2.7.6.10 第 3 相 HAP/VAP/HCAP 患者を対象とした二重盲検試験 (R2132，APEKS-NP 試験)

[添付資料 5.3.5.1-03]

2.7.6.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.10-2 に示す.

表 2.7.6.10-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	R2132
目的	1. 主要目的 グラム陰性菌による HAP，VAP 又は HCAP に罹患した成人患者を対象として，セフィデロコル群の Day 14 の全死因死亡率を対照薬であるメロペネム群と比較する. 2. 副次目的 主な副次目的： ・TOC[1]時のセフィデロコル群の臨床効果をメロペネム群と比較する. ・TOC 時のセフィデロコル群の細菌学的効果をメロペネム群と比較する. ・セフィデロコル群の Day 14 の全死因死亡率をメロペネム群と比較し，セフィデロコルの優越性を検討する. その他の副次目的： 有効性： ・EA[2]，EOT[3]及び FUP 時のセフィデロコル群の臨床効果をメロペネム群と比較する. ・EA，EOT 及び FUP 時のセフィデロコル群の細菌学的効果をメロペネム群と比較する. ・セフィデロコル群の Day 28 の全死因死亡率をメロペネム群と比較する. ・セフィデロコル群の治療期間中及び後観察期間中 (EOS[4]まで) の全死因死亡率をメロペネム群と比較する. 安全性： ・セフィデロコルの安全性を評価する.
治験デザイン	多施設共同，無作為化，実薬対照，並行群間，二重盲検試験 本治験は，グラム陰性菌による院内感染肺炎が確認された被験者約 300 例を対象とした第 3 相，多施設共同，二重盲検，並行群間比較，無作為化，実薬対照試験である. 適格性基準を満たし，治験責任医師が 7～14 日間の入院下で静脈内投与が必要であると評価した被験者を，セフィデロコル 2 g を 8 時間間隔で 3 時間かけて点滴静注する群 (セフィデロコル群) 又は高用量長時間投与のメロペネム 2 g を 8 時間間隔で 3 時間かけて点滴静注する群 (メロペネム群) のいずれかに 1：1 の比率で無作為割付けした. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の治療を担保すること，試験の盲検性を維持すること，及びセフィデロコル群でグラム陽性菌の治療を担保することを目的として，両投与群で少なくとも 5 日間，被験者にリネゾリドを投与した.

[1] TOC は，EOT＋7 日 (±2 日) と定義した.
[2] EA は，投与開始 ＋3～4 日と定義した.
[3] EOT は，投与終了時と定義した.
[4] EOS は，EOT＋28 日 (±3 日) と定義した.

項目	内容

<table>
<tr><td colspan="2">Day −2～Day 1</td><td colspan="2">Day 3～Day 4</td><td>EOT [a]</td><td>EOT
+7
(±2)</td><td>EOT
+14
(±3)</td><td>EOT
+28
(±3)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">スクリーニング／ベースライン</td><td rowspan="4">無作為割付け</td><td colspan="2">治療期</td><td rowspan="4">投与終了
(EOT)

Day 14 [a]
まで</td><td rowspan="4">治癒判定 (TOC)</td><td rowspan="4">後観察 (FUP)</td><td rowspan="4">試験終了 (EOS)</td></tr>
<tr><td>Day 1</td><td>初期臨床評価/
微生物学的評価 (EA)
薬物動態血液
サンプリング</td></tr>
<tr><td colspan="2">セフィデロコル 2 g の 8 時間間隔 [b]
3 時間点滴静注</td></tr>
<tr><td colspan="2">メロペネム 2 g の 8 時間間隔 [b]
3 時間点滴静注</td></tr>
</table>

a 治験責任医師による被験者の臨床評価に基づいて，治療期間を 21 日まで延長してもよいこととした．延長した明確な理由を記録することとした．
b 腎機能障害の程度に応じた用量調節は投与方法の項参照．

対象疾患及び主要な組み入れ基準

1. 対象疾患
グラム陰性菌による院内感染肺炎 (HAP/VAP/HCAP) の患者．

HAP/VAP/HCAP の定義
HAP は，入院期間が 48 時間を超える患者又は退院後 7 日以内の患者に発現した急性細菌性肺炎と定義した．急性呼吸不全を発現し，HAP のため人工呼吸器装着が必要となる場合も含めた (人工呼吸器下 HAP).
VAP は，48 時間以上継続して気管内チューブ (又は経鼻気管チューブ) を介した人工呼吸器が装着されている患者に発現した急性細菌性肺炎と定義した．
HCAP は，以下のいずれかの基準を満たす患者に発現した急性細菌性肺炎と定義した．

- HCAP 発現前 90 日以内に 2 日以上にわたり急性期治療病院に入院していた患者．
- 養護ホーム又は長期ケア施設の入居者．
- 静脈内抗菌薬投与療法又は化学療法を受けた患者．
- HCAP 発現前 30 日以内に創傷治療を受けた患者．
- 病院又は血液透析クリニックに通院した患者．

2. 選択基準
本治験には，スクリーニング時点で以下の基準を満たしている患者を組入れた．

1. 同意文書への署名時の年齢が 18 歳以上の患者
2. 患者本人又は代諾者から文書同意が得られた患者 (注：代諾者による文書同意に関して，理解能力や署名できない患者の本治験への組入れの可否及びその同意取得については，各国の規則及び治験審査委員会の承認により決定した).
3. HAP/VAP/HCAP の臨床診断基準を満たした患者 (上記の定義を参照).
4. スクリーニング時点で以下の臨床基準の少なくとも 1 つを満たした患者．
   a. 咳嗽，呼吸困難，頻呼吸 (例：呼吸数が 25 回/分を超える)，喀痰産生などの肺症状もしくは徴候が新たに発現した，もしくは悪化した，又は人工呼吸器装着が必要であった患者．
   b. 低酸素血症 (例：動脈血液ガスにより評価される室内空気吸入時の動脈血酸素分圧が 60 mmHg 未満又は PaO_2/FiO_2 が悪化) の患者．
   c. 酸素化指標 (動脈血液ガス又は PaO_2/FiO_2) の悪化として規定される，酸素供給促進のための換気補助システムの急な変更又は呼気終末陽圧の変更が必要であった患者．

項目	内容
	d. 気道分泌物の新たな発現，又はその量もしくは性状の増加により炎症が確認され，雑菌混入が否定された患者. 5. 以下に示す徴候の少なくとも 1 つが認められた患者. a. 発熱 [中核体温 (鼓膜，直腸，食道温度) が 38°C (100.4°F) 以上，口腔体温が 37.5°C 以上又は腋窩温が 37°C 以上]. b. 低体温 [中核体温 (鼓膜，直腸，食道温度) が 35°C (95.0°F) 以下，口腔体温が 35.5°C 以下又は腋窩温が 36°C 以下]. c. 総末梢血白血球数が 10,000 cells/mm^3 以上である白血球増加症. d. 総末梢血白血球数が 4,500 cells/mm^3 以下である白血球減少症. e. 末梢血塗抹検査で 15%を超える未成熟好中球 (桿状核球) . 6. スクリーニング時の胸部 X 線検査又は無作為割付け前 48 時間以内に受けた胸部 X 線検査で，細菌性肺炎を示唆する新規又は進行性浸潤の存在が認められた患者．同じ時間枠内に実施した CT スキャンで同様の所見が認められている場合も許容した. 7. 以下の 1 つ以上に該当し，下気道を含むグラム陰性菌感染が疑われた患者. a. 無作為割付け前 72 時間以内に実施した下気道分泌物のグラム染色で，グラム陰性菌の単独感染又はグラム陽性菌との混合感染が認められた患者. b. 無作為割付け前 72 時間以内に実施した気道分泌液の微生物培養でグラム陰性好気性菌が特定された患者. c. 分子検査を含むその他の診断検査で下気道のグラム陰性菌感染が立証された患者. d. 過去の抗菌薬使用又はグラム陰性菌感染症の地域的発生を示す疫学的証拠に基づいて，肺炎がグラム陰性菌によるものであることが強く疑われた患者. 8. 男性 (避妊の必要はない) 又は以下の基準を 1 つ満たす女性. a. 避妊手術を受けた患者 (少なくとも 6 週間前に避妊を目的として，子宮摘出術及び/又は両側卵巣摘出術，又は両側卵管切除術もしくは卵管結紮術を受け，その手術に関する適切な文書記録が保管されている). b. 閉経後の女性 (年齢が 45 歳を超え，少なくとも 6 ヵ月間にわたり規則的な月経周期が停止し，かつ卵胞刺激ホルモン濃度が 40 mIU/mL を超え，又は少なくとも 12 ヵ月間にわたり月経がなかった). c. 妊娠可能な患者で，試験期間全体を通して，排卵抑制作用を有する複合 (エストロゲン及びプロゲステロン) もしくはプロゲステロンのみのホルモン避妊薬 (経口，膣内，注射，埋め込み及び経皮避妊薬)，子宮内避妊用具，又は子宮内ホルモン放出システムを使用していた. d. 妊娠可能な患者で，スクリーニング時から試験期間全体を通して，望ましい通常の生活習慣として禁欲を守るとともに，禁欲を継続することに同意した患者. e. 妊娠可能な患者で，唯一の異性パートナーが精管切除術を受けているとともに，試験期間全体を通して，他の異性パートナーを持たないことに同意した患者. 9. 経験的治療で効果が得られなかった患者は本治験に組入れ可とした．ただし，臨床的無効及び微生物学的無効の確認を必要とした. a. 臨床的無効：治験責任医師は，バイタルサイン，診察，臨床検査データ及び/又は画像検査等，評価可能な臨床情報に基づき，経験的治療の臨床的無効を確認した. b. 微生物学的無効：呼吸器検体が，以下の i 又は ii のいずれかを満たしている場合： i. 経験的治療時又は経験的治療前に採取した下気道検体の培養でグラム陰性好気性菌が検出され，かつその病原菌が，経験的に投与した全ての抗菌薬に対して耐性又は中間であった. ii. 経験的治療により，少なくとも 2 暦日間抗菌薬を投与した後に採取した検体から得られた病原菌が，グラム陰性好気性菌であるか，又はグラム染色でグラム陰性菌であった. 3. 除外基準

項目	内容
	本治験では，スクリーニング時点で以下のいずれかの基準に該当する患者を除外した． 1. 市中感染細菌性肺炎，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，気道障害を含む) が既知又は疑われた患者． 2. セファロスポリンもしくはカルバペネム系抗菌薬に対するあらゆる過敏症，又は，セファロスポリンもしくはカルバペネム系抗菌薬以外の他の種類の β–ラクタム系抗菌薬 (ペニシリン系，モノバクタム系抗菌薬など) に対する高度過敏症 (注：β–ラクタム系抗菌薬の場合，軽度発疹の既往歴があっても，再投与後に問題が起こらなかった場合は組入れ可とした) の既往歴がある患者． 3. 無作為割付け時点で，カルバペネム耐性菌によるグラム陰性菌感染症が既知である患者 (注：無作為割付け後にカルバペネム耐性菌が特定された患者については，試験治療を中止する前に臨床評価を実施した)． 4. 侵襲性アスペルギルス感染症，ムコール菌症又はその他の致死性の高い真菌による感染症を併発していた患者． 5. 中枢神経系感染 (例：髄膜炎，脳膿瘍，シャント感染) が認められた患者． 6. 嚢胞性線維症に罹患していた患者． 7. 無作為割付け時点で，適切な蘇生輸液又は昇圧治療を行っているにもかかわらず持続する低血圧として定義される，難治性敗血症性ショック状態にあった患者． 8. 好中球減少症 (多形核好中球が 500 cells/μL 未満) が認められた患者． 9. スクリーニング時点で妊娠検査陽性であった，授乳中であった，又は前述の避妊法のいずれも使用することを拒否した女性患者． 10. APACHE II スコアが 35 を超えた患者． 11. 無作為割付け前 72 時間以内に 24 時間を超えて継続して，治療効果が見込まれる抗菌薬療法を受けていた患者 (注：選択基準 9 で定義した経験的治療で効果が得られなかった患者については，組入れ可とした)． 12. 患者の安全性又は試験データの品質に影響すると治験責任医師が判断する疾患又は状況が認められた患者． 13. 腹膜透析を受けていた患者 (血液濾過及び血液透析については，本治験に組入れ可とした)． 14. メトトレキサート，プロカインアミド，プロベネシド，モノアミン酸化酵素阻害薬又はバルプロ酸を用いる治療の継続が必要な患者． 15. 治験組入れ前 30 日以内に別の治験薬又は治験医療機器を使用した患者． 16. 過去に本治験に無作為割付けされた又はセフィデロコルの投与を受けた患者． 17. ベースライン時の検体で以下の臨床検査値異常が 1 つ以上認められた患者：AST，ALT，ALP 又は総ビリルビンが基準値上限の 3 倍を超えた，あるいは血小板数が 40,000/μL 未満． 18. 不可逆的な気管支の損傷及び拡張に関連する持続性又は再発性の気管支感染の症状を伴う気管支拡張症，すなわち症候性の気管支拡張症が認められた患者． 19. 肺膿瘍が認められた患者．
目標症例数	約 300 例 (各投与群 150 例)
症例数の設定根拠	本治験のデザイン及び主要目的は，院内感染肺炎治療において，メロペネムと比較してセフィデロコルが非劣性を示すという仮説に基づいて設定されており，Day 14 の全死因死亡率という評価項目に関して，セフィデロコルがメロペネムに比べて 12.5%超の劣性を示すという可能性を否定するための非劣性マージン 12.5%に基づいて，この仮説を立証する計画であった． 非劣性マージン 12.5%で，両投与群の Day 14 の全死因死亡率が 10%であると仮定したとき，片側有意水準 0.025 で検出力 90%を得るのに必要な症例数は，評価可能被験者数として 244 例 (セフィデロコル群 122 例，メロペネム群 122 例) と算出された．さらに，治験薬投与を受けなかった又は嫌気性菌及び/又はグラム陽性好気性菌のみによる細菌性肺炎であるという理由により，無作為割付けされた被験者の約 20%が評価不能となり，主要解析対象集団から除外されると推定した．結果として，最大 300 例の被

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>験者を無作為割付けする必要があると予測された．約 150 例の登録後に盲検下での推定に基づいて評価不能率を評価した結果，試験要件を満たすために必要な無作為割付け症例数の調整は不要であった．さらに，治験依頼者は約 150 例の被験者が登録された後に盲検下で全死因死亡率を評価した結果，症例数の調整は不要であった．</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>被験薬：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
対照薬：メロペネム (500/1,000 mg/バイアル)：注射又は点滴用粉末</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>腎機能が正常な被験者には，セフィデロコル 2 g 又はメロペネム 2 g を 8 時間間隔で 3 時間点滴静注した．腎機能障害を有する被験者又は血液透析中の被験者では障害の程度に応じて用量調節を行う必要があった．腎機能低下に基づく用量調節は，治験責任医師又は資格を有する被指名人が盲検化で行った後，非盲検下にある薬剤師又は資格を有する被指名人によって投与量の調節が行われた．

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の治療を担保すること，試験の盲検性を維持すること及びセフィデロコル群でグラム陽性菌の治療を担保することを目的として，両投与群で少なくとも 5 日間，リネゾリド 600 mg を 12 時間間隔で 30 分～2 時間かけて併用点滴静注した．腎機能に応じての用量調節は不要であった．

正常又は様々な重症度の腎機能障害及び腎機能亢進に応じたセフィデロコルの用量調節
<table>
<tr><th>クレアチニンクリアランス</th><th>用量</th></tr>
<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 時間点滴静注</td></tr>
<tr><td>正常な腎機能
(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 時間点滴静注</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 時間点滴静注</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 時間点滴静注</td></tr>
<tr><td>高度腎機能障害
(MDRD-eGFR 15～< 30 mL/min/1.73 m^2)</td><td>1 g，8 時間間隔，3 時間点滴静注</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 時間点滴静注</td></tr>
<tr><td>間欠的血液透析を受けている被験者</td><td>0.75 g，12 時間間隔，3 時間点滴静注 [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 時間点滴静注 [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 時間点滴静注 [c]</td></tr>
</table>
CrCl = クレアチニンクリアランス；EA = 早期評価時点；HD = 血液透析；MDRD-eGFR = modification of diet in renal disease 式により算出した推算糸球体濾過量
a. CrCl はスクリーニング及び EA 時に Cockcroft-Gault 式を用いて算出した．追加の用量調節が必要かどうか決定するため，スクリーニング及び EA 時の 2 時間～8 時間の指定時間に採取した尿を用いて，CrCl を算出した．
b. セフィデロコルは血液透析により除去されるので，透析日には，間欠的な HD の終了後，追加用量として 0.75 g を 3 時間点滴静注として投与した．この追加投与が次の定期投与と重なる場合，治験責任医師は，過剰な曝露及び臨床作業の複雑化を避けるため，12 時間間隔の次の定期投与又は追加投与のいずれかの省略を検討してもよいこととした．
c. 用量は非透析日の MDRD-eGFR に基づいて決定した．

様々な重症度の腎機能障害に応じたメロペネムの用量調節
<table>
<tr><th>クレアチニンクリアランス [a]</th><th>用量</th></tr>
<tr><td>CrCl > 50 mL/min</td><td>2 g，8 時間間隔，3 時間点滴静注</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>CrCl 26～50 mL/min</td><td>2 g，12 時間間隔，3 時間点滴静注</td></tr>
<tr><td>CrCl 10～25 mL/min</td><td>1 g，12 時間間隔，3 時間点滴静注</td></tr>
<tr><td>CrCl < 10 mL/min</td><td>1 g，24 時間間隔，3 時間点滴静注</td></tr>
</table>
CrCl = クレアチニンクリアランス；EA = 早期評価時点
a CrCl はスクリーニング時，EA 時及び必要に応じてその他の時点に Cockcroft-Gault 式を用いて算出した．メロペネムは血液透析及び血液濾過によって除去されるので，血液透析サイクルの終了後，必要な用量を投与した．腹膜透析患者及び腎機能亢進患者のために設定された推奨用量調節法はない．</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，治験責任医師による被験者の臨床評価に基づいて，投与期間を 21 日まで延長可能とした．</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬
(療法)</td><td>・グラム陰性菌による感染に対するメロペネム及びセフィデロコル以外の抗菌薬の全身投与は，無作為割付け時から TOC 時まで禁止した．グラム陽性菌による感染に対するリネゾリド以外の抗菌薬の全身投与は，無作為割付け時から TOC 時まで禁止した．
・エアロゾル化した/吸入抗菌薬の投与は，無作為割付け時から TOC 時まで禁止した．
・モノアミン酸化酵素阻害薬及びバルプロ酸の投与は，スクリーニング時から EOT まで禁止した．
・嫌気性菌の治療を担保することを目的としたメトロニダゾール又はクリンダマイシンの使用は許容した．クロストリジウム・ディフィシレ感染の治療のための経口バンコマイシン又はメトロニダゾールの使用は許容した．</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目)
及び評価基準</td><td>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
Day 14 の全死因死亡率

2) 有効性の副次評価項目
<u>主な副次評価項目</u>
・ TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果
・ TOC 時の被験者ごとの臨床効果
・ Day 14 の全死因死亡率のメロペネムに対するセフィデロコルの優越性

<u>その他の副次評価項目</u>
・ EA，EOT 及び FUP 時の被験者ごとの臨床効果
・ EA，EOT 及び FUP 時の被験者ごとの細菌学的効果
・ Day 28 の全死因死亡率
・ 治療期間中及び後観察期間中 (EOS まで) の全死因死亡率
・ SOFA スコア及び CPIS パラメータのベースライン，EOT，TOC 及び FUP 時の値並びにベースラインからの変化量
・ ベースラインの原因菌別の臨床効果及び細菌学的効果の評価

EA，EOT 及び TOC 時の臨床効果の評価基準
臨床効果は，EA，EOT 及び TOC 時に，以下の基準に従って治験責任医師が評価した．治療期間が 14 日間を超える場合，追加で Day 14 に臨床効果を評価した．

・ 臨床的有効：EA 又は EOT 時点で，現在の感染症治療に追加の抗菌薬療法を必要としない及び TOC 時点で，現在の感染症治療に抗菌薬療法を全く必要としないなど，SOFA スコア及び CPIS パラメータの低下，胸部 X 線検査異常の改善又は無増悪を含めた，ベースライン時の肺炎の徴候及び症状の消失又は大幅な改善．
・ 臨床的無効：明白な治療効果がない，ベースライン時の肺炎の徴候及び/又は症状の持続又は悪化，肺炎の徴候及び/又は症状の再発，試験治療以外又はこれに追加した抗菌薬療法が必要な新たな肺炎の徴候及び/又は症状の発現，胸部 X 線検査異常の進行，あるいは肺炎による死亡．
・ 判定不能：追跡調査不能となり，臨床的有効/無効の判定ができない．

FUP 時の臨床効果の評価基準</td></tr>
</table>

項目	内容
	臨床効果は，FUP 時に以下の基準に従って治験責任医師が評価した． ・ 臨床的効果維持：TOC 時に治癒と評価された被験者で，ベースライン時に認められた肺炎の徴候及び症状の消失又は大幅な改善が持続し，感染症治療に抗菌薬療法を全く必要としない． ・ 再発：TOC 時に治癒と評価された被験者で，肺炎の徴候及び/又は症状が再発した，新たな肺炎の徴候又は症状が発現した，あるいは胸部 X 線検査で新たな肺炎の証拠が認められた． ・ 判定不能：追跡調査不能となり，臨床的効果持続/再発の判定ができない，又は現在の感染症治療のために追加の抗菌薬療法を受けた． **EA，EOT 及び TOC 時の細菌学的効果の評価基準** ベースライン時の各病原菌の細菌学的効果は，EA，EOT 及び TOC 時に，以下の基準に従って治験依頼者が判定した．治療期間が 14 日間を超える場合，追加で Day 14 に細菌学的効果を評価した．被験者ごとの総合的な細菌学的効果についても，ベースライン時の各病原菌に関する個々の細菌学的効果に基づいて判定した． ・ 消失：適切な臨床検体に，ベースライン時に認められた病原性グラム陰性菌が存在しない．適切な臨床培養のための検体が得られなかったが，良好な臨床効果が得られた場合は，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病原性グラム陰性菌が継続して存在する．EOT 又は TOC 時の残存は繰り越すこととした． ・ 判定不能：適切な臨床検体から培養が得られなかった，又は，現在の感染症治療のために追加の抗菌薬療法を実施した． **FUP 時の細菌学的効果の評価基準** 細菌学的効果は，FUP 時に以下の基準に従って治験依頼者が判定した． ・ 消失維持：TOC 以降，適切な臨床検体に，ベースライン時に認められた病原性グラム陰性菌が存在しない．TOC 以降，適切な臨床培養のための検体が得られなかったが，良好な臨床効果が得られた場合は，消失維持とみなすこととした． ・ 再発：TOC 時の培養が陰性で，TOC 後に採取した適切な臨床検体にベースライン時に認められた病原性グラム陰性菌が再出現した． ・ 判定不能：適切な臨床検体から培養が得られなかった，又は，現在の感染症治療のために追加の抗菌薬療法を実施した． 2. 薬物動態の評価 セフィデロコルの血漿中濃度 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（転帰日が未回復，軽快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 (血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査)，特殊生化学的検査 (ヘプシジン，総鉄結合能，鉄及びトランスフェリン鉄飽和度)，バイタルサイン (血圧，体温，脈拍数及び呼吸数) 及び心電図を測定し，それらの値の異常変動の有無を評価した．
統計解析方法	治験実施計画書に規定した統計解析を以下に示す．特に明記しない限り，統計検定は全て有意水準 0.05 の両側検定で実施した． 1. 有効性の評価 有効性の主たる解析対象集団は mITT 集団とした．mITT 集団は ITT 集団 (ITT 集団は無作為割付けされ，治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者と定義した) に含まれ，以下のいずれかを満たす全ての被験者と定義した．

項目	内容
	・ 培養，グラム染色又はその他の診断検査のいずれかに基づいて，下気道のグラム陰性感染が確認されている被験者. ・ 下気道感染は確認されているが，培養又はその他の診断検査による微生物学的診断が得られていない被験者. 注：好気性グラム陽性菌又は嫌気性 (グラム陽性又はグラム陰性) 菌のみによる細菌性肺炎の被験者は，mITT 集団から除外した. 1) 主要評価項目の解析 主要有効性評価項目である Day 14 の全死因死亡率に関して，CMH 型の重み付けした層別解析を実施し，セフィデロコル群とメロペネム群の群間差の調整済み推定値及び 95%信頼区間を提示した．CMH 型の重みは，APACHE II スコア (15 以下及び 16 以上) を層別因子として算出した．Day 14 の全死因死亡率に関する両投与群の群間差 (セフィデロコル群 − メロペネム群) の両側 95%信頼区間の上限が，非劣性マージン 12.5%に比べて小さかった場合，セフィデロコルはメロペネムに比べて非劣性であると結論づけることができることとした．非劣性の検定では，両側 p 値も算出した. 主要評価項目の感度分析は，ITT 集団及び ME 集団を用いて実施した．ME 集団は mITT 集団に含まれ，重大な治験実施計画書違反がなく，培養によりグラム陰性菌の診断が確認された全ての被験者と定義した. 2) 副次評価項目の解析 主な副次評価項目について，投与群間で比較した．主な副次評価項目の解析では，固定順序法を用いて主要有効性解析との多重性の調整を行った．主要評価項目での非劣性仮説が検証された場合，以下の副次評価項目について，(1) TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果，(2) TOC 時の被験者ごとの臨床効果，(3) Day 14 の全死因死亡率のメロペネムに対するセフィデロコルの優越性の順で検討することとした. その他の副次評価項目について，細菌学的効果の菌消失率及び臨床効果の有効率並びにその 95%信頼区間を投与群別に算出した．Day 28 の全死因死亡率並びに治療期間中及び後観察期間中 (EOS まで) の全死因死亡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 パラメータ及びベースラインからの変化量について要約した. 2. 薬物動態の評価 薬物動態の解析は，薬物動態濃度集団を対象とした．薬物動態濃度集団は血漿検体が採取され，セフィデロコルに関する少なくとも 1 点の評価可能な薬物動態測定結果が得られている全ての被験者と定義した．薬物濃度の集計，薬物濃度-時間データのプロット及び薬物濃度の要約には，薬物動態濃度集団を用いた．個々の被験者の血漿中セフィデロコル濃度を規定された採血時間及び腎機能に基づく用量群ごとに集計し，要約した. 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た．安全性解析対象集団は無作為割付けされ，治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての被験者 (ITT 集団と同一) と定義した．報告された有害事象は，MedDRA (バージョン 19.1) で器官別大分類及び基本語別に集計した．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 18 ヵ国，114 医療機関 (国名ベルギー，カナダ，チェコ，エストニア，フランス，ジョージア，ドイツ，ハンガリー，イスラエル，日本，ラトビア，フィリピン，ロシア，セルビア，スペイン，台湾，ウクライナ，米国)
治験期間	2017 年 10 月～2019 年 4 月

表 2.7.6.10-2　観察・検査項目及び実施時期

評価	スクリーニング/ベースライン		投与期間				治癒判定 (TOC)		後観察 (FUP)	試験終了 (EOS)
	Day −2～Day 1 (割付前) [a]		Day 1	EA Day 3～4	Day 14 [b]	EOT [c]	EOT+7 (±2)	Day 28 [b]	EOT+14 (±3)	EOT+28 (±3)
同意取得	X	無作為割付け								
選択/除外基準	X									
背景因子確認	X									
病歴 [d]	X									
診察	X [e]			X [f]	X [f]	X [f]	X [f]		X [f]	X [f, g]
GCS の算出	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	
徴候及び/又は症状の臨床評価	X			X	X	X	X		X	
酸素化指標	X		X	X	X	X	X		X	
胸部 X 線検査	X			X [h]	X	X	X		X [h]	
CPIS パラメータ [i]	X		X	X	X	X	X		X [i]	
妊娠検査 [j]	X									
血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査	X			X	X	X	X		X	X [g]
特殊検査	X						X			
血清クレアチニンを用いた CrCl の算出及び MDRD-eGFR の算出 [k]	X			X						
尿クレアチニンを用いた CrCl の算出 [k]	X			X						
バイタルサイン [l]	X		X	X	X	X	X		X	X [g]
12 誘導 ECG	X									
治験薬投与 [m]			X	X	X	X				
臨床効果の評価				X	X	X	X		X	
細菌学的効果の評価				X	X	X	X		X	

評価	スクリーニング/ベースライン		投与期間				治癒判定 (TOC)		後観察 (FUP)	試験終了 (EOS)
	Day −2〜Day 1 (割付前) [a]		Day 1	EA Day 3〜4	Day 14 [b]	EOT [c]	EOT+7 (±2)	Day 28 [b]	EOT+14 (±3)	EOT+28 (±3)
下気道検体の微生物学的培養検査 [n]	X			X	X	X	X		X	
血液培養 [o]	X			X	X	X	X		X	
薬物動態評価用採血 [p]				X [p]		X [p]				
有害事象	X									X
併用治療	X									X
入院 [q]	X									X
生存状況 [r]	X									X

APACHE II ＝ Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II；CPIS ＝ 臨床肺感染スコア；CrCl ＝ クレアチニンクリアランス；EA ＝ 早期評価時点；ECG ＝ 心電図；eGFR ＝ 推算糸球体濾過量；EOS ＝ 試験終了時点；EOT ＝ 投与終了時；FUP ＝ 後観察時点；GCS ＝ グラスゴーコーマスケール；MDRD-eGFR ＝ MDRD (modification of diet in renal disease) 式により算出した推定糸球体濾過量；PK ＝ 薬物動態；SOFA ＝ Sequential Organ Failure Assessment；TOC ＝ 治癒判定時

a　スクリーニングと無作為割付け (Day 1) を同日に行う場合，評価を繰返し実施することなく，スクリーニング及び Day 1 の評価を完了することとした．

b　治療期間が 14 日間を超える場合 (最長 21 日間まで)，Day 14 に追加評価を実施するとした．生存状況を Day 14 及び Day 28 に記録した．

c　EOT 評価は投与終了時に実施した．EOT は被験者が少なくとも 1 回の試験治療を受けた後であればいつでも可能であり，所定の日及び EOT の評価を繰返し実施する必要はないこととした．

d　前治療/併用療法の調査を含めた．

e　スクリーニング時のみ，体重及び身長測定を含む詳細な診察 (全項目) を実施した．

f　被験者の現状に応じて一部の診察項目のみを実施した．

g　EOS 評価を電話で実施した場合は，診察，臨床検査及びバイタルサインは実施しないこととした．

h　胸部 X 線検査は臨床的に必要である場合に実施した．各国固有の要件によりドイツのみに適用：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施設，すなわち治療を行う医師が胸部 X 線検査を臨床的に必要とする施設では，別途，同意取得せずに，通常どおり実施可能とした．胸部 X 線検査が標準治療でなく (臨床的適応なし)，治験実施計画書に基づいて予定される場合は，意識のある被験者からの同意取得を必須とした．意識不明の被験者に対して臨床的適応のない胸部 X 線検査を行うことは不可とした．

i　CPIS パラメータの算出には，直近の胸部 X 線検査データを使用した．

j　尿又は血清妊娠検査は，閉経後でない又は避妊手術を受けていない女性のみを対象として実施した．

k　CrCl (Cockcroft-Gault 式) 及び eGFR (MDRD 式) は血清クレアチニンを用いて算出した．ベースライン時及び EA 時の MDRD-eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上及び CrCl が 120 mL/min 以上の被験者の場合，2〜8 時間間隔で尿検体を採取することとした．

l　血圧 (収縮期/拡張期血圧)，体温，脈拍数及び呼吸数．スクリーニング期間中は 1 日 1 回，入院下での試験治療中は少なくとも 1 日 3 回測定した．

m　特に腎機能に基づく変更がない限り，セフィデロコル及びメロペネムは毎日 8 時間間隔で投与することとした．リネゾリドは毎日 12 時間間隔で，少なくとも 5 日間投与することとした．

n　微生物培養検査用の下気道検体は，規定された時点で採取した．肺炎が完全に回復しておらず，気道分泌物がほとんどない被験者に対しては，少なくとも呼吸器検体

の採取を試みることとした (例：被験者には咳をしたり，痰を出したりするよう依頼した．又は気管内チューブからの吸引を実施した).

o 治験薬の初回投与開始前 48 時間以内に，静脈内穿刺により別々に血液検体 2 検体を採取した．その後の血液培養は，直前の培養結果が陽性であった場合にのみ実施することとした.

p PK 用の血液検体は Day 3 又は Day 4 の以下の 4 時点で採取した：(1) 3 時間点滴静注による投与開始直前，(2) 点滴静注開始後 1 時間，(3) 点滴静注終了前及び (4) 点滴静注終了後 1 時間．腎機能が安定せず，EA 後に用量調節が必要な被験者の場合，これに加えて，用量調節後 24～72 時間以内に再度 PK 用血液検体を採取した．早期 EOT (静脈内投与が 7 日未満と定義) の場合，可能であれば，できるだけ速やか (最終投与後の 24 時間以内) に単回の血液採取を行うこととした.

q 医薬品経済性評価を実施するために，さらに以下の情報を電子症例報告書に記録した．組入れ 90 日前から試験終了までの全ての入院日，入院元 (自宅，診療所，高度看護施設，救急治療施設など)，入院の種類 (予約入院，緊急入院，救急入院，その他)，退院日，退院状況 (死亡，自宅，ホスピス，転院など)，主な治療施設，集中治療室入室又は隔離の開始/終了日，人工呼吸器装着の開始/終了日及び EOS 時の状態.

r 生存状況は，試験期間中，毎日継続して確認した．Day 14 及び Day 28 の全死因死亡率は，本治験の評価項目とした.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 9-5]

2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び特性

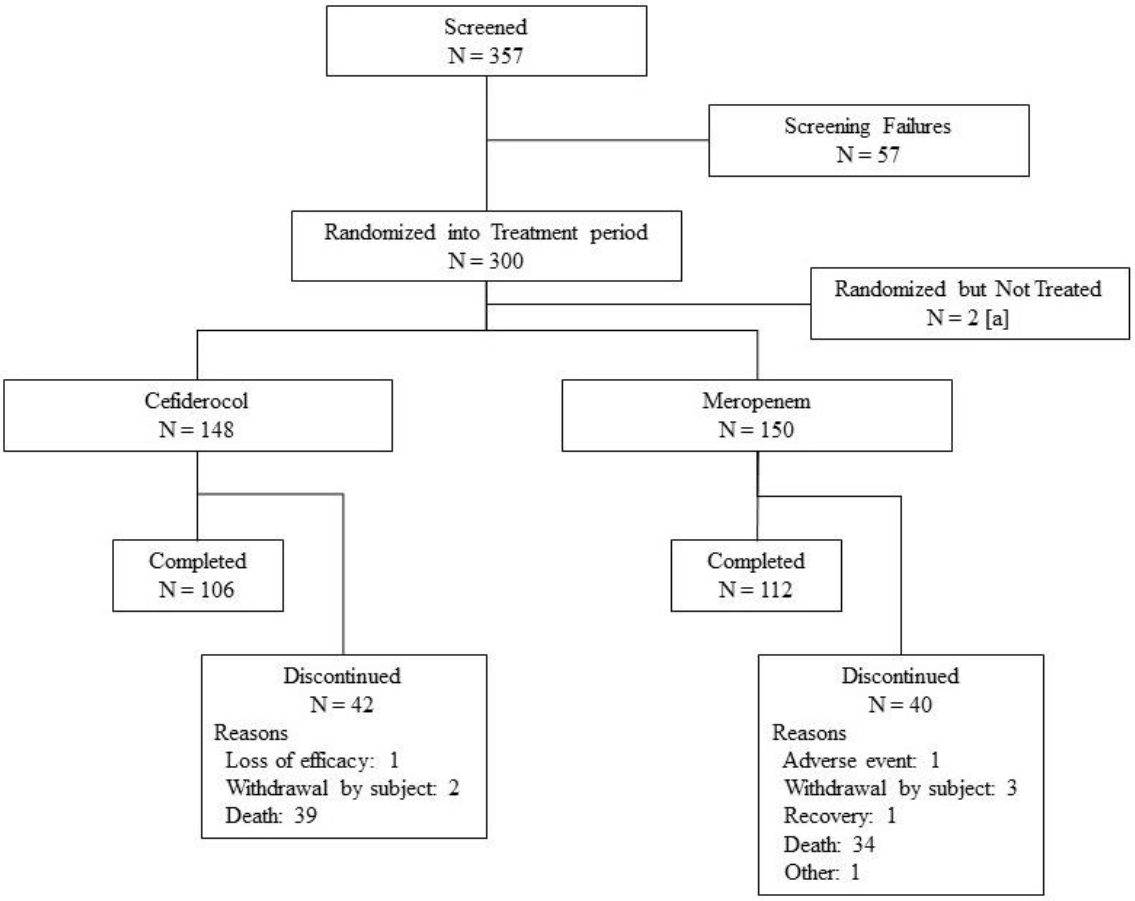
(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.10-1 に，解析対象集団を表 2.7.6.10-3 に示す.

治験に組入れられた被験者数は 357 例であり，300 例 (セフィデロコル群 148 例，メロペネム群 152 例) が治験薬を割付けられた．このうち，298 例 (セフィデロコル群 148 例，メロペネム群 150 例) が治験薬の投与を受け，218 例 (セフィデロコル群 106 例，メロペネム群 112 例) が治験を完了した．中止に至った被験者数は 82 例 (セフィデロコル群 42 例，メロペネム群 40 例) であり，主な中止理由は両群ともに死亡で，セフィデロコル群 26.4% (39/148 例)，メロペネム群 22.4% (34/152 例) であった.

有効性の主たる解析対象集団である mITT 集団は 292 例 (セフィデロコル群 145 例，メロペネム群 147 例)，ITT 集団は 298 例 (セフィデロコル群 148 例，メロペネム群 150 例)，ME 集団は 206 例 (セフィデロコル群 105 例，メロペネム群 101 例) であった．安全性解析対象集団は 298 例 (セフィデロコル群 148 例，メロペネム群 150 例) であった．薬物動態濃度集団はセフィデロコル群 128 例であった.

図 2.7.6.10-1 被験者の内訳



a Both subjects were randomized into the meropenem group, but did not receive study treatment.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Figure 10-1]

表 2.7.6.10-3 解析対象集団 (無作為割付けされた全被験者)

	Cefiderocol n (%)	Meropenem n (%)	Total n (%)
Subjects randomized	148 (100.0)	152 (100.0)	300 (100.0)
Analysis populations			
Intent-to-treat population	148 (100.0)	150 (98.7)	298 (99.3)
Completed study	106 (71.6)	112 (73.7)	218 (72.7)
Did not complete study	42 (28.4)	38 (25.0)	80 (26.7)
Modified intent-to-treat population	145 (98.0)	147 (96.7)	292 (97.3)
Completed study	104 (70.3)	109 (71.7)	213 (71.0)
Did not complete study	41 (27.7)	38 (25.0)	79 (26.3)
Safety population	148 (100.0)	150 (98.7)	298 (99.3)
Completed study	106 (71.6)	112 (73.7)	218 (72.7)
Did not complete study	42 (28.4)	38 (25.0)	80 (26.7)
Micro-evaluable per-protocol population	105 (70.9)	101 (66.4)	206 (68.7)
Pharmacokinetic concentration population	128 (86.5)		

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

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-1]

(2) 被験者特性

mITT 集団でのベースライン時の特性を表 2.7.6.10-4 に示す.

被験者特性及びベースライン時の疾患特性は, 両投与群間で概ね同様であった. 年齢, 性別, 体重及び人種は, セフィデロコル群又はメロペネム群に割付けられた被験者間で同様であった. 高度の疾患を有する被験者の割合は, セフィデロコル群では 49.0%, メロペネム群では 33.3%であった. CPIS パラメータは, セフィデロコル群では 6 未満の被験者の割合は 49.7%で, 6～7 の被験者の割合は 40.7%であり, メロペネム群では 6 未満の被験者の割合は 59.9%で, 6～7 の被験者の割合は 27.2%であった.

両投与群の主なベースラインでの診断は, VAP (セフィデロコル群 40.7%, メロペネム群 43.5%, 以下同順) 及び HAP (40.7%, 40.8%) であった. 無作為割付け時に人工呼吸器を装着していた治療中の被験者の割合はセフィデロコル群では 61.4%, メロペネム群では 58.5%であった. ベースライン時に分離されたグラム陰性菌数は, 両投与群で 1 種であった被験者が最も多く (65.5%, 65.3%), 次いで 2 種であった (17.2%, 17.7%).

ベースライン時に高頻度に分離されたグラム陰性菌 5 種は, 両投与群で *K. pneumoniae* (33.1%, 29.9%), *P. aeruginosa* (16.6%, 16.3%), *A. baumannii* (15.9%, 16.3%), *E. coli* (13.1%, 15.0%) 及び *E. cloacae* (4.8%, 5.4%) であった.

表 2.7.6.10-4 ベースライン時の被験者特性 (mITT 集団)

Demographic Characteristics Statistic/Category	Cefiderocol (N = 145)	Meropenem (N = 147)	Total (N = 292)
Age (years)			
N	145	147	292
Mean	64.6	65.4	65.0

Demographic Characteristics Statistic/Category	Cefiderocol (N = 145)	Meropenem (N = 147)	Total (N = 292)
Standard deviation	14.6	15.1	14.8
Median	66.0	68.0	67.0
Minimum	18	20	18
Maximum	91	94	94
Age group (n, %)			
< 65 years	65 (44.8)	58 (39.5)	123 (42.1)
≥ 65 years	80 (55.2)	89 (60.5)	169 (57.9)
< 75 years	105 (72.4)	103 (70.1)	208 (71.2)
≥ 75 years	40 (27.6)	44 (29.9)	84 (28.8)
Weight (kg)			
N	145	147	292
Mean	75.2	76.6	75.9
Standard deviation	18.6	22.4	20.5
Median	73.0	75.0	75.0
Minimum	29	34	29
Maximum	130	200	200
Weight group (n, %)			
< 70 kg	51 (35.2)	56 (38.1)	107 (36.6)
≥ 70 kg	94 (64.8)	91 (61.9)	185 (63.4)
Height(cm)			
N	145	147	292
Mean	168.7	168.9	168.8
Standard deviation	9.6	9.7	9.6
Median	170.0	170.0	170.0
Minimum	140	149	140
Maximum	191	201	201
Body Mass Index (kg/m^2)			
N	145	147	292
Mean	26.4	26.7	26.5
Standard deviation	6.1	6.9	6.5
Median	25.7	25.3	25.6
Minimum	13	15	13
Maximum	53	63	63
Region (n, %)			
North America	6 (4.1)	6 (4.1)	12 (4.1)
South America	0	0	0
Europe	99 (68.3)	98 (66.7)	197 (67.5)
Asia-Pacific	40 (27.6)	43 (29.3)	83 (28.4)
Gender (n, %)			
Male	99 (68.3)	101 (68.7)	200 (68.5)
Female	46 (31.7)	46 (31.3)	92 (31.5)
Race (n, %)			
White	102 (70.3)	98 (66.7)	200 (68.5)
Black or African American	0	1 (0.7)	1 (0.3)
Asian	41 (28.3)	43 (29.3)	84 (28.8)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	2 (1.4)	4 (2.7)	6 (2.1)
Missing	0	1 (0.7)	1 (0.3)

Demographic Characteristics Statistic/Category	Cefiderocol (N = 145)	Meropenem (N = 147)	Total (N = 292)
Ethnicity (n, %)			
Hispanic or Latino	4 (2.8)	3 (2.0)	7 (2.4)
Not Hispanic or Latino	137 (94.5)	136 (92.5)	273 (93.5)
Not Reported	4 (2.8)	8 (5.4)	12 (4.1)
Unknown	0	0	0
Clinical diagnosis (n, %)			
VAP	59 (40.7)	64 (43.5)	123 (42.1)
HAP	59 (40.7)	60 (40.8)	119 (40.8)
HCAP	27 (18.6)	23 (15.6)	50 (17.1)
Ventilation status at randomization (n, %)			
Ventilated	89 (61.4)	86 (58.5)	175 (59.9)
-VAP	58 (40.0)	63 (42.9)	121 (41.4)
-HAP	22 (15.2)	21 (14.3)	43 (14.7)
-HCAP	9 (6.2)	2 (1.4)	11 (3.8)
Nonventilated	56 (38.6)	61 (41.5)	117 (40.1)
-VAP [a]	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
-HAP	37 (25.5)	39 (26.5)	76 (26.0)
-HCAP	18 (12.4)	21 (14.3)	39 (13.4)
Creatinine clearance renal grading group (n, %) [b]			
> 120 mL/min	22 (15.2)	26 (17.7)	48 (16.4)
> 80 - 120 mL/min	33 (22.8)	35 (23.8)	68 (23.3)
> 50 - 80 mL/min	43 (29.7)	35 (23.8)	78 (26.7)
30 - 50 mL/min	27 (18.6)	31 (21.1)	58 (19.9)
< 30 mL/min	20 (13.8)	20 (13.6)	40 (13.7)
Empiric treatment failure status (n, %)			
Yes	48 (33.1)	47 (32.0)	95 (32.5)
No	97 (66.9)	100 (68.0)	197 (67.5)
Type of baseline pathogen (n, %)			
Gram-negative pathogens only	113 (77.9)	105 (71.4)	218 (74.7)
Gram-positive pathogens only	0	0	0
Mixed pathogens [c]	11 (7.6)	22 (15.0)	33 (11.3)
Fungal pathogens only	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
No pathogen (contaminant or colonizer only)	3 (2.1)	5 (3.4)	8 (2.7)
Culture negative	12 (8.3)	8 (5.4)	20 (6.8)
No respiratory sample	3 (2.1)	4 (2.7)	7 (2.4)
Missing [d]	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (1.4)
Top 5 baseline Gram - negative pathogens (n, %) [e]			
Klebsiella pneumoniae	48 (33.1)	44 (29.9)	92 (31.5)
Pseudomonas aeruginosa	24 (16.6)	24 (16.3)	48 (16.4)
Acinetobacter baumannii	23 (15.9)	24 (16.3)	47 (16.1)
Escherichia coli	19 (13.1)	22 (15.0)	41 (14.0)
Enterobacter cloacae	7 (4.8)	8 (5.4)	15 (5.1)
Type of blood culture (n, %)			
Positive	13 (9.0)	15 (10.2)	28 (9.6)
Gram-negative pathogens only	8 (5.5)	10 (6.8)	18 (6.2)
Gram-positive pathogens only	5 (3.4)	5 (3.4)	10 (3.4)
Mixed pathogens [c]	0	0	0
Negative	121 (83.4)	116 (78.9)	237 (81.2)
Blood culture not done	11 (7.6)	16 (10.9)	27 (9.2)

Demographic Characteristics Statistic/Category	Cefiderocol (N = 145)	Meropenem (N = 147)	Total (N = 292)
APACHE II score (n, %)			
≤ 15	74 (51.0)	76 (51.7)	150 (51.4)
16 - 19	31 (21.4)	25 (17.0)	56 (19.2)
≥ 20	40 (27.6)	46 (31.3)	86 (29.5)
CPIS (n, %)			
< 6	72 (49.7)	88 (59.9)	160 (54.8)
6 - 7	59 (40.7)	40 (27.2)	99 (33.9)
8 - 9	12 (8.3)	16 (10.9)	28 (9.6)
> 9	2 (1.4)	3 (2.0)	5 (1.7)
Medical History (n, %)			
Yes	145 (100.0)	147 (100.0)	292 (100.0)
No	0	0	0
Prior therapy (n, %) [f]			
Yes	105 (72.4)	101 (68.7)	206 (70.5)
No	40 (27.6)	46 (31.3)	86 (29.5)
Number of Gram-negative pathogens isolated at Baseline (n, %)			
0	21 (14.5)	20 (13.6)	41 (14.0)
1	95 (65.5)	96 (65.3)	191 (65.4)
2	25 (17.2)	26 (17.7)	51 (17.5)
3	2 (1.4)	4 (2.7)	6 (2.1)
> 3	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.0)
ICU admission (n, %)			
Yes	102 (70.3)	97 (66.0)	199 (68.2)
No	43 (29.7)	50 (34.0)	93 (31.8)
Severity of disease (n, %)			
Mild	4 (2.8)	7 (4.8)	11 (3.8)
Moderate	70 (48.3)	91 (61.9)	161 (55.1)
Severe	71 (49.0)	49 (33.3)	120 (41.1)

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; ICU = intensive care unit; mITT = modified intent-to-treat population; VAP = ventilator-associated pneumonia

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

a Two subjects met the criteria of VAP during mechanical ventilation and enrolled in this study; however mechanical ventilation was already removed at the time of randomization.

b Creatinine clearance is calculated using the Cockcroft-Gault equation [((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 local laboratory.

c Mixed refers to cultures containing both Gram-negative and Gram-positive pathogens.

d A respiratory sample was collected but did not satisfy the definition of baseline sample.

e Top 5 baseline Gram-negative pathogens from an appropriate respiratory specimen based on frequency across both treatment groups.

f Prior antimicrobial therapy was taken 2 weeks prior to randomization.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-2，Table 11-3]

2.7.6.10.2.2 有効性

治験実施計画書では，主要評価項目と主な副次評価項目の 3 項目について多重性の調整を規定した．主要評価項目での非劣性仮説が検証された場合，これらの副次評価項目について，(1) TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果，(2) TOC 時の被験者ごとの臨床効果，(3) Day 14 の全

死因死亡率のメロペネムに対するセフィデロコルの優越性の順で検討することとした.

(1) 主要評価項目：Day 14 の全死因死亡率

mITT 集団での Day 14 の全死因死亡率を表 2.7.6.10-5 に示す.

主要評価項目である Day 14 の全死因死亡率は，セフィデロコル群で 12.4% (18/145 例)，メロペネム群で 11.6% (17/146 例) であった．調整済み群間差 (セフィデロコル群 − メロペネム群) は 0.8% (95%信頼区間 : −6.6，8.2) であり，群間差の 95%信頼区間の上限が事前に設定した非劣性マージンである 12.5%を超えなかったことから，セフィデロコルの高用量長時間投与のメロペネムに対する非劣性が示された.

表 2.7.6.10-5 Day 14 の全死因死亡率 (mITT 集団)

				Treatment Comparison [a]		
Survival Status	Cefiderocol (N = 145) n/N' (%)	Meropenem (N = 147) n/N' (%)	Total (N = 292) n/N' (%)	Difference (%)	95% CI [b]	p-value
Day 14 ACM	18/145 (12.4)	17/146 (11.6)	35/291 (12.0)	0.8	(−6.6, 8.2)	0.0020 [c]

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; Day 14 ACM = all-cause mortality at Day 14 since the first infusion of study treatment; mITT = modified intent-to-treat population; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects who died; N'= number of subjects with known survival status

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was the adjusted estimate of the difference in the ACM rate at Day 14 between the 2 treatment arms based on Cochran-Mantel Haenszel weights using APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16) as the stratification factor.

b The 95% CI (2-sided) was based on a stratified analysis using Cochran-Mantel Haenszel weights using APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16) as the stratification factor. The CI was calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method).

c p-value for noninferiority hypothesis.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-5]

主要評価項目である Day 14 の全死因死亡率について，感度分析として，ITT 集団及び ME 集団を用いた解析，並びに，mITT 集団で，Day 14 の生存状況が不明の場合をセフィデロコル群では死亡，メロペネム群では生存とみなした解析を実施した．これら 3 つの解析結果は全て主解析から得られた Day 14 の全死因死亡率に関する非劣性の結果を支持するものであった．ITT 集団では，Day 14 の全死因死亡率はセフィデロコル群で 12.8% (19/148 例)，メロペネム群で 11.4% (17/149 例) であった. ME 集団では, Day 14 の全死因死亡率はセフィデロコル群で 12.4% (13/105 例)，メロペネム群で 13.0% (13/100 例) であった (APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-6 参照)．mITT 集団で，Day 14 の生存状況が不明の場合をセフィデロコル群では死亡，メロペネム群では生存とみなした解析では，Day 14 の全死因死亡率はセフィデロコル群 12.4% (18/145 例)，メロペネム群で 11.6% (17/147 例) であった.

メロペネムに対する MIC 値が 8 µg/mL 超の被験者では，Day 14 の全死因死亡率は，セフィデロコル群で 20.0% (6/30 例)，メロペネム群で 19.2% (5/26 例) であった (APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-8 参照)．メロペネムに対する MIC 値が 16 µg/mL 超，32 µg/mL 超及び 64 µg/mL 超の被験者では (事後解析)，Day 14 の全死因死亡率は，セフィデロコル群でそれぞれ 18.5% (5/27 例)，19.0% (4/21 例) 及び 11.1% (1/9 例)，メロペネム群でそれぞれ 20.8% (5/24 例)，25.0%

(5/20 例) 及び 33.3% (5/15 例) であった (APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-9 参照).

(2) 主な副次評価項目

主要評価項目で非劣性が示されたことから，多重性の調整を規定した主な副次評価項目について, 規定された順の最初の項目 (TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果) の検定を行った. TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果について，統計学的に有意な差は認められなかったため，その他の主な副次評価項目では統計学的有意差の検討は行うことができなかった.

(A) TOC 時の被験者ごとの臨床効果

mITT 集団での TOC 時の被験者ごとの臨床効果の結果を表 2.7.6.10-6 に示す.

TOC 時の臨床効果の有効率は，セフィデロコル群で 64.8% (94/145 例)，メロペネム群で 66.7% (98/147 例)であり，群間差は−2.0% (95%信頼区間：−12.5，8.5) であった.

表 2.7.6.10-6 TOC 時の被験者ごとの臨床効果 (mITT 集団)

				Treatment Comparison [a]	
Clinical Outcome	**Cefiderocol (N = 145) n (%)**	**Meropenem (N = 147) n (%)**	**Total (N = 292) n (%)**	**Difference (%)**	**95% CI**
Clinical Cure	94 (64.8)	98 (66.7)	192 (65.8)	−2.0	(−12.5, 8.5)
Clinical Failure	27 (18.6)	31 (21.1)	58 (19.9)		
Indeterminate	24 (16.6)	18 (12.2)	42 (14.4)		

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; mITT = modified intent-to-treat population; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects within the clinical outcome category; TOC = test of cure; VAP = ventilator-associated pneumonia

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

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was the adjusted estimate of the difference in the cure rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) were calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factors at baseline, infection diagnosis (HAP/VAP/HCAP), and APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-10]

(B) TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果

mITT 集団での TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果の結果を表 2.7.6.10-7 に示す.

TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群で 47.6% (59/124 例)，メロペネム群で 48.0% (61/127 例) であり，群間差は−1.4% (95%信頼区間：−13.5，10.7) であった.

表 2.7.6.10-7 TOC 時の被験者ごとの細菌学的効果 (mITT 集団)

Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	95% CI
Test of Cure	N*=124	N*=127	N*=251		
Eradication	59 (47.6)	61 (48.0)	120 (47.8)	−1.4	(−13.5, 10.7)
Persistence	26 (21.0)	27 (21.3)	53 (21.1)		
Indeterminate	39 (31.5)	39 (30.7)	78 (31.1)		

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; mITT = modified intent-to-treat population; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects within the microbiological outcome category; N* = number of subjects with nonmissing baseline pathogens; TOC = test of cure; VAP = ventilator-associated pneumonia
Percentage was calculated using N* as the denominator for each visit.

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was 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) were calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factors at baseline, infection diagnosis (HAP/VAP/HCAP), and APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-14]

(C) Day 14 の全死因死亡率 (優越性の検討)

mITT 集団での Day 14 の全死因死亡率 (表 2.7.6.10-5 参照) については，多重性の調整により優越性の検討は行わなかった.

(3) その他の副次評価項目

その他の副次評価項目の結果を以下に示す.

(A) EA，EOT 及び FUP 時の被験者ごとの臨床効果

EA，EOT 及び FUP 時の被験者ごとの臨床効果の結果を表 2.7.6.10-8 に示す.

臨床効果の有効率は，セフィデロコル群では，EA 時で 82.8% (120/145 例)，EOT 時で 77.2% (112/145 例) 及び FUP 時で 57.9% (84/145 例) であり，メロペネム群では，EA 時で 83.0% (122/147 例)，EOT 時で 81.0% (119/147 例) 及び FUP 時で 57.8% (85/147 例) であった.

表 2.7.6.10-8 EA，EOT 及び FUP 時の被験者ごとの臨床効果 (mITT 集団)

Time Point Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment					
Clinical Cure	120 (82.8)	122 (83.0)	242 (82.9)	−0.3	(−8.8, 8.2)
Clinical Failure	21 (14.5)	18 (12.2)	39 (13.4)		
Indeterminate	4 (2.8)	7 (4.8)	11 (3.8)		
End of Treatment					
Clinical Cure	112 (77.2)	119 (81.0)	231 (79.1)	−3.8	(−12.8, 5.1)
Clinical Failure	21 (14.5)	21 (14.3)	42 (14.4)		
Indeterminate	12 (8.3)	7 (4.8)	19 (6.5)		
Follow-up					
Sustained Clinical Cure	84 (57.9)	85 (57.8)	169 (57.9)	−0.1	(−10.9, 10.8)
Clinical Failure	27 (18.6)	31 (21.1)	58 (19.9)		
Relapse	4 (2.8)	2 (1.4)	6 (2.1)		
Indeterminate	30 (20.7)	29 (19.7)	59 (20.2)		

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; EA = early assessment; EOT = end of treatment; FUP = follow-up; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; mITT = modified intent-to-treat population; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects within the clinical outcome category; VAP = ventilator-associated pneumonia
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator.

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was the adjusted estimate of the difference in the cure rate between the 2 treatment arms. The adjusted difference estimates and the 95% CIs (2-sided) were calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factors at baseline, infection diagnosis (HAP/VAP/HCAP), and APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-18]

(B) EA，EOT，TOC，FUP 時の原因菌別の臨床効果

ベースライン時に高頻度に分離された 4 原因菌別の臨床効果の結果を表 2.7.6.10-9 に示す.

TOC 時の臨床効果の有効率は，セフィデロコル群では，*K. pneumoniae* で 64.6% (31/48 例)，*P. aeruginosa* で 66.7% (16/24 例)，*A. baumannii* で 52.2% (12/23 例) 及び *E. coli* で 63.2% (12/19 例) であり，メロペネム群では，*K. pneumoniae* で 65.9% (29/44 例)，*P. aeruginosa* で 70.8% (17/24 例)，*A. baumannii* で 58.3% (14/24 例) 及び *E. coli* で 59.1% (13/22 例) であった.

