2.7.6.8 第 3 相カルバペネム耐性グラム陰性菌による重症感染症患者を対象とした非盲検試験 (R2131，CREDIBLE-CR 試験)

[添付資料 5.3.5.1-01]

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.8-2 に示す.

表 2.7.6.8-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	R2131
目的	1. 主要目的 ● カルバペネム耐性グラム陰性菌による院内肺炎 (HAP)，人工呼吸器関連肺炎 (VAP)，医療ケア関連肺炎 (HCAP)，又は敗血流感染症もしくは sepsis (BSI/sepsis)[1] の成人患者を対象として，セフィデロコル又は既存薬を用いた最善の治療法 (BAT) の臨床効果を治癒判定(TOC)[2] 時に評価する. ● カルバペネム耐性グラム陰性菌による複雑性尿路感染症 (cUTI) の成人患者を対象として，セフィデロコル又は BAT の細菌学的効果を TOC 時に評価する. 2. 副次目的 ● セフィデロコルの安全性を評価する. ● HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis の患者を対象として，セフィデロコル又は BAT の臨床効果を，投与終了 (EOT)[3] 時及び後観察 (FUP)[4] 時に評価する. ● cUTI の患者を対象として，セフィデロコル又は BAT の臨床効果を EOT，TOC，FUP 時に評価する. ● HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis の患者を対象として，セフィデロコル又は BAT の細菌学的効果を EOT，TOC，FUP 時に評価する. ● cUTI の患者を対象として，セフィデロコル又は BAT の細菌学的効果を EOT，FUP 時に評価する. ● 菌血症 (原発巣の診断に関わらず) の患者を対象として，セフィデロコル又は BAT の細菌学的効果を EOT，TOC，FUP 時に評価する. ● cUTI の患者を対象として，セフィデロコル又は BAT の臨床効果及び細菌学的効果の複合エンドポイントを EOT，TOC，FUP 時に評価する. ● Day 14 及び Day 28 の全死因死亡率を評価する. ● HAP/VAP/HCAP，cUTI，又は BSI/sepsis の患者を対象として，セフィデロコルと BAT を，生存及び治療無効又は薬剤関連毒性による抗菌薬治療の変更なしの複合エンドポイントに基づいて，TOC 時に比較する.
治験デザイン	本治験は，約 150 名のカルバペネム耐性グラム陰性菌感染症患者を対象に，第 3 相国際共同多施設無作為化実薬対照非盲検並行群間試験として実施した．適格と判断され，治験責任 (分担) 医師により 7～14 日間の入院下での静注治療が必要と判断された患者を，セフィデロコル群 (8 時間間隔でセフィデロコル 2 g を 3 時間かけて点滴静注) 又は BAT 群に 2：1 の割合で無作為に割付けた. 入院中は毎日，無作為割付後約 EOT + 28 日後までの後観察期は定期的に，有効性及び安全性の評価を実施した.

1 BSI は cUTI 又は HAP/VAP/HCAP 以外で菌血症が確認された患者とし，sepsis は cUTI 又は HAP/VAP/HCAP 以外で全身性炎症反応症候群 (SIRS) を伴う感染症が確認された患者とした.

2 TOC = 治癒判定時は，投与終了時 (EOT) + 7 日 (±2 日) と定義した.

3 EOT = 投与終了時は，治験治療の最終日と定義した.

4 FUP = 後観察時点は，EOT + 14 日 (±3 日) と定義した.

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Day −2
～
Day 1</td><td>Day 1</td><td>Day 3
(6 回投与後)</td><td>Day 3～Day 4</td><td>Day 14 以内 [a]</td><td>EOT
+7 日後
(±2)</td><td>EOT
+14 日後
(±3)</td><td>EOT
+28 日後
(±3)</td></tr>
<tr><td>スクリーニング</td><td>割付</td><td colspan="2">PK
投与期間
セフィデロコル：
2 g を 8 時間間隔で点滴静注 [b]
BAT：
ポリミキシンに基づく治療法又は
ポリミキシン以外に基づく治療法</td><td>早期評価
(EA) 時点</td><td>投与終了 (EOT) 時点</td><td>治癒判定 (TOC) 時点</td><td>後観察 (FU) 時点</td><td>試験終了 (EOS) 時点</td></tr>
</table>
a. 治験薬の投与期間は，治験責任 (分担) 医師による患者の臨床的評価に基づき，21 日まで延長できることとした.
b. 腎機能障害又は腎機能亢進患者の用量調節は投与方法の項参照.
</td></tr>
<tr><td>対象疾患及び組み入れ基準</td><td>
1. 対象疾患
カルバペネム耐性のグラム陰性菌による HAP/VAP/HCAP，cUTI，又は BSI/sepsis の患者

2. 全ての疾患に共通の選択基準
スクリーニング時に下記の全ての選択基準を満たす患者を対象とした.
1) 同意取得時に 18 歳以上の男性又は女性の入院患者
2) 本人の文書同意又は法定代理人の文書同意を得た患者 (注：同意について理解や署名ができない患者の本治験への参加については，法定代理人による同意に関する各国の規制及び各地域の倫理委員会によって決定できることとした)
3) カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症 (HAP/VAP/HCAP，cUTI，又は BSI/sepsis) であることが確認された患者
4) 以前に経験的抗生物質治療を受けたものの臨床的及び細菌学的に治療に失敗した患者，同定されたカルバペネム耐性グラム陰性菌が経験的抗生物質治療の各抗生物質に対して *in vitro* で非感受性を示している患者，又は経験的抗生物質治療を少なくとも 2 日間行った後に実施された培養からカルバペネム耐性グラム陰性菌が発育した患者
5) 男性患者 (避妊不要) 又は下記のいずれかの基準に該当する女性患者：
• 外科的手術 (子宮摘出及び/又は両側卵巣摘出又は両側卵管切除もしくは避妊目的での 6 週間以上の卵管結紮を受けていること) により不妊であることが文書で確認できる
• 完全に閉経した (45 歳以上で 6 ヵ月間月経がなく，卵胞刺激ホルモンレベルが 40 mIU/mL を超える，又は 12 ヵ月以上の無月経を閉経と定義した)
• 妊娠可能な場合で，本治験の全期間にわたって，排卵抑制による複合 (エストロゲン及びプロゲストゲン) 又はプロゲストゲン単独ホルモン避妊法 (経口，膣内，注射，植込み型，経皮避妊薬など)，子宮内避妊具 (IUD)，もしくは子宮内ホルモン放出システム (IUS) を使用できる
• 妊娠可能な場合で，通常の好ましい生活様式で性交を抑制し，スクリーニングから本治験の全期間にわたって性交抑制の継続に合意できる
• 妊娠可能な場合で，その唯一の異性パートナーが精管切除術を受けており，本治験の全期間にわたって他の異性パートナーを持たないことに合意できる
6) 各感染部位特有の基準を満たした患者 (疾患特有の選択基準の項参照)

3. 全ての疾患に共通の除外基準
スクリーニング時に下記のいずれかの基準に抵触した患者は試験から除外した.
1) β-ラクタム系抗生物質に対して中等度又は重度の過敏症又はアレルギー反応の既往がある患者 (注：β-ラクタム系抗生物質による軽度の発疹の既往があっても再曝露により問題がなかった場合は登録可能)
2) グラム陰性菌感染症の治療のため BAT として 3 剤を超える抗菌薬の全身投与が必要な患者 [グラム陽性菌又は嫌気性菌との混合感染の場合は狭域スペクトルの抗
</td></tr>
</table>

項目	内容
	菌薬 (例：バンコマイシン，リネゾリド，メトロニダゾール，クリンダマイシン) との併用は可能] 3) 侵襲性アスペルギルス症，ムコール菌症又はその他の極めて致死性の高い菌との重複感染の患者 4) 中枢神経系感染症 (例：髄膜炎，脳膿瘍，シャント感染) の患者 5) 3 週間を超える抗菌薬投与が必要な感染症 (例：骨・関節感染症，心内膜炎) の患者 6) 嚢胞性線維症，又は中等度から重度の気管支拡張症の患者 7) 割付時に難治性敗血症性ショック (十分な蘇生輸液又は昇圧療法にもかかわらず持続する低血圧と定義) の患者 8) 重度の好中球減少症 [多形核好中球 (PMN) 数 < 100 cells/μL] の患者 9) スクリーニング時の妊娠検査で陽性と判明した女性患者又は授乳中の女性患者 10) Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) スコアが 30 を超える患者 11) 無作為割付け前 72 時間以内に，カルバペネム耐性グラム陰性菌感染症に対する治療として有効な抗菌薬が，cUTI 患者では 24 時間超，HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis 患者では 36 時間超投与されている患者 12) 治験責任 (分担) 医師により，被験者の安全性又は本治験データの品質を損なうと判断された場合 13) 治験登録前 30 日以内に他の治験薬を投与又は治験用医療機器を使用された患者 14) 以前に本治験に無作為に割付けられたことがある患者，又は以前にセフィデロコルを投与されたことがある患者 15) 腹膜透析を受けている患者 16) 各感染部位特有の除外基準に該当する患者 (疾患特有の除外基準の項参照) 4. 疾患特有の選択基準及び除外基準 **HAP/VAP/HCAP の定義** HAP，VAP 又は HCAP の診断結果は，電子症例報告書に記録した． HAP は入院後 48 時間以降又は退院後 7 日以内の急性の細菌性肺炎と定義した．急性呼吸不全のため，人工呼吸器を必要とする患者も含めた． VAP は気管内 (又は経鼻気管内) 人工呼吸器を装着後 48 時間以降の急性の細菌性肺炎と定義した． HCAP は下記の基準を少なくとも 1 つ満たすものと定義した： ● 感染前 90 日以内に急性期治療病院に 2 日以上入院した患者における急性の細菌性肺炎 ● 養護ホーム又は長期療養施設の入居者における急性の細菌性肺炎 ● 現在の感染前 30 日以内に抗菌薬の静脈内投与，化学療法，又は創傷ケアを受けた患者，あるいは血液透析クリニックを受診した患者における急性の細菌性肺炎 **HAP/VAP/HCAP 特有の選択基準** スクリーニング時に下記の全ての選択基準を満たす患者を対象とした． 1) 全ての患者は，以下の臨床的な徴候を少なくとも 1 つ示すこと A) 咳嗽，呼吸困難，頻呼吸 (例：呼吸数 25 回/分超)，喀痰のような呼吸器関連症状の新規発症又は悪化，もしくは人工呼吸器を必要とする患者 B) 低酸素血症 [例：動脈血液ガスにより測定した，室内気呼吸時の酸素分圧が 60 mmHg 未満，又は動脈血酸素分圧/吸入酸素分画(PaO_2/FiO_2) の悪化] C) 酸素化 (動脈血液ガス又は PaO_2/FiO_2) の悪化又は呼吸終末陽圧の変化により，酸素化を高めるために人工呼吸器の補助システムを急に変更する必要性がある患者 D) コンタミネーションがなく，炎症の特徴を示す吸引された気道分泌液の新規発現又は (量的又は特徴的な) 悪化 2) 全ての患者は，以下の臨床的な徴候を少なくとも 1 つ示すこと A) 明らかな発熱 [例：深部体温 (鼓膜，直腸，食道) 38°C (100.4°F) 以上，口腔温 37.5°C 以上又は腋窩温 37°C 以上] B) 低体温 [例：深部体温 (鼓膜，直腸，食道) 35°C (95°F) 以下，口腔温 35.5°C 以下又は腋窩温 36°C 以下] C) 白血球増加症 (末梢白血球数 10,000 cells/mm^3 以上)

項目	内容
	D) 白血球減少症 (末梢白血球数 4,500 cells/mm^3 以下) E) 末梢血塗抹標本で未熟好中球 (桿状核球) が 15%超 3) 無作為割付け前 48 時間以内に, 胸部の X 線画像又は肺のコンピュータ断層撮影 (CT) スキャンにより，細菌性肺炎の疑いを示す新たな又は進行性の浸潤の存在が認められる患者 **HAP/VAP/HCAP 特有の除外基準** スクリーニング時に下記のいずれかの基準に抵触該当する患者は除外した. 1) 市中細菌性肺炎，非定型肺炎，ウイルス性肺炎又は化学性肺炎 (胃内容物の誤嚥，吸入傷害を含む) であることが知られている又は疑われる患者 2) グラム陰性菌に対する抗菌活性を有する吸入抗菌薬が投与されている患者 **cUTI の定義** cUTI は，膿尿を特徴とする臨床症状や尿培養での原因菌の確定により定義される症候群であり，局所的及び全身的臨床徴候及び症状として，発熱，悪寒，けん怠感，側腹部痛，背部痛及び/又は肋骨脊柱角圧痛又は尿路の機能的もしくは解剖学的異常やカテーテル挿入によって生じる圧痛があるものと定義した．本治験では，cUTI に対して非経口 (静注) 治療のため入院を必要とする患者を対象とした. **cUTI 特有の選択基準** cUTI (腎盂腎炎の有無を問わない) の臨床診断を受け，スクリーニング時に下記の全ての選択基準を満たす患者を対象とした. 1) 全ての患者は，以下のうち，少なくとも 1 つを有すること A) 尿路留置カテーテル又は尿路器具の使用 (スクリーニング前 14 日以内) B) 前立腺肥大症による尿閉 C) 排尿後の残留尿が 100 mL 以上の尿閉 (神経因性膀胱) D) 閉塞性尿路疾患 (腎結石，線維症等) E) 内因性腎疾患による高窒素血症 (BUN 値及びクレアチニン値が正常値を超える) 2) 全ての患者は，以下の症状のうち，少なくとも 2 つを有すること A) 発熱 [体温 38°C (100.4°F) 以上] に伴う悪寒，寒気，又は熱感 B) 側腹部痛 (腎盂腎炎の場合) 又は恥骨上部痛/骨盤痛 (cUTI の場合) C) 嘔気又は嘔吐 D) 排尿困難，頻尿又は尿意切迫 E) 診察時の肋骨脊柱角圧痛 3) 以下の尿検査結果により膿尿が確認されること A) 尿試験紙法で白血球エステラーゼ反応陽性 又は B) 非遠心尿 (unspun urine) で≥ 10 個/μL 又は尿沈渣で≥ 10 個/HPF の白血球を認める 4) 割付け前 48 時間以内の尿培養で，カルバペネム耐性グラム陰性菌が陽性 [≥ 10^5 CFU/mL] の患者 (注 : カルバペネム耐性菌のエビデンスが得られる場合, 尿培養結果が判明する前に患者を無作為に割付けてもよい) 5) cUTI に対して予防目的で抗菌薬が投与されていた場合，新たな cUTI 症状を有し，ベースライン時尿培養結果を含む他の全ての基準に合致している患者 **cUTI 特有の除外基準** スクリーニング時に下記のいずれかの基準に抵触する患者は除外した. 1) 登録時の尿培養でコロニー数にかかわらず, 3 種以上の原因菌を分離又は真菌を分離した患者 2) 無症候性細菌尿の患者，すなわち尿中細菌の分離 (≥ 10^5 CFU/mL) 及び膿尿の症状が認められるが局所又は全身性の臨床症状がない患者 3) 回腸導管造設患者 (BSI/sepsis 患者の場合，回腸導管造設は可能) 4) 急性単純性腎盂腎炎の患者，すなわち解剖学的尿路異常のない患者 5) 膀胱尿管逆流症の患者 **BSI/sepsis の定義** BSI/sepsis の分類には，HAP/VAP/HCAP 又は cUTI 以外の感染による菌血症又は敗血症を

項目	内容
	含めた．患者は，BSI/sepsis 群の次のいずれかに分類された． A) カルバペネム耐性グラム陰性菌による明らかな BSI 又は B) 全身性炎症反応症候群 (SIRS) の基準を満たす感染による全身反応を有し，感染部位 (例：重症な皮膚感染症，腹腔内感染症) が特定されているカルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症 **BSI 患者特有の選択基準** スクリーニング時に下記の全ての選択基準を満たす患者を対象とした． 1) 血液培養で患者の臨床症状と一致したカルバペネム耐性グラム陰性菌が 1 つ以上特定されている患者 2) 菌血症に関連する徴候又は症状を有する患者 **BSI 患者特有の除外基準** スクリーニング時に下記のいずれかの基準に抵触する患者は除外した． 1) 血液培養陽性菌が静注カテーテルのみから検出された患者．末梢静脈採血と静注カテーテルの両方の血液培養から同一の原因菌が検出された場合は適格とした． 2) 感染源が血管内にあり (例：心内膜炎，人工血管感染)，永続的に血管内に機器を設置し，治療期間中，抜去できない場合 **Sepsis 患者特有の選択基準** スクリーニング時に下記の全ての選択基準を満たす患者を対象とした． 1) 次の 2 項目以上が該当することにより SIRS と診断される患者 A) 口腔又は鼓膜温> 38°C (100.4°F)，もしくは< 36°C (96.8°F) B) 心拍数> 90 回/分の頻拍 C) 頻呼吸 (呼吸数> 20 回/分) 又は過換気 ($PaCO_2$ < 32 mmHg) D) 白血球数> 12,000 cells/mm^3，< 4000 cells/mm^3，又は未熟型白血球 (桿状核球)> 10% 2) 感染部位の適切な臨床検体からカルバペネム耐性グラム陰性菌が分離同定されている **Sepsis 患者特有の除外基準** スクリーニング時に下記のいずれかの基準に抵触する患者は除外した． 1) 細菌性感染と同定される根拠がなく，カルバペネム耐性グラム陰性菌と同定されない患者 2) SIRS の診断基準であるパラメータが別に起因する (例：心原性ショック，心不整脈，急激な甲状腺機能亢進) と考えられる患者 3) グラム陰性菌が分離された感染箇所が，上気道，頭頸部，骨盤，又は生殖器などのように，感染源とは考えにくい患者
目標症例数	約 150 例 (セフィデロコル：100 例，BAT：50 例)
症例数の設定根拠	本試験の組み入れ基準を満たす被験者登録に関わる課題を考慮し，ヒト用医薬品委員会 (CHMP) との協議後，約 150 例の患者を組み入れ，各群に 2：1 の比率で無作為に割付ける計画で合意された．試験終了時までに約 100 例の被験者にセフィデロコルが投与されるように計画された．
使用薬剤	セフィデロコル 1 g/バイアル：点滴静注用の凍結乾燥製剤． BAT：BAT は各疾患に対する各地域の標準治療であり，カルバペネム耐性グラム陰性菌に対しては 1～3 剤の抗菌薬が含まれるものとした．
投与方法	腎機能が正常又は腎機能障害が軽度な患者にはセフィデロコル 2 g を 8 時間間隔で 1 日 3 回，3 時間かけて点滴静注した．腎機能障害の程度により用量調整が必要な各患者の初期投与量は，MDRD 式により算出した推算糸球体濾過量 (eGFR) と Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス (CrCl) の両方に基づき調節した． BAT は，各国の添付文書，治験責任 (分担) 医師の経験，論文等に従って投与した． 腎機能障害及び腎機能亢進患者に対するセフィデロコルの用量調節

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>腎機能亢進
(MDRD-eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2 かつ
CrCl ≥ 120 mL/min)[a]</td><td>2 g，6 時間間隔，3 時間点滴</td></tr>
<tr><td>腎機能正常
(MDRD-eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2 かつ
CrCl < 120 mL/min)[a]</td><td>2 g，8 時間間隔，3 時間点滴</td></tr>
<tr><td>軽度腎機能障害
(MDRD-eGFR 60～< 90 mL/min/1.73 m^2)</td><td>2 g，8 時間間隔，3 時間点滴</td></tr>
<tr><td>中等度腎機能障害
(MDRD-eGFR 30～< 60 mL/min/1.73 m^2)</td><td>1.5 g，8 時間間隔，3 時間点滴</td></tr>
<tr><td>重度腎機能障害
(MDRD-eGFR 15～< 30 mL/min/1.73 m^2)</td><td>1 g，8 時間間隔，3 時間点滴</td></tr>
<tr><td>末期腎不全
(MDRD-eGFR < 15 mL/min/1.73 m^2)</td><td>0.75 g，12 時間間隔，3 時間点滴</td></tr>
<tr><td>間欠的血液透析患者</td><td>0.75 g，12 時間間隔，3 時間点滴 [b]</td></tr>
<tr><td>持続的静静脈血液濾過</td><td>1 g，12 時間間隔，3 時間点滴 [c]</td></tr>
<tr><td>持続的静静脈血液透析，又は持続的静静脈血液濾過透析</td><td>1.5 g，12 時間間隔，3 時間点滴 [c]</td></tr>
</table>
CrCl = クレアチニンクリアランス，MDRD-eGFR = MDRD 式により算出した推算糸球体濾過量.
a　スクリーニング時点で，Cockcroft-Gault 式によって CrCl を算出した．早期評価 (EA) 時点で，2～8 時間の蓄尿から CrCl を算出した.
b　セフィデロコルは血液透析によって除去されるため，透析日の間欠的血液透析完了後，0.75 g 3 時間点滴の補足投与を行った．補足投与が，通常の次回投与と重なる場合には，治験責任 (分担) 医師は，過剰曝露及び臨床業務の複雑さを避けるために，次回の通常の 12 時間ごと投与か，補足投与のいずれかを取り止めることができることとした.
c　非透析日の用量は，MDRD-eGFR に基づき決定することとした.
</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>7～14 日間．ただし，治験責任 (分担) 医師による患者の臨床的評価に基づき，治療期間を 21 日まで延長できることとした．cUTI については，治験責任 (分担) 医師の見解により，患者の感染症が治癒し，患者の利益になると考えられる場合は，最低 5 日間としてよいこととした.</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬 (療法)</td><td>セフィデロコルに割付けられた患者
● グラム陰性菌に対する活性を有する全身抗菌薬は，HAP/VAP/HCAP 患者又は BSI/sepsis 患者に対して治験薬とともに開始した補助的抗菌薬治療を除いて，TOC まで使用してはならないこととした.
● 吸入抗菌薬は，TOC まで使用してはならないこととした.
● セフィデロコルと併用される補助的抗菌薬治療に対する禁忌については，その補助的抗菌薬の添付文書を参照することとした.

BAT に割付けられた患者
● TOC までは，グラム陰性菌に対する活性を有する全身抗菌薬は 3 種類以下とした.
● 吸入抗菌薬は，TOC まで使用してはならないこととした.
● 禁忌については，BAT の添付文書を参照することとした.</td></tr>
<tr><td>併用制限薬 (療法)</td><td>セフィデロコル群の cUTI の患者は，抗グラム陰性菌抗菌薬の追加は禁止した.
セフィデロコル群の HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis の患者は，治験薬投与開始時に，ポリミキシン (コリスチン又はポリミキシン B) 又はセファロスポリン/カルバペネム (セフタジジム/アビバクタム又はセフトロザン/タゾバクタム等，β-ラクタマーゼ阻害薬との併用を含む) を除く，第二の抗グラム陰性菌抗菌薬 (3 剤は不可) の投与をできることとした．第二の抗グラム陰性菌抗菌薬を，割付時にセフィデロコルと併用した場合，治験責任 (分担) 医師は EA までに，セフィデロコルの感受性試験の結果をもとに，抗グラム陰性菌抗菌薬の必要性を再評価することとした．その結果に従い，抗グラム陰性菌抗菌薬を中止 (減量) することとした.
許可される補助的抗菌薬治療は，以下のとおりであった：
　全てのアミノグリコシド</td></tr>
</table>

項目	内容
	全てのフルオロキノロン 全てのマクロライド ピペラシリン/タゾバクタム アンピシリン/スルバクタム，ただしスルバクタム単独は除く ピペラシリン ホスホマイシン チゲサイクリン
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 以下の項目に基づき，有効性を評価した. 1) 有効性の主要評価項目 ● HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis の患者における TOC 時点での被験者ごとの臨床効果 ● cUTI 患者における TOC 時点での被験者ごとの細菌学的効果 (グラム陰性原因菌に対する効果) 2) 有効性の副次評価項目 ● EOT 及び FUP 時点での被験者ごとの臨床効果 (HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis) ● EOT，TOC，及び FUP 時点での原因菌ごとの臨床効果 (HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis 又は cUTI) ● EOT，TOC，及び FUP 時点での被験者/原因菌ごとの臨床効果 (cUTI) ● EOT，TOC，及び FUP 時点での被験者/原因菌ごとの臨床効果 (HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis，全患者) ● EOT，TOC，及び FUP 時点でのカルバペネム耐性菌に対する臨床効果 (HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis, cUTI, HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis，全患者) ● EOT，TOC，及び FUP 時点での被験者/原因菌ごとの細菌学的効果 (ベースライン時のグラム陰性菌に対する細菌学的効果) (HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis) ● EOT 及び FUP 時点での被験者ごとの細菌学的効果 (ベースライン時のグラム陰性菌に対する細菌学的効果) (cUTI) ● EOT，TOC，及び FUP 時点での原因菌ごとの細菌学的効果 (ベースライン時のグラム陰性菌に対する細菌学的効果) (cUTI) ● EOT，TOC，及び FUP 時点での被験者/原因菌ごとの細菌学的効果 (ベースライン時のグラム陰性菌に対する細菌学的効果) (HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis，全患者) ● EOT，TOC，及び FUP 時点での被験者ごとの細菌学的効果 (ベースライン時のカルバペネム耐性グラム陰性菌に対する細菌学的効果) (HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis, cUTI, HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis，全患者) ● EOT，TOC，及び FUP 時点での原因菌ごとの細菌学的効果 (ベースライン時のカルバペネム耐性グラム陰性菌に対する細菌学的効果) (HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis, cUTI, HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis，全患者) ● EOT，TOC，及び FUP 時点でのカルバペネム耐性グラム陰性菌による菌血症に対する細菌学的効果 (全患者) ● EOT，TOC，及び FUP 時点における臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント (HAP/VAP/HCAP, BSI/sepsis, cUTI) ● Day 14 及び Day 28 における全死因死亡率 ● TOC 時点における，「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」の複合エンドポイント ● 生存期間 (HAP/VAP/HCAP 及び BSI/sepsis) ● EOT, TOC 及び FUP 時点での臨床肺感染スコア (CPIS) パラメータ (HAP/VAP/HCAP のみ) ● EOT, TOC 及び FUP 時点における Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコア **EA，EOT，及び TOC における感染部位別臨床効果の評価基準** 治験責任 (分担) 医師は，EA，EOT，及び TOC の各時点で，以下の感染部位別評価基準に従って臨床効果を評価した．治療期間が 14 日間以降まで延長された場合，Day 14 にも臨床効果を評価した．臨床効果を電子症例報告書に記録した. 1) HAP/VAP/HCAP

項目	内容
	● 有効：ベースライン時に認められた肺炎の徴候/症状が消失又は大幅に改善され (SOFA スコア及び CPIS パラメータの低下を含む)，かつ胸部 X 線検査異常が改善又は進行がみられず，現感染症の治療のための抗菌薬療法が不要となった場合. ● 無効：治療に対して明らかな反応がない場合，ベースライン時に認められた肺炎の徴候/症状が持続又は悪化した場合，肺炎の徴候/症状が再発した場合，治験治療以外の抗菌薬又は治験治療への抗菌薬の追加が必要となる新たな肺炎の徴候/症状が発現した場合，胸部 X 線検査異常が進行した場合，あるいは肺炎により死亡した場合. ● 判定不能：追跡不可能のため臨床効果判定ができない場合. 2) cUTI ● 有効：ベースライン時に認められた cUTI の徴候/症状が消失又は大幅に改善され，あるいは尿路感染症発症前の状態 (判明している場合) に戻り，現感染症の治療のための抗菌薬療法が不要となった場合. ● 無効：治療に対して明らかな反応がない場合，ベースライン時に認められた cUTI の徴候/症状が持続又は悪化した場合，cUTI の徴候/症状が再発した場合，治験治療以外の抗菌薬又は治験治療への抗菌薬の追加が必要となる新たな cUTI の徴候/症状が発現した場合，あるいは cUTI により死亡した場合. ● 判定不能：追跡不可能のため臨床効果判定ができない場合. 3) BSI/sepsis ● 有効：ベースライン時に認められた徴候/症状が消失又は大幅に改善され (SOFA スコアの低下を含む)，BSI/sepsis の治療のための抗菌薬療法が不要となった場合．菌血症の被験者は，グラム陰性菌による菌血症が消失していること. ● 無効：治療に対して明らかな反応がない場合，ベースライン時に認められた徴候/症状が持続又は悪化した場合，徴候/症状が再発した場合，治験治療以外の抗菌薬又は治験治療への抗菌薬の追加が必要となる新たな徴候/症状が発現した場合，あるいは BSI/sepsis により死亡した場合. ● 判定不能：追跡不可能のため臨床効果判定ができない場合. **FUP における感染部位別臨床効果の評価基準** 治験責任 (分担) 医師は，FUP 時点で，以下の感染部位別評価基準に従って臨床効果を評価した．臨床効果を電子症例報告書に記録した. 1) HAP/VAP/HCAP ● 効果持続：TOC 時点で有効と判定された被験者において，ベースライン時に認められた肺炎の徴候/症状の消失又は大幅な改善が持続し，肺炎治療のための抗菌薬療法が不要となった場合. ● 再発：TOC 時点で有効と判定された被験者において，肺炎の徴候/症状の再発，新たな肺炎徴候/症状の発現，胸部 X 線検査における新たな肺炎のエビデンス，又は肺炎による死亡が認められた場合. ● 無効：治療に対して明らかな反応がない場合，ベースライン時に認められた肺炎の徴候/症状が持続又は悪化した場合，肺炎の徴候/症状が再発した場合，治験治療以外の抗菌薬又は治験治療への抗菌薬の追加が必要となる新たな肺炎の徴候/症状が発現した場合，胸部 X 線検査異常が進行した場合，あるいは肺炎により死亡した場合. ● 判定不能：追跡不可能のため臨床効果持続判定ができない場合，又は現感染症のためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合. 2) cUTI ● 効果持続：TOC 時点で有効と判定された被験者において，ベースライン時に認められた cUTI の徴候/症状の消失又は改善が持続した場合，あるいは尿路感染症発症前の状態 (判明している場合) に戻った場合. ● 再発：TOC 時点で有効と判定された被験者において，cUTI の徴候/症状の再発，又は新たな cUTI の徴候/症状の発現が認められた場合. ● 無効：治療に対して明らかな反応がない場合，ベースライン時に認められた cUTI の徴候/症状が持続又は悪化した場合，cUTI の徴候/症状が再発した場合，治験治療以外の抗菌薬又は治験治療への抗菌薬の追加が必要となる新たな cUTI の徴候/症状が発現

項目	内容
	した場合，あるいは cUTI により死亡した場合. ● 判定不能：追跡不可能のため臨床効果持続判定ができない場合，又は現感染症のためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合. 3) BSI/sepsis ● 効果持続：TOC 時点で有効と判定された被験者において，ベースライン時に認められた徴候/症状の消失又は大幅な改善が持続し (SOFA スコアの低下を含む)，BSI/sepsis の治療のための抗菌薬療法が不要となった場合. ● 再発：TOC 時点で有効と判定された被験者において，BSI/sepsis の徴候/症状の再発，新たな BSI/sepsis の徴候/症状の発現，又は BSI/sepsis による死亡が認められた場合. ● 無効：治療に対して明らかな反応がない場合，ベースライン時に認められた徴候/症状が持続又は悪化した場合，徴候/症状が再発した場合，治験治療以外の抗菌薬又は治験治療への抗菌薬の追加が必要となる新たな徴候/症状が発現した場合，あるいは BSI/sepsis により死亡した場合. ● 判定不能：追跡不可能のため臨床効果持続判定ができない場合，又は現感染症のためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合. **EA，EOT，及び TOC における感染部位別細菌学的効果の評価基準** ベースライン時に認められた各原因菌に対する個々の細菌学的効果に基づき，各患者の総合的な細菌学的効果を判定した．治験責任 (分担) 医師が評価した細菌学的効果も電子症例報告書に記録した．治験中に出現した (すなわちベースライン以外の) 原因菌については，別途評価し，患者ごとの細菌学的効果には含めなかった. これとは別に治験依頼者は，EA，EOT，及び TOC の各時点で，以下の感染部位別評価基準に従って，ベースライン時に認められた原因菌別に細菌学的効果を評価した．治療期間が 14 日間以降まで延長された場合，Day 14 にも細菌学的効果を評価した. 1) HAP/VAP/HCAP ● 消失：適切な臨床検体から，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が消失した場合．適切な臨床検体培養が得られなかったが，臨床効果が認められた場合は，消失とみなすこととした. ● 不変：適切な臨床検体に，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が引き続き存在していた場合. ● 判定不能：適切な臨床検体培養が得られなかった場合 (検体採取忘れを含む)，又は現感染症を治療するためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合. 2) cUTI ● 消失：尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であったグラム陰性原因菌が 10^3 CFU/mL 未満に減少した場合. ● 不変：尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であったグラム陰性原因菌が 10^3 CFU/mL 以上であった場合. ● 判定不能：尿培養が得られなかった場合 (検体採取忘れを含む)，又は現感染症を治療するためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合. 3) BSI/sepsis ● 消失：血液培養及び/又はその他の一次感染源 (該当する場合) から，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が消失した場合．BSI/sepsis の場合，臨床効果が認められたが，適切な臨床検体培養が得られなかった場合は，消失とみなすこととした. ● 不変：血液培養及び/又はその他の一次感染源において，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が引き続き存在していた場合. ● 判定不能：適切な培養が得られなかった場合 (検体採取忘れを含む)，又は現感染症を治療するためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合. **FUP における感染部位別細菌学的効果の評価基準** ベースライン時に認められた各原因菌に対する個々の細菌学的効果に基づき，各患者の総合的な細菌学的効果を判定した．治験責任 (分担) 医師が評価した細菌学的効果も電子症例報告書に記録した.

項目	内容
	これとは別に治験依頼者は，FUP 時点において，以下の感染部位別評価基準に従ってベースライン時の病原菌別に細菌学的効果を評価した． 1) HAP/VAP/HCAP ● 消失持続 : TOC 後に，適切な臨床検体から，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が消失した場合．適切な臨床検体培養が得られなかったが，TOC 後に臨床効果が認められた場合は，消失とみなすこととした． ● 再発 : TOC 時に消失と判定された後に得られた適切な臨床検体培養から，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が再び検出された場合． ● 不変 : 適切な臨床検体に，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が引き続き存在していた場合． ● 判定不能 : 適切な臨床検体培養が得られなかった場合 (検体採取忘れを含む)，又は現感染症を治療するためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合． 2) cUTI ● 消失持続 : TOC 時に消失が確認された後にいずれかの時点で実施された尿培養，及び FUP 時点の尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であった尿病原菌が，依然として 10^3 CFU/mL 未満であった場合． ● 再発 : TOC 時に消失が確認された後に FUP 時点までのいずれかの時点で実施された尿培養の結果，ベースライン時の尿路病原菌が，10^3 CFU/mL 以上であった場合． ● 不変 : 尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であったグラム陰性原因菌が 10^3 CFU/mL 以上であった場合． ● 判定不能 : 尿培養が得られなかった場合 (検体採取忘れを含む)，又は現感染症を治療するためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合． 3) BSI/sepsis ● 消失持続 : TOC 後に，血液培養又はその他の一次感染源 (該当する場合) において，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が検出されなかった場合．BSI/sepsis の場合，TOC 後に臨床効果が認められたが，適切な臨床検体培養が得られなかった場合は，消失持続とみなすこととした． ● 再発 : TOC 時に消失と判定された後に得られた血液培養又はその他の一次感染源において，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が再び検出された場合． ● 不変 : 血液培養及び/又はその他の一次感染源において，ベースライン時に認められたグラム陰性原因菌が引き続き存在していた場合． ● 判定不能 : 培養が得られなかった場合 (検体採取忘れを含む)，又は現感染症を治療するためにさらなる抗菌薬治療を受けた場合． **投与後出現菌** 治験治療開始後に出現した新たな原因菌は，以下のように，重複感染又は新規感染に分類した． ● 重複感染 : 最初の感染部位から得られた適切な臨床検体において，新たな原因菌が同定された場合．この新たな原因菌により，感染の徴候/症状が新たに発現又は持続していること． ● 新規感染 : 最初の感染部位とは異なる感染部位から得られた適切な臨床検体において，新たな原因菌が同定された場合．この新たな原因菌により，感染の徴候/症状が発現又は持続していること． 2. 薬物動態の評価 セフィデロコルの血漿中薬物濃度 3. 安全性の評価 治験中の有害事象発現の有無を調査した．有害事象は，重篤度，重症度，発現日，転帰日 (転帰が未回復又は不明以外の場合)，有害事象に対する処置，転帰を調査し，治験薬との因果関係を評価した．治験薬との因果関係が「関連あり」と「関連なし」のうち「関連あり」と判断された有害事象を，副作用として取扱った．また，臨床検査，バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数，体温)，心電図を測定し，それらの値の異常変動の有無を評価し

項目	内容
	た.
統計解析方法	1. 有効性の評価 治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を Intent-to-treat (ITT) 集団とし，ITT 集団に含まれ，ベースライン時に適切な臨床検体からグラム陰性原因菌が検出された被験者からなる集団を Microbiological-Intent to Treat (Micro-ITT) 集団とした．Micro-ITT 集団に含まれ，ベースライン時に検出されたグラム陰性菌が中央判定でカルバペネム耐性菌と確認された被験者からなる集団を Carbapenem-Resistant Microbiological-Intent to Treat (CR Micro-ITT) 集団とした．Micro-ITT 集団に含まれ，ベースライン時に検出されたグラム陰性菌の少なくとも 1 つが実施医療機関の検査でカルバペネム耐性菌と確認された被験者からなる集団を CR Micro-ITT 2 集団とした．CR Micro-ITT 集団に含まれ，治験実施計画書に定める重要な構成要素を満たしており，重大な治験実施計画書違反のない被験者からなる集団を Carbapenem-Resistant Microbiologically Evaluable (CR-ME) 集団とした．有効性の主たる解析対象集団は CR Micro-ITT 集団とした (主要及び副次有効性解析)．CR-ME 集団及び Micro-ITT 集団は補足的解析に用いた. 1) 主要評価項目の解析 記述統計量を示した．HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis の患者については，臨床効果の有効率及び 95% 信頼区間を投与群別に算出した．cUTI 患者については，細菌学的効果の菌消失率及び 95% 信頼区間を投与群別に算出した. 2) 副次評価項目の解析 副次評価項目の被験者別及び原因菌別の臨床効果の有効率及び細菌学的効果の菌消失率並びにその 95% 信頼区間を投与群別に算出した. 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率及び 95% 信頼区間を投与群別に算出した. TOC 時点での「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」の複合エンドポイントの有効率を，投与群間で比較した. 各時点における SOFA スコア及び CPIS パラメータ (HAP/VAP/HCAP のみ) について，関連する感染部位別に要約した. 2. 薬物動態の評価 薬物動態の解析は，血漿中セフィデロコル濃度が少なくとも 1 点測定された被験者で構成される薬物動態濃度集団を対象とした．各被験者の血漿中濃度の一覧を示し，評価時点ごとに要約した．可能であれば，腎機能に基づく用量調節群別の要約も行うこととした. 3. 安全性の評価 治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を安全性解析対象集団とした．安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象とし，報告された有害事象は，投与群ごとに MedDRA (バージョン 18.1) で器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) 別に集計した. 有害事象発現率は解析対象例数に対する発現例数の割合とした．バイタルサイン及び臨床検査値の要約統計量を算出した. Day 14 及び Day 28 における全死因死亡率は有効性の副次評価項目，試験終了時点 (EOS) までの死亡は安全性項目と設定していた．しかし，死亡率の全体評価が重要であることから，死亡率の結果は安全性データとして扱った.
実施地域及び施設数	日本の 3 医療機関を含む 16 ヵ国．95 医療機関 (国名 米国，ブラジル，グアテマラ，イギリス，イタリア，クロアチア，ギリシャ，ドイツ，フランス，スペイン，イスラエル，トルコ，台湾，韓国，タイ，日本)
治験期間	2016 年 9 月～2019 年 4 月

表 2.7.6.8-2　観察・検査項目及び実施時期

評価項目	スクリーニング/ベースライン	割付	投与期間					治癒判定時(TOC)	後観察時点 (FUP)	試験終了時点 (EOS)
	Day −2 ～割付日 (割付前)[a]		Day 1	Day 3	早期評価時点 (EA) Day 3～ Day 4	(Day 14)[b]	投与終了時 (EOT)[c]	EOT + 7 (± 2)	EOT + 14 (± 3)	EOT + 28 (± 3)
カルバペネマーゼの迅速診断	X[d]									
同意取得	X									
選択/除外基準確認	X									
背景因子確認	X									
病歴の確認 [e]	X									
診察	X[f]				X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g]	X[g,h]
グラスゴー昏睡尺度の確認	X				X	X	X	X	X	
APACHE II スコアの算出	X									
SOFA スコアの算出	X				X	X	X	X	X	
徴候/症状の臨床的評価	X				X	X	X	X	X	
酸素化の状況 [i]	X				X	X	X	X	X	
人工呼吸器パラメータ (セフィデロコルの投与を受けている人工呼吸器装着患者)				X[j]	X[j]					
胸部 X 線検査 [k] (HAP/VAP/HCAP)	X				X	X	X	X	X	
CPIS パラメータ (HAP/VAP/HCAP)	X				X	X	X	X	X	
妊娠検査 [l]	X									
血液学的検査，生化学的検査，及び尿検査	X				X	X	X	X	X	X[h]
TIBC，トランスフェリン鉄飽和度，ヘプシジン	X							X		
血清クレアチニンからの CrCl	X				X					

評価項目	スクリーニング/ベースライン	割付	投与期間					治癒判定時(TOC)	後観察時点 (FUP)	試験終了時点 (EOS)
	Day −2 ～割付日 (割付前)[a]		Day 1	Day 3	早期評価時点 (EA) Day 3～Day 4	(Day 14)[b]	投与終了時 (EOT)[c]	EOT + 7 (± 2)	EOT + 14 (± 3)	EOT + 28 (± 3)
の算出[m]										
尿中クレアチニンからの CrCl の算出[m]					X					
バイタルサイン[n]	X		X ←	—	—	—	→ X	X	X	X[h]
12 誘導心電図	X									
薬剤投与			X ←	—	—	—	→ X			
臨床効果					X	X	X	X	X	
細菌培養のための生体組織又は体液の採取[o]	X				X	X	X	X	X	
細菌学的効果					X	X	X	X	X	
薬物動態評価用採血 (セフィデロコル群)				X[p]	X[p]					
有害事象	X ←	—	—	—	—	—	—	—	—	→ X
併用治療	X ←	—	—	—	—	—	—	—	—	→ X
入院	X ←	—	—	—	—	—	—	—	—	→ X
生存状況	X ←	—	—	—	—	—	—	—	—	→ X

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score; CrCl = creatinine clearance; EA = Early Assessment; EOS = End of Study; EOT = End of Treatment; FU = Follow-up; HAP/VAP/HCAP = hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia/healthcare-associated pneumonia; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; TIBC = total iron-bindingcapacity

a. スクリーニングと割付 (Day 1) が同日の場合，スクリーニング時及び Day 1 に規定された評価を同日に実施し，評価は重複しないこととした.

b. 治療期間が 14 日間以降まで延長された場合，Day 14 にも評価を行うこととした.

c. EOT の評価は治験治療の投薬終了日に実施した．EOT は少なくとも 1 回の治験薬投与があった後であればいつでもよいが，投薬中の評価と EOT の評価を重複して行う必要はないこととした.

d. 開発中の診断法又は各国の標準治療ではないカルバペネム耐性菌の確定診断法の使用については，同意書の開発中の診断法の項にて，患者又は法定代理人から署名を

得ることとした.

e. 前治療/併用治療の調査を含む.
f. 体重及び身長の測定を含めた詳細な診察 (全項目実施) は，スクリーニング時にのみ実施した.
g. 患者の状態に応じて一部の診察項目を実施した.
h. 治験終了時の評価を電話にて行う場合は，診察，臨床検査，及びバイタルサインの測定は行わなかった.
i. 酸素吸入を受けている患者.
j. セフィデロコルの投与を受けている人工呼吸器装着患者については，薬物動態評価用血液検体を採取する時点で，点滴開始時 (許容される時間枠：0 時間から点滴終了まで) に，定められた人工呼吸器パラメータを記録することとした.
k. ドイツの実施医療機関では，スクリーニング後の胸部 X 線検査が標準治療の一部である (すなわち，胸部 X 線検査が担当医師により臨床的に必要とされる) 実施医療機関では，特別な同意取得なしでいつでもこの検査を実施できることとした．胸部 X 線検査が標準治療でないものの (臨床的に必要とされない)，治験実施計画書に基づき計画された場合，意識のある患者からの同意取得は必須とした．臨床的に必要とされない胸部 X 線検査は，意識がない患者に実施できないこととした.
l. 閉経又は外科的手術により不妊である女性を除き，女性患者に対して尿又は血清による妊娠検査を行った.
m. 血清クレアチニンから CrCl (Cockcroft-Gault 式) 及び eGFR (MDRD 式) を算出した．ベースライン時に eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上であった患者については，最短 2 時間から最長 8 時間まで蓄尿を行うこととした.
n. 血圧 (収縮期圧/拡張期圧)，体温，脈拍数，及び呼吸数.
o. 細菌培養のための生体組織又は体液 (感染部位に関わらず，血液を含む) は，定められた時点において採取するほか，治験責任 (分担) 医師の裁量において採取することとした．2 か所の静脈穿刺部位からの血液サンプルを，治験薬の点滴開始前 48 時間以内に採取し，最初の血液培養結果が陽性の場合のみ，引き続き実施した.
p. 薬物動態評価用採血時期は，治験薬を 6 回以上投与後，Day 3 の点滴開始直前，点滴開始 1 時間後，点滴終了時，及び点滴終了 1 時間後とした．EA 時点で，腎機能が安定しないために用量調節が行われた患者については，用量調節から 24～72 時間以内に追加の薬物動態評価用検体 (上記の各時点における 4 検体に加えて) を採取することとした．早期 EOT の場合は，可能であれば，EOT 時点で可能な限り速やかに 1 本の血液検体を採取することとした.

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

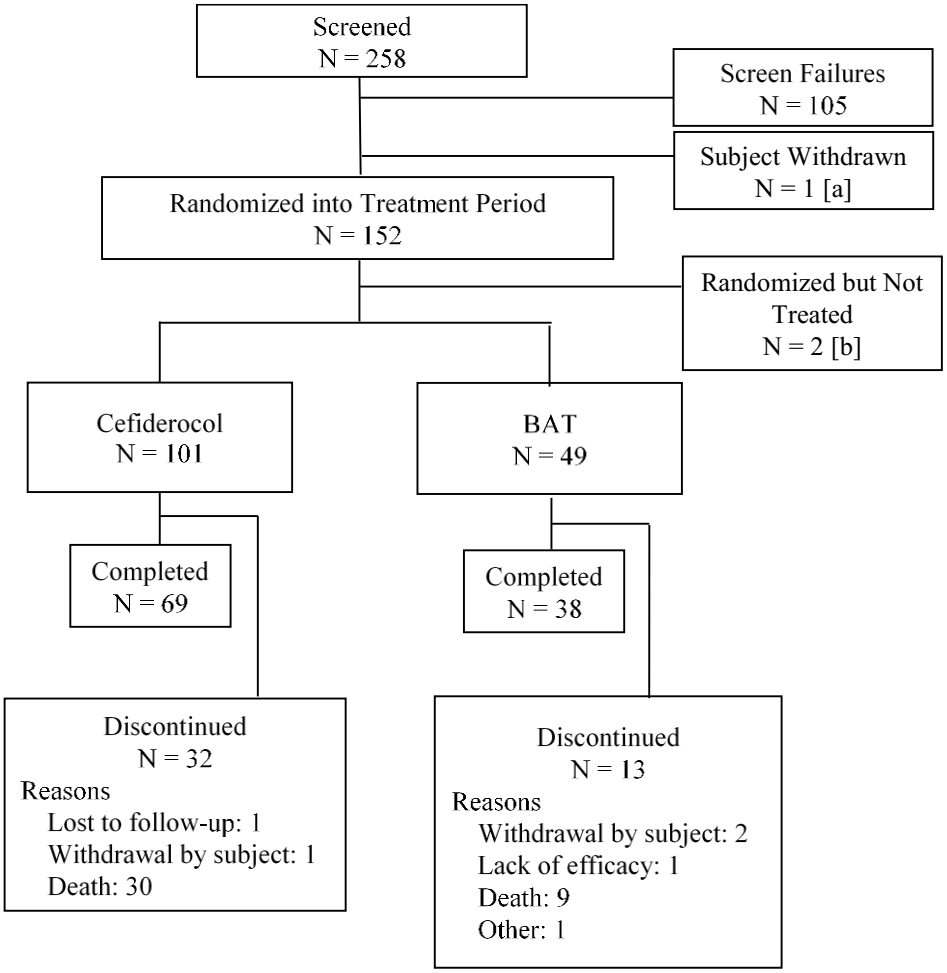
被験者の内訳を図 2.7.6.8-1 及び表 2.7.6.8-3 に，解析対象集団の内訳を表 2.7.6.8-4 に示す.

本治験では 152 例がセフィデロコル群と BAT 群に 2：1 の比で無作為割付され，150 例 (セフィデロコル群 101 例，BAT 群 49 例) が治験薬の投与を受けた．BAT 群の 2 例が未投与であった．治験の完了例の割合はセフィデロコル群で 68.3% (69/101 例)，BAT 群で 74.5% (38/51 例)，中止例の割合はセフィデロコル群で 31.7% (32/101 例)，BAT 群で 25.5% (13/51 例) であった．両群ともに最も多い中止理由は死亡であり，セフィデロコル群 29.7% (30/101 例)，BAT 群 17.6% (9/51 例) であった.

全割付例のうち，セフィデロコル群で 88.1% (89/101 例)，BAT 群で 90.2% (46/51 例) が治験薬の投与を完了した [投与完了の基準は，治癒又は 7 日以上の治験薬の投与 (cUTI の場合は 5 日以上) とした]．投与中止の理由は，セフィデロコル群では，有害事象が 2 例，効果不十分が 2 例，死亡が 7 例，その他が 1 例，BAT 群では，有害事象，効果不十分及びプロトコル逸脱が各 1 例であった.

有効性の主要解析対象集団である CR Micro-ITT 集団は 118 例 (セフィデロコル群 80 例, BAT 群 38 例) であった．Micro-ITT 集団は 130 例 (セフィデロコル群 86 例，BAT 群 44 例)，CR-ME 集団は 80 例 (セフィデロコル群 57 例，BAT 群 23 例) であった．安全性解析対象集団及び ITT 集団は治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた 150 例 (セフィデロコル群 101 例，BAT 群 49 例) であった．薬物動態濃度集団は，血漿中セフィデロコル濃度が少なくとも 1 点測定された 91 例であった．なお，BAT 群の 1 例 ([redacted]) で，BAT の治療失敗後，コンパッショネートユースプログラムを通じてセフィデロコルが投与されたが，本症例は BAT の治療を完了しているため，BAT 群として扱った.

図 2.7.6.8-1 被験者の内訳



BAT = best available therapy
[a] Subject [redacted] was withdrawn by legal representative.
[b] Both subjects were randomized into the BAT group, but did not receive study treatment.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Figure 10-1]

表 2.7.6.8-3 被験者の内訳

	Cefiderocol n (%)	BAT n (%)	Total n (%)
Subjects randomized	101 (100.0)	51 (100.0)	152 (100.0)
Subjects randomized but not treated	0	2 (3.9)	2 (1.3)
Subjects treated	101 (100.0)	49 (96.1)	150 (98.7)
Study status			
Completed the study [a]	69 (68.3)	38 (74.5)	107 (70.4)
Discontinued from the study	32 (31.7)	13 (25.5)	45 (29.6)
Lost to follow-up	1 (1.0)	0	1 (0.7)
Withdrawal by subject	1 (1.0)	2 (3.9)	3 (2.0)
Lack of efficacy	0	1 (2.0)	1 (0.7)
Death	30 (29.7)	9 (17.6)	39 (25.7)
Other	0	1 (2.0)	1 (0.7)

BAT = best available therapy

Percentage was calculated using the number of randomized subjects as the denominator.

[a] Completed study: completed the End of Study visit.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 10-1]

表 2.7.6.8-4 解析対象集団の内訳

	Cefiderocol n (%)	BAT n (%)	Total n (%)
Subjects randomized	101 (100.0)	51 (100.0)	152 (100.0)
Subjects included in ITT	101 (100.0)	49 (96.1)	150 (98.7)
All randomized subjects excluded from ITT	0	2 (3.9)	2 (1.3)
No study drug infusion	0	2 (3.9)	2 (1.3)
Subjects included in Micro-ITT	86 (85.1)	44 (86.3)	130 (85.5)
ITT subjects excluded from Micro-ITT	15 (14.9)	5 (9.8)	20 (13.2)
No appropriate baseline Gram-negative pathogen	15 (14.9)	5 (9.8)	20 (13.2)
Subjects included in CR Micro-ITT2	80 (79.2)	39 (76.5)	119 (78.3)
Micro-ITT subjects excluded from CR Micro-ITT2	6 (5.9)	5 (9.8)	11 (7.2)
Confirmation of non-CR by central and local laboratory (if central laboratory is not available)[a]	6 (5.9)	5 (9.8)	11 (7.2)
Subjects included in CR Micro-ITT	80 (79.2)	38 (74.5)	118 (77.6)
CR Micro-ITT2 subjects excluded from CR Micro-ITT	0	1 (2.0)	1 (0.7)
No confirmation of CR by central laboratory [b]	0	1 (2.0)	1 (0.7)
Subjects included in CR-ME	57 (56.4)	23 (45.1)	80 (52.6)
CR Micro-ITT subjects excluded from CR-ME	23 (22.8)	15 (29.4)	38 (25.0)
Violations of restrictions for concomitant therapy	5 (5.0)	9 (17.6)	14 (9.2)
Subjects with major protocol inclusion or exclusion violations	2 (2.0)	2 (3.9)	4 (2.6)
Treatment uncompliance	11 (10.9)	3 (5.9)	14 (9.2)
No TOC assessment within EOT + 7 (± 2)	5 (5.0)	3 (5.9)	8 (5.3)
Subjects included in Safety Population	101 (100.0)	49 (96.1)	150 (98.7)
All randomized subjects excluded from Safety Population	0	2 (3.9)	2 (1.3)
No study drug infusion	0	2 (3.9)	2 (1.3)
Subjects included in PK Concentration Population	91 (90.1)		
All randomized subjects excluded from PK Concentration Population	10 (9.9)		
No plasma PK sampling for cefiderocol	10 (9.9)		

BAT = best available therapy; CR = carbapenem-resistant; CR-ME = Carbapenem-resistant Microbiological Evaluable population; CR Micro-ITT = Carbapenem-resistant Microbiological Intent-to-treat population; EOT = End of Treatment; ITT = Intent-to-treat population; Micro-ITT = Microbiological Intent-to-treat population; PK = pharmacokinetic; TOC = Test of Cure

Percentage was calculated using the number of randomized subjects as the denominator.

[a] Subjects had a qualifying Gram-negative pathogen at baseline, but did not have confirmation of CR by neither central nor

local laboratory (if central laboratory was not available).
[b] Subject had a qualifying Gram-negative pathogen at baseline, but did not have confirmation of CR by central laboratory.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 11-1]

(2) 被験者特性

CR Micro-ITT 集団での被験者特性を表 2.7.6.8-5 に示す.

被験者特性のうち，BAT 群と比較してセフィデロコル群で 5%以上高かった主な特性は，65 歳以上 [セフィデロコル群 で 62.5% (50/80 例), BAT 群で 44.7% (17/38 例)], 中等度腎障害 (CrCl が 30～50 mL/min) 及び重度腎障害 (CrCl が 30 mL/min 未満) [セフィデロコル群で 41.3% (33/80 例)，BAT 群で 23.7% (9/38 例)]，疾患の重症度が高度 [セフィデロコル群で 62.5% (50/80 例)，BAT 群で 52.6% (20/38 例)] であった．セフィデロコル群と比較して BAT 群で 5%以上高かった主な特性は，ベースライン時の診断が BSI/sepsis [セフィデロコル群の 28.8% (23/80 例)，BAT 群の 36.8% (14/38 例)]，ベースライン時の診断が sepsis [セフィデロコル群の 8.8% (7/80 例)，BAT 群の 15.8% (6/38 例)]，ベースライン時に sepsis の静脈ラインが原発巣だった集団 [セフィデロコル群の 0.0% (0/80 例)，BAT 群の 7.9% (3/38 例)]，疾患の重症度が中等度 [セフィデロコル群の 32.5% (26/80 例)，BAT 群の 39.5% (15/38 例)]，前治療あり [セフィデロコル群の 91.3% (73/80 例)，BAT 群の 100.0% (38/38 例)]，及び HAP/VAP/HCAP で割付時に人工呼吸器をつけていた被験者 [セフィデロコル群で 72.5% (29/40 例)，BAT 群で 78.9% (15/19 例)] であった．その他の被験者特性は，投与群間で全体的に類似していた.

CR Micro-ITT 集団での HAP/VAP/HCAP 患者の割合は 50.0% (59/118 例)，BSI/sepsis 患者は 31.4% (37/118 例)，cUTI 患者は 18.6% (22/118) であった．また，ベースライン時に 1 つのグラム陰性菌が単離された患者は 78.0% (92/118 例)，2 つのグラム陰性菌が単離された患者は 17.8% (21/118 例)，3 つのグラム陰性菌が単離された患者は 3.4% (4/118 例)，4 つのグラム陰性菌が単離された患者は 0.8% (1/118 例) であった.

表 2.7.6.8-5 被験者特性 (CR Micro-ITT 集団)

Characteristic	Cefiderocol (N = 80)	BAT (N = 38)	Total (N = 118)
Age (years)			
N	80	38	118
Mean	63.1	62.1	62.8
Standard deviation	18.7	17.3	18.2
Median	69.0	62.0	68.0
Minimum	21	19	19
Maximum	92	91	92
Age group (n, %)			
< 65 years	30 (37.5)	21 (55.3)	51 (43.2)
≥65 years	50 (62.5)	17 (44.7)	67 (56.8)
Gender (n, %)			
Male	55 (68.8)	29 (76.3)	84 (71.2)
Female	25 (31.3)	9 (23.7)	34 (28.8)
Race (n, %)			
White	48 (60.0)	27 (71.1)	75 (63.6)
Asian	24 (30.0)	9 (23.7)	33 (28.0)

Characteristic	Cefiderocol (N = 80)	BAT (N = 38)	Total (N = 118)
Other	8 (10.0)	2 (5.3)	10 (8.5)
Ethnicity (n, %)			
Hispanic or Latino	10 (12.5)	2 (5.3)	12 (10.2)
Not Hispanic or Latino	64 (80.0)	35 (92.1)	99 (83.9)
Not reported	6 (7.5)	1 (2.6)	7 (5.9)
Region (n, %)			
North America	4 (5.0)	3 (7.9)	7 (5.9)
South America	7 (8.8)	3 (7.9)	10 (8.5)
Europe	45 (56.3)	23 (60.5)	68 (57.6)
Asia-Pacific	24 (30.0)	9 (23.7)	33 (28.0)
Total APACHE II score			
N	80	38	118
Mean	15.8	15.9	15.8
Standard deviation	6.4	6.4	6.3
Median	15.0	14.0	15.0
Minimum	2	2	2
Maximum	29	28	29
Total APACHE II score group (n, %)			
≤ 15	41 (51.3)	21 (55.3)	62 (52.5)
≥ 16	39 (48.8)	17 (44.7)	56 (47.5)
Weight (kg)			
N	80	38	118
Mean	70.42	71.79	70.86
Standard deviation	21.75	20.92	21.41
Median	68.80	65.00	67.10
Minimum	30.0	45.0	30.0
Maximum	156.0	127.0	156.0
Weight group (n, %)			
< 70 kg	42 (52.5)	23 (60.5)	65 (55.1)
≥70 kg	38 (47.5)	15 (39.5)	53 (44.9)
Height (cm)			
N	79	38	117
Mean	165.78	169.31	166.93
Standard deviation	10.65	7.93	9.95
Median	166.00	170.00	168.00
Minimum	141.0	150.0	141.0
Maximum	188.0	182.9	188.0
Body mass index (kg/m^2)			
N	79	38	117
Mean	25.39	25.10	25.30
Standard deviation	7.14	7.54	7.24
Median	24.44	22.86	24.22
Minimum	12.0	15.6	12.0
Maximum	52.4	48.9	52.4
Creatinine clearance (mL/min) [a]			
N	80	38	118
Mean	90.30	98.52	92.95
Standard deviation	84.15	65.11	78.34
Median	64.43	86.86	70.38
Minimum	9.4	14.6	9.4
Maximum	539.6	270.8	539.6
Creatinine clearance renal grading group (n, %) [a]			
≥ 120 mL/min (ARC)	17 (21.3)	11 (28.9)	28 (23.7)
> 80 mL/min to < 120 mL/min (normal)	15 (18.8)	9 (23.7)	24 (20.3)
> 50 mL/min to 80 mL/min (mild)	15 (18.8)	9 (23.7)	24 (20.3)

Characteristic	Cefiderocol (N = 80)	BAT (N = 38)	Total (N = 118)
30 mL/min to 50 mL/min (moderate)	18 (22.5)	6 (15.8)	24 (20.3)
< 30 mL/min (severe)	15 (18.8)	3 (7.9)	18 (15.3)
Clinical diagnosis at baseline (n, %)			
HAP/VAP/HCAP	40 (50.0)	19 (50.0)	59 (50.0)
HAP	16 (20.0)	5 (13.2)	21 (17.8)
VAP	23 (28.8)	12 (31.6)	35 (29.7)
HCAP	1 (1.3)	2 (5.3)	3 (2.5)
BSI/Sepsis	23 (28.8)	14 (36.8)	37 (31.4)
BSI	16 (20.0)	8 (21.1)	24 (20.3)
cIAI	3 (3.8)	2 (5.3)	5 (4.2)
SSSI	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Intravenous line	3 (3.8)	2 (5.3)	5 (4.2)
Other	3 (3.8)	1 (2.6)	4 (3.4)
Unknown	6 (7.5)	3 (7.9)	9 (7.6)
Sepsis	7 (8.8)	6 (15.8)	13 (11.0)
cIAI	2 (2.5)	1 (2.6)	3 (2.5)
SSSI	3 (3.8)	1 (2.6)	4 (3.4)
Intravenous line	0	3 (7.9)	3 (2.5)
Other	2 (2.5)	1 (2.6)	3 (2.5)
cUTI	17 (21.3)	5 (13.2)	22 (18.6)
Severity of disease (n, %)			
Mild	4 (5.0)	3 (7.9)	7 (5.9)
Moderate	26 (32.5)	15 (39.5)	41 (34.7)
Severe	50 (62.5)	20 (52.6)	70 (59.3)
Baseline fever (n, %)			
≥ 38.0 grade Celsius	14 (17.5)	5 (13.2)	19 (16.1)
< 38.0 grade Celsius	66 (82.5)	31 (81.6)	97 (82.2)
Prior therapy (n, %) [b]			
No	7 (8.8)	0	7 (5.9)
Yes	73 (91.3)	38 (100.0)	111 (94.1)
Number of Gram-negative pathogens from appropriate specimen at baseline (n, %)			
1	62 (77.5)	30 (78.9)	92 (78.0)
2	13 (16.3)	8 (21.1)	21 (17.8)
3	4 (5.0)	0	4 (3.4)
4	1 (1.3)	0	1 (0.8)
Sequential Organ Failure Assessment Score			
N	80	38	118
Mean	5.6	5.6	5.6
Standard deviation	4.1	3.9	4.0
Median	4.0	5.5	5.0
Minimum	0	0	0
Maximum	17	16	17
Clinical Pulmonary Infection Score [c]			
N	39	18	57
Mean	5.1	5.0	5.1
Standard deviation	1.6	1.1	1.4
Median	5.0	5.0	5.0
Minimum	2	2	2
Maximum	9	7	9

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ARC = augmented renal clearance; BAT = best available therapy; BSI = blood stream infection; cIAI = complicated intra-abdominal infections; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; SSSI = skin and skin structure infection; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.

[a] Creatinine clearance was calculated using the Cockcroft-Gault formula [((140 - age in years) × (actual weight in kg))/(72 × serum creatinine in mg/dL); multiply by 0.85 if female] based on data from the central laboratory.
[b] Prior antimicrobial therapy taken 2 weeks prior to randomization.
[c] Only collected from subjects with HAP/VAP/HCAP.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 11-2]

CR Micro-ITT 集団でのベースライン時に認められたグラム陰性菌を表 2.7.6.8-6 に，ベースライン時に認められたカルバペネム耐性グラム陰性菌を表 2.7.6.8-7 に示す.

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) で，両群ともに多く認められたベースライン時のグラム陰性菌は，*A. baumannii* [セフィデロコル群 46.3% (37/80 例)，BAT 群 44.7% (17/38 例)]，*K. pneumoniae* [セフィデロコル群 40.0% (32/80 例)，BAT 群 31.6% (12/38 例)]，及び *P. aeruginosa* [セフィデロコル群 21.3% (17/80 例)，BAT 群 28.9% (11/38 例)] であった．*S. maltophilia* は 5 例全てがセフィデロコル群に割付けられた. HAP/VAP/HCAP 患者では, セフィデロコル群の 65.0% (26/40 例) 及び BAT 群の 52.6% (10/19) に，ベースライン時のグラム陰性菌として *A. baumannii* が認められた．ベースライン時のカルバペネム耐性グラム陰性菌も，グラム陰性菌と同様の傾向だった.

表 2.7.6.8-6 ベースライン時に認められたグラム陰性菌の内訳 (CR Micro-ITT 集団)

Diagnosis Pathogen [a]	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
All Infection Sites Combined	N' = 80	N' = 38
Acinetobacter baumannii	37 (46.3)	17 (44.7)
Klebsiella pneumoniae	32 (40.0)	12 (31.6)
Pseudomonas aeruginosa	17 (21.3)	11 (28.9)
Escherichia coli	5 (6.3)	2 (5.3)
Stenotrophomonas maltophilia	5 (6.3)	0
Acinetobacter nosocomialis	2 (2.5)	0
Enterobacter cloacae	2 (2.5)	0
Chryseobacterium indologenes	1 (1.3)	0
Klebsiella oxytoca	1 (1.3)	0
Klebsiella variicola	1 (1.3)	1 (2.6)
Serratia marcescens	1 (1.3)	0
Enterobacter asburiae	0	1 (2.6)
Morganella morganii	0	1 (2.6)
Providencia stuartii	0	1 (2.6)
HAP/VAP/HCAP	N' = 40	N' = 19
Acinetobacter baumannii	26 (65.0)	10 (52.6)
Pseudomonas aeruginosa	11 (27.5)	6 (31.6)
Klebsiella pneumoniae	10 (25.0)	5 (26.3)
Stenotrophomonas maltophilia	5 (12.5)	0
Acinetobacter nosocomialis	2 (5.0)	0
Enterobacter cloacae	2 (5.0)	0
Escherichia coli	2 (5.0)	2 (10.5)
Chryseobacterium indologenes	1 (2.5)	0
Klebsiella oxytoca	1 (2.5)	0
Serratia marcescens	1 (2.5)	0
Enterobacter asburiae	0	1 (5.3)
Klebsiella variicola	0	1 (5.3)

Diagnosis Pathogen [a]	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
BSI/Sepsis	N' = 23	N' = 14
Klebsiella pneumoniae	11 (47.8)	4 (28.6)
Acinetobacter baumannii	10 (43.5)	7 (50.0)
Escherichia coli	2 (8.7)	0
Pseudomonas aeruginosa	2 (8.7)	3 (21.4)
Klebsiella variicola	1 (4.3)	0
Morganella morganii	0	1 (7.1)
Providencia stuartii	0	1 (7.1)
cUTI	N' = 17	N' = 5
Klebsiella pneumoniae	11 (64.7)	3 (60.0)
Pseudomonas aeruginosa	4 (23.5)	2 (40.0)
Acinetobacter baumannii	1 (5.9)	0
Escherichia coli	1 (5.9)	0

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia
Percentage was calculated using N' as the denominator, where N' was the number of subjects who had the specified diagnosis. Baseline pathogens were determined from appropriate clinical specimens collected within the 3 days prior to the first administration of study drug for subjects who had been treated previously with an empiric antibiotic regimen and failed treatment, both clinically and microbiologically. For the other subjects, baseline pathogens were determined from appropriate specimens collected within the 48 hours prior to the start of the first administration of study drug.
[a] Gram-negative pathogens were based on data from the central microbiology laboratory (if available).
[出典：CREDIBE-CR 試験 CSR_Table 11-3]

表 2.7.6.8-7 ベースライン時に認められたカルバペネム耐性グラム陰性菌の内訳 (CR Micro-ITT 集団)

Diagnosis Pathogen [a]	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
All Infection Sites Combined	N' = 80	N' = 38
Acinetobacter baumannii	37 (46.3)	17 (44.7)
Klebsiella pneumoniae	27 (33.8)	12 (31.6)
Pseudomonas aeruginosa	12 (15.0)	10 (26.3)
Stenotrophomonas maltophilia	5 (6.3)	0
Acinetobacter nosocomialis	2 (2.5)	0
Enterobacter cloacae	2 (2.5)	0
Escherichia coli	2 (2.5)	1 (2.6)
HAP/VAP/HCAP	N' = 40	N' = 19
Acinetobacter baumannii	26 (65.0)	10 (52.6)
Klebsiella pneumoniae	6 (15.0)	5 (26.3)
Pseudomonas aeruginosa	6 (15.0)	5 (26.3)
Stenotrophomonas maltophilia	5 (12.5)	0
Acinetobacter nosocomialis	2 (5.0)	0
Enterobacter cloacae	2 (5.0)	0
Escherichia coli	0	1 (5.3)
BSI/Sepsis	N' = 23	N' = 14
Acinetobacter baumannii	10 (43.5)	7 (50.0)
Klebsiella pneumoniae	10 (43.5)	4 (28.6)
Pseudomonas aeruginosa	2 (8.7)	3 (21.4)
Escherichia coli	1 (4.3)	0
cUTI	N' = 17	N' = 5
Klebsiella pneumoniae	11 (64.7)	3 (60.0)

Diagnosis Pathogen [a]	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Pseudomonas aeruginosa	4 (23.5)	2 (40.0)
Acinetobacter baumannii	1 (5.9)	0
Escherichia coli	1 (5.9)	0

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia
Percentage was calculated using N' as the denominator, where N' was the number of subjects who had the specified diagnosis. Baseline pathogens were determined from appropriate clinical specimens collected within the 3 days prior to the first administration of study drug for subjects who had been treated previously with an empiric antibiotic regimen and failed treatment, both clinically and microbiologically. For the other subjects, baseline pathogens were determined from appropriate specimens collected within the 48 hours prior to the start of the first administration of study drug.
[a] Gram-negative pathogens were based on data from the central microbiology laboratory (if available).
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_ Table 14.1.1.5.3]

CR Micro-ITT 集団での Day 1 及び Day 2 における治験薬の投与方法について，単剤投与された被験者の割合は，セフィデロコル群では 82.5% (66/80 例)，BAT 群では 28.9% (11/38 例) であった．BAT 群でコリスチンに基づいた治療法が行われたのは 65.8% (25/38 例) であった．BAT 群のコリスチンの単剤投与は 6 例，それ以外の薬剤 (アミカシン，セフタジジム-アビバクタム，ドリペネム，ホスホマイシン及びゲンタマイシン) の単剤投与は 5 例であった．コリスチンは，セフィデロコル群では投与を禁止していたが，1 例にセフィデロコルとコリスチンが投与された．また，セフィデロコル群では 3 剤投与も禁止していたが，1 例にセフィデロコル，ゲンタマイシン，チゲサイクリンが投与された．

2.7.6.8.2.2 有効性

(1) 主要評価項目

(A) HAP/VAP/HCAP 患者又は BSI/sepsis の患者における TOC 時点での被験者ごとの臨床効果

CR Micro-ITT 集団での被験者ごとの臨床効果の結果を表 2.7.6.8-8 に示す．

HAP/VAP/HCAP 患者では，TOC 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 50.0% (20/40 例)，BAT 群で 52.6% (10/19 例) であった．BSI/sepsis 患者では，TOC 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 43.5% (10/23 例)，BAT 群で 42.9% (6/14 例) であった．

CR-ME 集団 (N = 80)，Micro-ITT 集団 (N = 130)，及び CR Micro ITT2 集団 (N = 119) での TOC 時の臨床効果は，CR Micro-ITT 集団と同様の結果であった．

CR Micro-ITT 集団での TOC 時の臨床効果の部分集団解析で，BAT 群と比較してセフィデロコル群で 10%以上高かった部分集団は，cUTI の被験者，65 歳以上の被験者，ベースライン時にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌が原因菌であった被験者であり，10%以上低かった部分集団は 65 歳未満の被験者であった．

表 2.7.6.8-8 被験者ごとの感染部位別の臨床効果 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	95% CI	BAT (N = 38) n (%)	95% CI
HAP/VAP/HCAP	N' = 40		N' = 19	
End of Treatment				
Clinical cure	24 (60.0)	(43.3, 75.1)	12 (63.2)	(38.4, 83.7)
Clinical failure	13 (32.5)		7 (36.8)	
Indeterminate	3 (7.5)		0	
Test of Cure				
Clinical cure	20 (50.0)	(33.8, 66.2)	10 (52.6)	(28.9, 75.6)
Clinical failure	16 (40.0)		6 (31.6)	
Indeterminate	4 (10.0)		3 (15.8)	
Follow-up				
Sustained clinical cure	20 (50.0)	(33.8, 66.2)	6 (31.6)	(12.6, 56.6)
Relapse	0		3 (15.8)	
Clinical failure	16 (40.0)		6 (31.6)	
Indeterminate	4 (10.0)		4 (21.1)	
BSI/Sepsis	N' = 23		N' = 14	
End of Treatment				
Clinical cure	16 (69.6)	(47.1, 86.8)	7 (50.0)	(23.0, 77.0)
Clinical failure	6 (26.1)		7 (50.0)	
Indeterminate	1 (4.3)		0	
Test of Cure				
Clinical cure	10 (43.5)	(23.2, 65.5)	6 (42.9)	(17.7, 71.1)
Clinical failure	9 (39.1)		7 (50.0)	
Indeterminate	4 (17.4)		1 (7.1)	
Follow-up				
Sustained clinical cure	9 (39.1)	(19.7, 61.5)	4 (28.6)	(8.4, 58.1)
Relapse	1 (4.3)		1 (7.1)	
Clinical failure	9 (39.1)		7 (50.0)	
Indeterminate	4 (17.4)		2 (14.3)	
cUTI	N' = 17		N' = 5	
End of Treatment				
Clinical cure	13 (76.5)	(50.1, 93.2)	3 (60.0)	(14.7, 94.7)
Clinical failure	1 (5.9)		1 (20.0)	
Indeterminate	3 (17.6)		1 (20.0)	
Test of Cure				
Clinical cure	12 (70.6)	(44.0, 89.7)	3 (60.0)	(14.7, 94.7)
Clinical failure	2 (11.8)		1 (20.0)	
Indeterminate	3 (17.6)		1 (20.0)	
Follow-up				
Sustained clinical cure	9 (52.9)	(27.8, 77.0)	3 (60.0)	(14.7, 94.7)
Relapse	1 (5.9)		0	
Clinical failure	2 (11.8)		1 (20.0)	
Indeterminate	5 (29.4)		1 (20.0)	
HAP/VAP/HCAP + BSI/Sepsis	N' = 63		N' = 33	
End of Treatment				
Clinical cure	40 (63.5)	(50.4, 75.3)	19 (57.6)	(39.2, 74.5)
Clinical failure	19 (30.2)		14 (42.4)	
Indeterminate	4 (6.3)		0	
Test of Cure				
Clinical cure	30 (47.6)	(34.9, 60.6)	16 (48.5)	(30.8, 66.5)
Clinical failure	25 (39.7)		13 (39.4)	
Indeterminate	8 (12.7)		4 (12.1)	
Follow-up				

Infection Site	Cefiderocol		BAT	
Time Point	(N = 80)		(N = 38)	
Clinical Outcome	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Sustained clinical cure	29 (46.0)	(33.4, 59.1)	10 (30.3)	(15.6, 48.7)
Relapse	1 (1.6)		4 (12.1)	
Clinical failure	25 (39.7)		13 (39.4)	
Indeterminate	8 (12.7)		6 (18.2)	
All Infection Sites Combined	N' = 80		N' = 38	
End of Treatment				
Clinical cure	53 (66.3)	(54.8, 76.4)	22 (57.9)	(40.8, 73.7)
Clinical failure	20 (25.0)		15 (39.5)	
Indeterminate	7 (8.8)		1 (2.6)	
Test of Cure				
Clinical cure	42 (52.5)	(41.0, 63.8)	19 (50.0)	(33.4, 66.6)
Clinical failure	27 (33.8)		14 (36.8)	
Indeterminate	11 (13.8)		5 (13.2)	
Follow-up				
Sustained clinical cure	38 (47.5)	(36.2, 59.0)	13 (34.2)	(19.6, 51.4)
Relapse	2 (2.5)		4 (10.5)	
Clinical failure	27 (33.8)		14 (36.8)	
Indeterminate	13 (16.3)		7 (18.4)	

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using N' as the denominator where N' was the number of subjects who had the specified infection site. The 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 11-6]

(B) cUTI 患者における TOC 時点での被験者ごとの細菌学的効果(ベースライン時に認められたグラム陰性菌)

CR Micro-ITT 集団での被験者ごとの細菌学的効果の結果を表 2.7.6.8-9 に示す.

cUTI 患者では，TOC 時の細菌学的効果の菌消失率はセフィデロコル群で 52.9% (9/17 例), BAT 群で 20.0% (1/5 例) であった.

CR-ME 集団 (N = 80) 及び Micro-ITT 集団 (N = 130) での TOC 時の細菌学的効果は，CR Micro-ITT 集団と同様の結果であった.

CR Micro-ITT 集団での TOC 時の細菌学的効果の部分集団解析で, BAT 群と比較してセフィデロコル群で 10%以上高かった部分集団は，cUTI の被験者，65 歳以上の被験者，白人の被験者，ベースライン時にカルバペネム耐性腸内細菌科細菌が原因菌であった被験者，APACHE II スコアが 15 以下の被験者であり，10%以上低かった部分集団はなかった.

表 2.7.6.8-9 被験者ごとの感染部位別の細菌学的効果 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site	Cefiderocol		BAT	
Time Point	(N = 80)		(N = 38)	
Microbiological Outcome	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
HAP/VAP/HCAP	N' = 40		N' = 19	
End of Treatment				
Eradication	12 (30.0)	(16.6, 46.5)	5 (26.3)	(9.1, 51.2)
Persistence	15 (37.5)		9 (47.4)	
Indeterminate	13 (32.5)		5 (26.3)	

Infection Site Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	95% CI	BAT (N = 38) n (%)	95% CI
Test of Cure				
Eradication	9 (22.5)	(10.8, 38.5)	4 (21.1)	(6.1, 45.6)
Persistence	8 (20.0)		7 (36.8)	
Indeterminate	23 (57.5)		8 (42.1)	
Follow-up				
Sustained eradication	8 (20.0)	(9.1, 35.6)	3 (15.8)	(3.4, 39.6)
Recurrence	0		1 (5.3)	
Persistence	8 (20.0)		7 (36.8)	
Indeterminate	24 (60.0)		8 (42.1)	
BSI/Sepsis	N' = 23		N' = 14	
End of Treatment				
Eradication	14 (60.9)	(38.5, 80.3)	4 (28.6)	(8.4, 58.1)
Persistence	1 (4.3)		1 (7.1)	
Indeterminate	8 (34.8)		9 (64.3)	
Test of Cure				
Eradication	7 (30.4)	(13.2, 52.9)	4 (28.6)	(8.4, 58.1)
Persistence	3 (13.0)		2 (14.3)	
Indeterminate	13 (56.5)		8 (57.1)	
Follow-up				
Sustained eradication	6 (26.1)	(10.2, 48.4)	3 (21.4)	(4.7, 50.8)
Recurrence	0		0	
Persistence	3 (13.0)		2 (14.3)	
Indeterminate	14 (60.9)		9 (64.3)	
cUTI [a]	N' = 17		N' = 5	
End of Treatment				
Eradication	12 (70.6)	(44.0, 89.7)	1 (20.0)	(0.5, 71.6)
Persistence	0		0	
Indeterminate	5 (29.4)		4 (80.0)	
Test of Cure				
Eradication	9 (52.9)	(27.8, 77.0)	1 (20.0)	(0.5, 71.6)
Persistence	5 (29.4)		1 (20.0)	
Indeterminate	3 (17.6)		3 (60.0)	
Follow-up				
Sustained eradication	7 (41.2)	(18.4, 67.1)	1 (20.0)	(0.5, 71.6)
Recurrence	0		0	
Persistence	5 (29.4)		1 (20.0)	
Indeterminate	5 (29.4)		3 (60.0)	
HAP/VAP/HCAP + BSI/Sepsis	N' = 63		N' = 33	
End of Treatment				
Eradication	26 (41.3)	(29.0, 54.4)	9 (27.3)	(13.3, 45.5)
Persistence	16 (25.4)		10 (30.3)	
Indeterminate	21 (33.3)		14 (42.4)	
Test of Cure				
Eradication	16 (25.4)	(15.3, 37.9)	8 (24.2)	(11.1, 42.3)
Persistence	11 (17.5)		9 (27.3)	
Indeterminate	36 (57.1)		16 (48.5)	
Follow-up				
Sustained eradication	14 (22.2)	(12.7, 34.5)	6 (18.2)	(7.0, 35.5)
Recurrence	0		1 (3.0)	
Persistence	11 (17.5)		9 (27.3)	
Indeterminate	38 (60.3)		17 (51.5)	
All Infection Sites Combined	N' = 80		N' = 38	
End of Treatment				
Eradication	38 (47.5)	(36.2, 59.0)	10 (26.3)	(13.4, 43.1)

Infection Site Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	95% CI	BAT (N = 38) n (%)	95% CI
Persistence	16 (20.0)		10 (26.3)	
Indeterminate	26 (32.5)		18 (47.4)	
Test of Cure				
Eradication	25 (31.3)	(21.3, 42.6)	9 (23.7)	(11.4, 40.2)
Persistence	16 (20.0)		10 (26.3)	
Indeterminate	39 (48.8)		19 (50.0)	
Follow-up				
Sustained eradication	21 (26.3)	(17.0, 37.3)	7 (18.4)	(7.7, 34.3)
Recurrence	0		1 (2.6)	
Persistence	16 (20.0)		10 (26.3)	
Indeterminate	43 (53.8)		20 (52.6)	

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using N' as the denominator where N' was the number of subjects who had the specified infection site. The 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.

[a] Eradication was defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at $\geq 10^5$ colony forming units (CFUs)/mL are reduced to $< 10^3$ CFUs/mL.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 11-7]

(2) 副次評価項目

(A) EOT 及び FUP 時点での被験者ごとの臨床効果 (HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis)

CR Micro-ITT 集団の HAP/VAP/HCAP 患者では，EOT 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 60.0% (24/40 例)，BAT 群で 63.2% (12/19 例)，FUP 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 50.0% (20/40 例)，BAT 群で 31.6% (6/19 例)であった (表 2.7.6.8-8 参照).

BSI/sepsis 患者では，EOT 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 69.6% (16/23 例), BAT 群で 50.0% (7/14 例), FUP 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 39.1% (9/23 例), BAT 群で 28.6% (4/14 例) であった (表 2.7.6.8-8 参照).

(B) EOT，TOC 及び FUP 時点での原因菌ごとの臨床効果 (HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis)

CR Micro-ITT 集団での原因菌ごとの臨床効果の結果を表 2.7.6.8-27 に示す.

ベースライン時に *S. maltophilia* が認められた 5 例中 3 例 (全てセフィデロコル群) で, TOC 時の臨床効果は無効，残りの 2 例は判定不能であった．また，5 例中 4 例に複数感染があり，追加解析では，TOC 時の臨床効果は 5 例全例無効であった．5 例とも治験期間中人工呼吸器を装着しており，*S. maltophilia* が引き続き存在していたため，気管内チューブも装着したままであった．全ての患者で EOT 時及び TOC 時も含めてセフィデロコルの最も高い MIC は 0.25 µg/mL であったことから，セフィデロコルに対する感受性が示唆された.

(C) EOT，TOC 及び FUP 時点での被験者/原因菌ごとの臨床効果 (cUTI)

CR Micro-ITT 集団の cUTI 患者では，TOC 時の臨床効果の有効率は，セフィデロコル群で 70.6% (12/17 例)，BAT 群で 60.0% (3/5 例) であった (表 2.7.6.8-8 参照)．CR Micro-ITT 集団の cUTI 患者での原因菌ごとの臨床効果の結果は表 2.7.6.8-27 に示した.

(D) EOT，TOC 及び FUP 時点での被験者/原因菌ごとの臨床効果 (HAP/VAP/HCAP + BSI/Sepsis，全患者)

CR Micro-ITT 集団の HAP/VAP/HCAP 患者と BSI/Sepsis 患者の合計 (N＝96) では，TOC 時の臨床効果の有効率は，セフィデロコル群で 47.6% (30/63 例)，BAT 群で 48.5% (16/33 例) であった (表 2.7.6.8-8 参照)．CR Micro-ITT 集団の HAP/VAP/HCAP + BSI/Sepsis 患者での原因菌ごとの臨床効果の結果は表 2.7.6.8-27 に示した.

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では，TOC 時の臨床効果の有効率は，セフィデロコル群で 52.5% (42/80 例), BAT 群で 50.0% (19/38 例) であった (表 2.7.6.8-8 参照). CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) での原因菌ごとの臨床効果の結果は表 2.7.6.8-27 に示した.

(E) EOT，TOC 及び FUP 時点でのカルバペネム耐性の原因菌ごとの臨床効果 (HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis，cUTI，HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis，全患者)

CR Micro-ITT 集団でのカルバペネム耐性グラム陰性菌に対するの原因菌ごとの臨床効果の結果を表 2.7.6.8-28 に示す.

EOT，TOC 及び FUP 時のカルバペネム耐性の原因菌ごとの臨床効果の結果は，カルバペネム耐性の有無を問わない原因菌ごとの臨床効果の結果と類似していた.

(F) EOT，TOC 及び FUP 時点での被験者/原因菌ごとの細菌学的効果 (ベースライン時に認められたグラム陰性菌) (HAP/VAP/HCAP 又は BSI/sepsis)

CR Micro-ITT 集団の HAP/VAP/HCAP 患者では，EOT，TOC 及び FUP 時の細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群ではそれぞれ 30.0% (12/40 例)，22.5% (9/40 例) 及び 20.0% (8/40 例)，BAT 群ではそれぞれ 26.3% (5/19 例)，21.1% (4/19 例) 及び 15.8% (3/19 例) であった (表 2.7.6.8-9 参照).

BSI/sepsis 患者では，EOT，TOC 及び FUP 時の細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群ではそれぞれ 60.9% (14/23 例)，30.4% (7/23 例) 及び 26.1% (6/23 例)，BAT 群ではそれぞれ 28.6% (4/14 例)，28.6% (4/14 例) 及び 21.4% (3/14 例) であった (表 2.7.6.8-9 参照).

CR Micro-ITT 集団での原因菌ごとの細菌学的効果の結果を表 2.7.6.8-29 に示す.

(G) EOT 及び FUP 時点での被験者ごとの細菌学的効果 (ベースライン時に認められたグラム陰性菌) (cUTI)

CR Micro-ITT 集団の cUTI 患者では，EOT 及び FUP 時の細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群ではそれぞれ 70.6% (12/17 例) 及び 41.2% (7/17 例)，BAT 群ではそれぞれ 20.0% (1/5 例) 及び 20.0% (1/5 例) であった (表 2.7.6.8-9 参照).

(H) EOT，TOC 及び FUP 時点での原因菌ごとの細菌学的効果 (ベースライン時に認められたグラム陰性菌) (cUTI)

CR Micro-ITT 集団の cUTI 患者での原因菌ごとの細菌学的効果の結果は表 2.7.6.8-29 に示

した.

(I) EOT，TOC 及び FUP 時点での被験者/原因菌ごとの細菌学的効果 (ベースライン時に認められたグラム陰性菌) (HAP/VAP/HCAP + BSI/Sepsis，全患者)

CR Micro-ITT 集団の HAP/VAP/HCAP 患者と BSI/Sepsis 患者の合計 (N＝96) では，TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群で 25.4% (16/63 例)，BAT 群で 24.2% (8/33 例) であった (表 2.7.6.8-9 参照)．CR Micro-ITT 集団の HAP/VAP/HCAP＋BSI/Sepsis 患者での原因菌ごとの細菌学的効果の結果は表 2.7.6.8-29 に示した.

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では, TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は, セフィデロコル群で 31.3% (25/80 例)，BAT 群で 23.7% (9/38 例) であった (表 2.7.6.8-9 参照)．CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) での原因菌ごとの細菌学的効果の結果は表 2.7.6.8-29 に示した.

(J) EOT，TOC 及び FUP 時点でのカルバペネム耐性の原因菌ごとの細菌学的効果 (HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis，cUTI，HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis，全患者)

ベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌ごとの細菌学的効果の結果を表 2.7.6.8-30 に示す.

EOT，TOC 及び FUP 時のカルバペネム耐性の原因菌ごとの細菌学的効果の結果は，カルバペネム耐性の有無を問わない原因菌ごとの細菌学的効果の結果と類似していた.

(K) EOT，TOC 及び FUP 時点でのカルバペネム耐性グラム陰性菌による菌血症に対する細菌学的効果 (全患者)

BSI/sepsis のカテゴリーには原発巣が HAP/VAP/HCAP 又は cUTI の患者は含まれておらず，また，HAP/VAP/HCAP 又は cUTI 患者でも菌血症を合併することもあるため，全患者を対象に菌血症患者を対象とした追加解析を行った．CR Micro-ITT 集団でのカルバペネム耐性グラム陰性菌による菌血症に対する細菌学的効果の結果を表 2.7.6.8-10 に示す.

TOC 時のカルバペネム耐性グラム陰性菌による菌血症に対する細菌学的効果の菌消失率は, セフィデロコル群で 31.8% (7/22 例)，BAT 群で 30.8% (4/13 例)，無効率はセフィデロコル群で 4.5% (1/22 例), BAT 群で 7.7% (1/13 例), 判定不能の割合がセフィデロコル群で 63.6% (14/22 例)，BAT 群で 61.5% (8/13 例) であった．TOC 時の菌血症に対する細菌学的効果は，判定不能の割合が最も多く，菌血症の不変の割合は少なかった．判定不能の理由として，規定時点での血液培養が欠測であったことが考えられる.

グラム陰性菌による菌血症に対する TOC 時の細菌学的効果の見かけ上の有効率は, いずれの群でも判定不能の割合が高いことが影響している可能性があるが, この判定不能の結果は, 必ずしも細菌学的に不変であることを示すものではない．被験者の治療効果をさらに検討するため，原因疾患 (BSI/Sepsis 以外の感染症)，ベースラインの原因菌，EOT 及び TOC 時点の細菌学的効果 (判定不能の場合はその理由) 及び臨床効果を調査した．細菌学的効果が判定不能であったセフィデロコル群 14 例中 6 例，BAT 群 8 例中 3 例が EOT 時点で臨床効果が有

効であり，菌血症が持続していたならば起こりえない判定であった.

表 2.7.6.8-10 グラム陰性菌による菌血症に対する細菌学的効果 (CR Micro-ITT 集団)

	Cefiderocol		BAT	
Time Point	(N = 22)		(N = 13)	
Microbiological Outcome	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Subjects with Gram-negative bacteremia				
End of Treatment				
Eradication	12 (54.5)	(32.2, 75.6)	4 (30.8)	(9.1, 61.4)
Persistence	0		0	
Indeterminate	10 (45.5)		9 (69.2)	
Test of Cure				
Eradication	7 (31.8)	(13.9, 54.9)	4 (30.8)	(9.1, 61.4)
Persistence	1 (4.5)		1 (7.7)	
Indeterminate	14 (63.6)		8 (61.5)	
Follow-up				
Sustained eradication	6 (27.3)	(10.7, 50.2)	3 (23.1)	(5.0, 53.8)
Recurrence	0		0	
Persistence	1 (4.5)		1 (7.7)	
Indeterminate	15 (68.2)		9 (69.2)	

BAT = best available therapy; CI = confidence interval

Percentage was calculated using N' as the denominator where N' was the number of subjects who had the specified infection site. The 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 11-14]

(L) EOT，TOC 及び FUP 時点における臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント (HAP/VAP/HCAP，BSI/sepsis，cUTI，HAP/VAP/HCAP + BSI/sepsis，全患者)

CR Micro-ITT 集団での臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの結果を表 2.7.6.8-11 に示す.

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では，TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率はセフィデロコル群で 30.0% (24/80 例)，BAT 群で 21.1% (8/38 例) であった．CR Micro-ITT 集団の cUTI 患者での TOC 時の複合エンドポイントの有効率はセフィデロコル群で 47.1% (8/17 例)，BAT 群で 20.0% (1/5 例) であった.

表 2.7.6.8-11 感染部位別の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site	Cefiderocol		BAT	
Time Point	(N = 80)		(N = 38)	
Composite Outcome	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
HAP/VAP/HCAP	N' = 40		N' = 19	
End of Treatment				
Response	12 (30.0)	(16.6, 46.5)	5 (26.3)	(9.1, 51.2)
Failure	19 (47.5)		12 (63.2)	
Indeterminate	9 (22.5)		2 (10.5)	
Test of Cure				
Response	9 (22.5)	(10.8, 38.5)	4 (21.1)	(6.1, 45.6)
Failure	18 (45.0)		10 (52.6)	
Indeterminate	13 (32.5)		5 (26.3)	
Follow-up				

Infection Site Time Point Composite Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	95% CI	BAT (N = 38) n (%)	95% CI
Response	8 (20.0)	(9.1, 35.6)	3 (15.8)	(3.4, 39.6)
Failure	18 (45.0)		11 (57.9)	
Indeterminate	14 (35.0)		5 (26.3)	
BSI/Sepsis	N' = 23		N' = 14	
End of Treatment				
Response	13 (56.5)	(34.5, 76.8)	3 (21.4)	(4.7, 50.8)
Failure	7 (30.4)		7 (50.0)	
Indeterminate	3 (13.0)		4 (28.6)	
Test of Cure				
Response	7 (30.4)	(13.2, 52.9)	3 (21.4)	(4.7, 50.8)
Failure	11 (47.8)		7 (50.0)	
Indeterminate	5 (21.7)		4 (28.6)	
Follow-up				
Response	6 (26.1)	(10.2, 48.4)	2 (14.3)	(1.8, 42.8)
Failure	12 (52.2)		8 (57.1)	
Indeterminate	5 (21.7)		4 (28.6)	
cUTI	N' = 17		N' = 5	
End of Treatment				
Response	12 (70.6)	(44.0, 89.7)	1 (20.0)	(0.5, 71.6)
Failure	1 (5.9)		1 (20.0)	
Indeterminate	4 (23.5)		3 (60.0)	
Test of Cure				
Response	8 (47.1)	(23.0, 72.2)	1 (20.0)	(0.5, 71.6)
Failure	6 (35.3)		2 (40.0)	
Indeterminate	3 (17.6)		2 (40.0)	
Follow-up				
Response	7 (41.2)	(18.4, 67.1)	1 (20.0)	(0.5, 71.6)
Failure	6 (35.3)		2 (40.0)	
Indeterminate	4 (23.5)		2 (40.0)	
HAP/VAP/HCAP + BSI/Sepsis	N' = 63		N' = 33	
End of Treatment				
Response	25 (39.7)	(27.6, 52.8)	8 (24.2)	(11.1, 42.3)
Failure	26 (41.3)		19 (57.6)	
Indeterminate	12 (19.0)		6 (18.2)	
Test of Cure				
Response	16 (25.4)	(15.3, 37.9)	7 (21.2)	(9.0, 38.9)
Failure	29 (46.0)		17 (51.5)	
Indeterminate	18 (28.6)		9 (27.3)	
Follow-up				
Response	14 (22.2)	(12.7, 34.5)	5 (15.2)	(5.1, 31.9)
Failure	30 (47.6)		19 (57.6)	
Indeterminate	19 (30.2)		9 (27.3)	
All Infection Sites Combined	N' = 80		N' = 38	
End of Treatment				
Response	37 (46.3)	(35.0, 57.8)	9 (23.7)	(11.4, 40.2)
Failure	27 (33.8)		20 (52.6)	
Indeterminate	16 (20.0)		9 (23.7)	
Test of Cure				
Response	24 (30.0)	(20.3, 41.3)	8 (21.1)	(9.6, 37.3)
Failure	35 (43.8)		19 (50.0)	
Indeterminate	21 (26.3)		11 (28.9)	
Follow-up				
Response	21 (26.3)	(17.0, 37.3)	6 (15.8)	(6.0, 31.3)
Failure	36 (45.0)		21 (55.3)	

Infection Site	Cefiderocol		BAT	
Time Point	(N = 80)		(N = 38)	
Composite Outcome	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Indeterminate	23 (28.8)		11 (28.9)	

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using N' as the denominator where N' was the number of subjects who had the specified infection site. The 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 11-16]

(M) TOC 時点における，「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」の複合エンドポイント

CR Micro-ITT 集団での「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」の複合エンドポイントの結果を表 2.7.6.8-12 に示す.

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では，TOC 時のこの複合エンドポイントの有効率は，セフィデロコル群で 62.5% (50/80 例)，BAT 群で 60.5% (23/38 例) であった.

表 2.7.6.8-12 TOC 時点における感染部位別の「生存」と「治療無効又は薬物関連毒性による抗菌治療の変更なし」の複合エンドポイント (CR Micro-ITT 集団)

	Cefiderocol		BAT		
Infection Site	(N = 80)		(N = 38)		
Composite Outcome	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	Difference (95% CI)
HAP/VAP/HCAP	N' = 40		N' = 19		
Response	22 (55.0)	(38.5, 70.7)	12 (63.2)	(38.4, 83.7)	
Failure	18 (45.0)		7 (36.8)		
BSI/Sepsis	N' = 23		N' = 14		
Response	15 (65.2)	(42.7, 83.6)	8 (57.1)	(28.9, 82.3)	
Failure	8 (34.8)		6 (42.9)		
cUTI	N' = 17		N' = 5		
Response	13 (76.5)	(50.1, 93.2)	3 (60.0)	(14.7, 94.7)	
Failure	4 (23.5)		2 (40.0)		
All Infection Sites Combined	N' = 80		N' = 38		
Response	50 (62.5)	(51.0, 73.1)	23 (60.5)	(43.4, 76.0)	1.1 (-17.7,20.0)
Failure	30 (37.5)		15 (39.5)		

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using N' as the denominator where N' was the number of subjects who had the specified infection site. The 95% CI for each treatment group was calculated using Clopper-Pearson method and 95% CI for treatment difference was calculated using Wald method.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 11-17]

(N) EOT，TOC 及び FUP 時点での CPIS パラメータ (HAP/VAP/HCAP のみ)

CR Micro-ITT 集団での HAP/VAP/HCAP 患者の CPIS パラメータのベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-13 に示す.

HAP/VAP/HCAP 患者では，ベースライン時の CPIS パラメータの平均値はセフィデロコル群で 5.1，BAT 群で 5.0 であり，中央値はセフィデロコル群と BAT 群でともに 5.0 であった.

いずれの投与群でも EOT，TOC 及び FU 時点で CPIS パラメータはベースラインより減少した．TOC 時の CPIS パラメータのベースラインからの変化量の平均値及び中央値は，セフィデロコル群ではそれぞれ−3.1 及び−4.0，BAT 群ではそれぞれ−2.7 及び−2.5 であった．

表 2.7.6.8-13　HAP/VAP/HCAP 患者での CPIS パラメータのベースラインからの変化量 (CR Micro-ITT 集団)

Time Point	Cefiderocol (N = 80)			BAT (N = 38)		
Statistic	Baseline	Post	Change	Baseline	Post	Change
Baseline [a]						
N' [b]	39			18		
Mean	5.1			5.0		
Standard deviation	1.6			1.1		
Median	5.0			5.0		
Minimum	2			2		
Maximum	9			7		
End of Treatment						
N* [c]	33	33	33	17	17	17
Mean	5.2	2.8	-2.5	5.0	3.1	-1.9
Standard deviation	1.6	2.1	2.2	1.1	1.8	1.7
Median	5.0	3.0	-3.0	5.0	3.0	-1.0
Minimum	3	0	-7	2	0	-4
Maximum	9	9	3	7	6	1
Test of Cure						
N* [c]	27	27	27	14	14	14
Mean	5.3	2.3	-3.1	5.0	2.3	-2.7
Standard deviation	1.7	2.1	2.1	1.2	1.9	2.2
Median	5.0	2.0	-4.0	5.0	2.0	-2.5
Minimum	3	0	-6	2	0	-6
Maximum	9	7	2	7	6	2
Follow-up						
N* [c]	26	26	26	13	13	13
Mean	5.3	1.9	-3.4	5.2	2.5	-2.7
Standard deviation	1.7	2.1	1.8	0.9	1.9	1.9
Median	5.0	1.0	-4.0	5.0	2.0	-3.0
Minimum	3	0	-8	4	0	-5
Maximum	9	7	1	7	5	1

BAT = best available therapy; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

[a] Baseline was defined as the last measurement prior to receipt of the first infusion of study drug.

[b] N' was the number of subjects with baseline measurements.

[c] N* was the number of subjects with both baseline and postbaseline measurements.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 11-18]

(O)　EOT，TOC 及び FUP 時点における SOFA スコア

CR Micro-ITT 集団での SOFA スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.8-14 に示す．

CR Micro-ITT 集団全体 (感染部位全体) では，ベースライン時の SOFA スコアの平均値は両群ともに 5.6 であり，中央値はセフィデロコル群で 4.0，BAT 群で 5.5 であった．いずれの投与群でも EOT，TOC 及び FUP 時の SOFA スコアの平均値及び中央値のベースラインから

の減少が認められた (ベースラインからの変化量 平均値: −0.9～−1.9, 中央値−0.5～−1.0).

表 2.7.6.8-14 感染部位別の SOFA スコアのベースラインからの変化量 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site	Cefiderocol (N = 80)			BAT (N = 38)		
Time Point						
Statistic	Baseline	Post	Change	Baseline	Post	Change
HAP/VAP/HCAP						
Baseline [a]						
N' [b]	40			19		
Mean	6.7			6.7		
Standard deviation	4.1			3.1		
Median	6.0			8.0		
Minimum	1			1		
Maximum	17			13		
End of Treatment						
N* [c]	33	33	33	18	18	18
Mean	6.2	5.4	-0.7	6.6	4.9	-1.6
Standard deviation	3.9	4.3	3.6	3.2	3.4	2.6
Median	5.0	5.0	-1.0	7.5	4.0	-2.0
Minimum	1	0	-8	1	1	-6
Maximum	14	14	8	13	12	3
Test of Cure						
N* [c]	27	27	27	14	14	14
Mean	6.2	4.9	-1.3	6.9	5.1	-1.7
Standard deviation	3.8	5.1	5.0	3.2	2.2	2.9
Median	5.0	4.0	-1.0	7.5	5.0	-1.5
Minimum	1	0	-10	3	2	-6
Maximum	14	18	10	13	10	2
Follow-up						
N* [c]	26	26	26	14	14	14
Mean	6.1	4.0	-2.1	6.6	4.6	-2.0
Standard deviation	3.9	4.6	4.4	3.2	2.0	2.9
Median	4.5	2.0	-2.5	6.5	4.0	-1.0
Minimum	1	0	-10	3	1	-8
Maximum	14	17	8	13	8	1
BSI/Sepsis						
Baseline [a]						
N' [b]	23			14		
Mean	5.8			5.2		
Standard deviation	3.6			4.6		
Median	7.0			3.5		
Minimum	0			0		
Maximum	11			16		
End of Treatment						
N* [c]	19	19	19	14	14	14
Mean	5.4	3.3	-2.1	5.2	5.0	-0.2
Standard deviation	3.6	3.3	3.7	4.6	5.2	2.8
Median	4.0	2.0	-2.0	3.5	3.0	-0.5
Minimum	0	0	-10	0	0	-5
Maximum	11	11	5	16	18	6
Test of Cure						
N* [c]	14	14	14	11	11	11
Mean	5.3	3.2	-2.1	4.3	4.5	0.2
Standard deviation	3.7	3.4	2.5	3.7	5.5	4.1

Infection Site	Cefiderocol			BAT		
Time Point	(N = 80)			(N = 38)		
Statistic	Baseline	Post	Change	Baseline	Post	Change
Median	5.5	2.0	-2.0	3.0	4.0	0.0
Minimum	0	0	-7	0	0	-7
Maximum	10	11	1	11	17	7
Follow-up						
N* [c]	15	15	15	9	9	9
Mean	5.1	2.0	-3.1	4.0	3.8	-0.2
Standard deviation	3.6	2.1	3.1	3.0	4.0	4.4
Median	4.0	1.0	-1.0	3.0	5.0	-1.0
Minimum	0	0	-8	1	0	-7
Maximum	10	6	0	10	11	7
cUTI						
Baseline [a]						
N' [b]	17			5		
Mean	2.9			2.6		
Standard deviation	3.6			3.1		
Median	2.0			1.0		
Minimum	0			0		
Maximum	14			6		
End of Treatment						
N* [c]	14	14	14	3	3	3
Mean	2.6	2.1	-0.6	2.0	0.7	-1.3
Standard deviation	3.7	3.5	1.3	3.5	1.2	2.3
Median	2.0	1.0	-1.0	0.0	0.0	0.0
Minimum	0	0	-3	0	0	-4
Maximum	14	13	2	6	2	0
Test of Cure						
N* [c]	15	15	15	3	3	3
Mean	2.7	2.1	-0.6	2.0	0.7	-1.3
Standard deviation	3.6	2.9	2.0	3.5	1.2	2.3
Median	2.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Minimum	0	0	-4	0	0	-4
Maximum	14	11	4	6	2	0
Follow-up						
N* [c]	13	13	13	3	3	3
Mean	1.8	1.7	-0.1	2.0	0.0	-2.0
Standard deviation	1.9	2.3	2.5	3.5	0.0	3.5
Median	2.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Minimum	0	0	-5	0	0	-6
Maximum	6	8	6	6	0	0
All Infection Sites Combined						
Baseline [a]						
N' [b]	80			38		
Mean	5.6			5.6		
Standard deviation	4.1			3.9		
Median	4.0			5.5		
Minimum	0			0		
Maximum	17			16		
End of Treatment						
N* [c]	66	66	66	35	35	35
Mean	5.2	4.1	-1.1	5.6	4.6	-1.0
Standard deviation	4.0	4.1	3.3	3.9	4.2	2.7
Median	4.0	2.5	-1.0	5.0	3.0	-1.0
Minimum	0	0	-10	0	0	-6
Maximum	14	14	8	16	18	6

Infection Site	Cefiderocol (N = 80)			BAT (N = 38)		
Time Point						
Statistic	Baseline	Post	Change	Baseline	Post	Change
Test of Cure						
N* [c]	56	56	56	28	28	28
Mean	5.0	3.8	-1.3	5.3	4.4	-0.9
Standard deviation	3.9	4.3	3.8	3.7	3.9	3.4
Median	4.0	2.0	-1.0	5.0	4.5	-0.5
Minimum	0	0	-10	0	0	-7
Maximum	14	18	10	13	17	7
Follow-up						
N* [c]	54	54	54	26	26	26
Mean	4.8	2.9	-1.9	5.2	3.8	-1.4
Standard deviation	3.8	3.7	3.8	3.4	3.1	3.5
Median	4.0	1.5	-1.0	5.0	4.0	-1.0
Minimum	0	0	-10	0	0	-8
Maximum	14	17	8	13	11	7

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

[a] Baseline was defined as the last measurement prior to receipt of the first infusion of study drug.

[b] N' was the number of subjects with baseline measurements.

[c] N* was the number of subjects with both baseline and postbaseline measurements.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 11-19]

2.7.6.8.2.3 薬物動態

薬物動態濃度集団 (N＝91，全用量) での Day 3 のセフィデロコルの血漿中濃度の幾何平均値 (範囲) は，点滴静注開始前で 42.4 (7.28～224) μg/mL，点滴静注開始 1 時間後で 80.5 (19.3～1110) μg/mL, 点滴静注終了時で 91.2 (16.4～1220) μg/mL, 点滴静注終了 1 時間後で 74.0 (13.3～303) μg/mL であった.

腎機能が変化したため用量調節を行い，追加で薬物濃度測定された被験者では，セフィデロコルの血漿中濃度の幾何平均値 (範囲) は，点滴静注開始前で 49.2 (16.9～131) μg/mL，点滴静注開始 1 時間後で 77.3 (41.5～166) μg/mL，点滴静注終了時で 88.0 (68.3～135) μg/mL，点滴静注終了 1 時間後で 83.8 (19.6～166) μg/mL であった.

早期 EOT 時のセフィデロコルの血漿中濃度の幾何平均値 (範囲) は，33.8 (13.6～80.3) μg/mL であった.

2.7.6.8.2.4 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.8-15 に示す.

安全性解析対象集団での有害事象の発現率はセフィデロコル群で 91.1% (92/101 例)，BAT 群で 95.9% (47/49 例) であり，いずれの投与群でも 90%を超えていた．副作用の発現率はセフィデロコル群で 14.9% (15/101 例)，BAT 群で 22.4% (11/49 例) であった．EOS までの死亡に至った有害事象 (EOS 時に継続しており，後に転帰死亡となった重篤な有害事象も含む) の発現率は，セフィデロコル群で 33.7% (34/101 例)，BAT 群で 18.4% (9/49 例) であった．セフィデロコル群では，治験責任医師又は治験依頼者により治験薬との因果関係がありと判断された死亡は

なかった．重篤な有害事象の発現率は，セフィデロコル群で 49.5% (50/101 例)，BAT 群で 46.9% (23/49 例) であった．全体で 6 例 (セフィデロコル群 1 例，BAT 群 5 例) が重篤な副作用であった．有害事象による中止の発現率は，セフィデロコル群で 9.9% (10/101 例)，BAT 群で 6.1% (3/49 例) であった．

表 2.7.6.8-15　有害事象の概要

	Cefiderocol (N = 101)		BAT (N = 49)		Total (N = 150)	
Adverse Event Category	Subjects n (%)	Events n'	Subjects n (%)	Events n'	Subjects n (%)	Events n'
AEs	92 (91.1)	634	47 (95.9)	311	139 (92.7)	945
Treatment-related AEs	15 (14.9)	27	11 (22.4)	16	26 (17.3)	43
Death	34 (33.7)	45	9 (18.4)	14	43 (28.7)	59
SAEs	50 (49.5)	92	23 (46.9)	36	73 (48.7)	128
Treatment-related SAEs	1 (1.0)	1	5 (10.2)	7	6 (4.0)	8
Discontinuation due to AEs	10 (9.9)	12	3 (6.1)	3	13 (8.7)	15
Discontinuation due to treatment-related AEs	3 (3.0)	3	2 (4.1)	2	5 (3.3)	5

AEs = adverse events; BAT = best available therapy; SAEs = serious adverse events
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit were defined as treatment emergent.
One subject received cefiderocol after completing and failing BAT; this subject was included under BAT in this table.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-4，Table 14.3.1.1.1]

いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象を表 2.7.6.8-16 に，事象別の全ての有害事象発現率を表 2.7.6.8-31 に示す．

最も多く認められた SOC 分類 (いずれかの投与群で発現率 30%以上) は，胃腸障害 [セフィデロコル群 49.5% (50/101 例), BAT 群 40.8% (20/49 例), 以下同順], 感染症および寄生虫症 [50.5% (51/101 例)，49.0% (24/49 例)]，代謝および栄養障害 [32.7% (33/101 例)，30.6% (15/49 例)]，臨床検査 [32.7% (33/101 例), 28.6% (14/49 例)], 一般・全身障害および投与部位の状態 [30.7% (31/101 例)，26.5% (13/49 例)] であった．

最も多く認められた有害事象 (いずれかの投与群で発現率 10%以上) は，下痢，発熱，敗血症性ショック，嘔吐，低カリウム血症，急性腎不全，高カリウム血症であった．BAT 群と比較してセフィデロコル群の発現率の方が 5%より高かった有害事象は，下痢，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加，胸水，及び胸痛であった．セフィデロコル群と比較して BAT 群で発現率の差が 5%より大きかった有害事象は，低カリウム血症，高カリウム血症，発疹，及びうつ病であった．

表 2.7.6.8-16 いずれかの群で発現率 5%以上の有害事象

Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
Subjects with adverse events	92 (91.1)	47 (95.9)	139 (92.7)
下痢	19 (18.8)	6 (12.2)	25 (16.7)
発熱	14 (13.9)	6 (12.2)	20 (13.3)
敗血症性ショック	13 (12.9)	7 (14.3)	20 (13.3)
嘔吐	13 (12.9)	7 (14.3)	20 (13.3)
褥瘡性潰瘍	10 (9.9)	4 (8.2)	14 (9.3)
低カリウム血症	9 (8.9)	7 (14.3)	16 (10.7)
肝機能検査異常	8 (7.9)	4 (8.2)	12 (8.0)
便秘	8 (7.9)	3 (6.1)	11 (7.3)
低血圧	8 (7.9)	3 (6.1)	11 (7.3)
貧血	8 (7.9)	2 (4.1)	10 (6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (7.9)	1 (2.0)	9 (6.0)
胸水	8 (7.9)	1 (2.0)	9 (6.0)
急性腎不全	7 (6.9)	5 (10.2)	12 (8.0)
呼吸困難	7 (6.9)	2 (4.1)	9 (6.0)
悪心	7 (6.9)	2 (4.1)	9 (6.0)
肺炎	7 (6.9)	1 (2.0)	8 (5.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.9)	0	7 (4.7)
腹痛	6 (5.9)	4 (8.2)	10 (6.7)
低マグネシウム血症	6 (5.9)	4 (8.2)	10 (6.7)
血小板減少症	6 (5.9)	4 (8.2)	10 (6.7)
胸痛	6 (5.9)	0	6 (4.0)
高カリウム血症	5 (5.0)	6 (12.2)	11 (7.3)
激越	5 (5.0)	2 (4.1)	7 (4.7)
末梢性浮腫	5 (5.0)	2 (4.1)	7 (4.7)
敗血症	4 (4.0)	3 (6.1)	7 (4.7)
発疹	3 (3.0)	4 (8.2)	7 (4.7)
徐脈	3 (3.0)	3 (6.1)	6 (4.0)
代謝性アシドーシス	3 (3.0)	3 (6.1)	6 (4.0)
不眠症	2 (2.0)	3 (6.1)	5 (3.3)
うつ病	0	3 (6.1)	3 (2.0)

BAT = best available therapy
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit were defined as treatment-emergent.
One subject received cefiderocol after completion of BAT; this subject was included under BAT in this table.
MedDRA/ver.18.1

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-5，Table 14.3.1.3.1]

副作用発現率を表 2.7.6.8-17 に示す.

3 例以上に発現した副作用は，ALT 増加及び AST 増加 [いずれもセフィデロコル群のみで 3.0% (3/101 例)]，急性腎不全 [BAT 群のみで 8.2% (4/49 例)] であった.

表 2.7.6.8-17 副作用発現率

System Organ Class - Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
Subjects with treatment-related AEs	15 (14.9)	11 (22.4)	26 (17.3)
胃腸障害	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
腹水	1 (1.0)	0	1 (0.7)
下痢	2 (2.0)	0	2 (1.3)
上部消化管出血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
嘔吐	0	1 (2.0)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.0)	0	2 (1.3)
浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.7)
発熱	1 (1.0)	0	1 (0.7)
免疫系障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
偽膜性大腸炎	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
敗血症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
敗血症性ショック	0	1 (2.0)	1 (0.7)
臨床検査	8 (7.9)	2 (4.1)	10 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	0	3 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.0)	0	3 (2.0)
血中クレアチン増加	0	1 (2.0)	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血圧上昇	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝酵素上昇	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肝機能検査異常	2 (2.0)	0	2 (1.3)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
低カリウム血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
代謝性アシドーシス	0	1 (2.0)	1 (0.7)
神経系障害	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
味覚異常	1 (1.0)	0	1 (0.7)
てんかん重積状態	0	1 (2.0)	1 (0.7)
腎および尿路障害	0	5 (10.2)	5 (3.3)
急性腎不全	0	4 (8.2)	4 (2.7)
腎障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
胸水	1 (1.0)	0	1 (0.7)
呼吸停止	0	1 (2.0)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.0)	0	2 (1.3)
薬疹	1 (1.0)	0	1 (0.7)
発疹	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血管障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
高血圧	1 (1.0)	0	1 (0.7)

AEs = adverse events; BAT = best available therapy
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit were defined as treatment emergent. Although a subject may have had 2 or more AEs, the subject was counted only once within a System Organ Class category. The same subject may have contributed to 2 or more Preferred Terms in the same System Organ Class category.
One subject received cefiderocol after completion of BAT; this subject was included under BAT in this table.
MedDRA/ver.18.1

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-6，Table 14.3.1.2.2]

重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.8-18 に，高度な有害事象発現率を表 2.7.6.8-19 に示す.

