg（800～16,000mg）、BID 群 4963.0±2842.0mg（800～10,800mg）、TID 群 9665.9±3416.0mg（3,525～16,000mg）であった。

表 2.7.4.A. 1-5　試験 15992 における投与期間及び投与量（SAF）

		400mg BID (N=27) n (%)	400mg TID (N=11) n (%)	Total (N=38) n (%)
Duration of treatment (days)	2 days	3 (11.1)	0	3 (7.9)
	3 days	1 (3.7)	0	1 (2.6)
	4 days	4 (14.8)	0	4 (10.5)
	5 days	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)
	6 days	2 (7.4)	1 (9.1)	3 (7.9)
	7 days	4 (14.8)	2 (18.2)	6 (15.8)
	8 days	3 (11.1)	0	3 (7.9)
	9 days	5 (18.5)	1 (9.1)	6 (15.8)
	10 days	0	2 (18.2)	2 (5.3)
	11 days	1 (3.7)	2 (18.2)	3 (7.9)
	14 days	3 (11.1)	2 (18.2)	5 (13.2)
	Mean±SD	7.1±3.5	9.5±3.0	7.8±3.5
	Median	7.0	10.0	7.5
	Range (Min-Max)	2-14	5-14	2-14
Extent of exposure (mg)	< 3000mg	8 (29.6)	0	8 (21.1)
	≥ 3000mg, < 6000mg	8 (29.6)	1 (9.1)	9 (23.7)
	≥ 6000mg, < 9000mg	8 (29.6)	3 (27.3)	11 (28.9)
	≥ 9000mg	3 (11.1)	7 (63.6)	10 (26.3)
	Mean±SD	4963.0±2842.0	9665.9±3416.0	6324.4±3674.5
	Median	5200.0	10400.0	6000.0
	Range (Min-Max)	800-10800	3525-16000	800-16000

BID: twice a day, SAF: safety analysis set, TID: three times a day
Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/21, 14.1/24

「細菌性肺炎」での治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、全体で 7.8±3.2 日（2～14 日）、BID 群 7.0±2.9 日（2～14 日）、TID 群 9.7±3.1 日（5～14 日）、治験薬の投与量の平均値±SD（範囲）は、全体で 6307.3±3508.5mg（800～16,000mg）、BID 群 4872.7±2347.5mg（800～10,400mg）、TID 群 9813.9±3493.0mg（3,525～16,000mg）あった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/21、14.1/24）。

「その他疾患」での治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、全体で 7.9±5.0 日（2～14 日）、BID 群 7.6±5.9 日（2～14 日）、TID 群 8.5±3.5 日（6～11 日）、治験薬の投与量の平均値±SD（範囲）は、全体で 6400.0±4659.0mg（800～12,000mg）、BID 群 5360.0±4829.9mg（800～10,800mg）、TID 群 9000.0±4242.6mg（6,000～12,000mg）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/21、14.1/24）。

2.7.4.A.1.2.2　国外試験

2.7.4.A.1.2.2.1　国外第 I 相試験

国外第 I 相試験（試験 D89-050、D89-021、D91-002 及び D90-012）の被験者の内訳、投与量及び投与期間を表 2.7.4.A. 1-6に示す。

表 2.7.4.A. 1-6 国外第Ⅰ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 [報告書番号]	被験者の内訳	投与方法	投与状況
D89-050 [R-5303]	組入れ被験者数：12 例 SAF：12 例	CPFX 300mg iv CPFX 400mg iv CPFX 500mg po CPFX 750mg po	CPFX 300mg iv 1 日（単回投与）：12 例 CPFX 400mg iv 1 日（単回投与）：12 例 CPFX 500mg po 1 日（単回投与）：12 例 CPFX 750mg po 1 日（単回投与）：12 例
D89-021 [R-5302]	組入れ被験者数：12 例 SAF：12 例	CPFX 200mg iv CPFX 300mg iv CPFX 400mg iv	CPFX 200mg iv 1 日（単回投与）：12 例 CPFX 300mg iv 1 日（単回投与）：12 例 CPFX 400mg iv 1 日（単回投与）：12 例
D91-002 [R-5488]	組入れ被験者数：24 例 SAF：24 例	CPFX 400mg（1 日 3 回）iv CPFX 750mg（1 日 2 回）po	CPFX 400mg iv 10 回投与：21 例 CPFX 400mg iv 1 回投与：3 例 CPFX 750mg po 7 回投与：19 例 CPFX 750mg po 投与なし：5 例
D90-012 [R-5295]	組入れ被験者数：13 例 SAF：13 例	CPFX 200mg（1 日 2 回）iv 後、CPFX 500mg（1 日 2 回）po CPFX 400mg（1 日 2 回）iv 後、CPFX 750mg（1 日 2 回）po	CPFX 200mg iv：13 例 CPFX 400mg iv：12 例 CPFX 500mg po：12 例 CPFX 750mg po：11 例

CPFX: シプロフロキサシン、iv: 静脈内投与、SAF: 安全性解析対象集団、po: 経口投与
引用元: 5.3.1.1.1 R-5303/Appendix III Table 2、5.3.3.1.1 R5302/Appendix III Table 2、5.3.3.1.2 R-5488/Section 10.1、5.3.3.1.3 R-5295/ Appendix III Table 2, 3

2.7.4.A.1.2.2.2 国外第Ⅱ相試験

国外第Ⅱ相試験（試験 D88-024、D88-013 及び 0546）の被験者の内訳、投与量及び投与期間を表 2.7.4.A. 1-7に示す。

表 2.7.4.A. 1-7　国外第Ⅱ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	投与方法	投与状況
D88-024	組入れ被験者数：29 例 SAF：29 例 （CPFX 群 10 例、 CPFX+AZL 群 10 例、 TOB+AZL 群 9 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 3 回 iv、その後 CPFX 400mg 1 日 2 回 iv	CPFX 群： 1 日 3 回の投与期間の平均値（範囲）：4.1 日（3～6 日） 1 日 2 回の投与期間の平均値（範囲）：6.9 日（1～18 日）[a]
		CPFX+AZL 群： AZL 4g 1 日 4 回 iv CPFX 400mg 1 日 2 又は 3 回 iv	CPFX+AZL 群: AZL の投与期間の平均値（範囲）：6.4 日（3～15 日） CPFX の投与期間の平均値（範囲）：7.5 日（2～13 日）[b] 1 例では AZL 4g を 1 日 3 回投与
		TOB+AZL 群： TOB 80mg iv（1 日 1 回）～120mg iv（1 日 3 回） AZL 4g 1 日 4 回 iv	TOB+AZL 群： TOB の投与期間の平均値（範囲）：10 日（2～16 日） AZL の投与期間の平均値（範囲）：8.8 日（2～16 日）
D88-013	組入れ被験者数：23 例 SAF：23 例 （CPFX 群 8 例、 CPFX+RFP 群 8 例、 VCM 群 7 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 3 回 iv、その後 CPFX 400mg 1 日 2 回 iv	CPFX 群： 投与期間全体の平均値：19 日 1 日 3 回の投与期間の平均値（範囲）：4 日（2～5 日） 1 日 2 回の投与期間の平均値（範囲）：5 日（0～10 日）[c]
		CPFX+RFP 群： CPFX 400mg 1 日 3 回 iv、その後 RFP 600mg／日（1 日 1 回） CPFX 800 又は 400mg／日（1 日 1 回）iv	CPFX+RFP 群： 投与期間全体の平均値：9 日 CPFX の投与期間の平均値（範囲）：5 日（2～17 日） RFP＋CPFX の投与期間の平均値（範囲）：4 日（1～8 日）[d]
		VCM 群： VCM 500mg iv ～ 2000mg iv	VCM 群： 投与期間の平均値（範囲）：17 日（5～43 日）
0546	組入れ被験者数：12 例 SAF：12 例 中止被験者数：5 例	CPFX 400mg 1 日 2 又は 3 回 iv 又は CPFX 500mg 又は 750mg 1 日 2 回 po	投与期間の範囲：3～14 日

AZL：アズロシリン、CPFX：シプロフロキサシン、iv：静脈内投与、po：経口投与、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：これらの静脈内投与後、3 例では、CPFX 500 又は 750mg を 1 日 2 回 8 又は 13 日経口投与
b：これらの静脈内投与後、2 例では、CPFX 500 又は 750mg の 1 日 2 回を 15 又は 16 日経口投与
c：これらの静脈内投与後、3 例では CPFX 750mg の 1 日 2 回、2 例では CPFX 500mg の 1 日 2 回を平均 10 日（0～40 日）経口投与。1 例では骨髄炎に対する投与を行った。
d：これらの静脈内投与後、2 例では CFPX 500mg の 1 日 2 回を 7 日間、CFPX 750mg の 1 日 2 回を 39 日間経口投与
引用元：5.3.5.1.2 R-5461/Synopsis 7、5.3.5.1.3 R-5462/Synopsis 7、 5.3.5.2.1 PH-31426/Table 10.1.1-1

2.7.4.A.1.2.2.3　国外第Ⅲ相試験

国外第Ⅲ相試験（試験 D89-053、D92-007、1029、D90-034、9837、0541、0564 及び D90-014）の被験者の内訳、投与量及び投与期間を表 2.7.4.A. 1-8に示す。

試験 D89-053 では、405 例の被験者が試験に組入れられ、402 例（CPFX 群 202 例、IPM 群 200 例）に治験薬が投与された。試験を中止した被験者は 192 例（96 例、96 例）であり、中止理由の内訳は「効果不十分」（25 例、40 例）、「選択基準及び除外基準逸脱」（29 例、14 例）、「有害事象」（7 例、9 例）、「死亡」（10 例、6 例）、「意図しない試験中止」（2 例、1 例）、「臨床検査値逸脱」（0 例、1 例）、「被験者拒否」（1 例、0 例）及び「その他」（22 例、25 例）であった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 3）。治験薬を投与された 402 例（CPFX 群 202 例、IPM 群 200 例）を SAF とした。CPFX 群では、CPFX 400mg を 1 日 2～3 回、平均 8.5 日間（1～22 日間）静脈内投与した。IPM 群では IPM 500mg を 1 日 4 回又は 1g を 1 日 3 回、平均 9.1 日間（1～24 日間）静脈内投与した。

試験 D92-007 では、381 例の被験者が試験に組入れられ、1 例を除く 380 例（CPFX 群 186 例、IPM 群 194 例）に治験薬が投与された。試験を中止した被験者は 137 例（CPFX 群 68 例、IPM 群 69 例）であり、中止理由の内訳は「その他」（21 例、19 例）、「死亡」（14 例、16 例）、「効果不十分」（9 例、19 例）、「治験実施計画書逸脱」（13 例、6 例）、「有害事象」（10 例、4 例）、「同意撤回」（1 例、3 例）、「追跡不能」（0 例、1 例）及び「投与不遵守」（0 例、1 例）であった（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 2）。治験薬が投与された 380 例（CPFX 群 186 例、IPM 群 194 例）を SAF とした。CPFX 群では、CPFX 400mg を 1 日 3 回、平均 9.5 日間（2～29 日間）静脈内投与した。IPM 群では IPM 1g を 1 日 3 回、平均 9.4 日間（1～27 日間）静脈内投与した。

表 2.7.4.A. 1-8　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	投与方法	投与状況
D89-053	組入れ被験者数：405 例 中止被験者数：192 例（CPFX 群 96 例、IPM 群 96 例） SAF：402 例（CPFX 群 202 例、IPM 群 200 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 2～3 回 iv IPM 群： IPM 500mg 1 日 4 回～1g 1 日 3 回 iv	CPFX 群： 投与期間の平均値（範囲）： 8.5 日（1～22 日） 1 日 3 回の投与期間の平均値（範囲）：7.6 日（1～21 日） IPM 群： 投与期間の平均値（範囲）： 9.1 日（1～24 日）[a] 1 日 3 回の投与期間の平均値（範囲）：8.0 日（1～24 日）
D92-007	組入れ被験者数：381 例 中止被験者数：137 例（CPFX 群 68 例、IPM 群 69 例） SAF：380 例（CPFX 群 186 例、IPM 群 194 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 3 回 iv IPM 群： IPM 1g 1 日 3 回 iv	CPFX 群： 投与期間の平均値（範囲）： 9.5 日（2～29 日） IPM 群 投与期間の平均値（範囲）： 9.4 日（1～27 日）
1029	組入れ被験者数：310 例 SAF：310 例（CPFX 群 160 例、TOB+CXM 群 150 例）	CPFX 群： CPFX 200～400mg 1 日 2 回 iv 又は CPFX 750mg 1 日 2 回 po TOB+CXM 群： TOB 160～200mg + CXM 1.5g 1 日 3 回 iv	CPFX 群： 投与期間の平均値： iv 5.8 日、po 6.4 日 TOB+CXM 群： 投与期間の平均値：9.5 日
D90-034	組入れ被験者数：479 例 中止被験者数：212 例（CPFX 群 142 例、対照群 70 例） SAF：477 例（CPFX 群 320 例、対照群 157 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 iv 又は CPFX 500mg 1 日 2 回 po 対照群： 標準的な治療薬（対照薬） iv 又は CPFX 以外の経口抗菌薬 po	治験薬の投与期間の平均値（範囲）： CPFX 群： 下気道感染症： iv 5.69 日（1～16 日） po 8.74 日（1～29 日） 皮膚・皮膚組織感染症： iv 6.73 日（1～41 日） po 11.63 日（2～51 日） 尿路感染症： iv 5.13 日（1～10 日） po 9.00 日（1～22 日） 対照群： 下気道感染症： iv 6.07 日（1～14 日） po 8.97 日（2～28 日） 皮膚・皮膚組織感染症： iv 7.39 日（1～21 日） po 10.47 日（2～43 日） 尿路感染症： iv 5.20 日（1～9 日） po 9.79 日（1～30 日）

表 2.7.4.A. 1-8　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	投与方法	投与状況
9837[b]	組入れ被験者数：74 例 SAF：62 例（400mg 群 34 例、200mg 群 28 例）	400mg 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 iv	400mg 群：[b] 投与期間の平均値（範囲）： 6.0 日（3～8 日） 投与回数の平均値（範囲）： 10.7 回（4～15 回）
		200mg 群： CPFX 200mg 1 日 2 回 iv	200mg 群：[b] 投与期間の平均値（範囲）： 5.7 日（2～8 日） 投与回数の平均値（範囲）： 10.4 回（3～15 回）
0541	組入れ被験者数：40 例 中止被験者数：8 例（腹腔内感染症 6 例、敗血症 2 例） SAF：40 例（腹腔内感染症 22 例、敗血症 18 例）	CPFX 400mg 1 日 3 回 iv	腹腔内感染症： 投与期間の平均値（範囲）： 6.41 日（1.0～10.0 日） 13 例が 7 日以上投与 敗血症 投与期間の平均値（範囲）： 7.83 日（1.0～13.0 日） 16 例が 7 日以上投与 全体： 投与期間の平均値（範囲）： 7.05 日（1.0～13.0 日） 29 例が 7 日以上投与
0564	組入れ被験者数：290 例 中止被験者数：113 例（CPFX+TOB 群 60 例、CAZ+TOB 群 53 例） SAF：278 例（CPFX+TOB 群 142 例、CAZ+TOB 群 136 例）	CPFX+TOB 群： CPFX 400mg 1 日 3 回 + TOB 最大用量 5mg/kg まで 1 日 1 回 iv 又は CPFX 750mg 1 日 2 回 po + TOB 最大用量 5mg/kg まで 1 日 1 回 iv	CPFX+TOB 群： CPFX の投与期間の平均値（範囲）： iv 及び po（N=142）9.1 日（1.0～19.0 日）、iv（N=142）7.0 日（1.0～19.0 日）、po（N=56）5.3 日（2.0～11.0 日） TOB の投与期間の平均値（範囲）： iv（N=142）4.6 日（1.0～19.0 日） CPFX の投与回数の平均値（範囲）： iv 及び po（N=135）21.7 回（1.0～54.0 回）、iv（N=135）17.8 回（1.0～54.0 回）、po（N=55）9.7 回（2.0～22.0 回） TOB の投与回数の平均値（範囲）： iv（N=135）4.9 回（1.0～20.0 回）
		CAZ+TOB 群： CAZ 2g 1 日 3 回 + TOB 最大用量 5mg/kg まで 1 日 1 回 iv	CAZ+TOB 群： CAZ の投与期間の平均値（範囲）： iv（N=136）7.9 日（1.0～21.0 日） TOB の投与期間の平均値（範囲）： iv（N=135）4.5 日（1.0～13.0 日） CAZ の投与回数の平均値（範囲）： iv（N=131）19.4 回（2.0～62.0 回） TOB の投与回数の平均値（範囲）： iv（N=130）5.0 回（1.0～34.0 回）

表 2.7.4.A. 1-8 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	投与方法	投与状況
D90-014	組入れ被験者数：691 例 中止被験者数：251 例（CPFX+MTZ iv 群：79 例、CPFX+MTZ iv/po 群：93 例、IPM/CS iv 群：79 例） SAF：673 例（CPFX+MTZ iv：222 例、CPFX+MTZ iv/po：220 例、IPM/CS iv：231 例）	CPFX+MTZ iv 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 iv + MTZ 500mg 1 日 4 回 iv	CPFX+MTZ iv 群： 投与期間の平均値（範囲）： 8.5 日（1～27 日）
		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	CPFX+MTZ iv/po 群： 投与期間の平均値（範囲）： 8.1 日（1～29 日）
		IPM/CS iv 群： IPM/CS 500mg 1 日 4 回 iv	IPM/CS iv 群： 投与期間の平均値（範囲）： 8.9 日（1～35 日）

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: CPFX 群 98%、IPM 群 99%の被験者が、投与 A（CPFX 400mg を 1 日 2 回又は IPM 500mg を 1 日 4 回）ではなく、投与 B（CPFX 400mg を 1 日 3 回又は IPM 1g を 1 日 3 回）を行った
b: 投与期間は有効性解析対象集団（N＝26）の結果を示す
引用元：5.3.5.1.6 R-5867/Table 37, 38、5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 35、5.3.5.1.4 R-5316/Table 16A、5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 21A, 21B、5.3.5.1.1 R-5864/Section 8.1、5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 3.1.1、5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.3/1, 14.1.3/2、5.3.5.1.9 MMRR-1232/Table 35

2.7.4.A.1.2.2.4 国外第Ⅳ相試験

国外第Ⅳ相試験（試験 D94-028、D89-027、1381、0576、0560、D95-025、1330、0540 及び D91-040）の被験者の内訳、投与量及び投与期間を表 2.7.4.A. 1-9に示す。

表 2.7.4.A. 1-9　国外第Ⅳ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	投与方法	投与状況
D94-028	組入れ被験者数：459 例 中止被験者数：142 例 （CPFX+MTZ 群 65 例、PIPC/TAZ 群 77 例） SAF：458 例（CPFX+MTZ 群 235 例、PIPC/TAZ 群 223 例）	CPFX+MTZ 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 + MTZ 500mg 1 日 4 回 iv 又は CPFX 500mg 1 日 2 回 + MTZ 500mg 1 日 4 回 po し、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	CPFX+MTZ 群： 投与期間の平均値（範囲）： 9 日（1～31 日） po へ切替えた被験者（138 例）の投与期間の平均値（範囲）： 全体：10 日（4～31 日） po：6 日（1～28 日） PIPC/TAZ 群： 投与期間の平均値（範囲）： 9 日（1～29 日） po へ切替えた被験者（113 例）の投与期間の平均値（範囲）： 全体：10 日（3～29 日） po：6 日（1～26 日）
D89-027	組入れ被験者数：227 例 中止被験者数：94 例 （CPFX 群 43 例、CTRX 群 51 例） SAF：217 例（CPFX 群 107 例、CTRX 群 110 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 iv 又は CPFX 500mg 1 日 2 回 po CTRX 群： CTRX 1,000mg 1 日 1 回 iv、その後 1 日 2 回の iv、筋注又は po	CPFX 群: 投与期間全体の平均値（範囲）： 7.3 日（1～16 日） iv 投与期間の平均値（範囲）： 4.4 日（1～10 日） iv 又は筋肉内投与期間の平均値（範囲）：2.9 日（0～11 日） CTRX 群： 投与期間全体の平均値（範囲）： 6.9 日（1～15 日） iv 投与期間の平均値（範囲）： 4.1 日（1～10 日） iv 又は筋肉内投与期間の平均値（範囲）：2.8 日（0～11 日）
1381	組入れ被験者数：43 例 中止被験者数：15 例 （CPFX 群 11 例、AMPC+EM 群 4 例） SAF：43 例（CPFX 群 28 例、AMPC+EM 群 15 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 iv 又は CPFX 750mg 1 日 2 回 po AMPC+EM 群： AMPC 500mg 1 日 4 回 + EM 500mg 1 日 3 回 iv 又は AMPC 500mg 1 日 4 回 + EM 500mg 1 日 3 回 po	CPFX 群： 投与期間の中央値（範囲）： 11 日（4～14 日） AMPC+EM 群： 投与期間の中央値（範囲）： 10 日（2～11 日）

表 2.7.4.A. 1-9　国外第Ⅳ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	投与方法	投与状況
0576	組入れ被験者数：21 例 中止被験者数：11 例 （CPFX+AMK 群 6 例、CAZ+AMK 群 5 例） SAF：21 例（CPFX+AMK 群 11 例、CAZ+AMK 群 10 例）	CPFX+AMK 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 + AMK 15mg/kg 1 日 1 回 iv 又は CPFX 500mg 1 日 2 回 po + AMK 15mg/kg 1 日 1 回 iv	CPFX+AMK 群： 投与期間の平均値（範囲）： 27.2 日（1～46 日）
		CAZ+AMK 群： CAZ 2g 1 日 3 回 + AMK 15mg/kg 1 日 1 回 iv 又は フルオロキノロンの全身投与以外の経口抗菌薬 po	CAZ+AMK 群： 投与期間の平均値（範囲）： 29.3 日（4～66 日）
0560	組入れ被験者数：377 例 中止被験者数：148 例 （CPFX+AMK 群 76 例、CAZ+AMK 群 72 例） SAF：375 例（CPFX+AMK 群 190 例、CAZ+AMK 群 185 例）	CPFX+AMK 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 + AMK 15mg/kg 1 日 1 回 iv 又は CPFX 500mg 1 日 2 回 po	CPFX+AMK 群： iv 併用投与のみを受けた被験者：73 例 iv 単剤投与に切替えた被験者：88 例 po に切替えた被験者：72 例 投与期間全体の平均値（範囲）：17.2 日（2.0～68.0 日） iv 投与期間の平均値（範囲）：13.0 日（2.0～68.0 日） po 投与期間の平均値（範囲）：10.8 日（1.0～46.0 日）
		CAZ+AMK 群： CAZ 2g 1 日 3 回 + AMK 15mg/kg 1 日 1 回 iv 又は フルオロキノロン系薬剤以外の抗菌薬 po	CAZ+AMK 群： iv 併用投与のみを受けた被験者：51 例 iv 単剤投与に切替えた被験者：113 例 po に切替えた被験者：29 例 投与期間全体の平均値（範囲）：17.5 日（2.0～74.0 日） iv 投与期間の平均値（範囲）：13.8 日（2.0～69.0 日） po 投与期間の平均値（範囲）：13.4 日（2.0～95.0 日）

表 2.7.4.A. 1-9　国外第Ⅳ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	投与方法	投与状況
D95-025	組入れ被験者数：198 例 中止被験者数：81 例（CPFX 群 42 例、対照群 39 例） SAF：198 例（CPFX 群 101 例、対照群 97 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 + 他の抗菌薬 iv 又は CPFX po	CPFX 群： 投与期間全体の平均値（範囲）： 10 日（1～22 日） iv 投与期間の平均値（範囲）： 6 日（1～16 日） po に切替えた被験者（61 例）の投与期間の平均値（範囲）： 全体：13 日（3～22 日） iv：6 日（3～15 日） po：8 日（1～17 日）
		対照群： キノロン系薬剤以外の抗菌薬 iv 又は キノロン系薬剤以外の抗菌薬 po	対照群： 投与期間全体の平均値（範囲）： 10 日（1～23 日） iv 投与期間の平均値（範囲）： 6 日（1～15 日） po に切替えた被験者（53 例）の投与期間の平均値（範囲）： 全体：13 日（2～23 日） iv：6 日（2～14 日） po：8 日（2～18 日）
1330	組入れ被験者数：240 例 中止被験者数：16 例（CPFX 群 3 例、CEFO 群 13 例） SAF：240 例（CPFX 群 121 例、CEFO 群 119 例）	CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 2 回 iv、その後 CPFX 500mg 1 日 2 回 po	CPFX 群： 投与期間[a]の平均値（範囲）： iv（N＝112）： 6.2 日（2～16 日） po（N=109）： 6.4 日（2～21 日） iv 及び po を含む全体（N=117）：11.9 日（11～30 日）
		CEFO 群： CEFO 1g 1 日 4 回非経口投与	CEFO 群： 投与期間[a]の平均値（範囲）： iv（N=117）：11.1 日（3～32 日）
0540	組入れ被験者数：13 例 SAF：12 例	CPFX 200～400mg 1 日 2 回 iv 又は CPFX 500～750mg 1 日 2 回 po	投与期間の平均値（範囲）： 10.5 日（1～16 日）

表 2.7.4.A. 1-9　国外第Ⅳ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	投与方法	投与状況
D91-040	組入れ被験者数：540 例 中止被験者数：218 例（単剤 CPFX 群 116 例、 単剤対照群 52 例、 併用 CPFX 群 36 例、 併用対照群 14 例） SAF：531 例 （単剤 CPFX 群 275 例、 単剤対照群 133 例、 併用 CPFX 群 88 例、 併用対照群 35 例）	単剤 CPFX 群： CPFX 400mg 1 日 3 回 iv 又は CPFX 750mg 1 日 2 回 po	単剤 CPFX 群 iv 投与量： 1,200mg／日が 93.1%（256／275 例） po 投与量： 1,500mg／日が 79.3%（119／150 例） iv のみの被験者の投与期間の平均値（N＝125）（範囲）： 7.8 日（1～39 日） iv 及び po を受けた被験者の投与期間の平均値（範囲）： 全体（N＝150）：14.2 日（4～36 日） iv（N＝150）：6.6 日（3～19 日） po（N＝146）：8.7 日（1～25 日）
		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 又は キノロン系薬剤以外の標準治療薬 po	単剤対照群 iv 投与量： 6,000mg／日が 28.6%（38／133 例）、3,000mg／日が 20.3%（27／133 例）、12,400mg／日が 15.8%（21／133 例）、 po 投与量： 1,500mg／日が 36.7%（18／49 例）、1,600mg／日が 14.3%（7／49 例）、2,000mg／日が 12.2%（6／49 例） iv のみの被験者の投与期間の平均値（N＝84）（範囲）： 8.4 日（2～20 日） iv 及び po を受けた被験者の投与期間の平均値（範囲）： 全体（N＝49）：16.1 日（5～106 日） iv（N＝49）：6.4 日（4～14 日） po（N＝47）：10.9 日（2～101 日）

表 2.7.4.A. 1-9　国外第Ⅳ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	投与方法	投与状況
D91-040 （続き）		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 又は CPFX 750mg 1 日 2 回 + キノロン系薬剤以外の標準治療薬 po）	併用 CPFX 群 iv 投与量：1,200mg／日が 87.5%（77／88 例） po 投与量：1,500mg／日が 68.0%（17／25 例） iv のみの被験者（N＝61）の iv 投与期間の平均値（範囲）： CPFX：8.0 日（1～26 日） β-ラクタム系薬剤：7.9 日（1～26 日） iv 及び po を受けた被験者の投与期間の平均値（範囲）： CPFX の iv（N＝27）：7.3 日（1～15 日） β-ラクタム系薬剤の iv（N＝26）：7.7 日（2～15 日） CPFX の po（N＝24）：7.3 日（1～23 日） β-ラクタム系薬剤の po（N＝5）：8.6 日（3～13 日）
		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 又は キノロン系薬剤以外の標準治療薬 po）	併用対照群 iv 投与量： 16,000mg／日が 22.9%（8／35 例）、6,000mg／日が 17.1%（6／35 例）、3,000mg／日が 14.3%（5／35 例） po 投与量： 1,500mg／日が 50.0%（3／6 例）、2,000mg／日が 33.3%（2／6 例） iv のみの被験者（N＝29）の iv 投与期間の平均値（範囲）： アミノグリコシド系薬剤：8.0 日（3～18 日） β-ラクタム系薬剤：9.4 日（3～20 日） iv 及び po を受けた被験者（N＝6）の投与期間の平均値（範囲）： アミノグリコシド系薬剤の iv：4.5 日（2～8 日） β-ラクタム系薬剤の iv：7.0 日（4～15 日） アミノグリコシド系薬剤の po：なし β-ラクタム系薬剤の po：8.2 日（5～13 日）

表 2.7.4.A. 1-9 国外第Ⅳ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	投与方法	投与状況

AMK: アミカシン、AMPC: アモキシシリン、CAZ: セフタジジム、CEFO: 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、IPM: イミペネム、iv: 静脈内投与、MTZ: メトロニダゾール、PIPC/TAZ: ピペラシリン／タゾバクタム、po: 経口投与、SAF: 安全性解析対象集団、TIPC/CVA: チカルシリン／クラブラン酸、TOB: トブラマイシン
a: 有効性解析対象集団（CPFX 群 117 例、CEFO 群 117 例）の治験薬の投与期間
引用元：5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.1/1, 14.1/2, 14.2/28, 14.2/29, 14.2/30、5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9_Table 1, 2, 33, 34, 35、5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 1, 2, 14.9.18、5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.1.1, 8.1.2, 8.3.1、 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.1.2.1, 14.1.26.1, Section 11.1.4、5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.1/1, 14.1/2, 14.2/32, 14.2/33, 14.2/34, 14.2/35, 14.2/36、5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_1.1, 14.6_3.1.5, 14.6_2.5, 14.6_2.5a (v)、5.3.5.2.4 PH-30562/Table 1.1, 1.2、5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 1A, 2A, 3A, 36A, 36B, 40A, 40B, 41A, 41B

2.7.4.A.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.A.1.3.1 国内第Ⅲ相試験

試験 15992 の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.A. 1-10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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/2）。

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）、*Villonella*（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。全身抗菌薬による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。

表 2.7.4.A. 1-10 試験 15992 における人口統計学的及びベースライン特性（SAF）

		400mg BID (N=27) n (%)	400mg TID (N=11) n (%)	Total (N=38) n (%)
Sex	Female	6 (22.2)	2 (18.2)	8 (21.1)
	Male	21 (77.8)	9 (81.8)	30 (78.9)
Race	Asian	27 (100.0)	11 (100.0)	38 (100.0)
Age	N	27	11	38
(years)	Mean±SD	78.3±6.4	70.7±7.7	76.1±7.5
	Median	78.0	74.0	76.0
	Range	66-92	51-77	51-92
Age group	< 75years	6 (22.2)	6 (54.5)	12 (31.6)
	≥ 75years	21 (77.8)	5 (45.5)	26 (68.4)
Weight	N	27	11	38
(kg)	Mean±SD	53.58±14.91	53.22±8.03	53.47±13.18
	Median	52.50	52.00	52.15
	Range	32.3-83.0	39.9-66.2	32.3-83.0
Weight category	≤ 45kg	12 (44.4)	1 (9.1)	13 (34.2)
	> 45kg	15 (55.6)	10 (90.9)	25 (65.8)
Baseline Creatinine Clearance (mL/min)				
Mean		55.132	75.275	60.963
SD		15.876	9.475	16.944
Min		30.00	61.80	30.00
Median		56.000	74.580	63.400
Max		84.80	94.00	94.00
Baseline Creatinine Clearance Category				
≤ 60 (mL/min)		15 (55.6%)	0	15 (39.5%)
> 60 (mL/min)		12 (44.4%)	11 (100.0%)	23 (60.5%)
Diagnostic criteria for pneumonia (Case Evaluation Committee: CEC)				
Yes		22 (81.5%)	9 (81.8%)	31 (81.6%)
No		5 (18.5%)	2 (18.2%)	7 (18.4%)
Type and severity of pneumonia				
HAP (severity: A)		2 (7.4%)	0	2 (5.3%)
HAP (severity: B)		1 (3.7%)	2 (18.2%)	3 (7.9%)
CAP (PORT score: 3)		14 (51.9%)	6 (54.5%)	20 (52.6%)
CAP (PORT score: 4)		9 (33.3%)	2 (18.2%)	11 (28.9%)
CAP (PORT score: 5)		1 (3.7%)	1 (9.1%)	2 (5.3%)
Type and severity of pneumonia (Only subjects who meet the diagnostic criteria for pneumonia)				
n		22	9	31
HAP (severity: A)		2 (9.1%)	0	2 (6.5%)
HAP (severity: B)		1 (4.5%)	2 (22.2%)	3 (9.7%)
CAP (PORT score: 3)		11 (50.0%)	5 (55.6%)	16 (51.6%)
CAP (PORT score: 4)		7 (31.8%)	1 (11.1%)	8 (25.8%)
CAP (PORT score: 5)		1 (4.5%)	1 (11.1%)	2 (6.5%)
Cough				
None		4 (14.8%)	0	4 (10.5%)
Mild		19 (70.4%)	5 (45.5%)	24 (63.2%)
Moderate		2 (7.4%)	4 (36.4%)	6 (15.8%)
Severe		2 (7.4%)	2 (18.2%)	4 (10.5%)

表 2.7.4.A. 1-10 試験 15992 における人口統計学的及びベースライン特性（SAF）（続き）

	400mg BID n (%) (N=27)	400mg TID n (%) (N=11)	Total n (%) (N=38)
Thoracic rale			
Absent	8 (29.6%)	4 (36.4%)	12 (31.6%)
Mild	16 (59.3%)	3 (27.3%)	19 (50.0%)
Marked	3 (11.1%)	4 (36.4%)	7 (18.4%)
Dehydration symptoms			
Absent	18 (66.7%)	10 (90.9%)	28 (73.7%)
Present	9 (33.3%)	1 (9.1%)	10 (26.3%)
Cyanosis			
Absent	25 (92.6%)	11 (100.0%)	36 (94.7%)
Present	2 (7.4%)	0	2 (5.3%)
Highest body temperature			
Mean	37.82	37.65	37.77
SD	0.95	0.98	0.95
Min	36.5	35.6	35.6
Median	37.80	37.80	37.80
Max	39.7	39.0	39.7
Sputum volume (per day)			
None	0	1 (9.1%)	1 (2.6%)
< 10 mL	20 (74.1%)	5 (45.5%)	25 (65.8%)
10 - 50 mL	6 (22.2%)	3 (27.3%)	9 (23.7%)
> 50 - < 100 mL	1 (3.7%)	2 (18.2%)	3 (7.9%)
Sputum properties			
Missing	0	1 (9.1%)	1 (2.6%)
Mucoid (clear)	8 (29.6%)	1 (9.1%)	9 (23.7%)
Mucopurulent	9 (33.3%)	2 (18.2%)	11 (28.9%)
Purulent	10 (37.0%)	7 (63.6%)	17 (44.7%)
Chest pain			
Absent	26 (96.3%)	9 (81.8%)	35 (92.1%)
Present	1 (3.7%)	2 (18.2%)	3 (7.9%)
PaO_2 (mmHg)			
n	26	11	37
nmiss	1	0	1
Mean	70.15	71.20	70.46
SD	14.84	17.52	15.44
Min	46.1	45.2	45.2
Median	65.00	74.40	67.50
Max	115.9	101.1	115.9
WBC (GIGA/L)			
Mean	10.373	10.197	10.322
SD	3.836	3.556	3.710
Min	3.74	7.00	3.74
Median	10.200	9.000	9.900
Max	20.20	19.10	20.20
CRP (mg/dL)			
n	26	11	37
nmiss	1	0	1
Mean	10.2677	9.4024	10.0104
SD	8.1678	6.6609	7.6690
Min	0.470	0.370	0.370
Median	8.9950	7.9000	8.6400
Max	33.490	22.760	33.490

表 2.7.4.A. 1-10 試験 15992 における人口統計学的及びベースライン特性（SAF）（続き）

	400mg BID n (%) (N=27)	400mg TID n (%) (N=11)	Total n (%) (N=38)
Dyspnea			
None	6 (22.2%)	3 (27.3%)	9 (23.7%)
Hugh Jones I	10 (37.0%)	3 (27.3%)	13 (34.2%)
Hugh Jones II or more	11 (40.7%)	5 (45.5%)	16 (42.1%)
Pathogenicity			
Escherichia coli	1 (3.7%)	2 (18.2%)	3 (7.9%)
Haemophilus influenzae	0	3 (27.3%)	3 (7.9%)
Klebsiella pneumoniae	3 (11.1%)	0	3 (7.9%)
Legionella pneumophila	1 (3.7%)	0	1 (2.6%)
Moraxella catarrhalis	1 (3.7%)	0	1 (2.6%)
Pseudomonas aeruginosa	5 (18.5%)	4 (36.4%)	9 (23.7%)
Staphylococcus aureus	3 (11.1%)	0	3 (7.9%)
Streptococcus pneumoniae	1 (3.7%)	0	1 (2.6%)
Veillonella	1 (3.7%)	0	1 (2.6%)
Chronic respiratory disease as an underlying condition			
Yes	8 (29.6%)	5 (45.5%)	13 (34.2%)
No	19 (70.4%)	6 (54.5%)	25 (65.8%)
Diabetes mellitus as an underlying condition			
Yes	4 (14.8%)	2 (18.2%)	6 (15.8%)
No	23 (85.2%)	9 (81.8%)	32 (84.2%)
Prior treatment with systemic antimicrobial agent			
Yes	17 (63.0%)	7 (63.6%)	24 (63.2%)
No	10 (37.0%)	4 (36.4%)	14 (36.8%)
Concomitant treatment with systemic antimicrobial agent			
Yes[a]	1 (3.7%)	1 (9.1%)	2 (5.3%)
No	26 (96.3%)	10 (90.9%)	36 (94.7%)
Concomitant treatment with systemic corticosteroids			
≤ 10mg	26 (96.3%)	10 (90.9%)	36 (94.7%)
> 10mg	1 (3.7%)	1 (9.1%)	2 (5.3%)

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/8, Table 14.1/10

a: Subject who took systemic antimicrobial agent(s) intended to the treatment for the primary disease (e.g. Sublbactam/Ampicillin or Clindamycin) during the study treatment.

試験 15992 の SAF における症例判定委員会が「細菌性肺炎」と診断した被験者（31 例）の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/8, 14.1/10）。

31 例全例がアジア人であり、男性は 26 例（83.9%）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は 75.8±8.2 歳（51～92 歳）であり、75 歳未満の被験者が 11 例（35.5%）、75 歳以上の被験者が 20 例（64.5%）であった。体重の平均値±SD（範囲）は 54.37±12.42kg（32.3～83.0 歳）であり、体重が 45kg 以下の被験者が 9 例（29.0%）、45kg 超の被験者が 22 例（71.0%）であった。

ベースライン時の CL_{CR} の平均値±SD は全体で 60.642±15.620mL/min、BID 群で 55.270±14.496mL/min、TID 群で 73.771±9.491mL/min であった。BID 群 22 例中 13 例は CL_{CR} が 60mL/min 以下であり、9 例は 60mL/min 超であった。TID 群では 9 例全例が CL_{CR} は 60mL/min 超であった。

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（6.5%）であり、BID 群 2 例（9.1%）、TID 群 0 例（0.0%）、重症度 B 群であった被験者は、全体で 3 例（9.7%）であり、BID 群 1 例（4.5%）、TID 群 2 例（22.2%）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 16 例（51.6%）であり、BID 群 11 例（50.0%）、TID 群 5 例（55.6%）、PORT スコアⅣであった被験者は、全体で 8 例（25.8%）であり、BID 群 7 例（31.8%）、TID 群 1 例（11.1%）、PORT スコアⅤであった被験者は、全体で 2 例（6.5%）であり、BID 群 1 例（4.5%）、TID 群 1 例（11.1%）であった。

原因菌の種類は、*Pseudomonas aeruginosa* が最も多く（BID 群 4 例、TID 群 3 例）、次いで *Escherichia coli*（1 例、2 例）、*Klebsiella pneumoniae*（3 例、0 例）、*Staphylococcus aureus*（3 例、0 例）、*Haemophilus influenzae*（0 例、1 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は、全体で 11 例（35.5%）であり、BID 群 7 例（31.8%）、TID 群 4 例（44.4%）であった。糖尿病を有する被験者は、全体で 6 例（19.4%）であり、BID 群 4 例（18.2%）、TID 群 2 例（22.2%）であった。全身抗菌薬による前治療を受けた被験者は、全体で 20 例（64.5%）であり、BID 群 13 例（59.1%）、TID 群 7 例（77.8%）であった。全身抗菌薬による併用治療を受けた被験者は、全体で 2 例（6.5%）であり、BID 群 1 例（4.5%）、TID 群 1 例（11.1%）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 29 例（93.5%）であり、BID 群 21 例（95.5%）、TID 群 8 例（88.9%）、全身性コルチコステロイド薬の投与量が 10mg 超であった被験者は、全体で 2 例（6.5%）であり、BID 群 1 例（4.5%）、TID 群 1 例（11.1%）であった。

2.7.4.A.1.3.2　国外試験

2.7.4.A.1.3.2.1　国外第Ⅰ相試験

国外第Ⅰ相試験（試験 D89-050、D89-021、D91-002 及び D90-012）の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.A. 1-11に示す。

表 2.7.4.A. 1-11　国外第Ⅰ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（範囲）
D89-050	CPFX (N=12)	男性 12 例（100.0%）	27.4±4.3 歳（21～35 歳）	161.0±13.7LB（133.0～180.0LB）
D89-021	CPFX (N=12)	男性 12 例（100.0%）	24.5±3.3 歳（20～30 歳）	171.6±19.0LB（142.0～201.0LB）
D91-002	CPFX (N=24)	男性 24 例（100.0%）	28.2±5.1 歳（20～36 歳）	73.3±9.5kg（57.6～93.4kg）
D90-012	CPFX (N=13)	男性 13 例（100.0%）	29.5±6.5 歳（20～39 歳）	163.6±19.9LB（131.0～202.0LB）

CPFX：シプロフロキサシン、SD：標準偏差、1LB（ポンド）＝0.4536kg

引用元:5.3.1.1.1 R-5303/Table 1A、5.3.3.1.1 R-5302/Table 1A、5.3.3.1.2 R-5488/Appendix 9.3_Table 1A、5.3.3.1.3 R-5295/Table 1A

2.7.4.A.1.3.2.2　国外第Ⅱ相試験

国外第Ⅱ相試験（試験 D88-024、D88-013 及び 0546）の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.A. 1-12に示す。

表 2.7.4.A. 1-12　国外第Ⅱ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 （SAF）	性別	年齢 平均値 （範囲）	体重 平均値	人種	その他
D88-024	CPFX (N=10)	男性 7 例（70.0%） 女性 3 例（30.0%）	70 歳 （52～84 歳）	71.4kg	白人 9 例 （90.0%） 黒人 1 例 （10.0%）	健康状態：良好 2 例（20.0%）、中等度 6 例（60.0%）、不良 2 例 （20.0%） 感染部位：気道感染症 3 例、皮膚及び皮膚組織感染症 2 例、菌血症 2 例、腹腔内感染症 1 例、骨及び関節感染症 0 例及び尿路感染症 3 例
	CPFX+AZL (N=10)	男性 6 例（60.0%） 女性 4 例（40.0%）	62 歳 （44～73 歳）	89.7kg	白人 9 例 （90.0%） 黒人 1 例 （10.0%）	健康状態：良好 3 例（30.0%）、中等度 3 例（30.0%）、不良 4 例 （40.0%） 感染部位：気道感染症 6 例、皮膚及び皮膚組織感染症 2 例、菌血症 0 例、腹腔内感染症 0 例、骨及び関節感染症 1 例及び尿路感染症 1 例
	TOB+AZL (N=9)	男性 6 例（66.7%） 女性 3 例（33.3%）	67 歳 （37～78 歳）	82.0kg	白人 9 例 （100.0%）	健康状態：良好 3 例（33.3%）、中等度 3 例（33.3%）、不良 3 例 （33.3%） 感染部位：気道感染症 4 例、皮膚及び皮膚組織感染症 3 例、菌血症 3 例、腹腔内感染症 0 例、骨及び関節感染症 1 例及び尿路感染症 2 例
D88-013	CPFX (N=8)	男性 2 例（25.0%） 女性 6 例（75.0%）	63 歳 （33～86 歳）	78.1kg	白人 8 例 （100.0%）	健康状態：中等度 7 例（87.5%）、不良 1 例（12.5%） 感染部位：気道感染症 2 例、皮膚及び皮膚組織感染症 4 例、菌血症 2 例、尿路感染症 0 例、腹腔内感染症 0 例、骨及び関節感染症 1 例
	CPFX+RFP (N=8)	男性 4 例（50.0%） 女性 4 例（50.0%）	66 歳 （24～91 歳）	78.6kg	白人 7 例 （87.5%） 黒人 1 例 （12.5%）	健康状態：良好 1 例（12.5%）、中等度 4 例（50.0%）、不良 3 例 （37.5%） 感染部位：気道感染症 4 例、皮膚及び皮膚組織感染症 0 例、菌血症 2 例、尿路感染症 1 例、腹腔内感染症 1 例、骨及び関節感染症 1 例
	VCM (N=7)	男性 5 例（71.4%） 女性 2 例（28.6%）	70 歳 （59～84 歳）	73.3kg	白人 6 例 （85.7%） 黒人 1 例 （14.3%）	健康状態：良好 1 例（14.3%）、中等度 4 例（57.1%）、不良 2 例 （28.6%） 感染部位：気道感染症 5 例、皮膚及び皮膚組織感染症 0 例、菌血症 2 例、尿路感染症 2 例、腹腔内感染症 0 例、骨及び関節感染症 0 例
0546	全体 (N=12)	男性 8 例（66.7%） 女性 4 例（33.3%）	51 歳 （27～84 歳）	71.7kg	-	健康状態：良好 3 例（25.0%）、中等度 4 例（33.3%）、不良 5 例 （41.7%） SAPS スコアの平均値：12.9

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、SD: 標準偏差、TOB: トブラマイシン、VCM: バンコマイシン、SAPS: 簡易急性生理学的スコア、-: 記載なし
引用元：5.3.5.1.2 R-5461/Data listing 2, listing 10、5.3.5.1.3 R-5462/Data listing 2, listing 10、5.3.5.2.1 PH-31426/Section 14.1

2.7.4.A.1.3.2.3　国外第Ⅲ相試験

国外第Ⅲ相試験（試験 1029、D90-034、D89-053、D92-007、9837、0541、0564 及び D90-014）の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.A. 1-13に示す。

試験 D89-053 では、男性の割合は CPFX 群 69.3%、IPM 群 71.0%であった。年齢の平均値（範囲）は、CPFX 群 59.9 歳（18～92 歳）、IPM 群 59.6 歳（18～95 歳）であった。体重の平均値は、CPFX 群 72.7kg、IPM 群 71.8kg であった。白人の割合は CPFX 群 75.7%、IPM 群 77.5%、黒人の割合は CPFX 群 22.8%、IPM 群 19.5%であり白人及び黒人が多かった。健康状態が中等度であった被験者の割合は、CPFX 群 32.7%、IPM 群 31.0%、不良であった被験者の割合は CPFX 群 59.9%、IPM 群 60.5%であった。APACHEⅡスコアの平均値は、CPFX 群 17.7、IPM 群 17.6 であった。発症から治験薬の投与開始までの期間の平均値は、CPFX 群 2.0 日、IPM 群 2.0 日であった。

試験 D92-007 では、男性の割合は CPFX 群 56.5%、IPM 群 56.2%であった。年齢の平均値（範囲）は、CPFX 群 60.8 歳（22.0～94.4 歳）、IPM 群 58.5 歳（19.8～94.4 歳）であった。体重の平均値は、CPFX 群 74.9kg、IPM 群 79.2kg であった。白人の割合は、CPFX 群 66.7%、IPM 群 64.9%、黒人の割合はそれぞれ 24.7%、27.8%であった。健康状態が不良であった被験者の割合は CPFX 群 23.7%、IPM 群 20.1%であった。APACHEⅡスコアの平均値は、CPFX 群 19.1、IPM 群 19.2 であった。

表 2.7.4.A. 1-13　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 （SAF）	性別	年齢 平均値±SD （範囲）	体重 平均値±SD	人種	その他
1029	CPFX (N=160)	男性 88 例（55.0%） 女性 72 例（45.0%）	61.3±17.7 歳 （20～93 歳）	-	-	感染症の重症度[a]：重症 40 例、中等症 97 例、軽症 6 例
	TOB+CXM (N=150)	男性 79 例（52.7%） 女性 71 例（47.3%）	65.3±16.7 歳 （18～93 歳）	-	-	感染症の重症度[a]：重症 35 例、中等症 99 例、軽症 4 例
D90-034	下気道感染症 CPFX (N=141)	男性 85 例（60.3%） 女性 56 例（39.7%）	62.1±18.2 歳 （22～96 歳）	153.4±40.8LB	白人：110 例（78.0%） 黒人：20 例（14.2%） アジア人：3 例（2.1%） ヒスパニック：6 例 （4.3%） その他：2 例（1.4%）	
	下気道感染症 対照 (N=73)	男性 46 例（63.0%） 女性 27 例（37.0%）	60.5±17.9 歳 （22～94 歳）	160.5±51.2LB	白人：50 例（68.5%） 黒人：13 例（17.8%） アジア人：3 例（4.1%） ヒスパニック：5 例 （6.8%） その他：2 例（2.7%）	
	皮膚・皮膚組織 感染症 CPFX (N=104)	男性 51 例（49.0%） 女性 53 例（51.0%）	55.8±18.5 歳 （21～103 歳）	187.9±56.3LB	白人：75 例（72.1%） 黒人：20 例（19.2%） ヒスパニック：4 例 （3.8%） その他：5 例（4.8%）	
	皮膚・皮膚組織 感染症 対照 (N=49)	男性 28 例（57.1%） 女性 21 例（42.9%）	57.2±15.3 歳 （29～83 歳）	186.5±57.2LB	白人：29 例（59.2%） 黒人：17 例（34.7%） ヒスパニック：2 例 （4.1%） その他：1 例（2.0%）	

表 2.7.4.A. 1-13　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 （SAF）	性別	年齢 平均値±SD （範囲）	体重 平均値±SD	人種	その他
D90-034 （続き）	尿路感染症 CPFX (N=75)	男性 26 例（34.7%） 女性 49 例（65.3%）	54.2±23.5 歳 （18～90 歳）	151.1±38.3LB	白人：47 例（62.7%） 黒人：21 例（28.0%） アジア人：1 例（1.3%） ヒスパニック：6 例 （8.0%）	
	尿路感染症 対照 (N=35)	男性 8 例（22.9%） 女性 27 例（77.1%）	55.2±24.8 歳 （21～94 歳）	148.8±39.1LB	白人：23 例（65.7%） 黒人：7 例（20.0%） ヒスパニック：3 例 （8.6%） その他：2 例（5.7%）	
D89-053	CPFX (N=202)	男性 140 例（69.3%） 女性 62 例（30.7%）	59.9±17.9 歳 （18～92 歳）	72.7±18.7kg	白人：153 例（75.7%） 黒人：46 例（22.8%） ヒスパニック：3 例 （1.5%）	健康状態：良好 15 例（7.4%）、中等度 66 例（32.7%）、不良 121 例（59.9%） APACHEⅡスコアの平均値：17.7 発症から治療開始までの期間の平均値：2.0 日
	IPM (N=200)	男性 142 例（71.0%） 女性 58 例（29.0%）	59.6±17.6 歳 （18～95 歳）	71.8±17.8kg	白人：155 例（77.5%） 黒人：39 例（19.5%） アジア人：1 例（0.5%） ヒスパニック：4 例 （2.0%） その他：1 例（0.5%）	健康状態：良好 17 例（8.5%）、中等度 62 例（31.0%）、不良 121 例（60.5%） APACHEⅡスコアの平均値：17.6 発症から治療開始までの期間の平均値：2.0 日

表 2.7.4.A. 1-13　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 （SAF）	性別	年齢 平均値±SD （範囲）	体重 平均値±SD	人種	その他
D92-007	CPFX (N=186)	男性 105 例（56.5%） 女性 81 例（43.5%）	60.8±16.1 歳 （22～94 歳）	74.9±23.4kg	白人：124 例（66.7%） 黒人：46 例（24.7%） アジア人：2 例（1.1%） ヒスパニック：5 例（2.7%） アメリカインディアン：2 例（1.1%） その他：7 例（3.8%）	健康状態：最良 6 例（3.2%）、良好 55 例（29.6%）、中等度 81 例（43.5%）、不良 44 例（23.7%） APCHEⅡスコアの平均値：19.1
	IPM (N=194)	男性 109 例（56.2%） 女性 85 例（43.8%）	58.5±17.3 歳 （20～94 歳）	79.2±21.4kg	白人：126 例（64.9%） 黒人：54 例（27.8%） アジア人：2 例（1.0%） ヒスパニック：4 例（2.1%） その他：8 例（4.1%）	健康状態：最良 7 例（3.6%）、良好 59 例（30.4%）、中等度 89 例（45.9%）、不良 39 例（20.1%） APCHEⅡスコアの平均値：19.2
9837[b]	400mg (N=34)	男性 19 例（73.1%） 女性 7 例（26.9%）	46.8±20.4 歳	75.3±13.4kg	-	感染症の重症度：生命を脅かす 1 例（3.9%）、重症 13 例（50.0%）、中等症 12 例（46.2%）
	200mg (N=28)	男性 19 例（73.1%） 女性 7 例（26.9%）	46.5±17.8 歳	74.9±14.5kg	-	感染症の重症度：生命を脅かす 0 例（0%）、重症 19 例（73.1%）、中等症 7 例（26.9%）
0541	腹腔内感染症 (N=22)	男性 12 例（54.5%） 女性 10 例（45.5%）	31.2±9.4 歳 （18～55 歳）	76.8±12.7kg	黒人：21 例（95.5%） 白人：0 例（0%） その他：1 例（4.5%）	主要な感染症：腹腔内感染症による敗血症 13 例（59.1%）
	敗血症 (N=18)	男性 10 例（55.6%） 女性 8 例（44.4%）	34.3±10.2 歳 （18～54 歳）	69.9±12.9kg	黒人：16 例（88.9%） 白人：1 例（5.6%） その他：1 例（5.6%）	主要な感染症：院内肺炎 10 例（55.6%）
	全体 (N=40)	男性 22 例（55.0%） 女性 18 例（45.0%）	32.6±9.8 歳 （18～55 歳）	73.7±13.1kg	黒人：37 例（92.5%） 白人：1 例（2.5%） その他：2 例（5.0%）	主要な感染症：腹腔内感染症による敗血症 13 例（32.5%）、院内肺炎 10 例（25.0%）

表 2.7.4.A. 1-13　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 （SAF）	性別	年齢 平均値±SD （範囲）	体重 平均値±SD	人種	その他
0564	CPFX+TOB (N=142)	男性 80 例（56.3%） 女性 62 例（43.7%）	64.4±16.8 歳 （18～91 歳）	72.8±14.0kg	白人:127 例（89.4%） Mestiza/Meztiza：5 例（3.5%） 黒人：4 例（2.8%） Mestizo：2 例（1.4%） 混血：1 例（0.7%） ヒスパニック：3 例（2.1%）	
	CAZ+TOB (N=136)	男性 75 例（55.1%） 女性 61 例（44.9%）	63.4±17.5 歳 （17～89 歳）	71.2±12.8kg	白人：122 例（89.7%） Mestiza/Meztiza：8 例（5.9%） 黒人：5 例（3.7%） アジア人：1 例（0.7%）	
D90-014	CPFX+MTZ iv (N=222)	男性 127 例（57.2%） 女性 95 例（42.8%）	52.1±19.4 歳 （18～95 歳）	71.3±18.7kg	白人：194 例（87.4%） 黒人：16 例（7.2%） 東洋人：2 例（0.9%） その他：10 例（4.5%）	APACHEⅡスコアの平均値：10.2 発症から組入れまでの期間の平均値：5.96 日
	CPFX+MTZ iv/po (N=220)	男性 139 例（63.2%） 女性 81 例（36.8%）	52.2±18.4 歳 （18～95 歳）	74.9±21.9kg	白人：181 例（82.3%） 黒人：20 例（9.1%） 東洋人：5 例（2.3%） その他：14 例（6.4%）	APACHEⅡスコアの平均値：9.9 発症から組入れまでの期間の平均値：4.98 日
	IPM/CS iv (N=231)	男性 128 例（55.4%） 女性 103 例（44.6%）	54.6±20.4 歳 （18～93 歳）	74.0±20.3kg	白人：190 例（82.3%） 黒人：23 例（10.0%） 東洋人：4 例（1.7%） その他：14 例（6.1%）	APACHEⅡスコアの平均値：10.7 発症から組入れまでの期間の平均値：5.24 日

表 2.7.4.A. 1-13　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 （SAF）	性別	年齢 平均値±SD （範囲）	体重 平均値±SD	人種	その他

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、MTZ：メトロニダゾール、SAF：安全性解析対象集団、SD：標準偏差、TOB：トブラマイシン、iv：静脈内投与、po：経口投与、-：記載なし
1LB（ポンド）＝0.4536kg
a：試験 1029 の感染症の重症度の対象被験者は、primary infectious diagnosis の被験者（CPFX 群 143 例、TOB+CXM 群 138 例）
b：試験 9837 の人口統計学的特性及びベースライン特性の結果は、有効性解析対象集団（400mg 群及び 200mg 群各 26 例）の結果を示す
引用元：5.3.5.1.4 R-5316/Table 5, 6, 12、5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 20、5.3.5.1.6 R-5867/Table 32, 33, 34, 35, 36、5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 29, 32, 33, 34、5.3.5.1.1 R-5864/Table 3A, 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 2.1, 2.2.1, 2.2.2, 2.4.2、5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.2/1, 14.1.2/2.1, 14.1.2/2.2、5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 29, 30, 31, 32, 34

2.7.4.A.1.3.2.4　国外第Ⅳ相試験

国外第Ⅳ相試験（試験 D94-028、D89-027、1381、0576、0560、D95-025、1330、0540 及び D91-040）の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.A. 1-14に示す。

表 2.7.4.A. 1-14　国外第Ⅳ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 （SAF）	性別	年齢 平均値±SD （範囲）	体重 平均値±SD	人種	その他
D94-028	CPFX+MTZ (N=235)	男性 140 例 （60.0%） 女性 94 例 （40.0%） 1 例で性別が欠測	46.7±18.5 歳 （17～92 歳）	76.8±20.1kg	白人：148 例（63.0%） ヒスパニック：42 例 （17.9%） 黒人：36 例（15.3%） アジア人：4 例（1.7%） アメリカインディアン：1 例 （0.4%） その他：3 例（1.3%） 欠測：1 例（0.4%）	健康状態：良好 110 例（46.8%）、中等度 102 例 （43.4%）、不良 22 例（9.4%）、欠測 1 例（0.4 %） APACHEⅡスコアの平均値：9.3 発症から治療開始までの期間の平均値：5.4 日
	PIPC/TAZ (N=223)	男性 138 例 （61.9%） 女性 85 例 （38.1%）	47.4±19.6 歳 （17～88 歳）	74.9±19.9kg	白人：147 例（65.9%） ヒスパニック：33 例 （14.8%） 黒人：34 例（15.2%） アジア人：7 例（3.1%） その他：2 例（0.9%）	健康状態：良好 104 例（46.6%）、中等度 96 例 （43.0%）、不良 23 例（10.3%） APACHEⅡスコアの平均値：9.3 発症から治療開始までの期間の平均値：5.4 日
D89-027	CPFX (N=107)	男性 76 例 （71.0%） 女性 31 例 （29.0%）	56.9±20.0 歳 （19～94 歳）	73.8±20.4kg	白人：63 例（58.9%） 白人以外：44 例（41.1%）	健康状態：最良 7 例（6.5%）、良好 46 例（43.0 %）、中等度 50 例（46.7%）、不良 4 例（3.7%） 発症から治療開始までの期間の平均値：5.4 日
	CTRX (N=110)	男性 82 例 （74.5%） 女性 28 例 （25.5%）	59.8±17.7 歳 （19～97 歳）	71.5±17.6kg	白人：64 例（58.2%） 白人以外：46 例（41.8%）	健康状態：最良 8 例（7.3%）、良好 37 例（33.6 %）、中等度 52 例（47.3%）、不良 13 例（11.8 %） 発症から治療開始までの期間の平均値：5.0 日

表 2.7.4.A. 1-14　国外第Ⅳ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 （SAF）	性別	年齢 平均値±SD （範囲）	体重 平均値±SD	人種	その他
1381[a]	CPFX (N=28)	男性 16 例 （57.1%） 女性 12 例 （42.9%）	68.5 歳 （58～76 歳）	68.3kg （57.1～ 83.7kg）	白人：28 例（100.0%）	
	AMPC+EM (N=15)	男性 12 例 （80.0%） 女性 3 例 （20.0%）	65.0 歳 （32～75 歳）	71.0kg （64.4～ 78.6kg）	白人：15 例（100.0%）	
0576	CPFX+AMK (N=11)	男性 7 例 （63.6%） 女性 4 例 （36.4%）	54.9±23.8 歳 （18～83 歳）	48.7±5.8kg	-	
	CAZ+AMK (N=10)	男性 4 例 （40.0%） 女性 6 例 （60.0%）	63.1±20.7 歳 （24～93 歳）	50.7±7.7kg	-	
0560	CPFX+AMK (N=190)	男性 139 例 （73.2%） 女性 51 例 （26.8%）	63.6±15.0 歳 （19～89 歳）	71.0±13.5kg	-	健康状態：良好 28 例（14.7%）、中等度 100 例（52.6%）、不良 62 例（32.6%） APACHEⅡスコアの平均値：16.4 入院から肺炎発症までの期間の平均値：16.6 日 自発呼吸が可能であった被験者：58 例（30.5%）、人工呼吸を必要とした被験者：132 例（69.5%）
	CAZ+AMK (N=185)	男性 135 例 （73.0%） 女性 50 例 （27.0%）	60.5±19.6 歳 （16～93 歳）	70.6±15.7kg	-	健康状態：良好 22 例（11.9%）、中等度 82 例（44.3%）、不良 81 例（43.8%） APACHEⅡスコアの平均値：15.7 入院から肺炎発症までの期間の平均値：20.2 日 自発呼吸が可能であった被験者：45 例（24.3%）、人工呼吸を必要とした被験者：140 例（75.7%）

表 2.7.4.A. 1-14　国外第Ⅳ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 （SAF）	性別	年齢 平均値±SD （範囲）	体重 平均値±SD	人種	その他
D95-025	CPFX (N=101)	男性 73 例 （72.3%） 女性 28 例 （27.7%）	66.7±13.9 歳 （25～95 歳）	71.9±17.5kg	白人：82 例（81.2%） 黒人：13 例（12.9%） ヒスパニック：5 例 （5.0%） その他：1 例（1.0%）	健康状態：良好 16 例（15.8%）、中等度 50 例 （49.5%）、不良 35 例（34.7%） 院内肺炎：43 例（42.6%）、市中肺炎：58 例 （57.4%） APACHEⅡスコアの平均値：17.9 発症から治療開始までの時間の平均値：4.5 日
	対照 (N=97)	男性 66 例 （68.0%） 女性 31 例 （32.0%）	66.0±16.0 歳 （23～92 歳）	75.3±24.9kg	白人：78 例（80.4%） 黒人：16 例（16.5%） アジア人：1 例（1.0%） ヒスパニック：2 例 （2.1%）	健康状態：良好 16 例（16.5%）、中等度 53 例 （54.6%）、不良 28 例（28.9%） 院内肺炎：37 例（38.1%）、市中肺炎：59 例 （60.8%）、欠測 1 例（1.0%） APACHEⅡスコアの平均値：16.1 発症から治療開始までの時間の平均値：5.2 日
1330[b]	CPFX (N=121)	男性 65 例 （55.6%） 女性 52 例 （44.4%）	50±16 歳 （18～74 歳）	69.3±8.6kg	-	主な感染部位：呼吸器 36 例（30.8%）、尿路 30 例 （25.6%）、消化器官 15 例（12.8%）
	CEFO (N=119)	男性 62 例 （53.0%） 女性 55 例 （47.0%）	57±14 歳 （18～75 歳）	69.2±8.9kg	-	主な感染部位：呼吸器 43 例（36.8%）、尿路 45 例 （38.5%）、消化器官 5 例（4.3%）
0540	CPFX (N=12)	男性 8 例 （66.7%） 女性 4 例 （33.3%）	34.7±12.1 歳 （19～57 歳）	68.2±9.8kg	Mestizo：10 例 （83.3%） 白人：2 例（16.7%）	主な合併症：腹腔内感染症 6 例（50.0%）、下気道 感染症 5 例（41.7%） 投与開始前の入院期間の平均値：5 日