表 2.7.6.10-9 ベースライン時に高頻度に分離された 4 原因菌別の臨床効果 (mITT 集団)

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Treatment Comparison [b] Difference (%)	 95% CI
Klebsiella pneumoniae	N' = 48	N' = 44		
Early Assessment				
Clinical Cure	41 (85.4)	36 (81.8)	3.6	(−11.6, 18.7)
Clinical Failure	7 (14.6)	6 (13.6)		
Indeterminate	0	2 (4.5)		
End of Treatment				
Clinical Cure	38 (79.2)	35 (79.5)	−0.4	(−16.9, 16.2)
Clinical Failure	6 (12.5)	7 (15.9)		
Indeterminate	4 (8.3)	2 (4.5)		

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Treatment Comparison [b] Difference (%)	 95% CI
Test of Cure				
Clinical Cure	31 (64.6)	29 (65.9)	−1.3	(−20.8, 18.1)
Clinical Failure	9 (18.8)	10 (22.7)		
Indeterminate	8 (16.7)	5 (11.4)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	27 (56.3)	25 (56.8)	−0.6	(−20.8, 19.7)
Clinical Failure	9 (18.8)	10 (22.7)		
Clinical Relapse	2 (4.2)	2 (4.5)		
Indeterminate	10 (20.8)	7 (15.9)		
Pseudomonas aeruginosa	N' = 24	N' = 24		
Early Assessment				
Clinical Cure	20 (83.3)	20 (83.3)	0.0	(−21.1, 21.1)
Clinical Failure	4 (16.7)	3 (12.5)		
Indeterminate	0	1 (4.2)		
End of Treatment				
Clinical Cure	22 (91.7)	19 (79.2)	12.5	(−7.2, 32.2)
Clinical Failure	2 (8.3)	2 (8.3)		
Indeterminate	0	3 (12.5)		
Test of Cure				
Clinical Cure	16 (66.7)	17 (70.8)	−4.2	(−30.4, 22.0)
Clinical Failure	5 (20.8)	2 (8.3)		
Indeterminate	3 (12.5)	5 (20.8)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	14 (58.3)	13 (54.2)	4.2	(−23.9, 32.2)
Clinical Failure	5 (20.8)	2 (8.3)		
Clinical Relapse	2 (8.3)	0		
Indeterminate	3 (12.5)	9 (37.5)		
Acinetobacter baumannii	N' = 23	N' = 24		
Early Assessment				
Clinical Cure	19 (82.6)	17 (70.8)	11.8	(−12.1, 35.7)
Clinical Failure	2 (8.7)	6 (25.0)		
Indeterminate	2 (8.7)	1 (4.2)		
End of Treatment				
Clinical Cure	15 (65.2)	19 (79.2)	−13.9	(−39.3, 11.4)
Clinical Failure	3 (13.0)	2 (8.3)		
Indeterminate	5 (21.7)	3 (12.5)		
Test of Cure				
Clinical Cure	12 (52.2)	14 (58.3)	−6.2	(−34.5, 22.2)
Clinical Failure	5 (21.7)	6 (25.0)		
Indeterminate	6 (26.1)	4 (16.7)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	10 (43.5)	13 (54.2)	−10.7	(−39.1, 17.7)
Clinical Failure	5 (21.7)	6 (25.0)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	8 (34.8)	5 (20.8)		
Escherichia coli	N' = 19	N' = 22		
Early Assessment				
Clinical Cure	16 (84.2)	20 (90.9)	−6.7	(−27.0, 13.6)

Gram-negative Pathogen [a] Timepoint Clinical Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Treatment Comparison [b] Difference (%)	 95% CI
Clinical Failure	3 (15.8)	2 (9.1)		
Indeterminate	0	0		
End of Treatment				
Clinical Cure	15 (78.9)	19 (86.4)	−7.4	(−30.7, 15.9)
Clinical Failure	3 (15.8)	3 (13.6)		
Indeterminate	1 (5.3)	0		
Test of Cure				
Clinical Cure	12 (63.2)	13 (59.1)	4.1	(−25.8, 33.9)
Clinical Failure	3 (15.8)	5 (22.7)		
Indeterminate	4 (21.1)	4 (18.2)		
Follow-up				
Sustained Clinical Cure	12 (63.2)	11 (50.0)	13.2	(−17.0, 43.3)
Clinical Failure	3 (15.8)	5 (22.7)		
Clinical Relapse	0	0		
Indeterminate	4 (21.1)	6 (27.3)		

CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat population; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects within the clinical outcome category

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

a Gram-negative pathogens were based on data from the central microbiology laboratory (if available).

b Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was the estimate of the difference in the cure rate between the 2 treatment arms. The 95% CIs (2-sided) were calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For baseline pathogens with a frequency < 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-20]

(C) EA，EOT 及び FUP 時の被験者ごとの細菌学的効果

mITT 集団での EA，EOT 及び FUP 時の被験者ごとの細菌学的効果の結果を表 2.7.6.10-10 に示す.

細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群では，EA 時で 41.9% (55/124 例)，EOT 時で 63.7% (79/124 例) 及び FUP 時で 43.5% (54/124 例) であり，メロペネム群では，EA 時で 53.5% (68/127 例)，EOT 時で 66.9% (85/127 例) 及び FUP 時で 38.6% (49/127 例) であった.

表 2.7.6.10-10 EA，EOT 及び FUP 時の被験者ごとの細菌学的効果 (mITT 集団)

Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment	N* = 124	N* = 127	N* = 251		
Eradication	52 (41.9)	68 (53.5)	120 (47.8)	−12.4	(−24.4, −0.5)
Persistence	66 (53.2)	47 (37.0)	113 (45.0)		
Indeterminate	6 (4.8)	12 (9.4)	18 (7.2)		
End of Treatment	N* = 124	N* = 127	N* = 251		
Eradication	79 (63.7)	85 (66.9)	164 (65.3)	−3.8	(−15.5, 7.9)
Persistence	18 (14.5)	19 (15.0)	37 (14.7)		
Indeterminate	27 (21.8)	23 (18.1)	50 (19.9)		
Follow-up	N* = 124	N* = 127	N* = 251		
Sustained Eradication	54 (43.5)	49 (38.6)	103 (41.0)	3.9	(−7.9, 15.8)
Persistence	27 (21.8)	28 (22.0)	55 (21.9)		
Recurrence	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (1.2)		
Indeterminate	42 (33.9)	48 (37.8)	90 (35.9)		

APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; EA = early assessment; EOT = end of treatment; FUP = follow-up; HAP = hospital-acquired pneumonia; HCAP = healthcare-associated pneumonia; mITT = modified intent-to-treat population; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects within the microbiological outcome category; N* = number of subjects with nonmissing baseline pathogens; VAP = ventilator-associated pneumonia

Percentage was calculated using N* as the denominator for each visit.

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was 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) were calculated using a stratified analysis with Cochran-Mantel-Haenszel weights based on the stratified factors at baseline, infection diagnosis (HAP/VAP/HCAP), and APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-21]

(D) EA，EOT，TOC，FUP 時の原因菌別の細菌学的効果

mITT 集団でベースライン時に高頻度に分離された 4 原因菌別の細菌学的効果の結果を表 2.7.6.10-11 に示す.

TOC 時の細菌学的効果の菌消失率は, セフィデロコル群では, *K. pneumoniae* で 45.8% (22/48 例)，*P. aeruginosa* で 37.5% (9/24 例)，*A. baumannii* で 39.1% (9/23 例) 及び *E. coli* で 52.6% (10/19 例) であり，メロペネム群では，*K. pneumoniae* で 54.5% (24/44 例)，*P. aeruginosa* で 45.8% (11/24 例)，*A. baumannii* で 33.3% (8/24 例) 及び *E. coli* で 50.0% (11/22 例) であった.

表 2.7.6.10-11 ベースライン時に高頻度に分離された 4 原因菌別の細菌学的効果 (mITT 集団)

Gram-negative Pathogen [a] Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Treatment Comparison [b] Difference (%)	 95% CI
Klebsiella pneumoniae	N' = 48	N' = 44		
Early Assessment				
Eradication	19 (39.6)	30 (68.2)	−28.6	(−48.1, −9.1)
Persistence	26 (54.2)	11 (25.0)		
Indeterminate	3 (6.3)	3 (6.8)		
End of Treatment				
Eradication	28 (58.3)	33 (75.0)	−16.7	(−35.6, 2.3)

Gram-negative Pathogen [a] Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Treatment Comparison [b] Difference (%)	 95% CI
Persistence	9 (18.8)	5 (11.4)		
Indeterminate	11 (22.9)	6 (13.6)		
Test of Cure				
Eradication	22 (45.8)	24 (54.5)	−8.7	(−29.1, 11.7)
Persistence	10 (20.8)	7 (15.9)		
Indeterminate	16 (33.3)	13 (29.5)		
Follow-up				
Sustained Eradication	19 (39.6)	17 (38.6)	0.9	(−19.0, 20.9)
Persistence	10 (20.8)	7 (15.9)		
Recurrence	0	1 (2.3)		
Indeterminate	19 (39.6)	19 (43.2)		
Pseudomonas aeruginosa	N' = 24	N' = 24		
Early Assessment				
Eradication	8 (33.3)	11 (45.8)	−12.5	(−39.9, 14.9)
Persistence	13 (54.2)	9 (37.5)		
Indeterminate	3 (12.5)	4 (16.7)		
End of Treatment				
Eradication	17 (70.8)	16 (66.7)	4.2	(−22.0, 30.4)
Persistence	2 (8.3)	2 (8.3)		
Indeterminate	5 (20.8)	6 (25.0)		
Test of Cure				
Eradication	9 (37.5)	11 (45.8)	−8.3	(−36.1, 19.5)
Persistence	4 (16.7)	4 (16.7)		
Indeterminate	11 (45.8)	9 (37.5)		
Follow-up				
Sustained Eradication	10 (41.7)	10 (41.7)	0.0	(−27.9, 27.9)
Persistence	6 (25.0)	4 (16.7)		
Recurrence	0	0		
Indeterminate	8 (33.3)	10 (41.7)		
Acinetobacter baumannii	N' = 23	N' = 24		
Early Assessment				
Eradication	11 (47.8)	9 (37.5)	10.3	(−17.8, 38.5)
Persistence	10 (43.5)	13 (54.2)		
Indeterminate	2 (8.7)	2 (8.3)		
End of Treatment				
Eradication	14 (60.9)	11 (45.8)	15.0	(−13.2, 43.2)
Persistence	2 (8.7)	7 (29.2)		
Indeterminate	7 (30.4)	6 (25.0)		
Test of Cure				
Eradication	9 (39.1)	8 (33.3)	5.8	(−21.7, 33.2)
Persistence	5 (21.7)	8 (33.3)		
Indeterminate	9 (39.1)	8 (33.3)		
Follow-up				
Sustained Eradication	7 (30.4)	7 (29.2)	1.3	(−24.9, 27.4)
Persistence	5 (21.7)	9 (37.5)		
Recurrence	0	0		
Indeterminate	11 (47.8)	8 (33.3)		
Escherichia coli	N' = 19	N' = 22		

Gram-negative Pathogen [a] Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Treatment Comparison [b] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment				
Eradication	8 (42.1)	11 (50.0)	−7.9	(−38.4, 22.6)
Persistence	10 (52.6)	8 (36.4)		
Indeterminate	1 (5.3)	3 (13.6)		
End of Treatment				
Eradication	12 (63.2)	16 (72.7)	−9.6	(−38.1, 19.0)
Persistence	1 (5.3)	2 (9.1)		
Indeterminate	6 (31.6)	4 (18.2)		
Test of Cure				
Eradication	10 (52.6)	11 (50.0)	2.6	(−28.0, 33.3)
Persistence	2 (10.5)	2 (9.1)		
Indeterminate	7 (36.8)	9 (40.9)		
Follow-up				
Sustained Eradication	9 (47.4)	9 (40.9)	6.5	(−24.0, 36.9)
Persistence	2 (10.5)	2 (9.1)		
Recurrence	0	0		
Indeterminate	8 (42.1)	11 (50.0)		

CI = confidence interval; mITT = modified intent-to-treat population
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).

b Treatment difference: cefiderocol minus meropenem. The 95% CIs (2-sided) of treatment difference were calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For pathogens with number of subjects < 10 in any treatment arm, the 95% CIs are not presented.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-23]

(E) ベースライン時の血液の微生物学的培養検査による原因菌が下気道検体の原因菌と同一である被験者における細菌学的効果

mITT 集団でベースライン時の血液の微生物学的培養検査に基づく原因菌が下気道検体の微生物学的培養検査に基づく原因菌と同一である被験者における EA，EOT，TOC，FUP 時の細菌学的効果の結果を表 2.7.6.10-12 に示す.

ベースライン時の血液の微生物学的培養検査に基づく原因菌が下気道検体の微生物学的培養検査に基づく原因菌と同一である被験者における細菌学的効果の菌消失率は，セフィデロコル群では，EA 時で 0% (0/7 例)，EOT 時で 28.6% (2/7 例)，TOC 時で 14.3% (1/7 例) 及び FUP 時で 14.3% (1/7 例) であり，メロペネム群では，EA 時で 50.0% (4/8 例)，EOT 時で 50.0% (4/8 例)，TOC 時で 37.5% (3/8 例) 及び FUP 時で 25.0% (2/8 例) であった.

表 2.7.6.10-12 ベースライン時の血液の微生物学的培養検査による原因菌が下気道検体の原因菌と同一である被験者における EA，EOT，TOC，FUP 時の細菌学的効果 (mITT 集団)

Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Early Assessment	N* = 7	N* = 8	N* = 15		
Eradication	0	4 (50.0)	4 (26.7)	−50.0	
Persistence	4 (57.1)	4 (50.0)	8 (53.3)		

Time Point Microbiological Outcome	Cefiderocol (N = 145) n (%)	Meropenem (N = 147) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	 95% CI
Indeterminate	3 (42.9)	0	3 (20.0)		
End of Treatment	N* = 7	N* = 8	N* = 15		
Eradication	2 (28.6)	4 (50.0)	6 (40.0)	−21.4	
Persistence	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)		
Indeterminate	4 (57.1)	3 (37.5)	7 (46.7)		
Test of Cure	N* = 7	N* = 8	N* = 15		
Eradication	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (26.7)	−23.2	
Persistence	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)		
Indeterminate	5 (71.4)	4 (50.0)	9 (60.0)		
Follow-up	N* = 7	N* = 8	N* = 15		
Sustained Eradication	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)	−10.7	
Persistence	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)		
Recurrence	0	0	0		
Indeterminate	5 (71.4)	5 (62.5)	10 (66.7)		

CI = confidence interval; EA = early assessment; EOT = end of treatment; FUP = follow-up; mITT = modified intent-to-treat population; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects within the microbiological outcome category; N* = number of subjects with nonmissing baseline pathogens; TOC = test of cure
Percentage was calculated using N* as the denominator for each visit.

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was the estimate of the difference in the eradication rate between the 2 treatment arms. The 95% CIs (2-sided) of treatment difference were calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method). For pathogens with number of subjects < 10 in any treatment arm, the CIs are not presented.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-24]

(F) Day 28 及び EOS までの全死因死亡率

mITT 集団での Day 28 及び EOS までの全死因死亡率を表 2.7.6.10-13 に示す.

全死因死亡率は，セフィデロコル群では，Day 28 で 21.0% (30/143 例) 及び EOS 時で 26.8% (38/142 例) であり，メロペネム群では，Day 28 で 20.5% (30/146 例) 及び EOS 時で 23.3% (34/146 例) であった.

表 2.7.6.10-13 Day 28 及び EOS までの全死因死亡率 (mITT 集団)

Survival Status	Cefiderocol (N = 145) n/N' (%)	Meropenem (N = 147) n/N' (%)	Total (N = 292) n/N' (%)	Treatment Comparison [a] Difference (%)	95% CI [b]
Day 28 ACM	30/143 (21.0)	30/146 (20.5)	60/289 (20.8)	0.5	(−8.7, 9.8)
ACM Until EOS Visit [c]	38/142 (26.8)	34/146 (23.3)	72/288 (25.0)	3.6	(−6.3, 13.4)

ACM = all-cause mortality; APACHE II = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; CI = confidence interval; Day 28 ACM = all-cause mortality at Day 28 since the first infusion of study treatment; EOS = end of study; mITT = modified intent-to-treat population; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects who died; N'= number of subjects with known survival status

a Treatment difference (cefiderocol minus meropenem) was the adjusted estimate of the difference in ACM between the 2 treatment arms based on Cochran-Mantel Haenszel weights using APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16) as the stratification factor.

b The 95% CI (2-sided) was based on a stratified analysis using Cochran-Mantel Haenszel weights using APACHE II score (≤ 15 and ≥ 16) as the stratification factor. The CI was calculated using a normal approximation to the difference between 2 binomial proportions (Wald method).

c All-cause mortality rate until EOS visit was calculated as the proportion of subjects who experienced mortality regardless of the cause at or before EOS visit.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-25，Table 11-27]

メロペネムに対する MIC 値が 8 μg/mL 超の被験者では，Day 28 の全死因死亡率は，セフィデロコル群で 26.7% (8/30 例)，メロペネム群で 30.8% (8/26 例) であった (APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-26 参照). メロペネムに対する MIC 値が 16 μg/mL 超, 32 μg/mL 超及び 64 μg/mL 超の被験者では (事後解析)，Day 28 の全死因死亡率は，セフィデロコル群でそれぞれ 25.9% (7/27 例), 28.6% (6/21 例) 及び 22.2% (2/9 例), メロペネム群でそれぞれ 33.3% (8/24 例), 40.0% (8/20 例) 及び 53.3% (8/15 例) であった (APEKS-NP 試験 CSR_Add Table 14.2.1.2.2.1 参照).

メロペネムに対する MIC 値が 8 μg/mL 超の被験者では，EOS 時の全死因死亡率は，セフィデロコル群で 40.0% (12/30 例)，メロペネム群で 34.6% (9/26 例) であった (APEKS-NP 試験 CSR_Add Table 14.2.1.2.3 参照). メロペネムに対する MIC 値が 16 μg/mL 超，32 μg/mL 超及び 64 μg/mL 超の被験者では (事後解析)，EOS 時の全死因死亡率は，セフィデロコル群でそれぞれ 37.0% (10/27 例)，42.9% (9/21 例) 及び 33.3% (3/9 例)，メロペネム群でそれぞれ 37.5% (9/24 例), 45.0% (9/20 例) 及び 60.0% (9/15 例) であった (APEKS-NP 試験 CSR_Add Table 14.2.1.2.3.1 参照).

メロペネムに対する MIC 値が 8 μg/mL 超の被験者での解析並びにメロペネムに対する MIC 値が 16 μg/mL 超，32 μg/mL 超及び 64 μg/mL 超の被験者での事後解析の結果，Day 14 及び Day 28 の全死因死亡率は, メロペネム群と比較しセフィデロコル群で低い傾向がみられたが，サンプルサイズが小さいため，確定的な結論を得ることはできなかった.

(G) 原因菌別の耐性発現状況

セフィデロコル群でグラム陰性菌に対する MIC 値がベースラインから 4 倍以上上昇した被験者は 9 例であった (表 2.7.6.10-14). これらの病原菌は，*A. baumannii*，*E. aerogenes*，*K. pneumoniae*，*S. marcescens* 及び *E. cloacae* であった．これらの被験者での最大 MIC 値はほとんどが≤ 1 μg/mL であったが，最大 MIC 値が 2 μg/mL，4 μg/mL 又は 8 μg/mL であった被験者

が各 1 例みられた.

表 2.7.6.10-14　MIC 値がベースラインから 4 倍以上上昇した被験者 (mITT 集団)

Treatment Subject	Visit	Gram-negative pathogen [a]	MIC to cefiderocol (μg/mL)
Cefiderocol			
[redacted]	Screening	*Acinetobacter baumannii*	0.25
	EA	*Acinetobacter baumannii*	1*
[redacted]	Screening	*Enterobacter aerogenes*	0.06
	EA	*Enterobacter aerogenes*	0.5*
[redacted]	Screening	*Enterobacter aerogenes*	0.06
	EA	*Enterobacter aerogenes*	0.5*
	TOC	*Enterobacter aerogenes*	0.25*
[redacted]	Screening	*Klebsiella pneumoniae*	0.25
	EA	*Klebsiella pneumoniae*	0.5
	EOT	*Klebsiella pneumoniae*	0.12
	TOC	*Klebsiella pneumoniae*	1*
[redacted]	Screening	*Klebsiella pneumoniae*	≤ 0.03
	EA	*Klebsiella pneumoniae*	≤ 0.03
	EOT	*Klebsiella pneumoniae*	8*
[redacted]	Screening	*Enterobacter cloacae*	1
		Serratia marcescens	0.06
	EA	*Serratia marcescens*	0.25*
	EOT	*Enterobacter cloacae*	4*
[redacted]	Screening	*Acinetobacter baumannii*	0.12
	EA	*Acinetobacter baumannii*	2*
	TOC	*Acinetobacter baumannii*	2*
	FUP	*Acinetobacter baumannii*	2*
[redacted]	Screening	*Klebsiella pneumoniae*	≤ 0.03
	EA	*Klebsiella pneumoniae*	≤ 0.03
	EOT	*Klebsiella pneumoniae*	0.12*
[redacted]	Screening	*Klebsiella pneumoniae*	0.06
	EA	*Klebsiella pneumoniae*	0.25*

EA = early assessment, EOT = end of treatment, FUP = follow-up, MIC = minimum inhibitory concentration, mITT = modified intent-to-treat population; TOC = test of cure

Emergence of resistance (for cefiderocol group only) was determined by assessing for at least 4-fold increases in MICs from baseline values for baseline pathogens that persisted at EA, EOT, or TOC or recurred at FUP.
* At least 4-fold increase in MIC from baseline value.

a Gram-negative pathogens were based on data from the central microbiology laboratory.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 11-30]

(H)　SOFA スコア

mITT 集団での SOFA スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-15 に示す.

ベースライン時の SOFA スコアの平均値はセフィデロコル群で 4.7，メロペネム群で 4.9 であり，中央値はセフィデロコル群で 5.0，メロペネム群で 4.0 であった．SOFA スコアのベースラインからの変化量の平均値は，セフィデロコル群では，EOT 時で−1.8，TOC 時で−2.4 及び FUP 時で−2.9 であり，メロペネム群では，EOT 時で−1.8，TOC 時で−2.6 及び FUP 時で−2.5

であった.

表 2.7.6.10-15 SOFA スコアのベースラインからの変化量 (mITT 集団)

Parameter (Unit) Visit Statistic	Cefiderocol (N=145)			Meropenem (N=147)		
	Baseline	Post	Change	Baseline	Post	Change
SOFA Score						
Baseline [a]						
N' [b]	145			145		
Mean	4.7			4.9		
Standard deviation	3.0			3.4		
Median	5.0			4.0		
Minimum	0			0		
Maximum	13			16		
End of Treatment						
N* [c]	123	123	123	133	133	133
Mean	4.6	2.8	-1.8	4.7	2.9	-1.8
Standard deviation	3.1	2.9	2.7	3.3	3.4	3.0
Median	4.0	2.0	-1.0	4.0	2.0	-2.0
Minimum	0	0	-9	0	0	-11
Maximum	13	16	6	14	17	8
Test of Cure						
N*	113	113	113	116	116	116
Mean	4.6	2.2	-2.4	4.6	2.0	-2.6
Standard deviation	3.0	2.4	3.1	3.3	2.4	3.1
Median	4.0	1.0	-2.0	4.0	1.0	-2.0
Minimum	0	0	-12	0	0	-12
Maximum	13	10	7	16	10	2
Follow-up						
N*	100	100	100	101	101	101
Mean	4.6	1.8	-2.9	4.5	2.0	-2.5
Standard deviation	3.0	2.2	3.0	3.3	2.7	3.5
Median	4.0	1.0	-3.0	4.0	1.0	-2.0
Minimum	0	0	-12	0	0	-14
Maximum	13	12	6	16	14	11

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment
[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 post baseline measurements.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 14.2.5.1.1]

(l) CPIS パラメータ

mITT 集団での CPIS パラメータのベースラインからの変化量を表 2.7.6.10-16 に示す.

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 5.4, メロペネム群で 5.2 であり，中央値はセフィデロコル群で 6.0，メロペネム群で 5.0 であった．CPIS パラメータの

ベースラインからの変化量の平均値は，セフィデロコル群では，EOT 時で−3.5，TOC 時で−3.9 及び FUP 時で−4.1 であり，メロペネム群では，EOT 時で−3.5，TOC 時で−3.6 及び FUP 時で −3.8 であった.

表 2.7.6.10-16　CPIS パラメータのベースラインからの変化量 (mITT 集団)

Parameter (Unit) Visit	Cefiderocol (N=145)			Meropenem (N=147)		
Statistic	Baseline	Post	Change	Baseline	Post	Change
CPIS Score						
Baseline [a]						
N' [b]	145			146		
Mean	5.4			5.2		
Standard deviation	1.7			1.9		
Median	6.0			5.0		
Minimum	1			2		
Maximum	10			10		
End of Treatment						
N* [c]	123	123	123	134	134	134
Mean	5.4	2.0	-3.5	5.2	1.6	-3.5
Standard deviation	1.7	2.0	2.3	1.9	1.9	2.4
Median	6.0	1.0	-3.0	5.0	1.0	-4.0
Minimum	1	0	-9	2	0	-9
Maximum	10	9	2	10	10	2
Test of Cure						
N*	112	112	112	118	118	118
Mean	5.4	1.5	-3.9	5.1	1.5	-3.6
Standard deviation	1.7	1.8	2.1	1.9	1.9	2.3
Median	6.0	1.0	-4.0	5.0	1.0	-3.0
Minimum	1	0	-10	2	0	-8
Maximum	10	9	2	10	8	2
Follow-up						
N*	97	97	97	97	97	97
Mean	5.4	1.3	-4.1	4.9	1.2	-3.8
Standard deviation	1.7	1.7	2.0	1.9	1.6	2.1
Median	5.0	1.0	-4.0	4.0	0.0	-3.0
Minimum	1	0	-9	2	0	-10
Maximum	10	6	1	10	7	2

CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score
[a] Baseline is 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 post baseline measurements.
[**出典**：APEKS-NP **試験** CSR_Table 14.2.6.1.1]

2.7.6.10.2.3 薬物動態

薬物動態濃度集団全体 (全ての用量群) において，Day 3 又は Day 4 のセフィデロコルの血

漿中濃度の幾何平均値 (範囲) は，点滴静注直前で 30.7 (0～267) μg/mL，点滴静注開始 1 時間後で 67.9 (12.6～325) μg/mL，点滴静注終了時で 80.2 (14～1,900) μg/mL 及び点滴静注終了 1 時間後で 58.1 (10.5～231) μg/mL であった．

2.7.6.10.2.4 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.10-17 に示す．

有害事象は，セフィデロコル群では 87.8% (130/148 例)，メロペネム群では 86.0% (129/150 例) に認められた．副作用は，セフィデロコル群では 9.5% (14/148 例)，メロペネム群では 11.3% (17/150 例) に認められた．重篤な有害事象は，セフィデロコル群では 36.5% (54/148 例)，メロペネム群では 30.0% (45/150 例) に認められた．重篤な副作用は 8 例 (セフィデロコル群 3 例，メロペネム群 5 例) に認められた．死亡に至った有害事象は，セフィデロコル群では 26.4% (39/148 例)，メロペネム群では 23.3% (35/150 例) に認められた．有害事象，副作用，重篤な副作用，中止に至った有害事象及び中止に至った副作用の発現率の群間差は，2%未満であった．

表 2.7.6.10-17 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

	Cefiderocol N = 148		Meropenem N = 150		Difference of Proportion
Adverse Event Category	Subjects n (%)	Number of events	Subjects n (%)	Number of events	(95% Confidence Interval)
TEAEs	130 (87.8)	582	129 (86.0)	537	1.8 (−5.8, 9.5)
Treatment-related TEAEs	14 (9.5)	24	17 (11.3)	22	−1.9 (−8.8, 5.1)
TEAEs leading to death	39 (26.4)	49	35 (23.3)	50	3.0 (−6.8, 12.8)
Treatment-emergent SAEs	54 (36.5)	102	45 (30.0)	96	6.5 (−4.2, 17.2)
Treatment-related SAEs	3 (2.0)	6	5 (3.3)	6	−1.3 (−5.0, 2.4)
Discontinuation due to TEAEs	12 (8.1)	18	14 (9.3)	19	−1.2 (−7.6, 5.2)
Discontinuation due to treatment-related TEAEs	2 (1.4)	4	2 (1.3)	3	0.0 (−2.6, 2.6)

AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment emergent adverse event
Percentage was 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 treatment and up to 'End of Study' were defined as treatment-emergent.
Confidence intervals were calculated using the Wilson score method.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 12-4]

いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象を表 2.7.6.10-18 に，副作用を表 2.7.6.10-19 に示す．全ての有害事象を表 2.7.6.10-27 に示す．

有害事象では，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，感染症および寄生虫症 [セフィデロコル群 40.5% (60/148 例)，メロペネム群 35.3% (53/150 例)，以下同順] 及び代謝および栄養障害 [29.1% (43/148 例)，31.3% (47/150 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，尿路感染 [15.5% (23/148 例)，10.7% (16/150 例)] 及び低カリウム血症 [10.8% (16/148 例)，15.3% (23/150 例)] であった．メロペネム群とセフィデロコル群で発現率の差が 5%より高かった有害事象は低血圧 [1.4% (2/148 例)，6.7% (10/150 例)] のみであった．

副作用では，最も多く認められた SOC 分類は，感染症および寄生虫症 [2.0% (3/148 例)，4.0% (6/150 例)] であった.

いずれかの投与群で 3 例以上に発現した副作用は，下痢 [2.0% (3/148 例)，3.3% (5/150 例)] のみであった.

表 2.7.6.10-18 いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with AEs	130 (87.8)	129 (86.0)	1.8 (−5.8, 9.5)
血液およびリンパ系障害	27 (18.2)	28 (18.7)	−0.4 (−9.2, 8.4)
貧血	12 (8.1)	12 (8.0)	0.1 (−6.1, 6.3)
血小板減少症	2 (1.4)	8 (5.3)	−4.0 (−8.0, 0.1)
胃腸障害	41 (27.7)	36 (24.0)	3.7 (−6.2, 13.6)
下痢	13 (8.8)	13 (8.7)	0.1 (−6.3, 6.5)
感染症および寄生虫症	60 (40.5)	53 (35.3)	5.2 (−5.8, 16.2)
肺炎	11 (7.4)	8 (5.3)	2.1 (−3.4, 7.6)
尿路感染	23 (15.5)	16 (10.7)	4.9 (−2.8, 12.5)
臨床検査	32 (21.6)	29 (19.3)	2.3 (−6.9, 11.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (6.1)	6 (4.0)	2.1 (−2.9, 7.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (6.8)	6 (4.0)	2.8 (−2.4, 7.9)
肝酵素上昇	4 (2.7)	10 (6.7)	−4.0 (−8.7, 0.8)
代謝および栄養障害	43 (29.1)	47 (31.3)	−2.3 (−12.7, 8.1)
低アルブミン血症	5 (3.4)	8 (5.3)	−2.0 (−6.6, 2.7)
低カリウム血症	16 (10.8)	23 (15.3)	−4.5 (−12.2, 3.1)
低マグネシウム血症	8 (5.4)	1 (0.7)	4.7 (0.9, 8.6)
低ナトリウム血症	4 (2.7)	10 (6.7)	−4.0 (−8.7, 0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37 (25.0)	34 (22.7)	2.3 (−7.3, 12.0)
胸水	10 (6.8)	6 (4.0)	2.8 (−2.4, 7.9)
皮膚および皮下組織障害	11 (7.4)	23 (15.3)	−7.9 (−15.0, −0.8)
褥瘡性潰瘍	4 (2.7)	10 (6.7)	−4.0 (−8.7, 0.8)
血管障害	18 (12.2)	28 (18.7)	−6.5 (−14.7, 1.7)
低血圧	2 (1.4)	10 (6.7)	−5.3 (−9.7, −0.9)

AE = adverse event
Percentages was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. All AEs were treatment-emergent that started on or after the first dose date of the study treatment and up to 'End of Study' were included. Although a subject could have had 2 or more AEs, the subject was counted only once within a System Organ Class (SOC) category. The same subject could contribute to 2 or more Preferred Terms in the same SOC category.
Confidence intervals were calculated using the Wilson score method.
MedDRA/ver.19.1

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 12-5]

表 2.7.6.10-19 副作用発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with Treatment-related AEs	14 (9.5)	17 (11.3)	−1.9 (−8.8, 5.1)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.3)	−1.3 (−3.2, 0.5)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
血小板減少症	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
耳および迷路障害	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
耳不快感	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
胃腸障害	3 (2.0)	5 (3.3)	−1.3 (−5.0, 2.4)
下痢	3 (2.0)	5 (3.3)	−1.3 (−5.0, 2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (1.3)	−1.3 (−3.2, 0.5)
高熱	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
肝胆道系障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (−1.8, 1.9)
肝不全	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
肝細胞損傷	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
感染症および寄生虫症	3 (2.0)	6 (4.0)	−2.0 (−5.8, 1.9)
カンジダ感染	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.7)	2 (1.3)	−0.7 (−2.9, 1.6)
口腔カンジダ症	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
シュードモナス感染	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
敗血症	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
全身性カンジダ	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
真菌性尿路感染	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
臨床検査	4 (2.7)	4 (2.7)	0.0 (−3.6, 3.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (−1.6, 3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (−1.6, 3.0)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	0	1.4 (−0.5, 3.2)
肝酵素上昇	0	2 (1.3)	−1.3 (−3.2, 0.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
神経系障害	3 (2.0)	0	2.0 (−0.2, 4.3)
浮動性めまい	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
頭痛	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
錯感覚	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
精神障害	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
錯乱状態	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.4)	0	1.4 (−0.5, 3.2)
急性呼吸不全	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
喘息	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
胸水	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (−1.6, 3.0)
手掌紅斑	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
そう痒症	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
発疹	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)

AE = adverse event
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. All AEs were treatment-emergent that started on or after the first dose date of the study treatment and up to 'End of Study' were included. Although a subject may have had 2 or more AEs, the subject was counted only once within a System Organ Class (SOC) category. The same subject could have contribute to 2 or more Preferred Terms in the same SOC category.
Confidence intervals were calculated using the Wilson score method.
MedDRA/ver.19.1

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 12-6]

重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.10-20 に，いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった高度な有害事象を表 2.7.6.10-21 に示す.

高度な有害事象は, セフィデロコル群では 37.8% (56/148 例), メロペネム群では 30.0% (45/150 例) に認められた.

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 12.2% (18/148 例)，メロペネム群 10.7% (16/150 例)，以下同順], 呼吸器､胸郭および縦隔障害 [12.2% (18/148 例), 9.3% (14/150 例)] 及び心臓障害 [10.1% (15/148 例)，10.0% (15/150 例)] であった.

最も多く認められた高度な有害事象 (いずれかの投与群で 5 例以上に発現) は, 心停止 [4.7% (7/148 例)，3.3% (5/150 例)]，肺炎 [4.7% (7/148 例)，2.0% (3/150 例)]，急性呼吸不全 [4.1% (6/148 例)，0.7% (1/150 例)] 及び脳浮腫 [0.7% (1/148 例)，3.3% (5/150 例)] であった.

全体で高度な副作用は 7 例 (セフィデロコル群 2 例，メロペネム群 5 例) に発現した．このうち 6 例 ([redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] 及び [redacted]) では，高度な副作用は重篤な有害事象であり，1 例 ([redacted]) では重篤な有害事象ではなかった．その他の高度な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された.

表 2.7.6.10-20 重症度別の有害事象発現率 (安全性解析対象集団)

Maximum Severity	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropeneml (N = 150) n (%)	Total (N = 298) n (%)
Subjects with AEs	130 (87.8)	129 (86.0)	259 (86.9)
Mild	33 (22.3)	37 (24.7)	70 (23.5)
Moderate	41 (27.7)	47 (31.3)	88 (29.5)
Severe	56 (37.8)	45 (30.0)	101 (33.9)

AE = adverse event
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. AEs with missing severity were counted as severe.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 12-7]

表 2.7.6.10-21 いずれかの投与群で発現率 2%以上の高度な有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropeneml (N = 150) n (%)	Total (N = 298) n (%)
心臓障害	15 (10.1)	15 (10.0)	30 (10.1)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Total (N = 298) n (%)
心停止	7 (4.7)	5 (3.3)	12 (4.0)
心不全	2 (1.4)	3 (2.0)	5 (1.7)
心肺停止	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.7)	6 (4.0)	13 (4.4)
多臓器機能不全症候群	4 (2.7)	4 (2.7)	8 (2.7)
感染症および寄生虫症	18 (12.2)	16 (10.7)	34 (11.4)
肺炎	7 (4.7)	3 (2.0)	10 (3.4)
敗血症	4 (2.7)	3 (2.0)	7 (2.3)
敗血症性ショック	4 (2.7)	1 (0.7)	5 (1.7)
臨床検査	5 (3.4)	5 (3.3)	10 (3.4)
肝酵素上昇	1 (0.7)	4 (2.7)	5 (1.7)
神経系障害	10 (6.8)	11 (7.3)	21 (7.0)
脳浮腫	1 (0.7)	5 (3.3)	6 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (12.2)	14 (9.3)	32 (10.7)
急性呼吸不全	6 (4.1)	1 (0.7)	7 (2.3)
胸水	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.3)
誤嚥性肺炎	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (1.7)
肺動脈血栓症	3 (2.0)	3 (2.0)	6 (2.0)
肺水腫	3 (2.0)	0	3 (1.0)
呼吸不全	2 (1.4)	3 (2.0)	5 (1.7)
血管障害	1 (0.7)	6 (4.0)	7 (2.3)
低血圧	0	3 (2.0)	3 (1.0)

AE = adverse event
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. Subjects experiencing more than 1 AE within each Preferred Term and System Organ Class were only counted once, and the most severe AEs were counted. AEs with missing severity were counted as severe.
MedDRA/ver.19.1

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 12-8]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡

死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.10-22 に示す．また，死亡例の詳細を表 2.7.6.10-28 に示す．

死亡に至った有害事象は，セフィデロコル群では 26.4% (39/148 例)，メロペネム群では 23.3% (35/150 例) に認められた．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た．1 例を除く全ての死亡に至った有害事象は治験手順と関連なしと判断された．[redacted] では重篤な有害事象であるシュードモナス感染が発現し，死亡に至り，治験責任医師により治験手順と関連ありと判断された．2 例 ([redacted] 及び [redacted]) では重篤な有害事象が発現し，死亡に至り，併用薬 (リネゾリド) と関連ありと判断された．

死亡に至った副作用について，セフィデロコル群の 1 例 ([redacted])で重篤な有害事象である敗血症 (verbatim term：severe sepsis secondary to HABP) が発現した．本事象は治験薬と関連ありと判断され，被験者の死亡に至った．この重篤な有害事象は治験薬の最終投与後 24 日に発現した．

本被験者では治験薬投与後に多剤耐性菌による HAP が再発したため, HAP の再発は治験薬 (セフィデロコル) と関連ありと判断された. メロペネム群では, 死亡に至った重篤な副作用は 2 例に発現した. [redacted] では重篤な有害事象であるシュードモナス感染が発現し, 治験薬 (メロペネム) と関連ありと判断された. [redacted] では重篤な有害事象である播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群が発現し, いずれも治験薬又はリネゾリドと関連ありと判断され, 被験者の死亡に至った. その他の被験者の死亡は, いずれの投与群でも, 治験責任医師又は治験依頼者により治験薬と関連ありと判断されたものはなかった.

治験期間中に死亡に至った 74 例 (EOS 時に重篤な有害事象から未回復で, 翌日に死亡に至った [redacted] を含む) のほかに, EOS 後に 8 例 (セフィデロコル群 4 例, メロペネム群 4 例) が死亡に至った. これら 8 例は治験実施医療機関からの自発報告 (症例報告書のクエリーに対する回答又は肝事象の追跡調査報告書など) により報告された. これらの死亡は EOS 後に発現し, 治験期間中の死亡に至った有害事象又は重篤な有害事象によるものではなく, 症例報告書では収集されなかった. これらの被験者について, 以下に簡潔に示す. なお, 死亡に至ったいずれの事象も治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された.

- メロペネム群の [redacted] (8[redacted] 歳, 男性) に呼吸停止が発現し (EOS 後 2 日, 治験薬の最終投与後 31 日), 死亡に至った. 死因は, 呼吸停止, 誤嚥及びパーキンソン病であった.
- セフィデロコル群の [redacted] (7[redacted] 歳, 男性) に肺塞栓症が発現し (EOS 後 2 日, 治験薬の最終投与後 32 日), 死亡に至った.
- メロペネム群の [redacted] (6[redacted] 歳, 男性) に心停止が発現し (EOS 後 9 日, 治験薬の最終投与後 49 日), 死亡に至った.
- セフィデロコル群の [redacted] (5[redacted] 歳, 男性) に心停止が発現し (EOS 後 60 日, 治験薬の最終投与後 86 日), 死亡に至った.
- メロペネム群の [redacted] (3[redacted] 歳, 男性) に敗血症性ショックが発現し (EOS 後 22 日, 治験薬の最終投与後 51 日), 死亡に至った. 敗血症性ショックは肺炎及び脳膿瘍 (治験薬の最終投与後 17 日に発現) によるものと判断され, その基礎要因は自動車事故による高度の頭部損傷であった.
- セフィデロコル群の [redacted] (2[redacted] 歳, 男性) に多臓器機能不全症候群 (verbatim term : multiorgan dysfunction syndrome) が発現し (EOS 後 44 日, 治験薬の最終投与後 73 日), 死亡に至った.
- セフィデロコル群の [redacted] (8[redacted] 歳, 男性) は EOS 後 58 日, 治験薬の最終投与後 85 日に死亡に至った. 死因は不明であった.
- メロペネム群の [redacted] (8[redacted] 歳, 男性) に心不全が発現し (EOS 後 14 日, 治験薬の最終投与後 42 日), 死亡に至った.

表 2.7.6.10-22 死亡例一覧 (安全性解析対象集団)

Treatment Group Subject ID	Sex/ Age (years)	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (days)	Serious	Severity/ Relationship to Study Treatment
Cefiderocol					
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: cardiopulmonary collapse due to myocardial infarction PT: 心肺停止	8/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 4[redacted]	VT: Multisystem organ failure PT: 多臓器機能不全症候群	34/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 1[redacted]	VT: worsening physical state due to main disease - Polytrauma. PT: 全身健康状態低下	21/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Cerebral edema PT: 脳浮腫	8/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Worsening of ischemic stroke PT: 進行性脳卒中	3/ 2	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: acute cardiovascular insufficiency PT: 心血管不全	4/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: thromboembolia of the pulmonary artery PT: 肺動脈血栓症	34/ 2	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: thromboembolia of the pulmonary artery PT: 肺動脈血栓症	29/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 6[redacted]	VT: acute gastric hemorrhage PT: 胃出血	2/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 8[redacted]	VT: Multiple organ failure PT: 多臓器機能不全症候群	27/ 8	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: worsening of multiple organ failure PT: 多臓器機能不全症候群	15/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Increased blood pressure PT: 血圧上昇	7/ 2	Yes	Severe/ Not related
		VT: Increased intracranial pressure PT: 頭蓋内圧上昇	7/ 2	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: hepatic cytolisis PT: 肝細胞損傷	3/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: lactic acidemia PT: 乳酸アシドーシス	3/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: mesenteric infarction PT: 腸梗塞	3/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: septic shock PT: 敗血症性ショック	2/ 2	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: worsening metastatic lung cancer PT: 遠隔転移を伴う肺癌	3/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 8[redacted]	VT: rrefractory septic shock with lactic acidosis PT: 敗血症性ショック	2/ 2	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: death probably related to new pneumonia PT: 死亡	32/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: new episode of pneumonia PT: 肺炎	26/ 7	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 8[redacted]	VT: Intestinal ischemia PT: 腸管虚血	10/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Pneumonia PT: 肺炎	18/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: Bronchopneumonia PT: 肺炎	17/ 5	Yes	Severe/ Not related

Treatment Group Subject ID	Sex/ Age (years)	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (days)	Serious	Severity/ Relationship to Study Treatment
[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: Acute multiorgan failure PT: 多臓器機能不全症候群	9/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: Myocardial Infarction I21.1 PT: 心筋梗塞	8/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: acute respiratory failure PT: 急性呼吸不全	8/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: periferal circulation disoders PT: 末梢血管障害	8/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: cardiac arrest I46 PT: 心停止	14/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: asystoly PT: 心停止	15/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: cardiac arrest PT: 心停止	25/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: Asystole PT: 心停止	21/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: Cardiac arrest PT: 心停止	21/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 7[redacted]	VT: Dysautonomia PT: 自律神経失調	2/ 3	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 5[redacted]	VT: Severe Decompensated Heart Failure Secondary to severe Mitral Stenosis PT: 心不全	2/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: Severe sepsis secondary to HABP PT: 敗血症	34/ 5	Yes	Severe/ Related
[redacted]	Male/ 4[redacted]	VT: Pulmonary Edema PT: 肺水腫	24/ 2	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Cardiopulmonary Arrest PT: 心肺停止	43/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: pulmonary embolism PT: 肺塞栓症	5/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 7[redacted]	VT: Acute Myocardial infarction PT: 急性心筋梗塞	15/ 2	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック	8/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: Acute on top of subacute, progressive subarachnoid hemorrhage PT: くも膜下出血	11/ 5	Yes	Severe/ Not related
		VT: Acute respiratory failure secondary to central cause secondary to acute on top of subacute subarachnoid hemorrhage PT: 急性呼吸不全	11/ 5	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Acute respiratory distress syndrome PT: 急性呼吸窮迫症候群	2/ 3	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 9[redacted]	VT: Heart failure with pulmonary edema PT: 心不全	16/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: severe pneumonia PT: 肺炎	16/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Sepsis PT: 敗血症	40/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: sudden death PT: 突然死	23/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: Stroke PT: 脳血管発作	4/ 1	Yes	Severe/ Not related

Treatment Group Subject ID	Sex/ Age (years)	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (days)	Serious	Severity/ Relationship to Study Treatment
Meropenem					
[redacted]	Female/ 5[redacted]	VT: Necrotizing Pneumonia PT: 壊死性肺炎	18/ 19 [a]	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Acute heart failure due to acute myocardial infarction PT: 急性心不全	17/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: Cerebral edema due to subarachnoid hemorrhage after rupture of saccular aneurysm of cerebral vessels PT: 脳浮腫	17/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Acute heart failure due to acute myocardial infarction PT: 急性心不全	4/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: Cerebral edema due to recurrent hemorrhagic stroke PT: 脳浮腫	4/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Cerebral edema due to hemorrhagic stroke and recurrent intracerebral hematoma in the left hemisphere PT: 脳浮腫	48/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 6[redacted]	VT: Worsening of sepsis PT: 敗血症	5/ 2	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Death by unknown reason PT: 死亡	26/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 4[redacted]	VT: acute cardiovascular insufficiency PT: 心血管不全	17/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 3[redacted]	VT: increasing cardiopulmonary insufficiency PT: 心肺不全	10/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 6[redacted]	VT: Cerebral edema PT: 脳浮腫	13/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 8[redacted]	VT: thromboembolia of the pulmonary artery PT: 肺動脈血栓症	32/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: thromboembolia of the pulmonary artery PT: 肺動脈血栓症	22/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 8[redacted]	VT: Multiple organ failure PT: 多臓器機能不全症候群	36/ 3	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: CARDIORRESPIRATORY ARREST PT: 心肺停止	16/ 4	Yes	Severe/ Not related [b]
[redacted]	Female/ 6[redacted]	VT: Cardiorespiratory arrest PT: 心肺停止	7/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: severe brain injury justifying therapeutic desescalation PT: 脳損傷	8/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: cardiogenic shock with MOF PT: 心原性ショック	5/ 4	Yes	Severe/ Not related
		VT: elevation of liver enzymes above 5 times ULN PT: 肝酵素上昇	4/ 5	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 4[redacted]	VT: Pseudomonas resistant to meropenem PT: シュードモナス感染	11/ 3	Yes	Severe/ Related
		VT: Severe hemorrhagic shock PT: 出血性ショック	13/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: worsening of multifactorial encephalopathy PT: 脳症	7/ 8	Yes	Severe/ Not related

Treatment Group Subject ID	Sex/ Age (years)	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (days)	Serious	Severity/ Relationship to Study Treatment
[redacted]	Male/ 9[redacted]	VT: Disseminated Intravascular Doagulation PT: 播種性血管内凝固	6/ 4	Yes	Severe/ Related [a]
		VT: Multi-organ failure PT: 多臓器機能不全症候群	6/ 4	Yes	Severe/ Related [a]
[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: Septic shock PT: 敗血症性ショック	21/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: Suspected pneumonia PT: 肺炎	19/ 3	Yes	Severe/ Not related
		VT: Worsening cardiac failure PT: 心不全	21/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 7[redacted]	VT: Progresion of cardiac failure PT: 心不全	8/ 4	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: Progression of cardiovascular instability PT: 心血管障害	2/ 3	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 6[redacted]	VT: worsening of cerebral edema PT: 脳浮腫	3/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: Worsening of congestive heart failure PT: うっ血性心不全	19/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 6[redacted]	VT: Arterial hypotension caused by heart failure PT: 低血圧	28/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: I46 _ Cardiac arrest PT: 心停止	28/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 8[redacted]	VT: asystole PT: 心停止	17/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: cardiovascular failure I 50.9 PT: 心不全	17/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 7[redacted]	VT: Heart asystole/cardiac arrest PT: 心停止	7/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: SIRS; R65 PT: 全身性炎症反応症候群	7/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 7[redacted]	VT: Aggravation of urinary tract infection PT: 尿路感染	18/ 3	Yes	Severe/ Not related
		VT: Heart asystole/cardiac arrest PT: 心停止	20/ 1	Yes	Severe/ Not related
		VT: VABP relapse PT: 肺炎	18/ 3	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: Elevated intracerebral pressure PT: 頭蓋内圧上昇	14/ 3	Yes	Severe/ Not related
		VT: Impending Respiratory Failure secondary to elevated intracerebral pressure secondary to brain metastasis PT: 呼吸不全	14/ 3	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 4[redacted]	VT: Acute Abdomen secondary to ruptured tumor PT: 急性腹症	21/ 2	Yes	Severe/ Not related
		VT: Hypovolemia PT: 血液量減少症	21/ 2	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: multiple organ dysfunction PT: 多臓器機能不全症候群	14/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: MULTI-ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME PT: 多臓器機能不全症候群	26/ 1	Yes	Severe/ Not related

Treatment Group Subject ID	Sex/ Age (years)	Verbatim Term Preferred Term	Day of Onset/ Duration (days)	Serious	Severity/ Relationship to Study Treatment
[redacted]	Male/ 7[redacted]	VT: Impending respiratory failure PT: 呼吸不全	24/ 6	Yes	Severe/ Not related
		VT: Sepsis PT: 敗血症	25/ 5	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Female/ 7[redacted]	VT: Progression of respiratory failure due to pneumonia PT: 呼吸不全	3/ 1	Yes	Severe/ Not related
[redacted]	Male/ 5[redacted]	VT: Bronchial stump leak (Insufficiency) PT: 気管支胸膜瘻	13/ 2	Yes	Severe/ Not related

AE = adverse event; PT = preferred term; VT = verbatim term
AEs that started on or after the first dose date of the study treatment and up to End of Study were considered as treatment emergent. Study day was calculated as the AE start or stop date − first dose date of study treatment, add 1 day for events occurring ≥ the first dose date. Duration was calculated as the AE stop date − AE start date + 1.
a Subject [redacted] had an ongoing serious AE at the End of Study visit and died the next day.
b Attributed to linezolid.
MedDRA/ver.19.1

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 12-9，Listing 16.2.7.2]

重篤な有害事象

全ての重篤な有害事象を表 2.7.6.10-23 に，重篤な副作用を表 2.7.6.10-24 に示す．また，重篤な有害事象発現例の詳細を表 2.7.6.10-29 に示す．

重篤な有害事象は，セフィデロコル群では 36.5% (54/148 例)，メロペネム群では 30.0% (45/150 例) に認められた．いずれかの投与群で発現率が 2%を超える重篤な有害事象は，心停止，多臓器機能不全症候群，肺炎，敗血症性ショック，肝酵素上昇，脳浮腫及び急性呼吸不全であった．いずれの投与群でも，発現率が 5%以上の重篤な有害事象は認められなかった．

重篤な副作用は，セフィデロコル群では 2.0% (3/148 例)，メロペネム群では 3.3% (5/150 例) に認められた．セフィデロコル群では，1 例に重篤な副作用であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現し，治験薬の中止に至った．いずれの事象も回復した．重篤な副作用である急性呼吸不全，胸水及び敗血症を発現した 1 例は，敗血症により死亡に至った．重篤な副作用であるトランスアミナーゼ上昇を発現した 1 例は，治験薬の処置なしで，回復した．メロペネム群では，1 例に重篤な副作用である肝酵素上昇が発現し (赤血球輸血によるものと判断された)，治験薬の中止に至った．本事象はデータベース固定までに回復しなかった．重篤な副作用である全身性カンジダ (リネゾリドとも関連ありと判断された) が発現した 1 例は，治験薬の処置なしで，回復した．重篤な副作用であるシュードモナス感染が発現した 1 例は，本事象と，治験薬と関連なしと判断された重篤な有害事象である出血性ショックの両事象により，死亡に至った．重篤な副作用であるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現した 1 例は，治験薬の処置は該当せずで，データベース固定までに回復しなかった．重篤な副作用である播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群 (いずれもリネゾリドとも関連ありと判断された) が発現した 1 例は，死亡に至った．

表 2.7.6.10-23 重篤な有害事象発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with SAEs	54 (36.5)	45 (30.0)	6.5 (−4.2, 17.2)
血液およびリンパ系障害	2 (1.4)	6 (4.0)	−2.6 (−6.3, 1.0)
凝血異常	1 (0.7)	2 (1.3)	−0.7 (−2.9, 1.6)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
出血性貧血	0	2 (1.3)	−1.3 (−3.2, 0.5)
血小板減少症	1 (0.7)	2 (1.3)	−0.7 (−2.9, 1.6)
心臓障害	16 (10.8)	15 (10.0)	0.8 (−6.1, 7.7)
急性心筋梗塞	2 (1.4)	0	1.4 (−0.5, 3.2)
心停止	7 (4.7)	5 (3.3)	1.4 (−3.1, 5.9)
心不全	2 (1.4)	3 (2.0)	−0.6 (−3.6, 2.3)
急性心不全	0	2 (1.3)	−1.3 (−3.2, 0.5)
うっ血性心不全	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
心肺停止	3 (2.0)	2 (1.3)	0.7 (−2.2, 3.6)
心原性ショック	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
心肺不全	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
心血管障害	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
心血管不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (−1.8, 1.9)
左室機能不全	2 (1.4)	0	1.4 (−0.5, 3.2)
心筋梗塞	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
胃腸障害	4 (2.7)	2 (1.3)	1.4 (−1.8, 4.6)
腹壁血腫	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
急性腹症	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
胃出血	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
胃腸出血	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
腸梗塞	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
腸管虚血	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.7)	6 (4.0)	0.7 (−3.9, 5.4)
死亡	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (−1.8, 1.9)
全身健康状態低下	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
多臓器機能不全症候群	4 (2.7)	4 (2.7)	0.0 (−3.6, 3.7)
突然死	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
肝胆道系障害	1 (0.7)	2 (1.3)	−0.7 (−2.9, 1.6)
急性胆嚢炎	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
肝機能異常	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
肝細胞損傷	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
感染症および寄生虫症	17 (11.5)	14 (9.3)	2.2 (−4.8, 9.1)
アシネトバクター性菌血症	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
菌血症	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
細菌性敗血症	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
脳膿瘍	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
帯状疱疹	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
肺感染	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
髄膜炎	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
細菌性髄膜脳炎	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
肺炎	6 (4.1)	3 (2.0)	2.1 (−1.8, 5.9)
細菌性肺炎	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
壊死性肺炎	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
シュードモナス感染	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
敗血症	3 (2.0)	2 (1.3)	0.7 (−2.2, 3.6)
敗血症性脳症	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
敗血症性ショック	4 (2.7)	1 (0.7)	2.0 (−0.9, 5.0)
脊髄感染	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
全身性カンジダ	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
尿路感染	1 (0.7)	2 (1.3)	−0.7 (−2.9, 1.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (−1.8, 1.9)
脾破裂	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
くも膜下出血	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
臨床検査	6 (4.1)	8 (5.3)	−1.3 (−6.1, 3.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (−1.8, 1.9)
血圧上昇	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
肝酵素上昇	1 (0.7)	5 (3.3)	−2.7 (−5.8, 0.5)
肝機能検査異常	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
肝機能検査値上昇	2 (1.4)	0	1.4 (−0.5, 3.2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (−1.8, 1.9)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	2 (1.3)	−0.7 (−2.9, 1.6)
高カリウム血症	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
血液量減少症	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
乳酸アシドーシス	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 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 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
神経系障害	9 (6.1)	11 (7.3)	−1.3 (−6.9, 4.4)
自律神経失調	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
脳損傷	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
脳浮腫	1 (0.7)	5 (3.3)	−2.7 (−5.8, 0.5)
脳虚血	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
脳血管発作	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (−1.6, 3.0)
脳症	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
低酸素性虚血性脳症	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
頭蓋内圧上昇	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (−1.6, 3.0)
ラクナ脳卒中	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
代謝性脳症	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (−1.8, 1.9)
てんかん重積状態	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
進行性脳卒中	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
腎および尿路障害	1 (0.7)	3 (2.0)	−1.3 (−3.9, 1.3)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
急性腎障害	1 (0.7)	3 (2.0)	−1.3 (−3.9, 1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (11.5)	15 (10.0)	1.5 (−5.5, 8.5)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
急性呼吸不全	6 (4.1)	1 (0.7)	3.4 (0.0, 6.8)
気管支胸膜瘻	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
胸水	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (−1.8, 1.9)
誤嚥性肺炎	3 (2.0)	2 (1.3)	0.7 (−2.2, 3.6)
気胸	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
自然気胸	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
肺動脈血栓症	3 (2.0)	3 (2.0)	0.0 (−3.2, 3.2)
肺うっ血	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
肺塞栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (−1.8, 1.9)
肺高血圧症	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
肺水腫	2 (1.4)	0	1.4 (−0.5, 3.2)
呼吸窮迫	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
呼吸不全	2 (1.4)	3 (2.0)	−0.6 (−3.6, 2.3)
上気道性喘鳴	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
糖尿病性足病変	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
外科および内科処置	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
下肢切断	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
血管障害	1 (0.7)	3 (2.0)	−1.3 (−3.9, 1.3)
大腿動脈塞栓症	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
低血圧	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
血液量減少性ショック	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
末梢血管障害	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
出血性ショック	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)

AE = adverse event; SAE = serious adverse event
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. All AEs were treatment-emergent that started on or after the first dose date of the study treatment and up to 'End of Study' were included. Although a subject may have had 2 or more AEs, the subject was counted only once within a System Organ Class (SOC) category. The same subject could have contributed to 2 or more Preferred Terms in the same SOC category.
Confidence intervals were calculated using the Wilson score method.
MedDRA/ver.19.1

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 12-10]

表 2.7.6.10-24　重篤な副作用発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with Treatment-related SAEs	3 (2.0)	5 (3.3)	−1.3 (−5.0, 2.4)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	2 (1.3)	−0.7 (−2.9, 1.6)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
シュードモナス感染	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
敗血症	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
全身性カンジダ	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
臨床検査	2 (1.4)	2 (1.3)	0.0 (−2.6, 2.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (−1.8, 1.9)
肝酵素上昇	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
急性呼吸不全	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
胸水	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)

AE = adverse event; SAE = serious adverse event
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. All AEs were treatment-emergent that started on or after the first dose date of the study treatment and up to 'End of Study' were included. Although a subject could have had 2 or more AEs, the subject was counted only once within a System Organ Class (SOC) category. The same subject could have contributed to 2 or more Preferred Terms in the same SOC category.
Confidence intervals were calculated using the Wilson score method.
MedDRA/ver.19.1

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 12-11]

(3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.10-25 に，中止に至った副作用を表 2.7.6.10-26 に示す.

中止に至った有害事象は，セフィデロコル群では 8.1% (12/148 例)，メロペネム群では 9.3% (14/150 例) に認められた．いずれかの投与群で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (2 例. いずれもセフィデロコル群) 及び肝酵素上昇 (5 例．いずれもメロペネム群) であった.

中止に至った副作用は，セフィデロコル群では 2 例 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝不全が 1 例)，メロペネム群では 2 例 [肝酵素上昇が 1 例 (赤血球輸血によるものと判断された)，播種性血管内凝固及び多臓器機能不全症候群 (いずれもリネゾリドとも関連ありと判断された) が 1 例] に認められた.

