2.7.6 個々の試験のまとめの目次

CTD 項番号	項題名
2.7.6.1	【国外試験】健康被験者を対象とした CPFX の静脈内及び経口投与薬物動態試験：試験 D89-050（報告書番号 R-5303）
2.7.6.2	【国外試験】健康被験者を対象とした CPFX の静脈内投与薬物動態試験：試験 D89-021（報告書番号 R-5302）
2.7.6.3	【国外試験】健康被験者を対象とした CPFX の反復静脈内投与及び反復経口投与後の薬物動態試験：試験 D91-002（報告書番号 R-5488）
2.7.6.4	【国外試験】健康被験者を対象とした CPFX の反復静脈内／経口投与薬物動態試験：試験 D90-012（報告書番号 R-5295）
2.7.6.5	【国外試験】二次性肺炎患者を対象とした二重盲検用量比較第Ⅲ相試験：試験 9837（報告書番号 R-5864）
2.7.6.6	【国外試験】Pseudomonas 属菌又は Enterobacter 属菌による感染症患者を対象とした非盲検、実薬対照、第Ⅱ相試験：試験 D88-024（報告書番号 R-5461）
2.7.6.7	【国外試験】Staphyrococcas 属菌による感染症患者を対象とした非盲検、実薬対照、第Ⅱ相試験：試験 D88-013（報告書番号 R-5462）
2.7.6.8	【国外試験】感染症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 1029（報告書番号 R-5316）
2.7.6.9	【国外試験】下気道感染症、皮膚・皮膚組織感染症及び尿路感染症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 D90-034（報告書番号 R-5492）
2.7.6.10	【国外試験】市中又は院内肺炎患者を対象とした二重盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 D89-053（報告書番号 R-5867）
2.7.6.11	【国外試験】敗血症患者を対象とした二重盲検第Ⅲ相試験：試験 D92-007（報告書番号 MMRR1390）
2.7.6.12	【国外試験】重症敗血症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 0564（報告書番号 PH-30384）
2.7.6.13	【国外試験】腹腔内感染症患者を対象とした二重盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 D90-014（報告書番号 MMRR-1232）
2.7.6.14	【国外試験】複雑性腹腔内感染症患者を対象とした二重盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験 D94-028（報告書番号 MMRR-1460）
2.7.6.15	【国外試験】市中又は院内肺炎患者を対象とした第三者盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験 D89-027（報告書番号 MMRR-1221）
2.7.6.16	【国外試験】市中肺炎患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験 1381（報告書番号 PH-27368）

2.7.6.17　【国外試験】院内肺炎患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験0576（報告書番号 PH-33457）

2.7.6.18　【国外試験】院内肺炎患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験 0560（報告書番号 PH-31430）

2.7.6.19　【国外試験】院内又は市中肺炎患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験 D95-025（報告書番号 MMRR-1495）

2.7.6.20　【国外試験】敗血症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験1330（報告書番号 PH-30240）

2.7.6.21　【国外試験】重症の呼吸器感染、皮膚・皮膚組織感染又は敗血症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験 D91-040（報告書番号 MMRR-1325）

2.7.6.22　【国外試験】小児の複雑性尿路感染症患者又は腎盂腎炎患者を対象とした二重盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 100169（報告書番号 MRR-00066）

2.7.6.23　【国外試験】小児の感染症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 100201（報告書番号 MRR-A43438）

2.7.6.24　【国外試験】小児の嚢胞性線維症患者を対象とした二重盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 D91-024（報告書番号 MMRR-1292）

2.7.6.25　【国外試験】小児及び成人の嚢胞性線維症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 1172（報告書番号 PH-24224）

2.7.6.26　【国外試験】小児及び若年の嚢胞性線維症患者を対象とした経口投与による非盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 1370（報告書番号 PH-25746）

2.7.6.27　【国外試験】人工呼吸器管理下の院内肺炎患者を対象とした非盲検、非対照、第Ⅱ相試験：試験 0546（報告書番号 PH-31426）

2.7.6.28　【国内試験】院内又は市中肺炎患者を対象とした非盲検非対照第Ⅲ相試験：試験 15992（報告書番号 PH-37595）

2.7.6.29　【国外試験】腹腔内感染症又は重症の敗血症患者を対象とした非盲検非対照第Ⅲ相試験：試験 0541（報告書番号 PH-30212）

2.7.6.30　【国外試験】敗血症患者を対象とした非盲検非対照第Ⅳ相試験：試験 0540（報告書番号 PH-30562）

2.7.6.31　【国内調査】小児患者を対象とした国内使用実態調査：国内使用実態調査（報告書番号 206430）

2.7.6.1 【国外試験】健康被験者を対象としたCPFXの静脈内及び経口投与薬物動態試験：試験D89-050（報告書番号R-5303）

参照項目：5.3.1.1.1 R-5303

2.7.6.1.1 試験概要

治験の標題：
外国人健康成人男性被験者を対象としてCPFX注射剤300及び400mg並びにCPFX錠500及び750mgを単回投与したときのCPFXの薬物動態（PK）、安全性及び忍容性を検討するための無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1施設
[redacted]（米国）

公表論文：
該当なし

治験期間：
最初の被験者の組入れ日： 1990年2月26日
最後の被験者の完了日： 1990年3月21日

開発のフェーズ：
第Ⅰ相

目的：
本試験は、健康成人男性被験者を対象に、CPFX注射剤300及び400mg並びにCPFX錠500及び750mgを単回投与したときの、静脈内投与時と経口投与時のC_{max}及びAUCについて同等性を検討し、併せて安全性及び忍容性を評価することを目的とした。

試験方法：
本試験は、健康成人男性被験者にCPFX注射剤300及び400mg並びにCPFX錠500及び750mgを単回投与したときのPK、安全性及び忍容性を評価するための単施設、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。治験薬のバッチ番号は、CPFX注射剤200mg/20mLバイアルが2417、CPFX注射剤300mg/30mLバイアルが2197、CPFX錠250mgが15487、プラセボ錠がML-8-50であった。静脈内投与時のプラセボとして生理食塩液を使用した。静脈内投与時には、CPFX注射剤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60分間静脈内持続投与した。本試験では以下に示す4つの投与群を設定し、クロスオーバー法にて投与した。休薬期間は1週間とした。

	第Ⅰ期	第Ⅱ期	第Ⅲ期	第Ⅳ期
投与群1	A	B	C	D
投与群2	C	A	D	B
投与群3	B	D	A	C
投与群4	D	C	B	A

A：CPFX注射剤300mg静脈内投与、及びプラセボ錠3錠の経口投与
B：CPFX注射剤400mg静脈内投与、及びプラセボ錠3錠の経口投与
C：CPFX錠500mg経口投与（CPFX錠250mg 2錠、及びプラセボ錠1錠）及び生理食塩液200mL静脈内投与
D：CPFX錠750mg経口投与（CPFX錠250mg 3錠）及び生理食塩液200mL静脈内投与

被験者12例を各投与群に3例ずつ無作為割付けした。各期において、被験者を治験薬投与前日の夜

から絶食させた後に、CPFX 又はプラセボを静脈内投与及び経口投与した。血清中 CPFX 濃度は投与前及び投与開始から投与終了 24 時間後まで経時的に測定した。また、尿中 CPFX 濃度は、投与終了 24 時間後まで測定した。
診断及び主な組入れ基準： 年齢 18～40 歳で、メトロポリタン生命保険会社作成の身長／体重表における標準体重の±10%以内の健康男性
安全性の評価項目： 有害事象、バイタルサイン、臨床検査、診察
PK の評価項目： 血清中又は尿中 CPFX の PK パラメータ： AUC(0-24)、AUC(0-24)/D、AUC、AUC/D、C_{max}、C_{max}/D、$t_{1/2}$、$A_{E,ur}$(0-24)、$A_{E,ur}$(0-24)/D、CL_R、CL
被験者数： 健康男性被験者 12 例（平均年齢：27.4 歳、年齢範囲：21～35 歳）が本試験に登録された。CPFX 300mg を静脈内投与した被験者 1 例の AUC が、他の被験者と比較して異常に大きく、この異常値を説明することができないため、当該被験者を PK 解析対象から除外した。 安全性解析対象被験者数： 12 例 PK 解析対象被験者数： 11 例
解析方法： PK パラメータは、PK 解析ソフトウェア KINCALC Version 2.2 を用いて算出した。得られた PK パラメータについて分散分析法（ANOVA）を用いて解析した。PK パラメータ（最小二乗平均）の比の推定値及び 90%信頼区間（CI）を算出し、最小二乗平均の比を用いて用量比例性及び同等性を検討した。 治験実施計画書では PK パラメータの対数を用いて解析するとしたが、FDA からの要請に従い対数変換せずに解析した。 PK パラメータの比の 90%CI が 80%～120%に入っている場合、用量比例性及び同等性を主張するのに適切であるとした。 有害事象については発現数（発現割合）を示した。

2.7.6.1.2 成績

2.7.6.1.2.1 安全性の結果

本試験で認められた有害事象の要約を表 2.7.6.1-1 に示す。有害事象は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA/J ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

12 例中 3 例（25%）に 1 件以上の有害事象が認められた。

被験者 1002 は、CPFX 750mg 経口投与時に腹痛、300mg 静脈内投与時に頭痛、消化不良、悪心及び嘔吐が認められた。腹痛及び頭痛は治験薬との関連は否定されたが、その他の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。被験者 1004 は、CPFX 500mg を経口投与した期に注射部位反応が認められたが、静脈内投与した被験薬はプラセボ（生理食塩液）であった。被験者 1003 は、CPFX 300mg 静脈内投与時に頭痛、500mg 経口投与後の休薬期間中に左肩の張りが認められた。頭痛は治験薬と関連ありと判断されたが、左肩の張りは事故による外傷であり、合併症と判断された。事故は最初の治験薬投与（500mg 経口投与）から 5 日後の休薬期間中に発生し、イブプロフェンが 7 日間処方された。第Ⅱ期の投与は延期され、イブプロフェンの投与終了から 3 日後に第Ⅱ期の治験薬投与が実施された。

投与中止例並びに死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。バイタルサイン、診察及び臨床検査に CPFX に起因する予期せぬ変動及び所見は認められなかった。

表 2.7.6.1-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団、N=12）

Body System COSTART		300mg n (%)	400mg n (%)	500mg n (%)	750mg n (%)
ANY ADVERSE EVENT		**2 (16.7)**	**0 (0.0)**	**2 (16.7)**	**1 (8.3)**
BODY AS A WHOLE		**2 (16.7)**	**0 (0.0)**	**2 (16.7)**	**1 (8.3)**
ABDOMINAL PAIN	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
ACCIDENTAL INJURY	事故による外傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
INJECTION SITE REACTION	注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
HEADACHE	頭痛	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DIGESTIVE		**1 (8.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
DYSPEPSIA	消化不良	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NAUSEA	悪心	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VOMITING	嘔吐	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

有害事象は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA/J ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

引用元：5.3.1.1.1 R-5303/Table 5A

2.7.6.1.2.2 PK の結果

① 血清中濃度推移

健康成人男性被験者 12 例全例が投与を完了した。しかし、CPFX 300mg 静脈内投与後の 1 例で、血清中 CPFX 濃度が投与終了後数時間にわたり持続的に高く推移し、明らかに他の被験者の血清中濃度 - 時間プロファイルと異なっていた。これらの異常値を説明することができないため、当該被験者から得られた血清中濃度データは、PK パラメータの算出に用いなかった。CPFX 投与後の平均血清中 CPFX 濃度推移を図 2.7.6.1-1 に示す。

静脈内投与後の平均血清中 CPFX 濃度は、静脈内持続投与終了時にピークを示し、その後速やかに低下した。各投与方法において血清中濃度 - 時間プロファイルは投与量間で類似していた。

② PK パラメータ

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 2.7.6.1-2 に示す。また、投与間の PK パラメータの比較（CPFX 300 及び 400mg 静脈内投与並びに 500 及び 750mg 経口投与）を表 2.7.6.1-3 に示す。

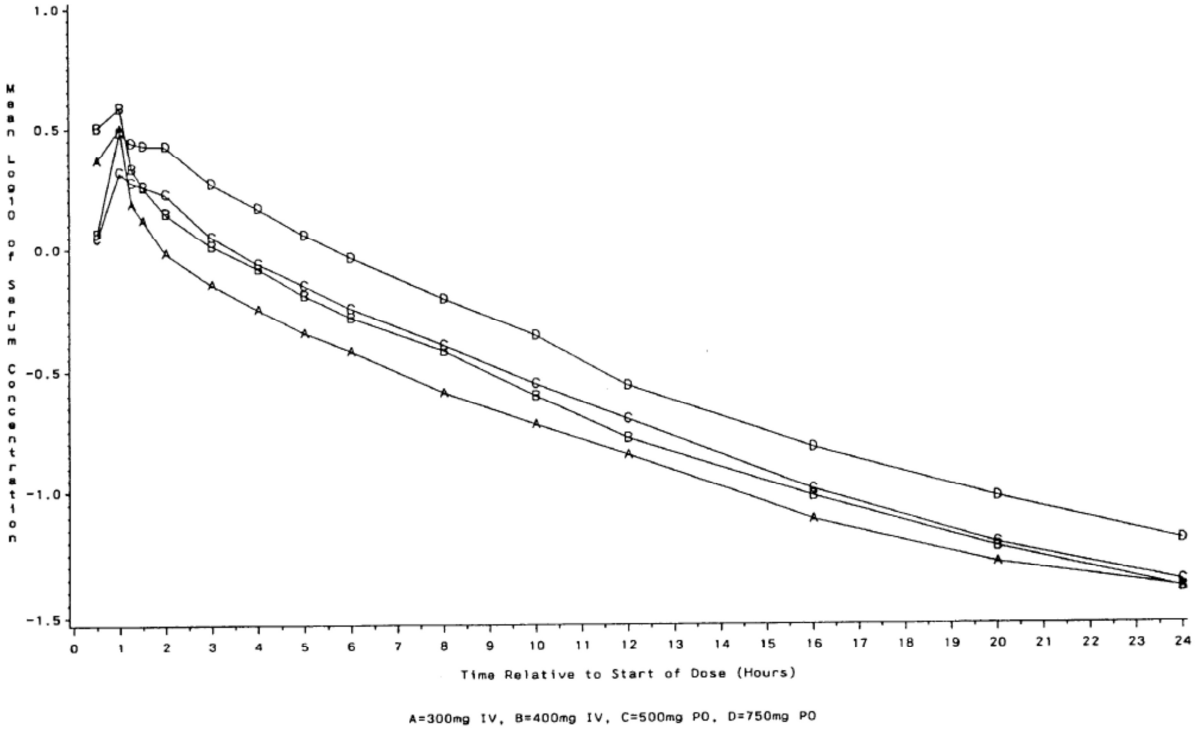
投与経路ごと（400mg／300mg 及び 750mg／500mg）に用量比例性を検討した。CPFX 静脈内投与後（400mg／300mg）の AUC(0-24)／D 及び C_{max}／D の最小二乗平均比（90%CI）は、それぞれ 0.998（0.909～1.096）及び 0.917（0.839～1.001）であり、静脈内投与時の用量比例性が示された。経口投与後（750mg／500mg）の最小二乗平均比（90%CI）は、それぞれ 1.035（0.917～1.167）及び 0.929（0.782～1.102）であり、ほぼ 1 に近い値を示したため、検討した用量範囲内においてほぼ線形であることが示された。

各投与間での同等性を比較した結果、CPFX 500mg 経口投与時に対する 400mg 静脈内投与時の AUC(0-24)の最小二乗平均比（90%CI）が 1.043（0.937～1.165）であり、同等であることが示

された。一方、C_{max} については、750mg 経口投与時に対する 400mg 静脈内投与時の最小二乗平均比（90%CI）が 1.026（0.896～1.189）であり、同等性が示された。

経口投与時と静脈内投与時の AUC(0-24)／D の最小二乗平均比を比較した結果、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（90%CI）は、78.0%（72.2%～84.1%）と算出された。

CPFX 300 及び 400mg を静脈内投与したときの終末相半減期は、それぞれ 5.67 及び 4.68h であり、CPFX 500 及び 750mg を経口投与したときは 4.59 及び 4.58h であった（最小二乗平均値）。また、投与 24 時間後の CPFX の尿中排泄率は、投与量による差は認められず、静脈内投与時は約 60%であり、経口投与時は約 40%であった。腎クリアランス（CL_R）には、投与量及び投与経路による明らかな差は認められず、CL_R の最小二乗平均値は、291～382mL/min の範囲にあった（表 2.7.6.1-3）。



引用元：5.3.1.1.1　R-5303/Figure 2

図 2.7.6.1-1　CPFX 300 及び 400mg 静脈内投与並びに 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 2.7.6.1-2　CPFX 300 及び 400mg 静脈内投与並びに 500 及び 750mg 経口投与後の CPFX の PK パラメータ（算術平均値及び標準偏差）（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
		Treatment Regimen = 500mg_po		
AUC(0-24)	(mg·h/L)	11	10.5	2.50
AUC(0-24)/D	(h/L)	11	0.0209	0.00501
AUC	(mg·h/L)	11	10.7	2.55
AUC/D	(h/L)	11	0.0214	0.00510
C_{max}	(mg/L)	11	2.72	0.834
C_{max}/D	(1/L)	11	0.00543	0.00167
t_{max}	(h)	11	1.09	0.358
$t_{1/2}$	(h)	11	4.65	0.557
$A_{E,ur}$(0-24)	(mg)	11	194	88.6
$A_{E,ur}$(0-24)/D	(%)	11	38.8	17.7
CL_R	(mL/min)	11	311	143
CL	(mL/min)	11	817	189

表 2.7.6.1-2　CPFX 300 及び 400mg 静脈内投与並びに 500 及び 750mg 経口投与後の CPFX の PK パラメータ（算術平均値及び標準偏差）（PK 解析対象集団：N=11）（続き）

PK Parameter		N	Mean	SD
Treatment Regimen = 750mg_po				
AUC(0-24)	(mg·h/L)	11	16.4	4.57
AUC(0-24)/D	(h/L)	11	0.0218	0.00609
AUC	(mg·h/L)	11	16.8	4.75
AUC/D	(h/L)	11	0.0224	0.00633
C_{max}	(mg/L)	11	3.77	1.52
C_{max}/D	(1/L)	11	0.00503	0.00203
t_{max}	(h)	11	1.30	0.384
$t_{1/2}$	(h)	11	4.64	0.626
$A_{E,ur}$(0-24)	(mg)	11	266	91.1
$A_{E,ur}$(0-24)/D	(%)	11	35.5	12.1
CL_R	(mL/min)	11	280	113
CL	(mL/min)	11	824	319

引用元：5.3.1.1.1　R-5303/Table 3A, 3B

表 2.7.6.1-3 CPFX 300 及び 400mg 静脈内投与並びに 500 及び 750mg 経口投与後の 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 300/iv	LS Mean 400/iv	LS Mean 500/po	LS Mean 750/po	Ratio	Ratio Estimate	90%CI Lower－Upper
AUC(0-24) (mg·h/L)	8.33	11.09	10.63	16.49	400iv/500po	1.043	0.937 – 1.165
					400iv/750po	0.672	0.605 – 0.749
					300iv/500po	0.784	0.704 – 0.875
					300iv/750po	0.505	0.455 – 0.563
AUC(0-24)/D (h/L)	0.0278	0.0277	0.0213	0.0220	400iv/300iv	0.998	0.909 – 1.096
					750po/500po	1.035	0.917 – 1.167
AUC (mg·h/L)	8.62	11.33	10.87	16.90	400iv/500po	1.042	0.933 – 1.167
					400iv/750po	0.670	0.602 – 0.749
					300iv/500po	0.793	0.711 – 0.888
					300iv/750po	0.510	0.458 – 0.570
AUC/D (h/L)	0.0287	0.0283	0.0217	0.0225	400iv/300iv	0.985	0.895 – 1.084
					750po/500po	1.036	0.916 – 1.173
C_{max}(mg/L)	3.27	4.00	2.79	3.90	400iv/500po	1.431	1.257 – 1.643
					400iv/750po	1.026	0.896 – 1.189
					300iv/500po	1.171	1.032 – 1.342
					300iv/750po	0.840	0.735 – 0.971
C_{max}/D (1/L)	0.0109	0.0100	0.0056	0.0052	400iv/300iv	0.917	0.839 – 1.001
					750po/500po	0.929	0.782 – 1.102
$t_{1/2}$(h)	5.67	4.68	4.59	4.58	400iv/500po	1.018	0.881 – 1.177
					400iv/750po	1.021	0.883 – 1.181
					300iv/500po	1.233	1.081 – 1.411
					300iv/750po	1.237	1.085 – 1.416
					400iv/300iv	0.825	0.723 – 0.940
					750po/500po	0.997	0.861 – 1.154
$A_{E,ur}$(0-24) (mg)	185	223	189	280	400iv/500po	1.180	0.828 – 1.775
					400iv/750po	0.798	0.559 – 1.207
					300iv/500po	0.980	0.699 – 1.463
					300iv/750po	0.663	0.471 – 0.995
$A_{E,ur}$(0-24)/D (%)	61.8	55.8	37.9	37.3	400iv/300iv	0.903	0.677 – 1.194
					750po/500po	0.986	0.626 – 1.549
CL_R (mL/min)	382	349	301	291	400iv/500po	1.161	0.788 – 1.753
					400iv/750po	1.200	0.810 – 1.834
					300iv/500po	1.271	0.880 – 1.902
					300iv/750po	1.314	0.905 – 1.990
					400iv/300iv	0.913	0.639 – 1.290
					750po/500po	0.967	0.622 – 1.495

引用元：5.3.1.1.1 R-5303/Table 4

2.7.6.1.3 結論

1. CPFX 300 及び 400mg 静脈内投与並びに 500 及び 750mg 経口投与したときの PK に線形性が認められた。

2. CPFX 400mg を静脈内投与したときと 500mg を経口投与したときの AUC(0-24)は、同等であった。C_{max} については、400mg を静脈内投与したときと 750mg を経口投与したときに同等であった。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 78.0%であった。

3. いずれの用法・用量においても CPFX の忍容性は良好であった。CPFX の全量 200mL を 60 分間静脈内持続投与する方法で、静脈内投与部位における局所反応は認められなかった。

2.7.6.2 【国外試験】健康被験者を対象としたCPFXの静脈内投与薬物動態試験：試験D89-021（報告書番号R-5302）

参照項目：5.3.3.1.1 R-5302

2.7.6.2.1 試験概要

治験の標題：
外国人健康成人男性被験者を対象としてCPFX注射剤200、300及び400mgを単回静脈内投与したときのCPFXの薬物動態（PK）、安全性及び忍容性を検討するための無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1施設
[redacted]（米国）

公表論文：
該当なし

治験期間：	**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日： 1989年10月4日 最後の被験者の完了日： 1989年11月6日	第Ⅰ相

目的：
本試験は、健康成人男性被験者を対象に、CPFX注射剤200、300及び400mgを単回静脈内投与したときのPKの用量線形性について検討し、併せて安全性及び忍容性を評価することを目的とした。

試験方法：
本試験は、健康成人男性被験者にCPFX注射剤200、300及び400mgを単回投与したときのPK、安全性及び忍容性を評価するための単施設、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。治験薬（CPFX注射剤200mg/20mLバイアル）のバッチ番号は2417であった。いずれの投与量もCPFX注射剤を生理食塩液にて総量200mLになるよう希釈して、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。本試験では以下に示す3つの投与群を設定し、クロスオーバー法にて投与した。休薬期間は1週間とした。

	第Ⅰ期（投与量）	第Ⅱ期（投与量）	第Ⅲ期（投与量）
投与群1	200mg	300mg	400mg
投与群2	400mg	200mg	300mg
投与群3	300mg	400mg	200mg

各期において、被験者を治験薬投与前日の夜から絶食させた後にCPFXを静脈内投与した。血清中CPFX濃度は投与前及び投与開始から投与終了24時間後まで経時的に測定した。また、尿中CPFX濃度は、投与終了24時間後まで、未変化体濃度及び代謝物濃度を測定した。

診断及び主な組み入れ基準：
年齢18～40歳、メトロポリタン生命保険会社作成の身長／体重表における標準体重の±15%以内の健康男性

安全性の評価項目：
有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査、診察

PKの評価項目： 血清中又は尿中CPFX及び代謝物のPKパラメータ： AUC、AUC/D、AUC(0-24)、AUC(0-24)/D、C_{max}、C_{max}/D、$A_{E,ur}$(0-24)、$A_{E,ur}$(0-24)/D、$t_{1/2}$、$A_{E,ur}$(0-12)、$A_{E,ur}$(0-12)/D、CL_R、CL
被験者数： 健康男性被験者12例（平均年齢：24.5歳、年齢範囲：20～30歳）が本試験に登録された。そのうち投与群2の1例は、CPFX 400mgを静脈内投与中に治験薬が投与部位から漏出したため、当該投与量のPK解析対象から除外した。 安全性解析対象被験者数：12例 PK解析対象被験者数： 12例（200及び300mg）、11例（400mg）
解析方法： PKパラメータは、PK解析ソフトウェア・KINCALC Version 2.2を用いて算出した。得られたPKパラメータについて分散分析法（ANOVA）を用いて解析した。PKパラメータ（最小二乗平均）の比の推定値及び90%信頼区間（CI）を算出し、最小二乗平均の比を用いて用量比例性について検討を行った。 治験実施計画書ではPKパラメータの対数を用いて解析するとしたが、FDAからの要請に従い、対数変換せずに解析した。 上記パラメータの比の90%CIが80%～120%に入っている場合、用量比例性及び同等性を主張するのに適切であるとした。 有害事象については発現数（発現割合）を示した。

2.7.6.2.2 成績

2.7.6.2.2.1 安全性の結果

本試験で認められた有害事象の要約を表 2.7.6.2-1 に示す。有害事象は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA/J ver.16.1を用いて日本語に翻訳した。

12例中5例（42%）に計11件の有害事象が認められた。最も高頻度に認められた有害事象は注射部位反応であったが、投与量増加に伴った発現割合の上昇は認められなかった。いずれの有害事象も軽度であり、無処置にて消失した。

被験者1007でCPFX 200mg投与中に頭痛が認められた。当該被験者は過去に周期的に同様の症状を経験していることが確認された。被験者1012では最終投与時（400mg）に静脈留置カテーテルを固定するテープに対するアレルギー反応が認められた。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン、心電図、臨床検査において、CPFXに起因する予期せぬ変動、所見は認められなかった。

表 2.7.6.2-1　有害事象の要約（安全性解析対象集団、N=12）

Body System COSTART		200mg n (%)	300mg n (%)	400mg n (%)
ANY ADVERSE EVENT		**4 (33.3)**	**2 (16.7)**	**3 (25.0)**
BODY AS A WHOLE		**4 (33.3)**	**2 (16.7)**	**3 (25.0)**
ALLERGIC REACTION	アレルギー反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
INJECTION SITE REACTION	注射部位反応	3 (25.0)	2 (16.7)	2 (16.7)
HEADACHE	頭痛	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

有害事象は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA/J ver. 16.1 を用いて日本語に翻訳した。
引用元：5.3.3.1.1　R-5302/Table 5A

2.7.6.2.2.2　　PK の結果

①　血清中濃度推移

健康成人男性被験者 12 例のうち CPFX 200 及び 300mg 投与完了例の 12 例、400mg については治験薬が投与中に血管から漏出した 1 例を除く 11 例の平均血清中 CPFX 濃度推移を図 2.7.6.2-1 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。

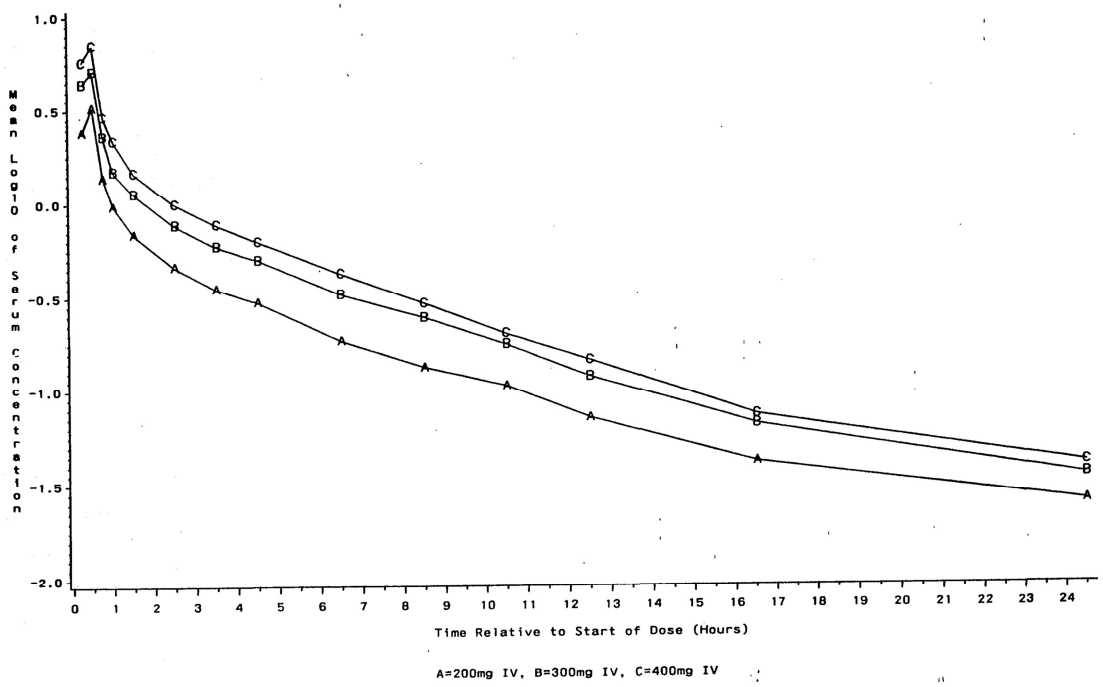
②　PK パラメータ

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 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-3 に示す。また、投与量間の PK パラメータの比較（300mg／200mg、400mg／300mg 及び 400mg／200mg）を表 2.7.6.2-4 に示す。

CPFX 200、300 及び 400mg を静脈内投与したときのそれぞれの投与量間（300mg／200mg、400mg／300mg 及び 400mg／200mg）で比較した AUC／D の最小二乗平均比（90%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、いずれも同等と判定できる 0.80～1.20 の間にあった。また、C_{max}／D の最小二乗平均比（90%CI）は、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、0.79～1.25 の範囲にあったことから、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唆された。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 であった（最小二乗平均値、表 2.7.6.2-2）。

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、投与量による差は認められなかった。また、腎クリアランスは、それぞれ 334、299 及び 313mL/min、全身クリアランスは、それぞれ 626、562 及び 579mL/min であったことから、腎クリアランスが全身クリアランスに占める割合は約 54%と算出された。この結果より、CPFX の消失に腎外排泄の経路が存在することが示された（いずれも算術平均値、表 2.7.6.2-3）。

尿中には、CPFX の他に 3 つの主要な代謝物が排泄される（図 2.7.6.2-2）。投与量にかかわらず、静脈内投与された CPFX の約 10%が代謝物として排出され、それぞれの代謝物の割合は投与量に依存しなかった（表 2.7.6.2-5）。



引用元：5.3.3.1.1　R-5302/Figure 2

図 2.7.6.2-1　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 2.7.6.2-2　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 2.7.6.2-3　CPFX 単回静脈内投与後の CPFX の全身及び腎クリアランスと尿中排泄（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

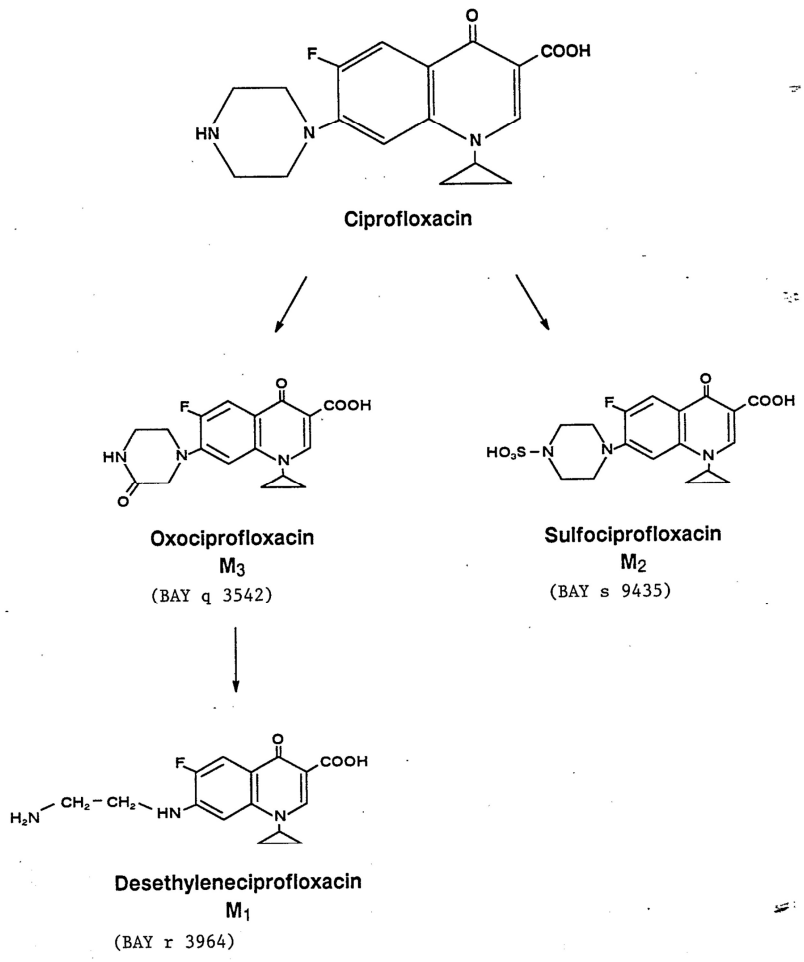
引用元：5.3.3.1.1　R-5302/Table 3B

表 2.7.6.2-4　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 2.7.6.2-2 CPFX 代謝物の化学構造と代謝経路

表 2.7.6.2-5 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

2.7.6.2.3 結論

1. CPFX 200～400mg を単回静脈内投与したときの体内動態には線形性が認められた。

2. CPFX 200～400mg を単回静脈内投与したとき、最も高頻度に認められた有害事象は注射部位における局所反応であったが、投与量増加に伴った発現割合の上昇は認められず、忍容性は良好であった。

2.7.6.3 【国外試験】健康被験者を対象としたCPFXの反復静脈内投与及び反復経口投与後の薬物動態試験：試験D91-002（報告書番号R-5488）

参照項目：5.3.3.1.2 R-5488

2.7.6.3.1 試験概要

治験の標題：
外国人健康成人男性被験者を対象としてCPFX注射剤400mgを1日3回反復静脈内投与及びCPFX錠750mgを1日2回反復経口投与したときのCPFXの定常状態における薬物動態（PK）、安全性及び忍容性を検討するための無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1施設
[redacted]（米国）

公表論文：
該当なし

治験期間：
最初の被験者の組入れ日： 1991年4月
最後の被験者の完了日： 1991年5月

開発のフェーズ：
第Ⅰ相

目的：
本試験は、健康成人男性被験者を対象に、CPFX 400mgを1日3回反復静脈内投与及び750mgを1日2回反復経口投与したときの定常状態でのPK及び蓄積性について検討し、併せて安全性及び忍容性を評価することを目的とした。

試験方法：
本試験は、健康成人男性被験者にCPFX注射剤400mgを1日3回反復静脈内投与及びCPFX錠750mgを1日2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ための単施設、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。治験薬のバッチ番号は、CPFX注射剤400mg/40mLバイアルが2913、CPFX錠750mgがK2-10-87であった。CPFX注射剤のプラセボとして、生理食塩液を用いた。静脈内投与時は、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。本試験では以下に示す2つの投与群を設定し、クロスオーバー法にて投与した。第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は10日間とした。

	第Ⅰ期	第Ⅱ期
投与群1	A	B
投与群2	B	A

A：CPFX注射剤400mgを1日3回、計10回静脈内投与し、同時期にプラセボ錠を1日2回、計7回経口投与した。
B：CPFX錠750mgを1日2回、計7回経口投与し、同時期に生理食塩液を1日3回、計10回静脈内投与した。

被験者24例を各投与群に12例ずつ無作為割付けした。食事と治験薬投与の間隔は1時間以上あけた。最後の治験薬投与後、翌日まで規定の観察、検査を行った。各期において、血清中濃度は初回投与後、最終投与後及び反復投与期間中に経時的に測定した。尿中CPFX濃度は、初回投与後及び最終投与後12時間まで測定した。

診断及び主な組み入れ基準：
年齢18～40歳、メトロポリタン生命保険会社作成の身長／体重表における標準体重の±10%以内の健康男性

安全性の評価項目： 有害事象、バイタルサイン、心電図、臨床検査、診察
PK の評価項目： 血清中及び尿中 CPFX の PK パラメータ： $AUC(0\text{-}24)_{,Day1}$、$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$、$AUC(0\text{-}t_{last})$、$C_{max,Day1}$、$C_{max,ss}$、$A_{E,ur}$、$A_{E,ur,ss}$、$t_{1/2}$、$CL_{R,Day1}$、$CL_{R,ss}$、$CL_{,Day1}$、$CL_{,ss}$
被験者数： 健康男性被験者 24 例（平均年齢：28.2 歳、年齢範囲：20～36 歳）が本試験に登録された。被験者 6 例は治験薬投与を完了しなかったため、PK 解析対象集団から除外した。少なくとも 1 回以上治験薬を投与した被験者全員を、安全性解析対象集団に含めた。 安全性解析対象被験者数： 24 例 PK 解析対象被験者数： 18 例
解析方法： PK パラメータについて分散分析法（ANOVA）を用いて解析し、さらに PK パラメータ（最小二乗平均）の比の推定値及び 90%信頼区間（CI）を算出した。また、最小二乗平均の比を用いて、以下について同等性の検討を行った。 主要解析 ：CPFX を反復静脈内投与及び反復経口投与したときの定常状態における $AUC(0\text{-}24)_{,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ の同等性を検討した。なお、AUC は、静脈内投与については、最終投与後の $AUC_{iv}(0\text{-}8)$ を 3 倍、経口投与については $AUC_{po}(0\text{-}12)$ を 2 倍して $AUC(0\text{-}24)_{,ss}$ とした上で検討した。 副次的解析：CPFX を初回静脈内投与及び初回経口投与したときの $AUC(0\text{-}24)$ 及び C_{max} を比較した。$AUC(0\text{-}24)$ については、初回投与時の $AUC_{iv}(0\text{-}8)$ 及び $AUC_{po}(0\text{-}12)$ を用いて上記同様に算出した。CPFX 最終投与後の終末相半減期、初回及び最終投与後の尿中排泄率と腎クリアランス、及び蓄積性について両投与方法を比較した。 上記パラメータの比の 90%CI が 80%～120%に入っている場合、両投与間の同等性を主張するのに適切であるとした。 有害事象については発現数（発現割合）を示した。

2.7.6.3.2 成績

2.7.6.3.2.1 安全性の結果

本試験で認められた有害事象の要約を表 2.7.6.3-1 に示す。有害事象は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA/J ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

16 例（67%）に有害事象が発現した。そのうち、11 例は CPFX を静脈内投与した期のみ、2 例は CPFX を経口投与した期のみ、3 例はいずれの期にも発現した。治験薬と関連のある有害事象が 1 件以上認められたのは 10 例（42%）であった。

最も発現割合の高かった有害事象は注射部位反応であり、12 例が実薬投与中に、4 例がプラセボ投与中に当該有害事象を発現した。4 例（17%）は有害事象により試験を中止したが、いずれも CPFX の静脈内投与時であった。

いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であり、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。1 例に臨床検査値の異常が認められたが、治験薬との関連は否定された。その他、臨床検査成績に臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

表 2.7.6.3-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団、N=24）

Body System COSTART		400mg iv	750mg po	Total
BODY AS A WHOLE				
Injection Site Reaction	注射部位反応	12	4	16
Arm Pain	上肢痛	2	0	2
Abdominal Pain	腹痛	1	0	1
Headache	頭痛	1	0	1
Digestive				
Flatulence	鼓腸	2	0	2
Nausea	悪心	1	0	1
Diarrhea	下痢	1	0	1
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	1	0	1
Skin				
Rash	発疹	2	1	3
Special Senses				
Photophobia	羞明	1	0	1
Total		24	5	29

有害事象は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA/J ver. 16.1 を用いて日本語に翻訳した。
引用元：5.3.3.1.2 R-5488/Section 10.3

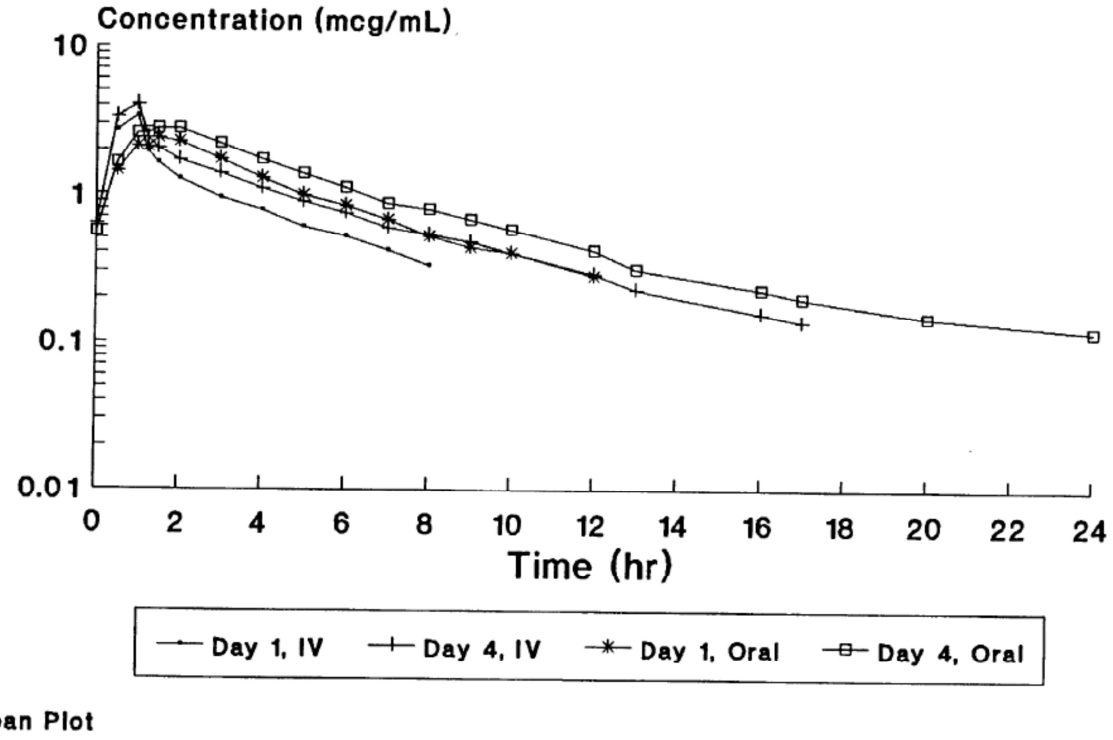
2.7.6.3.2.2 PK の結果

健康成人男性被験者 24 例のうち、治験薬投与を完了した 18 例の平均血清中 CPFX 濃度推移を図 2.7.6.3-1 に示す。また、単回（初回）及び反復投与後の PK パラメータを表 2.7.6.3-2 に、投与方法による PK パラメータの比較を表 2.7.6.3-3 に示す。

各投与方法での AUC(0-24)を比較するために、CPFX 400mg 静脈内投与時の AUC_{iv}(0-8)を 3 倍及び CPFX 750mg 経口投与時の AUC_{po}(0-12)を 2 倍した値を比較すると、単回（初回）投与時はそれぞれ 24.2 及び 23.8mg·h/L、定常状態では 32.9 及び 31.6mg·h/L であり、単回及び定常状態における平均 AUC(0-24)は両投与方法において類似していた（いずれも算術平均値、表 2.7.6.3-2）。両投与方法の AUC(0-24)を用いて同等性を検討した結果、CPFX 経口投与時に対する静脈内投与時の AUC(0-24)の最小二乗平均比（90%CI）は初回投与では 0.995（0.903～1.10）、定常状態では 1.03（0.942～1.13）であり、単回投与後及び定常状態のいずれにおいても AUC(0-24)の同等性が示された。蓄積率は静脈内投与時 1.36、経口投与時 1.35（いずれも算術平均値）であり、差は認められなかった。両投与方法の蓄積性を比較すると、最小二乗平均比（90%CI）は 1.02（0.896～1.17）であり、蓄積の傾向も同等性の範囲内であった。

各投与方法の C_{max} について、CPFX 経口投与時に対する静脈内投与時の C_{max} の最小二乗平均比（90%CI）を初回投与及び定常状態において比較すると、それぞれ 1.10（0.994～1.21）及び 1.10（0.993～1.22）であり、C_{max} についてもおおむね両投与方法間の同等性が示唆された。

静脈内投与及び経口投与の最終投与後の終末相半減期は、それぞれ 5.21 及び 5.69h であった。腎クリアランスは、初回投与後及び定常状態において両投与方法間に差は認められなかった。



引用元：5.3.3.1.2　R-5488/Figure 1

図 2.7.6.3-1　CPFX 400mg を単回／反復静脈内投与及び 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 2.7.6.3-2　CPFX 400mg を単回／反復静脈内投与及び 750mg を単回／反復経口投与したときの血清中及び尿中 CPFX の PK パラメータ〔算術平均値及び標準偏差（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
Treatment Regimen = 750mg po BID				
$AUC(0\text{-}12)_{,Day1}$	(mg·h/L)	18	11.9	3.61
$AUC(0\text{-}24)_{,Day1}$	(mg·h/L)	18	23.8	7.22
$C_{max,Day1}$	(mg/L)	18	3.01	0.882
$t_{max,Day1}$	(h)	18	1.33	0.642
$t_{1/2,Day1}$	(h)	18	3.74	0.658
$CL_{,Day1}$	(mL/min)	18	1175	520
$AUC(0\text{-}12)_{,ss}$	(mg·h/L)	18	15.8	6.15
$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$	(mg·h/L)	18	31.6	12.3
$C_{max,ss}$	(mg/L)	18	3.59	1.34
$t_{max,ss}$	(h)	18	1.44	0.633
$t_{1/2,ss}$	(h)	18	5.69	1.49
$CL_{,ss}$	(mL/min)	18	896	306
Accumulation Ratio $AUC(0\text{-}24)_{,ss}/AUC(0\text{-}24)_{,Day1}$		18	1.35	0.383
$CL_{R,Day1}$	(mL/min)	18	414	106
$A_{E,ur,Day1}$	(%)	18	37.8	9.70
$CL_{R,ss}$	(mL/min)	18	427	145
$A_{E,ur,ss}$	(%)	18	50.6	17.9

引用元：5.3.3.1.2　R-5488/Appendix 9.5.3

表 2.7.6.3-3 CPFX 400mg を単回／反復静脈内投与及び 750mg を単回／反復経口投与したときの PK パラメータ（最小二乗平均値）と曝露量の比較（PK 解析対象集団：N=18）

PK Parameter	LS Mean		Ratio Estimate	90%CI	
	400mg iv TID	750mg po BID	iv ： po	Lower	Upper
$AUC(0-24)_{,Day1}$	24.1	24.2	0.995	0.903	1.10
$AUC(0-24)_{,ss}$	33.3	32.3	1.03	0.942	1.13
$C_{max,Day1}$	3.36	3.06	1.10	0.994	1.21
$C_{max,ss}$	4.08	3.71	1.10	0.993	1.22
$t_{1/2}$	5.22	5.70	0.916	0.827	1.01
Accumulation Ratio $AUC(0-24)_{,ss}/AUC(0-24)_{,Day1}$	1.39	1.36	1.02	0.896	1.17

引用元：5.3.3.1.2 R-5488/Appendix 8.1

2.7.6.3.3 結論

1. CPFX 400mg を 1 日 3 回静脈内投与及び 750mg を 1 日 2 回経口投与したときの AUC(0-24)と C_{max} は、単回（初回）投与後及び定常状態において同等であることが示された。

2. 反復静脈内投与時と反復経口投与時における蓄積性について、両投与方法間に統計学的な有意差は認められなかった。

3. 本試験中に認められた有害事象は、経口投与時と比較して、静脈内投与時で発現割合が高かったが、主に認められたものは投与部位における局所反応であり、投与終了後には消失した。

2.7.6.4 【国外試験】健康被験者を対象としたCPFXの反復静脈内／経口投与薬物動態試験：試験D90-012（報告書番号R-5295）

参照項目：5.3.3.1.3 R-5295

2.7.6.4.1 試験概要

治験の標題：
外国人健康成人男性被験者を対象としてCPFX 200mg反復静脈内投与に引き続き500mgを反復経口投与したとき及び400mg反復静脈内投与に引き続き750mgを反復経口投与したときのCPFXの定常状態での薬物動態（PK）を検討するための無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験

治験責任医師：
[redacted]

実施医療機関：1施設
[redacted]（米国）

公表論文：
該当なし

治験期間：		**開発のフェーズ**：
最初の被験者の組入れ日：	1990年6月13日	第Ⅰ相
最後の被験者の完了日：	1990年7月15日	

目的：
本試験の目的は、健康成人男性被験者を対象に、CPFX注射剤200mgを1日2回計6回反復静脈内投与後にCPFX錠500mgを1日2回計5回反復経口投与及びCPFX注射剤400mgを1日2回計6回反復静脈内投与後にCPFX錠750mgを1日2回計5回反復経口投与したときのPKを比較し、安全性及び忍容性を評価すること、上記投与方法における静脈内投与時と経口投与時のAUCを比較すること及びCPFX注射剤400mgを静脈内投与したときの定常状態のPKを評価することであった。

試験方法：
本試験は、健康成人男性被験者にCPFX注射剤200又は400mg反復静脈内投与後、CPFX錠500又は750mgを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ための単施設、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。治験薬のバッチ番号は、CPFX注射剤200mg/20mLバイアルが2427、CPFX錠250mgがKQ-9-33、プラセボ錠がRM-14-92であった。静脈内投与時は、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。経口投与時は、CPFX錠250mg又はプラセボ錠の計3錠を水240mLと共に経口投与した。本試験では以下に示す2つの投与群を設定し、クロスオーバー法にて投与した。休薬期間は1週間とした。
投与群A：
CPFX注射剤200mgを1日2回計6回静脈内投与した後、CPFX錠500mgを1日2回計5回経口投与した。
投与群B：
CPFX注射剤400mgを1日2回計6回静脈内投与した後、CPFX錠750mgを1日2回計5回経口投与した。

なお、盲検性を保持するため、経口投与時には以下の組合せにより治験薬を投与した。

	CPFX錠250mg（投与量）	プラセボ錠
投与群A	2錠（500mg）	1錠
投与群B	3錠（750mg）	0錠

各期において、治験薬投与前日に被験者を治験実施医療機関に入所させた。静脈内投与1及び5回目、並びに経口投与1及び5回目は、投与前日から絶食させた後にCPFXを静脈内又は経口投与した。その他の投与は2時間以上絶食させた後にCPFXを静脈内又は経口投与した。第7日に規定の観察、検査を行い、健康上問題がないことを確認した後、退所させた。血清中濃度は、投与前、投与1及び5回目に経時的に測定した。尿中CPFX濃度は投与1及び5回目に測定した。
診断及び主な組入れ基準： 年齢18～40歳で、メトロポリタン生命保険会社作成の身長／体重表における標準体重の±10%以内の健康男性
安全性の評価項目： 有害事象、心電図、臨床検査、診察
PKの評価項目： 血清中又は尿中CPFXのPKパラメータ AUC(0-12)、AUC(0-12)/D、AUC(0-24)/D、AUC/D、C_{max}、C_{max}/D、$A_{E,ur}$(0-12)、$A_{E,ur}$(0-12)/D、$t_{1/2}$、CL_R、CL、CL/F
被験者数： 健康男性被験者13例（平均年齢：29.5歳、年齢範囲：20～39歳）が本試験に登録された。そのうち2例は有害事象により、それぞれ第1期又は第2期に試験を中止したため、投与完了例は11例であった。 安全性解析対象被験者数： 13例 PK解析対象被験者数： 11例
解析方法： PKパラメータは、PK解析ソフトウェア・KINCALC Version 2.2を用いて算出した。得られたPKパラメータについて分散分析法（ANOVA）を用いて解析し、PKパラメータ（最小二乗平均）の比の推定値及び90%信頼区間（CI）を算出した。また、最小二乗平均の比を用いて、以下について用量比例性と同等性の検討を行った。 1. 定常状態での静脈内及び経口投与時の用量比例性並びに静脈内及び経口投与時の同等性 2. 単回静脈内投与と定常状態（5回目投与）のPKの比較 3. 反復経口投与後（5回目の投与後）12時間以降のデータを用いたPKパラメータ、AUC(0-24)及びAUCによる用量比例性並びに$t_{1/2}$の同等性 治験実施計画書ではPKパラメータの対数を用いて解析するとしたが、FDAからの要請に従い対数変換せずに解析した。 上記パラメータの比の90%CIが80%～120%に入っている場合、用量比例性及び同等性を主張するのに適切であるとした。 有害事象については発現数（発現割合）を示した。

2.7.6.4.2 成績

2.7.6.4.2.1 安全性の結果

本試験で認められた有害事象の要約を表 2.7.6.4-1 に示す。有害事象は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA/J ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

13 例中 3 例（22%）に計 6 件の有害事象が認められた。蜂巣炎以外は治験薬と関連ありとされた。

被験者 1002 は第 1 期の CPFX 200mg 静脈内投与中に胸痛を発現したため試験を中止し、被験者 1014 は第 2 期の 400mg 静脈内投与中に蜂巣炎、発疹、蕁麻疹及びそう痒症を発現したため試験を中止した。被験者 1005 は第 2 期の 750mg 経口投与中に軽度の肝機能検査異常を認めたが、そ

の後正常範囲内に戻った。いずれの有害事象も軽度であり、無処置にて試験終了までに回復した。注射部位における局所反応は、少なかった（130 回投与中 2 件）。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

心電図及び臨床検査成績に CPFX に起因する予期せぬ変動、所見は認められなかった。

表 2.7.6.4-1 有害事象の要約（安全性解析対象集団、N=13）

Body System COSTART		200mg iv n (%)	400mg iv n (%)	500mg po n (%)	700mg po n (%)
ANY ADVERSE EVENT		**1 (7.7)**	**1 (8.3)**	**0 (0.0)**	**1 (9.1)**
BODY AS A WHOLE		**1 (7.7)**	**1 (8.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
CELLULITIS	蜂巣炎	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
CHEST PAIN	胸痛	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DIGESTIVE		**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (9.1)**
LIVER FUNCTION TESTS ABNORMAL	肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
SKIN AND APPENDAGES		**0 (0.0)**	**1 (8.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**
RASH	発疹	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
URTICARIA	蕁麻疹	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
PRURITUS	そう痒症	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

有害事象は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA/J ver. 16.1 を用いて日本語に翻訳した。
引用元：5.3.3.1.3 R-5295/Table 5A

2.7.6.4.2.2 PK の結果

① 血清中濃度推移

健康成人男性被験者 13 例のうち投与完了例 11 例における単回（初回）及び反復投与時の平均血清中 CPFX 濃度推移を図 2.7.6.4-1 及び図 2.7.6.4-2 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 200mg を 1 日 2 回反復静脈内投与したときの、投与 4、5 及び 6 回目における投与 12 時間後の血清中 CPFX 濃度（トラフ値）はそれぞれ、0.17±0.07〔平均値±標準偏差（SD）、以下同様〕、0.11±0.05 及び 0.14±0.04mg/L、400mg を 1 日 2 回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、投与回数に基づいた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。

② PK パラメータ

単回（初回）及び反復投与時の CPFX の PK パラメータを表 2.7.6.4-2 及び表 2.7.6.4-3 に示す。また、定常状態における PK パラメータの投与量及び投与方法による比較（CPFX 200 及び 400mg 静脈内投与並びに 500 及び 750mg 経口投与）を表 2.7.6.4-4 に、反復静脈内投与したときの初回投与及び定常状態の PK パラメータの比較（投与 5 回目/投与 1 回目）を表 2.7.6.4-5 に示す。

表 2.7.6.4-4 に示すように、静脈内投与したときの定常状態での PK パラメータを投与量間（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）は、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、おおむね 400mg までの用量範囲で CPFX 静脈内投与時の線形性が示唆された。経口投与したときの定常状態での PK パラメータを投与量間（750mg/500mg）で比較した AUC(0-12)/D 及び C_{max}/D の最小二乗平均比（90%CI）は、それぞれ 0.949（0.834～1.077）及び 0.972（0.805～1.173）であり、経口投与時の用量比例性が示された。

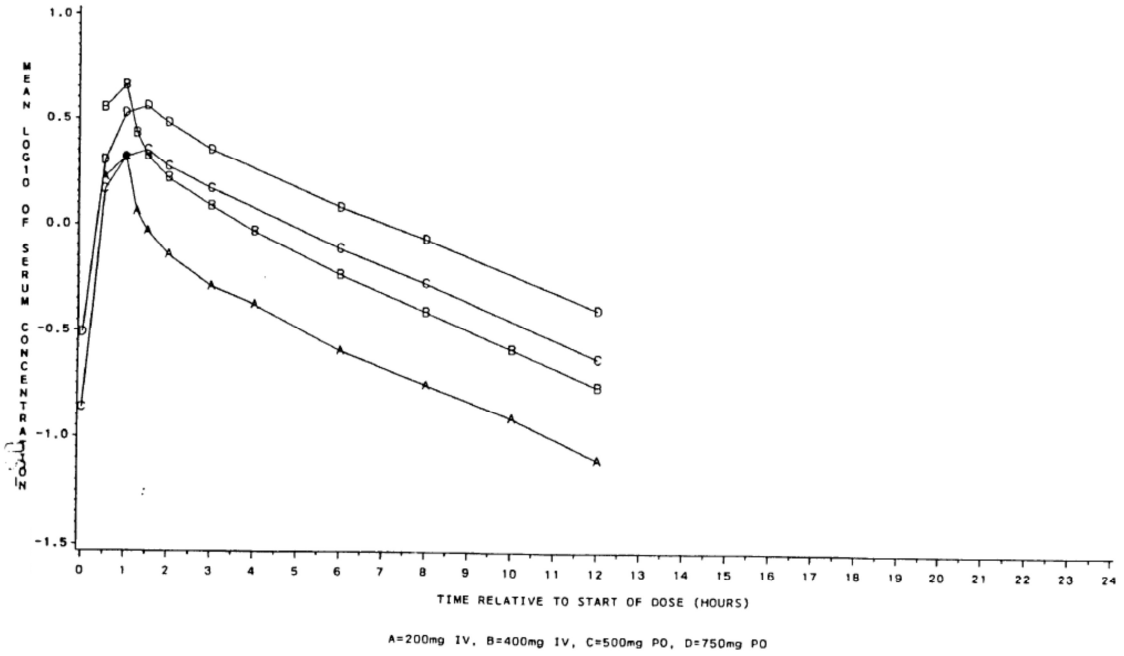
また、定常状態における投与方法間での PK を比較したところ、CPFX 500mg 経口投与時の AUC(0-12)に対する 400mg 静脈内投与時の AUC(0-12)の最小二乗平均比（90%CI）は、0.923（0.823～1.038）であり、400mg 静脈内投与時と 500mg 経口投与時の曝露量が同等であることが認められた。

静脈投与時と経口投与時の定常状態における AUC(0-12)/D の比によって求めた CPFX 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ（90%CI）は、88%（81.1%～96.0%）であった。

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、400mg 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 までの投与量において 1 日 2 回反復静脈内投与後の蓄積性はないと考えられた（表 2.7.6.4-5）。

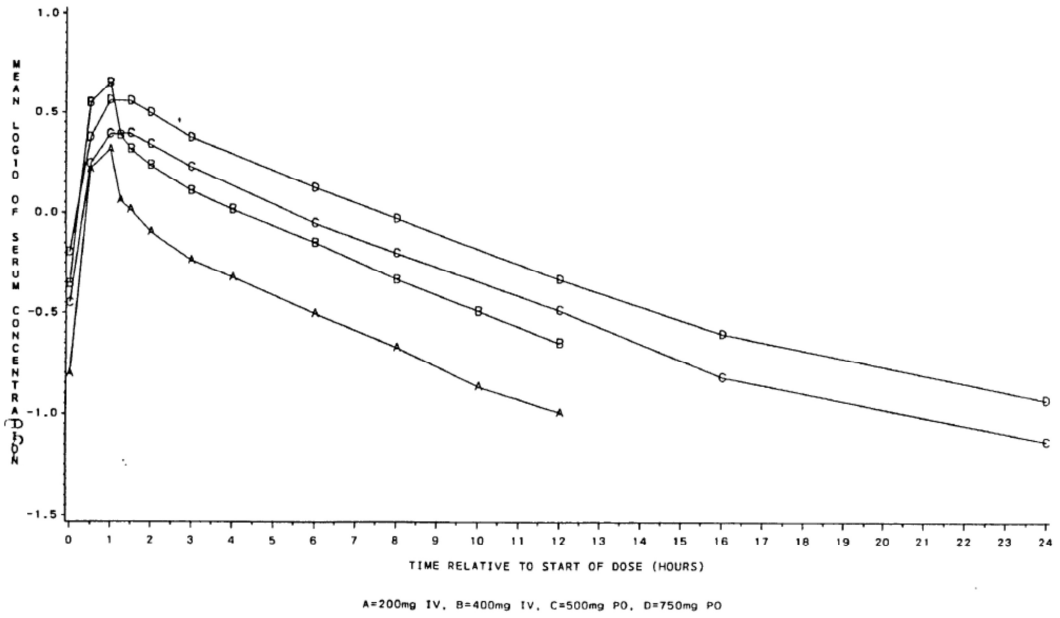
定常状態における CPFX 静脈内投与 12 時間後の尿中排泄率は、約 60％であった（表 2.7.6.4-3）。尿中排泄率を投与量間（400mg/200mg）で比較した最小二乗平均比（90%CI）は、0.976（0.878～1.083）であり、用量比例性を示した（表 2.7.6.4-4）。同様に、定常状態における CPFX 経口投与 12 時間後の尿中排泄率は、約 50％であり（表 2.7.6.4-3）、投与量間（750mg/500mg）で比較した最小二乗平均比は、0.911（0.806～1.027）であったことから、尿中排泄率においても用量比例性が示された（表 2.7.6.4-4）。更に、クリアランス（CL）及び腎クリアランス（CL_R）には、投与量、投与方法又は投与回数による差はみられなかった。

CPFX の反復静脈内投与に引き続き、500 及び 750mg を反復経口投与したときの最終回投与後の PK パラメータ、AUC/D 及び終末相半減期から得られた結論は、これまで述べた結論と同様の線形薬物動態を示した。



引用元：5.3.3.1.3　R-5295/Figure 2A

図 2.7.6.4-1　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 2.7.6.4-2　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 2.7.6.4-2　CPFX 単回（初回）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
Treatment Regimen = 500mg_po Dose 1				
AUC(0-12)	(mg·h/L)	11	11.8	3.21
AUC(0-12)/D	(h/L)	11	0.0237	0.0064
C_{max}	(mg/L)	11	2.86	0.920
C_{max}/D	(1/L)	11	0.0057	0.0018
t_{max}	(h)	11	1.23	0.754
$A_{E,ur}$(0-12)	(mg)	11	262	41.3
$A_{E,ur}$(0-12)/D	(%)	11	52.4	8.27
CL_R	(mL/min)	11	391	113
CL/F	(mL/(min·kg))	11	5.19	1.21
Treatment Regimen = 750mg_po Dose 1				
AUC(0-12)	(mg·h/L)	11	18.3	6.16
AUC(0-12)/D	(h/L)	11	0.0244	0.0082
C_{max}	(mg/L)	11	4.16	0.976
C_{max}/D	(1/L)	11	0.0055	0.0013
t_{max}	(h)	11	1.27	0.410
$A_{E,ur}$(0-12)	(mg)	11	377	67.1
$A_{E,ur}$(0-12)/D	(%)	11	50.2	8.94
CL_R	(mL/min)	11	365	96.1
CL/F	(mL/(min·kg))	11	4.83	1.03

引用元：5.3.3.1.3　R-5295/Table 3A, 3C

表 2.7.6.4-3　CPFX 反復（5 回目）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 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
Treatment Regimen = 500mg_po Dose 5				
AUC(0-12)	(mg·h/L)	11	13.7	3.96
AUC(0-12)/D	(h/L)	11	0.0273	0.0079
AUC(0-24)	(mg·h/L)	11	15.6	4.59
AUC(0-24)/D	(h/L)	11	0.0311	0.0092
AUC	(mg·h/L)	11	16.1	4.76
AUC/D	(h/L)	11	0.0322	0.0095
C_{max}	(mg/L)	11	2.97	0.847
C_{max}/D	(1/L)	11	0.0059	0.0017
t_{max}	(h)	11	1.23	0.518
$t_{1/2}$	(h)	11	5.31	0.680
$A_{E,ur}$(0-12)	(mg)	11	272	37.3
$A_{E,ur}$(0-12)/D	(%)	11	54.5	7.47
CL_R	(mL/min)	11	355	98.6
CL/F	(mL/(min·kg))	11	4.75	1.21

表 2.7.6.4-3　CPFX 反復（5 回目）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）（続き）

PK Parameter		N	Mean	SD
Treatment Regimen = 750mg_po Dose 5				
AUC(0-12)	(mg·h/L)	11	19.5	4.99
AUC(0-12)/D	(h/L)	11	0.0260	0.0067
AUC(0-24)	(mg·h/L)	11	22.4	5.52
AUC(0-24)/D	(h/L)	11	0.0298	0.0074
AUC	(mg·h/L)	11	23.2	5.58
AUC/D	(h/L)	11	0.0310	0.0074
C_{max}	(mg/L)	11	4.32	1.18
C_{max}/D	(1/L)	11	0.0058	0.0016
t_{max}	(h)	11	1.14	0.393
$t_{1/2}$	(h)	11	5.62	0.899
$A_{E,ur}$(0-12)	(mg)	10	370	81.0
$A_{E,ur}$(0-12)/D	(%)	10	49.4	10.8
CL_R	(mL/min)	10	345	86.9
CL/F	(mL/(min·kg))	10	4.52	1.06

引用元：5.3.3.1.3　R-5295/Table 3B, 3D

表 2.7.6.4-4　CPFX 注射剤 200 及び 400mg 反復静脈内投与並びに CPFX 錠 500 及び 750mg 反復経口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）と投与量／投与方法の比較（PK 解析対象集団：N=11）

PK Parameter	LS Mean				Ratio	Ratio Estimate	90%CI	
	200iv	400iv	500po	750po			Lower	Upper
AUC(0-12) (mg·h/L)	5.81	12.74	13.80	19.63	400iv/500po	0.923	0.823	1.038
					400iv/750po	0.649	0.577	0.732
					200iv/500po	0.421	0.373	0.476
					200iv/750po	0.296	0.262	0.336
AUC(0-12)/D (h/L)	0.0291	0.0318	0.0276	0.0262	400iv/200iv	1.096	0.979	1.228
					750po/500po	0.949	0.834	1.077
AUC(0-24) (mg·h/L)			15.79	22.47	NA			
AUC(0-24)/D (h/L)			0.0316	0.0300	750po/500po	0.949	0.836	1.075
AUC (mg·h/L)			16.34	23.33	NA			
AUC/D (h/L)			0.327	0.0311	750po/500po	0.952	0.840	1.077
C_{max} (mg/L)	2.10	4.59	2.99	4.36	400iv/500po	1.533	1.331	1.789
					400iv/750po	1.051	0.910	1.231
					200iv/500po	0.702	0.607	0.821
					200iv/750po	0.481	0.415	0.565
C_{max}/D (1/L)	0.0105	0.0115	0.0060	0.0058	400iv/200iv	1.092	0.988	1.209
					750po/500po	0.972	0.805	1.173
$t_{1/2}$ (h)			5.33	5.58	750po/500po	1.047	0.969	1.133
$A_{E,ur}$(0-12) (mg)	124	242	272	372	400iv/500po	0.890	0.796	0.995
					400iv/750po	0.651	0.577	0.737
					200iv/500po	0.456	0.412	0.506
					200iv/750po	0.334	0.298	0.375
$A_{E,ur}$(0-12)/D (%)	62.1	60.6	54.5	49.6	400iv/200iv	0.976	0.878	1.083
					750po/500po	0.911	0.806	1.027
CL_R (mL/min)	377	346	352	333	400iv/500po	0.984	0.813	1.185
					400iv/750po	1.039	0.848	1.271
					200iv/500po	1.071	0.906	1.269
					200iv/750po	1.131	0.946	1.361
					400iv/200iv	0.918	0.762	1.100
					750po/500po	0.947	0.784	1.139

NA：Not Applicable

引用元：5.3.3.1.3　R-5295/Table 4A, 4C

表 2.7.6.4-5 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）投与時と反復（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

2.7.6.4.3 結論

1. CPFX 400mg を 1 日 2 回静脈内投与したときの定常状態における AUC(0-12)は、500mg を 1 日 2 回経口投与したときの定常状態における AUC(0-12)と同等であった。

2. CPFX 400mg を 1 日 2 回静脈内投与したときの定常状態における C_{max} は、750mg を 1 日 2 回経口投与したときの定常状態における C_{max} とほぼ同等であった。

3. CPFX 200 及び 400mg を 1 日 2 回静脈内投与したとき並びに 500 及び 750mg を 1 日 2 回経口投与したときの体内動態には線形性が認められた。

4. CPFX 200 及び 400mg を 1 日 2 回反復静脈内投与したとき、定常状態において蓄積性は認められなかった。

5. CPFX 200 及び 400mg を 1 日 2 回静脈内投与したときの忍容性は良好であった。注射部位における局所反応は、極めて稀であった。

2.7.6.5 【国外試験】二次性肺炎患者を対象とした二重盲検用量比較第Ⅲ相試験：試験9837（報告書番号 R-5864）

参照項目：5.3.5.1.1 R-5864

2.7.6.5.1 試験計画

試験の標題：

人工呼吸器管理下の二次性肺炎患者を対象としたシプロフロキサシン単剤 400mg の 1 日 2 回静脈内投与とシプロフロキサシン単剤 200mg の 1 日 2 回静脈内投与の有効性及び忍容性の比較

治験責任医師：

[redacted] ([redacted])

実施医療機関：

1 施設（ドイツ）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：1989 年 8 月
最後の被験者の完了日：1991 年 6 月

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

長期間人工呼吸器管理下の二次性肺炎患者を対象に、シプロフロキサシン（CPFX）単剤の 1 回 400mg 静脈内投与の臨床的及び微生物学的有効性を評価すると共に、CPFX 1 回 200mg の静脈内投与と比較する。また、CPFX 1 回 400mg の静脈内投与の安全性を確認する。

試験方法：

本試験は単施設、無作為化、二重盲検、ARMITAGE に従った逐次計画による群間比較（paired sequential comparison）試験であった。被験者を、頭蓋大脳外傷、胸部外傷、外科的手術、その他の 4 つの背景因子の層に分け、それぞれの層で CPFX 400mg 又は 200mg の 1 日 2 回投与のペアに割付けた。投与期間は治療の奏効状況により決定した。

診断と選択基準：

人工呼吸器管理下の二次性肺炎患者

選択基準

(1) 年齢が 18 歳を超えるもの
(2) 長期間人工呼吸器管理下にあり、かつ人工呼吸器管理下の期間中に二次性の肺炎を起こしたもの
(3) CPFX に感受性があると考えられる原因菌をもつもの
(4) 以下の 6 項目のうち 4 項目を満たすもの
   1. 体温が 38.0℃以上
   2. 化膿性の気道分泌物
   3. 気道分泌物で細菌学的反応が陽性
   4. 酸素分圧、吸入酸素濃度及び呼気終末陽圧から判断される肺機能の悪化
   5. 24 時間以内の白血球数及び血小板数の 20%を超える増加又は減少
   6. 胸部 X 線検査で浸潤影を確認
(5) 試験参加に関わる同意を取得したもの

除外基準

(1) CPFX 又は他のキノロン系薬剤に過敏症をもつもの
(2) 腎機能障害（血清クレアチニン値が 2.2mg/dL を超える又はクレアチニンクリアランスが 30mL/min/1.73m^{2}未満）を認めるもの。もし含める場合は、腎機能が低下した患者に対して

規定された用量及び投与方法に従い投与する。
(3)　妊娠中の女性又は妊娠の可能性が否定できない女性
(4)　試験組入れ前4日以内に、グラム陰性菌に作用する他の抗菌薬が投与されたもの（前治療で効果がなかったことが明確であった場合や、やむを得ない事情で治療を変更した場合を除く）
(5)　敗血症及び腹膜炎などの他の感染症に罹患するもの

有効性の評価項目：

臨床効果：

・投与終了時の臨床効果：主要な評価

・追跡調査1回目（治験薬最終投与後5日目）の臨床効果：副次的な評価

・追跡調査2回目（治験薬最終投与後約2週目）の臨床効果：再発状況の確認

各時点で臨床効果を判定し、以下に分類した。

治癒（Cure）：試験開始時に認められた6つの症状（発熱、化膿性の気道分泌物、細菌学的検査陽性、肺機能悪化、白血球数、血小板数及びX線検査所見）がいずれも消失

改善（Improvement）：感染症の明らかな改善により投与終了

全身性無効（Systemic failure）：他の部位での新たな感染症の発現により投与中止

特異的無効（Specific failure）：有効性の欠如（2日以内に悪化）により投与中止

二次性の無効（Secondary failure）：改善による投与終了後、追跡調査1回目の前5日以内に症状が再発

その他、「感染症による死亡（Death through infection）」、「感染後の死亡（Deaths as a result of infection）」、「その他死亡（Other cause of death）」、「評価不能（Not evaluable）」に分類した。

微生物学的効果：

主要な感染部位の微生物学的効果を判定し、以下のいずれかに分類した。

消失（Elimination）

再発を伴う消失（Elimination-recurrence）

存続（Persistence）

重複感染（Superinfection）（投与効果が無効の場合のみ分類）

再感染（Reinfection）（投与効果が無効の場合のみ分類）

定着（Colonisation）（投与効果が無効の場合のみ分類）

不明（Unclear）

スコア判定（総合評価）：

投与終了時、追跡調査1回目及び追跡調査2回目の臨床効果から、各被験者を以下のスコアに分類した。ペアの2例の被験者のスコアを比較し、スコアがより小さい場合に、より良好な結果とみなした。

追跡調査2回目の結果が得られなかった場合、両被験者のデータが得られた最終日の結果に基づき評価した。

両被験者のスコアが同じ場合、臨床症状の消失又は再発までの時間を考慮して評価した。「二次性の無効」の場合は、微生物学的効果の評価で「検出なし（Not detectable）」、「重複感染（Superinfection）」、「再感染（Reinfection）」、「存続（Persistence）」の順とした。

スコア	投与終了時	追跡調査1回目	追跡調査2回目
1	治癒	治癒	再発なし
2	治癒	治癒	再発
3	改善	治癒	再発なし
4	改善	治癒	再発
5	治癒	無効	
6	改善	無効	
7	全身性無効		
8	特異的無効		
9		感染後の死亡	
10	感染後の死亡		

安全性の評価項目：

有害事象

集中治療下の被験者では、一部の被験者では意識不明であり、有害事象の報告が難しい。そのため、本試験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。

被験者数：

計画時：20～124例

被験者数の設定根拠

本試験の主要な目的を評価するために、有意水準5%、第2種の過誤5%の両側逐次比較限定計画（two-tailed limited sequential plan）を用いた。先行試験の結果より、高用量を投与した被験者の75%が、より良好な結果を達成すると仮定した。この仮定に基づき、ペアごとに優劣比較を繰り返す逐次デザインを用いた場合、試験の中止までに、最小で10組、最大で62組の被験者が必要であると見積もった。逐次計画の問題点として、優劣がつかないペアが多数生じる（ペアにした被験者の結果が等しくなる）懸念がある。そのようなペア数を可能な限り少なくするため、決定樹（decision tree）を用いることで、優劣の定義がより明確になるようにした。

解析時：

安全性解析対象集団（SAF）：62例（400mg群34例、200mg群28例）

有効性解析対象集団：52例（400mg群26例、200mg群26例）

解析方法：

有効性：

本試験のすべての評価で、第1種の過誤を5%とした。

先行試験で重要な予後因子と確認された被験者の背景因子については、層別に無作為割付けを行うことで2群で同様な分布となるようにした。他の予後因子については、分類変数の場合はカイ2乗検定を用いて、ごく少数例の場合にはFisherの正確検定を用いて評価した。連続変数及び順序変数の検定にはWilcoxon検定を用いた。臨床検査値及び臨床的変数のベースライン値については、多数の変数について同時に検定するため、Bonferoniの方法で有意水準を調整した。

2.7.6.5.2　成績

2.7.6.5.2.1　被験者の内訳

本試験は逐次計画であり、試験を完了したペアを対象に評価を行った。26 ペア（52 例）が試験を完了し優越性を示す限界値に到達したため、試験を終了した。

74 例が試験に組入れられ、400mg 群及び 200mg 群のいずれかに無作為割付けされた。このうち 22 例は無作為割付けされたが、治験薬を投与されなかった、又はペアでの比較に適切とみなされなかった。22 例の内訳は、「試験開始時に確認されなかった新たな感染症を確認」が 9 例、「原因菌が治験薬に耐性をもつことを治験薬投与開始後に確認」が 6 例、「優越性の限界値に到達したためペアの評価が完了する前に試験を中止」が 3 例、「その他」が 4 例であった。

無作為割付けされた被験者でペアのうち 1 例が試験を中止した場合、同じ被験者背景をもつ次の被験者をペアのパートナーとして組入れた。

2.7.6.5.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）は、ペアとして試験を完了した 52 例に加え、試験を中止した 22 例のうち 10 例も含め（投与期間が 1 日に満たなかった被験者を除く）、計 62 例（400mg 群 34 例、200mg 群 28 例）とした。

ペアとして試験を完了した 52 例（400mg 群 26 例、200mg 群 26 例）を有効性解析対象集団とした。

2.7.6.5.2.3　被験者背景

以下に有効性解析対象集団の結果を示す（5.3.5.1.1 R-5864/Table 3A）。

男性の割合は、400mg 群及び 200mg 群のいずれも 73.1%（19 例）であった。

年齢の平均値±標準偏差（SD）は、400mg 群 46.8±20.4 歳、200mg 群 46.5±17.8 歳であった。

体重の平均値±SD は、400mg 群 75.3±13.4kg、200mg 群 74.9±14.5kg であった。

基礎疾患の割合は、400mg 群及び 200mg 群のいずれも、頭蓋大脳外傷が 42.3%（11 例）、胸部外傷が 23.1%（6 例）、外科的手術が 7.7%（2 例）、その他が 26.9%（7 例）であった。

感染症の重症度の割合は、400mg 群では「生命を脅かす」が 3.9%（1 例）、重症が 50.0%（13 例）、中等症が 46.2%（12 例）、200mg 群では「生命を脅かす」が 0.0%（0 例）、重症が 73.1%（19 例）、中等症が 26.9%（7 例）であった。

2.7.6.5.2.4　服薬状況

有効性解析対象集団の投与期間の平均値±SD（範囲）は、400mg 群で 6.0±1.3 日（3～8 日）、200mg 群で 5.7±1.3 日（2～8 日）であった。

投与回数の平均値±SD（範囲）は、400mg 群で 10.7±2.8 回（4～15 回）、200mg 群で 10.4±2.9 回（3～15 回）であった。

集中治療室への入所から投与開始までの時間の平均値±SD（範囲）は、400mg 群で 10.5±5.7 日（3～27 日）、200mg 群で 7.3±4.1 日（0～19 日）であった。

2.7.6.5.2.5 有効性の結果

2.7.6.5.2.5.1 スコア判定（総合評価）

有意水準 5%、第 2 種の過誤 5%の両側逐次比較限定計画（ARMITAGE）に基づく評価の結果、無作為割付けされたペアが 26 組に達した段階で優越性の限界値を超えた。このため高用量が優れているとして試験を中止した。すなわち、CPFX の 400mg 群における有効性が 200mg 群に比べて有意に高いことが示された（p＜0.05）。なお、ペアごとに有効性の優劣を判定する際、判断基準を定めた決定樹（decision tree）を参照しながら、治験責任（分担）医師と生物統計家が臨床効果、及び微生物学的効果等を総合的に評価したうえで判断した。

投与終了時、追跡調査 1 回目及び追跡調査 2 回目時の臨床効果の結果に基づくスコア判定で、臨床効果が 400mg 群で高かったペアは 19 ペア、200mg 群で高かったペアは 5 ペア、優劣がつかなかったペアは 2 ペアであった。（5.3.5.1.1 R-5864/Table 4A、4B）。

2.7.6.5.2.5.2 臨床効果

投与終了時

主要な評価として、投与終了時の臨床効果を表 2.7.6.5-1に示す。

投与終了時に臨床効果が「治癒」であった被験者の割合は 400mg 群で 200mg 群に比べ 8 倍高く、臨床効果が「特異的無効」であった被験者の割合は 200mg 群で 400mg 群に比べ 3 倍高かった。

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、400mg 群で 73.1%（19／26 例）で、200mg 群で 53.8%（14／26 例）であった。

表 2.7.6.5-1 投与終了時の臨床効果（有効性解析対象集団）

	400mg		200mg	
Evaluation	n/N	%	n/N	%
Cure	8/26	30.8	1/26	3.8
Improvement	11/26	42.3	13/26	50.0
Systemic failure	3/26	11.5	0	
Specific failure	4/26	15.4	12/26	46.2
Death through infection	0		0	
Other death	0		0	
Second infection	0		0	
Not evaluable	0		0	

Source: 5.3.5.1.1 R-5864/Section 8.2

追跡調査 1 回目

追跡調査 1 回目に臨床効果が「治癒」であった被験者の割合は、400mg 群及び 200mg 群のいずれも投与終了時よりも高かった。群間の差は投与終了時に比べ小さかった。臨床効果が「二次性の無効」であった被験者数は両群で同程度であった。

追跡調査 2 回目

再発状況の確認のための、追跡調査 2 回目（治験薬最終投与後約 2 週目）の臨床効果を**表 2.7.6.5-2**に示す。

投与終了時の臨床効果が「治癒」又は「改善」であった被験者のみを対象とした場合、追跡調査 2 回目で臨床効果が「再発」であった被験者の割合は、400mg 群で 26.3%（5／19 例）、200mg 群で 21.4%（3／14 例）であり、同程度であった。

表 2.7.6.5-2　追跡調査 2 回目の臨床効果（有効性解析対象集団）

	400mg		200mg	
	n/N	%	n/N	%
Early recurrences (before the 5th day)	3/19	15.8	2/14	14.3
Late recurrences (6th-14th day)	2/16	12.5	1/11	9.1
Total	5/19	26.3	3/14	21.4

Source: 5.3.5.1.1 R-5864/Section 8.2

2.7.6.5.2.5.3　　微生物学的効果

主要な感染の原因菌の細菌スペクトルは、群間で大きな差はなかった。400mg 群では *acinetobacter calcoaceticus*（26.7％）、*enterobacter cloacae*（13.3％）及び *E. coli*（8.9％）が多く、200mg 群では *acinetobacter calcoaceticus*（17.0％）、*staphylococcus aureus haem.*（17.0％）、*enterobacter cloacae*（12.8％）及び *klebsiella pneumoniae*（12.8%）が多かった（5.3.5.1.1 R-5864/Table 6）。単一菌感染の被験者の割合は、400mg 群で 50%（13／26 例）、200mg 群で 42%（11／26 例）であった（5.3.5.1.1 R-5864/Table 7）。

投与終了時の微生物学的効果を**表 2.7.6.5-3**に示す。

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、400mg 群で 60.0%（27／45）、200mg 群で 42.6%（20／47）であり、400mg 群で 200mg 群に比べ高かった。

表 2.7.6.5-3　投与終了時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

	400mg		200mg	
Evaluation	n/N	%	n/N	%
Eliminated	27/45	60.0	20/47	42.6
Eliminated/Recurrence	0		6/47	12.8
Persistent	17/45	37.8	19/47	40.4
Unclear	1/45	2.2	2/47	4.3

Source: 5.3.5.1.1 R-5864/Section 8.2

2.7.6.5.2.6 安全性の結果

本試験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。有害事象名は MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.5.2.6.1 有害事象

有害事象の発現件数を表 2.7.6.5-4に示す。

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(5.3.5.1.1 R-5864/Appendix 12.8.4)、発現件数は 400mg 群 93 件、200mg 群 60 件であった。

重症度が高度の有害事象は 400mg 群で 14 件、200mg 群で 9 件発現した（5.3.5.1.1 R-5864/Table 9）。

表 2.7.6.5-4 有害事象の発現件数（SAF）

Striking change in the values of:		400mg		200mg	
		n/N	%	n/N	%
Gamma GT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	19/93	20.4	13/60	21.7
Transaminases	トランスアミラーゼ	18/93	19.4	8/60	13.3
LDH	乳酸脱水素酵素	13/93	14.0	5/60	8.3
Alkaline phosphatases	アルカリホスファターゼ	14/93	15.1	12/60	20.0
Lipase	リパーゼ	10/93	10.8	9/60	15.0
Amylase	アミラーゼ	11/93	11.8	5/60	8.3
Urea	尿素	2/93	2.2	1/60	1.7
Creatinine	クレアチニン	1/93	1.1	1/60	1.7
Creatinine clearance	クレアチニン・クリアランス	1/93	1.1	0	
Bilirubin	ビリルビン	1/93	1.1	5/60	8.3
Triglycerides	トリグリセリド	3/93	3.2	1/60	1.7

GT: glutamyltransferase, LDH: lactate dehydrogenase, SAF: safety analysis set

n/N: Number of events / Number of total events

Source: 5.3.5.1.1 R-5864/Section 9.2

2.7.6.5.2.6.1.1 治験薬と関連のある有害事象

本試験では、治験薬との因果関係を「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）」又は「欠測（No data）」のいずれかに判定した。

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いずれの群も 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（5.3.5.1.1 R-5864/Table 8）。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。

2.7.6.5.2.6.1.2　　死亡

試験期間中に 7 例（400mg 群 5 例、200mg 群 2 例）が死亡した。死亡した 7 例の死亡理由の一覧を**表 2.7.6.5-5**に示す。

7 例中 3 例（400mg 群 2 例、200mg 群 1 例）が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、グルタミルトランスフェラーゼ（GT）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。すべての死亡は追跡調査 1 回目と追跡調査 2 回目の間にみられた。3 例の死亡理由は、被験者番号 56 では腹部不全及び肝腎不全（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。すべての死亡と治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.5-5　死亡理由

Dose mg	No.	Apache score	Course	Cause of death
400	17	26	Systemic failure	MOF
	19	19	Improvement-sec.failure	CCF
	31	23	Improvement-cure-recurrence	CCF severe heart failure
	56	18	Systemic failure	AHF (C_2H_5OH+)
	65	22	Specific failure	CDB very severe CCT
200	1	17	Specific failure	CDB
	66	23	Specific failure	CCF

AHF: abdominal or hepatothenal failure, CCF: cardiocirculatory failure, CCT: craniocerebral trauma, CDB: central dysregulation, diss. brain death, MOF: multi-organ failure,

Source: 5.3.5.1.1 R-5864/Table 5

2.7.6.5.3　　結論

人工呼吸器管理下の二次性肺炎患者において、CPFX 400mg の 1 日 2 回投与の臨床効果及び微生物学的効果は、CPFX 200mg の 1 日 2 回投与に比べて優れていた。有害事象は臨床検査値のみに基づき判断した。有害事象発現割合は高かったが、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なかった。

2.7.6.6 【国外試験】*Pseudomonas* 属菌又は *Enterobacter* 属菌による感染症患者を対象とした非盲検、実薬対照、第Ⅱ相試験：試験 D88-024（報告書番号 R-5461）

参照項目：5.3.5.1.2 R-5461

2.7.6.6.1 試験計画

試験の標題：
Pseudomonas 属菌又は *Enterobacter* 属菌による感染症患者を対象とした、シプロフロキサシン（静脈内投与／経口投与）の単剤投与、シプロフロキサシン（静脈内投与／経口投与）とアズロシリンの併用投与、並びにトブラマイシンとアズロシリンの併用投与を比較する無作為化、非盲検試験

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）

実施医療機関：
1 施設（米国）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：1988 年 6 月 22 日
最後の被験者の完了日：1990 年 9 月 19 日

開発のフェーズ：第Ⅱ相

目的：
Pseudomonas aeruginosa 及びその他 *Pseudomonas* 属菌、又は *Enterobacter* 属菌による感染症患者を対象に、シプロフロキサシン（CPFX）（静脈内／経口）の単剤投与の有効性及び安全性を、CPFX（静脈内投与／経口投与）とアズロシリン（AZL）の併用投与、並びにトブラマイシン（TOB）と AZL の併用投与と比較する。

試験方法：

本試験は、単施設、無作為化、非盲検試験であった。

被験者を、CPFX 群、CPFX＋AZL 群又は TOB＋AZL 群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割付けることとした。CPFX 群では CPFX のみを静脈内又は経口投与、CPFX＋AZL 群では CPFX の静脈内投与又は経口投与と AZL 静脈内投与の併用、TOB＋AZL 群では TOB と AZL の静脈内併用投与とした。治験薬の投与期間は 7 日以上とし、CPFX は、2 日間以上の静脈内投与後に治験責任（分担）医師の判断により経口投与に変更することを可とした。CPFX は、1 回 300mg を 8 時間ごと（900mg／日）[a]静脈内投与、又は 1 回 750mg を 12 時間ごとに経口投与した。AZL 及び TOB は、それぞれの添付文書に従って投与した。

軽度から中等度の腎機能障害（血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 未満、又はクレアチニンクリアランスが 30mL/min 超）を有する被験者に対して CPFX 投与量の調節は不要とした。なお、重度の腎機能障害を有する患者の組入れは行わなかった。TOB の投与量は、被験者の腎機能及び血清 TOB 濃度に基づき調節した。

治験責任（分担）医師により、嫌気性菌感染の可能性を考慮する必要があると判断される場合、メトロニダゾールの併用を可とした。

診断と選択基準：
選択基準
(1) 試験に参加する意思があり、文書により同意したもの
(2) 年齢が 18 歳以上のもの

[a] 治験実施計画書の改訂により、CPFX 静脈内投与の「1 回 300mg の 8 時間ごと（900mg／日）」を、「1 回 400mg の 8 時間ごと（1,200mg／日）2～3 日投与後、1 回 400mg の 12 時間ごと（800mg／日）投与」に変更した。

(3)　治験薬に感受性がある、又はあると考えられる *Pseudomonas aeruginosa* 及びその他の *Pseudomonas* 属菌又は *Enterobacter* 属菌による感染症患者。他の原因菌による重複感染を有するものでは、原因菌が治験薬に対し感受性があるもの。
対象となる感染部位は、菌血症、気道感染、皮膚又は皮膚組織感染、骨及び関節感染、尿路感染及び腹腔内感染とした。複数の感染部位が認められる場合、感染部位ごとに評価した。

尿路感染では、以下に該当する場合にのみ組入れ可とした。
・従来の抗菌薬に対して耐性を示す *Pseudomonas aeruginosa* による感染症
・尿路感染に伴う菌血症が確認された又は疑われるもの
他の抗菌薬投与に奏効せず、他の抗菌薬の投与中止後の培養検査において原因菌が CPFX に対して感受性を示したものを組入れ可とした。

除外基準
(1)　ナリジクス酸、ピペミド酸、オキソリン酸、ロソキサシン、シノキサシン、ノルフロキサシンを含むキノロンカルボン酸系薬剤、アミノグリコシド又はペニシリンに対するアレルギーの既往をもつもの
(2)　妊娠中（又は妊娠の可能性が否定できない）及び授乳中の女性
(3)　感染症が軽度であり、抗菌薬の非経口投与を必要としないもの
(4)　重度の腎機能障害（血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 超又はクレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満）を認めるもの
(5)　当初感染症は治験薬に感受性のある原因菌によるものと考えられていたが、その後耐性が確認されたもの

有効性の評価項目：
投与終了時の臨床効果：
投与終了時に臨床効果を判定し、以下に分類した。

完全寛解（Complete resolution）：感染症のすべての症状及び徴候の消失
改善（Improvement）：感染症の症状及び徴候の著明な又は中等度の改善
無効（Failure）：感染症の症状及び徴候の不十分な改善
判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で評価できず

微生物学的効果（尿路感染症以外の患者）：
投与期間中及び投与終了時に微生物学的効果を判定し、以下に分類した。
消失（Eradication）：投与終了時の培養において原因菌を認めず
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が、追跡調査時又は追跡調査時以前に同じ原因菌を確認
再感染（Reinfection）：原因菌以外の新たな細菌を追跡調査
時又は追跡調査以前に確認
存続（Persistence）：投与終了時に原因菌を確認
重複感染（Superinfection）：投与期間中及び投与終了時に感染症を起こしていると判断される新たな細菌を確認
判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で評価できず

微生物学的効果（尿路感染症の患者）：
投与開始後 3～4 日目（投与期間中）、最終投与後 5～9 日目及び最終投与後 3～6 週目に微生物学的効果を判定し、以下に分類した。
消失（Eradication）：投与期間中及び最終投与後 5～9 日目に原因菌を認めず（細菌数が 10^4CFU/mL 未満）
存続（Persistence）：投与開始後 2 日目まで又は最終投与後 9 日目までに原因菌を確認（細菌数が 10^4CFU/mL 以上）

重複感染（Superinfection）：投与期間中又は最終投与後9日目までに原因菌以外の新たな細菌を確認（細菌数が10^4CFU/mL以上）
判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で評価できず

また、治験薬最終投与後3～6週目（追跡調査時）に微生物学的効果を判定し、以下に分類した。
追跡調査時での消失（Eradication at follow-up）：投与期間中（投与開始後3～4日目）及び最終投与後5～9日目に原因菌を認めず（細菌数が10^4CFU/mL未満）、かつ追跡調査（4週）時に原因菌を認めず（細菌数が10^5CFU/mL未満）
再発を伴う消失（Eradication with recurrence）：投与期間中（投与開始後3～4日目）及び最終投与後5～9日目に原因菌を認めなかった（細菌数が10^4CFU/mL未満）が、追跡調査（4週）時又は追跡調査時以前に同じ細菌を確認（細菌数が10^5CFU/mL以上）
再感染を伴う消失（Eradication with reinfection）：投与期間中（投与開始後3～4日目）及び最終投与後5～9日目に原因菌を認めなかった（細菌数が10^4CFU/mL未満）が、追跡調査（4週）時又は追跡調査時以前に原因菌以外の新たな細菌を確認（細菌数が10^5CFU/mL以上）（再感染した新たな細菌の同定を必須とした）

安全性の評価項目：
有害事象

被験者数：
計画時：45例（各群15例）
被験者数の設定根拠
微生物学的効果及び臨床的効果の評価に適切な45例（各群に15例）の*Pseudomonas*属菌又は*Enterobacter*属菌による感染症患者を確保するために十分な被験者数を組入れることとした。

解析時：
安全性解析対象集団（SAF）及びintention to treat解析対象集団（ITT）
：29例（CPFX群10例、CPFX＋AZL群10例、TOB＋AZL群9例）

解析方法：
組入れられた被験者が少なかったため、特別な統計解析は行わなかった。

2.7.6.6.2　成績

2.7.6.6.2.1　被験者の内訳

29 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 10 例、CPFX＋AZL 群に 10 例、TOB＋AZL 群に 9 例が割付けられ、いずれも治験薬の投与を受けた。

2.7.6.6.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

本試験に組入れられた 29 例（CPFX 群 10 例、CPFX＋AZL 群 10 例、TOB＋AZL 群 9 例）を SAF 及び ITT とした。このうち 18 例（5 例、8 例、5 例）を除く 11 例（5 例、2 例、4 例）を有効性解析対象集団とした。有効性解析対象集団の除外理由は、「投与期間が不適切」（2 例、2 例、1 例）、「無作為割付け後に抗菌薬を併用」（1 例、1 例、1 例）、「培養検体未採取」（2 例、2 例、2 例）、「無作為割付け前に原因菌を認めず」（0 例、2 例、0 例）、「原因菌の治験薬に対する耐性」（0 例、1 例、0 例）及び「無作為割付け前の感受性検査未実施」（0 例、0 例、1 例）であった（5.3.5.1.2 R-5461/Data listing 1）。

CPFX 群 1 例及び TOB＋AZL 群 3 例が複数の感染部位を有したため、感染部位は 34（CPFX 群 11、CPFX＋AZL 群 10、TOB＋AZL 群 13）であった。34 感染部位のうち 23（6、8、9）が評価対象から除外されたため、有効性解析対象となった感染部位は 11（5、2、4）となった。そのため解析対象の数が少なかったことから、本試験では ITT のみを対象に評価した。

2.7.6.6.2.3　被験者背景

以下に SAF 及び ITT の人口統計学的及びベースライン特性を示す（5.3.5.1.2 R-5461/Data listing 2）。

男性は、CPFX 群 70.0%（7 例）、CPFX＋AZL 群 60.0%（6 例）、TOB＋AZL 群 66.7%（6 例）であった。

年齢の平均値（範囲）は、CPFX 群 70 歳（52～84 歳）、CPFX＋AZL 群 62 歳（44～73 歳）、TOB＋AZL 群 67 歳（37～78 歳）であった。

体重の平均値（範囲）は、CPFX 群 71.4kg（45.0～95.0kg）、CPFX＋AZL 群 89.7kg（53.0～172.0kg）、TOB＋AZL 群 82.0kg（61.0～121.0kg）であった。

白人の割合は、CPFX 群 90.0%（9 例）、CPFX＋AZL 群 90.0%（9 例）、TOB＋AZL 群 100.0%（9 例）、黒人の割合はそれぞれ 10.0%（1 例）、10.0%（1 例）、0%（0 例）であった。

健康状態が良好であった被験者の割合は、CPFX 群 60.0%（6 例）、CPFX＋AZL 群 30.0%（3 例）、TOB＋AZL 群 33.3%（3 例）、中等度であった被験者の割合はそれぞれ 20.0%（2 例）、30.0%（3 例）、33.3%（3 例）、不良であった被験者の割合はそれぞれ 20.0%（2 例）、40.0%（4 例）、33.3%（3 例）であった。

感染部位の内訳は、CPFX 群では気道感染 3 例、皮膚及び皮膚組織感染 2 例、菌血症 2 例、腹腔内感染 1 例、骨及び関節感染 0 例、並びに尿路感染 3 例であった。CPFX＋AZL 群では気道感染 6 例、皮膚及び皮膚組織感染 2 例、菌血症 0 例、腹腔内感染 0 例、骨及び関節感染 1 例、並びに

尿路感染 1 例であった。TOB＋AZL 群では気道感染 4 例、皮膚及び皮膚組織感染 3 例、菌血症 3 例、腹腔内感染 0 例、骨及び関節感染 1 例、並びに尿路感染 2 例であった。

34 の感染部位から確認された細菌の種類は、*Pseudomonas aeruginosa*（CPFX 群 11、CPFX＋AZL 群 6、TOB＋AZL 群 10）、*Enterobacter cloacae*（2、2、1）であった。

2.7.6.6.2.4　服薬状況

以下に SAF 及び ITT の投与状況を示す。

CPFX 群では、CPFX 1,200mg／日（400mg を 8 時間ごと）を平均 4.1 日（3～6 日）静脈内投与し、その後 CPFX 800mg／日（400mg を 12 時間ごと）を平均 6.9 日（1～18 日）静脈内投与した。3 例では、静脈内投与後、更に CPFX 1,000 又は 1,500mg（500 又は 750mg を 12 時間ごと）を 8 又は 13 日経口投与した。

CPFX＋AZL 群では、AZL 16g／日（4g を 6 時間ごと）を平均 6.4 日（3～15 日）及び CPFX 1,200 又は 800mg／日（400mg を 8 又は 12 時間ごと）を平均 7.5 日（2～13 日）静脈内投与した。1 例では AZL の投与量は 12g／日（4g を 8 時間ごと）であった。2 例では、静脈内投与後、更に CPFX 1,000 又は 1,500mg（500 又は 750mg を 12 時間ごと）を 15 又は 16 日経口投与した。

TOB＋AZL 群では、TOB 80～360mg／日（80mg を 24 時間ごと～120mg を 8 時間ごと）を平均 10 日（2～16 日）及び AZL 16g／日（4g を 6 時間ごと）を平均 8.8 日（2～16 日）静脈内投与した。

2.7.6.6.2.5　有効性の結果

2.7.6.6.2.5.1　有効性主要評価項目

2.7.6.6.2.5.1.1　臨床効果

ITT における投与終了時の臨床効果を表 2.7.6.6-1に示す。

投与終了時の臨床効果が「寛解」であった感染部位の割合は、CPFX 群 45.5%（5／11）、CPFX＋AZL 群 20.0%（2／10）、TOB＋AZL 群 23.1%（3／13）であり、臨床効果が「改善」であった感染部位の割合は、CPFX 群 18.2%（2／11）、CPFX＋AZL 群 50.0%（5／10）、TOB＋AZL 群 38.5%（5／13）であった。また、臨床効果が「無効」であった感染部位の割合は、CPFX 群 9.1%（1／11）、CPFX＋AZL 群 10.0%（1／10）、TOB＋AZL 群 15.4%（2／13）であり、臨床効果が「判定不能」であった感染部位の割合は、CPFX 群 27.3%（3／11）、CPFX＋AZL 群 20.0%（2／10）、TOB＋AZL 群 23.1%（3／13）であった。なお、いずれの臨床効果の感染部位の割合も「判定不能」を母数に含めて算出した。

CPFX 群で「無効」であった 1 例（被験者番号 1007）は、投与中止後 2 日目に *Enterococcus faecalis* に対して「重複感染」と判定された。CPFX＋AZL 群で「無効」であった 1 例（被験者番号 1022）は、投与開始後 4 日目に骨及び関節感染に対して判定され、*Enterobacter cloacae* に対して「存続」であった。TOB＋AZL 群で「無効」であった 1 例（被験者番号 1009）は、投与開始後 2 日目に判定され、死亡時に *Pseudomonas aeruginosa* に対して「存続」であった。

表 2.7.6.6-1 投与終了時の臨床効果（ITT、感染部位数）

	CPFX n/N[a] (%)	CPFX+AZL n/N[a] (%)	TOB+AZL n/N[a] (%)
Resolution	5/11 (45.5)	2/10 (20.0)	3/13 (23.1)
Improvement	2/11 (18.2)	5/10 (50.0)	5/13 (38.5)
Failure	1/11 (9.1)	1/10 (10.0)	2/13 (15.4)
Indeterminate	3/11 (27.3)	2/10 (20.0)	3/13 (23.1)

AZL: azlocillin, CPFX: ciprofloxacin, ITT: intention to treat analysis set, TOB: tobramycin

a: The number of infection site

Source: 5.3.5.1.2 R-5461/Data listing 10

2.7.6.6.2.5.1.2 微生物学的効果

投与期間中及び投与終了時の微生物学的効果が「消失」であった感染部位の割合は、CPFX 群 54.5%（6／11）、CPFX＋AZL 群 20.0%（2／10）、TOB＋AZL 群 30.8%（4／13）であった（R-5461/Data listing 10）。微生物学的効果が「再発を伴う消失」又は「重複感染を伴う消失」であった感染部位の割合は、CPFX 群 18.2%（2／11）、CPFX＋AZL 群 10.0%（1／10）、TOB＋AZL 群 0%（0／13）であり、微生物学的効果が「存続」であった感染部位の割合は、CPFX 群 0%（0／11）、CPFX＋AZL 群 40.0%（4／10）、TOB＋AZL 群 15.4%（2／13）であった。微生物学的効果が「判定不能」であった感染部位の割合は、CPFX 群 27.3%（3／11）、CPFX＋AZL 群 30.0%（3／10）、TOB＋AZL 群 46.2%（6／13）であった。なお、いずれの微生物学的効果の感染部位の割合も「判定不能」を母数に含めて算出した。

2.7.6.6.2.6 安全性の結果

有害事象名は、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.6.2.6.1 有害事象

有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.6-2に示す。

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。

表 2.7.6.6-2 有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	Type of reaction		Intensity	Relation to treatment	Counter-measures	Outcome
Treatment group: CPFX iv						
1001	Decrease renal function	腎機能悪化	Mild	Possible	Prescription discontinued permanently	Resolved
	Rash	発疹	Moderate	Possible	Prescription discontinued permanently	Resolved
	Hematuria	血尿	Mild	Possible	Prescription discontinued permanently	Resolved
1005	Increase SGOT	血清 GOT 増加	Mild	None	None	Resolved
	Upper gastrointestinal bleeding	上部消化管出血	Moderate	None	Therapy required	Resolved
	Increase SGPT	血清 GPT 増加	Mild	None	None	Resolved
	New onset atrial flutter 2:1	心房粗動（2：1 伝導）の新規発現	Moderate	None	Therapy required	Resolved
1007	Cerebrovascular accident (ischemic)	脳血管発作（虚血性）	Moderate	None	Therapy required	Unchanged
	Respiratory distress	呼吸窮迫	Moderate	None	Therapy required	Improved
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	Prescription discontinued permanently	Death
Treatment group: CPFX iv/po+AZL iv						
1002	Hematuria	血尿	Mild	None	Therapy required	Resolved
1010	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Moderate	None	Therapy required	Improved
1014	Cardiac arrest	心停止	Severe / Serious	Remote	None	Death
	Hypotension	低血圧	Moderate	Remote	None	Death
1022	Allergic reaction to azlocillin; rash	アズロシリンアレルギー反応：発疹	Moderate	Probable	Prescription discontinued permanently	Resolved
1028	Rash	発疹	Mild	Remote	Prescription discontinued permanently	Resolved
	Basilar artery aneurysm & spasm	脳底動脈瘤及び攣縮	Severe / Serious	None	Therapy required	Resolved
	Seizure	痙攣発作	Severe / Serious	Possible	Therapy required	Resolved
Treatment group: TOB+AZL iv						
1008	Foreign body in left ear canal, decrease hearing	左外耳道の体内異物：聴力低下	Mild	None	Other	Resolved
1009	Cardiac/respiratory arrest	心停止／呼吸停止	Severe / Serious	Probable	None	Death
1013	Rash on trunk back, abdomen & arms	背中、腹及び腕の発疹	Moderate	Probable	Prescription discontinued permanently	Resolved

表 2.7.6.6-2 有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	Type of reaction		Intensity	Relation to treat.	Counter-measures	Outcome
Treatment group: TOB+AZL po						
1013	Nephrotoxicity	腎毒性	Moderate	Probable	Prescription discontinued permanently	Insufficient follow-up

AZL: azlocillin, CPFX: ciprofloxacin, iv: intravenous infusion, po: per os, SAF: safety analysis set, SGOT: serum glutamic-oxaloacetic transaminase, SGPT: serum glutamate pyruvate transaminase, TOB: tobramycin

Source: 5.3.5.1.2 R-5461/Data listing 15

2.7.6.6.2.6.1.1 治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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。

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。

これらの内訳は、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 のアレルギー反応（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。このうち CPFX＋AZL 群の 1 例の痙攣発作は重症度を高度（又は重篤）と判断され、TOB＋AZL 群の 1 例の心停止／呼吸停止は、本有害事象により死亡に至った。

2.7.6.6.2.6.1.2 死亡

本試験でみられた死亡は 4 例であり、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、被験者番号 1029 で投与後 20 日目に呼吸不全が、被験者番号 1019 で投与後 8 日目に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、被験者番号 1014 で投与中止後 1 日目に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、被験者番号 1009 で投与後 2 日目に心停止／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。

2.7.6.6.2.6.1.3 重篤な有害事象

重症度が高度又は重篤な有害事象は、CPFX 群 2 例（心停止前に発現した上部消化管出血、呼吸不全）、CPFX＋AZL 群 2 例（心停止、脳底動脈瘤、攣縮及び痙攣発作）、TOB＋AZL 群 1 例（心停止／呼吸停止）に発現した（表 2.7.6.6-2）。

2.7.6.6.3　　結論

有効性では、臨床効果が「寛解」であった感染部位の割合は、CPFX 群 46%、CPFX＋AZL 群 20%、TOB＋AZL 群 23%であった。微生物学的効果が「消失」であった感染部位の割合は、CPFX 群 55%、CPFX＋AZL 群 20%、TOB＋AZL 群 31%であった。微生物学的効果が「存続」であった原因菌の割合は、CPFX 群 10%、CPFX＋AZL 群 30%、TOB＋AZL 群 22%であった。臨床効果が「無効」であった被験者の割合は各群約 10%（各群 1 例）であった。微生物学的効果が「再感染」であった原因菌を認めた被験者は、CPFX＋AZL 群の 1 例のみであった。

安全性では、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は、CPFX 群 1 例、CPFX＋AZL 群 2 例、TOB＋AZL 群 2 例に発現した。有害事象の重症度は全群で軽度又は中等度であり、1 例の脳血管発作以外は、治験薬投与中止後に消失又は改善した。CPFX 群 2 例及び CPFX＋AZL 群 1 例が死亡し、死亡と治験薬との因果関係は「関連は考えにくい」又は「関連なし」と判定された。TOB＋AZL 群 1 例の死亡は、感染症コントロール不良による治験薬の有効性の欠如によると考えられ、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

2.7.6.7 【国外試験】 *Staphyrococcas* 属菌による感染症患者を対象とした非盲検、実薬対照、第Ⅱ相試験：試験 D88-013（報告書番号 R-5462）

参照項目：5.3.5.1.3 R-5462

2.7.6.7.1 試験計画

試験の標題：

Staphyrococcus 属菌による感染症患者を対象とした、シプロフロキサシン（静脈内投与／経口投与）の単剤投与、シプロフロキサシン（静脈内投与／経口投与）とリファンピシンの併用投与、並びにバンコマイシンの単剤投与を比較する無作為化、非盲検試験

治験責任医師：

[redacted]（[redacted]）

実施医療機関：

1 施設（米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅱ相
最初の被験者の組入れ日：1988 年 6 月 最後の被験者の完了日　：1990 年 9 月	

目的：

Staphylococcus aureus 又は *Staphylococcus epidermidis* による感染症患者を対象に、シプロフロキサシン（CPFX）（静脈内／経口投与）を単剤投与したときの有効性を、CPFX（静脈内／経口投与）とリファンピシン（RFP）の併用投与、バンコマイシン（VCM）投与と比較する。

試験方法：

本試験は単施設、無作為化、非盲検試験であった。

被験者を、CPFX 群、CPFX＋RFP 群又は VCM 群のいずれかに 1：1：1 の割合で無作為に割付けることとした。CPFX 群では CPFX のみを静脈内又は経口投与、CPFX＋RFP 群では CPFX の静脈内又は経口投与と RFP 経口投与の併用、VCM 群では VCM を静脈内投与した。治験薬の投与期間は 7 日以上とし、CPFX は 2 日間以上の静脈内投与後に治験責任（分担）医師の判断により経口投与に変更することを可とした。CPFX＋RFP 群では、経口投与が不可の被験者は CPFX 単剤を静脈内投与し、経口投与が可能になった時点で RFP 投与を開始することとした。CPFX は 1 回 300mg を 8 時間ごと（900mg／日）[a] を静脈内投与、又は 1 回 750mg を 12 時間ごとに経口投与した。RFP は 1 回 300mg を 12 時間ごと（600mg／日）に経口投与した。VCM は添付文書に従って投与した。VCM は通常、1 回 1g を 12 時間ごと（2g／日）を 60 分以上かけて静脈内投与した。

軽度から中等度の腎機能障害（血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 未満、又はクレアチニンクリアランスが 30mL/min 超）を有する被験者に対して CPFX 投与量の調節は不要とした。なお、重度の腎機能障害を有する患者の組入れは行わなかった。RFP 及び VCM の投与量の腎機能障害の程度による調整は、それぞれの添付文書に従って行った。

VCM 群における複数菌の感染患者では、グラム陰性菌の抑制に他の適切な抗菌薬の併用を可とした。また、嫌気性菌感染の可能性を考慮する必要があると判断された場合、メトロニダゾールの併用を可とした。

診断と選択基準：

<u>選択基準</u>

[a] 治験実施計画書の改訂により、CPFX 静脈内投与の「1 回 300mg の 8 時間ごと（900mg／日）」を、「1 回 400mg の 8 時間ごと（1,200mg／日）2～3 日投与後、1 回 400mg の 12 時間ごと（800mg／日）投与」に変更した。

(1)　試験に参加する意思があり、文書により同意したもの
(2)　年齢が 18 歳以上のもの
(3)　治験薬に感受性がある、又はあると考えられる *Staphylococcus aureus* 及び *Staphylococcus epidermidis* による感染症患者。グラム陰性菌による重複感染を有するものでは、原因菌が CPFX に対し感受性があるもの。
対象となる感染部位は、菌血症、気道感染、皮膚又は皮膚組織感染、骨及び関節感染、並びに腹腔内感染とした。複数の感染部位が認められる場合、感染部位ごとに評価した。

他の抗菌薬投与に奏効せず、他の抗菌薬の投与中止後の培養検査において原因菌が治験薬に対して感受性を示したものを組入れ可とした。

除外基準
(1)　ナリジスク酸、ピペミド酸、オキソリン酸、ロソキサシン、シノキサシン、ノルフロキサシンを含むキノロンカルボン酸系薬剤、VCM 及び RFP に対するアレルギーの既往をもつもの
(2)　妊娠中（又は妊娠の可能性が否定できない）及び授乳中の女性
(3)　感染症が軽度であり、抗菌薬の非経口投与を必要としないもの
(4)　重度の腎機能障害（血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 超又はクレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満）を認めるもの
(5)　当初感染症は治験薬に感受性のある原因菌によるものと考えられていたが、その後、耐性が確認されたもの

有効性の評価項目：

投与終了時の臨床効果：

投与終了時に臨床効果を判定し、以下に分類した。
完全寛解（Complete resolution）：感染症のすべての症状及び徴候の消失
改善（Improvement）：感染症の症状及び徴候の著明な又は中等度の改善
無効（Failure）：感染症の症状及び徴候の不十分な改善
判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で評価できず

微生物学的効果：

投与期間中及び投与終了時に微生物学的効果を判定し、以下に分類した。
消失（Eradication）：投与終了時の培養において原因菌を認めず
再発を伴う消失（Eradication with reccurence）：投与終了時に原因菌を認めなかったが、追跡調査時又は追跡調査時以前に同じ原因菌を確認
再感染（Reinfection）：原因菌以外の新たな細菌を追跡調査時又は追跡調査以前に確認
存続（Persistence）：投与終了時に原因菌を確認
重複感染（Superinfection）：投与期間中及び投与終了時に感染症を起こしていると判断される新たな細菌を確認
判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で評価できず

安全性の評価項目：

有害事象

被験者数：

計画時：30 例（各群 10 例）

被験者数の設定根拠

微生物学的効果及び臨床的効果の評価に適切な 30 例（各群に 10 例）の *Staphylococcus* 属菌による感染症患者を確保するために十分な被験者数を組入れることとした。

解析時：
安全性解析対象集団（SAF）及び intention to treat 解析対象集団（ITT）：23 例（CPFX 群 8 例、CPFX＋RFP 群 8 例、VCM 群 7 例）

解析方法：

組入れられた被験者が少なかったため、特別な統計解析は行わなかった。得られたデータを記述的に要約した。

2.7.6.7.2　成績

2.7.6.7.2.1　被験者の内訳

23 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 8 例、CPFX＋RFP 群に 8 例、VCM 群に 7 例が割付けられ、いずれも治験薬の投与を受けた。

2.7.6.7.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

本試験に組入れられた 23 例（CPFX 群 8 例、CPFX＋RFP 群 8 例、VCM 群 7 例）を SAF 及び ITT とした。このうち 13 例（5 例、5 例、3 例）を除く 10 例（3 例、3 例、4 例）を有効性解析対象集団とした。有効性解析対象集団の除外理由は、「投与不遵守」（1 例、0 例、0 例）「投与期間が不適切」（1 例、1 例、0 例）、「無作為割付け後に抗菌薬を併用」（0 例、1 例、2 例）、「培養検体未採取」（2 例、1 例、0 例）、「無作為割付け前に原因菌を認めず」（1 例、1 例、1 例）、「無作為割付け前に抗菌治療」（0 例、1 例、0 例）であった（5.3.5.1.3 R-5462/Data listing 1）。

CPFX 群 1 例、CPFX＋RFP 群 1 例及び VCM 群 2 例が複数（2 部位）の感染部位を有したため、感染部位は 27（CPFX 群 9、CPFX＋RFP 群 9、VCM 群 9）であった。27 感染部位のうち 16（6、6、4）が評価対象から除外されため、有効性解析対象は 11（3、3、5）となった。そのため解析対象の数が少なかったことから、本試験では ITT のみを対象に評価した。

2.7.6.7.2.3　被験者背景

以下に SAF 及び ITT の人口統計学的及びベースライン特性を示す（5.3.5.1.3 R-5462/Data listing 2）。

男性の割合は、CPFX 群 25.0%（2 例）、CPFX＋RFP 群 50.0%（4 例）、VCM 群 71.4%（5 例）であった。

年齢の平均値（範囲）は、CPFX 群 63 歳（33～86 歳）、CPFX＋RFP 群 66 歳（24～91 歳）、VCM 群 70 歳（59～84 歳）であった。

体重の平均値（範囲）は、CPFX 群 78.1kg（40.0～122.0kg）、CPFX＋RFP 群 78.6kg（53.0～101.8kg）、VCM 群 73.3kg（44.0～98.6kg）であった。

白人の割合は、CPFX 群 100.0%（8 例）、CPFX＋RFP 群 87.5%（7 例）、VCM 群 85.7%（6 例）、黒人の割合はそれぞれ 0%（0 例）、12.5%（1 例）、14.3%（1 例）であった。

健康状態が良好であった被験者の割合は、CPFX 群 0%（0 例）、CPFX＋RFP 群 12.5%（1 例）、VCM 群 14.3%（1 例）、中等度であった被験者の割合はそれぞれ 87.5%（7 例）、50.0%（4 例）、57.1%（4 例）、不良であった被験者の割合はそれぞれ 12.5%（1 例）、37.5%（、3 例）、28.6%（2 例）であった。

感染部位の内訳は、CPFX 群では気道感染 2 例、皮膚及び皮膚組織感染 4 例、菌血症 2 例、尿路感染 0 例、腹腔内感染 0 例、骨及び関節感染 1 例であった。CPFX＋RFP 群では気道感染 4 例、皮膚及び皮膚組織感染 0 例、菌血症 2 例、尿路感染 1 例、腹腔内感染 1 例、骨及び関節感染 1 例

であった。VCM 群では気道感染 5 例、皮膚及び皮膚組織感染 0 例、菌血症 2 例、尿路感染 2 例、腹腔内感染 0 例、骨及び関節感染 0 例であった。

27 の感染部位から確認された細菌の種類は、*Staphylococcus aureus* （CPFX 群 5、CPFX＋RFP 群 6、VCM 群 8）、*Staphylococcus epiedermidis* （4、2、0）、*Enterobacter cloacae* （0、1、1）、*Proteus vulgaris* （2、0、0）であった。

2.7.6.7.2.4　　服薬状況

以下に SAF 及び ITT の投与状況を示す。

CPFX 群では、CPFX 1,200mg／日（400mg を 8 時間ごと）を平均 4 日（2～5 日）静脈内投与し、その後 CPFX 800mg／日（400mg を 12 時間ごと）を平均 5 日（0～10 日）静脈内投与した。静脈内投与後さらに、3 例では CPFX 1,500mg（750mg を 12 時間ごと）、2 例では CPFX 1,000mg（500mg を 12 時間ごと）を平均 10 日（0～40 日）経口投与した。1 例では骨髄炎に対する投与を行った。CPFX 群における投与期間は平均 19 日であった。なお、投与期間の平均値は 2 次感染の感染部位に対する投与期間 80 日を含んでいない。この例として、主要な感染部位（左足の蜂巣炎）は 28 日目までに寛解したが、骨髄炎に対して追加の投与を継続して行った。

CPFX＋RFP 群では、CPFX 1,200mg／日（400mg を 8 時間ごと）を平均 5 日（2～17 日）静脈内投与し、RFP 600mg／日（1 日 1 回）と併用して CPFX 800 又は 400mg／日（1 日 1 回）を平均 4 日（1～8 日）静脈内投与した。2 例では、静脈内投与後さらに CPFX 500mg（12 時間ごと）を平均 7 日、CPFX 750mg（12 時間ごと）を平均 39 日経口投与した。CPFX＋RFP 群における投与期間は平均 9 日であった。

VCM 群では、血清中 VCM 濃度及び腎機能障害の程度により用量を調整し、VCM 500～2,000mg／日を平均 17 日（5～43 日）静脈内投与した。

2.7.6.7.2.5　　有効性の結果

2.7.6.7.2.5.1　　臨床効果

ITT における感染部位ごとの投与終了時の臨床効果を表 2.7.6.7-1に示す。

投与終了時の臨床効果が「寛解」であった感染部位の割合は、CPFX 群 56%（5／9）、CPFX＋RFP 群 67%（6／9）、VCM 群 44%（4／9）であり、臨床効果が「改善」であった感染部位の割合は、CPFX 群 22%（2／9）、CPFX＋RFP 群 11%（1／9）、VCM 群 11%（1／9）であった。また、臨床効果が「無効」であった感染部位の割合は、CPFX 群 11%（1／9）、CPFX＋RFP 群 11%（1／9）、VCM 群 33%（3／9）であり、臨床効果が「判定不能」であった感染部位の割合は、CPFX 群 11%（1／9）、CPFX＋RFP 群 11%（1／9）、VCM 群 11%（1／9）であった。なお、いずれの臨床効果の感染部位の割合も「判定不能」を母数に含めて算出した。

CPFX 群で臨床効果が「無効」であった 1 例（被験者番号 1001）は、投与開始後 5 日目に手の蜂巣炎が軽度改善し、新たな発熱がみられた。CPFX＋RFP 群で「無効」であった 1 例（被験者番号 1009）は、投与変更を必要とする break-through bavteremia により、「無効」となった。VCM 群で「無効」であった 3 例（被験者番号 1006、1008、1021）は、投与変更を必要とする *S. aureus* 感染の存続により「無効」となった。

表 2.7.6.7-1 投与終了時の臨床効果（ITT、感染部位数）

	CPFX n/N[a] (%)	CPFX+RFP n/N[a] (%)	VCM n/N[a] (%)
Resolution	5/9 (56)	6/9 (67)	4/9 (44)
Improvement	2/9 (22)	1/9 (11)	1/9 (11)
Failure	1/9 (11)	1/9 (11)	3/9 (33)
Indeterminate	1/9 (11)	1/9 (11)	1/9 (11)

CPFX: ciprofloxacin, ITT: intention to treat analysis set, RFP: rifampin, VCM: vancomycin

a: The number of infection site

Source: 5.3.5.1.3 R-5462/Data listing 10

2.7.6.7.2.5.2 微生物学的効果

ITT における投与期間中及び投与終了時の微生物学的効果を表 2.7.6.7-2に示す。

投与期間中及び投与終了時の微生物学的効果が「消失」であった感染部位の割合は、CPFX 群 44%（4／9）、CPFX＋RFP 群 56%（5／9）、VCM 群 22%（2／9）であり、微生物学的効果が「著明な減少」であった感染部位の割合は、CPFX 群 11%（1／9）、CPFX＋RFP 群 0%（0／9）、VCM 群 0%（0／9）であった。また、微生物学的効果が「存続」であった感染部位の割合は、CPFX 群 11%（1／9）、CPFX＋RFP 群 11%（1／9）、VCM 群 44%（4／9）であった。微生物学的効果が「判定不能」であった感染部位の割合は、CPFX 群 33%（3／9）、CPFX＋RFP 群 33%（3／9）、VCM 群 33%（3／9）であった。なお、いずれの微生物学的効果の感染部位の割合も「判定不能」を母数に含めて算出した。

微生物学的効果が「判定不能」であった被験者の内訳は、CPFX 群では骨髄炎であり培養検体が採取できなかった 1 例、コンプライアンス不良（規定された投与回数に対する投与割合が 80%未満）の 1 例であった。CPFX＋RFP 群では、治験薬以外の抗菌薬を併用した 1 例（感染部位別では 2 例）、投与日数が規定された最小投与日数未満であった 1 例であり、VCM 群では、いずれも治験薬以外の抗菌薬の併用によるものであった。

VCM 群の 2 例では「重複感染」と判定され、*Enterobacter cloacae* による気道感染と *Klebsiella pneumoniae* による尿路感染が認められた。

表 2.7.6.7-2 投与期間中及び投与終了時の微生物学的効果（ITT、感染部位数）

	CPFX n/N[a] (%)	CPFX+RFP n/N[a] (%)	VCM n/N[a] (%)
Eradication	4/9 (44)	5/9 (56)	2/9 (22)
Marked reduction	1/9 (11)	0	0
Persistence	1/9 (11)	1/9 (11)	4/9 (44)
Indeterminate	3/9 (33)	3/9 (33)	3/9 (33)

CPFX: ciprofloxacin, ITT: intention to treat analysis set, RFP: rifampin, VCM: vancomycin

a: The number of infection site

Source: 5.3.5.1.3 R-5462/Data listing 10

2.7.6.7.2.6　　安全性の結果

有害事象名は、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.7.2.6.1　　有害事象

有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.7-3に示す。

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、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。

表 2.7.6.7-3 有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	Type of reaction		Intensity	Relation to treatment	Counter-measures	Outcome
Treatment group: CPFX						
1003	Rash	発疹	Mild	None	None	Resolved
1001	Dizziness	浮動性めまい	Mild	Possible	None	Resolved
1022	Cardiac arrest	心停止	Severe / Serious	None	Therapy required	Resolved
	Asystole	心静止	Severe / Serious	None	None	Death
Treatment group: CPFX iv+ RFP po						
1004	Hematuria (microscopic)	顕微鏡的血尿	Mild	Remote	None	Insufficient follow-up
	Acute renal failure	急性腎不全	Moderate	Remote	Therapy required	Unchanged
1009	Rash	発疹	Moderate	None	Therapy required	Resolved
Treatment group: CPFX po + RFP po						
1005	Nausea	悪心	Moderate	Probable	Randomization discontinued permanently	Resolved
1009	Acute pseudogout both knees	両膝の急性偽痛風	Moderate	None	None	Improved
	Nausea after iv cipro	CPFX 投与後の悪心	Moderate	Possible	None	Resolved
1010	Spont bleeding a shoulder site-hematoma	肩部血腫からの出血	Moderate	None	None	Resolved
	Rash behind left shoulder and on back	左肩及び背部の発疹	Mild	None	None	Resolved
	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	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
1008	Deep vein thrombosis right	深部静脈血栓症	Severe / Serious	None	Therapy required	Resolved
	Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	Moderate	None	Therapy required	Improved
1014	Small bowel obstruction	小腸閉塞	Moderate	None	Therapy required	Resolved
1016	Atrial FIB/atrial flutter	心房細動／心房粗動	Mild	None	Therapy required	Improved

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

2.7.6.7.2.6.1.1　治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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。

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。

2.7.6.7.2.6.1.2　死亡

試験期間中にみられた死亡は 3 例であり、有害事象により死亡した。これら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、死亡に至った有害事象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 例は心及び呼吸停止により死亡し、死亡に至った有害事象と治験薬との因果関係は「関連は考えにくい」と判断された。これらの死亡は主に基礎疾患に関連するものと考えられた。

2.7.6.7.2.6.1.3　重篤な有害事象

重症度が高度又は重篤な有害事象は、CPFX 群 1 例（心停止及び心静止）、CPFX＋RFP 群 3 例（腎不全、心停止／呼吸停止、内臓穿孔）、VCM 群 2 例（心肺停止及び心静止、深部静脈血栓症）に発現した。

2.7.6.7.3　結論

有効性及び安全性について評価可能な被験者数が少なかったため、微生物学的効果及び臨床効果の群間の比較について結論を得ることはできなかった。しかし、中等度又は重度の *S. aureus* 又は *S. epidermidis* による感染症患者における CPFX（静脈内／経口）単剤投与について、CPFX（静脈内／経口）と RFP（経口）の併用投与、並びに VCM（静脈内）単剤投与と比較した場合に、有効性及び安全性を支持する結果が示された。

各群でそれぞれ 1 例に、心（又は呼吸）停止による死亡がみられた。これらの死亡は主に基礎疾患に関連するものと考えられた。

2.7.6.8 【国外試験】感染症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 1029（報告書番号 R-5316）

参照項目：5.3.5.1.4 R-5316

2.7.6.8.1 試験計画

試験の標題：
重症の感染症患者にシプロフロキサシンを単剤投与した際の有効性及び安全性をトブラマイシンとセフロキシムの併用投与と比較した無作為化試験

治験責任医師：
[redacted] ([redacted])

実施医療機関：8 施設（ノルウェー）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の組入れ日：1988 年 9 月 最後の被験者の完了日：1990 年 3 月	

目的：
重症の感染症患者を対象に、シプロフロキサシン（CPFX）単剤投与の有効性がトブラマイシンとセフロキシムの併用投与（TOB＋CXM）と同程度であるかを検討する。

試験方法：

本試験は多施設共同、無作為化、非盲検試験であった。

被験者を CPFX 単剤投与（CPFX 群）及び TOB と CXM の併用投与（TOB＋CXM 群）のいずれかに無作為に割付けた。投与期間は通常 7～21 日とした。CPFX 群では、CPFX を 4～5 日間、静脈内投与し、引き続き経口投与を行った。CPFX の静脈内投与時の投与量は 200mg の 1 日 2 回投与とし、CPFX にあまり感受性のない菌種の場合、300mg の 1 日 2 回投与に増やした。クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 20mL/min 未満の場合、200mg の 1 日 1 回投与とした。なお、治験実施計画書の改訂により、CPFX の静脈内投与時の投与量を、尿路感染の場合は 200mg の 1 日 2 回投与、その他の感染症の場合は 400mg の 1 日 2 回投与に変更した。経口投与時の CPFX の用量は 750mg の 1 日 2 回投与とした。

TOB＋CXM 群では、TOB 160～200mg と CXM 1.5g を 1 日 3 回静脈内投与した。TOB 及び CXM の各投与量は腎機能障害の程度により調整した。

嫌気性菌感染症が疑われる場合、メトロニダゾールを追加で静脈内又は経口投与した。他の抗菌薬の使用は禁止した。

診断と選択基準：
選択基準

他の抗菌薬の投与で効果が得られなかったもので、治験薬投与前の細菌学的検査により割付けられた治験薬に対して感受性がある原因菌をもつことが確認されたものを本試験に組入れた。1 つ以上の感染部位の感染症を有するものを本試験に組入れた。各感染部位は個々に評価した。

以下の感染症に対し、抗菌薬の非経口投与が必要な成人を組入れた。

(1) 下気道感染症
(2) 複雑性尿路感染症
(3) 腹腔内感染症
(4) 骨盤腹膜炎
(5) 消化管感染症
(6) 皮膚及び軟部組織感染症（熱損傷を含む）
(7) 心内膜炎及び髄膜炎がみられない敗血症

試験に組入れた全患者から同意を取得した。

除外基準

以下のいずれかに該当するものを除外した。

(1)　年齢が 18 歳未満
(2)　治験薬に対するアレルギーの既往を有するもの
(3)　妊娠中又は授乳中の女性
(4)　CL_{CR} が 20mL/min 未満のもの（もし含める場合は、腎機能が低下した患者用に規定された用量及び投与方法に従い投与する）
(5)　当初、投与された抗菌薬に感受性のある細菌に感染していることを疑われたが、治験薬投与前の細菌学的検査で、投与された薬剤に抵抗性であることが後に確認されたもの又は治験薬投与開始後 72 時間以内に臨床効果がみられなかったもの
(6)　合併症のない尿路感染症、髄膜炎、心内膜炎及び骨髄炎患者
(7)　本試験で特定された以外の複雑な抗菌薬投与を必要とする免疫障害〔後天性免疫不全症候群（AIDS）及び AIDS 関連症候群（ARC）など〕をもつもの
(8)　本試験への組入れ後 5 日以内に、感染症以外の理由で死亡する可能性のあるもの
(9)　試験計画で規定された以外の抗菌薬の全身性の併用治療を行うもの