表 2.7.4.A. 1-14 国外第Ⅳ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 （SAF）	性別	年齢 平均値±SD （範囲）	体重 平均値±SD	人種	その他
D91-040	単剤 CPFX (N=275)	男性 184 例 （66.9%） 女性 91 例 （33.1%）	56.7±18.3 歳 （18～102 歳）	77.3±24.3kg	白人：211 例（76.7%） 黒人：47 例（17.1%） アジア人：1 例（0.4%） ヒスパニック：12 例 （4.4%） アメリカインディアン： 1 例（0.4%） その他：3 例（1.1%）	健康状態：最良 10 例（3.6%）、良好 48 例（17.5 %）、中等度 148 例（53.8%）、不良 69 例（25.1 %）
	単剤対照 (N=133)	男性 96 例 （72.2%） 女性 37 例 （27.8%）	54.4±18.4 歳 （20～89 歳）	76.6±20.7kg	白人：90 例（67.7%） 黒人：38 例（28.6%） ヒスパニック：4 例 （3.0%） その他：3 例（1.1%）	健康状態：最良 7 例（5.3%）、良好 30 例（22.6 %）、中等度 67 例（50.4%）、不良 29 例（21.8 %）
	併用 CPFX (N=88)	男性 65 例 （73.9%） 女性 23 例 （26.1%）	61.1±17.5 歳 （18～94 歳）	75.4±19.7kg	白人：64 例（72.7%） 黒人：21 例（23.9%） アジア人：1 例（1.1%） ヒスパニック：2 例 （2.3%）	健康状態：最良 3 例（3.4%）、良好 4 例（4.5 %）、中等度 43 例（48.9%）、不良 38 例（43.2 %）
	併用対照 (N=35)	男性 26 例 （74.3%） 女性 9 例 （25.7%）	64.9±16.7 歳 （18～85 歳）	74.3±15.4kg	白人：23 例（65.7%） 黒人：12 例（34.3%）	健康状態：最良 0 例（0.0%）、良好 4 例（11.4 %）、中等度 17 例（48.6%）、不良 14 例（40.0 %）

AMK：アミカシン、AMPC：アモキシシリン、CAZ：セフタジジム、CEFO：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、SD：標準偏差、-：記載なし
a：年齢及び体重は中央値
b：試験 1330 の人口統計学的特性及びベースライン特性の結果は、有効性解析対象集団（CPFX 群及び CEFO 群各 117 例）の結果を示す
引用元：5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table14.1/7, 14.1/8、5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9_Table 29, 30, 31, 32、5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 4、5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.2.1、5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.1.5, 14.1.6, 14.1.13, 14.1.14, 14.1.15, 14.1.19、5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.1/9, 14.1/10、5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_1.3.1, 1.3.2, 1.5.6a、5.3.5.2.4 PH-30562/Table A.2.1, A.2.2, EBENE 10: “Diagnostic”、5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8_Table 25A, 26A

2.7.4.A.2 有害事象

2.7.4.A.2.1 有害事象の解析

2.7.4.A.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.A.2.1.1.1 国内第Ⅲ相試験

試験 15992 では、有害事象名は MedDRA 17.1 を用いてコード化し、MedDRA J/ver.17.1 を用いて日本語に翻訳した。試験 15992 では、治験薬投与下（治験薬投与開始から最終投与後 30 日）で発現した有害事象（TEAE）を示した。

試験 15992 では、治験薬との因果関係を「関連なし（No）」、「関連あり（Yes）」のいずれかに判定した。治験薬との因果関係が「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とした。また、試験 15992 では症例判定委員会が被験者を「細菌性肺炎」又は「その他疾患」のいずれかに判定し、疾患別での TEAE も集積した。

試験 15992 の TEAE を表 2.7.4.A. 2-1に、治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.A. 2-2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 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。

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 44.4%（12／27 例）、TID 群 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 2.7.4.A. 2-1 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)

表 2.7.4.A. 2-1 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 (%)
Urethral injury	尿道損傷	1 (3.7)	0	1 (2.6)
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)

表 2.7.4.A. 2-1 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 (%)
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)
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

表 2.7.4.A. 2-2 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

症例判定委員会が「細菌性肺炎」と判断した被験者に発現した TEAE

症例判定委員会が「細菌性肺炎」と判断した被験者に発現した TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.A. 2-3に、治験薬と関連のある TEAE を表 2.7.4.A. 2-4に示す。

「細菌性肺炎」と判断された被験者における TEAE の発現割合は、全体で 80.6%（25／31 例）、BID 群 77.3%（17／22 例）、TID 群 88.9%（8／9 例）であった。

SOC 別の TEAE の発現割合は、「臨床検査」が 25.8%（8／31 例）〔BID 群：27.3%（6／22 例）、TID 群：22.2%（2／9 例）〕、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 25.8%（8／31 例）〔BID 群：22.7%（5／22 例）、TID 群：33.3%（3／9 例）〕で最も多く、次いで「感染症および寄生虫症」が 22.6%（7／31 例）〔BID 群：22.7%（5／22 例）、TID 群：22.2%（2／9 例）〕、「胃腸障害」が 22.6%（7／31 例）〔BID 群：18.2%（4／22 例）、TID 群：33.3%（3／9 例）〕で多かった。

いずれかの群で 2 例以上に発現した TEAE は、不眠症 4 例（12.9%）〔BID 群：4 例（18.2%）、TID 群：0 例（0.0%）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例（9.7%）〔BID 群：2 例（9.1%）、TID 群：1 例（11.1%）〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3 例（9.7%）〔BID 群：2 例（9.1%）、TID 群：1 例（11.1%）〕、便秘 3 例（9.7%）〔BID 群：2 例（9.1%）、TID 群：1 例（11.1%）〕、鼻咽頭炎 3 例（9.7%）〔BID 群：3 例（13.6%）、TID 群：0 例（0.0%）〕、注射部位反応 2 例（6.5%）〔BID 群：2 例（9.1%）、TID 群：0 例（0.0%）〕、肝機能異常 2 例（6.5%）〔BID 群：2 例（9.1%）、TID 群：0 例（0.0%）〕、好酸球数増加 2 例（6.5%）〔BID 群：2 例（9.1%）、TID 群：0 例（0.0%）〕及び頭痛 2 例（6.5%）〔BID 群：2 例（9.1%）、TID 群：0 例（0.0%）〕であった。

「細菌性肺炎」と判断された被験者における治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、全体で 48.4%（15／31 例）、BID 群 45.5%（10／22 例）、TID 群 55.6%（5／9 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 19.4%（6／31 例）〔BID 群：18.2%（4／22 例）、TID 群：22.2%（2／9 例）〕及び「一般・全身障害および投与部位の状態」が 19.4%（6／31 例）〔BID 群：18.2%（4／22 例）、TID 群：22.2%（2／9 例）〕で最も多く、次いで、「肝胆道系障害」が 9.7%（3／31 例）〔BID 群：9.1%（2／22 例）、TID 群：11.1%（1／9 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（6.5%）、BID 群：2 例（9.1%）、TID 群：0 例（0.0%）〕、肝機能異常〔全体：2 例（6.5%）、BID 群：2 例（9.1%）、TID 群：0 例（0.0%）〕及び好酸球数増加〔全体：2 例（6.5%）、BID 群：2 例（9.1%）、TID 群：0 例（0.0%）〕であった。

表 2.7.4.A. 2-3 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 のうち「細菌性肺炎」の被験者）

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=22) n (%)	400mg TID (N=9) n (%)	Total (N=31) n (%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	**全事象**	**17 (77.3)**	**8 (88.9)**	**25 (80.6)**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2 (9.1)**	**0**	**2 (6.5)**
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Normochromic normocytic anaemia	正色素性正球性貧血	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**2 (9.1)**	**0**	**2 (6.5)**
Cardiac failure	心不全	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Eye disorders	**眼障害**	**1 (4.5)**	**0**	**1 (3.2)**
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**4 (18.2)**	**3 (33.3)**	**7 (22.6)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Anal ulcer	肛門潰瘍	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Constipation	便秘	2 (9.1)	1 (11.1)	3 (9.7)
Diarrhoea	下痢	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Haemorrhoids	痔核	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Nausea	悪心	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Tongue coated	舌苔	0	1 (11.1)	1 (3.2)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**5 (22.7)**	**3 (33.3)**	**8 (25.8)**
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応	1 (4.5)	1 (11.1)	2 (6.5)
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (4.5)	1 (11.1)	2 (6.5)
Injection site reaction	注射部位反応	2 (9.1)	0	2 (6.5)
Injection site swelling	注射部位腫脹	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Pyrexia	発熱	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**2 (9.1)**	**1 (11.1)**	**3 (9.7)**
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (9.1)	0	2 (6.5)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**5 (22.7)**	**2 (22.2)**	**7 (22.6)**
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (4.5)	1 (11.1)	2 (6.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (13.6)	0	3 (9.7)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Pneumonia	肺炎	1 (4.5)	1 (11.1)	2 (6.5)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (9.1)**	**0**	**2 (6.5)**
Fall	転倒	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Urethral injury	尿道損傷	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Investigations	**臨床検査**	**6 (27.3)**	**2 (22.2)**	**8 (25.8)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (9.1)	1 (11.1)	3 (9.7)

表 2.7.4.A. 2-3 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 のうち「細菌性肺炎」の被験者）（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=22) n (%)	400mg TID (N=9) n (%)	Total (N=31) n (%)
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 (9.1)	1 (11.1)	3 (9.7)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	2 (9.1)	0	2 (6.5)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**3 (13.6)**	**1 (11.1)**	**4 (12.9)**
Decreased appetite	食欲減退	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Hyperglycaemia	高血糖	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (4.5)**	**0**	**1 (3.2)**
Back pain	背部痛	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**3 (13.6)**	**1 (11.1)**	**4 (12.9)**
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Dizziness	浮動性めまい	1 (4.5)	1 (11.1)	2 (6.5)
Headache	頭痛	2 (9.1)	0	2 (6.5)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**4 (18.2)**	**0**	**4 (12.9)**
Insomnia	不眠症	4 (18.2)	0	4 (12.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (13.6)**	**3 (33.3)**	**6 (19.4)**
Apnoea	無呼吸	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	1 (4.5)	1 (11.1)	2 (6.5)
Pneumothorax spontaneous	自然気胸	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (9.1)**	**2 (22.2)**	**4 (12.9)**
Dermatitis	皮膚炎	1 (4.5)	1 (11.1)	2 (6.5)
Drug eruption	薬疹	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Pruritus	そう痒症	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Vascular disorders	**血管障害**	**2 (9.1)**	**2 (22.2)**	**4 (12.9)**
Hypertension	高血圧	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Phlebitis	静脈炎	1 (4.5)	0	1 (3.2)

表 2.7.4.A. 2-3　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 のうち「細菌性肺炎」の被験者）（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=22) n (%)	400mg TID (N=9) n (%)	Total (N=31) n (%)
Vasculitis	血管炎	0	1 (11.1)	1 (3.2)

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

表 2.7.4.A. 2-4 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 のうち「細菌性肺炎」の被験者）

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=22) n (%)	400mg TID (N=8) n (%)	Total (N=31) n (%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	**全事象**	**10 (45.5)**	**5 (55.6)**	**15 (48.4)**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (4.5)**	**0**	**1 (3.2)**
Normochromic normocytic anaemia	正色素性正球性貧血	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (4.5)**	**0**	**1 (3.2)**
Cardiac failure	心不全	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (4.5)**	**1 (11.1)**	**2 (6.5)**
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Nausea	悪心	0	1 (11.1)	1 (3.2)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**4 (18.2)**	**2 (22.2)**	**6 (19.4)**
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (4.5)	1 (11.1)	2 (6.5)
Injection site reaction	注射部位反応	2 (9.1)	0	2 (6.5)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**2 (9.1)**	**1 (11.1)**	**3 (9.7)**
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (9.1)	0	2 (6.5)
Investigations	**臨床検査**	**4 (18.2)**	**2 (22.2)**	**6 (19.4)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	1 (11.1)	2 (6.5)
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 (4.5)	1 (11.1)	2 (6.5)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	2 (9.1)	0	2 (6.5)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (4.5)**	**0**	**1 (3.2)**
Hyperglycaemia	高血糖	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**1 (11.1)**	**1 (3.2)**
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**1 (11.1)**	**1 (3.2)**
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**2 (22.2)**	**2 (6.5)**
Hypertension	高血圧	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Vasculitis	血管炎	0	1 (11.1)	1 (3.2)

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

2.7.4.A.2.1.1.2 国外試験

2.7.4.A.2.1.1.2.1 国外第Ⅰ相試験

国外第Ⅰ相試験（試験 D89-050、D89-021、D91-002 及び D90-012）では、治験責任（分担）医師により報告された有害事象名を COSTART によりコード化し、MedDRA J/ver. 16.1 を用いて日本語に翻訳した。

国外第Ⅰ相試験の有害事象の概要を表 2.7.4.A. 2-5に示す。

表 2.7.4.A. 2-5 国外第Ⅰ相試験の有害事象の概要（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

試験 D89-050

有害事象の発現割合は 25.0%（3／12 例）であり、投与別の有害事象の発現割合は、300mg 静脈内投与 16.7%（2／12 例）、400mg 静脈内投与 0.0%（0／12 例）、500mg 経口投与 16.7%（2／12 例）、750mg 経口投与 8.3%（1／12 例）であった。発現した有害事象のうち、被験者番号 1002 の 300mg 静脈内投与時の消化不良、悪心及び嘔吐、被験者番号 1003 の 300mg 静脈内投与時の頭痛は治験薬と関連ありと判断された。各用量の投与で 2 例以上に発現した有害事象は、頭痛〔300mg 静脈内投与時：2 例（16.7%）、400mg 静脈内、500mg 経口及び 750mg 経口投与時：0 例（0.0%）〕であった（表 2.7.6.1-1）。

試験 D89-021

有害事象の発現割合は 41.7%（5／12 例）であり、投与量別の有害事象の発現割合は、200mg 静脈内投与 33.3%（4／12 例）、300mg 静脈内投与 16.7%（2／12 例）、400mg 静脈内投与 25.0%（3／12 例）であった。各投与量で 2 例以上に発現した有害事象は、注射部位反応〔200mg 静脈内投与時：3 例（25.0%）、300mg 及び 400mg 静脈内投与時：各 2 例（16.7%）〕であった（表 2.7.6.2-1）。

試験 D91-002

有害事象の発現割合は 66.7%（16／24 例）であり、投与別の有害事象の発現割合は、400mg 静脈内投与 58.3%（14／24 例）、750mg 経口投与 26.3%（5／19 例）であった。治験薬との関連性を否定できない有害事象が認められたのは 10 例（41.7%）であった。各投与で 2 例以上に

発現した有害事象は、注射部位反応〔400mg 静脈内投与：12 例（50.0%）、750mg 経口投与：4 例（21.1%）、発疹〔2 例（8.3%）、1 例（5.3%）〕、上肢痛〔2 例（8.3%）、0 例（0.0%）〕、鼓腸〔2 例（8.3%）、0 例（0.0%）〕であった（表 2.7.6.3-1）。

試験 D90-012

有害事象の発現割合は 23.1%（3／13 例）であり、投与別の有害事象の発現割合は、200mg 静脈内投与 7.7%（1／13 例）、400mg 静脈内投与 8.3%（1／12 例）、500mg 経口投与 0.0%（0／12 例）、750mg 経口投与 9.1%（1／11 例）であった。発現した有害事象のうち、200mg 静脈内投与時の胸痛、400mg 静脈内投与時の発疹、蕁麻疹及びそう痒症、750mg 経口投与時の肝機能検査異常は、治験薬と関連ありと判断された。各投与で 2 例以上に発現した有害事象はなかった。（表 2.7.6.4-1）。

2.7.4.A.2.1.1.2.2　国外第Ⅱ相試験

国外第Ⅱ相試験（試験 D88-024、D88-013 及び 0546）のうち、試験 D88-024 及び D88-013 では、治験責任（分担）医師により報告された有害事象を MedDRA J/ver. 16.1 を用いて日本語に翻訳した。試験 0546 では、有害事象名を COSTART によりコード化し、MedDRA J/ver. 16.1 を用いて日本語に翻訳した。

試験 D88-024 及び D88-013 では、治験薬との因果関係を「関連なし（None）」、「関連は考えにくい（Remote）」、「関連があるかもしれない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」又は「関連あり（Highly probable）」のいずれかに判定した。試験 0546 では、治験薬との因果関係を「関連なし（No）」、「関連は考えにくい（Remote）」、「関連があるかもしれない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」又は「評価不能（Not assessable）」のいずれかに判定した。いずれの試験も「関連なし」又は「関連は考えにくい」以外の有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

国外第Ⅱ相試験の有害事象の概要を表 2.7.4.A. 2-6に示す。

表 2.7.4.A. 2-6　国外第Ⅱ相試験の有害事象の概要（SAF）

試験（報告書番号）	D88-024 (R-5461)			D88-013 (R-5462)			0546 (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
重症度が高度である有害事象[a]発現例数	2	2	1	1	3	2	5
重症度が高度である有害事象[a]発現割合（%）	20.0	20.0	11.1	12.5	37.5	28.6	41.7
治験薬と関連のある有害事象発現例数	1	2	2	1	2	0	4
治験薬と関連のある有害事象発現割合（%）	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、重症度が高度又は重篤な有害事象
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

試験 D88-024

有害事象の発現割合は、CPFX 群 50.0%（5／10 例）、CPFX＋AZL 群 50.0%（5／10 例）、TOB＋AZL 群 33.3%（3／9 例）であり、発現件数は CPFX 群 11 件、CPFX＋AZL 群 8 件、TOB＋AZL 群 4 件であった。

治験薬と関連のある有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象はなく、「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が CPFX 群 1 例、CPFX＋AZL 群 2 例、TOB＋AZL 群 2 例にみられた。その内訳は、CPFX 群では被験者番号 1001 の腎機能悪化、血尿及び発疹、CPFX＋AZL 群では被験者番号 1022 のアズロシリンアレルギー（発疹）及び被験者番号 1028 の痙攣発作、TOB＋AZL 群では被験者番号 1013 の背中、腹及び腕の発疹及び腎毒性、並びに被験者番号 1009 の心停止／呼吸停止であった（表 2.7.6.6-2）。

試験 D88-013

有害事象の発現割合は、CPFX 群 37.5%（3／8 例）、CPFX＋RFP 群 75.0%（6／8 例）、VCM 群 57.1%（4／7 例）であり、有害事象の発現件数は CPFX 群 4 件、CPFX＋RFP 群 11 件、VCM 群 7 件であった。心停止（心停止、心停止／呼吸停止及び心肺停止）が CPFX 群、CPFX＋RFP 群及び VCM 群の各 1 例、腎不全（急性腎不全、腎不全、急性腎不全 - 慢性）が CPFX＋RFP 群の 2 例及び VCM 群の 1 例に発現した。

治験薬と関連のある有害事象のうち治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象はなく、「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が CPFX 群 1 例、CPFX＋RFP 群 2 例、VCM 群 0 例にみられた。その内訳は CPFX 群 1 例（被験者番号

1001）の浮動性めまい、CPFX＋RFP 群 2 例（被験者番号 1005 及び 1009）の悪心であった（表 2.7.6.7-3）。

試験 0546

有害事象の発現割合は 83.3%（10／12 例）であり、発現件数は 20 件であった。下痢及びアルカリホスファターゼ増加の有害事象が各 2 例に発現した以外は、各 1 例のみの発現であった（表 2.7.6.27-5）。

治験薬との因果関係が「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が 4 例に認められた。その内訳は、肝細胞融解、アルカリホスファターゼ増加及び敗血症性ショックの各 1 例、同一の被験者に認められた下痢及び皮疹であった。なお、治験薬との因果関係が「評価不能」判定された有害事象が 1 例（虚脱）に認められた（2.7.6.27.2.7.1.1 参照）。

2.7.4.A.2.1.1.2.3　国外第Ⅲ相試験

試験 9837 では臨床検査値の異常のみに基づき、有害事象を判断した。

試験 1029、D90-034 及び 9837 では、有害事象名を MedDRA J/ver. 16.1 を用いて日本語に翻訳した。試験 D89-053、D92-007、0541、0564 及び D90-014 では、有害事象名を COSTART によりコード化し、MedDRA J/ver. 16.1 を用いて日本語に翻訳した。

国外第Ⅲ相試験の治験薬との因果関係の分類及び治験薬と関連のある有害事象の定義を表 2.7.4.A. 2-7に示す。

表 2.7.4.A. 2-7　国外第Ⅲ相試験における有害事象の治験薬との因果関係の分類（治験薬と関連のある有害事象の定義）

試験	治験薬との因果関係の分類	治験薬と関連のある有害事象
D89-053	「関連なし（No）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「欠測（Missing）」	「関連なし」以外
D92-007	「関連なし（No）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「評価不能（Not assessable）」	「関連なし」以外
1029	「関連なし（None）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「関連性が高いと考えられる（Highly probable）」 「記載なし（No information）」	「関連があるかもしれない」 「おそらく関連あり」 「関連性が高いと考えられる」
D90-034	「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possibly）」 「おそらく関連あり（Probable）」	「関連は考えにくい」以外
9837	「関連なし（No connection）」 「関連は考えにくい（Unlikely）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「欠測（No data）」	定義なし
0541	「関連なし（No）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「評価不能（Not assessable）」	「関連なし」以外
0564	「関連なし（None）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「評価不能（Not assessable）」	「関連があるかもしれない」 「おそらく関連あり」
D90-014	「関連なし（None）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「欠測（Missing）」	「関連なし」以外

国外第Ⅲ相試験（試験 D89-053、D92-007、1029、D90-034、9837、0541、0564 及び D90-014）の有害事象の概要を表 2.7.4.A. 2-8に示す。

表 2.7.4.A. 2-8 国外第Ⅲ相試験の有害事象の概要（SAF）

試験（報告書番号）	対象疾患	群	有害事象		重症度が高度の有害事象[a]		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[b]	発現割合（%）	発現例数	発現割合（%）
D89-053 (R-5867)	院内又は市中肺炎	CPFX (N＝202)	132	65.3	25	12.4	81	40.1
		IPM (N＝200)	148	74.0	23	11.5	76	38.0
D92-007 (MMRR1390)	敗血症	CPFX (N＝186)	160	86.0	-	-	96	51.6
		IPM (N＝194)	160	82.5	-	-	104	53.6
1029 (R-5316)	重症感染症	CPFX (N＝160)	28	17.5	3	1.9	25	15.6
		TOB+CXM (N＝150)	31	20.7	6	4.0	30	20.0
D90-034 (R-5492)	下気道感染症	CPFX (N＝141)	52	36.9	7	5.0	35	24.8
		対照 (N＝73)	26	35.6	2	2.7	17	23.3
	皮膚・皮膚組織感染症	CPFX (N＝104)	34	32.7	7	6.7	22	21.2
		対照 (N＝49)	18	36.7	1	2.0	10	20.4
	尿路感染症	CPFX (N＝75)	28	37.3	4	5.3	20	26.7
		対照 (N＝35)	9	25.7	1	2.9	6	17.1
9837 (R-5864)	人工呼吸器関連肺炎	CPFX 200mg (N＝28)	23	82.1	9	32.1	-	-
		CPFX 400mg (N＝34)	27	79.4	14	41.2	-	-
0541 (PH-30212)	腹腔内感染症	CPFX (N＝22)	7	31.8	9	40.9	2	9.1
	重症敗血症	CPFX (N＝18)	7	38.9	4	22.2	2	11.1
0564 (PH-30384)	重症敗血症	CPFX+TOB (N＝142)	86	60.6	26	18.3	24	16.9
		CAZ+TOB (N＝136)	81	59.6	20	14.7	26	19.1
D90-014 (MMRR-1232)	腹腔内感染症	CPFX+MTZ iv (N＝222)	127	57.2	25	11.3	81	36.5
		CPFX+MTZ iv/po (N＝220)	118	53.6	22	10.0	67	30.5
		IPM/CS iv (N＝231)	127	55.0	17	7.4	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 D89-053、1029、D90-034 及び D90-014 は、重症度が高度又は重篤な有害事象

b: 試験 9837 は、発現件数

引用元：5.3.5.1.6 R-5867/Table 49, 50, 52、5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 54, 55、5.3.5.1.4 R-5316/Table 46, 49、5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 32, 33、Appendix 13.9_Data listing 10、5.3.5.1.1 R-5864/Section 9.2, Table 8, 9、5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.2.1, 7.2.2, 7.4、5.3.5.1.8 PH-30384/Table14.3.1/2.1, 14.3.1/2.2, 14.3.1/4.1、5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 49, 50, 52

試験 D89-053

試験 D89-053 のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4.A. 2-9及び表 2.7.4.A. 2-10にそれぞれ示す。

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%）、心停止（5.4%、6.0%）、低血圧（5.9%、5.0%）、発疹（5.0%、6.0%）、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。

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. 2-9　試験 D89-053 における有害事象－いずれかの群で 2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=202) n (%)	IPM (N=200) n (%)
Any event	全事象	132 (65)	148 (74)
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	34 (17)	38 (19)
Abdominal pain	腹痛	5 (2)	1 (0)
Death	死亡	4 (2)	7 (3)
Infection	感染	4 (2)	2 (1)
Injection site reaction	注射部位反応	6 (3)	5 (2)
Sepsis	敗血症	1 (0)	4 (2)
Headache	頭痛	6 (3)	3 (1)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	59 (29)	66 (33)
Arrhythmia	不整脈	3 (1)	7 (3)
Atrial flutter	心房粗動	3 (1)	4 (2)
Bradycardia	徐脈	3 (1)	6 (3)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	3 (1)	4 (2)
Heart arrest	心停止	11 (5)	12 (6)
Myocardial infarct	心筋梗塞	0	5 (2)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	3 (1)	4 (2)
Tachycardia	頻脈	5 (2)	3 (1)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (0)	6 (3)
Shock	ショック	4 (2)	0
Hypertension	高血圧	0	4 (2)
Hypotension	低血圧	12 (6)	10 (5)
Peripheral edema	末梢性浮腫	4 (2)	4 (2)
Digestive	**胃腸障害**	45 (22)	48 (24)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	4 (2)	2 (1)
Diarrhea	下痢	21 (10)	25 (13)
Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	5 (2)	3 (1)
Nausea	悪心	5 (2)	4 (2)
Vomiting	嘔吐	5 (2)	3 (1)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	6 (3)	4 (2)
Endocrine	**内分泌障害**	2 (1)	1 (0)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	10 (5)	4 (2)
Thrombocytopenia	血小板減少症	6 (3)	1 (0)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	8 (4)	9 (4)
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	1 (0)	1 (0)
Nervous	**神経系障害**	21 (10)	23 (11)
Convulsion	痙攣	3 (1)	11 (6)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	40 (20)	34 (17)
Apnea	無呼吸	16 (8)	8 (4)
Dyspnea	呼吸困難	2 (1)	4 (2)
Respiratory disorder	呼吸障害	4 (2)	2 (1)
Lung disorder	肺障害	4 (2)	1 (0)
Pneumothorax	気胸	4 (2)	4 (2)
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0)	6 (3)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	22 (11)	23 (11)
Maculopapular rash	斑状丘疹状皮疹	4 (2)	2 (1)
Rash	発疹	10 (5)	12 (6)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	5 (2)	4 (2)

表 2.7.4.A. 2-9　試験 D89-053 における有害事象－いずれかの群で 2%以上（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=202) n (%)	IPM (N=200) n (%)
Special senses	**感覚障害**	2 (1)	3 (1)
Urogenital	**腎および尿路障害**	15 (7)	10 (5)
Acute kidney failure	急性腎不全	4 (2)	1 (0)

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set
Note:　incidence rate = number of events/ number at risk, where:
number of events = number of patients reporting the event during treatment with greater intensity than was reported during pretreatment.
number at risk = number of patients who during pretreatment either did not report the event, or reported it with less than severe intensity.
For the category "any event" within a body system, all patients are considered at risk.
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 49

表 2.7.4.A. 2-10 試験 D89-053 における治験薬と関連のある有害事象－いずれかの群で 2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=202) n (%)	IPM (N=200) n (%)
Any event	全事象	81 (40)	76 (38)
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	13 (6)	16 (8)
Death	死亡	1 (0)	4 (2)
Injection site reaction	注射部位反応	4 (2)	5 (2)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	25 (12)	20 (10)
Heart arrest	心停止	5 (2)	6 (3)
Hypotension	低血圧	6 (3)	3 (1)
Digestive	**胃腸障害**	27 (13)	30 (15)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	4 (2)	2 (1)
Diarrhea	下痢	15 (7)	19 (9)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	6 (3)	4 (2)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	7 (3)	1 (0)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	3 (1)	1 (0)
Nervous	**神経系障害**	9 (4)	17 (8)
Convulsion	痙攣	2 (1)	9 (5)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	8 (4)	5 (2)
Apnea	無呼吸	5 (2)	1 (0)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	14 (7)	10 (5)
Rash	発疹	9 (4)	9 (4)
Special senses	**感覚障害**	0	2 (1)
Urogenital	**腎および尿路障害**	7 (3)	2 (1)

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set
Notes: incidence rate = number of events/number at risk, where:
number of events = number of patients reporting a drug-related event during treatment with greater intensity than was reported during pretreatment.
number at risk = number of patlents who during pretreatment either did not report the event, or reported it with less than severe intensity.
For the category "any event" within a body system, all patients are considered at risk.
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 50

試験 D92-007

試験 D92-007 のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.4.A. 2-11及び表 2.7.4.A. 2-12にそれぞれ示す。

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（16.1%、12.4%）、無呼吸（9.7%、8.2%）、発疹（12.9%、4.6%）、呼吸障害（7.0%、9.3%）、悪心（6.5%、8.8%）、注射部位反応（8.1%、6.7%）、激越（7.5%、6.2%）、頭痛（4.8%、8.2%）、末梢性浮腫（5.4%、5.7%）、嘔吐（5.4%、5.2%）、錯乱（6.5%、3.6%）、低血圧（5.9%、4.1%）、胃腸出血（5.9%、3.6%）、心房細動（4.3%、5.2%）、心停止（3.2%、5.7%）、便秘（1.6%、5.2%）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 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. 2-11　試験 D92-007 における有害事象－いずれかの群で 2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=186) n (%)	IPM (N=194) n (%)
Any event	全事象	160 (86)	160 (82)
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	65 (35)	83 (43)
Injection site reaction	注射部位反応	15 (8)	13 (7)
Headache	頭痛	9 (5)	16 (8)
Edema	浮腫	6 (3)	9 (5)
Chest pain	胸痛	8 (4)	6 (3)
Back pain	背部痛	6 (3)	6 (3)
Multi system organ failure	多臓器不全	6 (3)	4 (2)
Abdominal pain	腹痛	6 (3)	3 (2)
Pain	疼痛	4 (2)	5 (3)
Neck pain	頚部痛	3 (2)	6 (3)
Infection	感染	3 (2)	5 (3)
Injection site pain	注射部位疼痛	6 (3)	2 (1)
Accidental injury	事故による外傷	1 (<1)	6 (3)
Chills	悪寒	3 (2)	2 (1)
Leg pain	下肢痛	4 (2)	1 (<1)
Ascites	腹水	1 (<1)	3 (2)
Moniliasis	モニリア症	0	3 (2)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	57 (31)	59 (30)
Peripheral edema	末梢性浮腫	10 (5)	11 (6)
Hypotension	低血圧	11 (6)	8 (4)
Atrial fibrillation	心房細動	8 (4)	10 (5)
Heart arrest	心停止	6 (3)	11 (6)
Hypertension	高血圧	6 (3)	7 (4)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	3 (2)	5 (3)
Phlebitis	静脈炎	4 (2)	4 (2)
Deep thrombophlebitis	深部血栓性静脈炎	3 (2)	4 (2)
Arrhythmia	不整脈	2 (1)	4 (2)
Bradycardia	徐脈	6 (3)	0
Hemorrhage	出血	3 (2)	3 (2)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	3 (2)	2 (1)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	4 (2)	1 (<1)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	3 (2)	2 (1)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	4 (2)
Tachycardia	頻脈	3 (2)	0
Digestive	**胃腸障害**	75 (40)	82 (42)
Diarrhea	下痢	30 (16)	24 (12)
Nausea	悪心	12 (6)	17 (9)
Vomiting	嘔吐	10 (5)	10 (5)
Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	11 (6)	7 (4)
Constipation	便秘	3 (2)	10 (5)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	5 (3)	6 (3)
Hepatic failure	肝不全	6 (3)	4 (2)
Dyspepsia	消化不良	5 (3)	4 (2)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	5 (3)	3 (2)
Ileus	イレウス	3 (2)	4 (2)
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	0	3 (2)

表 2.7.4.A. 2-11 試験 D92-007 における有害事象－いずれかの群で 2%以上（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=186) n (%)	IPM (N=194) n (%)
Endocrine	**内分泌障害**	1 (<1)	1 (<1)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	30 (16)	27 (14)
Anemia	貧血	8 (4)	7 (4)
Thrombocytopenia	血小板減少症	7 (4)	6 (3)
Coagulation disorder	凝固障害	7 (4)	4 (2)
Hypochromic anemia	低色素性貧血	4 (2)	4 (2)
Prothrombin decreased	プロトロンビン減少	1 (<1)	3 (2)
Thrombocythemia	血小板血症	3 (2)	1 (<1)
Eosinophilia	好酸球増加症	0	3 (2)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	16 (9)	14 (7)
Hypoglycemia	低血糖症	2 (1)	4 (2)
Acidosis	アシドーシス	4 (2)	2 (1)
Hyperglycemia	高血糖	2 (1)	3 (2)
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	7 (4)	7 (4)
Arthralgia	関節痛	4 (2)	4 (2)
Nervous	**神経系障害**	49 (26)	50 (26)
Agitation	激越	14 (8)	12 (6)
Confusion	錯乱	12 (6)	7 (4)
Anxiety	不安	6 (3)	5 (3)
Nervousness	神経過敏	5 (3)	5 (3)
Convulsion	痙攣	3 (2)	5 (3)
Depression	うつ病	3 (2)	3 (2)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2)	3 (2)
Hallucinations	幻覚	2 (1)	4 (2)
Insomnia	不眠症	3 (2)	3 (2)
Tremor	振戦	4 (2)	2 (1)
Neuropathy	ニューロパチー	1 (<1)	4 (2)
Somnolence	傾眠	1 (<1)	3 (2)
Thinking abnormal	思考異常	1 (<1)	3 (2)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	48 (26)	57 (29)
Apnea	無呼吸	18 (10)	16 (8)
Respiratory disorder	呼吸障害	13 (7)	18 (9)
Dyspnea	呼吸困難	5 (3)	6 (3)
Cough increased	咳嗽増加	3 (2)	3 (2)
Pharyngitis	咽頭炎	4 (2)	2 (1)
Asthma	喘息	4 (2)	1 (<1)
Lung disorder	肺障害	2 (1)	3 (2)
Lung edema	肺水腫	1 (<1)	3 (2)
Pneumonia	肺炎	1 (<1)	3 (2)
Pneumothorax	気胸	0	4 (2)
Aspiration pneumonia	誤嚥性肺炎	0	3 (2)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	42 (23)	26 (13)
Rash	発疹	24 (13)	9 (5)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	6 (3)	5 (3)
Pruritus	そう痒症	5 (3)	3 (2)
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (<1)	4 (2)
Sweating	発汗	3 (2)	1 (<1)
Skin disorder	皮膚障害	3 (2)	0
Special senses	**感覚障害**	5 (3)	3 (2)

表 2.7.4.A. 2-11　試験 D92-007 における有害事象－いずれかの群で 2%以上（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=186) n (%)	IPM (N=194) n (%)
Urogenital	**腎および尿路障害**	25 (13)	23 (12)
Kidney failure	腎不全	8 (4)	4 (2)
Vaginal moniliasis	腟モニリア症	3 (2)	4 (2)
Acute kidney failure	急性腎不全	2 (1)	4 (2)
Dysuria	排尿困難	0	3 (2)
Kidney function abnormal	腎機能異常	0	3 (2)

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set
Note: incidence rate = number of events/ number of patients, where:
number of events = number of patients reporting the event with a start date during treatment.
Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 54

表 2.7.4.A. 2-12 試験 D92-007 における治験薬と関連のある有害事象－いずれかの群で 2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=186) n (%)	IPM (N=194) n (%)
Any event	全事象	96 (52)	104 (54)
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	23 (12)	37 (19)
Injection site reaction	注射部位反応	10 (5)	10 (5)
Headache	頭痛	4 (2)	15 (8)
Injection site pain	注射部位疼痛	5 (3)	1 (<1)
Abdominal pain	腹痛	4 (2)	1 (<1)
Neck pain	頚部痛	0	5 (3)
Moniliasis	モニリア症	0	3 (2)
Multi system organ failure	多臓器不全	3 (2)	0
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	18 (10)	21 (11)
Heart arrest	心停止	3 (2)	4 (2)
Atrial fibrillation	心房細動	3 (2)	3 (2)
Phlebitis	静脈炎	2 (1)	4 (2)
Digestive	**胃腸障害**	48 (26)	55 (28)
Diarrhea	下痢	23 (12)	19 (10)
Nausea	悪心	6 (3)	16 (8)
Vomiting	嘔吐	10 (5)	6 (3)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	5 (3)	4 (2)
Dyspepsia	消化不良	5 (3)	3 (2)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	4 (2)	3 (2)
Constipation	便秘	1 (<1)	6 (3)
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	0	3 (2)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	14 (8)	13 (7)
Thrombocytopenia	血小板減少症	4 (2)	5 (3)
Anemia	貧血	4 (2)	1 (<1)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	3 (2)	5 (3)
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	1 (<1)	3 (2)
Arthralgia	関節痛	1 (<1)	3 (2)
Nervous	**神経系障害**	24 (13)	20 (10)
Confusion	錯乱	7 (4)	3 (2)
Agitation	激越	2 (1)	4 (2)
Dizziness	浮動性めまい	3 (2)	3 (2)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	7 (4)	4 (2)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	23 (12)	14 (7)
Rash	発疹	16 (9)	8 (4)
Special senses	**感覚障害**	1 (<1)	1 (<1)
Urogenital	**腎および尿路障害**	9 (5)	10 (5)
Vaginal moniliasis	腟モニリア症	2 (1)	4 (2)

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set
Notes: incidence rate = number of events/ number of patients, where:
number of events = number of patients reporting a drug-related event with a start date during treatment.
Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 55

試験 1029

有害事象の発現割合は CPFX 群 17.5%（28／160 例）、TOB＋CXM 群 20.6%（31／150 例）であった。CPFX 群では消化器系の有害事象が比較的多くみられたのに対し、TOB＋CXM 群では腎機能障害が高頻度に認められた（表 2.7.6.8-4）。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 16.9%（27／160 例）、TOB＋CXM 群 20.0%（30／150 例）であった（2.7.6.8.2.6.1.1 参照）。

試験 D90-034

下気道感染症の有害事象の発現割合は、CPFX 群 36.9%（52／141 例）、対照群 35.6%（26／73 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 7.8%、対照群 4.1%）、注射部位反応（7.1%、2.7%）、悪心（4.3%、8.2%）及び下痢（3.5%、5.5%）であった（表 2.7.6.9-4）。下気道感染症の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は CPFX 群 24.8%（35／141 例）、対照群 23.3%（17／73 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、注射部位反応（7.1%、1.4%）及び肝機能検査異常（5.7%、4.1%）であった（表 2.7.6.9-7）。

皮膚・皮膚組織感染症の有害事象の発現割合は、CPFX 群 32.7%（34／104 例）、対照群 36.7%（18／49 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、そう痒症（2.9%、6.1%）であった（表 2.7.6.9-5）。皮膚・皮膚組織感染症の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 21.2%（22／104 例）、対照群 20.4%（10／49 例）であった。いずれかの群で 3 例以上に発現した治験薬と関連のある有害事象は、肝機能検査異常（3 例、2 例）、そう痒症（3 例、2 例）及び悪心（3 例、1 例）であった（表 2.7.6.9-8）。

尿路感染症の有害事象の発現割合は CPFX 群 37.3%（28／75 例）、対照群 25.7%（9／35 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 6.7%、対照群 2.9%）及び頭痛（5.3%、2.9%）であった（表 2.7.6.9-6）。尿路感染症の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 26.7%（20／75 例）、対照群 17.1%（6／35 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（5.3%、2.9%）のみであった（表 2.7.6.9-9）。

試験 9837

有害事象の発現割合は、400mg 群 79.4%（27／34 例）、200mg 群 82.1%（23／28 例）であり、発現件数は 400mg 群 93 件、200mg 群 60 件であった（表 2.7.6.5-4）。

治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」と判定された有害事象は 0 件で、「関連があるかもしれない」と判定された有害事象は 400mg 群で 45 件、200mg 群で 31 件みられた。なお、治験薬との因果関係が「欠測」と判定された有害事象が 400mg 群で 3 件、200mg 群で 1 件みられた（2.7.6.5.2.6.1.1 参照）。

試験 0541

有害事象の発現割合は、腹腔内感染症で 31.8%（7／22 例）、重症敗血症で 38.9%（7／18 例）であった。ショック、低血圧、腎機能異常及び腎不全の有害事象が 2 例に認められた以外は、各 1 例の発現であった（表 2.7.6.29-8）。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、腹腔内感染症で 9.1%（2／22 例）、重症敗血症で 11.1%（2/18 例）であった。いずれの事象も各 1 例での発現であった（表 2.7.6.29-9）。

試験 0564

有害事象の発現割合は、CPFX＋TOB 群 60.6%（86／142 例）、CAZ＋TOB 群 59.6%（81／136 例）であり、発現件数は CPFX＋TOB 群 239 件、CAZ＋TOB 群 254 件であった。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、ショック（CPFX＋TOB 群 9.9%、CAZ＋TOB 群 10.3%）、腎不全（5.6%、5.9%）及び発熱（0.7%、5.9%）であった（表 2.7.6.12-3）。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX＋TOB 群 16.9%（24／142 例）、CAZ＋TOB 群 19.1%（26／136 例）であり、発現件数は CPFX＋TOB 群 33 件、CAZ＋TOB 群 33 件であった。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、モニリア症（4.2%、2.2%）、下痢（2.1%、2.2%）、腎不全（2.1%、1.5%）、肝機能検査異常（2.1%、0.7%）、発疹（0.0%、2.9%）、口腔モニリア症（0.0%、2.2%）及び GGTP 増加（2.1%、0.0%）であった（表 2.7.6.12-4）。

試験 D90-014

有害事象の発現割合は、CPFX＋MTZ iv 群 57.2%（127／222 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 53.6%（118／220 例）、IPM／CS iv 群 55.0%（127／231 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、悪心（CPFX＋MTZ iv 群：9.5%、CPFX＋MTZ iv/po 群：7.7%、IPM／CS iv 群：6.5%）、下痢（7.2%、5.9%、7.8%）、発疹（4.5%、3.6%、4.8%）及び嘔吐（6.8%、2.3%、3.5%）であった（表 2.7.6.13-2）。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX＋MTZ iv 群 36.5%（81／222 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 30.5%（67／220 例）、IPM／CS iv 群 28.6%（66／231 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、悪心（CPFX＋MTZ iv 群：8.6%、CPFX＋MTZ iv/po 群：6.8%、IPM／CS iv 群：4.3%）、下痢（5.9%、3.6%、4.3%）及び嘔吐（5.4%、1.8%、3.0%）であった（表 2.7.6.13-3）。

2.7.4.A.2.1.1.2.4　国外第Ⅳ相試験

試験 0560 では、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を示す。

試験 1330 及び 0540 では、有害事象名を MedDRA J/ver. 16.1 を用いて日本語に翻訳した。試験 D94-028、D89-027、1381、0576、0560、D95-025 及び D91-040 では、有害事象名を、COSTART によりコード化し、MedDRA J/ver. 16.1 を用いて日本語に翻訳した。

国外第Ⅳ相試験の治験薬との因果関係の分類及び治験薬と関連のある有害事象の定義を表 2.7.4.A. 2-13に示す。

表 2.7.4.A. 2-13　国外第Ⅳ相試験における有害事象の治験薬との因果関係の分類（治験薬と関連のある有害事象の定義）

試験	治験薬との因果関係の分類	治験薬と関連のある有害事象
D94-028	「関連なし（None）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「評価不能（Not assessable）」	「関連なし」以外
D89-027	「関連なし（Not related）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「欠測（Missing）」	「関連なし」以外
1381	「関連は考えにくい（Unlikely）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「評価不能（Not assessable）」	「関連があるかもしれない」 「おそらく関連あり」
0576	「関連なし（None）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「評価不能（Not assesable）」	「関連があるかもしれない」 「おそらく関連あり」
0560	「関連なし（None）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「評価不能（Not assessable）」	「関連があるかもしれない」 「おそらく関連あり」
D95-025	「関連なし（None）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「評価不能（Not assessable）」	「関連なし」又は「関連は考えにくい」以外
1330	「関連は考えにくい（Unlilkely）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Likely）」 「評価不能（Not assessable）」	「関連があるかもしれない」 「おそらく関連あり」
0540	「関連なし（None）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「評価不能（Cannot be evaluated）」	「関連があるかもしれない」 「おそらく関連あり」
D91-040	「関連なし（None）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」	「関連があるかもしれない」 「おそらく関連あり」

国外第Ⅳ相試験（試験 D94-028、D89-027、1381、0576、0560、D95-025、1330、0540 及び D91-040）の有害事象の概要を表 2.7.4.A. 2-14に示す。

表 2.7.4.A. 2-14 国外第Ⅳ相試験の有害事象の概要（SAF）

試験（報告書番号）	対象疾患	群	有害事象		重症度が高度の有害事象[a]		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（%）	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	2	1.9	31	29.0
		CTRX (N=110)	43	39.1	4	3.6	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	3	27.3	6	54.5
		CAZ+AMK (N=10)	2	20.0	1	10.0	0	0.0
0560 (PH-31430)	院内肺炎	CPFX+AMK (N=190)	157	82.6	92	48.4	41	21.6
		CAZ+AMK (N=185)	147	79.5	79	42.7	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	0	0.0	2	1.7
		CTX (N=119)	8	6.7	1	0.8	4	3.4
0540 (PH-30562)	敗血症	CPFX (N=12)	1	8.3	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 D89-027 は、重症度が高度又は重篤な有害事象

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, 42, Data listing 23、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, 14.3.1.5, 14.3.1.6、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, 3.1.2, 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

試験 D94-028

有害事象の発現割合は、CPFX＋MTZ 群 82.1%（193／235 例）、PIPC／TAZ 群 73.5%（164／223 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、悪心（CPFX＋MTZ 群 19.6%、PIPC／TAZ 群 9.9%）、感染（7.2%、11.2%）、発熱（2.6%、5.4%）、下痢（9.4%、8.5%）、嘔吐（11.9%、5.4%）、イレウス（7.2%、6.3%）、発疹（6.8%、7.2%）、注射部位反応（8.9%、4.0%）、そう痒症（7.7%、4.0%）、浮腫（5.5%、5.8%）、低カリウム血症（5.5%、5.8%）、不安（9.4%、4.0%）、不眠症（6.0%、4.9%）、

胸水（4.7%、6.3%）、呼吸困難（5.5%、4.9%）、頭痛（6.4%、3.6%）、貧血（6.4%、7.2%）、低血圧（3.8%、5.8%）、高血圧（5.5%、2.7%）であった（表 2.7.6.14-6）。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX＋MTZ 群で 49.8%（117／235 例）、PIPC／TAZ 群で 47.1%（105／223 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、悪心（CPFX＋MTZ 群 14.0%、PIPC／TAZ 群 6.7%）、下痢（7.2%、5.8%）、嘔吐（6.8%、3.1%）、発疹（5.1%、4.9%）及びそう痒症（5.1%、3.6%）であった（表 2.7.6.14-7）。

試験 D89-027

有害事象の発現割合は CPFX 群 46.7%（50／107 例）、CTRX 群 39.1%（43／110 例）であり、発現件数は CPFX 群 92 件、CTRX 群 75 件であった。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、注射部位反応（CPFX 群 12.1%、CTRX 群 2.7%）、悪心（4.7%、6.4%）及び発疹（5.6%、2.7%）であった（表 2.7.6.15-4）。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 29.0%（31／107 例）、CTRX 群 21.8%（24／110 例）であり、発現件数は CPFX 群 47 件、CTRX 群 34 件であった（表 2.7.6.15-5）。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、注射部位反応（CPFX 群 10.3%、CTRX 群 2.7%）のみであった。

試験 1381

有害事象の発現割合は、CPFX 群 46.4%（13／28 例）、AMPC＋EM 群 53.3%（8／15 例）であり、発現件数は CPFX 群 31 件、AMPC＋EM 群 11 件であった。投与期間中の発現では CPFX 群 42.9%（12／28 例）、AMPC＋EM 群 53.3%（8／15 例）、最終投与後の新たな発現では CPFX 群 11.5%（3／26 例）であり、AMPC＋EM 群では有害事象は認められなかった。投与期間中に 2 例以上の被験者に発現した有害事象は、癌（CPFX 群 2 例、AMPC＋EM 群 0 例）、錯乱（2 例、0 例）、死亡（2 例、0 例）、心不全（2 例、0 例）、肝機能異常（2 例、0 例）、注射部位疼痛（0 例、2 例）及び血中アルカリホスファターゼ増加（0 例、2 例）であった。最終投与後に 2 例以上の被験者に発現した有害事象は、死亡（CPFX 群 2 例、AMPC＋EM 群 0 例）であった（表 2.7.6.16-4）。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 14.3%（4／28 例）、AMPC＋EM 群 33.3%（5／15 例）であり、発現件数は、CPFX 群 6 件、AMPC＋EM 群 7 件であった。投与期間中の発現では CPFX 群 14.3%（4／28 例）、AMPC＋EM 群 33.3%（5／15 例）であった。最終投与後の新たな発現では両群ともに治験薬と関連のある有害事象はなかった。いずれかの群で 2 例以上認められた治験薬と関連のある有害事象は AMPC＋EM 群の注射部位疼痛のみであった（表 2.7.6.16-5）。

試験 0576

有害事象の発現割合は、CPFX＋AMK 群 81.8%（9／11 例）、CAZ＋AMK 群 20.0%（2／10 例）であり、発現件数は、CPFX＋AMK 群 21 件、CAZ＋AMK 群 2 件であった（表 2.7.6.17-5）。

CPFX＋AMK 群では、治験薬との因果関係を「関連があるかもしれない」と判断された有害事象は、6 例 7 件報告され、その内訳は肝機能検査異常、呼吸窮迫症候群、静脈炎、腎機能異常、耐性菌（2 件）及び敗血症であった。その他、治験薬との因果関係を「関連は考えにくい」と判断された有害事象が 2 例 4 件に報告された以外はいずれの有害事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定された。CAZ＋AMK 群では、いずれの有害事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定された（表 2.7.6.17-6）。

試験 0560

TEAE の発現割合は、CPFX＋AMK 群 82.6%（157／190 例）、CAZ＋AMK 群 79.5%（147／185 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）TEAE は、便秘（CPFX＋AMK 群 10.0%、CAZ＋AMK 群 11.4%）、肝機能検査異常（12.1%、8.6%）、貧血（11.6%、6.5%）、腎機能異常（10.0%、5.4%）、ショック（9.5%、8.1%）、下痢（8.9%、9.2%）、肺炎（6.8%、8.6%）、敗血症（6.3%、7.0%）、尿路感染（6.8%、5.4%）、無呼吸（6.3%、4.9%）、腎不全（6.8%、4.3%）、感染（4.2%、6.5%）、口腔モニリア症（3.7%、7.0%）、多臓器不全（4.7%、5.9%）、高血糖（5.3%、3.8%）、激越（2.1%、7.0%）、心房細動（5.3%、2.2%）、発熱（2.1%、5.4%）及び呼吸窮迫症候群（5.3%、1.6%）であった（表 2.7.6.18-10）。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、CPFX＋AMK 群 21.6%（41／190 例）、CAZ＋AMK 群 16.2%（30／185 例）であった。治験薬との因果関係が「評価不能」と判定された TEAE は CPFX＋AMK 群 5 例、CAZ＋AMK 群 1 例に認められた。比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 2%以上）TEAE は、肝機能検査異常（CPFX＋AMK 群 3.7%、CAZ＋AMK 群 4.9%）、下痢（3.2%、4.3%）、腎機能異常（3.7%、1.1%）、薬物濃度増加（2.6%、1.1%）及び腎不全（2.1%、0.5%）であった（表 2.7.6.18-12）。

試験 D95-025

有害事象の発現割合は、CPFX 群 94.1%（95／101 例）、対照群 89.7%（87／97 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 10%以上）有害事象は、下痢（CPFX 群 22.8%、対照群 21.6%）、低カリウム血症（19.8%、15.5%）、低血圧（19.8%、14.4%）、貧血（11.9%、18.6%）、便秘（14.9%、12.4%）、不眠症（12.9%、10.3%）、悪心（8.9%、13.4%）、発熱（10.9%、10.3%）、不安（9.9%、11.3%）、末梢性浮腫（11.9%、8.2%）、心房細動（11.9%、7.2%）、頭痛（5.0%、10.3%）及び疼痛（4.0%、10.3%）であった（表 2.7.6.19-6）。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 56.4%（57／101 例）、対照群 49.5%（48／97 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、下痢（CPFX 群 16.8%、対照群 12.4%）、悪心（5.0%、9.3%）、口腔モニリア症（6.9%、6.2%）、便秘（5.0%、7.2%）、腎機能異常（5.9%、4.1%）、注射部位反応（5.0%、5.2%）、肝機能検査異常（5.0%、4.1%）、消化不良（3.0%、6.2%）、注射部位疼痛（0.0%、6.2%）、嘔吐（0.0%、6.2%）であった（表 2.7.6.19-7）。

試験 1330

有害事象の発現割合は、CPFX 群 2.5%（3／121 例）、CEFO 群 6.7%（8／119 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、静脈炎〔CPFX 群 2 例（1.7%）、CEFO 群 1 例（0.8%）〕及びメレナ（びらん性胃炎）〔CPFX 群 0 例（0.0%）、CEFO 群 2 例（1.7%）〕で、その他の有害事象は 1 例のみの発現であった（表 2.7.6.20-4）。

治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」と判定された有害事象は CPFX 群 1 例、CEFO 群 0 例、「関連があるかもしれない」と判定された有害事象は CPFX 群 1 例、CEFO 群 4 例、「関連は考えにくい」と判定された有害事象は CPFX 群 0 例、CEFO 群 1 例、「評価不能」と判定された有害事象は CPFX 群 1 例、CEFO 群 3 例であった（表 2.7.6.20-5）。

試験 0540

有害事象は 12 例中 1 例（8.3%）に発現した。発現した 1 例 2 件の有害事象（胆汁うっ滞、脳症）の治験薬との因果関係は、いずれも「関連は考えにくい」と判定された（表 2.7.6.30-2）。

試験 D91-040

有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 66.5%（183／275 例）、単剤対照群 55.6%（74／133 例）、併用 CPFX 群 83.0%（73／88 例）、併用対照群 68.6%（24／35 例）であった。比較的よくみられた（いずれかの群で発現割合が 5%以上）有害事象は、心停止（単剤 CPFX 群 4.0%、単剤対照群 3.0%、併用 CPFX 群 13.6%、併用対照群 17.1%）、下痢（7.6%、5.3%、12.5%、8.6%）、無呼吸(1.8%、3.0%、4.5%、11.4%)、低血圧（1.8%、3.8%、5.7%、5.7%）、胃腸出血（1.5%、3.0%、5.7%、5.7%）、悪心（8.4%、3.8%、3.4%、0.0%）、肝機能検査異常（4.4%、2.3%、5.7%、2.9%）、嘔吐（5.1%、3.0%、3.4%、2.9%）、腎機能異常（2.5%、0.8%、4.5%、5.7%）、発熱（2.9%、1.5%、1.1%、5.7%）、血小板減少症（1.1%、1.5%、2.3%、5.7%）、心室性頻脈（1.1%、0.8%、0.0%、8.6%）、便秘（5.8%、0.8%、3.4%、0.0%）、副鼻腔炎（1.1%、0.8%、1.1%、5.7%）、肺炎（0.7%、0.8%、1.1%、5.7%）、低酸素症（0.7%、0.8%、5.7%、0.0%）及び脳血管発作（0.0%、0.0%、1.1%、5.7%）であった（表 2.7.6.21-15）。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 20.4%（56／275 例）、単剤対照群 15.8%（21／133 例）、併用 CPFX 群 25.0%（22／88 例）、併用対照群 34.3%（12／35 例）であった。比較的よくみられた（いずれかの群で発現割合が 2%以上）治験薬と関連のある有害事象は、下痢（単剤 CPFX 群 3.6%、単剤対照群 3.0%、併用 CPFX 群 8.0%、併用対照群 8.6%）、肝機能検査異常（1.5%、1.5%、3.4%、2.9%）、口腔モニリア症（1.8%、2.3%、2.3%、2.9%）、発疹（1.5%、2.3%、1.1%、2.9%）、モニリア症（0.0%、2.3%、2.3%、2.9%）、悪心（2.5%、2.3%、2.3%、0.0%）、腎機能異常（0.0%、0.0%、0.0%、5.7%）、血小板減少症（0.4%、1.5%、0.0%、2.9%）、注射部位反応（2.2%、0.8%、1.1%、0.0%）、腟モニリア症（0.4%、0.8%、2.3%、0.0%）、発熱（0.4%、0.0%、0.0%、2.9%）、NPN 増加（0.0%、0.0%、0.0%、2.9%）、肺炎（0.0%、0.0%、0.0%、2.9%）及び便秘（0.4%、0.0%、2.3%、0.0%）であった（表 2.7.6.21-16）。

2.7.4.A.2.1.2　死亡

2.7.4.A.2.1.2.1　国内第Ⅲ相試験

試験 15992 において、死亡はみられなかった。

2.7.4.A.2.1.2.2　国外試験

2.7.4.A.2.1.2.2.1　国外第Ⅰ相試験

試験 D89-050、D89-021、D91-002 及び D90-012 では、死亡はみられなかった。

2.7.4.A.2.1.2.2.2　国外第Ⅱ相試験

試験 D88-024

4 例が死亡した。いずれも有害事象による死亡であった。死亡した被験者の群ごとの内訳は CPFX 群で 2 例（被験者番号 1029 及び 1019）、CPFX＋AZL 群で 1 例（被験者番号 1014）、TOB＋AZL 群で 1 例（被験者番号 1009）であった。

CPFX 群では、1 例（被験者番号 1029）で呼吸不全が、1 例（被験者番号 1019）で上部消化管出血発現後の心停止が発現し、死亡した。これらの有害事象の治験薬との因果関係はそれぞれ「関連は考えにくい」又は「関連なし」と判定された。CPFX＋AZL 群では、1 例（被験者番号 1014）で低血圧及び心停止が発現し、死亡した。これらの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」と判定された。TOB＋AZL 群では、1 例（被験者番号 1009）で心停止／呼吸停止が発現し、死亡した。これらの有害事象の治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された（2.7.6.6.2.6.1.2 参照）。

試験 D88-013

3 例が死亡した。いずれも有害事象による死亡であった。死亡した被験者の群ごとの内訳は CPFX 群 1 例（被験者番号 1022）、CPFX＋RFP 群 1 例（被験者番号 1017）、VCM 群 1 例（被験者番号 1006）であった。

CPFX 群の 1 例及び VCM 群の 1 例は心静止により死亡し、心停止と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。CPFX＋RFP 群の 1 例は心停止／呼吸停止により死亡し、心停止／呼吸停止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（2.7.6.7.2.6.1.2 参照）。

試験 0546

4 例（被験者番号 2006、3053、7031 及び 7032）が、有害事象〔多臓器不全、神経学的状態悪化（神経学的外傷後脳死）、虚脱及び敗血症性ショック〕により死亡した。また、脳室内出血を発現した 1 例（被験者番号 1003）は、試験終了後に死亡した。これらの有害事象の治験薬との因果関係は、*S. aureus* の重複感染を発現し、敗血症性ショックの発現に至った 1 例（被験者番号 7032）、治験薬との因果関係が評価されなかった 1 例（被験者番号 7031）を除き、いずれも「関連なし」と判断された。1 例（被験者番号 7032）の敗血症性ショックの治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判断された（2.7.6.27.2.7.1.3 参照）。

2.7.4.A.2.1.2.2.3　国外第Ⅲ相試験

試験 D89-053

CPFX 群で 43／205 例、IPM 群で 38／200 例が死亡した。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。

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

最終投与後 30 日目までに死亡した被験者は CPFX 群 39／186 例、IPM 群 39／195 例であった。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。

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。

試験 1029

CPFX 群及び TOB＋CXM 群のいずれも各 13 例が死亡した。このうち CPFX 群の 1 例、TOB＋CXM 群の 6 例が有害事象により死亡した。

有害事象による死亡のうち CPFX 群の 1 例（被験者番号 112）は突然死し、はじめ死亡理由として脳動脈瘤が考えられたが、剖検の結果、脳内に関連のある所見はみられず、後に治験薬と関連する可能性がある突然死に分類された。TOB＋CXM 群では、腎不全による死亡が 4 例（被験者番号 126、206、443 及び 615）報告された。その他、尿毒症（被験者番号 706）及び循環虚脱（被験者番号 603）による死亡が、各 1 例報告された（2.7.6.8.2.6.1.2 参照）。

試験 D90-034

CPFX 群で 10 例、対照群で 5 例が死亡した。感染部位別では、下気道感染は、CPFX 群 5 例、対照群 4 例、皮膚・皮膚組織感染は、CPFX 群 4 例、対照群 1 例、尿路感染は、CPFX 群 1 例、対照群 0 例が死亡した。

死亡に至った有害事象については、下気道感染症では CPFX 群 2 例（被験者番号 307 及び 741）にそれぞれ呼吸窮迫及び呼吸不全が、対照群 2 例（被験者番号 73、546）にそれぞれ呼吸不全及び呼吸停止が発現した。皮膚・皮膚組織感染症では CPFX 群 2 例（被験者番号 53 及び 399）にそれぞれ、うっ血性心不全及び腎不全増悪が、対照群 1 例（被験者番号 401）に内出血の疑いが発現した。尿路感染症では CPFX 群 1 例（被験者番号 28）に急性呼吸不全が発現したが、対照群の発現はなかった（2.7.6.9.2.6.1.2 参照）。

試験 9837

400mg 群で 5 例、200mg 群で 2 例が死亡した。このうち 3 例（400mg 群 2 例、200mg 群 1 例）は、12 件（9 件、3 件）の有害事象により死亡した。400mg 群の 1 例（被験者番号 56）はアルカリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（GGTP）及びビリルビン、もう 1 例（被験者番号 65）は乳酸脱水素酵素（LDH）、リパーゼ、アミラーゼ、トランスアミラーゼ、アルカリホスファターゼ及び尿素、200mg 群の 1 例（被験者番号 66）は LDH、アミラーゼ及びリパーゼの異常値が認められた。3 例の死亡理由は、被験者番号 56 では腹部及び肝腎不全（アルコール検査陽性）、被験者番号 65 では中枢神経失調、重症の頭蓋脳外傷による脳死、被験者番号 66 では心臓循環不全であった。いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された（2.7.6.5.2.6.1.2 参照）。

試験 0541

10 例（腹腔内感染症 5 例、敗血症 5 例）が死亡した。このうち 4 例（腹腔内感染症 3 例、敗血症 1 例）が有害事象により死亡した。

有害事象による死亡のうち、腹腔内感染症の 3 例（被験者番号 A26、A36 及び A40）が成人呼吸窮迫症候群、心停止及び腎機能障害、敗血症の 1 例（被験者番号 B12）が心血管虚脱により死亡した。4 例の有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された（2.7.6.29.2.7.1.2）。

試験 0564

無作為に割付け後 3 ヵ月目までに報告された死亡は CPFX＋TOB 群 34 例、CAZ＋TOB 群 34 例であった。また、治験薬最終投与後 31 日目までに報告された死亡は CPFX＋TOB 群 28 例、CAZ＋TOB 群 22 例であった。

死亡に至った有害事象は、CPFX＋TOB 群 23 例、CAZ＋TOB 群 17 例であった。これら有害事象のうち、治験薬と関連のある有害事象は、CPFX＋TOB 群 3 例（モニリア症 2 例、腎不全 1 例）であり、CAZ＋TOB 群ではみられなかった（2.7.6.12.2.6.1.2 参照）。

試験 D90-014

CPFX＋MTZ iv 群で 20 例、CPFX＋MTZ iv/po 群で 28 例、IPM／CS iv 群で 24 例が死亡した。死亡理由の内訳は、合併症（CPFX＋MTZ iv 群：10 例、CPFX＋MTZ iv/po 群：14 例、IPM／CS iv 群：8 例）、細菌感染（3 例、0 例、3 例）、合併症及び細菌感染（5 例、10 例、10 例）であった。CPFX＋MTZ iv 群 2 例、CPFX＋MTZ iv/po 群 4 例、IPM／CS iv 群 3 例の合計 9 例は死亡理由が不明であった。