表 2.7.6.10-25 中止に至った有害事象発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with AEs leading to discontinuation of Study Drug	12 (8.1)	14 (9.3)	−1.2 (−7.6, 5.2)
血液およびリンパ系障害	0	2 (1.3)	−1.3 (−3.2, 0.5)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
白血球減少症	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
心臓障害	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
急性心筋梗塞	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
胃腸障害	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (−1.6, 3.0)
胃出血	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
腸梗塞	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
上部消化管出血	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (1.3)	−1.3 (−3.2, 0.5)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
肝胆道系障害	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (−1.6, 3.0)
肝不全	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
肝機能異常	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
肝細胞損傷	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	4 (2.7)	−2.0 (−4.9, 0.9)
アシネトバクター感染	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
細菌性髄膜炎	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
敗血症	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
敗血症性ショック	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
尿路感染	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
臨床検査	5 (3.4)	5 (3.3)	0.0 (−4.0, 4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	0	1.4 (−0.5, 3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
肝酵素上昇	0	5 (3.3)	−3.3 (−6.2, −0.5)
肝機能検査異常	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
肝機能検査値上昇	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
代謝および栄養障害	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
乳酸アシドーシス	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
神経系障害	4 (2.7)	1 (0.7)	2.0 (−0.9, 5.0)
自律神経失調	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
脳浮腫	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (−1.8, 1.9)
脳血管発作	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
進行性脳卒中	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	2 (1.3)	−0.7 (−2.9, 1.6)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
急性呼吸不全	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
肺うっ血	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
呼吸不全	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)

AE = adverse event
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. All AEs were treatment-emergent that started on or after the first dose date of the study treatment and up to 'End of Study' were included. Although a subject could have had 2 or more AEs, the subject was counted only once within a System Organ Class (SOC) category. The same subject could have contributed to 2 or more Preferred Terms in the same SOC category.
Confidence intervals were calculated using the Wilson score method.
MedDRA/ver.19.1

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 12-12]

表 2.7.6.10-26 中止に至った副作用発現率 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with Treatment-related AEs Leading to Discontinuation of Study Drug	2 (1.4)	2 (1.3)	0.0 (−2.6, 2.6)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)
肝胆道系障害	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
肝不全	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
臨床検査	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (−1.6, 3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	0	1.4 (−0.5, 3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0	0.7 (−0.6, 2.0)
肝酵素上昇	0	1 (0.7)	−0.7 (−2.0, 0.6)

AE = adverse event;
Percentage was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. All AEs were treatment-emergent that started on or after the first dose date of the study drug and up to 'End of Study' were included. Although a subject could have had 2 or more AEs, the subject was counted only once within a System Organ Class (SOC) category. The same subject could have contributed to 2 or more Preferred Terms in the same SOC category.
Confidence intrvals were calculated using the Wilson score method.
MedDRA/ver.19.1

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 14.3.1.2.6]

(4) 特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象は以下の事象と定義し，以下の項に要約する．

- 抗生物質関連の有害事象象 – *Clostridium difficile* (現在，Clinical and Laboratory Standards Institute では *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) 関連の有害事象 (SMQ における「偽膜性大腸炎」の狭域に該当する事象に基づく) 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 (SMQ における「過敏症」の狭域に該当する事象に基づく)
  - 痙攣発作及びてんかん (SMQ における「痙攣」の狭域に該当する事象に基づく)
  - 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 (SMQ における「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」の広域に該当する事象に基づく)]
  - 骨髄抑制 (SMQ における「造血障害による血球減少症」の広域に該当する事象に基づく)
- セフィデロコル特有の検討事項 (鉄輸送/代謝)

(A) 抗生物質関連の有害事象象

(a) *C.difficile* 関連の有害事象

全体として，*C.difficile* 関連の有害事象 (基本語：クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及びクロストリジウム・ディフィシレ感染) の発現率は低く，各投与群で 4 例に認められた．セフィデロコル群では，クロストリジウム・ディフィシレ感染が 4 例に発現し，全て非重篤であっ

た．1 例 ([redacted]) に発現した中等度の有害事象であるクロストリジウム・ディフィシレ感染はセフィデロコルと関連ありと判断された．他の 3 例 ([redacted], [redacted] 及び [redacted]) に発現した中等度又は軽度の有害事象であるクロストリジウム・ディフィシレ感染は，セフィデロコルと関連なしと判断された．これらの事象は，転帰不明の 1 例 ([redacted]) を除き，全て回復した．メロペネム群では，クロストリジウム・ディフィシレ感染が 3 例，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が 1 例に発現し，全て非重篤であった．[redacted] に発現した軽度の有害事象であるクロストリジウム･ディフィシレ感染及び [redacted] に発現した高度の有害事象であるクロストリジウム・ディフィシレ感染は，治験薬と関連ありと判断された．[redacted] に発現した軽度の有害事象であるクロストリジウム･ディフィシレ感染及び [redacted] に発現した中等度の有害事象であるクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は，いずれも治験薬と関連なしと判断された．これらの 4 事象はいずれも回復した．

(b) 下痢

下痢は，セフィデロコル群では 8.8% (13/148 例)，メロペネム群では 8.7% (13/150 例) に認められ，そのうち治験薬と関連ありと判断されたのは，セフィデロコル群では 2.0% (3/148 例)，メロペネム群では 3.3% (5/150 例) であった．下痢は，全て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．

[redacted] に発現した中等度の有害事象である下痢及び [redacted] に発現した軽度の有害事象である下痢 (いずれもメロペネム群で，データベース固定までに回復しなかった) を除き，下痢の転帰は，全て回復，回復したが後遺症あり ([redacted]，セフィデロコル群で治験薬と関連なしと判断された)，又は軽快であった．

(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 0.7% (1/148 例)，メロペネム群では 0% (0/150 例) に認められた．湿疹は，セフィデロコル群では 0% (0/148 例)，メロペネム群では 0.7% (1/150 例) に認められた．皮膚炎は，セフィデロコル群では 0.7% (1/148 例)，メロペネム群では 0.7% (1/150 例) に認められた．アレルギー性皮膚炎は，セフィデロコル群では 0.7% (1/148 例)，メロペネム群では 0% (0/150 例)に認められた．斑状皮疹は，セフィデロコル群では 0% (0/148 例)，メロペネム群では 0.7% (1/150 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．[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 6，回復日：Day 11) は治験薬と関連ありと判断された．これらの事象は，2 例を除き，全て回復した．[redacted] (メロペネム群) に

発現した軽度の有害事象である湿疹 (発現日 : Day 19) 及び軽度の有害事象であるアトピー性皮膚炎 (発現日 : Day 26) は治験薬と関連なしと判断され，転帰はデータベース固定時に不明であった．[redacted] (セフィデロコル群) に発現した中等度の有害事象であるアレルギー性皮膚炎 (発現日 : Day 20) は治験薬と関連なしと判断され，データベース固定までに回復しなかった．発疹及び過敏症関連の重篤な有害事象は認められなかった

1 例 ([redacted], セフィデロコル群) に発現した軽度の有害事象である紅斑性皮疹 (発現日 : Day 21) は治験薬と関連なしと判断され，Day 35 に回復した．

1 例 ([redacted]，メロペネム群) に発現した中等度の有害事象である蕁麻疹 (発現日 : Day 20) は治験薬と関連なしと判断され，Day 28 に回復した．

薬疹は，セフィデロコル群では 0/148 例，メロペネム群では 0.7% (1/150 例) に認められた．[redacted] (メロペネム群) に発現した軽度の有害事象である薬疹 (verbatim term : suspicion of drug eruption) (発現日 : Day 12，回復日 : Day 24) は治験薬と関連なしと判断され，治験薬の処置は該当せずであった．

皮膚壊死は，セフィデロコル群では 0/148 例，メロペネム群では 1.3% (2/150 例) に認められた．[redacted] (メロペネム群) に軽度の有害事象である皮膚壊死 (verbatim term : necrotic decubitus) (発現日 : Day 21)，[redacted] (メロペネム群) に高度の有害事象である皮膚壊死 (verbatim term : necrotic pressure ulcers) (発現日 : Day 18) が発現した．いずれの事象もデータベース固定までに回復しなかった．いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された．

1 例 ([redacted], セフィデロコル群) に発現した軽度の有害事象である気管支痙攣 (発現日 : Day 43) は治験薬と関連なしと判断され，Day 49 に回復した．1 例 ([redacted]，セフィデロコル群) に発現した中等度の有害事象である喉頭浮腫 (発現日 : Day 13) は治験薬と関連なしと判断され，Day 18 に回復した．

いずれの投与群でも斑状丘疹状皮疹，薬物過敏症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

痙攣発作は，セフィデロコル群では 1.4% (2/148 例)，メロペネム群では 1.3% (2/150 例) に認められた．痙攣発作は，全て軽度又は中等度で，また，非重篤であり，治験薬と関連なしと判断された．セフィデロコル群では 1 例，メロペネム群では 2 例に治験薬投与中に痙攣発作が発現した．発現した痙攣発作は，1 例を除き，全て回復した．[redacted] (メロペネム群) に発現した中等度の有害事象である痙攣発作 (発現日 : Day 15) はデータベース固定までに回復しなかった．本事象に対する処置は報告されなかった．1 例 ([redacted]) (セフィデロコル群) に発現した高度で重篤な有害事象であるてんかん重積状態 (発現日 : Day 33，回復日 : Day 37) は，治験薬と関連なしと判断された．本事象に対する処置は報告されなかった．その他の被験者では痙攣発作及びてんかん関連の有害事象は発現しなかった．

(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 (SMQ における「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」の広域に該当する事象に基づく)] において，投

与群間で明らかな差は認められなかった．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：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [セフィデロコル群 6.1% (9/148 例), メロペネム群 4.0% (6/150 例)，以下同順]，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [6.8% (10/148 例), 4.0% (6/150 例)]，肝酵素上昇 [2.7% (4/148 例)，6.7% (10/150 例)]，低アルブミン血症 [3.4% (5/148 例)，5.3% (8/150 例)], γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 [3.4% (5/148 例)，1.3% (2/150 例)] 及びトランスアミナーゼ上昇 [2.7% (4/148 例)，2.7% (4/150 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, 肝機能検査値上昇, 胆嚢炎及び胆汁うっ滞が各 2 例，胆石症，肝不全，肝細胞損傷，肝腫大，高トランスアミナーゼ血症，肝機能検査異常，血中アルカリホスファターゼ増加及び腹水が各 1 例であった．メロペネム群で発現したその他の肝機能関連の有害事象は，肝細胞損傷が 3 例，腹水及び凝固低下状態が各 2 例，肝嚢胞，肝機能異常，血中ビリルビン増加，血中アルカリホスファターゼ増加，肝機能検査異常及び尿中ウロビリノーゲン増加が各 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，治験薬の処置はなかった．

- セフィデロコル群の 1 例 ([redacted]) に，高度で重篤な有害事象であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，並びに中等度の肝不全が発現した (発現日：全ての事象で Day 5)．治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され，治験薬の中止に至った．いずれの事象も回復した．本被験者には肝腫大及び胆石症の既往歴があった．
- セフィデロコル群の 1 例 ([redacted]) に，高度で重篤な有害事象である肝細胞損傷が発現した (発現日：Day 3)．重篤な有害事象である肝細胞損傷及び同日発現のその他の重篤な有害事象である乳酸アシドーシス，腸梗塞及び敗血症性ショックにより，死亡に至った．本被験者には関連する既往歴はなかった．
- メロペネム群の 1 例 ([redacted]) に，軽度の有害事象である肝細胞損傷が発現した (発現日：Day 5)．治験責任医師により治験薬と関連ありと判断され，治験薬の処置なしで，本事象は回復した．本被験者には肝腫大の既往歴があった．
- セフィデロコル群の 1 例 ([redacted]) 及びメロペネム群の 3 例 ([redacted], [redacted] 及び [redacted]) に, 高度で重篤な有害事象である肝酵素上昇が発現した (発現日：各被験者それぞれ Day 2，Day 3，Day 8 及び Day 4)．いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された．[redacted] (セフィデロコル群) は，重篤な有害事象である敗血症性ショックを併発し，死亡に至った．[redacted] (メロペネム群) に，中等度の有害事象であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が併発した．これらの事象も治験薬と関連なしと判断された．3 事象は全て回復した．[redacted] (メロペネム群) は，重篤な有害事象である肝酵素上昇により治験薬の中止に至り，データベース固定までに回復しなかった．[redacted] (メロペネム群) は，併発した重篤な有害事象である心原性ショックにより死亡に至った．[redacted] には，アラニンアミノト

ランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の既往歴があった．[redacted] には胆石症の既往歴があった．[redacted] には関連する既往歴はなかった．

- メロペネム群の他の 2 例 ([redacted] 及び [redacted]) に，それぞれ中等度で重篤な有害事象及び軽度の有害事象である肝酵素上昇が発現した (発現日：各被験者それぞれ Day 5 及び Day 7)．いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された．両事象とも回復した．[redacted] では本事象は赤血球輸血によるものと判断され，治験薬の中止に至った．[redacted] には関連する既往歴はなかった．[redacted] には胆管炎の既往歴があった．
- セフィデロコル群の 1 例 ([redacted]) に，中等度の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 15)．本事象は治験薬と関連ありと判断された．治験薬の処置なしで，本事象は回復した．本被験者には関連する既往歴はなかった．
- セフィデロコル群の 1 例 ([redacted]) に，高度で重篤な有害事象である肝機能検査値上昇が発現した (発現日：Day 9)．本事象は治験薬と関連なしと判断された．治験薬の処置なしで，データベース固定までに回復しなかった．本被験者には虚血性肝炎の既往歴があった．
- セフィデロコル群の 2 例 ([redacted] 及び [redacted]) に，中等度の有害事象である肝機能検査値上昇が発現した (発現日：各被験者それぞれ Day 4 及び Day 4)．本事象は治験薬と関連なしと判断された．[redacted] は本事象により治験薬の中止に至り，本事象は回復した．[redacted] は併発した重篤な有害事象である進行性脳卒中により死亡に至った．いずれの被験者にも関連する既往歴はなかった．
- セフィデロコル群の 1 例 ([redacted]) に，中等度の有害事象であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (発現日：各事象それぞれ Day 5 及び Day 3) 並びに γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (発現日：Day 13) が発現した．これらの事象は治験薬と関連ありと判断された．アラニンアミノトランスフェラーゼ増加により治験薬の中止に至った．これら 3 事象は回復又は軽快した．本被験者には肝腫大の既往歴があった．
- メロペネム群の 1 例 ([redacted]) に，高度で重篤な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増加が発現した (発現日：Day 6)．本事象は治験薬と関連ありと判断された．本事象は，被験者が脳症 (発現日：Day 14) により死亡に至った時点で未回復であった．本被験者には胆嚢炎及び胆嚢切除の既往歴があった．
- メロペネム群の 1 例 ([redacted]) に，中等度の有害事象であるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現した (発現日：Day 11)．本事象は治験薬と関連ありと判断された．本事象は回復した．本被験者には関連する既往歴はなかった．
- セフィデロコル群の 1 例 ([redacted]) に，軽度の有害事象である γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が発現した (発現日：Day 6)．本事象は治験薬と関連ありと判断され，治験薬の処置なしで，回復した．本被験者には関連する既往歴はなかった．
- セフィデロコル群の 1 例 ([redacted]) に，高度の有害事象である血中アルカリホスファターゼ増加が発現した (発現日：Day 3)．本事象は治験薬と関連なしと判断された．本

事象により治験薬の中止に至り，データベース固定までに回復しなかった．本被験者には関連する既往歴はなかった．

肝機能関連の臨床検査値でも同様に，投与群間で明らかな差が認められなかった．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．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 8.1% (12/148 例)，メロペネム群では 8.0% (12/150 例) に認められた．血小板減少症は，セフィデロコル群では 1.4% (2/148 例)，メロペネム群では 5.3% (8/150 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慢性疾患の貧血が 2 例 (1.4%)，正色素性正球性貧血が 1 例 (0.7%) に発現した．さらに，1 例 ([redacted]，セフィデロコル群) に軽度の有害事象である血小板数減少 (発現日：Day 1) 並びには軽度の有害事象である赤血球数減少及びヘモグロビン減少 (発現日：Day 3) が発現した．赤血球数減少及びヘモグロビン減少は治験薬と関連なしと判断され，血小板数減少については評価されなかった．3 事象は全て回復した．メロペネム群では白血球減少症が 1 例 (0.7%) 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に投与群間で明らかな差が認められず，血小板減少症 (セフィデロコル群 1 例及びメロペネム群 2 例，いずれも関連なし) 以外は重篤な有害事象ではなかった．

(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．

いずれの投与群でも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，トランスフェリン鉄飽和度，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．

(5) 臨床検査

血液生化学的検査，血液学的検査及び特殊生化学的検査のパラメータの平均値は，ベースライン時では両投与群間で同様であり，各パラメータのベースラインからの変化の平均値は，試験期間を通して両投与群間で概ね同様であった．

血液生化学的検査及び血液学的検査 (肝機能関連のパラメータは上述したため, 含めない) で事前に規定した臨床検査値の外れ値のカテゴリーに該当する被験者の割合は，以下の 2 つを除き，両投与群間で概ね同様 (差は 5%未満) であった．EOT 時にヘモグロビン値が 1.5 g/dL 以上低下した被験者の割合は，セフィデロコル群では 29.4% (37/126 例)，メロペネム群では 21.8% (31/142 例) であった．TOC 時に ALP が 50%以上上昇し，かつ基準値上限を超えた被験者の割

合は, セフィデロコル群では 13.4% (15/112 例), メロペネム群では 20.3% (24/118 例) であった.

治験期間中に AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合は，セフィデロコル群では 13.1% (19/145 例)，メロペネム群では 23.6% (35/148 例) であった．ALT 及び/又は AST が基準値上限の 3 倍を超えかつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える又は PT-INR が 1.5 倍を超えた被験者の割合は, セフィデロコル群では 3.4% (5/145 例), メロペネム群では 6.9% (10/145 例) であった．Hy's law の血液生化学的基準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.

(6) バイタルサイン

バイタルサイン (ベースライン時及びベースライン後) に関して，両投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった.

2.7.6.10.3 結論

有効性の結論

Day 14 の全死因死亡率について，グラム陰性菌による院内感染肺炎 (HAP，VAP 又は HCAP) 患者の治療において, セフィデロコルは, 高用量長時間投与のメロペネムに対して非劣性であった.

安全性の結論

セフィデロコルでみられた安全性プロファイルは，セファロスポリン系抗生物質で予測されたものであった. 安全性プロファイルは, セフィデロコル群とメロペネム群で同程度であった.

2.7.6.10.4 付録

表 2.7.6.10-27 全ての有害事象 (安全性解析対象集団)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
Subjects with AEs	130 (87.8)	129 (86.0)	1.8 (-5.8, 9.5)
血液およびリンパ系障害	27 (18.2)	28 (18.7)	-0.4 (-9.2, 8.4)
貧血	12 (8.1)	12 (8.0)	0.1 (-6.1, 6.3)
慢性疾患の貧血	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
凝血異常	1 (0.7)	3 (2.0)	-1.3 (-3.9, 1.3)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
好酸球増加症	1 (0.7)	2 (1.3)	-0.7 (-2.9, 1.6)
出血性貧血	0	2 (1.3)	-1.3 (-3.2, 0.5)
凝固低下状態	0	2 (1.3)	-1.3 (-3.2, 0.5)
鉄欠乏性貧血	3 (2.0)	0	2.0 (-0.2, 4.3)
白血球増加症	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
白血球減少症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
リンパ節症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
腎性貧血	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
正色素性正球性貧血	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
血小板減少症	2 (1.4)	8 (5.3)	-4.0 (-8.0, 0.1)
血小板増加症	4 (2.7)	3 (2.0)	0.7 (-2.7, 4.1)
心臓障害	31 (20.9)	27 (18.0)	2.9 (-6.0, 11.9)
急性心筋梗塞	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
不安定狭心症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
不整脈	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
心房細動	7 (4.7)	4 (2.7)	2.1 (-2.2, 6.3)
心房粗動	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
徐脈	3 (2.0)	2 (1.3)	0.7 (-2.2, 3.6)
心停止	7 (4.7)	5 (3.3)	1.4 (-3.1, 5.9)
心不全	2 (1.4)	4 (2.7)	-1.3 (-4.5, 1.9)
急性心不全	0	2 (1.3)	-1.3 (-3.2, 0.5)
うっ血性心不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
心臓弁膜疾患	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
心肺停止	3 (2.0)	2 (1.3)	0.7 (-2.2, 3.6)
心原性ショック	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
心肺不全	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
心血管障害	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
心血管不全	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
冠動脈疾患	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
心房拡張	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
心室拡張	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
期外収縮	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
高血圧性心疾患	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
心臓内血栓	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
左室機能不全	3 (2.0)	0	2.0 (-0.2, 4.3)
心筋梗塞	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
心膜疾患	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
心嚢液貯留	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
心膜炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
右房拡張	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
右室拡張	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
右室不全	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
洞性頻脈	1 (0.7)	2 (1.3)	-0.7 (-2.9, 1.6)
上室性期外収縮	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
上室性頻脈	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
頻脈	2 (1.4)	2 (1.3)	0.0 (-2.6, 2.6)
三尖弁閉鎖不全症	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
心室性期外収縮	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
耳および迷路障害	1 (0.7)	2 (1.3)	-0.7 (-2.9, 1.6)
耳不快感	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
鼓室内出血	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
前庭障害	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
内分泌障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
副腎機能不全	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
甲状腺機能低下症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
眼障害	1 (0.7)	2 (1.3)	-0.7 (-2.9, 1.6)
黒内障	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
白内障	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
黄斑変性	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
霧視	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
視力低下	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
胃腸障害	41 (27.7)	36 (24.0)	3.7 (-6.2, 13.6)
腹痛	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
上腹部痛	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
腹壁血腫	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
急性腹症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
腹水	1 (0.7)	2 (1.3)	-0.7 (-2.9, 1.6)
慢性胃炎	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
便秘	7 (4.7)	6 (4.0)	0.7 (-3.9, 5.4)
下痢	13 (8.8)	13 (8.7)	0.1 (-6.3, 6.5)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
出血性十二指腸潰瘍	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
十二指腸炎	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
消化不良	0	2 (1.3)	-1.3 (-3.2, 0.5)
嚥下障害	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
鼓腸	2 (1.4)	2 (1.3)	0.0 (-2.6, 2.6)
胃出血	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
胃炎	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
びらん性胃炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
胃腸出血	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
痔核	0	2 (1.3)	-1.3 (-3.2, 0.5)
血栓性痔核	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
口の感覚鈍麻	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
麻痺性イレウス	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
腸出血	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
腸梗塞	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
腸管虚血	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
腹腔内液貯留	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
口腔内出血	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
悪心	4 (2.7)	2 (1.3)	1.4 (-1.8, 4.6)
急性膵炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
消化性潰瘍	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
後腹膜血腫	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
上部消化管出血	2 (1.4)	2 (1.3)	0.0 (-2.6, 2.6)
嘔吐	1 (0.7)	4 (2.7)	-2.0 (-4.9, 0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (14.9)	19 (12.7)	2.2 (-5.6, 10.0)
無力症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
石灰沈着症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
カテーテル留置部位出血	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
胸部不快感	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
胸痛	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
死亡	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
疲労	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
全身健康状態低下	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
肉芽腫	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
高熱	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
低体温	0	2 (1.3)	-1.3 (-3.2, 0.5)
炎症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
注射部位浮腫	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
倦怠感	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
粘膜萎縮	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
多臓器機能不全症候群	4 (2.7)	4 (2.7)	0.0 (-3.6, 3.7)
浮腫	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
末梢性浮腫	2 (1.4)	3 (2.0)	-0.6 (-3.6, 2.3)
疼痛	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
発熱	5 (3.4)	5 (3.3)	0.0 (-4.0, 4.1)
突然死	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
全身性炎症反応症候群	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
肝胆道系障害	8 (5.4)	6 (4.0)	1.4 (-3.4, 6.2)
胆嚢炎	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
急性胆嚢炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
胆石症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
胆汁うっ滞	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
肝嚢胞	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
肝不全	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
肝機能異常	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
肝静脈拡張	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
肝細胞損傷	1 (0.7)	3 (2.0)	-1.3 (-3.9, 1.3)
肝腫大	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
感染症および寄生虫症	60 (40.5)	53 (35.3)	5.2 (-5.8, 16.2)
アシネトバクター性菌血症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
アシネトバクター感染	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
回虫症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
菌血症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
細菌性敗血症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
細菌尿	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
脳膿瘍	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
気管支炎	2 (1.4)	3 (2.0)	-0.6 (-3.6, 2.3)
細菌性気管支炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
カンジダ感染	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	4 (2.7)	3 (2.0)	0.7 (-2.7, 4.1)
結膜炎	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
膀胱炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
医療機器関連感染	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
耳感染	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
大腸菌性尿路感染	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
真菌感染	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
真菌性敗血症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
胆嚢蓄膿	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
壊疽	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
胃腸炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
泌尿生殖器感染	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
帯状疱疹	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
伝染病病原体キャリアー	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
感染性胸水	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
インフルエンザ	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
関節結核	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
肝膿瘍	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
肺膿瘍	0	2 (1.3)	-1.3 (-3.2, 0.5)
肺感染	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
髄膜炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
細菌性髄膜炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
細菌性髄膜脳炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
口腔カンジダ症	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
中耳炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
肺炎	11 (7.4)	8 (5.3)	2.1 (-3.4, 7.6)
細菌性肺炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
壊死性肺炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
術後創感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
シュードモナス感染	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
肺結核	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
腎盂腎炎	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
慢性腎盂腎炎	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
気道感染	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
敗血症	4 (2.7)	3 (2.0)	0.7 (-2.7, 4.1)
敗血症性脳症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
敗血症性ショック	5 (3.4)	2 (1.3)	2.0 (-1.4, 5.5)
副鼻腔炎	2 (1.4)	2 (1.3)	0.0 (-2.6, 2.6)
皮膚カンジダ	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
脊髄感染	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
レンサ球菌性菌血症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
レンサ球菌性敗血症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
全身性カンジダ	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
気管炎	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
気管気管支炎	2 (1.4)	4 (2.7)	-1.3 (-4.5, 1.9)
尿道炎	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
尿路感染	23 (15.5)	16 (10.7)	4.9 (-2.8, 12.5)
細菌性尿路感染	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
真菌性尿路感染	4 (2.7)	2 (1.3)	1.4 (-1.8, 4.6)
創傷感染	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
傷害、中毒および処置合併症	6 (4.1)	3 (2.0)	2.1 (-1.8, 5.9)
背部損傷	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
裂傷	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
処置後出血	3 (2.0)	1 (0.7)	1.4 (-1.3, 4.0)
処置による疼痛	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
脾破裂	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
くも膜下出血	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
臨床検査	32 (21.6)	29 (19.3)	2.3 (-6.9, 11.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (6.1)	6 (4.0)	2.1 (-2.9, 7.0)
アミラーゼ増加	3 (2.0)	0	2.0 (-0.2, 4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (6.8)	6 (4.0)	2.8 (-2.4, 7.9)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
血中アルブミン減少	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
血中クレアチニン増加	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
血中カリウム減少	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
血中カリウム増加	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
血圧上昇	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
血中尿素増加	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
C－反応性蛋白増加	0	2 (1.3)	-1.3 (-3.2, 0.5)
駆出率減少	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (3.4)	2 (1.3)	2.0 (-1.4, 5.5)
ヘモグロビン減少	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
肝酵素上昇	4 (2.7)	10 (6.7)	-4.0 (-8.7, 0.8)
肝機能検査異常	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
肝機能検査値上昇	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
平均動脈圧低下	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
総蛋白減少	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
赤血球数減少	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
トランスアミナーゼ上昇	4 (2.7)	4 (2.7)	0.0 (-3.6, 3.7)
尿検査異常	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
尿量減少	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
代謝および栄養障害	43 (29.1)	47 (31.3)	-2.3 (-12.7, 8.1)
アシドーシス	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
中枢性塩類喪失症候群	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
糖尿病	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
電解質失調	0	4 (2.7)	-2.7 (-5.2, -0.1)
痛風	1 (0.7)	3 (2.0)	-1.3 (-3.9, 1.3)
高コレステロール血症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
高血糖	4 (2.7)	2 (1.3)	1.4 (-1.8, 4.6)
高インスリン血症性低血糖症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
高カリウム血症	4 (2.7)	1 (0.7)	2.0 (-0.9, 5.0)
高ナトリウム血症	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
高リン酸塩血症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
高尿酸血症	3 (2.0)	1 (0.7)	1.4 (-1.3, 4.0)
低アルブミン血症	5 (3.4)	8 (5.3)	-2.0 (-6.6, 2.7)
低カルシウム血症	4 (2.7)	1 (0.7)	2.0 (-0.9, 5.0)
低クロール血症	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
低血糖	6 (4.1)	3 (2.0)	2.1 (-1.8, 5.9)
低カリウム血症	16 (10.8)	23 (15.3)	-4.5 (-12.2, 3.1)
低マグネシウム血症	8 (5.4)	1 (0.7)	4.7 (0.9, 8.6)
低ナトリウム血症	4 (2.7)	10 (6.7)	-4.0 (-8.7, 0.8)
低リン酸血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
低蛋白血症	3 (2.0)	4 (2.7)	-0.6 (-4.1, 2.8)
血液量減少症	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
鉄欠乏	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
乳酸アシドーシス	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
代謝性アルカローシス	1 (0.7)	3 (2.0)	-1.3 (-3.9, 1.3)
代謝症候群	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
２型糖尿病	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.4)	4 (2.7)	0.7 (-3.2, 4.6)
背部痛	2 (1.4)	2 (1.3)	0.0 (-2.6, 2.6)
肋軟骨炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
痛風性関節炎	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
筋攣縮	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
筋骨格痛	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
筋骨格硬直	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
変形性関節症	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
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 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
副腎腺腫	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
前立腺腺腫	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
神経系障害	20 (13.5)	17 (11.3)	2.2 (-5.3, 9.7)
自律神経失調	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
脳損傷	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
脳浮腫	1 (0.7)	5 (3.3)	-2.7 (-5.8, 0.5)
大脳石灰化	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
脳血腫	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
脳虚血	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
脳血管発作	3 (2.0)	1 (0.7)	1.4 (-1.3, 4.0)
昏睡	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
浮動性めまい	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
脳症	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
頭痛	3 (2.0)	1 (0.7)	1.4 (-1.3, 4.0)
低酸素性虚血性脳症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
ICU 関連筋力低下	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
頭蓋内圧上昇	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
ラクナ脳卒中	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
代謝性脳症	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
ニューロミオパチー	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
錯感覚	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
不全麻痺	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
痙攣発作	2 (1.4)	2 (1.3)	0.0 (-2.6, 2.6)
てんかん重積状態	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
進行性脳卒中	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
白質病変	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
精神障害	17 (11.5)	14 (9.3)	2.2 (-4.8, 9.1)
異常行動	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
激越	1 (0.7)	3 (2.0)	-1.3 (-3.9, 1.3)
不安	3 (2.0)	0	2.0 (-0.2, 4.3)
錯乱状態	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
譫妄	5 (3.4)	4 (2.7)	0.7 (-3.2, 4.6)
抑うつ気分	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
うつ病	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
失見当識	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
幻視	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
不眠症	5 (3.4)	3 (2.0)	1.4 (-2.3, 5.1)
持続性抑うつ障害	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
落ち着きのなさ	2 (1.4)	2 (1.3)	0.0 (-2.6, 2.6)
睡眠障害	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
腎および尿路障害	8 (5.4)	13 (8.7)	-3.3 (-9.1, 2.5)
急性腎障害	1 (0.7)	3 (2.0)	-1.3 (-3.9, 1.3)
無尿	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
出血性膀胱炎	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
排尿困難	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
血尿	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
尿路出血	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
白血球尿	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
神経因性膀胱	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
多尿	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
腎不全	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
腎血腫	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
腎機能障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
腎尿細管性アシドーシス	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
尿閉	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
生殖系および乳房障害	2 (1.4)	3 (2.0)	-0.6 (-3.6, 2.3)
良性前立腺肥大症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
前立腺炎	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
陰嚢腫脹	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
陰嚢潰瘍	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
外陰腟そう痒症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	37 (25.0)	34 (22.7)	2.3 (-7.3, 12.0)
急性肺水腫	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
急性呼吸不全	6 (4.1)	1 (0.7)	3.4 (0.0, 6.8)
喘息	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
無気肺	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
気管支反応性亢進	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
気管支分泌物貯留	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
気管支拡張症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
気管支胸膜瘻	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
気管支痙攣	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
嚢胞性肺疾患	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.7)	2 (1.3)	-0.7 (-2.9, 1.6)
咳嗽	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
呼吸困難	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
肺気腫	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
鼻出血	0	2 (1.3)	-1.3 (-3.2, 0.5)
喀血	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
胸水症	5 (3.4)	6 (4.0)	-0.6 (-4.9, 3.7)
低酸素症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
喉頭浮腫	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
鼻乾燥	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
副鼻腔分泌過多	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
胸水	10 (6.8)	6 (4.0)	2.8 (-2.4, 7.9)
胸膜炎	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
胸膜痛	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
気縦隔症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
誤嚥性肺炎	3 (2.0)	2 (1.3)	0.7 (-2.2, 3.6)
気胸	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
自然気胸	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
肺動脈血栓症	3 (2.0)	3 (2.0)	0.0 (-3.2, 3.2)
肺うっ血	2 (1.4)	3 (2.0)	-0.6 (-3.6, 2.3)
肺塞栓症	1 (0.7)	2 (1.3)	-0.7 (-2.9, 1.6)
肺高血圧症	3 (2.0)	0	2.0 (-0.2, 4.3)
肺水腫	3 (2.0)	1 (0.7)	1.4 (-1.3, 4.0)
呼吸性アシドーシス	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
呼吸窮迫	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
呼吸不全	2 (1.4)	3 (2.0)	-0.6 (-3.6, 2.3)
上気道性喘鳴	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)

System Organ Class Preferred Term	Cefiderocol (N = 148) n (%)	Meropenem (N = 150) n (%)	Difference of Proportion (95% Confidence Interval)
頻呼吸	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
気管潰瘍	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
皮膚および皮下組織障害	11 (7.4)	23 (15.3)	-7.9 (-15.0, -0.8)
褥瘡性潰瘍	4 (2.7)	10 (6.7)	-4.0 (-8.7, 0.8)
皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
おむつ皮膚炎	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
糖尿病性足病変	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
薬疹	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
湿疹	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
間擦疹	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
手掌紅斑	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
丘疹	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
そう痒症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
発疹	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
紅斑性皮疹	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
斑状皮疹	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
皮膚刺激	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
皮膚病変	2 (1.4)	0	1.4 (-0.5, 3.2)
皮膚軟化	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
皮膚壊死	0	2 (1.3)	-1.3 (-3.2, 0.5)
皮下気腫	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
蕁麻疹	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
外科および内科処置	2 (1.4)	1 (0.7)	0.7 (-1.6, 3.0)
膀胱手術	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
胃瘻管除去	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
下肢切断	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
血管障害	18 (12.2)	28 (18.7)	-6.5 (-14.7, 1.7)
血管硬化	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
大動脈硬化症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
大動脈拡張	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
腕頭静脈血栓症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
深部静脈血栓症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
本態性高血圧症	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
大腿動脈塞栓症	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
血行動態不安定	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
ほてり	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
高血圧	5 (3.4)	7 (4.7)	-1.3 (-5.7, 3.2)
高血圧クリーゼ	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
低血圧	2 (1.4)	10 (6.7)	-5.3 (-9.7, -0.9)
血液量減少性ショック	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
リンパうっ滞	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
末梢血管障害	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
静脈炎	3 (2.0)	4 (2.7)	-0.6 (-4.1, 2.8)
血栓後症候群	1 (0.7)	0	0.7 (-0.6, 2.0)
出血性ショック	0	1 (0.7)	-0.7 (-2.0, 0.6)
血管痙攣	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)
静脈血栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	0.0 (-1.8, 1.9)

AE = adverse event

Percentages was calculated using the number of subjects in the column heading as the denominator. All AEs were treatment-emergent that started on or after the first dose date of the study treatment and up to 'End of Study' were included. Although a subject could have had 2 or more AEs, the subject was counted only once within a System Organ Class (SOC) category. The same subject could contribute to 2 or more Preferred Terms in the same SOC category.

Confidence intervals were calculated using the Wilson score method.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Table 14.3.1.2.1]

表 2.7.6.10-28　死亡例の詳細

セフィデロコル群

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 4	VT: cardiopulmonary collapse due to myocardial infarction PT: 心肺停止 SOC: 心臓障害	8 8 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: cholecystitis PT: 胆嚢炎 SOC: 肝胆道系障害	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: increased left retroperitoneal hematoma PT: 後腹膜血腫 SOC: 胃腸障害	1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: persistent elevated alkaline phosphatase PT: 血中アルカリホスファターゼ増加 SOC: 臨床検査	3	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 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	1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylsalicylic acid, albumin human, ascorbic acid, atorvastatin, calcium chloride, calcium gluconate, cefuroxime, chlorhexidine, dexmedetomidine, dextrin, diphenhydramine, epinephrine, fentanyl, fluconazole, glycopyrronium, haloperidol, heparin, hydralazine, hydromorphone, hydroxyzine, hyoscine, insulin bovine, insulin human, ketamine, loperamide, lorazepam, macrogol, magnesium sulfate, melatonin, metoclopramide, midazolam, mupirocin, nasocare, norepinephrine, olanzapine, omeprazole, ondansetron, oxycodone, paracetamol, pethidine, phytomenadione, piperacillin with tazobactam, plasma, potassium, potassium phosphate dibasic, promethazine, red blood cells, salbutamol, testosterone, vancomycin, vasopressin, vigran						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] fluconazole (septic shock)						

[病歴]
合併：腹部コンパートメント症候群，激越，貧血，不安，心原性ショック，凝血異常，譫妄，うつ病，透析機器挿入，本態性高血圧症，膜型肺による体外酸素加法，胆嚢腫大，胃腸出血，痛風，血胸，高脂血症，性腺機能低下，低カリウム血症，栄養障害，腎不全，呼吸不全，敗血症，気管切開，2 型糖尿病，心室性頻脈
既往：腹腔ドレナージ，腹部コンパートメント症候群，急性心筋梗塞，完全房室ブロック，心臓ペースメーカー挿入，深部静脈血栓症，医療機器埋込み，後腹膜出血，ステント装着，胸部手術

[経過]

53 日前	本態性高血圧症，2 型糖尿病及び高脂血症の病歴を有する 6[redacted] 歳白人男性が ST 上昇型急性心筋梗塞後のステント装着及び医療機器埋込みのために入院したと治験責任医師が報告した． 被験者は入院中に心原性ショック (52 日前) を併発して静脈脱血・動脈送血体外式膜型人工肺(VA ECMO) (47 日前) を必要としたほか，完全房室ブロック (51 日前)，並びに継続中の心室性頻脈 (46 日前)，胃腸出血 (39 日前)，後腹膜血腫 (24 日前)，腹部コンパートメント症候群 (24 日前) 及び呼吸不全 (49 日前) を併発した．
48 日前	凝血異常が報告された．47 日前に腎不全が報告された．46 日前に心臓ペースメーカーを挿入し，38 日前に右血胸及び右下腿の深部静脈血栓症が報告された．25 日前に後腹膜出血が報告され (腰動脈及び深腸骨回旋動脈の塞栓)，24 日前に再疎通した深腸骨回旋動脈の塞栓が認められた．23 日前に被験者は腹部コンパートメント症候群のため試験開腹された．20 日前に右側の胸部手術 [ビデオ補助下胸腔鏡手術 (VATS)/開胸による血腫除去] が行われた．
17 日前	右胸部及び腹部の洗浄及び縫合を実施した．15 日前に赤血球を輸血した (7 日目まで)．10 日前～3 日目に新鮮凍結血漿を輸血した．10 日前に気管切開を行った．3 日前に透析機器が挿入された．3 日前まで dobutamine が投与され，1 日前～3 日目に epinephrine が投与された．3 日前に cefazolin が 1 日間投与され，cefuroxime が 1 日前まで投与された．
2 日前	VABP と診断された．piperacillin/tazobactam が投与された (1 日目まで投与)．
1 日前	norepinephrine を開始した．細菌学的培養 (詳細不明) の結果，*Serratia pneumonia* が検出された．被験者は同意文書に署名し，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)	セフィデロコルを投与開始した．HABP に対して投与していた vancomycin を中止し (投与開始日不明)，リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～4 日目に静脈内投与された (4 日間投与)．被験者は非重篤な有害事象である後腹膜血腫及び敗血症性ショックを発現した．敗血症性ショックに対して fluconazole が投与された．
3 日目	被験者は非重篤な有害事象である血中アルカリホスファターゼ増加及び胆嚢炎を発現した．
4 日目	3 日目に発現した血中アルカリホスファターゼ増加の有害事象及びリネゾリドとの関連の可能性により，予防的措置として治験薬投与を中止した．被験者はその後 meropenem に移行した．治験責任医師は，血中アルカリホスファターゼ増加の重症度は高度，後腹膜血腫，敗血症性ショック及び胆嚢炎の重症度は中等度と判断した．これらの有害事象は治験薬との関連性はなかった． 治験薬の最終投与は 4 日目であった．
5 日目	norepinephrine の投与が中止された．被験者は明晰な精神状態と判断能力のある状態で，生命維持措置の中止，及び緩和ケアの実施に対する希望を表明し，緩和ケアへの移行が決定された．必要に応じて ketamine，lorazepam を投与開始した．すべての臨床検査用採血及び苦痛を伴う介入を中止した．
8 日目	被験者は心筋梗塞 (重症度は高度と判断された) により心肺停止に至り，緩和ケアサービスが協議された．被験者の予後に基づき，家族の病院到着後に VA ECMO の中止が求められた．ECMO の停止後，同日に重篤な有害事象である心肺停止が報告された． 治験責任医師は，心肺停止は治験薬の最終投与 4 日後に発現したと報告した． 被験者は 8 日目に心筋梗塞による心肺停止のため死亡し，治験中止となった．治験責任医師は，その他の要因として呼吸不全，腎不全，凝血異常，右血胸の一部としての出血，及びクリティカルな疾患デコンディショニングがあると報告した．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，心肺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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．
心肺停止は盲検下での治験薬の最終投与 4 日後に発現した．被験者には高血圧，高脂血症，糖尿病，腎不全，呼吸不全及び心原性ショック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 8 日目に死亡した．死因は心筋梗塞による心肺虚脱であった．

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, VA ECMO = venoarterial extracorporeal membrane

oxygenation, VATS = video-assisted thoracoscopic surgery, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 4[redacted] White 22	VT: Amputation of the left lower limb at the edge of the middle third - the lower third of the thigh PT: 下肢切断 SOC: 外科および内科処置	3 3 1	Yes/ 4, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hyperthermia PT: 高熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	9 9 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Multisystem organ failure PT: 多臓器機能不全症候群 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	34 34 1	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Sinus tachycardia PT: 洞性頻脈 SOC: 心臓障害	6 7 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
		9 9 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, albumin human, ambroxol, amikacin, amiodarone, arginine, atracurium, bacillus clausii, clopidogrel, dexamethasone, dexketoprofen, diazepam, drotaverine, enoxaparin, fentanyl, fluconazole, ketamine, meglumine sodium succinate, meropenem, metoclopramide, moxifloxacin, nystatin, omeprazole, papaverine, suxamethonium, thiamylal, thiopental

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

atropine (multisystem organ failure), dopamine (multisystem organ failure), epinephrine (multisystem organ failure), haemofiltrationsloesung hf 24 (multisystem organ failure), hydrocortisone (multisystem organ failure), other blood products (multisystem organ failure), prednisolone (multisystem organ failure)

[病歴]

合併：コンパートメント症候群

既往：急性腎障害

[経過]

35 日前　4[redacted] 歳白人男性が長期の圧迫症候群 (下肢の急性コンパートメント症候群) 治療のため入院した.

13 日前　急性腎不全のため血液透析を施行した.

10 日前　被験者は HABP と診断された.

8 日前　リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 8～1 日前に投与された.

1 日前　被験者は同意文書に署名した.

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.

被験者は原因不明の下肢の急性コンパートメント症候群のための保存的治療を受けていた. 下肢の急性コンパートメント症候群に対して複数回心電図検査が行われ, meropenem が 9 日前まで, metronidazole が 1 日前まで投与されたが, 下肢の状態の悪化と関連して手術的介入の必要があると判断された.

2 日目	気管支鏡検査を行った.
3 日目	気管切開を施行した．同日 [redacted] 時 [redacted] 分～[redacted] 時 [redacted] 分に下肢の急性コンパートメント症候群治療のため，重篤な有害事象である下肢切断 (大腿の中部 3 分の 1 から下部 3 分の 1 の縁で下肢を切断) を施行した．治験薬の用量変更はなかった．本事象は同日回復/消失した． 治験責任医師は，本事象の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した.
6 及び 9 日目	被験者は 6 日目に洞性頻脈，9 日目に高熱及び洞性頻脈を発現した．これらの事象はいずれも非重篤であった．治験薬の用量変更はなかった．洞性頻脈は 7 日目に，高熱及び洞性頻脈は 9 日目に回復した．治験責任医師は，これらの事象の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した.
23 及び 27 日目	胸腔の検査のため超音波検査を行った.
30 及び 34 日目	気管支鏡検査を行った.
34 日目	被験者の容態が急速に悪化した．下肢の急性コンパートメント症候群に起因する多臓器機能不全症候群 (重篤な有害事象) が発現した．治療には epinephrine，atropine，dopamine，other blood products，hydrocortisone，prednisolone，haemofiltrationsloesung hf 24 (calcium chloride dehydrate/magnesium chloride hexahydrate/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate) が使用された．除細動も行われたが，これらの治療にもかかわらず，同日 (34 日目) 死亡が確認された．剖検が実施され，死因は多臓器不全とされた．剖検報告書の法医学的診断には多臓器不全及び下肢の positional 外傷性コンパートメント症候群が含まれた. 治験薬の最終投与は 22 日目であった．被験者は 34 日目に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，多臓器機能不全症候群の重症度は高度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した. 下肢切断は盲検下での試験治療の投与開始 12 日目に発現し，多臓器機能不全症候群は盲検下での試験治療の最終投与 12 日後に発現した．被験者には下肢の急性コンパートメント症候群の合併症があることから，別の原因が示唆される. 本被験者は 34 日目に下肢の急性コンパートメント症候群に起因すると考えられる多臓器不全により死亡した. 剖検報告書の法医学的診断には多臓器不全及び下肢の位置的外傷性コンパートメント症候群が含まれた.	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 1[redacted] White 15	VT: AST >3 x ULN 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	19	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: worsening physical state due to main disease - Polytrauma. 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	21 21 1	Yes/ 1, 2, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

[併用薬・併用療法]*

ascorbic acid, *Bacillus clausii*, blood, calf, deprot, lmw portion, cefepime, ceftriaxone, choline alfoscerate, dexamethasone, enoxaparin, furosemide, haemofiltrationsloesung hf 24, levofloxacin, lysine, meldonium, meropenem, metronidazole, omeprazole, paracetamol, propofol, thiopental, tranexamic acid

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

atropine (worsening physical state due to main disease - polytrauma), dopamine (worsening physical state due to main disease - polytrauma), epinephrine (worsening physical state due to main disease - polytrauma), hydrocortisone (worsening physical state due to main disease - polytrauma), sodium chloride (worsening physical state due to main disease - polytrauma)

[病歴]

合併：多発性外傷

既往：なし

[経過]

10 日前	1[redacted] 歳白人女性 (報告された病歴なし) が閉鎖性頭部外傷，重篤な外傷性脳損傷，頭蓋底及び頭蓋冠の骨折，顔面頭蓋の多発性骨折並びに右側眼球陥凹を伴う多発性外傷を発現した．
時期不明	外傷性眼球突出をが報告された．10 日前～1 日目に dexamethasone が投与された．
4 日前	他院より転送され，入院した．levofloxacin，metronidazole，meropenem を 1 日目まで 4 日間投与した．
投与開始日 (1 日目)	被験者は VABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．VABP に対しリネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～13 日目に静脈内投与された．
5 日目	enoxaparin を投与開始した (21 日目まで)．
15 日目	治験薬の最終投与は 15 日目であった．
19 日目	被験者は非重篤な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増加 (AST > 基準値上限の 3 倍) を発現した．本事象は治験の終了時点で回復していなかった．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．非重篤な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増加は肝機能検査異常に関する基準を満たさなかった． 被験者は 14 日間投与を受け，投与終了時に陽性動態を示した．被験者の状態は主要疾患 (多発性外傷) のため依然として困難であった．
21 日目	被験者は主疾患 (多発性外傷) に起因する全身健康状態低下 (重篤な有害事象) を発現し，atropine，dopamine，epinephrine，hydrocortisone，sodium chloride を投与された．21 日目[redacted] 時[redacted] 分，被験者は心停止を発現した．除細動による心肺蘇生が行われたが効果なく，同日死亡が確認された．死因は主疾患 (多発性外傷) に起因する全身健康状態低下と心停止によるとされた．剖検が実施されたが，結果は入手されなかった． 被験者は同日治験を終了した．死亡に至った重篤な有害事象は治験薬の最終投与 6 日後に

	発現した．被験者の死因は，主疾患 (閉鎖性頭部外傷，重篤な外傷性脳損傷，頭蓋底及び頭蓋冠の骨折，顔面頭蓋の多発性骨折並びに右側眼球陥凹を伴う多発性外傷) に起因する全身健康状態であると考えられた．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，全身健康状態低下の重症度は高度であり，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 致死的事象は盲検下での試験治療の最終投与 6 日後に発現した．被験者には閉鎖性頭部外傷，重篤な外傷性脳損傷，頭蓋底及び頭蓋冠の骨折，顔面頭蓋の多発性骨折並びに右側眼球陥凹を伴う多発性外傷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 21 日目に死亡した．死因は多発性外傷及び心停止と報告された．	

AEs = adverse events, AST = aspartate aminotransferase, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）．

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 8	VT: Anemia PT: 貧血 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: Cerebral edema PT: 脳浮腫 SOC: 神経系障害	8 8 1	Yes/ 1, 2, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	
	VT: otitis on the left. PT: 耳感染 SOC: 感染症および寄生虫症	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: pansinusitis PT: 副鼻腔炎 SOC: 感染症および寄生虫症	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	

[併用薬・併用療法]*

ambroxol, amiodarone, budesonide, carbamazepine, chinoxalindimethanol dioxide, diazepam, duovent, enalapril, haemofiltrationsloesung hf 24, levofloxacin, magnesium sulfate, metoprolol, nutrients not otherwise specified [NOS], omeprazole, perikabiven, pipecuronium, potassium, sodium chloride

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

other blood products (anemia)

[病歴]

合併：心房細動，出血性卒中，高血圧，痙攣発作

既往：なし

[経過]

10 日前　高血圧，痙攣発作，発作性心房細動，リスク 4 の左心室肥大を伴う頸動脈及び大動脈のアテローム性動脈硬化症，並びに虚血性心疾患の病歴を有する 6[redacted] 歳白人男性が出血性卒中 (右) を発現した.

8 日前　被験者は出血性卒中のため入院した. 同日, 痙攣発作に対して carbamazepine が投与された.

6 日前　脳血管造影を施行した．頭蓋内圧センサーが留置された．enalapril が投与された (6 日目まで投与).

5 日前　amiodarone が投与された (5 日目まで投与).

2 日前　脳動脈瘤の凝固のため開頭手術及び気管切開を施行した．脳検体の組織学的所見は不均一で軟であり，脳組織の血管周囲と細胞周囲の中等度の腫脹及び神経網の局所的腫脹が認められた．皮質及び皮質下の個別の神経細胞は異栄養性変化を呈していた．髄膜内側の軟膜が軽度に腫脹した (時期不明)．衛生気管支鏡検査を施行した．経鼻胃管を挿入した (時期不明).

1 日前　胸部 X 線検査において左右の肺底部の含気低下を確認した. 被験者は VABP と診断された. levofloxacin が投与された (1 日目まで投与)．被験者が同意文書に署名した.

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. 同日 (スクリーニング時) の APACHE スコアは 6，SOFA スコアは 6，CPIS は 5 であった.
気管支肺胞洗浄 (BAL) で得られた検体からベースラインの病原体 *Acinetobacter baumannii* を検出した．胸部 X 線検査で左右の肺底部の含気低下が認められた．臨床症状には気管分泌物 (中等度) の悪化，喀痰生成 (中等度) 及び呼吸困難があった.
VABP に対してリネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～8 日目に静脈内投与された.

3 日目　BAL 検体培養は陽性であった.

6 日目	被験者は別の気管支鏡検査を受けた. 被験者は非重篤な有害事象である耳感染 (左) 及び副鼻腔炎を発現した．治験薬の用量変更はなかった.
7 日目	被験者は非重篤な有害事象である貧血を発現し，貧血に対し other blood products が投与された．貧血は治験の終了時点で回復していなかった．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，耳感染，副鼻腔炎及び貧血の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した.
8 日目	重篤な有害事象である脳浮腫は重症度が高度と報告された．これは右頭頂葉の出血性卒中の合併症によるものであった．[redacted]時[redacted]分，治験責任医師は「血液循環が停止した」と報告した. ただちに蘇生法が開始され, 30 分間実施した. これらの蘇生法には間接心臓マッサージ及び adrenaline 静注が含まれたが，所望の効果は得られなかった．[redacted]時[redacted]分，死亡が確認された.
9 日目	剖検報告書により，肺炎は検出されなかったことが示され，死因は脳右半球の出血に起因する脳浮腫とされた．脳底部のアテローム性動脈硬化症は閉塞 50%，狭窄 40%のタイプ 4～5 のプラークを伴うことが確認された．さらに 1 つの血管に 1 つの裂孔を伴う中大脳動脈右側底部の[redacted]が認められ，そのため被験者は右側の減圧頭蓋穿孔並びに脳内血腫及び動静脈瘤の部分的血管凝固の除去を受けた．報告書では脳血管の病変に起因する頭頂側頭葉への右側の血腫型出血を確認した．[redacted]へのアクセスが複雑なため根治的介入が不可能であり，結果として出血が再発した．脳出血は大脳皮質の腫脹及び膨隆の進行に起因しており，これが直接的死因と判断された. 脳浮腫によりこの日に治験薬の投与が中止されたため，治験薬の最終投与は 8 日目であった. 被験者は 8 日目に死亡した. 脳浮腫は右頭頂葉の出血性卒中の合併症によるものであった.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，脳浮腫は盲検下での治療の投与開始 8 日目に発現しており，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．脳浮腫は盲検下での治療の投与開始 8 日目に発現しており，治験薬投与との因果関係を示唆する合理的可能性はなかった．被験者の合併症，及び出血性卒中によると報告された脳動脈瘤の凝固のための開頭手術から，別の原因が示唆されると考えられる．本被験者は右頭頂葉の出血性卒中の合併症による脳浮腫を発現し，8 日目に死亡した.	

AEs = adverse events, APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, BAL = bronchoalveolar lavage, CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score, PT = preferred term, SOC = system organ class, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 3	VT: Diabetes mellitus PT: 糖尿病 SOC: 代謝および栄養障害	2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Diffuse endotracheo-bronchitis PT: 気管気管支炎 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: Elevation of liver markers PT: 肝機能検査値上昇 SOC: 臨床検査	4	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Worsening of ischemic stroke PT: 進行性脳卒中 SOC: 神経系障害	3 4 2	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*

amlodipine, ceftriaxone, ciprofloxacin, citicoline, cytoflavin, dextran, diazepam, enalapril, fentanyl, heparin, insulin, insulin human, magnesium sulfate, mannitol, metamizole, metoclopramide, metoprolol, moxonidine, omeprazole, paracetamol, pipecuronium, potassium, propofol, tetracycline, theophylline, thiopental, torasemide, urapidil

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

amiodarone (stable form of atrial fibrillation, worsening of ischemic stroke), calcium chloride (worsening of ischemic stroke), diclofenac (worsening of ischemic stroke), dopamine (worsening of ischemic stroke), epinephrine (worsening of ischemic stroke), furosemide (arterial hypertension, worsening of ischemic stroke), norepinephrine (worsening of ischemic stroke), paracetamol (worsening of ischemic stroke)

[病歴]

合併：動脈硬化症，冠動脈硬化症，心房細動，大脳動脈血栓症，昏睡，細菌性結膜炎，外水頭症，グリオーシス，水頭症，高血圧，低蛋白血症，関節損傷，左室肥大，心筋虚血，肥満，末梢性浮腫，血小板減少症

既往：心房細動，脳血管発作，冠動脈ステント挿入，高血圧，虚血性脳卒中，心筋梗塞

[経過]

2 日前　高血圧，心房細動，虚血性脳卒中，再発性心筋梗塞，冠動脈ステント挿入，虚血性心疾患，梗塞後心臓硬化症，アテローム硬化性心臓硬化症及び左室肥大の病歴を有する 6[redacted] 歳白人肥満男性が虚血性脳卒中を発現した (左脳半球の嚢胞性グリオーシス性病変，代償性外水頭症).

1 日前　脳卒中を再度発現した (左中大脳動脈の血栓症). ciprofloxacin, tetracycline が投与された (3 日目まで投与).

時期不明　alteplase (用量不明) が投与された.

投与開始日 (1 日目)　被験者は昏睡を発現した. mannitol が投与された (4 日目まで). heparin が投与された (2 日目まで). 被験者は HABP と診断された. 被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた. ceftriaxone が投与された (1 日目のみ).

2 日目　HABP に対しリネゾリド 600 mg が静脈内投与された (12 時間間隔，4 日目まで 3 日間投与). 被験者は非重篤な有害事象である糖尿病及び気管気管支炎を発現した. insulin が投与

	された．治験薬の用量変更はなく，治験責任医師は，これらの事象の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．気管切開を施行した．同日 40℃の発熱 (腋窩) が認められたが，発疹は認められなかった．
3 及び 4 日目	被験者は 3 日目に進行性脳卒中 (虚血性脳卒中の悪化)，4 日目に肝機能検査値上昇を発現した．これらの事象はいずれも重篤であった．進行性脳卒中に対して amiodarone，calcium chloride，diclofenac，dopamine，epinephrine，furosemide，norepinephrine，paracetamol が投与された．これらの事象は治験の終了時点で回復していなかった．進行性脳卒中 (虚血性脳卒中の悪化) 及び肝機能検査値上昇により 4 日目に治験薬の投与が中止された．治験責任医師は，進行性脳卒中 (虚血性脳卒中の悪化) の重症度は高度，肝機能検査値上昇の重症度は中等度と判断した．治験責任医師はいずれの事象も治験薬との関連性はないと報告した． 3 日目の [redacted] 時 [redacted] 分，被験者の容態が悪化し，40℃の発熱 (腋窩) と，100/69 mmHg への血圧低下が認められたと治験責任医師が報告した．paracetamol を静脈内投与したが効果は得られなかった．noradrenaline 0.5～5 mL/hr の連続静注で血行動態を維持した．被験者の容態は悪化し，3 日目以降多臓器不全がみられた．furosemide 静脈内投与及び norepinephrine 投与下で 10 時間の尿量は 100 mL 未満となった．血圧は 68/45 mmHg まで低下したが敗血症は認められず，心拍数は 1 分間あたり 171 回の頻脈性不整脈となり，体温は 40.3℃となった．治療薬には calcium chloride 10%溶液，amiodarone，diclofenac が使用された．3 日目の [redacted] 時 [redacted] 分，治験薬の最終投与 (7 回目投与) を行った． 4 日目の [redacted] 時 [redacted] 分，肝機能マーカーの上昇 (中等度と判断された) が認められた．血液検査でプロトロンビン時間国際標準化比 (PT-INR) 1.85 (基準値 : 0.85～1.15)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 191 U/L (基準値 : 40 未満) であった．治験責任医師は，朝の治験薬投与は行わず，重篤な有害事象である肝機能検査値上昇により治験薬の投与を中止したと報告した． 被験者は進行性脳卒中 (虚血性脳卒中の悪化) に対し dopamine を投与された．治験責任医師により，すべての血液検査値の上昇 (肝機能マーカーの上昇) は多臓器不全の結果と報告された．状態は進行性脳卒中 (虚血性脳卒中の悪化) の合併症であり，治験薬，治験参加及びその他の治験手順との関連性はないと評価された．肝臓事象に対する特別な治療は行われず，多臓器不全が同時に発現したことから肝臓事象の重症度は個別に判断不能であった．被験者は事象発現前及び発現中に昏睡状態であったと報告された (GCS : 3，SOFA : +4)．疾患又は症状の評価も入手されなかった． 4 日目の [redacted] 時 [redacted] 分，モニタリング機器で心停止が報告され，血圧及び心拍数が認められなかった．epinephrine 静脈内投与，吸入酸素濃度 80%での適応補助換気 (呼吸数 : 1 分当たり 22 回) 及び蘇生処置が 30 分間試みられたが，成果は得られなかった．[redacted] 時 [redacted] 分，生物学的死亡が確認された． 本被験者は 4 日目に死亡した．死因は虚血性脳卒中の悪化による多臓器不全とされ，剖検は行われなかった．さらに治験責任医師は，進行性脳卒中 (虚血性脳卒中の悪化) は盲検下での試験治療の投与開始 3 日目に発現したと報告した．肝機能検査値上昇の事象は盲検下での試験治療の投与開始 4 日目に発現し，多臓器不全の結果であった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，進行性脳卒中 (虚血性脳卒中の悪化) は投与開始 3 日目に発現しており，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 虚血性脳卒中は盲検下での試験治療の投与開始 3 日目に発現した．肝機能検査値上昇は盲検下での試験治療の投与開始 4 日目に発現し，多臓器不全の結果であった． 虚血性脳卒中及び心筋梗塞の病歴に加えて，肥満の本被験者には高血圧，心房細動，虚血性心疾患及び中大脳動脈の血栓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 4 日目に死亡した．死因は虚血性脳卒中の悪化に起因する多臓器不全であった．	

AEs = adverse events, GCS = Glasgow Coma Scale, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, PT = preferred term, PT-INR = prothrombin international normalized, SOC = system organ class, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] White 3	VT: acute cardiovascular insufficiency PT: 心血管不全 SOC: 心臓障害	4 4 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: bleeding from a wound after tracheostomy PT: 処置後出血 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	3 3 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
ampicillin, ciprofloxacin, diphenhydramine, enalapril, enoxaparin, ketorolac, magnesium sulfate, metamizole, methylethylpiridinol, metoprolol, omeprazole, pipecuronium, potassium, propofol, sodium chloride, spironolactone

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
None

[病歴]
合併：大球性貧血，腕頭静脈閉塞，左脚ブロック，脳動脈硬化症，脳血管発作，筋緊張亢進，低蛋白血症，肺うっ血，肺線維症，血小板減少症，中毒性脳症，気管気管支炎
既往：気管内挿管

[経過]

11 日前	5[redacted] 歳白人男性が脳血管発作を発現した.
1 日前	被験者は HABP と診断された.
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し, セフィデロコル群に無作為割付けされた. リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～4 日目に投与された.
3 日目	被験者は非重篤な有害事象である処置後出血を発現し，本事象は同日回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，本事象の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した.
4 日目	動脈圧が 60/30 mmHg となり, 徐脈から心停止に至った. 重篤な有害事象である心血管不全が報告された．心肺蘇生が試みられたが，同日死亡が確認された．死因は急性心血管不全とされ，剖検は実施されなかった．治験責任医師によると，急性心血管不全の原因は左脚ブロックであった. 治験薬の最終投与は 4 日目であった．被験者は同日心血管不全により死亡した.