有効性の評価項目：

主要評価項目：臨床効果

投与終了時に臨床効果を判定し、以下に分類した。

完全寛解（Complete resolution）：感染症のすべての症状及び徴候の消失
改善（Improvement）：感染症の症状及び徴候の著明な又は中等度の改善
効果不十分（Failure）：感染症の症状及び徴候が改善と判断するには不十分な程度の改善
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、「改善」と扱った。死亡前に感染症が改善しない場合、又は感染症が死亡と関連すると判断された場合は「効果不十分」に分類した。

副次評価項目：微生物学的効果、総合効果

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査

被験者数：

計画時：各群 155 例

被験者数の設定根拠

TOB＋CXM を投与したときの、完全寛解又は改善の割合を約 90%と見積もった。帰無仮説を、CPFX の効果が TOB＋CXM と同程度であることとし、許容できる差を 10%としたとき、差が 10%を超える場合に 80%の検出力で検出できる被験者数を求めた。被験者数は各群で同数とした。施設、重症度及び嫌気性菌の種類による影響は被験者数の算出において考慮しなかった。α を 0.05、β を 0.20 として、被験者数を以下のように算出した。

n＝（0.9×0.1＋0.8×0.2）×6.2／0.01、すなわち各群 n＝155

0.8 は、CPFX を投与したときにみられる完全寛解又は改善の割合として許容できる最低値を示す。6.2 は第 1 種及び第 2 種の過誤を補正する因子を示す。

解析時：

安全性解析対象集団（SAF）及び intention to treat 解析対象集団（ITT）：310 例（CPFX 群 160 例、TOB＋CXM 群 150 例）
治験実施計画書に従い治験薬の投与を受けた被験者集団〔以下、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）〕：254 例（CPFX 群：128 例、TOB＋CXM 群：126 例）

解析方法：

有効性：

主要な目的として、TOB＋CXM 投与に対して CPFX 投与が劣っていないことを確認することとした。治療効果を以下の 2 つの集団において評価した。

1. 本試験に組入れられた全被験者（ITT）を対象とした評価。計画された投与を完了できなかった被験者は理由の如何にかかわらず「無効」と扱い、実際の治療における全般的な転帰を評価することを目的とした。
2. 治験実施計画書に従い治験薬の投与を受けた被験者（PPS）のみを対象とした評価。本方法は、計画された投与を完了した被験者における効果を確認することを目的とした。

2.7.6.8.2　成績

2.7.6.8.2.1　被験者の内訳

310 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 160 例が、TOB＋CXM 群に 150 例が割付けられた。組入れられた 310 例のうち、254 例が治験実施計画書に従い治験薬の投与を受けた。

2.7.6.8.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

本試験に組入れられた全被験者 310 例を安全性解析対象集団（SAF）及び intention to treat 解析対象集団（ITT）とした。310 例のうち治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は 254 例（CPFX 群：128 例、TOB＋CXM 群：126 例）であった（5.3.5.1.4 R-5316/Table 33）。

2.7.6.8.2.3　被験者背景

以下に SAF 及び ITT の人口統計学的及びベースライン特性の結果を示す。

男性の割合は、CPFX 群 55.0%（88 例）、TOB＋CXM 群 52.7%（79 例）であった（5.3.5.1.4 R-5316/Table 5）。

年齢の平均値±標準偏差（範囲）は、CPFX 群 61.3±17.7 歳（20～93 歳）、TOB＋CXM 群 65.3±16.7 歳（18～93 歳）であった（5.3.5.1.4 R-5316/Table 6）。

感染症の重症度の内訳は、重症が CPFX 群 40 例、TOB＋CXM 群 35 例、中等症が CPFX 群 97 例、TOB＋CXM 群 99 例、軽症が CPFX 群 6 例、TOB＋CXM 群 4 例であった（5.3.5.1.4 R-5316/Table 12）。

人口統計学的特性及び感染症の重症度の被験者分布は各群で大きな差はなかった。

2.7.6.8.2.4　服薬状況

CPFX の投与期間の平均値は静脈内投与で 5.8 日、経口投与で 6.4 日であった。TOB 及び CXM の投与期間の平均値は 9.5 日であった（5.3.5.1.4 R-5316/Table 16A）。CPFX 群の 11 例及び TOB＋CXM 群の 10 例がメトロニダゾールを追加投与された。

ITT において、1 回用量として CPFX 200mg の静脈内投与を受けた被験者は 108 例、CPFX 200mg 超（300～400mg）の投与を受けた被験者は 34 例であった（5.3.5.1.4 R-5316/Table 17）。

2.7.6.8.2.5　有効性の結果

2.7.6.8.2.5.1　有効性主要評価項目（臨床効果）

ITT における臨床効果を表 2.7.6.8-1に示す。

「完全寛解」及び「改善」を「有効」とし、「効果不十分」及び「判定不能」を「無効」と扱ったとき、ITT において「有効」であった被験者の割合（寛解率）は CPFX 群 75%（120／160 例）、TOB＋CXM 群 77%（116／150 例）であり、CPFX 群と TOB＋CXM 群との間に統計学的な有意差は認められなかった（p＝0.3598）。

表 2.7.6.8-1　臨床効果（ITT）

Treatment group	Complete resolution	Improvement	Failure	Indeterminate	Total
CPFX	107	13	13	27	160
TOB+CXM	107	9	17	17	150
Total	214	22	30	44	310[a]

Statistic pearson chisquare	Value	D.F.	Prob.
	3.214	3	0.3598

CPFX: ciprofloxacin, CXM: cefuroxime, ITT: intention to treat, TOB: tobramycin
a: 29 of 310 patients who had no infections were classified as indeterminate.
Source: 5.3.5.1.4 R-5316/Table 20

また、PPS における寛解率（「判定不能」を母数に含めず）は CPFX 群 91%（116／127 例）、TOB＋CXM 群 89%（112／126 例）であった（5.3.5.1.4 R-5316/Table 36）。

ITT における感染部位別の臨床効果を表 2.7.6.8-2に示す。

寛解率は、敗血症では CPFX 群 74%（37／50 例）、TOB＋CXM 群 87%（46／53 例）、複雑性尿路感染では CPFX 群 93%（25／27 例）、TOB＋CXM 群 92%（22／24 例）、下気道感染では CPFX 群 88%（37／42 例）、TOB＋CXM 群 80%（35／44 例）、消化管感染では CPFX 群 94%（15／16 例）、TOB＋CXM 群 83%（10／12 例）、その他では CPFX 群 75%（6／8 例）、TOB＋CXM 群 60%（3／5 例）であった。

表 2.7.6.8-2 感染部位別の臨床効果（ITT、感染部位が特定できた被験者のみ）

Treatment group	Infection site	Clinical response				
		Complete resolution	Improvement	Failure	Indeterminate	Total
CPFX	SEPT	35	2	8	5	50
	UTI	25	0	0	2	27
	LRTI	32	5	3	2	42
	GIT	12	3	0	1	16
	Other	3	3	2	0	8
	Total	107	13	13	10	143
TOB+CXM	SEPT	46	0	6	1	53
	UTI	19	3	0	2	24
	LRTI	30	5	6	3	44
	GIT	9	1	2	0	12
	Other	3	0	1	1	5
	Total	107	9	15	7	138

CPFX: ciprofloxacin, CXM: cefuroxime, GIT: gastro-intestinal infections, ITT: intention to treat, LRTI: lower respiratory tract infection,SEPT: septicemia without endocarditis or meningitis, TOB: tobramycin, UTI: complicated urinary tract infection
Source: 5.3.5.1.4 R-5316/Table 26

ITT における感染部位別の臨床効果について、全体の寛解率は、1 回用量が 200mg の集団で 85%（92／108 例）、200mg 超の集団で 79%（27／34 例）であった（5.3.5.1.4 R-5316/Table 17）。

PPS における感染部位別の臨床効果を表 2.7.6.8-3に示す。

表 2.7.6.8-3 感染部位別の臨床効果（PPS）

Treatment group	Infection site	Clinical response				
		Complete resolution	Improvement	Failure	Indeterminate	Total
CPFX	SEPT	35	0	8	1	44
	UTI	25	0	0	0	25
	LRTI	32	5	2	0	39
	GIT	11	2	0	0	13
	Other	3	3	1	0	7
	Total	106	10	11	1	128
TOB+CXM	SEPT	46	0	5	0	51
	UTI	17	3	0	0	20
	LRTI	30	4	6	0	40
	GIT	9	0	2	0	11
	Other	3	0	1	0	4
	Total	105	7	14	0	126

CPFX: ciprofloxacin, CXM: cefuroxime, GIT: gastro-intestinal infections,
LRTI: lower respiratory tract infection, PPS: per protocol set, SEPT: septicemia without endocarditis or meningitis, TOB: tobramycin, UTI: complicated urinary tract infection
Source: 5.3.5.1.4 R-5316/Table 33

2.7.6.8.2.5.2　有効性副次評価項目

2.7.6.8.2.5.2.1　微生物学的効果

ITT における微生物学的効果が「有効（Success）」〔消失（Eradication）〕であった被験者の割合（菌消失率）は、CPFX 群 52%（62／119 例）、TOB＋CXM 群 59%（73／123 例）であり（5.3.5.1.4 R-5316/Table 21）、PPS における菌消失率は CPFX 群 87%（61／70 例）、TOB＋CXM 群 83%（73／88 例）であった（5.3.5.1.4 R-5316/Table 37）。

2.7.6.8.2.5.2.2　総合効果

ITT における総合効果が「有効（Success）」〔治癒（Complete cure）又は部分治癒（partial cure）〕であった被験者の割合は、CPFX 群 67%（107／160 例）、TOB＋CXM 群 71%（106／150 例）であり（5.3.5.1.4 R-5316/Table 22）、PPS では CPFX 群 91%（105／116 例）、TOB＋CXM 群 88%（105／119 例）であった（5.3.5.1.4 R-5316/Table 38）。

2.7.6.8.2.6　　安全性の結果

有害事象名はMedDRA J/ver.16.1を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.8.2.6.1　　有害事象

有害事象の発現例数を表 2.7.6.8-4に示す。

有害事象の発現割合はCPFX群17.5%（28／160例）、TOB＋CXM群20.7%（31／150例）であった（5.3.5.1.4 R-5316/Table 46）。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多かった。

表 2.7.6.8-4 有害事象の発現例数（SAF）

Treatment Group	Type		Number	Intensity	Reversibility
CPFX	Diarrhoea	下痢	2	Moderate	Yes
	Nausea	悪心	2	Mild	Yes
			2 [a]	Mild	No information
			1	Moderate	Yes
	Exanthema	発疹	1	Mild	Yes
			1	Mild	No information
			1	Moderate	Yes
	Fatigue	疲労	1	Moderate	Yes
	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	10	Mild	Yes
			2	Moderate	Yes
			1	Moderate	No information
			1	Severe	No
	Oliguria/Anuria	乏尿／無尿	1	Severe	No
	Renal failure	腎不全	1	Severe	Yes
	Drug fever	薬物性発熱	1	Moderate	Yes
TOB+CXM	Diarrhoea	下痢	1	Mild	Yes
	Drug fever	薬物性発熱	1 [a]	Mild	Yes
			1	Moderate	Yes
	Erythema	紅斑	1	Mild	Yes
	Exanthema	発疹	1	Mild	Yes
	Hearing loss	難聴	1	Severe	Yes
	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ	1	Mild	Yes
			1	Mild	No information
			1	Moderate	Yes
	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	5	Mild	Yes
	Creatinine	クレアチニン	3 (1 [a])	Mild	Yes
			1	Moderate	Yes
			1	Moderate	Yes
			1	Moderate	No information
			1	Severe	No
	Proteinuria	蛋白尿	1	Mild	Yes
	Cast in urine	尿円柱	1	Mild	Yes
	Renal function	腎機能	3	Moderate	Yes
	Renal failure	腎不全	2 (1 [a])	Severe	No
	Anuria	無尿	1	Severe	No
	Phlebitis	静脈炎	1	Mild	Yes

ALAT: alanine aminotransferase, ASAT: aspartate aminotransferase, CPFX: ciprofloxacin, CXM: cefuroxime, SAF: safety analysis set, TOB: tobramycin
Treatment Group: CPFX
Total number of reactions = 28 (Mild = 16, Moderate = 9, Severe = 3)
Total number of patients = 160
Percentage of reactions = 17.5
Treatment Group: TOB + CXM
Total number of reactions = 31 (Mild = 17, Moderate = 8, Severe = 6)
Total number of patients = 150
Percentage of reactions = 20.6
a: with metronidazole
Source: 5.3.5.1.4 R-5316/Table 47, 48

2.7.6.8.2.6.1.1 治験薬と関連のある有害事象

本試験では、有害事象と治験薬との因果関係について、「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「関連性が高いと考えられる（Highly Probable）」のいずれかに判定した。

治験薬との因果関係について、「関連があるかもしれない（Possible）」、「おそらく関連あり（Probable）」又は「関連性が高いと考えられる（Highly Probable）」とされた有害事象の発現割合は、CPFX 群 15.6％（25／160 例）、TOB＋CXM 群 20.0％（30／150 例）であった（5.3.5.1.4 R-5316/Table 49）。

2.7.6.8.2.6.1.2 死亡

試験期間中の死亡の一覧を表 2.7.6.8-5に示す。CPFX 群及び TOB＋CXM 群のいずれも各 13 例が死亡したが、有害事象による死亡はCPFX群の1例、TOB＋CXM群の6例であった。

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、当初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、後に治験薬と関連があるかもしれない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）みられた。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例ずつ報告された。

表 2.7.6.8-5 試験期間中の死亡の一覧（SAF）

Treatment 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	ADR due to CPFX. Sudden death – autopsy no relevant findings
	143	Electrolyte imbalance, Septic chock (UTI/SEPT)
	520	Uremic syndrome (SEPT)
	823	AMI
	645	AMI
	207	AMI
	510	Cardiac failure
	824	AML
	337	Not clear, autopsy not performed
TOB+CXM	214	Failure – pneumonia
	633	Failure – salmonella enteritis - aortitis
	126	ADR renal failure
	615	ADR renal failure
	443	ADR renal failure
	206	ADR renal failure
	706	ADR uremia
	603	ADR circulatory collapse
	403	AMI
	444	AMI
	820	Acute leukemia
	446	Pulmonary thrombolism
	537	Unclear

ADR: adverse drug reaction, AMI: acute myocardial infarction, AML: acute myelogenous leukemia, CPFX: ciprofloxacin, CXM: cefuroxime, SAF: safety analysis set, SEPT: septicemia without endocarditis or meningitis, TOB: tobramycin, UTI: complicated urinary tract infection

Treatment Group: CPFX
Total number of patients = 160
Total number of deaths = 13
Deaths related to therapy = 5
Deaths unrelated to therapy = 8

Treatment Group: TOB + CXM
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

2.7.6.8.2.6.1.3　　重篤な有害事象

重症度が高度又は重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.8-6に示す。

重症度が高度又は重篤な有害事象はCPFX群3例、TOB＋CXM群6例に認められた。

表 2.7.6.8-6　重症度が高度又は重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Treat-ment Group	Patient number	Prescription days	Adverse drug reaction		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 [b]	11.0	Renal failure	腎不全	Probable	Drug discontinued /permanent	No

ALAT: alanine aminotransferase, ASAT: aspartate aminotransferase, CPFX: ciprofloxacin, CXM: cefuroxime, SAF: safety analysis set, TOB: tobramycin
a: treated with metronidazole
Source: 5.3.5.1.4 R-5316/Table 49

2.7.6.8.2.6.1.4　　投与中止に至った有害事象

有害事象により投与中止に至った被験者は、CPFX 群で 3 例、TOB＋CXM 群で 0 例であった（5.3.5.1.4 R-5316/Table 53）。

2.7.6.8.2.6.2　　臨床検査値

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 ASAT/ALAT 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）。

2.7.6.8.3　　結論

有効性について、CPFX 単剤投与と TOB と CXM の併用投与との間に差はみられなかった。安全性については、有害事象の発現割合は CPFX 単剤投与と TOB と CXM の併用投与で同程度であったが、TOB と CXM の併用投与では CPFX 単剤投与に比べ腎機能関連の有害事象が多くみられた。

2.7.6.9 【国外試験】下気道感染症、皮膚・皮膚組織感染症及び尿路感染症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 D90-034（報告書番号 R-5492）

参照項目：5.3.5.1.5 R-5492

2.7.6.9.1 試験計画

試験の標題：
特定部位の感染症に対するシプロフロキサシン静脈投与の有効性及び安全性を、標準的な抗菌薬投与と比較する無作為化試験

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：
34 施設（米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の組入れ日：1990 年 11 月 最後の被験者の完了日：1991 年 8 月	

目的：
下気道感染症、皮膚・皮膚組織感染症及び尿路感染症患者に対し、シプロフロキサシン（CPFX）400mg の 1 日 2 回を 4 日間以上静脈内投与したときの安全性及び有効性（微生物学的効果及び臨床効果）を、標準的な抗菌薬の静脈内投与と比較する。

試験方法：
本試験は、多施設共同、無作為化、非盲検試験であった。
被験者を、感染症ごとに CPFX 群又は対照群のいずれかに 2：1 の割合で無作為に割付けた。治験薬の投与期間は 4～21 日とし、いずれの治験薬も静脈内投与とした。CPFX 群では CPFX 400mg を 1 日 2 回、対照群では標準的な抗菌薬を通常の用法用量に従って投与した。標準的な抗菌薬として、アズトレオナム、セフタジジム、セフトリアキソン、チカルシリン／クラブラン酸、アンピシリン／スルバクタム、アミノグリコシドのいずれかを治験責任（分担）医師が処方した。試験期間中、対照薬の投与量は必要に応じて治験責任（分担）医師の判断により調整したが、対照薬の種類を変更した場合は投与失敗とみなし、以降の試験参加は不適格とした。
治験験責任（分担）医師の判断により、CPFX を少なくとも 4 日間静脈内投与した後に経口投与に切替えることを可とした。経口投与では CPFX 500mg を 1 日 2 回投与とした。また、対照群でも必要に応じて静脈内投与後に経口投与に切替えることとし、経口投与では、CPFX 以外のいずれの市販の抗菌薬の使用も可とした。

診断と選択基準：
軽症から中等症の下気道感染症患者及び皮膚・皮膚組織感染症患者並びに重症尿路感染症患者を対象とした。
選択基準
(1) 試験に参加する意志があり、文書により同意したもの
(2) 年齢が 18 歳以上のもの
(3) 60 日以上の生存が見込まれるもの
(4) 集中治療室管理を除き、下気道感染症、皮膚・皮膚組織感染症及び尿路感染症と診断されるか、その疑いで入院したもの。主要な感染部位が下記項目のいずれかに当てはまる場合、2 次的な菌血症を有する場合も感染部位が 1 つとして取り扱った。
a. 気管支炎又は肺炎に限定された軽症から中等症の下気道感染症
b. 蜂巣炎、感染性の潰瘍、膿瘍、術後創傷感染、創傷感染に限定された軽症から中等症の皮膚・皮膚組織感染

c. 腎盂腎炎に限定された重症尿路感染症

(5)　臨床症状、臨床検査及び微生物学的検査により感染症が報告されたもの
(6)　すべての原因菌が治験薬に対し感受性を有する、又は有するとみなされるもの
(7)　治療可能な感染部位が1部位（2次的な菌血症を除く）のみであり、1クールのみの投与に適格であるもの
(8)　以前に治療を受けたが、抗生物質投与に対して奏効しなかったもので、他の選択基準をすべて満たすもの

除外基準

(1)　治験薬に類似する抗菌スペクトルを有する抗菌薬の投与を受けているもの
(2)　CPFX又は他のキノロンカルボン酸系薬物に対し、過敏症の既往をもつもの
(3)　X線検査により、下気道感染によるものではない（悪性新生物による浸潤影、うっ血性心不全、肺動脈血栓塞栓症など）と考えられるもの
(4)　妊娠又は授乳中のもの、並びに妊娠可能な女性で妊娠の可能性が確実に除外できないもの
(5)　嚢胞性線維症の急性増悪を有するもの
(6)　集中治療室管理又は抗菌薬の併用投与が必要とされる重症全身感染症患者
(7)　腎機能障害（血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上）を認めるもの
(8)　顆粒球数が1,000/mm^3を下回る重症の免疫不全を有するもの
(9)　治験薬に対し耐性を示す原因菌による感染症を有するもの〔CPFXの最小発育阻止濃度（MIC）が2.0μg/mLを超える〕
(10)　過去に、本試験に組入れられたもの
(11)　てんかんの既往をもつもの

有効性の評価項目：

主要評価項目：静脈内投与終了時の微生物学的効果

静脈内投与終了時に微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

消失（Eradication）：　原因菌を認めず

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

副次評価項目：

・ 微生物学的効果：第5日、すべての抗菌薬投与終了時及び1～2週間の追跡調査時に微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

第5日：「消失」、「存続」、「重複感染」又は「判定不能」

すべての抗菌薬投与終了時及び追跡調査時：「継続して消失（Continued eradication）」、「再発を伴う消失（Eradication with recurrence）」、「再感染を伴う消失（Eradication with reinfection）」又は「判定不能」

・ 臨床効果：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週間の追跡調査時に臨床効果を判定し、以下に分類した。

第5日：「寛解（Resolution）」、「改善（Improvement）」、「無効（Failure）」又は「判定不能」

静脈内投与終了時：「寛解」、「継続して改善（Continued improvement）」、「無効」又は「判定不能」

すべての抗菌薬投与終了時：「寛解」、「無効」又は「判定不能」

追跡調査時：「継続して寛解（Continued Resolution）」、「再発〔Recurrence（relapse）〕」又は「判定不能」

・　静脈内投与期間、経口投与を含めたすべての抗菌薬の投与期間
安全性の評価項目： 有害事象、臨床検査
被験者数： 計画時：450～600 例（下気道感染症約 60%、皮膚・皮膚組織感染症約 30%、尿路感染症約 10%） 被験者数の設定根拠 有効性解析対象集団 300 例以上を目標とした。下気道感染が約 60%、皮膚・皮膚組織感染症が約 30%、尿路感染症が約 10%と設定した。 解析時： 安全性解析対象集団（SAF）：477 例（CPFX 群：320 例、対照群：157 例） 有効性解析対象集団：266 例（CPFX 群：183 例、対照群：83 例）
解析方法： 有効性： 有効性主要評価項目は静脈内投与終了時の微生物学的効果であり、各群で微生物学的効果が「消失」であった被験者数について、Cochran-Mantel- Haenszel 検定を用いて群間を比較した。

2.7.6.9.2　成績

2.7.6.9.2.1　被験者の内訳

479 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 320 例、対照群に 159 例が割付けられた。割付けられた被験者の感染症別の内訳は、下気道感染症が 214 例（CPFX 群 141 例、対照群 73 例）、皮膚・皮膚組織感染症が 154 例（104 例、50 例）、尿路感染症が 111 例（75 例、36 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 1）。このうち皮膚・皮膚組織感染症 1 例（0 例、1 例）、尿路感染症 1 例（0 例、1 例）は、治験薬を投与されなかった。

投与を中止した被験者の感染症別の内訳は、下気道感染症が 96 例（CPFX 群 64 例、対照群 32 例）、皮膚・皮膚組織感染症が 69 例（44 例、25 例）、尿路感染症が 47 例（34 例、13 例）であった。中止理由は、下気道感染症及び皮膚・皮膚組織感染症では「その他」、尿路感染症では「追跡不能」が多かった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 2）。

2.7.6.9.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬の投与を受けた 477 例（CPFX 群 320 例、対照群 157 例）を安全性解析対象集団（SAF）とした。SAF の感染症別の内訳は、下気道感染症が 214 例（141 例、73 例）、皮膚・皮膚組織感染症が 153 例（104 例、49 例）、尿路感染症が 110 例（75 例、35 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 1）。

有効性解析対象集団は 266 例（CPFX 群 183 例、対照群 83 例）であった。有効性解析対象集団の感染症別の内訳は、下気道感染症が 104 例（68 例、36 例）、皮膚・皮膚組織感染症が 89 例（61 例、28 例）、尿路感染症が 73 例（54 例、19 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 3）。

有効性解析対象集団から除外された被験者 213 例の感染症別の内訳は、下気道感染症が 110 例（CPFX 群 73 例、対照群 37 例）、皮膚・皮膚組織感染症が 65 例（43 例、22 例）、尿路感染症が 38 例（21 例、17 例）であり、除外理由は、いずれの感染症でも「無作為割付け前に原因菌を確認できず」が多かった（下気道感染症では CPFX 群 58 例、対照群 25 例、皮膚・皮膚組織感染症では CPFX 群 16 例、対照群 8 例、尿路感染症では CPFX 群 10 例、対照群 7 例）（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 3）。

2.7.6.9.2.3　被験者背景

SAF の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.9-1に示す。

下気道感染症

男性の割合は CPFX 群 60.3%（85 例）、対照群 63.0%（46 例）であった。

年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX 群では 62.1±18.2 歳（22.0～96.0 歳）、対照群では 60.5±17.9 歳（22.0～94.0 歳）であった。

体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では 153.4±40.8 ポンド（71.0～272.0 ポンド）、対照群では 160.5±51.2 ポンド（74.0～346.6 ポンド）であった。

白人の割合は CPFX 群 78.0%（110 例）、対照群 68.5%（50 例）、黒人の割合は CPFX 群 14.2%（20 例）、対照群 17.8%（13 例）であった。

皮膚・皮膚組織感染症

男性の割合は CPFX 群 49.0%（51 例）、対照群 57.1%（28 例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では 55.8±18.5 歳（21.0～103.0 歳）、対照群では 57.2±15.3 歳（29.0～83.0 歳）であった。

体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では 187.9±56.3 ポンド（78.0～307.0 ポンド）、対照群では 186.5±57.2 ポンド（89.0～360.0 ポンド）であった。

白人の割合は CPFX 群 72.1%（75 例）、対照群 59.2%（29 例）、黒人の割合は CPFX 群 19.2%（20 例）、対照群 34.7%（17 例）であった。

尿路感染症

男性の割合は CPFX 群 34.7%（26 例）、対照群 22.9%（8 例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では 54.2±23.5 歳（18.0～90.0 歳）、対照群では 55.2±24.8 歳（21.0～94.0 歳）であった。

体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では 151.1±38.3 ポンド（87.0～256.0 ポンド）、対照群では 148.8±39.1 ポンド（71.0～275.8 ポンド）であった。

白人の割合は CPFX 群 62.7%（47 例）、対照群 65.7%（23 例）、黒人の割合は CPFX 群 28.0%（21 例）、対照群 20.0%（7 例）であった。

表 2.7.6.9-1　人口統計学的及びベースライン特性（SAF）

		Respiratory		Skin or skin structure		Urinary tract	
		CPFX (N=141)	Standard (N=73)	CPFX (N=104)	Standard (N=49)	CPFX (N=75)	Standard (N=35)
Sex n (%)	Male	85 (60.3)	46 (63.0)	51 (49.0)	28 (57.1)	26 (34.7)	8 (22.9)
	Female	56 (39.7)	27 (37.0)	53 (51.0)	21 (42.9)	49 (65.3)	27 (77.1)
Age (years)	N	141	73	104	49	75	35
	Mean±SD	62.1±18.2	60.5±17.9	55.8±18.5	57.2±15.3	54.2±23.5	55.2±24.8
	Range	22.0-96.0	22.0-94.0	21.0-103.0	29.0-83.0	18.0-90.0	21.0-94.0
Weight (LB)	N	132[a]	69[b]	79[a]	43[b]	61[a]	28[b]
	Mean±SD	153.4±40.8	160.5±51.2	187.9±56.3	186.5±57.2	151.1±38.3	148.8±39.1
	Range	71.0-272.0	74.0-346.6	78.0-307.0	89.0-360.0	87.0-256.0	71.0-275.8
Race n (%)	Caucasian	110 (78.0)	50 (68.5)	75 (72.1)	29 (59.2)	47 (62.7)	23 (65.7)
	Black	20 (14.2)	13 (17.8)	20 (19.2)	17 (34.7)	21 (28.0)	7 (20.0)
	Asian	3 (2.1)	3 (4.1)	0	0	1 (1.3)	0
	Hispanic	6 (4.3)	5 (6.8)	4 (3.8)	2 (4.1)	6 (8.0)	3 (8.6)
	Other	2 (1.4)	2 (2.7)	5 (4.8)	1 (2.0)	0	2 (5.7)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Number of ciprofloxacin patients with missing weight values = 9 in Respiratory, 25 in Skin or skin structure, 14 in Urinary tract

b: Number of control patients with missing weight values = 4 in Respiratory, 6 in Skin or skin structure, 7 in Urinary tract

Source: 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 20

有効性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.9-2に示す。

下気道感染症

男性の割合はCPFX群58.8%（40例）、対照群66.7%（24例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では 62.3±18.7 歳（22.0～96.0 歳）、対照群では63.7±17.0歳（26.0～94.0歳）であった。

体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX群では151.2±44.1ポンド（80.2～272.0ポンド）、対照群では158.6±42.9ポンド（92.0～269.0ポンド）であった。

白人の割合は CPFX 群 73.5%（50 例）、対照群 75.0%（27 例）、黒人の割合は CPFX 群19.1%（13例）、対照群13.9%（5例）であった。

皮膚・皮膚組織感染症

男性の割合はCPFX群47.5%（29例）、対照群53.6%（15例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では 54.7±18.2 歳（21.0～91.0 歳）、対照群では57.9±16.2歳（29.0～83.0歳）であった。

体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX群では184.1±55.4ポンド（78.0～294.0ポンド）、対照群では183.3±55.5ポンド（89.0～315.0ポンド）であった。

白人の割合は CPFX 群 65.6%（40 例）、対照群 53.6%（15 例）、黒人の割合は CPFX 群 23.0%（14 例）、対照群 35.7%（10 例）であった。

尿路感染症

男性の割合は CPFX 群 31.5%（17 例）、対照群 26.3%（5 例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では 53.0±23.7 歳（19.0～90.0 歳）、対照群では 59.8±22.5 歳（27.0～94.0 歳）であった。

体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では 152.2±37.4 ポンド（100.0～256.0 ポンド）、対照群では 163.9±45.4 ポンド（96.8～275.8 ポンド）であった。

白人の割合は CPFX 群 63.0%（34 例）、対照群 57.9%（11 例）、黒人の割合は CPFX 群 29.6%（16 例）、対照群 21.1%（4 例）であった。

表 2.7.6.9-2　人口統計学的及びベースライン特性（有効性解析対象集団）

		Respiratory		Skin or skin structure		Urinary tract	
		CPFX (N=68)	Standard (N=36)	CPFX (N=61)	Standard (N=28)	CPFX (N=54)	Standard (N=19)
Sex n (%)	Male	40 (58.8)	24 (66.7)	29 (47.5)	15 (53.6)	17 (31.5)	5 (26.3)
	Female	28 (41.2)	12 (33.3)	32 (52.5)	13 (46.4)	37 (68.5)	14 (73.7)
Age (years)	N	68	36	61	28	54	19
	Mean±SD	62.3±18.7	63.7±17.0	54.7±18.2	57.9±16.2	53.0±23.7	59.8±22.5
	Range	22.0-96.0	26.0-94.0	21.0-91.0	29.0-83.0	19.0-90.0	27.0-94.0
Weight (LB)	N	63[a]	33[b]	48[a]	26[b]	42[a]	14[b]
	Mean±SD	151.2±44.1	158.6±42.9	184.1±55.4	183.3±55.5	152.2±37.4	163.9±45.4
	Range	80.2-272.0	92.0-269.0	78.0-294.0	89.0-315.0	100.0-256.0	96.8-275.8
Race n (%)	Caucasian	50 (73.5)	27 (75.0)	40 (65.6)	15 (53.6)	34 (63.0)	11 (57.9)
	Black	13 (19.1)	5 (13.9)	14 (23.0)	10 (35.7)	16 (29.6)	4 (21.1)
	Asian	2 (2.9)	2 (5.6)	0	0	0	0
	Hispanic	3 (4.4)	1 (2.8)	4 (6.6)	2 (7.1)	4 (7.4)	3 (15.8)
	Other	0	1 (2.8)	3 (4.9)	1 (3.6)	0	1 (5.3)

CPFX: ciprofloxacin

a: Number of ciprofloxacin patients with missing weight values = 5 in Respiratory, 13 in Skin or skin structure, 12 in Urinary tract

b: Number of control patients with missing weight values = 3 in Respiratory, 2 in Skin or skin structure, 5 in Urinary tract

Source: 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 4

2.7.6.9.2.4　服薬状況

以下に SAF の投与期間を感染症別に示す。

下気道感染症

CPFX の静脈内投与期間（141 例）の平均値±SD（範囲）は 5.69±3.05 日（1～16 日）、経口投与期間（76 例）の平均値±SD（範囲）は 8.74±4.15 日（1～29 日）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 21A）。

標準薬の静脈内投与期間（72 例）の平均値±SD（範囲）は 6.07±2.84 日（1～14 日）、経口投与期間（34 例）の平均値±SD（範囲）は 8.97±4.35 日（2～28 日）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 21B）。

皮膚・皮膚組織感染症

CPFX の静脈内投与期間（104 例）の平均値±SD（範囲）は 6.73±5.18 日（1～41 日）、経口投与期間（57 例）の平均値±SD（範囲）は 11.63±8.75 日（2～51 日）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 21A）。

標準薬の静脈内投与期間（49 例）の平均値±SD（範囲）は 7.39±4.97 日（1～21 日）、経口投与期間（19 例）の平均値±SD（範囲）は 10.47±8.73 日（2～43 日）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 21B）。

尿路感染症

CPFX の静脈内投与期間（75 例）の平均値±SD（範囲）は 5.13±1.65 日（1～10 日）、経口投与期間（44 例）の平均値±SD（範囲）は 9.00±4.46 日（1～22 日）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 21A）。

標準薬の静脈内投与期間（35 例）の平均値±SD（範囲）は 5.20±1.71 日（1～9 日）、経口投与期間（24 例）の平均値±SD（範囲）は 9.79±5.83 日（1～30 日）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 21B）。

以下に有効性解析対象集団の投与量及び投与期間を感染症別に示す。

下気道感染症

CPFX の 1 日の静脈内投与量は、100.0%の被験者（68／68 例）が 800mg であり、経口投与に切替えた被験者の CPFX の 1 日の経口投与量は、95.8%の被験者（46／48 例）が 1,000mg、4.2%の被験者（2／48 例）が 1,500mg であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 8A）。

CPFX の投与期間全体（68 例）の平均値±SD（範囲）は 12.72±5.92 日（2～33 日）であり、静脈内投与期間（68 例）の平均値±SD（範囲）は 6.62±3.24 日（2～16 日）、経口投与期間（47 例）の平均値±SD（範囲）は 9.15±4.49 日（1～29 日）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 7A、7D）。

標準薬の静脈内投与では、セフトリアキソン（1,000mg：3 例、2,000mg：5 例、3,000mg：1 例）、チカシリン／クラブラン酸（9,300mg：3 例、12,400mg：5 例）、ユナシン（6,000mg：5 例、8,000mg：1 例、12,000mg：1 例）、チメンチン（12,400mg：5 例）及びセフタジジム（3,000mg：3 例、6,000mg：1 例）を投与された被験者が多かった。標準薬の経口投与では、ペニシリン V（1,000mg：1 例、2,000mg：5 例）、セフロキシム（500mg：1 例、1,000mg：4 例）、アンピシリン（1,000mg：1 例、2,000mg：3 例）及びオーグメンチン（500mg：1 例、1,500mg：3 例）を投与された被験者が多かった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 8B）。

標準薬の投与期間全体（35 例）の平均値±SD（範囲）は 11.71±3.91 日（3～18 日）であり、静脈内投与期間（35 例）の平均値±SD（範囲）は 7.11±2.74 日（3～14 日）、経口投与を受けた被験者は 21 例であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 7B、7C、7D）。

皮膚・皮膚組織感染症

CPFX の 1 日の静脈内投与量は、96.7%の被験者（59／61 例）が 800mg、3.3%の被験者（2／61 例）が 1,000mg であり、経口投与に切替えた被験者の CPFX の 1 日の経口投与量は、95.7%の被験者（45／47 例）が 1,000mg、4.3%の被験者（2／47 例）が 1,500mg であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 8A）。

CPFX の投与期間全体（61 例）の平均値±SD（範囲）は 14.28±8.15 日（3～40 日）であり、静脈内投与期間（61 例）の平均値±SD（範囲）は 7.15±3.37 日（3～17 日）、経口投与期間（N＝44）の平均値±SD（範囲）は 10.66±6.86 日（2～35 日）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 7A、7D）。

標準薬の静脈内投与では、ユナシン（6,000mg：6 例、9,000mg：1 例、12,000mg：4 例）、チメンチン（12,400mg：5 例）、セフトリアキソン（2,000mg：4 例）及びチカシリン／クラブラン酸（9,300mg：1 例、12,400mg：2 例、18,600mg：1 例）を投与された被験者が多かった。標準薬の経口投与では、オーグメンチン（750mg：3 例、1,500mg：8 例）を投与された被験者が多かった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 8B）。

標準薬の投与期間全体（28 例）の平均値±SD（範囲）は、12.32±4.59 日（5～21 日）であり、静脈内投与期間（28 例）の平均値±SD（範囲）は 8.61±4.45 日（5～21 日）、経口投与を受けた被験者は 19 例であった。（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 7B、7C、7D）。

尿路感染症

CPFX の 1 日の静脈内投与量は、100.0%の被験者（54／54 例）が 800mg であり、経口投与に切替えた被験者の CPFX の 1 日の経口投与量は、100.0%の被験者（43／43 例）が 1,000mg であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 8A）。

CPFX の投与期間全体（54 例）の平均値±SD（範囲）は 11.78±5.07 日（3～26 日）であり、静脈内投与期間（54 例）の平均値±SD（範囲）は 5.61±1.39 日（3～10 日）、経口投与期間（38 例）の平均値±SD（範囲）は 9.42±4.49 日（1～22 日）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 7A、7D）。

標準薬の静脈内投与では、セフタジジム（2,000mg：2 例、3,000mg：7 例）及びセフトリアキソン（1,000mg：2 例、2,000mg：5 例）を投与された被験者が多かった。標準薬の経口投与では、アンピシリン（1,000mg：1 例、2,000mg：2 例）を投与された被験者が多かった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 8B）。

標準薬の投与期間全体（19 例）の平均値±SD（範囲）は、14.16±7.09 日（3～35 日）であり、静脈内投与期間（19 例）の平均値±SD（範囲）は 5.89±1.33 日（3～9 日）、経口投与を受けた被験者は 16 例であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 7B、7C、7D））。

2.7.6.9.2.5 有効性の結果

有効性の解析は各感染症別に行った。微生物学的効果及び臨床効果の解析では、「判定不能」の被験者を母数に含めず、各分類に該当する被験者の割合を算出した。

2.7.6.9.2.5.1 有効性主要評価項目（静脈内投与終了時の微生物学的効果）

有効性解析対象集団の静脈内投与終了時の微生物学的効果を表 2.7.6.9-3に示す。

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に統計学的な有意差は認められなかった（下気道感染症：p=0.261、皮膚・皮膚組織感染症：p=0.904、尿路感染症：p=1.000）（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 12）。

表 2.7.6.9-3 静脈内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 (%)	Standard therapy n/N (%)
Respiratory	Eradication	49/56 (87.5)	29/31 (93.5)
	Persistence	7/56 (12.5)	2/31 (6.5)
	Indeterminate	4	2
Skin or skin structure	Eradication	38/52 (73.1)	20/25 (80.0)
	Persistence	14/52 (26.9)	5/25 (20.0)
	Indeterminate	2	0
Urinary tract	Eradication	44/46 (95.7)	15/15 (100.0)
	Persistence	2/46 (4.3)	0
	Indeterminate	3	3

CPFX: ciprofloxacin

Notes: Patients may have multiple causative organisols for a given site. Where this is the case, the worst response for each patient/site combination is used.

Source: 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 12

2.7.6.9.2.5.2 有効性副次評価項目

2.7.6.9.2.5.2.1 微生物学的効果

下気道感染症

第 5 日の微生物学的効果が「消失」であった被験者の割合は、CPFX 群 94.4%（67／71 例）、対照群 92.1%（35／38 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 10）。

すべての抗菌薬投与終了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は、CPFX 群 92.3％（60／65 例）、対照群 93.5％（29／31 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 14）。

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は、CPFX 群 87.5%（42／48 例）、対照群 100.0％（26／26 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 16）。

皮膚・皮膚組織感染症

第 5 日の微生物学的効果が「消失」であった被験者の割合は、CPFX 群 67.1%（55／82 例）、対照群 84.2%（32／38 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 10）。

すべての抗菌薬投与終了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は、CPFX 群 90.5％（86／95 例）、対照群 91.9％（34／37 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 14）。

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は、CPFX 群 93.8%（45／48 例）、対照群 94.7%（18／19 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 16）。

尿路感染症

第 5 日の微生物学的効果が「消失」であった被験者の割合は、CPFX 群 98.0%（48／49 例）、対照群 100.0%（20／20 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 10）。

すべての抗菌薬投与終了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は、CPFX 群 97.4％（38／39 例）、対照群 100.0％（10／10 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 14）。

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は、CPFX 群 96.4%（27／28 例）、対照群 66.7%（6／9 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 16）。

まとめ

いずれの感染症、評価時点においても、微生物学的効果について群間に明らかな違いは認められなかった。

2.7.6.9.2.5.2.2　臨床効果

下気道感染症

第 5 日の臨床効果が「寛解」又は「改善」であった被験者の割合は、CPFX 群 100.0%（59／59 例）、対照群 100.0%（32／32 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 11）。

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、CPFX 群 95.1%（58／61 例）、対照群 96.7%（29／30 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 13）。

すべての抗菌薬投与終了時の臨床効果が「寛解」であった被験者の割合は、CPFX 群 89.8%（44／49 例）、対照群 96.0%（24／25 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 15）。

追跡調査時の臨床効果が「継続して寛解」であった被験者の割合は、CPFX 群 82.9%（29／35 例）、対照群 100.0%（23／23 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 17）。

皮膚・皮膚組織感染症

第 5 日の臨床効果が「寛解」又は「改善」であった被験者の割合は、CPFX 群 96.4%（53／55 例）、対照群 100.0%（28／28 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 11）。

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、CPFX 群 94.6%（53／56 例）、対照群 96.3%（26／27 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 13）。

すべての抗菌薬投与終了時の臨床効果が「寛解」であった被験者の割合は、CPFX 群 86.3%（44／51 例）、対照群 94.7%（18／19 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 15）。

追跡調査時の臨床効果が「継続して寛解」であった被験者の割合は、CPFX 群 92.9%（26／28 例）、対照群 84.6%（11／13 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 17）。

尿路感染症

第 5 日の臨床効果が「寛解」又は「改善」であった被験者の割合は、CPFX 群 100.0%（51／51 例）、対照群 100.0%（17／17 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 11）。

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、CPFX 群 100.0%（49／49 例）、対照群 100.0%（16／16 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 13）。

すべての抗菌薬投与終了時の臨床効果が「寛解」であった被験者の割合は、CPFX 群 97.1%（34／35 例）、対照群 100.0%（10／10 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 15）。

追跡調査時の臨床効果が「継続して寛解」であった被験者の割合は、CPFX 群 92.9%（26／28 例）、対照群 88.9%（8／9 例）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 17）。

まとめ

いずれの感染症、評価時点においても、臨床効果について群間に明らかな違いは認められなかった。

2.7.6.9.2.5.2.3　静脈内投与期間、経口投与を含めたすべての抗菌薬の投与期間

有効性解析対象集団における CPFX 又は標準薬の静脈内投与期間の平均値±SD（範囲）は、下気道感染症で CPFX 群（68 例）6.62±3.24 日（2～16 日）、対照群（N＝35）7.11±2.74 日（3～14 日）、皮膚・皮膚組織感染症で CPFX 群（N＝61）7.15±3.37 日（3～17 日）、対照群（28 例）8.61±4.45 日（5～21 日）、尿路感染症で CPFX 群（N＝54）5.61±1.39 日（3～10 日）、対照群（19 例）5.89±1.33 日（3～9 日）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 7C）。

静脈内投与及び経口投与を含めたすべての抗菌薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、下気道感染症でCPFX群（68例）12.72±5.92日（2～33日）、対照群（N＝35）11.71±3.91日（3～18日）、皮膚・皮膚組織感染症でCPFX群（61例）14.28±8.15日（3～40日）、対照群（28例）12.32±4.59日（5～21日）、尿路感染症でCPFX群（N＝54）11.78±5.07日（3～26日）、対照群（19例）14.16±7.09日（3～35日）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 7D）。

2.7.6.9.2.6　安全性の結果

有害事象名はMedDRA J/ver.16.1を用いて日本語に翻訳した。有害事象の収集期間は最終投与後1～2週目までとした。

2.7.6.9.2.6.1　有害事象

下気道感染症

下気道感染症のCPFX群又は対照群のいずれかの群で発現割合が2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表2.7.6.9-4に示す。

下気道感染の有害事象発現割合は、CPFX群36.9%（52／141例）、対照群35.6%（26／73例）であり、両群で同程度であった。消化器系及び一般的全身症状の有害事象が比較的多くみられた。

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 有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上：下気道感染症（SAF）

Body system Preferred term		CPFX (N=141) n (%)	Standard therapy (N=73) n (%)
Any event	**全事象**	**52 (36.9)**	**26 (35.6)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**18 (12.8)**	**8 (11.0)**
Fever	発熱	0	2 (2.7)
Headache	頭痛	2 (1.4)	2 (2.7)
Injection site reaction	注射部位反応	10 (7.1)	2 (2.7)
Pain	疼痛	4 (2.8)	0
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**6 (4.3)**	**1 (1.4)**
Digestive	**胃腸障害**	**25 (17.7)**	**14 (19.2)**
Constipation	便秘	2 (1.4)	2 (2.7)
Diarrhea	下痢	5 (3.5)	4 (5.5)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	11 (7.8)	3 (4.1)
Nausea	悪心	6 (4.3)	6 (8.2)
Vomiting	嘔吐	3 (2.1)	3 (4.1)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**4 (2.8)**	**3 (4.1)**
Thrombocythemia	血小板血症	0	2 (2.7)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**3 (2.1)**	**1 (1.4)**
Nervous	**神経系障害**	**7 (5.0)**	**3 (4.1)**
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**6 (4.3)**	**2 (2.7)**
Apnea	無呼吸	1 (0.7)	2 (2.7)
Dyspnea	呼吸困難	3 (2.1)	0
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**7 (5.0)**	**2 (2.7)**
Rash	発疹	6 (4.3)	2 (2.7)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Notes: incidence rate = number of events / number at risk, where:

Number of events = number of patients reporting the event.

All patients valid for safety are considered at risk.

Source: 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 32

皮膚・皮膚組織感染症

皮膚・皮膚組織感染症の CPFX 群又は対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.9-5に示す。

皮膚・皮膚組織感染症の有害事象発現割合は、CPFX 群 32.7%（34／104 例）、対照群 36.7%（18／49 例）であり、両群で同程度であった。消化器系及び一般的全身症状の有害事象が比較的多くみられた。

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（CPFX 群 2.9%、対照群 6.1%）であった。

表 2.7.6.9-5 有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上：皮膚・皮膚組織感染症（SAF）

Body system Preferred term		CPFX (N=104) n (%)	Standard therapy (N=49) n (%)
Any event	**全事象**	**34 (32.7)**	**18 (36.7)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**12 (11.5)**	**4 (8.2)**
Arm pain	上肢痛	0	2 (4.1)
Headache	頭痛	3 (2.9)	1 (2.0)
Injection site reaction	注射部位反応	4 (3.8)	1 (2.0)
Pain	疼痛	0	1 (2.0)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**2 (1.9)**	**2 (4.1)**
Hemorrhage	出血	0	1 (2.0)
Vasodilatation	血管拡張	0	1 (2.0)
Digestive	**胃腸障害**	**13 (12.5)**	**6 (12.2)**
Colitis	大腸炎	0	1 (2.0)
Diarrhea	下痢	1 (1.0)	1 (2.0)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	4 (3.8)	2 (4.1)
Nausea	悪心	5 (4.8)	2 (4.1)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	1 (1.0)	1 (2.0)
Vomiting	嘔吐	1 (1.0)	1 (2.0)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**3 (2.9)**	**3 (6.1)**
Anemia	貧血	1 (1.0)	1 (2.0)
Eosinophilia	好酸球増加症	2 (1.9)	1 (2.0)
Thrombocythemia	血小板血症	0	1 (2.0)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**2 (1.9)**	**2 (4.1)**
Hyperglycemia	高血糖	0	1 (2.0)
Hypoglycemia	低血糖症	0	1 (2.0)
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**1 (2.0)**
Bone pain	骨痛	0	1 (2.0)
Nervous	**神経系障害**	**5 (4.8)**	**1 (2.0)**
Convulsion	痙攣	0	1 (2.0)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**6 (5.8)**	**4 (8.2)**
Pruritus	そう痒症	3 (2.9)	3 (6.1)
Rash	発疹	2 (1.9)	1 (2.0)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.0)	1 (2.0)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Notes: incidence rate = number of events / number at risk, where:
Number of events = number of patients reporting the event.
All patients valid for safety are considered at risk.

Source: 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 32

尿路感染症

尿路感染症の CPFX 群又は対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.9-6に示す。

尿路感染症の有害事象発現割合は、CPFX 群 37.3%（28／75 例）、対照群 25.7%（9／35 例）であり、CPFX 群の発現割合が対照群と比べて高かった。消化器系及び一般的全身症状の有害事象が比較的多くみられた。

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　有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上：尿路感染症（SAF）

Body system Preferred term		CPFX (N=75) n (%)	Standard therapy (N=35) n (%)
Any event	**全事象**	**28 (37.3)**	**9 (25.7)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**11 (14.7)**	**2 (5.7)**
Abdominal pain	腹痛	1 (1.3)	1 (2.9)
Headache	頭痛	4 (5.3)	1 (2.9)
Injection site reaction	注射部位反応	3 (4.0)	0
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**3 (4.0)**	**0**
Digestive	**胃腸障害**	**11 (14.7)**	**3 (8.6)**
Colitis	大腸炎	0	1 (2.9)
Constipation	便秘	2 (2.7)	0
Diarrhea	下痢	1 (1.3)	1 (2.9)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	5 (6.7)	1 (2.9)
Nausea	悪心	2 (2.7)	1 (2.9)
Vomiting	嘔吐	2 (2.7)	1 (2.9)
Hemic and lymphatic	**内分泌障害**	**6 (8.0)**	**2 (5.7)**
Anemia	貧血	3 (4.0)	0
Eosinophilia	好酸球増加症	2 (2.7)	0
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (2.9)
Thrombocythemia	血小板血症	1 (1.3)	1 (2.9)
Nervous	**神経系障害**	**3 (4.0)**	**0**
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (2.7)**	**0**
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (4.0)**	**2 (5.7)**
Pruritus	そう痒症	3 (4.0)	1 (2.9)
Rash	発疹	1 (1.3)	1 (2.9)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**0**	**1 (2.9)**
Vaginal moniliasis	腟モニリア症	0	1 (2.9)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Notes: incidence rate = number of events / number at risk, where:

Number of events = number of patients reporting the event.

All patients valid for safety are considered at risk.

Source: 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 32

2.7.6.9.2.6.1.1　治験薬と関連のある有害事象

本試験では、有害事象と治験薬との因果関係について、「関連は考えにくい（Remote）」、「関連があるかもしれない（Possibly）」又は「おそらく関連あり（Probable）」のいずれかに判定した。

治験薬との因果関係が「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。

下気道感染症

下気道感染症の CPFX 群又は対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.9-7に示す。

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）であり、両群で同程度であった。

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（CPFX 群 7.1%、対照群 1.4%）及び肝機能検査異常（5.7%、4.7%）であった。

表 2.7.6.9-7 治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上：下気道感染症（SAF）

Body system Preferred term		CPFX (N=141) n (%)	Standard therapy (N=73) n (%)
Any event	**全事象**	**35 (24.8)**	**17 (23.3)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**15 (10.6)**	**4 (5.5)**
Headache	頭痛	1 (0.7)	2 (2.7)
Injection site reaction	注射部位反応	10 (7.1)	1 (1.4)
Pain	疼痛	3 (2.1)	0
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**3 (2.1)**	**0**
Digestive	**胃腸障害**	**18 (12.8)**	**11 (15.1)**
Constipation	便秘	2 (1.4)	2 (2.7)
Diarrhea	下痢	3 (2.1)	3 (4.1)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	8 (5.7)	3 (4.1)
Nausea	悪心	4 (2.8)	3 (4.1)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**1 (0.7)**	**2 (2.7)**
Thrombocythemia	血小板血症	0	2 (2.7)
Nervous	**神経系障害**	**4 (2.8)**	**1 (1.4)**
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**6 (4.3)**	**1 (1.4)**
Rash	発疹	5 (3.5)	1 (1.4)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Notes: incidence rate = number of events / number at risk, where:

Number of events = number of patients reporting the event.

All patients valid for safety are considered at risk.

Source: 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 33

皮膚・皮膚組織感染症

皮膚・皮膚組織感染症の CPFX 群又は対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を、表 2.7.6.9-8に示す。

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）であり、両群で同程度であった。

いずれかの投与群で 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（CPFX 群 3 例、対照群 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 治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上：皮膚・皮膚組織感染症（SAF）

Body system Preferred term		CPFX (N=104) n (%)	Standard therapy (N=49) n (%)
Any event	**全事象**	**22 (21.2)**	**10 (20.4)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**5 (4.8)**	**1 (2.0)**
Injection site reaction	注射部位反応	2 (1.9)	1 (2.0)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**1 (1.0)**	**1 (2.0)**
Vasodilatation	血管拡張	0	1 (2.0)
Digestive	**胃腸障害**	**10 (9.6)**	**5 (10.2)**
Colitis	大腸炎	0	1 (2.0)
Diarrhea	下痢	1 (1.0)	1 (2.0)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	3 (2.9)	2 (4.1)
Nausea	悪心	3 (2.9)	1 (2.0)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	1 (1.0)	1 (2.0)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**2 (1.9)**	**3 (6.1)**
Anemia	貧血	1 (1.0)	1 (2.0)
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (1.0)	1 (2.0)
Thrombocythemia	血小板血症	0	1 (2.0)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**6 (5.8)**	**3 (6.1)**
Pruritus	そう痒症	3 (2.9)	2 (4.1)
Rash	発疹	2 (1.9)	1 (2.0)
Urticaria	蕁麻疹	1 (1.0)	1 (2.0)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Notes: incidence rate = number of events / number at risk, where:

Number of events = number of patients reporting the event.

All patients valid for safety are considered at risk.

Source: 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 33

尿路感染症

尿路感染症の CPFX 群又は対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.9-9に示す。

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）であり、CPFX 群の発現割合が対照群と比べて高かった。

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、肝機能検査異常（CPFX 群 5.3%、対照群 2.9%）であった。

表 2.7.6.9-9 治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上：尿路感染症（SAF）

Body system Preferred term		CPFX (N=75) n (%)	Standard therapy (N=35) n (%)
Any event	**全事象**	**20 (26.7)**	**6 (17.1)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**6 (8.0)**	**0**
Injection site reaction	注射部位反応	3 (4.0)	0
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**2 (2.7)**	**0**
Digestive	**胃腸障害**	**6 (8.0)**	**2 (5.7)**
Diarrhea	下痢	1 (1.3)	1 (2.9)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	4 (5.3)	1 (2.9)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**4 (5.3)**	**1 (2.9)**
Eosinophilia	好酸球増加症	2 (2.7)	0
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (2.9)
Nervous	**神経系障害**	**2 (2.7)**	**0**
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (4.0)**	**2 (5.7)**
Pruritus	そう痒症	3 (4.0)	1 (2.9)
Rash	発疹	1 (1.3)	1 (2.9)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**0**	**1 (2.9)**
Vaginal moniliasis	腟モニリア症	0	1 (2.9)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Notes: incidence rate = number of events / number at risk, where:

Number of events = number of patients reporting the event.

All patients valid for safety are considered at risk.

Source: 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 33

2.7.6.9.2.6.1.2 死亡

試験期間中の死亡は、CPFX 群で 10 例、対照群で 5 例であった。

下気道感染症

下気道感染症の試験期間中の死亡は、CPFX 群 5 例、対照群 4 例であった。

死亡理由の内訳は、CPFX 群で「合併症」が 3 例（被験者番号 379、664、741）、「細菌感染」が 1 例（被験者番号 6）、「判定不能」が 1 例（被験者番号 307）、対照群で「合併症」が 1 例（被験者番号 42）、「細菌感染及び合併症」が 2 例（被験者番号 73、546）、「判定不能」が 1 例（被験者番号 39）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 31, Appendix 13.9 Data listing 11）。

死亡に至った有害事象は、CPFX 群で 2 例（被験者番号 307 に呼吸窮迫、被験者番号 741 に呼吸不全）、対照群で 2 例（被験者番号 73 に呼吸不全、被験者番号 546 に呼吸停止）に発現した（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 31, Appendix 13.9 Data listing 10）。

皮膚・皮膚組織感染症

皮膚・皮膚組織感染症の試験期間中の死亡は、CPFX 群 4 例、対照群 1 例であった。

死亡理由の内訳は、CPFX 群で「合併症」が 3 例（被験者番号 27、53、399）、「判定不能」が 1 例（被験者番号 349）、対照群で「合併症」が 1 例（被験者番号 401）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 31, Appendix 13.9 Data listing 11）。

死亡に至った有害事象は CPFX 群で 2 例（被験者番号 53 にうっ血性心不全、被験者番号 399 に腎不全増悪）、対照群で 1 例（被験者番号 401 に内出血の疑い）に発現した（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 31, Appendix 13.9 Data listing 10）。

尿路感染症

尿路感染症の試験期間中の死亡は、CPFX 群 1 例、対照群 0 例であった。

死亡理由の内訳は、CPFX 群で「合併症」が 1 例（被験者番号 28）であった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 31, Appendix 13.9 Data listing 11）。

死亡に至った有害事象は、CPFX 群で 1 例（被験者番号 28）に急性呼吸不全が発現した。対照群では、死亡に至った有害事象はなかった（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 31, Appendix 13.9 Data listing 10）。

死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.9-10に示す。

表 2.7.6.9-10　死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Infection site Treatment	Patient number	Adverse event (Investigator term)		Serious	Severity	Relation to drug
Respiratory CPFX	307	Respiratory distress	呼吸窮迫	Yes	Severe	Remote
	741	Respiratory failure	呼吸不全	Yes	Severe	Remote
Respiratory Standard therapy	73	Respiratory failure	呼吸不全	Yes	Severe	Remote
	546	Respiratory arrest	呼吸停止	Yes	Severe	Remote
Skin or skin structure CPFX	53	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Yes	Severe	Remote
	399	Increasing renal failure	腎不全増悪	Yes	Severe	Remote
Skin or skin structure Standard therapy	401	Suspected internal bleeding	内出血の疑い	Yes	Severe	Remote
Urinary tract CPFX	28	Acute respiratory failure	急性呼吸不全	Yes	Severe	Remote

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Source： 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.9_Data listing 10

2.7.6.9.2.6.1.3　　重篤な有害事象

重症度が高度又は重篤な有害事象（死亡を含む）の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.9-11に示す。

重症度が高度又は重篤な有害事象は、CPFX 群で 18 例に 23 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。

表 2.7.6.9-11 重症度が高度又は重篤な有害事象（死亡を含む）の被験者ごとの一覧（SAF）

Infection site Treatment	Patient number	Adverse event (Investigator term)		Serious	Severity	Relation to drug	Outcome
Respiratory 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
Respiratory 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 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
Skin or skin structure 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
Urinary tract CPFX	12	Severe nausea	重症の悪心	No	Severe	Remote	Resolved
		R flank pain radiating iliac crest	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
Urinary tract 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

2.7.6.9.2.6.1.4　　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.9-12に示す。

投与中止に至った有害事象を発現した被験者数は、CPFX 群で 22 例、対照群で 7 例であった。

感染症別の内訳は、下気道感染症では CPFX 群 10 例、対照群 3 例、皮膚・皮膚組織感染症では CPFX 群 6 例、対照群 3 例、尿路感染症では CPFX 群 6 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、他の感染症では群間に差は認められなかった。

表 2.7.6.9-12　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Infection site Treatment	Patient number	Adverse event (Investigator term)	有害事象名	Serious	Severity	Relation to drug	Outcome
Respiratory CPFX	91	Cardiopulmonary arrest	心肺停止	Yes	Severe	Remote	Resolved
	184	Right upper quadrant pain	右上腹部痛	No	Moderate	Possible	Resolved
		Elevated alakaline phosphatase	血中アルカリホスファターゼ増加	No	Moderate	Possible	Resolved
	199	Nausea	悪心	No	Moderate	Probable	Resolved
	294	Rash face	顔面皮疹	No	Mild	Possible	Insufficient follow-up
		Leukopenia	白血球減少症	No	Moderate	Possible	Insufficient follow-up
	621	Uncontrollable shaking like tremors	振戦様、不随意、からだのゆれ	No	Moderate	Probable	Resolved
		Vomiting	嘔吐	No	Moderate	Possible	Resolved
	649	Itching	そう痒	No	Mild	Probable	Resolved
		Rash	発疹	No	Mild	Probable	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
	490	Confusion	錯乱	No	Moderate	Probable	Resolved
	741	Respiratory failure	呼吸不全	Yes	Severe	Remote	Death
Respiratory Standard therapy	243	Febrile	発熱	No	Mild	Remote	Unchanged
	613	Clostridium difficile diarrhea	クロストリジウム・ディフィシレ性下痢	No	Moderate	Probable	Resolved
	246	Leukocytosis	白血球増加症	No	Moderate	Remote	Unchanged
Skin or skin structure CPFX	266	Nausea	悪心	No	Severe	Probable	Resolved
		Vomiting	嘔吐	No	Severe	Probable	Resolved
	426	Rash	発疹	No	Mild	Probable	Resolved
		Itching	そう痒	No	Mild	Probable	Resolved
		Hives	蕁麻疹	No	Mild	Probable	Resolved
	14	Macular papular red rash	斑状丘疹状皮疹	No	Mild	Probable	Improved
	267	Nausea	悪心	No	Moderate	Probable	Resolved
		Itching	そう痒	No	Severe	Probable	Resolved
	386	Swelling around eyes	眼周辺の腫脹	No	Mild	Possible	Resolved
		Dry mouth	口内乾燥	No	Mild	Possible	Resolved
		Macular dry eruption on cheeks/ forehead	頬／前額部の乾性皮疹	No	Mild	Possible	Resolved
	391	Intestinal infiltration	小腸浸潤	No	Mild	Remote	Resolved

表 2.7.6.9-12 投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Infection site Treatment	Patient number	Adverse event (Investigator term)	有害事象名	Serious	Severity	Relation to drug	Outcome
Skin or skin structure Standard therapy	350	Drug rash	薬疹	No	Moderate	Probable	Resolved
		Pruritus	そう痒症	No	Moderate	Probable	Resolved
	469	Nausea (flagyl)	メトロニダゾールによる悪心	No	Moderate	Remote	Resolved
		Nausea (cipro)	シプロフロキサシンによる悪心	No	Moderate	Probable	Resolved
	435	Pruritus	そう痒症	No	Mild	Probable	Resolved
Urinary tract CPFX	1	Dyspnea	呼吸困難	No	Mild	Remote	Resolved
		Fever	発熱	No	Mild	Remote	Resolved
		Electrocardiogram changes	心電図変化	No	Mild	Remote	Insufficient follow-up
	50	Mental status change	精神状態変化	No	Severe	Probable	Resolved
	98	Itching hands, arms, feet and chest	手、腕、足、胸のそう痒	No	Mild	Possible	Resolved
	212	Rash	発疹	No	Mild	Probable	Resolved
		Itching	そう痒	No	Mild	Probable	Resolved
	134	Phlebitis	静脈炎	No	Severe	Probable	Insufficient follow-up
	213	Itching	そう痒	No	Mild	Probable	Improved
		Erythematous papules	紅斑性丘疹	No	Mild	Probable	Improved
Urinary tract Standard therapy	81	Leukopenia	白血球減少症	No	Moderate	Possible	Unchanged

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Source： 5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.9_Data listing 10

2.7.6.9.2.6.2 臨床検査値

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%以上の増加または減少）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（5.3.5.1.5 R-5492/Appendix 13.8_Table 36）。

2.7.6.9.3　　結論

いずれの感染症においても、静脈内投与終了時の微生物学的効果に、CPFX 群と対照群の間に統計学的な有意差はみられなかった。また、微生物学的効果及び臨床効果は CPFX 群と対照群との間に大きな違いはなかった。

比較的多くみられた有害事象について群間に差は認められなかった。CPFX 及び対照薬について、安全性に関する大きな問題は認められなかった。有害事象の種類、発現数に関し、両群で違いはみられなかった。

2.7.6.10 【国外試験】市中又は院内肺炎患者を対象とした二重盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 D89-053（報告書番号 R-5867）

参照項目：5.3.5.1.6 R-5867

2.7.6.10.1 試験計画

試験の標題：
重症肺炎患者を対象としたシプロフロキサシンを静脈内投与したときの有効性及び安全性をイミペネムの静脈内投与と比較する二重盲検、無作為化試験

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：
22 施設（米国）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：1990 年 5 月
最後の被験者の完了日：1992 年 7 月

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：
重症肺炎患者を対象に、シプロフロキサシン（CPFX） 400mg を 8 時間ごと又は 12 時間ごとに 5～21 日間、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 の 8 時間ごと又は 500mg の 6 時間ごとの 5～21 日間の静脈内投与と比較する。

試験方法：

本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検試験であった。

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、いずれの治験薬も静脈内投与した。CPFX 群では CPFX 400mg を 8 時間ごと、IPM 群では IPM（シラスタチンとの合剤）1g を 8 時間ごとに投与した（投与方法 B）。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 12 時間ごと又は IPM 500mg を 6 時間ごとに変更した（投与方法 A）。いずれの投与も以下に示すとおり被験者の腎機能障害の程度〔クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）より判断〕により調整した。

クレアチニンクリアランス (mL/min)	投与方法 A	投与方法 B
＞70	CPFX 400mg 12 時間ごと IPM 500mg 6 時間ごと	CPFX 400mg 8 時間ごと IPM 1g 8 時間ごと
31～70	CPFX 400mg 12 時間ごと IPM 500mg 8 時間ごと	CPFX 400mg 8 時間ごと IPM 500mg 6 時間ごと
21～30	CPFX 300mg 12 時間ごと IPM 500mg 12 時間ごと	CPFX 400mg 12 時間ごと IPM 500mg 8 時間ごと
0～20	CPFX 200mg 12 時間ごと IPM 250mg 12 時間ごと	CPFX 300mg 12 時間ごと IPM 500mg 12 時間ごと

診断と選択基準：
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院内又は市中肺炎患者を対象とした。
選択基準
(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の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

除外基準
(1)　年齢が 18 歳未満のもの
(2)　CPFX 又は他のキノロンカルボン酸系、セファロスポリンに対するアレルギーの既往をもつもの、ペニシリンに対し、重度の過敏症反応（アナフィラキシー反応など）の既往を持つもの
(3)　妊娠及び授乳中の女性
(4)　治験薬と同様の抗菌スペクトルをもつ抗菌薬の併用が必要なもの
(5)　感染症が原因と考えられない肺浸潤影を認めるもの
(6)　顆粒球数が 1,000/mm^3 未満
(7)　本試験の開始前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けたもの
(8)　治験薬投与前の培養及びグラム染色検査後 24 時間までは、感染症に対する抗菌薬の経口又は非経口投与が認められたが、24 時間以上の抗菌薬投与は禁止された（生物学的検査で持続的な陽性が確認された場合を除く）
(9)　過去に本試験に参加したことがあるもの

有効性の評価項目：
主要評価項目：投与終了時（治験薬最終投与後 3～7 日目）の微生物学的効果（当初は投与終了時を評価時点としていたが、治験実施計画書改訂により治験薬最終投与後 3～5 日目に変更し、さらにデータ固定前に治験薬最終投与後 3～7 日目に変更した）
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

副次評価項目：
・追跡調査時（治験薬最終投与後 14～28 日目）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

追跡調査時の微生物学的効果：
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た。
臨床効果は、以下のいずれかに分類した。

寛解（Resolution）：　感染症の症状及び徴候の著明な改善又は消失
改善（Improvement）：　感染症の症状及び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）：　感染症の症状及び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

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査

被験者数：

計画時：200 例

被験者数の設定根拠

本試験の目的は、デルタ値（群間の差の許容できる最大値）を 20%に設定して、CPFX 投与の IPM 投与に対する非劣性を検討することとした。両群の菌消失率を 65%と仮定すると、デルタ値 20%のとき 90%の検出力で群間の差を検出するには、各群で 115 例の被験者数が必要であると算出された。しかし、その後、米国食品医薬品局（FDA）の指示による治験実施計画書の改訂により、デルタ値を 20%から 10%に変更した。デルタ値が 10%で、被験者数が各群で 100 例のとき、検出力は 50%未満である。

解析時：

安全性解析対象集団（SAF）：402 例（CPFX 群 202 例、IPM 群 200 例）

有効性解析対象集団：224 例（CPFX 群 105 例、IPM 群 119 例）

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の群間の差の 90%信頼区間（CI）及び 95%CI を算出した。微生物学的効果の菌消失率は以下の式により被験者に基づき算出した。

菌消失率＝（消失＋推定消失）／（消失＋推定消失＋存続）

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 CPFX が劣っているという仮説が棄却され、非劣性とみなされる。一方、CI が－10%を含むときには劣性の仮説は棄却されない。

また、微生物学的効果の菌消失率の群間の差の 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、寛解率の群間の差の 90%CI 及び 95%CI を算出した。寛解率は以下の式により被験者に基づき算出した。

寛解率＝（寛解＋改善）／（寛解＋改善＋無効）

なお、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

2.7.6.10.2　成績

2.7.6.10.2.1　被験者の内訳

405 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 205 例、IPM 群に 200 例が割付けられた。405 例のうち 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（CPFX 群 96 例、IPM 群 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）、「その他」（22 例、25 例）であった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 3）。

2.7.6.10.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬を投与された 402 例（CPFX 群 202 例、IPM 群 200 例）を安全性解析対象集団（SAF）とした。SAF のうち、院内肺炎は CPFX 群 156 例、IPM 群 156 例、市中肺炎は CPFX 群 44 例、IPM 群 44 例、菌血症は CPFX 群 35 例、IPM 群 29 例であった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 41）。

有効性解析対象集団には 224 例（CPFX 群 105 例、IPM 群 119 例）が含まれた。有効性解析解析対象集団から除外した 181 例（100 例、81 例）の主な除外理由別の内訳は、「細菌を確認できず」（36 例、23 例）、「選択基準及び除外基準逸脱」（20 例、9 例）、「必要な培養株が得られず」（11 例、13 例）、「投与期間が不適切」（7 例、12 例）、「治験薬に耐性のある細菌」（9 例、10 例）、「無作為割付け前の抗菌薬の投与」（7 例、5 例）であった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 2）。有効性解析対象集団のうち、院内肺炎は CPFX 群 92 例、IPM 群 97 例、市中肺炎は CPFX 群 13 例、IPM 群 22 例であった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 16）。

2.7.6.10.2.3　被験者背景

SAF の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.10-1に示した。

男性の割合は CPFX 群 69.3%（140 例）、IPM 群 71.0%（142 例）であった。

年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX 群 59.9±17.9 歳（18～92 歳）、IPM 群 59.6±17.6 歳（18～95 歳）であった。

体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 72.7±18.7kg（24.0～127.0kg）、IPM 群 71.8±17.8kg（36.0～136.0kg）であった。

白人の割合は CPFX 群 75.7%（153 例）、IPM 群 77.5%（155 例）、黒人の割合は CPFX 群 22.8%（46 例）、IPM 群 19.5%（39 例）であり、白人及び黒人が多かった。東洋人は CPFX 群 0 例、IPM 群 1 例（0.5%）のみであった。

健康状態が良好であった被験者の割合は、CPFX 群 7.4%（15 例）、IPM 群 8.5%（17 例）、中等度であった被験者の割合は、CPFX 群 32.7%（66 例）、IPM 群 31.0%（62 例）、不良であった被験者の割合は CPFX 群 59.9%（121 例）、IPM 群 60.5%（121 例）であった。

APACHEⅡスコアの平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 17.7±6.5（4～47）、IPM 群 17.6±6.4（4～39）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±SD（範囲）は、CPFX 群 2.0±3.0 日（0～19 日）、IPM 群 2.0±3.9 日（0～35 日）であった。

院内肺炎と診断された被験者が CPFX 群 156 例、IPM 群 156 例、市中肺炎が CPFX 群 44 例、IPM 群 44 例、菌血症が CPFX 群 35 例、IPM 群 29 例であった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 41）。

表 2.7.6.10-1 人口統計学的及びベースライン特性（SAF）

		CPFX (N=202)		IPM (N=200)	
Variable		N	%	N	%
Sex	Male	140	69.3	142	71.0
	Female	62	30.7	58	29.0
Race	White	153	75.7	155	77.5
	Black	46	22.8	39	19.5
	Oriental	0	0	1	0.5
	Hispanic	3	1.5	4	2.0
	Other	0	0	1	0.5
Health status	Good	15	7.4	17	8.5
	Fair	66	32.7	62	31.0
	Poor	121	59.9	121	60.5
Age	Distribution (years)	N	%	N	%
	≤18	4	2.0	2	1.0
	19-25	9	4.5	4	2.0
	26-35	16	7.9	21	10.5
	36-45	13	6.4	23	11.5
	46-55	19	9.4	16	8.0
	56-65	50	24.8	35	17.5
	66-75	55	27.2	69	34.5
	76-85	29	14.4	25	12.5
	>85	7	3.5	5	2.5
	Mean ± SD	59.9 ± 17.9		59.6 ± 17.6	
	Median	65		65	
	Range	18-92		18-95	
Weight	Mean ± SD (kg)	72.672 ± 18.732		71.790 ± 17.765	
	Median	70.50		70.00	
	Range	24.00-127.00		36.00-136.00	
Apache Ⅱ score	Distribution (score)	N	%	N	%
	Missing	0	0.0	1	0.5
	≤10	19	9.4	31	15.5
	11-15	55	27.2	51	25.5
	16-20	70	34.7	54	27.0
	21-25	41	20.3	40	20.0
	>25	17	8.4	23	11.5
	Mean ± SD	17.7 ± 6.5		17.6 ± 6.4	
	Median	17		17	
	Range	4-47		4-39	
Duration of present episode of infection	Distribution (Days)	N	%	N	%
	Missing	3	1.5	0	0.0
	≤1	127	62.9	128	64.0
	2-3	42	20.8	47	23.5
	4-5	13	6.4	11	5.5
	6-21	17	8.4	12	6.0
	>21	0	0.0	2	1.0
	Mean ± SD	2.0 ± 3.0		2.0 ± 3.9	
	Median	1		1	
	Range	0-19		0-35	

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 32, 33, 34, 35, 36

有効性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.10-2に示した。

男性の割合はCPFX群72.4%（76例）、IPM群73.9%（88例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX群58.5±18.8歳（18～92歳）、IPM群59.0±17.7歳（18～92歳）であった。

体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX群74.9±19.1kg（42.0～127.0kg）、IPM群73.3±16.3kg（46.0～130.0kg）であった。

白人の割合はCPFX群68.6%（72例）、IPM群78.2%（93例）、黒人の割合はCPFX群28.6%（30例）、IPM群18.5%（22例）であり、白人及び黒人が多かった。東洋人はCPFX群0例、IPM群1例（0.8%）のみであった。

健康状態が良好であった被験者の割合は、CPFX群11.4%（12例）、IPM群8.4%（10例）、中等度であった被験者の割合は、CPFX群32.4%（34例）、IPM群28.6%（34例）、不良であった被験者の割合はCPFX群56.2%（59例）、IPM群63.0%（75例）であった。

APACHEⅡスコアの平均値±SD（範囲）は、CPFX群17.3±6.2（4～35）、IPM群17.8±6.3（4～39）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±SD（範囲）は、CPFX群2.2±3.3日（0～19日）、IPM群1.5±2.5日（0～24日）であった。

院内肺炎と診断された被験者がCPFX群92例、IPM群97例、市中肺炎がCPFX群13例、IPM群22例、菌血症がCPFX群5例、IPM群11例であった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 16）。

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、IPM群32）、*H.influenzae*（26、22）、*S.aureus*（20、19）、*E.coli*（12、14）、*K.pneumoniae*（6、18）、*E.aerogenes*（8、12）、*E.cloacae*（4、15）、*S.pneumoniae*（8、6）であった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 26A）。血液から分離された主な細菌の種類は*S.aureus*（1、3）であった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 26B）。

表 2.7.6.10-2 人口統計学的及びベースライン特性（有効性解析対象集団）

		CPFX (N=105)		IPM (N=119)	
Variable		N	%	N	%
Sex	Male	76	72.4	88	73.9
	Female	29	27.6	31	26.1
Race	White	72	68.6	93	78.2
	Black	30	28.6	22	18.5
	Oriental	0	0	1	0.8
	Hispanic	3	2.9	3	2.5
Health status	Good	12	11.4	10	8.4
	Fair	34	32.4	34	28.6
	Poor	59	56.2	75	63.0
Age	Distribution (years)	N	%	N	%
	≤18	3	2.9	1	0.8
	19-25	5	4.8	3	2.5
	26-35	11	10.5	14	11.8
	36-45	7	6.7	12	10.1
	46-55	10	9.5	10	8.4
	56-65	22	21.0	19	16.0
	66-75	30	28.6	45	37.8
	76-85	14	13.3	13	10.9
	>85	3	2.9	2	1.7
	Mean ± SD	58.5 ± 18.8		59.0 ± 17.7	
	Median	64		66	
	Range	18-92		18-92	
Weight	Mean ± SD (kg)	74.893 ± 19.100		73.276 ± 16.289	
	Median	73.00		71.00	
	Range	42.00-127.00		46.00-130.00	
Apache Ⅱ score	Distribution (score)	N	%	N	%
	Missing	0	0.0	1	0.8
	≤10	11	10.5	17	14.3
	11-15	30	28.6	32	26.9
	16-20	35	33.3	32	26.9
	21-25	21	20.0	24	20.2
	>25	8	7.6	13	10.9
	Mean ± SD	17.3 ± 6.2		17.8 ± 6.3	
	Median	17		17	
	Range	4-35		4-39	
Duration of present episode of infection	Distribution (Days)	N	%	N	%
	≤1	64	61.0	80	67.2
	2-3	23	21.9	27	22.7
	4-5	8	7.6	8	6.7
	6-21	10	9.5	3	2.5
	>21	0	0.0	1	0.8
	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
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 4, 5, 6, 7, 8

2.7.6.10.2.4　　服薬状況

SAF における治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 8.5±4.8 日（1～22 日）、IPM 群 9.1±4.3 日（1～24 日）であり、投与方法 B の投与期間の平均値±SD（範囲）は CPFX 群 7.6±4.5 日（1～21 日）、IPM 群 8.0±4.3 日（1～24 日）であった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 37、38）。CPFX 群では 80%の被験者が投与方法 B、2%が投与方法 A、18%が投与方法 B 及び投与方法 A の両方を用い、IPM 群では 82%の被験者が投与方法 B、1%が投与方法 A、17%が投与方法 B 及び投与方法 A の両方を用いた。以上により、ほとんどの被験者で投与期間中を通じて投与方法 B が用いられた。

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±SD（範囲）は、CPFX 群 10.5±3.9 日（3～21 日）、IPM 群 10.1±3.4 日（3～18 日）であった。投与方法 B の投与期間の平均値±SD（範囲）は CPFX 群 9.5±4.3 日（1～21 日）、IPM 群 8.8±3.6 日（3～18 日）であり、CPFX 群及び IPM 群のいずれも投与期間の大部分で投与方法 B が用いられた（5.3.5.1.6 R-5867/Table 9、10）。

2.7.6.10.2.5　　有効性の結果

2.7.6.10.2.5.1　　有効性主要評価項目（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（治験薬最終投与後 3～7 日目）の微生物学的効果、並びに微生物学的効果が「消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（菌消失率）を表 2.7.6.10-3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。

投与終了時の菌消失率は CPFX 群 69%（66／95 例）、IPM 群 59%（55／94 例）であった。菌消失率の CPFX 群と IPM 群の差の 90%CI は 1.6～24.1%であり、－10%を含まなかったため、CPFX 投与の IPM 投与に対する非劣性が示された。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、0%を含んだため、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、院内肺炎の菌消失率は CPFX 群 69%（57／83 例）、IPM 群 58%（44／76 例）、市中肺炎の菌消失率は CPFX 群 75%（9／12 例）、IPM 群 61%（11／18 例）であり、全体の結果と同様であった。

全施設の被験者を対象とした投与終了時の菌消失率は、CPFX 群 68%（67／98 例）、IPM 群 59%（57／97 例）であり、菌消失率の CPFX 群と IPM 群の差の 90%CI は－1.7～20.9%であった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 19A）。

表 2.7.6.10-3 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 (%)
Nosocomial pneumonia	Eradication	34/83 (41)	26/76 (34)
	Persistence	26/83 (31)	32/76 (42)
	Indeterminate	6	17
	Presumed eradication	23/83 (28)	18/76 (24)
Community-acquired pneumonia	Eradication	6/12 (50)	6/18 (33)
	Persistence	3/12 (25)	7/18 (39)
	Indeterminate	0	4
	Presumed eradication	3/12 (25)	5/18 (28)
All pneumonia	Eradication	40/95 (42)	32/94 (34)
	Persistence	29/95 (31)	39/94 (41)
	Indeterminate	6	21
	Presumed eradication	26/95 (27)	23/94 (24)
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 with 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

2.7.6.10.2.5.2 有効性副次評価項目

2.7.6.10.2.5.2.1 微生物学的効果

追跡調査時

有効性解析対象集団における追跡調査時（治験薬最終投与後 14～28 日目）の微生物学的効果並びに微生物学的効果が「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）は、CPFX 群 81%（30／37 例）、IPM 群 86%（30／35 例）であった。この結果は菌消失率が IPM 群に比べ CPFX 群で 10%高かった投与終了時の結果と異なったが、追跡調査時では CPFX 群及び IPM 群いずれも欠測値が多かったことが影響したと考えられた（追跡調査時に「判定不能」であった被験者は CPFX 群で 50%、IPM 群で 55%）。また、追跡調査時に微生物学的効果が「再発を伴う消失」又は「存続」であった被験者の割合は、CPFX 群 19%（7／37 例）、IPM 群 14%（5／35 例）であった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 22）。

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。

主な原因菌別の投与終了時の菌消失率

肺炎の主な原因菌別の投与終了時の菌消失率を表 2.7.6.10-4に示す。

E. coli の菌消失率は CPFX 群で 100%（10／10）、IPM 群で 79%（11／14）、*P. aeruginosa* の菌消失率は CPFX 群で 33%（11／33）、IPM 群で 41%（11／27）、*H. influenzae* の菌消失率は CPFX 群で 100%（25／25）、IPM 群で 100%（18／18）、*S. aureus* の菌消失率は CPFX 群で 65%（13／20 例）、IPM 群で 65%（11／17）であった。

表 2.7.6.10-4　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

2.7.6.10.2.5.2.2　　臨床効果

投与終了時

有効性解析対象集団における投与終了時の臨床効果、並びに臨床効果が「寛解」又は「改善」であった被験者の割合（寛解率）は、CPFX 群 69%（68／98 例）、IPM 群 56%（58／104 例）であり、IPM 群に比べ CPFX 群で 10%程度高かった。被験者数が 4 例より少なかった 5 施設の結果を含めずに集計した。寛解率の CPFX 群と IPM 群の差の 95%CI は 3.5～28.5%であり、0 を含まず、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、院内肺炎で投与終了時の臨床効果が「無効」であった被験者の割合は CPFX 群 33%（28／86 例）、IPM 群 47%（39／83 例）であり、市中肺炎では CPFX 群 17%（2／12 例）、IPM 群 33%（7／21 例）であった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 18 表）。

追跡調査時

有効性解析対象集団における追跡調査時の寛解率は IPM 群に比べ CPFX 群で 11%高く、院内肺炎及び市中肺炎別では、院内肺炎及び市中肺炎のいずれも寛解率は IPM 群に比べ CPFX 群で 10%以上高かった（5.3.5.1.6 R-5867/Table 23）。

2.7.6.10.2.6　　安全性の結果

有害事象名はCOSTARTを用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.10.2.6.1　　有害事象

CPFX群又はIPM群のいずれかの群で発現割合が2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.10-5に示す。

有害事象の発現割合はCPFX群65%（132／202例）、IPM群74%（148／200例）であった。

痙攣の発現割合はCPFX群1%、IPM群6%、心筋梗塞の発現割合はCPFX群0%、IPM群2%であり、いずれもCPFX群に比べIPM群で発現割合が高かった。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%、IPM群13%）、無呼吸（8%、4%）、低血圧（6%、5%）、発疹（5%、6%）、心停止（5%、6%）及び痙攣（1%、6%）であった。

表 2.7.6.10-5 有害事象の発現例数及び割合－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 body system	**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[a] (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)
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)**
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[b] (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)

表 2.7.6.10-5　有害事象の発現例数及び割合－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 (%)
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)
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.
a: N＝199
b: N＝201
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 49

2.7.6.10.2.6.1.1　治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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「欠測（Missing）」のいずれかに判定した。治験薬との因果関係が「関連なし（No）」以外の有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

CPFX 群又は IPM 群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.10-6に示す。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 40%（81／202 例）、IPM 群 38%（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%、IPM 群 9%）及び痙攣（1%、5%）であった。このうち痙攣は CPFX 群に比べ IPM 群で発現割合が高かった。

表 2.7.6.10-6 治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－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 body system	**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)**
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[a] (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)
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.
a: N=201
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 50

2.7.6.10.2.6.1.2 死亡

試験期間中の死亡を表 2.7.6.10-7に示す。

死亡した被験者は CPFX 群で 43 例（21.0%）、IPM 群で 38 例（19.0%）であった。死亡理由の内訳は合併症（CPFX 群 18 例、IPM 群 21 例）、細菌感染（23 例、15 例）及び判定不能（2 例、2 例）であった。

表 2.7.6.10-7　死亡（組み入れられた被験者）

	CPFX (N=205)		IPM (N=200)	
	N	%	N	%
Cause of death	43	21.0	38	19.0
Accompanying disease	18	8.8	21	10.5
Bacterial infection	23	11.2	15	7.5
Indeterminate	2	1.0	2	1.0

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem
Note: percent is of total population (N in heading).
A patient may be represented in more than one category.
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 56

転帰が死亡の有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.10-8に示す。

転帰が死亡の有害事象は、CPFX 群で 19 例、IPM 群で 13 例に認められた。

表 2.7.6.10-8 転帰が死亡の有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	COSTART term		Intensity	Relation to drug	Action Taken
Treatment group: CPFX					
2004	Arrhythmia	不整脈	Severe/Serious	Remote	None
2012	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe/Serious	Possible	None
2031	Hypotension	低血圧	Severe/Serious	Remote	None
2032	Heart failure	心不全	Severe/Serious	Remote	None
5042	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	Other
7005	Shock	ショック	Severe/Serious	Remote	Drug discontinued
14014	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	None
14025	Apnea	無呼吸	Severe/Serious	Remote	None
15003	Kidney function abnormal	腎機能異常	Severe/Serious	Remote	None
15010	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	None
	Apnea	無呼吸	Severe/Serious	Remote	None
17003	Encephalopathy	脳症	Severe/Serious	Remote	None
17009	Lung disorder	肺障害	Severe/Serious	Remote	None
19058	Apnea	無呼吸	Severe/Serious	Remote	None
21050	Heart failure	心不全	Severe/Serious	Remote	None
21060	Apnea	無呼吸	Severe/Serious	Remote	None
22010	Death	死亡	Severe/Serious	Remote	None
23002	Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	Severe/Serious	Remote	None
	Hypotension	低血圧	Severe/Serious	Remote	None
	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe/Serious	Remote	None
23008	Apnea	無呼吸	Severe/Serious	Remote	None
23060	Pulmonary infarct	肺梗塞	Severe/Serious	Remote	None
Treatment group: IPM					
2027	Hypotension	低血圧	Severe/Serious	Remote	None
	Bradycardia	徐脈	Severe/Serious	Remote	None
5003	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	None
5035	Apnea	無呼吸	Severe/Serious	Remote	None
10001	Death	死亡	Severe/Serious	Remote	Drug discontinued
14001	Ventricular fibrillation	心室細動	Severe/Serious	Remote	None
14004	Death	死亡	Severe/Serious	Remote	None
14006	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	None
14011	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	None
14026	Death	死亡	Severe/Serious	Remote	None
17006	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	None
18008	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	None
22001	Death	死亡	Severe/Serious	Remote	None
23059	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	None

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.6 R-5867/APPENDIX 10_Data listing 24

2.7.6.10.2.6.1.3　　重篤な有害事象

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例数及び割合を表 2.7.6.10-9に示す。

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。いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象は、心停止（CPFX 群 2.0%、IPM 群 3.0%）、無呼吸（2.5%、0.5%）、死亡（0.5%、2.0%）及び痙攣（0.0%、2.0%）であった。

表 2.7.6.10-9 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例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=202) n (%)	IPM (N=200) n (%)
Any event	**全事象**	**25 (12.4)**	**23 (11.5)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (0.5)**	**4 (2.0)**
Death	死亡	1 (0.5)	4 (2.0)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**12 (5.9)**	**10 (5.0)**
Arrhythmia	不整脈	1 (0.5)	0
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.5)	1 (0.5)
Atrial flutter	心房粗動	1 (0.5)	1 (0.5)
AV block first degree	第一度AVブロック	1 (0.5)	0
AV block second degree	第二度AVブロック	0	1 (0.5)
Bradycardia	徐脈	0	2 (1.0)
Bundle branch block	脚ブロック	0	1 (0.5)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	1 (0.5)	0
Heart arrest	心停止	4 (2.0)	6 (3.0)
Heart failure	心不全	2 (1.0)	0
Myocardial infarct	心筋梗塞	0	1 (0.5)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	2 (1.0)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	2 (1.0)
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1 (0.5)	0
Ventricular fibrillation	心室細動	0	1 (0.5)
Shock	ショック	1 (0.5)	0
Hypotension	低血圧	2 (1.0)	1 (0.5)
Pulmonary infarct	肺梗塞	1 (0.5)	0
Digestive	**胃腸障害**	**1 (0.5)**	**2 (1.0)**
Diarrhea	下痢	1 (0.5)	1 (0.5)
Cholelithiasis	胆石症	0	1 (0.5)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**1 (0.5)**	**0**
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.5)	0
Nervous	**神経系障害**	**1 (0.5)**	**5 (2.5)**
Confusion	錯乱	0	1 (0.5)
Convulsion	痙攣	0	4 (2.0)
Encephalopathy	脳症	1 (0.5)	0
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**7 (3.5)**	**3 (1.5)**
Apnea	無呼吸	5 (2.5)	1 (0.5)
Dyspnea	呼吸困難	0	1 (0.5)
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (0.5)	1 (0.5)
Lung disorder	肺障害	1 (0.5)	0
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (0.5)**	**0**
Rash	発疹	1 (0.5)	0
Urogenital	**腎および尿路障害**	**3 (1.5)**	**0**
Acute kidney failure	急性腎不全	1 (0.5)	0
Cystitis	膀胱炎	1 (0.5)	0
Hematuria	血尿	1 (0.5)	0
Kidney function abnormal	腎機能異常	1 (0.5)	0

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set
Note: Totals represent patient counts. Sum of cell frequencies may not equal column-heading figure due to patients with multiple events. For multiple occurrences of an adverse event within a patient, the occurrence with maximum intensity is presented.
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/Table 52

2.7.6.10.2.6.1.4　　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.10-10に示す。

有害事象により投与中止に至った被験者は、CPFX 群 8 例（4.0%）、IPM 群で 10 例（5.0%）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、下痢（CPFX 群 2 例、IPM 群 0 例）、痙攣（0 例、6 例）であった。

表 2.7.6.10-10　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	COSTART term		Intensity	Relation to drug	Outcome
Treatment group: CPFX					
2019	Rash	発疹	Mild	Possible	Resolved
5044	Infection	感染	Moderate	Possible	Resolved
7004	Diarrhea	下痢	Mild	Possible	Resolved
7005	Shock	ショック	Severe/Serious	Remote	Death
9021	Maculopapular rash	斑状丘疹状皮疹	Moderate	Probable	Resolved
	Pruritis	そう痒症	Mild	Probable	Resolved
14005	Diarrhea	下痢	Moderate	Possible	Resolved
	Hypotension	低血圧	Moderate	Remote	Resolved
14007	Thrombocytopenia	血小板減少症	Severe/Serious	Remote	Resolved
22006	Injection site reaction	注射部位反応	Moderate	Remote	Resolved
Treatment group: IPM					
5022	Convulsion	痙攣	Moderate	Probable	Resolved
6010	Maculopapular rash	斑状丘疹状皮疹	Mild	Possible	Resolved
8002	Convulsion	痙攣	Severe/Serious	Possible	Resolved
9003	Convulsion	痙攣	Severe/Serious	Possible	Prolonged hospitalization
9014	Convulsion	痙攣	Severe/Serious	Possible	Resolved
10001	Death	死亡	Severe/Serious	Remote	Death
17006	Hypotension	低血圧	Moderate	Probable	Resolved
17053	Convulsion	痙攣	Moderate	Possible	Resolved
21054	Convulsion	痙攣	Severe/Serious	Possible	Resolved
22004	Tremor	振戦	Mild	Possible	Resolved
	Taste perversion	味覚倒錯	Mild	Possible	Resolved
	Chills	悪寒	Mild	Possible	Resolved

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.6 R-5867/APPENDIX 10_Data listing 24

2.7.6.10.2.6.2　　臨床検査

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 及び尿酸では、群間に差がみられた。その結果を表 2.7.6.10-11に示す。

表 2.7.6.10-11　臨床検査値の変化（SAF）

	CPFX n/N (%)	IPM n/N (%)
Decrease of 5% or more in hematocrit	104/188 (55)	122/187 (65)
Increase of 75% or more in BUN	45/189 (24)	24/188 (13)
Decrease of 25% or more in uric acid	51/141 (36)	70/142 (49)

BUN: blood urea nitrogen, CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set
Source: 5.3.5.1.6 R-5867/89、90頁

2.7.6.10.3　結論

重症の市中又は院内肺炎患者に対し、CPFX 400mg 8時間ごと（又は400mg 12時間ごと）の静脈内投与はIPM 1g 8時間ごと（又は500mg 6時間ごと）の静脈内投与と比較して、劣らない細菌学的効果を有することが確認された。臨床効果についてはIPMよりも優れていることが示唆された。また、CPFX静脈内投与の忍容性は概して良好であった。

2.7.6.11 【国外試験】敗血症患者を対象とした二重盲検第Ⅲ相試験：試験 D92-007（報告書番号 MMRR1390）

参照項目：5.3.5.1.7 MMRR1390

2.7.6.11.1 試験計画

試験の標題：
敗血症患者を対象に、シプロフロキサシンを静脈内投与したときの安全性及び有効性をイミペネムの静脈内投与と比較する二重盲検、無作為化、実薬対照、多施設共同試験

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：
23 施設〔米国（22 施設）、カナダ（1 施設）〕

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：1993 年 5 月 7 日
最後の被験者の完了日：1995 年 8 月 15 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：
成人の敗血症患者を対象に、シプロフロキサシン（CPFX）400mg を 8 時間ごとに静脈内投与したときの安全性及び有効性をイミペネム／シラスタチン（IPM）1g 8 時間ごとの静脈内投与と比較する。

試験方法：
本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照試験であった。
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（下表参照）。腎機能が正常な被験者には、CPFX 400mg を 8 時間ごと、又は IPM 1g を 8 時間ごとに静脈内投与した。CPFX 群ではメトロニダゾール 500mg を 6 時間ごとに静脈内投与した。盲検性を保つために、IPM 群でもメトロニダゾールに対するプラセボを 6 時間ごとに静脈内投与した。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。

クレアチニンクリアランス (mL/min)	CPFX 群	IPM 群
>60	CPFX 400mg 8 時間ごと	IPM 1g 8 時間ごと
31-60	CPFX 400mg 12 時間ごと	IPM 500mg 6 時間ごと
0-30	CPFX 400mg 24 時間ごと	IPM 500mg 12 時間ごと

診断と選択基準：
敗血症患者を対象とした。

選択基準

年齢が 18 歳以上で入院しており、組入れ前 24 時間に以下の 3 項目を満たす敗血症患者

(1) 感染症の臨床症状がみられ、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、又は心拍数が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）医師が判断した場合は、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 項目以上を満たすもの

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動脈血酸素分圧（PaO_2）が 75mmHg 未満、PaO_2 と吸入酸素分圧（FiO_2）の比（PaO_2／FiO_2）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性尿路疾患による乏尿を除く。

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。

除外基準

(1)　難治性敗血症性ショック患者：敗血症の症状が確認され、かつ適切な輸液による蘇生措置を行うにもかかわらず低血圧（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）が 1 時間以上継続し、昇圧薬又は高用量（10μg/kg/min 超）のドパミン投与を必要とするもの

(2)　アレルギー患者：CPFX、他のキノロンカルボン酸系抗菌薬、IPM に対しアレルギーの既往を有するもの、ペニシリン及びセファロスポリンに対する高度のアレルギー反応（アナフィラキシーなど）を呈するもの、ビタミン補充療法に対する過敏症反応又はビタミン疾患の既往を有するもの

(3)　妊娠患者：妊娠中又は授乳中のもの、妊娠の可能性が否定できない女性

(4)　瀕死状態の患者：48 時間を超えて生存することが期待できないもの又は APACHEⅡスコアが 30 を超えるもの

(5)　急性の致死的な基礎疾患を有する患者：急性の致死的な基礎疾患（敗血症を除く）を有するもので、組入れ後 30 日、生存することが期待できないもの

(6)　好中球減少症患者：多核白血球が 1,000/mm^3 未満のもの。試験開始直前に抗がん剤の化学療法を受け、組入れ後 28 日以内に好中球減少症（多核白血球が 1,000/mm^3 未満）となること

が予測されるもの。

(7) 抗菌薬の併用：治験薬と同様な抗菌スペクトルをもつ抗菌薬の併用投与が必要なもの

(8) 抗菌薬の前治療：敗血症の診断後、治験薬以外の抗菌薬が 24 時間を超えて投与されたもの

(9) 他の治験薬投与：他の臨床試験に同時に参加するもの

(10) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査が陽性で、ヘルパーT 細胞が 200/mm^3 未満であることが既知又は予測されるもの

(11) その他の状態：以下の感染症又は状態のいずれかに該当するもの

1. 体表面積の 20%を超える熱傷
2. 膵炎と診断
3. 蘇生措置を行わないため、集中治療室に入室しないもの

(12) 血管内機器（静脈内ライン、動脈内カテーテル、シャント又は人工血管）によるグラム陽性菌感染が確認されたもの

有効性の評価項目：

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

・微生物学的効果

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及び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）：感染症の症状及び徴候の悪化、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（最終投与後 3～5 日目、尿路感染症の場合は最終投与後 5～9 日目）に臨床効果が「寛解」であった被験者は、追跡調査時（最終投与後 14 日目）にさら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（最終投与後 3～5 日目、尿路感染症は 5～9 日目）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（最終投与後 14 日目）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（最終投与後 14 日目）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。

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査

薬物動態の評価項目：
血清中 CPFX 濃度

被験者数：
計画時：350 例

被験者数の設定根拠

全組入れ患者の 50%が細菌感染患者と予測し、評価可能な細菌感染被験者を各群 50 例確保することを目標とした（評価不能例を含めると各群 100 例が必要）。有効性評価に妥当な被験者の割合を全体の 66%と仮定すると、300 例を組入れる必要がある。さらに、群ごとに十分な細菌感染患者が得られない施設を補完するため、目標被験者数を 350 例に増やした。当初、12 施設でそれぞれ 30 例が得られると予測していた。
最初の計画では、デルタ値（群間の差の許容できる最大値）を 15%としたときの CPFX 投与の IPM 投与に対する非劣性を検討することとしていた。生存割合を各群 75%と仮定し、各群の評価可能な細菌感染例数が 50 例のとき、有意水準 0.05（片側）で非劣性を示すための検出力は 45%となる。各群 100 例の場合には、本対象集団における非劣性を示すための検出力は 70%となる。各群の評価可能な細菌感染例数 50 例という目標被験者数は、試験開始時の米国食品医薬品局（FDA）ガイドラインに基づき定めたものであり、非劣性を示すための検出力に基づいて設定したものではなかった。

試験実施期間中に発行された FDA の Points to Consider Document によると、デルタ値を治験実施計画書で規定した 15%ではなく 20%とすることが容認された。一方、治験実施計画書では 90%信

頼区間（CI）により非劣性を検討することとしていたが、Points to Consider Document では 95% CI を用いることが推奨されていた。これらの条件下では、実際の有効性解析対象集団の 128 例では、非劣性を示すための検出力は 60%となる。

解析時：
安全性解析対象集団（SAF）：380 例（CPFX 群 186 例、IPM 群 194 例）
有効性解析対象集団：128 例（CPFX 群 62 例、IPM 群 66 例）

解析方法：
有効性：
主要な有効性の評価として、第 14 日の生存割合の IPM 群と CPFX 群の差（IPM 群－CPFX 群）の 90% CI を算出することを計画していた。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、評価可能な被験者の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。

なお、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

薬物動態：
血清中 CPFX の C_{max} 及びトラフ値を算出した。有効性パラメータと血清中 CPFX 濃度との関連を探索的に検討した。

2.7.6.11.2 成績

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳

381 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 186 例、IPM 群に 195 例が割付けられた。381 例のうち 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「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（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 2）。

2.7.6.11.2.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬が投与された 380 例（CPFX 群 186 例、IPM 群 194 例）を安全性解析対象集団（SAF）とした。このうち 128 例（62 例、66 例）を有効性解析対象集団とした。有効性解析から除外された被験者は 253 例（124 例、129 例）と多く、除外理由は、「細菌を確認できず」（30 例、34 例）、「抗菌薬の投与後投与」（21 例、25 例）、「投与期間が不適切」（17 例、14 例）、「選択基準及び除外基準逸脱」（13 例、17 例）及び「無作為割付け前の検査で感受性がみられない」（15 例、15 例）が多かった（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 3）。

2.7.6.11.2.3 被験者背景

SAF の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.11-1に示す。

男性の割合は CPFX 群 56.5%（105 例）、IPM 群 56.2%（109 例）であった。年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX 群 60.8±16.1 歳（22.0～94.4 歳）、IPM 群 58.5±17.3 歳（19.8～94.4 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 74.9±23.4kg（24.5～220.0kg）、IPM 群 79.2±21.4kg（41.3～175.0kg）であり、IPM 群で CPFX 群に比べて高かった。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。

健康状態が不良の被験者の割合は、CPFX 群 23.7%（44 例）、IPM 群 20.1%（39 例）であった。

APACHEⅡスコアの平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 19.1±5.9（7～34）、IPM 群 19.2±6.6（3～39）であった。APACHEⅡスコアが 20 未満の被験者の割合は、CPFX 群 54.8%（102 例）、IPM 群 47.4%（92 例）、20 以上の被験者は CPFX 群 45.2%（84 例）、IPM 群 52.6%（102 例）であり、20 以上の被験者の割合は CPFX 群に比べ IPM 群で高かった。

表 2.7.6.11-1　人口統計学的及びベースライン特性（SAF）

Variable		CPFX (N=186)		IPM (N=194)	
		n	%	n	%
Sex	Male	105	56.5	109	56.2
	Female	81	43.5	85	43.8
Race	White	124	66.7	126	64.9
	Black	46	24.7	54	27.8
	Asian	2	1.1	2	1.0
	Hispanic	5	2.7	4	2.1
	American indian	2	1.1	0	
	Other	7	3.8	8	4.1
General status of health	Excellent	6	3.2	7	3.6
	Good	55	29.6	59	30.4
	Fair	81	43.5	89	45.9
	Poor	44	23.7	39	20.1
Age (years)	Disturibution	n	%	n	%
	Missing	0		1	0.5
	≤34	16	8.6	22	11.3
	>34-44	17	9.1	24	12.4
	>44-54	25	13.4	26	13.4
	>54-64	32	17.2	37	19.1
	>64-74	58	31.2	44	22.7
	>74	38	20.4	40	20.6
	Mean ± SD	60.8 ± 16.1		58.5 ± 17.3	
	Median	64.5		61.1	
	Range	22.0-94.4		19.8-94.4	
Weight (kg)	Mean ± SD	74.9 ± 23.4		79.2 ± 21.4	
	Median	73.5		74.8	
	Range	24.5-220.0		41.3-175.0	
APACHE Ⅱ score (points)	Disturibution	n	%	n	%
	≤13	32	17.2	39	20.1
	14-16	31	16.7	29	14.9
	17-19	39	21.0	24	12.4
	20-23	38	20.4	48	24.7
	>23	46	24.7	54	27.8
	Mean ± SD	19.1 ± 5.9		19.2 ± 6.6	
	Median	19		20	
	Range	7-34		3-39	

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 29, 32, 33, 34

有効性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.11-2に示す。

男性の割合は CPFX 群 51.6%（32 例）、IPM 群 62.1%（41 例）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 59.4±17.5 歳（22.0～94.4 歳）、IPM 群 57.6±16.7 歳（24.5～83.2 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 73.8±19.6kg（24.5～115.0kg）、IPM 群 81.2

±24.2kg（44.3～175.0kg）であり、IPM 群で CPFX 群に比べて高かった。白人の割合は CPFX 群 66.1%、IPM 群 62.1%、黒人の割合はそれぞれ 27.4%、27.3%であった。

健康状態が不良の被験者の割合は、CPFX 群 19.4%（12 例）、IPM 群 21.2%（14 例）であった。

APACHEⅡスコアの平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 18.7±5.1（9～30）、IPM 群 18.6±6.4（3～30）であった。APACHEⅡスコアが 20 未満の被験者の割合は、CPFX 群 59.7%（37 例）、IPM 群 51.5%（34 例）、20 以上の被験者の割合は CPFX 群 40.3%（25 例）、IPM 群 48.5%（32 例）であり、20 以上の被験者の割合は CPFX 群に比べ IPM 群で高かった。

人口統計学的及びベースライン特性について、群間で大きな差はなかった。

表 2.7.6.11-2 人口統計学的及びベースライン特性（有効性解析対象集団）

Variable		CPFX (N=62)		IPM (N=66)	
		n	%	n	%
Sex	Male	32	51.6	41	62.1
	Female	30	48.4	25	37.9
Race	White	41	66.1	41	62.1
	Black	17	27.4	18	27.3
	Asian	1	1.6	0	
	Hispanic	0		3	4.5
	Other	3	4.8	4	6.1
General status of health	Excellent	3	4.8	2	3.0
	Good	16	25.8	27	40.9
	Fair	31	50.0	23	34.8
	Poor	12	19.4	14	21.2
Age (years)	Disturibution	n	%	n	%
	≤34	8	12.9	8	12.1
	>34-44	8	12.9	10	15.2
	>44-54	4	6.5	10	15.2
	>54-64	11	17.7	13	19.7
	>64-74	18	29.0	11	16.7
	>74	13	21.0	14	21.2
	Mean ± SD	59.4 ± 17.5		57.6 ± 16.7	
	Median	64.7		60.1	
	Range	22.0-94.4		24.5-83.2	
Weight (kg)	Mean ± SD	73.8 ± 19.6		81.2 ± 24.2	
	Median	69.9		73.6	
	Range	24.5-115.0		44.3-175.0	
APACHE Ⅱ score (points)	Disturibution	n	%	n	%
	≤13	10	16.1	13	19.7
	14-16	9	14.5	12	18.2
	17-19	18	29.0	9	13.6
	20-23	15	24.2	13	19.7
	>23	10	16.1	19	28.8
	Mean ± SD	18.7 ± 5.1		18.6 ± 6.4	
	Median	18		18	
	Range	9-30		3-30	

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 5, 8, 9, 10

2.7.6.11.2.4 服薬状況

SAF における治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 9.5±4.8 日（2～29 日）、IPM 群 9.4±4.9 日（1～27 日）であった（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 35）。

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±SD（範囲）は、CPFX 群 11.0±4.0 日（4～22 日）、IPM 群 11.1±4.1 日（3～21 日）であった（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 11）。

2.7.6.11.2.5　　薬物動態の結果

SAF における血清中 CPFX の C_{max} の平均値は 4.59μg/mL、トラフ値の平均値は 1.55μg/mL であった（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 59）。

血清中 CPFX 濃度と有効性評価項目の関係を検討した結果、非奏効被験者（死亡した被験者、臨床効果が「無効」、微生物学的効果が「存続」）は血清中 CPFX 濃度の平均値が高かった（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 60～62）。

クレアチニンクリアランスの平均値は生存者で 67.6mL/min、非生存者で 51.6mL/min であり、CL_{CR} と生存の間に強い相関性がみられた。

2.7.6.11.2.6　　有効性の結果

2.7.6.11.2.6.1　　有効性主要評価項目（第 14 日の生存割合）

有効性解析対象集団における第 14 日の生存割合を表 2.7.6.11-3に示す。

第 14 日の生存割合は、CPFX 群で 90.3%（56／62 例）、IPM 群で 90.9%（60／66 例）であり、いずれの群も 90%を超えた。群間の差の 95%CI は－11.6～8.5%であった。FDA の Points to Consider Document によると、割合が 90%以上の場合に許容できる差の最大値は 10%である。95%CI の下限値が－10%を下回ったため、CPFX 投与の IPM 投与に対する非劣性を示すことはできなかった。層ごと（APACHEⅡスコアが 20 未満、20 以上の被験者別）にみても、また全体でみても群ごとの割合がほぼ同程度であったにもかかわらず非劣性を示すことができなかった理由として、評価可能な被験者が少なかったこと、また非劣性の基準がより厳しくなったことが考えられた。

表 2.7.6.11-3　第 14 日の生存割合（有効性解析対象集団）

Stratum	CPFX		IPM	
	n/N	%	n/N	%
APACHE Ⅱ <20	35/37	94.6	33/34	97.1
APACHE Ⅱ ≥ 20	21/25	84.0	27/32	84.4
All patients	56/62	90.3	60/66	90.9
95% confidence interval for difference in survival rates (ciprofloxacin minus imipenem)		[-11.6%, 8.5%]		

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 17

2.7.6.11.2.6.2　　有効性副次評価項目

2.7.6.11.2.6.2.1　　その他の生存割合

第 28 日及び第 7 日（有効性解析対象集団）

有効性解析対象集団における第 28 日及び第 7 日の生存割合を表 2.7.6.11-4に示す。

第 28 日の生存割合は、CPFX 群で 88.7%（55／62 例）、IPM 群で 86.4%（57／66 例）であった。群間の差の 95%CI は－10.2～12.9%であり、CI の下限値は非劣性の基準（－10%）をわずかに下回った。

第 7 日の生存割合は、CPFX 群で 95.2%（59／62 例）、IPM 群で 92.4%（61／66 例）であった。群間の差の 95%CI は－6.2～10.4%であり、CI の下限値は非劣性の基準（－10%）を上回った。

APACHEⅡスコアが 20 未満、20 以上の被験者別でも、第 28 日及び第 7 日の生存割合はいずれも CPFX 群と IPM 群で同程度であった。

表 2.7.6.11-4　第 28 日及び第 7 日の生存割合（有効性解析対象集団）

	Stratum	CPFX		IPM	
		n/N	%	n/N	%
Day 28	APACHE Ⅱ<20	35/37	94.6	31/34	91.2
	APACHE Ⅱ≥ 20	20/25	80.0	26/32	81.3
	All patients	55/62	88.7	57/66	86.4
95% confidence interval for difference in survival rates (ciprofloxacin minus imipenem)			[-10.2%, 12.9%]		
Day 7	APACHE Ⅱ<20	36/37	97.3	33/34	97.1
	APACHE Ⅱ≥ 20	23/25	92.0	28/32	87.5
	All patients	59/62	95.2	61/66	92.4
95% confidence interval for difference in survival rates (ciprofloxacin minus imipenem)			[-6.2%, 10.4%]		

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 18, 19

第 14 日、第 28 日及び第 7 日（SAF）

SAF における第 14 日、第 28 日及び第 7 日の生存割合を表 2.7.6.11-5に示す。

SAF における生存割合は有効性解析対象集団に比べやや低かったが、投与群間の差は有効性解析対象集団におけるものと同様であった。第 28 日及び第 7 日の生存割合の群間の差の 95%CI の下限値はそれぞれ－6.9%及び－5.3%であり、第 14 日の生存割合の群間の差の 95%CI の下限値は－10.3%であった。

表 2.7.6.11-5 第 14 日、第 28 日及び第 7 日の生存割合（SAF）

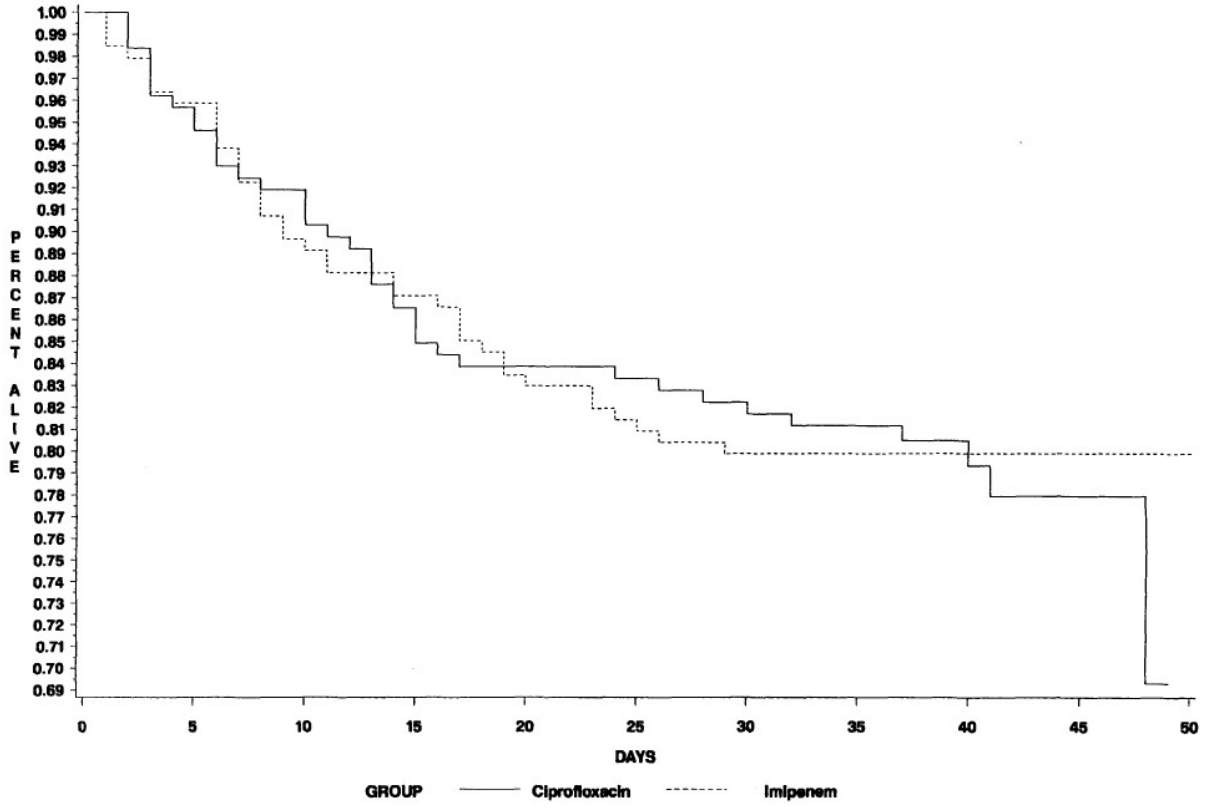
	CPFX		IPM	
	n/N	%	n/N	%
Day 14	158/186	84.9	169/194	87.1
95% confidence interval for difference in survival rates (ciprofloxacin minus imipenem)		[-10.3%, 3.3%]		
Day 28	153/186	82.3	155/194	79.9
95% confidence interval for difference in survival rates (ciprofloxacin minus imipenem)		[-6.9%, 8.5%]		
Day 7	171/186	91.9	176/194	90.7
95% confidence interval for difference in survival rates (ciprofloxacin minus imipenem)		[-5.3%, 5.9%]		

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 43, 44, 45

SAF における生存割合の経時的推移を図 2.7.6.11-1に示す。

CPFX 群と IPM 群の生存割合は、いずれの時点でも同様であった。



SAF: safety analyasis set

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Figure 1

図 2.7.6.11-1 生存割合の経時的推移（SAF）

第 14 日、第 28 日及び第 7 日（微生物学的効果解析対象被験者）

微生物学的効果解析対象被験者における第 14 日、第 28 日及び第 7 日の生存割合を表 2.7.6.11-6に示す。

第 14 日、第 28 日及び第 7 日の生存割合は、いずれの時点でも IPM 群に比べ CPFX 群でやや高かった。

また、生存割合の群間の差の 95%CI は第 14 日で－9.9～17.8%、第 28 日で－9.9～22.1%、第 7 日で－7.9～16.6%であった。

表 2.7.6.11-6　第 14 日、第 28 日及び第 7 日の生存割合（微生物学的効果解析対象被験者）

	CPFX		IPM	
	n/N	%	n/N	%
Day 14	32/35	91.4	35/40	87.5
95% confidence interval for difference in survival rates (ciprofloxacin minus imipenem)		[-9.9%, 17.8%]		
Day 28	31/35	88.6	33/40	82.5
95% confidence interval for difference in survival rates (ciprofloxacin minus imipenem)		[-9.9%, 22.1%]		
Day 7	33/35	94.3	36/40	90.0
95% confidence interval for difference in survival rates (ciprofloxacin minus imipenem)		[-7.9%, 16.6%]		

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Appendix 14.8.1 Table 13, 14, 15

2.7.6.11.2.6.2.2　　終末期臓器不全（腎、肺、神経、肝、播種性血管内凝固）

有効性解析対象集団における終末期臓器不全の発現状況を表 2.7.6.11-7に示す。

終末期臓器不全が認められた被験者の割合は、CPFX 群で 12.9％（8／62 例）、IPM 群で 22.7％（15／66 例）であった。また、終末期臓器不全が CPFX 群では延べ 15 臓器に、IPM 群では 17 臓器に認められ、IPM 群に比べ CPFX 群で少なかった。各臓器について、終末期臓器不全が認められた被験者の割合は CPFX 群と IPM 群でほぼ同程度であった。

SAF において終末期臓器不全が認められた被験者の割合は、CPFX 群で 21.0％（39／186 例）、IPM 群で 21.6％（42／194 例）であり、CPFX 群と IPM 群で同程度であった（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 46）。

表 2.7.6.11-7　終末期臓器不全が認められた被験者（有効性解析対象集団）

Organ system	CPFX		IPM	
	n/N	%	n/N	%
Any system	8/62	12.9	15/66	22.7
ARDS	4/62	6.5	4/66	6.1
DIC	1/62	1.6	1/66	1.5
Hepatic failure	1/62	1.6	0	
Neurologic failure	1/62	1.6	2/66	3.0
Pulmonary failure	3/62	4.8	6/66	9.1
Refractory shock	4/62	6.5	4/66	6.1
Renal failure	1/62	1.6	0	

ARDS: acute respiratory distress syndrome, CPFX: ciprofloxacin, DIC: disseminated intravascular coagulation, IPM: imipenem

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 20

2.7.6.11.2.6.2.3　臨床効果

投与終了時

有効性解析対象集団における投与終了時（最終投与後3～5日目、尿路感染症の場合は最終投与後5～9日目）の臨床効果を表 2.7.6.11-8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（「判定不能」を母数に含めず）（寛解率）は、CPFX群で76%（47／62例）、IPM群で77%（50／65例）であり、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は、尿路感染ではCPFX群89%（17／19例）、IPM群88%（21／24例）、呼吸器感染ではそれぞれ88%（15／17例）、71%（10／14例）、腹腔内感染ではそれぞれ42%（5／12例）、69%（11／16例）であった。

SAFにおける投与終了時の寛解率も、有効性解析対象集団の結果と両群で同程度であった（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 47）。

表 2.7.6.11-8　投与終了時の臨床効果（有効性解析対象集団）

Site of infection[a]	Clinical response	CPFX		IPM	
		n/N	%	n/N	%
Urinary tract	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	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	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[b]	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).

b: defined as worst response within a patient

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 21, Section 8.2

追跡調査時

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 2.7.6.11-9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。

臨床効果が「再発」であった被験者は、追跡調査1回目及び追跡調査2回目とも、CPFX群及びIPM群で各1例であった。

SAFにおける追跡調査時の臨床効果が「再発」であった被験者は、追跡調査1回目ではCPFX群及びIPM群で各1例、追跡調査2回目ではCPFX群で3例、IPM群で1例であった（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 48）。

表 2.7.6.11-9　追跡調査時の臨床効果（有効性解析対象集団）

Site of infection[a]		Clinical response	CPFX n/N	CPFX %	IPM n/N	IPM %
Urinary tract	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	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	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[b]	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).

b: defined as worst response within a patient

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 22, Section 8.2

2.7.6.11.2.6.2.4　　微生物学的効果

投与終了時

有効性解析対象集団における投与終了時（最終投与後 3～5 日目、尿路感染の場合は最終投与後 5～9 日目）の微生物学的効果を表 2.7.6.11-10に示す。微生物学的効果の被験者の割合は、「判定不能」を母数に含めずに算出した。

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）は、CPFX 群で 90%（26／29 例）、IPM 群で 71%（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は、尿路感染では CPFX 群で 100%（11／11 例）、IPM 群で 62%（8／13 例）、呼吸器感染ではそれぞれ 100%（10／10 例）、75%（6／8 例）、腹腔内感染ではそれぞれ 67%（2／3 例）、67%（2／3 例）であった。

表 2.7.6.11-10　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[a]	Bacteriological response	CPFX		IPM	
		n/N	%	n/N	%
Urinary tract	Eradication	11/11	100.0	8/13	61.5
	Persistence	0	0	5/13	38.5
	Indeterminate	8		11	
Respiratory	Eradication	8/10	80.0	3/8	37.5
	Persistence	0		2/8	25.0
	Indeterminate	7		7	
	Presumed eradication	2/10	20.0	3/8	37.5
Intraabdominal	Eradication	0		1/3	33.3
	Persistence	1/3	33.3	1/3	33.3
	Indeterminate	7		10	
	Presumed eradication	2/3	66.7	1/3	33.3
All sites[b]	Eradication	22/29	75.9	18/31	58.1
	Persistence	3/29	10.3	9/31	29.0
	Indeterminate	33		35	
	Presumed eradication	4/29	13.8	4/31	12.9

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem

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

b: defined as worst response within a patient

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 23, Section 8.2

細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」、残りの CPFX 群 5 例、IPM 群 3 例は「消失」であった（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 24）。

SAF における投与終了時の微生物学的効果は、「判定不能」であった被験者が多く（CPFX 群 47.8%、IPM 群 49.0%）、評価可能であった被験者数は CPFX 群で 60 例、IPM 群で 64 例であった。菌消失率（「判定不能」及び「欠測」を母数に含めず）は CPFX 群で 87%（52／60 例）、IPM 群で 69%（44／64 例）であった（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 49）。

追跡調査時

追跡調査時の検体数は少なく、評価するのに十分なデータが得られなかった。

2.7.6.11.2.7　　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.11.2.7.1　　有害事象

CPFX 群又は IPM 群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.11-11に示す。

有害事象発現割合は CPFX 群 86%（160／186 例）、IPM 群 82%（160／194 例）であり、群間に大きな差はみられなかった。

比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 5%以上）有害事象は、下痢（CPFX 群 16%、IPM 群 12%）、発疹（13%、5%）、無呼吸（10%、8%）、呼吸障害（7%、9%）、注射部位反応（8%、7%）、激越（8%、6%）、悪心（6%、9%）、錯乱（6%、4%）、胃腸出血（6%、4%）、低血圧（6%、4%）、頭痛（5%、8%）、末梢性浮腫（5%、6%）、嘔吐（5%、5%）、心房細動（4%、5%）、浮腫（3%、5%）、心停止（3%、6%）及び便秘（2%、5%）であった。

表 2.7.6.11-11 有害事象の発現例数及び割合－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 2.7.6.11-11 有害事象の発現例数及び割合－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 (%)
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)**
Urogenital	**腎および尿路障害**	**25 (13)**	**23 (12)**

表 2.7.6.11-11　有害事象の発現例数及び割合－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 (%)
Kidney failure	腎不全	8 (4)	4 (2)
Vaginal moniliasis	膣モニリア症	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

Notes : 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

2.7.6.11.2.7.1.1　治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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「評価不能（not assessable）」のいずれかに判定した。

治験薬と関連のある有害事象（治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象）について、いずれかの群で発現割合が 2%以上であった事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.11-12に示す。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 52%（96／186 例）、IPM 群 54%（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%、IPM 群 10%）、発疹（9%、4%）、注射部位反応（5%、5%）、嘔吐（5%、3%）、悪心（3%、8%）及び頭痛（2%、8%）であった。

表 2.7.6.11-12 治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－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)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**9 (5)**	**10 (5)**
Vaginal moniliasis	膣モニリア症	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

2.7.6.11.2.7.1.2　　死亡

最終投与後 30 日目までに死亡した被験者は、CPFX 群 39 例、IPM 群 39 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）、「不明」（1 例、0 例）、「その他」（7 例、9 例）であった（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 57）。

転帰が死亡の有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.11-13に示す。

死亡に至った有害事象は、CPFX 群 39 例、IPM 群 40 例に発現した。

表 2.7.6.11-13 転帰が死亡の有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	COSTART term		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 therapy
	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	Remote	Other
	Coagulation disorder	凝固障害	Severe	Remote	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 2.7.6.11-13　転帰が死亡の有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	COSTART term		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 falure	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	Severe	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 reducecd, Other
	Occlusion	右主気管支の閉塞	Severe	None	Other
	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	None	None

表 2.7.6.11-13 転帰が死亡の有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	COSTART term		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 asseable	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
	Hypotension	低血圧	Severe	None	Remedial drug therapy, Other
8045	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other
9016	Pneumothorax	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	脳血管発作	Severe	None	None
17001	Apnea	無呼吸	Severe	None	None
17047	Arrhythmia	不整脈	Severe	None	None
	Heart arrest	心停止	-	-	-

表 2.7.6.11-13　転帰が死亡の有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	COSTART term		Severity	Relation to drug	Action Taken
	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	Acute 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

Source: 5.3.5.1.7 MMRR1390/Data listing 21

2.7.6.11.2.7.1.3　　重篤な有害事象

重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.11-14に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、CPFX 群 26%（48／186 例）、IPM 群 31%（60／194 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、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。

治験薬と重篤な有害事象との因果関係は、「関連があるかもしれない」が CPFX 群 3 件、IPM 群 5 件、「関連は考えにくい」がそれぞれ 24 件、11 件、「関連なし」がそれぞれ 84 件、101 件、「評価不能」がそれぞれ 1 件、1 件であった。

表 2.7.6.11-14 重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	COSTART term		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	Study drug discontinued permanently	Death
	Creatine phosphokinase increased	クレアチンホスホキナーゼ増加	Severe	None	Study 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 permanently, 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 2.7.6.11-14　重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	COSTART term		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
17048	Heart arrest	心停止	Severe	Remote	Remedial drug therapy	Resolved
	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Resolved

表 2.7.6.11-14　重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	COSTART term		Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
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 2.7.6.11-14　重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	COSTART term		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	右主気管支の閉塞	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
3064	Convulsion	痙攣	Mild	Possible	Dose of study drug reduced	Resolved
3066	Shock	ショック	Severe	None	Remedial drug therapy	Death

表 2.7.6.11-14　重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	COSTART term		Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
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
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

表 2.7.6.11-14　重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	COSTART term		Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
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	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	Resolved
23012	Heart arrest	心停止	Severe	None	None	Death
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

表 2.7.6.11-14　重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	COSTART term		Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
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
30006	Death	死亡	Severe	None	None	Death

CPFX: ciprofloxacin,IPM: imipenem, SAF: safety analysis set

Source： 5.3.5.1.7 MMRR1390/Data listing 21

2.7.6.11.2.7.1.4　　投与中止に至った有害事象

2.7.6.11.2.1に示した試験を中止した被験者のうち中止理由が有害事象であった 14 例（CPFX 群 10 例、IPM 群 4 例）のほか（5.3.5.1.7 MMRR1390/Table 2）、CRF の有害事象の処置欄に記載された 3 例（2 例、1 例）を加えた 17 例（12 例、5 例）が有害事象により治験薬投与を中止した。投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.11-15に示す。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は、発疹（CPFX 群 2 例、IPM 群 0 例）のみであった。

表 2.7.6.11-15 投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	COSTART term		Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
Treatment group: CPFX						
3014	Rash	発疹	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
3048	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
	Creatine phosphokinase increased	クレアチンホスホキナーゼ増加	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
5002	Vomiting	嘔吐	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Abdominal pain	腹痛	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Nausea	悪心	Mild	Remote	Study drug discontinued permanently	Resolved
7043	Intestinal necrosis	腸壊死	Severe	None	Study drug discontinued permanently, Other	Death
8011	Convulsion	痙攣	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently, Remedial drug therapy	Resolved
9038	Endocarditis	心内膜炎	Severe	Remote	Study drug discontinued permanently, Remedial drug therapy	Unchanged
12001	Injection site reaction	注射部位反応	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
14040	Kidney failure	腎不全	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
19012	Dementia	認知症	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently, Remedial drug therapy	Resolved
20004	Rash	発疹	Moderate	Probable	Study drug discontinued permanently, Remedial drug therapy	Resolved
20038	Hypotension	低血圧	Moderate	None	Study drug discontinued permanently, Remedial drug therapy	Resolved

表 2.7.6.11-15 投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	COSTART term		Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome
	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
32003	Thrombocytopenia	血小板減少症	Mild	None	Study drug discontinued permanently	Resolved
Treatment group: IPM						
3002	Headache	頭痛	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
7039	Hepatorenal syndrome	肝腎症候群	Severe	None	Study drug discontinued permanently, Other	Death
8009	Somnolence	傾眠	Moderate	None	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Convulsion	痙攣	Moderate	None	Study drug discontinued permanently, Remedial drug therapy	Resolved
	Stupor	昏迷	Moderate	None	Study drug discontinued permanently	Resolved
12005	Injection site reaction	注射部位反応	Severe	Possible	Study drug discontinued permanently, Other	Resolved
20018	Pneumonia	肺炎	Moderate	None	Study drug discontinued permanently, Other	Insufficient follow-up

CPFX: ciprofloxacin, IPM: imipenem, SAF: safety analysis set

Source： 5.3.5.1.7 MMRR1390/Data listing 21

2.7.6.11.2.7.2 臨床検査

ほとんどの臨床検査項目で、変化が認められた被験者の割合は両群で同程度であった。

2.7.6.11.3 結論

敗血症患者を対象とした CPFX 400mg の 8 時間ごと静脈内投与について、被験者数が少なかったことから、有効性主要評価項目である第 14 日の生存割合において対照群（イミペネム／シラスタチン）に対する非劣性を示すことはできなかったものの、臨床効果や安全性において大きな差はみられなかった。

2.7.6.12 【国外試験】重症敗血症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 0564（報告書番号 PH-30384）

参照項目：5.3.5.1.8 PH-30384

2.7.6.12.1 試験計画

試験の標題：

重症敗血症患者を対象としたシプロフロキサシンとトブラマイシンの併用投与の有効性、忍容性及び費用対効果をセフタジジムとトブラマイシンの併用投与と比較する無作為化、非盲検試験

治験責任医師：

[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：

25 施設〔オランダ（4 施設）、英国（1 施設）、ギリシャ（1 施設）、南アフリカ（4 施設）、メキシコ（1 施設）、イスラエル（5 施設）、ドイツ（9 施設）〕

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の組入れ日：1996 年 1 月 12 日 最後の被験者の完了日：1998 年 4 月 6 日	

目的：

1. 重症敗血症患者の成人を対象に、無作為割付け後 28 日目の生存割合についてシプロフロキサシン（CPFX）とトブラマイシン（TOB）の併用投与（CPFX＋TOB）が、セフタジジム（CAZ）と TOB の併用投与（CAZ＋TOB）に対して非劣性であるか検討する
2. 感染部位及び原因菌別の微生物学的効果、臨床効果、3 日及び 3 ヵ月の生存割合、敗血症性ショックの発現及び臓器不全の発現について、CPFX＋TOB と CAZ＋TOB を比較する
3. CPFX＋TOB 及び CAZ＋TOB の安全性及び忍容性を検討する
4. CPFX＋TOB 及び CAZ＋TOB の費用対効果を検討する

試験方法：

本試験は、多施設共同、非盲検、無作為化試験であった。

被験者を施設での生存見込み〔Simplified Acute Physiology Score Ⅱ（SAPSⅡスコア）45 未満、又は 45～70〕により、CPFX＋TOB 群又は CAZ＋TOB 群に無作為に層別割付けした。

CPFX＋TOB 群では CPFX 400mg の 1 日 3 回投与と TOB 5mg/kg の 1 日 1 回投与の併用、CAZ＋TOB 群では CAZ 2,000mg の 1 日 3 回投与と TOB 5mg/kg の 1 日 1 回投与の併用を行った。いずれの投与も静脈内投与とした。臨床的に必要と判断された場合、CPFX を 750mg の 1 日 2 回の経口投与に変更した。TOB は 1 日 1 回投与することとした（治験実施機関の方針が他の投与回数である場合を除く）。TOB は培養検査の結果により第 1 日以降に投与中止することを可とした。治験薬の投与量は被験者の腎機能障害の程度により調整した。投与期間は通常 5～21 日であるが、感染症の重症度、治療の奏効状況により決定した。

治験責任（分担）医師が必要と判断した場合には、嫌気性菌感染の可能性を考慮するためにメトロニダゾール 500mg を 1 日 3 回静脈内投与、グラム陽性菌感染の可能性を考慮するためにバンコマイシンを静脈内投与した。

診断と選択基準：

重症敗血症患者を対象とした。

<u>選択基準</u>

主要な基準：

重症敗血症が臨床的又は微生物学的に確認され、以下の項目の 2 つ以上を満たすものを組入れた。

(1)　発熱（深部、口腔又は直腸内の体温が38℃超）又は低体温（深部、口腔又は直腸内の体温が36℃未満）
(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、又は心拍数がβ阻害薬又は他の循環器系薬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拍／分を超える、又は二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）が4.23kPa未満）。肺疾患のため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12×10^9/Lを超える、4×10^9/L未満、又は未成熟型（桿状核球）の分画が10%を超える。かつ以下の（5）～（8）の循環障害の1つ以上を満たすもの。
(5)　精神異常〔Glasgow comaスコアが14未満（鎮静剤を使用せず）又は感染症に伴う行動機能又は認知機能の急性変化〕
(6)　低酸素血症：明確な肺疾患がなく、吸気時に酸素分圧（PaO_2）が10kPa未満、PaO_2がベースラインから2kPaを超える低下、又は低流の酸素供給又は人工呼吸を行っている場合でPaO_2／吸入酸素濃度（FiO_2）が37.3kPa未満
(7)　代謝性アシドーシス（動脈血pHが7.30未満、余剰塩基が－5mmol/L以下、又は血漿中乳酸濃度が臨床検査機関での正常値上限を超える）
(8)　乏尿（導尿時の尿量が、1時間以上、30mL/h未満又は0.5mL/kg未満）。体液量減少又は閉塞性尿路疾患による乏尿患者は除外した。
(9)　播種性血管内凝固症候群（以下の2項目のいずれかに該当する）
　1. 血小板数の低下量が25%以上又は血小板数が基準値下限を下回る低値、かつプロトロンビン時間が20%を超える延長
　2. 部分トロンボプラスチン時間（PTT）の延長、かつフィブリン分解産物（FSP）が20%以上又は1:40を超える増加、又はD-Dimmerが500ngsを超える

その他の選択基準：
(1)　重症の敗血症の診断確定後24時間以内に治験薬投与を開始するもの
(2)　年齢が18～80歳のもの
(3)　同意が得られたもの

低血圧を呈する敗血症患者は、さらに以下の基準を満たすものとした。
他の低血圧の要因（血液量減少、心筋梗塞、肺塞栓症など）がなく、収縮期血圧が90mmHg未満又はベースラインから40mmHgの低下が1時間未満継続し、標準治療に対して奏効する。なお、10μg/kg/min未満のドパミン投与は認められた。

他の抗菌薬の投与期間中に重症敗血症が発現した患者又は経験的治療を開始している患者も、敗血症の診断から抗菌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、組入れ適格とした。
複数の感染部位を有する患者も組入れ可とした。

除外基準
(1)　敗血症性ショック患者：低血圧（収縮期血圧が90mmHg未満又はベースラインから40mmHg低下）を含む敗血症症状が1時間以上継続し、標準治療に抵抗性である（すなわち、昇圧薬を用いても収縮期血圧が90mmHgを超えない又はベースラインに回復しない）。昇圧薬又は血管収縮薬を投与下で血圧が正常の患者は、敗血症性ショックとみなした。
(2)　CPFX、他のキノロンカルボン酸系抗菌薬、アミノグリコシド又はセファロスポリンにアレルギーの既往をもつもの
(3)　重大な肝機能障害及び腎機能障害〔アラニンアミノ基転移酵素（ALT）／アスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）〕が基準値上限の2倍を超える及びクレアチニンクリアランスが20mL/min未満）を認めるもの
(4)　妊娠検査が陽性のもの
(5)　授乳中の女性
(6)　48時間を超えて生存することが期待できないもの

(7)　SAPSⅡが 70 を超える（施設での死亡見込みが 80%を超える）もの
(8)　組入れ後 30 日生存することが期待できない致死的な疾患（重症敗血症を除く）を有する患者
(9)　重症敗血症以外が原因となる好中球減少症患者：多核好中球が 1×10^9/L 未満又は試験開始直前に抗癌剤の化学療法を受け、組入れ後 28 日以内に好中球減少症（多核好中球が 1×10^9/L 未満）となることが予測されるもの。G-CSF で治療された好中球減少症患者。
(10)　治験薬と同様の抗菌スペクトルをもつ抗菌薬の併用投与が必要なもの
(11)　重症敗血症の発症直前に治験薬が投与された者
(12)　重症敗血症の診断から 24 時間を超えた時期に治験薬が投与開始されたもの
(13)　他の試験に参加しているもの
(14)　ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査が陽性で、ヘルパーT 細胞が 200mm^3 未満であることが既知又は予測されるもの
(15)　髄膜炎患者
(16)　体表面積の 20%を超える熱傷があるもの
(17)　膵炎と診断されたもの
(18)　蘇生措置を行わないため、集中治療室に入室しないもの
(19)　組入れ前 72 時間以内に心肺蘇生措置が必要なもの
(20)　骨髄炎又は心内膜炎患者
(21)　血管内器具（静脈ライン、経動脈カテーテル又はシャント又は動脈グラフト）によるグラム陽性感染が確認されたもの
(22)　組入れ前に腹膜透析又は血液透析が行われたもの
(23)　過去に本試験に組入れられたもの

有効性の評価項目：

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（感染部位及び細菌別）
- 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：腎疾患、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、ARDS が認められない呼吸器疾患、肝疾患、神経疾患及び播種性血管内凝固（DIC）
- 医療資源の利用

<u>微生物学的効果</u>

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最終投与後 5～9 日目）に、微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

消失（Eradication）：すべての原因菌を認めず

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

重複感染（Super infection）：抗菌薬投与開始後 72 時間目又は投与終了時に原因菌以外の新たな細菌を確認

投与終了時に微生物学的効果が「消失」であった場合、追跡調査時（治験薬最終投与後 12～16 日目又は集中治療室からの退室時）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

再感染を伴う消失（Eradication with re-infection）：原因菌以外の新たな細菌を確認

再発を伴う消失（Eradication with recurrence）：投与終了時と同じ原因菌を確認

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「判定不能」であった場合、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。

消失（Eradication）：原因菌を認めず

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

全般的な微生物学的効果は、各来院時の結果に基づき、成功（「消失」、「継続して消失」）又は失敗（「存続」、「重複感染」、「再感染を伴う消失」、「再発を伴う消失」）とした。

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最終投与後5～9日目）に臨床効果を判定し、以下に分類した。

寛解（Resolution）：感染症のすべての症状及び徴候の消失

改善（Improvement）：感染症の症状及び徴候の著明な改善

無効（Failure）：感染症の症状及び徴候の悪化、又は改善と判断するには不十分な程度の改善

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

投与終了時に臨床効果が「寛解」であった場合、追跡調査時にさら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）：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

各被験者の全般的な臨床効果は、成功（「寛解」、「継続して寛解」又は「改善」）又は失敗（「無効」又は「再発」）とした（「判定不能」は除いて解析）。

安全性の評価項目：

有害事象、理学的検査、臨床検査、バイタルサイン（体温、血圧、心拍数、呼吸数）

被験者数：

計画時：各群240例

被験者数の設定根拠

有効性における主目的は、28日の生存割合についてCPFX＋TOB投与がCAZ＋TOB投与に対して非劣性であるか示すことである。許容できる差の最大値を10%とし、無作為割付け後28日目の生存割合の2群間の差（CPFX＋TOB群－CAZ＋TOB群）の片側95%信頼区間（CI）の下限が－10%より下回らないときにCPFX＋TOB投与がCAZ＋TOB投与に対して非劣性とみなす。

非劣性を示すために必要なITTの被験者数を、以下の仮定とRodaryらの方法を用いて算出した。

・生存割合は施設及び層で大きくかわらない。
・CAZ＋TOB投与の無作為割付け後28日目の生存割合は75%である。
・CPFX＋TOB投与の無作為割付け後28日目の生存割合は75%である。

解析時：

安全性解析対象集団（SAF）：278例（CPFX＋TOB群142例、CAZ＋TOB群136例）

Intention to treat解析対象集団（ITT）：266例（CPFX＋TOB群135例、CAZ＋TOB群131例）

治験実施計画書に従い治験薬の投与を受けた被験者集団〔以下、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）〕：40例（CPFX＋TOB群21例、CAZ＋TOB群19例）

解析方法：

有効性：

有効性主要評価項目である無作為割付け後28日目の生存割合について、ITTで片側検定を用いて非

劣性の検討を行った。CPFX＋TOB 群と CAZ＋TOB 群の差の片側 95%CI の下限が－10%を下回らない場合に、CPFX＋TOB が CAZ＋TOB に対して非劣性とみなした。この下限値を算出するため、Cochran-Mantel-Haenszel カイ 2 乗統計量を用いた。被験者は施設及び施設での生存見込みにより層別された[a]。解析の前に、各層の差の均一性について有意水準 5%で検定した。

有効性副次評価項目である感染部位別の微生物学的効果及び臨床効果について、対数線形モデルを用いて群間を比較した[b]。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、臓器障害の発現について、Cochran-Mantel-Haenszel カイ 2 乗統計量を用いて群間を比較した。これらの項目について群間に差がないという帰無仮説を名目の有意水準 5%（両側）で検定した。被験者は施設及び施設での生存見込みにより層別され、各層の治療効果の均一性について考慮された。細菌別の微生物学的効果については仮定に基づいた検定は行わず、記述統計量の算出のみ行った。

計画された費用最小化に関する解析は行わず、医療消費の記述的評価のみ行った。

組入れられた被験者数が計画よりも少なかったため、検出力は低下した。主要評価項目及び副次評価項目について、PPS を対象とした解析は行わなかった。

a: 被験者数が少ない施設については、それらをプールして解析に用いた

b：組入れた被験者数が少なかったため、臨床効果及び感染部位別の微生物学的効果は Fisher の直接確率検定を用いて群間を比較した。

2.7.6.12.2　成績

2.7.6.12.2.1　被験者の内訳

290 例の被験者が試験に組入られ、CPFX＋TOB 群に 150 例、CAZ＋TOB 群に 140 例が割付けられた。

試験を中止した被験者は 113 例（CPFX＋TOB 群 60 例、CAZ＋TOB 群 53 例）であり、中止理由は、死亡（35 例、34 例）、効果不十分（14 例、7 例）、有害事象（4 例、3 例）、追跡不能（4 例、3 例）、その他（2 例、4 例）及び試験計画不遵守（1 例、2 例）が多かった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.1/2）。

2.7.6.12.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬を投与された 278 例（CPFX＋TOB 群 142 例、CAZ＋TOB 群 136 例）を SAF とし、266 例（135 例、131 例）を ITT とした。PPS は、40 例（21 例、19 例）であった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.1/1）。PPS の除外理由は、「無作為割付け後 28 日以内に抗菌薬を併用投与」（42 例、49 例）、「投与前 48 時間に原因菌を確認できず」（62 例、55 例）、「原因菌が CPFX 又は CAZ に感受性をもたず」（35 例、36 例）が多かった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.1/3）。PPS の被験者数は少なかったため、PPS を対象とした解析は行わなかった。

2.7.6.12.2.3　被験者背景

SAF の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

男性の割合は CPFX＋TOB 群 56.3%（80 例）、CAZ＋TOB 群 55.1%（75 例）であった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.2/1）。

年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX＋TOB 群 64.4±16.8 歳（18.0～91.0 歳）、CAZ＋TOB 群 63.4±17.5 歳（17.0～89.0 歳）であった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.2/2.1）。

体重の平均値±SD（範囲）は CPFX＋TOB 群 72.8±14.0kg（45.0～130.0kg）、CAZ＋TOB 群 71.2±12.8kg（42.0～109.0kg）であった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.2/2.2）。

白人の割合は、CPFX＋TOB 群 89.4%（127 例）、CAZ＋TOB 群 89.7%（122 例）、Mestiza / Meztiza の割合は CPFX＋TOB 群 3.5%（5 例）、CAZ＋TOB 群 5.9%（8 例）、黒人の割合は CPFX＋TOB 群 2.8%（4 例）、CAZ＋TOB 群 3.7%（5 例）であった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.2/1）。

2.7.6.12.2.4　服薬状況

SAF における CPFX の投与期間について、経口及び静脈内投与の総投与期間（N=142）の平均値±SD（範囲）は 9.1±3.5 日（1.0～19.0 日）、静脈内投与（N=142）では 7.0±3.3 日（1.0～19.0 日）、経口投与（N=56）では 5.3±2.2 日（2.0～11.0 日）であった。CAZ の静脈内投与期間（N=136）は 7.9±3.7 日（1.0～21.0 日）であった。TOB の静脈内投与期間の平均値±SD（範

囲）は、CPFX＋TOB 群（N=142）で 4.6±3.4 日（1.0～19.0 日）、CAZ＋TOB 群（N=135）で 4.5±3.0 日（1.0～13.0 日）であった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.3/1）。

SAF における CPFX の投与回数について、経口及び静脈内投与の総投与回数（N=135）の平均値±SD（範囲）は 21.7±8.8 回（1.0～54.0 回）、静脈内投与（N=135）では 17.8±9.1 回（1.0～54.0 回）、経口投与（N=55）9.7±4.5 回（2.0～22.0 回）であった。CAZ の静脈内投与回数（N=131）は 19.4±11.2 回（2.0～62.0 回）であった。TOB の静脈内投与回数は、CPFX＋TOB 群（N=135）で 4.9±3.9 回（1.0～20.0 回）、CAZ＋TOB 群（N=130）で 5.0±4.3 回（1.0～34.0 回）であった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.3/2）。

2.7.6.12.2.5　有効性の結果

2.7.6.12.2.5.1　有効性主要評価項目（無作為割付け後 28 日目の生存割合）

有効性主要評価項目である無作為割付け後 28 日目の生存割合について、CPFX＋TOB 投与が CAZ＋TOB 投与に対して非劣性かを検出力 80%で検出するには 480 例が必要であった。しかし、290 例しか組入れられなかったため、検出力はこれより低く、結果の解釈には注意が必要である。

ITT における無作為割付け後 28 日目の生存割合を表 2.7.6.12-1に示す。

無作為割付け後 28 日目の生存割合（「不明」を母数に含めず）は、CPFX＋TOB 群 84.8%（112／132 例）、CAZ＋TOB 群 87.5%（112／128 例）であった。生存割合の群間の差の 95%信頼区間（CI）は－5.74～11.06%であり、下限が－10%を下回らなかったため、CPFX＋TOB 投与は CAZ＋TOB 投与に対して非劣性であることが示された（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.2/1.2）。

表 2.7.6.12-1　無作為化後 28 日目の生存割合（ITT）

Is the patient alive?	CPFX+TOB		CAZ+TOB		Combined	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
No information	3		3		6	
No	20/132	15.2	16/128	12.5	36/260	13.8
Yes	112/132	84.8	112/128	87.5	224/260	86.2

CAZ: ceftrazidime, CPFX: ciprofloxacin, ITT: intention to treat, TOB: tobramycin

Note:

Probability of a difference between treatment groups P = 0.48

Test for homogeneity over stratum: Hospital mortality P = 0.63, Region P = 0.58

Six patients had no information: These were patients 38007, 41052 and 51071 in the Ciprofloxacin/Tobramycin group and 51108, 51086 and 51089 in the Ceftazidime/Tobramycin group. Additionally patient number 14054 had no survival details but a date of death given elsewhere.