死亡に至った有害事象は、CPFX＋MTZ iv 群で 15 例、CPFX＋MTZ iv/po 群で 12 例、IPM／CS iv 群で 13 例であった。

2.7.4.A.2.1.2.2.4　国外第Ⅳ相試験

試験 D94-028

死亡した被験者の割合は、CPFX＋MTZ 群 5.5%（13／235 例）、PIPC／TAZ 群 4.5%（10／223 例）であった。死亡理由の内訳は、有害事象（CPFX＋MTZ 群 7 例、PIPC／TAZ 群 2 例）、合併症（4 例、2 例）、細菌感染及び合併症（1 例、2 例）、その他（1 例、3 例）及び細菌感染（0 例、1 例）であった。

試験 D89-027

死亡した被験者の割合は、CPFX 群 4.7%（5／107 例）、CTRX 群 5.5%（6／110 例）であった。死亡理由の内訳は、合併症（CPFX 群 4 例、CTRX 群 3 例）、細菌感染（0 例、2 例）及び判定不能（1 例、1 例）であった。

CTRX 群の 3 例（被験者番号 12037、26031 及び 26049）では有害事象（肺炎、肝機能検査異常・脳梗塞及び心停止）により死亡に至った。

試験 1381

CPFX 群で 4 例（被験者番号 4、19、29 及び 36）が死亡した。いずれも有害事象による死亡であった。AMPC＋EM 群では死亡はなかった。死亡に至った有害事象の内訳は、呼吸窮迫（被験者番号 4）、心停止（死亡後剖検で肺塞栓症を確認）（被験者番号 19）、心不全（被験者番号

29）、心不全及び BUN 増加（被験者番号 36）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.6.16.2.6.1.2 参照）。

試験 0576

CPFX＋AMK 群で 2 例（被験者番号 0004-0003 及び 0010-0002）、CAZ＋AMK 群で 1 例（被験者番号 0004-0001）が死亡した。いずれも有害事象による死亡であった。

CPFX＋AMK 群の 1 例（被験者番号 0004-0003）では、心停止を発現し、死亡した。心停止の治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。CPFX＋AMK 群の 1 例（被験者番号 0010-0002）では、敗血症を発現し、死亡した。敗血症の治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された。CAZ＋AMK 群の 1 例（被験者番号 0004-0001）では、ショックを発現し、死亡した。ショックの治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された（2.7.6.17.2.6.1.2 参照）。

試験 0560

死亡した被験者の割合は、CPFX＋AMK 群 36.3%（69／190 例）、CAZ＋AMK 群 35.7%（66／185 例）であった。死亡理由の内訳は合併症（CPFX＋AMK 群 36 例、CAZ＋AMK 群 29 例）、細菌感染及び合併症（24 例、24 例）、細菌感染（5 例、9 例）、判定不能（4 例、4 例）であった。

試験 D95-025

死亡した被験者の割合は、CPFX 群 25.7%（26／101 例）、対照群 18.6%（18／97 例）であった。死亡理由の内訳は、有害事象（CPFX 群 15 例、対照群 9 例）、合併症（5 例、5 例）、細菌感染及び合併症（3 例、2 例）、細菌感染（2 例、2 例）、不明（1 例、0 例）であった。

試験 1330

死亡した被験者の割合は、CPFX 群 0.8%（1/121 例）、CTX 群 4.2%（5/119 例）であった。CPFX 群では 1 例（被験者番号 128）が心肺不全により死亡した。CTX 群では 1 例（被験者番号 2）が心及び腎不全により、2 例（被験者番号 53 及び 83）が心不全により、1 例（被験者番号 115）が呼吸不全及びショックにより、1 例（被験者番号 123）が肺血栓塞栓症疑いにより死亡した。

試験 0540

有害事象による死亡の報告はなかったが、被験者番号 201 は試験組入れ後 1 日目に破傷風から不整脈を続発し死亡した。破傷風と治験薬の因果関係は否定された（2.7.6.30.2.6.1 参照）。

試験 D91-040

死亡した被験者の割合は、単剤 CPFX 群 9.5%（26／275 例）、単剤対照群 9.8%（13／133 例）、併用 CPFX 群 23.9%（21／88 例）、併用対照群 31.4%（11／35 例）であった。死亡理由の内訳は、合併症（単剤 CPFX 群 13 例、単剤対照群 4 例、併用 CPFX 群 7 例、併用対照群 5 例）、細菌感染及び合併症（4 例、3 例、7 例、2 例）、その他（9 例、5 例、5 例、4 例）、判定不能（0 例、1 例、0 例、0 例）及び細菌感染（0 例、0 例、2 例、0 例）であった。

2.7.4.A.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.A.2.1.3.1　国内第Ⅲ相試験

試験 15992 の重篤な有害事象を表 2.7.4.A. 2-15に示す。

試験 15992 では、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 群の 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。

表 2.7.4.A. 2-15　試験 15992 における重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Subject ID Diagnostic subgroup	Adverse event (MedDRA version 17.1 PT)	有害事象 (MedDRA J/ver.17.1 PT)	TEAE	Related to study drug	Intensity	Reason for seriousness	Onset / Stop date (Study day)	Action taken	Outcome / specify
Treatment group: 400mg BID									
200030002 Bacterial pneumonia	Respiratory failure	呼吸不全	Yes	No	Severe	Is Life Threatening	5/22	Drug withdrawn	Recovered / resolved
200080003 Bacterial pneumonia	Lower respiratory tract infection	下気道感染	No (Post-treatment)	No	Mild	Requires or prolongs hospitalization	40/-	NA	Not recovered / not resolved
200090004 Bacterial pneumonia	Pyrexia	発熱	Yes	No	Moderate	Requires or prolongs hospitalization	36/-	NA	Not recovered / not resolved
200190003 Other disease	Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	Yes	No	Moderate	Requires or prolongs hospitalization	20/36	NA	Recovered / resolved
Treatment group: 400mg TID									
200090001 Bacterial pneumonia	Pneumonia	肺炎	Yes	No	Severe	Requires or prolongs hospitalization	15/20	NA	Recovered / resolved

BID: two times a day, NA: not applicable, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event, TID: three times a day

Study day is calculated based on the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of adverse event minus medication day) plus 1 day.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.2/2, Listing 16.2.3/1

2.7.4.A.2.1.3.2　　国外試験

2.7.4.A.2.1.3.2.1　国外第Ⅰ相試験

試験 D89-050、D89-021、D91-002 及び D90-012 では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.A.2.1.3.2.2　国外第Ⅱ相試験

試験 D88-024

重症度が高度又は重篤な有害事象は、CPFX 群 2 例、CPFX＋AZL 群 2 例、TOB＋AZL 群 1 例に発現した。CPFX 群では、心停止前に発現した上部消化管出血、呼吸不全が各 1 例、CPFX＋AZL 群では、心停止、脳底動脈瘤・痙攣発作が各 1 例、TOB＋AZL 群では心停止／呼吸停止が 1 例に発現した。これらの有害事象の治験薬との因果関係は、痙攣発作が「関連あるかもしれない」、心停止／呼吸停止が「おそらく関連あり」と判断された以外は、いずれも「関連なし」又は「関連は考えにくい」と判断された（表 2.7.6.6-2）。

試験 D88-013

重症度が高度又は重篤な有害事象は、CPFX 群 1 例、CPFX＋RFP 群 3 例、VCM 群 2 例に発現した。CPFX 群では心停止・心静止が 1 例、CPFX＋RFP 群では腎不全、心停止／呼吸停止、内臓穿孔が各 1 例、VCM 群では心肺停止・心静止、深部静脈血栓症が各 1 例に発現した。これらの有害事象の治験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」又は「関連は考えにくい」と判断された（表 2.7.6.7-3）。

試験 0546

重篤な有害事象は 6 例に 13 件発現した。敗血症性ショックを発現した 1 例、治験薬との因果関係が評価されなかった 1 例（虚脱）を除き、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判断された（表 2.7.6.27-6）。

2.7.4.A.2.1.3.2.3　国外第Ⅲ相試験

国外第Ⅲ相試験（試験 D89-053、D92-007、1029、D90-034、0541、0564 及び D90-014）の重篤な有害事象の概要を表 2.7.4.A. 2-16に示す。試験 9837 では、重篤な有害事象は定義しなかった。

試験 D89-053

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（表 2.7.6.10-9）。

試験 D92-007

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（表 2.7.6.11-14）。

試験 1029

重症度が高度又は重篤な有害事象は、CPFX 群 3 例、TOB＋CXM 群 6 例に発現した。腎不全が TOB＋CXM 群 2 例に発現した以外はいずれも各群 1 例のみの発現であった（表 2.7.6.8-6）。

試験 D90-034

重症度が高度又は重篤な有害事象は、CPFX 群で 16 例に 20 件、対照群で 4 例に 5 件発現した。感染部位別の内訳は、下気道感染症では CPFX 群 7 例 8 件、対照群 2 例 2 件、皮膚・皮膚組織感染症では CPFX 群 7 例 10 件、対照群 1 例 2 件、尿路感染症では CPFX 群 4 例 5 件、対照群 1 例 1 件であった。呼吸窮迫が下気道感染症の CPFX 群で 3 例に発現した以外はいずれも各感染部位の各群で 1 例のみの発現であった（表 2.7.6.9-11）。

試験 9837

死亡に至った有害事象以外で、生命を脅かす有害事象はみられなかった。

試験 0541

死亡に至った有害事象以外の重篤な（又は生命を脅かす）有害事象は、9 例（腹腔内感染症 6 例、重症敗血症 3 例）に発現した。腎機能障害が腹腔内感染症の 3 例に発現した以外はいずれの事象も各群 1 例のみの発現であった（表 2.7.6.29-11）。

試験 0564

投与開始後 3 ヵ月目までに発現した重篤又は生命を脅かす有害事象は、CPFX＋TOB 群 34 例、CAZ＋TOB 群 33 例であった。治験薬最終投与後 7 日目までに発現した重篤又は生命を脅かす有害事象は 4 例であった。このうち CPFX＋TOB 群 3 例の事象は治験薬との因果関係を「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、CAZ＋TOB 群 1 例は「関連があるかもしれない」と判定された（2.7.6.12.2.6.1.3 参照）。

試験 D90-014

重症度が高度又は重篤な有害事象は、CPFX＋MTZ iv 群で 25 例、CPFX＋MTZ iv/po 群で 22 例、IPM／CS iv 群で 17 例に発現した。いずれかの群で 2 例以上に発現した重症度が高度又は重篤な有害事象は、心停止（CPFX＋MTZ iv 群：3 例、CPFX＋MTZ iv/po 群：5 例、IPM／CS iv 群：5 例）、多臓器不全（4 例、1 例、1 例）、無呼吸（1 例、2 例、3 例）、呼吸困難（3 例、1 例、1 例）、ショック（3 例、0 例、0 例）、心筋梗塞（0 例、2 例、1 例）、腸壊死（2 例、0 例、0 例）、血小板減少症（2 例、0 例、0 例）及び敗血症（0 例、0 例、2 例）であった（表 2.7.6.13-6）。

表 2.7.4.A. 2-16　国外第Ⅲ相試験の重篤な有害事象の概要（SAF）

試験	対象疾患	群	重篤な有害事象被験者数[a]（%）	重篤な有害事象の内訳及び被験者数	治験薬と関連のある重篤な有害事象の内訳及び被験者数
1029	感染症	CPFX (N=160)	3 (1.9)	乏尿／無尿、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、腎不全：各 1	乏尿／無尿、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、腎不全：各 1
		TOB+CXM (N=150)	6 (4.0)	腎不全：2 死亡、難聴、無尿、クレアチニン増加：各 1	腎不全：2、 死亡、難聴、無尿、クレアチニン増加：各 1
D90-034	下気道感染症	CPFX (N=141)	7 (5.0)	呼吸窮迫：3 心肺停止、股関節部骨折・錯乱、心室性頻脈、呼吸不全：各 1	なし
		対照 (N=73)	2 (2.7)	呼吸不全、呼吸停止：各 1	なし
	皮膚・皮膚組織感染症	CPFX (N=104)	7 (6.7)	左足切断・左足膝下部切断、うっ血性心不全、悪心・嘔吐、そう痒、低ナトリウム血症、腎不全増悪、肺塞栓症：各 1	悪心・嘔吐、そう痒：各 1
		対照 (N=49)	1 (2.0)	内出血の疑い・口腔カンジダ症：1	口腔カンジダ症：1
	尿路感染症	CPFX (N=75)	4 (5.3)	重症の悪心・腸骨稜周辺の痛み、急性呼吸不全、精神状態変化 静脈炎：各 1	精神状態変化、 静脈炎：各 1
		対照 (N=35)	1 (2.9)	重症の頭痛：1	なし
D89-053[b]	院内又は市中肺炎	CPFX (N=202)	25 (12.4)	-	無呼吸：5 心停止：4
		IPM (N=200)	23 (11.5)	-	心停止：6 痙攣、死亡：各 4
D92-007[c]	敗血症	CPFX (N=186)	48 (25.8)	無呼吸：14 呼吸障害：9 低血圧：8 心停止、多臓器不全、凝固障害：各 6 胃腸出血：5 肝不全、腎不全：各 4	多臓器不全：3 心停止、無呼吸：2 胃腸出血・皮膚壊死、低血圧、痙攣・徐脈、痙攣、心内膜炎、腎不全・呼吸障害・凝固障害・肝機能検査異常、無尿、肝機能検査異常・クレアチンホスホキナーゼ増加・心停止、肝不全、血小板減少症、低血圧・ショック、肝硬変：1

表 2.7.4.A. 2-16 国外第Ⅲ相試験の重篤な有害事象の概要（SAF）（続き）

試験	対象疾患	群	重篤な有害事象被験者数[a]（%）	重篤な有害事象の内訳及び被験者数	治験薬と関連のある重篤な有害事象の内訳及び被験者数
D92-007[c]（続き）		IPM (N=194)	60 (30.9)	無呼吸：14 呼吸障害：10 心停止：9 低血圧：5 多臓器不全、急性腎不全：各 4	心停止、痙攣：2 塞栓・心房細動・心室細動、無呼吸、肺炎、ショック・凝固障害、呼吸障害、肝機能検査異常、思考異常、脳血管発作、肝不全、低血圧：各 1
0541	腹腔内感染症	CPFX (N=22)	6 (27.3)	腎機能障害：2 徐脈・低血圧、腎不全、酸素飽和度低下・腎不全、ショック：各 1	酸素飽和度低下・腎不全、腎機能障害：各 1
	重症の敗血症	CPFX (N=18)	3 (16.7)	急性腎不全、気胸、低血圧：各 1	急性腎不全：1
0564	重症の敗血症	CPFX+TOB (N=142)	34 (23.9)[d]	-	-
		CAZ+TOB (N=136)	33 (24.3)[d]	-	-
D90-014	腹腔内感染症	CPFX+MTZ iv (N=222)	25 (11.3)	多臓器不全：4 心停止、呼吸困難、ショック：各 3 腸壊死、血小板減少症：各 2 腹膜炎、浮腫、うっ血性心不全、心不全、低血圧、末梢性浮腫、消化器癌、悪心、無呼吸、呼吸障害、腎機能異常：各 1	-
		CPFX+ MTZ iv/po (N=220)	22 (10.0)	心停止：5 無呼吸、心筋梗塞：各 2 腹痛、頭痛、多臓器不全、心房細動、上室性頻脈、低血圧、胃腸出血、白血球減少症、アシドーシス、治癒異常、激越、痙攣、認知症、幻覚、思考異常、振戦、攣縮、呼吸困難、低酸素症、肺水腫、腎機能異常：各 1	-
		IPM/CS iv (N=231)	17 (7.4)	心停止：5 無呼吸：3 敗血症：2 腹痛、多臓器不全、心筋梗塞、上室性頻脈、脳虚血、痙攣、傾眠、呼吸困難、呼吸障害、急性腎不全、腎機能異常：各 1	-

表 2.7.4.A. 2-16 国外第Ⅲ相試験の重篤な有害事象の概要（SAF）（続き）

試験	対象疾患	群	重篤な有害事象被験者数[a]（%）	重篤な有害事象の内訳及び被験者数	治験薬と関連のある重篤な有害事象の内訳及び被験者数

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 D89-053 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、試験 1029、D90-034 及び D90-014 は重症度が高度又は重篤な有害事象、試験 0541 は死亡に至った有害事象以外の重篤な（又は生命を脅かす）有害事象

b：「治験薬と関連のある重篤な有害事象の内訳及び被験者数」は、各群の発現割合が 2%以上の事象を示す

c：「重篤な有害事象の内訳及び被験者数」は、各群の発現割合が 2%以上の事象を示す

d: 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 49、5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.9_Data listing 10、5.3.5.1.6 R-5867/Table 52、5.3.5.1.7 MMRR-1390/Data listing 21、5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.8、5.3.5.1.8 PH-30384/Section 12.3.1、5.3.5.1.9 MMRR-1232/Table 52

2.7.4.A.2.1.3.2.4 国外第Ⅳ相試験

国外第Ⅳ相試験（試験 D94-028、D89-027、1381、0576、0560、D95-025 及び D91-040）の重篤な有害事象の概要を表 2.7.4.A. 2-17に示す。試験 1330 及び 0540 では、重篤な有害事象の発現はなかった。

試験 D94-028

重篤な有害事象の発現割合は、CPFX＋MTZ 群 22.6%（53／235 例）、PIPC／TAZ 群 25.6%（57／223 例）〔PIPC／TAZ 群 1 例（被験者番号 9011）の殺人を含めた〕であった。CPFX＋MTZ 群又は PIPC／TAZ 群で、発現割合が 2%以上であった重篤な有害事象は、イレウス（CPFX＋MTZ 群 3.0%、PIPC／TAZ 群 1.8%）、無呼吸（2.6%、1.8%）、敗血症（2.6%、1.3%）、感染（0.9%、2.7%）及び肺炎（1.3%、2.2%）であった（表 2.7.6.14-9）。

試験 D89-027

重症度が高度又は重篤な有害事象は、CPFX 群 2 例、CTRX 群 4 例に発現した。その内訳は、CPFX 群では下痢及び悪心が各 1 例、CTRX 群では心停止、悪心・嘔吐、脳梗塞及び肺炎が各 1 例であった（表 2.7.6.15-7）。

試験 1381

重篤な有害事象は、CPFX 群で 5 例に 17 件、AMPC＋EM 群で 2 例に 2 件発現した。いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、死亡（CPFX 群 4 例、AMPC＋EM 群 0 例）、癌（2 例、0 例）及び心不全（2 例、0 例）であった（表 2.7.6.16-6）。

試験 0576

死亡に至った有害事象以外の重篤な有害事象は、CPFX＋AMK 群 3 例（被験者番号 0005-0003、0006-0001 及び 0007-0001）に発現し、CAZ＋AMK 群では発現しなかった。治験薬との因果関係は、

CPFX＋AMK 群 1 例（被験者番号 0006-0001）の呼吸窮迫症候群が「関連があるかもしれない」と判定された以外、2 例（被験者番号 0005-0003 及び 0007-0001）の出血及び心嚢液貯留は「関連なし」と判定された（表 2.7.6.17-6）。

試験 0560

重篤な有害事象（死亡を除く）の発現割合は、CPFX＋AMK 群 19.5%（37／190 例）、CAZ＋AMK 群 15.1%（28／185 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、外科手術（CPFX＋AMK 群 2 例、CAZ＋AMK 群 5 例）、肺炎（1 例、3 例）、急性呼吸窮迫症候群（2 例、1 例）、敗血症（2 例、1 例）、胃腸出血（2 例、0 例）、急性腎不全（2 例、0 例）、胸水（2 例、0 例）、呼吸不全（2 例、0 例）、腹膜炎（2 例、0 例）及び無呼吸（2 例、0 例）であった（2.7.6.18.2.6.1.3 参照）。

試験 D95-025

重篤な有害事象の発現割合は、CPFX 群 32.7%（33／101 例）、対照群 34.0%（33／97 例）であった。いずれかの群の発現割合が 2%以上であった重篤な有害事象は、心停止（CPFX 群 8.9%、対照群 8.2%）、無呼吸（6.9%、6.2%）、敗血症（4.0%、4.1%）、呼吸困難（5.0%、2.1%）、肺炎（1.0%、5.2%）、多臓器不全（3.0%、2.1%）、呼吸障害（2.0%、2.1%）、うっ血性心不全（1.0%、3.1%）、心室性頻脈（2.0%、0.0%）及び脱水（2.0%、0.0%）であった（表 2.7.6.19-9）。

試験 1330

重篤な有害事象はみられなかった（2.7.6.20.2.6.1.3 参照）。

試験 0540

重篤な有害事象はみられなかった（2.7.6.30.2.6.1 参照）。

試験 D91-040

重篤な有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 16.7%（46／275 例）、単剤対照群 21.1%（28／133 例）、併用 CPFX 群 35.2%（31／88 例）、併用対照群 42.9%（15／35 例）であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上であった重篤な有害事象は、心停止（単剤 CPFX 群 4.0%、単剤対照群 3.0%、併用 CPFX 群 13.6%、併用対照群 17.1%）、無呼吸（1.5%、3.0%、4.5%、11.4%）、呼吸障害（0.7%、0.8%、2.3%、0.0%）、多臓器不全（0.7%、0.8%、4.5%、2.9%）、低血圧（0.4%、3.0%、2.3%、0.0%）、肺炎（0.4%、0.8%、1.1%、2.9%）、ショック（0.4%、0.8%、1.1%、2.9%）、胃腸出血（0.4%、0.8%、2.3%、0.0%）、腎機能異常（0.4%、0.0%、2.3%、0.0%）、血小板減少症（0.0%、0.8%、2.3%、2.9%）、心不全（0.0%、0.8%、0.0%、2.9%）、低酸素症（0.0%、0.0%、4.5%、0.0%）、脳血管発作（0.0%、0.0%、1.1%、5.7%）、脳症（0.0%、0.0%、0.0%、2.9%）及び皮膚癌（0.0%、0.0%、0.0%、2.9%）であった（表 2.7.6.21-18）。

表 2.7.4.A. 2-17 国外第Ⅳ相試験の重篤な有害事象の概要（SAF）

試験	対象疾患	群	重篤な有害事象被験者数（%）	重篤な有害事象の内訳及び被験者数	治験薬と関連のある重篤な有害事象の内訳及び被験者数
D94-028[a]	複雑性腹腔内感染症	CPFX+MTZ (N=235)	53 (22.6)	イレウス：7 敗血症、無呼吸：各 6	-
		PIPC/TAZ (N=223)	57 (25.6) 殺人 1 例を含めた	感染：6 肺炎：5	-
D89-027	院内又は市中肺炎	CPFX (N=107)	2[b] (1.9)	下痢、悪心：各 1	下痢、悪心：各 1
		CTRX (N=110)	4[b] (3.6)	心停止、悪心・嘔吐、肺炎、脳梗塞：各 1	心停止、悪心・嘔吐、肺炎、脳梗塞：各 1
1381	市中肺炎	CPFX (N=28)	5 (17.9)	死亡：4 癌、心不全：各 2 細気管支炎、呼吸窮迫、黄疸、心停止、腹水、低血圧、腎不全、心房細動、肝機能異常：各 1	死亡、心停止：各 1（因果関係不明）
		AMPC+EM (N=15)	2 (13.3)	肺炎、胸水：各 1	なし
0576	院内肺炎	CPFX+AMK (N=11)	3[b] (27.3)	出血、呼吸窮迫症候群、心嚢液貯留：各 1	呼吸窮迫症候群：1
		CAZ+AMK (N=10)	0	なし	なし
0560[c]	院内肺炎	CPFX+AMK (N=190)	37[b] (19.5)	胃腸出血、外科手術、急性呼吸窮迫症候群、急性腎不全、胸水、呼吸不全、敗血症、腹膜炎、無呼吸：各 2	-
		CAZ+AMK (N=185)	28[b] (15.1)	外科手術：5 肺炎：3	-
D95-025[a]	院内又は市中肺炎	CPFX (N=101)	33 (32.7)	心停止：9 無呼吸：7 呼吸困難：5 敗血症：4 多臓器不全：3	-
		対照 (N=97)	33 (34.0)	心停止：8 無呼吸：6 肺炎：5 敗血症：4 うっ血性心不全：3 呼吸困難、多臓器不全、呼吸障害：各 2	-

表 2.7.4.A. 2-17 国外第Ⅳ相試験の重篤な有害事象の概要（SAF）（続き）

試験	対象疾患	群	重篤な有害事象被験者数（%）	重篤な有害事象の内訳及び被験者数	治験薬と関連のある重篤な有害事象の内訳及び被験者数
D91-040[a]	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)	46 (16.7)	心停止：11	-
		単剤対照 (N=133)	28 (21.1)	心停止：4 無呼吸、低血圧：各 4	-
		併用 CPFX (N=88)	31 (35.2)	心停止：12 無呼吸、多臓器不全、低酸素症：各 4 血小板減少症、低血圧、呼吸障害、胃腸出血、腎機能異常：各 2	-
		併用対照 (N=35)	15 (42.9)	心停止：6 無呼吸：4 脳血管発作：2 多臓器不全、血小板減少症、ショック、肺炎、心不全、脳症、皮膚癌：各 1	-

AMK: アミカシン、AMPC: アモキシシリン、CAZ: セフタジジム、CEFO: 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: 「重篤な有害事象の内訳及び被験者数」は、各群の発現割合が 2%以上の事象を示す

b: 死亡に至った有害事象以外の重篤な有害事象

c: 「重篤な有害事象の内訳及び被験者数」は、各群の発現被験者数が 2 例以上の事象を示す

引用元：5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table14.3.1/3、5.3.5.1.11 MMRR-1221/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 14.3.2.1、5.3.5.1.15 MMRR-1495/ Table 14.3.1/3、5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 48A

2.7.4.A.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.A.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

2.7.4.A.2.1.4.1.1 国内第Ⅲ相試験

試験 15992 の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.A. 2-18に示す。

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。

表 2.7.4.A. 2-18 試験 15992 における投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Subject ID Diagnostic subgroup	Adverse event (MedDRA version 16.1 PT)	有害事象 (MedDRA J/ver.16.1 PT)	TEAE	Intensi-ty	Related to study drug	Onset / Stop date (Study day)	Action taken	Other specific treatment of adverse event	Outcome / specify
Treatment group: 400mg BID									
200030002 Bacterial pneumonia	Respiratory failure	呼吸不全	Yes	Severe	No	5/22	Drug with-drawn	Other	Recovered / resolved
Treatment group: 400mg TID									
200100003 Bacterial pneumonia	Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	Yes	Mild	Yes	2/13	Drug with-drawn	None	Recovered / resolved
	Vasculitis	血管炎	Yes	Mild	Yes	5/5	Drug with-drawn	None	Recovered / resolved

BID: twice a day, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment emergent adverse event, TID: three times a day

Study day is calculated from the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of AE minus medication day) plus 1 day.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.2/3, Listing 16.2.3/1, Table 14.2/2

2.7.4.A.2.1.4.1.2 国外試験

2.7.4.A.2.1.4.1.2.1 国外第Ⅰ相試験

試験 D89-050 では、投与中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.6.1.2.1 参照）。

試験 D89-021 では、投与中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.6.2.2.1 参照）。

試験 D91-002 では、4 例が有害事象により試験を中止した。いずれも CPFX の静脈内投与時に発現した（2.7.6.3.2.1 参照）。

試験 D90-012 では、試験中止に至った有害事象は 2 例（被験者 1002 及び 1014）に発現した。被験者 1002 には第 1 期 200mg 静脈内投与中に胸痛が、被験者 1014 には第 2 期 400mg 静脈内投与中に蜂巣炎、発疹、蕁麻疹及びそう痒症が発現し、試験を中止した（2.7.6.4.2.1 参照）。

2.7.4.A.2.1.4.1.2.2 国外第Ⅱ相試験

試験 D88-024 では、投与中止に至った有害事象は CPFX 群 2 例、CPFX＋AZL 群 2 例、TOB＋AZL 群 2 例に発現した。その内訳は CPFX 群では腎機能悪化・発疹・血尿、呼吸不全の各 1 例、CPFX＋AZL 群では発疹 2 例、TOB＋AZL 群では発疹及び腎毒性の各 1 例であった（2.7.6.6.2.6.1 参照）。

試験 D88-013 では、投与中止に至った有害事象は CPFX＋RFP 群の悪心 1 例（被験者番号 1005）であった。CPFX 群及び VCM 群にはみられなかった（2.7.6.7.2.6.1 参照）。

試験 0546 では、試験中止に至った有害事象は、虚脱（被験者番号 7031）及び敗血症性ショック（被験者番号 7032）が各 1 例に発現した（表 2.7.6.27-7）。

2.7.4.A.2.1.4.1.2.3　国外第Ⅲ相試験

試験 D89-053

投与中止に至った有害事象は、CPFX 群で 8 例、IPM 群で 10 例に発現した。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（表 2.7.6.10-10）。

試験 D92-007

投与中止に至った有害事象は、CPFX 群で 12 例、IPM 群で 5 例に発現した。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（表 2.7.6.11-15）。

試験 1029

投与中止に至った有害事象は、CPFX 群で 3 例、TOB＋CXM 群で 0 例に発現した（2.7.6.8.2.6.1.4 参照）。

試験 D90-034

投与中止に至った有害事象は、CPFX 群で 19 例、対照群で 2 例に発現した。感染部位別の内訳は、下気道感染症では CPFX 群 10 例、対照群 0 例、皮膚・皮膚組織感染症では CPFX 群 5 例、対照群 1 例、尿路感染症では CPFX 群 4 例、対照群 1 例であり、下気道感染症では対照群と比べて CPFX 群で多かったが、他の感染部位では群間に差は認められなかった（表 2.7.6.9-12）。

試験 9837

投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

試験 0541

投与中止に至った有害事象は、2 例に発現した。1 例（被験者番号 A29）は腎不全、1 例（被験者番号 A31）は酸素飽和度低下及び腎不全により投与中止に至った（表 2.7.6.29-12）。

試験 0564

投与中止に至った有害事象の報告はなかったが、CPFX＋TOB 群 4 例、CAZ＋TOB 群 3 例が有害事象を理由に試験を中止した（2.7.6.12.2.1 参照）。

試験 D90-014

投与中止に至った有害事象は、CPFX＋MTZ iv 群で 11 例、CPFX＋MTZ iv/po 群で 9 例、IPM／CS iv 群で 10 例に発現した。投与中止に至った有害事象の内訳は、CPFX＋MTZ iv 群では急性腎不

全・多臓器不全、注射部位反応、腎機能異常・ショック、腎機能異常、認知症、蕁麻疹、血小板減少症、不安・動悸、腸壊死、発疹、悪心が各 1 例、CPFX＋MTZ iv/po 群では腎機能異常が 2 例、認知症・幻覚、治癒異常、悪心・浮動性めまい・発汗・消化不良・不眠症、発疹、注射部位反応、下痢及び急性腎不全が各 1 例、IPM／CS iv 群では注射部位反応、心停止、発疹、敗血症、そう痒症・蕁麻疹、腎機能異常、腎機能異常・錯乱・激越、悪心・嘔吐・下痢、悪心及び痙攣が各 1 例であった（表 2.7.6.13-7）。

2.7.4.A.2.1.4.1.2.4　国外第Ⅳ相試験

試験 D94-028

投与中止に至った有害事象は、CPFX＋MTZ 群で 14 例、PIPC／TAZ 群で 16 例に発現した。主な投与中止に至った有害事象は、CPFX＋MTZ 群では注射部位反応又は消化器系有害事象（悪心及び嘔吐）、PIPC／TAZ 群ではイレウス及び発疹であった（2.7.6.14.2.6.1.4 参照）。

試験 D89-027

投与中止に至った有害事象は、CPFX 群で 5 例、CTRX 群で 5 例に発現した。投与中止に至った有害事象の内訳は、CPFX 群では斑状丘疹状皮疹・そう痒症 2 例、注射部位反応、発疹及び悪心が各 1 例、CTRX 群では発疹、悪心・嘔吐、下痢、肺炎、悪心・血管拡張・頭痛が各 1 例であった。投与中止に至った有害事象を発現した被験者のうち、CPFX 群及び CTRX 群各 1 例は死亡に至った（表 2.7.6.15-8）。

試験 1381

投与中止に至った有害事象は、CPFX 群で 5 例、AMPC＋EM 群で 2 例に発現した。投与中止に至った有害事象の内訳は、CPFX 群で心不全、心不全・BUN 増加、呼吸窮迫、心停止及び腹水が各 1 例、AMPC＋EM 群で肺炎及び胸水が各 1 例であった。CPFX 群で心不全を発現した 2 例、呼吸窮迫及び心停止を発現した各 1 例の合計 4 例は死亡に至った（2.7.6.16.2.6.1.2、2.7.6.16.2.6.1.4 参照）。

試験 0576

投与中止に至った有害事象は、CPFX＋AMK 群の 1 例に肝機能検査異常、アルブミン尿、腎機能異常及び呼吸窮迫症候群であった。CAZ＋AMK 群の発現はなかった（2.7.6.17.2.6.1 参照）。

試験 0560

投与中止に至った有害事象は、CPFX＋AMK 群 9 例、CAZ＋AMK 群 5 例に発現した。投与中止に至った有害事象の内訳は、CPFX＋AMK 群では昏睡・頭蓋内動脈瘤・頭蓋内圧亢進症、錯乱、幻覚、肺炎、ミオパチー、腎機能異常、錯乱・薬物濃度増加、脳浮腫及び癌が各 1 例、CAZ＋AMK 群では肺炎が 2 例、頻尿、頭蓋内圧亢進症及び薬物濃度増加が各 1 例であった（表 2.7.6.18-14）。

試験 D95-025

投与中止に至った有害事象は、CPFX 群で 6 例、対照群で 5 例に発現した。投与中止に至った有害事象の内訳は、CPFX 群で静脈炎 2 例、脳血管発作、発疹、錯乱及び呼吸困難が各 1 例、対照群で消化不良、小水疱水疱性皮疹・消化不良、呼吸障害、肺炎及び先天異常が各 1 例であった（表 2.7.6.19-10）。

試験 1330

投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

試験 0540

投与中止に至った有害事象は、1 例（被験者番号 101）に胆汁うっ滞であった（2.7.6.30.2.6.1 参照）。

試験 D91-040

投与中止に至った有害事象は、単剤 CPFX 群で 18 例、単剤対照群で 8 例、併用 CPFX 群で 4 例、併用対照群で 3 例に発現した。いずれかの群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、発疹（単剤 CPFX 群 2 例、単剤対照群 2 例、併用 CPFX 群 0 例、併用対照群 1 例）、発熱（2 例、1 例、0 例、1 例）、悪心（2 例、1 例、0 例、0 例）、低血圧（0 例、2 例、1 例、0 例）、嘔吐（2 例、0 例、0 例、0 例）、不安（2 例、0 例、0 例、0 例）、注射部位反応（2 例、0 例、0 例、0 例）、痙攣（2 例、0 例、0 例、0 例）及び無呼吸（0 例、0 例、0 例、2 例）であった（表 2.7.6.21-19）。

2.7.4.A.2.1.4.2　　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。

2.7.4.A.2.1.4.2.1　国内第Ⅲ相試験

注目すべき有害事象として、肝機能障害、腎機能障害、心血管系、筋骨格系、血管炎（注射部位反応を含む）及び痙攣／錯乱／抑うつに関する TEAE の発現を評価した。なお、注目すべき有害事象に含めた有害事象用語は、5.3.5.2.2 PH-37595 Section 7.7.2 及び Section 16.1.9 Statistical Analysis Plan の用語を参照のこと。

注目すべき TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.A. 2-19に示す。

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%）〕、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%）〕及び肝機能異常の 3／38 例（7.9%）〔BID 群 3／27 例（11.1%）、TID 群 0／11 例（0.0%）〕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%）〕及び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。

表 2.7.4.A. 2-19　試験 15992 における注目すべき TEAE の発現例数及び割合（SAF）

Adverse event group MedDRA version 17.1 Preferred term	MedDRA J/ver.17.1 基本語	400mg BID (N=27) n (%)	400mg TID (N=11) n (%)	Total (N=38) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	**全事象**	**11 (40.7)**	**7 (63.6)**	**18 (47.4)**
Injection site reaction (including vasculitis)	**注射部位反応（血管炎を含む）**	**7 (25.9)**	**5 (45.5)**	**12 (31.6)**
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)
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)
Phlebitis	静脈炎	1 (3.7)	0	1 (2.6)
Vasculitis	血管炎	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)
Liver dysfunctions	**肝機能障害**	**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	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)
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)
Renal dysfunctions	**腎機能障害**	**0**	**1 (9.1)**	**1 (2.6)**
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	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)

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 14.3.1/6

注目すべき治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.4.A. 2-20に示す。

注目すべき治験薬と関連のある 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。

表 2.7.4.A. 2-20　試験 15992 における治験薬と関連のある注目すべき TEAE の発現例数及び割合（SAF）

Adverse event group MedDRA version 17.1 Preferred term	MedDRA J/ver.17.1 基本語	400mg BID (N=27) n (%)	400mg TID (N=11) n (%)	Total (N=38) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	**全事象**	**8 (29.6)**	**5 (45.5)**	**13 (34.2)**
Injection site reaction (including vasculitis)	**注射部位反応（血管炎を含む）**	**5 (18.5)**	**3 (27.3)**	**8 (21.1)**
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)
Vasculitis	血管炎	1 (3.7)	1 (9.1)	2 (5.3)
Liver dysfunctions	**肝機能異常**	**3 (11.1)**	**2 (18.2)**	**5 (13.2)**
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)
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)
Renal dysfunctions	**腎機能異常**	**0**	**1 (9.1)**	**1 (2.6)**
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	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)

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 adverse event group.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/10

2.7.4.A.2.1.4.2.2　国外試験

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／抑うつに関連があると考えられる事象を以下に示す。

2.7.4.A.2.1.4.2.2.1　国外第Ⅰ相試験

試験 D89-050

「肝機能障害」、「腎機能障害」、「心血管系有害事象」及び「筋骨格系有害事象」はみられなかった。注射部位反応が CPFX 500mg 経口投与で 1 例に発現した。静脈炎の発現はなかった。痙攣、錯乱及び抑うつの発現はなかった（表 2.7.6.1-1）。

試験 D89-021

「肝機能障害」、「腎機能障害」、「心血管系有害事象」及び「筋骨格系有害事象」はみられなかった。注射部位反応が 200mg 静脈内投与時に 3 例、300mg 静脈内投与時に 2 例、400mg 静脈内投与時に 2 例で発現した。静脈炎の発現はなかった。痙攣、錯乱及び抑うつの発現はなかった（表 2.7.6.2-1）。

試験 D91-002

「肝機能障害」として、肝機能検査異常が CPFX 400mg 静脈内投与で 1 例に発現した。「腎機能障害」はみられなかった。「心血管系有害事象」及び「筋骨格系有害事象」はみられなかった。注射部位反応が CPFX 400mg 静脈内投与時に 12 例、750mg 経口投与時に 4 例で発現した。静脈炎の発現はなかった。発疹が CPFX 400mg 静脈内投与時に 2 例、750mg 経口投与時に 1 例で発現した。痙攣、錯乱及び抑うつの発現はなかった（表 2.7.6.3-1）。

試験 D90-012

「肝機能障害」として肝機能検査異常が 750mg 経口投与時に 1 例で発現した。「腎機能障害」はみられなかった。「心血管系有害事象」及び「筋骨格系有害事象」はみられなかった。注射部位反応及び静脈炎の発現はなかった。痙攣、錯乱及び抑うつの発現はなかった（表 2.7.6.4-1）。

2.7.4.A.2.1.4.2.2.2　国外第Ⅱ相試験

試験 D88-024

「肝機能障害」として軽度の血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）増加及び血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）増加が CPFX 群 1 例に発現し、「腎機能障害」として軽度の腎機能悪化が CPFX 群 1 例に、中等度の腎毒性が TOB＋AZL 群 1 例に発現した。「心血管系有害事象」として、心房粗動（2：1 伝導）の新規発現、心室性頻脈及び心停止がそれぞれ CPFX 群の各 1 例に、心停止／呼吸停止が TOB＋AZL 群の 1 例に発現した。「筋骨格系有害事象」はみられなかった。注射部位反応及び静脈炎の発現はなかった。痙攣発作が CPFX＋AZL 群 1 例に発現した。錯乱及び抑うつの発現はなかった（表 2.7.6.6-2）。

試験 D88-013

「肝機能障害」はみられなかった。「腎機能障害」として急性腎不全又は腎不全が、CPFX（静脈内）＋RFP（経口）群、CPFX（経口）＋RFP（経口）群及び VCM 群の各 1 例に発現した。「心血管系有害事象」として心停止（心停止、心停止／呼吸停止及び心肺停止）が CPFX 群、CPFX（経口）＋RFP（経口）群及び VCM 群の各 1 例、上室性頻脈が VCM 群 1 例、心房細動／心房粗動が VCM 群 1 例に、心静止が CPFX 群及び VCM 群の各 1 例に認められた。「筋骨格系有害事象」はみられなかった。注射部位反応及び静脈炎の発現はなかった。痙攣、錯乱及び抑うつの発現はなかった（表 2.7.6.7-3）。

試験 0546

「肝機能障害」として肝細胞融解が 1 例に、「腎機能障害」として腎機能不全が 1 例に発現した。「心臓障害および血管障害」の有害事象は 3 例（15.0%）であり、その内訳は心不全、敗血症性ショック及び脳室内出血（各 1 例）であった。「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象は多くみられ（4 例、20.0%）、その内訳は大腿骨骨接合、左足関節部骨接合、右足骨接合及び右眼窩骨折の外科手術（各 1 例）であった。注射部位反応及び静脈炎の発現はなかった。痙攣、錯乱及び抑うつの発現はなかった（表 2.7.6.27-5）。

2.7.4.A.2.1.4.2.2.3　国外第Ⅲ相試験

試験 1029

「肝機能系障害」として、ASAT／ALAT の異常が CPFX 群 14 例及び TOB＋CXM 群 5 例に、アルカリホスファターゼの異常が TOB＋CXM 群 3 例に発現した。「腎機能障害」として乏尿／無尿、腎不全が CPFX 群の各 1 例に、腎機能が TOB＋CXM 群の 3 例、腎不全が TOB＋CXM 群の 2 例、無尿が TOB＋CXM 群の 1 例に、クレアチニンの異常が TOB＋CXM 群の 7 例に発現した。「心血管系有害事象」及び「筋骨格系有害事象」はみられなかった。注射部位反応の発現はなかった。静脈炎が TOB/CXM 群の 1 例に発現した。痙攣、錯乱及び抑うつの発現はなかった（表 2.7.6.8-4）。

試験 D90-034

下気道感染症では、「肝機能障害」として、肝機能検査異常が CPFX 群 7.8%（11 例）、対照群 4.1%（3 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 1.4%（2 例）、対照群 0.0%（0 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 4.3%（6 例）、対照群 1.4%（1 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 0.7%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）であった。注射部位反応が CPFX 群 7.1%（10 例）、対照群 2.7%（2 例）、注射部位疼痛が CPFX 群 1.4%（2 例）、対照群 0.0%（0 例）、静脈炎が CPFX 群 1.4%（2 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者に発現した。痙攣及び抑うつの発現はなかった。錯乱は CPFX 群 1.4%（2 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者に発現した（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 32 参照）。

皮膚・皮膚組織感染症では、「肝機能障害」として、肝機能検査異常が CPFX 群 3.8%（4 例）、対照群 4.1%（2 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 1.0%（1 例）、対照群 0.0%（0 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 1.9%（2 例）、対照群 4.1%（2 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 0.0%（0 例）、対照群 2.0%（1 例）であった。注射部位反応が CPFX 群 3.8%（4 例）、対照群 2.0%（1 例）、注射部位疼痛が CPFX 群 1.0%（1 例）、対照群 0.0%

（0 例）、静脈炎が CPFX 群 1.0%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者に発現した。痙攣は CPFX 群 0.0%（0 例）、対照群 2.0%（1 例）の被験者に発現した。錯乱は CPFX 群 1.0%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者に発現した。抑うつの発現はなかった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 32 参照）。

尿路感染症では、「肝機能障害」として、肝機能検査異常が CPFX 群 6.7%（5 例）、対照群 2.9%（1 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 0.0%（0 例）、対照群 2.9%（1 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 4.0%（3 例）、対照群 0.0%（0 例）であり、「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象はみられなかった。注射部位反応が CPFX 群 4.0%（3 例）、対照群 0.0%（0 例）、静脈炎が CPFX 群 1.3%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者に発現した。痙攣及び抑うつの発現はなかった。錯乱は CPFX 群 1.3%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者に発現した（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 32 参照）。

試験 D89-053

「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。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）、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（5.3.5.1.6 R-5867/Table 49 参照）。

試験 D92-007

「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。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）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（5.3.5.1.7 MRR1390/Table 54 参照）。

試験 9837

臨床検査値のみの有害事象を収集した。「肝機能障害」として、GGTP の異常が 400mg 群 19 件、200mg 群 13 件、トランスアミナーゼの異常が 400mg 群 18 件、200mg 群 8 件、アルカリホスファターゼの異常が 400mg 群 14 件、200mg 群 12 件発現した。「腎機能障害」として、クレアチニンの異常が 400mg 群及び 200mg 群の各 1 件、CL_{CR} の異常が 400mg 群 1 件、200mg 群 0 件発現した（表 2.7.6.5-4）。

試験 0541

「肝機能障害」はみられず、「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は腹腔内感染症 18.2%（4 例）、敗血症 5.6%（1 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腹腔内感染症 9.1%（2 例）、敗血症 11.1%（2 例）であり、「筋骨格系および結合組織障害」はみられなかった。注射部位反応及び静脈炎の発現はなかった。痙攣が腹腔内感染症 0.0%（0 例）、敗血症 5.6%（1 例）の被験者に発現した。錯乱及び抑うつの発現はなかった（表 2.7.6.29-8）。

試験 0564

「肝機能障害」として肝機能検査異常が CPFX＋TOB 群 4.2%（6 例）、CAZ＋TOB 群 1.5%（2 例）、肝損傷が CPFX＋TOB 群 0.7%（1 例）、CAZ＋TOB 群 2.9%（4 例）、GGTP 増加が CPFX＋TOB 群 4.2%（6 例）、CAZ＋TOB 群 1.5%（2 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＋TOB 群 10.6%（15 例）、CAZ＋TOB 群 13.2%（18 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＋TOB 群 28.9%（41 例）、CAZ＋TOB 群 25.0%（34 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＋TOB 群 1.4%（2 例）、CAZ＋TOB 群 0.0%（0 例）であった。注射部位反応が CPFX＋TOB 群 0.7%（1 例）、CAZ＋TOB 群 0.0%（0 例）、注射部位細菌感染症が CPFX＋TOB 群 0.7%（1 例）、CAZ＋TOB 群 0.7%（1 例）、静脈炎が CPFX＋TOB 群 2.8%（4 例）、CAZ＋TOB 群 1.5%（2 例）、血栓性静脈炎が CPFX＋TOB 群 1.4%（2 例）、CAZ＋TOB 群 0.0%（0 例）の被験者に発現した。痙攣が CPFX＋TOB 群 1.4%（2 例）、CAZ＋TOB 群 1.5%（2 例）の被験者に発現した。錯乱の発現はなかった。抑うつは CPFX＋TOB 群 0.7%（1 例）、CAZ＋TOB 群 0.0%（0 例）の被験者に発現した（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.3.1/2.1 参照）。

試験 D90-014

「肝機能障害」として、肝機能検査異常が CPFX＋MTZ iv 群 0%（0 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 0%（0 例）、IPM／CS iv 群 1%（3 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＋MTZ iv 群 4%（9 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 8%（17 例）、IPM／CS iv 群 7%（16 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＋MTZ iv 群 20%（44 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 20%（43 例）、IPM／CS iv 群 17%（40 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＋MTZ iv 群 0%（0 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 0%（1 例）、IPM／CS iv 群 2%（5 例）であった。注射部位反応が CPFX＋MTZ iv 群 5%（10 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 3%（6 例）、IPM／CS iv 群 1%（3 例）、注射部位疼痛が CPFX＋MTZ iv 群 0%（0 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 0.0%（1 例）、IPM／CS iv 群 0%（0 例）、静脈炎が CPFX＋MTZ iv 群 0%（1 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 1%（3 例）、IMP/CS iv 群 0%（0 例）、血栓性静脈炎が CPFX＋MTZ iv 群 0%（0 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 0%（1 例）、IMP/CS iv 群 1%（2 例）、深部血栓性静脈炎が CPFX＋MTZ iv 群 0%（1 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 1%（2 例）、IMP/CS iv 群 1%（2 例）の被験者に発現した。痙攣が CPFX＋MTZ iv 群 0%（0 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 0%（1 例）、IPM／CS iv 群 2%（4 例）の被験者に発現した。錯乱は CPFX＋MTZ iv 群 3%（7 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 4%（9 例）、IPM／CS iv 群 3%（6 例）の被験者に発現した。抑うつは CPFX＋MTZ iv 群 0%（0 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 0%（1 例）、IPM／CS iv 群 0%（0 例）の被験者に発現した（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 49 参照）。

2.7.4.A.2.1.4.2.2.4　国外第Ⅳ相試験

試験 D94-028

「肝機能障害」として、肝機能検査異常が CPFX＋MTZ 群 1%（3 例）、PIPC／TAZ 群 1%未満（2 例）、肝硬変が CPFX＋MTZ 群 1%未満（1 例）、PIPC／TAZ 群 0%（0 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＋MTZ 群 11%（26 例）、PIPC／TAZ 群 13%（28 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＋MTZ 群 23%（53 例）、PIPC／TAZ 群 27%（60 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＋MTZ 群 1%（3 例）、PIPC／TAZ 群 1%未満（2 例）であった。注射部位反応が CPFX＋MTZ 群 9%（21 例）、PIPC／TAZ 群 4%（9 例）、注射部位疼痛が CPFX＋MTZ 群 2%（5 例）、PIPC／TAZ 群 1%未満（1 例）、注射部位浮腫が CPFX＋MTZ 群 1%未満（1 例）、PIPC／TAZ 群 1%未満（2 例）、注射部位過敏反応が CPFX＋MTZ 群 1%未満（1 例）、PIPC／TAZ 群 0%（0 例）、静脈炎が CPFX＋MTZ 群 1%未満（2 例）、PIPC／TAZ 群 1%（3 例）、血栓性静脈炎が CPFX＋MTZ 群 0%（0 例）、PIPC／TAZ 群 1%未満（1 例）、深部血栓性静脈炎が CPFX＋MTZ 群 1%未満（2 例）、PIPC／TAZ 群 1%未満（1 例）の被験者に発現した。痙攣が CPFX＋MTZ 群 1%未満（1 例）、PIPC／TAZ 群 0%（0 例）、錯乱が CPFX＋MTZ 群 3%（7 例）、PIPC／TAZ 群 5%（11 例）の被験者に発現した。抑うつは CPFX 群 0%（0 例）、IPM 群 1%未満（1 例）の被験者に発現した（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.3.1/1 参照）。

試験 D89-027

「肝機能障害」として、肝機能検査異常が CPFX 群 4%（4 例）、CTRX 群 4%（4 例）の被験者にみられ、「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は CPFX 群 6%（6 例）、CTRX 群 4%（4 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 10%（11 例）、CTRX 群 9%（10 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 2%（2 例）、CTRX 群 1%（1 例）であった。注射部位反応が CPFX 群 12%（13 例）、CTRX 群 3%（3 例）、注射部位疼痛が CPFX 群 3%（3 例）、CTRX 群 2%（2 例）、静脈炎が CPFX 群 1%（1 例）、CTRX 群 0%（0 例）、深部血栓性静脈炎が CPFX 群 1%（1 例）、CTRX 群 0%（0 例）の被験者に発現した。痙攣及び抑うつの発現はなかった。錯乱は、CPFX 群 3%（3 例）、CTRX 群 0%（0 例）の被験者に発現した（5.3.5.1.11 MMRR-1221/Appendix 13.9_Table 41 参照）。

試験 1381

「肝機能障害」として、肝機能異常が CPFX 群 7.1%（2 例）、AMPC＋EM 群 0.0%（0 例）、「腎機能障害」として、腎不全が CPFX 群 3.6%（1 例）、AMPC＋EM 群 0.0%（0 例）の被験者にみられた。投与期間中に「心血管系有害事象」として心房細動〔CPFX 群 3.6%（1 例）、AMPC＋EM 群 0.0%（0 例）〕、心停止〔3.6%（1 例）、0.0%（0 例）〕及び心不全〔7.1%（2 例）、0.0%（0 例）〕が発現した。「筋骨格系有害事象」はみられなかった。注射部位反応が CPFX 群 0.0%（0 例）、AMPC＋EM 群 6.7%（1 例）、注射部位疼痛が CPFX 群 0.0%（0 例）、AMPC＋EM 群 13.3%（2 例）の被験者に発現した。静脈炎が CPFX 群 3.6%（1 例）、AMPC＋EM 群 6.7%（1 例）の被験者に発現した。錯乱が CPFX 群 7.1%（2 例）、AMPC＋EM 群 0.0%（0 例）の被験者に発現した。痙攣及び抑うつの発現はなかった（表 2.7.6.16-4）。

試験 0576

「肝機能障害」として、肝機能検査異常〔9.1%（1 例）、0.0%（0 例）〕、「腎機能障害」として、腎機能異常〔18.2%（2 例）、0.0%（0 例）〕及び乏尿〔9.1%（1 例）、0.0%（0 例）〕がみられた。「心血管系有害事象」として、うっ血性心不全〔CPFX＋AMK 群 9.1%（1

例）、CAZ＋AMK 群 0.0%（0 例）〕及び心停止〔9.1%（1 例）、0.0%（0 例）〕が発現した。「筋骨格系有害事象」はみられなかった。注射部位反応の発現はなかった。静脈炎は、CPFX＋AMK 群でのみ、9.1%（1 例）の被験者に発現した。痙攣、錯乱及び抑うつの発現はなかった（表 2.7.6.17-5）。

試験 0560

「肝機能障害」として肝機能検査異常が CPFX＋AMK 群 12.1%（23 例）、CAZ＋AMK 群 8.6%（16 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＋AMK 群 32.6%（62 例）、CAZ＋AMK 群 27.6%（51 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＋AMK 群 52.6%（100 例）、CAZ＋AMK 群 48.6%（90 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＋AMK 群 3.2%（6 例）、CAZ＋AMK 群 3.2%（6 例）であった。注射部位炎症が CPFX＋AMK 群 0.5%（1 例）、CAZ＋AMK 群 0.0%（0 例）、深部血栓性静脈炎が CPFX＋AMK 群 2.1%（4 例）、CAZ＋AMK 群 0.5%（1 例）の被験者に発現した。痙攣が CPFX＋AMK 群 2.1%（4 例）、CAZ＋AMK 群 4.3%（8 例）、錯乱が CPFX＋AMK 群 3.2%（6 例）、CAZ＋AMK 群 3.2%（6 例）の被験者に発現した。抑うつは CPFX＋AMK 群 1.1%（2 例）、CAZ＋AMK 群 3.2%（6 例）の被験者に発現した（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.3.1.2 参照）。

試験 D95-025

「肝機能障害」として肝機能検査異常が CPFX 群 7%（7 例）、対照群 6%（6 例）の被験者にみられた。「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は CPFX 群 26%（26 例）、対照群 22%（21 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 52%（53 例）、対照群 47%（46 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 2%（2 例）、対照群 8%（8 例）であった。注射部位反応が CPFX 群 7%（7 例）、対照群 5%（5 例）、注射部位疼痛が CPFX 群 0%（0 例）、対照群 6%（6 例）、静脈炎が CPFX 群 3%（3 例）、対照群 1%（1 例）、の被験者に発現した。痙攣が CPFX 群 2%（2 例）、対照群 0%（0 例）、錯乱が CPFX 群 7%（7 例）、対照群 5%（5 例）の被験者に発現した。抑うつは CPFX 群 2%（2 例）、対照群 3%（3 例）の被験者に発現した（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.3.1/1 参照）。

試験 1330

「肝機能障害」、「腎機能障害」、「心血管系有害事象」及び「筋骨格系有害事象」はみられなかった。注射部位反応の発現はなかった。静脈炎が CPFX 群 1.7%（2 例）、CEFO 群 0.8%（1 例）の被験者に発現した。痙攣、錯乱及び抑うつの発現はなかった（表 2.7.6.20-4）。

試験 0540

「肝機能障害」として、胆汁うっ滞が 1 例（8.3%）の被験者に発現した。「腎機能障害」、「心血管系有害事象」及び「筋骨格系有害事象」はみられなかった。注射部位反応、静脈炎、痙攣、錯乱及び抑うつの発現はなかった（表 2.7.6.30-2）。

試験 D91-040

「肝機能障害」として肝機能検査異常が単剤 CPFX 群 4.4%（12 例）、単剤対照群 2.3%（3 例）、併用 CPFX 群 5.7%（5 例）、併用対照群 2.9%（1 例）の被験者にみられた。「腎および尿路障害」の有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 8.4%（23 例）、単剤対照群 9.8%（13 例）、併用 CPFX 群 12.5%（11 例）、併用対照群 8.6%（3 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、単剤 CPFX 群 14.2%（39 例）、単剤対照群 18.8%（25 例）、併用

CPFX 群 27.3%（24 例）、併用対照群 34.3%（12 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、単剤 CPFX 群 2.2%（6 例）、単剤対照群 0.8%（1 例）、併用 CPFX 群 0.0%（0 例）、併用対照群 0.0%（0 例）であった。注射部位反応が、単剤 CPFX 群 2.5%（7 例）、単剤対照群 1.5%（2 例）、併用 CPFX 群 1.1%（1 例）、併用対照群 0.0%（0 例）、注射部位疼痛が、単剤 CPFX 群 1.1%（3 例）、単剤対照群 0.0%（0 例）、併用 CPFX 群 0.0%（0 例）、併用対照群 0.0%（0 例）、注射部位炎症が、単剤 CPFX 群 0.4%（1 例）、単剤対照群 0.8%（1 例）、併用 CPFX 群 0.0%（0 例）、併用対照群 0.0%（0 例）、静脈炎が単剤 CPFX 群 0.7%（2 例）、単剤対照群 0.0%（0 例）、併用 CPFX 群 0.0%（0 例）、併用対照群 0.0%（0 例）、深部血栓性静脈炎が単剤 CPFX 群 0.4%（1 例）、単剤対照群 0.0%（0 例）、併用 CPFX 群 0.0%（0 例）、併用対照群 0.0%（0 例）、血栓性静脈炎が単剤 CPFX 群 0.4%（1 例）、単剤対照群 0.0%（0 例）、併用 CPFX 群 0.0%（0 例）、併用対照群 0.0%（0 例）の被験者に発現した。痙攣が単剤 CPFX 群 0.7%（2 例）、単剤対照群 0.0%（0 例）、併用 CPFX 群 1.1%（1 例）、併用対照群 2.9%（1 例）の被験者に発現した。錯乱が単剤 CPFX 群 3.6%（10 例）、単剤対照群 2.3%（3 例）、併用 CPFX 群 3.4%（3 例）、併用対照群 0.0%（0 例）の被験者に発現した。抑うつとしては、抑うつが単剤 CPFX 群 0.4%（1 例）、単剤対照群 0.0%（0 例）、併用 CPFX 群 1.1%（1 例）、併用対照群 0.0%（0 例）の被験者に、中枢性抑うつが単剤 CPFX 群 0.4%（1 例）、単剤対照群 0.0%（0 例）、併用 CPFX 群 0.0%（0 例）、併用対照群 0.0%（0 例）の被験者に発現した（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14_Appendix 8_Table 46A 参照）。

2.7.4.A.2.1.5　　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.A.2.1.5.1　　国内第Ⅲ相試験

試験 15992 において発現した TEAE の SOC を表 2.7.4.A. 2-21に示す。

発現した TEAE の SOC は、「臨床検査」が 34.2%（13／38 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）、「胃腸障害」が 23.7%（9／38 例）、「感染症および寄生虫症」が 21.1%（8／38 例）で多かった。

表 2.7.4.A. 2-21　試験 15992 における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の SOC（SAF）

MedDRA version 17.1 Primary system organ class	MedDRA J/ver.17.1 器官別大分類	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)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (11.1)	0	3 (7.9)
Eye disorders	眼障害	3 (11.1)	0	3 (7.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (18.5)	4 (36.4)	9 (23.7)
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)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (11.1)	1 (9.1)	4 (10.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (22.2)	2 (18.2)	8 (21.1)
Injury,poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (7.4)	0	2 (5.3)
Investigations	臨床検査	9 (33.3)	4 (36.4)	13 (34.2)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	4 (14.8)	1 (9.1)	5 (13.2)
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)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (11.1)	1 (9.1)	4 (10.5)
Psychiatric disorders	精神障害	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)
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)
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)
Vascular disorders	血管障害	3 (11.1)	2 (18.2)	5 (13.2)

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

「細菌性肺炎」と判断された被験者に発現した TEAE の SOC を表 2.7.4.A. 2-22に示す。

「細菌性肺炎」と判断された被験者に発現した TEAE の SOC は、「臨床検査」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」がそれぞれ 25.8%（8／31 例）で最も多く、次いで「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」がそれぞれ 22.6%（7／31 例）で多かった。

表 2.7.4.A. 2-22 試験 15992 における治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の SOC：症例判定委員会が「細菌性肺炎」と判断した被験者（SAF）

MedDRA version 17.1 Primary system organ class	MedDRA J/ver.17.1 器官別大分類	400mg BID (N=22) n (%)	400mg TID (N=9) n (%)	Total (N=31) n (%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	全事象	17 (77.3)	8 (88.9)	25 (80.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (9.1)	0	2 (6.5)
Cardiac disorders	心臓障害	2 (9.1)	0	2 (6.5)
Eye disorders	眼障害	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	4 (18.2)	3 (33.3)	7 (22.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (22.7)	3 (33.3)	8 (25.8)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (9.1)	1 (11.1)	3 (9.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (22.7)	2 (22.2)	7 (22.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (9.1)	0	2 (6.5)
Investigations	臨床検査	6 (27.3)	2 (22.2)	8 (25.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	3 (13.6)	1 (11.1)	4 (12.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Nervous system disorders	神経系障害	3 (13.6)	1 (11.1)	4 (12.9)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (18.2)	0	4 (12.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (13.6)	3 (33.3)	6 (19.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (9.1)	2 (22.2)	4 (12.9)
Vascular disorders	血管障害	2 (9.1)	2 (22.2)	4 (12.9)

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

2.7.4.A.2.1.5.2 国外試験

2.7.4.A.2.1.5.2.1 国外第 I 相試験

試験 D89-050

発現した有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」〔300mg 静脈内投与 16.7%（2 例）、400mg 静脈内投与 0.0%（0 例）、500mg 経口投与 16.7%（2 例）、750mg 経口投与 8.3%（1 例）〕及び「胃腸障害」〔8.3%（1 例）、0.0%（0 例）、0.0%（0 例）、0.0%（0 例）〕であった（表 2.7.6.1-1）。

試験 D89-021

発現した有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」〔200mg 静脈内投与 33.3%（4 例）、300mg 静脈内投与 16.7%（2 例）、400mg 静脈内投与 25.0%（3 例）〕のみであった（表 2.7.6.2-1）。

試験 D91-002

SOC 別の集計は行わなかったが、「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現頻度が多かった（表 2.7.6.3-1）。

試験 D90-012

発現した有害事象の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」〔200mg 静脈内投与：7.7%（1 例）、400mg 静脈内投与：8.3%（1 例）、500mg 経口投与：0.0%（0 例）、750mg 経口投与：0.0%（0 例）〕及び「胃腸障害」〔0.0%（0 例）、0.0%（0 例）、0.0%（0 例）、9.1%（1 例）〕、「皮膚および皮下組織障害」〔0.0%（0 例）、8.3%（1 例）、0.0%（0 例）、0.0%（0 例）〕であった（表 2.7.6.4-1）。

2.7.4.A.2.1.5.2.2　国外第Ⅱ相試験

試験 D88-024 及び D88-013 では、SOC 別の集計を行わなかったが、特に発現頻度が多かった有害事象の器官はみられなかった（表 2.7.6.6-2、表 2.7.6.7-3）。

試験 0546 では、SOC「胃腸障害」（41.7%、5 例）、「筋骨格系および結合組織障害」（33.3%、4 例）、「心臓障害、血管障害」（25.0%、3 例）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（25.0%、3 例）の有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.6.27-5）。