[担当医師コメント]
治験責任医師は，心血管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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．心血管不全は盲検下での試験治療の投与開始 4 日目に発現した．被験者の基礎疾患及び左脚ブロックの病歴から別の原因が示唆される．本被験者は 4 日目に死亡した．死因は急性心血管不全であった.

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）.
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] White 15	VT: acute exacerbation of a chronic pyelonephritis PT: 腎盂腎炎 SOC: 感染症および寄生虫症	34	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: chronic pyelonephritis PT: 慢性腎盂腎炎 SOC: 感染症および寄生虫症	28	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERING/RESOLVING	
	VT: deep venous thrombosis of right lower leg PT: 深部静脈血栓症 SOC: 血管障害	10	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: hemorrhagic cystitis PT: 出血性膀胱炎 SOC: 腎および尿路障害	34	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: pressure injuries (II grade) of sacrolumbar region of spine PT: 背部損傷 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	34	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: thromboembolia of the pulmonary artery PT: 肺動脈血栓症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 35 2	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
[併用薬・併用療法]* acetylsalicylic acid, atorvastatin, carbohydrates not otherwise specified[NOS]with fatty acids NOS/minerals, choline alfoscerate, citicoline, cytoflavin, diphenhydramine, drotaverine, enalapril, furosemide, glycine, heparin, inosine, magnesium sulfate, metamizole, methylethylpiridinol, metoclopramide, metoprolol, nifedipine, omeprazole, paracetamol, potassium, rapolyte, ringer otsuka, sodium chloride, trophicard, urapidil						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] brilliant green ci 42040 (pressure injuries (ii grade) of sacrolumbar region of spine), ceftriaxone (acute exacerbation of a chronic pyelonephritis, hemorrhagic cystitis), ciprofloxacin (acute exacerbation of a chronic pyelonephritis, hemorrhagic cystitis), enoxaparin (thromboembolia of the pulmonary artery), povidone-iodine (pressure injuries (ii grade) of sacrolumbar region of spine)						

[病歴] 合併：無気肺，腕頭動脈硬化症，左脚ブロック，頚動脈閉塞，脳血管障害，肝腫大，高血圧，低カルシウム血症，心筋虚血，腎嚢胞，2 型糖尿病，白質病変 既往：脳血管障害
[経過] 4 日前　高血圧及び左中大脳動脈の急性脳血管事象 (虚血型) の病歴を有する 8[redacted] 歳白人男性が，別の急性脳血管事象 (虚血型) を発現した．同日 (4 日前)，さらに 2 型糖尿病，虚血性心疾患及び左脚前枝ブロックを発現した． 3 日前　頚動脈閉塞，無気肺及び腕頭動脈硬化症を発現した． 1 日前　被験者は HABP と診断された．被験者は同意文書に署名した． 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．リネゾリド 600 mg が投与された (12 時間間隔，5 日目まで投与)． 10 日目　被験者は非重篤な有害事象である深部静脈血栓症 (治験薬との関連性なし) を発現した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，深部静脈血栓症の重症度は中等度と判断した． 15 日目　治験薬の最終投与は 15 日目であった． 28 日目　被験者は非重篤な有害事象である慢性腎盂腎炎 (治験薬との関連性なし) を発現した．治験責任医師は，慢性腎盂腎炎の重症度は中等度と判断した． 34 日目　重篤な有害事象である肺動脈血栓症が報告され，enoxaparin が投与された．呼吸不全の進行により，被験者は心臓集中治療室へ転送されたと報告された．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は呼吸停止，循環停止及び心停止を発現した．同日，被験者は非重篤な有害事象である背部損傷，出血性膀胱炎及び腎盂腎炎を発現した．これらの事象はいずれも治験薬との関連性はなかった．背部損傷に対して brilliant green ci 42040，povidone-iodine，出血性膀胱炎に対して ceftriaxone，ciprofloxacin，腎盂腎炎に対して ceftriaxone，ciprofloxacin が投与された．治験責任医師は，腎盂腎炎の重症度は中等度，背部損傷及び出血性膀胱炎の重症度は軽度と判断した． 35 日目　[redacted] 時 [redacted] 分，蘇生が試みられたが効果は得られず，死亡が確認された．慢性肺血栓塞栓症，動脈血栓症及び下肢静脈瘤疾患は死亡時まで継続していたと報告された． 被験者は 35 日目に治験を終了し，同日肺動脈血栓症により死亡した．剖検は実施されず，死亡診断書は入手されなかった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，肺動脈血栓症の重症度は高度，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 肺動脈血栓症は盲検下での治療の最終投与 19 日後に発現しており，治験薬との関連性を示唆する合理的可能性はなかった．高齢で衰弱した本被験者には深部静脈血栓症，虚血性心疾患，高血圧，糖尿病及び頚動脈閉塞の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．高齢の本被験者は 35 日目に死亡した．

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）．

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 5	VT: ALT increasing PT: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	5 19 15	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: AST increasing 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	3 13 11	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: acute purulent sinusitis PT: 副鼻腔炎 SOC: 感染症および寄生虫症	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: gamma glutamyltransferase increasing PT: γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	13	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: pressure injuries (I grade) PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	19	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: thromboembolia of the pulmonary artery PT: 肺動脈血栓症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	29 29 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*

acetylsalicylic acid, calcium gluconate, carbamazepine, carbohydrates not otherwise specified [NOS] with fatty acids NOS/minerals, ceftriaxone, citicoline, clopidogrel, etamsilate, famotidine, furosemide, glycine, heparin, inosine, iron, magnesium sulfate, methylethylpiridinol, metoclopramide, metoprolol, norepinephrine, omeprazole, potassium, rapolyte, sodium chloride, thiopental

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

ademetionine (alanine aminotransferase [ALT] increasing, gamma glutamyltransferase increasing), atropine (thromboembolia of the pulmonary artery), doxycycline (acute purulent sinusitis), epinephrine (thromboembolia of the pulmonary artery), gentamicin (acute purulent sinusitis), meropenem (acute purulent sinusitis), metronidazole (acute purulent sinusitis), sulperazon (acute purulent sinusitis), tigecycline (acute purulent sinusitis), vancomycin (acute purulent sinusitis)

[病歴]

合併：アルブミン尿，貧血，腕頭動脈硬化症，脳ヘルニア，うっ血性心不全，脳血管障害，血尿，肝腫大，高血圧，低カルシウム血症，低蛋白血症，慢性腎盂腎炎，くも膜下出血

既往：急性心筋梗塞，細菌性気管支炎，頚動脈閉塞，頚動脈ステント挿入，冠動脈形成，血栓除去

[経過]	
9 日前	高血圧，急性心筋梗塞，冠動脈ステント形成，急性脳血管障害，腕頭動脈硬化症，血栓除去，頚動脈閉塞，頚動脈ステント挿入及び慢性うっ血性心不全の病歴を有する 7[redacted] 歳白人男性が左中大脳動脈底部の急性脳血管事象により入院した．同日，被験者は左内頸動脈 (ICA) の機械的血栓除去術及びステント挿入を受けた．
8 日前	左 ICA のバルーン血管形成術が行われた．
1 日前	被験者は人工呼吸及び気管切開を受けた後，同日 VABP と診断された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～5 日目に投与された．
3 日目	被験者は非重篤な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) 増加を発現した．
5 日目	被験者は非重篤な有害事象であるアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加を発現した．ALT 増加に対し ademetionine が投与された．被験者は ALT 増加発現時点で，369 日前からの famotidine，373 日前からの furosemide，acetylsalicylic acid 及び 374 日前からの omeprazole を含む複数の併用療法も受けていた．ALT 増加により治験薬の投与が中止された．治験薬の最終投与は 5 日目であった．
7 日目	被験者は非重篤な有害事象である副鼻腔炎を発現した．副鼻腔炎に対し doxycycline，gentamicin，meropenem，metronidazole，sulperazon，tigecycline，vancomycin が投与された．
13 日目	AST 増加は回復した．被験者は非重篤な有害事象であるγ－グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 増加を発現した．GGT 増加に対し ademetionine が投与された．
19 日目	ALT 増加は回復した．被験者は非重篤な有害事象である褥瘡性潰瘍を発現した． 治験責任医師は AST 増加，ALT 増加，副鼻腔炎及び GGT 増加の重症度は中等度，褥瘡性潰瘍の重症度は軽度と判断した．AST 増加，ALT 増加及び GGT 増加は治験薬との関連性あり，その他の有害事象は治験薬との関連性なしと判断された．副鼻腔炎，GGT 増加及び褥瘡性潰瘍の有害事象はいずれも被験者の死亡時まで継続した．
20 日目	心臓病専門医の診察により，虚血性心疾患，アテローム動脈硬化性心臓硬化症及び循環不全が判明した．
23 日目	全身性血栓溶解療法を開始した．
29 日目	[redacted] 時 [redacted] 分，被験者の状態が悪化したと報告された．被験者は昏睡状態であり，心停止を発現した．治験薬との関連性のない，重篤かつ重症度が高度の有害事象である肺動脈血栓症が急速に進行したと報告された．ただちに心肺蘇生法が開始され，気管挿管された．治療には atropine，epinephrine も使用された．治療及び蘇生処置にもかかわらず，被験者は同日 [redacted] 時 [redacted] 分に死亡した． 剖検の報告により，急性心肺不全の合併症，並びに虚血性心疾患，アテローム動脈硬化性心臓硬化症及び心筋梗塞後心臓硬化症の同時診断が判明した． 被験者は 29 日目に肺動脈血栓症により死亡した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，肺動脈血栓症の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 肺動脈血栓症は盲検下での試験治療の最終投与 24 日後に発現した．因果関係については，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．高齢の本被験者の慢性うっ血性心不全，急性脳血管障害，くも膜下出血，アテローム性動脈硬化症，血栓除去及び内頸動脈ステント形成の医学的状態から別の原因が示唆される． アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は盲検下での試験治療の投与開始 3 日目，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は盲検下での試験治療の投与開始 5 日目に発現した．因果関係については，時間的関係に基づき，試験治療が一因となった可能性を排除できないことから盲検下での治療との関連性はあると判断した．	

AEs = adverse events, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, GGT = gamma glutamyl transferase, ICA = internal carotid artery, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 6[redacted] White 2	VT: acute gastric hemorrhage PT: 胃出血 SOC: 胃腸障害	2 2 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*
amikacin, ertapenem, famotidine, glucose, heparin, insulin, ketoprofen, magnesium sulfate, paracetamol, pefloxacin, potassium, ranitidine, sterofundin iso

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
None

[病歴]
合併：動脈硬化症，慢性胆嚢炎，胆石症，腸憩室，びらん性食道炎，胃十二指腸炎，痔核，炎症性腸疾患，大腸穿孔，心筋虚血，壊死性大腸炎，腹膜炎，潰瘍性直腸炎
既往：結腸内視鏡検査，腸切除，直腸出血

[経過]

10 日前	びらん性食道炎及び胃十二指腸炎 (21 日前)，炎症性腸疾患，潰瘍性直腸炎及び壊死性大腸炎 (19 日前)，並びに慢性胆嚢炎，胆石症，及び腹膜炎を伴う大腸穿孔 (10 日前) を含む，様々な病歴を有する 6[redacted] 歳白人女性が出血を伴う潰瘍性直腸 S 状結腸炎を発現し，腸切除と空腸チューブの留置が行われた．被験者は併用薬として omeprazole，ranitidine を投与され，疼痛症候群のため ketoprofen を使用した．
2 日前	被験者は HABP と診断された．
1 日前	被験者は同意文書に署名した．
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．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1 日目に静脈内投与された．
2 日目	重篤な有害事象である胃出血が報告された．臨床検査値はヘモグロビン 57 g/L，ヘマトクリット 16.8%及び赤血球数 1.1×10^9/L であった．[redacted] 時 [redacted] 分に空腸チューブ内に出血が認められ，治験薬投与を中止した．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は内視鏡検査を受けた．[redacted] 時 [redacted] 分に心肺機能停止が確認され，[redacted] 時 [redacted] 分，蘇生処置にもかかわらず，生物学的死亡が宣告された．死因は胃出血であった． 治験責任医師により，被験者は治験薬を 3 回投与され，胃出血の発現時に 4 回目の投与を受けていたと報告された．

[担当医師コメント]
治験責任医師は胃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]
提供された情報に基づき，因果関係については盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．本事象は盲検下での試験治療の投与開始 2 日目に発現した．高齢の本被験者には潰瘍性壊死性大腸炎，活動性の高い炎症性腸疾患，出血を伴う潰瘍性直腸 S 状結腸炎，複数の結腸穿孔，びらん性食道炎及び heparin の併用という基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．被験者は 2 日目に死亡した．剖検の結果から，死因は結腸及び小腸のクローン病による出血に伴う急性貧血であることが示された．

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 8[redacted] White 13	VT: Anemia of chronic disease PT: 慢性疾患の貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	21	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Candidiasis of the urinary tract PT: 真菌性尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Multiple organ failure PT: 多臓器機能不全症候群 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	27 34 8	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Urinary tract infection PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	20	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylsalicylic acid, amikacin, amlodipine, atorvastatin, enalapril, heparin, metoprolol, nutrients not otherwise specified [NOS], omeprazole, oxybate sodium, pipecuronium, sodium chloride, sterofundin iso, tigecycline, trimeperidine						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] dopamine (multiple organ failure), fluconazole (candidiasis of the urinary tract), iron (anemia of chronic disease), tigecycline (urinary tract infection)						
[病歴] 合併：高血圧，慢性心不全，心房細動，脳血管障害，冠動脈疾患，虚血性脳卒中 既往：大腿骨頚部骨折，痙攣発作，咬舌						
[経過] 投与開始日（1 日目）　高血圧，心房細動，ニューヨーク心臓協会心機能分類 II の心不全，虚血性脳卒中，脳血管障害及び冠動脈疾患を含む，様々な病歴を有する 8[redacted] 歳白人女性が VABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた． 3 日目　被験者は気道確保及び機械的換気のために経皮的気管切開を受けた． 13 日目　治験薬の最終投与は 13 日目であった．被験者は非重篤な有害事象である真菌性尿路感染を発現した．真菌性尿路感染に対し fluconazole が投与された． 20 及び 21 日目　被験者は 20 日目に尿路感染，21 日目に慢性疾患の貧血を発現した．これらの事象はいずれも非重篤であった．尿路感染及び慢性疾患の貧血の治療としてそれぞれ tigecycline，鉄剤が投与された．真菌性尿路感染，尿路感染及び慢性疾患の貧血は治験終了時点で回復していなかった．治験責任医師は，真菌性尿路感染，尿路感染及び慢性疾患の貧血の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した． 27 日目　被験者は重篤な有害事象である多臓器機能不全症候群を発現し，dopamine を投与された．当初，被験者は動脈性低血圧を発現し，血圧は 80/50 mmHg 及び 90/60 mmHg であった．また，						

	乏尿が認められ，尿排泄量は 300 mL/日であった．心不全が進行し，腎不全を発現してその後悪化し，多臓器機能不全症候群に至った．本事象の転帰は死亡であった．治験責任医師によると，動脈性低血圧の原因は虚血性脳卒中及び慢性心不全の進行であり，これにより最終的に昏睡に至った．昏睡の原因も虚血性脳卒中の進行と報告された．
34 日目	被験者は多臓器機能不全症候群により死亡した．死亡は多臓器機能不全症候群の進行の結果と判断された．剖検は実施されず，死亡診断書は入手されなかった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，多臓器機能不全症候群の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 提供された情報に基づき，因果関係については盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．多臓器機能不全症候群の事象は盲検下での試験治療の最終投与 14 日後に発現しており，試験治療との因果関係を示唆する合理的可能性は認められない．高齢の本被験者には動脈性高血圧，虚血性脳卒中，脳血管疾患，冠動脈性心疾患及び心不全の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．	

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] White 9	VT: bloodstream infection PT: 敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	9	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: liver event PT: 肝機能検査値上昇 SOC: 臨床検査	9	Yes/ 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: rash PT: 発疹 SOC: 皮膚および皮下組織障害	6 11 6	No/ / Yes	MILD/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: urethritis PT: 尿道炎 SOC: 感染症および寄生虫症	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: worsening of multiple organ failure PT: 多臓器機能不全症候群 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	15 15 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
[併用薬・併用療法]* acetylsalicylic acid, ademetionine, albumin human, amantadine, amiodarone, apixaban, beriplex p/n, bifidobacterium bifidum, bisacodyl, bisoprolol, caspofungin, citicoline, colistin, compound sodium chloride, digoxin, diphenhydramine, doripenem, epinephrine, ertapenem, furosemide, heparin, insulin human, levofloxacin, magnesium sulfate, metamizole, methylprednisolone, metoprolol, metronidazole, morphine, norepinephrine, omeprazole, ornithine, paracetamol, potassium, propofol, pyridoxine, rifaximin, ringer-lactate, spironolactone, thiamine, thioctic acid, torasemide, vancomycin						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] daptomycin (bloodstream infection), fentanyl (urethritis), gelatin (bloodstream infection), propofol (urethritis)						
[病歴] 合併：急性腎障害，心房細動，慢性心不全，慢性胃炎，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，冠動脈疾患，筋緊張亢進，虚血性肝炎，慢性膵炎，多発ニューロパチー，蘇生後脳症，2 型糖尿病 既往：急性心筋梗塞，心停止，脳血管発作，冠動脈バイパス，多臓器機能不全症候群，気管切開						
[経過] 14 日前　2 件の脳血管発作 [約 5 年前及び約 4 年前]，2 件の急性心筋梗塞 [801 日前及び 778 日前]，約 17 年前から継続中の 2 型糖尿病，並びに肝不全を含む，様々な病歴を有する 5[redacted] 歳白人男性が，冠動脈疾患，心房細動，慢性心不全及び慢性膵炎を発現した．3 日後 (11 日前) に，被験者は虚血性肝炎，急性腎障害，多臓器機能不全症候群，心停止及び蘇生後脳症を発現した． 13 日前　被験者は機械的換気を受けた． 7 日前　気管切開が実施された． 投与開始日 (1 日目)　被験者は VABP と診断された． 被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．						

6 日目	被験者は非重篤な有害事象である尿道炎及び発疹を発現した．7 日目に尿道炎の治療として経皮的膀胱瘻造設が行われた．fentanyl，propofol が投与された．11 日目に発疹は回復し，尿道炎は継続していた．治験薬の用量変更はなかった． 治験責任医師は，尿道炎の重症度は中等度，発疹の重症度は軽度であり，発疹のみが治験薬との関連性ありと判断した．
9 日目	菌血症が発現し，院内感染肺炎 (HABP) に対する抗生物質療法が臨床的に無効であることから治験薬投与を中止した．同日，被験者は重篤な有害事象である肝機能検査値上昇及び敗血症を発現した．敗血症の治療に daptomycin，gelatin が投与された．被験者は，無作為化前に開始した amiodarone，levofloxacin，fondaparinux，verapamil，omeprazole，esomeprazole，ketoprofen, diclofenac，dalteparin，heparin を含む複数の併用薬，及び肝機能検査値上昇発現前に開始した caspofungin，acetaminophen の 2 つの薬剤の使用を継続していた．
10 日目	無尿の発現及び中毒の悪化により，被験者は持続的血液透析濾過を受けた．
15 日目	被験者は肝不全を発現し，重症度が高度の血流感染，複合型多臓器機能不全症候群及び肺炎の結果と判断された．被験者は重篤な有害事象である多臓器機能不全症候群を発現し，同日 [redacted] 時 [redacted] 分に死亡した． 重篤な有害事象である肝機能検査値上昇及び敗血症は治験終了時点で継続していた． 剖検の報告によると，心肺の内因性中毒と進行性心不全の併発により被験者の死亡に至った． 治験薬の最終投与は 9 日目であった．被験者は 15 日目に多臓器機能不全症候群の悪化により死亡した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，肝機能検査値上昇，敗血症及び多臓器機能不全症候群の重症度は高度，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] 敗血症及び肝機能検査値上昇の事象は盲検下での治療の投与開始 9 日目に発現した．多臓器機能不全症候群の事象は盲検下での試験治療の最終投与 6 日後に発現した．因果関係については，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 本被験者のベースラインのアラニン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化比 (PT-INR) の値はスクリーニング時に上昇していた．被験者には敗血症，多臓器不全症候群，慢性心不全，糖尿病，急性腎障害，虚血後の肝炎及び反復輸血の基礎疾患があることから別の原因が示唆される． 被験者は 15 日目に死亡した．死因は血流感染及び VABP による敗血症性ショックであった．	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, PT = preferred term, PT-INR = prothrombin international normalized, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 8	VT: Increased blood pressure PT: 血圧上昇 SOC: 臨床検査	7 8 2	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: Increased intracranial pressure PT: 頭蓋内圧上昇 SOC: 神経系障害	7 8 2	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetazolamide, acetylsalicylic acid, alizapride, amoxicillin with clavulanate potassium, clopidogrel, dobutamine, drugs for constipation, duovent, enoxaparin, esomeprazole, insulin human, morphine, movicol, nimodipine, norepinephrine, paracetamol, plasma lyte 148, red blood cells, tranexamic acid

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
None

[病歴]
合併：血管瘤修復，喘息，慢性閉塞性肺疾患，うつ病，水頭症，高血糖，高血圧，椎間板突出，くも膜下出血
既往：肺塞栓症，タバコ使用者

[経過]
6 日前　タバコ使用者，慢性閉塞性肺疾患 (COPD)，高血圧，肺塞栓症及びくも膜下出血の病歴を有する 6[redacted] 歳白人男性が入院した．
1 日前　被験者は VABP と診断され，同意文書に署名した．
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．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～5 日目に投与された．
7 日目　被験者は重篤な有害事象である血圧上昇及び頭蓋内圧上昇を発現した．脳のコンピュータ断層撮影が行われた (結果は報告されていない)．治験薬の用量変更はなかった．
8 日目　被験者は [redacted] 時 [redacted] 分に死亡した．治験責任医師は，死因は「脳出血」であり，脳室内出血の原因は頭蓋内圧上昇を伴う血圧上昇であると報告した．剖検が実施された．死亡診断書によると，被験者は自然死であり，直接的死因となった病的状態は Fisher 分類 Grade IV のくも膜下出血，及び後交通動脈解離であった．関連する死因は機械的換気による肺炎，COPD 及び高血圧であった．
治験薬の最終投与は 8 日目であった．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，血圧上昇及び頭蓋内圧上昇の重症度は高度，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，関連性はないと判断した．被験者には脳出血 (くも膜下)，水頭症，高血圧及び高血糖の合併症があることから，血圧上昇及び頭蓋内圧上昇の発現については別の原因が示唆される．

AEs = adverse events, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用さ

れた場合は除く).
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] White 3	VT: hepatic cytolisis PT: 肝細胞損傷 SOC: 肝胆道系障害	3 3 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	
	VT: hyperkalemia PT: 高カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: intra hospital cardiac arrest PT: 心停止 SOC: 心臓障害	3 3 1	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: lactic acidemia PT: 乳酸アシドーシス SOC: 代謝および栄養障害	3 3 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	
	VT: mesenteric infarction PT: 腸梗塞 SOC: 胃腸障害	3 3 1	Yes/ 1, 2/ 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	2 3 2	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*

acetylsalicylic acid, amiodarone, calcium chloride, cefuroxime, cisatracurium, digoxin, dobutamine, enoxaparin, esomeprazole, etomidate, furosemide, heparin, hydrocortisone, insulin human, magnesium sulfate, norepinephrine, paracetamol, piperacillin with tazobactam, plasma lyte 148, potassium, propofol, red blood cells, sodium bicarbonate, sufentanil

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

amikacin (septic shock), glucose (hyperkalemia)

[病歴]

合併：心房細動，心停止，心タンポナーデ，凝血異常，冠動脈バイパス，胃食道逆流性疾患，高コレステロール血症，高血圧，低酸素性虚血性脳症，心筋虚血，閉塞性ショック，腎不全，呼吸不全，右室不全，2 型糖尿病
既往：甲状腺腫，ヘルニア，前立腺新生物

[経過]

8 日前　2 型糖尿病及び心筋虚血を含む病歴を有する 8[redacted] 歳白人男性が，投与 6 日前に実施された虚血性心疾患による冠動脈バイパス手術 (CABG) のため入院した．

6 日前　被験者は機械的換気を受けた．

2 日前　被験者は VABP と診断された．

投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，同日セフィデロコル群に無作為割付けされた．被験者は非重篤な有害事象である高カリウム血症を発現し，glucose を投与された．本事象は死亡時まで継続した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，高カリウム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．

2 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．敗血症性ショックに対し amikacin が投与された．

3 日目	被験者は重篤な有害事象である肝細胞損傷を発現した．腸間膜梗塞を除外するため腹部コンピュータ断層撮影 (CT) が行われた．被験者は腹部 CT スキャン中に心停止 (無脈性電気活動) (重篤な有害事象) を発現し，CT では肝虚血を伴う腸梗塞 (重篤な有害事象) が示された．心肺蘇生法が開始され，被験者は 5 分後に洞調律を回復した．被験者は集中治療室に戻ると同時に状態が悪化し，高用量 noradrenaline (300 µg/min) を必要とした．被験者は (重症度は高度と判断された) 腸梗塞と関連する敗血症性ショックの状態であり，可能な治療はなかったと報告された．被験者は腸虚血に続いて乳酸アシドーシス (重篤な有害事象，重症度は高度) も発現した．アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの値は，それぞれ 3531 IU/L 及び 2610 IU/L であった．発熱又は発疹の徴候及び症状は認められなかったが，敗血症と低血圧の合併症が認められた．低血圧に対して最大 200 µg/min の norepinephrine が投与された． 治験薬の投与は敗血症性ショック，肝細胞損傷，腸梗塞及び乳酸アシドーシスのために中止された． 治験薬の最終投与は 3 日目であった． 被験者は，肝細胞損傷，乳酸アシドーシス，腸梗塞及び敗血症性ショックにより死亡した日と同日 (3 日目) に治験を終了したと判断された．剖検が実施され，死因は心停止及び腸間膜虚血と報告された．死亡診断書によると，関連する死因には心原性ショック「冠動脈バイパス手術 (CABG) －体外式膜型人工肺 (ECMO)」，*Escherichia coli* による菌血症及び肝不全－「IRAR/持続的静静脈血液濾過 (CVVH) －急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)」が含まれた．敗血症性ショックは投与開始 2 日目に発現した．腸梗塞，肝細胞損傷，乳酸アシドーシス及び心停止は投与開始 3 日目に発現した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症性ショック，心停止，肝細胞損傷，腸梗塞及び乳酸アシドーシスの重症度は高度，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 敗血症性ショックは盲検下での治療の投与開始 2 日目に発現した． 腸梗塞，肝細胞損傷，乳酸アシドーシス及び心停止は盲検下での治療の投与開始 3 日目に発現した．高齢の本被験者には虚血性心筋症，うっ血性心不全，呼吸不全，腎不全，凝固障害，閉塞性ショック，高血圧及び糖尿病の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される． 被験者は 3 日目に死亡した．	

AEs = adverse events, ARDS = acute respiratory distress syndrome, CABG = coronary artery bypass graft, CT = computed tomography, CVVH = continuous veno-venous hemofiltration, ECMO = extracorporeal membrane oxygenation, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HCABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] White 2	VT: worsening metastatic lung cancer PT: 遠隔転移を伴う肺癌 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）	3 3 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
[併用薬・併用療法]* alvityl, amikacin, befact, colecalciferol, combivent, dexamethasone, enoxaparin, furosemide, hyoscine, insulin aspart, insulin glargine, levetiracetam, lorazepam, metoclopramide, miconazole, midazolam, morphine, nicotine, pancreatin, pantoprazole, paracetamol, pip/tazo, pregabalin, tamsulosin, tramadol						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] None						
[病歴] 合併：良性前立腺肥大症，悪液質，下痢，高血圧，遠隔転移を伴う肺癌，骨粗鬆症，慢性膵炎，末梢動脈閉塞性疾患，上室性頻脈，2 型糖尿病 既往：骨接合						
[経過] 1 日前　遠隔転移を伴う肺癌及び悪液質を含む病歴を有する 5[redacted] 歳白人男性が，HABP と診断された．被験者の診断は低酸素血症の原因となる右気管支肺炎，並びに脳，リンパ節及び副腎への転移を伴う肺小細胞癌であった． 投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，同日セフィデロコル群に無作為割付けされた． 2 日目　治験薬の最終投与が行われ，被験者の全身状態悪化によりすべての抗生物質治療が中止された．被験者は，家族及び医師の合意により緩和ケアに移行した． 3 日目　被験者は重篤な有害事象である遠隔転移を伴う肺癌を発現した．同日 [redacted] 時 [redacted] 分，被験者は本事象により死亡した． 治験薬の最終投与は 2 日目であった．被験者は 3 日目に治験を中止した．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．						
[担当医師コメント] 治験責任医師は，遠隔転移を伴う肺癌の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．						
[治験依頼者の見解] 治験薬及びリネゾリド投与との因果関係については，関連性はないと判断した．遠隔転移を伴う肺癌は試験治療の最終投与 1 日後に発現しており，被験者の免疫不全状態及び基礎疾患から，別の原因が示唆されると考えられる．被験者は 3 日目に (重症度は高度かつ致死的と判断された) 遠隔転移を伴う肺癌の悪化により死亡した．死因は遠隔転移を伴う肺癌であった．						

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, HCABP = healthcare-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 8[redacted] White 3	VT: elevation of liver enzymes which are of special interest PT: 肝酵素上昇 SOC: 臨床検査	2	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: refractory septic shock with lactic acidosis PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	2 3 2	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
[併用薬・併用療法]* amikacin, amiodarone, ceftriaxone, cefuroxime, cisatracurium, combivent, erythromycin, heparin, insulin, levothyroxine, methylprednisolone, midazolam, movicol, omeprazole, propofol						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] dobutamine (refractory septic shock with lactic acidosis), norepinephrine (refractory septic shock with lactic acidosis), plasma lyte 148 (refractory septic shock with lactic acidosis)						
[病歴] 合併：心房細動，心不全，慢性閉塞性肺疾患，高コレステロール血症，高血糖，高血圧，甲状腺機能低下症，肥満，腎不全 既往：大動脈弁置換，虫垂切除，心房粗動，心臓アブレーション，腎結石症，敗血症性ショック，尿路感染，静脈瘤性潰瘍						
[経過] 9 日前　8[redacted] 歳白人女性が *Escherichia coli* による尿路感染及び敗血症性ショックのため入院した．尿路感染に起因すると考えられる敗血症性ショックに対し，9 日前に amikacin，ceftriaxone，4 日前に cefuroxime の投与が開始された．9 日前，集中治療室に入院中の APACHE II スコアは 48 であった． 投与開始日 (1 日目)　VABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，同日治験薬に無作為割付けされた．1 日目の APACHE II スコアは 48，SOFA スコアは 8，CPIS は 6 であった． 2 日目　被験者は重篤な有害事象である肝酵素上昇，及び乳酸アシドーシスを伴う難治性の敗血症性ショックを発現した．2 日目以降，被験者は昇圧アミン投与にもかかわらず敗血症及び低血圧の合併症を有していた．深刻な敗血症性ショック (乳酸アシドーシスを伴う難治性の敗血症性ショック) を発現し，重症度は高度と判断された．さらに肝酵素上昇 (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍超，総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超) を発現し，敗血症性ショック及び多臓器不全のため重症度は高度と判断された．乳酸アシドーシスを伴う難治性の敗血症性ショックに対し，同日に dobutamine，norepinephrine，3 日目に plasma lyte 148 の投与が開始された．治験責任医師によると，アシドーシスの原因は昇圧アミンを必要とする敗血症性ショックによる高度の心不全であった．アミンに対する反応はなく，乳酸が徐々に増加し，敗血症性ショックから死亡に至った．肝酵素上昇は治験の終了時点で回復しておらず，敗血症性ショックの転帰は死亡であった．治験薬の用量変更はなかった． 3 日目　治験薬の最終投与は 3 日目であった．被験者は 3 日目に治験を中止し，乳酸アシドーシスを伴う難治性の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，肝酵素上昇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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した.
敗血症性ショック及び肝酵素上昇は盲検下での試験治療の投与開始 2 日目に発現しているが，高齢の本被験者には腎不全，うっ血性心不全，高血圧，高血糖及び肥満の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される.
被験者は 3 日目に死亡し，死因は敗血症性ショックであった.

AEs = adverse events, APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score, PT = preferred term, SOC = system organ class, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 6	VT: Hypernatremia PT: 高ナトリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	7 9 3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypothyroidism PT: 甲状腺機能低下症 SOC: 内分泌障害	31	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Persistance of inflammatory syndrome PT: 炎症 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	4	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Worsening of bilateral pleural effusion PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 9 7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: death probably related to new pneumonia PT: 死亡 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	32 32 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: encephalopathy (agitation) PT: 脳症 SOC: 神経系障害	2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: hypernatremia PT: 高ナトリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	9 22 14	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: inhalation pneumonia due to Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus (MSSA) bacteremia PT: 誤嚥性肺炎 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 31 17	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: new episode of pneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	26 32 7	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetylcysteine, acetylsalicylic acid, albumin human, alizapride, alprazolam, amiodarone, augmentin, befact, biperiden, bisoprolol, ceftazidime, colecalciferol, dexmedetomidine, diazepam, enoxaparin, erythromycin, furosemide, insulin, ipratropium, magnesium sulfate, morphine, movicol, norepinephrine, omeprazole, pantoprazole, paracetamol, potassium, red blood cells, simvastatin, sodium polystyrene sulfonate, spironolactone

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
alprazolam (encephalopathy [agitation]), amikacin (inhalation pneumonia due to methicillin-susceptible staphylococcus aureus (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* [MSSA] bacteremia), amikacin (new episode of pneumonia), ciprofloxacin (inhalation pneumonia due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* [MSSA] bacteremia), clonidine (encephalopathy [agitation]), diazepam (encephalopathy [agitation]), flucloxacillin (inhalation pneumonia due to methicillin-susceptible Staphylococcus aureus [MSSA] bacteremia), fluconazole (persistence of inflammatory syndrome), haloperidol (encephalopathy [agitation]), hydrocortisone (inhalation pneumonia due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* [MSSA] bacteremia), hydrocortisone (persistence of inflammatory syndrome), levothyroxine (hypothyroidism), meropenem (new episode of pneumonia), methylprednisolone (persistence of inflammatory syndrome), midazolam (inhalation pneumonia due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* [MSSA] bacteremia), norepinephrine (inhalation pneumonia due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* [MSSA] bacteremia), plasma lyte 148 (inhalation pneumonia due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* [MSSA] bacteremia), risperidone (encephalopathy [agitation])

[病歴]
合併：激越，大動脈雑音，不整脈，慢性閉塞性肺疾患，心筋虚血，胸水，呼吸窮迫，2 型糖尿病
既往：背部痛，胆嚢切除，冠動脈バイパス，血行動態不安定，ヘルニア修復，腸閉塞，腎不全，敗血症，敗血症性ショック，創部内臓脱出

[経過]

10 日前	慢性閉塞性肺疾患 (10 年前)，心筋虚血 (28 年前) 及び 2 型糖尿病 (6 年前) の病歴を有する 7[redacted] 歳白人男性が入院した.
9 日前	腸閉塞のための手術が施行された．被験者は腹部手術後の敗血症性ショックを発現した.
投与開始日(1 日目)	被験者は VABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．リネゾリドは 1 日目から 12 時間間隔で 600 mg が静脈内投与された.
2 日目	被験者は非重篤な有害事象である脳症を発現した．本事象に対して alprazolam，clonidine，diazepam，haloperidol 及び risperidone による治療が行われた．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，本事象の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した.
3 日目	被験者は非重篤な有害事象である胸水を発現した．本事象は 9 日目に消失した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，本事象の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した.
4 日目	被験者は非重篤な有害事象である炎症を発現した．本事象に対して fluconazole，hydrocortisone 及び methylprednisolone による治療が行われた．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，本事象の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した.
6 日目	[redacted] 時 [redacted] 分にリネゾリドの最終投与が行われた．治験薬の最終投与は同日であった.
7 日目	被験者は非重篤な有害事象である高ナトリウム血症を発現した．本事象は 9 日目に消失した．7 日目に試験治療が中止された．治験責任医師は，本事象の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した.
9 日目	被験者は非重篤な有害事象である高ナトリウム血症を発現した．本事象は 22 日目に消失した．治験責任医師は，本事象の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した.
15 日目	被験者は呼吸窮迫を発現し，集中治療室に再入室した．呼吸窮迫は，同日発現した重篤な有害事象である誤嚥性肺炎 [メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA) 菌血症による誤嚥性肺炎] (重症度は高度) と関連があった．最初のグラム陰性菌性肺炎はすでに治癒したと考えられたことから，呼吸窮迫は肺炎の新規エピソードと考えられた．誤嚥性肺炎 (MSSA 菌血症による誤嚥性肺炎) に対して ciprofloxacin, amikacin, midazolam, flucloxacillin, norepinephrine，plasma lyte 148 及び hydrocortisone による治療，肺炎の新規エピソードに対して meropenem による治療が行われた．また，nitrazepam による治療が開始された．誤嚥性肺炎 (MSSA 菌血症による誤嚥性肺炎) は 31 日目に消失したと判断された.
26 日目	被験者は重篤な有害事象である肺炎 (重症度は高度) を発現し, amikacin 及び meropenem による治療が行われた．本事象は，*Escherichia coli* 及び治験登録時に同定された *Enterobacter aerogenes* の再発による肺炎の新規エピソードとされた．本事象は新規かつ急性の敗血性の悪化に至った.
31 日目	被験者は非重篤な有害事象である甲状腺機能低下症を発現し，levothyroxine による治療が

	行われた．治験責任医師は，本事象の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
32 日目	微生物学的な治癒は認められず，被験者は突然死 (重症度は高度) に至った．死因は肺炎におそらく関連ありとされた．剖検は実施されなかった．本被験者の治験終了は同日と判断された．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，誤嚥性肺炎 (MSSA 菌血症による誤嚥性肺炎)，肺炎及び死亡の重症度は高度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．誤嚥性肺炎 (MSSA菌血症による誤嚥性肺炎) は盲検下での治験薬の最終投与9日後に発現し，肺炎は治験薬の最終投与20日後に発現した．突然死は治験薬の最終投与26日後に発現した．死因は肺炎の新規エピソードであった．	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）．

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 8[redacted] Asian 8	VT: Intestinal ischemia PT: 腸管虚血 SOC: 胃腸障害	10 10 1	Yes/ 1, 2, 3, 4, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetazolamide, ambroxol, amlodipine, beraprost, carbocisteine, cefepime, duocid, methylprednisolone, panthenol, piperacillin with tazobactam, potassium, potassium aspartate, rikkunshito, rivaroxaban, salbutamol, sodium phosphate, tulobuterol, vonoprazan, zinc

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
None

[病歴]
合併：喘息，胆石症，認知症，肺気腫，高血圧，低カリウム血症，低リン酸血症，低亜鉛血症，麻痺性イレウス，腎結石症，肺塞栓症，肺高血圧症，皮膚剥脱
既往：頭蓋内動脈瘤，誤嚥性肺炎，皮膚癌，くも膜下出血

[経過]

1 日前	肺気腫 (15 年前)，麻痺性イレウス及び肺塞栓症 (12 日前) 及び高血圧 (6 日前) の病歴を有する 8[redacted] 歳アジア人女性が VABP と診断された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，同日セフィデロコル群に無作為割付けされた．リネゾリドは 1～4 日目に 12 時間間隔で 600 mg 投与された．
8 日目	治験薬の最終投与が行われた．
10 日目	被験者は重篤な有害事象である腸管虚血を発現した．当初，チアノーゼ及び下肢冷感がみられ，造影コンピュータ断層撮影検査により，小腸の造影効果不良，著明な腸内ガス，門脈内ガス及び消化管壊死の疑いが認められ，腸管虚血と診断された．治験責任医師は，被験者の年齢を考慮し，治療せずに容態を注視することを判断した．同日 [redacted] 時 [redacted] 分頃から脈拍及び血圧が低下しはじめ，[redacted] 時 [redacted] 分に被験者は死亡した．死亡時点で治験中止と判断された．死因は腸管虚血であった．剖検は実施されなかった．本事象は，治験終了時に継続中であった．

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

[治験依頼者の見解]
提供された情報に基づき，因果関係については盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．腸管虚血は盲検下での治療の最終投与 2 日後に発現し，被験者には最近の病歴である麻痺性イレウスがあったことから，別の原因が示唆される．高齢の本被験者は 10 日目に死亡した．死因は腸管虚血であった．

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）．

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 9	VT: Pneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	18 18 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: constipation PT: 便秘 SOC: 胃腸障害	8 8 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	3 4 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: insomnia PT: 不眠症 SOC: 精神障害	8 8 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: pain around of tracheostomy PT: 処置による疼痛 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	3 3 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: suspect fluidothorax of left PT: 胸水症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, aminophylline, ascorbic acid, bekform, cernevit, chlordiazepoxide, ciprofloxacin, digoxin, duovent, enoxaparin, furosemide, gentamicin, insulin glulisine, ipratropium, magnesium sulfate, omeprazole, pantoprazole, plasma lyte 148, thiamine						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] bisacodyl (constipation), diazepam (insomnia), imipenem (pneumonia), metamizole (pain around of tracheostomy), potassium (hypokalemia)						
[病歴] 合併：動脈硬化症，心房細動，慢性気管支炎，左脚ブロック，褥瘡性潰瘍，糖尿病，脂質異常症，高血圧，喉頭摘出，ブドウ球菌感染，気管切開 既往：血管造影，基底細胞癌，大腿骨骨折，喉頭癌，下肢切断，骨接合，放射線療法，呼吸不全，敗血症，静脈血栓症						

[経過]	
3 日前	喉頭癌 (4 年前から気管切開)，慢性気管支炎，心不全及び持続性の心房細動を含む様々な病歴を有する 6[redacted] 歳白人，糖尿病及び高血圧の男性喫煙者が約 1 ヵ月前に肺炎，敗血症及び呼吸不全を発現した．また，被験者は 3 日前にブドウ球菌感染 [気管切開によるメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染] と診断された．
1 日前	末梢動脈ライン挿入及び気管挿管が施行された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は HABP を発現した．被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．リネゾリドは 1 日目から 12 時間間隔で 600 mg が静脈内投与された．
3 日目	被験者は非重篤な有害事象である処置による疼痛及び低カリウム血症を発現した．処置による疼痛に対して metamizole による治療が，低カリウム血症に対してカリウム製剤による治療が行われた．処置による疼痛は同日 (3 日目) 及び低カリウム血症は翌日 (4 日目) に消失した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，処置による疼痛及び低カリウム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．
8 日目	被験者は非重篤な有害事象である便秘及び不眠症を発現した．便秘に対して bisacodyl 及び不眠症に対して diazepam による治療が行われた．便秘及び不眠症は同日に消失した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，便秘及び不眠症の事象の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
9 日目	被験者は非重篤な有害事象である胸水症を発現した．治験薬の最終投与が行われ，治療終了時点で臨床的治癒を認めた．被験者は，入院下で気管支拡張薬と粘液溶解薬による治療を継続した．治験責任医師は，胸水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．
18 日目	被験者は治験薬の最終投与 9 日後に重篤な有害事象である肺炎を発現し，imipenem の静脈内投与による治療を受けた．胸部 X 線検査により，右肺に気管支肺炎を認め，左肺の空洞形成のわずかな退行を認めた．被験者の容態が悪化し，[redacted] 時 [redacted] 分に死亡した．死因は肺炎であった．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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．本事象は盲検下での試験治療の最終投与 9 日後に発現した．被験者には糖尿病，慢性気管支炎及び肺炎の病歴があることから，別の原因が示唆される．被験者は 18 日目に死亡した．死因は肺炎であった．	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）．

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] White 4	VT: Abnormal liver function tests PT: 肝機能検査異常 SOC: 臨床検査	4 8 5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Bronchopneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	17 21 5	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

[併用薬・併用療法]*

ambroxol, atorvastatin, augmentin, bisoprolol, calcium chloride, carbohydrates not otherwise specified [NOS] with lipids NOS/proteins NOS, chromic chloride with copper chloride, clarithromycin, duovent, enoxaparin, etomidate, furosemide, glucose, hylak forte, insulin human, ipratropium, lactulose, mannitol, meropenem, metoclopramide, metoprolol, midazolam, nadroparin, norepinephrine, oliclinomel n6 900e, pantoprazole, paracetamol, perikabiven, plasma lyte 148, potassium, propofol, salbutamol, soluvit n, sufentanil, suxamethonium

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

Bactrim (bronchopneumonia), piperacillin with tazobactam (bronchopneumonia)

[病歴]

合併：急性呼吸不全，動脈硬化症，心房細動，心血管障害，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，虚血性脳卒中，心筋虚血

既往：大動脈弁置換，冠動脈バイパス，肺炎

[経過]

11 日前	心筋虚血，慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 及び脳血管発作の病歴を有する 8[redacted] 歳白人で高血圧の男性が市中肺炎を発現した．
2 日前	被験者は急性呼吸不全，心血管障害及び虚血性脳卒中を発現した．
投与開始日 (1 日目)	被験者は HABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．HABP に対してリネゾリドは 1～4 日目に 12 時間間隔で 600 mg 投与された．
4 日目	被験者は非重篤な有害事象である肝機能検査異常を発現した．本事象に対する治療は行われなかった．本事象の発現時，被験者は atorvastatin 及び nadroparin (いずれも 1 日目に投与開始) 及び pantoprazole 及び furosemide (いずれも 2 日前に投与開始) を含む複数の併用薬を使用していた．肝機能検査異常は，8 日目に消失した．本事象のため，4 日目に治験薬の投与が中止された．治験薬の投与中止後，被験者は 9 日目まで meropenem の投与を受けた．治験責任医師は，本事象の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
13 日目	被験者は急性呼吸不全のため気管切開を受けた．
15 日目	被験者は他院へ転院した．
17 日目	被験者は重篤な有害事象である肺炎を発現し，Bactrim 及び piperacillin with tazobactam による治療を受けた．治験責任医師は，被験者の転院後に，肺炎 (病因は *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter asburiae* 及び *Stenotrophomonas maltophilia* 等) の再発があったとの報告を受けた．被験者は 17～18 日目に Bactrim の経口投与による治療を受けた．
18 日目	被験者は 18～21 日目に piperacillin with tazobactam の静脈内投与よる治療を受けた．
21 日目	病状が悪化し，[redacted] 時 [redacted] 分に被験者は死亡した．死因は肺炎及び全身性アテローム性の動脈硬化症であった．剖検は実施されなかった．本治験の終了日は同日であった．

[担当医師コメント]

治験責任医師は，肺炎の重症度は高度，治験薬投与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盲検下での試験治療及びリネゾリドとの関連性はないと判断した．肺炎は治験薬の最終投与 13 日後に発現した．本事象は，高齢の本被験者が有する基礎疾患によって説明可能である．

AEs = adverse events, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] White 8	VT: Acute multiorgan failure PT: 多臓器機能不全症候群 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	9 9 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Acute myocardial infarction PT: 急性心筋梗塞 SOC: 心臓障害	5 9 5	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
	VT: Bradycardia PT: 徐脈 SOC: 心臓障害	5 7 3	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: cardiac arrest PT: 心停止 SOC: 心臓障害	5 6 2	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	

[併用薬・併用療法]*

ambroxol, aminocaproic acid, aminophylline, amlodipine, Bactrim, ciprofloxacin, dexmedetomidine, diazepam, enoxaparin, esomeprazole, furosemide, gentamicin, glucose, insulin, labetalol, metoprolol, morphine, nifedipine, paracetamol, piperacillin with tazobactam, prednisolone, propofol, ramipril, red blood cells, salbutamol, sodium bicarbonate, torasemide, tranexamic acid

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

acetylsalicylic acid (acute myocardial infarction), atropine (bradycardia), atropine (cardiac arrest), clopidogrel (acute myocardial infarction), epinephrine (bradycardia), epinephrine (cardiac arrest), isoprenaline (bradycardia), morphine (cardiac arrest), norepinephrine (bradycardia), sodium bicarbonate (cardiac arrest)

[病歴]

合併：急性腎障害，動脈硬化症，喘息，胆石症，慢性閉塞性肺疾患，糖尿病，高血圧，胸水，気胸
既往：急性膵炎，肺炎，敗血症性ショック，気管出血

[経過]

29 日前　被験者は鎮静下にて機械的換気を開始した．

1 日前　糖尿病，高血圧，急性膵炎，動脈硬化症，慢性閉塞性肺疾患，敗血症性ショック，気管出血 (気管支鏡検査で 3 日前に確認) 及び急性腎障害の病歴を有する 5[redacted] 歳白人男性が VABP と診断された．同日，被験者は胸水を伴う気胸を発現した．

投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．リネゾリドは 1～8 日目に 12 時間間隔で 600 mg が静脈内投与された．被験者は 1 日目に胸腔ドレナージを受けた．

5 日目　被験者は非重篤な有害事象である徐脈を発現し，atropine，epinephrine，isoprenaline 及び norepinephrine による治療を受けた．徐脈は 7 日目に消失した．治験薬の用量変更はなかった．また，被験者は重篤な有害事象である心停止及び急性心筋梗塞を発現した．心停止は atropine，epinephrine，morphine 及び sodium bicarbonate，急性心筋梗塞は acetylsalicylic acid 及び clopidogrel による治療が行われた．いずれの事象も後遺症を伴い消失した (それぞれ 6 日目及び 9 日目) と報告された．同日，気管切開が行われた．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．

7 日目	心停止後に肝マーカーの上昇 [アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限の 5 倍超] がみられ，おそらく心停止に伴うものと考えられた. 発熱又は発疹の徴候や症状はなかった. 敗血症の合併症があったが低血圧の報告はなかった．超音波検査，腹部コンピュータ断層撮影，腹部磁気共鳴画像法，肝生検及び内視鏡的逆行性胆道膵管造影は施行されなかった．同日，急性心筋梗塞に対して冠動脈造影が行われた.
8 日目	治験薬の投与を終了した．SOFA スコアは 10，CPIS は 15 であった.
9 日目	被験者は重篤な有害事象である多臓器機能不全症候群を発現した．治験責任医師によると，午前中にアシドーシスを呈し，急性呼吸不全の発現に伴い被験者の容態は悪化し，血行動態不安定から多臓器不全に至り，[redacted] 時 [redacted] 分に死亡した．死因は多臓器機能不全症候群であった．剖検が実施され，梗塞後の心硬化，左肺の感染，急性呼吸不全，肝硬変及び肺炎が確認された．同日，治験終了と判断された.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，心停止，急性心筋梗塞及び多臓器機能不全症候群の重症度は高度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．治験薬及びリネゾリド投与との因果関係について，合理的な可能性はない．多臓器機能不全症候群は盲検下での治験薬の投与開始から 9 日目に発現した．心停止及び急性心筋梗塞は盲検下での治験薬の投与開始から 5 日目に発現した．肝酵素上昇は盲検下での治験薬の投与開始から 7 日目に発現した．心停止後に肝マーカー上昇 (AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超) がみられ，これはおそらく心停止に伴うものと考えられた．これらの事象は基礎疾患である動脈硬化症，糖尿病，急性腎障害，敗血症性ショック，胆石症及び高血圧により説明可能である．被験者は 9 日目に死亡し，死因は多臓器機能不全症候群，梗塞後の心硬化，左肺の感染，急性呼吸不全，肝硬変及び肺炎と報告された.	