5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.2/1.1

ITT における組入れ時の SAPSⅡスコア別の無作為割付け後 28 日目の生存割合を表 2.7.6.12-2 に示す。

無作為割付け後 28 日目の生存割合（「判定不能」を母数に含めず）は、SAPSⅡスコアが 45 未満の被験者では、CPFX＋TOB 群 88.3%（83／94 例）、CAZ＋TOB 群 92.0%（81／88 例）であり、SAPSⅡスコアが 45 以上の被験者では、CPFX＋TOB 群 76.3%（29／38 例）、CAZ＋TOB 群 77.5%（31／40 例）であった。

SAPSⅡスコア別でも CPFX＋TOB 群及び CAZ＋TOB 群間で生存割合の違いはみられなかった。

表 2.7.6.12-2　組入れ時の SAPSⅡスコア別の無作為割付け後 28 日目の生存割合（ITT）

Is the patient alive?	CPFX+TOB		CAZ+TOB		Combined	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Stratum Ⅰ, SAPSⅡ < 45						
No information	1		1		2	
No	11/94	11.7	7/88	8.0	18/182	9.9
Yes	83/94	88.3	81/88	92.0	164/182	90.1
Stratum Ⅱ, SAPSⅡ ≥ 45 and < 70						
No information	2		2		4	
No	9/38	23.7	9/40	22.5	18/78	23.1
Yes	29/38	76.3	31/40	77.5	60/78	76.9

CAZ: ceftrazidime, CPFX: ciprofloxacin, ITT: intention to treat, SAPS Ⅱ: Simplified acute physiology score Ⅱ, TOB: tobramycin

5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.2/1.1

2.7.6.12.2.5.2　有効性副次評価項目

以下、有効性副次評価項目について、ITT における結果を示す。

2.7.6.12.2.5.2.1　微生物学的効果

主要な感染部位が尿路感染以外の場合、投与終了時（最終投与後 3～5 日目）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）（「欠測値」及び「判定不能」を母数に含む）は、CPFX＋TOB 群 40.2%（27／67 例）、CAZ＋TOB 群 50.7%（34／67 例）であり、群間に統計学的な有意差はみられなかった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.2/2.1）。追跡調査時（最終投与後 12～16 日目）の微生物学的効果が「継続して消失」又は「消失」であった被験者の割合（菌消失率）（「欠測値」及び「判定不能」を母数に含む）は、CPFX＋TOB 群 35.8%（24／67 例）、CAZ＋TOB 群 34.3%（23／67 例）であり、群間に統計学的な有意差はみられなかった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.2/2.1）。

主要な感染部位が尿路感染の場合、投与終了時（最終投与後 5～9 日目）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）（「欠測値」及び「判定不能」を母数に含む）は、CPFX＋TOB 群 61.9%（26／42 例）、CAZ＋TOB 群 58.9%（23／39 例）であり、群間に統計学的な有意差はみられなかった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.2/2.2）。追跡調査時（最終投与後 12～16 日目）の微生物学的効果が「継続して消失」又は「消失」であった被験者の割合（菌消失率）（「欠測値」及び「判定不能」を母数に含む）は、CPFX＋TOB 群 52.3%（22／42 例）、CAZ＋TOB 群 53.8%（21／39 例）であり、群間に統計学的な有意差はみられなかった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.2/2.2）。

2.7.6.12.2.5.2.2 臨床効果

臨床効果が投与終了時に「改善」であった被験者及び投与終了時に「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）（「欠測値」及び「判定不能」を母数に含まず）は、CPFX＋TOB 群 66.1%（76／115 例）、CAZ＋TOB 群 71.7%（76／106 例）であり、群間に統計学的な有意差はみられなかった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.2/3）。

2.7.6.12.2.5.2.3 生存割合

投与終了時（無作為割付け後 3～5 日目）の生存割合（「欠測値」を母数に含む）は、CPFX＋TOB 群 97.8%（132／135 例）、CAZ＋TOB 群 95.4%（125／131 例）であり、群間に統計学的な有意差はみられなかった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.2/4.1）。

無作為割付け後 3 ヵ月目の生存割合（「欠測値」を母数に含む）は、CPFX＋TOB 群 73.3%（99／135 例）、CAZ＋TOB 群 74.0%（97／131 例）であり、群間に統計学的な有意差はみられなかった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.2/4.2）。

2.7.6.12.2.5.2.4 敗血症性ショックの発現

敗血症性ショックを発現した被験者の割合は、CPFX＋TOB 群 21.5%（29／135 例）、CAZ＋TOB 群 19.1%（25／131 例）であり、群間に統計学的な有意差はみられなかった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.2/5）。

2.7.6.12.2.5.2.5 臓器不全の発現

腎疾患、ARDS、ARDS が認められない呼吸器疾患、肝疾患及び神経系疾患が認められた被験者数は、群間で差が認められなかった。DIC は CPFX＋TOB 群の方が CAZ＋TOB 群に比べ統計学的に有意に多かった（p=0.02）（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.2/6）。

2.7.6.12.2.5.2.6 医療資源の利用

入院期間の平均値（中央値）は、CPFX＋TOB 群 15.1 日（11.5 日）、CAZ＋TOB 群 16.3 日（9 日）であり、群間又は治験実施地域による統計学的な有意差はみられなかった。

診断及び治療手技の頻度に、群間に大きな差はみられなかった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.1.3/5～14.1.3/7）。

費用対効果に関する解析は行わなかった。

2.7.6.12.2.6　　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.12.2.6.1　　有害事象

CPFX＋TOB 群又は CAZ＋TOB 群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び割合を表 2.7.6.12-3に示す。

治験薬投与下とは、死亡に至った有害事象以外は最終投与後 7 日目までとし、死亡に至った有害事象は最終投与後 31 日目までとした。

TEAE 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）TEAE 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。

重症度別の TEAE の発現例数は、軽度が CPFX＋TOB 群 33 例、CAZ＋TOB 群 38 例、中等度が CPFX＋TOB 群 25 例、CAZ＋TOB 群 23 例、高度が CPFX＋TOB 群 26 例、CAZ＋TOB 群 20 例、欠測が CPFX＋TOB 群 2 例、CAZ＋TOB 群 0 例であった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.3.1/4.1）。

表 2.7.6.12-3 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－いずれかの群で 2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+TOB (N=142) n (%)	CAZ+TOB (N=136) n (%)	Combined (N=278) n (%)
Any body system	**全事象**	**86 (60.6)**	**81 (59.6)**	**167 (60.1)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**28 (19.7)**	**30 (22.1)**	**58 (20.9)**
Abdominal pain	腹痛	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (1.4)
Abscess	膿瘍	3 (2.1)	3 (2.2)	6 (2.2)
Death	死亡	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (1.4)
Fever	発熱	1 (0.7)	8 (5.9)	9 (3.2)
Infection	感染	1 (0.7)	4 (2.9)	5 (1.8)
Moniliasis	モニリア症	6 (4.2)	4 (2.9)	10 (3.6)
Reaction unevaluable	評価不能の反応	6 (4.2)	2 (1.5)	8 (2.9)
Multi system organ failure	多臓器不全	2 (1.4)	3 (2.2)	5 (1.8)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**41 (28.9)**	**34 (25.0)**	**75 (27.0)**
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.7)	3 (2.2)	4 (1.4)
Heart arrest	心停止	4 (2.8)	3 (2.2)	7 (2.5)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	2 (1.4)	3 (2.2)	5 (1.8)
Shock	ショック	14 (9.9)	14 (10.3)	28 (10.1)
Hemorrhage	出血	7 (4.9)	1 (0.7)	8 (2.9)
Hypertension	高血圧	2 (1.4)	3 (2.2)	5 (1.8)
Peripheral edema	末梢性浮腫	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (1.4)
Phlebitis	静脈炎	4 (2.8)	2 (1.5)	6 (2.2)
Digestive	**胃腸障害**	**31 (21.8)**	**32 (23.5)**	**63 (22.7)**
Oral moniliasis	口腔モニリア症		3 (2.2)	3 (1.1)
Constipation	便秘	3 (2.1)	4 (2.9)	7 (2.5)
Diarrhea	下痢	5 (3.5)	6 (4.4)	11 (4.0)
Nausea	悪心	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (1.4)
Vomiting	嘔吐	4 (2.8)	2 (1.5)	6 (2.2)
GGTP increased	GGTP 増加	6 (4.2)	2 (1.5)	8 (2.9)
Liver damage	肝損傷	1 (0.7)	4 (2.9)	5 (1.8)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	6 (4.2)	2 (1.5)	8 (2.9)
Surgery	外科手術	4 (2.8)	1 (0.7)	5 (1.8)
Endocrine	**内分泌障害**	**0**	**4 (2.9)**	**4 (1.4)**
Diabetes mellitus	糖尿病	0	3 (2.2)	3 (1.1)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**7 (4.9)**	**12 (8.8)**	**19 (6.8)**
Anemia	貧血	2 (1.4)	4 (2.9)	6 (2.2)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**9 (6.3)**	**13 (9.6)**	**22 (7.9)**
Hypokalemia	低カリウム血症	6 (4.2)	6 (4.4)	12 (4.3)
Healing abnormal	治癒異常		3 (2.2)	3 (1.1)
Nervous	**神経系障害**	**14 (9.9)**	**10 (7.4)**	**24 (8.6)**

表 2.7.6.12-3　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－いずれかの群で 2%以上（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+TOB (N=142) n (%)	CAZ+TOB (N=136) n (%)	Combined (N=278) n (%)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**21 (14.8)**	**23 (16.9)**	**44 (15.8)**
Apnea	無呼吸	2 (1.4)	4 (2.9)	6 (2.2)
Dyspnea	呼吸困難	2 (1.4)	5 (3.7)	7 (2.5)
Lung disorder	肺障害	3 (2.1)	0	3 (1.1)
Respiratory distress Syndrome	呼吸窮迫症候群	3 (2.1)	2 (1.5)	5 (1.8)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**12 (8.5)**	**14 (10.3)**	**26 (9.4)**
Rash	発疹	2 (1.4)	4 (2.9)	6 (2.2)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	6 (4.2)	4 (2.9)	10 (3.6)
Special senses	**感覚障害**	**1 (0.7)**	**7 (5.1)**	**8 (2.9)**
Surgery	外科手術	1 (0.7)	3 (2.2)	4 (1.4)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**15 (10.6)**	**18 (13.2)**	**33 (11.9)**
Kidney failure	腎不全	8 (5.6)	8 (5.9)	16 (5.8)

CAZ: ceftrazidime, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event, TOB: tobramycin

NB. The adverse events referred to in this table are "treatment emergent" i.e. any event which occurred during treatment up to 31 days post-treatment (for deaths) or during treatment up to 7 days post-treatment (for serious adverse events and any non-death events).

Incidence rate = number of events (number of patients reporting the event) / number at risk (all patients valid for safety.

Patients could have more than one adverse events, however, only the first instance of a given event, within a given body system, within a given patient was tabulated.

Source:5.3.5.1.8 PH-30384/Table14.3.1/2.1

2.7.6.12.2.6.1.1　　治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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「評価不能（Not assessable）」のいずれかに判定した。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を治験薬と関連のある有害事象とした。

治験薬との因果関係が「評価不能」であった TEAE は CPFX＋TOB 群では 0 例で、CAZ＋TOB 群では 1 例に認められた（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.3.1/3）。

CPFX＋TOB 群又は CAZ＋TOB 群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.12-4に示す。

治験薬と関連のある TEAE 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。

重症度別の治験薬と関連のある TEAE の発現例数は、軽度が CPFX＋TOB 群 15 例、CAZ＋TOB 群 14 例、中等度が CPFX＋TOB 群 7 例、CAZ＋TOB 群 11 例、高度が CPFX＋TOB 群 2 例、CAZ＋TOB 群 1

例、欠測が CPFX＋TOB 群及び CAZ＋TOB 群のいずれも 0 例であった（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.3.1/4.2）。

表 2.7.6.12-4 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－いずれかの群で 2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+TOB (N=142) n (%)	CAZ+TOB (N=136) n (%)	Combined (N=278) n (%)
Any body system	**全事象**	**24 (16.9)**	**26 (19.1)**	**50 (18.0)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**6 (4.2)**	**4 (2.9)**	**10 (3.6)**
Moniliasis	モニリア症	6 (4.2)	3 (2.2)	9 (3.2)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**4 (2.8)**	**0**	**4 (1.4)**
Digestive	**胃腸障害**	**10 (7.0)**	**8 (5.9)**	**18 (6.5)**
Oral moniliasis	口腔モニリア症	0	3 (2.2)	3 (1.1)
Diarrhea	下痢	3 (2.1)	3 (2.2)	6 (2.2)
GGTP increased	GGTP 増加	3 (2.1)	0	3 (1.1)
Liver function tests Abnormal	肝機能検査異常	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (1.4)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**3 (2.2)**	**3 (1.1)**
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (2.1)**	**7 (5.1)**	**10 (3.6)**
Rash	発疹	0	4 (2.9)	4 (1.4)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**3 (2.1)**	**5 (3.7)**	**8 (2.9)**
Kidney failure	腎不全	3 (2.1)	2 (1.5)	5 (1.8)

CAZ: ceftrazidime, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, TEAE: treatment-emergent adverse event, TOB: tobramycin

NB. The adverse events referred to in this table are "treatment emergent" i.e. any event which occurred during treatment up to 31 days post-treatment (for deaths) or during treatment up to 7 days post-treatment (for serious adverse events and any non-death events).

Drug related adverse events are those with a relationship to study drug or possible or probably.

Incidence rate = number of events (number of patients reporting the event) / number at risk (all patients valid for safety.

Patients could have more than one adverse events, however, only the first instance of a given event, within a given body system, within a given patient was tabulated.

Source:5.3.5.1.8 PH-30384/Table14.3.1/2.2

2.7.6.12.2.6.1.2 死亡

試験中期間（無作為割付け後 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。

転帰が死亡であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.12-5に示す。

転帰が死亡であった有害事象の発現例数は、CPFX＋TOB 群 23 例、CAZ＋TOB 群 17 例であった。転帰が死亡であった有害事象のうち、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（5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.3.1/5.2）。

表 2.7.6.12-5 転帰が死亡であった有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+TOB (N=142) n (%)	CAZ+TOB (N=136) n (%)
Any event	**全事象**	**23 (16.2)**	**17 (12.5)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**7 (4.9)**	**6 (4.4)**
Peritonitis	腹膜炎	0	1 (0.7)
Carcinoma	癌	0	1 (0.7)
Death	死亡	3 (2.1)	1 (0.7)
Injection site reaction	注射部位反応	1 (0.7)	0
Moniliasis	モニリア症	2 (1.4)	0
Sepsis	敗血症	1 (0.7)	1 (0.7)
Multi system orgain failure	多臓器不全	2 (1.4)	3 (2.2)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**17 (12.0)**	**13 (9.6)**
AV block	AVブロック	1 (0.7)	0
Congestive heart failure	うっ血性心不全	0	1 (0.7)
Heart arrest	心停止	4 (2.8)	2 (1.5)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (0.7)	0
Shock	ショック	9 (6.3)	9 (6.6)
Myocardial ischemia	心筋虚血	0	1 (0.7)
Hemorrhage	出血	3 (2.1)	0
Peripheral edema	末梢性浮腫	1 (0.7)	0
Digestive	**胃腸障害**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**
Pancreatitis	膵炎	1 (0.7)	0
Surgery	外科手術	0	1 (0.7)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**1 (0.7)**
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	1 (0.7)
Nervous	**神経系障害**	**3 (2.1)**	**2 (1.5)**
Dysautonomia	自律神経異常症	1 (0.7)	0
Convulsion	痙攣	0	1 (0.7)
Coma	昏睡	1 (0.7)	0
Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	0	1 (0.7)
Intracranial hemorrhage	頭蓋内出血	1 (0.7)	0
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**4 (2.8)**	**2 (1.5)**
Apnea	無呼吸	1 (0.7)	0
Dyspnea	呼吸困難	0	1 (0.7)
Lung edema	肺水腫	1 (0.7)	0
Lung fibrosis	肺線維症	1 (0.7)	0
Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群	2 (1.4)	1 (0.7)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (1.4)**	**0**
Skin ulcer	皮膚潰瘍	2 (1.4)	0
Special senses	**感覚障害**	**0**	**1 (0.7)**
Corneal reflex decreased	角膜反射低下	0	1 (0.7)

表 2.7.6.12-5 転帰が死亡であった有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+TOB (N=142) n (%)	CAZ+TOB (N=136) n (%)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**4 (2.8)**	**1 (0.7)**
Anuria	無尿	1 (0.7)	0
Acute kidney failure	急性腎不全	0	1 (0.7)
Kidney failure	腎不全	2 (1.4)	0
Kidney function abnormal	腎機能異常	1 (0.7)	0

CAZ: ceftrazidime, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, TOB: tobramycin

NB. The adverse events referred to in this table are "treatment emergent" i.e. any event which occurred during treatment up to 31 days post-treatment (for deaths) or during treatment up to 7 days post-treatment (for serious adverse events and any non-death events).

Incidence rate = number of events (number of patients reporting the event) / number at risk (all patients valid for safety.

Patients could have more than one adverse events, however, only the first instance of a given event, within a given body system, within a given patient was tabulated.

In the case of more than one adverse event with the same costart term and body system the worst case will be tabulated i.e. Most unfavourable outcome

Source:5.3.5.1.8 PH-30384/Table 14.3.1/5.1

2.7.6.12.2.6.1.3 重篤な有害事象

試験期間中に重篤又は生命を脅かす有害事象は、CPFX＋TOB 群 34 例、CAZ＋TOB 群 33 例にみられた。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 例の事象は「関連があるかもしれない」と判定された。

2.7.6.12.2.6.2 臨床検査値

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。

2.7.6.12.2.6.3 バイタルサイン

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。

2.7.6.12.3 結論

有効性主要評価項目である無作為割付け後 28 日目の生存割合について、CPFX＋TOB は CAZ＋TOB に対して非劣性であることが示された。組入れ時の SAPSⅡスコア別でも群間の生存割合は同様であった。有効性副次評価項目（微生物学的効果及び臨床効果など）については、群間に統計学的な有意差はみられなかった。

2.7.6.13 【国外試験】腹腔内感染症患者を対象とした二重盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 D90-014（報告書番号 MMRR-1232）

参照項目：5.3.5.1.9 MMRR-1232

2.7.6.13.1 試験計画

試験の標題：

腹腔内感染症患者を対象としたシプロフロキサシンとメトロニダゾールの併用投与（静脈内のみ又は静脈内及び経口投与）の安全性及び有効性をイミペネム・シラスタチン投与と比較する多施設共同、無作為化、二重盲検試験

治験責任医師：

[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：

23 施設〔米国（16 施設）、カナダ（7 施設）〕

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の組入れ日：1990 年 9 月 1 日 最後の被験者の完了日：1993 年 3 月 21 日	

目的：

腹腔内感染症患者を対象に、シプロフロキサシン（CPFX）とメトロニダゾール（MTZ）の静脈内併用投与の安全性及び有効性をイミペネムとシラスタチンの合剤（IPM／CS）投与と比較する。

腹腔内感染症患者を対象に CPFX と MTZ を静脈内併用投与後、経口投与を行った場合の安全性及び有効性を IPM／CS 投与と比較する。

試験方法：

本試験は多施設共同、無作為化、二重盲検試験であった。

被験者は組入れ時の疾患の重症度に基づき、APACHEⅡスコア（20 未満又は 20～30）により、以下の 3 つの群のいずれかに無作為に層別割付けした。治験薬投与開始後 3～8 日目に被験者の消化器が機能している場合は、経口投与への切り替え（PO switch）を行った。治験薬の投与期間は治療の奏効状況により決定し、5～21 日とした。

投与群 1（CPFX＋MTZ iv）：

CPFX と MTZ の静脈内投与（投与群 1a）

CPFX と MTZ の静脈内投与後、PO switch を行い、CPFX と MTZ の静脈内投与と併用して両剤のプラセボを経口投与した（投与群 1b）

投与群 2（CPFX＋MTZ iv/po）：

CPFX と MTZ の静脈内投与（投与群 2a）

CPFX と MTZ の静脈内投与後、PO switch を行い、CPFX と MTZ の経口投与と併用して両剤のプラセボを静脈内投与した（投与群 2b）

投与群 3（IPM／CS iv）：

IPM／CS とプラセボの静脈内投与（投与群 3a）

IPM／CS とプラセボの静脈内投与後、PO switch を行い、IPM／CS とプラセボの静脈内投与と併用して、CPFX のプラセボと MTZ のプラセボを経口投与した（投与群 3b）

CPFX の静脈内投与は 400mg を 12 時間ごと、MTZ の静脈内投与は 500mg を 6 時間ごととした。CPFX の経口投与は 500mg を 12 時間ごと、MTZ の経口投与は 500mg を 6 時間ごととした。IPM／CS は 500mg を 6 時間ごとに静脈内投与した。

診断と選択基準：
手術（経皮的ドレナージ又は探索的開腹術）を必要とする腹腔内感染症患者及びその疑いの患者を組入れた。このうち微生物学的検査で腹腔内感染症であることが確定した被験者を有効性解析対象集団に含めた。

選択基準

年齢が 18 歳以上の入院しているもので、抗菌薬の非経口投与を必要とし、以下のいずれかに該当するものを組入れた。

(1)　腹腔内感染症の患者（以下のいずれかを満たすもの）
1. 開腹の結果、化膿性浸出液を伴う腹膜炎症、腹腔内に膿瘍、肉眼で確認できる胃腸のせん孔、切除が必要な腸壁の壊死（虚血のみを除く）が認められるもの
2. 経皮的吸引の結果、腹腔内に化膿性物質が認められるもの

(2)　腹腔内感染症疑いの患者（以下 5 つの項目のうち 3 つ以上を満たすもの）
1. 発熱（体温が 38℃を超える）
2. 白血球数増加症（白血球数が 10,000/mm^3 を超える）
3. 腹腔症状（食欲不振、悪心・嘔吐又は腹痛）
4. 画像検査（X 線、CT、MRI）の結果、イレウス、せん孔又は感染症が原因と考えられる局所所見
5. 理学的検査の結果、腹腔内感染症が疑われる所見が認められる〔腸音の無音又は減退、圧痛（反跳痛の有無を問わず）、筋性防御〕

除外基準

(1)　年齢が 18 歳未満
(2)　CPFX、他のキノロンカルボン酸系薬剤、MTZ 又は IPM／CS に対してアレルギーの既往をもつもの。他のβ-ラクタム系薬剤に対して重度のⅠ型反応（アナフィラキシー反応）を示した既往をもつもの。
(3)　消化管の外傷性せん孔、胃潰瘍のせん孔の持続時間が 24 時間以内であるもの
(4)　虫垂炎疑いの患者で、体温が 38℃以上で臨床症状が 24 時間を超えて継続する場合以外
(5)　腹水を有し、特発性細菌性腹膜炎がみられるもの
(6)　治験実施計画書で規定されていない抗菌薬の投与が必要なもの
(7)　血液透析又は腹膜透析を受けるもの。腎機能障害（血清クレアチニン値が 2.5mg/dL 以上）を認めるもの。
(8)　妊娠中、授乳中又は妊娠の可能性が否定できないもの
(9)　過去に本試験に組入れられたもの
(10)　48 時間生存することが期待できないもの（組入れ時の APACHEⅡスコアが 30 を超える）
(11)　びまん性壊死性膵炎患者（ただし、膵膿瘍、感染偽性嚢胞の患者は組入れ可）
(12)　以下を除き、腹腔内感染症に対する抗菌薬の前治療を受けたもの
1. 治験薬以外の抗菌薬の投与が 3 回以下のもの
2. 抗菌薬の変更及び再手術が必要となり、既存の治療法に対し奏効しないと判断されたもの。抗菌薬の前治療の中止後に細菌を確認した場合は、有効性解析対象として適格とした。

有効性の評価項目：

主要評価項目：投与終了時の微生物学的効果

投与終了時に微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

消失（Eradication）：原因菌を認めず

推定消失（Presumed eradication）：投与に奏効した被験者で培養検体を採取しなかったため、再度の培養検査を行わず

存続（Persistence）：いずれかの原因菌を確認

推定存続（Presumed persistence）：臨床効果が不十分の被験者で培養検査のデータが得られなかった

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で評価できず

副次評価項目：

- 臨床効果（投与終了時及び追跡調査時）

微生物学的効果

投与終了時に微生物学的効果が「消失」であった被験者について、追跡調査時（治験薬最終投与後1～3週目又は4～6週目）に微生物学的効果を判定した。

重複感染（Superinfection）：投与期間中又は投与終了時に感染症を起こしていると判断される新たな細菌を確認。追加の抗菌薬投与を必要としない場合はコロニー形成と判断し、重複感染とはしない。

臨床効果

投与終了時に臨床効果を判定し、以下に分類した。

寛解（Resolution）：腹腔内感染の症状及び徴候が寛解し、抗菌薬投与を必要としない

無効（Failure）：腹腔内感染の症状及び徴候の悪化又は重大でない変化が認められ、抗菌薬投与が必要になる（適切な手術が行われた被験者で感染持続に対して再度手術が必要となる場合、臨床効果を「無効」とした）

判定不能（Indeterminate）

投与期間中に腹腔内感染症による臨床像が改善したが、基礎疾患が悪化した場合、臨床効果は「判定不能」と扱った。死亡前に感染症が改善しない場合、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。

投与終了時に臨床効果が「寛解」と判断された被験者について、追跡調査時（治験薬最終投与後7～21日目及び4～6週目）に臨床効果を判定し、以下に分類した。

寛解（Resolution）：腹腔内感染の症状及び徴候が寛解し、抗菌薬投与を必要としない

再発（Relapse）：投与終了時に寛解した腹腔内感染の症状及び徴候が再発又は悪化し、抗菌薬投与を必要とする

判定不能（Indeterminate）

安全性の評価項目：

有害事象、理学的検査、臨床検査

被験者数：

計画時：450例

被験者数の設定根拠

主要な比較は投与群1と投与群3の比較であり、デルタ値（許容できる投与間の差の最大値）を10%として、投与群1の投与群3に対する非劣性を示すことを本試験の目的とした。投与群1及び投与群3の菌消失率をいずれも90%と仮定し、デルタ値を10%とすると、各群150例という被験者数で有意水準0.05の片側検定により非劣性を示すための検出力は80%となった。

試験期間中、米国食品医薬品局（FDA）の抗感染薬部門が発行した「Points to Consider Document」において、非劣性の検定を行う際の有意水準を両側0.05とすることが推奨された。以上の想定のうち、有意水準のみ両側0.05に変更すると、本試験に実際に組入れられた被験者数各群110例では、非劣性を示すための検出力は50%となった。

PO switchの被験者の割合を67%と見積もり、各群100例で副次的な比較（PO switchを行った投与群2bと投与群3bの比較）で非劣性を示すための検出力は（主要な比較と同じ仮定を置いた場合）約60%となった。実際にPO switchを行った各群約45例では、両側検定により非劣性を示すための検出力は20%となった。

解析時：

安全性解析対象集団（SAF）：673例（投与群1：222例、投与群2：220例、投与群3：231例）

有効性解析対象集団：329 例（投与群 1：111 例、投与群 2：105 例、投与群 3：113 例）

解析方法：

主要な解析は、投与群 1（CPFX＋MTZ iv）と投与群 3（IPM／CS iv）の比較であり、有効性における、投与群 1 の投与群 3 に対する非劣性を示すことが目的であった。副次的な解析は、PO switch を行った投与群 2b と投与群 3b の比較であり、投与群 2b の投与群 3b に対する非劣性を示すことであった。

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、菌消失率（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）の群間の差の両側 95%信頼区間（CI）を算出した。なお、当初、群間の差の片側 95%CI の算出を計画したが、米国食品医薬品局（FDA）の Points to Consider Document により両側 95%CI の算出に変更された。有効性副次評価項目の全般的臨床効果（投与終了時と 2 時点の追跡調査時の臨床効果の最も悪い判定結果）についても、寛解率（いずれの臨床効果も「無効」又は「再発」でなかった被験者の割合）の群間の差の両側 95%CI を算出した。菌消失率及び寛解率の算出に判定不能の例数は除外した。

治療が劣っている場合に関する帰無仮説を、デルタ値 10%を用いて設定した。すなわち、主要な解析における帰無仮説は、投与群 1 の菌消失率が投与群 3 に比べ 10%以上低い場合とした。CI の下限が－10%を超えるときに投与群 1 が劣っているという仮説は棄却され、非劣性と判断された。

2.7.6.13.2 成績

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

691 例の被験者が試験に組入れられ、投与群 1 に 227 例、投与群 2 に 228 例、投与群 3 に 236 例が割付けられた。割付けられた 691 例のうち 18 例を除く 673 例に治験薬が 1 回以上投与された。

治験薬投与を中止した被験者は 251 例（投与群 1：79 例、投与群 2：93 例、投与群 3：79 例）であり、中止理由は「選択基準及び除外基準違反」（19 例、32 例、18 例）、「投与前に原因菌を確認できず」（10 例、10 例、14 例）が多かった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 2）。

2.7.6.13.2.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

SAF は、治験薬を投与された 673 例（投与群 1：222 例、投与群 2：220 例、投与群 3：231 例）であった。

有効性解析対象集団は、329 例（投与群 1：111 例、投与群 2：105 例、投与群 3：113 例）であった。有効性解析対象集団から除外された 362 例（116 例、123 例、123 例）の除外理由は、「投与前に原因菌を確認できず」（44 例、44 例、39 例）、「選択基準及び除外基準逸脱」（26 例、36 例、29 例）、「投与期間不適切」（15 例、12 例、12 例）が多かった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 3）。

2.7.6.13.2.3 被験者背景

SAF の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

男性の割合は投与群 1 で 57.2%（127 例）、投与群 2 で 63.2%（139 例）、投与群 3 で 55.4%（128 例）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 29）。

年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、投与群 1 で 52.1±19.4 歳（18～95 歳）、投与群 2 で 52.2±18.4 歳（18～95 歳）、投与群 3 で 54.6±20.4 歳（18～93 歳）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 30）。

体重の平均値±SD（範囲）は、投与群 1 で 71.3±18.7kg（38.0～146.0kg）、投与群 2 で 74.9±21.9kg（33.0～220.0kg）、投与群 3 で 74.0±20.3kg（38.5～182.0kg）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 31）。

人種は、白人が大部分を占め、その割合は投与群 1 で 87.4%（194 例）、投与群 2 で 82.3%（181 例）、投与群 3 で 82.3%（190 例）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 29）。

解剖学的原発病巣の割合は、大腸が投与群 1 で 28.4%（63 例）、投与群 2 で 25.0%（55 例）、投与群 3 で 34.6%（80 例）、盲腸がそれぞれ 17.1%（38 例）、25.0%（55 例）、19.9%（46 例）、空腸及び回腸がそれぞれ 15.3%（34 例）、10.0%（22 例）、10.8%（25 例）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 29）。

APACHEⅡスコアの平均値±SD（範囲）は、投与群1で10.2±6.3（0～30）、投与群2で9.9±6.7（0～31）、投与群 3 で 10.7±7.0（0～32）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 32）。

発症から組入れまでの期間の平均値±SD（範囲）は、投与群 1 で 5.96±11.41 日（0.00～120.00 日）、投与群2で4.98±6.59日（1.00～55.00日）、投与群3で5.24±7.15日（0.00～60.00日）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 34）。

有効性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

男性の割合は投与群1で59.5%（66例）、投与群2で63.8%（67例）、投与群3で53.1%（60例）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 4）。

年齢の平均値±SD（範囲）は、投与群 1 で 49.8±19.8 歳（18～87 歳）、投与群 2 で 52.6±18.1 歳（21～95 歳）、投与群 3 で 56.1±20.2 歳（18～92 歳）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 5）。

体重の平均値±SD（範囲）は、投与群1で71.1±18.6kg（38.0～146.0kg）、投与群2で75.8±24.9kg（35.0～220.0kg）、投与群 3 で 74.2±20.7kg（38.5～182.0kg）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 6）。

人種は、白人が大部分を占め、その割合は投与群 1 で 88.3%（98 例）、投与群 2 で 82.9%（87 例）、投与群 3 で 83.2%（94 例）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 4）。

解剖学的原発病巣の割合は、大腸が投与群1で33.3%（37例）、投与群2で31.4%（33例）、投与群 3 で 39.8%（45 例）、盲腸がそれぞれ 24.3%（27 例）、33.3%（35 例）、25.7%（29 例）、空腸及び回腸がそれぞれ 16.2%（18 例）、10.5%（11 例）、11.5%（13 例）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 4）。

APACHEⅡスコアの平均値±SD（範囲）は、投与群1で9.1±5.3（0～24）、投与群2で9.3±5.9（0～29）、投与群 3 で 10.6±6.4（0～28）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 7）。

発症から組入れまでの期間の平均値±SD（範囲）は、投与群 1 で 7.39±14.43 日（0.00～120.00 日）、投与群2で5.36±6.48日（1.00～31.00日）、投与群3で4.65±5.10日（0.00～29.00日）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 9）。

腹腔内から分離された細菌の数は 923（投与群 1：309、投与群 2：265、投与群 3：349）であり、主な細菌の種類は、*E.coli*（71、69、77）、*BACT.fragilis*（34、28、42）、*K.pneumoniae*（15、17、19）及び *PS.aeruginosa*（17、10、17）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 20A）。血液から分離された細菌の数は 27（11、6、10）であり、主な細菌の種類は *E.coli*（2、1、1）、*P.mirabilis*（2、0、1）及び *BACT.fragilis*（0、1、2）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 20B）。

2.7.6.13.2.4　服薬状況

SAF における治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、投与群 1 で 8.5±4.7 日（1～27 日）、投与群 2 で 8.1±4.9 日（1～29 日）、投与群 3 で 8.9±5.6 日（1～35 日）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 35）。

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±SD（範囲）は、投与群 1 で 9.9±4.0 日（4～24 日）、投与群 2 で 9.9±4.6 日（4～29 日）、投与群 3 で 10.7±4.7 日（5～25 日）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 10）。

有効性解析対象集団で PO switch を行った被験者は、投与群 1b で 54 例、投与群 2b で 46 例、投与群 3b で 55 例であった。PO switch 後の期間の総投与期間に対する割合は、投与群 1 で 37%（3.4／9.2 日）、投与群 2 で 43%（3.9／9.0 日）、投与群 3 で 46%（4.7／10.3 日）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 11、13）。

2.7.6.13.2.5　有効性の結果

2.7.6.13.2.5.1　有効性主要評価項目（投与終了時の微生物学的効果）

投与群 1 と投与群 3 の比較：主解析

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 2.7.6.13-1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、投与群 1（CPFX＋MTZ iv）で 91%（97／107 例）、投与群 3（IPM／CS iv）で 87%（90／103 例）であった。菌消失率の投与群 1 と投与群 3 の差の 95%信頼区間（CI）は－5.0～10.8%であり、95%CI の下限値が－10%を下回らなかったため、投与群 1 は投与群 3 に対して非劣性であることが示された。

表 2.7.6.13-1　投与終了時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

		CPFX+MTZ iv	CPFX+MTZ iv/po	IPM/CS iv
		N	N	N
Stratum	Bacteriological response			
APACHE Ⅱ<20	Eradication	3	2	0
	Presumed eradication	90	81	89
	Persistence	0	1	2
	Presumed persistence	9	6	5
	Indeterminate	5	10	9
APACHE Ⅱ≥20	Eradication	0	1	0
	Presumed eradication	4	1	1
	Persistence	0	0	1
	Presumed persistence	1	3	5
	Indeterminate	0	0	1
All patients	Eradication	3	3	0
	Presumed eradication	94	82	90
	Persistence	0	1	3
	Presumed persistence	10	9	10
	Indeterminate	5	10	10
Eradication rates [a]	APACHE Ⅱ<20	93/102 (91%)	83/ 90 (92%)	89/ 96 (93%)
	APACHE Ⅱ≥20	4/ 5 (80%)	2/ 5 (40%)	1/ 7 (14%)
	All patients	97/107 (91%)	85/ 95(89%)	90/103 (87%)

APACHEⅡ: acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ, CPFX: ciprofloxacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, iv: intravenous, po: per os, MTZ: metronidazole

95% confidence interval for CPFX+MTZ iv minus IPM/CS iv: [-5.0%, 10.8%]

a: Eradication rate = (eradication + presumed eradication) / (eradication + presumed eradication + persistence + presumed persistence)

Source: 5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 19

細菌ごとの微生物学的効果

有効性解析対象集団において、腹腔内から分離された細菌の検体ごとの投与終了時の微生物学的効果（「判定不能」を母数に含めた）は、投与群 1 では「消失」が 4%（11／309）、「推定消失」が 83%（256／309）、「存続」が 1%（2／309）、「推定存続」が 8%（24／309）であり、投与群 3 では「消失」が 3%（9／349）、「推定消失」が 79%（275／349）、「存続」が 1%（5／349）、「推定存続」が 12%（42／349）であった。投与群 1 及び投与群 3 のいずれも 5%の被験者（投与群 1：16、投与群 3：18）で、微生物学的効果が「判定不能」であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 20A）。

E.coli、*ENT.cloacae*、*K.pneumoniae*、*P.mirabilis*、*Enterococcus* 又は *Streptococcus* の細菌別で、微生物学的効果の割合に投与群 1 と投与群 3 の間に大きな差はみられなかった。*P.aeruginosa* の微生物学的効果が「推定存続」であった割合は、投与群 1 では 6%（1／17）であったのに対して、投与群 3 で 24%（4／17）であった。同様に、*BACT.fragilis* で「推定存続」であった割合は、投与群 1 で 3%（1／34）、投与群 3 で 12%（5／42）であり、投与群 1 で投与群 3 に比べ少なかった。大部分の被験者で投与に対しよく反応し、追加の手術を必要としな

かったことから、投与終了時の培養検査の結果が得られなかった。そのため、微生物学的効果の評価の解釈には注意が必要である。

血液から分離された細菌の検体ごとの投与終了時の微生物学的効果（「判定不能」を母数に含めた）は、「消失」が投与群 1 で 64%（7／11）、投与群 3 で 70%（7／10）であり、「存続」が投与群 1 で 0%（0／11）、投与群 3 で 10%（1／10）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 20B）。

重複感染

腹腔内感染で「重複感染」であった被験者は、投与群 1 で 9 例、投与群 3 で 7 例であった。腹腔内感染以外の「重複感染」（主に呼吸器及び血液）について、投与群 1 と投与群 3 でほぼ同程度の頻度であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 21）。

投与群 2b と投与群 3b の比較

PO switch を行った投与群 2b と投与群 3b の比較では、投与終了時の菌消失率（「判定不能」を母数に含めず）は、投与群 2b で 98%（40／41 例）、投与群 3b で 98%（50／51 例）であり、いずれも高かった。投与群 2b と投与群 3b の差の 95%CI は－14.6%～11.8%であり、投与群 2b は投与群 3b に対して非劣性ではなかった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 26）。

SAF における微生物学的効果

SAF における投与終了時の菌消失率（「判定不能」を母数に含めず）は、投与群 1 で 86%（120／139 例）、投与群 3 で 85%（117／138 例）であった。組入れ時の原因菌が確認できなった又は投与期間が不適切であった理由で、投与群 1 の 83 例及び投与群 3 の 93 例と多くの被験者の微生物学的効果が「判定不能」であった。残りの被験者は、「存続」又は「推定存続」と判定された（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 44）。

SAF における投与群 2b と投与群 3b の比較では、投与終了時の菌消失率（「判定不能」を母数に含めず）は、投与群 2b で 98%（45／46 例）、投与群 3b で 97%（58／60 例）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 46）。

2.7.6.13.2.5.2　有効性副次評価項目

臨床効果

投与終了時及び 2 時点の追跡調査時（治験薬最終投与 1～3 週目及び 4～6 週目）の臨床効果の最も悪い判定結果を全般的臨床効果とした。

有効性解析対象集団で、全般的臨床効果が「寛解」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、投与群 1 で 86%（95／110 例）、投与群 3 で 82%（92／112 例）であった。寛解率の投与群 1 と投与群 3 の差の 95%CI は－5.6～13.3%で、95%CI の下限値が－10%を下回らなかったため投与群 1（CPFX＋MTZ iv）は投与群 3（IPM／CS iv）に対して非劣性と判断された（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 22）。

PO switch を行った投与群 2b と投与群 3b では、全般的臨床効果の寛解率（「判定不能」を母数に含めず）は、投与群 2b で 96%（44／46 例）、投与群 3b で 89%（49／55 例）であった。投与群 2b と投与群 3b の差の 95%CI は－13.0～24.6%であり、投与群 2b は投与群 3b に対して非

劣性ではなかった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 27）。この結果は PO switch を行った被験者が少なかったためと考えられた。

SAF における寛解率（「判定不能」を母数に含めず）は、投与群 1 で 83%（174／210 例）、投与群 3 で 80%（172／216 例）であった。全般的臨床効果が「無効」であった被験者は投与群 1 で 17%（36／210 例）、投与群 3 で 20%（44／216 例）であり、「判定不能」であった被験者は少なかった（投与群 1 で 12 例、投与群 3 で 15 例）（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 45）。

SAF における投与群 2b と投与群 3b の寛解率（「判定不能」を母数に含めず）は、投与群 2b で 95％（57／60 例）、投与群 3b で 90％（71／79 例）であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 47）。

2.7.6.13.2.6　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.13.2.6.1　有害事象

いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.13-2に示す。

有害事象の発現割合は、投与群 1（CPFX＋MTZ iv）で 57%（127／222 例）、投与群 2（CPFX＋MTZ iv/po）で 54%（118／220 例）、投与群 3（IPM／CS iv）で 55%（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（投与群 1：9%、投与群 2：8%、投与群 3：6%）、下痢（7%、6%、8%）、発疹（5%、4%、5%）、嘔吐（7%、2%、3%）、呼吸困難（5%、2%、3%）及び注射部位反応（5%、3%、1%）であった。

表 2.7.6.13-2 有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上（SAF）

COSTART term Body system organ class Preferred term		CPFX+MTZ iv (N=222) n (%)	CPFX+MTZ iv/po (N=220) n (%)	IPM/CS iv (N=231) n (%)
Any event	全事象	127 (57)	118 (54)	127 (55)
Body as a whole	一般・全身障害および投与部位の状態	31 (14)	34 (15)	20 (9)
Cellulitis	蜂巣炎	1 (0)	4 (2)	2 (1)
Edema	浮腫	4 (2)	5 (2)	1 (0)
Injection site reaction	注射部位反応	10 (5)	6 (3)	3 (1)
Sepsis	敗血症	2[a] (1)	6[b] (3)	5 (2)
Multi system organ failure	多臓器不全	4[a] (2)	5 (2)	4 (2)
Chest pain	胸痛	0	3 (1)	4 (2)
Cardiovascular	心臓障害および血管障害	44 (20)	43 (20)	40 (17)
Arrhythmia	不整脈	0	5 (2)	2 (1)
Atrial fibrillation	心房細動	5 (2)	8 (4)	4 (2)
Heart arrest	心停止	6 (3)	9 (4)	9 (4)
Myocardial infarct	心筋梗塞	1 (0)	5 (2)	2 (1)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	4 (2)	2 (1)
Tachycardia	頻脈	7 (3)	1 (0)	8 (3)
Hypotension	低血圧	6 (3)	7 (3)	4 (2)
Peripheral edema	末梢性浮腫	7 (3)	3 (1)	3 (1)
Digestive	胃腸障害	47 (21)	39 (18)	45 (19)
Diarrhea	下痢	16 (7)	13 (6)	18 (8)
Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	3 (1)	2 (1)	5 (2)
Nausea	悪心	21 (9)	17 (8)	15 (6)
Vomiting	嘔吐	15 (7)	5 (2)	8 (3)
Ileus	イレウス	1 (0)	4 (2)	2 (1)
Hemic and lymphatic	血液およびリンパ系障害	6 (3)	4 (2)	9 (4)
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (1)	1 (0)	5 (2)
Metabolic & Nutritional	代謝および栄養障害	5 (2)	10 (5)	6 (3)
Musculoskeletal	筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0)	5 (2)
Nervous	神経系障害	25 (11)	30 (14)	23 (10)
Agitation	激越	2 (1)	6 (3)	6 (3)
Confusion	錯乱	7 (3)	9 (4)	6 (3)
Convulsion	痙攣	0	1 (0)	4 (2)
Dizziness	浮動性めまい	1 (0)	7 (3)	2 (1)
Hallucinations	幻覚	6 (3)	2 (1)	2 (1)
Insomnia	不眠症	4 (2)	3 (1)	2 (1)
Respiratory	呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (13)	26 (12)	41 (18)
Apnea	無呼吸	2 (1)	6 (3)	8 (3)
Dyspnea	呼吸困難	10 (5)	5 (2)	7 (3)
Respiratory disorder	呼吸障害	2 (1)	6 (3)	7 (3)
Atelectasis	無気肺	6 (3)	4 (2)	0
Lung edema	肺水腫	4 (2)	1 (0)	2 (1)
Pneumonia	肺炎	5 (2)	0	10 (4)
Pleural effusion	胸水	4 (2)	3 (1)	3 (1)
Skin and appendages	皮膚および皮下組織障害	20 (9)	17 (8)	19 (8)
Rash	発疹	10 (5)	8 (4)	11 (5)
Pruritus	そう痒症	4 (2)	3 (1)	7 (3)

表 2.7.6.13-2　有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）　（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+MTZ iv (N=222) n (%)	CPFX+MTZ iv/po (N=220) n (%)	IPM/CS iv (N=231) n (%)
Special senses	**感覚障害**	**4 (2)**	**1 (0)**	**2 (1)**
Urogenital	**腎および尿路障害**	**9 (4)**	**17 (8)**	**16 (7)**
Kidney function abnormal	腎機能異常	2 (1)	6 (3)	2 (1)

CPFX: ciprofloxacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, iv:intravenous, MTZ: metronidazole, po: per os, SAF: safety analysis set

a: N=221, b: N=219

Notes: 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: 5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 49

2.7.6.13.2.6.1.1　治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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「欠測（Missing）」のいずれかに判定した。治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

いずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.13-3に示す。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、投与群 1 で 36%（81／222 例）、投与群 2 で 30%（67／220 例）、投与群 3 で 29%（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（投与群 1：9%、投与群 2：7%、投与群 3：4%）、下痢（6%、4%、4%）及び嘔吐（5%、2%、3%）であった。

表 2.7.6.13-3 治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+MTZ iv (N=222) n (%)	CPFX+MTZ iv/po (N=220) n (%)	IPM/CS iv (N=231) n (%)
Any event	**全事象**	**81 (36)**	**67 (30)**	**66 (29)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**18 (8)**	**10 (5)**	**11 (5)**
Injection site reaction	注射部位反応	8 (4)	4 (2)	3 (1)
Multi system organ failure	多臓器不全	4[a] (2)	1 (0)	1 (0)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**20 (9)**	**22 (10)**	**13 (6)**
Heart arrest	心停止	3 (1)	5 (2)	5 (2)
Hypotension	低血圧	4 (2)	4 (2)	1 (0)
Peripheral edema	末梢性浮腫	4 (2)	0	1 (0)
Digestive	**胃腸障害**	**38 (17)**	**22 (10)**	**23 (10)**
Diarrhea	下痢	13 (6)	8 (4)	10 (4)
Nausea	悪心	19 (9)	15 (7)	10 (4)
Vomiting	嘔吐	12 (5)	4 (2)	7 (3)
Metabolic & Nutritional	**代謝および栄養障害**	**0**	**4 (2)**	**1 (0)**
Nervous	**神経系障害**	**15 (7)**	**21 (10)**	**17 (7)**
Agitation	激越	1 (0)	5 (2)	4 (2)
Convulsion	痙攣	0	1 (0)	4 (2)
Dizziness	浮動性めまい	0	7 (3)	2 (1)
Insomnia	不眠症	4 (2)	2 (1)	2 (1)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**8 (4)**	**5 (2)**	**11 (5)**
Apnea	無呼吸	1 (0)	2 (1)	4 (2)
Dyspnea	呼吸困難	3 (1)	1 (0)	4 (2)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**16 (7)**	**9 (4)**	**10 (4)**
Rash	発疹	9 (4)	5 (2)	6 (3)
Pruritus	そう痒症	4 (2)	2 (1)	5 (2)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**5 (2)**	**6 (3)**	**6 (3)**

CPFX: ciprofloxacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, iv:intravenous, MTZ: metronidazole, po: per os, SAF: safety analysis set

a: N=221

Notes: incidence rate = number of events / number at risk, where:

number of events = number of patients reporting an 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: 5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 50

2.7.6.13.2.6.1.2　死亡

試験期間中の死亡を表 2.7.6.13-4に示す。

死亡した被験者は投与群 1 で 20 例、投与群 2 で 28 例、投与群 3 で 24 例であった。このうち合併症による死亡は投与群 1 で 10 例、投与群 2 で 14 例、投与群 3 で 8 例であった。細菌感染による死亡は、投与群 1 で 3 例、投与群 2 で 0 例、投与群 3 で 3 例、合併症及び細菌感染による死亡は 5 例、10 例、10 例であった。2 例、4 例、3 例の合計 9 例は死亡理由が不明であった。

表 2.7.6.13-4　死亡（SAF）

	CPFX+MTZ iv (N=222)		CPFX+MTZ iv/po (N=220)		IPM/CS iv (N=231)	
	n	%	n	%	n	%
Cause of death	20	9.0	28	12.7	24	10.4
Accompanying disease	10	4.5	14	6.4	8	3.5
Bacterial infection	3	1.4	0		3	1.3
Bacterial infection and accompanying disease	5	2.3	10	4.5	10	4.3
Indeterminate	2	0.9	4	1.8	3	1.3

CPFX: ciprofloxacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, iv:intravenous, MTZ: metronidazole, po: per os, SAF: safety analysis setNote: percent is of total population (N in heading). A patient may be represented in more than one category.

Source: 5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 56

死亡に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.13-5に示す。

有害事象による死亡（転帰が死亡であった有害事象）は、投与群 1 で 15 例、投与群 2 で 12 例、投与群 3 で 13 例であった。

表 2.7.6.13-5 死亡に至った有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+MTZ iv (N=222) n (%)	CPFX+MTZ iv/po (N=220) n (%)	IPM/CS iv (N=231) n (%)
Any event	**全事象**	**15 (6.8)**	**12 (5.5)**	**13 (5.6)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**4 (1.8)**	**1 (0.5)**	**3 (1.3)**
Sepsis	敗血症	0	0	2 (0.9)
Multi system organ failure	多臓器不全	4 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.4)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**7 (3.2)**	**7 (3.2)**	**6 (2.6)**
Heart arrest	心停止	3 (1.4)	5 (2.3)	5 (2.2)
Heart failure	心不全	1 (0.5)	0	0
Myocardial infarct	心筋梗塞	0	2 (0.9)	1 (0.4)
Shock	ショック	3 (1.4)	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	0	1 (0.4)
Cerebral ischemia	脳虚血	0	0	1 (0.4)
Digestive	**胃腸障害**	**3 (1.4)**	**1 (0.5)**	**0**
Intestinal necrosis	腸壊死	2 (0.9)	0	0
Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	0	1 (0.5)	0
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	1 (0.5)	0	0
Metabolic & Nutritional	**代謝および栄養障害**	**0**	**1 (0.5)**	**0**
Acidosis	アシドーシス	0	1 (0.5)	0
Nervous	**神経系障害**	**0**	**2 (0.9)**	**1 (0.4)**
Convulsion	痙攣	0	0	1 (0.4)
Thinking abnormal	思考異常	0	1 (0.5)	0
Tremor	振戦	0	1 (0.5)	0
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (1.4)**	**2 (0.9)**	**5 (2.2)**
Apnea	無呼吸	1 (0.5)	2 (0.9)	4 (1.7)
Dyspnea	呼吸困難	1 (0.5)	0	0
Emphysema	肺気腫	1 (0.5)	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	0	0	1 (0.4)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**2 (0.9)**	**0**	**0**
Acute kidney failure	急性腎不全	1 (0.5)	0	0
Kidney function abnormal	腎機能異常	1 (0.5)	0	0

CPFX: ciprofloxacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, iv:intravenous, MTZ: metronidazole, po: per os, SAF: safety analysis set

Totals represent patient counts. Sum of cell frequencies may not equal column-heading figure due to patients with multiple events. For multiple occurrences of an adverse event within a patient, the occurrence with the worst outcome is presented.

Source: 5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 53

2.7.6.13.2.6.1.3 重篤な有害事象

重症度が高度又は重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.13-6に示す。

重症度が高度／重篤な有害事象は、投与群 1 で 25 例、投与群 2 で 22 例、投与群 3 で 17 例であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した重症度が高度／重篤な有害事象は、心停止（投与群 1：3 例、投与群 2：5 例、投与群 3：5 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　重症度が高度又は重篤な有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+MTZ iv (N=222) n (%)	CPFX+MTZ iv/po (N=220) n (%)	IPM/CS iv (N=231) n (%)
Any event	**全事象**	**25 (11.3)**	**22 (10.0)**	**17 (7.4)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**6 (2.7)**	**3 (1.4)**	**4 (1.7)**
Abdominal pain	腹痛	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Peritonitis	腹膜炎	1 (0.5)	0	0
Edema	浮腫	1 (0.5)	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	2 (0.9)
Headache	頭痛	0	1 (0.5)	0
Multi system organ failure	多臓器不全	4 (1.8)	1 (0.5)	1 (0.4)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**10 (4.5)**	**9 (4.1)**	**6 (2.6)**
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (0.5)	0
Congestive heart failure	うっ血性心不全	1 (0.5)	0	0
Heart arrest	心停止	3 (1.4)	5 (2.3)	5 (2.2)
Heart failure	心不全	1 (0.5)	0	0
Myocardial infarct	心筋梗塞	0	2 (0.9)	1 (0.4)
Shock	ショック	3 (1.4)	0	0
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Cerebral ischemia	脳虚血	0	0	1 (0.4)
Hypotension	低血圧	1 (0.5)	1 (0.5)	0
Peripheral edema	末梢性浮腫	1 (0.5)	0	0
Digestive	**胃腸障害**	**4 (1.8)**	**1 (0.5)**	**0**
Intestinal necrosis	腸壊死	2 (0.9)	0	0
Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	0	1 (0.5)	0
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	1 (0.5)	0	0
Nausea	悪心	1 (0.5)	0	0
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**2 (0.9)**	**1 (0.5)**	**0**
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (0.9)	0	0
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (0.5)	0
Metabolic & Nutritional	**代謝および栄養障害**	**0**	**2 (0.9)**	**0**
Acidosis	アシドーシス	0	1 (0.5)	0
Healing abnormal	治癒異常	0	1 (0.5)	0
Nervous	**神経系障害**	**0**	**6 (2.7)**	**2 (0.9)**
Agitation	激越	0	1 (0.5)	0
Convulsion	痙攣	0	1 (0.5)	1 (0.4)
Dementia	認知症	0	1 (0.5)	0
Hallucinations	幻覚	0	1 (0.5)	0
Somnolence	傾眠	0	0	1 (0.4)
Thinking abnormal	思考異常	0	1 (0.5)	0
Tremor	振戦	0	1 (0.5)	0
Twitching	攣縮	0	1 (0.5)	0

表 2.7.6.13-6　重症度が高度又は重篤な有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term	器官別大分類 基本語[a]	CPFX+MTZ iv (N=222) n (%)	CPFX+MTZ iv/po (N=220) n (%)	IPM/CS iv (N=231) n (%)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**5 (2.3)**	**4 (1.8)**	**5 (2.2)**
Apnea	無呼吸	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (1.3)
Dyspnea	呼吸困難	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.4)
Hypoxia	低酸素症	0	1 (0.5)	0
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (0.5)	0	1 (0.4)
Lung edema	肺水腫	0	1 (0.5)	0
Urogenital	**腎および尿路障害**	**1 (0.5)**	**1 (0.5)**	**2 (0.9)**
Acute kidney failure	急性腎不全	0	0	1 (0.4)
Kidney function abnormal	腎機能異常	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.4)

CPFX: ciprofloxacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, iv: intravenous, MTZ: metronidazole, po: per os, SAF: safety analysis set

Totals represent patient counts. Sum of cell frequencies may not equal column-heading figure due to patients with multiple events. For multiple occurrences of an adverse event within a patient, the occurrence with the maximum intensity is presented.

Source: 5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 52

2.7.6.13.2.6.1.4　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.13-7に示す。

有害事象により投与中止に至った被験者は、投与群 1 で 11 例、投与群 2 で 9 例、投与群 3 で 10 例であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 54）。

表 2.7.6.13-7　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Treatment	Patient number	COSTART term	有害事象名	Serious or Life threatening	Intensity	Relation to drug	Outcome
CPFX+MTZ iv	3006	Acute kidney failure	急性腎不全	Yes	Moderate	Remote	Death
		Multi system organ failure	多臓器不全	Yes	Severe / serious	Remote	Death
	3025	Injection site reaction	注射部位反応	No	Mild	Possible	Resolved
	3050	Kidney function abnormal	腎機能異常	Yes	Mild	Remote	Death
		Shock	ショック	Yes	Severe / serious	Remote	Death
	4014	Kidney function abnormal	腎機能異常	Yes	Severe / serious	Remote	Resolved
		Kidney function abnormal	腎機能異常	Yes	Severe / serious	Remote	Resolved
	10001	Dementia	認知症	No	Moderate	Possible	Improved
	11051	Urticaria	蕁麻疹	No	Moderate	Probable	Resolved
	12010	Thrombocytopenia	血小板減少症	No	Severe / serious	Possible	Resolved
	12035	Anxiety	不安	No	Moderate	Remote	Resolved
		Palpitation	動悸	No	Moderate	Remote	Resolved
	17018	Intestinal necrosis	腸壊死	Yes	Severe / serious	Remote	Death
	18050	Rash	発疹	No	Moderate	Probable	Resolved
	26018	Nausea	悪心	No	Mild	Remote	Resolved
CPFX+MTZ iv/po	7024	Kidney function abnormal	腎機能異常	Yes	Severe / serious	Remote	Worsened
	7032	Kidney function abnormal	腎機能異常	No	Moderate	Remote	Unchanged
	10010	Dementia	認知症	Yes	Severe / serious	Probable	Resolved
		Hallucinations	幻覚	Yes	Severe / serious	Probable	Resolved
	11006	Healing abnormal	治癒異常	Yes	Severe / serious	Possible	Resolved
	14013	Nausea	悪心	No	Mild	Possible	Resolved
		Dizziness	浮動性めまい	No	Mild	Possible	Resolved
		Sweating	発汗	No	Mild	Possible	Resolved
		Dyspepsia	消化不良	No	Mild	Possible	Resolved
		Insomnia	不眠症	No	Mild	Possible	Resolved
	15023	Rash	発疹	No	Mild	Possible	Resolved
	16034	Injection site reaction	注射部位反応	No	Mild	Probable	Resolved
	21047	Diarrhea	下痢	No	Moderate	Probable	Resolved
	26004	Acute kidney failure	急性腎不全	No	Moderate	Possible	Improved

表 2.7.6.13-7　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Treatment	Patient number	COSTART term	有害事象名[a]	Serious or Life threatening	Intensity	Relation to drug	Outcome
IPM/CS iv	3026	Injection site reaction	注射部位反応	No	Mild	Possible	Resolved
	4015	Heart arrest	心停止	Yes	Severe / serious	Remote	Death
	4038	Rash	発疹	No	NR	Remote	Insufficient follow-up
	7014	Sepsis	敗血症	Yes	Severe / serious	Remote	Death
	7023	Pruritus	そう痒症	No	Moderate	Possible	Resolved
		Urticaria	蕁麻疹	No	Mild	Possible	Resolved
	10012	Kidney function abnormal	腎機能異常	Yes	Moderate	Remote	Resolved
	10013	Kidney function abnormal	腎機能異常	Yes	Severe / serious	Remote	Improved
		Confusion	錯乱	Yes	Mild	Possible	Resolved
		Agitation	激越	Yes	Mild	Possible	Resolved
	15053	Nausea	悪心	No	Mild	Probable	Resolved
		Vomiting	嘔吐	No	Mild	Probable	Resolved
		Diarrhea	下痢	No	Mild	Probable	Resolved
	16037	Nausea	悪心	No	Moderate	Possible	Resolved
	17003	Convulsion	痙攣	Yes	Moderate	Remote	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

2.7.6.13.2.6.2　臨床検査

臨床検査パラメータについて、臨床的に意味のある変化の頻度は概して群間で同様であった（5.3.5.1.9 MMRR-1232/Appendix 13.9_Table 55）。

2.7.6.13.3　結論

腹腔内感染症を合併した患者における投与終了時の微生物学的効果について、CPFX と MTZ の静脈内併用投与は、IPM／CS の静脈内投与に対して非劣性であった。全般的臨床効果の寛解率も、CPFX と MTZ の静脈内併用投与と IPM／CS の静脈内投与で同程度であった。CPFX と MTZ の静脈内投与から経口投与に切替えた被験者における有効性は、IPM／CS の静脈内投与を続けた被験者と同様であった。すなわち、経口投与を行える患者では、標準的治療の静脈内投与、又は CPFX と MTZ の静脈内併用投与に代わり、同程度の有効性で CPFX と MTZ の経口投与が可能であることが示唆された。

CPFX と MTZ の併用投与の副作用プロファイルは許容可能で、忍容性も良好であった。

2.7.6.14 【国外試験】複雑性腹腔内感染症患者を対象とした二重盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験 D94-028（報告書番号 MMRR-1460）

参照項目：5.3.5.1.10 MMRR-1460

2.7.6.14.1 試験計画

試験の標題：
複雑性腹腔内感染症患者を対象とした、シプロフロキサシン（静脈内／経口投与）とメトロニダゾールの併用投与の安全性、有効性及び費用対効果を、ピペラシリン／タゾバクタム合剤の静脈内投与と比較した無作為化、二重盲検試験

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：41 施設〔米国（34 施設）、カナダ（7 施設）〕

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅳ相
最初の被験者の組入れ日：1995 年 9 月 10 日 最後の被験者の完了日：1997 年 5 月 31 日	

目的：
複雑性腹腔内感染症患者を対象にシプロフロキサシン（CPFX）静脈内投与とメトロニダゾール（MTZ）静脈内投与の併用、並びに CPFX 静脈内から経口への切替え投与と MTZ 併用の安全性、有効性及び費用対効果を、ピペラシリン（PIPC）／タゾバクタム（TAZ）合剤の静脈内投与と比較する。

試験方法：
本試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検試験であった。
推定される感染巣（虫垂炎又は虫垂炎以外）に基づき、被験者を CPFX＋MTZ 群又は PIPC／TAZ 群に無作為に層別割付けした。
治験薬の投与期間は最大 14 日とした。CPFX＋MTZ 群では、CPFX 400mg を 12 時間ごと、MTZ 500mg を 6 時間ごとに静脈内併用投与した。第 3 日に改善が認められた場合、CPFX 及び MTZ の経口投与に切替え、CPFX 500mg を 12 時間ごと、MTZ 500mg を 6 時間ごとに経口併用投与した。PIPC／TAZ 群では PIPC／TAZ（PIPC 3g 及び TAZ 0.375g を含む合剤）を 6 時間ごとに静脈内投与した。第 3 日に経口投与移行に十分な改善が認められた場合も、PIPC／TAZ の静脈内投与を継続した。なお、盲検性を維持するために、プラセボの静脈内投与（CPFX＋MTZ のプラセボ及び PIPC／TAZ のプラセボ）及び経口投与（CPFX＋MTZ のプラセボ）を行った。
被験者は入院の必要がなくなった時点で退院することを可とし、退院後も抗菌薬の投与が必要と判断された場合又は治験責任（分担）医師が必要と判断した場合は非盲検下で抗菌薬を経口投与した。経口投与した抗菌薬は治験責任（分担）医師が判断した。

診断と選択基準：
年齢が 18 歳以上で、外科的処置又は経皮的ドレナージ、及び抗菌薬の非経口投与を必要とする腹腔内感染症又はその疑いの入院患者を対象とした。
<u>選択基準</u>
(1) 開腹により、化膿性滲出液を伴う腹膜炎、腹腔内の膿瘍、あるいは肉眼的に胃腸穿孔が確認されたもの又は経皮的穿刺により腹腔内の化膿性滲出物が確認されたもの
(2) 開腹又は経皮的ドレナージを行っていない場合、腹腔内感染症が疑われ、全身性の炎症反応及び腹腔内感染症に一致する理学的及びその他所見を示す（以下 4 つの項目のうち 3 つ以上を満たす）もの
- 発熱（体温が直腸内測定で 38.5℃超、腋窩測定で 37℃超、口腔内測定又は鼓膜測定で 37.5℃超）
- 白血球数増加（白血球数が 12,000/mm^3 以上）

- 腹部症状（食欲不振、悪心、嘔吐又は疼痛）
- 圧痛（反跳痛の有無にかかわらず）、筋性防御又は腹壁硬直

(3)　腹部の単純X線撮影、画像検査（CT又はMRIなど）又は超音波検査のいずれか又は両方によって穿孔又は感染症が原因と考えられる局所所見が認められるもの
(4)　試験参加に文書により同意したもの

除外基準
(5)　CPFX、その他キノロンカルボン酸系薬剤、MTZ又はPIPC／TAZに対するアレルギーの既往、又はβラクタム系薬剤に対する過敏症の既往をもつもの
(6)　総合ビタミン剤の静脈内投与に対する過敏症の既往又はビタミン過剰症を有するもの
(7)　腎機能障害（血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上又は221μmol/L以上）を認めるもの、又は血液透析又は腹膜透析を受けているもの
(8)　腹膜カテーテルの留置を受けているもの
(9)　特発性細菌性腹膜炎による腹水を認めるもの
(10)　急性膵炎に続発した腹腔内感染症を認めるもの
(11)　発症から24時間未満の穿孔性消化性潰瘍又は外傷性上部消化管穿孔を有するもの
(12)　発症から12時間未満の外傷性下部消化管（大腸又は小腸）穿孔を有するもの
(13)　虫垂炎が疑われ、体温が38.5℃以下、臨床症状発現から24時間以内、白血球数が12,000/mm3未満のもの
(14)　複数回の再開腹術が予定されているもの
(15)　過去に本試験に組入れられたもの又は試験開始前30日以内に他の試験に参加したことのあるもの
(16)　妊娠中、授乳中又は妊娠の可能性が否定できない女性
(17)　組入れ時にAPACHE（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation）スコアが30超又は48時間の生存が見込まれないもの
(18)　腹腔内感染症に対して抗菌薬投与を24時間以上受けたもの又は現在の抗菌薬投与が奏効していない場合（抗菌薬の投与変更を必要とし、かつ外科的手術を必要とする）を除き腹腔内感染症に対して抗菌薬投与を受けたもの

有効性の評価項目：
主要評価項目：
全般的臨床効果：
投与終了時及び追跡調査時〔最終投与後3～5週目（虫垂炎患者は最終投与後1～3週目）〕の臨床効果の最も悪い判定結果を用い、「判定不能」を除き、判定結果が「寛解」であった被験者の割合を全般的臨床効果の寛解率とした。

副次評価項目：
臨床効果：
経口投与への切替え時、退院時（盲検期の終了時）、投与終了時（更に治験薬投与で奏効しなかった場合は代替抗菌薬の初回の投与期間の終了時）に臨床効果を判定し、以下に分類した。
寛解（Resolution）：腹腔内感染症のすべての症状及び徴候が消失し、抗菌薬投与を必要としない
改善（Improvement）：腹腔内感染症の症状及び徴候が意味のある改善を認め、抗菌薬投与を必要とする
無効（Failure）：腹腔内感染症の症状及び徴候の悪化又は変化がみられない。原因菌の感染過程に対し、追加又は代替の抗菌薬投与を必要とする。外科的処置を受けた被験者で感染症の存続に対して再度外科的処置を必要とする場合、創傷感染が認められる場合、死亡前に改善しなかった場合又は感染症が死亡に大きく起因していると判断される場合は臨床効果を「無効」と扱った。
判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で評価できず。投与期間中、腹腔内感染症の臨床像は改善したが、基礎疾患により死亡した場合、臨床効果は「判定不能」と扱った。ま

た、奏効しなかった原因が不適切な処置（手術時に膿瘍が完全に除去されなかったなど）による場合、外科的処置による意図しない外傷が消化管内の瘻孔の原因となった場合、胃腸部の漏出が未発見だった場合、外科的処置が主な原因で虚血性腸炎となり「無効」に至った場合なども臨床効果を「判定不能」と扱った。

追跡調査時〔最終投与後 3～5 週目（虫垂炎患者は最終投与後 1～3 週目）〕に臨床効果を判定し、以下に分類した。

継続して寛解（Continued resolution）：腹腔内感染症のすべての症状及び徴候が継続して消失

寛解（Resolution）：腹腔内感染症のすべての症状及び徴候が消失し、抗菌薬投与を必要としない

改善（Improvement）：腹腔内感染症の症状及び徴候の意味のある改善がみられ、抗菌薬投与を必要とする

無効（Failure）：腹腔内感染症の症状及び徴候の悪化又は変化がみられず、原因菌の感染過程に対し、追加又は代替の抗菌薬投与を必要とする。外科的処置を受けた被験者で継続する感染症に対して再度外科的処置を必要とする場合、創傷感染が認められる場合、死亡前に改善しなかった場合又は感染症が死亡に大きく起因していると判断される場合は臨床効果を「無効」と扱った。

再発（Relapse）：投与終了時に「寛解」と判定されたが、追跡調査時に腹腔内感染症の症状及び徴候の再発又は悪化が認められ、追加の抗菌薬投与又は外科的処置を必要とする

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で評価できず

微生物学的効果：

投与終了時の微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

消失（Eradication）：培養において原因菌を認めず

推定消失（Presumed eradication）：臨床的に寛解した被験者で、培養検体が採取できず

存続（Persistence）：主要な感染部位から分離された原因菌を確認。又は、培養検体が評価可能でない

推定存続（Presumed persistence）：臨床的に無効であった被験者で、培養検体が採取できず

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で評価できず（投与後の培養検体が得られない場合、原因菌が治験薬に対して耐性を示した場合など）

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査

被験者数：

計画時：500 例

被験者数の設定根拠

目標被験者数は、経口投与への切替えが必要な被験者数を考慮して算出した。経口投与に切替えた被験者の寛解率を 95%と推定し、デルタ値（群間の差の許容できる最大値）を 10%、有意水準を 0.025（片側）とした場合、各群 110 例という被験者数により 70%の検出力で非劣性を示すことができる。約半数の被験者が経口投与に切替えると想定すると、各群で必要な被験者数は 220 例となる。更に、評価可能な被験者の割合を 88%と推定すると、合計 500 例の被験者が必要であった。

各群の評価可能な被験者を 220 例、寛解率を 85%（デルタ値 15%）とした場合、本試験で非劣性を示すための検出力は 95%となる。

実際の有効性解析対象集団は 282 例と目標とした被験者数より少なかったが、その一方、寛解率については全被験者で 74%、また経口投与に切替えた被験者で 85%と計画時の見積もりより低かった。また、デルタ値は全被験者では 20%、また経口投与に切替えた被験者では 15%となった。結果的に、経口投与に切替えた被験者において、非劣性を示すための検出力は 65%、全被験者において非劣性を示すための検出力は 90%であった。

解析時：

安全性解析対象集団（SAF）：458 例（CPFX＋MTZ 群 235 例、PIPC／TAZ 群 223 例）

有効性解析対象集団：282 例（CPFX＋MTZ 群 151 例、PIPC／TAZ 群 131 例）

解析方法：
有効性：
有効性主要評価項目は、全般的臨床効果とした。全般的臨床効果について群間の寛解率の重み付けした差（CPFX＋MTZ 群の寛解率－PIPC／TAZ 群の寛解率）の 95%信頼区間（CI）を Mantel-Haenszel 型の重みを用いて構成した。本試験の主要な目的は 2 つあり、1 つ目は CPFX＋MTZ 投与の PIPC／TAZ 投与に対する非劣性を全被験者について示すこと、また 2 つ目は同様な非劣性を経口投与に切替えた被験者において示すことであった。得られた寛解率が計画時の想定とは異なっていたため、全被験者については群間の差の 95%CI の下限値が－20%を超えるときに、CPFX＋MTZ 投与の PIPC／TAZ 投与に対する非劣性が示され、また経口投与に切替えた被験者については下限値が－15%を超えるときに非劣性が示される。

本試験の副次目的である費用対効果について、入院期間、試験期間中の処置及び薬剤からなる Healthcare resource utilization（HCRU）を用いて評価する予定であったが、処置、コスト、薬剤に関する十分な情報が得られなかったため、入院期間のみを評価した。入院期間と Healthcare Cost and Utilization Project （HCUP-3）データ（1 日の入院費：虫垂炎及び虫垂炎に関連する症状で 2,279 米ドル、腹膜炎及び腸管膿瘍で 2,154 米ドル、胆道系疾患で 2,465 米ドル）に基づき、入院費を算出した。

2.7.6.14.2 成績

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳

459 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX＋MTZ 群に 235 例、PIPC／TAZ 群に 224 例が割付けられた。459 例のうち PIPC／TAZ 群の 1 例を除く 458 例（CPFX＋MTZ 群 235 例、PIPC／TAZ 群 223 例）に治験薬が投与された。試験を中止した被験者は 142 例（65 例、77 例）であり、主な中止理由は「効果不十分」（18 例、17 例）、「有害事象」（14 例、16 例）及び「その他」（14 例、28 例）であった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.1/1、14.1/2）。

2.7.6.14.2.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬が投与された 458 例（CPFX＋MTZ 群 235 例、PIPC／TAZ 群 223 例）を SAF とした。このうち 282 例（151 例、131 例）を有効性解析対象集団とした。有効性解析対象集団から除外された被験者は 177 例（84 例、93 例）であり、多かった除外理由は、「選択基準及び除外基準逸脱」（29 例、28 例）、「臨床評価が得られず」（25 例、22 例）及び「投与期間が不適切」（15 例、27 例）であった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.1/3）。

2.7.6.14.2.3 被験者背景

SAF の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

男性の割合は、CPFX＋MTZ 群 60%（140 例）、PIPC／TAZ 群 62%（138 例）であった。なお、CPFX＋MTZ 群 1 例は性別データが欠測であった。年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX＋MTZ 群 46.7±18.5 歳（17.0～92.0 歳）、PIPC／TAZ 群 47.4±19.6 歳（17.0～88.0 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋MTZ 群 76.8±20.1kg（40.0～207.0kg）、PIPC／TAZ 群 74.9±19.9kg（35.0～161.0kg）であった。白人の割合は CPFX＋MTZ 群 63%（148 例）、PIPC／TAZ 群 66%（147 例）、黒人の割合はそれぞれ 15%（36 例）、15%（34 例）、ヒスパニックの割合はそれぞれ 18%（42 例）、15%（33 例）、アジア人の割合はそれぞれ 2%（4 例）、3%（7 例）、その他の割合はそれぞれ 1%（3 例）、＜1%（2 例）であった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.1/7）。

健康状態が良好であった被験者の割合は CPFX＋MTZ 群 47%（110 例）、PIPC／TAZ 群 47%（104 例）、中等度であった被験者の割合はそれぞれ 43%（102 例）、43%（96 例）、不良であった被験者の割合はそれぞれ 9%（22 例）、10%（23 例）であった。APACHEⅡスコアの平均値±SD（範囲）は、CPFX＋MTZ 群 9.3±5.9（0.0～32.0）、PIPC／TAZ 群 9.3±6.0（0.0～40.0）であった。発症から治療開始までの期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋MTZ 群 5.4±8.9 日（1.0～92.0 日）、PIPC／TAZ 群 5.4±8.7 日（1.0～65.0 日）であった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.1/7、14.1/8）。

有効性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

男性の割合は、CPFX＋MTZ 群 64%（97 例）、PIPC／TAZ 群 62%（81 例）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋MTZ 群 46.9±17.8 歳（18.0～87.0 歳）、PIPC／TAZ 群 48.8±20.2 歳（18.0～88.0 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋MTZ 群 78.8±20.7kg

（40.0～207.0kg）、PIPC／TAZ 群 77.0±19.5kg（37.0～159.0kg）であった。白人の割合は CPFX＋MTZ 群 62%（93 例）、PIPC／TAZ 群 61%（80 例）、黒人の割合はそれぞれ 17%（25 例）、18%（24 例）、ヒスパニックの割合はそれぞれ 17%（26 例）、17%（22 例）、アジア人の割合はそれぞれ 3%（4 例）、4%（5 例）、その他の割合はそれぞれ 2%（3 例）、0%（0 例）であった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.1/4）。

健康状態が良好であった被験者の割合は CPFX＋MTZ 群 46%（69 例）、PIPC／TAZ 群 43%（56 例）、中等度であった被験者の割合はそれぞれ 46%（69 例）、46%（60 例）、不良であった被験者の割合はそれぞれ 9%（13 例）、11%（15 例）であった。APACHEⅡスコアの平均値±SD（範囲）は、CPFX＋MTZ 群 9.6±5.5（0.0～32.0）、PIPC／TAZ 群 9.5±5.7（0.0～29.0）であった。発症から治療開始までの期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋MTZ 群 5.9±10.1 日（1.0～92.0 日）、PIPC／TAZ 群 6.6±10.6 日（1.0～65.0 日）であった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.1/4、14.1/5）。

2.7.6.14.2.4　服薬状況

SAF における治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋MTZ 群 9±4 日（1～31 日）、PIPC／TAZ 群 9±5 日（1～29 日）であった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.2/28）。経口投与へ切替えた被験者（138 例、113 例）の投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋MTZ 群 10±4 日（4～31 日）、PIPC／TAZ 群 10±4 日（3～29 日）、経口投与期間の平均値±SD（範囲）は CPFX＋MTZ 群 6±4 日（1～28 日）、PIPC／TAZ 群 6±4 日（1～26 日）であった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.2/29、14.2/30）。

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±SD（範囲）は、CPFX＋MTZ 群 9±4 日（2～22 日）、PIPC／TAZ 群 10±5 日（3～29 日）であった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.2/10）。経口投与へ切替えた被験者（96 例、75 例）の投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋MTZ 群 10±4 日（4～20 日）、PIPC／TAZ 群 11±4 日（4～29 日）、経口投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋MTZ 群 6±3 日（1～17 日）、PIPC／TAZ 群 7±4 日（1～26 日）であった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.2/11、14.2/12）。

2.7.6.14.2.5　有効性の結果

2.7.6.14.2.5.1　有効性主要評価項目（全般的臨床効果）

有効性解析対象集団における全般的臨床効果を表 2.7.6.14-1に示す。

全般的臨床評価が「寛解」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX＋MTZ 群 74%（99／134 例）、PIPC／TAZ 群 63%（73／116 例）であった。群間の差の 95%CI の下限値が規定した－20%を上回ったことから、CPFX＋MTZ 投与の PIPC／TAZ 投与に対する非劣性が示された。更に、群間の差の 95%CI の下限値が 0%を上回ったことから、PIPC／TAZ の投与と比較して CPFX＋MTZ の投与は統計学的に優れていると判断された。

感染症ごとの全般的臨床評価が「寛解」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、虫垂炎では CPFX＋MTZ 群 88%（37／42 例）、PIPC／TAZ 群 64%（28／44 例）、虫垂炎以外ではそれぞれ 67%（62／92 例）、63%（45／72 例）であった。全体の寛解率が PIPC／TAZ 群と比較して CPFX＋MTZ 群で 11%高かったことに関して、虫垂炎での寛解率が高かったことが寄与したと考えられた。

表 2.7.6.14-1 追跡調査時の全般的臨床効果（有効性解析対象集団）

		CPFX+MTZ n/N (%)	PIPC/TAZ n/N (%)
Appendicitis	Resolution	37/42 (88)	28/44 (64)
	Failure	5/42 (12)	16/44 (36)
	Indeterminate	3	3
Non-appendicitis	Resolution	62/92 (67)	45/72 (63)
	Failure	30/92 (33)	27/72 (38)
	Indeterminate	14	12
All	Resolution	99/134 (74)	73/116 (63)
	Failure	35/134 (26)	43/116 (37)
	Indeterminate	17	15
95% Confidence interval for CPFX+MTZ－PIPC/TAZ		[0.3%, 23.1%]	

CPFX: ciprofloxacin, MTZ: metronidazole, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam

Source: 5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.2/1, Section 11.4.1

有効性解析対象集団の経口投与への切替え可能であった被験者（CPFX＋MTZ 群では CPFX＋MTZ の経口投与、PIPC／TAZ 群では継続して PIPC／TAZ の静脈内投与）における全般的臨床効果を表 2.7.6.14-2に示す。

全般的臨床評価が「寛解」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX＋MTZ 群 85%（69／81 例）、PIPC／TAZ 群 70%（47／67 例）であった。

群間の差の 95%CI の下限値は 0%を上回ったことから、有効性解析対象集団全体と同様に、CPFX＋MTZ 投与は PIPC／TAZ 投与と比較して、統計学的に優れていると判断された。

表 2.7.6.14-2 経口投与への切替え可能被験者のみを対象とした全般的臨床効果（有効性解析対象集団）

		CPFX+MTZ n/N (%)	PIPC/TAZ n/N (%)
Appendicitis	Resolution	24/27 (89)	19/28 (68)
	Failure	3/27 (11)	9/28 (32)
	Indeterminate	3	1
Non-appendicitis	Resolution	45/54 (83)	28/39 (72)
	Failure	9/54 (17)	11/39 (28)
	Indeterminate	12	7
All	Resolution	69/81 (85)	47/67 (70)
	Failure	12/81 (15)	20/67 (30)
	Indeterminate	15	8
95% Confidence interval for CPFX+MTZ－PIPC/TAZ		[1.6%, 28.7%]	

CPFX: ciprofloxacin, MTZ: metronidazole, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam

Source: 5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.2/5, Section 11.4.1

2.7.6.14.2.5.2　有効性副次評価項目

2.7.6.14.2.5.2.1　臨床効果

投与終了時

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 2.7.6.14-3に示す。

投与終了時の臨床効果が「寛解」又は「改善」であった被験者の割合（「判定不能」又は「欠測」を母数に含めず）は、CPFX＋MTZ 群 81%（112／138 例）、PIPC／TAZ 群 74%（90／122 例）であった。

表 2.7.6.14-3　投与終了時の臨床効果（有効性解析対象集団）

	CPFX+MTZ n/N (%)	PIPC/TAZ n/N (%)
Resolution	106/138 (77)	84/122 (69)
Improvement	6/138 (4)	6/122 (5)
Failure	26/138 (19)	32/122 (26)
Indeterminate	3	3
Missing	10	6

CPFX: ciprofloxacin, MTZ: metronidazole, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam

Source: 5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.2/2, Section 11.4.1

追跡調査時

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 2.7.6.14-4に示す。

追跡調査時の臨床効果が「寛解」、「改善」又は「継続して寛解」であった被験者の割合（「判定不能」又は「欠測」を母数に含めず）は、CPFX＋MTZ 群 95%（126／132 例）、PIPC／TAZ 群 94%（101／108 例）であった。

表 2.7.6.14-4　追跡調査時の臨床効果（有効性解析対象集団）

	CPFX+MTZ n/N (%)	PIPC/TAZ n/N (%)
Resolution	0	1/108 (<1)
Improvement	1/132 (<1)	2/108 (2)
Failure	1/132 (<1)	2/108 (2)
Continued resolution	125/132 (95)	98/108 (91)
Relapse	5/132 (4)	5/108 (5)
Indeterminate	6	9
Missing	13	14

CPFX: ciprofloxacin, MTZ: metronidazole, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam

Source: 5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.2/2, Section 11.4.1

2.7.6.14.2.5.2.2　　投与終了時の微生物学的効果

有効性解析対象集団における投与終了時の微生物学的効果を表 2.7.6.14-5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（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX＋MTZ 群 77%（79／102 例）、PIPC／TAZ 群 71%（68／96 例）であった。群間の差の 95%CI の下限値が規定した－20%を上回ったことから、CPFX＋MTZ 投与の PIPC／TAZ 投与に対する非劣性が示された。

感染症ごと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は、虫垂炎では CPFX＋MTZ 群 84%（27／32 例）、PIPC／TAZ 群 75%（27／36 例）、虫垂炎以外では CPFX＋MTZ 群 74%（52／70 例）、PIPC／TAZ 群 68%（41／60 例）であった。

表 2.7.6.14-5　投与終了時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

		CPFX+MTZ n/N (%)	PIPC/TAZ n/N (%)
Appendicitis	Eradication	1/32 (3)	1/36 (3)
	Presumed eradication	26/32 (81)	26/36 (72)
	Persistence	0	2/36 (6)
	Presumed persistence	5/32 (16)	7/36 (19)
	Indeterminate	13	11
Non-appendicitis	Eradication	2/70 (3)	5/60 (8)
	Presumed eradication	50/70 (71)	36/60 (60)
	Persistence	5/70 (7)	9/60 (15)
	Presumed persistence	13/70 (19)	10/60 (17)
	Indeterminate	36	24
All	Eradication	3/102 (3)	6/96 (6)
	Presumed eradication	76/102 (75)	62/96 (65)
	Persistence	5/102 (5)	11/96 (11)
	Presumed persistence	18/102 (18)	17/96 (18)
	Indeterminate	49	35
95% Confidence interval for CPFX+MTZ－PIPC/TAZ			[-5.1%, 19.4%]

CPFX: ciprofloxacin, MTZ: metronidazole, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam

Source: 5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.2/3, Section 11.4.1

主な原因菌別の投与終了時の微生物学的効果が「消失」又は「推定消失」であった原因菌の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、*E. coli* では CPFX＋MTZ 群 82%（67／82 例）、PIPC／TAZ 群 80%（61／76 例）、*B. fragilis* ではそれぞれ 74%（26／35 例）、87%（27／31 例）、*K. pneumoniae* ではそれぞれ 76%（16／21 例）、69%（9／13 例）、*viridans Strep* ではそれぞれ 93%（27／29 例）、80%（20／25 例）、*P. aeruginosa* ではそれぞれ 85%（11／13 例）、77%（10／13 例）であった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.2/4、Section 11.4.1）。

2.7.6.14.2.5.2.3 入院期間

入院期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋MTZ 群では 14±12 日（4～76 日）、PIPC／TAZ 群では 17±22 日（4～177 日）であり、CPFX＋MTZ 群が 3 日短かった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.2/9）。

CPFX＋MTZ 群において、HCUP-3 の評価対象となった被験者の感染症の内訳は、虫垂炎が 45 例、虫垂炎以外かつ胆道系疾患以外が 106 例、胆道系疾患が 3 例であった。これらの集団で、CPFX＋MTZ 群の入院期間の平均値が PIPC／TAZ 群に比べ 3 日短いと想定すると、AHCPR（Agency of Health Care Policy and Research）による HCUP-3 のデータに基づき、CPFX＋MTZ 群の PIPC／TAZ 群に対する入院費の削減額は全体で 995,426 米ドル、被験者一人あたり 6,592 米ドルとなる。

2.7.6.14.2.6 安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.14.2.6.1 有害事象

CPFX＋MTZ 群又は PIPC／TAZ 群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.14-6に示す。

有害事象の発現割合は、CPFX＋MTZ 群 82%（193／235 例）、PIPC／TAZ 群 74%（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 20%、PIPC／TAZ 群 10%）、感染（7%、11%）、下痢（9%、9%）、嘔吐（12%、5%）、発疹（7%、7%）、注射部位反応（9%、4%）、不安（9%、4%）、イレウス（7%、6%）、貧血（6%、7%）、そう痒症（8%、4%）、浮腫（6%、6%）、低カリウム血症（6%、6%）、不眠症（6%、5%）、呼吸困難（6%、5%）、胸水（5%、6%）、頭痛（6%、4%）、低血圧（4%、6%）、高血圧（6%、3%）、発熱（3%、5%）及び錯乱（3%、5%）であった。

悪心、嘔吐、注射部位反応、不安、そう痒症及び高血圧の発現割合は、PIPC／TAZ 群と比較して CPFX＋MTZ 群で 2 倍以上であった。PIPC／TAZ 群と比較して CPFX＋MTZ 群で多く報告されたそのほかの有害事象は、イレウス、不眠症、呼吸困難及び頭痛であった。

表 2.7.6.14-6　有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+MTZ (N=235) n (%)	PIPC/TAZ (N=223) n (%)
Any event	**全事象**	**193 (82)**	**164 (74)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**97 (41)**	**100 (45)**
Injection site reaction	注射部位反応	21 (9)	9 (4)
Infection	感染	17 (7)	25 (11)
Headache	頭痛	15 (6)	8 (4)
Edema	浮腫	13 (6)	13 (6)
Abdominal pain	腹痛	7 (3)	10 (4)
Asthenia	無力症	7 (3)	8 (4)
Sepsis	敗血症	7 (3)	4 (2)
Abscess	膿瘍	6 (3)	7 (3)
Fever	発熱	6 (3)	12 (5)
Injection site pain	注射部位疼痛	5 (2)	1 (<1)
Chest pain	胸痛	5 (2)	10 (4)
Ascites	腹水	4 (2)	2 (<1)
Back pain	背部痛	4 (2)	3 (1)
Cellulitis	蜂巣炎	3 (1)	4 (2)
Pain	疼痛	2 (<1)	4 (2)
Lab test abnormal	臨床検査異常	1 (<1)	4 (2)
Moniliasis	モニリア症	0	4 (2)
Cardiovascular	**心臓障害、血管障害**	**53 (23)**	**60 (27)**
Hypertension	高血圧	13 (6)	6 (3)
Hypotension	低血圧	9 (4)	13 (6)
Peripheral edema	末梢性浮腫	9 (4)	9 (4)
Tachycardia	頻脈	8 (3)	9 (4)
Atrial fibrillation	心房細動	5 (2)	9 (4)
Hemorrhage	出血	4 (2)	8 (4)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	0	4 (2)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	4 (2)
Digestive	**胃腸障害**	**106 (45)**	**72 (32)**
Nausea	悪心	46 (20)	22 (10)
Vomiting	嘔吐	28 (12)	12 (5)
Diarrhea	下痢	22 (9)	19 (9)
Ileus	イレウス	17 (7)	14 (6)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	6 (3)	6 (3)
Constipation	便秘	6 (3)	4 (2)
Dyspepsia	消化不良	6 (3)	6 (3)
Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	5 (2)	3 (1)
Intestinal obstruction	腸閉塞	4 (2)	2 (<1)
Endocrine	**内分泌障害**	**1 (<1)**	**1 (<1)**
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**29 (12)**	**27 (12)**
Anemia	貧血	15 (6)	16 (7)
Thrombocytopenia	血小板減少症	5 (2)	3 (1)

表 2.7.6.14-6 有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+MTZ (N=235) n (%)	PIPC/TAZ (N=223) n (%)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**33 (14)**	**33 (15)**
Hypokalemia	低カリウム血症	13 (6)	13 (6)
Hyperglycemia	高血糖	7 (3)	6 (3)
Hypoproteinemia	低蛋白血症	4 (2)	2 (<1)
Hypocalcemia	低カルシウム血症	2 (<1)	5 (2)
Hypophosphatemia	低リン酸血症	2 (<1)	4 (2)
Hypomagnesemia	低マグネシウム血症	1 (<1)	4 (2)
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	**3 (1)**	**2 (<1)**
Nervous	**神経系障害**	**62 (26)**	**44 (20)**
Anxiety	不安	22 (9)	9 (4)
Insomnia	不眠症	14 (6)	11 (5)
Dizziness	浮動性めまい	10 (4)	2 (<1)
Agitation	激越	9 (4)	9 (4)
Confusion	錯乱	7 (3)	11 (5)
Hallucinations	幻覚	3 (1)	5 (2)
Hypesthesia	感覚鈍麻	3 (1)	4 (2)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**57 (24)**	**65 (29)**
Dyspnea	呼吸困難	13 (6)	11 (5)
Pleural effusion	胸水	11 (5)	14 (6)
Pneumonia	肺炎	8 (3)	8 (4)
Cough increased	咳嗽増加	7 (3)	4 (2)
Apnea	無呼吸	6 (3)	4 (2)
Hyperventilation	過換気	6 (3)	1 (<1)
Hypoxia	低酸素症	6 (3)	3 (1)
Atelectasis	無気肺	6 (3)	8 (4)
Pharyngitis	咽頭炎	6 (3)	6 (3)
Lung edema	肺水腫	5 (2)	7 (3)
Asthma	喘息	4 (2)	5 (2)
Lung disorder	肺障害	2 (<1)	5 (2)
Rhinitis	鼻炎	0	4 (2)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**41 (17)**	**32 (14)**
Pruritus	そう痒症	18 (8)	9 (4)
Rash	発疹	16 (7)	16 (7)
Special senses	**感覚障害**	**6 (3)**	**1 (<1)**
Urogenital	**腎および尿路障害**	**26 (11)**	**28 (13)**
Oliguria	乏尿	6 (3)	8 (4)
Vaginitis	腟炎	4 (2)	1 (<1)
Kidney function abnormal	腎機能異常	2 (<1)	7 (3)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (<1)	7 (3)
Hematuria	血尿	0	4 (2)

CPFX: ciprofloxacin, Lab test abnormal: laboratory test abnormal, MTZ: metronidazole, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam, SAF: safety analysis set

Notes: Incidence rate = number of events / number of patients, where:
Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.
Source: 5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table14.3.1/1

2.7.6.14.2.6.1.1　　治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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「評価不能（Not assessable）」のいずれかに判定した。治験薬との因果関係が「関連なし」と判定された有害事象以外を治験薬と関連のある有害事象とした。

CPFX＋MTZ 群又は PIPC／TAZ 群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.14-7に示す。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX＋MTZ 群で 50%（117／235 例）、PIPC／TAZ 群で 47%（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%、PIPC／TAZ 群 7%）、下痢（7%、6%）、嘔吐（7%、3%）、発疹（5%、5%）及びそう痒症（5%、4%）であった。

表 2.7.6.14-7 治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上 (SAF)

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+MTZ (N=235) n (%)	PIPC/TAZ (N=223) n (%)
Any event	**全事象**	**117 (50)**	**105 (47)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**38 (16)**	**42 (19)**
Injection site reaction	注射部位反応	10 (4)	5 (2)
Headache	頭痛	9 (4)	5 (2)
Infection	感染	7 (3)	10 (4)
Injection site pain	注射部位疼痛	4 (2)	0
Edema	浮腫	3 (1)	5 (2)
Abdominal pain	腹痛	2 (<1)	4 (2)
Cardiovascular	**心臓障害、血管障害**	**21 (9)**	**18 (8)**
Hypertension	高血圧	6 (3)	1 (<1)
Tachycardia	頻脈	4 (2)	5 (2)
Digestive	**胃腸障害**	**59 (25)**	**43 (19)**
Nausea	悪心	33 (14)	15 (7)
Diarrhea	下痢	17 (7)	13 (6)
Vomiting	嘔吐	16 (7)	7 (3)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	6 (3)	5 (2)
Ileus	イレウス	2 (<1)	4 (2)
Endocrine	**内分泌障害**	**0**	**1 (<1)**
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**9 (4)**	**13 (6)**
Thrombocytopenia	血小板減少症	4 (2)	1 (<1)
Anemia	貧血	2 (<1)	8 (4)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**12 (5)**	**16 (7)**
Hypokalemia	低カリウム血症	5 (2)	5 (2)
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**1 (<1)**
Nervous	**神経系障害**	**21 (9)**	**20 (9)**
Dizziness	浮動性めまい	6 (3)	2 (<1)
Anxiety	不安	5 (2)	0
Insomnia	不眠症	5 (2)	6 (3)
Agitation	激越	4 (2)	4 (2)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**23 (10)**	**20 (9)**
Dyspnea	呼吸困難	5 (2)	4 (2)
Pneumonia	肺炎	4 (2)	0
Pleural effusion	胸水	4 (2)	5 (2)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**26 (11)**	**20 (9)**
Rash	発疹	12 (5)	11 (5)
Pruritus	そう痒症	12 (5)	8 (4)
Special senses	**感覚障害**	**5 (2)**	**1 (<1)**
Urogenital	**腎および尿路障害**	**11 (5)**	**15 (7)**
Kidney function abnormal	腎機能異常	1 (<1)	5 (2)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (<1)	4 (2)

CPFX: ciprofloxacin, MTZ: metronidazole, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam, 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 or after treatment.

Source: 5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table14.3.1/2

2.7.6.14.2.6.1.2　　死亡

試験期間中の死亡は、CPFX＋MTZ 群で 13／235 例（6%）、PIPC／TAZ 群で 10／223 例（4%）報告された。死亡理由の内訳は、CPFX＋MTZ 群で有害事象 7 例、合併症 4 例、細菌感染及び合併症 1 例及びその他 1 例、PIPC／TAZ 群では、有害事象 2 例、合併症 2 例、細菌感染及び合併症 2 例、細菌感染 1 例及びその他 3 例であった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table14.3.1/4）。

有害事象により死亡した被験者に発現した有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.14-8に示す。

表 2.7.6.14-8 有害事象により死亡した被験者に発現した有害事象の一覧（SAF）

Patient number	Relative day of death[a]	COSTART term Preferred term		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 fibrilation	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
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

表 2.7.6.14-8　有害事象により死亡した被験者に発現した有害事象の一覧（SAF）（続き）

Patient number	Relative day of death[a]	COSTART term Preferred term		Severity	Relation to drug	Action taken	Outcome of event
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

2.7.6.14.2.6.1.3　　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.14-9に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、CPFX＋MTZ 群 23%（53／235 例）、PIPC／TAZ 群 26%（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（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table14.3.1/3）。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%、PIPC／TAZ 群 2%）、無呼吸（3%、2%）、敗血症（3%、1%）、膿瘍（2%、2%）、感染（1%未満、3%）、腸閉塞（2%、1%未満）、低血圧（1%、2%）、肺炎（1%、2%）及び呼吸困難（1%未満、2%）であった。

表 2.7.6.14-9 重篤な有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+MTZ (N=235) n (%)	PIPC/TAZ (N=223) n (%)
Any event	**全事象**	**53 (23)**	**56 (25)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**14 (6)**	**20 (9)**
Sepsis	敗血症	6 (3)	3 (1)
Abscess	膿瘍	4 (2)	4 (2)
Infection	感染	2 (<1)	6 (3)
Ascites	腹水	1 (<1)	2 (<1)
Carcinoma	癌	1 (<1)	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (<1)	0
Multi system organ failure	多臓器不全	1 (<1)	1 (<1)
Accidental injury	事故による外傷	0	1 (<1)
Allergic reaction	アレルギー反応	0	1 (<1)
Asthenia	無力症	0	1 (<1)
Fever	発熱	0	1 (<1)
Lab test abnormal	臨床検査異常	0	1 (<1)
Moniliasis	モニリア症	0	1 (<1)
Chest pain	胸痛	0	1 (<1)
Cardiovascular	**心臓障害、血管障害**	**13 (6)**	**16 (7)**
Heart arrest	心停止	3 (1)	1 (<1)
Hypotension	低血圧	3 (1)	4 (2)
Bradycardia	徐脈	2 (<1)	2 (<1)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (<1)	1 (<1)
Heart failure	心不全	1 (<1)	0
Myocardial infarct	心筋梗塞	1 (<1)	3 (1)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	1 (<1)	0
Ventricular fibrillation	心室細動	1 (<1)	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (<1)	0
Deep thrombophlebitis	深部血栓性静脈炎	1 (<1)	1 (<1)
Hemorrhage	出血	1 (<1)	2 (<1)
Thrombosis	血栓症	1 (<1)	0
Bigeminy	二段脈	0	1 (<1)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	0	3 (1)
Endocarditis	心内膜炎	0	1 (<1)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (<1)
Shock	ショック	0	2 (<1)
Embolus	塞栓	0	1 (<1)
Digestive	**胃腸障害**	**18 (8)**	**8 (4)**
Ileus	イレウス	7 (3)	4 (2)
Intestinal obstruction	腸閉塞	4 (2)	2 (<1)
Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	2 (<1)	0
Large intestine perforation	大腸穿孔	1 (<1)	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (<1)	0
Nausea	悪心	1 (<1)	0
Vomiting	嘔吐	1 (<1)	1 (<1)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	1 (<1)	0
Small intestine perforation	小腸穿孔	1 (<1)	0
Diarrhea	下痢	0	1 (<1)
Intestinal perforation	腸管穿孔	0	1 (<1)
Surgery	外科手術	0	1 (<1)

表 2.7.6.14-9 重篤な有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+MTZ (N=235) n (%)	PIPC/TAZ (N=223) n (%)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**3 (1)**	**3 (1)**
Coagulation disorder	凝固障害	2 (<1)	1 (<1)
Thrombocythemia	血小板血症	1 (<1)	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (<1)	1 (<1)
Anemia	貧血	0	1 (<1)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**3 (1)**	**2 (<1)**
Hyperglycemia	高血糖	1 (<1)	0
Healing abnormal	治癒異常	1 (<1)	1 (<1)
Dehydration	脱水	1 (<1)	1 (<1)
Nervous	**神経系障害**	**2 (<1)**	**1 (<1)**
Convulsion	痙攣	1 (<1)	0
Encephalopathy	脳症	1 (<1)	0
Cerebral hemorrhage	脳出血	0	1 (<1)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**17 (7)**	**17 (8)**
Apnea	無呼吸	6 (3)	4 (2)
Respiratory disorder	呼吸障害	3 (1)	2 (<1)
Pneumonia	肺炎	3 (1)	5 (2)
Dyspnea	呼吸困難	2 (<1)	4 (2)
Lung edema	肺水腫	2 (<1)	1 (<1)
Pulmonary embolus	肺塞栓症	1 (<1)	0
Pleural effusion	胸水	1 (<1)	1 (<1)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**3 (1)**	**4 (2)**
Kidney failure	腎不全	2 (<1)	1 (<1)
Bladder neoplasm	膀胱新生物	1 (<1)	0
Acute kidney failure	急性腎不全	0	2 (<1)
Kidney function abnormal	腎機能異常	0	1 (<1)
Oliguria	乏尿	0	1 (<1)

CPFX: ciprofloxacin, MTZ: metronidazole, PIPC/TAZ: piperacillin/tazobactam, SAF: safety analysis set

Notes: Incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.