2.7.4.A.2.1.5.2.3　国外第Ⅲ相試験

試験 D89-053

SOC「心臓障害および血管障害」〔CPFX 群 29.2%（59 例）、IPM 群 33.0%（66 例）〕、「胃腸障害」〔22.3%（45 例）、24.0%（48 例）〕、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔19.8%（40 例）、17.0%（34 例）〕及び「一般・全身障害および投与部位の状態」〔16.8%（34 例）、19.0%（38 例）〕の有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.6.10-5）。

試験 D92-007

SOC「胃腸障害」〔CPFX 群 40.3%（75 例）、IPM 群 42.3%（82 例）〕、「一般・全身障害および投与部位の状態」〔34.9%（65 例）、42.8%（83 例）〕、「心臓障害および血管障害」〔30.6%（57 例）、30.4%（59 例）〕、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔25.8%（48 例）、29.4%（57 例）〕及び「神経系障害」〔26.3%（49 例）、25.8%（50 例）〕の有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.6.11-11）。

試験 1029

SOC 別の集計を行わなかった。肝機能検査値の異常に関する有害事象が多くみられた〔CPFX 群 8.8%（14 例）、TOB＋CXM 群 3.3%（5 例）〕（表 2.7.6.8-4）。

試験 D90-034

下気道感染症の被験者において SOC「胃腸障害」〔CPFX 群 17.7%（25 例）、対照群 19.2%（14 例）〕及び「一般・全身障害および投与部位の状態」〔12.8%（18 例）、11.0%（8 例）〕の発現割合が高かった。皮膚・皮膚組織感染症の被験者において「胃腸障害」の発現割合は CPFX 群 12.5%（13 例）、対照群 12.2%（6 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合は CPFX 群 11.5%（12 例）、対照群 8.2%（4 例）であった。尿路感染症の被験者において「胃腸障害」の発現割合は CPFX 群 14.7%（11 例）、対照群 8.6%（3 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合は CPFX 群 14.7%（11 例）、対照群 5.7%（2 例）であった（表 2.7.6.9-4、表 2.7.6.9-5、表 2.7.6.9-6）。

試験 9837

臨床検査値の有害事象のみを収集し、SOC 別の集計は行わなかった（表 2.7.6.5-4）。

試験 0541

SOC「腎および尿路障害」〔腹腔内感染症：18.2%（4 例）、敗血症：5.6%（1 例）〕の有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.6.29-8）。

試験 0564

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」〔CPFX＋TOB 群 19.7%（28 例）、CAZ＋TOB 群 22.1%（30 例）〕、「心臓障害および血管障害」〔28.9%（41 例）、25.0%（34 例）〕及び「胃腸障害」〔21.8%（31 例）、23.5%（32 例）〕の有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.6.12-3）。

試験 D90-014

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」〔CPFX＋MTZ iv 群 14.0%（31 例）、CPFX＋MTZ iv/po 群 15.5%（34 例）、IPM／CS iv 群 8.7%（20 例）〕、「心臓障害および血管障害」〔19.8%（44 例）、19.5%（43 例）、17.3%（40 例）〕、「胃腸障害」〔21.2%（47 例）、17.7%（39 例）、19.5%（45 例）〕、「神経系障害」〔11.3%（25 例）、13.6%（30 例）、10.0%（23 例）〕及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔13.1%（29 例）、11.8%（26 例）、17.7%（41 例）〕の有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.6.13-2）。

2.7.4.A.2.1.5.2.4　国外第Ⅳ相試験

試験 D94-028

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」〔CPFX＋MTZ 群 41.3%（97 例）、PIPC／TAZ 群 44.8%（100 例）〕、「心臓障害、血管障害」〔22.6%（53 例）、26.9%（60 例）〕、「胃腸障害」〔45.1%（106 例）、32.3%（72 例）〕、「血液およびリンパ系障害」〔12.3%（29 例）、12.1%（27 例）〕、「代謝および栄養障害」〔14.0%（33 例）、14.8%（33 例）〕、

「神経系障害」〔26.4％（62 例）、19.7％（44 例）〕、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔24.3％（57 例）、29.1％（65 例）〕、「皮膚および皮下組織障害」〔17.4％（41 例）、14.3％（32 例）〕及び「腎および尿路障害」〔11.1％（26 例）、12.6％（28 例）〕の有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.6.14-6）。

試験 D89-027

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」〔CPFX 群 21.5％（23 例）、CTRX 群 15.5％（17 例）〕、「心臓障害および血管障害」〔10.3％（11 例）、9.1％（10 例）〕、「胃腸障害」〔22.4％（24 例）、17.3％（19 例）〕及び「皮膚および皮下組織障害」〔10.3％（11 例）、3.6％（4 例）〕の有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.6.15-4）。

試験 1381

SOC 別の集計は行わなかったが、特に有害事象の発現割合が高い器官はなかった（表 2.7.6.16-4）。

試験 0576

SOC 別の集計は行わなかったが、特に有害事象の発現割合が高い器官はなかった（表 2.7.6.17-5）。

試験 0560

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」〔CPFX＋AMK 群 55.3％（105 例）、CAZ＋AMK 群 62.7％（116 例）〕、「心臓障害および血管障害」〔52.6％（100 例）、48.6％（90 例）〕、「胃腸障害」〔67.9％（129 例）、64.3％（119 例）〕、「血液およびリンパ系障害」〔30.0％（57 例）、23.8％（44 例）〕、「代謝および栄養障害」〔31.6％（60 例）、29.2％（54 例）〕、「神経系障害」〔25.3％（48 例）、35.1％（65 例）〕、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔45.3％（86 例）、43.8％（81 例）〕及び「腎および尿路障害」〔32.6％（62 例）、27.6％（51 例）〕の有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.6.18-10）。

試験 D95-025

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」〔CPFX 群 54.5％（55 例）、対照群 55.7％（54 例）〕、「心臓障害および血管障害」〔52.5％（53 例）、47.4％（46 例）〕、「胃腸障害」〔47.5％（48 例）、57.7％（56 例）〕、「血液およびリンパ系障害」〔17.8％（18 例）、28.9％（28 例）〕、「代謝および栄養障害」〔43.6％（44 例）、43.3％（42 例）〕、「神経系障害」〔38.6％（39 例）、41.2％（40 例）〕、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔34.7％（35 例）、43.3％（42 例）〕、「皮膚および皮下組織障害」〔25.7％（26 例）、23.7％（23 例）〕及び「腎および尿路障害」〔25.7％（26 例）、21.6％（21 例）〕の有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.6.19-6）。

試験 1330

SOC 別の有害事象の集計は行わなかったが、皮膚に関する有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.6.20-4）。

試験 0540

SOC 別の有害事象の集計は行わなかった（表 2.7.6.30-2）。

試験 D91-040

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」〔単剤 CPFX 群 23.3%（64 例）、単剤対照群 21.8%（29 例）、併用 CPFX 群 25.0%（22 例）、併用対照群 17.1%（6 例）〕、「心臓障害および血管障害」〔14.2%（39 例）、18.8%（25 例）、27.3%（24 例）、34.3%（12 例）〕、「胃腸障害」〔32.0%（88 例）、21.8%（29 例）、36.4%（32 例）、17.1%（6 例）〕、「神経系障害」〔13.8%（38 例）、6.8%（9 例）、13.6%（12 例）、8.6%（3 例）〕、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔13.5%（37 例）、15.0%（20 例）、20.5%（18 例）、31.4%（11 例）〕及び「腎および尿路障害」〔8.4%（23 例）、9.8%（13 例）、12.5%（11 例）、8.6%（3 例）〕の有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.6.21-15）。

2.7.4.A.2.2 個別有害事象の文書による説明

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）の重篤な有害事象の叙述を 2.7.6.28.4 に示す。

国外第Ⅱ相試験（試験 D88-024、D88-013 及び 0546）において報告された死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.1.2（R-5461）0.Study synopsis_Section 8、5.3.5.1.3（R-5462）0.Study synopsis_Section 8、5.3.5.2.1（PH-31426）Section 14.3.3 に、国外第Ⅲ相試験（試験 D89-053、D92-007、1029、D90-034、9837、0541、0564 及び D90-014）を 5.3.5.1.6（R-5867）Section 10.4、5.3.5.1.7（MRR1390）Section 12、5.3.5.1.4（R-5316）Section 9.4、5.3.5.1.5（R-5492）APPENDIX 13.6、5.3.5.1.1（R-5864）Section 9.4、5.3.5.2.3（PH-30212）Section 14.3.3、5.3.5.1.8（PH-30384）Section 14.3.3、5.3.5.1.9（MMRR-1232）Section 0 に、国外第Ⅳ相試験（試験 D94-028、D89-027、1381、0576、0560、D95-025、1330、0540 及び D91-040）を、5.3.5.1.10（MMRR-1460）Section 14.3.3、5.3.5.1.11（MMRR-1221）Section 10.4、5.3.5.1.12（PH-27368）Section 9.3、5.3.5.1.13（PH-33457）Section 6、5.3.5.1.14（PH-31430）Section 14.3.3、5.3.5.1.15（MMRR-1495）Section 14.3.2、5.3.5.1.16（PH-30240）Section 9.3、5.3.5.2.4（PH-30562）Summary conclusions、5.3.5.1.17（MMRR-1325）Section 14.8.2 に試験別に示す。

国外第Ⅰ相試験（試験 D89-050、D89-021、D91-002 及び D90-012）では、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった（2.7.6.1.2.1、2.7.6.2.2.1、2.7.6.3.2.1、2.7.6.4.2.1）。

2.7.4.A.3 臨床検査値の評価

2.7.4.A.3.1 国内第Ⅲ相試験

SAF における治験薬投与下で高値が認められた臨床検査値（全体で発現割合が 20%以上のもの）を表 2.7.4.A. 3-1に示す。

治験薬投与下で高値が認められた臨床検査項目（全体で発現割合が 20%以上）のうち測定可能であった被験者数が 10 例以上であった項目は、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。

表 2.7.4.A. 3-1　試験 15992 における治験薬投与下で高値が認められた臨床検査値（全体で発現割合が 20%以上）（SAF）

Laboratory parameter	400 mg BID (N=27) n/N (%)	400 mg TID (N=11) n/N (%)	Total (N=38) n/N (%)
General chemistry			
Alanine aminotransferase	4/23 (17.4)	3/10 (30.0)	7/33 (21.2)
Aspartate aminotransferase	4/21 (19.0)	5/10 (50.0)	9/31 (29.0)
C reactive protein	1/ 1 (100.0)	-	1/ 1 (100.0)
Glucose	3/ 6 (50.0)	2/ 4 (50.0)	5/10 (50.0)
Lactate dehydrogenase	3/18 (16.7)	4/11 (36.4)	7/29 (24.1)
Hematology			
Basophils	7/24 (29.2)	1/10 (10.0)	8/34 (23.5)
Eosinophils	7/25 (28.0)	4/10 (40.0)	11/35 (31.4)
Leukocytes	3/ 7 (42.9)	1/ 5 (20.0)	4/12 (33.3)
Neutrophils band form	5/18 (27.8)	1/ 5 (20.0)	6/23 (26.1)
Neutrophils	4/ 7 (57.1)	0/ 1	4/ 8 (50.0)
Platelets	6/24 (25.0)	4/10 (40.0)	10/34 (29.4)
Reticulocytes	3/14 (21.4)	2/ 7 (28.6)	5/21 (23.8)
Viscosity	2/ 2 (100.0)	0/ 1	2/ 3 (66.7)

BID: two times a day, SAF: safety analysis set, TID: three times a day, -: no data

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or lower than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or high abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one high laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or lower than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.4/1

SAF における治験薬投与下で低値が認められた臨床検査値（全体で発現割合が 20%以上のもの）を表 2.7.4.A. 3-2に示す。

治験薬投与下で低値が認められた臨床検査項目（全体で発現割合が 20%以上）のうち測定可能であった被験者数が 10 例以上であった項目は、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。

表 2.7.4.A. 3-2　試験 15992 における治験薬投与下で低値が認められた臨床検査値（全体で発現割合が 20%以上）（SAF）

Laboratory parameter	400 mg BID (N=27) n/N (%)	400 mg TID (N=11) n/N (%)	Total (N=38) n/N (%)
General chemistry			
Albumin	2/ 2 (100.0)	2/ 2 (100.0)	4/ 4 (100.0)
Blood urea nitrogen	3/26 (11.5)	7/10 (70.0)	10/36 (27.8)
Creatine kinase	7/13 (53.8)	2/ 7 (28.6)	9/20 (45.0)
Creatinine clearance	0/ 6	5/ 8 (62.5)	5/14 (35.7)
Protein	12/14 (85.7)	5/ 8 (62.5)	17/22 (77.3)
Sodium	5/17 (29.4)	1/ 6 (12.5)	6/25 (24.0)
Hematology			
Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration	6/24 (25.0)	3/11 (27.3)	9/35 (25.7)
Erythrocytes	11/13 (84.6)	5/ 6 (83.3)	16/19 (84.2)
Hematocrit	9/10 (90.0)	2/ 3 (66.7)	11/13 (84.6)
Hemoglobin	8/10 (80.0)	1/ 3 (33.3)	9/13 (69.2)
Lymphocytes	1/ 4 (25.0)	0/ 1	1/ 5 (20.0)
Platelets	7/24 (29.2)	1/11 (9.1)	8/35 (22.9)

BID: two times a day, SAF: safety analysis set, TID: three times a day

The denominator (Den) represents the number of subjects at baseline with a normal or higher than normal laboratory assessment who also had at least one valid laboratory value after start of treatment. Subjects with missing or low abnormal values at baseline are not included in the denominator.

The numerator (Num) represents the number of subjects with at least one low laboratory assessment after the start of treatment who had a normal or higher than normal laboratory assessment at baseline.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.4/2

SOC が「臨床検査」の TEAE で、発現割合が高かったものは、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好酸球数増加（各 7.9%、3／38 例）であった（表 2.7.4.A. 2-1）。これら TEAE のうち治験薬と関連のある事象の発現割合は各 5.3%（2／38 例）であった（表 2.7.4.A. 2-2）。

肝及び腎の臨床検査項目で、AST／ALT 又はγ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）が基準値上限の 3 倍を超える値、クレアチニンが基準値上限の 2 倍を超える値の発現について検討した結果、BID 群の 1 例（被験者番号 200030002）で AST、ALT 及びγ-GTP が 3 倍を超える値、クレアチニンが基準値上限の 2 倍を超える値が、TID 群の 1 例（被験者番号 200100003）でγ-GTP の基準値上限の 3 倍を超える値が認められた（2.7.6.28.2.7.9 参照）。

2.7.4.A.3.2 国外試験

2.7.4.A.3.2.1 国外第Ⅰ相試験

試験 D89-050、D89-021、D91-002 及び D90-012 では、臨床検査成績に CPFX に起因する予期せぬ変動、所見は認められなかった（2.7.6.1.2.1、2.7.6.2.2.1、2.7.6.3.2.1、2.7.6.4.2.1 参照）。

2.7.4.A.3.2.2 国外第Ⅱ相試験

試験 D88-024

臨床検査値に関する特別な評価は行わなかった。臨床検査値の有害事象では、血清 GPT 増加及び血清 GOT 増加が CPFX 群 1 例（被験者番号 1005）に認められた（表 2.7.6.6-2）。

試験 D88-013

臨床検査値に関する特別な評価は行わなかった。臨床検査値の有害事象では、顕微鏡的血尿が CPFX＋RFP 群 1 例（被験者番号 1004）に認められた（表 2.7.6.7-3）。

試験 0546

主要な血液生化学検査項目（肝酵素、ビリルビン、クレアチニン、BUN）の臨床検査値に、治験薬と関連のある臨床的に意味のある変化はみられなかった。臨床検査値の有害事象では、アルカリホスファターゼ増加が 2 例に認められた（表 2.7.6.27-5）。

2.7.4.A.3.2.3 国外第Ⅲ相試験

試験 D89-053

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、群間に差がみられた。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（表 2.7.6.10-11）。

試験 D92-007

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（2.7.6.11.2.7.2 参照）。

試験 1029

肝機能及び腎機能に関する臨床検査値に臨床的に意味のある変動が多くみられた。肝機能に関する臨床検査値の有害事象は AST/ALT が CPFX 群 14 例、TOB＋CXM 群 5 例に認められた。腎機能に関する臨床検査値の有害事象は乏尿／無尿が CPFX 群 1 例、無尿が TOB＋CXM 群 1 例、腎不全が CPFX 群 1 例、TOB＋CXM 群 2 例、腎機能が TOB＋CXM 群 3 例に認められた（表 2.7.6.8-4）。

試験 D90-034

下気道感染症で最も多くみられた臨床的に意味のある臨床検査値の変化は総白血球数（33%以上の増加又は減少）であり、CPFX 群の 61.3%（73／119 例）、対照群の 69.8%（44／63 例）の被験者に認められた。皮膚・皮膚組織感染症で最も多くみられた臨床的に意味のある臨床検査値の変化はヘマトクリット（5%以上の減少）であり、CPFX 群の 47.9%（45／94 例）、対照群の 50.0%（21／42 例）の被験者に認められた。尿路感染症で最も多くみられた臨床的に意味のある臨床検査値の変化は総白血球数であり、CPFX 群の 74.6%（50／67 例）、対照群の 66.7%（20／30 例）の被験者に認められた（2.7.6.9.2.6.2 参照）。

試験 9837

臨床検査値の異常のみに基づき、有害事象を判断した。異常値が認められた主な臨床検査項目は、GGTP〔400mg 群：20.4%（19／93 例）、200mg 群：21.7%（13／60 例）〕、トランスアミラーゼ〔19.4%（18／93 例）、13.3%（8／60 例）〕及びアルカリホスファターゼ〔15.1%（14／93 例）、20.0%（12／60 例）〕であった（表 2.7.6.5-4）。

試験 0541

血液学的パラメータについて、全体での異常高値の発現割合が 30%以上であった項目は、白血球数、好中球数及び骨髄球数であった。異常低値の発現割合が 30%以上であった項目はヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数及び単球であった。血液生化学パラメータについて、全体での異常高値の発現割合が 30%以上であった項目は、グルコース、クロール（Cl）、LDH、尿素、SGOT、SGPT 及びアルカリホスファターゼであった。異常低値の発現割合が 30%以上であった項目は尿酸及び Na であった（2.7.6.29.2.7.2 参照）。

試験 0564

重症の敗血症患者を対象としたため、基準値を超える臨床検査値が多く認められた。臨床検査値の異常値の解析は行わなかった（2.7.6.12.2.6.2 参照）。

試験 D90-014

Na、Cl、尿酸及び総ビリルビンの 4 項目で、臨床的に意味のある変化の頻度に群間で差がみられた（Na 増加：CPFX＋MTZ iv 群 8%、CPFX＋MTZ iv/po 群 7%、IPM／CS iv 群 10%、Na 減少：1%、2%、5%、Cl 増加：13%、13%、12%、Cl 減少：4%、3%、10%、尿酸増加：11%、16%、4%、尿酸減少：33%、41%、57%、総ビリルビン増加：25%、19%、36%）（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 55）。

2.7.4.A.3.2.4　　国外第Ⅳ相試験

試験 D94-028

治験実施計画書では臨床的に必要と判断された場合にのみ臨床検査を実施するとしたため、ベースライン以降に臨床検査が実施された被験者は両群ともに半数以下であった。そのため、群間の比較は困難であった。異常値が報告された主な検査項目は、CPFX＋MTZ 群ではクレアチニン低値、PIPC／TAZ 群では好酸球数高値、BUN 高値、好中球数（分葉核球）低値、Cl 低値及び二酸化炭素低値であった（2.7.6.14.2.6.2 参照）。

試験 D89-027

臨床検査に関する特別な検討は行わなかった。臨床検査に関する有害事象は、肝機能検査異常が多く発現した〔CPFX 群 4 例（4%）、CTRX 群 4 例（4%）〕（表 2.7.6.15-4）。

試験 1381

臨床的に意味のある臨床検査の異常値は、CPFX 群では 7 例（25.0%）、AMPC＋EM 群では 3 例（20.0%）に認められた。CPFX 群 1 例の肝機能検査異常（SGOT 増加）を除くすべての臨床検査の異常値で、治験薬との因果関係は否定された（2.7.6.16.2.6.2 参照）。

試験 0576

臨床的に意味のある臨床検査値の変化はみられなかった（2.7.6.17.2.6.2 参照）。

試験 0560

血清クレアチニンの異常値（高値）が CPFX＋AMK 群でより多く報告されたことを除いて、臨床検査値に CPFX＋AMK 群と CAZ＋AMK 群の間で大きな違いはなかった。血清クレアチニンの高値の発現割合は、CPFX＋AMK 群 22%（31／141 例）、CAZ＋AMK 群 12%（16／130 例）であった（2.7.6.18.2.6.2 参照）。

試験 D95-025

臨床検査に関する特別な検討は行わなかった。臨床検査に関する有害事象のうち、発現割合がいずれかの群で 2%以上であったものは、低カリウム血症（CPFX 群：20%、対照群：15%）、高血糖（9%、7%）、肝機能検査異常（7%、6%）、高カリウム血症（7%、5%）、低血糖症（6%、5%）、低カルシウム血症（4%、3%）、低マグネシウム血症（3%、7%）、白血球増加症（3%、3%）、血小板減少症（1%未満、6%）、高ナトリウム血症（2%、3%）、低蛋白血症（2%、5%）、臨床検査異常（2%、2%）、乳酸脱水素酵素増加（1%未満、4%）、低ナトリウム血症（1%未満、2%）、低リン酸血症（1%未満、4%）、高リン酸塩血症（0%、2%）であった（表 2.7.6.19-6）。

試験 1330

臨床的に意味のある臨床検査値の変化はみられなかった（2.7.6.20.2.6.2 参照）。

試験 0540

臨床的に意味のある臨床検査値の変化はみられなかった（2.7.6.30.2.6.2 参照）。

試験 D91-040

血液学的検査項目では、いずれの感染症でもヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の低値、赤血球沈降率、好酸球数及び白血球数の高値が多くみられた。血液生化学検査項目では、Na、尿酸及び BUN の低値、並びにグルコース、SGPT 及びアルカリホスファターゼの高値が多くみられた（2.7.6.21.2.6.2 参照）。

2.7.4.A.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.A.4.1 バイタルサイン及び心電図

2.7.4.A.4.1.1 国内第Ⅲ相試験

バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数及び体温）では、臨床的に意味のある変化はみられなかったが、体温にわずかな低下が認められた。心電図パラメータ（PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB、QTcF 及び心室拍動数）では、意味のあるベースラインからの変化はみられなかった（2.7.6.28.2.7.10 参照）。

QTcB 及び QTcF 並びにベースラインからの変化量を表 2.7.4.A. 4-1に示す。QT 延長に関する有害事象の報告はなかった（表 2.7.4.A. 2-1）。

表 2.7.4.A. 4-1 試験 15992 における QTcB 及び QTcF（SAF）

ECG parameter	400 mg BID (N=27) Mean±SD	400 mg TID (N=11) Mean±SD	Total (N=38) Mean±SD
QTcF			
Baseline: Screening	416.8547 ±35.8786	418.1220 ±24.7891	417.2315 ±32.6340
Day 14 / End of Treatment	429.1397 ±30.9626	416.2174 ±20.8126	425.2979 ±28.6693
Change from Baseline at Day 14 / End of Treatment	10.5595 ±27.8451	-1.9046 ±27.7442	6.7510 ± 28.0268
QTcB			
Baseline: Screening	441.0748 ±36.2732	449.5075 ±39.1574	443.5818 ±36.8089
Day 14 / End of Treatment	445.1579 ±30.1114	435.6633 ±23.1480	442.3352 ±28.2462
Change from Baseline at Day 14 / End of Treatment	2.2522 ±28.1792	-13.8442 ±31.0314	-2.6661 ±29.6003

BID: two times a day, ECG: electrocardiogram , SAF: safety analysis set, QTcB: QTc calculated by Bazett's Correction Formula, QTcF: QTc calculated by Fridericia's Correction Formula, TID: three times a day

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.5/2

心電図の所見に、ベースライン、第 14 日及び投与終了時で違いはみられなかった。臨床的に意味のある心電図の異常所見は、ベースライン、第 14 日及び投与終了時のいずれの時点でも認められなかった（2.7.6.28.2.7.10 参照）。

2.7.4.A.4.1.2 国外試験

2.7.4.A.4.1.2.1 国外第 I 相試験

試験 D89-050 では、バイタルサインにおいて CPFX に起因する予期せぬ変動、所見は認められなかった（2.7.6.1.2.1 参照）。心電図に関する特別な評価は行わなかった。

試験 D89-021 では、バイタルサイン及び心電図に CPFX に起因する予期せぬ変動、所見は認められなかった（2.7.6.2.2.1 参照）。

試験 D91-002 ではバイタルサイン及び心電図に関する特別な評価は行わなかった。

試験 D90-012 では、心電図に CPFX に起因する予期せぬ変動、所見は認められなかった（2.7.6.4.2.1 参照）。バイタルサインに関する特別な評価は行わなかった。

2.7.4.A.4.1.2.2　国外第Ⅱ相試験

試験 D88-024、D88-013 及び 0546 では、バイタルサイン及び心電図に関する特別な評価は行わなかった。バイタルサイン及び心電図に関する有害事象については2.7.4.A.2.1に示す。

2.7.4.A.4.1.2.3　国外第Ⅲ相試験

試験 0541 では、最終評価時の収縮期血圧、拡張期血圧及び呼吸数に、ベースラインからの意味のある変化はみられなかった。心拍数の平均値は、腹腔内感染症の被験者ではベースラインの 123.4 拍／分から最終評価時の 111.8 拍／分に、敗血症の被験者ではベースラインの 126.9 拍／分から 109.2 拍／分に減少した（2.7.6.29.2.7.3 参照）。

試験 0564 では、バイタルサイン（血圧、心拍数及び呼吸数）で、臨床的に意味のある異常は報告されなかった（2.7.6.12.2.6.3 参照）。

試験 1029、D90-034、D89-053、D92-007、9837 及び D90-014 では、バイタルサイン及び心電図に関する特別な評価は行わなかった。バイタルサイン及び心電図に関する有害事象については2.7.4.A.2.1に示す。

2.7.4.A.4.1.2.4　国外第Ⅳ相試験

試験 0560 では、バイタルサインに治験薬投与に関連した群間の差は認められなかった。

試験 D94-028、D89-027、1381、0576、D95-025、1330、0540 及び D91-040 では、バイタルサイン及び心電図に関する特別な検討は行わなかった。バイタルサイン及び心電図に関する有害事象については2.7.4.A.2.1に示す。

2.7.4.A.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.A.5.1　内因性要因

人口統計学的因子別の安全性

試験 15992 における性別、年齢、体重及びベースライン時の 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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/14）。

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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/16）。

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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/28）。

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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/20）。

「細菌性肺炎」と判断された被験者における性別、年齢、体重及びベースライン時の 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 80.0%（4／5 例）、男性で 80.8%（21／26 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/14）。

年齢別の TEAE の発現割合は、75 歳未満で 90.9%（10／11 例）、75 歳以上で 75.0%（15／20 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/16）。

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 77.8%（7／9 例）、体重が 45kg 超であった被験者で 81.8%（18／22 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/28）。

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 69.2%（9／13 例）〔BID 群：9／13 例（69.2%）、TID 群：該当被験者なし〕、CL_{CR} が 60mL/min 超の被験者で 88.9%（16／18 例）〔BID 群：8／9 例（88.9%）、TID 群：8／9 例（88.9%）〕であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/20）。

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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/18）。

「細菌性肺炎」と判断された被験者における 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 75.0%（12／16 例）、市中肺炎 PORT スコアⅣで 100.0%（8／8 例）、市中肺炎 PORT スコアⅤで 100.0%（2／2 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/18）。

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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/22）。

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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/24）。

「細菌性肺炎」と判断された被験者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 90.9%（10／11 例）、慢性呼吸器疾患なしの被験者で 75.0%（15／20 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/22）。

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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/24）。

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）であり、「細菌性肺炎」と判断された被験者ではそれぞれ 85.0%（17／20 例）、72.7%（8／11 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/26）。

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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/34）。

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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/32）。

2.7.4.A.5.2　外因性要因

本申請に当たって、外因性要因に関する臨床試験からの追加情報はない。

2.7.4.A.5.3　薬物相互作用

本項は既知の情報に基づいて記載した。

2.7.4.A.5.3.1　　併用禁忌

2.7.4.A.5.3.1.1　　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。

2.7.4.A.5.3.1.2　　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。

2.7.4.A.5.3.2　　併用注意

2.7.4.A.5.3.2.1　　テオフィリン、アミノフィリン水和物

臨床症状・措置方法

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。

2.7.4.A.5.3.2.2　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。

2.7.4.A.5.3.2.3　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。

2.7.4.A.5.3.2.4　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。

2.7.4.A.5.3.2.5　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。

2.7.4.A.5.3.2.6　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。

2.7.4.A.5.3.2.7　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。

2.7.4.A.5.3.2.8　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。

2.7.4.A.5.3.2.9　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。

2.7.4.A.5.3.2.10　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。

2.7.4.A.5.3.2.11　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。

2.7.4.A.5.3.2.12　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

2.7.4.A.5.4　妊娠及び授乳時の使用

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。

2.7.4.A.5.5　過量投与

腎毒性があらわれたとの報告がある。腎機能をモニターするとともに、水分及び電解質の補充を行う。CPFX は腹膜透析、血液透析では少量（10%程度）しか除去されない。

2.7.4.A.5.6　薬物乱用

本申請にあたって、薬物乱用に関する臨床試験からの追加情報はない。

2.7.4.A.5.7　離脱症状及び反跳現象

本申請にあたって、離脱症状及び反跳現象に関する臨床試験からの追加情報はない。

2.7.4.A.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本申請にあたって、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する臨床試験からの追加情報はない。

2.7.4.A.6　　市販後データ

2.7.4.A.6.1　国内の市販後安全性情報

2.7.4.A.6.1.1　　シプロキサン注あるいはシプロキサン錠の市販後調査における情報

シプロキサン注を用いた使用成績調査（M5.3.6.1 シプロキサン注使用成績調査）、製造販売後調査[1)]、特定使用成績調査[2)]において、1 日の投与量が 600mg／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 1,200mg 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（M5.3.6.2 シプロキサン錠使用成績調査）において、1 日の投与量が 800mg 以上であった症例が 217 例収集されている。内訳は、800mg、900mg、1,200mg 投与が、それぞれ、142 例、4 例、71 例であった。これら 217 例中の 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。800mg、900mg、1,200mg 投与の副作用発現頻度は、それぞれ、2.8%、25.0%、4.2%であった。

承認用量における副作用発現頻度と高用量投与群における発現頻度を比較すると、高用量投与群のほうが高値であったが、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（表 2.7.4.A. 6-1）。

表 2.7.4.A. 6-1　1日投与量別副作用発現頻度

一日投与量	症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率
200mg　以下	82	8	22	9.8*
300mg	1097	15	19	1.4
400mg	1303	17	28	1.3
600mg	10444	144	203	1.4
800mg	142	4	5	2.8
900mg	4	1	3	25.0
1200mg	71	3	4	4.2

* $P<0.001$ χ^2検定

引用元：M5.3.6.2 シプロキサン錠使用成績調査

なお、シプロキサン錠を投与した時の生物学的利用率は 82.5%と報告されている[3)]。

以上の結果から、1 日投与量として 1,200mg（1 回 400mg 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。

2.7.4.A.6.1.2　自発報告における情報

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 600mg 超、また、シプロキサン錠 800mg 以上が用いられていた症例を調べたところ、18 例の報告があった。このうち、8 例が非重篤（注射剤 3 例、錠剤 5 例）、10 例が重篤症例（注射剤 4 例、錠剤 6 例）であった。重篤症例を表 2.7.4.A. 6-2に示す。

これらの重篤事象は、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。なお、エンドトキシンショックは、本剤の薬効が不十分であったために発現したと考えられ、弊社は本剤の関連はないと考えている。

以上の結果から、高用量投与による本剤の安全性プロフィールは、承認用量によるそれと比較し、著しく異なるものではないと考えられた。

表 2.7.4.A. 6-2　自発報告から入手した、高用量投与後に発現した重篤症例

症例番号	性別	年齢	使用理由 PT	剤型	1 日投与量	総投与量	PT 名	転帰
1	女	55 歳	発熱性好中球減少症	錠	1200	400mgX3、7 日間	急性腎不全	軽快
2	男	79 歳	肺炎	注	1200	1200mg を 6 日間	血小板数減少	回復
3	女	49 歳	不明	錠	1200	1200mg を 5 日間	間質性肺疾患	軽快
4	男	37 歳	感染性腸炎	錠	1200	600mgx2 を 5 日間	多形紅斑	軽快
5	男	86 歳	前立腺膿瘍	錠	1000	1000mg を 85 日間	低カリウム血症	軽快
6	女	57 歳	発熱性好中球減少症	錠	1200	1200mg を 7 日間 x2 セット	腎障害	回復
7	女	65 歳	発熱	錠	1200	1200mg を 4 日間	急性腎不全	回復
8	男	59 歳	敗血症	注	900	900mg を 2 日間	エンドトキシンショック	回復
9	女	45 歳	腎盂腎炎	注	800	600、800mg を 1 日間	血管炎	回復
10	男	11 歳	シュードモナス菌性肺感染	注	800	800mg を 4 日間	腎機能障害	不明

2.7.4.A.6.2　外国の市販後の安全性情報

最新の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBERE）（調査単位期間 2013 年 2 月 1 日～2014 年 1 月 31 日）（M5.3.6.3 PBERE）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 CPFX 製剤は、錠剤（100mg、200mg、250mg、500mg、750mg 及び 1,000mg）、経口液剤（5g/100mL 及び 10g/100mL）、及び注射剤（200mg、300mg 及び 400mg）であった。

当該期間に CPFX 製剤を使用した推定患者数は、7,050 万人、そのうち注射剤の推定患者数は 226 万人であった。

当該期間中に収集した、CPFX 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」、「筋骨格筋系および結合組織障害」、「胃腸障害」及び「神経系障害」などであった。

参考文献一覧

1）岩本和也ら、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 2012：28：107-118

2）岩本和也ら、シプロキサン注特定使用成績調査報告、化学療法の領域、2012：28：98-112

3）シプロキサン注 200mg・300mg 添付文書、2012 年 7 月改訂

2.7.4.B　臨床的安全性(小児)の目次

略語一覧 4

2.7.4.B.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.B.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.B.1.1.1　国内使用実態調査 7
2.7.4.B.1.1.2　国外第Ⅲ相試験 8
2.7.4.B.1.1.2.1　試験 100169 8
2.7.4.B.1.1.2.2　試験 100201 9
2.7.4.B.1.1.2.3　試験 D91-024 10
2.7.4.B.1.1.2.4　試験 1172 10
2.7.4.B.1.1.2.5　試験 1370 11
2.7.4.B.1.2　全般的な曝露状況 11
2.7.4.B.1.2.1　国内使用実態調査 11
2.7.4.B.1.2.2　国外第Ⅲ相試験 12
2.7.4.B.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 14
2.7.4.B.1.3.1　国内使用実態調査 14
2.7.4.B.1.3.2　国外第Ⅲ相試験 16
2.7.4.B.1.3.2.1　試験 100169 19
2.7.4.B.1.3.2.2　試験 100201 19
2.7.4.B.1.3.2.3　試験 D91-024 19
2.7.4.B.1.3.2.4　試験 1172 20
2.7.4.B.1.3.2.5　試験 1370 20

2.7.4.B.2　有害事象 21
2.7.4.B.2.1　有害事象の解析 21
2.7.4.B.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 21
2.7.4.B.2.1.1.1　国内使用実態調査 21
2.7.4.B.2.1.1.2　国外第Ⅲ相試験 24
2.7.4.B.2.1.2　死亡 29
2.7.4.B.2.1.2.1　国内使用実態調査 29
2.7.4.B.2.1.2.2　国外第Ⅲ相試験 29
2.7.4.B.2.1.3　その他の重篤な有害事象 30
2.7.4.B.2.1.3.1　国内使用実態調査 30
2.7.4.B.2.1.3.2　国外第Ⅲ相試験 32

2.7.4.B.2.1.4　その他の重要な有害事象 33
2.7.4.B.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象 33
2.7.4.B.2.1.4.2　注目すべき有害事象 35
2.7.4.B.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 44
2.7.4.B.2.1.5.1　国内使用実態調査 44
2.7.4.B.2.1.5.2　国外第Ⅲ相試験 45
2.7.4.B.2.2　個別有害事象の文書による説明 53

2.7.4.B.3　臨床検査値の評価 53
2.7.4.B.3.1　国内使用実態調査 53
2.7.4.B.3.2　国外第Ⅲ相試験 53
2.7.4.B.3.2.1　試験 100169 53
2.7.4.B.3.2.2　試験 100201 54
2.7.4.B.3.2.3　試験 D91-024 54
2.7.4.B.3.2.4　試験 1172 54
2.7.4.B.3.2.5　試験 1370 55

2.7.4.B.4　バイタルサイン、体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 55
2.7.4.B.4.1　バイタルサイン及び心電図 55
2.7.4.B.4.1.1　国内使用実態調査 55
2.7.4.B.4.1.2　国外第Ⅲ相試験 55
2.7.4.B.4.1.2.1　試験 100169 55
2.7.4.B.4.1.2.2　試験 100201 56
2.7.4.B.4.1.2.3　試験 D91-024 56
2.7.4.B.4.1.2.4　試験 1172 56
2.7.4.B.4.1.2.5　試験 1370 56
2.7.4.B.4.2　関節検査 56
2.7.4.B.4.2.1　国内使用実態調査 56
2.7.4.B.4.2.2　国外第Ⅲ相試験 57
2.7.4.B.4.2.2.1　試験 100169 57
2.7.4.B.4.2.2.2　試験 100201 57
2.7.4.B.4.2.2.3　試験 D91-024 58
2.7.4.B.4.2.2.4　試験 1172 58
2.7.4.B.4.2.2.5　試験 1370 59

2.7.4.B.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 60
2.7.4.B.5.1　内因性要因 60
2.7.4.B.5.2　外因性要因 62

2.7.4.B.5.3　薬物相互作用 62
2.7.4.B.5.4　妊娠及び授乳時の使用 62
2.7.4.B.5.5　過量投与 62
2.7.4.B.5.6　薬物乱用 62
2.7.4.B.5.7　離脱症状及び反跳現象 62
2.7.4.B.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 62

2.7.4.B.6　市販後データ 63
2.7.4.B.6.1　国内の市販後安全性情報 63
2.7.4.B.6.1.1　シプロキサン注、あるいはシプロキサン錠の市販後調査における情報 63
2.7.4.B.6.1.2　自発報告における情報 64
2.7.4.B.6.2　国外の市販後の安全性情報 65

参考文献一覧 67

略語一覧

略号	英語名称	日本語名称
AMK	amikacin	アミカシン
CAZ	ceftazidime	セフタジジム
CFIX	cefixime	セフィキシム
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms	-
CPFX	ciprofloxacin	シプロフロキサシン
GGTP	gammma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
IPSC	independent pediatric safety committee	独立小児安全性委員会
iv	intravenous	静脈内投与
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制用語集
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PK	pharmacokinetics	薬物動態
po	per oss	経口投与
SAF	safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SMX	sulfamethoxazole	スルファメトキサゾール
TMP	trimethoprim	トリメトプリム
TOB	Tobramycin	トブラマイシン

2.7.4.B　臨床的安全性（小児）

2.7.4.B.1　医薬品への曝露

2.7.4.B.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

臨床的安全性の項では、国内で実施したシプロ注 TM〔シプロフロキサシン（CPFX）〕を投与された小児を対象とした使用実態調査、国外で承認申請に用いられた国外第Ⅲ相試験（試験 100169、100201、D91-024、1172 及び 1370）の安全性成績を参考資料とした。小児における CPFX の安全性評価に用いた調査及び臨床試験の一覧を表 2.7.4.B. 1-1に示す。

表 2.7.4.B. 1-1　シプロフロキサシン注射剤　小児への適応追加のための臨床試験／調査一覧

試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	対象 疾患 （対象 年齢）	試験デザイン 試験目的	被験者数[a]	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	感染症は限定せず （15 歳未満）	後ろ向き調査 有効性及び安全性の検討	CPFX 群： 187 例	投与量及び投与方法は設定せず 調査対象期間に調査実施施設において 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症例について調査票を記入した	投与期間は設定せず
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	複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎 （1～16 歳）	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、第Ⅲ相 PK、有効性及び安全性の比較	CPFX 群： 335 例 対照群： 349 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 対照薬〔CFIX 4mg/kg、TMP/SMX（TMP 4mg/kg 及び SMX 20mg/kg）1 日 2 回 po〕 第 2 層 対照薬〔CAZ 30～45mg/kg の 1 日 3 回 iv、CAZ 30～45mg/kg 1 日 3 回 iv 後に CFIX 4mg/kg の 1 日 2 回 po、CAZ 30～45mg/kg の 1 日 3 回 iv 後に TMP/SMX（TMP 4mg/kg 及び SMX 20mg/kg）1 日 2 回 po〕 （最大 TMP 320mg／日、SMX 1,600mg／日、CAZ 6g／日）	10～21 日
100201 ［MRR-A43438］ （5.3.5.1.19、 2.7.6.23） 米国、カナダ	感染症 （生後 2 ヵ月～16 歳）	多施設共同、非無作為化、非盲検、長期安全性観察、 第Ⅲ相 安全性の比較	CPFX 群： 487 例 対照群： 507 例	CPFX 群： CPFX 5～20mg/kg 1 日 2 回 po（最大 1,500mg／日）、又は CPFX 6mg/kg 1 日 2 回～12mg/kg 1 日 3 回 iv（最大 1,200mg／日） 対照群： 非キノロン系抗菌薬	治験責任（分担）医師が判断
D91-024 ［MMRR-1292］ （5.3.5.1.20、 2.7.6.24） 米国	嚢胞性線維症の急性肺機能増悪 （5～17 歳）	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、 第Ⅲ相 有効性及び安全性の比較	CPFX 群： 67 例 TOB+CAZ 群：62 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 + 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）

表 2.7.4.B. 1-1　シプロフロキサシン注射剤　小児への適応追加のための臨床試験／調査一覧（続き）

試験番号 ［報告書番号］ （参照項目） 実施国	対象 疾患 （対象 年齢）	試験デザイン 試験目的	被験者数[a]	投与方法	投与期間
1172 ［PH-24224］ （5.3.5.1.21、 2.7.6.25） スイス	嚢胞性 線維症 （8～25 歳）	単施設、 無作為化、 非盲検、 実薬対照、 第Ⅲ相 有効性及び安 全性の比較	CPFX 群： 22 例 CPFX+AMK 群：23 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
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	嚢胞性 線維症 の急性 増悪 （5～17 歳）	多施設共同、 無作為化、 非盲検、 実薬対照、 第Ⅲ相 有効性及び安 全性の比較	CPFX 群： 55 例 TOB+CAZ 群：53 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、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：安全性解析対象集団

2.7.4.B.1.1.1　　国内使用実態調査

参照項目：2.7.6.31.1

国内使用実態調査は 10 施設で実施し、日本人の小児（15 歳未満）を対象とした後ろ向き調査であり、CPFX を静脈内投与したときの CPFX の安全性及び有効性を評価した。対象とした小児の感染症は限定しなかった。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。

本試験の安全性評価項目は、有害事象（特に関節毒性及び調査薬と関連のある関節毒性の有害事象）とした。

2.7.4.B.1.1.2　国外第Ⅲ相試験

2.7.4.B.1.1.2.1　試験 100169

参照項目：2.7.6.22.1

試験 100169 は、小児（1～16 歳）の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検試験であった。筋骨格系（関節、関節軟骨、腱及び靭帯）及び神経系の安全性、並びに有効性について、CPFX 投与（経口投与製剤、静脈内投与製剤、静脈内投与製剤から経口投与製剤への切替え）と対照薬投与〔トリメトプリム（TMP）・スルファメトキサゾール（SMX）経口懸濁剤、セフィキシム（CFIX）経口懸濁剤、セフタジジム（CAZ）静脈内投与製剤、CAZ 静脈内投与製剤から TMP／SMX 経口懸濁剤への切替え、又は CAZ 静脈内投与製剤から CFIX 経口懸濁剤への切替え〕を比較した。

治験薬の投与期間は 10～21 日とし、第 1 層（経口投与）では CPFX 単剤経口投与又は対照薬（CFIX 及び TMP／SMX）を経口投与、第 2 層（静脈内投与又は静脈内投与から経口投与への切替え）では以下のいずれかの投与方法により、治験薬を投与した。

CPFX 群

- CPFX を静脈内投与
- CPFX の静脈内投与後に経口投与へ切替え

対照群

- CAZ を静脈内投与
- CAZ の静脈内投与後に CFIX の経口投与に切替え
- CAZ の静脈内投与後に TMP／SMX の経口投与に切替え（カナダのみ）

CPFX 及び対照薬の投与量は複雑性尿路感染症の重症度によって調節した（表 2.7.4.B. 1-2）。

表 2.7.4.B. 1-2 試験 100169 における投与量及び投与方法

治験薬	用量・用法
CPFX 経口投与	軽症から中等症の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者：10mg/kg 1 日 2 回 中等症から重症の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者：15mg/kg 1 日 2 回 重症の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者：20mg/kg 1 日 2 回 （体重が 51kg を超える如何にかかわらず、用量を最大 1,500mg／日とした）
CPFX 静脈内投与	中等症の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者：6mg/kg 1 日 3 回 重症の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者：10mg/kg 1 日 3 回 （体重が 51kg を超える如何にかかわらず、用量を最大 1,200mg／日とした）
CFIX 経口投与	4mg/kg 1 日 2 回 （体重が 50kg 以上の小児、又は年齢が 12 歳以上のものは 200mg 1 日 2 回）
TMP／SMX 経口投与	TMP 4mg/kg、SMX 20mg/kg 1 日 2 回（最大 TMP 320mg／日、SMX 1,600mg／日）
CAZ 静脈内投与	30～45mg/kg 1 日 3 回（最大 6g／日）

CAZ: セフタジジム、CFIX: セフィキシム、CPFX: シプロフロキサシン、SMX: スルファメトキサゾール、TMP: トリメトプリム

引用元：5.3.5.1.18 MRR-00066/Section 9.4.1

Pseudomonas 属菌に対する感染症の病歴がある又は投与前の培養検査で *Pseudomonas* 属菌が分離された被験者は、*Pseudomonas* 属菌に対して適切な抗菌状態を保つため、割付けられた治験薬にかかわらず、全試験期間中に静脈内投与を行った。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び理学的検査（関節検査を含む）とし、追跡調査 1 回目（治験薬最終投与後 28～42 日目）の関節症の発現を評価した。さらに、1 年目の追跡調査時（治験薬最終投与後 1 年目）までの筋骨格系（関節、関節軟骨、腱及び靭帯）の安全性を関節の外観、構造、機能（可動域）及び歩行により評価し、筋骨格系異常が認められた被験者は、磁気共鳴画像法（MRI）検査を行った。追跡調査 1 回目及び 1 年目の追跡調査時までの神経系の安全性も評価した。

2.7.4.B.1.1.2.2 試験 100201

参照項目：2.7.6.23.1

試験 100201 は、小児（生後 2 ヵ月～16 歳）の感染症患者を対象とした多施設共同、非無作為化、非盲検試験であった。関節症、筋骨格系及び神経系に対する長期及び短期の安全性について、CPFX 投与（経口懸濁剤、経口錠剤、静脈内投与製剤から経口投与製剤への切替え又は静脈内投与製剤のみ）と非キノロン系抗菌薬投与（経口懸濁剤、経口錠剤、静脈内投与製剤から経口投与製剤への切替え又は静脈内投与製剤のみ）を比較した。

試験への組入れ前に感染症、患者の状態、病歴及び治験責任（分担）医師による臨床評価に基づき、被験者にいずれの投与（CPFX 又は非キノロン系抗菌薬）を行うか決定した。各被験者につき、治験薬の 1 回投与量、1 日投与量、投与期間、投与経路、投与製剤（CPFX 静脈内投与製剤、経口懸濁剤及び経口錠剤、非キノロン系抗菌薬）を、治験責任（分担）医師が判断した。CPFX 群では、CPFX 5～20mg/kg の 1 日 2 回（最大 1,500mg／日）経口投与又は CPFX 6mg/kg の 1 日 2 回～12mg/kg の 1 日 3 回（最大 1,200mg／日）静脈内投与が推奨された。対照群での非キノロン系抗菌薬の投与量は、それぞれの添付文書の記載に従った。治験薬の投与期間は概して 7～21 日とした。治験薬最終投与後 28～42 日目（治験薬最終投与後 1 ヵ月目）に、安全性の評価が行われた。すべての被験者で治験薬最終投与後 1 年間（3、6、9 及び 12 ヵ月目）、以降は思春期前

及び思春期の被験者で CPFX 群は 5 年目まで、対照群は 2 年目まで、それぞれ年 4 回、電話による追跡調査を行った。投与期間中に筋骨格系有害事象を発現した被験者は、思春期前、思春期及び思春期後に関わらず CPFX 群は 5 年間、対照群は 2 年間、追跡調査を行った。

本試験の安全性評価項目は、有害事象及び理学的検査（関節検査を含む）とし、筋骨格系及び神経系有害事象について詳細に評価した。CPFX 群では治験薬最終投与後 1 ヵ月目、1 年目の追跡調査時及び 5 年目の追跡調査時、対照群では治験薬最終投与後 1 ヵ月目、1 年目の追跡調査時及び 2 年目の追跡調査時の関節症及び神経系有害事象の発現頻度を集計した。関節症は、一時的又は永続的な構造的損傷又は機能的制限の病歴又は身体的徴候がみられる関節又は関節周囲の組織が影響を受ける状態と定義した。本定義は拡張して解釈され、滑液包炎、付着部炎及び腱炎も含まれた。構造的損傷又は機能的制限の身体的徴候を伴わない関節痛は、関節症の可能性ありとしたが、確定的ではない事象として判定した。さらに被験者の親の報告による筋骨格系及び神経系有害事象の発現頻度も質問票により収集し、年 4 回、電話調査を行った。

2.7.4.B.1.1.2.3　試験 D91-024

参照項目：2.7.6.24.1

試験 D91-024 は、急性肺機能増悪を呈する入院中の嚢胞性線維症小児患者（5～17 歳）を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検試験であった。CPFX の安全性（特に関節症を指標とした関節毒性）及び有効性について、CPFX 投与（静脈内投与から経口投与への切替え）と CAZ 及びトブラマイシン（TOB）の静脈内併用投与を比較した。

被験者を、疾患の重症度（Modified NIH スコアを用いた評価）を層別因子とし、CPFX 投与（CPFX 群）又は TOB＋CAZ 投与（TOB＋CAZ 群）に無作為に割付けた。CPFX 群では、CPFX 10mg/kg（最大 400mg）を 1 日 3 回、7 日間、静脈内投与し、その後 CPFX 20mg/kg（最大 1g）を 1 日 2 回、3～14 日間、経口投与した。TOB＋CAZ 群では、TOB 3mg/kg と CAZ 50mg/kg（最大 2.5g）を 1 日 3 回、7 日間、静脈内投与し、その後 TOB 3mg/kg と CAZ 50mg/kg を 1 日 3 回、3～14 日間、静脈内投与した。治験薬の投与期間は 10～21 日とした。他の抗菌薬の使用は不可とした。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、歩行及び関節評価とした。投与前、投与期間中及び投与終了時に、歩行及び関節評価を行った。疼痛／圧痛、炎症（発赤、熱、腫脹）及び可動域（能動／受動）について、膝、股関節及び肩の検査を行った。通常の可動域の評価は、各部位で行われた。

2.7.4.B.1.1.2.4　試験 1172

参照項目：2.7.6.25.1

試験 1172 は、小児及び成人（8～25 歳）の嚢胞性線維症の急性肺機能増悪を呈する入院患者を対象とした単施設、無作為化、非盲検試験であった。*Pseudomonas* 属に対する抗菌治療の 2 週間の集中治療（CAZ と AMK の静脈内投与及び AMK 吸入投与の併用）後に、CPFX を維持療法として経口投与したときの安全性及び有効性を CPFX 経口投与と AMK 吸入投与の併用と比較した。

被験者は入院し、2～3 週間、感染症の原因菌に対する集中治療を受けた。集中治療では、CAZ 300mg/kg/日（最大 3g×4 回／日）を 4 回に分けて、AMK 36mg/kg/日（最大 500mg×3 回／日）を

3 回に分けて別々に静脈内投与し、さらに AMK 250mg を 1 日 2 回吸入投与した。集中治療後 2 週間目に微生物学的効果が改善を示した被験者は、CPFX 群又は CPFX＋AMK 群のいずれかに無作為に割付けられ、3 ヵ月間の外来による維持療法を行った。CPFX 群では、CPFX 30mg/kg/日（最大 750mg×2 回／日）を 2 回に分けて経口投与し、CPFX＋AMK 群では、CPFX 30mg/kg/日（最大 750mg ×2 回／日）を 2 回に分けて経口投与と AMK 250mg の 1 日 2 回吸入投与を併用した。試験期間中の併用薬の投与は禁止された。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、聴力検査、両側膝部の X 線検査（一部の被験者のみ）及び左膝部の MRI（一部の被験者のみ）とし、集中治療開始時及び終了時と維持療法 3 ヵ月目に実施した。

2.7.4.B.1.1.2.5　試験 1370

参照項目：2.7.6.26.1

試験 1370 は、小児及び若年（5～17 歳）の嚢胞性線維症の急性増悪を呈する入院患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検試験であった。CPFX を経口投与したときの安全性（特に関節症）及び有効性を TOB と CAZ の併用投与と比較した。

被験者を、CPFX 群又は TOB＋CAZ 群のいずれかに無作為に割付けた。CPFX 群では、CPFX 15mg/kg を 1 日 2 回経口投与し、TOB＋CAZ 群では、TOB 3mg/kg と CAZ 50mg/kg を 1 日 3 回静脈内併用投与した。治験薬の投与期間は 14（±2）日とした。組入れ被験者数は 300 例を目標としたが、組入れの遅さにより 108 例の組入れ後に試験を中止した。

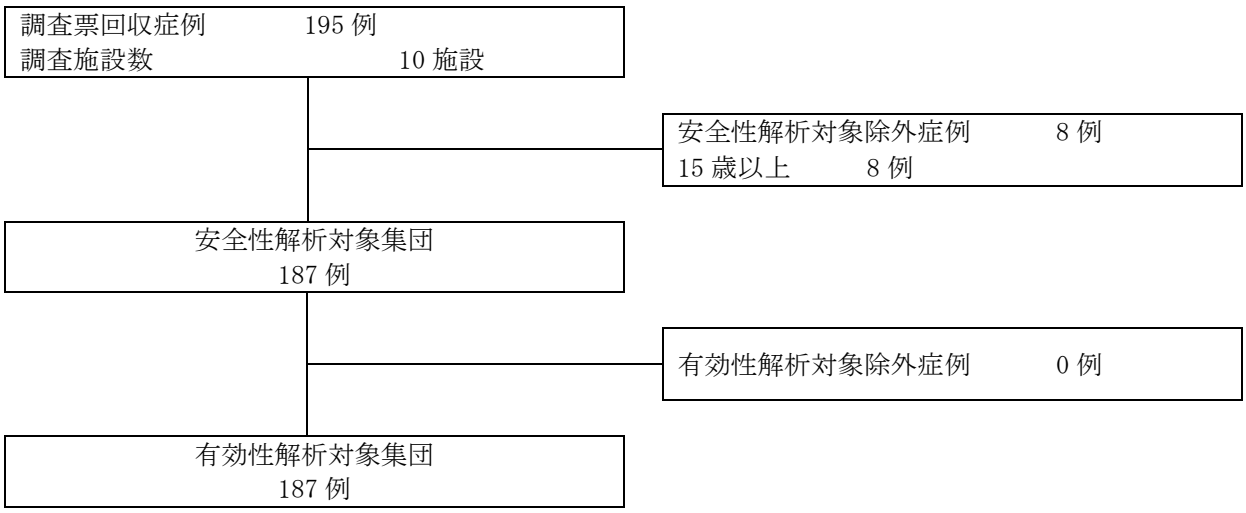
本試験の安全性評価項目は、有害事象、関節検査（診察、超音波検査、MRI）及び臨床検査とし、投与開始時、投与期間中（第 5～7 日）及び追跡調査時（最終投与後 20～30 日目）に実施した。

2.7.4.B.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.B.1.2.1　国内使用実態調査

195 例の症例が収集された。195 例のうち 8 例が投与開始時の年齢が 15 歳以上であったため、SAF から除外され、187 例を SAF とした。なお、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。

症例の内訳を図 2.7.4.B. 1-1に示す。



引用元：5.3.5.4.1 206430/図 1

図 2.7.4.B. 1-1　症例の内訳

SAF における服薬状況を表 2.7.4.B. 1-3に示す。

CPFX の 1 日平均投与量の内訳は、18mg/kg/日未満が 131 例、18mg/kg/日以上 30mg/kg/日未満が 45 例、30mg/kg/日以上が 11 例であった。

CPFX の投与期間（休薬を行った場合、投与期間より休薬期間を除いた）の内訳は、7 日以下が 63 例、8 日以上 14 日以下が 73 例、15 日以上が 51 例であった。

表 2.7.4.B. 1-3　服薬状況（SAF）

	区分	症例数 (N＝187)
シプロフロキサシン注の 1 日平均投与量（mg/kg/日）	18mg/kg/日未満	131
	18mg/kg/日以上 30mg/kg/日未満	45
	30mg/kg/日以上	11
シプロフロキサシン注の投与期間（日）[a]	7 日以下	63
	8 日以上 14 日以下	73
	15 日以上	51

a：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

2.7.4.B.1.2.2　国外第Ⅲ相試験

小児を対象とした国外第Ⅲ相試験（試験 100169、100201、D91-024、1172 及び 1370）の被験者の内訳、投与量及び投与期間を表 2.7.4.B. 1-4に示す。

表 2.7.4.B. 1-4 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（1.0～22.0 日） CPFX iv：5.3 日（2.0～14.0 日） CPFX po：10.3 日（1.0～22.0 日） 対照群 対照薬：10.9 日（1.0～23.0 日） 対照薬 iv：5.0 日（1.0～15.0 日） 対照薬 po：10.7 日（1.0～22.0 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)	治験薬の投与回数の平均値： CPFX 群（N=464）23.4 回、対照群（N=504）23.9 回 治験薬の投与期間の平均値（範囲）： CPFX 群 CPFX（N=469）：11.7 日（1.0～88.0 日） CPFX iv（N=41）：5.6 日（2.0～21.0 日） CPFX po（N=458）：11.6 日（1.0～88.0 日） 対照群 対照薬（N=504）：10.1 日（3.0～39.0 日） 対照薬 iv（N=32）：4.4 日（1.0～17.0 日） 対照薬 po（N=499）：10.0（3.0～30.0 日） 対照群で多く使用された（5%超）抗菌薬： アモキシリン（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）
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）

表 2.7.4.B. 1-4 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
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 po：28.5mg/kg（16.0～37.0mg/kg） TOB iv：9.0mg/kg（6.1～15.6mg/kg） CAZ iv：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/Appendix 14.8 Table 0.2, 3.2、5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 1.1, 1.3, 2.1.1

2.7.4.B.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.B.1.3.1 国内使用実態調査

参照項目：2.7.6.31.2.3

国内使用実態調査の SAF の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.4.B. 1-5に示す。

男性の割合は 51.3%（96 例）であった。年齢の平均値±標準偏差（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。

CPFX の使用の主な理由（5%以上）は、「他の抗菌薬が無効／効果不十分」（79.1%）、「重症の感染症のため」（12.3%）、「原因菌が他の抗菌薬に対して感受性がないため」（9.1%）及び「その他」（5.9%）であった。

症例の 95.7%（179／187 例）が CPFX の投与開始前に他の抗菌薬の投与を受けていた。

表 2.7.4.B. 1-5　国内使用実態調査における人口統計学的及びベースライン特性（SAF）

要因	区分	(N＝187) n	構成率[a] (%)
性別	男性	96	51.3
	女性	91	48.7
年齢（歳）	平均値±標準偏差	6.2±4.72	
	中央値	6.0	
	最小値～最大値	0～14	
	1 歳以下	47	25.1
	2 歳以上 5 歳以下	42	22.5
	6 歳以上 11 歳以下	69	36.9
	12 歳以上	29	15.5
体重（kg）	平均値±標準偏差	20.71±14.120	
	中央値	17.40	
	最小値～最大値	0.748～84.1	
	10kg 未満	45	24.1
	10kg 以上 20kg 未満	67	35.8
	20kg 以上 30kg 未満	31	16.6
	30kg 以上	44	23.5
CPFX の対象疾患名	敗血症	56	29.9
	肺炎	43	23.0
	腹膜炎	5	2.7
	胆嚢炎	0	0.0
	胆管炎	3	1.6
	膀胱炎	3	1.6
	腎盂腎炎	3	1.6
	嚢胞性線維症	0	0.0
	外傷、熱傷、手術創等の二次感染	3	1.6
	炭疽	0	0.0
	その他	96	51.3
	肺膿瘍	6	3.2
	発熱性好中球減少症	45	24.1
	皮下組織膿瘍	5	2.7
	その他の疾患	40	21.4
CPFX の使用理由	他の抗菌薬が無効／効果不十分	148	79.1
	他の抗菌薬で副作用が発現したため切替え	4	2.1
	他の抗菌薬で副作用歴あり	5	2.7
	重症の感染症のため	23	12.3
	経口摂取が不可のため	1	0.5
	原因菌が他の抗菌薬に対して感受性がないため	17	9.1
	その他	11	5.9
合併症の有無	有	186	99.5
	無	1	0.5
	不明	0	0.0
過敏性素因の有無[b]	有	2	3.3
	無	59	96.7
	不明	0	0.0

表 2.7.4.B. 1-5　国内使用実態調査における人口統計学的及びベースライン特性（SAF）（続き）

要因	区分	(N＝187) n	構成率[a] (%)
治療開始前の抗菌療法の有無	有	179	95.7
	無	8	4.3
	不明	0	0.0

CPFX: シプロフロキサシン、SAF: 安全性解析対象集団
a: 構成率（%）＝SAF における該当区分の症例数／SAF×100
b: 集計対象は SAF で、かつ有害事象発現症例（61 例）とした。
引用元: 5.3.5.4.1 206430/表 1

2.7.4.B.1.3.2　国外第Ⅲ相試験

国外第Ⅲ相試験（試験 100169、100201、D91-024、1172 及び 1370）の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4.B. 1-6に示す。

表 2.7.4.B. 1-6 国外第Ⅲ相試験の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	主な人種	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%） 黒人：7 例（2.0%） アジア人：6 例（1.7%） 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 2.7.4.B. 1-6 国外第Ⅲ相試験の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	主な人種	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%）、普通 24 例（43.6%）、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%）、普通 27 例（50.9%）、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、SAF：安全性解析対象集団、TOB：トブラマイシン、SD：標準偏差、－：記載なし
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

2.7.4.B.1.3.2.1　試験 100169

参照項目：2.7.6.22.2.3

男性の割合は、CPFX 群 18.5%（62 例）、対照群 18.6%（65 例）であった。年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX 群 6.3±3.8 歳（1～16 歳）、対照群 6.2±3.7 歳（1～17 歳）であった。

白人の割合は CPFX 群 38.8%（130 例）、対照群 38.4%（134 例）、ヒスパニック系の割合は CPFX 群 30.4%（102 例）、対照群 31.2%（109 例）、分類不可の割合は CPFX 群 28.4%（95 例）、対照群 26.6%（93 例）であった。

感染症の重症度の内訳は、重症が CPFX 群 7.5%（25 例）、対照群 3.7%（13 例）、中等症が CPFX 群 69.9%（234 例）、対照群 69.6%（243 例）、軽症が CPFX 群 22.7%（76 例）、対照群 26.6%（93 例）であった。感染症の内訳は、腎盂腎炎の割合は CPFX 群 51.0%（171 例）、対照群 52.4%（183 例）、複雑性尿路感染症の割合は CPFX 群 49.0%（164 例）、対照群 47.6%（166 例）であった。発症から治療開始までの期間の平均値は、CPFX 群 11.3 日、対照群 11.2 日であった。

2.7.4.B.1.3.2.2　試験 100201

参照項目：2.7.6.23.2.3

男性の割合は、CPFX 群 44.8%（218 例）、対照群 52.3%（265 例）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 6.2±4.3 歳（0～16 歳）、対照群 5.3±3.5 歳（0～16 歳）であった。

白人の割合は CPFX 群 60.0%（292 例）、対照群 65.1%（330 例）、ヒスパニック系の割合はそれぞれ 28.3%（138 例）、25.2%（128 例）、黒人の割合はそれぞれ 6.8%（33 例）、5.3%（27 例）、アジア人の割合はそれぞれ 3.3%（16 例）、1.6%（8 例）であった。