AEs = adverse events, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, PT = preferred term, SOFA = sequential organ failure assessment, SOC = system organ class, CPIS = clinical pulmonary infection score, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 7	VT: Myocardial Infarction I21.1 PT: 心筋梗塞 SOC: 心臓障害	8 8 1	Yes/ 1, 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Unstable Angina Pectoris PT: 不安定狭心症 SOC: 心臓障害	7 7 1	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	8 8 1	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: periferal circulation disoders PT: 末梢血管障害 SOC: 血管障害	8 8 1	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: pulmonal bulla (Right side) PT: 嚢胞性肺疾患 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: unlurge lymphatic nodes paratrakheal PT: リンパ節症 SOC: 血液およびリンパ系障害	5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, acetylsalicylic acid, atorvastatin, budesonide, duovent, famotidine						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] acetylsalicylic acid (myocardial infarction), atropine (myocardial infarction), atropine (peripheral circulation disorders), clopidogrel (myocardial infarction), dexamethasone (chronic obstructive pulmonary disease, acute respiratory failure), epinephrine (myocardial infarction), epinephrine (peripheral circulation disorders), norepinephrine (peripheral circulation disorders)						
[病歴] 合併：急性左室不全，狭心症，大動脈硬化症，大動脈弁閉鎖不全症，心房細動，慢性心不全，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，間質性肺疾患，虚血性脳卒中，筋力低下，経皮的冠インターベンション，胸水，上室性期外収縮，一過性脳虚血発作 既往：心筋梗塞，肺炎						

[経過] 4 日前　高血圧，虚血性脳卒中，一過性脳虚血発作，心筋梗塞，ステント留置，NYHA 分類 III 度の心不全，慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する 7[redacted] 歳白人男性が胸水を発現した． 2 日前　被験者は HABP と診断された．同日，被験者は同意文書に署名した． 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．HABP に対してリネゾリドは 1～7 日目に 12 時間間隔で 600 mg が静脈内投与された． 5 日目　被験者は，非重篤な有害事象である嚢胞性肺疾患及びリンパ節症を発現した．治療について詳細な情報は提供されなかった．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，嚢胞性肺疾患及びリンパ節症の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した． 7 日目　被験者は，非重篤な有害事象である不安定狭心症を発現した．トロポニンは陰性であった．治療について詳細な情報は提供されなかった．不安定狭心症は同日に消失した．治験薬の用量変更はなかった．治験薬の最終投与は同日であった．治験責任医師は，不安定狭心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． 8 日目　重篤な有害事象である急性呼吸不全，心筋梗塞及び末梢血管障害が報告された．心電図記録で ST 上昇型心筋梗塞が認められた．被験者は急性呼吸不全のため挿管され，人工呼吸器が装着された．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は心停止に至り集中治療室に入室した．[redacted] 時 [redacted] 分～[redacted] 時 [redacted] 分，心肺蘇生法 (CPR) が実施された．急性呼吸不全に対して dexamethasone，心筋梗塞に対して acetylsalicylic acid，atropine，clopidogrel 及び epinephrine，末梢血管障害に対して epinephrine 及び norepinephrine による治療が行われた．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は心停止 (2 度目) に至り epinephrine の投与を受けた．心臓病専門医が診察し，急性の心筋梗塞と確認された．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者はカテーテル室に運ばれ，ステント留置術 (経皮的冠インターベンション) が実施された．急性心筋梗塞に対し clopidogrel が投与された．[redacted] 時 [redacted] 分，強心薬投与にもかかわらず低血圧が持続した．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は 3 度目の心停止に至り CPR が開始され，epinephrine 及び atropine による治療が行われたが無効であった．同日 [redacted] 時 [redacted] 分，被験者は死亡した．死因は急性の心筋梗塞との報告であった．被験者の死亡時，嚢胞性肺疾患及びリンパ節症は継続中であった．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，急性呼吸不全，心筋梗塞及び末梢血管障害の重症度は高度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．心筋梗塞，急性呼吸不全及び末梢血管障害は盲検下での試験治療の最終投与 1 日後に発現した．高齢の本被験者には心不全，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，心房細動，大動脈弁閉鎖不全症及び肺炎の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．被験者は最終投与 1 日後に死亡した．死因は急性の心筋梗塞であった．

AEs = adverse events, CPR = cardiopulmonary resuscitation, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, NYHA = New York Heart Association, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）．
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HCABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 14	VT: + 2 lack of three-dimensional valve PT: 心臓弁膜疾患 SOC: 心臓障害	10	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: cardiac arrest I46 PT: 心停止 SOC: 心臓障害	14 14 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED/ FATAL	
	VT: coagulopathy _elevation of PT_29.0, INR_2.21 , aPTT_47.4 PT: 凝血異常 SOC: 血液およびリンパ系障害	12	Yes/ 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Klexani _enoxaparin sodium
	VT: coagulophaty increased of PT 29.1, aPTT >150 , blood coagulation >30 PT: 凝血異常 SOC: 血液およびリンパ系障害	5 7 3	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: decrease of ejection fraction till 48% PT: 駆出率減少 SOC: 臨床検査	10	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: epiphyseal vessel bound calcification PT: 石灰沈着症 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	10	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: lateral ventricle horns vessel bound calcification PT: 大脳石灰化 SOC: 神経系障害	10	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: pulmonar hypertension PT: 肺高血圧症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: worsening of peritoneal effusion PT: 腹水 SOC: 胃腸障害	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: worsening of pleural effusion in the left side max volume 700 ml(hydrothoraxis) PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING
VT: worsening of pleural effusion_ max volume 250 ml PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: worsening of right side effusion max volume 350 ml PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

amiodarone, ceftriaxone, enoxaparin, fentanyl, furosemide, insulin human, levofloxacin, pantoprazole, phenylephrine, pipecuronium, plasma

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

atropine (cardiac arrest), epinephrine (cardiac arrest), plasma (coagulopathy elevation of PT 29.0, INR 2.21, aPTT 47.4), plasma (coagulopathy increased of PT 29.1, aPTT > 150, blood coagulation > 30)

[病歴]

合併：大動脈弁硬化症，腹水，心臓弁膜疾患，拡張機能障害，高血圧，低酸素性虚血性脳症，左室機能不全，胸水，2 型糖尿病，創傷

既往：なし

[経過]

10 日前　動脈性の高血圧，創傷，2 型糖尿病，拡張機能障害，心臓弁膜疾患，大動脈弁硬化症及び低酸素性虚血性脳症の病歴を有する 7[redacted] 歳白人男性が呼吸不全を発現した．

9 日前　被験者は肺炎のため入院し，同日，HCABP と診断された．

投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．リネゾリドは 2～14 日目に 12 時間間隔で 600 mg 投与された．

5 日目　被験者は非重篤な有害事象である凝血異常を発現した．本事象に対して血漿製剤による治療が行われた．被験者は本事象の発現時に enoxaparin を併用していた．治験責任医師は，本事象の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．

6 日目　被験者は非重篤な有害事象である腹水及び胸水を発現した．治験責任医師は，腹水及び胸水の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．

7 日目　凝血異常及び胸水が消失した．治験薬の用量変更はなかった．

10 日目　被験者は非重篤な石灰沈着症，心臓弁膜疾患，大脳石灰化，駆出率減少及び胸水 [2 事象 (左側の胸水悪化及び右側の胸水悪化)] を発現した．心エコー検査が実施され，高度の肺高血圧が認められた．重篤な有害事象である肺高血圧症が報告された．治験責任医師は，石灰沈着症，心臓弁膜疾患，大脳石灰化及び駆出率減少の重症度は中等度，胸水 (左側の胸水悪化) の重症度は高度，胸水 (右側の胸水悪化) の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．

12 日目　重篤な有害事象である凝血異常が報告された．

13 日目　被験者は血漿輸血を受けた．左側の胸水悪化に対して左胸腔穿刺が行われ，最大排出量は 700 mL であった．

14 日目	被験者の状態は悪化し，[redacted] 時 [redacted] 分に心静止が発現し，重篤な有害事象である心停止に至ったと報告された．Atropine 及び epinephrine による治療を含む心肺蘇生処置が実施されたが被験者は蘇生せず，同日 [redacted] 時 [redacted] 分に死亡した．死因は肺高血圧症及び高度の凝血異常による心停止であった．剖検は実施されなかった．治験薬の最終投与は 14 日目であった．
[担当医師コメント] 治験責任医師によると凝血異常の原因は enoxaparin であった． 治験責任医師は，肺高血圧症，凝血異常 (発現日 12 日目) 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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．肺高血圧症は盲検下での試験治療の投与開始 10 日目に発現した．凝血異常は盲検下での試験治療の投与開始 12 日目に発現した．心停止は盲検下での試験治療の投与開始 14 日目に発現した．心停止及び肺高血圧症は，高齢の本被験者に高血圧，糖尿病，拡張機能障害の悪化及び大動脈弁硬化症の合併症があることで説明可能である．Enoxaparin の併用が，凝血異常の別の原因として示唆される．死因は肺高血圧症及び高度の凝血異常による心停止であった．	

AEs = adverse events, HCABP = healthcare-associated bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）．

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 5	VT: Elevation of 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	5 12 8	Yes/ 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: asystoly PT: 心停止 SOC: 心臓障害	15 15 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: bilateral endobronchitis PT: 気管支炎 SOC: 感染症および寄生虫症	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: elevation of AST till 1161 U/L >19 upper limit 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 10 6	Yes/ 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: mild worsening of pleural effusion both side in right side max volume 500 ml, in left pleural area max volume 300 ml , on [redacted] 20[redacted] was reported increase volume of the effusion 500ml and 800 ml PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: tracheal back wall ulcer PT: 気管潰瘍 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: unspecified hepatic failure PT: 肝不全 SOC: 肝胆道系障害	5 12 8	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
acetylsalicylic acid, albumin human, amiodarone, amlodipine, atorvastatin, bisoprolol, captopril, cefepime, ceftriaxone, colistin, dexamethasone, diazepam, enoxaparin, fentanyl, furosemide, iron, ivabradine , lactulose, levofloxacin, lidocaine, moxonidine, neostigmine, norepinephrine, pantoprazole, plasma, primaxin, propofol, vancomycin, warfarin

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
atropine (asystole), epinephrine (asystole), ornithine (elevation of alanine aminotransferase [ALT], elevation of ALT), phenylephrine (asystole)

[病歴]
合併：大動脈弁石灰化，大動脈弁狭窄，不整脈，心房細動，気管支壁肥厚，心不全，胆石症，肺気腫，脳症，顔面非対称，不全片麻痺，高血圧，鉄欠乏性貧血，左室機能不全，僧帽弁疾患，心筋虚血，鼻嚢胞，閉塞性尿路疾患，胸水，肺線維症，尿細管間質性腎炎，2 型糖尿病，腎超音波検査異常，血管デバイス使用者
既往：狭心症，脳挫傷，脳出血，頭蓋脳損傷，擦過傷，肝腫大，血液量減少性ショック，頭蓋内圧上昇，心筋梗塞，胸水，肺炎，精神運動亢進，肺線維症，腎盂腎杯拡張症，頭蓋骨骨折，傾眠，硬膜下血腫，創傷

[経過]

15 及び 14 日前	被験者は mannitol の投与を受けた.
8 日前	carbamazepine 及び cefepime の投与が中止された (投与開始日は提供なし).
5 日前	肝腫大 (肝の垂直面 183 mm の腫大)，胆石症，2 型糖尿病，動脈性の高血圧(ステージ 2)，僧帽弁疾患，心筋梗塞，重度の大動脈弁狭窄，頭蓋骨骨折，頭蓋脳損傷，36 日前に発現した重度の外傷性の脳出血，硬膜下血腫 (右側前頭部－側頭部－頭頂部の重度の硬膜下血腫，最大 6 mm)，頭蓋内圧上昇 [シルビウス溝及びくも膜下部の圧迫 (左側に最大 4 mm)]，心房細動及び胸水を含む様々な病歴を有する 7[redacted] 歳白人で過体重 (BMI は 27.755 kg/m^2) の男性が脳症，血液量減少性ショック，左側の不全片麻痺，尿細管間質性腎炎，腎盂腎杯拡張症及び閉塞性尿路疾患を発現し入院した．同日，経鼻胃管挿入，静脈カテーテル留置及び導尿カテーテル挿入が実施された.
2 日前	被験者は嚢胞性肺気腫を発現し，HABP と診断された．同日，ceftriaxone の投与が中止された (投与開始日は提供なし).
1 日前	被験者は同意文書に署名した.
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．同日，HABP に対して 12 時間間隔でリネゾリド 600 mg の静脈内投与が開始された.
5 日目	被験者は非重篤な有害事象である胸水及び肝不全を発現した．同日，胸腔ドレナージが実施された．被験者は肝不全の発現日 (5 日目)に levofloxacin 及び cefepime の投与を受けた．肝不全のため治験薬及びリネゾリドの投与が中止され，治験薬の最終投与は 5 日目であった. 肝不全は 12 日目に消失した. 治験終了時, 胸水, 気管支炎及び気管潰瘍は継続中であった. 同日, 被験者は重篤な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) 増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加を発現した．ALT 増加に対して ornithine が投与された. 同日, 胸腔ドレナージが実施され, 排液量は右側 500 mL, 左側 300 mL であった．同日，AST 増加及び ALT 増加のため治験薬の投与が中止された．同日，被験者に両側胸水の軽度の悪化がみられた．また，両側胸水により C-反応性蛋白が 173.4 mg/L に上昇した. 治験責任医師は，胸水及び肝不全の重症度は中等度，胸水は治験薬との関連性はない，肝不全は治験薬との関連性はあると判断した. 治験責任医師によると，被験者は肝不全を発現する前に ceftriaxone (1 日)，pantoprazole (6 日) 及び enoxaparin (3 日) 並びに acetylsalicylic acid 及び warfarin (各 1 日) 等を含む複数の併用薬も使用していた．胸水は詳細不明の肝不全及びステージ II の心不全に起因するとのことであった.
6 日目	被験者は非重篤な有害事象である気管支炎及び気管潰瘍を発現した．被験者は盲検解除された．同日，気管切開及びファイバー気管支鏡検査が実施された．Furosemide が 10 日目まで投与された. 治験責任医師は，気管支炎及び気管潰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.
7 日目	Colistin 及び primaxin (imipenem/cilastatin) が 15 日目まで投与された．Vancomycin が 14 日目まで投与された．ファイバー気管支鏡検査が実施された.
10 日目	ファイバー気管支鏡検査が実施された．AST 増加が 10 日目，ALT 増加が 12 日目にそれぞれ消失した.
11 日目	ファイバー気管支鏡検査が実施された．血漿製剤が投与された．Furosemide が 12 日目まで投与された.
13 日目	血漿製剤が投与された．両側胸水の軽度の悪化のため，胸腔ドレナージを再度実施した．超音波検査で間接垂直部位で肝肥大が認められたが，定義的な診断には至らなかった.
14 日目	血漿製剤が投与された．投与開始日は不明であるが，atorvastatin 及び amiodarone が 14 日目

	まで投与された.
15 日目	投与開始日は不明であるが，dexamethasone が 15 日目まで投与された．被験者は重篤な有害事象である心停止を発現した．Atropine，epinephrine 及び phenylephrine による治療が行われた．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は心停止に至り [redacted] 時 [redacted] 分まで心肺蘇生法が実施されたが同日死亡した．剖検は実施されなかった．同日，治験終了と判断された.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，AST 増加及び ALT 増加の重症度は高度，治験薬との関連性はあると判断した．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．死因は心停止であった.	
[治験依頼者の見解] 心停止と盲検下での治療及びリネゾリド投与の因果関係については，被疑薬の合理的な寄与が立証できないため，関連性はないと判断した．盲検下での治験薬の最終投与 10 日後に発現した転帰死亡の心停止は，高齢の本被験者が有していた高血圧，糖尿病，心不全及び心房細動の基礎疾患により説明可能である．ALT 増加及び AST 増加は，盲検下での治療及びリネゾリド投与と関連性はあると判断した．時間的関係及び臨床検査値から，盲検下での治療及びリネゾリド投与の寄与の可能性を否定することはできない．ALT 増加及び AST 増加は盲検下での治験薬の投与開始 5 日目に発現した．高齢の本被験者は昏睡を伴わない詳細不明の肝不全と診断された．高齢の本被験者は 15 日目に死亡した．死因は心停止であった.	

AEs = adverse events, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, BMI = body mass index, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] White 15	VT: Liver vessels enhancement PT: 肝静脈拡張 SOC: 肝胆道系障害	7 13 7	No/ / Yes	MODERATE/ 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	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: abdominal effusion 300 -1000 ml PT: 腹腔内液貯留 SOC: 胃腸障害	13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: atherosclerosis plaque aorta PT: 大動脈硬化症 SOC: 血管障害	12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: cardiac arrest PT: 心停止 SOC: 心臓障害	25 25 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: critical iron deficiency anemia PT: 鉄欠乏性貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	22	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: decrease of the heart ejection fraction till 50 % PT: 駆出率減少 SOC: 臨床検査	19	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: decrease of the left ventricular contraction , Tachycardia PT: 頻脈 SOC: 心臓障害	12	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: enhance of the lobus hepatitis dexter indirect vertical size till 155 mm(upper limit 140 mm) PT: 肝腫大 SOC: 肝胆道系障害	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: gallbladder sludge PT: 胆石症 SOC: 肝胆道系障害	7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: post thrombose disease of the left lower leg PT: 血栓後症候群 SOC: 血管障害	13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: pulmonary artery thrombosis PT: 肺動脈血栓症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	Yes/ 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING
VT: pulmonary hypertension PT: 肺高血圧症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 19 8	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: right ventricular dilatation PT: 右室拡張 SOC: 心臓障害	12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: right atrial dilatation PT: 右房拡張 SOC: 心臓障害	12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: tricuspid valve insufficiency PT: 三尖弁閉鎖不全症 SOC: 心臓障害	12	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: worsening of anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	4	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING

	VT: worsening of pleural effusion on the left side max volume 300 -1000ml PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 19 14	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

aminocaproic acid, bisoprolol, ceftriaxone, colistin, enoxaparin, famotidine, furosemide, lactulose, levofloxacin, meropenem, metamizole, paracetamol, phenylephrine, pipecuronium, piperacillin with tazobactam, propofol

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

atropine (cardiac arrest), epinephrine (cardiac arrest), heparin (pulmonary artery thrombosis, post thrombose disease of the left lower leg), iron (worsening of anemia), plasma (pulmonary artery thrombosis), red blood cells (worsening of anemia), warfarin (pulmonary artery thrombosis, post thrombose disease of the left lower leg)

[病歴]

合併：急性呼吸不全，貧血，気管支炎，中枢神経系病変，脳出血，昏睡，顔およびロのＸ線異常，出血，肝腫大，高血圧，角膜炎，左室肥大，胸水，気管炎

既往：神経痛

[経過]

14 日前	被験者は 5[redacted] 歳白人男性で，脳幹及び右半球の非外傷性の脳出血，中枢神経系病変 (“右側のシルビウス溝付近基底核”の損傷)，mass effect 及び病巣周囲の浮腫を伴う急性の出血，急性呼吸不全及び肝腫大 (肝右葉の間接垂直径 147 mm) を含む様々な合併症の病歴を有していた．治験責任医師によると，被験者は高血圧のため自宅で具合が悪くなり“意識消失の兆候”を示した．被験者は 14 日前に脳幹及び右半球の非外傷性の脳出血のため入院し，脳性昏睡 (GCS は 4) であった．被験者は集中治療室に入室した．同日 (14 日前)，中心静脈カテーテル，経鼻胃管，尿道カテーテル及び末梢静脈カテーテルが挿入された．他の関連する病歴として，左心室肥大 (13 日前)，動脈性高血圧 (10 日前)，気管切開 (6 日前) 及び貧血 (3 日前) 等があった．
1 日前	被験者は重症度が高度の VABP と診断された．また，胸水症も報告された．同日，被験者は同意文書に署名した．
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．VABP に対してリネゾリドは 2～15 日目に 12 時間間隔で 600 mg が静脈内投与された．
3 日目	ヘモグロビンは 74 g/L，ヘマトクリットは 22.8%及び赤血球数は 2.74 x 10^{12}/L であった．治験責任医師によると，被験者には貧血の既往 (試験治療開始以前に発現) がありベースライン/スクリーニング時のヘモグロビンは 77 g/L，ヘマトクリットは 23.5%及び赤血球数は 2.8 x 10^{12}/L であった．また，14 日前に肝右葉の間接垂直径 147 mm (上限 140 mm) の肝腫大を伴う肝障害の既往も認められた．
4 日目	非重篤な有害事象である貧血が報告された．貧血に対して鉄剤及び赤血球輸血による治療が行われた．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．
6 日目	非重篤な有害事象である尿路感染及び胸水が報告された．尿路感染による治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，尿路感染及び胸水の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
7 日目	非重篤な有害事象である胆石症，肝腫大及び肝静脈拡張が報告された．これらの事象による治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，胆石症の重症度は軽度，肝腫大及び肝静脈拡張の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
11 日目	両側性の肺炎が発現した．
12 日目	非重篤な有害事象である大動脈硬化症，右房拡張，右室拡張，頻脈，三尖弁閉鎖不全症及び肺高血圧症が報告された．コンピュータ断層撮影で肺動脈血栓症及び両側性の巣状肺炎が認められ，右肺は破壊性区域，両肺は梗塞性区域を伴っていた．同日，重篤な有害事象である肺動脈血栓症が報告され，本事象に対して 16，18 及び 22 日目に heparin，血漿製剤及び warfarin による治療が行われた．肺動脈血栓症は治験終了時点で継続中であった．大動脈硬化症及び肺動脈血栓症による治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，大動脈硬化症，右房拡張及び右室拡張の重症度は中等度，頻脈，三尖弁閉鎖不全症及び肺高血圧症の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
13 日目	非重篤な有害事象である腹腔内液貯留及び血栓後症候群が報告された．血栓後症候群に対して heparin 及び warfarin による治療が行われた．腹腔内液貯留による治験薬の用量変更はなかった．肝静脈拡張が消失した．治験責任医師は，腹腔内液貯留及び血栓後症候群の重症度は

	中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
15 日目	治験薬の最終投与が行われた．
19 日目	非重篤な有害事象である駆出率減少が報告された．胸水及び肺高血圧症が消失した．治験責任医師は，駆出率減少の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
22 日目	非重篤な有害事象である鉄欠乏性貧血が報告された．ヘモグロビンは 80 g/L，ヘマトクリットは 25.8%及び赤血球数は 3.09 x 10^{12}/L であった．GCS スコアは 4～5 と報告された．治験責任医師は，鉄欠乏性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．
25 日目	重篤な有害事象である心停止が報告された．Atropine 及び epinephrine による治療が行われた．[redacted]時[redacted]分，心臓モニターで心静止/心停止が示された．Epinephrine (3～5 分間隔)，atropine (5～6 分間隔)，間接心臓マッサージ/心肺蘇生法及び酸素 11%による蘇生処置が 45 分間実施されたが被験者の血圧は 0/0 mm Hg であった．心肺蘇生処置が奏効せず，[redacted]時[redacted]分に被験者の死亡が宣告された．死因は心停止であった．剖検は実施されなかった．13 日目に消失した肝静脈拡張及び 19 日目に消失した胸水及び肺高血圧症以外の事象は継続中であった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，肺動脈血栓症及び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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．被疑薬との因果関係を示唆する合理的な可能性はない．転帰死亡の心停止は盲検下での治験薬の最終投与 10 日後に発現し，肺動脈血栓症は盲検下での治験薬の投与開始 12 日目に発現した．被験者には脳幹の非外傷性の脳出血，高血圧及び昏睡 (寝たきり状態) の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．被験者は 25 日目に死亡した．死因は心停止であった．	

AEs = adverse events, GCS = glasgow coma score, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VT = verbatim term, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia.

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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）．

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] White 8	VT: Asystole PT: 心停止 SOC: 心臓障害	21 21 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Cardiac arrest PT: 心停止 SOC: 心臓障害	21 21 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: bulb of aorta and ascending aorta dilatation PT: 大動脈拡張 SOC: 血管障害	7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: critical anemia - iron deficiency PT: 鉄欠乏性貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	15	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: dilatation of the right and left atrials PT: 心房拡張 SOC: 心臓障害	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: dilatation of the right ventricular PT: 心室拡張 SOC: 心臓障害	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: pericardial separation max 2 mm PT: 心膜疾患 SOC: 心臓障害	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: pulmonary hypertension PT: 肺高血圧症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: single ventricular extrasystole PT: 心室性期外収縮 SOC: 心臓障害	15	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: tricuspid valve slight regurgitation +2 PT: 三尖弁閉鎖不全症 SOC: 心臓障害	7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: worsening of left pleural effusion max volume 550ml PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERIN G/RESOLVIN G
VT: worsening of pleural effusion in right side max volume 1500 ml PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERIN G/RESOLVIN G

[併用薬・併用療法]*

amlodipine, bisoprolol, captopril, ceftriaxone, clonidine, enoxaparin, famotidine, furosemide, levofloxacin, moxonidine, phenylephrine, spironolactone, urapidil

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

atropine (cardiac arrest, asystole), iron (critical anemia - iron deficiency), norepinephrine (cardiac arrest, asystole), phenylephrine (cardiac arrest)

[病歴]

合併：貧血，気管支炎，右脚ブロック，心不全，中枢神経系病変，昏睡，拡張機能障害，駆出率減少，高血圧，虚血性脳卒中，乳様突起炎，パーキンソン病，咽頭障害，胸水，腎超音波検査異常，尿路感染，心室壁運動低下

既往：なし

[経過]

19 日前	8[redacted] 歳白人男性が虚血性脳卒中による脳性昏睡のため入院した．入院時の GCS は 8 で，心肺蘇生法 (CPR) が実施された．脳のコンピュータ断層撮影で視床，基底核及び放線冠レベルにラクナ梗塞が認められた．
7 日前	気管切開が実施された．
2 日前	被験者は VABP と診断された．同日，被験者は同意文書に署名した．
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．リネゾリドは 1～8 日目に 12 時間間隔で 600 mg 静脈内投与された．
7 日目	被験者は非重篤な有害事象である大動脈拡張，心房拡張，心室拡張，心膜疾患，胸水 (VT: 左胸水の悪化，最大量 550 mL)，胸水 (VT: 右胸水の悪化，最大量 1500 mL)，肺高血圧症及び三尖弁閉鎖不全症と診断された．治験責任医師は，大動脈拡張，肺高血圧症及び三尖弁閉鎖不全症の重症度は軽度，心房拡張，心室拡張及び心膜疾患の重症度は中等度，胸水 2 件の重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．治験薬の用量変更はなかった．
8 日目	治験薬の最終投与が行われた．
15 日目	被験者は非重篤な有害事象である鉄欠乏性貧血及び心室性期外収縮を発現した．血液専門医の診断後に鉄欠乏性貧血に対して鉄剤及び輸血による治療が行われた．胸水は両側で排液を要した．治験責任医師は，鉄欠乏性貧血の重症度は高度，心室性期外収縮の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
21 日目	治験薬の最終投与の 13 日後である 21 日目に被験者は重篤な有害事象である 2 件の心停止

	のため死亡した．間接心臓マッサージ，酸素 100%，epinephrine (3～5 分間隔) ，atropine (5～6 分間隔) ，norepinephrine 8 mg (1 回)，phenylephrine 5 mL (1 回) による CPR が 45 分間実施されたが，被験者は [redacted] 時 [redacted] 分に死亡した．死因は 2 件の心停止であった．剖検は実施されなかった．被験者の死亡時，非重篤な有害事象は継続中であった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，心停止 2 件の重症度は高度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．心停止は盲検下での治験薬の最終投与13日後に発現した．高齢の本被験者には昏睡，高血圧，虚血性脳卒中，拡張機能障害，脚ブロック及び心不全の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．21日目に被験者は死亡した．死因は心停止であった．	

AEs = adverse events, CPR = cardiopulmonary resuscitation, GCS = glasgow coma score, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）．

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] Asian 4	VT: Cushing's Ulcer PT: 消化性潰瘍 SOC: 胃腸障害	2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Dysautonomia PT: 自律神経失調 SOC: 神経系障害	2 4 3	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	
	VT: GI Bleeding PT: 胃腸出血 SOC: 胃腸障害	2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: HYPOTENSION PT: 低血圧 SOC: 血管障害	2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Hypocalcemia PT: 低カルシウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	4	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	4	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* lactulose, mannitol, nicardipine, omeprazole, potassium, salbutamol						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] epinephrine (dysautonomia), norepinephrine (dysautonomia), norepinephrine (hypotension), omeprazole (Cushing's ulcer, GI bleeding), omeprazole (GI bleeding, cushing's ulcer), tranexamic acid (cushing's ulcer, GI bleeding), tranexamic acid (GI bleeding, cushing's ulcer)						
[病歴] 合併：急性呼吸不全，頚動脈瘤，高ナトリウム血症，高血圧，低カリウム血症 既往：低血圧，尿路感染						

[経過] 投与開始日（1 日目）　7[redacted]歳アジア人女性が VABP と診断された．同日，被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．リネゾリドは 1～4 日目に 12 時間間隔で 600 mg 投与された． 2 日目　被験者は重篤な有害事象である自律神経失調を発現し，epinephrine 及び norepinephrine による治療が行われた．同日，非重篤な有害事象である胃腸出血，低血圧及び消化性潰瘍を発現した．胃腸出血に対して tranexamic acid，低血圧に対して norepinephrine，消化性潰瘍に対して omeprazole による薬物治療が行われた．治験責任医師は，胃腸出血，低血圧及び消化性潰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． 4 日目　被験者は低カルシウム血症及び貧血を発現したが，これらの事象についての詳細は提供されなかった．治験責任医師は，低カルシウム血症及び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．これらの非重篤な有害事象は継続中であった．非重篤な有害事象による治験薬の用量変更はなかった．[redacted]時[redacted]分，被験者は徐脈を発現し突然に心停止（脳血管出血に続発した自律神経失調の悪化の事象）に至った．治験薬の投与が中止された．自律神経失調に対して epinephrine 及び norepinephrine による治療が行われた．当初，心肺蘇生法が実施されたが最終的に被験者の親族が蘇生措置を継続しないことに署名同意した．同日[redacted]時[redacted]分，被験者は自律神経失調のため死亡した．剖検は実施されなかった．死亡診断書によると，直接的死因は自律神経失調，先行死因は脳血管疾患性出血，左頚動脈瘤の破裂，高血圧性脳血管疾患及び HABP であった．治験薬の最終投与は同日であった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，自律神経失調の重症度は高度，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被疑薬使用との関連性はないと判断した．提供された情報，本事象の病因及び確証的診断検査に基づき，脳血管出血に続いて自律神経失調を発現した高齢の本被験者は，4 日目に徐脈を発現し突然の心停止に至った．

AEs = adverse events, HABP = hospital acquired bacterial pneumonia, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-acquired bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）．

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 5[redacted] Asian 2	VT: Severe Decompensated Heart Failure Secondary to severe Mitral Stenosis PT: 心不全 SOC: 心臓障害	2 2 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED/ FATAL	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, bumetanide, combivent, digoxin, dobutamine, furosemide, lactulose, mupirocin, norepinephrine, omeprazole, piperacillin with tazobactam, verapamil						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] magnesium sulfate (hypomagnesemia), spironolactone (congestive heart failure, severe decompensated heart failure secondary to severe mitral stenosis)						
[病歴] 合併：不整脈，うっ血性心不全，慢性腎臓病，褥瘡性潰瘍，高血圧，リウマチ性心疾患 既往：高カリウム血症，低アルブミン血症，低カリウム血症，悪心						
[経過] 10 日前 リウマチ性心疾患，うっ血性心不全，慢性腎臓病及び高血圧の病歴を有する 5[redacted] 歳アジア人女性が詳細不明の理由のため入院していた．入院中である 10 日前に，被験者は HABP と診断された．被験者は慢性心不全を有しており，入院当日及び HABP 発現時点でステージ 4 であった． 1 日前 被験者は同意文書に署名した．被験者は非重篤な有害事象である低マグネシウム血症及び便秘を発現した．低マグネシウム血症に対して magnesium sulfate による治療が行われ，本事象の転帰は不明であった．便秘は同日に消失したと報告された．治験責任医師は，低マグネシウム血症及び便秘の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した． 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．同日，HABP に対してリネゾリドは 12 時間間隔で 600 mg の投与が開始された． 2 日目 被験者は重篤な有害事象である心不全と診断された．Spironolactone による治療が行われた．集中治療室で勤務中であった研修医によると，被験者は人工呼吸器の補助下にもかかわらず [redacted] 時 [redacted] 分頃に酸素飽和度低下が数回あった．このため，被験者は再挿管された．再挿管後の被験者の状態は安定していたが，[redacted] 時 [redacted] 分に意識低下が認められた．触診法で血圧の低下を確認した後に norepinephrine 及び dobutamine の点滴が開始された．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は心停止に至り蘇生が実施されたが，血圧及び心臓の電気活動はみられなかった．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者の死亡が宣告された．同時刻頃に治験実施医療機関に被験者死亡の報告あった．心不全のため治験薬は中止された．治験薬の最終投与は 2 日目であった．同日，被験者は心不全 (高度の僧帽弁狭窄症に続発した高度の非代償性心不全) 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，心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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．本事象は盲検下での試験治療の投与開始 2 日目に発現した．被験者は不整脈，うっ血性心不全，高血圧，リウマチ性心疾患及び慢性腎臓病の合併症を有することから，別の原因が示唆される．被験者は 2 日目に死亡し，死因は非代償性心不全であった．						

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] Asian 11	VT: Acute Respiratory Failure secondary to HABP,severe,emergence of multi pathogen and recurrence of baseline pathogen PT: 急性呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	34	Yes/ 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Acute Respiratory Failure secondary to pneumonia New onset (Growth of new bacteria) PT: 急性呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	Yes/ 3, 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / UNKNOWN	
	VT: Atrial Fibrillation in Aortic Valve Replacement (Cardiac dysrhythmia.) PT: 心房細動 SOC: 心臓障害	28 28 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Bleeding Adenoma of the Prostate PT: 前立腺腺腫 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	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / UNKNOWN	
	VT: Cerebrovascular Accident PT: 脳血管発作 SOC: 神経系障害	10	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / UNKNOWN	
	VT: Hyperuricemia PT: 高尿酸血症 SOC: 代謝および栄養障害	18	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / UNKNOWN	
	VT: Hypoalbuminemia PT: 低アルブミン血症 SOC: 代謝および栄養障害	35	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / UNKNOWN	
	VT: Hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	18 20 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
		32	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / UNKNOWN	

VT: Multi loculated pleural effusion PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	34	Yes/ 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: Severe sepsis secondary to HABP PT: 敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	34 38 5	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL
VT: Urine Fungal Infection PT: 真菌性尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	27	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / UNKNOWN

[併用薬・併用療法]*

acetazolamide, acetylcysteine, alanerv, albumin human, ambroxol, amikacin, amiodarone, apixaban, atorvastatin, bisacodyl, budesonide, caltrate plus, ceftriaxone, cilostazol, clonazepam, colostrum with milk powder, combivent, digoxin, dopamine, duocid, enoxaparin, ertapenem, erythropoietin human, ferro-folsan, furosemide, hydrocortisone, ivabradine, ketorolac, lactulose, levofloxacin, levomepromazine, losartan, magnesium sulfate, meropenem, midazolam, minocycline, nephrisol, nephrocare, nystatin, omeprazole, other therapeutic products, paracetamol, potassium, quetiapine, red blood cells, salbutamol, spironolactone, trimetazidine, ultracet, vitamin b complex, zinc

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

amikacin (acute respiratory failure secondary to pneumonia new onset [growth of new bacteria]), apixaban (coronary artery disease, atrial fibrillation in aortic valve replacement [cardiac dysrhythmia]), febuxostat (hyperuricemia), fluconazole (acute respiratory failure secondary to pneumonia new onset [growth of new bacteria]), fluconazole (urine fungal infection), furosemide (hypoalbuminemia), piperacillin with tazobactam (acute respiratory failure secondary to pneumonia new onset [growth of new bacteria]), potassium (hypokalemia), vancomycin (acute respiratory failure secondary to hospital-acquired bacterial pneumonia [HABP], severe, emergence of multi pathogen and recurrence of baseline pathogen), vancomycin (acute respiratory failure secondary to pneumonia new onset [growth of new bacteria])

[病歴]

合併：良性前立腺肥大症，慢性腎臓病，慢性閉塞性肺疾患，便秘，冠動脈疾患，高コレステロール血症，高血圧，口内炎

既往：低アルブミン血症，低カリウム血症，尿路感染

[経過]

1 日前	慢性閉塞性肺疾患，慢性腎臓病，冠動脈疾患，高血圧，良性前立腺肥大症，尿路感染及び高コレステロール血症の病歴を有する 8[redacted] 歳アジア人男性が HABP と診断された．
投与開始日（1 日目）	被験者は同意文書に署名し，同日セフィデロコル群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 2～8 日目に投与された．
10 日目	被験者は非重篤な有害事象である脳血管発作を発現した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は脳血管発作の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
11 日目	治験薬の最終投与は 11 日目であった．
12 日目	被験者は非重篤な有害事象である前立腺腺腫を発現した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，前立腺腺腫の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
13 日目	被験者は呼吸困難，低血圧，発熱及び意識低下 (GCS 7) を発現した．喀痰培養から carbapenem 耐性 *Acinetobacter baumannii* の重度増殖が新たに認められた．胸部 X 線検査で横隔膜及び溝を見えなくしている左下肺野の陰影の前回からの進行が認められ，肺炎に伴う胸水と判断された．被験者は重篤な有害事象である急性呼吸不全と診断された．治療には piperacillin with tazobactam，amikacin，vancomycin，fluconazole が使用された．
18 日目	被験者は非重篤な有害事象である高尿酸血症及び低カリウム血症を発現した．高尿酸血症に対し febuxostat，低カリウム血症に対しカリウム製剤が投与された．低カリウム血症は 20 日目に回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，これらの事象の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
25 日目	喀痰培養から新たな病原体である *Pantoea agglomerance* の重度増殖，及び *Pseudomonas aeruginosa* の中等度増殖の再発が認められた．胸部 X 線検査の結果，左肺の陰影の進行及

	び右肺の陰影の部分的軽減が認められた．肺炎の新規発現 (新たな細菌の増殖) に続発した急性呼吸不全に対し amikacin，levofloxacin が投与された．
27 及び 28 日目	被験者は 27 日目に真菌性尿路感染，28 日目に心房細動を発現した．真菌性尿路感染に対して fluconazole，心房細動に対して apixaban が投与された．心房細動は 28 日目に回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，これらの事象の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
32 日目	被験者は非重篤な有害事象である低カリウム血症を発現した．低カリウム血症に対しカリウム製剤が投与された．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，低アリウム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．
34 日目	被験者は酸素飽和度低下を伴う頻呼吸を発現した．重篤な有害事象である急性呼吸不全 (HABP に続発)，胸水，及び敗血症 (HABP に続発) が報告された．HABP に続発した急性呼吸不全に対する治療として vancomycin が投与された．
35 日目	被験者は非重篤な有害事象である低アルブミン血症を発現した．低アルブミン血症に対し furosemide が投与された．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，低アルブミン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．
36 日目	胸部 X 線検査で両肺浸潤の進行及び左肺の胸水が認められた．胸部超音波検査で約 400 cc の多胞性滲出液が認められた．喀痰培養/感受性試験により *Klebsiella ozaenae* の中等度増殖が認められた．被験者は病原体の再発及び新たな病原体による肺炎のため集中治療室に残された．[redacted] 時 [redacted] 分頃 (日付不明)，被験者は 60%までの酸素飽和度低下を伴う頻脈及び頻呼吸 (呼吸数＝40 回/分) を発現した．被験者は挿管不要/蘇生処置拒否を表明していた．実施医療機関は被験者の二相式気道陽圧呼吸器を調整し，FiO_2 を 100%に増加させた．酸素供給の改善は認められず，浅呼吸とともに被験者の意識は低下した．
38 日目	[redacted] 時 [redacted] 分頃，被験者は死亡した．剖検は実施されなかった．直接的死因として敗血症が報告された． 被験者は 38 日目に敗血症により死亡した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，急性呼吸不全の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．急性呼吸不全 (HABP に続発)，胸水，及び敗血症 (HABP に続発) の重症度は高度，いずれの事象も治験薬との関連性ありと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係について，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．敗血症 (死亡)，胸水及び急性呼吸不全 (生命を脅かす及び入院の重篤性基準) は盲検下での試験治療の最終投与 23 日後に発現した．急性呼吸不全 (入院の重篤性基準) は最終投与 2 日後に発現した． 以前の病原体 *Pseudomonas aeruginosa* の治療終了時に持続的な臨床的治癒が認められた．高齢かつ免疫不全状態の本被験者には高度の慢性閉塞性肺疾患及び慢性腎臓病の基礎疾患に加えて潜在的感染の進行及び新たな感染の発現があることから，別の原因が示唆される．本被験者は盲検下での試験治療の最終投与 27 日後に死亡した．直接的死因は敗血症であった．	

AEs = adverse events, FiO_2 = fraction of inspired oxygen, GCS = Glasgow Coma Scale, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Diagnosis: HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 4[redacted] Asian 8	VT: Acute Respiratory Failure Type 1 PT: 急性呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Healthcare Associated Pneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	25	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Herpes Zoster PT: 帯状疱疹 SOC: 感染症および寄生虫症	24	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Pulmonary Edema PT: 肺水腫 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 25 2	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Sepsis secondary to Superimposed Bacterial Infection of Zoster Lesions PT: 細菌性敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	25	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Urinary Tract Infection PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* aciclovir, amlodipine, celecoxib, diazepam, furosemide, hemarate, ketoprofen, losartan, red blood cells, salbutamol, sevelamer, sodium bicarbonate, tramadol						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] epinephrine (pulmonary edema), nitrofurantoin (urinary tract infection)						
[病歴] 合併：貧血，末期腎疾患，血液透析，高血圧 既往：なし						

[経過]	
1 日前	貧血及び高血圧の病歴を有し，基礎疾患である末期腎疾患により血液透析を施行中の 4[redacted] 歳アジア人男性が HABP と診断された.
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し,セフィデロコル群に無作為割付けされた.リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～6 日目に投与された.
2 日目	被験者は非重篤な有害事象である尿路感染を発現し，治療のため nitrofurantoin の投与を受けた．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，尿路感染の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した.
8 日目	治験薬の最終投与は 8 日目であった.
24 日目	被験者は自宅で高度の呼吸困難を発現し，診察のために救急搬送された．定期の血液透析の施行にもかかわらず，被験者は重篤な有害事象である肺水腫と診断された．肺水腫の原因は，水分過負荷，末期腎疾患，貧血及び基礎疾患である肺炎を含む複数の要因によるものと考えられた．治療のため epinephrine が投与された．同日，被験者の前胸部の T3～T6 のデルマトームに複数の疼痛を伴う小水疱性皮疹が認められた．重篤な有害事象である帯状疱疹が報告された.
25 日目	被験者は重篤な有害事象である細菌性敗血症及び肺炎を発現した．同日，被験者は緊急の血液透析の施行にもかかわらず高度の呼吸困難が持続し，その後，重篤な有害事象である急性呼吸不全が発現した．症状の悪化により挿管が必要であることが被験者と親族に告げられたが，拒否され，挿管拒否の同意書に署名がされた．同日，被験者は肺水腫により死亡した．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，肺水腫，帯状疱疹，急性呼吸不全，細菌性敗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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した. 肺水腫及び帯状疱疹は盲検下での治験薬の最終投与 16 日後に発現した. 急性呼吸不全，細菌性敗血症及び肺炎は治験薬の最終投与 17 日後に発現した. いずれの事象も治験薬投与が原因であると合理的に説明することはできない．本被験者は寝たきりの状態にあり，慢性腎臓病，水分過負荷及び末期腎疾患による慢性炎症性状態にあったことから，別の原因が示唆される. 被験者は 25 日目に肺水腫により死亡し，直接的原因は急性呼吸不全であった.	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID: [redacted]						
Diagnosis: HCABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] Asian 14	VT: ASPIRATION PNEUMONIA PT: 誤嚥性肺炎 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	40	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Anemia secondary to Infection PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	3 15 13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: CARDIOPULMONARY ARREST PT: 心肺停止 SOC: 心臓障害	40 40 1	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Cardiopulmonary Arrest PT: 心肺停止 SOC: 心臓障害	43 43 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Decubitus ulcer (left heel) PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	26	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Decubitus Ulcer (sacral area) PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	26	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Diabetic Foot Wagner 2 PT: 糖尿病性足病変 SOC: 皮膚および皮下組織障害	26	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / 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	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

VT: Hypocalcemia PT: 低カルシウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	6 15 10	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Hypoglycemia PT: 低血糖 SOC: 代謝および栄養障害	4 4 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
	10 10 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
	32 32 1	No/ / Yes	MODERATE/ 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	3 15 13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
	29 33 5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT 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	3 15 13	No/ / Yes	MODERATE/ 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 29 9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED
	40	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: Pulmonary Tuberculosis PT: 肺結核 SOC: 感染症および寄生虫症	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ 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	40	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

VT: Transaminitis PT: トランスアミナーゼ上昇 SOC: 臨床検査	15 29 15	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	HRZE
VT: Upper Gastrointestinal Bleeding secondary to stress bleeding PT: 上部消化管出血 SOC: 胃腸障害	40 41 2	No/ / 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	15	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
VT: transaminitis secondary to Anti-Kochs vs Ischemic liver injury secondary to CP arrest PT: トランスアミナーゼ上昇 SOC: 臨床検査	42	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, acetylsalicylic acid, citicoline, essentiale, furosemide, hexbio, hydrocortisone, insulin glargine, insulin human, linagliptin, losartan, mannitol, novofer, omeprazole, other combinations of nutrients, paracetamol, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), salbutamol, vitamin b complex

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

albumin human (hypoalbuminemia), calcium with magnesium/vitamin D not otherwise specified [NOS] (hypocalcemia), cefepime (diabetic foot Wagner 2), domperidone with pantoprazole (upper gastrointestinal bleeding secondary to stress bleeding), epinephrine (cardiopulmonary arrest, respiratory failure), essentiale (transaminitis), ethambutol with isoniazid/rifampicin (pulmonary tuberculosis), fusidic acid (decubitus ulcer [sacral area]), fusidic acid (decubitus ulcer [left heel]), glucose (hypoglycemia), imipenem (aspiration pneumonia), kombipak ii (pulmonary tuberculosis), levofloxacin (diabetic foot Wagner 2), magnesol (hypomagnesemia), metronidazole (aspiration pneumonia), potassium (hypokalemia), red blood cells (anemia secondary to infection), sodium chloride (hyponatremia), tolvaptan (hyponatremia)

[病歴]

合併：糖尿病，高血圧，代謝性脳症

既往：足指切断

[経過]

1 日前　　糖尿病，高血圧及び代謝性脳症の病歴を有する 6[redacted] 歳アジア人男性が HCABP と診断された.

投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し,セフィデロコル群に無作為割付けされた.リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 9～15 日目に投与された.

非重篤な有害事象

3 日目　　非重篤な有害事象である低アルブミン血症，貧血，低カリウム血症及び低マグネシウム血症が発現した.治療のため,低アルブミン血症にはヒトアルブミン製剤,貧血には赤血球輸血，低カリウム血症にはカリウム製剤，低マグネシウム血症にはマグネシウム製剤が投与された.

4 日目　　非重篤な有害事象である低血糖が発現した．治療のため glucose が投与された．同日，低血糖は回復した.

6 日目　　非重篤な有害事象である低カルシウム血症が発現した．治療のため calcium with magnesium/vitamin D not otherwise specified (NOS) が投与された.

7 日目　　非重篤な有害事象である肺結核が発現した．治療のため ethambutol with isoniazid/rifampicin 及び kombipak ii が投与された.

10 日目　　非重篤な有害事象である低血糖が発現した．治療のため glucose が投与された．同日，低血糖は回復した.

15 日目	非重篤な有害事象である尿路感染が発現した．同日，低カリウム血症，低カルシウム血症，低マグネシウム血症及び貧血は回復した．
21 日目	非重篤な有害事象である低ナトリウム血症が発現した．治療のため sodium chloride 及び tolvaptan が投与された．
26 日目	非重篤な有害事象である褥瘡性潰瘍 (左踵及び仙骨部) が発現した．治療のため fusidic acid が投与された．
29 日目	非重篤有害事象である低カリウム血症が発現した．治療のためカリウム製剤が投与された．低ナトリウム血症は回復した．
32 日目	非重篤な有害事象である低血糖が発現した．治療のため glucose が投与された．同日，低血糖は回復した．
33 日目	低カリウム血症は回復した．
40 日目	非重篤な有害事象である低ナトリウム血症及び上部消化管出血が発現した．治療のため，低ナトリウム血症には sodium chloride 及び tolvaptan，上部消化管出血には domperidone with pantoprazole が投与された．
41 日目	上部消化管出血は回復した．
42 日目	非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．

これらの事象に対して，治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，低アルブミン血症，貧血，低カリウム血症 (発現日：3 日目)，低マグネシウム血症，低血糖 (発現日：4 日目)，低カルシウム血症，肺結核，低血糖 (発現日：10 日目)，尿路感染，低ナトリウム血症 (発現日：21 日目)，褥瘡性潰瘍 (左踵及び仙骨部)，低カリウム血症 (発現日：29 日目)，低血糖 (発現日：32 日目)，低ナトリウム血症 (発現日：40 日目)，上部消化管出血及びトランスアミナーゼ上昇の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．

<u>重篤な有害事象</u>

14 日目	治験薬の最終投与を開始した (投与終了時刻は 15 日目 [redacted] 時 [redacted] 分)．
15 日目	被験者は重篤な有害事象であるトランスアミナーゼ上昇を発現した．臨床検査結果は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) は基準値上限の 5 倍超 (基準値 15～37 U/L)，プロトロンビン時間国際標準化比 (PT-INR) は基準値上限の 1.5 倍 (基準値 1.0) 超であった．腹部及び骨盤超音波検査では，びまん性肝実質疾患，無石胆嚢炎，びまん性腎実質疾患及び総胆管の拡張が認められた．治療のため essentiale が投与された．治験薬の用量変更はなかった．
17 日目	臨床検査結果は，AST 77 U/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 213.66 U/L (基準値 12～78 U/L)，総ビリルビン 15 µmol/L (基準値 3～17 µmol/L) 及び PT-INR1.20 であった．胃腸病専門医は，被験者は慢性肝疾患に加え，薬物性肝障害を発現していると診断した．
26 日目	被験者は重篤な有害事象である糖尿病性足病変と診断された．治療のため cefipime 及び levofloxacin が投与された．
29 日目	トランスアミナーゼ上昇は回復した．
40 日目	呼吸困難及び酸素飽和度低下が発現した．気管切開チューブからコーヒー残渣様の物質及び食物片が吸引された．被験者は無反応 (GCS 3) で，血圧 0 及び心拍数 0 であった．蘇生法として心マッサージが実施され，epinephrine が投与された．被験者は速やかに蘇生し，人工呼吸器が装着され，血圧維持のため強心薬が投与された．治療のため imipinem 及び metrodinazole も投与された．重篤な有害事象である誤嚥性肺炎，呼吸不全及び心肺停止が報告された．
43 日目	[redacted] 時 [redacted] 分に，被験者は 2 度目の重篤な有害事象である心肺停止を発現した．被験者は無反応であり，バイタルサインは認められなかった．心電図波形は心静止であった．被験者の親族は蘇生措置を拒否した．同日，被験者は心肺停止により死亡した．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，トランスアミナーゼ上昇の重症度は中等度，治験薬との関連性ありと判断し，糖尿病性足病変の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
また，治験責任医師は，誤嚥性肺炎，呼吸不全及び心肺停止 (発現日：40 日目) の重症度は高度，試験治療との関連性はないと判断し，心肺停止 (発現日：43 日目) 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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．いずれの事象も治験薬の投与終了後に発現した．
トランスアミナーゼ上昇は，抗結核薬 kombipak ii (isoniazid，rifampicin，pyrazinamide，ethambutol) の投与及び基礎疾患である肝疾患の病歴があることから，別の原因が示唆される．糖尿病性足病変は，糖尿病の病歴と神経学的状態により寝たきりの状態にあり，床擦れを発現するリスクがあったことにより説明可能である．呼吸不全は誤嚥性肺炎によるものである．死亡に至った心肺停止は，寝たきりの被験者での糖尿病及び慢性疾患という基礎リスク要因により説明可能である．
被験者は 43 日目に死亡し，死因は心肺停止であった．

AEs = adverse events, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, GCS = glasgow coma score, HCABP = healthcare-associated bacterial pneumonia, NOS = not otherwise specified, PT = preferred term, PT-INR = prothrombin time international normalized ratio, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID：[redacted]						
Diagnosis: VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] Asian 5	VT: pulmonary embolism PT: 肺塞栓症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 5 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
[併用薬・併用療法]* acetylsalicylic acid, atorvastatin, metformin, pip/tazo (piperacillin/tazobactam)						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] None						
[病歴] 合併：慢性閉塞性肺疾患，糖尿病，高血圧 既往：脳梗塞，肺炎						
[経過] 3 日前　脳梗塞の既往を有し，慢性閉塞性肺疾患，糖尿病及び高血圧の病歴を有する 6[redacted] 歳アジア人男性が VABP と診断された． 投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた． 時期不明　被験者は突発的な血圧低下に伴う呼吸困難を発現した． 5 日目　被験者は重篤な有害事象である肺塞栓症を発現した．治験薬の用量変更はなかった．同日[redacted]時[redacted]分に，被験者は心停止を発現した．本事象は継続中の重篤な有害事象の一部であり，新たな事象とは考えられなかった．血液検査の結果，トロポニン値の上昇 (28.10，単位及び基準値は不明) が認められた．治療のため強心薬が投与された．[redacted]時[redacted]分頃に，被験者は 2 度目の心停止を発現し，死亡した．死亡診断書によると，直接的死因は肺塞栓症であり，呼吸困難の発現から死亡までの時間は 2～3 時間であった．剖検は実施されなかった．治験薬の最終投与は 5 日目であった．						
[担当医師コメント] 治験責任医師は，肺塞栓症の重症度は高度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．肺塞栓症は盲検下での治験薬の投与開始 5 日目に発現した．高齢の本被験者は寝たきりの状態であり，脳血管疾患の基礎疾患を有していたことにより説明可能である．被験者は 5 日目に死亡し，死因は肺塞栓症であった．						

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] Asian 15	VT: Acute Myocardial infarction PT: 急性心筋梗塞 SOC: 心臓障害	15 16 2	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	
	VT: Acute gastroenteritis PT: 胃腸炎 SOC: 感染症および寄生虫症	4 7 4	No/ / Yes	MILD/ 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 10 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
		14	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Bleeding from tracheostomy site PT: 処置後出血 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	3 3 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Chest discomfort PT: 胸部不快感 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: Chest pain PT: 胸痛 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	5 5 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	4 6 3	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
		9 11 3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Pyuria and hematuria PT: 尿検査異常 SOC: 臨床検査	14	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Tapered urine output PT: 尿量減少 SOC: 臨床検査	14	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	

	VT: chest pain PT: 胸痛 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	8 10 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, enoxaparin, furosemide, hexetidine, hydrocortisone, ipratropium with salbutamol, levofloxacin, omeprazole, pantoprazole, piperacillin with tazobactam, potassium, povidone-iodine, propranolol

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

norepinephrine (acute myocardial infarction), potassium (hypokalemia), racecadotril (acute gastroenteritis), tramadol (chest pain), tranexamic acid (bleeding from tracheostomy site)

[病歴]

合併：低カリウム血症，頚部腫瘤，頻脈，腫瘍切除

既往：急性呼吸不全，貧血，肺結核，気管切開

[経過]

24 日前　頚部腫瘤，腫瘍切除，呼吸不全，貧血，肺結核，気管切開及び肺転移の病歴を有する 7[redacted] 歳アジア人女性が VABP と診断された．

1 日前　被験者は同意文書に署名した．

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．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～9 日目に投与された．

3，4，5，7，8 及び 9 日目　被験者は 3 日目に処置後出血，4 日目に低カリウム血症及び胃腸炎，5 日目に胸痛，7 日目に胸部不快感，8 日目に胸痛，9 日目に貧血及び低カリウム血症を発現した．これらの事象はいずれも非重篤であった．そのうち処置後出血，低カリウム血症 (2 件)，胃腸炎，胸痛 (2 件) に対し，それぞれ tranexamic acid, カリウム製剤, racecadotril, tramadol, furosemide が投与された．処置後出血は 3 日目，低カリウム血症 (4 日目) は 6 日目，胃腸炎は 7 日目，胸痛 (5 日目) は 5 日目，胸部不快感は 7 日目，胸痛 (8 日目) は 10 日目，貧血は 10 日目及び低カリウム血症 (9 日目) は 11 日目に回復した．治験責任医師は，低カリウム血症 (4 日目) の重症度は高度，貧血及び低カリウム血症 (9 日目) の重症度は中等度，処置後出血，胃腸炎，胸痛 (2 件) 及び胸部不快感の重症度は軽度と判断した．これらの事象は治験薬との関連性はないと判断された．

14 日目　心電図 (ECG) により前壁虚血及び ST 低下が認められた．その間，被験者には胸痛や狭心症に相当する症状は認められなかった．全血球計算により血小板減少症を伴う貧血が示された．非重篤な有害事象である貧血，尿検査異常及び尿量減少が報告された．治験責任医師は，貧血及び尿量減少の重症度は中等度，尿検査異常の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．

15 日目　進行性虚血性病変が認められた．重篤な有害事象である急性心筋梗塞が報告された．治療として norepinephrine が投与された．同日，治験薬投与を中止した．

16 日目　被験者は心肺停止を発現した．被験者の親族はすべての投薬を中止し，更なる臨床検査を行わないことを決め，蘇生処置拒否文書に署名した．記録された最後の ECG から極度の ST 部分低下が認められた．同日 [redacted] 時 [redacted] 分頃，被験者は急性心筋梗塞により死亡した．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]

因果関係について，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．急性心筋梗塞は盲検下での治療の投与開始 15 日目に発現した．スクリーニング時の被験者のベースラインの ECG から洞性頻脈及び非特異的 ST－T 波変化が判明した．高齢の本被験者には継続中の低カリウム血症及び急性呼吸不全の病歴があることから，別の原因が示唆される．被験者は 16 日目に急性心筋梗塞により死亡した．

AEs = adverse events, ECG = electrocardiogram, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] Asian 8	VT: Bleeding from tracheostomy PT: 処置後出血 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Hyperglycemia PT: 高血糖 SOC: 代謝および栄養障害	1 1 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
		5 5 1	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	7	No/ / Yes	MODERATE/ 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	2 3 2	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	7	No/ / Yes	MILD/ 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	8 8 1	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: Uppergastrointestinal bleeding PT: 上部消化管出血 SOC: 胃腸障害	8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, azithromycin, ipratropium with salbutamol, omeprazole, piperacillin with tazobactam, salbutamol						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] glucose injection (hypoglycemia), insulin (hyperkalemia), insulin glargine (hyperglycemia), omeprazole (upper gastrointestinal bleeding)						
[病歴] 合併：急性呼吸不全 既往：脳血管障害，高カリウム血症，肺炎，肺結核，上部消化管出血						

[経過]	
9 日前	市中肺炎，肺結核，上部消化管出血，高カリウム血症，脳血管障害及び急性呼吸不全の病歴を有する 7[redacted] 歳アジア人男性が VABP と診断された．
1 日前	被験者は同意文書に署名した．被験者は非重篤な有害事象である貧血を発現した．貧血は 2 日目に回復した．治験責任医師は，貧血の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
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．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～8 日目に投与された．被験者は非重篤な有害事象である高血糖を発現し，insulin glargine による治療が行われた．高血糖は同日回復した．治験責任医師は，高血糖の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
2，5，7 日目	被験者は 2 日目に低血糖，5 日目に高血糖，7 日目に高カリウム血症及び低ナトリウム血症を発現した．これらの事象はすべて非重篤であった．そのうち高血糖，低血糖及び高カリウム血症に対してはそれぞれ insulin glargine，glucose injection，insulin による治療が行われた．低血糖は 3 日目，高血糖は 5 日目に回復した．治験責任医師は，高カリウム血症の重症度は中等度，その他の有害事象の重症度は軽度と判断した．これらの事象は治験薬との関連性はないと判断された．
8 日目	[redacted] 時 [redacted] 分頃，被験者は非重篤な有害事象である上部消化管出血 (経鼻胃管によるコーヒー残渣様出血) 及び処置後出血 (気管切開後の出血) を発現した．同日，血液検査でヘモグロビンの 11.24 g/dL から 9 g/dL への減少が認められた．上部消化管出血はおそらくストレス誘発性であったが，気管切開後の出血は吸引によるものであった．気管切開部位の包帯による手当後は気管切開部位の出血の再発はなかった．治験責任医師は，これらの有害事象の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．同日 (8 日目)，被験者は norepinephrine 投与にもかかわらず，持続的に低血圧 (80/50 mmHg) であり，頻脈を呈していた．全血球計算の結果，白血球増加症及び血小板減少症が認められた．重篤な有害事象である敗血症性ショック (菌血症及び VABP による) が報告された．菌血症はスクリーニング時のカンジダ陽性の血液培養結果に基づくものであった．[redacted] 時 [redacted] 分頃，被験者は心拍数及び血圧が認められず，無反応であった．二次救命処置が開始された．蘇生処置にもかかわらず，被験者は [redacted] 時 [redacted] 分に死亡した．剖検は実施されなかった．死亡診断書によると，直接的死因は敗血症性ショック，間接的死因はカンジダ菌血症であり，根本原因は VABP であった． 治験薬の最終投与は 8 日目であった．同日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，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．敗血症性ショックの事象は盲検下での治療の投与開始 8 日目に発現した．敗血症性ショックは菌血症及び VABP によるものであった．本被験者は 8 日目に死亡した．直接的死因は敗血症性ショックであった．	

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] Asian 11	VT: Acute on top of subacute, progressive subarachnoid hemorrhage PT: くも膜下出血 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	11 15 5	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: Acute respiratory failure secondary to central cause secondary to acute on top of subacute subarachnoid hemorrhage PT: 急性呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 15 5	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, ambroxol, amlodipine, chlorhexidine, diazepam, diphenhydramine, levetiracetam, nimodipine, omeprazole, paracetamol, telmisartan, tramadol						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] None						
[病歴] 合併：高血糖，高血圧，くも膜下出血，尿路感染 既往：高血圧緊急症						
[経過] 5 日前 投与開始日（1 日目） 11 日目 15 日目	高血圧，高血圧緊急症，くも膜下出血，高血糖及び尿路感染の病歴を有する 5[redacted] 歳アジア人男性が HABP と診断された． 被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 2～11 日目に投与された． 被験者は意識の低下を伴う低血圧を発現した．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は突然大声で助けを求め，全身性強直性間代性発作を発現した．50%までの酸素飽和度低下が認められた．その後被験者は挿管され，機械的換気を受けた．norepinephrine 点滴が開始された．頭蓋内コンピュータ断層撮影が実施され，左前頭溝，右大脳溝及び右側副裂に見られた急性ないし亜急性くも膜下出血の所見の悪化が認められた．同日，重篤な有害事象であるくも膜下出血及び急性呼吸不全が報告された．治験薬の用量変更はなかった．被験者の家族は被験者の状態を知らされ，蘇生処置拒否文書に署名し，すべての強心薬を最後まで使用した時点で治療を終了することを決定した．治験薬の最終投与は 11 日目であった． [redacted] 時 [redacted] 分頃，すべての強心薬の使用が終了した．更なる薬剤は投与されず，被験者は [redacted] 時 [redacted] 分に死亡した．被験者は重篤な有害事象である急性くも膜下出血，及びそれに続発した急性呼吸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，急性呼吸不全及びくも膜下出血の重症度は高度，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．くも膜下出血及び急性呼吸不全の事象は盲検下での治療の最終投与同日に発現した．これらの事象の主要原因は，被験者の当初の入院理由であるくも膜下出血及び高血圧緊急症であった．被験者は亜急性から急性に経過した進行性くも膜下出血から回復せず，主要原因に続発した急性くも膜下出血及び急性呼吸不全により 15 日目に死亡した．						

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HCABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] Asian 4	VT: Acute respiratory distress syndrome PT: 急性呼吸窮迫症候群 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 4 3	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	
	VT: pneumothorax PT: 気胸 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	

[併用薬・併用療法]*

albumin human, chloramphenicol, cisatracurium, fentanyl, furosemide, heparin, insulin, levofloxacin, midazolam, norepinephrine, pantoprazole, potassium, smofkabIVen perifer, sodium bicarbonate

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

epinephrine (acute respiratory distress syndrome), sodium bicarbonate (acute respiratory distress syndrome)

[病歴]

合併：急性腎障害，急性呼吸不全，糖尿病性ケトアシドーシス，敗血症，２型糖尿病，上部消化管出血

既往：なし

[経過]

2 日前　急性腎障害，急性呼吸不全，糖尿病性ケトアシドーシス，敗血症，２型糖尿病及び上部消化管出血の病歴を有する 6[redacted] 歳アジア人男性が VABP と診断された．被験者は同日に両側性肺炎を発現した (継続中).

1 日前　被験者はヒトアルブミン製剤の投与を受けた (継続中).