Source: 5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.3.1/3

2.7.6.14.2.6.1.4 投与中止に至った有害事象

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（悪心及びイレウス）、PIPC／TAZ 群ではイレウス及び発疹であった（5.3.5.1.10 MMRR-1460/Table 14.3.2/2）。

2.7.6.14.2.6.2 臨床検査値

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。主な検査値異常は、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、クロール低値及び二酸化炭素低値であった。

2.7.6.14.3　　結論

CPFX と MTZ の併用投与（静脈内投与又は静脈内から経口への切替え投与）の臨床効果は、PIPC／TAZ の静脈内投与より優れており、医療費の削減になり得ることが示された。複雑性腹腔内感染症患者を対象とした CPFX と MTZ の併用投与（静脈内投与又は静脈内から経口への切替え投与）は、安全かつ有効であることが示された。

臨床検査値の異常を含む有害事象は、両群で多く報告されたが、対象とした被験者の感染症の重篤性を考慮すれば想定内であった。

2.7.6.15 【国外試験】市中又は院内肺炎患者を対象とした第三者盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験 D89-027（報告書番号 MMRR-1221）

参照項目：5.3.5.1.11 MMRR-1221

2.7.6.15.1 試験計画

試験の標題：

肺炎患者を対象としたシプロフロキサシン 400mg 又は 500mg の 12 時間ごとの静脈内又は経口投与の有効性及び安全性を、セフトリアキソン 1,000mg の 24 時間ごとの静脈内又は筋肉内投与と比較する第三者盲検無作為化試験

治験責任医師：

[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：

19 施設（米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅳ相
最初の被験者の組入れ日：1990 年 5 月 15 日 最後の被験者の完了日：1993 年 3 月 31 日	

目的：

軽症又は中等症の下気道感染症（市中肺炎又は院内肺炎）患者を対象に、微生物学的効果及び臨床効果について、シプロフロキサシン（CPFX）400mg を 12 時間ごとに 3～10 日静脈内投与後に CPFX 500mg の 12 時間ごとの経口投与が、セフトリアキソン（CTRX）1,000mg を 24 時間ごとに 3～10 日間の静脈内投与後に CTRX の 2～11 日間の筋肉内又は静脈内投与に対して非劣性であるか（投与間の差が 10%以内であるか）を検討する。

試験方法：

本試験は多施設共同、無作為化、第三者盲検試験であった。

被験者を CPFX 群又は CTRX 群のいずれかに、肺炎の種類（市中肺炎又は院内肺炎）を層別因子として無作為割付けした。総投与期間は最大 14 日とした。CPFX 群では CPFX 400mg を 12 時間ごとに静脈内投与し、投与開始 3～10 日後に、投与変更に十分な奏効性が認められると治験責任（分担）医師が判断した場合には CPFX 500mg の 12 時間ごとの経口投与に変更した。CTRX 群では CTRX 1,000mg を 24 時間ごとに静脈内投与し、投与開始 3～10 日後、CTRX を静脈内投与又は筋肉内投与に変更し、24 時間ごとに投与した。CTRX 群では被験者に奏効がみられ、治験責任（分担）医師が適切と判断した場合には経口投与に変更した。

診断と選択基準：

院内感染又は市中感染による軽症又は中等症の肺炎患者を対象とした。

<u>選択基準</u>

(1) 年齢が 18 歳以上のもの
(2) 軽症又は中等症の下気道感染症患者
(3) 胸部 X 線検査で新たな肺浸潤影が確認され、かつ以下の 1 項目以上の症状が認められるもの
- 喀痰の増加又は産生
- 喀痰の膿性変化
- 発熱又は体温低下
- 悪寒
- 胸膜炎性胸痛

<u>除外基準</u>

(1) 放射線検査の結果、複数の肺葉（3 以上）で認められる、不安定な血圧又は細菌性敗血症が

既知などの、重度の呼吸器感染症
(2)　*Pseudomonas* 属菌の呼吸器感染症（感染症を引き起こす原因菌として *Ps.aeruginosa* が分離）が確認された患者。*Pseudomonas* 属菌が生着と判断される場合は、試験を継続した。
(3)　CPFX 又は他のキノロンカルボン酸系薬剤、セファロスポリンに対するアレルギーの既往をもつもの、ペニシリンに対して重度の過敏症反応（アナフィラキシー）の既往をもつもの
(4)　妊娠中の女性又は妊娠の可能性が否定できない女性、授乳中のもの
(5)　人工呼吸器を必要とするもの
(6)　腎機能障害（血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 超又はクレアチニンクリアランスが 30mL/min/1.73m^{2}未満）を認める患者
(7)　治験薬と同様の抗菌スペクトルをもつ抗菌薬の併用が必要なもの
(8)　治験薬投与前の培養及びグラム染色による検査の 24 時間後以降に、抗菌薬が経口又は非経口投与されたもの（培養検査の結果が持続して陽性であった場合を除き、24 時間以降の抗菌薬の投与は禁止した）
(9)　経口投与が不可と考えられる呼吸器感染症を有するもの
(10)　感染症が原因と考えられない肺浸潤影（心不全、肺血栓塞栓性疾患、悪性腫瘍、薬物起因性の肺疾患又は他の状態による浸潤影の病歴）を認めるもの
(11)　顆粒球数減少症（顆粒球数が 1,000/mm^{3}未満）又は *Pneumocystis carinii* 肺炎の疑いのあるもの
(12)　試験開始前 30 日以内に治験薬の投与を受けたもの

有効性の評価項目：

主要評価項目：治験薬最終投与後 0～7 日目（投与終了時）の微生物学的効果

投与終了時に微生物学的効果を判定し、以下に分類した。
消失（Eradication）：培養において原因菌を認めず
推定消失（Presumed eradication）：培養検体を採取できず
存続（Persistence）：投与終了時に原因菌を確認
重複感染（Superinfection）：投与終了時に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）：何らかの理由で治験薬に対する微生物学的効果が評価できず

副次評価項目：

微生物学的効果：治験薬最終投与後 12～28 日目（追跡調査時）

追跡調査時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）：培養において原因菌を認めず
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/relapse）：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、同じ細菌を追跡調査時又は追跡調査以前に確認
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、原因菌以外の新たな細菌を追跡調査時又は追跡調査以前に確認

臨床効果：治験薬最終投与後 0～7 日目（投与終了時）、治験薬最終投与後 12～28 日目（追跡調査時）、投与切替え時

投与終了時及び追跡調査時に臨床効果を判定し、以下に分類した。
寛解（Resolution）：感染症の症状及び徴候が消失及び改善し、追加の抗菌薬の投与を必要としない
無効（Failure）：感染症の症状及び徴候の不十分な改善がみられ、追加の抗菌薬又は代替の抗菌薬の投与を必要とする

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

静脈内投与から経口投与又は筋肉内投与への切替え時に臨床効果を判定し、以下に分類した。

寛解（Resolution）：感染症のすべての症状及び徴候の消失が認められるが、全投与期間を完了するため、抗菌薬の投与を継続

改善（Improvement）：感染症の症状及び徴候の著明又は中等度の改善。完全な奏効状態を得るために抗菌薬の投与を継続（投与期間中、感染症が改善したが、基礎疾患により健康状態が不良の場合は臨床効果を「改善」と扱った）。

無効（Failure）：改善と判断するには不十分な感染症の症状及び徴候の改善がみられ、代替の抗菌薬の投与を必要とする（死亡前に感染症が改善しなかった場合、感染症が死亡に大きく起因していると判断される場合、臨床効果を「失敗」と扱った）

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（治験薬投与後 48 時間以内に死亡した場合は、臨床効果を「判定不能」と扱った）

安全性の評価項目：

有害事象

被験者数：

計画時：200 例

被験者数の設定根拠

本試験の目的はデルタ値（許容できる投与間の最大の差）を 20%としたときの CPFX 投与の CTRX 投与に対する非劣性を検討することとした。CPFX 及び CTRX 投与のいずれも菌消失率が 85%と仮定すると、デルタ値が 20%で各群 80 例では、CPFX 投与の CTRX 投与に対する非劣性を検出する検出力は 90%となる。米国食品医薬品局（FDA）の指示により治験実施計画書を改訂し、デルタ値を 10%に変更した。デルタ値 10%では、各群 100 例で、CPFX 投与の CTRX 投与に対する非劣性を検出する検出力は約 50%となる。

試験期間中、FDA の抗感染部門により Points to Consider Document が通知された。これにより非劣性の解析では治験実施計画書で規定した 90%信頼区間（CI）ではなく 95%CI を使用することが推奨された。また、試験実施計画書で規定されたデルタ値 10%ではなく成功率 85%でのデルタ値 15%が推奨された。これらの方法を用いると、各群で実際に組入れた被験者数 45 例では、CPFX 投与の CTRX 投与に対する非劣性を検出する検出力は 35%となる。

解析時：

安全性解析対象集団（SAF)及び intention to treat 解析対象集団（ITT）：217 例（CPFX 群 107 例、CTRX 群 110 例）

有効性解析対象集団：96 例（CPFX 群 50 例、CTRX 群 46 例）

解析方法：

投与間を比較する際、デルタ値を 10%とし、CPFX 投与は CTRX 投与に対して 10%劣っているという帰無化説を設定した。差（CPFX 投与―CTRX 投与）の CI の下限値が－10%を超える場合、CPFX 投与が劣っているという仮説は棄却され、CPFX 投与は CTRX 投与に対して非劣性であると結論される。CI が－10%を含む場合は、CPFX 投与が劣っているという仮説は棄却されない。

2.7.6.15.2　成績

2.7.6.15.2.1　被験者の内訳

227 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 111 例、CTRX 群に 116 例が割付けられた（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 1）。試験を中止した被験者は 94 例（CPFX 群 43 例、CTRX 群 51 例）であり、中止理由は「選択基準及び除外基準逸脱」（15 例、26 例）、「効果不十分」（12 例、9 例）の被験者が多かった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 2）。

2.7.6.15.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

組入れられた被験者 227 例のうち 217 例（CPFX 群 107 例、CTRX 群 110 例）を SAF 及び ITT とした（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 1）。SAF から除外した 10 例のうち 6 例は、「信頼性のないデータ取得」、3 例は「治験薬が投与されなかった」のため除外した。また、その他の 1 例では 2 回試験に組入れられ、2 回目の組入れの投与は安全性の評価から除外した。

SAF 217 例のうち、96 例（CPFX 群 50 例、CTRX 群 46 例）を有効性解析対象集団とした（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 1）。SAF 及び有効性解析対象集団から除外した被験者は 131 例であり、除外理由は、「細菌を確認できず」（30 例、43 例）、「必要な培養検体が得られず」（10 例、11 例）であった被験者が多かった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 3）。

2.7.6.15.2.3　被験者背景

SAF 及び ITT の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

男性の割合は CPFX 群 71.0%（76／107 例）、CTRX 群 74.5%（82／110 例）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 29）。

年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX 群 56.9±20.0 歳（19～94 歳）、CTRX 群 59.8±17.7 歳（19～97 歳）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 30）。

体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 73.8±20.4kg（33.0～144.0kg）、CTRX 群 71.5±17.6kg（36.0～143.0kg）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 31）。

白人の割合は CPFX 群 58.9%（63 例）、CTRX 群 58.2%（64 例）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 29）。

健康状態が最良であった被験者の割合は、CPFX 群 6.5%（7 例）、CTRX 群 7.3%（8 例）、良好であった被験者の割合はそれぞれ 43.0%（46 例）、33.6%（37 例）、中等度であった被験者の割合はそれぞれ 46.7%（50 例）、47.3%（52 例）、不良であった被験者の割合はそれぞれ 3.7%（4 例）、11.8%（13 例）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 29）。

発症から治療開始までの期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 5.4±7.5 日（0～63 日）、CTRX 群 5.0±4.9 日（0～31 日）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 32）。

以上の項目で、CPFX 群と CTRX 群との間に差はみられなかった。

有効性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

男性の割合は CPFX 群 62.0%（31 例）、CTRX 群 65.2%（30 例）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 4）。

年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 56.9±21.5 歳（19～90 歳）、CTRX 群 61.6±17.8 歳（25～97 歳）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 5）。

体重の平均値±SD（範囲）は CPFX 群 70.6±18.6kg（33.0～131.0kg）、CTRX 群 71.7±20.4kg（40.0～143.0kg）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 6）。

白人の割合は CPFX 群 54.0%（27 例）、CTRX 群 60.9%（28 例）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 4）。

健康状態が最良であった被験者の割合は、CPFX 群 6.0%（3 例）、CTRX 群 6.5%（3 例）、良好であった被験者の割合はそれぞれ 36.0%（18 例）、19.6%（9 例）、中等度であった被験者の割合はそれぞれ 54.0%（27 例）、60.9%（28 例）、不良であった被験者の割合はそれぞれ 4.0%（2 例）、13.0%（6 例）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 4）。

発症から治療開始までの期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 6.4±9.5 日（0～63 日）、CTRX 群 5.0±4.1 日（0～21 日）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 7）。

以上の項目で、CPFX 群と CTRX 群との間に差はみられなかった。

原因菌の種類別の内訳は、原因菌が確認された 107 のうち *Streptococcus pneumoniae* が 37（35%）、*Haemophilus influenzae* が 27（25%）、*Staphylococcus aures* が 12（11%）、*Haemophilus parainfluenzae* が 8（7%）、*Moraxella catarrhalis* が 6（6%）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 26）。

2.7.6.15.2.4　服薬状況

SAF における全投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 7.3±3.7 日（1～16 日）、CTRX 群 6.9±3.5 日（1～15 日）であり、静脈内投与期間の平均値±SD（範囲）は CPFX 群 4.4±1.9 日（1～10 日）、CTRX 群 4.1±1.7 日（1～10 日）、経口又は筋肉内投与期間の平均値±SD（範囲）は CPFX 群 2.9±2.9 日（0～11 日）、CTRX 群 2.8±2.9 日（0～11 日）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 33、34、35）。

CPFX 群 8 例（16%）及び CTRX 群 6 例（13%）は、静脈内投与のみを受け、経口投与又は筋肉内投与に切替えなかった。

有効性解析対象集団における全投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 8.9±3.4 日（3～16 日）、CTRX 群 8.4±2.8 日（3～14 日）であり、静脈内投与期間の平均値±SD（範囲）は CPFX 群 4.9±1.8 日（3～10 日）、CTRX 群 4.3±1.5 日（2～8 日）、経口又は筋肉内投与期間の平均値±SD（範囲）は CPFX 群 4.0±2.8 日（0～11 日）、CTRX 群 4.2±2.5 日（0～10 日）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 8、9、10）。

2.7.6.15.2.5　有効性の結果

有効性解析対象集団のうち、院内肺炎が CPFX 群 4 例、CTRX 群 5 例、市中肺炎が CPFX 群 46 例、CTRX 群 41 例であった。また CPFX 群 5 例及び CTRX 群 5 例で血液感染が確認された（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 16）。

2.7.6.15.2.5.1　有効性主要評価項目（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（治験薬最終投与後 0～7 日目）の微生物学的効果、並びに微生物学的効果が「消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（菌消失率）を表 2.7.6.15-1に示す。

投与終了時の菌消失率（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群 95%（41／43 例）、CTRX 群 100%（42／42 例）であった。菌消失率の群間の差の 95%CI は－10%を含んだため、CPFX 投与は CTRX 投与に対して非劣性ではないと判断された。

院内肺炎と市中肺炎別では、院内肺炎の菌消失率（「判定不能」を母数に含めず）は CPFX 群 100%（4／4 例）、CTRX 群 100%（4／4 例）、市中肺炎の菌消失率（「判定不能」を母数に含めず）は CPFX 群 95%（37／39 例）、CTRX 群 100%（38／38 例）であり、全体の結果と同様に、両群とも菌消失率は高かった。

表 2.7.6.15-1　投与終了時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

		CPFX (N=50) n/N (%)	CTRX (N=46) n/N (%)
Nosocomial pneumonia	Eradication	4/ 4 (100)	2/ 4 (50)
	Presumed eradication	0	2/ 4 (50)
	Indeterminate	0	1
Community-acquired pneumonia	Eradication	10/39 (26)	12/38 (32)
	Presumed eradication	27/39 (69)	26/38 (68)
	Persistence	2/39 (5)	0
	Indeterminate	7	3
All pneumonia	Eradication	14/43 (33)	14/42 (33)
	Presumed eradication	27/43 (63)	28/42 (67)
	Persistence	2/43 (5)	0
	Indeterminate	7	4
Eradication rates[a]	Nosocomial pneumonia:	4/ 4 (100)	4/ 4 (100)
	Community-acquired pneumonia:	37/39 (95)	38/38 (100)
	All pneumonia:	41/43 (95)	42/42 (100)
95% confidence interval for difference in eradication rates (cipro minus ceftriaxone):			[-17.6%, 8.0%]

CPFX: ciprofloxacin, CTRX: ceftriaxone
a: Eradication rate = (Eradication + Presumed eradication) / (Eradication + Presumed eradication + Persistence)
Source: 5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 17

2.7.6.15.2.5.2 有効性副次評価項目

2.7.6.15.2.5.2.1 微生物学的効果

投与切替え時

有効性解析対象集団における経口投与又は筋肉内投与に変更した被験者の投与切替え時の菌消失率は、CPFX 群 94%（32／34 例）、CTRX 群 92%（36／39 例）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 18）。

追跡調査時

有効性解析対象集団における追跡調査時（治験薬最終投与後 12～28 日目）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は、CPFX 群 100%（29／29 例）、CTRX 群 94%（30／32 例）であった。微生物学的効果が「再発を伴う消失」であった被験者は CPFX 群で 0 例、CTRX 群で 2 例のみであった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 19）。

投与終了時の原因菌別の菌消失率

呼吸器から分離した原因菌別の微生物学的効果について、「消失」であった原因菌の割合（「判定不能」を母数に含めた）は CPFX 群 34%（18／53）、CTRX 群 33%（18／55）、「推定消失」は CPFX 群 60%（32／53）、CTRX 群 62%（34／55）、「存続」は CPFX 群 4%（2／53）、CTRX 群 0%（0／55）、「判定不能」は CPFX 群 2%（1／53）、CTRX 群 5%（3／55）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 26）。

呼吸器から分離した主な原因菌について、投与終了時の菌消失率を表 2.7.6.15-2に示す。

S.pneumoniae の菌消失率（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群 95%（18／19）、CTRX 群 100%（17／17）、*H.inluenzae* の菌消失率（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群 100%（18／18）、CTRX 群 100%（8／8）であった。

表 2.7.6.15-2 呼吸器から分離した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）

	CPFX (N=50) n/N (%)	CTRX (N=46) n/N (%)
S.pneumoniae	18/19 (95)	17/17 (100)
H.influenzae	18/18 (100)	8/ 8 (100)
S.aureus	1/ 1 (100)	10/10 (100)
H.parainfluenzae	3/ 3 (100)	4/ 4 (100)
M.catarrhalis	4/ 4 (100)	2/ 2 (100)

CPFX: ciprofloxacin, CTRX: ceftriaxone
Source: 5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 26 の一部

血液から分離した原因菌別の微生物学的効果について、CPFX 群及び CEF 群のいずれも、「消失」であった原因菌の割合（「判定不能」を母数に含めた）は 60%（3／5）、「判定不能」は 40%（2／5）であった。*S.pneumoniae* の菌消失率（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群

及び CEF 群のいずれも、100％（3／3）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 26）。

重複感染及び再感染

CPFX 群 7 例及び CTRX 群 1 例が重複感染であった。原因菌の種類別の内訳は、CPFX 群で *S.pneumoniae* が 4、*Ps.aeruginosa* が 1、*S.aureus* が 1、*C.albicans* が 1、CTRX 群で *E.cloacae* が 1 であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 27）。

また、CPFX 群の 3 例が再感染であった。原因菌の種類別の内訳は、*E.coli* が 1、*P.mirabitis* が 1、*S.aureus* が 1、*S.pyogenes* が 1 であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 28）。

2.7.6.15.2.5.2.2　臨床効果

投与終了時

有効性解析対象集団における投与終了時の臨床効果、並びに臨床効果が「寛解」又は「改善」であった被験者の割合（寛解率）を表 2.7.6.15-3に示す。

投与終了時の寛解率（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群 90％（44／49 例）、CTRX 群 84％（38／45 例）であった。寛解率の群間の差の 95%CI の下限値が－9.2％であり、－10％を上回ったため、CPFX 投与の CTRX 投与に対する非劣性が示された。

表 2.7.6.15-3　投与終了時の臨床効果（有効性解析対象集団）

		CPFX (N=50) n/N (%)	CTRX (N=46) n/N (%)
Nosocomial pneumonia	Resolution	2/ 4 (50)	4/ 5 (80)
	Improvement	1/ 4 (25)	0
	Failure	1/ 4 (25)	1/ 5 (20)
Community-acquired pneumonia	Resolution	31/45 (69)	28/40 (70)
	Improvement	10/45 (22)	6/40 (15)
	Failure	4/45 (9)	6/40 (15)
	Indeterminate	1	1
All pneumonia	Resolution	33/49 (67)	32/45 (71)
	Improvement	11/49 (22)	6/45 (13)
	Failure	5/49 (10)	7/45 (16)
	Indeterminate	1	1
Resolution rates[a]	Nosocomial pneumonia:	3/ 4 (75)	4/ 5 (80)
	Community-acquired pneumonia:	41/45 (91)	34/40 (85)
	All pneumonia:	44/49 (90)	38/45 (84)
95% confidence interval for difference in resolution rates (cipro minus ceftrixaone):			[-9.2%, 19.8%]

CPFX: ciprofloxacin, CTRX: ceftriaxone
a: resolution rate = (Resolution + Improvement) / (Resolution + Improvement + Failure)
Source: 5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 20

投与切替え時

有効性解析対象集団における経口投与又は筋肉内投与に変更した被験者の投与切替え時の寛解率は、CPFX 群 98%（39／40 例）、CTRX 群 97%（38／39 例）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 21）。

追跡調査時

有効性解析対象集団における追跡調査時の寛解率（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群 97%（36／37 例）、CTRX 群 97%（32／33 例）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 22）。

2.7.6.15.2.6　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.15.2.6.1　有害事象

CPFX 群又は CTRX 群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.15-4に示す。

有害事象の発現割合は CPFX 群 47%（50／107 例）、CTRX 群 39%（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%、CTRX 群 3%）、悪心（5%、6%）、頭痛（5%、5%）、下痢（5%、5%）、発疹（6%、3%）、便秘（5%、2%）及び背部痛（2%、5%）、呼吸困難（0%、5%）であった。

注射部位反応は CPFX 群で CTRX 群に比べ発現割合が高かったが、14 件中 10 件（CPFX 群 7 件、CTRX 群 3 件）は同一の医療機関で報告されたものであった。

表 2.7.6.15-4　有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=107) n (%)	CTRX (N=110) n (%)
Any event	**全事象**	**50 (47)**	**43 (39)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**23 (21)**	**17 (15)**
Abdominal pain	腹痛	3 (3)	4 (4)
Back pain	背部痛	2 (2)	5 (5)
Injection site pain	注射部位疼痛	3 (3)	2 (2)
Injection site reaction	注射部位反応	13 (12)	3 (3)
Pain	疼痛	0	2 (2)
Headache	頭痛	5 (5)	5 (5)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**11 (10)**	**10 (9)**
Congestive heart failure	うっ血性心不全	3 (3)	2 (2)
Heart arrest	心停止	4 (4)	2 (2)
Tachycardia	頻脈	1 (1)	2 (2)
Peripheral edema	末梢性浮腫	1 (1)	2 (2)
Digestive	**胃腸障害**	**24 (22)**	**19 (17)**
Oral moniliasis	口腔モニリア症	2 (2)	1 (1)
Constipation	便秘	5 (5)	2 (2)
Diarrhea	下痢	5 (5)	5 (5)
Dyspepsia	消化不良	4 (4)	3 (3)
Nausea	悪心	5 (5)	7 (6)
Vomiting	嘔吐	4 (4)	4 (4)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	4 (4)	4 (4)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**3 (3)**	**3 (3)**
Anemia	貧血	1 (1)	3 (3)
Metabolic and nutritional	**代謝および栄養障害**	**0**	**2 (2)**
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (2)**	**1 (1)**
Arthralgia	関節痛	2 (2)	0
Nervous	**神経系障害**	**3 (3)**	**6 (5)**
Confusion	錯乱	3 (3)	0
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (2)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**9 (8)**	**9 (8)**
Apnea	無呼吸	3 (3)	0
Dyspnea	呼吸困難	0	5 (5)
Pleural effusion	胸水	0	3 (3)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**11 (10)**	**4 (4)**
Maculopapular rash	斑状丘疹状皮疹	3 (3)	0
Rash	発疹	6 (6)	3 (3)
Pruritus	そう痒症	4 (4)	0
Urogenital	**腎および尿路障害**	**6 (6)**	**4 (4)**
Vaginal moniliasis	腟モニリア症	2 (2)	0
Kidney function abnormal	腎機能異常	1 (1)	2 (2)

CPFX: ciprofloxacin, CTRX: ceftriaxone, 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 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: 5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 41

2.7.6.15.2.6.1.1　　治験薬と関連のある有害事象

本試験では、治験薬との因果関係を「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）」又は「欠測（Missing）」のいずれかに判定した。治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

CPFX 群又は CTRX 群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.15-5に示す。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 29%（31／107 例）、CTRX 群 22%（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 治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上 (SAF)

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=107) n (%)	CTRX (N=110) n (%)
Any event	**全事象**	**31 (29)**	**24 (22)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**17 (16)**	**9 (8)**
Abdominal pain	腹痛	3 (3)	2 (2)
Injection site pain	注射部位疼痛	3 (3)	2 (2)
Injection site reaction	注射部位反応	11 (10)	3 (3)
Headache	頭痛	3 (3)	3 (3)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**3 (3)**	**2 (2)**
Digestive	**胃腸障害**	**16 (15)**	**11 (10)**
Oral moniliasis	口腔モニリア症	2 (2)	1 (1)
Diarrhea	下痢	3 (3)	4 (4)
Dyspepsia	消化不良	2 (2)	0
Nausea	悪心	3 (3)	3 (3)
Vomiting	嘔吐	3 (3)	2 (2)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	4 (4)	3 (3)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**2 (2)**
Anemia	貧血	0	2 (2)
Metabolic and nutritional	**代謝および栄養障害**	**0**	**1 (1)**
Nervous	**神経系障害**	**2 (2)**	**2 (2)**
Confusion	錯乱	2 (2)	0
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**2 (2)**
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**6 (6)**	**2 (2)**
Maculopapular rash	斑状丘疹状皮疹	2 (2)	0
Rash	発疹	4 (4)	2 (2)
Pruritus	そう痒症	4 (4)	0
Urogenital	**腎および尿路障害**	**3 (3)**	**3 (3)**
Kidney function abnormal	腎機能異常	1 (1)	2 (2)

CPFX: ciprofloxacin, CTRX: ceftriaxone, 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 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: 5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 42

2.7.6.15.2.6.1.2 死亡

死亡は 11 例で、群別では CPFX 群で 5／107 例（5%）、CTRX 群で 6／110 例（5%）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）、判定不能（1 例、1 例）であった（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 47）。

死亡に至った有害事象は、CTRX 群の 3 例（被験者番号 12037、26031 及び 26049）のみであった（各々、肺炎、肝機能検査異常・脳梗塞及び心停止）。

死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.15-6に示す。

表 2.7.6.15-6　死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	COSTART term		Intensity	Relation to drug	Action Taken
Treatment group: CTRX					
12037	Pneumonia	肺炎	Severe/Serious	Possible	Drug discontinued permanently
26031	Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	Moderate	Remote	None
	Cerebral infarction	脳梗塞	Severe/Serious	Remote	None
26049	Heart arrest	心停止	Severe/Serious	Remote	None

CTRX: ceftriaxone, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.11 MMRR-1221/Data listing 23

2.7.6.15.2.6.1.3　　重篤な有害事象

重症度が高度又は重篤な有害事象（死亡を除く）の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.15-7に示す。

重症度が高度又は重篤な有害事象は CPFX 群 2 例、CTRX 群 4 例にみられた（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 44）。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　重症度が高度又は重篤な有害事象（死亡を除く）の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	COSTART term		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

2.7.6.15.2.6.1.4　　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.15-8に示す。

有害事象により投与を中止した被験者は CPFX 群 5 例、CTRX 群 5 例であった。このうち、CTRX 群の 1 例は死亡に至った（5.3.5.1.11 MMRR-1221/APPENDIX 13.9 Table 46）。

表 2.7.6.15-8　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	COSTART term		Intensity	Relation to drug	Outcome
Treatment group: CPFX					
12038	Injection site reaction	注射部位反応	Mild	Possible	Resolved
14039	Masculopapular rash	斑状丘疹状皮疹	Mild	Probable	Improved
	Pruritus	そう痒症	Mild	Probable	Improved
25028	Masculopapular rash	斑状丘疹状皮疹	Moderate	Possible	Improved
	Pruritus	そう痒症	Moderate	Possible	Improved
26020	Rash	発疹	Moderate	Probable	Resolved
26050	Nausea	悪心	Severe/Serious	Probable	Resolved
Treatment group: CTRX					
4038	Rash	発疹	Moderate	Probable	Resolved
4040	Nausea	悪心	Severe/Serious	Probable	Resolved
	Vomiting	嘔吐	Severe/Serious	Probable	Resolved
6039	Diarrhea	下痢	Moderate	Possible	Resolved
12037	Pneumonia	肺炎	Severe/Serious	Possible	Death
25006	Nausea	悪心	Moderate	Possible	Resolved
	Vasodilatation	血管拡張	Moderate	Possible	Resolved
	Headache	頭痛	Moderate	Possible	Resolved

CPFX: ciprofloxacin, CTRX: ceftriaxone, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.11 MMRR-1221/Data listing 23

2.7.6.15.3　結論

市中肺炎又は院内肺炎患者を対象に、CPFX 400mg を 12 時間ごとに静脈内投与した後に CPFX 500mg を 12 時間ごとに経口投与したときの菌消失率（95%）は、CTRX 1,000mg を 24 時間ごとに非経口投与したときの菌消失率（100%）と同程度であった。また、臨床効果についても、CPFX 投与と CTRX 投与で同程度の値が得られた。

概して、CPFX 投与では CTRX 投与と同様の安全性が認められた。

2.7.6.16 【国外試験】市中肺炎患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験1381（報告書番号 PH-27368）

参照項目：5.3.5.1.12 PH-27368

2.7.6.16.1 試験計画

試験の標題： 市中肺炎患者を対象としたシプロフロキサシンの静脈内及び経口投与の安全性及び有効性を、アモキシシリンとエリスロマイシンの併用投与（静脈内及び経口）と比較する無作為化試験	
治験責任医師： [redacted]（[redacted]）	
実施医療機関： 1施設（英国）	
試験期間： 最初の被験者の組入れ日：1993年7月1日 最後の被験者の完了日：1995年2月28日	**開発のフェーズ**：第Ⅳ相
目的： 市中肺炎患者を対象にシプロフロキサシン（CPFX）の高用量静脈内投与の安全性及び有効性をアモキシシリン（AMPC）とエリスロマイシン（EM）の静脈内併用投与と比較する。	
試験方法： 本試験は、単施設、無作為化、非盲検試験であった。 被験者をCPFX群又はAMPC＋EM群のいずれかに2：1の割合で無作為に割付けた。CPFX群ではCPFX 400mgを12時間ごとに静脈内投与した。臨床的に適切であると判断された場合は、投与開始後6日目以降に経口投与への切替えを可とし、CPFX 750mgを12時間ごとに5日間経口投与した。AMPC＋EM群ではAMPC 500mgを6時間ごと及びEM 500mgを8時間ごとに静脈内投与した。臨床的に適切であると判断された場合は、投与開始後6日目以降に経口投与への切替えを可とし、AMPC 500mgを6時間ごと及びEM 500mgを8時間ごとに5日間経口投与した。CPFX群及びAMPC＋EM群のいずれも、治験薬の総投与期間は10日とした。	
診断と選択基準： 入院中の市中肺炎患者を対象とした。 <u>選択基準</u> (1) 年齢が18歳以上のもの (2) 以下のうち1つ以上を満たす市中肺炎の症状及び徴候を有するもの • 湿性咳嗽（出血を伴う又は伴わない膿粘性） • 頻呼吸（呼吸数が20回／分超） • 頻脈（心拍数が90拍／分超） • 浸潤影が確認されていること • チアノーゼ • 悪寒 (3) X線検査で浸潤影又は肺炎に合致する新たな肺浸潤影が確認されたもの (4) 発熱（体温が37.5℃以上）[a]	

[a] 本基準は治験実施計画書改訂（Amemdment 1、[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）により、削除された。

除外基準
(1)　年齢が 18 歳未満のもの
(2)　妊娠中、授乳中又は妊娠の可能性が否定できない女性
(3)　治験薬に対する過敏症の既往をもつもの
(4)　重篤及び致死的な疾患を有するもの。感染症の重症度又は重症の敗血症（臓器不全）により集中治療又は人工呼吸を必要とするもの。
(5)　悪性腫瘍を有するもの又は関連する免疫抑制薬の投与を受けている好中球減少症患者（好中球数が 1,000mm^3 未満）
(6)　後天性免疫不全症候群患者
(7)　転帰に影響を与える可能性がある疾患（肺がん又は肺の膠原病など）を有するもの
(8)　重症の心不全患者
(9)　重度の肝機能障害を認めるもの
(10)　重度の腎機能障害を認めるもの
(11)　膿胸又は転移性の感染症（関節炎又は髄膜炎など）を有するもの
(12)　10 日の治験薬投与期間を通じてテオフィリンを含む併用薬の投与を必要とするもの
(13)　過去に本試験に組入れられたもの
(14)　治験薬製造者のデータシートに記載される治験薬の禁忌に該当するもの

有効性の評価項目：
主要評価項目：第 10 日の臨床効果
第 10 日（又はそれ以前）の臨床効果を判定し、以下に分類した。
治癒（Cure）：投与期間中に症状及び徴候が完全に消失
改善（Improvement）：投与期間中に症状及び徴候が部分的に寛解し、追加の抗菌薬投与を必要としない
無効（Failure）：治験薬が奏効しない又は効果不十分であり、追加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ない（有害事象、治験実施計画書からの逸脱などによる試験中止など）
副次評価項目：
追跡調査時（治験薬最終投与後 28～32 日目）の臨床効果
追跡調査時の臨床効果を判定し、以下に分類した。
治癒（Cure）：追跡調査期間を通じて症状及び徴候の消失が持続
改善（Improvement）：追跡調査期間を通じて症状及び徴候が部分的に寛解し、追加の抗菌薬投与を必要としない
再発（Recurrence/relapse）：第 10 日までの症状及び徴候が「治癒」又は「改善」であったが、臨床症状の再発が最終投与後 1 ヵ月以内に認められ、追加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ない

微生物学的効果：第 10 日及び追跡調査時
第 10 日（又はそれ以前）の微生物学的効果を判定し、以下に分類した。
消失（Eradication）：第 10 日までの血液培養において原因菌を認めず、又は喀痰培養において原因菌を認めず又は喀痰の産生がみられない
存続（Persistence）：第 3 日の血液培養から原因菌を確認又は第 10 日までの喀痰培養で原因菌を確認
重複感染（Superinfection）：原因菌以外の新たな細菌が第 10 日までに確認され、それによる徴候の再発及び X 線検査における浸潤影を確認
判定不能（Unassessable）：原因菌をいずれの時点でも認めない場合、細菌が確認されたが感染過程に関連がない（原因菌でない）場合、第 0 日又は第 10 日の培養が混合培養であった場合

追跡調査時の微生物学的効果を判定し、以下に分類した。
重複感染（Superinfection）：原因菌以外の新たな細菌が追跡調査時に確認され、それによる徴

候の再発及びX線検査における浸潤影を確認。第0日に原因菌が確認されなかった被験者に、その後細菌及びそれによる徴候の再発を確認。
再感染（Re-infection）：第10日まで原因菌が「消失」であったが、追跡調査時に同じ細菌を確認し、それによる徴候の再発及びX線検査における浸潤影を確認
判定不能（Unassessable）：臨床効果が「再発」であった被験者から原因菌を認めない場合、細菌が確認されたが感染過程に関連がない（原因菌でない）場合

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査

被験者数：
計画時：最大100例
被験者数の設定根拠
本試験は探索的試験であったため、目標被験者数の算出は行わなかったが、90例（CPFX群60例、AMPC＋EM群30例）の被験者が有効性解析対象として評価可能と想定した。試験中止被験者の割合を10%と仮定して、最大で100例の被験者を組入れることとした。

解析時：
安全性解析対象集団（SAF）：43例（CPFX群28例、AMPC＋EM群15例）
有効性解析対象集団：35例（CPFX群22例、AMPC＋EM群13例）

解析方法：
第10日（又はそれ以前）及び追跡調査時の臨床効果の治癒率及び微生物学的効果の菌消失率について、Fisherの正確な検定を用いて群間を比較した。すべての群間比較に関して、有意水準両側5%の検定を行い、検定の繰り返しを考慮した多重性の調整はは行わなかった。

2.7.6.16.2　成績

2.7.6.16.2.1　被験者の内訳

43 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 28 例、AMPC＋EM 群に 15 例が割付けられ、治験薬の投与を受けた。試験を中止した被験者は 15／43 例（34.9％）〔CPFX 群 11／28 例（39.3％）、AMPC＋EM 群 4／15 例（26.7％）〕であり、中止理由は、「効果不十分（他の要因の有無に関わらず）」（2 例、2 例）、「有害事象（他の要因の有無に関わらず）」（5 例、0 例）、「合併症」（2 例、0 例）、「追跡不能」（1 例、0 例）「その他」（1 例、2 例）であった（5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 1、Table 2）。

2.7.6.16.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬が投与された 43 例（CPFX 群 28 例、AMPC＋EM 群 15 例）を SAF とした。このうち 8 例（6 例、2 例）を除く 35 例（22 例、13 例）を有効性解析対象集団とした。（5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 3）。8 例の除外理由は、いずれも「第 10 日前に有効性の欠如の理由以外で試験を中止」であった（5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 1）。

2.7.6.16.2.3　被験者背景

SAF の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す（5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 4）。

男性の割合は、CPFX 群 57.1％（16 例）、AMPC＋EM 群 80.0％（12 例）であった。年齢の中央値（範囲）は、CPFX 群 68.5 歳（58.0～76.0 歳）、AMPC＋EM 群 65.0 歳（32.0～75.0 歳）であった。体重の中央値（範囲）は、CPFX 群 68.3kg（57.1～83.7kg）、AMPC＋EM 群 71.0kg（64.4～78.6kg）であった。人種は、両群ともすべての被験者が白人であった。

有効性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す（5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 4）。

男性の割合は、CPFX 群 59.1％（13 例）、AMPC＋EM 群 76.9％（10 例）であった。年齢の中央値（範囲）は、CPFX 群 68.0 歳（60.0～75.0 歳）、AMPC＋EM 群 65.0 歳（32.0～73.0 歳）であった。体重の中央値（範囲）は、CPFX 群 62.0kg（52.8～81.7kg）、AMPC＋EM 群 71.8kg（64.4～78.6kg）であった。人種は、両群ともすべての被験者が白人であった。人口統計学的及びベースライン特性では、群間に大きな違いはなかった。

第 1 日の検体から原因菌が分離された被験者は、CPFX 群 5 例、AMPC＋EM 群 3 例であった。原因菌の内訳は、*Streptococcus pneumoniae*（CPFX 群 5 例、AMPC＋EM 群 2 例）及び *Eschrichia coli*（0 例、1 例）であり、8 例のうち 7 例が *Streptococcus pneumoniae* の原因菌を認めた。

2.7.6.16.2.4　服薬状況

SAF における治験薬の投与期間の中央値（範囲）は、CPFX 群 10 日（2～14 日）、AMPC＋EM 群 10 日（2～11 日）であった（5.3.5.1.12 PH-27368/14.9.18）。

有効性解析対象集団における治験薬の投与期間の中央値（範囲）は、CPFX 群 11 日（4～14 日）、AMPC＋EM 群 10 日（2～11 日）であった（5.3.5.1.12 PH-27368/14.9.18）。

2.7.6.16.2.5　有効性の結果

2.7.6.16.2.5.1　有効性主要評価項目（第 10 日の臨床効果）

有効性解析対象集団における第 10 日の臨床効果を表 2.7.6.16-1に示す。

第 10 日の臨床効果が「治癒」であった被験者の割合は、CPFX 群 63.4%（14／22 例）、AMPC＋EM 群 61.5%（8／13 例）であり、群間に統計学的な有意差はみられなかった。

表 2.7.6.16-1　第 10 日の臨床効果（有効性解析対象集団）

	CPFX n/N (%)	AMPC+EM n/N (%)
Cure	14/22 (63.4)	8/13 (61.5)
Improvement	5/22 (22.7)	3/13 (23.1)
Failure	3/22 (13.6)	2/13 (15.4)
Cure	14/22 (63.4)	8/13 (61.5)
Improvement/failure	8/22 (36.4)	5/13 (38.5)
Comparison between groups (cure vs improvement/failure)	p = 1.0	

AMPC: amoxycillin, CPFX: ciprofloxacin, EM: erythromycin

Source: 5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 8

2.7.6.16.2.5.2　有効性副次評価項目

2.7.6.16.2.5.2.1　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 2.7.6.16-2に示す。

追跡調査時の臨床効果が「治癒」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、CPFX 群 85.7%（12／14 例）、AMPC＋EM 群 91.7%（11／12 例）であり、群間に統計学的な有意差はみられなかった。

表 2.7.6.16-2 追跡調査時の臨床効果（有効性解析対象集団）

	CPFX n/N (%)	AMPC+EM n/N (%)
Cure	12/14 (85.7)	11/12 (91.7)
Improvement	1/14 (7.1)	0
Failure	1/14 (7.1)	1/12 (8.3)
Indeterminate	4	0
Cure	12/14 (85.7)	11/12 (91.7)
Improvement/failure	2/14 (14.3)	1/12 (8.3)
Comparison between groups (cure vs improvement/failure)	p = 1.0	

AMPC: amoxycillin, CPFX: ciprofloxacin, EM: erythromycin

Source: 5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 8

2.7.6.16.2.5.2.2 微生物学的効果

第 10 日

有効性解析対象集団における第 10 日の微生物学的効果を表 2.7.6.16-3に示す。

第 10 日の微生物学的効果の評価可能被験者数は、9 例のみ（CPFX 群 6 例、AMPC＋EM 群 3 例）であった。

第 10 日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」を母数に含めず）は、CPFX 群 66.7%（4／6 例）、AMPC＋EM 群 100%（3／3 例）であり、群間に統計学的な有意差はみられなかった。

表 2.7.6.16-3 第 10 日の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

	CPFX n/N (%)	AMPC+EM n/N (%)
Eradication	4/6 (66.7)	3/3 (100)
Persistence	2/6 (33.3)	0
Superinfection	0	0
Unassessable	16	10
Eradication	4/6 (66.7)	3/3 (100)
Persistence/superinfection	2/6 (33.3)	0
Comparison between groups (Eradication vs persistence/superinfection)	p = 0.50	

AMPC: amoxycillin, CPFX: ciprofloxacin, EM: erythromycin

Source: 5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 9

第 1 日の検体から原因菌が分離された被験者は 8 例（CPFX 群 5 例、AMPC＋EM 群 3 例）であり、CPFX 群ではいずれの被験者も *Streptococcus pneumoniae* が、AMPC＋EM 群では 2 例で

Streptococcus pneumoniae、1 例で *Eschrichia coli* が分離された。また、投与期間中の検体から 6 例（CPFX 群 5 例、AMPC＋EM 群 1 例）で原因菌が分離された。原因菌の内訳は、CPFX 群では *Streptococcus pneumoniae*（4 例）及び *Haemophilus influenzae*（1 例）、AMPC＋EM 群では *Haemophilus influenzae*（1 例）であった。

追跡調査時

追跡調査時の微生物学的効果は、両群ともに全被験者（CPFX 群 13 例、AMPC＋EM 群 9 例）で「判定不能」であった（5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 9）。

2.7.6.16.2.6　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.16.2.6.1　有害事象

有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.16-4に示す。

有害事象の発現割合は、CPFX 群 46%（13／28 例）、AMPC＋EM 群 53%（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。

投与期間中にいずれかの群で 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 有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Preferred term		CPFX		AMPC+EM	
		During-treatment (N=28) n (%)	Post-treatment (N=26) n (%)	During-treatment (N=15) n (%)	Post-treatment (N=15) n (%)
Patients with any adverse event	**全事象**	**12 (42.9)**	**3 (11.5)**	**8 (53.3)**	**0**
Ascites	腹水	1 (3.6)	0	0	0
Bronchiolitis	細気管支炎	1 (3.6)	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (3.8)	0	0
BUN inceased	BUN 増加	1 (3.6)	0	0	0
Carcinoma	癌	2 (7.1)	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	1 (3.6)	0	0	0
Confusion	錯乱	2 (7.1)	0	0	0
Death	死亡	2 (7.1)	2 (7.7)	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (6.7)	0
Effusion pleural	胸水	0	0	1 (6.7)	0
Fever	発熱	1 (3.6)	0	0	0
Fibrillation atrial	心房細動	1 (3.6)	0	0	0
Heart arrest	心停止	1 (3.6)	0	0	0
Heart failure	心不全	2 (7.1)	0	0	0
Hemoptysis	喀血	1 (3.6)	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	1 (3.6)	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (3.6)	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	0	0	1 (6.7)	0
Jaundice	黄疸	0	1 (3.8)	0	0
Kidney failure	腎不全	1 (3.6)	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (3.6)	0	0	0
Liver function abnormal	肝機能異常	2 (7.1)	0	0	0
Nausea	悪心	1 (3.6)	0	0	0
Pain injection site	注射部位疼痛	0	0	2 (13.3)	0
Phlebitis	静脈炎	1 (3.6)	0	1 (6.7)	0
Phosphatase alkaline increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (13.3)	0
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (6.7)	0
Reaction unevaluable	評価不能の反応	1 (3.6)	0	0	0
Respiratory distress	呼吸窮迫	1 (3.6)	0	0	0
SGPT increased	血清 GPT 増加	1 (3.6)	0	1 (6.7)	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	0	1 (6.7)	0

AMPC: amoxycillin, BUN: blood uria nitrogen, CPFX: ciprofloxacin, EM: erythromycin, SAF: safety analysis set, SGPT: serum glutamic-pyruvic transaminase

Source: 5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 25.1

2.7.6.16.2.6.1.1 治験薬と関連のある有害事象

本試験では、治験薬との因果関係を「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）」又は「評価不能（Not

assessable）」のいずれかに判定した。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を治験薬と関連のある有害事象とした。

治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.16-5に示す。

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　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Preferred term		CPFX		AMPC+EM	
		During-treatment (N=28) n (%)	Post-treatment (N=26) n (%)	During-treatment (N=15) n (%)	Post-treatment (N=15) n (%)
Patients with any adverse event	**全事象**	**4 (14.3)**	**0**	**5 (33.3)**	**0**
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (6.7)	0
Fever	発熱	1 (3.6)	0	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	0	0	1 (6.7)	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (3.6)	0	0	0
Liver function abnormal	肝機能異常	1 (3.6)	0	0	0
Nausea	悪心	1 (3.6)	0	0	0
Pain injection site	注射部位疼痛	0	0	2 (13.3)	0
Phlebitis	静脈炎	1 (3.6)	0	1 (6.7)	0
Phosphatase alkaline inceased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (6.7)	0
Reaction unevaluable	評価不能の反応	1 (3.6)	0	0	0
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	0	0	1 (6.7)	0

AMPC: amoxycillin, CPFX: ciprofloxacin, EM: erythromycin, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.12 PH-27368/14.8_Table 25.2

2.7.6.16.2.6.1.2　死亡

試験期間中の死亡は、CPFX 群で 4 例（被験者番号 4、19、29 及び 36）報告された。AMPC＋EM 群では死亡はなかった。死亡理由は、急性呼吸窮迫症候群（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）、心不全及び基礎疾患の腎癌による腎機能障害（BUN 増加）（被験者番号 36）であった（5.3.5.1.12 PH-27368/14.9.18）。いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.16.2.6.1.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.16-6に示す。

重篤な有害事象は、CPFX 群で 5 例に 17 件、AMPC＋EM 群で 2 例に 2 件認められた。

表 2.7.6.16-6　重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Treatment group	Patient number	COSTART term		Severity	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	Worsened
CPFX	19	Death	死亡	-	-	-	Death
		Heart arrest	心停止	Severe	N/A	Other, Unsuccessful resuscitation	Death
CPFX	25	Ascites	腹水	Mild	Unlikely	Other, Abdominal ultrasound	Worsened
		Carcinoma	癌	Severe	Unlikely	Other, Referral to oncologist	Insufficient follow-up
CPFX	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
CPFX	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	Resolved
AMPC+EM	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

2.7.6.16.2.6.1.4　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は、CPFX 群で 5 例（被験者番号 4、19、25、29 及び 36）、AMPC＋EM 群で 2 例（被験者番号 41 及び 43）の合計 7 例に認められた。死亡した 4 例以外にみられた投与中止に至った有害事象として、CPFX 群では被験者番号 25 に腹水が、AMPC＋EM 群では被験者番号 41 に肺炎、被験者番号 43 に胸水が報告された（5.3.5.1.12 PH-27368/14.9.18）。

2.7.6.16.2.6.2　　臨床検査値

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（5.3.5.1.12 PH-27368/14.9.9）。CPFX 群 1 例〔肝機能検査異常（血清 GOT 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。

2.7.6.16.3　　結論

市中肺炎患者に CPFX 又は AMPC＋EM を投与した結果、有効性及び安全性に群間で大きな違いはなかった。

評価可能な被験者数が少なかったことから、本試験の結果の解釈は注意が必要である。

2.7.6.17 【国外試験】院内肺炎患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験0576（報告書番号 PH-33457）

参照項目：5.3.5.1.13 PH-33457

2.7.6.17.1 試験計画

試験の標題：

院内肺炎患者を対象にシプロフロキサシン（静脈内投与後、経口投与）とアミカシンの併用投与の有効性及び安全性を、セフタジジムの静脈内投与とアミカシンの併用投与と比較する無作為化、非盲検試験

治験責任医師：

[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：

13施設〔台湾（2施設）、タイ（1施設）、フィリピン（2施設）、インドネシア（1施設）、シンガポール（3施設）、香港（3施設）、マレーシア（1施設）〕

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅳ相
最初の被験者の組入れ日：1997年12月3日 最後の被験者の完了日：1998年6月13日	

目的：

主要目的

院内肺炎患者を対象に投与開始後5～14日目の臨床効果について、シプロフロキサシン（CPFX）400mgの12時間ごとの静脈内投与とアミカシン（AMK）15mg/kgの1日1回静脈内投与の併用が、セフタジジム（CAZ）2gの8時間ごとの静脈内投与とAMK 15mg/kgの1日1回静脈内投与の併用に対して非劣性であるか検討することとした。

有効性主要評価項目を、治験薬最終投与後3～5日目に臨床効果が治癒であった各群の被験者の割合（%）とした。

副次目的

・最終投与後3～5日目の微生物学的効果を比較する

・感染過程に関連する生存割合を評価する

・最終投与後28日目の再発を評価する

・両投与の経済的影響を評価するため薬理作用－経済効果分析の実施を行う

試験方法：

本試験は多施設共同、無作為化、非盲検試験であった。

被験者をCPFX＋AMK群又はCAZ＋AMK群のいずれかに無作為に割付けた。

CPFX＋AMK群

CPFX 400mgを12時間ごとに静脈内投与し、AMK 15mg/kg（最大1,500mg/日）の1日1回静脈内投与を併用した。CPFX及びAMKの投与間隔は腎機能障害の程度により調整した。CPFX静脈内投与は、治験責任（分担）医師の判断により、CPFX 500mgの12時間ごと経口投与に変更可とした。

CAZ＋AMK群

CAZ 2gを8時間ごとに静脈内投与し、AMK 15mg/kg（最大1,500mg/日）の1日1回静脈内投与を併用した。CAZの投与量及び投与間隔は腎機能障害の程度により調整した。CAZ投与は治験責任（分担）医師の判断により、適切な抗菌薬の経口投与（フルオロキノロンの全身投与は除く）に変更可とした。

なお、いずれの群においても、投与期間は、治験責任（分担）医師の判断で治療の奏効状況により決定し、5日以上14日以下とした。AMKの投与は、被験者の状態に基づき治験責任（分担）医師の判断で投与開始後3日目以降のいつでも中止することを可とし、中止した場合のCPFX又はCAZ投与は、継続して単独で行うこととした。
被験者の組入れが困難であったため、21例の被験者が組入れられた後に試験が中止となった。

診断と選択基準：

院内肺炎患者を対象とした。

選択基準

(1) 試験参加の同意を取得したもの
(2) 年齢が18歳以上の入院患者（集中治療室への入所及び人工呼吸器管理の有無を問わず）
(3) 体重40kg以上のもの
(4) 入院後48時間以降に下気道感染を発現したもの。下気道感染により介護施設から医療機関へ入院したもの。
(5) 組入れ時に以下の気管支感染の症状及び徴候を示す細菌性肺炎患者

・胸部X線検査で、病理学では特定できない新たな浸潤影を確認
・膿性痰の産生

かつ以下のうち3項目以上を満たすもの

・呼吸困難の発現又は悪化、呼吸数が30回／分超又は人工呼吸の必要回数の増加
・咳嗽の発現又は増加
・発熱（体温が38.5℃超）又は体温低下（体温が36℃未満）
・頻脈（心拍数が120拍／分超）
・心膜炎性胸痛
・白血球数が11,000/mm^3以上、4,000/mm^3未満又は左方偏移（桿状核球）が5%超
・酸素分圧（PaO_2）／呼吸酸素濃度（FiO_2）が300未満（試験開始前24時間以内に測定された血ガスの最低値から算出）

除外基準

治験薬との相互作用に関する基準

(1) 妊娠中又は授乳中の女性。組入れ後24時間以内の妊娠検査で陰性のものを組入れた（閉経後又は外科的手術により妊娠不能のものを除く）
(2) CPFX、他のキノロンカルボン酸系薬剤、セファロスポリン抗菌薬又はアミノグリコシドに対して過敏症の既往をもつもの
(3) てんかんが既知、又はコントロール不良の痙攣の既往をもつもの
(4) 潜在性又は顕在化したグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症が認められるもの
(5) 重症筋無力症患者

被験者に関する基準

(1) 抗菌薬（バンコマイシン、クリンダマイシン、メトロニダゾールを除く）の併用投与を必要とするもの
(2) スクリーニング前24時間以内に、現時点の感染過程に影響すると考えられる抗菌薬の投与を受けたもの
(3) 本試験への組入れ前30日以内に他の治験薬の投与を受けたもの
(4) 現在、他の生物医学的調査に参加しているもの又は過去に本試験に組入れられたもの

被験者の状態に関する基準

(1) ベースラインの肝酵素検査値〔アラニントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）〕が正常値上限の5倍超、ビリルビンが100μmol/L超、又はプロトロンビン時間が50%未満であるもの

(2) 後天性免疫不全症候群（AIDS）患者〔ただし、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査の実施は規定しなかったため、HIV 検査陽性のものも組入れの可能性があった〕
(3) 好中球減少症患者（好中球数が 500/mm³ 未満、又は白血球数が 1,000/mm³ 未満）
(4) 重症の下痢患者
(5) APACHE Ⅱスコアが 20 を超えるもの（APACHE Ⅱスコアの評価は、組入れ前 24 時間以内に行った）

被験者の呼吸器状態に関する基準
(1) 感染症が原因と考えられない肺浸潤影（肺血栓塞栓性疾患、心不全、悪性腫瘍、薬物起因性の肺疾患又は他の状態による浸潤影の既往）を認めるもの
(2) 細菌以外が原因と考えられる肺炎患者
(3) 急性呼吸窮迫症候群患者

有効性の評価項目：

主要評価項目：治験薬最終投与後 3～5 日目（投与終了時）の臨床効果

投与終了時に臨床効果を判定し、以下に分類した。
治癒（Clinical cure）：感染症のすべての症状及び徴候の臨床的に意味のある改善又は消失（投与開始後 5 日目以降に評価）
無効（Clinical failure）：以下のいずれかに該当する
・肺炎の症状及び徴候の臨床的に意味のある改善が認められない
・投与開始後 2 日目以降に肺炎と関連すると考えられる死亡又は侵襲性の重複感染
判定不能（Indterminate）：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が改善したが、基礎疾患により健康状態が不良の場合は、臨床効果は「判定不能」と扱った。死亡前に感染症が改善しない場合又は感染症が死亡に大きく起因していると判断される場合は、臨床効果は「無効」と扱った。

副次評価項目：

<u>治験薬最終投与後 28 日目（追跡調査時）の臨床効果：</u>

追跡調査時に臨床効果を判定し、以下に分類した。
継続して治癒（Continued clincal cure）：感染症の症状及び徴候の改善が追跡調査時にも継続し、追跡調査期間中、追加の抗菌薬の投与を必要としない
再発（Clinical recurrence/relapse）：投与期間中に症状及び徴候の初期の治癒又は部分的治癒がみられたが、最終投与後 28 日目以内に臨床症状が再発し、追加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

<u>微生物学的効果：治験薬最終投与後 3～5 日目（投与終了時）及び治験薬最終投与後 28 日目（追跡調査時）</u>

投与終了時に微生物学的効果を判定し、以下に分類した。
消失（Microbiological eradication）：原因菌を認めず
推定消失（Presumed microbiological eradication）：培養検体が採取できず
存続（Microbiological persistence）：投与終了時に原因菌を確認
重複感染（Superinfection）：原因菌以外の新たな細菌を投与期間中又は最終投与後 3～5 日目に確認
再発（Relapse）：原因菌を認めなかったが、投与期間中又は最終投与後 3～5 日目に最初の感染部位から得られた培養検体中の細菌と同じ細菌を確認

追跡調査時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）：培養において原因菌を認めず
再感染（Reinfection）：最終投与後 3～5 日目に原因菌を認めなかったが、原因菌以外の新たな

細菌を 28 日間の追跡期間中に確認し、再発を伴う
再発（Recurrence）：最終投与後 3～5 日目に原因菌を認めなかったが、原因菌と同じ細菌を 28 日の追跡期間中に確認し、再発を伴う
判定不能（Indterminate）：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

画像診断上の効果：

治験薬最終投与後 3～5 日目（投与終了時）及び最終投与後 28 日目（追跡調査時）の画像診断上の効果のベースラインからの変化（肺浸潤影の寛解）を評価した。投与終了時の結果は「完全寛解（Complete resolution）」、「改善（Improved）」、「変化なし（Unchanged）」、「悪化（Worsend）」に分類し、追跡調査時の結果は「正常な回復過程と一致（In agreement with the normal healing process）」、「回復なし又は悪化（No improvement, or deterioration）」に分類した。

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、理学的検査

被験者数：

計画時：340 例（各群 170 例）

被験者数の設定根拠

本試験の主要目的は、院内肺炎患者を対象に CPFX＋AMK 群の有効性が CAZ＋AMK 群に対して非劣性であるか検討することとした。臨床効果における治癒率を両群で 80%と推定し、CPFX＋AMK 群の治癒率が CAZ＋AMK 群の治癒率に比べ最大で 15%低い帰無仮説を設定した。これらの推定値及び仮説を用いた場合、片側 5%の有意水準の検出力 90%で帰無仮説を却下するには各群 125 例が必要と算出された。脱落率を 25%と見積もると、必要な被験者数は各群 170 例の合計 340 例となった。本被験者数は多施設効果を考慮した値である。

解析時：
組入れられた全被験者：21 例（CPFX＋AMK 群：11 例、CAZ＋AMK 群：10 例）

解析方法：

有効性：

臨床効果及び微生物学的効果の結果を記述的に解析した。各分類の頻度及び割合を群ごとに示した。臨床効果及び微生物学的効果について群間の差の信頼区間（CI）に基づく投与間の非劣性の検討を計画したが、組入れられた被験者数が少なく試験が中止となったため、CI の算出は行わなかった。

薬理作用と経済効果の関連の解析は被験者数が少なかったため、行わなかった。

安全性：

臨床検査値の異常値の頻度を群ごとに示した。臨床検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量を評価時点ごとに示した。

2.7.6.17.2　成績

2.7.6.17.2.1　被験者の内訳

被験者の組入れが困難であったため、21 例の被験者が組入れられた後に試験が中止となった。

21 例の被験者が組入れられ、CPFX＋AMK 群に 11 例、CAZ＋AMK 群に 10 例が割付けられ、いずれも治験薬を投与された。21 例のうち 11 例（CPFX＋AMK 群 6 例、CAZ＋AMK 群 5 例）が試験を中止した。中止理由は、「死亡」（2 例、1 例）、「効果不十分」（1 例、1 例）、「治験実施計画書逸脱」（1 例、1 例）が多かった（5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.1.2）。

2.7.6.17.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与された 21 例（CPFX＋AMK 群：11 例、CAZ＋AMK 群：10 例）を安全性及び有効性の解析対象とした（5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.1.1）。試験が早期中止となり、十分な被験者数が組入れられなかったため、intention to treat 解析対象集団（ITT）及び治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）の解析は行わなかった。

2.7.6.17.2.3　被験者背景

人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

男性の割合は CPFX＋AMK 群 63.6%（7 例）、CAZ＋AMK 群 40.0%（4 例）であった。年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX＋AMK 群 54.9±23.8 歳（18～83 歳）、CAZ＋AMK 群 63.1±20.7 歳（24～93 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋AMK 群 48.7±5.76kg（40～58kg）、CAZ＋AMK 群 50.7±7.65kg（40～61kg）であった（5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.2.1）。

主な細菌の種類は、*Staphylococcus aures*（CPFX＋AMK 群 2、CAZ＋AMK 群 2）、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa* 及び *Mixed flora*（それぞれ CPFX＋AMK 群 1、CAZ＋AMK 群 1）、*Klebsiella* 属菌（CPFX＋AMK 群 0、CAZ＋AMK 群 2）であった（5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.2.5）。

2.7.6.17.2.4　服薬状況

投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋AMK 群 27.2±16.1 日（1～46 日）、CAZ＋AMK 群 29.3±21.1 日（4～66 日）であり、大部分の被験者（CPFX＋AMK 群 72.7%、CAZ＋AMK 群 70.0%）が 13 日以上であった（5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.3.1）。

2.7.6.17.2.5　有効性の結果

2.7.6.17.2.5.1　有効性主要評価項目（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 2.7.6.17-1に示す。

投与終了時の臨床効果が「治癒」であった被験者の割合（「判定不能」、「欠測」及び「利用不能の臨床効果」を母数に含めた）は、CPFX＋AMK 群 63.6%（7／11 例）、CAZ＋AMK 群 60.0%（6／10 例）であった。

表 2.7.6.17-1　投与終了時の臨床効果（組入れられた全被験者）

	CPFX+AMK n/N (%)	CAZ+AMK n/N (%)
Missing	2/11 (18.2)	2/10 (20.0)
Clinical cure	7/11 (63.6)	6/10 (60.0)
Clinical failure	0	1/10 (10.0)
Indeterminate	1/11 (9.1)	1/10 (10.0)
Unavailable response	1/11 (9.1)	0

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin
Source: 5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.4.1

2.7.6.17.2.5.2　有効性副次評価項目

2.7.6.17.2.5.2.1　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 2.7.6.17-2に示す。

追跡調査時の臨床効果が「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＋AMK 群 45.5%（5／11 例）、CAZ＋AMK 群 50.0%（5／10 例）であった。

表 2.7.6.17-2　追跡調査時の臨床効果（組入れられた全被験者）

	CPFX+AMK n/N (%)	CAZ+AMK n/N (%)
Missing	4/11 (36.4)	4/10 (40.0)
Continued clinical cure	5/11 (45.5)	5/10 (50.0)
Clinical recurrence / relapse	1/11 (9.1)	1/10 (10.0)
Indeterminate	1/11 (9.1)	0

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin
Source: 5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.4.1

2.7.6.17.2.5.2.2　微生物学的効果

投与終了時

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 2.7.6.17-3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（「欠測」を母数に含めた）は、CPFX＋AMK 群 54.5%（6／11 例）、CAZ＋AMK 群 30.0%（3／10 例）であった。

表 2.7.6.17-3　投与終了時の微生物学的効果（組入れられた全被験者）

	CPFX+AMK n/N (%)	CAZ+AMK n/N (%)
Missing	4/11 (36.4)	4/10 (40.0)
Eradication	1/11 (9.1)	1/10 (10.0)
Presumed eradication	5/11 (45.5)	2/10 (20.0)
Persistence	1/11 (9.1)	2/10 (20.0)
Superinfection	0	1/10 (10.0)

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin
Source: 5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.4.3

追跡調査時

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 2.7.6.17-4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（「欠測」及び「判定不能」を母数に含めた）は、CPFX＋AMK 群 9.1%（1／11 例）、CAZ＋AMK 群 20.0%（2／10 例）であった。

表 2.7.6.17-4　追跡調査時の微生物学的効果（組入れられた全被験者）

	CPFX+AMK n/N (%)	CAZ+AMK n/N (%)
Missing	5/11 (45.5)	5/10 (50.0)
Continued eradication	1/11 (9.1)	2/10 (20.0)
Reinfection	0	2/10 (20.0)
Recurrence	1/11 (9.1)	0
Indeterminate	4/11 (36.4)	1/10 (10.0)

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin
Source: 5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.4.3

2.7.6.17.2.5.2.3　画像診断上の効果

投与終了時に画像診断上の効果が「完全寛解」であった被験者は、CPFX＋AMK 群 1／11 例（9.1%）、CAZ＋AMK 群 2／10 例（20.0%）であった（5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.4.5）。

なお、薬理作用と経済効果分析は、データが不完全であったため行わなかった。

2.7.6.17.2.6　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.17.2.6.1　有害事象

有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.17-5に示す。

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　有害事象の発現例数及び割合（組入れられた全被験者）

COSTART term Preferred term		CPFX+AMK (N=11) n (%)	CAZ+AMK (N=10) n (%)	Total patients (N=21) n (%)
Total number of patients with at least one adverse event (mentions)	**全事象**	**9 (81.8)**	**2 (20.0)**	**11 (52.4)**
Abdomen enlarged	腹部腫脹	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Albuminuria	アルブミン尿	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Anaemia	貧血	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Back pain	背部痛	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Bacterial resistance	耐性菌	2 (18.2)	0	2 (9.5)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Heart arrest	心停止	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Haemorrhage	出血	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Kidney function abnormal	腎機能異常	2 (18.2)	0	2 (9.5)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Oliguria	乏尿	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Pericardial effusion	心嚢液貯留	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Peripheral oedema	末梢性浮腫	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Phlebitis	静脈炎	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Sepsis	敗血症	1 (9.1)	0	1 (4.8)
Shock	ショック	0	1 (10.0)	1 (4.8)
Surgery	外科手術	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (9.5)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (18.2)	0	2 (9.5)

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidim, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set
Note: Patient 0009/0005 (Ciprofloxacin treatment group) died 14 days after the end of the study.
Source: 5.3.5.1.13 PH-33457/Table 8.5.1

有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.17-6に示す。

重症度が高度の有害事象は CPFX＋AMK 群 3 例（被験者番号 0004-0003、0006-0001 及び 0010-0002）、CAZ＋AMK 群 1 例（被験者番号 0004-0001）に認められた。

表 2.7.6.17-6 有害事象の被験者ごとの一覧（組入れられた全被験者）

Centre/Patient number	Adverse event		Intensity[a]	Relation[b]	Action/study drug	Outcome
Treatment group: CPFX+AMK						
0003/0003	Urinary tract infection	尿路感染	Mild	None	None	Resolved
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	Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently	Worsened
	Albuminuria	アルブミン尿	Mild	Remote	Study drug discontinued permanently	Unchanged
	Kidney function abnormal	腎機能異常	Mild	Remote	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群	Severe	Possible	Study drug discontinued permanently, Hospitalisation required or prolonged	Worsened
	Surgery	外科手術	Moderate	None	Other	Resolved
0007/0001	Phlebitis	静脈炎	Mild	Possible	Other	Resolved
	Pericardial effusion	心嚢液貯留	Mild	None	Other	Unchanged
	Abdomen enlarged	腹部腫脹	Mild	None	None	Unchanged
	Back pain	背部痛	Mild	None	None	Unchanged
	Oliguria	乏尿	Moderate	None	Remedial drug therapy, Other	Resolved
	Anaemia	貧血	Mild	None	Other	Unchanged
	Peripheral oedema	末梢性浮腫	Mild	None	Other	Resolved
0009/0002	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Mild	Remote	Remedial drug therapy	Resolved
	Urinary tract infection	尿路感染	Mild	Remote	Remedial drug therapy	-
	Kidney function abnormal	腎機能異常	Mild	Possible	None	Resolved
0009/0004	Bacterial resistance	耐性菌	Moderate	Possible	Other	Improved
0009/0005	Bacterial resistance	耐性菌	-	Possible	None	Insufficient Follow-up
0010/0002	Sepsis	敗血症	Severe	Possible	Remedial drugtherapy, Hospitalisation required or prolonged	Death
Treatment group: CAZ+AMK						
0004/0001	Shock	ショック	Severe	None	Other	Death
0005/0001	Surgery	外科手術	Moderate	None	Other	Unchanged

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

2.7.6.17.2.6.1.1 治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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「評価不能（Not assessable）」のいずれかに判定した。

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。

2.7.6.17.2.6.1.2 死亡

3 例の死亡が報告され、その内訳は CPFX＋AMK 群 2 例（被験者番号 0004-0003 及び 0010-0002）、CAZ＋AMK 群 1 例（被験者番号 0004-0001）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。心停止の重症度は高度と判定され、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、治験薬投与開始後 19 日目に敗血症を発現し、死亡した。敗血症の重症度は高度と判定され、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。ショックの重症度は高度と判定され、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

2.7.6.17.2.6.1.3 重篤な有害事象

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、0007-0001）に認められ、CAZ＋AMK 群では認められなかった。被験者番号 0005-0003 では、出血を発現し、本事象は重症度を中等度と判定され、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。被験者番号 0006-0001 では、呼吸窮迫症候群を発現し、本事象の重症度は高度と判定され、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。被験者番号 0007-0001 では、心嚢液貯留を発現し、本事象は重症度を軽度と判定され、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

2.7.6.17.2.6.2 臨床検査

臨床検査値で臨床的に意味のある変化はみられなかった。

2.7.6.17.3 結論

主要評価項目とした投与終了時の臨床効果の治癒率は CPFX＋AMK 群と CAZ＋AMK 群で同程度であった。微生物学的効果の菌消失率は CPFX＋AMK 群 54.6%、CAZ＋AMK 群 30.0%であり、CPFX＋AMK 群の方が CAZ＋AMK 群に比べて高かった。

有害事象は 21 例中 11 例（52.0%）に発現し、群別では CPFX＋AMK 群で 9 例（81.8%）、CAZ＋AMK 群で 2 例（20.0%）であった。

各群の被験者数が少なかったため、院内肺炎患者における CPFX 及び AMK の併用投与と CAZ 及び AMK の併用投与の有効性及び安全性の比較について、結論は得られなかった。

2.7.6.18 【国外試験】院内肺炎患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験 0560（報告書番号 PH-31430）

参照項目：5.3.5.1.14 PH-31430

2.7.6.18.1 試験計画

試験の標題：
院内肺炎患者を対象としたシプロフロキサシンとアミカシンの併用投与の安全性及び有効性をセフタジジムとアミカシンの併用投与と比較する無作為化、非盲検試験

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：
68 施設〔オーストラリア（4 施設）、ベルギー（3 施設）、フランス（34 施設）、イスラエル（6 施設）、イタリア（8 施設）、南アフリカ（3 施設）、スペイン（4 施設）、英国（6 施設）〕

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：1995 年 7 月 23 日
最後の被験者の完了日：1997 年 9 月 27 日

開発のフェーズ：第Ⅳ相

目的：
主要目的
院内肺炎患者に対して、シプロフロキサシン（CPFX）400mg の 1 日 2 回の静脈内投与から経口投与への切替えとアミカシン（AMK）15mg/kg の 1 日 1 回の静脈内投与の併用の臨床効果が、セフタジジム（CAZ）2g の 1 日 3 回の静脈内投与（その後、フルオロキノロン系薬剤以外の抗菌薬の経口投与に切り替え）と AMK 15mg/kg の 1 日 1 回の静脈内投与の併用と比較して非劣性であることを検討する。
有効性主要評価項目を、治験薬最終投与後 3～5 日目に臨床効果が治癒であった各群の被験者の割合とした。

副次目的
・治験薬最終投与後 3～5 日目の微生物学的効果を比較する
・CPFX＋AMK 投与及び CAZ＋AMK 投与の安全性を検討する

試験方法：
本試験は、多施設共同、無作為化、非盲検試験であった。
被験者を CPFX＋AMK 群又は CAZ＋AMK 群のいずれかに 1：1 の割合で無作為割付けた。治験薬の投与期間は 5～21 日とした。CPFX＋AMK 群では CPFX 400mg を 1 日 2 回及び AMK 15mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与し、CAZ＋AMK 群では CAZ 2g を 1 日 3 回及び AMK 15mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与した。
第 3 日以降に AMK の投与中止を可とし、投与中止した場合は CPFX 又は CAZ を単独で投与した。さらに第 3 日以降にいずれの群でも経口投与への切替えを可とした。経口投与の場合、CPFX＋AMK 群では CPFX 500mg を 1 日 2 回投与し、CAZ＋AMK 群ではフルオロキノロン系薬剤以外の抗菌薬を投与した。治験責任（分担）医師の判断により外来での投与も可とした。
AMK の投与量は 1,500mg/日を、総投与量は 15g 未満とし、投与期間は 10 日以下とした。CPFX 及び AMK の投与量は腎機能障害の程度（クレアチニンクリアランス）により調節した。

診断と選択基準：
院内肺炎患者を対象とした。
選択基準
(1) 患者本人又は患者の親（又は近親者）が試験参加に文書により同意したもの
(2) 年齢が 18 歳以上の入院患者（集中治療室への入所及び人工呼吸器管理の有無を問わず）

(3)　入院後 48 時間以降に気道感染症を発現したもの。気道感染症により介護施設、療養型医療施設又は他の病院から入院したもの。

(4)　以下の気管支肺感染の症状及び徴候を示す細菌性肺炎患者

- 胸部 X 線検査で、説明のつかない新たな浸潤影を確認
- 化膿性又は粘膿性の喀痰又は気道分泌物が認められる
- 以下のうち 3 つ以上が認められる
  - 呼吸困難の発現又は悪化、呼吸速度 30 回／分超又は人工呼吸の必要回数の増加
  - 咳嗽の発現又は増加
  - 発熱（体温が深部又は直腸内測定で 38.5℃以上、腋窩測定で 38℃以上）又は、体温低下（体温が深部又は直腸内測定で 36℃未満、腋窩測定で 35.5℃未満）
  - 頻脈（心拍数が 100 拍／分超）
  - 呼吸器由来の胸痛
  - 白血球数が 11,000/mm^3 以上、4,000/mm^3 未満又は左方移動偏移（桿状核球）が 5%超
  - 酸素分圧（PaO_2）／吸気酸素濃度（FiO_2）が 300 未満（組入れ後 24 時間以内に測定された血液ガスの最低値から算出）

除外基準

(1)　妊娠中又は授乳中の女性（閉経後又は外科的処置により妊娠ができないものを除き、組入れ後 24 時間以内に妊娠検査が陰性であることを確認）

(2)　CPFX、他のキノロンカルボン酸系薬剤、セファロスポリン系抗菌薬又はアミノグリコシドに対して過敏症の既往をもつもの

(3)　てんかん患者、直近に発作の既往をもつもの又はコントロール不良の痙攣の既往をもつもの

(4)　潜在性又は顕在化したグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損症が認められるもの

(5)　筋無力症患者

(6)　全身抗菌薬（メトロニダゾール及びグラム陽性菌特異的抗菌薬を除く）の併用投与を必要とするもの[1]

(7)　以前に実施した抗菌薬が奏功せず（72 時間以上の治療でも、肺炎の徴候及び症状が改善せず）の場合を除き、試験開始前に 24 時間以上肺炎を治療する抗菌薬の投与を受けたもの[1]

(8)　試験開始前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けたもの

(9)　現在、薬剤に対する生物医学的研究に参加しているもの又は過去に本試験に組入れられたもの[1]

(10)　肝酵素検査値〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）〕が正常値上限の 4 倍超、ビリルビンが 100 μmol/L 超又はプロトロンビン時間が 40%未満であるもの[1]

(11)　後天性免疫不全症候群（AIDS）患者（実施国の基準に拠る）〔ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査の実施は規定しなかったため、HIV 検査陽性のものも組入れられる可能性があった〕

(12)　好中球減少症患者（好中球数が 500/mm^3 未満、白血球数が 1,000/mm^3 未満）

(13)　APACHE Ⅱスコアが 25 超のもの。APACHE Ⅱスコアが未確認の場合は、難治性の血液動態異常又は 48 時間以内の予後が生命を脅かす経過であるもの。

(14)　感染症によると考えられない肺浸潤影（肺血栓塞栓性疾患、心不全、悪性腫瘍又は薬物起因性の肺疾患など）を認めるもの

(15)　細菌以外が原因と考えられる肺炎患者

(16)　誤嚥性肺炎が確認されているもの、又は明らかであるもの[1]

有効性の評価項目：

主要評価項目：治験薬最終投与後 3～5 日目（投与終了時）の臨床効果

投与終了時の臨床効果を判定し、以下に分類した。

---

1 治験実施計画書改定第 2 版による変更

治癒（Clinical cure）：肺炎の症状及び徴候の消失又は臨床的に意味のある改善が認められ、追加の抗菌薬投与を必要としない。治験薬の初回投与期に評価。
無効（Clinical failure）：
- 肺炎の症状及び徴候の意味のある改善が認められない
- 肺炎又は侵襲性の重複感染との関連が考えられる死亡
- 治験薬最終投与後3～5日目以前に早期の再発（肺炎の徴候及び症状の再発）

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で治験薬に対する臨床効果が「治癒」又は「無効」と評価できない。

投与期間中に感染症が改善したが、基礎疾患により死亡した場合、臨床効果は「判定不能」と扱った。死亡前に感染症が改善しない場合又は感染症が死亡に大きく起因していると判断される場合は、臨床効果は「無効」と扱った。

副次評価項目：
投与終了時の微生物学的効果
治験薬最終投与後3～5日目（投与終了時）に微生物学的効果を判定し、以下に分類した。
消失（Microbiological eradication）：投与終了時の培養において原因菌を認めず
推定消失（Presumed eradication）：被験者の症状が改善し、培養検査のための呼吸器検体（又は腹膜液）を採取できず
存続（Microbiological persistence）：投与終了時に原因菌を確認
推定存続（Presumed microbiological perisitence）：被験者の臨床効果が「無効」と判定され、培養検体を採取できず
重複感染（Superinfection）：原因菌以外の新たな細菌を投与期間中又は投与終了時に確認
再発（Microbiological relapse）：原因菌を認めなかったが、投与期間中又は投与終了時に最初の感染部位から得られた培養検体中の細菌と同じ細菌を確認

感染過程に関連した死亡率
入院期間

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査、バイタルサイン

被験者数：
計画時：450例（各群225例）
被験者数の設定根拠
CAZ＋AMK群の投与終了時の臨床効果における治癒率を80%と仮定して、臨床的に意味のある非劣性のデルタ値を15%、α値を5%（両側検定）、β値を10%とすると、必要な被験者数は各群150例と算出された。多施設共同試験であることから15%の被験者数の上乗せをし、さらに有効性解析対象集団に適切な被験者の割合を70%と仮定して、各群225例（合計450例）を試験に組入れることとした。
治験実施計画書の改訂によりβ値を10%から20%に変更し、目標組入れ被験者数370例とした。有効性解析対象集団に適切な被験者の割合を70%とすると有効性解析対象集団は224例となる。

解析時：
安全性解析対象集団（SAF）及びintention to treat解析対象集団（ITT）：375例（CPFX＋AMK群190例、CAZ＋AMK群185例）
治験実施計画書に適合した解析対象集団1（PPS1）：187例（CPFX＋AMK群91例、CAZ＋AMK群96例）
治験実施計画書に適合した解析対象集団2（PPS2）：171例（CPFX＋AMK群85例、CAZ＋AMK群86例）
微生物学的解析対象集団1（MICR1）：187例（CPFX＋AMK群91例、CAZ＋AMK群96例）
微生物学的解析対象集団2（MICR2）：164例（CPFX＋AMK群81例、CAZ＋AMK群83例）

解析方法：
有効性
有効性主要評価項目は、投与終了時の臨床効果とした。臨床効果について治癒率の群間の重み付けした差（CPFX＋AMK 群の治癒率－CAZ＋AMK 群の治癒率）の両側 95%信頼区間（CI）を Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。CI が－15～15%の範囲内であるときには、CPFX＋AMK 投与が、CAZ＋AMK 投与に対して非劣性であるとみなした。
副次評価項目である被験者別の微生物学的効果は Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析し、細菌別及び感染部位別の微生物学的効果は記述統計的に示した。

2.7.6.18.2　成績

2.7.6.18.2.1　被験者の内訳

377 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX＋AMK 群に 192 例、CAZ＋AMK 群に 185 例が割付けられた。377 例のうち CPFX＋AMK 群の 2 例を除く 375 例（CPFX＋AMK 群 190 例、CAZ＋AMK 群 185 例）に治験薬が投与された。

試験を中止した被験者は 148 例（CPFX＋AMK 群 76 例、CAZ＋AMK 群 72 例）であり、中止理由は「死亡」（41 例、41 例）、「原因菌が治験薬に対して抵抗性を示した」（17 例、10 例）、「効果不十分」（11 例、12 例）であった被験者が多かった（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.1.2.1）。

2.7.6.18.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬が投与された 375 例（CPFX＋AMK 群 190 例、CAZ＋AMK 群 185 例）を SAF 及び ITT とした。

ITT のうち治験責任（分担）医師が治験実施計画書に適合すると判断した 187 例（CPFX＋AMK 群 91 例、CAZ＋AMK 群 96 例）を治験実施計画書に適合した解析対象集団 1（PPS1）とし、このうち投与開始前 48 時間以内及び投与終了時の培養検体（呼吸器又は血液）に原因菌が確認された被験者（PPS1 全被験者）を微生物学的解析対象集団 1（MICR1）とした。

ITT のうち Data Review Committee が治験実施計画書に適合すると判断した 171 例（CPFX＋AMK 群 85 例、CAZ＋AMK 群 86 例）を治験実施計画書に適合した解析対象集団 2（PPS2）とし、このうち投与開始前 48 時間以内及び投与終了時の培養検体（呼吸器又は血液）に原因菌が確認された被験者 164 例（CPFX＋AMK 群 81 例、CAZ＋AMK 群 83 例）を微生物学的解析対象集団 2（MICR2）とした（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.1.3）。

2.7.6.18.2.3　被験者背景

SAF 及び ITT の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.18-1に示す。

男性の割合は、CPFX＋AMK 群 73.2%（139 例）、CAZ＋AMK 群 73.0%（135 例）であった。年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX＋AMK 群 63.6±15.0 歳（19.0～89.0 歳）、CAZ＋AMK 群 60.5±19.6 歳（16.0～93.0 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋AMK 群 71.0±13.5kg（31.4～111.0kg）、CAZ＋AMK 群 70.6±15.7kg（25.0～130.0kg）であった。

健康状態が良好であった被験者の割合は CPFX＋AMK 群 14.7%（28 例）、CAZ＋AMK 群 11.9%（22 例）、中等度であった被験者の割合はそれぞれ 52.6%（100 例）、44.3%（82 例）、不良であった被験者の割合はそれぞれ 32.6%（62 例）、43.8%（81 例）であった。

入院から肺炎発症までの期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋AMK 群 16.6±21.3 日（1.0～128.0 日）、CAZ＋AMK 群 20.2±35.4 日（1.0～249.0 日）であった。

自発呼吸が可能であった被験者の割合は、CPFX＋AMK 群 30.5%（58 例）、CAZ＋AMK 群 24.3%（45 例）、人工呼吸器を必要とした被験者の割合はそれぞれ 69.5%（132 例）、75.7%（140 例）であった。

APACHEⅡスコアの平均値±SD（範囲）は、CPFX＋AMK 群 16.4±5.7（3.0～40.0）、CAZ＋AMK 群 15.7±5.5（2.0～40.0）であった。

表 2.7.6.18-1　人口統計学的及びベースライン特性（SAF 及び ITT）

Variable		CPFX+AMK (N=190) n (%)	CAZ+AMK (N=185) n (%)	Total (N=375) n (%)
Sex	Male	139 (73.2)	135 (73.0)	274 (73.1)
	Female	51 (26.8)	50 (27.0)	101 (26.9)
Age (years)	<18	0	1 (0.5)	1 (0.3)
	≥18-<30	7 (3.7)	18 (9.7)	25 (6.7)
	≥30-<40	7 (3.7)	14 (7.6)	21 (5.6)
	≥40-<50	17 (8.9)	18 (9.7)	35 (9.3)
	≥50-<60	26 (13.7)	19 (10.3)	45 (12.0)
	≥60-<70	53 (27.9)	30 (16.2)	83 (22.1)
	≥70	71 (37.4)	79 (42.7)	150 (40.0)
	Missing	9 (4.7)	6 (3.2)	15 (4.0)
	N	181	179	360
	Mean ± SD	63.6 ± 15.0	60.5 ± 19.6	62.1 ± 17.5
	Range	19.0-89.0	16.0-93.0	16.0-93.0
Weight (kg)	N	189	179	368
	Mean ± SD	71.0 ± 13.6	70.6 ± 15.7	70.8 ± 14.7
	Range	31.4-111.0	25.0-130.0	25.0-130.0
Health status	Good	28 (14.7)	22 (11.9)	50 (13.3)
	Fair	100 (52.6)	82 (44.3)	182 (48.5)
	Poor	62 (32.6)	81 (43.8)	143 (38.1)
Time between diagnosis of hospital acquired pneumonia and admission date (days)	N	82	70	152
	Mean ± SD	16.6 ± 21.3	20.2 ± 35.4	18.2 ± 28.6
	Range	1.0-128.0	1.0-249.0	1.0-249.0
Ventilation	Spontaneous	58 (30.5)	45 (24.3)	103 (27.5)
	Assisted	132 (69.5)	140 (75.7)	272 (72.5)
APACHE Ⅱ score	N	190	185	375
	Mean ± SD	16.4 ± 5.7	15.7 ± 5.5	16.0 ± 5.6
	Range	3.0-40.0	2.0-40.0	2.0-40.0

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, ITT: intention to treat analysis set,
SD: standard deviation
Source: 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

PPS1 及び PPS2 の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.18-2及び表 2.7.6.18-3に示す。

男性の割合は、PPS1 で CPFX＋AMK 群 75.8%（69 例）、CAZ＋AMK 群 71.9%（69 例）であり、PPS2 で CPFX＋AMK 群 80.0%（68 例）、CAZ＋AMK 群 73.3%（63 例）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は、PPS1 で CPFX＋AMK 群 62.4±15.8 歳（21.0～89.0 歳）、CAZ＋AMK 群 59.2±19.7 歳（18.0～93.0 歳）であり、PPS2 で CPFX＋AMK 群 61.9±15.8 歳（19.0～89.0 歳）、CAZ＋AMK 群 61.3±18.0 歳（20.0～90.0 歳）であった。PPS1 及び PPS2 ともに CPFX＋AMK 群 4 例の被験者で年齢が不明であったため、それぞれ 87 例及び 81 例の平均値を算出した。これら 4 例の被験者の年齢については、治験責任（分担）医師が 18 歳以上であることを確認した。

体重の平均値±SD（範囲）は、PPS1 で CPFX＋AMK 群 70.6±13.8kg（31.4～100.0kg）、CAZ＋AMK 群 72.8±16.6kg（25.0～130.0kg）であり、PPS2 で CPFX＋AMK 群 71.3±14.0kg（31.4～102.5kg）、CAZ＋AMK 群 72.0±15.8kg（35.0～130.0kg）であった。

PPS1 で健康状態が良好であった被験者の割合は CPFX＋AMK 群 8.8%（8 例）、CAZ＋AMK 群 14.6%（14 例）、中等度であった被験者の割合はそれぞれ 58.2%（53 例）、44.8%（43 例）、不良であった被験者の割合はそれぞれ 33.0%（30 例）、40.6%（39 例）であった。PPS2 で健康状態が良好であった被験者の割合はそれぞれ 15.3%（13 例）、11.6%（10 例）、中等度であった被験者の割合はそれぞれ 49.4%（42 例）、43.0%（37 例）、不良であった被験者の割合はそれぞれ 35.3%（30 例）、45.3%（39 例）であった。

入院から肺炎発症までの期間の平均値±SD（範囲）は、PPS1 で CPFX＋AMK 群 18.2±25.4 日（1.0～128.0 日）、CAZ＋AMK 群 17.8±27.9 日（1.0～150.0 日）であり、PPS2 で CPFX＋AMK 群 20.5±27.3 日（1.0～128.0 日）、CAZ＋AMK 群 24.9±48.0 日（1.0～249.0 日）であった。

PPS1 で自発呼吸が可能であった被験者の割合は、CPFX＋AMK 群 22.0%（20 例）、CAZ＋AMK 群 15.6%（15 例）、人工呼吸器を必要とした被験者の割合はそれぞれ 78.0%（71 例）、84.4%（81 例）であった。PPS2 で自発呼吸が可能であった被験者の割合は、それぞれ 17.6%（15 例）、17.4%（15 例）、人工呼吸器を必要とした被験者の割合はそれぞれ 82.4%（70 例）、82.6%（71 例）であった。

APACHEⅡスコアの平均値±SD（範囲）は、PPS1 で CPFX＋AMK 群 16.8±6.1（6.0～40.0）、CAZ＋AMK 群 15.1±4.8（2.0～25.0）であり、群間に統計学的な有意差が認められた（p 値＝0.041）。PPS2 の APACHEⅡスコアの平均値±SD（範囲）は、CPFX＋AMK 群 16.5±5.8（3.0～40.0）、CAZ＋AMK 群 15.3±5.0（2.0～25.0）であった。

PPS1 の APACHEⅡスコアを除き、いずれの解析対象集団にも人口統計学的及びベースライン特性では群間に大きな違いはなかった。

PPS1 の呼吸器から分離された主な細菌の種類は、*staphylococcus aureus*（CPFX＋AMK 群 24、CAZ＋AMK 群 22）、*pseudomonas aeruginosa*（17、20）、*haemophilus influenzae*（13、14）、*eschericia coli*（13、11）であった。PPS2 の呼吸器から分離された主な細菌の種類は、*staphylococcus aureus*（22、22）、*pseudomonas aeruginosa*（19、21）、*haemophilus influenzae*（14、15）、*eschericia coli*（11、10）であった(5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.1.20)。

PPS1 の血液から分離された主な細菌の種類は、*staphylococcus aureus*（CPFX＋AMK 群 3、CAZ＋AMK 群 3）、*staphylcoccus epidermidis*（2、2）、*staphylococcus sp.*（3、1）であった。PPS2 の血液から分離された主な細菌の種類は、*staphylococcus aureus*（3、4）であった(5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.1.21)。

PPS1 の原因菌の内訳は、CPFX＋AMK 群ではグラム陽性菌が 37 例（40.7%）、グラム陰性菌が 72 例（79.1%）、真菌が 1 例（1.1%）、CAZ＋AMK 群ではグラム陽性菌が 38 例（39.6%）、グラム陰性菌が 75 例（78.1%）、真菌が 0 例であった。PPS2 の原因菌の内訳は、CPFX＋AMK 群ではグラム陽性菌が 32 例（37.6%）、グラム陰性菌が 66 例（77.6%）、真菌が 1 例（1.2%）、その他微生物が 1 例（1.2%）、CAZ＋AMK 群ではグラム陽性菌が 35 例（40.7%）、グラム陰性菌が 70 例（81.4%）、真菌及びその他微生物が 0 例であった（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.1.22）。

表 2.7.6.18-2　人口統計学的及びベースライン特性（PPS1）

Variable		CPFX+AMK (N=91) n (%)	CAZ+AMK (N=96) n (%)	Total (N=187) n (%)
Sex	Male	69 (75.8)	69 (71.9)	138 (73.8)
	Female	22 (24.2)	27 (28.1)	49 (26.2)
Age (years)	≥18-<30	3 (3.3)	11 (11.5)	14 (7.5)
	≥30-<40	6 (6.6)	7 (7.3)	13 (7.0)
	≥40-<50	9 (9.9)	12 (12.5)	21 (11.2)
	≥50-<60	13 (14.3)	11 (11.5)	24 (12.8)
	≥60-<70	21 (23.1)	15 (15.6)	36 (19.3)
	≥70 years	35 (38.5)	40 (41.7)	75 (40.1)
	Missing	4 (4.4)	0	4 (2.1)
	N	87	96	183
	Mean ± SD	62.4 ± 15.8	59.2 ± 19.7	60.7 ± 18.0
	Range	21.0-89.0	18.0-93.0	18.0-93.0
Weight (kg)	N	91	94	185
	Mean ± SD	70.6 ± 13.8	72.8 ± 16.6	71.7 ± 15.3
	Range	31.4-100.0	25.0-130.0	25.0-130.0
Health status	Good	8 (8.8)	14 (14.6)	22 (11.8)
	Fair	53 (58.2)	43 (44.8)	96 (51.3)
	Poor	30 (33.0)	39 (40.6)	69 (36.9)
Time between diagnosis of hospital acquired pneumonia and admission date (days)	N	46	34	80
	Mean ± SD	18.2 ± 25.4	17.8 ± 27.9	18.0 ± 26.3
	Range	1.0-128.0	1.0-150.0	1.0-150.0
Ventilation	Spontaneous	20 (22.0)	15 (15.6)	35 (18.7)
	Assisted	71 (78.0)	81 (84.4)	152 (81.3)
APACHE Ⅱ score	N	91	96	187
	Mean ± SD	16.8 ± 6.1	15.1 ± 4.8	15.9 ± 5.5
	Range	6.0-40.0	2.0-25.0	2.0-40.0

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, PPS1: per-protocol analysis set 1

SD: standard deviation
Source: 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

表 2.7.6.18-3 人口統計学的及びベースライン特性（PPS2）

Variable		CPFX+AMK (N=85) n (%)	CAZ+AMK (N=86) n (%)	Total (N=171) n (%)
Sex	Male	68 (80.0)	63 (73.3)	131 (76.6)
	Female	17 (20.0)	23 (26.7)	40 (23.4)
Age (years)	≥18-<30	4 (4.7)	7 (8.1)	11 (6.4)
	≥30-<40	2 (2.4)	5 (5.8)	7 (4.1)
	≥40-<50	12 (14.1)	10 (11.6)	22 (12.9)
	≥50-<60	12 (14.1)	11 (12.8)	23 (13.5)
	≥60-<70	22 (25.9)	14 (16.3)	36 (21.1)
	≥70	29 (34.1)	39 (45.3)	68 (39.8)
	Missing	4 (4.7)	0	4 (2.3)
	N	81	86	167
	Mean ± SD	61.9 ± 15.8	61.3 ± 18.0	61.6 ± 17.0
	Range	19.0-89.0	20.0-90.0	19.0-90.0
Weight (kg)	N	85	86	171
	Mean ± SD	71.3 ± 14.0	72.0 ± 15.8	71.6 ± 14.9
	Range	31.4-102.5	35.0-130.0	31.4-130.0
Health status	Good	13 (15.3)	10 (11.6)	23 (13.5)
	Fair	42 (49.4)	37 (43.0)	79 (46.2)
	Poor	30 (35.3)	39 (45.3)	69 (40.4)
Time between diagnosis of hospital acquired pneumonia and admission date (days)	N	39	35	74
	Mean ± SD	20.5 ± 27.3	24.9 ± 48.0	22.6 ± 38.3
	Range	1.0-128.0	1.0-249.0	1.0-249.0
Ventilation	Spontaneous	15 (17.6)	15 (17.4)	30 (17.5)
	Assisted	70 (82.4)	71 (82.6)	141 (82.5)
APACHE Ⅱ score	N	85	86	171
	Mean ± SD	16.5 ± 5.8	15.3 ± 5.0	15.9 ± 5.4
	Range	3.0-40.0	2.0-25.0	2.0-40.0

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, PPS2: per-protocol analysis set 2

SD: standard deviation
Source: 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

2.7.6.18.2.4 服薬状況

SAF 及び ITT のうち、静脈内投与の併用投与のみを受けた被験者は CPFX＋AMK 群では 73 例、CAZ＋AMK 群では 51 例、静脈内投与の単剤投与に切替えた被験者は CPFX＋AMK 群では 88 例、CAZ＋AMK 群では 113 例、経口投与に切替えた被験者は CPFX＋AMK 群では 72 例、CAZ＋AMK 群では 29 例であった（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.1.25）。SAF 及び ITT の治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋AMK 群 17.2±11.6 日（2.0～68.0 日）、CAZ＋AMK 群 17.5±11.4 日（2.0～74.0 日）であった。静脈内投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋AMK 群 13.0±10.5 日（2.0～68.0 日）、CAZ＋AMK 群 13.8±9.4 日（2.0～69.0 日）であった。経口投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX＋AMK 群 10.8±8.3 日（1.0～46.0 日）、CAZ＋AMK 群 13.4±13.7 日（2.0～95.0 日）であった（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.1.26.1）。

PPS1 の治験薬の投与期間の平均値±SD は、CPFX＋AMK 群 16.9±8.6 日、CAZ＋AMK 群 17.0±10.3 日であった。静脈内投与期間の平均値±SD は、CPFX＋AMK 群 7.4±3.9 日、CAZ＋AMK 群 7.8

±4.07 日であった。経口投与期間の平均値±SD は、CPFX＋AMK 群 6.6±3.1 日、CAZ＋AMK 群 6.7±3.7 日であった。

PPS2 の治験薬の投与期間の平均値±SD は、CPFX＋AMK 群 16.7±8.5 日、CAZ＋AMK 群 16.9±9.8 日であった。静脈内投与期間の平均値±SD は、CPFX＋AMK 群 7.2±3.7 日、CAZ＋AMK 群 7.7±3.9 日であった。経口投与期間の平均値±SD は、CPFX＋AMK 群 6.5±2.9 日、CAZ＋AMK 群 6.6±3.6 日であった。

2.7.6.18.2.5　有効性の結果

2.7.6.18.2.5.1　有効性主要評価項目（投与終了時の臨床効果）

PPS1 及び PPS2 を対象とした投与終了時の臨床効果をそれぞれ表 2.7.6.18-4及び表 2.7.6.18-5に示す。

投与終了時の臨床効果が「治癒」であった被験者の割合（治癒率）は、PPS1 では CPFX＋AMK 群 61.5%（56／91 例）、CAZ＋AMK 群 64.4%（62／96 例）、PPS2 では CPFX＋AMK 群 57.6%（49／85 例）、CAZ＋AMK 群 67.4%（58／86 例）であった。PPS1 及び PPS2 ともに、群間に統計学的な有意差はみられなかった。

治癒率の群間の差の 95%CI は、PPS1 では－16.9%～10.7%、PPS2 では－24.2%～4.64%であり、あらかじめ規定した範囲内（－15%～＋15%）ではなかったため、CAZ＋AMK 投与に対する CPFX＋AMK 投与の非劣性は示されなかった。

表 2.7.6.18-4　投与終了時の臨床効果（PPS1）

	CPFX+AMK n/N (%)	CAZ+AMK n/N (%)	95% CI	p-value
Clinical cure	56/91 (61.5)	62/96 (64.6)	[-16.9%, 10.8%]	0.666
Clinical failure	35/91 (38.5)	34/96 (35.4)		

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, PPS1: per-protocol analysis set 1

Notes: 1) Bilateral 95% confidence interval was the confidence interval of the difference between clinical cure rates.

2) The p-value was calculated between patient success (clinical cure) versus patient non-success (clinical failure) by the two treatment groups.

Source: 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.2.1.1

表 2.7.6.18-5　投与終了時の臨床効果（PPS2）

	CPFX+AMK n/N (%)	CAZ+AMK n/N (%)	95% CI	p-value
Clinical cure	49/85 (57.6)	58/86 (67.4)	[-24.2%, 4.64%]	0.186
Clinical failure	36/85 (42.4)	28/86 (32.6)		

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, PPS2: per-protocol analysis set 2

Notes: 1) Bilateral 95% confidence interval was the confidence interval of the difference between clinical cure rates.

2) The p-value was calculated between patient success (clinical cure) versus patient non-success (clinical failure) by the two treatment groups.

Source: 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.2.1.1

部分集団解析

PPS1 を対象として人工呼吸器管理の有無ごとに治癒率を解析した。自発呼吸が可能であった被験者における治癒率は CPFX＋AMK 群 70.0%（14／20 例）、CAZ＋AMK 群 60.0%（9／15 例）であった。人工呼吸器管理を必要とした被験者では CPFX＋AMK 群 59.2%（42／71 例）、CAZ＋AMK 群 65.4%（53／81 例）であった（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 11.4.1.1.2-1）。

PPS2 を対象として人工呼吸器管理の有無ごとに解析した治癒率は、自発呼吸が可能であった被験者では CPFX＋AMK 群 68.7%（10／15 例）、CAZ＋AMK 群 60.0%（9／15 例）、人工呼吸器管理を必要とした被験者では CPFX＋AMK 群 55.7%（39／70 例）、CAZ＋AMK 群 69.0%（49／71 例）であり、いずれの部分集団でも群間に大きな違いはなかった（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 11.4.1.1.2-2）。

PPS1 を対象として APACHE Ⅱスコアごとに治癒率を解析した。APACHE Ⅱスコアが 20 以下の被験者における治癒率は CPFX＋AMK 群 68.7%（44／64 例）、CAZ＋AMK 群 66.7%（46／69 例）、APACHE Ⅱスコアが 20 超の被験者では CPFX＋AMK 群 44.4%（12／27 例）、CAZ＋AMK 群 59.3%（16／27 例）であり、いずれの部分集団でも群間に大きな違いはなかった(5.3.5.1.14 PH-31430/Table 11.4.1.1.2-4)。

PPS2 を対象として APACHE Ⅱスコアごとに解析した治癒率は、APACHE Ⅱスコアが 20 以下の被験者では CPFX＋AMK 群 61.3%（38／62 例）、CAZ＋AMK 群 70.3%（45／64 例）、APACHE Ⅱスコアが 20 超の被験者では CPFX＋AMK 群 47.8%（11／23 例）、CAZ＋AMK 群 59.1%（13／22 例）であり、いずれの部分集団でも群間に大きな違いはなかった（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 11.4.1.1.2-5）。

2.7.6.18.2.5.2　有効性副次評価項目

2.7.6.18.2.5.2.1　投与終了時の微生物学的効果

MICR1 及び MICR2 を対象とした投与終了時の微生物学的効果をそれぞれ表 2.7.6.18-6及び表 2.7.6.18-7に示す。

投与終了時の微生物学的効果が「消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（菌消失率）は、MICR1 では CPFX＋AMK 群 51.6%（47／91 例）、CAZ＋AMK 群 56.2%（54／96 例）、また、

MICR2 では CPFX＋AMK 群 50.6%（41／81 例）、CAZ＋AMK 群 55.4%（46／83 例）であった。MICR1 及び MICR2 ともに、群間に統計学的な有意差はみられなかった。

投与終了時の微生物学的効果が「重複感染」であった被験者の割合は、MICR1 では CPFX＋AMK 群 11.0%（10／91 例）、CAZ＋AMK 群 12.5%（12／96 例）、MICR2 では CPFX＋AMK 群 9.9%（8／81 例）、CAZ＋AMK 群 10.8%（9／83 例）であった。

表 2.7.6.18-6　投与終了時の微生物学的効果（MICR1）

	CPFX+AMK n/N (%)	CAZ+AMK n/N (%)	p-value
Bacteriological success	47/91 (51.6)	54/96 (56.2)	0.896
Eradication	2/91 (2.2)	3/96 (3.1)	
Presumed eradication	45/91 (49.4)	51/96 (53.1)	
Bacteriological failure	44/91 (48.4)	42/96 (43.8)	
Persistence	20/91 (22.0)	16/96 (16.7)	
Presumed persistence	14/91 (15.4)	14/96 (14.6)	
Superinfection	10/91 (11.0)	12/96 (12.5)	

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, MICR1: microbiologically valid population 1

Notes: The p-value was calculated between all variables modalities by the two treatment groups.

Source: 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 11.4.1.2.1-1

表 2.7.6.18-7　投与終了時の微生物学的効果（MICR2）

	CPFX+AMK n/N (%)	CAZ+AMK n/N (%)	p-value
Bacteriological success	41/81 (50.6)	46/83 (55.4)	0.950
Eradication	4/81 (4.9)	5/83 (6.0)	
Presumed eradication	37/81 (45.7)	41/83 (49.4)	
Bacteriological failure	40/81 (49.4)	37/83 (44.6)	
Persistence	18/81 (22.2)	19/83 (23.0)	
Presumed persistence	14/81 (17.3)	9/83 (10.8)	
Superinfection	8/81 (9.9)	9/83 (10.8)	

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, MICR2: microbiologically valid population 2

Notes: The p-value was calculated between all variables modalities by the two treatment groups.

Source: 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 11.4.1.2.1-2

MICR1 及び MICR2 を対象とした原因菌別に解析した投与終了時の微生物学的効果をそれぞれ表 2.7.6.18-8及び表 2.7.6.18-9に示す。

MICR1 における原因菌ごとの菌消失率は、全体では CPFX＋AMK 群 62.0%（75／121）、CAZ＋AMK 群 66.1%（78／118）、グラム陰性菌では CPFX＋AMK 群 64.8%（59／91）、CAZ＋AMK 群

65.5%（55／84）、グラム陽性菌では CPFX＋AMK 群 48.5%（16／33）、CAZ＋AMK 群 69.7%（23／36）であった。

MICR2 における原因菌ごとの菌消失率は、全体では CPFX＋AMK 群 57.0%（65／144）、CAZ＋AMK 群 63.5%（73／115）、グラム陰性菌では CPFX＋AMK 群 58.8%（50／85）、CAZ＋AMK 群 66.7%（54／81）、グラム陽性菌では CPFX＋AMK 群 51.7%（15／29）、CAZ＋AMK 群 55.8%（19／34）であった。

表 2.7.6.18-8　投与終了時の微生物学的効果：原因菌別（MICR1）

Organism group		CPFX+AMK n/N (%)	CAZ+AMK n/N (%)
All groups	Bacteriological success	75/121 (62.0)	78/118 (66.1)
	Bacteriological failure	46/121 (38.0)	40/118 (33.9)
Gram negative	Bacteriological success	59/ 91 (64.8)	55/ 84 (65.5)
	Bacteriological failure	32/ 91 (35.2)	29/ 84 (34.5)
Pseudomonas aeruginosa	Bacteriological success	4/ 17 (23.6)	11/ 20 (55.0)
	Bacteriological failure	13/ 17 (76.4)	9/ 20 (45.0)
Haemophilus influenzae	Bacteriological success	13/ 13 (100)	14/ 14 (100)
	Bacteriological failure	-	-
Escherichia coli	Bacteriological success	11/ 13 (84.6)	8/ 11 (72.7)
	Bacteriological failure	2/ 13 (15.4)	3/ 11 (27.3)
Other *Enterobacteriaceae*	Bacteriological success	19/ 28 (67.9)	15/ 21 (71.4)
	Bacteriological failure	9/ 28 (32.1)	6/ 21 (28.6)
Other Gram negative	Bacteriological success	12/ 20 (60.0)	7/ 9 (77.8)
	Bacteriological failure	8/ 20 (40.0)	2/ 9 (22.2)
Gram positive	Bacteriological success	16/ 33 (48.5)	23/ 36 (69.7)
	Bacteriological failure	17/ 33 (51.5)	13/ 36 (30.3)
Staphylococcus aureus	Bacteriological success	10/ 24 (41.7)	11/ 22 (50.0)
	Bacteriological failure	14/ 24 (58.3)	11/ 22 (50.0)
Streptococcus pneumoniae	Bacteriological success	6/ 6 (100)	2/ 2 (100)
	Bacteriological failure	-	-
Other Gram positive	Bacteriological success	-	10/ 12 (83.3)
	Bacteriological failure	3/ 3 (100)	2/ 12 (16.7)

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, MICR1: microbiologically valid population 1

Source: 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 11.4.1.2.2-1

表 2.7.6.18-9 投与終了時の微生物学的効果：原因菌別（MICR2）

Organism group		CPFX+AMK n/N (%)	CAZ+AMK n/N (%)
All groups	Bacteriological success	65/144 (57.0)	73/115 (63.5)
	Bacteriological failure	49/117 (43.0)	42/115 (36.5)
Gram negative	Bacteriological success	50/ 85 (58.8)	54/ 81 (66.7)
	Bacteriological failure	35/ 85 (41.2)	27/ 81 (33.3)
Pseudomonas aeruginosa	Bacteriological success	6/ 19 (31.6)	11/ 21 (52.4)
	Bacteriological failure	13/ 19 (68.4)	10/ 21 (47.6)
Haemophilus influenzae	Bacteriological success	13/ 14 (92.9)	14/ 15 (93.3)
	Bacteriological failure	1/ 14 (7.1)	1/ 15 (6.7)
Escherichia coli	Bacteriological success	8/ 11 (72.7)	8/ 10 (80.0)
	Bacteriological failure	3/ 11 (27.3)	2/ 10 (20.0)
Other *Enterobacteriaceae*	Bacteriological success	16/ 26 (61.5)	17/ 29 (58.6)
	Bacteriological failure	10/ 26 (38.5)	12/ 29 (41.4)
Other Gram negative	Bacteriological success	7/ 15 (46.7)	4/ 6 (66.7)
	Bacteriological failure	8/ 15 (53.3)	2/ 6 (33.3)
Gram positive	Bacteriological success	15/ 29 (51.7)	19/ 34 (55.8)
	Bacteriological failure	14/ 29 (48.3)	15/ 34 (44.2)
Staphylococcus aureus	Bacteriological success	10/ 22 (45.5)	9/ 22 (40.9)
	Bacteriological failure	12/ 22 (54.5)	13/ 22 (59.1)
Streptococcus pneumoniae	Bacteriological success	4/ 4 (100)	4/ 4 (100)
	Bacteriological failure	-	-
Other Gram positive	Bacteriological success	1/ 3 (33.3)	6/ 8 (75.0)
	Bacteriological failure	2/ 3 (66.7)	2/ 3 (25.0)

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, MICR2: microbiologically valid population 2

Source: 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 11.4.1.2.2-2

2.7.6.18.2.5.2.2 入院期間

ITT で経口投与に切替えた被験者の入院期間の平均値は、CPFX＋AMK 群 34.9 日、CAZ＋AMK 群 41.8 日であった（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.2.22）

ITT で経口投与に切替えなかった被験者の入院期間の平均値は、CPFX＋AMK 群 37.9 日、CAZ＋AMK 群 34.9 日であった（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.2.22）。

2.7.6.18.2.5.2.3 感染過程に関連した死亡

全死亡（CPFX＋AMK 群 69 例、CAZ＋AMK 群 66 例）に対する細菌感染のみに関連した死亡の割合は、CPFX＋AMK 群で 7.2%（5 例）、CAZ＋AMK 群で 13.6%（9 例）、細菌感染及び合併症に関連した死亡の割合は、CPFX＋AMK 群で 34.8%（24 例）、CAZ＋AMK 群で 36.4%（24 例）であった。これら感染過程に関連した死亡の割合は、CPFX＋AMK 群で 42.0%（29 例）、CAZ＋AMK 群で 50.0%（33 例）であった。

2.7.6.18.2.6　　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.18.2.6.1　　有害事象

CPFX＋AMK 群又は CAZ＋AMK 群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.18-10に示す。

有害事象の発現割合は、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）有害事象は、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%）、感染（4.2%、6.5%）、敗血症（6.3%、7.0%）、尿路感染（6.8%、5.4%）、腎不全（6.8%、4.3%）、無呼吸（6.3%、4.9%）、多臓器不全（4.7%、5.9%）、心房細動（5.3%、2.2%）、発熱（2.1%、5.4%）、口腔モニリア症（3.7%、7.0%）、高血糖（5.3%、3.8%）、激越（2.1%、7.0%）及び呼吸窮迫症候群（5.3%、1.6%）であった。

表 2.7.6.18-10 有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（ITT）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+AMK (N=190) n (%)	CAZ+AMK (N=185) n (%)
Subjects with event	**全事象**	**157 (82.6)**	**147 (79.5)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**105 (55.3)**	**116 (62.7)**
Abdominal pain	腹痛	4 (2.1)	4 (2.2)
Peritonitis	腹膜炎	4 (2.1)	0
Abscess	膿瘍	3 (1.6)	4 (2.2)
Accidental injury	事故による外傷	2 (1.1)	9 (4.9)
Drug level increased	薬物濃度増加	5 (2.6)	2 (1.1)
Fever	発熱	4 (2.1)	10 (5.4)
Infection	感染	8 (4.2)	12 (6.5)
Infection bacterial	細菌感染	6 (3.2)	5 (2.7)
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	7 (3.7)	4 (2.2)
Pain	疼痛	1 (0.5)	5 (2.7)
Sepsis	敗血症	12 (6.3)	13 (7.0)
Headache	頭痛	5 (2.6)	0
Leg pain	下肢痛	1 (0.5)	4 (2.2)
Multi system organ failure	多臓器不全	9 (4.7)	11 (5.9)
Chest pain	胸痛	7 (3.7)	6 (3.2)
Surgery	外科手術	0	4 (2.2)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**100 (52.6)**	**90 (48.6)**
Arrhythmia	不整脈	5 (2.6)	3 (1.6)
Atrial fibrillation	心房細動	10 (5.3)	4 (2.2)
Heart arrest	心停止	9 (4.7)	7 (3.8)
Heart failure	心不全	7 (3.7)	7 (3.8)
Tachycardia	頻脈	4 (2.1)	5 (2.7)
Shock	ショック	18 (9.5)	15 (8.1)
Deep thrombophlebitis	深部血栓性静脈炎	4 (2.1)	1 (0.5)
Hemorrhage	出血	4 (2.1)	3 (1.6)
Hypertension	高血圧	4 (2.1)	9 (4.9)
Hypotension	低血圧	5 (2.6)	4 (2.2)
Peripheral edema	末梢性浮腫	4 (2.1)	5 (2.7)
Digestive	**胃腸障害**	**129 (67.9)**	**119 (64.3)**
Oral moniliasis	口腔モニリア症	7 (3.7)	13 (7.0)
Constipation	便秘	19 (10.0)	21 (11.4)
Diarrhea	下痢	17 (8.9)	17 (9.2)
Esophagitis	食道炎	4 (2.1)	0
Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	4 (2.1)	4 (2.2)
Nausea	悪心	6 (3.2)	5 (2.7)
Vomiting	嘔吐	4 (2.1)	4 (2.2)
Cholestatic jaundice	胆汁うっ滞性黄疸	4 (2.1)	0
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	23 (12.1)	16 (8.6)
Surgery	外科手術	1 (0.5)	6 (3.2)
Endocrine	**内分泌**	**3 (1.6)**	**3 (1.6)**

表 2.7.6.18-10 有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上（ITT）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+AMK (N=190) n (%)	CAZ+AMK (N=185) n (%)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**57 (30.0)**	**44 (23.8)**
Thrombocythemia	血小板血症	8 (4.2)	5 (2.7)
Thrombocytopenia	血小板減少症	7 (3.7)	3 (1.6)
Anemia	貧血	22 (11.6)	12 (6.5)
Sedimentation rate increased	血沈亢進	5 (2.6)	3 (1.6)
Leukocytosis	白血球増加症	6 (3.2)	8 (4.3)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**60 (31.6)**	**54 (29.2)**
Hyperglycemia	高血糖	10 (5.3)	7 (3.8)
Lactic dehydrogenase increased	乳酸脱水素酵素増加	4 (2.1)	8 (4.3)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	3 (1.6)	4 (2.2)
Hypokalemia	低カリウム血症	8 (4.2)	6 (3.2)
Hypoproteinemia	低蛋白血症	6 (3.2)	6 (3.2)
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	**6 (3.2)**	**6 (3.2)**
Nervous	**神経系障害**	**48 (25.3)**	**65 (35.1)**
Agitation	激越	4 (2.1)	13 (7.0)
Confusion	錯乱	6 (3.2)	6 (3.2)
Convulsion	痙攣	4 (2.1)	8 (4.3)
Depression	うつ病	2 (1.1)	6 (3.2)
Encephalopathy	脳症	4 (2.1)	1 (0.5)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**86 (45.3)**	**81 (43.8)**
Asthma	喘息	6 (3.2)	6 (3.2)
Apnea	無呼吸	12 (6.3)	9 (4.9)
Dyspnea	呼吸困難	3 (1.6)	5 (2.7)
Respiratory disorder	呼吸障害	5 (2.6)	5 (2.7)
Aspiration pneumonia	誤嚥性肺炎	1 (0.5)	5 (2.7)
Lung disorder	肺障害	2 (1.1)	4 (2.2)
Lung edema	肺水腫	4 (2.1)	2 (1.1)
Pneumonia	肺炎	13 (6.8)	16 (8.6)
Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群	10 (5.3)	3 (1.6)
Pleural effusion	胸水	7 (3.7)	0
Pneumothorax	気胸	3 (1.6)	4 (2.2)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**12 (6.3)**	**18 (9.7)**
Rash	発疹	6 (3.2)	3 (1.6)
Special senses	**感覚障害**	**4 (2.1)**	**3 (1.6)**
Urogenital	**腎および尿路障害**	**62 (32.6)**	**51 (27.6)**
Acute kidney failure	急性腎不全	6 (3.2)	5 (2.7)
Kidney failure	腎不全	13 (6.8)	8 (4.3)
Kidney function abnormal	腎機能異常	19 (10.0)	10 (5.4)
Urinary tract infection	尿路感染	13 (6.8)	10 (5.4)

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, ITT: intention to treat analysis set
Source: 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.3.1.2

重症度が高度の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.18-11に示す。

重症度が高度の有害事象の発現割合は、CPFX＋AMK 群 48.4%（92／190 例）、CAZ＋AMK 群 42.7%（79／185 例）であった。なお、重症度の情報が得られなかった被験者が CPFX＋AMK 群 33 例、CAZ＋AMK 群 38 例、認められた。

表 2.7.6.18-11　重症度が高度の有害事象の発現例数及び割合（ITT）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+AMK (N=190) n (%)	CAZ+AMK (N=185) n (%)
Subjects with event	**全事象**	**92 (48.4)**	**79 (42.7)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**32 (16.8)**	**20 (10.8)**
Abdominal pain	腹痛	0	1 (0.5)
Abscess	膿瘍	1 (0.5)	1 (0.5)
Cachexia	悪液質	0	1 (0.5)
Carcinoma	癌	2 (1.1)	0
Chest pain	胸痛	0	1 (0.5)
Death	死亡	1 (0.5)	0
Drug level increased	薬物濃度増加	1 (0.5)	0
Gangrene	壊疽	1 (0.5)	0
Hemothorax	血胸	1 (0.5)	0
Infection	感染	1 (0.5)	0
Infection bacterial	細菌感染	0	1 (0.5)
Infection superimposed	重複感染	1 (0.5)	0
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	2 (1.1)	0
Moniliasis	モニリア症	1 (0.5)	0
Multi system organ failure	多臓器不全	9 (4.7)	11 (5.9)
Peritonitis	腹膜炎	3 (1.6)	0
Sepsis	敗血症	7 (3.7)	3 (1.6)
Shock	ショック	2 (1.1)	0
Sudden death	突然死	3 (1.6)	1 (0.5)
Surgery	外科手術	0	2 (1.1)
Worsening sepsis	敗血症悪化	1 (0.5)	1 (0.5)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**40 (21.1)**	**36 (19.5)**
Arrhythmia	不整脈	1 (0.5)	1 (0.5)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (0.5)
Bradycardia	徐脈	1 (0.5)	0
Cardiomyopathy	心筋症	1 (0.5)	0
Cardiovascular disorder	心血管障害	1 (0.5)	3 (1.6)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (0.5)	3 (1.6)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	0	2 (1.1)
Coronary artery disorder	冠動脈疾患	0	1 (0.5)
Deep thrombophlebitis	深部血栓性静脈炎	2 (1.1)	0
Heart arrest	心停止	9 (4.7)	6 (3.2)
Heart failure	心不全	5 (2.6)	2 (1.1)
Hemorrhage	出血	1 (0.5)	2 (1.1)
Hypertension	高血圧	0	1 (0.5)
Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	1 (0.5)	0
Mesenteric arterial occlusion	腸間膜閉塞	0	1 (0.5)
Myocardial infarct	心筋梗塞	1 (0.5)	2 (1.1)

表 2.7.6.18-11 重症度が高度の有害事象の発現例数及び割合（ITT）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+AMK (N=190) n (%)	CAZ+AMK (N=185) n (%)
Myocardial ischemia	心筋虚血	0	1 (0.5)
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (0.5)	1 (0.5)
Shock	ショック	16 (8.4)	14 (7.6)
Surgery	外科手術	1 (0.5)	0
Tachycardia	頻脈	0	1 (0.5)
Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	1 (0.5)	0
Thrombosis	血栓症	1 (0.5)	0
Vascular disorder	血管障害	0	1 (0.5)
Ventricular arrhythmia	心室性不整脈	1 (0.5)	0
Ventricular fibrillation	心室細動	2 (1.1)	0
Digestive	**胃腸障害**	**13 (6.8)**	**8 (4.3)**
Anorexia	食欲不振	2 (1.1)	1 (0.5)
Duodenal ulcer perforation	穿孔性十二指腸潰瘍	2 (1.1)	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.5)	0
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	0	1 (0.5)
Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	4 (2.1)	1 (0.5)
Hepatic failure	肝不全	1 (0.5)	1 (0.5)
Intestinal obstruction	腸閉塞	0	1 (0.5)
Intestinal perforation	腸管穿孔	0	1 (0.5)
Liver damage	肝損傷	0	1 (0.5)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (0.5)	0
Necrotizing pancreatitis	壊死性膵炎	0	1 (0.5)
Perforated stomach ulcer	穿孔性胃潰瘍	1 (0.5)	0
Surgery	外科手術	0	1 (0.5)
Vomiting	嘔吐	1 (0.5)	0
Endocrine	**内分泌障害**	**1 (0.5)**	**0**
Diabetes mellitus	糖尿病	1 (0.5)	0
Hemic and hymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**4 (2.1)**	**2 (1.1)**
Anemia	貧血	1 (0.5)	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	0	2 (1.1)
Leucopenia	白血球減少症	1 (0.5)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	2 (1.1)	0
Metabolic & Nutritional	**代謝および栄養障害**	**2 (1.1)**	**3 (1.6)**
Dehydration	脱水	0	2 (1.1)
Hyperkalemia	高カリウム血症	1 (0.5)	0
Hypokalemia	低カリウム血症	0	1 (0.5)
Weight loss	体重減少	1 (0.5)	0
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (1.1)**	**1 (0.5)**
Muscle atrophy	筋萎縮	1 (0.5)	0
Myasthenia	筋無力症	1 (0.5)	0
Myopathy	ミオパチー	0	1 (0.5)
Nervous	**神経系障害**	**15 (7.9)**	**16 (8.6)**
Agitation	激越	0	2 (1.1)
Brain edema	脳浮腫	1 (0.5)	1 (0.5)
Brain stem disorder	脳幹障害	1 (0.5)	0
Cerebral hemorrhage	脳出血	2 (1.1)	1 (0.5)
Cerebral infarct	脳梗塞	1 (0.5)	0

表 2.7.6.18-11 重症度が高度の有害事象の発現例数及び割合（ITT）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+AMK (N=190) n (%)	CAZ+AMK (N=185) n (%)
Cerebral ischemia	脳虚血	1 (0.5)	0
Coma	昏睡	2 (1.1)	1 (0.5)
Confusion	錯乱	1 (0.5)	1 (0.5)
Convulsion	痙攣	1 (0.5)	4 (2.2)
Depression	うつ病	0	1 (0.5)
Encephalitis	脳炎	0	1 (0.5)
Encephalopathy	脳症	2 (1.1)	1 (0.5)
Hemiplegia	片麻痺	0	1 (0.5)
Intracranial hypertension	頭蓋内圧亢進症	1 (0.5)	1 (0.5)
Neuropathy	ニューロパチー	2 (1.1)	1 (0.5)
Polyneuritis	多発神経炎	2 (1.1)	0
Stupor	昏迷	0	1 (0.5)
Subarachnoid hemorrhage	くも膜下出血	0	2 (1.1)
Thinking abnormal	思考異常	0	1 (0.5)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**39 (20.5)**	**33 (17.8)**
Apnea	無呼吸	12 (6.3)	9 (4.9)
Aspiration pneumonia	誤嚥性肺炎	0	4 (2.2)
Asthma	喘息	1 (0.5)	2 (1.1)
Carcinoma of lung	肺癌	1 (0.5)	1 (0.5)
Dyspnea	呼吸困難	1 (0.5)	0
Emphysema	肺気腫	0	3 (1.6)
Hemoptysis	喀血	2 (1.1)	0
Hypoxia	低酸素症	2 (1.1)	2 (1.1)
Lung disorder	肺障害	0	1 (0.5)
Lung edema	肺水腫	3 (1.6)	0
Lung function decreased	肺機能低下	1 (0.5)	1 (0.5)
Pleural effusion	胸水	2 (1.1)	0
Pneumonia	肺炎	5 (2.6)	6 (3.2)
Pneumothorax	気胸	2 (1.1)	0
Pulmonary embolus	肺塞栓症	0	1 (0.5)
Respiratory disorder	呼吸障害	3 (1.6)	5 (2.7)
Respiratory distress syndorome	呼吸窮迫症候群	9 (4.7)	2 (1.1)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (0.5)**	**1 (0.5)**
Skin necrosis	皮膚壊死	1 (0.5)	1 (0.5)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**16 (8.4)**	**11 (5.9)**
Acute kidney failure	急性腎不全	2 (1.1)	3 (1.6)
Anuria	無尿	0	1 (0.5)
Hematuria	血尿	1 (0.5)	0
Kidney failure	腎不全	8 (4.2)	5 (2.7)
Kidney function abnormal	腎機能異常	6 (3.2)	1 (0.5)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.5)	1 (0.5)

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, ITT: intention to treat analysis set
Source: 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.3.1.6

2.7.6.18.2.6.1.1 治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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「評価不能

（Not assessable）」のいずれかに判定した。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を、治験薬と関連のある有害事象とした。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、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」と判定された有害事象は CPFX＋AMK 群 5 例、CAZ＋AMK 群 1 例に認められた（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.3.1.5）。

CPFX＋AMK 群又は CAZ＋AMK 群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.18-12に示す。

比較的よくみられた（いずれかの群の発現割合が 2%以上）有害事象は、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　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（ITT）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX+AMK (N=190) n (%)	CAZ+AMK (N=185) n (%)
Subjects with event	全事象	41 (21.6)	30 (16.2)
Body as a whole	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (5.3)	5 (2.7)
Drug level increased	薬物濃度増加	5 (2.6)	2 (1.1)
Cardiovascular	心臓障害および血管障害	3 (1.6)	2 (1.1)
Digestive	胃腸障害	21 (11.1)	21 (11.4)
Diarrhea	下痢	6 (3.2)	8 (4.3)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	7 (3.7)	9 (4.9)
Hemic and lymphatic	血液およびリンパ系障害	2 (1.1)	2 (1.1)
Metabolic and nutritional	代謝および栄養障害	3 (1.6)	3 (1.6)
Nervous	神経系障害		
Respiratory	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Skin and appendages	皮膚および皮下組織障害		
Urogenital	腎および尿路障害	19 (10.0)	9 (4.9)
Kidney failure	腎不全	4 (2.1)	1 (0.5)
Kidney function abnormal	腎機能異常	7 (3.7)	2 (1.1)

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, ITT: intention to treat analysis set

Source: 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.3.1.4, 14.3.1.5

2.7.6.18.2.6.1.2　死亡

試験期間中の死亡の発現例数及び割合を表 2.7.6.18-13に示す。

試験期間中の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。死亡理由は合併症（CPFX＋AMK 群 18.9%、CAZ＋AMK 群 15.7%）、細菌感染及び合併症（12.6%、13.0%）、細菌感染（2.6%、4.9%）、判定不能（2.1%、2.2%）であった。

表 2.7.6.18-13　死亡の発現例数及び割合（ITT）

Causes of death	CPFX+AMK (N=190) n (%)	CAZ+AMK (N=185) n (%)
Total death	69 (36.3)	66 (35.7)
Bacterial infection	5 (2.6)	9 (4.9)
Bacterial infection + accompanying disease	24 (12.6)	24 (13.0)
Accompanying disease	36 (18.9)	29 (15.7)
Indeterminate	4 (2.1)	4 (2.2)

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, ITT: intention to treat analysis set

Source: 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.3.2.1

2.7.6.18.2.6.1.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合（死亡を除く）は、CPFX＋AMK 群 19.5%（37／190 例）、CAZ＋AMK 群 15.1%（28／185 例）であった（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.3.2.2）。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。

2.7.6.18.2.6.1.4　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.18-14に示す。

投与中止に至った有害事象は、CPFX＋AMK 群 9 例、CAZ＋AMK 群 5 例であった。投与中止に至った有害事象のうち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」と判定されたものは、CPFX＋AMK 群では 4 例、CAZ＋AMK 群では 3 例であった（5.3.5.1.14 PH-31430/Section 14.3.3）。

表 2.7.6.18-14 投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（ITT）

Center/Patient number	COSTART term		Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome of event
Treatment group: CPFX+AMK						
6/6003	Coma	昏睡	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
	Intracranial aneurysm	頭蓋内動脈瘤	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
	Intracranial hypertension	頭蓋内圧亢進症	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
14/14006	Confusion	錯乱	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
17/17008	Hallucinations	幻覚	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
17/17012	Pneumonia	肺炎	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Resolved
27/27001	Myopathy	ミオパチー	Moderate	Remote	Study drug discontinued permanently	Death
79/79002	Kidney function abnormal	腎機能異常	Moderate	Probable	Study drug discontinued permanently	Resolved
79/79003	Confusion	錯乱	Severe	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Drug level increased	薬物濃度増加	Mild	Probable	Study drug discontinued permanently	Resolved
45/45014	Brain edema	脳浮腫	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
34/34011	Carcinoma	癌	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
Treatment group: CAZ+AMK						
5/5001	Urinary frequency	頻尿	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
58/58001	Intracranial hypertension	頭蓋内圧亢進症	Severe	Not assessable	Study drug discontinued permanently	Death
54/54003	Pneumonia	肺炎	Severe	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
3/3002	Drug level increased	薬物濃度増加	Mild	Probable	Study drug discontinued permanently	Resolved
34/34016	Pneumonia	肺炎	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death

AMK: amikacin, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, ITT: intention to treat analysis set
Source: 5.3.5.1.14 PH-31430/Table 16.2.7.1

2.7.6.18.2.6.2　　臨床検査値

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、臨床検査値に群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（5.3.5.1.14 PH-31430/Table 14.3.4.2、14.3.4.3）。

2.7.6.18.2.6.3　　バイタルサイン

バイタルサインでは、治験薬投与に関連した群間の差は認められなかった。

2.7.6.18.3　　結論

PPS を対象とした投与終了時の臨床効果（治癒率）に基づく臨床的有効性について、CPFX＋AMK 投与の CAZ＋AMK 投与に対する非劣性を統計学的に証明することはできなかった。また、群間に統計学的な有意差はみられなかったが、治癒率の差及びその CI からは、CAZ＋AMK 投与の治癒率が CPFX＋AMK 投与に比べ高いことが示唆された。なお、有効性の評価にあたっては、重症度が高い被験者がより多く CPFX＋AMK 群（少なくとも PPS1 を対象とした場合）に割付けられたことを考慮する必要がある。重症度が低い被験者の部分集団を対象とした場合、CPFX＋AMK 投与の効果は CAZ＋AMK 投与に対して同程度であった。

有害事象、重篤な有害事象及び臨床検査の異常値の発現割合は、CPFX＋AMK 投与と CAZ＋AMK 投与で同程度であった。CPFX＋AMK 又は CAZ＋AMK の静脈内から経口への切替え投与は、感染症の重症度及び基礎疾患を考慮すると、良好な忍容性を示したと考えられる。

2.7.6.19 【国外試験】院内又は市中肺炎患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験 D95-025（報告書番号 MMRR-1495）

参照項目：5.3.5.1.15 MMRR-1495

2.7.6.19.1 試験計画

試験の標題：
肺炎患者を対象とした、シプロフロキサシン（静脈内から経口投与に切り替え）とその他の抗菌薬の併用投与の安全性、有効性及び費用対効果を、標準的な抗菌薬の静脈内併用投与と比較した無作為化、非盲検試験

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：
21 施設（米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅳ相
最初の被験者の組入れ日：1996 年 6 月 21 日 最後の被験者の完了日：1997 年 7 月 12 日	

目的：
肺炎患者を対象にシプロフロキサシン（CPFX）とその他の抗菌薬（*Pseudomonas aeruginosa* に対して有効なペニシリン系薬剤、セファロスポリン系薬剤又はアミノグリコシド系アミノシクリトール）の併用投与の安全性、有効性及び費用対効果を、標準的な抗菌薬の静脈内併用投与と比較する。さらに、静脈内投与薬剤数の削減及び静脈内投与から経口投与への切替えの影響を検討する。

試験方法：

本試験は、多施設共同、無作為化、非盲検試験であった。

肺炎の種類（院内肺炎又は市中肺炎）に基づき層別化し、各層で被験者を CPFX 併用群又は標準薬併用群のいずれかに 1：1 の割合で割付けた。

CPFX 併用群では、CPFX 400mg を投与開始時は 12 時間ごと、その後 8～12 時間ごとに静脈内投与し、臨床所見、微生物学的データ及び腎機能に基づき選択したその他の抗菌薬を静脈内併用投与した。標準薬併用群では、キノロン系薬剤以外の抗菌薬を静脈内投与した。組入れ時にグラム陽性菌感染又は嫌気性菌感染が疑われる場合は、バンコマイシン、クリンダマイシン、メトロニダゾールを最大 3 日投与可とし、グラム陽性菌感染又は嫌気性菌感染でない場合はこれらの併用は行わないこととした。

静脈内投与開始後 3 日目以降、治験責任（分担）医師の判断による静脈内投与の薬剤数の削減又は経口投与への切替えを可とした。経口投与に切替えた被験者では、場合によっては 2 回以上の投与変更を行った（2 剤の静脈内投与から単剤の静脈内投与、最後に経口投与など）。経口投与では、CPFX 併用群は CPFX の単剤投与、標準薬併用群ではキノロン系薬剤以外の標準治療薬の単剤投与とした。経口投与への切替えは可能な限り早く（投与開始後 4 日目まで）行った。CPFX の用量は臨床所見、微生物学的検査結果及び腎機能により調節した。投与期間は治療の奏効状況により決定し、2～21 日とした。

診断と選択基準：
入院中の院内肺炎又は市中肺炎患者を対象とした。
選択基準
(1)　年齢が 18 歳以上のもの
(2)　細菌性肺炎の疑いで入院中のもの又は入院中に肺炎を発症したもの
(3)　細菌性肺炎が疑われ、動脈血酸素分圧（PaO_2）60mmHg 以上を維持するため人工呼吸又は吸気時酸素濃度（FiO_2）40%以上（人工呼吸器管理下でないものでは鼻カニューレを介して 4L 超の O_2 を吸入）を必要としたもの
(4)　胸部 X 線検査で急性（新規の）又は進行性の肺浸潤影が認められたもの
(5)　肺胞 - 動脈間での酸素分圧勾配の異常が認められたもの
(6)　試験組入れ時に APACHE Ⅱスコアが 30 以下であるもの
(7)　本人又は、法定後見人が文書により同意したもの

感染症は、気管支肺の症状、及び下気道感染の徴候（次の項目のうち 3 つ以上が該当）により確認した：咳嗽の発現又は増加、喀痰の増加、発熱又は体温低下（体温が直腸内測定で 38.3℃以上又は 35.6℃以下）、呼吸困難、胸膜炎性胸痛、精神異常、肺の硬化を示す身体所見、総白血球数が 12,000/mm^3 超

除外基準
(1)　年齢が 18 歳未満
(2)　肺炎に対して抗菌薬投与を 24 時間以上受けたもの又は現在の抗菌薬投与が奏効しているもの
(3)　CPFX、その他キノロンカルボン酸系薬剤、ペニシリン系薬剤、セファロスポリン系薬剤、カルバペネム系薬剤、モノバクタム系薬剤又はアミノグリコシド系アミノシクリトールに対するアレルギーの既往をもつもの
(4)　治験薬と類似する抗菌スペクトルを有する抗菌薬の併用投与を必要とするもの
(5)　感染症によると考えられない肺浸潤影（心不全、肺血栓塞栓性疾患、悪性腫瘍又は薬物起因性の肺疾患など）を認めるもの
(6)　妊娠中、授乳中又は妊娠の可能性が否定できない女性
(7)　試験組入れ前 30 日以内に他の臨床試験に参加したもの
(8)　組入れ時に、48 時間超の生存が見込まれないもの
(9)　CD4 陽性細胞数が 100/mm^3 未満であるもの
(10)　重症筋無力症患者

有効性の評価項目：
主要評価項目：治験薬投与終了時の臨床効果
投与終了時の臨床効果を判定し、以下に分類した。
寛解（Resolution）：感染症のすべての症状及び徴候が消失し、抗菌薬投与を必要としない
無効（Failure）：感染症の症状及び徴候が継続し、代替の抗菌薬投与を必要とする。被験者が瀕死となった場合及びブレイクスルー感染症が認められた場合は、臨床効果を「無効」と扱った。
判定不能（Indeterminate）：規定した評価時点に臨床評価を実施したが、臨床評価の項目に該当する結果が得られない（治験薬投与開始後 48 時間以内に評価を受けたが基礎疾患により死亡した被験者などは臨床効果を「判定不能」と扱った）
判定なし（Not done）：臨床効果の判定を実施しなかった

副次評価項目：
臨床効果：治験薬最終投与後 4～6 週間目（追跡調査時）
追跡調査時の臨床効果を判定し、以下に分類した。
継続して寛解（Continued resolution）：肺炎のすべての症状及び徴候が継続して消失
再発（Relapse）：投与終了時、臨床的に寛解した感染症の症状及び徴候が、追跡調査時に再発又

は悪化し、追加の抗菌薬投与を必要とする
判定不能（Indeterminate）：追跡調査時に臨床評価を実施したが、臨床評価の項目に該当する結果が得られない
判定なし（Not done）：臨床効果の判定を実施しなかった

微生物学的効果：投与終了時
投与終了時の微生物学的効果を判定し、以下に分類した。
消失（Eradication）：投与終了時の培養において原因菌を認めず
推定消失（Presumed eradication）：臨床的に寛解した被験者で、培養検体が投与終了時に採取できず
存続（Persistence）：組入れ時に分離された原因菌を追跡調査時に確認
推定存続（Presumed persistence）：臨床的に無効であった被験者で、培養検体が投与終了時に採取できず
重複感染（Superinfection）：原因菌以外の新たな細菌が組み入れ後に確認され、それによる感染の徴候及び症状がみられ、抗菌薬の投与変更を必要とする
判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で治験薬に対する微生物学的効果が評価できず（投与後の培養検体が得られない場合など）

費用対効果（入院期間及び治療費用）

安全性の評価項目：
有害事象

被験者数：
計画時：200 例
被験者数の設定根拠
米国食品医薬品局（FDA）の規定では、全体の寛解率が 80%を下回る場合、非劣性を示す最大のデルタ値を 20%とすることが推奨された。各群の寛解率を 70%、適切な有効性解析対象となる被験者の割合を 70%と推定し、デルタ値を 20%、施設間差の補正を 15%とした場合、非劣性を検出する検出力は約 65%であった。

解析時：
安全性解析対象集団（SAF）及び intention to treat 解析対象集団（ITT）：198 例（CPFX 併用群 101 例、標準薬併用群 97 例）
有効性解析対象集団：133 例（CPFX 併用群 67 例、標準薬併用群 66 例）

解析方法：
主要評価項目は、投与終了時の臨床効果とした。投与終了時の臨床効果について群間の寛解率の差（CPFX 併用群の寛解率－標準薬群の寛解率）の両側 95%信頼区間（CI）を用いて、CPFX 併用群が標準薬群より劣っているという帰無仮説を検討した。なお、肺炎の種類を層とし、Mantel - Haenszel 型の重みを用いて信頼区間を構成した。群間の差の 95%CI の下限値が－20%を上回る場合に、CPFX 併用投与が、標準薬併用投与に対して非劣性であるとみなした。

2.7.6.19.2　成績

2.7.6.19.2.1　被験者の内訳

198 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 併用群に 101 例、標準薬併用群に 97 例が割付けられた。全 198 例に治験薬が投与された。試験を中止した被験者は 81 例（CPFX 併用群 42 例、標準薬併用群 39 例）であり、主な中止理由は「効果不十分」（16 例、26 例）、「死亡」（11 例、5 例）、「有害事象」（6 例、5 例）であった（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.1/1、14.1/2）。

2.7.6.19.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬が投与された 198 例（CPFX 併用群 101 例、標準薬併用群 97 例）を SAF 及び ITT とした。このうち 133 例（67 例、66 例）を有効性解析対象集団とした（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.1/3）。

有効性解析対象集団から除外された被験者は 65 例（CPFX 併用群 34 例、標準薬併用群 31 例）であり、主な除外理由は、「臨床評価が得られず」（14 例、11 例）、「投与方法又は投与量が不適切」（7 例、10 例）、「選択基準及び除外基準逸脱」（7 例、6 例）であった（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.1/3）。

2.7.6.19.2.3　被験者背景

SAF の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.19-1に示す。

男性の割合は CPFX 併用群 72%（73／101 例）、標準薬併用群 68%（66／97 例）であった。年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX 併用群 66.7±13.9 歳（25.0～95.0 歳）、標準薬併用群 66.0±16.0 歳（23.0～92.0 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX 併用群 71.9±17.5kg、標準薬併用群 75.3±24.9kg であった。白人の割合は CPFX 併用群 81%（82／101 例）、標準薬併用群 80%（78／97 例）、黒人の割合はそれぞれ 13%（13／101 例）、16%（16／97 例）であった。

健康状態が良好であった被験者の割合は、CPFX 併用群 16%（16／101 例）、標準薬併用群 16%（16／97 例）、中等度であった被験者の割合はそれぞれ 50%（50／101 例）、55%（53／97 例）、不良であった被験者の割合はそれぞれ 35%（35／101 例）、29%（28／97 例）であった。

院内肺炎の被験者の割合は、CPFX 併用群 43%（43／101 例）、標準薬併用群 38%（37／97 例）、市中肺炎の被験者の割合はそれぞれ 57%（58／101 例）、61%（59／97 例）であった。APACHEⅡスコアの平均値±SD（範囲）は、CPFX 併用群で 17.9±6.1（5.0～31.0）、標準薬併用群で 16.1±5.7（3.0～29.0）であった。発症から治療開始までの期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 併用群 4.5±4.5 日（0.0～26.0 日）、標準薬併用群 5.2±5.8 日（1.0～31.0 日）であった。

投与前の入院期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 併用群 9±35 日（1～343 日）、標準薬併用群 11±53 日（1～524 日）であった。

原因菌が特定された被験者は 124 例（CPFX 併用群 65 例、標準薬併用群 59 例）であった。主な原因菌の種類は、*H. influenzae*（13 例、17 例）、*Strept. pneumoniae*（14 例、15 例）、*Ps.*

aeruginosa（13 例、10 例）、*Staph. aureus*（13 例、8 例）であった(5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.1/16)。

表 2.7.6.19-1　人口統計学的及びベースライン特性（SAF）

		CPFX combination (N=101)	Standard combination (N=97)
Sex	Male	73 (72)	66 (68)
n (%)	Female	28 (28)	31 (32)
Race	White	82 (81)	78 (80)
n (%)	Black	13 (13)	16 (16)
	Asian	0	1 (1)
	Hispanic	5 (5)	2 (2)
	Other	1 (<1)	0
General health status	Good	16 (16)	16 (16)
n (%)	Fair	50 (50)	53 (55)
	Poor	35 (35)	28 (29)
Age at enrolelment	N	101	97
(years)	Mean±SD	66.7±13.9	66.0±16.0
	Median	70.0	69.0
	Range	25.0-95.0	23.0-92.0
Weight	N	100	94
(kg)	Mean±SD	71.9±17.5	75.3±24.9
	Median	69.5	71.6
	Range	39.0-119.0	0.0-161.4
Diagnosis	Missing	0	1 (1)
n (%)	Nosocomial pneumonia	43 (43)	37 (38)
	Community acquired pneumonia	58 (57)	59 (61)
Duration of episode	N	101	96
(days)	Mean±SD	4.5±4.5	5.2±5.8
	Median	3.0	3.0
	Range	0.0-26.0	1.0-31.0
APACHE II score at entry	N	101	96
	Mean±SD	17.9±6.1	16.1±5.7
	Median	18.0	15.0
	Range	5.0-31.0	3.0-29.0
Pre-treatment	N	101	97
hospitalization duration	Mean±SD	9±35	11±53
(days)	Median	2	2
	Range	1-343	1-524

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Note: Hospitalization duration (days) is calculated as the date of first dose of study medication minus the date of the admission to hospital plus one.