高度な有害事象の発現率はセフィデロコル群で 42.6% (43/101 例)，BAT 群で 44.9% (22/49 例)であった. 高度な有害事象で最も多く認められた SOC 分類 (いずれかの投与群で発現率 10%超)は，感染症および寄生虫症 [セフィデロコル群 24.8% (25/101 例)，BAT 群 20.4% (10/49 例)] であった．全体で高度な副作用は 7 例に発現した.

- セフィデロコル群の [redacted] は，高度な有害事象トランスアミナーゼ上昇を発現した．新たな治療は治験薬のみであったこと，肝の超音波検査でも正常であり，他に説明可能な要因がなかったため，本事象は治験薬との因果関係がありと判断され，治験薬の中止に至った．本事象は回復した.
- セフィデロコル群の [redacted] は，高度な有害事象 ALT 増加及び AST 増加を発現した．本事象は治験薬との因果関係はありと判断されたが, 非重篤であり, 治験薬の処置なしで, いずれの事象も回復した.
- BAT 群の [redacted] は，高度で重篤な有害事象てんかん重積状態を発現した．本事象は治験薬 (シプロフロキサシン誘発) との因果関係がありと判断され，治験薬の中止に至った．その後，Day 24 に全身健康状態低下により死亡した.
- BAT 群の [redacted] は，高度で重篤な有害事象アナフィラキシー反応を発現した．本事象は治験薬との因果関係がありと判断され，治験薬の中止に至った．本事象は回復した.
- BAT 群の [redacted] は，高度な有害事象血中クレアチン増加，代謝性アシドーシス，呼吸停止，及び急性腎不全を発現し，これらの事象は治験薬 (コリスチン及びホスホマイシン) との因果関係がありと判断された. 代謝性アシドーシス, 呼吸停止, 及び急性腎不全は重篤な有害事象であり，被験者の死亡に至った.
- BAT 群の [redacted] は, 高度で重篤な有害事象急性腎不全を発現した. 本事象は治験薬 (コリスチン) との因果関係がありと判断された．治験薬の投与を減量し，EOS 時点で生存していた.
- 治療失敗 (臨床効果及び細菌学的効果の両方) で治験薬の投与を完了した BAT 群の [redacted] は，高度で重篤な有害事象敗血症性ショックを発現した．本事象は治験薬 (BAT の無効による) との因果関係がありと判断された．また，高度な有害事象心停止 (2 件) を発現し, 被験者の死亡に至った. 本事象は, 治験薬との因果関係はなしと判断された.

表 2.7.6.8-18 重症度別の有害事象発現率

Adverse Events Maximum Severity	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
Subjects with adverse events	92 (91.1)	47 (95.9)	139 (92.7)
Mild	23 (22.8)	9 (18.4)	32 (21.3)
Moderate	26 (25.7)	16 (32.7)	42 (28.0)
Severe	43 (42.6)	22 (44.9)	65 (43.3)

BAT = best available therapy

Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit were defined as treatment-emergent. Subjects experiencing more than 1 adverse event within each Preferred Term and System Organ Class category were only counted

once, and the most severe adverse events were counted.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-7, Table 14.3.1.4]

表 2.7.6.8-19 高度な有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
Subjects with severe adverse events	43 (42.6)	22 (44.9)	65 (43.3)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
後腹膜リンパ節腫脹	1 (1.0)	0	1 (0.7)
心臓障害	8 (7.9)	4 (8.2)	12 (8.0)
徐脈	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
心停止	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
うっ血性心不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
心筋梗塞	1 (1.0)	0	1 (0.7)
無脈性電気活動	0	1 (2.0)	1 (0.7)
上室性頻脈	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胃腸障害	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
腹痛	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胃腸出血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腸管虚血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
下部消化管出血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
悪心	0	1 (2.0)	1 (0.7)
膵炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
小腸閉塞	1 (1.0)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (5.9)	3 (6.1)	9 (6.0)
無力症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
全身健康状態低下	0	1 (2.0)	1 (0.7)
全身性浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.7)
多臓器不全	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
発熱	3 (3.0)	0	3 (2.0)
突然死	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	3 (3.0)	0	3 (2.0)
慢性肝不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝硬変	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
免疫系障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	25 (24.8)	10 (20.4)	35 (23.3)
菌血症	2 (2.0)	0	2 (1.3)
医療機器関連感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
蓄膿	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
心内膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
エンテロバクター性敗血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腸球菌性菌血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腸球菌感染	2 (2.0)	0	2 (1.3)
髄膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
壊死性筋膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
骨髄炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺炎	6 (5.9)	0	6 (4.0)
細菌性肺炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
敗血症	3 (3.0)	0	3 (2.0)
敗血症性ショック	13 (12.9)	6 (12.2)	19 (12.7)
ブドウ球菌感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)

System Organ Class - Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
全身性カンジダ	1 (1.0)	0	1 (0.7)
臨床検査	8 (7.9)	2 (4.1)	10 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.0)	0	4 (2.7)
血中ビリルビン増加	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血中クレアチン増加	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肝機能検査異常	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
低ナトリウム血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
代謝性アシドーシス	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
四肢痛	0	1 (2.0)	1 (0.7)
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 (2.0)	0	2 (1.3)
膀胱新生物	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺の悪性新生物	1 (1.0)	0	1 (0.7)
神経系障害	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
神経学的代償不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
四肢麻痺	0	1 (2.0)	1 (0.7)
てんかん重積状態	0	1 (2.0)	1 (0.7)
腎および尿路障害	6 (5.9)	3 (6.1)	9 (6.0)
急性腎不全	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
無尿	1 (1.0)	0	1 (0.7)
乏尿	2 (2.0)	0	2 (1.3)
腎尿細管性アシドーシス	0	1 (2.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (7.9)	2 (4.1)	10 (6.7)
急性呼吸不全	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
閉塞性気道障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胸水	1 (1.0)	0	1 (0.7)
誤嚥性肺炎	2 (2.0)	0	2 (1.3)
肺空洞形成	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺高血圧症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
呼吸性アシドーシス	1 (1.0)	0	1 (0.7)
呼吸停止	0	1 (2.0)	1 (0.7)
呼吸不全	3 (3.0)	0	3 (2.0)
血管障害	5 (5.0)	1 (2.0)	6 (4.0)
高血圧クリーゼ	1 (1.0)	0	1 (0.7)
低血圧	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
末梢動脈血栓症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
ショック	1 (1.0)	0	1 (0.7)

BAT = best available therapy
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit were defined as treatment-emergent. Subjects experiencing more than 1 adverse event within each Preferred Term and System Organ Class category were only counted once.
MedDRA/ver.18.1

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-8，Table 14.3.1.4]

(2) 死亡

死亡に至った有害事象発現率を表 2.7.6.8-20 に，死亡例一覧を表 2.7.6.8-21 に，死亡例の詳細を表 2.7.6.8-32 に示す.

死亡に至った有害事象発現率はセフィデロコル群で 33.7% (34/101 例)，BAT 群で 18.4% (9/49 例) であった．このうち，セフィデロコル群の 20.8% (21/101 例)，BAT 群の 6.1% (3/49 例) は，SOC 分類が「感染症および寄生虫症」であった．全ての死亡に至った有害事象は，治験責任医師により重篤と判断され，治験手順及び併用薬との因果関係がありと判断された事象はなかった．セフィデロコル群では，治験責任医師及び治験依頼者により治験薬との因果関係がありと判断された死亡例はなかった．BAT 群では，1 例 ([redacted]) が，治験薬 (コリスチン及びホスホマイシン) との関連ありと判断された重篤な有害事象 (代謝性アシドーシス，呼吸停止，及び急性腎不全) のため死亡した．

表 2.7.6.8-20　死亡に至った有害事象発現率

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
Subjects with AEs leading to death	34 (33.7)	9 (18.4)	43 (28.7)
心臓障害	6 (5.9)	3 (6.1)	9 (6.0)
徐脈	0	1 (2.0)	1 (0.7)
心停止	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
うっ血性心不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
心筋梗塞	1 (1.0)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.0)	3 (6.1)	6 (4.0)
全身健康状態低下	0	1 (2.0)	1 (0.7)
多臓器不全	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
突然死	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	2 (2.0)	0	2 (1.3)
慢性肝不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	21 (20.8)	3 (6.1)	24 (16.0)
菌血症	2 (2.0)	0	2 (1.3)
医療機器関連感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肺炎	5 (5.0)	0	5 (3.3)
細菌性肺炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
敗血症	3 (3.0)	0	3 (2.0)
敗血症性ショック	11 (10.9)	3 (6.1)	14 (9.3)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
低ナトリウム血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
代謝性アシドーシス	0	1 (2.0)	1 (0.7)
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 (1.0)	0	1 (0.7)
肺の悪性新生物	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
急性腎不全	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
無尿	1 (1.0)	0	1 (0.7)
乏尿	2 (2.0)	0	2 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
急性呼吸不全	0	1 (2.0)	1 (0.7)
閉塞性気道障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
誤嚥性肺炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
呼吸停止	0	1 (2.0)	1 (0.7)
呼吸不全	2 (2.0)	0	2 (1.3)
血管障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
低血圧	1 (1.0)	0	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
ショック	1 (1.0)	0	1 (0.7)

AEs = adverse events; BAT = best available therapy
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit were defined as treatment-emergent. Although a subject may have had 2 or more AEs, the subject was counted only once within a System Organ Class category. The same subject may have contributed to 2 or more Preferred Terms in the same System Organ Class category.
[a] After BAT failure, Subject [redacted] was provided compassionate use cefiderocol. This subject was included in the BAT group in this table.
MedDRA/ver.18.1

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-9]

表 2.7.6.8-21 死亡例一覧

Treatment	Subject	Age (Years) Gender	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Relationship to Study Treatment
Cefiderocol	[redacted]	5 Male	VT: Sudden death PT: 突然死	43/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	8 Male	VT: Oligoanuria due to renal failure PT: 無尿	4/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Decrease in diuresis PT: 乏尿	4/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	9 Male	VT: Hypotension PT: 低血圧	3/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Progressive failure of the organs PT: 多臓器不全	3/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Oliguria PT: 乏尿	3/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Indeterminate refractary shock PT: ショック	3/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	4 Male	VT: WORSENING OF CHRONIC HEPATIC FAILURE PT: 慢性肝不全	2/ 34	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7 Male	VT: Myocardial Infarction PT: 心筋梗塞	12/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7 Male	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック	29/ 3	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6 Female	VT: Septic Shock PT: 敗血症性ショック	8/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6 Male	VT: Deterioration of respiratory function PT: 呼吸不全	12/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	2 Female	VT: hyponatremia PT: 低ナトリウム血症	2/ 5	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	2	VT: septic shock	5/	Yes	SEVERE/

Treatment	Subject	Age (Years) Gender	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Relationship to Study Treatment
		Female	PT: 敗血症性ショック	2		NOT RELATED
			VT: cardiac arrest PT: 心停止	6/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Female	VT: A-systola PT: 心停止	19/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Male	VT: non resolved sepsis worsening PT: 敗血症	9/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Male	VT: unresolved sepsis PT: 敗血症	13/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: Asystole PT: 心停止	3/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Male	VT: deterioration of acinetobacter pneumonia PT: 細菌性肺炎	10/ 5	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	4[redacted] Male	VT: septic shock PT: 敗血症性ショック	38/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: proteus mirabilis bacteremia PT: 菌血症	43/ 6	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	8[redacted] Male	VT: lung cancer PT: 肺の悪性新生物	2/ 34	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: congestive heart failure excerbation PT: うっ血性心不全	35/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Female	VT: septic shock PT: 敗血症性ショック	2/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Male	VT: septic shock PT: 敗血症性ショック	4/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	4[redacted] Female	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック	9/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: hypoxic respiratory failure PT: 呼吸不全	10/ 10	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: septic shock PT: 敗血症性ショック	10/ 10	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Female	VT: worsening of septic shock PT: 敗血症性ショック	21/ 25	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	4[redacted] Male	VT: worsening liver failure PT: 肝不全	1/ 8	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: worsening Septic shock PT: 敗血症性ショック	5/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Female	VT: multiple organ failure PT: 多臓器不全	2/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: aggravation of VAP PT: 肺炎	2/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	5[redacted] Male	VT: bacteremia PT: 菌血症	14/ 5	Yes	SEVERE/ NOT RELATED

Treatment	Subject	Age (Years) Gender	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Relationship to Study Treatment
			VT: ventilator associated pneumonia on L`t lung PT: 肺炎	15/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: pneumonia PT: 肺炎	37/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	8[redacted] Female	VT: AKI(Acute kidney Injury) aggravation PT: 急性腎不全	5/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: aggravated pneumonia PT: 肺炎	1/ 3	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: Aspiration pneumonia PT: 誤嚥性肺炎	17/ 9	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	8[redacted] Female	VT: Aggravated of Pneumonia PT: 肺炎	10/ 4	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	8[redacted] Female	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック	9/ 7	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: cardiac arrest PT: 心停止	15/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: Sepsis PT: 敗血症	25/ 12	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	8[redacted] Male	VT: Secretion obstruction PT: 閉塞性気道障害	27/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
BAT	[redacted]	7[redacted] Male	VT: Multiorgan fialure PT: 多臓器不全	9/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック	9/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Female	VT: Refractory septic shock PT: 敗血症性ショック	16/ 2	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	8[redacted] Male	VT: metabolic acidosis PT: 代謝性アシドーシス	6/ 1	Yes	SEVERE/ RELATED
			VT: respiratory arrest PT: 呼吸停止	6/ 1	Yes	SEVERE/ RELATED
			VT: acute renal failure PT: 急性腎不全	6/ 1	Yes	SEVERE/ RELATED
	[redacted]	8[redacted] Female	VT: cardiac arrest (time:[redacted]:[redacted]) PT: 心停止	24/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	7[redacted] Male	VT: Bradycardia PT: 徐脈	14/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Male	VT: general deterioration PT: 全身健康状態低下	24/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	5[redacted] Male	VT: Multiple organs failure PT: 多臓器不全	11/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
	[redacted]	4[redacted] Male	VT: Acute respiratory failure PT: 急性呼吸不全	13/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: abrupt heart arrest	13/	Yes	SEVERE/

Treatment	Subject	Age (Years) Gender	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (Days)	Serious	Severity/ Relationship to Study Treatment
			PT: 心停止	1		NOT RELATED
	[redacted]	6[redacted] Male	VT: Catheter related infection PT: 医療機器関連感染	2/ 5	Yes	SEVERE/ NOT RELATED
			VT: aggravated septic shock PT: 敗血症性ショック	6/ 1	Yes	SEVERE/ NOT RELATED

BAT = best available therapy; PT = Preferred Term; VT = Verbatim Term
Day of onset is calculated as the adverse event (AE) start date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
MedDRA/ver.18.1

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.7.2j]

本治験は非盲検試験であるため，独立盲検下判定委員会 (Blinded Adjudication Committee) が治験の全ての死亡を評価した．独立盲検下判定委員会は本治験で報告された 43 例の死亡を全て評価し，治験薬と関連のある有害事象による死亡はないと結論付けた．セフィデロコル群の 34 例中 18 例 (52.9%)，BAT 群の 9 例中 5 例 (55.6%) の死亡はカテゴリー2 (本治験の対象疾患であるグラム陰性菌感染症に直接関連した死亡) と判定され，セフィデロコル群の 34 例中 16 例 (47.1%)，BAT 群の 9 例中 4 例 (44.4%) の死亡はカテゴリー1 (本治験の対象疾患であるグラム陰性菌感染症と関連しない死亡) と判定された．カテゴリー1 とカテゴリー2 の死亡について，セフィデロコル群と BAT 群の死亡率の差はそれぞれ同程度であった．

独立盲検下判定委員会に加えて，直接治療にあたった治験責任医師及び独立効果安全性評価委員会 (Data Safety Monitoring Board，DSMB) も，セフィデロコルによる副作用に起因する死亡はないと結論付けた (当初，感染症，呼吸器学及び救命救急に関する 3 名の独立した専門医で構成される評価委員会 [Medical Review Committee, MRC] であったが，独立した統計家を含めた DSMB に変更した)．DSMB によると，死亡評価のあらゆる段階で，感染症の重症度と併発疾患により評価が交絡を受けたと考えられた．*Acinetobacter* spp.による感染症患者の死亡率が高いことは，公表されている他剤の試験結果と一致している．

安全性解析対象集団での Day 14，Day 28，EOS，及び Day 49 の各時点における全死因死亡率を表 2.7.6.8-22 に示す．EOS までの全死因死亡には，EOS 来院 (EOT + 28 日) までに発現した死亡と，EOS 来院前又は EOS 来院時に発現した重篤な有害事象による死亡の転帰 (回復，安定化，追跡調査不能又は死亡まで追跡した) を含めた．

全患者 (感染部位全体) の全死因死亡率は，Day 14 ではセフィデロコル群で 18.8% (19/101 例)，BAT 群で 12.2% (6/49 例)，Day 28 ではセフィデロコル群で 24.8% (25/101 例)，BAT 群で 18.4% (9/49 例)，EOS 時では，セフィデロコル群で 33.7% (34/101 例)，BAT 群で 18.4% (9/49 例) であり，いずれの時点でもセフィデロコル群の全死因死亡率は BAT 群より高かった．

EOS は被験者ごとに期間が異なるため，固定された時点として Day 49 時点での全死因死亡率も評価した．Day 49 時点での全死因死亡率は，セフィデロコル群で 33.7% (34/101 例)，BAT 群で 20.4% (10/49 例) であった．

表 2.7.6.8-22　全死因死亡率

Infection Site All-cause Mortality Rate	Cefiderocol (N = 101) n/N (%)	95% CI	BAT (N = 49) n/N (%)	95% CI
All Infection Sites Combined	N' = 101		N' = 49	
Day 14	19/101 (18.8)	(11.7, 27.8)	6/49 (12.2)	(4.6, 24.8)
Day 28	25/101 (24.8)	(16.7, 34.3)	9/49 (18.4)	(8.8, 32.0)
Through EOS	34/101 (33.7)	(24.6, 43.8)	9/49 (18.4)	(8.8, 32.0)
Day 49	34/101 (33.7)	(24.6, 43.8)	10/49 (20.4)	(10.2, 34.3)
HAP/VAP/HCAP	N' = 45		N' = 22	
Day 14	11/45 (24.4)	(12.9, 39.5)	3/22 (13.6)	(2.9, 34.9)
Day 28	14/45 (31.1)	(18.2, 46.6)	4/22 (18.2)	(5.2, 40.3)
Through EOS	19/45 (42.2)	(27.7, 57.8)	4/22 (18.2)	(5.2, 40.3)
Day 49	19/45 (42.2)	(27.7, 57.8)	4/22 (18.2)	(5.2, 40.3)
BSI/Sepsis	N' = 30		N' = 17	
Day 14	5/30 (16.7)	(5.6, 34.7)	1/17 (5.9)	(0.1, 28.7)
Day 28	7/30 (23.3)	(9.9, 42.3)	3/17 (17.6)	(3.8, 43.4)
Through EOS	11/30 (36.7)	(19.9, 56.1)	3/17 (17.6)	(3.8, 43.4)
Day 49	11/30 (36.7)	(19.9, 56.1)	4/17 (23.5)	(6.8, 49.9)
cUTI	N' = 26		N' = 10	
Day 14	3/26 (11.5)	(2.4, 30.2)	2/10 (20.0)	(2.5, 55.6)
Day 28	4/26 (15.4)	(4.4, 34.9)	2/10 (20.0)	(2.5, 55.6)
Through EOS	4/26 (15.4)	(4.4, 34.9)	2/10 (20.0)	(2.5, 55.6)
Day 49	4/26 (15.4)	(4.4, 34.9)	2/10 (20.0)	(2.5, 55.6)
HAP/VAP/HCAP + BSI/Sepsis	N' = 75		N' = 39	
Day 14	16/75 (21.3)	(12.7, 32.3)	4/39 (10.3)	(2.9, 24.2)
Day 28	21/75 (28.0)	(18.2, 39.6)	7/39 (17.9)	(7.5, 33.5)
Through EOS	30/75 (40.0)	(28.9, 52.0)	7/39 (17.9)	(7.5, 33.5)
Day 49	30/75 (40.0)	(28.9, 52.0)	8/39 (20.5)	(9.3, 36.5)

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; EOS = End of Study; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using N as the denominator where N is the number of subjects who had the specified infection site and continued the study or expired at each time point. The 95% CI was calculated using Clopper-Pearson method.

The additional deaths reported spontaneously after study ended (2 subjects in the cefiderocol group and 5 subjects in the BAT group) were not included in this table.

The subjects who were unknown survival status at Day 49 (ie, censored before Day 49) were included as survivor.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-12，Add Table 14.2.4.1.8]

さらに，死亡率の違いが起きた原因を探索するため，様々な背景因子を説明変数に含めた回帰分析を実施したが，2 群間でみられた全死因死亡率の差の原因を説明する単一要因は特定されなかった．

レスキュー治療の定義は，ベースラインの病原菌に対して活性を有する抗菌薬を，Day 3 以降にベースラインのグラム陰性菌感染症に対して追加投与することとした．BAT 群でレスキュー治療を受けた被験者の割合はセフィデロコル群よりも約 10%高かったのに対して，レスキュー

治療を受けなかった被験者の割合はセフィデロコル群の方が BAT 群よりも高かった (表 2.7.6.8-23 参照). また，BAT 群の被験者はセフィデロコル群よりもレスキュー治療を受けるまでの期間が短く，高頻度であった (図 2.7.6.8-2 参照). このことは，本非盲検無作為化試験で被験者評価及び後治療に診断バイアスがかかったことを示している可能性がある.

表 2.7.6.8-23 レスキュー治療

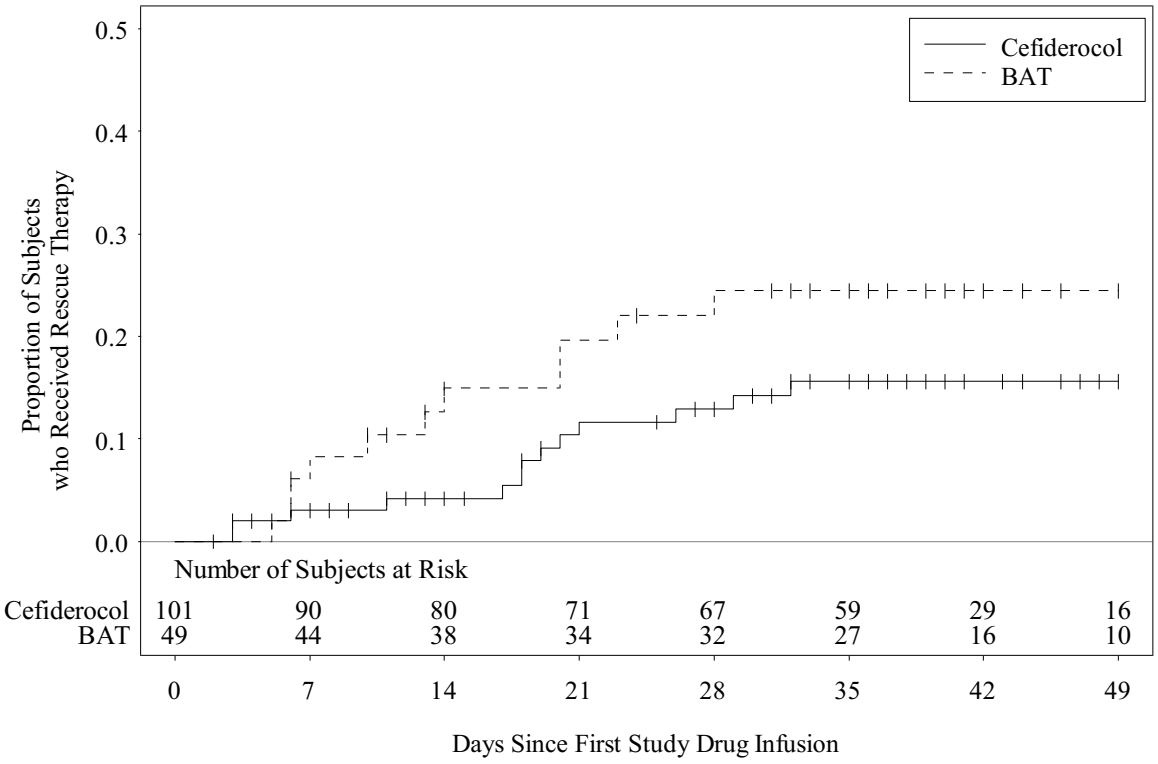
Rescue Antibiotics	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)
Yes	13 (12.9)	11 (22.4)
Indeterminate	2 (2.0)	0 (0.0)
No	86 (85.1)	38 (77.6)

BAT = best available therapy

Rescue antibiotics were concomitant antibiotics used for baseline infections. Indeterminate includes antibiotics for which a decision of effectiveness for a baseline pathogen could not be made not due to lack of minimum inhibitory concentration data.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-22]

図 2.7.6.8-2 レスキュー治療のカプランマイヤー曲線



BAT = best available therapy

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Figure 12-2]

いずれの投与群においても，*Acinetobacter* spp.，*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* がベースラインのグラム陰性菌の約 90%を占めた.

両投与群を併合した Day 49 の全死因死亡率は，*Acinetobacter* spp.による感染症患者 (42.4%

[25/59 例]) の方が *Acinetobacter* spp.以外による感染症患者 (20.9% [19/91 例]) よりも高かった．*Acinetobacter* spp.による感染症患者の Day 49 の全死因死亡率は，セフィデロコル群 (50.0%, 21/42 例) の方が BAT 群 (23.5%，4/17 例) よりも高かった．

Acinetobacter spp.による感染症患者のうち，無作為割付け時点又は無作為割付け前 1 ヵ月以内 (投与開始前) にショックを発現し，かつ無作為割付け時点で ICU に入院していた被験者 (セフィデロコル群：23.8% [10/42 例]，BAT 群：0.0% [0/17 例]) と，ショックを発現せず，ICU にも入院していなかった被験者 (セフィデロコル群 : 16.7% [7/42 例]，BAT 群 : 47.1% [8/17 例]) について，投与群間で顕著な不均衡が認められた．このことは，*Acinetobacter* spp.による感染症患者において，死亡の因子となるショックの発現及び ICU への入院の頻度が 2 群間で均等に分布していなかったことを示している．これほどの不均衡は *Acinetobacter* spp.以外による感染症患者には認められなかった．無作為割付け時点又は無作為割付け前 1 ヵ月以内にショックを発現し，無作為割付け時点で ICU に入院していた被験者について，セフィデロコル群では Day 49 の全死因死亡率が 80.0% (8/10 例) と高かったのに対して，BAT 群では比較すべき被験者がいなかった．対照的に，無作為割付け時点でショックを発現しておらず，ICU への入院もなかった被験者集団では，Day 49 における全死因死亡率に 2 群間で大きな差はなかった (セフィデロコル群：3/7 例，BAT 群：2/8 例)(表 2.7.6.8-24 参照)．

表 2.7.6.8-24 ショック及び ICU の有無別 *Acinetobacter* spp.による感染症患者の Day 49 における全死因死亡率 (Safety Population)

		Subjects With *Acinetobacter* Infection[a]	
ICU at Randomization	Shock at or Within 1 Month of Randomization	Cefiderocol (N = 42) n/N (%)	BAT (N = 17) n/N (%)
Yes	Yes	8/10 (80.0)	---
Yes	No	9/24 (37.5)	1/8 (12.5)
No	Yes	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
No	No	3/7 (42.9)	2/8 (25.0)

BAT = best available therapy; ICU = intensive care unit

[a] *Acinetobacter* infection includes *A. baumannii*, *A. nosocomialis*, and *A. radioresistens*

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-28]

無作為割付け時点又は無作為割付け 1 ヵ月以内にショックの発現はなかったが ICU に入院していた *Acinetobacter* spp.による感染症患者の Day 49 の全死因死亡率は，セフィデロコル群 (37.5%，9/24 例) の方が BAT 群 (12.5%，1/8 例) よりも高かった．DSMB の評価によると，これらの 32 例の医学的評価の結果，5 例は非常に重症のため治療の有無にかかわらず生存の可能性が低いと考えられ，この高リスク被験者 5 例全例がセフィデロコル群であった．

Acinetobacter spp.による感染症患者のうち，無作為割付け時点もしくは無作為割付け前 1 ヵ月以内 (投与開始前) にショックを発現し，無作為割付け時点で ICU に入院していた被験者，又は治療の有無にかかわらず生存の可能性が低い被験者の割合は，セフィデロコル群の方が BAT

群よりも高かったことから，この差によって，2 群間の全死因死亡率の差が説明できると思われる．*Acinetobacter* spp.以外による感染症患者ではこのような差は認められなかった．

より高い死亡リスク (*Acinetobacter* spp.による感染症，無作為割付け時点又は無作為割付け 1 ヵ月以内の最近のショック発現，ICU への入院，又は治療の有無にかかわらない生存の可能性) と関連するベースラインでのこれらの不均衡から，セフィデロコル群の被験者の方がより重症度が高く，このことが本治験での死亡率の差に寄与した可能性がある．

(3) 重篤な有害事象

重篤 (死亡例を含む) な有害事象発現率を表 2.7.6.8-25 に，重篤な有害事象例の詳細を表 2.7.6.8-33 に示す．

重篤な有害事象の発現率はセフィデロコル群で 49.5% (50/101 例)，BAT 群で 46.9% (23/49 例) であった．最も多く認められた重篤な有害事象は敗血症性ショックで，セフィデロコル群で 11.9% (12/101 例)，BAT 群で 12.2% (6/49 例) に発現した．重篤な副作用は，セフィデロコル群の 1 例 (1%) 及び BAT 群の 5 例 (10.2%) に発現した. セフィデロコル群では 1 例 ([redacted]) に重篤な副作用トランスアミナーゼ上昇が発現した．本事象は高度で治験薬の中止に至ったが，30 日で回復した．本被験者は cUTI 患者であり，割付け時点で急性心筋梗塞，うっ血性心不全，及び菌血症の合併があった. ベースライン時点で，ALP，γ グルタミルトランスフェラーゼ，AST の上昇がみられていたが，トランスアミナーゼ上昇が認められた時の肝エコーは正常であった．新たな薬剤は治験薬のみであったため，被験者の安全性を考慮して治験薬を中止した．BAT 群では，BAT としてシプロフロキサシン及びセフタジジムが投与された 1 例 ([redacted]) に重篤な副作用てんかん重積状態が発現し，本事象はシプロフロキサシンとの因果関係ありと判断された．本症例は重篤な有害事象である全身健康状態低下(高度，治験薬との因果関係なし) により Day 24 に死亡した．また，重篤な副作用として代謝性アシドーシス，急性腎不全，及び呼吸停止が発現した BAT 群の 1 例 ([redacted]) は，死亡に至った．これらの事象は，コリスチン及びホスホマイシンとの因果関係ありと判断された．他の 1 例 ([redacted]) では，BAT としてセフタジジム/アビバクタムを初回投与した後，重篤な副作用アナフィラキシー反応を発現した．本事象は高度で治験薬の中止に至ったが，回復した．チゲサイクリン及びコリスチンを投与した 1 例 ([redacted]) では，重篤な副作用である急性腎不全を発現した．本事象はコリスチンとの因果関係ありと判断された. 治験薬の投与を減量し，EOS 時点で生存していた. EOS から 3 ヵ月後のデータベース固定時点で本事象は未回復であった．チゲサイクリン及びコリスチンを投与した他の 1 例 ([redacted])では，重篤な副作用として Day 23 に敗血症性ショックを発現し，Day 24 に重篤な心停止 (治験薬との因果関係はなし) を 2 件発現し，死亡した．本被験者は，臨床学的にも細菌学的にも治療失敗例であった．

表 2.7.6.8-25 重篤 (死亡例を含む) な有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
Subjects with SAEs	50 (49.5)	23 (46.9)	73 (48.7)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
貧血	0	1 (2.0)	1 (0.7)
発熱性好中球減少症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
心臓障害	6 (5.9)	4 (8.2)	10 (6.7)
徐脈	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
心停止	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
うっ血性心不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
心筋梗塞	1 (1.0)	0	1 (0.7)
無脈性電気活動	0	1 (2.0)	1 (0.7)
胃腸障害	5 (5.0)	0	5 (3.3)
腹痛	1 (1.0)	0	1 (0.7)
上腹部痛	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胃腸出血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腸管虚血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
下部消化管出血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
膵炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
小腸閉塞	1 (1.0)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (6.9)	3 (6.1)	10 (6.7)
悪寒	1 (1.0)	0	1 (0.7)
全身健康状態低下	0	1 (2.0)	1 (0.7)
多臓器不全	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
発熱	3 (3.0)	0	3 (2.0)
突然死	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	3 (3.0)	0	3 (2.0)
慢性肝不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
免疫系障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	29 (28.7)	11 (22.4)	40 (26.7)
菌血症	3 (3.0)	0	3 (2.0)
細菌感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
医療機器関連感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
蓄膿	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
心内膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
腸球菌性菌血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腸球菌感染	2 (2.0)	0	2 (1.3)
髄膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
壊死性筋膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
骨髄炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
急性骨髄炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肺炎	5 (5.0)	1 (2.0)	6 (4.0)
細菌性肺炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腎膿瘍	1 (1.0)	0	1 (0.7)
敗血症	3 (3.0)	0	3 (2.0)
敗血症性ショック	12 (11.9)	6 (12.2)	18 (12.0)
全身性カンジダ	1 (1.0)	0	1 (0.7)
尿路感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
尿路性敗血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
臨床検査	5 (5.0)	3 (6.1)	8 (5.3)
肝機能検査異常	4 (4.0)	3 (6.1)	7 (4.7)

System Organ Class - Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
低ナトリウム血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
代謝性アシドーシス	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
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 (1.0)	0	1 (0.7)
肺の悪性新生物	1 (1.0)	0	1 (0.7)
神経系障害	3 (3.0)	2 (4.1)	5 (3.3)
浮動性めまい	1 (1.0)	0	1 (0.7)
感覚鈍麻	1 (1.0)	0	1 (0.7)
神経学的代償不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
錯感覚	1 (1.0)	0	1 (0.7)
四肢麻痺	0	1 (2.0)	1 (0.7)
てんかん重積状態	0	1 (2.0)	1 (0.7)
腎および尿路障害	6 (5.9)	2 (4.1)	8 (5.3)
急性腎不全	3 (3.0)	2 (4.1)	5 (3.3)
無尿	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腎結石症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
乏尿	2 (2.0)	0	2 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (6.9)	2 (4.1)	9 (6.0)
急性呼吸不全	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.0)	0	1 (0.7)
閉塞性気道障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
誤嚥性肺炎	2 (2.0)	0	2 (1.3)
呼吸停止	0	1 (2.0)	1 (0.7)
呼吸不全	2 (2.0)	0	2 (1.3)
血管障害	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
低血圧	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
ショック	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)

BAT = best available therapy; SAE = serious adverse event
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit were defined as treatment-emergent. Although a subject may have had 2 or more adverse events, the subject was counted only once within a System Organ Class category. The same subject may have contributed to 2 or more Preferred Terms in the same System Organ Class category.
One subject received cefiderocol after completion of BAT; this subject was included under BAT in this table.
MedDRA/ver.18.1

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-14]

(4) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象発現率を表 2.7.6.8-26 に示す．有害事象による中止例の詳細を表 2.7.6.8-34 に示す.

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，セフィデロコル群で 9.9% (10/101 例)，BAT 群で 6.1% (3/49 例) であった．2 例以上で認められた中止に至った有害事象は敗血症性ショックで, セフィデロコル群のみで 4 例に認められたが, いずれも治験薬との因果関係は否定された．EOS 時点で 4 例中 3 例は死亡，残りの 1 例は生存であった．中止に至った有害事象のうち，5 例 (セフィデロコル群で発熱, トランスアミナーゼ上昇, 及び薬疹が各 1 例, BAT 群でアナフィラキシー反応及びてんかん重積状態が各 1 例) は，治験責任医師により，治験薬との因果関係ありと判断された.

表 2.7.6.8-26 中止に至った有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	Cefiderocol (N = 101) n (%)	BAT (N = 49) n (%)	Total (N = 150) n (%)
Subjects with AEs leading to discontinuation of study drug	10 (9.9)	3 (6.1)	13 (8.7)
心臓障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
心停止	1 (1.0)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	0	1 (0.7)
発熱	1 (1.0)	0	1 (0.7)
免疫系障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
心内膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
敗血症性ショック	4 (4.0)	0	4 (2.7)
臨床検査	2 (2.0)	0	2 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
低ナトリウム血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
神経系障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
てんかん重積状態	0	1 (2.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
呼吸不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
薬疹	1 (1.0)	0	1 (0.7)

BAT = best available therapy
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit were defined as treatment-emergent. Although a subject may have had 2 or more adverse events, the subject was counted only once within a System Organ Class category. The same subject may have contributed to 2 or more Preferred Terms in the same System Organ Class category.
One subject received cefiderocol after completion of BAT; this subject was included under BAT in this table.
MedDRA/ver.18.1

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 12-17]

(5) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象として，抗生物質関連の有害事象 (*C.difficile* 関連の有害事象及び下痢)，β-ラクタム系抗生物質で予測される有害事象 (発疹及び過敏症，痙攣発作及びてんかん，肝機能関連の有害事象 [肝機能に関する生化学的検査及び凝固検査を含む]，骨髄抑制)，及び鉄輸送/代謝について，以下に示す.

(A) 抗生物質関連の有害事象

全ての抗菌薬が，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び下痢を引き起こす可能性がある.

(a) *C. difficile* 関連の有害事象

C.difficile [Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) では現在 *Clostridioides difficile* と称しているが，本治験実施時には *Clostridium difficile* と称していた] に関連した有害事象 (基本語：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，クロストリジウム・ディフィシレ感染

及び偽膜性大腸炎) の発現率は低く，4 例 (セフィデロコル群 3 例，BAT 群 1 例) のみに *C.difficile* 関連の有害事象が発現した．被験者 [redacted] (セフィデロコル群) は Day 23 に非重篤な有害事象であるクロストリジウム・ディフィシレ感染を発現した．本被験者には本事象の前に下痢の有害事象が発現しており (発現日：Day 7，回復日：Day 16)，また本事象発現時にも下痢を併発していた (発現日：Day 20，回復日：Day 43)．これらのクロストリジウム・ディフィシレ感染及び 2 回の下痢は全て治験責任医師により中等度で治験薬と関連なしと判断された．本被験者はセフィデロコル投与の前にイミペネム・シラスタチン (中止日：Day -1) 及びバンコマイシン (中止日：Day -1) の投与を受けていた．クロストリジウム・ディフィシレ感染は Day 44 までに回復した．被験者 [redacted] (セフィデロコル群) は Day 27 に非重篤な有害事象であるクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎を発現し，中等度で治験薬と関連ありと判断された．本被験者は重篤な有害事象である腹痛及び小腸閉塞を併発した (いずれも高度で治験薬と関連なし)．治験責任医師は，本事象は抗菌薬による前治療に起因するとした．EOS 時点の転帰は軽快であった．2 例 (各投与群 1 例) に偽膜性大腸炎が発現した．被験者 [redacted] (セフィデロコル群) は Day 15 に偽膜性大腸炎 (軽度) を発現し，Day 27 までに回復した．本事象は抗菌薬 (セフィデロコルを含む) による前治療に関連する可能性が高いとされた．被験者 [redacted] (BAT 群) は Day 10 に偽膜性大腸炎 (中等度) を発現し，Day 18 までに回復した．本被験者は下痢，C 反応性蛋白高値及び軽度の発熱を呈したことから，偽膜性大腸炎は広域スペクトラム抗菌薬に関連することが示唆された．いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された．

(b) 下痢

下痢はセフィデロコル群では 18.8% (19/101 例)，BAT 群では 12.2% (6/49 例) に認められた．いずれも軽度又は中等度であった．発現した下痢は全て非重篤であり，治験薬の中止に至らなかった．下痢が認められたセフィデロコル群の 1 例には，クロストリジウム・ディフィシレ感染も発現した (いずれも治験薬と関連なしかつ非重篤と判断された)．セフィデロコル群の 2 例 (2.0%) の下痢は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたが，それ以外はいずれも関連なしと判断された．また，セフィデロコル群の 3 例を除き，下痢の転帰は回復又は軽快であった．被験者 [redacted] の軽度の下痢 1 件は，死亡 (死因：敗血症) 時点で未回復，被験者 [redacted] の軽度の下痢 1 件は未回復，被験者 [redacted] の中等度の下痢 1 件は，死亡 (死因：敗血症性ショック及び心停止) 時点で未回復であった．

下痢及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は抗菌薬に予測される事象であり，セフィデロコル投与例でのこれら事象の発現率及び重症度からは，他の抗菌薬よりもセフィデロコルで問題があるとの結果は示されていない．

(B) β-ラクタム系抗生物質で予測される有害事象

セフィデロコルはセファロスポリン系抗生物質であるため，セフィデロコルの安全性プロファイルは，セファロスポリン系抗生物質の既知の安全性プロファイルから予測可能と考え

られる．β-ラクタム系抗生物質は一般的に安全であると考えられているが，重篤な過敏症，痙攣発作及び骨髄抑制などの副作用が報告されていることから，これらについて検討した．

(a) 発疹及び過敏症

発疹は，セフィデロコル群では 3.0% (3/101 例)，BAT 群では 8.2% (4/49 例) に認められた．これらの事象は全て軽度又は中等度で，1 例を除き，いずれも治験薬と関連なしと判断された．被験者 [redacted] (セフィデロコル群) に発現した軽度の有害事象である発疹 (発現日：Day 7，回復日：Day 12) は治験薬と関連ありと判断された．発現した発疹は，1 例を除き，全て回復した．被験者 [redacted] (BAT 群) に発現した軽度の有害事象である発疹 (発現日：Day 15) は治験薬と関連なしと判断され，EOS 時点で未回復であった．湿疹は，セフィデロコル群では 2 例 (2.0%)，BAT 群では 0 例 (0.0%) に認められた．接触性皮膚炎は，セフィデロコル群では 0 例 (0.0%)，BAT 群では 1 例 (2.0%) に認められた．湿疹及び接触性皮膚炎の転帰は，EOS 時点でいずれも軽快であった．

薬疹は，セフィデロコル群では 1 例 (1.0%)，BAT 群では 0 例 (0.0%) に認められた．被験者 [redacted] (セフィデロコル群) は Day 6 に中等度の有害事象である薬疹 [verbatim term (VT)：drug rash] を発現し，Day 23 に回復した．本事象は治験薬と関連ありと判断され，治験薬の中止に至った．本被験者の発疹病変は斑状丘疹状を示した．好酸球増加症が認められた (白血球数 4.16 × 10^3/μL 中，好酸球 6.8%)．治験薬中止後，発疹は改善した．セフィデロコル群の 1 例 (1.0%) 及び BAT 群の 0 例 (0.0%) に皮膚壊死が発現した．被験者 [redacted] (セフィデロコル群) は Day 1 に中等度の有害事象である皮膚壊死 (VT：additional debridement of necrotic tissue in pelvis and leg) を発現し，同日回復した．本事象は治験薬と関連なしと判断され，本事象による治験薬の処置はなかった．

SOC が「血管障害」のショックは，セフィデロコル群では 1 例 (1.0%)，BAT 群では 2 例 (4.1%) に認められた．被験者 [redacted] (セフィデロコル群) は Day 3 に高度で重篤な有害事象であるショックを発現し，本事象が死亡の一因となった．被験者 [redacted] (BAT 群) は Day 11 に軽度の有害事象であるショックを発現し，同日回復した．被験者 [redacted] (BAT 群) は Day 32 に中等度で重篤な有害事象であるショックを発現し，Day 34 までに回復した．3 事象は全て治験薬と関連なしと判断された．

アナフィラキシー反応は，BAT 群に 1 例 ([redacted]) 認められ，治験薬との関連ありと判断された．本事象は重篤かつ高度で治験薬の中止に至ったが，回復した．

いずれの被験者にも斑状丘疹状皮疹は認められなかった．1 例 (セフィデロコル群) に軽度の有害事象である薬物過敏症 (フェニトインに対するアレルギー) が発現したが，治験薬と関連なしと判断され，回復した．

ショック (セフィデロコル群及び BAT 群各 1 例，いずれも関連なし) 及びアナフィラキシー反応 (BAT 群 1 例) 以外に，発疹/過敏症に関連する重篤な有害事象は報告されなかった．

本治験では重篤な発疹は認められていないが，その他の β−ラクタム系抗菌薬と同様に，セフィデロコルには発疹及び過敏症が伴う場合がある．本治験で認められた発疹の発現率，

性質，重症度から，発疹に関してセフィデロコルと他の抗菌薬との間に重要な差は示されなかった．

(b) 痙攣発作及びてんかん

β−ラクタム系抗菌薬 (特にセフェピム) に伴う痙攣発作が，特に腎機能障害により曝露量が増加した場合に報告されている．

セフィデロコル群では，1 例 (被験者 [redacted]) に 3 件の痙攣発作が発現した (発現日：Day 10，11 及び 30)．本被験者は血液透析に伴う低血糖を来し，これが痙攣発作の原因と考えられた．全ての事象に対してジアゼパム及びグルコースが静脈内投与され，痙攣発作はいずれも同日に回復した．これらの事象は全て軽度で治験薬と関連なしと判断された．治験薬に対する処置はなかった．BAT 群では，1 例 (被験者 [redacted]) に重篤な有害事象であるてんかん重積状態が発現した．本事象は高度かつ治験薬と関連ありと判断され (本被験者はシプロフロキサシン及びセフタジジムの投与を受けており，てんかん重積状態はシプロフロキサシンと関連ありと判断された)，治験薬の中止に至った．本事象は被験者が死亡に至った時点で未回復であった (死因：全身健康状態低下)．他に治験薬と関連ありと判断された痙攣発作/てんかんは認められなかった．

(c) 肝機能関連の有害事象 (肝機能に関する生化学的検査及び凝固検査を含む)

肝機能関連の有害事象 (肝機能に関する生化学的検査及び凝固検査を含む) の発現率は，セフィデロコル群 (30/101 例，29.7%) の方が BAT 群 (7/49 例，14.3%).よりも高かった．いずれかの投与群で 3 例以上に発現した肝機能関連の有害事象 (肝機能に関する生化学的検査及び凝固検査を含む) を以下に示す：ALT 増加 [セフィデロコル群 6.9% (7/101 例)，BAT 群 0.0% (0/49 例)，以下同順]，AST 増加 [7.9% (8/101 例)，2.0% (1/49 例)] 及び肝機能検査異常 [7.9% (8/101 例)，8.2% (4/49 例)]．セフィデロコル群で発現したその他の肝機能関連の有害事象は，γグルタミルトランスフェラーゼ増加，腹水，血中ビリルビン増加，肝機能異常，低アルブミン血症，国際標準比増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 2 例，肝硬変，肝不全，肝炎，肝細胞損傷，肝腫大，高ビリルビン血症，トランスアミナーゼ上昇及び慢性肝不全が各 1 例であった．BAT 群で発現したその他の肝機能関連の有害事象は，血中ビリルビン増加，国際標準比増加及び肝酵素上昇が各 1 例であった．これらの事象は，以下を除き，全て治験責任医師により軽度又は中等度で，治験薬と関連なしと判断された．

- 被験者 [redacted] に中等度の有害事象である ALT 増加及び AST 増加が発現し，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された．いずれの事象も，本被験者が TOC 後に追跡調査不能となる前に軽快した．
- 被験者 [redacted] に高度で重篤な有害事象であるトランスアミナーゼ上昇が発現した (発現日：Day 6)．本事象は治験薬と関連ありと判断され，治験薬の中止に至った．また，本被験者には Day 3 に中等度の有害事象である肝機能検査異常も発現し (治験薬と関連なし)，Day 6 に回復した．
- 被験者 [redacted] に高度の有害事象である慢性肝不全 (治験薬と関連なし) が発現し，被

験者は死亡に至った.

- 被験者 [redacted] に高度で重篤な有害事象である肝機能検査異常 (治験薬と関連なし) が発現した (発現日：Day 12). 本事象の転帰は未回復であった. 本被験者は，無作為化時点で AST 増加，凝血異常及び黄疸を併発していた.
- 被験者 [redacted] に軽度の有害事象である肝機能検査異常 (治験薬と関連あり) が発現した (発現日：Day 6). 本事象は Day 23 に回復した.
- 被験者 [redacted] に高度で重篤な有害事象である肝機能検査異常 (治験薬と関連なし. 治験責任医師は治験薬ではなく敗血症性ショックに起因すると判断) が発現した (発現日：Day 6). 本事象の転帰は未回復であった. 本被験者は，多臓器転移 (肝臓を含む) を伴う直腸癌と診断された.
- 被験者[redacted]に高度で重篤な有害事象である肝機能検査異常 (治験薬と関連なし) が発現した (発現日：Day 4). 本事象は Day 13 に回復した.
- 被験者 [redacted] に高度の有害事象である AST 増加が発現した (発現日：Day 7). 本事象は治験薬と関連なしと判断され，転帰は未回復であった.
- 被験者 [redacted] に高度の有害事象である血中ビリルビン増加 (治験薬と関連なし)が発現した (発現日：Day 18). 本事象の転帰は未回復であった. 本被験者には他に，Day 12 に軽度の肝腫大 (関連なし，未回復)，Day 13 に中等度の血中ビリルビン増加 (関連なし，未回復)，Day 18 に中等度の ALT 増加 (関連なし，治験薬中止，未回復)，Day 18 に中等度で重篤な有害事象である肝機能検査異常 (関連なし，未回復)，Day 18 に中等度の AST 増加 (関連なし，治験薬中止，Day 26 に回復) 及び Day 36 に中等度の腹水 (関連なし，未回復) が認められた. また，本被験者には Day 38 に重篤な有害事象である敗血症性ショック (高度) も発現し，被験者は死亡に至った.
- 被験者 [redacted] に軽度の有害事象である腹水 (治験薬と関連あり) が発現した (発現日：Day 11). 本事象は Day 24 に回復した.
- 被験者 [redacted] に高度で重篤な有害事象である肝炎が発現した (発現日：Day 6). 本事象は治験薬と関連なしと判断された. 本被験者には肝内胆管癌及び肝内胆管癌に起因すると考えられる肝炎，黄疸，腹水，胆管癌，胆道感染並びに急性胆管炎の既往歴があり，これらは無作為化時点で持続していた. 被験者 [redacted] は敗血症性ショックにより Day 9 に死亡した.
- 被験者 [redacted] に高度で重篤な有害事象である肝不全 (発現日：Day 1) 及び高度の有害事象である肝硬変 (発現日：Day 4) が発現した. いずれも治験責任医師により治験薬と関連なしと判断され，肝不全により被験者は死亡に至った. 本被験者には肝性脳症，食道静脈瘤出血，肝不全及び腹水を伴う進行肝硬変の既往歴があり，これらは無作為化時点で持続していた.
- 被験者 [redacted] に軽度の有害事象である ALT 増加及び AST 増加が発現し，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された. 両事象の転帰は，被験者が菌血症及び肺炎により死亡に至った時点で軽快であった. 本被験者には B 型肝炎の既往歴があり，無作為化時点でプロトロンビン時間延長の有害事象が持続しており，VAP 及び菌血症に

より Day 18 に死亡した.

- 被験者 [redacted] に高度の有害事象である ALT 増加及び AST 増加が発現し (発現日：Day 4，いずれも治験薬と関連あり)，Day 11 に回復した．本被験者は無作為化時に肝炎を併発していた.
- 被験者 [redacted] に高度の有害事象である AST 増加 (治験薬と関連なし) が発現し (発現日：Day 5)，本被験者は急性腎不全により同日死亡した.
- 被験者 [redacted] に軽度の有害事象である肝酵素上昇 (治験薬と関連あり) が発現した (発現日 : Day 12). 本事象は Day 16 に回復した．BAT 投与前の肝酵素値は基準値であった.
- 被験者[redacted]に高度の有害事象である AST 増加 (治験薬と関連なし) が発現した (発現日：EOT から 7 日後の Day 15)．本事象は Day 36 に回復した.
- 被験者 [redacted] に軽度の有害事象である肝機能検査異常 (治験薬と関連あり) が発現した (発現日：Day 5)．本事象は Day 21 に回復した.

肝酵素上昇を認めた全ての被験者を評価したところ，ほとんどの場合，被験者の既往歴又は併用薬が別の原因として考えられた．Hy's law 又は薬剤誘発性肝障害に関する臨床的基準及び血液生化学的基準に該当する被験者は認められなかった．しかし，他のセファロスポリン系抗生物質でみられるように，セフィデロコルの使用が肝酵素を軽度で可逆的に上昇させる可能性を完全には否定できない.

(d) 骨髄抑制

貧血は，セフィデロコル群では 7.9% (8/101 例)，BAT 群では 4.1% (2/49 例) に認められた．血小板減少症は，セフィデロコル群では 5.9% (6/101 例)，BAT 群では 8.2% (4/49 例) に認められた．いずれの投与群でもその他の骨髄抑制を示唆する有害事象の発現例数は 2 例以下であった．セフィデロコル群では白血球減少症が 2 例に，慢性疾患の貧血，発熱性好中球減少症，ヘパリン起因性血小板減少症及びヘモグロビン減少が各 1 例に発現した. BAT 群では血小板数減少が 2 例に，発熱性好中球減少症，白血球減少症及び白血球数異常が各 1 例に発現した．全体として，骨髄抑制を示唆する有害事象の発現率は低く，投与群間で差は認められなかった.

(C) セフィデロコル特有の検討事項 (鉄輸送/代謝)

セフィデロコルはカテコール基を有し，遊離鉄イオンとの複合体としてグラム陰性菌へ効率よく取り込まれるため，鉄代謝関連の臨床検査値を詳細に検討した.

セフィデロコル群ではトランスフェリン飽和度低下が 2 例に，トランスフェリン減少，血清フェリチン増加，血中鉄減少及びヘモグロビン減少が各 1 例に発現した．いずれの投与群でもその他の鉄代謝関連の有害事象は認められなかった.

全体として，ヘプシジン，鉄，総鉄結合能，トランスフェリン飽和度，ヘモグロビン又はヘマトクリットの推移に投与群間で明らかな差は認められなかった.

(6) 臨床検査

臨床検査値の平均変化量は，投与群間で同様であった．

治験期間中に AST 又は ALT の値が基準値上限の 3 倍を超えた患者の割合は，セフィデロコル群で 26.0% (25/96 例)，BAT 群で 16.7% (8/48 例) であった．AST 又は ALT の値が基準値上限の 3 倍を超，かつ総ビリルビンの値が基準値上限の 2 倍超又は PT-INR が 1.5 を超えた患者の割合は，セフィデロコル群で 12.4% (12/97 例)，BAT 群で 8.3% (4/48 例) であった．

(7) バイタルサイン及び心電図

バイタルサインの平均変化量は，投与群間で同様であった．

心電図検査は，全症例スクリーニング時に実施した．なお，QT/QTc 試験 (R2116) の結果が得られるまでに EA 時点を迎えた症例のみ，EA 時点でも心電図検査を実施した．

2.7.6.8.3 結論

本治験は，カルバペネム耐性菌感染の多様な背景を有する患者を対象としてセフィデロコルの活性に関する情報の収集を目的とした非盲検，無作為化試験であった．本治験は複数の予後因子について層別化できるほどの規模ではなかったため，全死因死亡率の推定仮説検定を行うようデザインされてはいなかったが，APACHE II スコアは層別化に用いられた．BAT 群の被験者はセフィデロコル群よりもレスキュー治療を受けるまでの期間が短く，高頻度であった．このことは，本非盲検無作為化試験での被験者評価及び後治療に診断バイアスがかかったことを示している可能性がある．

セフィデロコル群の治療はほとんど (82.5%) が単独療法であり，BAT 群の治療はほとんど (71.1%) が承認薬の併用療法であったにもかかわらず，本治験の主要評価項目である臨床効果及び細菌学的効果はセフィデロコル群と BAT 群で同様であった．

全死因死亡率以外の安全性プロファイルはセフィデロコル群と BAT 群で同様であり，既存のセファロスポリン系抗生物質と同様であった．

全死因死亡率にセフィデロコル群と BAT 群で差がみられ，セフィデロコル群の方が高かった．本治験でみられた全死因死亡率の差は，セフィデロコルの有効性の欠如又は直接的な薬剤性の有害作用によって生じた可能性は低い．2 群間の差は，各群に無作為割付けされた *Acinetobacter* spp.による感染症患者のベースライン特性に不均衡があったためと考えられた．

2.7.6.8.4 付録

表 2.7.6.8-27 原因菌ごとの感染部位別臨床効果 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site **Gram-negative Pathogen [a]** **Time Point** **Clinical Outcome**	**Cefiderocol** **(N = 80)** **n (%)**	**BAT** **(N = 38)** **n (%)**
HAP/VAP/HCAP		
Acinetobacter baumannii	N' = 26	N' = 10
End of Treatment		
Clinical Cure	16 (61.5)	7 (70.0)
Clinical Failure	7 (26.9)	3 (30.0)
Indeterminate	3 (11.5)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	13 (50.0)	6 (60.0)
Clinical Failure	11 (42.3)	2 (20.0)
Indeterminate	2 (7.7)	2 (20.0)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	13 (50.0)	4 (40.0)
Relapse	0	2 (20.0)
Clinical Failure	11 (42.3)	2 (20.0)
Indeterminate	2 (7.7)	2 (20.0)
Pseudomonas aeruginosa	N' = 11	N' = 6
End of Treatment		
Clinical Cure	7 (63.6)	5 (83.3)
Clinical Failure	3 (27.3)	1 (16.7)
Indeterminate	1 (9.1)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	5 (45.5)	4 (66.7)
Clinical Failure	5 (45.5)	1 (16.7)
Indeterminate	1 (9.1)	1 (16.7)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	5 (45.5)	1 (16.7)
Relapse	0	2 (33.3)
Clinical Failure	5 (45.5)	1 (16.7)
Indeterminate	1 (9.1)	2 (33.3)
Klebsiella pneumoniae	N' = 10	N' = 5
End of Treatment		
Clinical Cure	7 (70.0)	2 (40.0)
Clinical Failure	2 (20.0)	3 (60.0)
Indeterminate	1 (10.0)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	6 (60.0)	2 (40.0)
Clinical Failure	4 (40.0)	3 (60.0)
Indeterminate	0	0
Follow-up		

Infection Site **Gram-negative Pathogen [a]** **Time Point** **Clinical Outcome**	**Cefiderocol** **(N = 80)** **n (%)**	**BAT** **(N = 38)** **n (%)**
Sustained Clinical Cure	6 (60.0)	2 (40.0)
Relapse	0	0
Clinical Failure	4 (40.0)	3 (60.0)
Indeterminate	0	0
Stenotrophomonas maltophilia	N' = 5	N' = 0
End of Treatment		
Clinical Cure	1 (20.0)	---
Clinical Failure	4 (80.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---
BSI/Sepsis		
Klebsiella pneumoniae	N' = 11	N' = 4
End of Treatment		
Clinical Cure	7 (63.6)	3 (75.0)
Clinical Failure	3 (27.3)	1 (25.0)
Indeterminate	1 (9.1)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	6 (54.5)	2 (50.0)
Clinical Failure	3 (27.3)	1 (25.0)
Indeterminate	2 (18.2)	1 (25.0)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	5 (45.5)	1 (25.0)
Relapse	1 (9.1)	0
Clinical Failure	3 (27.3)	1 (25.0)
Indeterminate	2 (18.2)	2 (50.0)
Acinetobacter baumannii	N' = 10	N' = 7
End of Treatment		
Clinical Cure	7 (70.0)	3 (42.9)
Clinical Failure	3 (30.0)	4 (57.1)
Indeterminate	0	0
Test of Cure		
Clinical Cure	3 (30.0)	3 (42.9)
Clinical Failure	5 (50.0)	4 (57.1)
Indeterminate	2 (20.0)	0

Infection Site **Gram-negative Pathogen [a]** **Time Point** **Clinical Outcome**	**Cefiderocol** **(N = 80)** **n (%)**	**BAT** **(N = 38)** **n (%)**
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	3 (30.0)	2 (28.6)
Relapse	0	1 (14.3)
Clinical Failure	5 (50.0)	4 (57.1)
Indeterminate	2 (20.0)	0
Pseudomonas aeruginosa	N' = 2	N' = 3
End of Treatment		
Clinical Cure	2 (100.0)	1 (33.3)
Clinical Failure	0	2 (66.7)
Indeterminate	0	0
Test of Cure		
Clinical Cure	2 (100.0)	1 (33.3)
Clinical Failure	0	2 (66.7)
Indeterminate	0	0
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	2 (100.0)	1 (33.3)
Relapse	0	0
Clinical Failure	0	2 (66.7)
Indeterminate	0	0
cUTI		
Klebsiella pneumoniae	N' = 11	N' = 3
End of Treatment		
Clinical Cure	10 (90.9)	2 (66.7)
Clinical Failure	0	0
Indeterminate	1 (9.1)	1 (33.3)
Test of Cure		
Clinical Cure	9 (81.8)	2 (66.7)
Clinical Failure	0	0
Indeterminate	2 (18.2)	1 (33.3)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	7 (63.6)	2 (66.7)
Relapse	1 (9.1)	0
Clinical Failure	0	0
Indeterminate	3 (27.3)	1 (33.3)
Pseudomonas aeruginosa	N' = 4	N' = 2
End of Treatment		
Clinical Cure	2 (50.0)	1 (50.0)
Clinical Failure	0	1 (50.0)
Indeterminate	2 (50.0)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	2 (50.0)	1 (50.0)
Clinical Failure	1 (25.0)	1 (50.0)

Infection Site **Gram-negative Pathogen [a]** **Time Point** **Clinical Outcome**	**Cefiderocol** **(N = 80)** **n (%)**	**BAT** **(N = 38)** **n (%)**
Indeterminate	1 (25.0)	0
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	1 (25.0)	1 (50.0)
Relapse	0	0
Clinical Failure	1 (25.0)	1 (50.0)
Indeterminate	2 (50.0)	0
Acinetobacter baumannii	N' = 1	N' = 0
End of Treatment		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	1 (100.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	1 (100.0)	---
Indeterminate	0	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	1 (100.0)	---
Indeterminate	0	---
HAP/VAP/HCAP + BSI/Sepsis		
Acinetobacter baumannii	N' = 36	N' = 17
End of Treatment		
Clinical Cure	23 (63.9)	10 (58.8)
Clinical Failure	10 (27.8)	7 (41.2)
Indeterminate	3 (8.3)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	16 (44.4)	9 (52.9)
Clinical Failure	16 (44.4)	6 (35.3)
Indeterminate	4 (11.1)	2 (11.8)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	16 (44.4)	6 (35.3)
Relapse	0	3 (17.6)
Clinical Failure	16 (44.4)	6 (35.3)
Indeterminate	4 (11.1)	2 (11.8)
Klebsiella pneumoniae	N' = 21	N' = 9
End of Treatment		
Clinical Cure	14 (66.7)	5 (55.6)
Clinical Failure	5 (23.8)	4 (44.4)
Indeterminate	2 (9.5)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	12 (57.1)	4 (44.4)

Infection Site **Gram-negative Pathogen [a]** **Time Point** **Clinical Outcome**	**Cefiderocol** **(N = 80)** **n (%)**	**BAT** **(N = 38)** **n (%)**
Clinical Failure	7 (33.3)	4 (44.4)
Indeterminate	2 (9.5)	1 (11.1)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	11 (52.4)	3 (33.3)
Relapse	1 (4.8)	0
Clinical Failure	7 (33.3)	4 (44.4)
Indeterminate	2 (9.5)	2 (22.2)
Pseudomonas aeruginosa	N' = 13	N' = 9
End of Treatment		
Clinical Cure	9 (69.2)	6 (66.7)
Clinical Failure	3 (23.1)	3 (33.3)
Indeterminate	1 (7.7)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	7 (53.8)	5 (55.6)
Clinical Failure	5 (38.5)	3 (33.3)
Indeterminate	1 (7.7)	1 (11.1)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	7 (53.8)	2 (22.2)
Relapse	0	2 (22.2)
Clinical Failure	5 (38.5)	3 (33.3)
Indeterminate	1 (7.7)	2 (22.2)
Stenotrophomonas maltophilia	N' = 5	N' = 0
End of Treatment		
Clinical Cure	1 (20.0)	---
Clinical Failure	4 (80.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---
All Infection Sites Combined		
Acinetobacter baumannii	N' = 37	N' = 17
End of Treatment		
Clinical Cure	23 (62.2)	10 (58.8)
Clinical Failure	11 (29.7)	7 (41.2)
Indeterminate	3 (8.1)	0
Test of Cure		

Infection Site **Gram-negative Pathogen [a]** **Time Point** **Clinical Outcome**	**Cefiderocol** **(N = 80)** **n (%)**	**BAT** **(N = 38)** **n (%)**
Clinical Cure	16 (43.2)	9 (52.9)
Clinical Failure	17 (45.9)	6 (35.3)
Indeterminate	4 (10.8)	2 (11.8)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	16 (43.2)	6 (35.3)
Relapse	0	3 (17.6)
Clinical Failure	17 (45.9)	6 (35.3)
Indeterminate	4 (10.8)	2 (11.8)
Klebsiella pneumoniae	N' = 32	N' = 12
End of Treatment		
Clinical Cure	24 (75.0)	7 (58.3)
Clinical Failure	5 (15.6)	4 (33.3)
Indeterminate	3 (9.4)	1 (8.3)
Test of Cure		
Clinical Cure	21 (65.6)	6 (50.0)
Clinical Failure	7 (21.9)	4 (33.3)
Indeterminate	4 (12.5)	2 (16.7)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	18 (56.3)	5 (41.7)
Relapse	2 (6.3)	0
Clinical Failure	7 (21.9)	4 (33.3)
Indeterminate	5 (15.6)	3 (25.0)
Pseudomonas aeruginosa	N' = 17	N' = 11
End of Treatment		
Clinical Cure	11 (64.7)	7 (63.6)
Clinical Failure	3 (17.6)	4 (36.4)
Indeterminate	3 (17.6)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	9 (52.9)	6 (54.5)
Clinical Failure	6 (35.3)	4 (36.4)
Indeterminate	2 (11.8)	1 (9.1)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	8 (47.1)	3 (27.3)
Relapse	0	2 (18.2)
Clinical Failure	6 (35.3)	4 (36.4)
Indeterminate	3 (17.6)	2 (18.2)
Escherichia coli	N' = 5	N' = 2
End of Treatment		
Clinical Cure	5 (100.0)	0
Clinical Failure	0	2 (100.0)
Indeterminate	0	0
Test of Cure		

Infection Site Gram-negative Pathogen [a] Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Clinical Cure	3 (60.0)	0
Clinical Failure	2 (40.0)	2 (100.0)
Indeterminate	0	0
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	3 (60.0)	0
Relapse	0	0
Clinical Failure	2 (40.0)	2 (100.0)
Indeterminate	0	0
Stenotrophomonas maltophilia	N' = 5	N' = 0
End of Treatment		
Clinical Cure	1 (20.0)	---
Clinical Failure	4 (80.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---

BAT = best available therapy
Percentage was calculated using N' as the denominator, where N' was the number of subjects with the relevant pathogen.
[a] Gram-negative pathogens were based on data from the central microbiology laboratory (if available).
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 11-12]

表 2.7.6.8-28 ベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌ごとの臨床効果 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site Gram-negative Pathogen [a] Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
All Infection Sites Combined		
Acinetobacter baumannii	N' = 37	N' = 17
End of Treatment		
Clinical Cure	23 (62.2)	10 (58.8)
Clinical Failure	11 (29.7)	7 (41.2)
Indeterminate	3 (8.1)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	16 (43.2)	9 (52.9)
Clinical Failure	17 (45.9)	6 (35.3)
Indeterminate	4 (10.8)	2 (11.8)

Infection Site **Gram-negative Pathogen [a]** **Time Point** **Clinical Outcome**	**Cefiderocol** **(N = 80)** **n (%)**	**BAT** **(N = 38)** **n (%)**
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	16 (43.2)	6 (35.3)
Relapse	0	3 (17.6)
Clinical Failure	17 (45.9)	6 (35.3)
Indeterminate	4 (10.8)	2 (11.8)
Klebsiella pneumoniae	N' = 27	N' = 12
End of Treatment		
Clinical Cure	21 (77.8)	7 (58.3)
Clinical Failure	4 (14.8)	4 (33.3)
Indeterminate	2 (7.4)	1 (8.3)
Test of Cure		
Clinical Cure	18 (66.7)	6 (50.0)
Clinical Failure	5 (18.5)	4 (33.3)
Indeterminate	4 (14.8)	2 (16.7)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	15 (55.6)	5 (41.7)
Relapse	2 (7.4)	0
Clinical Failure	5 (18.5)	4 (33.3)
Indeterminate	5 (18.5)	3 (25.0)
Pseudomonas aeruginosa	N' = 12	N' = 10
End of Treatment		
Clinical Cure	7 (58.3)	6 (60.0)
Clinical Failure	3 (25.0)	4 (40.0)
Indeterminate	2 (16.7)	0
Test of Cure		
Clinical Cure	7 (58.3)	5 (50.0)
Clinical Failure	3 (25.0)	4 (40.0)
Indeterminate	2 (16.7)	1 (10.0)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	6 (50.0)	3 (30.0)
Relapse	0	1 (10.0)
Clinical Failure	3 (25.0)	4 (40.0)
Indeterminate	3 (25.0)	2 (20.0)
Stenotrophomonas maltophilia	N' = 5	N' = 0
End of Treatment		
Clinical Cure	1 (20.0)	---
Clinical Failure	4 (80.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---

Infection Site **Gram-negative Pathogen [a]** **Time Point** **Clinical Outcome**	**Cefiderocol** **(N = 80)** **n (%)**	**BAT** **(N = 38)** **n (%)**
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	3 (60.0)	---
Indeterminate	2 (40.0)	---
Escherichia coli	N' = 2	N' = 1
End of Treatment		
Clinical Cure	2 (100.0)	0
Clinical Failure	0	1 (100.0)
Indeterminate	0	0
Test of Cure		
Clinical Cure	1 (50.0)	0
Clinical Failure	1 (50.0)	1 (100.0)
Indeterminate	0	0
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	1 (50.0)	0
Relapse	0	0
Clinical Failure	1 (50.0)	1 (100.0)
Indeterminate	0	0
Acinetobacter nosocomialis	N' = 2	N' = 0
End of Treatment		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	2 (100.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	0	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	0	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Enterobacter cloacae	N' = 2	N' = 0
End of Treatment		
Clinical Cure	1 (50.0)	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	0	---
Test of Cure		
Clinical Cure	1 (50.0)	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	0	---

Infection Site Gram-negative Pathogen [a] Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Follow-up		
Sustained Clinical Cure	1 (50.0)	---
Relapse	0	---
Clinical Failure	1 (50.0)	---
Indeterminate	0	---

BAT = best available therapy
Percentage was calculated using N' as the denominator, where N' was the number of subjects with the relevant pathogen.
[a] Gram-negative pathogens were based on data from the central microbiology laboratory (if available).
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.2.1.2.3]

表 2.7.6.8-29 原因菌ごとの感染部位別細菌学的効果 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site Gram-negative Pathogen Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
HAP/VAP/HCAP		
Acinetobacter baumannii	N'=26	N'=10
End of Treatment		
Eradication	9 (34.6)	3 (30.0)
Persistence	9 (34.6)	6 (60.0)
Indeterminate	8 (30.8)	1 (10.0)
Test of Cure		
Eradication	8 (30.8)	3 (30.0)
Persistence	4 (15.4)	3 (30.0)
Indeterminate	14 (53.8)	4 (40.0)
Follow-up		
Sustained eradication	7 (26.9)	2 (20.0)
Recurrence	0	1 (10.0)
Persistence	4 (15.4)	3 (30.0)
Indeterminate	15 (57.7)	4 (40.0)
Pseudomonas aeruginosa	N'=11	N'=6
End of Treatment		
Eradication	4 (36.4)	2 (33.3)
Persistence	5 (45.5)	3 (50.0)
Indeterminate	2 (18.2)	1 (16.7)
Test of Cure		
Eradication	1 (9.1)	1 (16.7)
Persistence	2 (18.2)	2 (33.3)
Indeterminate	8 (72.7)	3 (50.0)
Follow-up		
Sustained eradication	1 (9.1)	1 (16.7)
Recurrence	0	0

Infection Site Gram-negative Pathogen Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Persistence	2 (18.2)	2 (33.3)
Indeterminate	8 (72.7)	3 (50.0)
Klebsiella pneumoniae	N'=10	N'=5
End of Treatment		
Eradication	5 (50.0)	1 (20.0)
Persistence	2 (20.0)	1 (20.0)
Indeterminate	3 (30.0)	3 (60.0)
Test of Cure		
Eradication	2 (20.0)	1 (20.0)
Persistence	3 (30.0)	2 (40.0)
Indeterminate	5 (50.0)	2 (40.0)
Follow-up		
Sustained eradication	2 (20.0)	1 (20.0)
Recurrence	0	0
Persistence	3 (30.0)	2 (40.0)
Indeterminate	5 (50.0)	2 (40.0)
Stenotrophomonas maltophilia	N'=5	N'=0
End of Treatment		
Eradication	1 (20.0)	---
Persistence	3 (60.0)	---
Indeterminate	1 (20.0)	---
Test of Cure		
Eradication	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	5 (100.0)	---
Follow-up		
Sustained eradication	0	---
Recurrence	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	5 (100.0)	---
BSI/Sepsis		
Klebsiella pneumoniae	N'=11	N'=4
End of Treatment		
Eradication	8 (72.7)	1 (25.0)
Persistence	0	0
Indeterminate	3 (27.3)	3 (75.0)
Test of Cure		
Eradication	6 (54.5)	2 (50.0)
Persistence	0	1 (25.0)
Indeterminate	5 (45.5)	1 (25.0)
Follow-up		
Sustained eradication	5 (45.5)	2 (50.0)

Infection Site Gram-negative Pathogen Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Recurrence	0	0
Persistence	0	1 (25.0)
Indeterminate	6 (54.5)	1 (25.0)
Acinetobacter baumannii	N'=10	N'=7
End of Treatment		
Eradication	6 (60.0)	2 (28.6)
Persistence	0	1 (14.3)
Indeterminate	4 (40.0)	4 (57.1)
Test of Cure		
Eradication	2 (20.0)	2 (28.6)
Persistence	1 (10.0)	1 (14.3)
Indeterminate	7 (70.0)	4 (57.1)
Follow-up		
Sustained eradication	2 (20.0)	1 (14.3)
Recurrence	0	0
Persistence	1 (10.0)	1 (14.3)
Indeterminate	7 (70.0)	5 (71.4)
Pseudomonas aeruginosa	N'=2	N'=3
End of Treatment		
Eradication	0	1 (33.3)
Persistence	1 (50.0)	0
Indeterminate	1 (50.0)	2 (66.7)
Test of Cure		
Eradication	0	0
Persistence	1 (50.0)	0
Indeterminate	1 (50.0)	3 (100.0)
Follow-up		
Sustained eradication	0	0
Recurrence	0	0
Persistence	1 (50.0)	0
Indeterminate	1 (50.0)	3 (100.0)
cUTI [a]		
Klebsiella pneumoniae	N'=11	N'=3
End of Treatment		
Eradication	9 (81.8)	0
Persistence	0	0
Indeterminate	2 (18.2)	3 (100.0)
Test of Cure		
Eradication	8 (72.7)	0
Persistence	2 (18.2)	1 (33.3)
Indeterminate	1 (9.1)	2 (66.7)
Follow-up		

Infection Site **Gram-negative Pathogen** **Time Point** **Microbiological Outcome**	**Cefiderocol (N = 80)** **n (%)**	**BAT (N = 38)** **n (%)**
Sustained eradication	7 (63.6)	0
Recurrence	0	0
Persistence	2 (18.2)	1 (33.3)
Indeterminate	2 (18.2)	2 (66.7)
Pseudomonas aeruginosa	N'=4	N'=2
End of Treatment		
Eradication	2 (50.0)	1 (50.0)
Persistence	0	0
Indeterminate	2 (50.0)	1 (50.0)
Test of Cure		
Eradication	1 (25.0)	1 (50.0)
Persistence	2 (50.0)	0
Indeterminate	1 (25.0)	1 (50.0)
Follow-up		
Sustained eradication	0	1 (50.0)
Recurrence	0	0
Persistence	2 (50.0)	0
Indeterminate	2 (50.0)	1 (50.0)
Acinetobacter baumannii	N'=1	N'=0
End of Treatment		
Eradication	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	1 (100.0)	---
Test of Cure		
Eradication	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	1 (100.0)	---
Follow-up		
Sustained eradication	0	---
Recurrence	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	1 (100.0)	---
HAP/VAP/HCAP + BSI/Sepsis		
Acinetobacter baumannii	N'=36	N'=17
End of Treatment		
Eradication	15 (41.7)	5 (29.4)
Persistence	9 (25.0)	7 (41.2)
Indeterminate	12 (33.3)	5 (29.4)
Test of Cure		
Eradication	10 (27.8)	5 (29.4)
Persistence	5 (13.9)	4 (23.5)
Indeterminate	21 (58.3)	8 (47.1)

Infection Site **Gram-negative Pathogen** **Time Point** **Microbiological Outcome**	**Cefiderocol (N = 80)** **n (%)**	**BAT (N = 38)** **n (%)**
Follow-up		
Sustained eradication	9 (25.0)	3 (17.6)
Recurrence	0	1 (5.9)
Persistence	5 (13.9)	4 (23.5)
Indeterminate	22 (61.1)	9 (52.9)
Klebsiella pneumoniae	N'=21	N'=9
End of Treatment		
Eradication	13 (61.9)	2 (22.2)
Persistence	2 (9.5)	1 (11.1)
Indeterminate	6 (28.6)	6 (66.7)
Test of Cure		
Eradication	8 (38.1)	3 (33.3)
Persistence	3 (14.3)	3 (33.3)
Indeterminate	10 (47.6)	3 (33.3)
Follow-up		
Sustained eradication	7 (33.3)	3 (33.3)
Recurrence	0	0
Persistence	3 (14.3)	3 (33.3)
Indeterminate	11 (52.4)	3 (33.3)
Pseudomonas aeruginosa	N'=13	N'=9
End of Treatment		
Eradication	4 (30.8)	3 (33.3)
Persistence	6 (46.2)	3 (33.3)
Indeterminate	3 (23.1)	3 (33.3)
Test of Cure		
Eradication	1 (7.7)	1 (11.1)
Persistence	3 (23.1)	2 (22.2)
Indeterminate	9 (69.2)	6 (66.7)
Follow-up		
Sustained eradication	1 (7.7)	1 (11.1)
Recurrence	0	0
Persistence	3 (23.1)	2 (22.2)
Indeterminate	9 (69.2)	6 (66.7)
Stenotrophomonas maltophilia	N'=5	N'=0
End of Treatment		
Eradication	1 (20.0)	---
Persistence	3 (60.0)	---
Indeterminate	1 (20.0)	---
Test of Cure		
Eradication	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	5 (100.0)	---

Infection Site Gram-negative Pathogen Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Follow-up		
Sustained eradication	0	---
Recurrence	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	5 (100.0)	---
All Infection Sites Combined		
Acinetobacter baumannii	N'=37	N'=17
End of Treatment		
Eradication	15 (40.5)	5 (29.4)
Persistence	9 (24.3)	7 (41.2)
Indeterminate	13 (35.1)	5 (29.4)
Test of Cure		
Eradication	10 (27.0)	5 (29.4)
Persistence	5 (13.5)	4 (23.5)
Indeterminate	22 (59.5)	8 (47.1)
Follow-up		
Sustained eradication	9 (24.3)	3 (17.6)
Recurrence	0	1 (5.9)
Persistence	5 (13.5)	4 (23.5)
Indeterminate	23 (62.2)	9 (52.9)
Klebsiella pneumoniae	N'=32	N'=12
End of Treatment		
Eradication	22 (68.8)	2 (16.7)
Persistence	2 (6.3)	1 (8.3)
Indeterminate	8 (25.0)	9 (75.0)
Test of Cure		
Eradication	16 (50.0)	3 (25.0)
Persistence	5 (15.6)	4 (33.3)
Indeterminate	11 (34.4)	5 (41.7)
Follow-up		
Sustained eradication	14 (43.8)	3 (25.0)
Recurrence	0	0
Persistence	5 (15.6)	4 (33.3)
Indeterminate	13 (40.6)	5 (41.7)
Pseudomonas aeruginosa	N'=17	N'=11
End of Treatment		
Eradication	6 (35.3)	4 (36.4)
Persistence	6 (35.3)	3 (27.3)
Indeterminate	5 (29.4)	4 (36.4)
Test of Cure		
Eradication	2 (11.8)	2 (18.2)
Persistence	5 (29.4)	2 (18.2)

Infection Site Gram-negative Pathogen Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 80) n (%)	BAT (N = 38) n (%)
Indeterminate	10 (58.8)	7 (63.6)
Follow-up		
Sustained eradication	1 (5.9)	2 (18.2)
Recurrence	0	0
Persistence	5 (29.4)	2 (18.2)
Indeterminate	11 (64.7)	7 (63.6)
Escherichia coli	N'=5	N'=2
End of Treatment		
Eradication	5 (100.0)	0
Persistence	0	1 (50.0)
Indeterminate	0	1 (50.0)
Test of Cure		
Eradication	2 (40.0)	0
Persistence	2 (40.0)	0
Indeterminate	1 (20.0)	2 (100.0)
Follow-up		
Sustained eradication	2 (40.0)	0
Recurrence	0	0
Persistence	2 (40.0)	0
Indeterminate	1 (20.0)	2 (100.0)
Stenotrophomonas maltophilia	N'=5	N'=0
End of Treatment		
Eradication	1 (20.0)	---
Persistence	3 (60.0)	---
Indeterminate	1 (20.0)	---
Test of Cure		
Eradication	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	5 (100.0)	---
Follow-up		
Sustained eradication	0	---
Recurrence	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	5 (100.0)	---

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CFU = colony-forming units; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using N' as the denominator where N' was the number of subjects with the relevant pathogen.

[a] Eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at $\geq 10^5$ CFUs/mL are reduced to $< 10^3$ CFUs/mL.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 11-13]

表 2.7.6.8-30 ベースライン時のカルバペネム耐性の原因菌ごとの細菌学的効果 (CR Micro-ITT 集団)

Infection Site **Gram-negative Pathogen [a]** **Time Point** **Clinical Outcome**	**Cefiderocol** **(N = 80)** **n (%)**	**BAT** **(N = 38)** **n (%)**
Overall		
Acinetobacter baumannii	N' = 37	N' = 17
End of Treatment		
Eradication	15 (40.5)	5 (29.4)
Persistence	9 (24.3)	7 (41.2)
Indeterminate	13 (35.1)	5 (29.4)
Test of Cure		
Eradication	10 (27.0)	5 (29.4)
Persistence	5 (13.5)	4 (23.5)
Indeterminate	22 (59.5)	8 (47.1)
Follow-up		
Sustained eradication	9 (24.3)	3 (17.6)
Recurrence	0	1 (5.9)
Persistence	5 (13.5)	4 (23.5)
Indeterminate	23 (62.2)	9 (52.9)
Klebsiella pneumoniae	N' = 27	N' = 12
End of Treatment		
Eradication	18 (66.7)	2 (16.7)
Persistence	1 (3.7)	1 (8.3)
Indeterminate	8 (29.6)	9 (75.0)
Test of Cure		
Eradication	13 (48.1)	3 (25.0)
Persistence	4 (14.8)	4 (33.3)
Indeterminate	10 (37.0)	5 (41.7)
Follow-up		
Sustained eradication	11 (40.7)	3 (25.0)
Recurrence	0	0
Persistence	4 (14.8)	4 (33.3)
Indeterminate	12 (44.4)	5 (41.7)
Pseudomonas aeruginosa	N' = 12	N' = 10
End of Treatment		
Eradication	4 (33.3)	4 (40.0)
Persistence	4 (33.3)	2 (20.0)
Indeterminate	4 (33.3)	4 (40.0)
Test of Cure		
Eradication	1 (8.3)	2 (20.0)
Persistence	4 (33.3)	2 (20.0)
Indeterminate	7 (58.3)	6 (60.0)
Follow-up		

Infection Site **Gram-negative Pathogen [a]** **Time Point** **Clinical Outcome**	**Cefiderocol** **(N = 80)** **n (%)**	**BAT** **(N = 38)** **n (%)**
Sustained eradication	0	2 (20.0)
Recurrence	0	0
Persistence	4 (33.3)	2 (20.0)
Indeterminate	8 (66.7)	6 (60.0)
Stenotrophomonas maltophilia	N' = 5	N' = 0
End of Treatment		
Eradication	1 (20.0)	---
Persistence	3 (60.0)	---
Indeterminate	1 (20.0)	---
Test of Cure		
Eradication	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	5 (100.0)	---
Follow-up		
Sustained eradication	0	---
Recurrence	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	5 (100.0)	---
Escherichia coli	N' = 2	N' = 1
End of Treatment		
Eradication	2 (100.0)	0
Persistence	0	0
Indeterminate	0	1 (100.0)
Test of Cure		
Eradication	0	0
Persistence	2 (100.0)	0
Indeterminate	0	1 (100.0)
Follow-up		
Sustained eradication	0	0
Recurrence	0	0
Persistence	2 (100.0)	0
Indeterminate	0	1 (100.0)
Acinetobacter nosocomialis	N' = 2	N' = 0
End of Treatment		
Eradication	0	---
Persistence	1 (50.0)	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Test of Cure		
Eradication	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	2 (100.0)	---
Follow-up		

Infection Site **Gram-negative Pathogen [a]** **Time Point** **Clinical Outcome**	**Cefiderocol** **(N = 80)** **n (%)**	**BAT** **(N = 38)** **n (%)**
Sustained eradication	0	---
Recurrence	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	2 (100.0)	---
Enterobacter cloacae	N' = 2	N' = 0
End of Treatment		
Eradication	1 (50.0)	---
Persistence	0	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Test of Cure		
Eradication	1 (50.0)	---
Persistence	0	---
Indeterminate	1 (50.0)	---
Follow-up		
Sustained eradication	1 (50.0)	---
Recurrence	0	---
Persistence	0	---
Indeterminate	1 (50.0)	---

BAT = best available therapy; BSI = bloodstream infection; CFU = colony-forming units; CI = confidence interval; cUTI = complicated urinary tract infection; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using N' as the denominator where N' was the number of subjects with the relevant pathogen.

[a] Eradication is defined as urine culture shows the baseline Gram-negative uropathogen found at entry at ≥ 10^5 CFUs/mL are reduced to < 10^3 CFUs/mL.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.2.2.3.4]

表 2.7.6.8-31　有害事象発現率

System Organ Class Preferred Term	セフィデロコル群 N=101	BAT 群 N=49	合計 N=150
Subjects with adverse events	92 (91.1)	47 (95.9)	139 (92.7)
血液およびリンパ系障害	21 (20.8)	9 (18.4)	30 (20.0)
貧血	8 (7.9)	2 (4.1)	10 (6.7)
慢性疾患の貧血	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
好酸球増加症	2 (2.0)	0	2 (1.3)
発熱性好中球減少症	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
ヘパリン起因性血小板減少症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
白血球増加症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
白血球減少症	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
正色素性正球性貧血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
後腹膜リンパ節腫脹	1 (1.0)	0	1 (0.7)
脾臓梗塞	0	1 (2.0)	1 (0.7)
血小板減少症	6 (5.9)	4 (8.2)	10 (6.7)
血小板増加症	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)

System Organ Class Preferred Term	セフィデロコル群 N=101	BAT 群 N=49	合計 N=150
心臓障害	11 (10.9)	9 (18.4)	20 (13.3)
不整脈	1 (1.0)	0	1 (0.7)
心房細動	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
心房粗動	0	1 (2.0)	1 (0.7)
徐脈	3 (3.0)	3 (6.1)	6 (4.0)
心停止	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
うっ血性心不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
チアノーゼ	0	1 (2.0)	1 (0.7)
心筋梗塞	1 (1.0)	0	1 (0.7)
心筋虚血	0	1 (2.0)	1 (0.7)
無脈性電気活動	0	1 (2.0)	1 (0.7)
洞性頻脈	0	1 (2.0)	1 (0.7)
上室性頻脈	1 (1.0)	0	1 (0.7)
頻脈	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
内分泌障害	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
副腎機能不全	2 (2.0)	0	2 (1.3)
副甲状腺機能亢進症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
甲状腺機能低下症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
眼障害	0	2 (4.1)	2 (1.3)
眼充血	0	1 (2.0)	1 (0.7)
瞳孔不同	0	1 (2.0)	1 (0.7)
胃腸障害	50 (49.5)	20 (40.8)	70 (46.7)
腹部不快感	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腹部膨満	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
腹痛	6 (5.9)	4 (8.2)	10 (6.7)
下腹部痛	0	1 (2.0)	1 (0.7)
上腹部痛	4 (4.0)	0	4 (2.7)
腹水	2 (2.0)	0	2 (1.3)
便秘	8 (7.9)	3 (6.1)	11 (7.3)
下痢	19 (18.8)	6 (12.2)	25 (16.7)
嚥下障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
放屁	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胃出血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胃炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胃腸出血	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
消化管壁肥厚	1 (1.0)	0	1 (0.7)
吐血	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
血便排泄	1 (1.0)	0	1 (0.7)
痔核	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胃排出不全	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
腸管虚血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腹腔内出血	0	1 (2.0)	1 (0.7)
下部消化管出血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
メレナ	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)

System Organ Class Preferred Term	セフィデロコル群 N=101	BAT 群 N=49	合計 N=150
口腔内潰瘍形成	2 (2.0)	0	2 (1.3)
悪心	7 (6.9)	2 (4.1)	9 (6.0)
浮腫性膵炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
膵炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
直腸炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
直腸出血	0	1 (2.0)	1 (0.7)
小腸閉塞	1 (1.0)	0	1 (0.7)
歯痛	1 (1.0)	0	1 (0.7)
上部消化管出血	3 (3.0)	0	3 (2.0)
嘔吐	13 (12.9)	7 (14.3)	20 (13.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (30.7)	13 (26.5)	44 (29.3)
無力症	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
カテーテル留置部位炎症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
胸部不快感	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胸痛	6 (5.9)	0	6 (4.0)
悪寒	3 (3.0)	0	3 (2.0)
疲労	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
全身健康状態低下	0	1 (2.0)	1 (0.7)
全身性浮腫	2 (2.0)	0	2 (1.3)
低体温	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
限局性浮腫	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
倦怠感	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
多臓器不全	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
浮腫	4 (4.0)	0	4 (2.7)
末梢性浮腫	5 (5.0)	2 (4.1)	7 (4.7)
疼痛	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
末梢腫脹	1 (1.0)	0	1 (0.7)
発熱	14 (13.9)	6 (12.2)	20 (13.3)
分泌物分泌	2 (2.0)	0	2 (1.3)
突然死	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	11 (10.9)	3 (6.1)	14 (9.3)
胆管拡張	0	1 (2.0)	1 (0.7)
胆管炎	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
胆嚢炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胆石症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
慢性肝不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
胆嚢壊死	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肝硬変	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝機能異常	2 (2.0)	0	2 (1.3)
肝炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝細胞損傷	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝腫大	1 (1.0)	0	1 (0.7)
高ビリルビン血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term	セフィデロコル群 N=101	BAT 群 N=49	合計 N=150
免疫系障害	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
アナフィラキシー反応	0	1 (2.0)	1 (0.7)
薬物過敏症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	51 (50.5)	24 (49.0)	75 (50.0)
腹部膿瘍	0	1 (2.0)	1 (0.7)
腹部感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
アシネトバクター感染	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
口角口唇炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
無症候性細菌尿	1 (1.0)	0	1 (0.7)
菌血症	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
細菌性疾患キャリアー	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
細菌感染	4 (4.0)	0	4 (2.7)
細菌性腎盂腎炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
細菌尿	2 (2.0)	0	2 (1.3)
バクテロイデス性菌血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
カンジダ感染	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
カンジダ尿	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
カテーテル留置部位感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
蜂巣炎	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
結膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
コリネバクテリウム感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
サイトメガロウイルス感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
サイトメガロウイルス血症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
医療機器関連感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
蓄膿	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
心内膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
エンテロバクター感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
エンテロバクター性敗血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腸球菌性菌血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腸球菌感染	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
腸球菌性敗血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
大腸菌感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
真菌性爪囲炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
皮膚真菌感染	2 (2.0)	0	2 (1.3)
切開部位蜂巣炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
感染	2 (2.0)	0	2 (1.3)
インフルエンザ	0	1 (2.0)	1 (0.7)
クレブシエラ性菌血症	2 (2.0)	0	2 (1.3)
クレブシエラ感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肺膿瘍	1 (1.0)	0	1 (0.7)
髄膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
壊死性筋膜炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term	セフィデロコル群 N=101	BAT 群 N=49	合計 N=150
口腔ヘルペス	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
中咽頭カンジダ症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
骨髄炎	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
急性骨髄炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
外耳炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肺炎	7 (6.9)	1 (2.0)	8 (5.3)
細菌性肺炎	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
ブドウ球菌性肺炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
処置後感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
プロテウス感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
偽膜性大腸炎	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
シュードモナス感染	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
腎膿瘍	1 (1.0)	0	1 (0.7)
敗血症	4 (4.0)	3 (6.1)	7 (4.7)
敗血症性ショック	13 (12.9)	7 (14.3)	20 (13.3)
ブドウ球菌性菌血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
ブドウ球菌感染	0	2 (4.1)	2 (1.3)
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
レンサ球菌性菌血症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
レンサ球菌感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
重複感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
全身性カンジダ	4 (4.0)	1 (2.0)	5 (3.3)
股部白癬	1 (1.0)	0	1 (0.7)
白癬感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
気管気管支炎	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
尿路感染	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
細菌性尿路感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腸球菌性尿路感染	3 (3.0)	0	3 (2.0)
真菌性尿路感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
尿路性敗血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
ウイルス性上気道感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
創傷感染	1 (1.0)	0	1 (0.7)
シュードモナス性創感染	0	1 (2.0)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	10 (9.9)	3 (6.1)	13 (8.7)
背部損傷	1 (1.0)	0	1 (0.7)
処置後出血	1 (1.0)	0	1 (0.7)
処置による出血	0	1 (2.0)	1 (0.7)
処置による低血圧	1 (1.0)	0	1 (0.7)
処置による疼痛	4 (4.0)	0	4 (2.7)
皮膚擦過傷	1 (1.0)	0	1 (0.7)
皮膚創傷	1 (1.0)	0	1 (0.7)
気管損傷	1 (1.0)	0	1 (0.7)
輸血反応	0	1 (2.0)	1 (0.7)
創傷	0	1 (2.0)	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term	セフィデロコル群 N=101	BAT 群 N=49	合計 N=150
創合併症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
臨床検査	33 (32.7)	14 (28.6)	47 (31.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.9)	0	7 (4.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (7.9)	1 (2.0)	9 (6.0)
気管支吸引	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.0)	0	2 (1.3)
血中ビリルビン増加	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
血中クレアチン増加	0	2 (4.1)	2 (1.3)
血中クレアチニン増加	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
血中鉄減少	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
血中乳酸増加	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
血中マグネシウム減少	3 (3.0)	0	3 (2.0)
血中リン減少	0	2 (4.1)	2 (1.3)
血中カリウム減少	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血圧低下	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血圧上昇	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血中尿素増加	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
尿培養陽性	1 (1.0)	0	1 (0.7)
心電図 QT 延長	1 (1.0)	0	1 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0	2 (1.3)
消化管ストーマ排液増加	0	1 (2.0)	1 (0.7)
ヘモグロビン減少	1 (1.0)	0	1 (0.7)
心拍数増加	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肝酵素上昇	0	1 (2.0)	1 (0.7)
国際標準比増加	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
リパーゼ増加	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肝機能検査異常	8 (7.9)	4 (8.2)	12 (8.0)
酸素飽和度低下	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血小板数減少	0	2 (4.1)	2 (1.3)
血清フェリチン増加	1 (1.0)	0	1 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.0)	0	1 (0.7)
トランスフェリン減少	1 (1.0)	0	1 (0.7)
トランスフェリン飽和度低下	2 (2.0)	0	2 (1.3)
体重減少	1 (1.0)	0	1 (0.7)
白血球数異常	0	1 (2.0)	1 (0.7)
白血球数増加	0	2 (4.1)	2 (1.3)
代謝および栄養障害	33 (32.7)	15 (30.6)	48 (32.0)
アシドーシス	0	2 (4.1)	2 (1.3)
食欲減退	2 (2.0)	0	2 (1.3)
体液平衡失調	1 (1.0)	0	1 (0.7)
水分過負荷	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)

System Organ Class Preferred Term	セフィデロコル群 N=101	BAT 群 N=49	合計 N=150
痛風	1 (1.0)	0	1 (0.7)
高血糖	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
高カリウム血症	5 (5.0)	6 (12.2)	11 (7.3)
高脂血症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
高ナトリウム血症	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
高リン酸塩血症	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
高尿酸血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
低アルブミン血症	2 (2.0)	0	2 (1.3)
低カルシウム血症	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
低クロール血症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
低血糖	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
低カリウム血症	9 (8.9)	7 (14.3)	16 (10.7)
低マグネシウム血症	6 (5.9)	4 (8.2)	10 (6.7)
低ナトリウム血症	4 (4.0)	0	4 (2.7)
低リン酸血症	0	2 (4.1)	2 (1.3)
代謝性アシドーシス	3 (3.0)	3 (6.1)	6 (4.0)
代謝性アルカローシス	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
ビタミンD欠乏	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	6 (5.9)	6 (12.2)	12 (8.0)
関節痛	1 (1.0)	0	1 (0.7)
背部痛	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
痛風性関節炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
椎間板突出	1 (1.0)	0	1 (0.7)
関節滲出液	0	1 (2.0)	1 (0.7)
筋骨格系胸痛	0	1 (2.0)	1 (0.7)
筋骨格痛	1 (1.0)	0	1 (0.7)
筋骨格硬直	1 (1.0)	0	1 (0.7)
頚部痛	1 (1.0)	0	1 (0.7)
四肢痛	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
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 (4.0)	0	4 (2.7)
副腎の良性新生物	1 (1.0)	0	1 (0.7)
膀胱新生物	1 (1.0)	0	1 (0.7)
喉頭乳頭腫	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺の悪性新生物	1 (1.0)	0	1 (0.7)
神経系障害	10 (9.9)	6 (12.2)	16 (10.7)
意識変容状態	1 (1.0)	0	1 (0.7)
虚血性脳小血管疾患	0	1 (2.0)	1 (0.7)
浮動性めまい	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
体位性めまい	0	1 (2.0)	1 (0.7)
味覚異常	1 (1.0)	0	1 (0.7)
頭痛	3 (3.0)	0	3 (2.0)
不全片麻痺	1 (1.0)	0	1 (0.7)
感覚鈍麻	1 (1.0)	0	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term	セフィデロコル群 N=101	BAT 群 N=49	合計 N=150
ミオクローヌス	1 (1.0)	0	1 (0.7)
神経学的代償不全	1 (1.0)	0	1 (0.7)
錯感覚	2 (2.0)	0	2 (1.3)
末梢神経麻痺	1 (1.0)	0	1 (0.7)
多発ニューロパチー	0	1 (2.0)	1 (0.7)
四肢麻痺	0	1 (2.0)	1 (0.7)
痙攣発作	1 (1.0)	0	1 (0.7)
傾眠	1 (1.0)	0	1 (0.7)
てんかん重積状態	0	1 (2.0)	1 (0.7)
精神障害	14 (13.9)	9 (18.4)	23 (15.3)
急性ストレス反応	1 (1.0)	0	1 (0.7)
激越	5 (5.0)	2 (4.1)	7 (4.7)
不安	2 (2.0)	2 (4.1)	4 (2.7)
錯乱状態	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
譫妄	4 (4.0)	0	4 (2.7)
うつ病	0	3 (6.1)	3 (2.0)
不眠症	2 (2.0)	3 (6.1)	5 (3.3)
精神障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
落ち着きのなさ	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
腎および尿路障害	18 (17.8)	11 (22.4)	29 (19.3)
急性腎不全	7 (6.9)	5 (10.2)	12 (8.0)
無尿	2 (2.0)	0	2 (1.3)
膀胱障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
尿路結石	1 (1.0)	0	1 (0.7)
排尿困難	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血尿	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腎炎	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腎結石症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
乏尿	4 (4.0)	2 (4.1)	6 (4.0)
頻尿	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腎障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
腎不全	2 (2.0)	0	2 (1.3)
腎機能障害	0	1 (2.0)	1 (0.7)
腎尿細管性アシドーシス	0	1 (2.0)	1 (0.7)
尿閉	0	1 (2.0)	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	3 (3.0)	2 (4.1)	5 (3.3)
良性前立腺肥大症	0	1 (2.0)	1 (0.7)
性器紅斑	0	1 (2.0)	1 (0.7)
性器浮腫	0	1 (2.0)	1 (0.7)
骨盤痛	1 (1.0)	0	1 (0.7)
陰茎分泌物	1 (1.0)	0	1 (0.7)
陰茎痛	1 (1.0)	0	1 (0.7)
陰嚢痛	1 (1.0)	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 (28.7)	11 (22.4)	40 (26.7)

System Organ Class Preferred Term	セフィデロコル群 N=101	BAT 群 N=49	合計 N=150
急性呼吸不全	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
アレルギー性胞隔炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
誤嚥	1 (1.0)	0	1 (0.7)
無気肺	0	1 (2.0)	1 (0.7)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.0)	0	1 (0.7)
咳嗽	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
呼吸困難	7 (6.9)	2 (4.1)	9 (6.0)
喀血	4 (4.0)	0	4 (2.7)
しゃっくり	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (2.0)
低酸素症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
喉頭浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺硬化	0	1 (2.0)	1 (0.7)
肺浸潤	0	1 (2.0)	1 (0.7)
閉塞性気道障害	1 (1.0)	0	1 (0.7)
口腔咽頭痛	2 (2.0)	0	2 (1.3)
胸水	8 (7.9)	1 (2.0)	9 (6.0)
胸膜痛	1 (1.0)	0	1 (0.7)
誤嚥性肺炎	2 (2.0)	0	2 (1.3)
気胸	3 (3.0)	0	3 (2.0)
肺空洞形成	1 (1.0)	0	1 (0.7)
肺うっ血	2 (2.0)	0	2 (1.3)
肺塞栓症	2 (2.0)	0	2 (1.3)
肺高血圧症	2 (2.0)	0	2 (1.3)
肺水腫	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
呼吸性アシドーシス	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
呼吸停止	0	1 (2.0)	1 (0.7)
呼吸窮迫	1 (1.0)	0	1 (0.7)
呼吸不全	3 (3.0)	1 (2.0)	4 (2.7)
喀痰増加	2 (2.0)	0	2 (1.3)
頻呼吸	0	2 (4.1)	2 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	20 (19.8)	12 (24.5)	32 (21.3)
水疱	0	1 (2.0)	1 (0.7)
褥瘡性潰瘍	10 (9.9)	4 (8.2)	14 (9.3)
接触性皮膚炎	0	1 (2.0)	1 (0.7)
薬疹	1 (1.0)	0	1 (0.7)
湿疹	2 (2.0)	0	2 (1.3)
紅斑	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
過剰肉芽組織	1 (1.0)	0	1 (0.7)
寝汗	0	1 (2.0)	1 (0.7)
そう痒症	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (1.3)
乾癬	1 (1.0)	0	1 (0.7)
発疹	3 (3.0)	4 (8.2)	7 (4.7)
脂漏	1 (1.0)	0	1 (0.7)
皮膚剥脱	1 (1.0)	0	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term	セフィデロコル群 N=101	BAT 群 N=49	合計 N=150
皮膚亀裂	0	1 (2.0)	1 (0.7)
皮膚壊死	1 (1.0)	0	1 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (1.0)	0	1 (0.7)
外科および内科処置	5 (5.0)	0	5 (3.3)
骨折治療	1 (1.0)	0	1 (0.7)
腎瘻造設	2 (2.0)	0	2 (1.3)
植皮	1 (1.0)	0	1 (0.7)
気管切開	1 (1.0)	0	1 (0.7)
血管障害	13 (12.9)	8 (16.3)	21 (14.0)
出血	0	1 (2.0)	1 (0.7)
高血圧	3 (3.0)	2 (4.1)	5 (3.3)
高血圧クリーゼ	1 (1.0)	0	1 (0.7)
低血圧	8 (7.9)	3 (6.1)	11 (7.3)
末梢動脈血栓症	1 (1.0)	0	1 (0.7)
ショック	1 (1.0)	2 (4.1)	3 (2.0)
四肢静脈血栓症	1 (1.0)	0	1 (0.7)

BAT = best available therapy
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Adverse events that started after the first dose of the study drug and up to End of Study visit are defined as treatment-emergent. Although a subject may have had 2 or more adverse events, the subject was counted only once within a System Organ Class category. The same subject may have contributed to 2 or more Preferred Terms in the same System Organ Class category.
One subject received cefiderocol after completion of BAT; this subject was included under cefiderocol in this table.
MedDRA/ver.18.1

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Table 14.3.1.2.1j]

表 2.7.6.8-32 死亡例の詳細

セフィデロコル群

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
Sepsis/ Mild	2	*Pseudomonas aeruginosa*	Surveillance culture	0.5 µg/mL	Fosfomycin (3 g, IV); Ampicillin sulbactam (3 g, IV); Polymyxin B (500000 IU, IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g, IV, q8h)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] Other 22	VT: Hypochloremia PT: 低クロール血症 SOC: 代謝および栄養障害	-1 5 6	No/ / No	MILD/	/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Elevation of amylase PT: アミラーゼ増加 SOC: 臨床検査	-1 29 30	No/ / No	MILD/	/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hyponatremia PT: 低ナトリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	3 10 8	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	3 21 19	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Increase in chronic pain PT: 疼痛 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	6 43 38	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Worsening constipation PT: 便秘 SOC: 胃腸障害	9 43 35	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Right index finger edema PT: 末梢性浮腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	18 22 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

VT: Hyponatremia PT: 低ナトリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	21 43 23	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Hypochloremia PT: 低クロール血症 SOC: 代謝および栄養障害	36 43 8	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED
VT: Asymptomatic bacteriuria PT: 無症候性細菌尿 SOC: 感染症および寄生虫症	36 43 8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED
VT: Sudden death PT: 突然死 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	43 43 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL

[併用薬・併用療法]*
central venous catheter (VT), evacuation enema (VT), dexketoprofen, magnesium hydroxide, packed cells (VT), pantoprazole, phenytoin, potassium, tramadol

[病歴]
合併：胸髄損傷，対麻痺，疼痛，てんかん，神経因性膀胱，膀胱瘻造設，背部痛，褥瘡性潰瘍，便秘，頭蓋脳損傷
既往：貧血

[経過]

4 日前　第 9 胸椎レベルの胸髄損傷 ([redacted])，対麻痺 (30 年前，時期不明)，てんかん (20 年前，時期不明)，神経因性膀胱及び膀胱瘻造設 (15 年前，時期不明)，ステージ 1 の褥瘡性潰瘍 (4 年前，時期不明)，貧血 (74 日前)，並びに頭蓋脳損傷 (ベッドからの転落による) (4 日前) の病歴を有する[redacted]の 5[redacted] 歳男性が，敗血症 (*P. aeruginosa* 感染) により他院から一般病棟に入院した．

3 日前　一次感染部位からの組織を採取した．治験実施医療機関によると，以前に抗生物質の使用はなかった．

1 日前　治験薬投与開始 3 日前に採取した検体から *P. aeruginosa* が確認された．被験者は敗血症により本治験に登録された [皮膚・軟部組織感染症 (SSSI) による．感染症の発現日は治験薬投与開始 3 日前]．白血球数はわずかに上昇していた．臨床的評価により軽度の疲労，悪寒及び倦怠感が認められた．監視培養により carbapenem 耐性が認められた．

投与開始日 (1 日目)　被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされた．治験薬の投与を開始し，22 日目まで投与した．1 日目に中心静脈カテーテル (CVC) を挿入し，同日抜去した．

3 日目 [早期評価 (EA)]　臨床的評価で感染症の徴候及び症状は認められなかった．白血球数はわずかに上昇していた．一次感染部位のスワブを採取したが結果は陰性であった．臨床効果は有効であった．

18 日目　CVC を挿入し，留置した．

21 日目 (規定外検査)　一次感染部位のスワブは陰性であった．

22 日目　投与終了 (EOT) となり，被験者はセフィデロコルの投与を終了した．臨床徴候及び症状は認められなかった．一次感染部位のスワブを採取したが結果は陰性であった．臨床効果は有効であった．

29 日目　治癒判定 (TOC) が行われた．白血球数及びアルカリホスファターゼがわずかに上昇していた．臨床徴候及び/又は症状は報告されなかった．一次感染部位のスワブで *P. aeruginosa* が確認された．臨床効果は有効であった．

36 日目　フォローアップ検査 (FUP) 時評価が終了した．臨床徴候及び症状は認められなかった．一次感染部位のスワブは *Escherichia coli* 陽性であった (未定量) (結果は 39 日目)．36 日目に有害事象である無症候性細菌尿 (中等度) が報告された．因果関係については，治験薬との関連性はなく，転帰は回復であった．臨床効果は効果持続であった．

43 日目 [治験終了 (EOS)] 被験者は[redacted]時[redacted]分に重篤な有害事象である突然死を発現した．心肺蘇生法が施されたが被験者は反応しなかった．本事象の転帰は死亡であった．剖検は実施されなかった．関連する臨床検査は実施されなかった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，突然死の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．
[治験依頼者の見解] 因果関係については，治験薬との関連性はないと判断した．突然死は治験薬の最終投与 21 日後に発現した．被験者は臨床効果が有効の状態で EOT となった．治験薬との因果関係を示唆する合理的な可能性はない．本被験者は 43 日目に死亡し，死因は心肺停止であった．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, CVC = central venous catheter, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up,ID = identification, IU = international unit, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, SSSI = skin and skin structure infection, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Moderate	20	Not detected	Positive rapid diagnostic test (Xpert Carba-R)	NA	Ceftazidime-avibactam (1.5 g IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1 g q8h, 0.75 g q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] White 5	VT: Anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	3 7 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Oligoanuria due to renal failure PT: 無尿 SOC: 腎および尿路障害	4 7 4	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: Decrease in diuresis PT: 乏尿 SOC: 腎および尿路障害	4 7 4	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetylsalicylic acid, allopurinol, budesonide, butylscopolamine, colistin, dextrose and sodium chloride injection, enemas, enoxaparin, furosemide, gentamicin, glucose, haloperidol, insulin, ipratropium, lactulose, midazolam, nystatin, omeprazole, pantoprazole, paracetamol, pregabalin, sodium chloride, theophylline

[病歴]
合併：元タバコ使用者，慢性閉塞性肺疾患，糖尿病，房室ブロック，高尿酸血症，慢性腎臓病，高血圧，補助人工心臓使用者，クレブシエラ検査陽性
既往：虫垂切除，胆嚢切除

[経過]

8 日前　糖尿病，慢性腎不全及び慢性閉塞性肺疾患 (酸素療法あり) の病歴を有する[redacted]の 8[redacted] 歳白人男性が感染症の疑いで入院し，尿路感染の可能性を検査された．被験者は colchicine のアレルギーがあった．治験責任医師は被験者が入院前にプライマリケアセンターで cefditoren，levofloxacin を投与されていたことを聴取した．プライマリケアセンターからの医療記録を入手できなかったため，その日付/用量は不明であった．入院後，cefditoren，levofloxacin は継続されなかった．また，被験者は治験薬投与開始 41 日前に尿に *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) 産生菌の定着が認められ，治験薬投与開始 35 日前に直腸スワブに KPC 産生菌の定着が認められていたことも報告された．同日，尿路留置カテーテルから採取された尿検体を用いて迅速診断検査 (Xpert Carb-R) を行った結果，KPC 陽性の carbapenem 耐性グラム陰性桿菌が認められた．被験者は複雑性尿路感染症 (cUTI) に対し，以下の抗生剤投与を受けた：gentamicin (治験薬投与開始 7 日前に開始)，colistin (治験薬投与開始 7 日前に開始).

投与開始日 (1 日目) (スクリーニング/ベースライン)　被験者は本治験への適格性 (cUTI) を評価された．被験者は尿路留置カテーテルを装着していた. 臨床徴候及び症状として疲労 (高度), 頻尿 (中等度)，尿意切迫感 (中等度) 及び恥骨上痛/側腹部痛/背部痛 (中等度) が認められた．血液培養は陰性であった．同日，尿路留置カテーテルから採取された尿検体を用いて迅速診断検査 (Xpert Carb-R) を行った結果，KPC 陽性の carbapenem 耐性グラム陰性桿菌とともに *Enterococcus faecalis* を同定した．被験者は本治験に登録され，無作為割付けされ，セフィデロコル 1 g 8 時間間隔 [MDRD 式による推定糸球体濾過率 (eGFR) 17.4 mL/min/1.73m^2 に基づく] の投与を受けた．被験者の臨床検査値は，クレアチニン高値 (3.54 mg/dL)，ヘモグロビン低値，血中尿素窒素 (BUN) 高値 (124 mg/dL) 及び C 反

応性蛋白 (CRP) 高値であった. 尿路留置カテーテルから採取された尿検体を治験実施医療機関で培養した結果，*E. faecalis* (菌量 3.0×10^3) が同定された.

3 日目 [早期評価 (EA)] 軽度の有害事象である貧血 (治験薬との関連性なし) が報告され，7 日目に回復した. 治験薬の用量変更はなく，その他の処置も取られなかった．被験者の臨床効果は有効と判断された.

4 日目 被験者のクレアチニンは 4.3 mg/dL となり腎機能が悪化した．セフィデロコルの用量は腎機能に基づき減量 (0.75 g 12 時間間隔) された．臨床検査値は，ヘモグロビン低値，BUN 高値及び CRP 高値であった．被験者は高度の重篤な有害事象である無尿 (腎不全による乏尿性無尿) 及び乏尿 (尿量低下) を発現し，静脈内投与用ブドウ糖液 (500 mL) が 1 回及び furosemide が 6 時間間隔で投与された.

5 日目 腎不全の悪化による進行性多臓器不全及び意識低下の症状が認められた．治験実施医療機関入院中，被験者は透析を受けなかった．被験者の家族が治験の中止を希望し，治験薬投与は中止された．治験責任医師は「被験者の家族が治験参加を撤回した」と明言した．さらに，被験者の家族は最小限の介入を除きすべての治療行為を制限するよう要望した．家族による要望後，治験実施医療機関は本治験に関する更なる情報収集は行わなかった.

7 日目 被験者は治験薬の最終投与 2 日後に高度の重篤な有害事象である無尿及び乏尿により死亡した.

Inflammatory Indices

Visit	White Blood Cell Count (RR = 4 to 12)	C-reactive Protein (RR = 0 to 10)	Body Temperature
Screening/Baseline	10.32×10^9/L	271.39 mg/L	37.2°C
Day 4	9.18×10^9/L	251.4 mg/L	36.6°C

Renal Function Tests

Visit	Blood Urea Nitrogen (RR = 20 to 50)	Serum Creatinine (RR = 0.5 to 1.1)	Creatinine Clearance
Screening/Baseline	124 mg/dL	3.54 mg/dL	22.36 mL/min
Day 4	135 mg/dL	4.3 mg/dL	18.41 mL/min

[担当医師コメント]
治験責任医師は，無尿及び乏尿と治験薬との関連性はないと判断した.

[治験依頼者の見解]
因果関係については，報告された事象との関連性はないと判断した．乏尿は治験に登録される前に併発していた腎不全が進行した結果であり，無尿は腎不全の進行に起因するとした治験責任医師の評価に同意する．報告された死因は腎不全の進行であった.