投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，同日セフィデロコル群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～4 日目 (投与期間 4 日) に静脈内投与された．1 日目に chloramphenicol 投与が開始され，継続された．

1 日目に急性腎不全が悪化し (非重篤と判断された)，高度の代謝性アシドーシス (非重篤と判断された) を併発し，その後 CVVH (持続的静脈静脈血液濾過) が開始された．胸部 X 線検査で両側下肺野の浸潤影が認められ，高度の低酸素血症も報告された．

2 日目　VABP が急性呼吸窮迫症候群に悪化した疑いがあるため，人工呼吸器の設定をより高い呼気終末陽圧 (PEEP) に調整した．被験者は急性呼吸窮迫症候群に対して sodium bicarbonate の投与を受けた．

3 日目　被験者は非重篤な有害事象である右気胸を発現し，胸腔チューブが挿入された．胸腔チューブ挿入後の胸部 X 線検査で肺拡張が認められたが，両側の浸潤影の悪化が認められた．治験責任医師は，被験者は持続的な低酸素血症状態にあると報告した．治験責任医師により報告されたパルスオキシメトリーの結果は 75%～75.5%，二酸化炭素分圧は 72 mmHg，pH は 7.112 であった．

4 日目　被験者は急性呼吸窮迫症候群の治療として epinephrine，sodium bicarbonate の投与を受けた．同日 [redacted] 時 [redacted] 分に，被験者は不応性の低酸素血症により死亡した．急性呼吸窮迫症候群の転帰は死亡と報告された．剖検は実施されなかった．

治験薬の投与は重篤な急性呼吸窮迫症候群のために中止された．

[担当医師コメント]

治験責任医師は，急性呼吸窮迫症候群の重症度は高度，気胸の重症度は中等度，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．急性呼吸窮迫症候群の事象は治験薬の投与開始 2 日目に発現した．高齢の本被験者には糖尿病，敗血症を伴う両側性肺炎，及び急性呼吸不全の基礎疾患があることから別の原因が示唆されると考えられる．本被験者は 4 日目に死亡し，死因は急性呼吸窮迫症候群であった．

AEs = adverse events, CVVH = continuous veno-venous hemofiltration, HCABP = healthcare-associated bacterial pneumonia, PEEP = positive end-expiratory pressure, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 9[redacted] Asian 16	VT: Atrophic Gastritis PT: 慢性胃炎 SOC: 胃腸障害	14	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Heart failure with pulmonary edema PT: 心不全 SOC: 心臓障害	16 16 1	Yes/ 1, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: bradycardia PT: 徐脈 SOC: 心臓障害	2 2 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: hypotension PT: 低血圧 SOC: 血管障害	2 2 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: severe pneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	16 16 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: thrombocytopenia PT: 血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	14 16 3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, albumin human, amantadine, amlodipine, atropine, bestase forte, bisacodyl, bisoprolol, bromhexine, calcium, carvedilol, ceftazidime, codeine, dexmedetomidine, diltiazem, famotidine, fentanyl, fluticasone, furosemide, ipratropium, labetalol, levofloxacin, madopar, magnesium oxide, metoclopramide, micafungin, midazolam, neomycin, nicardipine, pantoprazole, potassium, propofol, quetiapine, salmeterol, sennoside a+b, sodium bicarbonate, sodium phosphate, terbutaline, tyrothricin, valsartan

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

epinephrine (bradycardia, hypotension), epinephrine (respiratory failure), epinephrine (respiratory failure, severe pneumonia), ipratropium (respiratory failure), methylprednisolone (respiratory failure), methylprednisolone (respiratory failure, severe pneumonia), norepinephrine (respiratory failure)

[病歴]

合併：良性前立腺肥大症，慢性腎臓病，胃炎，痛風性関節炎，高血圧，高血圧性心疾患，高尿酸血症，イレウス，パーキンソン病，硬膜下滲出液，硬膜下血腫

既往：なし

[経過]

19 日前　9[redacted] 歳男性が外傷性脳損傷により入院し，外傷性左前側頭部硬膜下血腫と診断された．右側筋力低下及び言語障害の症状とともに硬膜下血腫の悪化が認められたため，11 日前に穿頭ドレナージによる外科的血腫除去を行った．被験者は術後治療及び全身状態の安定化のため集中治療室 (ICU) に入った．

7 日前　被験者は HABP と診断された．同日に被験者は一般病棟に移された．

5 日前　脳室ドレーン (EVD) が除去された．

1 日前　被験者が同意文書に署名した．

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．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で

	1～5 日目及び 15～16 日目に投与された．被験者は治験薬の初回投与前に呼吸不全を発現した．呼吸不全及び両側性肺炎の悪化が認められたため，非再呼吸式マスクによる酸素吸入を開始し，更なる治療のため被験者は ICU に移された．被験者は呼吸不全の治療として epinephrine，ipratropium，methylprednisolone，norepinephrine の投与を受けた．
2 日目	被験者は中心静脈カテーテル挿入中に非重篤な有害事象である低血圧及び徐脈を発現したが，被験者の状態は安定していた．これらの事象は同日，救急処置後に回復した．被験者は抗生剤投与を継続した．治験責任医師は，徐脈及び低血圧の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
14 日目	被験者は非重篤な有害事象である慢性胃炎及び血小板減少症を発現した．
16 日目	血小板減少症は回復した．慢性胃炎の重症度は軽度，血小板減少症の重症度は中等度であった．これらの事象による治験薬の用量変更はなかった．慢性胃炎は回復しなかった．治験責任医師は，これらの事象は治験薬との関連性はないと判断した． 16 日目に被験者は重篤な有害事象である高度の肺炎及び心不全を発現した．これらの事象による治験薬の用量変更はなかった．被験者は epinephrine，methylprednisolone の投与を受けた．同日 [redacted] 時 [redacted] 分，被験者は敗血症性ショック，高度の肺炎，及び呼吸不全により死亡した． 治験薬の最終投与は 16 日目であった．同日，肺水腫を伴う心不全，呼吸不全及び高度の肺炎により死亡した時点で被験者は治験を中止したと判断された．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，呼吸不全，心不全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] 呼吸不全の事象の因果関係については，本事象が治験薬の初回投与前に発現したことから，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 心不全及び肺炎の事象は盲検下での治験薬の投与開始 16 日目に発現した．因果関係については，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．治験薬投与との因果関係を示唆する合理的な可能性は認められなかった．高齢の本被験者には高血圧，高血圧性心疾患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 16 日目に死亡し，死因は呼吸不全，心不全及び肺炎であった．	

AEs = adverse events, EVD = external ventricular drain, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, ICU = intensive care unit, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 15	VT: Mild fungal sepsis (positiv haemocultura) No other signs as high fever, high WBC) PT: 真菌性敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	29 29 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Progressed respiratory failure due to pseudomonas pneumonia PT: 呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	23	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: SUSPECTED CLOSTRIDIUM DIFFICILE 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	40	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / UNKNOWN	
	VT: Sepsis PT: 敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	40 40 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: elevated Serum amylase level PT: アミラーゼ増加 SOC: 臨床検査	5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, albumin human, amikacin, bisoprolol, blood transfusion, auxiliary products, ciprofloxacin, clarithromycin, clonidine, colistin, digoxin, fentanyl, furosemide, imipenem, lactulose, metamizole, metoclopramide, metoprolol, midazolam, nadroparin, neodolpasse, neostigmine, pantoprazole, paracetamol, spektramox, spironolactone, theophylline, tramadol, urapidil						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] albumin human (hypotension), anidulafungin (mild fungal sepsis [positive haemocultura] no other signs as high fever, high white blood cell [WBC]), colistin (progressed respiratory failure due to pseudomonas pneumonia), epinephrine (sepsis), metronidazole (suspected *Clostridium difficile* infection)						
[病歴] 合併：アルコール症，貧血，関節炎，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，腎結石症，腎症，呼吸不全，右室不全 既往：低血圧						

[経過]	
14 日前	慢性閉塞性肺疾患の病歴を有する 6[redacted] 歳白人男性が 14 日前から入院し，1 日前に肺炎のため集中治療室 (ICU) に移された．入院後間もなく，被験者は意思疎通不能を含む昏睡状態のため呼吸器病棟から ICU に移された．頻脈，呼吸数増加，呼吸困難及び先端チアノーゼが認められた．被験者は直ちに挿管され，機械的換気を受けた．複合的な集中治療にもかかわらず腎機能が著しく低下し，肺炎は両側性となった．
1 日前	被験者は HABP と診断された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，同日セフィデロコル群に無作為割付けされた．非重篤な有害事象である低血圧が認められ，同日回復した．
2 日目	12 時間間隔でリネゾリド 600 mg の静脈内投与が開始された．
4 日目	被験者は methicillin 感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA) 菌血症と診断された．
5 日目	被験者は非重篤な事象であるアミラーゼ増加を発現し，本事象は死亡の時点で継続していた．
7 日目	血液培養はコアグラーゼ陰性 *Staphylococci* 陽性であったが，これは雑菌混入と判断された．
12 日目及び 14 日目	被験者は貧血のため輸血を受けた．
15 日目	治験薬の投与を終了した．治験責任医師は，アミラーゼ増加及び真菌性敗血症の重症度は中等度と判断した．いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断された．
23 日目	被験者は重篤な有害事象である呼吸不全を発現した．被験者は挿管され，間欠的陽圧換気を受けた．気道吸引検体が *Pseudomonas aeruginosa* 陽性であったため，colistin，amikacin，ciprofloxacin，levofloxacin の投与が開始された．被験者の状態は安定と報告されたが，28 日目に被験者が気管切開を受けたことが報告された．
29 日目	被験者は血液培養後に，非重篤な事象である軽度の真菌性敗血症と診断され，anidulafungin による薬物治療を受けた．同日真菌性敗血症は回復したと報告された．
40 日目	被験者は午前中に高熱，血中炎症マーカーの上昇及び血行動態不安定を呈し，重篤な有害事象である敗血症と診断された．同日，被験者は非重篤な事象である軽度のクロストリジウム・ディフィシレ感染を発現し，metronidazole の投与を受けた．治験責任医師は，敗血症の根本原因は *Pseudomonas aeruginosa* 感染であると報告した．被験者は深刻な状態のままであった．機械的換気を終了した．多量の気道分泌物が認められ，気管支の炎症により治癒過程が妨害された．胸部コンピュータ断層撮影により，特に左肺の肺門周囲部に数個の化膿領域が認められた． 被験者は合計 39 日間 ICU で治療を受けた．気管支鏡検査で気道内腔の高度炎症が認められ，ほぼ抑制不能の多量の化膿性分泌物を伴っていた．被験者の全身状態はさらに悪化し，アネルギー性敗血症の臨床像を呈していた．40 日目[redacted] 時[redacted] 分，被験者は死亡した．剖検が実施された．死体解剖報告書によれば，直接的死因は多臓器不全を伴う敗血症であった．被験者は死亡により 40 日目に治験を終了したとみなされた．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症及び呼吸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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 呼吸不全は試験治療の最終投与 8 日後に発現した．被験者には継続中の呼吸不全及び緑膿菌性肺炎があったことから，別の原因が示唆される． 転帰死亡の敗血症は試験治療の最終投与 25 日後に発現し，潜在的な *Pseudomonas aeruginosa* 感染に起因する可能性がある． 本被験者は 40 日目に死亡した．報告された死因は敗血症であった．	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, ICU = intensive care unit, MSSA = methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, 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 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 (有害事象のためだけに使用さ

れた場合は除く).
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HCABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 14	VT: sudden death PT: 突然死 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	23 23 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: ventricular ectopic beats PT: 心室性期外収縮 SOC: 心臓障害	14 14 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, amiodarone, ceftriaxone, compound sodium chloride, enoxaparin, flebobag ring lact, fluconazole, ipidacrine, midazolam, nystatin, omeprazole, ranitidine, salbutamol, tianeptine, torasemide						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] amiodarone (ventricular ectopic beats)						
[病歴] 合併：食道癌，統合失調症 既往：なし						
[経過] 1 日前　(肝における遠隔転移性病変を伴う) 食道癌の病歴を有する 6[redacted] 歳白人男性が HCABP と診断された． 投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，同日セフィデロコル群に無作為割付けされた．HCABP に対するリネゾリド 600 mg 12 時間間隔の静脈内投与が 1 日目に開始された． 被験者は試験治療の全コースを受け，被験者の臨床状態は改善した． 14 日目　治験薬の最終投与は 14 日目であった．被験者は非重篤な有害事象である心室性期外収縮を発現し，amiodarone の投与を受けた．心室性期外収縮は発現日と同日に回復した．治験責任医師は，心室性期外収縮の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した． 21 日目　被験者は院内の内科病棟に移され，そこで状態が急速に悪化した． 23 日目　被験者は重篤な有害事象である突然死を発現した (治験薬投与終了 9 日後)．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．被験者は 23 日目に突然死により死亡し，同日死亡により治験を終了したと判断された．						
[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] 突然死の事象は盲検下での試験治療の最終投与 9 日後に発現した．因果関係については，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．高齢の本被験者は 23 日目 (最終投与 9 日後) に死亡した．本報告の時点で死因は不明であった．						

AEs = adverse events, HCABP = healthcare-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用さ

れた場合は除く).
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] White 4	VT: Stroke PT: 脳血管発作 SOC: 神経系障害	4 4 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*
ambroxol, bisoprolol, blood, calf, deprot., lmw portion, ceftriaxone, ciprofloxacin, dalteparin, norfloxacin, ranitidine, salbutamol, spironolactone

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
None

[病歴]
合併：心房細動，うっ血性心不全，脳動脈硬化症，高血圧，虚血性心筋症
既往：なし

[経過]

9 日前	高血圧，心房細動，うっ血性心不全，虚血性心筋症及び脳動脈硬化症の病歴/合併症を有する 8[redacted] 歳白人男性が HABP と診断された．
1 日前	被験者は同意文書に署名した．
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．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～4 日目に投与された．
4 日目	被験者は重篤な有害事象である脳血管発作を発現した．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は突然錯乱し，続いて意識消失及びクスマウル呼吸を発現した．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は神経科医の診察を受け，脳血管発作と診断された．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は死亡した．本事象により治験薬の投与は中止された．本事象は治験の終了時点で継続していた．治験責任医師は死因を脳血管発作と報告した． 剖検は実施されず，死亡診断書は入手されなかった． 脳血管発作により治験薬の投与が中止されたため，治験薬の最終投与は 4 日目であった． 被験者は脳血管発作により死亡した．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，脳血管発作の重症度は高度，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．脳血管発作は盲検下での治療の投与開始 4 日目に発現しており，高齢の本被験者が有していた脳動脈硬化症及び心房細動の基礎疾患により説明可能である．本被験者は 4 日目に死亡した．報告された死因は脳血管発作であった．

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

メロペネム群

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HCABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 5[redacted] White 9	VT: Acute Blood loss Anemia PT: 出血性貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	13 35 23	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Acute Cholecystitis PT: 急性胆嚢炎 SOC: 肝胆道系障害	4 7 4	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: GI bleed at colectomy anastomosis. PT: 胃腸出血 SOC: 胃腸障害	13	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Hyperglycemia PT: 高血糖 SOC: 代謝および栄養障害	3 7 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypertension PT: 高血圧 SOC: 血管障害	17 17 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Increased bilirubin PT: 血中ビリルビン増加 SOC: 臨床検査	4 16 13	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Intermittent Elevated Alkaline Phosphotase PT: 血中アルカリホスファターゼ増加 SOC: 臨床検査	3 34 32	No/ / Yes	MODERATE/ 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	18 35 18	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Intermittent Sepsis-fever PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	26 28 3	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	17	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: Intermittent thrombocytopenia possibly related to study drug PT: 血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	3 31 29	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Leukocytosis secondary to sepsis PT: 白血球増加症 SOC: 血液およびリンパ系障害	23 33 11	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Low MAP (Mean Arterial Pressure) PT: 平均動脈圧低下 SOC: 臨床検査	2 30 29	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Necrotizing Pneumonia PT: 壊死性肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	18 36 19	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL
VT: Renal tubular Acidosis PT: 腎尿細管性アシドーシス SOC: 腎および尿路障害	3 20 18	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Worsening bilateral pleural effusions PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: Worsening pulmonary embolism PT: 肺塞栓症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: acute metabolic encephalopathy PT: 代謝性脳症 SOC: 神経系障害	6	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: bilateral Lower extremity edema PT: 末梢性浮腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	2 35 34	No/ / Yes	MODERATE/ 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	1 7 7	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	5 28 24	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
VT: worsening Coagulopathy: Increased PT/INR PT: 凝血異常 SOC: 血液およびリンパ系障害	4 4 1	Yes/ 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/IN INFUSION RESOLVED	KCENTRA PROTHROMB

[併用薬・併用療法]*

albumin human, alprazolam, alteplase, amiodarone, barium, calcium chloride, calcium gluconate, cefazolin sodium with glucose, cefepime, ceftriaxone, cefuroxime, chlorhexidine, colestyramine, dexmedetomidine, dextrose in lactated ringer's, heparin, hydrocortisone, hydromorphone, iohexol, ipratropium, izolen s, levosalbutamol, lidocaine, lomotil, loperamide, loratadine, lorazepam, magnesium sulfate, melatonin, mesalazine, metronidazole, midazolam, modafinil, movicol, nicotine, norepinephrine, omeprazole, ondansetron, osmotan, oxycodone, pantoprazole, paracetamol, plantago ovata, plantago psyllium, polyvinyl alcohol, potassium, potassium phosphate dibasic, propofol, quetiapine, ramelteon, rifaximin, *Saccharomyces boulardii*, salbutamol, sodium bicarbonate, sodium chloride, sucralfate, suxamethonium, vancomycin, vasopressin, vigran

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

cefepime (necrotizing pneumonia), fentanyl (acute cholecystitis), insulin lispro (hyperglycemia), insulin lispro (protein calorie malnutrition, hyperglycemia), norepinephrine (hypotension, low mean arterial pressure [MAP]), ocplex (intermittent thrombocytopenia possibly related to study drug), ocplex (intermittent thrombocytopenia possibly related to study drug, worsening coagulopathy: increased prothrombin time [PT]/international normalized ratio [INR]), osmotan (atrial fibrillation, intermittent hypokalemia), phytomenadione (GI bleed at colectomy anastomosis.), pip/tazo (necrotizing pneumonia, leukocytosis secondary to sepsis), piperacillin with tazobactam (necrotizing pneumonia), plasma (GI bleed at colectomy anastomosis.), platelets (GI bleed at colectomy anastomosis.), potassium (intermittent hypokalemia), potassium (sepsis due to ischemic bowel., intermittent hypokalemia), potassium phosphate dibasic (intermittent hypokalemia), red blood cells (anemia, acute blood loss anemia), sodium bicarbonate (metabolic acidosis, renal tubular acidosis)

[病歴]

合併：腹痛，アシドーシス，急性腎障害，急性呼吸不全，貧血，不安，関節炎，腹水，心房細動，バレット食道，双極性障害，カンジダ感染，慢性閉塞性肺疾患，凝血異常，大腸炎，虚血性大腸炎，下痢，腸憩室，嚥下障害，塞栓症，体液貯留，全身性浮腫，脂肪肝，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低血圧，低酸素症，腸切除，栄養障害，代謝性アシドーシス，壊死性大腸炎，胸水，呼吸不全，敗血症，敗血症性ショック，洞性頻脈，タバコ使用者，創離開

既往：急性心筋梗塞，アルコール乱用，クロストリジウム・ディフィシレ感染，脳症，低ナトリウム血症，子宮摘出，開腹，タバコ使用者

[経過]

1 日前　敗血症，虚血性大腸炎，重症の壊死性大腸炎及び 3 回の試験開腹の病歴を有する 5[redacted] 歳白人女性 (BMI: 29.198 kg/m^2) が，錯乱，頻呼吸，敗血症，積極的蘇生及び HCABP のため集中治療室 (ICU) に入院した．被験者の ICU 入院は長期かつ複雑な経過であり治療に難渋し，肺炎による敗血症状態と考えられた．胸部コンピュータ断層撮影 (CT) で亜区域枝の肺塞栓症が認められ，heparin の投与が開始された．肺炎に対して広域抗生物質による治療が行われたが，治験登録時に広域抗生物質の使用は中止された．

投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリドは 2～9 日目に 12 時間間隔で 600 mg 投与された．被験者は左肺下葉の肺炎に続いて急性低酸素血症性呼吸不全を発現した．3 L の酸素投与後，二相性気道陽圧換気法が実施されたが，被験者は不安が生じてきたことからさらなる治療を拒否した．低酸素血症 (中等度) の治療には，入院期間を通じて酸素投与及び断続的な挿管を要した．被験者の状態の変化に応じて複数回の挿管と抜管を要した．1 日目の[redacted] 時[redacted] 分，間欠性の敗血症性ショックが発現し，腹腔内感染又は入院時点で継続していた肺炎に続発したと考えられた．治験責任医師は，間欠性の敗血症性ショック，肺炎及び腹腔内感染は治験薬の初回投与前に発現したと報告

	した．被験者は非重篤な有害事象である低ナトリウム血症を発現した．本事象は 7 日目に消失した．本事象による治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，本事象の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
2 日目	被験者は非重篤な有害事象である平均動脈圧低下及び末梢性浮腫を発現した．平均動脈圧低下に対して norepinephrine による治療が行われた．平均動脈圧低下は 30 日目及び末梢性浮腫は 35 日目に消失した．これらの事象による治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，平均動脈圧低下の重症度は軽度，末梢性浮腫の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
3 日目	被験者は非重篤な有害事象である高血糖，腎尿細管性アシドーシス，血小板減少症及び血中アルカリホスファターゼ増加を発現した．高血糖に対して insulin lispro，腎尿細管性アシドーシスに対して sodium bicarbonate 及び血小板減少症に対して ocplex (prothrombin complex) による治療が行われた．高血糖は 7 日目，腎尿細管性アシドーシスは 20 日目，血小板減少症は 31 日目，血中アルカリホスファターゼ増加は 34 日目に消失した．これらの事象による治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，高血糖の重症度は軽度，腎尿細管性アシドーシス，血小板減少症及び血中アルカリホスファターゼ増加の重症度は中等度，血小板減少症のみ治験薬との関連性はあると判断した．
4 日目	被験者は非重篤な有害事象である血中ビリルビン増加及び重篤な有害事象である急性胆嚢炎及び凝血異常を発現した．急性胆嚢炎及び凝血異常に対してそれぞれ fentanyl 及び ocplex による治療が行われた．治験薬の用量変更はなかった．凝血異常は同日，急性胆嚢炎は 7 日目に消失し，血中ビリルビン増加は 16 日目に消失した．これらの事象による治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，血中ビリルビン増加の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
5 日目	被験者は非重篤な有害事象である低リン酸血症を発現した．呼吸不全のため 2 度目の挿管が行われた．短期間に呼吸不全に至ったため原疾患である肺炎の進行によるものと考えられ，6 日目にかけて治験薬を投与し改善傾向を示した．低リン酸血症は 28 日目に消失した．低リン酸血症による治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，低リン酸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．
6 日目	被験者は重篤な有害事象である代謝性脳症を発現した．代謝性脳症は恐らく多因子の事象であり敗血症に関連していた．胸部手術による左葉切除は被験者にとってリスクが高いと考えられたため行われなかった．感染症の管理について診察が行われ，抗生物質が調整された．
9 日目	治験薬の最終投与が行われた．
13 日目	[redacted]時[redacted]分，血餅を伴う排便が認められた．これより前にも，同日に同様の症状が認められた．診察時に被験者は安定した腹痛を訴えたが，胸痛/息切れは否定した．収縮期血圧は 100 台半ばであり，また，軽度の頻脈 (90 台) が報告された．腹水に対して正中部に陰圧閉鎖療法の装置が装着されており，閉鎖状態及び漿液の排出は良好であった．重篤な有害事象である胃腸出血及び出血性貧血が報告された．Phytomenadione の投与，血漿製剤，血小板，及び赤血球の輸血が行われた．ヘモグロビンは，同日の輸血前は 7.1 g/dL，輸血後は 8.5 g/dL であった．
14 日目	夜間に黒色便が認められた．濃厚赤血球が 2 単位輸血され，ヘモグロビンが 6.4 g/dL から 9.0 g/dL に上昇した．
15 日目	ヘモグロビンが 8.3 g/dL に低下した．食道十二指腸鏡検査が実施されたが，胃及び十二指腸にイレウスに伴う大量の胆汁が認められたこと以外に著変はなかった．内視鏡を用いた直腸検査で直腸から鮮血が認められた．
16 日目	CT 血管造影法－肺塞栓検査及び CT 動脈性門脈造影法が実施され，大腸切除吻合部での消化管出血が認められた．虚血性腸疾患の評価のため，結腸内視鏡検査を 2 度実施した．抗凝固薬の投与を中止し Greenfield filter を留置した．CT 血管造影法で左肺の上葉及び下葉の葉枝に重篤な有害事象である肺塞栓症 (1 日目に胸部 CT 血管造影法を実施以来進行中) 及び胸水が認められた．胸腔穿刺，両側胸腔チューブ (10 フレンチ) 留置及び下大静脈フィルター留置が実施された．その後，被験者は ICU に再入室した．
17 日目	被験者は非重篤な有害事象である低体温及び高血圧を発現した．高血圧は同日消失した．これらの事象による治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，低体温及び高血圧の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
18 日目	被験者は非重篤な有害事象である低カリウム血症を発現した．低カリウム血症に対して osmotan，カリウム製剤及びリン酸 2 カリウム製剤による治療が行われた．低カリウム血症は 35 日目に消失した．これらの事象による治験薬の用量変更はなかった．CT で胃腸出血は認められず，胸部，腹部及び骨盤の CT で重篤な有害事象である左肺の壊死性肺炎が認め

	られた．Cefepime 及び piperacillin with tazobactam による治療が行われた．治験責任医師は，低カリウム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．
23 日目	被験者は非重篤な有害事象である白血球増加症を発現した. 本事象に対して piperacillin with tazobactam による治療が行われた．本事象は 33 日目に消失した．本事象による治験薬の用量変更はなかった．過去 24 時間で被験者の呼吸状態が悪化した．治験責任医師は，白血球増加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．
26 日目	被験者は非重篤な有害事象である発熱を発現した．本事象は 28 日目に消失した．本事象による治験薬の用量変更はなかった．気管支鏡検査が実施された．慢性下痢が継続しており，本事象については過去に精査され感染性の病因はなかった．胸部手術による左葉切除は被験者にとってリスクが高いと考えられた．被験者の状態は悪化した．以前実施した喀痰培養で *Escherichia coli* が検出されていた．被験者は直腸出血を繰返し，結腸内視鏡検査を再度実施したところ虚血性大腸炎が認められた．積極的治療にもかかわらず改善は最小限であった．被験者は治験薬の投与開始 1 日前に抜管された際に再挿管は希望しないと述べていた．被験者の全身状態の低下及び予後不良を考慮し，被験者とその家族は緩和医療を優先することを選択した．治験責任医師は，発熱の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
35 日目	ヘモグロビンは 7.6 g/dL，ヘマトクリットは 23.1%であった．同日，被験者は更なる治療に対する同意を撤回し，緩和ケアに移行した．被験者は本治験を終了した．
36 日目	被験者は 36 日目の夜に死亡した．死亡診断書によると，死因は壊死性肺炎及び腸の壊死であった．情報が提供されていないため，剖検実施の有無は不明である．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，凝血異常，代謝性脳症，肺塞栓症，胸水，出血性貧血及び壊死性肺炎の重症度は高度，急性胆嚢炎及び胃腸出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． 治験責任医師は，肺塞栓症及び胸水の原因は肺炎及び栄養障害と判断した．本被験者にうっ血性心不全又は肺水腫はみられなかった．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．凝血異常及び急性胆嚢炎は盲検下での治療開始 4 日目に発現した．代謝性脳症は盲検下での治療開始 6 日目に発現した．出血性貧血及び胃腸出血は盲検下での治療終了 4 日後に発現した．肺塞栓症及び胸水は盲検下での治療終了 7 日後に発現した．壊死性肺炎は盲検下での治療終了 9 日後に発現した．これらの事象は，本被験者が寝たきりの状態であり (人工呼吸器補助下にあったため) ，貧血，急性の失血，虚血性腸疾患による敗血症，急性呼吸不全，間欠性の敗血症性ショック，複数回の試験的開腹術，脳症及び凝血異常の基礎疾患を有することから説明可能である．被験者は 36 日目に死亡した．死亡診断書によると，死因は壊死性肺炎及び腸の壊死であった．	

AEs = adverse events, BMI = body mass index, CT = computed tomography, HCABP = healthcare-associated bacterial pneumonia, ICU = intensive care unit, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 17	VT: Acute exudative rhinosinusitis PT: 副鼻腔炎 SOC: 感染症および寄生虫症	14	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: Acute heart failure due to acute myocardial infarction. PT: 急性心不全 SOC: 心臓障害	17 17 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Cerebral edema due to subarachnoid hemorrhage after rupture of saccular aneurysm of cerebral vessels. PT: 脳浮腫 SOC: 神経系障害	17 17 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: lymphostasis PT: リンパうっ滞 SOC: 血管障害	16	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: secondary meningitis PT: 髄膜炎 SOC: 感染症および寄生虫症	3 13 11	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

ambroxol, bisoprolol, budesonide, diazepam, diphenhydramine, doxazosin, droperidol, enalapril, haemofiltrationsloesung hf 24, hetastarch, magnesium sulfate, metamizole, nimodipine, nutrients not otherwise specified [NOS], nutriflex lipid, omeprazole, pipecuronium, potassium, propofol, torasemide, unacid, urapidil

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

epinephrine (acute heart failure due to acute myocardial infarction)

[病歴]

合併：高血圧，くも膜下出血

既往：破裂性脳動脈瘤

[経過]

7 日前	高血圧の病歴を有する 6[redacted] 歳白人男性が両側中大脳動脈の破裂性脳動脈瘤及びくも膜下出血を発現した.
6 日前	被験者は動脈瘤修復及び頭蓋内圧センサー留置のための神経外科手術を受けた.
5 日前	被験者は気管切開を受けた.
1 日前	被験者は気管支鏡検査を受け，VABP と診断された.
投与開始日（1 日目）	被験者は同意文書に署名し，メロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリドは 1～12 日目に 12 時間間隔で 600 mg 投与された.
3 日目	微生物学的検査の結果，“脳脊髄液”は陰性で細菌叢の増殖は検出されなかった．同日，“脳脊髄液”の顕微鏡検査の結果から，重篤な有害事象である髄膜炎が確認された．好中球は 73%，単球は 6%及びリンパ球は 21%であった．治験薬の用量変更はなかった.
13 日目	“脳脊髄液”の顕微鏡検査でサイトーシスが 4200 から 1/10 に低下したことが認められた. 重篤な有害事象である髄膜炎は消失したと判断された.
14 日目	被験者は非重篤な有害事象である副鼻腔炎を発現した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，副鼻腔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.
16 日目	被験者は非重篤な有害事象であるリンパうっ滞を発現した．治験薬の用量変更はなかった.

17 日目	治験責任医師は，リンパうっ滞の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した． 被験者は心筋梗塞を発現し，トロポニン値は 123.2 ng/mL であった．被験者は重篤な有害事象である脳浮腫も発現し，本事象は脳血管の嚢状動脈瘤破裂後のくも膜下出血によるものであった．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は重篤な有害事象である呼吸停止を伴う急性心不全を発現した．ただちに蘇生処置が開始され，epinephrine が投与された．蘇生処置が 30 分間続けられたが奏効せず，心静止に至った．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は死亡した．死因は急性心筋梗塞による急性心不全及び脳浮腫であった．剖検が実施された．検案書，病理検査報告書及び中大脳動脈の嚢状動脈瘤破裂によるくも膜下出血 (左右半球の前頭葉，側頭葉，後頭葉) の病歴に基づき，急性心不全 (左室前壁の急性心筋梗塞) が主疾患として記録された．これらの疾患は，それぞれが単独で死亡の原因となり得たとことから合併症として記録された．高血圧が両疾患の経過と転帰に否定的に作用したため，病理的背景として高血圧が記録された．被験者は，最終的な致死的要因と考えられる 2 つの合併症 (脳浮腫及び肺水腫) を有していたことから，死亡機序は複雑であると記載された．治験薬の最終投与は 17 日目であった．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，髄膜炎はくも膜下出血に起因していると考えた．脳血管の損傷部位での大量出血と赤血球の破壊が髄膜炎の炎症反応に至ったと考えられた． 治験責任医師は，髄膜炎，急性心不全及び脳浮腫の重症度は高度，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．急性心不全及び脳浮腫は盲検下での治験薬の投与開始 17 日目に発現した．髄膜炎は盲検下での治験薬の投与開始 3 日目に発現した．高齢の本被験者にはくも膜下出血及び高血圧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 17 日目に死亡した．死因は急性心筋梗塞による急性心不全及び脳浮腫であった．	

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）．

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 4	VT: Acute heart failure due to acute myocardial infarction. PT: 急性心不全 SOC: 心臓障害	4 4 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Cerebral edema due to recurrent hemorrhagic stroke. PT: 脳浮腫 SOC: 神経系障害	4 4 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: hypotension PT: 低血圧 SOC: 血管障害	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

cefepime, digoxin, doxazosin, enalapril, haemofiltrationsloesung hf 24, hetastarch, lactulose, magnesium sulfate, metoprolol, nutrients not otherwise specified [NOS], omeprazole

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

dopamine (acute heart failure due to acute myocardial infarction, cerebral edema due to recurrent hemorrhagic stroke.), dopamine (hypotension), epinephrine (acute heart failure due to acute myocardial infarction)

[病歴]

合併：心房細動，頚動脈硬化症，頚動脈閉塞，慢性腎臓病，昏睡，出血性卒中，高血圧，左室肥大，心筋虚血，消化性潰瘍，三尖弁閉鎖不全症，血行不全

既往：脳循環不全

[経過]

12 日前　高血圧の病歴を有する 6[redacted] 歳白人男性が再発性の出血性卒中を発現した．

1 日前　被験者は VABP と診断された．

投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，メロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリドは 1～4 日目に 12 時間間隔で 600 mg が静脈内投与された．同日，気管切開が実施された．

3 日目　被験者は非重篤な有害事象である低血圧を発現し，dopamine による治療が行われた．治験薬の用量変更はなかった．本事象は継続していた．治験責任医師は，本事象の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．同日 [redacted] 時 [redacted] 分，被験者は不安定な血行動態を示した．

4 日目　被験者は重篤な有害事象である脳浮腫を発現した．トロポニンの臨床検査結果は心筋梗塞に対して陽性であった．同日 [redacted] 時 [redacted] 分，被験者は重篤な有害事象である急性心不全を発現した．Dopamine 及び epinephrine が投与された．ただちに蘇生処置が開始され 30 分間続けられたが奏効せず，心静止に至った．4 日目の [redacted] 時 [redacted] 分，被験者は死亡した．死因は急性心筋梗塞による急性心不全及び再発性の出血性卒中による脳浮腫であった．剖検は実施されなかった．治験薬の最終投与は 4 日目であった．

[担当医師コメント]

治験責任医師は，脳浮腫及び急性心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]

急性心不全及び脳浮腫は盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．急性心不全及び脳浮腫は盲検下での治験薬の投与開始 4 日目に発現した．被験者には再発性の出血性卒中による脳浮腫，高血圧，心房細動 (持続型)，三尖弁閉鎖不全症及び慢性腎臓病が持続していたことから，別の原因が示唆される．被験者は 4 日目に死亡した．死因は急性心筋梗塞による急性心不全及び再発性の出血性卒中による脳浮腫であった．

AEs = adverse events; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; TE = treatment-emergent; VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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（有害事象のためだけに使用された場合は除く）.

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 21	VT: A liver event with a threefold increase in AST levels and a twofold increase TBL in the blood. PT: 肝酵素上昇 SOC: 臨床検査	3 14 12	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Bedsore in the occipital region PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	44	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Cerebral edema due to hemorrhagic stroke and recurrent intracerebral hematoma in the left hemisphere. PT: 脳浮腫 SOC: 神経系障害	48 48 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Pulmonary artery thromboembolism PT: 肺動脈血栓症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	48	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: bacteremia from Acinetobacter baumannii PT: アシネトバクター性菌血症 SOC: 感染症および寄生虫症	28 35 8	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: chronic rhinosinusopathy PT: 慢性副鼻腔炎 SOC: 感染症および寄生虫症	14	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	20	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	Linezolid

	VT: tracheobronchitis from Acinetobacter baumannii,Stenotrophomonas maltophilia,Pseudomonas aeruginosa PT: 気管気管支炎 SOC: 感染症および寄生虫症	28	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	VT: worsening elevated ALT in the blood PT: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	1 13 13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
	VT: worsening elevated AST in the blood 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	1 13 13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

erythrocytes, haemofiltrationsloesung hf 24, hetastarch, indapamide, lisinopril, magnesium sulfate, metoprolol, nutrients not otherwise specified [NOS], nutriflex lipid, omeprazole, propofol, sodium chloride

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

Bactrim (bacteremia from *Acinetobacter baumannii*, tracheobronchitis from *Acinetobacter baumannii*, stenotrophomonas maltophilia, *Pseudomonas aeruginosa*), cefoperazone (bacteremia from *Acinetobacter baumannii*, tracheobronchitis from *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*), piperacillin (bacteremia from *Acinetobacter baumannii*, tracheobronchitis from *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*), sodium chloride (hyponatremia)

[病歴]

合併：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，貧血，失語症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，頚動脈硬化症，脳血腫，出血性卒中，不全片麻痺，片麻痺，高血圧，左室機能不全，左室肥大，視神経乳頭浮腫，血小板数減少

既往：なし

[経過]

5 日前　高血圧の病歴を有する 6[redacted] 歳白人男性が左大脳半球の出血性脳卒中により入院した．被験者は同日の朝，発話困難及び右手足の脱力が認められた．入院時の神経学的状態は右側片麻痺及び感覚運動性失語症であった．脳の CT 画像検査によって左大脳半球の出血性卒中及び圧迫脱臼症候群が認められた．被験者は機械的換気を受けた．脳神経外科医による検査及び脳白質の腫脹を合併した脳血種の除去のため開頭手術が実施された．同日，中心静脈カテーテル留置が実施された．

4 日前　脳のフォローアップ CT 画像検査によって左大脳半球の皮質下に脳内血腫の再発が認められた．血腫は 100 mL で，周囲に顕著な浮腫を伴い，血液の脳室への流入が認められた．脳神経外科医によるフォローアップ検査の後，髄膜間腔の補正及び再発性脳内血腫の除去のため 2 回目の手術を実施し，その結果，前頭側頭領域における梗塞形成を伴う左大脳半球の二次的虚血が発現した．ヘモグロビン濃度が目標水準を下回ったため被験者は輸血を受けた（4 日前及び 2 日前）．

3 日前　脳のフォローアップ CT 画像検査が再試行された（結果は未入手）．

2 日前　気管切開が実施された．

1 日前　被験者は VABP と診断された．同日，同意文書に署名した．

投与開始日 (1 日目)　被験者はメロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg を 12 時間間隔で 1～21 日目に投与された．被験者は非重篤な有害事象であるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加を発現した．被験者は 8 日前から ALT 増加及び AST 増加の増悪が認められたが肝炎もしくは過敏症の症状はなかった．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，ALT 増加及び AST 増加の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．[redacted] 時 [redacted] 分に血液培養が実施され，*Klebsiella* が特定された．

3 日目	AST は 195.6 U/L（基準値：35～50 U/L）及び総ビリルビン(TBL)は 44.6 µmol/L であった．重篤な有害事象である肝酵素上昇が報告された．AST≥ 基準値上限の 3 倍及び TBL≥ 基準値上限の 2 倍であった．治験薬の用量変更はなかった．
9 日目	被験者は輸血を 2 回受けた（各回 313 mL）．
10 日目	被験者の神経学的状態は意識清明で，Glasgow Coma Score (GCS) は 10 まで改善したと報告された．同日，胸部 CT 検査によって両肺の後部基底部の低換気状態，両側に極少量の胸水及び全体的な改善が認められた．
13 日目	ALT 増加及び AST 増加の事象は消失した．
14 日目	脳のフォローアップ CT 画像検査によって手術した領域において脳白質の二次的な虚血，前頭領域に重症度は中等度の水嚢腫，及び前頭側頭領域に脳白質の局所性腫脹が認められた．血液培養で実施され陰性が認められ，AST は 48.8 U/L 及び TBL は 19.3 µmol/L であった．クレブシエラ性菌血症は 14 日目に消失，肝酵素上昇は 13 日目に消失と判断された．同日，胸部 CT 画像検査によって改善が認められた．
14，20，28，44 日目	被験者は 14 日目に慢性副鼻腔炎，20 日目に低ナトリウム血症，28 日目に気管気管支炎，44 日目に褥瘡性潰瘍を発現した．いずれの事象もすべて非重篤であった．そのうち低ナトリウム血症に対して sodium chloride で治療し，気管気管支炎に対して sulfamethoxazole/trimethoprim，cefoperazone 及び piperacillin で治療した．気管気管支炎は *Acinetobacter baumannii, Stenotrophomonas maltophilia* 及び *Pseudomonas aeruginosa* によるものと疑われた．慢性副鼻腔炎及び低ナトリウム血症に対して治験薬の用量変更はなかった．いずれの事象も継続中であった．治験責任医師は，気管気管支炎の重症度は中等度，慢性副鼻腔炎，低ナトリウム血症及び褥瘡性潰瘍の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
21 日目	治験薬の最終投与は 21 日目であった．
28 日目	血液培養が実施され，アシネトバクター性菌血症が認められた．重篤な有害事象であるアシネトバクター性菌血症が報告された．Piperacillin, cefoperazone 及び sulfamethoxazole/trimethoprim により治療した．
35 日目	血液培養を実施，結果は陰性であった．同日，アシネトバクター性菌血症は消失したと判断された．
42 日目	機械的換気が抜管された．被験者は加温加湿器を用いて適切に自発呼吸を行った．
44 日目	安定した状態で一般病棟へ移された．
48 日目	[redacted]時[redacted]分，被験者は蒼白，自発呼吸なし，大動脈は触知不能，血圧なしと認められた．重篤な有害事象である肺動脈血栓症及び脳浮腫が報告された．直ちに心肺蘇生，バッグバルブマスクを用いた機械的換気，アドレナリン投与を含む蘇生法を開始した．30 分間，蘇生を行ったが奏効せず，[redacted]時[redacted]分，被験者は死亡した．死因は出血性卒中及び左大脳半球における再発性脳内血腫による脳浮腫，及び肺動脈血栓症であった．剖検が実施された．被験者の死亡時，肺動脈血栓症は継続中であった． 剖検報告によると，*Pseudomonas aeruginosa* 及び *Klebsiella pneumonia*（検死解剖細菌培養 No. 201; 採取は 49 日目）が引き起こした左側の小病巣性化膿性壊死性間質性肺炎を伴う人工呼吸器関連の化膿性気管支上皮炎は，感染性毒素ショックを伴っており，直接的死因であると判断した．背景にある病理として高血圧性血管脳症を伴うステージ 3 の高血圧，頸動脈のアテローム性動脈硬化症，左心室肥大，慢性腎疾患が挙げられた．肺動脈血栓塞栓症の兆候は認めなかった． 被験者は 48 日目に出血性卒中及び左大脳半球の再発性脳内血腫による脳浮腫により死亡した．

Day [a]	AST (RR = 10 to 40 U/L)	ALT (RR = 10 to 40 U/L)	ALP (RR = 0 to 250 U/L)	GGT (RR = 0 to 50 U/L)	Total Bilirubin (RR = 0 to 20.5 µmol/L)	Albumin (RR = 35 to 52 g/L)
-1	127.0 H	55.9 H	93.9	94.3 H	40.7 H	27.3 L
3	195.9 H	94.3 H	111.4	220.1 H	44.6 H	22.6 L
14	48.8 H	47.5 H	138.1	198.9 H	19.3	32.6 L

21	45.1 H	29.6	119.6	125.6 H	20.0	31.6 L
28	36.3	25.0	111.3	114.7 H	15.2	31.5 L
35	34.5	19.6	86.2	73.5 H	14.7	31.0 L

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = gamma-glutamyl transferase; H = high; L = low; RR = reference range

[a] Day = (Date of laboratory test) - (Date of initial dose of study drug) + 1.

[担当医師コメント]
治験責任医師は，クレブシエラ性菌血症を原発性肺炎の合併症と考えた．治験責任医師は，肝酵素上昇の事象を鎮静剤に対する反応と考えた．治験責任医師は，クレブシエラ性菌血症及び肝酵素上昇の事象の重症度は高度，アシネトバクター性菌血症の重症度は高度，肺動脈血栓症及び脳浮腫の重症度は高度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．脳浮腫及び肺動脈血栓症は盲検下での試験治療の最終投与 27 日後に発現した．アシネトバクター性菌血症は盲検下での試験治療の最終投与 7 日後に発現した．AST 増加及び血中ビリルビン増加は試験治療の投与開始 3 日目に発現した．外科的介入を要する出血性卒中，寝たきり状態，高血圧，片麻痺，アテローム性動脈硬化，無作為割付け時の AST/ALT 増加という被験者の基礎疾患及び鎮痛剤 (propofol) の毒性効果により別の原因が示唆される．クレブシエラ性菌血症は試験治療の投与開始同日に発現し、原発性肺炎の合併症であった．因果関係については、盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．
本被験者は 48 日目に死亡した．報告時現在，死因は出血性卒中及び左大脳半球における再発性脳内血腫による脳浮腫，及び肺動脈血栓症であった．

AEs = adverse events, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, CT = computed tomography, GCS = glasgow coma score, PT = preferred term, SOC = system organ class, TBL = total bilirubin, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 6[redacted] White 5	VT:Thrombocytopenia PT:血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT:Worsening of sepsis PT:敗血症 SOC:感染症および寄生虫症	5 6 2	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*
aprotinin, ascorbic acid, chloropyramine, ciprofloxacin, cyanocobalamin, diazepam, enalapril, furosemide, heparin, insulin, ketorolac, magnesium sulfate, metamizole, metoclopramide, metoprolol, metronidazole, neostigmine, omeprazole, pancreatin, papaverine, plasma, potassium, prednisolone, protein hydrolysate, remaxol, sodium chloride, vitamin b1 and b6

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
atracurium (worsening of sepsis), atropine (worsening of sepsis), dextran (worsening of sepsis), diazepam (worsening of sepsis), diphenhydramine (worsening of sepsis), dopamine (worsening of sepsis), fentanyl (worsening of sepsis), hetastarch (worsening of sepsis), ketamine (worsening of sepsis), metamizole (worsening of sepsis), norepinephrine (worsening of sepsis), plasma (worsening of sepsis), prednisolone (thrombocytopenia), sevoflurane (worsening of sepsis), trimeperidine (worsening of sepsis)

[病歴]
合併：腹腔ドレナージ，貧血，冠動脈硬化症，慢性心不全，慢性胃炎，下痢，腸炎，胸水症，高血圧，低アルブミン血症，低蛋白血症，麻痺性イレウス，心筋虚血，末梢性浮腫，変形性関節症，敗血症，頻脈性不整脈
既往：股関節形成，開腹，変形性関節症，骨壊死

[経過]

10 日前	骨壊死，慢性心不全，慢性胃炎，高血圧，変形性関節症の病歴を有する 6[redacted] 歳白人女性が人工股関節置換術を受けた．被験者は腸間膜血栓症，急性腸炎，腸閉塞の疑いにより病院に搬送された．開腹手術の再試行により，上記のどの診断も確定されなかったが，代わりに麻痺性イレウスと診断された．被験者は安定していたが敗血症の疑いがあった．
1 日前	被験者は VABP と診断された．
1 日目	被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた． リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～6 日目に投与された．
3 日目	被験者は非重篤の有害事象である血小板減少症を発現し，prednisolone により治療を受けた．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，血小板減少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．血液培養が実施され，*Acinetobacter baumannii* が特定された．
5 日目	[redacted] 時 [redacted] 分に大腿部及び下腹部領域に軟組織の発赤と熱感が認められた．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は外科的治療のため手術室に移された．両股関節の蜂巣織炎と診断された．切開後，洗浄と排液が実施された．同日，重篤な有害事象である敗血症が報告された．敗血症の増悪に関して基礎疾患的な原因は特定されなかった．治療として atracurium，atropine，dextran，diazepam，diphenhydramine，dopamine，fentanyl，hetastarch，ketamine，metamizole，norepinephrine，血漿製剤，sevoflurane，trimeperidine が投与された．敗血症により治験薬の投与は中止された．治験薬の最終投与は 5 日目であった．
6 日目	[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は病棟に戻された．被験者の状態は不安定で，強心薬が投与され，呼吸補助が実施された．敗血症の増悪のため dopamine，norepinephrine，trimeperidine，diazepam が投与された．[redacted] 時 [redacted] 分，モニタ装置により心停止が認められた．蘇生が試みられたが奏効せず，[redacted] 時 [redacted] 分に被験者は死亡した．剖検が実施され，主な死因として多臓器損傷（心筋炎，脾臓異形成，肝炎，腎硬化症，蜂巣炎，股関節の蜂窩織炎）による敗血症プロセス及

	び中毒を確認した．剖検材料（蜂巣織炎）の培養により *Acinetobacter baumannii* の陽性が認められた． 治験薬の投与は中止されたが，被験者は治験を継続した．被験者は 6 日目に敗血症により死亡した．
[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] 提供された情報に基づき，因果関係については，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 敗血症は盲検下での治療の投与開始 5 日目に発現した．高齢の本被験者には敗血症（未確認の敗血症のプロセス）の基礎疾患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，剖検により主な死因として多臓器損傷による敗血症プロセス及び中毒が確認された． 誤用量投与の事象に関して，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．	

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 17	VT: Anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	17	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Antibiotic-associated diarrhoea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	16	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Arterial hypotension (90/50 mm Hg) PT: 低血圧 SOC: 血管障害	5 5 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Bilateral small-size hydrothorax PT: 胸水症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Bullous emphysema PT: 肺気腫 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Death by unknown reason PT: 死亡 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	26 26 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Episode of sinus tachycardia (up to 150 bpm) PT: 洞性頻脈 SOC: 心臓障害	1 2 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Erosive tracheobronchitis PT: 気管気管支炎 SOC: 感染症および寄生虫症	7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

	VT: Frequent supraventricular extrasystoles PT: 上室性期外収縮 SOC: 心臓障害	2 2 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
	VT: Hypertensive crisis (BP up to 190/90 mm Hg) PT: 高血圧クリーゼ SOC: 血管障害	11 13 3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
	VT: Single ventricular extrasystoles PT: 心室性期外収縮 SOC: 心臓障害	2 2 1	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	7 13 7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
		23	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	VT: Worsening of arterial hypertension (170/70 mm Hg) PT: 高血圧 SOC: 血管障害	2 3 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
	VT: Worsening of arterial hypertension (174/82 mm Hg) PT: 高血圧 SOC: 血管障害	10 10 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
	VT: Worsening of peripheral oedema PT: 末梢性浮腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	7 14 8	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, amlodipine, ascorbic acid, atorvastatin, blood, calf, deprot., lmw portion, cefotaxime, enalapril, enoxaparin, ergenyl chrono, fenoterol with ipratropium bromide, fentanyl, furosemide, heparin, insulin, levofloxacin, lisinopril, magnesium sulfate, meglumine sodium succinate, methylethylpiridinol, metoclopramide, neurodif, omeprazole, pipecuronium, plasma, potassium, prednisolone, propofol, protein hydrolysate, sodium chloride, theophylline, trophicard, verapamil, vitamin B1 and B6					
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] Amiodarone (single ventricular extrasystoles, frequent supraventricular extrasystoles), amlodipine (arterial hypertension, worsening of arterial hypertension (174/82 mm Hg)), atropine (death by unknown reason), bifidobacterium bifidum (antibiotic-associated diarrhoea), enalapril (arterial hypertension, hypertensive crisis [blood pressure [BP] up to 190/90 mm Hg]), enalapril (arterial hypertension, worsening of arterial hypertension [174/82 mm Hg]), metoprolol (arterial hypertension, worsening of arterial hypertension (170/70 mm Hg),					

metronidazole (antibiotic-associated diarrhoea), norepinephrine (death by unknown reason), prednisolone (chronic obstructive pulmonary disease, thrombocytopenia), verapamil (episode of sinus tachycardia [up to 150 bpm])
[病歴] 合併：動脈硬化症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，心房細動，慢性心不全，脳嚢胞，胆石症，慢性閉塞性肺疾患，脂質異常症，肺気腫，脳症，てんかん，期外収縮，グリオーシス，水頭症，高血圧，低アルブミン血症，低蛋白血症，左室肥大，心筋虚血，末梢性浮腫，心嚢液貯留 既往：虚血性脳卒中，発作後麻痺，痙攣発作
[経過] 7 日前　心房細動，高血圧，求心性左室肥大，心嚢液貯留，グリオーシス，脳嚢胞，水頭症，虚血性脳卒中，てんかん，脂質異常症，発作後麻痺，末梢性浮腫，脳症，虚血性心疾患，動脈硬化症，慢性閉塞性肺疾患，慢性心不全（ニューヨーク心臓協会クラス 2）という様々な病歴を有する 6[redacted] 歳白人男性が一連の痙攣発作のため呼吸器科に入院した． 6 日前　同日まで carbamazepine が投与された．6 日前～1 日目に cefotaxime が投与された． 3 日前　同日まで diclofenac が投与された．Levofloxacin は 2 日前～1 日目に投与された． 1 日前　被験者は HABP と診断された．被験者は光ファイバー気管支鏡検査法を受けた． 投与開始日(1 日目)　被験者は同意文書に署名した，同日メロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～6 日目に 6 日間静脈内投与された． Heparin は 7 日目まで投与された． 1，2，4，5，7，10，11，16，17，23 日目　被験者は 1 日目に洞性頻脈，2 日目に上室性期外収縮，心室性期外収縮及び高血圧，4 日目に肺気腫及び胸水症，5 日目に低血圧，7 日目に気管気管支炎，血小板減少症及び末梢性浮腫，10 日目に高血圧，11 日目に高血圧クリーゼ，16 日目に下痢，17 日目に貧血，23 日目に血小板減少症を発現した．いずれの事象も非重篤であった．洞性頻脈に対し verapamil，上室性期外収縮に対し amiodarone，心室性期外収縮に対し amiodarone，高血圧に対し metoprolol，血小板減少症に対し prednisolone，高血圧に対し amlodipine 及び enalapril, 高血圧クリーゼに対し enalapril, 下痢に対し bifidobacterium bifidum 及び metronidazole で治療した．洞性頻脈は 2 日目，上室性期外収縮は 2 日目，心室性期外収縮は 2 日目，高血圧は 3 日目，低血圧は 5 日目，血小板減少症は 13 日目，末梢性浮腫は 14 日目，高血圧は 10 日目及び高血圧クリーゼは 13 日目にそれぞれ消失した．胸水症，肺気腫，気管気管支炎，下痢，貧血，血小板減少症は継続中であった．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，洞性頻脈，上室性期外収縮，肺気腫，高血圧クリーゼ及び下痢の重症度は中等度，高血圧 (2 件)，胸水症，低血圧，気管気管支炎，血小板減少症 (2 件)，末梢性浮腫，貧血，心室性期外収縮の重症度は軽度，下痢のみが治験薬と関連性ありと判断した．4 日目，7 日目，被験者は光ファイバー気管支鏡検査を受けた． 9 日目　被験者は下気管切開を受けた． 10 日目　Actovegin が 13 日目まで投与された． 17 日目　治験薬の最終投与は 17 日目であった． 25 日目　Valproic acid が投与された．同日 [redacted] 時 [redacted] 分，被験者は症状もなく良好で，血圧 105/70 mm Hg 及び心拍数 81 回/分を示した． 26 日目　[redacted] 時 [redacted] 分，被験者が死亡しているのが発見された．Atropine 及び norepinephrine が投与され，心肺蘇生が実施されたが奏効しなかった．被験者は [redacted] 時 [redacted] 分に死亡したと生物学的に認定された．重篤な有害事象の死亡が報告された．被験者は治験を完了したと判断された．死亡（原因不明の死亡）の事象は治験薬の最終投与 9 日後に起こった．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，死亡と治験薬との関連性はないと判断した．治験責任医師によると，死因は不明，死亡原因を示唆するような明らかな疾患はなかった．治験薬との関連を裏付けるデータはなかった．
[治験依頼者の見解] 因果関係については，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．死亡（原因不明の死亡）の事象は試験治療の最終投与 9 日後に発現した．26 日目に被験者は死亡した．死因は不明で死亡理由として示唆される明らかな疾患はなかった．

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 4[redacted] White 6	VT: Hematosinus, hemotympanum PT: 鼓室内出血 SOC: 耳および迷路障害	8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /UNKNOWN	
	VT: acute cardiovascular insufficiency PT: 心血管不全 SOC: 心臓障害	17 17 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /FATAL	
	VT: augmentation of transaminases PT: トランスアミナーゼ上昇 SOC: 臨床検査	4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: bilateral distal bronchus purulent endobronchitis PT: 細菌性気管支炎 SOC: 感染症および寄生虫症	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: left-side distal bronchus purulent bronchitis PT: 細菌性気管支炎 SOC: 感染症および寄生虫症	2 5 4	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: secondory postoperative bacterial meningitis PT: 細菌性髄膜炎 SOC: 感染症および寄生虫症	5	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* ademetionine, ambroxol, ascorbic acid, calcium chloride, carbamazepine, ceftriaxone, ciprofloxacin, duocid, fentanyl, glucose, insulin, ketorolac, magnesium sulfate, omeprazole, pyridoxine, sodium bicarbonate, thiamine, thiopental, vancomycin						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] amikacin (purulent tracheobronchitis, secondary postoperative bacterial meningitis), cefoperazone with sulbactam (purulent tracheobronchitis, secondary postoperative bacterial meningitis), chinoxalindimethanol dioxide (purulent tracheobronchitis, secondary postoperative bacterial meningitis)						
[病歴] 合併：脳挫傷，過剰可動性症候群，気管気管支炎，気管切開 既往：頭蓋脳損傷，減圧開頭術，硬膜下腔ドレナージ，耳感染，正色素性正球性貧血，頭蓋骨骨折，頭蓋底骨折，硬膜下血腫，硬膜下血腫除去						

[経過]	
5 日前	4[redacted] 歳白人男性が高度な多発損傷のため集中治療室に入院した．多発損傷は開放頭部外傷，頭蓋底骨折，脳挫傷，及び複数回の外科的介入を要する再発性硬膜下血腫などであった．
投与開始日(1 日目)	気管切開が実施された．被験者は VABP と診断された．被験者は同意書に署名をし，メロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～6 日目に投与された．
，4，5，6，8 日目	被験者は 2 日目に細菌性気管支炎，4 日目にトランスアミナーゼ上昇，5 日目に細菌性髄膜炎, 6 日目に細菌性気管支炎, 8 日目に鼓室内出血を発現した. いずれの事象も非重篤であった．そのうち細菌性髄膜炎は amikacin, cefoperazone with sulbactam, chinoxalindimethanol dioxide にて治療した．トランスアミナーゼ上昇は肝機能検査値異常に関する基準を満たしていないことを治験責任医師が確認した．
5 日目	細菌性気管支炎は消失した．
6 日目	治験薬の最終投与は 6 日目であった．
8 日目	被験者は細菌感染の潜在感染源を抑制するため副鼻腔穿刺の処置を受けた．細菌性髄膜炎により治験薬は中止した．治験責任医師は，細菌性髄膜炎の重症度は高度，トランスアミナーゼ上昇の重症度は軽度，その他の事象の重症度は中等度と判断した．いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
17 日目	被験者は激しい胸の痛み及び急性心血管不全（高度と判断）を発現した．同日，重篤な有害事象である心血管不全が報告された．心肺蘇生が実施されたが効果がなく，[redacted]時[redacted] 分，死亡を確認した．死因は心血管不全であった．剖検は実施されたが，剖検結果は入手されなかった．被験者は 17 日目に心血管不全により死亡した．
[担当医師コメント] 心血管不全の根本原因である細菌感染の進行が，二次的な術後の細菌性髄膜炎に至った．治験責任医師は，心血管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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．心血管不全の事象は試験治療の最終投与 11 日後に発現し，心血管不全の根本原因である細菌感染の進行が，二次的な術後の細菌性髄膜炎に至った．本被験者は 17 日目に死亡した．死因は心血管不全であった．	

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 3[redacted] White 5	VT: bilateral diffuse erosive purulent tracheobronchitis PT: 気管気管支炎 SOC: 感染症および寄生虫症	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: bleeding from a duodenal ulcer PT: 出血性十二指腸潰瘍 SOC: 胃腸障害	5	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: duodenal ulcer PT: 十二指腸潰瘍 SOC: 胃腸障害	5	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: erosive gastroduodenopathy PT: びらん性胃炎 SOC: 胃腸障害	5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: increasing cardiopulmonary insufficiency PT: 心肺不全 SOC: 心臓障害	10 10 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: liver event (elevation of ALT, AST, bilirubin) PT: 肝酵素上昇 SOC: 臨床検査	5	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	赤血球輸血
[併用薬・併用療法]* acetazolamide, albumin human, ambroxol, amikacin, ampicillin, ceftriaxone, ciprofloxacin, doxycycline, enalapril , etamsilate, haliborange, ketorolac, magnesium sulfate, metoclopramide, potassium, quinolones, red blood cells, spironolactone, torasemide						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] None						
[病歴] 合併：出血性貧血 既往：血中クレアチニンホスホキナーゼ増加，脳震盪，大腿骨骨折，低蛋白血症，骨接合，気縦隔症，気胸，恥骨骨折，後腹膜血腫，肋骨骨折，皮下気腫，胸腔ドレナージ，血小板減少症，気管切開						