Source: 5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.1/9, 14.1/10, 14.1/15

有効性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.19-2に示す。

男性の割合は CPFX 併用群 72%（48／67 例）、標準薬併用群 70%（46／66 例）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 併用群 67.1±13.7 歳（29.0～94.0 歳）、標準薬併用群 66.5±17.2 歳（23.0～92.0 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX 併用群 72.3±18.5kg（39.0～119.0kg）、標準薬併用群 71.7±22.9kg（0.0～143.0kg）であった。白人の割合は CPFX

併用群 81%（54／67 例）、標準薬併用群 79%（52／66 例）、黒人の割合はそれぞれ 16%（11／67 例）、18%（12／66 例）であった。

健康状態が良好であった被験者の割合は、CPFX 併用群 12%（8／67 例）、標準薬併用群 15%（10／66 例）、中等度であった被験者の割合はそれぞれ 49%（33／67 例）、53%（35／66 例）、不良であった被験者の割合はそれぞれ 39%（26／67 例）、32%（21／66 例）であった。

院内肺炎の被験者の割合は、CPFX 併用群 43%（29／67 例）、標準薬併用群 47%（31／66 例）、市中肺炎の被験者の割合はそれぞれ 57%（38／67 例）、53%（35／66 例）であった。APACHEⅡスコアの平均値±SD（範囲）は、CPFX 併用群で 18.6±5.7（5.0～29.0）、標準薬併用群で 16.8±6.0（3.0～29.0）であった。発症から治療開始までの期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 併用群 4.0±3.5 日（1.0～17.0 日）、標準薬併用群 4.7±5.2 日（1.0～31.0 日）であった。

投与前の入院期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 併用群 7±10 日（1～47 日）、標準薬併用群 14±65 日（1～524 日）であった。

原因菌が特定された被験者は 87 例（CPFX 併用群 46 例、標準薬併用群 41 例）であった。主な原因菌の種類は、*H. influenzae*（11 例、10 例）、*Strept. pneumoniae*（9 例、11 例）、*Ps. aeruginosa*（8 例、10 例）、*Staph. aureus*（8 例、6 例）であった(5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.1/8)。

人口統計学的及びベースライン特性では群間に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.19-2 人口統計学的及びベースライン特性（有効性解析対象集団）

		CPFX combination (N=67)	Standard combination (N=66)
Sex	Male	48 (72)	46 (70)
n (%)	Female	19 (28)	20 (30)
Race	White	54 (81)	52 (79)
n (%)	Black	11 (16)	12 (18)
	Asian	0	1 (2)
	Hispanic	1 (1)	1 (2)
	Other	1 (1)	0
General health status	Good	8 (12)	10 (15)
n (%)	Fair	33 (49)	35 (53)
	Poor	26 (39)	21 (32)
Age at enrolelment	N	67	66
(years)	Mean±SD	67.1±13.7	66.5±17.2
	Median	70.0	69.5
	Range	29.0-94.0	23.0-92.0
Weight	N	66	64
(kg)	Mean±SD	72.3±18.5	71.7±22.9
	Median	71.0	68.0
	Range	39.0-119.0	0.0-143.0
Diagnosis	Nosocomial pneumonia	29 (43)	31 (47)
n (%)	Community acquired pneumonia	38 (57)	35 (53)
Duration of episode	N	67	66
(days)	Mean±SD	4.0±3.5	4.7±5.2
	Median	2.0	3.0
	Range	1.0-17.0	1.0-31.0
APACHE II score at entry	N	67	66
	Mean±SD	18.6±5.7	16.8±6.0
	Median	18.0	16.0
	Range	5.0-29.0	3.0-29.0
Pre-treatment	N	67	66
hospitalization duration	Mean±SD	7±10	14±65
(days)	Median	2	2
	Range	1-47	1-524

CPFX: ciprofloxacin

Note: Hospitalization duration (days) is calculated as the date of first dose of study medication minus the date of the admission to hospital plus one.

Source: 5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.1/4, 14.1/5, 14.1/7

2.7.6.19.2.4 服薬状況

SAF における投与期間全体の平均値±SD（範囲）は、CPFX 併用群 10±5 日（1～22 日）、標準薬併用群 10±5 日（1～23 日）、静脈内投与期間はそれぞれ 6±3 日（1～16 日）、6±3 日（1～15 日）であった（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.2/32、14.2/33）。

SAF のうち経口投与に切替えた被験者は CPFX 併用群 61 例、標準薬併用群 53 例であった。これらの被験者において、投与期間全体の平均値±SD（範囲）は、CPFX 併用群 13±3 日（3～22 日）、標準薬併用群 13±4 日（2～23 日）、静脈内投与期間はそれぞれ 6±3 日（3～15 日）、6

±2 日（2～14 日）、経口投与期間はそれぞれ 8±4 日（1～17 日）、8±3 日（2～18 日）であった（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.2/34、14.2/35、14.2/36）。

有効性解析対象集団における投与期間全体の平均値±SD（範囲）は、CPFX 併用群 10±4 日（2～19 日）、標準薬併用群 10±5 日（2～23 日）、静脈内投与期間はそれぞれ 6±3 日（2～16 日）、6±3 日（2～15 日）であった（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.2/13、14.2/14）。

有効性解析対象集団のうち経口投与に切替えた被験者は、CPFX 併用群 38 例、標準薬併用群 32 例であった。これらの被験者において、投与期間全体の平均値±SD（範囲）は、CPFX 併用群 13±3 日（5～19 日）、標準薬併用群 14±4 日（6～23 日）、静脈内投与期間はそれぞれ 6±3 日（3～15 日）、6±2 日（3～14 日）、経口投与期間はそれぞれ 8±4 日（1～15 日）、9±3 日（2～18 日）であった（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.2/15、14.2/16、14.2/17）。

2.7.6.19.2.5　有効性の結果

2.7.6.19.2.5.1　有効性主要評価項目（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 2.7.6.19-3に示す。

投与終了時の臨床評価が「寛解」であった被験者の割合（寛解率）（「判定不能」又は「判定なし」を母数に含めず）は、CPFX 併用群 59.6%（34／57 例）、標準薬併用群 52.4%（33／63 例）であった。群間の差の 95%CI の下限値が規定した－20%を上回ったことから、CPFX 併用投与の標準薬併用投与に対する非劣性が示された。

院内感染と市中肺炎別では、投与終了時の寛解率（「判定不能」又は「判定なし」を母数に含めず）は、院内肺炎では CPFX 併用群 52.0%（13／25 例）、標準薬併用群 51.7%（15／29 例）、市中肺炎では CPFX 併用群 65.6%（21／32 例）、標準薬併用群 52.9%（18／34 例）であった。

表 2.7.6.19-3 投与終了時の臨床効果（有効性解析対象集団）

		CPFX combination n/N (%)	Standard combination n/N (%)
Nosocomial pneumonia	Resolution	13/25 (52.0)	15/29 (51.7)
	Failure	12/25 (48.0)	14/29 (48.3)
	Indeterminate	1	1
	No evaluation	3	1
Community acquired pneumonia	Resolution	21/32 (65.6)	18/34 (52.9)
	Failure	11/32 (34.4)	16/34 (47.1)
	Indeterminate	6	0
	No evaluation	0	1
All	Resolution	34/57 (59.6)	33/63 (52.4)
	Failure	23/57 (40.4)	30/63 (47.6)
	Indeterminate	7	1
	No evaluation	3	2
MH-type estimate: 7.1%			
95% Confidence interval for treatment difference: [-10.8%, 25.1%]			

CPFX: ciprofloxacin, MH: Mantel-Haenszel

Source: 5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.2/1

2.7.6.19.2.5.2 有効性副次評価項目

2.7.6.19.2.5.2.1 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 2.7.6.19-4に示す。

追跡調査時の寛解率（「判定不能」、「判定なし」又は「該当なし」を母数に含めず）は、CPFX 併用群 92.9%（26／28 例）、標準薬併用群 92.0%（23／25 例）であった。

院内感染と市中肺炎別では、追跡調査時の寛解率（「判定不能」、「判定なし」又は「該当なし」を母数に含めず）は、院内肺炎では CPFX 併用群 88.9%（8／9 例）、標準薬併用群 81.8%（9／11 例）、市中肺炎では CPFX 併用群 94.7%（18／19 例）、標準薬併用群 100.0%（14／14 例）であった。

表 2.7.6.19-4　追跡調査時の臨床効果（有効性解析対象集団）

		CPFX combination n/N (%)	Standard combination n/N (%)
Nosocomial pneumonia	Resolution	8/9 (88.9)	9/11 (81.8)
	Failure	1/9 (11.1)	2/11 (18.2)
	Indeterminate	0	1
	No evaluation	9	11
	Not applicable	11	8
Community acquired pneumonia	Resolution	18/19 (94.7)	14/14 (100.0)
	Failure	1/19 (5.3)	0
	No evaluation	12	8
	Not applicable	7	13
All	Resolution	26/28 (92.9)	23/25 (92.0)
	Failure	2/28 (7.1)	2/25 (8.0)
	Indeterminate	0	1
	No evaluation	21	19
	Not applicable	18	21
MH-type estimate: -0.6%			
95% Confidence interval for treatment difference: [-14.4%, 13.3%]			

CPFX: ciprofloxacin, MH: Mantel-Haenszel

Source: 5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.2/2

2.7.6.19.2.5.2.2　　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 2.7.6.19-5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 併用群 79.2%（19／24 例）、標準薬併用群 58.8%（10／17 例）であった。

院内感染と市中肺炎別では、投与終了時の菌消失率（「判定不能」を母数に含めず）は、院内肺炎では CPFX 併用群 66.7%（6／9 例）、標準薬併用群 66.7%（4／6 例）、市中肺炎では CPFX 併用群 86.7%（13／15 例）、標準薬併用群 54.5%（6／11 例）であった。

表 2.7.6.19-5　投与終了時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

		CPFX combination n/N (%)	Standard combination n/N (%)
Nosocomial pneumonia	Eradication	5/9 (55.6)	2/6 (33.3)
	Presumed eradication	1/9 (11.1)	2/6 (33.3)
	Persistence	2/9 (22.2)	2/6 (33.3)
	Presumed persistence	1/9 (11.1)	0
Community acquired pneumonia	Eradication	4/15 (26.7)	2/11 (18.2)
	Presumed eradication	9/15 (60.0)	4/11 (36.4)
	Persistence	1/15 (6.7)	3/11 (27.3)
	Presumed persistence	1/15 (6.7)	2/11 (18.2)
	Indeterminate (No pre-rx)	1	0
All	Eradication	9/24 (37.5)	4/17 (23.5)
	Presumed eradication	10/24 (41.7)	6/17 (35.3)
	Persistence	3/24 (12.5)	5/17 (29.4)
	Presumed persistence	2/24 (8.3)	2/17 (11.8)
	Indeterminate (No pre-rx)	1	0
MH-type estimate: 20.5%			
95% Confidence interval for treatment difference: [-9.2%, 50.2%]			

CPFX: ciprofloxacin, MH: Mantel-Haenszel

Source: 5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.2/3

主な原因菌別の投与終了時の菌消失率

H. influenzae の菌消失率は CPFX 併用群 85.7%（6／7）、標準薬併用群 71.4%（5／7）、*Strept. pneumoniae* の菌消失率はそれぞれ 100.0%（4／4）、100.0%（8／8）、*Ps. aeruginosa* の菌消失率はそれぞれ 80.0%（4／5）、25.0%（1／4）、*Staph. aureus* の菌消失率はそれぞれ 100.0%（4／4）、60.0%（3／5）であった（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.2/4）。

2.7.6.19.2.5.2.3　　費用対効果（入院期間及び治療費用）

費用対効果の評価は ITT を対象とした。

治験薬投与開始後の入院期間の平均値（範囲）は、CPFX 併用群で 13 日（2～51 日）、標準薬併用群で 13 日（1～66 日）、集中治療室への入所期間はそれぞれ 9 日（1～51 日）、9 日（1～36 日）、有害事象による追加の来院回数はそれぞれ 3 回（0～23 回）、3 回（0～25 回）であり、いずれも両群で同程度であった（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.2/31、14.2/50、14.2/57）。しかし、有害事象により入院又は入院期間の延長を必要とした被験者数は CPFX 群で 10 例、標準薬併用群で 16 例、有害事象による入院期間の平均値は CPFX 併用群（N＝10）で 9 日（2～34 日）、標準薬併用群（N＝16）で 16 日（3～64 日）であり、入院被験者数及び期間ともに CPFX 併用群の方が少なかった（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.2/51、14.2/53）。

治験薬の費用の平均値は、CPFX 併用群で 423.3 米ドル（42,330 米ドル／100 例）、標準薬併用群で 292.4 米ドル（29,200 米ドル／100 例）であり、標準薬併用投与の方が低かった（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.2/60）。これは標準薬併用群で後発医薬品が用いられたこと

によると考えられる。しかし、有害事象による入院に関連した費用（1 日あたり 1,646 米ドル）は、CPFX 併用群で 148,140 米ドル／100 例、標準薬併用群で 447,712 米ドル／100 例であった（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table XVIII）。

全体的な費用対効果は標準薬併用投与より CPFX 併用投与が優れていた。

2.7.6.19.2.6　　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.19.2.6.1　　有害事象

CPFX 併用群又は標準薬併用群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.19-6に示す。

有害事象の発現割合は、CPFX 併用群 94%（95／101 例）、標準薬併用群 90%（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 併用群 23%、標準薬併用群 22%）、低カリウム血症（20%、15%）、低血圧（20%、14%）、貧血（12%、19%）、便秘（15%、12%）、不眠症（13%、10%）、悪心（9%、13%）、発熱（11%、10%）、不安（10%、11%）、末梢性浮腫（12%、8%）、心房細動（12%、7%）、呼吸困難（10%、8%）、腎機能異常（10%、8%）、頭痛（5%、10%）及び疼痛（4%、10%）であった。

表 2.7.6.19-6　有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX combination (N=101)	Standard combination (N=97)
Any event	**全事象**	**95 (94)**	**87 (90)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**55 (54)**	**54 (56)**
Fever	発熱	11 (11)	10 (10)
Sepsis	敗血症	9 (9)	8 (8)
Back pain	背部痛	7 (7)	7 (7)
Injection site reaction	注射部位反応	7 (7)	5 (5)
Chest pain	胸痛	7 (7)	5 (5)
Abdominal pain	腹痛	6 (6)	7 (7)
Headache	頭痛	5 (5)	10 (10)
Pain	疼痛	4 (4)	10 (10)
Multi system organ failure	多臓器不全	4 (4)	2 (2)
Abdomen enlarged	腹部腫脹	3 (3)	4 (4)
Accidental injury	事故による外傷	3 (3)	4 (4)
Edema	浮腫	3 (3)	4 (4)
Infection	感染	3 (3)	4 (4)
Cellulitis	蜂巣炎	2 (2)	0
Drug level increased	薬物濃度増加	2 (2)	0
Lab test abnormal	臨床検査異常	2 (2)	2 (2)
Moniliasis	モニリア症	2 (2)	2 (2)
Neoplasm	新生物	2 (2)	0
Leg pain	下肢痛	2 (2)	2 (2)
Surgery	外科手術	2 (2)	0
Injection site pain	注射部位疼痛	0	6 (6)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**53 (52)**	**46 (47)**
Hypotension	低血圧	20 (20)	14 (14)
Atrial fibrillation	心房細動	12 (12)	7 (7)
Peripheral edema	末梢性浮腫	12 (12)	8 (8)
Heart arrest	心停止	9 (9)	8 (8)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	7 (7)	5 (5)
Hypertension	高血圧	7 (7)	8 (8)
Congestive heart failure	うっ血性心不全	6 (6)	6 (6)
Tachycardia	頻脈	3 (3)	2 (2)
Cardiovascular disorder	心血管障害	3 (3)	2 (2)
Phlebitis	静脈炎	3 (3)	1 (1)
Bradycardia	徐脈	2 (2)	1 (1)
Heart failure	心不全	2 (2)	1 (1)
Shock	ショック	2 (2)	2 (2)
Hemorrhage	出血	2 (2)	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	2 (2)	0
Digestive	**胃腸障害**	**48 (48)**	**56 (58)**
Diarrhea	下痢	23 (23)	21 (22)
Constipation	便秘	15 (15)	12 (12)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	9 (9)	6 (6)
Nausea	悪心	9 (9)	13 (13)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	7 (7)	6 (6)
Dyspepsia	消化不良	5 (5)	6 (6)
Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	3 (3)	8 (8)
Vomiting	嘔吐	3 (3)	9 (9)

表 2.7.6.19-6　有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX combination (N=101)	Standard combination (N=97)
Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	2 (2)	2 (2)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (<1)	2 (2)
Cholecystitis	胆嚢炎	1 (<1)	2 (2)
Hepatic failure	肝不全	1 (<1)	2 (2)
Ileus	イレウス	1 (<1)	3 (3)
Dysphagia	嚥下障害	0	2 (2)
Endocrine	**内分泌障害**	**5 (5)**	**3 (3)**
Diabetes mellitus	糖尿病	4 (4)	3 (3)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**18 (18)**	**28 (29)**
Anemia	貧血	12 (12)	18 (19)
Ecchymosis	斑状出血	4 (4)	2 (2)
Leukocytosis	白血球増加症	3 (3)	3 (3)
Coagulation disorder	凝固障害	1 (<1)	3 (3)
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (<1)	6 (6)
Cyanosis	チアノーゼ	1 (<1)	2 (2)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**44 (44)**	**42 (43)**
Hypokalemia	低カリウム血症	20 (20)	15 (15)
Hyperglycemia	高血糖	9 (9)	7 (7)
Hyperkalemia	高カリウム血症	7 (7)	5 (5)
Hypoglycemia	低血糖症	6 (6)	5 (5)
Respiratory alkalosis	呼吸性アルカローシス	5 (5)	1 (1)
Acidosis	アシドーシス	4 (4)	3 (3)
Alkalosis	アルカローシス	4 (4)	0
Hypocalcemia	低カルシウム血症	4 (4)	3 (3)
Hypomagnesemia	低マグネシウム血症	3 (3)	7 (7)
Hypernatremia	高ナトリウム血症	2 (2)	3 (3)
Hypoproteinemia	低蛋白血症	2 (2)	5 (5)
Dehydration	脱水	2 (2)	2 (2)
Hypervolemia	血液量増加症	2 (2)	1 (1)
Lactic dehydrogenase increased	乳酸脱水素酵素増加	1 (<1)	4 (4)
Hyponatremia	低ナトリウム血症	1 (<1)	2 (2)
Hypophosphatemia	低リン酸血症	1 (<1)	4 (4)
Avitaminosis	ビタミン欠乏症	1 (<1)	2 (2)
Hyperphosphatemia	高リン酸塩血症	0	2 (2)
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (2)**	**8 (8)**
Arthralgia	関節痛	2 (2)	4 (4)
Nervous	**神経系障害**	**39 (39)**	**40 (41)**
Insomnia	不眠症	13 (13)	10 (10)
Anxiety	不安	10 (10)	11 (11)
Agitation	激越	7 (7)	9 (9)
Confusion	錯乱	7 (7)	5 (5)
Nervousness	神経過敏	5 (5)	5 (5)
Convulsion	痙攣	2 (2)	0
Depression	うつ病	2 (2)	3 (3)
Hallucinations	幻覚	2 (2)	1 (1)
Dizziness	浮動性めまい	1 (<1)	2 (2)
Encephalopathy	脳症	1 (<1)	2 (2)
Tremor	振戦	1 (<1)	2 (2)
Somnolence	傾眠	0	3 (3)
Thinking abnormal	思考異常	0	3 (3)

表 2.7.6.19-6　有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX combination (N=101)	Standard combination (N=97)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**35 (35)**	**42 (43)**
Dyspnea	呼吸困難	10 (10)	8 (8)
Apnea	無呼吸	9 (9)	9 (9)
Respiratory disorder	呼吸障害	5 (5)	5 (5)
Pneumothorax	気胸	3 (3)	2 (2)
Asthma	喘息	2 (2)	3 (3)
Hemoptysis	喀血	2 (2)	1 (1)
Lung disorder	肺障害	2 (2)	3 (3)
Pneumonia	肺炎	2 (2)	7 (7)
Pleural effusion	胸水	2 (2)	4 (4)
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (2)	0
Hypoxia	低酸素症	1 (<1)	3 (3)
Bronchitis	気管支炎	1 (<1)	2 (2)
Cough increased	咳嗽増加	0	3 (3)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**26 (26)**	**23 (24)**
Rash	発疹	9 (9)	9 (9)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	9 (9)	8 (8)
Skin disorder	皮膚障害	4 (4)	4 (4)
Dry skin	皮膚乾燥	3 (3)	0
Vesiculobullous rash	小水疱水疱性皮疹	2 (2)	2 (2)
Pruritus	そう痒症	2 (2)	0
Fungal dermatitis	真菌性皮膚炎	0	3 (3)
Special senses	**感覚障害**	**3 (3)**	**3 (3)**
Urogenital	**腎および尿路障害**	**26 (26)**	**21 (22)**
Kidney function abnormal	腎機能異常	10 (10)	8 (8)
Oliguria	乏尿	5 (5)	2 (2)
Urinary tract infection	尿路感染	5 (5)	3 (3)
Kidney failure	腎不全	4 (4)	2 (2)
Acute kidney failure	急性腎不全	3 (3)	4 (4)
Hematuria	血尿	1 (<1)	2 (2)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Notes: incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.

Source: 5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.3.1/1

2.7.6.19.2.6.1.1　　治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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「判定不能（Not assessable）」のいずれかに判定した。「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。

CPFX 併用群又は標準薬併用群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.19-7に示す。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 併用群 56%（57／101 例）、標準薬併用群 49%（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 併用群 17%、標準薬併用群 12%）、口腔モニリア症（7%、6%）、悪心（5%、9%）、便秘（5%、7%）、腎機能異常（6%、4%）、注射部位反応（5%、5%）、肝機能検査異常（5%、4%）、消化不良（3%、6%）、嘔吐（0%、6%）及び注射部位疼痛（0%、6%）であった。

表 2.7.6.19-7 治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX combination (N=101)	Standard combination (N=97)
Any event	**全事象**	**57 (56)**	**48 (49)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**18 (18)**	**14 (14)**
Injection site reaction	注射部位反応	5 (5)	5 (5)
Abdominal pain	腹痛	3 (3)	2 (2)
Sepsis	敗血症	2 (2)	1 (1)
Headache	頭痛	2 (2)	3 (3)
Chest pain	胸痛	2 (2)	0
Injection site pain	注射部位疼痛	0	6 (6)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**9 (9)**	**7 (7)**
Hypotension	低血圧	3 (3)	3 (3)
Phlebitis	静脈炎	2 (2)	1 (1)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (<1)	2 (2)
Digestive	**胃腸障害**	**32 (32)**	**34 (35)**
Diarrhea	下痢	17 (17)	12 (12)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	7 (7)	6 (6)
Constipation	便秘	5 (5)	7 (7)
Nausea	悪心	5 (5)	9 (9)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	5 (5)	4 (4)
Dyspepsia	消化不良	3 (3)	6 (6)
Vomiting	嘔吐	0	6 (6)
Endocrine	**内分泌障害**	**0**	**2 (2)**
Diabetes mellitus	糖尿病	0	2 (2)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**3 (3)**	**6 (6)**
Anemia	貧血	3 (3)	4 (4)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	2 (2)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**5 (5)**	**10 (10)**
Hypokalemia	低カリウム血症	3 (3)	1 (1)
Lactic dehydrogenase increased	乳酸脱水素酵素増加	1 (<1)	3 (3)
Hyperglycemia	高血糖	0	2 (2)
Hypoglycemia	低血糖症	0	2 (2)
Hypoproteinemia	低蛋白血症	0	2 (2)
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**1 (1)**
Nervous	**神経系障害**	**14 (14)**	**6 (6)**
Confusion	錯乱	4 (4)	0
Insomnia	不眠症	4 (4)	1 (1)
Agitation	激越	3 (3)	0
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**8 (8)**	**4 (4)**
Apnea	無呼吸	3 (3)	1 (1)
Respiratory disorder	呼吸障害	2 (2)	1 (1)
Pneumonia	肺炎	0	2 (2)

表 2.7.6.19-7　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX combination (N=101)	Standard combination (N=97)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**6 (6)**	**9 (9)**
Rash	発疹	4 (4)	4 (4)
Pruritus	そう痒症	2 (2)	0
Fungal dermatitis	真菌性皮膚炎	0	3 (3)
Special senses	**感覚障害**	**2 (2)**	**0**
Urogenital	**腎および尿路障害**	**10 (10)**	**6 (6)**
Kidney function abnormal	腎機能異常	6 (6)	4 (4)
Kidney failure	腎不全	2 (2)	0

CPFX: ciprofloxacin, 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 or after treatment.

Source: 5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.3.1/2

2.7.6.19.2.6.1.2　死亡

試験期間中に死亡した被験者の割合は、CPFX 併用群 25.7%（26／101 例）、標準薬併用群 18.6%（18／97 例）であった。CPFX 併用群の死亡理由の内訳は、有害事象 15 例（14.9%）、合併症 5 例（5.0%）、細菌感染及び合併症 3 例（3.0%）、細菌感染 2 例（2.0%）、不明 1 例（1.0%）であった。標準薬併用群の死亡理由の内訳は、有害事象 9 例（9.3%）、合併症 5 例（5.2%）、細菌感染及び合併症 2 例（2.1%）、細菌感染 2 例（2.1%）であった（5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.3.1/4）。

死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.19-8に示す。

表 2.7.6.19-8　死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	Relative day of death[a]	COSTART term		Intensity	Relation to drug	Action Taken
Treatment group: CPFX combination						
3040	+14	Apnea	無呼吸	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization
4001	5	Hypotension	低血圧	Severe	Highly probable	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy
8043	3	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None
12002	10	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Other Study drug discontinued permanently
14001	+1	Dyspnea	呼吸困難	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Study drug discontinued permanently
14002	+1	Ventricular tachycardia	心室性頻脈	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy
14030	+3	Pneumonia	肺炎	Severe	Highly probable	Other
		Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy
18003	+15	Kidney failure	腎不全	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy
19001	+1	Apnea	無呼吸	Severe	Highly probable	None
19002	+1	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	Other Remedial drug therapy
19036	+1	Sepsis	敗血症	Severe	Probable	Remedial drug therapy
20033	+5	Apnea	無呼吸	Severe	Highly probable	None
21004	+3	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None
22001	+26	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Hospitalization
25039	9	Apnea	無呼吸	Severe	Probable	None
Treatment group: Standard combination						
6006	+8	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None
		Hepatic failure	肝不全	Moderate	Highly probable	None
		Kidney failure	腎不全	Moderate	Highly probable	Other Remedial drug therapy
		Sepsis	敗血症	Moderate	Highly probable	None
8045	+2	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	None
12003	2	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Other
14028	1	Dyspnea	呼吸困難	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy
15031	+19	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Other
15040	+3	Heart arrest	心停止	Severe	Highly probable	Other

表 2.7.6.19-8　死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	Relative day of death[a]	COSTART term		Intensity	Relation to drug	Action Taken
16012	+4	Respiratory disorder	呼吸障害	Severe	Highly probable	Other
		Intracranial hypertension	頭蓋内圧亢進症	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Other
		Cerebrovascular accident	脳血管発作	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy
		Sepsis	敗血症	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy
19040	+7	Multi system organ failure	多臓器不全	Severe	Highly probable	Other
20036	+7	Congestive heart failure	うっ血性心不全	Severe	Highly probable	None

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set
a: Days relative to begining 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/Table 14.3.2/1, Listing 16.2.7/1

2.7.6.19.2.6.1.3　　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.19-9に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、CPFX 併用群 33%（33／101 例）、標準薬併用群 34%（33／97 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）重篤な有害事象は、心停止（CPFX 併用群 9%、標準薬併用群 8%）、無呼吸（7%、6%）、呼吸困難（5%、2%）及び肺炎（＜1%、5%）であった。

表 2.7.6.19-9　重篤な有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX combination (N=101)	Standard combination (N=97)
Any event	**全事象**	**33 (33)**	**33 (34)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**9 (9)**	**10 (10)**
Sepsis	敗血症	4 (4)	4 (4)
Multi system organ failure	多臓器不全	3 (3)	2 (2)
Retroperitoneal hemorrhage	後腹膜出血	1 (<1)	0
Surgery	外科手術	1 (<1)	0
Accidental injury	事故による外傷	0	1 (1)
Carcinoma	癌	0	1 (1)
Hypothermia	低体温	0	1 (1)
Infection	感染	0	1 (1)
Chest pain	胸痛	0	1 (1)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**15 (15)**	**17 (18)**
Heart arrest	心停止	9 (9)	8 (8)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	2 (2)	0
Congestive heart failure	うっ血性心不全	1 (<1)	3 (3)
Shock	ショック	1 (<1)	1 (1)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	1 (<1)	1 (1)
Hypotension	低血圧	1 (<1)	1 (1)
Atrial fibrillation	心房細動	0	1 (1)
Myocardial infarct	心筋梗塞	0	1 (1)
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (1)
Surgery	外科手術	0	1 (1)
Digestive	**胃腸障害**	**2 (2)**	**2 (2)**
Duodenal ulcer hemorrhage	十二指腸潰瘍出血	1 (<1)	0
Hepatic failure	肝不全	1 (<1)	0
Gastrointestinal carcinoma	消化器癌	0	1 (1)
Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	0	1 (1)
Cirrhosis of liver	肝硬変	0	1 (1)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**1 (1)**
Coagulation disorder	凝固障害	0	1 (1)
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (1)
Anemia	貧血	0	1 (1)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**2 (2)**	**0**
Dehydration	脱水	2 (2)	0
Nervous	**神経系障害**	**1 (<1)**	**1 (1)**
Psychosis	精神病	1 (<1)	0
Intracranial hypertension	頭蓋内圧亢進症	0	1 (1)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**15 (15)**	**16 (16)**
Apnea	無呼吸	7 (7)	6 (6)
Dyspnea	呼吸困難	5 (5)	2 (2)
Respiratory disorder	呼吸障害	2 (2)	2 (2)
Hypoxia	低酸素症	1 (<1)	1 (1)
Pneumonia	肺炎	1 (<1)	5 (5)
Pneumothorax	気胸	1 (<1)	0
Cor pulmonale	肺性心	0	1 (1)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (<1)**	**1 (1)**
Skin carcinoma	皮膚癌	1 (<1)	1 (1)

表 2.7.6.19-9 重篤な有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX combination (N=101)	Standard combination (N=97)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**3 (3)**	**0**
Acute kidney failure	急性腎不全	1 (<1)	0
Kidney failure	腎不全	1 (<1)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (<1)	0

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Notes: incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.

Source: 5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.3.1/3

2.7.6.19.2.6.1.4 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.19-10に示す。

投与中止に至った有害事象は、CPFX 併用群で 6 例（静脈炎 2 例、脳血管発作、発疹、錯乱、呼吸困難の各 1 例）、標準薬併用群で 5 例（消化不良、小水疱水疱性皮疹・消化不良、呼吸障害、肺炎、先天異常の各 1 例）に発現した。

表 2.7.6.19-10 投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	COSTART term		Intensity	Relation to drug	Action Taken	Outcome
Treatment group: CPFX combination						
3040	Cerebrovascular accident	脳血管発作	Severe	Highly probable	Study drug discontinued permanently Hospitalization	Resolved
6004	Rash	発疹	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Insufficient follow-up
8077	Confusion	錯乱	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Resolved
10036	Phlebitis	静脈炎	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
14001	Dyspnea	呼吸困難	Severe	Highly probable	Remedial drug therapy Study drug discontinued permanently	Death
22033	Phlebitis	静脈炎	Moderate	Remote	Study drug discontinued permanently	Resolved
Treatment group: Standard combination						
9002	Dyspepsia	消化不良	Mild	Remote	Study drug discontinued permanently	Insufficient follow-up
12036	Vesiculobullous rash	小水疱水疱性皮疹	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Dyspepsia	消化不良	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
12040	Respiratory disorder	呼吸障害	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Resolved
14037	Pneumonia	肺炎	Severe	Highly probable	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy Hospitalization	Resolved
22035	Congenital anomaly	先天異常	Moderate	Highly probable	Study drug discontinued permanently Other	Unchanged

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.15 MMRR-1495/Table 14.3.2/2, Listing 16.2.7/1

2.7.6.19.3 結論

市中肺炎患者及び院内肺炎患者を対象に CPFX 併用投与又は標準薬併用投与を行った場合、いずれの感染症及び投与でも同程度の有効性と良好な忍容性を示した。

有害事象により入院を必要とした被験者数は、CPFX 併用投与で標準薬併用投与と比較して少なかった。このことから、CPFX 併用投与では、標準薬併用投与と比較して全般的な治療費用を削減し得ると考えられる。

2.7.6.20 【国外試験】敗血症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験 1330（報告書番号 PH-30240）

参照項目：5.3.5.1.16 PH-30240

2.7.6.20.1 試験計画

試験の標題：

細菌性敗血症の成人男性及び女性を対象としたシプロフロキサシン 12 時間ごと投与（400mg 静脈内投与後、500mg 経口投与）の臨床効果及び微生物学的効果を、セフォタキシム 1g の 6 時間ごと非経口投与と比較する非盲検、無作為化試験

治験責任医師：

[redacted]（[redacted]）

実施医療機関：

1 施設（スペイン）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅳ相
最初の被験者の組入れ日：1991 年 3 月 18 日 最後の被験者の完了日：1993 年 5 月 3 日	

目的：

主要目的

敗血症患者を対象に、シプロフロキサシン（CPFX）の 12 時間ごと投与（400mg の静脈内投与後に 500mg の経口投与）が、セフォタキシム（CTX）1g の 6 時間ごと静脈内又は筋肉内投与に対して同程度の有効性が認められるかを検討する。

副次目的

・両投与の忍容性を検討する

・費用対効果を比較する

試験方法：

本試験は、単施設、無作為化、非盲検試験であった。

被験者を CPFX 群又は CTX 群に無作為に割付けた。CPFX 群では CPFX 400mg を 3～5 日間、12 時間ごとに静脈内投与し、その後、症状及び徴候が完全に消失するまで、CPFX 500mg を 12 時間ごとに経口投与した。CTX 群では CTX 1g を 6 時間ごとに非経口投与した。治験責任（分担）医師が必要と判断した場合には、開始用量を 2g に増量した。投与期間は治療の奏効状況により治験責任（分担）医師が決定し、3～20 日とした。

診断と選択基準：

<u>選択基準</u>

(1) 年齢が 18～65 歳
(2) 男性又は女性
(3) 試験参加の同意を文書により取得されたもの
(4) 敗血症と診断されたもの
(5) 治験責任（分担）医師及び試験実施に協力する意思があるもの

以下の 2 項目を満たすものを敗血症と診断した。

1. 以下の 2 つ以上の項目を満たす敗血症の症状及び徴候がみられるもの
   ・低体温又は発熱（直腸内又は深部の体温が 35.6℃未満又は 38.3℃超）
   ・頻呼吸（呼吸数が 20 回/min 超）
   ・頻脈（心拍数が 90 拍/min 超）
   ・感染症の他の徴候（白血球増加症又は桿状核球の有無）

2. 血液培養検体におけるベースラインの原因菌の存在

除外基準
(1) 妊娠中又は授乳中の女性
(2) β-ラクタム系薬剤又はカルボン酸誘導体に対してアレルギーの既往をもつもの
(3) 試験開始前 48 時間以内に抗菌薬の投与を受けたもの
(4) 適切な薬物吸収に影響を及ぼす器質的又は病理学的疾患をもつもの
(5) 重度の腎機能障害〔血清クレアチニン値が 250μmol/L（2.8mg/100mL）超、クレアチニンクリアランスが 30mL/min 未満〕を認めるもの
(6) 肝機能障害の臨床的又は微生物学的な徴候〔アラニントランスアミナーゼ（ALT）又はアスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）が正常値上限の 3 倍超〕を認めるもの
(7) 直近で死亡する確率が高い末期の疾患患者（末期の疾患、ショック、肝性昏睡及び急性悪性血液疾患など）
(8) 過去に本試験に組入れられたもの
(9) 痙攣又は精神疾患の背景をもつもの

有効性の評価項目：

主要評価項目：投与終了時の臨床効果

投与終了時に臨床効果を判定し、以下に分類した。

治癒（Cure）：感染症のすべての症状及び徴候の消失

改善（Improvement）：感染症の症状及び徴候の著明な又は中程度の改善

無効（Failure）：感染症の症状及び徴候の改善と判断するには不十分な改善

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

副次評価項目：

有効性副次評価項目は、微生物学的効果、投与日数及び入院日数とした。

微生物学的効果：第 3 日、投与終了時、追跡調査時

第 3 日及び投与終了時に、血液検体の微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

消失（Eradication）：投与終了時に原因菌を認めず

存続（Persistence）：投与終了時に原因菌を確認

重複感染（Superinfection）：投与期間中又は投与終了時に、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）：何らかの理由で治験薬に対する微生物学的効果が評価できず

追跡調査時に微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

再発（Recurrence）：投与終了時に原因菌を認めなかったが、追跡調査時に同じ原因菌を確認

再感染（Reinfection）：原因菌以外の新たな細菌を追跡調査時に確認

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査

被験者数：

計画時：240 例（各群 120 例）

被験者数の設定根拠

CPFX 群の治癒率を 87%、CTX 群のそれを 82%と仮定すると、有意水準 0.1（片側）、検出力 90%で

CPFX 群の治癒率が CTX 群より 7%以上劣らないことを示すために必要な被験者数は各群で 120 例、合計 240 例となった。

解析時：
安全性解析対象集団（SAF）：240 例（CPFX 群 121 例、CTX 群 119 例）
有効性解析対象集団：234 例（CPFX 群 117 例、CTX 群 117 例）

解析方法：

有効性：

臨床効果は Mann-Whitney の U 検定を用いて群間を比較した。臨床効果が「治癒」及び「改善」の被験者に基づく治癒率は、カイ 2 乗検定を用いて 2×2 分割表を解析した。微生物学的効果も Mann-Whitney の U 検定を用いて評価した。投与日数及び入院日数は、Student の t 検定を用いて群間を比較した。

2.7.6.20.2　成績

2.7.6.20.2.1　被験者の内訳

240 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 121 例、CTX 群に 119 例が割付けられ、いずれも治験薬が投与された（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_1.1）。

試験を中止した被験者は CPFX 群 3／121 例（2.5%）、CTX 群 13／119 例（10.9%）であった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_3.1.5）。中止理由の内訳は、CPFX 群では 3 例が「薬剤抵抗性」、CTX 群では 11 例が「薬剤抵抗性」、1 例が「効果不十分」、1 例が「忍容性なし」であった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_3.1.5.1）。

2.7.6.20.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬を投与された 240 例（CPFX 群 121 例、CTX 群 119 例）を SAF とした。このうち、「選択基準違反」で除外された 6 例（4 例、2 例）を除く 234 例（117 例、117 例）を有効性解析対象集団とした（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_1.1、14.6_1.2）。

2.7.6.20.2.3　被験者背景

以下に有効性解析対象集団の人口統計学及びベースライン特性を示す。

男性の割合は CPFX 群 55.6%（65／117 例）、CTX 群 53.0%（62／117 例）であった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_1.3.2）。

年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX 群 50±16 歳（18～74 歳）、CTX 群 57±14 歳（18～75 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 69.3±8.6kg（51.0～87.0kg）、CTX 群 69.2±8.9kg（41.0～84.0kg）であった（5.3.5.1.16 PH-30240/ Appendix 14.6_1.3.1）。

主な感染部位は、呼吸器〔CPFX 群 36／117 例（30.8%）、CTX 群 43／117 例（36.8%）〕、尿〔30／117 例（25.6%）、45／117 例（38.5%）〕、消化器官〔15／117 例（12.8%）、5／117 例（4.3%）〕であった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_1.5.6a）。

呼吸器から分離された主な原因菌の種類は、*Streptococcus pneumoniae*（CPFX 群 12 例、CTX 群 21 例）、*Staphiloccocus aureus*（8 例、7 例）、尿から分離された主な原因菌の種類は、*E.coli*（20 例、32 例）、消化器官から分離された主な原因菌の種類は *Salmonella typhi*（7 例、0 例）であった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_1.5.6b）。

複数の原因菌が認められた被験者は CPFX 群で 8 例（3.4%）、CTX 群で 5 例（2.1%）であった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_1.8.4.1）。

グラム陽性菌が 129（CPFX 群 70、CTX 群 59）確認された。このうち *Staphyiloccocus* 属菌が 74 確認され、主な *Staphyiloccocus* 属菌の内訳は、*Staphyiloccocus aureus* が 31（CPFX 群 17、CTX 群 14）、*Staphyilococcus coagul*（-）が 28（20、8）、*Staphyiloccocus epidermidis* が 11（6、5）であった。*Streptococcus* 属菌が 50 確認され、主な *Streptococcus* 属菌の内訳は、*Streptococcus pneumoniae* が 35（12、23）であった。その他、*Corynebacterium* 属菌が 3（0、

3）、*Clostridium* 属菌が 2（2、0）確認された。グラム陰性菌が 119（CPFX 群 56、CTX 群 63）確認された。このうち *E.coli* が 63（24、39）、*Enterobacter* が 11（6、5）、*Salmonella* 属菌が 11（11、0）、*Proteus* 属菌が 8（3、5）、*Klebsiella* 属菌が 5（4、1）に確認された（5.3.5.1.16 PH-30240/ Appendix 14.6_1.8.4）。

2.7.6.20.2.4　服薬状況

有効性解析対象集団の CPFX 群で、静脈内投与（N＝112）の投与期間の平均値±SD（範囲）は、6.2±2.8 日（2～16 日）であった。経口投与（N=109）の投与期間の平均値±SD（範囲）は 6.4±2.8 日（2～21 日）であった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_2.5a（v））。静脈内投与と経口投与を含む全体（N=117）の投与期間の平均値±SD（範囲）は 11.9±3.62 日（6～30 日）であった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_2.5）。

CTX 群で、静脈内投与（N=117）の投与期間の平均値±SD（範囲）は 11.1±3.67 日（3～32 日）であった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_2.5）。筋肉内投与した被験者はいなかった。

2.7.6.20.2.5　有効性の結果

2.7.6.20.2.5.1　有効性主要評価項目（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 2.7.6.20-1に示す。

投与終了時に臨床効果が「治癒」又は「改善」であった被験者の割合（治癒率）は、CPFX 群で 96.6%（113／117 例）、CTX 群で 88.9%（104／117 例）であった。投与終了時の治癒率は CTX 群に比べ CPFX 群で高く、群間に統計学的な有意差がみられた（p=0.023）。

表 2.7.6.20-1　投与終了時の臨床効果（有効性解析対象集団）

Clinical response	CPFX n/N (%)	CTX n/N (%)	p-value (Chi-square test)
Cure	111/117 (94.9)	102/117 (87.2)	
Improvement	2/117 (1.7)	2/117 (1.7)	
Failure	4/117 (3.4)	13/117 (11.1)	
Cure + Improvement	113/117 (96.6)	104/117 (88.9)	0.02341

CPFX: ciprofloxacin, CTX: cefotaxime

Source: 5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_2.1.1, 2.1.2

2.7.6.20.2.5.2　有効性副次評価項目

微生物学的効果

有効性解析対象集団における第 3 日及び投与終了時の微生物学的効果をそれぞれ表 2.7.6.20-2及び表 2.7.6.20-3に示す。

第 3 日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」を母数に含めた）は、CPFX 群で 70.9%（83／117 例）、CTX 群で 59.8%（70／117 例）であった。投与終了時の菌消失率（「判定不能」を母数に含めた）は、CPFX 群で 97.5%（114／117 例）、CTX 群で 89.8%（105／117 例）であった。

第 3 日及び投与終了時の菌消失率は、いずれも CTX 群に比べ CPFX 群で高かったが、群間に統計学的な有意差はみられなかった。

表 2.7.6.20-2　第 3 日の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

Biological response	CPFX n/N (%)	CTX n/N (%)	p-value[b]
Eradication	72/117 (61.5)	60/117 (51.3)	
Persistence	22/117 (18.8)	35/117 (29.9)	
Superinfection	1/117 (0.9)	1/117 (0.9)	
Indeterminate	11/117 (9.4)	11/117 (9.4)	
Presumed eradication	11/117 (9.4)	10/117 (8.5)	
Eradication + Presumed eradication	83/117 (70.9)	70/117 (59.8)	0.1544
	95% confidence interval for difference in eradication rates[a] (CPFX minus CTX)		[-0.99%, 23.2%]

CPFX: ciprofloxacin, CTX: cefotaxime

a: Eradication rate = (eradication + presumed eradication) / (eradication + persistence + presumed eradication + superinfection + indeterminate)

b: Mann-whitney U – Wilcoxon rank sum W test

Source: 5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_2.3, 2.3.1

表 2.7.6.20-3　投与終了時の微生物学的効果（有効性解析対象集団）

Biological response	CPFX n/N (%)	CTX n/N (%)	p-value[b]
Eradication	47/117 (40.2)	49/117 (41.9)	
Persistence	2/117 (1.7)	5/117 (4.3)	
Superinfection	1/117 (0.9)	0	
Indeterminate	0	7/117 (6.0)	
Presumed eradication	67/117 (57.3)	56/117 (47.9)	
Eradication + Presumed eradication	114/117 (97.5)	105/117 (89.8)	0.3956
	95% confidence interval for difference in eradication rates [a](CPFX minus CTX)		[1.49%, 13.9%]

CPFX: ciprofloxacin, CTX: cefotaxime

a: Eradication rate = (eradication + presumed eradication)/(eradication + persistence + presumed eradication + superinfection + indeterminate)

b: Mann-whitney U – Wilcoxon rank sum W test

Source: 5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_2.3, 2.3.2

原因菌別の菌消失率は、*E.coli* が CPFX 群 100％（24／24）、CTX 群 90％（35／39）、*Streptococcus* 属菌が CPFX 群 100％（20／20）、CTX 群 86％（25／29）、*Streptococcus pneumoniae* が CPFX 群 100％（12／12）、CTX 群 96％（22／23）、*Staphylococcus* 属菌が CPFX 群 91％（43／47）、CTX 群 93％（25／27）、*Staphylococcus aureus* が CPFX 群 83％（15／18）、CTX 群 86％（12／14）、*Pseudomonas* 属菌が CPFX 群 40％（2／5）、CTX 群 17％（1／6）、*Pseudomonas aeruginosa* が CPFX 群 50％（1／2）、CTX 群 0％（0／1）であった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_2.3(f)、2.3(g)）。

投与日数

有効性解析対象集団における投与日数の平均値は、CPFX 群で 11.9 日、CTX 群で 11.1 日であり、群間に大きな差はみられなかった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_2.5）。

入院日数

有効性解析対象集団における入院日数の平均値は、CPFX 群で 11.3 日、CTX 群で 11.8 日であり、群間に大きな差はみられなかった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_2.6）。

2.7.6.20.2.6　安全性の結果

有害事象名は、治験責任（分担）医師による報告語を MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.20.2.6.1　有害事象

有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.20-4に示す。

有害事象の発現割合は、CPFX 群 2.5％（3／121 例）、CTX 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％）、CTX 群 1 例（0.8％）〕及びメレナ（びらん性胃炎）〔CPFX 群 0 例（0.0％）、CTX 群 2 例（1.7％）〕で、その他の有害事象はいずれかの群で 1 例のみの発現であった。

表 2.7.6.20-4　有害事象の発現例数及び割合（SAF）

		CPFX (N=121)		CTX (N=119)	
Preferred term		n	%	n	%
All adverse events	**全事象**	**3**	**2.5**	**8**	**6.7**
Skin erythema	皮膚紅斑	0		1	0.8
Generalized hives	全身性蕁麻疹	0		1	0.8
Phlebitis	静脈炎	2	1.7	1	0.8
Hives	蕁麻疹	0		1	0.8
Skin eruption	皮疹	0		1	0.8
Dizziness	浮動性めまい	1	0.8	0	
Melaena (erosive gastritis)	メレナ（びらん性胃炎）	0		2	1.7
Mesenteric ischaemia	腸間膜虚血	0		1	0.8

CPFX: ciprofloxacin, CTX: cefotaxime, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_3.1.1, 3.1.2

有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.20-5に示す。

重症度が高度の有害事象は CTX 群の全身性蕁麻疹の 1 例のみであった。有害事象の転帰は、CPFX 群でいずれも消失であった。CTX 群の 1 例（被験者番号 64）では悪化（追跡不能）、2 例では改善であった。

表 2.7.6.20-5 有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient no	Sex	Age	Adverse event		Days from [a]	Intensity	Relation to study drug	Action taken	Outcome
Treatment group: CPFX									
82	female	32	Phlebitis	静脈炎	3	Mild	Not assessable	Specific therapy	Resolved
142	male	63	Dizziness	浮動性めまい	3	Moderate	Likely	None	Resolved
202	female	71	Phlebitis	静脈炎	1	Moderate	Possible	Other	Resolved
Treatment group: CTX									
18	female	65	Skin erythema	皮膚紅斑	1	Mild	Not assessable	None	Resolved
61	male	61	Melaena (erosive gastritis)	メレナ（びらん性胃炎）	2	Mild	Unlikely	Specific therapy	Improvement
64	female	70	Mesenteric ischaemia	腸間膜虚血	3	Moderate	Not assessable	Other	Worsening insufficient follow-up
77	male	29	Generalized hives	全身性蕁麻疹	1	Severe	Possible	Definitive suspension	Improvement
120	female	65	Phlebitis	静脈炎	0	Mild	Not assessable	Other	Resolved
189	male	28	Skin eruption	皮疹	0	Moderate	Possible	None	Resolved
200	female	55	Hives	蕁麻疹	1	Mild	Possible	Specific therapy	Resolved
236	male	52	Melaena (erosive gastritis)	メレナ（びらん性胃炎）	1	Mild	Possible	None	Resolved

CPFX: ciprofloxacin, CTX: cefotaxime, SAF: safety analysis set

a: Days between start treatment and adverse events appearance

Source: 5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_3.1.3

2.7.6.20.2.6.1.1 治験薬と関連のある有害事象

本試験では、治験薬との因果関係を「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）」又は「評価不能（Not assessable）」のいずれかに判定した。

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、CTX 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、CTX 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、CTX 群 1 例、「評価不能」と判定された有害事象は CPFX 群 1 例、CTX 群 3 例であった。

2.7.6.20.2.6.1.2 死亡

死亡は CPFX 群 1／121 例（0.8%）、CTX 群 5／119 例（4.2%）で報告された（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_3.1.6）。CPFX 群では 1 例（被験者番号 128）が 6 日の投与後に発現し

た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）が肺血栓塞栓症の疑いにより死亡した。CTX 群の死亡に至った有害事象はいずれも投与開始後 4～8 日目に発現した（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_3.1.6.1）。

2.7.6.20.2.6.1.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象はみられなかった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_3.1.3）。

2.7.6.20.2.6.2　臨床検査値

臨床検査値に、臨床的に意味のある異常はみられなかった（5.3.5.1.16 PH-30240/Appendix 14.6_3.2.1～14.6_3.2.3_Figure 1～Figure 31）。

2.7.6.20.3　結論

臨床効果及び微生物学的効果は CPFX 投与及び CTX 投与のいずれも良好であったが、CPFX 投与の方が CTX 投与に比べ優れた結果を示した。両投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.21 【国外試験】重症の呼吸器感染、皮膚・皮膚組織感染又は敗血症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅳ相試験：試験 D91-040（報告書番号 MMRR-1325）

参照項目：5.3.5.1.17 MMRR-1325

2.7.6.21.1 試験計画

試験の標題： 重症感染症を対象にシプロフロキサシンを単剤又は併用静脈内投与する非盲検無作為化試験	
治験責任医師： [redacted]（[redacted]）ら	
実施医療機関： 41 施設〔米国（39 施設）、カナダ（2 施設）〕	
試験期間： 最初の被験者の組入れ日：1992 年 4 月 17 日 最後の被験者の完了日：1994 年 1 月 27 日	**開発のフェーズ**：第Ⅳ相
目的： 重症の呼吸器感染、皮膚・皮膚組織感染又は敗血症患者を対象として、下記の投与を 4 日以上行ったときの安全性及び有効性について、それぞれ比較する。 1. シプロフロキサシン（CPFX）の単剤静脈内投与（400mg を 8 時間ごと）対 標準治療薬の単剤静脈内投与 2. CPFX（400mg を 8 時間ごと）とβ-ラクタム系薬剤の併用静脈内投与 対 標準治療薬（アミノグリコシド系薬剤とβ-ラクタム系薬剤）の併用静脈内投与	
試験方法： 本試験は多施設共同、無作為化、非盲検試験であった。 被験者を、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation（APACHE）Ⅱスコアにより単剤投与（APACHE Ⅱスコア 20 以下）又は併用投与（APACHE Ⅱスコア 20 超 30 未満）に分け、CPFX 投与（単剤 CPFX 群、併用 CPFX 群）又は標準治療薬投与（単剤対照群、併用対照群）のいずれかに 2：1 の比で無作為に割付けた。APACHE Ⅱスコア 20 以下の被験者であっても *Pseudomonas aeruginosa* の感染症が疑われた場合などは治験薬の併用投与を可とした。 CPFX 及び標準治療薬のいずれも静脈内投与としたが、治験責任（分担）医師の判断により経口投与への切替えを可とした。すべての被験者は入院し、呼吸器感染及び敗血症患者では 3 日間以上、皮膚・皮膚組織感染患者では 2 日間以上、治験薬の静脈内投与を行うこととした。静脈内投与及び経口投与による治験薬の投与期間は 28 日を超えないこととした。 各群での治験薬の静脈内投与量及び投与方法は以下のとおりとした。 単剤 CPFX 群：CPFX 400mg を 8 時間ごと（1,200mg／日） 単剤対照群：以下のβ-ラクタム系薬剤のうちいずれか 1 つ イミペネム（IPM）1g を 8 時間ごと、セフタジジム（CAZ）2g を 8 時間ごと、チカルシリン／クラブラン酸の合剤（PIPC/CVA）を 4 時間ごと 300mg/kg/日、又はアズトレオナム（AZT）2g を 8 時間ごと 併用 CPFX 群：CPFX 400mg を 8 時間ごと（1,200mg/日）と、以下のβ-ラクタム系薬剤のうちいずれか 1 つの併用 CAZ 2g を 8 時間ごと、PIPC/CVA を 4 時間ごと 300mg/kg/日、AZT 2g を 8 時間ごと、又はピペラシリン（PIPC）4g を 4 又は 6 時間ごと 併用対照群：以下のβ-ラクタム系薬剤のうちいずれか 1 つと、アミノグリコシド系薬剤のうちいずれか 1 つの併用 β-ラクタム系薬剤：CAZ 2g を 8 時間ごと、PIPC/CVA を 4 時間ごと 300mg/kg/日、	

AZT 2g を 8 時間ごと、又は PIPC 4g を 4 又は 6 時間ごと
アミノグリコシド系薬剤：ゲンタマイシン（GEN）を 8 時間ごと 3～5mg/kg/日、トブラマイシン（TOB）を 8 時間ごと 5mg/kg/日、又はアミカシン（AMK）を 8 時間ごと 15mg/kg/日

CPFX の投与量は腎機能障害の程度（クレアチニンクリアランス）により調整した。β-ラクタム系薬剤及びアミノグリコシド系薬剤の投与量は、治験責任（分担）医師の判断により添付文書に基づき決定し、体重又は腎機能障害の程度によって調節した。また、アミノグリコシド系薬剤では、ピーク及びトラフ値を測定し、治験責任（分担）医師の判断で投与量を調節した。

嫌気性菌の感染が疑われる場合は、IPM 又は PIPC/CVA の投与時を除き、メトロニダゾールの追加投与を可とした。また、バンコマイシンも追加投与を可としたが、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*（MRSA）、メチシリン耐性 *Staphylococcus epidermidis*（MRSE）又は *enterococci* が確認された場合以外は 48 時間を超えて投与しないこととした。

経口投与の場合は、CPFX は 750mg を 12 時間ごとに投与し、標準治療薬はキノロン系薬剤を除く経口製剤を投与した。また、CPFX の経口投与の用量・用法は、腎機能障害の程度により、500mg の 12 時間ごと投与に変更を可とした。

診断と選択基準：
重症肺炎患者、重症皮膚・皮膚組織感染患者又は細菌性敗血症患者を対象とした。
選択基準
(1)　年齢が 18 歳以上のもの
(2)　本人又は患者の法定後見人が試験参加に文書により同意したもの
(3)　他の抗菌薬投与を受けたが奏効しなかったものは、すべての選択基準を満たしている場合に組入れ可能
(4)　有効な抗菌薬投与を受けたが、投与期間が 24 時間以内であったものは、すべての選択基準を満たしている場合に組入れ可能
(5)　APACHE Ⅱスコアが 30 未満

更に以下の 3 つの感染症のうちいずれかに該当することとした。

呼吸器感染：
(1)　人工呼吸器又は動脈血酸素分圧（PaO_2）60mmHg 以上を維持するために吸気酸素濃度（FiO_2）40%以上が必要な重症呼吸器感染患者（人工呼吸器を必要とせず鼻カニューレ使用中の患者は 4L 以上の酸素を投与されていること）
(2)　発熱（体温が 38.3℃超）、体温低下（体温が 35.6℃未満）又は白血球数増加（白血球数が 12,000/mm^3超）のうちいずれかがみられる気管支・肺の症状及び下気道感染の徴候を示すもので、次の項目のうち１つ以上が該当する感染症患者：呼吸困難、咳嗽の発現又は増加、喀痰の増加、膿性痰、悪寒、胸膜炎性胸痛
(3)　次の臨床症状のうちすべてに該当するもの
- 胸部 X 線検査で新規の肺浸潤影を確認
- ガス交換異常（肺胞気 - 動脈血酸素分圧勾配の増加）
- 精度の高い喀痰培養において、意味のある程度の菌数（多核白血球が低倍率１視野あたり 25 個超、扁平上皮細胞が低倍率１視野あたり 10 個未満）であるグラム染色陽性

人工呼吸器を必要とせず鼻カニューレ使用中の慢性閉塞性肺疾患（COPD）と診断された重症呼吸器感染患者は、FiO_2 28%以上を維持するため 2L 以上の酸素投与を必要とする場合に組入れ可とした。

皮膚・皮膚組織感染：
(1)　蜂巣炎、蜂巣炎に隣接した感染性潰瘍、膿瘍、術後感染、創傷感染（第3度熱傷を含む）のいずれかに該当するもの
(2)　発熱（体温が38.3℃超）又は体温低下（体温が35.6℃未満）、及び皮膚・皮膚組織感染の症状を示す以下の項目のうち1つ以上が該当するもの
- 感染部位の赤み、圧痛、熱感及び腫脹
- 化膿性又は漿液性の排膿
- 局部的な痛み
- リンパ管炎
- 触診により波動性腫瘤を確認
- 悪寒

(3)　白血球数増加（慢性的な好中球減少を示す患者で白血球数が10,000/mm^3以上又は白血球増多症患者で白血球数が33%以上増加）及び次の項目のうち1つ以上が該当するもの
- 赤血球沈降速度亢進（正常値上限を超える）
- 意味のある程度の菌数でのグラム染色陽性
- 血液の培養検査が陽性

評価可能な感染部位が1部位である患者を対象とした。複数の部位に皮膚・皮膚組織の熱傷がみられる場合、1部位として扱った。本試験の投与は、1クールのみとした。

敗血症：
原因菌が血液検体に確認され、下記5つの敗血症に関する項目を満たすもので、有効な抗菌薬の投与期間が24時間未満であるもの。
(1)　感染症の臨床徴候
(2)　発熱（体温が38.3℃以上）又は体温低下（体温が35.6℃以下）
(3)　頻脈（心拍数が90拍／分超、ただしペースメーカーによる場合は除く）
(4)　頻呼吸（呼吸数が20回／分超、ただし人工呼吸器管理下の患者は除く）
(5)　以下の循環障害のうち1つ以上を満たすもの
- 意識障害（ベースラインと比較した場合）
- 低酸素血症（明確な肺疾患のない吸気時に、PaO_2が75mmHg未満）
- 血清乳酸増加（正常値上限を超える）
- 乏尿（1時間以上、尿量が30mL未満又は0.5mL/kg未満）

除外基準
(1)　年齢が18歳未満
(2)　CPFX又は他のキノロンカルボン酸系薬剤に対してアレルギーの既往をもつもの
(3)　妊娠中又は授乳中の女性、妊娠の可能性が否定できない女性
(4)　嚢胞性線維症の急性増悪を呈するもの
(5)　腎機能障害（血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上）が認められるもの
(6)　重症の免疫不全患者（顆粒球数が1,000/mm^3未満）
(7)　過去に本試験に組入れられたもの
(8)　試験開始前7日以内に全身性抗菌薬投与を受けたもの（抗菌薬が奏効しなかったことが確認された場合又は抗菌薬投与期間が24時間未満であった場合は除く）
(9)　48時間以上の生存が見込めない重症患者
(10)　APACHE Ⅱスコアが30以上
(11)　敗血症を除く急性の致死的な基礎疾患を有するもので、30日以上の生存が見込めないもの
(12)　以下の感染症又は疾患のうち1つ以上に該当するもの
- 筋肉のクロストリジウム菌感染症
- 脳腫瘍
- 髄膜炎（重度の頭痛、項部硬直又は精神異常を伴う発熱が認められる場合、腰椎穿刺を行い髄膜炎の有無を検査すること）
- ショック（体液量減少、心筋梗塞、肺動脈塞栓症などのショック素因がない患者で、収縮期血圧が90mmHg未満に低下又はベースラインから40mmHg以上の低下が30分以上持続

した場合）（難治性ショック患者を除外することを目的とするため、輸液による蘇生措置により回復可能である一過性ショック患者は組入れ可とした）
（13）　現在、他の治験薬又は製剤を用いた試験に参加中であるもの

有効性の評価項目：
主要評価項目：投与終了時の臨床効果
一連の検査により感染症の症状に対する投与効果を確認し、臨床効果を判定した。感染過程を反映する臨床検査値又はその他の検査による評価も含めて判定した。
投与終了時に臨床効果を判定し、以下に分類した。
寛解（Resolution）：感染症の症状及び徴候が消失し、抗菌薬投与を必要としない
無効（Failure）：感染症の症状及び徴候が悪化又は変化なしで、代替の抗菌薬投与を必要とする
改善（Improvement）：感染症の症状及び徴候が改善したが、完全な寛解ではない
判定不能（Indeterminate）：判定を実施したが、評価結果が得られない
判定なし（Not done）：臨床効果の判定を実施しなかった

副次評価項目：
臨床効果：治験薬最終投与後 7～14 日目（追跡調査時）
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）：最初の感染部位での感染症の症状及び徴候が追跡調査時に継続して消失
再発（Relapse）：同じ原因菌により最初の感染部位で感染症の症状及び徴候が再発
再感染（同一部位）（Reinfection, same site）：原因菌以外の新たな細菌による感染症が、最初の感染部位と同じ部位に認められ、抗菌薬の投与を必要とする
再感染（他部位）（Reinfection, different site）：原因菌以外の新たな細菌による感染症が、最初の感染部位と別の部位に認められ、抗菌薬の投与を必要とする
治験薬投与での寛解（Resolution on study drug）：投与終了時にみられた感染症の症状及び徴候が寛解
他の抗菌薬投与での寛解（Resolution on alternative therapy）：投与終了時にみられた感染症の症状及び徴候は寛解したが、治験実施計画書で規定する以外の抗菌薬投与を必要とする
他の抗菌薬投与での無効（Failure on alternative therapy）：他の抗菌薬を投与したが、感染症の症状及び徴候が悪化した又は意味のある変化が認められない
他の抗菌薬投与での判定不能（Indeterminate on alternative therapy）：評価を実施したが、判定結果が得られない（追跡調査時も他の抗菌薬の投与を行っていた被験者は、この分類に含まれる）
判定不能（Indeterminate）：評価を実施したが、判定結果が得られない

微生物学的効果：第 5 日、静脈内投与終了時、投与終了時及び追跡調査時
投与前、投与期間中及び投与終了時に採取した適切な培養検体の結果に基づき微生物学的効果を判定し、以下に分類した（複数の原因菌による感染症はそれぞれの原因菌について判定した）。

・第 5 日
消失（Eradication）：原因菌を認めず又は培養検体が得られず
存続（Persistence）：原因菌を確認
重複感染（Superinfection）：次の 3 つが該当する場合、微生物学的効果を「重複感染」として扱った。

1. 投与期間中又は投与終了時に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。
2. 抗菌薬の投与変更を必要とする。
3. 投与期間中又は投与終了時の臨床効果が「無効」、「判定不能」又は「改善」である。

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

・静脈内投与終了時

消失（Eradication）：原因菌を認めず又は培養検体が得られず

存続（Persistence）：原因菌を確認

重複感染（Superinfection）：次の3つが該当する場合、微生物学的効果を「重複感染」として扱った。

1. 投与期間中又は投与終了時に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。
2. 抗菌薬の投与変更を必要とする。
3. 投与期間中又は投与終了時の臨床効果が「無効」、「判定不能」又は「改善」である。

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

消失（Eradication）：原因菌を認めず又は培養検体が得られず

存続（Persistence）：原因菌を確認

重複感染（Superinfection）：次の3つが該当する場合、微生物学的効果を「重複感染」として扱った。

1. 投与期間中又は投与終了時に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。
2. 抗菌薬の投与変更を必要とする。
3. 投与期間中又は投与終了時の臨床効果が「無効」、「判定不能」又は「改善」である。

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

・追跡調査時

継続して消失（Continued eradication）：原因菌を認めず又は培養検体が得られず

存続（Persistence）：原因菌を確認

再発を伴う消失（Eradication with recurrence）：投与終了時の培養において原因菌を認めなかった又は培養検体が得られなかったが、追跡調査時以前又は追跡調査時に同じ細菌を確認

再感染を伴う消失（Eradication with reinfection）：投与終了時の培養において原因菌を認めなかった又は培養検体が得られなかったが、追跡調査時以前又は追跡調査時に最初の感染部位と同じ部位に原因菌以外の新たな細菌を確認

判定不能（Indeterminate）：追跡不能

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査

被験者数：
計画時：600例
本試験では統計学的な目標被験者数の設定を行わなかった。

被験者数の設定根拠
本試験は単剤及び併用のそれぞれでCPFX群又は対照群に2：1の比で無作為割付けされた4群試験であり、フォーマルな統計的仮説検定の検出力は低いと考えられた。

解析時：
安全性解析対象集団（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）
有効性解析対象集団：395例（単剤CPFX群207例、単剤対照群99例、併用CPFX群63例、併用対照群26例）

解析方法：
カテゴリー変数及び連続変数について記述統計学的に要約した。カテゴリー変数の群間の比較には、カイ二乗検定又はFisher直接確率法を用いた。
有効性主要評価項目及び有効性副次評価項目について、奏効率の群間の差の両側95%信頼区間（CI）を算出した。群間の比較では、両側検定によるp値が0.05以下である場合、統計学的に有意であると判断した。臨床効果の群間の差のCIが0を含まないとき有意な差があると判断した。CIが－15%を含まないときは、非劣性を示唆するものと判断した。

2.7.6.21.2 成績

2.7.6.21.2.1 被験者の内訳

540 例の被験者が試験に組入れられ、単剤 CPFX 群に 280 例、単剤対照群に 136 例、併用 CPFX 群に 88 例、併用対照群に 36 例が割付けられた（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 1A）。540 例のうち、9 例〔単剤 CPFX 群 5／280 例（1.8%）、単剤対照群 3／136 例（2.2%）、併用 CPFX 群 0／88 例（0.0%）、併用対照群 1／36 例（2.8%）〕を除く 531 例（275 例、133 例、88 例、35 例）に治験薬が投与された。

試験を中止した被験者は 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）であり、主な中止理由は、「効果不十分」（33 例、10 例、5 例、5 例）、「有害事象」（18 例、8 例、4 例、3 例）、「死亡」（9 例、3 例、12 例、4 例）、「治験実施計画書逸脱」（12 例、8 例、6 例、0 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 3A）。

感染部位の内訳は、呼吸器感染 312 例（単剤 CPFX 群 151 例、単剤対照群 72 例、併用 CPFX 群 65 例、併用対照群 24 例）、皮膚・皮膚組織感染 111 例（67 例、37 例、5 例、2 例）、敗血症 112 例（59 例、26 例、18 例、9 例）であった。試験を中止した被験者の感染部位別内訳は、呼吸器感染は 118 例（56 例、26 例、26 例、10 例）、皮膚・皮膚組織感染は 53 例（34 例、16 例、2 例、1 例）、敗血症は 47 例（26 例、10 例、8 例、3 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 3B、3C、3D）。

2.7.6.21.2.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬が投与された 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）を SAF とした。SAF の感染部位別の内訳は、呼吸器感染は 310 例（151 例、70 例、65 例、24 例）、皮膚・皮膚組織感染は 109 例（65 例、37 例、5 例、2 例）、敗血症は 112 例（59 例、26 例、18 例、9 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 1A、2A）。

SAF 531 例のうち 395 例（207 例、99 例、63 例、26 例）を有効性解析対象集団とした。有効性解析対象集団の感染部位別内訳は、呼吸器感染は 242 例（118 例、55 例、49 例、20 例）、皮膚・皮膚組織感染は 83 例（52 例、26 例、4 例、1 例）、敗血症は 70 例（37 例、18 例、10 例、5 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 1A）。

SAF 及び有効性解析対象集団から除外された被験者は 145 例（73 例、37 例、25 例、10 例）であり、主な除外理由は、「投与期間が不適切」〔35／73 例（47.9%）、14／37 例（37.8%）、12／25 例（48.0%）、0／10 例（0.0%）〕、「抗菌薬の併用（治験薬投与開始後）」〔13／73 例（17.8%）、7／37 例（18.9%）、4／25 例（16.0%）、1／10 例（10.0%）〕、「難治性ショック」〔12／73 例（16.4%）、3／37 例（8.1%）、5／25 例（20.0%）、4／10 例（40.0%）〕であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 2A）。

2.7.6.21.2.3 被験者背景

SAF の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

SAF の全体の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.21-1に示す。

男性の割合は単剤 CPFX 群 66.9%（184 例）、単剤対照群 72.2%（96 例）、併用 CPFX 群 73.9%（65 例）、併用対照群 74.3%（26 例）であった。白人の割合は 76.7%（211 例）、67.7%（90 例）、72.7%（64 例）、65.7%（23 例）、黒人の割合は 17.1%（47 例）、28.6%（38 例）、23.9%（21 例）、34.3%（12 例）、ヒスパニックの割合は 4.4%（12 例）、3.0%（4 例）、2.3%（2 例）、0.0%（0 例）であった。

年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、56.7±18.3 歳（18～102 歳）、54.4±18.4 歳（20～89 歳）、61.1±17.5 歳（18～94 歳）、64.9±16.7 歳（18～85 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、77.3±24.3kg（34.8～250kg）、76.6±20.7kg（38.6～156kg）、75.4±19.7kg（14.8～140kg）、74.3±15.4kg（46.7～104kg）であった。

健康状態が最良であった被験者の割合は、3.6%（10 例）、5.3%（7 例）、3.4%（3 例）、0.0%（0 例）、良好であった被験者の割合は 17.5%（48 例）、22.6%（30 例）、4.5%（4 例）、11.4%（4 例）、中等度であった被験者の割合は 53.8%（148 例）、50.4%（67 例）、48.9%（43 例）、48.6%（17 例）、不良であった被験者の割合は 25.1%（69 例）、21.8%（29 例）、43.2%（38 例）、40.0%（14 例）であった。

表 2.7.6.21-1　人口統計学的及びベースライン特性：全体（SAF）

		Monotherapy		Combination therapy	
Characteristic		CPFX (N=275)	Standard therapy (N=133)	CPFX (N=88)	Standard therapy (N=35)
Sex n(%)	Male	184 (66.9)	96 (72.2)	65 (73.9)	26 (74.3)
	Female	91 (33.1)	37 (27.8)	23 (26.1)	9 (25.7)
Race n(%)	Caucasian	211 (76.7)	90 (67.7)	64 (72.7)	23 (65.7)
	Black	47 (17.1)	38 (28.6)	21 (23.9)	12 (34.3)
	Oriental	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0
	Hispanic	12 (4.4)	4 (3.0)	2 (2.3)	0
	American indian	1 (0.4)	0	0	0
	Other	3 (1.1)	1 (0.8)	0	0
Age (years)	N	275	133	88	35
	Mean±SD	56.7±18.3	54.4±18.4	61.1±17.5	64.9±16.7
	Range	18-102	20-89	18-94	18-85
Weight (kg)	N	261	129	86	33
	Mean±SD	77.3±24.3	76.6±20.7	75.4±19.7	74.3±15.4
	Range	34.8-250	38.6-156	14.8-140	46.7-104
General status of health n(%)	Excellent	10 (3.6)	7 (5.3)	3 (3.4)	0
	Good	48 (17.5)	30 (22.6)	4 (4.5)	4 (11.4)
	Fair	148 (53.8)	67 (50.4)	43 (48.9)	17 (48.6)
	Poor	69 (25.1)	29 (21.8)	38 (43.2)	14 (40.0)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, SD: standard deviaion

Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 25A, 26A

呼吸器感染

SAF の呼吸器感染の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.21-2に示す。

男性の割合は単剤 CPFX 群 69.5%（105 例）、単剤対照群 72.9%（51 例）、併用 CPFX 群 73.8%（48 例）、併用対照群 83.3%（20 例）であった。白人の割合は 82.8%（125 例）、74.3%（52 例）、78.5%（51 例）、75.0%（18 例）であり、黒人の割合は 14.6%（22 例）、24.3%（17 例）、20.0%（13 例）、25.0%（6 例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、56.9±18.0 歳（18～102 歳）、55.4±18.0 歳（21～89 歳）、62.1±16.3 歳（18～92 歳）、65.6±14.6 歳（32～85 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、77.8±21.9kg（40.8～160kg）、76.3±20.7kg（46.1～156kg）、74.9±20.3kg（14.8～140kg）、75.4±15.3kg（46.7～104kg）であった。

健康状態が最良であった被験者の割合は 2.0%（3 例）、2.9%（2 例）、0.0%（0 例）、0.0%（0 例）、良好であった被験者の割合は 17.2%（26 例）、18.6%（13 例）、6.2%（4 例）、16.7%（4 例）、中等度であった被験者の割合は 49.0%（74 例）、50.0%（35 例）、49.2%（32 例）、41.7%（10 例）、不良であった被験者の割合は 31.8%（48 例）、28.6%（20 例）、44.6%（29 例）、41.7%（10 例）であった。

感染症の内訳は、院内肺炎〔55.0%（83 例）、58.6%（41 例）、52.3%（34 例）、66.7%（16 例）〕及び市中肺炎〔45.0%（68 例）、41.4%（29 例）、47.7%（31 例）、33.3%（8 例）〕であった。

APACHE Ⅱスコアの平均値±SD（範囲）は、13.6±4.9（2～29）、14.5±4.7（3～24）、20.8±5.0（8～30）、21.0±4.9（11～28）であった。

表 2.7.6.21-2　人口統計学的及びベースライン特性：呼吸器感染（SAF）

Characteristic		Monotherapy CPFX (N=151)	Monotherapy Standard therapy (N=70)	Combination therapy CPFX (N=65)	Combination therapy Standard therapy (N=24)
Sex n(%)	Male	105 (69.5)	51 (72.9)	48 (73.8)	20 (83.3)
	Female	46 (30.5)	19 (27.1)	17 (26.2)	4 (16.7)
Race n(%)	Caucasian	125 (82.8)	52 (74.3)	51 (78.5)	18 (75.0)
	Black	22 (14.6)	17 (24.3)	13 (20.0)	6 (25.0)
	Oriental	0	0	1 (1.5)	0
	Hispanic	3 (2.0)	1 (1.4)	0	0
	Other	1 (0.7)	0	0	0
Age (years)	N	151	70	65	24
	Mean±SD	56.9±18.0	55.4±18.0	62.1±16.3	65.6±14.6
	Range	18-102	21-89	18-92	32-85
Weight (kg)	N	145	69	64	23
	Mean±SD	77.8±21.9	76.3±20.7	74.9±20.3	75.4±15.3
	Range	40.8-160	46.1-156	14.8-140	46.7-104
General status of health n(%)	Excellent	3 (2.0)	2 (2.9)	0	0
	Good	26 (17.2)	13 (18.6)	4 (6.2)	4 (16.7)
	Fair	74 (49.0)	35 (50.0)	32 (49.2)	10 (41.7)
	Poor	48 (31.8)	20 (28.6)	29 (44.6)	10 (41.7)
Primary site of infection n(%)	Nosocomial pneumonia	83 (55.0)	41 (58.6)	34 (52.3)	16 (66.7)
	Community acquired pneumonia	68 (45.0)	29 (41.4)	31 (47.7)	8 (33.3)
APACHE Ⅱ score	N	151	70	65	24
	Mean±SD	13.6±4.9	14.5±4.7	20.8±5.0	21.0±4.9
	Range	2-29	3-24	8-30	11-28

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 25B, 26B, 31A, 34

皮膚・皮膚組織感染

SAF の皮膚・皮膚組織感染の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.21-3に示す。

男性の割合は単剤 CPFX 群 61.5%（40 例）、単剤対照群 75.7%（28 例）、併用 CPFX 群 60.0%（3 例）、併用対照群 50.0%（1 例）であった。白人の割合は、70.8%（46 例）、59.5%（22 例）、20.0%（1 例）、50.0%（1 例）、黒人の割合は 21.5%（14 例）、35.1%（13 例）、60.0%（3 例）、50.0%（1 例）、ヒスパニックの割合は 6.2%（4 例）、5.4%（2 例）、20.0%（1 例）、0.0%（0 例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、50.8±17.8 歳（20～83 歳）、49.8±18.1 歳（20～89 歳）、56.6±22.0 歳（37～94 歳）、69.5±2.1 歳（68～71 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、83.3±33.1kg（34.8～250kg）、77.7±19.2kg（46.5～123kg）、76.2±27.8kg（37.4～102kg）、57.7±0kg（57.7～57.7kg）であった。

健康状態が最良であった被験者の割合は 7.7%（5 例）、13.5%（5 例）、20.0%（1 例）、0.0%（0 例）、良好であった被験者の割合は 24.6%（16 例）、37.8%（14 例）、0.0%（0 例）、0.0%（0 例）、中等度であった被験者の割合は 53.8%（35 例）、37.8%（14 例）、

40.0%（2 例）、100.0%（2 例）、不良であった被験者の割合は 13.8%（9 例）、10.8%（4 例）、40.0%（2 例）、0.0%（0 例）であった。

主要な感染症の内訳は、蜂巣炎〔40.0%（26 例）、35.1%（13 例）、20.0%（1 例）、0.0%（0 例）〕、膿瘍〔16.9%（11 例）、32.4%（12 例）、40.0%（2 例）、0.0%（0 例）〕及び蜂巣炎付近の感染性潰瘍〔21.5%（14 例）、16.2%（6 例）、0.0%（0 例）、50.0%（1 例）〕であった。

APACHE Ⅱスコアの平均値±SD（範囲）は、8.7±4.5（2～20）、7.4±4.8（0～18）、16.4±7.9（6～24）、17.5±3.5（15～20）であった。

表 2.7.6.21-3 人口統計学的及びベースライン特性：皮膚・皮膚組織感染（SAF）

		Monotherapy		Combination therapy	
Characteristic		CPFX (N=65)	Standard therapy (N=37)	CPFX (N=5)	Standard therapy (N=2)
Sex n(%)	Male	40 (61.5)	28 (75.7)	3 (60.0)	1 (50.0)
	Female	25 (38.5)	9 (24.3)	2 (40.0)	1 (50.0)
Race n(%)	Caucasian	46 (70.8)	22 (59.5)	1 (20.0)	1 (50.0)
	Black	14 (21.5)	13 (35.1)	2 (60.0)	1 (50.0)
	Hispanic	4 (6.2)	2 (5.4)	1 (20.0)	0
	American indian	1 (1.5)	0	0	0
Age (years)	N	65	37	5	2
	Mean±SD	50.8±17.8	49.8±18.1	56.6±22.0	69.5±2.1
	Range	20-83	20-89	37-94	68-71
Weight (kg)	N	60	35	5	1
	Mean±SD	83.3±33.1	77.7±19.2	76.2±27.8	57.7±0
	Range	34.8-250	46.5-123	37.4-102	57.7-57.7
General status of health n(%)	Excellent	5 (7.7)	5 (13.5)	1 (20.0)	0
	Good	16 (24.6)	14 (37.8)	0	0
	Fair	35 (53.8)	14 (37.8)	2 (40.0)	2 (100.0)
	Poor	9 (13.8)	4 (10.8)	2 (40.0)	0
Primary site of infection n(%)	Abscess	11 (16.9)	12 (32.4)	2 (40.0)	0
	Cellulitis	26 (40.0)	13 (35.1)	1 (20.0)	0
	Post operative wound infection	8 (12.3)	4 (10.8)	1 (20.0)	0
	Infected ulcer with adjacent cellulitis	14 (21.5)	6 (16.2)	0	1 (50.0)
	Wound infection including 3rd degree burns	4 (6.2)	2 (5.4)	1 (20.0)	1 (50.0)
	Abscess with adjacent cellulitis	1 (1.5)	0	0	0
	Olecranon bursitis with cellulitis	1 (1.5)	0	0	0
APACHE Ⅱ score	N	65	37	5	2
	Mean±SD	8.7±4.5	7.4±4.8	16.4±7.9	17.5±3.5
	Range	2-20	0-18	6-24	15-20

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 25C, 26C, 31A, 34

敗血症

SAF の敗血症の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.21-4に示す。

男性の割合は単剤 CPFX 群 66.1%（39 例）、単剤対照群 65.4%（17 例）、併用 CPFX 群 77.8%（14 例）、併用対照群 55.6%（5 例）であった。白人の割合は、67.8%（40 例）、61.5%（16 例）、66.7%（12 例）、44.4%（4 例）、黒人の割合は 18.6%（11 例）、30.8%（8 例）、27.8%（5 例）、55.6%（5 例）、ヒスパニックの割合は 8.5%（5 例）、3.8%（1 例）、5.6%（1 例）、0.0%（0 例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、62.5±18.2 歳（27～94 歳）、58.2±19.1 歳（24～86 歳）、58.8±21.2 歳（18～87 歳）、61.8±23.4 歳（18～82 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、69.8±15.8kg（44.5～111kg）、76.0±23.5kg（38.6～132kg）、76.7±15.5kg（51.0～102kg）、73.1±16.4kg（53.0～91.0kg）であった。

健康状態が最良であった被験者の割合は 3.4%（2 例）、0.0%（0 例）、11.1%（2 例）、0.0%（0 例）、良好であった被験者の割合は 10.2%（6 例）、11.5%（3 例）、0.0%（0 例）、0.0%（0 例）、中等度であった被験者の割合は 66.1%（39 例）、69.2%（18 例）、50.0%（9 例）、55.6%（5 例）、不良であった被験者の割合は 20.3%（12 例）、19.2%（5 例）、38.9%（7 例）、44.4%（4 例）であった。

主要な感染症の内訳は、尿路感染〔44.1%（26 例）、46.2%（12 例）、38.9%（7 例）、33.3%（3 例）〕及び不明〔16.9%（10 例）、7.7%(2 例)、27.8%（5 例）、22.2%（2 例）〕であった。

APACHE Ⅱスコアの平均値±SD（範囲）は、15.2±4.6（5～24）、13.3±5.0（4～21）、19.9±5.6（10～29）、21.6±5.8（10～27）であった。

表 2.7.6.21-4 人口統計学的及びベースライン特性：敗血症（SAF）

Characteristic		Monotherapy CPFX (N=59)	Monotherapy Standard therapy (N=26)	Combination therapy CPFX (N=18)	Combination therapy Standard therapy (N=9)
Sex n(%)	Male	39 (66.1)	17 (65.4)	14 (77.8)	5 (55.6)
	Female	20 (33.9)	9 (34.6)	4 (22.2)	4 (44.4)
Race n(%)	Caucasian	40 (67.8)	16 (61.5)	12 (66.7)	4 (44.4)
	Black	11 (18.6)	8 (30.8)	5 (27.8)	5 (55.6)
	Oriental	1 (1.7)	0	0	0
	Hispanic	5 (8.5)	1 (3.8)	1 (5.6)	0
	Other	2 (3.4)	1 (3.8)	0	0
Age (years)	N	59	26	18	9
	Mean±SD	62.5±18.2	58.2±19.1	58.8±21.2	61.8±23.4
	Range	27-94	24-86	18-86	18-87
Weight (kg)	N	56	25	17	9
	Mean±SD	69.8±15.8	76.0±23.5	76.7±15.5	73.1±16.4
	Range	44.5-111	38.6-132	51.0-102	53.0-91.0
General status of health n(%)	Excellent	2 (3.4)	0	2 (11.1)	0
	Good	6 (10.2)	3 (11.5)	0	0
	Fair	39 (66.1)	18 (69.2)	9 (50.0)	5 (55.6)
	Poor	12 (20.3)	5 (19.2)	7 (38.9)	4 (44.4)
Primary site of infection n(%)	Respiratory tract	2 (3.4)	2 (7.7)	3 (16.7)	1 (11.1)
	Urinary tract	26 (44.1)	12 (46.2)	7 (38.9)	3 (33.3)
	Skin structure	6 (10.2)	2 (7.7)	0	1 (11.1)
	GI/hepatobiliary tract	4 (6.8)	2 (7.7)	1 (5.6)	1 (11.1)
	Indwell venous catheter	4 (6.8)	1 (3.8)	1 (5.6)	0
	Indwell urinary catheter	5 (8.5)	2 (7.7)	1 (5.6)	0
	Other	2 (3.4)	3 (11.5)	0	1 (11.1)
	Unknown	10 (16.9)	2 (7.7)	5 (27.8)	2 (22.2)
APACHE Ⅱ score	N	59	26	18	9
	Mean±SD	15.2±4.6	13.3±5.0	19.9±5.6	21.6±5.8
	Range	5-24	4-21	10-29	10-27

CPFX: ciprofloxacin, GI: gastrointestinal, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 25D, 26D, 31A, 34

有効性解析対象集団の全体の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.21-5に示す。

男性の割合は単剤 CPFX 群 69.6%（144 例）、単剤対照群 69.7%（69 例）、併用 CPFX 群 76.2%（48 例）、併用対照群 73.1%（19 例）であった。白人の割合は 75.4%（156 例）、71.7%（71 例）、74.6%（47 例）、65.4%（17 例）、黒人の割合は 17.9%（37 例）、25.3%（25 例）、22.2%（14 例）、34.6%（9 例）、ヒスパニックの割合は 4.8%（10 例）、2.0%（2 例）、1.6%（1 例）、0.0%（0 例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、56.6±18.3 歳（18～102 歳）、56.6±17.0 歳（22～89 歳）、63.8±14.5 歳（18～91 歳）、62.8±18.0 歳（18～85 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、78.1±25.6kg（34.8～250kg）、76.8±20.2kg（38.6～156kg）、77.1±16.2kg（50.4～118kg）、74.2±16.0kg（46.7～104kg）であった。

健康状態が最良であった被験者の割合は、3.4%（7 例）、4.0%（4 例）、3.2%（2 例）、0.0%（0 例）、良好であった被験者の割合は 15.9%（33 例）、23.2%（23 例）、4.8%（3 例）、11.5%（3 例）、中等度であった被験者の割合は 55.6%（115 例）、48.5%（48 例）、57.1%（36 例）、53.8%（14 例）、不良であった被験者の割合は 25.1%（52 例）、24.2%（24 例）、34.9%（22 例）、34.6%（9 例）であった。

表 2.7.6.21-5　人口統計学的及びベースライン特性：全体（有効性解析対象集団）

		Monotherapy		Combination therapy	
Characteristic		CPFX (N=207)	Standard therapy (N=99)	CPFX (N=63)	Standard therapy (N=26)
Sex n(%)	Male	144 (69.6)	69 (69.7)	48 (76.2)	19 (73.1)
	Female	63 (30.4)	30 (30.3)	15 (23.8)	7 (26.9)
Race n(%)	Caucasian	156 (75.4)	71 (71.7)	47 (74.6)	17 (65.4)
	Black	37 (17.9)	25 (25.3)	14 (22.2)	9 (34.6)
	Oriental	1 (0.5)	0	1 (1.6)	0
	Hispanic	10 (4.8)	2 (2.0)	1 (1.6)	0
	American indian	1 (0.5)	0	0	0
	Other	2 (1.0)	1 (1.0)	0	0
Age (years)	N	207	99	63	26
	Mean±SD	56.6±18.3	56.6±17.0	63.8±14.5	62.8±18.0
	Range	18-102	22-89	18-91	18-85
Weight (kg)	N	197	96	61	24
	Mean±SD	78.1±25.6	76.8±20.2	77.1±16.2	74.2±16.0
	Range	34.8-250	38.6-156	50.4-118	46.7-104
General status of health n(%)	Excellent	7 (3.4)	4 (4.0)	2 (3.2)	0
	Good	33 (15.9)	23 (23.2)	3 (4.8)	3 (11.5)
	Fair	115 (55.6)	48 (48.5)	36 (57.1)	14 (53.8)
	Poor	52 (25.1)	24 (24.2)	22 (34.9)	9 (34.6)

CPFX: ciprofloxacin, SD: standard deviaion

Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 4A, 5A

呼吸器感染

有効性解析対象集団の呼吸器感染の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.21-6に示す。

男性の割合は単剤 CPFX 群 72.9%（86 例）、単剤対照群 72.7%（40 例）、併用 CPFX 群 73.5%（36 例）、併用対照群 80.0%（16 例）であった。白人の割合は 82.2%（97 例）、80.0%（44 例）、79.6%（39 例）、75.0%（15 例）であり、黒人の割合は 15.3%（18 例）、20.0%（11 例）、18.4%（9 例）、25.0%（5 例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、56.6±18.1 歳（18～102 歳）、57.0±16.0 歳（22～89 歳）、65.1±12.4 歳（35～91 歳）、65.8±15.2 歳（32～85 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、78.0±22.2kg（40.8～160kg）、76.6±20.2kg（47.0～156kg）、75.9±16.5kg（50.4～118kg）、74.3±16.3kg（46.7～104kg）であった。

健康状態が最良であった被験者の割合は 1.7%（2 例）、3.6%（2 例）、0.0%（0 例）、0.0%（0 例）、良好であった被験者の割合は 15.3%（18 例）、18.2%（10 例）、6.1%（3 例）、15.0%（3 例）、中等度であった被験者の割合は 52.5%（62 例）、47.3%（26 例）、55.1%（27 例）、50.0%（10 例）、不良であった被験者の割合は 30.5%（36 例）、30.9%（17 例）、38.8%（19 例）、35.0%（7 例）であった。

感染症の内訳は、院内肺炎〔53.4%（63 例）、60.0%（33 例）、57.1%（28 例）、65.0%（13 例）〕及び市中肺炎〔46.6%（55 例）、40.0%（22 例）、42.9%（21 例）、35.0%（7 例）〕であった。

APACHE Ⅱスコアの平均値±SD（範囲）は、13.6±4.7（2～27）、14.5±4.6（3～24）、21.0±5.0（8～30）、20.9±5.1（11～27）であった。

表 2.7.6.21-6　人口統計学的及びベースライン特性：呼吸器感染（有効性解析対象集団）

		Monotherapy		Combination therapy	
Characteristic		CPFX (N=118)	Standard therapy (N=55)	CPFX (N=49)	Standard therapy (N=20)
Sex n(%)	Male	86 (72.9)	40 (72.7)	36 (73.5)	16 (80.0)
	Female	32 (27.1)	15 (27.3)	13 (26.5)	4 (20.0)
Race n(%)	Caucasian	97 (82.2)	44 (80.0)	39 (79.6)	15 (75.0)
	Black	18 (15.3)	11 (20.0)	9 (18.4)	5 (25.0)
	Oriental	0	0	1 (2.0)	0
	Hispanic	2 (1.7)	0	0	0
	Other	1 (0.8)	0	0	0
Age (years)	N	118	55	49	20
	Mean±SD	56.6±18.1	57.0±16.0	65.1±12.4	65.8±15.2
	Range	18-102	22-89	35-91	32-85
Weight (kg)	N	113	54	48	19
	Mean±SD	78.0±22.2	76.6±20.2	75.9±16.5	74.3±16.3
	Range	40.8-160	47.0-156	50.4-118	46.7-104
General status of health n(%)	Excellent	2 (1.7)	2 (3.6)	0	0
	Good	18 (15.3)	10 (18.2)	3 (6.1)	3 (15.0)
	Fair	62 (52.5)	26 (47.3)	27 (55.1)	10 (50.0)
	Poor	36 (30.5)	17 (30.9)	19 (38.8)	7 (35.0)
Primary site of infection n(%)	Nosocomial pneumonia	63 (53.4)	33 (60.0)	28 (57.1)	13 (65.0)
	Community acquired pneumonia	55 (46.6)	22 (40.0)	21 (42.9)	7 (35.0)
APACHE Ⅱ score	N	118	55	49	20
	Mean±SD	13.6±4.7	14.5±4.6	21.0±5.0	20.9±5.1
	Range	2-27	3-24	8-30	11-27

CPFX: ciprofloxacin, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 4B, 5B, 10A, 13

皮膚・皮膚組織感染

有効性解析対象集団の皮膚・皮膚組織感染の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.21-7に示す。

男性の割合は単剤 CPFX 群 65.4%（34 例）、単剤対照群 73.1%（19 例）、併用 CPFX 群 75.0%（3 例）、併用対照群 0.0%（0 例）であった。白人の割合は、67.3%（35 例）、61.5%（16 例）、25.0%（1 例）、0.0%（0 例）、黒人の割合は 23.1%（12 例）、34.6%（9 例）、50.0%（2 例）、100.0%（1 例）、ヒスパニックの割合は 7.7%（4 例）、3.8%（1 例）、25.0%（1 例）、0.0%（0 例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、51.1±17.8 歳（20～83 歳）、52.6±18.5 歳（29～89 歳）、47.3±7.9 歳（37～54 歳）、68.0±0 歳（68～68 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、84.8±35.6kg（34.8～250kg）、76.9±18.1kg（46.5～115kg）、86.0±20.0kg（56.8～102kg）であった（併用対照群の 2 例は体重未測定）。

健康状態が最良であった被験者の割合は 7.7%（4 例）、7.7%（2 例）、25.0%（1 例）、0.0%（0 例）、良好であった被験者の割合は 21.2%（11 例）、38.5%（10 例）、0.0%（0 例）、0.0%（0 例）、中等度であった被験者の割合は 53.8%（28 例）、38.5%（10 例）、50.0%（2 例）、100.0%（1 例）、不良であった被験者の割合は 17.3%（9 例）、15.4%（4 例）、25.0%（1 例）、0.0%（0 例）であった。

主要な感染症の内訳は、蜂巣炎〔38.5%（20 例）、30.8%（8 例）、25.0%（1 例）、0.0%（0 例）〕、膿瘍〔19.2%（10 例）、38.5%（10 例）、25.0%（1 例）、0.0%（0 例）〕及び蜂巣炎付近の感染性潰瘍〔25.0%（13 例）、15.4%（4 例）、0.0%（0 例）、100.0%（1 例）〕であった。

APACHE Ⅱスコアの平均値±SD（範囲）は、8.8±4.8（2～20）、7.4±4.7（1～18）、14.5±7.7（6～21）、15.0±0（15～15）であった。

表 2.7.6.21-7　人口統計学的及びベースライン特性：皮膚・皮膚組織感染（有効性解析対象集団）

Characteristic		Monotherapy CPFX (N=52)	Monotherapy Standard therapy (N=26)	Combination therapy CPFX (N=4)	Combination therapy Standard therapy (N=1)
Sex n(%)	Male	34 (65.4)	19 (73.1)	3 (75.0)	0
	Female	18 (34.6)	7 (26.9)	1 (25.0)	1 (100.0)
Race n(%)	Caucasian	35 (67.3)	16 (61.5)	1 (25.0)	0
	Black	12 (23.1)	9 (34.6)	2 (50.0)	1 (100.0)
	Hispanic	4 (7.7)	1 (3.8)	1 (25.0)	0
	American indian	1 (1.9)	0	0	0
Age (years)	N	52	26	4	1
	Mean±SD	51.1±17.8	52.6±18.5	47.3±7.9	68.0
	Range	20-83	29-89	37-54	
Weight (kg)	N	48	25	4	0
	Mean±SD	84.8±35.6	76.9±18.1	86.0±20.0	
	Range	34.8-250	46.5-115	56.8-102	
General status of health n(%)	Excellent	4 (7.7)	2 (7.7)	1 (25.0)	0
	Good	11 (21.2)	10 (38.5)	0	0
	Fair	28 (53.8)	10 (38.5)	2 (50.0)	1 (100.0)
	Poor	9 (17.3)	4 (15.4)	1 (25.0)	0
Primary site of infection n(%)	Abscess	10 (19.2)	10 (38.5)	1 (25.0)	0
	Cellulitis	20 (38.5)	8 (30.8)	1 (25.0)	0
	Post operative wound infection	6 (11.5)	3 (11.5)	1 (25.0)	0
	Infected ulcer with adjacent cellulitis	13 (25.0)	4 (15.4)	0	1 (100.0)
	Wound infection including 3rd degree burns	2 (3.8)	1 (3.8)	1 (25.0)	0
	Abscess with adjacent cellulitis	1 (1.9)	0	0	0
APACHE Ⅱ score	N	52	26	4	1
	Mean±SD	8.8±4.8	7.4±4.7	14.5±7.7	15.0
	Range	2-20	1-18	6-21	

CPFX: ciprofloxacin, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 4C, 5C, 10A, 13

敗血症

有効性解析対象集団の敗血症の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.21-8に示す。

男性の割合は単剤 CPFX 群 64.9%（24 例）、単剤対照群 55.6%（10 例）、併用 CPFX 群 90.0%（9 例）、併用対照群 60.0%（3 例）であった。白人の割合は、64.9%（24 例）、61.1%（11 例）、70.0%（7 例）、40.0%（2 例）、黒人の割合は 18.9%（7 例）、27.8%（5 例）、30.0%（3 例）、60.0%（3 例）、ヒスパニックの割合は 10.8%（4 例）、5.6%（1 例）、0.0%（0 例）、0.0%（0 例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、64.1±17.3 歳（27～94 歳）、61.0±17.6 歳（27～86 歳）、63.8±22.0 歳（18～87 歳）、49.8±25.9 歳（18～82 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、69.3±16.2kg（44.5～111kg）、77.3±24.2kg（38.6～132kg）、79.8±13.3kg（62.4～102kg）、73.9±16.5kg（53.0～91.0kg）であった。

健康状態が最良であった被験者の割合は 2.7%（1 例）、0.0%（0 例）、10.0%（1 例）、0.0%（0 例）、良好であった被験者の割合は 10.8%（4 例）、16.7%（3 例）、0.0%（0 例）、0.0%（0 例）、中等度であった被験者の割合は 67.6%（25 例）、66.7%（12 例）、70.0%（7 例）、60.0%（3 例）、不良であった被験者の割合は 18.9%（7 例）、16.7%（3 例）、20.0%（2 例）、40.0%（2 例）であった。

主要な感染症の内訳は、尿路感染〔51.4%（19 例）、61.1%（11 例）、30.0%（3 例）、0.0%（0 例）〕及び不明〔18.9%（7 例）、0.0%（0 例）、30.0%（3 例）、20.0%（1 例）〕であった。

APACHE Ⅱスコアの平均値±SD（範囲）は、15.2±4.1（6～23）、13.3±5.0（4～21）、19.7±6.6（10～29）、18.8±6.3（10～26）であった。

表 2.7.6.21-8 人口統計学的及びベースライン特性：敗血症（有効性解析対象集団）

Characteristic		Monotherapy CPFX (N=37)	Monotherapy Standard therapy (N=18)	Combination therapy CPFX (N=10)	Combination therapy Standard therapy (N=5)
Sex n(%)	Male	24 (64.9)	10 (55.6)	9 (90.0)	3 (60.0)
	Female	13 (35.1)	8 (44.4)	1 (10.0)	2 (40.0)
Race n(%)	Caucasian	24 (64.9)	11 (61.1)	7 (70.0)	2 (40.0)
	Black	7 (18.9)	5 (27.8)	3 (30.0)	3 (60.0)
	Oriental	1 (2.7)	0	0	0
	Hispanic	4 (10.8)	1 (5.6)	0	0
	Other	1 (2.7)	1 (5.6)	0	0
Age (years)	N	37	18	10	5
	Mean±SD	64.1±17.3	61.0±17.6	63.8±22.0	49.8±25.9
	Range	27-94	27-86	18-87	18-82
Weight (kg)	N	36	17	9	5
	Mean±SD	69.3±16.2	77.3±24.2	79.8±13.3	73.9±16.5
	Range	44.5-111	38.6-132	62.4-102	53.0-91.0
General status of health n(%)	Excellent	1 (2.7)	0	1 (10.0)	0
	Good	4 (10.8)	3 (16.7)	0	0
	Fair	25 (67.6)	12 (66.7)	7 (70.0)	3 (60.0)
	Poor	7 (18.9)	3 (16.7)	2 (20.0)	2 (40.0)
Primary site of infection n(%)	Respiratory tract	1 (2.7)	1 (5.6)	1 (10.0)	1 (20.0)
	Urinary tract	19 (51.4)	11 (61.1)	3 (30.0)	0
	Skin structure	1 (2.7)	2 (11.1)	0	1 (20.0)
	GI/hepatobiliary tract	2 (5.4)	2 (11.1)	1 (10.0)	1 (20.0)
	Indwell venous catheter	3 (8.1)	0	1 (10.0)	0
	Indwell urinary catheter	4 (10.8)	1 (5.6)	1 (10.0)	0
	Other	0	1 (5.6)	0	1 (20.0)
	Unknown	7 (18.9)	0	3 (30.0)	1 (20.0)
APACHE II score	N	37	18	10	5
	Mean±SD	15.2±4.1	13.3±5.0	19.7±6.6	18.8±6.3
	Range	6-23	4-21	10-29	10-26

CPFX: ciprofloxacin, GI: gastrointestinal, SD: standard deviation

Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 4D, 5D, 10A, 13

2.7.6.21.2.4 服薬状況

SAF における投与期間を表 2.7.6.21-9に示す。

単剤 CPFX 群で静脈内投与のみを受けた被験者は 125 例であり、投与期間の平均値±SD（範囲）は 7.8±5.5 日（1～39 日）であった。単剤 CPFX 群で静脈内投与及び経口投与を受けた被験者は 150 例であり、投与期間全体の平均値±SD（範囲）は 14.2±5.2 日（4～36 日）、静脈内投与期間は 6.6±2.4 日（3～19 日）、経口投与期間は 8.7±4.6 日（1～25 日）であった。

単剤対照群で静脈内投与のみを受けた被験者は 84 例であり、投与期間の平均値±SD（範囲）は 8.4±4.4 日（2～20 日）であった。単剤対照群で静脈内投与及び経口投与を受けた被験者は

49 例であり、投与期間全体の平均値±SD（範囲）は 16.1±14.0 日（5～106 日）、静脈内投与期間は 6.4±1.9 日（4～14 日）、経口投与期間は 10.9±14.0 日（2～101 日）であった。

併用 CPFX 群で静脈内投与のみを受けた被験者は 61 例であり、CPFX の静脈内投与期間の平均値±SD（範囲）は 8.0±5.3 日（1～26 日）、β-ラクタム系薬剤の静脈内投与期間は 7.9±5.3 日（1～26 日）であった。併用 CPFX 群で静脈内投与及び経口投与を受けた被験者は 27 例であり、CPFX の静脈内投与期間は 7.3±2.9 日（1～15 日）、β-ラクタム系薬剤の静脈内投与期間は 7.7±3.0 日（2～15 日）、CPFX の経口投与期間は 7.3±5.2 日（1～23 日）、β-ラクタム系薬剤の経口投与期間は 8.6±3.6 日（3～13 日）であった。

併用対照群で静脈内投与のみを受けた被験者は 29 例であり、アミノグリコシド系薬剤の静脈内投与期間の平均値±SD（範囲）は 8.0±3.8 日（3～18 日）、β-ラクタム系薬剤の静脈内投与期間は 9.4±4.4 日（3～20 日）であった。併用対照群で静脈内投与及び経口投与を受けた被験者は 6 例であり、アミノグリコシド系薬剤の静脈内投与期間は 4.5±2.3 日（2～8 日）、β-ラクタム系薬剤の静脈内投与期間は 7.0±4.1 日（4～15 日）、アミノグリコシド系薬剤の経口投与を受けた被験者はおらず、β-ラクタム系薬剤の経口投与期間は 8.2±3.1 日（5～13 日）であった。

表 2.7.6.21-9 投与期間（SAF）

			Respiratory	Skin structure	Blood	All
Duration of therapy (days): Monotherapy						
CPFX iv:	Total	N	77	24	24	125
		Mean±SD	9.3±5.8	4.6±3.5	6.1±4.3	7.8±5.5
		Range	2-39	1-16	2-18	1-39
CPFX iv/po:	iv	N	74	41	35	150
		Mean±SD	6.2±2.0	7.3±3.1	6.5±2.4	6.6±2.4
		Range	3-14	4-19	3-12	3-19
	po	N	74	38	34	146
		Mean±SD	7.4±3.6	10.4±5.9	9.6±4.0	8.7±4.6
		Range	1-20	2-25	2-21	1-25
	Total	N	74	41	35	150
		Mean±SD	12.8±3.4	16.1±7.3	15.2±4.5	14.2±5.2
		Range	5-23	4-36	7-25	4-36
Standard therapy iv:	Total	N	50	23	11	84
		Mean±SD	8.6±4.1	7.8±4.7	8.6±5.3	8.4±4.4
		Range	2-17	2-20	2-20	2-20
Standard therapy iv/po:	iv	N	20	14	15	49
		Mean±SD	6.3±2.4	6.4±1.5	6.5±1.8	6.4±1.9
		Range	4-14	5-9	4-10	4-14
	po	N	20	12	15	47
		Mean±SD	7.7±4.0	9.8±2.2	15.9±24.0	10.9±14.0
		Range	2-15	7-14	2-101	2-101
	Total	N	20	14	15	49
		Mean±SD	13.4±5.2	14.0±3.9	21.7±23.8	16.1±14.0
		Range	6-27	5-20	9-106	5-106
Duration of therapy (days): Combination therapy						
CPFX iv:	CPFX iv	N	46	3	12	61
		Mean±SD	8.4±5.5	9.7±6.7	6.3±4.0	8.0±5.3
		Range	2-26	2-14	1-15	1-26
	B-Lactam iv	N	46	3	12	61
		Mean±SD	8.2±5.5	9.7±6.7	6.4±4.0	7.9±5.3
		Range	2-26	2-14	1-15	1-26
CPFX iv/po:	CPFX iv	N	19	2	6	27
		Mean±SD	8.1±2.9	5.5±0.7	5.5±2.6	7.3±2.9
		Range	1-15	5-6	1-8	1-15
	CPFX po	N	16	2	6	24
		Mean±SD	5.4±3.2	13.5±4.9	10.0±7.2	7.3±5.2
		Range	1-10	10-17	1-23	1-23
	B-Lactam iv	N	18	2	6	26
		Mean±SD	8.7±2.8	5.5±0.7	5.5±2.3	7.7±3.0
		Range	5-15	5-6	2-8	2-15
	B-Lactam po	N	3	1	1	5
		Mean±SD	10.3±2.3	3.0	9.0	8.6±3.6
		Range	9-13			3-13
Standard therapy iv:	Aminoglycoside iv	N	19	1	9	29
		Mean±SD	7.9±3.5	7.0	8.3±4.8	8.0±3.8
		Range	4-17		3-18	3-18
	B-Lactam iv	N	19	1	9	29
		Mean±SD	9.5±4.3	14.0	8.6±4.6	9.4±4.4
		Range	4-20		3-18	3-20

表 2.7.6.21-9 投与期間（SAF）（続き）

			Respiratory	Skin structure	Blood	All
Standard therapy iv/po:	Aminoglycoside iv	N	5	1	0	6
		Mean±SD	4.4±2.5	5.0		4.5±2.3
		Range	2-8			2-8
	Aminoglycoside po	N	0	0	0	0
		Mean±SD				
		Range				
	B-Lactam iv	N	5	1	0	6
		Mean±SD	7.4±4.5	5.0		7.0±4.1
		Range	4-15			4-15
	B-Lactam po	N	5	1	0	6
		Mean±SD	8.6±3.3	6.0		8.2±3.1
		Range	5-13			5-13

B-Lactam: beta lactam, CPFX: ciprofloxacin, iv: intravenous, po: per oss, SAF: safety analysis set, SD: standard deviation

Note: Duration of total therapy. If more than one drug is taken on a day, only one day of therapy is counted.

Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 36A, 36B

単剤 CPFX 群において、CPFX の静脈内投与量が 1,200mg／日であった被験者の割合は 93.1%（256／275 例）、経口投与量が 1,500mg／日であった被験者の割合は 79.3%（119／150 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 40A）。

単剤対照群において、標準治療薬の静脈内投与量が 6,000mg／日であった被験者の割合は 28.6%（38／133 例）、3,000mg／日であった被験者の割合は 20.3%（27／133 例）、12,400mg／日であった被験者の割合は 15.8%（21／133 例）、経口投与量が 1,500mg／日であった被験者の割合は 36.7%（18／49 例）、1,600mg／日であった被験者の割合は 14.3%（7／49 例）、2,000mg／日であった被験者の割合は 12.2%（6／49 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/ Section 14 Appendix 8 Table 41A）。

併用 CPFX 群において、CPFX の静脈内投与量が 1,200mg／日であった被験者の割合は 87.5%（77／88 例）、経口投与量が 1,500mg／日であった被験者の割合は 68.0%（17／25 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/ Section 14 Appendix 8 Table 40B）。

併用対照群において、標準治療薬の静脈内投与量が 16,000mg／日であった被験者の割合は 22.9%（8／35 例）、6,000mg／日であった被験者の割合は 17.1%（6／35 例）であり、経口投与量が 1,500mg／日であった被験者の割合は 50.0%（3／6 例）、2,000mg／日であった被験者の割合は 33.3%（2／6 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 41B）。

有効性解析対象集団における投与期間を表 2.7.6.21-10に示す。

単剤 CPFX 群で静脈内投与のみを受けた被験者は 71 例であり、投与期間の平均値±SD（範囲）は 10.0±4.3 日（3～24 日）であった。単剤 CPFX 群で静脈内投与及び経口投与を受けた被験者は 136 例であり、投与期間全体の平均値±SD（範囲）は 14.3±5.2 日（4～36 日）、静脈内投与期間は 6.7±2.4 日（4～19 日）、経口投与期間は 8.7±4.5 日（1～25 日）であった。

単剤対照群で静脈内投与のみを受けた被験者は 62 例であり、投与期間の平均値±SD（範囲）は 9.8±4.0 日（2～20 日）であった。単剤対照群で静脈内投与及び経口投与を受けた被験者は 37 例であり、投与期間全体の平均値±SD（範囲）は 17.1±15.8 日（5～106 日）、静脈内投与期間は 6.4±2.1 日（4～14 日）、経口投与期間は 12.1±15.9 日（2～101 日）であった。

併用 CPFX 群で静脈内投与のみを受けた被験者は 41 例であり、CPFX の静脈内投与期間の平均値±SD（範囲）は 9.8±5.1 日（2～26 日）、β-ラクタム系薬剤の静脈内投与期間は 9.7±5.0 日（3～26 日）であった。併用 CPFX 群で静脈内投与及び経口投与を受けた被験者は 22 例であり、CPFX の静脈内投与期間は 7.5±2.9 日（1～15 日）、β-ラクタム系薬剤の静脈内投与期間は 8.0±2.9 日（5～15 日）、CPFX の経口投与期間は 7.5±5.3 日（1～23 日）、β-ラクタム系薬剤の経口投与期間は 8.5±4.1 日（3～13 日）であった。

併用対照群で静脈内投与のみを受けた被験者は 20 例であり、アミノグリコシド系薬剤の静脈内投与期間の平均値±SD（範囲）は 8.0±4.3 日（3～18 日）、β-ラクタム系薬剤の静脈内投与期間は 9.4±4.9 日（3～20 日）であった。併用対照群で静脈内投与及び経口投与を受けた被験者は 6 例であり、アミノグリコシド系薬剤の静脈内投与期間は 4.5±2.3 日（2～8 日）、β-ラクタム系薬剤の静脈内投与期間は 7.0±4.1 日（4～15 日）、アミノグリコシド系薬剤の経口投与を受けた被験者はおらず、β-ラクタム系薬剤の経口投与期間は 8.2±3.1 日（5～13 日）であった。

表 2.7.6.21-10　投与期間（有効性解析対象集団）

			Respiratory	Skin structure	Blood	All
Duration of therapy (days):Monothrapy						
CPFX iv:	Total	N	52	11	8	71
		Mean±SD	11.0±4.0	6.9±3.9	7.8±4.5	10.0±4.3
		Range	4-24	3-16	5-18	3-24
CPFX iv/po:	iv	N	66	41	29	136
		Mean±SD	6.2±1.8	7.3±3.1	6.9±2.4	6.7±2.4
		Range	4-14	4-19	4-12	4-19
	po	N	66	38	28	132
		Mean±SD	7.2±3.2	10.4±5.9	10.0±4.0	8.7±4.5
		Range	1-17	2-25	2-21	1-25
	Total	N	66	41	29	136
		Mean±SD	12.6±3.1	16.1±7.3	15.9±4.3	14.3±5.2
		Range	6-22	4-36	8-25	4-36
Standard therapy iv:	Total	N	41	14	7	62
		Mean±SD	9.5±3.7	10.0±4.7	10.9±5.0	9.8±4.0
		Range	2-17	5-20	6-20	2-20
Standard therapy iv/po:	iv	N	14	12	11	37
		Mean±SD	6.4±2.7	6.5±1.6	6.5±1.9	6.4±2.1
		Range	4-14	5-9	4-10	4-14
	po	N	14	10	11	35
		Mean±SD	8.2±3.8	9.6±2.3	19.4±27.4	12.1±15.9
		Range	2-14	7-14	5-101	2-101
	Total	N	14	12	11	37
		Mean±SD	14.0±5.4	13.7±4.1	24.9±27.4	17.1±15.8
		Range	7-27	5-20	9-106	5-106
Duration of therapy (days): Combination therapy						
CPFX iv:	CPFX iv	N	32	2	7	41
		Mean±SD	9.8±5.5	13.5±0.7	8.9±3.0	9.8±5.1
		Range	2-26	13-14	6-15	2-26
	B-Lactam iv	N	32	2	7	41
		Mean±SD	9.6±5.5	13.5±0.7	9.1±2.7	9.7±5.0
		Range	3-26	13-14	7-15	3-26
CPFX iv/po:	CPFX iv	N	17	2	3	22
		Mean±SD	8.0±3.0	5.5±0.7	6.3±2.1	7.5±2.9
		Range	1-15	5-6	4-8	1-15
	CPFX po	N	14	2	3	19
		Mean±SD	5.4±2.9	13.5±4.9	13.3±8.5	7.5±5.3
		Range	1-10	10-17	7-23	1-23
	B-Lactam iv	N	16	2	3	21
		Mean±SD	8.6±3.0	5.5±0.7	6.7±1.5	8.0±2.9
		Range	5-15	5-6	5-8	5-15
	B-Lactam po	N	3	1	0	4
		Mean±SD	10.3±2.3	3.0		8.5±4.1
		Range	9-13			3-13
Standard therapy iv:	Aminoglycoside iv	N	15	0	5	20
		Mean±SD	8.2±3.8		7.4±6.1	8.0±4.3
		Range	4-17		3-18	3-18
	B-Lactam iv	N	15	0	5	20
		Mean±SD	9.9±4.6		7.8±5.9	9.4±4.9
		Range	5-20		3-18	3-20

表 2.7.6.21-10 投与期間（有効性解析対象集団）（続き）

			Respiratory	Skin structure	Blood	All
Standard therapy iv/po:	Aminoglycoside iv	N	5	1	0	6
		Mean±SD	4.4±2.5	5.0		4.5±2.3
		Range	2-8			2-8
	Aminoglycoside po	N	0	0	0	0
		Mean±SD				
		Range				
	B-Lactam iv	N	5	1	0	6
		Mean±SD	7.4±4.5	5.0		7.0±4.1
		Range	4-15			4-15
	B-Lactam po	N	5	1	0	6
		Mean±SD	8.6±3.3	6.0		8.2±3.1
		Range	5-13			5-13

B-Lactam: beta lactams, CPFX: ciprofloxacin, iv: intravenous, po: per oss, SD: standard deviation

Note: Duration of total therapy. If more than one drug is taken on a day, only one day of therapy is counted.

Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 15A, 15B

単剤 CPFX 群において、CPFX の静脈内投与量が 1,200mg／日であった被験者の割合は 93.7%（194／207 例）、経口投与量が 1,500mg／日であった被験者の割合は 78.7%（107／136 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 19A）。

単剤対照群において、標準治療薬の静脈内投与量が 6,000mg／日であった被験者の割合は 30.3%（30／99 例）、12,400mg／日であった被験者の割合は 18.2%（18／99 例）、3,000mg／日であった被験者の割合は 17.2%（17／99 例）、経口投与量が 1,500mg／日であった被験者の割合は 32.4%（12／37 例）、1,600mg／日であった被験者の割合は 16.2%（6／37 例）、2,000mg／日であった被験者の割合は 16.2%（6／37 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 20A）。

併用 CPFX 群において、CPFX の静脈内投与量が 1,200mg／日であった被験者の割合は 88.9%（56／63 例）、経口投与量が 1,500mg／日であった被験者の割合は 65.0%（13／20 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 19B）。

併用対照群において、標準治療薬の静脈内投与量が 16,000mg／日であった被験者の割合は 26.9%（7／26 例）、6,000mg／日であった被験者の割合は 19.2%（5／26 例）であり、経口投与量が 1,500mg／日であった被験者の割合は 50.0%（3／6 例）、2,000mg／日であった被験者の割合は 33.3%（2／6 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 20B）。

2.7.6.21.2.5 有効性の結果

2.7.6.21.2.5.1 有効性主要評価項目（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 2.7.6.21-11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」又は「不明」を母数に含めず）は、単剤 CPFX 群 83.1%（138／166 例）、単剤対照群 85.1%（74／87 例）、併用 CPFX 群 84.3%（43／51 例）、併用対照群 70.0%（14／20 例）で

あった。単剤投与での CPFX 群と対照群の群間の差の 95%CI の下限値は－0.115（－11.5%）であり、予め規定した－15%を上回ったことから、単剤投与での CPFX の対照薬に対する非劣性が示唆された。併用投与での CPFX 群と対照群の群間の差の 95%CI の下限値（－0.063）も、同様に予め規定した－15%を上回ったことから、併用投与での CPFX の対照薬に対する非劣性が示唆された。

表 2.7.6.21-11　投与終了時の臨床効果（有効性解析対象集団）

	Monotherapy		Combination therapy	
	CPFX n/N (%)	Standard therapy n/N (%)	CPFX n/N (%)	Standard therapy n/N (%)
Resolution	130/166 (78.3)	69/87 (79.3)	40/51 (78.4)	14/20 (70.0)
Failure	28/166 (16.9)	13/87 (14.9)	8/51 (15.7)	6/20 (30.0)
Indeterminate	6	0	5	1
Improvement	8/166 (4.8)	5/87 (5.7)	3/51 (5.9)	0
Unknown	35	12	7	5
Resolution rate[a]	0.831	0.851	0.843	0.700
Difference in resolution rates	-0.019		0.143	
95% confidence interval[b]	[-0.115, 0.076]		[-0.063, 0.349]	

CPFX: ciprofloxacin
a: (Resolution + Improvement)/(Resolution + Improvement + Failure)
(indeterminate response excluded)
b: Exact confidence interval for the difference in the rates of resolution for CPFX vs. standard therapy within monotherapy and combination therapy arms.
Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 21A

呼吸器感染

有効性解析対象集団における呼吸器感染の投与終了時の臨床効果を表 2.7.6.21-12に示す。

呼吸器感染の投与終了時の寛解率（「判定不能」又は「不明」を母数に含めず）は、単剤 CPFX 群 85.0%（91／107 例）、単剤対照群 83.0%（44／53 例）、併用 CPFX 群 82.9%（34／41 例）、併用対照群 68.8%（11／16 例）であった。単剤投与での CPFX 群と対照群の群間の差の 95%CI の下限値は－0.099 であり、予め規定した－15%を上回った。併用投与での CPFX 群と対照群の群間の差の 95%CI の下限値（-0.094）も同様に予め規定した－15%を上回った。

院内肺炎における投与終了時の寛解率（「判定不能」又は「不明」を母数に含めず）は、単剤 CPFX 群 83.9%（47／56 例）、単剤対照群 78.1%（25／32 例）、併用 CPFX 群 80.8%（21／26 例）、併用対照群 63.6%（7／11 例）であった。CPFX 群と対照群の群間の差の 95%CI の下限値は、単剤投与で－0.109、併用投与で－0.131 であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 21B.1）。

市中肺炎における投与終了時の寛解率（「判定不能」又は「不明」を母数に含めず）は、単剤 CPFX 群 86.3%（44／51 例）、単剤対照群 90.5%（19／21 例）、併用 CPFX 群 86.7%（13／15 例）、併用対照群 80.0%（4／5 例）であった。CPFX 群と対照群の群間の差の 95%CI の下限値は、単剤投与で－0.210、併用投与で－0.295 であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 21B.2）。

表 2.7.6.21-12 投与終了時の臨床効果：呼吸器感染（有効性解析対象集団）

	Monotherapy		Combination therapy	
	CPFX n/N (%)	Standard therapy n/N (%)	CPFX n/N (%)	Standard therapy n/N (%)
Resolution	87/107 (81.3)	41/53 (77.4)	32/41 (78.0)	11/16 (68.8)
Failure	16/107 (15.0)	9/53 (17.0)	7/41 (17.1)	5/16 (31.3)
Indeterminate	6	0	5	0
Improvement	4/107 (3.7)	3/53 (5.7)	2/41 (4.9)	0
Unknown	5	2	3	4
Resolution rate[a]	0.850	0.830	0.829	0.688
Difference in resolution rates	0.020		0.142	
95% confidence interval[b]	[-0.099, 0.140]		[-0.094, 0.377]	

CPFX: ciprofloxacin
a: (Resolution + Improvement)/(Resolution + Improvement + Failure)
(indeterminate response excluded)
b: Exact confidence interval for the difference in the rates of resolution for CPFX vs. standard therapy within monotherapy and combination therapy arms.
Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 21B

皮膚・皮膚組織感染

有効性解析対象集団における皮膚・皮膚組織感染の投与終了時の臨床効果を表 2.7.6.21-13に示す。

皮膚・皮膚組織感染の投与終了時の寛解率（「不明」を母数に含めず）は、単剤 CPFX 群 71.4%（25／35 例）、単剤対照群 86.4%（19／22 例）、併用 CPFX 群 100.0%（4／4 例）、併用対照群 100.0%（1／1 例）であった。単剤投与での CPFX 群と対照群の群間の差の 95%CI の下限値（－0.373）は予め規定した－15%を下回った。

表 2.7.6.21-13　投与終了時の臨床効果：皮膚・皮膚組織感染（有効性解析対象集団）

	Monotherapy		Combination therapy	
	CPFX n/N (%)	Standard therapy n/N (%)	CPFX n/N (%)	Standard therapy n/N (%)
Resolution	23/35 (65.7)	17/22 (77.3)	3/4 (75.0)	1/1 (100.0)
Failure	10/35 (28.6)	3/22 (13.6)	0	0
Improvement	2/35 (5.7)	2/22 (9.1)	1/4 (25.0)	0
Unknown	17	4	0	0
Resolution rate[a]	0.714	0.864	1.000	1.000
Difference in resolution rates	-0.149		0.000	
95% confidence interval[b]	[-0.373, 0.074]		[0.000, 0.000]	

CPFX: ciprofloxacin
a: (Resolution + Improvement)/(Resolution + Improvement + Failure)
(indeterminate response excluded)
b: Exact confidence interval for the difference in the rates of resolution for CPFX vs. standard therapy within monotherapy and combination therapy arms.
Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 21C

敗血症

有効性解析対象集団における敗血症の投与終了時の臨床効果を表 2.7.6.21-14に示す。

敗血症の投与終了時の寛解率（「判定不能」又は「不明」を母数に含めず）は、単剤 CPFX 群 91.7%（22／24 例）、単剤対照群 91.7%（11／12 例）、併用 CPFX 群 83.3%（5／6 例）、併用対照群 66.7%（2／3 例）であった。単剤投与での CPFX 群と対照群の群間の差の 95%CI の下限値（-0.192）は、予め規定した－15%を下回った。

表 2.7.6.21-14 投与終了時の臨床効果：敗血症（有効性解析対象集団）

	Monotherapy		Combination therapy	
	CPFX n/N (%)	Standard therapy n/N (%)	CPFX n/N (%)	Standard therapy n/N (%)
Resolution	20/24 (83.3)	11/12 (91.7)	5/6 (83.3)	2/3 (66.7)
Failure	2/24 (8.3)	1/12 (8.3)	1/6 (16.7)	1/3 (33.3)
Indeterminate	0	0	0	1
Improvement	2/24 (8.3)	0	0	0
Unknown	13	6	4	1
Resolution rate[a]	0.917	0.917	0.833	0.667
Difference in resolution rates	0.000		0.167	
95% confidence interval[b]	[-0.192, 0.192]		[-0.410, 0.743]	

CPFX: ciprofloxacin
a: (Resolution + Improvement)/(Resolution + Improvement + Failure)
(indeterminate response excluded)
b: Exact confidence interval for the difference in the rates of resolution for CPFX vs. standard therapy within monotherapy and combination therapy arms.
Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 21D

2.7.6.21.2.5.2 有効性副次評価項目

2.7.6.21.2.5.2.1 追跡調査時の臨床効果

追跡調査時の臨床効果が「継続して寛解」又は「治験薬投与での寛解」であった被験者の割合（寛解率）は、単剤 CPFX 群 83.1%（98／118 例）、単剤対照群 86.0%（43／50 例）、併用 CPFX 群 81.8%（27／33 例）、併用対照群 70.0%（7／10 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 21A）。なお、追跡調査時の寛解率は「判定不能」又は「不明」を母数に含めずに算出した。

呼吸器感染

呼吸器感染における追跡調査時の寛解率は、単剤 CPFX 群 84.1%（58／69 例）、単剤対照群 86.7%（26／30 例）、併用 CPFX 群 82.1%（23／28 例）、併用対照群 75.0%（6／8 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 21B）。

院内肺炎における追跡調査時の寛解率は、単剤 CPFX 群 77.1%（27／35 例）、単剤対照群 77.8%（14／18 例）、併用 CPFX 群 85.7%（12／14 例）、併用対照群 60.0%（3／5 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 21B.1）。

市中肺炎における追跡調査時の寛解率は、単剤 CPFX 群 91.2%（31／34 例）、単剤対照群 100.0%（12／12 例）、併用 CPFX 群 78.6%（11／14 例）、併用対照群 100.0%（3／3 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 21B.2）。

皮膚・皮膚組織感染

皮膚・皮膚組織感染における追跡調査時の寛解率は、単剤 CPFX 群 80.0%（20／25 例）、単剤対照群 77.8%（7／9 例）、併用 CPFX 群 100.0%（2／2 例）であり、併用対照群はなかった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 21C）。

敗血症

敗血症における追跡調査時の寛解率は、単剤 CPFX 群 83.3%（20／24 例）、単剤対照群 90.9%（10／11 例）、併用 CPFX 群 66.7%（2／3 例）、併用対照群 50.0%（1／2 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 21D）。

2.7.6.21.2.5.2.2　微生物学的効果

各評価時期の微生物学的効果の結果を以下に示した。各評価時点の微生物学的効果の各分類に該当する被験者の割合は、「判定不能」を母数に含めずに算出した。

第 5 日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は、単剤 CPFX 群 76.9%（90／117 例）、単剤対照群 69.6%（32／46 例）、併用 CPFX 群 80.0%（24／30 例）、併用対照群 78.6%（11／14 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22A）。

静脈内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は、単剤 CPFX 群 85.4%（88／103 例）、単剤対照群 73.9%（34／46 例）、併用 CPFX 群 79.4%（27／34 例）、併用対照群 90.0%（9／10 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22A）。

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は、単剤 CPFX 群 83.3%（85／102 例）、単剤対照群 67.4%（31／46 例）、併用 CPFX 群 80.6%（29／36 例）、併用対照群 70.0%（7／10 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22A）。

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は、単剤 CPFX 群 85.5%（53／62 例）、単剤対照群 71.4%（15／21 例）、併用 CPFX 群 71.4%（15／21 例）、併用対照群 60.0%（3／5 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22A）。

呼吸器感染

以下、呼吸器感染全体における微生物学的効果の結果を示す。

第 5 日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は、単剤 CPFX 群 81.9%（59／72 例）、単剤対照群 57.7%（15／26 例）、併用 CPFX 群 80.8%（21／26 例）、併用対照群 75.0%（9／12 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22B）。

静脈内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は、単剤 CPFX 群 88.4%（61／69 例）、単剤対照群 72.4%（21／29 例）、併用 CPFX 群 76.7%（23／

30 例）、併用対照群 88.9%（8／9 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22B）。

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は、単剤 CPFX 群 82.6%（57／69 例）、単剤対照群 71.4%（20／28 例）、併用 CPFX 群 78.1%（25／32 例）、併用対照群 70.0%（7／10 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22B）。

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は、単剤 CPFX 群 85.1%（40／47 例）、単剤対照群 64.3%（9／14 例）、併用 CPFX 群 66.7%（12／18 例）、併用対照群 60.0%（3／5 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22B）。

以下、呼吸器感染のうち院内肺炎における微生物学的効果の結果を示す。

第 5 日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は、単剤 CPFX 群 76.7%（33／43 例）、単剤対照群 41.2%（7／17 例）、併用 CPFX 群 85.0%（17／20 例）、併用対照群 66.7%（6／9 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22B.1）。

静脈内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は、単剤 CPFX 群 85.4%（35／41 例）、単剤対照群 58.8%（10／17 例）、併用 CPFX 群 77.3%（17／22 例）、併用対照群 83.3%（5／6 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22B.1）。

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は、単剤 CPFX 群 79.1%（34／43 例）、単剤対照群 61.1%（11／18 例）、併用 CPFX 群 79.2%（19／24 例）、併用対照群 57.1%（4／7 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22B.1）。

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は、単剤 CPFX 群 73.1%（19／26 例）、単剤対照群 44.4%（4／9 例）、併用 CPFX 群 61.5%（8／13 例）、併用対照群 50.0%（2／4 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22B.1）。

以下、呼吸器感染のうち市中肺炎における微生物学的効果の結果を示す。

第 5 日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は、単剤 CPFX 群 89.7%（26／29 例）、単剤対照群 88.9%（8／9 例）、併用 CPFX 群 66.7%（4／6 例）、併用対照群 100.0%（3／3 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22B.2）。

静脈内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は、単剤 CPFX 群 92.9%（26／28 例）、単剤対照群 91.7%（11／12 例）、併用 CPFX 群 75.0%（6／8 例）、併用対照群 100.0%（3／3 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22B.2）。

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は、単剤 CPFX 群 88.5%（23／26 例）、単剤対照群 90.0%（9／10 例）、併用 CPFX 群 75.0%（6／8 例）、

併用対照群 100.0%（3／3 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22B.2）。

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は、単剤 CPFX 群 100.0%（21／21 例）、単剤対照群 100.0%（5／5 例）、併用 CPFX 群 80.0%（4／5 例）、併用対照群 100.0%（1／1 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22B.2）。

皮膚・皮膚組織感染

以下、皮膚・皮膚組織感染における微生物学的効果の結果を示した。

第 5 日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は、単剤 CPFX 群 61.3%（19／31 例）、単剤対照群 81.3%（13／16 例）、併用 CPFX 群 50.0%（1／2 例）、併用対照群 100.0%（1／1 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22C）。

静脈内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は、単剤 CPFX 群 75.0%（18／24 例）、単剤対照群 71.4%（10／14 例）、併用 CPFX 群 100.0%（2／2 例）、併用対照群 100.0%（1／1 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22C）。

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は、単剤 CPFX 群 83.3%（20／24 例）、単剤対照群 53.3%（8／15 例）、併用 CPFX 群 100.0%（1／1 例）であり、併用対照群はなかった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22C）。

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は、単剤 CPFX 群 92.9%（13／14 例）、単剤対照群 83.3%（5／6 例）、併用 CPFX 群 100.0%（2／2 例）であり、併用対照群はなかった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22C）。

敗血症

以下、敗血症における微生物学的効果の結果を示した。

第 5 日の微生物学的効果が「消失」であった被験者の割合は、単剤 CPFX 群 85.7%（12／14 例）、単剤対照群 100.0%（4／4 例）、併用 CPFX 群 100.0%（2／2 例）、併用対照群 100.0%（1／1 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22D）。

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、単剤 CPFX 群 90.0%（9／10 例）、単剤対照群 100.0%（3／3 例）、併用 CPFX 群 100.0%（2／2 例）であり、併用対照群はなかった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22D）。

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、単剤 CPFX 群 88.9%（8／9 例）、単剤対照群 100.0%（3／3 例）、併用 CPFX 群 100.0%（3／3 例）であり、併用対照群はなかった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22D）。

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は、単剤 CPFX 群 0.0%（0／1 例）、単剤対照群 100.0%（1／1 例）、併用 CPFX 群 100.0%（1／1 例）であり、併用対照群はなかった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 22D）。

2.7.6.21.2.6　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.21.2.6.1　有害事象

単剤 CPFX 群、単剤対照群、併用 CPFX 群又は併用対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.21-15に示す。

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。

いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象は、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%）、肝機能検査異常（4.4%、2.3%、5.7%、2.9%）、悪心（8.4%、3.8%、3.4%、0.0%）、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%）、心室性頻脈（1.1%、0.8%、0.0%、8.6%）、血小板減少症（1.1%、1.5%、2.3%、5.7%）、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。

呼吸器感染での有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 66.2%（100／151 例）、単剤対照群 64.3%（45／70 例）、併用 CPFX 群 84.6%（55／65 例）、併用対照群 75.0%（18／24 例）であった(5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 46B)。

皮膚・皮膚組織感染での有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 60.0%（39／65 例）、単剤対照群 37.8%（14／37 例）、併用 CPFX 群 80.0%（4／5 例）であり、併用対照群では報告されなかった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 46C）。

敗血症での有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 74.6%（44／59 例）、単剤対照群 57.7%（15／26 例）、併用 CPFX 群 77.8%（14／18 例）、併用対照群 66.7%（6／9 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 46D)。

表 2.7.6.21-15 有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		Monotherapy CPFX (N=275) n (%)	Monotherapy Standard (N=133) n (%)	Combination CPFX (N=88) n (%)	Combination Standard (N=35) n (%)
Any event	**全事象**	**183 (66.5)**	**74 (55.6)**	**73 (83.0)**	**24 (68.6)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**64 (23.3)**	**29 (21.8)**	**22 (25.0)**	**6 (17.1)**
Abdominal pain	腹痛	7 (2.5)	3 (2.3)	4 (4.5)	1 (2.9)
Abscess	膿瘍	0	1 (0.8)	0	1 (2.9)
Fever	発熱	8 (2.9)	2 (1.5)	1 (1.1)	2 (5.7)
Infection	感染	7 (2.5)	3 (2.3)	4 (4.5)	0
Injection site reaction	注射部位反応	7 (2.5)	2 (1.5)	1 (1.1)	0
Moniliasis	モニリア症	1 (0.4)	3 (2.3)	4 (4.5)	1 (2.9)
Pain	疼痛	3 (1.1)	3 (2.3)	1 (1.1)	1 (2.9)
Headache	頭痛	10 (3.6)	4 (3.0)	0	0
Multi system organ failure	多臓器不全	2 (0.7)	1 (0.8)	4 (4.5)	1 (2.9)
Chest pain	胸痛	6 (2.2)	0	1 (1.1)	0
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**39 (14.2)**	**25 (18.8)**	**24 (27.3)**	**12 (34.3)**
Atrial fibrillation	心房細動	2 (0.7)	0	1 (1.1)	1 (2.9)
AV block complete	完全AVブロック	0	0	0	1 (2.9)
Bradycardia	徐脈	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (2.3)	1 (2.9)
Heart arrest	心停止	11 (4.0)	4 (3.0)	12 (13.6)	6 (17.1)
Heart failure	心不全	0	1 (0.8)	0	1 (2.9)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	4 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.3)	1 (2.9)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	3 (1.1)	1 (0.8)	0	3 (8.6)
Shock	ショック	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (2.9)
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	1 (1.1)	2 (5.7)
Hypotension	低血圧	5 (1.8)	5 (3.8)	5 (5.7)	2 (5.7)
Peripheral edema	末梢性浮腫	3 (1.1)	3 (2.3)	2 (2.3)	1 (2.9)
Digestive	**胃腸障害**	**88 (32.0)**	**29 (21.8)**	**32 (36.4)**	**6 (17.1)**
Oral moniliasis	口腔モニリア症	8 (2.9)	5 (3.8)	4 (4.5)	1 (2.9)
Constipation	便秘	16 (5.8)	1 (0.8)	3 (3.4)	0
Diarrhea	下痢	21 (7.6)	7 (5.3)	11 (12.5)	3 (8.6)
Esophagitis	食道炎	2 (0.7)	0	1 (1.1)	1 (2.9)
Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	4 (1.5)	4 (3.0)	5 (5.7)	2 (5.7)
Nausea	悪心	23 (8.4)	5 (3.8)	3 (3.4)	0
Vomiting	嘔吐	14 (5.1)	4 (3.0)	3 (3.4)	1 (2.9)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	12 (4.4)	3 (2.3)	5 (5.7)	1 (2.9)
Gastritis	胃炎	0	0	1 (1.1)	1 (2.9)
Endocrine	**内分泌障害**	**1 (0.4)**	**0**	**0**	**0**

表 2.7.6.21-15 有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		Monotherapy CPFX (N=275) n (%)	 Standard (N=133) n (%)	Combination CPFX (N=88) n (%)	 Standard (N=35) n (%)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**16 (5.8)**	**9 (6.8)**	**7 (8.0)**	**3 (8.6)**
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (1.1)	2 (1.5)	2 (2.3)	2 (5.7)
Anemia	貧血	6 (2.2)	5 (3.8)	3 (3.4)	1 (2.9)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**15 (5.5)**	**12 (9.0)**	**5 (5.7)**	**2 (5.7)**
Hyperglycemia	高血糖	0	3 (2.3)	0	0
Hyperkalemia	高カリウム血症	6 (2.2)	1 (0.8)	1 (1.1)	0
Hypoglycemia	低血糖症	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)
Hypokalemia	低カリウム血症	2 (0.7)	3 (2.3)	0	0
NPN increased	NPN増加	0	0	1 (1.1)	1 (2.9)
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	**6 (2.2)**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
Nervous	**神経系障害**	**38 (13.8)**	**9 (6.8)**	**12 (13.6)**	**3 (8.6)**
Agitation	激越	4 (1.5)	1 (0.8)	2 (2.3)	0
Confusion	錯乱	10 (3.6)	3 (2.3)	3 (3.4)	0
Convulsion	痙攣	2 (0.7)	0	1 (1.1)	1 (2.9)
Delirium	譫妄	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (2.3)	0
Encephalopathy	脳症	0	0	0	1 (2.9)
Grand mal convulsion	大発作痙攣	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)
Somnolence	傾眠	2 (0.7)	0	2 (2.3)	1 (2.9)
Tremor	振戦	0	0	1 (1.1)	1 (2.9)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**37 (13.5)**	**20 (15.0)**	**18 (20.5)**	**11 (31.4)**
Apnea	無呼吸	5 (1.8)	4 (3.0)	4 (4.5)	4 (11.4)
Dyspnea	呼吸困難	5 (1.8)	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (2.9)
Hypoxia	低酸素症	2 (0.7)	1 (0.8)	5 (5.7)	0
Respiratory disorder	呼吸障害	7 (2.5)	2 (1.5)	3 (3.4)	1 (2.9)
Lung hemorrhage	肺出血	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)
Pneumonia	肺炎	2 (0.7)	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (5.7)
Pharyngitis	咽頭炎	2 (0.7)	2 (1.5)	0	1 (2.9)
Pneumothorax	気胸	4 (1.5)	2 (1.5)	2 (2.3)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	3 (1.1)	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (5.7)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**24 (8.7)**	**5 (3.8)**	**6 (6.8)**	**2 (5.7)**
Rash	発疹	12 (4.4)	4 (3.0)	4 (4.5)	1 (2.9)
Skin carcinoma	皮膚癌	0	0	0	1 (2.9)
Special senses	**感覚障害**	**3 (1.1)**	**2 (1.5)**	**0**	**0**
Urogenital	**腎および尿路障害**	**23 (8.4)**	**13 (9.8)**	**11 (12.5)**	**3 (8.6)**
Vaginal moniliasis	腟モニリア症	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (2.3)	0
Acute kidney failure	急性腎不全	2 (0.7)	0	2 (2.3)	0
Kidney failure	腎不全	1 (0.4)	2 (1.5)	1 (1.1)	1 (2.9)
Kidney function abnormal	腎機能異常	7 (2.5)	1 (0.8)	4 (4.5)	2 (5.7)
Urinary tract infection	尿路感染	5 (1.8)	3 (2.3)	1 (1.1)	0

表 2.7.6.21-15　有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）（続き）

COSTART term	Monotherapy		Combination	
Body system	CPFX	Standard	CPFX	Standard
Preferred term	(N=275)	(N=133)	(N=88)	(N=35)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set
Notes: Incidence rate = number of events / number at risk, where:
Number of events = number of patients at risk reporting the event during or after treatment with greater intensity than was reported pre-treatment.
Number at risk = number of patients who during pre-treatment either did not report the event, or reported it with less than severe intensity.
For category “any event” within a body system, all patients are considered at risk.
Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 46A

2.7.6.21.2.6.1.1　治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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）」又は「おそらく関連あり（Probable）」のいずれかに判定した。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を、治験薬と関連のある有害事象として以下に示した。

単剤 CPFX 群、単剤対照群、併用 CPFX 群又は併用対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.21-16に示す。

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。

いずれかの群で発現割合が 5%以上であった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%）及び腎機能異常（0%、0%、0%、5.7%）であった。

呼吸器感染での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 20.5%（31／151 例）、単剤対照群 15.7%（11／70 例）、併用 CPFX 群 24.6%（16／65 例）、併用対照群 41.7%（10／24 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 47B）。

皮膚・皮膚組織感染での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 20.0%（13／65 例）、単剤対照群 13.5%（5／37 例）、併用 CPFX 群 20.0%（1／5 例）であり、併用対照群では報告されなかった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 47C）。

敗血症での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 20.3%（12／59 例）、単剤対照群 19.2%（5／26 例）、併用 CPFX 群 27.8%（5／18 例）、併用対照群 22.2%（2／9 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 47D）。

表 2.7.6.21-16 治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上 (SAF)

COSTART term Body system Preferred term		Monotherapy CPFX (N=275) n (%)	 Standard (N=133) n (%)	Combination CPFX (N=88) n (%)	 Standard (N=35) n (%)
Any event	**全事象**	**56 (20.4)**	**21 (15.8)**	**22 (25.0)**	**12 (34.3)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**13 (4.7)**	**5 (3.8)**	**3 (3.4)**	**2 (5.7)**
Fever	発熱	1 (0.4)	0	0	1 (2.9)
Injection site reaction	注射部位反応	6 (2.2)	1 (0.8)	1 (1.1)	0
Moniliasis	モニリア症	0	3 (2.3)	2 (2.3)	1 (2.9)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**3 (1.1)**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
Digestive	**胃腸障害**	**30 (10.9)**	**11 (8.3)**	**15 (17.0)**	**4 (11.4)**
Oral moniliasis	口腔モニリア症	5 (1.8)	3 (2.3)	2 (2.3)	1 (2.9)
Constipation	便秘	1 (0.4)	0	2 (2.3)	0
Diarrhea	下痢	10 (3.6)	4 (3.0)	7 (8.0)	3 (8.6)
Nausea	悪心	7 (2.5)	3 (2.3)	2 (2.3)	0
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	4 (1.5)	2 (1.5)	3 (3.4)	1 (2.9)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**3 (1.1)**	**3 (2.3)**	**2 (2.3)**	**1 (2.9)**
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.4)	2 (1.5)	0	1 (2.9)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**1 (0.4)**	**0**	**1 (1.1)**	**1 (2.9)**
NPN increased	NPN 増加	0	0	0	1 (2.9)
Nervous	**神経系障害**	**6 (2.2)**	**3 (2.3)**	**1 (1.1)**	**0**
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**1 (2.9)**
Pneumonia	肺炎	0	0	0	1 (2.9)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**7 (2.5)**	**3 (2.3)**	**1 (1.1)**	**1 (2.9)**
Rash	発疹	4 (1.5)	3 (2.3)	1 (1.1)	1 (2.9)
Special senses	**感覚障害**	**1 (0.4)**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
Urogenital	**腎および尿路障害**	**5 (1.8)**	**1 (0.8)**	**2 (2.3)**	**2 (5.7)**
Vaginal moniliasis	腟モニリア症	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (2.3)	0
Kidney function abnormal	腎機能異常	0	0	0	2 (5.7)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set
Notes: Incidence rate = number of events / number at risk, where:
Number of events = number of patients at risk reporting the event during or after treatment with greater intensity than was reported pre-treatment.
Number at risk = number of patients who during pre-treatment either did not report the event, or reported it with less than severe intensity.
For category “any event” within a body system, all patients are considered at risk.
Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 47A

2.7.6.21.2.6.1.2 死亡

SAF における死亡を表 2.7.6.21-17に示す。

試験期間中の死亡の割合は、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。単剤 CPFX 群の死亡理由の内訳は、合併症 13 例（4.7%）、細菌感染及び合併症 4 例（1.5%）及びその他 9 例（3.3%）であった。単剤対照群の死亡理由の内訳は、合併症 4 例（3.0%）、細菌感染及び合併症 3 例（2.3%）、判定不能 1 例（0.8%）及びその他 5 例（3.8%）であった。併用 CPFX 群の死亡理由の内訳は、合併症 7 例（8.0%）、細菌感染及び合併症 7 例（8.0%）、細菌感染 2 例（2.3%）及びその他 5 例（5.7%）であった。併用対照群の死亡理由の内訳は、合併症 5 例（14.3%）、細菌感染及び合併症 2 例（5.7%）及びその他 4 例（11.4%）であった。

呼吸器感染での死亡の割合は、単剤 CPFX 群 11.3%（17／151 例）、単剤対照群 11.4%（8／70 例）、併用 CPFX 群 23.1%（15／65 例）、併用対照群 37.5%（9／24 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 50B）。

皮膚・皮膚組織感染での死亡の割合は、単剤 CPFX 群 3.1%（2／65 例）、単剤対照群 2.7%（1／37 例）、併用 CPFX 群 40.0%（2／5 例）であり、併用対照群では報告されなかった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 50C）。

敗血症での死亡の割合は、単剤 CPFX 群 11.9%（7／59 例）、単剤対照群 15.4%（4／26 例）、併用 CPFX 群 22.2%（4／18 例）、併用対照群 22.2%（2／9 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 50D）。

表 2.7.6.21-17　死亡（SAF）

	Monotherapy		Combination	
	CPFX (N=275) n (%)	Standard (N=133) n (%)	CPFX (N=88) n (%)	Standard (N=35) n (%)
Total patients survival or death				
Patient alive at end of observation period	249 (90.5)	120 (90.2)	67 (76.1)	24 (68.6)
Patient died	26 (9.5)	13 (9.8)	21 (23.9)	11 (31.4)
Cause of death				
Bacterial infection	0	0	2 (2.3)	0
Accompanying disease	13 (4.7)	4 (3.0)	7 (8.0)	5 (14.3)
Bacterial infection and accompanying disease	4 (1.5)	3 (2.3)	7 (8.0)	2 (5.7)
Indeterminate	0	1 (0.8)	0	0
Other	9 (3.3)	5 (3.8)	5 (5.7)	4 (11.4)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set
Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 50A

2.7.6.21.2.6.1.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.21-18に示す。

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 5%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%）及び脳血管発作（0%、0%、1.1%、5.7%）であった。

呼吸器感染での重篤な有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 17.2%（26／151 例）、単剤対照群 25.7%（18／70 例）、併用 CPFX 群 33.8%（22／65 例）、併用対照群 50.0%（12／24 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 48B）。

皮膚・皮膚組織感染での重篤な有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 10.8%（7／65 例）、単剤対照群 13.5%（5／37 例）、併用 CPFX 群 40.0%（2／5 例）であり、併用対照群では報告されなかった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 48C）。

敗血症での重篤な有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 22.0%（13／59 例）、単剤対照群 19.2%（5／26 例）、併用 CPFX 群 38.9%（7／18 例）、併用対照群 33.3%（3／9 例）であった（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 48D）。

表 2.7.6.21-18 重篤な有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		Monotherapy		Combination	
		CPFX (N=275) n (%)	Standard (N=133) n (%)	CPFX (N=88) n (%)	Standard (N=35) n (%)
Any event	**全事象**	**46 (16.7)**	**28 (21.1)**	**31 (35.2)**	**15 (42.9)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**15 (5.5)**	**8 (6.0)**	**7 (8.0)**	**1 (2.9)**
Peritonitis	腹膜炎	1 (0.4)	0	0	0
Retroperitoneal hemorrhage	後腹膜出血	1 (0.4)	0	0	0
Abscess	膿瘍	0	1 (0.8)	0	0
Adenoma	腺腫	1 (0.4)	0	0	0
Allergic reaction	アレルギー反応	0	0	1 (1.1)	0
Cellulitis	蜂巣炎	2 (0.7)	0	0	0
Fever	発熱	3 (1.1)	1 (0.8)	0	0
Gangrene	壊疽	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0
Infection	感染	5 (1.8)	2 (1.5)	1 (1.1)	0
Overdose	過量投与	0	1 (0.8)	0	0
Sepsis	敗血症	2 (0.7)	1 (0.8)	0	0
Suicide attempt	自殺企図	0	1 (0.8)	0	0
Multi system organ failure	多臓器不全	2 (0.7)	1 (0.8)	4 (4.5)	1 (2.9)
Cardiovascular	**心臓障害および血管障害**	**17 (6.2)**	**12 (9.0)**	**18 (20.5)**	**10 (28.6)**
Atrial fibrillation	心房細動	1 (0.4)	0	0	0
Bradycardia	徐脈	0	0	1 (1.1)	0
Congestive heart failure	うっ血性心不全	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.1)	0
Heart arrest	心停止	11 (4.0)	4 (3.0)	12 (13.6)	6 (17.1)
Heart failure	心不全	0	1 (0.8)	0	1 (2.9)
Supraventricular tachycardia	上室性頻脈	0	1 (0.8)	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	1 (0.4)	0	0	0
Cardiovascular disorder	心血管障害	1 (0.4)	0	0	0
Shock	ショック	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (2.9)
Arterial thrombosis	動脈血栓症	0	1 (0.8)	0	0
Cerebrovascular accident	脳血管発作	0	0	1 (1.1)	2 (5.7)
Deep thrombophlebitis	深部血栓性静脈炎	1 (0.4)	0	0	0
Hemorrhage	出血	0	1 (0.8)	0	0
Hypotension	低血圧	1 (0.4)	4 (3.0)	2 (2.3)	0
Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	1 (0.4)	0	0	0
Syncope	失神	0	0	1 (1.1)	0
Digestive	**胃腸障害**	**3 (1.1)**	**4 (3.0)**	**2 (2.3)**	**0**
Intestinal necrosis	腸壊死	1 (0.4)	2 (1.5)	0	0
Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (2.3)	0
Cirrhosis of liver	肝硬変	1 (0.4)	0	0	0
Pancreas disorder	膵臓障害	0	1 (0.8)	0	0

表 2.7.6.21-18 重篤な有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		Monotherapy CPFX (N=275) n (%)	 Standard (N=133) n (%)	Combination CPFX (N=88) n (%)	 Standard (N=35) n (%)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**2 (0.7)**	**1 (0.8)**	**2 (2.3)**	**1 (2.9)**
Coagular disorder	凝固障害	1 (0.4)	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (0.8)	2 (2.3)	1 (2.9)
Anemia	貧血	1 (0.4)	0	0	0
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**2 (0.7)**	**1 (0.8)**	**1 (1.1)**	**0**
Creatinine increased	クレアチニン増加	1 (0.4)	0	0	0
Respiratory acidosis	呼吸性アシドーシス	0	0	1 (1.1)	0
Dehydration	脱水	1 (0.4)	1 (0.8)	0	0
Nervous	**神経系障害**	**5 (1.8)**	**1 (0.8)**	**2 (2.3)**	**1 (2.9)**
Cerebral infarct	脳梗塞	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0
Coma	昏睡	1 (0.4)	0	0	0
Confusion	錯乱	1 (0.4)	0	1 (1.1)	0
Convulsion	痙攣	1 (0.4)	0	0	0
Encephalopathy	脳症	0	0	0	1 (2.9)
Grand mal convulsion	大発作痙攣	1 (0.4)	0	0	0
Stupor	昏迷	0	1 (0.8)	0	0
Subarachinoid hemorrhage	くも膜下出血	1 (0.4)	0	0	0
Thinking abnormal	思考異常	1 (0.4)	0	0	0
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**12 (4.4)**	**11 (8.3)**	**12 (13.6)**	**5 (14.3)**
Apnea	無呼吸	4 (1.5)	4 (3.0)	4 (4.5)	4 (11.4)
Dyspnea	呼吸困難	0	1 (0.8)	0	0
Hemoptysis	喀血	0	1 (0.8)	0	0
Hypoxia	低酸素症	0	0	4 (4.5)	0
Pulmonary embolus	肺塞栓症	2 (0.7)	0	0	0
Respiratory disorder	呼吸障害	2 (0.7)	1 (0.8)	2 (2.3)	0
Aspiration pneumonia	誤嚥性肺炎	0	1 (0.8)	0	0
Atelectasis	無気肺	0	0	1 (1.1)	0
Carcinoma of lung	肺癌	0	0	1 (1.1)	0
Emphysema	肺気腫	1 (0.4)	0	0	0
Lung disorder	肺障害	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.1)	0
Lung edema	肺水腫	0	0	1 (1.1)	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.4)	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (2.9)
Pneumothorax	気胸	3 (1.1)	1 (0.8)	0	0
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (0.8)	0	0
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**
Skin carcinoma	皮膚癌	0	0	0	1 (2.9)

表 2.7.6.21-18 重篤な有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		Monotherapy CPFX (N=275) n (%)	 Standard (N=133) n (%)	Combination CPFX (N=88) n (%)	 Standard (N=35) n (%)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**7 (2.5)**	**2 (1.5)**	**4 (4.5)**	**0**
Acute kidney failure	急性腎不全	2 (0.7)	0	1 (1.1)	0
Kidney failure	腎不全	1 (0.4)	2 (1.5)	1 (1.1)	0
Kidney function abnormal	腎機能異常	1 (0.4)	0	2 (2.3)	0
Oliguria	乏尿	1 (0.4)	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	2 (0.7)	0	0	0

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set
Notes: Incidence rate = number of events / number at risk, where:
Number of events = number of patients at risk reporting the event during or after treatment with greater intensity than was reported pre-treatment.
Number at risk = number of patients who during pre-treatment either did not report the event, or reported it with less than severe intensity.
For category “any event” within a body system, all patients are considered at risk.
Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 48A

2.7.6.21.2.6.1.4 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.21-19に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、単剤 CPFX 群 6.5%（18／275 例）、単剤対照群 6.0%（8／133 例）、併用 CPFX 群 4.5%（4／88 例）、併用対照群 8.6%（3／35 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、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（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 9 Data listing 25B）。

表 2.7.6.21-19　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	COSTART term		Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome of event
Treatment group: Monotherapy CPFX						
1109	Convulsion	痙攣	Moderate	None	None	Resolved
	Hypoxia	低酸素症	Mild	None	Other	Resolved
	Thinking abnormal	思考異常	Moderate	Not assessable	Study drug discontinued permanently	Improved
	Pleural effusion	胸水	Moderate	None	Other	Resolved
1202	Dysphagia	嚥下障害	Mild	Probable	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Rash	発疹	Moderate	Probable	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Resolved
4303	Pulmonary embolus	肺塞栓症	Severe	Remote	Study drug discontinued & restarted Remedial drug therapy	Resolved Hospitalization
	Fungal dermatitis	真菌性皮膚炎	Mild	Possible	Remedial drug therapy	Insufficient follow-up
	Confusion	錯乱	Mild	None	None	Resolved
5201	Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	Severe	None	Other	Resolved
	Oral moniliasis	口腔モニリア症	Mild	Possible	Remedial drug therapy	Resolved
	Hematemesis	吐血	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Acute kidney failure	急性腎不全	Severe	Remote	Study drug discontinued permanently	Worsened
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
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
22104	Agitation	激越	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Anxiety	不安	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Nervousness	神経過敏	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
22304	Anemia	貧血	Mild	Remote	None	Insufficient follow-up
	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
	Colitis	大腸炎	Moderate	Possible	Remedial drug therapy	Insufficient follow-up

表 2.7.6.21-19 投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	COSTART term		Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome of event
25302	Infection	感染	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Hospitalization
	Peritonitis	腹膜炎	Severe	None	None	Death
26144	Hallucinations	幻覚	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
35116	Peripheral edema	末梢性浮腫	Mild	None	Remedial drug therapy	Resovled
	Vomiting	嘔吐	Mild	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Insomnia	不眠症	Mild	None	None	Resolved
	Dyspnea	呼吸困難	Moderate	None	None	Resolved
	Heart arrest	心停止	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Resolved Hospitalization
38201	Glaucoma	緑内障	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Resovled
38302	Rash	発疹	Moderate	Probable	Study drug discontinued permanently	Resolved
41105	Dyspepsia	消化不良	Mild	Remote	Remedial drug therapy	Resolved
	Flatulence	鼓腸	Mild	Remote	Remedial drug therapy	Resolved
	Dry eyes	眼乾燥	Mild	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Allergic reaction	アレルギー反応	Mild	Probable	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Resolved
42102	Anxiety	不安	Moderate	None	Remedial drug therapy	Insufficient follow-up
	Depression	うつ病	Moderate	None	Remedial drug therapy	Insufficient follow-up
	Constipation	便秘	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Constipation	便秘	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Injection site reaction	注射部位反応	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Nausea	悪心	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
44206	Nausea	悪心	Severe	Possible	Other	Insufficient follow-up
	Vomiting	嘔吐	Severe	Possible	Other	Insufficient follow-up
44207	Fever	発熱	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
44314	Injection site reaction	注射部位反応	Moderate	Probable	Study drug discontinued permanently	Resolved
Treatment group: Monotherapy Standard						
4206	Headache	頭痛	Mild	Remote	Remedial drug therapy	Resolved
	Allergic reaction	アレルギー反応	Moderate	Probable	Study drug discontinued permanently	Resolved
15306	Nausea	悪心	Mild	None	Other	Insufficient follow-up
	Rash	発疹	Moderate	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Nausea	悪心	Severe	Probable	Other	Resolved
22207	Stupor	昏迷	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death

表 2.7.6.21-19　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	COSTART term		Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome of event
	Stupor	昏迷	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
	Fever	発熱	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Aspiration pneumonia	誤嚥性肺炎	Severe	None	Study drug discontinued permanently	Death
25301	Confusion	錯乱	Moderate	Probable	Study drug discontinued permanently	Improved
	Anemia	貧血	Mild	None	None	Resolved
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
35111	Arthralgia	関節痛	Moderate	None	Remedial drug therapy	Resolved
	Abdominal pain	腹痛	Moderate	None	Other	Improved
	Heart failure	心不全	Severe	None	Other	Insufficient follow-up
41108	Rash	発疹	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Intestinal necrosis	腸壊死	Severe	None	Other	Resolved Hospitalization
	Gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血	Mild	None	Other	Resolved
	Hypotension	低血圧	Mild	None	Other	Resolved
59138	Pseudomembranous colitis	偽膜性大腸炎	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Improved
Treatment group: Combination CPFX						
1123	Marrow depression	骨髄抑制	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Improved
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
30130	Bronchitis	気管支炎	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Bronchitis	気管支炎	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Gastrointestinal disorder	胃腸障害	Moderate	None	Other	Resolved
30135	Diarrhea	下痢	Moderate	Possible	Remedial drug therapy	Resolved
	Moniliasis	モニリア症	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Insufficient follow-up
	Cholecystitis	胆嚢炎	Moderate	None	Other	Resolved
Treatment group: Combination Standard						
5120	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Death
	Rash	発疹	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently Remedial drug therapy	Resolved

表 2.7.6.21-19　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	COSTART term		Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome of event
17121	Fever	発熱	Moderate	Probable	Study drug discontinued permanently	Resolved
	Anemia	貧血	Mild	None	None	Resolved
	Sinusitis	副鼻腔炎	Mild	None	None	Resolved
	Respiratory disorder	呼吸障害	Mild	None	Other	Hospitalization
26121	Apnea	無呼吸	Severe	None	Other	Improved
	Kidney function abnormal	腎機能異常	Mild	Possible	Dose of study drug reduced	Worsened
	Kidney function abnormal	腎機能異常	Mild	Possible	Study drug discontinued permanently	Improved

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 9 Data listing 25B

2.7.6.21.2.6.2　　臨床検査値

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、並びに赤血球沈降率、好酸球数及び白血球数の高値が多くみられた。血液生化学的検査項目では、ナトリウム、尿酸及び尿素窒素（BUN）の低値、並びにグルコース、血清グルタミン酸ピルビン酸転移酵素（SGPT）及びアルカリホスファターゼの高値が多くみられた（5.3.5.1.17 MMRR-1325/Section 14 Appendix 8 Table 51A、52A）。

2.7.6.21.3　　結論

CPFX と対照薬の単剤投与を比較したとき、臨床効果の寛解率は投与終了時に両投与で同程度であり、微生物学的効果の菌消失率は早期の評価時期及び投与終了時に CPFX 投与で対照薬投与と比べて高かった。併用投与の比較では、臨床効果の寛解率及び微生物学的効果の菌消失率は、投与終了時及び追跡調査時のいずれも CPFX 投与で対照薬投与と比べて高かったが、群間の差は小さく、効果は同程度と考えられた。

市中肺炎では、CPFX と対照薬の単剤投与の微生物学的効果の菌消失率は同程度の効果を示したが、院内肺炎では CPFX は統計学的に有意に優れた効果を示した。

皮膚・皮膚組織感染では、投与終了時の微生物学的効果の菌消失率は CPFX の単剤投与で対照薬に比べて高かったが、投与終了時の臨床効果の寛解率は対照薬の方が CPFX の単剤投与に比べ高かった。この矛盾の理由として、感染症の主な種類の特性や、両投与で「判定不能」であった被験者の割合が高かったことが考えられた。「判定不能」が多かった理由は、経口抗菌薬が投与された後に評価のために来院した被験者が少なかったため、収集できた追跡データが少なかったことがあげられた。

敗血症では、評価可能被験者数が少なく、臨床効果の評価は限られたものとなった。投与終了時及び追跡調査時の CPFX と対照薬の投与効果は同程度で、いずれも高い有効性を示した。

安全性の検討の結果、重篤又は非重篤な有害事象について、CPFX 及び対照薬投与のいずれでも特別な傾向はみられなかった。合併症又は細菌感染による死亡の発現割合は、両投与とも同程度であった。

2.7.6.22 【国外試験】小児の複雑性尿路感染症患者又は腎盂腎炎患者を対象とした二重盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 100169（報告書番号 MRR-00066）

参照項目：5.3.5.1.18 MRR-00066

2.7.6.22.1 試験計画

試験の標題：

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、シプロフロキサシン（経口懸濁剤、静脈内投与製剤、静脈内投与製剤から経口懸濁剤への切替え）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）を比較する無作為化試験

治験責任医師：

[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：

61 施設〔米国（27 施設）、カナダ（4 施設）、南アフリカ（5 施設）、アルゼンチン（9 施設）、ペルー（3 施設）、ドイツ（6 施設）、コスタリカ（1 施設）、メキシコ（6 施設）〕

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：1999 年 9 月
最後の被験者の完了日 ：2003 年 6 月

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

主要目的：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、セフタジジム（CAZ）の静脈内投与、セフィキシム（CFIX）の経口投与、トリメトプリム・スルファメトキサゾール（TMP／SMX）の経口投与、CAZ の静脈内投与から CFIX の経口投与への切替え投与、CAZ の静脈内投与から TMP／SMX の経口投与への切替え投与を対照として比較した、シプロフロキサシン（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）の安全性を検討する。

副次目的：

対照薬と比較した CPFX の神経系に対する安全性を検討する。

CPFX 又は対照薬投与時の臨床効果及び微生物学的効果を、治験薬最終投与後 5～9 日目（治癒判定時）及び治験薬最終投与後 28～42 日目（追跡調査 1 回目）に検討する。

試験方法：

本試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検試験であった。
被験者を、無作為割付け前に治験責任（分担）医師が判断した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 CPFX 又は対照薬〔CFIX 又は TMP／SMX（カナダのみ）〕を経口投与した。
第 2 層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）

Pseudomonas 属菌に対する感染症の既往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、全期間に静脈内投与を行った。CPFX の投与量は以下のように複雑性尿路感染症の重症度によって調節した。追跡調査として、3 ヵ月ごとに 1 年目まで来院することとした。各来院時に歩行／関節検査を行い、筋骨格系及び神経系に関する有害事象を収集した。

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）

診断と選択基準：
小児の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象とした。
選択基準
(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)　クリーンキャッチ中間尿検査（MSU）、間欠導尿法、留置カテーテル法又は恥骨上膀胱穿刺によって採取した尿の培養検査が陽性であったもの
陽性は、MSU では 10^5CFU/mL 以上、尿道留置カテーテル法では 10^5CFU/mL 以上、間欠導尿では 10^4CFU/mL 以上、恥骨上膀胱穿刺では 10^3CFU/mL 以上とした。
培養検査以外のすべての選択基準を満たす場合は、培養検査の結果の入手前に組入れ可能とした。
(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回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、若しくは児童又は青年で膀胱尿管逆流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有するもの
(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

除外基準

(1) フルオロキノロン、セファロスポリンなど治験薬又は関連する化合物に対して過敏症をもつもの、若しくはペニシリンに対して重度の過敏症をもつもの
(2) フルオロキノロン、セファロスポリン及びサルファ剤など治験薬又は関連する化合物に対して過敏症をもつもの、若しくはペニシリンに対して重度の過敏症をもつもの（カナダのみ）
(3) 試験開始前1ヵ月以内に他の臨床試験に参加したもの
(4) 過去に本試験に組入れられたもの
(5) 重度の肝機能障害〔ベースラインのアラニントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）、ビリルビン値が正常値上限の3倍超〕を認めるもの
(6) 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが60mL/min未満）を認めるもの
(7) 妊娠中又は授乳中の女性、並びに妊娠可能な女性で不確実な避妊方法を使用しているもの。妊娠可能な女性は、投与期間中に確実な避妊方法又は禁欲法を用いることとした。確実な避妊方法には、バリア法（コンドーム、避妊ペッサリー、子宮内避妊具、避妊用インプラントなど）を含む。
(8) 治験薬の経口投与を受ける場合、食事前2時間以内又は食事後に治験薬投与が不可であるような幼児用栄養製剤の摂取に依存しているもの
(9) スクリーニング前48時間以内に、有効な抗菌薬（複雑性尿路感染症の兆候及び症状の軽減を臨床的に確認された）を治療用量で投与されたもの
(10) 抗菌薬の全身投与の併用を必要とするもの
(11) てんかん発作のリスクを有するもの、痙攣性疾患又は頭部外傷の既往をもつもの、現在抗てんかん薬の投与を受けているもの、又は脳卒中後2ヵ月以内であるもの
(12) 後天性免疫不全症候群（AIDSガイドラインに従いCD4数が200/mm^3未満）のもの。治験実施計画書ではヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査の実施は規定しなかった。
(13) 試験組入れ前14日以内にキノロン系薬剤の投与を受けたもの
(14) リウマチ性基礎疾患、外傷による関節障害又は関節症に関連する基礎症状を有するもの。筋骨格系検査の妨げとなる症状を有するもの。
(15) 1施設につき、最初に組入れる10例のうち、2例を超える12～16歳の組入れは禁止した。10例を超える患者を組入れる場合、12～16歳の患者の追加組入れを可とした。
(16) 二分脊椎症の幼児及び小児で、下肢の完全麻痺又は不完全麻痺（両下肢の主要筋群の運動力0/1＋）があるもの、上肢筋群使用によってしか移動可能でないもの、下肢の重度の先天性又は後天性の神経-整形外科的な構造の異常による疾病（両側神経障害性関節症、股関節形成不全又は脱臼、関節拘縮）をもつもの

有効性の評価項目：

主要評価項目：治験薬最終投与後5～9日目（治癒判定時）の臨床効果
治癒判定時に臨床効果を「治癒（Cure）」、「改善（Improvement）」、「再発（Relapse）」、「無効（Failure）」及び「判定不能（Indeterminate）」のいずれかに判定し、分類した。

副次評価項目：
治験薬最終投与後28～42日目（追跡調査1回目）の臨床効果：
追跡調査1回目に臨床効果を「継続して治癒（Susteined cure）」、「無効」、「再発」及び「判定不能」のいずれかに判定し、分類した。
微生物学的効果（治癒判定時及び追跡調査1回目）：
治癒判定時に微生物学的効果を「消失（Eradication）」、「存続（Persistence）」、「判定不

能」、「重複感染（Superinfection）」及び「新規感染（New infection）」のいずれかに判定し、分類した。
追跡調査1回目に微生物学的効果を「継続して消失（Continued eradication）」、「存続」、「再発（Recurrence）」、「重複感染」、「新規感染」及び「判定不能」のいずれかに判定し、分類した。

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査、バイタルサイン、理学的検査（関節検査を含む）

治験薬最終投与後28～42日目（追跡調査1回目）の関節症の発現を、治験実施計画書での安全性の主要評価項目とした。
1年目の追跡調査時（治験薬最終投与後1年）までの筋骨格系（関節、関節軟骨、腱及び靱帯）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、核磁気共鳴画像法（MRI）検査を行った。
1年目の追跡調査時までの神経系の安全性を評価した。

薬物動態の評価項目：
本試験のCPFXの血中濃度データを他の試験とともに蓄積し、母集団薬物動態解析による薬物動態評価を予定した（5.3.3.5.2 MRC-01209）。

被験者数：
計画時：436例（CPFX群218例、対照群218例）
被験者数の設定根拠
CPFX群及び対照群の関節症の発現割合をともに1.5%、デルタ値（臨床的に許容できる差）を6%、有意水準を片側0.025としたとき、436例（1：1の割付けで各群218例）という被験者数により99.8%の検出力で非劣性を示すことができる。なお、この被験者数は、多施設共同試験にともなうばらつきの増加を考慮した15%の上乗せ分を含んでいる。
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を両群で90%と仮定し、デルタ値を12%、有意水準を片側0.025とすると、被験者数が436例の場合（解析からの除外は20%と想定）、93.5%の検出力で非劣性を示すことができる。なお、検出力の算出にはRodaryの式を用いた。また、6%及び12%というデルタ値は米国食品医薬品局（FDA）との取り決めにより決定した。
治験実施計画書の改訂により追加の比較データを得るため目標被験者数を436例から640例に引き上げた。既に計画されていた被験者数で十分な検出力が得られることから、目標被験者数の引き上げにより検出力はさらに増加したと考えられる。

解析時：
安全性解析対象集団（SAF）：684例（CPFX群335例、対照群349例）
有効性解析対象集団：442例（CPFX群211例、対照群231例）

解析方法：
有効性：
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、感染症別に群間の差（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差の95%CIの下限値が－12%を下回らない場合にCPFX投与は対照薬投与に対して非劣性と判断した。
有効性の解析では疾患別の影響を考慮した。

安全性：
主要評価項目を追跡調査1回目の関節症の発現割合とした。
関節症の発現について、Mantel-Haenszel型の重み（疾患群と治療のタイプを層とした）を用いて群間の差CPFX群－対照群）の両側95%CIを算出した。差の95%CIの上限値が6%未満である場合、CPFX投与は対照薬投与に対して非劣性と判断した。
臨床検査値は記述統計量及び正常範囲からの外れ値により解析した。

2.7.6.22.2 成績

2.7.6.22.2.1 被験者の内訳

689 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 337 例、対照群に 352 例が割付けられた。689 例のうち 684 例（CPFX 群 335 例、対照群 349 例）が治験薬投与を 1 回以上受けた。5 例（2 例、3 例）は治験薬投与の有無が不明であった。575 例（279 例、296 例）が試験を完了し、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。治験実施計画書に従った治験薬の投与を受けた被験者は 442 例であった（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/1、14.1/2）。

試験を中止した被験者の内訳は、CPFX 群 58 例、対照群 56 例であった。主な中止理由は、「治験実施計画書からの逸脱」（CPFX 群 32 例、対照群 30 例）、「同意撤回」（13 例、10 例）及び「有害事象」（10 例、5 例）であった（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/2）。

2.7.6.22.2.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬投与を 1 回以上受けた 684 例（CPFX 群 335 例、対照群 349 例）を SAF とした。

有効性解析対象集団は 442 例（CPFX 群 211 例、対照群 231 例）であった（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/3）。

組入れられた 689 例のうち SAF 及び有効性解析対象集団から除外された被験者は、247 例（CPFX 群 126 例、対照群 121 例）であった。除外理由は、「無作為化前に原因菌を確認できず」（44 例、36 例）、「治験実施計画書逸脱」（28 例、25 例）、「無作為前の培養において十分な細菌数が得られず」（16 例、16 例）、「投与期間が不適切」（19 例、10 例）、「選択基準及び除外基準逸脱」（12 例、15 例）の被験者が多かった（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/3）。

2.7.6.22.2.3 被験者背景

以下に SAF の人口統計学的及びベースライン特性を示す（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/12）。

男性の割合は、CPFX 群 19%（62 例）、対照群 19%（65 例）であった。

年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX 群では 6.3±3.8 歳（1～16 歳）、対照群では 6.2±3.7 歳（1～17 歳）であった。

白人の割合は CPFX 群 39%（130 例）、対照群 38%（134 例）、ヒスパニック系の割合は CPFX 群 30%（102 例）、対照群 31%（109 例）、分類不可の割合は CPFX 群 28%（95 例）、対照群 27%（93 例）であった。

感染症では、腎盂腎炎の割合は CPFX 群 51%（171 例）、対照群 52%（183 例）、複雑性尿路感染症の割合は CPFX 群 49%（164 例）、対照群 48%（166 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 217、対照群 223）（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/16）。

以下に有効性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性を示す（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/4）。

男性の割合は、CPFX 群 15%（32 例）、対照群 14%（33 例）であった。

年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では 5.8±3.6 歳（1～16 歳）、対照群では 6.3±3.6 歳（1～15 歳）であった。

白人の割合は CPFX 群 37%（79 例）、対照群 38%（87 例）、ヒスパニック系の割合は CPFX 群 31%（65 例）、対照群 30%（69 例）、分類不可の割合は CPFX 群 31%（65 例）、対照群 32%（73 例）であった。

感染症では、腎盂腎炎の割合は CPFX 群 56%（119 例）、対照群 59%（137 例）、複雑性尿路感染症の割合は CPFX 群 44%（92 例）、対照群 41%（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、対照群 185）（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/7）。

2.7.6.22.2.4　服薬状況

以下に SAF の服薬状況を示す。

治験薬の投与回数全体の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 22.9±14.3 回（1～123 回）、対照群 23.8±14.9 回（1～161 回）であり、静脈内投与回数の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 13.5±10.0 回（3～42 回）、対照群 12.1±10.2 回（1～43 回）、経口投与回数の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 22.1±12.5 回（1～111 回）、対照群 23.1±13.5 回（1～158 回）であった（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/19）。

治験薬の投与期間全体の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 10.6±3.8 日（1～22 日）、対照群 10.9±3.5 日（1～23 日）であり、静脈内投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 5.3±3.0 日（2～14 日）、対照群 5.0±3.4 日（1～15 日）、経口投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 10.3±3.7 日（1～22 日）、対照群 10.7±3.3 日（1～22 日）であった（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/18）。

対照群で投与された治験薬の内訳は、CAZ 静脈内投与が 45 例、CFIX 経口投与が 297 例、TMP／SMX 経口投与が 7 例であった（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/17）。

以下に有効性解析対象集団の服薬状況を示す。

治験薬の投与回数全体の平均値±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）であり、静脈内投与回数の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 13.1±9.5 回（4～39 回）、対照群 15.0±11.8 回（3～43 回）、経口投与回数の平均値±SD（範

囲）は CPFX 群 23.9±8.8 回（4～92 回）、対照群 24.2±11.8 回（1～158 回）であった（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/10）。

治験薬の投与期間全体の平均値±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）であり、静脈内投与期間の平均値±SD（範囲）は CPFX 群 5.1±2.6 日（2～11 日）、対照群 6.0±3.9 日（1～15 日）、経口投与期間の平均値±SD（範囲）は CPFX 群 11.6±2.7 日（3～22 日）、対照群 11.6±2.6 日（2～22 日）であった（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/9）。

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（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/8）。

2.7.6.22.2.5　有効性の結果

2.7.6.22.2.5.1　有効性主要評価項目（治癒判定時の臨床効果）

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 2.7.6.22-1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 CI の下限値は－1.3%であり、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 2.7.6.22-1　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 (%)
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)
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)
95% Confidence interval [a]			[-1.3, 7.3]			

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

a: Mantel-Haenszel estimate of difference (Ciprofloxacin - Comparator) in rates (Improvement + Cure vs Failure + Relapse)

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

感染症別の臨床効果が「治癒」であった被験者の割合は、複雑性尿路感染が 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）。

2.7.6.22.2.5.2　　有効性副次評価項目

追跡調査 1 回目の臨床効果

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 2.7.6.22-2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 2.7.6.22-2　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 (%)
Missing	15/211 (7.1)	19/231 (8.2)
Failure	10/211 (4.7)	16/231 (6.9)
Indeterminate	0	2/231 (0.9)
Relapse	11/211 (5.2)	15/231 (6.5)
Sustained cure	175/211 (82.9)	179/231 (77.5)

CPFX: ciprofloxacin

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.2/3

微生物学的効果

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 2.7.6.22-3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%（178／206 例）、対照群 81%（181／224 例）、群間差の 95% CI の下限値は－1.4%であり、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 2.7.6.22-3　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 (%)
Missing	1	0
Eradication	178/206 (86)	181/224 (81)
Persistence	22/206 (11)	21/224 (9)
Indeterminate	4	7
Superinfection	2/206 (<1)	10/224 (4)
New infection	4/206 (2)	12/224 (5)
95% Confidence interval [a]	[-1.4, 12.6]	

CPFX: ciprofloxacin

a: Mantel-Haenszel estimate of difference (Ciprofloxacin - Comparator) in rates (Eradication vs Persistence + Superincection + New infection)

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 78%（69／89 例）、対照群 68%（63／92 例）、腎盂腎炎が CPFX 群 93%（109／117 例）、対照群 89%（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 2.7.6.22-4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%（149／196 例）、対照群 69%（147／213 例）であった。

表 2.7.6.22-4　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 (%)
Missing	1	0
Eradication with recurrence	11/196 (6)	26/213 (12)
Persistence	22/196 (11)	21/213 (10)
Indeterminate	14	18
Superinfection	2/196 (1)	9/213 (4)
Continued eradication	149/196 (76)	147/213 (69)
New infection	12/196 (6)	10/213 (5)

CPFX: ciprofloxacin

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

2.7.6.22.2.6　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.22.2.6.1　有害事象

2.7.6.22.2.6.1.1　有害事象：追跡調査 1 回目

追跡調査 1 回目までに、CPFX 群又は対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.22-5に示す。

追跡調査 1 回目までの有害事象の発現割合は、CPFX 群 41%（138／335 例）、対照群 31%（109／349 例）であった。

筋骨格系有害事象の発現割合は、CPFX 群 7%（24／335 例）、対照群 4%（14／349 例）であった。神経系有害事象の発現割合は、CPFX 群 3%（9／335 例）、対照群 2%（7／349 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、下痢（CPFX 群 5%、対照群 4%）、関節痛（5%、3%）及び嘔吐（5%、1%）であった。

表 2.7.6.22-5　追跡調査 1 回目までの有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=335) n (%)	Comparator (N=349) n (%)
Any body system	全事象	138 (41)	109 (31)
Body as a whole	一般・全身障害および投与部位の状態	46 (14)	36 (10)
Abdominal pain	腹痛	11 (3)	2 (<1)
Accidental injury	事故による外傷	10 (3)	5 (1)
Fever	発熱	7 (2)	4 (1)
Headache	頭痛	4 (1)	10 (3)
Cardiovascular	心臓障害、血管障害	7 (2)	3 (<1)
Digestive	胃腸障害	50 (15)	31 (9)
Diarrhea	下痢	16 (5)	14 (4)
Vomiting	嘔吐	16 (5)	5 (1)
Dyspepsia	消化不良	9 (3)	5 (1)
Nausea	悪心	9 (3)	3 (<1)
Hemic and lymphatic	血液およびリンパ系障害	9 (3)	8 (2)
Metabolic & nutritional	代謝および栄養障害	2 (<1)	2 (<1)
Musculoskeletal	筋骨格系および結合組織障害	24 (7)	14 (4)
Arthralgia	関節痛	17 (5)	9 (3)
Myalgia	筋肉痛	1 (<1)	6 (2)
Nervous	神経系障害	9 (3)	7 (2)
Respiratory	呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (7)	28 (8)
Rhinitis	鼻炎	10 (3)	7 (2)
Asthma	喘息	6 (2)	8 (2)
Skin and appendages	皮膚および皮下組織障害	10 (3)	14 (4)
Rash	発疹	6 (2)	12 (3)
Special senses	感覚障害	3 (<1)	1 (<1)
Urogenital	腎および尿路障害	27 (8)	21 (6)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	7 (2)	3 (<1)
Urinary tract infection	尿路感染	5 (1)	7 (2)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Notes: Incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/16

2.7.6.22.2.6.1.2　　治験薬と関連のある有害事象：追跡調査 1 回目

本試験では、有害事象と治験薬との因果関係について、「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）」又は「評価不能（Not assessable）」のいずれかに判定した。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を治験薬と関連のある有害事象とした。

追跡調査 1 回目までに、CPFX 群又は対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.22-6に示す。

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 16%（53／335 例）、対照群 12%（43／349 例）であった。

治験薬と関連のある筋骨格系有害事象の発現割合は、CPFX 群 3%（9／335 例）、対照群 1%（5／349 例）であった。治験薬と関連のある神経系有害事象の発現割合は、CPFX 群 1%（5／335 例）、対照群 1%未満（2／349 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 4%、対照群 3%）、嘔吐（3%、1%未満）及び消化不良（2%、1%未満）であった。

表 2.7.6.22-6　追跡調査 1 回目までの治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=335) n (%)	Comparator (N=349) n (%)
Any body system	全事象	53 (16)	43 (12)
Body as a whole	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (3)	7 (2)
Cardiovascular	心臓障害、血管障害	0	1 (<1)
Digestive	胃腸障害	31 (9)	17 (5)
Diarrhea	下痢	13 (4)	10 (3)
Vomiting	嘔吐	9 (3)	1 (<1)
Dyspepsia	消化不良	7 (2)	2 (<1)
Hemic and lymphatic	血液およびリンパ系障害	5 (1)	6 (2)
Metabolic & nutritional	代謝および栄養障害	1 (<1)	2 (<1)
Musculoskeletal	筋骨格系および結合組織障害	9 (3)	5 (1)
Nervous	神経系障害	5 (1)	2 (<1)
Respiratory	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	4 (1)
Skin and appendages	皮膚および皮下組織障害	4 (1)	4 (1)
Urogenital	腎および尿路障害	4 (1)	2 (<1)

CPFX: ciprofloxacin, 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 or after treatment.

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/17

2.7.6.22.2.6.1.3　　有害事象：1 年目の追跡調査時まで

1 年目の追跡調査時までに、CPFX 群又は対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.22-7に示す。

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%（151／335 例）、対照群 36%（124／349 例）であった。

筋骨格系有害事象の発現割合は、CPFX 群 11%（36／335 例）、対照群 7%（25／349 例）であった。神経系有害事象の発現割合は、CPFX 群 5%（17／335 例）、対照群 4%（13／349 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%、対照群 5%）下痢（5%、4%）、事故による外傷（5%、3%）及び嘔吐（5%、1%）であった。

1 年目の追跡調査時までの関節痛の発現割合は CPFX 群 7.5%、対照群 4.6%、関節症の発現割合は CPFX 群 1.2%、対照群 0.3%、筋肉痛の発現割合は CPFX 群 0.9%、対照群 2.3%であった。腱障害は対照群の 1 例（0.3%）のみに報告され、CPFX 群では報告されなかった。その他の筋骨格系事象の発現割合は、いずれの群でも 1%未満であった。

表 2.7.6.22-7 1 年目の追跡調査時までの有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=335) n (%)	Comparator (N=349) n (%)
Any body system	全事象	151 (45)	124 (36)
Body as a whole	一般・全身障害および投与部位の状態	58 (17)	44 (13)
Accidental injury	事故による外傷	17 (5)	11 (3)
Abdominal pain	腹痛	12 (4)	2 (<1)
Fever	発熱	7 (2)	4 (1)
Headache	頭痛	6 (2)	11 (3)
Leg pain	下肢痛	6 (2)	5 (1)
Cardiovascular	心臓障害、血管障害	9 (3)	4 (1)
Digestive	胃腸障害	50 (15)	31 (9)
Diarrhea	下痢	16 (5)	14 (4)
Vomiting	嘔吐	16 (5)	5 (1)
Dyspepsia	消化不良	9 (3)	5 (1)
Nausea	悪心	9 (3)	3 (<1)
Hemic and lymphatic	血液およびリンパ系障害	9 (3)	10 (3)
Metabolic & nutritional	代謝および栄養障害	2 (<1)	2 (<1)
Musculoskeletal	筋骨格系および結合組織障害	36 (11)	25 (7)
Arthralgia	関節痛	25 (7)	16 (5)
Myalgia	筋肉痛	3 (<1)	8 (2)
Nervous	神経系障害	17 (5)	13 (4)
Respiratory	呼吸器、胸郭および縦隔障害	23 (7)	28 (8)
Rhinitis	鼻炎	10 (3)	7 (2)
Asthma	喘息	6 (2)	8 (2)
Skin and appendages	皮膚および皮下組織障害	10 (3)	14 (4)
Rash	発疹	6 (2)	12 (3)
Special senses	感覚障害	3 (<1)	1 (<1)
Urogenital	腎および尿路障害	27 (8)	22 (6)
Pyelonephritis	腎盂腎炎	7 (2)	3 (<1)
Urinary tract infection	尿路感染	5 (1)	7 (2)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Notes: Incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/18

1 年目の追跡調査時までの重症度が高度の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.22-8に示す。

1 年目の追跡調査時までに報告された重症度が高度の有害事象の発現割合は、CPFX 群 4%（12／335 例）、対照群 3%（11／349 例）であった。

表 2.7.6.22-8　1 年目の追跡調査時までの重症度が高度な有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=335) n (%)	Comparator (N=349) n (%)
Any body system	**全事象**	**12 (4)**	**11 (3)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**5 (1)**	**3 (<1)**
Accidental injury	事故による外傷	2 (<1)	2 (<1)
Headache	頭痛	0	1 (<1)
Abdominal pain	腹痛	1 (<1)	0
Pain	疼痛	1 (<1)	0
Carcinoma	癌	1 (<1)	0
Digestive	**胃腸障害**	**3 (<1)**	**0**
Diarrhea	下痢	1 (<1)	0
Vomiting	嘔吐	1 (<1)	0
Nausea	悪心	1 (<1)	0
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (<1)**	**1 (<1)**
Arthralgia	関節痛	1 (<1)	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (<1)
Myopathy	ミオパチー	1 (<1)	0
Nervous	**神経系障害**	**1 (<1)**	**5 (1)**
Convulsion	痙攣	1 (<1)	2 (<1)
Neuropathy	ニューロパチー	0	1 (<1)
Cerebral hemorrhage	脳出血	0	1 (<1)
Meningomyelocele	髄膜脊髄瘤	0	1 (<1)
Subdural hematoma	硬膜下血腫	0	1 (<1)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (<1)**	**0**
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (<1)	0
Skin And Appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**1 (<1)**
Rash	発疹	0	1 (<1)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**4 (1)**	**2 (<1)**
Pyelonephritis	腎盂腎炎	4 (1)	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	1 (<1)
Urogenital surgery	泌尿生殖器外科手術	0	1 (<1)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Notes: Incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event at the indicated intensity with a start date during or after treatment. 2 events with missing intensity not included.

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/21

2.7.6.22.2.6.1.4　治験薬と関連のある有害事象：1 年目の追跡調査時まで

1 年目の追跡調査時までに、CPFX 群又は対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.22-9に示す。

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 16%（53／335 例）、対照群 13%（44／349 例）であった。

治験薬と関連のある筋骨格系有害事象の発現割合は、CPFX 群 3%（9／335 例）、対照群 2%（6／349 例）であった。治験薬と関連のある神経系有害事象の発現割合は、CPFX 群 1%（5／335 例）、対照群 1%未満（2／349 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 4%、対照群 3%）、嘔吐（3%、1%未満）及び消化不良（2%、1%未満）であった。

治験薬と関連があると判定された関節痛は、CPFX 群 1.5%、対照群 0.9%であった。その他の筋骨格系有害事象の発現割合はいずれの群でも 1%未満であった。

表 2.7.6.22-9　1 年目の追跡調査時までの治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=335) n (%)	Comparator (N=349) n (%)
Any body system	全事象	53 (16)	44 (13)
Body as a whole	一般・全身障害および投与部位の状態	10 (3)	7 (2)
Cardiovascular	心臓障害、血管障害	0	1 (<1)
Digestive	胃腸障害	31 (9)	17 (5)
Diarrhea	下痢	13 (4)	10 (3)
Vomiting	嘔吐	9 (3)	1 (<1)
Dyspepsia	消化不良	7 (2)	2 (<1)
Hemic and lymphatic	血液およびリンパ系障害	5 (1)	6 (2)
Metabolic & nutritional	代謝および栄養障害	1 (<1)	2 (<1)
Musculoskeletal	筋骨格系および結合組織障害	9 (3)	6 (2)
Nervous	神経系障害	5 (1)	2 (<1)
Respiratory	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	4 (1)
Skin and appendages	皮膚および皮下組織障害	4 (1)	4 (1)
Urogenital	腎および尿路障害	4 (1)	2 (<1)

CPFX: ciprofloxacin, 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 or after treatment.

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/19

2.7.6.22.2.6.1.5　死亡

試験期間中の死亡は CPFX 群で 1 例、対照群で 1 例であった。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（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.2/3）。いずれも治験薬との因果関係は否定された。CPFX 群 1 例は第 14 日に、対照群 1 例は第 661 日に死亡した。

2.7.6.22.2.6.1.6　　重篤な有害事象

重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.22-10に示す。

重篤な有害事象は、CPFX 群で 25 例に 33 件、対照群で 20 例に 29 件であった。

すべての重篤な有害事象は治験薬との因果関係を「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は 1 例（被験者番号 301100）のみにミオパチーが認められた。

表 2.7.6.22-10　重篤な有害事象（SAF）

Treatment Group	Patient	COSTART ter Preferred term		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 2.7.6.22-10　重篤な有害事象（SAF）（続き）

Treatment Group	Patient	COSTART ter Preferred term		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	尿路感染	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	先天性泌尿生殖器異常	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

2.7.6.22.2.6.1.7　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.6.22-11に示す。

投与中止に至った有害事象は CPFX 群で 10 例、対照群で 5 例に認められた（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.1/2）。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。

表 2.7.6.22-11 投与中止に至った有害事象を発現した被験者一覧（SAF）

Treatment Group	Patient	COSTART ter Preferred term		Severity of AE	Outcome of event	Reason for premature termination
CPFX	14001	Nausea	悪心	Severe	Resolved	Adverse event
		Abdominal pain	腹痛	Mild	Resolved	Adverse event
	27001	Vaginal moniliasis	膣モニリア症	Moderate	Resolved	Adverse event
	27007	Palpitation	動悸	Mild	Resolved	Adverse event
		Somnolence	傾眠	Mild	Resolved	Adverse event
	306003	Vomiting	嘔吐	Moderate	Resolved	Insufficient therapeutic effect
		Nausea	悪心	Moderate	Resolved	Insufficient therapeutic effect
	306005	Hepatitis	肝炎	Moderate	Resolved	Adverse event
	304001	Moniliasis	モニリア症	Mild	Resolved	Adverse event
	707021	Carcinoma	癌	Severe	Improved	Adverse event
	707033	Dyspepsia	消化不良	Moderate	Resolved	Adverse event
		Vomiting	嘔吐	Mild	Resolved	Adverse event
	401048	Nervousness	神経過敏	Moderate	Resolved	Adverse event
		Diarrhea	下痢	Mild	Resolved	Adverse event
	506014	Urticaria	蕁麻疹	Moderate	Improved	Adverse event
	11017	Vomiting	嘔吐	Mild	Resolved	Adverse event
	309014	Pyelonephritis	腎盂腎炎	Severe	Resolved	Protocol violaion
CAZ	15060	Sepsis	敗血症	Moderate	Resolved	Adverse event
	303046	Pyelonephritis	腎盂腎炎	Moderate	Resolved	Insufficient therapeutic effect
CFIX	16009	Urinary tract infection	尿路感染	Moderate	Resolved	Adverse event
	307024	Urinary tract disorder	尿路障害	Moderate	Resolved	Adverse event
	401069	Urticaria	蕁麻疹	Mild	Insufficient follow-up	Adverse event
	401095	Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	Moderate	Resolved	Adverse event

CFIX: cefixime, CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.2/1

2.7.6.22.2.6.1.8 関節症の発現：追跡調査１回目（主要評価項目）

潜在的な筋骨格系の異常を検討するため、独立小児安全性委員会（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。

追跡調査1回目までの関節症の発現例数及び割合を表 2.7.6.22-12に示す。

追跡調査 1 回目までの関節症の発現割合は、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。

表 2.7.6.22-12 追跡調査1回目までの関節症の発現例数及び割合（SAF）

Route of treatment	CPFX n/N (%)	Comparator n/N (%)
All	31/335 (9.3)	21/349 (6.0)
po	27/296 (9.1)	21/304 (6.9)
iv	4/ 39 (10.3)	0
95% Confidence interval [a]	[-0.8, 7.2]	

CPFX: ciprofloxacin, iv: intraveneous infusion, po: per os, SAF: safety analysis set

a: Mantel-Haenszel estimate of difference (Ciprofloxacin - Comparator) in rates (yes vs no)

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/1, 14.3.1/2

2.7.6.22.2.6.1.9 関節症の発現：1年目の追跡調査時（副次評価項目）

1 年目の追跡調査時までの関節症の発現例数及び割合を表 2.7.6.22-13に示す。

1 年目の追跡調査時までの関節症の発現割合は、CPFX 群 13.7%（46／335 例）、対照群 9.5%（33／349 例）であった。

表 2.7.6.22-13 1年目の追跡調査時までの関節症の発現例数及び割合（SAF）

Route of treatment	CPFX n/N (%)	Comparator n/N (%)
All	46/335 (13.7)	33/349 (9.5)
po	40/296 (13.5)	29/304 (9.5)
iv	6/ 39 (15.4)	4/ 45 (8.9)

CPFX: ciprofloxacin, iv: intraveneous infusion, po: per os, SAF: safety analysis set

Source: 5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/4

2.7.6.22.2.6.2 臨床検査値

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であり、CPFX 群の 4%（13／316 例）、対照群の 3%（11／328 例）に認められた（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.5/3）。

臨床検査値異常の発現割合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。

2.7.6.22.2.6.3　　バイタルサイン

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、脈拍数及び体温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（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.5/4）。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、両群とも投与期間中で 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（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.5/5）。

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。（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/8）。

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で正常であった。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（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/9）。

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（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/10）。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。いずれの関節の外観異常もベースライン時又は治験薬投与下（treatment-emergent）の発現にかかわらず、関節症の可能性を IPSC が評価した。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（5.3.5.1.18 MRR-00066/Table 14.3.1/11）。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。いずれの歩行異常もベースライン時又は治験薬投与下（treatment-emergent）の発現にかかわらず、関節症の可能性を IPSC が評価した。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。

2.7.6.22.3　　結論

小児の有効性解析対象集団の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 96%、対照群 93%であった。また、治癒判定時の微生物学的効果の菌消失率は、CPFX 群 86%、対照群 81%であった。そのため、小児の複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎患者において CPFX は有効であると結論づけられた。

関節症の発現割合は、臨床的に意味のある差を 6%としたとき、CPFX 投与の対照薬投与に対する非劣性が認められなかった。

本試験、並びに成人及び小児の使用経験における CPFX の安全性及び有効性プロファイルにより、小児の複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎患者を対象とした CPFX 10～20mg/kg の 1 日 2 回経口投与及び 6～10mg/kg の 1 日 3 回の静脈内投与（投与期間は 10～21 日）は適切であると考えられた。

2.7.6.23 【国外試験】小児の感染症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験100201（報告書番号 MRR-A43438）

参照項目：5.3.5.1.19 MRR-A43438

2.7.6.23.1 試験計画

試験の標題：
小児の感染症患者を対象として、シプロフロキサシン（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（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）を比較する非盲検、非無作為化、長期安全性観察試験

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：
68施設〔米国（67施設）、カナダ（1施設）〕

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：1999年10月
最後の被験者の完了日：2008年1月

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：
主要目的：小児の感染症患者を対象として、シプロフロキサシン（CPFX）又は非キノロン系抗菌薬投与後の長期追跡調査時の関節症及び筋骨格系後遺症の発現割合を評価する。CPFX又は非キノロン系抗菌薬投与後の長期及び短期の神経系における忍容性を評価する。

試験方法：
本試験は、多施設共同、非盲検、長期安全性観察試験であった。
試験への組入れ前に、感染症、患者の状態、病歴歴及び治験責任（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）を行うかを決定した。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。治験薬の投与期間は概して7～21日とした。CPFXの投与量は、経口投与の場合5～20mg/kgの1日2回（最大1,500mg／日）、静脈内投与の場合6mg/kgの1日2回～12mg/kgの1日3回（最大1,200mg／日）が推奨された。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、安全性の評価を行った。また、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、非キノロン系抗菌薬群は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、非キノロン系抗菌薬群は2年間追跡調査を行った。

診断と選択基準：
小児の感染症患者を対象とした。
<u>選択基準</u>
(1) 生後2ヵ月から年齢16歳（17歳の誕生日以前）のもの
(2) 各治験審査委員会のガイドラインに従って患者及び両親又は保護者が文書により同意したもの

組入れ前にCPFX又は非キノロン系抗菌薬投与を受けた患者であっても、投与から72時間以内であれば試験への組入れを可とした。
がん化学療法を受けている低リスクの発熱性好中球減少症患者は、発熱から10日以内に好中球減

少症が寛解（好中球数が 500/mm³以上）すると見込まれる場合に組入れ可とした。
　腹痛、悪心、嘔吐又は下痢（1 日 6 回の軟便）を呈する好中球減少症患者は、静脈内投与による治療中で、以下の除外基準のいずれにも該当しない場合に組入れ可とした。

除外基準

下記基準のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

(1)　がん化学療法を受けている低リスクの発熱性好中球減少症患者で、血行動態が不安定、神経学的又は精神的な状態変化、血管内留置カテーテル感染、皮下トンネル感染又は新たな肺浸潤影が認められたもの
(2)　原疾患として嚢胞性繊維症の急性増悪を有するもの
(3)　急性又は慢性の髄膜炎を有するもの
(4)　脳膿瘍を有するもの
(5)　急性又は亜急性の細菌性心内膜炎を有するもの
(6)　CPFX を予防目的の抗菌薬として投与されているもの（がん化学療法を受けている低リスクの発熱性好中球減少症患者を除く）
(7)　骨又は関節感染症（化膿性関節炎）を有するもの
(8)　下記のうち 1 つ以上の病歴を有するもの
- 関節炎（カテゴリー分けなし）
- 若年性関節リウマチ
- 関節リウマチ
- 全身性エリテマトーデス
- 脊椎炎（病因不問）
- リウマチ熱
- 乾癬
- 炎症性腸疾患
- ベーチェット症候群
- 軟骨軟化症
- 過可動性
- 骨関節炎

(9)　治験薬投与前 90 日以内に骨折していたもの（小骨折及び大骨折を含む）
(10)　リウマチ性基礎疾患、外傷による関節障害又は関節症に関連する基礎症状をもつもの。筋骨格系検査の妨げとなる症状をもつもの。
(11)　ベースライン時（投与前）に筋骨格系の異常が認められたもの
(12)　二分脊椎症の幼児及び小児で、下肢の完全麻痺又は不完全麻痺（両下肢の主要筋群の運動力 0/1＋）があるもの、上肢筋群使用によってしか移動可能でないもの、下肢の先天性又は後天性の神経-整形外科的な構造の異常による疾病（両側神経障害性関節症、股関節形成不全又は脱臼、関節拘縮）をもつもの。原疾患として二分脊椎症と診断された小児の組入れは、目標被験者数の 20%以下とした。二分脊椎症患者の組入れ停止の時期については Bayer HealthCare 社が各施設に通知を行うこととした。
(13)　てんかん発作のリスクを有するもの、痙攣性疾患又は頭部外傷の病歴をもつもの、現在抗てんかん薬の投与を受けているもの、又は脳卒中後 2 ヵ月以内であるもの
(14)　関節症に影響する抗菌薬の全身投与を併用しているもの。本試験で CPFX が投与される観察期間中に、追加のキノロン投与が受けられないもの。
(15)　本試験開始前 1 ヵ月以内に、企業が治験依頼者である臨床試験に参加したもの〔小児の複雑性尿路感染症患者を対象とした CPFX の臨床試験（試験 100169）に参加した幼児、小児及び青年を除く。当該患者は CPFX による 2 コース目の投与又は非キノロン系抗菌薬による新規の投与を受けておらず、試験 100169 と試験 100201 では収集する筋骨格情報が同一であるため、試験開始から 1 年目であればいつでも本試験への参加を可能とした。後ろ向き調査の 1 年目データの収集に同意を取得することとした。〕
(16)　重度の肝機能障害〔ベースラインのアラニントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸

トランスアミナーゼ（AST）、ビリルビン値が正常値上限の3倍超〕を認めるもの
(17)　重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが30mL/min未満）を認めるもの
(18)　妊娠中又は授乳中の女性、並びに妊娠可能な女性で不確実な避妊方法を使用しているもの。妊娠可能な女性は投与期間中に確実な避妊方法又は禁欲法を用いることとした。確実な避妊方法には、バリア法（コンドーム、避妊ペッサリー、子宮内避妊具、避妊用インプラントなど）を含む。経口避妊薬を服用している患者は、殺精子剤によるバリア法又は禁欲法を用いることとした。
(19)　治験薬の経口投与を受ける場合、食事前2時間以内又は食事後に治験薬投与が不可であるような幼児用栄養製剤の摂取に依存しているもの。人工栄養に依存している患者では、試験期間中に抗菌薬の静脈内投与を受ける場合に組入れ可とした。
(20)　非キノロン系抗菌薬群に割付けられた場合、キノロン系抗菌薬の使用歴があるもの又は処方された非キノロン系抗菌薬（又は非キノロン系抗菌薬に関連するクラスの薬剤）又はCeclor（セファクロル）に対して過敏症の病歴をもつもの
(21)　1施設につき、12～16歳の2例以上の組入れは禁止

有効性の評価項目：
該当なし

安全性の評価項目：
有害事象、理学的検査（関節検査を含む）
特に、筋骨格系有害事象〔Safety Committee（IPSC）が関節症と判定した事象を含む〕及び神経系有害事象を詳細に評価した。
CPFX群では治験薬最終投与後1ヵ月目（最終投与後28日から42日まで）、1年目の追跡調査時及び5年目の追跡調査時、非キノロン系抗菌薬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有害事象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。

被験者数：
計画時：当初3,000例であったが、変更後は900例（CPFX群450例、非キノロン系抗菌薬群450例）
被験者数の設定根拠
二項分布に基づき、稀な事象を少なくとも1例、95%の確率で検出するために必要な被験者数を求めた。当初は1,000例に1例という頻度の事象を検出することを目的として3,000例と設定していたが、その後、250例に1例という頻度の事象を検出することを目的として900例に変更した。

解析時：
　安全性解析対象集団（SAF）：994例（CPFX群487例、非キノロン系抗菌薬群507例）

解析方法：
安全性：
本試験は試験責任（分担）医師が群を決定した観察試験であり、非キノロン系抗菌薬群で使用された抗菌薬が多数であったこと、ベースラインの被験者背景に群間差（CPFX群により多く感染症の重症度が高度又は他の抗菌薬で奏効しなかった被験者が組入れられた）がみられたこと、さらにCPFX投与と非キノロン系抗菌薬投与では追跡調査期間が異なることから、CPFX投与と非キノロン系抗菌薬投与の結果の比較は行わなかった。本試験は比較試験ではないことから統計的仮説検定は行わず、得られたデータを記述的に要約した。

2.7.6.23.2 成績

2.7.6.23.2.1 被験者の内訳

1,029 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 510 例、非キノロン系抗菌薬群（対照群）に 519 例が割付けられた。1,029 例のうち 994 例（CPFX 群 487 例、対照群 507 例）が治験薬投与を 1 回以上受けた。組入れられた 1,029 例のうち、940 例（447 例、493 例）が試験を完了した（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/2）。

試験を中止した被験者の内訳は、CPFX 群 63 例、対照群 26 例であった。主な中止理由は、「追跡不能」（CPFX 群 19 例、対照群 8 例）、有害事象（13 例、3 例）、治験薬投与不遵守（11 例、6 例）及び同意撤回（10 例、6 例）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/2）。

2.7.6.23.2.2 被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬投与を 1 回以上受けた 994 例（CPFX 群 487 例、対照群 507 例）を SAF とした（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/3）。

2.7.6.23.2.3 被験者背景

以下に SAF の人口統計学的及びベースライン特性を示す。

男性の割合は、CPFX 群 44.8%（218 例）、対照群 52.3%（265 例）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/4）。

年齢の平均値±標準偏差（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（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/4）。年齢の分布は、生後 12 ヵ月未満の割合は CPFX 群 7.6%（37 例）、対照群 9.5%（48 例）、生後 12 ヵ月以上 24 ヵ月未満の割合は CPFX 群 9.9%（48 例）、対照群 10.3%（52 例）、年齢 2 歳以上 6 歳未満の割合は CPFX 群 30.8%（150 例）、対照群 32.5%（165 例）、年齢 6 歳以上 12 歳未満の割合は CPFX 群 39.8%（194 例）、対照群 44.0%（223 例）、年齢 12 歳以上 17 歳未満の割合は CPFX 群 11.9%（58 例）、対照群 3.7%（19 例）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/5、14.1/7）。

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（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/4）。

主な対象疾患は、中耳炎が CPFX 群 29.4%（143 例）、対照群 40.8%（207 例）、尿路感染症がそれぞれ 21.6%（105 例）、2.4%（12 例）、扁桃炎／咽頭炎がそれぞれ 8.0%（39 例）、29.2%（148 例）、副鼻腔炎がそれぞれ 8.0%（39 例）、9.3%（47 例）、腎盂腎炎がそれぞれ 4.9%（24 例）、1.6%（8 例）、蜂巣炎がそれぞれ 3.3%（16 例）、2.2%（11 例）、及び肺炎がそれぞれ 2.5%（12 例）、3.4%（17 例）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/4）。

2.7.6.23.2.4　服薬状況

以下にSAFの服薬状況を示す。

治験薬の投与回数全体の平均値±SD（範囲）は、CPFX群では23.4±15.0回（1～131回）、対照群では23.9±16.5回（2～139回）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/12）。

治験薬の経口投与回数の全体の平均値±SD（範囲）は、CPFX群では21.3±10.0回（1～88回）、対照群では21.1±8.6回（2～55回）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/12.1）。

治験薬の静脈内投与回数の平均値±SD（範囲）は、CPFX群では10.6±11.4回（2～42回）、対照群では9.9±7.6回（1～37回）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/12.2）。

治験薬の投与期間全体の平均値±SD（範囲）は、CPFX群では11.7±6.8日（1～88日）、対照群では10.1±2.7日（3～39日）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/11.1）。

治験薬の経口投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX群では11.6±6.8日（1～88日）、対照群では10.0±2.5日（3～30日）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/11.2）。

治験薬の静脈内投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX群では5.6±5.1日（2～21日）、対照群では4.4±3.2日（1～17日）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.1/11.3）。

対照群で多く使用された抗菌薬（5%超）は、Amoxicilin（Amoxil 66例を含む）273例（53.8%）、Augmentin 34例（6.7%）、Zithromax 30例（5.9%）、Omnicef 29例（5.7%）及びKeflex 28例（5.5%）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/ Table 14.1/10）。

2.7.6.23.2.5　有効性の結果

有効性の検討は実施していない。

2.7.6.23.2.6　安全性の結果

有害事象名は、MedDRA 11.0を用いてコード化し、MedDRA J/ver.11.0を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.23.2.6.1　有害事象

2.7.6.23.2.6.1.1　有害事象：治験薬最終投与後1ヵ月目

治験薬最終投与後1ヵ月目までに、CPFX群又は対照群のいずれかの群で発現割合が2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.23-1に示す。

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、関節痛が CPFX 群 11.3%（55／487 例）、対照群 1.4%（7／507 例）及び IPSC が判断した関節症がそれぞれ 8.0%（39／487 例）、1.8%（9／507 例）であった。

表 2.7.6.23-1　治験薬最終投与後1ヵ月目までの有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上（SAF）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)
Any event	全事象	245 (50.3)	140 (27.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6 (1.2)	1 (0.2)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (0.6)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	9 (1.8)	6 (1.2)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (0.4)	0
Eye disorders	眼障害	4 (0.8)	8 (1.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	49 (10.1)	19 (3.7)
Vomiting	嘔吐	19 (3.9)	5 (1.0)
Diarrhoea	下痢	14 (2.9)	2 (0.4)
Abdominal pain upper	上腹部痛	12 (2.5)	5 (1.0)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	46 (9.4)	8 (1.6)
Pyrexia	発熱	23 (4.7)	7 (1.4)
Fatigue	疲労	15 (3.1)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.2)	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.2)	7 (1.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	92 (18.9)	57 (11.2)
Otitis media	中耳炎	21 (4.3)	14 (2.8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	16 (3.3)	6 (1.2)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	35 (7.2)	18 (3.6)
Contusion	挫傷	10 (2.1)	7 (1.4)
Investigations	臨床検査	6 (1.2)	2 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	8 (1.6)	2 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	77 (15.8)	19 (3.7)
Arthralgia	関節痛	55 (11.3)	7 (1.4)
Arthropathy (assessed by safety comittee)	関節症（safety committeeが判断）	39 (8.0)	9 (1.8)
Pain in extremity	四肢痛	20 (4.1)	7 (1.4)
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）	2 (0.4)	0
Nervous system disorders	神経系障害	38 (7.8)	10 (2.0)
Headache	頭痛	22 (4.5)	6 (1.2)
Psychiatric disorders	精神障害	35 (7.2)	4 (0.8)
Insomnia	不眠症	17 (3.5)	3 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (2.1)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	39 (8.0)	21 (4.1)
Cough	咳嗽	15 (3.1)	3 (0.6)

表 2.7.6.23-1　治験薬最終投与後 1 ヵ月目までの有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）（続き）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	22 (4.5)	19 (3.7)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	5 (1.0)	3 (0.6)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.2)	0

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Except “Arthropathy (assessed by safety comittee)”

Notes: incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/32, 14.3.1/68

治験薬最終投与後 1 ヵ月目までの重症度が高度の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.23-2に示す。

治験薬最終投与後 1 ヵ月目までに報告された高度の有害事象の発現割合は、CPFX 群 4.9%（24／487 例）、対照群 3.0%（15／507 例）であった。いずれの有害事象も、各群の発現割合は 1%未満であった。

表 2.7.6.23-2　治験薬最終投与後1ヵ月目までの重症度が高度の有害事象の発現例数及び割合（SAF）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)
Any event	**全事象**	**24 (4.9)**	**15 (3.0)**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**		
Anemia	貧血	1 (0.2)	0
Haemolytic uraemic syndrome	溶血性尿毒症症候群	1 (0.2)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	0
Neutropenia	好中球減少症	3 (0.6)	0
Pancytopenia	汎血球減少症	1 (0.2)	0
Cardiac disorders	**心臓障害**		
Atrial thrombosis	心房血栓症	1 (0.2)	0
Cardiac arrest	心停止	1 (0.2)	0
Cardiac disorder	心障害	1 (0.2)	0
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**		
Vertigo	回転性めまい	0	1 (0.2)
Eye disorders	**眼障害**		
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**		
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.2)	1 (0.2)
Nausea	悪心	1 (0.2)	0
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	1 (0.2)	0
Vomiting	嘔吐	1 (0.2)	0
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**		
Pyrexia	発熱	4 (0.8)	1 (0.2)
Immune system disorders	**免疫系障害**		
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (0.2)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**		
Bacteraemia	菌血症	1 (0.2)	0
Bronchitis bacterial	細菌性気管支炎	1 (0.2)	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (0.4)	0
Ear infection	耳感染	1 (0.2)	0
Empyema	蓄膿	0	1 (0.2)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.2)	1 (0.2)
Orchitis	精巣炎	0	1 (0.2)
Osteomyelitis	骨髄炎	1 (0.2)	0
Otitis externa	外耳炎	0	1 (0.2)
Otitis media	中耳炎	2 (0.4)	1 (0.2)
Parainfluenzae virus infection	パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.2)
Perianal abscess	肛門周囲膿瘍	1 (0.2)	0
Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.2)
Scrotal abscess	陰嚢膿瘍	1 (0.2)	0
Sepsis	敗血症	2 (0.4)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (0.2)	0
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.2)	0
Viral skin infection	皮膚ウイルス感染	1 (0.2)	0
Wound abscess	創部膿瘍	1 (0.2)	0
Wound infection	創傷感染	1 (0.2)	0

表 2.7.6.23-2 治験薬最終投与後1ヵ月目までの重症度が高度の有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)
Injury, poisoning, and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**		
Arthropod bite	節足動物咬傷	1 (0.2)	0
Contusion	挫傷	1 (0.2)	1 (0.2)
Procedural complication	処置合併症	1 (0.2)	0
Investigations	**臨床検査**		
Endoscopy gastrointestinal	消化管内視鏡検査	1 (0.2)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**		
Dehydration	脱水	1 (0.2)	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**		
Arthralgia	関節痛	1 (0.2)	0
Back pain	背部痛	1 (0.2)	0
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.2)	0
Pain in jaw	顎痛	1 (0.2)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**		
Febrile convulsion	熱性痙攣	0	1 (0.2)
Headache	頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)
Migraine	片頭痛	1 (0.2)	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**		
Nephropathy	腎症	1 (0.2)	0
Neurogenic bladder	神経因性膀胱	1 (0.2)	0
Renal failure acute	急性腎不全	1 (0.2)	0
Vesicoureteric reflux	膀胱尿管逆流	3 (0.6)	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**		
Asthma	喘息	1 (0.2)	2 (0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**		
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	1 (0.2)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**		
Orchidectomy	精巣摘除	1 (0.2)	0
Vascular disorders	**血管障害**		
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (0.2)	0

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set
Notes: incidence rate = number of events / number of patients, where:
Number of events = number of patients reporting the event at indicated intensity with a start date during or after treatment.
Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/37, 14.3.1/73

2.7.6.23.2.6.1.2 治験薬と関連のある有害事象：治験薬最終投与後1ヵ月目

本試験では、有害事象と治験薬との因果関係について、「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）」、又は「評価不能（Not assessable）」のいずれかに判定した。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を治験薬と関連のある有害事象とした。

治験薬最終投与後 1 ヵ月目までに、CPFX 群又は対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.23-3に示す。

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。

表 2.7.6.23-3　治験薬最終投与後 1 ヵ月目までの治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)
Any event	全事象	78 (16.0)	22 (4.3)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.2)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	25 (5.1)	5 (1.0)
Vomiting	嘔吐	11 (2.3)	2 (0.4)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	4 (0.8)	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (1.6)	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	31 (6.4)	9 (1.8)
Athropathy (assessed by safety committee)	関節症 (safety committee が判断)	26 (5.3)	9 (1.8)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (1.4)	0
Psychiatric disorders	精神障害	9 (1.8)	1 (0.2)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (0.8)	7 (1.4)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Except “Arthropathy (assessed by safety comittee)”

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 or after treatment.

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/33, 14.3.1/69

2.7.6.23.2.6.1.3　有害事象：1 年目の追跡調査時まで

1 年目の追跡調査時までに、CPFX 群又は対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.23-4に示す。

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。

表 2.7.6.23-4　1年目の追跡調査時までの有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上（SAF）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)
Any event	全事象	270 (55.4)	147 (29.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6 (1.2)	1 (0.2)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (0.6)	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	11 (2.3)	6 (1.2)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (0.4)	0
Eye disorders	眼障害	4 (0.8)	9 (1.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	49 (10.1)	19 (3.7)
Vomiting	嘔吐	19 (3.9)	5 (1.0)
Diarrhoea	下痢	14 (2.9)	2 (0.4)
Abdominal pain upper	上腹部痛	12 (2.5)	5 (1.0)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	51 (10.5)	8 (1.6)
Prexia	発熱	23 (4.7)	7 (1.4)
Fatigue	疲労	18 (3.7)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.2)	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.2)	9 (1.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	96 (19.7)	59 (11.6)
Otitis media	中耳炎	22 (4.5)	15 (3.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	17 (3.5)	8 (1.6)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	49 (10.1)	27 (5.3)
Contusion	挫傷	10 (2.1)	8 (1.6)
Joint sprain	関節捻挫	10 (2.1)	5 (1.0)
Investigations	臨床検査	7 (1.4)	2 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	8 (1.6)	2 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	92 (18.9)	29 (5.7)
Arthropathy (assessed by safety committee)	関節症 (safety committeeが判断)	64 (13.1)	16 (3.2)
Arthralgia	関節痛	60 (12.3)	11 (2.2)
Pain in extremity	四肢痛	25 (5.1)	7 (1.4)
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）	2 (0.4)	1 (0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	49 (10.1)	13 (2.6)
Headache	頭痛	29 (6.0)	8 (1.6)
Psychiatric disorders	精神障害	39 (8.0)	6 (1.2)
Insomnia	不眠症	17 (3.5)	4 (0.8)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (2.1)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0

表 2.7.6.23-4　1 年目の追跡調査時までの有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）（続き）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**41 (8.4)**	**21 (4.1)**
Cough	咳嗽	16 (3.3)	3 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**22 (4.5)**	**19 (3.7)**
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**6 (1.2)**	**3 (0.6)**
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (0.2)**	**0**

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Except “Arthropathy (assessed by safety comittee)”

Notes: incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/35, 14.3.1/71

2.7.6.23.2.6.1.4　　治験薬と関連のある有害事象：1 年目の追跡調査時まで

1 年目の追跡調査時までに、CPFX 群又は対照群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬に関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.23-5に示す。

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。

表 2.7.6.23-5 1年目の追跡調査時までの治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合 ーいずれかの群で2%以上（SAF）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)
Any event	全事象	95 (19.5)	26 (5.1)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.2)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	25 (5.1)	5 (1.0)
Vomiting	嘔吐	11 (2.3)	2 (0.4)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	4 (0.8)	0
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.2)	1 (0.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (1.6)	1 (0.2)
Investigations	臨床検査	1 (0.2)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	54 (11.1)	13 (2.6)
Athropathy (assessed by safety committee)	関節症 (safety committee が判断)	50 (10.3)	13 (2.6)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (1.4)	0
Psychiatric disorders	精神障害	9 (1.8)	1 (0.2)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (0.8)	7 (1.4)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Except “Arthropathy (assessed by safety comittee)”

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 or after treatment.

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/36, 14.3.1/72

2.7.6.23.2.6.1.5 有害事象：CPFX群5年目の追跡調査時まで

5年目の追跡調査時までに、CPFX群で発現割合が2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.23-6に示す。

5年目の追跡調査時まで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。

表 2.7.6.23-6　5年目の追跡調査時までの有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上：CPFX群（SAF）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487) n (%)
Any event	全事象	289 (59.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6 (1.2)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (0.6)
Congenital, familial and genetic disorders	先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.2)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	13 (2.7)
Endocrine disorders	内分泌障害	2 (0.4)
Eye disorders	眼障害	5 (1.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	52 (10.7)
Vomiting	嘔吐	19 (3.9)
Diarrhoea	下痢	14 (2.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	12 (2.5)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	54 (11.1)
Prexia	発熱	23 (4.7)
Fatigue	疲労	18 (3.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (0.2)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	100 (20.5)
Otitis media	中耳炎	22 (4.5)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	17 (3.5)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	53 (10.9)
Joint sprain	関節捻挫	13 (2.7)
Contusion	挫傷	11 (2.3)
Investigations	臨床検査	7 (1.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	8 (1.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	128 (26.3)
Arthropathy (assessed by safety committee)	関節症（safety committeeが判断）	112 (23.0)
Arthralgia	関節痛	85 (17.5)
Pain in extremity	四肢痛	36 (7.4)
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）	4 (0.8)
Nervous system disorders	神経系障害	56 (11.5)
Headache	頭痛	31 (6.4)
Psychiatric disorders	精神障害	42 (8.6)
Insomnia	不眠症	17 (3.5)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	10 (2.1)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.2)

表 2.7.6.23-6　5年目の追跡調査時までの有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上：CPFX群（SAF）（続き）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487) n (%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**43 (8.8)**
Cough	咳嗽	16 (3.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**23 (4.7)**
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**6 (1.2)**
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (0.2)**

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Except “Arthropathy (assessed by safety comittee)”

Notes: incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/84

2.7.6.23.2.6.1.6　治験薬と関連のある有害事象：CPFX群5年目の追跡調査時まで

5年目の追跡調査時までに、CPFX群で発現割合が2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.23-7に示す。

5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、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。

表 2.7.6.23-7　5年目の追跡調査時までの治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合 ーいずれかの群で2%以上：CPFX群（SAF）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487) n (%)
Any event	全事象	96 (19.7)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	25 (5.1)
Vomiting	嘔吐	11 (2.3)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	4 (0.8)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (1.6)
Investigations	臨床検査	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	55 (11.3)
Athropathy (assessed by safety committee)	関節症 (safety committeeが判断)	52 (10.7)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (1.4)
Psychiatric disorders	精神障害	9 (1.8)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4 (0.8)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Except “Arthropathy (assessed by safety comittee)”

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 or after treatment.

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/85

2.7.6.23.2.6.1.7　　有害事象：対照群2年目の追跡調査時まで

2年目の追跡調査時までに、対照群で発現割合が2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.23-8に示す。

2年目の追跡調査時まで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5%以上であった有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.23-8　2年目の追跡調査時までの有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上：対照群（SAF）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	Comparator (N=507) n (%)
Any event	全事象	154 (30.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (0.2)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6 (1.2)
Eye disorders	眼障害	9 (1.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	19 (3.7)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	8 (1.6)
Immune system disorders	免疫系障害	9 (1.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	59 (11.6)
Otitis media	中耳炎	15 (3.0)
Injury, poisoning, and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	27 (5.3)
Investigations	臨床検査	2 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	2 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	34 (6.7)
Arthropathy (assessed by safety committee)	関節症（safety committeeが判断）	20 (3.9)
Arthralgia	関節痛	13 (2.6)
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）	1 (0.2)
Nervous system disorders	神経系障害	17 (3.4)
Psychiatric disorders	精神障害	8 (1.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (4.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	19 (3.7)
Social circumstances	社会環境	1 (0.2)
Surgical and medical procedures	外科および内科処置	3 (0.6)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Except “Arthropathy (assessed by safety comittee)”

Notes: incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/94

2.7.6.23.2.6.1.8　治験薬と関連のある有害事象：対照群2年目の追跡調査時まで

2 年目の追跡調査時までに、対照群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.23-9に示す。

2 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、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。

表 2.7.6.23-9　2年目の追跡調査時までの治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合 ーいずれかの群で2%以上：対照群（SAF）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	Comparator (N=507) n (%)
Any event	全事象	26 (5.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (1.0)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.2)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	13 (2.6)
Athropathy (assessed by safety committee)	関節症（safety committeeが判断）	13 (2.6)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (1.4)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Except “Arthropathy (assessed by safety comittee)”

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 or after treatment.

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/96

2.7.6.23.2.6.1.9　死亡

5年目までにCPFX群で報告された死亡は4例であった。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、死亡理由は有害事象（心停止）であった。本事象は治験薬との因果関係が否定された。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、死亡理由は有害事象（交通事故）であった。本事象は治験薬との因果関係が否定された。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有害事象（急性リンパ性白血病、各１）であった。いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.2/3、14.3.3）。

対照群では死亡は報告されなかった。

2.7.6.23.2.6.1.10　重篤な有害事象

重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.23-10に示す。

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（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/1、14.3.1/3、14.3.1/39、14.3.1/40）。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。（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/75）。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（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/86）。

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。

表 2.7.6.23-10 重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	MedDRA ver.11.0 Preferred term	有害事象名 (MedDRA J/ver.11.0)	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
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

表 2.7.6.23-10　重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）（続き）

Patient number	MedDRA ver.11.0 Preferred term	有害事象名 (MedDRA J/ver.11.0)	Action Taken	Severity	Outcome	Relation to study drug
Treatment group: CPFX						
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
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

2.7.6.23.2.6.1.11　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.23-11に示す。

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は、CPFX 群で 14 例、対照群で 3 例にみられた。1 年目の追跡調査時までの投与中止に至った有害事象は、CPFX 群で 14 例、対照群で 3 例にみられた（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/31、14.3.1/34、14.3.1/67、14.3.1/70）。

表 2.7.6.23-11　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	MedDRA ver.11.0 Preferred term	有害事象名 (MedDRA J/ver.11.0)	Relative day of event start	Relative day of event stop	Severity	Outcome
CPFX						
80006	Musculoskeletal pain	筋骨格痛	13	20	Mild	Resolved
90026	Dizziness	浮動性めまい	1	7	Moderate	Resolved
	Dizziness	浮動性めまい	1	7	Mild	Resolved
	Headache	頭痛	1	7	Mild	Resolved
	Tachycardia	頻脈	1	7	Moderate	Resolved
220001	Arthralgia	関節痛	11	17	Moderate	Resolved
250027	Dermatitis allergic	アレルギー性皮膚炎	2	4	Mild	Resolved
250033	Arthralgia	関節痛	4	-	Mild	Improved
290060	Infusion site reaction	注入部位反応	3	3	Mild	Resolved
	Drug hypersensitivity	薬物過敏症	3	3	Mild	Resolved
310012	Vomiting	嘔吐	1	2	Mild	Resolved
310017	Otitis media	中耳炎	6	15	Severe	Resolved
310026	Vomiting	嘔吐	1	1	Mild	Resolved
320023	Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	7	10	Moderate	Resolved
	Chronic sinusitis	慢性副鼻腔炎	7	10	Moderate	Resolved
	Sinusitis	副鼻腔炎	12	25	Mild	Resolved
380006	Pain in jaw	顎痛	5	9	Moderate	Resolved
500008	Wound infection	創傷感染	4	42	Severe	Resolved
500024	Wound abscess	創部膿瘍	4	-	Severe	-
680001	Urticaria	蕁麻疹	5	-	-	Insufficient follow-up
Comparator						
70194	Vomiting	嘔吐	1	3	Mild	Resolved
760008	Rash	発疹	7	19	Moderate	Resolved
870039	Abdominal pain	腹痛	-	46	Mild	Resolved

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, -: no data

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.2/1, 14.3.2/5

2.7.6.23.2.6.1.12　筋骨格系有害事象及び神経系有害事象

治験薬最終投与後 1 ヵ月目まで

治験薬最終投与後 1 ヵ月目までの筋骨格系有害事象（筋骨格系有害事象、関節異常、脚異常から IPSC が判断した関節症を含む）及び神経系有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.23-12に示す。

治験薬最終投与後 1 ヵ月目までの筋骨格系有害事象の発現割合は、CPFX 群 16%（77／487 例）、対照群 4%（19／507 例）であった。神経系有害事象の発現割合は、CPFX 群 8%（38／487 例）、対照群 2%（10／507 例）であった。IPSC が判断した関節症の発現割合は CPFX 群 8%（39／487 例）、対照群 2%（9／507 例）であった。

表 2.7.6.23-12 治験薬最終投与後1ヵ月目までの筋骨格系有害事象及び神経系有害事象の発現例数及び割合（SAF）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)
Any musculoskeletal or CNS event	**筋骨格系有害事象及び神経系有害事象**	**97 (20)**	**28 (6)**
Any musculoskeletal event	**筋骨格系有害事象**	**77 (16)**	**19 (4)**
Arthralgia	関節痛	55 (11)	7 (1)
Arthropathy (assessed by safety committee)	関節症（safety committeeが判断）	39 (8)	9 (2)
Pain in extremity	四肢痛	20 (4)	7 (1)
Joint swelling	関節腫脹	6 (1)	0
Back pain	背部痛	3 (<1)	1 (<1)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (<1)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2 (<1)	0
Neck pain	頚部痛	2 (<1)	1 (<1)
Pain in jaw	顎痛	2 (<1)	0
Tendonitis	腱炎	2 (<1)	1 (<1)
Bunion	バニオン	1 (<1)	0
Joint stiffness	関節硬直	1 (<1)	0
Mobility decreased	運動性低下	1 (<1)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (<1)	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (<1)	0
Myalgia	筋痛	1 (<1)	0
Spondyloarthropathy	脊椎関節障害	1 (<1)	0
Synovitis	滑膜炎	1 (<1)	0
Any CNS event	**神経系有害事象**	**38 (8)**	**10 (2)**
Headache	頭痛	22 (5)	6 (1)
Dizziness	浮動性めまい	7 (1)	1 (<1)
Paraesthesia	錯感覚	4 (<1)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	3 (<1)	0
Convulsion	痙攣	2 (<1)	1 (<1)
Balance disorder	平衡障害	1 (<1)	0
Cluster headache	群発頭痛	1 (<1)	0
Drooling	よだれ	0	1 (<1)
Dysarthria	構語障害	1 (<1)	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (<1)	0
Febrile convulsion	熱性痙攣	0	1 (<1)
Lethargy	嗜眠	1 (<1)	0
Migraine	片頭痛	1 (<1)	0
Nervous system disorder	神経系障害	1 (<1)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (<1)	0
Petit mal epilepsy	小発作てんかん	1 (<1)	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	1 (<1)	0
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (<1)	0
Speech disorder	会話障害	1 (<1)	0

CNS: central nervous system, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Except “Arthropathy (assessed by safety comittee)”

Notes: incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/7, 14.3.1/43

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筋骨格系有害事象の発現割合は、CPFX 群 6%（31／487 例）、対照群 2%（9／507 例）であった。治験薬と関連のある神経系有害事象の発現割合は、CPFX 群 1%（7／487 例）、対照群 0%（0／507 例）であった。治験薬と関連のある IPSC が判断した関節症の発現割合は、CPFX 群で 5%（26／487 例）、対照群 2%（9／507 例）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/8、14.3.1/44）。

1 年目の追跡調査時まで

1 年目の追跡調査時までの筋骨格系有害事象（IPSC が判断した関節症を含む）及び神経系有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.23-13に示す。

1 年目の追跡調査時までの筋骨格系有害事象の発現割合は、CPFX 群 19%（92／487 例）、対照群 6%（29／507 例）であった。神経系有害事象の発現割合は、CPFX 群 10%（49／487 例）、対照群 3%（13／507 例）であった。IPSC が判断した関節症の発現割合は CPFX 群 13%（64／487 例）、対照群 3%（16／507 例）であった。

表 2.7.6.23-13　1年目の追跡調査時までの筋骨格系有害事象及び神経系有害事象の発現例数及び割合（SAF）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)
Any musculoskeletal or CNS event	**筋骨格系有害事象及び神経系有害事象**	**117 (24)**	**39 (8)**
Any musculoskeletal event	**筋骨格系有害事象**	**92 (19)**	**29 (6)**
Arthropathy (assessed by safety committee)	関節症（safety committeeが判断）	64 (13)	16 (3)
Arthralgia	関節痛	60 (12)	11 (2)
Pain in extremity	四肢痛	25 (5)	7 (1)
Joint swelling	関節腫脹	6 (1)	0
Back pain	背部痛	5 (1)	3 (<1)
Myalgia	筋痛	3 (<1)	0
Neck pain	頚部痛	3 (<1)	1 (<1)
Pain in jaw	顎痛	3 (<1)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (<1)	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2 (<1)	0
Tendonitis	腱炎	2 (<1)	2 (<1)
Bunion	バニオン	1 (<1)	0
Chondromalacia	軟骨軟化症	1 (<1)	0
Groin pain	鼠径部痛	0	1 (<1)
Growing pains	成長痛	1 (<1)	0
Joint stiffness	関節硬直	1 (<1)	0
Mobility decreased	運動性低下	1 (<1)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (<1)	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (<1)	0
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	0	1 (<1)
Osteochondrosis	骨端症	1 (<1)	0
Osteonecrosis	骨壊死	1 (<1)	0
Spondyloarthropathy	脊椎関節障害	1 (<1)	0
Synovitis	滑膜炎	1 (<1)	0
Any CNS event	**神経系有害事象**	**49 (10)**	**13 (3)**
Headache	頭痛	29 (6)	8 (2)
Dizziness	浮動性めまい	9 (2)	1 (<1)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	6 (1)	1 (<1)
Paraesthesia	錯感覚	5 (1)	0
Convulsion	痙攣	3 (<1)	1 (<1)
Balance disorder	平衡障害	1 (<1)	0
Cluster headache	群発頭痛	1 (<1)	0
Drooling	よだれ	0	1 (<1)
Dysarthria	構語障害	1 (<1)	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (<1)	0
Febrile convulsion	熱性痙攣	1 (<1)	1 (<1)
Lethargy	嗜眠	1 (<1)	0
Migraine	片頭痛	1 (<1)	0
Nervous system disorder	神経系障害	1 (<1)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (<1)	0
Petit mal epilepsy	小発作てんかん	1 (<1)	0
Poor quality sleep	睡眠の質低下	1 (<1)	0
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (<1)	0

表 2.7.6.23-13　1 年目の追跡調査時までの筋骨格系有害事象及び神経系有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487) n (%)	Comparator (N=507) n (%)
Speech disorder	会話障害	1 (<1)	0

CNS: central nervous system, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Except “Arthropathy (assessed by safety comittee)”

Notes: incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/9, 14.3.1/45

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筋骨格系有害事象の発現割合は、CPFX 群 11%（54／487 例）、対照群 3%（13／507 例）であった。治験薬と関連のある神経系有害事象の発現割合は、CPFX 群 1%（7／487 例）、対照群 0%（0／507 例）であった。治験薬と関連のある IPSC が判断した関節症の発現割合は、CPFX 群 10%（50／487 例）、対照群 3%（13／507 例）であった （5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/10、14.3.1/46）。

CPFX 群 5 年目の追跡調査時まで

CPFX 群の 5 年目の追跡調査時までの筋骨格系有害事象（IPSC が判断した関節症を含む）及び神経系有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.23-14に示す。

CPFX 群の 5 年目の追跡調査時までの筋骨格系有害事象の発現割合は、26%（128／487 例）、神経系有害事象の発現割合は、11%（56／487 例）であった。IPSC が判断した関節症の発現割合は、23%（112／487 例）であった。

表 2.7.6.23-14 5年目の追跡調査時までの筋骨格系有害事象及び神経系有害事象の発現例数及び割合：CPFX群（SAF）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487) n (%)
Any musculoskeletal or CNS event	**筋骨格系有害事象及び神経系有害事象**	**151 (31)**
Any musculoskeletal event	**筋骨格系有害事象**	**128 (26)**
Arthropathy (assessed by safety committee)	関節症（safety committeeが判断）	112 (23)
Arthralgia	関節痛	85 (17)
Pain in extremity	四肢痛	36 (7)
Back pain	背部痛	9 (2)
Joint swelling	関節腫脹	6 (1)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	4 (<1)
Myalgia	筋痛	4 (<1)
Osteochondrosis	骨端症	4 (<1)
Tendonitis	腱炎	4 (<1)
Neck pain	頚部痛	3 (<1)
Pain in jaw	顎痛	3 (<1)
Bunion	バニオン	2 (<1)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	2 (<1)
Osteonecrosis	骨壊死	2 (<1)
Patellofemoral pain syndrome	膝蓋大腿部痛症候群	2 (<1)
Arthropathy	関節障害	1 (<1)
Bone pain	骨痛	1 (<1)
Chondromalacia	軟骨軟化症	1 (<1)
Growing pains	成長痛	1 (<1)
Joint stiffness	関節硬直	1 (<1)
Ligament laxity	靭帯弛緩	1 (<1)
Mobility decreased	運動性低下	1 (<1)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (<1)
Muscular weakness	筋力低下	1 (<1)
Osteopenia	骨減少症	1 (<1)
Scoliosis	側弯症	1 (<1)
Sever's disease	シーバー病	1 (<1)
Spondyloarthropathy	脊椎関節障害	1 (<1)
Synovitis	滑膜炎	1 (<1)
Temporomandibular joint syndrome	顎関節症候群	1 (<1)
Tendon disorder	腱障害	1 (<1)
Any CNS event	**神経系有害事象**	**56 (11)**
Headache	頭痛	31 (6)
Dizziness	浮動性めまい	9 (2)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	7 (1)
Paraesthesia	錯感覚	6 (1)
Convulsion	痙攣	4 (<1)
Syncope	失神	3 (<1)
Migraine	片頭痛	2 (<1)
Speech disorder	会話障害	2 (<1)
Balance disorder	平衡障害	1 (<1)
Cluster headache	群発頭痛	1 (<1)
Dysarthria	構語障害	1 (<1)
Dysgeusia	味覚異常	1 (<1)
Febrile convulsion	熱性痙攣	1 (<1)
Lethargy	嗜眠	1 (<1)
Nervous system disorder	神経系障害	1 (<1)

表 2.7.6.23-14　5 年目の追跡調査時までの筋骨格系有害事象及び神経系有害事象の発現例数及び割合：CPFX 群（SAF）（続き）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	CPFX (N=487)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (<1)
Petit mal epilepsy	小発作てんかん	1 (<1)
Poor quality sleep	睡眠の質低下	1 (<1)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (<1)

CNS: central nervous system, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Except “Arthropathy (assessed by safety comittee)”

Notes: incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/79

CPFX 群の 5 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筋骨格系有害事象の発現割合は、11％（55／487 例）、治験薬と関連のある神経系有害事象の発現割合は、1％（7／487 例）であった。治験薬と関連のある IPSC が判断した関節症の発現割合は、11％（52／487 例）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/80）。

対照群 2 年目の追跡調査時まで

対照群の 2 年目の追跡調査時までの筋骨格系有害事象（IPSC が判断した関節症を含む）及び神経系有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.23-15に示す。

対照群の 2 年目の追跡調査時までの筋骨格系有害事象の発現割合は、7％（34／507 例）、神経系有害事象の発現割合は、3％（17／507 例）であった。IPSC が判断した関節症の発現割合は 4％（20／507 例）であった。

表 2.7.6.23-15　2年目の追跡調査時までの筋骨格系有害事象及び神経系有害事象の発現例数及び割合：対照群（SAF）

MedDRA ver.11.0 System organ class Preferred term[a]	MedDRA J/ver.11.0 器官別大分類 基本語[a]	Comparator (N=507) n (%)
Any musculoskeletal or CNS event	**筋骨格系有害事象及び神経系有害事象**	**48 (9)**
Any musculoskeletal event	**筋骨格系有害事象**	**34 (7)**
Arthropathy (assessed by safety committee)	関節症（safety committeeが判断）	20 (4)
Arthralgia	関節痛	13 (3)
Pain in extremity	四肢痛	7 (1)
Back pain	背部痛	3 (<1)
Tendonitis	腱炎	2 (<1)
Groin pain	鼠径部痛	1 (<1)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (<1)
Musculoskeletal discomfort	筋骨格不快感	1 (<1)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (<1)
Neck pain	頚部痛	1 (<1)
Osteochondrosis	骨端症	1 (<1)
Any CNS event	**神経系有害事象**	**17 (3)**
Headache	頭痛	8 (2)
Convulsion	痙攣	2 (<1)
Speech disorder developmental	発達性会話障害	2 (<1)
Cognitive disorder	認知障害	1 (<1)
Dizziness	浮動性めまい	1 (<1)
Drooling	よだれ	1 (<1)
Febrile convulsion	熱性痙攣	1 (<1)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (<1)

CNS: central nervous system, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Except “Arthropathy (assessed by safety comittee)”

Notes: incidence rate = number of events / number of patients, where:

Number of events = number of patients reporting the event with a start date during or after treatment.

Source: 5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/89

対照群の 2 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筋骨格系有害事象の発現割合は、3%（13／507 例）であった。治験薬と関連のある神経系有害事象はみられなかった。治験薬と関連のある IPSC が判断した関節症の発現割合は、3%（13／507 例）であった（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/90）。

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（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/22）。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（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/58）。

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（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/23）。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（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/59）。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（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/24、14.3.1/60）。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（5.3.5.1.19 MRR-A43438/Table 14.3.1/25、14.3.1/61）。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。

2.7.6.23.3　結論

種々の感染症を有する小児を対象とした本試験、並びに成人及び小児の使用経験における CPFX の安全性プロファイルにより、小児の複雑性感染症に対し、推奨用量・用法での CPFX 投与は適切であると考えられた。用量・用法は感染症の重症度、患者の年齢又は腎機能に依存するが、概して、CPFX 5～20mg/kg の 1 日 2 回経口投与、CPFX 6mg/kg の 1 日 2 回～12mg/kg の 1 日 3 回静脈内投与（投与期間 7～21 日）は適切であると判断された。

2.7.6.24 【国外試験】小児の嚢胞性線維症患者を対象とした二重盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 D91-024（報告書番号 MMRR-1292）

参照項目：5.3.5.1.20 MMRR-1292

2.7.6.24.1 試験計画

試験の標題：
急性肺機能増悪を呈する嚢胞性線維症小児患者を対象として、シプロフロキサシン（静脈内投与から経口投与への切替え）の安全性及び有効性を、セフタジジムとトブラマイシンの静脈内併用投与と比較する、無作為化、二重盲検試験

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：
14 施設（米国）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の組入れ日：1992 年 2 月 15 日 最後の被験者の完了日：1994 年 8 月 31 日	

目的：
(1) 嚢胞性線維症小児患者を対象に、シプロフロキサシン（CPFX）の安全性（特に関節症を指標とした関節毒性）を検討する
(2) 入院中の嚢胞性線維症小児患者を対象に、CPFX の有効性をトブラマイシンとセフタジジムの併用（TOB＋CAZ）と比較する
(3) 原因菌の感受性に対する抗菌薬投与の影響を評価する

試験方法：
本試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検試験であった。
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。
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 8 時間ごとに 7 日間、静脈内投与し、その後 CPFX 20mg/kg（最大 1g）を 12 時間ごとに 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 8 時間ごとに 7 日間、静脈内投与し、その後 TOB 3mg/kg と CAZ 50mg/kg を 8 時間ごとに 3～14 日間、静脈内投与した。
他の抗菌薬の使用は不可とした。

診断と選択基準：
1 次診断が嚢胞性線維症の急性肺機能増悪により入院を要する小児で、*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。

<u>選択基準</u>
(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、TOB 又は CAZ に対して感受性がある(あるいは感受性があると推測される)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
- 運動耐容能又は体力の低下
- 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 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。

除外基準

(1)　年齢が 5 歳未満又は 18 歳以上のもの
(2)　歩行又は会話ができないもの（適切に有害事象を記録する必要があるため）
(3)　ペニシリンに対する高度な過敏症など、治験薬に対してアレルギーをもつもの
(4)　重症筋無力症、聴覚異常又は前庭異常を有するもの
(5)　慢性又は急性関節炎を有するもの（一過性関節炎の既往をもつ患者は、試験組入れ時に症状がなければ組入れ可能とした）
(6)　重度の腎機能障害（血清クレアチニン値が該当年齢の正常値上限の 2 倍超又はクレアチニンクリアランスが 50mL/min/1.73m^{2}未満）を認めるもの
(7)　経口剤を嚥下できないもの
(8)　治験薬に対し耐性を有する原因菌による感染症が疑われる場合
(9)　追跡調査時に来院できないもの
(10)　抗菌薬を併用しているもの〔剤形（非経口、経口及び噴霧）を問わず〕

有効性の評価項目：

主要評価項目：投与終了時の臨床効果

投与終了時に臨床効果を判定し、以下に分類した。

改善（Improvement）：症状及び徴候が消失し、追加の抗菌薬の全身投与（トブラマイシン噴霧剤、ブドウ球菌に対する抗菌薬などの予防目的の慢性投与は除く）を必要としない

無効（Failure）：改善と判断するには不十分な症状及び徴候の改善で、*Pseudomonas aeruginosa* に対する追加の抗菌薬の全身投与（予防目的の慢性投与は除く）を必要とする

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で評価できず

副次評価項目：

臨床効果：割付け後 14～30 日目（追跡調査時）

追跡調査時の臨床効果を判定し、「無再発（No relapse）」、「推定再発（True relapse/relapse with modification」」、「再発（Relapse）」及び「判定不能（Indeterminate）」のいずれかに分類した。

微生物学的効果：投与終了時及び割付け後 14～30 日目（追跡調査時）

投与終了時の微生物学的効果を判定し、「消失（Eradication）」、「推定消失（Presumed eradication）」、「存続（Persistence）」、「判定不能（Indeterminate）」及び「重複感染（Superinfection）」のいずれかに分類した。

追跡調査時の微生物学的効果を判定し、「継続して消失（Eradication which remains stable）」、「継続して推定消失（Continued presumed eradication）」、「再発を伴う消失：

再発（Eradication with reccurence: relapse）」、「再発を伴う推定消失（Presumed eradication with recurrence）」、「継続して存続（Continued persistence）」及び「その他（Other）」のいずれかに分類した。

急性嚢胞性線維症臨床スコア（臨床スコア）：投与終了時
肺機能検査〔1秒量（FEV_1）及び努力肺活量（FVC）〕：投与終了時

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査、歩行及び関節評価
投与前、投与期間中、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。

薬物動態の評価項目：
血清中CPFX濃度

被験者数：
計画時：200例
被験者数の設定根拠
当初の計画では目標被験者数は400例であった。CPFX群及びTOB＋CAZ群の寛解率を80%、デルタ値（許容できる群間差の最大値）を10%、片側有意水準を0.05としたとき、各群200例（合計400例）という被験者数により、70%の検出力でCPFX投与のTOB＋CAZ投与に対する非劣性を示すことができる、という計画であった。
しかし、実際の組入れ被験者数が少なかったことから治験実施計画書を改訂し、目標被験者数を200例に変更した。また、試験実施期間中に発行された米国食品医薬品局（FDA）のPoints to Consider Documentによると、デルタ値を治験実施計画書で規定した10%ではなく15%とすることが容認された。一方、治験実施計画書では90%信頼区間（CI）により非劣性を検討することとしていたが、Points to Consider Documentでは95%CIを用いることが推奨されていた。
実際の組入れ被験者数は各群約40例であったことから、寛解率を80%、デルタ値を15%、有意水準を両側0.05としたとき、CPFX投与のTOB＋CAZ投与に対する非劣性を示すための検出力は30%であった。

解析時：
安全性解析対象集団（SAF）：129例（CPFX群67例、TOB＋CAZ群62例）
有効性解析対象集団：84例（CPFX群41例、TOB＋CAZ群43例）

解析方法：
有効性：
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信頼区間を計算することとした。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、信頼区間を構成した。

安全性：
臨床検査値の高値、低値及び異常値について、記述統計量を用いて各群を比較した。

2.7.6.24.2　成績

2.7.6.24.2.1　被験者の内訳

130 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 67 例、TOB＋CAZ 群に 63 例が割付けられた。130 例のうち 129 例（CPFX 群 67 例、TOB＋CAZ 群 62 例）に治験薬が投与された（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 1）。

中止例は、CPFX 群 14 例、TOB＋CAZ 群 8 例であった。主な中止理由は、「投与拒否」（CPFX 群 4 例、TOB＋CAZ 群 0 例）、「選択基準及び除外基準逸脱」（3 例、1 例）等であった（5.3.5.1.20 MRR-1292/Section 12_Table 2）。

2.7.6.24.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬投与を 1 回以上受けた 129 例（CPFX 群 67 例、TOB＋CAZ 群 62 例）を SAF とした。

有効性解析対象集団は 84 例（CPFX 群 41 例、TOB＋CAZ 群 43 例）であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 1）。

組入れられた 130 例のうち SAF 及び有効性解析対象集団から除外された被験者は 46 例（CPFX 群 26 例、TOB＋CAZ 群 20 例）であり、除外理由は「無作為前に原因菌を確認できず」（13 例、6 例）の被験者が多かった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 3）。

2.7.6.24.2.3　被験者背景

以下に SAF の人口統計学的及びベースライン特性を示す。

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（範囲）は、CPFX 群 32.6±31.2kg（13.6～57.7kg）、TOB＋CAZ 群 32.7±11.5kg（17.1～81.0kg）であった。白人の割合は CPFX 群 88.1%（59 例）、TOB＋CAZ 群 83.9%（52 例）であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 27、28、29）。

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（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 27）。

組入れ時の NIH スコアの平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 65.8±11.9（39～92）、TOB＋CAZ 群 64.2±11.8（42～88）であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 30）。

主な細菌の種類は、*Pseudomonas aeruginosa*〔CPFX 群 89.6%（60）、TOB＋CAZ 群 87.1%（54）〕であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 27）。

群間で大きな差が認められた因子はなかった。

以下に有効性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性を示す。

男性の割合はCPFX群41.5%（17例）、TOB＋CAZ群55.8%（24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。体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX群33.3±11.3kg（13.6～57.7kg）、TOB＋CAZ群32.9±11.6kg（17.5～81.0kg）であった。白人の割合はCPFX群90.2%（37例）、TOB＋CAZ群83.7%（36例）であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 5、6、7）。

健康状態が最良であった被験者の割合はCPFX群4.9%（2例）、TOB＋CAZ群0%（0例）、良好であった被験者の割合はCPFX群43.9%（18例）、TOB＋CAZ群51.2%（22例）、中等度であった被験者の割合はCPFX群48.8%（20例）、TOB＋CAZ群46.5%（20例）、不良であった被験者の割合はCPFX群2.4%（1例）、TOB＋CAZ群2.3%（1例）であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 5）。

組入れ時のNIHスコアの平均値±SD（範囲）は、CPFX群64.2±11.5（39～83）、TOB＋CAZ群63.1±12.0（42～85）であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 8）。

主な細菌の種類は、*Pseudomonas aeruginosa*〔CPFX群97.6%（40）、TOB＋CAZ群90.7%（39）〕であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 5）。

群間で大きな差が認められた因子はなかった。

2.7.6.24.2.4　服薬状況

SAFの治験薬投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX群では11.7±4.0日（1～22日）、TOB＋CAZ群では12.7±3.5日（1～24日）であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 32）。CPFX群の治験薬投与期間の内訳は、静脈内投与が平均7日、経口投与が平均4.7日であった。

有効性解析対象集団の治験薬投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX群では13.1±2.3日（10～22日）、TOB＋CAZ群では13.7±2.4日（10～24日）であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 10）。

2.7.6.24.2.5　薬物動態の結果

血清中CPFX濃度は、CPFX静脈内投与時では0.24～6.07μg/mL、経口投与時では0.11～7.03μg/mLであった。

2.7.6.24.2.6　有効性の結果

2.7.6.24.2.6.1　有効性主要評価項目（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 2.7.6.24-1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%）。Points to Consider Documentでは、寛解率が90%以上の場合、デルタ値は10%を超えないようにする

ことが推奨されている。寛解率の群間差の 95%CI の下限値は－8.6%であり、非劣性の限界値－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。

表 2.7.6.24-1　投与終了時の臨床効果（有効性解析対象集団）

Stratum	Clinical response end of therapy	CPFX n/N (%)	TOB+CAZ n/N (%)
NIH score < 50	Improvement	6/6 (100)	8/8 (100)
NIH score ≥ 50	Improvement	35/35 (100)	35/35 (100)
All patients	Improvement	41/41 (100)	43/43 (100)

95% confidence interval for difference in improvement rates (Coprofloxacin IV/PO minus TOB+CAZ): [-8.6%, 8.2%]

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

TOB: tobramycin

Source: 5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 16

2.7.6.24.2.6.2　有効性副次評価項目

2.7.6.24.2.6.2.1　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（「判定不能」を母数に含めず）を表 2.7.6.24-2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 の下限値は－22.0%であり、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。CPFX 群では NIH スコア 50 以上の被験者で、TOB＋CAZ 群では NIH スコア 50 未満の被験者で「再発」がみられた。

表 2.7.6.24-2　追跡調査時の臨床効果（有効性解析対象集団）

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

95% confidence interval for difference in no relapse rates (Ciprofloxacin IV/PO minus TOB+CAZ): [-22.0%, 16.8%]

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_Table 17

2.7.6.24.2.6.2.2　　微生物学的効果

投与終了時

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（「判定不能」を母数に含めず）を表 2.7.6.24-3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（「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 2.7.6.24-3　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

95% confidence interval for difference in eradication rates (Ciprofloxacin IV/PO minus TOB+CAZ): [-43.5%, 0.4%]

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_Table 22

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）。

投与終了時に 1 種類以上の重複感染の原因菌が認められた被験者は、CPFX 群 21 例、TOB＋CAZ 群 15 例であった。重複感染の原因菌のほとんどが *Pseudomonas aeruginosa* であった。（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 25）。

一部の被験者（14 例）を対象として実施した restriction endonuclease analysis による *Pseudomonas aeruginosa* に対する投与終了時の菌消失率は、CPFX 群 20.0%（4／20 例）、TOB＋CAZ 群 25.0%（3／12 例）であり、いずれの群も低かった。

追跡調査時

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（「判定不能」を母数に含めず）を表 2.7.6.24-4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 2.7.6.24-4 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

2.7.6.24.2.6.2.3 投与終了時の臨床スコア

投与終了時の臨床スコアの試験組入れ時からの変化量の平均値は、CPFX 群－14.7、TOB＋CAZ 群－15.9 であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 18）。

2.7.6.24.2.6.2.4 投与終了時の肺機能検査

投与終了時の FEV_1 の投与前からの変化率の平均値は、CPFX 群 12.3%、TOB＋CAZ 群 16.4%であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 20）。

投与終了時の FVC の投与前からの変化率の平均値は、CPFX 群 15.5%、TOB＋CAZ 群 17.0%であった（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 21）。

2.7.6.24.2.7　　安全性の結果

有害事象名は、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.24.2.7.1　　有害事象

CPFX 群又は TOB＋CAZ 群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.24-5に示す。

有害事象の発現割合は、CPFX 群 78%（52／67 例）、TOB＋CAZ 群 69%（43／62 例）であった。筋骨格系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。

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%、TOB＋CAZ 群 21%）、注射部位反応（24%、8%）、注射部位疼痛（19%、11%）、嘔吐（16%、6%）、発疹（15%、8%）、関節障害（12%、16%）、関節痛（10%、11%）、静脈炎（10%、2%）、腹痛（7%、8%）、好酸球増加症（6%、6%）、悪心（6%、5%）、そう痒症（6%、3%）、頭痛（6%、3%）、胸痛（1%、8%）及び下痢（1%、6%）であった。

表 2.7.6.24-5 有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で2%以上（SAF）

Body system Preferred term		CPFX (N=67) n (%)	TOB+CAZ (N=62) n (%)
Any body system	**全事象**	**52 (78)**	**43 (69)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**31 (46)**	**20 (32)**
Injection site reaction	注射部位反応	16 (24)	5 (8)
Injection site pain	注射部位疼痛	13 (19)	7 (11)
Abdominal pain	腹痛	5 (7)	5 (8)
Headache	頭痛	4 (6)	2 (3)
Chest pain	胸痛	1 (1)	5 (8)
Arm pain	上肢痛	3 (4)	1 (2)
Fever	発熱	1 (1)	2 (3)
Back pain	背部痛	0	2 (3)
Accidental injury	事故による外傷	1 (1)	1 (2)
Edema	浮腫	2 (3)	0
Injection site edema	注射部位浮腫	1 (1)	1 (2)
Injection site inflammation	注射部位炎症	1 (1)	1 (2)
Pain	疼痛	1 (1)	1 (2)
Neoplasm	新生物	0	1 (2)
Cardiovascular	**心臓障害、血管障害**	**11 (16)**	**4 (6)**
Phlebitis	静脈炎	7 (10)	1 (2)
Tachycardia	頻脈	1 (1)	1 (2)
Thrombosis	血栓症	1 (1)	1 (2)
Vasodilatation	血管拡張	0	1 (2)
Digestive	**胃腸障害**	**26 (39)**	**21 (34)**
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	17 (25)	13 (21)
Vomiting	嘔吐	11 (16)	4 (6)
Nausea	悪心	4 (6)	3 (5)
Diarrhea	下痢	1 (1)	4 (6)
Constipation	便秘	1 (1)	1 (2)
Dyspepsia	消化不良	0	2 (3)
GGTP increased	GGTP 増加	1 (1)	1 (2)
Oral moniliasis	口腔モニリア症	0	1 (2)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**6 (9)**	**5 (8)**
Eosinophilia	好酸球増加症	4 (6)	4 (6)
Anemia	貧血	2 (3)	0
Prothrombin increased	プロトロンビン増加	0	1 (2)
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (2)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**6 (9)**	**4 (6)**
Hyperglycemia	高血糖	3 (4)	2 (3)
Lactic dehydrogenase increased	乳酸脱水素酵素増加	1 (1)	2 (3)
Hypoglycemia	低血糖症	2 (3)	0
Hypoproteinemia	低蛋白血症	0	1 (2)

表 2.7.6.24-5　有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）（続き）

Body system Preferred term		CPFX (N=67) n (%)	TOB+CAZ (N=62) n (%)
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	**15 (22)**	**13 (21)**
Joint disorder	関節障害	8 (12)	10 (16)
Arthralgia	関節痛	7 (10)	7 (11)
Leg cramps	下肢痙攣	0	1 (2)
Nervous	**神経系障害**	**1 (1)**	**6 (10)**
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (3)
Abnormal gait	異常歩行	0	2 (3)
Insomnia	不眠症	0	1 (2)
Personality disorder	パーソナリティ障害	0	1 (2)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**7 (10)**	**3 (5)**
Pharyngitis	咽頭炎	0	2 (3)
Epistaxis	鼻出血	2 (3)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	2 (3)	0
Surgery	外科手術	2 (3)	0
Hyperventilation	過換気	0	1 (2)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**12 (18)**	**10 (16)**
Rash	発疹	10 (15)	5 (8)
Pruritus	そう痒症	4 (6)	2 (3)
Vesiculobullous rash	小水疱水疱性皮疹	0	1 (2)
Skin disorder	皮膚障害	0	1 (2)
Sweating	発汗	0	1 (2)
Special senses	**感覚障害**	**0**	**1 (2)**
Ear pain	耳痛	0	1 (2)
Urogenital	**腎および尿路障害**	**0**	**1 (2)**
Hematuria	血尿	0	1 (2)

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, GGTP: gamma-glutamyl transpeptidase, SAF: safety analysis set, TOB: tobramycin

Notes: 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: 5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 40

重症度が高度の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.24-6に示す。

高度の有害事象の発現割合は、CPFX 群 12%（8／67 例）、TOB＋CAZ 群 2%（1／62 例）であった。CPFX 群で 2 例以上にみられた重症度が高度の有害事象は、静脈炎（3 例）及び外科手術（2 例）であった。TOB＋CAZ 群では重症度が高度の有害事象はいずれも 1 例であった。

表 2.7.6.24-6 重症度が高度の有害事象の発現例数及び割合（SAF）

Body system Preferred term		CPFX (N=67) n (%)	TOB+CAZ (N=62) n (%)
Any body system	全事象	8 (12)	1 (2)
Body as a whole	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3)	1 (2)
Abdominal pain	腹痛	1 (1)	0
Fever	発熱	0	1 (2)
Accidental injury	事故による外傷	1 (1)	0
Cardiovascular	心臓障害、血管障害	3 (4)	0
Phlebitis	静脈炎	3 (4)	0
Digestive	胃腸障害	1 (1)	1 (2)
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	1 (1)	1 (2)
Hemic and lymphatic	血液およびリンパ系障害	0	0
Metabolic & nutritional	代謝および栄養障害	0	0
Musculoskeletal	筋骨格系および結合組織障害	0	0
Nervous	神経系障害	0	0
Respiratory	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4)	0
Sinusitis	副鼻腔炎	1 (1)	0
Surgery	外科手術	2 (3)	0
Skin and appendages	皮膚および皮下組織障害	0	0
Special senses	感覚障害	0	0
Urogenital	腎および尿路障害	0	0

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, TOB: tobramycin

The adverse events reported during treatment are counted.

Totals represent patient counts. Sum of cell frequencies may not equal column-heading figure due to patients with multiple events.

For multiple occurrences of an adverse event within a patient, the occurrence with the maximum intensity is presented.