主な対象疾患は、中耳炎（CPFX 群 29.4%、対照群 40.8%）、尿路感染症（21.6%、2.4%）、扁桃炎／咽頭炎（8.0%、29.2%）、副鼻腔炎（8.0%、9.3%）、腎盂腎炎（4.9%、1.6%）、蜂巣炎（3.3%、2.2%）及び肺炎（2.5%、3.4%）であった。

2.7.4.B.1.3.2.3　試験 D91-024

参照項目：2.7.6.24.2.3

男性の割合は CPFX 群 49.3%（33 例）、TOB＋CAZ 群 61.3%（38 例）であった。年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX 群 11.5±3.3 歳（5～17 歳）、TOB＋CAZ 群 11.2±3.4 歳（5～17 歳）であった。体重の平均値±SD は、CPFX 群 32.6±31.2kg、TOB＋CAZ 群 32.7±11.5kg であった。

白人の割合は CPFX 群 88.1%（59 例）、TOB＋CAZ 群 83.9%（52 例）、黒人の割合はそれぞれ 6.0%（4 例）、11.3%（7 例）、ヒスパニックの割合はそれぞれ 6.0%（4 例）、1.6%（1 例）、アメリカンインディアンの割合はそれぞれ 0.0%（0 例）、3.2%（2 例）であった。

健康状態が最良であった被験者の割合はCPFX群4.5%（3例）、TOB＋CAZ群1.6%（1例）、良好であった被験者の割合はCPFX群47.8%（32例）、TOB＋CAZ群51.6%（32例）、中等度であった被験者の割合はCPFX群46.3%（31例）、TOB＋CAZ群43.5%（27例）、不良であった被験者の割合はCPFX群1.5%（1例）、TOB＋CAZ群3.2%（2例）であった。

組入れ時のNIHスコアの平均値は、CPFX群65.8、TOB＋CAZ群64.2であった。

2.7.4.B.1.3.2.4　試験1172

参照項目：2.7.6.25.2.3

男性の割合はCPFX群42.9%（9例）、CPFX＋AMK群65.2%（15例）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX群13.4±6.4歳（4～25歳）、CPFX＋AMK群14.0±6.1歳（5～26歳）であった。

体重の分布は、体重15kg未満がCPFX群4.8%（1例）、CPFX＋AMK群8.7%（2例）、15kg以上30kg以下がCPFX群61.9%（13例）、CPFX＋AMK群47.8%（11例）、30kg超45kg以下がCPFX群4.8%（1例）、CPFX＋AMK群21.7%（5例）、45kg超60kg以下がCPFX群23.8%（5例）、CPFX＋AMK群17.4%（4例）、60kg超65kg以下がCPFX群4.8%（1例）、CPFX＋AMK群4.3%（1例）であった。人種は、すべて白人であった。

健康状態が良好であった被験者の割合はCPFX群61.9%（13例）、CPFX＋AMK群39.1%（9例）、中等度であった被験者の割合はCPFX群33.3%（7例）、CPFX＋AMK群52.2%（12例）、不良であった被験者の割合はCPFX群4.8%（1例）、CPFX＋AMK群8.7%（2例）であった。

2.7.4.B.1.3.2.5　試験1370

参照項目：2.7.6.26.2.3

男性の割合は、CPFX群58.2%（32例）、TOB＋CAZ群50.9%（27例）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX群10.2±3.1歳（5～17歳）、TOB＋CAZ群11.0±3.2歳（5～17歳）であった。体重の平均値±SDは、CPFX群28.8±9.9kg、TOB＋CAZ群29.2±9.4kgであった。

白人の割合はCPFX群98.2%（54例）、TOB＋CAZ群96.2%（51例）、アジア人の割合はそれぞれ1.8%（1例）、0.0%（0例）、モロッコ人の割合はそれぞれ0.0%（0例）、1.9%（1例）、混血人種の割合はそれぞれ0.0%（0例）、1.9%（1例）であった。

健康状態が最良であった被験者の割合はCPFX群1.8%（1例）、TOB＋CAZ群0.0%（0例）、良好であった被験者の割合はそれぞれ27.3%（15例）、22.6%（12例）、普通であった被験者の割合はそれぞれ43.6%（24例）、50.9%（27例）、中等度であった被験者の割合はそれぞれ20.0%（11例）、22.6%（12例）、不良であった被験者の割合はそれぞれ7.3%（4例）、3.8%（2例）であった。

2.7.4.B.2 有害事象

2.7.4.B.2.1 有害事象の解析

2.7.4.B.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.B.2.1.1.1 国内使用実態調査

参照項目：2.7.6.31.2.6.1

国内使用実態調査では、調査票に記載された有害事象の事象名を MedDRA J/Ver 15.0 を用いて読替えた。

国内使用実態調査のすべての有害事象及び調査薬と関連のある有害事象の発現例数、件数及び割合を表 2.7.4.B. 2-1に示す。

表 2.7.4.B. 2-1 国内使用実態調査における有害事象及び調査薬と関連のある有害事象の発現例数、件数及び割合（SAF）

	発現例数 (N = 187) [a]	発現割合 [b] (%)	有害事象の発現件数 [c]
有害事象 [d]	60	32.1	91
調査薬と関連のある有害事象	14	7.5	14

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「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。

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。

b: 有害事象の発現割合（%）＝有害事象の発現例数／SAF×100

c: 同一症例で同一有害事象（同一 PT）が複数件発現した場合、発現日が同じ有害事象は 1 件とし、発現日が違う有害事象は同じ有害事象での別の事象として集計した。

d：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、表 9

国内使用実態調査のすべての有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.B. 2-2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%以上であった有害事象は、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。

表 2.7.4.B. 2-2　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[a] (%)
全事象	**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
肝胆道系障害	**8**	**4.3**
肝不全	1	0.5
肝機能異常	7	3.7

表 2.7.4.B. 2-2　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[a] (%)
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

SAF: 安全性解析対象集団、MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

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 6

CPFX 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」と判定した有害事象を調査薬と関連のある有害事象とした。

国内使用実態調査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 2.7.4.B. 2-3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の器官別大分類（SOC）は、「胃腸障害」（2 例、1.1%）、「肝胆道系障害」（2 例、1.1%）及び「皮膚および皮下組織障害」（6 例、3.2%）であった。

表 2.7.4.B. 2-3　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

SAF: 安全性解析対象集団、MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

発現した有害事象と調査薬との因果関係を、「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

2.7.4.B.2.1.1.2　国外第Ⅲ相試験

試験 D91-024 では、症例報告書に記載された有害事象の事象名を MedDRA J/ver 16.1 を用いて日本語に翻訳した。

試験 100169、1172 及び 1370 では、症例報告書に記載された有害事象の事象名を COSTART を用いてコード化した。試験 100169、1172 及び 1370 では MedDRA J/ver 16.1、試験 100201 では MedDRA J/ver 11.0 を用いて日本語に翻訳した。

国外第Ⅲ相試験の治験薬との因果関係の分類及び治験薬と関連のある有害事象の定義を表 2.7.4.B. 2-4に示す。

表 2.7.4.B. 2-4　国外第Ⅲ相試験における有害事象の治験薬との因果関係の分類、治験薬と関連のある有害事象の定義

試験	治験薬との因果関係の分類	治験薬と関連のある有害事象
100169、100201	「関連なし（None）」 「関連は考えにくい（Unlikely）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「評価不能（Not assessable）」	「関連があるかもしれない」 「おそらく関連あり」
D91-024	「関連なし（None）」 「関連は考えにくい（Remote）」 「関連があるかもしれない（Possibly）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「欠測（Missing）」	「関連なし」以外
1172	「関連は考えにくい（Unlikely）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」	「関連があるかもしれない」 「おそらく関連あり」
1370	「関連なし（No relation）」 「関連は考えにくい（Unlikely）」 「関連があるかもしれない（Possible）」 「おそらく関連あり（Probable）」 「評価不能（Not assessable）」	「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」

国外第Ⅲ相試験（試験 100169、100201、D91-024、1172 及び 1370）の有害事象及び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. 2-5に示す。

表 2.7.4.B. 2-5 国外第Ⅲ相試験における有害事象及び治験薬と関連のあ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 群[a] (N=335)	138	41.2	53	15.8
		対照群[a] (N=349)	109	31.2	43	12.3
		CPFX 群[b] (N=335)	151	45.1	53	15.8
		対照群[b] (N=349)	124	35.5	44	12.6
100201	感染症	CPFX 群[a] (N=487)	245	50.3	78	16.0
		対照群[a] (N=507)	140	27.6	22	4.3
		CPFX 群[b] (N=487)	270	55.4	95	19.5
		対照群[b] (N=507)	147	29.0	26	5.1
		CPFX 群[c] (N=487)	289	59.3	96	19.7
		対照群[d] (N=507)	154	30.4	26	5.1
D91-024	嚢胞性線維症	CPFX 群 (N=67)	52	77.6	40	59.7
		TOB+CAZ 群 (N=62)	43	69.4	29	46.8
1172	嚢胞性線維症	CPFX 群 (N=22)	6	27.3	5	22.7
		CPFX+AMK 群 (N=23)	6	26.1	5	21.7
1370	嚢胞性線維症	CPFX 群 (N=55)	22	40.0	11	20.0
		TOB+CAZ 群 (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 14.8.1_Table 5.2.1, 5.3.1

2.7.4.B.2.1.1.2.1　試験 100169

参照項目：2.7.6.22.2.6.1

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。

2.7.4.B.2.1.1.2.2　試験 100201

参照項目：2.7.6.23.2.6.1

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。

2.7.4.B.2.1.1.2.3　試験 D91-024

参照項目：2.7.6.24.2.7.1

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。

2.7.4.B.2.1.1.2.4　試験 1172

参照項目：2.7.6.25.2.6.1

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。

2.7.4.B.2.1.1.2.5　試験 1370

参照項目：2.7.6.26.2.6.1

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。

2.7.4.B.2.1.2　死亡

2.7.4.B.2.1.2.1　国内使用実態調査

参照項目：2.7.6.31.2.6.1.2

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。

2.7.4.B.2.1.2.2　国外第Ⅲ相試験

2.7.4.B.2.1.2.2.1　試験 100169

参照項目：2.7.6.22.2.6.1.5

試験期間中の死亡は CPFX 群で 1／335 例（0.3%）、対照群で 1／349 例（0.3%）であった。死亡理由の内訳は、CPFX 群の 1 例（被験者番号 306056）が有害事象〔咽喉切創（幼児殺害）〕、対照群の 1 例（被験者番号 204016）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.2.1.2.2.2　試験 100201

参照項目：2.7.6.23.2.6.1.9

5 年目までに報告された死亡は CPFX 群 4／487 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（被験者番号 490055）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（被験者番号 870030）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（被験者番号 210004 及び 270027）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.2.1.2.2.3　試験 D91-024

参照項目：2.7.6.24.2.7.1.2

試験期間中の死亡は CPFX 群で 1／67 例（1.5%）、TOB＋CAZ 群で 0／62 例（0.0%）であった。CPFX 群 1 例（被験者番号 2058）の死亡は、治験薬投与終了後約 2 週間後の火災によるものであった。死亡に至った有害事象（事故による外傷）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.2.1.2.2.4　試験 1172

参照項目：2.7.6.25.2.6.1.2

試験期間中の死亡はなかった。

2.7.4.B.2.1.2.2.5　試験 1370

参照項目：2.7.6.26.2.6.1.2

試験期間中の死亡はなかった。

2.7.4.B.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2.7.4.B.2.1.3.1　国内使用実態調査

参照項目：2.7.6.31.2.6.2

国内使用実態調査の重篤な有害事象の事象ごとの発現例数及び割合を表 2.7.4.B. 2-6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。

表 2.7.4.B. 2-6　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

SAF: 安全性解析対象集団、MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities
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

2.7.4.B.2.1.3.2　国外第Ⅲ相試験

2.7.4.B.2.1.3.2.1　試験 100169

参照項目：2.7.6.22.2.6.1.6

重篤な有害事象の発現割合は、CPFX 群 7.5%（25／335 例）、対照群 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.2.1.3.2.2　試験 100201

参照項目：2.7.6.23.2.6.1.10

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 群の 2 例の重篤な有害事象（被験者番号 270024：胃腸炎、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」と判断されたが、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、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.2.1.3.2.3　試験 D91-024

参照項目：2.7.6.24.2.7.1.3

重篤な有害事象はいずれの群においても報告されなかった。

2.7.4.B.2.1.3.2.4　試験 1172

参照項目：2.7.6.25.2.6.1.3

重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.B.2.1.3.2.5　試験 1370

参照項目：2.7.6.26.2.6.1.3

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、第 7 日に発現した気胸であった。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.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.B.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象

2.7.4.B.2.1.4.1.1　国内使用実態調査

参照項目：2.7.6.31.2.6.3

国内使用実態調査の投与中止に至った有害事象の事象ごとの発現例数及び割合を表 2.7.4.B.2-7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 2.7.4.B. 2-7　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

SAF: 安全性解析対象集団、MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

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

2.7.4.B.2.1.4.1.2　国外第Ⅲ相試験

2.7.4.B.2.1.4.1.2.1　試験 100169

参照項目：2.7.6.22.2.6.1.7

投与中止に至った有害事象の発現割合は、CPFX 群 3.0%（10／335 例）、対照群 1.4%（5／349 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、嘔吐（CPFX 群 3 例、対照群 0 例）及び悪心（2 例、0 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.2.1.4.1.2.2　試験 100201

参照項目：2.7.6.23.2.6.1.11

治験薬最終投与後 1 ヵ月目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 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 0.6%（3／507 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、嘔吐（CPFX 群 2 例、対照群 1 例）及び関節痛（CPFX 群 2 例、対照群 0 例）であった。

2.7.4.B.2.1.4.1.2.3　試験 D91-024

参照項目：2.7.6.24.2.7.1.4

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.2.1.4.1.2.4　試験 1172

参照項目：2.7.6.25.2.6.1.4

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.2.1.4.1.2.5　試験 1370

参照項目：2.7.6.26.2.1

CPFX 群 1 例（被験者番号 20/004）が有害事象（気胸）の発現により試験を中止した（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_List 20A, 20B）。

2.7.4.B.2.1.4.2　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（関節毒性を含む）、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。

2.7.4.B.2.1.4.2.1　国内使用実態調査

参照項目：2.7.6.31.2.6.1

関節毒性を含む筋骨格系有害事象

関節毒性及び関連する有害事象は報告されなかった。

その他の注目すべき有害事象

「肝機能障害」については、肝機能異常が 7 例、肝不全、肝機能検査異常及び肝酵素上昇が各 1 例に発現した。「腎機能障害」については、腎機能障害が 2 例、腎不全及び急性腎不全が各 1 例に発現した。「心血管系」については、心不全が 1 例に発現した。「血管炎」として、静脈炎が 1 例に発現した。痙攣及び大発作痙攣が各 1 例に発現した。錯乱及び抑うつの発現はなかった。

2.7.4.B.2.1.4.2.2　国外第Ⅲ相試験

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 2.7.4.B. 2-8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 2.7.4.B. 2-8 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 2.7.4.B. 2-8 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
Osteoporosis 骨粗鬆症	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.B. 2-8 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 (%)
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
Tendonitis 腱炎	0	0	0	0	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	4 (1)	2 (<1)	0	0	0	0

表 2.7.4.B. 2-8 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 (%)

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.16.1 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 100201 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 100201 was Myalgia (筋痛).
Source: 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/Appendix 14.8.1_Table 5.2.1

2.7.4.B.2.1.4.2.2.1　試験 100169

参照項目：2.7.6.22.2.6.1、5.3.5.1.18 MRR-00066

関節毒性を含む筋骨格系有害事象

「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は、追跡調査 1 回目では CPFX 群 7%（24／335 例）、対照群 4%（14／349 例）、1 年目の追跡調査時までは CPFX 群 11%（36／335 例）、対照群 7%（25／349 例）であった。

潜在的な筋骨格系の異常を検討するため、IPSC が筋骨格系有害事象、関節の異常所見（ベースライン及び投与後）及び歩行異常（ベースライン及び投与後）を呈するすべての被験者を再度評価した。さらに、脚の痛み、手の痛み、腕の痛み、運動障害、歩行異常、末梢性浮腫及び特定の偶発的傷害（関節及び四肢に関連するもの）の有害事象を評価した。IPSC は盲検下ですべての事象の評価を行った。

IPSC が判断した関節症の発現割合は、追跡調査 1 回目までは CPFX 群 9.3%（31／335 例）、対照群 6.0%（21／349 例）であった。関節症の発現割合の群間差の 95%CI の上限値は 7%であり、規定された差の上限値（6%）を超えたため、CPFX 投与の対照薬投与に対する非劣性は示されなかった。1 年目の追跡調査時までは CPFX 群 13.7%（46／335 例）、対照群 9.5%（33／349 例）であった（総括報告書より）。

また、総括報告書に含まれている IPSC 関連資料（検討症例一覧：M5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 16.4-5, Section 14.3.3）を用いた集計の結果を表 2.7.4.B. 2-9に示す。追跡調査 1 回目の評価時期（最終投与後 42 日目）までに発現し、IPSC により評価された関節症の発現割合は CPFX 群 9.3%（31／335 例）、対照群 6.3%（22／349 例）であり、両群の群間差は 2.95%（95%CI：-1.07～6.97）であった（申請者再集計結果）。

表 2.7.4.B. 2-9 試験 100169 における追跡調査 1 回目の評価時期及び 1 年目の追跡調査時までに発現した関節症の発現割合（IPSC 評価）

	CPFX 群 (335 例)	対照群 (349 例)
最終投与後 42 日目までに認められた関節症	31 (9.3)	22 (6.3)
群間差［95%信頼区間］	2.95% ［-1.07, 6.97］	
p 値	0.1491	
副作用	25 (80.6)	16 (72.7)
重篤	1 (3.2)	0
未回復[a]	2 (6.5)	3 (13.6)
副作用かつ未回復	0	1 (4.5)
症状発現日（中央値）[b,c]	5 日 (31 例)	6.5 日 (22 例)
症状持続日数（中央値）[d]	7 日 (29 例)	14 日 (19 例)
最終投与 1 年後までに認められた関節症	45 (13.4)	34 (9.7)
副作用	30 (66.7)	20 (58.8)
重篤	2 (4.4)	0
未回復[a]	3 (6.7)	8 (23.5)
副作用かつ未回復	0	2 (5.9)
症状持続日数（中央値）[d]	10 日 (42 例)	14 日 (26 例)

例数（%）
a：追跡不十分を含む、b：投与開始からの日数、c：投与開始日及び関節症発現日が確認できた症例から算出（例数）、d：関節症発現日及び関節症消失日が確認できた症例から算出（例数）
引用元：M5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 16.4-5, Section 14.3.3

その他の注目すべき有害事象

追跡調査 1 回目の有害事象では、「肝機能障害」として肝機能検査異常が CPFX 群 0%（0／335 例）、対照群 1%未満（3／349 例）の被験者にみられた。「腎および尿路障害」の発現割合は CPFX 群 8%（27／335 例）、対照群 6%（21／349 例）であった。「心臓障害および血管障害」の発現割合は CPFX 群 2%（7／335 例）、対照群 1%未満（3／349 例）であった。「血管炎（注射部位反応を含む）」として、静脈炎は CPFX 群 0%（0／335 例）、対照群 1%未満（2／349 例）の被験者にみられた。注射部位反応が CPFX 群 1%未満（3／335 例）、対照群 0%（0／349 例）、注射部位疼痛が CPFX 群 1%未満（2／335 例）、対照群 0%（0／349 例）の被験者にみられた。痙攣は CPFX 群 0%（0／335 例）、対照群 1%未満（2／349 例）の被験者に発現した。錯乱及び抑うつの発現はなかった（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/16）。

1 年目の追跡調査時までの有害事象では、「肝機能障害」として肝機能検査異常が CPFX 群 0%（0／335 例）、対照群 1%未満（3／349 例）の被験者にみられた。「腎および尿路障害」の発現割合が CPFX 群 8%（27／335 例）、対照群 6%（22／349 例）であった。「心臓障害および血管障害」の発現割合は CPFX 群 3%（9／335 例）、対照群 1%（4／349 例）であった。「血管炎（注射部位反応を含む）」として、静脈炎が CPFX 群 0%（0／335 例）、対照群 1%未満（2／349 例）の被験者にみられた。注射部位反応が CPFX 群 1%未満（3／335 例）、対照群 0%（0／349 例）、注射部位疼痛が CPFX 群 1%未満（2／335 例）、対照群 0%（0／349 例）の被験者にみられた。痙攣は CPFX 群 1%未満（3／335 例）、対照群 1%（4／349 例）に発現した。錯乱は CPFX 群 1%未満（1／335 例）、対照群 0%（0／349 例）に発現した。抑うつの発現はなかった（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/18）。

2.7.4.B.2.1.4.2.2.2 試験 100201

参照項目：2.7.6.23.2.6.1、5.3.5.1.19 MRR-A43438

関節毒性を含む筋骨格系有害事象

「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現割合は、治験薬最終投与後 1 ヵ月目までではCPFX 群 15.8%（77／487 例）、対照群 3.7%（19／507 例）、1 年目の追跡調査時までではCPFX 群 18.9%（92／487 例）、対照群 5.7%（29／507 例）あった。

IPSC が判断した関節症の発現割合は、治験薬最終投与後 1 ヵ月目までは CPFX 群 8.0%（39／487 例）、対照群 1.8%（9／507 例）、1 年目の追跡調査時までは CPFX 群 13.1%（64／487 例）、対照群 3.2%（16／507 例）であった（総括報告書より）。

また、総括報告書に含まれている IPSC 関連資料（検討症例一覧：M5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 1-4, Section 14.3.3）を用いた集計の結果を**表 2.7.4.B. 2-10**に示す。治験薬最終投与後 1 ヵ月目（最終投与後 42 日目）までに発現し、IPSC により評価された関節症の発現割合は CPFX 群 7.2%（35／487 例）、対照群 1.6%（8／507 例）であり、両群の群間差は 5.61%（95%CI：3.07～8.15）であった（申請者再集計結果）。

表 2.7.4.B. 2-10 試験 100201 における治験薬最終投与後 1 ヵ月目及び 1 年目の追跡調査時までに発現した関節症の発現割合（IPSC 評価）

	CPFX 群 (487 例)	対照群 (507 例)
最終投与後 42 日目までに認められた関節症	35 (7.2)	8 (1.6)
群間差［95%信頼区間］	5.61%［3.07, 8.15］	
p 値	<0.0001	
副作用	26 (74.3)	8 (100)
重篤	1 (2.9)	0
未回復[a]	0	0
副作用かつ未回復	—	—
症状発現日（中央値）[b,c]	9 日 (35 例)	3 日 (8 例)
症状持続日数（中央値）[d]	9 日 (32 例)	40.5 日 (8 例)
最終投与 1 年後までに認められた関節症	61 (12.5)	16 (3.2)
副作用	52 (85.2)	13 (81.3)
重篤	1 (1.6)	0
未回復[a]	9 (14.8)	4 (25.0)
副作用かつ未回復	9 (14.8)	4 (25.0)
症状持続日数（中央値）[d]	14.5 日 (46 例)	39.5 日 (10 例)

例数（%）
a：追跡不十分を含む、b：投与開始からの日数、c：投与開始日及び関節症発現日が確認できた症例から算出（例数）、d：関節症発現日及び関節症消失日が確認できた症例から算出（例数）
引用元：M5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 1-4, Section 14.3.3

その他の注目すべき有害事象

治験薬最終投与後 1 ヵ月目までの有害事象では、「肝機能障害」として、肝腫大が CPFX 群 0.2%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者に、トランスアミナーゼ上昇が CPFX 群 0.2%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者にみられた。「腎および尿路障害」の発現割合は CPFX 群

2.1%（10 例）、対照群 0.0%（0 例）であった。「心臓障害」の発現割合は CPFX 群 0.6%（3 例）、対照群 0.0%（0 例）であった。「血管炎（注射部位反応を含む）」として、鎖骨下静脈血栓症が CPFX 群 0.2%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者にみられた。注射部位反応が CPFX 群 0.2%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）、注射部位疼痛が CPFX 群 0.2%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者にみられた。痙攣は CPFX 群 0.4%（2 例）、対照群 0.2%（1 例）に発現した。錯乱の発現はなかった。抑うつは CPFX 群 1%未満（3 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者に発現した（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/32, 14.3.1/68）。

1 年目の追跡調査時までの有害事象では、「肝機能障害」として、トランスアミナーゼ上昇が CPFX 群 0.2%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者にみられた。「腎および尿路障害」の発現割合は CPFX 群 2.1%（10 例）、対照群 0.0%（0 例）であった。「心臓障害」の発現割合は CPFX 群 0.6%（3 例）、対照群 0.0%（0 例）であった。「血管炎（注射部位反応を含む）」として、鎖骨下静脈血栓症が CPFX 群 0.2%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者にみられた。注射部位反応が CPFX 群 0.2%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）、注射部位疼痛が CPFX 群 0.2%（1 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者にみられた。痙攣は CPFX 群 0.6%（3 例）、対照群 0.2%（1 例）に発現した。錯乱の発現はなかった。抑うつは CPFX 群 1%未満（3 例）、対照群 0.0%（0 例）の被験者に発現した（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/35, 14.3.1/71）。

2.7.4.B.2.1.4.2.2.3　試験 D91-024

参照項目：2.7.6.24.2.7.1、5.3.5.1.20 MMRR-1292

関節毒性を含む筋骨格系有害事象

「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%（15／67 例）、TOB＋CAZ 群 21%（13／62 例）であった。

その他の注目すべき有害事象

「肝機能障害」として肝機能検査異常が CPFX 群 25%（17 例）、TOB＋CAZ 群 21%（13 例）、GGTP 増加が CPFX 群 1%（1 例）、TOB＋CAZ 群 2%（1 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 0%（0 例）、TOB＋CAZ 群 2%（1 例）であった。「心臓障害および血管障害」の有害事象の発現割合は CPFX 群 16%（11 例）、TOB＋CAZ 群 6%（4 例）であった。「血管炎（注射部位反応を含む）」として、静脈炎が CPFX 群 10%（7 例）、TOB＋CAZ 群 2%（1 例）の被験者にみられた。また、注射部位反応が CPFX 群 24%（16 例）、TOB＋CAZ 群 8%（5 例）、注射部位疼痛が CPFX 群 19%（13 例）、TOB＋CAZ 群 11%（7 例）、注射部位浮腫及び注射部位炎症がそれぞれ 1%（1 例）、2%（1 例）の被験者に発現した。痙攣、錯乱及び抑うつの発現はなかった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 40）。

2.7.4.B.2.1.4.2.2.4　試験 1172

参照項目：2.7.6.25.2.6.1

関節毒性を含む筋骨格系有害事象

筋骨格系に関する有害事象はみられなかった。

その他の注目すべき有害事象

「肝機能障害」、「腎機能障害」に関する有害事象はみられなかった。「心臓障害および血管障害」については心不全徴候が CPFX 群 5%（1 例）の被験者にみられ、CPFX＋AMK 群にはみられなかった。「血管炎（注射部位反応を含む）」として、の有害事象はみられなかった。痙攣、錯乱及び抑うつの発現はなかった。

2.7.4.B.2.1.4.2.2.5　試験 1370

参照項目：2.7.6.26.2.6.1

関節毒性を含む筋骨格系有害事象

「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 5.5%（3／55 例）、対照群 9.4%（5／53 例）であった。

その他の注目すべき有害事象

「肝機能障害」として肝機能検査異常が CPFX 群 1.8%（1 例）、TOB＋CAZ 群 3.8%（2 例）、血清 GOT 増加及び血清 GPT 増加がそれぞれ CPFX 群 1.8%（1 例）、TOB＋CAZ 群 9.4%（5 例）、GGTP 増加が CPFX 群 3.6%（2 例）、TOB＋CAZ 群 3.8%（2 例）、アルカリホスファターゼ増加が CPFX 群 1.8%（1 例）、TOB＋CAZ 群 1.9%（1 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 0.0%（0 例）、TOB＋CAZ 群 1.9%（1 例）であった。「心臓障害および血管障害」の有害事象の発現割合は CPFX 群 0.0%（0 例）、TOB＋CAZ 群 1.9%（1 例）であった。「血管炎（注射部位反応を含む）」として、静脈炎が CPFX 群 0.0%（0 例）、TOB＋CAZ 群 1.9%（1 例）の被験者にみられた。痙攣、錯乱及び抑うつの有害事象の発現はなかった。

2.7.4.B.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.B.2.1.5.1　国内使用実態調査

参照項目：2.7.6.31.2.6.1

国内使用実態調査の SOC 別の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.B. 2-11に示す。「感染症および寄生虫症」（9.6%）及び「皮膚および皮下組織障害」（7.0%）の発現割合が高かった。

表 2.7.4.B. 2-11　国内使用実態調査における SOC 別の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	60	32.1
感染症および寄生虫症	18	9.6
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
血液およびリンパ系障害	2	1.1
免疫系障害	1	0.5
代謝および栄養障害	4	2.1
神経系障害	3	1.6
眼障害	1	0.5
心臓障害	1	0.5
血管障害	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	1.6
胃腸障害	7	3.7
肝胆道系障害	8	4.3
皮膚および皮下組織障害	13	7.0
腎および尿路障害	4	2.1
一般・全身障害および投与部位の状態	7	3.7
臨床検査	7	3.7
傷害、中毒および処置合併症	1	0.5

SAF: 安全性解析対象集団, SOC: 器官別大分類, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

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 6

2.7.4.B.2.1.5.2　国外第Ⅲ相試験

国外第Ⅲ相試験（試験 100169、100201、D91-024、及び 1370）の SOC 別の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.4.B. 2-12に、国外第Ⅲ相試験（試験 100169、100201 及び D91-024）の SOC 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. 2-13に示す。なお、試験 1172 は SOC 別の有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の頻度の集計、試験 1370 は SOC 別の治験薬と関連のある有害事象の頻度の集計は行われなかった。

表 2.7.4.B. 2-12 試験 100169、100201、D91-024、及び 1370 における SOC 別の有害事象の発現例数及び割合（SAF）

System organ class	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 (%)
Body as a whole 一般・全身障害および投与部位の状態[b]	46 (13.7)	36 (10.3)	58 (17.3)	44 (12.6)	46 (9.4)	8 (1.6)	51 (10.5)	8 (1.6)	54 (11.1)	8 (1.6)	31 (46.3)	20 (32.3)	5 (9.1)	11 (20.8)
Cardiovascular 心臓障害および血管障害	7 (2.1)	3 (0.9)	9 (2.7)	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (16.4)	4 (6.5)	0 (0.0)	1 (1.9)
Cardiac disorder 心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Congenital, familial and genetic disorders 先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Digestive 胃腸障害[c]	50 (14.9)	31 (8.9)	50 (14.9)	31 (8.9)	49 (10.1)	19 (3.7)	49 (10.1)	19 (3.7)	52 (10.7)	19 (3.7)	26 (38.8)	21 (33.9)	7 (12.7)	10 (18.9)
Ear and labyrinth disorders 耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.8)	6 (1.2)	11 (2.3)	6 (1.2)	13 (2.7)	6 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endocrine[d] 内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye disorders 眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.8)	8 (1.6)	4 (0.8)	9 (1.8)	5 (1.0)	9 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hemic and lymphatic 血液およびリンパ系障害[e]	9 (2.7)	8 (2.3)	9 (2.7)	10 (2.9)	6 (1.2)	1 (0.2)	6 (1.2)	1 (0.2)	6 (1.2)	1 (0.2)	6 (9.0)	5 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.B. 2-12 試験 100169、100201、D91-024、及び 1370 における SOC 別の有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

System organ class	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 (%)
Hepatobiliary disorders 肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immune system disorders 免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	7 (1.4)	1 (0.2)	9 (1.8)	1 (0.2)	9 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections and infestations 感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	92 (18.9)	57 (11.2)	96 (19.7)	59 (11.6)	100 (20.5)	59 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning, and procedural complications 傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (7.2)	18 (3.6)	49 (10.1)	27 (5.3)	53 (10.9)	27 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations 臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.2)	2 (0.4)	7 (1.4)	2 (0.4)	7 (1.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolic & nutritional 代謝および栄養障害[f]	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	8 (1.6)	2 (0.4)	8 (1.6)	2 (0.4)	8 (1.6)	2 (0.4)	6 (9.0)	4 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal 筋骨格系および結合組織障害[g]	24 (7.2)	14 (4.0)	36 (10.7)	25 (7.2)	77 (15.8)	19 (3.7)	92 (18.9)	29 (5.7)	128 (26.3)	34 (6.7)	15 (22.4)	13 (21.0)	3 (5.5)	5 (9.4)

表 2.7.4.B. 2-12 試験 100169、100201、D91-024、及び 1370 における SOC 別の有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

System organ class	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 (%)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified (including cysts and polyps) 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous 神経系障害[h]	9 (2.7)	7 (2.0)	17 (5.1)	13 (3.7)	38 (7.8)	10 (2.0)	49 (10.1)	13 (2.6)	56 (11.5)	17 (3.4)	1 (1.5)	6 (9.7)	1 (1.8)	2 (3.8)
Psychiatric disorders 精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (7.2)	4 (0.8)	39 (8.0)	6 (1.2)	42 (8.6)	8 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders 生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory 呼吸器、胸郭および縦隔障害[i]	23 (6.9)	28 (8.0)	23 (6.9)	28 (8.0)	39 (8.0)	21 (4.1)	41 (8.4)	21 (4.1)	43 (8.8)	21 (4.1)	7 (10.4)	3 (4.8)	7 (12.7)	9 (17.0)
Skin and appendages 皮膚および皮下組織障害[j]	10 (3.0)	14 (4.0)	10 (3.0)	14 (4.0)	22 (4.5)	19 (3.7)	22 (4.5)	19 (3.7)	23 (4.7)	19 (3.7)	12 (17.9)	10 (16.1)	1 (1.8)	3 (5.7)
Social circumstances 社会環境	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Special senses 感覚障害	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)

表 2.7.4.B. 2-12 試験 100169、100201、D91-024、及び 1370 における SOC 別の有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

System organ class	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 (%)	Comparator (N=349) n (%)	CPFX (N=335) n (%)	Comparator (N=349) n (%)	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)	CPFX (N=67) n (%)	TOB+CAZ (N=62) n (%)	CPFX (N=55) n (%)	TOB+CAZ (N=53) n (%)
Urogenital 腎および尿路障害[k]	27 (8.1)	21 (6.0)	27 (8.1)	22 (6.3)	10 (2.1)	0 (0.0)	10 (2.1)	0 (0.0)	10 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
Surgical and medical procedures 外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.0)	3 (0.6)	6 (1.2)	3 (0.6)	6 (1.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vascular disorder 血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, TOB: tobramycin

Note: system organ class (SOC) were reported using MedDRA J/ver.16.1 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 100201 was General disorders and administration site conditions (全身障害および投与局所様態).

c: SOC used in Study 100201 was Gastrointestinal disorders (胃腸障害).

d: SOC used in Study 100201 was Endocrine disorders (内分泌障害).

e: SOC used in Study 100201 was Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害).

f: SOC used in Study 100201 was Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害).

g: SOC used in Study 100201 was Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害).

h: SOC used in Study 100201 was Nervous system disorders (神経系障害).

i: SOC used in Study 100201 was Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害).

j: SOC used in Study 100201 was Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害).

k: SOC used in Study 100201 was Renal and urinary disorders (腎および尿路障害).

Source: 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/Appendix 14.8.1_Table 5.2.1

表 2.7.4.B. 2-13 試験 100169、100201 及び D91-024 における SOC 別の治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合（SAF）

System organ class	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	
	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 (%)
Body as a whole	10	7	10	7	4	0	4	0	4	0	20	11
一般・全身障害および投与部位の状態[b]	(3.0)	(2.0)	(3.0)	(2.0)	(0.8)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(0.8)	(0.0)	(29.9)	(17.7)
Cardiovascular	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	8	1
心臓障害および血管障害	(0.0)	(0.3)	(0.0)	(0.3)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(11.9)	(1.6)
Cardiac disorder	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
心臓障害	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.2)	(0.0)	(0.2)	(0.0)	(0.2)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Digestive	31	17	31	17	25	5	25	5	25	5	15	13
胃腸障害[c]	(9.3)	(4.9)	(9.3)	(4.9)	(5.1)	(1.0)	(5.1)	(1.0)	(5.1)	(1.0)	(22.4)	(21.0)
Hemic and lymphatic	5	6	5	6	0	0	0	0	0	0	4	4
血液およびリンパ系障害[d]	(1.5)	(1.7)	(1.5)	(1.7)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(6.0)	(6.5)
Immune system disorders	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
免疫系障害	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.2)	(0.2)	(0.2)	(0.2)	(0.2)	(0.2)	(0.0)	(0.0)
Infections and infestations	0	0	0	0	8	1	8	1	8	1	0	0
感染症および寄生虫症	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.6)	(0.2)	(1.6)	(0.2)	(1.6)	(0.2)	(0.0)	(0.0)
Investigations	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
臨床検査	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.2)	(0.0)	(0.2)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Metabolic & nutritional	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	1
代謝および栄養障害[e]	(0.3)	(0.6)	(0.3)	(0.6)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.6)
Musculoskeletal	9	5	9	6	31	9	54	13	55	13	8	7
筋骨格系および結合組織障害[f]	(2.7)	(1.4)	(2.7)	(1.7)	(6.4)	(1.8)	(11.1)	(2.6)	(11.3)	(2.6)	(11.9)	(11.3)
Nervous	5	2	5	2	7	0	7	0	7	0	0	2
神経系障害[g]	(1.5)	(0.6)	(1.5)	(0.6)	(1.4)	(0.0)	(1.4)	(0.0)	(1.4)	(0.0)	(0.0)	(3.2)
Psychiatric disorders	0	0	0	0	9	1	9	1	9	1	0	0
精神障害	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.8)	(0.2)	(1.8)	(0.2)	(1.8)	(0.2)	(0.0)	(0.0)
Respiratory	1	4	1	4	1	0	1	0	1	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害[h]	(0.3)	(1.1)	(0.3)	(1.1)	(0.2)	(0.0)	(0.2)	(0.0)	(0.2)	(0.0)	(0.0)	(1.6)
Skin and appendages	4	4	4	4	4	7	4	7	4	7	7	3
皮膚および皮下組織障害[i]	(1.2)	(1.1)	(1.2)	(1.1)	(0.8)	(1.4)	(0.8)	(1.4)	(0.8)	(1.4)	(10.4)	(4.8)

表 2.7.4.B. 2-13 試験 100169、100201 及び D91-024 における SOC 別の治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

System organ class	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	
	CPFX (N=335) n (%)	Comparator (N=349) n (%)	CPFX (N=335) n (%)	Comparator (N=349) n (%)	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)	CPFX (N=67) n (%)	TOB+CAZ (N=62) n (%)
Urogenital 腎および尿路障害[j]	4 (1.2)	2 (0.6)	4 (1.2)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, TOB: tobramycin
Note: system organ class (SOC) were reported using MedDRA J/ver.16.1 in studies 100169 and D91-024 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 100201 was General disorders and administration site conditions (全身障害および投与局所様態).
c: SOC used in Study 100201 was Gastrointestinal disorders (胃腸障害).
d: SOC used in Study 100201 was Blood and lymphatic system disorders (血液およびリンパ系障害).
e: SOC used in Study 100201 was Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害).
f: SOC used in Study 100201 was Musculoskeletal and connective tissue disorders (筋骨格系および結合組織障害).
g: SOC used in Study 100201 was Nervous system disorders (神経系障害).
h: SOC used in Study 100201 was Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders (呼吸器、胸郭および縦隔障害).
i: SOC used in Study 100201 was Skin and subcutaneous tissue disorders (皮膚および皮下組織障害).
j: SOC used in Study 100201 was Renal and urinary disorders (腎および尿路障害).
Source:5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/17, 14.3.1/19, 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/33, 14.3.1/36, 14.3.1/69, 14.3.1/72, 14.3.1/85, 14.3.1/96, 5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 41

2.7.4.B.2.1.5.2.1　試験 100169

参照項目：2.7.6.22.2.6.1

追跡調査 1 回目まででは、「一般・全身障害および投与部位の状態」〔CPFX 群：46／335 例（13.7%）、対照群：36／349 例（10.3%）〕及び「胃腸障害」〔50／335 例（14.9%）、31／349 例（8.9%）〕の有害事象の発現割合が高かった。

1 年目の追跡調査時まででは、「一般・全身障害および投与部位の状態」〔CPFX 群：58／335 例（17.3%）、対照群：44／349 例（12.6%）〕、「胃腸障害」〔50／335 例（14.9%）、31／349 例（8.9%）〕及び「筋骨格系および結合組織障害」〔36／335 例（10.7%）、25／349 例（7.2%）〕の有害事象の発現割合が高かった。

2.7.4.B.2.1.5.2.2　試験 100201

参照項目：2.7.6.23.2.6.1

治験薬最終投与後 1 ヵ月目まででは、「感染症および寄生虫症」〔CPFX 群：92／487 例（18.9%）、対照群：57／507 例（11.2%）〕、「筋骨格系および結合組織障害」〔77／487 例（15.8%）、19／507 例（3.7%）〕、「全身障害および投与局所様態」〔46／487 例（9.4%）、8／507 例（1.6%）〕及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔39／487 例（8.0%）、21／507 例（4.1%）〕の有害事象の発現割合が高かった。

1 年目の追跡調査時まででは、「感染症および寄生虫症」〔CPFX 群：96／487 例（19.7%）、対照群：59／507 例（11.6%）〕、「筋骨格系および結合組織障害」〔92／487 例（18.9%）、29／507 例（5.7%）〕、「傷害、中毒および処置合併症」〔49／487 例（10.1%）、27／507 例（5.3%）〕、「胃腸障害」〔49／487 例（10.1%）、19／507 例（3.7%）〕、「全身障害および投与局所様態」〔51／487 例（10.5%）、8／507 例（1.6%）〕及び「神経系障害」〔49／487 例（10.1%）、13／507 例（2.6%）〕の有害事象の発現割合が高かった。

2.7.4.B.2.1.5.2.3　試験 D91-024

参照項目：2.7.6.24.2.7.1

「一般・全身障害および投与部位の状態」〔CPFX 群：31／67 例（46.3%）、TOB＋CAZ 群：20／62 例（32.3%）〕、「胃腸障害」〔26／67 例（38.8%）、21／62 例（33.9%）〕、「筋骨格系および結合組織障害」〔15／67 例（22.4%）、13／62 例（21.0%）〕、「皮膚および皮下組織障害」〔12／67 例（17.9%）、10／62 例（16.1%）〕、「心臓障害および血管障害」〔11／67 例（16.4%）、4／62 例（6.5%）〕、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔7／67 例（10.4%）、3／62 例（4.8%）〕及び神経系障害〔1／67 例（1.5%）、6／62 例（9.7%）〕の有害事象の発現割合が高かった。

2.7.4.B.2.1.5.2.4　試験 1172

参照項目：2.7.6.25.2.6.1

SOC ごとの被験者数の集計を行わなかったが、「一般・全身障害および投与部位の状態」に該当すると考えられる有害事象が多くみられた。

2.7.4.B.2.1.5.2.5　試験 1370

参照項目：2.7.6.26.2.6.1

「一般・全身障害および投与部位の状態」〔CPFX 群 5／55 例（9.1%）、TOB＋CAZ 群 11／53 例（20.8%）〕、「胃腸障害」〔7／55 例（12.7%）、10／53 例（18.9%）〕及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」〔7／55 例（12.7%）、9／53 例（17.0%）〕の有害事象の発現割合が高かった。

2.7.4.B.2.2　個別有害事象の文書による説明

国内使用実態調査、国外第Ⅲ相試験（100169、100201、D91-024 及び 1370）において報告された死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を 5.3.5.4.1（206430）、5.3.5.1.18（MRR-00066）Section 14.3.3、5.3.5.1.19（MRR-A43438）Section 12.3.2、5.3.5.1.20（MMRR-1292）Section 9.3 及び 5.3.5.1.22（PH-25746）_Section 9.3 に試験別に示す。国外第Ⅲ相試験（試験 1172）では死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった（2.7.6.25.2.6.1.2、2.7.6.25.2.6.1.3）。

2.7.4.B.3　臨床検査値の評価

2.7.4.B.3.1　国内使用実態調査

参照項目：2.7.6.31.2.6.1

「臨床検査」の有害事象は 3.7%（7／187 例）の症例に発現した。その内訳は、アミラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血圧低下、肝機能検査異常、血清フェリチン増加、尿量減少、肝酵素上昇が各 1 例（0.5%、1／187 例）であった。このうち治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

2.7.4.B.3.2　国外第Ⅲ相試験

2.7.4.B.3.2.1　試験 100169

参照項目：2.7.6.22.2.6.2、5.3.5.1.18 MRR-00066

臨床的に意味のある変動が最も多くみられた臨床検査項目はヘモグロビン（25%以上の低下）であり、CPFX 群の 4%（13／316 例）、対照群の 3%（11／328 例）に認められた。臨床検査値の異常は両群で同程度であり、CPFX 投与による特別な傾向は認められなかった。

臨床検査値に関する有害事象として、追跡調査 1 回目及び 1 年目の追跡調査時までいずれも、好酸球増加症が CPFX 群 3 例（1%未満）、対照群 2 例（1%未満）、白血球減少症がそれぞれ 1 例（1%未満）、2 例（1%未満）、血小板減少症が 0 例（0%）、1 例（1%未満）、リンパ球増加症が 0 例（0%）、1 例（1%未満）、高尿酸血症が 1 例（1%未満）、0 例（0%）、乳酸脱水素酵素増加が 0 例（0%）、1 例（1%未満）、クレアチニン・クリアランス減少が 1 例（1%未満）、0 例（0%）に発現した（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/16、14.3.1/18）。

2.7.4.B.3.2.2 試験 100201

参照項目：5.3.5.1.19 MRR-A43438

本試験では、臨床検査項目の測定は試験計画に含めなかった。治験薬最終投与後 1 ヵ月目までに発現した「臨床検査」の有害事象は、CPFX 群 6 例（1.2%）、対照群 2 例（0.4%）に報告され、その内訳は CPFX 群では血中ビリルビン増加、心雑音、消化管内視鏡検査、酸素飽和度低下、トランスアミナーゼ上昇、尿量減少及び体重減少の各 1 例（0.2%）、対照群では心雑音及びウイルス培養陽性の各 1 例（0.2%）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/32、14.3.1/68）。1 年目の追跡調査時までに発現した「臨床検査」の有害事象は、CPFX 群 7 例（1.4%）、対照群 2 例（0.4%）に報告され、その内訳は CPFX 群では血中ビリルビン増加、心雑音、消化管内視鏡検査、脳核磁気共鳴画像、酸素飽和度低下、トランスアミナーゼ上昇、尿量減少及び体重減少の各 1 例（0.2%）、対照群では心雑音及びウイルス培養陽性の各 1 例（0.2%）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/35、14.3.1/71）

2.7.4.B.3.2.3 試験 D91-024

参照項目：2.7.6.24.2.7.2、5.3.5.1.20 MMRR-1292

投与期間中に好中球割合の高値が認められた被験者の割合は、CPFX 群で 26%、TOB＋CAZ 群で 4%であり、CPFX 群で TOB＋CAZ 群に比べ高かった。最も多くみられた臨床検査値の異常は血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）の高値であり、CPFX 群の 45%、TOB＋CAZ 群の 50%に認められた。

臨床検査値に関する有害事象として、GGTP 増加が CPFX 群 1 例（1%）、TOB＋CAZ 群 1 例（2%）、好酸球増加症がそれぞれ 4 例（6%）、4 例（6%）、プロトロンビン時間延長がそれぞれ 0 例（0%）、1 例（2%）、白血球減少症がそれぞれ 0 例（0%）、1 例（2%）、高血糖がそれぞれ 3 例（4%）、2 例（3%）、乳酸脱水素酵素増加がそれぞれ 1 例（1%）、2 例（3%）に発現した（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 40）。

2.7.4.B.3.2.4 試験 1172

参照項目：2.7.6.25.2.6.1、2.7.6.25.2.6.2

臨床検査でいずれの群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。臨床検査値に関する有害事象の発現はなかった。

2.7.4.B.3.2.5　試験 1370

参照項目：2.7.6.26.2.6.1、2.7.6.26.2.6.3

血糖について、TOB＋CAZ 群の 1 例（被験者番号 21/001）で増加、TOB＋CAZ 群の 1 例（被験者番号 27/007）で高値がみられた。血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）又は SGPT について、CPFX 群 3 例及び TOB＋CAZ 群 7 例で、投与終了時に高値（80U/L 以上）がみられた。

臨床検査値に関する有害事象として、アルカリホスファターゼ増加が CPFX 群 1 例（1.8%）、TOB＋CAZ 群 1 例（1.9%）、GGTP 増加がそれぞれ 2 例（3.6%）、2 例（3.8%）、肝機能検査異常がそれぞれ 1 例（1.8%）、2 例（3.8%）、血清 GOT 増加がそれぞれ 1 例（1.8%）、5 例（9.4%）、血清 GPT 増加がそれぞれ 1 例（1.8%）、5 例（9.4%）に発現した。

2.7.4.B.4　バイタルサイン、体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.B.4.1　バイタルサイン及び心電図

2.7.4.B.4.1.1　国内使用実態調査

参照項目：2.7.6.31.2.6.1

国内使用実態調査では、血圧低下の有害事象が 1 例（0.5%、1／187 例）に発現した以外は、バイタルサイン及び心電図に関する有害事象は報告されなかった（表 2.7.4.B. 2-2）。

2.7.4.B.4.1.2　国外第Ⅲ相試験

2.7.4.B.4.1.2.1　試験 100169

参照項目：2.7.6.22.2.6.3、5.3.5.1.18 MRR-00066

投与前の血圧、脈拍数及び体温は群間で差はなかった。投与後の各評価時期の血圧及び脈拍数の変化量の平均値は、脈拍数を除くいずれの項目も 0 に近い値であった。脈拍数では CPFX 群及び対照群のいずれも全評価時期で平均値が減少した。各評価時期の脈拍数の減少量は、投与期間中で 12 拍／分、治癒判定時で 14 拍／分、1 ヵ月目の追跡調査時で 16 拍／分であった。

バイタルサイン及び心電図の有害事象は、高血圧が追跡調査 1 回目までに CPFX 群 3 例（1%未満）、1 年目の追跡調査時までに CPFX 群 4 例（1.2%）に発現し、そのほか頻脈が追跡調査 1 回目及び 1 年目の追跡調査時までいずれも対照群の 1 例（1%未満）に発現した（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/16、14.3.1/18）。

2.7.4.B.4.1.2.2　試験 100201

参照項目：5.3.5.1.19 MRR-A43438

バイタルサイン及び心電図の有害事象は、頻脈が治験薬最終投与後 1 ヵ月目及び 1 年目の追跡調査時までいずれも CPFX 群の 2 例（0.4％）に発現した（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/32、14.3.1/35、14.3.1/68、14.3.1/71）。

2.7.4.B.4.1.2.3　試験 D91-024

参照項目：5.3.5.1.20 MMRR-1292

バイタルサイン及び心電図の有害事象は、頻脈が CPFX 群 1 例（1％）、CAZ＋TOB 群 1 例（2％）に発現した（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 40）。

2.7.4.B.4.1.2.4　試験 1172

参照項目：2.7.6.25.2.6.1、2.7.6.25.2.6.3

バイタルサインには、いずれの群でも臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサイン及び心電図の有害事象は報告されなかった。

2.7.4.B.4.1.2.5　試験 1370

参考項目：2.7.6.26.2.6.1

バイタルサイン及び心電図の有害事象は報告されなかった。

2.7.4.B.4.2　関節検査

2.7.4.B.4.2.1　国内使用実態調査

参照項目：2.7.6.31.2.6.4

国内使用実態調査では、関節検査に関する情報は収集していない。

2.7.4.B.4.2.2　国外第Ⅲ相試験

2.7.4.B.4.2.2.1　試験 100169

参照項目：2.7.6.22.2.6.4

関節検査

関節可動域のベースラインからの変化量（角度）の平均値は、おおむねー1 度から 1 度であった。

関節の外観（ベースラインの関節の外観に従った）について、大部分の被験者でいずれの部位、側面、動作の種類でもベースライン及び以降の各評価時期に正常であった。関節の外観の異常件数で、群間に大きな差はみられなかった。

関節の外観異常が認められた被験者は CPFX 群 28 例、対照群 15 例であった。これらのうち CPFX 群 10 例、対照群 7 例では、ベースライン時にも異常がみられた。ほとんどの異常は膝又は足首にみられた。治験薬投与下（treatment-emergent）の関節の外観異常 26 例のうち、25 例は IPSC により関節症と判断された。

歩行について、姿勢及び振幅（stance/swing）異常が認められた被験者は CPFX 群 35 例、対照群 18 例であった。これらのうち CPFX 群 28 例、対照群 12 例はベースライン時にも異常がみられた。治験薬投与下（treatment-emergent）の歩行異常 13 例のうち、6 例は IPSC により関節症と判断された。

2.7.4.B.4.2.2.2　試験 100201

参照項目：2.7.6.23.2.6.2

関節検査

CPFX 群の関節可動域のベースラインからの変化量（角度）の平均値は、すべての関節で大部分は 4 度未満と小さかったが、正の値であった。ベースラインからの変化量の最大値は 3.1（左肩の伸展）及び 3.0（右肩の伸展）であった。対照群の関節可動域のベースラインからの変化量の平均値は、すべての関節で大部分は 3 度未満と小さかったが、正の値であった。ベースラインからの変化量の最大値は 2.5（右足底屈曲、左肩の伸展）であった。

CPFX 群のベースラインの外観ごとの歩行／関節の外観について、大部分の被験者はベースラインから投与後にかけて同じ正常の評価を維持した。両肩関節及び左股関節では 1 例のみが正常から疼痛に変化した。右股関節では、2 例が正常から疼痛に変化した。左膝では 6 例が正常から腫脹又は疼痛へ、右膝では 5 例が正常から発赤、腫脹又は疼痛に変化した。左足首／足では 6 例が正常から腫脹又は疼痛に、右足首／足では 6 例が発赤、腫脹又は疼痛に変化した。対照群のベースラインの外観ごとの歩行／関節の外観について、大部分の被験者はベースラインから投与後にかけて同じ評価を維持した。左股関節で、1 例が正常から疼痛に変化した。肩、膝及び足首／足で、正常から疼痛又は圧痛へ変化した被験者は同様に少なかった。

関節の外観異常がみられた被験者は、CPFX 群 46 例、対照群 12 例であった。これらのうち CPFX 群 22 例、対照群 7 例では、ベースライン時に異常がみられた。ほとんどの異常は膝又は足

首にみられた。すべての関節の外観異常について、関節症の可能性を IPSC が評価した。治験薬投与下の関節の外観異常の CPFX 群 24 例のうち 22 例、対照群 5 例のうち 4 例は IPSC により関節症と判断された。

歩行について、姿勢及び振幅（stance/swing）異常が認められた被験者は CPFX 群 47 例、対照群 8 例であった。これらのうち CPFX 群 35 例、対照群 4 例はベースライン時にも異常がみられた。すべての歩行異常について、関節症の可能性を IPSC が評価した。治験薬投与下の歩行異常の CPFX 群 12 例のうち 7 例、対照群 4 例のうち 2 例は IPSC により関節症と判断された。

2.7.4.B.4.2.2.3　試験 D91-024

参照項目：2.7.6.24.2.7.3

歩行／関節検査

肩、股関節及び膝関節の検査において、投与終了時のベースラインからの変化量（角度）の平均値に、いずれ群でも臨床的に意味のある値はみられず、群間差はみられなかった。

関節の可動域が減少し（10 度以上）、試験期間中に投与前の値に回復しなかった被験者の割合は CPFX 群 30%（20／67 例）、TOB＋CAZ 群 24%（15／62 例）であった。可動域が減少し、試験期間中に投与前の値に回復した被験者の割合は CPFX 群 16%（11／67 例）、TOB＋CAZ 群 26%（16／62 例）であった。可動域が減少した全被験者の割合は CPFX 群 31%（21／67 例）、TOB＋CAZ 群 35%（22／62 例）であった。

股関節のみで群間差が認められ、股関節可動域の 10 度以上の減少を 1 つ以上有した被験者の割合は、CPFX 群 21%（14 例）、TOB＋CAZ 群 8%（5 例）であった。股関節の個々の値では群間に大きな差はみられなかったが、CPFX 群で可動域が減少した被験者が多い傾向がみられた。股関節の可動域が 20 度以上減少した被験者が CPFX 群に 2 例認められた。

2.7.4.B.4.2.2.4　試験 1172

参照項目：2.7.6.25.2.6.4

左膝部の MRI 検査（一部の被験者のみ）

一部の被験者（13 例：CPFX 群 6 例、CPFX＋AMK 群 7 例）を対象とした左膝蓋部の MRI 検査の結果、いずれの群でも、大腿骨近位端、頸骨薄膜、膝蓋骨背側の中央又は側部の測定値には、集中治療開始以前と比べて維持療法 6 週目及び 3 ヵ月目に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.7.4.B.4.2.2.5　試験 1370

参照項目：2.7.6.26.2.6.2

歩行

歩行は、投与前に CPFX 群 55 例、TOB＋CAZ 群 53 例で正常であり、投与期間中（第 5～7 日）に 52 例、52 例（CPFX 群 3 例、TOB＋CAZ 群 1 例は欠測）、投与終了時及び追跡調査時に 52 例、53 例（3 例、0 例は欠測）で正常であった。歩行は CPFX 群及び TOB＋CAZ 群いずれも、全評価時期で異常はみられなかった。

左膝

左膝の炎症は、投与前、投与終了時及び追跡調査時の全評価時期で、CPFX 群及び TOB＋CAZ 群いずれもみられなかった。左膝の疼痛／圧痛は、投与終了時に TOB＋CAZ 群 1 例でみられた。左膝の変形は、投与前、投与期間中、投与終了時及び追跡調査時にそれぞれ CPFX 群 1 例でみられた。左膝の伸展、屈曲及び回旋異常は、投与前、投与期間中、投与終了時及び追跡調査時の全評価時期で、CPFX 群及び TOB＋CAZ 群いずれもみられなかった。

右膝

右膝の炎症は、投与期間中及び投与終了時にそれぞれ TOB＋CAZ 群 1 例で腫脹がみられたが、追跡調査時には CPFX 群及び TOB＋CAZ 群いずれもみられなかった。右膝の疼痛／圧痛は、投与前に CPFX 群 1 例で、投与期間中及び追跡調査時にそれぞれ TOB＋CAZ 群 1 例でみられた。右膝の変形、伸展、屈曲及び回旋異常は、投与前、投与期間中、投与終了時及び追跡調査時の全評価時期で CPFX 群及び TOB＋CAZ 群いずれもみられなかった。

股関節

股関節は、CPFX 群では投与前に疼痛／圧痛（左右）が 1 例認められた以外は全評価時期で異常はみられなかった。TOB＋CAZ 群では、投与前、投与終了時及び追跡調査時にそれぞれ外転異常（左右）、内旋異常（左）、伸展異常（右）、屈曲異常（右）及び外旋異常（右）が各 1 例、投与前及び追跡調査時に疼痛／圧痛が左右それぞれ 1 例にみられた。投与期間中に TOB＋CAZ 群で異常はみられなかった。

肩

肩は、CPFX 群ではいずれの評価時期も異常がみられなかった。TOB＋CAZ 群では、投与前に右肩の疼痛／圧痛、変形、外転異常、伸展異常、屈曲異常及び外旋異常が各 1 例にみられ、投与期間中に右肩の疼痛／圧痛、変形、外転異常、屈曲異常及び外旋異常が各 1 例にみられ、投与終了時に右肩の外転異常が 2 例に、両肩の疼痛／圧痛、右肩の変形、伸展異常、屈曲異常及び外旋異常が各 1 例にみられ、追跡調査時に右肩の疼痛／圧痛及び右肩の外転異常が各 2 例に、左肩の疼痛／圧痛、右肩の変形、伸展異常、屈曲異常及び外旋異常が各 1 例にみられた。

超音波検査

膝関節は、CPFX 群では異常はみられなかったが、TOB＋CAZ 群では投与前、投与期間中及び投与終了時にそれぞれ 1 例で異常がみられた。また、軽度の浸潤影が投与前に CPFX 群 1 例で、投与期間中に TOB＋CAZ 群 1 例でみられた。股関節は、CPFX 群及び TOB＋CAZ 群いずれも全評価時期で異常がみられなかった。

MRI 検査

MRI の結果は 29 例で評価可能であった。すべての軟骨検査の結果は正常であった。軟骨の損傷は 1 件もみられなかった。

2.7.4.B.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.B.5.1　内因性要因

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 2.7.4.B. 5-1に示す。

調査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。

表 2.7.4.B. 5-1 国内使用実態調査における症例背景別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)	治験薬と関連のある有害事象 n (%)[a]
	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 未満	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 注の	18mg/kg/日未満	131	10 (7.6)
1 日平均投与量	18mg/kg/日以上 30 mg/kg/日未満	45	4 (8.9)
（mg/kg/日）	30 mg/kg/日以上	11	0
CPFX 注の	7 日以下	63	7 (11.1)
投与期間（日）[c]	8 日以上 14 日以下	73	5 (6.8)
	15 日以上	51	2 (3.9)

表 2.7.4.B. 5-1　国内使用実態調査における症例背景別調査薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

要因	区分	症例数 (N=187)	治験薬と関連のある有害事象 n (%)[a]
併用薬剤の有無	有	187	14 (7.5)
	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: 治験薬と関連のある有害事象の発現割合（%）＝治験薬と関連のある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

2.7.4.B.5.2　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。

2.7.4.B.5.3　薬物相互作用

2.7.4.A.5.3 参照

2.7.4.B.5.4　妊娠及び授乳時の使用

該当せず

2.7.4.B.5.5　過量投与

2.7.4.A.5.5 参照

2.7.4.B.5.6　薬物乱用

2.7.4.A.5.6 参照

2.7.4.B.5.7　離脱症状及び反跳現象

2.7.4.A.5.7 参照

2.7.4.B.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

2.7.4.A.5.8 参照

2.7.4.B.6　市販後データ

2.7.4.B.6.1　国内の市販後安全性情報

2.7.4.B.6.1.1　シプロキサン注、あるいはシプロキサン錠の市販後調査における情報

シプロキサン注を用いた使用成績調査（M5.3.6.1 シプロキサン注使用成績調査）において、小児（15 歳未満、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（M5.3.5.4.1 206430）において 187 例が収集されている。14 例に 14 件の副作用が報告されている（表 2.7.4.B. 6-1）。このうち、13 例 13 件が非重篤な副作用で、6 件が SOC「皮膚および皮下組織障害」に属する事象（5 件が発疹、1 件が中毒性皮疹）であった。重篤な副作用は、腎機能障害の 1 例 1 件であった。報告医師は腎機能障害を非重篤と評価しているが、会社は報告事象名から考えて重篤と評価している。本調査の主たる目的は、小児における関節毒性及び関連する副作用の調査であったが、該当する副作用の報告はなかった。

本調査の副作用発現症例率は 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症例率は 7.3%（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、両者の副作用症例発現率は同程度であった。

シプロキサン錠を用いた使用成績調査（M5.3.6.2 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 件の副作用が認められている。2 件の副作用（白血球増多と顔面浮腫）は、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症例率は 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症例率は、それぞれ、1.2%（114／9,388 例）及び 2.1%（76／3,668 例）であった。

以上の結果から、小児に CPFX 注射剤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る。

表 2.7.4.B. 6-1　小児の国内使用実態調査における副作用一覧

調査施設数	10
安全性解析対象症例数	187
副作用の発現症例数	14
副作用の発現件数	14
副作用の発現症例率(1)	7.5%

	副作用の発現例数	率(%) (1)
感染症および寄生虫症	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/J Ver 15.0

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities
(1) 副作用の発現症例率(%)=副作用の発現症例数÷安全性解析対象症例数×100
引用元：M5.3.5.4.1 206430

2.7.4.B.6.1.2　自発報告における情報

市販後自発報告（1988 年 7 月～2013 年 12 月）において、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（注射剤 1 例、錠剤 11 例）、13 例が重篤症例（注射剤 3 例、錠剤 10 例）であった。関節毒性にかかわる副作用報告はなかった。重篤症例を表 2.7.4.B. 6-2に示す。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。

この結果から、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。

表 2.7.4.B. 6-2 自発報告における小児の重篤副作用症例

性別	年齢	薬剤名	使用理由	副作用（PT）
女	14 歳	錠	急性咽頭炎	発疹、発熱、痙攣
男	15 歳	錠	上気道炎	中毒性脳症
女	14 歳	錠	発熱,咽頭発赤	肝機能異常、黄疸
男	8 歳	錠	麦粒腫	ショック
女	15 歳	錠	麦粒腫	ショック
男	9 歳	錠	マイコプラスマ肺炎	無顆粒球症
男	7 歳	錠	感染予防	発疹、発熱
女	15 歳	錠	急性扁桃炎	白血球減少症
女	12 歳	錠	上気道炎，発熱	急性腎不全、肝障害
男	7 歳	錠	発熱	肝機能異常、白血球数減少、血小板数減少
男	8 歳	注	不明	偽膜性大腸炎
男	13 歳	注	重症感染症	蕁麻疹
男	11 歳	注	多剤耐性緑膿菌による肺炎	腎機能障害