[経過]	
5 日前	3[redacted] 歳白人女性が四肢及び骨盤の多発骨折，血小板減少症及び後腹膜血腫のため入院した．細胞溶解症候群が発現している状況で，トランスアミナーゼ及びクレアチニンホスホキナーゼの顕著な上昇が認められた．
1 日前	被験者は気管切開を受け，同日，出血後貧血のため赤血球の輸血を受けた．同日，被験者は VABP と診断された．
治験薬投与日(1 日目)	被験者は同意文書に署名し，メロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～5 日目に投与された．
5 日目	被験者は非重篤な有害事象である十二指腸潰瘍，出血性十二指腸潰瘍及びびらん性胃炎を発現した．出血性十二指腸潰瘍及びびらん性胃炎の発現による治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，十二指腸潰瘍及び出血性十二指腸潰瘍の重症度は高度，びらん性胃炎の重症度は中等度と判断した．いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．同日，重篤な有害事象である肝酵素上昇が報告された．肝毒性反応の可能性があり，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は基準値上限の 3 倍超，ビリルビンは基準値上限の 2 倍超であった．γグルタミルトランスフェラーゼ（GGT）は基準値上限値の 5 倍超えであった．治療は実施せず，肝酵素上昇により治験薬の投与は中止した．細菌感染（肺炎）の進行が認められ，被験者の気管内吸引物に *Klebsiella pneumonia* の多剤耐性菌が検知された(日付不明)．治験薬の最終投与は 5 日目であった．
6 日目	被験者は非重篤な有害事象である気管気管支炎を発現した．治験責任医師は，気管気管支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．
10 日目	被験者は重篤な有害事象である心肺不全を発現した．心肺蘇生が実施されたが，同日の[redacted]時[redacted]分，被験者の死亡が確認された．剖検は実施された．死因は心肺不全であった．10 日目被験者は心肺不全により死亡した．剖検報告及び死亡診断書は入手されなかった．
[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，治験薬との関連はあると判断した． 治験責任医師は，心肺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] 転帰死亡の心肺不全は盲検下での試験治療の最終投与 5 日後に発現した．因果関係については，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．被験者の基礎疾患である出血後貧血，転倒骨折，複数の損傷により別の原因が示唆される．肝酵素上昇は試験治療の投与開始から 5 日目に発現した．転帰が未回復の事象である肝酵素上昇は試験治療およびリネゾリド投与が関与している可能性は否定できないため，試験治療およびリネゾリド投与と関連性があると判断した．本被験者は 10 日目に死亡した．死因は心肺不全であった．	

AEs = adverse events, AST = aspartate aminotransferase, GGT = gamma-glutamyltransferase, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 6[redacted] White 13	VT: Cerebral edema PT: 脳浮腫 SOC: 神経系障害	13 13 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE /FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetylsalicylic acid，amlodipine，bisoprolol，furosemide，glycine，lisinopril，omeprazole

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
None

[病歴]
合併：心房細動，糖尿病，高血圧，虚血性脳卒中，心筋虚血
既往：虚血性脳卒中

[経過]

5 年前	肥満（体格指数：46.875 kg/m^2），心房細動，糖尿病，高血圧の病歴を有する 6[redacted] 歳白人女性が 5 年前に発現した脳卒中が持続していた．
4 日前	被験者は虚血性脳卒中を発現した．
1 日前	被験者は HABP と診断された．
投与開始日（1 日目）	被験者は同意文書に署名し，メロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～4 日目に投与された．
13 日目	[redacted] 時 [redacted] 分に被験者は二次的脳卒中を発現した．その結果，重篤な有害事象である脳浮腫を発現し，急速な悪化が認められた．モニタにより心停止を認め，直ちに心肺蘇生が実施された．人工呼吸を継続し，epinephrine 0.1 %が 3～5 分間隔で合計 8 mg 投与された．心肺蘇生が実施されたが同日 [redacted] 時 [redacted] 分被験者は死亡した．治験薬の最終投与は 13 日目であった．同日，被験者は脳浮腫により死亡した．

[担当医師コメント]
治験責任医師によると，被験者は脳浮腫により死亡した．治験責任医師は，脳浮腫の重症度は高度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．脳浮腫の事象は試験治療の投与開始から 13 日目に発現した．試験治療及びリネゾリド投与との因果関係の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である高血圧及び虚血性脳卒中により，別の原因が示唆される．13 日目に被験者は死亡した．死因は脳浮腫と判断された．剖検は実施されなかった．

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 8[redacted] White 14	VT: convulsions PT: 痙攣発作 SOC: 神経系障害	8 8 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: edema of upper and lower extremities PT: 末梢性浮腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	9 10 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: hyponatraemia PT: 低ナトリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	4 5 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: left-side hydrothorax PT: 胸水症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 19 13	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: thromboembolia of the pulmonary artery PT: 肺動脈血栓症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	32 32 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: worsening of anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	23 28 6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylsalicylic acid, calcium chloride, calcium gluconate, carbohydrates not otherwise specified[NOS] with lipids NOS/proteins NOS, ceftriaxone, chloropyramine, citicoline, diosmectite, enalapril, famotidine, furosemide, glucose, glycine, haemofiltrationsloesung hf 24, heparin, iNOSine, insulin, ketoprofen, magnesium sulfate, methylethylpiridinol, metoclopramide, metoprolol, metronidazole, omeprazole, potassium, rapolyte, sodium chloride, spironolactone						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] atropine (thromboembolia of the pulmonary artery), diazepam(convulsions), epinephrine (thromboembolia of the pulmonary artery), erythrocytes (worsening of anemia), potassium (hypokalemia), sodium chloride (hypokalemia), sodium chloride (hyponatraemia)						

[病歴] 合併：貧血，心房細動，腕頭動脈硬化症，うっ血性心不全，大脳萎縮，脳血管発作，脳血管障害，慢性腎臓病，感音性難聴，甲状腺腫，B 型肝炎，胸水症，高マグネシウム血症，高血圧，低アルブミン血症，低カルシウム血症，低蛋白血症，心筋虚血，腎結石症，肥満，慢性腎盂腎炎，腎嚢胞，腎障害，2 型糖尿病，血管性脳症 既往：急性心筋梗塞，頚動脈狭窄，頚動脈内膜剥離術，胆嚢切除，疱疹状皮膚炎
[経過] 5 日前　急性心筋梗塞，急性脳血管イベント（虚血型），腕頭動脈硬化症，脳血管疾患，疱疹状皮膚炎(Duhring 病)及び高血圧の病歴を有する 8[redacted] 歳白人女性が右中大脳動脈の基底部における虚血性脳卒中の診断により集中治療室に入院した．コンピュータ断層撮影によって，脳萎縮及び右側上顎洞炎を伴う脳卒中の所見が認められた． 1 日前　被験者は VABP と診断された． 投与開始日(1 日目)　心電図によって心室性期外収縮，左脚前枝ブロック，右脚部分ブロックを伴う心房頻脈が認められた．外側壁の基底部に心外膜下心筋虚血が認められた．被験者は同意書に署名をし，メロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～6 日目に投与された． 4，7，8，9，23 日目　被験者は 4 日目に低ナトリウム血症，7 日目に末梢性浮腫及び胸水症，8 日目に痙攣発作，9 日目に低カリウム血症，23 日目に貧血を発現した．いずれの事象も非重篤であった．低ナトリウム血症, 痙攣発作, 低カリウム血症, 貧血にはそれぞれ sodium chloride, diazepam, カリウム製剤/ sodium chloride，赤血球が投与された．低ナトリウム血症は 5 日目，胸水症は 19 日目，痙攣発作は 8 日目，低カリウム血症は 10 日目，貧血は 28 日目にそれぞれ消失した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，末梢性浮腫，痙攣発作及び貧血の重症度は中等度，その他の有害事象の重症度は軽度と判断した．いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した． 14 日目　治験薬の最終投与は 14 日目であった． 32 日目　機械的換気による管理下で，被験者は治験薬との関連性はない重篤な有害事象である肺動脈血栓症を発現し，atropine 及び epinephrine が投与された．血管薬，神経保護薬，広域抗生物質及び抗凝固薬も投与された．上記の治療にもかかわらず，[redacted] 時 [redacted] 分，被験者の状態は急速に悪化し，心停止を発現した．心肺蘇生を試みたが効果がなかった．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は死亡した．死因は肺動脈血栓症であった．剖検により被験者は多臓器不全，VABP，及び重症度が高度の貧血という混合型病因を伴う急性心肺不全と肺動脈血栓症を発現していたことが判明した．同日，被験者は治験を終了した．同日，被験者は肺動脈血栓症により死亡した．
[担当医師コメント] 治験責任医師によると，肺動脈血栓症は 5 日前の脳萎縮を伴う中大脳動脈における急性脳血管イベント（虚血型）と関連していた． 治験責任医師は，肺動脈血栓症の重症度は高度、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，盲検下で試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．肺動脈血栓症は試験治療の最終投与 18 日後に発現した．高齢で寝たきりの本被験者の基礎疾患である急性心血管イベント（虚血型），急性心筋梗塞，うっ血性心不全，肥満，心房細動，高血圧性心疾患により，別の原因が示唆される．本被験者は 32 日目に死亡した．死因は肺動脈血栓症であった．

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 19	VT: thromboembolia of the pulmonary artery PT: 肺動脈血栓症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 22 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
[併用薬・併用療法]* acetylsalicylic acid, amiodarone, citicoline, enalapril, enoxaparin, famotidine, folic acid, furosemide, glycine, inosine, insulin, ketoconazole, magnesium sulfate, methylethylpiridinol, metoprolol, norepinephrine, omeprazole, potassium, sodium chloride, spironolactone						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] atropine (thromboembolia of the pulmonary artery), epinephrine (thromboembolia of the pulmonary artery)						
[病歴] 合併：アルブミン尿，貧血，冠動脈硬化症，心房細動，血中尿酸増加，腕頭動脈硬化症，心臓瘤，心障害，頚動脈血栓症，脳血管発作，慢性腎臓病，深部静脈血栓症，糖尿病，糖尿，血尿，胸水症，高血圧，低カルシウム血症，低蛋白血症，心臓内血栓，心筋虚血，頭蓋骨骨折 既往：冠動脈形成，気管切開						
[経過] 10 日前　動脈性高血圧症，左心室瘤，前室間枝のステント形成，心房細動（持続性），頚動脈血栓症，腕頭動脈硬化症，深部静脈血栓症，心臓内血栓，慢性心疾患，心筋虚血，糖尿病及び脳血管発作 (CVA, 虚血型) などの合併症を含む様々な病歴を有する 6[redacted] 歳白人男性が CVA を発現した． 3 日前　被験者は気管切開を受けた． 1 日前　被験者は VABP と診断された．被験者は同意文書に署名した． 投与開始日 (1 日目)　被験者はメロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～5 日目に投与された． 19 日目　治験薬が中止された． 22 日目　重篤な有害事象である肺動脈血栓症が報告された．enoxaparin，heparin が投与された．atropine，epinephrine による蘇生処置が施されたが，被験者は死亡した．治験責任医師は蘇生処置は効果がなかったと報告した． 死因は肺動脈血栓症 (急性心血管不全) と報告された．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，肺動脈血栓症の重症度は高度，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．肺動脈血栓症は盲検下での治療の最終投与 3 日後に発現した．高齢の本被験者には急性脳血管イベント，虚血性心疾患，高血圧，動脈瘤の血栓，右下肢の内側腓腹静脈の血栓症及び糖尿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 22 日目に死亡した．死因は肺動脈血栓症 (急性心血管不全) であった．						

AEs = adverse events, CVA = cerebrovascular accident, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 8[redacted] White 18	VT: Candidiasis of the urinary tract PT: 真菌性尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	14 34 21	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypoalbuminaemia PT: 低アルブミン血症 SOC: 代謝および栄養障害	10	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Multiple organ failure PT: 多臓器機能不全症候群 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	36 38 3	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Pleural empyema PT: 感染性胸水 SOC: 感染症および寄生虫症	36	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Relapse of ventilator-associated bacterial pneumonia PT: 細菌性肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	36	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Urinary tract infection PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	14	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylsalicylic acid, atorvastatin, heparin, insulin, metoprolol, omeprazole, spironolactone, trimeperidine						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] albumin human (hypoalbuminaemia), ciprofloxacin (urinary tract infection), dopamine (multiple organ failure), doxycycline (urinary tract infection), epinephrine (multiple organ failure), fluconazole (candidiasis of the urinary tract), furosemide (heart failure NYHA class 2, multiple organ failure), meropenem (relapse of ventilator-associated bacterial pneumonia, pleural empyema)						
[病歴] 合併：心房細動，慢性心不全，脳血管障害，慢性胆嚢炎，冠動脈疾患，糖尿病，高血圧，虚血性脳卒中，心筋梗塞，肥満，慢性膵炎 既往：心停止，気管切開						

[経過]	
7 日前	NYHA 心機能分類 II の心不全 (10 年前)，動脈性高血圧症 (10 年前)，糖尿病 (10 年前)，脳血管発作 (10 年前)，慢性膵炎 (10 年前)，慢性胆嚢炎 (10 年前)及び肥満 (10 年前) を含む，長期にわたる様々な合併症を有する 8[redacted] 歳白人女性が心筋梗塞，虚血性脳卒中，心房細動及び心停止を発現した．
投与開始日 (1 日目)	被験者は VABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた．
10 及び 14 日目	被験者は 10 日目に低アルブミン血症，14 日目に尿路感染及び真菌性尿路感染を発現した．いずれの事象も非重篤であった．低アルブミン血症に対しヒトアルブミン製剤，尿路感染に対し ciprofloxacin，doxycycline，真菌性尿路感染に対し fluconazole が投与された．ベースラインのアルブミン値はスクリーニング期間中に 26.4 g/L で既に基準値を下回っていた．真菌性尿路感染は 34 日目に回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，低アルブミン血症の重症度は高度，その他の事象の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
18 日目	治験薬の最終投与は 18 日目であった．
36 日目	被験者は重篤な有害事象である多臓器機能不全症候群を発現し，dopamine，epinephrine，furosemide が投与された．当初被験者は感染性胸水 (非重篤な有害事象) と診断され，胸腔ドレナージを行った．同日，被験者は肺炎を再発 (細菌性肺炎，非重篤な有害事象) して動脈性低血圧，呼吸不全増悪及び乏尿を発現し，多臓器不全に至った．感染性胸水及び細菌性肺炎に対し meropenem が投与された．治験責任医師は，感染性胸水及び細菌性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．
38 日目	[redacted] 時 [redacted] 分に被験者は循環停止に至った．epinephrine 静脈内投与及び心肺蘇生処置による効果は得られず，被験者は同日 [redacted] 時 [redacted] 分に死亡した．治験責任医師によると，動脈性低血圧，呼吸不全増悪及び乏尿発現は，肺炎の再発に起因する多臓器不全の一部であった．剖検は実施されず，死亡診断書は入手されなかった．治験責任医師によると，最終的な診断は心筋梗塞及び虚血性脳卒中であり，死因は多臓器機能不全症候群であった．被験者は 38 日目に多臓器機能不全症候群により死亡し，同日治験を終了したとみなされた．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，多臓器機能不全症候群の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．	
[治験依頼者の見解] 多臓器機能不全症候群は試験治療の最終投与 18 日後に発現した．因果関係については，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．高齢の本被験者には高血圧，冠動脈性心疾患，糖尿病，NYHA 心機能分類 II の心不全，脳血管疾患，慢性膵炎，慢性胆嚢炎，肥満，心筋梗塞，虚血性脳卒中及び心房細動の基礎疾患があることから別の原因が示唆される． 本被験者は治験薬の最終投与 20 日後に死亡し，死因は多臓器機能不全症候群であった．	

AEs = adverse events, NYHA = New York Heart Association, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] White 8	VT: CARDIORRESPIRATORY ARREST PT: 心肺停止 SOC: 心臓障害	16 19 4	Yes/ 1, 2, 3, 4, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	Linezolid
	VT: Seizures PT: 痙攣発作 SOC: 神経系障害	15	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: high natremia PT: 高ナトリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	2 10 9	No/ / Yes	MODERATE/ 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	13 15 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

albumin human, ciprofloxacin, dexketoprofen, dexmedetomidine, domperidone, enoxaparin, erythromycin, furosemide, haloperidol, ipratropium, irbesartan, levetiracetam, levofloxacin, lorazepam, mesna, metamizole, metoclopramide, mirabegron, morphine, norepinephrine, novomix, omeprazole, paracetamol, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), plasma lyte 148, potassium, propofol, salbutamol, vancomycin

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

levetiracetam (seizures)

[病歴]

合併：大動脈狭窄，大動脈弁置換，石綿肺症，良性前立腺肥大症，胆石症，慢性腎臓病，糖尿病，脂質異常症，包虫症，肺門リンパ節腫脹，高血圧，脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント，骨粗鬆症，気道感染，尿失禁

既往：虫垂切除，白内障

[経過]

43 日前	石綿肺症，肺門リンパ節腫脹及び大動脈弁疾患の病歴を有する高血圧及び糖尿病の 8[redacted] 歳白人男性が入院した．
11 日前	被験者は既往症である呼吸困難を伴う大動脈弁疾患の治療のために大動脈弁置換手術を受けた．11～9 日前に cefazolin，8～1 日前に levofloxacin，3～1 日前にリネゾリドが投与された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は HABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，メロペネム群に無作為割付けされた．
2 日目	被験者は 2 日目に非重篤な有害事象である高ナトリウム血症を発現した．高ナトリウム血症は 10 日目に回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，高ナトリウム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．
8 日目	臨床的に効果が不十分であったために治験薬の投与を中止した．その後は ciprofloxacin，piperacillin/tazobactam などの抗生物質が投与された．
13 及び 15 日目	被験者は 13 日目に血小板減少症，15 日目に痙攣発作を発現した．いずれの事象も非重篤であった．痙攣発作に対し levetiracetam が投与された．血小板減少症は 15 日目に回復し，痙攣発作は継続中であった．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，痙攣発作の重症度は中等度，血小板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．

16 日目	被験者は重篤な有害事象である心肺停止を発現した.
19 日目	被験者は重症度が高度の低酸素血症及び低血圧を発現し，心停止に至った. 同日，被験者は心肺停止により死亡した. 剖検は実施されなかった. 死因は心肺停止であった. 治験責任医師によると，心肺停止は (被験者の手術後に発現した) 呼吸器の問題に関連しており，被験者が換気治療を拒否したことにも関連していた. 手術後の呼吸器の問題は以前に発現した心臓及び肺の異常に起因していた. 被験者は 19 日目に心肺停止により死亡し，同日治験を終了したとみなされた.
[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，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した. 心肺停止は試験治療の最終投与 8 日後に発現しており，高齢の本被験者に動脈性高血圧症，脂質異常症及び糖尿病の重大な基礎疾患があることにより説明可能である. 本被験者は 19 日目に死亡した. 死因は心肺停止であった.	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 6[redacted] White 7	VT: Cardiorespiratory arrest PT: 心肺停止 SOC: 心臓障害	7 7 1	Yes/ 1, 2, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Pruritus PT: そう痒症 SOC: 皮膚および皮下組織障害	1 1 1	No/ / Yes	MILD/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
amikacin, budesonide, cefepime, ciclosporin, daptomycin, ipratropium, meropenem, metamizole, morphine, paracetamol, prednisone, propofol, salbutamol

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
dexchlorpheniramine (pruritus)

[病歴]
合併：大球性貧血，大動脈弁置換，基底細胞癌，慢性腎臓病，薬物過敏症，腸球菌性菌血症，ＩＣＵ関連筋力低下，人工関節使用者，ミオパチー，疼痛，腎移植，変形性脊椎症
既往：心房細動，心不全，卵巣摘除

[経過]

26 日前	慢性腎臓病 (26 年前)，腎移植 (25 年前)，大動脈弁置換 (21 年前)，基底細胞癌 (10 年前)，及び呼吸器感染に併発した慢性非代償性心不全 (約 60 日前) の病歴を有する 6[redacted] 歳白人女性が 26 日前から集中治療室に入り，15 日前から重症疾患ミオパチーの徴候を示した．
7 日前	被験者が機械的換気を開始した．挿管前に被験者とその家族は人工呼吸器に依存したくない旨を表明していた．
1 日前	被験者は VABP と診断された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた．被験者は非重篤な有害事象であるそう痒症を発現し，dexchlorpheniramine の投与を受けた．そう痒症は 1 日目に回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，本事象の重症度は軽度，治験薬との関連性はあると判断した．
4 日目	4 日目以降，人工呼吸器の離脱が幾度か試みられたが，呼吸困難を伴う重症疾患ミオパチーにより成功しなかった．
7 日目	家族は治療を中止し，代わりに緩和的処置を用いることを決めた．治験薬の投与が中止され，鎮痛剤の用量が調整された．被験者は進行性の緩徐呼吸，酸素飽和度低下及び低血圧を呈し，[redacted] 時 [redacted] 分に心肺停止に至り，死亡が確認された．心肺停止は被験者の死亡時まで継続していた．重篤な有害事象として心肺停止が報告された． 治験責任医師によると，死因は人工呼吸器離脱不成功及び治療の限界を背景とする心肺停止であった．死亡診断書は入手されず，剖検は実施されなかった． 治験薬の最終投与は 7 日目であった．被験者は心肺停止により 7 日目に死亡し，同日治験を終了したとみなされた．

[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，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．
試験治療開始後 2 日以内に感染に関連する症状及び生物学的パラメータは改善した．心肺停止は盲検下での治験薬の投与開始 7 日目に発現した．高齢の本被験者には狭窄に起因する人工弁による大動脈弁置換，慢性腎臓病，呼吸困難を伴う重症疾患ミオパチー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 7 日目に死亡した．死因は人工呼吸器離脱不成功及び治療の限界を背景とする心肺停止であった．度重なる人工呼吸器離脱不成功に続発したミオパチーも死亡の一因となった．

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 8	VT: hepatic cytolysis GGT: 323, GPT 134, GOT 88, LDH 304 and alkaline phosphatase 265 PT: 肝細胞損傷 SOC: 肝胆道系障害	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: severe brain injury justifying therapeutic desescalation PT: 脳損傷 SOC: 神経系障害	8 8 1	Yes/ 1, 2, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

[併用薬・併用療法]*

acetazolamide, acetylsalicylic acid, amoxicillin with clavulanate potassium, cisatracurium, clonidine, enoxaparin, furosemide, insulin human, levetiracetam, levothyroxine, lorazepam, midazolam, morphine, movicol, nicardipine, norepinephrine, paracetamol, piperacillin with tazobactam, propofol, red blood cells, sodium chloride, urea

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

None

[病歴]

合併：急性心筋梗塞，昏睡，高コレステロール血症，高血圧，高熱，甲状腺機能低下症，脳内血腫除去術，頭蓋内圧上昇，虚血性心筋症，過体重，呼吸不全，アレルギー性鼻炎，敗血症性ショック，睡眠時無呼吸症候群，2 型糖尿病

既往：虫垂切除，吸入曝露，帯状疱疹，肺障害，肋骨骨折

[経過]

4 日前　2 型糖尿病，高血圧及び急性心筋梗塞の病歴を有する 6[redacted] 歳白人男性が，左前頭頂部実質内血腫 (ドレナージにより治療) 及び頭蓋内圧亢進症に続発した昏睡により 4 日前から集中治療室に入院した．4 日前に機械的換気を開始された．

1 日前　被験者は VABP と診断された．

投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた．

6 日目　被験者は肝細胞損傷 [γ-グルタミルトランスフェラーゼ：323 IU/L，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)：134 IU/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)：88 IU/L，乳酸脱水素酵素：304 IU/L，アルカリホスファターゼ：265 IU/L] を発現したが，この事象は非重篤かつ重症度は中等度と判断された．治験責任医師によると，被験者は AST/ALT の値が基準値上限の 3 倍超でなかったため，治験実施計画書に規定された肝機能検査異常に関する基準に合致しなかった．腹部超音波検査では肝胆系疾患の徴候は認められなかった．4 日前に開始した paracetamol を 6 日目に中止した．中止とともに被験者の肝臓状態が改善したため，治験責任医師は paracetamol 投与が肝細胞損傷の一因となった疑いがあると判断した．本事象は継続していたが，治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，肝細胞損傷の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．

8 日目　被験者は重篤な有害事象である脳損傷を発現した．被験者の深刻な神経学的状態について家族と協議した後，神経学的状態に対する治療の漸減が決定された．被験者は高用量の鎮静剤投与を受け，midazolam，morphine の用量は 5 mg/hr から 60 mg/hr に増量された．神経科医により，脳損傷の重症度は高度で予後不良であり，非進行性の無感情状態を伴う左前頭頂部実質内血腫に起因することが確認された．これが被験者の深刻な神経学的状態の原因でもあった．被験者は同日 (8 日目)[redacted] 時[redacted] 分に死亡した．

被験者は治験を中止され，治療の漸減の原因となった高度の脳損傷により死亡したため，治験薬の最終投与は 8 日目であった．付加的な死因として高度の頭蓋内圧を伴う左前頭頂部の脳内出血があった．関連する死因には 2 型糖尿病，高血圧及び高コレステロール血症があった．家族が剖検に同意しなかったため，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，脳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] 因果関係については，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した. 脳損傷は盲検下での試験治療の投与開始 8 日目に発現し，神経学的に予後不良である，高齢の本被験者が有する持続的昏睡，左前頭頂部実質内血腫及び頭蓋内圧亢進症の基礎疾患に起因すると考えられる. 被験者は 8 日目に死亡し，死因は脳死及び高度の頭蓋内圧を伴う左前頭頂部の脳内出血であった.

AEs = adverse events, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 4	VT: cardiogenic shock with MOF PT: 心原性ショック SOC: 心臓障害	5 8 4	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: elevation of liver enzymes above 5 times ULN PT: 肝酵素上昇 SOC: 臨床検査	4 8 5	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	
	VT: stroke causing coma PT: 脳血管発作 SOC: 神経系障害	3	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: worsening of thrombopenia PT: 血小板減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	2	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acenocoumarol, atorvastatin, bisoprolol, ceftazidime, insulin, morphine, norepinephrine, omeprazole, paracetamol, perindopril, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), plasma lyte 148, propofol, spironolactone, trazodone

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

albumin human (cardiogenic shock with multiple organ failure [MOF]), amikacin (cardiogenic shock with MOF), dobutamine (cardiogenic shock with MOF), heparin (stroke causing coma), hydrocortisone (cardiogenic shock with MOF), meropenem (cardiogenic shock with MOF), midazolam (cardiogenic shock with MOF), norepinephrine (cardiogenic shock with MOF), plasmion (cardiogenic shock with MOF), red blood cells (cardiogenic shock with MOF), sodium bicarbonate (cardiogenic shock with MOF), vancomycin (cardiogenic shock with MOF)

[病歴]

合併：心房細動，心不全，心原性ショック，脂質異常症，高血糖，高血圧，心筋虚血，末梢性ニューロパチー，血小板減少症

既往：急性腎障害，急性心筋梗塞，冠動脈バイパス，胃潰瘍，僧帽弁閉鎖不全症，僧帽弁修復，心筋梗塞，腎結石症，シュードモナス感染，三尖弁修復

[経過]

37 日前	急性心筋梗塞 (23 年前)，(22 年前)，(18 年前)，及び冠動脈バイパス (13 年前) の病歴を有する 6[redacted] 歳白人男性が，肺水腫，心房細動及び心不全のため入院した．
10 日前	被験者は僧帽弁形成/弁修復術及び三尖弁形成/弁修復術を受けた．
2 日前	心電図により左室駆出率 (LVEF) 20%，びまん性低収縮，inferior sequel，術後中隔無動及び求心性左室肥大が認められた．僧帽弁及び三尖弁形成後の状態は軽度の僧帽弁閉鎖不全，軽微な三尖弁閉鎖不全症，軽度の閉鎖不全を伴う大動脈弁硬化症，重大な左心房拡張，及び慢性的な左心室充満圧上昇であった．軽度の右室収縮機能障害 (三尖弁輪収縮期移動距離が 11 mm) 及び持続性の吸気性虚脱を伴う下大静脈拡張が認められた． LVEF 20%，僧帽弁形成及び三尖弁形成を伴う混合型心疾患である心原性ショックにより，冠動脈バイパス手術が計画された．
1 日前	VABP が感染源と考えられる急性呼吸窮迫症候群と診断された (抗菌薬感受性試験でグラム陰性菌及び双球菌が検出された).

投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた．VABP に対しリネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～4 日目に投与された．
2 日目	被験者は重篤な有害事象である血小板減少症を発現した．本事象の重症度は高度，かつ人工心肺と関連性ありと判断された．治験薬の用量変更はなかった．
3 日目	被験者は重篤な有害事象である脳血管発作を発現した．本事象は昏睡を引き起こし，重症度は高度と判断された．昏睡に伴い被験者は急性の意識状態変化を示した．脳血管発作に対し heparin が投与された．神経科医の意見は，acenocoumarol を中止し，48 時間内に磁気共鳴画像法, 脳波 (EEG) 及びコンピュータ断層撮影 (CT) を実施し, 試験治療を中止して，piperacillin/tazobactam を再開すべきというものであった．3 日目の脳 CT スキャンで，左側頭頂側頭後頭部の皮質－皮質下に大きな低密度領域が認められ，左中大脳動脈浅部領域の卒中の後遺症と一致していた．右側頭頂後頭部の皮質－皮質下で低密度が観察され，右中大脳動脈領域の卒中の後遺症と一致していた．4 日目の EEG ではてんかん様要素は認められなかった．
4 日目	被験者は重篤な有害事象である肝酵素上昇を発現した. 肝酵素は基準値上限 (ULN) の 5 倍超に上昇し，重症度は高度，生命を脅かすもの，かつ死に至るものと判断された．肝酵素の上昇は進行性かつ持続性であった．被験者は 3 日目から発疹を伴わない発熱の徴候を示しており，2 日目から敗血症，6 日目から低血圧を併発した．肝臓専門医によると，肝酵素の上昇は薬剤の毒性よりむしろ低心拍出量に起因する肝低酸素症によるものであった． 治験薬の最終投与は 4 日目であった．基準値上限の 5 倍超の肝酵素上昇により 4 日目に治験薬を中止した後，piperacillin/tazobactam の投与を開始した．
5 日目	被験者は心不全を発現し, 多臓器不全 (MOF) 及び肝低酸素症に至った (治験責任医師により，重症度は高度，生命を脅かすもの，永続的な障害に陥るもの及び入院が必要となるものと判断された). 被験者は肝低酸素症を伴う，重篤な有害事象である心原性ショックを発現した． 脳 CT スキャンで左側頭頂側頭後頭部の皮質－皮質下に大きな低密度領域が認められ，また右後頭側の複数の低密度領域，並びに左右の前頭及び頭頂領域に虚血像が認められた． 心エコー検査により，広範囲かつ両側性の脳梗塞 (卒中) は血栓形成性かつ「塞栓性」の僧帽弁の腫瘤に関連すると判断され，抗凝固治療の「間隙」に起因するとされた．左視床部の低密度領域には出血性変化は認められなかった．経食道心エコー検査が実施され，僧帽弁に疣贅ではなく血栓を有することが疑われた．同日，未分画 heparin が再開された．これらの事象の転帰はいずれも死亡であった．
7 日目	被験者は昏睡状態であり，挿管され人工呼吸を開始された．診察により四肢右食指の虚血及び原因不明の発熱が認められた．MOF を伴う心原性ショックに対し，7～8 日目にヒトアルブミン [albumin 4% (サブミクロンサイズの重合体粒子)，albumin 20%]，amikacin，sodium bicarbonate，dobutamine，plasmion，meropenem，midazolam，norepinephrine，赤血球製剤，hydrocortisone，vancomycin が投与された．
8 日目	被験者は死亡した． 死因は心不全及び MOF であった．剖検は実施されず，死後肝生検が実施されたが，細胞自己融解のため意義はなかった．治験責任医師によると，心不全（心原性ショック）は多臓器不全及び肝低酸素症に至った重篤な有害事象であった．また，治験責任医師は低心拍出量が心原性ショックの一部であり，昏睡が塞栓性脳卒中の一部であったことを確認した．さらに治験責任医師は 10 日前に血小板減少症が発現し，3 日前までに回復したことを確認した．治験登録後，血小板数は 1 日目 (登録日) に 97000 まで減少し，その後も減少し続け，8 日目 (死亡日) に 25000 となった．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，血小板減少症，脳血管発作，肝酵素上昇及び心原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]
提供された情報に基づき，因果関係については，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．
血小板減少症は盲検下での治験薬の投与開始 2 日目に発現しており，被験者の合併症である血小板減少症により説明可能であるとともに，人工心肺と関連していた．
脳血管発作 (心房細動に起因する塞栓性脳卒中) は盲検下での治験薬の投与開始 3 日目に発現した．
肝酵素上昇は盲検下での治験薬の投与開始 4 日目に発現しており，低心拍出量に起因する肝低酸素症によるものであった．
心原性ショックは盲検下での治験薬の最終投与 1 日後に発現した．

脳血管発作及び心原性ショックは，高齢の本被験者における心原性ショック，うっ血性心不全，心房細動，高血圧，高血糖及び虚血性心疾患などの重大な基礎疾患により説明可能である． 被験者は 8 日目に死亡した．死因は心不全及び多臓器不全であった．

AEs = adverse events, CT = computed tomography, EEG = electroencephalogram, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, LVEF = left ventricular ejection fraction, MOF = multiorgan failure, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 4[redacted] White 13	VT: Cutaneous lesion at the forehead (cutanuous papules) PT: 丘疹 SOC: 皮膚および皮下組織障害	10	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	5	No/ / Yes	MILD/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Pseudomonas resistant to meropenem PT: シュードモナス感染 SOC: 感染症および寄生虫症	11 13 3	Yes/ 1, 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: Severe hemorrhagic shock PT: 出血性ショック SOC: 血管障害	13 13 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED/ FATAL	
	VT: Sternal wound infection PT: 創傷感染 SOC: 感染症および寄生虫症	8	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylsalicylic acid, amiodarone, atorvastatin, cisatracurium, clopidogrel, combivent, darbepoetin alfa, heparin, magnesium sulfate, metoclopramide, morphine, norepinephrine, osvaren, pantoprazole, paracetamol, phytomenadione, piperacillin with tazobactam, plasma lyte 148, red blood cells, sevelamer, tramadol, vancomycin, zolpidem

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

epinephrine (severe hemorrhagic shock), norepinephrine (severe hemorrhagic shock), plasma (severe hemorrhagic shock), platelets (severe hemorrhagic shock), red blood cells (severe hemorrhagic shock), sodium bicarbonate (severe hemorrhagic shock), terlipressin (severe hemorrhagic shock)

[病歴]

合併：貧血，心房細動，脂質異常症，末期腎疾患，ブドウ球菌性心内膜炎，血液透析，副甲状腺機能亢進症，高血圧，高尿酸血症，低ｙグロブリン血症，炎症，虚血性心筋症，リンパ球減少症，収縮性心膜炎，胸水，敗血症性ショック

既往：大動脈弁置換，心不全，血胸，縦隔鏡検査，腹膜透析，肺炎

[経過]

28 日前　4[redacted] 歳白人男性が慢性炎症反応症候群，コアグラーゼ陰性 *Staphylococcal* 性心内膜炎の血液培養検査陽性，及び気道出血を伴う術後縦隔炎により入院した．ベースラインの病原体には *Pseudomonas aeruginosa* 及び *Klebsiella pneumoniae* が含まれた．

投与開始日（1 日目）　被験者は VABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた．

治験登録時の APACHE II スコアは 19，SOFA スコアは 9，CPIS は 8 であった．

5，8 及び 10 日目　被験者は 5 日目に下痢，8 日目に創傷感染，10 日目に丘疹を発現した．いずれの事象も非重篤であった．いずれも治療は行われなかった．これらの事象は治験終了時点で回復して

	おらず，被験者の死亡時まで継続した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，創傷感染の重症度は中等度，その他の事象の重症度は軽度，下痢のみ治験薬との関連性ありと判断した．
11 及び 13 日目	被験者は 11 日目に重篤な有害事象であるシュードモナス感染，13 日目に重篤な有害事象である出血性ショック (急性出血による) を発現し，出血性ショックに対し epinephrine，norepinephrine，血漿製剤，血小板輸血，赤血球輸血，sodium bicarbonate，積極的輸血，強心療法，terlipressin による治療を受けた．これらの事象の転帰は死亡であった．シュードモナス感染による治験薬の用量変更はなかったが，出血性ショックにより中断された． また，被験者は膀胱出血に続発した急性かつ大量の血尿を発現し，膀胱洗浄を受けた． 治験責任医師は，被験者がコアグラーゼ陰性 *Staphylococcal* 感染に対し vancomycin を，肺炎に対し治験薬の投与を受けていたため，出血性素因の原因は不明であると述べた．考えられる原因はビタミン K 低値であり，その治療として被験者は 12 日目にビタミン K の単回投与を受けた．被験者はその後大量喀血を発現して手術室に移送された．被験者は出血性ショック (血液量減少性ショック) に関連する新規の心停止を発現した．被験者は心停止により 2 回蘇生処置を受けたが，同日 (13 日目) ■ 時 ■ 分に死亡した． 死因は出血性ショック及びシュードモナス感染であった．剖検が実施された．治験責任医師は，治験中に投与された薬剤のいずれかに耐性を有すると考えられる緑膿菌 /*Pseudomonas* に起因する管理不能の敗血症が感染の進行及び最終的な死亡に関わっていたと述べた (メロペネムの MIC：16 µg/mL，セフィデロコルの MIC：1 µg/mL)． 剖検概要によると，心肺には拡張型心筋症を伴う心拡大，治癒過程にある梗塞 (1 件が 6 カ月前，1 件が 3 カ月前から)，冠動脈領域及び下行胸部大動脈領域の石灰化を伴うアテローム症，気管支における血清及び血液の貯留，胸膜及び心膜の重度の癒着，大動脈領域の生体弁の存在，大動脈切開部位の縫合弛緩などを認め，これらの病変の影響，試みられた臓器救助手術後の状態を評価することは困難であった．胃腸は脾腫，肝腫大，下部食道の静脈瘤，及び医原性と思われる下部食道領域の裂孔などを呈していた．泌尿生殖器は末期腎不全及び尿膜管結節を呈していた．その他，最大径 2.7 cm の左側副甲状腺腺腫の存在が認められた． 治験責任医師は，盲検下での治験薬の投与開始 11 日目に imipenem 耐性シュードモナス感染が発現したと報告した． 治験薬の最終投与は 13 日目であり，同日被験者は meropenem 耐性シュードモナス感染及び高度の出血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，meropenem 耐性シュードモナス感染及び出血性ショックの重症度は高度，meropenem 耐性シュードモナス感染のみ治験薬との関連性ありと判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． meropenem 耐性シュードモナス感染は盲検下での試験治療の投与開始 11 日目に発現した．被験者には敗血症性ショック，心内膜炎，血液透析中の末期腎疾患，慢性リンパ球減少症，慢性炎症反応症候群及び低γグロブリン血症の基礎疾患があることから別の原因が示唆される． 出血性ショックは盲検下での試験治療の投与開始 13 日目に発現し，急性出血に起因するものであった．被験者は 13 日目に死亡した．死因は大量出血/出血性ショックであった．	

AEs = adverse events, APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CPIS = Clinical Pulmonary Infection Score, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, PT = preferred term, SOC = system organ class, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く)．

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 7	VT: increase of liver enzymes : AST > 5 times ULN 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	6	Yes/ 6/ Yes	SEVERE/ RELATED	NOT APPLICABLE / 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	7 12 6	Yes/ 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: worsening of multifactorial encephalopathy PT: 脳症 SOC: 神経系障害	7 14 8	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetylsalicylic acid, alizapride, ceftazidime, cefuroxime, combivent, digoxin, erythromycin, fluconazole, furosemide, hydrocortisone, hyoscine, insulin porcine, ipratropium, levetiracetam, meropenem, midazolam, morphine, mupirocin, norepinephrine, omeprazole, paracetamol, piritramide, tramadol

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
None

[病歴]
合併：貧血，心房細動，細菌性疾患キャリアー，慢性腎臓病，慢性閉塞性肺疾患，糖尿病性ニューロパチー，脳症，てんかん，血液透析，心筋虚血，急性膵炎，術後イレウス，瞳孔不同，2 型糖尿病
既往：急性心筋梗塞，虫垂切除，脳血管発作，胆嚢切除，胆嚢炎，冠動脈バイパス，医療機器関連感染，腸球菌性敗血症，前立腺摘除

[経過]

14 日前	既治療のてんかん及び発作の病歴を有する 7[redacted] 歳白人男性が入院した．入院時の診断は急性胆嚢炎であった．
13 日前	腹腔鏡手術により胆嚢切除が行われた．術後解析の結果は，慢性胆嚢炎を併発した虚血を背景とする急性出血性/多発潰瘍性胆嚢炎であった．GCS は 15/15 であった．
9 日前	コンピュータ断層撮影が実施され，多因子性脳症以外に異常は認められなかった．同日，原因不明の瞳孔不同が発現した．
7 日前	脳波検査が実施され，中等度の脳症が認められ，てんかんの徴候はなかった．被験者は昏睡状態が持続していた．
投与開始日 (1 日目)	被験者は HABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた．
6 日目	グレード 3 の重篤な有害事象である基準値上限の 5 倍を超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 値を伴う肝酵素上昇 (高度，基本語 [PT] : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) がみられた．発熱又は発疹はみられなかった．低血圧を伴わない敗血症の合併が認められた．
7 日目	被験者は重篤な有害事象である進行性の血小板減少症 (高度) を発現し，また，重篤な有害事象である多因子性脳症の悪化 (高度と判断された，PT : 脳症) が認められた．血小板減少症の原因は不明であったが，9 日前～6 日目に行われた持続的静静脈血液透析濾過 (CVVHDF) 中に受けたヘパリン療法又はコントロール不良の敗血症が原因の可能性があった．敗血症はヒックマンカテーテルの感染又は腹部合併症 (胆嚢切除) が原因の可能性があった．血小板減少症は，治癒したと判断された HABP との関連性はないと考えられた．血小板減少症に対する治療は行われなかった．肺炎の改善が認められたため抗生剤治療を中止したが，被験者の昏

睡状態は持続していた．被験者の親族は緩和ケア病棟に被験者を移すことを決めた．治験薬の最終投与は同日の[redacted]時[redacted]分～[redacted]時[redacted]分であった。
集中治療室に入院中の診断は，麻痺性イレウス，急性膵炎，慢性閉塞性肺疾患，*Pseudomonas aeruginosa* 及び *Escherichia coli* による重複感染，多因子性脳症 (敗血症性及び代謝性) ，慢性腎臓病，抗生剤治療にも関わらず発熱の持続及び感染によるその後の状態悪化であった．

12 日目　血小板減少症は回復したが，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は持続していた．

13 日目　緩和ケア病棟に転院した．

14 日目　多因子性脳症の悪化により被験者が死亡したため，同日に治験を中止した．
治験責任医師によると，死亡時，肝酵素上昇は持続していた．死因は改善のみられなかった脳症の悪化であり，剖検は実施されなかった．

Day [a]	AST (RR = 0 to 40 IU/L)	ALT (RR = 0 to 41 IU/L)	ALP (RR = 35 to 130 IU/L)	GGT (RR = 6 to 71 IU/L)	Total Bilirubin (RR = 0 to 1.2 mg/dL)	Albumin (RR = 34 to 48 g/L)
1	40	21	195 H	279 H	0.3	24 L
4	61 H	35	185 H	199 H	0.4	NA
7	139 H	49 H	282 H	297 H	0.4	23 L
8	276 H	47 H	465 H	456 H	0.5	23 L
12	325 H	19	299 H	230 H	0.3	25 L

[a] Day = (Date of laboratory test) - (Date of initial dose of study drug) + 1.
Source: Listing 16.2.8.1

[担当医師コメント]
治験責任医師は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血小板減少症及び脳症の重症度は高度であり，血小板減少症及び脳症の悪化は試験治療及びリネゾリド投与と関連性はない，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のみ治験薬と関連あるかもしれないと判断した．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，いずれの事象も盲検下での治療及びリネゾリド投与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は盲検下での治療開始 6 日目に発現した．脳症及び血小板減少症は盲検下での治療開始 7 日目に発現した．
治験への無作為割付け前に発現し，持続していた多因子性脳症の症状は治験中に悪化した．
血小板減少症は CVVHDF 中のヘパリン療法又はコントロール不良の敗血症が原因である可能性があった．
AST 値の著しい上昇は治験薬の投与を中止した後に認められ，また，morphine 及び paracetamol 投与と一時的に関連性があった．
本被験者は 14 日目に死亡した．本報告時の死因は，改善のみられなかった脳症の悪化であった．

AEs = adverse events, ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, CVVHDF = continuous venovenous hemodiafiltration, GCS = Glasgow Coma Scale, GGT = gamma-glutamyl transferase, H = high, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, L = low, NA = not available, PT = preferred term, RR = reference range, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication /Linezolid Caused this Adverse Event
Male 9[redacted] Asian 6	VT: Cardiac failure PT: 心不全 SOC: 心臓障害	5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Disseminated Intravascular Doagulation PT: 播種性血管内凝固 SOC: 血液およびリンパ系障害	6 9 4	Yes/ 1, 6/ Yes	SEVERE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	Linezolid
	VT: Multi-organ failure PT: 多臓器機能不全症候群 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	6 9 4	Yes/ 1, 6/ Yes	SEVERE/ RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	Linezolid
[併用薬・併用療法]* benidipine, celecoxib, famotidine, glutamic acid, gualenic acid, methylprednisolone, neurobion, paracetamol, piperacillin with tazobactam, sennoside a+b, sivelestat, sodium chloride, voglibose						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] Furosemide (cardiac failure), furosemide (cardiac failure, multi-organ failure), glucose (multi-organ failure), norepinephrine (cardiac failure), prednisolone (multi-organ failure), thrombomodulin alfa (disseminated intravascular coagulation)						
[病歴] 合併：貧血，良性前立腺肥大症，胆石症，便秘，褥瘡性潰瘍，脱水，肝嚢胞，高血圧，低ナトリウム血症，腰椎骨折，腎結石症，骨粗鬆症，胸椎骨折，2 型糖尿病 既往：胃癌，尿路感染						
[経過] 7 日前　52 日前に発現した胸椎骨折の既往を有し，糖尿病及び高血圧の病歴を有する 9[redacted] 歳のアジア人男性が HABP と診断された． 1 日前　被験者は同意文書に署名した． 投与開始日 (1 日目)　被験者はメロペネム群に無作為割付けされた．同日，リネゾリド 600 (単位不明) の 12 時間間隔の静脈内投与が開始された． 5 日目　被験者は非重篤な有害事象である心不全を発現し，furosemide 及び norepinephrine の投与を受けた．治験終了時に本事象は持続していた．治験薬の用量変更はなかった．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と判断した． 同日，呼吸状態が突如悪化した．寝たきりの状態及び圧迫骨折による拘束性換気障害が疑われた．酸素マスクによる 10 L の酸素吸入中の末梢毛細血管の酸素飽和度は 75%であり，明確な呼吸苦及び呼吸障害があった．肺炎は軽快傾向であったことから，脳性ナトリウム利尿ペプチド値の上昇に基づき，治験責任医師は (水分補給による負荷に起因する) 心不全を疑った．胸部 X 線検査で当初患側ではなかった側の肺 (右上肺野) に浸潤影が認められ，コンピュータ断層撮影では下葉及び右上肺野に広がる浸潤影がみられた．原疾患の増悪又は多臓器不全が疑われた．多臓器機能不全症候群に対し，methylprednisolone が投与され，急性呼吸不全に対し furosemide が投与された．薬剤誘発性の肝機能異常の可能性もあったため，ステロイドパルス療法 (methylprednisolone に続き prednisolone) を 5 日目の夜から開始した． 6 日目　被験者は重篤な有害事象である播種性血管内凝固 (DIC) 及び多臓器機能不全症候群を発現した．これらの事象に対し，それぞれ thrombomodulin alfa，並びに furosemide， glucose 及び prednisolone が投与された．DIC 及び多臓器機能不全症候群のため，治験薬の投与は中止された．同日の臨床検査の結果，クレアチンホスホキナーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）高値，血小板の減少，並びに						

プロトロンビン時間国際標準化比延長が認められた．また，発熱 (38℃) と呼吸不全の進行も認めた．治験責任医師は，これらは薬剤誘発性の横紋筋融解症によると考えた．敗血症の可能性も考慮されたが，抗生剤に反応しなかったことから否定的であった．治験薬の最終投与は 6 日目であった．

8 日目　被験者は呼吸性アシドーシスを発現した．

9 日目　午前中に被験者は DIC 及び多臓器機能不全症候群のため死亡した．剖検は実施されなかった．治験責任医師は，試験治療又はリネゾリドが死因であると判断した．

Day [a]	AST (RR = 13 to 33 IU/L)	ALT (RR = 8 to 42 IU/L)	ALP (RR = 115 to 359 IU/L)	GGT (RR = 10 to 47 IU/L)	Total Bilirubin (RR = 0.3 to 1.2 mg/dL)	Albumin (RR = 3.8 to 5.3 g/dL)
1	18	9	290	11	1.0	2.5 L
3	16	7 L	264	8 L	0.6	2.0 L
6	249 H	52 H	298	14	1.5 H	1.9 L

[a] Day = (Date of laboratory test) - (Date of initial dose of study drug) + 1.
Source: Listings 16.2.8.1

[担当医師コメント]
治験責任医師は，DIC 及び多臓器機能不全症候群の重症度を高度，両事象は治験薬と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，いずれの事象も治験薬及びリネゾリドとの関連性はないと判断した．DIC 及び多臓器機能不全症候群の原因は，被験者のリスク因子である高齢，胸椎及び頸椎の圧迫骨折の既往，入院の延長，並びに肺炎の基礎疾患であると考えられる．

AEs = adverse events, ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, DIC = disseminated intravascular coagulation, GGT = gamma-glutamyl transferase, H = high, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, L = low, PT = preferred term, RR = reference range, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 3	VT: Constipation PT: 便秘 SOC: 胃腸障害	10 18 9	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Decubitus in sacrum PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	12	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Metabolic alkalosis PT: 代謝性アルカローシス SOC: 代謝および栄養障害	1 17 17	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Progression of liver enzymes elevation PT: 肝酵素上昇 SOC: 臨床検査	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ 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	21 21 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Suspected pneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	19 21 3	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Urinary tract infection PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	17	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Worsening cardiac failure PT: 心不全 SOC: 心臓障害	21 21 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
[併用薬・併用療法]* acetazolamide, acetylcysteine, allopurinol, augmentin, calcium chloride, calcium gluconate, carbohydrates not otherwise specified [NOS] with lipids NOS/proteins NOS, ceftazidime, chromic chloride with copper chloride, diazepam, fentanyl, flebobag ring lact, fluconazole, furosemide, glucose, hydrocortisone, insulin human, ketosteril, lactulose, meropenem, metoclopramide, midazolam, nadroparin, ophtalmo septonex, pantoprazole, paracetamol, plasma lyte 148, potassium, propofol, ringer otsuka, rocuronium, salbutamol, sodium chloride, soluvit n, sufentanil, tiapride, tobramycin						

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
acetazolamide (metabolic alkalosis), amikacin (suspected pneumonia, septic shock), Bactrim (urinary tract infection), glycerol (constipation), linezolid (*staphylococci* present in blood culture), neostigmine (constipation), norepinephrine (cardiovascular instability, worsening cardiac failure), other emollients and protectives (decubitus in sacrum)

[病歴]
合併：急性呼吸不全，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中クレアチニン増加，心不全，心血管障害，胆石症，結膜炎，[redacted]，血尿，出血性卒中，不全片麻痺，肝酵素上昇，脂肪肝，高クロール血症，高ナトリウム血症，高リン酸塩血症，高血圧，高尿酸血症，低カリウム血症
既往：尿路感染

[経過]

9 日前	7[redacted] 歳の白人男性が無反応となり，失禁及び意識障害が認められた後に入院した．その後，右側の不全片麻痺，高血圧，嚥下障害及び仮性球麻痺症候群が認められた．コンピュータ断層撮影の結果，脳内出血 (出血性卒中，基底核中の脳内出血，脳室系へ進展) がみられた．
2 日前	尿路感染に対する治療として，amoxicillin sodium/clavulanate potassium による抗生剤治療が開始され，抗浮腫療法も開始された．
1 日前	被験者は急性呼吸不全及び心不全を発現し，気管内挿管が行われた．同日，被験者は HABP と診断された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，同日にメロペネム群に無作為割付けされた．また，1 日目～12 日目に HABP に対してリネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で静脈内投与された． 同日，非重篤な有害事象であるブドウ球菌性菌血症及び代謝性アルカローシスが発現した．ブドウ球菌性菌血症に対してリネゾリド，代謝性アルカローシスに対して acetazolamide が投与された．
3 日目	非重篤な有害事象である肝酵素上昇が発現した．肝酵素上昇のため，治験薬の投与は中止された．肝酵素上昇発現時，fluconazole (2 日目より投与開始) ，paracetamol (1 日目より投与開始) 及び pantoprazole (1 日前より投与開始) を含む複数の併用薬が投与されていた．肝酵素上昇は無作為割付け前にも報告され，脂肪肝の持続もみられた． 気管吸引物から *Klebsiella pneumoniae* が引き続き検出された．胸部 X 線検査の結果，右肺底部浸潤の軽快が認められた．3 日目（治験薬の投与終了日）～12 日目に meropenem (非治験薬) が投与された．治験責任医師のその後の報告によると，HABP の持続的な臨床的治癒がみられた． 治験薬の最終投与は 3 日目であった．
7 日目	ブドウ球菌性菌血症は回復した．
10 日目	非重篤な有害事象である便秘が発現した．便秘に対して glycerol 及び neostigmine が投与された．
12 日目	非重篤な有害事象である褥瘡性潰瘍が発現した．褥瘡性潰瘍に対してその他の皮膚軟化剤及び保護剤が投与された．
16 日目	被験者は (治験実施施設ではない) 急性治療施設に転院した．また，同日に右鎖骨下静脈に中心静脈カテーテルを挿入した．
17 日目	非重篤な有害事象である尿路感染が発現した．尿路感染に対して sulfamethoxazole/trimethoprim が投与された．同日，代謝性アルカローシス及び便秘は回復した．
18 日目	褥瘡性潰瘍は回復した． 治験責任医師は，ブドウ球菌性菌血症，肝酵素上昇及び尿路感染の重症度は中等度，その他の非重篤な有害事象 (代謝性アルカローシス，便秘及び褥瘡性潰瘍) 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．
19 日目	被験者は重篤な有害事象である肺炎を発現した．肺炎に対して amikacin が投与された．
21 日目	重篤な有害事象である心不全及び敗血症性ショックが発現した。同日，心不全が悪化し，敗血症性ショックのために症状悪化が続いた．敗血症性ショックに対して amikacin，心不全に対して norepinephrine が投与された．被験者は低血圧状態となり，[redacted] 時 [redacted] 分に心不全のため死亡した．死亡時，肺炎，心不全及び敗血症性ショックは持続していた． 被験者は，敗血症性ショック，肺炎の疑い及び心不全の悪化のため，治験薬の最終投与 18 日後の 21 日目に死亡した．同日に治験は終了と判断された．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，肺炎，心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，いずれの事象も盲検下での試験治療及びリネゾリドとの関連性はないと判断した．肺炎は盲検下での試験治療の最終投与 16 日後に発現した．心不全及び敗血症性ショックは，盲検下での試験治療の最終投与 18 日後に発現した．これらの事象の原因は，高齢の本被験者の基礎疾患である心不全，高血圧，出血性卒中，急性呼吸不全及び心血管の不安定性であると考えられる．

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] White 8	VT: Ascites PT: 腹水 SOC: 胃腸障害	8	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Atrial fibrilation PT: 心房細動 SOC: 心臓障害	5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: GIT paralysis PT: 麻痺性イレウス SOC: 胃腸障害	3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Liver enzymes elevation PT: 肝酵素上昇 SOC: 臨床検査	8	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Progresion of cardiac failure PT: 心不全 SOC: 心臓障害	8 11 4	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Pyrexia PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	10	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* aminoplasmal hepa, Bactrim, calcium chloride, chromic chloride with copper chloride, duovent, fluconazole, furosemide, glucose, insulin human, nadroparin, norepinephrine, oliclinomel n6 900e, pantoprazole, piracetam, plasma lyte 148, potassium, propofol, rocuronium, sodium chloride, sodium phosphate, soluvit n, sufentanil						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] amiodarone (atrial fibrillation), metoclopramide (gastrointestinal tract [GIT] paralysis), metoprolol (atrial fibrillation), norepinephrine (cardiac failure, progression of cardiac failure)						
[病歴] 合併： 急性呼吸不全，左脚ブロック，心不全，心筋症，胆石症，慢性腎臓病，薬物過敏症，高血圧，低カリウム血症，甲状腺機能低下症，テタニー，血小板減少症，2 型糖尿病 既往：心停止，虚血性脳卒中						

[経過]	
3 日前	虚血性脳卒中，左脚ブロック，心筋症，慢性腎臓病，心不全及び血小板減少症の広範な病歴，並びに糖尿病及び高血圧を有する 7[redacted] 歳の白人女性が，5 サイクル目の透析開始 10 分後，無脈性電気活動を伴う心停止を発現し，直ちに心肺蘇生が行われた．被験者は入院し，鎮静剤の投与と共に機械的換気が開始され，Ci-Ca®持続的静静脈血液透析 (CVVHD) を受けた．
2 日前	臨床検査の結果，出血徴候を伴う高度の血小板減少症が認められ，血小板製剤を「単回」輸血した．
投与開始日 (1 日目)	被験者は VABP と診断された．気管吸引物の培養の結果 (ベースラインの病原菌である) *Escherichia coli* 及びメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* が検出された．胸部 X 線検査の結果，左肺底部の浸潤が認められた． 被験者は同意文書に署名し，同日にメロペネム群に無作為割付けされた．1 日目～8 日目に，VABP に対してリネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で静脈内投与された．
3 及び 5 日目	被験者はいずれも非重篤及び治験薬との関連性はない有害事象である軽度の麻痺性イレウスを 3 日目，中等度の心房細動を 5 日目に発現した．麻痺性イレウスに対して metoclopramide が投与され，心房細動に対して metoprolol と共に amiodarone が投与された．治験終了時，これらの事象は持続していた．麻痺性イレウス及び心房細動による治験薬の用量変更はなかった．
7 日目	被験者は頻回心室応答を伴う心房細動，無尿及び微熱を発現した．
8 日目	非重篤及び治験薬との関連性はない有害事象である軽度の腹水が報告され，持続していた．同日，治験薬との関連性はない高度の重篤な有害事象である肝酵素上昇が報告され，この事象のために治験薬の投与は中止された．腹部超音波検査の結果，うっ血性肝障害及び胆泥を伴う胆石症が認められた．同日，治験薬との関連性はない高度の重篤な有害事象である心不全が報告され，norepinephrine による治療が行われた． 被験者は，fluconazole (7 日目より投与開始)，furosemide (1 日目より投与開始)，pantoprazole (無作為割付け前に投与開始)，nadroparin calcium (2 日目より投与開始)，amiodarone hydrochloride (5 日目より投与開始) 及び trimethoprim/sulfamethoxazole (8 日目より投与開始) を含む多数の併用薬の投与を受けた． 治験薬の最終投与は 8 日目であった．
9 日目	39.2°C の発熱がみられ，CVVHD を中止した．治験責任医師によると，多臓器不全の進行が認められた．
10 日目	非重篤及び治験薬との関連性はない有害事象である中等度の発熱が報告され，持続していた．
11 日目	集中治療が行われたが，被験者は心不全のため死亡した．主要な死因はうっ血性心不全 (CHF) であり，CHF につながった症状には，高度及び収縮性の閉塞性肥大型心筋症，ステージ 5 の慢性腎臓病，多数の合併症を伴う糖尿病及び本態性高血圧症があった．剖検は実施されなかった．同日に治験は終了したと判断された．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，肝酵素上昇及び心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，いずれの事象も盲検下での治療及びリネゾリドとの関連性はないと判断した． 心不全及び肝酵素上昇は盲検下での試験治療の投与開始 8 日目に発現した．盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との因果関係を示唆する合理的な可能性はなかった．高齢の本被験者には基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．主要な死因は CHF であった．主要な死因の原因となった疾患には，高度及び収縮性の閉塞性肥大型心筋症，ステージ 5 の慢性腎臓病，多数の合併症を伴う糖尿病及び本態性高血圧症があった．	