Source: 5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 43

2.7.6.24.2.7.1.1 治験薬と関連のある有害事象

本試験では、有害事象と治験薬との因果関係について、「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）」又は「欠測（Missing）」のいずれかに判定した。治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

CPFX 群又は TOB＋CAZ 群のいずれかの群で発現割合が 2%以上であった治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.24-7に示す。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、CPFX 群 60%（40／67 例）、TOB＋CAZ 群 47%（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%、TOB＋CAZ 群 18%）、注射部位疼痛（15%、11%）、注射部位反応（15%、8%）、発疹（10%、5%）、静脈炎（10%、0%）、関節障害（7%、10%）、嘔吐（7%、2%）、関節痛（6%、6%）及び好酸球増加症（6%、6%）であった。

表 2.7.6.24-7 治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合－いずれかの群で 2%以上（SAF）

Body system Preferred term		CPFX (N=67) n (%)	TOB+CAZ (N=62) n (%)
Any body system	**全事象**	**40 (60)**	**29 (47)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**20 (30)**	**11 (18)**
Injection site pain	注射部位疼痛	10 (15)	7 (11)
Injection site reaction	注射部位反応	10 (15)	5 (8)
Abdominal pain	腹痛	3 (4)	1 (2)
Injection site edema	注射部位浮腫	1 (1)	1 (2)
Fever	発熱	0	1 (2)
Injection site inflammation	注射部位炎症	0	1 (2)
Chest pain	胸痛	0	1 (2)
Arm pain	上肢痛	0	1 (2)
Cardiovascular	**心臓障害、血管障害**	**8 (12)**	**1 (2)**
Phlebitis	静脈炎	7 (10)	0
Vasodilatation	血管拡張	0	1 (2)
Digestive	**胃腸障害**	**15 (22)**	**13 (21)**
Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	11 (16)	11 (18)
Vomiting	嘔吐	5 (7)	1 (2)
Nausea	悪心	2 (3)	1 (2)
GGTP increased	GGTP 増加	1 (1)	1 (2)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (2)
Hemic and lymphatic	**血液およびリンパ系障害**	**4 (6)**	**4 (6)**
Eosinophilia	好酸球増加症	4 (6)	4 (6)
Metabolic & nutritional	**代謝および栄養障害**	**0**	**1 (2)**
Lactic dehydrogenase increased	乳酸脱水素酵素増加	0	1 (2)
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	**8 (12)**	**7 (11)**
Joint disorder	関節障害	5 (7)	6 (10)
Arthralgia	関節痛	4 (6)	4 (6)
Nervous	**神経系障害**	**0**	**2 (3)**
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (2)
Abnormal gait	異常歩行	0	1 (2)
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**1 (2)**
Hyperventilation	過換気	0	1 (2)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**7 (10)**	**3 (5)**
Rash	発疹	7 (10)	3 (5)
Pruritus	そう痒症	3 (4)	0

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, TOB: tobramycin

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 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: 5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 41

2.7.6.24.2.7.1.2　死亡

死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.24-8に示す。

試験期間中の死亡は CPFX 群で 1／67 例（1%）、TOB＋CAZ 群で 0／62 例（0%）であった。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）は治験薬との因果関係が「なし」と判定された。

表 2.7.6.24-8　死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Treatment group	Patient no.	Preferred term		Severity	Relationship to treatment
CPFX	2058	Accidental injury	事故による外傷	Severe/Serious	None

CPFX: ciprofloxacin

Source: 5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 42, Table 43, Table 44

2.7.6.24.2.7.1.3　重篤な有害事象

その他の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。

2.7.6.24.2.7.1.4　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.24-9に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は CPFX 群で 3／67 例（4%）、TOB＋CAZ 群で 0／62 例（0%）にみられた。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。

表 2.7.6.24-9　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Treatment group	Patient no.	Preferred term		Severity	Relationship to treatment
CPFX	4057	Phlebitis	静脈炎	Severe	Remote
	2060	Phlebitis	静脈炎	Moderate	Probable
	5004	Vascular disorder	血管障害	Moderate	No

CPFX: ciprofloxacin

Source: 5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 45

2.7.6.24.2.7.2　臨床検査値

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 26%、TOB＋CAZ 群 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（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table 46）。

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（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Appendix 14.8_Table 3）。

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（5.3.5.1.20 MMRR-1292/Section 12_Table iii）。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。

2.7.6.24.3　　結論

投与終了時及び追跡調査時の臨床効果は CPFX 群と TOB＋CAZ 群で差はなかった。投与終了時の微生物学的効果は、TOB＋CAZ 群と比較して CPFX 群で「存続」であった被験者の割合が高かったが、微生物学的効果が「消失」であったのは一時的であった。嚢胞性線維症の重症度と、臨床効果及び微生物学的効果の間に関連は認められなかった。

臨床的に重要な筋骨格系の有害事象はいずれの群でも認められなかった。

2.7.6.25 【国外試験】小児及び成人の嚢胞性線維症患者を対象とした非盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 1172（報告書番号 PH-24224）

参照項目：5.3.5.1.21 PH-24224

2.7.6.25.1 試験計画

試験の標題：
嚢胞性線維症患者を対象に、*Pseudomonas* 属菌に対する抗菌治療として、2 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シプロフロキサシン経口投与のみと、シプロフロキサシン経口投与とアミカシン吸入投与の併用を比較する無作為化試験

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）

実施医療機関：
1 施設（スイス）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅲ相
最初の被験者の組入れ日：1988 年 3 月 最後の被験者の完了日：1992 年 2 月	

目的：
嚢胞性線維症患者を対象に、セフタジジム（CAZ）及びアミカシン（AMK）の静脈内投与と 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、シプロフロキサシン（CPFX）経口投与のみと、CPFX 経口投与と AMK 吸入投与の併用を比較する。
一部の患者を対象に、関節症性軟骨毒性を CPFX の投与前及び維持療法後 3 ヵ月目に評価する。

試験方法：

本試験は、無作為化、非盲検試験であった。

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/日を 4 回に分けて（最大 3g×4 回／日）及び AMK 36mg/kg/日を 3 回に分けて（最大 500mg×3 回／日）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において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。CPFX 群では、CPFX 30mg/kg/日を 2 回に分けて（最大 750mg×2 回／日）経口投与した。CPFX＋AMK 群では、CPFX 30mg/kg/日を 2 回に分けて（最大 750mg×2 回／日）経口投与と AMK 250mg 1 日 2 回吸入投与を併用した。試験期間中、併用薬の投与は禁止された。

診断と選択基準：
嚢胞性線維症患者を対象とした。
選択基準
(1) 年齢が 8～25 歳のもの
(2) 気管支肺機能増悪の治療のため入院しているもの
(3) 喀痰培養検査で *Pseudomonas aeruginosa* が確認されたもの

除外基準
(1) 顕著な心代償不全を有するもの
(2) 継続的な酸素吸入を必要とする重症の嚢胞性線維症患者（Berner スコア 10 以下）
(3) 入院の前 3 ヵ月以内に *Pseudomonas aeruginosa* に対する集中治療を受けたもの
(4) 喀痰培養検査で *Pseudomonas aeruginosa* が分離されなかった又は主要な原因菌でないもの

(5)　βラクタム系、アミノグリコシド系又はキノロン系抗菌薬に対して過敏症を有するもの
(6)　腎又は肝の機能障害、聴覚又は平衡感覚の障害、妊娠、又は骨格系疾患を有するもの

有効性の評価項目：
臨床効果、微生物学的効果、全般効果
集中治療開始時、集中治療終了時、維持療法6週目及び3ヵ月目（投与終了時）に、臨床効果及び微生物学的効果を評価した。また、投与終了時に全般効果を評価した。投与終了時の臨床効果、微生物学的効果及び全般効果を有効性主要評価項目とした。

臨床効果:
投与終了時の臨床効果を、「改善／治癒（Marked improvement/cure）」、「中等度の改善／部分的治癒（Moderate improvement/partial cure）」及び「無効（Failure）」のいずれかに分類した。

微生物学的効果:
投与終了時の微生物学的効果を、以下に分類した。
消失（Eradication）：投与終了時の喀痰培養において *Pseudomonas aeruginosa* 及びその他原因菌がみられず
再感染を伴う消失（Eradication with recurrence）：投与期間中に *Pseudomonas aeruginosa* がみられなかったが、投与終了時に再感染がみられる
重複感染を伴う消失（Eradication with superinfection）：投与終了時に *Pseudomonas aeruginosa* がみられなかったが、投与終了時の喀痰培養検査で原因菌以外の新たな細菌がみられる
再感染及び重複感染を伴う消失（Eradication with recurrence and superinfection）：投与期間中に *Pseudomonas aeruginosa* がみられなかったが、投与終了時に *Pseudomonas aeruginosa* の再感染及び原因菌以外の新たな細菌がみられる
存続（Persistence）：投与期間中及び投与終了時に *Pseudomonas aeruginosa* を確認

全般効果:
投与終了時の全般効果を、以下に分類した。
治癒（Cure）：微生物学的効果が「消失（Eradication）」又は「再感染を伴う消失（Eradication with recurrence）」、かつ臨床効果が「改善／治癒（Marked improvement/cure）」
部分的治癒（Partial cure）：微生物学的効果が「再感染を伴う消失（Eradication with recurrence）」、「重複感染を伴う消失（Eradication with superinfection）」、「再感染及び重複感染を伴う消失（Eradication with recurrence and superinfection）」又は「存続（Persistence）」、かつ臨床効果が「中等度の改善／部分的治癒（Moderate improvement/partial cure）」
無効（Failure）：微生物学的効果が「存続（Persistence）」、かつ臨床効果が「無効（Failure）」

肺機能検査
集中治療開始時、集中治療終了時、維持療法開始6週目及び3ヵ月目（投与終了時）に、肺機能検査として全肺気量（TLC）、肺活量（VC）、胸腔内ガス量（TGV）、残気量（RV）、気道抵抗（RAW）、1秒間努力呼気容量（FEV_1）、動脈血酸素分圧（PaO_2）、二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）及び組織血液酸素飽和度（StO_2）の測定を行った。

安全性の評価項目：
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）、左膝部の核磁気共鳴画像法検査（MRI）（一部の被験者のみ）

薬物動態の評価項目：
治験実施計画書の改訂（Amendment 2）により薬物動態の解析が追加された。その結果は別報告として示した（5.3.3.5.2 MRC-01209）。

被験者数：
計画時：40～60 例（各群 20～30 例）
被験者数の設定根拠
なし

解析時：
　安全性解析対象集団（SAF）：45 例（CPFX 群 22 例、CPFX＋AMK 群 23 例）
　Intention to treat 解析対象集団（ITT）：44 例（CPFX 群 21 例、CPFX＋AMK 群 23 例）
　有効性解析対象集団：29 例（CPFX 群 16 例、CPFX＋AMK 群 13 例）

解析方法：
有効性：
微生物学的効果及び臨床効果を Fisher の直接確率検定又は Cochran-Armitage 検定を用いて要約した。また、オッズ比の 90%信頼区間を算出した。

2.7.6.25.2　成績

2.7.6.25.2.1　被験者の内訳

45 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 22 例、CPFX＋AMK 群に 23 例が割付けられ、いずれも治験薬の投与を 1 回以上受けた（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 0.2）。

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。

2.7.6.25.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬の投与を 1 回以上受けた 45 例（CPFX 群 22 例、CPFX＋AMK 群 23 例）を SAF とした。

SAF 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（CPFX 群 21 例、CPFX＋AMK 群 23 例）を ITT とした。

ITT 44 例のうち、集中治療後 2 週目に微生物学的効果で「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とした（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 0.2）。

2.7.6.25.2.3　被験者背景

ITT の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

男性の割合は CPFX 群で 43%（9 例）、CPFX＋AMK 群で 65%（15 例）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 1.2）。

年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、CPFX 群で 13.4±6.4 歳（3.7～24.8 歳）、CPFX＋AMK 群で 14.0±6.1 歳（4.7～25.5 歳）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 1.1）。

年齢の分布は、5 歳未満が CPFX 群 5%（1 例）、CPFX＋AMK 群 4%（1 例）、5 歳以上 10 歳以下が CPFX 群 43%（9 例）、CPFX＋AMK 群 26%（6 例）、10 歳超 15 歳以下が CPFX 群 14%（3 例）、CPFX＋AMK 群 35%（8 例）、15 歳超 20 歳以下が CPFX 群 10%（2 例）、CPFX＋AMK 群 13%（3 例）、20 歳超 25 歳以下が CPFX 群 29%（6 例）、CPFX＋AMK 群 17%（4 例）、25.5 歳超が CPFX 群 0%（0 例）、CPFX＋AMK 群 4%（1 例）であり、いずれの群も 15 歳以下が 60%以上であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 1.2）。

体重の分布は、体重 15kg 未満が CPFX 群 5%（1 例）、CPFX＋AMK 群 9%（2 例）、15kg 以上 30kg 以下が CPFX 群 62%（13 例）、CPFX＋AMK 群 48%（11 例）、30kg 超 45kg 以下が CPFX 群 5%（1 例）、CPFX＋AMK 群 22%（5 例）、45kg 超 60kg 以下が CPFX 群 24%（5 例）、CPFX＋AMK 群 17%（4 例）、60kg 超 65kg 以下が CPFX 群 5%（1 例）、CPFX＋AMK 群 4%（1 例）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 1.2）。

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62%（13例）、CPFX＋AMK群39%（9例）、中等度であった被験者の割合はCPFX群33%（7例）、CPFX＋AMK群52%（12例）、不良であった被験者の割合はCPFX群5%（1例）、CPFX＋AMK群9%（2例）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 2.4）。

肺機能増悪を引き起こす細菌として、*Pseudomonas aeruginosa* が知られている。肺機能増悪の重症度はいずれの群でも大部分の被験者で、中等度であった。中等度であった被験者の割合はCPFX群76.2%（16／21例）、CPFX＋AMK群82.6%（19／23例）であった。また、重度であった被験者の割合はCPFX群9.5%（2／21例）、CPFX＋AMK群13.0%（3／23例）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 2.4）。ベースラインで複数の細菌が確認されたCPFX＋AMK群の3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（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 2.5）。

有効性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

男性の割合はCPFX群で44%（7例）、CPFX＋AMK群で69%（9例）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 1.2）。

年齢の平均値±SD（範囲）は、CPFX群で14.0±6.7歳（3.7～24.8歳）、CPFX＋AMK群で13.3±6.4歳（4.7～25.5歳）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 1.1）。

年齢の分布は、5歳未満がCPFX群6%（1例）、CPFX＋AMK群8%（1例）、5歳以上10歳以下がCPFX群31%（5例）、CPFX＋AMK群31%（4例）、10歳超15歳以下がCPFX群19%（3例）、CPFX＋AMK群38%（5例）、15歳超20歳以下がCPFX群13%（2例）、CPFX＋AMK群0%（0例）、20歳超25歳以下がCPFX群31%（5例）、CPFX＋AMK群15%（2例）、25.5歳がCPFX群0%（0例）、CPFX＋AMK群8%（1例）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 1.2）。

体重の分布は、体重15kg未満がCPFX群6%（1例）、CPFX＋AMK群8%（1例）、15kg以上30kg以下がCPFX群56%（9例）、CPFX＋AMK群46%（6例）、30kg超45kg以下がCPFX群6%（1例）、CPFX＋AMK群23%（3例）、45kg超60kg以下がCPFX群31%（5例）、CPFX＋AMK群15%（2例）、60kg超65kg以下がCPFX群0%（0例）、CPFX＋AMK群8%（1例）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 1.2）。

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69%（11例）、CPFX＋AMK群46%（6例）、中等度であった被験者の割合はCPFX群31%（5例）、CPFX＋AMK群54%（7例）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 1.2）。

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（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 2.5）。

2.7.6.25.2.4　服薬状況

ITTの集中治療の投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX群ではAMK静脈内投与14.38±1.02日（14～18日）、AMK吸入投与14.38±1.02日（14～18日）、CAZ静脈内投与14.38±1.02日（14～18日）、CPFX＋AMK群ではAMK静脈内投与14.70±1.84日（12～20日）、AMK吸入投与

14.70±1.84 日（12～20 日）、CAZ 静脈内投与 14.73±1.88 日（12～20 日）、フロキサペン静脈内投与 11.50±2.12 日（10～13 日）、アザクタム静脈内投与 14.00 日（14～14 日）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 3.1）。

ITT の維持療法の投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では CPFX の経口投与が 16.6±0.8 日（15～18 日）、CPFX＋AMK 群では CPFX 経口投与が 16.4±1.9 日（10～20 日）、AMK 吸入投与が 16.8±1.3 日（14～20 日）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix 14.8_Table3.2）。

ITT の維持療法の投与期間（休薬期間を含む）は、CPFX 群及び CPFX＋AMK 群のいずれも、大部分の被験者で 81 日以上 100 日以下であった。投与期間の分布は、61 日以上 70 日以下が CPFX 群の CPFX の経口投与が 0 例、CPFX＋AMK 群の CPFX 経口投与が 3 例、CPFX＋AMK 群の AMK 吸入投与が 2 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 10 例、3 例、3 例、91 日以上 100 日以下がそれぞれ 7 例、12 例、12 例、101 日以上 110 日以下がそれぞれ 3 例、3 例、4 例、121 日がそれぞれ 0 例、1 例、1 例であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix 14.8_Table3.2）。

ITT の維持療法における治験薬の 1 日投与量の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では CPFX の経口投与が 30.1±2.9mg/kg（25.0～35.7mg/kg）、CPFX＋AMK 群では CPFX 経口投与が 30.6±3.2mg/kg（23.3～38.2mg/kg）、AMK 吸入投与が 18.3±8.3mg/kg（7.8～42.7mg/kg）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix 14.8_Table3.2）。

有効性解析対象集団の集中治療の投与期間の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では AMK 静脈内投与 14.50±1.15 日（14～18 日）、AMK 吸入投与 14.50±1.15 日（14～18 日）、CAZ 静脈内投与 14.50±1.15 日（14～18 日）、CPFX＋AMK 群では AMK 静脈内投与 14.62±1.45 日（13～19 日）、AMK 吸入投与 14.62±1.45 日（13～19 日）、CAZ 静脈内投与 14.62±1.45 日（13～19 日）、フロキサペン静脈内投与 10.0 日（10～10 日）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 3.1）。

有効性解析対象集団の維持療法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（15～18 日）、CPFX＋AMK 群では CPFX 経口投与が 16.36±2.31 日（10～20 日）、AMK 吸入投与が 17.15±1.21 日（15～20 日）であった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 3.2）。

有効性解析対象集団の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 の経口投与が 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（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 3.2）。

有効性解析対象集団の維持療法における治験薬の 1 日投与量の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では CPFX の経口投与が 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（5.3.5.1.21 PH-24224/Table 3.2）。

2.7.6.25.2.5　有効性の結果

2.7.6.25.2.5.1　有効性主要評価項目

2.7.6.25.2.5.1.1　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 2.7.6.25-1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）であり、群間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.25-1　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/Appendix14.8_Table 4.2.3

2.7.6.25.2.5.1.2　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 2.7.6.25-2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）であり、群間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.25-2　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/Appendix14.8_Table 4.8

2.7.6.25.2.5.1.3　全般効果

有効性解析対象集団における投与終了時の全般効果を表 2.7.6.25-3に示す。

投与終了時の全般効果が「治癒」又は「部分的治癒」であった被験者の割合は、いずれの群でも 100.0%であり、群間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.25-3　投与終了時の全般効果（有効性解析対象集団）

	CPFX n/N (%)	CPFX+AMK n/N (%)
Cure	6/16 (37.5)	6/13 (46.2)
Partial cure	10/16 (62.5)	7/13 (53.8)
Failure	0	0

AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin

Source: 5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 4.1.1

2.7.6.25.2.5.2　有効性副次評価項目（肺機能検査）

全体として、いずれの群においても肺機能検査値〔全肺気量（TLC）、肺活量（VC）、胸腔内ガス量（TGV）、残気量（RV）、気道抵抗（RAW）、1 秒間努力呼気容量（FEV_1）、動脈血酸素分圧（PaO_2）、二酸化炭素分圧（$PaCO_2$）及び組織血液酸素飽和度（StO_2）を含む〕は 2 週間の集中治療終了時に改善したが、その後、維持療法終了時までに徐々に悪化した（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 7.1～7.9）。

2.7.6.25.2.6　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.25.2.6.1　有害事象

有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.25-4に示す。

有害事象の発現割合は、CPFX 群 27%（6／22 例）、CPFX＋AMK 群 26%（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。

表 2.7.6.25-4 有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=22) n (%)	CPFX+AMK (N=23) n (%)
Any event[a]	全事象	6 (27)	6 (26)
Body as a whole	一般・全身障害および投与部位の状態		
Abdominal pain	腹痛	0	2 (9)
Pain in knee[b]	膝痛	1 (5)	1 (4)
Tiredness	疲労	0	1 (4)
Headache	頭痛	0	1 (4)
Sun allergy	日光過敏症	1 (5)	0
Digestive	胃腸障害		
Obstipation	便秘	0	1 (4)
Diarrhea	下痢	0	1 (4)
Nausea in the morning	朝の悪心	0	1 (4)
Dryness of the mouth	口内乾燥	1 (5)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (5)	0
Nervous	神経系障害		
Nervousness	神経過敏	1 (5)	1 (4)
Lack of concentration	集中力欠如	0	1 (4)
Skin and appendages	皮膚および皮下組織障害		
Hair loss	毛髪脱落	0	1 (4)
Exanthem	発疹	0	1 (4)
Cardiovascular system	心臓障害、血管障害		
Signs of heart insufficiency	心不全徴候	1 (5)	0
Respiratory	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
Lung obstruction	閉塞性肺疾患	1 (5)	0

AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: A patient may have had more than one adverse event.

b: Includes one patient who reported pain in left knee (ciprofloxacin p.o.) and one patient who reported pain in knee joint (ciprofloxacin p.o. plus amikacin p.i.)

Source: 5.3.5.1.21 PH-24224/Table 7

重症度が高度の有害事象はなかった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix14.8_Table 5.7）。

2.7.6.25.2.6.1.1 治験薬と関連のある有害事象

本試験では、有害事象と治験薬との因果関係について、「関連は考えにくい（Unlikely）」、「関連があるかもしれない（Possible）」又は「おそらく関連あり（Probable）」のいずれかに判定した。

治験薬との因果関係別の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.25-5に示す。

治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」及び「おそらく関連あり」と判定された有害事象の発現割合は、CPFX 群 23%（5／22 例）、CPFX＋AMK 群 22%（5／23 例）であり、発現件数は CPFX 群 5 件、CPFX＋AMK 群 10 件であった。

表 2.7.6.25-5 治験薬との因果関係別の有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=22) n (%)			CPFX+AMK (N=23) n (%)		
Any event[a]	**全事象**	**5 (23)**			**5 (22)**		
		Proba-ble	Possi-ble	Unli-kely	Proba-ble	Possi-ble	Unli-kely
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**						
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	1 (5)	1 (5)	0
Pain in knee[b]	膝痛	1 (5)	0	0	1 (5)	0	0
Tiredness	疲労	0	0	0	0	1 (5)	0
Headache	頭痛	0	0	0	0	1 (5)	0
Sun allergy	日光過敏症	1 (5)	0	0	0	0	0
Digestive	**胃腸障害**						
Obstipation	便秘	0	0	0	1 (5)	0	0
Diarrhea	下痢	0	0	0	1 (5)	0	0
Nausea in the morning	朝の悪心	0	0	0	0	1 (5)	0
Dryness of the mouth	口内乾燥	1 (5)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	1 (5)	0	0	0
Nervous	**神経系障害**						
Nervousness	神経過敏	0	1 (5)	0	1 (5)	0	0
Lack of concentration	集中力欠如	0	0	0	0	1 (5)	0
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**						
Hair loss	毛髪脱落	0	0	0	0	0	1 (5)
Exanthem	発疹	0	0	0	0	0	1 (5)
Cardiovascular system	**心臓障害、血管障害**						
Signs of heart insufficiency	心不全徴候	0	0	1 (5)	0	0	0
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**						
Lung obstruction	閉塞性肺疾患	0	1 (5)	0	0	0	0

AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set

a: Number of patients who reported adverse events probably or possibly related to study drug. A patient may have had more than one adverse event.

b: Includes one patient who reported pain in left knee (ciprofloxacin p.o.) and one patient who reported pain in knee joint (ciprofloxacin p.o. plus amikacin p.i.)

Source: 5.3.5.1.21 PH-24224/Table 8

2.7.6.25.2.6.1.2 死亡

試験期間中の死亡はなかった（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix 14.8_Table 5.1）。

2.7.6.25.2.6.1.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.6.25.2.6.1.4　　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象はなかったが、CPFX＋AMK 群の 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（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix 14.8_Table 5.5）。

2.7.6.25.2.6.2　　臨床検査値

血液学的検査項目、血液生化学的検査項目及び免疫学的検査項目には、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（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix 14.8_Table 8.1～8.3）。

2.7.6.25.2.6.3　　バイタルサイン

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（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix 14.8_Table 6.1、6.2）。

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、頸骨薄膜及び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（5.3.5.1.21 PH-24224/Appendix 14.9_List 12）。

2.7.6.25.3　　結論

臨床効果、微生物学的効果及び全般効果に群間の違いはみられなかった。いずれの群でも大半の被験者で臨床的な徴候及び症状の回復又は改善がみられたが、集中治療期間中に改善した微生物学的効果の持続が認められなかった被験者が過半数を占めた。

小児及び成人の嚢胞性線維症患者に対して CPFX 又は CPFX＋AMK を長期投与したときの安全性が示された。

2.7.6.26 【国外試験】小児及び若年の嚢胞性線維症患者を対象とした経口投与による非盲検実薬対照第Ⅲ相試験：試験 1370（報告書番号 PH-25746）

参照項目：5.3.5.1.22 PH-25746

2.7.6.26.1 試験計画

試験の標題：
小児及び若年の急性増悪を呈する嚢胞性線維症患者を対象として、シプロフロキサシン経口投与の安全性及び有効性をトブラマイシンとセフタジジムの併用投与と比較する無作為化、非盲検試験

治験責任医師：
[redacted] ([redacted])

実施医療機関：
14 施設〔フランス（1 施設）、ドイツ（6 施設）、ギリシャ（1 施設）、ハンガリー（1 施設）、イスラエル（1 施設）、イタリア（1 施設）、ポルトガル（1 施設）、南アフリカ（2 施設）〕

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：1993 年 2 月
最後の被験者の完了日：1995 年 5 月

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：
主要目的：小児及び若年の入院中の嚢胞性線維症患者を対象に、シプロフロキサシン（CPFX）の経口投与の安全性、特に関節症を検討する。
副次目的：*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 17 歳以下の入院中の嚢胞性線維症患者を対象に、CPFX の有効性を既存治療〔トブラマイシン＋セフタジジム（TOB＋CAZ）の静脈内投与〕と比較する。
また、CPFX 及び既存治療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）を検討する。

試験方法：
本試験は、多施設共同、無作為化、非盲検試験であった。
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、被験者は投与期間中入院することとした。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。

診断と選択基準：
選択基準
急性増悪治療のため入院した患者を対象とした。
14 日のウォッシュアウトを行う場合、CPFX 又はその他キノロン系抗菌薬が前投与されていた患者も組入れ可とした。
治験薬に対して感受性のある *Pseudomonas aeruginosa* を原因菌とすることを必須条件とした。標準的な微生物学的検査により *Pseudomonas aeruginosa* の CPFX 及び 1 つ以上の対照薬に対する感受性を確認することとし、検査結果は投与開始前に入手することとした。培養検体は投与開始の 2～4 日前に採取した。
以下のうち 4 つ以上が該当するものを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 反応性タンパク質が 2mg/dL 以上（定量法）
年齢が 5 歳以上 17 歳以下で、成長段階の男性又は女性を対象とした。年齢が 14 歳以上の患者では、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 歳未満の患者を対象とした。

除外基準
(1)　年齢が 5 歳未満のもの
(2)　成長が完了したもの。Greulich-Pyle 法により評価した骨年齢が 17 歳以上の男性及び 15 歳以上の女性（年齢 14 歳以上の患者では、男性及び女性いずれも左手の X 線検査の実施を必須とした）。
(3)　歩行及び会話ができないもの（有害事象の適切な収集のため）
(4)　現在又は過去に、関節異常又は嚢胞性線維症による関節障害を有するもの
(5)　経口剤を嚥下できないもの
(6)　重症の嚢胞性線維症患者（Shwachman スコア 40 以上の「重度」の患者）
(7)　生化学的検査又は超音波検査により肝硬変が認められるもの
(8)　心機能障害を有するもの
(9)　重度の腎機能障害（血清クレアチニン値が 3.0mg/dL 超又はクレアチニンクリアランスが 20mL/min 未満）を認めるもの
(10)　*Pseudomonas aeruginosa* 以外の *Pseudomonas* 属菌（*Pseudomonas cepacia* 又は *X. maltophilia* など）を原因菌とする感染症患者。なお、患者が *Pseudomonas aeruginosa* に加えてこれらの原因菌を有する場合は組入れ可とした。
(11)　*Pseudomonas* 属菌に対する抗菌治療から組入れまでが 3 日未満のもの。キノロン系抗菌薬の場合は、投与から組入れまでが 14 日未満のもの（ウォッシュアウト期間）。
(12)　他の抗菌薬を併用しているもの〔剤形を問わず（非経口、経口及び噴霧）〕
(13)　全身性コルチコステロイドを併用しているもの
(14)　中枢神経系、聴覚性、前庭性又は眼性の機能異常（浮動性めまい、回転性めまい、耳鳴、難聴及び先天性眼振など）を有するもの
(15)　筋無力症患者（TOB に対する禁忌）
(16)　キノロン系、βラクタム系及びアミノグリコシド系の抗菌薬に対する過敏症の既往をもつもの
(17)　妊娠中又は授乳中の女性、又は妊娠の可能性が否定できない女性
(18)　最終投与終了後 20～30 日目（追跡調査時）に来院できないもの
(19)　本試験と同時期（投与期間中及び追跡調査時）に他の治験薬を用いた臨床試験に参加しているもの
(20)　核磁気共鳴画像検査の除外基準に該当するもの

有効性の評価項目：
主要評価項目：
臨床効果：第 14（±2）日（投与終了時）
投与終了時に臨床効果を判定し、以下に分類した。
改善（Improvement）：症状及び徴候が消失し、追加の抗菌薬の全身投与を必要としない
無効（Failure）：改善と判断するには不十分な症状及び徴候の改善。効果不十分のため治験薬投与を中断し、追加の抗菌薬の投与を必要とする（予防目的の慢性投与は除く）。
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

副次評価項目：
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）
投与終了時の微生物学的効果を判定し、「消失（Eradication）」、「存続（Persistence）」、

「判定不能（Indeterminate）」及び「重複感染（Superinfection）」のいずれかに分類した。
追跡調査時の微生物学的効果を判定し、「継続して消失（Eradication which remains stable）」、「再発を伴う消失（Eradication with recurrence: relapse）」、「継続して存続（Continued persistence）」及び「その他（Other）」のいずれかに分類した。

安全性の評価項目：
有害事象、関節検査（診察、超音波検査、核磁気共鳴画像検査）、臨床検査

被験者数：
計画時：300 例
被験者数の設定根拠
なし

解析時：
　安全性解析対象集団（SAF）：108 例（CPFX 群 55 例、TOB＋CAZ 群 53 例）
　有効性解析対象集団：87 例（CPFX 群 43 例、TOB＋CAZ 群 44 例）

解析方法：
有効性：
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信頼区間を算出した。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。

2.7.6.26.2　成績

2.7.6.26.2.1　被験者の内訳

108 例の被験者が試験に組入れられ、CPFX 群に 55 例、TOB＋CAZ 群に 53 例が割付けられ、いずれも治験薬を 1 回以上投与された（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 1.1）。

試験を中止した被験者の内訳は、CPFX 群 3 例、TOB＋CAZ 群 0 例であった。CPFX 群 3 例の中止理由は、「有害事象」、「同意撤回」及び「試験実施計画書からの逸脱」の各 1 例であった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 1.3）。

2.7.6.26.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与された 108 例（CPFX 群 55 例、TOB＋CAZ 群 53 例）を SAF とした。

有効性解析対象集団は 87 例（CPFX 群 43 例、TOB＋CAZ 群 44 例）であった。有効性解析対象集団から除外された被験者は 21 例（それぞれ 12 例、9 例）であり、除外理由は「投与前の培養検体において *Pseudomonas aeruginosa* を確認できず」（12 例）、「治験薬投与に対して耐性」（7 例）の被験者が多かった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 1.2）。

2.7.6.26.2.3　被験者背景

以下に SAF の人口統計学的及びベースライン特性を示す。

男性の割合は、CPFX 群 58.2%（32 例）、TOB＋CAZ 群 50.9%（27 例）、全体 54.6%（59 例）であった。年齢の平均値±標準偏差（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）、全体 10.6±3.1 歳（5～17 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 28.8±9.9kg（13.5～64kg）、TOB＋CAZ 群 29.2±9.4kg（14.7～60kg）、全体 29.0±9.6kg（13.5～64kg）であった。白人の割合は、CPFX 群 98.2%（54 例）、TOB＋CAZ 群 96.2%（51 例）、全体 97.2%（105 例）であった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 1.5、Table 1.6、Table 1.7）。

健康状態が中等度であった被験者の割合は CPFX 群 20.0%（11 例）、TOB＋CAZ 群 22.6%（12 例）、全体 21.3%（23 例）、不良であった被験者の割合は CPFX 群 7.3%（4 例）、TOB＋CAZ 群 3.8%（2 例）、全体 5.6%（6 例）であった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 1.5）。

投与前（投与前 7 日目から投与後 1 日目）の原因菌は、102 例（CPFX 群 53 例、TOB＋CAZ 群 49 例）で培養された。主な原因菌の種類は、*Pseudomonas aeruginosa*〔CPFX 群 89.1%（49 例）、TOB＋CAZ 群 90.6%（48 例）、全体 89.8%（97 例）〕及び *Staphylococcus aureus*〔27.3%（15 例）、30.2%（16 例）、28.7%（31 例）〕であった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 1.14）。

以下に有効性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性を示す。

男性の割合は CPFX 群 58.1%（25 例）、TOB＋CAZ 群 54.5%（24 例）、全体 56.3%（49 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）、全体 10.4±3.1 歳（5～17 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群 28.2±9.5kg（13.5～64kg）、TOB＋CAZ 群 28.1±9.1kg（14.7～60kg）、全体 28.1±9.3kg（13.5～64kg）であった。白人の割合は、CPFX 群 97.7%（42 例）、TOB＋CAZ 群 95.5%（42 例）、全体 96.6%（84 例）であった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.2_Table 1.5、Table 1.6、Table 1.7）。

健康状態が中等度であった被験者の割合は、CPFX 群 18.6%（8 例）、TOB＋CAZ 群 20.5%（9 例）、全体 19.5%（17 例）、不良であった被験者の割合は CPFX 群 7.0%（3 例）、TOB＋CAZ 群 4.5%（2 例）、全体 5.7%（5 例）であった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.2_Table 1.5）。

投与前（投与前 7 日目から投与後 1 日目）の原因菌は、87 例（CPFX 群 43 例、TOB＋CAZ 群 44 例）で培養された。原因菌の種類の内訳は、*Pseudomonas aeruginosa*（CPFX 群 43 例、TOB＋CAZ 群 44 例、全体 87 例）、*Staphylococcus aureus*（9 例、16 例、25 例）、その他（4 例、0 例、4 例）であった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.2_Table 1.14）。

2.7.6.26.2.4　服薬状況

SAF の治験薬の投与期間の中央値（範囲）は、CPFX 群では 14 日（1～16 日）、TOB＋CAZ 群では 15 日（11～16 日）であった。治験薬の投与期間の平均値±SD は、CPFX 群では 13.7±2.8 日、TOB＋CAZ 群では 14.4±1.0 日であった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 2.1.1）。

SAF の治験薬の 1 日投与量の平均値±SD（範囲）は、CPFX 群では 28.5±3.4mg/kg（16.0～37.0mg/kg）、TOB＋CAZ 群では TOB 投与で 9.0±1.4mg/kg（6.1～15.6mg/kg）、CAZ 投与で 143.5±17.9mg/kg（65.6～205.1mg/kg）であった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 2.1.2）。

有効性解析対象集団の治験薬の投与期間の中央値（範囲）は、CPFX 群では 14 日（12～15 日）、TOB＋CAZ 群では 15 日（12～16 日）であった。治験薬の投与期間の平均値±SD は、CPFX 群では 14.2±1.0 日、TOB＋CAZ 群では 14.4±0.9 日であった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.2_Table 2.1.1）。

有効性解析対象集団の治験薬の 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 投与で 9.1±1.5mg/kg（6.1～15.6mg/kg）、CAZ 投与で 144.7±18.7mg/kg（65.6～205.1mg/kg）であった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.2_Table 2.1.2）。

2.7.6.26.2.5　有効性の結果

2.7.6.26.2.5.1　有効性主要評価項目（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 2.7.6.26-1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 2.7.6.26-1　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

2.7.6.26.2.5.2　有効性副次評価項目

2.7.6.26.2.5.2.1　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 2.7.6.26-2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。微生物学的効果が「消失」であった被験者に対する「存続」であった被験者の割合で、群間に統計学的な有意差が認められた（p＝0.0000）。

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 2.7.6.26-2　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

Worst case of bacteriological evaluation by organism in the case of multiple causative organisms pre-therapy.

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

2.7.6.26.2.5.2.2　　追跡調査時の微生物学的効果

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 2.7.6.26-3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）であり、TOB＋CAZ 群では投与終了時からの効果は維持されなかった。微生物学的効果が「継続して消失」であった被験者に対する「再発を伴う消失」及び「継続して存続」であった被験者の割合で、群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

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 2.7.6.26-3　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

Worst case of bacteriological evaluation by organism in the case of multiple causative organisms pre-therapy and indeterminate in case of no causative organism pre-therapy.

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

2.7.6.26.2.6　　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.26.2.6.1　　有害事象

有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.26-4に示す。

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。筋骨格系有害事象の発現割合は、CPFX 群 5.5%（3／55 例）、TOB＋CAZ 群 9.4%（5／53 例）であった。

CPFX 群 3 例の関節異常は、いずれも軽度であり、関節痛 1 例を除き、試験期間中に消失した。TOB＋CAZ 群のいずれの関節異常も軽度であり、滑膜炎 1 例を除き、試験期間中に消失した。

表 2.7.6.26-4　有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=55) n (%)	TOB+CAZ (N=53) n (%)
Any body system	**全事象**	**22 (40.0)**	**25 (47.2)**
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**5 (9.1)**	**11 (20.8)**
Abdominal pain	腹痛	1 (1.8)	1 (1.9)
Accidental injury	事故による外傷	0	1 (1.9)
Aggravation reaction	副作用	1 (1.8)	0
Chest pain	胸痛	0	1 (1.9)
Chills	悪寒	0	1 (1.9)
Fever	発熱	0	1 (1.9)
Flu syndrome	インフルエンザ症候群	1 (1.8)	1 (1.9)
Headache	頭痛	0	3 (5.7)
Infection	感染	1 (1.8)	5 (9.4)
Pain	疼痛	0	1 (1.9)
Pain in extremity	四肢痛	1 (1.8)	1 (1.9)
Sepsis	敗血症	1 (1.8)	0
Cardiovascular system	**心臓障害、血管障害**	**0**	**1 (1.9)**
Phlebitis	静脈炎	0	1 (1.9)
Digestive	**胃腸障害**	**7 (12.7)**	**10 (18.9)**
Alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加	1 (1.8)	1 (1.9)
Gamma-GT increased	γ-GT 増加	2 (3.6)	2 (3.8)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (1.8)	2 (3.8)
Nausea	悪心	4 (7.3)	1 (1.9)
SGOT increased	血清 GOT 増加	1 (1.8)	5 (9.4)
SGPT increased	血清 GPT 増加	1 (1.8)	5 (9.4)
Vomiting	嘔吐	2 (3.6)	2 (3.8)
Musculoskeletal	**筋骨格系および結合組織障害**	**3 (5.5)**	**5 (9.4)**
Arthralgia	関節痛	1 (1.8)	2 (3.8)
Joint disorder	関節障害	1 (1.8)	2 (3.8)
Synovitis	滑膜炎	0	1 (1.9)
Tendon disorder	腱障害	1 (1.8)	0
Nervous	**神経系障害**	**1 (1.8)**	**2 (3.8)**
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (3.8)
Nervousness	神経過敏	1 (1.8)	0
Respiratory	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**7 (12.7)**	**9 (17.0)**
Asthma	喘息	1 (1.8)	1 (1.9)
Bronchitis	気管支炎	1 (1.8)	0
Cough increased	咳嗽増加	1 (1.8)	0
Epistaxis	鼻出血	1 (1.8)	0
Lung disorder	肺障害	2 (3.6)	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	2 (3.8)
Pneumothorax	気胸	1 (1.8)	0
Respiratory disorder	呼吸障害	1 (1.8)	1 (1.9)
Rhinitis	鼻炎	0	4 (7.5)
Sputum increased	喀痰増加	0	1 (1.9)
Upper respiratory infection	上気道感染	1 (1.8)	2 (3.8)

表 2.7.6.26-4 有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=55) n (%)	TOB+CAZ (N=53) n (%)
Skin and appendages	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (1.8)**	**3 (5.7)**
Eczema	湿疹	0	1 (1.9)
Maculopapular rash	斑状丘疹状皮疹	1 (1.8)	1 (1.9)
Rash	発疹	0	1 (1.9)
Special senses	**感覚障害**	**1 (1.8)**	**0**
Deafness	難聴	1 (1.8)	0
Urogenital system	**腎および尿路障害**	**0**	**1 (1.9)**
Male genital pain	男性生殖器痛	0	1 (1.9)

CAZ: ceftazidime, CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set, TOB: tobramycin

Source: 5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 5.2.1

重症度が高度の有害事象は、CPFX 群では 0 例（0.0%）、TOB＋CAZ 群では 1 例（1.9%）に感染が認められた（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 5.4.1）。本事象と治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.26.2.6.1.1 治験薬と関連のある有害事象

本試験では、有害事象と治験薬との因果関係について、「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）」又は「評価不能（Not assessable）」のいずれかに判定した。なお、治験薬との因果関係が「評価不能」と判定された有害事象が CPFX 群の 1 例及び TOB＋CAZ 群の 1 例にみられた。

治験薬との因果関係が「関連は考えにくい」、「関連があるかもしれない」及び「おそらく関連あり」と判定された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（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 5.3.1）。

治験薬との因果関係が「関連は考えにくい」、「関連があるかもしれない」及び「おそらく関連あり」と判定された有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。重症度別の内訳は、軽度が CPFX 群 16 例、TOB＋CAZ 群 19 例、中等度が CPFX 群 6 例、TOB＋CAZ 群 5 例、高度が CPFX 群 0 例、TOB＋CAZ 群 1 例であった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 5.4.1～5.4.3）。

筋骨格系有害事象は、CPFX 群では関節障害及び腱障害（各 1 例）が「関連があるかもしれない」と判定されたが、関節痛（1 例）は「関連なし」と判定された。TOB＋CAZ 群では、滑膜炎（1 例）が「関連があるかもしれない」と判定されたが、関節痛（2 例）及び関節障害（1 例）は「関連なし」と判定された。もう 1 例の関節障害は「関連は考えにくい」と判定された。

2.7.6.26.2.6.1.2 死亡

試験期間中の死亡はなかった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 5.1）。

2.7.6.26.2.6.1.3　　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、CPFX 群では 1 例、TOB＋CAZ 群では 0 例に認められた（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 5.1）。CPFX 群の 1 例（被験者番号 20/004）で報告された重篤な有害事象は、投与 7 日目に発現した気胸であり、投与中止後、消失した。本事象と治験薬との因果関係は「関連は考えにくい」と判定された。

重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.26-5に示す。

表 2.7.6.26-5　重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Treatment	Patient no.	Adverse event		Severity	Relationship	Action taken	Outcome
CPFX	20/004	Pneumothorax	気胸	Moderate	Unlikely	Drug discontinued permanently	Resolved

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set
Source: 5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.9_List 20A, 20B

2.7.6.26.2.6.2　　関節検査

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それぞれ 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（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 5.8.1、5.8.2、5.8.3）。

左膝

左膝の炎症は、投与前に CPFX 群 55 例、TOB＋CAZ 群 53 例で「なし」であり、投与期間中に CPFX 群 52 例、TOB＋CAZ 群 52 例で「なし」（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それぞれ 52 例、53 例で「なし」（3 例、0 例は欠測）であった。左膝の炎症は、CPFX 群及び TOB＋CAZ 群いずれも、全評価時期でみられなかった。

左膝の疼痛／圧痛は、投与前に CPFX 群 3 例、TOB＋CAZ 群 0 例で「あり」、52 例、53 例で「なし」であり、投与期間中に 52 例、52 例で「なし」（CPFX 群 3 例、TOB＋CAZ 群 1 例は欠測）、投与終了時に 0 例、1 例で「あり」、52 例、52 例で「なし」（3 例、0 例は欠測）、追跡調査時に 52 例、53 例で「なし」（3 例、0 例は欠測）であった。左膝の疼痛／圧痛は、投与前に CPFX 群 3 例で、投与終了時に TOB＋CAZ 群 1 例でみられた。

左膝の変形は、投与前に CPFX 群 1 例、TOB＋CAZ 群 0 例で「あり」、54 例、53 例で「なし」であり、投与期間中に 1 例、0 例で「あり」、51 例、52 例で「なし」（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それぞれ 1 例、0 例で「あり」、51 例、53 例で「なし」（3 例、0 例は欠測）であった。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、投与前に CPFX 群 55 例、TOB＋CAZ 群 53 例で「なし」であり、投与期間中に 52 例、52 例で「なし」（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それぞれ 52 例、53 例で「なし」（3 例、0 例は欠測）であった。左膝の伸展、屈曲及び回旋異常は、CPFX 群及び TOB＋CAZ 群いずれも、全評価時期でみられなかった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 5.8.1、5.8.2、5.8.3）。

右膝

右膝の炎症は、投与前に CPFX 群 55 例、TOB＋CAZ 群 53 例で「なし」であり、投与期間中に 0 例、1 例で腫脹、52 例、51 例で「なし」（CPFX 群 3 例、TOB＋CAZ 群 1 例は欠測）、投与終了時に 0 例、1 例で腫脹、52 例、52 例で「なし」（3 例、0 例は欠測）、追跡調査時に 52 例、53 例で「なし」（3 例、0 例は欠測）であった。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、TOB＋CAZ 群 0 例で「あり」、54 例、53 例で「なし」であり、投与期間中に 0 例、1 例で「あり」、52 例、51 例で「なし」（CPFX 群 3 例、TOB＋CAZ 群 1 例は欠測）、投与終了時に 52 例、53 例で「なし」（3 例、0 例は欠測）、追跡調査時に 0 例、1 例で「あり」、52 例、52 例で「なし」（3 例、0 例は欠測）であった。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。

右膝の変形は、投与前に CPFX 群 55 例、TOB＋CAZ 群 53 例で「なし」であり、投与期間中に 52 例、52 例で「なし」（CPFX 群 3 例、TOB＋CAZ 群 1 例で欠測）、投与終了時及び追跡調査時にそれぞれ 52 例、53 例で「なし」（3 例、0 例は欠測）であった。右膝の変形は、CPFX 群及び TOB＋CAZ 群いずれも、全評価時期でみられなかった。

右膝の伸展、屈曲及び回旋異常は、投与前に CPFX 群 55 例、TOB＋CAZ 群 53 例で「なし」であり、投与期間中に 52 例、52 例が「なし」（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それぞれ 52 例、53 例で「なし」（3 例、0 例は欠測）であった。右膝の伸展、屈曲及び回旋異常は、CPFX 群及び TOB＋CAZ 群いずれも、全評価時期でみられなかった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 5.8.1、5.8.2、5.8.3）。

股関節

股関節は、CPFX 群では投与前に疼痛／圧痛が左右それぞれ 1 例に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（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 5.8.1、5.8.2、5.8.3）。

肩

肩は、CPFX 群で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（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 5.8.1、5.8.2、5.8.3）。

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 群共に、全評価時期で異常はみられなかった（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.8.1_Table 5.7）。

核磁気共鳴画像（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。

2.7.6.26.2.6.3　臨床検査値

血糖値について、TOB＋CAZ 群の 1 例（被験者番号 21/001）で投与前から投与終了時に上昇（投与前 68mg/dL→投与終了時 292mg/dL）、TOB＋CAZ 群の 1 例（被験者番号 27/007）で投与終了時に高値（投与前 285mg/dL→投与終了時 243mg/dL）がみられた（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.9_List 12C）。

血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）又は血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）について、CPFX 群 3 例（それぞれ 2 例、1 例）及び TOB＋CAZ 群 7 例（それぞれ 2 例、7 例）で、投与終了時に高値（80U/L 以上）がみられた（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.9_List 12C）。このうち CPFX 群の 1 例（被験者番号 19/005）は血清 GPT 増加、TOB＋CAZ 群の 1 例（被験者番号 23/017）は肝機能検査異常（SGPT 増加）、TOB＋CAZ 群の 1 例（被験者番号 27/003）は血清 GPT 増加の有害事象として報告された。投与終了時に SGOT 又は SGPT が 80U/L 未満であったが、CPFX 群 1 例（被験者番号 19/005）で血清 GOT 増加、TOB＋CAZ 群 4 例（被験者番号 7/005、12/004、12/005 及び 27/006）で血清 GOT 増加及び血清 GPT 増加、1 例（被験者番号 27/003）で血清 GOT 増加の有害事象が報告された（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.9_List 12C、List 20A）。

他の肝機能検査値について、CPFX 群 1 例（被験者番号 12/009）でγ-GT 増加、1 例（被験者番号 17/003）で肝機能検査異常、1 例（被験者番号 27/004）でγ-GT 増加及びアルカリホスファターゼ増加、TOB＋CAZ 群 1 例（被験者番号 7/001）でアルカリホスファターゼ増加、1 例（被験者番号 17/002）で肝機能検査異常、2 例（被験者番号 12/004 及び 27/003）でγ-GT 増加の有害事象が報告された（5.3.5.1.22 PH-25746/Appendix 14.9_List 20A）。

2.7.6.26.3　結論

安全性のスクリーニング検査を、血液学的検査及び血液生化学検査などの検査に加えて実施した。超音波検査及び MRI 検査のいずれでも投与期間中及び投与終了後に病的変化はみられなかった。

CPFX 群 3 例の関節異常は、関節痛 1 例を除き、試験期間中に消失した。TOB＋CAZ 群では、滑膜炎 1 例を除き、いずれの関節異常も試験期間中に消失した。

胃腸障害、皮膚反応、頭痛及び肝酵素増加などの他の副作用は、いずれの群の治験薬でもみられることが既知である。

臨床効果の寛解率は、CPFX 投与と TOB＋CAZ 投与で同程度であった。

微生物学的効果における菌消失率は、投与終了時には TOB＋CAZ 投与で CPFX 投与に比べ高かったが、追跡調査時には両群で同程度であった。

小児及び若年の急性増悪を呈する嚢胞性線維症患者に対して、CPFX の経口投与の安全性及び有効性が認められた。

2.7.6.27 【国外試験】人工呼吸器管理下の院内肺炎患者を対象とした非盲検、非対照、第Ⅱ相試験：試験 0546（報告書番号 PH-31426）

参照項目：5.3.5.2.1 PH-31426

2.7.6.27.1 試験計画

試験の標題：

人工呼吸器管理下の院内肺炎患者に、シプロフロキサシン 400mg を 1 日 2 回又は 1 日 3 回静脈内投与したときの微生物学的効果及び臨床効果による有効性評価試験。原因菌の耐性株の発現の検討

治験責任医師：

[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：

5 施設（フランス）

試験期間：	**開発のフェーズ**：第Ⅱ相
最初の被験者の組入れ日：1996 年 2 月 13 日 最後の被験者の完了日：1996 年 10 月 18 日	

目的：

主要目的：

シプロフロキサシン（CPFX）に感受性がある細菌による院内肺炎患者で、集中治療を受け、人工呼吸器管理下の患者を対象に、CPFX 400mg を 1 日 3 回（1,200mg／日）〔投与前の原因菌の MIC（最小発育阻止濃度）により 400mg 1 日 2 回（800mg／日）に変更を可とした〕静脈内投与し、静脈内投与終了時の微生物学的効果を評価する。

副次目的：

・第 4 日及び最終投与後 3～5 日目の CPFX の微生物学的効果を評価する。

・CPFX の臨床的効果を評価する。

・耐性変異株の発現、ベースラインの原因菌の耐性の発現を評価する。

・血漿中及び気道分泌物中の CPFX 濃度を評価するとともに、濃度と微生物学的効果の関連、濃度と原因菌の耐性株の発現との関連を評価する（試験を中止したため、濃度と微生物学的効果の関連、濃度と原因菌の耐性株の発現との関連は評価しなかった）。

・臨床症状及び臨床検査値に関する安全性を評価する。

試験方法：

本試験は多施設共同、非盲検試験であった。

保護的標本擦過（PSB）又は気管支肺胞洗浄（BAL）直後に CPFX 400mg の 1 日 3 回（1,200mg／日）投与を開始した。PSB 又は BAL から分離された原因菌の MIC が 0.125mg/mL 超 1mg/mL 未満の場合は、CPFX 400mg の 1 日 3 回投与を継続し、MIC が 0.125mg/mL 以下の場合は 400mg の 1 日 2 回投与に変更した。この 1 日用量の変更は、臨床的に改善した被験者のみを対象とした。静脈内投与の投与期間は 10 日とし、11 日目以降は以下のいずれかの投与を行った。

- 更に 11 日延長して静脈内投与を行う（合計 21 日）
- 被験者の状態が回復し、補助換気の必要がなくなった場合は経口投与に変更し、更に 11 日間、投与する。CPFX 400mg を 1 日 3 回静脈内投与された被験者は CPFX 750mg を 1 日 2 回経口投与、CPFX 400mg を 1 日 2 回静脈内投与された被験者は CPFX 500mg を 1 日 2 回経口投与に変更する。
- 投与を中止する

なお、被験者の組入れ困難や *Staphylococcus* 属菌の重複感染により、12 例を組入れた後に試験が中止となった。

診断と選択基準：

集中治療室（ICU）に入室中で細菌学的に確認された人工呼吸器管理下の院内肺炎患者を対象とした。

選択基準

(1)　男性又は女性
(2)　年齢が 18 歳以上
(3)　ICU に入室しているもの
(4)　48 時間以上、人工呼吸器管理下にあるもの
(5)　試験参加の同意を文書により取得したもの（本人による同意の取得が可能でない場合は第 3 者又は近親者からの文書による同意の取得も可とした）
(6)　人工呼吸器装着後に、微生物学的検査及び感受性検査のため、週 2 回以上気管吸引物の採取を行うもの
(7)　肺炎発現前 8 日以内に採取した 1 つ以上の検体から CPFX に感受性のある細菌（MIC が 1μg/mL 以下）が 1 つ以上確認されたもの
(8)　以下の徴候により定義される院内肺炎患者
- 胸部 X 線検査における異常の発現又は 24 時間を超える継続的な変化（びまん性又は局所性の浸潤影）
- 膿粘性又は膿性の気道分泌物を確認
- 発熱（体温が 38.3℃超）又は低体温（体温が 36.5℃未満）
- 白血球数増加（白血球数が 10,000/mm^3 以上）又は白血球数減少（白血球数が 3,000/mm^3 未満）

(9)　CPFX 投与開始前に PSB 又は BAL を行うもの

除外基準

患者に関する基準：

(1)　妊娠中の女性
(2)　余命が 1 ヵ月未満のもの
(3)　原因菌に対して有効と考えられる抗菌薬投与が試験開始前 48 時間以内に行われたもの
(4)　試験開始前 1 ヵ月以内に他の臨床研究に参加したもの
(5)　試験開始前 1 ヵ月以内にフルオロキノロン系薬剤の全身投与を受けたもの
(6)　特に化学療法を受ける主要な血液疾患又は悪性腫瘍をもつもの
(7)　後天性免疫不全症候群（AIDS）患者であることが既知又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査が陽性のもの
(8)　Hbs 血清検査が陽性のもの

PSB 又は BAL の結果に関する基準：

投与開始前の PSB 又は BAL から得られた分泌物の直接検査（外観、分布、色）で確認された細菌菌種と一致する気道分泌物中の原因菌（MIC が 1mg/L 超）が、中等度の感受性を示すもの、又は耐性があることが確認されるもの

呼吸状態に関する基準：

呼気終末陽圧（PEEP）が 8mmHg 以上又は酸素分圧（PaO_2）／吸気酸素濃度（FiO_2）が 150mmHg 未満

重度の全般状態に関する基準：

(1)　以下の組織低灌流の徴候を 1 つ以上満たすショック患者
- 高乳酸血症（乳酸が 2.5mmol/L 超）
- 乏尿（尿量が 30mL/h 未満）
- 意識障害

(2)　簡易急性生理学的スコア（SAPS）が 18 超
(3)　顆粒球減少症（多核球が 1,000/mm^3 未満）
(4)　血小板減少症（血小板数が 50,000/mm^3 未満）

(5)　腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 20mL/min 未満）
(6)　肝細胞障害（トランスアミナーゼが基準値上限の 5 倍超、又はビリルビンが 50mmol/L 超、又はプロトロンビン時間が 50%未満）

CPFX 投与に関する基準：
(1)　CPFX 又は他のキノロン系薬剤に対して不耐容の既往をもつもの
(2)　痙攣の既往をもつもの
(3)　腱障害の既往をもつもの

有効性の評価項目：

主要評価項目：静脈内投与終了時（第 10～21 日）の微生物学的効果

静脈内投与終了時に、気管支喀痰検査（PSB 又は VAL）、又は血液培養検査の結果に基づき微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

微生物学的効果あり（Bacteriological success）：

消失（Disappearance or marked reduction）：CPFX に対する感受性の変化を認めずに、原因菌を認めず又は著明な減少（細菌数が 10^3CFU/mL 又は 10^4CFU/mL 未満）

推定消失（Presumptive eradication）：臨床的な改善に伴い気道分泌物が採取できず、培養結果が得られない

定着（Colonisation）：臨床的な改善が認められ、原因菌の消失及び著明な消失を伴うが、感染症を疑わない程度の菌数ではあるものの新たな細菌を確認

微生物学的効果なし（Bacteriological failure）：

存続（Persistence）：1 つ以上の原因菌を確認

耐性の発現（Development of resistance）：1 つ以上の原因菌の MIC（2 回以上の希釈後、標準法により確認）が増加

重複感染（Superinfection）：原因菌以外の新たな細菌を確認（細菌数が 10^3CFU/mL 超又は 10^4CFU/mL 超）

再感染（Reinfection）：第 4 日に「微生物学的効果あり」であったが、その後、いずれかの細菌を確認（細菌数が 10^3CFU/mL 超又は 10^4CFU/mL 超）

判定不能（Indeterminate）：投与前の原因菌の培養検体が採取できなかった

副次評価項目：

<u>微生物学的効果：第 4 日、静脈内又は経口投与終了後（最終投与後 3～5 日目）</u>

第 4 日に、微生物学的効果を判定し、「消失（Disappearance or marked reduction）」、「定着（Colonisation）」、「存続（Persistence）」、「耐性の発現（Development of resistance）」、「重複感染（Superinfection）」及び「判定不能（Indeterminate）」のいずれかに分類した。

静脈内又は経口投与終了後（最終投与後 3～5 日目）に、静脈内投与終了時に「微生物学的効果あり」であった被験者を対象に微生物学的効果を判定し、「消失（Disapperance or marked reduction）」、「推定消失（Presumptive eradication）」、「定着（Colonisation）」、「再感染／再発（Reinfection/relapse）」、「重複感染（Superinfection）」及び「判定不能（Indeterminate）」のいずれかに分類した。

<u>臨床効果：第 4 日、静脈内投与終了時、静脈内又は経口投与終了後（最終投与後 3～5 日目）</u>

第 4 日、静脈内投与終了時、静脈内又は経口投与終了後（最終投与後 3～5 日目）に、臨床効果を判定し、「寛解（Clinical cure）」、「改善（Clinical improvement）」、「無効（Clinical failure）」及び「判定不能（Indeterminate）」のいずれかに分類した。

原因菌の耐性株の発現：

ベースラインの PSB 又は BAL の微生物学的検査の結果及び投与開始日から静脈内投与終了時まで 2 日ごとに行った気道分泌物の結果に従い、原因菌に対する耐性株の発現を評価した。

ベースラインの原因菌の 1 つ以上が、2 回以上の希釈で MIC が増加した場合、「耐性傾向がみられた」と判断し、MIC が 2μg/mL 超の場合は「耐性がみられた」と判断した。

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン

薬物動態の評価項目：

血漿中及び気道分泌物中の CPFX 濃度

被験者数：

計画時：100 例

被験者数の設定根拠

統計学的な目標被験者数の設定は行わなかった。

微生物学的評価に必要な被験者数を 50 例以上と設定した。この目的に到達するために、100 例の組入れを計画した。

解析時：

安全性解析対象集団（SAF）及び intention to treat 解析対象集団（ITT）：12 例

解析方法：

有効性：

カテゴリー変数は頻度により、連続変数は記述統計量（平均値、標準偏差など）により記述的に要約した。

薬物動態（PK）：

PK パラメータを被験者ごとに示した。CPFX の血漿中濃度及び気道分泌物中濃度の変化を被験者ごとに図示した。

安全性：

臨床検査値の各時点の平均値、各項目の基準値に対する個々の異常値、治験責任（分担）医師の判断による臨床的に意味のある異常値の頻度を示した。

2.7.6.27.2　成績

2.7.6.27.2.1　被験者の内訳

12 例の被験者が試験に組入れられ、いずれも治験薬を 1 回以上投与された。12 例のうち 5 例が投与を中止した。投与中止した 5 例の中止理由を表 2.7.6.27-1に示す。中止理由の内訳は、「治験実施計画書逸脱」が 2 例、「有害事象」が 2 例、「*Pseudomonas aeruginosa* に対して耐性のある細菌の重複感染」が 1 例であった。1 例が第 5 日までに試験を中止し、11 例が第 5 日まで試験を継続、6 例が第 10 日以降まで試験を継続した。

表 2.7.6.27-1　中止理由

Patient number	Last day of treatment	Reason for drop-out
1004	Day 3	Protocol violations
3011	Day 9	Superinfection with a resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain
3053	Day 6	Protocol violation (inadequate pathogen count at baseline)
7031	Day 8	Adverse event (collapse due to brain engagement or septic shock)
7032	Day 6	Adverse event (septic shock)

Source: 5.3.5.2.1 PH-31426/Table 10.1.2-1

2.7.6.27.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与された 12 例を、SAF 及び ITT とした。

有効性の評価は、第 4 日では 11 例、静脈内投与終了時には 9 例、追跡調査時（最終投与後 3～5 日目）には 5 例を対象とした。

2.7.6.27.2.3　被験者背景

SAF 及び ITT の人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す（5.3.5.2.1 PH-31426/Section 14.1）。

男性の割合は 66.7%（8 例）であった。年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、50.9±17.8 歳（27～84 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、71.7±17.3kg（45.0～99.0kg）であった。

健康状態が良好であった被験者の割合は 25.0%（3 例）、中等度であった被験者の割合は 33.3%（4 例）、不良であった被験者の割合は 41.7%（5 例）であった。

SAPS スコアの平均値±SD（範囲）は、12.9±4.3（6.0～20.0）であった。

ベースラインまでの人工呼吸器管理下にあった期間の平均値±SD（範囲）は、10.3±7.6 日（5.0～29.0 日）であった。人工呼吸器管理となった理由は 8 例が外傷による呼吸不全、2 例が手術後の呼吸不全、3 例が内科的疾患による呼吸不全であった。1 例は手術後及び内科的疾患による呼吸不全の 2 つの理由によるものであった。

組入れ前の入院期間の平均値±SD（範囲）は、12.0±9.5 日（5.0～30.0 日）であった。入院の理由は 8 例が外傷、4 例が手術後、2 例が内科的疾患であった。

一定濃度以上（PSB が 10^3CFU/mL 以上、BAL が 10^4CFU/mL 以上）の原因菌が 10 例で認められた。2 例を除き、ベースラインで陽性であった全被験者で BAL 又は PSB から微生物学的検査の検体が得られた。2 例のうち 1 例（被験者番号 1002）は、気管吸引物及び気管支採取検体から *E. coli* 及び *S. aureus* が、1 例（被験者番号 1003）は気道分泌物から *S. aureus* 及び *Streptococcus* が確認された。

培養検査の結果が少なくとも 1 回は陽性であった被験者は、10 例 19 件であった。感受性検査が行われた 15 件のうち 14 件は CPFX に対して感受性を有した。19 件のうち最も多く認められた細菌の種類はグラム陰性菌（*Pseudomonas aeruginosa* など）であり、大部分（17 件）は CPFX に対して感受性を示した。

2.7.6.27.2.4　服薬状況

SAF 及び ITT における投与期間は 3～14 日であった（5.3.5.2.1 PH-31426/Table 10.1.1-1）。

投与量に関する解析は行わなかった。1 例（被験者番号 1001）のみが第 4 日から CPFX 400mg を 1 日 2 回投与した。

2.7.6.27.2.5　薬物動態の結果

第 4 日の CPFX の血漿中及び気道分泌物中濃度は、それぞれ 9 例及び 8 例から、静脈内投与終了時の CPFX の血漿中及び気道分泌物中濃度は、それぞれ 4 例からデータが得られた。

第 4 日の CPFX の最高濃度（C_{max}）の平均値±SD は、血漿中では 4.79±2.31μg/mL、気道分泌物中では 2.58±3.20μg/mL であった。CPFX 400mg の 1 日 3 回の静脈内投与終了時では、C_{max} の平均値±SD は、血漿中では 2.94±2.20 μg/mL、気道分泌物中では 0.82±0.29μg/mL であった。CPFX 400mg を 1 日 2 回投与した 1 例の被験者では、血漿中の C_{max} は 4.09μg/mL、気道分泌物中では 1.3μg/mL であった（5.3.5.2.1 PH-31426/Table 11.4.4-2）。

CPFX のトラフ濃度の平均値±SD は、第 4 日では血漿中で 1.18±1.63μg/mL、気道分泌物中で 1.37±1.68μg/mL であった。400mg の 1 日 3 回の静脈内投与終了時では、血漿中で 0.15±0.02 μg/mL、気道分泌物中で 0.20±0.14μg/mL であった。CPFX 400mg を 1 日 2 回投与した 1 例では、CPFX のトラフ濃度は血漿中で 0.13μg/mL、気道分泌物中で 0.25μg/mL であった（5.3.5.2.1 PH-31426/Table 11.4.4-2）。

2.7.6.27.2.6　有効性の結果

2.7.6.27.2.6.1　有効性主要評価項目（静脈内投与終了時の微生物学的効果）

ITT における静脈内投与終了時の微生物学的効果を表 2.7.6.27-2に示す。

静脈内投与終了時に「微生物学的効果あり」（「消失」又は「定着」）であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、44%（4／9 例）であった。

表 2.7.6.27-2　静脈内投与終了時の微生物学的効果（ITT）

	n/N (%)
Eradication documented	2/9 (22)
Colonisation	2/9 (22)
Persistence	1/9 (11)
Superinfection	3/9 (33)
Persistence + Colonisation	0
Persistence + Superinfection	1/9 (11)
Indeterminate	3
Overall assessment (Success / Failure)	
Success	4/9 (44)
Failure	5/9 (56)

ITT: intetion to treat
“Success” = “Eradication documented” + “Colonisation”
“Failure” = “Persistence” + “Superinfection” + “Persistence + Colonisation” + “Persistence + Superinfection”
Source: 5.3.5.2.1 PH-31426/Section 14.2

25 の原因菌がベースライン、あるいはベースラインから静脈内投与終了時までの間に行われた微生物学的検査で確認された。原因菌別の微生物学的効果は、「消失」が 17、「存続」が 8、「判定不能」が 4 であった。「存続」であった 8 の原因菌の種類は、*K.pneumoniae*、*P.aeruginosa*、*S.aureus*（2）、*S.viridans*（2）、コアグラーゼ陰性 *Staphylococcus* 属及び *Corynebacterium* 属であった。

5 の原因菌［*P.aeruginosa*、*S.aureus*、*S.epidermidis*（2）及び *S.haemolyticus*］は、静脈内投与終了時の「重複感染」と関連したものであった。

原因菌が *Staphylococcus* 属の被験者で、「微生物学的効果なし」であった被験者数が多い傾向がみられた（評価対象の 5 例のうち「存続」が 3 例、「重複感染」が 4 例）。

2.7.6.27.2.6.2　有効性副次評価項目

微生物学的効果：第 4 日、静脈内又は経口投与終了後（最終投与後 3～5 日目）

ITT における第 4 日、静脈内又は経口投与終了後（最終投与後 3～5 日目）の微生物学的効果を表 2.7.6.27-3に示す。

第 4 日及び静脈内又は経口投与終了後に「微生物学的効果あり」（「消失」又は「定着」）であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、それぞれ 10%（1／10 例）及び 60%（3／5 例）であった。

表 2.7.6.27-3 第 4 日、静脈内又は経口投与終了後（最終投与後 3～5 日目）の微生物学的効果（ITT）

	Day 4 n/N (%)	Day +3/+5 n/N (%)
Eradication documented	0	2/5 (40)
Colonisation	1/10 (10)	1/5 (20)
Persistence	3/10 (30)	0
Superinfection	5/10 (50)	1/5 (20)
Persistence + Colonisation	1/10 (10)	1/5 (20)
Persistence + Superinfection	0	0
Indeterminate	1	0
Overall assessment (Success / Failure)		
Success	1/10 (10)	3/5 (60)
Failure	9/10 (90)	2/5 (40)

ITT: intetion to treat
“Success” = “Eradication documented” + “Colonisation”
“Failure” = “Persistence” + “Superinfection” + “Persistence + Colonisation” + “Persistence + Superinfection”
Source: 5.3.5.2.1 PH-31426/Section 14.2

臨床効果

ITT における第 4 日、静脈内投与終了時、静脈内又は経口投与終了後（最終投与後 3～5 日目）の臨床効果を表 2.7.6.27-4に示す。

第 4 日、静脈内投与終了時及び静脈内又は経口投与終了後（最終投与後 3～5 日目）の臨床効果が「寛解」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、それぞれ 0%（0／9 例）、44%（4／9 例）及び 60%（3／5 例）であった。臨床効果が「改善」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めず）は、それぞれ 44%（4／9 例）、0%（0／9 例）及び 0%（0／5 例）であった。

表 2.7.6.27-4 第 4 日、静脈内投与終了時、静脈内又は経口投与終了後（最終投与後 3～5 日目）の臨床効果（ITT）

	Day 4 n/N (%)	Dend n/N (%)	Day +3/+5 n/N (%)
Resolution	0	4/9 (44)	3/5 (60)
Improvement	4/9 (44)	0	0
Failure	5/9 (56)	5/9 (56)	2/5 (40)
Indeterminate	2	3	0

Dend: Day end (last day of treatment)、ITT: intetion to treat
Source: 5.3.5.2.1 PH-31426/Section 14.2

原因菌の耐性株の発現

ベースラインで培養検査を行った被験者のうち、ベースライン及び追跡調査時に MIC 検査を行った被験者で、MIC が増加したのは 2 例であった。

そのうち 1 例（被験者番号 6027）は、ベースラインで MIC が 0.19μg/mL の *Pseudomonas* 属菌が確認され、第 6 日にそれぞれ MIC が 0.25 及び 1.00μg/mL の異なる 2 つの *P. aeruginosa* が確認された。残り 1 例（被験者番号 7031）では、ベースライン及び第 2 日に *Pseudomonas aeruginosa* が確認され、MIC は 0.094μg/mL であった。第 5 日には、意味のある程度の菌数ではなかったものの（BAL で 4×10^3CFU/mL）、*Pseudomonas aeruginosa* の MIC は 0.5μg/mL まで増加した。

2.7.6.27.2.7　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.27.2.7.1　有害事象

有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.27-5に示す。

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が各 2 例（16.7%）に認められた以外はそれぞれ 1 例のみに発現した。

重症度が高度の有害事象は 5 例（41.7%）に 8 件認められた。

表 2.7.6.27-5 有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		CPFX (N=12) n (%)
All	全事象	10 (83.3)
Cardiovascular	心臓障害、血管障害	3 (25.0)
Heart failure	心不全	1 (8.3)
Septic shock	敗血症性ショック	1 (8.3)
Ventricular Haemorrhagia	脳室内出血	1 (8.3)
Digestive	胃腸障害	5 (41.7)
Diarrhoea	下痢	2 (16.7)
Hepatic cytolisis	肝細胞融解	1 (8.3)
Phosphatase alkalin increased	アルカリホスファターゼ増加	2 (16.7)
Hemic and lymphatic	血液およびリンパ系障害	1 (8.3)
Platelets increased	血小板増加	1 (8.3)
Metabolic & Nutritional	代謝および栄養障害	1 (8.3)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	1 (8.3)
Musculoskeletal	筋骨格系および結合組織障害	4 (33.3)
Osteosynthesis femur	大腿骨骨接合	1 (8.3)
Osteosynthesis left ankle	左足関節部骨接合	1 (8.3)
Osteosynthesis right foot	右足骨接合	1 (8.3)
Surgery on right orbita fracture	右眼窩骨折の外科手術	1 (8.3)
Nervous	神経系障害	1 (8.3)
Aggravation neuro	神経学的状態悪化	1 (8.3)
Respiratory	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (25.0)
Collapse	虚脱	1 (8.3)
Hypoxemia	低酸素血症	1 (8.3)
Respiratory failure	呼吸不全	1 (8.3)
Skin and appendages	皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)
Cutaneous rush	皮疹	1 (8.3)
Urogenital	腎および尿路障害	1 (8.3)
Renal insufficiency	腎機能不全	1 (8.3)

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set
Source: 5.3.5.2.1 PH-31426/Section 14.3.1

2.7.6.27.2.7.1.1 治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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「評価不能（Not assessable）」のいずれかに判定した。

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は 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」と判定された有害事象が 1 例（虚脱）に認められた。

2.7.6.27.2.7.1.2 死亡

有害事象による死亡は 4 例（被験者番号 2006、3053、7031、7032）にみられた。1 例（被験者番号 1003）は、試験終了後に有害事象により死亡した。

2.7.6.27.2.7.1.3　　重篤な有害事象

重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.27-6に示す。

重篤な有害事象は 6 例に 13 件認められた。4 例の重篤な有害事象〔多臓器不全、悪化（神経学的外傷後脳死）、虚脱及び敗血症性ショック〕の転帰は死亡であった。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。*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、治験薬との因果関係が評価されなかった 1 例を除き、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　重篤な有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient Number	COSTART term Preferred term		Severity	Relationship to study drug	Serious or life-threatening
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

CPFX: ciprofloxacin, SAF: safety analysis set
Source: 5.3.5.2.1 PH-31426/Section 16.2.7

2.7.6.27.2.7.1.4　　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.27-7に示す。

投与中止に至った有害事象として、虚脱（被験者番号 7031）及び敗血症性ショック（被験者番号 7032）が報告された（5.3.5.2.1 PH-31426/Table 10.1.2-1）。

表 2.7.6.27-7　投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Patient number	COSTART term Preferred term		Severity	Relation to study drug	Action taken	Outcome of event
7031	Collapse	虚脱	Severe	Not assessable	Other	Death
7032	Septic shock	敗血症性ショック	Severe	Possible	Other	Death

SAF: safety analysis set
Source: 5.3.5.2.1 PH-31426/Section 16.2.7

2.7.6.27.2.7.2　臨床検査値

主要な血液生化学検査項目〔肝酵素、ビリルビン、クレアチニン及び尿素窒素（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（5.3.5.2.1 PH-31426/Section 14.3.4）。

2.7.6.27.3　結論

静脈内投与終了時の微生物学的効果は、対象となった 9 例のうち「消失」が 2 例、「定着」が 2 例であった。「存続」及び「重複感染」は合計 5 例にみられた。

有害事象では、致死的で治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」と判断された敗血症性ショック以外は、重篤な有害事象で治験薬との関連がありと判断された有害事象はなかった。

2.7.6.28 【国内試験】院内又は市中肺炎患者を対象とした非盲検非対照第Ⅲ相試験：試験 15992（報告書番号 PH-37595）

参照項目：5.3.5.2.2 （試験 15992）

2.7.6.28.1 試験計画

試験の標題：

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[a]入院患者を対象としたシプロフロキサシン 400mg 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与の安全性、有効性及び薬物動態・薬力学的効果を検討する前向き、非無作為化、非盲検、非対照、多施設共同試験

治験責任医師：

[redacted]〔[redacted]（[redacted]），[redacted]〕ら

実施医療機関：

16 施設（日本）

試験期間：

最初の被験者の組入れ日：2012 年 5 月 10 日

最後の被験者の完了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに最終観察が終了した被験者を対象とした）

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：

本試験の主要目的は、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[a]入院患者を対象として、シプロフロキサシン（CPFX）400mg 1 日 2 回（BID）又は 1 日 3 回（TID）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）〕との関係（PK/PD）を検討することである。加えて、有効性に関して臨床効果、微生物学的効果も副次評価項目として検討する。

試験方法：

本試験は、多施設共同、非無作為化、非盲検試験であった。

市中肺炎患者では、CPFX 1 回 400mg を BID で投与し、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）が 60mL/min を超える被験者[b]には治験責任（分担）医師の判断で 1 回 400mg TID 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 BID、CL_{CR} が 60mL/min を超える被験者には CPFX 1 回 400mg を TID 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 投与の選択を可とした[c]。投与は原則として、補液（生理食塩液、ブドウ糖注射液等）で希釈して 1 時間かけて行った。

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

---

[a] 治験実施計画書改訂 4（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）により、「又は慢性呼吸器病変の二次感染（の）」を追加した。

[b] 治験実施計画書改訂 2（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）により、「PORT スコア V の被験者」から「CL_{CR} が 60mL/min を超える被験者」に変更した。

[c] 治験実施計画書改訂 4（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）により、「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 400 mg TID 投与の選択を可とした。」を追加した。

イン時における肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染[a]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 TID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BID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。

試験期間中、他の抗菌薬との併用を禁止した（ただし、慢性気道感染症におけるマクロライドの少量長期投与療法、及びスルバクタムナトリウム／アンピシリンナトリウム[ユナシンS®]、クリンダマイシン[ダラシンS®][d]の併用は可とした）。

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（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。

診断と選択基準：

重症又は他の抗菌薬で臨床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[a]入院患者を対象とした。

選択基準

(1) 文書同意した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）[e]

(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[a]

- Pneumonia patient outcomes research team（PORT）スコアⅢ[f]、Ⅳ又はⅤの市中肺炎
- 重症度B群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[g]
- 重症度A群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。

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

---

[d] 治験実施計画書改訂4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「及びスルバクタムナトリウム／アンピシリンナトリウム[ユナシンS®]、クリンダマイシン[ダラシンS®]」を追加した。

[e] 治験実施計画書改訂4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「（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）」を追加した。

[f] 治験実施計画書改訂2（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、PORTスコアⅢを追加した。

[g] 治験実施計画書改訂1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「重症度B群で多剤耐性菌感染のリスクがないと判断される院内肺炎」を「重症度B群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」に変更した。

- 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[h]

- 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日以内に抗菌薬治療歴がある
- 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

除外基準

(1) CPFX又は他のニューキノロン系薬に対する過敏症の既往を有する患者
(2) てんかん又は痙攣の既往、あるいは抗てんかん薬を使用している患者
(3) 重症筋無力症を合併する患者
(4) CL_{CR}が30mL/min未満[i]、あるいはネフローゼ症候群を合併する患者
(5) 免疫抑制剤による慢性的な免疫抑制療法を受けている患者
(6) 非代償性うっ血性心不全を合併する患者
(7) 組入時にケトプロフェン、チザニジン塩酸塩又はシクロスポリンが投与されている患者、あるいは試験期間中に投与が予定される患者
(8) 本感染症に対して治験薬投与前に24時間を超えて他の抗菌薬（内服又は注射）が投与された患者。ただし、24時間を超えて他の抗菌薬（内服又は注射）が投与された患者の場合でも、24時間を超えて投与された他の抗菌薬が無効であると判断され、呼吸器感染病原菌が確認されている場合（レジオネラ症は除く）[j]は、組入れ可能とした。

---

h 治験実施計画書改訂4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「慢性呼吸器病変の二次感染」の内容を追加した。

i 治験実施計画書改訂2（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により60mL/min以下から30mL/min未満へ変更した。

j 治験実施計画書改訂4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「（レジオネラ症は除く）」を追加した。

(9)　集中治療室（ICU）管理を要する患者。ただし、ICU管理を要するほど重症ではない患者で、治験実施医療機関の事情により（ベッド数の不足など）、ICUに入院している患者は除く[k]。
(10)　肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染[a]以外の感染症を合併する患者
(11)　肺膿瘍[l]又は膿胸を有する患者
(12)　ウイルス性、真菌性、抗酸菌性感染症（疑いも含む）[m]又は非定型肺炎（レジオネラ症は除く）[j]と診断される患者
(13)　黄色ブドウ球菌に続発する菌血症（疑いも含む）を合併する患者
(14)　治験薬が国内外において[n]適応を有さない菌種*1が単一原因菌として同定されている患者、あるいは尿中肺炎球菌抗原が陽性の患者（*1：治験薬の国内外における[n]適応菌種：CPFXに感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属、プロテウス属、ヘモフィリス属、モラクセラ・カタラーリス[o]）
(15)　治験薬に加えて他の抗菌薬の併用が必要な患者（ただし、慢性気道感染症におけるマクロライドの少量長期投与療法、及びスルバクタムナトリウム/アンピシリンナトリウム[ユナシンS®]、クリンダマイシン[ダラシンS®]の併用療法[p]は除く）[q]
(16)　気管支閉塞、又は閉塞性肺炎の既往を有する患者（ただし、慢性閉塞性肺疾患患者を除く）[r]
(17)　原発性肺がん（小細胞癌、非小細胞癌、組織型不明）あるいは肺に転移性悪性腫瘍[s]を合併する患者*2（*2：非小細胞肺癌を完全切除したものは本試験に組入可能とした。）
(18)　嚢胞性線維症、後天性免疫不全症候群（AIDS）、ニューモシスチス肺炎（疑いを含む）又は活動性肺結核（疑い例も含む）を合併する患者
(19)　好中球減少症（スクリーニング時の好中球が1,000/mm^{3}未満）を有する患者
(20)　妊娠中又は授乳中の女性、あるいは血清又は尿中β-hCG妊娠検査が陽性の女性
(21)　骨髄移植後の患者
(22)　他の介入試験（他の治験を含む）に参加中、あるいは治験薬投与開始前28日以内に参加していた患者
(23)　試験のための評価を困難にする、あるいは試験の完了が困難と判断される他の疾患（72時間以内に死亡する可能性のある急性の致死的疾患など）を合併する患者
(24)　過去に本試験への割付けが行われた患者
(25)　治験実施医療機関と密接な関係にある患者〔例：治験責任（分担）医師の近親者、治験実施

---

k 治験実施計画書改訂1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「又は人工呼吸器補助療法を受けているもの」を削除し、「ただし、ICU管理を要するほど重症ではない患者で、治験実施医療機関の事情により（ベッド数の不足など）、ICUに入院している患者は除く」を追加した。

l 治験実施計画書改訂3（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「原発性孤発性肺膿瘍」を「肺膿瘍」に変更した。

m 治験実施計画書改訂4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「（疑いも含む）」を追加した。

n 治験実施計画書改訂4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「国内外において（における）」を追加した。

o 治験実施計画書改訂4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「、プロテウス属、ヘモフィリス属、モラクセラ・カタラーリス」を追加した。

p 治験実施計画書改訂4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「、及びスルバクタムナトリウム/アンピシリンナトリウム[ユナシンS®]、クリンダマイシン[ダラシンS®]の併用療法」を追加した。

q 治験実施計画書改訂1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「（ただし、慢性気道感染症におけるマクロライドの少量長期投与療法は除く）」を追加した。

r 治験実施計画書改訂1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「（ただし、慢性閉塞性肺疾患患者を除く）」を追加した。

s 治験実施計画書改訂1（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「又は気管支内閉塞」を削除した。

医療機関の職員又は学生〕

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

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」[t]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）

肺炎[u]：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。[v]

（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、組入れ時の症状・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（治癒判定時）

---

[t] 治験実施計画書改訂4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「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」」を追加した。

[u] 治験実施計画書改訂4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「肺炎：」を追加した。

[v] 治験実施計画書改訂4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、慢性呼吸器病変の二次感染患者の「有効」の基準を追加した。

最終投与後5～10日目（治癒判定時）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」[t]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）[w]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。

（補足）

(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）[w]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。

（補足）

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[a]）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[x]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

<u>微生物学的効果：投与終了時及び治癒判定時</u>

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。[j]

消失（Eradication）：原因菌が検出されない

---

[w] 治験実施計画書改訂4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「（ただし、慢性呼吸器病変の二次感染では胸部画像を除く）」を追加した。

[x] 治験実施計画書改訂4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「である肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染」を追加した。

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

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図

薬物動態の評価項目：

CPFX の血漿中濃度を測定し、以下の PK パラメータを算出した。

第 1 日：

・主要パラメータ：

AUC_{τ}、C_{max}

・副次的パラメータ：

体重(kg)あたりの投与量（mg/kg）で補正した AUC_{τ}（$AUC_{\tau,norm}$）、体重(kg)あたりの投与量（mg/kg）で補正した C_{max}（$C_{max,norm}$）、t_{max}、$AUC(0\text{-}t_{last})$

第 3 日：

・主要パラメータ：

定常状態における AUC_{τ}（$AUC_{\tau,ss}$）、定常状態における C_{max}（$C_{max,ss}$）

・副次的パラメータ：

定常状態における体重(kg)あたりの投与量（mg/kg）で補正した AUC_{τ}（$AUC_{\tau,ss,norm}$）、定常状態における体重(kg)あたりの投与量（mg/kg）で補正した C_{max}（$C_{max,ss,norm}$）、定常状態における t_{max}（$t_{max,ss}$）、定常状態の $t_{1/2}$（$t_{1/2,ss}$）

薬物動態 - 薬力学的作用の評価項目

定常状態における 0～24 時間までの薬物血中濃度－時間曲線下面積〔$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$〕と MIC の比〔$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MIC〕、$C_{max,ss}$ と MIC の比（$C_{max,ss}$/MIC）、$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$ と MPC の比〔$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MPC〕、$C_{max,ss}$ と MPC の比（$C_{max,ss}$/MPC）

被験者数：

計画時：7 日以上投与した被験者として 30 例以上[y]

被験者数の設定根拠

統計学的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。また、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。

[y] 治験実施計画書改訂 4（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）により、「（うち、少なくとも 20 例は CPFX 1 回 400mg を TID 投与した被験者）」を削除した。

解析時：
安全性解析対象集団（SAF）：38 例（BID 群 27 例、TID 群 11 例）
治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：20 例（BID 群 15 例、TID 群 5 例）
微生物学的効果解析対象集団（MES）：12 例（BID 群 10 例、TID 群 2 例）
PK 解析対象集団：38 例（BID 群 27 例、TID 群 11 例）
PK/PD 解析対象集団：18 例（BID 群 12 例、TID 群 6 例）

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加え、原因菌別の微生物学的効果についても解析した。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）として定義した。菌消失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。

PK

血漿中 CPFX 濃度の経時的変化を要約した。PK パラメータ（t_{max} を除く）は、算術平均、標準偏差（SD）、変動係数（CV）、幾何平均、幾何 SD（対数変換）、幾何 CV、最小値、中央値、最大値、測定数を算出し、要約した。t_{max} は、最小値、中央値、最大値及び頻度を用いて要約した。AUC と C_{max} は、対数正規分布に従うと仮定した。

PK/PD

$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MIC、$C_{max,ss}$/MIC 及び $AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MPC、$C_{max,ss}$/MPC の分布、並びに $AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MIC 及び $C_{max,ss}$/MIC と臨床効果及び菌の消長との関係を検討した。

母集団 PK/PD モデルを用いた探索的検討も併せて行い、年齢、性別、体格等の共変量による CPFX の PK への影響について検討し、その結果は別途報告する。

表 2.7.6.28-1　試験スケジュール

Relative time (Day)	Screening	Pre-treatment	1	2	3	4[e]	5	6	7	8-13	14 or End of treatment[e]	Test of cure visit (5-10days after the end of study treatment)	Safety follow up visit (30 days after the end of study treatment)
Informed consent	X												
Inclusion/exclusion criteria	X												
Demographic and background data	X												
Study drug administration			X	X	X	X	X	X	X	X	X		
End of study medication											X		
Physical examination	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital sign	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Measurements for the assessment of clinical response	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Blood sample kinetics		X	X[b]										
Hematology	X	X		X	X	X			X	X[d]	X	X	X
Clinical chemistry	X	X		X	X	X			X	X[d]	X	X	X
Coagulation	X										X		
Urinalysis	X	X		X	X	X			X	X[d]	X	X	X
Chest X-ray	X	X				X			X[a]	X[a]	X	X	
Arterial blood gas	X												
Immunological test	X												
Microbiological test	X										X	X	
12-lead ECG	X										X		
Pregnancy test	X												
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Assessment of clinical response						X[c]					X		
Clinical outcome at the Test of cure												X	

a: Chest X-ray was performed on Day 7±1 and Day 10±1[1,2]

b: Details of blood sampling for the pharmacokinetic study are shown in CSR Section 7.4.3.2.

c: The assessment was performed before study drug administration on Day 4.[3]

d: Laboratory tests, hematology, clinical chemistry, urinalysis, was performed on Day 10±1.[3,4]

e: The allowance for the timing of evaluations on Day 4 or “Day 14 or EOT” was +1 day in Day 4 or +2 days in “Day 14 or EOT”, respectively.

---

1 Acceptable range for the timing of laboratory tests and chest X-ray were set up in Protocol Amendment 1.
2 Acceptable range for the timing of laboratory tests and chest X-ray were set up in Protocol Amendment 2.
3 Acceptable range for the timing of assessment of clinical response on Day 4 and Day 14 or EOT was set up in Protocol Amendment 2.
4 Acceptable range for the timing of laboratory tests and chest X-ray were set up in Protocol Amendment 1.

2.7.6.28.2　　成績

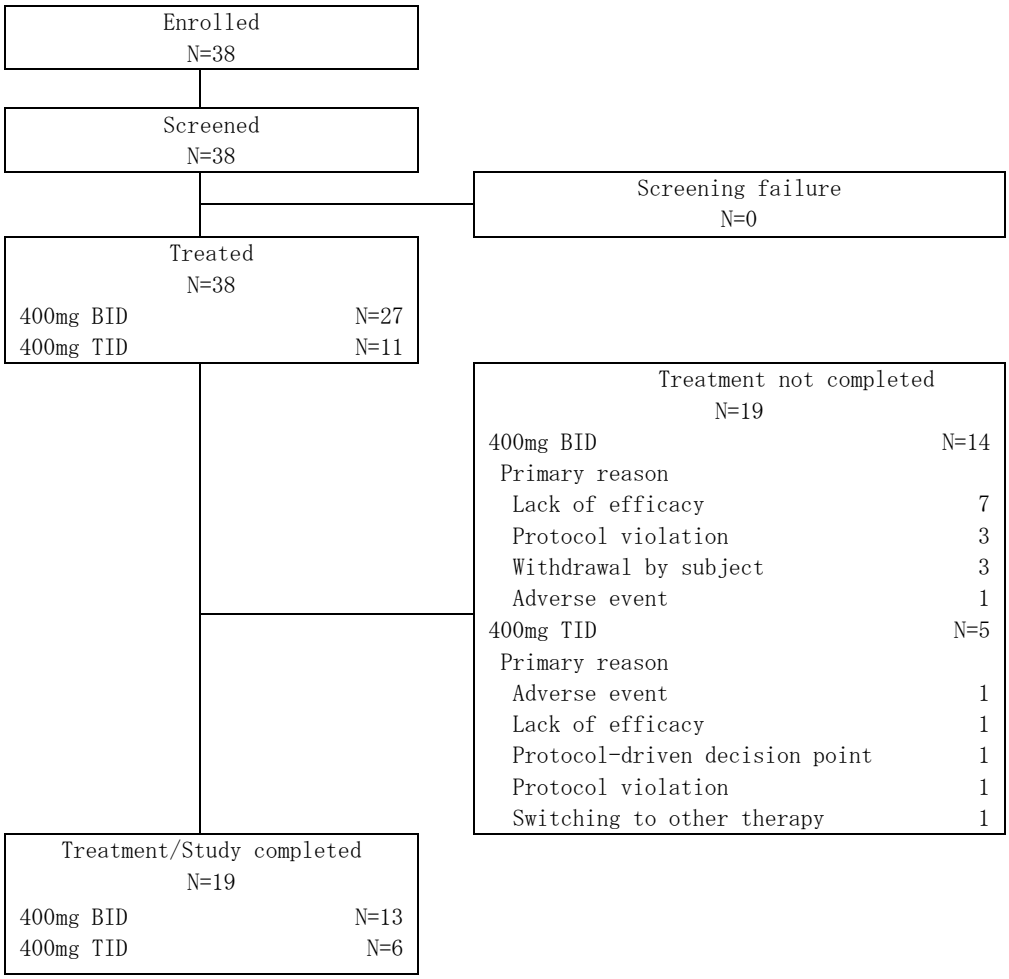
[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに最終観察が終了した38例の成績を以下に示す。

2.7.6.28.2.1　　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.28-1に示す。

38例の被験者が試験に組入れられ、BID群に27例、TID群に11例が割付けられた。組入れられた全38例が治験薬の投与を受けた（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/1）。治験薬投与を完了しなかった被験者は19例（BID群14例、TID群5例）であり、その理由の内訳は、「効果不十分」（7例、1例）、「治験実施計画書逸脱」（3例、1例）、「同意撤回」（3例、0例）、「有害事象」（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）」（0例、1例）及び「他治療への切替え」（0例、1例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/4）。

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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/5）。



BID: two times a day, TID: three times a day
Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/3, Tables 14.1/4, Table 14.1/6

図 2.7.6.28-1　被験者の内訳

2.7.6.28.2.2　　被験者の取扱い及び解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.28-2に示す。

試験に組入れられた被験者 38 例のうち 1 回以上治験薬が投与された被験者 38 例（BID 群 27 例、TID 群 11 例）を SAF とした。

SAF（38 例）のうち細菌性肺炎と診断され、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、以下の基準を満たす被験者 20 例（BID 群 15 例、TID 群 5 例）を PPS とした。

- CPFX 1 回 400mg BID 又は TID を少なくとも 3 日投与
- 治癒判定時の治癒判定を完了（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

PPS から除外された被験者は 18 例（BID 群 12 例、TID 群 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（BID 群 17 例、TID 群 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」（6 例、3 例）であった。

PK 解析対象集団には、解析に必要な PK データが得られた被験者を含めることとし、38 例（BID 群 27 例、TID 群 11 例）全例が含まれた。

PK/PD 解析対象集団には、解析に必要な PK/PD データが得られた被験者を含めることとし、18 例（BID 群 12 例、TID 群 6 例）が含まれた。20 例（BID 群 15 例、TID 群 5 例）が PK/PD 解析対象集団から除外され、除外理由の内訳は「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」（9 例、4 例）、「適応対象外の細菌が確認された」（5 例、1 例）及び「分離された細菌が中央検査機関に送られなかった」（1 例、0 例）であった。

表 2.7.6.28-2　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	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	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 [a]	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 2.7.6.28-2 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	5 (18.5)	1 (9.1)	6 (15.8)
Pathogen did not include in the indicated strains of ciprofloxacin isolated from an appropriate specimen [a]	9 (33.3)	4 (36.4)	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, TID: three times a day
a: It means “Pathogen was not identified in the microorganisms detected or microorganisms were not detected.”
Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/2

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」）の解析対象集団を以下に示す（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/2）。

SAF 及び PK 解析対象集団の内訳は、「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。

PPS の内訳は、「細菌性肺炎」20 例（BID 群 15 例、TID 群 5 例）、「その他疾患」0 例（0 例、0 例）であった。

MES の内訳は、「細菌性肺炎」12 例（BID 群 10 例、TID 群 2 例）、「その他疾患」0 例（0 例、0 例）であった。

PK/PD 解析対象集団の内訳は、「細菌性肺炎」16 例（BID 群 11 例、TID 群 5 例）、「その他疾患」2 例（1 例、1 例）であった。

2.7.6.28.2.3 被験者背景

SAF の人口統計学的特性を表 2.7.6.28-3に、その他のベースライン特性を表 2.7.6.28-4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±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。

SAF 38 例のうち症例判定委員会により 31 例（BID 群 22 例、TID 群 9 例）が肺炎の診断基準を満たすと判断され、7 例（BID 群 5 例、TID 群 2 例）は基準を満たすとは判断されなかった。なお、肺炎の種類及び重症度は、肺炎の診断基準を満たすとは判断されなかった 7 例も含め、全 38 例について治験責任（分担）医師により評価された。

SAF 38 例のうち、市中肺炎が 33 例、院内肺炎が 5 例であった。院内肺炎の重症度が重症度 A 群であった被験者は、全体で 2 例（5.3%）であり、BID 群 2 例（7.4%）、TID 群 0 例（0.0%）、重症度 B 群であった被験者は、全体で 3 例（7.9%）であり、BID 群 1 例（3.7%）、TID 群 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%）であり、BID 群 14 例（51.9%）、TID 群 6 例（54.5%）、PORT スコアⅣであった被験者は、全体で 11 例（28.9%）であり、BID 群 9 例（33.3%）、TID 群 2 例（18.2%）、PORT スコアⅤ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。

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

基礎疾患として、慢性呼吸器疾患を有する被験者は、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 2.7.6.28-3 人口統計学的特性（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 (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 (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)

BID: two times a day, SAF: safety analysis set, TID: three times a day
Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/8

表 2.7.6.28-4　その他のベースライン特性（SAF）

	400mg BID (N=27)	400mg TID (N=11)	Total (N=38)
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			
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%)
HAP (severity: A)	2 (7.4%)	0	2 (5.3%)
HAP (severity: B)	1 (3.7%)	2 (18.2%)	3 (7.9%)
Type and severity of pneumonia (Only subjects who meet the diagnostic criteria for pneumonia)			
n	22	9	31
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%)
HAP (severity: A)	2 (9.1%)	0	2 (6.5%)
HAP (severity: B)	1 (4.5%)	2 (22.2%)	3 (9.7%)
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%)
Thoracic rale			
Absent	8 (19.6%)	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%)

表 2.7.6.28-4 その他のベースライン特性（SAF）（続き）

	400mg BID (N=27)	400mg TID (N=11)	Total (N=38)
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%)
< 10mL	20 (74.1%)	5 (45.5%)	25 (65.8%)
10 - 50mL	6 (22.2%)	3 (27.3%)	9 (23.7%)
> 50 - < 100mL	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
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%)

表 2.7.6.28-4　その他のベースライン特性（SAF）（続き）

	400mg BID (N=27)	400mg TID (N=11)	Total (N=38)
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.

SAF における症例判定委員会が「細菌性肺炎」と判断した被験者（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（32.3～83.0kg）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 influenza*（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。

PPS の人口統計学的特性を表 2.7.6.28-5に、ベースライン特性を表 2.7.6.28-6に示す。

20 例全例がアジア人であり、男性は 16 例（80.0%）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は 76.4±8.7 歳（51～92 歳）であり、年齢が 75 歳未満の被験者が 5 例（25.0%）、75 歳以上の被験者が 15 例（75.0%）であった。体重の平均値±SD（範囲）は 53.07±12.80kg（32.3～71.5kg）であり、体重が 45kg 以下の被験者が 7 例（35.0%）、45kg 超の被験者が 13 例（65.0%）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 群で 55.725±12.992mL/min、TID 群で 71.872±7.484mL/min であった。BID 群 15 例中 8 例は CL_{CR} が 60mL/min 以下であり、7 例は 60mL/min 超であった。TID 群では 5 例全例が CL_{CR} は 60mL/min 超であった。

PPS 20 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 20 例（BID 群 15 例、TID 群 5 例）、「その他疾患」が 0 例（0 例、0 例）であった。

PPS 20 例のうち市中肺炎が 18 例、院内肺炎が 2 例であった。院内肺炎の重症度が重症度 A 群であった被験者は、全体で 1 例（5.0%）であり、BID 群 1 例（6.7%）、TID 群 0 例（0.0%）、重症度 B 群であった被験者は、全体で 1 例（5.0%）であり、BID 群 1 例（6.7%）、TID 群 0 例（0.0%）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 11 例（55.0%）であり、BID 群 8 例（53.3%）、TID 群 3 例（60.0%）、PORT スコアⅣであった被験者は、全体で 6 例（30.0%）であり、BID 群 5 例（33.3%）、TID 群 1 例（20.0%）、PORT スコアⅤであった被験者は、全体で 1 例（5.0%）であり、BID 群 0 例（0.0%）、TID 群 1 例（20.0%）であった。

原因菌の種類は、*Pseudomonas aeruginosa*（BID 群 3 例、TID 群 1 例）が最も多く、次いで *Klebsiella pneumoniae*（3 例、0 例）、*Staphylococcus aureus*（3 例、0 例）、*Escherichia coli*（1 例、1 例）、*Haemophilus influenzae*（0 例、1 例）、*Legionella pneumophila*（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 9 例（45.0%）であり、BID 群 6 例（40.0%）、TID 群 3 例（60.0%）であった。糖尿病を有する被験者は、全体で 3 例（15.0%）であり、BID 群 3 例（20.0%）、TID 群 0 例（0.0%）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 13 例（65.0%）であり、BID 群 10 例（66.7%）、TID 群 3 例（60.0%）であった。全身抗菌薬による併用治療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は、全体で 19 例（95.0%）であり、BID 群 14 例（93.3%）、TID 群 5 例（100.0%）、全身性コルチコステロイド薬の投与量が 10mg 超であった被験者で全体で 1 例（5.0%）であり、BID 群 1 例（6.7%）、TID 群 0 例（0.0%）であった。

表 2.7.6.28-5　人口統計学的特性（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)
Race	Asian	15 (100.0)	5 (100.0)	20 (100.0)
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	< 75years	3 (20.0)	2 (40.0)	5 (25.0)
	≥ 75years	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)

BID: two times a day, PPS: per protocol set, TID: three times a day
Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/9

表 2.7.6.28-6　ベースライン特性（PPS）

	400 mg BID (N=15)	400 mg TID (N=5)	Total (N=20)
Baseline Creatinine Clearance (mL/min)			
Mean	55.725	71.872	59.762
SD	12.992	7.484	13.697
Min	35.80	61.80	35.80
Median	58.000	74.510	62.400
Max	74.50	80.35	80.35
Baseline Creatinine Clearance Category			
≤ 60 (mL/min)	8 (53.3%)	0	8 (40.0%)
> 60 (mL/min)	7 (46.7%)	5 (100.0%)	12 (60.0%)
Diagnostic criteria for pneumonia (CEC)			
Yes	15 (100.0%)	5 (100.0%)	20 (100.0%)
Type and severity of pneumonia			
CAP (PORT score: 3)	8 (53.3%)	3 (60.0%)	11 (55.0%)
CAP (PORT score: 4)	5 (33.3%)	1 (20.0%)	6 (30.0%)
CAP (PORT score: 5)	0	1 (20.0%)	1 (5.0%)
HAP (severity: A)	1 (6.7%)	0	1 (5.0%)
HAP (severity: B)	1 (6.7%)	0	1 (5.0%)
Cough			
None	1 (6.7%)	0	1 (5.0%)
Mild	12 (80.0%)	2 (40.0%)	14 (70.0%)
Moderate	1 (6.7%)	2 (40.0%)	3 (15.0%)
Severe	1 (6.7%)	1 (20.0%)	2 (10.0%)
Thoracic rale			
Absent	3 (20.0%)	1 (20.0%)	4 (20.0%)
Mild	9 (60.0%)	2 (40.0%)	11 (55.0%)
Marked	3 (20.0%)	2 (40.0%)	5 (25.0%)
Dehydration symptoms			
Absent	11 (73.3%)	4 (80.0%)	15 (75.0%)
Present	4 (26.7%)	1 (20.0%)	5 (25.0%)
Cyanosis			
Absent	15 (100.0%)	5 (100.0%)	20 (100.0%)
Highest body temperature			
Mean	37.85	37.98	37.89
SD	1.00	0.47	0.88
Min	36.5	37.6	36.5
Median	37.80	37.80	37.80
Max	39.7	38.8	39.7
Sputum volume (per day)			
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			
Missing	0	1 (20.0%)	1 (5.0%)
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%)
Chest pain			
Absent	14 (93.3%)	5 (100.0%)	19 (95.0%)
Present	1 (6.7%)	0	1 (5.0%)

表 2.7.6.28-6 ベースライン特性（PPS）（続き）

	400 mg BID (N=15)	400 mg TID (N=5)	Total (N=20)
PaO_2 (mmHg)			
Mean	72.02	69.02	71.27
SD	15.15	9.50	13.78
Min	59.3	53.9	53.9
Median	66.00	70.00	68.75
Max	115.9	78.7	115.9
WBC (GIGA/L)			
Mean	10.379	12.096	10.809
SD	4.768	4.646	4.677
Min	3.74	7.00	3.74
Median	9.700	11.980	9.970
Max	20.20	19.10	20.20
CRP (mg/dL)			
n	14	5	19
nmiss	1	0	1
Mean	10.2179	8.7432	9.8298
SD	9.6653	3.8487	8.4383
Min	0.470	4.936	0.470
Median	7.1400	6.9800	6.9800
Max	33.490	14.500	33.490
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%)
Pathogenicity			
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%)
Chronic respiratory disease as an underlying condition			
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 condition			
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%)

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/9, Table 14.1/11

2.7.6.28.2.4　　服薬状況

SAF における治験薬の投与期間及び投与量を表 2.7.6.28-7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。なお、TID 群 2 例（被験者番号 200100003 及び 200190002）が腎機能悪化（CL_{CR}60mL/min 以下に低下）のため BID に変更となった。7 日以上投与が行われた被験者は、全体で 25 例（65.8%）、BID 群 16 例（59.3%）、TID 群 9 例（81.8%）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 2.7.6.28-7　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 (3.8)	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: two times 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」の被験者において、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）であった。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）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/21, 14.1/24）。

PPS における治験薬の投与期間及び投与量を表 2.7.6.28-8に示す。PPS では全被験者が「細菌性肺炎」の被験者であった。

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。

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 2.7.6.28-8　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)	4-14	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

MES における治験薬の投与期間及び投与量を表 2.7.6.28-9に示す。MES では全被験者が「細菌性肺炎」の被験者であった。

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 13600.0mg（11,200～16,000mg）であった。

表 2.7.6.28-9 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	1 (10.0)	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

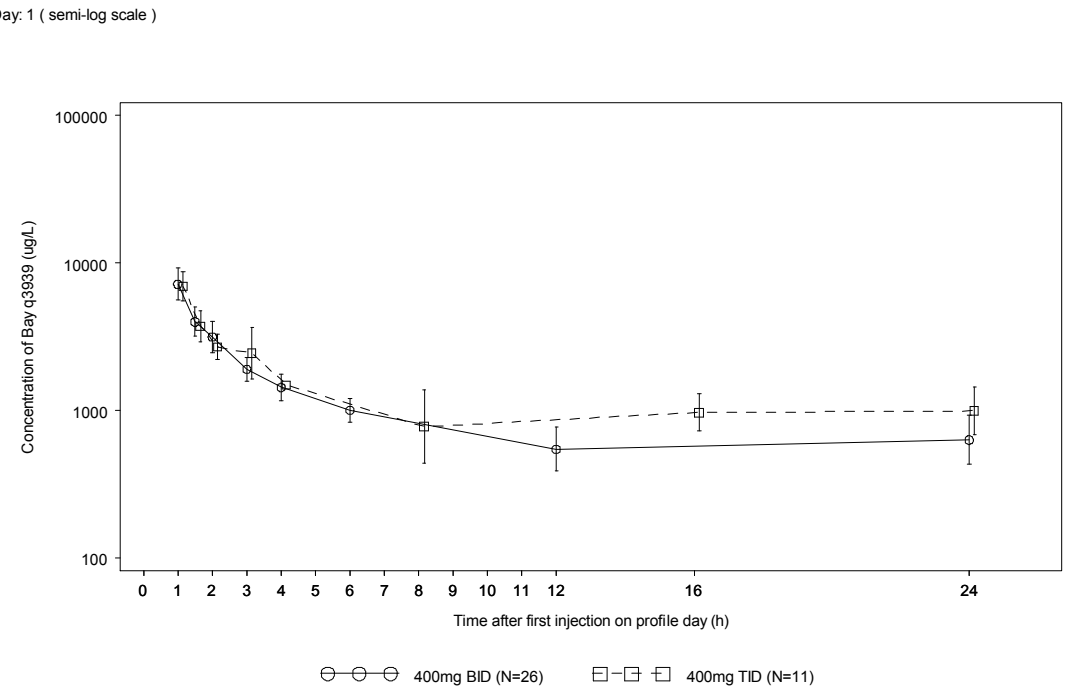
BID: two times a day, MES: microbiologically evaluable set, TID: three times a day
Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.1/23, 14.1/26

2.7.6.28.2.5 PKの結果

2.7.6.28.2.5.1 PK

PK解析対象集団38例（400mg BID群：27例、400mg TID群：11例）から得られた成績を用いてCPFXのPKを検討した。第1日における血漿中濃度推移を図 2.7.6.28-2に、その時のPKパラメータを表 2.7.6.28-10に示す。反復投与後の定常状態（第3～第6日）における血漿中濃度推移を図 2.7.6.28-3に、その時のPKパラメータを表 2.7.6.28-11に示す。

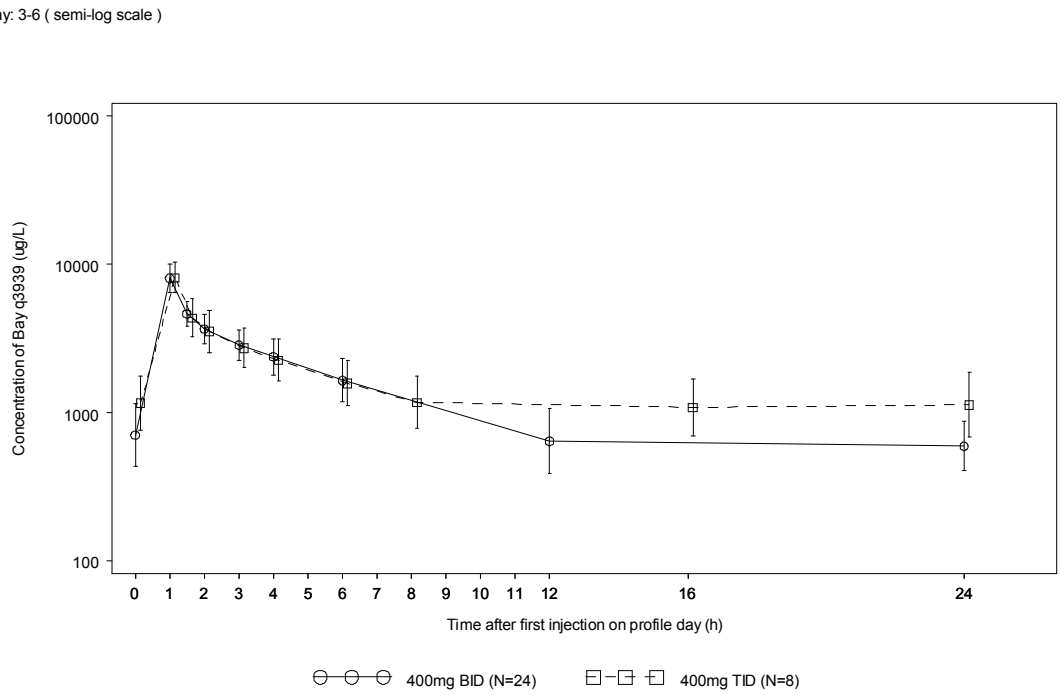
CPFX 400mg BID又はTIDで1時間静脈内投与したときの第6日までのトラフ値の推移から判断すると、血漿中濃度は第3～第4日には定常状態に到達したと考えられた。いずれの群においても、第1日（初回投与時）及び第3～第6日（定常状態）におけるt_{max}（中央値）は、CPFXの静脈内投与終了時点（投与開始約1時間後）であった。C_{max}（幾何平均値、以下同様）は、7.20mg/L（400mg BID群）及び6.95mg/L（400mg TID群）、$C_{max,ss}$は8.07mg/L（400mg BID群）及び8.14mg/L（400mg TID群）であった。AUC_{τ}（幾何平均値、以下同様）は、22.1mg·h/L（400mg BID群）及び17.5mg·h/L（400mg TID群）であり、$AUC_{\tau,ss}$は25.8mg·h/L（400mg BID群）及び22.2mg·h/L（400mg TID群）であった。400mg BID及び400mg TID投与時における定常状態での$C_{max,ss}$は第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。400mg BID及び400mg TID投与時における定常状態での$AUC_{\tau,ss}$は第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後と400mg TID後では同様に約4時間であった。



For 2 subjects (Subjects 200100003 and 200190002) administered 400mg TID BAY q 3939 on Day 1, dose regimen was changed to BID regimen on Day 2 in both due to decrease of creatinine clearance. Therefore, the PK concentrations data on Day 1 and Day 3-6 derived from these subjects were included in TID group and BID group, respectively.While, regarding demographic, efficacy and safety analyses, these subjects were included in TID group. MIC values: “<=0.06” and “>128” were transformed to numeric values “0.06” and “256” respectively for PK-PD parameters caluculation.

Source：5.3.5.2.2 PH-37595/Figure 14.4/1

図 2.7.6.28-2 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初回投与時（第 1 日）における血漿中濃度経時変化（幾何平均値±幾何 SD）BID 及び TID 投与時の投与 12 及び 8 時間後以降の濃度はトラフ値



For 2 subjects (Subjects 200100003 and 200190002) administered 400mg TID BAY q 3939 on Day 1, dose regimen was changed to BID regimen on Day 2 in both due to decrease of creatinine clearance. Therefore, the PK concentrations data on Day 1 and Day 3-6 derived from these subjects were included in TID group and BID group, respectively.While, regarding demographic, efficacy and safety analyses, these subjects were included in TID group. MIC values: “<=0.06” and “>128” were transformed to numeric values “0.06” and “256” respectively for PK-PD parameters caluculation.

Source：5.3.5.2.2 PH-37595/Figure 14.4/1

図 2.7.6.28-3 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）BID 及び TID 投与時の投与 12 及び 8 時間後以降の濃度はトラフ値

表 2.7.6.28-10 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初回投与時（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.

Source：5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.4/2, 14.4/3

表 2.7.6.28-11　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（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.

Source：5.3.5.2.2　PH-37595/Table 14.4/2, 14.4/3

2.7.6.28.2.5.2　　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、400mg BID 群で 155h（874%）及び 400mg TID 群で 195h（294%）、$C_{max,ss}$/MIC 比の幾何平均値（幾何 CV%）は、400mg BID 群で 24.1（812%）及び 400mg TID 群で 22.9（307%）であった。$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MIC 及び $C_{max,ss}$/MIC の幾何平均値が、それぞれのブレイクポイント〔$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MIC：100～125h 及び $C_{max,ss}$/MIC：10〕より高い値を示したことから、PK/PD の理論に基づくと良好な臨床効果が得られることが期待される（表 2.7.6.28-12）。TID 投与時の安全性について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。

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、これは被験者数が少なかったためと考えられた。

表 2.7.6.28-12 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定常状態（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

2.7.6.28.2.6　有効性の結果

2.7.6.28.2.6.1　臨床効果

第 4 日の臨床効果

PPS における第 4 日の臨床効果を表 2.7.6.28-13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。

市中肺炎の 13 例中 1 例（BID 群）及び院内肺炎の 2 例中 1 例（BID 群）が「判定不能」とされた。

第 4 日の有効率は、全体で 94.44%（17／18 例）、BID 群 92.31%（12／13 例）、TID 群 100.0%（5／5 例）であった。

市中肺炎と院内肺炎別では、市中肺炎での第 4 日の有効率は全体で 94.12%（16／17 例）、BID 群 91.67%（11／12 例）、TID 群 100.0%（5／5 例）であった。院内肺炎では、1 例中 1 例（BID 群）の臨床効果が「有効」であり、有効率は 100.00%であった。

表 2.7.6.28-13　第 4 日の臨床効果（PPS）

Type of pneumonia	Response	400mg BID		400mg TID		Total	
		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
Community-acquired pneumonia	Effective	11/12	91.67	5/5	100.00	16/17	94.12
	Ineffective	1/12	8.33	0		1/17	5.88
	Not evaluable	1		0		1	
	Response rate[a] point estimate	11/12	91.67	5/5	100.00	16/17	94.12
	Response rate[a] 90%CI	[66.13%, 99.57%]		[54.93%, 100.00%]		[74.99%, 99.70%]	
Hospital-acquired pneumonia	Effective	1/1	100.00	0		1/1	100.00
	Ineffective	0		0		0	
	Not evaluable	1		0		1	
	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%]	
Total	Effective	12/13	92.31	5/5	100.00	17/18	94.44
	Ineffective	1/13	7.69	0		1/18	5.56
	Not evaluable	2		0		2	
	Response rate[a] point estimate	12/13	92.31	5/5	100.00	17/18	94.44
	Response rate[a] 90%CI	[68.37%, 99.61%]		[54.93%, 100.00%]		[76.23%, 99.72%]	

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 14.2/2

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 2.7.6.28-14に示す。

投与終了時の有効率は、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 2.7.6.28-14　投与終了時の臨床効果（PPS）

Type of pneumonia	Response	400mg BID		400mg TID		Total	
		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
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

第 4 日の原因菌別の臨床効果

MES における第 4 日の原因菌別の臨床効果を表 2.7.6.28-15に示す。

第 4 日の原因菌別の有効率は、*Escherichia coli*、*Haemophilus influenzae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa* 及び *Staphylococcus aureus* で、いずれも 100.00％であったが、*Legionella pneumophila* の 1 例中 1 例（BID 群）は臨床効果が「無効」であり、有効率は 0.00％であった。

表 2.7.6.28-15 第4日の原因菌別の臨床効果（MES）

Pathogen	Response	400mg BID		400mg TID		Total	
		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
Escherichia coli	Effective	1/1	100.00	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%]	
Haemophilus 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%]	
Klebsiella 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%, 100.0%]	
Legionella 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%]	
Pseudomonas aeruginosa	Effective	3/3	100.00	1/1	100.00	4/4	100.00
	Ineffective	0		0		0	
	Not evaluable	0		0		0	
	Response rate[a] point estimate	3/3	100.00	1/1	100.00	4/4	100.00
	Response rate[a] 90%CI	[36.84%, 100.00%]		[5.00%, 100.00%]		[47.29%, 100.00%]	
Staphylococcus 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 14.2/8

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 2.7.6.28-16に示す。

投与終了時の原因菌別の有効率は、*Escherichia coli*、*Haemophilus influenzae*、*Klebsiella pneumoniae* 及び *Staphylococcus aureus* でいずれも 100.00%、*Pseudomonas 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。*Legionella pneumophila* の 1 例中 1 例（BID 群）は臨床効果が「無効」であり、有効率は 0.00%であった。

表 2.7.6.28-16 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	(%)
Escherichia coli	Effective	1/1	100.00	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%]	
Haemophilus 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%]	
Klebsiella 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%]	
Legionella 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%]	
Pseudomonas 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%]	
Staphylococcus 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

2.7.6.28.2.6.2　　治癒判定（治癒判定時）

PPS における最終投与後 5～10 日目（治癒判定時）の治癒判定を表 2.7.6.28-17に示す。治癒率は、「治癒」と判定された被験者の割合とした。

治癒判定時の治癒率は、全体で 70.00%（14／20 例）、BID 群 66.67%（10／15 例）、TID 群 80.00%（4／5 例）であった。

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

表 2.7.6.28-17　治癒判定時の治癒判定（PPS）

Type of pneumonia	Response	400mg BID		400mg TID		Total	
		n/N	(%)	n/N	(%)	n/N	(%)
Community-acquired pneumonia	Clinical cure	10/13	76.92	4/5	80.00	14/18	77.78
	Clinical failure	3/13	23.08	1/5	20.00	4/18	22.22
	Clinical cure rate[a] point estimate	10/13	76.92	4/5	80.00	14/18	77.78
	Clinical cure rate[a] 90%CI	[50.54%, 93.40%]		[34.26%, 98.98%]		[56.11%, 92.03%]	
Hospital-acquired pneumonia	Clinical cure	0		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

治癒判定時の原因菌別の治癒判定

MES における治癒判定時の原因菌別の治癒判定を表 2.7.6.28-18に示す。

治癒判定時の原因菌別の治癒率は、*Escherichia coli*、*Haemophilus influenzae*、*Klebsiella pneumoniae* 及び *Staphylococcus aureus* でいずれも 100.00%、*Pseudomonas 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。*Legionella pneumophila* の 1 例中 1 例（BID 群）は治癒判定が「治癒せず」であり、治癒率は 0.00%であった。

表 2.7.6.28-18　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	(%)
Escherichia 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%]	
Haemophilus 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%]	
Klebsiella 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%]	
Legionella 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%]	
Pseudomonas 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%]	
Staphylococcus 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

2.7.6.28.2.6.3　　微生物学的効果

投与終了時の微生物学的効果

MES 12 例（BID 群 10 例、TID 群 2 例）において、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。分離された原因菌の内訳は、市中肺炎で *Pseudomonas aeruginosa* が 3 例（BID 群 2 例、TID 群 1 例）、*Klebsiella pneumoniae* が 3 例（BID 群）、*Staphylococcus aureus* が 3 例（BID 群）、*Escherichia coli* が 2 例（BID 群 1 例、TID 群 1 例）、*Haemophilus influenza* が 1 例（TID 群）、*Legionella pneumophila* が 1 例（BID 群）、院内肺炎で *Pseudomonas aeruginosa* が 1 例（BID 群）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Listing 16.2.3/1、16.2.4/6）。

MES における投与終了時の微生物学的効果を表 2.7.6.28-19に示す。菌消失率は、微生物学的効果が「消失」、「推定消失」又は「菌交代」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 2.7.6.28-19　投与終了時の微生物学的効果（MES）

Type of Pneumonia	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%]		[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” or “New infection” among the patients whose microbiological responses are not “indeterminate”.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/4

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 2.7.6.28-20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 2.7.6.28-20 治癒判定時の微生物学的効果（MES）

Type of Pneumonia	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” or “New infection” among the patients whose microbiological responses are not “indeterminate”.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/5

治癒判定時の治癒判定と微生物学的効果の関係

MES における治癒判定時の治癒判定と微生物学的効果の関係を表 2.7.6.28-21に示す。

BID 群 10 例のうち治癒判定が「治癒」であった 8 例の微生物学的効果は「消失」又は「推定消失」が 5 例、「存続」が 3 例であり、治癒判定が「治癒せず」であった 2 例の微生物学的効果は「存続」及び「判定不能」が各 1 例であった。

TID 群 2 例全例の治癒判定は「治癒」であったが、微生物学的効果は「推定消失」及び「存続」が各 1 例であった。

表 2.7.6.28-21　治癒判定時の治癒判定と微生物学的効果の関係（MES）

			Clinical outcome at TOC			
Type of pneumonia	Treatment group	Microbiological response at TOC	Clinical cure	Clinical failure	Total	Point estimate[a]
Community-acquired pneumonia	400mg BID	Eradication	2	0	2	100.00%
		Presumed eradication	3	0	3	100.00%
		Persistence	3	0	3	100.00%
		Indeterminate	0	1	1	0.00%
		Total	8	1	9	88.89%
	400mg TID	Presumed eradication	1	0	1	100.00%
		Persistence	1	0	1	100.00%
		Total	2	0	2	100.00%
Hospital-acquired pneumonia	400mg BID	Persistence	0	1	1	0.00%
		Total	0	1	1	0.00%
Total	400mg BID	Eradication	2	0	2	100.00%
		Presumed eradication	3	0	3	100.00%
		Persistence	3	1	4	75.00%
		Indeterminate	0	1	1	0.00%
		Total	8	2	10	80.00%
	400mg TID	Presumed eradication	1	0	1	100.00%
		Persistence	1	0	1	100.00%
		Total	2	0	2	100.00%

BID: two times a day, MES: microbiologically evaluable set, TID: three times a day, TOC: test of cure
a: Clinical cure rate is defined as a proportion of patients whose clinical outcome is "clinical cure".
Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/37

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 2.7.6.28-22に示す。

投与終了時の原因菌別の菌消失率は、*Escherichia 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）、*Haemophilus influenzae* が全体及び TID 群で 100.00%（1／1 例）、*Klebsiella pneumoniae* が全体及び BID 群で 100.00%（3／3 例）、*Pseudomonas aeruginosa* が全体で 25.00%（1／4 例）、BID 群 0.00%（0／3 例）、TID 群 100.00%（1／1 例）、*Staphylococcus aureus* が全体及び BID 群で 66.67%（2／3 例）であった。*Legionella 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 2.7.6.28-22　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	(%)
Escherichia 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%]
Haemophilus 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%]
Klebsiella 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%]
Legionella 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		-		-		-
Pseudomonas 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 2.7.6.28-22　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	(%)
Staphylococcus 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 2.7.6.28-23に示す。

治癒判定時の原因菌別の菌消失率は、*Escherichia 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）、*Haemophilus influenzae* が全体及び TID 群で 100.00%（1／1 例）、*Klebsiella pneumoniae* が全体及び BID 群で 100.00%（2／2 例）、*Pseudomonas aeruginosa* が全体で 25.00%（1／4 例）、BID 群 0.00%（0／3 例）、TID 群 100.00%（1／1 例）、*Staphylococcus aureus* が全体及び BID 群で 66.67%（2／3 例）であった。*Legionella 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 2.7.6.28-23　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	(%)
Escherichia 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%]
Haemophilus 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%]
Klebsiella 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%]
Legionella 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	-		-		-	
Pseudomonas 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 2.7.6.28-23 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	(%)
Staphylococcus 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

治癒判定時の原因菌別の治癒判定と微生物学的効果の関係

MES における治癒判定時の原因菌別の治癒判定と微生物学的効果の関係を表 2.7.6.28-24に示す。

Pseudomonas aeruginosa が分離された 4 例のうち 3 例、*Staphylococcus aureus* が分離された 3 例のうち 1 例は、微生物学的効果が「存続」であったが、*Pseudomonas aeruginosa* の 1 例を除き治癒判定が「治癒」であった。

Escherichia coli が分離された 2 例、*Haemophilus influenzae* が分離された 1 例、*Klebsiella pneumoniae* が分離された 2 例、*Pseudomonas aeruginosa* が分離された 4 例のうち 1 例、*Staphylococcus aureus* が分離された 3 例のうち 2 例では、微生物学的効果が「消失」又は「推定消失」で、治癒判定が「治癒」であった。

Legionella pneumophila が分離された 1 例では、微生物学的効果が「判定不能」で、治癒判定が「治癒せず」であった。

表 2.7.6.28-24　治癒判定時の原因菌別の治癒判定と微生物学的効果の関係（MES）

		Clinical outcome at TOC			
Pathogen	Microbiological response at TOC	Clinical cure	Clinical failure	Total	Point estimate[a]
Escherichia coli	Eradication	1	0	1	100.00%
	Presumed eradication	1	0	1	100.00%
	Total	2	0	2	100.00%
Haemophilus influenzae	Eradication	1	0	1	100.00%
	Total	1	0	1	100.00%
Klebsiella pneumoniae	Eradication	1	0	1	100.00%
	Presumed eradication	1	0	1	100.00%
	Total	2	0	2	100.00%
Legionella pneumophila	Indeterminate	0	1	1	0.00%
	Total	0	1	1	0.00%
Pseudomonas aeruginosa	Presumed eradication	1	0	1	100.00%
	Persistence	2	1	3	66.67%
	Total	3	1	4	75.00%
Staphylococcus aureus	Eradication	1	0	1	100.00%
	Presumed eradication	1	0	1	100.00%
	Persistence	1	0	1	100.00%
	Total	3	0	3	100.00%

MES: microbiologically evaluable set, TOC: test of cure

a: Clinical cure rate is defined as a proportion of patients whose clinical outcome is "clinical cure".