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BUN = blood urea nitrogen, CR = carbapenem resistance, CRP = C-reactive protein, cUTI = complicated urinary tract infection, EA = early assessment, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ID = identification, IV = intravenous, KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, MDRD = modification of diet in renal disease, MIC = minimum inhibitory concentration, NA = not applicable, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, q12h = every 12 hours, RR = reference range, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Severe	11	*Klebsiella pneumoniae*	Positive rapid diagnostic test (Rapidec Carba NP)	1 µg/mL	Ceftazidime-avibactam (1 g IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 9[redacted] White 4	VT: Anorexia PT: 食欲減退 SOC: 代謝および栄養障害	2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Nausea PT: 悪心 SOC: 胃腸障害	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Vomiting PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Hypotension PT: 低血圧 SOC: 血管障害	3 4 2	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: Progressive failure of the organs PT: 多臓器不全 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	3 4 2	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: Oliguria PT: 乏尿 SOC: 腎および尿路障害	3 4 2	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: Indeterminate refractary shock PT: ショック SOC: 血管障害	3 4 2	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
[併用薬・併用療法]* bisoprolol, budesonide, carbocisteine, cloperastine, cyanocobalamin, dopamine, fluticasone, folic acid, fosfomycin, furosemide, gentamicin, ipratropium, iron, isosorbide, lactulose, metoclopramide, morphine, pantoprazole, paracetamol, pentoxifylline, plantago ovata, ramipril, ranolazine, salmeterol, spironolactone, tiotropium						
[病歴] 合併：高血圧，高コレステロール血症，慢性閉塞性肺疾患，心房細動，多発性関節炎，貧血，股関節形成，末梢静脈疾患，便秘，レイノー現象 既往：胃切除，胆嚢切除，虚血性心筋症，一過性脳虚血発作						

[経過]	
11 日前	慢性閉塞性肺疾患，心房細動，一過性脳虚血発作及び虚血性心筋症の病歴を有する[redacted]の 9[redacted] 歳白人男性が複雑性尿路感染症 (cUTI) を発現した．被験者は寝たきりの状態であった．gentamicin が 8～6 日前に投与された．静脈内投与用 fosfomycin が 7～4 日前に投与され，その後経口投与用 fosfomycin に切り替えて 4～3 日前に投与された．
1 日前	被験者は *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ (KPC) 産生 *K. pneumoniae* による cUTI のため，自宅から治験実施医療機関に入院した．入院日の尿検体を用いた迅速診断検査 (Rapidec Carba NP) は陽性であった．
投与開始日 (1 日目)	被験者は治験に登録された．1 日前に採取された尿検体 (留置カテーテル) から 3 日目に *K. pneumoniae* が分離された(菌量 $> 1.0 \times 10^5$ CFU/mL)．血液検体は陰性であった (1 日目)．被験者はセフィデロコル群に割付けされ，2 g 8 時間間隔で 1～4 日目に静脈内投与された (計 8 回)．被験者は 1 日目の午前中に中等度の悪心及び高度の疲労を訴え始めた．
3 日目	被験者は重篤な有害事象である低血圧及び乏尿を発現した ([redacted]:[redacted] 時点で血圧 72/52 mm Hg，体温 35.0°C，[redacted]:[redacted] 時点で血圧 80/40 mm Hg，体温 36.4°C)．輸液蘇生及び dopamine 投与が開始された． 臨床検査データは D ダイマー高値を示した [1870 ng/mL (基準範囲；RR= 0～500)]．その他の臨床検査値には大きな異常はなかった (血小板：138×10^3 /μL (RR = 130～450)，白血球：9.850×10^9/L [RR = 4～12]，ヘモグロビン：11.4 g/dL [RR = 12～18]，クレアチニン：1.2 μmol/L [RR = 0.5～1.1]，尿素 62 mg/dL [RR = 20～50]，総ビリルビン：0.2 mg/dL [RR = 0.3～1.2]，AST：18 U/L [RR = 5～34]，ALT：12 U/L [RR = 10～49]，LDH：194 U/L [RR = 125～220]，CK：23 U/L [RR = 32～211]，凝固試験：正常)． 重篤な有害事象であるショック及び多臓器不全が報告された．被験者は蘇生処置及び昇圧剤に反応しなかった．[redacted] 時 [redacted] 分にコンピュータ断層撮影 (CT) が実施され，腸間膜虚血，大動脈瘤，腸閉塞，腸穿孔及びその他の腹部に関するショックの原因が除外された．しかし所見は非特異的であり，全身性皮下浮腫，両側胸水貯留，右後肺底部の無気肺/浸潤影，過去の左後肋骨の骨折，多量の糞便物質が認められたが，腸のループの重大な拡張や気腫の徴候/症状は認められず，胃部膨張，偶発腺腫を示唆する左副腎の結節 (25 mm)，孤立性の嚢胞を伴う正常な腎臓，全身性血管石灰化，既知の右股関節の関節破壊及び左人工股関節が認められた．被験者の家族は被験者が集中治療室 (ICU) に入ることを望まず，保留していた補足的な追加検査を実施しないよう求めた．
4 日目	被験者は [redacted] 時 [redacted] 分に死亡した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，低血圧，乏尿，ショック及び多臓器不全の重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 提供された情報に基づき，因果関係については，多臓器不全，低血圧，乏尿及びショックと治験薬との関連性はないと判断した．これらの事象は寝たきりの状態で高齢の本被験者における慢性疾患及び重大な基礎疾患により説明できる．	

ALT =alanine aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, AST=aspartate aminotransferase, CFU = colony forming unit, CK = creatine kinase, CR = carbapenem resistance, CT = computed tomography, cUTI = complicated urinary tract infection, ICU = intensive care unit, ID = identification, LDH = lactate dehydrogenase, IV = intravenous, KPC = *K. pneumoniae* carbapenem, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法．

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
HAP / Severe	13	*Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*	Treatment failure	*K. oxytoca*, 0.06 µg/mL *K. pneumoniae*, 0.25 µg/mL	Colistin (6 U IV), piperacillin-tazobactam (12 g IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1.5 g q8h, 2 g q6h to q8h, based on renal function, IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 4[redacted] White 9	VT: CONSTIPATION PT: 便秘 SOC: 胃腸障害	2 13 12	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: WORSENING OF CHRONIC HEPATIC FAILURE PT: 慢性肝不全 SOC: 肝胆道系障害	2 35 34	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: ACUTE KIDNEY INJURY PT: 急性腎不全 SOC: 腎および尿路障害	3 27 25	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE REDUCED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: CONTACT ERYTHEMA IN LOWER EXTREMITIES PT: 紅斑 SOC: 皮膚および皮下組織障害	7 8 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: RIGHT URETER LITHIASIS PT: 尿路結石 SOC: 腎および尿路障害	12 12 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: URINARY TRACT INFECTION BY Corynebacteium amycolatum PT: 細菌性尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	16 24 9	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: URINARY TRACT INFECTION by Enterococcus faecalis PT: 腸球菌性尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	24 32 9	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	

	VT: URINAY TRACT 32 INFECTION by *Corynebacterium urealyticum* PT: 細菌性尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

albumin human，amoxi-clavulanico，budesonide，dexketoprofen，diazepam，fentanyl，flumazenil，furosemide，hydrocortisone，insulin，insulin human，ipratropium，lactulose，levetiracetam，levofloxacin，levothyroxine，magnesium hydroxide，metamizole，metformin，methylprednisolone，metoclopramide，midazolam，montelukast，morphine，norepinephrine，omeprazole，ondansetron，paracetamol，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，propofol，protein supplements，pyridoxine，remifentanil，repaglinide，rocuronium，salbutamol，spironolactone，tracheostomy (VT)

[病歴]

合併：[redacted]，薬物過敏症，慢性 B 型肝炎，喘息，2 型糖尿病，睡眠時無呼吸症候群，肥満，門脈圧亢進症，痔核，肝不全，肺炎，敗血症性ショック，高ナトリウム血症，ミオパチー，栄養障害，高クロール血症

既往：なし

[経過]

8 日前　[redacted] (46 年前)，慢性 B 型肝炎 (12 年前)，気管支喘息 (10 年前)，2 型糖尿病 (10 年前)，睡眠時無呼吸症候群 (5 年前)，病的肥満 (2 年前) の病歴を有する[redacted]の 4[redacted] 歳白人男性が，喘息クリーゼで入院した．

4 日前　被験者は肝不全，院内肺炎及び敗血症性ショックを発現した．被験者は呼吸不全により集中治療室 (ICU) に入り，気管内挿管及び機械的換気を必要とした．予防処置としての amoxicillin/clavulanate (amoxi-clavulanico) 投与が中止された (10 日前から投与されていた)．入院時に発現していた肝不全は先行疾患である慢性 B 型肝炎に起因していた．4 日前に迅速診断検査 (気管吸引液検体) を行い carbapenem 耐性グラム陰性菌が確認された．被験者は HAP と臨床診断され，pip/tazo (piperacillin/tazobactam) 4 g を 8 時間間隔で 1 日目まで投与された．

投与開始日 (1 日目)　臨床的評価により高度の呼吸困難，喀痰産生及び吸引除去された気道分泌物，並びに中等度の気管呼吸音，発熱及び低音性連続性ラ音が認められた．胸部 X 線検査により右肺下葉に浸潤影が認められた．血液ガス分析を実施し，気管吸引液から carbapenem 耐性 *K. oxytoca* が確認された (中等度の検出)．血液培養の結果は陰性であった．

1 日目に被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，9 日目まで投与された (2 g を 6 時間間隔，2 g を 8 時間間隔，1.5 g を 8 時間間隔に用量変更した)．用量調整は腎機能に起因するものであった．スクリーニング時に発熱 (38.4°C) があり，血液検査により肝機能検査異常が認められた．

2 日目　被験者は重篤な有害事象である慢性肝不全の悪化を発現した．被験者は高度の肝性脳症 (GCS = 3)，凝血異常に起因する難治性消化管出血，及び低アルブミン血症に起因する深刻な全身浮腫を呈していた．臨床検査結果は総ビリルビンが 5.13 mg/dL，アンモニアが 300 µg/dL，血小板数が 38 k/µL，プロトロンビン時間が 47 秒であった (基準値は提供されなかった)．治療にはアルブミン製剤が使用された．

4 日目 [早期評価 (EA)]　気管吸引液から *K. oxytoca* が中等度に検出され，胸部 X 線検査ではびまん性両側性浸潤が認められた．臨床効果は無効，細菌学的効果は不変であった．同日，総ビリルビンは 8.11 mg/dL，アラニンアミノトランスフェラーゼは 206 U/L であり，被験者は Hy's Law の肝機能検査異常に関する基準に合致した．

9 日目　被験者は投与を終了した．臨床効果は無効，細菌学的効果は不変であった．しかし，治験実施医療機関によると，抗生剤治療の当初の予定が 8 日間であったため投与終了 (EOT) 後に追加の抗生剤は投与されず，8 日間の後，HAP の経過を評価するために抗生剤治療を中止した．

16 日目　軽度の有害事象である細菌性尿路感染 (*C. amycolatum* による尿路感染) (治験薬との関連性なし) が報告された．同日の治癒判定 (TOC) 時，細菌学的効果は判定不能であった．

24 日目 [フォローアップ検査 (FUP)]　軽度の有害事象である腸球菌性尿路感染 (*Enterococcus faecalis* による尿路感染) (治験薬との関連性なし) が報告された．臨床効果は効果持続，細菌学的効果は判定不能であった．

32 日目　軽度の有害事象である細菌性尿路感染 (*C. urealyticum* による尿路感染) (治験薬との関連性なし) が報告された．

34 日目 有害事象である難治性肝不全が報告された (重篤).
35 日目 臨床検査結果により γ-グルタミルトランスフェラーゼ，乳酸脱水素酵素及び C 反応性蛋白の上昇が認められ，被験者は慢性肝不全の悪化の事象により死亡した.
また，肺炎，機械的換気及び鎮静により被験者の肝機能が徐々に悪化したことが報告された．すべての医学的処置を施し，反応がなかったため，38 日目に医療チームのメンバー，集中治療医及び胃腸科医により，肝不全は難治性かつ末期であったと判断された.

Liver Function Tests

Visit	AST (RR = 0 to 40)	ALT (RR = 0 to 41)	ALP (RR = 40 to 129)	GGT (RR = 10 to 60)	Total Bilirubin (RR = 0.1 to 1.2)
Screening/Baseline	84 U/L	85 U/L	126 U/L	97 U/L	2.85 mg/dL
Early Assessment	166 U/L	206 U/L	108 U/L	114 U/L	8.11 mg/dL
End of Treatment	73 U/L	65 U/L	135 U/L	118 U/L	7.0 mg/dL
Test of Cure	49 U/L	30 U/L	69 U/L	138 U/L	6.45 mg/dL
Follow-up	41 U/L	20 U/L	46 U/L	65 U/L	6.09 mg/dL
End of Study	NA	29 U/L	83 U/L	96 U/L	5.13 mg/dL

[担当医師コメント]
治験責任医師は，慢性肝不全の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した.

[治験依頼者の見解]
因果関係については，治験薬との関連性はないと判断した．慢性肝不全は被験者の基礎疾患である肝不全，慢性 B 型肝炎及び肝機能障害により説明できる.

ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, AST = aspartate aminotransferase, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, GGT = gamma glutamyl transferase, GCS = Glasgow Coma Scale, HAP = hospital-acquired pneumonia, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q6h = every 6 hours, q8h = every 8 hours, RR = reference range, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol		Planned Standard of Care
VAP/ Severe	15	*Stenotrophomonas maltophilia*	Identified *S. maltophilia* (without treatment failure)	≤ 0.03 µg/mL		Cotrimoxazol (1920 mg IV)
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 11	VT: delirium PT: 譫妄 SOC: 精神障害	6 9 4	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: vomiting PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	7 8 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypotension PT: 低血圧 SOC: 血管障害	7 9 3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	9 9 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: vomiting PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	10 10 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypoglicemia PT: 低血糖 SOC: 代謝および栄養障害	11 11 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Myocardial Infarction PT: 心筋梗塞 SOC: 心臓障害	12 13 2	Yes/ 1, 2, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetazolamide, acetylsalicylic acid, atorvastatin, bisoprolol, budesonide, ceftriaxone, cisatracurium, clopidogrel, dapsone, dobutamine, enalapril, enoxaparin, fentanyl, furosemide, glucose, haloperidol, ibuprofen, insulin, insulin bovine, ipratropium, levofloxacin, linezolid, metoclopramide, midazolam, morphine, norepinephrine, pantoprazole, paracetamol, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), propofol, pyridoxine, thiamine

[病歴]
合併：糖尿病，虚血性心筋症，高血圧，脂質異常症，薬物過敏症，慢性閉塞性肺疾患，心不全，呼吸不全，気管切開
既往：心臓手術，血管手術，心筋梗塞，肺炎，冠血管造影，ショック

[経過]

32 日前	糖尿病 (27 年前，時期不明)，虚血性心筋症 (20 年前，時期不明)，高血圧 (13 年前)，pirazolone アレルギー (13 年前)，心臓手術 (9 年前)，慢性閉塞性肺疾患 (6 年前) 及び両脚の血管手術 (4 年前) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳白人男性が胸痛，心不全及び市中肺炎 (CAP) (治験薬投与開始 29 日前に診断) で入院した.
29 日前	被験者は集中治療室 (ICU) に移動し非侵襲性機械的換気 (NIMV) を受け，CAP に対し

	ceftriaxone，levofloxacin の投与が開始された．被験者は NIMV で改善せず，呼吸不全を発現して挿管され，機械的換気の種類を治験薬投与開始 28 日前に持続型に変更したと報告された．
22 日前	被験者は冠動脈造影検査を受け，多枝疾患が認められた．
21 日前	被験者は多因子性ショック (心原性及び敗血症性) を発現した．ceftriaxone，levofloxacin は中止され，pip/tazo (piperacillin/tazobactam) が開始された．
19 日前	被験者は経皮的気管切開を受けた．piperacillin/tazobactam は治験薬投与開始 15 日前に中止された．被験者は回復し始めたため，鎮静剤及び循環作動薬は中止されたが，機械的換気は継続した．
2 日前	被験者は発熱 (38°C) 及び呼吸低下を示し，喀痰が増加した．piperacillin/tazobactam を治験薬投与開始 1 日前～1 日目に投与した．
投与開始日 (1 日目)	被験者は VAP と診断された (感染の発現日は治験薬投与開始 2 日前)．同日，被験者はスクリーニングを受け，セフィデロコル群に無作為割付けされた．臨床徴候及び症状として高度の倦怠感，中等度の呼吸困難 (陥凹を含む)，吸引気管分泌物，及び気管支音を伴う低音性連続性ラ音，並びに軽度の喘鳴，ラ音及びヤギ声が認められた．血液検査の結果，好中球，乳酸脱水素酵素，C 反応性蛋白 (CRP) 及び血糖値の上昇が認められた．胸部 X 線検査 (治験薬投与開始 1 日前に実施) で右下葉の浸潤影 (右下葉肺炎) が認められた．気管分泌液の培養で *Stenotrophomonas maltophilia* 及びメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) が検出された．リネゾリドが 1 日目に開始された．
3 日目 [早期評価 (EA)]	胸部 X 線検査でスクリーニング時からの改善が認められた．臨床徴候及び症状として高度の倦怠感及び低音性連続性ラ音，中等度の呼吸困難 (陥凹を含む) 及び吸引気管分泌物，並びに軽度の喘鳴，ラ音及びヤギ声が認められた．臨床検査の結果，CRP 及び血糖値の上昇が認められた．臨床効果は無効，細菌学的効果は消失であった．セフィデロコル投与は継続された．
11 日目	治験薬投与終了．胸部 X 線検査でスクリーニング時からの改善が認められた．臨床徴候及び症状として軽度の低音性連続性ラ音及び吸引気管分泌物が認められた．臨床効果は有効，細菌学的効果は消失であった．
12 日目	重篤な有害事象である心筋梗塞 (タイプ不明) が報告された．血圧低下，尿量低下及び呼吸不全を伴い，被験者の状態は悪化した．furosemide 投与及び norepinephrine 点滴静注が行われ，心エコー像から心機能の低下が認められた．被験者の臨床検査値は高クレアチンキナーゼ MB 分画 (CK-MB) 33.9 ng/mL (基準値：0.5～3.6)，高トロポニン I 8.95 ng/mL (基準値：0.015～0.045) を示した．
13 日目	治療にもかかわらず被験者は多臓器不全に至り，死亡した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，心筋梗塞の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 治験責任医師に同意し，因果関係については関連性はないと判断した．心筋梗塞は被験者の基礎疾患である高血圧，脂質異常症，インスリン投与中の糖尿病及び虚血性心筋症により説明できる．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CAP = community-acquired pneumonia, CK-MB = creatinine kinase-muscle/brain, CR = carbapenem resistance, CRP = C-reactive protein, EA = early assessment, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, NIMV = noninvasive mechanical ventilation, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法．

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
HAP/ Moderate	17	*Acinetobacter baumannii; Klebsiella pneumoniae*	Treatment failure CR-GNB	0.5 µg/mL, *A. baumannii*; 0.25 µg/mL, *K. pneumoniae*	Ampicillin/sulbactam (9 g, q6h, IV) Tigecycline (100 mg, q12h, IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol 1.5 g q12h IV						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 14	VT: Bleeding from oral cavity ulcer PT: 口腔内潰瘍形成 SOC: 胃腸障害	5 6 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Lower gastrointestinal bleeding PT: 下部消化管出血 SOC: 胃腸障害	7	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Hiccup PT: しゃっくり SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 10 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Descending colon, sigmoid colon and rectum ischemia leading to perforation and peritonitits. PT: 腸管虚血 SOC: 胃腸障害	9	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Abnormal liver function tests worsening PT: 肝機能検査異常 SOC: 臨床検査	12	Yes/ 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Enterococcus faecium bacteremia PT: 腸球菌性菌血症 SOC: 感染症および寄生虫症	14 25 12	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Thrombocytopenia PT: 血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	16	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: Empyema PT: 蓄膿 SOC: 感染症および寄生虫症	19	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: Pneumothorax PT: 気胸 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	23	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERING/RESOLVING
VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	29 31 3	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL

[併用薬・併用療法]*

acetylsalicylic acid，albumin human，amikacin，avibactam sodium w/ceftazidime，ceftaroline fosamil，chlorpromazine，cisatracurium，colistin，daptomycin，dexmedetomidine，domperidone，enoxaparin，esmolol，flumazenil，furosemide，gastrografin，hydrocortisone，insulin human，levofloxacin，magnesium sulfate，meropenem，metoclopramide，metronidazole, micafungin, midazolam, norepinephrine, omeprazole, phytomenadione, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), plasma，potassium，propofol，ranitidine，red blood cells，remifentanil，rocuronium，sodium bicarbonate，sodium chloride，sodium glycerophosphate，sultamicillin，vancomycin

[病歴]

合併：凝血異常，黄疸，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，急性腎不全

既往：大動脈瘤破裂，大動脈瘤修復

[経過]

11 日前　[redacted]の 7[redacted] 歳白人男性が腹部大動脈瘤破裂を発現し，緊急手術を受けた．metronidazole が 10～8 日前に投与された．pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，daptomycin が 5 日前まで投与された．治験責任医師は，被験者は集中治療室 (ICU) 内で血行動態的に安定しており，11 日前に挿管され，機械的換気下におかれていたと報告した．被験者は 10 日前に黄疸，血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ上昇を伴う肝機能検査異常及び凝血異常－国際標準比 (INR) 増加，9 日前に持続的静静脈血液透析濾過を必要とする急性腎不全を発現した．短期間の後，被験者は機械的サポートなしで呼吸できるようになり，T ピースを接続した．被験者は入院中挿管したままであり，抜管されることはなかった．T ピース接続中に被験者は *A. baumannii* による HAP を発現した．気管吸引液培養で *A. baumannii* は carbapenem 耐性を示した (培養は 2 日前，結果は 1 日目).

投与開始日 (1 日目)　被験者は ampicillin/sulbactam による治療を開始した [セフィデロコルによる試験治療 (無作為割付けされた治療) に伴い，6 日目に，グラム陰性菌をカバーするための補助的抗生剤として tigecycline に変更された]．1 日目に被験者は HAP の診断により治験に登録された．ベースラインの SOFA スコアは 9，CPIS は 9 であった．胸部 X 線検査で右中－下肺野の浸潤影及び左全肺野の陰影増強が認められたが，心/血管の有意な異常は認められなかった．気管吸引液で carbapenem 耐性が報告され，被験者は前治療失敗と判断されて治験に登録された．2 日前に採取された気管吸引液培養は *A. baumannii* 陽性であった (結果は 1 日目)．1 日目に採取された気管吸引液培養 (結果は 3 日目) から *A. baumannii*，*K. pneumoniae* 及び *Escherichia coli* が確認された．

1 日目に被験者はセフィデロコル (1.5 g 12 時間間隔) に無作為割付けされ，1～14 日目に投与された．

4 日目　早期評価 (EA) を行った．胸部 X 線検査ではベースライン時の肺野の評価と比較して変化は認められなかった．気管吸引液培養は陰性であった．

7 日目　被験者は重篤な有害事象である下部消化管出血 (高度) を発現し，2 単位の赤血球輸血を必要とする貧血に至った．この重篤な有害事象は大腸内視鏡検査で診断され，壊死領域を伴う腸管虚血が確認された．

9 日目　コンピュータ断層撮影 (CT) (栄養チューブ経由で gastrografin 投与) により腸穿孔が認めら

	れた．重篤な有害事象である穿孔及び腹膜炎に至る下行結腸，S 状結腸及び直腸虚血が報告された．開腹が行われ，下行結腸，S 状結腸及び直腸を摘出した．この重篤な有害事象は腹部大動脈瘤破裂の結果と考えられた．
12 日目	治験責任医師の報告によると，被験者の肝機能検査異常の悪化 (敗血症様臨床状態による総ビリルビン上昇) が重篤な有害事象として報告された．
14 日目	投与終了 (EOT) 時評価が実施された．胸部 X 線検査ではベースライン時と比較して変化はみられなかったが，左全肺野にびまん性陰影及び右下肺野に斑状浸潤が認められた．気管吸引液培養で *A. baumannii*，*P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* が確認された．臨床効果は有効，細菌学的効果は不変であった．14 日目に重篤な有害事象である腸球菌性菌血症が報告された．
16 日目	血小板減少症 (中等度) の事象が報告された．
17 日目	daptomycin 投与が開始され，27 日目まで投与された．治験責任医師によると，血小板数の低値は結腸虚血，穿孔及び腹膜炎に続発した敗血症に起因していた．血小板減少症の転帰は未回復と報告された．
19 日目	規定外検査で，胸水は *P. aeruginosa* 陽性であった (未定量，結果は 21 日目)．同日，重篤な有害事象である蓄膿が報告された．転帰は未回復と報告された． 被験者の全般的な臨床/臨床検査値状態は改善せず，腹部 CT により左肺の胸水が確認された．診断的穿刺により胸膜腔内の膿の貯留が認められた．
23 日目	治癒判定 (TOC) 時評価が行われた．胸部 X 線検査で両側全肺野のびまん性浸潤の悪化が認められた．気管吸引液培養は *P. aeruginosa* 及び *K. pneumoniae* 陽性であった (23 日目)． 臨床効果は無効，細菌学的効果は不変と判定された．同日，軽度の有害事象である気胸 (治験薬との関連性なし) が報告された．鎖骨下穿刺に起因する医原性気胸であることが報告され，管理のために胸腔チューブが留置された．
25 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時，胸部 X 線検査で両肺，主に下肺野のびまん性浸潤，及び皮下気腫を伴う右肺の 2 本の胸腔チューブの存在が確認された．重篤な有害事象である腸球菌性菌血症の転帰は 25 日目に回復と報告された．25 日目に気管吸引液培養は陽性であり，*P. aeruginosa*，*Stenotrophomonas maltophilia* 及び *K. pneumoniae* が同定された．臨床効果は無効，細菌学的効果は消失維持と判定された．
29 日目	血行動態の悪化に伴って被験者の状態が悪化し，輸液の必要性が高まった．vancomycin による新規の抗生剤治療を開始した (27～31 日目)．29 日目に重篤な有害事象である敗血症性ショックが報告され，本事象の転帰は死亡であった．
31 日目	治験薬の最終投与 17 日後に被験者は敗血症性ショックにより死亡した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，下部消化管出血，腸管虚血，肝機能検査異常，腸球菌性菌血症，蓄膿及び敗血症性ショックの重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した． 敗血症性ショックは試験治療の最終投与 15 日後に発現した． 下部消化管出血は試験治療の投与開始 7 日目に発現した． 腸管虚血は試験治療の投与開始 9 日目に発現した． 肝機能検査異常は試験治療の投与開始 12 日目に発現した． 腸球菌性菌血症は試験治療の投与開始 14 日目に発現した．蓄膿は試験治療の投与開始 19 日目 (最終投与 5 日後) に発現した． 高齢の本被験者には血液透析を必要とする急性腎不全，凝血異常，肝機能検査異常，黄疸及び腹部大動脈瘤破裂の基礎疾患があることから別の原因が示唆される． 本被験者は 31 日目 (盲検下での試験治療の最終投与 15 日後) に死亡した．死因は敗血症性ショックによる多臓器不全であった．剖検が実施された．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score, CR = carbapenem resistance, CT = computed tomography, EA = early assessment, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, GNB = Gram-negative bacteria, HAP = hospital-acquired pneumonia, ICU = intensive care unit, ID = identification, INR = international normalized ratio, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q6h = every 6 hours, q12h = every 12 hours, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or

stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI Primary BSI due to XDR *Acinetobacter baumannii* / Moderate	13	*A. baumannii*	Positive rapid diagnostic test	0.12 μg/mL	Tigecycline (100 mg IV), colistimethate sodium (4500000 IU IV), daptomycin (350 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol 1.5 g and 2 g q8h IV						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 6[redacted] White 9	VT: Septic Shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	8 11 4	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*

albumin human, amikacin, amlodipine, anidulafungin, argipressin, avibactam sodium, azithromycin, breva, brinzolamide, budesonide, ceftaroline fosamil, ceftriaxone, ciprofloxacin, cisatracurium, citalopram, colistin, cvvhdf (VT), daptomycin, dexmedetomidine, enoxaparin, fluticasone, furosemide, gentamicin, heparin, hydrocortisone, insulin human, ipratropium, latanoprost, linezolid, methylprednisolone, metoclopramide, metronidazole, miconazole, midazolam, moxifloxacin, norepinephrine, omeprazole, oseltamivir, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), propofol, remifentanil, salbutamol, tigecycline, vancomycin, voriconazole

[病歴]

合併：喘息，緑内障，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，慢性呼吸不全，薬物過敏症，気管気管支炎，アレルギー性気管支肺アスペルギルス症

既往：十二指腸潰瘍，上肢骨折，乳癌，下気道感染

[経過]

18 日前	気管支喘息 (発現日不明)，慢性閉塞性肺疾患 (COPD) (23 年前，時期不明)，高血圧 (16 年前，時期不明)，左側の乳癌 (乳房温存手術/放射線療法で治療) (3 年前，時期不明) 及び慢性呼吸不全 (2 年前，時期不明) の病歴を有する[redacted]の 6[redacted] 歳女性が，COPD の急性悪化及び下気道感染の症状により自宅から入院した．COPD の急性悪化は短時間作用性 β2 刺激薬 (SABA) 及び短時間作用性抗コリン薬 (SAMA) の吸入，methylprednisolone を含むコルチコステロイド (吸入及び全身性) により治療し，下気道感染は ceftaroline (14～9 日前) 及び静脈内投与用 ciprofloxacin (18～15 日前) からなる経験的抗菌療法により治療した．oseltamivir が 16～10 日前に投与された．
15 日前	被験者は，非侵襲的換気が試されたが不成功であり，高炭酸ガス血性呼吸不全により挿管された．15 日前に linezolid が投与された．同日被験者は集中治療室 (ICU) に移送されるとともに，低血圧に対して norepinephrine 投与が開始され 11 日目まで継続した．精密検査により RS ウイルス感染が判明した．被験者は 15 日前に機械的換気に接続され，入院中接続されたままであった．被験者は 14 日前に ceftriaxone, moxifloxacin, 14～11 日前に azithromycin を投与された．
11 日前	被験者は気管支鏡検査を受け，cisatracurium を投与された．
8 日前	アレルギー性気管支肺アスペルギルス症が報告された．ICU 入院中，8 日前に被験者が *A. baumannii* による人工呼吸器関連気管気管支炎 (VAT) を発現したと報告された．VAT に対し，pip/tazo (piperacillin/tazobactam) が 9～7 日前に，colistin (吸入) が 7～2 日前に，colistin (静脈内投与) が 7 日前～1 日目に投与された．gentamicin が 1 日前に投与され，翌日 tigecycline，daptomycin が投与された．
7 日前	気管吸引液から *A. baumannii* が分離された．colistin による治療にもかかわらず，被験者は発熱及び白血球増加症を発現した．
2 日前	血液培養から高度多剤耐性 (XDR) *A. baumannii* が分離された．感受性試験により colistin, carbapenem への耐性及び tigecycline への中等度の感受性が認められた．

投与開始日 (1 日目)	被験者は治験の適格性についてのスクリーニングを受け，血流感染症 (BSI) (XDR *A. baumannii* による一次性 BSI) の臨床診断により治験に登録された．迅速診断検査 (直接血液検体，発色培地) で carbapenem 耐性グラム陰性桿菌が検出された．同日に採取された気管吸引液及び尿 (留置カテーテルから) の培養から菌は分離されなかった．被験者は 1 日目にセフィデロコルに無作為割付けされた．セフィデロコルが 1～9 日目に投与された．
3 日目	機械的換気の中止のための取り外しが試みられた．
4 日目 [早期評価 (EA)]	臨床効果は無効と判定された．
7 日目	被験者は乳酸増加及び腎機能の悪化を伴う血行動態の悪化を発現した．診察により腹部圧痛が確認された．腹部コンピュータ断層撮影 (CT) を行い，直腸・S 状結腸の軽度の浮腫が認められた．
8 日目	被験者は重篤な有害事象である敗血症性ショックを発現した．vancomycin，metronidazole，hydrocortisone，ヒトアルブミン製剤が投与された．白血球数は 28470/mm^3 で高値であり (基準値< 11000/mm^3)，プロカルシトニンは 1.27 ng/mL (基準値 ＜0.5 ng/mL) であった．被験者は再挿管され，機械的換気が開始された．*Clostridium difficile* 及びグラム陽性菌に対する経験的治療が開始された．持続的静静脈血液濾過透析 (CVVHDF) が開始され，継続された．
9 日目 [投与終了 (EOT)]	重篤な有害事象である敗血症性ショックにより，治験薬による治療が中止された．臨床徴候及び症状には高度の血行動態不安定，及び深部触診による中等度の腹部圧痛があった．血液培養は依然として陰性であった．臨床効果は無効，細菌学的効果は判定不能と判断された．被験者は依然としてショック状態にあり，血行動態の特性から血液分布異常性ショックが強く示唆された．乏尿及び代謝性アシドーシスにより持続的腎代替療法 (CRRT) が開始された．重篤な有害事象である敗血症性ショックに対し，colistin (静脈内投与)，gentamicin，ceftazidime/avibactam が開始された．予防的抗真菌療法として経験的に anidulafungin が開始された．追加の血液検体結果は活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) が 107.3 秒で高値，クレアチンキナーゼが 1077 U/L で高値であった．被験者は CRRT を継続した．
11 日目	被験者は依然として多量の昇圧剤を必要とする深刻な状態であった．乳酸アシドーシスが悪化し，胸部 X 線検査で右下肺野の新規の陰影が認められた．心エコー検査では収縮機能は保たれていた．被験者は 11 日目に死亡した．気管吸引液培養 (11 日目に採取) で汎薬剤耐性 *A. baumannii* が確認された．この菌株はセフィデロコル耐性 (MIC of cefiderocol: 0.12 µg/mL) と報告された．カテーテル先端培養 (部位不明) からは菌は分離されず，*C. difficile* (抗原，トキシン A 及びトキシン B) は陰性であった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症性ショックの重症度は高度，治験薬との関連性はないと報告した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，試験治療投与との関連性はないと判断した．敗血症性ショックは試験治療の投与開始 8 日目に発現しており，肺炎に起因していた． 本被験者は 11 日目に死亡した．死亡診断書によると，死因は敗血症性ショック，多臓器不全，COPD 及び慢性呼吸不全であった．剖検は実施されなかった．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, aPTT = activated partial thromboplastin time, BSI = blood stream infection, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, CR = carbapenem resistance, CRRT = continuous renal replacement therapy, CT = computed tomography, CVVHDF = continuous venovenous hemodiafiltration, EA = early assessment, EOT = end of treatment, ICU = intensive care unit, ID = identification, IU = international unit, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, RS = respiratory syncytial, SABA = short-acting inhaled beta-agonist, SAMA = short-acting muscarinic-antagonist, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VAT = ventilator-associated tracheobronchitis, VT = verbatim term, XDR = extensively drug resistant.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
Sepsis (initially)/ HAP (final) / Severe	18	*Enterobacter cloacae*	Hospital antibiogram	16 µg/mL	Amikacin 1000 mg IV Fosfomycin (4 g q12h IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2/1.5 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] Other 6	VT: Asthenia PT: 無力症 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	3	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Consciousness disorders PT: 意識変容状態 SOC: 神経系障害	3 4 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Deterioration of respiratory functions during the night between the [redacted] and [redacted] PT: 呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 4 2	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hepatic cytolyse on [redacted]20[redacted] not medically relevant with ASAT > 5 x ULN. PT: 肝細胞損傷 SOC: 肝胆道系障害	5 8 4	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Gastrointestinal haemorrhage PT: 胃腸出血 SOC: 胃腸障害	11	Yes/ 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: bilateral lung congestion PT: 肺うっ血 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: Neurological failure PT: 神経学的代償不全 SOC: 神経系障害	11	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: Hyperkalemia PT: 高カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	11 11 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED
VT: Fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	11 11 1	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED
VT: Deterioration of respiratory function PT: 呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 12 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL

[併用薬・併用療法]*

alimemazine, alprazolam, amiodarone, amlodipine, bisoprolol, carbohydrates nos w/fatty acids nos/minerals, carbohydrates nos w/lipids nos/proteins nos, caspofungin, cisatracurium, clonidine, dexmedetomidine, ephedrine, escitalopram, furosemide, glucose, glucose 1-phosphate disodium, heparin, insulin aspart, intubation (VT), ipratropium, isofundine, metoclopramide, morphine, nefopam, norepinephrine, osmotan, pantoprazole, paracetamol, potassium, propofol, ramipril, red blood cells, ropivacaine, salbutamol, smofkabiven perifer, spektramox, spironolactone, sufentanil, suxamethonium, tamsulosin, tinzaparin, urapidil

[病歴]

合併：適応障害，薬物過敏症，良性前立腺肥大症，嚥下障害，高乳酸血症，乳アレルギー，栄養障害，タバコ使用者，食道狭窄，静脈瘤手術，労作性呼吸困難，肺気腫，うつ病，高血圧，心房細動，肥大型心筋症，慢性腎臓病，食道腺癌，エンテロバクター感染，感染，自然気胸

既往：アルコール症，胃瘻造設術，食道切除

[経過]

5 日前　14 リンパ節中 13 が陽性の転移性浸潤を伴う食道右下部の腺癌 (6 カ月前), カルバペネマーゼ産生 *Enterobacteriaceae* 感染症 (3 カ月前), 並びにアルコール症, 喫煙, 蛋白質エネルギー栄養障害，労作性呼吸困難，肺気腫，不安うつ症候群，高血圧，心房細動，肥大型心筋症及び慢性腎臓病 (時期不明) の病歴を有する[redacted]の 6[redacted] 歳白人男性が，待機的食道切除のため自宅から入院した．

4 日前　感染症を発現した．被験者は集中治療室 (ICU) に収容された (隔離).

3 日前　被験者は術後に発熱し，消化器に耐性 *Enterobacteria* の定着 (113 日前から継続) が認められた．

2 日前　HAP と診断された．同日，被験者は右側の自然気胸を発現した．amiodarone が投与された．2 日前に気管支肺胞洗浄液が採取され，*E. cloacae* が確認された (結果は 1 日目).

1 日前　被験者の体温は 38.4°C，呼吸数は毎分 26 回であった．1 日前のスクリーニング/ベースライン時，臨床的評価により，被験者が高度の疲労及び軽度の倦怠感を有することが確認された．その他の徴候及び症状には肺感染による高度の呼吸困難，喀痰産生，気管分泌物吸引，喘鳴及びあえぎ，中等度の摩擦音，息切れ，低音性連続性ラ音及びヤギ声，並びに打診に対する軽度の「platit」音及び咳嗽があった．胸部 X 線検査により，右側への気管偏位，両側性陰影，主に左側の浸潤，及び右側の皮下気腫が認められた．血液検査では白血球数，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，血中尿素窒素及びクレアチニンが上昇していた．被験者は 2 日前～5 日目に caspofungin を投与された．

投与開始日 (1 日目)　被験者は敗血症の診断 (後に HAP に訂正された) に基づき治験に登録された．被験者はセフィデロコル (1.5 g を 8 時間間隔で静脈内投与) に無作為割付けされ，同日投与開始した．同日[redacted] 時[redacted] 分，被験者の心拍数は 157 bpm，呼吸数は毎分 20 回，体温は 38.0°C で

	あった．被験者の状態は 2 日目から 3 日目にかけての夜間に悪化し，呼吸機能が低下するとともに意識レベルも変化した (意識障害).
3 日目 [早期評価 (EA)]	[redacted] 時 [redacted] 分に被験者の心拍数は 146 bpm，呼吸数は毎分 31 回，体温は 39.2°C であった．同日，重篤な有害事象である呼吸不全，及び有害事象である意識変容状態 (治験薬との関連性なし) が報告された．被験者は再挿管され，重篤な有害事象は回復した．
4 日目	[redacted] 時 [redacted] 分に被験者の心拍数は 148 bpm，呼吸数は毎分 33 回であった．[redacted] 時 [redacted] 分頃，被験者の心拍数は 83 bpm，呼吸数は毎分 30 回であった．
5 日目	胸膜液培養 (2 日前に採取) で *E. cloacae* が認められた (未定量，大量検出)．非重篤な有害事象である肝細胞損傷 (治験薬との関連性なし) が報告された．
6 日目 [投与終了 (EOT)]	セフィデロコルが中止された．治験実施医療機関は，感受性ディスクを利用し，測定された阻害円の直径が 0 mm であることを確認した．細菌学的検体は採取されなかった．
7 日目	胸膜液ドレーン培養 (2 日前に採取) で *E. cloacae* が認められ (未定量，中等度の検出), amoxicillin/clavulanate が投与された．
11 日目	「吐血及び下血」が認められ，重篤な有害事象である胃腸出血が報告された．重篤な有害事象である神経学的代償不全 (神経障害) も報告された．被験者は「激越及び錯乱」を発現した．被験者の安楽のための鎮静剤として propofol が投与された．さらに有害事象である発熱，高カリウム血症及び両側の肺うっ血 (いずれも治験薬との関連性なし) が報告された． 11 日目に右胸部ドレーンが除去された． 医師は家族と協議し，積極的治療をやめることを決定した．
12 日目 [治験終了 (EOS)]	重篤な有害事象である呼吸不全により被験者が死亡したことが報告された．重篤な有害事象である胃腸出血及び神経学的代償不全は死亡時まで継続していた．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，呼吸不全 (12 日目)，胃腸出血及び神経学的代償不全の重症度は高度，呼吸不全 (3 日目) の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した． 死亡の転帰を伴う呼吸不全は試験治療の最終投与 6 日後に発現した． 胃腸出血及び神経学的代償不全は試験治療の最終投与 5 日後に発現した． 3 日目の呼吸不全は試験治療の投与開始 3 日目に発現した． 肝細胞損傷 (非重篤) は試験治療の投与開始 5 日目に発現した． 高齢の本被験者には食道腺癌，肺気腫，高血圧，心房細動，肥大型心筋症及び慢性腎臓病の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．本被験者は 12 日目に死亡し，死因は呼吸機能の低下であった．剖検は実施されなかった．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, bpm = beats per minute, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, HAP = hospital-acquired pneumonia, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Severe	12	*Acinetobacter baumannii*	Other (*A. baumannii*)	0.12 µg/mL	Colistin 150 mg IV; cefoperazone-sulbactam 2/1 g IV	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 2[redacted] White 2	VT: Hypomagnesemia PT: 低マグネシウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: hyponatremia PT: 低ナトリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	2 6 5	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	
	VT: urinary frequency PT: 頻尿 SOC: 腎および尿路障害	5 6 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: worsening of TBL PT: 血中ビリルビン増加 SOC: 臨床検査	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, bloodplasma, cefoperazone w/sulbactam, ceftriaxone, colistin, combivent, desmopressin, dexamethasone, dexmedetomidine, diazepam, esmolol, esomeprazole, fentanyl, furosemide, glyceryl trinitrate, insulin, lidocaine, magnesium sulfate, mannitol, methylprednisolone, metronidazole, midazolam, norepinephrine, nutrients nos, ondansetron, phenytoin, platelets, pneumococcal vaccine, potassium, propofol, red blood cells, rocuronium, tramadol, tranexamic acid						
[病歴] 合併：頻脈，高血糖，外傷性骨折，耳漏，急性呼吸不全，外傷性肝損傷，脳出血，低血圧，敗血症，高血圧 既往：縫合，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，気脳体，肺挫傷，低カリウム血症，血中ビリルビン増加，発熱，気管支痙攣，末梢神経移行，骨折治療，末梢神経手術，骨切り術						

[経過]

9 日前　6 カ月前の頻脈の病歴を有する[redacted]の 2[redacted] 歳白人女性が，2 階から転落して頭蓋骨及び左腕の骨折を含む多発性外傷に至り入院したと報告された．被験者の GCS は 4 であった．同日に被験者は脳出血，気脳体，耳漏，肺挫傷，肝裂傷を有し，急性呼吸不全を発現した．高血糖，並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及び総ビリルビンの上昇が認められた．多発性外傷及び頭蓋骨骨折に対し経験的に ceftriaxone が開始され，肝裂傷修復術が行われた．

8 日前　被験者は集中治療室に移送された．被験者は低血圧を呈していた．

4 日前　入院 6 日目に被験者は高熱を発現し (感染症の診察を受けた)，GCS は 8 であった．

3 日前　被験者は骨切り術及び固定術を受け，脳出血に対し治験薬投与開始 3 日前～4 日目に mannitol を投与された．同日，末梢神経手術とともに尺骨神経移行が報告された．

2 日前　血液培養で carbapenem 耐性 *A. baumannii* が検出されたと報告された (無作為化前)．ceftriaxone 投与が中止された．

1 日前　被験者は敗血症を発現した．カテーテル関連血流感染症 (BSI) の疑いに対し，治験薬投与開始 1 日前～1 日目に cefoperazone-sulbactam 0.5 g を 6 時間間隔で静脈内投与，治験薬投与開始 1 日前～1 日目に colistin 150 mg を 12 時間間隔で静脈内投与による治療が行われた．

投与開始日 (1 日目)　被験者は BSI により治験登録に適格と判断された．同日，本治験のスクリーニングが行われ，被験者が高度の疲労及び倦怠感，中等度の悪寒，悪心，並びに感染に起因するその他の徴候及び症状を発現したことが確認された．白血球数，ナトリウム及びカリウムの値はすべて基準値内であった．肝機能検査により，ALT が 108 U/L (基準値 0～45)，AST が 137 U/L (基準値 0～35)，γ-グルタミルトランスフェラーゼが 226 U/L (基準値 0～55) で値の上昇が認められた．また，乳酸脱水素酵素が 666 U/L (基準値 0～248)，クレアチンキナーゼが 1113 U/L (基準値 20～200)，C 反応性蛋白が 17.38 mg/dL (基準値 0～0.49)，アミラーゼが 239 U/L (基準値 28～100) で上昇していた．

被験者は 1 日目にセフィデロコル (2 g を 8 時間間隔で静脈内投与) に無作為割付けされた．

2 日目 [投与終了 (EOT)]　軽度の有害事象である低マグネシウム血症 (治験薬との関連性なし) が報告された．同日，被験者は重篤な有害事象である低ナトリウム血症 (高度) を発現した．治験薬に対する措置は投与中止であった．被験者は無作為化以降セフィデロコルを 3 回投与された．

5 日目　被験者は脳死状態と診断された．

6 日目 [治験終了 (EOS)]　[redacted] 時 [redacted] 分にナトリウムは 156 mEq/L (基準値 136～145) であった．被験者は，臨床効果は無効，細菌学的効果は判定不能と判断された．中等度の有害事象である血中ビリルビン増加 (治験薬との関連性なし) が報告された．被験者は 6 日目に死亡した．

Liver Function Tests

Visit	AST (RR = 0 to 35)	ALT (RR = 0 to 45)	ALP (RR = 30 to 120)	GGT (RR = 0 to 55)	Total Bilirubin (RR = 0.3 to 1.2)
Screening/Baseline	137 U/L	108 U/L	101 U/L	226 U/L	4.07 mg/dL
End of Study	83 U/L	138 U/L	NA	250 U/L	7.16 mg/dL

[担当医師コメント]
治験責任医師は，低ナトリウム血症の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，低ナトリウム血症は治験薬との関連性はないと判断した．低ナトリウム血症は治験薬の投与開始 2 日目に発現したが，頭蓋骨骨折及び多発性外傷に起因する抗利尿ホルモン不適合症候群によるものと考えられた．
本被験者は多発性外傷及び頭蓋骨骨折により 6 日目に死亡した．剖検は実施されなかった．
因果関係については、血中ビリルビン増加は治験薬との関連性はないと判断した．本被験者は，スクリーニング時に肝酵素値上昇及び血中ビリルビン増加が認められた．スクリーニング時に敗血症，肝裂傷及び血中ビリルビン増加が継続中であったことから別の原因が示唆される．

ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, AST = aspartate aminotransferase, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, EOS = end of study, EOT = end of treatment, GCS = Glasgow Coma Scale, GGT = gamma glutamyl transferase, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, NA = not available, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, RR =

reference range, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Severe	24	*Acinetobacter baumannii*	Hospital antibiogram	0.06 μg/mL	Tigecycline 50 mg IV, colistin 150 mg IV	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q6h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 2[redacted] White 6	VT: hypotension PT: 低血圧 SOC: 血管障害	4	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: hyperglycemia PT: 高血糖 SOC: 代謝および栄養障害	5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	5 6 2	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: elevated liver function tests PT: 肝機能検査異常 SOC: 臨床検査	6	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: cardiac arrest PT: 心停止 SOC: 心臓障害	6 6 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	No/

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, albumin human, amino acids nos w/carbohydrates nos/07403601/, amlodipine, ascorbic acid w/betacarotene/biotin/08291701/, budesonide, calcium gluconate, carbohydrates nos w/lipids nos/mine/07460201/, carbomer, ceftriaxone, clarithromycin, colistin, combivent, dexamethasone, diphenhydramine, enoxaparin, fentanyl, furosemide, fusidic acid, insulin, ipratropium, isoconazole, levetiracetam, levothyroxine, lidocaine, magnesium sulfate, meropenem, methylprednisolone, metoclopramide, metoprolol, midazolam, nimesulide, norepinephrine, ondansetron, pantoprazole, paracetamol, pardale, platelets, potassium, potassium phosphate dibasic, pregabalin, propofol, ranitidine, red blood cells, remifentanil, rocuronium, salbutamol, sertaconazole, swiss-kal eff, teicoplanin, tigecycline, tramadol, triticum aestivum

[病歴]

合併：遠隔転移を伴う直腸癌，栄養障害，頻脈，甲状腺機能低下症，急性腎不全，呼吸困難，瘢痕，不安，低アルブミン血症，低カリウム血症，貧血

既往：嘔吐，眼球乾燥症

[経過]

～4 カ月前　肝，肺，左腕及び脳への遠隔転移を伴う直腸癌 (310 日前) の病歴を有する[redacted]の 2[redacted] 歳白人女性が，脳腫瘍手術 (時期不明) を受け，その後 6 カ月間放射線療法及び化学療法を受けた．最後の化学療法及び放射線療法は 4 カ月前であった．入院前に抗生剤の使用歴はなかった．

5 日前　被験者は全身状態悪化及び栄養不良により外部の医療機関から入院した．初めに，呼吸状態の悪化を伴う呼吸困難及び呼吸困難の増悪により救急病棟に入るよう判断された．被験

者は酸素分圧 (PO_2) 低値 (値は提供されなかった) により挿管され，機械的換気下におかれ，感染により集中治療室 (ICU) に移送された．GCS スコアは 8 であった．腎不全が報告された．無作為化前に経験的治療として抗生剤が投与され，clarithromycin 500 mg 1 日 2 回静脈内投与及び ceftriaxone 1 g 1 日 2 回静脈内投与が開始された．

2 日前　高熱が報告された．2 日前に採取した血液培養検体で病原体 (*A. baumannii*) が同定され被験者は本治験に適格となった．治験実施医療機関での感受性試験結果は以下のとおりであった : ampicillin 耐性，gentamicin 感受性，ceftazidime 耐性，pip/tazo (piperacillin-tazobactam) 耐性，ciprofloxacin 耐性，imipenem 耐性，amikacin 感受性，meropenem 耐性，trimethoprim-sulfamethoxazole 耐性．2 日前に血流感染症 (BSI) の臨床診断が確定された．

1 日前　被験者は感染症チームによる診察を受けた．血液培養で carbapenem 耐性 *A. baumannii* が検出された．1 日前に経験的静脈内療法として teicoplanin 800 mg 1 回，meropenem 1 g 1 回，tigecycline 100 mg 1 回，colistin 300 mg 1 回が投与された．

投与開始日 (1 日目)　被験者は治験に登録された．1 日目の血清クレアチニン値が低く，治験責任医師は，ステロイドの長期投与 (219 日前からの dexamethasone) 及び化学療法に起因するかもしれないと報告した．1 日目に臨床的評価を実施し，被験者には感染に起因する高度の徴候及び/又は症状 (詳細不明)，並びに中等度の悪寒が認められた．血液検体は，白血球は基準値内であったが，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，アルカリホスファターゼ (ALP)，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，γ-グルタミルトランスフェラーゼ，乳酸脱水素酵素 (1730 U/L，基準値 : 135～214 U/L)，C 反応性蛋白及び総ビリルビン (TBL) がいずれも上昇していた．

被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，セフィデロコル 2 g を 6 時間間隔で 1～6 日目に投与された (クレアチニンクリアランスは約 380 mL/min/1.73 m^2)．

4 日目　被験者は早期評価 (EA) を受けた．頸静脈カテーテルからの血液培養で carbapenem 耐性 *A. baumannii* 及び carbapenem 耐性 *Klebsiella pneumonia* が検出された (結果は 7 日目に判明)．EA 時点及びその後の数日間, プロカルシトニン値はそれぞれ 7.8 ng/mL, 5.1 ng/mL, 2 ng/mL であった．被験者は臨床効果無効と判定された．

治験責任医師は，被験者の敗血症はプロカルシトニン値の低下により徐々に管理されつつあるようにみえるが，血小板数が減少し，血圧が低下していると報告した．

5 日目　重篤な有害事象である敗血症性ショックが報告された．本事象に対し，methylprednisolone，血小板が投与された．

6 日目　dexamethasone が中止された．重篤な有害事象である肝機能検査異常が報告された．血液検査の結果は AST が 141.9 U/L，ALT が 42 U/L，TBL が 2.44 mg/dL で高値であり，血小板数が 21 × 10^9/L で極めて低値であった．重篤な有害事象である心停止が報告された．低血圧及び心停止に対し，norepinephrine が投与された．敗血症性ショック及び心停止の転帰は死亡と報告された．被験者は 6 日目の [redacted] 時 [redacted] 分に死亡した．

投与終了 (EOT) 前に被験者が死亡したため，治験終了 (EOS) 時検査は行われなかった．

Liver Function Tests

Visit	AST (RR = 0 to 32)	ALT (RR = 0 to 33)	ALP (RR = 35 to 104)	GGT (RR = 6 to 42)	Total Bilirubin (RR = 0 to 1.2)
Screening/Baseline	84.1 U/L	46.7 U/L	487 U/L	213 U/L	1.68 mg/dL
Early Assessment	128.7 U/L	51 U/L	410 U/L	177 U/L	1.97 mg/dL
End of Treatment	141.9 U/L	42.2 U/L	NA	NA	2.44 mg/dL

Coagulation Tests

Visit	Platelet Count (RR = 154 to 386)	aPTT (RR = 24 to 35)	PT-INR (RR = 0.8 to 1.2)
Screening/Baseline	40 × 10^9/L	14.4 sec	1.15
Early Assessment	12 × 10^9/L	39.5 sec	1.19
End of Treatment	21 × 10^9/L	31.7 sec	1.59

[担当医師コメント]
肝機能検査異常の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．治験責任医師は，肝機能検査異常は敗血症性ショックに起因して発現したと考えた．敗血症性ショック及び心停止の重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，いずれの事象も治験薬投与との関連性はないと判断した．
敗血症性ショックは試験治療の投与開始 5 日目に発現した．
肝機能検査異常及び心停止は試験治療の投与開始 6 日目に発現した．
被験者には基礎疾患として直腸癌，腎障害，栄養障害，全身状態の悪化があることから，別の原因が示唆される．被験者は 6 日目に死亡した．死因は敗血症性ショックであり，剖検は実施されなかった．

ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, aPTT = activated partial thromboplastin time, AST = aspartate aminotransferase; BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, GCS = Glasgow Coma Scale, GGT = gamma glutamyl transferase, ICU = intensive care unit, PT-INR = prothrombin time-international normalized ratio, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, NA = not available, PO_2 = partial pressure of oxygen, PT = preferred term, q6h = every 6 hours, RR = reference range, SOC = system organ class, TBL = total bilirubin, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol		Planned Standard of Care
BSI (toxic epidermal necrolysis)/ Severe	19	*Acinetobacter baumannii*	Surveillance culture	0.5 µg/mL		Colistin (4.5 g q12h IV)；meropenem (1 g q8h IV)
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1.5 g q8h IV) Cefiderocol (1 g q8h IV beginning on Day 4 due to eGFR 25 mL/min/1.73 m^2) Cefiderocol (0.75 g q12h IV beginning on Day 11 due to hemodialysis)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] White 14	VT: alkaline phosphatase increase PT: 血中アルカリホスファターゼ増加 SOC: 臨床検査	2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	
	VT: diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	2 3 2	No/ / Yes	MILD/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED /RESOLVED	
	VT: acute renal failure PT: 急性腎不全 SOC: 腎および尿路障害	3	Yes/ 3, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE REDUCED/ NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	
	VT: diarreha PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	5 6 2	No/ / Yes	MILD/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED /RESOLVED	
	VT: progressed -rapid atrial Fibrillation PT: 心房細動 SOC: 心臓障害	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	
	VT: headach PT: 頭痛 SOC: 神経系障害	6 6 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED /RESOLVED	
	VT: throat pain PT: 口腔咽頭痛 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 6 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED /RESOLVED	
	VT: pressure sore 2nd degree on sacrum PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	

VT: respiratory distress PT: 呼吸窮迫 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 8 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED /RESOLVED
VT: diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	8	No/ / Yes	MILD/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING
VT: acute respiratory failure PT: 急性呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	Yes/ 2, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
VT: chest pain PT: 胸痛 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	10 10 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED /RESOLVED
VT: headache PT: 頭痛 SOC: 神経系障害	10 10 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED /RESOLVED
VT: candidemia (LUSITANIAE,YEAST) PT: 全身性カンジダ SOC: 感染症および寄生虫症	11	Yes/ 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
VT: bradycardia PT: 徐脈 SOC: 心臓障害	11 11 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED /RESOLVED
VT: asystola PT: 心停止 SOC: 心臓障害	11 11 1	Yes/ 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED /RESOLVED
VT: hyperkalemia PT: 高カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	11 12 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED /RESOLVED
VT: metabolic acidosis PT: 代謝性アシドーシス SOC: 代謝および栄養障害	11 12 2	Yes/ 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED /RESOLVED
VT: hyperphosphatemia PT: 高リン酸塩血症 SOC: 代謝および栄養障害	11 14 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED /RESOLVED

VT: anasarka PT: 全身性浮腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	16	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
VT: bilateral pleural effusion PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
VT: bradycardia (30) PT: 徐脈 SOC: 心臓障害	17 17 1	Yes/ 2, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED /RESOLVED
VT: hypotension (60/30) PT: 低血圧 SOC: 血管障害	17 17 1	Yes/ 2, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED /RESOLVED
VT: ENTEROCOCCUS FAECIUM BLOOD culture- VRE resistance PT: 腸球菌感染 SOC: 感染症および寄生虫症	18	Yes/ 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
VT: fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	19	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED /NOT RESOLVED
VT: A-systola PT: 心停止 SOC: 心臓障害	19 19 1	Yes/ 1, 2, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL
VT: hypertensive urgency due to underlying hypertension PT: 高血圧クリーゼ SOC: 血管障害	19 19 1	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED /RESOLVED

[併用薬・併用療法]*
acetylsalicylic acid，albumin human，amiodarone，amlodipine，alginic acid，ascorbic acid，bisoprolol，blood cells, packed human，chlorhexidine，clonidine，co-diovan，colistin，diazepam，diclofenac，el-4，enoxaparin，ephedrine，epinephrine，erythropoietin，erythropoietin human，esomeprazole，fentanyl，filgrastim，fluconazole，furosemide，hemodyalisis (VT)，heparin，hyaluronic acid，hydrocortisone，insulin，insulin glargine，insulin glulisine，intubation (VT)，ipratropium，isosorbide dinitrate，ketamine，lactulose，levofloxacin，magnesium sulfate，meropenem，metamizole，metoclopramide，midazolam，morphine，mupirocin，norepinephrine，normosol，nutrients NOS，omeprazole，pantoprazole，paracetamol，paraffin，pethidine，petrolatum，phytomenadione，potassium，prednisone，ranitidine，remifentanil，rocuronium，rosuvastatin，salbutamol，sodium bicarbonate，sulfadiazine，supplemental oxygen (VT)，thiamine，tracheostomy (VT)，tramadol，vancomycin，verapamil，vitamins nos，zinc

[病歴]
合併：高血圧，高脂血症，糖尿病，腎不全，中毒性表皮壊死融解症，薬物過敏症，好中球減少症，貧血，心房細動，低アルブミン血症，低マグネシウム血症，敗血症
既往：大腸菌性尿路感染，ブドウ球菌感染，肺炎

[経過]

17 日前	高血圧，高脂血症及び糖尿病 (糖尿病の発現時期及び管理状況は不明) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳白人女性が市中肺炎 (CAP) の疑いを発現し，CAP の疑いに対し経口 levofloxacin を投与された．また報告によると，被験者は同日尿中に *Escherichia. coli* が認められ，腎不全を併発したが原因は不明であった． 潰瘍に使用した塗布具でメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) が報告された．
12 日前	被験者は顔面，四肢，生殖器及び背部の浮腫及び発疹，口唇の多発性表在性びらん並びに口蓋の高度のびらんを呈する levofloxacin 性中毒性表皮壊死融解症を発現した．中毒性表皮壊死融解症に関連する症状は被験者が死亡 (19 日目) するまで持続した．中毒性表皮壊死融解症は最初の病院で当初 vancomycin，meropenem で治療された．
2 日前	被験者は血流感染症 (BSI) (中毒性表皮壊死融解症) の専門的治療のため救急治療科から移送され，治験実施医療機関に入院した．
1 日前	被験者は集中治療室 (ICU) に移動した．被験者の血液培養から *A. baumannii* が検出され，翌日監視培養により carbapenem 耐性が示された．「中心静脈カテーテル先端」培養で *A. baumannii* が検出された．被験者は 1 日目まで meropenem の投与を受けた．
投与開始日 (1 日目)	血液検体 (無作為割付け前の[redacted]時[redacted]分に採取) は白血球数が低値 ($1.5 \times 10^3/\mu L$) であった．被験者はこの日のみ一度だけ colistin の投与を受けた．被験者は本治験に登録され無作為割付けされた．無作為割付け時，中毒性表皮壊死融解症，腎不全及び心房細動が持続していた．心房細動治療のため amiodarone 及び bisoprolol が開始された．推定糸球体濾過率 (eGFR) が 28.93 mL/min/1.73 m^2 であったことからセフィデロコル 1.5g 8 時間間隔の投与が開始された．
3 日目	腎機能が低下し続け，被験者は重篤な有害事象である急性腎不全を発現した．
4 日目	eGFR が 24.92 mL/min/1.73 cm^2 を示したためセフィデロコルが 1 g 8 時間間隔に減量された．
7 日目	軽度の有害事象である褥瘡性潰瘍 (仙骨部 II 度の褥瘡) 及び呼吸窮迫 (いずれも治験薬との関連性なし) が報告された．
10 日目	被験者は重篤な有害事象である急性呼吸不全を発現した．事象は肺水腫を伴っており，被験者は挿管された．軽度の有害事象である胸痛 (治験薬との関連性なし) が報告され，同日回復した．中等度の有害事象である徐脈 (治験薬との関連性なし) も報告されたが同日回復した．
11 日目	被験者は血液透析を開始し，セフィデロコルが 0.75g 12 時間間隔に減量された．被験者は重篤な有害事象である心停止を発現したが，蘇生処置に成功した．心停止に伴い、被験者は高炭酸血症 ($PaCO_2$ 77.6 mmHg) 及び高カリウム血症を伴う代謝性アシドーシス (肺水腫による) (pH 7.073) を発現した．血液培養でカンジダが検出され，fluconazole が開始された．重篤な有害事象である全身性カンジダ (*lusitaniae*, yeast) (治験薬との関連性なし) が報告された．
14 日目 [投与終了 (EOT)]	*A. baumannii* BSI が消失したと考えられ (スクリーニング後の血液培養で *A. baumannii* は検出されなかった)，被験者はセフィデロコル投与を終了した．同日被験者は抜管され，抜管の 1 時間後に呼吸窮迫 (呼吸数は毎分 32 回) により再挿管された．
16 日目	被験者は高度の有害事象である全身性浮腫及び胸水 (両側) (いずれも治験薬との関連性なし) を発現した．
17 日目	高度の重篤な有害事象である低血圧 (60/30 mmHg) 及び徐脈 (30 bpm) が報告され，いず

	れも心房細動の治療 (amiodarone，bisoprolol) に起因するものと考えられた．同日 (17 日目) 挿管延長のために気管切開を行った．
18 日目	左中心静脈カテーテルから採取した血液から vancomycin 耐性腸球菌 (*E. faecium*) が検出され，静脈内投与用 vancomycin が開始された．
19 日目	重篤な有害事象である心停止が報告され，被験者は蘇生処置を受けたが不成功に終わり，[redacted] 時 [redacted] 分に死亡した．治験責任医師により，被験者は無作為割付け時の感染症により死亡したと報告された．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，急性腎不全，急性呼吸不全，全身性カンジダ，心停止，代謝性アシドーシス，徐脈，低血圧及び腸球菌感染の重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，試験治療との関連性はないと判断した． 急性腎不全は試験治療の投与開始 3 日目に発現した．急性呼吸不全は試験治療の投与開始 10 日目に発現した．心停止，代謝性アシドーシス及び全身性カンジダは試験治療の投与開始 11 日目に発現した．徐脈及び低血圧は試験治療の投与開始 17 日目に発現した．腸球菌感染は試験治療の投与開始 18 日目に発現した．死亡に至った心停止は試験治療の投与開始 19 日目に発現した。 高齢の本被験者には高血圧，糖尿病，高脂血症，心房細動，好中球減少症，潜在的な中毒性表皮壊死融解症の進行及び腎不全という基礎疾患があることから別の原因が示唆される．本被験者は 19 日目に心停止により死亡した．剖検は実施されなかった．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, bpm = beats per minute, BSI = blood stream infection, CAP = community-acquired pneumonia, CR = carbapenem resistance, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus,* $PaCO_2$ = partial pressure of arterial carbon dioxide, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VRE = vancomycin resistant *Enterococcus*, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
VAP/Severe	13	*Acinetobacter baumannii*	Treatment failure CR-GNB	1.0 μg/mL	Colistin (3 mEq, IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1 to 2 g, q8h; 0.75 g, IV q12h)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 9	VT: Acute renal failure creatinone = 1.37 PT: 急性腎不全 SOC: 腎および尿路障害	1	No/ / No	MODERATE/	/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Candida Tripicalis - blood PT: 全身性カンジダ SOC: 感染症および寄生虫症	3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Restlessness PT: 落ち着きのなさ SOC: 精神障害	4 4 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: pressure sore of buttocks. stage 1 and one pressure sore PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	5 5 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Vomit PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	6 6 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: elevated liver function AST= 660u/l PT: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	7	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: serotic sores PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: non resolved sepsis worsening PT: 敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	9 9 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, amiodarone, alfuzosin, atracurium, bisacodyl, bisoprolol, budesonide, ceftriaxone, colistin, cvvh(VT), diovan amlo, enoxaparin, ertapenem, erythromycin, fentanyl, ferrum fol, fleet, furosemide, fusidic acid, glycerol, hydrocortisone, insulin glargine, insulin glulisine, insulin porcine, ipratropium, magnesium sulfate, mechanical ventilation(VT), meropenem, metformin hydrochloride w/sitagliptin, metoclopramide, metformin hydrochloride w/sitagliptin, micafungin, microlet, midazolam, mycolog, neurobion, norepinephrine, omeprazole, paracetamol, potassium, paraffin, pip/tazo, prednisone, ranitidine, red blood cells, remifentanil, rosuvastatin, salbutamol, sodium polystyrene sulfonate, sulfadiazine, tazocin, terlipressin, vancomycin

[病歴]

合併：声帯麻痺，慢性閉塞性肺疾患，便秘，良性前立腺肥大症，脂質異常症，心筋虚血，高血圧，心房細動，挫傷，糖尿病，気管支生検，貧血，肺出血，敗血症，末梢性虚血，胸部造瘻術 敗血症性ショック，

既往：髄膜腫，僧帽弁修復，虚血性心疾患予防，冠動脈バイパス，肺炎，血胸，大腸菌性菌血症，無気肺，高カリウム血症，胸水

[経過]

23 日前	虚血性心疾患 (4 年前，時期不明)，心房細動 (3 年前)，胸壁の挫傷 (3 年前) 及び糖尿病，アスピリンの長期使用及び術後大動脈冠動脈バイパスの手術 (3 年前) の病歴を有する[redacted]の 6[redacted] 歳白人男性が呼吸困難及び「呼吸異常」により一般病棟に入院した．
20 日前	高度の VAP と診断された．同日，被験者は肺悪性腫瘍のため，経気管支生検を伴う気管支鏡検査等の精密検査を受けた。結果として，軽度の慢性及び急性炎症性浸潤を伴い，軟骨を含有する太い気管支壁，及びリンパの小凝集体を一つ認めたが，悪性腫瘍の所見はなく，肺組織は認められなかった．処置の間，被験者は医原性の合併症を発現して状態が悪化し，機械的換気下に置かれた．
18 日前	被験者は退院し帰宅した．
16 日前	被験者は肺出血により再入院 (救急) した．被験者は経気管支生検の実施後に血胸を発現し，その医原性の合併症が結果として治験登録した進行中の感染症に至った．
15 及び 14 日前	被験者は肺炎の治療のため ceftriaxone を含む数種類の抗生物質の投与を受けた．
13 日前	pip/tazo (piperacillin/tazobactam) によって治療を受けた．同日，被験者は基質特異性拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生 E. coli 血流感染症 (BSI) による原発性の敗血症発作を発現した．治験薬投与開始 13 日前～12 日前に ertapenem が投与された．
11 日前	被験者は同期的間欠的強制呼吸 (SIMV) による機械的換気が行われ，翌日離脱した．
7～5 日前	被験者は ESBL 産生 E. coli BSI による原発性の敗血症発作の治療のため，治験薬投与開始 7～5 日前に ertapenemn の投与を受けた．
5 日前	被験者は集中治療室 (ICU) に移送され，再度 SIMV による機械的換気が開始された．敗血症のため治験薬投与開始 5～2 日前に meropenem，治験薬投与開始 5 日前に norepinephrine が投与された．治験薬投与開始 5 日前～1 日目には vancomycin 及び治験薬投与開始 3 日前～1 日目には colistin も投与された．治験登録時，BSI の症状は長期間回復していた (回復日は未報告)．
3 日前	スクリーニングにて胸水を採取し，*A. baumannii* が同定された．
4 日前	被験者は敗血症性ショックの状態であった．
投与開始日 (1 日目)	急性腎不全が報告された．因果関係及び治験薬に対して取られた措置は未報告であった．被験者の死亡時，急性腎不全は未回復であった．1 日目，被験者は VAP の症例として登録され，無作為割付けされた．同日，治験薬の投与が開始され，9 日目まで投与された．治験薬は最大推奨投与量で開始され，1 日後に腎機能のために調整され，その後，投与終了 (EOT) 時まで調整された．臨床的評価より高度の疲労，倦怠感，呼吸器分泌物が認められた．中等度のラ音，低音性連続性ラ音，咳嗽，喀痰産生，打診濁音，及び軽度の呼吸困難 (退縮を含む) 及び喘鳴が認められた．胸部Ｘ線検査にて右下葉浸潤を認め，機械的換気が継続された．
2 日目	規定外検査として痰培養が実施され，*A. baumannii* が認められた．
3 日目	[早期評価 (EA)] EA 時，胸部Ｘ線検査にてスクリーニング時と比較して肺野の増悪 [下葉に両側浸潤 (右が左より大きい)] が認められた．臨床効果は無効とされた．同日，全身性カンジダ (軽度) が報告され，micafungin による抗菌治療が開始された．

6 日目	痰培養を採取し，*A. baumannii* が同定された.
7 日目	規定外検査で，臨床的評価により高度の疲労，倦怠感，呼吸器分泌物が認められた．ベースライン以降，新たに咳嗽，高度の喀痰産生，呼吸困難 (退縮を含む)，喘鳴，ラ音，低音性連続性ラ音，打診濁音の症状が発現した．胸部X線検査結果は入手されなかった．同日，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (660 U/L) が報告された (高度)．治験責任医師は，治験薬との関連性はないと判断した．治験薬の用量変更はなく，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の転帰は未回復であった．痰培養にて *A. baumannii* が認められた.
9 日目	■時■分，重篤な有害事象である未回復の敗血症の増悪 (高度) が報告されたため，EOT となった．同日，被験者は敗血症により死亡した．剖検は実施されなかった．患者の突然死により EOT 時の臨床効果は無効とされた. 突然死の前，被験者は継続的な治療及び最大限の支持療法を受けたが，登録前からの既存の重篤疾患のために悪化し，改善しなかった．追加報告から被験者は当初改善の徴候がいくつか認められたが，後に中心静脈カテーテル関連カンジダ血症 (*C. tropicalis* blood) を発現した．入院中，*A. baumannii* は痰中に持続した．被験者は急性腎障害 (血液透析を開始)，血小板減少症及び多臓器不全を発現した．被験者は改善することなく 9 日目に死亡した.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については、治験薬投与との関連性はないと判断した．敗血症は試験治療の投与開始 9 日目に発現した．高齢の本被験者には糖尿病及び敗血症の基礎疾患があることから別の原因が示唆される. 本被験者はアスピリンの長期使用歴もあり，治験期間中は fentanyl 及び propofol を併用していた．被験者は 9 日目に死亡し，死因は未回復の敗血症であった.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, ESBL=Extended-spectrum β-lactamase, ICU= intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, q12h = every 12 hours, SIMV＝synchronized intermittent mandatory ventilation, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol		Planned Standard of Care
VAP/ Moderate	27	*Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa*	Treatment failure CR-GNB	1 μg/mL, *A. baumannii*; 0.5 μg/mL, *P. aeruginosa*		Tigecycline 100 mg IV
Study Drug Treatment：Cefiderocol 1 to 1.5g q8h IV						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 11	VT: edema PT: 浮腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: acute renal failure PT: 急性腎不全 SOC: 腎および尿路障害	2	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	2 3 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: pressure ulcer class 2 PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: low bloode pressure PT: 低血圧 SOC: 血管障害	7	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: leukocytosis PT: 白血球増加症 SOC: 血液およびリンパ系障害	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: septic shock worsening PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	8	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: tachycardia PT: 頻脈 SOC: 心臓障害	8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	11	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: hypothermia PT: 低体温 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: unresolved sepsis PT: 敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	13 13 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL

[併用薬・併用療法]*

amlodipine, bactrim, bisacodyl, bisoprolol, budesonide, ceftazidime, clotiapine, colistin, digoxin, enoxaparin, eropenem, famotidine, fentanyl, fluconazole, hydrocortisone, ipratropium, lactulose, levofloxacin, meropenem, methylprednisolone, metoclopramide, metronidazole, norepinephrine, paracetamol, pip/tazo, potassium, prednisone, propofol, ranitidine, tigecycline, vancomycin

[病歴]

合併：肺の悪性新生物，腺癌，肺腫癌，慢性閉塞性肺疾患，結核，敗血症性ショック，機械的換気，腎不全，敗血症，不安，うっ血性心不全，便秘

既往：結核，肺葉切除，開胸，敗血症性ショック，食道切除，縦隔炎，食道穿孔，胃切除，開腹，呼吸不全，発熱，気管切開，血液透析，嘔吐

[経過]

62 日前	結核 (27 年前，時期不明)，右肺/気管支の腺癌 (1 年前)，右肺の胸腔鏡下肺葉切除 (1 年前)，右肺の孤発性の結節 (腺癌) (1 年前)，慢性閉塞性肺疾患 (COPD)，結核 (11 カ月前) の病歴を有する 6[redacted] 歳[redacted]の男性が高度の縦郭炎による食道穿孔により集中治療室 (ICU) に緊急入院し，敗血症ショックの状態であった．被験者は肺悪性腫瘍及び食道穿孔を発現し，そのために一定の外科的手法は実施できず，呼吸器感染の発作が数回発現していた．同日，食道切除術による右胸の試験開胸手術及び噴門側胃切除術による開腹手術を含む外科的治療を受け ICU に戻された．
61 日前	被験者は肺機能不全を発現し，機械的換気下に置かれた．当初は vancomycin，meropenem，fluconazole の併用による経験的治療を受けていた．
60 日前	被験者は発熱し，同日，腎不全を発現した．

57 日前	colistin による治療が追加された．敗血症の治療には tigecycline，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，levofloxacin，meropenem 及び vancomycin が投与された．食道切除手術には fluconazole，敗血症には sulfamethoxazole/trimethoprim (bactim) が投与された．
38 日前	気管切開が実施された．
33 日前	敗血症のため vancomycin (治験薬投与開始 28 日前まで)，meropenem (26 日前まで)，fluconazole 及び colistin (26 日前まで) が併用投与された．
29 日前	被験者は血液透析を受けた．
25 日前	被験者は慢性心不全となった．
18 日前	ceftazidime が投与された (治験薬投与開始 7 日前まで)．
3 日前	被験者は VAP を発現した．治験薬投与開始 1 日前まで 2 日間 tigecycline が投与された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は VAP の診断により治験に登録され，セフィデロコル群に無作為割付けされた．標準感受性検査にて治療失敗の carbapenem 耐性グラム陰性菌が認められた．胸部X線検査にて両側浸潤が認められた．治験薬投与開始 2 日前及び 1 日前に採取した痰培養にて *A. baumannii* 及び *P. aeruginosa* が認められた (報告は投与開始 4 日目)．投与開始 1 日目に，セフィデロコル 1 g を 8 時間間隔で投与が開始された．同日，有害事象である浮腫 (中等度) 及び発熱 (軽度) が報告された．いずれも非重篤で治験薬との関連性はなかった．
2 日目	治験薬との関連性のない有害事象である急性腎不全 (高度) が報告された．
4 日目	早期評価 (EA) 時，被験者の症状は持続していた．同日，治験薬の用量は 1.5 g を 8 時間間隔に増量された．
5 日目	胸部 X 線検査にてスクリーニング時と比較し増悪が認められた．臨床効果は無効と報告された．
6 日目	治験薬との関連性のない有害事象である褥瘡性潰瘍 (中等度) が報告された．
7 日目	治験薬との関連性のない有害事象である低血圧 (高度) が報告された．
8 日目	治験薬との関連性のない有害事象である敗血症性ショック (高度) が報告された．
9 日目(規定外検査)	クレアチニンは 2.84 mg/dL であった．治験薬の用量は 1 g を 8 時間間隔に戻された．
11 日目	投与終了 (EOT) となった．臨床的徴候及び症状は未回復であった．炎症マーカーは改善せず，胸部 X 線検査にて増悪が認められた．治験責任医師の報告によると被験者が治験実施計画書の 11 日目を完了した後に治療が中止された．被験者は急性の下痢 (血清検査にて *Clostridium difficile* は陰性) を伴う類白血病反応 (白血球数 50×10^9/L) を発現した．そのため抗生物質による治療は中止された．11 日目以降，抗生物質は投与されなかった．被験者の状態は継続的に悪化し，治験薬との関連性のない有害事象である発熱 (中等度) が報告された．
12 日目	痰培養 (12 日目) にて高度多剤耐性 (XDR) *A. baumannii* の持続的な増殖が認められた．臨床効果は無効，細菌学的効果は不変であった．
13 日目	治験薬との関連性のない有害事象である低体温 (中等度) が報告された．同日，被験者は XDR *A baumannii* 肺炎が原因の重篤な有害事象である未回復の敗血症 (高度) によって死亡した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については、治験薬との関連性はないと判断した．死亡は治験薬の最終投与 2 日後に発現した．機械的換気下にある本被験者の基礎疾患である敗血症性ショック，肺の悪性新生物，COPD 及び腎不全が治験薬以外の原因を示唆している．13 日目，被験者は死亡した．死因は未回復の肺炎(XDR. *A. Baumannii* pneumonia)．剖検は実施されなかった．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, COPD＝chronic obstructive pulmonary disease, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOT= end of treatment, GNB =Gram-negative bacteria, ICU= intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term, XDR = extensively drug-resistant.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Severe	17	*Klebsiella pneumoniae* CR-GNB	Treatment failure	2 µg/mL	Colistin (2,500,000 U IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1.5 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 3	VT: Nausea PT: 悪心 SOC: 胃腸障害	2 2 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Vomiting PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	2 2 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Anuria PT: 無尿 SOC: 腎および尿路障害	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Dyspnea PT: 呼吸困難 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Asystole PT: 心停止 SOC: 心臓障害	3 3 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	
[併用薬・併用療法]* akwa tears /01635801/, cardiopulmonary resuscitation (VT), colistin, dexpanthenol, digoxin, enoxaparin, epinephrine, furosemide, hypochlorous acid, intubation (VT), ipratropium, levothyroxine, magnesium sulfate, meropenem, metoclopramide, metoprolol, metronidazole, nystatin, omeprazole, paracetamol, potassium, soft soap, thiamine, vitamins						
[病歴] 合併：消化性潰瘍，片麻痺，心房細動，甲状腺機能低下症，大腸腺腫，貧血，膀胱移行上皮癌，高血圧，高脂血症，背部痛，痔核，ウロストミー，根治的膀胱摘除，瘢痕ヘルニア，低マグネシウム血症，低カリウム血症，中心静脈カテーテル留置，結腸瘻造設，処置後ドレナージ，喀痰増加，口腔カンジダ症，敗血症，急性腎不全，胸水 既往：腎結石症，脳血管発作，胆石症，急性腎不全，歯の脱落，蜂巣炎，深部静脈血栓症，外傷後頚部症候群，足部白癬，頭部損傷，創傷，顔面骨骨折，腸管吻合，腹部感染，腸管穿孔，尿路性敗血症，回腸切除						
[経過] 5ヵ月前	腎結石症及び消化性潰瘍 (24 年前), 脳血管発作及び脳血管発作後の左側の片麻痺 (18 年前), 慢性心房細動 (18 年前), 胆石症及び甲状腺機能低下症 (14 年前), 大腸腺腫 (14 年前), 貧血 (12 年前), 急性腎不全及び膀胱移行上皮癌 (3 年前), 高血圧 (2 年前), 歯の脱落 (2 年前), 高脂血症 (18 ヵ月前), 右下肢の蜂巣炎 (10 ヵ月前), 背部痛 (10 ヵ月前), 深部静脈血栓症 (9 ヵ月前), 下肢蜂巣炎の再発 (7 ヵ月前), 足部白癬 (7 ヵ月前), 前額部の創傷及び頭部損傷 (6 ヵ月前) 並びに鼻骨骨折 (6 ヵ月前) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳白人男性が治験薬投与開始 163 日前に体内回腸導管術を伴う根治的膀胱摘除術						

	を受けた．治験薬投与開始 158 日前に術後合併症の瘢痕ヘルニア，腸管吻合に伴う腸管穿孔，腹腔内感染を発現し，同日，尿道造瘻術が実施された．
3 ヵ月前	治験薬投与開始 87 日前に被験者は転院した．治験薬投与開始 84 日前に被験者は再入院した．治験薬投与開始 50 日前，結腸切除，回腸切除及び単孔式結腸瘻造設後に被験者は集中治療室 (ICU) に移動した．
49 日前	被験者は喀痰分泌及び鵞口瘡を発現した．
2 日前	被験者は高度の敗血症を発現し，経験的治療として meropenem (1000 mg 8 時間間隔) 投与が開始された．
1 日前	被験者は急性腎不全及び胸水を発現した．血液中のグラム陰性細菌は *K. pneumoniae* と同定され，colistin (9,000,000 U) が静脈内投与された．腹部及び胸部のコンピュータ断層撮影検査が実施され、腹部膿瘍は回復し，肺炎は認められなかった．
投与開始日 (1 日目)	細菌学的薬剤感受性試験結果から *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) 産生 *K. pneumoniae* が同定され，meropenem 治療での失敗により，carbapenem 耐性であることが確認された (carbapenem 耐性グラム陰性菌)．分離菌は ceftazidime/avibactam，colistin，tigecycline に感受性を示した． 1 日目に被験者は本治験にスクリーニングされ，血流感染症 (BSI) と診断され，同日セフィデロコル群に無作為割付けされた．敗血症の重症度は高度と考えられ，被験者は中等度の疲労，倦怠感及び頻脈，並びに高度な発熱及び低血圧を発現した．血液検査結果ではカリウム及びナトリウムは正常で，クレアチニン上昇 (1.64 mg/dL) 及び血中尿素窒素上昇 (27 mg/dL) が認められた．MDRD 式で算出された推定糸球体濾過率 (eGFR) 40.7 mL/min/1.73 m^2[30 <糸球体濾過率 (GFR) < 60 mL/min/1.73 m^2] を基に，セフィデロコル (1.5 g 8 時間間隔) が投与された．meropenem は中止され colistin (3,000,000 U) が静脈内投与された．
3 日目	被験者の血圧は正常に回復し，体温は改善した．この日の早い時間に実施された血液検査で γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇及びクレアチニン上昇が認められた．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は呼吸困難を訴え臨床的に肺うっ血と診断され，furosemide で治療された．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は徐脈を発現し，その後重篤な有害事象である高度の心停止を発現した．治験薬投与は中止された．心肺蘇生法が開始された．被験者は挿管され，adrenaline を投与され，心マッサージが実施された．25 分間の蘇生法の後，脈拍を確認することはできず，[redacted] 時 [redacted] 分に死亡が確認された．パルスオキシメトリの結果は SpO_2 90%及び FiO_2 36%であった．当該事象発現日の心電図検査結果は不明であった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，心停止の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，心停止と治験薬との関連性はないと判断した．本事象は心房細動の病歴を有する高齢の本被験者における潜在的感染症の進行に起因すると思われる．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, CR-GNB = carbapenem resistant Gram-negative bacteria, eGFR = estimated glomerular filtration rate, FiO_2 = fraction of inspired oxygen, GFR = glomerular filtration rate, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, MDRD = modification of diet in renal disease, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, SpO_2 = percutaneous oxygen saturation, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
HAP/ Moderate	26	*Acinetobacter baumannii*	Treatment Failure CR-GNB	NA	Tigecycline (100 mg IV), colistin (750,000 U IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1.5 g q12h, 0.75 g q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 14	VT: worsening of blood gases PT: 血液ガス異常 SOC: 臨床検査	1 7 7	No/ / No	MODERATE/	/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: PROLONGED INR PT: 国際標準比増加 SOC: 臨床検査	2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: liver function tests abnormalities PT: 肝機能検査異常 SOC: 臨床検査	2	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	amiodarone
	VT: secondary infection of skin wound by proteus species PT: 創傷感染 SOC: 感染症および寄生虫症	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: worsening trombocitopenia PT: 血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: hyperkalemia PT: 高カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	10	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	10 11 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

VT: deterioration of acinetobacter pneumonia PT: 細菌性肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	10 14 5	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL
VT: heparin induced trombocytopenia PT: ヘパリン起因性血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: PRESSURE SORE IN BACK HEAD PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	13	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: HYPOGLYCEMIA PT: 低血糖 SOC: 代謝および栄養障害	14	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

adenosine, apixaban, acetylcysteine, akwa tears/01635801/, alginic acid, amiodarone, amphotericin B, ampicillin, atracurium, augmentin /00756801/, betamethasone, bisacodyl, bivalirudin, bpap (VT), bronchoscopy (VT), calcium chloride, cefalexin, ceftriaxone, ciprofloxacin, clobetasol, colistin, cpap (VT), cvvhdf (VT), dermagran /01338401/, digoxin, enoxaparin, epinephrine, erythromycin, escharotomy of both feet (VT), fentanyl, folic acid, furosemide, glucose, heparin, hydrocortisone, insulin glargine, insulin glulisine, insulin porcine, iopamidol, ipratropium, ketamine, lactulose, magnesium oxide, meropenem, metamizole, methylprednisolone, metoclopramide, metoprolol, metronidazole, midazolam, morphine, norepinephrine, omeprazole, oxycocet, pantoprazole, paraffin, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), platelets, potassium phosphate dibasic, prednisone, propofol, propranolol, ranitidine, red blood cells, sennoside B, sodium bicarbonate, sodium polystyrene sulfonate, sulfadiazine, sulfonamides, thiamine, tranexamic acid, vancomycin, vasopressin

[病歴]

合併：心房細動，タバコ使用者，慢性閉塞性肺疾患，睡眠時無呼吸症候群，肥満，背部痛，真性多血症，高血圧，糖尿病，心筋虚血，びらん性胃炎，うっ血性心不全，脊椎圧迫骨折，副腎嚢胞，上腹部痛，過敏性血管炎，皮膚潰瘍，末梢性浮腫，急性腎不全，ステロイド療法，紫斑，血尿，血中乳酸脱水素酵素増加，低蛋白血症，低アルブミン血症，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，高乳酸血症，呼吸困難，便秘，口腔内出血，爪ジストロフィー，食欲減退，心電図 ST-T 変化，上室性頻脈，カンジダ尿，貧血，メレナ，高リン酸塩血症，高マグネシウム血症，白血球増加症，敗血症性ショック，低血圧，腸球菌性菌血症，ブドウ球菌性菌血症，腸球菌感染，後腹膜リンパ節腫脹，鼠径ヘルニア，低カルシウム血症，機械的換気，アシドーシス，乏尿，脂質異常症，活性化部分トロンボプラスチン時間延長，血小板減少症

既往：低マグネシウム血症，肺水腫，高ビリルビン血症，皮膚疼痛，低ナトリウム血症，高カリウム血症，アミラーゼ増加，脳血管発作

[経過]

30 日前	タバコ使用者，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，虚血性心疾患，心房細動 (AF)，真性多血症，睡眠時無呼吸症候群，糖尿病及び肥満 (時期不明)，並びにうっ血性心不全 (18 年前，時期不明) の病歴を有する[redacted]の 6[redacted] 歳白人男性が AF で入院した (治験実施医療機関とは別の病院)．AF に対し apixaban が開始され，治験薬投与開始 24 日前に被験者は自宅へ退院した．
18 日前	被験者は血管炎によるびまん性紫斑性発疹，急性腎不全，肺水腫及び関節痛で再度入院し (治験実施医療機関とは別の病院)，白血球破砕性血管炎と診断された．治験責任医師の報告によると，白血球破砕性血管炎は apixaban 投与に関連し，apixaban 投与はその後中止された．ステロイド，ceftriaxone を静脈内投与された．

9 日前	被験者は呼吸困難及び血尿を発現し，別の病院に移送された．
8 日前	被験者は治験実施医療機関に入院した．被験者は高度な壊死性皮膚潰瘍及び皮膚病変の疼痛のため転院することを決め，自分で退院して現在の施設に入院したと報告された．被験者は食欲減退，貧血及び上室性頻脈を呈していた．ステロイドが治験薬投与開始 2 日前まで，ceftriaxone が治験薬投与開始 3 日前まで，ciprofloxacin が同日及び治験薬投与開始 5～2 日前の間投与された．
4 日前	被験者は下部消化管出血 (メレナ) を発現した．
3 日前	被験者は高リン酸塩血症及び高マグネシウム血症を発現し，高度の白血球増加症も報告された．
2 日前	後腹膜リンパ節腫脹が報告された．被験者は敗血症性ショックを呈し，全身悪化，呼吸性及び代謝性の混合型アシドーシス並びに低血圧を発現した．被験者は血行動態の改善が必要となり挿管され，機械的換気下におかれた．被験者は右側の脳血管発作及びアミラーゼ増加を発現し，集中治療室 (ICU) に移動した．治験責任医師は，被験者は *Enterococcus faecalis* 菌血症，コアグラーゼ陰性 *Staphylococcus* 菌血症及び vancomycin 耐性 *Enterococcus* キャリアであったと報告した．抗生剤は pip/tazo (piperacillin/tazobactam) に変更され，colistin が追加された．治験薬投与開始 2 日前に採取した気管吸引液培養及び血液培養で *Staphylococcus haemolyticus* (コアグラーゼ陰性ブドウ球菌) が認められた．尿培養 (留置カテーテル) で *Candida albicans* が認められた．水分過負荷の予防に持続的静静脈血液濾過透析 (CVVHDF) が開始され (治験薬投与開始 2 日前～10 日目)，AF に対して amiodarone (300 mg 6 時間間隔，静脈内投与) が開始された (治験薬投与開始 2 日前～3 日目)．
1 日前	被験者は活性化部分トロンボプラスチン時間延長を発現した．
投与開始日 (1 日目)	被験者は本治験への適格性 (HAP) を評価された．胸部 X 線検査で右下葉及び右中葉の浸潤が認められた．スクリーニング時，肝機能検査値は基準値範囲内であったが，クレアチニンは 2.47 mg/dL と高値であった．被験者は本治験に登録されセフィデロコル群に無作為割付けされた．血液培養で *E. faecalis* が検出されたことから ampicillin が追加された．さらに，vancomycin が敗血症性ショックに，amphotericin B が尿検体から検出された *C. albicans* に対して開始された．
2 日目	気管吸引液培養で *A. baumannii* が検出された．中等度の有害事象である国際標準比増加 (PT-INR 上昇) (4.57) (治験薬との関連性なし) が報告された．被験者は重篤な有害事象である肝機能検査異常を発現し，acetylcysteine が 3～4 日目に投与された．
3 日目 [早期評価 (EA)]	被験者の肝機能検査値は上昇し，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 3588 IU/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 163 IU/L，乳酸脱水素酵素 1329 IU/L，アルカリホスファターゼ (ALP) 331 IU/L 及び総ビリルビン 2.4 mg/dL であった．白血球数は 71.05 × 10^9/L に，クレアチニンは 1.55 mg/dL に上昇した．臨床効果は無効と報告された．
6 日目	中等度の有害事象である創傷感染 (プロテウス種による皮膚創傷の二次感染) (治験薬との関連性なし) が報告された．治験薬の用量変更はなかった．中等度の有害事象である血小板減少症の悪化 (治験薬との関連性なし) が報告され，転帰は未回復/未消失であった．
9 日目	9 日目に採取された気管吸引液培養で *A. baumannii* が認められた．
10 日目	被験者の肺炎は悪化し続け，重篤な有害事象である細菌性肺炎 (アシネトバクター性肺炎の悪化) が報告された．治験薬の用量変更はなかった．
12 日目	中等度の有害事象であるヘパリン起因性血小板減少症 (治験薬との関連性なし) が報告された．
13 日目	軽度の有害事象である褥瘡性潰瘍 (後頭部の褥瘡) (治験薬との関連性なし) が報告された．血液透析のためセフィデロコルを 0.75 g 1 日 2 回に減量した．
14 日目 [投与終了 (EOT)]	被験者はセフィデロコル投与を終了した．胸部 X 線検査で両側のびまん性肺浸潤が認められた．被験者は気管支鏡検査を受けた．同日の肝機能検査で ALT 及び AST は正常で，ALP (329 IU/L) 及び総ビリルビン (2.11 mg/dL) が高かった．気管吸引液及び気管支肺胞洗浄液から得た細菌学検査室検体から病原体の *A. baumannii* が引き続き認められた．被験者は臨床効果は無効，細菌学的効果は不変と判断された．PT- INR (3.95) 及びクレアチニン (2.69 mg/dL) は高く，高度な血小板減少症 (血小板 19 × 10^9/L) を発現した．被験者は死亡した．

Liver Function Tests

Visit	AST (RR = 7 to 40)	ALT (RR = 7 to 45)	ALP (RR = 45 to 115)	GGT (RR =10 to 49)	Total Bilirubin (RR = 0.1 to 1.1)
Screening/Baseline	28 IU/L	13 IU/L	108 IU/L	NA	0.83 mg/dL
Early Assessment	3588 IU/L	163 IU/L	331 IU/L	NA	2.4 mg/dL
End of Treatment	29 IU/L	29 IU/L	329 IU/L	177 IU/L	2.11 mg/dL

Renal Function Tests

Visit	Blood Urea Nitrogen	Serum Creatinine (RR = 0.67 to 1.17)	Creatinine Clearance
Screening/Baseline	62 mg/dL	2.47 mg/dL	54.82 mL/min
Early Assessment	29.1 mg/dL	1.55 mg/dL	87.37 mL/min
End of Treatment	65.4 mg/dL	2.69 mg/dL	50.34 mL/min

Coagulation Tests

Visit	Platelet Count (RR =130 to 440)	aPTT (RR = 24 to 38)	PT-INR (RR = 0.8 to 1.2)
Screening/Baseline	78×10^9/L	64 sec	0.97
Early Assessment	22×10^9/L	51 sec	1.24
End of Treatment	19×10^9/L	63 sec	3.95

[担当医師コメント]
治験責任医師は，細菌性肺炎の重症度は高度，肝機能検査異常の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．治験責任医師は細菌性肺炎が死亡の原因であると考えた．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
細菌性肺炎は試験治療の投与開始 10 日目に発現した．人工呼吸器を装着し長期間寝たきりの状態の本被験者には継続中の敗血症，慢性閉塞性肺疾患及び糖尿病があることから，別の原因が示唆される．
肝機能検査異常は試験治療の投与開始 2 日目に発現しており，肝障害を引き起こすことが知られている amiodarone に起因すると思われる．肝機能検査値は amiodarone 開始後に増加し，amiodarone を中止すると減少し始めた．治験薬も肝機能検査値上昇の少し前に開始したが，治験薬の投与継続中に検査値は減少傾向を見せており，別の原因が示唆される．
本被験者は 14 日目に死亡し，死因は細菌性肺炎であった．剖検は実施されなかった．

AF = atrial fibrillation, ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, aPTT = activated partial thromboplastin time, AST = aspartate aminotransferase, CR = carbapenem resistance, CR-GNB = carbapenem resistant Gram-negative bacteria, CVVHDF = continuous veno-venous hemodiafiltration, GGT = gamma glutamyl transferase, HAP = hospital-acquired pneumonia, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, NA = not available/not applicable, PT = preferred term, PT-INR = prothrombin time-international normalized ratio, q12h = every 12 hours, RR = reference range, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol		Planned Standard of Care
VAP/ Severe	19	*Acinetobacter baumannii*	Clinical ETA culture with carbapenem resistance	0.25 µg/mL		Tigecycline (100 mg IV), Meropenem (0.5 g IV)
Study Drug Treatment：Cefiderocol (0.75 g/1.5 g q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 4[redacted] White 19	VT: periferal edema PT: 末梢性浮腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: pleural effusion PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Acinetobacter baumannii line infection PT: アシネトバクター感染 SOC: 感染症および寄生虫症	9 14 6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: desaturation PT: 酸素飽和度低下 SOC: 臨床検査	10 10 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: enlarged liver PT: 肝腫大 SOC: 肝胆道系障害	12	No/ /Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: increased bilirubin PT: 血中ビリルビン増加 SOC: 臨床検査	13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: pseudomonas growth in ETA PT: シュードモナス感染 SOC: 感染症および寄生虫症	15	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: high levels ofSGPT/ALT PT: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	18	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: deterioration of increased bilirubin blood levels PT: 血中ビリルビン増加 SOC: 臨床検査	18	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: abnotmal liver chemistry criteria PT: 肝機能検査異常 SOC: 臨床検査	18	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVE
VT: high levels of SGOT/AST PT: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	18 26 9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: coffe ground PT: 吐血 SOC: 胃腸障害	23 23 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermitent high levels of lactate PT: 血中乳酸増加 SOC: 臨床検査	24	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: serotic secretion from the skin PT: 分泌物分泌 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	25	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: trombocytopenia PT: 血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	28	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

VT: bacteruria-acinetobacter baumanii PT: 細菌尿 SOC: 感染症および寄生虫症	29	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: pressure sore in left ear PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	32	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: acinetobacter baumanii and proteus mirabilis in tip of dialysis catheter PT: 細菌感染 SOC: 感染症および寄生虫症	35	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: CANDIDEMIA-candida glabrata PT: 全身性カンジダ SOC: 感染症および寄生虫症	35 36 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED
VT: ascites PT: 腹水 SOC: 胃腸障害	36	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: bacteremia-proteus mirabilis PT: 菌血症 SOC: 感染症および寄生虫症	36	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: metabolic acidosis PT: 代謝性アシドーシス SOC: 代謝および栄養障害	36	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: deterioration of respiratory acidosis PT: 呼吸性アシドーシス SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	36	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

VT: respiratory deterioration PT: 呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	36	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: edematous pancreas per CT PT: 浮腫性膵炎 SOC: 胃腸障害	36	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: bacteuria-proteus mirabilis PT: プロテウス感染 SOC: 感染症および寄生虫症	36	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: thickening of intestinal loops per CT PT: 消化管壁肥厚 SOC: 胃腸障害	36	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: tracheal damage PT: 気管損傷 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	36 36 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED
VT: supraventricular tachycardia PT: 上室性頻脈 SOC: 心臓障害	37 37 1	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED
VT: septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	38 39 2	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL

[併用薬・併用療法]*

adalimumab，adenosine，akwa tears，alginic acid，amino acids nos w/carbohydrates nos，amiodarone，amphotericin b，aquacel ag，ascorbic acid，atracurium，bisacodyl，bivalirudin，blood cells packed human，bromhexine，calcium gluconate，cardioversion(VT)，cefazolin，ceftazidime，ceftriaxone，cetomacrogol，ciprofloxacin，clonidine，clotiapine，colistin，cvvhdf(VT)，clonazepam，el-4，enoxaparin，erythromycin，external warming system(VT)，fentanyl，flebobag ring lact，furosemide，glucose，hemodialysis(VT)，heparin，hydrocortisone，ibuprofen，insulin porcine，ipratropium，ketamine，magnesium sulfate，medicated dressings，meropenem，metamizole，metoclopramide，metoprolol，midazolam，morphine，mycolog，nephrocare，norepinephrine，nutrients nos，nystatin，pantoprazole，paracetamol，paraffin soft，pip/tazo，plasma，potassium，propofol，potassium，potassium phosphate dibasic，phytomenadione，platelets，propranolol，quetiapine，ranitidine，rocuronium，rt. chest tube (VT)，salbutamol，simvastatin，sodium bicarbonate，tigecycline，tobramycin，tramadol，tranexamic acid，vancomycin，vasopressin，ursodeoxycholic acid.

[病歴]

合併：乾癬，熱傷，機械的換気，国際標準比増加，低蛋白血症，Ｃ－反応性蛋白増加，低アルブミン血症，低カ

ルシウム血症，急性呼吸不全，貧血，血中ブドウ糖増加，血中乳酸脱水素酵素増加，白血球増加症，血中アルカリホスファターゼ増加，気管切開，食道炎，植皮，肺浸潤，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，褥瘡性潰瘍，創合併症，激越，水分過負荷，血腫，血中マグネシウム減少，高リン酸塩血症，低血圧，グロブリン増加，急性腎不全，呼吸性アシドーシス，血液透析 既往：タバコ使用者，高コレステロール血症，続発性免疫不全症，心房細動，フューム吸引性呼吸障害，結膜浮腫，肺炎球菌性肺炎，熱傷部デブリドマン，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，エンテロバクター性肺炎，クレブシエラ性菌血症，シュードモナス菌性肺炎，カテーテル留置部位漏出
[経過] 42 日前　喫煙 (20 年前，時期不明)，尋常性乾癬 (2 年前) 及び心房細動 (2 カ月前) の病歴を有する[redacted]の 4[redacted] 歳白人男性が[redacted]によって高度の熱傷を負った．顔面及び胴体 (56%) に高度の熱傷を負い，煙を吸入していた．同日，被験者は挿管され，同期的間欠的強制呼吸 (SIMV) が開始された． 41 日前　被験者は入院した． 40 日前　被験者は他院の集中治療室 (ICU) へ移送され入院した．急性呼吸不全により再度挿管され，一酸化窒素による高頻度ジェット換気の機械的換気下に置かれた．肺からすすを除去するため気管支鏡検査が繰り返し行われた．肺の浸潤影及び気管吸引液に *Streotococcus pneumoniae* が検出されたことより ceftriaxone を投与し，その後 pip/tazo (piperacillin/tazobactam) によって治療された． 39 日前　肺炎球菌性肺炎が報告され，meropenem が投与された． 38 日前　vancomycin が投与された． 31 日前　被験者は気管切開を受けた． 30 日前　症状は改善し熱傷治療室に移送された．抗生物質 (詳細不明) は投与中止された． 29～2 日前　心房細動のため amiodarone の投与が開始された． 18 日前　*E. cloacae* 感染症が報告された． 17 日前　被験者は *K. oxytoca* 菌血症を発現した． 16 日前　気管吸引液の培養にて *E. cloacae* が分離され，meropenem 1 g が 8 時間間隔で投与された． 11 日前　気管吸引液に carbapenem 耐性 *Pseudomonas* が認められ，緑膿菌性肺炎が報告された．治療は治験薬投与開始 9～2 日前まで ceftazidime，及び 9～1 日前まで ciprofloxacin に変更された． 9 日前　貧血が発現した．貧血は大腿部のラインからの出血に関連する臀部の血腫が原因であり，濃厚赤血球輸血にて治療した． 7 日前　低血圧が報告された． 4 日前　被験者は腎不全を発現していた (クレアチニン上昇 4.7 mg/dL)．これは造影剤，非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)，出血及び敗血症が原因であった．同日，被験者は VAP と診断された．同日から治験薬投与開始 2 日前までの気管吸引液により多剤耐性 *A. baumannii* が認められた． 1 日前　tigecycline 及び meropenem にて治療が開始された．呼吸パラメータの悪化を伴う両肺の浸潤影が報告された．呼気終末陽圧及び吸入酸素濃度 (FiO_2) は増加していた．急性腎不全のため血液透析を開始した． 投与開始日 (1 日目)　気管吸引液の培養により *A. baumannii* が認められた．被験者は治験の適格性を評価され，VAP の診断により登録された．臨床的評価にて中等度の呼吸器分泌物，ラ音，低音性連続性ラ音，打診濁音が認められた．胸部 X 線検査にて両肺にびまん性浸潤影が認められた．同日，被験者はセフィデロコルに無作為割付けされ,腎機能 [クレアチニン：4.28 mg/dL (基準値：0.67-1.17)] を基に 0.75 g を 12 時間間隔で投与開始された． 3 日目 [早期評価 (EA)]　胸部 X 線検査にてびまん性浸潤影が認められた．気管吸引液の培養にて *A. baumannii* が認められた．臨床効果は無効とされた．治験薬との関連性のない事象である中等度の胸水が報告された．胸水の培養により陰性と判明した． 4 日目　胸水の治療として右胸腔チューブが挿入された． 8 日目　気管吸引液の培養が実施された． 9 日目　右腋窩動脈部の静脈カテーテル先端の培養にて *A. baumannii* が認められた．治験薬との関連性のない事象である中等度のアシネトバクター感染が報告された． 10 日目　治験薬との関連性のない事象である中等度の酸素飽和度低下が報告された．同日，事象は回復した． 12 日目　急性腎不全のため持続的静静脈血液濾過透析 (CVVHDF) が開始された．セフィデロコル 1.5 g を 12 時間間隔投与に増量された． 14 日目　有害事象のアシネトバクター感染の転帰は回復であった． 15 日目　気管吸引液の培養にて *A. baumannii* 及び *Pseudomonas aeruginosa* が認められた．治験薬との

	関連性のない中等度のシュードモナス感染を認めた.
18 日目	重篤な有害事象である中等度の肝機能検査異常が報告された．中等度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加も報告された．いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．次の臨床検査値は上昇していた．AST 175 IU/L，ALT 177 IU/L，総ビリルビン (TBL) 19.9 mg/dL．AST 及び ALT の上昇により治験薬投与は中止された．AST 増加の転帰は回復と報告された.
19 日目	[投与終了 (EOT)] セフィデロコルの臨床効果は無効及び細菌学的効果不変により投与は中止された．臨床的評価にて中等度の呼吸器分泌物，ラ音，連続性低音性ラ音，打診濁音を認めた．白血球数 (WBC) は上昇し, 胸部 X 線検査にて胸水の改善を伴うびまん性浸潤影が認められた．気管吸引液の培養にて *A. baumannii* 及び *P. aeruginosa* が認められた．次の臨床検査値は上昇していた．AST 129 IU/L，ALT 176 IU/L，アルカリホスファターゼ(ALP) 1233 IU/L，γグルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) 1956 IU/L，TBL 11.94 mg/dL．セフィデロコルを中止後，被験者は以下の抗生物質を投与された：colistin (19～38 日目)，tigecycline (20～38 日目)，meropenem (19～39 日目)，ceftazidime (20～22 日目)，pip/tazo (piperacillin/tazobactam) (20 日目)，vancomycin (22 日目，36 日目，37 日目).
26 日目	[治癒判定 (TOC)] 気管吸引液の培養にて *A. baumannii* が認められた．臨床効果は無効及び細菌学的効果は不変と報告された．WBC は上昇していた．TBL は 28.68 mg/dL．肝酵素は上昇したままであった．胸部 X 線検査にて右基底部の浸潤影は改善が認められた.
33 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時，臨床効果は無効及び細菌学的効果は不変と報告された．WBC は高値，肝酵素は AST を除き継続的に低下していた．胸部X線検査にて浸潤影の改善が認められた.
35 日目	治験薬との関連性のない事象である軽度の全身性カンジダ (*C. glabrata*) が報告された．また，治験薬との関連性のない *A. baumannii* 及び *P. mirabilis* 感染が透析カテーテルのチップ内に認められた.
36 日目	全身性カンジダは回復した．同日，被験者の状態は悪化した．気管支肺胞洗浄 (BAL) 液培養にて *A. baumannii* 及び *P. aeruginosa* が認められた．血液，尿，呼吸検体にて *P. mirabilis* が認められた．vancomycin 及び amphotericin B が投与された.
38 日目	[治験終了 (EOS)] 被験者は敗血症性ショック (高度) を発現し, これにより 39 日目 (EOT 19 日後) に死亡した．追加情報は入手されなかった．死因は敗血症性ショックであった．剖検は実施されなかった.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症性ショックの重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．肝機能検査異常の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については、いずれの事象も治験薬投与との関連性はないと判断した．敗血症性ショックは治験薬の最終投与 19 日後に発現した．肝機能検査値異常は治験薬の初回投与 18 日目に発現した．被験者の基礎疾患である高度の熱傷，硬化性胆管炎，煙の吸入，急性呼吸不全，急性腎不全，間欠的血中ブドウ糖上昇，AST 及び ALT 間欠的上昇，quetiapine，paracetamol 及び ketamine の併用が治験薬以外の要因を示唆している. 本被験者は治験薬の最終投与 19 日後に死亡した.	

ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, AST = aspartate aminotransferase, BAL = bronchoalveolar lavage, CR = carbapenem resistance, CVVHDF = continuous venovenous hemodiafiltration, EA = early assessment, EOT= end of treatment, ETA =endotracheal aspire, FiO_2 = fraction of inspired oxygen, GGT = γ-glutamyl transpeptidase, ICU= intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory agent, PT = preferred term, q12h = every 12 hours, SIMV = synchronized intermittent mandatory ventilation, SOC = system organ class, TBL = total bilirubin, TE = treatment-emergent, TOC =test of cure, VT = verbatim term, WBC = white blood cell.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Severe	18	*Klebsiella pneumoniae*	Other (blood culture with *Klebsiella* CPE)	2 µg/mL	Tigecycline (50 mg, IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (0.75 to 1.5g, q8h to q12h, IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 22	VT: presure sore in left buttock PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	1	No/ / No	MILD/ NOT RELATED	/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: presure sore in right heel PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	1	No/ / No	MILD/ NOT RELATED	/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: right lower lobe ACINETOBACTER PNEUMONIA PT: 細菌性肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: right lower lobe STAPH. AUREUS PNEUMONIA PT: ブドウ球菌性肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	1 16 16	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: severe pulmonary hypertension per ECHO PT: 肺高血圧症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: pus secrition from penis PT: 陰茎分泌物 SOC: 生殖系および乳房障害	2 6 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: staphylococcus coagulase negative bacteremia (colonization) PT: ブドウ球菌性菌血症 SOC: 感染症および寄生虫症	2 6 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

VT: MRSA carrier in nostrils PT: 細菌性疾患キャリアー SOC: 感染症および寄生虫症	6	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: candiduria (c. tropicalis) PT: カンジダ尿 SOC: 感染症および寄生虫症	6	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: enterococcous facium bacteriuria PT: 腸球菌性尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	6 9 4	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: fluid overload PT: 水分過負荷 SOC: 代謝および栄養障害	9 47 39	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: klebsiella pnumonia KPC bacterimia PT: クレブシエラ性菌血症 SOC: 感染症および寄生虫症	10 14 5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	11 34 24	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: enlargemnt of badder tumor with obstrucion of both ureters PT: 膀胱新生物 SOC: 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)	12	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: pulmonary enboli right lung PT: 肺塞栓症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING
VT: cavitary changes in right lower lobe pneumonia PT: 肺空洞形成 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

VT: retroperitoneal lymphadenopathy PT: 後腹膜リンパ節腫脹 SOC: 血液およびリンパ系障害	12	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: left lower lobe pneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	12 34 23	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: candidemia (candida tropicalis PT: 全身性カンジダ SOC: 感染症および寄生虫症	14 17 4	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: serotic secrition from both hands PT: 分泌物分泌 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	15 16 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: bacteriodes fragilis bacteremia PT: バクテロイデス性菌血症 SOC: 感染症および寄生虫症	17 18 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: TROMBOCYTOPENIA PT: 血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	18 33 16	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: enterobacter cloacae sepsis PT: エンテロバクター性敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	18 34 17	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Enterococcous sepsis PT: 腸球菌性敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	18 34 17	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: hyperbilirubinemia PT: 高ビリルビン血症 SOC: 肝胆道系障害	21 26 6	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: LEUKOPENIA PT: 白血球減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	22 28 7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED

VT: enterobacter gerogoviae CPE bacteriuria PT: 細菌尿 SOC: 感染症および寄生虫症	23 30 8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED
VT: hyperuricemia PT: 高尿酸血症 SOC: 代謝および栄養障害	24	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: candida tropicalis candidemia PT: 全身性カンジダ SOC: 感染症および寄生虫症	35	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: restlesness PT: 落ち着きのなさ SOC: 精神障害	40	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: left pleural effusion PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	42	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: left lower lobe pneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	43	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: proteus mirabilis bacteremia PT: 菌血症 SOC: 感染症および寄生虫症	43 48 6	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL

[併用薬・併用療法]*

acetylsalicylic acid, akwa tears, amlodipine, anidulafungin, atenolol, bisacodyl, bisoprolol, blood cells packed human, chloramphenicol ciprofloxacin, cloxacillin, colistin, cvvhdf(VT), doxazosin, enoxaparin, evacuation of cloth in bladder(VT), bilateral nephrostomy(VT), famotidine, fentanyl, fluconazole, furosemide, gentamicin, hemodialysis(VT), hydrocortisone, insulin aspart, insulin glargine, insulin glulisine, insulin porcine, ipratropium, labetalol, lercanidipine, magnesium sulfate, metamizole, meropenem, metoclopramide, metoprolol, metronidazole, midazolam, morphine, norepinephrine, omeprazole, oxygen, pantoprazole, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), platelets, potassium, prednisone, propofol, quetiapine, ranitidine, red blood cells, remifentanil, risperidone, salbutamol, senna alexandrina, sucralfate, tamsulosin, tracheostomy(VT), tranexamic acid, vancomycin, vasopressin, warming system(VT)

[病歴] 合併：慢性閉塞性肺疾患，高血圧，心筋虚血，肥満，2 型糖尿病，拡張機能障害，うっ血性心不全，腎不全，良性前立腺肥大症，血尿，膀胱癌，低蛋白血症，血中乳酸脱水素酵素増加，血中アルカリホスファターゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，貧血，低アルブミン血症，水腎症，肝嚢胞，急性腎不全，クレブシエラ性菌血症，低カルシウム血症，血中尿酸増加，高ナトリウム血症，高リン酸塩血症，敗血症性ショック，腎不全の増悪，心電図ＳＴ－Ｔ変化，機械的換気，高クロール血症，代謝性アシドーシス，発熱 既往：元タバコ使用者，冠動脈バイパス，心筋梗塞，経皮的経腔的冠動脈形成，動脈ステント挿入，上気道感染，尿路性敗血症，落ち着きのなさ	
[経過]	
52 日前	慢性閉塞性肺疾患 (時期不明)，虚血性心疾患 (14 年前)，高血圧 (14 年前時期不明)，肥満，2 型糖尿病 (8 年前)，拡張機能障害 (5 年前)，心筋梗塞，動脈ステント留置 (4 年前)，冠状動脈バイパス移植 (4 年前)，腎不全 (1 年前)，良性前立腺肥大症 (9 カ月前)，膀胱の移行上皮癌 (ステージ不明，2 カ月前．無作為割付前に抗癌剤治療は実施しなかった) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳白人男性が，尿閉及び血尿を訴えて入院した．被験者は再発性導尿カテーテル閉塞，高度の血尿及び貧血を発現した．
24 日前	被験者はその後，導尿カテーテルの閉塞により泌尿器科に再入院した．
15 日前	被験者は退院した．
14 日前	被験者はその後，尿路性敗血症及び両側水腎症により再入院した．コンピュータ断層撮影 (CT) 検査により内部及び外部の膀胱癌が認められた．
13 日前	尿路性敗血症のため治験薬投与開始 9 日前まで pip/tazo (piperacillin/tazobactam) が投与された．
3 日前	被験者は急性腎障害による敗血症性ショックを発現した．同日，血液培養にて carbapenem 耐性肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) が分離された．治療のため meropenem が投与された (治験薬投与開始 3～1 日前)．同日，被験者は敗血症を含む血流感染症 (BSI) と診断された．
2 日前	被験者のフォーリーカテーテルは交換された．被験者は機械的換気下に置かれた．
1 日前	被験者は集中治療室 (ICU) に移された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は BSI の臨床診断により ICU に移送された．治験施設によると BSI の原因は不明．gentamicin が投与された．被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，投与開始 22 日目までセフィデロコル 1 g が 12 時間間隔で静脈内投与された．臨床的評価にて中等度の発熱，低血圧が認められ，被験者は引き続き機械的換気が装着された．血液検査結果にてクレアチニン上昇 (7.34 mg/dL) が認められ，血液培養にて *K. pneumoniae* が認められた．気管吸引液の培養は陽性であった．1 日目，被験者は *Acinetobacter* による中等度の細菌性肺炎及びブドウ球菌 (*S. aureus*) による中等度のブドウ球菌性肺炎を発現した．いずれの有害事象も治験薬との因果関係はないと判断した．同日，軽度の 2 事象，左臀部の褥瘡性潰瘍，及び右かかとの褥瘡性潰瘍が報告された．いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
2 日目	軽度のコアグラーゼ陰性ブドウ球菌性菌血症と共に，高度の肺高血圧症が報告された．いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．更に同日，陰茎分泌物も報告された．投与開始 2～3 日目，治験薬は 1.5 g を 12 時間間隔に用量変更した．
3 日目	気管吸引液の培養にて *S. aureus* [methicillin sensitive Staphylococcus aureus (MSSA)] 及び *Acinetobacter baumannii* が同定された．同日，治験薬投与は 0.75 g を 12 時間間隔に用量変更した．同日 vancomycin が投与された．
6 日目	軽度のカンジダ尿 (*C. tropicalis*) 及び中等度の腸球菌性尿路感染 (*Enterococcus faecium*) が報告された．いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．有害事象として軽度の細菌性疾患キャリアーが報告され，治験責任医師は，治験薬との関連性はないと判断した．cloxacillin が 10 日間投与された．同日，治験薬は 1.5 g を 12 時間間隔に用量変更した．
7 日目	治験薬は 0.75 g を 12 時間間隔に用量変更した．
8 日目	治験薬は 1.5 g を 12 時間間隔に用量変更した．
9 日目	被験者は急性腎不全のため，血液透析を受けた．無作為割付け後，投与終了(EOT) 時までに血液培養にて様々な病原菌 (*E. cloacae*，*E. faecalis*，*E. faecium*，*P. mirabilis*，*S. epidermis*) の陽性が認められた．気管吸引液の培養で *A. baumannii* 及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の陽性が認められた．
10 日目	血液培養にて再度 *Klebsiella pneumoniae* カルバペネマーゼ (KPC) 産生の *K. pneumoniae* が分離された．被験者は安定しており治療の変更はなかった．同日，治験薬との関連性のない事象である中等度のクレブシエラ性菌血症が報告された．
11 日目	軽度の下痢を報告し，34 日目に回復した．治験薬との関連はないと判断した．被験者は，臨床経過として 14 日目に発現した *C. tropicalis* による全身性カンジダを合併していた．同日，治験薬は 1 g を 12 時間間隔に用量変更した．
12 日目	CT にて尿管閉塞を伴う膀胱癌の進展が認められた．膀胱新生物 (高度)，後腹膜リンパ節腫脹

	(高度)，肺炎 (中等度) 及び肺空洞形成 (高度) を伴う肺塞栓症 (中等度) の事象が報告された．KPC 産生菌は依然としてセフィデロコルに感受性を示したため，治験薬は 22 日目まで継続された．
13 日目	治験薬は 0.75 g を 12 時間間隔に用量変更した．
14 日目	C. tropicalis による全身性カンジダを合併した．
16 日目	治験薬は 1 g を 8 時間間隔に用量変更した．全身性カンジダのため anidulafungin (16～19 日目)，fluconazole(20～34 日目)が投与された．
17 日目	治験薬との関連性のない事象である中等度のバクテロイデス性菌血症 (*Bacteroides fragilis*) を発現した．治験薬は 0.75 g を 12 時間間隔に用量変更した．
18 日目	治験薬との関連性のない事象である中等度の敗血症，血小板減少症及び治験薬との関連性のない事象である高度のエンテロバクター性敗血症 (*Enterobacter cloacae*) が報告された．同日，治験薬は 1 g を 8 時間間隔に用量変更した．
20 日目	治験薬は 0.75 g を 12 時間間隔に用量変更した．
21 日目	21～22 日目，治験薬は 1 g を 8 時間間隔で用量変更した．
22 日目	EOT 時，臨床的評価にて感染症の症状は改善した．血液培養にて 22 日目及び 24 日目に *E. faecalis* 及び *E. cloacae* の陽性がそれぞれ認められた．臨床効果は無効及び細菌学的効果は消失した．
23 日目	23～41 日目，vancomycin が投与された．被験者は腎瘻造設と同様に，持続的静静脈血液濾過透析 (CVVHDF) と血液透析を交互に受けた．被験者は汎血球減少症を発現した [白血球数 (WBC) 3.94 × 10^9/L，Hgb 8.23 g/dL，血小板 40 × 10^9/L，クレアチニン 3.67 mg/dL)]．EOT 後，被験者は血液培養にて *E. faecalis*，*E. faecium*，*E. cloacae* 及び *S.epidermis* が認められ，気管吸引液の培養にて *A. baumannii* 陽性の持続が認められた．尿培養にて *E. gergoviae* 及び *C. tropicalis* が認められた．細菌性肺炎 (右肺下葉 *Acinetobacter pneumonia*) のため colistin (24～27 日目)，*E. cloacae* 感染のため ciprofloxacin (23～27 日目) 及び meropenem (27～36 日目) が投与された．
27 日目	治癒判定 (TOC) 時，臨床的評価にて感染症の症状はスクリーニング時と比較し改善が認められた．血液培養にて *E. faecalis* の陽性が認められた．気管吸引液の培養にて *A. baumannii* が認められた．27～36 日目，meropenem が投与された．臨床効果は無効，細菌学的効果は判定不能であった．
28 日目	機械的換気長期使用により気管切開が実施された．
30 日目	気管吸引液の培養が実施された．
32 日目	30 日目に実施した気管吸引液の培養の結果，*A. baumannii* が分離された．
33 日目	33 及び 34 日目，治療のため vancomycin が投与された．
34 日目	追跡評価時，臨床的評価にて感染症の徴候または症状はスクリーニング時と比較して改善が認められた．臨床効果は無効，細菌学的効果は判定不能であった．同日，気管吸引液の培養が実施された．同日，血液培養が実施された．
35 日目	35 及び 36 日目，血液培養が再度実施された．いずれも *C. tropicalis* を分離した．治験薬との関連性のない事象である中等度の全身性カンジダが報告された．同日，全身性カンジダに fluconazole が投与された．
36 日目	34 日目に採取した気管吸引液の検体から *A. baumannii* が認められた．
37 日目	34 日目に採取した血液検体から *S. epidermidis* が特定された．
38 日目	治験薬と関連性のない全身性カンジダ (中等度) が報告され，fluconazole が再投与された．尿中から *C. tropicalis* 及び *E. faecium* を分離した．気管吸引液の培養にて *A. baumannii* 及び MRSA を分離した．
42 日目	胸水 (左側) (中等度) が報告された．
43 日目	有害事象である肺炎 (左肺下葉) が報告された．同日，被験者は重篤な有害事象である菌血症 (*Proteus mirabilis*) (高度) を発現し，44 日目まで meropenem が投与され，44～47 日目は chloramphenicol の経口投与が開始され，47 日目に ciprofloxacin が投与された．
48 日目	(治験薬の最終投与 26 日後)[redacted] 時 [redacted] 分，高度の菌血症 (*Proteus mirabilis*) 及び進展した膀胱癌により死亡した．剖検は実施されなかった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，菌血症の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については、治験薬投与との関連性はないと判断した．事象の菌血症は治験薬の最終投与 21 日後に発現し，ciprofloxacin による治療を開始した．47 日目，被験者は治験を完了した．治験薬と関連する可能性を示唆する合理的可能性はない．高齢の本被験者の基礎疾患及び免疫不全状態が治験薬以外の要因を示唆している．	

高齢の本被験者は 48 日目に死亡した．死因は菌血症及び膀胱新生物 (進展した癌) であった．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BSI ＝ bloodstream infection, CPE = carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, CR = carbapenem resistance, CT = computed tomography, CVVHDF = continuous venovenous hemodiafiltration, EOT = end of treatment, ICU= intensive care unit, ID = identification. IV = intravenous, KPC = Klebsiella pneumoniae carbapenemase, MIC = minimum inhibitory concentration, MRSA＝ methicillin‐resistant staphylococcus aureus, MSSA = methicillin sensitive Staphylococcus, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term, WBC = white blood cell.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI, HCAP/ Moderate	18	Not detected at screening (*Acinetobacter baumannii* detected with positive rapid diagnostic test)	Positive rapid diagnostic test	NA	Sultamicillin (9 g IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1.5 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] White 22	VT: abdominal pain PT: 腹痛 SOC: 胃腸障害	2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: lung cancer PT: 肺の悪性新生物 SOC: 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 35 34	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: Dysuria PT: 排尿困難 SOC: 腎および尿路障害	3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: agitation PT: 激越 SOC: 精神障害	3 3 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: pleural effusion PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Hyperkalemia PT: 高カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	19	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: malaise PT: 倦怠感 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	19	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: rigors PT: 悪寒 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	19 19 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Dyspnea PT: 呼吸困難 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 26 8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	24 30 7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED
VT: congestive heart failure excerbation PT: うっ血性心不全 SOC: 心臓障害	35 35 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, alfuzosin, amiodarone, apixaban, atorvastatin, bisacodyl, blood transfusion,auxiliary products, bromhexine, budesonide, carvedilol, colchicine, enoxaparin, fluticasone, furosemide, haloperidol, hydrocortisone, insulin glargine, insulin lispro, ipratropium, iron, metamizole, methylprednisolone, midazolam, norepinephrine, omeprazole, paracetamol, phytomenadione, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), potassium, prednisone, sodium polystyrene sulfonate, spironolactone, sultamicillin

[病歴]

合併：糖尿病，慢性閉塞性肺疾患，虚血性心筋症，心筋虚血，高血圧，うっ血性心不全，良性前立腺肥大症，高脂血症，心房細動，悪性中皮腫，慢性腎臓病，貧血，痛風，急性腎不全，細菌性肺炎，便秘

既往：タバコ使用者，心筋梗塞，白内障，うっ血性心不全，慢性閉塞性肺疾患，激越，錯乱状態，乏尿，敗血症性ショック，血尿

[経過]

20 日前	虚血性心疾患，うっ血性心不全 (NYHA 心機能分類 IV，左室駆出率 15%～20%)，心筋梗塞，慢性閉塞性肺疾患 (COPD)，慢性腎臓病及び糖尿病 (インスリン治療中) の病歴を有する[redacted]の 8[redacted] 歳白人男性が治験薬投与開始 14 日前まで COPD 及びうっ血性心不全の悪化で入院した．
4 日前	被験者は肺炎 (医療ケア関連肺炎の可能性) で入院し，当初 piperacillin/tazobactam が治験薬投与開始 1 日前まで，その後 ampicillin/sulbactam が治験薬投与開始 1 日前～1 日目に投与された．
1 日前	血液培養で *A. baumannii* が分離され，迅速診断法により carbapenem 耐性が示された．被験者は本治験への適格性を評価された．喀痰培養検体は，割付前 (治験薬投与開始 1 日前) に採取された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は血液感染症 (BSI) の症例として本治験に登録され，セフィデロコル群に無作為割付けされた．無作為割付け後，被験者は carbapenem 耐性 *A. baumannii* 肺炎と診断され，BSI と同じ病原体が前日の喀痰培養結果から確認された．補助的療法として ampicillin/sulbactam 1.5 g が 1 回投与された．
2 日目	被験者は重篤な有害事象である肺の悪性新生物 (stage IV) を発現した．
9 日目	有害事象の胸水が報告された．
14 日目	被験者は臨床的に有効と判断され，細菌学的効果はスクリーニング時のベースライン病原体が不明であったことから評価不能であった．血液又は喀痰培養検体は採取されなかった．
21 日目	被験者はセフィデロコルの投与を完了した．
22 日目	投与終了 (EOT) 時検査を実施した．EOT 時検査では，被験者は臨床評価は有効，細菌学的効果は消失と判断された．機械的換気が開始され 26 日目まで継続した．
30 日目	治癒判定 (TOC) 時臨床評価で軽度の CRP 上昇 (158.5 mg/dL) を除いて新規の徴候及び症状は認められなかった．血液培養は陰性であった．細菌学的評価のための喀痰検体は採取されなかった．臨床評価は有効，細菌学的効果は消失と判断された．
35 日目	被験者はうっ血性心不全の増悪を発症し，うっ血性心不全の増悪と肺の悪性新生物に

よって死亡した.
[担当医師コメント] 治験責任医師は, セフィデロコル最終投与 14 日後に発現した重篤な有害事象であるうっ血性心不全の増悪及び肺の悪性新生物によって被験者が死亡したと判断した. いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した.
[治験依頼者の見解] 肺の悪性新生物及びうっ血性心不全と試験治療との間に因果関係はない. 肺の悪性新生物 (stage IV) は試験治療開始 2 日目に発現しており, 治験薬との因果関係に合理的な可能性はない. 死亡に至ったうっ血性心不全は, 試験治療開始 35 日目に発現しており, 高齢の本被験者の慢性心不全, 心房細動, 高血圧, 高脂血症, 糖尿病の病歴に起因すると考えられる. 本被験者は試験治療開始 35 日目に死亡し, 死因はうっ血性心不全と報告された. 剖検は実施されておらず, 死亡証明書は入手していない.

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BSI = blood stream infection, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, CR = carbapenem resistance, CRP = C-reactive protein, EOT = end of treatment, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, NA = not available, NYHA = New York Heart Association, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む, 治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Severe	27	*Pseudomonas aeruginosa*	Treatment failure CR-GNB	1 µg/mL	Amikacin (750 mg oral)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1.5 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] White 2	VT: septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	2 2 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine，acetylsalicylic acid，albumin human，ampicillin，atorvastatin，auxiliary products，bactrim，bisoprolol，blood transfusion，chloramphenicol，clopidogrel，enoxaparin，esomeprazole，fluconazole，fluticasone，furosemide，gentamicin，granugel，hydrocortisone，ipratropium，metamizole，metronidazole，methylprednisolone，midazolam，morphine，nystatin，omeprazole，potassium，paracetamol，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，ramipril，spironolactone.

[病歴]

合併：腎不全，急性呼吸窮迫症候群，脳損傷

既往：タバコ使用者，貧血，昏睡，肺出血，僧帽弁疾患，胸水，急性胆嚢炎，機械的換気，心筋梗塞，肺水腫，経皮的冠インターベンション，気管切開，急性呼吸不全，褥瘡性潰瘍，胆嚢造瘻術，胸腔吸引

[経過]

59 日前	喫煙 (33 年前)，貧血，僧帽弁疾患 (2 カ月前)，中等度の腎不全の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳白人女性が感染症により自宅から一般病棟に緊急入院した．
58 日前	被験者は心筋梗塞及び急性胆嚢炎を発現した．pip/tazo (piperacillin/tazobactam) を投与した (時期不明～治験薬投与開始 5 日前，2 カ月前～治験薬投与開始 4 日前)．同日，機械的換気が使用された．
49 日前	経皮的冠動脈形成術 (PCI) が施行された．被験者は低酸素性昏睡 (2 カ月前) の状態にあり，肺出血 (2 カ月前) を発現した．
43 日前	急性呼吸窮迫症候群が報告された．
42 日前	被験者は気管切開を受けた．急性呼吸不全が報告された (時期不明)．
38 日前	集中治療室 (ICU) に移送された (治験薬投与開始 18 日前まで)．同日，被験者は胆嚢瘻造設手術を受けた．
37 日前	胸腔穿刺を受けた．
8 日前	被験者は虚血性心筋症を伴う急性心筋梗塞を発現，駆出率 45%，ごくわずかに意識を回復し，感染症により再度悪化 (炎症マーカーの上昇) し，Pseudomonas carbapenemase による尿路感染症 (UTI) と診断された．
2 日前	尿培養のため検体を採取 (留置カテーテル) し，*P. aeruginosa* が認められた．$\geq 1.0 \times 10^5$ (結果は投与開始 1 日目)．
1 日前	複雑性尿路感染症 (cUTI) が報告された．治療は ampicillin，metronidazole 及び gentamicin (治験薬投与開始 2 日前～1 日目) が投与された．被験者はスクリーニングを受け，CR-GNB による前治療失敗症例として治験に登録された．軽度の悪寒もしくは寒気及び高度の嘔吐の徴候及び症状があった．
投与開始日 (1 日目)	血液検体にて白血球数 (WBC) の上昇を認めた．同日，被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，治験薬 1.5 g を 8 時間間隔で 3 回投与された．発疹もしくは血管浮腫など薬物反応の所見は報告されなかった．
2 日目	褥瘡性潰瘍が報告された (病期診断もしくは部位情報は未入手)．同日，被験者の状態は継続的に悪化しており，重篤な有害事象である敗血症性ショック (高度) が報告された．治験薬の用量変更はなかった．重篤な有害事象の転帰は死亡．被験者は散瞳状態で死亡が判明した．蘇生しなかった．死因はおそらく敗血症と報告された．

[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症性ショックの重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した.
[治験依頼者の見解] 因果関係については、治験薬投与との関連性はないと判断した．死亡転帰となった事象の敗血症性ショックは投与開始 2 日目に発現した．2 日目,第 4 回目の前に本高齢被験者は病院にて瞳孔が散大し死亡した状態で発見された．被験者の家族は剖検に同意しなかった．治験責任医師は直近に心筋梗塞が発現した背景から死因はおそらく敗血症性ショック (菌血症ではない) と報告した．直近に心筋梗塞が発現したという背景から，死因は敗血症性ショックに続発した心筋梗塞を否定できない.

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, cUTI = complicated urinary tract infection, GNB = Gram-negative bacteria, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PCI = percutaneous coronary intervention, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, UTI = urinary tract infection, VT = verbatim term, WBC = white blood cell.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
VAP/ Severe	29	*Acinetobacter baumannii*	Treatment Failure CR-GNB	0.25 µg/mL	Colistin (3,000,000 U IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (0.75 g q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 4	VT: bradicardia PT: 徐脈 SOC: 心臓障害	3 3 1	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	4 4 1	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*

acetylsalicylic acid，atropine，blood transfusion auxiliary products，cefazolin，colistin，enoxaparin，epinephrine，esomeprazole，fentanyl，furosemide，haloperidol，heparin，insulin，insulin lispro，isosorbide mononitrate，mannitol，metamizole，metolazone，morphine，norepinephrine，paracetamol，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，propofol，ramipril，ranitidine，sodium bicarbonate，tracheostomy (VT)

[病歴]

合併：糖尿病，高脂血症，狭心症，心筋虚血，末梢血管障害，頚動脈閉塞，頚動脈狭窄，高血圧，脳血管障害，貧血，代謝性アシドーシス，急性腎不全，血液透析

既往：急性心筋梗塞，大動脈バイパス，末梢動脈バイパス，心停止，徐脈

[経過]

15 日前	糖尿病及び急性心筋梗塞 (17 年前), 高脂血症及び狭心症 (17 年前), 心筋虚血 (13 年前), 末梢血管障害 (13 年前), 頸動脈閉塞及び狭窄 (12 年前), 並びに脳血管障害 (1 年前) の病歴を有する[redacted]の 6[redacted] 歳白人男性がアテローム性動脈硬化症による間欠性跛行の治療で左大動脈－大腿動脈バイパス移植を実施するため救急治療科から入院した.
14 日前	左大動脈－大腿動脈バイパス移植が実施された．貧血のため濃厚赤血球 2 単位を輸血した.
13 日前	右浅大腿動脈血栓症が疑われたため, 右大腿動脈－膝窩動脈バイパス移植が実施された. また，予防のため cefamezin 1 g が単回静脈内投与された.
12 日前	貧血のため濃厚赤血球 2 単位を輸血した．被験者は心停止及び代謝性アシドーシスを発現した．機械的換気が開始され (4 日目まで), 被験者は集中治療室 (ICU) に移された. 予防のため cefamezin 1 g の静脈内投与 (8 時間間隔) が開始された (治験薬投与開始 5 日前に投与終了).
11 日前	右筋膜切開を実施した．被験者は急性腎不全を発現し，術後腎不全のため血液透析が開始された.
7 日前	被験者は徐脈を呈し，悪化して心停止に至り，心肺蘇生を受けた.
3 日前	採取された喀痰培養で *A. baumannii* が同定された.
1 日前	pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，colistin が 24 時間未満投与された．胸部 X 線検査で肺うっ血，急性上気道感染及び新たな左側胸水が認められた.
投与開始日 (1 日目)	被験者は治験への適格性 (VAP) を評価された. 被験者は治験に登録されセフィデロコル群に無作為割付けされ，セフィデロコル 0.75 g が 12 時間間隔で投与された．血液培養 (治験薬投与開始 1 日前に採取) で *Klebsiella oxytoca* が認められた．喀痰検体培養 (1 日目に採取) で *A. baumannii* が引き続き認められた．白血球数 (血液) は 35.10×10^9/L であった．また，スクリーニング時の臨床検査では，ヘモグロビンの低下(8 g/dL)，並びにクレアチニン, C 反応性蛋白 (CRP), アルカリホスファターゼ, 総ビリルビン (4.20 mg/dL) 及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ (289 U/L) の上昇を認めた.

2 日目　気管切開を実施した．貧血のため濃厚赤血球 1 単位を輸血した．
3 日目 [早期評価 (EA)]　左脚の創傷部より採取したスワブ検体培養で *A. baumannii* が検出された．臨床検査では，血小板数が 56×10^9/L に減少し，CRP，白血球数，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びクレアチンホスホキナーゼが上昇した．被験者は高度の有害事象である徐脈 (治験薬との関連性なし) を発現し，atropine，adrenaline の投与を受けた．徐脈は同日回復した．被験者の臨床効果は無効と判断された．
4 日目　高度の重篤な有害事象である敗血症性ショックが報告され，治験薬投与は中断された．被験者の血行動態は不安定であり，無尿の状態にあった．被験者は [redacted] 時 [redacted] 分に死亡した．治験責任医師は，被験者は 6 回目の治験薬投与開始から 50 分後に死亡したと報告した．

Inflammatory Indices

Visit	White Blood Cell Count (RR = 4 to 10)	C-reactive Protein (RR = 0 to 5)	Body Temperature
Screening/Baseline	35.10×10^9/L	289.8 mg/L	38.4°C
Early Assessment	32.40×10^9/L	349.9 mg/L	37.3°C

Liver Function Tests

Visit	AST (RR = 0 to 40)	ALT (RR = 10 to 50)	ALP (RR = 40 to 129)	GGT (RR = 8 to 61)	Total Bilirubin (RR = 0.3 to 1.2)
Screening/Baseline	35 U/L	7 U/L	391 U/L	289 U/L	4.20 mg/dL
Early Assessment	946 U/L	143 U/L	472 U/L	162 U/L	4.87 mg/dL

Renal Function Tests

Visit	Blood Urea Nitrogen (RR = 8 to 23)	Serum Creatinine (RR = 0.7 to 1.2)	Creatinine Clearance
Screening/Baseline	60.2 mg/dL	3.95 mg/dL	22.13 mL/min
Early Assessment	72.2 mg/dL	4.92 mg/dL	17.76 mL/min

Coagulation Tests

Visit	Platelet Count (RR = 140 to 440)	aPTT (RR = 22 to 32)	PT-INR (RR = 0.75 to 1.3)
Screening/Baseline	99×10^9/L	30.4 sec	1.23
Early Assessment	56×10^9/L	35.2 sec	1.23

[担当医師コメント]
治験責任医師は，敗血症性ショックの重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，敗血症性ショックと治験薬との関連性はないと判断した．敗血症性ショックは高齢の本被験者の合併症である敗血症，急性腎不全及び糖尿病により説明できる．肝酵素上昇と治験薬との因果関係については，関連性はないと判断した．肝酵素上昇は合併症である敗血症により説明できる．

ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, aPTT = activated partial thromboplastin time, AST = aspartate aminotransferase, CR = carbapenem resistance, CR-GNB = carbapenem resistant Gram-negative bacteria, CRP = C-reactive protein, GGT = gamma glutamyl transferase, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, NA = not available, PT = preferred term, PT-INR = prothrombin time-international normalized ratio, q12h = every 12 hours, RR = reference range, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Severe	14	*Klebsiella pneumoniae*	Treatment failure CR-GNB	1 µg/mL	Colistin (320 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 4[redacted] Asian 9	VT: chest tightness PT: 胸部不快感 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: worsening/aggravated of Hepatitis PT: 肝炎 SOC: 肝胆道系障害	6	Yes/ 2, 3, 4, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: metabolic acidosis PT: 代謝性アシドーシス SOC: 代謝および栄養障害	6	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: super infection with VRE PT: 腸球菌感染 SOC: 感染症および寄生虫症	8	Yes/ 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	9 9 1	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	
[併用薬・併用療法]* albumin human, alprazolam, anidulafungin, ceftazidime, cefuroxime, colistin, cough and cold preparations, daptomycin, dextromethorphan, diphenhydramine, doripenem, fentanyl, furosemide, indometacin, lorazepam, magnesium oxide, metronidazole, micafungin, midazolam, morphine, norepinephrine, paracetamol, phytomenadione, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), plasma, platelets, potassium, red blood cells, sodium bicarbonate, sodium chloride, solutions for parenteral nutrition, teicoplanin, terlipressin, tramadol						
[病歴] 合併：黄疸，肝内胆管癌，肝切除，肝管空腸吻合，血管修復，腹水，胆嚢癌，低アルブミン血症，胆管癌，鉄欠乏性貧血，血便排泄，胆道感染，腹痛，不眠症，菌血症，咳嗽，急性胆管炎，肝炎，播種性血管内凝固，敗血症，高血糖 既往：なし						
[経過] 24 日前	黄疸 (2 年前)，肝内胆管癌 (2 年前)，左側の Roux-en-Y 肝管空腸吻合，総胆管切除を伴う右側の肝切除，及び血管修復 (2 年前)，腹水及び胆嚢癌 (2 年前)，並びに胆管癌 (2 年前) の病歴を有する[redacted]の 4[redacted] 歳アジア人女性が発熱 (39.8ºC)，血便，及び胆道感染の疑					

いにより救急治療施設から一般病棟に入院した.
16 日前　被験者は菌血症を発現し，doripenem，cefuroxime，ceftazidime，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，teicoplanin，colistin，metronidazole の投与を受けた.
4 日前　肝炎が報告された.
3 日前　被験者は播種性血管内凝固を発現し，治療として新鮮凍結血漿及び血小板を輸血された. 同日 (治験薬投与開始 3 日前) 敗血症が報告され，治療として anidulafungin，doripenem，teicoplanin，colistin が投与された.
2 日前　採取された血液培養で *K. pneumoniae* が同定された.
投与開始日 (1 日目) (スクリーニング/ベースライン)　被験者は血流感染症 (BSI) と診断された (感染症の発現日は治験薬投与開始 2 日前). 採取された血液培養で carbapenem 耐性 *K. pneumoniae* が認められた. BSI の原因感染は複雑性腹腔内感染と考えられた. 被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，同日 (1 日目) セフィデロコル投与 (2 g 8 時間間隔) を開始した (9 日目まで).
3 日目　被験者は軽度の有害事象である胸部不快感 (胸部絞扼感) (治験薬との関連性なし) を発現した.
4 日目 [早期評価 (EA)]　血液培養の検査結果は陰性であった. 臨床効果は有効と判断された. micafungin，metronidazole が静脈内投与された.
6 日目 (規定外検査)　血液検査結果はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (983 U/L) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (326 U/L) が高値であった. 被験者は重篤な有害事象である肝炎の悪化及び代謝性アシドーシス (いずれも治験薬との関連性なし) を発現した. 代謝性アシドーシスに対し sodium bicarbonate が投与された.
8 日目 (規定外検査)　血液培養で *Enterococcus faecium* が分離された. 重篤な有害事象である腸球菌感染 (バンコマイシン耐性腸球菌の重複感染) (治験薬との関連性なし) が報告された. 治療として daptomycin が投与された.
9 日目　被験者は重篤な有害事象である敗血症性ショックを発現し，敗血症性ショックにより同日 [redacted] 時 [redacted] 分に死亡した. 同日 (9 日目) 心肺蘇生法とともに norepinephrine，albumin，sodium bicarbonate が投与されたことが報告された.

Liver Function Tests

Visit	AST (RR = 8 to 31)	ALT (RR = 0 to 41)	ALP (RR = 34 to 104)	GGT (RR = 9 to 64)	Total Bilirubin (RR = 0.3 to 1)
Screening/Baseline	76 U/L	48 U/L	196 U/L	48 U/L	10.74 mg/dL
Early Assessment	256 U/L	102 U/L	218 U/L	57 U/L	8.51 mg/dL
Day 6	983 U/L	326 U/L	NA	NA	10.27 mg/dL

[担当医師コメント]
治験責任医師は，肝炎，代謝性アシドーシス，腸球菌感染及び敗血症性ショックの重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した.

[治験依頼者の見解]
因果関係については，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した.
肝炎及び代謝性アシドーシスは治験薬投与開始 6 日目に発現した.
腸球菌感染は治験薬投与開始 8 日目に発現した.
死亡の転帰を伴う敗血症性ショックは治験薬投与開始 9 日目に発現した.
被験者には敗血症，菌血症，急性胆管炎，胆管癌 (免疫低下状態) の病歴に伴う胆道感染及び反復性感染の基礎疾患や長期入院及び広範囲の抗生剤使用があることから別の原因が示唆される.
本被験者は 9 日目に死亡し，死因は敗血症性ショック及び門脈感染を伴う胆管癌と報告された. 剖検は実施されなかった.

ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, AST = aspartate aminotransferase, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, CR-GNB = carbapenem resistant Gram-negative bacteria, EA = early assessment, GGT = gamma-glutamyl transferase, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, NA = not available, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, RR = reference range, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VRE = vancomycin-resistant *E. faecium,* VT = verbatim term
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or

stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
VAP/ Moderate	19	*Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*	Treatment failure CR-GNB	*A. baumannii*, 1 µg/mL; *S. maltophilia*, 0.25 µg/mL	Colistin (320 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] Asian 10	VT: Bacteria growth on the tip of central venous catheter PT: 細菌感染 SOC: 感染症および寄生虫症	6 10 5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
	VT: hemoptysis PT: 喀血 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Hemoglobin descends PT: ヘモグロビン減少 SOC: 臨床検査	9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: thrombocytopenia PT: 血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	10	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: hypoxic respiratory failure PT: 呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 19 10	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	
	VT: septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	10 19 10	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	
	VT: renal failure PT: 腎不全 SOC: 腎および尿路障害	12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: Abnormal liver funtion PT: 肝機能異常 SOC: 肝胆道系障害	17	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

[併用薬・併用療法]*
albumin human，bisacodyl，breva，colistin，cortisone，cryoprecipitate，desmopressin，difenidol，diltiazem，dimeticone，epinephrine，fentanyl，furosemide，hydrocortisone，ipratropium，k-phos neutral，lansoprazole，levetiracetam，levofloxacin，levothyroxine，linezolid，magnesium oxide，magnesium sulfate，methylprednisolone，metoclopramide，morphine，norepinephrine，pantoprazole，paracetamol，plasma，platelets，potassium，prednisolone，primaxin，propofol，quetiapine，red blood cells，sennoside A+B，sustained low efficiency daily dialysis (VT)，teicoplanin，tranexamic acid，ultracet，unacid /00917901/

[病歴]
合併：肺結核，脳血管発作，高血圧，慢性閉塞性肺疾患，非小細胞肺癌，末梢性浮腫，便秘，肺の悪性新生物，中枢神経系転移，副腎機能不全，気管切開，甲状腺機能低下症，良性前立腺肥大症，肝転移，呼吸困難，低血圧，肺浸潤，貧血，白血球増加症，胸水，ステノトロフォモナス感染，シュードモナス感染
既往：肺炎，敗血症性ショック

[経過]

61 日前	慢性閉塞性肺疾患 (18 ヵ月前)，非小細胞肺癌 (18 ヵ月前)，肺の悪性新生物 (ポート A 留置後の肺癌) (17 ヵ月前)，中枢神経系転移 (14 ヵ月前) 及び相対的副腎機能不全 (8 ヵ月前) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳アジア人男性が，救急治療施設に入院中に肺癌の肝転移が報告された．
25 日前	被験者は進行性の呼吸困難により治験実施医療機関の救急処置室に入院した．被験者は 7 ヵ月前に気管切開を受けていた．
9 日前	被験者は VAP と診断され，VAP 関連の低酸素血症性呼吸不全のため同日集中治療室 (ICU) に入った．imipenem/cilastatin (開始日不明，治験薬投与開始 9 日前まで)，levofloxacin (治験薬投与開始 9～2 日前)，colistin (治験薬投与開始 1 日前～1 日目) が投与された．
1 日前	採取した喀痰より carbapenem 耐性 *A. baumannii* (3+) 及び *S. maltophilia* (+) が分離された．被験者は本治験に登録され，セフィデロコル群に無作為割付けされた．
投与開始日 (1 日目)	被験者はセフィデロコル (2 g 8 時間間隔) の静脈内投与を開始した．
5 日目	被験者は ICU から一般病棟に移動した．
6 日目	37.8°C の発熱が認められた．中等度の有害事象である細菌感染 (中心静脈カテーテル先端で細菌増殖) (治験薬との関連性なし) が報告された．治験薬の用量変更はなく，teicoplanin が投与された．
7 日目	喀血が認められた．
9 日目	貧血 (ヘモグロビン 6.1 g/dL) が認められ，中等度の有害事象であるヘモグロビン減少 (治験薬との関連性なし) が報告された．輸血が実施された．
10 日目	喀痰で carbapenem 耐性 *A. baumannii* が検出された．ampicillin/sulbactam (10～12 日目)，リネゾリド (10～11 日目) が投与された．重篤な有害事象である呼吸不全 (低酸素血症性呼吸不全) 及び敗血症性ショックが報告され，治験薬が中止された．colistin が 11～18 日目に投与された．
12 日目	中等度の有害事象である腎不全 (治験薬との関連性なし) が報告され，13 日目に血液透析が開始された．
17 日目	治癒判定 (TOC) 時の被験者の臨床効果は無効と判定され，細菌学的効果は判定不能であった．同日，喀痰より *Burkholderia multivolans* 及び *Elizabethkingia meningoseptica* が分離されたが，*A. baumannii* 及び *S. maltophilia* は検出されなかった．被験者は肝機能異常を発現した．
19 日目	治験薬の最終投与 9 日後に被験者は死亡した．死因は呼吸不全及び敗血症性ショックを伴う肺癌の進行であった．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，呼吸不全及び敗血症性ショックの重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．死亡に至った呼吸不全及び敗血症

性ショックは治験薬投与開始 10 日目に発現した．治験薬投与との因果関係を示唆する合理的可能性はない．呼吸不全は非小細胞肺癌の進行，慢性閉塞性肺疾患の病歴，継続中の HAP 及び VAP，並びに VAP 関連の低酸素血症性呼吸不全の既往歴に関連すると思われる．敗血症性ショックは被験者の持続的な感染，肺癌 (免疫低下状態), 腎不全及び呼吸不全により説明できる. 本被験者は 19 日目に死亡し, 死因は呼吸不全及び敗血症性ショックと報告された．剖検は実施されなかった.

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, CR-GNB = carbapenem resistant Gram-negative bacteria, HAP = hospital-acquired pneumonia, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)		MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care
VAP/ Moderate	28	*Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii*	Treatment failure CR-GNB		*P. aeruginosa,* 0.12 µg/mL; *A. baumannii,* 2 µg/mL	Colistin (66.8 mg IV)
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 6[redacted] Asian 15	VT: leg edema PT: 末梢性浮腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Elevated liver function PT: 肝機能検査異常 SOC: 臨床検査	4 15 12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Worsening of hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	4 41 38	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: new infection in urine culture PT: 尿培養陽性 SOC: 臨床検査	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Leukopenia PT: 白血球減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	8	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: hemosputum PT: 喀血 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 11 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	18 20 3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: worsening of septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	21 45 25	Yes/ 1, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

VT: adrenal insufficiency PT: 副腎機能不全 SOC: 内分泌障害	22	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERING/RESOLVING

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, albumin human, alprazolam, amiodarone, anidulafungin, argipressin, ascorbic acid, benzocaine, bethanechol, bisacodyl, bisoprolol, bumetanide, cefepime, cefoperazone, chlorhexidine, imipenem/cilastatin, cilastatin w/imipenem, ciprofloxacin, clarithromycin, colistin, cortisone, diosmectite, diphenhydramine, dopamine, entecavir, esomeprazole, fentanyl, filgrastim, furosemide, fusidic acid, gentamicin, hydrochloride w/tiotropium bromide, hydrocortisone, imipenem, ipratropium, levofloxacin, linezolid, magnesium sulfate, meropenem, mesna, norepinephrine, olodaterol potassium, paracetamol, phytomenadione, potassium, primaxin, red blood cells, spironolactone, terbutaline, tramadol, tranexamic acid, triamcinolone, trichlormethiazide, ultracet.

[病歴]

合併：慢性 B 型肝炎，リンパ腫，眼部リンパ腫，肝硬変，低カリウム血症，気管支拡張症，びまん性汎細気管支炎，呼吸不全，急性腎不全，心房細動，皮膚潰瘍

既往：蓄膿，リンパ節症，肺炎，敗血症性ショック

[経過]

リンパ腫 (17 年前)，蓄膿 [右 (5 年前)，左 (1 年前)]，肝硬変 (2 年前) の病歴を有する[redacted] の 6[redacted] 歳アジア人女性が，リンパ腫の状態は安定しているが，白血球減少症，貧血及び血小板減少症を発現した．被験者は慢性気管支炎及び気管支拡張症による再発性肺炎も発現していた．入院の 3 日前頃，被験者は発熱 (39°C) し,湿性咳嗽及び膿性痰を伴っていた．胸部 X 線検査にて右肺下葉全体を覆う陰影の増大が認められ，*P. aeruginosa* が認められた前回の培養結果を基に levofloxacin を投与した．

52 日前　感染症により急病患者治療施設から集中治療室 (ICU) に入院した．肺炎は回復した．

47 日前　HAP が再度発現した．levofloxacin が治験薬投与開始 52～49 日前に投与され，imipenem/cilastatin (primaxin) が 47～41 日前，30～27 日前に投与された．gentamicin が 30～13 日前に投与された．

36 日前　呼吸不全が報告された．

30 日前　敗血症性ショックが報告された．

27 日前　被験者は機械的換気 (持続的気道陽圧法) 下に置かれた．ciprofloxacin が治験薬投与開始 27～17 日前に静脈内投与され, cefepime が 9～7 日前に投与された. 11～21 日前, clarithromycin が経口投与された．

3 日前　被験者は VAP を再度発現した．痰培養にて *A. baumannii* 及び *P. aeruginosa* が認められた．

投与開始日 (1 日目)　CR-GNB による前治療失敗症例として治験に登録された．血液検査結果では白血球数 (WBC) (2.43×10^9/L), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の上昇を認めた．被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，セフィデロコル 2 g を 8 時間間隔で静脈内投与された．痰培養にて *A. baumannii* 及び *P. aeruginosa* が認められた．

2 日目　被験者は metronidazole 500 mg を単回で静脈内投与された．

4 日目 [早期評価 (EA)]　痰培養にて *A. baumannii* 及び *P. aeruginosa* が認められた．治験薬との関連性のない事象である中等度の肝機能検査異常 (AST 147 U/L ; ALT 87 U/L) が報告された．治験薬の用量変更はなかった．同日，治験薬との関連性がある事象である中等度の低カリウム血症が報告された．

6 日目　治験薬との関連性のない事象である中等度の尿培養陽性が発現した．治験薬の用量変更はなかった．

8 日目　白血球減少症が発現した．

12 日目　被験者は metronidazole 500 mg を単回で経口投与された．

15 日目　肝機能検査異常は回復した．同日，セフィデロコル投与は完了し，投与終了 (EOT) 時の評価が実施された．血液検査結果より WBC 減少が認められた．胸部 X 線検査にてスクリーニング/ベースライン時と比較して改善が認められた (スクリーニング/ベースライン時の検査では両側の胸水を伴う両肺の浸潤影が認められ，気管切開チューブが留置されていた)．痰培養にて *A. baumannii* 及び *P. aeruginosa* 陽性が認められた．臨床効果は有効及び細菌学的効果は不変と判断した．

18 日目　治験薬との関連性のない事象である中等度の発熱が報告された．同日，cefoperazone/sulbactam (cefoperazone) が投与開始され，投与開始 20 日目に，中等度の発熱

	は回復した (新たな 38° C の発熱が報告された). リンパ腫による白血球減少症が未回復で，胸部聴診にて右肺下葉の異常音及び低音性連続性ラ音が認められた．胸部 X 線検査にて右肺下葉の浸潤が認められた．
21 日目	imipenem/cilastatin (primaxin)，colistin methanesulfonate，anidulafungin の投与が開始された．同日，重篤な有害事象として敗血症性ショックの増悪が報告された．尿培養結果にて *Enterococcus faecium* が認められた．
22 日目	治癒判定 (TOC) 時評価が行われた．血液検査結果にて WBC 減少が認められた．胸部 X 線検査にてスクリーニング/ベースライン時と比較して改善が認められた．痰培養にて *P. aeruginosa* 陽性が認められた．臨床効果は無効，細菌学的効果は不変と判断した．
25 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時評価を行った．被験者は無熱状態であった．血液検体にて WBC 減少が継続的に認められた．胸部 X 線検査にてスクリーニング/ベースライン時と比較して改善が認められた．痰培養にて *P. aeruginosa* 陽性が認められた．臨床効果は再発，細菌学的効果は不変と判断した．
40 日目	被験者は ICU からホスピスへ移された．
42 日目	敗血症性ショックの増悪は arginine vasopressin 及び dopamine にて治療した．
43 日目	被験者は治験を終了し，治験終了 (EOS) 時評価が行われた．EOS 時点 (EOT＋28 日) で被験者は生存していた．
45 日目	被験者は敗血症性ショックの増悪により死亡した．セフィデロコルの最終投与 30 日後であった．治験責任医師は，死因は呼吸窮迫及び敗血症性ショックを合併した肺炎によるものと判断した．剖検は実施されなかった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症性ショックの重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については、治験薬との関連性はないと判断した．敗血症性ショックは治験薬の最終投与 6 日後に発現した.慢性疾患を有する高齢の本被験者において，基礎疾患の呼吸不全,急性腎障害及びリンパ腫による白血球減少症の持続が治験薬以外の要因を示唆している． 本被験者は 45 日目に死亡した.死因は呼吸窮迫及び敗血症性ショックを合併した肺炎であった．	

ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, GNB = Gram-negative bacteria, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term, WBC =white blood cell.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
VAP/ Severe	9	*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chryseobacterium indologenes*	Treatment failure CR-GNB (Chromogenic Media)	*P. aeruginosa*, 0.12 µg/mL; *A. nosocomialis*, 64 µg/mL; *S. maltophilia*, 0.06 µg/mL; *C. indologenes*, 0.5 µg/mL	Meropenem (1 g IV) Colistin (4000000 IU IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 4[redacted] Asian 8	VT: massive diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	1 2 2	No/ / No	MILD/	/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: worsening liver failure PT: 肝不全 SOC: 肝胆道系障害	1 8 8	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: worsening liver cirrhosis PT: 肝硬変 SOC: 肝胆道系障害	4	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Hypotension PT: 低血圧 SOC: 血管障害	5	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: worsening Septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	5 8 4	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
[併用薬・併用療法]* albumin human, anidulafungin, ceftazidime, chlorhexidine, colistin, diosmectite, esomeprazole, fentanyl, fluconazole, furosemide, glycine, hydroxocobalamin, lactulose, loperamide, lorazepam, magnesium sulfate, meropenem, metronidazole, morphine, neurobion, norepinephrine, pantoprazole, phytomenadione, potassium, pyridoxine hydrochloride w/vitamin /08074701/, spironolactone, sulperazon, terlipressin, tigecycline, tranexamic acid, vancomycin						
[病歴] 合併：肝炎ウイルスキャリアー，肝硬変，アルコール症，脾腫，菌血症，腹水，貧血，凝血異常，代謝性アシドーシス，血小板減少症，細菌性腹膜炎，上部消化管出血，胸水，低カリウム血症，真菌血症，敗血症性ショック，肝性脳症，洞性頻脈，肝不全，食道静脈瘤出血 既往：意識変容状態，呼吸困難，無脈性電気活動，洞性徐脈						
[経過] 22 日前 肝硬変を有する[redacted]の 4[redacted] 歳アジア人男性が治験実施医療機関とは別の病院に入院し，貧						

	血，代謝性アシドーシス，凝血異常，血小板減少症，意識変容状態及び呼吸困難と診断された．被験者は同日挿管された．被験者は入院時に VAP 及び特発性細菌性腹膜炎と診断され，ceftazidime (治験薬投与開始 12 日前まで)，metronidazole (治験薬投与開始 14～7 日前) が投与された．meropenem (治験薬投与開始 12 日前～1 日目)，tigecycline (治験薬投与開始 7～4 日前) も投与された．
6 日前	被験者は抜管された．
4 日前	被験者は食道静脈瘤出血及び無脈性電気活動を発現した．心肺蘇生が実施され，被験者は治験実施医療機関に搬送されて，挿管された．敗血症性ショックと診断された．tigecycline (治験薬投与開始 2 日前～1 日目)，colistin (治験薬投与開始 1 日前～1 日目) が投与された．
1 日前	発色培地による喀痰の迅速診断検査を実施し，carbapenem 耐性が認められた．
投与開始日 (1 日目)	被験者は VAP 患者として治験に登録された．1 日目に採取された喀痰で *P. aeruginosa*，*C. indologenes* 及び *A. nosocomialis* が認められ，carbapenem 耐性も確認された．喀痰で *S. maltophilia* 及び *Candida albicans* も検出され，原因菌と判断された．血液検体から *Candida parapsilosis* が同定された．被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされた．同日セフィデロコル投与が開始された (8 日目まで)．vancomycin も開始された．真菌血症の徴候に対して fluconazole (1 日目)，anidulafungin (1～7 日目) が投与された．被験者は重篤な有害事象である高度の肝不全 (肝不全悪化) を発現した．治験薬の用量変更はなかった．軽度の有害事象である大量の下痢 (治験薬との関連性なし) も報告された．
4 日目 [早期評価 (EA)]	喀痰培養は陽性で *A. nosocomialis*，*P. aeruginosa*，*S. maltophilia* 及び *C. albicans* が特定された．臨床効果は有効と判断された．
5 日目	被験者は重篤な有害事象である高度の敗血症性ショック (敗血症性ショック悪化) を発現した．治験薬の用量変更はなかった．
7 日目	被験者の家族と協議し，家族は蘇生措置拒否文書に署名した．
8 日目	緩和的抜管が実施された．[redacted] 時 [redacted] 分にセフィデロコルの最終投与が行われた．投与終了 (EOT) 時評価が実施され，臨床効果は無効，細菌学的効果は不変と判定された．同日 (8 日目) [redacted] 時 [redacted] 分に被験者は死亡した．重篤な有害事象である肝不全及び敗血症性ショックの転帰は死亡と報告された．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，死亡と治験薬及び治験手順との関連性はなく，重篤な有害事象である肝不全及び敗血症性ショックの重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，肝不全及び敗血症性ショックと試験治療との関連性はないと判断した．肝不全は試験治療の 1 日目，敗血症性ショックは 5 日目に発現した．これらの事象は被験者の潜在的リスク因子である肝硬変，肝不全，肝機能異常，肝性脳症，菌血症，特発性細菌性腹膜炎，敗血症性ショック及び飲酒に起因し得る．本被験者は 8 日目に死亡した．死因は肝不全悪化及び敗血症性ショック悪化であった．剖検は実施されなかった．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, CR-GNB = carbapenem resistant Gram-negative bacteria, EA = early assessment, EOT = end of treatment, ID = identification, IU = international unit, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
VAP/ Severe	23	*Acinetobacter nosocomialis*	Treatment failure CR-GNB (Rapidec Carba NP)	0.5 µg/mL	Colistin (66.8 mg IV), tigecycline (50 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] Asian 3	VT: acute kidney injury PT: 急性腎不全 SOC: 腎および尿路障害	2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: multiple organ failure PT: 多臓器不全 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	2 3 2	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: aggravation of VAP PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	2 3 2	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*
afatinib, atracurium, bisoprolol, combivent, diltiazem, epinephrine, fentanyl, furosemide, hydrocortisone, isepamicin, loperamide, medicon A, methylprednisolone, metolazone, midazolam, neomycin, norepinephrine, omeprazole, pantoprazole, paracetamol, phytomenadione, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), potassium, primaxin, propofol, sennoside A+B, sulperazon, tramadol

[病歴]
合併：高血圧，肺腺癌，腎嚢胞，褥瘡性潰瘍，急性呼吸窮迫症候群，低カリウム血症，頻脈，浮腫，発疹，急性呼吸不全，胸水，肺炎，下痢
既往：女性不妊手術，肺葉切除，肺炎，急性呼吸不全，敗血症性ショック，気管切開，気道新生物

[経過]

20 日前	10 年前からの肺腺癌 (左側肺上葉) (rT2N2M1，stage IV) を有する[redacted]の 7[redacted] 歳アジア人女性が治験薬投与開始 52 日前に拡大リンパ節郭清を伴う根治的肺葉切除術を受け，治験薬投与開始 20 日前に治験実施医療機関の集中治療室 (ICU) に入院した．HCAP，成人呼吸窮迫症候群，急性呼吸不全及び敗血症性ショックと診断され，機械的換気が開始された．尾骨部及び上唇の褥瘡が報告されたが，大きさ及びステージは報告されなかった．HCAP に対して pip/tazo (piperacillin/tazobactam), isepamicin が投与され，治療は順調であった．
10 日前	被験者は抜管された．胸部の発疹が報告された．
8 日前	被験者は息切れを発現し，治験薬投与開始 6 日前に再挿管され，気管切開を受けた．
2 日前	気管支鏡検査を実施した結果，右気管支の RB3 領域に病変が認められた．被験者は両側性胸水を発現した．同日被験者は carbapenem 耐性 *Acinetobacter baumannii* による VAP と診断された．
投与開始日 (1 日目)	被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされた．胸部 X 線検査で広範なびまん性浸潤影が認められた．セフィデロコル (2 g 8 時間間隔) 投与が開始され，被験者は 1～3 日目に 4 回連続してセフィデロコルの投与を受けた．主として低酸素血症及び呼吸不全のために被験者の状態は徐々に悪化し，被験者の臨床効果は無効と判断された．
2 日目	重篤な有害事象である肺炎 (VAP 増悪) 及び多臓器不全が報告された．同日，被験者は

	軽度の有害事象である急性腎不全 (治験薬との関連性なし) を発現するとともに乏尿を発現した.
3 日目	被験者は肺炎及び多臓器不全により死亡した.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，死亡と治験薬又は治験手順との関連性はないと判断した．肺炎及び多臓器不全の重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，多臓器不全及び肺炎と治験薬との関連性はないと判断した．死亡の転帰を伴う多臓器不全及び肺炎は治験薬投与開始 2 日目に発現した．治験薬投与との因果関係を示唆する合理的可能性はない．肺炎は，肺腺癌 (免疫低下状態)，急性呼吸窮迫症候群及び呼吸不全の病歴を有し，寝たきりで人工呼吸器に依存する高齢の本被験者における基礎疾患である肺炎の進行によると思われる．多臓器不全は呼吸不全 (FiO_2 の低下) を伴う肺炎増悪及び乏尿を伴う急性腎障害により説明できる．高齢の本被験者は 3 日目に死亡した．報告された死因は多臓器不全及び肺炎であった．剖検は実施されなかった.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, CR-GNB = carbapenem resistant Gram-negative bacteria, HCAP = healthcare-associated pneumonia, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
VAP/ Severe	13	*Acinetobacter baumannii*	Treatment failure CR-GNB (chromogenic media)	16 µg/mL	Colistin (133.6 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] Asian 14	VT: Baseline ALT:54,elevate to 145 PT: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	4	No/ / Yes	MILD/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: upper gastrointesinal bleeding PT: 上部消化管出血 SOC: 胃腸障害	4	No/ / Yes	MILD/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: AST:44 from baseline,elevated to 106 PT: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	10	No/ / Yes	MILD/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: R`t pneumothorax PT: 気胸 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: bacteremia PT: 菌血症 SOC: 感染症および寄生虫症	14 18 5	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: ventilator associated pneumonia on L`t lung PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	15 18 4	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /FATAL	
	VT: hyperglycemia PT: 高血糖 SOC: 代謝および栄養障害	16	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERING/RESOLVING	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, amlodipine, atracurium, azithromycin, chlorhexidine, chlorphenamine, colistin, dexamethasone, duovent, enoxaparin, fentanyl, folic acid, furosemide, hydrocortisone, insert pigtail draining tube (VT), insulin glargine, lamivudine, levofloxacin, magnesium sulfate, medicon a, megestrol, methylprednisolone, metoclopramide, midazolam, morphine, neomycin, norepinephrine, olmesartan, pantoprazole, paracetamol, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), potassium, propofol, quetiapine, ranitidine, sennoside a+b, seretide, sodium bicarbonate, sodium phosphate, ultracet, vasopressin						

[病歴]
合併：高血圧，アルコール症，B 型肝炎，肺癌第 3 期，細胞タイプ不明，深部静脈血栓症，中枢神経系転移，低血圧，慢性閉塞性肺疾患，低マグネシウム血症，褥瘡性潰瘍，血液量減少症，敗血症性ショック，皮膚創傷，プロトロンビン時間延長，末梢性浮腫，下痢，便秘，易刺激性，呼吸不全
既往：股関節形成，骨壊死，肺胞内嚢胞，胸部手術，皮下気腫，気胸，低ナトリウム血症，肺炎，呼吸不全，呼吸性アシドーシス，低カリウム血症，心房細動

[経過]

2 年前	左人工股関節全置換術 (股関節形成) (治験薬投与開始 20 年前) 及び術後の阻血性骨壊死 (治験薬投与開始 4 年前) の病歴を有する[redacted]の 5[redacted] 歳アジア人男性に両側肺胞内嚢胞が発現し，胸腔鏡補助による右肺容量減少術及び左肺嚢胞切除術が実施された.
10 カ月前	被験者は肺癌第 3B 期 (分類不能の低分化癌), アルコール依存症 (アルコール症) 及び B 型肝炎と診断された.
275 日前	被験者に左上肢深部静脈血栓症 (enoxaparin による治療後) が発現した.
272 日前	被験者に左側気胸 (胸腔鏡下の胸膜切除及び肺剥離術後) が発現した.
1 カ月前	肺癌の脳転移 (rT3N0M1b，第 4 期) (中枢神経系転移) が認められた.
11 日前	進行性の息切れが 1 カ月間持続し，直近の 2 週間で増悪したため，被験者は入院した.
10 日前	胸部 X 線検査で広範な両側浸潤影が認められ，被験者は，両側性肺炎，敗血症性ショック，低マグネシウム血症，低ナトリウム血症及び呼吸不全と診断された．慢性閉塞性肺疾患の疑いが報告された．被験者は挿管され，pip/tazo (piperacillin/tazobactam) 及び levofloxacin (治験薬投与開始 7 日前に投与終了) の投与が開始された．後頭部，仙骨部，両足首及び両耳の褥瘡性潰瘍 (ステージは不明) が報告された.
9 日前	感染又は enoxaparin が原因と疑われる両下肢浮腫 (2+) が報告され，プロトロンビン時間の延長も見られた.
7 日前	褥瘡性潰瘍 (右頬の褥瘡及び右下肢打撲) が報告された.
5 日前	右手首皮膚の褥瘡性潰瘍が報告された.
4 日前	両側性肺炎が一旦改善し，被験者は抜管され，BiPAP/高流量鼻カニュラ酸素療法が実施された．pip/tazo (piperacillin/tazobactam) は 1 日目まで投与されたが，抗菌薬治療は無効であった.
1 日前	洞性頻脈を伴う呼吸困難により，被験者は再び挿管された (低酸素状態の呼吸不全が報告された)．胸部 X 線検査で右肺上に新たな肺炎が認められた.
投与開始日 (1 日目)	被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，セフィデロコル 2 g 8 時間間隔で静脈内投与された．治験薬投与開始 2 日前に採取した気管吸引液培養より *A. baumannii* が分離された．発色培地を用いた検査で前治療失敗の carbapenem 耐性が確認された.
4 日目	早期評価 (EA) 時，気管吸引液培養から病原体 *A. baumannii* が認められた (菌量不明，多量増殖)．被験者は血塊様の胃内容物を嘔吐し，軽度の上部消化管出血が報告された．同日，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇が認められ，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ベースラインの 54 IU から 145 IU に上昇) が報告され，治験責任医師は，治験薬との関連性はあると判断した．治験薬の用量変更はなかった．VAP の改善は認められなかった.
10 日目	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇が認められ，軽度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (ベースラインの 44 IU から 106 IU に上昇) が報告された．治験責任医師は，治験薬との関連性はあると判断した．治験薬の用量変更はなかった.
14 日目	被験者に右気胸が発現し，血液培養で carbapenem 耐性 *A. baumannii* が分離された．重篤な有害事象である菌血症が報告された．治験薬の用量変更はなかった．同日，被験者はセフィデロコルの治療を完了した.
15 日目	投与終了 (EOT) 時，臨床効果は無効，細菌学的効果は不変と判断された．同日，重篤な有害事象である肺炎 (左肺の VAP) が報告された．菌血症の治療のため colistin の投与が開始された.
16 日目	胸部 X 線検査でびまん性浸潤及び右側のピッグテール胸腔チューブを確認した.
18 日目	被験者は菌血症，肺炎及び低酸素状態により，セフィデロコル最終投与 4 日後に死亡した．剖検は実施されなかった.

Liver Function Tests

Visit	AST (RR = 8 to 38 IU/L)	ALT (RR = 10 to 50 IU/L)	ALP (RR = 50 to 190 IU/L)	GGT (RR = 4 to 63 IU/L)	Total Bilirubin (RR = 0.2 to 1.2 mg/dL)
Screening/Baseline	44	54	99	240	0.5

EA	88	145	149	259	0.3
Day 10	106	226	193	NA	NA
Day 14	NA	88	NA	NA	0.2
EOT	21	58	105	127	0.3

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = gamma-glutamyl transferase; NA = not available; RR = reference range

[担当医師コメント]
治験責任医師は，菌血症及び肺炎の重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．菌血症は治験薬投与開始 14 日目に，肺炎は治験薬投与開始 15 日目に発現した．治験薬との関連を示唆する因果関係の合理的な可能性はない．これらの事象は，不安定な血行動態の状態及び長期にわたる寝たきり状態に加えて，被験者の基礎疾患である肺癌 (免疫抑制状態)，無作為割付け前の肺炎及び低酸素状態の呼吸不全により説明がつくと考えられる．被験者は 18 日目に死亡した．死因は肺炎及び菌血症と報告された．

ALT = alanine aminotransferase, APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, BiPAP = bi-level positive airway pressure, CR = carbapenem resistance, EA= Early Assessment, EOT= End of Treatment, GNB = Gram-negative bacteria, ID = identification, IU = international unit, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
HAP/ Moderate	18	*Acinetobacter baumannii,*	Treatment failure CR-GNB (chromogenic media)	*A. baumannii,* 0.12 µg/mL; MRSA, NA	Ciprofloxacin 400 mg IV	
Study Drug Treatment：Cefiderocol 1 g to 1.5 g q8h IV						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] Asian 14	VT: increased ALT PT: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	4 11 8	No/ / Yes	SEVERE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: increased AST PT: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	4 11 8	No/ / Yes	SEVERE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	6 18 13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	8 9 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	24 27 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: heart rate elevation PT: 心拍数増加 SOC: 臨床検査	28 29 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	28 32 5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	34 34 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: pneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	37 37 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetylcysteine，ascorbic acid w/biotin/calcium/carb，budesonide，calcium gluconate，chlorphenamine，dicloxacillin，diflucortolone, diltiazem, diosmectite, donepezil, doxycycline, enoxaparin, ebivolol, famotidine, fluticasone, furosemide, hydrogen peroxide， ipratropium, isoconazole, itopride, ketoconazole, lansoprazole, levofloxacin, linezolid, marianum, magnesium sulfate，medilac-s，metoclopramide，metronidazole，meropenem，methylprednisolone，nebivolol，norpin，pancreatin，pantoprazole，paracetamol，pennel，phytomenadione，potassium，potassium phosphate monobasic，propacetamol，ranitidine，saccharomyces boulardII，silybum teicoplanin，sulfadiazine，sulperazon，tramadol，unacid，vitamins nos，vasopressin

[病歴]
合併：脳血管発作，じん肺症，糖尿病，高血圧，腸梗塞，肝炎
既往：白内障手術，結腸癌，大腿骨骨折，うつ病

[経過]

25 日前	結腸癌 (10 年前，時期不明)，脳血管発作 (7 年前，時期不明)，右大腿骨骨折 (10 カ月前)，じん肺症，高血圧，糖尿病 (治験薬投与開始 163 日前) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳アジア人男性が，急性腸梗塞により集中治療室 (ICU) に入院し，回腸の部分切除及び回腸造瘻術を受けた．同日，肝炎を報告し，治験薬投与開始 14 日前まで被験者は機械的換気下に置かれた．治療として metronidazole (20～3 日前) を，meropenem (16～2 日前) を，cefoperazone/sulbactam (2 日前～1 日目) を投与した．3 日前，呼吸器科での培養により *Acinetobacter baumannii* を特定した. 病原菌を特定後, 以下の抗生物質が投与された ; pip/tazo (piperacillin/tazobactam) 4.5 g (25 日前)，2 g (25 日前～1 日目), metronidazole 錠 250 mg (25～3 日前)，cellpenem inj 3 g (16～2 日前).
1 日前	痰培養にて *A. baumannii* 及び *Streptococcus viridans* が認められた.
投与開始日 (1 日目)	スクリーニング/ベースライン時に，被験者は HAP (発現日は治験薬投与開始 3 日前) と診断された．胸部 X 線検査にて両肺の浸潤影が認められた．痰培養にて *A. baumannii* 及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が認められた．発色媒体を用いた迅速診断検査にて carbapenem 耐性グラム陰性桿菌の所見が認められた．同日，被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，セフィデロコル 1.5 g を 8 時間間隔で静脈内投与開始された．補助療法として ciprofloxacin 及び teicoplanin が投与された.
4 日目	早期評価 (EA) 時，胸部 X 線検査にて改善が認められた．痰培養にて MRSA が認められた．血液検査にてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) (307 U/L) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) (154 U/L) の高値が認められた．治験薬と関連する事象である高度な AST 増加及び ALT 増加が報告された．治療として silybum marianum 及び pennel が投与された．臨床効果は無効と判断した.
6 日目	被験者は治験薬との関連性のない事象である中等度の下痢を発現した．治療として metronidazole が投与された.
8 日目	規定外来院時, クレアチニンクリアランス (数値は未報告) によりセフィデロコルの投与量は 1 g を 8 時間間隔投与に減量され，14 日目まで治験薬が投与された．治験薬の最終投与は 14 日目であった.
11 日目	血液検査結果は AST 28 U/L 及び ALT 30 U/L が認められた．AST 増加及び ALT 増加は回復と判断した．治験責任医師は肝臓関連の事象は治験薬と関連していると判断した.
14 日目	投与終了 (EOT) 時，胸部 X 線検査にて改善が認められた．痰培養にて MRSA が認められた．臨床効果は有効，細菌学的効果は消失であった.
19 日目	リネゾリドが 19～32 日目まで投与された.
20 日目	治癒判定 (TOC) 時, 胸部 X 線検査にて変化は認められなかった．痰培養にて MRSA，*A. baumannii,* 及び *Proteus mirabilis* が認められた．臨床効果は無効，細菌学的効果は不変と判断した.
26 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時, 胸部 X 線検査にて変化は認められなかった. 痰培養にて *A. baumannii* 及び *P. mirabilis* が特定された.臨床効果は無効及び細菌学的効果は不変と報告された.
28 日目	cefoperazone/sulbactam が投与開始され，metronidazole も投与開始された. 治験責任医師は気管切除の実施を推奨したが被験者家族が辞退した.
32 日目	リネゾリド及び cefoperazone/sulbactam は投与完了した.
33 日目	感染予防のため levofloxacin，ampicillin-sulbactam，及び doxycycline が投与開始された.
37 日目	重篤な有害事象である肺炎が報告された．被験者は心停止を発現し，同日[redacted]時[redacted]分に死亡した．瞳孔反射なし，頸動脈及び橈骨動脈拍動なしと報告された．治験責任医師は，肺炎の増悪は *A. baumannii* 及び *Proteus mirabilis* によるもので，死亡とセフィデロコルとの関連

性はないと判断した．剖検は実施されなかった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，肺炎の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．
[治験依頼者の見解] 因果関係については、治験薬との関連性はないと判断した．肺炎は治験薬の最終投与 23 日後に発現したため，治験薬との関連性を示唆する合理的可能性はない．高齢の本被験者における基礎疾患のじん肺症及び糖尿病が治験薬以外の要因を示唆している．本被験者は 37 日目に死亡した．死亡診断書は入手されなかった．

ALT = alanine aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, AST = aspartate aminotransferase, CR = carbapenem resistance, cUTI = complicated urinary tract infection, EA = early assessment, EOT= end of treatment, GNB =Gram-negative bacteria, HAP = hospital-acquiredpneumonia, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, MRSA = methicillin‐resistant Staphylococcus aureus, NA = not applicable, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
HAP/ Moderate	24	*Acinetobacter baumannii*	Treatment failure CR-GNB (chromogenic media)	0.06 µg/mL	Colistin (480 mg IV) Meropenem (3 g IV) Teicoplanin (400 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1.5 g q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 8[redacted] Asian 5	VT: AST increase PT: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	5	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /UNKNOWN	
	VT: pneumonia aggravation PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	5	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: AKI(Acute kidney Injury) aggravation PT: 急性腎不全 SOC: 腎および尿路障害	5 5 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetylcysteine, acetylsalicylic acid, almagate, amlodipine, atorvastatin, bekform, calcitriol, candesartan, chlorhexidine, chlorphenamine, cimetropium, colistin, continuous renal replacement therapy (VT), dexmedetomidine, diflucortolone, diltiazem, epinephrine, famotidine, furosemide, insulin lispro, isoconazole, ketoconazole, levetiracetam, magnesium sulfate, meropenem, mosapride, nafamostat, norpin/06398901/, pantoprazole, potassium, potassium phosphate monobasic, proctosol, remifentanil, sodium bicarbonate, teicoplanin, trimetazidine, xylocaine jelly with hibitane

[病歴]
合併：高血圧，冠動脈疾患，認知症，慢性腎臓病，敗血症，尿路感染，急性腎不全，高脂血症，血尿
既往：子宮頚部癌，胃腸毛細血管拡張症，骨壊死，心停止

[経過]

34 日前	冠動脈疾患 (9 年前，時期不明)，認知症 (6 年前，時期不明) 及び慢性腎臓病 (約 2 年前) の病歴を有する[redacted]の 8[redacted] 歳アジア人女性が，前日 (治験薬投与開始 35 日前) に発現した発熱及び乏尿のため，実施医療機関の救急処置室経由で入院した．被験者は尿路感染及び肺炎による敗血症と診断された．被験者は機械的換気下に置かれ，集中治療室に移動した．
26 日前	被験者は機械的換気が中止された．
12 日前	被験者は心停止を発現し，機械的換気が開始された．同日，HAP と報告された．teicoplanin が治験薬投与開始 12～8 日前，治験薬投与開始 6～5 日前，及び治験薬投与開始 3 日前に，meropenem が治験薬投与開始 12 日前～1 日目に投与された．
9 日前	持続的腎代替療法 (CRRT) が開始された．
1 日前	血液検査の結果，白血球 (WBC) 数及び C 反応性蛋白 (CRP) の上昇が認められ，胸部 X 線検査にて右肺下葉に浸潤影が認められた．
投与開始日 (1 日目)	被験者は治験登録の適格性が評価された．喀痰培養より *A. baumannii* 及び *Candida albicans* が検出された．発色培地を用いた迅速診断検査により carbapenem 耐性グラム陰性菌が証明された．被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされた．CRRT は治験薬投与開始 9 日前～4 日目まで継続された．
4 日目	早期評価 (EA) 時，院内検査にて，被験者の喀痰から *Elizabethkingia meningoseptica* が同定

	されたが，*A. baumannii* は検出されなかった．WBC 数及び CRP の上昇は持続していた．臨床効果は無効であった．
5 日目	高度の有害事象である肺炎の悪化が報告された．同日採取した血液検体の検査より，アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びプロトロンビン時間国際標準比の上昇が認められ，治験薬と関連性のない事象である高度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が報告された．また，被験者は重篤な有害事象である急性腎不全の悪化も発現した．治験薬の用量変更はなかった．被験者の血圧は不安定であった．CRRT は経済的な理由で突然停止され，これにより，非代償性代謝性アシドーシスが悪化し，結果的に突然死となった．被験者は急性腎不全により死亡した．剖検は実施されなかった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，急性腎不全の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，治験薬投与との関連性はないと判断した． 死亡の転帰に至った急性腎不全は治験薬の投与開始 5 日目に発現した．治験薬投与との関連性を示唆する合理的な可能性はない．一方で高齢の本被験者の基礎疾患・合併症である急性腎不全，敗血症，高血圧及び免疫不全状態により説明できる．本被験者は 5 日目に死亡した．報告された死因は急性腎不全であった．	

AKI = acute kidney injury, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, AST = aspartate aminotransferase, CR = carbapenem resistance, CRP = C-reactive protein, CRRT = continuous renal replacement therapy, EA = early assessment, GNB = Gram-negative bacteria, HAP = hospital-acquired pneumonia, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term, WBC = white blood cell.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
HAP/ Moderate	20	*Acinetobacter baumannii*	Treatment failure CR-GNB	0.25 µg/mL	Colistin (150 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] Asian 3	VT: aggravated pneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	1 3 3	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetylcysteine, acetylsalicylic acid, albumin human, ambroxol, atropine, calcium gluconate, chlorpromazine, cimetidine, colistin, epinephrine, famotidine, furosemide, hydrocortisone, levetiracetam, loperamide, lorazepam, magnesium sulfate, meropenem, metronidazole, norepinephrine, potassium, saccharomyces boulardii, sodium bicarbonate, topiramate, vancomycin, various alimentary tract and metabolism produ, vasopressin

[病歴]
合併：胃食道逆流性疾患，高血圧，パーキンソニズム，痔核，糖尿病，てんかん重積状態，副腎機能不全，無力症，低カリウム血症，イレウス，低マグネシウム血症，アシドーシス，肺水腫，低アルブミン血症，低カルシウム血症，偽膜性大腸炎，敗血症性ショック
既往：胃癌，脊髄圧迫，偽膜性大腸炎，下痢，しゃっくり，敗血症性ショック

[経過]

91 日前	胃食道逆流性疾患 (治験薬投与開始 29 年前)，胃癌 (治験薬投与開始 8 年前)，脊髄圧迫 (治験薬投与開始 6 年前)，パーキンソニズム (治験薬投与開始 3 年前)，糖尿病 (治験薬投与開始 1 年前，時期不明)，てんかん重積状態 (治験薬投与開始 4 カ月前) 及び副腎機能不全 (治験薬投与開始 3 カ月前) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳アジア人男性が，全身脱力のため看護施設より入院した．
77 日前	被験者は退院し，高度看護施設へ移された．
47 日前	被験者は治験実施医療機関に入院した．被験者は下痢を発現した．
46 日前	被験者は綿密な観察のため集中治療室へ移された．
45 日前	被験者は偽膜性大腸炎と診断された．
43 日前	被験者はイレウスを発現した．
13 日前	敗血症性ショック及び肺水腫が発現し，被験者は meropenem (治験薬投与開始 13 日前～1 日目) の投与を受けた．敗血症の原因菌は同定されなかった．大腸炎の治療のため静脈 metronidazole 及び経口 vancomycin が投与された．
6 日前	被験者に HAP が発現した．
投与開始日 (1 日目)	培養結果で carbapenem 耐性 *A. baumannii* が認められた．前治療失敗と判断され，治験に登録，セフィデロコル群に無作為割付けされた．被験者はグラム陰性菌に対する補助的抗菌薬治療を受けず，治験薬の投与を 3 日間受けた．同日に敗血症性ショックが発現した．偽膜性大腸炎に対して metronidazole (～2 日目) 及び vancomycin (～3 日目) が投与された．同日，重篤な有害事象である肺炎の悪化が報告された．治験薬の用量変更はなかった．
3 日目	早期評価 (EA) 時，細菌学検査用検体が喀痰から採取され，培養結果は陰性であった．臨床効果は無効と判断された．同日，肺炎進行のため被験者の状態が悪化し，強心剤の使用にもかかわらず低血圧が発現した．被験者は同日 6 回目の治験薬投与中に死亡した．剖検は実施されなかった．治験責任医師は，死因は肺炎の悪化と判断した．

[担当医師コメント]
因果関係については，肺炎と治療薬及び治験手順との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，肺炎と治験薬との関連性はないと判断した．本事象は治験薬投与開始 1 日目に発現した．高齢の本被験者においては，基礎疾患である糖尿病 (免疫抑制状態) 及び長期にわたる入院が，別の要因として説明可能である．被験者は肺炎の悪化により 3 日目に死亡した．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, EA = Early Assessment, GNB = Gram-negative bacteria, HAP = hospital-acquired pneumonia, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3， Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Moderate	6	No baseline pathogen detected	Treatment failure CR-GNB (Xpert Carba-R)	1 µg/mL	Colistin (150 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] Asian 12	VT: drug fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	12 16 5	No/ / Yes	MILD/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Aspiration pneumonia PT: 誤嚥性肺炎 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 25 9	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetylcysteine, acetylsalicylic acid, bethanechol, carvedilol, ceftriaxone, chlorphenamine, dexamethasone, duloxetine, lactulose, linagliptin, magnesium hydroxide, meropenem, nicardipine, olmesartan, olopatadine, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), quetiapine, rabeprazole, ramipril, terazosin, tramadol

[病歴]
合併：高血圧，糖尿病，うつ病，便秘，神経因性膀胱
既往：脳血管発作，脊柱管狭窄症，そう痒症

[経過]

62 日前　脳血管発作 (約 26 年前及び約半年前)，脊柱管狭窄症 (10 年前，時期不明)，糖尿病 (3 年前，時期不明) 及び神経因性膀胱 (治験薬投与開始 62 日前) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳アジア人男性が，高度看護施設からリハビリテーションの一般病棟に入院した．

14 日前　被験者は複雑性尿路感染症 (cUTI) を発現し，meropenem 1 g 8 時間間隔での静脈内投与による治療が行われた (治験薬投与開始 18～9 日前)．

3 日前　被験者は，留置尿道カテーテルに関連する cUTI のため当該施設から一般病棟に移動した．糖尿病及び既往歴である脳血管発作により現症である感染症が発現したと報告された．ceftriaxone 2 g 24 時間間隔での静脈内投与 (単回投与) (治験薬投与開始 2 日前) 及び meropenem 1 g 12 時間間隔での静脈内投与 (治験薬投与開始 1 日前～1 日目) による治療が行われた．

投与開始日 (1 日目)　スクリーニング/ベースライン時に，被験者は軽度の恥骨上痛/側腹部痛/背部痛を訴え，他の症状はみられなかった．迅速診断検査 (Xpert Carba-R) で前治療失敗の carbapenem 耐性が確認された．尿 (留置カテーテル) の培養により *P. aeruginosa* (未定量，大量検出) が分離された．尿検査にて多数の白血球 (WBC) が確認され，赤血球 [3～5/強拡大視野] も確認された．血液検査の結果では，WBC 数は正常であったが C 反応性蛋白及び血糖値の上昇が認められた．
同日，被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，1～12 日目にセフィデロコル 2 g 8 時間間隔での静脈内投与を受けた．

4 日目 [早期評価 (EA)]　尿培養にて病原体は同定されず，徴候・症状も認められなかった．臨床効果は有効であった．

12 日目 [投与終了 (EOT)]　治験薬と関連性のある事象である軽微な発熱 (VT : drug fever) が報告され，治験薬の投与が中止された．EOT 時，徴候・症状は認められなかった．尿 (留置カテーテル) の培養にて *Corynebacterium striatum* が同定された．臨床効果は有効であった．pip/tazo (piperacillin/tazobactam) 4.5 g の静脈内投与 (12～16 日目) 及び tramadol 50 mg の静脈内投与 (12 日目) による治療が行われた．

16 日目 [治癒判定 (TOC)]　徴候・症状は認められなかった．尿 (留置カテーテル) の培養にて *C. striatum* が同

	定された．被験者の臨床効果は判定不能であった．同日，有害事象である発熱 (VT : drug fever) の転帰が回復と報告された．臨床的改善が認められ，臨床検査で特に異常は認められなかったことから，発熱の原因は治験薬と考えられ，発熱はセフィデロコル投与中止 2 日後に回復した．被験者は高度看護施設からリハビリテーションの一般病棟に移った．
17 日目	重篤な有害事象である誤嚥性肺炎が報告された．pip/tazo (piperacillin/tazobactam) 4.5 g 8 時間間隔での静脈内投与による治療が行われた．
25 日目	[治験終了 (EOS)] 被験者の死亡が報告された．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，誤嚥性肺炎の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，試験治療との関連性はないと判断した．誤嚥性肺炎は治験薬の投与開始 17 日目に発現した．治験薬投与との関連性を示唆する合理的な可能性はない．本被験者は 25 日目に死亡した．本件は追加情報に基づき再度評価する．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, cUTI = complicated urinary tract infection, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, GNB = Gram-negative bacteria, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, WBC = white blood cell, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
HAP/ Moderate	25	*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*	Positive rapid diagnostic test (chromogenic media)	*A. baumannii*, 32μg/mL; *K. pneumoniae*, NA; *P. aeruginosa*, NA	Colistin (75 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (0.75 g, q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 8[redacted] Asian 12	VT: Atrial Fibrillation PT: 心房細動 SOC: 心臓障害	-1 9 10	No/ / No	MODERATE/	/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Incresed in the left plueral effusion PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Aggravated of upper gastrointestinal bleeding PT: 上部消化管出血 SOC: 胃腸障害	9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Aggravated of Pneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	10 13 4	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, albumin human, ambroxol, amiodarone, amlodipine, artemisia spp., budesonide, calcitriol, calcium gluconate, calcium polystyrene sulfonate, ceftriaxone, chlorhexidine, cimetidine, colistin, cryoprecipitate, darbepoetin alfa, desmopressin, donepezil, esomeprazole, folic acid, furosemide, fusidic acid, heparin, hydrocortisone, insulin human, ipratropium, left percutaneous catheter drainage insertion (VT), lindane, linezolid, magnesium sulfate, memantine, meropenem, mupirocin, nicardipine, norepinephrine, pantoprazole, piperacillin, plasma, platelets, potassium, potassium phosphate monobasic, red blood cells, renacid k3, renal system, salbutamol, simeticone, sodium bicarbonate, tapentadol, tramadol, triamcinolone, trimebutine, ultracet, valsartan, vancomycin

[病歴]

合併：高血圧，糖尿病，アルツハイマー型認知症，変形性関節症，腎嚢胞，胸水，貧血，慢性腎臓病，下肢骨折，大腿骨骨折，骨減少症，蜂巣炎，イレウス，尿路感染，肝嚢胞，上部消化管出血，口内炎，低カルシウム血症，低アルブミン血症，低リン酸血症，低カリウム血症，三尖弁閉鎖不全症，肺高血圧症，浮腫，低マグネシウム血症，低血圧

既往：膝関節形成，尿路感染，腎膿瘍，高カリウム血症，骨折整復，吐血，アシドーシス

[経過]

79 日前　糖尿病 (22 年前，時期不明)，アルツハイマー型認知症 (約 3 年前)，慢性腎臓病 (治験薬投与開始 182 日前) 及び腎膿瘍 (治験薬投与開始 168 日前) の病歴を有する[redacted]の 8[redacted] 歳アジア人女性が左大腿骨骨折のため入院した．骨減少症を有していた．

76 日前	被験者は骨折整復を受けた.
39 日前	被験者は退院した. 左腕の蜂巣炎に対し ceftriaxone が治験薬投与開始 24～22 日前に投与された.
23 日前	被験者はイレウスを発現した.
22 日前	被験者は，上部消化管出血のため救急処置室から集中治療室 (ICU) に入院し，赤血球及び血小板輸血を受けた (ICU には治験薬投与開始 15 日前まで入院). 尿路感染及び口内炎が報告された．piperacillin が治験薬投与開始 22～12 日前及び治験薬投与開始 10～9 日前に，vancomycin が治験薬投与開始 22～16 日前に，meropenem が治験薬投与開始 17 日前に投与された.
12 日前	高熱が報告された．治療薬は meropenem に変更され，治験薬投与開始 11 日前まで投与された.
11 日前	HAP の確定診断がなされた.
10 日前	piperacillin が投与された.
9 日前	colistin が投与された．*A. baumannii* (meropenem 及び imipenem 耐性) が同定され，同日，vancomycin が投与された．vancomycin は治験薬投与開始 7～1 日前にも投与された.
1 日前	治験のスクリーニングが実施された．胸部 X 線検査では 22 日前より認められていた両肺の微細粒状影がみられたが，治験薬投与開始 6 日前に比較して悪化を認めた．臨床検査にて白血球 (WBC) 数上昇とカリウム低値 (2.8 mmol/L) が認められた．喀痰培養にて *A. baumannii*，*K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* が検出された.
投与開始日 (1 日目)	被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，同日，投与が開始された.
3 日目	早期評価 (EA) が実施された．胸部 X 線検査ではスクリーニング時の肺野と比較し変化はみられなかった．血液検査では WBC 数が若干上昇していた．喀痰培養では *A. baumannii* 及び *P. aeruginosa* が検出された．臨床効果は無効であった.
9 日目	治験薬と関連性のない事象である中等度の上部消化管出血 (上部消化管出血の悪化) が報告された.
10 日目	胃動脈塞栓術が施行された．上部消化管出血に対し，pantoprazole の投与並びに濃厚赤血球，血小板及び cryoprecipitate の輸血が行われた．重篤な有害事象である肺炎 (肺炎の悪化) が報告された．治験薬の用量変更はなかった.
11 日目	被験者は呼吸困難となり，アシドーシス (呼吸性アシドーシスの悪化) が発現した．主治医が人工呼吸器による処置を勧めたが，被験者の息子が拒否した．治験責任医師は手動で人工呼吸器具による蘇生を実施し，昇圧剤を投与したが，被験者の状態は悪化した．重篤な有害事象である肺炎に対し，acetylcysteine (静脈内投与及び吸入)，ambroxol (静脈内投与)，リネゾリド (静脈内投与)，budesonide (吸入)，hydrocortisone (吸入)，ipratropium (吸入)，salbutamol (吸入)，及び sodium bicarbonate (静脈内投与) による治療が行われた.
13 日目	被験者は重篤な有害事象である肺炎により死亡した．肺炎の転帰は死亡であった．剖検は実施されなかった.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，肺炎の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，治験薬投与との関連性はないと判断した．死亡に至った肺炎の有害事象は治験薬の投与開始 10 日目に発現した．高齢の本被験者は HAP，胸水，糖尿病及び慢性腎臓病を合併していることから，これらにより説明できる．被験者は 13 日目に肺炎により死亡した．死亡診断書は本報告時点で入手されていない.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, HAP = hospital-acquired pneumonia, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, NA = not applicable, PT = preferred term, q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term, WBC = white blood cell.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
VAP/ Severe	22	*Stenotrophomonas maltophilia*	Treatment failure CR-GNB	0.06 µg/mL	Colistin (150 mg IV) Amikacin (500 mg IV) Levofloxacin (500 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1, 1.5 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 8[redacted] Asian 14	VT: hypotention PT: 低血圧 SOC: 血管障害	1 3 3	No/ / No	MODERATE/	/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Worsening Hypomagnesemia PT: 低マグネシウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	1 9 9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Enterococcus faecium UTI PT: 腸球菌性尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	6 13 8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Adrenal insufficiency PT: 副腎機能不全 SOC: 内分泌障害	9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	9 15 7	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: Vancomycin-Resistant Enterococci pneumonia PT: 腸球菌感染 SOC: 感染症および寄生虫症	13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: hypoalbuminemia PT: 低アルブミン血症 SOC: 代謝および栄養障害	14	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: cardiac arrest PT: 心停止 SOC: 心臓障害	15 15 1	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /FATAL

[併用薬・併用療法]*

acetylsalicylic acid，albumin human，amikacin，atorvastatin，blood cells packed human，calcium carbonate，calcium gluconate，calcium polystyrene sulfonate，chlorphenamine，colistin，colyte，dexamethasone，duovent，epinephrine，fentanyl，furosemide，hydrocortisone，lactulose，linezolid，magnesium sulfate，meropenem，metoclopramide，metronidazole, norepinephrine, omeprazole, potassium, prednisolone, red blood cells, sennoside a+b, sodium bicarbonate, sodium chloride，vancomycin

[病歴]

合併：高血圧，大動脈瘤，対麻痺，変形性脊椎症，脳血管発作，乏尿，褥瘡性潰瘍，急性腎不全，代謝性アシドーシス，高脂血症，低カルシウム血症，低カリウム血症，貧血，便秘，直腸潰瘍，低マグネシウム血症，気管支痙攣，尿路感染

既往：肺炎，高カリウム血症，高ナトリウム血症，下部消化管出血

[経過]

30 日前	高血圧 (10 年前) 及びステントグラフト治療後の胸部大動脈瘤 (5 年前，時期不明) の病歴を有する[redacted]の 8[redacted] 歳アジア人女性が，両足の筋力低下により歩行不能となったため急性期治療施設から一般病棟へ入院した．脊髄圧迫を伴う腰椎症が疑われた．
28 日前	発熱のため，HAP が報告され，敗血症が疑われた．経験的治療が開始された．被験者は傾眠状態に陥り，脳のコンピュータ断層撮影で脳血管発作 (右内包のラクナ梗塞) が確認された．被験者は挿管され，機械的換気下に置かれた．
21 日前	被験者は発熱し，VAP が疑われた．clindamycin が投与され，治験薬投与開始 20 日前に meropenem へ変更された．
18 日前	meropenem の投与がまだ継続中であったため，被験者は急性期治療施設へ移された．
16 日前	被験者は集中治療室へ移された．meropenem 及び amikacin による治療が行われ，被験者の状態は改善した．
11 日前	被験者は抜管され，機械的換気は中止された．
10 日前	気管分泌物の増加のため colistin の投与が開始された．
9 日前	被験者は喘鳴があり，再び気管内チューブを挿管され，機械的換気下に置かれたと報告された．
8 日前	直腸潰瘍からの下部消化管出血が発現し (治験薬投与開始 5 日前まで持続)，治療として omeprazole が投与された．
6 日前	meropenem の投与が中止された．
4 日前	被験者に高熱が発現し，気道分泌物が増加し，呼吸数が悪化．肺浸潤影の拡大が認められた．
3 日前	再び meropenem の投与が開始された．
投与開始日 (1 日目)	スクリーニング/ベースライン．meropenem，amikacin 及び colistin の投与は同日までとなった．被験者は VAP と診断された．胸部 X 線にて左下肺葉に間質の浸潤及び気管支拡張症を伴う局所肺胞浸潤，並びに右下肺葉に気管支拡張症を伴う肺炎像が確認された．喀痰培養からは *S. maltophilia* が同定された．被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされた．セフィデロコル 1.5 g 8 時間間隔の静脈内投与が開始された．
3 日目	早期評価 (EA) 時，胸部 X 線検査で改善が認められ，喀痰培養の結果は陰性であった．臨床効果は有効と判断された．
4 日目	推算糸球体濾過量 (eGFR) 値が 36 mL/min/1.73m^2 から 28 mL/min/1.73m^2 に低下したため，セフィデロコルの用量を 1 g 8 時間間隔に減量した．
5 日目	治験薬と関連性のない事象である中等度の下痢が報告された．5～15 日目まで metronidazole が投与された．
6 日目	規定外検査時にて尿培養 (中間尿採取) 及び褥瘡部位からのスワブ培養で *E. faecium* が検出され，治験薬と関連性のない事象である中等度の *E. faecium* 尿路感染 (腸球菌性尿

	路感染) が報告された．vancomycin (6～13 日目) が静脈内投与された．
7～13 日目	eGFR 値が 28 mL/min/1.73m^2 から 32 mL/min/1.73m^2 に上昇したため，セフィデロコルの用量を 1.5 g 8 時間間隔に戻した．
9 日目	規定外検査での喀痰培養より *A. baumannii* 及び *S. maltophilia* が分離され，褥瘡部位培養よりコアグラーゼ陽性ブドウ球菌及び *E. faecium* が分離された．同日，重篤な有害事象である敗血症性ショックが報告された．norepinephrine の投与が開始された．敗血症の検査が行われ，血液培養は陰性，喀痰培養からはグラム陽性球菌が検出された．
13 日目	規定外検査時，*E. faecium* 尿路感染 (腸球菌性尿路感染) の回復が報告された．気管吸引液培養より *Enterococcus*，*K. pneumoniae* 及び *S. maltophilia.*が同定された．治験薬と関連性のない中等度の vancomycin 耐性腸球菌性肺炎 (腸球菌感染) が報告され，linezolid の投与が開始された．eGFR 値が 32 mL/min/1.73m^2 から 26 mL/min/1.73m^2 に低下したため，セフィデロコルの用量を再び 1 g 8 時間間隔に減量した (14 日目まで).
14 日目	投与終了 (EOT) 時，胸部 X 線に変化は認められなかった．また，喀痰培養で *K. pneumoniae* 及び *S. maltophilia* が検出された．臨床効果は無効，細菌学的効果は不変と判断された．
15 日目	[redacted]時[redacted]分に重篤な有害事象である心停止が報告された．心肺機能蘇生及び治療が行われた 5 分後，心電図検査 (ECG) で洞性頻脈が確認された．被験者は不安定な状態で，観察が続けられたが，[redacted]時[redacted]分に息を引き取った．被験者は心停止及び敗血症性ショックにより死亡した．剖検は実施されなかった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症性ショック及び心停止の重症度は高度，いずれの事象も治験薬又は治験手順との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，敗血症性ショック及び心停止と治験薬との関連性はないと判断した．敗血症性ショックは治験薬投与開始 9 日目に発現した．高齢の本被験者においては，基礎疾患である尿路感染，褥瘡性潰瘍及び長期にわたる入院のため，別の要因が示唆される．心停止は治験薬投与開始 15 日目に発現した．高齢の本被験者では，寝たきりの状態，対麻痺，脳血管発作 (ラクナ梗塞)，脂質異常症，高血圧及び以前からの胸部大動脈瘤の病歴が心停止の潜在的危険因子であると説明可能である．割付け前の ECG 所見 (左脚ブロック，左軸偏位及び洞性頻脈) からは，以前から存在する心機能障害が示唆される．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, EA = Early Assessment, ECG = electrocardiogram, eGFR = estimated glomerular filtration rate, EOT = End of Treatment, GNB = Gram-negative bacteria, HAP = hospital-acquired pneumonia, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, UTI = urinary tract infection, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，　Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Moderate	29	*Klebsiella pneumoniae* CR-GNB	Treatment failure	1 μg/mL	Fosfomycin (4 g IV), Gentamycin (240 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (0.75 g q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] Asian 8	VT: Hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	3 6 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypernatremia PT: 高ナトリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Elevated AST/ALT PT: 肝機能検査異常 SOC: 臨床検査	5 21 17	No/ / Yes	MILD/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hyperkalemia PT: 高カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	7 8 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Progession of anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	8	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: catherter associated urinary tract infection PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	20 23 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Cellulitis left arm PT: 蜂巣炎 SOC: 感染症および寄生虫症	22 28 7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Sepsis PT: 敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	25 36 12	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /FATAL	
	VT: Hyperkalemia PT: 高カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	30 34 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
acetylcysteine，albumin human，allopurinol，amoxi-clavulanico，atorvastatin，bisoprolol，calcium carbonate，calcium polystyrene sulfonate，capiven，duovent，erythropoietin human，folic acid，furosemide，fusidic acid，hydralazine，iron, levetiracetam, levofloxacin, manidipine, menadione, meropenem, morphine, nicardipine, omeprazole, paracetamol, pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，potassium，ranitidine，red blood cells，sennoside a+b，sodium bicarbonate，unacid/00917901/，vancomycin，vitamin b complex

[病歴]
合併：高血圧，出血性卒中，造影剤アレルギー (Ultravist，Omnipague，lapamiro)，大動脈瘤，痛風，慢性腎臓病，虚血性脳卒中，脂質異常症，急性腎不全，貧血，頭蓋内出血，痔核，気管内挿管，肺炎，腹部膨満，国際標準比増加，呼吸性アルカローシス
既往：脳出血，動脈グラフト，冠動脈形成，大腿骨骨折，閉鎖骨折徒手整復，肺炎，敗血症性ショック，気管切開

[経過]

32 日前	高血圧 (11 年前，時期不明)，出血性脳卒中 (約 10 年前)，腹部大動脈瘤，胸部動脈グラフト (約 6 年前)，慢性腎臓病 (約 4 年前)，虚血性脳卒中 (約 1 年前)，胸部大動脈瘤 (治験薬投与開始 229 日前)，腹部大動脈瘤 (治験薬投与開始 178 日前)，腹部動脈グラフト，冠動脈形成 (治験薬投与開始 177 日前)，(左) 大腿骨骨折 (治験薬投与開始 115 日前)，閉鎖骨折徒手整復 (治験薬投与開始 113 日前)，急性腎不全 (治験薬投与開始 73 日前) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳アジア人男性が，頭蓋内出血のため救急処置室経由で入院した．
28 日前	被験者は HAP による敗血症性ショックと診断され，meropenem が治験薬投与開始 28～18 日前に投与された．
17 日前	被験者は別の HAP エピソードを発現した．同日，挿管され，機械的換気 (持続的気道陽圧) が開始された．抗菌療法は ampicillin/sulbactam (unacid/00917901) 及び levofloxacin に切り替えられた．喀痰培養にて carbapenem 耐性 (CR) *K. pneumoniae* が検出された．HAP の臨床徴候及び症状はわずかに改善した．
4 日前	被験者に気管切開が施行された．ampicillin-sulbactam (unacid/00917901) 及び levofloxacin は治験薬投与開始 2 日前まで継続された．抗菌療法は meropenem 及び fosfomycin に変更された． CR-グラム陰性菌 (GNB) の前治療失敗であった．*K. pneumoniae* による血流感染症 (BSI) は CR であると同定され，BSI の診断がなされた．CR-*K. pneumoniae* による HAP は右上葉の浸潤影を伴い，無作為割付け時まで継続していた．しかしながら被験者は CREDIBLE 試験の HAP/VAP/HCAP の適格性基準に合致しなかったため，BSI の診断に基づき無作為割付けされた． 胸部 X 線検査で変化は認められなかった (治験薬投与開始 2 日前，1 日前，1 日目)．
投与開始日 (1 日目)	被験者は BSI の診断で治験に登録され，セフィデロコル群に無作為割付けされた．セフィデロコルは 8 日目まで投与され，補助療法として fosfomycin が 4 日目まで投与された．被験者は悪寒を訴えておらず，高度の疲労を除き，他の BSI/敗血症の徴候/症状は認められなかった．Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコアは 9 であった．血液検査の結果，白血球 (WBC) 数は基準値内であったが，C 反応性蛋白 (CRP) が上昇していた．同日採取した血液検体の培養は陰性であった．
4 日目 [早期評価 (EA)]	臨床効果は有効であった．同日採取した血液検体からは病原体は同定されなかった．胸部 X 線検査では，右上葉の斑状浸潤影は若干減少していたが，軽度の肺うっ血を伴う心拡大が認められた．
5 日目	軽度の肝機能検査異常 (AST/ALT 上昇) [アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 42 U/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 274 U/L] が報告された．治験薬の用量変更はなかった．本有害事象の転帰は回復 (21 日目) であった．治験責任医師は，治験薬との関連性があり，抗菌剤により誘発されたものであると判断した．
8 日目	投与終了 (EOT) 時，セフィデロコルの投与は完了した．被験者は悪寒を訴えておらず，軽度の疲労を除き，他の BSI/敗血症の徴候/症状も認められなかった．SOFA スコアは 6 であった．同日採取した血液検体の培養は陰性であった．臨床効果は有効，細菌学的効果は消失であった．
9 日目	軽度の肺うっ血を伴う心拡大及び右上葉の斑状浸潤影の顕著な減少が認められた．
11 日目	被験者の人工呼吸器のモード変更が行われた．
14 日目	治癒判定 (TOC) 時，被験者は悪寒を訴えておらず，軽度の疲労を除き，他の BSI/敗血症の徴候/症状も認められなかった．SOFA スコアは 7 であった．肝機能検査値は低下を示し (ALT 52 U/L，AST 111 U/L)，血液培養は陰性であった．臨床効果は有効，細菌学的効果は

	消失であった．
16 日目	右上葉の斑状浸潤影が完全に消失したと報告された．
18 日目	わずかな左胸水が認められた．喀痰培養にて *P. aeruginosa*，*Stenotrophomonas maltophilia* 及び *K. pneumoniae* (未定量) が検出された．
19 日目	血液培養は陰性であった．
20 日目	被験者にカテーテルに関連した尿路感染が発現し，治験薬と関連性のない軽度の有害事象として報告された．meropenem (静脈内投与) が 19～25 日目に投与された．
21 日目 [フォローアップ検査 (FUP)]	被験者は軽度の疲労を訴え，体温が 39.3°C であった．SOFA スコアは 6 であった．ALT/AST 値はさらに低下していた．臨床効果は再発，細菌学的効果は消失維持となった．左上葉に新たな斑状浸潤影 (ごく小さい) が発現した．
22 日目	左腕に蜂巣炎が発現し，vancomycin が 24 日目まで投与された．蜂巣炎は 28 日目に回復した．
25 日目	被験者は敗血症を発現した．主治医及び被験者の家族で協議し，緩和ケアとすることで合意した．経口 amoxicillin/clavulanate (amoxi-clavulanico) は 24～30 日目の間継続して投与された．
34 日目	治験終了 (EOS).
36 日目	被験者は死亡した．公式な死因は，右頭頂－側頭出血に併発した HAP による敗血症であった．剖検は実施されなかった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，治験薬投与との関連性はないと判断した．敗血症は治験薬の最終投与 17 日後に発現した．高齢の本被験者の基礎疾患・合併症である感染及び慢性腎臓病により説明できる．被験者は 36 日目に死亡し，報告された死因は敗血症であった．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, CRP = C-reactive protein,EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, GNB = Gram-negative bacteria, HAP = hospital-acquired pneumonia, HCAP = healthcare-associated pneumonia, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, TE = treatment-emergent, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term, WBC = white blood cell.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition *前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
Sepsis/ Severe	23	*Acinetobacter baumannii*	Treatment failure CR-GNB	2 μg/mL	Colistin (150 mg, IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g/1.5 g/1 g, IV, q8h)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] Asian 9	VT: creatinie rising PT: 血中クレアチニン増加 SOC: 臨床検査	3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE REDUCED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Vit.D deficiency PT: ビタミンD欠乏 SOC: 代謝および栄養障害	3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: Bleeding per tracheostomy PT: 処置後出血 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	14	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Secretion obstruction PT: 閉塞性気道障害 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 27 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /FATAL	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, adsol red cell preservation system, albumin human, alfacalcidol, amoxi-clavulanico, azithromycin, calcium carbonate, calcium gluconate, calcium polystyrene sulfonate, ceftazidime, chlorphenamine, colistin, dipyridamole, duovent, folic acid, furosemide, glucose, hydralazine, hydrocortisone, iron, lactulose, levofloxacin, magnesium sulfate, meropenem, norepinephrine, omeprazole, oseltamivir, paracetamol, phosphoric acid, phytomenadione, platelets, prednisolone, plasma, potassium, red blood cells, thiamine, vancomycin

[病歴]

合併：末梢静脈疾患，感染性胆嚢炎，慢性閉塞性肺疾患，低マグネシウム血症，敗血症性ショック，低カリウム血症，凝血異常，蜂巣炎，気管気管支炎，喀血，急性腎不全，低アルブミン血症，副腎機能不全

既往：肺結核，肺炎

[経過]

33 日前	末梢静脈疾患 (治験薬投与開始 136 日前)，慢性閉塞性肺疾患，感染性胆嚢炎治験薬投与開始(96 日前), 肺結核 (治験薬投与開始 35 日前) の病歴を有する[redacted]の 8[redacted] 歳アジア人男性が敗血症性ショックを伴う HAP を発現し，治験実施医療機関に入院した．HAP に対し，meropenem が治験薬投与開始 33～24 日前及び治験薬投与開始 19～13 日前に，azithromycin が治験薬投与開始 31～27 日前に, amoxicillin/clavulanate (amoxi-clavulanico) が治験薬投与開始 24～20 日前に，levofloxacin が治験薬投与開始 20～19 日前に，それぞれ投与された．
32 日前	機械的換気が開始され，入院期間中は換気が継続された．
13 日前	被験者の右前腕部に蜂巣炎が発現し，vancomycin が治験薬投与開始 13～6 日前に投与された．
3 日前	被験者は人工呼吸器関連気管気管支炎 (VAT) 及び敗血症を発現し，これらにより敗血症性ショックの別エピソードが発現した．敗血症性ショックに対し，ceftazidime が治験薬投与開始 3～1 日前に投与された．VAT に対し，levofloxacin 及び colistin が治験薬投与開始 1 日

	前～1 日目に投与された.
2 日前	挿管及び人工呼吸器依存状態が長期化していることから，気管切開が施行された.
投与開始日 (1 日目)	被験者の体温が上昇 (39.6°C) し，脈拍数の上昇 (112 bpm) を伴った. 臨床的評価にて高度の疲労，発熱，呼吸困難，浮腫，及び原因となる感染の徴候/症状が認められた. 血液検査にて，白血球 (WBC) 数は基準値内，血中尿素窒素 (BUN) は上昇 (20.6 mg/dL)，クレアチニンは基準値内 (0.78 mg/dL) であった. 喀痰培養にて *A. baumannii* (病原体) 及び *Enterobacter cloacae* (生着菌) が検出された. 被験者は VAT に起因する敗血症患者として治験に登録され，セフィデロコル群に無作為割付けされた. セフィデロコルの投与が開始され，9 日目まで継続された.
3 日目	有害事象として軽度の血中クレアチニン増加 (1.59 mg/dL) が報告された. 本事象により治験薬は 2 g 8 時間間隔から 1.5 g 8 時間間隔に減量された. 治験薬との関連性はないと報告された.
5 日目	早期評価 (EA) が実施された. 臨床的評価にて高度の疲労及び浮腫が認められた. 血液検査にて WBC 数は基準値内，BUN は上昇 (49.3 mg/dL)，クレアチニンは 2.18 mg/dL であった. 喀痰培養は陰性であった. 臨床効果は有効，細菌学的効果は消失であった. 治験薬は腎機能によりさらに 1 g 8 時間間隔に減量された.
9 日目	投与終了 (EOT) 時の評価が実施された. 臨床徴候及び症状として高度の疲労及び中等度の浮腫が認められた. 血液検査にて，WBC 数上昇，BUN 上昇 (89.3 mg/dL)，クレアチニン上昇 (3.24 mg/dL) が認められた. 喀痰培養にて *E. cloacae* (生着菌) が検出された. 臨床効果は有効，細菌学的効果は消失であった.
15 日目	留置カテーテルより採取された尿の培養にて *Enterococcus faecium* が検出された.
16 日目	治癒判定 (TOC) 時評価が実施された. 臨床的評価にて高度の疲労及び軽度の浮腫が認められた. 血液検査にて WBC 数上昇，BUN 上昇 (105.7 mg/dL)，クレアチニン上昇 (3.82 mg/dL) が認められた. 喀痰培養にて *A. baumannii* (病原体) 及び *E. cloacae* (生着菌) が検出された. 細菌学的効果は不変，臨床効果は有効であった.
23 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時評価を行った. 臨床徴候/症状として高度の疲労及び浮腫が認められた. WBC 数は基準値内であったが，BUN 上昇 (69.5 mg/dL) 及びクレアチニン上昇 (2.66 mg/dL) が認められた. 喀痰培養にて *A. baumannii* (病原体) 及び *E. cloacae* (生着菌) が検出された. 細菌学的効果は不変，臨床効果は有効であった.
27 日目	被験者は新たに呼吸困難を発現した. 閉塞性気道障害と同定され，その原因は肺炎及び陳旧性肺結核の陳旧性病変によると考えられる大量喀血であった. 同日，被験者は死亡した. 公式な死因は肺炎による喀血に伴う閉塞性気道障害 (高度) であった.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，閉塞性気道障害の重症度は高度，治験薬及び治験の手順との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，治験薬投与との関連性はないと判断した. 死亡の転帰に至った閉塞性気道障害は治験薬の最終投与 18 日後に発現した. 治験薬投与との関連性を示唆する合理的な可能性はない. 閉塞性気道障害の原因は，肺炎及び陳旧性肺結核の陳旧性病変によると考えられる大量喀血であった. 高齢の本被験者は 27 日目に死亡した. 剖検は実施されず，死亡診断書によると公式な死因は肺炎による喀血に伴う閉塞性気道障害であった.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BUN = blood urea nitrogen, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, GNB = Gram-negative bacteria, HAP = hospital-acquired pneumonia, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VAT = ventilator-associated tracheobronchitis, VT = verbatim term, WBC = white blood cell.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

BAT 群

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Moderate	20	*Acinetobacter baumannii*	Treatment failure CR-GNB	0.25 µg/mL	Colistin (4500000 IU IV), sultamicillin (6 g IV), vancomycin (500 mg IV)	
Study Drug Treatment：BAT (colistin unk IU, IV, given once; sultamicillin 6 g, IV, q8h; 3 g, IV, given once)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 2	VT: Thrombocytopenia PT: 血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: increase of total bilirubin PT: 血中ビリルビン増加 SOC: 臨床検査	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Multiorgan fialure PT: 多臓器不全 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	9 10 2	Yes/ 1, 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /FATAL	
	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	9 10 2	Yes/ 1, 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /FATAL	
[併用薬・併用療法]* albumin human, amiodarone, anidulafungin, argipressin, avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate, aztreonam, biperiden, citalopram, colistin, daptomycin, dexmedetomidine, diprivan, esmolol, furosemide, gentamicin, haloperidol, heparin, hydrocortisone, insulin human, levothyroxine, linezolid, madopar, metoprolol, metronidazole, midazolam, norepinephrine, omeprazole, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), propofol, red blood cells, remifentanil, rifampicin, sucralfate, tigecycline, vancomycin						
[病歴] 合併：甲状腺障害，心房細動，パーキンソン病，右室不全，心臓ペースメーカー挿入，全身性浮腫，胸水，副腎機能不全，慢性疾患の貧血，譫妄，重症疾患ミオパチー，褥瘡性潰瘍，急性腎不全，敗血症 既往：虚血性脳卒中，大動脈弁置換，血胸，肺炎，開胸，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎						
[経過] 46 日前 36 日前	心房細動 (25 年前，時期不明)，虚血性脳卒中，大動脈弁置換，右室不全，パーキンソン病 (16 年前，時期不明)，心臓ペースメーカー挿入 (10 年前，時期不明)，全身性浮腫 (2 カ月前)，褥瘡性潰瘍，副腎機能不全，慢性疾患の貧血，譫妄，重症疾患ミオパチー (1 カ月前) 及び甲状腺障害 (時期不明) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳白人男性が，血胸による出血性ショックのため自宅から一般病棟に再入院した． 人工弁心内膜炎の予防のため，rifampicin 及び pip/tazo (piperacillin/ tazobactam)が治験薬投与						

	開始 33 日前まで及び治験薬投与開始 21 日前に投与された.
33 日前	開胸術後の細菌感染予防のため，リネゾリドの投与が開始された (治験薬投与開始 17 日前まで投与).
21 日前	被験者は集中治療室に移送され，血胸に対し施行した右肺開胸後，1 カ月前 (時期不明) に発現した HAP による呼吸不全により，挿管され連続的強制換気下に置かれた．被験者は血圧低下があり，norepinephrine が 10 日目まで投与された．被験者は，HAP に対する経験的治療として ceftazidime/avibactam (avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate) (治験薬投与開始 21～6 日前), colistin (治験薬投与開始 19～6 日前) 及び vancomycin (治験薬投与開始 17～13 日前) の投与を受けた.
18 日前	急性腎不全が報告された．重症疾患関連副腎機能不全に対し，hydrocortisone が治験薬投与開始 18 日前～10 日目に投与された.
17 日前	真菌感染予防のため anidulafungin が 10 日前まで投与された.
16 日前	*Clostridium difficile* による大腸炎が推定されたため，metronidazole が治験薬投与開始 6 日前まで投与された.
5 日前	被験者は敗血症を発現し，colistin (治験薬投与開始 5 日前～10 日目)，gentamicin (治験薬投与開始 5～2 日前) 及び vancomycin (治験薬投与開始 5 日前～7 日目) が carbapenem 耐性グラム陰性菌 (CR-GNB) に対する抗菌療法として投与された.
2 日前	被験者はさらに *A. baumannii* による血流感染症 (BSI) を発現し，治験責任医師は CR-GNB による前治療失敗と判断した．同日の血液培養にて *A. baumannii* 陽性が確認された.
投与開始日 (1 日目)	被験者は治験のスクリーニングを受け，CR-GNB の前治療失敗に基づき治験に登録された．ベースライン時の BSI の臨床徴候/症状の評価では，中等度の血行動態不安定が認められた．被験者は依然機械的換気下 [吸入酸素濃度 (FiO_2) : 21%] に置かれていた．血液検査にて，白血球 (WBC) 数上昇，活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 延長が認められ，血中尿素窒素 (BUN) は基準値内であった．同日の血液培養は陰性であった. 同日，被験者は BAT 群に無作為割付けされた．colistin 4500000 IU を欧州医薬品庁のガイダンスにより単回投与，sultamicillin を 1 日目に 6 g 8 時間間隔並びに 2 日目に 6 g を 2 回及び 3 g を 1 回，重症感染症に対する地域の標準治療として，また vancomycin 500 mg/day を地域の標準治療として，それぞれ投与した.
2 日目	被験者は投与終了 (EOT) 時評価を完了した．EOT 時評価にて臨床効果は無効，細菌学的効果は判定不能であったため BAT が早期中止となり，EOT 時評価後の *A. baumannii* の最終の感受性検査が実施されたことから，治験責任医師は，tigecycline を開始し 7 日目まで継続した，と報告した．*A. baumannii* が同定された．被験者は貧血に対し赤血球輸血を 1 日目及び 7 日目に受けた. 被験者は依然機械的換気下に置かれていた．臨床的評価にて中等度の血行動態不安定が認められたが，ベースライン以降新たな感染の徴候/症状は認められなかった．同日の血液培養は陰性であった.
3 日目	血液検査の結果は，WBC 数 19.23×10^9/L，aPTT 44.1 秒，アルカリフォスファターゼ (ALP) 147 IU/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 43 IU/L，γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 145 IU/L，C 反応性蛋白 (CRP) 2.80 mg/dL，総ビリルビン (TBL) 1.0 mg/dL であった．尿検査の結果は，尿潜血陽性，尿タンパク陽性，WBC 30～40/強拡大視野 (HPF) (基準値：0～9.9)，赤血球 80～90/HPF (基準値：0～4) であった.
7 日目	有害事象として中等度の血中ビリルビン増加 (1.6 mg/dL) が報告された．転帰は回復せず，治験責任医師は治験薬との関連性はなしと判断した．敗血症に対し，daptomycin が 7～9 日目に投与された.
9 日目	治癒判定 (TOC) が完了した．被験者に発熱はなく，機械的換気下 (FiO_2 : 25%) であった．臨床的評価にて中等度の血行動態不安定が認められたが，ベースライン以降新たな感染の徴候/症状は認められなかった．血液検査にて WBC 数，ALP，AST，GGT 及び TBL の上昇並びに aPTT の延長が認められた．尿検査にて，尿沈渣の WBC は ＞100/HPF であった．同日，血液培養にて *Pseudomonas aeruginosa* が同定された．臨床効果は無効であり，細菌学的効果は判定不能であった. 同日 [redacted] 時 [redacted] 分頃，被験者が膿性呼吸器分泌物及び血行動態不安定の悪化を伴う高度の低酸素血症 (動脈血酸素分圧/FiO_2＜100) を発現し，昇圧剤を増量したと，治験責任医師が報告した．胸部 X 線検査にて，両側性に下肺野に新たな浸潤影が認められた．気管吸引液の培養にて *P. aeruginosa* 及び *Klebsiella pneumoniae* が病原体として同定され，血液培養にて *P. aeruginosa* が分離された. 同日，重篤な有害事象である *P. aeruginosa* に起因する VAP 及び BSI による敗血症性ショックが報告され，これにより重篤な有害事象である多臓器不全に至った．同日，敗血症性

	ショックに対し colistin 及び aztreonam が開始され，補液，昇圧剤及びステロイドとともに 10 日目まで継続された．
10 日目	敗血症性ショックに対し，argipressin とともに gentamicin が開始された．重篤な有害事象である敗血症性ショック及び多臓器不全の転帰は死亡であり，同日，被験者は死亡した．剖検は実施されなかった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症性ショック及び多臓器不全の重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，いずれの事象も試験治療との関連性はないと判断した．敗血症性ショック及び多臓器不全は治験薬の投与開始 9 日目に発現した． 敗血症性ショックは，二次的な BSI を伴う *Pseudomonas* に起因する VAP によるものであった．高齢の本被験者の基礎疾患である種々の病態，急性腎不全及び敗血症により原因が説明できる． 高齢の本被験者は 10 日目に死亡した．死亡診断書によると，死亡の直接の原因は細菌性肺炎及びグラム陰性菌敗血症による多臓器不全及び敗血症性ショックであった．死因に寄与した病的状態は，血胸，心房細胞による大動脈弁置換，心臓ペースメーカー挿入，気管切開及びパーキンソン病であった．	

ALP = alkaline phosphatase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, aPTT = activated partial thromboplastin time, AST = aspartate aminotransferase, BAT = best available therapy, BSI = blood stream infection, BUN = blood urea nitrogen, CR = carbapenem resistance, CRP = C-reactive protein, EOT = end of treatment, FiO_2 = fraction of inspired oxygen, GGT = gamma glutamyl transferase, GNB = Gram-negative bacteria, HAP = hospital- acquired pneumonia, HPF = high-power field, ID = identification, IU = international unit, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TBL = total bilirubin, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term, WBC = white blood cell.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法．

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Severe	22	*Klebsiella pneumoniae*	Treatment failure CR-GNB	8 µg/mL	Colistin (12000000 IU IV), Fosfomycin (24 g IV)	
Study Drug Treatment：BAT (fosfomycin 4 g q4h, 6 g q6h, 6g q12h; IV; colistin 6000000 U q12h, 3000000 U q24h; IV; meropenem 2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] White 10	VT: Refractory septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	16 17 2	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /FATAL	
[併用薬・併用療法]* albumin human, amlodipine, bemiparin, cefepime, colistin, daptomycin, enema (VT), erythromycin, erythropoietin human, fentanyl, flumazenil, fondaparinux, fosfomycin, furosemide, ibuprofen, intubation (VT), iron, lactulose, madopar, meropenem, micafungin, midazolam, morphine, nasogastric tube (VT), nifedipine, norepinephrine, omeprazole, paracetamol, phytomenadione, plasma, propofol, red blood cells, remifentanil, sucralfate, tracheostomy (VT), vancomycin						
[病歴] 合併：パーキンソン病，意識レベルの低下，急性腎不全，急性肝不全，低アルブミン血症，発熱，貧血，低血圧，敗血症性ショック，呼吸不全，カンジダ感染，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，血小板減少症，敗血症性脳症 既往：高血圧，イレウス						
[経過]						
20 日前	[redacted]の 7[redacted] 歳白人女性が 20 年前 (時期不明) から罹患するパーキンソン病のため，自宅から治験実施医療機関に入院した．被験者は意識レベルの低下，急性腎不全及び虚血性急性肝不全を有していたと報告された．同日，被験者に呼吸不全が発現し，挿管され，機械的換気下に置かれ，集中治療室に移された．					
17 日前	機械的換気は中止された．					
13 日前	被験者は発熱し，血液培養から *K. pneumoniae* が分離された．同日より daptomycin が投与開始され，治験薬投与開始 12 日前まで投与された．また，cefepime が投与開始され，治験薬投与開始 7 日前まで投与された．					
10 日前～1 日目	colistin が静脈内投与された．					
9 日前	被験者の全身状態はイレウス，低血圧，敗血症性ショック及び呼吸不全の発現とともに悪化した．同日，被験者は再び挿管され，機械的換気下に置かれた．血液培養の再検で *K. pneumoniae* の検出が報告された．					
8 日前	fosfomycin が 1 日目まで投与された．カンジダ感染が疑われ，micafungin が 13 日目まで投与された．					
7 日前	*C. difficile* 大腸炎が疑われ，vancomycin が 4 日目まで投与された．					
5 日前	tigecycline が治験薬投与開始 3 日前まで投与された．イレウスに経口 erythromycin が治験薬投与開始 1 日前まで投与された．					
4 日前	被験者に血小板減少症が発現した．					
投与開始日 (1 日目)	被験者は BSI と診断された (感染の発現日は治験薬投与開始 13 日前). 被験者はスクリーニング後 BAT 群に無作為割付けされた．SOFA スコアが 16 であり，治験薬投与開始 2 日前に得られた血液培養で *K. pneumoniae* が分離された．fosfomycin が 9 日目まで投与された．					
2 日目	colistin が 9 日目まで投与された．					
4 日目	早期評価 (EA) 時，SOFA スコアは 17 であり，血液培養は陰性であった．臨床効果は無効及び細菌学的効果は消失と判断された．					