2.7.4.B.6.2 国外の市販後の安全性情報

最新の Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（PBERE）の調査単位期間（2013 年 2 月 1 日～2014 年 1 月 31 日）（M5.3.6.3 PBERE）に、国外から入手した小児の市販後安全性情報について記載する。

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。当該期間に CPFX 製剤（錠剤及び注射剤）に関わる有害事象として 81 症例を収集した。このうち重篤症例が 61 例 116 件、非重篤症例が 20 例 36 件であった。

重篤症例のうち 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[1)]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。

この臨床試験成績の文献から抽出した症例以外の重篤症例 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（表 2.7.4.B. 6-3）。関節毒性にかかわる副作用の報告はなかった。

表 2.7.4.B. 6-3 自発報告*における小児の重篤副作用症例

器官別大分類	有害事象（MedDRA-PT）	件数
胃腸障害	胃炎	1
	胃食道逆流性疾患	1
	急性膵炎	1
	血便排泄	1
	硬便	1
	脂肪便	1
	小腸炎	1
	膵炎	1
眼障害	角膜穿孔	1
	眼痛	1
	視神経症	1
	潰瘍性角膜炎	1
	虹彩炎	1
	虹彩癒着	1
	複視	1
	霧視	1
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	1
	全身性皮疹	1
	発疹	4
	蕁麻疹	1

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities
*小児急性リンパ性白血病の敗血症予防のためにシプロフロキサシンを用いた臨床試験成績の文献報告[4)]から抽出した症例からの事象を除く

参考文献一覧

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

2.7.4.7.　　付録

表 2.7.4.7-1　死亡例一覧（試験 9837、SAF） 4

表 2.7.4.7-2　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D88-024、SAF） 4

表 2.7.4.7-3　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D88-013、SAF） 5

表 2.7.4.7-4　死亡例一覧（試験 1029、SAF） 6

表 2.7.4.7-5　死亡例一覧（試験 D90-034、SAF） 7

表 2.7.4.7-6　死亡例一覧（試験 D89-053、SAF） 8

表 2.7.4.7-7　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D92-007、SAF） 11

表 2.7.4.7-8　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 0564、SAF） 15

表 2.7.4.7-9　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D90-014、SAF） 17

表 2.7.4.7-10　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D94-028、SAF） 19

表 2.7.4.7-11　死亡例一覧（試験 D89-027、SAF） 21

表 2.7.4.7-12　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 1381、SAF） 22

表 2.7.4.7-13　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 0576、すべての被験者） 22

表 2.7.4.7-14　死亡例一覧（試験 0560、ITT） 23

表 2.7.4.7-15　死亡例一覧（試験 D95-025、SAF） 27

表 2.7.4.7-16　死亡例一覧（試験 1330、SAF） 30

表 2.7.4.7-17　死亡例一覧（試験 D91-040、SAF） 31

表 2.7.4.7-18　死亡例一覧（試験 100169、SAF） 33

表 2.7.4.7-19　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 100201、SAF） 34

表 2.7.4.7-20　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D91-024、SAF） 34

表 2.7.4.7-21　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 0546、SAF） 34

表 2.7.4.7-22　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 0541、SAF） 35

表 2.7.4.7-23　死亡例一覧（試験 0540、SAF） 35

表 2.7.4.7-24　死亡例一覧（国内使用実態調査、SAF） 36

表 2.7.4.7-25　すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D88-024、SAF） 40

表 2.7.4.7-26　すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D88-013、SAF） 41

表 2.7.4.7-27　すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 1029、SAF） 42

表 2.7.4.7-28　すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D90-034、SAF） 43

表 2.7.4.7-29　すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D89-053、SAF） 44

表 2.7.4.7-30　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D92-007、SAF） 46

表 2.7.4.7-31　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 0564、SAF） 54

表 2.7.4.7-32　すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D90-014、SAF） 58

表 2.7.4.7-33　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D94-028、SAF） 62

表 2.7.4.7-34　すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D89-027、SAF） 70

表 2.7.4.7-35　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 1381、SAF） 71

表 2.7.4.7-36　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 0576、SAF） 72

表 2.7.4.7-37　すべての重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（試験 0560、ITT） 73

表 2.7.4.7-38　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D95-025、SAF） 77

表 2.7.4.7-39　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D91-040、SAF） 82

表 2.7.4.7-40　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 100169、SAF） 88

表 2.7.4.7-41　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 100201、SAF） 90

表 2.7.4.7-42　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 1370、SAF） 92

表 2.7.4.7-43　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 0546、SAF） 93

表 2.7.4.7-44　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 15992、SAF） 94

表 2.7.4.7-45　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 0541、SAF） 94

表 2.7.4.7-46　すべての重篤な有害事象の一覧（国内使用実態調査、SAF） 95

表 2.7.4.7-1 死亡例一覧（試験 9837、SAF）

Dose mg	No.	Apache score	Course	Cause of death
400	17	26	Systemic failure	Multi-organ failure,diss. brain death
	19	19	Improvement- secondaryfailure	Cardiocirculatory failure
	31	23	Improvement -cure- recurrence	Cardiocirculatory failure severe heart failure
	56	18	Systemic failure	Abdominal or hepatothenal failure (C_2H_5OH+)
	65	22	Specific failure	Central dysregulation very severe craniocerebral trauma
200	1	17	Specific failure	Central dysregulation
	66	23	Specific failure	Cardiocirculatory failure

SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.1 R-5864/Table 5

表 2.7.4.7-2 転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D88-024、SAF）

Patient number	Type of reaction	有害事象名	Intensity	Relation to treatment	Counter-measures	Outcome
Treatment group: CPFX iv						
1019	Upper gastrointestinal bleed prior to cardiac arrest	心停止前に発現した上部消化管出血	Severe / Serious	None	None	Death
Treatment group: CPFX po						
1029	Respiratory failure	呼吸不全	Severe / Serious	Remote	Randomization discontinued permanently	Death
Treatment group: CPFX+AZL iv						
1014	Cardiac arrest	心停止	Severe / Serious	Remote	None	Death
	Hypotension	低血圧	Moderate	Remote	None	Death
Treatment group: TOB+AZL iv						
1009	Cardiac/respiratory arrest	心停止／呼吸停止	Severe / Serious	Probable	None	Death

AZL: azlocillin, CPFX: ciprofloxacin, iv: intravenous infusion, po: per os, SAF: safety analysis set, TOB: tobramycin

Source: 5.3.5.1.2 R-5461/Data listing 15

表 2.7.4.7-3　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D88-013、SAF）

Patient number	Type of reaction	有害事象名	Intensity	Relation to treatment	Counter-measures	Outcome
Treatment group: CPFX						
1022	Cardiac arrest	心停止	Severe / Serious	None	Therapy required	Resolved
	Asystole	心静止	Severe / Serious	None	None	Death
Treatment group: CPFX+RFP						
1017	Cardiac/respiratory arrest	心停止／呼吸停止	Severe / Serious	Remote	None	Death
Treatment group: VCM						
1006	Acute renal failure-chronic	急性腎不全 - 慢性	Moderate	Remote	Therapy required	Worse
	Cardio-respiratory arrest	心肺停止	Severe / Serious	None	None	Improved
	Asystole	心静止	Severe / Serious	None	None	Death

CPFX: ciprofloxacin, RFP: rifampin, SAF: safety analysis set, VCM: vancomycin

Source: 5.3.5.1.3 R-5462/Data listing 15

表 2.7.4.7-4 死亡例一覧（試験 1029、SAF）

Group	Patient number	Reason for death
CPFX	422	Therapy failure – Septicemia - meningococcal
	825	Therapy failure – Septicemia/pneumonia
	712	Therapy failure – Septicemia/pneumonia
	131	Therapy failure – Septicemia/pneumonia
	112	Adverse drug reaction due to ciprofloxacin. Sudden death – autopsy no relevant findings
	143	Electrolyte imbalance, Septic chock (complicated urinary tract infection /septicemia without endocarditis, or meningitis)
	520	Uremic syndrome (septicemia without endocarditis, or meningitis)
	823	Acute myocardial infarction
	645	Acute myocardial infarction
	207	Acute myocardial infarction
	510	Cardiac failure
	824	Acute myelogenous leukemia
	337	Not clear, autopsy not performed
TOB+CXM	214	Failure – pneumonia
	633	Failure – salmonella enteritis - aortitis
	126	Adverse drug reaction: renal failure
	615	Adverse drug reaction: renal failure
	443	Adverse drug reaction: renal failure
	206	Adverse drug reaction: renal failure
	706	Adverse drug reaction: uremia
	603	Adverse drug reaction: circulatory collapse
	403	Acute myocardial infarction
	444	Acute myocardial infarction
	820	Acute leukemia
	446	Pulmonary thrombolism
	537	Unclear

CPFX: ciprofloxacin, CXM: cefuroxime, SAF: safety analysis set, TOB: tobramycin
Group: ciprofloxacin
Total number of patients = 160
Total number of deaths = 13
Deaths related to therapy = 5
Deaths unrelated to therapy = 8
Group: tobramycin + cefuroxime
Total number of patients = 150
Total number of deaths = 13
Deaths related to therapy = 8
Deaths unrelated to therapy = 5
Source: 5.3.5.1.4 R-5316/Table 50, 51

表 2.7.4.7-5　死亡例一覧（試験 D90-034、SAF）

Infection site Treatment	Patient number	Survival/Death	Date of death	Cause of death	Autopsy performed
Respiratory	6	Died	12/22/90	Bacterial infection	No
CPFX	307	Died	06/30/91	Indeterminate	No
	379	Died	02/04/91	Accompanying disease	Yes
	664	Died	05/27/91	Accompanying disease	No
	741	Died	05/29/91	Accompanying disease	No
Respiratory	39	Died	99/99/99	Indeterminate	Unknown
Standard	42	Died	02/22/91	Accompanying disease	No
therapy	73	Died	01/21/91	Bacterial infection and accompanying disease	No
	546	Died	05/13/91	Bacterial infection and accompanying disease	No
Skin or skin	53	Died	02/09/91	Accompanying disease	No
structure	27	Died	03/11/91	Accompanying disease	No
CPFX	349	Died	12/31/90	Indeterminate	No
	399	Died	04/06/91	Accompanying disease	No
Skin or skin	86	Unknown	-	-	-
structure	401	Died	06/10/91	Accompanying disease	No
Standard	476	Unknown	-	-	-
therapy					
Urinary tract	28	Died	03/15/91	Accompanying disease	No
CPFX					

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, -: no data

Source： 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.9_Data listing 11

表 2.7.4.7-6 死亡例一覧（試験 D89-053、SAF）

Patient number	Survival or death	Date of death	Date informed	Cause of death	Autopsy performed
Treatment group: CPFX					
1059	Patient died	08/17/91	08/26/91	COPD, HTN	No
2004	Patient died	07/29/90	07/30/90	Aortic stenosis/renal failure	No
2015	Patient died	10/27/90	10/29/90	Subarachnoid hemorrhage	No
2020	Patient died	02/03/91	02/04/91	Respiratory failure	Yes
2031	Patient died	06/20/91	06/25/91	Bacterial infection	No
2032	Patient died	06/20/91	06/25/91	Multiple organ failure	No
5008	Patient died	07/22/90	07/24/90	Acute renal failure Multi system organ failure	No
5015	Patient died	11/17/90	11/18/90	Persistent pneumonia	No
5021	Unknown	-	-	-	-
5042	Patient died	09/13/91	09/13/91	Cardiac arrest	No
5051	Patient died	05/27/92	05/28/92	Sepsis with overwhelming multi system organ failure	No
6003	Patient died	11/17/90	11/21/90	Respiratory failure	No
6009	Patient died	04/20/91	04/20/91	Cerebral hemorrhage, Bronchopneumonia	Yes
6012	Patient died	06/22/91	06/24/91	Alcoholic hepatitis	No
6019	Patient died	04/06/92	04/07/92	Bacteremia, Right lung mass	No
6021	Patient died	04/30/92	05/01/92	Carcinoma of the common bile duct	No
6060	Patient died	11/25/91	11/27/91	Bacterial infection and COPD	No
7004	Patient died	04/10/91	08/05/92	Renal failure	-
7005	Patient died	03/21/91	05/30/91	ARDS	No
8004	Patient died	05/18/91	05/20/91	Stroke, Coronary artery disease, Sepsis	Yes
11010	-	-	-	-	-
11060	Patient died	10/28/91	04/09/92	Hypoxic encephalopathy then brain death	No
14014	Patient died	11/11/91	11/12/91	Cardiac arrest	No
14025	Patient died	07/17/92	07/29/92	Respiratory failure	No
15003	Patient died	12/14/90	12/17/90	Multiple system/congestive heart failure	Yes
15010	Patient died	02/26/91	02/26/91	Death from cardiopulmonary arrest	No
15013	Patient died	03/22/91	04/10/91	Cardio-pulmonary arrest	Yes
15027	Patient died	07/27/91	07/29/91	Cardiopulmonary arrest	No
17001	Patient died	05/21/91	05/21/91	Breast cancer with bone metastasis	No
17003	Patient died	06/10/91	06/11/91	Endstage COPD, Anoxic encephalopathy	No
17009	Patient died	12/10/91	02/10/92	End stage COPD	No
17013	Unknown	-	-	-	-
17048	Patient died	11/02/91	11/02/91	Bacterial infection	No
17057	Unknown	-	-	-	-
19004	Patient died	09/11/91	09/19/91	CA, Esophageal stricture	Yes
19058	Patient died	08/10/91	09/18/91	Bacterial infection	No
20002	Unknown	-	-	-	-
20003	Unknown	-	-	-	-
20005	Unknown	-	-	-	-
20007	Unknown	-	-	-	-
20010	Unknown	-	-	-	-
20016	Unknown	-	-	-	-
20018	Unknown	-	-	-	-
20022	Unknown	-	-	-	-
20056	Patient died	05/25/92	05/26/92	Brain death – organ harvest	No
20059	Patient died	11/06/91	-	Multiple system failure	Yes
21005	Patient died	03/08/92	03/18/92	Lung cancer	No

表 2.7.4.7-6 死亡例一覧（試験 D89-053、SAF）（続き）

Patient number	Survival or death	Date of death	Date informed	Cause of death	Autopsy performed
21040	Patient died	05/19/92	05/19/92	Pulmonary embolus Atrial fibrillation CHR with acute ventricular arrhythmia	No
21045	Patient died	05/22/92	05/22/92	Cardiopulmonary arrest	No
21050	Patient died	03/01/92	03/02/92	CHF	No
21060	Patient died	09/10/91	10/09/91	End stage emphysema	No
22010	Patient died	07/11/92	07/13/92	Multi system organ failure	No
23002	Patient died	11/23/91	12/15/91	CHF, Arrhythmia	No
23008	Patient died	03/25/92	05/14/92	Respiratory failure	No
23060	Patient died	01/17/92	01/17/92	CHF	Yes
Treatment group: IPM					
2022	Patient died	03/25/91	07/16/91	Severe head trauma	No
2027	Patient died	05/24/91	05/31/91	Bacterial infection	No
2029	Patient died	05/25/91	05/29/91	Sepsis due to colon CA	No
2039	Unknown	-	-	-	-
4011	Patient died	06/09/92	06/11/92	Esophageal/gastric varices	No
5002	Patient died	05/18/90	05/18/90	Progressive cerebrovascular accident	No
5003	Patient died	05/25/90	05/28/90	Renal failure	No
5006	Patient died	06/09/90	06/09/90	Complications of mechanical ventilation	No
5012	Patient died	10/01/90	10/02/90	Bronch fistula necrot. Pneumonia	No
5035	Patient died	06/05/91	06/07/91	Respiratory failure with severe sinusitis	No
5043	Patient died	11/09/91	11/18/91	Pneumonia, Cardiopulmonary arrest	No
5052	Patient died	06/08/92	06/11/92	Left ventricular clot in heart	No
6001	Patient died	09/22/90	10/18/90	COPD, Pneumonia, Pneumothorax, Sepsis	No
6004	Patient died	11/02/90	11/02/90	Bacterial infection	No
6059	Patient died	12/05/91	12/05/91	Respiratory failure	No
9005	Patient died	03/30/91	04/01/91	COPD Toxic megacolon with total colectomy	No
9014	Patient died	11/13/91	11/14/91	Brain death - death	No
10001	Patient died	09/12/90	09/12/90	Multi organ system failure	No
11007	Patient died	03/06/91	03/06/91	Acute neck injury due to assault	Yes
11009	Unknown	-	-	-	-
14001	Patient died	11/19/90	11/20/90	Cardiac arrhythmias	No
14004	Patient died	12/28/90	01/08/91	ARDS Multi organ failure	Yes
14006	Patient died	04/12/91	04/15/91	Bacterial infection	No
14011	Patient died	11/08/91	11/12/91	ARDS, CHF, Lung CA	No
14026	Patient died	06/20/92	06/22/92	Multi organ failure	No
15007	Patient died	02/01/91	02/04/91	Heart failure	Yes
15024	Patient died	06/04/91	06/05/91	Anoxic brain injury Cardiorespiratory arrest	No
15025	Patient died	06/27/91	06/27/91	Yeast sepsis	No
15056	Patient died	05/19/92	05/20/92	Pulmonary edema, CHF	Yes
15058	Patient died	04/29/92	04/30/92	Heart attack	Yes
15059	Patient died	11/29/91	12/20/91	Gastrointestinal bleeding	No
17006	Patient died	06/26/91	06/27/91	Hyperthermic encephalopathy	No
17014	Patient died	05/30/92	06/01/92	Multiorgan failure	No
18008	Patient died	02/12/92	04/10/92	Bacterial infection	No
19001	Patient died	05/05/91	05/06/91	Occulsive arterial disease	No
20001	Unknown	-	-	-	-
20006	Unknown	-	-	-	-
20009	Patient died	10/29/91	-	Pulmonary embolus	No
20012	Unknown	-	-	-	-

表 2.7.4.7-6　死亡例一覧（試験 D89-053、SAF）（続き）

Patient number	Survival or death	Date of death	Date informed	Cause of death	Autopsy performed
20015	Unknown	-	-	-	-
20021	Unknown	-	-	-	-
21042	Patient died	05/21/92	05/21/92	Superior canal dehiscence syndrome Asystole unresponsive to cardiopulmonary resuscitation	No
21051	Patient died	01/11/92	01/13/92	Respiratory failure	No
22001	Patient died	11/05/91	11/05/91	Multi system organ failure	No
23059	Patient died	04/04/92	04/15/92	Cardiac/respiratory	No

CHF: congestive heart failure, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set, -: no data

Source： 5.3.5.1.6 R-5867/APPENDIX 10_Data listing 21

表 2.7.4.7-7　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D92-007、SAF）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action Taken
Treatment group: CPFX					
3022	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	None	Other
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other
3028	Pancreas disorder	膵臓障害	Severe	None	Remedial drug therapy
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other
	Kidney failure	腎不全	Severe	None	None
3033	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Remote	None
3044	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	None
3046	Apnea	無呼吸	Severe	Remote	None
	Atrial fibrillation	心房細動	Severe	None	None
3048	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Study durg discontinued permanently
	Creatine phosphokinase increased	クレアチンホスホキナーゼ増加	Severe	None	Study durg discontinued permanently
3050	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None
3054	Apnea	無呼吸	Severe	None	None
3071	Vascular anomaly	血管形成異常	Severe	None	None
4048	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	None
5046	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Possible	None
	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	None
5048	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy
7043	Intestinal necrosis	腸壊死	Severe	None	Study durg discontinued permanently Other
8006	Apnea	無呼吸	Severe	None	None
	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Remedial drug thrapy
	Anemia	貧血	Severe	None	Remedial drug therapy
8042	Heart arrest	心停止	Severe	None	None
8046	Apnea	無呼吸	Severe	None	Remedial drug therapy
	Pulmonary embolus	肺塞栓症	Severe	None	Remedial drug therapy
	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy
	Bradycardia	徐脈	Severe	None	Other
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	Remedial drug therapy Other
9034	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other
9038	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Remedial drug therapy
9047	Apnea	無呼吸	Severe	None	None
	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe	None	Remedial drug therapy
12048	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Other
14037	Kidney failure	腎不全	Severe	Remote	Dose of study drug reduced
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	Remore	Other
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	Remore	Remedial drug therapy
	Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	Severe	Remote	None
	Edema	浮腫	Severe	None	Remedial drug therapy
	Atrial fibrillation	心房細動	Moderate	None	Remedial drug therapy Other

表 2.7.4.7-7　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D92-007、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action Taken
14040	Kidney failure	腎不全	Severe	None	Study drug discontinued permanently
	Apnea	無呼吸	Severe	None	None
	Hepatic failure	肝不全	Severe	None	None
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	None	None
	Neuropathy	ニューロパチー	Severe	None	None
14041	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Mild	None	None
	Heart failure	心不全	Sevre	None	None
	Diabetic coma	糖尿病性昏睡	Severe	None	Remedial drug therapy
14042	Apnea	無呼吸	Severe	None	None
14048	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None
19004	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Remote	Dose of study drug reduced
19008	Bradycardia	徐脈	Severe	None	None
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None
	Hepatic failure	肝不全	Severe	None	None
19037	Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	Moderate	Remote	None
	Creatine phosphokinase increased	クレアチンホスホキナーゼ増加	Severe	Remote	Remedial drug therapy
	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	Remedial drug therapy Other
19041	Apnea	無呼吸	Severe	Remote	Other
20040	Worsening sepsis	敗血症悪化	Severe	None	Other
23001	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Other
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None
23004	Apnea	無呼吸	Severe	None	Remedial drug therapy Other
	Hepatic failure	肝不全	Severe	Remote	Other
23005	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Other
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	Not assessable	Other
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None
23041	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy
	Acidosis	アシドーシス	Severe	None	Remedial drug therapy Other
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	None	Other
	Thrombocytopenia	血小板減少症	Severe	Remote	Other
23046	Hypotension	低血圧	Severe	None	None
	Thrombocytopenia	血小板減少症	Severe	None	Remedial drug therapy
	Acidosis	アシドーシス	Severe	None	Remedial drug therapy
23048	Hepatic failure	肝不全	Moderate	None	None
	Acidosis	アシドーシス	Severe	None	None
28004	Cirrhosis of liver	肝硬変	Severe	Remote	None
	Esophageal hemorrhage	食道出血	Severe	None	Other
	Kidney failure	腎不全	Moderate	None	None
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None
30048	Apnea	無呼吸	Severe	None	None
32001	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	Dose of study drug reduced Other
	Occlusion	右主気管支の閉塞	Severe	None	Other
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None

表 2.7.4.7-7　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D92-007、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action Taken
Treatment group: IPM					
3002	Cardiovascular disorder	心血管障害	Severe	None	None
3016	Embolus	塞栓	Severe	Not assessable	Other
	Ventricular fibrillation	心室細動	Severe	Remote	Other
3026	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None
	Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	Severe	None	Other
	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	None	None
3030	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other
3037	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	Remedial drug therapy
3042	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	None
3059	Pneumonia	肺炎	Severe	Remote	None
3060	Pneumonia	肺炎	Severe	None	Remedial drug therapy
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None
3066	Shock	ショック	Severe	None	Remedial drug therapy
3070	Heart failure	心不全	Severe	None	Other
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	Other
	Myocardial infarct	心筋梗塞	Severe	None	Other
	Emphysema	肺気腫	Severe	None	Other
3072	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe	None	Remedial drug therapy
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other
4007	Shock	ショック	Severe	Possible	Remedial drug therapy
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	Possible	Remedial drug therapy
7039	Hepatorenal syndrome	肝腎症候群	Severe	None	Study drug discontinued permanently Other
7042	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	Possible	None
7045	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Severe	None	Remedial drug therapy
	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Severe	None	Remedial drug therapy
	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe	None	Remedial drug therapy
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Remedial drug therapy
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other
8008	Hypoxia	低酸素症	Severe	None	Other
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial drug therapy Other
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Remedial drug therapy Other
	Acidosis	アシドーシス	Severe	None	Remedial drug therapy
	Hypotenion	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy Other
8045	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other
9016	Pneumothrax	気胸	Severe	None	Other
9040	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other
	Neuropathy	ニューロパチー	Severe	None	None
9046	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None
11048	Aspiration pneumonia	誤嚥性肺炎	Severe	None	None
12012	Intestinal obstruction	腸閉塞	Severe	None	None
14002	Apnea	無呼吸	Severe	None	None
14007	Cerebrovascular accident [a]	脳血管発作	Severe	None	None
17001	Apnea	無呼吸	Severe	None	None

表 2.7.4.7-7 転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D92-007、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action Taken
17047	Arrhythmia	不整脈	Severe	None	None
	Heart arrest	心停止	-	-	-
	Intestinal necrosis	腸壊死	Severe	None	None
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	None
19010	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Other
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	None	None
19043	Aspiration pneumonia	誤嚥性肺炎	Moderate	None	None
	Neuropathy	ニューロパチー	Moderate	None	None
	Apnea	無呼吸	Severe	None	None
	Anemia	貧血	Moderate	None	None
19048	Hepatic failure	肝不全	Moderate	None	None
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	None
20008	Convulsion	痙攣	Severe	Possible	Other
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other
22048	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	None	Other
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	None
23006	Acture kidney failure	急性腎不全	Severe	None	Remedial drug therapy
23012	Heart arrest	心停止	Severe	None	None
23019	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Moderate	Remote	None
	Kidney function abnormal	腎機能異常	Moderate	None	None
	Edema	浮腫	Moderate	None	Other
	Gastrointestinal disorder	胃腸障害	Severe	None	Other
23021	Lung fibrosis	肺線維症	Severe	None	Remedial drug therapy Other
23022	Hepatic failure	肝不全	Severe	Remote	None
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	None	Remedial drug therapy
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	Remedial drug therapy Other
	Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	Severe	None	None
23042	Hypotension	低血圧	Severe	Remote	Remedial drug therapy
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None
	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Moderate	None	None
23044	Hypotension	低血圧	Moderate	None	Remedial drug therapy
	Edema	浮腫	Moderate	None	Remedial drug therapy
	Apnea	無呼吸	Severe	None	None
	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	Other
23047	Heart arrest	心停止	Severe	None	None
	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	Remedial drug therapy Other
	Hypervolemia	血液量増加症	Severe	None	Remedial drug therapy
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	Remedial drug therapy Other
30006	Death	死亡	Severe	None	None
	Thinking abnormal	思考異常	Severe	None	None

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set

a: 362th day after therapy

Source: 5.3.5.1.7 MMRR-1390/Data listing 21

表 2.7.4.7-8 転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 0564、SAF）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action Taken
Treatment group: CPFX+TOB					
11012	Healing abnormal	治癒異常	Moderate	None	Other
	Pancreatitis	膵炎	Severe	None	Other
	Hemorrhage	出血	Severe	None	None
	Death	死亡	Severe	None	None
	Skin ulcer	皮膚潰瘍	Moderate	None	Other
	Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群	Severe	None	Other
	Moniliasis	モニリア症	Severe	Possible	Rem.therapy
11013	Sepsis	敗血症	-	None	None
11053	Lung disorder	肺障害	Severe	None	None
12051	Shock	ショック	Severe	None	Rem.therapy
13001	Death	死亡	Severe	None	None
13003	Shock	ショック	Severe	None	Rem.therapy
	Moniliasis	モニリア症	Severe	Probable	Rem.therapy
	Skin ulcer	皮膚潰瘍	Mild	None	Other
	Peripheral edema	末梢性浮腫	Mild	None	Rem.therapy
14054	Carcinoma	癌	Severe	None	None
	Injection site reaction	注射部位反応	Moderate	None	Rem.therapy
	Kidney failure	腎不全	Moderate	Possible	Dose reduced
34001	Hemorrhage	出血	Severe	None	Other
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Hospital
34051	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Rem.therapy
	Shock	ショック	Severe	None	Rem.therapy
34052	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Rem.therapy
35002	Kideney function abnormal	腎機能異常	Severe	None	Other
	Shock	ショック	Severe	None	Other
38054	Shock	ショック	Severe	None	Rem.therapy
41006	Kidney failure	腎不全	Mild	None	None
41007	Death	死亡	Severe	None	None
41015	Dysautonomia	自律神経異常症	Severe	None	Other
41051	Intracranial hemorrhage	頭蓋内出血	Severe	None	None
51002	Shock	ショック	Moderate	None	None
	Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群	Severe	None	None
51039	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	Other
51052	Shock	ショック	Severe	None	Rem.therapy
51073	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other Hospital
51079	AV block	AV ブロック	Severe	None	None
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None
51152	Shock	ショック	Severe	None	Rem.therapy
62005	Shock	ショック	Severe	None	Rem.therapy
62051	Shock	ショック	Severe	None	Rem.therapy
63001	Lung edama	肺水腫	Severe	None	Rem.therapy
	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe	None	Rem.therapy
64052	Anuria	無尿	Severe	None	Other
	Coma	昏睡	Severe	None	None
64053	hemorrhage	出血	Severe	None	Other
66005	Accidental injury	事故による外傷	Severe	None	Hospital
66051	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	None
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None
74006	Shock	ショック	Severe	None	Hospital

表 2.7.4.7-8 転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 0564、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action Taken
74051	Atrial fibrillation	心房細動	Moderate	None	Rem.therapy
	Electrolyte abnormality	電解質異常	Mild	None	Rem.therapy
	Pneumonia	肺炎	Severe	None	None
	Kideney function abnormal	腎機能異常	Moderate	None	Rem.therapy
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other
	Anxiety	不安	Mild	Remote	Rem.therapy
	Pain	疼痛	Mild	None	Rem.therapy
	Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	Mild	Possible	Rem.therapy
81003	Lung fibrosis	肺線維症	Moderate	None	Rem.therapy
Treatment group: CAZ+TOB					
12001	Sepsis	敗血症	Severe	None	Other
14002	Shock	ショック	Severe	None	None
14006	Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	Severe	None	None
14051	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	None	Hospital
	Shock	ショック	Moderate	None	Hospital
14055	Death	死亡	Severe	None	None
14056	Shock	ショック	Severe	None	None
35052	Convulsion	痙攣	Severe	None	None
38004	Myocardial ischemia	心筋虚血	Severe	None	Rem.therapy
38005	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Disc.perm./
38053	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Rem.therapy
	Corneal reflex decreased	角膜反射低下	Severe	None	None
39001	Surgery	外科手術	Severe	None	Other Hospital
	Peritonitis	腹膜炎	Severe	None	Rem.therapy
41008	Shock	ショック	Severe	None	Other
51037	Heart arrest	心停止	Severe	None	Rem.therapy
51038	Heart arrest	心停止	Severe	None	Rem.therapy
51051	Lung disorder	肺障害	Severe	None	Other
	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	Severe	None	Other
	Surgery	外科手術	Severe	None	Other
	Shock	ショック	Severe	None	Other
51066	Shock	ショック	Severe	Remote	Rem.therapy
51068	Carcinoma	癌	Severe	None	None
	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	None
	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	None	None
51105	Shock	ショック	Severe	Remote	Rem.therapy
51112	Lymphoma like reaction	リンパ腫様反応	Severe	None	Rem.therapy
62003	Shock	ショック	Severe	None	Rem.therapy
64054	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Rem.therapy
74056	Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群	Severe	None	None
84052	Shock	ショック	Moderate	None	Rem.therapy

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set, TOB: tobramycin

Source:5.3.5.1.8 PH-30384/Data listing 7A, 7B

表 2.7.4.7-9　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D90-014、SAF）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Intensity	Relation to drug	Action Taken
Treatment group:CPFX+MTZ iv					
2027	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe/serious	Remote	None
3006	Acute kidney failure	急性腎不全	Moderate	Remote	Drug discontinued permanently
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe/serious	Remote	Drug discontinued permanently
3013	Shock	ショック	Severe/serious	Remote	None
	Emphysema	肺気腫	Moderate	Remote	None
3050	Kidney function abnormal	腎機能異常	Mild	Remote	Drug discontinued permanently
	Shock	ショック	Severe/serious	Remote	Drug discontinued permanently
4025	Apnea	無呼吸	Severe/serious	Remote	None
4034	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	Other
16014	Intestinal necrosis	腸壊死	Severe/serious	Remote	Other
16041	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe/serious	Remote	None
16053	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	None
17018	Intestinal necrosis	腸壊死	Severe/serious	Remote	Drug discontinued permanently
17020	Heart failure	心不全	Severe/serious	Remote	None
17026	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	None
	Dyspnea	呼吸困難	Severe/serious	Remote	None
21062	Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	Severe/serious	Remote	None
21068	Shock	ショック	Severe/serious	Remote	None
21070	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe/serious	Remote	None
Treatment group:CPFX+MTZ iv/po					
2051	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	None
	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	None
	Tremor	振戦	Severe/serious	Remote	None
4003	Thinking abnormal	思考異常	Severe/serious	Remote	None
4013	Apnea	無呼吸	Severe/serious	Remote	Other
4048	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	None
10017	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	None
11003	Myocardial infarct	心筋梗塞	Severe/serious	Remote	Other
15019	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	None
16002	Acidosis	アシドーシス	Severe/serious	Remote	None
	Apnea	無呼吸	Severe/serious	Remote	None
17005	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe/serious	Remote	None
17010	Myocardial infarct	心筋梗塞	Severe/serious	Remote	None
17017	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe/serious	Remote	None
26004	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	None
Treatment group:IPM/CS iv					
2017	Sepsis	敗血症	Severe/serious	Remote	None
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe/serious	Remote	None
2019	Cerebral ischemia	脳虚血	Severe/serious	Remote	None
	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	None
2047	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Severe/serious	Remote	None
3008	Myocardial infarct	心筋梗塞	Severe/serious	Remote	Other
	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	Other
4010	Apnea	無呼吸	Severe/serious	Remote	None

表 2.7.4.7-9　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D90-014、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Intensity	Relation to drug	Action Taken
4015	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	Drug discontinued permanently
4042	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	None
	Apnea	無呼吸	Severe/serious	Remote	None
4054	Heart arrest	心停止	Severe/serious	Remote	None
5003	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe/serious	Remote	None
7014	Sepsis	敗血症	Severe/serious	Remote	Drug discontinued permanently
10018	Convulsion	痙攣	Severe/serious	Possible	None
12032	Apnea	無呼吸	Moderate	Remote	None
17003	Apnea	無呼吸	Severe/serious	Remote	None

CPFX: ciprofloxacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, iv:intravenous, MTZ: metronidazole, po: per os, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.11_Data listing 24

表 2.7.4.7-10　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D94-028、SAF）

Patient number	Relative day of death[a]	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome of event
Treatment group: CPFX+MTZ							
5008	11	Agitation	激越	Moderate	Remote	Remedial drug therapy	Resolved
		Anxiety	不安	Mild	Remote	None	Resolved
		Fever	発熱	Moderate	Remote	Remedial drug therapy	Resolved
		Hypertension	高血圧	Moderate	Remote	Remedial drug therapy	Improved
		Apnea	無呼吸	Severe	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Other	Death
11010	+6	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Severe	None	None	Death
		Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Other	Resolved
		Hypotension	低血圧	Moderate	None	Remedial drug therapy Other	Resolved
		Oral moniliasis	口腔モニリア症	Mild	Possible	Remedial drug therapy	Unchanged
		Pleural effusion	胸水	Moderate	None	Other	Worsened
		Pneumonia	肺炎	Moderate	Remote	Remedial drug therapy	Insufficient follow-up
11011	8	Atrial fibrillation	心房細動	Moderate	None	Remedial drug therapy Other	Improved
		Heart failure	心不全	Severe	None	Remedial drug therapy Study drug discontinued permanently	Death
		Myocardial infarct	心筋梗塞	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Worsened
		Apnea	無呼吸	Severe	Remote	Hospitalization Remedial drug therapy Other	Unchanged
18001	4	Anxiety	不安	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
		Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
		Hypokalemia	低カリウム血症	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
		Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
		Kidney failure	腎不全	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
		Kidney function abnormal	腎機能異常	Mild	None	None	Worsened
		Dyspnea	呼吸困難	Moderate	None	Other Remedial drug therapy	Worsened
		Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
33010	2	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Remedial drug therapy Study drug discontinued permanently	Death
33013	14	Hyperkalemia	高カリウム血症	Moderate	Remote	Remedial drug therapy	Improved
		Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
		Hypotension	低血圧	Severe	Remote	Remedial drug therapy Study drug discontinued permanently	Death

表 2.7.4.7-10　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D94-028、SAF）（続き）

Patient number	Relative day of death[a]	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome of event
Treatment group: CPFX+MTZ							
46005	+20	Constipation	便秘	Mild	None	Remedial drug therapy	Resolved
		Apnea	無呼吸	Severe	Remote	Other	Death
		Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	Severe	None	Other	Resolved
Treatment group: PIPC/TAZ							
11005	+2	Hypertension	高血圧	Moderate	None	Remedial drug therapy	Unchanged
		Hemorrhage	出血	Moderate	None	Other	Resolved
		Cerebral hemorrhage	脳出血	Severe	Remote	None	Death
		Lung hemorrhage	肺出血	Moderate	None	None	Resolved
		Fungal dermatitis	真菌性皮膚炎	Mild	Possible	Remedial drug therapy	Unchanged
22002	3	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	None	Death
		Anemia	貧血	Moderate	None	Remedial drug therapy	Death
		Bradycardia	徐脈	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
		Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
		Oliguria	乏尿	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
		Shock	ショック	Severe	None	Remedial drug therapy	Death

CPFX: ciprofloxacin, MTZ: metronidazole, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam, SAF: safety analysis set

a: days relative to beginning of study therapy, where 1=first day of therapy and +1=first day after therapy.

Source: 5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table14.3.2/1, Listing 16.2.7/1

表 2.7.4.7-11 死亡例一覧（試験 D89-027、SAF）

Patient number	Survival or death	Date of death	Date informed	Cause of death	Autopsy performed
Treatment group: CPFX					
4001	Patient died	06/11/90	06/21/90	Congestive heart failure	No
4030	Unknown	-	-	-	-
6025	Unknown	-	-	-	-
6033	-	-	-	-	-
10001	Patient died	12/19/90	01/04/91	Liver carcinoma	No
10002	Patient died	03/16/91	03/18/91	Anoxic brain injury S/P harvey team	No
11012	Patient died	03/07/92	03/10/92	-	No
11019	Unknown	-	-	-	-
12038	Unknown	-	-	-	-
27027	Patient died	11/10/91	11/11/91	Chronic obstructive pulmonary disease respiratory failure	No
Treatment group: CTRX					
6024	Unknown	-	-	-	-
6032	Unknown	-	-	-	-
6037	Unknoun	-	-	-	-
12037	Patient died	08/04/91	08/05/91	-	Yes
12039	Unknown	-	-	-	-
20040	Unknown	-	-	-	-
25010	-	-	-	-	-
25013	-	-	-	-	-
25023	Patient died	05/31/92	06/18/92	Multi system failure	Yes
26031	Patient died	02/12/93	04/22/93	Stroke hypoxia secondary to stroke	No
26049	Patient died	02/25/93	04/22/93	Aspiration pneumoniae	No
27002	Patient died	12/22/92	01/22/93	Arrhythmia	No
27013	Patient died	06/08/92	06/12/92	Arrhythmia	No

CPFX: ciprofloxacin, CTRX: ceftriaxone, SAF: safety analysis set, -: no data

Source： 5.3.5.1.11 MMRR-1221/Data listing 19

表 2.7.4.7-12 転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 1381、SAF）

Treatment group	Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
CPFX	4	Bronchiolitis	細気管支炎	Severe	Unlikely	Remedial therapy, Other	Insufficient follow-up
		Confuse	錯乱	Mild	Unlikely	None	Resolved
		Herpes simplex	単純ヘルペス	Mild	Unlikely	None	Insufficient follow-up
		Respiratory distress	呼吸窮迫	Severe	Unlikely	Remedial therapy, Other	Insufficient follow-up
		Death	死亡	-	Unlikely	-	Death
		Jaundice	黄疸	Moderate	Unlikely	None	Worsened
	19	Death	死亡	-	-	-	Death
		Heart arrest	心停止	Severe	N/A	Other, Unsuccessful resuscitation	Death
	29	Death	死亡	-	Unlikely	-	Death
		Heart failure	心不全	Severe	Unlikely	Remedial therapy	Worsened
		Hypotension	低血圧	Moderate	Unlikely	Remedial therapy	Improved
		Kidney failure	腎不全	Severe	Unlikely	Remedial therapy	Death
	36	BUN increase	BUN 増加	Moderate	Unlikely	None	Worsened
		Carcinoma	癌	Mild	Unlikely	None	Insufficient follow-up
		Fibrillation atrial	心房細動	Moderate	Unlikely	Remedial therapy	Improved
		Heart failure	心不全	Severe	Unlikely	Remedial therapy	Death
		Liver funcion abnormal	肝機能異常	Moderate	Unlikely	None	Worsened
		Death	死亡	Severe	Unlikely	None	Death

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.12 PH-27368/14.9.18

表 2.7.4.7-13 転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 0576、すべての被験者）

Centre/Patient number	COSTART term	有害事象名	Inten-sity[a]	Relat-ion[b]	Action/study drug	Outcome
Treatment group:CPFX+AMK						
0004/0003	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial drug therapy, Other	Death
0010/0002	Sepsis	敗血症	Severe	Possible	Remedial drug therapy, Hospitalisation required or prolonged	Death
Treatment group: CAZ+AMK						
0004/0001	Shock	ショック	Severe	None	Other	Death

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidim, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set
a: Investigator's assessment: mild, moderate, severe.
b: Investigator's assessment: none, remote, possible, probable, not assessable.
Source: 5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.5.2

表 2.7.4.7-14 死亡例一覧（試験 0560、ITT）

Center/ patient number	Date of death	Cause of death
Treatment group: CPFX+AMK		
1/1001	01/02/96	Accompanying disease: advanced cancer of several organ systems
1/1007	06/05/96	Accompanying disease: respiratory arrest secondary to massive cerebral infarction
4/4001	27/05/96	Accompanying disease: congestive cardiac failure
6/6003	20/11/96	Accompanying disease: cerebro and subarachnoid haemorrhage due to intracranial aneurism
7/7001	19/01/96	Accompanying disease: multiple organ failure
7/7005	18/02/97	Accompanying disease: multiple organ failure
7/7006	10/06/97	Accompanying disease: acute respiratory failure or neurological disease
11/11003	22/12/95	Bacterial infection and accompanying disease: kidney failure, septic shock
11/11004	22/01/96	Bacterial infection and accompanying disease: respiratory distress in a febrile, old patient with COPD
11/11006	11/08/96	Bacterial infection and accompanying disease: probable terminal pulmonary fibrosis
11/11007	16/07/96	Accompanying disease: ischemic cardiopathy on multiple organ failure
11/11012	02/06/97	Accompanying disease: respiratory failure in a patient with severe neurological deficiency
12/12004	03/05/96	Bacterial infection and accompanying disease: septic shock, nosocomial pneumonia
15/15001	27/01/96	Bacterial infection and accompanying disease: multiple organ failure on peritonitis for duodenal ulcer perforation
16/16003	28/05/96	Bacterial infection
16/16006	10/02/97	Bacterial infection
16/16010	09/06/97	Accompanying disease: pneumothorax
16/16015	19/08/97	Bacterial infection and accompanying disease: bronchopneumonia
17/17005	11/04/96	Bacterial infection and accompanying disease: ARDS
17/17014	21/04/97	Accompanying disease: stroke
19/19003	08/07/96	Accompanying disease: cardiac arrest
19/19004	14/01/97	Bacterial infection
20/20003	09/10/96	Bacterial infection and accompanying disease: pulmonary emphysema
20/20005	29/01/97	Bacterial infection and accompanying disease: septic shock + renal failure
21/21005	10/01/97	Indeterminate
23/23001	05/12/95	Accomapnying disease: post embolic cardiogenic shock
23/23002	06/06/96	Bacterial infection and accompanying disease: respiratory insufficiency
27/27001	27/05/96	Bacterial infection
27/27002	25/03/97	Accompanying disease: iatrogenic haemorrhagic syndrome
29/29002	12/11/96	Bacterial infection and accompanying disease: septic shock and dysautonomia of the cerebral disease
29/29004	16/09/95	Accompanying disease: myocardial infarction/cardiogenic shock
30/30003	24/02/96	Bacterial infection and accompanying disease: peritonitis, emphyema
30/30007	30/01/97	Bacterial infection
32/32001	24/09/95	Bacterial infection and accompanying disease: septic shock and multiple organ failure
32/32005	07/02/97	Accompanying disease: myocardial infarction
33/33002	07/07/96	Indeterminate
34/34007	30/04/96	Bacterial infection and accompanying disease: acute myocardial infarction/arrythmia
34/34011	18/01/97	Bacterial infection and accompanying disease: metastatic carcinoma
35/35008	23/05/97	Bacterial infection and accompanying disease: peritonitis, leukemoid reaction shock
35/35011	13/07/97	Accomapnying disease: 86 year old debilitated patient with G.I.T. bleeding, and multiorgan failure
36/36001	23/01/96	Bacterial infection and accompanying disease: congestive heart failure and possible (undocumented) bacterial infection
36/36016	17/11/95	Bacterial infection and accompanying disease: lung carcinoma

表 2.7.4.7-14 死亡例一覧（試験 0560、ITT）（続き）

Center/Patient number	Date of death	Cause of death
37/37005	18/07/96	Accompanying disease: elderly debilitated patient malnurished with renal failure
38/38016	30/12/95	Accompanying disease: severe aortic stenosis multiorgan failure
41/41002	12/04/96	Accompanying disease: bronchoplegy
41/41006	16/10/96	Bacterial infection and accompanying disease: nosocomial pneumonia/ARDS
43/43006	30/09/96	Accompanying disease: cardiogenic shock
45/45003	22/01/96	Indeterminate
45/45004	29/11/95	Accompanying disease: multiorgan failure secondary to fungal sepsis
45/45005	27/02/96	Accompanying disease: cardiac arrest
45/45014	29/06/96	Accompanying disease: stroke and severe cerebral oedema, secondary
45/45021	10/02/97	Accompanying disease: sudden death due to cardiac failure
45/45023	20/03/97	Accompanying disease: pulmonary carcinoma
45/45025	29/03/97	Accompanying disease: cardiac arrest
45/45028	09/07/97	Accompanying disease: gastric bleeding for peptic ulcer
51/51001	12/02/96	Indeterminate
51/51002	29/02/96	Bacterial infection and accompanying disease: multiple organ failure, CA sigmoid colon
55/55004	11/10/96	Accompanying disease: subarachnoid haemorrhage had rebleed
55/55012	03/09/97	Accompanying disease: brain stem death - treatment withdrawn
61/61001	17/08/96	Accompanying disease: ventricular rhythm troubles on cardiomyopathy and hyperkaliaemia
63/63002	10/07/96	Accompanying disease: postanoxic encephalopathy
63/63004	02/09/96	Accompanying disease: multi-organ dysfunction syndrome, postanoxic encephalopathy
63/63009	28/01/97	Bacterial infection and accompanying disease: pneumonia and cardiogenic shock
63/63010	03/04/97	Bacterial infection and accompanying disease: multi-organ failure
63/63013	09/08/97	Bacterial infection and accompanying disease: pneumonia followed by ARDS, septic shock
66/66001	16/08/96	Bacterial infection and accompanying disease: *acinetobacter* sepsis encephalopathy, severe liver disease
68/68005	03/10/97	Accompanying disease: coma (for head trauma, respiratory insuffuciency)
70/70003	31/05/97	Accompanying disease: ARDS
76/76003	03/01/97	Accompanying disease: Hemorrhagic shock
Treatment group: CAZ+AMK		
1/1004	06/03/96	Bacterial infection and accompanying disease: progressive respiratory failure
1/1005	03/04/96	Bacterial infection and accompanying disease: coronary artery sclerosis & pituitary tumor
1/1006	31/03/96	Accompanying disease: cardiac arrest
2/2004	15/11/96	Accompanying disease: mesenteric ischemia
7/7004	31/10/96	Bacterial infection and accompanying disease: incomplete oesophageal neoplasm resection
9/9001	04/01/96	Bacterial infection and accompanying disease: post-operative infection with septic shock
11/11002	21/11/95	Bacterial infection and accompanying disease: septic shock and immuno depression
11/11005	27/02/96	Indeterminate
11/11009	25/01/97	Bacterial infection and accompanying disease: multiple infections (evisceration, cholecystitis, fistula, pneumonia with marasmus and denutaition)
11/11011	02/04/97	Accompanying disease: dehydratation
14/14007	01/02/96	Accompanying disease: cardiac insufficiency
16/16001	12/01/96	Bacterial infection
16/16005	27/08/96	Accompanying disease: multiple organ failure
16/16008	23/02/97	Bacterial infection
16/16011	16/07/97	Bacterial infection and accompanying disease: cardiac rhythm disorders

表 2.7.4.7-14 死亡例一覧（試験 0560、ITT）（続き）

Center/Patient number	Date of death	Cause of death
16/16012	23/06/97	Accompanying disease: cancer and superior vena cava syndrome
16/16013	05/08/97	Bacterial infection and accompanying disease: *pneumococcal* pneumonia
17/17001	17/10/95	Accompanying disease: tachyarrythmia
17/17007	24/07/96	Indeterminate
17/17015	03/06/97	Accompanying disease: cerebral anoxia
18/18001	29/03/96	Accompanying disease: Bronchial secretions increase deglutition disorders
20/20004	06/01/96	Bacterial infection and accompanying disease: refractory hypoxemia
20/20007	13/06/97	Bacterial infection and accompanying disease: multiple organ failure
21/21002	27/03/96	Bacterial infection and accompanying disease: multiple organ failure
21/21007	08/08/97	Accompanying disease: neurological downfall
23/23003	04/09/96	Indeterminate
23/23004	03/03/97	Accompanying disease: Septic shock with disseminated intra-vascular coagulation syndrome due to a colic perforation
29/29001	09/02/96	Bacterial infection and accompanying disease: terminal heart failure
29/29003	03/05/97	Accompanying disease: COPD, cachexy, bronchial hypersecretion
30/30005	16/06/96	Bacterial infection and accompanying disease: septicaemia due to candida, shock
30/30006	12/01/97	Accompanying disease: cardiac rhythm disorder
32/32003	09/12/95	Bacterial infection and accompanying disease: multiple organ failure
32/32004	11/02/96	Bacterial infection and accompanying disease: septic shock – cerebral heamorrhage
34/34009	04/07/96	Bacterial infection
34/34014	26/01/97	Bacterial infection and accompanying disease: patient with sepsis, chronic renal failure congestive heart failure worsened uncontrolled
34/34016	23/10/95	Bacterial infection
34/34017	11/02/97	Indeterminate
34/34018	12/04/97	Bacterial infection and accompanying disease: multiple myeloma, sepsis
35/35003	14/03/97	Accompanying disease: dehydrated after malnutrition state and PGG procedure
35/35004	06/03/97	Accompanying disease: disseminated intravascular coagulation
37/37002	13/04/96	Accompanying disease: cerebrovascular accident secondary to diabetes mellitus and renal failure
38/38003	27/09/96	Accompanying disease: massive aspiration
41/41005	17/07/96	Bacterial infection
41/41009	20/05/97	Bacterial infection and accompanying disease: sleep apnea syndrome + broncopathy fungal sepsis x *candida albicans*
43/43002	02/03/96	Accompanying disease: pulmonary embolism
45/45001	31/12/95	Accompanying disease: cardiac arrest
45/45007	10/04/96	Accompanying disease: multiorgan failure secondary to abdominal sepsis
45/45020	23/01/97	Accompanying disease: respiratory failure without any evidence of pneumonia
45/45026	14/04/97	Bacterial infection and accompanying disease: pneumonia with septic shock and cardiac failure
51/51004	06/04/97	Bacterial infection and accompanying disease: multiorgan failure, congestive heart disease, pneumonia
55/55001	25/02/96	Accompanying disease: Subarachnoid haemorrhage rebleed
55/55002	21/03/96	Accompanying disease: Subarachnoid haemorrhage rebleed
55/55005	25/11/96	Accompanying disease
55/55010	15/06/97	Bacterial infection
56/56003	07/12/96	Bacterial infection
58/58001	01/08/96	Accompanying disease: increased intracranial pressure
59/59001	02/06/97	Bacterial infection and accompanying disease: COPD, emphysema
63/63001	14/07/96	Bacterial infection and accompanying disease: recurrent pulmonary infection with septic shock
63/63011	20/05/97	Accompanying disease: viral encephalitis of unknown origin
63/63012	22/05/97	Bacterial infection
66/66003	13/08/96	Accompanying disease: recurrent cerebrovascular accident
66/66011	28/07/97	Bacterial infection and accompanying disease: aspiration pneumonia and gastrointestinal bleeding

表 2.7.4.7-14　死亡例一覧（試験 0560、ITT）（続き）

Center/Patient number	Date of death	Cause of death
67/67001	16/11/96	Bacterial infection
68/68002	22/03/97	Bacterial infection and accompanying disease: cardiogenic shock with intestinal cancer
74/74001	07/08/96	Accompanying disease: visceral multiple organ failure
74/74002	19/12/96	Accompanying disease: multiple organ failure

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, ARDS: acute respiratory distress syndrome, G.I.T.: Gastrointestinal, CA sigmoid colon: cancer of the sigmoid colon, CPFX: ciprofloxacin, ITT: intent to treat analysis set

Source： 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 16.2.7.2

表 2.7.4.7-15 死亡例一覧（試験 D95-025、SAF）

Patient number	(Day)[a] Date of death	Date informed	Cause of death (cause of death description)	Comments	Autopsy (N/Y)	Comments
Treatment group: CPFX combination						
3040	(+14) 01/05/97	01/22/97	Adverse event	Progressive disease worsening most likely	-	Dr. Burger verbally s
4001	(5) 11/29/96	12/02/96	Adverse event	Hypotension	No	-
6004	(16) 11/27/96	12/04/96	Accompanying disease	-	No	-
6007	(+1) 05/31/97	06/04/97	Accompanying disease (subarachnoid hemorrhage)	Patient's condition after subarachnoid hemorrhage	No	-
8043	(3) 01/30/97	02/03/97	Adverse event	Cardiopulmonary arrest	No	-
12002	(10) 02/27/97	02/27/97	Adverse event	-	No	-
14001	(+1) 07/03/96	07/03/96	Adverse event	-	No	Family refused
14002	(+1) 11/07/96	11/07/96	Adverse event	Patient was DNAR Patient developedvent ventricalu	No	-
14029	(+10) 04/30/97	05/01/97	Indeterminate	-	No	Patient family refused autopsy
14030	(+3) 04//03/97	04/04/97	Adverse event	Multi system organ failure	No	Family did not wish
15032	(+4) 03/13/97	03/13/97	Bacterial infection and accompanying disease (spsis; non-Hodgkins lymphoma; multi system organ failure)	Patinet also has ARDS and was exited from study	No	-
15038	(2) 10/05/96	10/06/96	Bacterial infection and accompanying disease (severe pneumonia; ARDS)	-	Yes	1) exten-sive myocardi
16002	(7) 12/10/96	12/15/06	Bacterial infection	Decision made to let patient die	No	-
18003	(+15) 09/24/96	09/27/96	Adverse event	Patient died of renal failure. Monitor was N	No	-
18011	(3) 05/04/97	05/04/97	Bacterial infection	*Enterrococcus faecalis* bacteremia	No	-
18031	(+6) 01/17/97	01/20/97	Bacterial infection and accompanying disease (respiratory failure and pnuemonia)	-	No	-
19001	(+1) 07/11/96	07/11/96	Adverse event	-	No	-
19002	(+1) 01/17/97	01/17/97	Adverse event	Bronchoscopy	Yes	Pulmonar y embolism lef

表 2.7.4.7-15 死亡例一覧（試験 D95-025、SAF）（続き）

Patient number	(Day)[a] Date of death	Date informed	Cause of death (cause of death description)	Comments	Autopsy (N/Y)	Comments
19036	(+1) 04/10/97	04/10/97	Adverse event	Patient developed *C. defficile* sepsis with ass	No	-
20033	(+5) 01/08/97	01/09/97	Adverse event	Patient made DNR respiratory failure led	No	-
21005	(2) 03/06/97	03/07/97	Accompanying disease (end stage COPD)	Respiratory arrest secondary to end stag	No	-
21004	(+3) 09/29/96	09/30/96	Adverse event	Respiratory failure secondary to having	No	-
22001	(+26) 01/29/97	01/29/97	Adverse event	-	Yes	Left lower lobe pneu
24030	(2) 04/03/97	04/07/97	Accompany disease	Exacerbated by recent LLL pneumonia	No	-
24036	(+7) 12/17/96	12/17/96	Accompanying disease (probably related to patient's cancer & congestive heart failure)	-	No	-
25039	(9) 11/14/96	11/14/96	Adverse event	Respiratory failure no code	Yes	See summary and addi
Treatment group: Standard combination						
6006	(+8)01/11/97	01/13/97	Adverse event	Patient not resuscitated per family/patient w	No	-
8045	(+2) 06/09/97	06/11/97	Adverse event	-	No	-
8079	(+7) 03/04/97	03/04/97	Accompanying disease	-	No	-
9039	(7) 05/26/97	05/27/97	Accompanying disease	-	No	-
12003	(2) 04/24/97	04/24/97	Adverse event	Acute gastrointestinal bleed	No	-
14005	(+17) 04/28/97	10/06/97	Bacterial infection and accompanying disease (exacerbation of pneumonia, thrombocytosis)	And peptic ulcer disease	No	-
14028	(1) 04/14/97	04/21/97	Adverse event	Patient R/T adverse event respiratory distress	No	Family did not want
15002	(+29) 09/11/96	09/13/96	Bacterial infection	Withdrawn, so placed on morphine drip an	No	-
15005	(+20) 01/08/97	01/13/97	Accompanying disease (occult malignancy with adenocarcinoma)	Patient made no code status and transferred o	No	-
15031	(+19) 03/28/97	03/31/97	Adverse event	Chart listed causes of death as 1) ARDS	Yes	ARDS ; bi-lateral bron

表 2.7.4.7-15　死亡例一覧（試験 D95-025、SAF）（続き）

Patient number	(Day)[a] Date of death	Date informed	Cause of death (cause of death description)	Comments	Autopsy (N/Y)	Comments
15040	(+3) 09/26/96	09/26/96	Adverse event	Suffered an acute cardiac arrest at anot	No	Family refused, bu
16007	(5) 02/27/97	02/28/97	Bacterial infection and acoumpanying disease (Sepsis)	Family decided to with-draw therapy rathe	No	-
16012	(+4) 04/24/97	06/24/97	Adverse event	-	Yes	Cause: henia-tion of
19003	(+1) 04/10/97	04/10/97	Accompanying disease (COPD)	Patient was off ventilator for 6 days but cou	No	-
19035	(+10) 06/06/97	06/09/97	Accompanying disease	6/4. Terminal comfort measures only	No	-
19040	(+7) 08/25/96	08/26/96	Adverse event	-	No	-
20036	(+7) 12/25/96	01/23/97	Adverse event	-	No	-
21002	(+7) 09/11/96	09/12/96	Bacterial infection	-	Yes	Consoli-dation, all L

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, ARDS: acute respiratory distress syndrome, CPFX: ciprofloxacin, DNAR: do not attempt to resuscitate, DNR: Do not resuscitate, SAF: safety analysis set, -: no data

a: days relative to beginning of study therapy, where -1=day before therapy, 1=first day of therapy, +1=first day after therapy

Source： 5.3.5.1.15 MMRR-1495/Listing 16.2.7/5

表 2.7.4.7-16　死亡例一覧（試験 1330、SAF）

Patie-nt numb-er	Days[a]	Age	Death reason	死亡理由	Risk factors	Accompanying disease
Treatment group: CPFX						
128	6	70	Cardiac-respiratory failure	心肺不全	Arteriosclerosis Permanent bed stay	Arteriosclerosis Carioangiosclerosis High blood pressure
Treatment group: CTX						
2	8	68	Cardiac and renal failure	心及び腎不全	-	Chronic obstructive lung disease
53	5	54	Cardiac failure	心不全	Type II diabetes	Descompensated diabetes Acute gastroenteritis Heart failure High blood pressure
83	4	71	Cardiac failure	心不全	-	Ischemic cardiopathy Prostatism
115	6	59	Respiratory failure + Shock	呼吸不全及びショック	-	Brain tumor
123	5	75	Pobable lung thromboembolism	肺血栓塞栓症疑い	-	Depression

CPFX: ciprofloxacin, CTX: cefotaxime, SAF: safety analysis set, -: no data
a: days between start treatment and adverse events appearance
Source: 5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_3.1.6.1

表 2.7.4.7-17 死亡例一覧（試験 D91-040、SAF）

Patient number	Day[a] (date of death)	Date informed	Cause of death	Cause of death description	Autopsy performed
Treatment group: CPFX monotherapy					
1112	3 (04/09/93)	(04/12/93)	Other	Pulmonary embolism right pulmonary artery	Yes
1117	4 (06/15/93)	(06/16/93)	Other	Sub arachnoid hemorrhage	No
1118	+1 (07/02/93)	-	Other	Ischemic bowel gastric perforation	No
4101	5 (06/14/92)	(06/15/92)	Accompanying disease	End stage cardiac DZ, WORS renal function	No
4210	+21 (01/20/94)	(02/07/94)	Accompanying disease	Hepatorenal failure	No
5101	+5 (10/15/92)	(10/15/92)	Accompanying disease	ARDS	No
5201	+23 (11/13/92)	(12/09/92)	Other	Gastro intestinal bleed	No
15103	+26 (12/20/92)	(01/05/93)	Other	Metastatic prostate cancer	No
15301	2 (08/01/92)	(08/02/92)	Other	Tension pneumothorax	No
15304	+12 (11/22/92)	(11/30/92)	Accompanying disease	Cerebral infarcts	No
15313	+20 (01/27/93)	(01/28/93)	Other	CMV & toxoplasmosis	No
15315	+26 (03/23/93)	-	Accompanying disease	Acquired immune deficiency syndrome - DMV disseminated	Yes
23105	+4 (10/11/92)	(10/14/92)	Other	Cardiopulmonary arrest	No
25302	+3 (08/20/93)	(08/24/93)	Bacterial infection and accompanying disease	Massive peritonitis	No
26101	+5 (07/18/92)	(07/20/92)	Bacterial infection and accompanying disease	CHF	Yes
27104	+1 (07/19/92)	(07/20/92)	Bacterial infection and accompanying disease	COPD	No
30101	4 (06/13/92)	(06/13/92)	Accompanying disease	Superinfection with *S. aureus*, resulted septic shock	Yes
30113	+3 (03/22/93)	(03/23/93)	Bacterial infection and accompanying disease	Cardiac arrest ARDS, & sepsis with multi system organ failure	Yes
30116	+6 (06/01/93)	(06/04/93)	Accompanying disease	End stage liver disease	No
35102	+2 (07/06/92)	(07/10/92)	Other	Cardiopulmonary arrest	No
35105	+11 (01/11/93)	(01/19/93)	Accompanying disease	Bilateral pneumothoraces & RESP	No
35109	+16 (03/26/93)	(04/06/93)	Accompanying disease	Malignant pleural effusion	No
41109	10 (12/25/92)	(12/28/92)	Accompanying disease	Anemia, C4-5 fracture	No
41112	+1 (07/06/93)	(07/06/93)	Accompanying disease	Cardiac - arrhythmia	No
44305	4 (03/19/93)	(03/21/93)	Accompanying disease	Hypotoxic encephalopathy	No
51109	+2 (05/06/93)	(05/07/93)	Accompanying disease	Multi-system organ failure	No
Treatment group: Standard monotherapy					
5306	+18 (06/08/93)	(06/10/93)	Accompanying disease	Cardiac arrhythmia	No
19303	+5 (02/14/93)	(02/15/93)	Indeterminate	-	No
22207	+2 (03/20/93)	(03/22/93)	Bacterial infection and accompanying disease	Aspiration pneumonia sepsis	No
23101	+7 (06/29/92)	(07/01/92)	Other	withdraw life support, pulmonary edema, renal failure	No
26116	+7 (03/23/93)	(03/23/93)	Accompanying disease	-	Yes
27102	6 (06/24/92)	(06/25/92)	Other	Massive bleeding from tracheal site	Yes
30138	+3 (08/02/93)	(08/03/93)	Other	Sudden cardiopulmonary arrest	No
30301	+4 (10/20/92)	(10/20/92)	Other	Septic shock with irreversible multi system organ failure	No

表 2.7.4.7-17 死亡例一覧（試験 D91-040、SAF）（続き）

Patient number	Day[a] (date of death)	Date informed	Cause of death	Cause of death description	Autopsy performed
32104	+6 (06/21/93)	(08/04/93)	Bacterial infection and accompanying disease	CHF, renal insufficiency, shock liver	No
35104	2 (10/09/92)	(10/09/92)	Accompanying disease	Squamous cell CA	Yes
35307	+5 (02/10/93)	(02/10/93)	Bacterial infection and accompanying disease	Liver disease	No
41103	+1 (07/05/92)	(07/09/92)	Accompanying disease	Cardiac failure/ischemic bowel	No
44109	13 (01/09/94)	(01/12/94)	Other	C/V arrest, no post mortem done	No
Treatment group: CPFX combination					
10119	2 (12/12/92)	(12/14/92)	Bacterial infection and accompanying disease	Aspiration pneumonia, septic shock, acute renal failure, HEP CONG	No
16119	4 (04/10/93)	(04/10/93)	Accompanying disease	Lung cancer & oxygen dependency	No
22307	8 (11/24/92)	(11/24/92)	Bacterial infection and accompanying disease	Dehydration	No
26120	+14 (11/02/92)	(11/02/92)	Other	Multi-organ failure	Yes
30124	+1 (11/12/92)	(11/12/92)	Accompanying disease	Irreversible brain damage	No
30119	+13 (06/25/92)	(06/25/92)	Other	Acute cardiac arrest	No
30125	+19 (12/20/92)	(12/29/92)	Accompanying disease	Irreversible central nervous system damage with CA & no resuscitation	No
30134	+2 (07/23/93)	(07/23/93)	Other	Multi system organ failure; cardiac arrest	No
30307	+1 (03/24/93)	(03/24/93)	Bacterial infection and accompanying disease	Acute cardiac arrest	No
35121	+28 (07/23/93)	(08/23/93)	Accompanying disease	Pneumonia, sepsis	No
39119	+2 (10/04/92)	(10/04/92)	Other	Family declined supportive measures	No
41120	3 (07/26/92)	(07/28/92)	Bacterial infection and accompanying disease	CLL	No
41122	4 (08/16/92)	(08/20/92)	Bacterial infection and accompanying disease	Lung cancer	No
44124	4 (03/19/93)	(03/19/93)	Bacterial infection	-	Yes
44126	3 (07/16/93)	(07/18/93)	Bacterial infection and accompanying disease	Lung cancer	No
44214	2 (09/16/92)	(09/18/92)	Bacterial infection	-	No
44216	+1 (04/07/93)	(04/07/93)	Accompanying disease	Multiorgan system failure	No
44312	4 (03/11/93)	(03/13/93)	Other	Multiple systems failure	No
44323	3 (05/20/93)	(05/20/93)	Accompanying disease	Lymphoma/ARDS	No
45120	+15 (04/15/93)	(04/15/93)	Bacterial infection and accompanying disease	End stage liver disease	No
48119	+5 (04/24/93)	(04/26/93)	Accompanying disease	Unstable angina	No
Treatment group: Standard combination					
5120	+12 (02/18/93)	(02/25/93)	Accmopanying disease	Respiratory failure, cerebrovascular accident	No
30126	+16 (02/12/93)	(02/15/93)	Accompanying disease	Acute cardiac arrest; severe cardiomyopathy	No
30123	+14 (10/22/92)	(10/26/92)	Other	Cardiopulmonary arrest	No

表 2.7.4.7-17　死亡例一覧（試験 D91-040、SAF）（続き）

Patient number	Day[a] (date of death)	Date informed	Cause of death	Cause of death description	Autopsy performed
30131	+15 (07/20/93)	(07/21/93)	Other	Patient made no resuscitation per family request	No
41119	9 (06/24/92)	(06/24/92)	Accompanying disease	Cardiac failure S/P MI	Yes
41123	8 (07/10/92)	(07/15/92)	Accompanying disease	Respiratory failure	No
44217	+17 (06/07/93)	(06/07/93)	Bacterial infection and accompanying disease	Severe HTN & arteriosclerotic disease	Yes
44310	3 (10/26/92)	(10/27/92)	Accompanying disease	Anoxia due to asthma	No
45119	+5 (10/06/92)	(10/22/92)	Bacterial infection and accompanying disease	Multi organ system failure end stage COPD	No
53106	+3 (07/05/93)	(07/07/93)	Other	Cardiac arrest	Yes
54121	5 (03/02/93)	(03/02/93)	Other	Asystole	Yes

CHF: congestive heart failure, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, -: no data

a: days relateive to beginning of study therapy, where -1=day before therapy, 1=first day of therapy, +1=first day after therapy.

Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appedix 9_Data listing 26

表 2.7.4.7-18　死亡例一覧（試験 100169、SAF）

Treatment group	Patient no	Cause of death, English term	死亡理由	Relative day of death stop
CPFX	306056	Throat cut[a]	咽喉切創	14
Cefixime	204016	Patient died of retrovira	レトロウイルス感染による死亡	661

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: throat cut was reported as adverse events.

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.2/3

表 2.7.4.7-19 転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 100201、SAF）

Patient number	MedDRA ver.11.0 preferred term	有害事象名 (MedDRA J/ver.11.0 preffered term)	Action Taken	Severity	Outcome	Relation to study drug
Treatment group: CPFX						
210004	Acute lymphocytic leukaemia	急性リンパ性白血病	None	Severe	Death	None
270027	Central nervous system leukaemia	中枢神経系白血病	Remedial drug therapy	Severe	Unchanged	None
	Acute lymphocytic leukaemia	急性リンパ性白血病	None	Severe	Death	None
490055	Cardiac disorder	心障害	Other	Severe	Worsened	None
	Atrial thrombosis	心房血栓症	Other	Severe	Worsened	None
	Cardiac arrest	心停止	Other	Severe	Death	None
870030	Road traffic accident	交通事故	None	Severe	Death	None

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.2/2, 14.3.2/3, 14.3.3

表 2.7.4.7-20 転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 D91-024、SAF）

Treatment group	Patient no	Preferred term	有害事象名	Severity	Relationship to treatment
CPFX	2058	Accident injury	事故による外傷	Severe/Serious	None

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 42, 43, 44

表 2.7.4.7-21 転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 0546、SAF）

Patient Number	Adverse event (COSTART term)	有害事象名	Severity	Relation to study drug	Serious or life-threatening
2006	Hypocalcaemia	低カルシウム血症	Mild	None	Death
	Hypoxemia	低酸素血症	Severe	None	Death
	Respiratory failure	呼吸不全	Severe	None	Death
	Heart failure	心不全	Severe	None	Death
	Renal insufficiency	腎機能不全	Severe	None	Death
3053	Aggravation neuro	神経学的状態悪化	Severe	None	Death
7031	Collapse	虚脱	Severe	Not assessable	Death
7032	Septic shock	敗血症性ショック	Severe	Possible	Death

SAF: safety analysis set
Source: 5.3.5.2.1 PH-31426/16.2.7

表 2.7.4.7-22　転帰が死亡の有害事象を発現した被験者一覧（試験 0541、SAF）

Treatment	Patient	Adverse event	有害事象名	Day of onset[a]	Intensity	Relation
Group A- Intra-abdominal infections	A26	ARDS	急性呼吸窮迫症候群	6	Severe	None
	A36	Cardiac arrest	心停止	3	Severe	None
	A40	Renal dysfunction	腎機能障害	9	Severe	None
Group B - Severe sepsis	B12	Cardiovascular collapse	心血管虚脱	12	Severe	None

SAF: safety analysis set

a: Day of onset (relative to start of study medication [Day 0])

Source: 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.6

表 2.7.4.7-23　死亡例一覧（試験 0540、SAF）

Patient number	Date of death	Cause of death	死亡理由	Relation to drug
201	21/07/94	Cardiac arrhythmias secondary to tetanus	破傷風から不整脈を続発	not related with the drug

SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.2.4 PH-30562/EBENE14: “End of study”, synopsis

表 2.7.4.7-24 死亡例一覧（国内使用実態調査、SAF）

症例管理番号／臨床患者識別番号	性 年齢	CPFX 経路／1 日量（使用理由）	開始日 ～終了日	副作用・感染症名	転帰 転帰日	発現状況
J201216916/ 40101	男 1歳以上*	IV／250mg（腹膜炎） IV／120mg（腹膜炎）	[redacted]/01/22 ～ 同年*/01/22 同年*/01/23 ～ 同年*/01/29	敗血症性ショック	死亡 同年*/01/29	同年*/01/22：CPFX 250mg／日の投与開始 同年*/01/23：CPFX を 120mg／日に減量 同年*/01/28：敗血症性ショックを認めた。治療として、メロペン（投与量不明）の点滴開始 同年*/01/29：敗血症性ショックで、死亡に至った
J201218364/ 30601	女 1歳未満*	IV／10mg（腹膜炎）	[redacted]/01/11 ～ 同年*/01/23	多臓器不全	死亡 同年*/01/29	同年*/01/11：CPFX 10mg／日の投与開始 同年*/01/23：CPFX の投与中止。多臓器不全が発現。多臓器不全に対し、ドブトレックスの投与開始 同年*/01/29：多臓器不全により死亡
J201218543/ 40701	女 1歳未満*	DR／100mg（敗血症）	[redacted]/09/26 ～ 同年*/09/30	敗血症性ショック	死亡 同年*/09/30	同年*/09/26：CPFX 100mg／日の投与開始 同年*/09/30：敗血症性ショックにより、特に処置せず、死亡に至る
J201218545/ 41001	男 1歳以上*	DR／100mg（敗血症） DR／75mg（敗血症）	[redacted]/03/21 ～ 同年*/03/24 同年*/03/25 ～ 同年*/03/25	多臓器不全	死亡 同年*/03/25	同年*/03/21：CPFX 100mg／日の投与開始 同年*/03/25：多臓器不全の進行が発現。CPFX を 75mg／日に減量。他薬剤による治療を行うも、同日、多臓器不全の進行により、死亡に至る
J201218546/ 41101	女 1歳未満*	DR／60mg（肺炎）	[redacted]/03/14 ～ 同年*/03/19	血中ビリルビン増加、肝機能異常、敗血症	死亡 同年*/04/01	同年*/03/14：CPFX 60mg／日の投与開始 同年*/03/15：ビリルビン上昇が発現 同年*/03/19：肝機能障害が発現。CPFX の投与中止 同年*/03/29：敗血症が発現 同年*：敗血症に対し、メロペン、ゲンタマイシンの投与開始 同年*/04/01：敗血症により、死亡に至る
J201219042/ 42101	男 1歳未満*	DR／72mg（肺炎）	[redacted]/02/12 ～ 同年*/02/21	心不全	死亡 同年*/02/22	同年*/02/12：CPFX 72mg／日の投与開始 同年*/02/14：心不全が発現 同年*/02/22：心不全により、死亡に至る

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-24　死亡例一覧（国内使用実態調査、SAF）（続き）

症例管理番号／臨床患者識別番号	性 年齢	CPFX 経路／1 日量 （使用理由）	開始日 ～終了日	副作用・ 感染症名	転帰 転帰日	発現状況
J201219043/ 42201	女 1歳以上*	DR／900mg （菌血症）	[redacted]/04/04 ～ 同年*/04/19	多臓器不全	死亡 同年*/04/19	同年*/04/04：CPFX 900mg／日の投与開始。多臓器不全が発現 同年*/04/19：多臓器不全により、死亡に至る
J201219044/ 42401	男 1歳以上*	DR／300mg （肺炎）	[redacted]/09/18 ～ 同年*/09/26	癌疼痛、急性リンパ性白血病	死亡 同年*/09/26	同年*/09/18：CPFX 300mg／日の投与開始 同年*/09/20：がん性疼痛、急性リンパ性白血病の悪化が発現 日付不明：がん性疼痛に対し、モルヒネ塩酸炎、アタラックスＰの投与開始 同年*/09/26：急性リンパ性白血病の悪化のため、死亡
J201219920/ 43002	女 1歳未満*	DR／180mg 1 日 200mg （敗血症）	[redacted]/12/27 ～翌年*/1/13	敗血症性ショック	死亡 翌年*/01/14	同年*/12/27：CPFX 180mg／日の投与開始 翌年*/01/13：敗血症性ショックが発現。特に、処置なし。効果不十分のため、CPFX の投与中止 翌年*/01/14：菌血症は改善するも、全身状態悪化。敗血症性ショックにより、死亡に至る
J201219925/ 42701	女 1歳未満*	DR／200mg 1 日 200mg （敗血症）	[redacted]/11/28 ～ 同年*/11/30	敗血症性ショック	死亡 同年*/12/01	同年*/11/28：CPFX 200mg／日の投与開始 同年*/11/30：敗血症性ショックが発現。特に、処置なし。効果不十分のため、CPFX の投与中止 同年*/12/01：敗血症性ショックにより、死亡に至る
J201220165/ 10401	男 1歳以上*	DR／200mg （肺炎） DR／400mg 1 日 400mg （肺炎）	[redacted]/04/23 ～ 同年*/04/24 同年*/04/24 ～ 同年*/05/03	多臓器不全、播種性血管内凝固	死亡 同年*/05/05	同年*/04/23：CPFX 200mg／日の投与開始 同年*/04/24：CPFX を 400mg に増量 同年*/05/03：効果不十分のため、CPFX の投与中止 同年*/05/04：多臓器不全、播種性血管内凝固症候群が発現。多臓器不全に対してメイロン、播種性血管内凝固症候群に対してノイアート、献血アルビミン、血小板輸血を投与 同年*/05/05：多臓器不全、播種性血管内凝固症候群により、死亡に至る

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-24　死亡例一覧（国内使用実態調査、SAF）（続き）

症例管理番号／臨床患者識別番号	性 年齢	CPFX 経路／1 日量 （使用理由）	開始日 ～終了日	副作用・ 感染症名	転帰 転帰日	発現状況
J201220166/ 10704	男 1歳以上*	DR／300mg 1 日 300mg （肺炎） DR／300mg 1 日 300mg （肺炎）	[redacted]/07/11 ～ 同年*/07/19 同年*/08/13 ～ 同年*/08/29	呼吸不全、皮下気腫、無気肺、皮下気腫	死亡 同年*/09/28	同年*/07/11：CPFX 300mg／日の投与開始 同年*/07/19：CPFX の投与終了 同年*/08/01：無気肺の悪化、右胸部皮下気腫が発現。無気肺の悪化は、肺理学療法にて治療。右胸部皮下気腫は特に処置せず 同年*/08/13：CPFX 300mg／日の投与開始 同年*/08/27：呼吸不全の悪化が発現 同年*/08/29：効果不十分のため、CPFX の投与中止 同年*/09/01：右胸部皮下気腫の悪化が発現 同年*/09：右胸部皮下気腫の悪化に対し、胸腔ドレーンを留置 同年*/09/28：人口呼吸器管理されるも、呼吸不全の悪化により、死亡に至る
J201220168/ 10601	男 1歳以上*	DR／120mg 1 日 120mg （敗血症） DR／60mg 1 日 60mg （敗血症）	[redacted]/03/27 ～ 同年*/04/03 同年*/04/04 ～ 同年*/04/04	敗血症性ショック	死亡 同年*/04/04	同年*/03/27：CPFX 120mg／日の投与開始 同年*/04/04：CPFX を 60mg／日に減量。敗血症性ショックが発現。メイロン、イノバン、ドブトレックスの投与開始。敗血症性ショックにより、死亡に至る
J201220169/ 10103	女 1歳以上*	DR／240mg 1 日 240mg （敗血症）	[redacted]/04/03 ～ 同年*/04/12	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	死亡 同年*/04/16	同年*/04/03：CPFX 240mg／日の投与開始 同年*/04/05：全身性硬直間代性けいれんが発現。全身性硬直間代性けいれんに対して、ドルミカムの投与開始。同日、全身性硬直間代性けいれんは、回復 同年*/04/06：高ナトリウム血症が発現。高ナトリウム血症に対して、補液増量 同年*/04/12：高血糖が発現。高血糖に対して、輸液変更。CPFX の投与終了 同年*/04/13：急性リンパ性白血病の悪化が発現 同年*/04/15：脳出血が発現。脳出血に対して、アドナ、トランサミン、血小板輸血、赤血球濃厚液輸血の投与開始 同年*/04/16：脳出血、急性リンパ性白血病の悪化のため、特に処置せず、死亡に至る

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-24 死亡例一覧（国内使用実態調査、SAF）（続き）

症例管理番号／臨床患者識別番号	性 年齢	CPFX 経路／1 日量（使用理由）	開始日 ～終了日	副作用・感染症名	転帰 転帰日	発現状況
J201220301/31302	男 1歳以上*	DR／200mg（敗血症）	[redacted]/01/22 ～ 同年*/02/05	アミラーゼ増加、肝機能異常、敗血症	死亡 同年*/02/18	日付不明：ブイフェンド（投与量不明）の投与開始 同年*/01/22：CPFX 200mg／日の投与開始 同年*/01/27：血清アミラーゼ上昇が発現 日付不明：血清アミラーゼ上昇に対して、ミラクリッド、エクセラーゼの投与開始 同年*/02/03：肝機能障害が発現 同年*/02/05：敗血症の悪化が発現。CPFX の投与中止 日付不明：敗血症の悪化に対して、オメガシンの投与開始 同年*/02/12：血清アミラーゼ上昇は、回復 同年*/02/18：敗血症の悪化により、死亡に至る
J201220465/43901	男 1歳未満*	DR／15mg（敗血症）	[redacted]/04/27 ～ 同年*/05/04	敗血症性ショック	死亡 同年*/05/05	同年*/04/27：CPFX 15mg／日の投与開始 同年*/05/04：敗血症性ショックが発現。効果不十分のため、CPFX 投与終了。敗血症性ショックに対しては、特に処置せず 同年*/05/05：敗血症性ショックのため死亡に至る
J201220466/44101	女 1歳未満*	DR／15mg 1 日 15mg（敗血症）	[redacted]/05/09 ～ 同年*/05/12	敗血症性ショック	死亡 同年*/05/13	同年*/05/09：CPFX 15mg／日の投与開始 同年*/05/10：敗血症性ショックが発現。特に処置せず 同年*/05/13：敗血症性ショックにより、死亡に至る。CPFX の投与終了（最終投与日：同年*/05/12）
J201220594/41902	男 1歳以上*	DR／80mg 1 日 80mg（敗血症） DR／40mg（敗血症）	[redacted]/08/29 ～ 同年*/09/06 同年*/09/06 ～ 同年*/09/06	敗血症性ショック	死亡 同年*/09/07	同年*/08/29：エンピリックに、CPFX 80mg／日の投与開始 同年*/09/06：CPFX を 40mg／日に減量するも、同日、他剤に変更 同年*/09/05：敗血症性ショックが発現。敗血症性ショックに対して、エピネフリンの投与開始 同年*/09/07：敗血症性ショックにより、死亡に至る

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-24 死亡例一覧（国内使用実態調査、SAF）（続き）

症例管理番号／臨床患者識別番号	性 年齢	CPFX 経路／1 日量（使用理由）	開始日 ～終了日	副作用・感染症名	転帰 転帰日	発現状況
J201221766/ 50101	女 1歳以上*	IV／200mg 1 日 200mg （腹部膿瘍）	[redacted]/12/24 ～ 翌年*/01/04	尿量減少	死亡 翌年*/01/04	同年*/12/24：CPFX 200mg／日の投与開始 同年*/12/30：尿量低下が発現 日付不明：尿量低下に対して、マンニトール投与開始 翌年*/01/04：効果不十分のため、CPFX の投与終了（terminated）。尿量低下により、死亡に至る

CPFX：シプロフロキサシン、DR：点滴静注、IV：静脈内投与

引用元：5.3.5.4.1 206430/副作用発現症例一覧表、医薬品副作用症例票（国内）、症例管理番号対比表

表 2.7.4.7-25 すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D88-024、SAF）

Patient number	Type of reaction	有害事象名	Intensity	Relation to treatment	Counter-measures	Outcome
Treatment group: CPFX iv						
1019	Upper gastrointestinal bleeding prior to cardiac arrest	心停止前に発現した上部消化管出血	Severe / Serious	None	None	Death
Treatment group: CPFX po						
1029	Respiratory failure	呼吸不全	Severe / Serious	Remote	Randomization discontinued permanently	Death
Treatment group: CPFX+AZL iv						
1014	Cariac arrest	心停止	Severe / Serious	Remote	None	Death
1028	Basilar artery aneurysm & spasm	脳底動脈瘤	Severe / Serious	None	Therapy required	Resolved
	Seizure	痙攣発作	Severe / Serious	Possible	Therapy required	Resolved
Treatment group: TOB+AZL iv						
1009	Cardiac/respiratory arrest	心停止／呼吸停止	Severe / Serious	Probable	None	Death

AZL: azlocillin, CPFX: ciprofloxacin, iv: intravenous infusion, po: per os, SAF: safety analysis set, TOB: tobramycin

Source: 5.3.5.1.2 R-5461/Data listing 15

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-26　すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D88-013、SAF）

Patient number	Type of reaction	有害事象名	Intensity	Relation to treatment	Counter-measures	Outcome
Treatment group: CPFX						
1022	Cardiac arrest	心停止	Severe / Serious	None	Therapy required	Resolved
	Asystole	心静止	Severe / Serious	None	None	Death
Treatment group: CPFX po + RFP po						
1010	Renal failure	腎不全	Severe / Serious	None	Therapy required	Unchanged
1017	Cardiac/Respiratory arrest	心停止／呼吸停止	Severe / Serious	Remote	None	Death
1019	Perforated viscus	内臓穿孔	Severe / Serious	None	Therapy required	Resolved
Treatment group: VCM						
1006	Cardio-respiratory arrest	心肺停止	Severe / Serious	None	None	Improved
	Asystole	心静止	Severe / Serious	None	None	Death
1008	Deep vein thrombosis right	深部静脈血栓症	Severe / Serious	None	Therapy required	Resolved

CPFX: ciprofloxacin, iv: intravenous infusion, po: per os, RFP: rifampin, SAF: safety analysis set, VCM: vancomycin

Source: 5.3.5.1.3 R-5462/Data listing 15

表 2.7.4.7-27　すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 1029、SAF）

Medication	Patient number	Prescription days	Adverse drug reaction	有害事象名	Relation to treatment	Counter measures	Reversibility
CPFX	112	0.5	Oliguria anuria	乏尿／無尿	Possible	Therapy required	No
	143	6.0	Increase ASAT/ALAT	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Possible	Therapy required	No
	203[a]	11.0	Renal failure	腎不全	Possible	None	Yes
TOB+CXM	615	11.0	Death	死亡	Possible	Drug discontinued / Permanent	No
	102	4.0	Hearing loss	難聴	Highly probable	Drug discontinued / Permanent	Yes
	126	5.0	Anuria	無尿	Possible	Drug discontinued / Permanent	No
	132	14.0	Renal failure	腎不全	Highly probable	Drug discontinued / Permanent	No
	706	11.0	Increase creatinine	クレアチニン増加	Probable	Drug discontinued / Permanent	No
	206[a]	11.0	Renal failure	腎不全	Probable	Drug discontinued / Permanent	No

CPFX: ciprofloxacin, CPFX, Met: ciprofloxacin + metronidazole, TOB+CXM: tobramycin + cefuroxime, TOB+CXM, Met: tobramycin + cefuroxime + metronidazole, SAF: safety analysis set

a: treated with CPFX and metronidazole

Source: 5.3.5.1.4 R-5316/Table 49

表 2.7.4.7-28 すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D90-034、SAF）

Patient number	Adverse event (Investigator term)	有害事象名	Serious	Severity	Relation to drug	Outcome
Infection site: Respiratory, Treatment: CPFX						
91	Cardiopulmonary arrest	心肺停止	Yes	Severe	Remote	Resolved
622	Hip fracture	股関節部骨折	Yes	Moderate	Remote	Improved
	Confusion	錯乱	Yes	Severe	Remote	Resolved
202	Respiratory distress	呼吸窮迫	Yes	Severe	Remote	Insufficient follow-up
237	Respiratory distress	呼吸窮迫	Yes	Severe	Remote	Prolonged hospitalization
307	Respiratory distress	呼吸窮迫	Yes	Severe	Remote	Death
361	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Yes	Severe	Remote	Resolved
741	Respiratory failure	呼吸不全	Yes	Severe	Remote	Death
Infection site: Respiratory, Treatment: Standard therapy						
73	Respiratory failure	呼吸不全	Yes	Severe	Remote	Death
546	Respiratory arrest	呼吸停止	Yes	Severe	Remote	Death
Skin or skin structure, Treatment: CPFX						
13	Amputation left foot	左足切断	No	Severe	Remote	Prolonged hospitalization
	Left below-knee amputation	左足膝下部切断	No	Severe	Remote	Prolonged hospitalization
53	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Yes	Severe	Remote	Death
266	Nausea	悪心	No	Severe	Probable	Resolved
	Vomiting	嘔吐	No	Severe	Probable	Resolved
267	Itching	そう痒	No	Severe	Probable	Resolved
	Itching	そう痒	No	Severe	Probable	Resolved
473	Hyponatremia	低ナトリウム血症	Yes	Moderate	Remote	Resolved
399	Increasing renal failure	腎不全増悪	Yes	Severe	Remote	Death
471	Plumonary embolism	肺塞栓症	Yes	Moderate	Remote	Resolved
Infection site: Skin or skin structure, Treatment: Standard therapy						
401	Suspected internal bleeding	内出血の疑い	Yes	Severe	Remote	Death
	Oral candidiasis	口腔カンジダ症	Yes	Mild	Possible	Resolved
Infection site: Urinary tract, Treatment: CPFX						
12	Severe nausea	重症の悪心	No	Severe	Remote	Resolved
	R flank pain radiating iliac crest	右腸骨稜周辺の痛み	No	Severe	Remote	Resolved
28	Acute respiratory failure	急性呼吸不全	Yes	Severe	Remote	Death
50	Mental status change	精神状態変化	No	Severe	Probable	Resolved
134	Phlebitis	静脈炎	No	Severe	Probable	Insufficient follow-up
Infection site: Urinary tract, Treatment: Standard therapy						
181	Severe headache	重症の頭痛	No	Severe	Remote	Resolved

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Source： 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.9_Data listing 10

表 2.7.4.7-29 すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D89-053、SAF）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Intensity	Relation to drug	Outcome
CPFX					
2004	Arrhythmia	不整脈	Severe/Serious	Remote	Death
2012	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe/Serious	Possible	Death
2031	Hypotension	低血圧	Severe/Serious	Remote	Death
2032	Heart failure	心不全	Severe/Serious	Remote	Death
4007	Rash	発疹	Severe/Serious	Remote	Resolved
5042	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	Death
6005	Hematuria	血尿	Severe/Serious	Remote	Resolved
	Cystitis	膀胱炎	Severe/Serious	Remote	Resolved
7005	Shock	ショック	Severe/Serious	Remote	Death
9011	Atrial fibrillation	心房細動	Severe/Serious	Possible	Resolved
	Atrial flutter	心房粗動	Severe/Serious	Possible	Resolved
	Atrial fibrillation	心房細動	Severe/Serious	Possible	Resolved
	Atrial flutter	心房粗動	Severe/Serious	Possible	Resolved
	Av block first degree	第一度 AV ブロック	Severe/Serious	Remote	Resolved
14007	Thrombocytopenia	血小板減少症	Severe/Serious	Remote	Resolved
14014	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	Death
14025	Apnea	無呼吸	Severe/Serious	Remote	Death
15003	Kidney function abnormal	腎機能障害	Severe/Serious	Remote	Death
15010	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	Death
	Apnea	無呼吸	Severe/Serious	Remote	Death
15060	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe/Serious	Remote	Improved
17003	Encephalopathy	脳症	Severe/Serious	Remote	Death
17009	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	Prolonged hospitalization
	Lung disorder	肺障害	Severe/Serious	Remote	Death
19058	Apnea	無呼吸	Severe/Serious	Remote	Death
20060	Diarrhea	下痢	Severe/Serious	Possible	Resolved
21050	Heart failure	心不全	Severe/Serious	Remote	Death
21060	Apnea	無呼吸	Severe/Serious	Remote	Death
22010	Death	死亡	Severe/Serious	Remote	Death
23002	Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	Severe/Serious	Remote	Death
	Hypotension	低血圧	Severe/Serious	Remote	Death
	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe/Serious	Remote	Death
23008	Apnea	無呼吸	Severe/Serious	Remote	Death
23060	Pulmonary infarct	肺梗塞	Severe/Serious	Remote	Death
IPM					
2017	Myocardial infarct	心筋梗塞	Severe/Serious	Remote	Improved
	Bundle branch block	脚ブロック	Severe/Serious	Remote	Resolved
	Av block second degree	第二度 AV ブロック	Severe/Serious	Remote	Resolved
2027	Hypotension	低血圧	Severe/Serious	Remote	Death
	Bradycardia	徐脈	Severe/Serious	Remote	Death
4008	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe/Serious	Remote	Resolved
5003	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	Death
5034	Diarrhea	下痢	Severe/Serious	Possible	Resolved
5035	Apnea	無呼吸	Severe/Serious	Remote	Death
8002	Convulsion	痙攣	Severe/Serious	Possible	Resolved

表 2.7.4.7-29　すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D89-053、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Intensity	Relation to drug	Outcome
9001	Atrial fibrillation	心房細動	Severe/Serious	Remote	Resolved
	Atrial flutter	心房粗動	Severe/Serious	Remote	Resolved
9003	Convulsion	痙攣	Severe/Serious	Possible	Prolonged hospitalization
9014	Convulsion	痙攣	Severe/Serious	Possible	Resolved
9018	Cholelithiasis	胆石症	Severe/Serious	Possible	Resolved
10001	Death	死亡	Severe/Serious	Remote	Death
14001	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe/Serious	Remote	Resolved
	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Severe/Serious	Remote	Resolved
	Ventricular fibrillation	心室細動	Severe/Serious	Remote	Death
14004	Death	死亡	Severe/Serious	Remote	Death
14006	Bradycardia	徐脈	Severe/Serious	Remote	Resolved
	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	Death
14011	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Severe/Serious	Remote	Resolved
	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe/Serious	Remote	Resolved
	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe/Serious	Remote	Resolved
	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	Death
14026	Death	死亡	Severe/Serious	Remote	Death
17006	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	Death
18008	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	Death
21054	Convulsion	痙攣	Severe/Serious	Possible	Resolved
22001	Death	死亡	Severe/Serious	Remote	Death
22060	Confusion	錯乱	Severe/Serious	Remote	Resolved
	Dyspnea	呼吸困難	Severe/Serious	Remote	Resolved
23059	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	Death

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set
Source： 5.3.5.1.6 R-5867/Appendix 13.10_Data listing 24

表 2.7.4.7-30 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D92-007、SAF）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
Treatment group: CPFX						
3022	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	None	Other	Death
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
3028	Pancreas disorder	膵臓障害	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
	Kidney failure	腎不全	Severe	None	None	Death
3033	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Remote	None	Death
3044	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	None	Death
3046	Apnea	無呼吸	Severe	Remote	None	Death
	Atrial fibrillation	心房細動	Severe	None	None	Death
3048	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Sudy drug discontinued permanently	Death
	Creatine phosphokinase increased	クレアチンホスホキナーゼ増加	Severe	None	Sudy drug discontinued permanently	Death
3050	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None	Death
	Pleural effusion	胸水	Severe	None	Other	Resolved
	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Mild	Remote	Other	Resolved
	Skin necrosis	皮膚壊死	Severe	Remote	Other	Resolved
3054	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
3058	Hypotension	低血圧	Severe	Possible	Remedial drug therapy	Resolved
3069	Convulsion	痙攣	Severe	Remote	Remedial drug therapy, other	Resolved
	Bradycardia	徐脈	Severe	Remote	Remedial drug therapy	Resolved
3071	Vascular anomaly	血管形成異常	Severe	None	None	Death
4048	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	None	Death
5046	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Possible	None	Death
	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	None	Death
5048	Convulsion	痙攣	Mild	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
7043	Intestinal necrosis	腸壊死	Severe	None	Study drug discontinued pernmanently, Other	Death
8006	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Anemia	貧血	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
8011	Convulsion	痙攣	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently, Remedial drug therapy	Resolved

表 2.7.4.7-30 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D92-007、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
8042	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
8046	Apnea	無呼吸	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Pulmonary embolus	肺塞栓症	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Hypoventilation	低換気	Moderate	None	None	Resolved
	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Bradycardia	徐脈	Severe	None	Other	Improved
	Bradycardia	徐脈	Severe	None	Other	Death
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	Remedial drug therapy, Other	Death
9010	Respiratory disorder	呼吸障害	Mild	None	Other	Resolved
9032	Small intestine perforation	小腸穿孔	Moderate	None	Other	Unchanged
9034	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
9038	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Endocarditis	心内膜炎	Severe	Remote	Study drug discontinued permanently, Remedial drug therapy	Unchanged
9047	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
12048	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Other	Death
14037	Kidney failure	腎不全	Severe	Remote	Dose of study drug reduced	Death
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	Remote	Other	Death
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	Remote	Remedial drug therapy	Death
	Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	Severe	Remote	None	Death
	Edema	浮腫	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Atrial fibrillation	心房細動	Moderate	None	Remedial drug therapy, Other	Death
14040	Kidney failure	腎不全	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
	Hepatic failure	肝不全	Severe	None	None	Death
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	None	None	Death
	Neuropathy	ニューロパチー	Severe	None	None	Death
14041	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Mild	None	None	Death
	Heart failure	心不全	Severe	None	None	Death
	Diabetic coma	糖尿病性昏睡	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
14042	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
14048	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None	Death

表 2.7.4.7-30 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D92-007、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
17048	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	Remedial drug therapy	Resolved
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Resolved
19004	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Resolved
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Remote	Dose of study drug reduced	Death
19008	Anuria	無尿	Severe	Remote	None	Unchanged
	Bradycardia	徐脈	Severe	None	None	Death
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None	Death
	Hepatic failure	肝不全	Severe	None	None	Death
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	None	Other	Worsened
19037	Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	Moderate	Remote	None	Death
	Creatine phosphokinase increased	クレアチンホスホキナーゼ増加	Severe	Remote	Remedial drug therapy	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	Remedial drug therapy, Other	Death
19041	Apnea	無呼吸	Severe	Remote	Other	Death
20038	Hypotension	低血圧	Moderate	None	Study drug discontinued permanently, Remedial drug therapy	Resolved
	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	None	Study drug discontinued permanently, Other	Resolved
	Shock	ショック	Severe	None	Study drug discontinued permanently, Remedial drug therapy	Resolved
	Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	Severe	None	Other	Insufficient follow-up
20040	Worsening sepsis	敗血症悪化	Severe	None	Other	Death
23001	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	None	Other	Resolved
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Other	Death
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	None	None	Resolved
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
23004	Apnea	無呼吸	Severe	None	Remedial drug therapy, Other	Death
	Hepatic failure	肝不全	Severe	Remote	Other	Death
23005	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Other	Death
	NPN increased	NPN 増加	Moderate	None	Remedial drug therapy	Unchanged
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	Not assessable	Other	Death
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None	Death

表 2.7.4.7-30 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D92-007、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
23041	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy	Worsened Death
	Acidosis	アシドーシス	Severe	None	Remedial drug therapy, Other	Death
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	None	Other	Death
	Thrombocytopenia	血小板減少症	Severe	Remote	Other	Death
23046	Hypotension	低血圧	Severe	None	None	Death
	Thrombocytopenia	血小板減少症	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Acidosis	アシドーシス	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
23048	Hepatic failure	肝不全	Moderate	None	None	Death
	Acidosis	アシドーシス	Severe	None	None	Death
28001	Hypotension	低血圧	Moderate	Remote	Other	Improved
	Shock	ショック	Severe	Remote	Other	Improved
28004	Cirrhosis of liver	肝硬変	Severe	Remote	None	Death
	Esophageal hemorrhage	食道出血	Severe	None	Other	Death
	Kidney failure	腎不全	Moderate	None	None	Death
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None	Death
30048	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
32001	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	Dose of study drug reduced, Other	Death
	Occlusion	閉塞	Severe	None	Other	Death
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None	Death
32003	Thrombocytopenia	血小板減少症	Mild	None	Study drug discontinued permanently	Resolved
Teatment group: IPM						
3002	Cardiovascular disorder	心血管障害	Severe	None	None	Death
3016	Embolus	塞栓	Severe	Not assessable	Other	Death
	Atrial fibrillation	心房細動	Moderate	Remote	Other	Resolved
	Ventricular Fibrillation	心室細動	Severe	Remote	Other	Death
3020	Apnea	無呼吸	Severe	Remote	Other	Resolved
	Anemia	貧血	Moderate	None	Other	Improved
3026	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None	Death
	Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	Severe	None	Other	Death
	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	None	None	Death
3030	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
3037	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	Remedial drug therapy	Death
3042	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	None	Death
3051	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	None	Other	Resolved
3059	Pneumonia	肺炎	Severe	Remote	None	Death
3060	Pneumonia	肺炎	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None	Death

表 2.7.4.7-30 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D92-007、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
3064	Convulsion	痙攣	Mild	Possible	Dose of study drug reduced	Resolved
3066	Shock	ショック	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
3070	Heart failure	心不全	Severe	None	Other	Death
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	Other	Death
	Myocardial infarct	心筋梗塞	Severe	None	Other	Death
	Emphysema	肺気腫	Severe	None	Other	Death
3072	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
4007	Shock	ショック	Severe	Possible	Remedial drug therapy	Death
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	Possible	Remedial drug therapy	Death
7008	Apnea	無呼吸	Moderate	None	Other	Resolved
7012	Convulsion	痙攣	Severe	None	Other	Improved
7039	Hepatorenal syndrome	肝腎症候群	Severe	None	Study drug discontinued permanently, Other	Death
7040	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	Other	Improved
7042	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	Possible	None	Death
7045	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
8008	Hypoxia	低酸素症	Severe	None	Other	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial drug therapy, Other	Death
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Remedial drug therapy, Other	Death
	Acidosis	アシドーシス	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy, Other	Death
8045	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
9005	Apnea	無呼吸	Moderate	None	Other	Resolved
	Apnea	無呼吸	Moderate	None	Other	Resolved
9016	Accidental injury	事故による外傷	Severe	None	Other	Unchanged
	Pneumothorax	気胸	Severe	None	Other	Death
9031	Infection	感染	Severe	None	Other	Resolved
9039	Apnea	無呼吸	Mild	None	Other	Resolved
9040	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Other	Unchanged
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
	Neuropathy	ニューロパチー	Severe	None	None	Death
9046	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None	Death

表 2.7.4.7-30 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D92-007、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
9048	Small intestine perforation	小腸穿孔	Moderate	None	Other	Improved
11048	Aspiration pneumonia	誤嚥性肺炎	Severe	None	None	Death
12012	Intestinal obstruction	腸閉塞	Severe	None	None	Death
14002	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
14007	Kidney failure	腎不全	Severe	None	Dose of study drug reduced	Worsened
	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Severe	None	None	Death
	Neuropathy	ニューロパチー	Severe	None	None	Unchanged
	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Unchanged
	Hepatic failure	肝不全	Severe	None	None	Unchanged
14045	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Severe	None	Other	Hospitalization
17001	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
17005	Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	Severe	Remote	Other	Improved
17047	Arrhythmia	不整脈	Severe	None	None	Death
	Intestinal necrosis	腸壊死	Severe	None	None	Death
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	None	Death
19007	Respiratory disorder	呼吸障害	Moderate	None	Other	Resolved
19010	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Other	Death
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	None	None	Death
19038	Apnea	無呼吸	Moderate	None	Other	Resolved
19043	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
19048	Lung edema	肺水腫	Severe	None	Remedial drug theapy, Other	Unchanged
	Hepatic failure	肝不全	Moderate	None	None	Death
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	None	Death
20008	Convulsion	痙攣	Severe	Possible	Other	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
20013	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	Other	Resolved
20039	Kidney function abnormal	腎機能異常	Severe	None	Remedial drug therapy, Other	Resolved
22048	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	None	Other	Death
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	None	Death
23006	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Thinking abnormal	思考異常	Severe	Remote	Other	Worsened
	Arrhythmia	不整脈	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
23010	Dyspnea	呼吸困難	Severe	None	Remedial drug therapy Other	Resolved
	Dyspnea	呼吸困難	Severe	None	Remedial drug therapy Other	Resoleved
23012	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death

表 2.7.4.7-30　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D92-007、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
23019	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Moderate	Remote	None	Death
	Kidney function abnormal	腎機能異常	Moderate	None	None	Death
	Edema	浮腫	Moderate	None	Other	Death
	Gastrointestinal disorder	胃腸障害	Severe	None	Other	Death
23021	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	Other	Resolved
	Lung fibrosis	肺線維症	Severe	None	Remedial drug therapy, Other	Death
23022	Hepatic failure	肝不全	Severe	Remote	None	Death
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	Remedial drug therapy, Other	Death
	Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	Severe	None	None	Death
	Hemorrhage	出血	Moderate	None	Remedial drug therapy, Other	Resolved
	Rectal hemorrhage	直腸出血	Moderate	None	Remedial drug therapy, Other	Resolved
	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Moderate	None	None	Resolved
	Hypotension	低血圧	Moderate	None	None	Resolved
23042	Hypotension	低血圧	Severe	Remote	Remedial drug therapy	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Moderate	None	None	Death
23044	Hypotension	低血圧	Moderate	None	Remedial drug therapy	Death
	Edema	浮腫	Moderate	None	Remedial drug therapy	Death
	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	Other	Death
23047	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy	Improved
	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	Remedial drug therapy, Other	Death
	Hypervolemia	血液量増加症	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	Remedial drug therapy, Other	Death
25001	Aspiration pneumonia	誤嚥性肺炎	Severe	None	Other	Resolved
28046	Fever	発熱	Severe	None	Other	Resolved, Hospitalization
	Skin ulcer	皮膚潰瘍	Severe	None	Other	Resolved, Hospitalization
29001	Carcinoma	癌	Severe	None	None	Unchanged

表 2.7.4.7-30　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D92-007、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
30006	Death	死亡	Severe	None	None	Death

CPFX: ciprofloxacin,IPM: imipenem, SAF: safety analysis set

Source： 5.3.5.1.7 MMRR-1390/Data listing 21

表 2.7.4.7-31 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 0564、SAF）

Patient number	COSTART term	有害事象	Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome
Treatment group: CPFX+TOB						
11012	Pancreatitis	膵炎	Severe	None	Other	Death
	Hemorrhage	出血	Severe	None	None	Death
	Death	死亡	Severe	None	None	Death
	Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群	Severe	None	Other	Death
	Moniliasis	モニリア症	Severe	Possible	Remedial therapy	Death
11013	Sepsis	敗血症	-	None	None	Death
11014	Shock	ショック	Moderate	None	Remedial therapy	Resolved
11053	Lung disorder	肺障害	Severe	None	None	Death
	Lung disorder	肺障害	Severe	None	None	Worsened
11056	Shock	ショック	Not known	Not known	Not known	Not known
	Surgery	外科手術	Moderate	None	Hospitalization	Resolved
	Surgery	外科手術	Mild	None	Hospitalization	Resolved
12006	Shock	ショック	Severe	None	Other Hospitalization	Resolved
	Hemorrhage	出血	Severe	None	Other Hospitalization	Resolved
12051	Shock	ショック	Severe	None	Remedial therapy	Death
13001	Hypoglycemia	低血糖症	Severe	None	Remedial therapy	Resolved
	Death	死亡	Severe	None	None	Death
13003	Shock	ショック	Severe	None	Remedial therapy	Death
	Moniliasis	モニリア症	Severe	Probable	Remedial therapy	Death
	Skin ulcer	皮膚潰瘍	Mild	None	Other	Death
	Peripheral edema	末梢性浮腫	Mild	None	Remedial therapy	Death
14005	Hemorrhage	出血	Severe	None	Other	Resolved
14054	Carcinoma	癌	Severe	None	None	Death
	Injection site reaction	注射部位反応	Moderate	None	Remedial therapy	Death
	Kidney failure	腎不全	Moderate	Possible	Dose reduced	Death
32001	Convulsion	痙攣	Severe	Remote	Other	Resolved
34001	Shock	ショック	Mild	None	Remedial therapy	Resolved
	Pneumothorax	気胸	Severe	None	Other	Resolved
	Hemorrhage	出血	Severe	None	Other	Death
	Shock	ショック	Mild	None	Remedial therapy	Resolved
	Peritonitis	腹膜炎	Moderate	None	Other Hospitalization	Resolved
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Hospitalization	Death
	Anuria	無尿	Severe	None	Dose reduced	Resolved
	Shock	ショック	Moderate	None	Remedial therapy	Resolved
34051	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Remedial therapy	Death
	Shock	ショック	Severe	None	Remedial therapy	Death
34052	Diagnostic procedure	診断法	Severe	None	Remedial therapy	Worsened
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Remedial therapy	Death
35002	Shock	ショック	Severe	None	Other	Resolved
	Kidney function abnormal	腎機能異常	Severe	None	Other	Death
	Shock	ショック	Severe	None	Other	Death
38054	Shock	ショック	Severe	None	Remedial therapy	Death
39058	Acute kidney failure	急性腎不全	Moderate	None	Hospitalization	Improved

表 2.7.4.7-31 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 0564、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象	Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome
41007	Death	死亡	Severe	None	None	Death
41015	Dysautonomia	自律神経異常症	Severe	None	Other	Death
41051	Intracranial hemorrhage	頭蓋内出血	Severe	None	None	Death
51002	Shock	ショック	Moderate	None	None	Death
	Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群	Severe	None	None	Death
51039	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	Other	Death
51073	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other Hospitalization	Death
51079	AV block	ＡＶブロック	Severe	None	None	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
51152	Shock	ショック	Severe	None	Remedial therapy	Death
62005	Shock	ショック	Severe	None	Remedial therapy	Death
62051	Shock	ショック	Severe	None	Remedial therapy	Death
63001	Lung edema	肺水腫	Severe	None	Remedial therapy	Death
	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe	None	Remedial therapy	Death
63011	Syncope	失神	Moderate	None	Remedial therapy	Resolved
63014	Myocardial ischemia	心筋虚血	Moderate	None	Remedial therapy	Resolved
64052	Anuria	無尿	Severe	None	Other	Death
	Coma	昏睡	Severe	None	None	Death
64053	Hemorrhage	出血	Severe	None	Other	Death
65002	Sepsis	敗血症	Severe	None	Remedial therapy	Resolved
66005	Accidental injury	事故による外傷	Severe	None	Hospitalization	Death
66051	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	None	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
74006	Shock	ショック	Severe	None	Other Hospitalization	Resolved
	Shock	ショック	Severe	None	Hospitalization	Death
	Kidney failure	腎不全	Mild	Remote	Other Hospitalization	Worsened
74051	Atrial fibrillation	心房細動	Moderate	None	Remedial therapy	Death
	Electrolyte abnormality	電解質異常	Mild	None	Remedial therapy	Death
	Anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応	Severe	None	Remedial therapy	Resolved
	Pneumonia	肺炎	Severe	None	None	Death
	Kidney function abnormal	腎機能異常	Moderate	None	Remedial therapy	Death
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
	Anxiety	不安	Mild	Remote	Remedial therapy	Death
	Pain	疼痛	Mild	None	Remedial therapy	Death
	Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	Mild	Possible	Remedial therapy	Death
74055	Surgery	外科手術	Severe	None	Other Hospitalization	Resolved
81003	Lung fibrosis	肺線維症	Moderate	None	Remedial therapy	Death
Treatment group: CAZ+TOB						
11010	Cholecystitis	胆嚢炎	Severe	None	Other	Unchanged
	Shock	ショック	Moderate	None	Remedial therapy	Resolved
11016	Worsening sepsis	敗血症悪化	Moderate	None	Study drug discontinued permanently	Resolved

表 2.7.4.7-31 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 0564、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象	Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome
12001	Sepsis	敗血症	Severe	None	Other	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Resolved
12004	Pneumonia	肺炎	Moderate	None	Remedial therapy	Improved
13053	Hypotension	低血圧	Moderate	None	Hospitalization	Resolved
14002	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other Hospitalization	Resolved
14006	Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	Severe	None	None	Death
14051	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	None	Hospitalization	Death
	Shock	ショック	Moderate	None	Hospitalization	Death
14055	Death	死亡	Severe	None	None	Death
14056	Shock	ショック	Severe	None	None	Death
31002	Kidney failure	腎不全	Moderate	None	Remedial therapy	Resolved
	Liver damage	肝損傷	Moderate	None	Remedial therapy	Resolved
	Necrosis	壊死	Severe	None	Other	Unchanged
34003	Shock	ショック	Moderate	None	Remedial therapy	Resolved
35001	Pancreatitis	膵炎	Severe	None	Other	Improved
35052	Convulsion	痙攣	Severe	None	None	Death
38004	Myocardial ischemia	心筋虚血	Severe	None	Remedial therapy	Death
38005	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
38053	Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	Severe	None	Other	Unchanged
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Remedial therapy	Death
	Corneal reflex decreased	角膜反射低下	Severe	None	None	Death
39001	Surgery	外科手術	Severe	None	Other Hospitalization	Death
	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Other	Improved
	Peritonitis	腹膜炎	Severe	None	Remedial therapy	Death
39053	Peritonitis	腹膜炎	Severe	None	Other Hospitalization	Resolved
41008	Shock	ショック	Severe	None	Other	Death
51037	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial therapy	Death
51038	GI perforation	消化管穿孔	Severe	None	Other Hospitalization	Improved
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial therapy	Death
51051	Lung disorder	肺障害	Severe	None	Other	Death
	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	Severe	None	Other	Death
	Surgery	外科手術	Severe	None	Other	Death
	Shock	ショック	Severe	None	Other	Death
51066	Shock	ショック	Severe	Remote	Remedial therapy	Death
51068	Carcinoma	癌	Severe	None	None	Death
	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	None	Death
	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	None	None	Death
51105	Shock	ショック	Severe	Remote	Remedial therapy	Death
51112	Lymphoma like reaction	リンパ腫様反応	Severe	None	Remedial therapy	Death
62003	Shock	ショック	Severe	None	Remedial therapy	Death

表 2.7.4.7-31　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 0564、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象	Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome
63006	Fever	発熱	Mild	None	Hospitalization	Resolved
63010	Asthma	喘息	Mild	None	Hospitalization	Resolved
	Diarrhea	下痢	Mild	None	Other Hospitalization	Resolved
63052	Lung edema	肺水腫	Severe	None	Remedial therapy	Resolved
64054	Muti system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Remedial therapy	Death
74008	Small intestine perforation	小腸穿孔	Mild	None	Hospitalization	Resolved
74056	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Severe	None	Other	Resolved
	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Severe	None	Other	Resolved
	Pneumothorax	気胸	Severe	None	Other Hospitalization	Improved
	Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群	Severe	None	None	Death
83001	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial therapy	Resolved
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other Hospitalization	Resolved
	Kidney failure	腎不全	Severe	Possible	Dose reduced	Resolved
	Hepatic failure	肝不全	Severe	None	None Hospitalization	Resolved
84052	Shock	ショック	Moderate	None	Remedial therapy	Death

CAZ: ceftrazidime, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set,TOB: tobramycin, GI: Gastrointestinal

Source:5.3.5.1.8 PH-30384/Data listing 7A, 7B

表 2.7.4.7-32 すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D90-014、SAF）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Intensity	Relation to drug	Action taken	Outcome
Treatment group: CPFX+MTZ iv						
1004	Edema	浮腫	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
1023	Dyspnea	呼吸困難	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
2027	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe/ Serious	Remote	None	Death
3006	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe/ Serious	Remote	Drug discontinued permanently	Death
3013	Shock	ショック	Severe/ Serious	Remote	None	Death
3030	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
3050	Shock	ショック	Severe/ Serious	Remote	Drug discontinued permanently	Death
4014	Kidney function abnormal	腎機能異常	Severe/ Serious	Remote	Drug discontinued permanently	Resolved
	Kidney function abnormal	腎機能異常	Severe/ Serious	Remote	Drug discontinued permanently	Resolved
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe/ Serious	Remote	None	Unchanged
	Thrombocytopenia	血小板減少症	Severe/ Serious	Remote	None	Improved
4025	Apnea	無呼吸	Severe/ Serious	Remote	None	Death
4034	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	Other	Death
8006	Hypotension	低血圧	Severe/ Serious	Possible	None	Resolved
12006	Peritonitis	腹膜炎	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
12010	Thrombocytopenia	血小板減少症	Severe/ Serious	Possible	Drug discontinued permanently	Resolved
12031	Peripheral edema	末梢性浮腫	Severe /Serious	Remote	None	Insufficie-nt follow-up
15038	Dyspnea	呼吸困難	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
16014	Intestinal necrosis	腸壊死	Severe/ Serious	Remote	Other	Death
16041	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe/ Serious	Remote	None	Death
16053	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	None	Death
17018	Intestinal necrosis	腸壊死	Severe/ Serious	Remote	Drug discontinued permanently	Death
17020	Heart failure	心不全	Severe/ Serious	Remote	None	Death

表 2.7.4.7-32 すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D90-014、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Intensity	Relation to drug	Action taken	Outcome
17026	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	None	Death
	Dyspnea	呼吸困難	Severe/ Serious	Remote	None	Death
18022	Nausea	悪心	Severe/ Serious	Probable	None	Resolved
21062	Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	Severe/ Serious	Remote	None	Death
21068	Shock	ショック	Severe/ Serious	Remote	None	Death
21070	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe/ Serious	Remote	None	Death
Treatment group: CPFX+MTZ iv/po						
2018	Hypotension	低血圧	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
2051	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	None	Death
	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	None	Death
	Tremor	振戦	Severe/ Serious	Remote	None	Death
3035	Abdominal pain	腹痛	Severe/ Serious	Possible	None	Resolved
4003	Thinking abnormal	思考異常	Severe/ Serious	Remote	None	Death
4013	Apnea	無呼吸	Severe/ Serious	Remote	Other	Death
4048	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	None	Death
5002	Hypoxia	低酸素症	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
	Atrial fibrillation	心房細動	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
7024	Kidney function abnormal	腎機能異常	Severe/ Serious	Remote	Drug discontinued permanently	Worsened
10010	Dementia	認知症	Severe/ Serious	Probable	Drug discontinued permanently	Resolved
	Hallucinations	幻覚	Severe/ Serious	Probable	Drug discontinued permanently	Resolved
10017	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	None	Worsened
	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	None	Death
11003	Myocardial infarct	心筋梗塞	Severe/ Serious	Remote	Other	Death
11006	Healing abnormal	治癒異常	Severe/ Serious	Possible	Drug discontinued permanently	Resolved

表 2.7.4.7-32 すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D90-014、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Intensity	Relation to drug	Action taken	Outcome
12033	Leukopenia	白血球減少症	Severe/ Serious	Remote	None	Worsened
15019	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	None	Death
16002	Acidosis	アシドーシス	Severe/ Serious	Remote	None	Death
	Apnea	無呼吸	Severe/ Serious	Remote	None	Death
16013	Convulsion	痙攣	Severe/Serious	Possible	Other	Resolved
16060	Twitching	攣縮	Severe/ Serious	Remote	None	Insufficient follow-up
	Headache	頭痛	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
17005	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe/ Serious	Remote	None	Death
17010	Myocardial infarct	心筋梗塞	Severe/ Serious	Remote	None	Death
17017	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe/ Serious	Remote	None	Death
17030	Agitation	激越	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
	Dyspnea	呼吸困難	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
	Lung edema	肺水腫	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
26004	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	None	Death
Treatment group:IPM/CS iv						
2017	Sepsis	敗血症	Severe/ Serious	Remote	None	Death
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe/ Serious	Remote	None	Death
2019	Cerebral ischemia	脳虚血	Severe/ Serious	Remote	None	Death
	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	None	Death
2047	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Severe/ Serious	Remote	None	Death
3008	Myocardial infarct	心筋梗塞	Severe/ Serious	Remote	Other	Death
	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	Other	Death
4010	Apnea	無呼吸	Severe/ Serious	Remote	None	Death
4015	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	Drug discontinued permanently	Death
4042	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	None	Death
	Apnea	無呼吸	Severe/ Serious	Remote	None	Death
4054	Heart arrest	心停止	Severe/ Serious	Remote	None	Death

表 2.7.4.7-32 すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D90-014、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Intensity	Relation to drug	Action taken	Outcome
5003	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe/ Serious	Remote	None	Death
7014	Sepsis	敗血症	Severe/ Serious	Remote	Drug discontinued permanently	Death
10012	Dyspnea	呼吸困難	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
10013	Kidney function abnormal	腎機能異常	Severe/ Serious	Remote	Drug discontinued permanently	Improved
10018	Convulsion	痙攣	Severe/ Serious	Possible	None	Death
12032	Abdominal pain	腹痛	Severe/ Serious	Remote	None	Resolved
16071	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe/ Serious	Remote	None	Worsened
17003	Apnea	無呼吸	Severe/ Serious	Remote	None	Death
18005	Somnolence	傾眠	Severe/ Serous	Remote	None	Resolved

CPFX: ciprofloxacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, iv:intravenous, MTZ: metronidazole, po: per os

SAF: safety analysis set

Source： 5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.11_Data listing 24

表 2.7.4.7-33 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D94-028、SAF）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
Treatment group: CPFX+MTZ						
1007	Infection	感染	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
2005	Cholelithiasis	胆石症	Moderate	None	Hospitalization	Resolved
4004	Dehydration	脱水	Moderate	None	Hospitalization Other	Resolved
4006	Bradycardia	徐脈	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Sepsis	敗血症	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
4015	Apnea	無呼吸	Moderate	None	Hospitalization Other	Resolved
5006	Respiratory disorder	呼吸障害	Moderate	Remote	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
5008	Apnea	無呼吸	Severe	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Other	Death
5040	Pneumonia	肺炎	Moderate	Remote	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
7001	Large intestine perforation	大腸穿孔	Mild	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
9004	Bladder neoplasm	膀胱新生物	Severe	None	Study drug discontinued permanently Other	Death
9005	Small intestine perforation	小腸穿孔	Severe	None	Hospitalization Other	Resolved
	Sepsis	敗血症	Mild	None	Other	Resolved
9046	Sepsis	敗血症	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
9048	Intestinal obstruction	腸閉塞	Severe	None	Hospitalization Other	Resolved
10004	Healing abnormal	治癒異常	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
11006	Carcinoma	癌	Severe	None	Study drug discontinued permanently Hospitalization	Resolved
11007	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Other	Death
11010	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Severe	None	None	Death
	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Other	Resolved

表 2.7.4.7-33 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D94-028、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
11011	Heart failure	心不全	Severe	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Death
	Myocardial infarct	心筋梗塞	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Worsened
	Apnea	無呼吸	Severe	Remote	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Unchanged
13002	Pneumonia	肺炎	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
13030	Infection	感染	Severe	None	Other	Unchanged
13047	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
17002	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	None	Hospitalization Other	Resolved
	Ventricular fibrillation	心室細動	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
18001	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Kidney failure	腎不全	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
21007	Intestinal obstruction	腸閉塞	Mild	None	Hospitalization	Resolved
21017	Thrombosis	血栓症	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Improved
21025	Bradycardia	徐脈	Severe	None	Remedial drug therapy Other	Resolved
	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	None	Other	Resolved
	Hemorrhage	出血	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
23004	Pleural effusion	胸水	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Unchanged
	Pneumonia	肺炎	Moderate	Possible	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Improved
23007	Intestinal obstruction	腸閉塞	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Unchanged
	Pulmonary embolus	肺塞栓症	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Unchanged
23039	Deep thrombophlebitis	深部血栓性静脈炎	Moderate	None	Hospitalization Other	Unchanged
25007	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Moderate	None	Hospitalization Other	Resolved
	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Mild	None	Hospitalization Other	Resolved
25008	Abscess	膿瘍	Moderate	None	Hospitalization	Improved
	Ileus	イレウス	Moderate	None	Study drug discontinued permanently Hospitalization	Resolved

表 2.7.4.7-33　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D94-028、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
25009	Abscess	膿瘍	Moderate	Remote	Study drug discontinued permanently Hospitalization Other	Resolved
25011	Hypotension	低血圧	Moderate	None	Other	Resolved
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Hospitalization Other	Resolved
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Hospitalization Other	Resolved
	Atrial fibrillation	心房細動	Moderate	None	Remedial drug therapy Other	Resolved
	Atrial fibrillation	心房細動	Moderate	None	Remedial drug therapy Other	Resolved
	Intestinal obstruction	腸閉塞	Severe	None	Hospitalization Other	Resolved
25036	Ileus	イレウス	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
25040	Ileus	イレウス	Mild	None	Hospitalization	Resolved
25043	Respiratory disorder	呼吸障害	Moderate	None	Hospitalization Other	Resolved
	Sepsis	敗血症	Severe	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
27048	Nausea	悪心	Severe	Remote	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Vomiting	嘔吐	Severe	Probable	Hospitalization	Resolved
30005	Ileus	イレウス	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
30045	Ileus	イレウス	Moderate	None	Hospitalization Other	Resolved
32002	Coagulation disorder	凝固障害	Mild	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Other	Death
	Hyperglycemia	高血糖	Severe	None	Study drug discontinued permanently Other	Death
	Encephalopathy	脳症	Severe	None	Study drug discontinued permanently Other	Death
	Kidney failure	腎不全	Mild	None	Study drug discontinued permanently Other	Death
33010	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Death
33013	Hypotension	低血圧	Severe	Remote	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Death
35004	Convulsion	痙攣	Severe	Possible	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved

表 2.7.4.7-33 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D94-028、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
35006	Ascites	腹水	Severe	Remote	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Improved
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	Remote	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Improved
	Abscess	膿瘍	Severe	Remote	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
	Sepsis	敗血症	Severe	Remote	Remedial drug therapy Hospitalization	Improved
38001	Lung edema	肺水腫	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
38044	Ileus	イレウス	Moderate	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
38045	Cellulitis	蜂巣炎	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
39003	Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	Moderate	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Thrombocythemia	血小板血症	Moderate	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Leukocytosis	白血球増加症	Moderate	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
42001	Ileus	イレウス	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
42012	Lung edema	肺水腫	Severe	Remote	None	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial drug therapy Other	Death
42042	Abscess	膿瘍	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
46004	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization	Death
	Sepsis	敗血症	Severe	Possible	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Death
46005	Apnea	無呼吸	Severe	Remote	Other	Death
Treatment group: PIPC/TAZ						
1003	Asthenia	無力症	Moderate	None	Hospitalization	Improved
	Moniliasis	モニリア症	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved

表 2.7.4.7-33　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D94-028、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
1005	Chest pain	胸痛	Mild	None	Hospitalization Other	Resolved
1046	Infection	感染	Mild	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
1047	Infection	感染	Mild	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
2003	Pneumonia	肺炎	Severe	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
4001	Sepsis	敗血症	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
4005	Myocardial infarct	心筋梗塞	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
5002	Respiratory disorder	呼吸障害	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
5004	Ileus	イレウス	Moderate	Remote	Hospitalization Other	Resolved
5005	Pneumonia	肺炎	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
5013	Pleural effusion	胸水	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Improved
7005	Dyspnea	呼吸困難	Severe	None	Hospitalization Other	Resolved
9006	Fever	発熱	Severe	Possible	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
9011	Homicide[a]	殺人	Severe	None	None	Death
9044	Ileus	イレウス	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
9047	Ascites	腹水	Moderate	Possible	Hospitalization Other	Resolved
11005	Hemorrhage	出血	Moderate	None	Other	Resolved
	Cerebral hemorrhage	脳出血	Severe	Remote	None	Death
11013	Heart arrest	心停止	Severe	Possible	Remedial drug therapy Hospitalization	Unchanged
	Bradycardia	徐脈	Severe	Possible	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Sepsis	敗血症	Severe	Possible	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization	Improved
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Resolved

表 2.7.4.7-33 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D94-028、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
11014	Hemorrhage	出血	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Hospitalization Other	Resolved
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Death
11044	Allergic reaction	アレルギー反応	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Resolved
12002	Myocardial infarct	心筋梗塞	Mild	Remote	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
	Lung edema	肺水腫	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
12047	Accidental injury	事故による外傷	Mild	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
13001	Acute kidney failure	急性腎不全	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
20002	Embolus	塞栓	Moderate	None	Study drug discontinued permanently Hospitalization	Improved
20005	Intestinal perforation	腸管穿孔	Severe	None	Other	Death
21027	Abscess	膿瘍	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
22001	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Moderate	None	Remedial drug therapy Other	Resolved
	Pneumonia	肺炎	Moderate	None	Other	Improved
22002	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	None	Death
	Bradycardia	徐脈	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Oliguria	乏尿	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Shock	ショック	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
22047	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	None	Remedial drug therapy	Improved
	Myocardial infarct	心筋梗塞	Moderate	None	Other	Resolved
	Pneumonia	肺炎	Severe	None	Remedial drug therapy	Unchanged
23002	Apnea	無呼吸	Severe	None	Hospitalization Other	Resolved
23003	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	Possible	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
23005	Dehydration	脱水	Severe	None	Hospitalization Other	Resolved
	Surgery	外科手術	Severe	None	Hospitalization Other	Resolved