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/15

2.7.6.28.2.6.4　臨床効果、治癒判定及び微生物学的効果の部分集団の結果

臨床効果、治癒判定及び微生物学的効果について、性別、年齢、体重、肺炎の種類及び重症度、慢性呼吸器疾患の有無、糖尿病の有無、全身抗菌薬による前治療の有無、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に関する部分集団解析を実施した。

臨床効果及び治癒判定

PPS における、投与終了時の臨床効果及び治癒判定時の治癒判定の部分集団解析の結果を以下に示す。

性別では、臨床効果の有効率は、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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/16）。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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/17）。

年齢別では、臨床効果の有効率は、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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/18）。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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/19）。

肺炎の種類及び重症度別では、臨床効果の有効率は、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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/20）。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 100.0%（1／1 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/21）。

慢性呼吸器疾患の有無別では、臨床効果の有効率は、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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/22）。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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/23）。

糖尿病の有無別では、臨床効果の有効率は、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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/24）。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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/25）。

全身抗菌薬による前治療の有無別では、臨床効果の有効率は、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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/26）。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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/27）。

体重別では、臨床効果の有効率は、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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/28）。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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/29）。

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では、臨床効果の有効率は、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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/38）。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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/39）。

微生物学的効果

MES における治癒判定時の菌消失率の部分集団解析の結果を以下に示す。

性別では、菌消失率は、女性で 50.00%（全体で 2／4 例、市中肺炎で 2／3 例、院内肺炎で 0／1 例）、男性で 57.14%（全体で 4／7 例、市中肺炎で 4／7 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/30）。

年齢別では、菌消失率は、75 歳未満で 50.00%（全体で 2／4 例、市中肺炎で 2／4 例）、75 歳以上で 57.14%（全体で 4／7 例、市中肺炎で 4／6 例、院内肺炎で 0／1 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/31）。

肺炎の種類及び重症度別では、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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/32）。

慢性呼吸器疾患の有無別では、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、市中肺炎で 2／5 例、院内肺炎で 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、市中肺炎で 4／5 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/33）。

糖尿病の有無別では、菌消失率は、糖尿病ありの被験者で 0.00%（全体で 0／1 例、市中肺炎で 0／1 例）、糖尿病なしの被験者で 60.00%（全体で 6／10 例、市中肺炎で 6／9 例、院内肺炎で 0／1 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/34）。

全身抗菌薬による前治療の有無別では、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、市中肺炎で 4／8 例、院内肺炎で 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、市中肺炎で 2／2 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/35）。

体重別では、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、市中肺炎で 2／4 例、院内肺炎で 0／1 例）、体重が 45kg 超であった被験者で 66.67%（全体で 4／6 例、市中肺炎で 4／6 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/36）。

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では、菌消失率は、全身性コルチコステロイド薬の投与量が 10mg 以下であった被験者で 54.55%（全体で 6／11 例、市中肺炎 6／10 例、院内肺炎 0／1 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.2/40）。

2.7.6.28.2.7 安全性の結果

有害事象名は、MedDRA 17.1 を用いてコード化した。

治験薬の投与開始から最終投与後 30 日後までに発現又は悪化した有害事象を、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とした。

2.7.6.28.2.7.1 有害事象

治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び割合を表 2.7.6.28-25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 例（13.2%）〔BID 群 4 例（14.8%）、TID 群 1 例（9.1%）〕、便秘 5 例（13.2%）〔3 例（11.1%）、2 例（18.2%）〕、注射部位紅斑 3 例（7.9%）〔1 例（3.7%）、2 例（18.2%）〕、肝機能異常 3 例（7.9%）〔3 例（11.1%）、0 例（0.0%）〕、鼻咽頭炎 3 例（7.9%）〔3 例（11.1%）、0 例（0.0%）〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例（7.9%）〔2 例（7.4%）、1 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 例（7.9%）〔2 例（7.4%）、1 例（9.1%）〕及び好酸球数増加 3 例（7.9%）〔2 例（7.4%）、1 例（9.1%）〕であった。

表 2.7.6.28-25 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び割合（SAF）

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

表 2.7.6.28-25 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び割合（SAF）（続き）

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

表 2.7.6.28-25　治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び割合（SAF）（続き）

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

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

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

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/5

重症度別の TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.28-26に示す。

TEAE の重症度は、BID 群及び TID 群各 1 例の肺炎、BID 群 1 例の誤嚥性肺炎、BID 群 1 例の呼吸不全が高度であった以外は、いずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.28-26 重症度別の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)			400mg TID (N=11)			Total (N=38)		
		Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Number of subjects (%) with at least one adverse event	**全事象**	**14 (51.9)**	**6 (22.2)**	**1 (3.7)**	**8 (72.7)**	**1 (9.1)**	**1 (9.1)**	**22 (57.9)**	**7 (18.4)**	**2 (5.3)**
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2 (7.4)**	**1 (3.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**1 (2.6)**	**0**
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Haemolytic anaemia	溶血性貧血	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
Normochromic normocytic anaemia	正色素性正球性貧血	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (3.7)**	**2 (7.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.6)**	**2 (5.3)**	**0**
Cardiac failure	心不全	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
Eye disorders	**眼障害**	**3 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (7.9)**	**0**	**0**
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Visual impairment	視力障害	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5 (18.5)**	**0**	**0**	**4 (36.4)**	**0**	**0**	**9 (23.7)**	**0**	**0**
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Anal ulcer	肛門潰瘍	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Constipation	便秘	3 (11.1)	0	0	2 (18.2)	0	0	5 (13.2)	0	0
Diarrhoea	下痢	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Nausea	悪心	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
Tongue coated	舌苔	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
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)**	**1 (3.7)**	**0**	**5 (45.5)**	**0**	**0**	**9 (23.7)**	**1 (2.6)**	**0**
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Catheter site related reaction	カテーテル留置部位関連反応	1 (3.7)	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (5.3)	0	0
Feeling abnormal	異常感	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
Injection site erythema	注射部位紅斑	1 (3.7)	0	0	2 (18.2)	0	0	3 (7.9)	0	0
Injection site reaction	注射部位反応	2 (7.4)	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0	0
Injection site swelling	注射部位腫脹	1 (3.7)	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (5.3)	0	0

表 2.7.6.28-26 重症度別の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)			400mg TID (N=11)			Total (N=38)		
		Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Peripheral swelling	末梢腫脹	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**2 (7.4)**	**1 (3.7)**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**0**	**3 (7.9)**	**1 (2.6)**	**0**
Drug-induced liver injury	薬物性肝障害	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (7.4)	1 (3.7)	0	0	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**4 (14.8)**	**1 (3.7)**	**1 (3.7)**	**1 (9.1)**	**0**	**1 (9.1)**	**5 (13.2)**	**1 (2.6)**	**2 (5.3)**
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (3.7)	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (5.3)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (11.1)	0	0	0	0	0	3 (7.9)	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (5.3)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (7.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**0**	**0**
Fall	転倒	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Urethral injury	尿道損傷	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Investigations	**臨床検査**	**9 (33.3)**	**0**	**0**	**4 (36.4)**	**0**	**0**	**13 (34.2)**	**0**	**0**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.4)	0	0	1 (9.1)	0	0	3 (7.9)	0	0
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)	0	0	1 (9.1)	0	0	3 (7.9)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	2 (18.2)	0	0	2 (5.3)	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	2 (7.4)	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
Creatinine renal clearance decreased	腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	2 (7.4)	0	0	1 (9.1)	0	0	3 (7.9)	0	0

表 2.7.6.28-26 重症度別の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)			400mg TID (N=11)			Total (N=38)		
		Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**2 (7.4)**	**2 (7.4)**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**0**	**3 (7.9)**	**2 (5.3)**	**0**
Decreased appetite	食欲減退	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**1 (3.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.6)**	**0**
Back pain	背部痛	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (3.7)**	**2 (7.4)**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**0**	**2 (5.3)**	**2 (5.3)**	**0**
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.7)	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (5.3)	0	0
Headache	頭痛	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)	0
Psychiatric disorders	**精神障害**	**4 (14.8)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**0**	**5 (13.2)**	**0**	**0**
Insomnia	不眠症	4 (14.8)	0	0	1 (9.1)	0	0	5 (13.2)	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**0**	**1 (2.6)**	**0**	**0**
Pollakiuria	頻尿	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (7.4)**	**1 (3.7)**	**1 (3.7)**	**2 (18.2)**	**1 (9.1)**	**0**	**4 (10.5)**	**2 (5.3)**	**1 (2.6)**
Apnoea	無呼吸	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Dyspnoea exertional	労作性呼吸困難	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Hypercapnia	高炭酸ガス血症	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
Pneumonia aspiration	誤嚥性肺炎	0	0	1 (3.7)	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
Pneumothorax spontaneous	自然気胸	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
Respiratory failure	呼吸不全	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (11.1)**	**0**	**0**	**3 (27.3)**	**0**	**0**	**6 (15.8)**	**0**	**0**
Dermatitis	皮膚炎	1 (3.7)	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (5.3)	0	0
Drug eruption	薬疹	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0

表 2.7.6.28-26　重症度別の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)			400mg TID (N=11)			Total (N=38)		
		Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Pruritus	そう痒症	0	0	0	2 (18.2)	0	0	2 (5.3)	0	0
Rash	発疹	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	2 (7.4)	0	0	0	0	0	2 (5.3)	0	0
Vascular disorders	**血管障害**	**3 (11.1)**	**0**	**0**	**2 (18.2)**	**0**	**0**	**5 (13.2)**	**0**	**0**
Hypertension	高血圧	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.6)	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Phlebitis	静脈炎	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (2.6)	0	0
Vasculitis	血管炎	1 (3.7)	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (5.3)	0	0

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

Only the most severe intensity is counted for multiple occurences of the same adverse event in one individual.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/12

「細菌性肺炎」の被験者に発現した 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2.7.6.28-27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%）〔2 例（9.1%）、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%）〔2 例（9.1%）、1 例（11.1%）〕、便秘 3 例（9.7%）〔2 例（9.1%）、1 例（11.1%）〕、鼻咽頭炎 3 例（9.7%）〔3 例（13.6%）、0 例（0.0%）〕、注射部位反応 2 例（6.5%）〔2 例（9.1%）、0 例（0.0%）〕、肝機能異常 2 例（6.5%）〔2 例（9.1%）、0 例（0.0%）〕、好酸球数増加 2 例（6.5%）〔2 例（9.1%）、0 例（0.0%）〕及び頭痛 2 例（6.5%）〔2 例（9.1%）、0 例（0.0%）〕であった。

表 2.7.6.28-27　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)
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)

表 2.7.6.28-27 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 (%)
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)
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

2.7.6.28.2.7.2　　治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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。

治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.28-28に示す。

治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、全体で 44.7%（17／38 例）、BID 群 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 2 例（5.3%）〔BID 群 2 例（7.4%）、TID 群 0 例（0.0%）〕、肝機能異常 2 例（5.3%）〔BID 群 2 例（7.4%）、TID 群 0 例（0.0%）〕及び好酸球数増加 2 例（5.3%）〔BID 群 2 例（7.4%）、TID 群 0 例（0.0%）〕であった。

表 2.7.6.28-28 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

治験薬と関連のある TEAE の重症度は、いずれも軽度及び中等度であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/13）。

「細菌性肺炎」の被験者に発現した治験薬と関連のある 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治験薬と関連のある TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.28-29に示す。

「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、肝機能異常及び好酸球数増加の 2 例（6.5%）〔BID 群 2 例（9.1%）、TID 群 0 例（0.0%）〕であった。

表 2.7.6.28-29 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=9) 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

2.7.6.28.2.7.3　有害事象の部分集団解析

有害事象

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）。

肺炎の種類及び重症度別の 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）。

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）。

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）。

全身抗菌薬による前治療の有無別の TEAE の発現割合は、全身抗菌薬による前治療ありの被験者で 83.3%（20／24 例）、全身抗菌薬による前治療なしの被験者で 78.6%（11／14 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/26）。

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 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）。

「細菌性肺炎」と判断された被験者における部分集団別の 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）。

肺炎の種類及び重症度別の 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）。

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 80.0%（20／25 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/24）。

全身抗菌薬による前治療の有無別の 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 85.0%（17／20 例）、全身抗菌薬による前治療なしの被験者で 72.7%（8／11 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/26）。

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 82.8%（24／29 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 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 79.3%（23／29 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）。

治験薬と関連のある有害事象

性別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、女性で 50.0%（4／8 例）、男性で 43.3%（13／30 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/15）。年齢別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、75 歳未満で 50.0%（6／12 例）、75 歳以上で 42.3%（11／26 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/17）。体重別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、体重が 45kg 以下であった被験者で 30.8%（4／13 例）、体重が 45kg 超であった被験者で 52.0%（13／25 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/29）。

肺炎の種類及び重症度別の治験薬と関連のある 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 33.3%（1／3 例）、市中肺炎 PORT スコアⅢで 50.0%（10／20 例）、市中肺炎 PORT スコアⅣで 36.4%（4／11 例）、市中肺炎 PORT スコアⅤで 50.0%（1／2 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/19）。

ベースライン時の CL_{CR} 別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、CL_{CR} が 60mL/min 以下の被験者で 33.3%（5／15 例）、CL_{CR} が 60mL/min 超の被験者で 52.2%（12／23 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/21）。

慢性呼吸器疾患の有無別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、慢性呼吸器疾患ありの被験者で 53.8%（7／13 例）、慢性呼吸器疾患なしの被験者で 40.0%（10／25 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/23）。

糖尿病の有無別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、糖尿病ありの被験者で 50.0%（3／6 例）、糖尿病なしの被験者で 43.8%（14／32 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/25）。

全身抗菌薬による前治療の有無別の治験薬と関連のある 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 58.3%（14／24 例）、全身抗菌薬による前治療なしの被験者で 21.4%（3／14 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/27）。

全身抗菌薬による併用治療の有無別の治験薬と関連のある 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は該当被験者なし、全身抗菌薬による併用治療なしの被験者で 47.2%（17／36 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/35）。

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治験薬と関連のある 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 44.4%（16／36 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 50.0%（1／2 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/33）。

「細菌性肺炎」と判断された被験者における部分集団別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合を以下に示す。

性別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、女性で 60.0%（3／5 例）、男性で 46.2%（12／26 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/15）。年齢別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、75 歳未満で 54.5%（6／11 例）、75 歳以上で 45.0%（9／20 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/17）。体重別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、体重が 45kg 以下であった被験者で 22.2%（2／9 例）、体重が 45kg 超であった被験者で 59.1%（13／22 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/29）。

肺炎の種類及び重症度別の治験薬と関連のある 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 33.3%（1／3 例）、市中肺炎 PORT スコアⅢで 56.3%（9／16 例）、市中肺炎 PORT スコアⅣで 37.5%（3／8 例）、市中肺炎 PORT スコアⅤで 50.0%（1／2 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/19）。

ベースライン時の CL_{CR} 別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、CL_{CR} が 60mL/min 以下の被験者で 30.8%（4／13 例）、CL_{CR} が 60mL/min 超の被験者で 61.1%（11／18 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/21）。

慢性呼吸器疾患の有無別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、慢性呼吸器疾患ありの被験者で 54.5%（6／11 例）、慢性呼吸器疾患なしの被験者で 45.0%（9／20 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/23）。

糖尿病の有無別の治験薬と関連のある TEAE の発現割合は、糖尿病ありの被験者で 50.0%（3／6 例）、糖尿病なしの被験者で 48.0%（12／25 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/25）。

全身抗菌薬による前治療の有無別の治験薬と関連のある 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 60.0%（12／20 例）、全身抗菌薬による前治療なしの被験者で 27.3%（3／11 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/27）。

全身抗菌薬による併用治療の有無別の治験薬と関連のある 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は該当被験者なし、全身抗菌薬による併用治療なしの被験者で 51.7%（15／29 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/35）。

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治験薬と関連のある 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 48.3%（14／29 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 50.0%（1／2 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/33）。

2.7.6.28.2.7.4　死亡

死亡はみられなかった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.2/1）。

2.7.6.28.2.7.5　重篤な有害事象

重篤な有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.28-30に示す。また、重篤な有害事象の叙述を2.7.6.28.4.1に示す。

重篤な有害事象は、38 例中 5 例（13.2%）に発現した。その内訳は、呼吸不全、下気道感染、発熱、細菌性肺炎及び肺炎（各 1 例）であった。いずれの事象も、治験薬との因果関係は否定された。

BID 群の 1 例（被験者番号 200030002）では、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。

BID 群の 1 例（被験者番号 200080003）では、下気道感染が治験薬の最終投与後 31 日目以降（安全性の追跡調査期間中）に発現し、入院が必要となった。

BID 群の 1 例（被験者番号 200090004）では、発熱が安全性の追跡調査期間に発現し、入院が必要となった。

BID 群の 1 例（被験者番号 200190003）では、細菌性肺炎が安全性の追跡調査期間に発現し、入院が必要となった。

TID 群の 1 例（被験者番号 200090001）では、安全性の追跡調査期間に原因菌以外の菌種による肺炎がみられ、入院が必要となった。

表 2.7.6.28-30　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 diseases	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

2.7.6.28.2.7.6　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.28-31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 群の 1 例（被験者番号 200100003）が TEAE（薬物性肝障害及び血管炎）により投与中止に至った。いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

表 2.7.6.28-31　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 17.1 PT)	有害事象 (MedDRA J/ver.17.1 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

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 adverse event 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

2.7.6.28.2.7.7　　投与中断に至った有害事象

投与中断に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.28-32に示す。

BID 群の 1 例（被験者番号 200080006）が TEAE（注射部位反応）により治験薬の投与中断に至った。注射部位反応と治験薬の因果関係は「関連あり」と判断された。

TID 群の 1 例（被験者番号 200140001）が TEAE（注射部位腫脹）により治験薬の投与中断に至った。注射部位腫脹と治験薬の因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.28-32　投与中断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 17.1 PT)	有害事象 (MedDRA J/ver.17.1 PT)	TEAE	Intensi-ty	Related to study drug	Onset / Stop date (Relative day)	Action taken with study drug	Other specific treatment of adverse event	Outcome of adverse event
Treatment group: 400mg BID									
200080006 Bacterial pneumonia	Injection site reaction	注射部位反応	Yes	Mild	Yes	5/5	Drug inter-rupted	None	Recovered / resolved
Treatment group: 400mg TID									
200140001 Other diseases	Injection site swelling	注射部位腫脹	Yes	Mild	No	9/11	Drug inter-rupted	None	Recovered / resolved

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

Relative Day is the day relative to the start or end of study drug.

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Listing 16.2.7/1, Listing 16.2.3/1

2.7.6.28.2.7.8 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、心血管系、筋骨格系、注射部位反応（血管炎を含む）、痙攣／錯乱／抑うつに関する TEAE の発現を評価した。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 を参照のこと。

注目すべき TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.28-33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%）〕、肝機能異常の 3／38 例（7.9%）〔BID 群 3／27 例（11.1%）、TID 群 0／11 例（0.0%）〕及び薬物性肝障害の 1／38 例（2.6%）〔BID 群 0／27 例（0.0%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕であった。

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

心血管系及び筋骨格系の TEAE は認められなかった。

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

痙攣／錯乱／抑うつの TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.28-33 注目すべき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）

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

治験薬と関連のある注目すべき TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.28-34に示す。

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

肝機能障害は 5／38 例（13.2%）〔BID 群 3／27 例（11.1%）、TID 群 2／11 例（18.2%）〕に発現し、その内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の各 2／38 例（5.3%）〔BID 群 1／27 例（3.7%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕、肝機能異常の 2／38 例（5.3%）〔BID 群 2／27 例（7.4%）、TID 群 0／11 例（0.0%）〕及び薬物性肝障害の 1／38 例（2.6%）〔BID 群 0／27 例（0.0%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕であった。

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

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

表 2.7.6.28-34 治験薬と関連のある注目すべき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）

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

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注目すべき TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.28-35に示す。

「細菌性肺炎」と判断された被験者の注目すべき TEAE の発現割合は 48.4%（15／31 例）であった。

肝機能異常は 6 例（19.4%）に発現し、その内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加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 例（9.7%）、肝機能異常の 2 例（6.5%）及び薬物性肝障害の 1 例（3.2%）であった。

腎機能異常は 1 例（3.2%）に発現し、その内訳は血中クレアチニン増加及び腎クレアチニン・クリアランス減少の各 1 例（3.2%）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 10／31 例（32.3%）に発現し、その内訳はカテーテル留置部位関連反応、注射部位紅斑及び注射部位反応の各 2 例（6.5%）、カテーテル留置部位紅斑、注射部位腫脹、末梢腫脹、静脈炎及び血管炎の各 1 例（3.2%）であった。

痙攣／錯乱／抑うつの TEAE は認められなかった。

表 2.7.6.28-35　注目すべき TEAE の発現例数及び割合（SAF のうち「細菌性肺炎」の被験者）

Adverse event group MedDRA version 17.1 Preferred term	MedDRA J/ver.17.1 基本語	400mg BID (N=22) n (%)	400mg TID (N=9) n (%)	Total (N=31) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	**全事象**	**9 (40.9)**	**6 (66.7)**	**15 (48.4)**
Injection site reaction (including vasculitis)	**注射部位反応（血管炎を含む）**	**6 (27.3)**	**4 (44.4)**	**10 (32.3)**
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)
Phlebitis	静脈炎	1 (4.5)	0	1 (3.2)
Vasculitis	血管炎	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Liver dysfunctions	**肝機能異常**	**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	2 (9.1)	1 (11.1)	3 (9.7)
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)
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)
Renal dysfunctions	**腎機能異常**	**0**	**1 (11.1)**	**1 (3.2)**
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	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)

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

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治験薬と関連のある注目すべき TEAE の発現例数及び割合を表 2.7.6.28-36に示す。

「細菌性肺炎」と判断された被験者の治験薬と関連のある注目すべき TEAE の発現割合は 38.7%（12／31 例）であった。

肝機能異常は 5 例（16.1%）に発現し、その内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常の各 2 例（6.5%）、薬物性肝障害の 1 例（3.2%）であった。

腎機能異常は 1 例（3.2%）に発現し、その内訳は血中クレアチニン増加及び腎クレアチニン・クリアランス減少の各 1 例（3.2%）であった。

注射部位反応（血管炎を含む）は 7 例（22.6%）に発現し、その内訳は注射部位紅斑及び注射部位反応の 2 例（6.5%）、カテーテル留置部位紅斑、末梢腫脹及び血管炎の各 1 例（3.2%）であった。

表 2.7.6.28-36　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 のうち「細菌性肺炎」の被験者）

Adverse event group MedDRA version 17.1 Preferred term	MedDRA J/ver.17.1 基本語	400mg BID (N=22) n (%)	400mg TID (N=9) n (%)	Total (N=31) n (%)
Number of subjects (%) with at least one such adverse event	**全事象**	**7 (31.8)**	**5 (55.6)**	**12 (38.7)**
Injection site reaction (including vasculitis)	**注射部位反応（血管炎を含む）**	**4 (18.2)**	**3 (33.3)**	**7 (22.6)**
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)
Vasculitis	血管炎	0	1 (11.1)	1 (3.2)
Liver dysfunctions	**肝機能異常**	**3 (13.6)**	**2 (22.2)**	**5 (16.1)**
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)
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)
Renal dysfunctions	**腎機能異常**	**0**	**1 (11.1)**	**1 (3.2)**
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	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)

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

症例判定委員会が「その他疾患」と判断した被験者では、注目すべき TEAE の発現割合は 42.9%（3／7 例）、治験薬と関連のある注目すべき TEAE の発現割合は 14.3%（1／7 例）であった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.1/6、14.3.1/10）。

2.7.6.28.2.7.9　臨床検査

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 2.7.6.28-37に示す。

高頻度に治験薬投与下で高値が認められ（全体での発現割合が 20%以上）、測定可能な被験者数が 10 例以上であった臨床検査項目は、血液生化学検査ではグルコース 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 2.7.6.28-37 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 2.7.6.28-38に示す。

高頻度に治験薬投与下で低値が認められ（全体での発現割合が 20%以上）、測定可能な被験者数が 10 例以上であった臨床検査項目は、血液生化学検査では蛋白 17／22 例（77.3%）〔BID 群 12／14 例（85.7%）、TID 群 5／8 例（62.5%）〕、クレアチンキナーゼ 9／20 例（45.0%）〔BID 群 7／13 例（53.8%）、TID 群 2／7 例（28.6%）〕、クレアチニンクリアランス 5／14 例（35.7%）〔BID 群 0／6 例（0.0%）、TID 群 5／8 例（62.5%）〕、血中尿素窒素（BUN）10／

36 例（27.8%）〔BID 群 3／26 例（11.5%）、TID 群 7／10 例（70.0%）〕及びナトリウム（Na）6／25 例（24.0%）〔BID 群 5／17 例（29.4%）、TID 群 1／8 例（12.5%）〕であり、血液学的検査では、ヘマトクリット 11／13 例（84.6%）〔BID 群 9／10 例（90.0%）、TID 群 2／3 例（66.7%）〕、赤血球数 16／19 例（84.2%）〔BID 群 11／13 例（84.6%）、TID 群 5／6 例（83.3%）〕、ヘモグロビン 9／13 例（69.2%）〔BID 群 8／10 例（80.0%）、TID 群 1／3 例（33.3%）〕、平均赤血球ヘモグロビン濃度（Ery. Mean Corpuscular HGB Concentration）9／35 例（25.7%）〔BID 群 6／24 例（25.0%）、TID 群 3／11 例（27.3%）〕及び血小板数 8／35 例（22.9%）〔BID 群 7／24 例（29.2%）、TID 群 1／11 例（9.1%）〕であった。

表 2.7.6.28-38　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	400mg BID (N=27) n/N (%)	400mg 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/ 8 (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 2.7.6.28-25）。これらの事象について、治験薬と関連のある TEAE の発現割合は各 5.3%（2／38 例）であった（表 2.7.6.28-28）。

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 又は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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.4/5、Listing 16.2.8.1/2）。

2.7.6.28.2.7.10　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン

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、体温及び心拍数にわずかな低下が認められた（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.5/1）。

心電図

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（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.5/2）。QTcB 及び QTcF、並びにベースラインからの変化量を表 2.7.6.28-39に示す。

表 2.7.6.28-39　QTcB 及び QTcF（SAF）

ECG parameter	400mg BID (N=27) Mean±SD	400mg 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

心電図所見に、ベースラインと第 14 日／投与終了時で特に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／投与終了時のいずれの時点でも認められなかった（5.3.5.2.2 PH-37595/Table 14.3.5/3）。

2.7.6.28.3　結論

重症又は他の抗菌薬で効果が得られない細菌性肺炎入院患者に対し、CPFX 400mg 投与終了時の有効率及び治癒判定時の治癒率は、いずれも 70.00%（BID 群 66.67%、TID 群 80.00%）であった。CPFX 400mg の BID 又は TID 投与による安全性の懸念は認められなかった。$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MIC 及び $C_{max,ss}$/MIC の幾何平均値は、ブレイクポイント〔$AUC(0\text{-}24)_{,ss}$/MIC では 100～125h、$C_{max,ss}$／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 BID 又は TID 投与した際の有効性が期待される。

2.7.6.28.4 付録

2.7.6.28.4.1 重篤な有害事象の叙述

BID 群

被験者番号 200030002

Subject identifier	200030002	
Year of birth	1947	
Sex	Male	
Height (cm)	170.0	
Baseline weight (kg)	69.0	
Race	Asian	
Study drug	CPFX 400mg BID	
Start / stop dates of study drug	27 May 2014 / 01 June 2014	
Event	Respiratory failure (MedDRA PT: Respiratory failure 呼吸不全)	
Intensity	Severe	
Serious	Yes	
Start / stop date of event	31 May 2014 / 17 June 2014	
Date of last dose of study drug before event	30 May 2014	
Action taken	Drug withdrawn	
Outcome of event	Recovered / resolved	
Date of death	Not applicable	
Relationship to study drug	Investigator’s assessment No	Sponsor’s assessment No

症例の詳細

本被験者は 66 歳男性であった。

被験者には、腎障害（2014 年 5 月 26 日～2014 年 6 月 30 日）の既往があった。

被験者の基礎疾患及び合併症は、市中肺炎（1 次診断）（2014 年 5 月 22 日～現在）、肺炎（1 次診断、2014 年～現在）、心房細動（2014 年 5 月 26 日～現在）、頚椎椎間板ヘルニア（2014 年 5 月 26 日～現在）、播種性血管内凝固（2014 年 5 月 26 日～現在）であった。

被験者の前治療薬及び併用薬は、基礎疾患に対するセフカペンピボキシル塩酸塩水和物 200mg（フロモックス 2014 年 5 月 25 日）、シプロフロキサシン 300mg（シプロキサン 2014 年 5 月 26 日）、有害事象（肺炎増悪）に対するドリペネム 0.25g（2014 年 6 月 1 日）、0.75g（2014 年 6 月 2 日～2014 年 6 月 5 日）及び 1.0g（2014 年 6 月 1 日）、アジスロマイシン水和物 500mg（ジスロマック 2014 年 6 月 1 日～2014 年 6 月 9 日）、レボフロキサシン水和物 500mg（クラビット 2014 年 6 月 10 日～2014 年 6 月 16 日）、プロポフォール 2mL 適宜（ディプリバン 2014 年 6 月 3 日～2014 年 6 月 6 日）、人血清アルブミン注射液 12.5g（アルブミナー2014 年 6 月 10 日～2014 年 6 月 12 日）、コハク酸プレドニゾロンナトリウム 40mg（プレドニン 2014 年 5 月 29 日～2014 年 5 月 31 日）、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 250mg（ソル・メルコート

2014 年 6 月 1 日）、125mg（ソル・メルコート 2014 年 6 月 2 日～2014 年 6 月 5 日）及び 80mg（ソル・メルコート 2014 年 6 月 6 日～2014 年 6 月 9 日）、有害事象（誤嚥性肺炎）に対するアジスロマイシン水和物 500mg（ジスロマック 2014 年 6 月 17 日～2014 年 6 月 19 日）、気管切開術時の感染予防のためのセファゾリンナトリウム 1g（2014 年 6 月 12 日）、消化管出血予防のためのファモチジン 20mg（2014 年 6 月 14 日～現在、ガスター2014 年 5 月 26 日～2014 年 6 月 1 日、2014 年 6 月 2 日～2014 年 6 月 8 日）及び 10mg（ガスター2014 年 6 月 1 日、2014 年 6 月 9 日）、オメプラゾールナトリウム 20mg（オメプラール 2014 年 6 月 9 日）及び 40mg（2014 年 6 月 10 日～2014 年 6 月 13 日）、脱水予防のための乳酸リンゲル液 1000mL（ラクテック 2014 年 5 月 26 日）、悪心及び嘔吐予防のための塩酸メトクロプラミド 2mL（プリンペラン 2014 年 5 月 26 日）、基礎疾患緩和のためのハロペリドール 5mg（セレネース 2014 年 5 月 26 日）、ジクロフェナクナトリウム 25mg 適宜（ボルタレン 2014 年 5 月 27 日）、アセトアミノフェン 400mg 適宜（カロナール 2014 年 5 月 28 日～2014 年 5 月 31 日）、600mg（カロナール 2014 年 6 月 30 日～現在）、及び 1.8g（カロナール 2014 年 6 月 24 日～2014 年 6 月 29 日）、デクスメデトミジン塩酸塩 200μg（プレセデックス 2014 年 6 月 8 日～2014 年 6 月 10 日）、セレネース 5mg の希釈剤としての塩化ナトリウム 100mL（2014 年 5 月 26 日）、プレドニン 20mg の希釈剤としての塩化ナトリウム 100mL（2014 年 5 月 29 日～2014 年 5 月 31 日）、水分補給のためのソルデム 3A 500mL（2014 年 5 月 26 日、2014 年 5 月 31 日、2014 年 6 月 13 日～2014 年 6 月 16 日）及び 1000mL（2014 年 5 月 27 日～2014 年 5 月 30 日）、ソルデム 1 500mL（2014 年 5 月 31 日、2014 年 6 月 7 日、2014 年 6 月 14 日～2014 年 6 月 17 日、2014 年 6 月 20 日～2014 年 6 月 23 日）、1000mL（2014 年 6 月 3 日～2014 日 6 月 6 日、2014 年 6 月 8 日～2014 年 6 月 12 日）及び 1500mL（2014 年 6 月 1 日～2014 年 6 月 2 日）、ブドウ糖 500mL（2014 年 6 月 1 日～2014 年 6 月 9 日）、乳酸リンゲル液 500mL（ラクテック 2014 年 6 月 1 日、2014 年 6 月 9 日）、BFLUID 500mL（2014 年 6 月 18 日～2014 年 6 月 25 日）、合併症（播種性血管内凝固）に対するトロンボモジュリンアルファ 25600U（2014 年 5 月 26 日～2014 年 6 月 3 日）、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 100mg（アドナ 2014 年 6 月 4 日、2014 年 6 月 10 日）、トラネキサム酸 10mL（トランサミン 2014 年 6 月 4 日）、ワルファリンカリウム 0.5g（ワルファリン K 2014 年 6 月 15 日～2014 年 6 月 17 日、2014 年 6 月 22 日～2014 年 6 月 26 日）及び 0.75g（ワルファリン K 2014 年 6 月 27 日～2014 年 6 月 29 日）、静脈カテーテル内環流確保のためのヘパリンナトリウム 5mL（2014 年 5 月 28 日、2014 年 5 月 30 日）、10mL（2014 年 5 月 31 日、2014 年 6 月 10 日、2014 年 6 月 17 日）、20mL（2014 年 6 月 9 日）、25mL（2014 年 5 月 27 日）及び 45mL（2014 年 5 月 29 日）、挿管時の鎮静のためのミダゾラム 10mg（ドルミカム 2014 年 5 月 31 日）、気管切開術時の鎮静のためのミダゾラム 10mg（ドルミカム 2014 年 6 月 12 日）、フェンタニル 0.1mg（2014 年 6 月 12 日）、鎮静のためのミダゾラム 50mg（ドルミカム 2014 年 5 月 31 日～2014 年 6 月 2 日）、20mg（ドルミカム 2014 年 5 月 31 日）及び 10mg（ドルミカム 2014 年 6 月 1 日）、有害事象（うっ血性心不全）に対するフロサミド 20mg（ラシックス 2014 年 5 月 31 日、2014 年 6 月 1 日～2014 年 6 月 2 日、2014 年 6 月 5 日～2014 年 6 月 8 日、2014 年 6 月 30 日～現在）及び 0.5g（ラシックス 2014 年 6 月 17 日～2014 年 6 月 29 日）、気管内挿管のためのベクロニウム臭化物 4mg（マスキュラックス 2014 年 5 月 31 日）、ビタミン補助のためのリン酸チアミンジスルフィド・B6・B12 配合剤 1 バイアル（ビタメジン静注用 2014 年 5 月 31 日、2014 年 6 月 1 日）、有害事象（皮膚剥離、肛門周囲潰瘍）に対するアズレンスルホン酸ナトリウム水和物適量（アズノール 2014 年 6 月 1 日～現在）、リコモジュリン 12800 の希釈剤としての塩化ナトリウム 100mL（2014 年 6 月 1 日～2014 年 6 月 3 日）、ソル・メルコート注 125 の希釈剤としての塩化ナトリウム 100mL（2014 年 6 月 1 日、2014 年 6 月 2 日～2014 年 6 月 5 日）、ジスロマック注 500mg の希釈剤としての水 4.8mL（2014 年 6 月 1 日～2014 年 6 月 9 日、2014 年 6 月 17 日～2014 年 6 月 19 日）、ブドウ糖 500mL（2014 年 6 月 17 日～2014 年 6 月 19 日）、有害事象（脳梗塞）及び合併症（播種性血管内凝固）に対するヘパリンナトリウム 8mL（ノボ・ヘパリン 2014 年 6 月 10 日～2014 年 6 月 15 日）、12mL（ノボ・ヘパリン 2014 年 6 月 5 日）、14mL（ノボ・ヘパリン 2014 年 6 月 6 日～2014 年 6 月 8 日）、アルガトロバン水和物 50mg（ノバスタン 2014 年 6 月 19 日～2014 年 6 月 21 日、2014 年 6 月 23

日～2014 年 6 月 24 日）及び 20mg（ノバスタン 2014 年 6 月 22 日）、ワルファリンカリウム 0.75g（ワルファリン K 2014 年 6 月 19 日～2014 年 6 月 21 日）、ワルファリン 1mg（2014 年 6 月 30 日～現在）及び 0.5mg（2014 年 6 月 30 日～現在）、ソル・メルコート注 40 の希釈剤としての塩化ナトリウム 100mL（2014 年 6 月 6 日～2014 年 6 月 9 日）、有害事象（溶血性貧血）に対する赤血球濃厚液 2 ユニット（2014 年 6 月 9 日～2014 年 6 月 11 日）、気管切開術時の筋肉弛緩のためのロクロニウム臭化物 50mg（2014 年 6 月 12 日）、有害事象（口唇ヘルペス）に対するビダラビンクリーム適量（アラセナ-A 2014 年 6 月 15 日～2014 年 6 月 24 日）、有害事象（脳梗塞）及び基礎疾患の緩和のためのブロチゾラム 0.25mg 適宜（2014 年 6 月 22 日～現在）、ゾルピデム酒石酸塩 5mg 適宜（マイスリー2014 年 6 月 26 日～現在）、痔核に対する大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン適量（ポステリザン F 2014 年 6 月 23 日～現在）及び各種薬剤の希釈剤としての生理食塩水 8～300mL（2014 年 5 月、2014 年 6 月）であった。

被験者は、2014 年 5 月 27 日から 2014 年 6 月 1 日まで CPFX の 1 日 2 回投与を受けた。

2014 年 5 月 26 日、感染症疑いのため、被験者は入院した。レジオネラ肺炎と診断され、CPFX 300mg/日の投与を開始した。

2014 年 5 月 27 日、本治験参加の同意を取得し、CPFX 400mg 静脈内投与（BID 群）を開始した。呼吸状態は悪化し、酸素 2L 吸入時に SpO_2 は 89～92%であった。

2014 年 5 月 28 日、体温約 39～40℃の発熱が発現し、カロナール 400mg 反復経口投与（2014 年 5 月 28 日～2014 年 5 月 31 日）により寛解した。体温上昇とともに、呼吸状態は悪化し、酸素 2～3L 吸入時に SpO_2 は 89～93%であった。

2014 年 5 月 29 日、呼吸窮迫がみられ、呼吸数は 40 回／分、SpO_2 は 79～81%であった。酸素量を 5L に増加したが、SpO_2 は 87～89%と酸素化レベルは低かった。酸素量を 8L に増加し、SpO_2 は 94～97%に増加した。胸部 X 線検査の結果、左肺に浸潤性陰影及び右肺に浸潤性陰影の軽度悪化がみられた。水溶性プレドニゾン 40mg の投与を開始した。

2014 年 5 月 30 日、体温は約 36～37℃に低下し、SpO_2 は 99%に改善し、酸素量を 4L に減らした。

2014 年 5 月 31 日、呼吸不全が発現し、致死性のため重篤と判断された。発熱（体温 38～39℃）の再発とともに、SpO_2 は減少した。酸素量を 10L に増加したが、SpO_2 は継続して約 80～90%であった。20 時 52 分、気管内挿管を行った。21 時 57 分、集中治療室（ICU）に入所し、人工呼吸管理下に置かれ、ICU での処置が行われた。

2014 年 6 月 1 日、治験薬投与を中止した。ドリペネム 1.25g（フィニバックス）（2014 年 6 月 1 日～2014 年 6 月 5 日）及びアジスロマイシン 500mg（ジスロマック）（2014 年 6 月 1 日～2014 年 6 月 9 日）の点滴投与を開始した。メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソル・メルコート）250mg を追加投与した。胸部 X 線検査の結果、右肺に陰影の消失がみられた。

2014 年 6 月 3 日、人工呼吸管理は必要なくなったため、鎮静状態から覚醒させ、気管内カニューレを抜去するためミダゾラム（ドルミカム）を中止したが、意識は十分に回復しなかった。投与薬剤をプロポフォール（ディプリバン）に変更したが、状態に変化なく、気管内カニューレは抜去しないこととした。

2014 年 6 月 4 日、血痰がみられた。出血傾向が増加し、喀痰量が増加した。胸部 X 線の結果、左肺の陰影の変化はみられなかった。

2014年6月5日、ドリペネム（フィニバックス）の投与を中止した。

2014年6月9日、アジスロマイシン（ジスロマック）及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（ソル・メルコート）の投与を中止した。

2014年6月10日、レボフロキサシン水和物（クラビット）の経口投与を開始し、SpO_2は94～97%に回復した。

2014年6月12日、睡眠時無呼吸がみられた。呼吸状態は安定せず、悪化する可能性があったため、気管開口術を行った。

2014年6月13日、人口呼吸管理下からウィーニングを行い、熱湿交換器により酸素1L／分投与を開始した。

2014年6月16日、酸素投与を中止した。この間、SpO_2は97～98%であった。呼吸状態は安定化した。

2014年6月17日、本事象は回復した。ICUでの処置は必要なくなり、被験者は一般病棟に移された。

本事象（呼吸不全）は、2014年5月29日に発現したレジオネラ肺炎の悪化後の呼吸器状態の悪化により発現した。本事象は生命を脅かす事象であったため、重篤と判断された。

レジオネラ肺炎に対する効果不十分の理由により、本事象と治験薬との因果関係は否定された。

本被験者に発現したその他の有害事象を以下に示す。

- 2014年5月29日、肺炎（2014年5月29日～2014年6月24日）を発現した。肺炎の重症度は高度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、治験薬の投与変更を必要とせず、転帰は回復であった。
- 2014年6月4日、肝機能異常（2014年6月4日～2014年6月26日）を発現した。肝機能異常の重症度は中等度、治験薬との因果関係は関連ありと判断され、転帰は回復であった。
- 2014年6月7日、無呼吸（2014年6月7日～2014年6月25日）を発現した。無呼吸の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復であった。
- 2014年6月13日、薬疹（2014年6月13日～2014年6月17日）を発現した。薬疹の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復であった。
- 2014年6月15日、口腔ヘルペス（2014年6月15日～2014年6月25日）を発現した。口腔ヘルペスの重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復であった。
- 2014年6月17日、誤嚥性肺炎（2014年6月17日～2014年6月24日）を発現した。誤嚥性肺炎の重症度は高度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復であった。
- 2014年6月23日、痔核（2014年6月23日～）を発現した。痔核の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は未回復であった。

- 2014年5月29日、転倒（2014年5月29日）を発現した。転倒の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、治験薬の投与変更を必要とせず、転帰は回復であった。

- 2014年5月31日、心不全（2014年5月31日～）を発現した。心不全の重症度は中等度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、治験薬の投与変更を必要とせず、転帰は軽快であった。

- 2014年5月31日、脳梗塞（2014年5月31日～）を発現した。脳梗塞の重症度は中等度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、治験薬の投与変更を必要とせず、転帰は軽快であった。

- 2014年6月1日、皮膚剥脱（2014年6月1日～2014年6月8日）を発現した。皮膚剥脱の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、治験薬の投与変更を必要とせず、転帰は回復であった。

- 2014年6月2日、溶血性貧血（2014年6月2日～）を発現した。溶血性貧血の重症度は中等度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は軽快であった。

- 2014年6月2日、肛門潰瘍（2014年6月2日～2014年7月8日）を発現した。肛門潰瘍の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復であった。

- 2014年6月3日、尿道損傷（2014年6月3日～2014年6月18日）を発現した。尿道損傷の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復であった。

被験者番号 200080003

Subject identifier	200080003	
Year of birth	1933	
Sex	Male	
Height (cm)	168.4	
Baseline weight (kg)	63.9	
Race	Asian	
Study drug	CPFX 400mg BID	
Start / stop dates of study drug	03 April 2013 / 11 April 2013	
Event	Lower respiratory tract infection (MedDRA PT: Lower respiratory tract infection　下気道感染)	
Intensity	Mild	
Serious	Yes	
Start / stop date of event	12 May 2013 / unknown	
Date of last dose of study drug before event	11 April 2013	
Action taken	Not applicable	
Outcome of event	Not recovered / not resolved	
Date of death	Not applicable	
Relationship to study drug	Investigator’s assessment No	Sponsor’s assessment No

症例の詳細

本被験者は79歳男性であった。

被験者には、薬疹2件（いずれも1983年）、肺結核（1953～1963年）、気胸（1973年、1988年～1988年9月27日）、胃潰瘍（1991年2月8日～1994年9月16日）、肺炎（1991年8月9日～1991年、1998年6月29日～1998年、2007年6月28日～2007年7月5日）、不整脈（1994年9月9日～2012年8月31日）の既往があった。

被験者の基礎疾患及び合併症は、市中肺炎（1次診断）（2013年4月1日～）、肺炎（1次診断）、虚血性心疾患（1995年10月9日～現在）、高血圧（2005年11月4日～現在）、不眠症（1994年5月27日～現在）、胃炎（1994年9月16日～現在）、前立腺肥大症（1993年1月13日～現在）、肺気腫（2013年4月3日～現在）であった。

被験者の前治療薬及び併用薬は、心筋虚血に対するジピリダモール 75mg（ペルサンチン 2010年12月9日～2013年4月5日、アンギナール2013年4月6日～2013年4月18日、ペルサンチン 2013年4月19日～現在）、高血圧に対するアムロジピンベシル酸塩 5mg（アムロジン 2012年9月14日～2013年4月5日、ノルバスク 2013年4月6日～2013年4月18日、アムロジン 2013年4月19日～現在）及び塩酸プロプラノロール 20mg（インデラル 1995年7月3日～2013年4月5日、ソラシロール 2013年4月6日～2013年4月18日、インデラル 2013年4月19日～現在）、不眠症に対するブロチゾラム 0.25mg（レンドルミン 1994年5月27日～2013年4月6日、2013年4月19日～現在）、リルマザホン塩酸塩水和物 1mg（塩酸リルマザホン 2013年4月7日）、ゾルピデム酒石酸塩 5mg（マイスリー 2013年4月8日～2013年4月15日）及びゾピクロン 7.5mg（アモバン 2013年4月16日～2013年4月18日）、胃炎に対する塩酸ラニチジン 150mg（ザンタック 1991年2月8日～現在）、酵素製剤9錠（1994年9月16日～2013年4月5日、2013年4月19日～現在）及びジアスターゼ配合剤3カプセル（タフマックE 2013年4月8日～2013年4月18日）、静脈カテーテル内環流確保のためのヘパリンナトリウム適量（2013年4月3日～2013年4月10日）、肺気腫に対するチオトロピウム臭化物水和物 5.0μg（スピリーバ2013年4月19日～現在）、感冒に対するセフジトレンピボキシル 300mg（メイアクト2013年4月22日～2013年4月25日、2013年5月13日～2013年5月14日）、非ピリン系感冒剤顆粒 4g（PL配合顆粒 2013年4月22日～2013年4月25日）、アセトアミノフェン 400mg（カロナール2013年4月25日～2013年4月27日）、下気道感染に対するレボフロキサシン水和物 500mg（クラビット2013年5月13日～2013年5月14日）、非ピリン系感冒剤顆粒 4g（PL配合顆粒2013年5月13日～2013年5月14日）及び酸素吸入（2013年4月3日～2013年4月10日）であった。

被験者は、2013年4月3日から2013年4月11日までCPFX 400mgの1日2回投与を受けた。

2013年4月1日、被験者は胸痛のため近医を受診し、息切れが確認されたが、咳嗽は認められなかった。

2013年4月3日、被験者は試験実施医療機関を紹介され、精査のため来院した。検査により両側性の肺炎が確認されたため同日入院となった。被験者は試験 15992 に組入れられ、CPFX 400mgの1日2回投与を開始した。

2013年4月11日、治験薬の投与を終了し、呼吸器のリハビリテーションが開始された。

2013年4月16日、肺炎の転帰が治癒と判断された。

2013年4月17日、臨床経過が良好であったことから、被験者は退院した。

2013 年 5 月 12 日、下気道感染が認められ、入院となった。22 時 00 分、被験者に発熱（約 38.6℃）が認められた。

2013 年 5 月 13 日、被験者は近医を受診し、肺炎の疑いのためレボフロキサシン水和物 500mg ／日（クラビット 2013 年 5 月 13 日～2013 年 5 月 14 日）及び PL 顆粒 4g／日（2013 年 5 月 13 日～2013 年 5 月 14 日）が投与された。被験者は投薬後も 38.0℃の発熱があり、夜間も激しい湿性咳嗽がみられた。

2013 年 5 月 14 日、被験者は試験 15992 の安全性追跡調査のため、試験実施医療機関に来院した。被験者には発熱及び湿性咳嗽がみられた。胸部 CT 検査では、前回確認された浸潤性陰影は改善しており、新規の浸潤性陰影は認められなかった。血液検査の結果、被験者は下気道感染と診断された。また、酸素飽和度は 90%と低かった。このことから、被験者は直ちに入院し、スルバクタム／アンピシリン（SBT/ABPC）3g の 1 日 3 回投与を開始した。

2013 年 5 月 15 日、呼吸器のリハビリテーションを開始した。

2013 年 5 月 18 日、検査結果により前日と比較して症状の改善及び炎症反応の低下が認められたため、SBT/ABPC の投与量を 3g の 1 日 2 回投与に減量した。

2013 年 5 月 20 日、臨床検査値（白血球数、好中球数及び好酸球数）が正常であったことから、同日朝の投与を最後に SBT/ABPC の投与を終了した。C 反応性蛋白（CRP）は 1.47 であった。肺炎は回復と判断されたため、被験者は退院した。

本事象（下気道感染）は入院を要したため、重篤と判断された。

本事象は、治験薬の最終投与後約 32 日に発現した感染症疾患であり、治験薬との因果関係は否定された。

本被験者に発現したその他の有害事象を以下に示す。

- 2013 年 4 月 5 日、好酸球数増加（2013 年 4 月 5 日～2013 年 4 月 11 日）を発現した。好酸球数増加の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連ありと判断され、治験薬投与の変更はなく、処置を必要とせず回復した。

- 2013 年 4 月 15 日、頭痛及び浮動性めまい（2013 年 4 月 15 日～2013 年 4 月 16 日）が発現した。頭痛及び浮動性めまいの重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、ゾルピデム酒石酸塩の投与中止により回復した。

- 2013 年 4 月 22 日、鼻咽頭炎（2013 年 4 月 22 日～2013 年 4 月 27 日）が発現した。鼻咽頭炎の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、薬物治療としてセフジトレンピボキシル 300mg（メイアクト 2013 年 4 月 22 日～2013 年 4 月 25 日）、PL 顆粒 4g（2013 年 4 月 22 日～2013 年 4 月 25 日）及びアセトアミノフェン 400mg（カロナール 2013 年 4 月 25 日～2013 年 4 月 27 日）により回復した。

被験者番号 200080003 の臨床検査結果

		Body temperature (degrees Celsius)	CRP (mg/dL)	Creatinine Clearance (mL/min)
Normal ranges (Lower Limit - Upper Limit)		-	0 - 0.199	80 - 120
03 April 2013	Baseline: Screening	36.7	8.64 (High)	69 (Low)
	Day 1	37.4	-	-
11 April 2013	Day 14 / End of Treatment	36.2	0.57 (High)	68 (Low)
16 April 2013	Test of Cure	36.7	0.16 (Normal)	61 (Low)
12 May 2013	-	38.6	-	-
14 May 2013	Follow up	37.1	14.75 (High)	46 (Low)

CRP: C-reactive protein, - : Not available

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Section 15, Listing 16.2.8.1/2

被験者番号 200090004

Subject identifier	200090004	
Year of birth	1937	
Sex	Male	
Height (cm)	168.0	
Baseline weight (kg)	71.0	
Race	Asian	
Study drug	CPFX 400mg BID	
Start / stop dates of study drug	18 August 2014 / 26 August 2014	
Event	Pyrexia of unknown origin (MedDRA PT: Pyrexia 発熱)	
Intensity	Moderate	
Serious	Yes	
Start / stop date of event	22 September 2014 / Unkonwn	
Date of last dose of study drug before event	26 August 2014	
Action taken	Not applicable	
Outcome of event	Not recovered / not resolved	
Date of death	Not applicable	
Relationship to study drug	Investigator’s assessment No	Sponsor’s assessment No

症例の詳細

本被験者は 76 歳男性であった。

被験者には、狭心症（2009 年 11 月 12 日～2010 年 4 月 7 日）、大動脈弁閉鎖不全症（2010 年 2 月 25 日～2010 年 4 月 7 日）、心房細動（2010 年 2 月 25 日～2010 年 4 月 7 日）、帯状疱疹（2007 年）、肺炎（2014 年 3 月 29 日～2014 年 4 月 5 日）、冠動脈バイパス（手術歴）（2010

年 4 月 7 日）、コックスのメイズ手術（手術歴）（2010 年 4 月 7 日）、大動脈弁置換（手術歴）（2010 年 4 月 7 日）の既往があった。

被験者の基礎疾患及び合併症は、市中肺炎（1 次診断）（2014 年 8 月 18 日～現在）、肺炎（1 次診断）（～現在）、慢性閉塞性肺疾患（2011 年～現在）、前立腺肥大症（2010 年 5 月 11 日～現在）、ヘルペス後神経痛（2007 年～現在）、高脂血症（2005 年 9 月 9 日～現在）、高血圧（2005 年 9 月 9 日～現在）、便秘（～現在）、緑内障（～現在）、胸部大動脈瘤（2005 年 9 月 9 日～現在）であった。

被験者の前治療薬及び併用薬は、慢性閉塞性肺疾患に対するクラリスロマイシン 400mg（クラリス～2014 年 8 月 17 日、2014 年 9 月 19 日～現在）及び 200mg（クラリシッド 2014 年 9 月 18 日）、カルボシステイン 1500mg（ムコダイン～現在）、アンブロキソール塩酸塩 45mg（プルスマリン A～2014 年 8 月 17 日、2014 年 9 月 19 日～現在、ムコソルバン 2014 年 8 月 18 日～2014 年 9 月 18 日）、グリコピロニウム臭化物 50μg（2014 年 9 月 26 日～現在）、インダカテロールマレイン酸塩 1 カプセル（オンブレス 2014 年 9 月 26 日～現在）、有害事象（原因不明の発熱）に対するセフトリアキソンナトリウム水和物 2g（セフトリアキソンナトリウム 2014 年 9 月 19 日～2014 年 9 月 22 日）、ゲンタマイシン硫酸塩 80mg（ゲンタシン 2014 年 9 月 25 日～現在）、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム 9g（ユナシン S 2014 年 9 月 25 日～現在）、アセトアミノフェン 1800mg（カロナール 2014 年 9 月 22 日～2014 年 9 月 24 日）、乳酸リンゲル 1500mL（ラクテック 2014 年 9 月 22 日）、ロキソプロフェンナトリウム水和物 60mg 適宜（ロキソニン 2014 年 9 月 23 日～現在）、高血圧に対するカルベジロール 5.0mg（アーチスト～現在）、ベンズブロマロン 50mg（ユリノーム～現在）、冠動脈バイパス後の血栓症予防のためのアスピリン 100mg（バイアスピリン～現在）、前立腺肥大症に対するフェソテロジン 8mg（～現在）、タムスロシン塩酸塩 0.2mg（～2014 年 8 月 17 日、2014 年 9 月 19 日～現在、ハルナール 2014 年 8 月 18 日）、高脂血症に対するピタバスタチン カルシウム 1mg（リバロ～現在）、帯状疱疹後神経痛に対するプレガバリン 50mg（リリカ～現在）及び 300mg（リリカ～2014 年 8 月 17 日、～2014 年 9 月 4 日、2014 年 9 月 5 日～現在）、モルヒネ塩酸塩 20mg（～現在）、パラセタモル／塩酸トラマドール 2 錠（2014 年 8 月 18 日、2014 年 9 月 5 日～現在）、アミトリプチリン塩酸塩 10mg（トリプタノール～現在）、嘔吐予防のためのドンペリドン 10mg（ナウゼリン～2014 年 8 月 18 日、2014 年 9 月 5 日～現在）、胃炎予防のためのラベプラゾール ナトリウム 10mg（パリエット～現在）、悪心予防のためのメトクロプラミド 5mg（プリンペラン～2014 年 8 月 17 日）、緑内障に対するラタノプロスト 1 滴（キサラタン～現在）、静脈カテーテル内環流確保のためのヘパリンナトリウム適量（2014 年 8 月 18 日～2014 年 8 月 26 日）、水分補給のための酢酸リンゲル液 500mL（ヴィーン F 輸液 2014 年 8 月 18 日）及び乳酸リンゲル 1000mL（ラクテック 2014 年 9 月 23 日～現在）、便秘に対する酸化マグネシウム 1.5g（2014 年 8 月 19 日～2014 年 9 月 2 日）、パンテチン 3g（パントシン 2014 年 8 月 19 日～2014 年 9 月 2 日）、ゲンタシン及びユナシンの希釈剤としての塩化ナトリウム 250mL（2014 年 9 月 25 日～現在）であった。

2014 年 8 月 17 日、発熱（体温 38～39℃）及び咳嗽及び喀痰の悪化のため、近医に来院した。肺炎が指摘され、治験実施医療機関に救急搬送された。

2014 年 8 月 18 日、胸部 CT 検査の結果、右肺の上葉から下葉にかけて散在性の異常な陰影及び浸潤性陰影がみられた。治験参加の同意を取得した。適格性が確認されたため、治験薬投与（BID 群）を開始した。喀痰培養検査で、*Klebsiella pneumoniae* がみられた。

2014 年 8 月 26 日、肺炎症状が回復したため、朝投与で治験薬投与を終了した。被験者は退院した。

2014 年 9 月 19 日、発熱（体温 39～40℃）が発現し、近医に来院した（軽度の発熱が 2014 年 9 月 16 日に発現）。胸部 X 線検査の結果、左下肺に浸潤性陰影がみられたため、肺炎と診断された。セフトリアキソンナトリウム水和物 2g（CEFXONE）を投与したが、改善はみられなかった。被験者は治験実施医療機関に転院した。胸部 CT 検査の結果、舌枝部位に発熱の原因とは考えられないわずかな網状陰影がみられた。外来での血液検査の結果、白血球数が 8.9×10^3/mL、CRP が 27.11mg/dL、酸素飽和度が 94.0％であり、原因不明の発熱がみられた。心内膜炎が疑われ、抗菌薬投与を中止し、血液培養検査を再度行った。

2014 年 9 月 22 日、被験者は入院により重篤と判断された原因不明の発熱を発現した。乳酸リンゲル液 1500mL/日（ラクテック）を投与し、アセトアミノフェン 1800mg/日（カロナール）を（2014 年 9 月 24 日まで）投与した。

2014 年 9 月 23 日、ラクテック 1000mL 1 日 1 回投与を開始した。

2014 年 9 月 25 日、培養検査の結果は陰性であった。スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム 9g/日（ユナシン S）及びゲンタマイシン硫酸塩 80mg/日（ゲンタシン）投与を開始した。

2014 年 10 月 2 日、炎症反応は改善傾向を示し、CRP は 6.25mg/dL であった。

2014 年 10 月 8 日、CRP は 1.84mg/dL（2014 年 10 月 7 日の血液検査データ）であった。アモキシシリン水和物 1500mg/日（サワシリン）を 14 日間経口投与した。

2014 年 10 月 10 日、CRP は 1.02mg/dL に改善した。症状悪化がみられず、経過に新たな事象がみられなかったため、被験者は退院した。

新たな感染症が考慮され、心内膜炎が疑われた。しかし、培養検査は陰性であった。治験薬投与中止後に事象は発現した。そのため、本事象（発熱）と治験薬との因果関係は否定された。

本被験者に発現したその他の有害事象を以下に示す。

- 2014 年 8 月 18 日、注射部位紅斑（2014 年 8 月 18 日～2014 年 8 月 23 日）を発現した。注射部位紅斑の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連ありと判断され、治験薬の投与変更を必要とせず、転帰は回復であった。

被験者番号 200190003

Subject identifier	200190003	
Year of birth	1931	
Sex	Female	
Height (cm)	142.7	
Baseline weight (kg)	34.5	
Race	Asian	
Study drug	CPFX 400mg BID	
Start / stop dates of study drug	02 May 2014 / 15 May 2014	
Event	Pneumonia bacterial (MedDRA PT: Pneumonia bacterial 細菌性肺炎)	
Intensity	Moderate	
Serious	Yes	
Start / stop date of event	21 May 2014 / 06 June 2014	
Date of last dose of study drug before event	15 May 2014	
Action taken	Not applicable	
Outcome of event	Recovered / resolved	
Date of death	Not applicable	
Relationship to study drug	Investigator's assessment No	Sponsor's assessment No

症例の詳細

本被験者は 82 歳女性であった。

被験者には、椎骨圧迫骨折（2010 年～2011 年）、乳癌（2010 年）、胃潰瘍（2011 年 4 月～2012 年 10 月）、肺結核（1980 年）、慢性副鼻腔炎（2007 年 11 月～2008 年 7 月 29 日）、白内障（2004 年～2008 年 5 月）、副鼻腔手術（手術歴）（2008 年 7 月 29 日）、鼻中隔手術（手術歴）（2008 年 7 月 29 日）、乳癌に対する手術（手術歴）（2010 年）、白内障手術（手術歴）（2008 年 2 月、2008 年 5 月）の既往があった。

被験者の基礎疾患及び合併症は、市中肺炎（1 次診断）（2014 年 5 月 2 日～）、肺炎（1 次診断）、貧血（2004 年～現在）、神経症（2004 年 5 月 14 日～現在）、びまん性汎細気管支炎（2007 年～現在）、低アルブミン血症（2014 年 5 月 2 日～現在）、閉経（1983 年～現在）であった。

被験者の前治療薬及び併用薬は、びまん性汎細気管支炎に対するクラリスロマイシン 200mg（クラリス 2013 年 4 月 23 日～2014 年 4 月 16 日）、レボフロキサシン水和物 500mg（クラビット 2014 年 4 月 17 日～2014 年 4 月 19 日）、ツロブテロール 1mg（ホクナリン 2012 年～2014 年 5 月 1 日）、カルボシステイン 1500mg（ムコダイン 2014 年 4 月 17 日～2014 年 4 月 19 日）、有害事象（細菌性肺炎再発）に対するレボフロキサシン水和物 500mg（クラビット 2014 年 5 月 22 日～2014 年 5 月 23 日）及び 1000mg（クラビット 2014 年 6 月 16 日～現在）、タゾバクタム／ピペラシリン水和物 4.5g（ゾシン 2014 年 5 月 23 日）及び 13.5g（2014 年 5 月 24 日～2014 年 6 月 4 日）、ロキソプロフェンナトリウム水和物 60mg（ロキソニン 2014 年 5 月 22 日、2014 年 5 月 25 日）、びまん性汎細気管支炎及び有害事象（細菌性肺炎再発）に対するジメモルファンリン酸塩 10～20mg（アストミン 2014 年 5 月 21 日～2014 年 6 月 16 日）、カルボシステイン 1500mg（ムコ

ダイン 2014 年 5 月 25 日～現在）、有害事象（細菌性肺炎再発）及び痰除去のためのブロムヘキシン塩酸塩 3mL（ビソルボン 2014 年 5 月 25 日～2014 年 6 月 6 日）、胃潰瘍予防のためのオメプラゾール 20mg（オメプラール 2012 年～現在）、神経症に対するフルニトラゼパム 1mg（ロヒプノール 2012 年～現在）、パロキセチン塩酸塩 30mg（パキシル 2014 年 4 月～2014 年 4 月 24 日、2014 年 5 月 2 日～現在）及び 40mg（パキシル 2014 年 4 月 25 日～2014 年 5 月 1 日）、胃粘膜保護のためのテプレノン 150mg（セルベックス 2012 年～現在）、静脈カテーテル内環流確保のためのヘパリンナトリウム 5mL（ヘパフラッシュ 2014 年 5 月 2 日、2014 年 5 月 23 日）、10mL（ヘパフラッシュ 2014 年 5 月 3 日～2014 年 5 月 15 日、2014 年 6 月 4 日）及び 15mL（ヘパフラッシュ 2014 年 5 月 24 日～2014 年 6 月 3 日）、生理食塩水 20mL（2014 年 5 月 2 日）及び 40mL（2014 年 5 月 3 日～2014 年 5 月 15 日）、ゾシンの希釈剤として生理食塩水 100mL（2014 年 5 月 23 日）及び 300mL（2014 年 5 月 24 日～2014 年 6 月 4 日）、基礎疾患に対するロキソプロフェンナトリウム水和物 60mg（ロキソニン 2014 年 5 月 5 日）、整腸のための耐性乳酸菌製剤 3g（ビオフェルミン R 2014 年 5 月 29 日～2014 年 6 月 16 日）であった。

被験者は、2014 年 5 月 2 日から 2014 年 5 月 15 日まで CPFX（1 日 2 回）の投与を受けた。

2014 年 5 月 21 日、被験者に「細菌性肺炎再発」が発現した。

2014 年 5 月 21 日、咳嗽増加及び咽頭痛が発現した。ジメモルファン 30mg/日（アストミン）投与を開始した。2014 年 5 月 22 日、咳嗽が軽度改善した。午後、37.8℃の発熱を発現した。夜間に体温は 38.9℃まで上昇した。レボフロキサシン水和物（クラビット錠）500mg/日投与を開始した。体温を下げるために、ロキソプロフェンナトリウム水和物 60mg（ロキソニン錠）を経口投与した。2014 年 5 月 23 日、喀痰塗抹検査の結果、緑膿菌様のグラム陰性桿菌がみられ、「細菌性肺炎再発」と診断された。タゾバクタム／ピペラシリン水和物（ゾシン）13.5mg/日投与を開始した。咳嗽が継続し、痰の喀出が困難となったため、2014 年 5 月 25 日、カルボシステイン（ムコダイン）及びブロムヘキシン塩酸塩（ビソルボン）吸入投与を開始した。2014 年 5 月 24 日に体温は 37℃以上にならなかったが、2014 年 5 月 25 日に 38.3℃までの発熱が再度発現した。退熱のため、ロキソプロフェンナトリウム水和物（ロキソニン）を投与した。2014 年 5 月 26 日、体温が 36.4℃まで低下した。CRP は 7.09mg/dL であった。2014 年 5 月 29 日、発熱はみられず、CRP は 1.19mg/dL であった。咳嗽及び痰は減少した。2014 年 6 月 2 日、発熱はみられず、CRP は 0.3mg/dL 未満であった。咳嗽及び痰を含む症状は改善した。細菌性肺炎再発は改善した。タゾバクタム／ピペラシリン水和物（ゾシン）投与は 21 日間、継続した。2014 年 6 月 3 日、咳嗽時の痰の塗抹検査で緑膿菌様細菌はみられなかった。2014 年 6 月 4 日、発熱はみられなかった。咳嗽及び痰は安定した。2014 年 6 月 6 日、事象は回復し、被験者は退院した。

本被験者に発現したその他の有害事象を以下に示す。

- 2014 年 5 月 15 日、心電図 QT 延長（2014 年 5 月 15 日～）を発現した。心電図 QT 延長の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連ありと判断され、治験薬の投与変更を必要とせず、転帰は未回復であった。

- 2014 年 6 月 2 日、好酸球増加症（2014 年 6 月 2 日～2014 年 6 月 16 日）を発現した。好酸球増加症の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は回復であった。

- 2014 年 6 月 16 日、細菌性肺炎（2014 年 6 月 16 日～）を発現した。細菌性肺炎の重症度は軽度、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、転帰は未回復であった。

TID 群

被験者番号 200090001

Subject identifier	200090001
Year of birth	1943
Sex	Male
Height (cm)	159.0
Baseline weight (kg)	65.0
Race	Asian
Study drug	CPFX 400mg TID
Start / stop dates of study drug	10 December 2012 / 20 December 2012
Event	Pneumonia (MedDRA PT: pneumonia 肺炎)
Intensity	Severe
Serious	Yes
Start / stop date of event	24 December 2012 / 29 December 2012
Date of last dose of study drug before event	20 December 2012
Action taken	Not applicable
Outcome of event	Recovered / resolved
Date of death	Not applicable
Relationship to study drug	Investigator's assessment Sponsor's assessment No No

症例の詳細

本被験者は 69 歳男性であった。

被験者には、肺炎（2008 年 3 月 2 日～2008 年 3 月 14 日、2010 年 10 月 18 日～2010 年 11 月 2 日、2011 年 3 月 5 日～2011 年 3 月 17 日、2011 年 5 月 24 日～2011 年 5 月 31 日）、齲歯（2012 年 11 月～2012 年 12 月 3 日）及び抜歯（手術歴）（2012 年 12 月 3 日）の既往があった。

被験者の基礎疾患及び合併症は、市中肺炎（1 次診断）（2012 年 12 月 10 日～）、肺炎（1 次診断）、糖尿病（2004 年～現在）、前立腺肥大症（2007 年 1 月 17 日～現在）、腰部脊柱管狭窄症（2012 年 3 月 9 日～現在）、副鼻腔炎（2006 年 4 月 27 日～現在）、肺気腫（1992 年～現在）、びまん性汎細気管支炎（1992 年～現在）、腸管気腫症（2012 年 12 月 10 日～現在）であった。

被験者の前治療薬及び併用薬は、糖尿病に対するアカルボース 300mg（グルコバイ 2004 年～2012 年 12 月 26 日）及びシタグリプチンリン酸塩水和物 50mg（ジャヌビア 2011 年 9 月 30 日～2012 年 12 年 26 日）、前立腺肥大症に対する塩酸タムスロシン 0.2mg（ハルナール 2007 年 1 月 17 日～2012 年 12 月 26 日、2012 年 12 月 28 日～現在）、副鼻腔炎に対する植物性生薬 7.5g（2012 年 2 月 18 日～2012 年 12 月 26 日、2012 年 12 月 28 日～現在）、セチリジン塩酸塩 10mg（ジルテック 2012 年 2 月 18 日～2012 年 12 月 26 日、2012 年 12 月 28 日～現在）及びフルチカゾンプロピオン酸エステルスプレー2 回（フルナーゼ 2009 年 10 月 16 日～現在）、腰部脊柱管狭窄症及び副鼻腔炎に対するロキソプロフェンナトリウム水和物 60mg（ロキソニン 2012 年 11 月～2012 年 12 月）、肺気腫に対するチオトロピウム臭化物水和物吸入 1 回（スピリーバ 2006 年 3 月 7 日～現在）、モンテルカストナトリウム 10mg（シングレア 2007 年 2 月 28 日～2012 年

12 月 26 日、2012 年 12 月 28 日～現在）、メシル酸ガレノキサシン水和物 400mg（ジェニナック 2012 年 11 月～2012 年 12 月）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル／キシナホ酸サルメテロール吸入 2 回（2010 年 3 月 26 日～現在）、基礎疾患に対する処置のためのロキソプロフェンナトリウム水和物 60mg（ロキソニン 2012 年 12 月 9 日）、メシル酸ガレノキサシン水和物 400mg（ジェニナック 2012 年 12 月 10 日）及びアセトアミノフェン 400mg（カロナール 2012 年 12 月 10 日、有害事象（肺炎）に対するアセトアミノフェン 400mg（カロナール 2012 年 12 月 24 日）、抜歯後の虫歯の疼痛緩和のためのジクロフェナクナトリウム 50mg（ボルマゲン 2012 年 12 月）、感染症予防のためのセフロキシムアクセチル 750mg（セフロキシムアクセチル 2012 年 12 月 3 日～2012 年 12 月 5 日）、治験薬の希釈剤としてソリタ-T3 1,000mL（2012 年 12 月 10 日～2012 年 12 月 12 日）、静脈カテーテル内環流確保のためのヘパリンナトリウム適量（2012 年 12 月 10 日～2012 年 12 月 13 日）、アミノ酸、水分、ビタミン B1 及び電解質の補助治療としてその他栄養素配合剤 1,000mL（パレセーフ 2012 年 12 月 26 日～2012 年 12 月 28 日）、水分及び電解質の補助治療としてソリタ-T3 1,000mL（2012 年 12 月 26 日～2012 年 12 月 28 日）及び 500mL（2012 年 12 月 24 日～2012 年 12 月 25 日）、インフルエンザ予防としてインフルエンザワクチン 0.5mL（2012 年 11 月 12 日）、消化管穿孔疑いに対してランソプラゾール 30mg（タケプロン 2012 年 12 月 26 日）、タケプロンの希釈剤として生理食塩液 20mL（2012 年 12 月 26 日）、肺炎再発予防のためのメシル酸ガレノキサシン水和物 400mg（ジェニナック 2012 年 12 月 29 日～2013 年 1 月 4 日）、有害事象（肺炎）に対するタゾバクタム／ピペラシリン水和物 4.5g（ゾシン、2012 年 12 月 24 日、26 日）及び 13.5g（2012 年 12 月 25 日）、メロペネム水和物 0.5g（メロペン 2012 年 12 月 26 日）及び 1.0g（メロペン 2012 年 12 月 27 日～2012 年 12 月 28 日）、ゾシンの希釈剤として生理食塩液 100mL（2012 年 12 月 24 日）、300mL（2012 年 12 月 25 日）及び 100mL（2012 年 12 月 26 日）並びに酸素吸入（2012 年 12 月 10 日～2012 年 12 月 14 日）であった。

被験者は、2012 年 12 月 10 日から 2012 年 12 月 20 日まで CPFX 400mg の 1 日 3 回投与を受けた。

2012 年 12 月 9 日朝、被験者に 38℃の発熱が認められた。

2012 年 12 月 10 日、被験者は試験実施医療機関を受診し、肺炎と診断された。左下肺野に浸潤性陰影が認められた。同意書への署名の取得、組入れ基準を確認後、治験薬（CPFX 400mg 1 日 3 回）の投与を 18 時 00 分に開始した。喀痰培養から *Pseudomonas aeruginosa* が分離された。胸部 CT 検査で右上腹部に遊離ガスが確認され、被験者は腸管気腫症と診断された。

2012 年 12 月 20 日、肺炎の症状が改善したため、治験薬の投与を終了した。

2012 年 12 月 21 日、被験者は試験実施医療機関から退院した。

2012 年 12 月 24 日午後、被験者に 38℃台の発熱が認められた。被験者は、経口の解熱鎮痛薬（アセトアミノフェン：カロナール 400mg）を服用したが、解熱しなかったため、試験実施医療機関に来院した。入院時の血液検査及び動脈血ガス検査では、二酸化炭素分圧は 45.4mmHg、動脈血酸素分圧は 58.6mmHg、動脈血酸素飽和度は 88.4%、白血球は 13.6×10^3/mL 及び CRP は 0.68mg/dL であった。さらに、尿中の *Streptococcus pneumoniae* 抗原が陽性であった。被験者は、胸部 CT 検査の結果、肺炎と診断されたため、集中治療室に入院となった。左中肺野に浸潤性陰影が、両側肺の気管支炎では左肺に悪化傾向が認められた。また、胸部 CT 検査では腹腔内の遊離ガスも認められ、消化管穿孔が疑われた。抗菌薬としてタゾバクタム／ピペラシリン水和物（ゾシン）4.5g の 1 日 3 回及び輸液（ソリタ-T3、2012 年 12 月 24 日～2012 年 12 月 25 日）の投与を開始した。

2012 年 12 月 25 日、白血球数は 15.7×10^3/mL、CRP は 8.24mg/dL であり、体温は 37℃台まで低下した。被験者は集中治療室から一般病棟へ転棟となった。

2012 年 12 月 26 日、腹部 CT 検査により上行結腸の消化管穿孔が疑われたため、被験者は消化器外科に転科となった。タゾバクタム／ピペラシリン水和物（ゾシン）4.5g／日（2012 年 12 月 26 日）を、メロペネム水和物 0.5g（メロペン 2012 年 12 月 26 日）及び 0.5g 1 日 2 回（メロペン 2012 年 12 月 27 日～2012 年 12 月 28 日）に変更し、その他栄養配合剤（パレセーフ）も追加した。腸管気腫症に対しランソプラゾール（タケプロン）が静脈内投与された。

2012 年 12 月 27 日、被験者の体温が 36.6℃に低下し、呼吸器症状が改善したことから、肺炎は治癒と判断された。

2012 年 12 月 28 日、腹部症状は認められなかったため、通常の食事、並びにアカルボース及びシタグリプチンリン酸塩水和物を除くすべての経口薬の投与を再開した。通常の食事を再開した後も腹部症状は認められなかったため、被験者は呼吸器及びアレルギー性疾患科の一般病棟に転科転棟となった。血液学的データ及び呼吸器症状にも改善が認められたため、メロペネム、ソリタ-T3 及びパレセーフの静脈内投与を終了した。

2012 年 12 月 29 日、腹部症状を認めなかったことから、被験者は退院し、肺炎は治癒と判断された。肺炎の再発予防のため、退院時にメシル酸ガレノキサシン水和物（ジェニナック）が処方された。

2012 年 12 月 31 日及び 2013 年 1 月 7 日、被験者は呼吸器及びアレルギー性疾患科の外来を受診し、転帰は良好であり、腹部症状がないことが確認された。肺炎は入院を要したことから重篤と判断された。有害事象として発現した肺炎は、初回の肺炎が完全に回復し、治験薬投与の終了後に発現したことから、新規の感染症と考えられた。治験責任（分担）医師は、肺炎と治験薬との因果関係を関連なしと判定した。

2013 年 1 月 17 日、腹部症状及び炎症が認められないことから、認められていた腹腔内遊離ガスの所見については、腸壁気腫症の罹患によるものと結論された。腹腔内遊離ガスは治験薬投与以前に確認されており、腸壁気腫症は同意書の取得以前に発現していたため、治験責任（分担）医師により腸壁気腫症は有害事象から除外された。治験責任（分担）医師は、腸壁気腫症は前治療薬及び併用薬として投与されていたアカルボースによるものであると判断した。

本被験者にはその他有害事象は発現しなかった。

被験者番号 200090001 の臨床検査結果

		Body temperature (degrees Celsius)	CRP (mg/dL)	Creatinine Clearance (mL/min)
Normal ranges (Lower Limit - Upper Limit)		-	0 - 0.30	70 - 130
10 DEC 2012	Baseline: Screening	38.3	7.9 (High)	67 (Low)
	Day 1	36.7	-	-
20 DEC 2012	Day 14 / End of Treatment	36.2	1.56 (High)	77 (Normal)
24 DEC 2012	-	38.0 - 38.9	0.68 (High)	-
25 DEC 2012	-	37.0 - 37.9	8.24 (High)	-
27 DEC 2012	-	36.6	-	-
28 DEC 2012	Test of Cure	36.5	2.67 (High)	82 (Normal)
21 JAN 2013	Follow up	36.6	2.9 (High)	80 (Normal)

CRP: C-reactive protein, - : Not available

Source: 5.3.5.2.2 PH-37595/Section 15, Listing 16.2.8.1/2

2.7.6.29 【国外試験】腹腔内感染症又は重症の敗血症患者を対象とした非盲検非対照第Ⅲ相試験：試験 0541（報告書番号 PH-30212）

参照項目：5.3.5.2.3 PH-30212

2.7.6.29.1 試験計画

試験の標題：
集中治療室管理下の腹腔内感染症又は重症の敗血症患者を対象としたシプロフロキサシン 400mg の静脈内投与の薬物動態学的プロファイルを検討する非対照試験

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）

実施医療機関：
1 施設（南アフリカ）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：1994 年 10 月 6 日
最後の被験者の完了日：1997 年 4 月 2 日

開発のフェーズ：第Ⅲ相

目的：
集中治療室管理下の患者で、重症の敗血症の徴候を含む腹腔内感染症又は重症の敗血症患者を対象に、シプロフロキサシン（CPFX）400mg の静脈内投与の薬物動態学的（PK）プロファイルを検討する。

試験方法：
本試験は単施設、非盲検、非対照試験であった。
重症の敗血症の徴候を含む腹腔内感染症の被験者（A 群）及び重症の敗血症の被験者（B 群）に、CPFX 400mg を 1 日 3 回静脈内投与した。静脈内投与は 1 時間かけて行った。腎機能障害の程度による投与量の調整は行わなかった。投与期間は治療の奏効状況により決定したが、予定投与期間を 7～14 日とした。
併用薬として、治験責任（分担）医師の判断により、メトロニダゾール 500mg を 1 日 3 回静脈内投与し、*Enterococcus* 属菌の感染症患者にはバンコマイシンを静脈内投与、真菌感染又はその疑いのある患者にはアムホテリシン B を投与した。

診断と選択基準：
重症の敗血症の徴候を含む腹腔内感染症患者又は重症の敗血症患者を対象とした。
適格性の確認は、組入れ前 12 時間以内（開腹術を行う患者では 24 時間以内）に行った。
治験実施計画書に規定されていない抗菌薬を投与された被験者でも、細菌の発育がみられず組入れ前 24 時間以内に抗菌薬が投与されていない場合、又は原因菌が既存の抗菌薬に耐性を示しキノロン系薬剤には感受性を示す場合には組入れた。

<u>選択基準</u>
重症の敗血症の徴候を含む腹腔内感染症（A 群）
(1) 年齢が 18 歳以上のもの
(2) 集中治療及び抗菌薬の非経口投与を必要とするもので、開腹術又は経皮的吸引が行われる腹腔内感染症（重症の敗血症の徴候を含む）を有するもの
(3) 集中治療及び抗菌薬の非経口投与を必要とするもので、以下の項目の 3 つ以上をみたす重症の敗血症の徴候（せん孔が 24 時間以上みられるなど）を含む重症の腹腔内感染症が疑われるもの
・直腸内又は深部体温が 35.5℃以下又は 38.3℃以上
・白血球数が 12,000/mm^3 を超える
・重症の敗血症徴候を含む腹腔内感染症が示唆される徴候がみられる（腹部圧痛、腹部強

直、腹部膨張、腸内音が聴取されないなど）
・画像検査の結果、腸管閉塞、せん孔、感染症が原因と考えられる局所所見がみられる

重症の敗血症（B群）
(1)　年齢が18歳以上のもの
(2)　集中治療及び抗菌薬の非経口投与を必要とするもので、以下の項目の3つ以上をみたす重症の敗血症患者
・原発部位での感染症状
・直腸内又は深部の体温が38.3℃超又は35.6℃未満
・頻脈拍（心拍数が90拍／分を超える）。心拍数がペースメーカー又はβ遮断薬若しくは他の循環器系薬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拍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。
・自発呼吸時に呼吸数が20回／分を超える（初発の肺疾患のため人工呼吸器管理下にある場合は、呼吸促迫とみなした）
・白血球数が12,000/mm^{3}超、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
・循環灌流量減少
・画像検査の結果、感染症が原因と考えられる局所所見がみられる

1つ以上の感染部位を有する患者を組入れた。感染部位はそれぞれ評価された。

除外基準
(1)　年齢が18歳未満
(2)　CPFX、他のキノロンカルボン酸系薬剤又はメトロニダゾールに対してアレルギーの既往をもつもの
(3)　治験実施計画書に規定されていない抗菌薬の投与が必要なもの
(4)　クレアチニンクリアランスが30mL/min以下、又は血液透析若しくは腹膜透析を行う腎機能障害を認めるもの
(5)　腹水を有し、特発性細菌性腹膜炎がみられるもの
(6)　妊娠中、授乳中又は妊娠の可能性が否定できないもの
(7)　過去に本試験に組入れられたもの
(8)　48時間を超えて生存することが期待できないもの（組入れ時のAPACHEⅡスコアが30を超える）
(9)　臨床症状が24時間を超えて継続する虫垂炎疑いの患者で体温が38℃以上でないもの
(10)　浸潤性壊死性膵炎の疑いのもの
(11)　肝酵素誘導に顕著な影響を与える薬剤（バルビツール、フェニトイン、リファンピシン及びイソニアジドなど）が投与されたもの
(12)　肝酵素阻害に顕著な影響を与える薬剤（テオフィリン及びシメチジンなど）が投与されたもの

有効性の評価項目：
本試験は薬物動態の検討を目的とする試験であり、有効性評価項目に主要、副次の別は設けなかった。

臨床効果
投与終了時に臨床効果を判定し、以下に分類した。

寛解（Resolution）:感染症のすべての症状及び徴候の消失

改善（Improvement）：感染症の症状及び徴候の著明又は中程度の改善

無効（Failure）：改善と判断するのには不十分な程度の感染症の症状及び徴候の改善

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で評価できず

微生物学的効果

培養検査の結果に基づき微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

消失（Eradication）：培養検査の結果が陰性となり、以降の検査も継続して陰性

推定消失（Presumed eradication）：投与に奏効した被験者で培養検体を採取しなかったため、再度の培養検査を行わず

存続（Persistance）：投与終了時に原因菌を確認

判定不能（Indeterminate）：何らかの理由で評価できず

重複感染（Superinfection）：感染を起こしていると判断される新たな細菌を確認

薬物動態の評価項目：

CPFX の血漿中濃度により以下の薬物動態（PK）パラメータを算出した。

第 0 日（単回投与時）：最高血漿中濃度（C_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、0～1 時間までの薬物血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}1h}$）、時間 0 から投与間隔までの薬物血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{τ}）、時間 0 から無限大時までの薬物血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、平均滞留時間（MRT）、クリアランス（CL）、定常状態における分布容積（V_{ss}）

第 2 日及び第 7 日：定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}1h}$、定常状態における時間 0 から投与間隔までの薬物血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{\tau,ss}$）、MRT、CL、V_{ss}

安全性の評価項目：

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、理学的検査

被験者数：

計画時：各群 16 例

被験者数の設定根拠

本試験は探索的評価を目的としている。過去の経験に基づき群ごとに 16 例の評価可能な被験者の集積を計画した。脱落率 40%と予測して、各群 27 例合計 54 例を組入れることとした。

解析時：

安全性解析対象集団（SAF）／Intention to treat 解析対象集団（ITT）／PK 解析対象集団：40 例（A 群 22 例、B 群 18 例）

治験実施計画書に従い治験薬の投与を受けた被験者集団〔以下、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）〕：33 例（A 群 17 例、B 群 16 例）

解析方法：

有効性：

臨床効果及び微生物学的効果の各分類に該当した被験者の頻度及び割合を各群で算出した。

安全性：

臨床検査値は記述統計量を算出し、基準値から逸脱した異常値を示した。

薬物動態：

個々の被験者の CPFX の血漿中濃度を記述統計量とともに一覧に示した。CPFX の血漿中濃度の個々の被験者の値、平均値の経時的推移を図示した。CPFX の血漿中濃度から PK パラメータを算出し、一覧に示した。

2.7.6.29.2　成績

2.7.6.29.2.1　被験者の内訳

40 例の被験者が試験に組入れられ、A 群（腹腔内感染）は 22 例、B 群（重症敗血症）は 18 例であった。組入れられた全 40 例が治験薬の投与を受けた。

40 例中 8 例（A 群 6 例、B 群 2 例）が試験を中止した。中止理由は「死亡」が 2 例（2 例、0 例）、「その他」が 6 例（4 例、2 例）であった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 1.2.1）。

2.7.6.29.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

全被験者 40 例（A 群 22 例、B 群 18 例）を SAF、ITT 及び PK 解析対象集団とした。

PPS は 33 例（A 群 17 例、B 群 16 例）であった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 1.1）。PPS から除外された 7 例の除外理由は、「合併症による死亡」が 6 例（4 例、2 例）、「異なる抗菌薬の投与が必要となったための脱落」が 1 例（A 群）であった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 1.4）。

2.7.6.29.2.3　被験者背景

SAF 及び ITT における人口統計学的及びベースライン特性を以下に示す。

男性の割合は A 群で 54.5%（12 例）、B 群で 55.6%（10 例）、全体で 55.0%（22 例）であった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 2.1）。

年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、A 群で 31.2±9.4 歳（18～55 歳）、B 群で 34.3±10.2 歳（18～54 歳）、全体で 32.6±9.8 歳（18～55 歳）であった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 2.2.1）。

黒人の割合は A 群で 95.5%（21 例）、B 群で 88.9%（16 例）、全体で 92.5%（37 例）であり、白人の割合は A 群で 0%、B 群で 5.6%（1 例）、全体で 2.5%（1 例）であり、その他の割合は A 群で 4.5%（1 例）、B 群で 5.6%（1 例）、全体で 5.0%（2 例）であった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 2.1）。

体重の平均値±SD（範囲）は、A 群 76.8±12.7kg（59.0～98.6kg）、B 群 69.9±12.9kg（48.5～89.2kg）、全体で 73.7±13.1kg（48.5～98.6kg）であった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 2.2.2）。

主要な感染症は、A 群では腹腔内感染症による敗血症（13 例、59.1%）、B 群では院内肺炎（10 例、55.6%）、全体では腹腔内感染症による敗血症（13 例、32.5%）、院内肺炎（10 例、25.0%）であった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 2.4.2）。

2.7.6.29.2.4　服薬状況

SAF 及び ITT における治験薬の投与期間の平均値±SD（範囲）は、A 群で 6.41±2.823 日（1.0～10.0 日）、B 群で 7.83±2.875 日（1.0～13.0 日）、全体で 7.05±2.900 日（1.0～13.0 日）であった。7 日以上投与された被験者は、全体で 29 例（A 群 13 例、B 群 16 例）であった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 3.1.1）。

2.7.6.29.2.5　薬物動態の結果

PK 解析対象集団における第 0 日、第 2 日及び第 7 日の PK パラメータ値を、それぞれ表 2.7.6.29-1、表 2.7.6.29-2及び表 2.7.6.29-3に示す。

A 群と B 群の PK パラメータ値に、いずれの評価時点でも大きな違いはなかった。第 2 日及び第 7 日の AUC_{τ}は第 0 日の $AUC_{0-\infty}$と同程度であり、薬物動態は線形性を示し、薬剤の蓄積はないことが示唆された。

表 2.7.6.29-1　第 0 日の PK パラメータ値（PK 解析対象集団）

Variable (unit)	Patient Group					
	Group A- Intra-abdominal infections (N=22)			Group B- Severe sepsis (N=18)		
	Geometric mean	Geometric SD	Range	Geometric mean	Geometric SD	Range
C_{max} (mg/L)	6.53	1.41	3.66-17.4	5.87	1.33	3.52-11.8
AUC_{0-1h} (mg・h/L)	3.47	1.30	2.38-6.97	3.56	1.27	2.36-5.71
AUC_{τ} (mg・h/L)	13.4	1.39	7.73-31.4	13.0	1.33	7.69-20.9
$AUC_{0-\infty}$ (mg・h/L)	17.1	1.64	8.21-55.3	15.4	1.42	8.40-25.2
Ae_{ur} (%)	30.3	2.07	2.37-61.4	35.7	1.35	21.2-56.4
$t_{1/2}$ (h)	3.98	1.59	1.99-9.25	3.27	1.34	2.05-5.86

C_{max}: Maximum concentration, AUC_{0-1h}: Area under the concentration-time curve during the infusion period, AUC_{τ}: Area under the concentration-time curve up to the last quantifiable concentration, $AUC_{0-\infty}$: Area under the concentration-time curve to infinity, Ae_{ur}: Fractional and cumulative urinary excretions, $t_{1/2}$: Apparent terminal half-life, SD: Standard deviation, PK: Pharmacokinetic

Source: 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 6.1.1

表 2.7.6.29-2 第2日のPKパラメータ値（PK解析対象集団）

Variable (unit)	Patient Group					
	Group A-Intra-abdominal infections (N=19)			Group B-Severe sepsis (N=17)		
	Geometric mean	Geometric SD	Range	Geometric mean	Geometric SD	Range
C_{max} (mg/L)	7.39	1.25	4.42-11.2	6.55	1.31	4.09-11.3
AUC_{0-1h} (mg・h/L)	4.63	1.31	2.90-9.43	4.25	1.23	2.99-5.82
AUC_{τ} (mg・h/L)	18.2	1.52	10.6-52.0	16.0	1.39	9.40-25.5
Ae_{ur} (%)	46.9	1.39	19.8-74.6	47.8	1.42	21.4-98.4
$t_{1/2}$ (h)	4.21	1.53	2.08-8.34	3.18	1.30	2.11-5.20

C_{max}: Maximum concentration, AUC_{0-1h}: Area under the concentration-time curve during the infusion period, AUC_{τ}: Area under the concentration-time curve up to the last quantifiable concentration, Ae_{ur}: Fractional and cumulative urinary excretions, $t_{1/2}$: Apparent terminal half-life, SD: Standard deviation, PK: Pharmacokinetic

Source: 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 6.1.2

表 2.7.6.29-3 第7日のPKパラメータ値（PK解析対象集団）

Variable (unit)	Patient Group					
	Group A-Intra-abdominal infections (N=16)			Group B-Severe sepsis (N=16)		
	Geometric mean	Geometric SD	Range	Geometric mean	Geometric SD	Range
C_{max} (mg/L)	7.62	1.34	4.42-13.7	6.67	1.24	4.38-10.6
AUC_{0-1h} (mg・h/L)	4.46	1.34	3.07-8.98	4.19	1.20	2.80-5.59
AUC_{τ} (mg・h/L)	16.7	1.54	9.23-51.3	15.0	1.32	9.39-28.0
Ae_{ur} (%)	37.0	1.54	13.2-61.6	42.2	1.56	10.1-60.7
$t_{1/2}$ (h)	3.99	1.51	2.22-9.34	3.01	1.40	1.86-7.97

C_{max}: Maximum concentration, AUC_{0-1h}: Area under the concentration-time curve during the infusion period, $AUC\tau$: Area under the concentration-time curve up to the last quantifiable concentration, Ae_{ur}: Fractional and cumulative urinary excretions, $t_{1/2}$: Apparent terminal half-life, SD: Standard deviation, PK: Pharmacokinetic

Source: 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 6.1.3

2.7.6.29.2.6　有効性の結果

2.7.6.29.2.6.1　臨床効果

ITTにおける投与終了時の臨床効果を表 2.7.6.29-4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）（寛解率）は、A群 50.0%（11／22例）、B群 55.6%（10／18例）、全体 52.5%（21／40例）であった。A群とB群の寛解率の差の 95％信頼区間（CI）は、－36.6～25.5％であった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 4.5.1）。

表 2.7.6.29-4　投与終了時の臨床効果（ITT）

Response	Patient Group				Total	
	Group A-Intra-abdominal infections		Group B-Severe sepsis			
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Improvement	11/22	50.0	10/18	55.6	21/40	52.5
Indeterminate	5/22	22.7	2/18	11.1	7/40	17.5
Failure	6/22	27.3	6/18	33.3	12/40	30.0

ITT: Intention to treat

Source: 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 4.3.1

PPSにおける投与終了時の臨床効果を表 2.7.6.29-5に示す。

投与終了時の寛解率は、A群 64.7%（11／17例）、B群 62.5%（10／16例）、全体 63.6%（21／33例）であった。A群とB群の寛解率の差の 95%CIは、－30.6～35.1%であった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 4.5.2）。

表 2.7.6.29-5　投与終了時の臨床効果（PPS）

Response	Patient Group				Total	
	Group A-Intra-abdominal infections		Group B-Severe sepsis			
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Improvement	11/17	64.7	10/16	62.5	21/33	63.6
Indeterminate	0		0		0	
Failure	6/17	35.3	6/16	37.5	12/33	36.4

PPS: Per protocol set

Source: 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 4.3.2

2.7.6.29.2.6.2　微生物学的効果

ITT における投与終了時の微生物学的効果を表 2.7.6.29-6に示す。

投与終了時の微生物学的効果が「消失」又は「推定消失」であった被験者の割合（「判定不能」を母数に含めた）（菌消失率）は、A 群 22.7%（5／22 例）、B 群 27.8%（5／18 例）、全体 25.0%（10／40 例）であった。A 群と B 群の菌消失率の差の 95%CI は、－32.2～22.1%であった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 4.4.1）。

表 2.7.6.29-6　投与終了時の微生物学的効果（ITT）

Response	Patient Group				Total	
	Group A-Intra-abdominal infections		Group B-Severe sepsis			
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Eradication	4/22	18.2	5/18	27.8	9/40	22.5
Presumed eradication	1/22	4.6	0		1/40	2.5
Persistence	0		3/18	16.7	3/40	7.5
Indeterminate	12/22	54.5	6/18	33.3	18/40	45.0
Superinfection	5/22	22.7	4/18	22.2	9/40	22.5

ITT: Intention to treat

Source: 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 4.3.1

PPS における投与終了時の微生物学的効果を表 2.7.6.29-7に示す。

投与終了時の菌消失率（「判定不能」を母数に含めた）は、A 群 29.4%（5／17 例）、B 群 31.3%（5／16 例）、全体 30.3%（10／33 例）であった。A 群と B 群の菌消失率の差の 95%CI は、－33.2～29.5%であった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 4.4.2）。

表 2.7.6.29-7　投与終了時の微生物学的効果（PPS）

Response	Patient Group				Total	
	Group A-Intra-abdominal infections		Group B-Severe sepsis			
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Eradication	4/17	23.5	5/16	31.2	9/33	27.3
Presumed eradication	1/17	5.9	0		1/33	3.0
Persistence	0		3/16	18.8	3/33	9.1
Indeterminate	7/17	41.2	4/16	25.0	11/33	33.3
Superinfection	5/17	29.4	4/16	25.0	9/33	27.3

PPS: Per protocol set

Source: 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 4.3.2

2.7.6.29.2.7　安全性の結果

有害事象名は、COSTART を用いてコード化し、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.29.2.7.1　有害事象

有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.29-8に示す。

有害事象の発現割合は、A 群で 31.8%（7／22 例）、B 群で 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が 2 例に認められたが、これら以外はそれぞれ 1 例の発現であった。

表 2.7.6.29-8　有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		Group A- Intra-abdominal infections (N=22)		Group B - Severe sepsis (N=18)	
		n	%	n	%
Body as a whole	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**		**2**	**11.1**
No other code available		0		2	11.1
Cardiovascular system	**心臓障害および血管障害**	**2**	**9.1**	**2**	**11.1**
Bradycardia	徐脈	1	4.5	0	
Heart arrest	心停止	1	4.5	0	
Shock	ショック	1	4.5	1	5.6
Hypotension	低血圧	1	4.5	1	5.6
Nervous system	**神経系障害**	**0**		**1**	**5.6**
Convulsion	痙攣	0		1	5.6
Respiratory system	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2**	**9.1**	**1**	**5.6**
Respiratory distress syndrome	呼吸窮迫症候群	1	4.5	0	
Hypoxia	低酸素症	1	4.5	0	
Pneumothorax	気胸	0		1	5.6
Special senses	**感覚障害**	**0**		**1**	**5.6**
Amblyopia	弱視	0		1	5.6
Urogenital system	**腎および尿路障害**	**4**	**18.2**	**1**	**5.6**
Acute kidney failure	急性腎不全	0		1	5.6
Kidney function abnormal	腎機能異常	2	9.1	0	
Kidney failure	腎不全	2	9.1	0	

SAF: Safety analysis set

Source: 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.2.1

2.7.6.29.2.7.1.1　治験薬と関連のある有害事象

本試験では、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。治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.29-9に示す。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、A 群で 9.1%（2／22 例）、B 群で 11.1%（2/18 例）であった。いずれの事象もそれぞれ 1 例での発現であった。

表 2.7.6.29-9　治験薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合（SAF）

COSTART term Body system Preferred term		Group A- Intra-abdominal infections (N=22)		Group B - Severe sepsis (N=18)	
		n	%	n	%
Nervous system	**神経系障害**	**0**		**1**	**5.6**
Convulsion	痙攣	0		1	5.6
Respiratory system	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1**	**4.5**	**0**	
Hypoxia	低酸素症	1	4.5	0	
Urogenital system	**腎および尿路障害**	**2**	**9.1**	**1**	**5.6**
Acute kidney failure	急性腎不全	0		1	5.6
Kidney function abnormal	腎機能異常	1	4.5	0	
Kidney failure	腎不全	1	4.5	0	

SAF: Safety analysis set

Source: 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.2.2

2.7.6.29.2.7.1.2　　死亡

死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.29-10に示す。

10 例の死亡が認められ、うち 4 例が有害事象により死亡に至った。2 例（被験者番号 A26 及び A36）はそれぞれ成人呼吸窮迫症候群及び心停止により死亡し、試験が中止となった。2 例（被験者番号 A40 及び B12）はそれぞれ腎機能障害及び心血管虚脱により、最終評価時（last profile）と第 14 日の間に死亡した。4 例の死亡に至った有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

残りの 6 例はその他の理由による死亡であった。4 例（被験者番号 A29、A31、B05 及び B24）は死亡に至った有害事象を認めずに最終評価時と第 14 日の間に死亡した（死亡理由は 3 例が合併症、1 例が細菌感染及び合併症）。2 例（被験者番号 B10 及び B13）は、死亡に至った有害事象を認めずに最終評価時と第 14 日の間に死亡した（死亡理由は細菌感染及び合併症）（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 12.3.3、14.3.3）。

表 2.7.6.29-10　死亡に至った有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Treatment	Patient	Adverse event (Investigators term)	有害事象	Day of onset [a]	Intensity	Relation
Group A- Intra-abdominal infections	A26	ARDS	成人呼吸窮迫症候群	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

2.7.6.29.2.7.1.3　重篤な有害事象

死亡を除く重篤な（又は生命を脅かす）有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.29-11に示す。

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（A 群 6 例、B 群 3 例）に発現した。

表 2.7.6.29-11　重篤な（又は生命を脅かす）有害事象（死亡を除く）の被験者ごとの一覧（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	腎不全	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

2.7.6.29.2.7.1.4　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象（死亡を除く）の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.29-12に示す。

投与中止に至った有害事象（死亡を除く）は、A 群で 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（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.7）。

表 2.7.6.29-12　投与中止に至った有害事象（死亡を除く）の被験者ごとの一覧（SAF）

Treatment	Patient	Adverse event	有害事象名	Severity [a]	Relation [b]	Action/ Study drug	Outcome [c]
Group A Intraabdominal infections	A29	Renal failure	腎不全	Severe	None	Discontinued	Worsened, hospitalisation
	A31	Oxygen desaturation	酸素飽和度低下	Severe	Remote	Remedial therapy	Resolved, Improved
		Renal failure	腎不全	Severe	Remote	Remedial therapy, Discontinued	Worsened

SAF: Safety analysis set
a: Investigator's assessment: mild, moderate, severe.
b: Investigator's assessment: none, remote, possible, probable, not assessable.
c: Investigator's assessment: resolved, improved, unchanged, worsened, hospitalisation, death, insufficient follow-up.
Source: 5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.7

2.7.6.29.2.7.2　臨床検査

血液学的検査

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（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.11、7.12）。

臨床的に意味のある変化は白血球数で多くみられ、最終評価時では A 群の 56%、B 群の 44%の被験者に認められた（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.13）。

血液生化学検査

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、乳酸脱水素酵素（LDH）、尿素、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（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ナトリウムであった（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.11、7.12）。

臨床的に意味のある変化はアルカリホスファターゼで多くみられ、最終評価時では A 群の 44%、B 群の 56%の被験者に認められた（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.13）。

2.7.6.29.2.7.3　バイタルサイン

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、A 群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、B 群ではベースラインの 126.9 拍／分から 109.2 拍／分に減少した（5.3.5.2.3 PH-30212/Section 14_Table 7.13）。

2.7.6.29.3　結論

CPFX の PK は腹腔内感染症の被験者と重症の敗血症の被験者で同様であった。第 2 日及び第 7 日（反復投与）の AUC_{τ} は第 0 日（単回投与）の $AUC_{0-\infty}$ と同程度であり、薬剤の蓄積がないことが示唆された。

臨床効果における寛解率は、腹腔内感染症の被験者と重症の敗血症の被験者で同程度であった。また、両対象集団で CPFX の安全性が確認された。

2.7.6.30 【国外試験】敗血症患者を対象とした非盲検非対照第Ⅳ相試験：試験 0540（報告書番号 PH-30562）

参照項目：5.3.5.2.4 PH-30562

2.7.6.30.1 試験計画

試験の標題：
敗血症患者を対象とした、シプロフロキサシン（静脈内から経口への切替え投与）の有効性及び忍容性

治験責任医師：
[redacted]（[redacted]）ら

実施医療機関：
6 施設（エクアドル）

試験期間：
最初の被験者の組入れ日：1994 年 4 月 1 日
最後の被験者の完了日：1995 年 4 月 30 日

開発のフェーズ：第Ⅳ相

目的：
入院中の敗血症患者を対象にシプロフロキサシン（CPFX）の静脈内から経口への切替え投与の臨床的及び微生物学的有効性を評価するとともに、CPFX の静脈内及び経口投与の忍容性及び安全性を評価する。

試験方法：
本試験は、多施設共同、非盲検試験であった。
すべての被験者で CPFX の静脈内投与後、経口投与へ切替えた。CPFX の静脈内投与は、発熱及び臨床症状の消失から 3 日間以上、継続することとし、投与期間は最大 14 日とした。静脈内投与は、体重が 50kg 以上の被験者では CPFX 400mg を 1 日 2 回（800mg/日）投与、50kg 未満の被験者では CPFX 200mg を 1 日 2 回（400mg/日）投与した。経口投与は、体重が 50kg 以上の被験者では CPFX 750mg を 1 日 2 回（1,500mg/日）投与、50kg 未満の被験者では CPFX 500mg を 1 日 2 回（1,000mg/日）投与した。投与期間は、被験者の感染症の重症度及び種類により決定した。

診断と選択基準：
臨床的及び微生物学的に重篤な感染過程（敗血症）が確認され、静脈内投与が推奨される入院患者を対象とした。
選択基準
(1) 48 時間の観察期に以下の項目のうち 3 つ以上が該当する敗血症患者
- 低血圧（収縮期血圧 80mmHg 未満）が 2 時間継続する（出血及び心筋虚血を除く）
- 次のうち 2 つ以上が該当する：頻脈（心拍数 100 拍／分超）、体温が 38.5℃超又は 36.0℃未満、頻呼吸（呼吸数 30 回／分超）
- 次の血液学的検査値異常のうち 1 つ以上が該当する：白血球数が 15,000mm^3 超又は 2,000mm^3 未満、血小板数が 100,000mm^3 未満、プロトロンビン時間が 15 秒超又は 70%未満、国際標準比（INR）が 1.5 超
- 次の呼吸器系症状のすべてが該当する：肺炎又は気管支肺炎の画像所見、膿性分泌物、肺胞気・動脈血酸素分圧勾配が 50mmHg 超
- 次の代謝系症状のうち 1 つ以上が該当する：アシドーシス（pH が 7.30 未満、HCO_3 が 15mEq/L 未満）、血糖が 60mg/dL 未満又は 150mg/dL 超、クレアチニンが 2.0mg/dL 超、Glasgow Come Scale が 10 未満
- 過去の培養検査で敗血症が疑われる（血液培養を含む）
- 閉鎖腔から混濁分泌物又は膿性分泌物が採取できたもの

(2) 男性又は女性

(3) 年齢が 18 歳以上 70 歳以下
(4) 入院患者
(5) CPFX の静脈内又は経口投与開始前に、感染症が疑われる部位の培養検体及び血液検体が得られたもの。すべての検体に対して耐性の有無を記録することとした。
(6) 試験参加に文書により同意したもの。本人が同意することができない場合、患者家族の同意が得られたもの。

除外基準
(1) 年齢が 18 歳未満 70 歳超
(2) 外来患者
(3) 感染症の重症度が軽症又は中等症であり、抗菌薬の静脈内投与を必要としないもの
(4) 髄膜炎患者又は中枢神経系に対する感染症が疑われるもの
(5) 治験薬投与開始前に培養検体が得られなかったもの
(6) 試験開始前 5 日以内に抗菌薬投与を受けたもの（その抗菌薬が原因菌に対して影響がないことが培養検査で確認された場合は組入れ可とした）
(7) 入院期間中にキノロン系薬剤を投与されたもの
(8) キノロン系薬剤又はその誘導体に対して過敏症を有するもの
(9) 新生物が確認されたもの、免疫抑制剤の投与を受けているもの、後天性免疫不全症候群（AIDS）患者又は AIDS が疑われるもの
(10) CPFX との相互作用がある薬剤の投与を受けているもの
(11) 腎機能障害（血清クレアチニン値が 3mg/dL 超）、肝機能障害（トランスアミナーゼ値が基準値上限の 2 倍超）を認めるもの
(12) 試験参加に文書により同意しておらず、患者の家族からも同意が得られていないもの
(13) 妊娠中又は授乳中の女性及び妊娠の可能性が否定できない女性
(14) 退院予定のもの

有効性の評価項目：
主要評価項目：治験薬投与終了時の全般効果
投与終了時に、臨床効果及び微生物学的効果から全般効果を判定し、以下に分類した。

寛解（Good result）：感染症の症状及び発熱が消失し、最終的な培養（実施した場合）において原因菌を認めず

部分的寛解（Marginal result）：感染症の症状が改善又は消失したが培養において原因菌が確認された場合、あるいは感染症の症状の変化が認められないが最終的な培養（実施した場合）において原因菌を認めず

無効（Failure）：感染症の症状の変化がみられず、培養において原因菌を確認

評価項目：
治験薬投与終了時の臨床効果
投与終了時に臨床効果を判定し、以下に分類した。

寛解（Healing）：感染症の症状及び徴候の消失

改善（Improvement）：感染症の症状及び徴候の意味のある改善

変化なし（The same）：感染症の症状及び徴候の変化がみられない

悪化（Worse）：感染症の症状及び徴候の悪化

被験者の状態が投与開始から 5 日目までに改善しない場合、無効として扱い、試験を中止した。

微生物学的効果
投与開始時、投与期間中及び投与終了時に微生物学的効果を判定し、以下に分類した。

消失（Eradication）：投与終了時の培養において原因菌を認めず

存続（Persistence）：投与前、投与期間中及び投与終了時の培養において原因菌を確認

重複感染（Superinfection）：投与前の培養で原因菌を認めなかったが、投与期間中及び投与終了時に原因菌を確認

判定不能（Cannot be evaluated）：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

検体入手不可（Material not available）：培養検査が臨床的に必要と判断されなかった場合、微生物学的効果の評価を行わなかった

発熱

安全性の評価項目：
有害事象、臨床検査

被験者数：
計画時：75 例
被験者数の設定根拠
本試験デザインから評価に十分な被験者数は、75 例と考えられた。

解析時：
安全性解析対象集団（SAF）：12 例
有効性解析対象集団：5 例

解析方法：
臨床効果、微生物学的効果及び全般効果について、記述統計学的に示した。

2.7.6.30.2　成績

2.7.6.30.2.1　被験者の内訳

13 例の被験者が試験に組入れられた。1 例（被験者番号 206）が症例報告書の記載が不十分であったため試験から除外された（5.3.5.2.4 PH-30562/Table 1.1）。

2.7.6.30.2.2　被験者の取扱い及び解析対象集団

試験に組入れられた 13 例の被験者のうち、1 例を除く 12 例を SAF とした。このうち 5 例を有効性解析対象集団とした（5.3.5.2.4 PH-30562/Table 1.1）。

有効性解析対象集団から除外された被験者は 7 例であり、除外理由は「選択基準及び除外基準逸脱」が 5 例、「選択基準及び除外基準逸脱、かつ投与期間が不適切」が 2 例であった（5.3.5.2.4 PH-30562/Table 1.1）。

2.7.6.30.2.3　被験者背景

以下に SAF の人口統計学及びベースライン特性を示す。

男性の割合は 66.7%（8 例）であった。年齢の平均値±標準偏差（SD）（範囲）は、34.7±12.1 歳（19～57 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、68.2±9.8kg（49.0～86.0kg）であった。人種は、Mestizo の割合は 83.3%（10 例）、白人の割合は 16.7%（2 例）であった（5.3.5.2.4 PH-30562/Table A.2.1、A.2.2）。

合併症の割合は、腹腔内感染症が 50.0%（6 例）、皮膚及び皮膚組織感染症が 16.7%（2 例）、尿路感染症が 8.3%（1 例）、下気道感染症が 41.7%（5 例）であった（5.3.5.2.4 PH-30562/EBENE 10: “Diagnostic”）。

投与開始前の入院期間の平均値は 5 日（3～10 日）であった（5.3.5.2.4 PH-30562/EBENE 10: “Diagnostic”）。

以下に有効性解析対象集団の人口統計学及びベースライン特性を示す。

男性の割合は 80.0%（4 例）であった。年齢の平均値±SD（範囲）は、36.2±10.3 歳（19～43 歳）であった。体重の平均値±SD（範囲）は、64.4±9.8kg（49.0～75.0kg）であった。人種は、全例（5 例）が Mestizo であった（5.3.5.2.4 PH-30562/Table B.2.1、B.2.2）。

2.7.6.30.2.4　服薬状況

SAF における治験薬の投与期間の平均値（範囲）は、10.5 日（1～16 日）であった（5.3.5.2.4 PH-30562/Table 1.2）。

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、11.6 日（7～16 日）であった（5.3.5.2.4 PH-30562/Table 1.2）。

2.7.6.30.2.5 有効性の結果

2.7.6.30.2.5.1 投与終了時の全般効果（主要評価項目）

有効性解析対象集団における投与終了時の全般効果を表 2.7.6.30-1に示す。

投与終了時の全般効果が「寛解」又は「部分的寛解」であった被験者の割合は、80.0%（4／5例）であった。

表 2.7.6.30-1 投与終了時の全般効果（有効性解析対象集団）

	Ciprofloxacin n/N (%)
Good response	2/5 (40.0)
Marginal response	2/5 (40.0)
Failure	1/5 (20.0)

Source: 5.3.5.2.4 PH-30562/Table B.8.1

2.7.6.30.2.5.2 微生物学的効果

投与開始前（Visit 1）の培養において 3 例が陽性であったが、投与終了時に培養検査結果が得られた被験者はなかった（5.3.5.2.4 PH-30562/Table B.12.3）。

分離された細菌は、*E. coli*、*Pseudomona* 属菌、*Klebsiella* 属菌、*Staphylococcus aureus*、*Acinetobacter* 属菌及び *pneumonia* であった。被験者番号 204 の *pneumonia* は菌属を特定しなかった（5.3.5.2.4 PH-30562/Table B.12.4、B.12.5）。

被験者番号 204 では微生物学的効果は「重複感染」であった（5.3.5.2.4 PH-30562/EBENE 11:“clinical evaluation, microbial/drug control (I)”）。

培養検体は、腹腔液、胸部分泌液、皮膚又は軟部組織、気管分泌液、尿（導尿）、血液から採取された。

2.7.6.30.2.5.3 発熱

体温の平均値±SD は CPFX 投与開始前（Visit 1）に 38.1±0.5℃であったが、退院時（Visit 8）には 37.2±0.4℃に低下した（5.3.5.2.4 PH-30562/Table B.10.4）。

2.7.6.30.2.6 安全性の結果

有害事象名は、MedDRA J/ver.16.1 を用いて日本語に翻訳した。

2.7.6.30.2.6.1　有害事象

本試験では、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「評価不能（Cannot be evaluated）」のいずれかに判定した。

有害事象は 12 例中 1 例（8.3%）に発現した。有害事象の被験者ごとの一覧を表 2.7.6.30-2 に示す。

被験者番号 101 に 2 件（胆汁うっ滞及び脳症）の有害事象が発現した。胆汁うっ滞の重症度は高度と判定され、治験薬を減量したが、投与中止に至った。胆汁うっ滞の発現により入院期間が延長された。脳症の重症度は軽度と判定され、対症療法を必要としたが、発現から 3 日目に消失した。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は「関連は考えにくい」と判定された。

表 2.7.6.30-2　有害事象の被験者ごとの一覧（SAF）

Subject number	Adverse event		Intensity	Relation to drug
101	Cholestasis	胆汁うっ滞	Severe	Remote
	Encephalopathy	脳症	Mild	Remote

SAF: safety analysis set
Source: 5.3.5.2.4 PH-30562/EBENE09: “Adverse events”

重篤な有害事象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。

2.7.6.30.2.6.2　臨床検査

臨床的に意味のある臨床検査値の変化は認められなかった（5.3.5.2.4 PH-30562/Table 5.1、6.1）。

2.7.6.30.3　結論

入院中の敗血症患者を対象とした CPFX の投与は、中等症から重症の感染症に対して有効であることが示された。試験期間中に体温は低下した。

発現した有害事象は、治験薬投与と関連のあるものはなく、いずれも被験者の基礎疾患によるものと考えられた。

2.7.6.31 【国内調査】小児患者を対象とした国内使用実態調査：国内使用実態調査（報告書番号 206430）

参照項目：5.3.5.4.1 206430

2.7.6.31.1 調査計画

調査の標題： シプロキサン注「使用実態調査」	
調査担当医師： [redacted]（[redacted]）ら	
実施医療機関： 10 施設（日本）	
調査実施期間： [redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月	**開発のフェーズ**：該当なし
目的： 主たる目的はシプロフロキサシン注（CPFX）の小児における安全性、特に関節毒性及び CPFX と関連のある関節毒性の有害事象を調査することであり、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する。	
調査方法： 本調査は後ろ向き調査であった。 調査担当医師は、調査対象期間（[redacted]年[redacted]月から各調査実施医療機関において調査を開始するまでの期間）に CPFX が投与された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。	
診断と選択基準： 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（投与開始時に年齢が 15 歳未満）を対象とした。対象とした小児の感染症は限定しなかった。	
有効性の評価項目： 臨床効果 調査担当医師が臨床効果を「有効」、「無効」又は「判定不能」のいずれかに判定し、分類した。	
安全性の評価項目： 有害事象（特に関節毒性及び CPFX と関連のある関節毒性の有害事象）	
症例数： 解析時： 安全性解析対象集団（SAF）：187 例 有効性解析対象集団：187 例	

解析方法：
CPFX による治療が一旦終了した後に新たに感染症エピソードが生じ、再度本剤による治療が行われた場合、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する。
計数値は集計対象となる症例数と構成率 (%)で要約した。
合併症および有害事象は MedDRA/J Version 15.0 を使用して読み替えた。

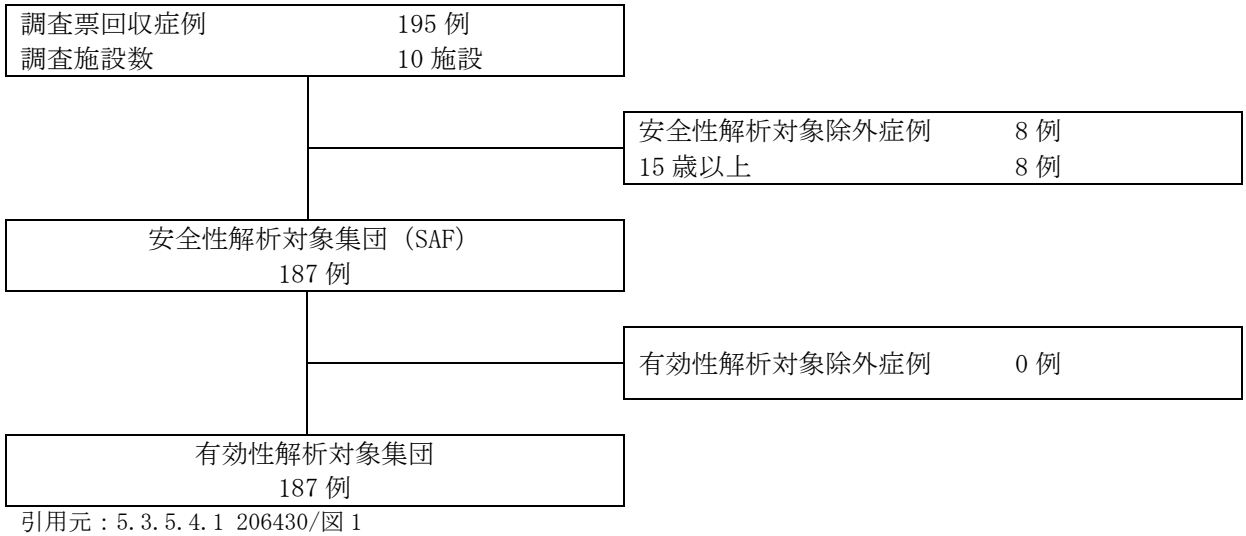
安全性評価対象症例：
実施調査期間中に収集された症例中下記の症例は安全性評価対象不採用とした。
- 本剤投与開始時 15 歳以上の症例
- [redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日より以前に本剤の投与が確認された症例（[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日以降に継続されていても含まない)。
- 関節毒性及び関連する有害事象およびその他の有害事象の有無が未記載の症例

有効性評価対象症例：
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

2.7.6.31.2 成績

2.7.6.31.2.1 症例の内訳

195 例の症例の結果が収集された。症例構成を図 2.7.6.31-1に示す。



引用元：5.3.5.4.1 206430/図 1

図 2.7.6.31-1 症例構成

2.7.6.31.2.2 症例の取扱い及び解析対象集団

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。SAF 187 例のうち、有効性解析対象から除外された症例はなく 187 例を有効性解析対象集団とした（図 2.7.6.31-1）。また、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。

2.7.6.31.2.3 症例背景

SAF の人口統計学的及びベースライン特性を表 2.7.6.31-1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±4.72 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%）、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。

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%）、「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 2.7.6.31-1　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り替え	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（N=61）[b]	有	2	3.3
	無	59	96.7
	不明	0	0.0

表 2.7.6.31-1　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	

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とした。

引用元：5.3.5.4.1 206430/表 1

2.7.6.31.2.4　服薬状況

有効性解析対象集団における服薬状況を表 2.7.6.31-2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 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 2.7.6.31-2　服薬状況（有効性解析対象集団）

	区分	症例数 (N＝187)
CPFX 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
CPFX 注の投与期間[a]（日）	7 日以下	63
	8 日以上 14 日以下	73
	15 日以上	51

CPFX：シプロフロキサシン

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

2.7.6.31.2.5　有効性の結果

臨床効果が「有効」であった症例の割合（有効率）（「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）。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 2.7.6.31-3　症例背景別臨床効果（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り替え	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 注の投与期間[c]（日）	7 日以下	63	28	13	22	68.3
	8 日以上 14 日以下	73	52	11	10	82.5
	15 日以上	51	36	12	3	75.0
併用薬剤の有無	有	187	116	36	35	76.3
	無	0	0	0	0	0.0
	不明	0	0	0	0	0.0

CPFX：シプロフロキサシン
a：有効率（%）＝有効例／（有効例＋無効例）×100
b：集計対象は有効性解析対象集団で、かつ有害事象発現症例とした。
c：休薬を行った場合、投与期間より休薬期間を除いた。
引用元：5.3.5.4.1 206430/表 2

2.7.6.31.2.6　　安全性の結果

有害事象名は、MedDRA J/ver.15.0 を用いて記載した。

2.7.6.31.2.6.1　　有害事象

すべての有害事象の発現例数、件数及び割合を表 2.7.6.31-4に、事象ごとの発現例数及び割合を表 2.7.6.31-5に示す。

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

表 2.7.6.31-4　すべての有害事象の発現例数、件数及び割合（SAF）

調査施設数	10
調査症例数[a]	187
有害事象の発現例数[b]	60
有害事象の発現件数[c]	91
有害事象の発現割合[d]（%）	32.1

SAF：安全性解析対象集団
a：CPFX 投与が一旦終了した後に新たに感染症エピソードが生じ、再度 CPFX 投与が行われた場合、データは独立した調査票へ記載され、すべての解析において独立した症例として取り扱うこととした。
b：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。
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あっても別の事象として集計した。
d：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

表 2.7.6.31-5　有害事象の発現例数及び割合（SAF）

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

表 2.7.6.31-5　有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

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

SAF：安全性解析対象集団

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

引用元：5.3.5.4.1 206430/表 6

重症度別の有害事象の事象ごとの発現例数及び割合を表 2.7.6.31-6に示す。

重症度別の有害事象の発現割合は、軽度が 18.7%（35／187 例）、中等度が 7.0%（13／187 例）、高度が 12.3%（23／187 例）であった。

表 2.7.6.31-6 重症度別有害事象の発現例数及び割合（SAF）

MedDRA/J Ver 15.0	(N＝187)					
器官別大分類	軽度		中等度		高度	
基本語	発現例数	発現割合（%）	発現例数	発現割合（%）	発現例数	発現割合（%）
全事象	**35**	**18.7**	**13**	**7.0**	**23**	**12.3**
感染症および寄生虫症	**5**	**2.7**	**3**	**1.6**	**10**	**5.3**
カンジダ症	1	0.5	0		0	
サイトメガロウイルス感染	0		1	0.5	0	
皮膚真菌感染	1	0.5	0		0	
帯状疱疹	0		2	1.1	0	
肺炎	2	1.1	0		0	
敗血症	1	0.5	0		2	1.1
敗血症性ショック	0		0		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）	**0**		**2**	**1.1**	**2**	**1.1**
急性リンパ性白血病	0		0		2	1.1
貪食細胞性組織球症	0		1	0.5	0	
癌疼痛	0		1	0.5	0	
血液およびリンパ系障害	**1**	**0.5**	**0**		**1**	**0.5**
播種性血管内凝固	1	0.5	0		1	0.5
免疫系障害	**1**	**0.5**	**0**		**0**	
生着症候群	1	0.5	0		0	
代謝および栄養障害	**4**	**2.1**	**0**		**1**	**0.5**
高血糖	1	0.5	0		0	
高ナトリウム血症	0		0		1	0.5
低カリウム血症	2	1.1	0		0	
低リン酸血症	1	0.5	0		0	
神経系障害	**2**	**1.1**	**0**		**1**	**0.5**
脳出血	0		0		1	0.5
痙攣	1	0.5	0		0	
大発作痙攣	0		0		1	0.5
頭痛	1	0.5	0		0	
眼障害	**1**	**0.5**	**0**		**0**	
眼乾燥	1	0.5	0		0	
心臓障害	**0**		**0**		**1**	**0.5**
心不全	0		0		1	0.5
血管障害	**0**		**0**		**1**	**0.5**
静脈炎	0		0		1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**1.1**	**1**	**0.5**	**1**	**0.5**
無気肺	0		1	0.5	0	
咳嗽	1	0.5	0		0	
呼吸不全	0		0		1	0.5
上気道の炎症	1	0.5	0		0	
胃腸障害	**6**	**3.2**	**1**	**0.5**	**0**	
腹痛	1	0.5	0		0	
下痢	3	1.6	0		0	
血便排泄	1	0.5	0		0	
急性膵炎	0		1	0.5	0	
嘔吐	2	1.1	0		0	
肝胆道系障害	**3**	**1.6**	**1**	**0.5**	**4**	**2.1**
肝不全	0		0		1	0.5
肝機能異常	3	1.6	1	0.5	3	1.6

表 2.7.6.31-6　重症度別有害事象の発現例数及び割合（SAF）（続き）

MedDRA/J Ver 15.0	(N＝187)					
器官別大分類	軽度		中等度		高度	
基本語	発現例数	発現割合 (%)	発現例数	発現割合 (%)	発現例数	発現割合 (%)
皮膚および皮下組織障害	**9**	**4.8**	**4**	**2.1**	**2**	**1.1**
瘢痕性脱毛症	1	0.5	0		0	
褥瘡性潰瘍	1	0.5	0		0	
紅斑	1	0.5	0		0	
発疹	5	2.7	2	1.1	0	
皮膚潰瘍	1	0.5	0		0	
皮下気腫	0		2	1.1	1	0.5
中毒性皮疹	0		0		1	0.5
腎および尿路障害	**2**	**1.1**	**1**	**0.5**	**1**	**0.5**
腎不全	0		0		1	0.5
急性腎不全	0		1	0.5	0	
腎機能障害	2	1.1	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**1.1**	**1**	**0.5**	**4**	**2.1**
多臓器不全	0		0		4	2.1
浮腫	0		1	0.5	0	
末梢性浮腫	1	0.5	0		0	
発熱	1	0.5	0		0	
臨床検査	**3**	**1.6**	**2**	**1.1**	**2**	**1.1**
アミラーゼ増加	1	0.5	0		0	
血中ビリルビン増加	0		0		1	0.5
血圧低下	0		1	0.5	0	
肝機能検査異常	0		1	0.5	0	
血清フェリチン増加	1	0.5	0		0	
尿量減少	0		0		1	0.5
肝酵素上昇	1	0.5	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**0.5**	**0**		**0**	
気管出血	1	0.5	0		0	

SAF：安全性解析対象集団

引用元：5.3.5.4.1 206430/表 8

2.7.6.31.2.6.1.1　　調査薬と関連のある有害事象

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。

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 2.7.6.31-7に、事象ごとの発現例数及び割合を表 2.7.6.31-8に示す。

調査薬と関連のある有害事象の発現割合は、7.5%（14／187 例）であり、発現件数は 14 件であった。2 例以上に認められた調査薬と関連のある有害事象の器官別大分類は、胃腸障害が 2 例（1.1%）、肝胆道系障害が 2 例（1.1%）、皮膚および皮下組織障害が 6 例（3.2%）であった。

表 2.7.6.31-7　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）

調査施設数	10
調査症例数	187
調査薬と関連のある有害事象の発現例数	14
調査薬と関連のある有害事象の発現件数[a]	14
調査薬と関連のある有害事象の発現割合[b]（%）	7.5

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」と判定した事象を、「調査薬と関連のある有害事象」とした。

a：同一症例で同一の調査薬と関連のある有害事象（同一 PT）が複数件発現した場合、発現日が同じ調査薬と関連のある有害事象は 1 件とし、発現日が違う調査薬と関連のある有害事象は同じ調査薬と関連のある有害事象での別の事象として集計した。

b：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 9

表 2.7.6.31-8　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 (%)
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

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

引用元：5.3.5.4.1 206430/表 4

重症度別の調査薬と関連のある有害事象の事象ごとのの発現例数及び割合を表 2.7.6.31-9に示す。

重症度別の調査薬と関連のある有害事象の発現割合は、軽度が 4.8%（9／187 例）、中等度が 1.1%（2／187 例）、高度が 1.6%（3／187 例）であった。

表 2.7.6.31-9　調査薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合：重症度別（SAF）

MedDRA/J Ver 15.0			(N＝187)			
器官別大分類	軽度		中等度		高度	
基本語	発現例数	発現割合（%）	発現例数	発現割合（%）	発現例数	発現割合（%）
全事象	**9**	**4.8**	**2**	**1.1**	**3**	**1.6**
感染症および寄生虫症	**1**	**0.5**	**0**		**0**	
皮膚真菌感染	1	0.5	0		0	
血管障害	**0**		**0**		**1**	**0.5**
静脈炎	0		0		1	0.5
胃腸障害	**2**	**1.1**	**0**		**0**	
腹痛	1	0.5	0		0	
下痢	1	0.5	0		0	
肝胆道系障害	**1**	**0.5**	**0**		**1**	**0.5**
肝機能異常	1	0.5	0		1	0.5
皮膚および皮下組織障害	**3**	**1.6**	**2**	**1.1**	**1**	**0.5**
発疹	3	1.6	2	1.1	0	
中毒性皮疹	0		0		1	0.5
腎および尿路障害	**1**	**0.5**	**0**		**0**	
腎機能障害	1	0.5	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**0.5**	**0**		**0**	
末梢性浮腫	1	0.5	0		0	

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」と判定した事象を、「調査薬と関連のある有害事象」とした。

引用元：5.3.5.4.1 206430/表 9

症例背景別の調査薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.31-10に示す。

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

表 2.7.6.31-10　症例背景別の調査薬と関連のある有害事象の発現例数及び割合（SAF）

要因	区分	症例数 N＝187	調査薬と関連のある有害事象 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り替え	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）
	経口摂取が不可のため	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 30mg/kg/日未満	45	4（ 8.9）
（mg/kg/日）	30mg/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）
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：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

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

2.7.6.31.2.6.1.2　　死亡

本調査で報告された死亡の症例数及び割合を表 2.7.6.31-11に示す。

死亡した症例の割合は、10.2%（19／187 例）であった。

表 2.7.6.31-11　死亡の症例数及び割合（SAF）

調査施設数	10
調査症例数	187
死亡症例数	19
死亡割合[a]（%）	10.2

SAF：安全性解析対象集団

a：死亡割合（%）＝死亡症例数／SAF×100

引用元：5.3.5.4.1 206430/表 12

調査期間中の死亡の症例ごとの一覧を表 2.7.6.31-12に示す。

表 2.7.6.31-12　死亡の症例ごとの一覧（SAF）

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
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 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
女 1歳未満*	IV／10mg （腹膜炎）	[redacted]/01/11 ～同年*/01/23	多臓器不全	死 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
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 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
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 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。
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 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、メロピン、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
男 1歳未満*	DR／72mg （肺炎）	[redacted]/02/12 ～同年*/02/21	心不全	死 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
女 1歳以上*	DR／900mg （菌血症）	[redacted]/04/04 ～同年*/04/19	多臓器不全	死 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
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 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
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 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。
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 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

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.31-12 死亡の症例ごとの一覧（SAF）（続き）

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
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 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
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 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
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 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。
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 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 2.7.6.31-12 死亡の症例ごとの一覧（SAF）（続き）

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
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 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
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 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
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 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）
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 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
女 1歳以上*	DR／200mg （腹部膿瘍）	[redacted]/12/24 ～翌年*/01/04	尿量減少	死 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、マンニトールの投与開始 翌年*/01/04：効果不十分のため、CPFX の投与終了。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、SAF：安全性解析対象集団

引用元：5.3.5.4.1 206430/副作用発現症例一覧表

2.7.6.31.2.6.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現例数、件数及び割合を表 2.7.6.31-13に、事象ごとの発現例数及び割合を表 2.7.6.31-14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%以上の重篤な有害事象は、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。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.31-13　重篤な有害事象の発現例数、件数及び割合（SAF）

調査施設数	10
調査症例数	187
重篤な有害事象の発現例数	29
重篤な有害事象の発現件数[a]	47
重篤な有害事象の発現割合[b]（%）	15.5

SAF：安全性解析対象集団

a：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。

b：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

表 2.7.6.31-14　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 (%)
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

引用元：5.3.5.4.1 206430/表 10

重篤な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 2.7.6.31-15に示す。

重篤な有害事象のうち、調査薬と関連のある有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.31-15　重篤な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）

調査施設数	10
調査症例数	187
調査薬と関連のある重篤な有害事象の発現例数	0
調査薬と関連のある重篤な有害事象の発現件数[a]	0
調査薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合[b]（%）	0

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」と判定した事象を、「調査薬と関連のある有害事象」とした。

a：同一症例で同一の調査薬と関連のある有害事象（同一 PT）が複数件発現した場合、発現日が同じ調査薬と関連のある有害事象は 1 件とし、発現日が違う調査薬と関連のある有害事象は同じ調査薬と関連のある有害事象での別の事象として集計した。

b：重篤な調査薬と関連のある有害事象の発現割合（%）＝重篤な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 11

2.7.6.31.2.6.3　　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現例数、件数及び割合を表 2.7.6.31-16に、事象ごとの発現例数及び割合を表 2.7.6.31-17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。敗血症、肝機能異常及び発疹の投与中止に至った有害事象が各 2 例に報告された以外は 1 例のみの発現であった。

表 2.7.6.31-16　投与中止に至った有害事象の発現例数、件数及び割合（SAF）

調査施設数	10
調査症例数	187
投与中止に至った有害事象の発現例数	12
投与中止に至った有害事象の発現件数[a]	13
投与中止に至った有害事象の発現割合[b]（%）	6.4

SAF：安全性解析対象集団

a：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。

b：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

表 2.7.6.31-17　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 (%)
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

引用元：5.3.5.4.1 206430/表 13

2.7.6.31.2.6.4　　関節毒性

関節毒性及び関連する有害事象の発現例数、件数及び割合を表 2.7.6.31-18に示す。

SAF 187 例において関節毒性及び関連する有害事象は認められなかった。SAF から除外された 8 例においても関節毒性及び関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.31-18　関節毒性及び関連する有害事象の発現例数、件数及び割合（SAF）

調査施設数	10
調査症例数	187
関節毒性及び関連する有害事象発現例数	0
関節毒性及び関連する有害事象発現件数[a]	0
関節毒性及び関連する有害事象発現割合[b]（%）	0

SAF：安全性解析対象集団

a：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。

b：関節毒性及び関連する有害事象の発現割合（%）＝関節毒性及び関連する有害事象の発現例数／SAF×100

引用元：5.3.5.4.1 206430/表 7

2.7.6.31.3　　結論

本調査において、関節毒性及び関連する有害事象は報告されなかった。