8 日目	meropenem が 9 日目まで投与された.
10 日目	投与終了 (EOT) 時，SOFA スコアは 18 であり，血液培養は陰性であった．臨床効果は無効，細菌学的効果は判定不能と判断された.
10～17 日目	meropenem，fosfomycin 及び colistin が投与された.
16 日目	臓器不全 (呼吸器，腎臓，肝臓) は持続していた．被験者の状態は難治性敗血症性ショックを伴いさらに悪化した.
17 日目	被験者は難治性敗血症性ショックのため死亡した．剖検は実施されなかった.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症性ショックの重症度は高度，治験薬又は治験手順との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，敗血症性ショックと治験薬との関連性はないと判断した．本事象については、被験者が高齢であること，並びに基礎疾患に敗血症性ショック，多臓器不全 (急性腎不全，急性肝不全，呼吸不全)，持続感染及び持続的静静脈血液透析があったことより説明可能である.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, EA = Early Assessment, EOT = End of Treatment, ID = identification, IU = international unit, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, GNB = Gram-negative bacteria, q4h = every 4 hours, q6h = every 6 hours, q12h = every 12 hours, q24h = every 24 hours, TE = treatment-emergent, PT = preferred term, SOC = system organ class, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Severe	14	*Klebsiella pneumoniae*	Positive rapid diagnostic test (Xpert Carba-R)	4 μg/mL	Colistin 150 mg IV, phosphomycine 3 g oral	
Study Drug Treatment：BAT (colistin 300 mg loading dose; 150 mg q24h, phosphomycine 3 g q24h)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] White 6	VT: elevated creatine level PT: 血中クレアチン増加 SOC: 臨床検査	3	No/ / Yes	SEVERE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: metabolic acidosis PT: 代謝性アシドーシス SOC: 代謝および栄養障害	6 6 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: respiratory arrest PT: 呼吸停止 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 6 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: acute renal failure PT: 急性腎不全 SOC: 腎および尿路障害	6 6 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*
budesonide，cefuroxime，combivent，esomeprazole，fosfomycin，furosemide，lactulose，magnesium sulfate，metoclopramide，neurobion/00176001/，red blood cells

[病歴]
合併：慢性閉塞性肺疾患，貧血，良性前立腺肥大症，便秘，血中尿素増加，血中クレアチニン増加，低マグネシウム血症
既往：心不全

[経過]

25 日前　慢性閉塞性肺疾患 (20 年前)，良性前立腺肥大症 (2 年前，時期不明)の病歴を有する[redacted]の 8[redacted] 歳白人男性が腎瘻カテーテルを挿入され，治験薬投与開始 11 日前にカテーテルが交換された．

6 日前　血中尿素窒素及び血中クレアチニン増加が発現した．

4 日前　cefuroxime 500 mg が 24 時間間隔で治験薬投与開始 4～3 日前に投与された．

1 日前　被験者は両側の腎瘻カテーテルに関連する複雑性尿路感染症 (cUTI) により入院した．迅速診断検査 (Xpert Carba-R) で尿検体に carbapenem 耐性が確認され，本治験へのスクリーニングが行われた．尿検体は尿中白血球エステラーゼが 3+であり，血液検査で白血球数が 12.14×10^9/L であった．被験者は cUTI の臨床診断により治験に登録され，BAT 群に無作為割付けされた．

投与開始日 (1 日目)　治療が開始され，colistin，phosphomycine が投与された．尿培養検体が留置カテーテルから採取され，carbapenem 耐性 *Klebsiella pneumoniae* が認められた．スクリーニング時のクレアチニン値はわずかに上昇していた．

3 日目 [早期評価 (EA)]　臨床効果が評価され，無効が報告されたが，細菌学的評価は実施されなかった．血液検査結果で白血球数の上昇が認められた．留置カテーテルから尿が採取され，尿中白血球エステラーゼが 6+，細菌は検出されなかった．クレアチニン値は 2.84 mg/dL であった．

6 日目	クレアチニンが上昇を続け，被験者の状態が悪化した．被験者は代謝性アシドーシスを呈していた．同日，重篤な有害事象である急性腎不全及び代謝性アシドーシスが報告された．さらに被験者の代謝性アシドーシスがいっそう悪化したことが報告され，重篤な有害事象である呼吸停止が報告された．急性腎不全，代謝性アシドーシス及び呼吸停止の転帰は死亡であった．被験者は 6 日目に死亡した．

Renal Function Tests

Visit	Blood Urea Nitrogen (RR = 6 to 20)	Serum Creatinine (RR = 0.67 to 1.17)	Creatinine Clearance
Screening/Baseline	47 mg/dL	1.95 mg/dL	18.4 mL/min
Early Assessment	48 mg/dL	2.84 mg/dL	12.6 mL/min
Day 4	48 mg/dL	3.06 mg/dL	NA
Day 5	44 mg/dL	3.57 mg/dL	NA
End of Study	49 mg/dL	3.79 mg/dL	NA

[担当医師コメント]
治験責任医師は，急性腎不全，代謝性アシドーシス及び呼吸停止の重症度は高度，これらの重篤な有害事象は colistin との関連性があり，クレアチニン値の上昇に起因すると報告した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，急性腎不全，代謝性アシドーシス及び呼吸停止は colistin 療法との関連性があり，治験手順との関連性はないと判断した．時間的関係に基づき，colistin の関与は除外できない．colistin 療法によりクレアチニン値が上昇し，そのために急性腎不全に関連する代謝性アシドーシス及び呼吸停止が発現した．本被験者は 6 日目に死亡し，死因は急性腎不全であった．剖検は実施されなかった．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, CR = carbapenem resistance, cUTI = complicated urinary tract infection, EA = early assessment, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, NA = not available, PT = preferred term, q24h = every 24 hours, RR = reference range, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
VAP/ Severe	22	*Klebsiella pneumoniae*	Positive rapid diagnostic test (Xpert Carba-R)	4 μg/mL	Tigecycline (150 mg IV), Colistin (50 mg IV)	
Study Drug Treatment：BAT (tigecycline 50 mg q24h IV; colistin 150 mg q24h IV; meropenem 1g q24h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 8[redacted] White 12	VT: increase of INR PT: 国際標準比増加 SOC: 臨床検査	3 11 9	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: worsening of sepsis PT: 敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	4 10 7	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE INCREASED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: elevated liver function tests PT: 肝機能検査異常 SOC: 臨床検査	4 13 10	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: invasive candidiasis PT: 全身性カンジダ SOC: 感染症および寄生虫症	4 13 10	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: carrdiac arrest PT: 心停止 SOC: 心臓障害	11 11 1	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: worsening of chronic disease anemia (low hemoglobin) PT: 慢性疾患の貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	13 14 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: decrease of platelet PT: 血小板数減少 SOC: 臨床検査	13 15 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: worsening of chronic disease anemia (low hemoglobin) PT: 慢性疾患の貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	21 22 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	22 24 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

VT: septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	23	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: carrdiac arrest (time:[redacted]) PT: 心停止 SOC: 心臓障害	24 24 1	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: cardiac arrest (time:[redacted]) PT: 心停止 SOC: 心臓障害	24 24 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ FATAL

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, acetylsalicylic acid, albumin human, amiodarone, ascorbic acid, atorvastatin, bisoprolol, calcium picken, calcium polystyrene sulfonate, chondroitin, clarithromycin, colistin, enoxaparin, epinephrine, fentanyl, furosemide, fusidic acid, glyceryl trinitrate, heparin, hamamelis virginiana, hydrocortisone, insulin, lactulose, lead acetate, lidocaine, magnesium sulfate, menadione, meropenem, metoprolol, methylprednisolone, micafungin, midazolam, moxifloxacin, norepinephrine, pantoprazole, paracetamol, phosphate, plasma, potassium, ranitidine, red blood cells, rocuronium, salbutamol, sodium bicarbonate, sodium unacid/00917901/, swiss-kal eff, tigecycline, vancomycin, vitamin b complex, warfarin

[病歴]

合併：糖尿病，高血圧，慢性疾患の貧血，慢性閉塞性肺疾患，心筋虚血，うっ血性心不全，慢性腎臓病，血液透析，急性呼吸不全，創壊死，褥瘡性潰瘍，無尿，低アルブミン血症，敗血症

既往：肺炎，尿路感染

[経過]

12 日前　糖尿病 (17 年前，時期不明)，高血圧，慢性疾患の貧血及び慢性閉塞性肺疾患 (6 年前，時期不明)，慢性虚血性心疾患 (約 6 年前)，うっ血性心不全 (4 年前，時期不明)，慢性腎不全 (3 年前)，肺炎 (治験薬投与開始 44～39 日前，入院を伴う) の病歴を有する[redacted]の 8[redacted] 歳白人女性が急性呼吸不全及び肺炎のために自宅から入院した．治験責任医師の報告によれば，被験者は慢性腎不全により 2 日に 1 回の血液透析を受けていた．同日仙骨及び右肩甲骨領域のグレード 1 の褥瘡性潰瘍が左足の創壊死とともに報告された．以前の病院の集中治療室 (ICU) 入院中に尿培養から *Enterococcus* sp.が分離され，気管吸引液から *Klebsiella* sp.が分離された．直腸スワブ培養から vancomycin 耐性 *Enterococcus* が分離された．ampicillin/sulbactam (unacid/00917901/), clarithromycin が治験薬投与開始 12～6 日前に投与された．治験薬投与開始 12 日前に被験者は機械的換気下におかれ，無尿が報告された．(市中) 肺炎に対し moxifloxacin が治験薬投与開始 6～2 日前に投与された．

2 日前　被験者は現在の病院の ICU に移送された．同日に vancomycin が，治験薬投与開始 1 日前～1 日目に tigecycline，colistin が投与された．

投与開始日 (1 日目)　被験者は VAP の診断により治験に登録された．胸部 X 線検査で右下肺野に斑状の浸潤影が認められた．同日の迅速診断検査では Xpert Carba-R で NDM 及び OXA48 遺伝子陽性であった．2 日前に採取された気管吸引液及び血液培養はいずれも *Klebsiella pneumoniae* 陽性であった (結果は 1 日目)．

1 日目に被験者は BAT 群に無作為割付けされた．colistin (150 mg 1 日 2 回)，tigecycline (50 mg 1 日 2 回) が投与された (12 日目まで)．1～2 日目に amiodarone が投与された．

3 日目　気管吸引液培養から carbapenem 耐性 *K. pneumoniae* が検出された．

4 日目　早期評価 (EA) 時，胸部 X 線検査で，スクリーニング時と比較して肺野に変化は認められなかった．血液検体の結果は，白血球数 (30.24×10^9/L) 及び好中球が上昇していた．重篤な有害事象である肝機能検査異常 (基準値上限の 8 倍までの上昇) が発現し，アラニンアミノトランスフェラーゼが 322.7 U/L (基準値≤ 33)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 364.7 U/L (基準値≤ 32)，プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) が 3.69 (基準値 0.8～1.2) であった．気管吸引液培養は陽性であり，*K. pneumoniae* 及び *Morganella morganii* が同定された (5 日目)．臨床効果は無効と判定された．4 日目に臨床効果無効 (変更理由) により meropenem 1 g 24 時間間隔の投与が追加された (12 日目まで)．同日軽度の有害事象である全身性カンジダ (侵襲性カンジダ症) が報告された (治験薬との関連性なし)．

	micafungin が 12 日目まで投与された．治験責任医師は，この有害事象は 13 日目に回復したと報告した． 4 日目に有害事象である敗血症の悪化が報告された．本事象の転帰は 10 日目に回復，因果関係については BAT の無効と関連性ありと報告された．
11 日目	重篤な有害事象である心停止 (1 件目) が報告された．治験責任医師は，10 分間の蘇生術が成功して被験者は蘇生したと報告した．心停止の前に被験者は抜管されていたが，心肺蘇生後に再挿管され，ICU 入院が延長された．
12 日目	投与終了 (EOT) 時，胸部 X 線検査では，ベースライン時と比較して変化は認められなかった．臨床効果は無効，細菌学的効果は不変と判定された．無効判定後の 12～23 日目に抗生剤は投与されなかった．
13 日目	軽度の有害事象である血小板数減少 (治験薬との関連性なし) が報告された．本事象の転帰は 15 日目に回復と報告された．
16 日目	気管吸引液培養 (13 日目に採取) から *K. pneumoniae* が分離された．
18 日目	18～22 日目に新鮮凍結血漿製剤が輸血された．
19 日目	治癒判定 (TOC) 時，胸部 X 線検査では，スクリーニング時と比較して変化は認められなかった．気管吸引液培養は依然として carbapenem 耐性 *Klebsiella* 及び *Pseudomonas aeruginosa* 陽性であった．臨床効果は無効，細菌学的効果は不変と判定された．
21 日目	軽度の有害事象である慢性疾患の貧血 (ヘモグロビン低値) (治験薬との関連性なし) が報告され，翌日回復した．
23 日目	ICU 入院の 25 日目，重篤な有害事象である敗血症性ショックが発現した．colistin，tigecycline，meropenem を含む抗生剤が開始された．
24 日目	被験者の強心療法中に重篤な有害事象である心停止 (2 件目) が発現した．心肺蘇生術が開始され，その 4 分後に被験者は蘇生した．同日，重篤な有害事象である心停止 (3 件目) が発現した．30 分間の蘇生処置及びその後のアドレナリン注射にもかかわらず，被験者は死亡した．治験責任医師は，被験者は敗血症の罹患中に発現した心肺停止により死亡したと報告した．

Inflammatory Indices

Visit	White Blood Cell Count (RR = 4.4 to 11.3)	C-reactive Protein (RR = 0 to 5)	Body Temperature
Screening/Baseline	35.29×10^9/L	78.77 mg/dL	37.1°C
Early Assessment	30.24×10^9/L	185.95 mg/dL	37.1°C
End of Treatment	10.06×10^9/L	75.84 mg/dL	36.6°C
Test of Cure	8.09×10^9/L	74.35 mg/dL	36.7°C

Liver Function Tests

Visit	AST (RR = 0 to 32)	ALT (RR = 0 to 33)	ALP (RR = 35 to 104)	GGT (RR = 6 to 42)	Total Bilirubin (RR = 0 to 1.2)
Screening/Baseline	11.1 U/L	11.7 U/L	96 U/L	17 U/L	0.78 mg/dL
Early Assessment	364.7 U/L	322.7 U/L	107 U/L	14 U/L	0.52 mg/dL
End of Treatment	32.1 U/L	27.9 U/L	158 U/L	10 U/L	0.96 mg/dL
Test of Cure	46.1 U/L	24.4 U/L	212 U/L	17 U/L	1.19 mg/dL

Coagulation Tests

Visit	Platelet Count (RR = 149 to 409)	aPTT (RR = 24 to 35)	PT-INR (RR = 0.8 to 1.2)
Screening/Baseline	267×10^9/L	33.5 sec	0.98
Early Assessment	104×10^9/L	64.3 sec	3.69
End of Treatment	97×10^9/L	75.6 sec	3.83
Test of Cure	300×10^9/L	62.1 sec	1.87

[担当医師コメント] 治験責任医師は，肝機能検査異常の重症度は高度，治験薬との関連性はなく，敗血症及び臨床効果無効に起因すると報告した．敗血症性ショックの重症度は高度，因果関係については BAT の臨床効果無効との関連性があると報告した．心停止の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．
[治験依頼者の見解] 発現日が 24 日目の心停止 (死亡の転帰) 及び敗血症性ショックは試験治療の最終投与 12 日後に発現した． 発現日が 11 日目の心停止は試験治療の投与開始 11 日目に発現した． 肝機能検査異常は試験治療の投与開始 4 日目に発現した． 因果関係については，心停止及び肝機能検査異常は治験薬との関連性はないと判断した．高齢の本被験者には敗血症，糖尿病，高血圧，慢性虚血性心疾患，呼吸不全，うっ血性心不全及び血液透析中の慢性腎不全の基礎疾患があることから別の原因が示唆される． 敗血症性ショックの因果関係については，試験治療との関連性はあると判断した．EOT 時，臨床効果は無効，細菌学的効果は不変であった (BAT 療法の無効)．3 日間の BAT 試験療法にもかかわらず，被験者の気管吸引液培養からは依然として carbapenem 耐性 *K. pneumoniae* が検出された． 高齢の本被験者は 24 日目に死亡した．本報告の時点では，死因は慢性腎不全に伴う敗血症及びうっ血性心不全であった．剖検は実施されなかった．

ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, aPTT = activated partial thromboplastin time, AST = aspartate aminotransferase, BAT = best available therapy, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOT = end of treatment, ICU = intensive care unit, GGT = gamma glutamyl transferase, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, PT-INR = prothrombin time-international normalized ratio, q24h = every 24 hours, RR = reference range, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
VAP/ Severe	12	*Acinetobacter baumannii, Enterobacter asburiae*	Treatment failure (CR-GNB)	*A. baumannii*, 1 µg/mL; *E. asburiae*, 0.5 µg/mL	Trimethoprim-sulfamethoxazole (1920 mg IV)	
Study Drug Treatment：BAT (ciprofloxacin 400 mg q12h IV; trimethoprim-sulfamethoxazole 1920 mg q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 9	VT: Thrombocytopenia PT: 血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	2 7 6	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Shock PT: ショック SOC: 血管障害	11 11 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Agitation PT: 激越 SOC: 精神障害	12 13 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Bradycardia PT: 徐脈 SOC: 心臓障害	14 14 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetazolamide，acetylsalicylic acid，atorvastatin，bactrim，bisoprolol，blood cells packed human，brotizolam，calcium carbonate，carbohydrates nos w/fatty acids nos/minerals，ciprofloxacin，clonazepam，clopidogrel，enoxaparin，esomeprazole，fentanyl，folly catheter insertion (VT)，heparin，hydrocortisone，insulin aspart，insulin glargine，insulin glulisine，ipratropium，lactulose，magnesium citrate，metamizole，midazolam，nasogastric tube insertion (VT)，norepinephrine, paracetamol, percutaneous tracheostomy (VT), pip/tazo (piperacillin/tazobactam), potassium, prednisone, propofol，reducto，resuscitation (VT)，salbutamol，sodium bicarbonate，sodium chloride，thiamine，vasopressin

[病歴]
合併：心筋虚血，肺腺癌，糖尿病，高脂血症，高血圧，タバコ使用者，慢性閉塞性肺疾患，小球性貧血，肺部分切除，低カリウム血症，低血圧，敗血症性ショック
既往：心筋梗塞，頚動脈球腫瘍，肺部分切除，白内障，末梢血管障害，冠動脈形成，便秘，敗血症

[経過]

57 日前	虚血性心疾患及び心筋梗塞 (治験薬投与開始 22 年前，時期不明)，頚動脈球腫瘍 (治験薬投与開始 16 年前)，肺腺癌及び肺部分切除 (右肺下葉) (治験薬投与開始 9 年前)，糖尿病 (治験薬投与開始 8 年前)，重度喫煙者 (治験薬投与開始 7 年前)，慢性閉塞性肺疾患 (治験薬投与開始 1 年前，時期不明)，末梢血管疾患 (治験薬投与開始 211 日前)，右冠動脈形成術 (治験薬投与開始 210 日前) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳白人男性が，肺部分 (左肺前上葉) 切除術の術前検査のため自宅から一般病棟へ入院した．
56 日前	被験者は退院し帰宅した (詳細情報不明)．
54 日前	被験者は肺腺癌に対する左肺上葉切除術のため，再度一般病棟へ待機的に入院した．
53 日前	左肺上葉切除術が行われた．
49 日前	被験者は術後，機械的換気を必要とした．肺予備能低下のため，抜管を試みたが失敗したと報告された．
30 日前	被験者は集中治療室に移動した．

21 日前	被験者に敗血症が発現した.
13 日前	被験者は一般病棟に戻った.
11 日前	ciprofloxacin による治療が開始され，pip/tazo (piperacillin/tazobactam) が 1 回投与された.
1 日前	気管吸引液培養から *A. baumannii* 及び *E. asburiae* が同定された. 被験者に敗血症性ショックが発現し，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，norepinephrine 及び vasopressin が投与された.
投与開始日 (1 日目)	スクリーニング/ベースライン時, 被験者は VAP と診断された (感染の発現日は治験薬投与開始 1 日前). 胸部 X 線検査で左肺前上葉切除術後の左肺浸潤影が認められた. 気管吸引液培養から *A. baumannii* 及び *E. asburiae* が同定された. 被験者は BAT 群に無作為割付けされ，trimethoprim/sulfamethoxazole (bactrim) 及び ciprofloxacin の投与が開始された.
3 日目	早期評価 (EA) 時，胸部 X 線検査でスクリーニング時からの悪化が認められた (左肺前上葉切除術後の顕著な左肺浸潤影を伴う両肺の浸潤及び胸水の疑い). 気管吸引液培養は陰性であった. 臨床効果は無効と判断された.
9 日目	投与終了 (EOT) 時, trimethoprim/sulfamethoxazole (bactrim) 及び ciprofloxacin の投与が完了した. 胸部 X 線検査では前回から改善が認められた (両肺の浸潤と左肺野に軽度の改善). 気管吸引液検体が採取され，*A. baumannii* 及び *Serratia marcescens* が同定された. 臨床効果は有効，細菌学的効果は不変と判断された.
11 日目	規定外検査時, 胸部 X 線検査ではスクリーニング/ベースライン時からの改善が認められた. 気管吸引液培養から *A. baumannii* が同定された. 同日，被験者に治験薬と関連性のない事象である軽度のショックが発現し，norepinephrine が投与された. 本事象は，同日回復したと報告された.
14 日目	治験薬の最終投与 5 日後，被験者に重篤な有害事象である徐脈が発現し，その後心静止に至った. 蘇生術が開始され重炭酸が投与されたが，同日死亡した.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，徐脈の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，徐脈と治験薬との関連性はないと判断した. 著明な心筋梗塞の病歴を有する寝たきりの高齢の本被験者において，本事象は虚血性心疾患に起因している可能性がある.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, CR = carbapenem resistance, EA = Early Assessment, EOT = End of Treatment, GNB = Gram-negative bacteria, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Severe	18	*Pseudomonas aeruginosa*	Blood culture with pseudomonas CR	1 µg/mL	Ceftazidime (2g q8h IV), ciprofloxacin (400 mg q12h IV)	
Study Drug Treatment：BAT (ceftazidime 2 g q8h IV; ciprofloxacin 400 mg q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 15	VT: diarreha PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	2 4 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: anxiety PT: 不安 SOC: 精神障害	3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: depression PT: うつ病 SOC: 精神障害	3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: abdominal pain PT: 腹痛 SOC: 胃腸障害	3 4 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: penile and scrotum wounds PT: 創傷 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: episodes of hypotension PT: 低血圧 SOC: 血管障害	4 17 14	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: candiduria PT: カンジダ尿 SOC: 感染症および寄生虫症	6 16 11	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: increased creatinine creatinine on [redacted] is 1.47 PT: 血中クレアチニン増加 SOC: 臨床検査	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE REDUCED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: vomiting PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	10 11 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: diarreha PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	10 13 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: edema left hand PT: 末梢性浮腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	11 15 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: increased wbc PT: 白血球数増加 SOC: 臨床検査	12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: anisocoria PT: 瞳孔不同 SOC: 眼障害	13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: status epilepticus PT: てんかん重積状態 SOC: 神経系障害	13	Yes/ 6/ Yes	SEVERE/ RELATED	DRUG WITHDRAW N/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: coffee ground PT: 吐血 SOC: 胃腸障害	14 14 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: melena PT: メレナ SOC: 胃腸障害	14 14 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: right leg erythma PT: 紅斑 SOC: 皮膚および皮下組織障害	15 15 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	19 19 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED

VT: low blood pressure PT: 低血圧 SOC: 血管障害	19 20 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: general deterioration PT: 全身健康状態低下 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	24 24 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /FATAL

[併用薬・併用療法]*

akwa tears/01635801/, albumin human, amikacin, amphotericin B, anidulafungin, blood cells packed human, bromhexine, brotizolam, ceftazidime, chloramphenicol, ciprofloxacin, clonazepam, colistin, enoxaparin, erythromycin, escitalopram, fentanyl, fluconazole, furosemide, hemodialysis (VT), hemofiltration (VT), insulin porcine, ipratropium, levetiracetam, loperamide, magnesium sulfate, meropenem, metamizole, metoclopramide, midazolam, midodrine, morphine, mupirocin, norepinephrine, omeprazole, pantoprazole, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), potassium, potassium phosphate dibasic, propofol, propranolol, quetiapine, red blood cells, remifentanil, salbutamol, senna alexandrina, sodium bicarbonate, thiamine, tramadol, vancomycin

[病歴]

合併：心房細動，脂質異常症，リウマチ性心疾患，良性前立腺肥大症，うっ血性心不全，高血圧，睡眠時無呼吸症候群，大動脈弁置換，僧帽弁置換，脊柱管狭窄症，心臓ペースメーカー挿入，貧血，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，全身性浮腫，低アルブミン血症，高ビリルビン血症，血中尿素増加，機械的換気，血中アルカリホスファターゼ増加，肺炎，低マグネシウム血症，アシドーシス，国際標準比増加，横隔膜下膿瘍，乏尿，敗血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，高血糖，ブドウ球菌性菌血症，低体温，低リン酸血症，創傷

既往：三尖弁修復，脳血管発作，結腸癌，結腸切除，直腸出血，バクテロイデス性菌血症，腹膜炎，回腸瘻造設，真菌性腹膜炎，開腹，術後創感染，全身性カンジダ，シュードモナス菌性肺炎，上腹部痛，嘔吐，低カリウム血症，腎不全

[経過]

59 日前	リウマチ性心疾患，うっ血性心不全，心房細動及び脳血管発作の病歴を有する[redacted]の 6[redacted] 歳白人男性が，結腸の腺癌で腹腔鏡下横行結腸切除を受けた．
55 日前	術後消化管出血が発現し，被験者は集中治療室 (ICU) に移動し，腸管壊死及び便性腹膜炎のため右側結腸切除及び回腸瘻造設の開腹手術を受けた．血液培養で *B. fragillis* が検出された．
54 日前	vancomycin が投与された．
51 日前	被験者はデブリードマンのために別の開腹手術を受けた．採取された腹水から *C. glabrata*，*Enterococcus faecium* 及び *C. krusei* が検出された．
46 日前	*C. koseri* が報告された (手術部位感染)．
45 日前	血液培養で *C. glabrata* が検出された．被験者は amphotericin，ciprofloxacin 及び anidulafungin の投与を受けた．
38 日前	被験者は再度 ICU に移動した．
28 日前	被験者は機械的換気下に置かれた．
19 日前	被験者に緑膿菌性肺炎 (*Pseudomonas* 菌性肺炎) が発現した．meropenem が投与され，被験者は全快した．
14 日前	コンピュータ断層撮影で左側横隔膜下膿瘍が認められ，膿瘍は除去された．膿瘍検体で *E. faecium* が検出され，被験者は meropenem を投与され，臨床状態は改善し，内科病棟に移動した．
6 日前	敗血症性ショックが発現し，肺炎が疑われ被験者は ICU に再度移動し，meropenem (治験薬投与開始 5 日前～1 日目の投与が開始された．呼吸器検体 (治験薬投与開始 5 日前及び 3 日前) 及び血液検体 (治験薬投与開始 3 日前) で carbapenem 耐性 *P. aeruginosa* が検出された．
3 日前	*S. capitis* 性菌血症に vancomycin 1 g が 24 時間間隔で 4 日目まで追加された．
1 日前	*Pseudomonas* 菌血症に amikacin 1000 mg が単回投与された．
投与開始日 (1 日目)	スクリーニング/ベースライン時，胸部 X 線検査から肺炎の所見は認められず，その後被

	験者は BSI と診断され，本治験に登録された．気管吸引液の細菌学的検査検体から白血球多形 (2+, 10-24, 中等度) 及び扁平上皮細胞 (1+, <10, few) が認められた．グラム陰性桿菌が同定された．スクリーニング/ベースライン時に病原体の *P. aeruginosa* が同定された．被験者は BAT 群に無作為割付けされ，ceftazidime 及び ciprofloxacin の投与が開始された．スクリーニング時の血清クレアチニン (0.69 mg/dL) は基準値範囲内 (0.67～1.17 mg/dL) であった．乏尿及び水分過負荷予防のため血液濾過が開始された．
3 日目	早期評価 (EA) 時，血液検体の細菌学的検査から病原体は同定されなかった．臨床効果は無効と判断された．
4 日目	血液濾過を終了した．
5 日目	vancomycin が 6 日目まで 500 mg 24 時間間隔に減量された．
6 日目	2 日目の血液培養検体から ciprofloxacin 耐性 *Pseudomonas* が検出され，ciprofloxacin の治療効果は良好であったが，ciprofloxacin を colistin に変更した．
7 日目	治験薬と関連性のない事象である中等度の血中クレアチニン増加 (1.47 mg/dL) が報告された．本事象のため治験薬は減量されたが上昇したクレアチニン値に変化はなかった．
8 日目	ciprofloxacin での治療が再開され，colistin は中止された．vancomycin が 12 日目まで 500 mg 24 時間間隔で再開された．
9 日目	留置尿道カテーテルから採取した細菌学的検査検体から，*Candida parapsilosis* (定着菌，菌量 $>1\times10^5$) が認められた．
12，13 日目	カンジダ尿のため静脈内投与用 fluconazole が投与された．
13 日目	被験者に重篤な有害事象であるてんかん重積状態が発現し，治験責任医師によって ciprofloxacin と関連性があると判断され，ciprofloxacin は中止された．ceftazidime は継続された．
14 日目	被験者のクレアチニンは 2.97 mg/dL に上昇し，血液透析が開始された．
15 日目	治験責任医師は，ceftazidime が被験者の痙攣を悪化させた可能性を否定できないと考えたため投与終了 (EOT) 時検査を実施した．ceftazidime は，クレアチニン上昇のため 2 g から 1 g に減量され，誤って 18 日目まで継続された．colistin の投与を行ったことから，臨床効果は無効と判断された．血液培養は実施されなかった．
19 日目	治癒判定 (TOC) 時，臨床効果は無効，細菌学的効果は消失と報告された．血液培養は陰性であった．血清クレアチニン (2.76 mg/dL) は上昇したままであり，血清カリウムも 7.9 mEq/L (基準値範囲：3.5～5.2 mEq/L) と高かった．被験者の症状は悪化し続けた．低血圧が発現した．
24 日目	腎機能が悪化し，てんかん重積状態が持続し，被験者は死亡した．剖検は実施されなかった．

Renal Function Tests

Visit	Blood Urea Nitrogen (RR = 15 to 45 mg/dL)	Serum Creatinine (RR = 0.67 to 1.17 mg/dL)	Creatinine Clearance (mL/min)
Screening/Baseline	26.13	0.69	128.62
EA	16.6	0.47	188.82
Day 14	108.74	2.97	NA
EOT	79.8	2.26	39.26
TOC	95.8	2.76	NA

NA = not available; RR = reference range

[担当医師コメント]
治験責任医師は，重篤な有害事象である全身健康状態低下が持続したことが死亡の原因であると考えた．

[治験依頼者の見解]
全身健康状態低下は，治験薬の最終投与 9 日後に発現した．因果関係については，本事象と治験薬との関連性はないと判断した．高齢の本被験者においては，腎不全の悪化，基礎疾患及び長引く疾患が他の要因の説明として示唆される．てんかん重積状態は，治験薬投与開始 13 日目に発現した．本事象と治験薬との関連性は，ciprofloxacin の寄与の可能性が否定できないため，関連性はあると判断した．被験者は 24 日目に死亡した．死因は全身健康状態低下であった．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, EA = Early Assessment, EOT = End of Treatment, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = Test of Cure, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or

stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol		Planned Standard of Care
HAP/ Moderate	14	*Klebsiella pneumoniae*	Positive rapid diagnostic test (Xpert Carba-R)	≤ 0.03 μg/mL		Colistin (2 vials IV) Imipenem/cilastatin (250 mg IV)
Study Drug Treatment：BAT (colistin 133.6 mg/1 and 2 vials q12h, IV; imipenem/cilastatin 250 mg/0.5 vial q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] Asian 11	VT: psudomembrane colitis. PT: 偽膜性大腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	1	No/ / No	MILD/	/ UNKNOWN	
	VT: urinary tract infection PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	1	No/ / No	MILD/	/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: worsening renal function impaired PT: 腎機能障害 SOC: 腎および尿路障害	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE REDUCED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Buttock, leg scrotum necrotizing fascititis. PT: 壊死性筋膜炎 SOC: 感染症および寄生虫症	7	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	7	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Multiple organs failure PT: 多臓器不全 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	11 11 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, albumin human, bisacodyl, calcium acetate, calcium gluconate, colistin, combivent, dextromethorphan, dextrose w/potassium chloride, diosmectite, diphenhydramine, ertapenem, esomeprazole, famotidine, fentanyl, furosemide, lactulose, lipofundin mct/lct/08374001/, lorazepam, metronidazole, midazolam, mosapride, moxifloxacin, nalbuphine, neotracin/00038301/, paracetamol, potassium, primaxin, prochlorperazine, quetiapine, sennoside a+b, simeticone, spironolactone, tamsulosin, teicoplanin, terlipressin, thiamazole, tigecycline, triamcinolone, ursodeoxycholic acid, vancomycin						

[病歴]
合併：急性心筋梗塞，高血圧，痛風性関節炎，心室性頻脈，冠動脈疾患，腎結石症，栄養障害，胃食道逆流性疾患，良性前立腺肥大症，甲状腺機能亢進症，認知症，低ナトリウム血症，肝硬変，胆石症，腹水，脳症，急性腎不全，浮腫，貧血，高ビリルビン血症，嘔吐，不眠症，褥瘡性潰瘍，肺水腫，急性呼吸不全
既往：胃腸炎，上気道感染，急性肝炎，胆道障害，肺浸潤

[経過]

19 日前	急性心筋梗塞 (19 年前，時期不明)，高血圧 (19 年前)，植え込み型除細動器術後の発作性心室性頻脈 (18 年前，時期不明)，経皮的冠動脈形成術による左回旋枝の金属ステント留置後の 2 枝冠動脈疾患 (9 年前)，甲状腺クリーゼまたはストームを伴わない外因性甲状腺機能亢進症 (3 年前，時期不明)，肝硬変 (49 日前)，大量の腹水 (47 日前)，脳症 (37 日前) 及び慢性腎不全の急性増悪 (治験薬投与開始 29 日前) の病歴を有する[redacted]の 5[redacted]歳アジア人男性が，3 日間にわたる呼吸困難及び圧痕浮腫のため自宅から一般病棟へ入院した．
16 日前	被験者は，白血球数増加，感染の疑い及び Child-Pugh 分類 C の肝硬変と診断された．治療として moxifloxacin (治験薬投与開始 13～4 日前) が投与された．
4 日前	肺水腫及び急性呼吸不全が発現した．被験者は，挿管され，機械的換気下に置かれ，集中治療室へ移された．治療として ertapenem (治験薬投与開始 5～2 日前)，primaxin (治験薬投与開始 2 日前～1 日目)，tigecycline (治験薬投与開始 2 日前)及び furosemide (治験薬投与開始 1 日前，治験薬投与開始 2～3 日目)が投与された．
投与開始日 (1 日目)	スクリーニング/ベースライン時，被験者は HAP と診断された (感染の発現日は治験薬投与開始 4 日前の感染)．胸部 X 線検査 (治験薬投与開始 1 日前に実施) で両側性肺炎が認められた．気管吸引液培養より carbapenem 耐性 *K. pneumoniae* が分離された．CPIS スコアは 3，SOFA スコアは 10 であり，血清クレアチニンは 1.25 mg/dL であった．被験者は，BAT 群に無作為割付けされ，colistin 133.6 mg/267.2 mg の 12 時間間隔静脈内投与 (1～10 日目) 及び primaxin 250 mg の静脈内投与 (1～11 日目) の治療を受けた．同日，軽度の偽膜性大腸炎及び尿路感染が報告された．治療として metronidazole，vancomycin 及び teicoplanin が投与された．
3 日目	早期評価 (EA) 時点で，胸部 X 線検査上の変化は認められなかった．気管吸引液培養より *P. aeruginosa* が分離された．留置カテーテルより採取した尿培養からは *Candida albicans* が同定された．CPIS スコアは 3，SOFA スコアは 11 であり，血清クレアチニンは 2.40 mg/dL に上昇した．臨床効果は無効であった．同日，治験薬と関連性のない事象である中等度の腎機能障害の悪化が報告された. colistin の用量が 1 バイアルに減量され，治療として furosemide が投与された．
7 日目	規定外検査時，体幹周囲，特に肛門部位及び陰嚢部位に新たに発現した斑状出血を伴って被験者の臨床状態が悪化したと報告された．重篤な有害事象である臀部，脚部及び陰嚢部の壊死性筋膜炎が報告された. 原発感染部位のスワブ培養からは *K. pneumoniae* が同定された．治療として，paracetamol，fentanyl， neotracin/00038301/，teicoplanin 及び triamcinolone 0.1%が投与された．同日，被験者に重篤な有害事象である敗血症性ショックが発現した．
11 日目	乏尿の進行が報告され，重篤な有害事象である多臓器不全が発現し，被験者は死亡した．これ以上の情報は得られなかった．

Renal Function Tests

Visit	Blood Urea Nitrogen (RR = 5 to 26 mg/dL)	Serum Creatinine (RR = 0.9 to 1.3 mg/dL)	Creatinine Clearance (mL/min)
Screening/Baseline	45	1.25	64.83
EA	61	2.40	33.76

RR = reference range

[担当医師コメント]
治験責任医師は，壊死性筋膜炎，敗血症性ショック及び多臓器不全の重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，壊死性筋膜炎，敗血症性ショック及び多臓器不全と治験薬との関連性はないと判断した．これらの事象は，基礎疾患である持続感染，肝硬変，急性増悪した慢性腎不全 (急性腎不全) 及び急性呼吸不全による可能性が最も高い．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, CPIS = Clinical Pulmonary

Infection Score, CR = carbapenem resistance, EA = Early Assessment, HAP = hospital-acquired pneumonia, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol		Planned Standard of Care
VAP/ Moderate	14	*Acinetobacter baumannii*	Treatment failure CR-GNB (chromogenic media)	0.5 µg/mL		Cefepime (6 g IV); Colistin (130 mg IV); Meropenem (0.5 g IV)
Study Drug Treatment：BAT (colistin 65 mg/75 mg/115 mg/130 mg/1.6 vial q12h IV; cefepime 2 g q24h IV; meropenem 0.5 g q24h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 4[redacted] Asian 12	VT: AST increase PT: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	9 11 3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Acute respiratory failure PT: 急性呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 13 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ FATAL	
	VT: abrupt heart arrest PT: 心停止 SOC: 心臓障害	13 13 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*
ascorbic acid w/biotin/calcium/carb/08371201/, clindamycin, chlorphenamine, dexmedetomidine, epinephrine, ergenyl chrono, ibuprofen, levofloxacin, nafamostat, nebivolol, nicardipine, norpin/06398901/, pantoprazole, pepsane, phenytoin, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), potassium, propacetamol, sulperazon, teicoplanin, vasopressin

[病歴]
合併：慢性腎臓病，慢性疾患の貧血，てんかん，高血圧，痛風，膵管内乳頭粘液性腫瘍
既往：感染性脊椎炎，胃食道逆流性疾患，胃炎，膵頭十二指腸切除術，胃腸吻合，心停止

[経過]

64 日前	L1/2 の結核性脊椎炎 (14 年前)，末期腎疾患 (9 年前)，てんかん (2 年前)及び高血圧 (2 年前) の病歴を有する[redacted]の 4[redacted] 歳アジア人男性が，膵管内乳頭粘液性腫瘍及び連続携行式腹膜透析のために自宅から一般病棟に入院した.
46 日前	被験者は幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を受けた.
45 日前	被験者は集中治療室 (ICU) に移送され，機械的換気下におかれた.
42 日前	胃空腸吻合が行われた．低グレードの異形成を伴う膵管内乳頭粘液性腫瘍 (ステージ及びタイプは不明) が報告された.
41 日前	被験者は機械的換気を外され，治験薬投与開始 35 日前に ICU から移動した.
19 日前	心停止が発現し，被験者は気管挿管後に ICU に戻された．治験薬投与開始 14 日前から，clindamycin，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，cefoperazone/sulbactam (sulperazon)，levofloxacin による治療が行われた.
1 日前	スクリーニング/ベースライン時, 被験者は VAP (感染の発現日は治験薬投与開始 8 日前) と診断された．胸部 X 線検査で右下肺野の浸潤影が認められた．気管チューブから採取した気管吸引液培養で *Acinetobacter baumannii* が同定された．迅速診断検査 (発色性培地) で carbapenem 耐性グラム陰性桿菌が認められた.
投与開始日 (1 日目)	気管挿管チューブ経由で採取した気管吸引液培養で methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 及び *A. baumannii* が同定された．血液検査の結果，白血球 (WBC)数，C 反応性蛋白 (CRP) 及びクレアチニンの上昇が認められた．被験者は BAT 群に無作為割付けされた．最善の治療法 (BAT)/補助的治療には 1～12 日目の colistin (65 mg/75 mg/115 mg/130 mg/1.6 バイアルの各用量，12 時間間隔，静脈内投与)，cefepime (2 g 24 時間間隔，静脈内投与)，4～12 日目の meropenem (0.5g 24 時間間隔，静脈内投与) が含まれた.
4 日目	早期評価 (EA) 時, 胸部 X 線検査で変化は認められなかった. 採取された挿管チューブ (気

	管) 培養から MRSA 及び *A. baumannii* が同定された．臨床効果は無効であった．
9 日目	中等度の有害事象であるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (治験薬との関連性なし) が報告された．治験薬の用量変更はなかった．AST は 99 U/L と報告された．AST 増加の事象は 11 日目に回復したと判断された．
11 日目	「蘇生措置拒否」の要求により被験者は抜管された．
12 日目	投与終了 (EOT) 時，胸部 X 線検査で変化は認められなかった．採取された喀痰培養から *A. baumannii* 及び MRSA が同定された．血液検査の結果から WBC 数及び CRP の上昇が認められた．臨床効果は無効，細菌学的効果は不変であった．
13 日目	重篤な有害事象である急性呼吸不全及び心停止が発現した．vasopressin, epinephrin が投与された．血液検査の結果から WBC 数，CRP，カリウム，リパーゼ及び AST の上昇が認められ，酸素飽和度は 19.6 であった．血液ガス分析では pH が 6.907 (基準値 7.35～7.45)，酸素分圧 (PO_2) が 24.5 mmHg (基準値 72.0～104.0)，二酸化炭素分圧 (PCO_2) が 94.3 mmHg (基準値 35.0～48.0) であった． 被験者は [redacted] 時 [redacted] 分に死亡した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，急性呼吸不全及び心停止の重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，急性呼吸不全及び心停止と治験薬との関連性はないと判断した．急性呼吸不全及び心停止は試験治療の投与開始 13 日目に発現しており，被験者の合併症である膵管内乳頭粘液性腫瘍，腹膜透析中の末期腎臓病及び高血圧により説明できる．本被験者は 13 日目に死亡した．死因は急性呼吸不全及び心停止であった．剖検は実施されなかった．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, AST = aspartate aminotransferase, BAT = best available therapy, CR = carbapenem resistance, CR-GNB = carbapenem resistant Gram-negative bacteria, CRP = C-reactive protein, EA = early assessment, EOT = end of treatment, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, q12h = every 12 hours, q24h = every 24 hours, PCO_2 = partial pressure of carbon dioxide, PO_2 = partial pressure of oxygen, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term, WBC = white blood cell.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Severe	13	*Pseudomonas aeruginosa*	Treatment failure CR-GNB Xpert Carba-R	2 μg/mL	Colistin (150 mg, IV)	
Study Drug Treatment：BAT (colistin 150 mg, IV, q12h)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] Asian 6	VT: Catheter related infection PT: 医療機器関連感染 SOC: 感染症および寄生虫症	2 6 5	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: aggravated septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	6 6 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*
albumin human, aquaphor/01675601/, calcium gluconate, ceftriaxone, cimetidine, efinaconazole, epinephrine, ertapenem, folic acid, furosemide, hydrocortisone, lactulose, lansoprazole, magnesium hydroxide, magnesium sulfate, meropenem, mupirocin, norepinephrine, other alimentary tract and metabolism product, other emollients and protectives, pantoprazole, potassium, sertaconazole, spironolactone, thiamine, ursodeoxycholic acid, vancomycin, vasopressin

[病歴]
合併：アルコール性持続性認知症，褥瘡性潰瘍，低カリウム血症，血小板減少症，便秘，低マグネシウム血症，低カルシウム血症，低リン酸血症，尿管結石，低アルブミン血症，貧血，足部白癬，敗血症性ショック，ストレス心筋症，アルコール性肝硬変，水腎症，乳酸アシドーシス，皮脂欠乏性湿疹，肝酵素上昇，肺水腫
既往：白血球減少症

[経過]

123 日前	アルコール性認知症 (4 年前，時期不明) 及び両踵の褥瘡 (約 1 年前) の病歴を有する[redacted]の 6[redacted] 歳アジア人男性が，アルコール性認知症のため高度看護施設から一般病棟に入院した．
7 日前	被験者は低体温 (34.5°C) 及び乏尿のため，(留置カテーテルを挿入した状態で) 治験実施医療機関に移送された．これより 2 日前に，尿量が減少し全身性浮腫を発現したことが報告された．治験責任医師により，アルコール性肝硬変，血小板減少症，貧血及び乳酸アシドーシスが報告された．腹部のコンピュータ断層撮影から右水腎症を伴う右尿管結石が報告された．被験者は多剤耐性 *Pseudomonas aeruginosa* に起因する急性腎盂腎炎による敗血症性ショックと診断された．meropenem (1 g 24 時間間隔)，ceftriaxone (2 g 24 時間間隔) の静脈内投与が開始された．循環血液量をモニタリングするために中心静脈カテーテルが挿入された．
4 日前	被験者は集中治療室 (ICU) に移送され，強心剤 (norepinephrine) を投与された．肝酵素上昇が報告された．
3 日前	ertapenem が投与された．
1 日前	被験者は carbapenem 耐性グラム陰性菌 (CR-GNB) 感染症の前治療失敗症例として治験に登録された．尿検体からは迅速診断検査 (Xpert Carba-R)により CR-GNB が確認された．留置カテーテルから採取した尿培養は *P. aeruginosa* 陽性 ($>1\times10^5$) であった．臨床徴候及び症状として中等度の恥骨上痛/側腹部痛/背部痛が認められた (体温は 38.0°C)．血液検体の結果では白血球数は正常であった．尿検査の結果から尿潜血 3+及び微量の尿蛋白が認められ，尿沈渣白血球は高倍率視野にて多数であった．
投与開始日 (1 日目)	被験者は BAT 群に無作為割付けされた．colistin 150 mg が 12 時間間隔で 6 日目まで静脈

	内投与された.
2 日目	重篤な有害事象である医療機器関連感染 (カテーテル関連感染) が報告された. 治験薬の用量変更はなかった. 6 日目に病原体としてコアグラーゼ陰性 *Staphylococcus* が同定された.
4 日目	早期評価 (EA) が実施された. 臨床的評価で中等度の恥骨上痛/側腹部痛/背部痛が認められた. 留置カテーテルから採取された尿培養は *P. aeruginosa* 陽性 (> 1×10^5 CFU/mL) であった. 4 日目に採取された血液培養で methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* が確認された. 臨床効果は無効, 細菌学的効果は判定不能と判定された.
5 日目	vancomycin 1 g が 12 時間間隔で投与された.
6 日目	重篤な有害事象である敗血症性ショックの増悪が報告された. 同日被験者は敗血症性ショックの増悪及び医療機器関連感染により死亡した.
[担当医師コメント] 治験責任医師は, 医療機器関連感染及び敗血症性ショックの重症度は高度, いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については, 医療機器関連感染及び敗血症性ショックと BAT 群の試験治療との関連性はないと判断した. 医療機器関連感染は最善の治療法 (BAT) の投与開始 2 日目に発現し, 敗血症性ショックは BAT の投与開始 6 日目に発現した. 高齢の本被験者には敗血症性ショック及び肝硬変 (免疫不全状態) の基礎疾患があることから別の原因が示唆される. 本被験者は 6 日目に医療機器関連感染及び敗血症性ショックにより死亡した. 剖検は実施されなかった. 死亡診断書は入手されなかった.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, CFU = colony forming units, CR = carbapenem resistance, CR-GNB = carbapenem resistant Gram-negative bacteria, cUTI = complicated urinary tract infection, EA = early assessment, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, q12h = every 12 hours, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む, 治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

表 2.7.6.8-33 その他の重篤な有害事象発現例の詳細

セフィデロコル群

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
VAP/ Severe	27	*Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens*	Treatment failure CR-GNB	*K.pneumoniae*, 0.12 µg/mL; *S. marcescens*, 0.06 µg/mL	Ceftazidime/avibactam (1.25 g IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g/1.5 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 20	VT: mental disequalibrium PT: 精神障害 SOC: 精神障害	1 8 8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED RESOLVED	
	VT: intra abdominal infection PT: 腹部感染 SOC: 感染症および寄生虫症	3 34 32	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED RESOLVED	
	VT: Pancreatitis PT: 膵炎 SOC: 胃腸障害	4 35 32	Yes/ 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE REDUCED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: increased creatinine PT: 血中クレアチニン増加 SOC: 臨床検査	6 7 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE REDUCED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: hypernatremia PT: 高ナトリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	8 41 34	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED RESOLVED	
	VT: sacral ulcer PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	10	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: tracheostomy PT: 気管切開 SOC: 外科および内科処置	11 30 20	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
acetylsalicylic acid，albumin human，ascorbic acid，atorvastatin，avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate，calcium chloride，calcium gluconate，caspofungin，cefazolin，celecoxib，chlorhexidine，cisatracurium，docusate，enoxaparin，ephedrine，epinephrine，etomidate，famotidine，fentanyl，finasteride，fluconazole，furosemide，heparin，influenza vaccine, inslin lispro, ipratropium, levocarnitine, lidocaine, lorazepam, magnesium oxide, magnesium sulfate, melatonin, meningococcal vaccine，metoprolol，metronidazole，midazolam，norepinephrine，octreotide，ondansetron，oxycodone，pantoprazole，paracetamol，phenylephrine，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，pneumococcal vaccine，potassium，potassium phosphate dibasic, propofol, rocuronium, sodium bicarbonate, sodium chloride, sodium phosphate, tamsulosin, thiamine，tramadol，unacid/00917901/，vancomycin，zinc chloride，zolpidem

[病歴]
合併：慢性閉塞性肺疾患，良性前立腺肥大症，冠動脈疾患，肥満，高血圧，睡眠時無呼吸症候群，膵神経内分泌腫瘍，急性呼吸窮迫症候群，出血性貧血，心房細動
既往：膵切除，処置後出血，脾摘，試験開腹，膵臓手術

[経過]

	7[redacted]歳の白人男性が膵神経内分泌腫瘍による膵切除のため入院した．被験者に急性呼吸窮迫症候群が発現し挿管された．2 日後，被験者は VAP と診断された．pip/tazo (piperacillin/tazobactam) 及び vancomycin が投与されたが，治療は無効で carbapenem 耐性 *K. pneumoniae* 及び *S. marcescens* が気管支肺胞洗浄検体から検出された．
1 日前	被験者の本治験登録を検討している間，ceftazidime/avibactam (avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate) が 1 日目の無作為割付け前まで投与された．
投与開始日 (1 日目)	被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，セフィデロコルの投与を 20 日間受けた．VAP は臨床的に改善した．
4 日目	セフィデロコル投与開始後に被験者に重篤な有害事象である急性術後膵炎 (壊死性) が発現し，carbapenem 耐性 *K. pneumoniae* 及び *Candida albicans* が手術部位の Jackson-Pratt 排液管で検出された．被験者はセフィデロコルの投与を継続し caspofungin が開始された．
14 日目	VAP は臨床的に回復したと評価された．呼吸器検体は治験実施計画書に規定されているにもかかわらず，採取されなかった．
20 日目	投与終了 (EOT) 時評価において VAP は臨床的に回復したと評価された．EOT 時評価実施後，被験者は ceftazidime-avibactam (avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate) の投与を 33 日目まで，腹腔内感染症のために fluconazole 及び metronidazole の投与を 34 日目まで受けた．
28 日目	治癒判定 (TOC) 時にも VAP は臨床的に回復したと評価された．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，膵炎の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
患者は直近に外科的膵切除及び脾臓摘出を受けたことから，別の原因が示唆される．治験薬との関連性はおそらく関連ないと判断した．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOT = end of treatment, GNB = Gram-negative bacteria, MIC = minimum inhibitory concentration, IV = intravenous, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term, VAP = ventilator-associated pneumonia.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法．
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Moderate	9	Not detected	Clinical culture for suspected infection	*A. calcoaceticus*, 0.06 µg/mL	Ampicillin/sulbactam (3 g IV) Doxycycline (100 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1.5 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 5[redacted] White 8	VT: hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	4 4 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: decreased magnesium level PT: 血中マグネシウム減少 SOC: 臨床検査	8 11 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: MOUTH ULCER PT: 口腔内潰瘍形成 SOC: 胃腸障害	8 12 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: NUMBNESS IN BOTH ARMS AND FACE PT: 感覚鈍麻 SOC: 神経系障害	12 17 6	Yes/ 3/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: TINGLING IN BOTH ARMS AND FACE PT: 錯感覚 SOC: 神経系障害	12 17 6	Yes/ 3/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: worsening vomiting PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	14 14 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: increased chills PT: 悪寒 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	16 17 2	Yes/ 3/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: suspicion of gram positive cocci on blood culture PT: 細菌感染 SOC: 感染症および寄生虫症	27 30 4	Yes/ 3/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Shortness of breath PT: 呼吸困難 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 30 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	

VT: pleuritic chest pain PT: 胸膜痛 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 30 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

albumin human，alprazolam，apixaban，benzocaine-menthol，benzonatete，budesonide，cetirizine，colecalciferol，colesevelam，cyanocobalamin，daptomycin，diclofenac，diphenhydramine，famotidine，flebobag ring lact，fentanyl，folic acid，gabapentin，hickman catheter placement (VT)，hypromellose，ibuprofen，iron，lomotil，loperamide，magnesium sulfate，melatonin，meropenem，midazolam，montelukast，nicotine，nystatin，ondansetron，oxycodone，pancrelipase，pantoprazole，paracetamol，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，potassium，prednisone，prochlorperazine，pyridoxine，retinol，teduglutide，zolpidem

[病歴]

合併：腹痛，悪心，嘔吐，クローン病，胃食道逆流性疾患，脱水，消化管ストーマ排液増加，結腸切除，第 7 脳神経麻痺，深部静脈血栓症，不安，脊髄圧迫，慢性腎臓病，頭痛，短腸症侯群，非経口栄養，季節性アレルギー，腹部膨満，疲労，倦怠感，視力障害，悪寒，浮動性めまい，肝機能検査異常，菌血症，アミラーゼ増加，急性腎不全

既往：子宮摘出，腹部手術，静脈カテーテル留置，カテーテル除去

[経過]

10～8 日前	クローン病，胃食道逆流性疾患 (19 年前)，脱水，消化管ストーマ排液増加，結腸瘻造設を伴う結腸亜全摘術 (結腸切除) (15 年前) 及び非経口完全栄養 (TPN) を伴う短腸症侯群 (3 年前) の病歴を有する[redacted]の 5[redacted] 歳白人女性が入院した．
6 日前	被験者に疲労，倦怠感，腹部膨満及び視力障害が発現した．
3 日前	被験者に悪寒，浮動性めまい，血液培養でのグラム陽性球菌 (菌血症)，肝機能検査異常及びアミラーゼ増加が発現した．
2 日前	急性腎不全が発現した．血液培養でのグラム陰性菌に対し，pip/tazo (piperacillin/tazobactam) が治験薬投与開始 2～1 日前まで経験的治療として投与された．
1 日前	被験者は Hickman カテーテルの感染に起因する BSI で入院した．菌血症に対し，daptomycin 400 mg が治験薬投与開始 1 日前～2 日目まで 1 日おきに投与された．血液培養でのグラム陰性菌に対し，meropenem が治験薬投与開始 1 日前～1 日目まで経験的療法として投与された．中央検査室で carbapenem 感受性 *A. calcoaceticus* 及び *Staphylococcus epidermidis* が分離され，施設検査室で *A. baumannii* が分離された．感受性試験は実施されなかった．
投与開始日 (1 日目)	被験者はスクリーニングされ，スクリーニング期間中に Hickman カテーテルが除去された．無作為割付け時に採取された血液培養検体からは病原体は分離されなかった．同日，被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされた．腎機能障害のためセフィデロコル 1.5 g 8 時間間隔で 3 時間の点滴静注により投与された (スクリーニング時及び早期評価 (EA) 時の血清クレアチニンは 1.7 mg/dL)．
8 日目	投与終了 (EOT) 時，血液培養は陰性であった．臨床効果は有効であった．
11 日目	TPN のため Hickman カテーテルが装着された．
12 日目	規定外検査時，血液培養は陰性であった．臨床効果は有効であった．被験者に重篤な有害事象である両腕及び顔面のしびれ感 (感覚鈍麻) 及びピリピリ感 (錯感覚) が発現した．
15 日目	血液培養の結果は陰性であった．
16 日目	被験者に重篤な有害事象である悪寒の増悪が発現した．
17 日目	治癒判定 (TOC) 時，両腕及び顔面のしびれ感 (感覚鈍麻)，ピリピリ感 (錯感覚) 及び悪寒の増悪は処置なしに回復した．臨床効果は効果持続であった．被験者は，Hickman カテーテル部位の痛みを訴えた．
27 日目	被験者に重篤な有害事象である血液培養でのグラム陽性球菌感染の持続 (細菌感染) が発現した．daptomycin が 27～28 日目まで投与された．
28 日目	軽度の息切れ (呼吸困難) 及び胸膜痛が報告された．
30 日目	細菌感染，息切れ (呼吸困難) 及び胸膜痛は回復した．グラム陽性球菌の集合体にはコアグラーゼ陰性ブドウ球菌の混入が示唆された．

[担当医師コメント]

治験責任医師は，いずれの重篤な有害事象も治験薬又は治験手順との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
感覚鈍麻及び錯感覚は，治験薬の最終投与 4 日後に発現し，被験者に治験薬投与以前から C6，7 髄節及び脊髄圧迫によるピリピリ感及びしびれ感の病歴があることから説明可能である．
悪寒は治験薬の最終投与 8 日後に発現し，被験者に治験薬投与以前から悪寒の病歴があることから説明可能である．
細菌感染は，治験薬の最終投与 19 日後に発現した．被験者の TPN 依存及び継続中であった血液培養でのグラム陽性球菌感染 (菌血症) が，他の要因の説明として示唆される．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOT = End of Treatment, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = Test of Cure, TPN = total parenteral nutrition, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
HAP/ Severe	26	*Acinetobacter baumannii*	Positive rapid diagnostic test	0.25 µg/mL	Polymyxin B (1000000 U IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (0.75 g q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] White 8	VT: seizure PT: 痙攣発作 SOC: 神経系障害	10 10 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: seizure PT: 痙攣発作 SOC: 神経系障害	11 11 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: bacteremia PT: 菌血症 SOC: 感染症および寄生虫症	13 21 9	Yes/ 6/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: constipation PT: 便秘 SOC: 胃腸障害	24 33 10	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: seizure PT: 痙攣発作 SOC: 神経系障害	30 30 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
amitriptyline，bromopride，captopril，ceftriaxone，diazepam，enoxaparin，epinephrine，fenoterol，fluoxetine，furosemide，glucose，hydrocortisone，insulin，insulin porcine，ipratropium，lactulose，levothyroxine，meropenem，methylprednisolone，metronidazole，morphine，nystatin，omeprazole，polymyxin B，potassium，prednisolone，ranitidine，red blood cells，risperidone，terbutaline，vancomycin

[病歴]
合併：多発ニューロパチー，高血圧，薬物過敏症，乏尿，低ナトリウム血症，低カリウム血症，低カルシウム血症，高血糖，血液透析，急性腎不全，正色素性正球性貧血，皮膚病変，気管切開，低血糖，錯乱状態，激越，高カリウム血症，気管支痙攣，高カルシウム血症，胃潰瘍
既往：胆嚢切除，憩室炎，敗血症性ショック，直腸結腸切除，結腸瘻造設，血中クレアチニン増加，胃排出不全，非経口栄養，腹部膿瘍，膿瘍ドレナージ，菌血症，胃腸出血，十二指腸潰瘍

[経過]

43 日前	胆嚢切除 (時期不明) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳白人女性が憩室炎を発現し，腹部感染及びそれによる敗血症性ショックのため他施設から入院した．経験的治療として ceftriaxone 及び metronidazole の投与が開始された．
42 日前	被験者は直腸 S 状結腸摘除 (直腸結腸切除) 及び結腸瘻造設を受け，集中治療室 (ICU) へ入院し，機械的換気下に置かれた．敗血症性ショックの治療のため，ceftriaxone，metronidazole 及び epinephrine が投与された．
40 日前	被験者に血中クレアチニン増加及び急性腎機能不全が発現した．クレアチニンクリアランス値は 10 mL/min 未満と考えられた．間欠的血液透析が開始された．
35 日前	腹部膿瘍が発現し，被験者は外科的ドレナージチューブ留置 (膿瘍ドレナージ) を受けた．経験的治療として meropenem が開始された．培養検体が採取され (採取日不明)，*Morganella morganii* が同定された．治療は ciprofloxacin に変更された．
34 日前	被験者は気管切開を受けた．無作為割付け前，腹腔内感染は回復していた．
16 日前	菌血症が発現し，被験者は治験薬投与開始 11～8 日前及び治験薬投与開始 5～2 日前に

	vancomycin の投与及び治験薬投与開始 8 日前まで meropenem の投与を受けた.
1 日前	胸部 X 線検査で両側のびまん性実質性浸潤が認められた.
投与開始日 (1 日目)	被験者は HAP と診断された (感染の発現日は治験薬投与開始 1 日前). 同日，被験者はスクリーニングされ，セフィデロコル群に無作為割付けされた．臨床徴候及び症状は，吸引気道分泌物を伴った中等度の喀痰であった．気管吸引液培養で *A. baumannii* が分離され，肺培養検体の迅速診断試験で carbapenem 耐性と判明した．治験薬投与開始 1 日前～1 日目まで polymyxin B が投与された．被験者は 1～8 日目までセフィデロコル 0.75 g 12 時間間隔での投与を受けた.
3 日目	早期評価 (EA) 時，胸部 X 線検査でスクリーニング時と比較して，肺野の変化は認められなかった．臨床徴候及び症状は，中等度の吸引気道分泌物であった．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ有効及び不変であった.
8 日目	投与終了 (EOT) 時，胸部 X 線検査でスクリーニング時と比較して，肺野の変化は認められなかった．臨床徴候及び症状は，中等度の吸引気道分泌物であった．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ有効及び消失であった.
13 日目	重篤な有害事象である菌血症が報告された．血液培養により、*Enterococcus faecalis* が分離された. 白血球増加は進行性に悪化した. 白血球数は午前が 25.20×10^9/L, 午後が 27.82×10^9/L (基準値範囲 $3.50～10.00 \times 10^9$/L) であった．vancomycin の投与が開始された.
15 日目	治癒判定 (TOC) が完了した．胸部 X 線検査で変化は認められなかった．臨床徴候及び症状は，軽度の吸引気道分泌物であった．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ有効及び消失であった.
21 日目	後観察が完了した．胸部 X 線検査で変化は認められなかった．臨床徴候及び症状は，軽度の吸引気道分泌物であった．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ効果持続及び消失持続であった．同日，重篤な有害事象である菌血症は回復とされ，vancomycin の投与は中止された．新たな敗血症の徴候はなかった.
24 日目	被験者は ICU から一般病棟に移動した.
33 日目	被験者は再度 ICU へ入院し，35 日目まで機械的換気下に置かれた.
37 日目	被験者は，治験終了 (EOS) 時検査を完了した．発熱はなく，バイタルサインも正常範囲内であった.
39 日目	被験者は ICU から退院した.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，重篤な有害事象である菌血症の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，菌血症と治験薬との関連性はないと判断した．本事象は治験薬の最終投与 5 日後に発現した．菌血症は，被験者が高齢であること，菌血症，敗血症性ショック，腹部膿瘍ドレナージ，高血糖，急性腎不全及び血液透析の病歴などの危険因子を有することから，別の原因が示唆される.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, EA = Early Assessment, EOS = End of Study, EOT = End of Treatment, HAP = hospital-acquired pneumonia, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = Test of Cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Mild	18	*Acinetobacter baumannii*	Surveillance culture	0.5 µg/mL	Polymyxin B (500,000 U, IV), fosfomycin (2 g, IV), ampicillin sulbactam (1.5 g, IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol 0.75 g q12h IV						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] Latino 6	VT: Alterations of liver function tests PT: 肝機能検査異常 SOC: 臨床検査	3 6 4	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Proctitis PT: 直腸炎 SOC: 胃腸障害	6 33 28	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Increase in transaminases PT: トランスアミナーゼ上昇 SOC: 臨床検査	6 35 30	Yes/ 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Acute diarrheic syndrome PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	9 29 21	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* aciclovir，amlodipine，atorvastatin，blood transfusion (VT)，cateter quinton placement (VT)，ciprofloxacin，clonixin lysinate w/pargeverine，colestyramine，foley probe (VT)，fosfomycin，furosemide，gabapentin，hemodialysis (VT)，hepatic ultrasound (VT)，insulin glargine，loperamide，metamizole，metoclopramide，metronidazole，nystatin，pantoprazole，polymyxin B，pregabalin，rifaximin，saccharomyces boulardii，sodium chloride，sodium phosphate，tramadol，unacid/00917901/，vancomycin						
[病歴] 合併：2 型糖尿病，うっ血性心不全，心筋虚血，高血圧，急性心筋梗塞，虚血性脳梗塞，頚動脈硬化症，慢性腎臓病，帯状疱疹，緑内障，末梢性ニューロパチー，貧血，低カリウム血症，便秘，脂質異常症，菌血症 既往：肺炎，静脈炎，下痢，クロストリジウム菌性胃腸炎，カンジダ感染						
[経過]						
25 日前	2 型糖尿病 (18 年前，時期不明)，うっ血性心不全 (14 年前，時期不明)，ST 上昇型急性心筋梗塞 (9 年前，時期不明)，虚血性脳血管発作 (治験薬投与開始 169 日前)，院内肺炎 (治験薬投与開始 90 日前，無作為化前に回復)，慢性腎臓病 (末期) (治験薬投与開始 85 日前) 及び帯状疱疹 (治験薬投与開始 79 日前) の病歴を有する[redacted]の 5[redacted] 歳ラテンアメリカ系男性にそう痒症が発現し，帯状疱疹によるものと診断された．hydrocortisone が処方されたが改善は見られなかった．						
24 日前	被験者は再来院し，軟部組織感染 (帯状疱疹) に続発した敗血症の治療のため一般病棟に入院した．						
22 日前	*Clostridium difficile* に続発した細菌性胃腸炎が確認され，抗生剤治療 (vancomycin 15 日間，metronidazole 7 日間) が開始された．						
14 日前	カンジダ感染が報告された．						
2 日前	複雑性尿路感染症 (cUTI) が発現した．同日，留置カテーテルから尿が採取され，治験実施医療機関の検査室で *Acinetobacter baumannii* が認められた (菌量 $> 1.0 \times 10^5$，1 日目に報						

	告). 中央検査室で *A. baumannii* が分離された.
投与開始日 (1 日目)	菌血症が報告された. 被験者は cUTI について治験への適格性を評価された. 被験者は発熱しており (38.2ºC), 臨床徴候及び症状として軽度の恥骨上痛/側腹部痛/背部痛及び発熱が認められた. 血液検体の結果で白血球数, 好中球, アルカリホスファターゼ, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), γ-グルタミルトランスフェラーゼ, 乳酸脱水素酵素, C 反応性蛋白及びクレアチニンの上昇が認められた. 被験者は治験に登録され, セフィデロコル群に無作為割付けされた. セフィデロコル 0.75 g が 12 時間間隔で 1～6 日目に静脈内投与された (6 日間投与).
3 日目	早期評価 (EA) 時, 臨床徴候及び症状は軽度の恥骨上痛/側腹部痛/背部痛であり, 被験者は平熱であった. 臨床効果は有効, 細菌学的効果は不変と判定された.
5 日目	尿 (留置カテーテル) 培養で *A. baumannii* (菌量 $> 8.60 \times 10^3$) が認められたことが報告された.
6 日目	重篤な有害事象であるトランスアミナーゼ上昇 (高度) が報告された. この事象のために治験薬が中止され, 同日投与終了 (EOT) となった. 肝臓の超音波診断は正常であった. 臨床徴候は軽度の恥骨上痛/側腹部痛/背部痛であり, 被験者は平熱であった.
7 日目	cUTI に対して polymyxin B 500,000 単位 12 時間間隔, fosfomycin 2 g 6 時間間隔, ampicillin/sulbactam (unacid/00917901/) 1.5 g 6 時間間隔が 7 日目にのみ投与された. 臨床効果は無効, 細菌学的効果は判定不能 (追加の抗生剤のため) と判定された. 7 日目に留置カテーテルから採取された尿培養の結果は陰性であった.
8 日目	血液検体で EOT 時と比較して AST/アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の減少が確認された.
13 日目	治癒判定 (TOC) 時, 臨床徴候はすべて消失したと報告された. 尿培養 (留置カテーテル) は陰性であった. 臨床効果は無効, 細菌学的効果は判定不能 (追加の抗生剤のため) と判定された.
20 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時, 感染の臨床徴候はすべて消失していた. 血液検体では ALT 及び AST がさらに減少していたが, 総ビリルビンは EOT 時よりわずかに上昇していた. 尿検体 (留置カテーテルから採取) で *Candida* (菌量 $> 1.0 \times 10^5$) が認められた. 臨床効果は無効, 細菌学的効果は判定不能であった. 治験実施医療機関によると, 8 という高い SOFA スコアは腎機能に起因していた.
33 日目	被験者は自宅へ退院した.
35 日目	治験終了 (EOS) 時評価が行われた. 血液検体の結果は ALT が正常, AST がわずかに上昇していた. EOS 時 (EOT＋28 日間) の転帰は生存であった.
[担当医師コメント] 治験責任医師は, トランスアミナーゼ上昇の重症度は高度, 治験薬との関連性はあると判断した.	
[治験依頼者の見解] 時間的関係に基づき, 因果関係についてはトランスアミナーゼ上昇と試験治療との関連性はあると判断した. 重篤なトランスアミナーゼ上昇は治験薬の投与開始 6 日目及び輸血の 2 日後に発現した. 非重篤なトランスアミナーゼ値の上昇が 3 日目に確認された. 続いて 6 日目に基準値上限の 5 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇が確認され, 治験薬と関連あるかもしれないことが示唆されたが, 輸血が肝酵素を上昇させることが知られており, 4 日目の輸血がこの重大かつ重篤な 6 日目のトランスアミナーゼ上昇の一因であることを除外できなかった.	

ALT = alanine aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, AST = aspartate aminotransferase, CR = carbapenem resistance, cUTI = complicated urinary tract infection, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, q12h = every 12 hours, PT = preferred term, SOC = system organ class, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む, 治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Severe	16	*Klebsiella pneumoniae* CR-GNB	Treatment failure	0.25 µg/mL	Ceftazidime/avibactam (2 g IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1.5 g/2 g q8h, 2 g q6h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 23	VT: Fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	1 2 2	No/ / No	MILD/	/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Nephritis PT: 腎炎 SOC: 腎および尿路障害	5 22 18	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	9 11 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Perinephrostomy lesion PT: 腎瘻造設 SOC: 外科および内科処置	10 11 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Retrosternal pain PT: 胸痛 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	19 19 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	22 27 6	Yes/ 3/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Candida albicans infection PT: カンジダ感染 SOC: 感染症および寄生虫症	23 31 9	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Neutropenic fever PT: 発熱性好中球減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	28 38 11	Yes/ 3/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Constipation PT: 便秘 SOC: 胃腸障害	30 33 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	

	VT: Hematuria PT: 血尿 SOC: 腎および尿路障害	31 33 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED

[併用薬・併用療法]*
allopurinol，amikacin，atorvastatin，avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate，bisoprolol，cefepime，clopidogrel，enoxaparin，fentanyl，filgrastim，fluconazole，losartan，macrogol，magnesium hydroxide，meropenem，metamizole，metoclopramide, norepinephrine, omeprazole, ondansetron, pantoprazole, paracetamol, pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，teicoplanin，tigecycline

[病歴]
合併：高血圧，脂質異常症，構語障害，顔面不全麻痺，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 4 期，腎瘻造設，急性腎不全
既往：膀胱移行上皮癌，心筋虚血，心房細動，虚血性脳卒中，水腎症，敗血症性ショック，シュードモナス菌性肺炎，細菌性尿路感染，難聴

[経過]

122 日前	被験者は膀胱移行上皮癌 (移行性癌 pT2bN0) (治験薬投与開始 14 年前)，虚血性脳卒中 (治験薬投与開始 7 カ月前)，非胚中心性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫第 4 期 (治験薬投与開始約 6 カ月前) 及び二次的腎不全 (水腎症) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳白人男性で，膀胱癌のために Bricker 型尿路変更を伴う膀胱前立腺摘除及び右尿管腎瘻造設を受けた.
3 カ月前	*Klebsiella* OXA による細菌性尿路感染が報告され，被験者は *Pseudomonas aeruginosa* による敗血症性ショック状態であった.
2 カ月前	*Pseudomonas aeruginosa* 及び *Klebsiella* OXA による細菌性尿路感染も報告された.
2 日前	被験者に急性腎不全が発現した．被験者は救急処置室で検査を受け，cefepime 及び amikacin の投与を受けた．その後 meropenem (治験薬投与開始 2 日前～1 日目まで) 及び tigecycline (治験薬投与開始 1 日目) を投与された. 2 日前に採取された留置カテーテル及び膀胱直接カテーテルからの尿検体はともに *K. pneumoniae* OXA 型陽性であった．同日採取された血液培養で *K. pneumoniae* が分離された.
1 日前	被験者が右側尿管腎瘻造設 (治験薬投与開始 122 日前) に関連する尿路感染の疑いで入院した.
投与開始日 (1 日目)	軽度の発熱が発現し，被験者は集中治療室へ移された. 治験への適格性 (cUTI) を評価された．主な臨床徴候及び症状は悪心 (軽度)，嘔吐 (軽度)，恥骨上痛/側腹部痛/背部痛 (軽度) であった．細菌学的データ及び持続している臨床症状から，carbapenem 耐性グラム陰性菌に対する前治療失敗と考えられた．被験者は治験に登録，無作為割付けされ，セフィデロコル (1.5 g 8 時間間隔) の投与を受けた.
2 日目	発熱は回復した.
3 日目	セフィデロコルの用量が 2 g 8 時間間隔 (MDRD 式によって算出された推算糸球体濾過量 87 mL/min/1.73m^2 の腎機能評価に基づく) に調整された.
4 日目	早期評価 (EA) 時，臨床効果は有効と判断された. 1 日目に認められたすべての臨床徴候及び症状は回復していた．同日，留置カテーテルから採取した尿検体から *C. albicans* のみ分離された.
5 日目	治験薬と関連性のない事象である軽度の腎炎が報告された．治験薬の用量変更はなかった.
9 日目	治験薬と関連性のない事象である軽度の発熱が報告された.
10 日目	軽度の腎瘻造設周囲病変が報告された.
22 日目	セフィデロコルの投与終了．重篤な有害事象である発熱が報告された.
23 日目	投与終了 (EOT) 時評価が完了した. 治験薬と関連性のない事象である軽度のカンジダ感染が報告され，*C. albicans* に対し fluconazole が 31 日目まで経口投与された．臨床効果は有効と判断され，細菌学的効果は判定不能であった．膀胱直接カテーテルからの尿検体は陰性であった.
27 日目	被験者は退院し帰宅した.
28 日目	重篤な有害事象である発熱性好中球減少症が報告され，被験者は，クリニックから入院した.
30 日目	治癒判定 (TOC) 時，好中球数は 0 と報告された. 抗生剤治療として ceftazidime/avibactam (avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate) (30～37 日目)，teicoplanin (31～37 日目)，amikacin (28～31 日目) 及び pip/tazo (piperacillin/tazobactam) (28～30 日目) の投与が開始

	された．顆粒球コロニー刺激因子 (filgrastim) も 29～32 日目に投与された．発熱性好中球減少症は，無作為割付け前のリンパ腫のための rituximab 投与 (R-CHOP 療法) によると判断された．30 日目に留置カテーテルから採取された尿検体及び同日採取された血液検体の培養結果は共に陰性であった．臨床徴候及び症状は認められなかった．
38 日目	後観察時，臨床効果は再発と判断された．留置カテーテルから同日採取された尿検体は陰性であった．臨床徴候及び症状は認められなかった．被験者は，同日退院し帰宅した．
52 日目	治験終了 (EOS) 時検査を実施した．被験者は治験を完了した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，発熱及び発熱性好中球減少症の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，いずれ治験薬投与との関連性はないと判断した．発熱は尿路関連の感染フォーカスである可能性が高く，尿検体の *C. albicans* 陽性の検査結果から説明可能である．発熱性好中球減少症は，過去に *K. pneumoniae* の分離があったため，尿路関連の感染フォーカスによる説明が可能である．発熱性好中球減少症は，過去の rituximab 投与と関連している可能性が高い．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, cUTI = complicated urinary tract infection, EA = Early Assessment, EOS = End of Study, EOT = End of Treatment, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, MDRD = modification of diet in renal disease, PT = preferred term, q6h = every 6 hours, q8h = every 8 hours, R-CHOP = rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = Test of Cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3， Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Severe	5	*Klebsiella pneumoniae*	Positive rapid diagnostic test (Xpert Carba-R)	1 µg/mL	Colistin 150 mg IV	
Study Drug Treatment：Cefiderocol 2 g q8h IV						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 2[redacted] White 14	VT: stomach ache PT: 上腹部痛 SOC: 胃腸障害	19 19 1	Yes/ 3/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	19 19 1	Yes/ 3/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* amikacin, calcitriol, colecalciferol, lansoprazole, meropenem, mycophenolic acid, nitrofurantoin, pantoprazole, prednisolone, tacrolimus, tolterodine						
[病歴] 合併：神経因性膀胱，呼吸困難，うっ血性心筋症，大腿骨骨折，薬物過敏症，膀胱カテーテル留置，尿路感染 既往：膀胱尿管逆流，側弯症，慢性腎臓病，高血圧，鼠径ヘルニア，腎摘除，膀胱修復，腎移植，敗血症						
[経過] 298 日前 神経因性膀胱及び膀胱尿管逆流症 (21 年前，時期不明)，側弯症 (20 年前，時期不明)，慢性腎臓病及び高血圧 (15 年前，時期不明)，息切れ (13 年前，時期不明)，側弯症手術 (9 年前，時期不明)，左腎摘除及び膀胱修復 (左尿管) (6 年前，時期不明)，大腿骨骨折 (3 年前，時期不明)，並びに penicillin, amoxicillin/clavulanate アレルギー (1 年前，時期不明) の病歴を有する[redacted]の 2[redacted] 歳白人女性が，治験責任医師の報告によると，尿路カテーテルを挿入し，[redacted]片側腎移植を受けた．治験薬投与開始 9 カ月前以降毎月頻繁に尿路感染症が発現したことが報告された． 86 日前 敗血症が報告された． 75～10 日前 被験者は感染症 (現在の感染症ではない) のため数回入院した：治験薬投与開始 75～71 日前，治験薬投与開始 59～56 日前，治験薬投与開始 45～43 日前，治験薬投与開始 39 日前 [発熱のため．翌日 (治験薬投与開始 38 日前) 自宅へ退院]，治験薬投与開始 16 日前 (治験薬投与開始 10 日前に自宅へ退院)． 1 日前 被験者は複雑性尿路感染症 (cUTI) のため一般病棟に入院した．被験者は腎移植後のため，以下の投薬を受けていた：prednisolone (治験薬投与開始 298 日前～8 日目，及びその後継続)，mycophenolic acid，tacrolimus (治験薬投与開始 298 日前～5 日目，及びその後継続)． 投与開始日 (1 日目) 被験者は cUTI の臨床診断 (感染症の発現日は 1 日前) (迅速診断検査 Xpert Carba-R に基づく carbapenem 耐性 *Klebsiella pneumoniae*) により治験に登録された．尿培養は陽性 (中間尿採取) であり，1 日目に *K. pneumoniae* が分離された (菌量 1.0×10^5)． 同日 (1 日目) 被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされた．セフィデロコル 2 g が 8 時間間隔で 14 日目まで静脈内投与された． 4 日目 早期評価 (EA) を実施した．被験者はわずかな発熱を呈していた．尿培養 (中間尿採取) は陰性であった．臨床効果は有効と判定された． 14 日目 投与終了 (EOT)．尿培養 (留置カテーテル) で *Candida albicans* (菌量 3×10^4) 及び *Kluyveromyces marxianus* (菌量 6×10^4) の混入が認められた．臨床効果は有効，細菌学的効果は消失と判定された． 19 日目 被験者は胃痛の症状を伴う発熱のため救急病棟に入院した．重篤な有害事象である発熱及び上腹部痛が報告された．被験者は腎移植患者であるため，すべての有害事象について救						

	急病棟に行くよう指示されていた．治療として meropenem が 19～20 日目に投与された．amikacin が 19～25 日目に投与された．これら 2 件の重篤な有害事象の転帰は回復であった．
21 日目	被験者は自宅へ退院した．
22 日目	治癒判定 (TOC) が終了した．同日の尿培養の結果で *K. pneumoniae* (菌量 2.0×10^3 CFU/mL, 混入と評価) が認められた．臨床効果は無効，細菌学的効果は判定不能であった．
30 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時評価が行われた．尿培養 (留置カテーテル) で *Escherichia coli* (菌量 1.0×10^4) 混入が認められた．臨床効果は無効，細菌学的効果は判定不能であった．
44 日目	治験終了 (EOS) 時評価が行われた．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，発熱及び上腹部痛の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと報告した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，発熱及び上腹部痛と治験薬との関連性はないと判断した．発熱及び上腹部痛は試験治療の最終投与 5 日後に発現した．腎移植後の本被験者には慢性腎臓病，頻繁な尿路感染の基礎疾患があることから別の原因が示唆される．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, cUTI = complicated urinary tract infection, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, q8h = every 8 hours, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Severe	18	*Klebsiella pneumoniae*; *Acinetobacter baumannii*; *Escherichia coli*	Hospital antibiogram (hospital epidemiology data showing CR rate > 90%)	*K. pneumoniae*, 0.25 µg/mL; *A. baumannii*, 0.25 µg/mL; *E. coli*, 0.5 µg/mL	Colistin 150 mg, IV	
Study Drug Treatment：Cefiderocol 2 g q8h IV						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 6[redacted] White 11	VT: emezis PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	8 8 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: exacerbation of COPD PT: 慢性閉塞性肺疾患 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 77 45	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, budesonide, carvedilol, ceftriaxone, colistin, dexmedetomidine, enoxaparin, furosemide, haloperidol, heparinoid , insulin , insulin aspart , ipratropium , isosorbide , madopar , magnesium sulfate , meropenem , methylprednisolone, metoclopramide, nifedipine, nitrofural, norepinephrine, nystatin, pantoprazole, paracetamol, potassium, pramipexole, propofol, ranitidine, red blood cells, rivaroxaban, salbutamol, teicoplanin, urea						
[病歴] 合併：糖尿病，貧血，高血圧，パーキンソン病，肥満，慢性閉塞性肺疾患，呼吸困難，敗血症 既往：なし						
[経過] 15 日前　高血圧，貧血及び糖尿病 (30 年前，時期不明)，パーキンソン病 (9 年前，時期不明)，肥満 (8 年前，時期不明)，並びに慢性閉塞性肺疾患 (COPD) (1 年前，時期不明) の病歴を有する[redacted]の 6[redacted] 歳白人女性が，治験責任医師の報告によると，COPD 及び肥満による息切れの症状のため自宅から救急科に運ばれた．酸素飽和度は 70%であった (高炭酸ガス血性呼吸不全)．COPD に対して salbutamol，ipratropium を用いた気管吸入療法が数回行われ，acetylcysteine が静脈内投与された(被験者は 6 カ月前に別の病院の集中治療室 (ICU) に入院しており，2 カ月前にも入院歴があることが報告された). 9 日前　COPD に対して methylprednisolone が治験薬投与開始 9～7 日前に, budesonide が治験薬投与開始 9 日前～17 日目に投与された．ceftriaxone が治験薬投与開始 9 日前まで投与された．被験者は治験薬投与開始 1 日前より以前は臨床的にも培養検査においても感染症を発現しなかった. 5 日前　被験者は挿管され，機械的換気下におかれた [吸入酸素分画 (FiO_2) を 30%に設定，同期式間欠的強制換気 (SIMV)]. 4 日前　中心静脈カテーテル (CVC) が挿入された. 1 日前　被験者は発熱し，カテーテル及び末梢静脈カテーテルから採取された血液培養から *Acinetobacter baumannii* (carbapenem 耐性)，*Escherichia coli* 及び *Klebsiella pneumoniae* (carbapenem 感受性) が検出された．furosemide が投与された. 投与開始日 (1 日目)　経験的治療として colistin，meropenem が開始された. 1 日目のスクリーニング時，被験者は低血圧で体温が上昇していた (37.2ºC). 被験者は血流感染症 (BSI) と診断された．治験責任医師は，原因となる感染部位は静脈内カテーテルであり，感染の発現日は治験薬投与開始 1 日前であったと報告した (CVC は 1 日目に抜管さ						

	れた). Carbapenem 耐性のエビデンスは施設のアンチバイオグラムにより確認された (施設の疫学データでは carbapenem 耐性率 ＞90%). 尿培養は陰性であった. 1 日目に敗血症が報告された. 被験者は 1 日目にセフィデロコル群に無作為割付けされ, セフィデロコルが 11 日目まで投与された. teicoplanin が 1 日目に 1 日間静脈内投与された.
2 日目	CVC が再挿入され, 17 日目まで留置された.
3 日目	早期評価 (EA) が実施された. 感染を示唆する臨床徴候及び症状は軽度と報告された. 血液培養は陰性であった. 臨床効果は有効, 細菌学的効果は消失と判定された.
11 日目 [投与終了 (EOT)]	感染を示唆する臨床徴候及び症状は認められなかった. 血液培養は陰性であった. 臨床効果は有効, 細菌学的効果は消失と判定された.
15 日目	機械的換気 (SIMV) を持続的気道陽圧 (CPAP) に変更した.
17 日目	治癒判定 (TOC) が終了した. 臨床徴候及び症状として新たな徴候/症状である中等度の疲労が認められた. 血液検体の結果で白血球数及び血中尿素窒素は正常, γ-グルタミルトランスフェラーゼ及び C 反応性蛋白が上昇していた. 血液培養は陰性であった. 臨床効果は有効, 細菌学的効果は消失と判定された. 同日被験者は自宅へ退院した.
28 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時評価が行われた. 感染の臨床徴候及び症状として軽度の疲労が認められた. 血液培養は陰性であった. 臨床効果は効果持続, 細菌学的効果は消失持続と判定された.
33 日目	重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患 (COPD の増悪) (中等度) が報告された. 治験責任医師の報告によると (33 日目), 被験者は日付不明日に ICU に入院となり, 医師が被験者の気管切開カニューレが閉塞していることに気づき, 閉塞物 (粘液栓) を除去した. この重篤な有害事象は 77 日目に回復した.
41 日目	治験終了 (EOS) 時評価が行われた. 被験者は 41 日目に CPAP を除去された. 血液検体は採取されなかった.
[担当医師コメント] 治験責任医師は, 慢性閉塞性肺疾患の重症度は中等度, 治験薬との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については, 慢性閉塞性肺疾患とセフィデロコル投与との関連性はないと判断した. 慢性閉塞性肺疾患は試験治療の最終投与 22 日後に発現した. 試験治療との因果関係を示唆する合理的な可能性はない. 被験者には慢性閉塞性肺疾患, 肥満, 息切れ, 及び粘液栓による気管切開カニューレの閉塞の合併症があり, 別の原因が示唆される.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BSI = blood stream infection, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, CPAP = continuous positive airway pressure, CR = carbapenem resistance, CVC = central venous catheter, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FiO_2 = fraction of inspired oxygen, FUP = follow-up, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SIMV = synchronized intermittent mandatory ventilation, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む, 治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Severe	5	*Escherichia coli, Klebsiella variicola*	Positive rapid diagnostic test (Xpert Carba-R)	0.5 µg/mL, *E. coli*; ≤ 0.03 µg/mL, *K. variicola*	Tigecycline 50 mg IV	
Study Drug Treatment：Cefiderocol 2 g q8h IV						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] White 18	VT: Drainage fluid culture taken on [redacted],20[redacted] revealed Streptococcus spp. PT: レンサ球菌感染 SOC: 感染症および寄生虫症	1 18 18	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Shivering PT: 悪寒 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	3 3 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Drainage fluid culture taken on [redacted],20[redacted] revealed Enterecoccus faecium PT: 腸球菌感染 SOC: 感染症および寄生虫症	11 35 25	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Shivering PT: 悪寒 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	25 25 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: high fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	25 25 1	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: E.coli growth from blood culture taken on [redacted],20[redacted] PT: 大腸菌感染 SOC: 感染症および寄生虫症	25 37 13	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

VT: abscess drainage culture taken on [redacted],20[redacted] revealed Escherichia coli and Enterecoccuss spp. PT: 細菌感染 SOC: 感染症および寄生虫症	26 37 12	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
VT: acute renal failure PT: 急性腎不全 SOC: 腎および尿路障害	29 37 9	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	3020_colistin
VT: itching PT: そう痒症 SOC: 皮膚および皮下組織障害	30 37 8	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
VT: restless PT: 落ち着きのなさ SOC: 精神障害	30 37 8	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
acetylcysteine，albumin human，anidulafungin，cetirizine，colistin，effusion drainage (VT)，enoxaparin，hydroxyzine，insulin aspart，insulin glargine，insulin glulisine，lansoprazole，linagliptin，magnesium hydroxide，meropenem，metoclopramide，ondansetron，pancreatin，pantoprazole，paracetamol，pardale，percutaneous liver abscess drainage (VT)，percutaneous pleural effusion and abscess drainage (VT)，percutaneous pleural pethidine，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，red blood cells，sodium bicarbonate，teicoplanin，tigecycline，tramadol，ursodeoxycholic acid

[病歴]
合併：糖尿病，遠隔転移を伴う膵癌，疲労，低アルブミン血症，倦怠感，貧血，腹部感染
既往：虫垂切除，胆嚢切除，膵頭十二指腸切除術，悪心，発熱，食欲減退

[経過]
55 日前　虫垂切除 (39 年前，時期不明)，糖尿病及び開腹胆嚢切除 (19 年前) の病歴を有する[redacted]の 5[redacted] 歳白人男性が遠隔転移 (肝) を伴う膵癌と診断された．

20 日前　被験者は自宅から入院し，翌日 (治験薬投与開始 19 日前) ウィップル手術を受けて，治験薬投与開始 7 日前に退院した(pancreatin 経口投与を開始した)．

1 日前　被験者は悪心，倦怠感，疲労，発熱，食欲減退及び低アルブミン血症のため再入院した．発熱のため血液培養を行った．経験的治療として pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，meropenem が投与された．

投与開始日 (1 日目)　被験者は治験への適格性を評価された．臨床徴候及び症状として中等度の疲労及び倦怠感が認められた．血液検査の結果，アルカリホスファターゼ (ALP)，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，総ビリルビン，γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)，乳酸脱水素酵素 (LDH)，C 反応性蛋白 (CRP) 及びクレアチニンの上昇が認められた．血液培養結果で *Escherichia coli* (carbapenem 耐性) が認められ，肝膿瘍培養 (結果は 2 日目) で *E. coli*，*Streptococcus pneumoniae* 及び *Klebsiella pneumoniae* が認められた．carbapenem 耐性のエビデンスは血液培養検体による迅速診断検査で確認された．1 日目に meropenem が中止され，tigecycline が開始された．感染は無作為化時点で継続中と報告された．被験者は膿瘍ドレナージを容易にするためのいくつかの処置を受けた．軽度の有害事象であるレンサ球菌感染 (1 日目に採取したドレナージ液培養で *Streptococcus* spp.検出) (治験薬との関連性なし) が報告された．teicoplanin が投与された (4～17 日目)．

1 日目に被験者は血流感染症 (BSI) [複雑性腹腔内感染症 (感染の発現日は 1 日前)] の診断により治験に登録され，セフィデロコル群に無作為割付けされた．セフィデロコル 2 g が 8 時間間隔で 1～18 日目に投与された．

3 日目　早期評価 (EA) が終了した．臨床徴候及び症状として高度の悪寒並びに中等度の疲労及び倦怠感が認められた．軽度の有害事象である悪寒 (治験薬との関連性なし) が報告された．血液培養は陰性であった．臨床効果は有効であった．

11 日目 (規定外検査)　被験者は平熱であった．軽度の有害事象である腸球菌感染 (11 日目に採取したドレナー

ジ液培養で *Enterecoccus faecium* 検出) (治験薬との関連性なし) が報告された．肝膿瘍ドレナージ液培養で *E. coli* 及び *E. faecium* が認められた (結果は 14 日目).

14 日目　臨床徴候及び症状として中等度の疲労及び軽度の倦怠感が認められた．血液検査結果で単球，ALP，GGT，LDH，CRP，血中尿素窒素，グルコース及び血小板が上昇していた．被験者の臨床効果は有効と判断された．

18 日目　投与終了 (EOT) 時評価が実施された．臨床症状として軽度の倦怠感が報告された．血液検査結果で ALP，GGT 及び CRP の上昇が認められ，血液培養は陰性であった．臨床効果は有効，細菌学的効果は消失と判定された．レンサ球菌感染の転帰は回復であり，同日(18 日目) 被験者は自宅へ退院した．

25 日目　治癒判定 (TOC) の検査時，被験者は軽度の有害事象である悪寒及び重篤な有害事象である発熱 (38.3°C) (いずれも治験薬との関連性なし) が報告された．軽度の有害事象である大腸菌感染 (25 日目に採取した血液培養から *E. coli* 検出) (治験薬との関連性なし) が報告された．治験責任医師は，この事象は 37 日目に回復したと報告した．治療として paracetamol が 25～26 日目に投与された．CRP も高値であった (CRP：196.48 mg/dL)．臨床徴候は高度の疲労並びに中等度の悪寒及び倦怠感であった．被験者は入院し，colistin を負荷用量として 300 mg，その後 100 mg (8 時間間隔)，tigecycline を負荷用量として 100 mg，その後 50 mg (12 時間間隔) の投与を受けた．血液検査結果で白血球数は正常，好中球，ALP，ALT，AST，GGT 及び CRP が上昇していた．血液培養で *E. coli* が認められた．臨床効果は無効，細菌学的効果は不変と判定された．

26 日目　軽度の有害事象である細菌感染 (26 日目に採取した膿瘍ドレナージ液培養で *E. coli* 及び *Enterococcus* spp 検出) (治験薬との関連性なし) が報告された．anidulafungin が 27～31 日目に投与された．この有害事象は 37 日目に回復した．

29 日目　重篤な有害事象である急性腎不全 (高度) が報告され，37 日目に回復した．

30 日目　軽度の有害事象であるそう痒症 (治験薬との関連性なし) が報告され，37 日目に回復した．

31 日目 [フォローアップ検査 (FUP)]　被験者は平熱であった．臨床徴候及び症状は中等度の倦怠感及び軽度の疲労であった．血液培養は陰性であった．臨床効果は無効，細菌学的効果は不変であった．

37 日目　被験者は自宅へ退院した．

44 日目　治験終了 (EOS) 時評価が行われた．EOS 時 (EOT＋28 日間) に生存が確認された．

Inflammatory Indices

Visit	White Blood Cell Count (RR = 4.4 to 11.3)	C-reactive Protein (RR = 0 to 5)	Body Temperature
Screening/Baseline	9.75×10^9/L	332.89 mg/dL	37.0°C
Early Assessment	10.92×10^9/L	141.81 mg/dL	36.6°C
Day 14	7.22×10^9/L	92.5 mg/dL	36.8°C
End of Treatment	6.13×10^9/L	45.68 mg/dL	36.6°C
Test of Cure	10.2×10^9/L	196.48 mg/dL	38.3°C
Follow-up	8.59×10^9/L	35 mg/dL	36.4°C

Liver Function Tests

Visit	AST (RR = 0 to 40)	ALT (RR = 0 to 41)	ALP (RR = 40 to 129)	GGT (RR = 10 to 71)	Total Bilirubin (RR = 0 to 1.2)
Screening/Baseline	140.6 U/L	70.3 U/L	386 U/L	645 U/L	1.656 mg/dL
Early Assessment	58.1 U/L	38.9 U/L	365 U/L	480 U/L	0.69 mg/dL
Day 14	31 U/L	22.3 U/L	356 U/L	391 U/L	0.469 mg/dL
End of Treatment	26.2 U/L	19.4 U/L	298 U/L	309 U/L	0.334 mg/dL
Test of Cure	52.4 U/L	53.8 U/L	544 U/L	701 U/L	1.068 mg/dL
Follow-up	17.1 U/L	20 U/L	275 U/L	247 U/L	0.489 mg/dL

[担当医師コメント]
治験責任医師は，発熱の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．急性腎不全の重症度は高度，治験薬との関連性はなく，colistin との関連性があると判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，発熱及び急性腎不全と試験治療との関連性はないと判断した．
発熱は試験治療の最終投与 7 日後に発現した．被験者には遠隔転移を伴う膵癌，糖尿病及び血液培養での carbapenem 耐性 *E. coli* 検出という基礎疾患があることから別の原因が示唆される．
急性腎不全は試験治療の最終投与 11 日後に発現しており，colistin の使用から別の原因が示唆される．

ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, AST = aspartate aminotransferase, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, CRP = C-reactive protein, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, GGT = gamma glutamyl transferase, ID = identification, IV = intravenous, LDH = lactose dehydrogenase, MIC = minimum inhibitory concentration, q8h = every 8 hours, PT = preferred term, RR = reference range, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Mild	7	*Escherichia coli*	Positive culture prior to any treatment received confirmed by rapid diagnostic test (Xpert Carba-R)	32 µg/mL	Colistin (3000000 U/ 9000000 U IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1.5 g, 2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 11	VT: breakthrough blood stream infection (shivering and fever) PT: 感染 SOC: 感染症および寄生虫症	2 3 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: chest pain PT: 胸痛 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	7 7 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: low magnesium levels PT: 血中マグネシウム減少 SOC: 臨床検査	11 25 15	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: pitting edema PT: 浮腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	16	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /UNKNOWN	
	VT: high urea levels PT: 血中尿素増加 SOC: 臨床検査	37	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: suspected new onset sepsis presumably originating from urinary tract PT: 尿路性敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	37 46 10	Yes/ 3, 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylsalicylic acid, atorvastatin, brotizolam, ceftriaxone, colecalciferol, diclofenac, fentanyl, furosemide, insulin glargine, insulin glulisine, iron, lactulose, magnesium sulfate, metamizole, metformin hydrochloride w/sitagliptin, nefrostomy (VT), nutrients nos, omeprazole, oxycocet, oxycodone, paracetamol, potassium, promethazine, ramipril, seretide, sodium chloride, sodium polystyrene sulfonate, tamsulosin, targin, tigecycline, tramadol, urinary catheter (VT), vancomycin						

[病歴] 合併：心筋虚血，慢性閉塞性肺疾患，2 型糖尿病，本態性高血圧症，高脂血症，タバコ乱用，便秘，低ナトリウム血症，血中アルブミン減少，遠隔転移を伴う移行上皮癌，敗血症 既往：なし
[経過] 3 年前　タバコ使用障害 (タバコ乱用)，本態性高血圧症，高脂血症，2 型糖尿病，慢性虚血性心疾患 (心筋虚血)，血中アルブミン減少，低ナトリウム血症，間欠的な便秘及び慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する[redacted]の 6[redacted] 歳白人男性が遠隔転移を伴う移行上皮癌に罹患した． 8 日前　被験者は carbapenem 耐性 *E. coli* による cUTI 及び敗血症のため入院した．入院した際には転移で部分的に尿路閉塞を発現していた． 投与開始日 (1 日目)　スクリーニング/ベースライン時，被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，セフィデロコルの初回静脈内投与を受けた．臨床徴候及び症状は，高度の恥骨上痛/側腹部痛/背部痛，中等度の疲労，倦怠感，悪心及び肋骨脊柱角圧痛，並びに軽度の悪寒及び嘔吐であった．同日採取された血液及び尿培養検体から *E. coli* の感染が確認された．その後，被験者の腎機能に基づいた投与量での投与が 11 日目まで行われた． 2 日目　中等度のブレイクスルーBSI (戦慄及び発熱) (感染)が発現し，被験者は paracetamol 及び promethazine の治療を受けた． 3 日目　ブレイクスルーBSI (感染) は回復し，因果関係については，治験薬との関連性はないと判断された． 4 日目 [早期評価 (EA)]　臨床徴候及び症状は，中等度の倦怠感，恥骨上痛/側腹部痛/背部痛及び肋骨脊柱角圧痛，並びに軽度の疲労，悪寒，悪心，嘔吐及び排尿困難であった．臨床及び細菌学的効果は有効であった． 11 日目 [投与終了 (EOT)]　臨床徴候及び症状は，軽度の疲労感，倦怠感，恥骨上痛/側腹部痛/背部痛及び肋骨脊柱角圧痛であった．臨床効果は有効及び細菌学的効果は消失と判断された．同日，被験者は退院し帰宅した． 18 日目 [治癒判定 (TOC)]　臨床徴候及び症状は，軽度の疲労感及び肋骨脊柱角圧痛であった．炎症パラメータは C 反応性蛋白上昇を除いて安定しており，臨床効果は有効，細菌学的効果は不変と判断された． 25 日目　後観察時，病原体 (*E. coli*) による感染が持続していた．臨床効果は効果持続，細菌学的効果は不変と判断された． 37 日目　被験者は重篤な有害事象である尿路に起因する可能性が高い敗血症の新規発現の疑い (尿路性敗血症) により自宅から救急治療室へ入院した．被験者は自宅で発熱し，極度の脱力及び悪心を伴っていた．同日採取された尿培養検体から *Staphylococcus aureus* 及び *Klebsiella pneumoniae* が分離された． 39 日目 [治験終了 (EOS)]　被験者は治験を完了した． 40～46 日目　vancomycin 及び ceftriaxone による治療が行われた． 41 日目　血液培養検体から *K. pneumoniae* が分離された．被験者はベースライン時の状態となり，退院し帰宅した． 46 日目　重篤な有害事象である尿路に起因する可能性が高い敗血症の新規発現の疑い(尿路性敗血症) は回復した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，重篤な有害事象である尿路に起因する可能性が高い敗血症の新規発現の疑い (尿路性敗血症) の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
[治験依頼者の見解] 因果関係については，治験薬との関連性はないと判断した．本事象は，被験者の尿路感染の再発と思われ，遠隔転移を伴う移行上皮癌及び 2 型糖尿病の基礎疾患があることから，被験者の免疫抑制状態に関連している可能性が高い．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, cUTI = complicated urinary tract infection, EA = Early Assessment, EOS = End of Study, EOT = End of Treatment, MIC = minimum inhibitory concentration, ID = identification, IV = intravenous, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = Test of Cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE

stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Severe	20	*Acinetobacter radioresistens*	Other (blood drawn because of fever)	*A. baumanni*, 0.25 µg/mL; *A. radioresistens*, ≤ 0.03 µg/mL	Colistin (5000000 U IV) Cefazolin (1 g IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (0.75 g q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] White 8	VT: Pleural effusion PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 4 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: PNEUMOTHORAX PT: 気胸 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 40 37	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Confustion PT:錯乱状態 SOC: 精神障害	5 5 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Pain due to chest drain PT: 処置による疼痛 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	5 5 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Agitation PT: 激越 SOC: 精神障害	5 6 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Buttock Pressure PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	7 19 13	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Anasarca PT: 全身性浮腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	9 17 9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Neck pain PT: 頚部痛 SOC: 筋骨格系および結合組織障害	15 15 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Headache PT: 頭痛 SOC: 神経系障害	16 16 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	

VT: HYPOTENSION during dialysis PT: 処置による低血圧 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	20 20 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: DIZZINESS PT: 浮動性めまい SOC: 神経系障害	26 27 2	Yes/ 3/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED

[併用薬・併用療法]*
allopurinol，anesthetics for topical use，benzocaine，bisoprolol，brotizolam，carmellose，cefazolin，ceftriaxone，ciprofloxacin，colistin，glycerol，haloperidol，metamizole，mirtazapine，oxycodone，paracetamol，permcath insertion (VT)，pleural drain (VT)，resuscitation (VT)，sevelamer，zolpidem，zopiclone

[病歴]
合併：タバコ使用者，大動脈弁閉鎖不全症，痛風，肥大型心筋症，僧帽弁閉鎖不全症，左脚ブロック，慢性腎臓病，肺高血圧症，心臓ペースメーカー挿入，心房細動，良性前立腺肥大症，末梢性ニューロパチー，貧血，うっ血性心不全，大動脈狭窄，血液透析，胆石症，うつ病，全身健康状態低下，レンサ球菌性敗血症，大腸の良性新生物，皮膚潰瘍，低血圧，不眠症，末梢性浮腫，蜂巣炎
既往：亜急性心内膜炎，縦隔リンパ節腫脹，本態性高血圧症，急性肺水腫，高コレステロール血症，肛門ポリープ，直腸ポリープ，鼻茸，慢性副鼻腔炎，血腫，頚部痛，痔核，蜂巣炎，急性腎不全，細菌性肺炎，血小板減少症，血小板減少症，失神，心肺停止，胸痛，便秘，創傷，発熱，外傷性血腫，四肢痛

[経過]

約 4 カ月前	大動脈弁閉鎖不全，僧帽弁閉鎖不全，左脚ブロック，肺高血圧症，心臓ペースメーカー，慢性心房細動，収縮期及び拡張期複合型心不全，高度の大動脈狭窄，肥大型心筋症，慢性腎臓病 (腎機能障害)，下肢蜂巣炎，肺炎及び下肢慢性潰瘍の病歴を有する[redacted]の 8[redacted] 歳白人男性が，血液透析を開始した．
8 日前	被験者は血液透析中の心肺停止で治験実施医療機関に入院した．
4 日前	被験者は *A. radioresistens* による血流感染症 (BSI) と診断された．血液培養の結果は carbapenem 耐性 *A. baumannii* 陽性であった．
3 日前	被験者は左手に蜂巣炎を発現し，治験薬投与開始 1 日前まで cefazolin の投与を受けた．血液培養の結果は carbapenem 感受性 *A. radioresistens* 陽性であった．
2 日前	ciprofloxacin が *A. radioresistens* による BSI に対して 1 回投与された．
1 日前	colistin が *A. radioresistens* による BSI に対して 1 回投与された．血液培養の結果は陰性であった．被験者は本治験のスクリーニングを受けた．
投与開始日 (1 日目)	被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされた．末期腎疾患のため被験者はセフィデロコルを 0.75 g，12 時間間隔の用法及び用量で投与された．無作為割付け後，血液培養の結果は陰性であった．
9 日目	被験者は治験薬の投与を終了した．
14 日目	治癒判定 (TOC) 時，臨床効果は有効，細菌学的効果は消失と判断された．
19 日目	被験者は退院した．
26 日目	被験者は重篤な有害事象である浮動性めまいのため救急処置室 (ER) に収容され，観察のため入院した．これに対して，治療薬は投与されなかった．
27 日目	被験者は退院した．

[担当医師コメント]
治験依頼者は，浮動性めまいの重症度は軽度，治験薬又は治験手順との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，浮動性めまいと治験薬との関連性はないと判断した．浮動性めまいは，被験者の ER 時の低血圧により説明可能である．被験者は，無作為割付け前に低血圧，うっ血性心不全 (低心拍出量)，高度の大動脈弁狭窄症，慢性血液透析，心房細動の病歴があり，関連するリスク要因を持っている．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, ER = emergenry room, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term,q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3， Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
Sepsis/ Moderate	6	No baseline pathogen was detected	Growth of *Klebsiella pneumoniae* CPE from wound of surgical site infection	2 µg/mL	Colistin (4500000 U, IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol 2 g q8h IV						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 1[redacted] White 15	VT: Constipation PT: 便秘 SOC: 胃腸障害	13 14 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: abdminal pain with no diarrhea or constipation PT: 腹痛 SOC: 胃腸障害	23 28 6	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Small bowel obstruction - adhesions PT: 小腸閉塞 SOC: 胃腸障害	23 28 6	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Clostridium difficile diarrhea PT: クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	27	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERING/ RESOLVING	

[併用薬・併用療法]*
bupivacaine，carbohydrates nos w/electrolytes nos/fatty ac，ceftriaxone，ciprofloxacin，colistin，debridement wound of abdominal wall (VT)，dilation of esophageal stricture (VT), dilitation of narrowed of esophageal- transposed colon anastomosis via gastroscopy (VT), enoxaparin，escitalopram，esomeprazole，esophagectomy (VT)，fentanyl，gastroscopy (VT), glycerol, hypochlorous acid, ioxitalamic acid, ipratropium, ketamine, ketorolac, lactulose, magnesium, magnesium citrate，metamizole，metoclopramide，metronidazole，midazolam，morphine，ondansetron，other nutrients，oxycocet, oxycodone，paracetamol，papaverine,phosphates，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，potassium, propofol，sodium phosphates/00766901，tramadol

[病歴]
合併：うつ病，食道狭窄，術後創感染，呼吸困難，低マグネシウム血症，低カリウム血症
既往：神経性過食症，自殺企図，便秘，低リン酸血症，悪心

[経過]

37 日前	以前は健康であり，過食症 (2 年前)，自殺企図 (1 年前)及びうつ病 (1 年前) の病歴を有する[redacted]の 1[redacted] 歳白人女性が，排水管洗浄剤を飲むという自殺企図を行った後，経過観察のため自宅から集中治療室に入院した (治験薬投与開始 37 日前)．その後，観察の継続のため胸部外科病棟に移された．
28 日前	被験者は自宅へ退院した．
26 日前	進行性の嚥下障害が発現し，被験者は再入院した．食道の完全閉塞が認められ，食道遠位部 4 分の 3 に食道狭窄がみられた．治験薬投与開始 20～16 日前に ciprofloxacin，治験薬投与開始 10～7 日前には metronidazole，治験薬投与開始 9～4 日前には ceftriaxone が投与された．

9 日前	呼吸困難が発現し，食道全摘出及び結腸移植が行われた．左結腸を切除し，食道摘出部に移植し，首の付け根と胃裂孔部位で吻合した．手術中，空腸瘻チューブが留置された．術後に，胸壁中央上部の皮膚への体液の流出により，食道吻合部からの漏出が疑われたが，感染の徴候はみられず，自然に回復したと報告された．術後に食道穿孔がみられたため，ceftriaxone 及び metronidazole が投与されたと報告された．
5 日前	発熱及び白血球増加症が発現し，腹部に術後創感染の徴候が認められた．治験薬投与開始 5～1 日前に pip/tazo (piperacillin/tazobactam) が投与された．術後深部創感染と診断されたが，臓器又は間隙に病変は認められなかった．
3 日前	被験者は，皮膚・軟部組織感染症 (SSSI) による敗血症と診断された．創部を外科的に切開し (上部及び中部)，創部から大量の膿が排出された．手術中に深部創から採取した吸引検体の培養で carbapenem 耐性 *Klebsiella Pneumoniae* (*K. Pneumoniae* カルバペネマーゼ) が検出された．
1 日前	負荷用量の colistin が投与された。
投与開始日 (1 日目)	治験薬投与開始 3 日前に感染が認められた SSSI 及び敗血症の臨床診断に基づき治験に登録され，被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされた．15 日目まで，セフィデロコル 2 g が 8 時間間隔で 15 日間静脈内投与された。治験薬投与開始 3 日前及び 1 日目に原発感染巣 (術後創感染部) から採取したスワブ培養の結果, それぞれ 1 及び 2 日目にカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌の *K. Pneumoniae* が分離された。 1 日目に術後創感染に対して colistin が投与された．
4 日目	早期評価 (EA) が行われた．(新規の臨床徴候及び症状である) 中等度の水様下痢が認められた．
5，6 及び 7 日目	原発感染巣のスワブ培養の結果，*K. Pneumoniae* 及び *Enterococcus gallinarum* が分離された．臨床効果は有効と評価された．
8 日目	腹壁創のデブリードマンが行われた．
13 日目	軽度の便秘が発現し，治験薬との関連性はないと判断された．
15 日目	投与終了 (EOT) 時評価が行われた．ベースライン以降，臨床徴候及び症状は認められなかった．原発感染巣のスワブ培養の結果は陰性であった．臨床効果は有効と評価された．
18 日目	食道狭窄に対する胃内視鏡検査が実施された．
20 日目	狭窄した食道－移植結腸吻合部の胃内視鏡検査による拡張が行われた。
22 日目	治癒判定 (TOC) が行われた．感染の臨床徴候及び症状は認められなかった．治験責任医師によると，敗血症及び SSSI の治癒による臨床的完全奏効が達成された．臨床効果は有効と評価された．22 日目，被験者は自宅へ退院した．
23 日目	被験者は，重篤な有害事象である下痢又は便秘を伴わない高度の腹痛のため再入院した．発熱も認められなかった．腹部コンピュータ断層撮影 (CT) の結果，最大 3.8 cm の近位小腸ループ拡張及び遠位ループの虚脱がみられ，治験責任医師は重篤な有害事象である (高度の) 癒着を伴う小腸閉塞が認められたと報告した．小腸閉塞に対して対症療法が行われた．
27 日目	中等度のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (*Clostoridium difficile* 下痢) が発現し，転帰は軽快と報告された．*Clostoridium difficile* 下痢の原因は過去の抗生剤投与と報告された．
28 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時評価が行われた．下痢又は便秘を伴わない腹痛及び小腸閉塞は回復し，治験責任医師により，被験者は退院したと報告された．*Clostoridium difficile* 下痢に対して metronidazole が投与された．
41 日目	食道狭窄の拡張が行われた．治験終了 (EOS) 時評価が行われた．EOS 時点 (EOT + 28 日) で被験者は生存していた．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，腹痛及び小腸閉塞の重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，提供された情報に基づき，腹痛及び小腸閉塞と試験治療との関連性はないと判断した．腹痛及び小腸閉塞は試験治療の最終投与 8 日後に発現した．治験薬との因果関係を示唆する合理的な可能性はなかった．腹部 CT で近位小腸ループ拡張及び遠位ループの虚脱が認められ，癒着を伴う小腸閉塞の疑いが示されたことから，別の原因が示唆される．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CPE = carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, CR = carbapenem resistance, CT = computed tomography, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, SSSI = skin and skin structure infection, TE = treatment-emergent, TOC = Test of Cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Moderate	9	Not detected	Other (growth of CR *Pseudomonas aeruginosa* from blood culture)	0.5 µg/mL	Colistin (2000000 U, IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol 1 to 1.5 g q8h IV						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] White 8	VT: intermittent diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Acute on chronic renal failure PT: 急性腎不全 SOC: 腎および尿路障害	10	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Osteomyelitis PT: 骨髄炎 SOC: 感染症および寄生虫症	18 38 21	Yes/ 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Teeth pain PT: 歯痛 SOC: 胃腸障害	21	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Sepsis PT: 敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	22 27 6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
alginic acid , amikacin , amiodarone , ampicillin , amputation above knee rt (VT) , ascorbic acid w/betacarotene/biotin/08261701/ , bisoprolol , blood cells packed human , brotizolam , carbohydrates nos w/fats nos/minera/07459701/, ciprofloxacin, clonazepam, colistin, dexamethasone, esomeprazole, furosemide, glucose, haloperidol, heparin, hydrocortisone, hypochlorous acid, insulin aspart, insulin glargine, insulin glulisine, insulin human, ipratropium, juven, lactulose, levofloxacin, meropenem, metamizole, metoprolol, metronidazole, oxycodone, paracetamol, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), potassium, reducto, salbutamol, sodium chloride, sodium polystyrene sulfonate, vancomycin, water