表 2.7.4.7-33　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D94-028、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
23040	Deep thrombophlebitis	深部血栓性静脈炎	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Unchanged
25001	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Other	Death
25006	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy Other	Resolved
	Bigeminy	二段脈	Moderate	None	None	Resolved
	Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	Moderate	None	Other	Resolved
	Anemia	貧血	Moderate	Remote	Other	Improved
	Kidney function abnormal	腎機能異常	Moderate	Remote	Hospitalization	Resolved
25042	Abscess	膿瘍	Moderate	Remote	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
27013	Atrial fibrillation	心房細動	Moderate	None	Remedial drug therapy Other	Resolved
27045	Endocarditis	心内膜炎	Moderate	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
30003	Ileus	イレウス	Moderate	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
30046	Infection	感染	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
31004	Ileus	イレウス	Moderate	None	Hospitalization Other	Resolved
31009	Abscess	膿瘍	Severe	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
	Sepsis	敗血症	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
31015	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	Remote	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
31041	Ascites	腹水	Severe	Possible	Study drug discontinued permanently Hospitalization Other	Resolved
	Infection	感染	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved

表 2.7.4.7-33 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D94-028、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
31043	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
33005	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	None	Remedial drug therapy Other	Death
33009	Kidney failure	腎不全	Severe	Remote	None	Death
	Healing abnormal	治癒異常	Severe	None	Hospitalization Other	Resolved
33015	Pneumonia	肺炎	Severe	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Other	Death
	Shock	ショック	Severe	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Death
34002	Intestinal obstruction	腸閉塞	Severe	None	Hospitalization Other	Resolved
34038	Infection	感染	Severe	Remote	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
34045	Lab test abnormal	臨床検査異常	Moderate	Possible	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Leukocytosis	白血球増加症	Moderate	Possible	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
35003	Apnea	無呼吸	Severe	Remote	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved
38002	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Dyspnea	呼吸困難	Severe	None	Hospitalization Other	Death
39004	Respiratory disorder	呼吸障害	Moderate	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
39044	Diarrhea	下痢	Mild	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Intestinal obstruction	腸閉塞	Moderate	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Vomiting	嘔吐	Mild	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
39048	Infection	感染	Moderate	Remote	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
42013	Abscess	膿瘍	Mild	None	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved

CPFX: ciprofloxacin, MTZ: metronidazole, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam, SAF: safety analysis set

a: Investigator's term

Source: 5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.3.2/3, Listing 16.1.7, 16.2.7/1

表 2.7.4.7-34　すべての重症度が高度又は重篤な有害事象の一覧（試験 D89-027、SAF）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Relation to drug	Action Taken	Outcome
Treatment group: CPFX					
26050	Nausea	悪心	Probable	Drug discontinued permanently	Resolved
27032	Diarrhea	下痢	Remote	None	Resolved
Treatment group: CTRX					
4040	Nausea	悪心	Probable	Drug discontinued permanently	Resolved
	Vomiting	嘔吐	Probable	Drug discontinued permanently	Resolved
12037	Pneumonia	肺炎	Possible	Drug discontinued permanently	Death
26031	Cerebral infarction	脳梗塞	Remote	None	Death
26049	Heart arrest	心停止	Remote	None	Death

CPFX: ciprofloxacin, CTRX: ceftriaxone, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.11 MMRR-1221/Data listing 23

表 2.7.4.7-35 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 1381、SAF）

Treatment group	Patie-nt number	COSTART term	有害事象名	Severi-ty	Relation to drug	Action taken	Outcome
CPFX	4	Bronchiolitis	細気管支炎	Severe	Unlikely	Remedial therapy, Other	Insufficient follow-up
		Respiratory distress	呼吸窮迫	Severe	Unlikely	Remedial therapy, Other	Insufficient follow-up
		Death	死亡	-	Unlikely	-	Death
		Jaundice	黄疸	Moderate	Unlikely	None	Death worsened
	19	Death	死亡	-	-	-	Death
		Heart arrest	心停止	Severe	N/A	Other, Unsuccessful resuscitation	Death
	25	Ascites	腹水	Mild	Unlikely	Other, Abdominal ultrasound	Worsened
		Carcinoma	癌	Severe	Unlikely	Other, Referral to oncologist	Insufficient follow-up
	29	Death	死亡	-	Unlikely	-	Death
		Heart failure	心不全	Severe	Unlikely	Remedial therapy	Worsened
		Hypotension	低血圧	Moderate	Unlikely	Remedial therapy	Improved
		Kidney failure	腎不全	Severe	Unlikely	Remedial therapy	Death
	36	Carcinoma	癌	Mild	Unlikely	None	Insufficient follow-up
		Fibrillation atrial	心房細動	Moderate	Unlikely	Remedial therapy	Improved
		Heart failure	心不全	Severe	Unlikely	Remedial therapy	Death
		Liver funcion abnormal	肝機能異常	Moderate	Unlikely	None	Worsened
		Death	死亡	Severe	Unlikely	None	Death
AMPC+EM	41	Pneumonia	肺炎	Severe	Unlikely	Other, Sent to ITU for ventilation None	Resolved
	43	Effusion pleural	胸水	Severe	Unlikely	Remedial therapy	Improved

AMPC: amoxycillin, CPFX: ciprofloxacin, EM: erythromycin, SAF: safety analysis set, ITU: intensive treatment unit

Source: 5.3.5.1.12 PH-27368/14.9.18

表 2.7.4.7-36　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 0576、SAF）

Centre/ Patient number	Adverse event	有害事象名	Inten-sity[a]	Relat-ion[b]	Action/study drug	Outcome
Treatment group:CPFX+AMK						
0004/0003	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial drug therapy, Other	Death
0005/0003	Haemorrhage	出血	Moderate	None	Other, Hospitalisation required or prolonged	Resolved
0006/0001	Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群	Severe	Possible	Study drug discontinued permanently, Hospitalisation required or prolonged	Worsened
0007/0001	Pericardial effusion	心嚢液貯留	Mild	None	Other	Unchanged

AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin,SAF: safety analysis set
a: Investigator's assessment: mild, moderate, severe.
b: Investigator's assessment: none, remote, possible, probable, not assessable.
Source: 5.3.5.1.13 PH-33457/Section 7.2.27, Table 8.5.2

表 2.7.4.7-37 すべての重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（試験 0560、ITT）

Centre/ Patient number	COSTART term[a]	有害事象名	Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome of event
Treatment group: CPFX+AMK						
1/1012	Hyperventilation	過換気	Moderate	None	None	Resolved
	Asthma	喘息	Moderate	None	None	Resolved
1/1014	Kidney function abnormal	腎機能異常	Severe	Probable	Dose of study drug reduced	Resolved
	Kidney function abnormal	腎機能異常	Severe	Probable	Dose of study drug reduced	Resolved
11/11004	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Other	Resolved
11/11006	Perforated stomach ulcer	穿孔性胃潰瘍	Severe	None	None	Resolved
	Peritonitis	腹膜炎	Severe	None	None	Resolved
11/11010	Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	Severe	None	Remedial drug therapy	Improved
	Sepsis	敗血症	Moderate	None	Other	Resolved
	Pain	疼痛	Moderate	None	Hospitalisation required or prolonged	Resolved
16/16002	Chemotherapy	化学療法	-	-	-	-
17/17005	Worsening sepsis	敗血症悪化	Severe	None	Other	Resolved
17/17012	Pneumonia	肺炎	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Resolved
29/29002	Cardiac arrest	心停止	-	-	-	-
30/30002	Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	-	-	-	-
	Pneumothorax	気胸	Severe	None	Other	Resolved
	Sepsis	敗血症	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
32/32002	Infection superimposed	重複感染	Moderate	None	None	Resolved
	Cardiomyopathy	心筋症	Moderate	None	Remedial drug therapy	Improved
	Polyneuritis	多発神経炎	Severe	None	Remedial drug therapy	Improved
34/34015	Pleural effusion	胸水	Severe	None	Other	Improved
	Gastrointestinal bleeding	胃腸出血	-	-	-	-
	Respiratory failure	呼吸不全	-	-	-	-
	Abscess	膿瘍	Severe	None	Other	Resolved
36/36012	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Moderate	None	Hospitalisation required or prolonged	Improved
37/37007	Surgery	外科手術	Severe	None	Other	Resolved
38/38002	Acute renal failure	急性腎不全	-	-	-	-
43/43006	Pleural effusion	胸水	Severe	None	Other	Resolved
45/45004	Bradycardia	徐脈	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved

表 2.7.4.7-37 すべての重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（試験 0560、ITT）（続き）

Centre/ Patient number	COSTART term[a]	有害事象名	Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome of event
45/45010	Nosocomial pneumonia	院内肺炎	-	-	-	-
	Respiratory failure	呼吸不全	-	-	-	-
45/45013	Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	-	-	-	-
45/45028	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Resolved
	Apnea	無呼吸	-	-	-	-
49/49001	Deep venous thrombosis	深部静脈血栓症	-	-	-	-
55/55008	Myasthenia	筋無力症	Severe	None	Hospitalisation required or prolonged	Resoloved
56/56006	Relapse	再発	-	-	-	-
61/61003	Bronchial superinfection	気管支重複感染	-	-	-	-
62/62002	Lung disorder	肺障害	Moderate	None	None	Resolved
63/63005	Chemical pancreatitis	化学物質性膵炎	-	-	-	-
	Surgery	外科手術	Moderate	None	Hospitalisation required or prolonged	Resoloved
	Septic shock	敗血症性ショック	-	-	-	-
	Tracheostomy	気管切開	-	-	-	-
63/63006	Agitation	激越	-	-	-	-
	Atrial fibrillation	心房細動	-	-	-	-
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Remedial drug therapy	Resoloved
	Diarrhea	下痢	-	-	-	-
	Epileptic fit	てんかん発作	-	-	-	-
	Kidney failure	腎不全	Moderate	None	Hospitalisation required or prolonged	Resoloved
	Ventricular fibrillation	心室細動	-	-	-	-
67/67003	Acute kidney failure	急性腎不全	Moderate	None	Other	Resolved
	Peritonitis	腹膜炎	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
70/70001	Tendon disorder	腱障害	Moderate	None	None	Resolved
72/72001	Thoracotomy for chylothorax	乳び胸治療のための開胸	-	-	-	-
76/76001	Eventration	脱出臓器	-	-	-	-
79/79002	Cardiac failure	心不全	-	-	-	-
79/79003	Confusion	錯乱	Severe	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
86/86001	Deep thrombophlebitis	深部血栓性静脈炎	Severe	None	Hospitalisation required or prolonged	Resolved
87/87001	Perforated duodenal ulcer	穿孔性十二指腸潰瘍	-	-	-	-
	Respiratory arrest	呼吸停止	-	-	-	-

表 2.7.4.7-37 すべての重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（試験 0560、ITT）（続き）

Centre/ Patient number	COSTART term[a]	有害事象名	Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome of event
Treatment group: CAZ+AMK						
1/1013	Chest pain	胸痛	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Cerebral ischemia	脳虚血	Mild	None	Hospitalisation required or prolonged	Improved
3/3001	Arrhythmia	不整脈	Mild	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Fall	転倒	-	-	-	-
	Sepsis	敗血症	-	-	-	-
12/12001	Aspiration pneumonia	誤嚥性肺炎	-	-	-	-
16/16004	Surgery	外科手術	Mild	None	None	Resolved
16/16014	Jaundice	黄疸	-	-	-	-
19/19001	Cholecystitis	胆嚢炎	Moderate	None	None	Resolved
19/19002	Stomach ulcer hemorrhage	胃潰瘍	Moderate	None	Remedial drug therapy	Improved
	Renal insucifiency failure	腎不全	-	-	-	-
29/29001	Asthma	喘息	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
30/30004	Surgery	外科手術	Severe	None	None	Resolved
	Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	Severe	None	None	Resolved
30/30005	Pneumonia	肺炎	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Pneumonia	肺炎	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
30/30006	Surgery	外科手術	Moderate	None	Hospitalisation required or prolonged	Resolved
34/34002	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Severe	None	Hospitalisation required or prolonged	Unchanged
43/43002	High blood pressure	高血圧	-	-	-	-
43/43007	Acute pulmonary edema	急性肺水腫	-	-	-	-
45/45015	Pneumothorax	気胸	-	-	-	-
45/45019	Myopathy	ミオパチー	Severe	None	Hospitalisation required or prolonged	Improved
	Pneumonia	肺炎	-	-	-	-
45/45024	Bronchitis	気管支炎	Mild	None	Remedial drug therapy	In-sufficient follow-up
45/45027	Emphysema	肺気腫	-	-	-	-
48/48005	Deep venous thrombosis	深部静脈血栓症	-	-	-	-
49/49004	Confusion	錯乱	Moderate	None	Other	Resolved
55/55010	Respiratory arrest	呼吸停止	-	-	-	-

表 2.7.4.7-37 すべての重篤な有害事象（死亡を除く）の一覧（試験 0560、ITT）（続き）

Centre/ Patient number	COSTART term[a]	有害事象名	Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome of event
61/61002	Surgery	外科手術	Severe	None	None	Improved
	Hemorrhage	出血	Severe	None	None	Improved
	Hemorrhage	出血	Severe	None	None	Improved
	Intestinal perforation	腸管穿孔	Severe	None	Remedial drug therapy	Improved
	Abscess	膿瘍	Severe	None	Remedial drug therapy	Improved
61/61004	Cardiac arrest	心停止	-	-	-	-
63/63003	Arthrodesis vertebra D10	脊椎（D10）の関節固定術	-	-	-	-
	Surgery	外科手術	Mild	None	Hospitalisation required or prolonged	Resolved
	Pancreatitis	膵炎	Moderate	None	Other	Improved Insufficient follow-up
	Surgery	外科手術	Moderate	None	Hospitalisation required or prolonged	Resolved
63/63011	Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	-	-	-	-
	Bilateral pneumonia	両側性肺炎	-	-	-	-
	Lung disorder	肺障害	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Convulsion	痙攣	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
66/66007	Pneumonia	肺炎	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
66/66008	Acute respiratory failure	急性呼吸不全	-	-	-	-
66/66011	Gastrointestinal disorder	胃腸障害	Severe	None	Hospitalisation required or prolonged	Resolved

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, ITT: intention to treat analysis set
a: events name with no other data available are represented in the investigator term and may not be coded by COSTART.
Source: 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.3.2.2, 16.2.7.1

表 2.7.4.7-38 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D95-025、SAF）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action Taken	Outcome of event
Treatment group: CPFX combination						
3040	Apnea	無呼吸	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization	Death
	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Severe	Highly probable	Study drug discontinued permanently Hospitalization	Resolved
	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Severe	Highly probable	Hospitalization	Insuffi-cient follow-up
4001	Hypotension	低血圧	Severe	Highly probable	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Death
6004	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None	Death
6007	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None	Death
8043	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None	Death
11001	Sepsis	敗血症	Moderate	Highly probable	Hospitalization Remedial drug therapy	Resolved
	Dyspnea	呼吸困難	Severe	Highly probable	Hospitalization Remedial drug therapy	Resolved
12002	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Other Study drug discontinued permanently	Death
	Duodenal ulcer hemorrhage	十二指腸潰瘍出血	Moderate	Highly probable	Remedial drug therapy Other	Insuffi-cient follow-up
14029	Dehydration	脱水	Severe	Highly probable	None	Death
14030	Pneumonia	肺炎	Severe	Highly probable	Other	Death
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy	Death
	Pneumothorax	気胸	Moderate	Highly probable	Other Hospitalization	Resolved
14001	Dyspnea	呼吸困難	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Study drug discontinued permanently	Death
14002	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy	Death
15009	Psychosis	精神病	Severe	Highly probable	Hospitalization Remedial drug therapy	Resolved
15032	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	Other Remedial drug therapy	Death
	Surgery	外科手術	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Other	Resolved
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	Highly probable	Other Remedial drug therapy	Insuffi-cient follow-up

表 2.7.4.7-38　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D95-025、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action Taken	Outcome of event
15038	Heart arrest	心停止	Severe	Possible	Remedial drug therapy Other	Death
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	Possible	Other Remedial drug therapy	Insuffi-cient follow-up
16002	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None	Death
	Sepsis	敗血症	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy	Death
16006	Shock	ショック	Severe	Highly probable	Other Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Dyspnea	呼吸困難	Severe	Highly probable	Other Remedial drug therapy Hospitalization	Improved
	Retroperitoneal hemorrhage	後腹膜出血	Moderate	Highly probable	Other Hospitalization	Resolved
16009	Dehydration	脱水	Severe	Highly probable	Other Hospitalization Remedial drug therapy	Resolved
18003	Kidney failure	腎不全	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy	Death
18011	Sepsis	敗血症	Severe	Probable	Remedial drug therapy Other	Worsened
	Apnea	無呼吸	Severe	Probable	Remedial drug therapy Other	Death
	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe	Probable	Other	Resolved
18031	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy	Death
	Dyspnea	呼吸困難	Severe	Highly probable	Other Remedial drug therapy	Resolved
	Hepatic failure	肝不全	Severe	Highly probable	None	Insuffi-cient follow-up
19001	Hypoxia	低酸素症	Severe	Highly probable	Other Hospitalization	Insuffi-cient follow-up
	Apnea	無呼吸	Severe	Highly probable	None	Death
19036	Sepsis	敗血症	Severe	Probable	Remedial drug therapy	Death
19002	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	Other Remedial drug therapy	Death
	Dyspnea	呼吸困難	Severe	Highly probable	Other	Improved
20033	Apnea	無呼吸	Severe	Highly probable	None	Death
21005	Apnea	無呼吸	Severe	Highly probable	None	Death
21039	Skin carcinoma	皮膚癌	Mild	Highly probable	Other	Resolved
21004	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None	Death

表 2.7.4.7-38　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D95-025、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action Taken	Outcome of event
22001	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization	Death
24003	Urinary tract infection	尿路感染	Moderate	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization	Insuffi-cient follow-up
24030	Apnea	無呼吸	Severe	Highly probable	None	Death
24036	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	Highly probable	None	Death
24040	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	Highly probable	Hospitalization Remedial drug therapy	Resolved
25039	Apnea	無呼吸	Severe	Probable	None	Death
Treatment group: Standard combination						
6006	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None	Death
7036	Hypoxia	低酸素症	Severe	Highly probable	Hospitalization Remedial drug therapy	Resolved
7034	Pneumonia	肺炎	Moderate	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
8045	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None	Death
	Sinus bradycardia	洞性徐脈	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Other	Resolved
8079	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None	Death
9039	Dyspnea	呼吸困難	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy	Death
12003	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Other	Death
	Anemia	貧血	Severe	Highly probable	Other	Insuffi-cient follow-up
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	Highly probable	Other	Insuffi-cient follow-up
	Thrombocytopenia	血小板減少症	Severe	Highly probable	None	Insuffi-cient follow-up
	Hypothermia	低体温	Moderate	Highly probable	Other	Insuffi-cient follow-up
14004	Chest pain	胸痛	Moderate	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Moderate	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
14005	Pneumonia	肺炎	Severe	Highly probable	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Other Hospitalization	Death

表 2.7.4.7-38 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D95-025、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action Taken	Outcome of event
14037	Pneumonia	肺炎	Severe	Highly probable	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Hypotension	低血圧	Severe	Highly probable	Hospitalization Other	Resolved
14028	Dyspnea	呼吸困難	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy	Death
15002	Apnea	無呼吸	Severe	Highly probable	None	Death
	Sepsis	敗血症	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
15005	Carcinoma	癌	Severe	Highly probable	None	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Apnea	無呼吸	Severe	Highly probable	None	Death
15031	Myocardial infarct	心筋梗塞	Severe	Highly probable	Other Remedial drug therapy	Insuffi-cient follow-up
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Other	Death
15040	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	Other	Death
15034	Apnea	無呼吸	Moderate	Highly probable	Other Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
16007	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy	Death
	Sepsis	敗血症	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization	Death
	Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	Severe	Highly probable	Hospitalization	Death
	Cirrhosis of liver	肝硬変	Moderate	Highly probable	Hospitalization Remedial drug therapy	Death
16010	Shock	ショック	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Other	Resolved
16012	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	Highly probable	Other	Death
	Intracranial hypertension	頭蓋内圧亢進症	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Other	Death
	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy	Death
	Sepsis	敗血症	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy	Death
16014	Accidental injury	事故による外傷	Moderate	Highly probable	Other	Improved
18002	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Other	Resolved
	Apnea	無呼吸	Severe	Highly probable	Hospitalization Remedial drug therapy	Resolved
18033	Atrial fibrillation	心房細動	Severe	Probable	Remedial drug therapy Hospitalization Other	Resolved

表 2.7.4.7-38　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D95-025、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action Taken	Outcome of event
19003	Apnea	無呼吸	Severe	Highly probable	None	Death
19035	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None	Death
19040	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Highly probable	Other	Death
20036	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	Highly probable	None	Death
21002	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None	Death
22035	Skin carcinoma	皮膚癌	Severe	Highly probable	Other	Insuffi-cient follow-up
24001	Pneumonia	肺炎	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Sepsis	敗血症	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
24004	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Cor pulmonale	肺性心	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
	Pneumonia	肺炎	Severe	Highly probable	Hospitalization Remedial drug therapy	Resolved
24029	Infection	感染	Severe	Highly probable	Other Hospitalization Remedial drug therapy	Resolved
24034	Apnea	無呼吸	Severe	Highly probable	Other Hospitalization Remedial drug therapy	Resolved
24038	Surgery	外科手術	Severe	Highly probable	Hospitalization	Resolved

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.15 MMRR-1495/Listing 16.2.7/1

表 2.7.4.7-39 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D91-040、SAF）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
Treatment group: CPFX monotherapy						
1112	Pulmonary embolus	肺塞栓症	Severe	None	None	Death
1117	Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	Severe	None	None	Death
1118	Retroperitoneal hemorrhage	後腹膜出血	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
	Intestinal necrosis	腸壊死	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
	Oliguria	乏尿	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
4101	Creatinine increased	クレアチニン増加	Moderate	None	Dose of study drug reduced	Worsened
	Cardiovascular disorder	心血管障害	Severe	None	None	Death
	Kidney function abnormal	腎機能異常	Severe	None	None	Death
4108	Pneumonia	肺炎	Moderate	Remote	Remedial drug therapy	Resolved Hospita-lization
4210	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved Hospita-lization
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
4303	Pulmonary embolus	肺塞栓症	Severe	Remote	Study drug discontinued & restarted Remedial drug therapy	Resolved Hospita-lization
5101	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None	Death
5201	Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	Severe	None	Other	Resolved
	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	Remote	Study drug discontinued permanently	Worsened
5301	Atrial fibrillation	心房細動	Mild	None	Remedial drug therapy	Hospita-lization
14103	Fever	発熱	Moderate	None	None	Resolved Hospita-lization
15103	Fever	発熱	Severe	None	None	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
	Dehydration	脱水	Severe	None	None	Death
15204	Infection	感染	Severe	None	Remedial drug therapy	Hospita-lization
15301	Pneumothorax	気胸	Severe	None	None	Death
15304	Convulsion	痙攣	Severe	Remote	Study drug discontinued permanently	Death
	Cerebral infarct	脳梗塞	Severe	Remote	Study drug discontinued permanently	Death
	Coma	昏睡	Severe	Remote	Study drug discontinued permanently	Death
15313	Infection	感染	Severe	None	Other	Death
	Infection	感染	Severe	None	Other	Death
	Grand mal convulsion	大発作痙攣	Severe	None	Other	Death
15315	Infection	感染	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death

表 2.7.4.7-39 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D91-040、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
17105	Deep thrombophlebitis	深部血栓性静脈炎	Severe	None	None	Hospitalization
19103	Sepsis	敗血症	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Unchanged
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Unchanged
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Unchanged
19304	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	Remote	Other	Unchanged
	Kidney failure	腎不全	Severe	Remote	Other	Unchanged
22304	Urinary tract infection	尿路感染	Moderate	Possible	Remedial drug therapy	Hospitalization
	Fever	発熱	Severe	Remote	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Resolved Hospitalization
22305	Gangrene	壊疽	Severe	None	Other	Resolved
	Adenoma	腺腫	Severe	None	Other	Resolved
23105	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
25302	Infection	感染	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Hospitalization
	Peritonitis	腹膜炎	Severe	None	None	Death
26101	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	None	Remedial drug therapy	Hospitalization Death
	Pneumothorax	気胸	Severe	None	Other	Hospitalization Resolved
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Worsened Hospitalization Death
27110	Thinking abnormal	思考異常	Moderate	None	Other	Hospitalization
	Apnea	無呼吸	Moderate	None	Other	Hospitalization
27201	Urinary tract infection	尿路感染	Moderate	None	Remedial drug therapy	Hospitalization
27104	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
30101	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	Other	Death
	Hypotension	低血圧	Severe	Remote	Remedial drug therapy	Death
30113	Shock	ショック	Severe	None	Other	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
30116	Cirrhosis of liver	肝硬変	Severe	None	Other	Death
	Confusion	錯乱	Mild	None	Other	Hospitalization
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
35102	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
35105	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
35109	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
35112	Lung disorder	肺障害	Severe	None	Other	Hospitalization
35116	Heart arrest	心停止	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Resolved Hospitalization

表 2.7.4.7-39 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D91-040、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
35201	Sepsis	敗血症	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
41109	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Anemia	貧血	Severe	None	None	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
41112	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe	None	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Death
44202	Cellulitis	蜂巣炎	Moderate	None	Other	Improved Hospita-lization
44305	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	Other	Death
44306	Cellulitis	蜂巣炎	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved Hospita-lization
51103	Pneumothorax	気胸	Severe	None	Other	Resovled
	Emphysema	肺気腫	Severe	None	Other	Resolved
51109	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
51205	Infection	感染	Severe	Remote	Other	Hospita-lization
54106	Acute kidney failure	急性腎不全	Moderate	None	Other	Resolved
Treatment group: Standard monotherapy						
4107	Lung disorder	肺障害	Mild	None	Remedial drug therapy	Hospita-lization
5306	Overdose	過量投与	Moderate	None	Other	Resolved
	Arterial thrombosis	動脈血栓症	Severe	None	Other	Hospita-lization Death
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
8201	Sinusitis	副鼻腔炎	Severe	None	Other	Resolved
8302	Pancreas disorder	膵臓障害	Severe	None	Other	Improved
15302	Fever	発熱	Moderate	None	None	Hospita-lization
	Hypotension	低血圧	Severe	None	None	Improved
	Dehydration	脱水	Severe	None	None	Improved
17102	Respiratory disorder	呼吸障害	Moderate	None	Other	Improved Hospita-lization
19108	Suicide attempt	自殺企図	Mild	None	Other	Resolved
19202	Infection	感染	Moderate	Remote	Other	Improved
19303	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
22207	Stupor	昏迷	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
	Stupor	昏迷	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
	Aspiration pneumonia	誤嚥性肺炎	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
23101	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	None	Other	Death
	Kidney failure	腎不全	Severe	None	Other	Death
26116	Apnea	無呼吸	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
27102	Hemorrhage	出血	Severe	None	Other	Death

表 2.7.4.7-39 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D91-040、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
30106	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Moderate	None	Other	Hospitalization
	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Moderate	None	Other	Hospitalization
30138	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Resolved
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
30301	Thrombocytopenia	血小板減少症	Severe	Possible	Study drug discontinued permanently	Unchanged
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
32104	Dyspnea	呼吸困難	Severe	Remote	Remedial drug therapy	Death
	Hemoptysis	喀血	Mild	Remtoe	Remedial drug therapy	Death
35104	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
35111	Heart failure	心不全	Severe	None	Other	Insufficient follow-up
35114	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Remedial drug therapy	Unchanged
	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy	Unchanged
35137	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Resolved
35307	Pneumonia	肺炎	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	None	Death
41103	Pneumothorax	気胸	Moderate	None	Other	Resolved
	Kidney failure	腎不全	Severe	Remote	Dose of study drug reduced	Death
	Intestinal necrosis	腸壊死	Severe	None	Other	Death
	Shock	ショック	Severe	None	None	Death
41108	Intestinal necrosis	腸壊死	Severe	None	Other	Resolved Hospitalization
44109	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	Other	Death
45103	Hypotension	低血圧	Severe	Remote	Study drug discontinued & restarted	Resolved
	Hypotension	低血圧	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Sepsis	敗血症	Moderate	Remote	Other	Resolved
50201	Infection	感染	Severe	None	Other	Improved Hospitalization
51105	Abscess	膿瘍	Moderate	None	Remedial drug therapy	Hospitalization
Treatment group: CPFX combination						
10119	Bradycardia	徐脈	Severe	None	Other	Death
	Hypotension	低血圧	Severe	None	Other	Death
	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	None	Dose of study drug reduced	Insufficient follow-up

表 2.7.4.7-39 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D91-040、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
13309	Hypotension	低血圧	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Worsened
	Hypoxia	低酸素症	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Worsened
	Kidney failure	腎不全	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Worsened
16119	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None	Death
22107	Confusion	錯乱	Moderate	None	Remedial drug therapy	Hospitalization
	Allergic reaction	アレルギー反応	Moderate	None	Remedial drug therapy	Hospitalization
	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Moderate	None	Remedial drug therapy	Improved Hospitalization
	Lung disorder	肺障害	Moderate	None	Remedial drug therapy	Improved Hospitalization
22307	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
26120	Lung edema	肺水腫	Severe	None	None	Death
	Pneumonia	肺炎	Severe	None	None	Death
30119	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
30124	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Severe	None	None	Death
	Cerebral infarct	脳梗塞	Severe	None	None	Death
30125	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
30132	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Resolved
	Hypoxia	低酸素症	Severe	None	Other	Resolved
30134	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	None	Death
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
30307	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Resolved
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
35121	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Other	Worsened
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
36119	Infection	感染	Severe	Remote	Other	Hospitalization
39119	Syncope	失神	Moderate	Remote	None	Hospitalization
	Respiratory acidosis	呼吸性アシドーシス	Severe	None	None	Resolved
	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
	Atelectasis	無気肺	Severe	None	None	Death
41122	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
41120	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
42119	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	Remote	Other	Resolved
44121	Kidney function abnormal	腎機能異常	Moderate	Remote	Dose of study drug reduced	Improved
44126	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death

表 2.7.4.7-39 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 D91-040、SAF）（続き）

Patient number	COSTART term	有害事象名	Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
44216	Kidney function abnormal	腎機能異常	Severe	Remote	Dose of study drug reduced	Death
	Thrombocytopenia	血小板減少症	Severe	Remote	None	Death
	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	None	Death
44311	Thrombocytopenia	血小板減少症	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Gangrene	壊疽	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
44123	Hypoxia	低酸素症	Moderate	None	Other	Resolved
	Respiratory disorder	呼吸障害	Moderate	None	Other	Resolved
44124	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
44214	Shock	ショック	Moderate	None	None	Death
44312	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	Other	Death
44323	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
45120	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	None	Improved
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
48119	Heart arrest	心停止	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
59146	Hypoxia	低酸素症	Moderate	Remote	None	Resolved
59308	Carcinoma of lung	肺癌	Severe	None	None	Un-changed
Treatment group: Standard combination						
5120	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
26121	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Improved
30121	Skin carcinoma	皮膚癌	Moderate	None	None	Un-changed
	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Mild	None	None	Hospita-lization
30123	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
30126	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
30131	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
41119	Heart failure	心不全	Severe	None	Remedial drug therapy	Death
41123	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Severe	None	None	Un-changed
	Apnea	無呼吸	Severe	None	None	Death
44119	Shock	ショック	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved
44217	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	Other	Death
44309	Thrombocytopenia	血小板減少症	Severe	None	Remedial drug therapy	Resolved Hospita-lization
	Pneumonia	肺炎	Moderate	Probable	Study drug discontinued permanently	Resolved Hospita-lization
44310	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
45119	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	None	None	Death
53106	Encephalopathy	脳症	Severe	None	Other	Worsened
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Death
54121	Heart arrest	心停止	Severe	None	Other	Resolved
	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appedix 9_Data listing 25D

表 2.7.4.7-40　すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 100169、SAF）

Treatment Group	Patient	COSTART term	有害事象名	Outcome of event
CPFX	1003	Overdose	過量投与	Resolved
	1040	Urinary incontinence	尿失禁	Resolved
	14001	Pyelonephritis	腎盂腎炎	Resolved
	15028	Urogenital surgery	泌尿生殖器外科手術	Resolved
	16001	Pyelonephritis	腎盂腎炎	Resolved
		Convulsion	痙攣	Resolved
		Overdose	過量投与	Resolved
	36002	Constipation	便秘	Resolved
		Abdominal pain	腹痛	Resolved
		Aspiration pneumonia	誤嚥性肺炎	Resolved
	201005	Urogenital surgery	泌尿生殖器外科手術	Resolved
	301100	Myopathy	ミオパチー	Unchanged
		Convulsion	痙攣	Resolved
		Myopathy	ミオパチー	Unchanged
	301213	Convulsion	痙攣	Resolved
	303010	Hydroureter	水尿管症	Resolved
	303033	Accidental injury	事故による外傷	Resolved
	304001	Hydronephrosis	水腎症	Resolved
	304004	Hydronephrosis	水腎症	Resolved
	305007	Hypertension	高血圧	Resolved
	306003	Pyelonephritis	腎盂腎炎	Resolved
	306005	Pyelonephritis	腎盂腎炎	Resolved
		Hepatitis	肝炎	Resolved
	306054	Pyogenic arthritis	化膿性関節炎	Resolved
	306056	Respiratory disorder	呼吸障害	Death
	307006	Infection viral	ウイルス感染	Resolved
	309014	Pyelonephritis	腎盂腎炎	Resolved
	505010	Urticaria	蕁麻疹	Resolved
	601079	Vomiting	嘔吐	Resolved
		Pyelonephritis	腎盂腎炎	Resolved
	701032	Accidental injury	事故による外傷	Resolved
	704006	Pyelonephritis	腎盂腎炎	Resolved
	707021	Carcinoma	癌	Improved
CAZ	15060	Sepsis	敗血症	Resolved
	44030	Urinary tract infection	尿路感染	Resolved
	303001	Pyelonephritis	腎盂腎炎	Resolved
		Urinary tract infection	尿路感染	Resolved
	303046	Pyelonephritis	腎盂腎炎	Resolved

表 2.7.4.7-40 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 100169、SAF）（続き）

Treatment Group	Patient	COSTART term	有害事象名	Outcome of event
CFIX	13031	Accidental injury	事故による外傷	Resolved
		Accidental injury	事故による外傷	Resolved
	16009	Urinary tract infection	事故による外傷	Resolved
		Pyelonephritis	腎盂腎炎	Resolved
	27005	Urinary tract disorder	尿路感染	Resolved
	28009	Hypertonia	筋緊張亢進	Unchanged
		Urinary incontinence	尿失禁	Resolved
		Neuropathy	ニューロパチー	Resolved
	301080	Accidental injury	事故による外傷	Resolved
		Subdural hematoma	硬膜下血腫	Resolved
	301089	Purpura	紫斑	Resolved
	301297	Urogenital anomaly	泌尿生殖器形成異常	Resolved
		Accidental injury	事故による外傷	Resolved
		Accidental injury	事故による外傷	Resolved
	306024	Penis disorder	陰茎障害	Resolved
	306072	Convulsion	痙攣	Resolved
	307024	Urinary tract disorder	尿路感染	Resolved
	401098	Cerebral hemorrhage	脳出血	Resolved
		Convulsion	痙攣	Resolved
	402031	Cellulitis	蜂巣炎	Resolved
	601009	Hydronephrosis	水腎症	Resolved
	601039	Meningomyelocele	髄膜脊髄瘤	Resolved
	706051	Urinary tract infection	尿路感染	Resolved
TMP/SMX	105002	Urinary tract infection	尿路感染	Resolved

CFIX: cefixime, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, TMP/SMX: trimethoprim/sulfamethoxazole, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.2/2

表 2.7.4.7-41 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 100201、SAF）

Patient number	MedDRA ver.11.0 preferred term	MedDRA J/ver.11.0 基本語	Action Taken	Severity	Outcome	Relation to study drug
Treatment group: CPFX						
90025	Dehydration	脱水	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
200008	Sepsis	敗血症	Hospitalization required or prolonged	Severe	Resolved	None
210004	Acute lymphocytic leukaemia	急性リンパ性白血病	None	Severe	Death	None
210015	Neutropenia	好中球減少症	Hospitalization required or prolonged	Severe	Resolved	None
	Bacteraemia	菌血症	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
	Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
	Bacteraemia	菌血症	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
220013	Urinary tract infection	尿路感染	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
270024	Gastroenteritis	胃腸炎	Hospitalization required or prolonged	Severe	Resolved	Possible
	Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	Possible
	Sepsis	敗血症	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
270027	Central nervous system leukaemia	中枢神経系白血病	Remedial drug therapy	Severe	Unchanged	None
	Acute lymphocytic leukaemia	急性リンパ性白血病	None	Severe	Death	None
290062	Renal failure acute	急性腎不全	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
	Haemolytic uraemic syndrome	溶血性尿毒症症候群	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
300002	Perianal abscess	肛門周囲膿瘍	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
300004	Otitis media	中耳炎	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
	Otitis media	中耳炎	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
310017	Otitis media	中耳炎	Study drug discontinued permanently	Severe	Resolved	Unlikely
310019	Osteomyelitis	骨髄炎	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	Unlikely
350014	Pyrexia	発熱	Remedial drug therapy	Moderate	Resolved	None
360002	Pyrexia	発熱	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	Unlikely
420010	Acute lymphocytic leukaemia	急性リンパ性白血病	Hospitalization required or prolonged	Mild	Resolved	None
	Acute lymphocytic leukaemia	急性リンパ性白血病	Hospitalization required or prolonged	Mild	Resolved	None

表 2.7.4.7-41 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 100201、SAF）（続き）

Patient number	MedDRA ver.11.0 Preferred term	MedDRA J/ver.11.0 基本語	Action Taken	Severity	Outcome	Relation to study drug
490055	Cardiac disorder	心障害	Other	Severe	Worsened	None
	Atrial thrombosis	心房血栓症	Other	Severe	Worsened	None
	Cardiac arrest	心停止	Other	Severe	Death	None
500008	Wound infection	創傷感染	Study drug discontinued permanently	Severe	Resolved	None
500011	Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	Probable
	Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
	Vesicoureteric reflux	膀胱尿管逆流	Other	Severe	Resolved	None
	Nephropathy	腎症	Other	Severe	Resolved	None
500024	Wound abscess	創部膿瘍	Study drug discontinued permanently	Severe	-	None
	Wound abscess	創部膿瘍	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
	Nausea	悪心	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
	Vomiting	嘔吐	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
510009	Bronchitis bacterial	細菌性気管支炎	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
760005	Arthralgia	関節痛	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
	Back pain	背部痛	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
	Neutropenia	好中球減少症	Hospitalization required or prolonged	Severe	Resolved	None
	Pyrexia	発熱	Hospitalization required or prolonged	Severe	Resolved	None
770002	Pyelonephritis	腎盂腎炎	Remedial drug therapy	Moderate	Resolved	None
	Pelvi-ureteric obstruction	骨盤部尿管閉塞	Other	Moderate	Resolved	None
790011	Neutropenia	好中球減少症	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
	Pyrexia	発熱	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
870030	Road traffic accident	交通事故	None	Severe	Death	None
9930010	Neurogenic bladder	神経因性膀胱	Hospitalization required or prolonged	Severe	Resolved	None
	Small intestinal obstruction	小腸閉塞	Hospitalization required or prolonged	Severe	Resolved	None
	Small intestinal obstruction	小腸閉塞	Hospitalization required or prolonged	Severe	Resolved	None

表 2.7.4.7-41 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 100201、SAF）（続き）

Patient number	MedDRA ver.11.0 Preferred term	MedDRA J/ver.11.0 基本語	Action Taken	Severity	Outcome	Relation to study drug
Comparator						
470048	Empyema	蓄膿	Other	Severe	Resolved	None
510013	Vertigo	回転性めまい	Hospitalization required or prolonged	Severe	Resolved	None
800016	Asthma	喘息	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
800021	Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
800051	Asthma	喘息	Remedial drug therapy	Severe	Resolved	None
830045	Astrocytoma	星細胞腫	Remedial drug therapy	Severe	Unchanged	None

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, -: no data

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.2/2, 14.3.2/6, 14.3.3

表 2.7.4.7-42 すべての重篤又は生命を脅かす有害事象の一覧（試験 1370、SAF）

Treatment	Patient number	Adverse event	有害事象名	Severity	Relationship	Action taken	Outcome
CPFX	20004	Pneumothorax	気胸	Moderate	Unlikely	Drug disontinued permanently	Resolved

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set
Source: 5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_List 20A, 20B

表 2.7.4.7-43　すべての重篤な有害事象の一覧（試験 0546、SAF）

Patient Number	COSTART term preferred term	有害事象名	Severity	Relation to study drug	Serious or life-threatering
1003	Ventricular haemorrhagia	脳室内出血	Severe	None	Life threatering event
2006	Hypocalcaemia	低カルシウム血症	Mild	None	Death
	Hypoxemia	低酸素血症	Severe	None	Death
	Respiratory failure	呼吸不全	Severe	None	Death
	Heart failure	心不全	Severe	None	Death
	Renal insufficiency	腎機能不全	Severe	None	Death
3053	Aggravation neuro	神経学的状態悪化	Severe	None	Death
6026	Osteosynthesis femur	大腿骨骨接合	Moderate	None	Prolonged hospitalization
	Surgery on right orbita fracture	右眼窩骨折の外科手術	Mild	None	Prolonged hospitalization
	Osteosynthesis left ankle	左足関節部骨接合	Mild	None	Prolonged hospitalization
	Osteosynthesis right foot	右足骨接合	Mild	None	Prolonged hospitalization
7031	Collapse	虚脱	Severe	Not assessable	Death
7032	Septic shock	敗血症性ショック	Severe	Possible	Death

SAF: safety analysis set
Source: 5.3.5.2.1 PH-31426/16.2.7

表 2.7.4.7-44 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 15992、SAF）

Subject ID Diagnostic subgroup	Adverse event (MedDRA version 17.1 PT)	有害事象 (MedDRA J/ver.17.1 PT)	TEAE	Related to study drug	Intensity	Reason for seriousness	Onset / Stop date (Study day)	Action taken	Outcome / specify
Treatment group: 400mg BID									
200030002 Bacterial pneumonia	Respiratory failure	呼吸不全	Yes	No	Severe	Is Life Threatening	5/22	Drug withdrawn	Recovered / resolved
200080003 Bacterial pneumonia	Lower respiratory tract infection	下気道感染	No (Post-treatment)	No	Mild	Requires or prolongs hospitalization	40/-	NA	Not recovered / not resolved
200090004 Bacterial pneumonia	Pyrexia	発熱	Yes	No	Moderate	Requires or prolongs hospitalization	36/-	NA	Not recovered / not resolved
200190003 Other disease	Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	Yes	No	Moderate	Requires or prolongs hospitalization	20/36	NA	Recovered / resolved
Treatment group: 400mg TID									
200090001 Bacterial pneumonia	Pneumonia	肺炎	Yes	No	Severe	Requires or prolongs hospitalization	15/20	NA	Recovered / resolved

BID: two times a day, NA: not applicable, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event, TID: three times a day

Study day is calculated based on the first day of study drug administration: The formula for this calculation is (onset day of adverse event minus medication day) plus 1 day.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.2/2, Listing 16.2.3/1

表 2.7.4.7-45 すべての重篤な有害事象の一覧（試験 0541、SAF）

Treatment	Patient	Adverse event	有害事象	Day of onset[a]	Intensity	Relation
Group A- Intra-abdominal infections	A23	Bradycardia	徐脈	8	Moderate	None
		Hypotension	低血圧	8	Moderate	None
	A29	Renal failure	腎機能障害	2	Severe	None
	A31	Oxygen desaturation	酸素飽和度低下	1	Severe	Remote
		Renal failure	腎不全	4	Severe	Remote
	A36	Shock	ショック	2	Severe	None
	A38	Renal dysfunction	腎機能障害	8	Severe	Possible
	A40	Renal dysfunction	腎機能障害	8	Severe	None
Group B - Severe sepsis	B05	Acute renal failure	急性腎不全	2	Severe	Remote
	B12	Pneumothorax	気胸	3	Severe	None
	B24	Hypotension	低血圧	1	Severe	None

SAF: safety analysis set

Exluded an adverse event with outcome as death

a: Day of onset (relative to start of study medication [Day 0])

Source: 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.8

表 2.7.4.7-46　すべての重篤な有害事象の一覧（国内使用実態調査、SAF）

症例管理番号／臨床患者識別番号	性 年齢	CPFX 経路／1 日量 （使用理由）	開始日 ～終了日	副作用・感染症名	転帰 転帰日	発現状況
J201216152/ 80101	女 1歳未満*	IV/200mg （敗血症） IV/100mg （敗血症） IV/100mg （敗血症） IV/200mg （敗血症）	[redacted]/9/20 ～同年*/9/22 同年*/9/23 ～同年*/9/24 同年*/9/29 ～同年*/9/29 同年*/9/30 ～同年*/11/9	肝不全[a]、 腎不全[a]	回復 同年*/10/07	同年*/09/20：CPFX 200mg／日の投与開始 同日、肝不全・腎不全を認めた 同年*/09/23：CPFX を 100mg／日に減量 同年*/09/25：重症度（高度）とし、CPFX を休薬 同年*/09/29：CPFX 100mg／日で再開 同年*/09/30：CPFX を 200mg／日に増量 同年*/10/07：肝不全・腎不全は、回復 同年*/11/09：CPFX の投与終了
J201216916/ 40101	男 1歳以上*	IV／250mg （腹膜炎） IV／120mg （腹膜炎）	[redacted]/01/22 ～ 同年*/01/22 同年*/01/23 ～ 同年*/01/29	敗血症性ショック[a]	死亡 同年*/01/29	同年*/01/22：CPFX 250mg／日の投与開始 同年*/01/23：CPFX を 120mg／日に減量 同年*/01/28：敗血症性ショックを認めた。治療として、メロペン（投与量不明）の点滴開始 同年*/01/29：敗血症性ショックで、死亡に至った
J201218364/ 30601	女 1歳未満*	IV／10mg （腹膜炎）	[redacted]/01/11 ～ 同年*/01/23	多臓器不全[a]	死亡 同年*/01/29	同年*/01/11：CPFX 10mg／日の投与開始 同年*/01/23：CPFX の投与中止。多臓器不全が発現。多臓器不全に対し、ドブトレックスの投与開始 同年*/01/29：多臓器不全により死亡
J201218426/ 30501	女 1歳以上*	DR／600mg （発熱性好中球減少症）	[redacted]/11/22 ～ 同年*/12/14	急性膵炎[a]	回復 同年*/11/27	同年*/11/22：CPFX 600mg／日の投与開始 同年*/11/25：急性膵炎が発現 同年*/11/27：急性膵炎は回復 同年*/12/14：CPFX の投与終了
J201218543/ 40701	女 1歳未満*	DR／100mg （敗血症）	[redacted]/09/26 ～ 同年*/09/30	敗血症性ショック[a]	死亡 同年*/09/30	同年*/09/26：CPFX 100mg／日の投与開始 同年*/09/30：敗血症性ショックにより、特に処置せず、死亡に至る

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-46 すべての重篤な有害事象の一覧（国内使用実態調査、SAF）（続き）

症例管理番号／臨床患者識別番号	性 年齢	CPFX 経路／1 日量 （使用理由）	開始日 ～終了日	副作用・ 感染症名	転帰 転帰日	発現状況
J201218545/ 41001	男 1歳以上*	DR／100mg （敗血症） DR／75mg （敗血症）	[redacted]/03/21 ～ 同年*/03/24 同年*/03/25 ～ 同年*/03/25	多臓器不全 a	死亡 同年*/03/25	同年*/03/21：CPFX 100mg／日の投与開始 同年*/03/25：多臓器不全の進行が発現。CPFX を 75mg／日に減量。他薬剤による治療を行うも、同日、多臓器不全の進行により、死亡に至る
J201218546/ 41101	女 1歳未満*	DR／60mg （肺炎）	[redacted]/03/14 ～ 同年*/03/19	血中ビリルビン増加 a、 肝機能異常 a、 敗血症 a	死亡 同年*/04/01	同年*/03/14：CPFX 60mg／日の投与開始 同年*/03/15：ビリルビン上昇が発現 同年*/03/19：肝機能障害が発現。CPFX の投与中止 同年*/03/29：敗血症が発現 同年*：敗血症に対し、メロペン、ゲンタマイシンの投与開始 同年*/04/01：敗血症により、死亡に至る
J201219042/ 42101	男 1歳未満*	DR／72mg （肺炎）	[redacted]/02/12 ～ 同年*/02/21	心不全 a	死亡 同年*/02/22	同年*/02/12：CPFX 72mg／日の投与開始 同年*/02/14：心不全が発現 同年*/02/22：心不全により、死亡に至る
J201219043/ 42201	女 1歳以上*	DR／900mg （菌血症）	[redacted]/04/04 ～ 同年*/04/19	多臓器不全 a	死亡 同年*/04/19	同年*/04/04：CPFX 900mg／日の投与開始。多臓器不全が発現 同年*/04/19：多臓器不全により、死亡に至る
J201219044/ 42401	男 1歳以上*	DR／300mg （肺炎）	[redacted]/09/18 ～ 同年*/09/26	癌疼痛 a、 急性リンパ性白血病 a	死亡 同年*/09/26	同年*/09/18：CPFX 300mg／日の投与開始 同年*/09/20：がん性疼痛、急性リンパ性白血病の悪化が発現 日付不明：がん性疼痛に対し、モルヒネ塩酸炎、アタラックス P の投与開始 同年*/09/26：急性リンパ性白血病の悪化のため、死亡

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-46 すべての重篤な有害事象の一覧（国内使用実態調査、SAF）（続き）

症例管理番号／臨床患者識別番号	性 年齢	CPFX 経路／1 日量 （使用理由）	開始日 ～終了日	副作用・ 感染症名	転帰 転帰日	発現状況
J201219448/ 30504	女 1歳以上*	DR／600mg （発熱性好中球減少症）	[redacted]/07/01 ～ 同年*/07/07	浮腫[a]、 腎機能障害、 敗血症[a]	軽快 同年*/07/15	同年*/07/01：CPFX 600mg／日の投与開始 日付不明：アムビゾーム(投与量不明)の投与開始 同年*/07/03：浮腫が発現 同年*/07/06：腎機能障害が発現 同年*/07/07：敗血症が発現。有害事象発現（敗血症）のため、CPFX の投与中止 同年*/07/09：浮腫は、ミルリーラ投与にて、回復 同年*/07/14：腎機能障害は、特に処置せず、回復 同年*/07/15：敗血症はファーストシン、トブラシン投与にて、軽快
J201219449/ 30505	女 1歳以上*	DR／600mg （発熱性好中球減少症）	[redacted]/07/16 ～ 同年*/07/31	腎機能障害、 肝機能 異常[a]、 眼乾燥、 サイトメガロウイルス 感染[a]	未回復 同年*/10/23	同年*/07/16：CPFX 600mg／日の投与開始 同年*/07/20：腎機能障害が発現 同年*/07/23：肝機能障害が発現 同年*/07/27：乾性角結膜炎が発現 同年*/07/28：腎機能障害は、特に処置せず、回復 同年*/07/31：サイトメガロウイルス感染症が発現。効果不十分のため、CPFX の投与中止 同年*/08/06：乾性角結膜炎は、タリビット眼軟膏にて、回復 肝機能障害、未回復。サイトメガロウイルス感染症は、デシノン点滴静注投与するも、未回復
J201219920/ 43002	女 1歳未満*	DR／180mg 1 日 200mg （敗血症）	[redacted]/12/27 ～ 翌年*/01/13	敗血症性 ショック[a]	死亡 翌年*/01/14	同年*/12/27：CPFX 180mg／日の投与開始 翌年*/01/13：敗血症性ショックが発現。特に、処置なし。効果不十分のため、CPFX の投与中止 翌年*/01/14：菌血症は改善するも、全身状態悪化。敗血症性ショックにより、死亡に至る

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-46　すべての重篤な有害事象の一覧（国内使用実態調査、SAF）（続き）

症例管理番号／臨床患者識別番号	性 年齢	CPFX 経路／1 日量 （使用理由）	開始日 ～終了日	副作用・感染症名	転帰 転帰日	発現状況
J201219925/ 42701	女 1歳未満*	DR／200mg 1 日 200mg （敗血症）	[redacted]/11/28 ～ 同年*/11/30	敗血症性ショック[a]	死亡 同年*/12/01	同年*/11/28：CPFX 200mg／日の投与開始 同年*/11/30：敗血症性ショックが発現。特に処置なし。効果不十分のため、CPFX の投与中止 同年*/12/01：敗血症性ショックにより、死亡に至る
J201220165/ 10401	男 1歳以上*	DR／200mg （肺炎） DR／400mg 1 日 400mg （肺炎）	[redacted]/04/23 ～ 同年*/04/24 同年*/04/24 ～ 同年*/05/03	多臓器不全[a]、播種性血管内凝固[a]	死亡 同年*/05/05	同年*/04/23：CPFX 200mg／日の投与開始 同年*/04/24：CPFX を 400mg／日に増量 同年*/05/03：効果不十分のため、CPFX の投与中止 同年*/05/04：多臓器不全、播種性血管内凝固症候群が発現。多臓器不全に対してメイロン、播種性血管内凝固症候群に対してノイアート、献血アルブミン、血小板輸血を投与 同年*/05/05：多臓器不全、播種性血管内凝固症候群により、死亡に至る
J201220166/ 10704	男 1歳以上*	DR／300mg 1 日 300mg （肺炎） DR／300mg 1 日 300mg （肺炎）	[redacted]/07/11 ～ 同年*/07/19 同年*/08/13 ～ 同年*/08/29	呼吸不全[a]、皮下気腫[a]、無気肺[a]	死亡 同年*/09/28	同年*/07/11：CPFX 300mg／日の投与開始 同年*/07/19：CPFX の投与終了 同年*/08/01：無気肺の悪化、右胸部皮下気腫が発現。無気肺の悪化は、肺理学療法にて治療。右胸部皮下気腫は特に処置せず 同年*/08/13：CPFX 300mg／日の投与開始 同年*/08/27：呼吸不全の悪化が発現 同年*/08/29：効果不十分のため、CPFX の投与中止 同年*/09/01：右胸部皮下気腫の悪化が発現 同年*/09：右胸部皮下気腫の悪化に対し、胸腔ドレーンを留置 同年*/09/28：人口呼吸器管理されるも、呼吸不全の悪化により、死亡に至る

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-46 すべての重篤な有害事象の一覧（国内使用実態調査、SAF）（続き）

症例管理番号／臨床患者識別番号	性 年齢	CPFX 経路／1 日量 （使用理由）	開始日 ～終了日	副作用・感染症名	転帰 転帰日	発現状況
J201220168/ 10601	男 1歳以上*	DR／120mg 1 日 120mg （敗血症） DR／60mg 1 日 60mg （敗血症）	[redacted]/03/27 ～ 同年*/04/03 同年*/04/04 ～ 同年*/04/04	敗血症性ショック[a]	死亡 同年*/04/04	同年*/03/27：CPFX 120mg／日の投与開始 同年*/04/04：CPFX を 60mg／日に減量。敗血症性ショックが発現。メイロン、イノバン、ドブトレックスの投与開始。敗血症性ショックにより、死亡に至る
J201220169/ 10103	女 1歳以上*	DR／240mg 1 日 240mg （敗血症）	[redacted]/04/03 ～ 同年*/04/12	大発作[a]、 脳出血[a]、 高血糖[a]、 高ナトリウム血症[a]、 急性リンパ性白血病[a]	死亡 同年*/04/16	同年*/04/03：CPFX 240mg／日の投与開始 同年*/04/05：全身性硬直間代性けいれんが発現。全身性硬直間代性けいれんに対して、ドルミカムの投与開始。同日、全身性硬直間代性けいれんは、回復 同年*/04/06：高ナトリウム血症が発現。高ナトリウム血症に対して、補液増量 同年*/04/12：高血糖が発現。高血糖に対して、輸液変更。CPFX の投与終了 同年*/04/13：急性リンパ性白血病の悪化が発現 同年*/04/15：脳出血が発現。脳出血に対して、アドナ、トランサミン、血小板輸血、赤血球濃厚液輸血の投与開始 同年*/04/16：脳出血、急性リンパ性白血病の悪化のため、特に処置せず、死亡に至る
J201220301/ 31302	男 1歳以上*	DR／200mg 1 日 200mg （敗血症）	[redacted]/01/22 ～同年*/02/05	アミラーゼ増加[a]、 肝機能異常[a]、 敗血症[a]	死亡 同年*/02/18	日付不明：ブイフェンド（投与量不明）の投与開始 同年*/01/22：CPFX 200mg／日の投与開始 同年*/01/27：血清アミラーゼ上昇が発現 日付不明：血清アミラーゼ上昇に対して、ミラクリッド、エクセラーゼの投与開始 同年*/02/03：肝機能障害が発現 同年*/02/05：敗血症の悪化が発現。CPFX の投与中止 日付不明：敗血症の悪化に対して、オメガシンの投与開始 同年*/02/12：血清アミラーゼ上昇は、回復 同年*/02/18：敗血症の悪化により、死亡に至る

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-46　すべての重篤な有害事象の一覧（国内使用実態調査、SAF）（続き）

症例管理番号／臨床患者識別番号	性 年齢	CPFX 経路／1 日量 （使用理由）	開始日 ～終了日	副作用・感染症名	転帰 転帰日	発現状況
J201220320/ 90901	男 1歳以上*	DR／120mg 1 日 120mg （敗血症） DR／60mg （敗血症）	[redacted]/03/24 ～ 同年*/05/15 同年*/05/16 ～ 同年*/05/16	痙攣[a]	軽快 同年*/04/06	同年*/03/24：CPFX 120mg／日の投与開始 同年*/03/30：けいれんが発現 同年*/04/06：抗けいれん剤により、けいれんは、軽快 同年*/05/16：CPFX を 60mg／日に減量。効果不十分のため、CPFX の投与終了
J201220465/ 43901	男 1歳未満*	DR／15mg （敗血症）	[redacted]/04/27 ～ 同年*/05/04	敗血症性ショック[a]	死亡 同年*/05/05	同年*/04/27：CPFX 15mg／日の投与開始 同年*/05/04：敗血症性ショックが発現。効果不十分のため、CPFX 投与終了。敗血症性ショックに対しては、特に処置せず 同年*/05/05：敗血症性ショックのため死亡に至る
J201220466/ 44101	女 1歳未満*	DR／15mg 1 日 15mg （敗血症）	[redacted]/05/09 ～ 同年*/05/12	敗血症性ショック[a]	死亡 同年*/05/13	同年*/05/09：CPFX 15mg／日の投与開始 同年*/05/10：敗血症性ショックが発現。特に処置せず 同年*/05/13：敗血症性ショックにより、死亡に至る。CPFX の投与終了（最終投与日：同年*/05/12）
J201220594/ 41902	男 1歳以上*	DR／80mg 1 日 80mg （敗血症） DR／40mg （敗血症）	[redacted]/08/29 ～ 同年*/09/06 同年*/09/06 ～ 同年*/09/06	敗血症性ショック[a]	死亡 同年*/09/07	同年*/08/29：エンピリックに、CPFX 80mg／日の投与開始 同年*/09/06：CPFX を 40mg／日に減量するも、同日、他剤に変更 同年*/09/05：敗血症性ショックが発現。敗血症性ショックに対して、エピネフリンの投与開始 同年*/09/07：敗血症性ショックにより、死亡に至る

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-46　すべての重篤な有害事象の一覧（国内使用実態調査、SAF）（続き）

症例管理番号／臨床患者識別番号	性 年齢	CPFX 経路／1 日量 （使用理由）	開始日 ～終了日	副作用・ 感染症名	転帰 転帰日	発現状況
J201220738/ 100801	女 1歳以上*	DR／100mg 1 日 100mg （肺炎） DR／50mg （肺炎） DR／100mg 1 日 100mg （肺炎）	[redacted]/11/29 同年*/12/02 同年*/12/16 ～ 同年*/12/28	急性 腎不全[a]、 肝機能検査異常、 末梢性浮腫	不明 2年後*/07/24	同年*/11/29：CPFX 100mg／日の投与開始 同年*/12/02：急性腎不全が発現。急性腎不全に対して、持続血液透析濾過法を施行。CPFX を 50mg／日に減量 同年*/12/04：肝機能値上昇が発現。肝機能値上昇に対して、強力ミノファーゲン C の投与開始 同年*/12/12：急性腎不全は、回復 同年*/12/15：肝機能値上昇、回復 同年*/12/16：CPFX を 100mg／日に増量 同年*/12/18：左上肢腫脹が発現。肩関節、肘関節に異常は認めなかった 同年*/12/28：効果不十分なため、CPFX の投与中止 左上肢腫脹は、特に処置せず、転帰不明
J201221460/ 20501	女 1歳以上*	DR／150mg 1 日 150mg （敗血症）	[redacted]/11/25 ～ 同年*/12/07	血圧低下[a]、 播種性血管内凝固[a]	回復 同年*/11/26	同年*/11/25：CPFX 150mg／日の投与開始。血圧低下が発現。血圧低下に対して、イノバン、ソル・コーテフの投与開始 同年*/11/26：汎発性血管内凝固異常症が発現。血圧低下は、回復 同年*：汎発性血管内凝固異常症に対して、アンスロビン、オプサン、新鮮凍結血漿の投与開始 同年*/12/01：汎発性血管内凝固異常症は、回復 同年*/12/07：CPFX の投与中止

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4.7-46 すべての重篤な有害事象の一覧（国内使用実態調査、SAF）（続き）

症例管理番号／臨床患者識別番号	性 年齢	CPFX 経路／1 日量 （使用理由）	開始日 ～終了日	副作用・ 感染症名	転帰 転帰日	発現状況
J201221461/ 20701	女 1歳以上*	DR／600mg 1 日 600mg （好中球減少性発熱）	[redacted]/07/25 ～ 同年*/08/01	生着 症候群[a]、 貪食細胞性組織球症[a]	軽快 同年*/07/28	同年*/07/25：CPFX 600mg／日の投与開始。骨髄生着症候群が発現 同年*/07：骨髄生着症候群に対して、ラシックス、ソル・メドロール、ソル・コーテフを開始 同年*/07/28：血球貪食症候群が発現。骨髄生着症候群は、軽快 同年*/07：血球貪食症候群に対して、ソル・メドロールパルス療法、ベプシド、ミラクリッド、オプサンを開始 同年*/07/31：血球貪食症候群は、軽快 同年*/08/01：CPFX の投与終了（terminated）
J201221462/ 20601	男 1歳以上*	DR／280mg 1 日 280mg （好中球減少性発熱）	[redacted]/12/02 ～ 同年*/12/17	肝機能異常、 嘔吐[a]、 下痢[a]	軽快 同年*/12/24	同年*/12/02：CPFX 280mg／日の投与開始 同年*/12/08：嘔吐・下痢症が発現。特に、処置なし 同年*/12/16：肝機能異常が発現。特に、処置なし 同年*/12/17：嘔吐・下痢症は、軽快。CPFX の投与終了（terminated） 同年*/12/24：肝機能異常は、軽快
J201221766/ 50101	女 1歳以上*	DR／200mg 1 日 200mg （腹腔内膿瘍）	[redacted]/12/24 ～翌年*/01/04	尿量減少[a]	死亡 翌年*/01/04	同年*/12/24：CPFX 200mg／日の投与開始 同年*/12/30：尿量低下が発現 日付不明：尿量低下に対して、マンニトール投与開始 翌年*/01/04：効果不十分のため、CPFX の投与終了（terminated）。尿量低下により、死亡に至る
J201221768/ 50501	男 1歳以上*	DR／300mg 1 日 300mg （肺炎）	[redacted]/09/25 ～同年*/10/07	皮下気腫[a]、 紅斑	未回復 同年*/11/04	同年*/09/25：CPFX 300mg／日の投与開始 同年*/10/02：皮下気腫の悪化、足底・手掌発赤が発現。足底・手掌発赤に対して、プレドニンの投与開始 同年*/10/07：CPFX の投与終了(terminated) 同年*/10/19：足底・手掌発赤は、軽快 皮下気腫の悪化は、特に処置せず、未回復

CPFX：シプロフロキサシン、DR：点滴静注、IV：静脈内投与
a：重篤な有害事象
引用元：5.3.5.4.1 206430/副作用発現症例一覧表、症例管理番号対比表、重篤な有害事象一覧表

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.5　参考文献

2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法；「参考文献一覧」の項

2.7.2 臨床薬理試験；「参考文献一覧」の項

2.7.4.A 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項

2.7.4.B 臨床的安全性；「参考文献一覧」の項