[病歴]
合併：糖尿病，高血圧，肥満，高コレステロール血症，椎間板突出，変形性脊椎症，頚部脊柱管狭窄症，脳血管障害，不全片麻痺，[redacted]高脂血症，頚動脈狭窄，末梢性ニューロパチー，網膜症，ポリープ，結腸切除，不全片麻痺，認知障害，うつ病，慢性腎臓病，左脚ブロック，気管切開，高カリウム血症，うっ血性心不全，気管支痙攣，心房細動，便秘，貧血，皮膚潰瘍，高ナトリウム血症，激越
既往：尿失禁，急性心筋梗塞，急性肺水腫，敗血症，肺炎，高カルシウム血症

[経過]
139 日前　高血圧 (15 年前), 肥満 (14 年前), 合併症を伴う糖尿病 (19 年前), 頚部脊柱管狭窄症 (11 年前), 脳血管障害 (8 年前), 左不全片麻痺 (8 年前), 消化管の高度異形成/多発性ポリー

	プ (7 年前)，結腸切除後の状態 (6 年前)，認知低下及び右不全片麻痺 (9 カ月前)の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳白人女性が自宅から入院し，慢性腎不全と診断された．
135 日前	左脚ブロックを伴う急性心筋梗塞及び急性肺水腫が発現した．これらの事象が原因で感染が発現する前の約 4.5 カ月間，入院は継続された．血管造影及び経皮的冠インターベンションを実施したところ，心室頻拍及び心室細動が認められ，蘇生が行われた．
116 日前	被験者は機械的換気下に置かれ，[治験薬投与開始 24 日目までの] 入院期間中，機械的換気は継続された．
105～100 日前	ciprofloxacin が 5 日間投与された．
91 日前	気管切開チューブが挿入された．
90 日前	敗血症が発現した．治験薬投与開始 90～89 日前に ampicillin，治験薬投与開始 88～80 日前に ciprofloxacin，治験薬投与開始 88～38 日前に vancomycin，治験薬投与開始 89～88 日前，治験薬投与開始 73～64 日前，治験薬投与開始 64～57 日前及び治験薬投与開始 12～11 日前に pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，治験薬投与開始 61 日前に levofloxacin，治験薬投与開始 53～52 日前に metronidazole，並びに治験薬投与開始 48～40 日前に amikacin が投与された．
37～33 日前	人工呼吸器からの離脱が数回試みられた．
29～26 日前	人工呼吸器からの離脱が数回試みられた． 高度の左心不全及び腎不全が発現し，機械的換気の持続及び両下肢 (すね) の開放創部に皮膚潰瘍が報告された．治験実施施設によると，開放創の皮膚潰瘍部に carbapenem 耐性 *Pseudomonas aeruginosa* の定着がみられた．
11 日前	VAP が報告された．皮膚潰瘍に対し，hypochlorous acid 及び alginic acid が投与された． VAP に対し，治験薬投与開始 12～11 日前に pip /tazo (piperacillin/tazobactam) が投与された．
4 日前	血流感染症 (BSI) が発現した (BSI の原因は不明)．BSI に対し，治験薬投与開始 2 日前に amikacin が単回投与され，治験薬投与開始 2～1 日前に meropenem が経験的に 2 回投与された．
1 日前	治験薬投与開始 4 日前に採取した血液培養の結果，amikacin，ceftazidime-avibactam (avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate) ，ceftolozane-tazobactam (ceftolozane sulfate w/tazobactam sodium) 及び colistin 感受性，carbapenem 耐性の *P. aeruginosa* が分離された．治験薬投与開始 1 日前に採取された血液培養の結果は陰性であった． 被験者は治験に適格と評価され，BSI の診断を基にセフィデロコル群に無作為割付けされた．
投与開始日 (1 日目)	セフィデロコル 1.5 g 8 時間間隔での静脈内投与が 8 日目まで行われた．その後，腎機能が低下したため (推定クレアチニンクリアランス 29 mL/min)，1 g 8 時間間隔の投与に変更された．
4 日目	早期評価 (EA) が実施され，臨床徴候及び症状は改善し，軽度の頻脈が認められたが発熱はみられなかった．血液培養の結果は陰性であった．臨床効果は有効と評価された．
8 日目	[投与終了 (EOT)] 血液培養の結果は陰性であった．臨床効果は有効と評価された．
10 日目	(中等度の) 急性腎不全が報告された．急性腎不全と治験薬との関連性はなく，転帰は未回復であった．
14 日目	[治癒判定 (TOC)] 感染の臨床徴候は何も認められなかった．血液培養の結果は陰性であり，臨床効果は有効と評価された．
18 日目	重篤な有害事象である骨髄炎が報告された．
22 日目	[フォローアップ検査 (FUP)] 被験者は平熱であった．中等度の敗血症が報告された．臨床効果は効果持続と評価された．敗血症に対し，22 日目に ciprofloxacin，22～27 日目に pip/tazo (piperacillin/tazobactam)が投与された．
26 日目	尿培養 (留置カテーテルから採取) の結果，*Escherichia coli* が認められた．
27 日目	敗血症は回復した．敗血症と治験薬との関連性はないと判断された．
28 及び 29 日目	喀痰及び血液培養の結果，*P. aeruginosa* が認められた．28～29 日目に骨髄炎に対して colistin が投与された (投与継続中)．
33 日目	治験終了 (EOS) (EOT + 28 日) 時評価が行われ，生存が確認された．被験者は平熱であり，入院は継続されていた．
38 日目	骨髄炎のため右大腿切断手術が行われ，骨髄炎は回復した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，骨髄炎の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した． 治験責任医師は，被験者が寝たきりの状態で，開放創部に難治性の褥瘡性潰瘍を有していたことから，これらの創傷により骨髄炎が発現した，と報告した．	

[治験依頼者の見解]
因果関係については，試験治療との関連性はないと判断した．骨髄炎は，褥瘡の持続に伴い，試験治療の最終投与 10 日後に発現した．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = Test of Cure, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
VAP/ Severe	10	*Pseudomonas aeruginosa; Stenotrophomonas maltophilia*	Treatment failure CR-GNB	*P. aeruginosa*, 1 µg/mL; *S. maltophilia*, 0.12 µg/mL	Colistin (9000000 IU IV); gentamicin (240 mg IV; [not otherwise specified]) ; levofloxacin (750 mg IV [not otherwise specified])	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q6h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] White 16	VT: oliguria PT: 乏尿 SOC: 腎および尿路障害	7 8 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: abdominal edema PT: 限局性浮腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	7 13 7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: ACINETOBACTER BAUMANII pneumonia PT: 細菌性肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	7 14 8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: intermitent Atrial fibrillation PT: 心房細動 SOC: 心臓障害	8 25 18	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: CANDIDA PARAPSILOSIS urinary tract infection PT: カンジダ尿 SOC: 感染症および寄生虫症	8 25 18	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: agitation PT: 激越 SOC: 精神障害	9 10 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: thrombocytosis PT: 血小板増加症 SOC: 血液およびリンパ系障害	9 12 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

VT: intermittent diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	9 30 22	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: decreased urine output PT: 乏尿 SOC: 腎および尿路障害	10 10 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: pulmonary hypertension per echo PT: 肺高血圧症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN
VT: intermittent constipation PT: 便秘 SOC: 胃腸障害	12 25 14	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: decreased urine output PT: 乏尿 SOC: 腎および尿路障害	13 14 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittent nuasea PT: 悪心 SOC: 胃腸障害	13 16 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: vomiting PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	14 14 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittent oliguria PT: 乏尿 SOC: 腎および尿路障害	14 24 11	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: deterioration of hypoalbuminemia PT: 低アルブミン血症 SOC: 代謝および栄養障害	15 16 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittent hypothermia PT: 低体温 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	15 26 12	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: skin saborea PT: 脂漏 SOC: 皮膚および皮下組織障害	16	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

VT: bradycardia PT: 徐脈 SOC: 心臓障害	16 16 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: hypoglycemia PT: 低血糖 SOC: 代謝および栄養障害	16 16 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	16 20 5	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittat agitation PT: 激越 SOC: 精神障害	17 42 26	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: thrombocytosis PT: 血小板増加症 SOC: 血液およびリンパ系障害	18 26 9	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: confusion PT: 錯乱状態 SOC: 精神障害	21 25 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: SERRATIA MARCESCENS pneumonia PT:細菌性肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	22 46 25	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: vomiting PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	23 24 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: metabolic alkalosis PT: 代謝性アルカローシス SOC: 代謝および栄養障害	23 25 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: occipital pressure sore PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	23 32 10	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittent hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	26 34 9	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: back wound PT: 背部損傷 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	27 30 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED

VT: intermittent chest pain PT: 胸痛 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	29 41 13	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittent epigastric pain PT: 上腹部痛 SOC: 胃腸障害	32 36 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittent bradycardia PT: 徐脈 SOC: 心臓障害	35 36 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: left shoulder pain PT: 筋骨格痛 SOC: 筋骨格系および結合組織障害	35 36 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: buttocks irritation PT: 筋骨格痛 SOC: 筋骨格系および結合組織障害	35 39 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: worsening intermittent abdominal pain PT: 腹痛 SOC: 胃腸障害	36 45 10	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: lower abdominal and left thigh psoriasis PT: 乾癬 SOC: 皮膚および皮下組織障害	37	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: vomiting PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	37 39 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: feet fungus PT: 皮膚真菌感染 SOC: 感染症および寄生虫症	37 45 9	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: upper GI coffee ground secretion PT: 上部消化管出血 SOC: 胃腸障害	38 38 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittent fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	38 60 23	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittent nuasea PT: 悪心 SOC: 胃腸障害	38 166 129	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED

VT: decreased urine output PT: 乏尿 SOC: 腎および尿路障害	39 40 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: throat pain PT: 口腔咽頭痛 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	39 40 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: thrombocytosis PT: 血小板増加症 SOC: 血液およびリンパ系障害	42 71 30	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: dyspnea PT: 呼吸困難 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	45 45 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: granulation around the tracheostomy PT: 過剰肉芽組織 SOC: 皮膚および皮下組織障害	45 234 190	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

acetazolamide，akwa tears/01635801/，albumin human，alginic acid，amikacin，amiodarone，amphotericin b，bactrim，bisacodyl，bismuth，blood cells packed human，bromhexine，brotizolam，ceftazidime，clonazepam，clotiapine，colistin，continuous veno venous hemofiltration (VT)，dermagran/01338401/，doxepin，duodenal feeding tube (VT)，enoxaparin，ephedrine，erythromycin，escitalopram，fentanyl，fluconazole，folic acid，furosemide，granugel/01810101/，heparin，hydrocortisone，insulin porcine，iohexol，iopamidol，ipratropium，iron，lactulose，lekovit ca，loratadine，magnesium oxide，magnesium sulfate，medicated dressings，meropenem，metamizole，metoclopramide，metoprolol，metronidazole，miconazole，midazolam，midodrine，minocycline，norepinephrine，omeprazole，ondansetron，oxycodone，pantoprazole，paracetamol，paraffin，phytomenadione，pleural puncture (VT)，potassium，prednisone，pregabalin，propofol，quetiapine，ranitidine，salbutamol，senna alexandrina，sulfadiazine，tramadol，vancomycin

[病歴]

合併：骨血管腫，腎嚢胞，嚢胞性肺疾患，裂孔ヘルニア，機械的換気，対麻痺，疼痛，低血圧，胸腔ドレナージ，脊椎骨折，体内異物，無気肺，脊髄損傷，心臓ペースメーカー挿入，腹水，抑うつ気分，気管切開，気管支胸膜瘻，貧血，低アルブミン血症，低蛋白血症，C－反応性蛋白増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，低カルシウム血症，低マグネシウム血症，国際標準比増加，末梢性浮腫，白血球増加症，左房拡張，三尖弁閉鎖不全症，腹部膨満，シュードモナス菌性肺炎，細菌性肺炎，神経痛，腹痛，褥瘡性潰瘍，低ナトリウム血症，筋力低下，肺高血圧症，炭酸ガス分圧上昇，全身性浮腫，呼吸性アシドーシス，全身性皮疹，高リン酸塩血症，肺うっ血，高尿酸血症，血中アルカリホスファターゼ増加

既往：タバコ使用者，[redacted]，心臓挫傷，肝臓手術，腸血腫，試験開腹，外傷性肺損傷，肩甲骨骨折，気胸，外傷性肝損傷，肺出血，横隔膜損傷，肋骨骨折，血胸，消化管損傷，胆嚢腫大，胃切除，徐脈，エンテロバクター性菌血症，蓄膿，胸水，心停止，シュードモナス菌性肺炎，乏尿，関節痛，下痢，褥瘡性潰瘍，代謝性アルカローシス，筋骨格痛，発疹，頚髄神経根障害，酸素飽和度低下，嘔吐，低カリウム血症，血小板増加症，陰嚢浮腫，心室性期外収縮，誤嚥，心室性頻脈，食道出血，四肢痛，しゃっくり，悪心

[経過]

51 日前　喫煙者 (20 年前，時期不明)，小裂孔ヘルニア，両側腎嚢胞，第 2 腰椎椎体血管腫及び左肺気腫性嚢胞 (治験薬投与開始 61 日前) の病歴を有する[redacted]の 5[redacted] 歳白人男性が，腹部，胸部及び第 2～3 胸椎に[redacted]，自宅から集中治療室に入院した．被験者は対麻痺，第 2～3 胸椎の開放骨折，肺裂傷，右血胸，わずかな左気胸，肝裂傷，胃裂傷，十二指腸血腫，右肺下葉の部分無気肺，脊髄損傷，挫傷による肺出血，右横隔膜裂傷，右第 2 肋骨骨折，胆嚢腫大，左肩甲骨骨折及び心臓挫傷を発現していた．同日，機械的換気が開始され，試験開腹，胃楔状切除，左胸腔チューブによるドレナージ及び肝裂傷の縫合が実施された．

被験者は緑膿菌性肺炎と診断され，ceftazidime 及び amikacin の投与を受けた．しかし，呼吸数の増加及び白血球数上昇と共に，胸部コンピュータ断層撮影で認められた浸潤影

	が改善することなく肺炎は悪化した.
28 日前	被験者は治験実施医療機関に転院した.
8 日前	多剤耐性 *P. aeruginosa* 及び *S. maltophilia* が気管吸引液から分離された. ceftazidime が 1 日目まで, amikacin が治験薬投与開始 1 日前まで, sulfamethoxazole/trimethoprim (bactrim) が 1 日目まで投与された. また, fluconazole が 2 日目まで投与された.
1 日前	気管吸引液の培養を実施したところ, *P. aeruginosa* 及び *S. maltophilia* が検出された.
投与開始日 (1 日目)	(スクリーニング/ベースライン) 被験者は VAP と診断された (感染の発現日は治験薬投与開始 27 日前). 胸部 X 線検査の結果, 右肺の肺炎及び両肺下葉に浸潤影が認められた. 被験者は 1 日目にセフィデロコル群に無作為割付けされ, セフィデロコル 2 g 6 時間間隔での投与を 16 日目まで受けた.
3 日目	[早期評価 (EA)] 胸部 X 線検査が実施され, スクリーニング時と比較して変化はみられず, 臨床効果は無効と判断された.
7, 8, 11 日目	(規定外検査) 気管吸引液から *A. baumannii/A. calcoceticus* 菌群が検出された.
11 日目	カンジダ尿に対し, fluconazole が 16 日目まで再投与された.
16 日目	[投与終了 (EOT)] 被験者は重篤な有害事象である敗血症性ショックを発現し, セフィデロコル投与は中止された. 気管吸引液の培養が行われ, *P. aeruginosa* 及び *S. maltophilia* が検出された. meropenem が 21 日目まで, colistin が 30 日目まで投与された.
22 日目	治癒判定 (TOC) 時, 臨床効果は無効, 細菌学的効果は判定不能であった. 被験者は meropenem 及び colistin 投与開始後に VAP 及び敗血症から回復した.
23 日目	消化管運動改善のため erythromycin が 31 日目まで投与された.
46 日目	[治験終了 (EOS)] 被験者は治験を完了した. 被験者は機械的換気下にあり, 入院を継続していた.
[担当医師コメント] 治験責任医師は, 敗血症性ショックの重症度は高度, 治験薬との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については, 被験者が対麻痺, [redacted]及び複数の外傷の病歴, 並びに VAP などのリスク因子を有しており, これらが敗血症性ショックの原因となった可能性がある. 敗血症性ショックは, 緑膿菌性肺炎, 気管吸引液検体からの多剤耐性 *Pseudomonas* 及び *Stenotrophomonas* の増殖, 多剤耐性 *Acinetobacter* による肺感染, 並びに気管吸引液及び尿検体からの多剤耐性 *Pseudomonas* の再増殖及び *Candida parapsilosis* の増殖などの反復性感染症の病歴により説明可能である. 治験依頼者は, 治験責任医師の敗血症性ショックと治験薬との関連性はない, との見解に同意した.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, GNB = Gram-negative bacteria, ID = identification, IU = international unit, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, q6h = every 6 hours, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む, 治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3, Listing 16.2.3.3, Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Severe	21	*Pseudomonas aeruginosa*	Positive rapid diagnostic test (Chromogenic media)	0.12 µg/mL	Colistin (2000000 U, IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (1 g/1.5 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 12	VT: MYCOTIC INFECTION (CANDIDA SPP) PT: カンジダ感染 SOC: 感染症および寄生虫症	12 16 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Urinary tract infection PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	18 27 10	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Urinary tract infection PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	36 57 22	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* allopurinol, colistin, folic acid, fluconazole, furosemide, lamivudine, meropenem, methylprednisolone, pantoprazole, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), prednisone, red blood cells, vancomycin						
[病歴] 合併：慢性リンパ性白血病，赤芽球癆，慢性閉塞性肺疾患，慢性腎臓病，慢性 B 型肝炎，骨粗鬆症，良性前立腺肥大症 既往：なし						
[経過] 20 日前　慢性リンパ性白血病 (約 13 年前)，赤血球無形性 (約 12 年前)，慢性閉塞性肺疾患 (約 10 年前)，軽度の慢性腎機能障害 (約 3 年前)，慢性 B 型肝炎ウイルス感染 (6 カ月前)及び良性前立腺肥大症 (約 6 カ月前)の病歴を有する[redacted]の 6[redacted] 歳白人男性が，複雑性尿路感染症 (cUTI) のため一般病棟に入院した． 1 日前　迅速診断検査 (発色性培地) から，carbapenem 耐性 *Pseudomonas aeruginosa* による cUTI であることが示された． 留置カテーテルから採取した尿検体から病原体の *P. aeruginosa* (菌量> 1.0×10^5) 及び定着菌の *Klebsiella pneumoniae* (菌量> 1.0×10^5) が検出された．被験者はスクリーニング検査を受けた． 投与開始日 (1 日目)　院内の感受性試験の結果，治験登録に適格とされる病原体 (10^5 CFU を超える菌量の *P. aeruginosa*) が認められた． 臨床的評価が行われ，軽度の悪寒，嘔吐，排尿困難，頻尿及び尿意切迫，中等度の疲労，倦怠感，高度の恥骨上痛/側腹部痛/背部痛を伴う悪心及び肋骨脊柱角 (CVA) 圧痛の症状が認められた． 被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，1～12 日目に最初 1.5 g の 8 時間間隔での投与を開始し，その後 1 g の 8 時間間隔の投与，さらに 1.5 g の 8 時間間隔の投与に再度増量した (腎機能に関する調整)． 3 日目　[早期評価 (EA)] 留置カテーテルより採取した尿培養の結果，グラム陰性桿菌又は病原体は認められなかった．臨床効果は有効と評価された． 12 日目　[投与終了 (EOT)] 留置カテーテルより採取した尿培養の結果，定着菌の *Candida albicans*						

	が検出された．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ有効及び消失と報告された．軽度の真菌感染 (*Candida* spp.) が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．
13～16 日目	真菌感染 (*Candida* spp.) に対し，fluconazole が 3 日間投与された．
16 日目	真菌感染は回復したと報告された．
18 日目	尿路感染 (UTI) (再感染) による発熱及び全身状態の悪化のため，被験者は自宅から泌尿器科に入院した．尿培養で *Providentia* sp，基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ陽性菌，methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 及び *P. aeruginosa* が分離された．18～27 日目に colistin が投与された． 18 日目に重篤な有害事象である中等度の UTI が報告された．UTI に対し，21～27 日目に pip/tazo (piperacillin/tazobactam) が投与された．
20 日目	治癒判定 (TOC) が行われた．軽度の倦怠感，CVA 圧痛及び恥骨上痛/側腹部痛/背部痛を伴う中等度の疲労が発現した．留置カテーテルより採取した尿培養の結果，病原体の *P. aeruginosa* (菌量> 1.0×10^5)，*Providencia stuartii* 及び定着菌の MRSA が検出された．他の尿検体 (留置カテーテル) が採取され，定着菌の MRSA (菌量> 1.0×10^5)，*Providencia* (菌量 1.0×10^5) 及び *P. aeruginosa* (菌量 1.0×10^5)が検出された． 20 日目 (規定外来院)の血液検査で，白血球数，アルカリホスファターゼ，γ–グルタミルトランスフェラーゼ，乳酸脱水素酵素及び C 反応性蛋白高値が認められた．留置カテーテルから採取した尿培養の結果，*P. aeruginosa*，定着菌の MRSA，及び病原体の *P. stuartii* が検出された．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ無効及び不変と報告された．
26 日目	[フォローアップ検査 (FUP)] 軽度の疲労，恥骨上痛/側腹部痛/背部痛及び CVA 圧痛が認められた．留置カテーテルから採取した尿培養の結果は陰性であった．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ無効及び不変と報告された．
27 日目	被験者は自宅へ退院した．UTI は回復したと報告された．
36 日目	発熱及び恥骨上痛が認められ，被験者は再入院した．重篤な有害事象である中等度の UTI が報告された．meropenem の投与 (21 日間) 及び 40 日目の vancomycin の投与 (1 日間) により UTI は軽快した．
40 日目	被験者は治験を終了した．治験終了 (EOS) (EOT + 28 日) 時評価での生存が確認された．
57 日目	UTI は回復し，被験者は自宅へ退院した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，UTI (2 回) の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．治験責任医師は，再感染の再発は，神経因性膀胱，前立腺肥大及び残尿の存在が一因であると報告した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した． UTI (18 日目に発現) は，試験治療の最終投与 6 日後に発現した． UTI (36 日目に発現) は，試験治療の最終投与 24 日後に発現した．被験者には基礎疾患として良性前立腺肥大症，部分的な神経因性膀胱及び残尿の存在がみられたことから，別の原因が示唆される．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CFU = colony forming unit, CR = carbapenem resistance, cUTI = complicated urinary tract infection, CVA = costovertebral angle, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = Test of Cure, UTI = urinary tract infection, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious Criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，　Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Moderate	3	*Pseudomonas aeruginosa*	Positive rapid diagnostic test (Xpert Carba-R)	0.12 µg/mL	Colistin (133.6 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h/q6h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] Asian 17	VT: Neck stiffness PT: 筋骨格硬直 SOC: 筋骨格系および結合組織障害	2 5 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Gout attack PT: 痛風 SOC: 代謝および栄養障害	2 7 6	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: oral herpes PT: 口腔ヘルペス SOC: 感染症および寄生虫症	3 6 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Blood pressure increase PT: 血圧上昇 SOC: 臨床検査	6	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: left renal abscess PT: 腎膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	7 16 10	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Left hip pain PT: 関節痛 SOC: 筋骨格系および結合組織障害	14 22 9	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: eczema PT: 湿疹 SOC: 皮膚および皮下組織障害	22	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Left renal stone PT: 腎結石症 SOC: 腎および尿路障害	40 49 10	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Angular stomatitis PT: 口角口唇炎 SOC: 感染症および寄生虫症	45 49 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, acetylsalicylic acid, aciclovir, bisoprolol, cefazolin, celecoxib, ciprofloxacin, colchicine, colstin, diclofenac, diovan amlo, insulin human, gentamicin, hyoscine, iron, left renal abscess drainage (VT), left renal stone s/p percutaneous nephrolithotomy (VT), linezolid, magnesium oxide, meropenem, metformin, metoclopramide, mycolog, nifedipine, oxetacaine, paracetamol, parafon, phenazopyridine, primaxin, repaglinide, silodosin, sitagliptin, telmisartan, tranexamic acid, triamcinolone, ultracet						

[病歴]
合併：痛風，変形性関節症，痛風性関節炎，高血圧，喘息，貧血，鹿角状結石，良性前立腺肥大症，2 型糖尿病
既往：虫垂炎，大腿骨骨折，股関節形成，腎結石症，骨折の変形治癒，下肢骨折，変形性関節症，骨切り術，膀胱結石，急性腎盂腎炎，敗血症，鹿角状結石

[経過]

74 日前	痛風 (19 年前，時期不明)，高血圧 (10 年前，時期不明) 及び左腎鹿角状結石 [治験薬投与開始 74 日前，体外衝撃波砕石及び経皮的腎結石摘出術 ([PCNL) を実施] の病歴を有する 5[redacted] 歳のアジア人男性が急性腎盂腎炎による敗血症のため入院した.
68 日前	被験者は退院した.
16 日前	被験者は 2 型糖尿病 (治験薬投与開始 16 日前の血糖値は 400 超) と診断された．左腎鹿角状結石を合併した持続性尿路感染の治療のため入院し (予定されていた左側 PCNL を受けるため)，急性腎盂腎炎が認められた．gentamicin 及び imipenem/cilastatin が投与された.
12 日前	被験者は退院した．退院後，ciprofloxacin (治験薬投与開始 12 日前～1 日目) が投与された.
投与開始日 (1 日目)	腎盂腎炎が疑われたため，被験者は治験実施医療機関に入院した．被験者は疲労，悪心，恥骨上痛/側腹部痛/背部痛，肋骨脊柱角 (CVA) 圧痛，頻尿及び尿意切迫を呈し，尿検査で白血球数 ＞100/HPF の膿尿が認められた．Xpert Carba-R を用いた尿の迅速診断検査で carbapenem 耐性グラム陰性桿菌の所見が示された. 尿培養で carbapenem 耐性 *P. aeruginosa* が同定された．被験者は cUTI 患者として治験に登録され，セフィデロコル群に無作為割付けされた．治験実施計画書に準じて，セフィデロコル 2 g が 8 時間間隔で投与された.
3 日目	[早期評価 (EA)] 臨床効果は無効と判定された．推定糸球体濾過量が 123.203 mL/min であったため，治験実施計画書に準じて治験薬の用量を調整し，2 g 6 時間間隔とした.
7 日目	コンピュータ断層撮影 (CT) で左腎膿瘍が認められ，重篤な有害事象である中等度の腎膿瘍が報告された．治験薬の用量変更はなかった．腎膿瘍の治療のため，ピッグテールカテーテルによるドレナージが実施された.
14 日目	尿培養が実施され (中間尿を採取)，*Enterococcus faecium* が検出された.
16 日目	フォローアップの CT において膿瘍の改善が認められ，ピッグテールカテーテルが抜去された．腎膿瘍は回復したと報告された.
17 日目	セフィデロコルの投与を終了した．投与終了 (EOT) 時の評価では，軽度の CVA 圧痛を除き，臨床症状及び徴候がすべて消失したため，臨床効果は有効と判定された．原因菌である *P. aeruginosa* が検出されなかったため，細菌学的効果は消失と判定された．被験者は同日に退院した.
22 日目	治癒判定 (TOC) 時の評価を実施した. 臨床効果は有効と判定されたが，原因菌である *P. aeruginosa* (1.7×10^4) が尿中に検出されたため，細菌学的効果は不変と判断された.
29 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時評価が行われ，臨床的再発の徴候は認められなかったが，尿培養で *P. aeruginosa* が検出されたため，臨床効果は効果持続，細菌学的効果は不変と判定された.
40 日目	被験者は予定されていた左側 PCNL を受けるため入院した．CT で左腎下極の膿瘍及び左腎結石が認められた．重篤な有害事象である中等度の腎結石症が報告され，colistin の投与が開始された．腎結石症に対して paracetamol が経口投与された.
41 日目	術後発熱が認められたため，抗菌薬は meropenem に変更された.
42 日目	左側 PCNL 及び左腎嚢胞の吸引療法が実施された．尿培養では *P. aeruginosa* (多剤耐性) が検出された．上述の治療の後，症状は改善した.
45 日目	被験者は治験を完了した.
49 日目	被験者は退院した．腎結石症は回復したと判断された.

[担当医師コメント]
治験責任医師は，腎膿瘍及び腎結石症の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した.

[治験依頼者の見解]
因果関係については，腎膿瘍及び腎結石症と治験薬との関連性はないと判断した．腎膿瘍は試験治療の投与開始 7 日目に発現した．腎結石症は試験治療の最終投与 23 日後に発現した．被験者は腎結石及び糖尿病の基礎疾患を有していたことから，別の原因が示唆される.

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, CT = computed tomography, cUTI = complicated urinary tract infection, CVA = costovertebral angle, EA = early assessment, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PCNL = percutaneous nephrolithotomy, PT = preferred term, q6h = every 6 hours, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE

= treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
HAP/ Moderate	10	*Pseudomonas aeruginosa*	Positive rapid diagnostic test (Xpert Carba-R)	1 μg/mL	Colistin (150 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] Asian 11	VT: hiccup PT: しゃっくり SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 3 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	4 4 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: increase of sputum PT: 喀痰増加 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 16 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Aspiration pneumonia PT: 誤嚥性肺炎 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 76 59	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	32 33 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine，albumin human，ambroxol，amlodipine，artemisia argyi，bactrim，candesartan，carbapenem，carvedilol，chlorphenamine，dexmedetomidine，diltiazem，diosmectite，endotracheal tube intubation (VT)，enoxaparin,famotidine，foley catheterization with urobag drainaged (VT)，furosemide，high flow oxygen therapy (VT)，insulin aspart，ipratropium，iron，lansoprazole，levin tube insertion with feeding (VT)，levothyroxine，madopar，meropenem，metformin，metoclopramide，midazolam，nicardipine，norepinephrine，oxygen threapy (VT)，pantoprazole，peramivir，potassium phosphate monobasic，propacetamol，propofol，red blood cells，remifentanil，salbutamol，sodium chloride，tigecycline，tracheostomy (VT)，unacid/00917901/，vancomycin，ventilator care application (VT)

[病歴]

合併：アルツハイマー型認知症，良性前立腺肥大症，糖尿病，甲状腺機能低下症，脂質異常症，貧血，胃食道逆流性疾患，高血圧，ブドウ球菌感染，低リン酸血症，低アルブミン血症

既往：誤嚥性肺炎

[経過]

171 日前	アルツハイマー病 (治験薬投与開始 8 年前，時期不明)，糖尿病 (治験薬投与開始 5 年前，時期不明)及び高血圧 (治験薬投与開始 1 年前，時期不明) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳アジア人男性がアルツハイマー病 (認知症) のため，病後療養所から一般病棟に転院した．
79 日前	被験者に誤嚥の頻発による誤嚥性肺炎が再発し，meropenem の投与を受けた．
1 日前	喀痰培養の結果，*Staphylococcus aureus* が同定された．被験者は tigecycline (1 日目まで) の投与を受けた．
投与開始日 (1 日目)	(スクリーニング/ベースライン) ampicillin/sulbactam (unacid/00917901/) が投与された．被験者は HAP (感染の発現日は治験薬投与開始 2 日前) と診断された．胸部 X 線検査の結果，両肺下葉の特に背部のすりガラス影を伴う気管支周囲浸潤影及び若干の左側胸水が

	認められた．喀痰培養により *P. aeruginosa* が同定された．迅速診断検査 (Xpert Carba-R) では呼吸器検体からの carbapenem 耐性が示された．被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，11 日目までセフィデロコル 2 g 8 時間間隔の投与を受けた．
4 日目	[早期評価 (EA)] 胸部 X 線検査で改善が認められた．喀痰培養の結果，*S. aureus* が同定され，11 日目まで vancomycin が投与された．臨床効果は有効と判定された．
11 日目	[投与終了 (EOT)] 胸部 X 線検査で改善が認められた．
12 日目	喀痰培養で *Klebsiella pneumoniae* 及び *S. agalactiae* (B 群) が同定された．臨床効果は有効，細菌学的効果は消失と判定された．
13 日目	非重篤な有害事象である軽度の喀痰増加 (治験薬との関連性はないと判断された) が発現し，acetylcysteine が投与された．
16 日目	[治癒判定 (TOC)] 胸部 X 線検査で改善が認められた．臨床効果は有効，細菌学的効果は判定不能と判定された．同日 (16 日目)，被験者は自宅へ退院した．
18 日目	(規定外検査) 呼吸困難が認められた．被験者は，低酸素血症及び呼吸窮迫のため，自宅から集中治療室 (ICU) に入院し，挿管及び機械的換気を受けた．胸部 X 線検査で右肺上葉の浸潤影が新たに認められた．重篤な有害事象である誤嚥性肺炎が報告された．喀痰培養の結果，*K. pneumoniae* が同定された．furosemide，meropenem 及び vancomycin が投与された．
26 日目	更なる誤嚥性事象の発現を予防するため，気管切開が行われた．
27 日目	[フォローアップ検査 (FUP)] X 線検査で改善が認められた．気管吸引液の培養で *Acinetobacter baumannii* 及び *P. aeruginosa* が同定された．臨床効果は効果持続，細菌学的効果は判定不能であった．同日 (27 日目)，機械的換気を終了した．
31 日目	被験者は ICU から一般病棟に移された．
32 日目	非重篤な有害事象である軽度の下痢 (治験薬との関連性はないと判断された) が報告され，diosmectite が投与された．
39 日目	[治験終了 (EOS)] 被験者は入院を継続していた．同日 (39 日目)，tigecycline が投与され，sulfamethoxazole/trimethoprim (bactrim) の投与が開始された．
76 日目	誤嚥性肺炎は回復したと報告され，被験者は転院した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，誤嚥性肺炎の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，誤嚥性肺炎と治験薬との関連性はないと判断した．本事象は，高齢の本被験者に認められた誤嚥の再発，並びにアルツハイマー型認知症及び糖尿病の病歴によって説明可能である．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, HAP = hospital-acquired pneumonia, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

BAT 群

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
VAP/ Severe	20	*Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella variicola*	Treatment failure	*P. aeruginosa*, 0.25 μg/mL; *K. variicola*, ≤ 0.03 μg/mL	Colistin (300 mg, 202.5 mg IV)	
Study Drug Treatment：BAT (colistin 202.5 mg q12h IV; piperacillin/tazobactam 4.5 g q6h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 14	VT: Pulseless electrical activity PT: 無脈性電気活動 SOC: 心臓障害	2 2 1	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: oropharyngeal dysphagia PT: 嚥下障害 SOC: 胃腸障害	5 12 8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: bladder retention PT: 尿閉 SOC: 腎および尿路障害	8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/ RESOLVING	

[併用薬・併用療法]*

abdomen Xray – nasogastric tube check (VT), abdominal Xray – nasogastric tube placement check (VT), abdomen Xray – orogastric tube check (VT), acetylcysteine, acetylsalicylic acid, amiodarone, ascorbic acid, atorvastatin, bumetanide, calcium chloride, captopril, carvedilol, cefepime, ceftolozane sulfate w/tazobactam sodium, chlorhexidine, cisatracurium, clopidogrel, colistin, coronary angiogram, PTCA and left heart cath (VT), coronary angiogram, right heart cath (VT), CT scan of head (VT), dexmedetomidine, electroencephalogram (VT), electrophysiology (VT), epinephrine, esmolol, fentanyl, fluticasone, gabapentin, heparin, insulin aspart, lidocaine, magnesium sulfate, metoprolol, MRI brain (VT), non-tunnel central venous catheter insertion (VT), norepinephrine, olanzapine, omeprazole, pantoprazole, paracetamol, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), potassium, potassium phosphate dibasic, sennoside a + b, sildenafil, ticagrelor, transthoracic echocardiogram (VT), vancomycin

[病歴]

合併：勃起不全，慢性副鼻腔炎，労作性呼吸困難，疲労，神経痛，上腹部痛，冠動脈疾患，心室性頻脈，高血圧，低血圧，急性呼吸不全，不安，心室細動，嘔吐，発熱，高血糖，敗血症，脳症，四肢麻痺，激越，虚血性心筋症

既往：動悸，胸痛，冠動脈ステント挿入，心カテーテル検査，急性心筋梗塞，睡眠時無呼吸症候群，心室性頻脈，急性腎不全，無脈性電気活動，疼痛，悪寒

[経過]

18 日前	6[redacted] 歳白人男性に胸痛の症状が認められた.
17 日前	心窩部痛及び非 ST 部分上昇型心筋梗塞が認められ，同日に心臓カテーテル検査及びステント留置が行われた.
10 日前	治験責任医師により冠動脈疾患が報告され，急性 ST 部分上昇型心筋梗塞及び心室性頻脈が認められた. さらに，低酸素症を伴う急性呼吸不全 (治験責任医師は，多因子性，すなわち心筋梗塞，うっ血性心不全及び肺炎が原因と報告した) が発現し，被験者は機械的換気下に置かれた. 無脈性電気活動，多形性心室性頻脈の再発，間欠性低血圧，高血圧及び間欠性の心室細動も認められた. 同日 (治験薬投与開始 10 日前) に心血管カテーテル留置が実施され，間欠性の高血糖が報告された. 急性腎障害も報告された.
9 日前	被験者は，急性 ST 部分上昇型心筋梗塞に対し，amiodarone の投与を受けた.

8 日前	被験者は自宅から入院し，敗血症と診断された．間欠性の発熱が認められ，cefepime (治験薬投与開始 8 日前) 及び pip/tazo (piperacillin/tazobactam) (治験薬投与開始 8 日前～1 日目) が投与された．
6 日前	頭部コンピュータ断層撮影が実施され，被験者は脳症と診断された．また，弛緩性の四肢麻痺が認められた．vancomycin (治験薬投与開始 6 日前～1 日前) が投与された．
5 日前	経鼻胃管が挿入され，X 線検査による確認が行われた．
4 日前	被験者に VAP (重症度は高度) が発現し，原因菌は carbapenem 耐性 *P. aeruginosa* であった．
3 日前	採取された気管吸引液から，治験実施医療機関の検査室で *K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa*, 中央検査室で carbapenem 感受性 *K. variicolla* 及び carbapenem 耐性 *P. aeruginosa* が検出された．
2 日前	ceftolozane/tazobactam (eftolozane sulfate w/tazobactam sodium) が治験薬投与開始 1 日前まで投与された．
1 日前	虚血性心筋症が報告された．colistin (治験薬投与開始 1 日前及び 1 日目) が投与された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は BAT 群に無作為割付けされ，colistin，pip/tazo (piperacillin/tazobactam) の投与を受けた．血液検査で白血球 (WBC) 数 (30.9×10^9/L)高値，並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 及び乳酸脱水素酵素 (LDH) 上昇が認められた．胸部 X 線検査で両肺に陰影がみられた．
2 日目	被験者は 8 日目まで集中治療室に移された．経胸壁心エコー検査が実施された．同日，被験者に脳症の病歴があったため磁気共鳴画像検査が実施され，その最中に重篤な有害事象である無脈性電気活動が発現した．
4 日目	早期評価 (EA) が実施された．血液検査の結果，WBC 数 (16.5×10^9/L)，アルカリホスファターゼ，ALT，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GGT，LDH 及び C 反応性蛋白上昇が認められた．胸部 X 線検査で改善が認められた (右肺底部への通気改善がみられたが，多発性肺胞性陰影の再発が認められ，浮腫と関連している可能性があると考えられたが，肺炎の可能性は除外されず)．気管吸引液の培養の結果，*P. aeruginosa* が検出された．臨床効果は無効，細菌学的効果は不変と判定された．
5 日目	中等度の嚥下障害が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．機械的換気を終了した．
14 日目	投与終了 (EOT) 時評価が行われた．胸部 X 線検査で変化は認められなかった．臨床効果は有効，細菌学的効果は消失と判定された．
19 日目	治癒判定 (TOC) 時，胸部 X 線検査で改善が認められた．臨床効果は有効，細菌学的効果は判定不能と判定された．被験者は退院 (転院) した．
29 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時評価が行われた．臨床効果は効果持続，細菌学的効果は判定不能と判定された．
42 日目	治験終了 (EOS) 時評価が行われた．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，無脈性電気活動の重症度は高度，と治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，治験薬と無脈性電気活動との関連性はないと判断した．本被験者には，無脈性電気活動及び心筋梗塞の病歴と共に，冠動脈疾患，多形性心室性頻脈の再発及び低酸素症を伴う急性呼吸不全など，本事象の原因となった可能性のあるリスク因子があった．	

ALT = alanine aminotransferase, APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment. EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, GGT = gamma glutamyl transferase, ID = identification, IV = intravenous, LDH = lactate dehydrogenase, MIC = minimum inhibitory concentration, MRI = magnetic resonance imaging, PT = preferred term, q6h = every 6 hours, q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term, WBC = white blood cell.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
VAP/ Moderate	12	*Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa*	Treatment failure CR-GNB	*A. baumannii,* ≤ 0.03 µg/mL; *P. aeruginosa*, 0.06 µg/mL	Colistin (2000000 IU IV), Amikacin (775 mg IV)	
Study Drug Treatment：BAT (colistin 2000000 IU, q8h IV; amikacin 775 mg, q24h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim TermPreferred TermSystem Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 3[redacted] White 15	VT: Gastroparesis PT: 胃排出不全 SOC: 胃腸障害	5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Pseudomembranous colitis PT: 偽膜性大腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	10 18 9	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Conjunctivitis PT: 結膜炎 SOC: 感染症および寄生虫症	13 18 6	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypophosphatemia PT: 低リン酸血症 SOC: 代謝および栄養障害	17 26 10	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Post operative meningitis PT: 髄膜炎 SOC: 感染症および寄生虫症	17 39 23	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Sinus Tachycardia PT: 洞性頻脈 SOC: 心臓障害	19	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Cutaneous rash PT: 発疹 SOC: 皮膚および皮下組織障害	24 36 13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
albumin human，alizapride，amino acids nos，atenolol，atracurium，bromopride，cefuroxime，clonidine，colistin，dimeticone，domperidone，enoxaparin，fentanyl，flebobag ring lact，fludrocortisone，furosemide，glucose，glycerol，hydrocortisone，ibuprofen，insulin human，ivabradine，hydroxyzine, lactulose，levofloxacin，magnesium phosphate，magnesium sulfate，meropenem，metamizole，metaraminol，tears naturale，metoclopramide，metoprolol，metronidazole，midazolam，minilax，morphine，multilind，nimodipine，norepinephrine，omeprazole，paracetamol，phenobarbital，phenytoin，potassium，potassium sulfate，proctosol，propofol，ranitidine，red blood cells，saccharomyces boulardii，sodium chloride，tobramycin，valproic acid，vancomycin

[病歴]
合併：[redacted]，痙攣発作，貧血，低血圧，脳出血，低血糖，嘔吐，高ナトリウム血症，低カリウム血症，高乳酸血症，便秘，低マグネシウム血症，水頭症，低アルブミン血症
既往：尿崩症，脳室ドレナージ，CSF 圧，高血糖，激越

[経過]

10 日前	[redacted]による脳出血を有する 3[redacted] 歳白人女性が急性水頭症を発現し，治験実施医療機関の集中治療室 (ICU) に収容された．
9 日前	被験者は頭蓋内圧モニターカテーテル及び体外式脳室シャント留置術を実施され，機械的換気が開始された．尿崩症が報告された．治験薬投与開始 7 日前まで脳室シャント後の予防的処置として cefuroxime が投与された．膿性疹，C 反応性蛋白 (CRP) 上昇，動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度比の悪化及び左肺下葉の浸潤影が発現した．
4 日前	被験者は VAP と診断された．治験薬投与開始 4 日前～1 日目に VAP に対する経験的治療として meropenem 及び vancomycin が静脈内投与された．
投与開始日 (1 日目)	1 日目に採取された気管吸引液から carbapenem 耐性 *A. baumannii* 及び *P. aeruginosa* が検出された．被験者は BAT 群に無作為割付けされ，amikacin 及び colistin の投与を受けた．
3 日目	amikacin の投与は投与開始 72 時間後に中止した．
10 日目	被験者は下痢，CRP 上昇及び軽度発熱により偽膜性大腸炎と診断された．非重篤な有害事象である中等度の偽膜性大腸炎は，広域抗菌薬と関連性があると報告された．経口 metronidazole 及び *Saccaromyces boulardii* が偽膜性大腸炎のために 17 日目まで投与された．
13 日目	機械的換気を終了した．vancomycin が投与された．
15 日目	投与終了 (EOT) 時の評価で臨床効果は有効と判定され，colistin 投与を終了 (最終投与は 14 日目) したが，気管吸引液から *A. baumannii* 及び *P. aeruginosa* が検出されたことから細菌学的効果は不変と判定された．
17 日目	被験者は重篤な有害事象である髄膜炎を発現した．髄膜炎に対し，33 日目まで meropenem 2000 mg が 8 時間間隔で投与された．
21 日目	治癒判定 (TOC) 時，臨床効果は有効と判定されたが，*A. baumanniii* 及び *P. aeruginosa* が検出されたことから，細菌学的効果は不変と判断された．
27 日目	脳室ドレーン留置に対して vancomycin が 29 日目まで投与された．
28 日目	被験者は VAP の再発のため規定外来院した．VAP の再発に対し colistin が 39 日目まで再投与された．
29 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時，胸部 X 線検査で両肺基底部に新たな浸潤影及び左胸水が認められた．白血球数及び CRP が上昇し，被験者は再発と判断された．呼吸器検体は採取されなかった．
31 日目	VAP の再発のために追加で levofloxacin が 39 日目まで静脈内投与された．
36 日目	脳室ドレーン留置に対して vancomycin が 37 日目まで投与された．
39 日目	脳室腹腔シャント留置に対して 40 日目まで vancomycin が投与された．
43 日目	被験者は ICU から一般病棟に移動した．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，髄膜炎の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，治験薬と髄膜炎との関連性はないと判断した．被験者には，VAP，脳室シャント留置 (血性の分泌液) 及び頭蓋内カテーテル留置などの本事象の原因となった可能性のあるリスク因子があった．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, CR = carbapenem resistance, CSF = cerebrospinal fluid, CRP = C-reactive protein, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, GNB = Gram-negative bacteria, ICU = intensive care unit, ID = identification, IU = international unit, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, q24h = every 24 hours, SOC = system organ class, TE =

treatment-emergent, TOC = test of cure, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Moderate	9	*Klebsiella pneumoniae*	Positive rapid diagnostic test (Xpert Carba-R)	4 µg/mL	Fosfomycin (16 g IV)	
Study Drug Treatment：BAT (fosfomycin 12 g, 16 g; q24h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 9[redacted] White 7	VT: Nosocomial pneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	5 20 16	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Worsening of agitation PT: 激越 SOC: 精神障害	7 8 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Constipation PT: 便秘 SOC: 胃腸障害	14 16 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
acetylsalicylic acid，avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate，carbamazepine，digoxin，enoxaparin，fosfomycin，furosemide, haloperidol, hyoscine, ipratropium, lactulose, lormetazepam, methylprednisolone, omeprazole, pantoprazole, paracetamol，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，quetiapine，risperidone，sodium chloride，trazodone

[病歴]
合併：アルツハイマー型認知症，激越，心房細動
既往：虚血性脳卒中

[経過]

13 日前　アルツハイマー病及び認知症による激越 (7 年前，時期不明)，虚血性脳卒中 (6 年前，時期不明)，並びに慢性心房細動 (6 年前) の病歴を有する[redacted]の 9[redacted] 歳白人男性が，急性尿閉のため救急治療室を受診し，フォーリーカテーテルが挿入された．尿は暗色を呈し，亀頭包皮からの滲出液を伴う排尿困難及び恥骨上痛が認められた．度重なる尿閉の発現及び排尿困難の持続のため，フォーリーカテーテルは留置されたままであった．

8 日前　留置カテーテルから採取した尿培養の結果，*K. pneumoniae* (*K. pneumoniae* カルバペネマーゼ [KPC] 産生) が検出され，亀頭包皮からの滲出液にも認められた．抗菌薬感受性率表によると，本病原体は，ceftazidime/avibactam (avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate) 及び colistin 感受性，tigecycline 耐性，並びに gentamycin 中等度耐性を示した．入院前に抗生剤が投与されたことはなかったと報告された．

1 日前　複雑性尿路感染症 (cUTI) と診断され，被験者は入院した (治験薬投与開始 1 日前に発現)．同日，尿検体の迅速診断検査で carbapenem 耐性が示された．

投与開始日 (1 日目)　スクリーニング検査が行われ，被験者は BAT 群に無作為割付けされた．中等度の排尿困難及び恥骨上痛/側腹部痛/背部痛の臨床徴候及び症状が認められた．尿検体の臨床検査の結果，白血球エステラーゼ陽性であった．(留置カテーテルから採取した) 尿培養の結果，6 日目にグラム陰性桿菌陽性であり，*K. pneumoniae* (菌量> 1.0×10^5 CFU/mL) が認められた．グラム陽性球菌は陰性であった．クレアチニンクリアランスが 88.47 (単位は不明) であったため，通常の用量での BAT が行われた．fosfomycin が 1 日目に 12 g を 1 日 1 回静脈内投与し，2～6 日目には 16 g を 1 日 1 回に増量して静脈内投与した．

2 日目　尿培養で *K. pneumoniae* が検出された (定量せず)．

3 日目　早期評価 (EA) が行われ，ベースライン以降新たな感染の徴候及び/又は症状はみられず，尿検体の臨床検査の結果は白血球エステラーゼ陽性であった．血液培養ではグラム陽性球菌及びグラム陰性桿菌陰性であった．臨床及び細菌学的効果はそれぞれ有効及び

	消失であった.
5 日目	重篤な有害事象である KPC 産生 *K. pneumoniae* による院内肺炎が報告され，気道分泌物の増加が認められた．治験薬の用量変更はなかったが，入院期間の延長に至った．院内肺炎に対し，pip/tazo (piperacillin/tazobactam) 4000 mg の 8 時間間隔の投与 (6～13 日目)，ipratropium 500 µg の吸入投与 (6～20 日目)，並びに methylprednisolone 40 mg の静脈内投与 (8 日目) 及び減量して 20 mg の静脈内投与 (8～19 日目) が行われた．また，hyoscine 20 mg の静脈内投与 (11～12 日目)，paracetamol 1000 mg の静脈内投与 (13～21 日目) 及び ceftazidime-avibactam (avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate) 2000 mg の静脈内投与 (13～20 日目) が行われた. また，激越に対して 8～13 日目に risperidone (用量不明) 及び 15～16 日目に risperidone 3 mg の経口投与，11～21 日目に予防的に pantoprazole 40 mg の静脈内投与，16～21 日目に便秘に対して sodium chloride (グリセロール，250 mL の直腸内投与)及び lactulose 10 g の経口投与，慢性心房細動に対して enoxaparin 40 mg の皮下投与，並びに激越に対して lormetazepam 2 mg の経口投与が行われた.
7 日目	投与終了 (EOT) 時評価が行われた．臨床徴候及び/又は症状は報告されず，臨床及び細菌学的効果はそれぞれ有効及び消失であった.
15 日目	治癒判定 (TOC) が行われた．臨床徴候及び/又は症状は報告されず，臨床及び細菌学的効果はそれぞれ有効及び消失であった.
20 日目	院内感染は回復したと報告された.
21 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時評価が行われた．臨床徴候及び/又は症状は報告されず，臨床及び細菌学的効果はそれぞれ効果持続及び消失持続であった．21 日目に被験者は自宅へ退院した.
35 日目	治験終了 (EOS) 時の評価が行われた．更なる情報は提供されなかった.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，肺炎の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，治験薬との関連性はないと判断した．試験治療との因果関係を示唆する合理的な可能性はなかった．高齢の本被験者が入院したことが原因である可能性があった.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, CFU = colony forming unit, CR = carbapenem resistance, cUTI = complicated urinary tract infection, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, ID = identification, IV = intravenous, KPC = *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q24h = every 24 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = Test of Cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious Criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，　Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Severe	19	*Klebsiella pneumoniae*	Positive rapid diagnostic test (Xpert Carba-R)	2 µg/mL	Ceftazidime/avibactam 1 g IV	
Study Drug Treatment：BAT (ceftazidime/avibactam 1 g q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 9[redacted] White 2	VT: Anaphylaxis PT: アナフィラキシー反応 SOC: 免疫系障害	2 7 6	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Worsened of hypocalcemia PT: 低カルシウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	6 7 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	12 12 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
amiodarone, amoxi-clavulanico, bisoprolol, budesonide, calcitriol, calcium, clonazepam, dexchlorpheniramine, emuliquen laxante/01610001/, enoxaparin, fosfomycin, furosemide, gentamicin, haloperidol, insulin, ipratropium, lactulose, lorazepam, losartan, methylprednisolone, omeprazole, pantoprazole, paracetamol, paraffin, potassium, risperidone, simvastatin, sodium chloride, trazodone

[病歴]
合併：慢性腎臓病，慢性閉塞性肺疾患，高コレステロール血症，高血圧，2 型糖尿病，乾癬，低カルシウム血症
既往：なし

[経過]

5 日前　動脈性高血圧症，2 型糖尿病，高コレステロール血症，慢性閉塞性肺疾患，慢性腎機能障害 (時期不明) 及び無症候性低カルシウム血症の病歴を有する[redacted]の 9[redacted] 歳白人女性が，全身状態低下，失見当識，頻尿及び 37.8°C の発熱のため，救急治療室を受診した．被験者は複雑性尿路感染症 (cUTI) と診断され，fosfomycin (治験薬投与開始 5 日前～1 日目) 及び gentamicin (治験薬投与開始 3～1 日前) の投与を受けた．

1 日前　留置カテーテルから尿検体が採取され，Xpert Carba-R による迅速診断検査を実施したところ carbapenem 耐性が陽性であった．また，検体の培養の結果，*Klebsiella pneumoniae* (>1 × 10^5 CFU/mL) が検出された．

投与開始日 (1 日目)　治験登録の適格性が評価された．中等度の疲労，倦怠感，排尿困難，頻尿及び恥骨上痛/側腹部痛/背部痛の臨床徴候及び症状が認められた．血液検査の結果，C 反応性蛋白 (CRP)，血中尿素窒素 (BUN)，クレアチニン及びグルコース上昇が認められた．尿検査の結果，白血球エステラーゼ陽性であった．被験者は cUTI の診断を受け，BAT 群に無作為割付けされた．BAT として ceftazidime/avibactam (avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate) 1g の投与を開始した．

2 日目　そう痒性皮疹，頻脈及び心房細動が認められた．ceftazidime/avibactam (avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate) を 3 回投与した後に重篤な有害事象であるアナフィラキシーが報告された．治験薬の投与を中止した．アナフィラキシーに対し，methylprednisolone (2～12 日目)，amiodarone (2～7 日目) 及び dexclofeniramine (2～5 日目) が投与された．
2 日目投与終了 (EOT) 時評価が実施された．中等度の疲労，倦怠感，排尿困難，頻尿及び恥骨上痛/側腹部痛/背部痛の臨床徴候が認められた．血液検査の結果，好中球数，CRP，

	クレアチニン，BUN 及びグルコースのわずかな上昇がみられた．留置カテーテルから採取した尿培養の結果は陰性であった．アナフィラキシーのため，臨床効果は評価されなかった．
5 日目	fosfomycin の投与を開始し，14 日目まで投与された．
6 日目	低カルシウム血症の悪化が発現し，本事象及び無症候性低カルシウム血症に対し，カルシウムの投与が開始された．また，sodium chloride (グリセロール) が行われた．
7 日目	アナフィラキシーは回復したと報告された．同日，無症候性及び低カルシウム血症の悪化に対して calcitriol の投与が開始され，予防のため，clonazepam の投与も開始された．
8 日目	治癒判定 (TOC) で感染の臨床徴候はみられなかった. 留置カテーテルから採取した尿培養の結果，*K. pneumoniae* が検出された．臨床及び細菌学的効果はそれぞれ有効及び不変と評価された．
13 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時評価が行われ，軽度の疲労の臨床徴候が報告された．尿培養で *K. pneumoniae* が検出された．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ効果持続及び不変と評価された．
14 日目	被験者は自宅へ退院した．
29 日目	治験終了 (EOS) 時評価が行われた．EOS (EOT + 28 日) 時点での生存が確認された．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，アナフィラキシー反応の重症度は高度，治験薬との関連性はあると判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，治験薬 (BAT) が原因である可能性が否定できないため，治験薬との関連性はあると判断した．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, BUN = blood urea nitrogen, CFU = colony forming units, CR = carbapenem resistance, CRP = C-reactive protein, cUTI = complicated urinary tract infection, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = Test of Cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious Criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3， Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol		Planned Standard of Care
BSI/ Severe	24	*Pseudomonas aeruginosa*	Treatment failure CR-GNB	0.12 µg/mL		Ceftolozane-tazobactam (3 g IV), colistin (3000000 U IV)
Study Drug Treatment：BAT (colistin 3000000 IU q24h IV; ceftolozane-tazobactam q24h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] White 9	VT: Colonization by methicillin-resistant staphylococcus aureus PT: 細菌性疾患キャリアー SOC: 感染症および寄生虫症	2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: hypothyroidism PT: 甲状腺機能低下症 SOC: 内分泌障害	2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/ RESOLVING	
	VT: splenic infarcts PT: 脾臓梗塞 SOC: 血液およびリンパ系障害	2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: Colonization by ESBL Klebsiella pneumoniae PT: クレブシエラ感染 SOC: 感染症および寄生虫症	2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: worsening of left pleural effusion PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 6 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Infective endocarditis PT: 心内膜炎 SOC: 感染症および寄生虫症	7	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERING/ RESOLVING	
	VT: Worsening of anxiety depressive syndrome PT: うつ病 SOC: 精神障害	12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERING/ RESOLVING	
[併用薬・併用療法]* amiodarone, apixaban, atorvastatin, bisoprolol, ceftazidime, ceftolozane sulfate w/tazobactam sodium, ciprofloxacin, colistin, digoxin, furosemide, hydrochlorothiazide, insulin, levothyroxine, meropenem, macrogol, metamizole, morphine, norepinephrine, omeprazole, paracetamol, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), potassium, potassium ascorbate, sertraline, spironolactone, thoracocentesis (VT), trazodone						

[病歴]
合併：骨粗鬆症，脂質異常症，高血圧，うつ病，尿失禁，人工関節使用者，心房細動，胸水，ミオパチー，シュードモナス性菌血症
既往：乳房新生物，足変形，胆嚢切除，大腸ポリープ，静脈瘤性静脈炎，血栓性静脈炎，手根管除圧，胸痛，敗血症性ショック，急性腎不全，心内膜炎，僧帽弁置換，尿路感染，褥瘡性潰瘍

[経過]

131 日前	乳房新生物 (25 年前，時期不明)，脂質異常症，高血圧 (12 年前，時期不明)，血栓性静脈炎を伴う静脈瘤性静脈炎 (2 年前) 及び非典型的胸痛 (治験薬投与開始 139 日前) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳白人女性が自宅から病院に搬送され，入院した．
130 日前	被験者は集中治療室 (ICU) に移された．
129 日前	敗血症性ショックが発現した．
104 日前	*Staphylococcus aureus* による僧帽弁の感染性心内膜炎が発現し，僧帽弁置換が行われた．被験者には喫煙又はアルコール摂取/乱用の病歴はなかった．
78 日前	被験者は ICU から一般病棟に移された．その他の情報は提供されなかった．
16 日前	尿路感染に対し，ciprofloxacin 400 mg が 6 時間間隔で静脈内投与された．
3 日前	[redacted]時[redacted]分，被験者はホスピスに退院したが，同日の夜遅く ([redacted]時[redacted]分) に発熱のため再入院した．経胸壁心エコー検査 (TTE) が実施されたが心内膜炎の所見はみられなかった．左側胸水が発現した．
2 日前	血液培養の結果，carbapenem 耐性 *Pseudomonas aeruginosa* 陽性であった (菌量データなし)．被験者は緑膿菌性菌血症と診断され，治験薬投与開始 2～1 日前に pip/tazo (piperacillin/tazobactam)の投与を受けた．
1 日前	meropenem の投与も行われた．同日，被験者は血流感染症 (BSI) と診断され，carbapenem 耐性が示されたため，治験に適格と判断された．*P. aeruginosa* による原発性菌血症は治験登録時に認められていた．緑膿菌性菌血症の診断のため TTE が実施されたが，心内膜炎は認められなかった．
投与開始日 (1 日目)	スクリーニング検査が行われた．carbapenem 耐性グラム陰性菌による前治療失敗症例として被験者は登録され (14 時頃)，BAT 群 [ceftolozane/tazobactam (ceftolozane sulfate w/tazobactam sodium), colistin] に無作為割付けされた.[redacted]時[redacted]分に ceftolozane/tazobactam (ceftolozane sulfate w/tazobactam sodium) 1 g が静脈内投与され，[redacted]時[redacted]分に 1g が静脈内投与された．また，2～9 日目には 1/0.5 g が 1 日 6 回 (1～60 分) 投与された．血液培養の結果は陰性であった．
2 日目	[redacted]時[redacted]分，colistin 3000000 IU 1 日 1 回の静脈内投与が開始された (初回投与)．軽度の基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生 *Klebsiella pneumoniae* の定着が報告された．また同日に軽度の methicillin 耐性 S. *aureus* の定着も報告された．これらの事象は治験薬との関連性はないと判断された．胸部及び腹部のコンピュータ断層撮影の結果，脾臓梗塞が認められ，僧帽弁の感染性心内膜炎に伴う *P. aeruginosa* 性の塞栓症によるものと判断された．
3 日目	左側胸水のため，TTE が実施され，心内膜炎は認められなかったが，左側胸水による呼吸機能の低下がみられた．
5 日目	中等度の左側胸水の悪化が発現した．左側胸水の悪化は治験薬との関連性はないと判断された．
6 日目	胸腔穿刺が行われ，呼吸状態は改善した．3 日目に行われた血液培養の結果で陰性であったことから，早期評価 (EA) における臨床効果は有効と評価された．
7 日目	経食道心エコー検査の結果，僧帽弁の心内膜炎 (感染性心内膜炎) が認められ，重篤及び生命を脅かす有害事象として報告された．
9 日目	重篤な有害事象である感染性心内膜炎のため治験薬の投与は中止され，投与終了 (EOT) 時評価が行われた．感染性心内膜炎の転帰は軽快と報告された．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ有効及び判定不能と報告された．EOT 時の評価後，心内膜炎に対して ceftazidime 6 g の 24 時間間隔の静脈内投与及び ciprofloxacin 400 mg の 8 時間間隔の静脈内投与が開始された (28 日目まで投与)．
10 日目	被験者は ICU から一般病棟に移された．
14 日目	治癒判定 (TOC) が行われ，臨床及び細菌学的効果は，それぞれ有効及び判定不能と報告された．
22 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時，臨床及び細菌学的効果は，それぞれ効果持続及び判定不能と報告された．
28 日目	治験終了 (EOS) 時評価が行われ，EOS (EOT + 28 日) 時点での生存が確認された．被験者は入院を継続していた．

	治験責任医師による FUP 時の報告によると，長期の入院による被験者の状態悪化及び被験者の親族との同意を基に，追加の心臓手術は実施せず，抗生剤による温存療法を行うことが決定された．感染性心内膜炎による抗生剤の静脈内投与のため，長期療養型病院への転院は保留とされた．
92 日目	被験者はホスピスに退院した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，心内膜炎の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，試験治療との関連性はないと判断した． 被験者は僧帽弁置換を伴う僧帽弁の感染性心内膜炎の基礎疾患を有することから，別の原因が示唆される．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, CR-GNB = carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, EA= early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, ESBL = extended spectrum beta-lactamase, FUP = follow-up, ICU = intensive care unit, ID = identification, IU = international unit, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q24h = every 24 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TTE = transthoracic echocardiogram, TOC = Test of Cure, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Mild	14	*Acinetobacter baumannii*, *Providencia stuartii*	Treatment failure CR-GNB	*A. baumannii*, 0.25 μg/mL; *P. stuartii*, ≤ 0.03 μg/mL	Colistin (4500000 IU IV), tigecycline (100 mg IV), cefepime (2 g IV)	
Study Drug Treatment：BAT (colistin 2800000 to 9000000 IU q24h IV; tigecycline 200, 300 mg q24h IV; cefepime 2, 4, 6 g q24h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 19	VT: Acute Renal Failure PT: 急性腎不全 SOC: 腎および尿路障害	2 51 50	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE REDUCED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Presumed hypersensitivity pneumonitis PT: アレルギー性胞隔炎 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING /RESOLVING	
	VT: Transfusion reaction (skin rash) PT: 輸血反応 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	26 37 12	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Shock PT: ショック SOC: 血管障害	32 34 3	Yes/ 3, 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Myocardial ischemia PT: 心筋虚血 SOC: 心臓障害	35 35 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Thrombocytopenia PT: 血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	45 55 11	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Abnormal liver function tests PT: 肝機能検査異常 SOC: 臨床検査	46 61 16	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	3040_Tygacil
[併用薬・併用療法]* acetylsalicylic acid, allopurinol, budesonide, carvedilol, cefepime, clopidogrel, colistin, daptomycin, dexmedetomidine, enoxaparin, ergenyl chrono, fondaparinux, furosemide, glyceryl trinitrate, heparin, hydrocortisone, ipratropium, ivabradine, lactulose, linezolid, meropenem, methylmirtazapine, metoclopramide, norepinephrine, omeprazole, oseltamivir, prednisolone, propofol, red blood cells, remifentanil, saccharomyces boulardii, spironolactone, tigecycline, valproic acid, vancomycin, venlafaxine						

[病歴]
合併：片頭痛，うつ病，痙攣発作，高尿酸血症，脂肪肝，大動脈瘤，呼吸不全，心房中隔欠損症，アシネトバクター性菌血症
既往：胆嚢切除，インフルエンザ様疾患

[経過]

42 日前	痙攣発作及び高尿酸血症 (10 年前，時期不明)，並びに上行大動脈瘤 (治験薬投与開始 42 日前の病歴を有する[redacted]の 6[redacted] 歳白人男性が胸骨後痛及び呼吸不全のため自宅から一般病棟に入院した.
38 日前	被験者は自宅へ退院した.
30 日前	治験薬投与開始 42 日前と同一の診断である胸骨後痛及び呼吸不全のため，被験者は再入院した.
16 日前	低酸素血症のため，被験者は入院し，集中治療室 (ICU) に移された．ICU への入院は治験薬投与開始 29 日目まで継続した．被験者は挿管され，機械的換気が行われ，propofol の点滴を受けた (治験薬投与開始 16～6 日前).
10 日前	右左シャントを伴う卵円孔開存が認められた．介入のため，インターベンショナル心臓内科の診察が行われたが，*A. baumannii* によるカテーテル関連血流感染症 (BSI) が発現したため，介入は延期された．汎薬剤耐性株が同定され，治験薬投与開始 10 日前～1 日目に colistin 及び治験薬投与開始 10～2 日前に daptomycin が投与された.
2 日前	BSI/敗血症の臨床診断が下され，悪寒のため daptomycin は tigecycline に変更された (治験薬投与開始 2 日前に 200 mg が単回静脈内投与され，治験薬投与開始 1 日前～1 日目に 100 mg が 1 日 2 回静脈内投与された). 再度実施された血液培養の結果は陽性であった (グラム染色でグラム陰性桿菌が検出された).
1 日前	直接感受性試験では carbapenem 耐性，colistin 耐性及び tigecycline 耐性が認められた.
投与開始日 (1 日目)	血液培養の結果は *A. baumannii* 及び *Providencia stuartii* 陽性であった. 血液検体から carbapenem 耐性グラム陰性菌 (CR-GNB) のエビデンスが得られており (治験薬投与開始 2 日前)，被験者は，CR-GNB による前治療失敗症例として，BAT 群に無作為割付けされた．1～19 日目に cefepime 2/4/6 g，24 時間間隔の静脈内投与が行われ，19 日目まで colistin 2800000～9000000 IU が 24 時間間隔で静脈内投与された．tigecycline は，17 日目の 300 mg の投与を除き，200 mg 24 時間間隔での静脈内投与が 19 日目まで行われた．1 日目時点のクレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault の計算式) は 72.22 mL/min，推定糸球体濾過量は 61.35 mL/min/1.73 m^2 であった.
2 日目	急性腎不全が報告され，治験薬の用量が減量された.
3 日目	臨床効果は無効であった.
18 日目	(軽度の) 過敏性肺臓炎の疑いが報告された．治験薬の用量変更はなかった．過敏症肺臓炎の疑いの転帰は軽快であり，治験薬との関連性はないと判断された.
19 日目	投与終了 (EOT) 時評価が行われた．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ有効及び消失と報告された.
26 日目	治癒判定 (TOC) が行われた．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ有効及び消失と報告された．同日 (26 日目 [EOT から 7 日後])，重症疾患の貧血のため輸血が行われ，軽度の輸血反応 (皮疹) が報告された．クームス試験の結果は陽性であった.
30 日目	卵円孔開存の閉鎖術の際の術前予防として，vancomycin 1 g が単回静脈内投与された．更なる詳細情報は提供されなかった.
32 日目	重篤及び医学的に重要な有害事象であるショックが報告された (EOT から 13 日後). ショックの主症状である組織の血流低下の徴候を伴う低血圧が発現し，被験者は循環器科に移された．ショックに対し，meropenem 1 g，8 時間間隔での静脈内投与が行われた (32～47 日目).
34 日目	被験者の血行動態は改善し，昇圧剤からの離脱が行われたが，乳酸値は基準値をやや上回った状態が続いていた．臨床及び画像精密検査の結果，異常は認められず，ショックの明確な原因は不明であった．ショックの原因が敗血症であることを示す証拠は得られなかったが，抗生剤の投与が行われた．34 日目にショックは回復した.
35 日目	(軽度の) 心筋虚血が報告された．同日，心筋虚血は回復した．治験責任医師は，心筋虚血と治験薬との関連性はないと判断した.
37 日目	輸血反応は回復した．治験責任医師は，輸血反応と治験薬との関連性はないと判断した.
45 日目	(軽度の) 血小板減少症が報告された.
46 日目	重篤な有害事象である (中等度の) 肝機能検査異常が報告された. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは 290 IU/L (基準値上限 [ULN]：37 IU/L，ベースラインは 45 IU/L),

	アラニンアミノトランスフェラーゼは 340 IU/L (ULN : 37 IU/L, ベースラインは 127 IU/L), 総ビリルビンは 2.4 mg/dL (ULN : 1.2 mg/dL，ベースラインは 0.5 mg/dL)，γ-グルタミルトランスフェラーゼは 596 IU/L (ULN : 35 IU/L)及びアルカリホスファターゼは 1520 IU/L (ULN : 120 IU/L) であり，さらに (ベースライン時の異常な肝機能検査値について修正した) 治験実施計画書に規定の Hy's law 基準を満たした．発熱及び発疹の徴候はみられず．敗血症及び低血圧の合併症も認められなかった．臨床的に被験者は安定した状態であったが，46 日目及び 47 日目に嘔吐が 2 回報告され，肝炎の徴候及び症状と考えられた．腹部の診察で異常は認められなかった．薬剤による肝毒性の疑いがあったため，また，ショックに対する抗生剤療法が終了したこと及び肺毒性が疑われたことから (過敏性肺臓炎の疑い)，薬物療法は変更された．
47 日目	治験終了 (EOS) 時評価が行われた．被験者は入院を継続しており，治験を終了した．
51 日目	急性腎不全は回復し，治験薬との関連性はあると判断された．治験責任医師は，腎毒性を有する抗生剤及び BSI/敗血症の組み合わせがおそらく急性腎不全の原因であると報告した．
55 日目	血小板減少症は回復した．治験責任医師は，血小板減少症と治験薬との関連性はないと判断した．
61 日目	肝機能検査異常は回復した．被験者は平熱であり，肝炎と考えられる徴候及び症状はみられず，血行動態は安定していた．嘔吐，悪心，疲労又は右上腹部痛は認められなかった．

Liver Function Tests

Visit	AST (RR = 10 to 31 IU/L)	ALT (RR = 10 to 31 IU/L)	ALP (RR = 34 to 120 IU/L)	GGT (RR = 9 to 35 IU/L)	Total Bilirubin (RR = 0.2 to 1.2 mg/dL)
Screening/Baseline	45	127	228	341	0.5
EA	70	144	179	256	0.6
Day 14	46	63	311	153	0.8
EOT	64	59	403	131	0.5
TOC	39	126	247	298	0.3
FUP	30	76	151	161	0.7
EOS	301	399	1481	503	2.4

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = gamma-glutamyl transferase; RR = reference range

[担当医師コメント]
治験責任医師は，ショックの重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．血液量減少性ショックの可能性が最も高いと考えられた．
治験責任医師は，肝機能検査異常の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断し，tigecycline の併用投与によるものであると考えた．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，提供された情報に基づき，また治験責任医師の見解に同意し，ショック及び肝機能検査異常と治験薬及び治験手順との関連性はないと判断した．他の原因として，被験者の基礎疾患及びベースライン値が上昇していた (基準値上限を超えていた) ことを挙げた．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, BSI = blood stream infection, CR = carbapenem resistance, CR-GNB = carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, EOS = end of study, EOT = end of treatment, ICU = intensive care unit, ID = identification, IU = international unit, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q24h = every 24 hours, SOC = system organ class; TE = treatment-emergent, TOC = Test of Cure, ULN = upper limit of normal, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol		Planned Standard of Care
VAP/ Severe	24	*Acinetobacter baumannii*	Positive rapid diagnostic test (chromogenic media)	0.06 µg/mL		Colistin (6500000 IU, q12h IV), daptomycin (500 mg, q48h IV), sultamicillin 3 g, q6h IV)
Study Drug Treatment：BAT (colistin 4000000 to 13000000 IU q24h IV; sultamicillin 3 to 12g, q24h, IV; daptomycin 500 mg, q48h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] White 14	VT: Tracheobronchitis (polymicrobial) PT: 気管気管支炎 SOC: 感染症および寄生虫症	35 42 8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	37 42 6	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
amlodipine，argipressin，breva，carvedilol，ceftriaxone，cisatracurium，citalopram，clonidine，colistin，continuous renal replacement therapy (VT)，daptomycin，dexmedetomidine，diovan amlo，enoxaparin，esmolol，esomeprazole，fenofibrate，furosemide，gentamicin，haloperidol，heparin，hydrocortisone，isoprenaline，linezolid，meropenem，metoclopramide，metoprolol，metronidazole，micafungin，miconazole，midazolam，moxifloxacin，norepinephrine，omeprazole，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，prednisolone，propofol，red blood cells，remifentanil，tinzaparin，tobramycin，tramadol，vancomycin

[病歴]
合併：高尿酸血症，高血圧，高トリグリセリド血症，甲状腺新生物，慢性疾患の貧血，深部静脈血栓症，脂肪肝，肺の悪性新生物，洞性頻脈，結膜炎，急性腎不全
既往：半月板手術，肺炎，気管支閉塞，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎

[経過]

16 日前	甲状腺結節，高血圧，高トリグリセリド血症及び高尿酸血症 (時期不明)，並びに半月板修復の整形外科手術 (3 年前，時期不明) の病歴を有する[redacted]の 5[redacted] 歳白人男性が，呼吸器感染の症状 (発熱，咳嗽)，右側胸痛及び呼吸不全のため自宅から入院した．右肺下葉の肺癌 (第 3B 期/リンパ節に転移) と診断された．治験薬投与開始 16 日前に癌による閉塞後肺炎が認められ，moxifloxacin (治験薬投与開始 16～4 日前)，meropenem (治験薬投与開始 14～13 日前)，ceftriaxone (治験薬投与開始 13～2 日前) 及びリネゾリド (治験薬投与開始 14～9 日前) が投与され，部分奏効が認められた．
13 日前	被験者は高度の低酸素性呼吸不全のため挿管され，同日に集中治療室 (ICU) に移された． *Clostridium difficile* 感染が疑われ，metronidazole が投与された (治験薬投与開始 8～2 日前)．
8 日前	左下肢の深部静脈血栓症が報告された．
2 日前	ICU で臨床的改善の初期徴候がみられたが，発熱の再発が報告され，治験薬投与開始 2 日前に vancomycin 及び gentamicin が投与された．ショック及び急性腎不全も発現し，持続的腎代替療法が開始された．経験的治療として colistin 及び meropenem (治験薬投与開始 2 日前～1 日目の投与が開始された．ICU に入院中，気管支鏡検査が行われ，また，肺中葉及び右肺下葉の気管支を閉塞している組織の切除術が施行された．
1 日前～1 日目	daptomycin の経験的投与が行われた．

投与開始日 (1 日目)	クリーニング検査が行われ，VAP (治験薬投与開始 2 日前に発現) の臨床診断に基づき被験者は登録され，BAT 群に無作為割付けされた．治験責任医師の報告では，VAP は閉塞後肺炎ではなかった．胸部 X 線検査の結果，右下肺野の限局性浸潤の増加がみられた．臨床徴候及び症状として (軽度の) 気道吸引分泌物，打診上の濁音及び気管支呼吸音が認められた．発色性培地を用いた培養の結果は carbapenem 耐性病原体陽性であった．気管吸引液の培養の結果，*A. baumannii* が検出された．colistin 及び sultamicillin の投与が開始され，14 日目まで行われた．肺癌に対し，治療は行われなかった．
2 日目	治験薬投与開始 2 日前に採取した血液培養の結果，*A. baumannii* が検出された．daptomycin の投与が開始され，12 日目まで行われた．
4 日目	[早期評価 (EA)] 胸部 X 線検査の結果，スクリーニング時と比較して臨床徴候及び症状に変化はみられなかった．臨床効果は無効及び細菌学的効果は不変と判断された．気管吸引液の培養の結果，*A. baumannii* が検出された．
14 日目	投与終了 (EOT) 時評価で (軽度の) 気道吸引分泌物の臨床徴候及び症状が認められ，胸部 X 線所見には改善が認められた．気管吸引液及び血液の培養検査の結果は陰性であった．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ有効及び消失と評価された．
21 日目	治癒判定 (TOC) で(軽度の) 気道吸引分泌物の臨床徴候及び症状が認められ，胸部 X 線所見には改善が認められた．気管吸引液の培養の結果は，同日の時点で陰性であった．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ有効及び消失と評価された．
27 日目	機械的換気は中止された．
28 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時評価が行われた．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ効果持続及び消失持続と評価された．
31 日目	colistin が予防的に投与された．
35 日目	規定外検査で (中等度の) 気道吸引分泌物及び (軽度の) 発熱の臨床徴候及び症状が認められ，胸部 X 線所見には改善が認められた．同日 (35 日目)，(複数菌による中等度の) 気道気管支炎が報告された．気道気管支炎に対し，gentamicin 及び colistin が投与された (35～42 日目)．気道気管支炎と治験薬との関連性はないと判断された．
37 日目	規定外検査で (中等度の) 気道吸引分泌物及び発熱の臨床徴候及び症状が認められ，胸部 X 線所見には改善が認められた．被験者の血行動態は不安定であり，低酸素血症もみられた．気管吸引液の培養検査では，*Pseudomonas aeruginosa*，*Providencia stuartii* 及び *Klebsiella pneumoniae* が検出された (41 日目に報告された)．血液培養の結果は陰性であった．同日 (37 日目)，重篤な有害事象である敗血症性ショックが報告され，37～38 日目に norepinephrine 及び hydrocortisone，37 日目に vancomycin，37～42 日目に micafungin が投与された．また，被験者は鎮静を受け，再度機械的換気下に置かれた．37～38 日目には予防的に isoprenaline が投与された．
38 日目	重症疾患の貧血に対し，濃厚赤血球が投与された．臨床的改善が認められ，昇圧剤からの離脱が行われた．
39 日目	臨床的改善が認められ，人工呼吸器及び持続的腎代替療法からの離脱が行われた．
41 日目	敗血症性ショックに対し，pip/tazo (piperacillin/tazobactam) の投与が開始された (41～42 日目)．
42 日目	改善が持続的に認められ，被験者は ICU から一般病棟に移され，モニタリングが継続された． 治験終了 (EOS) 時評価が行われた．被験者は安定した状態が続いており，臨床検査値の改善が認められた．被験者は一般病棟で入院を継続しており，慢性気管支炎に対して抗生剤 [43 日目に colistin 及び pip/tazo (piperacillin/tazobactam)] が予防的に投与された．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症性ショックの重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した． 敗血症性ショックの原因は，定着した病原体 (*Klebsiella*，*Providencia* 及び *Pseudomonas*) による敗血症であると考えられた．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，提供された情報に基づき，試験治療との関連性はないと判断した．敗血症性ショックは試験治療の最終投与 23 日後に発現し，敗血症が原因であると判断された．試験治療との因果関係を示唆する合理的な可能性はなかった．被験者には合併症の急性腎不全及び肺癌 (免疫抑制状態) が認められていたことから，別の原因が示唆される．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, ICU = intensive care unit, ID = identification, IU = international unit, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term,

q6h = every 6 hours, q12h = every 12 hours, q24h = every 24 hours, q48h = every 48 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = Test of Cure, VAP = ventilator-associated pneumonia, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/cIAI/ Moderate	6	*Klebsiella pneumoniae*	Local microbiology antibiogram	0.5 µg/mL	Colistin 100 mg IV, imipenem 1 g IV	
Study Drug Treatment：BAT (colistin 100 mg q24h IV, imipenem 1 g q24h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 2[redacted] White 14	VT: empyema requiring hospitalization PT: 蓄膿 SOC: 感染症および寄生虫症	36 60 25	Yes/ 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylsalicylic acid, aciclovir, albumin human, anidulafungin, bactrim, bupivacaine, calcium polystyrene sulfonate, cefepime, clopidogrel, colistin, dexketoprofen, enoxaparin, fluconazole, furosemide, gentamicin, imipenem, insulin, insulin aspart, insulin glargine, lekovit ca, magnesium, magnesium sulfate, metoclopramide, metronidazole, nystatin, pantoprazole, paracetamol, pardale, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), prednisolone, red blood cells, tacrolimus, teicoplanin, tigecycline, tramadol, triamcinolone, trimethobenzamide, ursodeoxycholic acid						
[病歴] 合併：糖尿病, 肝移植, 栄養障害, 高血圧, 低カルシウム血症, 低マグネシウム血症, 貧血, 低アルブミン血症, 高カリウム血症 既往：胆管炎, 腹膜炎, 嘔吐						
[経過]						
16 日前	糖尿病 (5 年前，時期不明)，肝移植 (85 日前) 及び蛋白・熱量不足栄養障害 (50 日前)の病歴を有し，糖尿病に対し insulin，肝移植に対し ursodeoxycholic acid，prednisolone 及び tacrolimus で治療中の[redacted]の 2[redacted] 歳白人男性が，感染症のため自宅から一般病棟に緊急入院した．胆管炎，電解質異常 (低カルシウム血症及び低マグネシウム血症) を伴う腹膜炎及び高血圧が発現した．被験者は隔離され，同日より sulfamethoxazole/trimethoprim (bactrim) [治験終了 (EOS) 以降も継続中] 及び acyclovir (治験薬投与開始 11 日目まで) の治療が開始された．治験薬投与開始 16～14 日前までの 2 日間，imipenem が投与された．					
15 日前	貧血及び低アルブミン血症が発現した．					
14 日前	被験者は，治験薬投与開始 14～10 日前までの 4 日間，cefepime の治療を受けた．					
5 日前	高カリウム血症 (calcium polystyrene sulfonate にて治療) が報告された．					
2 日前	被験者は，経皮経肝胆管造影及び経皮経肝胆道ドレナージによる経皮経肝胆管拡張術を受け、胆管内外ドレナージカテーテルを挿入された．カテーテルから培養サンプルが採取された．同日，胆汁サンプルが採取された．被験者は，血流感染症 (BSI)/Sepsis と診断された．敗血症の感染部位は複雑性腹腔内感染症 (cIAI) であった．					
1 日前	血液培養を採取した．血液及び胆汁の両培養から *Klebsiella pneumoniae* が同定された．gentamicin, tigecycline 及び anidulafungin が投与された．					
投与開始日 (1 日目)	施設で行われた薬剤感受性検査において carbapenem 耐性であった結果に基づき，被験者は治験に登録された．被験者は，2 日前に発現した *Klebsiella pneumoniae* 感染に伴う BSI/cIAI の臨床診断を受けた．臨床徴候及び症状は，高度の疲労，中等度の悪寒，原因感染症の徴候及び症状である軽度の悪心を伴う倦怠感，並びに 39.3℃の発熱であった．同日，被験者は BAT 群に無作為割付され，1～14 日目 [投与終了 (EOT) 時]まで colistin 及び imipenem の静脈内投与を，1～13 日目まで teicoplanin の静脈内投与を受けた．					
4 日目	早期評価 (EA) が実施され，臨床徴候及び症状は，軽度の疲労，悪寒，倦怠感及び悪心であった．血液培養は陰性であった．臨床効果は有効と評価された．					
14 日目	EOT 時評価が行われた．BAT の最終投与は 14 日目であった．臨床徴候及び症状は，軽度の疲労及び倦怠感であった．					
15 日目	血液培養は陰性であった．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ有効及び判定不能と評価さ					

	れた.
16 日目	被験者は退院した. 抗菌治療として metronidazole が 16～26 日目までの 10 日間投与された.
22 日目	治癒判定 (TOC) が行われた. 臨床徴候及び症状は認められなかった. 臨床及び細菌学的効果は, それぞれ有効及び判定不能と評価された. 治験責任医師は, 被験者は臨床的奏功であり, 全てのバイタルサインが基準値内であったため, 血液培養は採取しなかったと報告した.
32 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時評価が行われた. 臨床徴候及び症状は認められなかった. 臨床及び細菌学的効果は, それぞれ効果持続及び判定不能と評価され, 被験者は臨床的奏功とみなされた. 治験責任医師は, 全てのバイタルサインが基準値内であると報告した. 抗真菌治療として fluconazole が, 32～36 日目までの 4 日間投与された.
36 日目	被験者は, 重篤な有害事象である入院を要する蓄膿 (膿胸) (高度) のため自宅から一般病棟に 2 回目の入院をした. 高血糖値 (658.1 mg/dL) 及び C 反応性蛋白高値 (179.86 mg/L) が報告された. 胸部 X 線検査で肺膿瘍が確認された. カテーテルを挿入し, 膿瘍培養から *Proteus* 種を分離した. 血液培養中の増殖はなかった. 同日より経験的抗生剤治療として pip/tazo (piperacillin/tazobactam) が 37 日目まで投与された.
37 日目	tigecycline の投与が開始された (EOS 時も継続). 経過は良好と報告された.
40 日目	anidulafungin (EOS まで継続) 及び paracetamol (継続中) の投与が開始された.
43 日目	EOS 時評価が行われた.
60 日目	被験者は退院し帰宅した. 重篤な有害事象の蓄膿 (膿胸) の転帰は回復と報告された.
[担当医師コメント] 治験責任医師は, 治療薬及び治験手順との関連性はないと判断した. 被験者は, 肝移植のため免疫抑制剤を使用しており, 免疫力が低下していた. 重篤な有害事象が, 肺膿瘍ではなく蓄膿 (膿胸) であることも明らかであった. 被験者には, 肝移植後, スクリーニングの 1 カ月前に, 最近回復していた胆管吻合の問題があった. 胆管吻合部位のドレナージにより感染症を合併した. 被験者は, 吻合部位における感染のため, 右側に膿胸を発現したと考えられた. 吻合部位及び膿胸の両方に *Proteus* 種の増殖が確認されたため, おそらく吻合部位から胸腔への漏出があったと思われる.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については, 治療薬及び治験手順との関連性はないと判断した. 提供された情報に基づき, 試験治療との関連性はないと判断した. 蓄膿 (膿胸) は, 試験治療最終投与 22 日後に発現し, 被験者の基礎疾患である高血糖, tacrolimus 療法中であった肝移植 (免疫抑制状態), 栄養障害及び肝移植後に感染を合併した胆管吻合の問題に起因している可能性がある.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, BSI = blood stream infection, cIAI = complicated intra-abdominal infection, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q24h = every 24 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date – first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date – first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date – AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む, 治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
BSI/ Moderate	14	*Acinetobacter baumannii*	Hospital antibiogram	0.25 µg/mL	Tigecycline 50 mg, IV; colistin 300 mg, IV; cefepime 2 g, IV	
Study Drug Treatment：BAT (tigecycline 50 mg, q24h IV; colistin 100,150 mg, q24h, IV; fosfomycin 1, 2 g, on dialysis days, IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 17	VT: acute renal failure PT: 急性腎不全 SOC: 腎および尿路障害	4	No/ / Yes	MILD/ RELATED	DOSE REDUCED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: worsening acute renal failure PT: 急性腎不全 SOC: 腎および尿路障害	7	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ RELATED	DOSE REDUCED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: *pseudomonas aeruginosa* growth in wound culture PT: シュードモナス性創感染 SOC: 感染症および寄生虫症	10 26 17	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: emesis PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	15 16 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: osteomyelitis PT: 骨髄炎 SOC: 感染症および寄生虫症	36	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: *pseudomonas aeruginosa* growth in tracheal aspirate culture PT: シュードモナス感染 SOC: 感染症および寄生虫症	36	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: bleeding while performing the left trochanter dressings PT: 処置による出血 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	37 38 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
acetylcysteine, albumin human, allopurinol, amikacin, amlodipine, amphotericin b, anidulafungin, bactrim, budesonide, calcium polystyrene sulfonate, cefepime, ciprofloxacin, colistin, combivent, diazepam, dorzolamide w/timolol, doxazosin, epinephrine, escitalopram, fentanyl, furosemide, fusidic acid, haloperidol, hamamelis virginiana, heparinoid, hydroxycarbamide, hyoscine, insulin, insulin aspart, ipratropium, lactulose, levetiracetam, levothyroxine, lidocaine, magnesium sulfate, meroken new, meropenem, metamizole, meteospasmyl/02143701/, metoclopramide, micafungin, nifedipine, nitrofural, olanzapine, pantoprazole, paracetamol, pheniramine, phytomenadione, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), plasma, platelets, potassium, pregabalin, procto-glyvenol/01168201/, ranitidine, red blood cells, simeticone, sodium bicarbonate, sodium phosphate, spironolactone, sucralfate, swiss-kal eff, teicoplanin, tigecycline, tramadol, tranexamic acid, ureter stone operation (VT), ursodeoxycholic acid, vancomycin, voriconazole, zinc, zoledronic acid

[病歴]
合併：脳新生物，骨髄増殖性疾患，高血圧，甲状腺機能低下症，糖尿病，結膜炎，急性骨髄性白血病，てんかん，肺扁平上皮癌，多発ニューロパチー，痔核，褥瘡性潰瘍，呼吸困難，便秘，譫妄，逆流性胃炎，不眠症，前立腺腫大，しゃっくり
既往：睡眠時無呼吸症候群，敗血症性ショック，気管支肺アスペルギルス症，霧視，肺炎

[経過]

5 カ月前	骨髄増殖性新生物 (慢性骨髄増殖性疾患の骨髄異形成症候群) の病歴を 12 年前より有し，選択した経口治療 (hydroxyurea) で状態は改善せず，急性骨髄性白血病に移行した[redacted]の 6[redacted] 歳白人男性にてんかんが報告された．被験者は，脳腫瘍 (神経膠芽細胞腫) を 16 年前 (時期不明)及び糖尿病を 10 年前 (時期不明)から有していた．
4 カ月前	肺扁平上皮癌が発現した．
93 日前	被験者は，高熱のため経過観察で自宅から一般病棟に緊急入院した．その後，敗血症性ショック (低血圧及び呼吸困難) のため同日集中治療室 (ICU) へ隔離された．敗血症性ショックに対し，meropenem，vancomycin 及び anidulafungin が投与された．同日，機械的換気及び中心静脈カテーテルの留置が行われ，被験者は治験薬投与開始 93～48 日前まで ICU で治療を受けた．
47 日前	ニューモシスチス感染予防のため，同日より治験期間中，trimethoprim/sulfamethoxazole (bactrim) (160/800 mg) の投与が行われた．同月より褥瘡性潰瘍 (褥瘡ステージ 3，仙骨部) が発現していた．
46 日前	機械的換気 (同期的間欠的強制換気) を中止し，中心静脈カテーテルは交換された．
38 日前	浸潤性肺アスペルギルス症が発現した．
35 日前～18 日目	voriconazole の投与が行われた．
18 日前	被験者は，霧視を報告した．
17 日前	肺炎が報告された．
15～6 日前	teicoplanin の静脈内投与が行われた．
1 日前	同日より teicoplanin の経口投与が投与開始 7 日目まで行われた．血流感染症 (BSI) が発現し，治験責任医師は仙骨部潰瘍が原因と報告した．tigecycline, cefepime 及び colistin を，経験的に投与開始 1 日前及び 1 日目に投与した．
投与開始日 (1 日目)	被験者は，本治験の適格性を評価された．臨床徴候及び症状は，中等度の疲労，悪寒，倦怠感，並びに原因感染の徴候及び症状 (褥瘡による発赤) であった．被験者は，褥瘡性潰瘍による BSI と診断された．血清クレアチニン値の上昇はなかった．1 日前及び 1 日目に採取されたいずれの血液培養からも *Acinetobacter baumannii* が検出された．医療施設の薬剤感受性記録より，carbapenem 耐性が確認された (病院疫学データより *A. baumannii* CR 耐性率 90%超)．被験者は本治験に登録され，BAT 群に無作為割付けされ，tigecycline，colistin 及び fosfomycin にて治療された．
3 日目	臨床徴候が持続していることが早期評価 (EA) 時点で確認された．血液検査では，白血球 (WBC) 数，好中球，血中尿素窒素 (BUN)，クレアチニン及び C 反応性蛋白が高値であった．血液培養は陰性であり，中心静脈カテーテルより採取した血液検体からは *A. baumannii* が検出された．臨床効果は無効と評価され，細菌学的効果は評価されなかった．
4 日目	急性腎不全 (軽度) の有害事象が報告され，colistin (150 mg) が投与された．治験薬との関連性はあると報告された．治験責任医師は，ナトリウム，尿素及びクレアチニンの値が colistin 投与後に上昇したと報告した．被験者は，急性腎不全に対し血液透析を受けた．
7 日目	急性腎不全の悪化 (高度) の重篤な有害事象が報告され，治験薬の用量が減量された．本事象の転帰は未回復と報告された．
10 日目	緑膿菌性創感染 (経皮的胃瘻造設術) の有害事象が報告された．経皮的胃瘻造設術部位より

	採取された創傷培養から *Pseudomonas aeruginosa* が検出され，13 日目から pip/tazo (piperacillin/tazobactam)へと治療を変更し，26 日目まで継続された．10 日目に BSI の治療として，相乗効果を期待して colistin 及び tigecycline の他に fosfomycin の静脈内投与が追加された．
17 日目	投与終了 (EOT) 時評価が行われた．臨床徴候及び症状は，中等度の疲労，悪寒，倦怠感，並びに原因感染の徴候及び症状 (詳細不明) であった．血液検査結果は，WBC 数，BUN 及びクレアチニンが高値であり，血液培養は陰性であった．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ無効及び判定不能と評価された．
24 日目	治癒判定 (TOC) 時に仙骨部潰瘍の改善が報告された．血液培養は陰性であった．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ無効及び判定不能と評価された．
27 日目	被験者は，尿管結石の手術を受けた (それ以上の情報提供なし)．
30 日目	食欲不振を伴う 38.0℃の発熱が発現し，tigecycline の投与が行われた．被験者の意識はあり，BSI が疑われ経験的抗生剤治療 (colistin，tigecycline 及び cefepime) が開始された．
31 日目	フォローアップ検査 (FUP) 時，被験者は平熱であった．臨床徴候及び症状は，中等度の疲労，悪寒及び倦怠感，並びに中等度の原因感染の徴候及び症状 (詳細不明) であった．血液培養は陰性であった．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ無効持続及び判定不能と評価された．micafungin の静脈内投与が行われ，その後，35～36 日目にも投与が行われた．
33 日目	tigecycline 100 mg が投与された．
34 日目	tigecycline を 50 mg に減量して，投与を継続した．
36 日目	軽度の有害事象として気管吸引物からの *P. aeruginosa* の検出が報告された．また，骨髄炎の有害事象も報告され，いずれの事象も治験薬との関連性はないとされた．骨髄炎の転帰は未回復であった．
37 日目	左転子部の包帯施行の際に出血 (軽度) があった．治験薬との関連性はないとされた．amphotericin b の投与が開始された．
39 日目	amikacin の投与が開始された．
41 日目	ciprofloxacin の投与が開始され，継続投与となった．
44 日目	治験終了 (EOS) 時(EOT + 28 日間) の評価が行われた．被験者は平熱であり，生存であった．
53 日目	被験者は，治験終了後，敗血症の徴候があり ICU へ入院した．被験者は敗血症性ショック及び心停止により [redacted] に死亡した．死亡診断書によると，直接的死因は心原性ショック (発現から死亡までの推定時間は 30 分) であり，原死因は敗血症 (発現から死亡までの推定時間は 2 日) 及び根本的死因は急性骨髄性白血病 (発現から死亡までの推定時間は 1 年) であった．剖検は実施されなかった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，急性腎不全 (急性腎不全の悪化) と治験薬 (colistin) との関連性はあるものの，治験手順との関連性はないと判断した．colistin 使用後にナトリウム，尿素及びクレアチニン値が上昇し，さらに腎毒性がよく知られた colistin の副作用であった．BAT 開始時に 0.96 mg/dL であったクレアチニン値が BAT 治療 5 日目には 2 倍に上昇したため，この上昇は colistin による急性腎障害の所見と考えられた． 治験薬と死亡の関連性はなかった． 心原性ショック及び敗血症は，治験最終検査から 9 日後に発現し，重篤な有害事象とはみなされなかった．また，いずれの事象も治験薬及び治験手順との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，急性腎不全 (急性腎不全の悪化) と治療薬との関連性はある，治験手順との関連性はないと判断した． 心停止と治療薬及び治験手順との関連性はないと判断した． 急性腎不全は，BAT 試験治療の投与開始 7 日目に発現した．スクリーニング時，被験者のベースラインのクレアチニン値は正常であり，BAT 治療 5 日目には 2 倍に上昇した．時間的経過に基づくと，colistin の寄与効果を除外できない可能性があるため，BAT 試験治療との関連性はあると判断した． 心停止は，BAT 試験治療の最終投与 36 日後に発現した．因果関係については，BAT 試験治療との関連性はないと判断した．高齢の本被験者には，糖尿病，高血圧，骨髄増殖性新生物，肺癌及び急性骨髄性白血病の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BSI = blood stream infection, BUN = blood urea nitrogen, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, ICU = intensive care unit, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q24h = every 24 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term, WBC = white blood cell.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date – first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date – first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date – AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
Sepsis/ Severe	23	*Acinetobacter baumannii*	Treatment failure CR-GNB	≤ 0.03 μg/mL	Tigecycline (100 mg IV), Colistin (9000000 IU IV)	
Study Drug Treatment：BAT (colistin 3000000 units q6h IV, tigecycline 100 mg initial dose followed by 50 mg q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 6[redacted] White 20	VT: intermittent hypomagnesemia PT: 低マグネシウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	2 11 10	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hyperphosphatemia PT: 高リン酸塩血症 SOC: 代謝および栄養障害	2 15 14	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: intermittent acidosis PT: アシドーシス SOC: 代謝および栄養障害	2 32 31	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: intermittent atrial fibrillation PT: 心房細動 SOC: 心臓障害	2 36 35	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
	VT: atelectasis in both bases of the lung PT: 無気肺 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 4 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: hyperkalemia PT: 高カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	3 4 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: intermittent rectal bleeding PT: 直腸出血 SOC: 胃腸障害	4 8 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: thrombocytopenia PT: 血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: melena PT: メレナ SOC: 胃腸障害	5 6 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Methicillin Resistant Staphylococcus epidermidis GROWTH FROM PERITONEAL FLUIDS PT: ブドウ球菌感染 SOC: 感染症および 寄生虫症	5 6 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittent fluids overload PT: 水分過負荷 SOC: 代謝および栄 養障害	6	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: redness eyes PT: 眼充血 SOC: 眼障害	6 8 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittent hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄 養障害	6 9 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Atrial flutter PT: 心房粗動 SOC: 心臓障害	9 9 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: ACINETOBACTER BAUMANII growth from bile fluid PT: アシネトバク ター感染 SOC: 感染症および 寄生虫症	9 9 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: hypoglycemia PT: 低血糖 SOC: 代謝および栄 養障害	9 10 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: necrosis gallbladder PT: 胆嚢壊死 SOC: 肝胆道系障害	9 10 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Abnormal liver chemistry criteria PT: 肝機能検査異常 SOC: 臨床検査	10 53 44	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED

VT: intermittent increased creatinine level PT: 血中クレアチニン増加 SOC: 臨床検査	10 87 78	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittent hypothermia PT: 低体温 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	11 14 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: ENTEROCOCCUS FAECALIS growth from abdominal operation wound PT: 腸球菌感染 SOC: 感染症および寄生虫症	11 58 48	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: deterioration of increased urea level PT: 血中尿素増加 SOC: 臨床検査	14	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: occipital pressure sore PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	14	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: vomiting PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	15 16 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittent oliguria PT: 乏尿 SOC: 腎および尿路障害	15 26 12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Cytomegalovirus (cmv)viremia PT: サイトメガロウイルス血症 SOC: 感染症および寄生虫症	15 43 29	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: intermittent Hypophosphatemia PT: 低リン酸血症 SOC: 代謝および栄養障害	17 21 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED

VT: hypomagnesemia PT: 低マグネシウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	20 21 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	21 22 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: intra abdominal bleeding PT: 腹腔内出血 SOC: 胃腸障害	21 22 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED
VT: hypoglycemia PT: 低血糖 SOC: 代謝および栄養障害	22 22 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	22 23 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: rash on abdomen and upper extremities PT: 発疹 SOC: 皮膚および皮下組織障害	23 24 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: lipemia PT: 高脂血症 SOC: 代謝および栄養障害	23 24 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: bradycardia PT: 徐脈 SOC: 心臓障害	23 25 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: intermittent Hyperphosphatemia PT: 高リン酸塩血症 SOC: 代謝および栄養障害	24 30 7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: ENTEROBACTER CLOACAE COMPLEX growth from peritoneal fluids PT: エンテロバクター感染 SOC: 感染症および寄生虫症	27 95 69	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: head pressure sore PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	28	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

VT: intermittent hypomagnesemia PT: 低マグネシウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	28 44 17	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: hypoglycemia PT: 低血糖 SOC: 代謝および栄養障害	30 30 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: peripheral cyanosis of hand fingers PT: チアノーゼ SOC: 心臓障害	30 31 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: intermittent diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	31 36 6	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: pressure sore in the back of the neck PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	33	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: intermittent metabolic acidosis PT: 代謝性アシドーシス SOC: 代謝および栄養障害	33 44 12	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: buttock pressure sore PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	35	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: intermittent hypoglycemia PT: 低血糖 SOC: 代謝および栄養障害	36 38 3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: intermittent hypothermia PT: 低体温 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	37	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: leukopenia PT: 白血球減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	37 48 12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED

VT: increased ileostomy output PT: 消化管ストーマ排液増加 SOC: 臨床検査	39	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: intermittent Hypophosphatemia PT: 低リン酸血症 SOC: 代謝および栄養障害	40 44 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: tachpnea PT: 頻呼吸 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 41 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: intermittent hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	41 46 6	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: neutropenic fever PT: 発熱性好中球減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	42 43 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
VT: pulmonary infiltrate right PT: 肺浸潤 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 57 16	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

abdominal vac pack (VT), acetazolamide, akwa tears/01635801, albumin human, amikacin, amiodarone, amphotericin b, bisacodyl, bivalirudin, blood cells packed human, calcium gluconate, cardioversion (VT), cernevit/06027301, cholecystectomy (VT), ciprofloxacin, colistin, continuous venovenous hemodiafiltration (VT), dialysis (VT), drainage of gallbladder (VT), drainage of left pleural effusion (VT), el-4, enoxaparin, exploratory laparotomy (VT), fentanyl, filgrastim, fluconazole, flushing of abdomen (VT), foscarnet, fourth-generation cephalosporins, furosemide, ganciclovir, glucose, heparin, hydrocortisone, insulin, ketamine, magnesium sulfate, laparotomy (VT), loperamide, medicated dressings, meropenem, metamizole, metoclopramide, metoprolol, metronidazole, midazolam, norepinephrine, pantoprazole, patient warming system (VT), pip/tazo (piperacillin/tazobactam), platelets, porcine, potassium, potassium phosphate dibasic, propofol, senna alexandrina, sodium bicarbonate, sulfadiazine, thiamine, tracheostomy (VT), vancomycin, vasopressin

[病歴]

合併：薬物過敏症，閉経，卵巣癌，抗凝固療法，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低蛋白血症，低血圧、高血糖，血中乳酸脱水素酵素増加，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，白血球増加症，機械的換気，敗血症，貧血，便秘，C-反応性蛋白増加，血中尿素増加，国際標準比増加，頻脈，創傷，末梢性浮腫，胸水，血中アルカリホスファターゼ増加，血中乳酸増加，ゲオトリクム感染，回腸瘻造設，血中ビリルビン増加，腹膜炎，浮腫，細菌性腹膜炎

既往：両側卵管卵巣摘除，卵巣病変部切除，血管修復，脾摘，子宮摘出，虫垂切除，腹膜切除，低体温，血中クレアチニン増加，静脈損傷，乏尿，試験開腹，血小板減少症，腸管虚血，腸間膜静脈血栓症，開腹，低リン酸血症，代謝性アルカローシス，小腸切除，吐血，低マグネシウム血症，アシネトバクター感染，低カリウム血症，アシネトバクター性菌血症，直腸出血，無呼吸，腸切除，高リン酸塩血症，心房細動，呼吸性アシドーシス

[経過]

18 日前　　6[redacted] 歳白人女性が，転移を伴う卵巣癌の診断後に入院した．

16 日前　　両側卵管卵巣摘除，減量的卵巣悪性腫瘍摘除，直接的腹腔内血管修復，上腸間膜静脈修復，脾全摘，腹式子宮全摘出，虫垂切除及び横隔膜腹膜切除が実施された．低アルブミン血症，低カルシウム血症，低蛋白血症，低血圧，低体温，間欠性高血糖，間欠性乳酸

	脱水素酵素上昇，クレアチニン上昇，白血球増加症及び敗血症再発が報告された．被験者は機械的換気下に置かれた．
15 日前	被験者は集中治療室 (ICU) に移動した．貧血，便秘，C 反応性蛋白 (CRP)上昇，尿素上昇，間欠性のプロトロンビン時間国際標準比上昇及び間欠性頻脈が報告された．meropenem (1 g 8 時間間隔) の静脈内投与が開始された．
11 日前	白血球増加症に対し，経験的治療として fluconazole (400 mg) が治験薬投与開始 11 日前～8 日前に静脈内投与された．
8 日前	*Geotrichum* 属 (*Magnusiomyces capitatus*) 性腹膜炎，便性腹膜炎，回腸瘻造設及び間欠性ビリルビン上昇が報告された．
6 日前	両側胸水が報告された．colistin 9000000 U (静脈内投与) が治験薬投与開始 6 日前に，2000000 U (吸入) が 12 時間間隔で治験薬投与開始 6 日前～1 日目に，3000000 U (静脈内投与) が 8 時間間隔で治験薬投与開始 6 日前～24 日目に投与された．
4 日前	びまん性浮腫が報告された．
3 日前	被験者に *Enterococcus faecalis* 性腹膜炎が認められ，腹水検体が採取された．多形核白血球 (WBC) が確認され (1+，< 10，少数)，グラム陰性桿菌及びグラム陽性球菌はいずれも陽性であった．*A. calcoaceticus/A. baumannii* 菌群，*Geotrichum* 属及び *E. faecalis* が同定された．
1 日前	試験開腹が実施され，腹水検体が採取された．多形核 WBC は 3+, ≥ 25，多数，グラム陰性桿菌及びグラム陽性球菌はいずれも陽性であった．
投与開始日 (1 日目)	被験者は本治験にスクリーニングされ，BAT 群に無作為割付けされた．colistin 3000000 U (6 時間間隔) 及び tigecycline 初回 100 mg (12 時間間隔)，その後 50 mg (12 時間間隔) が投与された．
2 日目	被験者はその後，colistin 3000000 U (6 時間間隔) の点滴静注を 2～20 日目に 56 回，tigecycline 50 mg (12 時間間隔) の点滴静注を 2～15 日目に 27 回受けた．
3 日目	*E. faecalis* 腹膜炎に対する meropenem (1 g 8 時間間隔) の静脈内投与を終了した．開腹後の腹水検体の培養から *A. calcoaceticus/A. baumannii* 菌群が同定された．
5 日目	腹水から *A. calcoaceticus/A. baumannii* 菌群及び *Geotrichum* 属が検出され，*Streptococcus epidermidis* の混入も認められた．非重篤な有害事象である軽度の腹水からの methicillin 耐性 *S. epidermidis* 増殖が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．治験薬の用量変更はなかった．
6 日目	腹水からの methicillin 耐性 *S. epidermidis* 増殖は回復した．
8 日目	*Geotrichum* 属感受性の結果に基づき fluconazole の投与が開始された．
9 日目	非重篤な有害事象である中等度の胆嚢壊死が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．同日，非重篤な有害事象である軽度の胆液からの *A. baumannii* 増殖が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．2 事象に関して，治験薬の用量変更はなかった．胆液からの *A. baumannii* 増殖は同日に回復した．
10 日目	胆嚢壊死は回復したと報告された．重篤な有害事象である中等度の肝機能検査異常が報告された．
11 日目	非重篤な有害事象である軽度の腹部手術創における *E. faecalis* 増殖が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．治験薬の用量変更はなかった．
14 日目	尿素値上昇を伴う悪化のため，持続的静静脈血液濾過が開始された．非重篤な有害事象である中等度の血中尿素増加が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．本事象は持続していた．
20 日目	[投与終了 (EOT)] セフィデロコルに対する感受性確認のため腹腔ドレーン排液の培養が行われ，多剤耐性 *A. calcoaceticus/A. baumannii* 菌群が引き続き検出された．*A. calcoaceticus/A. baumannii* 菌群及びベースライン時の病原体がなお認められたことから，細菌学的効果は不変，臨床効果も無効と判定された．治験責任医師は治験依頼者に連絡し，本被験者へのセフィデロコルの人道的使用を要請した．
21 日目	(規定外検査) 腹水の培養で病原体の *A. calcoaceticus/A. baumannii* 菌群 (定量せず，著しい増殖) が検出された．非重篤な有害事象である軽度の腹腔内出血が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．
22 日目	腹腔内出血は回復した．
25 日目	被験者に人道的なセフィデロコルの投与が開始された．その後の臨床転帰は別途，人道的使用に関する叙述を参照．
27 日目	腹水の培養で病原体の *A. calcoaceticu/A. baumannii* 菌群 (定量せず) 及び *Enterobactor cloacae* 菌群 (定量せず) が検出された．細菌学的効果は不変と判定された．
28 日目	[治癒判定 (TOC)] 被験者は人工呼吸器を装着していた．臨床効果は無効と判断された．

	非重篤な有害事象である軽度の褥瘡性潰瘍が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．本事象は持続していた．
29 日目	腹部開放創の培養で病原体の *A. calcoaceticus/A. baumannii* 菌群 (定量せず) 及び *E. cloacae* 菌群 (定量せず) が検出された．
33 日目	非重篤な有害事象である軽度の頸背部における褥瘡が報告され，持続していた．
35 日目	[フォローアップ検査 (FUP)] 気管吸引液の培養の結果，病原体の *A. calcoaceticus/A. baumannii* 菌群 (定量せず，著しい増加) が検出された．好中球減少症のため，セフィデロコルを含む全ての抗菌薬投与は中止された．臨床効果は無効，細菌学的効果は不変と判断された．
38 日目	(規定外検査) 気管吸引液の培養の結果，病原体の *A. calcoaceticus/A. baumannii* 菌群 (定量せず，著しい増加) が検出された．
39 日目	非重篤な有害事象である中等度の消化管ストーマ排泄量増加が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．
40 日目	(規定外検査) 気管吸引液の培養の結果，病原体の *A. calcoaceticus/A. baumannii* 菌群 (定量せず，著しい増加) が検出された．
42 日目	(規定外検査) 気管吸引液の培養の結果，病原体の *A. calcoaceticus/A. baumannii* 菌群 (定量せず，著しい増加) が検出された．非重篤な有害事象である軽度の発熱性好中球減少症が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．同日，非重篤な有害事象である中等度の右肺浸潤も報告され，治験薬との関連性はないと判断された．
43 日目	発熱性好中球減少症は回復したと報告された．
45 日目	[治験終了 (EOS)] 被験者は治験を完了し，同日時点で生存が確認された．ICU への入院は継続されていた．
53 日目	肝機能検査異常は回復した．
57 日目	右肺浸潤は回復したと報告された．
58 日目	腹部手術創における *E. faecalis* 増殖は回復した．
59 日目	(規定外検査) 気管吸引液の培養の結果，病原体の *A. calcoaceticus/A. baumannii* 菌群 (定量せず) が検出された．
108 日目	被験者は心肺停止のため死亡し，治験薬又は治験手順との関連性はないと判断された．死亡は，108 日目に E メールを介して治験依頼者に報告された．剖検は実施されなかった．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，肝機能検査異常の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，肝機能検査異常と試験治療との関連性はないと判断した．本事象は試験治療の投与開始 10 日目に発現し，本被験者の基礎疾患である敗血症及び胆嚢壊死により説明可能である．
被験者は 108 日目 (治験終了 63 日後) に死亡した．死因は心肺停止であった．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, CR = carbapenem resistance, CRP = C-reactive protein, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, GNB = Gram-negative bacteria, ICU = intensive care unit, ID = identification, IU = international unit, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q6h = every 6 hours, q12h = every 12 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term, WBC = white blood cell.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
HAP/ Severe	24	*Pseudomonas aeruginosa*	Surveillance culture	0.06 μg/mL	Amikacin (750 mg IV)	
Study Drug Treatment：Amikacin (750 mg q24h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] White 8	VT: acute osteomylittis PT: 急性骨髄炎 SOC: 感染症および寄生虫症	23	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

amikacin, ampicillin, apomorphine, ascorbic acid, enoxaparin, ertapenem, granugel/01810101/, hydrogen peroxide, hypochlorous acid, iron, lactulose, mafenide, metamizole, modafinil, omeprazole, paracetamol, sinemet, sulfadiazine, targin, tocopherol, tramadol, vancomycin

[病歴]

合併：パーキンソン病，良性前立腺肥大症，緑内障，尿路性敗血症，高血圧，腎嚢胞，腎不全，便秘，褥瘡性潰瘍，薬物過敏症，急性呼吸不全，胃腸管挿入，気管切開，鉄欠乏性貧血，伝染病病原体キャリアー

既往：膝関節形成，低ナトリウム血症

[経過]

15 日前　パーキンソン病 (約 13 年前)，尿路性敗血症 (約 6 年前)，高血圧 (約 6 年前)，腎不全 (3 年前，時期不明)，急性呼吸不全 (1 年半前)，気管切開及び経鼻胃管挿入 (約 1 年半前)，慢性圧迫性潰瘍及びペニシリンアレルギー (1 年前，時期不明) の病歴を有し，寝たきりの状態だった[redacted]の 8[redacted] 歳白人男性が，発熱 (体温は不明) のため自宅から来院し，尿路感染のため一般病棟に緊急入院した．その後，右の肺炎が発現した．医療施設の微生物学的喀痰培養から緑膿菌 (カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌) の陽性が示された．感染性微生物キャリアー (*Pseudomonas aeruginosa*) が疑われたため，amikacin (500 mg 12 時間間隔) の静脈内投与を治験薬投与開始 14～11 日前まで，ertapenem (1 g 24 時間間隔) の静脈内投与を治験薬投与開始 13～5 日前まで行われた．

投与開始日 (1 日目)　痰培養 (施設) で *P. aeruginosa* が陽性であった (菌量データなし)．スクリーニング/ベースライン時，医療施設の薬剤感受性記録で carbapenem 耐性が確認された．被験者は，HAP のため治験に登録され，BAT 群に無作為割付けされた．割付け時から治験薬最終投与日 (7 日目) まで使用された BAT/補助的抗菌薬は，amikacin 750 mg 24 時間間隔の静脈内投与であった．コンピュータ断層撮影で右肺下葉の浸潤影が確認された．被験者の体温は 38.6℃であった．

3 日目 [早期評価 (EA)]　胸部 X 線検査で，気管切開の位置に変化は見られなかった．臨床効果は判定不能とされた．

8 日目 [投与終了 (EOT)]　ベースライン時から新たな症状は報告されず，EOT 時評価が行われた．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ有効及び判定不能と評価された．

14 日目 [治癒判定 (TOC)]　治癒判定が行われた．胸部 X 線検査は実施されなかった．ベースライン時の徴候及び症状はなく，新たな徴候及び症状も報告されなかった．臨床及び細菌学的効果は，それぞれ有効及び判定不能とされた．培養検体は採取されなかった (治験責任医師より過失であると報告された)．被験者は，同日自宅へ退院した．

23 日目　被験者は再度一般病棟に入院した．重篤な有害事象である急性骨髄炎が報告された．

24 日目　paracetamol，ferripel (iron) 及び mafenide の投与が開始された．

25 日目　enoxaparin の投与が開始された．

26 日目　急性骨髄炎に対し，ampicillin 1 g 6 時間間隔で静脈内投与が 31 日目まで行われた．本重篤な有害事象の転帰は未回復と報告された．

27 日目　急性骨髄炎に対し，paracetamol (apotel) の投与が行われた．

30 日目	被験者に対し，治験終了 (EOS) 時評価が行われた.
31～34 日目	急性骨髄炎に対し，vancomycin 1 g 12 時間間隔で静脈内投与が行われた.
38 日目	用量を 500 mg に減量し，vancomycin 12 時間間隔で静脈内投与が再開された.
68 日目	被験者は，自宅へ退院した.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，治療薬及び治験手順との関連性はないと判断した. 急性骨髄炎の重症度を中等度，関連性はないと判断した．退院記録によると，急性骨髄炎の原因は不明であり，骨髄炎は両転子の複数部位に及んだ.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，治療薬及び治験手順との関連性はないと判断した. 提供された情報に基づき，試験治療との関連性はないと判断した．本事象は，治験薬投与終了 15 日後に発現した．試験治療との因果関係を示唆する合理的な可能性はない.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, HAP = hospital-acquired pneumonia, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q24h = every 24 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
Sepsis/ Severe	26	*Acinetobacter baumannii, Morganella morganii*	Treatment failure CR-GNB	*A. baumannii*, 0.12 µg/mL; *M. morganii*, 0.25 µg/mL	Colistin (3000000 IU IV)	
Study Drug Treatment：BAT (colistin 3000000 IU q8h IV; ertapenem 1 g q48h)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 13	VT: BUTTOCK PRESSURE WOUND PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	10	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: TETRAPLAGIA SECONDARY TO SUSPECTED ANOXIC BRAIN DAMAGE PT: 四肢麻痺 SOC: 神経系障害	13	Yes/ 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: ABDOMINAL PAIN PT: 腹痛 SOC: 胃腸障害	33 33 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, amiodarone, atorvastatin, bactrim, bisacodyl, bisoprolol, clonidine, colistin, enalapril, enoxaparin, ertapenem, furosemide, hydrocortisone, insulin aspart, insulin glargine, insulin glulisine, intubation (VT), ipratropium, left peripheral vein line (VT), left subclavilan central line (VT), lercanidipine, magnesium sulfate, metamizole, metoprolol, midazolam, nasogastric feeding tube (VT), neurobion/00917901/, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), paracetamol, potassium, prednisone, ranitidine, right subclavian central line (VT), spironolactone, unacid/00917901/, urinary catheter (VT), valproic acid

[病歴]

合併：2 型糖尿病，椎間板障害，裂孔ヘルニア，糖尿病網膜症，糖尿病性ニューロパチー，良性前立腺肥大症，高コレステロール血症，高脂血症，肥満，高血圧，難聴，乱視，慢性腎臓病，うっ血性心不全，心房細動，てんかん，脳梗塞，部分発作，頭蓋内血管腫，慢性閉塞性肺疾患，意識レベルの低下，右脚ブロック，肺水腫，急性呼吸不全，末梢性浮腫，急性腎不全，高ナトリウム血症，貧血，肋骨骨折，頻脈，腎嚢胞，脳損傷，創傷

既往：タバコ使用者，角膜混濁，白内障，呼吸困難，呼吸性アシドーシス，ピックウィック症候群，心停止，敗血症，高カリウム血症，狭心症，血尿，下痢，ステノトロフォモナス性敗血症，慢性呼吸不全，徐脈，菌血症，多尿

[経過]

25 日前	喫煙 (67 年前)，2 型糖尿病 (約 20 年前)，高血圧 (約 10 年前)，慢性腎臓病 (約 5 年前)，うっ血性心不全 (約 2 年前)，心房細動 (約 2 年前)，てんかん及び左頭頂部後頭部脳梗塞 (177 日前)，呼吸困難 (71 日前) 及び慢性呼吸不全 (治験登録年) の病歴を有する 7[redacted] 歳白人男性が緊急入院した．被験者は呼吸困難の悪化を伴う肺水腫に罹患しており，急性呼吸不全に陥り，呼吸性アシドーシスが認められた．急性腎不全及び心停止が発現した．
24 日前	高カリウム血症が発現した．被験者は原因菌不明の敗血症と診断された．
16 日前	*Stenotrophomonas maltophilia* 敗血症が報告された．治験薬投与開始 16 日前～13 日前の pip/tazo (piperacillin/tazobactam) による経験的抗菌薬治療で消失は達成されなかった．

8 日前	被験者は徐脈を伴う無酸素性脳損傷を疑われた.
5 日前	*M. morganii* 菌血症が報告され，metamizole の投与を開始した.
3 日前	血液培養の陽性検体から carbapenem 耐性 *A. baumannii* 及び *M. morganii* が検出された.
2 日前	右腕創傷が報告されたが，詳細な情報は提供されなかった.
1 日前	被験者は無作為割付け前に colistin の単回投与を受けた.
投与開始日 (1 日目)	被験者は治療失敗と判断され，BAT 群に無作為割付けされた．colistin 3000000 IU が 13 日目まで 37 回静脈内投与された．治療中に ertapenem (1 g を 48 時間間隔で計 4 回注入) 及び ampicillin/sulbactam (unacid/00917901/) (治験実施計画書逸脱) も投与された.
3 日目	[早期評価 (EA)] 臨床効果は無効であった.
5 日目	被験者は意識があり，引き続き同期的間欠的強制換気下に置かれ，呼吸数は 12 にセットされていた．体温は 38.1°C であった.
10 日目	非重篤な有害事象である中等度の褥瘡性潰瘍が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．治験薬の用量変更はなかった.
13 日目	[投与終了 (EOT)] 重篤な有害事象である四肢麻痺が報告された．治験薬の用量変更はなく，本事象の転帰は未回復であった．炎症性の指標は種々混在していたが，臨床効果は無効，細菌学的効果は判定不能と判断された.
14 日目	機械的換気を終了した.
20 日目	[治癒判定 (TOC)] 血液培養の結果は陰性であった．臨床効果は無効，細菌学的効果は判定不能と判断された.
28 日目	[フォローアップ検査 (FUP)] 臨床効果は無効，細菌学的効果は判定不能と判断された.
35 日目	被験者は退院し，転院したが，詳細な情報は提供されなかった.
38 日目	[治験終了 (EOS)] 生存が確認された.
43 日目	被験者は敗血症のため死亡した．死亡と治験薬/治験手順との関連性はないと判断された.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，四肢麻痺の重症度は重度，と治験薬との関連性はなく，慢性症状であることからさらなる追跡調査は不要と判断した.	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，治験薬と四肢麻痺との関連性はないと判断した．基礎疾患である無酸素性脳損傷は治験の無作為割付け前に発現したと考えられ，このことから本事象には別の原因が示唆される．被験者は，敗血症のため治験薬の最終投与 30 日後に死亡した．治験薬投与との時間的関連性から他の原因が示唆される.	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, BAT = best available therapy, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, GNB = Gram-negative bacteria, ID = identification, IU = international unit, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, q8h = every 8 hours, q48h = every 48 hours, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date – first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date – first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date – AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
HAP/ Moderate	15	*Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*	Positive rapid diagnostic (Xpert Carba-R)	*A. baumannii*, 0.06 µg/mL; *E. coli*, 32 µg/mL	Colistin (300 mg A-line), meropenem (3000 mg A-line)	
Study Drug Treatment：BAT (colistin 150/200 mg q12h/q24h IV; tigecycline 50 mg q12h/100 mg once IV; meropenem 1000 mg q8h, 1 g q12h, 500 mg once, IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] Asian 14	VT: Worsening high fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	1	No/ / No	MODERATE/	/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Dyspnea PT: 呼吸困難 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 28 26	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: hypotension PT: 低血圧 SOC: 血管障害	4	Yes/ 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Worsening vomiting PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Worsening anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Worsening fluctuating WBC PT: 白血球数異常 SOC: 臨床検査	5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: abscess(RLQ, LLQ) PT: 腹部膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

	VT: Acute kidney injury PT: 急性腎不全 SOC: 腎および尿路障害	5	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE REDUCED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	VT: Lt. Chest wall pain PT: 筋骨格系胸痛 SOC: 筋骨格系および結合組織障害	8	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	VT: Worsening tarchycardia PT: 頻脈 SOC: 心臓障害	11	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	VT: Increased Lipase PT: リパーゼ増加 SOC: 臨床検査	12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	VT: Increased lactic acid PT: 血中乳酸増加 SOC: 臨床検査	12 14 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	VT: Worsening phosphorus deficiency PT: 血中リン減少 SOC: 臨床検査	12 22 11	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
	VT: Abdominal Pain PT: 腹痛 SOC: 胃腸障害	13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	VT: Worsening potassium deficiency PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	15 27 13	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED
	VT: abscess(LUQ) PT: 腹部膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	16	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERING/RESOLVING
	VT: Worsening LD increased PT: 血中乳酸脱水素酵素増加 SOC: 臨床検査	22	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

VT: respiratory failure PT: 呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	27	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: Hypoglycemia PT: 低血糖 SOC: 代謝および栄養障害	27 27 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine， alanine w/arginine/calcium chloride/08566301/， albumin human， ambroxol， ascorbic acid w/biotin/calcium/carb/08371201/，beszyme，calcium gluconate，caspofungin，cefepime，chlorphenamine，colistin, cortisone，cyclophosphamide，dalteparin，ephedrine，esomeprazole，famotidine，fentanyl，filgrastim，fluconazole, furosemide，glucose，green plast，hepasol/00356501/，hydromorphone，ileostomy (VT)，insulin human，ipratropium, ketorolac，levofloxacin，magnesium sulfate，micafungin，morphine，mosapride，multitrace-4，norepinephrine, palonosetron，pantoprazole，paracetamol，percutaneous abscess drainage (VT)，pethidine，phytomenadione，piperacillin w/tazobactam/01606301/，plasma，platelets，potassium phosphate dibasic，potassium，propacetamol，propafenone, propofol，red blood cells，remifentanil，right hemicolectomy (VT)，salbutamol，selenium，small bowel resection (VT), smoflipid， sodium chloride，targin，thoracocenthesis (VT)，vancomycin，vasopressin，vitamins nos，volulyte

[病歴]

合併：リンパ腫，末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明，血中アルブミン減少，低カリウム血症，血小板減少症，マグネシウム欠乏，低リン酸血症，低カリウム血症，カルシウム欠乏，大腸穿孔，腹部感染，肺塞栓症，うっ血性心不全，貧血，血中ブドウ糖増加，心房細動，頻脈，電解質失調，胸水，気胸，嘔吐，白血球数異常

既往：再発胃癌，再発結腸癌，結腸瘻造設，敗血症性ショック，腹膜炎，穿孔性虫垂炎，全身性カンジダ，胆嚢切除

[経過]

4 カ月前 (時期不明)	末梢性 T 細胞性リンパ腫 (5 カ月前)，アルブミン減少 (4 カ月前)及び消化管 [胃及び結腸 (盲腸及び上行結腸)] 癌再発 (3 年前及び 4 カ月前) の病歴を有する[redacted]の 7[redacted] 歳アジア人男性が，結腸瘻造設を受けた．
130 日前	穿孔性腹膜炎が発現し，同日に結腸瘻の一次修復が行われた．血小板減少症を伴う敗血症性ショックが発現した．
102 日前	穿孔性虫垂炎が発現した．
2 カ月前 (時期不明)	カンジダ血症が発現した．
39 日前	リンパ腫 (10 年前，時期不明) に発現した小腸リンパ腫) の治療のため入院した．入院時，被験者より発熱及び右上腹部痛の訴えがあった．
29 日前	上行結腸の穿孔が認められた．
28 日前	腹腔内感染がみられた．
24 日前	肺血栓塞栓症が報告された．
23 日前	拡張期心不全が報告された．
7 日前	貧血が認められ，また，胆嚢切除が行われた．血糖上昇，体液量/電解質異常及び発作性心房細動が治験薬投与開始 7～6 日前に認められた．
4 日前	両側胸水が発現した．
3 日前	気胸が報告された．被験者は carbapenem 耐性 *A. baumannii* 及び *E. coli* による HAP を発現した．
1 日前	白血球数異常が報告された．
投与開始日 (1 日目)	(スクリーニング/ベースライン) 迅速診断検査 (Xpert Carba-R) で陽性であったことから carbapenem 耐性が確認された．非重篤な有害事象である中等度の発熱が報告された．被験者は BAT 群に無作為割付けされ，1～14 日目に colistin 及び meropenem の投与を受けた．
3 日目	非重篤な有害事象である中等度の呼吸困難が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．
4 日目	[早期評価 (EA)] 臨床効果は有効と判定された．重篤な有害事象である低血圧 (74/42 mmHg) が発現し，被験者は厳重な観察を受けた．治験薬の用量変更はなかった．
5 日目	非重篤な有害事象である中等度の白血球数異常が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．同日 (5 日目) に，両事象とも非重篤な有害事象である中等度の膿瘍 (右及

	び左下腹部) 及び急性腎傷害が発現した．膿瘍 (右及び左下腹部) と治験薬との関連性はないと判断され，急性腎傷害と治験薬との関連性はあると判断された．血中尿素窒素上昇のため，colistin の用量を (150 mg 12 時間間隔から 150 mg 24 時間間隔に) 減量した．膿瘍のドレナージのため，右腹部に経皮的ドレナージカテーテルを挿入した．
6 日目	治療無効により，あらかじめ登録された BAT の治療に tigecycline が追加された．同日 (6 日目)14:00 の血圧は 93/52 mmHg であった．
11 日目	colistin の投与が再開された．
12 日目	meropenem の投与が再開された．非重篤な有害事象である軽度の血中乳酸増加が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．治験薬の用量変更はなかった．12 日目の乳酸値は 3.9 であった．
14 日目	[投与終了 (EOT)] 胸部 X 線検査及び炎症検査所見で改善が認められたが，あらかじめ登録された BAT の治療に tigecycline が追加されたため，臨床効果は無効と判定された．一方，細菌学的効果は判定不能であった．
16 日目	非重篤な有害事象である中等度の膿瘍 (左上腹部) が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．
19 日目	[治癒判定 (TOC)] 気管吸引液の培養の結果，グラム陰性桿菌が検出されたが，病原菌は同定されなかった．胸部 X 線所見は悪化しており，スクリーニング時と比較して胸水増加が認められた．臨床効果は無効，細菌学的効果は判定不能と判定された．
22 日目	非重篤な有害事象である中等度の血中乳酸脱水素酵素増加が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．基礎疾患の T 細胞性リンパ腫の疑いのため，被験者は不安定な状態及び低血圧が持続していた．
26 日目	[フォローアップ検査 (FUP)] あらかじめ登録された BAT の治療に tigecycline が追加されたため，臨床効果は無効と判定された．細菌学的効果は判定不能と判断された．
27 日目	非重篤な有害事象である中等度の呼吸不全が報告され，治験薬との関連性はないと判断された．詳細な情報は報告されなかった．
30 日目	治験責任医師は，30 日目に追跡調査を予定していたが，被験者は同日に治験を中止した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，低血圧の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，治験薬投与との時間的関連性，基礎疾患の末梢性 T 細胞性リンパ腫 (免疫抑制状態) 及び感染症の再発に基づき，低血圧と治験薬との関連性はないと判断した．	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available threapy, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, HAP = hospital-acquired pneumonia, ID = identification, IV = intravenous, LD = lactate dehydrogenase, LLQ = left lower quadrant, LUQ = left upper quadrant, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, q12h = every 12 hours, q24h = every 24 hours, RLQ = right lower quadrant, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term, WBC = white blood cell.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
cUTI/ Moderate	14	*Klebsiella pneumoniae*	Positive rapid diagnostic test (Xpert CarbaR)	NA	Meropenem 1 g q24h IV, fosfomycin 2 g q12h IV	
Study Drug Treatment：BAT (meropenem 1 g q24h IV; fosfomycin 2 g q12h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] Asian 14	VT: Hypomagnesemia PT: 低マグネシウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	14 14 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	14 15 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: hypocalcemia PT: 低カルシウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	14 91 78	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hyperkalemia PT: 高カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	27 41 15	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Depression PT: うつ病 SOC: 精神障害	35 55 21	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: postural vertigo PT: 体位性めまい SOC: 神経系障害	35 55 21	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Insomnia PT: 不眠症 SOC: 精神障害	35 55 21	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Worsening Anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	41 47 7	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: Dizziness PT: 浮動性めまい SOC: 神経系障害	41 55 15	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
blood cells packed human，calcium carbonate，calcium polystyrene sulfonate，ceftazidime，doxazosin，ethambutol，foley catheter insertion (VT)，furosemide，hydralazine，isoniazid，manidipine，metronidazole，gn tube insertion (VT)，magnesium sulfate，omeprazole，paracetamol，pip/tazo (piperacillin/tazobactam)，potassium，pyridoxine，rifampicin，sodium bicarbonate，vancomycin，zinc

[病歴]
合併：タバコ使用者，良性前立腺肥大症，高血圧，胆管結石，慢性腎臓病，水腎症，腎結石症，急性腎不全，貧血，慢性胃腸出血，播種性結核，発熱，褥瘡性潰瘍
既往：白内障，高カルシウム血症，譫妄，テニア症，偽膜性大腸炎，低カリウム血症，高カリウム血症

[経過]

50 日前	播種性結核，急性腎障害及び慢性胃腸出血の病歴を有する 7[redacted] 歳アジア人男性が複雑性尿路感染 (cUTI) により救急治療施設に入院した．
28 日前	被験者は治験実施医療機関に転院した．被験者に偽膜性大腸炎が発現し，vancomycin 及び metronidazole が投与された．また，播種性結核に対して，治験期間を通して isoniazid，rifampicin 及び ethambutol が経口投与された．
16 日前	発熱が発現し，持続していた．
15～10 日前	cUTI に対して ceftazidime が投与された．
7 日前	良性前立腺肥大による排尿困難のため，フォーリーカテーテルが挿入された．
6 日前	褥瘡が発現したと報告された．
4 日前	経鼻胃管が挿入され，留置された．pip/tazo (piperacillin/tazobactam) (治験薬投与開始 4 日前～1 日目) が投与された．
3 日前	被験者に cUTI が再び発現し，同日に採取した検体より meropenem 耐性の *K. pneumoniae* (> 10^5 CFU/mL) が検出された．治験実施医療機関の報告によると，ベースラインの培養ではなかったため，検体は中央検査室には送付されなかった．治験実施医療機関の検査室で採取した尿検体から検出された *K. pneumoniae* は，ampicillin，cephalothin, cefotaxime，ceftazidime，ceftriaxone，trimethoprim/sulfamethoxazole (bactrim)，netilmicin，sitafloxacin，cefoxitin，levofloxacin，amoxicillin/clavulanic acid (amoxi-clavulanico) 及び ciprofloxacin に耐性を示した．同検出菌は，imipenem，meropenem，pip/tazo (piperacillin/tazobactam) 及び ertapenem に中間の感受性を示し，amikacin, fosfomycin, gentamicin, tigecycline 及び colistin に感性を示した．aztreonam，ceftazidime/avibactam (avibactam sodium w/ceftazidime pentahydrate)，ceftolozane/tazobactam (ceftolozane sulfate w/tazobactam sodium) 及びセフィデロコルに対する感受性検査は実施されなかった． 褥瘡培養 (部位は不明) が行われ，同日に *K. pneumoniae* (定量せず) が検出された．
投与開始日 (1 日目)	迅速診断検査 (Xpert CarbaR) が実施され，原因菌が carbapenem 耐性である所見が示されたが，1 日目に採取された尿培養の結果は陰性であった．被験者は BAT 群に無作為割付けされ，1～14 日目に meropenem 1 g 24 時間間隔での投与及び fosfomycin 2 g 12 時間間隔での投与を受けた．
14 日目	投与終了 (EOT) 時，被験者の症状，白血球数及び C 反応性蛋白値に改善が認められ，臨床効果は有効と判定された．尿培養の結果は陰性であったため，細菌学的効果は消失と判定された．
20 日目	治癒判定 (TOC) 時，臨床効果は有効と判定され，尿培養の結果は陰性であったため，細菌学的効果は消失と判定された．被験者は自宅へ退院した．
41 日目	治験終了 (EOS) 時，重篤な有害事象である貧血 (ヘモグロビン 5.9 g/dL) 及び非重篤な有害事象である浮動性めまいの症状のため，被験者は高度看護施設から入院した．
43 日目	貧血の治療のため，濃厚赤血球の輸血及び erythropoietin の筋肉内投与が実施された．
47 日目	貧血は回復した．
49 日目	被験者は自宅へ退院した．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，貧血の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，治験責任医師の判断に同意し，貧血と治験薬の投与との関連性はないと判断した．貧血は，高齢男性の本被験者の基礎疾患である貧血及び慢性胃腸出血により説明可能である．

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, BAT = best available therapy, CFU = colony forming units, CR = carbapenem resistance, cUTI = complicated urinary tract infection, EOS = end of study, EOT = end of treatment, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q12h = every 12 hours, q24h = every 24 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.

Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

表 2.7.6.8-34　　投与中止に至った有害事象発現例の詳細

セフィデロコル群

Patient ID [redacted]						
Clinical Diagnosis at Screening/ Severity	APACHE II Score	Causative Pathogens at Screening	CR Evidence at Screening (other than central lab)	MIC of Cefiderocol	Planned Standard of Care	
HAP/ Moderate	11	*Acinetobacter baumannii*	Treatment failure CR-GNB	0.06 µg/mL	Colistin (150 mg IV)	
Study Drug Treatment：Cefiderocol (2 g q8h IV)						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Concomitant Medication Caused this Adverse Event
Female 9[redacted] Asian 7	VT: drug rash PT: 薬疹 SOC: 皮膚および皮下組織障害	6 23 18	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: pseudomembraneous colitis PT: 偽膜性大腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	15 27 13	No/ / Yes	MILD/ RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: hypomagnesemia PT: 低マグネシウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	19 19 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERED /RESOLVED	
	VT: delirium PT: 譫妄 SOC: 精神障害	37	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /RECOVERING/RESOLVING	
[併用薬・併用療法]* acetylsalicylic acid, azelastine, bepotastine, calcium gluconate, chlorphenamine, cimetidine, dexamethasone, famotidine, furosemide, itopride, levofloxacin, magnesium sulfate, meropenem, metronidazole, other emollients and protectives, perindopril, petrolatum, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), potassium, prednicarbate, quetiapine, travocort, vancomycin						
[病歴] 合併：喘息，心不全，低カルシウム血症，おむつ皮膚炎，口唇のひび割れ 既往：大うつ病，高コレステロール血症，心筋梗塞，膀胱機能障害，胃食道逆流性疾患，低カリウム血症，譫妄						
[経過] 41 日前 19 日前 11 日前	気管支喘息 (28 年前，時期不明)，心筋梗塞 (約 9 年前) 及び心不全 (約 7 年前) の病歴を有する[redacted]の 9[redacted] 歳アジア人女性が，HAP のためクリニックから治験実施医療機関の一般病棟に入院した． 被験者は高度看護施設に転院したが，リハビリテーションを受けるため，高度看護施設より治験実施医療機関の一般病棟に入院した． 被験者はクリニックに転院したが，HAP 再発 (誤嚥性肺炎) のためクリニックから治験実施医療機関の一般病棟に転院した．おむつ皮膚炎が認められた．pip/tazo (piperacillin/tazobactam) (治験薬投与開始 11～6 日前)，levofloxacin (治験薬投与開始 11～7 日前)，meropenem (治験薬投与開始 6 日前～1 日目)，vancomycin (治験薬投与開始 2～1 日前) が投与された．					

1 日前	胸部 X 線検査で左下肺野の浸潤影が認められた.
投与開始日 (1 日目)	(スクリーニング/ベースライン) 被験者は HAP (発現日は治験薬投与 11 日前と診断された．治療失敗により，carbapenem 耐性グラム陰性菌が示され，喀痰培養の結果，*A. baumannii* が検出された．被験者はセフィデロコル群に無作為割付けされ，1～7 日目にセフィデロコル 2 g 8 時間間隔の投与を受けた.
3 日目	[早期評価 (EA)] 胸部 X 線検査で変化は認められず，喀痰培養の結果，*A. baumannii* が検出された．臨床効果は有効と判定された.
6 日目	被験者は斑状丘疹状の全身性皮疹を発現した．(5 日目に採取された) 血液検体の臨床検査の結果，白血球数は 4.16 × 10^9/L 及び好酸球増加 (6.80%) であった．非重篤な有害事象である中等度の薬疹が報告され, azelastine, chlorpheniramine, dexamethasone, bepotastine 及び prednicarbate が投与/処方された.
7 日目	[投与終了 (EOT)] 薬疹によりセフィデロコルの投与を中止した. 胸部 X 線検査で改善がみられ，臨床効果は有効，細菌学的効果は消失と判定された．薬疹は，セフィデロコルの投与中止後に改善したと報告された.
12 日目	[治癒判定 (TOC)] 胸部 X 線検査の結果，改善が認められた．喀痰培養の結果，定着菌の *A. baumannii* が検出された．臨床効果は有効，細菌学的効果は消失と判定された.
15 日目	被験者に非重篤な有害事象である軽度の偽膜性大腸炎が発現した. 治験責任医師により，本事象と治験薬との関連性はあると判断された．偽膜性大腸炎に対し，metronidazole が投与された.
19 日目	[フォローアップ検査 (FUP)] 臨床効果は効果持続，細菌学的効果は消失持続と判定された.
23 日目	薬疹は回復した.
27 日目	偽膜性大腸炎は回復したと報告され，被験者は他院に転院した.
37 日目	[治験終了 (EOS)] 生存が確認された.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，薬疹の重症度は中等度，治験薬との関連性はあると判断した.	
[治験依頼者の見解] 治験依頼者評価なし	

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, CR = carbapenem resistance, EA = early assessment, EOS = end of study, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, GNB = Gram-negative bacteria, HAP = hospital-acquired pneumonia, ID = identification, IV = intravenous, MIC = minimum inhibitory concentration, PT = preferred term, q8h = every 8 hours, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, TOC = test of cure, VT = verbatim term.
Adverse events (AEs) that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug + 1. Day is calculated as the AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring >= the first dose date. Duration is calculated as the AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious criteria: 1 = death, 2 = life-threatening condition, 3 = hospitalization or prolongation of existing hospitalization for treatment, 4 = persistent or significant disability/incapacity, 5 = congenital anomaly/birth defect, 6 = other medically important condition.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：CREDIBLE-CR 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

2.7.6.9 第 2 相 cUTI 患者を対象とした二重盲検試験 (R2121，APEKS-cUTI 試験)

[添付資料 5.3.5.1-02]

2.7.6.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.9-2 に示す.

表 2.7.6.9-1　試験方法の概略

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験実施計画書番号</td><td>R2121</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>1. 主要目的
多剤耐性グラム陰性菌感染のリスクがある複雑性尿路感染症 (cUTI) (腎盂腎炎合併の有無は問わない) 又は急性単純性腎盂腎炎の患者を対象として，臨床効果及び細菌学的効果の複合エンドポイントによりセフィデロコルの有効性をイミペネム/シラスタチン (IPM/CS) と比較する．主要有効性評価は治癒判定時 (TOC) [投与終了時 (EOT) から約 7 日後] に実施する.

2. 副次目的
• 多剤耐性菌感染のリスクがある患者を対象にセフィデロコルの安全性を評価する.
• 多剤耐性グラム陰性菌感染のリスクがある患者を対象にセフィデロコルの臨床効果及び細菌学的効果を IPM/CS と比較する．評価時期は早期評価時点 (EA)，EOT 及び後観察時点 (FUP) とする.
• EA，EOT，TOC 及び FUP 時の原因菌別の細菌学的効果を評価する.
• EA，EOT，TOC 及び FUP 時の被験者ごとの細菌学的効果を評価する.
• EA，EOT，TOC 及び FUP 時の原因菌別の臨床効果を評価する.
• EA，EOT，TOC 及び FUP 時の被験者ごとの臨床効果を評価する.
• 急性感染症患者を対象として，規定された時点で血漿中及び尿中薬物濃度を測定する.</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>多施設共同，無作為化，実薬対照，並行群間，二重盲検試験
適格と判断された被験者をセフィデロコル群又は IPM/CS 群に 2：1 の割合で無作為に割付け，入院下で 7～14 日間，8 時間間隔で 1 日 3 回点滴静注を行った．被験者にとって早期退院が最善である場合は，EOT 時の評価 (尿培養を含む) を行い，最短で 5 日間投与後に投与を終了することを可能とした．入院中は毎日，無作為割付後約 42 日までの追跡期は定期的に，有効性及び安全性の評価を実施した.
<table>
<tr><td rowspan="4">スクリーニング・ベースライン</td><td colspan="3">投与期間</td><td rowspan="4">投与終了時 (EOT)</td><td rowspan="4">治癒判定時 (TOC)</td><td rowspan="4">後観察時点 (FUP)</td><td rowspan="4">試験終了時点 (EOS)
：安全性のみ</td></tr>
<tr><td rowspan="3">割付 (2:1)</td><td colspan="2">S-649266：2000 mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">入院中 8 時間間隔[a]で
毎日点滴静注</td></tr>
<tr><td colspan="2">IPM/CS：1000 mg</td></tr>
<tr><td>Day −2
～
Day 1</td><td>Day 1</td><td>PK
Day 3+2</td><td>EA
Day 4 ± 1</td><td>EOT
Day 14
以内</td><td>EOT +
7 (±2) 日後</td><td>EOT +
14 (±3) 日後</td><td>EOT +
28 (±3) 日後</td></tr>
</table>
a：腎機能障害又は体重による用量調節により，投与間隔が 6 時間になる場合あり.</td></tr>
<tr><td>対象疾患及び組み入れ基準</td><td>1. 対象疾患
多剤耐性グラム陰性菌感染のリスクがある cUTI (腎盂腎炎合併の有無は問わない) 又は急性単純性腎盂腎炎の患者</td></tr>
</table>

項目	内容
	2. 選択基準 下記全ての選択基準を満たす患者を対象とした 1) 本人の文書同意又は法的保護者の文書同意を得ており，同意取得時点で 18 歳以上の男性又は女性の入院患者 (注：法的保護者による同意を認める各国の規制及び各地域の倫理委員会は，同意について理解や署名ができない患者を本治験に参加させることができるか否かを決定できることとした) 2) 次の診断を受けた患者 cUTI (腎盂腎炎合併の有無は問わない) cUTI 患者は，以下のうち，少なくとも 1 つを有すること • 尿路留置カテーテル又は尿路器具の使用 (スクリーニング前 14 日以内) • 前立腺肥大症による尿閉 • 排尿後の残留尿が 100 mL 以上の尿閉 (神経因性膀胱) • 閉塞性尿路疾患 (腎結石，線維症等) • 内因性腎疾患による高窒素血症 (BUN 値及びクレアチニン値が正常値を超える) 又は 尿路に機能異常が認められない腎盂腎炎 (すなわち，急性単純性腎盂腎炎) かつ 全ての患者は，以下の症状のうち，少なくとも 2 つを有すること • 発熱 (38°C 以上) に伴う悪寒又は熱感 • 側腹部痛 (腎盂腎炎の場合) 又は恥骨上部痛/骨盤痛 (cUTI の場合) • 嘔気又は嘔吐 • 排尿困難，頻尿又は尿意切迫 • 診察時の肋骨脊柱角圧痛 かつ 以下の尿検査結果により膿尿が確認されること • 尿試験紙法で白血球エステラーゼ反応陽性 • 又は，非遠心尿 (unspun urine) で≥10 個/μL 又は尿沈渣で≥10 個/High power field (HPF) の白血球を認める 3) 割付け前 48 時間以内の尿培養で，IPM に感受性があると推定されるグラム陰性菌が陽性 [$\geq 10^5$ colony forming unit (CFU)/mL] の患者 (注：尿培養結果が判明する前に患者を登録してもよいこととした) 4) 登録前に他の抗菌薬による治療を受けていた場合： 臨床的及び細菌学的ともに無効であり，尿中の原因菌がその抗菌薬に感受性がなく，IPM に感受性があるグラム陰性菌と推定された患者 5) 尿路感染症 (UTI) に対して予防目的で抗菌薬が投与されていた場合： 新たな UTI 症状を有し，ベースライン時尿培養結果を含む他の全ての基準に合致している患者 6) 子宮摘出，両側卵巣摘出などの外科的手術により不妊であることを文書で確認できる又は完全に閉経した (2 年以上月経がなく卵胞刺激ホルモン検査で閉経が確認されている) 女性患者．又は妊娠可能な場合，妊娠又は授乳しておらず，スクリーニングから試験終了時点 (EOS) (EOT から約 28 日後) 又は各国規制のいずれか遅い時点まで，バリア法 (コンドーム，ペッサリー，子宮頸管キャップなど) と殺精子剤との併用による避妊又は有効性の高い避妊法 (避妊インプラント，注射避妊薬，混合型経口避妊薬，子宮内避妊器具，パートナーが精管切除済みなど) により，避妊に合意できる女性患者 7) 精管切除術をしていない男性患者で，試験参加中にバリア法 (すなわちコンドーム) による避妊を実施する意思がある男性患者 3. 除外基準 下記のいずれかの基準に該当する患者は除外した 1) 尿検体がグラム染色によりグラム陽性菌 (コンタミネーションによるものを除く) のみであることが推定された場合，及び/又は IPM 耐性グラム陰性菌が同定さ

項目	内容
	れた場合[注]. グラム陽性菌とグラム陰性菌の両方が同定された場合は，グラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する抗菌薬 (バンコマイシン，ダプトマイシン，リネゾリド等) を併用すること [注：同定された菌種により異なる，最小発育阻止濃度 (MIC) 又は阻止円のブレイクポイントに基づき，IPM 耐性の有無を判定することとした．これらのブレイクポイントは各国の規制当局により様々である．各地域の検査機関の基準に基づき，IPM 耐性の有無を決定することとした．グラム陰性菌が IPM 耐性である場合でも，治験責任医師が患者の臨床状態が改善していると評価できるならば治験薬の投与を継続することができることとした．] 2) 登録時の尿培養でコロニー数にかかわらず，3 種以上の原因菌を分離又は真菌を分離した患者 3) 無症候性細菌尿の患者, すなわち尿中細菌の分離 ($\geq 10^5$ CFU/mL) 及び膿尿の症状が認められるが局所又は全身性の臨床症状がない患者 4) 血液透析又は腹膜透析を受けている患者. 腎機能障害 (推定 CrCl < 21 mL/min) の患者，腹膜透析，血液透析又は血液濾過が必要な患者又は乏尿 (24 時間の尿量 < 20 mL/hour) の患者 5) 割付け時に混合感染が認められ，治験薬以外に，グラム陰性菌に対する抗菌活性を有する抗菌薬の全身投与が必要な患者 [グラム陽性菌に対してのみ抗菌活性を有する抗菌薬 (バンコマイシン，ダプトマイシン，リネゾリド等) の併用は可能] 6) cUTI 患者の有効性評価に影響を及ぼす可能性がある, 治験薬以外の全身性抗菌薬を併用している場合 7) β-ラクタム系抗生物質に対して中等度又は高度の過敏症又はアレルギー反応の既往が確認された患者 (注：β-ラクタム系抗生物質による軽度発疹の既往があっても再曝露により問題がなかった場合は登録可能) 8) ベースラインの臨床検査値異常が，次のうち 1 つ以上みられた場合： • アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT), アルカリホスファターゼ (ALP) 値又は総ビリルビン値; 基準値上限の 3 倍超 • 好中球数；100/μL 未満 • 血小板数；40,000/μL 未満 9) 細菌性前立腺炎患者 10) 回腸導管造設患者 11) 治験期間を生存できない可能性のある患者又は難治性敗血症性ショックを含む死亡のリスクが高い急速進行性又は末期の疾患を有する患者 12) メトトレキサート，プロカインアミド，プロベネシド又はバルプロ酸の継続的投与が必要な患者 13) ベースラインとなる尿検体採取前 96 時間以内に，発症中の cUTI に対する治療として有効な抗菌薬が投与されていた患者 ただし，全 cUTI 患者 (腎盂腎炎の有無を問わない) の約 25%は，治験開始前 72 時間の間に，cUTI に対して有効である可能性がある抗菌薬治療 (投与間隔が 12 時間以下の薬剤) を最大 24 時間受けた患者を登録可能とした[注] 抗菌薬治療中に cUTI が悪化した客観的な証拠がある患者，又は予防のために抗菌薬を投与されたが cUTI を発症した患者は，登録可能とした (注：25%に達した時点で，有効な可能性がある抗菌薬を投与されている患者を以降登録できないことを医療機関に通知することとした．有効な可能性がある抗菌薬治療とは, 同定された尿路細菌が in vitro の感受性検査で感受性があると判断された抗菌薬と定義した．) 14) 治験登録前 30 日以内に他の治験薬を投与又は治験機器を使用された患者 15) 以前にセフィデロコルを投与されたことがある患者 16) 治験責任医師により，被験者の安全性又は本治験データの品質を損なうと判断された場合
目標症例数	450 例 (セフィデロコル：300 例，IPM/CS：150 例) なお, 急性単純性腎盂腎炎患者は，全登録患者の 30%を上限とした (全登録患者が 450 例の場合 135 例).
症例数の設定根拠	臨床効果及び細菌学的効果の複合エンドポイントを用いて，IPM/CS に対するセフィデロ

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>コルの非劣性を検証するために，非劣性マージンを 20%に設定した．さらに，20%の非劣性マージンで非劣性が検証された場合は，非劣性マージン 15%でも同様に検証することとした．
セフィデロコル及び IPM/CS の臨床効果及び細菌学的効果の複合エンドポイントの想定有効率を 70%，非劣性マージン 15%，有意水準を片側 0.025，割付比 2：1 とし，検出力 80%で非劣性を検証するためには，Microbiological Intent to Treat (Micro-ITT) 集団として 2 群合計で 330 例が必要であった．しかしながら，FDA から要求されている安全性データベースに必要な症例数は少なくとも 450 例であった．450 例の割付被験者のうち，80%に相当する 360 例を Micro-ITT 集団とすると，非劣性マージン 15%のもとでは検出力は 83%であった．また，この症例数で，非劣性マージン 20%で同様に検証した場合には，検出力は 90%以上であった．</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>セフィデロコル 2 g：点滴静注用の凍結乾燥した粉末
IPM/CS 1 g：点滴静注用の凍結乾燥した粉末</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>腎機能が正常又は腎機能障害が軽度な患者には，セフィデロコル 2 g 又は IPM/CS 1 g を 8 時間間隔で 1 日 3 回，1 時間かけて点滴静注した．腎機能低下の患者 [推定クレアチニンクリアランス (CrCl) ≤ 70 mL/min] 又は低体重の患者 (< 70 kg) に対しては，薬剤師又は予め指名された者によって，非盲検下で投与法及び投与量の調節が行われた．腎機能障害の程度及び/又は体重が変わらない限り，治験終了まで用量 (腎機能障害及び/又は低体重により調節した用量も含む) を変更しないこととした．

腎機能又は体重に対するセフィデロコルの用量調節
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">通常用量 6.0 g/日 [a]</th></tr>
<tr><th></th><th colspan="3">CrCl (mL/min)[b]</th></tr>
<tr><th>体重 (kg)[c]</th><th>≥ 71</th><th>41-70</th><th>21-40</th></tr>
<tr><td>≥ 70</td><td>2 g，8 時間間隔</td><td>1 g，6 時間間隔</td><td>1 g，8 時間間隔</td></tr>
<tr><td>60</td><td>2 g，8 時間間隔</td><td>1.5 g，8 時間間隔</td><td>1 g，8 時間間隔</td></tr>
<tr><td>50</td><td>1.5 g，6 時間間隔</td><td>1.5 g，8 時間間隔</td><td>0.75 g，6 時間間隔</td></tr>
<tr><td>40</td><td>2 g，8 時間間隔</td><td>1 g，6 時間間隔</td><td>1 g，8 時間間隔</td></tr>
<tr><td>30</td><td>1.5 g，6 時間間隔</td><td>1.5 g，8 時間間隔</td><td>1 g，8 時間間隔</td></tr>
</table>
a　2 つの投与間隔 (6 時間又は 8 時間) があることに注意．
b　四捨五入しない整数値とした．
c　患者の体重に最も近い体重を選択した．

腎機能及び/又は体重に対する IPM/CS の用量調節
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">通常用量 3.0 g/日 [a]</th></tr>
<tr><th></th><th colspan="3">CrCl (mL/min)[b]</th></tr>
<tr><th>体重 (kg)[c]</th><th>≥ 71</th><th>41-70</th><th>21-40</th></tr>
<tr><td>≥ 70</td><td>1 g，8 時間間隔</td><td>0.5 g，6 時間間隔</td><td>0.5 g，8 時間間隔</td></tr>
<tr><td>60</td><td>0.75 ，8 時間間隔</td><td>0.5 g，8 時間間隔</td><td>0.5 g，8 時間間隔</td></tr>
<tr><td>50</td><td>0.5 g，6 時間間隔</td><td>0.5 g，8 時間間隔</td><td>0.25 g，6 時間間隔</td></tr>
<tr><td>40</td><td>0.5 g，8 時間間隔</td><td>0.25 g，6 時間間隔</td><td>0.25 g，8 時間間隔</td></tr>
<tr><td>30</td><td>0.25 g，6 時間間隔</td><td>0.25 g，8 時間間隔</td><td>0.25 g，8 時間間隔</td></tr>
</table>
a　2 つの投与間隔 (6 時間又は 8 時間) があることに注意．
b　四捨五入しない整数値とした．
c　患者の体重に最も近い体重を選択した．</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>推奨される投与期間は 7～14 日間とした．ただし，被験者にとって早期退院が最善である場合は，最短で 5 日間投与後に投与終了することを可能とした．</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬 (療法)</td><td>cUTI 患者の効果判定 (TOC まで) に影響を与える可能性のある治験薬以外のグラム陰性抗菌薬治療の併用は禁止した．
治験薬投与期間中のバルプロ酸，プロベネシド，メトトレキサート，プロカインアミドの併用は禁止した．これらの抗菌薬以外の薬剤は EOT 後に再開できることとした．</td></tr>
<tr><td>併用制限薬 (療法)</td><td>cUTI に対する抗菌薬治療は，以下を除き EOT から TOC まで禁止した．

1. レスキュー薬/レスキュー療法
治験薬による治療が無効と判断された場合のみ，治験薬の投与を中止し，他の標準治療を</td></tr>
</table>

項目	内容
	実施することとした. 治験薬投与を早期に中止する場合も (被験者が同意を撤回しない限り) 被験者は本治験にとどまり，EOT，TOC，FUP 及び EOS の評価を完了することとした. 2. 予防的投与 尿路感染症の再発を予防するため抗菌薬を投与することはレスキュー投与とは考えないこととした．予防的投与は，TOC 以降に開始/再開することとした．予防的投与をした場合は，予防的投与に用いた薬剤，用法，用量，投与開始日及び終了日 (該当する場合) を症例報告書に記録することとした.
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 細菌学的効果は細菌学的検査結果に基づき，臨床的効果は臨床症状の評価に基づき，治験責任医師又は指名された者が評価した. 【主要評価項目】 TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント 【副次評価項目】 1) EA，EOT，FUP 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント 2) EA，EOT，TOC，FUP 時の原因菌別の細菌学的効果 3) EA，EOT，TOC，FUP 時の被験者ごとの細菌学的効果 4) EA，EOT，TOC，FUP 時の被験者ごとの臨床効果 5) EA，EOT，TOC，FUP 時の原因菌別の臨床効果 細菌学的効果 被験者ごとの細菌学的効果は，EA，EOT，TOC 及び FUP 時に評価した．さらに，ベースラインの原因菌別に細菌学的効果を評価した. • 原因菌に対する評価 EA，EOT，TOC 時； − 消失：尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であった菌量が 10^4 CFU/mL 未満に減少した場合 − 不変：尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であった菌量が 10^4 CFU/mL 以上であった場合 − 判定不能：尿培養結果未入手又は尿培養が判定不可能 FUP 時； − 消失持続：治験薬最終投与後 14～28 日に得られた尿培養の結果，ベースライン時に 10^5 CFU/mL 以上であった菌量が 10^4 CFU/mL 未満に減少した場合 − 不変：治験薬投与完了後に得られた尿培養の結果，原因菌が 10^4 CFU/mL 以上であった場合，あるいは TOC 時に残存していた原因菌が継続して認められた場合 − 再発：TOC 時に消失と判定された後に得られた尿培養の結果，ベースライン時に認められた原因菌が 10^4 CFU/mL 以上認められた場合 − 判定不能：治験薬最終投与後 14～28 日の尿培養結果未入手又は尿培養が判定不可能 • 被験者ごとの評価 EA，EOT，TOC 時； − 消失：ベースラインで認められた全てのグラム陰性菌が消失した場合 − 無効：ベースラインで認められたいずれかのグラム陰性菌が残存していた場合 − 判定不能：上記以外 FUP 時； − 消失持続：ベースラインで認められた全てのグラム陰性菌の消失が TOC 時から持続していた場合 − 無効：ベースラインで認められたいずれかのグラム陰性菌が残存又は再発した場合

項目	内容
	− 判定不能：上記以外 臨床効果 臨床効果は，cUTI に対して有効である可能性のある抗菌薬治療の前に存在した cUTI 症状が消失又は改善したか否かによって判断した．なお，cUTI になり易い解剖学的異常に関連するベースライン時の症状は，効果判定の際に考慮する必要はないこととした．主要解析のために，臨床効果は客観的データ (体温，白血球及び尿検査) 及び体系的患者インタビューに記録された患者報告による症状も踏まえて，治験責任医師が評価した臨床症状に基づき 2 段階 (有効又は無効) で判定した． • 医師による判定 EA 時； − 有効：EA 時に，ベースラインで認められた cUTI 症状が消失又は改善した場合，あるいは尿路感染症発症前の状態 (判明している場合) に戻った場合 − 無効：治療に不応であり，ベースラインで認められた cUTI 症状が継続して認められた，あるいは EA 時又はそれより前に，症状・所見の再燃が認められた場合 − 判定不能：臨床効果判定ができず追跡が不可能の場合 EOT 及び TOC 時； − 有効：EOT 又は TOC 時に，ベースラインで認められた cUTI 症状が消失又は改善した場合，あるいは尿路感染症発症前の状態 (判明している場合) に戻った場合 − 無効：治療に不応であり，ベースラインで認められた cUTI 症状が継続して認められた，あるいは EOT 又は TOC 時又はそれより前に，症状・所見の再燃が認められた場合 − 判定不能：臨床効果判定ができず追跡が不可能の場合 FUP 時： − 効果持続：治験薬最終投与以降，治療前に認められたすべての cUTI 症状の再燃が認められなかった場合 − 無効：TOC 時に認められた症状・所見が継続して認められた場合 − 再発：TOC 時には消失していた cUTI 症状の再燃が認められた場合 − 判定不能：臨床効果判定ができず追跡が不可能の場合 • 体系的患者レビュー ベースライン時に認められた患者から報告された症状は，EA，EOT，TOC，及び FUP の各時点で体系的患者インタビューを用いて評価した．体系的患者インタビューでは，症状が残存しているかどうか [残存する場合は程度 (軽度，中等度，高度) を評価], ベースライン時の状態に戻っているかどうかの評価を行った．スクリーニング及びベースライン (Day 1) が同日の場合，体系的患者インタビューは 1 回のみ実施した． 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント • 臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントは，被験者ごとの細菌学的効果と臨床効果の複合的な評価に基づき判定した． EA，EOT 及び TOC 時：

被験者ごとの細菌学的効果	臨床効果	複合評価
消失	有効	有効
消失	無効	無効
消失	判定不能	判定不能
無効	有効	無効
無効	無効	無効
無効	判定不能	無効

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>判定不能</td><td>有効</td><td>判定不能</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>無効</td><td>無効</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>判定不能</td><td>判定不能</td></tr>
</table>

FUP 時：
<table>
<tr><th>被験者ごとの細菌学的効果</th><th>臨床効果</th><th>複合評価</th></tr>
<tr><td>消失持続</td><td>効果持続</td><td>有効</td></tr>
<tr><td>消失持続</td><td>無効</td><td>無効</td></tr>
<tr><td>消失持続</td><td>再発</td><td>無効</td></tr>
<tr><td>消失持続</td><td>判定不能</td><td>判定不能</td></tr>
<tr><td>無効</td><td>効果持続</td><td>無効</td></tr>
<tr><td>無効</td><td>無効</td><td>無効</td></tr>
<tr><td>無効</td><td>再発</td><td>無効</td></tr>
<tr><td>無効</td><td>判定不能</td><td>無効</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>効果持続</td><td>判定不能</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>無効</td><td>無効</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>再発</td><td>無効</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>判定不能</td><td>判定不能</td></tr>
</table>

2. 薬物動態の評価
セフィデロコルの血漿中及び尿中濃度

3. 安全性の評価
治験中の有害事象発現の有無を調査した．有害事象は，重篤度，重症度，発現日，転帰日(転帰が未回復又は不明以外の場合)，有害事象に対する処置，転帰を調査し，治験薬との因果関係を評価した．治験薬との因果関係が「関連あり」と「関連なし」のうち「関連あり」と判断された有害事象を，副作用として取り扱った．また，臨床検査，バイタルサイン (血圧，脈拍数，体温)，心電図を測定し，それらの値の異常変動の有無を評価した．</td></tr>
<tr><td>統計解析方法</td><td>1. 有効性の評価
治験薬を少なくとも 1 回投与された割付症例のうち，ベースライン時に尿又は血液の培養で cUTI の原因となったグラム陰性尿路病原菌 ($\geq 10^5$ CFU/mL) が検出された全ての症例を Micro-ITT 集団とした．Micro-ITT 集団に含まれ，治験実施計画書に定める重要な構成要素を満たしており，重大な治験実施計画書違反がない症例を Microbiologically Evaluable (ME) 集団と定義した．有効性の主たる解析対象集団は Micro-ITT 集団とした．

1) 主要評価項目の解析
IPM/CS に対するセフィデロコルの非劣性を示すために，TOC での臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントによる有効率（解析対象集団に対する臨床学的及び細菌学的に有効と判断された症例の割合）を用いて，2 群間における有効率の差の両側 95%信頼区間の下限が非劣性マージン−20%より大きい場合，非劣性であると結論づけることとした．主要解析では，Micro-ITT 集団で，Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) の重みにより調整された 2 群間の有効率の差とその信頼区間を算出した．CMH による重みは，層別因子を診断結果 [cUTI (腎盂腎炎合併の有無は問わない) vs 急性単純性腎盂腎炎] として算出した．また，非劣性マージン 20%で非劣性が検証された場合は，非劣性マージン 15%でも同様に検証することとした．感度分析として，ME 集団により有効性の主要評価項目を解析した．

2) 副次評価項目の解析
細菌学的効果の菌消失率 (解析対象集団に対する Eradication の判定をもった症例の割合), 臨床効果の有効率 (解析対象集団に対する Clinical Cure 判定をもった症例の割合) を用いて，各副次評価項目について菌消失率又は有効率を算出し，2 群間の差とその両側 95%信頼区間も算出した．

2. 薬物動態の評価</td></tr>
</table>

項目	内容
	薬物動態の解析は，セフィデロコルが少なくとも 1 回投与され，血漿中又は尿中濃度が少なくとも 1 点測定された被験者で構成される薬物動態濃度集団を対象とした．各症例の血漿中セフィデロコル濃度を一覧に示し，測定時点ごと，投与方法及び測定時点ごとに (可能であれば，CrCl 及び体重に基づく投与量ごとも) 算出する各症例の尿中セフィデロコル濃度を測定時点ごとに，上記の血漿中濃度と同じ解析を行う． 3. 安全性の評価 安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象とし，報告された有害事象を，MedDRA (バージョン 19.0) で器官別大分類 (System Organ Class) 及び基本語 (Preferred Term) 別に集計した．有害事象発現率は解析対象例数に対する発現例数の割合とした．バイタルサイン及び臨床検査値の要約統計量を算出した．
実施地域及び施設数	日本の 6 医療機関を含む 14 ヵ国，67 医療機関 (ポーランド，ロシア，ルーマニア，日本，チェコ，イタリア，ハンガリー，ドイツ，クロアチア，ブルガリア，ラトビア，ジョージア，米国，スペイン)
治験期間	2015 年 2 月～2016 年 8 月

表 2.7.6.9-2　観察・検査項目及び実施時期

評価項目	スクリーニング/ベースライン	投与期間					TOC	FUP	EOS[f]
	Day −2 ～Day 1 (割付前)[a]	Day 1	Day 3 (+ 2)	EA Day 4 ± 1	Day 6 to EOT	EOT[b]	EOT + 7 (± 2)	EOT + 14 (± 3)	EOT + 28 (± 3)
同意取得	X								
選択/除外基準確認	X								
背景因子確認	X								
病歴確認 [c]	X	X							
診察	X[d]			X[e]		X[e]	X[e]	X[e]	
妊娠 [g]	X								
安全性に関する臨床検査 [o]	X	X		X		X	X	X	
甲状腺機能検査	X					X		X	
トランスフェリン飽和度及びヘプシジン	X						X		
バイタルサイン (治験薬投与中 1 日 3 回)	X	X ←				→ X	X	X	
心電図	X			X[h]					
割付		X							
治験薬投与		X ←				→ X			
患者報告 UTI 症状 [o]	X	X		X		X	X	X	
臨床効果				X		X	X	X	
血液培養 [o]	X[i]	X[a]		X[i]		X[i]	X[i]	X[i]	
尿培養 [j, o]	X	X[a]		X		X	X	X	
細菌学的効果				X		X	X	X	
薬物動態評価用採血 [k]			X						
薬物動態評価用採尿 [l]			X						

評価項目	スクリーニング/ベースライン	投与期間					TOC	FUP	EOS[f]
	Day −2 ～Day 1 (割付前)[a]	Day 1	Day 3 (+ 2)	EA Day 4 ± 1	Day 6 to EOT	EOT[b]	EOT + 7 (± 2)	EOT + 14 (± 3)	EOT + 28 (± 3)
有害事象	X ←								→ X
併用抗菌薬治療 [m]	X ←								→ X
抗菌薬以外の治療 [n]	X ←								→ X

a. スクリーニングと割付 (Day 1) が同日の場合，スクリーニング時及び Day 1 に規定された評価を同日に実施し，評価は重複しないこととした．スクリーニングのページに結果を記録した．
b. EOT の評価は投薬終了日に実施した．EOT は少なくとも 1 回の治験薬投与があった後であればいつでも良いが，投薬中の評価と EOT の評価を重複して行う必要はないこととした．
c. 前治療/併用治療の調査を含む．
d. 体重測定及び身長測定はスクリーニング時のみで実施した．
e. 症状観察の診察を実施した．
f. EOS 時の評価は，電話により行った．
g. 閉経又は外科的手術により不妊である女性を除き，女性患者に対して尿又は血清による妊娠検査を行った．
h. 心電図は点滴終了と同時に開始した．
i. 血液培養の検体は，治験薬の初回投与前 48 時間以内に別々の 2 箇所の静脈穿刺により採取した．最初の培養結果が陽性の場合のみ，陰性になるまで血液培養の検体採取を繰り返した．
j. 尿培養の検体は規定された時点に採取した．特に被験者への治験薬の投与を中止する前，あるいは cUTI の再燃時にも採取することとした．
k. 薬物動態評価用採血時期は，Day 3 (+2 日) の点滴開始直前，点滴終了時 (0～0.25 時間前)，点滴終了後 1 ± 0.5 時間とした．点滴開始及び終了時刻，採血時刻を記録した．投与中止，あるいは試験の中止又は脱落により EOT が Day 7 より早くなった場合は，できるだけ速やかに EOT として追加の薬物動態評価用採血を 1 回行うこととした．
l. 薬物動態評価用尿検体は点滴開始後 2 及び 6 時間 (±0.5 時間) に採取した．
m. 抗菌薬併用治療．
n. 抗菌薬以外の併用治療，すなわち他のすべての治療．
o. 治験責任医師が新規の cUTI を疑った場合，治験薬の投与中の重複感染か，治験薬の投与終了後から FUP までの間の新規の感染かに関わらず，規定外検査として安全性臨床検査，尿及び血液培養を実施し，分離株は中央測定機関に送付することとした．このとき体系的患者インタビューも規定外検査として実施することとした．

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳及び特性

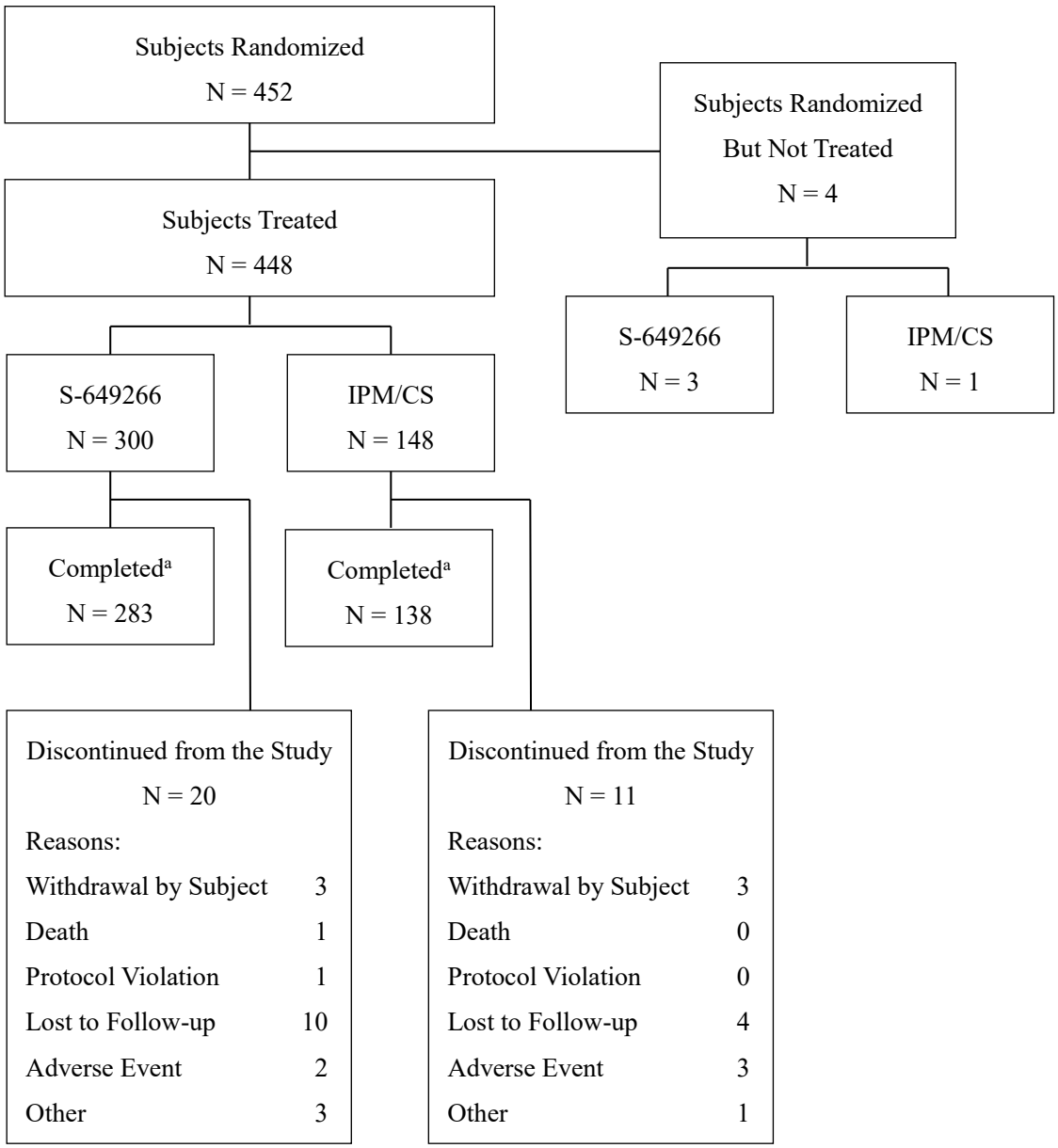
(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.9-1 に，解析対象集団からの除外理由を表 2.7.6.9-3 に示す.

本治験では 452 例が無作為化され，448 例が治験薬の投与を受けた．421 例が本治験を完了し，完了例の割合はセフィデロコル群で 93.4% (283/303 例)，IPM/CS 群で 92.6% (138/149 例) であった. 主な中止理由は追跡不能が 3.1% (14/452 例) [セフィデロコル群 3.3% (10/303 例), IPM/CS 群 2.7% (4/149 例)] 及び被験者の申し出が計 1.3% (6/452 例) [セフィデロコル群 1.0% (3/303 例), IPM/CS 群 2.0% (3/149 例)] であった.

有効性の主たる解析対象集団である Micro-ITT 集団は 371 例 (セフィデロコル群 252 例, IPM/CS 群 119 例), ME 集団は 334 例 (セフィデロコル群 228 例, IPM/CS 群 106 例) であった. 安全性解析対象集団は治験薬の投与を受けた 448 例 (セフィデロコル群 300 例，IPM/CS 群 148 例) であった．薬物動態濃度集団は，セフィデロコル群の 303 例中 293 例であった.

図 2.7.6.9-1 被験者の内訳



IPM/CS = imipenem/cilastatin

a Completed study: completed the study including all Follow-up visits.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Figure 10-1]

表 2.7.6.9-3 解析対象集団からの除外理由

	S-649266 n (%)	Imipenem/Cilastatin n (%)	Total n (%)
Subjects Randomized	303 (100.0)	149 (100.0)	452 (100.0)
All Randomized Subjects Excluded from ITT	13 (4.3)	2 (1.3)	15 (3.3)
No Study Drug Infusion	3 (1.0)	1 (0.7)	4 (0.9)
GCP Noncompliance	10 (3.3)	1 (0.7)	11 (2.4)
ITT Subjects Excluded from Micro-ITT	38 (12.5)	28 (18.8)	66 (14.6)
No Baseline Gram-negative Uropathogen with >= 10^5 CFU	38 (12.5)	28 (18.8)	66 (14.6)
Micro-ITT Subjects Excluded from ME	24 (7.9)	13 (8.7)	37 (8.2)
Use of Non-study Gram-negative Antibacterial Drug before TOC	8 (2.6)	5 (3.4)	13 (2.9)
Did Not Recieve 5-14 Days of Infusion unless Failure	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.4)
No TOC Assessment within EOT + 7 (+/- 2) unless Failure Earlier	15 (5.0)	8 (5.4)	23 (5.1)
All Randomized Subjects Excluded from Safety	3 (1.0)	1 (0.7)	4 (0.9)
No Study Drug Infusion	3 (1.0)	1 (0.7)	4 (0.9)
All Randomized Subjects Excluded from PK Population	10 (3.3)		
No Study Drug Infusion	3 (1.0)		
No Plasma and Urine PK Sampling for S-649266	10 (3.3)		

CFU = Colony forming unit, EOT = End of Treatment, GCP = Good Clinical Practice, ITT = Intent-to-Treat Population, ME = Microbiological Evaluable Population, Micro-ITT = Microbiological Intent-to-Treat Population, PK = Pharmacokinetic Concentration, TOC = Test of Cure

Percentage is calculated using the number of randomized subjects as the denominator.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.1.1.4]

(2) 被験者特性

Micro-ITT 集団での被験者特性を表 2.7.6.9-4 に示す.

Micro-ITT 集団での年齢の平均値は 62.0 歳 (範囲 : 18～93 歳)であり，65 歳以上の被験者の割合は 55.0% (204/371 例) であった．男性に比べて女性の割合がわずかに高く [女性 55.0%, (204/371 例)]，被験者の大部分が白人 [96.0% (356/371 例)] 及び非ヒスパニック又はラテン系 [98.4% (365/371 例)] であった．体重の平均値は 77.15 kg であり，70 kg 以上の割合は 65.2% (242/371 例) であった．Body mass index の平均値は 27.40 kg/m^2 であった．ベースライン時でのクレアチニンクリアランスによる腎障害の程度は，正常が 47.2% (175/371 例)，軽度が 32.1% (119/371 例)，中等度が 17.3% (64/371 例)，高度が 3.0% (11/371 例) であった．また，ベースラインでの診断は，腎盂腎炎を伴った cUTI 患者が 25.3% (94/371 例)，腎盂腎炎を伴わない cUTI 患者が 47.7% (177/371 例)，急性単純性腎盂腎炎患者が 27.0% (100/371 例) であった．疾患の重症度は，高度が 18.9% (70/371 例)，中等度が 71.2% (264/371 例)，軽度が 10.0% (37/371 例)であった. 急性単純性腎盂腎炎患者の割合及び疾患の重症度についてはセフィデロコル群と IPM/CS 群の間でわずかな差が認められたが，その他の被験者特性は投与群間で類似していた.

表 2.7.6.9-4 被験者特性 (Micro-ITT 集団)

	S-649266 (N = 252)	Imipenem/Cilastatin (N = 119)	Total (N = 371)
Age (years)			
N	252	119	371
Mean	62.3	61.3	62.0
Standard Deviation	16.10	18.48	16.88
Median	66.0	66.0	66.0
Minimum	18	18	18
Maximum	93	89	93
Age Group (n, %)			
< 65 years	113 (44.8)	54 (45.4)	167 (45.0)
>= 65 years	139 (55.2)	65 (54.6)	204 (55.0)
Gender (n, %)			
Male	119 (47.2)	48 (40.3)	167 (45.0)
Female	133 (52.8)	71 (59.7)	204 (55.0)
Race (n, %)			
White	241 (95.6)	115 (96.6)	356 (96.0)
Black or African American	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Asian	9 (3.6)	4 (3.4)	13 (3.5)
Native Hawaiian or Other Pacific	1 (0.4)	0	1 (0.3)
Ethnicity (n, %)			
Hispanic or Latino	5 (2.0)	1 (0.8)	6 (1.6)
Not Hispanic or Latino	247 (98.0)	118 (99.2)	365 (98.4)
Weight (kg)			
N	252	119	371
Mean	77.90	75.57	77.15
Standard Deviation	16.235	17.985	16.827
Median	78.00	73.00	76.20
Minimum	46.3	41.5	41.5
Maximum	145.6	151.0	151.0
Weight Group (n, %)			
< 70 kg	78 (31.0)	51 (42.9)	129 (34.8)
>= 70 kg	174 (69.0)	68 (57.1)	242 (65.2)
Height (cm)			
N	252	119	371
Mean	167.8	167.6	167.8
Standard Deviation	9.55	9.56	9.54
Median	168.0	168.0	168.0
Minimum	146	142	142
Maximum	193	191	193
Body Mass Index (kg/m^2)			
N	252	119	371
Mean	27.60	26.98	27.40
Standard Deviation	4.943	6.777	5.595
Median	26.96	25.76	26.53
Minimum	16.7	17.8	16.7
Maximum	44.9	62.0	62.0
Creatinine Clearance (mL/min) [a]			
N	250	119	369
Mean	80.74	78.18	79.92
Standard Deviation	31.084	31.894	31.327
Median	80.00	75.00	79.00
Minimum	23.0	25.0	23.0
Maximum	172.0	159.0	172.0

	S-649266 (N = 252)	Imipenem/Cilastatin (N = 119)	Total (N = 371)
Creatinine Clearance Dose Adjustment Group [a]			
>= 71	154 (61.1)	63 (52.9)	217 (58.5)
41 - 70	70 (27.8)	40 (33.6)	110 (29.6)
21 - 40	26 (10.3)	16 (13.4)	42 (11.3)
Creatinine Clearance Renal Grading Group (n, %) [a]			
> 80 (Normal)	124 (49.2)	51 (42.9)	175 (47.2)
> 50 - 80 (Mild)	78 (31.0)	41 (34.5)	119 (32.1)
30 - 50 (Moderate)	41 (16.3)	23 (19.3)	64 (17.3)
< 30 (Severe)	7 (2.8)	4 (3.4)	11 (3.0)
Clinical Diagnosis at Baseline (n, %)			
cUTI with/without Pyelonephritis	187 (74.2)	84 (70.6)	271 (73.0)
cUTI with Pyelonephritis	65 (25.8)	29 (24.4)	94 (25.3)
cUTI without Pyelonephritis	122 (48.4)	55 (46.2)	177 (47.7)
Acute Uncomplicated Pyelonephritis	65 (25.8)	35 (29.4)	100 (27.0)
Severity of Disease (n, %)			
Mild	26 (10.3)	11 (9.2)	37 (10.0)
Moderate	176 (69.8)	88 (73.9)	264 (71.2)
Severe	50 (19.8)	20 (16.8)	70 (18.9)
Duration of cUTI Diagnosis Prior to Randomization(days)			
N	252	119	371
Mean	2.4	2.4	2.4
Standard Deviation	4.87	3.93	4.59
Median	1.0	2.0	2.0
Minimum	1	1	1
Maximum	67	32	67
Reason for Complication of cUTI (n, %)			
Indwelling Urinary Catheter	45 (17.9)	17 (14.3)	62 (16.7)
Urinary Retention (Prostatic Hypertrophy)	16 (6.3)	4 (3.4)	20 (5.4)
Urinary Retention (Neurogenic Bladder)	57 (22.6)	35 (29.4)	92 (24.8)
Obstructive Uropathy	85 (33.7)	38 (31.9)	123 (33.2)
Azotemia	32 (12.7)	12 (10.1)	44 (11.9)
Baseline Fever (n, %)			
>= 38.0 C	88 (34.9)	38 (31.9)	126 (34.0)
< 38.0 C	164 (65.1)	81 (68.1)	245 (66.0)
Medical History (n, %) [b]			
No	19 (7.5)	7 (5.9)	26 (7.0)
Yes	233 (92.5)	112 (94.1)	345 (93.0)
Prior Infection History (n, %) [c]			
No	147 (58.3)	74 (62.2)	221 (59.6)
Yes	105 (41.7)	45 (37.8)	150 (40.4)
cUTI	79 (31.3)	32 (26.9)	111 (29.9)
Other Infection	32 (12.7)	15 (12.6)	47 (12.7)
Prior Antimicrobial Medication Status (n, %) [d]			
No	229 (90.9)	107 (89.9)	336 (90.6)
Yes	23 (9.1)	12 (10.1)	35 (9.4)
Treatment of UTI	17 (6.7)	11 (9.2)	28 (7.5)
Prophylaxis for UTI	4 (1.6)	2 (1.7)	6 (1.6)
Treatment of other infection	3 (1.2)	0	3 (0.8)
Number of Gram-negative Uropathogens more than 10^5 CFU/mL Isolated at Baseline (n, %)			
1	241 (95.6)	115 (96.6)	356 (96.0)
2	11 (4.4)	4 (3.4)	15 (4.0)
Number of Gram-negative Pathogens Isolated from both Urine Culture (more than 10^5 CFU/mL) and Blood Culture at Baseline (n, %)			
0	234 (92.9)	111 (93.3)	345 (93.0)

	S-649266 (N = 252)	Imipenem/Cilastatin (N = 119)	Total (N = 371)
1	18 (7.1)	8 (6.7)	26 (7.0)

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.
Baseline is defined as the last measurement prior to receipt of the first infusion of study drug. Baseline pathogens are determined from all specimens collected prior to the first infusion of study drug based on data from the central microbiology laboratory (if available).
[a] Creatinine clearance is calculated using the Cockcroft-Gault formula [((140 - age in years) × (actual weight in kg))/(72 × serum creatinine in mg/dL); multiply by 0.85 if female] based on data from the central laboratory.
[b] Significant medical conditions (eg, cancer, stroke, and myocardial infarction) occurring within the past 10 years.
[c] Prior history of cUTI or history of prior infections requiring antimicrobial treatment within the last 12 months.
[d] Prior antimicrobial therapy taken 2 weeks prior to randomization for cUTI or other infections.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 11-1]

Micro-ITT 集団でベースライン時に認められたグラム陰性菌の内訳を表 2.7.6.9-5 に示す. 最も多く認められた原因菌は *E.coli* [セフィデロコル群 60.3% (152/252 例), IPM/CS 群 66.4% (79/119 例)] であり, 続いて *K. pneumoniae* [セフィデロコル群 19.0% (48/252 例), IPM/CS 群 21.0% (25/119 例)] であった.

表 2.7.6.9-5 ベースライン時に認められたグラム陰性菌の内訳（Micro-ITT 集団）

Diagnosis Uropathogen*	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)
cUTI with or without Pyelonephritis	N' = 187	N' = 84
ESCHERICHIA COLI	96 (51.3)	51 (60.7)
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	42 (22.5)	20 (23.8)
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	17 (9.1)	3 (3.6)
PROTEUS MIRABILIS	14 (7.5)	2 (2.4)
ENTEROBACTER CLOACAE COMPLEX	9 (4.8)	1 (1.2)
MORGANELLA MORGANII	3 (1.6)	3 (3.6)
ENTEROBACTER CLOACAE	3 (1.6)	2 (2.4)
CITROBACTER FREUNDII	3 (1.6)	1 (1.2)
SERRATIA MARCESCENS	3 (1.6)	0
KLEBSIELLA	2 (1.1)	0
KLEBSIELLA OXYTOCA	1 (0.5)	1 (1.2)
CITROBACTER FREUNDII COMPLEX	1 (0.5)	0
ENTEROBACTER	1 (0.5)	0
ENTEROBACTER AEROGENES	1 (0.5)	0
PROVIDENCIA RETTGERI	0	2 (2.4)
ACINETOBACTER CALCOACETICUS-BAUMANNII COMPLEX	0	1 (1.2)
RAOULTELLA PLANTICOLA	0	1 (1.2)
Acute Uncomplicated Pyelonephritis	N' = 65	N' = 35
ESCHERICHIA COLI	56 (86.2)	28 (80.0)
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	6 (9.2)	5 (14.3)
PROTEUS MIRABILIS	3 (4.6)	0
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	1 (1.5)	2 (5.7)
ENTEROBACTER CLOACAE	1 (1.5)	0
Total	N' = 252	N' = 119
ESCHERICHIA COLI	152 (60.3)	79 (66.4)
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	48 (19.0)	25 (21.0)
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	18 (7.1)	5 (4.2)
PROTEUS MIRABILIS	17 (6.7)	2 (1.7)

Diagnosis Uropathogen*	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)
ENTEROBACTER CLOACAE COMPLEX	9 (3.6)	1 (0.8)
ENTEROBACTER CLOACAE	4 (1.6)	2 (1.7)
MORGANELLA MORGANII	3 (1.2)	3 (2.5)
CITROBACTER FREUNDII	3 (1.2)	1 (0.8)
SERRATIA MARCESCENS	3 (1.2)	0
KLEBSIELLA	2 (0.8)	0
KLEBSIELLA OXYTOCA	1 (0.4)	1 (0.8)
CITROBACTER FREUNDII COMPLEX	1 (0.4)	0
ENTEROBACTER	1 (0.4)	0
ENTEROBACTER AEROGENES	1 (0.4)	0
PROVIDENCIA RETTGERI	0	2 (1.7)
ACINETOBACTER CALCOACETICUS-BAUMANNII COMPLEX	0	1 (0.8)
RAOULTELLA PLANTICOLA	0	1 (0.8)

Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects who had the specified diagnosis.
Baseline pathogens are determined from all specimens collected prior to the first infusion of study drug.
* The Gram-negative uropathogens are based on data from the central microbiology laboratory (if available).

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.1.1.6.1]

2.7.6.9.2.2 有効性

(1) 主要評価項目

Micro-ITT 集団での時点ごとの臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの結果を表 2.7.6.9-6 に示す.

Micro-ITT 集団では，主要評価項目である TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率はセフィデロコル群で 72.6% (183/252 例)，IPM/CS 群で 54.6% (65/119 例) であった．調整済み群間差 (セフィデロコル −IPM/CS) は 18.58% (95%信頼区間：8.23%, 28.92%) であり，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた．群間差の 95%信頼区間の下限 (8.23%) が事前に設定した非劣性マージンである−20%を上回ったことから, セフィデロコルの IPM/CS に対する非劣性が示された．同様に，群間差の 95%信頼区間の下限は事前に設定した非劣性マージンである−15%も上回った．さらに，群間差の 95%信頼区間の下限は 0 も上回ったことから，セフィデロコルの IPM/CS に対する優越性を示唆する結果が得られた.

表 2.7.6.9-6　臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント (Micro-ITT 集団)

Time Point Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment				
Response	222 (88.1)	104 (87.4)	0.66	(-6.48, 7.79)
Failure	24 (9.5)	11 (9.2)		
Indeterminate	6 (2.4)	4 (3.4)		
End of Treatment				
Response	243 (96.4)	114 (95.8)	0.72	(-3.48, 4.92)
Failure	5 (2.0)	3 (2.5)		
Indeterminate	4 (1.6)	2 (1.7)		

Time Point Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Test of Cure				
Response	183 (72.6)	65 (54.6)	18.58	(8.23, 28.92)
Failure	54 (21.4)	46 (38.7)		
Indeterminate	15 (6.0)	8 (6.7)		
Follow-up				
Response	137 (54.4)	47 (39.5)	15.31	(4.69, 25.92)
Failure	92 (36.5)	49 (41.2)		
Indeterminate	23 (9.1)	23 (19.3)		

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.

[a] Treatment difference (S-649266 minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the responder rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis).

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 11-4]

感度分析として実施した ME 集団では，TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率はセフィデロコル群で 79.8% (182/228 例), IPM/CS 群で 61.3% (65/106 例) であり，調整済み群間差 (セフィデロコル − IPM/CS) は 19.35% (95%信頼区間：8.87%, 29.82%) であった (APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 11-5 参照). 群間差の 95%信頼区間の下限 (8.87%) は事前に設定した非劣性マージン (−20%及び−15%) 及び 0 を上回っており，Micro-ITT 集団での結果と同様の傾向が認められた.

(2) 副次評価項目

ベースライン時に最も多く認められた原因菌は *E.coli*，次いで *K. pneumoniae* であり，その他の原因菌は頻度が低かったため，原因菌別の細菌学的効果及び臨床効果での統計的な比較は行わなかった.

(A) EA，EOT 及び FUP 時の被験者ごとの臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント

Micro-ITT 集団では，EA 及び EOT 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率は投与群間で同程度であった (表 2.7.6.9-6 参照). FUP 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率はセフィデロコル群 [54.4% (137/252 例)] の方が IPM/CS 群 [39.5% (47/119 例)] よりも高く，調整済み群間差 (セフィデロコル − IPM/CS) は 15.31% (95% 信頼区間 : 4.69%, 25.92%) であり，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた.

(B) EA，EOT，TOC 及び FUP 時の原因菌別の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント

Micro-ITT 集団での時点ごとの主な原因菌 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*) 別の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの結果を表 2.7.6.9-7 に，すべての原因菌別の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの結果を表 2.7.6.9-22 に示す.

TOC 時の *E. coli* に対する臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率はセフィ

デロコル群 [74.0% (108/146 例)] の方が IPM/CS 群 [58.4% (45/77 例)] よりも高く，調整済み群間差 (セフィデロコル − IPM/CS) は 15.53% (95%信頼区間：2.42%, 28.64%) であり，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた．EA 及び EOT 時の *E. coli* に対する臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率は投与群間で同程度であった．FUP 時の *E. coli* に対する臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率はセフィデロコル群 [57.5% (84/146 例)] の方が IPM/CS 群 [40.3% (31/77 例)] よりも高く，調整済み群間差は 17.27% (95%信頼区間：3.70%, 30.85%) であり，統計学的に有意な差が認められた．

TOC 時の *K. pneumoniae* に対する臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率はセフィデロコル群 [73.9% (34/46 例)] の方が IPM/CS 群 [48.0% (12/25 例)] よりも高く，調整済み群間差は 25.91% (95%信頼区間 : 2.58%, 49.25%) であり，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた．EA 及び EOT 時の *K. pneumoniae* に対する臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率は投与群間で同程度であった．FUP 時の *K. pneumoniae* に対する臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率はセフィデロコル群 [56.5% (26/46 例)] の方が IPM/CS 群 [40.0% (10/25 例)] よりも高かった．

表 2.7.6.9-7　主な原因菌 (*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*P. mirabilis*) 別の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント (Micro-ITT 集団)

Gram-negative Uropathogen*	S-649266	Imipenem/Cilastatin		
Time Point	(N = 252)	(N = 119)	Treatment Comparison [a]	
Clinical and Microbiological Outcome	n (%)	n (%)	Difference (%)	95% CI
ESCHERICHIA COLI	N' = 146	N' = 77		
Early Assessment				
Response	131 (89.7)	72 (93.5)	-3.78	(-11.17, 3.61)
Failure	11 (7.5)	2 (2.6)		
Indeterminate	4 (2.7)	3 (3.9)		
End of Treatment				
Response	143 (97.9)	75 (97.4)	0.54	(-3.69, 4.78)
Failure	2 (1.4)	1 (1.3)		
Indeterminate	1 (0.7)	1 (1.3)		
Test of Cure				
Response	108 (74.0)	45 (58.4)	15.53	(2.42, 28.64)
Failure	29 (19.9)	26 (33.8)		
Indeterminate	9 (6.2)	6 (7.8)		
Follow-up				
Response	84 (57.5)	31 (40.3)	17.27	(3.70, 30.85)
Failure	46 (31.5)	31 (40.3)		
Indeterminate	16 (11.0)	15 (19.5)		
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	N' = 46	N' = 25		
Early Assessment				
Response	37 (80.4)	20 (80.0)	0.43	(-18.99, 19.86)
Failure	8 (17.4)	4 (16.0)		
Indeterminate	1 (2.2)	1 (4.0)		
End of Treatment				
Response	45 (97.8)	23 (92.0)	5.83	(-5.61, 17.27)
Failure	0	1 (4.0)		
Indeterminate	1 (2.2)	1 (4.0)		
Test of Cure				

Gram-negative Uropathogen*	S-649266	Imipenem/Cilastatin		
Time Point	(N = 252)	(N = 119)	Treatment Comparison [a]	
Clinical and Microbiological Outcome	n (%)	n (%)	Difference (%)	95% CI
Response	34 (73.9)	12 (48.0)	25.91	(2.58, 49.25)
Failure	10 (21.7)	12 (48.0)		
Indeterminate	2 (4.3)	1 (4.0)		
Follow-up				
Response	26 (56.5)	10 (40.0)	16.52	(-7.44, 40.48)
Failure	16 (34.8)	11 (44.0)		
Indeterminate	4 (8.7)	4 (16.0)		
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	N' = 15	N' = 4		
Early Assessment				
Response	14 (93.3)	3 (75.0)	18.33	
Failure	1 (6.7)	1 (25.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	13 (86.7)	4 (100.0)	-13.33	
Failure	2 (13.3)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	7 (46.7)	2 (50.0)	-3.33	
Failure	7 (46.7)	2 (50.0)		
Indeterminate	1 (6.7)	0		
Follow-up				
Response	4 (26.7)	1 (25.0)	1.67	
Failure	9 (60.0)	1 (25.0)		
Indeterminate	2 (13.3)	2 (50.0)		
PROTEUS MIRABILIS	N' = 13	N' = 1		
Early Assessment				
Response	10 (76.9)	1 (100.0)	-23.08	
Failure	2 (15.4)	0		
Indeterminate	1 (7.7)	0		
End of Treatment				
Response	12 (92.3)	1 (100.0)	-7.69	
Failure	0	0		
Indeterminate	1 (7.7)	0		
Test of Cure				
Response	9 (69.2)	0	69.23	
Failure	3 (23.1)	1 (100.0)		
Indeterminate	1 (7.7)	0		
Follow-up				
Response	7 (53.8)	0	53.85	
Failure	6 (46.2)	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin

Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects with the relevant pathogen.

* The Gram-negative uropathogens are based on data from the central microbiology laboratory (if available).

[a] Treatment difference: S-649266 minus IPM/CS. The 95% CIs (2-sided) of treatment difference are calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For pathogens with number of subjects less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.2.1.1.4]

(C) EA，EOT，TOC，FUP 時の被験者ごとの細菌学的効果

Micro-ITT 集団での被験者ごとの細菌学的効果の結果を表 2.7.6.9-8 に示す.

TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群 [73.0% (184/252 例)] の方が IPM/CS 群 [56.3% (67/119 例)] よりも高く，調整済み群間差 (セフィデロコル − IPM/CS) は 17.25% (95%信頼区間：6.92%, 27.58%) であり，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた．EA 及び EOT 時の細菌学的効果の菌消失率は投与群間で同程度であった．FUP 時の細菌学的効果の菌消失 (維持) 率はセフィデロコル群 [57.1% (144/252 例)] の方が IPM/CS 群 [43.7% (52/119 例)] よりも高く，調整済み群間差は 13.92% (95%信頼区間：3.21%, 24.63%) であり，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある差が認められた．

表 2.7.6.9-8 被験者ごとの細菌学的効果 (Micro-ITT 集団)

Time Point Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment				
Microbiological Eradication	232 (92.1)	108 (90.8)	1.28	(-4.83, 7.39)
Microbiological Failure	14 (5.6)	7 (5.9)		
Indeterminate	6 (2.4)	4 (3.4)		
End of Treatment				
Microbiological Eradication	244 (96.8)	114 (95.8)	1.10	(-3.04, 5.25)
Microbiological Failure	3 (1.2)	3 (2.5)		
Indeterminate	5 (2.0)	2 (1.7)		
Test of Cure				
Microbiological Eradication	184 (73.0)	67 (56.3)	17.25	(6.92, 27.58)
Microbiological Failure	53 (21.0)	44 (37.0)		
Indeterminate	15 (6.0)	8 (6.7)		
Follow-up				
Sustained Microbiological Eradication	144 (57.1)	52 (43.7)	13.92	(3.21, 24.63)
Microbiological Failure	84 (33.3)	42 (35.3)		
Indeterminate	24 (9.5)	25 (21.0)		

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.

[a] Treatment difference (S-649266 minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the eradication rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis).

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 11-8]

(D) EA，EOT，TOC，FUP 時の原因菌別の細菌学的効果

Micro-ITT 集団での時点ごとの主な原因菌 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*) 別の細菌学的効果の結果を表 2.7.6.9-9 に示す．

EA 及び EOT 時の *E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対する細菌学的効果の菌消失率は，いずれも投与群間で同程度であった．TOC 及び FUP 時の *E. coli* に対する細菌学的効果の菌消失率の調整済み群間差 (セフィデロコル − IPM/CS) はそれぞれ 16.77%及び 18.10%であり，特に TOC では，Micro-ITT 集団全体での結果と類似していた．TOC 及び FUP 時の *K. pneumoniae* に対する細菌学的効果の菌消失率の調整済み群間差はそれぞれ 23.00%及び 6.33%であった．以上より，*E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対する細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群の方が IPM/CS 群よりも一貫して高かった．

表 2.7.6.9-9 主な原因菌 (*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*P. mirabilis*) 別の細菌学的効果 (Micro-ITT 集団)

Gram-negative Uropathogen*	S-649266	Imipenem/Cilastatin		
Timepoint	(N = 231)	(N = 110)	Treatment Comparison [a]	
Microbiological Outcome	n (%)	n (%)	Difference (%)	95% CI
ESCHERICHIA COLI	N' = 152	N' = 79		
Early Assessment				
Eradication	141 (92.8)	75 (94.9)	-2.17	(-8.52, 4.18)
Persistence	7 (4.6)	0		
Indeterminate	4 (2.6)	4 (5.1)		
End of Treatment				
Eradication	150 (98.7)	77 (97.5)	1.22	(-2.69, 5.12)
Persistence	0	1 (1.3)		
Indeterminate	2 (1.3)	1 (1.3)		
Test of Cure				
Eradication	114 (75.0)	46 (58.2)	16.77	(3.90, 29.64)
Persistence	25 (16.4)	24 (30.4)		
Indeterminate	13 (8.6)	9 (11.4)		
Follow-up				
Sustained Eradication	91 (59.9)	33 (41.8)	18.10	(4.72, 31.48)
Persistence	22 (14.5)	17 (21.5)		
Recurrence	17 (11.2)	7 (8.9)		
Indeterminate	22 (14.5)	22 (27.8)		
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	N' = 48	N' = 25		
Early Assessment				
Eradication	43 (89.6)	22 (88.0)	1.58	(-13.81, 16.98)
Persistence	3 (6.3)	2 (8.0)		
Indeterminate	2 (4.2)	1 (4.0)		
End of Treatment				
Eradication	47 (97.9)	23 (92.0)	5.92	(-5.46, 17.29)
Persistence	0	1 (4.0)		
Indeterminate	1 (2.1)	1 (4.0)		
Test of Cure				
Eradication	36 (75.0)	13 (52.0)	23.00	(-0.10, 46.10)
Persistence	9 (18.8)	9 (36.0)		
Indeterminate	3 (6.3)	3 (12.0)		
Follow-up				
Sustained Eradication	28 (58.3)	13 (52.0)	6.33	(-17.71, 30.38)
Persistence	7 (14.6)	6 (24.0)		
Recurrence	6 (12.5)	0		
Indeterminate	7 (14.6)	6 (24.0)		
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	N' = 18	N' = 5		
Early Assessment				
Eradication	17 (94.4)	4 (80.0)	14.44	
Persistence	1 (5.6)	1 (20.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Eradication	16 (88.9)	5 (100.0)	-11.11	
Persistence	1 (5.6)	0		
Indeterminate	1 (5.6)	0		
Test of Cure				
Eradication	8 (44.4)	3 (60.0)	-15.56	
Persistence	8 (44.4)	2 (40.0)		

Gram-negative Uropathogen*	S-649266	Imipenem/Cilastatin		
Timepoint	(N = 231)	(N = 110)	Treatment Comparison [a]	
Microbiological Outcome	n (%)	n (%)	Difference (%)	95% CI
Indeterminate	2 (11.1)	0		
Follow-up				
Sustained Eradication	5 (27.8)	1 (20.0)	7.78	
Persistence	7 (38.9)	1 (20.0)		
Recurrence	1 (5.6)	0		
Indeterminate	5 (27.8)	3 (60.0)		
PROTEUS MIRABILIS	N' = 17	N' = 2		
Early Assessment				
Eradication	15 (88.2)	2 (100.0)	-11.76	
Persistence	1 (5.9)	0		
Indeterminate	1 (5.9)	0		
End of Treatment				
Eradication	16 (94.1)	2 (100.0)	-5.88	
Persistence	0	0		
Indeterminate	1 (5.9)	0		
Test of Cure				
Eradication	13 (76.5)	1 (50.0)	26.47	
Persistence	3 (17.6)	1 (50.0)		
Indeterminate	1 (5.9)	0		
Follow-up				
Sustained Eradication	11 (64.7)	0	64.71	
Persistence	3 (17.6)	1 (50.0)		
Recurrence	2 (11.8)	1 (50.0)		
Indeterminate	1 (5.9)	0		

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin

Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects with the relevant pathogen.

* The Gram-negative uropathogens are based on data from the central microbiology laboratory (if available).

[a] Treatment difference: S-649266 minus IPM/CS. The 95% CIs (2-sided) of treatment difference are calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For pathogens with number of subjects less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 11-9]

(E) EA，EOT，TOC，FUP 時の被験者ごとの臨床効果

Micro-ITT 集団での被験者ごとの臨床効果の結果を表 2.7.6.9-10 に示す.

TOC，EA 及び EOT 時の臨床効果の有効率は投与群間で同程度であった．TOC 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群で 89.7% (226/252 例)，IPM/CS 群で 87.4% (104/119 例) であった．FUP 時の臨床効果の有効率はセフィデロコル群 [81.3% (205/252 例)] の方が IPM/CS 群 [72.3% (86/119 例)] よりも高く，調整済み群間差 (セフィデロコル − IPM/CS) は 9.02% (95% 信頼区間：−0.37%, 18.41%) であった.

表 2.7.6.9-10 被験者ごとの臨床効果 (Micro-ITT 集団)

Time Point Clinical Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment				
Clinical Cure	228 (90.5)	108 (90.8)	-0.26	(-6.57, 6.05)
Clinical Failure	23 (9.1)	10 (8.4)		
Indeterminate	1 (0.4)	1 (0.8)		
End of Treatment				
Clinical Cure	247 (98.0)	118 (99.2)	-1.07	(-3.42, 1.29)
Clinical Failure	4 (1.6)	0		
Indeterminate	1 (0.4)	1 (0.8)		
Test of Cure				
Clinical Cure	226 (89.7)	104 (87.4)	2.39	(-4.66, 9.44)
Clinical Failure	14 (5.6)	8 (6.7)		
Indeterminate	12 (4.8)	7 (5.9)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	205 (81.3)	86 (72.3)	9.02	(-0.37, 18.41)
Clinical Failure	19 (7.5)	13 (10.9)		
Clinical Relapse	12 (4.8)	12 (10.1)		
Indeterminate	16 (6.3)	8 (6.7)		

CI = confidence interval, IPM/CS = Imipenem/Cilastatin

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.

[a] Treatment difference (S-649266 minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the responder rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis).

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 11-10]

(F) EA，EOT，TOC，FUP 時の原因菌別の臨床効果

Micro-ITT 集団での時点ごとの主な原因菌 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*) 別の臨床効果の結果を表 2.7.6.9-11 に示す.

TOC，EA 及び EOT 時の *E. coli* に対する臨床効果の有効率は投与群間で同程度であった. FUP 時の *E. coli* に対する臨床効果の有効率はセフィデロコル群の方が IPM/CS 群よりも高く，調整済み群間差 (セフィデロコル －IPM/CS) は 10.15%であった.

TOC，EA 及び EOT 時の *K. pneumoniae* に対する臨床効果の有効率は投与群間で同程度であった. FUP 時の *K. pneumoniae* に対する臨床効果の有効率はセフィデロコル群の方が IPM/CS 群よりも高く，調整済み群間差は 14.61%であった.

表 2.7.6.9-11 主な原因菌 (*E. coli*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*，*P. mirabilis*) 別の臨床効果 (Micro-ITT 集団)

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	S-649266 (N = 220) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 107) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
ESCHERICHIA COLI	N' = 146	N' = 77		
Early Assessment				
Clinical Cure	134 (91.8)	74 (96.1)	-4.32	(-10.53, 1.88)
Clinical Failure	11 (7.5)	2 (2.6)		
Indeterminate	1 (0.7)	1 (1.3)		
End of Treatment				
Clinical Cure	143 (97.9)	76 (98.7)	-0.76	(-4.18, 2.66)
Clinical Failure	2 (1.4)	0		
Indeterminate	1 (0.7)	1 (1.3)		
Test of Cure				
Clinical Cure	131 (89.7)	68 (88.3)	1.41	(-7.29, 10.12)
Clinical Failure	6 (4.1)	4 (5.2)		
Indeterminate	9 (6.2)	5 (6.5)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	121 (82.9)	56 (72.7)	10.15	(-1.53, 21.82)
Clinical Failure	8 (5.5)	8 (10.4)		
Clinical Relapse	5 (3.4)	7 (9.1)		
Indeterminate	12 (8.2)	6 (7.8)		
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	N' = 46	N' = 25		
Early Assessment				
Clinical Cure	38 (82.6)	22 (88.0)	-5.39	(-22.19, 11.41)
Clinical Failure	8 (17.4)	3 (12.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	46 (100.0)	25 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	41 (89.1)	21 (84.0)	5.13	(-11.82, 22.08)
Clinical Failure	3 (6.5)	3 (12.0)		
Indeterminate	2 (4.3)	1 (4.0)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	38 (82.6)	17 (68.0)	14.61	(-6.71, 35.92)
Clinical Failure	5 (10.9)	3 (12.0)		
Clinical Relapse	2 (4.3)	4 (16.0)		
Indeterminate	1 (2.2)	1 (4.0)		
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	N' = 15	N' = 4		
Early Assessment				
Clinical Cure	14 (93.3)	3 (75.0)	18.33	
Clinical Failure	1 (6.7)	1 (25.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	14 (93.3)	4 (100.0)	-6.67	
Clinical Failure	1 (6.7)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	11 (73.3)	3 (75.0)	-1.67	
Clinical Failure	4 (26.7)	1 (25.0)		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				

Uropathogen Timepoint Clinical Outcome	S-649266 (N = 220) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 107) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Sustained Clinical Cure	8 (53.3)	3 (75.0)	-21.67	
Clinical Failure	5 (33.3)	1 (25.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	2 (13.3)	0		
PROTEUS MIRABILIS	N' = 13	N' = 1		
Early Assessment				
Clinical Cure	11 (84.6)	1 (100.0)	-15.38	
Clinical Failure	2 (15.4)	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	13 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	13 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Clinical Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	11 (84.6)	1 (100.0)	-15.38	
Clinical Failure	0	0		
Clinical Relapse	2 (15.4)	0		
Indeterminate	0	0		

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin

Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects with the relevant pathogen. The uropathogens are based on data from the central microbiology laboratory, if possible.

[a] Treatment difference (S-649266 minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the cure rate between the two Treatment arms. The 95% CIs (2-sided) are calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For baseline pathogens with a frequency less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 11-11]

(G) ベースライン時の血液培養で分離された原因菌が尿路原因菌と同一であった被験者における細菌学的効果

Micro-ITT 集団で，ベースライン時の血液培養 (血流感染症) で分離された原因菌 (グラム陰性菌) が，投与前の尿路原因菌病原菌と同一であった被験者における細菌学的効果の結果を表 2.7.6.9-12 に示す.

尿路病原菌と同一菌の菌血症が認められた被験者は，セフィデロコル群 18 例，IPM/CS 群 8 例であった．EA における尿中の細菌学的効果の菌消失率は両群間で同程度であり，セフィデロコル群 88.9% (16/18 例) に対して，IPM/CS 群 87.5% (7/8 例) であった．EOT における尿中の細菌学的効果の菌消失率は，IPM/CS 群 (75.0%，6/8 例) に比べてセフィデロコル群 (88.9%，16/18 例) で高く，TOC においても同様であった [セフィデロコル群 55.6% (10/18 例), IPM/CS 群 37.5% (3/8 例)]．FU における菌消失持続率は，IPM/CS 群 (25.0%，2/8 例) に比べてセフィデロコル群 (50.0%，9/18 例) で高かった．なお，TOC 時には，血液培養の結果が一度陰性となった被験者では，血液培養は必須ではなかった.

表 2.7.6.9-12 ベースライン時の血液培養 (血流感染症) で分離された原因菌が，投与前の尿路原因菌病原菌と同一であった被験者における細菌学的効果 (Micro-ITT 集団)

Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 18) n (%)	IPM/CS (N = 8) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment				
Microbiological Eradication	16 (88.9)	7 (87.5)	1.10	
Microbiological Failure	0	1 (12.5)		
Indeterminate	2 (11.1)	0		
End of Treatment				
Microbiological Eradication	16 (88.9)	6 (75.0)	12.09	
Microbiological Failure	1 (5.6)	1 (12.5)		
Indeterminate	1 (5.6)	1 (12.5)		
Test of Cure				
Microbiological Eradication	10 (55.6)	3 (37.5)	15.38	
Microbiological Failure	6 (33.3)	4 (50.0)		
Indeterminate	2 (11.1)	1 (12.5)		
Follow-up				
Sustained Microbiological Eradication	9 (50.0)	2 (25.0)	21.43	
Microbiological Failure	8 (44.4)	5 (62.5)		
Indeterminate	1 (5.6)	1 (12.5)		

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin.
Percentage is calculated using the number of subjects, whose gram-negative pathogens isolated from blood culture are the same as uropathogen at baseline, in the column heading as the denominator.
[a] Treatment difference (cefiderocol minus IPM/CS) is the adjusted estimate of the difference in the eradication rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) are calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factor at baseline (cUTI with or without pyelonephritis vs. acute uncomplicated pyelonephritis). If the number of subjects is less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.2.2.1.3]

2.7.6.9.2.3 薬物動態

全ての投与群のセフィデロコルの血漿中濃度の平均値 (範囲) は，点滴開始前 (0～1 時間前) で 18.0 (0～147) μg/mL，点滴終了時 (0～0.25 時間前) で 141 (6.70～1930) μg/mL，点滴終了後 1 ± 0.5 時間で 70.2 (11.7～235) μg/mL であった (APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.4.1 参照).

全ての投与群 (N = 8) のセフィデロコルの尿中濃度の平均値 (範囲) は，点滴終了後 2 時間で 2710 (953～5520) μg/mL, 点滴終了後 6 時間で 1520 (336～4220) μg/mL であった (APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.4.2 参照).

2.7.6.9.2.4 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.9-13 に示す．いずれかの群で発現率 2%以上の有害事象を表 2.7.6.9-14，すべての有害事象発現率を表 2.7.6.9-23 に示す．副作用発現率を表 2.7.6.9-15 に示す.

有害事象は, セフィデロコル群では 40.7% (122/300 例) に 263 件, IPM/CS 群では 51.4% (76/148 例) に 185 件認められた．また，副作用はセフィデロコル群では 9.0% (27/300 例) に 39 件，IPM/CS 群では 11.5% (17/148 例) に 21 件認められた.

表 2.7.6.9-13 有害事象の概要

	S-649266 (N = 300)		Imipenem/Cilastatin (N = 148)		Total (N = 448)	
Adverse Event Category	Subjects n (%)	Events n'	Subjects n (%)	Events n'	Subjects n (%)	Events n'
AEs	122 (40.7)	263	76 (51.4)	185	198 (44.2)	448
Drug-related AEs	27 (9.0)	39	17 (11.5)	21	44 (9.8)	60
Death	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.2)	1
SAEs	14 (4.7)	23	12 (8.1)	17	26 (5.8)	40
Drug-related SAEs	1 (0.3)	1	1 (0.7)	1	2 (0.4)	2
Discontinuation Due to AEs	5 (1.7)	5	3 (2.0)	3	8 (1.8)	8
Discontinuation Due to Drug-related AEs	3 (1.0)	3	0	0	3 (0.7)	3

AEs = adverse events, SAEs = serious adverse events

Percentage is calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are defined as treatment-emergent.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 12-2]

有害事象では，最も多く認められた SOC 分類は胃腸障害 [セフィデロコル群で 11.7% (35/300 例)，IPM/CS 群で 18.2% (27/148 例)] であり，事象名としては下痢及び便秘が最も多く認められた．次に多く認められた SOC 分類は感染症および寄生虫症 [セフィデロコル群で 7.0% (21/300 例)，IPM/CS 群で 18.9% (28/148 例)] であり，事象名は様々であったが，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎はセフィデロコル群で 0.3% (1/300 例)，IPM/CS 群で 2.7% (4/148 例) に認められた．いずれかの群で発現率 2%以上の有害事象のうち，下痢，高血圧，便秘，注入部位疼痛，頭痛，悪心，低カリウム血症，腎嚢胞，不眠症，注入部位紅斑，上腹部痛，心不全，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び腟感染の発現率は，セフィデロコル群の方が IPM/CS 群よりも低く，咳嗽及び嘔吐の発現率は，セフィデロコル群の方が IPM/CS 群よりも高かった．

副作用では，最も多く認められた SOC 分類は胃腸障害 [セフィデロコル群で 3.0% (9/300 例)，IPM/CS 群で 3.4% (5/148 例)] であり，事象名としては上腹部痛，便秘，下痢，口内乾燥，口唇浮腫，悪心，口内炎及び嘔吐が認められた．このうち下痢，口唇浮腫及び嘔吐の発現率はセフィデロコル群の方が IPM/CS 群よりも低かった．

表 2.7.6.9-14 いずれかの群で発現率 2%以上の有害事象

- Preferred Term	セフィデロコル群 N=300	IPM/CS 群 N=148
Subjects with AEs	122 (40.7)	76 (51.4)
- 下痢	13 (4.3)	9 (6.1)
- 高血圧	13 (4.3)	8 (5.4)
- 便秘	10 (3.3)	6 (4.1)
- 注入部位疼痛	9 (3.0)	5 (3.4)
- 頭痛	7 (2.3)	8 (5.4)
- 悪心	7 (2.3)	6 (4.1)
- 咳嗽	7 (2.3)	1 (0.7)
- 嘔吐	6 (2.0)	2 (1.4)
- 低カリウム血症	5 (1.7)	4 (2.7)
- 腎嚢胞	4 (1.3)	5 (3.4)
- 不眠症	4 (1.3)	3 (2.0)
- 注入部位紅斑	3 (1.0)	3 (2.0)
- 上腹部痛	2 (0.7)	5 (3.4)
- 心不全	2 (0.7)	3 (2.0)
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	4 (2.7)
- 腟感染	1 (0.3)	3 (2.0)

例数 (%)

MedDRA/ver.19.0

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 12-3]

表 2.7.6.9-15 副作用発現率

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル群 N=300	IPM/CS 群 N=148
Subjects with Drug-Related AEs	27 (9.0)	17 (11.5)
心臓障害	0	1 (0.7)
- 頻脈	0	1 (0.7)
胃腸障害	9 (3.0)	5 (3.4)
- 上腹部痛	1 (0.3)	0
- 便秘	1 (0.3)	0
- 下痢	4 (1.3)	3 (2.0)
- 口内乾燥	1 (0.3)	0
- 口唇浮腫	0	1 (0.7)
- 悪心	3 (1.0)	1 (0.7)
- 口内炎	1 (0.3)	0
- 嘔吐	1 (0.3)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.7)	0
- 熱感	1 (0.3)	0
- 注入部位紅斑	1 (0.3)	0
- 注入部位疼痛	2 (0.7)	0
- 末梢性浮腫	2 (0.7)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.7)
- 肝機能異常	0	1 (0.7)
免疫系障害	1 (0.3)	0
- 薬物過敏症	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	4 (1.3)	6 (4.1)
- カンジダ尿	2 (0.7)	0
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	4 (2.7)
- 真菌感染	0	1 (0.7)
- 口腔カンジダ症	1 (0.3)	0
- 腟感染	0	1 (0.7)

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル群 N=300	IPM/CS 群 N=148
臨床検査	5 (1.7)	2 (1.4)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.7)
- 血中クレアチニン増加	0	1 (0.7)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.3)	1 (0.7)
- 肝酵素上昇	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0
- 筋肉痛	1 (0.3)	0
神経系障害	1 (0.3)	4 (2.7)
- 味覚異常	1 (0.3)	1 (0.7)
- 頭痛	0	3 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.0)	0
- 紅斑	1 (0.3)	0
- そう痒症	1 (0.3)	0
- 斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	0

例数 (%)
MedDRA/ver.19.0

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.3.2.2]

重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.9-16 に，高度な有害事象一覧を表 2.7.6.9-17 に示す.

高度な有害事象の発現率はセフィデロコル群で 2.0% (6/300 例)，IPM/CS 群で 3.4% (5/148 例) であった.

表 2.7.6.9-16　重症度別の有害事象発現率

Maximum Severity	S-649266 (N = 300) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 148) n (%)	Total (N = 448) n (%)
Subjects with AEs	122 (40.7)	76 (51.4)	198 (44.2)
Mild	77 (25.7)	36 (24.3)	113 (25.2)
Moderate	39 (13.0)	35 (23.6)	74 (16.5)
Severe	6 (2.0)	5 (3.4)	11 (2.5)

AEs = adverse events
Percentage is calculated using number of subjects in the column heading as the denominator. All AEs are treatment-emergent that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are included. Subjects experiencing more than 1 adverse event are only counted once to the most severe events. Adverse events with missing severity are counted as severe.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 12-4]

表 2.7.6.9-17 高度な有害事象一覧

Group Patient ID Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Date Started/Day Date Stopped/Day Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
S-649266						
[redacted] Female 5[redacted] WHITE 12	VT: DYSPNOE PT: 呼吸困難 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]/6 [redacted]/10 5	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	3
	VT: INDUCED BILATERAL PLEURAL EFFUSION PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	[redacted]/6 [redacted]/12 7	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	3
[redacted] Female 7[redacted] WHITE 11	VT: ANAEMIA PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	[redacted]/27 [redacted]/50 24	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	3, 4/BLOOD TRANSFUSION
	VT: MELENA PT: メレナ SOC: 胃腸障害	[redacted]/35 [redacted]/42 8	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	3
	VT: SUSPECTED GASTROINTESTINAL BLEEDING PT: 胃腸出血 SOC: 胃腸障害	[redacted]/36 [redacted]/49 14	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2
[redacted] Male 8[redacted] WHITE 9	VT: ELEVATED ALT PT: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	[redacted]/23	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERING/RESOLVING	3
	VT: ELEVATED AST PT: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	[redacted]/23	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERING/RESOLVING	3

Group Patient ID Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Date Started/Day Date Stopped/Day Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
[redacted] Male 7[redacted] WHITE 14	VT: GOUT ATTACK PT: 痛風 SOC: 代謝および栄養障害	[redacted]/4 [redacted]/8 5	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2
[redacted] Male 7[redacted] WHITE 6	VT: PNEUMONIA PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/6 [redacted]/24 19	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2
[redacted] Male 7[redacted] WHITE 7	VT: CARDIORESPIRATORY ARREST OFF UNKONOWN CAUSE PT: 心肺停止 SOC: 心臓障害	[redacted]/7 [redacted]/7 1	Yes/3 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	1
IPM/CS						
[redacted] Male 4[redacted] WHITE 7	VT: ABSCESS PT: 膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/7 [redacted]/7 1	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	3
	VT: SMALL BOWEL INJURY (DAMAGE) PT: 消化管損傷 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	[redacted]/13 [redacted]/13 1	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	3

Group Patient ID Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Date Started/Day Date Stopped/Day Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
[redacted] Female 6[redacted] WHITE 11	VT: BLEEDING FROM THE LOWER GASTROINTESTINAL TRACT PT: 下部消化管出血 SOC: 胃腸障害	[redacted]/24 [redacted]/34 11	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	1
[redacted] Female 2[redacted] WHITE 13	VT: WORSENING OF CONGENITAL RIGHT SIDE URETEROPELVIC JUNCTION DYSFUNCTION PT: 先天性尿管異常 SOC: 先天性、家族性および遺伝性障害	[redacted]/33 [redacted]/41 9	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2, 3
	VT: SECONDARY GRADE III HYDRONEPHROSIS PT: 水腎症 SOC: 腎および尿路障害	[redacted]/33 [redacted]/41 9	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2, 3
[redacted] Male 6[redacted] WHITE 14	VT: CLOSTRIDIUM DIFFICILE ACUTE COLITIS PT: クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/20 [redacted]/87 68	Yes/4, 6 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2

Group Patient ID Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Date Started/Day Date Stopped/Day Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
[redacted] Male 8[redacted] ASIAN 8	VT: PROSTATE ABSCESS PT: 前立腺膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/11 [redacted]/37 27	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2

AEs = adverse events, IPM/CS = imipenem/cilastatin, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term

AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent. Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.

[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.

死亡及び重篤な有害事象を含む.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Listing 16.2.3，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

セフィデロコル群の 1 例は心肺停止により死亡し，治験薬との因果関係は否定された.

重篤 (死亡例を含む) な有害事象発現率を表 2.7.6.9-18 に，重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.9-19 に示す.

重篤な有害事象の発現率はセフィデロコル群で 4.7% (14/300 例)，IPM/CS 群で 8.1% (12/148 例)，重篤な副作用の発現率はセフィデロコル群で 0.3% (1/300 例)，IPM/CS 群で 0.7% (1/148 例) であった(表 2.7.6.9-13). 最も発現率が高かった重篤な有害事象及び副作用はいずれもクロストリジウム･ディフィシレ大腸炎であり, 重篤な有害事象の発現率はセフィデロコル群 0.3% (1/300 例)，IPM/CS 群 1.4% (2/148 例)，重篤な副作用の発現率はセフィデロコル群 0.3% (1/300 例)，IPM/CS 群 0.7% (1/148 例) であった (APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 12-6 参照).

死亡例の詳細を表 2.7.6.9-24，その他の重篤な有害事象発現例の詳細を表 2.7.6.9-25 に示す.

表 2.7.6.9-18 重篤な有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル群 N=300	IPM/CS 群 N=148
Subjects with SAEs	14 (4.7)	12 (8.1)
血液およびリンパ系障害	2 (0.7)	0
- 貧血	1 (0.3)	0
- 出血性貧血	1 (0.3)	0
心臓障害	3 (1.0)	1 (0.7)
- 心不全	1 (0.3)	1 (0.7)
- 急性心不全	1 (0.3)	0
- 心肺停止	1 (0.3)	0
- 心筋虚血	1 (0.3)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.7)
- 先天性尿管異常	0	1 (0.7)
胃腸障害	2 (0.7)	2 (1.4)
- 下痢	1 (0.3)	1 (0.7)
- 十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0
- 下部消化管出血	0	1 (0.7)
- 上部消化管出血	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	0
- 発熱	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	1 (0.3)	0
- 胆嚢痛	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	5 (1.7)	6 (4.1)
- 膿瘍	0	1 (0.7)
- 回虫症	1 (0.3)	0
- 蜂巣炎	1 (0.3)	0
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	2 (1.4)
- 医療機器関連感染	0	1 (0.7)
- 肺炎	1 (0.3)	0
- 前立腺膿瘍	0	1 (0.7)
- 腎盂腎炎	0	1 (0.7)
- 腎膿瘍	1 (0.3)	0
- 尿路感染	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (1.4)
- アルコール中毒	0	1 (0.7)
- 消化管損傷	0	1 (0.7)

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル群 N=300	IPM/CS 群 N=148
臨床検査	1 (0.3)	1 (0.7)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0
- ヘマトクリット減少	0	1 (0.7)
神経系障害	0	1 (0.7)
- 虚血性脳卒中	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	3 (1.0)	2 (1.4)
- 急性腎障害	0	1 (0.7)
- 水腎症	0	1 (0.7)
- 閉塞性腎症	1 (0.3)	0
- 尿管結石症	1 (0.3)	0
- 尿路閉塞	1 (0.3)	0
外科および内科処置	1 (0.3)	0
- 尿道切開	1 (0.3)	0
血管障害	0	1 (0.7)
- 深部静脈血栓症	0	1 (0.7)

例数 (%)

MedDRA/ver.19.0

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 12-5]

表 2.7.6.9-19 重篤な有害事象一覧

Group Patient ID	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Date Started/Day Date Stopped/Day Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
S-649266						
[redacted]	VT: ANTEROSEPTAL INFARCTION OF UNKNOWN AGE PT: 心筋梗塞 SOC: 心臓障害	[redacted]/1 [redacted]/10 10	Yes/4 No	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2, 3
[redacted]	VT: OBSTRUCTIVE NEPHROPATHY PT: 閉塞性腎症 SOC: 腎および尿路障害	[redacted]/20 [redacted]/32 13	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2, 3
[redacted]	VT: ANAEMIA PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	[redacted]/27 [redacted]/50 24	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	3, 4/BLOOD TRANSFUSION
[redacted]	VT: URETHROTOMY PT: 尿道切開 SOC: 外科および内科処置	[redacted]/14 [redacted]/18 5	Yes/4 Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	1
[redacted]	VT: CELLULITIS OF RIGHT THIGH AND BACK PT: 蜂巣炎 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/30 [redacted]/47 18	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	1
[redacted]	VT: URINARY OBSTRUCTION PT: 尿路閉塞 SOC: 腎および尿路障害	[redacted]/15 [redacted]/18 4	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	3
[redacted]	VT: HEART FAILURE EXACERBATION PT: 心不全 SOC: 心臓障害	[redacted]/21 [redacted]/36 16	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2
	VT: PNEUMONIA (RIGHT LUNG) PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/21 [redacted]/36 16	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2
[redacted]	VT: CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS PT: クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/11 [redacted]/35 25	Yes/4 Yes	MILD/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2

Group Patient ID	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Date Started/Day Date Stopped/Day Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
[redacted]	VT: ASCARIASIS PT: 回虫症 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/38 [redacted]/43 6	Yes/4 Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2
	VT: URINARY TRACT INFECTION PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/38 [redacted]/48 11	Yes/4 Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2
	VT: HIGH LEVEL OF CREATINE KINASE PT: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 SOC: 臨床検査	[redacted]/38	Yes/4 Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	2
[redacted]	VT: CARDIORESPIRATORY ARREST OFF UNKONOWN CAUSE PT: 心肺停止 SOC: 心臓障害	[redacted]/7 [redacted]/7 1	Yes/3 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	1
[redacted]	VT: ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY PT: 急性心不全 SOC: 心臓障害	[redacted]/2 [redacted]/3 2	Yes/6 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	2
	VT: UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING. PT: 上部消化管出血 SOC: 胃腸障害	[redacted]/13 [redacted]/15 3	Yes/2, 4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2, 3
	VT: HEMORRHAGIC ANEMIA PT: 出血性貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	[redacted]/14	Yes/2, 4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERING/RESOLVING	2, 3
	VT: ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY. PT: 急性心不全 SOC: 心臓障害	[redacted]/14 [redacted]/26 13	Yes/2, 4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2
	VT: SECONDARY MIOCARDIAL ISCHEMIA PT: 心筋虚血 SOC: 心臓障害	[redacted]/14 [redacted]/26 13	Yes/2, 4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2
	VT: DUODENAL ULCER PT: 十二指腸潰瘍 SOC: 胃腸障害	[redacted]/14 [redacted]/22 9	Yes/2, 4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE	2, 3

Group Patient ID	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Date Started/Day Date Stopped/Day Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
[redacted]	VT: DIARRHOEA PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	[redacted]/21 [redacted]/21 1	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2
	VT: FEVER PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	[redacted]/23 [redacted]/24 2	Yes/4 Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	1
[redacted]	VT: KIDNEY ABSCESS PT: 腎膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/7 [redacted]/32 26	Yes/6 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	1
[redacted]	VT: ACUTE GALLBLADDER COLIC PT: 胆嚢痛 SOC: 肝胆道系障害	[redacted]/8 [redacted]/11 4	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2
[redacted]	VT: URETERAL STONE PT: 尿管結石症 SOC: 腎および尿路障害	[redacted]/13 [redacted]/50 38	Yes/4 Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	3
IPM/CS						
[redacted]	VT: ACUTE ALCOHOL INTOXICATION PT: アルコール中毒 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	[redacted]/17 [redacted]/18 2	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	1
[redacted]	VT: CARDIAC INSUFFICIENCY EXACERBATION PT: 心不全 SOC: 心臓障害	[redacted]/2 [redacted]/16 15	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2
[redacted]	VT: CUTI WITH PYELONEPHRITIS RELAPSE PT: 腎盂腎炎 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/23 [redacted]/27 5	Yes/4 Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2
[redacted]	VT: ABSCESS PT: 膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/7 [redacted]/7 1	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	3
	VT: SMALL BOWEL INJURY (DAMAGE) PT: 消化管損傷 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	[redacted]/13 [redacted]/13 1	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	3

Group Patient ID	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Date Started/Day Date Stopped/Day Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
[redacted]	VT: LOW HEMATOCRIT PT: ヘマトクリット減少 SOC: 臨床検査	[redacted]/5 [redacted]/7 3	Yes/6 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	3
	VT: ACUTE KIDNEY INJURY PT: 急性腎障害 SOC: 腎および尿路障害	[redacted]/13 [redacted]/21 9	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	3
	VT: DVT PT: 深部静脈血栓症 SOC: 血管障害	[redacted]/17 [redacted]/20 4	Yes/4, 6 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	3
	VT: LEFT PERCUTANEOUS NEPHROSTOMY TUBE INFECTION PT: 医療機器関連感染 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/25 [redacted]/35 11	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	3
[redacted]	VT: BLEEDING FROM THE LOWER GASTROINTESTINAL TRACT PT: 下部消化管出血 SOC: 胃腸障害	[redacted]/24 [redacted]/34 11	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	1
[redacted]	VT: ACUTE ISCHEMIC BRAIN STROKE/ PT: 虚血性脳卒中 SOC: 神経系障害	[redacted]/19 [redacted]/42 24	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2, 3
[redacted]	VT: DIARRHEA PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	[redacted]/12 [redacted]/24 13	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2
[redacted]	VT: WORSENING OF CONGENITAL RIGHT SIDE URETEROPELVIC JUNCTION DYSFUNCTION PT: 先天性尿管異常 SOC: 先天性、家族性および遺伝性障害	[redacted]/33 [redacted]/41 9	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2, 3
	VT: SECONDARY GRADE III HYDRONEPHROSIS PT: 水腎症 SOC: 腎および尿路障害	[redacted]/33 [redacted]/41 9	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2, 3
[redacted]	VT: CLOSTRIDIUM DIFFICILE ACUTE COLITIS PT: クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/20 [redacted]/87 68	Yes/4, 6 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2

Group Patient ID	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Date Started/Day Date Stopped/Day Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
[redacted]	VT: PROSTATE ABSCESS PT: 前立腺膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/11 [redacted]/37 27	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2
[redacted]	VT: DIARRHEA (CLOSTRIDIUM DIFFICILE) PT: クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/17 [redacted]/28 12	Yes/4 Yes	MODERATE/ RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/RESOLVED	2

AEs = adverse events, IPM/CS = imipenem/cilastatin, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term

AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.

[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.

死亡を含む.

TE が No の症例は集計表には含めなかった.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Listing 16 2.7.1]

(3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象発現率を表 2.7.6.9-20 に，中止に至った有害事象発現例一覧を表 2.7.6.9-21 に示す.

中止に至った有害事象の発現率は投与群間で同程度であり，明らかな傾向は認められなかった．また，中止に至った副作用は，下痢，薬物過敏症及び肝酵素上昇 (セフィデロコル群で各 1 例) であった.

中止に至った有害事象発現例の詳細を表 2.7.6.9-26 に示す.

表 2.7.6.9-20 中止に至った有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル群 N=300	IPM/CS 群 N=148
Subjects with AEs Leading to Discontinuation of Study Drug	5 (1.7)	3 (2.0)
心臓障害	1 (0.3)	1 (0.7)
- 心不全	0	1 (0.7)
- 心肺停止	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.3)	0
- 下痢	1 (0.3)	0
免疫系障害	1 (0.3)	0
- 薬物過敏症	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	1 (0.7)
- 膿瘍	0	1 (0.7)
- 肺炎	1 (0.3)	0
臨床検査	1 (0.3)	1 (0.7)
- ヘマトクリット減少	0	1 (0.7)
- 肝酵素上昇	1 (0.3)	0

例数 (%)
MedDRA/ver.19.0

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 12-7]

表 2.7.6.9-21　中止に至った有害事象発現例一覧

Group Patient ID Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Date Started/Day Date Stopped/Day Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
S-649266						
[redacted] Female 3[redacted] WHITE 8	VT: ELEVATION OF LIVER ENZIMES PT: 肝酵素上昇 SOC: 臨床検査	[redacted]/4 [redacted]/24 21	No/ Yes	MODERATE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	1
[redacted] Female 7[redacted] WHITE 1	VT: ALLERGY TO STUDY DRUG (ITCHING) PT: 薬物過敏症 SOC: 免疫系障害	[redacted]/1 [redacted]/1 1	No/ Yes	MODERATE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2
[redacted] Male 7[redacted] WHITE 6	VT: PNEUMONIA PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/6 [redacted]/24 19	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2
[redacted] Male 7[redacted] WHITE 7	VT: CARDIORESPIRATORY ARREST OFF UNKONOWN CAUSE PT: 心肺停止 SOC: 心臓障害	[redacted]/7 [redacted]/7 1	Yes/3 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	1

Group Patient ID Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Date Started/Day Date Stopped/Day Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
[redacted] Female 7[redacted] WHITE 2	VT: DIARRHOEA PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	[redacted]/2 [redacted]/2 1	No/ Yes	MODERATE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2
IPM/CS						
[redacted] Male 2[redacted] WHITE 2	VT: CARDIAC INSUFFICIENCY EXACERBATION PT: 心不全 SOC: 心臓障害	[redacted]/2 [redacted]/16 15	Yes/4 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	2
[redacted] Male 4[redacted] WHITE 7	VT: ABSCESS PT: 膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	[redacted]/7 [redacted]/7 1	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	3
[redacted] Female 4[redacted] BLACK OR AFRICAN AMERICAN 5	VT: LOW HEMATOCRIT PT: ヘマトクリット減少 SOC: 臨床検査	[redacted]/5 [redacted]/7 3	Yes/6 Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED	3

AEs = adverse events, IPM/CS = imipenem/cilastatin, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term

AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent. Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date

- AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
死亡及び重篤な有害事象を含む.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Listing 16.2.3，Listing 16.2.5，Listing 16 2.7.1]

(4) 特に注目すべき有害事象

(A) 抗生物質関連の有害事象

(a) *C. difficile* 関連の有害事象

セフィデロコル群で 1 例，IPM/CS 群で 5 例に認められ，いずれも回復した．

セフィデロコル群では，重篤なクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (治験薬と関連あり，軽度) が 1 例に認められた．

IPM/CS 群ではクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (治験薬と関連あり，中等度) が 2 例，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (治験薬と関連あり，中等度) 及び重篤なクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (治験薬と関連なし，高度) が 1 例，重篤なクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 (治験薬と関連あり，中等度) が 1 例，治験中止後にクロストリジウム・ディフィシレ感染 (治験薬と関連なし，軽度) が 1 例に認められた．

(b) 下痢

下痢 (基本語) の発現率はセフィデロコル群で 4.3% (13/300 例), IPM/CS 群で 6.1% (9/148 例) であり，いずれの症例も回復した．

セフィデロコル群では，重篤な下痢 (治験薬と関連なし) が 1 例，中止に至った下痢 (治験薬と関連あり) が 1 例に認められた．全体で治験薬と関連のある下痢は 4 例，治験薬と関連のない下痢は 9 例に認められた．また，軽度が 9 例，中等度が 4 例に認められた．

IPM/CS 群では，重篤な下痢 (治験薬と関連なし) が 1 例に認められた．全体で治験薬と関連のある下痢は 3 例，治験薬と関連のない下痢は 6 例に認められた．また，軽度が 4 例，中等度が 5 例に認められた．

さらに，報告用語に下痢が含まれていた事象 (基本語はクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎) が IPM/CS 群で 2 例に認められた．このうち 1 例は重篤で，いずれも中等度で治験薬と関連ありと判断された．

(B) β-ラクタム系抗生物質で予測される有害事象

セフィデロコルはセファロスポリン系抗生物質であるため，セフィデロコルの安全性プロファイルは，セファロスポリン系抗生物質の既知の安全性プロファイルから予測可能と考えられる．β-ラクタム系抗生物質は一般的に安全であると考えられているが，重篤な過敏症，痙攣発作及び骨髄抑制などの副作用が報告されている．

(a) 発疹及び過敏症

発疹の発現率はセフィデロコル群で 1.7% (5/300 例) であり，IPM/CS 群では認められなかった．いずれの事象も軽度で，治療が必要であり，4 例は治験期間中に回復した．

また，斑状皮疹及び斑状丘疹状皮疹がセフィデロコル群で各 1 例 [0.3% (1/300 例)] に認められた．いずれの事象も治療が必要であり，治験期間中に回復した．

過敏症の発現率はセフィデロコル群で 0.3% (1/300 例) であり，IPM/CS 群では認められなかった．当該事象は治験薬と関連ありと判断され，発疹又は全身症状は伴わなかった．

当該事象のため治験薬投与が中止された.

重篤な発疹及び過敏症関連の有害事象は認められなかった.

(b) 痙攣発作及びてんかん

痙攣発作及びてんかん関連の有害事象の発現率はセフィデロコル群で 0.3% (1/300 例) であり，IPM/CS 群では認められなかった．非重篤なてんかん (治験薬と関連なし) がセフィデロコル群で 1 例 (てんかんの病歴あり) に認められた.

(c) 肝機能関連の有害事象 (肝機能に関する生化学的検査及び凝固検査を含む)

肝機能関連の有害事象は，治験実施計画書で規定した以下の基準に該当する事象と定義した.

a AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超

b. AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超，又は AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) が測定されている場合は PT-INR が 1.5 超

c. AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超で，肝炎や過敏症に適合する症状や徴候を伴う (疲労，悪心，嘔吐，右上腹部の疼痛又は圧痛，黄疸，発熱，発疹，5%を超える好酸球増加など)

肝機能関連の有害事象発現率は，セフィデロコル群で 0.7% (2/300 例)，IPM/CS 群で 0.7% (1/148 例) であった．Hy's law 又は薬剤誘発性肝障害に関する基準に該当する被験者は認められなかった.

AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超であった被験者はセフィデロコル群で 4 例 (うち 2 例は肝機能関連の有害事象の基準に該当)，IPM/CS 群で 1 例 (肝機能関連の有害事象の基準に該当) 認められた.

PT-INR が 1.5 超であった被験者の割合はセフィデロコル群で 6.7% (20/300 例)，IPM/CS 群で 2.0% (3/148 例) であり，セフィデロコル群の方が IPM/CS 群よりも高かった.

セフィデロコル群では，PT-INR が 1.5 超であった 20 例のうち，13 例がビタミン K 拮抗薬，1 例がダビガトランエテキシラート，1 例がリバーロキサバンを抗凝固療法又は血栓症予防のため併用していた．抗凝固療法を受けていた 15 例のうち，13 例はベースライン時の PT-INR が 1.5 超であり，2 例はベースライン時の PT-INR が 1.5 未満で，治験期間中の PT-INR が 1.5 超であった．抗凝固療法を受けていなかった 5 例のうち，2 例では PT-INR の 1.5 超への増加は一過性かつ無治療で回復し，3 例では PT-INR の 1.5 超への増加は FUP 時のみ認められた．いずれの被験者でも，PT-INR の 1.5 超への増加は臨床的に重要なトランスアミナーゼ増加，その他の臨床検査値異常又は有害事象を伴わなかった.

IPM/CS 群では，PT-INR が 1.5 超であった 3 例のうち，2 例がビタミン K 拮抗薬を併用しており，1 例では PT-INR の 1.5 超への増加は一過性かつ無治療で回復した.

以上より，PT-INR が 1.5 超であった被験者の割合の投与群間の不均衡は，抗凝固療法の

併用により説明できると考えられた.

(d) 骨髄抑制

治験期間中に骨髄抑制を示唆する原因不明の貧血又は臨床検査値の有害事象は認められなかった.

(C) セフィデロコル特有の検討事項

(a) 甲状腺機能検査異常関連の有害事象

甲状腺機能検査異常関連の有害事象はセフィデロコル群で 4 例 (血中甲状腺刺激ホルモン増加, 甲状腺機能亢進症, サイロキシン減少及び甲状腺機能低下症が各 1 例), IPM/CS 群で 1 例 (血中甲状腺刺激ホルモン増加) に認められた. これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された.

甲状腺機能関連の臨床検査値では, トリヨードチロニン, 甲状腺刺激ホルモン又はサイロキシンの変化量に投与群間で臨床的及び生化学的に意味のある差は認められなかった.

(b) 鉄との親和性が高い抗生物質が鉄代謝へ及ぼす影響を探索するための鉄輸送/代謝 (ヘプシジン) の評価

セフィデロコル群の 1 例に認められた鉄欠乏性貧血を除き, 鉄代謝関連の有害事象は認められなかった. トランスフェリン飽和度, 総鉄結合能, ヘモグロビン, ヘマトクリット又はヘプシジン 25 の推移に投与群間で明らかな差は認められなかった.

(5) 臨床検査

臨床検査について, 投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった.

(6) バイタルサイン及び心電図

バイタルサインについて, 投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった.

QTcF 間隔又はその他の心電図パラメータについて, セフィデロコルによる臨床的に重要な影響は認められなかった.

2.7.6.9.3 結論

有効性の主要評価項目である TOC 時の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイントの有効率は, セフィデロコル群で 72.6%, IPM/CS 群で 54.6%であり, 調整済み群間差 (セフィデロコル − IPM/CS) は 18.58% (95%信頼区間 : 8.23%, 28.92%) であった. 群間差の 95%信頼区間の下限 (8.23%) が事前に設定した非劣性マージンである−20%及び−15%を上回り, さらに, 群間差の 95%信頼区間の下限が 0 を上回ったことから, セフィデロコルの IPM/CS に対する非劣性が検証されると共に, 優越性を示唆する結果が得られた. なお, 感度分析として実施した ME 集団を対象とした解析の結果は, 主たる解析対象集団 (Micro-ITT 集団) の結果と同様の傾向を示した.

セフィデロコルの忍容性は全体的に良好であり，セフィデロコル群及び IPM/CS 群ではいずれも 90%を超える被験者が治験薬の投与を完了した．有害事象，副作用及び重篤な有害事象の発現率は，IPM/CS 群と比較しセフィデロコル群で低かった．死亡例はセフィデロコル群のみで 1 例 (0.3%) 認められたが，治験薬との因果関係は否定された．また，セフィデロコルの安全性プロファイルは β-ラクタム系抗生物質で予測されるものであり，予測できない安全性の問題は認められなかった．

以上より，セフィデロコル 2 g の 8 時間間隔の投与は多剤耐性グラム陰性菌感染のリスクがある cUTI (腎盂腎炎合併の有無は問わない) 又は急性単純性腎盂腎炎の患者に対して有効であり，安全性及び忍容性も良好であることが示された．

2.7.6.9.4 付録

表 2.7.6.9-22 原因菌別の臨床効果と細菌学的効果の複合エンドポイント (Micro-ITT 集団)

Gram-negative Uropathogen* Time Point Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
ESCHERICHIA COLI	N' = 146	N' = 77		
Early Assessment				
Response	131 (89.7)	72 (93.5)	-3.78	(-11.17, 3.61)
Failure	11 (7.5)	2 (2.6)		
Indeterminate	4 (2.7)	3 (3.9)		
End of Treatment				
Response	143 (97.9)	75 (97.4)	0.54	(-3.69, 4.78)
Failure	2 (1.4)	1 (1.3)		
Indeterminate	1 (0.7)	1 (1.3)		
Test of Cure				
Response	108 (74.0)	45 (58.4)	15.53	(2.42, 28.64)
Failure	29 (19.9)	26 (33.8)		
Indeterminate	9 (6.2)	6 (7.8)		
Follow-up				
Response	84 (57.5)	31 (40.3)	17.27	(3.70, 30.85)
Failure	46 (31.5)	31 (40.3)		
Indeterminate	16 (11.0)	15 (19.5)		

Gram-negative Uropathogen* Time Point Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	N' = 46	N' = 25		
Early Assessment				
Response	37 (80.4)	20 (80.0)	0.43	(-18.99, 19.86)
Failure	8 (17.4)	4 (16.0)		
Indeterminate	1 (2.2)	1 (4.0)		
End of Treatment				
Response	45 (97.8)	23 (92.0)	5.83	(-5.61, 17.27)
Failure	0	1 (4.0)		
Indeterminate	1 (2.2)	1 (4.0)		
Test of Cure				
Response	34 (73.9)	12 (48.0)	25.91	(2.58, 49.25)
Failure	10 (21.7)	12 (48.0)		
Indeterminate	2 (4.3)	1 (4.0)		
Follow-up				
Response	26 (56.5)	10 (40.0)	16.52	(-7.44, 40.48)
Failure	16 (34.8)	11 (44.0)		
Indeterminate	4 (8.7)	4 (16.0)		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	N' = 15	N' = 4		
Early Assessment				
Response	14 (93.3)	3 (75.0)	18.33	
Failure	1 (6.7)	1 (25.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	13 (86.7)	4 (100.0)	-13.33	
Failure	2 (13.3)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	7 (46.7)	2 (50.0)	-3.33	
Failure	7 (46.7)	2 (50.0)		
Indeterminate	1 (6.7)	0		
Follow-up				
Response	4 (26.7)	1 (25.0)	1.67	
Failure	9 (60.0)	1 (25.0)		
Indeterminate	2 (13.3)	2 (50.0)		

Gram-negative Uropathogen* Time Point Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
PROTEUS MIRABILIS	N' = 13	N' = 1		
Early Assessment				
Response	10 (76.9)	1 (100.0)	-23.08	
Failure	2 (15.4)	0		
Indeterminate	1 (7.7)	0		
End of Treatment				
Response	12 (92.3)	1 (100.0)	-7.69	
Failure	0	0		
Indeterminate	1 (7.7)	0		
Test of Cure				
Response	9 (69.2)	0	69.23	
Failure	3 (23.1)	1 (100.0)		
Indeterminate	1 (7.7)	0		
Follow-up				
Response	7 (53.8)	0	53.85	
Failure	6 (46.2)	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
ENTEROBACTER CLOACAE COMPLEX	N' = 5	N' = 1		
Early Assessment				
Response	4 (80.0)	0	80.00	
Failure	1 (20.0)	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	5 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	3 (60.0)	1 (100.0)	-40.00	
Failure	2 (40.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	3 (60.0)	1 (100.0)	-40.00	
Failure	2 (40.0)	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
ENTEROBACTER CLOACAE	N' = 3	N' = 1		
Early Assessment				
Response	2 (66.7)	1 (100.0)	-33.33	
Failure	1 (33.3)	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	2 (66.7)	1 (100.0)	-33.33	
Failure	1 (33.3)	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	2 (66.7)	1 (100.0)	-33.33	
Failure	1 (33.3)	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	1 (33.3)	1 (100.0)	-66.67	
Failure	2 (66.7)	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* Time Point Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
ESCHERICHIA COLI, PROTEUS MIRABILIS	N' = 3	N' = 1		
Early Assessment				
Response	3 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	3 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	3 (100.0)	0	100.00	
Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	2 (66.7)	0	66.67	
Failure	1 (33.3)	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
CITROBACTER FREUNDII	N' = 3	N' = 0		
Early Assessment				
Response	3 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	3 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	3 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	2 (66.7)	0		
Failure	1 (33.3)	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* Time Point Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
MORGANELLA MORGANII	N' = 2	N' = 2		
Early Assessment				
Response	2 (100.0)	1 (50.0)	50.00	
Failure	0	1 (50.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	2 (100.0)	2 (100.0)	0.00	
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	2 (100.0)	1 (50.0)	50.00	
Failure	0	1 (50.0)		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	2 (100.0)	1 (50.0)	50.00	
Failure	0	1 (50.0)		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
ENTEROBACTER CLOACAE COMPLEX, ESCHERICHIA COLI	N' = 2	N' = 0		
Early Assessment				
Response	2 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	2 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	1 (50.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	1 (50.0)	0		
Follow-up				
Response	0	0		
Failure	2 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
KLEBSIELLA	N' = 2	N' = 0		
Early Assessment				
Response	2 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	1 (50.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	1 (50.0)	0		
Test of Cure				
Response	1 (50.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	1 (50.0)	0		
Follow-up				
Response	1 (50.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	1 (50.0)	0		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
SERRATIA MARCESCENS	N' = 2	N' = 0		
Early Assessment				
Response	2 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	2 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	2 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	1 (50.0)	0		
Failure	1 (50.0)	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* Time Point Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
ENTEROBACTER CLOACAE, PSEUDOMONAS AERUGINOSA	N' = 1	N' = 1		
Early Assessment				
Response	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	0	1 (100.0)	-100.0	
Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	0	0		
Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	1 (100.0)		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
ESCHERICHIA COLI, MORGANELLA MORGANII	N' = 1	N' = 1		
Early Assessment				
Response	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	1 (100.0)	0	100.00	
Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	1 (100.0)	0	100.00	
Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
KLEBSIELLA OXYTOCA	N' = 1	N' = 1		
Early Assessment				
Response	1 (100.0)	0	100.00	
Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	1 (100.0)	1 (100.0)	0.00	
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen*	S-649266	Imipenem/Cilastatin		
Time Point	(N = 252)	(N = 119)	------Treatment	Comparison [a]----
Clinical and Microbiological Outcome	n (%)	n (%)	Difference (%)	95% CI
CITROBACTER FREUNDII COMPLEX	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	0	0		
Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
ENTEROBACTER	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
ENTEROBACTER AEROGENES	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	0	0		
Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
ENTEROBACTER CLOACAE COMPLEX, KLEBSIELLA PNEUMONIAE	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen*	S-649266	Imipenem/Cilastatin		
Time Point	(N = 252)	(N = 119)	------Treatment	Comparison [a]----
Clinical and Microbiological Outcome	n (%)	n (%)	Difference (%)	95% CI
ENTEROBACTER CLOACAE COMPLEX, PROTEUS MIRABILIS	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	0	0		
Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
KLEBSIELLA PNEUMONIAE, PSEUDOMONAS AERUGINOSA	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	0	0		
Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* Time Point Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
PSEUDOMONAS AERUGINOSA, SERRATIA MARCESCENS	N' = 1	N' = 0		
Early Assessment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	1 (100.0)	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	0	0		
Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	0	0		
Failure	1 (100.0)	0		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen*	S-649266	Imipenem/Cilastatin		
Time Point	(N = 252)	(N = 119)	------Treatment	Comparison [a]----
Clinical and Microbiological Outcome	n (%)	n (%)	Difference (%)	95% CI
PROVIDENCIA RETTGERI	N' = 0	N' = 2		
Early Assessment				
Response	0	1 (50.0)		
Failure	0	1 (50.0)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	0	2 (100.0)		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	0	1 (50.0)		
Failure	0	1 (50.0)		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	0	1 (50.0)		
Failure	0	1 (50.0)		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
ACINETOBACTER CALCOACETICUS-BAUMANNII COMPLEX	N' = 0	N' = 1		
Early Assessment				
Response	0	1 (100.0)		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	0	0		
Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	0	0		
Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		
Follow-up				
Response	0	0		
Failure	0	1 (100.0)		
Indeterminate	0	0		

Gram-negative Uropathogen* / Time Point / Clinical and Microbiological Outcome	S-649266 (N = 252) n (%)	Imipenem/Cilastatin (N = 119) n (%)	------Treatment Difference (%)	Comparison [a]---- 95% CI
CITROBACTER FREUNDII, RAOULTELLA PLANTICOLA	N' = 0	N' = 1		
Early Assessment				
Response	0	1 (100.0)		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Response	0	1 (100.0)		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	0		
Test of Cure				
Response	0	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	1 (100.0)		
Follow-up				
Response	0	0		
Failure	0	0		
Indeterminate	0	1 (100.0)		

CI = confidence interval, IPM/CS = imipenem/cilastatin
Percentage is calculated using N' as the denominator, where N' is the number of subjects with the relevant pathogen.
* The Gram-negative uropathogens are based on data from the central microbiology laboratory (if available).
[a] Treatment difference: S-649266 minus IPM/CS. The 95% CIs (2-sided) of treatment difference are calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For pathogens with number of subjects less than 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.2.1.1.4]

表 2.7.6.9-23 有害事象発現率

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル群 N=300	IPM/CS 群 N=148
Subjects with AEs	122 (40.7)	76 (51.4)
血液およびリンパ系障害	4 (1.3)	2 (1.4)
- 貧血	1 (0.3)	1 (0.7)
- 出血性貧血	1 (0.3)	0
- 鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	0
- 脾腫	0	1 (0.7)
- 血小板増加症	1 (0.3)	0
心臓障害	7 (2.3)	7 (4.7)
- 狭心症	0	1 (0.7)
- 心房細動	1 (0.3)	0
- 徐脈	1 (0.3)	1 (0.7)
- 心不全	2 (0.7)	3 (2.0)
- 急性心不全	1 (0.3)	0
- 心肺停止	1 (0.3)	0
- 心筋虚血	1 (0.3)	0
- 動悸	0	1 (0.7)
- 洞性徐脈	2 (0.7)	0
- 頻脈	0	1 (0.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.7)
- 先天性尿管異常	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	0	2 (1.4)
- 耳鳴	0	1 (0.7)
- 回転性めまい	0	1 (0.7)
内分泌障害	2 (0.7)	0
- 甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	0
- 甲状腺機能低下症	1 (0.3)	0
眼障害	1 (0.3)	0
- 結膜炎	1 (0.3)	0
胃腸障害	35 (11.7)	27 (18.2)
- 腹痛	2 (0.7)	0
- 上腹部痛	2 (0.7)	5 (3.4)
- 便秘	10 (3.3)	6 (4.1)
- 下痢	13 (4.3)	9 (6.1)
- 憩室	1 (0.3)	0
- 腸憩室	1 (0.3)	0
- 口内乾燥	1 (0.3)	0
- 十二指腸潰瘍	1 (0.3)	0
- 消化不良	0	1 (0.7)
- 胃炎	1 (0.3)	1 (0.7)
- 胃腸出血	1 (0.3)	0
- 舌炎	0	1 (0.7)
- 口唇浮腫	0	1 (0.7)
- 下部消化管出血	0	1 (0.7)
- メレナ	2 (0.7)	0
- 悪心	7 (2.3)	6 (4.1)
- 慢性膵炎	0	1 (0.7)
- 肛門周囲痛	0	1 (0.7)
- 口内炎	1 (0.3)	1 (0.7)
- 上部消化管出血	1 (0.3)	0
- 嘔吐	6 (2.0)	2 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (7.3)	11 (7.4)
- 投与部位疼痛	0	1 (0.7)

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル群 N=300	IPM/CS 群 N=148
- カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.7)
- 胸痛	1 (0.3)	0
- 熱感	1 (0.3)	0
- 注入部位紅斑	3 (1.0)	3 (2.0)
- 注入部位炎症	0	1 (0.7)
- 注入部位疼痛	9 (3.0)	5 (3.4)
- 注入部位そう痒感	0	1 (0.7)
- 注射部位疼痛	1 (0.3)	1 (0.7)
- 注射部位静脈炎	1 (0.3)	0
- 末梢性浮腫	4 (1.3)	1 (0.7)
- 末梢腫脹	1 (0.3)	1 (0.7)
- 発熱	3 (1.0)	1 (0.7)
- 血管穿刺部位血腫	1 (0.3)	0
肝胆道系障害	6 (2.0)	3 (2.0)
- 胆嚢炎	2 (0.7)	0
- 慢性胆嚢炎	1 (0.3)	0
- 胆石症	1 (0.3)	0
- 胆嚢痛	1 (0.3)	0
- 肝嚢胞	1 (0.3)	0
- 肝機能異常	0	1 (0.7)
- 肝病変	0	1 (0.7)
- 脂肪肝	1 (0.3)	0
- 肝腫大	0	1 (0.7)
免疫系障害	1 (0.3)	0
- 薬物過敏症	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	21 (7.0)	28 (18.9)
- 膿瘍	0	1 (0.7)
- ダニ皮膚炎	1 (0.3)	0
- 急性副鼻腔炎	2 (0.7)	0
- 回虫症	1 (0.3)	0
- 無症候性細菌尿	0	1 (0.7)
- カンジダ感染	0	1 (0.7)
- カンジダ尿	3 (1.0)	2 (1.4)
- 蜂巣炎	2 (0.7)	1 (0.7)
- 慢性Ｃ型肝炎	1 (0.3)	0
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.3)	4 (2.7)
- クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.7)
- 結膜炎	0	1 (0.7)
- 膀胱炎	1 (0.3)	0
- 医療機器関連感染	0	1 (0.7)
- 真菌感染	0	1 (0.7)
- 皮膚真菌感染	0	1 (0.7)
- 胃腸炎	0	1 (0.7)
- 帯状疱疹	0	1 (0.7)
- インフルエンザ	1 (0.3)	1 (0.7)
- 鼻咽頭炎	0	2 (1.4)
- 口腔カンジダ症	1 (0.3)	0
- 口腔ヘルペス	0	1 (0.7)
- 咽頭炎	1 (0.3)	1 (0.7)
- 肺炎	2 (0.7)	2 (1.4)
- 前立腺膿瘍	0	1 (0.7)
- 腎盂腎炎	0	1 (0.7)
- 腎膿瘍	1 (0.3)	0
- 気道感染	1 (0.3)	1 (0.7)
- ウイルス性気道感染	1 (0.3)	0

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル群 N=300	IPM/CS 群 N=148
- 皮膚カンジダ	0	1 (0.7)
- 上気道感染	1 (0.3)	0
- 尿路感染	1 (0.3)	0
- 腟感染	1 (0.3)	3 (2.0)
- 外陰部腟カンジダ症	2 (0.7)	2 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	3 (2.0)
- アルコール中毒	0	1 (0.7)
- 消化管損傷	0	1 (0.7)
- 橈骨骨折	0	1 (0.7)
- 創傷	1 (0.3)	0
臨床検査	15 (5.0)	4 (2.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.0)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.7)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)	0
- 血中クレアチニン増加	0	2 (1.4)
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0
- 血中カリウム減少	1 (0.3)	0
- 血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.3)	1 (0.7)
- Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.3)	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (1.7)	1 (0.7)
- ヘマトクリット減少	0	1 (0.7)
- 肝酵素上昇	1 (0.3)	0
- 尿中赤血球陽性	1 (0.3)	0
- サイロキシン減少	1 (0.3)	0
- 体重増加	1 (0.3)	0
- 白血球数増加	1 (0.3)	0
- 尿中白血球陽性	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	12 (4.0)	9 (6.1)
- 食欲減退	1 (0.3)	1 (0.7)
- 脱水	0	2 (1.4)
- 糖尿病	0	1 (0.7)
- 水分過負荷	1 (0.3)	0
- 耐糖能障害	1 (0.3)	0
- 痛風	1 (0.3)	0
- 高カリウム血症	1 (0.3)	0
- 低カルシウム血症	1 (0.3)	1 (0.7)
- 低血糖	1 (0.3)	1 (0.7)
- 低カリウム血症	5 (1.7)	4 (2.7)
- 低蛋白血症	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.7)	2 (1.4)
- 関節痛	0	1 (0.7)
- 背部痛	1 (0.3)	0
- 筋骨格痛	1 (0.3)	0
- 筋肉痛	1 (0.3)	0
- 四肢痛	1 (0.3)	0
- 側弯症	0	1 (0.7)
- 変形性脊椎症	1 (0.3)	1 (0.7)
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 (0.3)	2 (1.4)
- 副腎腺腫	0	1 (0.7)
- 腎血管筋脂肪腫	0	1 (0.7)
- 子宮平滑筋腫	1 (0.3)	0
神経系障害	10 (3.3)	14 (9.5)
- 頚腕症候群	1 (0.3)	0
- 浮動性めまい	0	2 (1.4)

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル群 N=300	IPM/CS 群 N=148
- 味覚異常	1 (0.3)	1 (0.7)
- てんかん	1 (0.3)	0
- 頭痛	7 (2.3)	8 (5.4)
- 虚血性脳卒中	0	1 (0.7)
- 片頭痛	1 (0.3)	0
- 神経根障害	0	1 (0.7)
- 振戦	0	1 (0.7)
- 三叉神経痛	0	1 (0.7)
精神障害	6 (2.0)	5 (3.4)
- 不安	0	1 (0.7)
- 不眠症	4 (1.3)	3 (2.0)
- 落ち着きのなさ	2 (0.7)	1 (0.7)
腎および尿路障害	17 (5.7)	13 (8.8)
- 急性腎障害	0	1 (0.7)
- 膀胱憩室	1 (0.3)	0
- 膀胱壁肥厚	1 (0.3)	0
- 膀胱痙縮	1 (0.3)	0
- 膀胱壁石灰化	1 (0.3)	0
- 排尿困難	0	1 (0.7)
- 血尿	3 (1.0)	2 (1.4)
- 水腎症	2 (0.7)	1 (0.7)
- 腎腫大	0	1 (0.7)
- 腎炎	1 (0.3)	0
- 腎結石症	3 (1.0)	1 (0.7)
- 閉塞性腎症	1 (0.3)	0
- 腎嚢胞	4 (1.3)	5 (3.4)
- 腎障害	0	1 (0.7)
- 腎不全	0	1 (0.7)
- 尿管結石症	2 (0.7)	0
- 尿道狭窄	1 (0.3)	0
- 尿閉	0	1 (0.7)
- 尿路閉塞	1 (0.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.3)	0
- 良性前立腺肥大症	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (4.0)	7 (4.7)
- 咳嗽	7 (2.3)	1 (0.7)
- 発声障害	1 (0.3)	0
- 呼吸困難	3 (1.0)	0
- 鼻出血	0	1 (0.7)
- 口腔咽頭痛	1 (0.3)	1 (0.7)
- 胸水	3 (1.0)	1 (0.7)
- 胸膜炎	0	1 (0.7)
- 肺うっ血	0	1 (0.7)
- 呼吸窮迫	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	11 (3.7)	4 (2.7)
- 湿疹	0	1 (0.7)
- 紅斑	1 (0.3)	1 (0.7)
- 光線過敏性反応	1 (0.3)	0
- 痒疹	0	1 (0.7)
- そう痒症	1 (0.3)	1 (0.7)
- 発疹	5 (1.7)	0
- 斑状皮疹	1 (0.3)	0
- 斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)	0
- 皮膚刺激	1 (0.3)	0
外科および内科処置	1 (0.3)	0

System Organ Class - Preferred Term	セフィデロコル群 N=300	IPM/CS 群 N=148
- 尿道切開	1 (0.3)	0
血管障害	14 (4.7)	8 (5.4)
- 深部静脈血栓症	0	1 (0.7)
- 血液溢出	1 (0.3)	0
- 高血圧	13 (4.3)	8 (5.4)
- 低血圧	1 (0.3)	0

例数 (%)

MedDRA/ver.19.0

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Table 14.3.2.1]

表 2.7.6.9-24　　死亡例の詳細

セフィデロコル群

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 7[redacted] White 7	VT: CARDIORESPIRATORY ARREST OF UNKONOWN CAUSE PT: 心肺停止 SOC: 心臓障害	7 7 1	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	1
[併用薬・併用療法]* ramipril, lamotrigine, salutec, lercanidipine hydrochloride, atorvastatin calcium, paracetamol, ibuprofen, enoxaparin sodium, insulin human, oxazepam, madopar, alprazolam, acetylsalicylic acid						
[病歴] 糖尿病，糖尿病網膜症，脳血管障害，高脂血症，慢性腎臓病，脳梗塞，てんかん，良性前立腺肥大症，高血圧，錐体外路障害，認知症，イレウス，試験開腹及び癒着剥離						
[経過] 投与開始日（1 日目） 7 日目	治験に登録．治験薬投与開始． 治験薬投与終了．同日 [redacted]:[redacted]，被験者は心肺停止を発症した．心肺蘇生を実施したが被験者は [redacted]:[redacted] に死亡が確認された．剖検は実施されず，死亡原因は不明であった．					
[担当医師コメント] 治験責任医師は，心肺停止の重症度は高度で治験薬又は治験手順との関連性はないと判断した．治験薬に関連する患者からの訴えはなく，身体所見が認められることなく治験薬を 6 日間投与されていたことから，治験薬との関連性はないと報告された． 死亡は急性の心血管イベントによるものと思われた．						
[治験依頼者の見解] 患者の病歴は糖尿病，高血圧，慢性腎不全，高脂血症，脳血管疾患／脳卒中であり，病歴から別の原因が示唆される．治験薬との関連性はおそらくないと判断した．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.1，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1，Listing 16.2.7.2]

表 2.7.6.9-25　その他の重篤な有害事象発現例の詳細

セフィデロコル群

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 6[redacted] White 7	VT: ANTEROSEPTAL INFARCTION OF UNKNOWN AGE PT: 心筋梗塞 SOC: 心臓障害	1 10 10	Yes/ 4/ No	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2, 3
	VT: LEFT FOREARM HAEMATOMA POST VENIPUNCTURE PT: 血管穿刺部位血腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	10 35 26	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	1
[併用薬・併用療法]* perindopril erbumine, atorvastatin calcium, clopidogrel bisulfate, glibenclamide, paynocil, heparin, sterofundin ISO, bactrim [*sic*], ciprofloxacin lactate, bisoprolol fumarate						
[病歴] 高血圧，高脂血症，2 型糖尿病，恥骨上式前立腺摘除及び良性前立腺肥大症						
[経過] 投与 1 日前　被験者は複雑性尿路感染のため泌尿器科に入院した．この入院の前，被験者は虚弱感を訴え，体温は 37.5°C であった．被験者は胸痛，動悸又は下肢の浮腫を有さず，その時点では虚脱状態であることは否定された．排尿困難又は排尿に関する他の問題点は認められなかった． 投与開始日 (1 日目)　治験に登録．治験薬投与開始．被験者は同意文書に署名し，無作為化割付け前に心筋梗塞を発現し，その後セフィデロコルを静脈内投与された．被験者のスクリーニング時の心電図で異常所見が認められ，前壁中隔梗塞の可能性が考えられた．入院中及び治験薬投与開始後，被験者の症状は改善したが虚弱感が残った． 7 日目　治験薬投与終了．追加検査のため被験者は内科に移動した．同日，被験者は治験実施計画書に準じ治験薬投与を完了した．再度，心電図検査を実施し，側壁梗塞に該当する異常所見が認められた．前壁中隔 ST 上昇心筋梗塞 (発症時期不明，Killip I 群) が認められた． 9 日目　被験者は冠動脈造影検査のため転院した．被験者は心電図検査で，陳旧性前側壁心筋梗塞の可能性が高いと考えられた．心エコー像で不明瞭な心尖部中隔運動低下を認め，左室駆出率は 57%であった．血中トロポニン T は 0.184 であった (基準値及び単位不明) ．血圧は 130/70 mm Hg，心拍数は 65 bpm であり発熱は認められなかった．冠動脈造影で冠動脈対角枝の二次分枝に 90%及び 99%の狭窄が認められた．各障害部位に薬剤溶出性ステント (Coroflex® ISAR) による経皮的冠動脈インターベンションを実施した．主要な動脈に有意な狭窄はなく，左室駆出率は 55%であった．処置は問題なく終了した．入院中の他の治療薬は clopidogrel bisulfate，bisoprolol fumarate，heparin 及び paynocil であった． 10 日目　心筋梗塞は回復したと考えられた．被験者の心機能は安定状態にあり，退院した．退院時，被験者は臨床的に良好であったが，心電図は異常のままであった．						
[担当医師コメント] 治験責任医師は，心筋梗塞の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．						
[治験依頼者の見解] 心筋梗塞は無作為化割付け前に発現しており，治験薬との関連性はないと判断した．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.

[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 7[redacted] White 3	VT: OBSTRUCTIVE NEPHROPATHY PT: 閉塞性腎症 SOC: 腎および尿路障害	20 32 13	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2, 3
[併用薬・併用療法]* gentamicin, ampicillin sodium, unacid [*sic*], amlodipine, mesalazine, saccharomyces boulardii, etamsilate, erythrocytes, sodium chloride, glucose, electrolytes NOS						
[病歴] 前立腺癌，前立腺放射線療法，高血圧，小腸炎，関節損傷，関節形成，貧血，前庭障害及び尿路感染						
[経過] 投与開始日（1 日目）　治験に登録．治験薬投与開始． 3 日目　治験薬投与終了．グラム陽性菌の検査が陽性であり除外基準に抵触した．グラム陽性菌の尿培養結果に基づき治験薬投与を中止したが，治験は継続した．治験薬の最終投与は，当該事象が発現する前であった． 20 日目　FUP 時に頻尿，尿閉，虚弱感及び発熱のない倦怠感が報告され，被験者は閉塞性尿路疾患及び閉塞性腎症のため入院した．腹部超音波検査で閉塞性腎症及び両側の水腎症が認められた．膀胱留置カテーテル挿入，輸液負荷後に多尿状態が認められた．被験者は頻尿に悩んでいて収集バッグを使用しない時は頻繁に排尿しなければならないと報告した．同日の臨床検査結果は，クレアチニン 8.96 mg/dL (基準値 0.7～1.2 mg/dL)，GFR 10 mL/min 未満 (基準値不明)，Hgb 4.6 mmol/L (基準値 8.5～11 mmol/L)，BUN 170 mg/dL (基準値 18～55 mg/dL) であった． 21 日目　貧血のため 3 単位を輸血した． 31 日目　クレアチニンは 1.39 mg/dL 及び GFR は 51 mL/min であった．入院中，高窒素血症のパラメータも徐々に低下した． 32 日目　閉塞性腎症は回復したと考えられ，被験者は退院した．					
[担当医師コメント] 治験責任医師は，閉塞性腎症の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．						
[治験依頼者の見解] 前立腺癌の病歴から別の原因が示唆される．治験責任医師に同意し，盲検下での治験薬投与及び治験手順との関連性はないと判断した．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Female 7[redacted] White 11	VT: ANAEMIA PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	27 50 24	Yes/ 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	3, 4/BLOOD TRANSFUSION
	VT: CANDIDA ALBICANS URINARY INFECTION PT: カンジダ尿 SOC: 感染症および寄生虫症	34	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	1
	VT: MELENA PT: メレナ SOC: 胃腸障害	35 42 8	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	3
	VT: SUSPECTED GASTROINTESTINAL BLEEDING PT: 胃腸出血 SOC: 胃腸障害	36 49 14	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2

[併用薬・併用療法]*

dabigatran etexilate, bisoprolol fumarate, glyceryl trinitrate, etoricoxib, enalapril maleate, insulin detemir, clonidine, insulin aspart, enoxaparin sodium, sodium chloride, octreotide acetate, alanine with arginine/aspartic acid/CA

[病歴]

急性心筋梗塞，心房粗動，頚動脈硬化症，脳血管障害，慢性閉塞性肺疾患，糖尿病，甲状腺腫，高血圧，リンパ浮腫，僧帽弁閉鎖不全症，筋骨格痛，変形性関節症，心電図再分極異常，網膜症及び尿路感染

[経過]

投与開始日 (1 日目)	治験に登録．治験薬投与開始．臨床検査結果は，Hgb 11.6 g/dL (基準値 12.0～16.0 g/dL) 及び Hct 38% (基準値 35%～45%) であった．
11 日目	治験薬投与終了．
27 日目	FUP のため来院した際の採血で，貧血 (測定結果不明) が認められた．
33 日目	貧血のため入院し，入院によって併用被疑薬である dabigatran etexilate 及び etoricoxib の投与を中断した．
34 日目	胃内視鏡検査で幽門の多発性びらん及び静脈の拡張が認められた．治療のために輸血された．臨床検査結果は，RBC 2.80 × 10^6/μL (基準値 3.7～5.1 × 10^6/μL)，Hgb 6.6 g/dL (基準値 11.7～16 g/dL), Hct 21.4% (基準値 36%～48%) 及び血小板 169 × 10^6/mL (基準値 150～400 × 10^6/mL) であった．
35 日目	メレナが認められた (非重篤な有害事象)．
36 日目	原因不明の出血が疑われ腹部 CT スキャンが実施されたが，胃腸出血は認められなかった．消化管出血予防のため octreotide acetate の投与を開始した (開始日不明)．
42 日目	Hgb 低下 (測定結果不明) のため胃内視鏡検査が実施され，幽門洞部位に，活動性の出血を認めない静脈拡張が 2 箇所に認められた．メレナ及び貧血は十二指腸びらんによるものと治験責任医師は考えた．同日，メレナは回復した．
43 日目	中央測定機関での検査結果は，Hgb 8.0 g/dL 及び Hct 27%であった．
50 日目	施設で実施された臨床検査結果は，RBC 3.76 × 10^6/μL，Hgb 8.7 g/dL，Hct 27.8%及び血小板 289 × 10^6/mL であった．同日，貧血は回復したと考えられ，被験者は全体的に良好な状態で退院した．

[担当医師コメント] 治験責任医師は，貧血の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．治験責任医師は，貧血及びメレナは dabigatran etexilate 及び etoricoxib に関連すると考えた．
[治験依頼者の見解] 治験責任医師に同意し，貧血の事象には併用薬の dabigatran etexilate 及び etoricoxib が関連し，S-649266，imipenem/cilastatin 及び治験手順との関連性はないと判断した．

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 6[redacted] White 7	VT: URETHROTOMY PT: 尿道切開 SOC: 外科および内科処置	14 18 5	Yes/ 4/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: BLADDER SPAM PT: 膀胱痙縮 SOC: 腎および尿路障害	15 17 3	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
[併用薬・併用療法]* mesalazine, telmisartan, acetylsalicylic acid, nadroparin calcium, alprazolam, ceftibuten, levofloxacin, bencyclane						
[病歴] 潰瘍性大腸炎，大腸ポリープ切除，高血圧クリーゼ，高血圧，アレルギー性鼻炎，経尿道的前立腺摘除，尿道狭窄，良性前立腺肥大症及び尿路感染						
[経過] 投与 11 日前　被験者は尿道狭窄症を発現し，恥骨上膀胱瘻造設術が実施された. 投与開始日 (1 日目)　治験に登録．治験薬投与開始. 7 日目　治験薬投与終了. 14 日目　尿道狭窄症の治療で予定していた尿道切開のため被験者は入院した. 同日の臨床検査結果は，WBC が $11.2 \times 10^3/\mu L$ (基準値 $4 \sim 9 \times 10^3/\mu L$) であった. 15 日目　尿道狭窄症に対して待機的尿道切開及び恥骨上膀胱瘻の除去が実施された. 18 日目　事象は回復したと考えられ，被験者は退院した.						
[担当医師コメント] 治験責任医師は，尿道切開の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した.						
[治験依頼者の見解] 被験者には，尿道狭窄症に対して待機的尿道切開及び恥骨上膀胱瘻の除去が実施された．これは待機的処置であり，治験薬との関連性はない．尿道狭窄症及び前立腺肥大症の病歴から，別の原因が示唆される.						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 5[redacted] White 8	VT: CELLULITIS OF RIGHT THIGH AND BACK PT: 蜂巣炎 SOC: 感染症および寄生虫症	30 47 18	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	1
[併用薬・併用療法]* baclofen, macrogol 3350, thomapyrin N, acetylsalicylic acid, citalopram hydrobromide, tizanidine hydrochloride, oxybutynin hydrochloride, potassium chloride, glatiramer acetate, metoprolol tartrate, D-mannose, ondansetron, enoxaparin sodium, paracetamol, ibuprofen, primaxin, gentamicin, pip/tazo, sodium chloride						
[病歴] 多発性硬化症，筋痙直，無力症，寝たきり，徐脈，膀胱カテーテル留置，全身性炎症反応症候群，うつ病，神経因性腸，水腎症，神経因性膀胱，低カリウム血症，高血圧，浮腫，トロポニン増加，脂漏，頭痛，食物アレルギー，正色素性正球性貧血，便秘，肺血症，蜂巣炎，尿路性敗血症及び尿路感染						
[経過] 投与開始日（1 日目） 8 日目 29 日目 30 日目 31 日目 37 日目 44 日目 47 日目	治験に登録．治験薬投与開始． 治験薬投与終了． 恥骨上のカテーテルを交換した．夜間，99.8°F の軽度の発熱及び臀部の赤色部位が認められた． 体温は 99.1ºF，尿は透明で沈殿物はなく，臀部の赤色部位はすでに認められなかった． 体温が 102.5ºF に上昇し，被験者は応急処置室に移動し，UTI 並びに右大腿及び背部の蜂巣炎と診断された．臨床検査結果は，WBC 13.0 × 1000/mm^3 (基準値 4.8～10.8 × 1000/mm^3) であった．カテーテル検体の尿検査は，試験紙法で潜血強陽性，白血球エステラーゼ中等度陽性，尿沈渣では RBC 25～50/HPF (基準値 0～2/HPF); 及び WBC 50～75/HPF (基準値 0～4/HPF) が認められた．尿は亜硝酸塩陽性で，ブドウ糖，ビリルビン，細菌，結晶，腎上皮細胞及び酵母は陰性であった．カテーテル検体の尿培養で *Pseudomonas aeruginosa*，*Enterococcus faecalis*，*Streptococcus equisimilis* 及び *Candida albicans* が認められた．治験責任医師は，Foley カテーテル交換が UTI 及び発熱症状を繰り返す原因であると考え，治験薬との関連性はないと判断した．当該事象に対する治療は実施されなかった． 被験者は本院から退院し，抗生剤静脈内投与療法を完了するために療養施設に移動した． 被験者は治験責任医師の診療を受け，経過良好であった． 被験者は最後の抗生剤を静脈内投与され，蜂巣炎は回復したと判断された．					
[担当医師コメント] 治験責任医師は，蜂巣炎の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．						
[治験依頼者の見解] 多発性硬化症を有する寝たきりの被験者であり，腎盂腎炎を伴わない UTI 治療のため，治験薬投与を完了した．被験者は数週間後に恥骨上のカテーテルが交換され，その後 UTI が再発し，大腿及び背部の蜂巣炎が発現した．治験責任医師は，カテーテルの交換が原因と考えられる UTI は重篤な有害事象から除外した．本患者集団での蜂巣炎はまれなものではない．治験責任医師に同意し，治験薬との関連性はないと判断した．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4,

Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 8[redacted] White 9	VT: WORSENING OF HYPERKALEMIA PT: 高カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	6 6 1	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: URINARY OBSTRUCTION PT: 尿路閉塞 SOC: 腎および尿路障害	15 18 4	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	3
	VT: HYDRONEPHROSIS LEFT KIDNEY PT: 水腎症 SOC: 腎および尿路障害	17 19 3	No/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	3
	VT: HYDRONEPHROSIS OF RIGHT KIDNEY PT: 水腎症 SOC: 腎および尿路障害	17 19 3	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	3
	VT: POOR APPETITE PT: 食欲減退 SOC: 代謝および栄養障害	21 32 12	No/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2, 3
	VT: ELEVATED ALT PT: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	23	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERING/RESOLVING	3
	VT: ELEVATED AST PT: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	23	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERING/RESOLVING	3
	VT: ELEVATED GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE PT: γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	23	No/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	1
[併用薬・併用療法]* armodafinil, tamsulosin hydrochloride, metoprolol tartrate, leflunomide, lisinopril, bumetanide, duloxetine hydrochloride, dabigatran etexilate mesilate, colecalciferol, prednisone, finasteride, magnesium, hydroxychloroquine sulfate, simvastatin, calcium, acetylsalicylic acid, esomeprazole magnesium, ferrous sulfate, vitamin B complex, sodium polystyrene sulfonate, carbohydrates NOS with fats NOS/minera, levofloxacin, vancomycin, fluconazole, amphotericin B, silver nitrate						

[病歴]
うっ血性心不全，耳管機能障害，嗜眠，慢性閉塞性肺疾患，貧血，歩行障害，心房細動，徐脈，睡眠時無呼吸症候群，良性前立腺肥大症，不整脈，変形性関節症，心臓ペースメーカー挿入，腎不全，リウマチ性多発筋痛，混合性難聴，冠動脈疾患，肺高血圧症，高脂血症，心房粗動，肥満，うつ病，高血圧，胃食道逆流性疾患，脊柱変形，出血性素因，内出血発生の増加傾向，手根管症候群，膝関節形成，心カテーテル検査，高ナトリウム血症，慢性腎臓病，トロポニン増加，皮膚潰瘍，血尿，尿閉，膀胱障害，膀胱憩室，足変形，胆石症，高カリウム血症，動脈硬化症，末梢性浮腫，急性腎障害，インフルエンザ，尿路感染及び腎結石症

[経過]

投与開始日 (1 日目)	治験に登録．治験薬投与開始．
9 日目	治験薬投与終了．同日の臨床検査結果は BUN 28 mg/dL (基準値 7～22 mg/dL)，クレアチニン 1.39 mg/dL (基準値 0.4～1.2 mg/dL)，hs-CRP 4.9 mg/L (基準値 0.0～3.0 mg/L) 及び WBC 8600/μL (基準値 3.5～11.0/μL) であった．尿検査結果は，試験紙法で蛋白 30 mg/dL，白血球エステラーゼ反応陰性，尿沈渣で尿 WBC なし及び尿 RBC 3～5/HPF であった．
15 日目	被験者が来院し，経口摂取の低下が被験者の妻を介して明らかになった．安全性臨床検査の結果は，BUN 56 mg/dL，クレアチニン 2.27 mg/dL，hs-CRP 26.5 mg/L 及び WBC 6400/μL であった．尿検査結果は，試験紙法で蛋白 300 mg/dL，白血球エステラーゼ強陽性，尿沈渣で尿 WBC 10～15/HPF 及び尿 RBC 30～49/HPF であった．被験者は慢性腎臓病が悪化していることを伝えた．治験責任医師は，腎臓病専門医に相談するように被験者を指導した．腎臓病専門医は評価のため救急処置室に行くよう被験者を指導した．
17 日目	被験者は腎機能異常による尿路閉塞のため入院し，水分補給を受けた．腎超音波検査で軽度～中等度の左側水腎症，軽度の右側水腎症，約 800 mL の膀胱拡張及び軽度の腎結石症の可能性が認められた．
18 日目	カテーテルを交換し新しいカテーテルを挿入する際，1000 mL の尿が回収された．尿の酵母菌検査が陽性であった．
19～21 日目	fluconazole が投与された．
21～25 日目	amphotericin B が投与された．被験者は良好な尿量を示し，腎機能は改善しつつあった．被験者は臨床的には元の状態に戻ったが，BUN 及びクレアチニンは慢性腎臓病のため高値を維持した．
18 日目	尿路閉塞は回復した．
19 日目	腎超音波検査で両側の腎臓の軽度の瘢痕化を認め，両側の腎抵抗指数の上昇が認められたが腎盂及び腎杯の肥大は認められなかった．さらに，膀胱膨満又は水腎症の形跡は認められなかった．胆石及び胆泥が胆嚢内に認められた．同日，臨床検査結果は，BUN 41 mg/dL 及びクレアチニン 1.6 mg/dL であった．
20 日目	臨床検査結果は，BUN 33 mg/dL 及びクレアチニン 1.5 mg/dL であった．
21 日目	中央測定機関での検査結果 (下表参照) は，ALT 780 U/L (基準値 6～41 U/L)，AST 438 U/L (基準値 9～34 U/L)，ALP 106 U/L (基準値 37～116 U/L)，総ビリルビン 0.45 mg/dL (基準値 0.10～1.10 mg/dL)，GGT 78 U/L (基準値 7～38 U/L)，PT 15.4 秒 (基準値 9.2～11.6 秒) 及び INR 1.5 (基準値 0.9～1.1) であった．
25 日目	施設での臨床検査結果は，AST 429 U/L，ALT 1048 U/L，ALP 174 U/L 及び総ビリルビン 0.5 mg/dL であった．
27 日目	超音波検査では，急性胆石症の所見は認められなかったが，胆石，右側胸水及び軽度の肝周囲腹水が認められた．肝腫瘤及び胆管拡張は認められなかった．
28 日目	施設での臨床検査結果は，AST 74 U/L，ALT 387 U/L，ALP 153 U/L，総ビリルビン 0.6 mg/dL 及び直接ビリルビン 0.3 mg/dL であった．
33 日目	被験者は退院した．
39 日目	中央測定機関での検査結果は，ALT 47 U/L，AST 31 U/L，ALP 96 U/L，総ビリルビン 0.57 mg/dL，GGT 81 U/L，PT 12.9 秒及び INR 1.2 であった．被験者は発熱又は発疹の徴候を示さず，敗血症又は低血圧も合併しなかった．治験薬はこれらの事象発現前に中止しており，これらの事象は治験完了時に回復したと考えられた．

Relative Study Day	ALT (U/L) (NR 6-41)	AST (U/L) (NR 9-34)	ALP (U/L) (NR 37-116)	Total Bilirubin (mg/dL) (NR 0.10-1.10)	GGT (U/L) (NR 7-38)	PT (seconds) (NR 9.2-11.6)	INR (NR 0.9-1.1)
1	14	22	70	0.30	25	12.4	1.2
4	13	18	70	0.37	27	11.6	1.1
9	12	19	80	0.31	26	11.9	1.1

15	14	22	77	0.38	24	12.5	1.2
21	780	438	106	0.45	78	15.4	1.5
39	47	31	96	0.57	81	12.9	1.2

NR = 基準値

[担当医師コメント]
治験責任医師は，尿路閉塞の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断し，これらの事象は fluconazole に関連するかもしれないと考えた．

[治験依頼者の見解]
尿路閉塞はフォーリーカテーテルの交換により回復した．治験責任医師に同意し，治験薬との関連性はないと判断した．

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Female 7[redacted] White 14	VT: HEART FAILURE EXACERBATION PT: 心不全 SOC: 心臓障害	3 3 1	No/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: HEART FAILURE EXACERBATION PT: 心不全 SOC: 心臓障害	8 12 5	No/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2, 3
	VT: VOMITUS PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	11 11 1	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: GGT ELEVATION PT: γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	14	No/ Yes	MODERATE/ RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	4/WITHDRAWAL OF DRUGS POTENTIALY HARMFUL TO LIVER
	VT: HEART FAILURE EXACERBATION PT: 心不全 SOC: 心臓障害	21 36 16	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: PNEUMONIA (RIGHT LUNG) PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	21 36 16	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
[併用薬・併用療法]* bisoprolol, amlodipine, allopurinol, iron, calcium carbonate, insulin, iletin [*sic*], acetylsalicylic acid, enoxaparin, torasemide, telmisartan, atorvastatin, pantoprazole, furosemide, hydroxyzine, bactrim, ciprofloxacin, cefuroxime, ceftriaxone, akritoin, metoclopramide						
[病歴] 腎結石症，慢性腎臓病，冠動脈疾患，心筋梗塞，冠動脈バイパス，経皮的冠インターベンション，びらん性胃炎，小球性貧血，高尿酸血症，糖尿病，慢性心不全，肥満，高血圧，高コレステロール血症，低カルシウム血症及び尿路感染						
[経過] 投与開始日（1 日目）　治験に登録．治験薬投与開始． 14 日目　治験薬投与終了． 31 日目　被験者は FUP の予定であったが来院しなかった．施設が家族に追跡調査したところ，被験者が心不全症状のために 21 日目に入院したことが判明した．入院中，胸部 X 線撮影を実施し (時期不明)，右肺に肺炎が認められた．心エコー像で I/II 度の僧帽弁及び三尖弁の逆流が認められた．臨床検査の結果 (20[redacted] 年 [redacted] 月) は，CRP 54 mg/L，BNP 6628 pg/mL，トロポニン 32 pg/mL 及び D-ダイマー1117 ng/mL (基準値不明) であった．事象に対する治療に furosemide，acetylsalicylic acid，enoxaparin，amlodipine，cefuroxime，ceftriaxone 及び ciprofloxacin が用いられた． 36 日目　心不全及び肺炎は回復し，被験者は退院した．						

[担当医師コメント] 治験責任医師は，心不全及び肺炎の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した.
[治験依頼者の見解] 心不全，冠動脈バイパス，経皮的冠インターベンションなどの病歴，並びに心筋梗塞，糖尿病及び肥満などの重大な危険因子を有する患者であり，心不全は治験薬投与 1 週間後に発現しており，原疾患が原因となった可能性が高い．治験責任医師に同意し，心不全と治験薬との関連性はないと判断した．肺炎は，特に併発症を有する患者の場合にまれなものではない．同様に関連性はないと判断した.

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 8[redacted] White 11	VT: CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS PT: クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	11 35 25	Yes/ 4/ Yes	MILD/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
[併用薬・併用療法]* doxazosin, acetylsalicylic acid, atorvastatin, bisoprolol, lercanidipine hydrochloride, allopurinol, indapamide, pantoprazole, ramipril, lactobacillus acidophilus, potassium magnesium aspartate, metronidazole						
[病歴] 慢性腎臓病，変形性脊椎症，脂質異常症，瘢痕ヘルニア，高尿酸血症，高血圧，心筋虚血，脊椎手術，腎結石症，急性心筋梗塞，良性前立腺肥大症，腎臓手術及び一過性脳虚血発作						
[経過] 投与開始日 (1 日目) 10 日目 11 日目 12 日目 14 日目以降 21 及び 25 日目 35 日目	治験に登録．治験薬投与開始． 対象疾患で入院中，被験者は下痢を発現した． 治験薬投与終了．[redacted]:[redacted] までさらに 5 回の下痢が発現した．治験実施計画書の日程に準じ治験薬投与が終了した．臨床検査結果は便での *Clostridium difficile* 毒素が陽性であった．事象の治療に metronidazole が用いられた． 被験者は良好な状態で退院し，自宅治療を継続することが推奨された． 被験者は下痢症状を発現しなかった． 便培養で *Clostridium difficile* が陽性であった． 最後の便培養は陰性であり，*Clostridium difficile* 大腸炎は同日回復したと考えられた．					
[担当医師コメント] 治験責任医師は，*Clostridium difficile* 大腸炎の重症度は軽度，治験薬との関連性ありと判断した．因果関係の判断に際して治験責任医師の考えは，*Clostridium difficile* 感染は，通常，抗生剤に関連するというものであった．治験中，被験者は感染又は下痢を有する他者と接触していなかった．したがって，治験責任医師は，被験者が治験薬を投与されなければ *Clostridium difficile* 大腸炎が発現することはなかったと考えた．						
[治験依頼者の見解] 治験薬投与と事象発現との時間的関係及び *Clostridium difficile* 感染の明らかな原因が他にないことから，治験依頼者は，盲検下での治験薬投与と事象の関連性はあると判断した治験責任医師の評価に同意する．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法．
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 4[redacted] White 12	VT: HEPATITIS C, CHRONIC PT: 慢性C型肝炎 SOC: 感染症および寄生虫症	17	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	1
	VT: ASCARIASIS PT: 回虫症 SOC: 感染症および寄生虫症	38 43 6	Yes/ 4/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: URINARY TRACT INFECTION PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	38 48 11	Yes/ 4/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: HIGH LEVEL OF CREATINE KINASE PT: 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 SOC: 臨床検査	38	Yes/ 4/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	2

[併用薬・併用療法]*
telmisartan, probiotic, hydroxyzine, mebendazole, cefuroxime, cefotaxime, magnesium sulfate

[病歴]
先天性膀胱尿管逆流，水腎症，腎摘除及び高血圧

[経過]

投与開始日 (1 日目)	治験に登録．治験薬投与開始.
12 日目	治験薬投与終了.
38 日目	被験者は下肢の筋肉痛の増悪を伴う持続性の疲労のために約 1 ヵ月間入院した. 施設臨床検査の結果は，クレアチンキナーゼ 580 U/L (基準値不明) 及び *Pseudomonas aeruginosa* に対する尿培養は陽性であった.
39 日目	追加検査の結果，症状のない回虫症が認められた．その後，被験者は尿路感染及び回虫症と診断された．事象は mebendazole，hydroxyzine，magnesium sulfate，cefotaxime 及び cefuroxime で治療された.
43 日目	回虫症は回復したと考えられた.
48 日目	尿路感染は回復したと考えられた. 血中クレアチンホスホキナーゼ増加は治験完了時に継続していると考えられた.

[担当医師コメント]
治験責任医師は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，回虫症及び尿路感染の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した.

[治験依頼者の見解]
クレアチンキナーゼ高値及び *Pseudomonas* 性尿路感染の事象は，被験者の慢性腎疾患，膀胱尿管逆流及び両側水腎症の原疾患が関連する可能性が最も高い．回虫症は，糞口経路による感染が原因と考えられる．事象は，治験薬投与の中止から 26 日後に発現しているため，治験薬との関連性はおそらくないと判断した.

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as

treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 7[redacted] White 10	VT: ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY PT: 急性心不全 SOC: 心臓障害	2 3 2	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: MILD EPIGASTRIC PAIN PT: 上腹部痛 SOC: 胃腸障害	2 3 2	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: PATIENT REPORTED HAVING 2 DARK STOOLS, BY INSPECTION MELENA. PT: メレナ SOC: 胃腸障害	3 3 1	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: LEFT KIDNEY CYSTS (1.21CM, 1.77CM, 1.23CM, 1CM) PT: 腎嚢胞 SOC: 腎および尿路障害	4	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	1
	VT: RIGHT KIDNEY CYSTS PT: 腎嚢胞 SOC: 腎および尿路障害	4	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	1
	VT: PLEURAL EFFUSION PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 26 23	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: INSOMNIA PT: 不眠症 SOC: 精神障害	9	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	2
	VT: UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING. PT: 上部消化管出血 SOC: 胃腸障害	13 15 3	Yes/ 2, 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2, 3
	VT: HEMORRHAGIC ANEMIA PT: 出血性貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	14	Yes/ 2, 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERING/RESOLVING	2, 3

VT: ACUTE CARDIAC INSUFFICIENCY. PT: 急性心不全 SOC: 心臓障害	14 26 13	Yes/ 2, 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
VT: SECONDARY MIOCARDIAL ISCHEMIA PT: 心筋虚血 SOC: 心臓障害	14 26 13	Yes/ 2, 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
VT: DUODENAL ULCER PT: 十二指腸潰瘍 SOC: 胃腸障害	14 22 9	Yes/ 2, 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	2, 3

[併用薬・併用療法]*

allopurinol, amlodipine besilate, furosemide, indometacin, ramipril, bisoprolol fumarate, paracetamol, tamsulosin hydrochloride, enoxaparin sodium, pantoprazole, ketoprofen, ranitidine, other blood products, zolpidem tartrate, metildigoxin, tramadol hydrochloride, potassium chloride, warfarin sodium, ceftriaxone, levofloxacin

[病歴]

高血圧，心房細動，良性前立腺肥大症，虚血性心筋症，慢性腎臓病，痛風，低カリウム血症，弯足及び変形性脊椎症

[経過]

投与開始日 (1 日目)	治験に登録．治験薬投与開始．
2 日目	[redacted]，被験者は呼吸困難，臥床困難を報告した．胸痛は発現しなかった．身体所見で頻呼吸及び呼吸困難が認められ，聴診で両側肺底部の断続性ラ音が確認された．被験者の血圧は 140/80 mm Hg，酸素飽和度は 97%であった．事象の治療に furosemide 静脈内注射 (40 mg) 及び鼻カニューレによる酸素投与 (2 L/min) が行われた．被験者は虚血性心筋症を数年にわたり罹患していた．
3 日目	被験者が呼吸困難又は疼痛を訴えなかったことから，事象は回復したと考えられた．被験者は 2 回の暗色便を報告し，メレナの可能性から，pantoprazole で治療された．
10 日目	治験薬投与終了．治験薬の投与が事象のために変更されることなく終了した．治験責任医師は，急性心不全の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
13 日目	被験者は上部消化管出血と診断された．
14 日目	被験者は左側の胸痛及び呼吸困難と同時に心窩部痛及び倦怠感を発現した．同日，被験者は心臓病専門医の診察を受け，急性出血性貧血とそれによる二次的な心筋虚血及び急性心不全と診断された．
14 日目	臨床検査の結果は，WBC 8.67×10^8/L，RBC 2.63×10^{12}/L，ヘモグロビン 76 g/L，高感度トロポニン 232.2 mg/L 及び CRP 6.5 mg/L (基準値不明).であった．
15 日目	胃内視鏡検査で十二指腸潰瘍が認められた．被験者は心臓病病棟に移動し，上部消化管出血の事象は回復したと考えられた．臨床検査結果は，ヘモグロビン 77 g/L であった．事象の治療に 2 単位の赤血球製剤，furosemide，metildigoxin 及び pantoprazole 静脈内注射液 200 mg が用いられた．治験責任医師は，出血性貧血は十二指腸潰瘍によるものであると考え，入院/入院延長の主要な理由は上部消化管出血であると考えた．
22 日目	十二指腸潰瘍は瘢痕を残して回復したと考えられた．
26 日目	急性心不全及び心筋虚血は回復したと考えられた．
40 日目	被験者は治験を完了し，出血性貧血は回復しつつあった．

[担当医師コメント]

治験責任医師は，上部消化管出血，十二指腸潰瘍，急性心不全，出血性貧血及び心筋虚血の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]

被験者の NYHA II の虚血性心筋症，動脈高血圧及び心房細動の病歴，並びに併用薬の Indocid 及び Ketonal から，別の原因が示唆される．治験責任医師に同意し，事象に盲検下での治験薬投与及び治験手順との関連性はないと判断した．

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Female 8[redacted] White 12	VT: CONSTIPATION PT: 便秘 SOC: 胃腸障害	21 34 14	No/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: DIARRHOEA PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	21 21 1	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: FEVER PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	23 24 2	Yes/ 4/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: HYPOPROTEINEMIA PT: 低蛋白血症 SOC: 代謝および栄養障害	27	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	1
	VT: DIVERTICULOSIS COLONIS SIGMOID PT: 腸憩室 SOC: 胃腸障害	28	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	1
	VT: LEFT RENAL CYST PT: 腎嚢胞 SOC: 腎および尿路障害	28	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	1
	VT: RIGHT CORTICAL RENAL CYST PT: 腎嚢胞 SOC: 腎および尿路障害	28	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	1
	VT: PLEURAL EFFISION PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	28	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / UNKNOWN	1

[併用薬・併用療法]* latanoprost, furosemide, verapamil hydrochloride, budesonide with formoterol fumarate, alendronate sodium, enoxaparin sodium, ibuprofen, colecalciferol, potassium chloride, paracetamol, lactulose, sodium chloride, nutrients NOS, nitrofurantoin, levofloxacin
[病歴] 白内障，心不全，心筋症，白内障手術，慢性気管支炎，緑内障，肝病変，低カリウム血症，薬物過敏症，骨粗鬆症及び尿失禁
[経過] 投与開始日 (1 日目) 治験に登録．治験薬投与開始． 12 日目 治験薬投与終了． 21 日目 被験者は急性単純性腎盂腎炎の治療完了後に退院したが，10 回以上の水様便，発熱及び腹痛発を認め，同日再入院した．下痢は重篤な有害事象であると考えられた．下痢の治療に補液が行われた．下痢は入院後 4 時間で消失した．尿検査で *Escherichia coli* 及び *Enterococcus* が認められた． 22～25 日目 追加治療として nitrofurantoin が用いられた． 25～34 日目 追加治療として levofloxacin が用いられた． 23～24 日目 下痢は 21 日目に回復したと判断されたが，被験者は 23～24 日目に 38.3°C の発熱を発現した．被験者はその後退院した (時期不明).
[担当医師コメント] 治験責任医師は，下痢の重症度は中等度，治験薬との関連性はない，発熱の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
[治験依頼者の見解] 発熱は，被験者の尿から分離された *Escherichia coli* 及び *Enterococcus* に関連する可能性が最も高い．治験薬投与の完了から 9 日後に下痢が発症する可能性は低く，提出された最新情報も考慮に入れ，治験責任医師に同意し，盲検下での治験薬投与との関連性はないと判断した．

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Female 5[redacted] White 15	VT: HYPOKALEMIA PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	-1 15 16	No/ No	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: KIDNEY ABSCESS PT: 腎膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	7 32 26	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: DEGENERATIVE CHANGES IN L4-L5 AND L5-S1 SEGMENT PT: 変形性脊椎症 SOC: 筋骨格系および結合組織障害	13	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	1
	VT: NEPHROLITHIASYS OF LEFT KIDNEY PT: 腎結石症 SOC: 腎および尿路障害	13	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	3
	VT: HYPERTHYROIDSM PT: 甲状腺機能亢進症 SOC: 内分泌障害	15	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	1

[併用薬・併用療法]*
paracetamol, ibuprofen, diclofenac sodium, potassium chloride, bactrim

[病歴]
貧血

[経過]

投与開始日（1 日目）	治験に登録．治験薬投与開始．
7 日目	超音波検査で左側に 3.5 cm の腎膿瘍が認められた．
15 日目	治験薬投与終了．同日，被験者は退院した．
16～22 日目	腎膿瘍のため Sinersul (sulfamethoxazole 及び trimethoprim) 錠 960 mg 1 日 2 回が投与された．
32 日目	腎臓のコンピューター断層撮影で腎膿瘍は認められなかった．事象は回復したと考えられた．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，腎膿瘍の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
治験薬と事象の時間的関係から，原疾患である cUTI の合併症かもしれないと考えられ，治験薬との関連性はおそらくないと判断した．

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Female 5[redacted] White 7	VT: DIARRHEA PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	5 6 2	No/ Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: PRECORDIAL PAIN OF UNKNOWN ETIOLOGY PT: 胸痛 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	8 8 1	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	3
	VT: ACUTE GALLBLADDER COLIC PT: 胆嚢痛 SOC: 肝胆道系障害	8 11 4	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
[併用薬・併用療法]* capiven [*sic*], levothyroxine sodium, glibomet [*sic*], atorvastatin calcium, racecadotril, loperamide hydrochloride, metoclopramide, sodium chloride, drotaverine hydrochloride, thioctic acid, fosavance [*sic*], domperidone						
[病歴] 不安障害，変形性関節症，末梢静脈疾患，慢性腎盂腎炎，2 型糖尿病，脂質異常症，胆石症，水腎症，甲状腺機能低下症，虚血性心筋症，股関節形成，腎結石症，骨粗鬆症，痒疹，膿腎症，腎不全及び腎摘除						
[経過] 投与開始日 (1 日目) 治験に登録．治験薬投与開始． 7 日目 治験薬投与終了．被験者は対象疾患については同日退院することになっていたが，腹痛，悪心及び浮動性めまい発現のため入院が延長された．被験者は胆嚢結石による胆石急性疝痛発作と診断された．腹部超音波検査では，肝臓左葉は 8 cm，右葉は 14 cm であり，肝実質は均質であり，エコー減弱を伴う輝度の上昇を認め，門脈は 8 mm であった．胆嚢は 4.2/2.6 cm で，エコー透過性があり，直径 2 cm の高輝度エコーが認められた．膀胱はエコー透過性でありほぼ緊満であった．排尿後の検査で残尿が約 50 mL あり，胆石及び脂肪肝と結論された．尿の抗生剤感受性試験結果から phosphomycin，ceftriaxone，imipenem，nitrofurantoin 及び gentamicin に感受性が認められ，levofloxacin 及び ofloxacin に対する耐性が示された．治験責任医師は，急性胆石疝痛発作 (基本語は胆嚢痛) は被験者の胆嚢の運動を促進するような食習慣及び過去の胆石歴に関連すると考えた． 11 日目 事象は回復したと考えられ，被験者は退院した．						
[担当医師コメント] 治験責任医師は，胆嚢痛の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．						
[治験依頼者の見解] 被験者には，肥満，糖尿病，甲状腺機能低下症及び胆嚢結石の病歴など，事象の一因となり得る危険因子がある．本事象は，胆汁排出を促進する食習慣に伴う胆嚢結石の病歴に関連する可能性が最も高いため，治験責任医師に同意し，治験薬との関連性はないと判断した．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

IPM/CS 群

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 5[redacted] White 12	VT: ACUTE ALCOHOL INTOXICATION PT: アルコール中毒 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	17 18 2	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: URINARY RETENTION PT: 尿閉 SOC: 腎および尿路障害	17 17 1	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	3
[併用薬・併用療法]* metamizole, nadroparin calcium, bromazepam, sodium chloride, atropine, nitrofurantoin						
[病歴] 良性前立腺肥大症，下肢切断，末梢動脈閉塞，肝病変，膀胱結石，尿失禁，尿道狭窄，前立腺炎及び尿路感染						
[経過] 投与開始日（1 日目）　治験に登録．治験薬投与開始． 12 日目　治験薬投与終了． 17 日目　被験者は重篤な有害事象であるアルコール中毒を発現し同日入院した．被験者は非重篤な有害事象である尿閉を発現し，尿路カテーテル挿入で治療された． 18 日目　臨床検査の結果から 3.17‰の血清アルコールが認められた (基準値 0.08‰～0.40‰)．被験者は付き合いでの飲酒歴を報告した．当該事象には処置を実施しなかった．アルコール中毒は回復したと考えられ，被験者は退院した．						
[担当医師コメント] 治験責任医師は，アルコール中毒の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．						
[治験依頼者の見解] 被験者は，治験薬投与の完了から 5 日後に急性アルコール中毒が原因で入院した．被験者には飲酒歴があり，本事象は被験者の飲酒歴に関連する可能性が高いため，治験責任医師に同意し，治験薬との関連性はないと判断した．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法．
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 2[redacted] White 2	VT: CARDIAC INSUFFICIENCY EXACERBATION PT: 心不全 SOC: 心臓障害	2 16 15	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: CLOSTRIDIUM DIFFICILAE INFECTION PT: クロストリジウム・ディフィシレ感染 SOC: 感染症および寄生虫症	5 15 11	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
[併用薬・併用療法]* furosemide, eplerenone, ivabradine, omeprazole, potassium chloride, sildenafil, torasemide, carvedilol, liver therapy (verbatim terms: L-asparaginian L-ornityny 及び cholina), acetylsalicylic acid, ramipril, dobutamine, metoclopramide, ceftriaxone, amoxiclavulanico [*sic*], bactrim [*sic*], vancomycin hydrochloride, ondansetron						
[病歴] うっ血性心筋症，髄膜瘤，心不全，神経因性膀胱，膀胱炎及び低カリウム血症						
[経過] 投与開始日（1 日目）　治験に登録．治験薬投与開始． 2 日目　治験薬投与終了．被験者は心機能不全増悪を発症し，高窒素血症増悪及び無尿を認め，その後乏尿となった．臨床検査結果は，proBNP 27563 pg/mL (基準値 < 125 pg/mL)，CRP 222 mg/L (基準値 < 5 mg/L) 及び CrCl 25 mL/min (基準値 80～120 mL/min) であった．被験者は腎臓病部門から ICU へ移動した．治療薬は，furosemide，dobutamine，carvedilol，eplerenone，sildenafil 及び torasemide であった． 5 日目　Clostridium difficile 検査が陽性であり，vancomycin hydrochloride の経口投与を開始し 15 日目まで 10 日間継続した． 7 日目　被験者の状態が改善したことから心臓病部門に移動した． 15 日目　*Clostridium difficile* 感染は回復した． 16 日目　心不全が回復し，被験者は退院した．被験者は心不全の事象のため治験薬投与を中止し，治験を中止した．						
[担当医師コメント] 治験責任医師は，心不全の重症度は中等度，治験薬との関連性はない，*Clostridium difficile* 感染の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．						
[治験依頼者の見解] 治験責任医師に同意し，心機能不全増悪の事象と治験薬の偶発的過小投与との関連性はないと判断した．被験者には拡張型心筋症及び心不全の病歴があることから，治験薬とは別の原因が示唆される．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Female 3[redacted] White 7	VT: CUTI WITH PYELONEPHRITIS RELAPSE PT: 腎盂腎炎 SOC: 感染症および寄生虫症	23 27 5	Yes/ 4/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
[併用薬・併用療法]* ceftriaxone sodium, drospirenone w/ethinylestradiol, levofloxacin, bactrim [*sic*]						
[病歴] 尿管ステント挿入，尿路感染及び閉塞性尿路疾患						
[経過] 投与開始日（1 日目）　治験に登録．治験薬投与開始． 7 日目　治験薬投与終了． 21 日目　被験者は発熱及びインフルエンザ様症状を自覚し始めた． 22 日目　臨床検査結果は，クレアチニン 68 µmol/L (基準値 44～80 µmol/L)，ナトリウム 136 mmol/L (基準値 136～145 mmol/L) 及びカリウム 4.1 mmol/L (基準値 3.5～5.1 mmol/L) であった． 23 日目　被験者は入院し，腎盂腎炎再発を伴う cUTI と診断された．臨床検査結果 (採血日不明) は，WBC 14.7 × 10^3/µL (基準値 4～9 × 10^3/µL)，CRP 28.5 mg/L (基準値 ＜ 5 mg/L) 及び血小板 401 × 10^3/µL (基準値 150～400 × 10^3/µL) であった．事象に対する治療に levofloxacin が用いられた． 27 日目　事象は回復したと考えられ，被験者は退院した．						
[担当医師コメント] 治験責任医師は，腎盂腎炎の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．						
[治験依頼者の見解] 治験責任医師に同意し，腎盂腎炎の事象と盲検下での治験薬投与及び治験手順との関連性はないと判断した． ダブル J ステント及び *E.coli* 感染の病歴があることから，治験薬とは別の原因が示唆される．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 4[redacted] White 7	VT: ABSCESS PT: 膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	7 7 1	Yes/ 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	3
	VT: SMALL BOWEL INJURY (DAMAGE) PT: 消化管損傷 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	13 13 1	Yes/ 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	3
[併用薬・併用療法]* mesalazine, imipenem						
[病歴] 癒着剥離，クローン病，腸切除，回腸瘻造設，回腸瘻閉鎖及び尿路感染						
[経過] 投与開始日（1 日目） 7 日目 12 日目 13 日目 13～15 日目 15～26 日目 26 日目	治験に登録．治験薬投与開始． 治験薬投与終了．発熱が持続していたため，外科の助言により腹部 CT スキャンを行ったところ，膿瘍が認められた．緊急の試験開腹で膿瘍の洗浄，ドレナージ及び癒着剥離が実施された．臨床検査結果は，ナトリウム 135 mmol/L (基準値 136～145 mmol/L)，カリウム 4.0 mmol/L (基準値 3.5～5.1 mmol/L)，クレアチニン 88 µmol/L (基準値 62～106 µmol/L)，WBC 20 × 10^3/µL (基準値 4～9 × 10^3/µL) 及び Hgb 115 g/L (基準値 130～180 g/L) であった．膿瘍は回復したと考えられた． 臨床検査結果は，ナトリウム 137 mmol/L，カリウム 4.0 mmol/L，クレアチニン 69 µmol/L，WBC 11.2 × 10^3/µL 及び Hgb 105 g/L であった． 消化管造影検査を実施し，膿瘍による小腸損傷が認められた．同日，小腸を縫合する緊急手術を実施し，被験者は術後観察のため ICU に移動した．同日，消化管損傷は回復したと考えられた． 被験者は ICU で治療された． 被験者は外科部門に移動し，残りの入院期間を終えた． 被験者は退院した．					
[担当医師コメント] 治験責任医師は，膿瘍及び消化管損傷の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．						
[治験依頼者の見解] 膿瘍の事象は，回腸瘻閉鎖後の合併症又は原疾患であるクローン病の増悪に伴って発現した可能性がある．小腸傷害／損傷の事象は，膿瘍が原因の可能性がある．治験責任医師に同意し，事象に治験薬／治験手順との関連性はないと判断した．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法．
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Female 4[redacted] Black or African American 5	VT: ELEVATED CREATININE PT: 血中クレアチニン増加 SOC: 臨床検査	2 6 5	No/ Yes	MILD/ RELATED	DOSE ADJUSTED/ RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: WORSENING HYPERTENSION PT: 高血圧 SOC: 血管障害	4 4 1	No/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: LOW HEMATOCRIT PT: ヘマトクリット減少 SOC: 臨床検査	5 7 3	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	3
	VT: LARGE AMOUNT LEUKOCYTES ON URINALYSIS PT: 尿中白血球陽性 SOC: 臨床検査	5 14 10	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: ANXIETY PT: 不安 SOC: 精神障害	7 442 436	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: ACUTE KIDNEY INJURY PT: 急性腎障害 SOC: 腎および尿路障害	13 21 9	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	3
	VT: DVT PT: 深部静脈血栓症 SOC: 血管障害	17 20 4	Yes/ 4, 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	3
	VT: LEFT PERCUTANEOUS NEPHROSTOMY TUBE INFECTION PT: 医療機器関連感染 SOC: 感染症および寄生虫症	25 35 11	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	3
[併用薬・併用療法]* carvedilol, furosemide, omeprazole, docusate sodium, ranitidine, rivaroxaban, zinc oxide, fentanyl, magnesium oxide, methylthioninium chloride, alteplase, calcium carbonate, hydromorphone, sodium chloride, alprazolam, promethazine, escitalopram, hydralazine, ondansetron, pantoprazole, oxycodone hydrochloride, hyoscine, mirtazapine, oxycocet [*sic*], ceftriaxone, ampicillin, bactrim, linezolid, ciprofloxacin, gentamicin, vancomycin						

[病歴]
末梢性浮腫，両側卵管卵巣摘除，膀胱痙縮，慢性腎臓病，便秘，うつ病，下痢，うっ血性心筋症，高血圧，消化不良，左室肥大，片頭痛，悪心，末梢性ニューロパチー，肥満，睡眠時無呼吸症候群，肺高血圧症，放射線性膀胱炎，水腎症，深部静脈血栓症，下腹部痛，サルコイドーシス，皮膚刺激，子宮頚部癌，子宮摘出，腟出血，尿生殖器瘻，嘔吐，尿路感染及び腎盂腎炎

[経過]

投与開始日 (1 日目)	治験に登録．治験薬投与開始．臨床検査結果は，Hct 28% (基準値 35%～45%) 及び Hgb 8.6 g/dL (基準値 12～16 g/dL)であった．
5 日目	治験薬投与終了．同日，被験者の Hct が 20%に低下し，輸血されたが Hct の十分な増加は認められなかった．
6 日目	被験者の Hct は 24.4%であった．被験者は 4 単位の濃厚赤血球製剤を投与された．
7 日目	Hct は 30.3%であり，ヘマトクリット減少は回復したと考えられた．
8 日目	被験者は退院した．臨床検査結果はクレアチニン 0.73 (基準値及び単位不明) であった．
11 日目	被験者は血清クレアチニン 2.29 (基準値及び単位不明) の急性腎障害を発現し，追加の検査のため再入院した．治験責任医師は，尿管などへの転移を伴う子宮頚部癌が被験者の急性腎障害に関連すると考えた．尿及び血液培養検査が完了し，菌の増殖は認められなかった．
日時不明	被験者の入院中，腹部及び骨盤の CT スキャンで胸部，腹部又は骨盤に有意な異常は認められず，遠隔転移は認められなかった．腹部 X 線検査では腹部の有意な異常は認められなかった．腎超音波検査で両側の腎臓は正常サイズで水腎症又は腎周囲液は認められなかった．
14 日目	被験者からは尿に関する訴えはなく，嘔吐又は下痢は発現しなかった．被験者の右側経皮的腎瘻管の交換に関する評価が行われた．疼痛管理は被験者にとって従来からの課題であった．臨床検査結果は，Hgb 10.0 g/dL 及び Hct 32.1%であった．
15 日目	左側の経皮的腎瘻管が挿入された．
17 日目	両側の下肢ドップラー検査で右側の腓骨及び後脛骨静脈に非閉塞性深部静脈血栓症が認められた．治療に rivaroxaban 及び alteplase が用いられた．
20 日目	左側経皮的腎瘻管からの出血 (肉眼的血尿) が認められたため，rivaroxaban を中止した．下大静脈のフィルターが装着された．同日，深部静脈血栓症は回復したと考えられた．
21 日目	急性腎障害は回復したと考えられ，被験者は退院した．
25 日目	被験者は左側経皮的腎瘻管チューブからの化膿性漏出液のため再入院した. 経皮的腎瘻管部位に 10 cm 範囲の紅斑及び硬結が認められた. 経皮的腎瘻管部位は触診で強い痛みが誘発された. 腹部及び骨盤の CT スキャンが実施され, 腎膿瘍又は腎周囲膿瘍が除外された. 被験者は左側経皮的腎瘻管刺入部位の蜂窩織炎と診断された．刺入部位の培養で *Staphylococcus aureus* が検出された．治療として左側経皮的腎瘻管が除去された．被験者の疼痛及び症状管理に fentanyl パッチ，oxycodone，hydromorphone，ondansetron 及び promethazine が用いられた．
32 日目	再度尿培養が行われ，結果は正常であった．ブドウ球菌コアグラーゼは陰性であった．
35 日目	医療機器関連感染は回復したと考えられ，被験者は退院した．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，ヘマトクリット減少，急性腎障害，医療機器関連感染及び深部静脈血栓症の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]
事象は，盲検下での治験薬投与中止後に発現し，ヘマトクリット減少及び急性腎障害は，原疾患である尿管への転移を伴う子宮頚癌に関連する可能性が最も高い．被験者には深部静脈血栓症の病歴があり，子宮頚癌の診断に続いて凝固亢進状態が認められた．左側経皮的腎瘻管チューブ感染は，左側経皮的腎瘻管チューブの創傷部蜂巣炎悪化に関連する可能性が最も高い．
治験依頼者は，治験薬との関連性はないと判断した治験責任医師の評価に同意する．

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.

[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Female 6[redacted] White 11	VT: DIARRHEA PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	3 4 2	No/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: BLEEDING FROM THE LOWER GASTROINTESTINAL TRACT PT: 下部消化管出血 SOC: 胃腸障害	24 34 11	Yes/ 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	1
[併用薬・併用療法]* alfacalcidol, prednisone, furosemide, levothyroxine sodium, bisoprolol fumarate, potassium chloride, allopurinol, acetylsalicylic acid, insulin lispro, insulin human injection, isophane, spironolactone, atorvastatin calcium, mycophenolate mofetil						
[病歴] 高血圧，糖尿病，胃炎，痔核，高脂血症，高尿酸血症，処置後甲状腺機能低下症，腎移植，肥満，憩室炎，甲状腺摘除及び尿路感染						
[経過] 投与開始日（1 日目）　治験に登録．治験薬投与開始． 11 日目　治験薬投与終了． 24 日目　下部消化管出血が発現し始めた． 28 日目　被験者は下部消化管出血のため入院した．入院時の身体所見で痔核が認められた．臨床検査結果は，Hgb 13.5 g/dL (基準値 12.0～16.0 g/dL)，クレアチニン 1.44 mg/dL (腎移植による) (基準値 0.49～1.12 mg/dL)，ナトリウム 143 mmol/L (基準値 134～144 mmol/L)，カリウム 4.2 mmol/L (基準値 3.5～5.1 mmol/L) 及び BUN 17 mg/dL (基準値 5～22 mg/dL) であった．入院中，被験者の Hgb は安定しており，出血は無処置で治まった．事象に対する治療は実施されなかった． 34 日目　下部消化管出血は回復したと考えられた． 35 日目　被験者は退院した．						
[担当医師コメント] 治験責任医師は，下部消化管出血の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．						
[治験依頼者の見解] 身体所見で痔核が認められており，これが出血の原因となった可能性がある．治験責任医師に同意し，治験薬との関連性はないと判断した．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Female 7[redacted] White 12	VT: ENTEROCOLITIS MEDICAMENTOSA CL.DIFFICILE PT: クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	4 2 39	No/ Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: GASTROENTERITIS ACUTA PT: 胃腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	4 12 9	No/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	3
	VT: INSOMNIA PT: 不眠症 SOC: 精神障害	7 13 7	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	2
	VT: TWO CYSTIC FORMATION IN THE LEFT KIDNEY PT: 腎嚢胞 SOC: 腎および尿路障害	7	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	1
	VT: HYPOKALEMIA PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	8 8 1	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: ACUTE ISCHEMIC BRAIN STROKE/ PT: 虚血性脳卒中 SOC: 神経系障害	19 42 24	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2, 3
[併用薬・併用療法]* salutec [*sic*], simvastatin, paracetamol, ibuprofen, ranitidine hydrochloride, rosuvastatin calcium, cefuroxime sodium, metronidazole, cefuroxime axetil, oxazepam, enoxaparin sodium, potassium chloride, sodium chloride, acetylsalicylic acid						
[病歴] 高血圧及び脂質代謝障害						

[経過]	
投与開始日（1 日目）	治験に登録．治験薬投与開始.
4 日目	被験者は *Clostridium difficile* 大腸炎を発症した. 治療には詳細不明の併用薬が用いられた．*Clostridium difficile* 大腸炎は非重篤な有害事象であり，治験薬に関する処置は行われなかった.
12 日目	治験薬投与終了.
19 日目	被験者は左側不全片麻痺及び構語障害を有する急性虚血性脳卒中を発現しその後入院した．被験者は脳卒中発現後 2 時間以内に血栓溶解療法で治療された．血栓溶解療法実施 24 時間後，被験者に神経症状は認められなかった．入院中の CT スキャンで脳の右側に島状の虚血部位が認められた．入院期間を通して被験者は平熱であった．入院中の細菌学的検査で被験者の尿培養にて *Escherichia coli* が検出され, 同時に便検体は *Clostridium difficile* 毒素陽性であった.
22 日目	被験者は転院し，事象の治療に enoxaparin sodium が用いられた.
30 日目	被験者は退院した.
42 日目	EOS の評価が行われた．被験者は，正常な神経状態であり，*Clostridium difficile* 大腸炎及び虚血性脳卒中は回復したと考えられた.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，*Clostridium difficile* 大腸炎の重症度は中等度，治験薬との関連性はあると判断し，虚血性脳卒中の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 本事象の原因として最も可能性が高いのは，被験者の年齢，肥満，動脈高血圧及び高コレステロール血症の危険因子である．治験責任医師に同意し，盲検下での治験薬投与との関連性はないと判断した.	

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 6[redacted] White 10	VT: DISSINESS PT: 浮動性めまい SOC: 神経系障害	6 6 1	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: MILD PAIN ON THE INFUSION SITE PT: 注入部位疼痛 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	8 8 1	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: MILD NAUSEA PT: 悪心 SOC: 胃腸障害	9 9 1	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: DIARRHEA PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	12 24 13	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
[併用薬・併用療法]* racecadotril, metronidazole, diosmectite, drotaverine hydrochloride, colistin						
[病歴] 尿道狭窄及び尿道切開						
[経過] 投与開始日（1 日目）　治験に登録．治験薬投与開始． 10 日目　治験薬投与終了． 12 日目　被験者は下痢を発現した． 15 日目　被験者は中等度の下痢を発現し，救急部門に収容された．その後，被験者は入院した． 16 日目　臨床検査で *Clostridium difficile* が確認され，毒素 A 及び B が検出された．事象の治療に metronidazole，racecadotril，diosmectite 及び drotaverine hydrochloride が用いられた． 24 日目　下痢は回復したと考えられた． 29 日目　被験者は退院した．						
[担当医師コメント] 治験責任医師は，下痢の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．						
[治験依頼者の見解] 下痢は盲検下での治験薬投与完了から 5 日後に認められているため，本事象と治験薬との関連性はないと判断した治験責任医師の評価に同意する．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Female 2[redacted] White 13	VT: WORSENING OF CONGENITAL RIGHT SIDE URETEROPELVIC JUNCTION DYSFUNCTION PT: 先天性尿管異常 SOC: 先天性、家族性および遺伝性障害	33 41 9	Yes/ 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2, 3
	VT: SECONDARY GRADE III HYDRONEPHROSIS PT: 水腎症 SOC: 腎および尿路障害	33 41 9	Yes/ 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2, 3

[併用薬・併用療法]*

drotaverine hydrochloride, aida [*sic*], diclofenac, saccharomyces boulardii, ferranem [*sic*], saccharated iron oxide, metamizole sodium, pantoprazole, fentanyl, dalteparin sodium, ketoprofen, suxamethonium chloride, midazolam hydrochloride, morphine, neodolpasse, propofol, atracurium besilate [*sic*], fluconazole, ceftriaxone sodium, cefuroxime axetil

[病歴]

先天性尿管異常，低カルシウム血症，鉄欠乏性貧血，血小板増加症，水腎症及び尿路感染

[経過]

投与開始日 (1 日目)	治験に登録．治験薬投与開始.
13 日目	治験薬投与終了.
33 日目	被験者は右側腹部痛で入院した．超音波及び CT で，二次的なグレード III 水腎症を有する先天性右側腎盂尿管移行部異常が認められ，右の側腹部痛の原因であることが確認された．　臨床検査結果は，WBC 6.24 × 10^3/μL (基準値 4～9 × 10^3/μL)，血小板 412 × 10^3/μL (基準値 150～400 × 10^3/μL)，クレアチニン 0.95 mg/dL (基準値 0.6～1.30 mg/dL) 及び Hgb 11.7 g/L (基準値 11.5～17.0 g/L) であった．診察で蒼白，皮膚乾燥及び触診可能な柔らかさを有する右側の腎盂粘膜が認められた．事象の治療に neodolplasse，metamizole sodium，diclofenac，ketoprofen，dalteparin sodium 及び pantoprazole が用いられた.
34 日目	被験者に右側腎盂-輸尿管移行部を切除する腎盂形成術 (Andersons-Hynes 法) が実施され，double J 尿管チューブが留置された.
41 日目	水腎症及び先天性尿管異常は回復したと考えられ，被験者は退院した.

[担当医師コメント]

治験責任医師は，水腎症及び先天性尿管異常の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した.

[治験依頼者の見解]

先天性右側腎盂尿管移行部異常の悪化及び二次的なグレード III 水腎症と治験薬との関連性はないと判断した.
側腹部痛の病歴，腎盂尿管移行部閉塞を伴う右側水腎症があることから，治験薬とは別の要因が示唆される.

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.

AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.

Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.

[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.

[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 6[redacted] White 14	VT: CLOSTRIDIUM DIFFICILE ACUTE COLITIS PT: クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	7 10 4	No/ Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: CLOSTRIDIUM DIFFICILE ACUTE COLITIS PT: クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	20 87 68	Yes/ 4, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
[併用薬・併用療法]* metamizole sodium, saccharomyces boulardii, vancomycin hydrochloride, levofloxacin, metronidazole, lactobacillus reuteri, paracetamol, vancomycin, granisetron						
[病歴] 脂肪肝，前立腺腺腫，高血糖及び高コレステロール血症						
[経過]						
投与開始日 (1 日目)	治験に登録．治験薬投与開始．					
7 日目	被験者は *Clostridium difficile* 大腸炎を発現した．治療には詳細不明の併用治療薬が用いられた．事象による治験薬投与の変更はなかった．					
10 日目	非重篤な有害事象である *Clostridium difficile* 大腸炎は回復したと考えられた．					
14 日目	治験薬投与終了．					
20 日目	被験者は腹痛，悪心又は嘔吐を伴わない水様便を 24 時間に 10～12 回発現した．					
24 日目	被験者は入院した．検査における下腹部の触診で散在性に痛みをともなう腹直筋の離開が認められた．					
16～22 日目	被験者は症状発現の前に，腎臓病専門医によって推奨された levofloxacin による抗生剤治療を受けた．					
23 日目	被験者は 38°C の発熱を示した．					
24 日目	PCR 検査で *Clostridium difficile* が陽性，便細胞診で白血球が 1+及び赤血球が 2+，便培養で *Salmonella* 及び *Shigella* は陰性及び尿培養は陰性であった．追加の臨床検査結果は，WBC 13.18 × 10^3/μL，血小板 559 × 10^3/μL，好中球 10.42 × 10^3/μL，リンパ球 1.61 × 10^3/μL，好中球 79%，リンパ球 12.2%，ALT 29 U/L，AST 20 U/L，ALP 82 U/L，クレアチニン 1.1 mg/dL，カリウム 3.7 mmol/L，ナトリウム 142 mmol/L 及び尿素 30 mg/dL (基準値不明) であった．腹部 X 線検査で (実施時期不明) 結腸ガスが認められた．					
25 日目	PCR の再検査で *Clostridium difficile* 027 型が陽性であった (基準値 陰性)．臨床検査結果は，CRP 99 mg/L であった．					
28 日目	臨床検査結果は，WBC 9.00 ×10^3/μL，血小板 590 × 10^3/μL，好中球 6.22 × 10^3/μL，リンパ球 1.73 × 10^3/μL，好中球 69.2%，リンパ球 19.2%，ALT 37 U/L，AST 28 U/L，ALP 64 U/L，クレアチニン 0.9 mg/dL，カリウム 4.8 mmol/L，ナトリウム 141 mmol/L 及び尿素 30 mg/dL であった．					
28 日目	追加の臨床検査結果は，CRP 23.8 mg/L であった．事象の治療に metronidazole が用いられた．metronidazole による治療中，被験者の排便回数は増加した状態が続いた．入院期間を通して被験者は vancomycin 及び *Lactobacillus reuteri* を投与され，臨床的治療効果は良好であった．					
30 日目	被験者は退院した．					
87 日目	事象は回復したと考えられた．					

[担当医師コメント] 治験責任医師は，非重篤な有害事象である *Clostridium difficile* 大腸炎の重症度は中等度，治験薬との関連性はあると判断した．重篤な有害事象である *Clostridium difficile* 大腸炎の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．
[治験依頼者の見解] 被験者は，入院を要する水様便発症前に levofloxacin を 5 日間服用したため，本事象は levofloxacin に関連する可能性がある．治験責任医師に同意し，治験薬（S-649266 又は imipenem/cilastatin）との関連性はない可能性が最も高いと判断した．

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 8[redacted] Asian 8	VT: HEADACHE PT: 頭痛 SOC: 神経系障害	4 31 28	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: PROSTATE ABSCESS PT: 前立腺膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	11 37 27	Yes/4 Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: EPIGASTRALGIA PT: 上腹部痛 SOC: 胃腸障害	12 19 8	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: ANOREXIA PT: 食欲減退 SOC: 代謝および栄養障害	12 18 7	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: DEHYDRATION PT: 脱水 SOC: 代謝および栄養障害	12 18 7	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: HEMATORIA PT: 血尿 SOC: 腎および尿路障害	12	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	1
	VT: DIARRHEA PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	23 25 3	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: ANUS ACHE PT: 肛門周囲痛 SOC: 胃腸障害	25 25 1	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: PLEURISY PT: 胸膜炎 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	37	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	2

[併用薬・併用療法]* acetylsalicylic acid, rosuvastatin calcium, clopidogrel bisulfate, esomeprazole magnesium, sennoside A+B, ringerlactate, diclofenac sodium, glycerol, indometacin, solacet F [*sic*], loxoprofen sodium dihydrate, magnesium oxide, pantethine, bicanate, famotidine, biapenem, and levofloxacin
[病歴] 肺炎，良性前立腺肥大症，膀胱タンポナーデ，慢性胃炎，便秘，冠動脈疾患，高脂血症，鼡径ヘルニア，心筋梗塞
[経過] 投与開始日（1 日目）治験に登録．治験薬投与開始． 8 日目　治験薬投与終了． 11 日目　被験者は前立腺膿瘍を発症し，loxoprofen sodium dihydrate を投与された． 23 日目　被験者は下痢を発現した．下痢に対して治療はされなかった． 25 日目　下痢は回復したと考えられた． 37 日目　前立腺膿瘍は回復したと考えられた．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，前立腺膿瘍の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した． 治験責任医師は，下痢の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
[治験依頼者の見解] 前立腺肥大症を有し最近 UTI に罹患していた患者は，治験薬投与終了から 3 日後に前立腺膿瘍と診断された．前立腺膿瘍は前立腺炎の合併症としてはまれであり，感染した尿により引き起こされた可能性がある．UTI 治療の治験薬投与終了後の培養尿の細菌は陰性であり，炎症パラメータは改善したことから，治験責任医師に同意し，治験薬との関連性はないと判断した．

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 5[redacted] White 14	VT: DIARRHEA (CLOSTRIDIUM DIFFICILE) PT: クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	17 28 12	Yes/ 4/ Yes	MODERATE/ RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	2
[併用薬・併用療法]* diclofenac sodium, metamizole sodium, metoclopramide hydrochloride, fentanyl, sodium chloride, propofol, metamizole, midazolam, clemastine fumarate, diosmectite, metronidazole						
[病歴] 徐脈及び腎結石症						
[経過] 投与開始日（1 日目）　治験に登録．治験薬投与開始． 14 日目　治験薬投与終了． 17 日目　被験者は 2 時間ごとに 1 回，中等度の下痢を発現し，同日下痢のため入院した． 19～28 日目　*Clostridium difficile* による抗生剤関連下痢の治療に diosmectite 及び経口 metronidazole が用いられた． 23 日目　被験者は退院した． 28 日目　*Clostridium difficile* 大腸炎は回復したと考えられた．						
[担当医師コメント] 治験責任医師は，*Clostridium difficile* 大腸炎の重症度は中等度，治験薬との関連性はあると判断した．被験者は長期間 (14 日間) の抗生剤療法を受け，治験終了時投与後まもなく下痢を発現したと治験責任医師は報告した．						
[治験依頼者の見解] *Clostridium difficile* に起因する下痢の事象は，このクラスの抗生物質で認められており，被験者は，長期間（14 日間）にわたる抗菌治療を受けており，これが関連すると考えられる．治験責任医師に同意し，治験薬との関連性はあると判断した．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法．
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.2，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

表 2.7.6.9-26　　中止に至った有害事象発現例の詳細

セフィデロコル群

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Female 3[redacted] White 8	VT: COLPITIS PT: 膣感染 SOC: 感染症および寄生虫症	4 24 21	No/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2, 3
	VT: ELEVATION OF LIVER ENZIMES PT: 肝酵素上昇 SOC: 臨床検査	4 24 21	No/ Yes	MODERATE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	1
	VT: ACUTE SINUSITIS PT: 急性副鼻腔炎 SOC: 感染症および寄生虫症	5 34 30	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2, 3
[併用薬・併用療法]* drotaverine hydrochloride, metamizole sodium, mometasone, levonorgestrel, metronidazole, disol [*sic*], paracetamol						
[病歴] 子宮内避妊具挿入						

[経過]

投与開始日（1 日目）　治験に登録．治験薬投与開始．

4 日目　中央測定機関での検査結果（下表参照）は，AST 182 U/L (基準値 9～34 U/L)，ALT 193 U/L (基準値 6～41 U/L)，ALP 110 U/L (基準値 37～116 U/L)，総ビリルビン 0.29 mg/dL (基準値 0.10～1.10 mg/dL)，GGT 174 U/L (基準値 7～38 U/L)，PT 10.5 秒 (基準値 9.2～11.6 秒) 及び INR 1.0 (基準値 0.9～1.1) であった．

6 日目　施設臨床検査結果は，AST 182 U/L，ALT 193 U/L，ALP 110 U/L，総ビリルビン 5.0 µmol/L，GGT 174 U/L 及び LDH 270 U/L (基準値不明) であった．

8 日目　治験薬投与終了．施設臨床検査結果は，AST 27.8 U/L，ALT 85.7 U/L，ALP 152.7 U/L，総ビリルビン 4.8 µmol/L 及び GGT 193.1 U/L (基準値不明)．その後，治験薬は事象のため中止され，治験薬の最終投与は 8 日目であった．被験者に敗血症又は低血圧の合併症は認められなかった．

9 日目　中央測定機関での検査結果は，AST 35 U/L，ALT 83 U/L，ALP 117 U/L，総ビリルビン 0.27 mg/dL 及び GGT 192 U/L であった．同日，超音波検査で肝臓の構造は正常であったが，サイズがわずかに増加していた．

11 日目　中央測定機関での検査結果は，AST 38 U/，ALT 61 U/L，ALP 85 U/L，総ビリルビン 0.26 mg/dL 及び GGT 142 U/L であった．

17 日目　中央測定機関での検査結果は，AST 17 U/L，ALT 20 U/L，ALP 73 U/L，総ビリルビン 0.46 mg/dL 及び GGT 105 U/L であった．

24 日目　中央測定機関での検査結果は，AST 22 U/L，ALT 15 U/L，ALP 48 U/L，総ビリルビン 0.44 mg/dL 及び GGT 60 U/L であった．同日，肝酵素上昇は回復したと考えられた．

Relative Study Day	ALT (U/L) (NR 6-41)	AST (U/L) (NR 9-34)	ALP (U/L) (NR 37-116)	Total Bilirubin (mg/dL) (NR 0.10-1.10)	GGT (U/L) (NR 7-38)	PT (seconds) (NR 9.2-11.6)	INR (NR 0.9-1.1)
1	10	18	41	0.81	15	10.5	1.0
4	193	182	110	0.29	174	10.5	1.0

9	83	35	117	0.27	192	12.2	1.2
11	61	38	85	0.26	142	11.4	1.1
17	20	17	73	0.46	105	10.7	1.1
24	15	22	48	0.44	60	10.0	1.0

NR = 基準値

[担当医師コメント]
治験責任医師は，肝酵素上昇の重症度は中等度，治験薬との関連性はあると判断した.
肝酵素上昇が治験薬に関連するとした治験責任医師の判断根拠は，「ベースラインの 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (1 日目)，肝酵素は正常，B 型及び C 型肝炎は陰性であり，被験者は肝疾患の病歴を有しなかった．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (6 日目)，被験者が盲検下でセフィデロコルに無作為化割付けされた 4 日後，いくつかの併用薬を投与されていたが肝機能検査で肝酵素の上昇が認められた．20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (8 日目)，治験薬は中止され，肝酵素は徐々に低下した.」

[治験依頼者の見解]
治験依頼者評価なし.

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.3，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Female 7[redacted] White 1	VT: ALLERGY TO STUDY DRUG (ITCHING) PT: 薬物過敏症 SOC: 免疫系障害	1 1 1	No/ Yes	MODERATE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	2
[併用薬・併用療法]* humaject m [*sic*], insulin lispro, pantoprazole, perindopril, atorvastatin, hydrocortisone, pyridoxine, clemastine, magnesium lactate, methylprednisolone, acetylsalicylic acid, bisoprolol, potassium chloride, isosorbide mononitrate						
[病歴] 貧血，高血圧，角膜移植，冠動脈疾患，糖尿病，高コレステロール血症，低カリウム血症，角膜損傷，膝関節形成，椎間板障害，腎結石症，変形性関節症及び脊椎手術						
[経過] 投与開始日（1 日目） 1 日目	治験に登録．治験薬投与開始．被験者は β-ラクタム系抗生剤に対するアレルギーの病歴を有していなかった． 治験薬投与終了．治験薬初回投与後，被験者は薬物過敏症 (そう痒) を発現した．発疹は認められず，被験者は無熱性であった．事象発現中，肝機能検査で異常は認められなかった．同日，治験薬は事象のため中止された．事象の治療に静脈内注射用 hydrocortisone 及び経口 clemastine が用いられた．薬物過敏症は 1 日目に回復したと考えられた．					
[担当医師コメント] 治験責任医師は，薬物過敏症の重症度は中等度，治験薬との関連性はあると判断した．						
[治験依頼者の見解] 治験依頼者評価なし．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.3，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Male 7[redacted] White 6	VT: ATRIAL FIBRILLATION PT: 心房細動 SOC: 心臓障害	1 1 1	No/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: WORSENING NEPHROLITHIAIS PT: 腎結石症 SOC: 腎および尿路障害	1 1 1	No/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	3
	VT: DYSPNOE PT: 呼吸困難 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	No/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	2
	VT: PNEUMONIA PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	6 24 19	No/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	2
	VT: HEART FAILURE PT: 心不全 SOC: 心臓障害	10	No/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	2
[併用薬・併用療法]* tamsulosin, hydrocortisone, finasteride, amiodarone, salbutamol, budesonide, spironolactone, furosemide, prednisone, ramipril, enoxaparin sodium, levofloxacin hemihydrate, tazobactam, ipratropium bromide, potassium chloride						
[病歴] 良性前立腺肥大症及び腎結石症						
[経過] 投与開始日（1 日目）　治験に登録．治験薬投与開始． 6 日目　治験薬投与終了．同日，被験者は肺炎を発症し，治験薬は事象のため中止した．事象の治療に tazobactam 及び levofloxacin hemihydrate が用いられた．他の非重篤な有害事象として腎結石症，心房細動，呼吸困難及び心不全が認められた． 24 日目　肺炎は回復したと考えられた．						
[担当医師コメント] 治験責任医師は，肺炎の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．						
[治験依頼者の見解] 治験依頼者評価なし．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date

- AE start date + 1.

[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.

[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.

*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.

[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.3，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Duration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken/ Outcome	Treatment Required [b]/ Other, specify
Female 7[redacted] White 2	VT: DIARRHOEA PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	2 2 1	No/ Yes	MODERATE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	2
[併用薬・併用療法]* losartan potassium, diazepam, bisoprolol fumarate, paracetamol, ibuprofen, glukosalina, potassium chloride, nitrofurantoin, amikacin						
[病歴] 高血圧，上室性期外収縮，クレブシエラ菌性肺炎及び硬化性苔癬						
[経過] 投与開始日（1 日目） 2 日目	治験に登録．治験薬投与開始． 治験薬投与終了．同日，被験者は下痢を発現し，事象のため治験薬を中止した．事象の治療に静脈内注射用 glukosalina 及び potassium chloride が用いられた．下痢は回復したと考えられた．					
[担当医師コメント] 治験責任医師は，下痢の重症度は中等度，治験薬との関連性はあると判断した．						
[治験依頼者の見解] 治験依頼者評価なし．						

PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term.
AEs that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' are considered as treatment-emergent.
Duration of Exposure is calculated as final dose date - first dose date of study drug +1. Day is calculated as AE start or stop date - first dose date of study drug, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration is calculated as AE stop date - AE start date + 1.
[a] Serious Criteria: 1 = congenital anomaly or birth defect, 2 = persistent or significant disability/incapacity, 3 = results in death, 4 = requires or prolongs hospitalization, 5 = is life threatening, 6 = other medically important serious event.
[b] Treatment Required: 1 = none, 2 = concomitant medication, 3 = concomitant procedure, 4 = other.
*前治療薬・前治療法を含む，治験中に使用されたすべての併用薬・併用療法.
[出典：APEKS-cUTI 試験 CSR_Section 14.3.3.3，Listing 16.2.3，Listing 16.2.4.2，Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.4.4，Listing 16.2.4.5，Listing 16.2.4.6，Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.1]