AEs = adverse events, CHF = congestive heart failure, CVVHD = continuous venovenous hemodialysis, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用さ

れた場合は除く).
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 3	VT: Cardiac arrest PT: 心停止 SOC: 心臓障害	2 2 1	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Coagulopathy PT: 凝血異常 SOC: 血液およびリンパ系障害	2	Yes/ 2/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Embolia of left femoral artery PT: 大腿動脈塞栓症 SOC: 血管障害	2 2 1	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hyperkalaemia PT: 高カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	3	Yes/ 2/ 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	2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Hypovolemic shock PT: 血液量減少性ショック SOC: 血管障害	2 2 1	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Liver enzymes elevation PT: 肝酵素上昇 SOC: 臨床検査	3	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Progression of cardiovascular instability PT: 心血管障害 SOC: 心臓障害	2 4 3	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: Splenic rupture PT: 脾破裂 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	2 2 1	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*
albumin human, aminoplasmal hepa, amiodarone, calcium chloride, ceftazidime, duovent, flebobag ring lact, glucose, guaiazulene, hydrocortisone, insulin human, metoprolol, midazolam, nadroparin, norepinephrine, other combinations of nutrients, pantoprazole, piperacillin with tazobactam, plasma lyte 148, propofol, skinsept, sodium chloride, soluvit n, sufentanil

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
argipressin (progression of cardiocvascular instability), atropine (progression of cardiovascular instability), dobutamine (progression of cardiovascular instability), epinephrine (cardiac arrest), factor I (fibrinogen) (coagulopathy), furosemide (hyperkalaemia), glucose (hyperkalaemia), hetastarch (progression of cardiovascular instability, hypovolemic shock), insulin human (hyperkalaemia), plasma (splenic rupture, hypovolemic shock, coagulopathy), red blood cells (splenic rupture, hypovolemic shock), salbutamol (hyperkalaemia), sodium bicarbonate (cardiac arrest), tranexamic acid (splenic rupture, hypovolemic shock, coagulopathy)

[病歴]
合併：アルコール症，心房細動，心血管障害，胆石症，胃潰瘍，末梢血管障害，呼吸不全，気管気管支炎
既往：心停止，大腿骨骨折

[経過]

11 日前	喫煙者であり，アテローム性動脈硬化症，末梢血管障害，アルコール症，(穿孔の既往を伴う) 胃潰瘍，及び直近の 12 日前に自宅での偶発的転倒後に認められた右転子貫通骨折の病歴を有する 6[redacted] 歳の白人男性が，大腿骨頸部ー骨頭の接合手術を受けた．
4 日前	気管気管支炎及び不安定な循環動態を呈し，心停止が発現した．
投与開始日 (1 日目)	被験者は徐々に意識を失い，咳嗽困難となり，血圧低下がみられた．病院への到着時，GCS は 5 であり，発汗，緩徐呼吸及び段階的な徐脈 (54 bpm) を伴う低血圧 (血圧 50/34 mmHg) が認められた．被験者は HABP と診断された． 被験者は同意文書に署名し，同日にメロペネム群に無作為割付けされた．同日，HABP に対するリネゾリド 600 mg の 12 時間間隔の静脈内投与が開始された．
2 日目	非重篤な有害事象である低体温が報告された．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，低体温の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した． 同日，重篤な有害事象である凝血異常，心停止，大腿動脈塞栓症，血液量減少性ショック，脾破裂及び心血管障害が発現した．凝血異常に対して第 I 因子 (fibrinogen) ，血漿製剤及び tranexamic acid，心停止に対して epinephrine 及び sodium bicarbonate，血液量減少性ショックに対して hetastarch，血漿製剤，赤血球及び tranexamic acid，脾破裂に対して血漿製剤，赤血球及び tranexamic acid，心血管障害に対して argipressin，atropine，dobutamine 及び hetastarch が投与された． 被験者の状態は重篤であり，norepinephrine が投与された．腹部超音波検査の結果，腹腔内出血が認められ，被験者の状態は腹腔内出血 (3000 mL) を伴う脾破裂のため悪化した．心血管障害及び血液量減少性ショックに対して輸血が行われた．被験者は心停止となり，心肺蘇生 (CPR，長時間) が実施された．CPR の間，緊急の開腹及び脾摘手術が行われた．40 分以内に自己心拍再開がみられた．左下肢に虚血の徴候が認められ，左大腿動脈塞栓症及び凝血異常が疑われた．緊急に塞栓除去及び動脈カテーテルの挿入が行われた． 心停止，大腿動脈塞栓症，血液量減少性ショック及び脾破裂は 2 日目に回復した．
3 日目	重篤な有害事象である肝酵素上昇及び高カリウム血症 (8.1 mmol/L) が発現した．心停止，血液量減少性ショック及び長時間にわたる CPR が原因の進行性多臓器不全も認められた．乏尿が認められた．臨床検査の結果，プロトロンビン時間国際標準化比が 1.5 を超えており，ビリルビンは基準値上限の 2 倍を超える値であった．高カリウム血症に対して furosemide, glucose, insulin human 及び salbutamol が投与された．肝酵素上昇のため，治験薬の投与は中止され，治験薬の最終投与日は本事象発現当日 (3 日目) であった． 肝酵素上昇が発現した前後に多数の併用薬が投与されており，その中には治験薬投与開始 1 日前より投与された amiodarone hydrochloride，治験薬投与 1 日目より投与された metoprolol tartrate，治験薬投与開始 4 日前より投与された piperacillin sodium/tazobactam sodium，治験薬投与開始 11 日前より投与された pantoprazole，及び治験薬投与開始 12 日前より投与された nadroparin calcium があった．
4 日目	[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は心血管障害のため死亡した．死亡診断書によると，主要な死因は心不全であった．主要な死因の原因となった疾患は，蘇生を伴う心停止，脾損傷，非開放性損傷及び大腿骨頸部骨折であった．その他の死因となった症状として血液量減少性ショックがあった．剖検報告書によると，死因は出血性ショックであった．

[担当医師コメント] 治験責任医師は，心停止，大腿動脈塞栓症，血液量減少性ショック，脾破裂，心血管障害及び肝酵素上昇の重症度は高度，凝血異常及び高カリウム血症の重症度は中等度であり，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．治験責任医師によると，脾破裂の原因は不明であるが，凝血異常の原因は血液量減少性ショック発現中の補液による希釈によるものであった．肝酵素上昇の主原因は，心停止中に発現した低酸素症及び脾破裂による血液量減少性ショックであった．
[治験依頼者の見解] 因果関係については，いずれの事象も盲検下での治療及びリネゾリドとの関連性はないと判断した． 心血管障害，脾破裂，血液量減少性ショック，凝血異常，心停止及び大腿動脈塞栓症は盲検下での投与開始 2 日目に発現した． 高カリウム血症及び肝酵素上昇は盲検下での投与開始 3 日目に発現した． 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．肝酵素上昇の主原因は心停止中に発現した低酸素症であり，血液量減少性ショックの原因は脾破裂であった．高齢な本被験者には循環動態の不安定性及び心房細動の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．4 日目に被験者は死亡した．死亡診断書によると，主要な死因は心不全であった．蘇生を伴う心停止，脾損傷，非開放性損傷及び大腿骨頸部 (閉鎖) 骨折が主要な死因につながった．死亡に至ったその他の症状としては血液量減少性ショックがあった．剖検が実施された．

AEs = adverse events, CPR = cardiopulmonary resuscitation, GCS = Glasgow Coma Scale, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 6[redacted] White 3	VT: worsening of cerebral edema PT: 脳浮腫 SOC: 神経系障害	3 3 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetazolamide, acetylcysteine, amlodipine, ciprofloxacin, doxazosin, duovent, enoxaparin, insulin, labetalol, methadone, nimodipine, vaseretic

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
mannitol (worsening of cerebral edema), sodium chloride (worsening of cerebral edema)

[病歴]
合併：喘息，脳浮腫，脳出血，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，頭蓋内動脈瘤，くも膜下出血，尿路感染
既往：なし

[経過]
1 日前　直近に脳出血，くも膜下出血，頭蓋内動脈瘤及び脳浮腫 (4 日前に発現) の病歴を有する高血圧の 6[redacted] 歳の白人男性が VABP と診断された．尿路感染が認められ，1 日前～1 日目に ciprofloxacin が投与された．

投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，同日にメロペネム群に無作為割付けされた．また，同日に VABP に対してリネゾリド 600 mg の 12 時間間隔での静脈内投与が開始された．
その他の併用薬には，enalapril maleate, insulin, labetalol, methadone, nimodipine 及び doxazosin があった．1～2 日目に enoxaparin sodium も投与された．

3 日目　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及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加がみられた．
同日，重篤な有害事象である脳浮腫が報告され，mannitol 及び sodium chloride が投与された．治験薬の投与は中止され，治験薬の最終投与は 3 日目であった．
脳浮腫の悪化のため，被験者は 3 日目に死亡した．剖検は実施されなかった．

Day [a]	AST (RR = 0 to 40 U/L)	ALT (RR = 0 to 41 U/L)	ALP (RR = 40 to 129 U/L)	GGT (RR = 0 to 60 U/L)	Total Bilirubin (RR = 0 to 21 µmol/L)	Albumin (RR = 35 to 52 g/L)
1	24	27	60	73 H	5	31 L
3	112 H	141 H	103	184 H	7	27 L

[a] Day = (Date of laboratory test) - (Date of initial dose of study drug) + 1.
Source: Listing 16.2.8.1

[担当医師コメント]
治験責任医師は，脳浮腫の重症度は高度，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与と関連性はないと判断した．治験薬投与との因果関係を示唆する合理的な可能性はなかった．死亡に至った脳浮腫は，盲検下での治験薬投与開始 3 日目に発現した．高齢の本被験者には頭蓋内出血，くも膜下出血及び脳浮腫の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．3 日目，高齢の本被験者は死亡した．本報告時，死因は不明であった．

AEs = adverse events, ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, GGT = gamma-glutamyl transferase, H = high, L = low, PT = preferred term, RR = reference range, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 10	VT: VAP PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	18	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Worsening of congestive heart failure PT: うっ血性心不全 SOC: 心臓障害	19 19 1	Yes/ 1, 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: delirium PT: 譫妄 SOC: 精神障害	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: elevation of transaminase levels PT: トランスアミナーゼ上昇 SOC: 臨床検査	16	Yes/ 6/ Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERING/RESOLVING	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, albumin human, amiodarone, budesonide, clonidine, duovent, enoxaparin, fluconazole, furosemide, human red blood cells, ketoprofen, macrogol 4000, magnesium sulfate, methadone, metoclopramide, metoprolol, morphine, norepinephrine, paracetamol, propofol, spironolactone, torasemide, unacid

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

ciprofloxacin (ventilator-associated pneumonia [VAP]), haloperidol (delirium), melatonin (delirium), zolpidem (delirium)

[病歴]

合併：急性呼吸不全，心房粗動，補助人工心臓使用者，うっ血性心不全，慢性閉塞性肺疾患，高血圧，虚血性心筋症，気管切開

既往：心筋梗塞，インフルエンザ性肺炎

[経過]

投与開始日 (1 日目)　うっ血性心不全，心筋梗塞，虚血性心筋症，心房粗動，慢性閉塞性肺疾患，高血圧及び急性呼吸不全 (8 日前) の病歴を有する 7[redacted] 歳の白人男性が VABP と診断された．Sultamicillin の投与を中止した．被験者は同意文書に署名し，同日にメロペネム群に無作為割付けされた．また，同日にリネゾリド 600 mg の 12 時間間隔の静脈内投与も開始された．

6 日目　非重篤な有害事象である譫妄が報告された．譫妄に対して haloperidol, melatonin 及び zolpidem が投与された．譫妄による治験薬の用量変更はなかった．6 日目にリネゾリドの投与を中止した．

10 日目　治験薬の投与は中止された．治験薬の最終投与日は 10 日目であった．

15 日目　うっ血性心不全のため，胸水のドレナージが行われた．

16 日目　重篤な有害事象であるトランスアミナーゼ上昇が報告された．発熱及び発疹の徴候，又は敗血症の合併は認められなかった．トランスアミナーゼ上昇に対する治療は行われなかった．トランスアミナーゼ上昇は軽快/持続と報告された．

18 日目　非重篤な有害事象である肺炎が報告された．肺炎に対して ciprofloxacin が投与された．
治験責任医師は，譫妄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．

19 日目　重篤な有害事象であるうっ血性心不全が発現した．うっ血性心不全のため，被験者は死亡した．うっ血性心不全に対する治療の詳細は報告されず，剖検は実施されなかった．同日に治験は終了したと判断された．

[担当医師コメント] 治験責任医師は，うっ血性心不全の重症度は高度，トランスアミナーゼ上昇の重症度は軽度，両事象と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，いずれの事象も盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した. うっ血性心不全は試験治療の最終投与 9 日後に発現した．トランスアミナーゼ上昇は試験治療の最終投与 6 日後に発現した．被験者にはうっ血性心不全，心筋梗塞，虚血性心筋症，心房粗動，高血圧，慢性閉塞性肺疾患及び急性呼吸不全の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される. 19 日目，被験者は死亡した．死因はうっ血性心不全の悪化であった.

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 6[redacted] White 15	VT: Arterial hypotension caused by heart failure PT: 低血圧 SOC: 血管障害	28 28 1	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: I46　Cardiac arrest PT: 心停止 SOC: 心臓障害	28 28 1	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: hypoalbuminemia PT: 低アルブミン血症 SOC: 代謝および栄養障害	13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: worsening decubitus PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylsalicylic acid, atorvastatin, bisoprolol, ceftriaxone, digoxin, enoxaparin, fentanyl, furosemide, insulin human, mannitol, metamizole, phenylephrine, pipecuronium, propofol, ranitidine, spironolactone, suxamethonium

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

albumin human (hypoalbuminemia), atropine (cardiac arrest), epinephrine (cardiac arrest), norepinephrine (arterial hypotension caused by heart failure)

[病歴]

合併：心房細動，慢性心不全，褥瘡性潰瘍，脳軟化，片麻痺，高血圧，虚血性脳卒中，肺高血圧症，2 型糖尿病

既往：なし

[経過]

6 日前　心筋虚血及び慢性心房細動 (約 4 ヵ月前～7 日前の時期不明) を発現した慢性心不全 (クラス III)，脳血管発作及び心房粗動の病歴，並びに糖尿病 (2 型糖尿病) 及び高血圧を有する 6[redacted] 歳白人女性に，脳軟化を伴う左片麻痺が認められた．同日，被験者は新たな虚血性脳卒中の発作のため入院した (高血圧が原因の [右前頭頭頂部の] 急性虚血性脳卒中との診断)．言語障害及び左上下肢の筋緊張の減弱がみられ，入院時には意識が徐々に朦朧となった．尿道カテーテルを留置し，神経内科/集中治療室－脳卒中科に入院した．

3 日前　被験者は褥瘡性潰瘍を発現した．

1 日前　被験者は HABP と診断され，ceftriaxone が 1 日目まで投与された．

投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，メロペネム群に無作為割付けされた．

被験者は発熱を発現し，胸部 X 線検査の結果，浸潤が認められた．[redacted] 時 [redacted] 分，呼吸数が増加し，中等度の呼吸困難がみられた．体温は上昇し (38.2°C)，酸素飽和度は低下した．同日，被験者は右気管支肺炎と診断された．被験者は挿管され，吸入酸素濃度 70%で機械的換気が行われた．

2～11 日目　HABP に対してリネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で静脈内投与された．

3 日目　非重篤な有害事象である褥瘡性潰瘍が報告された．治験終了時に褥瘡性潰瘍は持続していた．本事象による治験薬の用量変更はなかった．

7 日目　機械的換気が継続されていたため，気管切開が行われた．気管内吸引物中に cefiderocol 感受性及び meropenem 耐性の *Pseudomonas aeruginosa* が検出された．しかし，治験責任医師は，

	被験者の臨床状態 (臨床的改善) に基づき治験薬の投与を継続することを決定した．発熱の臨床症状はみられず，機械的換気パラメータの値は改善していた．被験者は気管支鏡検査を数回受けた．
13 日目	非重篤な有害事象である低アルブミン血症が報告された．低アルブミン血症に対してヒトアルブミン製剤が投与された．治験終了時に低アルブミン血症は持続していた．本事象による治験薬の用量変更はなかった．
15 日目	治験薬の最終投与が行われた．コントロールコンピュータ断層撮影の結果，右前頭頭頂葉の虚血性脳卒中及び右側頭葉の軟化巣 (過去の梗塞巣と一致) が認められた．意識レベルは上昇し，換気パラメータは比較的改善した．内視鏡検査の結果，気管内吸引物中に化膿性成分は認められなかった．
21 日目	被験者は治癒判定を受けた．
28 日目	重篤な有害事象である心停止及び低血圧が報告された．心停止に対して atropine 及び epinephrine，低血圧に対して norepinephrine が投与された．[redacted] 時 [redacted] 分，昇圧剤を必要とした心不全による動脈低血圧症がみられ，被験者の状態は急速に悪化した．[redacted] 時 [redacted] 分，心停止/心静止が認められた．[redacted] 時 [redacted] 分，治療及び蘇生は奏効せず，被験者の死亡を確認した．剖検は実施されなかった． 治験責任医師によると，死因は低血圧及び心停止であり，治験は同日に終了したと判断された．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，心停止及び低血圧の重症度は高度，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，いずれの事象も盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 低血圧及び心停止は盲検下での治療の最終投与 13 日後に発現した．高齢の本被験者には心房細動，慢性心不全，虚血性脳卒中，低血圧及び糖尿病の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される． 被験者は 28 日目に死亡し，死因は心停止，心不全及び低血圧であった．	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] White 15	VT: acidosis PT: アシドーシス SOC: 代謝および栄養障害	16	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: acute renal failure PT: 急性腎障害 SOC: 腎および尿路障害	16	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: asystole PT: 心停止 SOC: 心臓障害	17 17 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: cardiovascular failure I 50.9 PT: 心不全 SOC: 心臓障害	17 17 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: cerebral coma PT: 昏睡 SOC: 神経系障害	16	No/ / Yes	SEVERE/ 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	16	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: in both sinus area viscous fluid PT: 副鼻腔分泌過多 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: the lacunar stroke area in middle brain PT: ラクナ脳卒中 SOC: 神経系障害	13	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: worsening of pleural effusion max volume PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	

[併用薬・併用療法]* amiodarone, atropine, ceftriaxone, famotidine, fentanyl, fluconazole, midazolam, pantoprazole, pipecuronium, plasma, sodium bicarbonate
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] atropine (cardiovascular failure, asystole), epinephrine (cardiovascular failure, asystole)
[病歴] 合併：大動脈拡張，大脳基底核血腫，気管支炎，心不全，中枢神経系病変，脳虚血，胆石症，凝血異常，構語障害，顔および口の X 線異常，出血性卒中，不全片麻痺，高血圧，心膜疾患，精神運動亢進，四肢麻痺，傾眠，腎超音波検査異常 既往：心房細動，虚血性脳卒中，胸水，呼吸不全，尿閉，尿路感染
[経過] 13 日前　高血圧，虚血性脳卒中，尿閉，中枢神経系病変，大脳基底核血腫，出血性卒中，不全片麻痺，心房細動，心不全及び心膜疾患の病歴を有する 8[redacted] 歳の白人男性が心膜切開術を受けた． 12 日前　被験者は呼吸不全を発現した． 10 日前　被験者は脳虚血を発現した． 1 日前　被験者は VABP と診断された． 投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，メロペネム群に無作為割付けされた．1～15 日目にリネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で静脈内投与された． 6 日目　被験者は非重篤な有害事象である胸水を発現した．治療に関する情報は提供されなかった．治験薬の用量変更はなかった． 13 日目　非重篤な有害事象である副鼻腔分泌過多が発現した．治療に関する情報は提供されず，治験薬の用量変更はなかった．また，被験者は重篤な有害事象であるラクナ脳卒中を発現した． 15 日目　治験薬の最終投与が行われた． 16 日目　非重篤な有害事象であるアシドーシス，昏睡及び低ナトリウム血症が発現した．治療に関する情報は提供されなかった． 治験責任医師は，昏睡の重症度は高度，その他の非重篤な有害事象 (胸水，副鼻腔分泌過多，アシドーシス及び低ナトリウム血症) 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． また，被験者は重篤な有害事象である急性腎障害を発現した． 17 日目　被験者の状態は悪化し，被験者は重篤な有害事象である心不全及び心停止を発現した．心停止及び心不全に対し，atropine 及び epinephrine が投与された．心肺蘇生が行われたが，同日の [redacted] 時 [redacted] 分に被験者は死亡した．死因は心停止であった． 治験責任医師は，低ナトリウム血症及びアシドーシスは急性腎障害と関連あるかもしれないと判断した．死亡診断書及び剖検の結果は未入手であった． 被験者は 17 日目に心停止及び心不全のため死亡し，治験は同日に終了したと判断された．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，ラクナ脳卒中，急性腎障害，心停止及び心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．治験責任医師によると，心停止及び心不全の考えられる原因は，ステージ II の心不全，大動脈球－上行部の拡張，アシドーシスを伴う急性腎障害及び低ナトリウム血症であった．脳中央部のラクナ脳卒中の考えられる原因は動脈性高血圧症，ステージ II の心不全及び凝血異常であった．
[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，いずれの事象も盲検下での治療及びリネゾリドとの関連性はないと判断した．心不全及び心停止は盲検下での治療の最終投与 2 日後に発現した．ラクナ脳卒中は盲検下での治療の投与開始 13 日目に発現した．急性腎障害は盲検下での治療の最終投与 1 日後に発現した．高齢の本被験者には (右) 不全片麻痺，出血性卒中，脳内血腫，大動脈拡張，発作性心房細動，心不全 (ステージ II)，呼吸不全，四肢麻痺，脳虚血，動脈性高血圧症及び (右大脳基底核のラクナ病変部の) ラクナ脳卒中の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．17 日目，心不全が認められ，死亡に至った．死亡の原因は心停止であった．

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] White 7	VT: Anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	4 4 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Heart asystole/cardiac arrest PT: 心停止 SOC: 心臓障害	7 7 1	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
			Yes/ 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
	VT: High CRP - 197.5 mg/L PT: Ｃ－反応性蛋白増加 SOC: 臨床検査	4	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Hypotension PT: 低血圧 SOC: 血管障害	4 4 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
		5 6 2	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
		6 7 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	
		7	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Leukocytopenia PT: 白血球減少症 SOC: 血液およびリンパ系障害	7	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ NOT RECOVERED/	

				NOT RESOLVED
VT: SIRS; R65 PT: 全身性炎症反応症候群 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	7 7 1	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL
VT: Suspected C. difficile 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	3 5 3	No/ / Yes	SEVERE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Tachycardia PT: 頻脈 SOC: 心臓障害	2	No/ / Yes	MILD/ 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	7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: Worsening of acute kidney failure - anuria PT: 無尿 SOC: 腎および尿路障害	1	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE REDUCED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

[併用薬・併用療法]*
carbamazepine, nadroparin, sucralfate

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
albumin human (hypoalbuminemia), atropine (systemic inflammatory response syndrome [SIRS]; r65), bisoprolol (tachycardia), colistin (SIRS; r65), dexamethasone (SIRS; r65), epinephrine (hypotension), epinephrine (SIRS; r65), metronidazole (suspected *C. difficile* infection, high C-reactive protein [CRP]- 197.5 mg/L), norepinephrine (hypotension), phenylephrine (hypotension), red blood cells (anemia)

[病歴]
合併：急性腎障害，失語症，慢性心不全，脳血管発作，出血性卒中，不全片麻痺，高血圧，多臓器機能不全症候群
既往：低血圧，頭蓋内圧上昇

[経過]

12 日前	高血圧の病歴を有する 7[redacted] 歳の白人女性がクリニックに入院し，高血圧による急性出血性脳卒中と診断された．3 日前まで神経内科に入院し，その後多臓器機能不全症候群のため集中治療室に移された．
3 日前	機械的換気が行われた．
2 日前	被験者は発熱 (38°C) を発現し，HABP と診断された．
1 日前	被験者は同意文書に署名し，同日にメロペネム群に無作為割付けされた．1～7 日目にリネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で投与された． 被験者は非重篤な有害事象である低アルブミン血症及び菌血症を発現した．
投与開始日 (1 日目)	被験者は非重篤な有害事象である無尿及び胸水を発現した．
2 日目	被験者は非重篤な有害事象である頻脈を発現した．
3 日目	被験者は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，4～7 日目に metronidazole の投与を受けた．
4 日目	被験者は非重篤な有害事象である C－反応性蛋白増加，貧血及び低血圧 (初発) を発現した．

	貧血に対し，濃厚赤血球を輸血し，低アルブミン血症に対してヒトアルブミン製剤が投与された．低血圧に対し，phenylephrine 及び epinephrine による治療が実施された．
5 日目	低血圧の重症度が高度となり，phenylephrine 及び epinephrine 投与が継続された．クロストリジウム・ディフィシレ感染は回復した．
6 日目	低血圧の重症度は軽度となり，phenylephrine が投与された．高度の無尿の持続のため，治験薬の用量が変更された (減量)．治験責任医師は，本事象と治験薬との関連性はないと判断した．
7 日目	血液検査の結果，白血球減少症及び血小板減少症を含む感染パラメータの悪化が認められた．同日，血液透析中に血圧が低下し，高度の低血圧が有害事象として報告された．低血圧に対し，atropine，phenylephrine，epinephrine，norepinephrine を含む昇圧剤と dexamethasone が投与された．被験者は SIRS を発現し，本事象は重篤及び生命を脅かす有害事象と判断された． SIRS 及び白血球減少症のため治験薬の投与は中止され，colistin 2 mg の 1 日 2 回の静脈内投与が開始された． [redacted] 時 [redacted] 分，生命を脅かす重篤な有害事象である心静止/心停止が認められ，10 分間蘇生が行われた．[redacted] 時 [redacted] 分，心拍が再開した．[redacted] 時 [redacted] 分，心静止/心停止が再度認められ，蘇生治療を 30 分実施した．蘇生処置にも関わらず，[redacted] 時 [redacted] 分に被験者は死亡した．治験責任医師の報告によると，死因は SIRS であった． SIRS のため治験薬の投与は中止された． 心停止及び SIRS は致死的事象であった．剖検は実施されなかった． 治験責任医師は，無尿，クロストリジウム・ディフィシレ感染，低血圧 (5 日目及び 7 日目に発現) 及び白血球減少症の重症度は高度，低アルブミン血症，菌血症，C－反応性蛋白増加，貧血及び血小板減少症の重症度は中等度，その他の非重篤な有害事象 (低血圧 [4 日目及び 6 日目に発現]，胸水及び頻脈) の重症度は軽度と判断した．治験責任医師は，クロストリジウム・ディフィシレ感染と治験薬との関連性はあると判断し，その他の非重篤な有害事象と治験薬との関連性はないと判断した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，2 回の心停止及び SIRS 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，いずれの事象も盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． SIRS 及び心停止は盲検下での試験治療の投与開始 7 日目に発現した．高齢の本被験者には多臓器不全，出血性卒中，高血圧及び重複感染 (菌血症) の重要な病歴があることから，別の原因が示唆される． 被験者は 7 日目に死亡した．死因は SIRS であった．	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia. PT = preferred term, SIRS = systemic inflammatory response syndrome, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く)．

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] White 5	VT: Aggravation of urinary tract infection PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	18 20 3	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ FATAL	
	VT: Heart asystole/cardiac arrest PT: 心停止 SOC: 心臓障害	20 20 1	Yes/ 1, 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Hypoalbuminemia PT: 低アルブミン血症 SOC: 代謝および栄養障害	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Hypotension PT: 低血圧 SOC: 血管障害	3 4 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	
		11	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Urinary tract infection PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	3 5 3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/RESOLVED	
	VT: VABP relapse PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	18 20 3	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

[併用薬・併用療法]*

amikacin, bisacodyl, bisoprolol, citicoline, colistin, dexamethasone, diazepam, domperidone, metoclopramide, nadroparin, pipecuronium, piperacillin with tazobactam, sucralfate

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

albumin human (hypoalbuminemia), atropine (heart asystole/cardiac arrest), epinephrine (heart asystole/cardiac arrest), epinephrine (hypotension), fluconazole (urinary tract infection), fosfomycin (aggravation of urinary tract infection), gentamicin (ventilator-associated bacterial pneumonia [VABP] relapse)

[病歴]

合併：心房細動，脳浮腫，慢性心不全，脳出血，昏睡，高血圧，四肢麻痺

既往：急性心不全，低血圧

[経過]

7 日前　　7[redacted] 歳白人女性が集中治療室に入院し，昏睡及び急性呼吸不全を伴う脳幹部の脳出血と診断された．入院以降，被験者は人工呼吸器による補助を受けた．

1 日前　　持続性の発熱及び化膿性気管分泌物の増加により，VABP と診断された．被験者は同意文書に署名した．

投与開始日 (1 日目)　被験者はメロペネム群に無作為割付けされた．

3 日目	被験者は非重篤な有害事象である低アルブミン血症，低血圧及び尿路感染を発現した．被験者は低アルブミン血症に対してヒトアルブミン製剤，尿路感染に対して fluconazole，低血圧に対して epinephrine の投与を受けた．低血圧及び尿路感染はそれぞれ 4 日目及び 5 日目に回復した．低アルブミン血症は継続していた．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，これらの有害事象の重症度は中等度，いずれも事象も治験薬との関連性はないと判断した．
5 日目	治験責任医師による臨床的評価で呼吸器パラメータ及び気道分泌物の悪化が認められた．それ以上の改善がないため，同日治験の中止が決定された．治験薬の最終投与は 5 日目であった．
7 日目	被験者は脳幹部の脳出血に対して気管切開を受けた．
11 日目	別の非重篤な有害事象である低血圧が報告された．治験責任医師は，2 回目の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．高度の低血圧は継続していた．
18～20 日目	18 日目に被験者は重篤な有害事象である肺炎及び尿路感染を発現した．肺炎に対して gentamicin 及び尿路感染に対して fosfomycin が投与された．肺炎及び尿路感染の転帰は死亡であった．
20 日目	[redacted] 時 [redacted] 分，モニターで心静止/心停止が検出された (高度と判断された)．被験者は epinephrine，atropine の投与を受けた．間接的心臓マッサージによる蘇生が 40 分間施されたが，効果はなかった．重篤な有害事象である心停止が報告された．死亡診断書によると，死因は脳幹部の脳出血及び急性呼吸不全であった．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，肺炎及び尿路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．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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 尿路感染及び肺炎は盲検下での試験治療の最終投与 13 日後に発現し，心停止は盲検下での試験治療の最終投与 15 日後に発現した．これらの事象は，高齢かつ寝たきりの本被験者における高血圧，脳出血，心房細動，四肢麻痺及び尿路カテーテル留置の基礎疾患により説明可能である．本被験者は 20 日目に死亡した．死亡診断書によると，死因は脳幹部の脳出血及び急性呼吸不全であった．	

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] Asian 8	VT: Elevated intracerebral pressure PT: 頭蓋内圧上昇 SOC: 神経系障害	14 16 3	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Hypoglycemia PT: 低血糖 SOC: 代謝および栄養障害	3 3 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	4 14 11	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	4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Impending Respiratory Failure secondary to elevated intracerebral pressure secondary to brain metastasis PT: 呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 16 3	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, ascorbic acid with biotin/calcium carb, combivent, dexamethasone, essentiale, glucose, insulin, insulin glargine, mannitol, metoclopramide, omeprazole, perikabiven, suplenex, tears naturale, ultracet

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

fluconazole (fungal infection), glucose (hypoglycemia), potassium (hypokalemia), sodium chloride (hyponatremia)

[病歴]

合併：慢性閉塞性肺疾患，肺神経内分泌腫瘍，糖尿病，中枢神経系転移

既往：なし

[経過]

1 日前	脳転移を伴う肺神経内分泌腫瘍 (IV 期) の病歴を有する 5[redacted] 歳アジア人男性が HABP と診断された．被験者は同日同意文書に署名した．
投与開始日 (1 日目)	被験者はメロペネム群に無作為割付けされた．同日 (1 日目) リネゾリド 600 mg 12 時間間隔の投与が開始され，6 日目まで継続された．
3 日目	被験者は非重篤な有害事象である低血糖を発現したが，本事象は glucose による適切な治療の後，同日回復した．
4 日目	被験者は非重篤な有害事象である低ナトリウム血症及び低カリウム血症を発現し，それぞれに対し sodium chloride，カリウム製剤の投与を受けた．低カリウム血症は 14 日目に回復した．低ナトリウム血症は治験の終了時点で回復していなかった．治験責任医師は，低血糖，低ナトリウム血症及び低カリウム血症の重症度は軽度と判断した．これらの事象による治験薬の用量変更はなかった．いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断された．
8 日目	治験薬の最終投与は 8 日目であった．
14 日目	被験者は重篤な有害事象である頭蓋内圧上昇及び呼吸不全を発現した．同日，被験者は無熱で，わずかな分泌物があり，呼吸困難はなく，聴診で時折両側肺底部のラ音が確認され，

	酸素飽和度は 99%であった．午前中，被験者の意識低下が確認されており，深部痛への反応はないか又はわずかであった (GCS 8，呼吸不全のためと判断された). 被験者の親族に被験者の状態及び挿管の可能性が通告されたが，親族は被験者に対する挿管不要/蘇生処置拒否の立場を示した．そのため蘇生バッグによる周期的な換気と分泌物の吸引が指示された．被験者は頭蓋内圧上昇並びに頭蓋内圧上昇及び脳転移に続発した呼吸不全を発現した．[redacted] 時 [redacted] 分頃，親族は被験者の意識がさらに低下したことに気づいた．被験者は心拍数低下を伴う低血圧を呈し，呼吸が浅くなった．[redacted] 時 [redacted] 分頃，研修医による評価で，血圧が検知されず，心拍数及び呼吸が認められないことが伝えられた．心電図検査を実施し，心停止が確認された．
16 日目	[redacted] 時 [redacted] 分頃，被験者は頭蓋内圧上昇並びに頭蓋内圧上昇及び肺悪性腫瘍 (IV 期) の脳転移に続発した呼吸不全により死亡した． 剖検は実施されなかった．死亡診断書に記載された直接的死因として脳転移を伴う肺悪性腫瘍及び高リスクの市中肺炎が報告された．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，頭蓋内圧上昇及び呼吸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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．呼吸不全及び頭蓋内圧上昇は盲検下での試験治療の最終投与 6 日後に発現しており，肺悪性腫瘍 (IV 期) 及び脳転移という被験者の基礎疾患により説明可能である．	

AEs = adverse events, GCS = Glasgow Coma Scale, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 4[redacted] Asian 7	VT: Acute Abdomen secondary to ruptured tumor PT: 急性腹症 SOC: 胃腸障害	21 22 2	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Fungal infection PT: 真菌感染 SOC: 感染症および寄生虫症	3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: Hypovolemia PT: 血液量減少症 SOC: 代謝および栄養障害	21 22 2	Yes/ 1, 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetylcysteine, amino acids not otherwise specified [NOS] with vitamins NOS, ceftriaxone, erythropoietin human, iberol, nephrisol, omeprazole, perikabiven, sevelamer, sodium bicarbonate, tramadol

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
fluconazole (fungal infection)

[病歴]
合併：腹部腫瘤，末期腎疾患
既往：なし

[経過]

7 日前	腹部腫瘤の病歴を有する 4[redacted] 歳アジア人女性が入院した (原因不詳).
1 日前	入院中に被験者は HABP と診断された．被験者は同意文書に署名した．
投与開始日 (1 日目)	被験者はメロペネム群に無作為割付けされた．同日 HABP に対するリネゾリド投与が開始され，5 日目まで継続された．1 日目に腹腔内腫瘤の評価のために試験開腹を施行した．
3 日目	被験者は非重篤な有害事象である真菌感染を発現し，fluconazole の投与を受けた．治験薬は 7 日目まで継続された．
8 日目	腹骨盤領域 (腹腔内腫瘤) における「悪性大 (円形) 細胞腫瘍 (転移性)」の病理学的診断が報告された．
20 日目	被験者は退院した．新たな肺炎の徴候や症状はなく，臨床的に良好と思われた．
21 日目	重篤かつ生命を脅かす有害事象である急性腹症及び血液量減少症により被験者が別の医療機関に入院したと報告された．被験者は呼吸不全のため挿管された．
22 日目	[redacted] 時 [redacted] 分頃，被験者の夫は被験者が血液量減少症により，また恐らく急性腹症により死亡したことを治験実施医療機関に連絡した． 真菌感染の回復は治験の終了時点で確認できなかった．治験責任医師は，真菌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． 治験薬の最終投与は 7 日目であった．被験者は 22 日目に治験を終了した．被験者は破裂した腫瘍に続発した急性腹症及び血液量減少症により 22 日目に死亡した．被験者が別の医療機関に入院し，そこで死亡したため，呼吸不全，急性腹症に対する救済治療，及び血液量減少症についての詳細な情報は得られなかった．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．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，急性腹症及び血液量減少症の重症度は高度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．事象は盲検下での試験治療の最終投与 14 日後に発現し，破裂した腫瘍に続発したものであった．被験者の基礎疾患である腹骨盤領域における転移性悪性大円形細胞腫瘍により別の原因が示唆される．被験者は 22 日目に死亡し，報告された死因は急性腹症及び血液量減少症であった．

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] Asian 7	VT: multiple organ dysfunction PT: 多臓器機能不全症候群 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	14 14 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, apixaban, atorvastatin, calcium carbonate with vitamin d not otherwise specified [NOS], carvedilol, clopidogrel, doxofylline, folic acid, furosemide, insulin, ipratropium with salbutamol, levofloxacin, linagliptin, pantoprazole, piperacillin with tazobactam, red blood cells, ultibro

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

None

[病歴]

合併：急性冠動脈症候群，急性呼吸不全，不整脈，脳血管障害，慢性腎臓病，慢性閉塞性肺疾患，糖尿病，血液透析，高血圧，左室機能不全，心筋梗塞，肺水腫

既往：なし

[経過]

日付不明	長期の糖尿病，高血圧，脳血管障害，急性冠動脈症候群，急性呼吸不全，慢性腎臓病，心筋梗塞，肺水腫，血液透析，不整脈及び喫煙者の病歴を有する 7[redacted] 歳アジア人男性が，血液透析後に息切れ，胸痛及び冷汗を発現し，更なる管理のために治験実施医療機関に移送された．被験者はその後，呼吸困難のため挿管された．
1 日前	入院中に HABP と診断された．被験者は同意文書に署名した．
投与開始日 (1 日目)	被験者はメロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～6 日目に投与された．
7 日目	治験薬の最終投与は 7 日目であった．
12 日目	被験者は退院した．
14 日目	[redacted] 時 [redacted] 分に被験者の妻は被験者が呼吸をしていないことに気づいた．被験者は既に死亡していた．前夜，被験者が夕食をとり，就寝のためベッドに入ったときには呼吸困難の徴候は認められなかった．蘇生のために病院に運ばれることがなかったため，被験者は何らの処置も投薬も受けなかった．自宅での死亡の通常手順により法医学医に通知され，死亡が確認され，主な死因は多臓器機能不全であることが死亡診断書に記録された．同日，治験実施医療機関は予定された臨床検査結果報告のために被験者の妻に電話し，被験者の死亡を知らされた．死亡診断書によると，直接的死因は多臓器機能不全であった．先行する死因には 20 年来の糖尿病に続発した慢性腎不全があった． 被験者は 14 日目に多臓器機能不全症候群により死亡した．

[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多臓器機能不全症候群の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した．

[治験依頼者の見解]

多臓器機能不全症候群は盲検下での治療の最終投与 7 日後に発現した．

因果関係については，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．

高齢の本被験者には高血圧及び糖尿病の基礎疾患があることから別の原因が示唆される．被験者は 14 日目に死亡し，直接的死因は多臓器機能不全であった．剖検は実施されなかった．

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HCABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] Asian 15	VT: Anemia secondary to Upper GI Bleeding PT: 出血性貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	15 17 3	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Costochondritis PT: 肋軟骨炎 SOC: 筋骨格系および結合組織障害	11 12 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Health Care Associated Pneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	25	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / 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	4	No/ / Yes	MODERATE/ 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	25 26 2	No/ / Yes	MODERATE/ 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	2 4 3	No/ / Yes	MODERATE/ 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	15	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: MULTI-ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME PT: 多臓器機能不全症候群 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	26 26 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

VT: Musculoskeletal Pain PT: 筋骨格痛 SOC: 筋骨格系および結合組織障害	12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERIN G/RESOLVIN G
VT: PULMONARY CONGESTION secondary to hypoalbuminemia PT: 肺うっ血 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	Yes/ 2, 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: Pulmonary Congestion PT: 肺うっ血 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 6 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

amikacin, bisacodyl, calcium with magnesium, cefepime, dopamine, furosemide, hemarate, lactulose, levothyroxine, menadione, norepinephrine, pantoprazole, paracetamol with tramadol, potassium, pregabalin, red blood cells, sodium chloride, vigran

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

albumin human (pulmonary congestion secondary to hypoalbuminemia), cefepime (health care associated pneumonia), dopamine (multi-organ dysfunction syndrome), epinephrine (multi-organ dysfunction syndrome), furosemide (hypoalbuminemia), furosemide (pulmonary congestion), glucose (hypoglycemia), norepinephrine (multi-organ dysfunction syndrome), paracetamol (costochondritis), paracetamol with tramadol (musculoskeletal pain), potassium (hypokalemia), red blood cells (anemia secondary to upper GI bleeding), sodium chloride (hyponatremia)

[病歴]

合併：急性腎障害，肝癌，低ナトリウム血症，甲状腺癌，気管切開，上部消化管出血

既往：肺結核

[経過]

投与開始日 (1 日目)　急性腎障害，肝癌，低ナトリウム血症，甲状腺癌，気管切開，上部消化管出血及び肺結核の病歴を有する 7[redacted] 歳アジア人男性が HCABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 2～6 日目に投与された．

2，4，6，11 及び 12 日目　被験者は 2 日目に低カリウム血症，4 日目に低アルブミン血症，6 日目に肺うっ血，11 日目に肋軟骨炎，12 日目に筋骨格痛を発現した．いずれの事象も非重篤であった．低カリウム血症に対しカリウム製剤，低アルブミン血症に対し furosemide，肺うっ血に対し furosemide，肋軟骨炎に対し paracetamol，筋骨格痛に対し paracetamol/tramadol が投与された．低カリウム血症，肺うっ血及び肋軟骨炎はそれぞれ，4 日目，6 日目及び 12 日目に回復した．治験責任医師は，継続中の事象も含めこれらの事象の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．

15 日目　被験者は重篤な有害事象である出血性貧血を発現した．便検査では潜血陽性であり，貧血はストレス性潰瘍に起因する上部消化管出血に続発したものと判断された．血液検体から，ベースラインと比較してヘモグロビンが顕著に減少していることが確認された．治療として赤血球 1 単位が輸血された．出血性貧血は 17 日目に回復した．15 日目に被験者は非重篤な有害事象である低ナトリウム血症を発現した．低ナトリウム血症に対し sodium chloride が投与された．治験責任医師は，低ナトリウム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．

治験薬の最終投与は 15 日目であった．

24 日目　被験者が発熱，低血圧及び低酸素血症を発現したことが確認された．重篤な有害事象である肺うっ血 (低アルブミン血症に続発) が報告された．治療としてヒトアルブミン製剤が投与された．

25 日目　被験者が発熱，低血圧及び低酸素血症を発現したことが確認された．重篤な有害事象である肺炎 (HCABP) が報告された．治療として cefepime が投与された．強心薬投与にもかかわらず，被験者は一貫して低血圧であり，尿量が減少した．同日被験者は非重篤な有害事象である低血糖を発現した．低血糖に対し glucose が投与され，低血糖は 26 日目に回復した．

26 日目	治験責任医師は，低血糖の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した． 被験者は重篤な有害事象である多臓器機能不全症候群を発現し，epinephrine の投与を受けた．同日 [redacted] 時 [redacted] 分，被験者は心肺停止に至り，epinephrine 投与により蘇生した．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は別の心肺停止を発現した．26 日目の [redacted] 時 [redacted] 分，被験者は死亡した．剖検は実施されなかった． 被験者は 26 日目に多臓器機能不全症候群により死亡した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，出血性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．肺炎及び多臓器機能不全症候群の重症度は高度，肺うっ血の重症度は中等度，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 死亡に至った多臓器機能不全症候群は盲検下での治療の最終投与 11 日後に発現した． 肺うっ血は盲検下での治療の最終投与 9 日後に発現しており，低アルブミン血症に続発したものであった．肺炎は盲検下での治療の最終投与 10 日後に発現した．高齢の本被験者には免疫不全状態及び最近の入院という根本的なリスク要因があり，別の原因が示唆される．出血性貧血は盲検下での治療の投与開始 15 日目に発現しており，ストレス性潰瘍に起因する上部消化管出血に続発したものと判断された． 本被験者は 26 日目に死亡し，報告された死因は多臓器機能不全症候群であった．	

AEs = adverse events, HCABP = healthcare-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HCABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] Asian 10	VT: Acute Kidney Injury PT: 急性腎障害 SOC: 腎および尿路障害	25	Yes/ 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Chronic Obstructive Pulmonary Disease in acute exacerbation PT: 慢性閉塞性肺疾患 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Impending respiratory failure PT: 呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 29 6	Yes/ 1, 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Sepsis PT: 敗血症 SOC: 感染症および寄生虫症	25 29 5	Yes/ 1, 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	
	VT: Worsening Hypoalbuminemia PT: 低アルブミン血症 SOC: 代謝および栄養障害	4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Worsening Hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	4 17 14	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: r/o pulmonary embolism PT: 肺塞栓症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / UNKNOWN	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, apixaban, breva, carvedilol, cefepime, ciprofloxacin, clarithromycin, digoxin, febuxostat, hydrocortisone, ipratropium with salbutamol, nutrients not otherwise specified [NOS], nystatin, omeprazole, pantoprazole, peptac, piperacillin with tazobactam, potassium, roflumilast, salbutamol, trimetazidine, ultibro						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] albumin human (worsening hypoalbuminemia), dopamine (sepsis, impending respiratory failure), enoxaparin (r/o pulmonary embolism), furosemide (worsening hypoalbuminemia), norepinephrine (sepsis, impending respiratory failure, chronic obstructive pulmonary disease in acute exacerbation), potassium (worsening hypokalemia)						
[病歴] 合併：酸消化性障害，心房細動，慢性閉塞性肺疾患，冠動脈疾患，高血圧，低アルブミン血症，低カリウム血						

症，左室機能不全，栄養障害，口腔カンジダ症
既往：肺炎

[経過]

4 日前	慢性閉塞性肺疾患 (COPD)，冠動脈疾患，高血圧，心房細動，左室機能不全，低カリウム血症及び低アルブミン血症の病歴を有する 7[redacted]歳アジア人男性が HCABP と診断された．
1 日前	被験者は同意文書に署名した．
投与開始日 (1 日目)	被験者はメロペネム群に無作為割付けされた．
4 日目	被験者は非重篤な有害事象である低アルブミン血症及び低カリウム血症を発現した．低アルブミン血症に対してヒトアルブミン製剤，furosemide，流動食，低カリウム血症に対してカリウム補充による治療を受けた．これらの事象による治験薬の用量変更はなかった．治験薬は 10 日目に中止された．低アルブミン血症の転帰は未回復と報告され，低カリウム血症は 17 日目に回復した．治験責任医師は，低アルブミン血症及び低カリウム血症の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
24 日目	被験者は持続性咳嗽，気管分泌物の悪化 (緑色喀痰) を伴う息切れ，食欲減退及び全身脱力の症状を呈し，被験者の状態は入院中に徐々に悪化した．入院時の最初の診断は呼吸不全，HCABP 再発，COPD 及び肺塞栓症 (PE) であった．これらのうち，呼吸不全は重篤な有害事象として，COPD の悪化及び PE は非重篤な有害事象として報告された．診察では呼吸数は 1 分当たり 33 回，酸素飽和度は 88%であった．1 分当たり 2 L で酸素吸入が開始された．PE に対して enoxaparin が投与されるとともに，COPD に対して気管支拡張薬による維持療法が継続された．COPD の悪化の転帰は未回復，PE の転帰は不明と報告された．治験責任医師は，PE の重症度は高度，COPD 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．
25 日目	被験者は血中尿素窒素及び血清クレアチニンの上昇により，重篤な有害事象である急性腎障害と診断された．被験者とその家族は集中治療室 (ICU) への入院の重要性を説明されたが，被験者は ICU 入院及び挿管を拒否し，権利放棄書が提出された．その後被験者は一般病室に入院した．静脈注射，抗生物質 (piperacillin/tazobactam)，及びその他の維持療法を含む治療が再開された．血圧が 80/50 mmHg と報告され，norepinephrine 点滴が開始された． 被験者の家族は被験者の状態悪化について説明を受けたが，挿管不要への家族の同意により被験者は挿管されなかった．被験者は対症療法のみを提供するテレメトリユニットに移された．酸素吸入はフェイスマスク経由で 12 LPM に増量された．被験者の家族は非侵襲的処置を選び，蘇生処置拒否書に署名した．被験者は耐えられる限り経鼻胃管により栄養補給され，緩和ケアを受けた． 同日胸部 X 線検査により両側性肺炎 (退行)，アテローム性大動脈及び胸部脊椎症が認められた．喀痰培養から *Serratia marcescens* が検出され，好気性血液ボトルから *Klebsiella pneumoniae* 感染が確認された．以下の臨床検査結果が得られた：ナトリウム 144 mmol/L [基準値 (RR)：135～148]，カリウム 4.62 mmol/L (RR：3.5～5.3)，ヘモグロビン 137 g/L (RR：135～170)，ヘマトクリット 0.42 体積分率 (RR：0.4～0.54)，赤血球数 4.73×10^{12}/L (RR：4.6～6.2)，白血球数 13.7×10^{9}/L (RR：5～10)，単球 1 % (RR：0～7)，血小板数 238×10^{9}/L (RR：150～450)．臨床検査結果からは，感染に続発した急性腎障害に起因する血清塩化物イオン及び乳酸脱水素酵素の増加も確認された．同日，被験者は動脈圧の平均値が 66 mmHg で微弱な脈拍，尿量減少及び低体温を伴う低血圧を発現した．(生命を脅かす，かつ医学的に重要な) 敗血症と診断された．補液が行われ，切迫した呼吸不全及び敗血症に対して抗生物質，dopamine，norepinephrine が投与された．
29 日目	被験者は冠動脈疾患，及び中等度の心室応答を伴う心房細動を発現した．[redacted]時[redacted]分に臨床的死亡が宣告された．被験者は敗血症及び呼吸不全により死亡したと報告された． これらの事象に応じた治験薬の変更はなかった． 治験薬の最終投与は 10 日目であった．被験者は 29 日目に呼吸不全及び敗血症により死亡した．剖検は実施されなかった．死亡診断書によると，直接的死因には呼吸不全及び高リスク肺炎が含まれ，先行する死因には慢性閉塞性肺疾患が含まれた．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，急性腎障害，敗血症及び呼吸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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．呼吸不全は盲検下での試験治療の最終投与 14 日後に発現し，急性腎障害及び敗血症は盲検下での試験治療の最終投与 15 日後に発現した．盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との因果関係を示唆する妥当な可能性はない．

これらの事象は高齢の本被験者における慢性閉塞性肺疾患，高血圧，頻回心室応答を伴う心房細動，左室機能不全を伴う冠動脈疾患などの基礎疾患により説明可能である．本被験者は 29 日目に死亡し，直接的死因は呼吸不全及び高リスク肺炎であった．

AEs = adverse events, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, HCABP = healthcare-associated bacterial pneumonia, ICU = intensive care unit, LPM = L per minute, PE = pulmonary embolism, PT = preferred term, RR = reference range, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] White 2	VT: Abnormal Liver Chemistry PT: 肝機能検査異常 SOC: 臨床検査	3	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Hypotension PT: 低血圧 SOC: 血管障害	2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Progression of respiratory failure due to pneumonia PT: 呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 3 1	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ FATAL	
	VT: Right adrenal gland adenoma PT: 副腎腺腫 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	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

alfacalcidol, amiodarone, amlodipine, bifidobacterium lactis, calcium carbonate, cefepime, ceftriaxone, colistin, folic acid, hydrocortisone, iron, isosorbide mononitrate, levofloxacin, magnesium sulfate, metamizole, methylprednisolone, metoprolol, midazolam, potassium, propofol, ranitidine, rocuronium, sodium bicarbonate, vitamin b complex

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

albumin human (hypotension), dobutamine (hypotension), epinephrine (hypotension), flebobag ring lact (hypotension), norepinephrine (hypotension), sodium chloride (hypotension)

[病歴]

合併：不安，心房細動，背部痛，慢性胃炎，慢性閉塞性肺疾患，末期腎疾患，高血圧，高血圧性心筋症，低カリウム血症，僧帽弁疾患，腎性貧血，呼吸不全，血小板減少症，三尖弁疾患，1 型糖尿病

既往：凝血異常，心内膜炎，肺炎

[経過]

11 日前　慢性閉塞性肺疾患，1 型糖尿病及び末期腎疾患の病歴を有する 7[redacted] 歳白人女性が市中肺炎からの感染症により一般病棟に入院した．11 日前に呼吸不全を発現したと報告された．

7 日前　血小板減少症を発現したと報告された．

5 日前　心内膜炎 (未確定) を発現したと報告された．被験者は集中治療室に移送された．

投与開始日 (1 日目)　HABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた．HABP に対してリネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～3 日目に静脈内投与された．

2 日目　被験者は非重篤な有害事象である副腎腺腫及び低血圧を発現した．低血圧に対してヒトアルブミン製剤，dobutamine，epinephrine，flebobag ring lact，norepinephrine，sodium chloride が投与された．副腎腺腫及び低血圧は継続中であった．これらの事象による治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，低血圧の重症度は中等度，副腎腺腫の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．

3 日目　被験者は重篤な有害事象である肝機能検査異常及び呼吸不全を発現した．被験者は気管内挿管され，機械的換気 [同期式間欠的強制換気 (SIMV)] を受けた．その後被験者の状態は

	改善し始め，同日，気管支鏡検査が実施された．呼吸不全により，治験薬は 3 日目の投与前に中止された． 3 日目に肝機能検査異常 [アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 又はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限の 5 倍超/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化比 (PT-INR) が 1.5 超] が発現した．被験者には発熱及び発疹の症状はなかったが，2 日目からの敗血症の合併症があった．治験責任医師によると，被験者の肝酵素は敗血症のため高値であった．[redacted] 時 [redacted] 分に胸部 X 線検査により，右肺の新たな肺炎性浸潤，及び左肺の進行性肺炎性浸潤が認められた．[redacted] 時 [redacted] 分に採取された気管吸引液は *Acinetobacter* 属菌が検出された．呼吸不全の事象はさらに重症化したと報告され，動脈血液ガス分析でアシドーシス (呼吸性及び代謝性) を伴う II 型呼吸不全が認められた．治験責任医師は治療不成功 (有効性の欠如) を報告した．治験実施計画書に従い，院内感染肺炎に対する治療として colistin 静脈内投与及び colistin 吸入による新たな抗生物質投与が開始された．magnesium sulfate，epinephrine (低血圧) の投与も開始された．治療にもかかわらず，3 日目の [redacted] 時 [redacted] 分に，被験者は HABP に起因する呼吸不全の進行により死亡した．被験者は死亡時まで敗血症及び低血圧の合併症を有していた．肝機能検査異常は継続していた．被験者は 3 日目に肺炎に起因する呼吸不全の進行により死亡した．剖検は家族の要望により実施されなかった．直接的死因は細菌性肺炎による急性呼吸不全と報告された．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，呼吸不全の重症度は高度，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．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．治験薬投与の関与を確認する合理的な可能性は認められない．死亡に至った呼吸不全は盲検下での治療の投与開始 3 日目に発現し，肝機能検査異常は盲検下での治療の投与開始 3 日目に発現した． これらの事象は，呼吸不全，慢性閉塞性肺疾患，末期腎疾患，糖尿病，動脈性高血圧症，2 日目からの敗血症の合併症，及びコントロール不良の感染症/敗血症に起因する多臓器不全など，高齢の本被験者における継続疾患により説明可能である． 高齢の本被験者は 3 日目に細菌性肺炎による急性呼吸不全により死亡した．	

AEs = adverse events, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, PT = preferred term, PT-INR = prothrombin time-international normalized ratio, SIMV = synchronized intermittent mechanical ventilation, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] White 11	VT: Acinetobacter Baumanii Pulmonar infection PT: アシネトバクター感染 SOC: 感染症および寄生虫症	11	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Bronchial stump leak (Insufficiency) PT: 気管支胸膜瘻 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 14 2	Yes/ 1/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / FATAL	

[併用薬・併用療法]*
acetylcysteine, acetylsalicylic acid, augmentin, bisoprolol, diclofenac, doxazosin, empagliflozin with metformin hydrochloride, famotidine, fentanyl, furosemide, hyzaar, imipenem, insulin human, metamizole, midazolam, nadroparin, spironolactone, sufentanil, tamsulosin, theophylline, tiapride, vancomycin

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
colistin (acinetobacter baumanii pulmonar infection)

[病歴]
合併：良性前立腺肥大症，高血圧，2 型糖尿病
既往：肺の悪性新生物，肺全摘除，扁桃摘出

[経過]

20 日前	204 日前からの肺癌の病歴を有する 5[redacted] 歳白人男性が喀血及び肺扁平上皮癌による高リスクの待機的左肺全摘除の後，肺疾患病棟に入院した．術後 1 日目に右側の胸部 X 線検査で多量の気道分泌物と共に浸潤が観察された．そのため経験的な抗生物質療法が開始され，療法は何度か変更された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は HABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた． メロペネムによる試験治療にもかかわらず，被験者の発熱は継続した．胸部 X 線画像の改善が極めて遅いことが確認され，被験者は術後 3 日目の初めに挿管及び機械的換気を必要とした．術後 9 日目に胸腔ドレナージで空気が確認された．
11 日目	被験者は非重篤な有害事象であるアシネトバクター感染を発現し，colistin の投与を受けた．治験薬は 11 日目にアシネトバクター感染により中止された．治験責任医師は，アシネトバクター感染の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
13 日目	気管支鏡検査後に重篤な有害事象である気管支胸膜瘻と診断された．気管支鏡下に外科用接着剤を用いた気管支断端漏出修復が 2 回試みられたが，不成功に終わった．
14 日目	被験者は気管支断端漏出修復のために左側の開胸術 (再手術) を受けた．外科的処置中に断端の閉鎖不全が閉鎖され，造窓術が施行された．術前及び術中に適合性のある濃厚赤血球 2 単位が輸血された．周術期合併症は発現しなかった．被験者は肺疾患病棟に移送されたが，依然として挿管され機械的換気を受けていた．病棟到着後間もなく，被験者は徐脈を発現し，心停止に至った．最大限の蘇生処置が 30 分間実施されたが，自発的な心収縮は再開しなかった．被験者は 14 日目に気管支胸膜瘻により死亡した．アシネトバクター感染は死亡時に軽快していた． 治験薬の最終投与は 11 日目であった．被験者は 14 日目に治験中止となった．剖検が実施された．剖検報告書によると，直接的死因は心不全 (詳細不明) であった．主な疾患は呼吸器の性状不詳の悪性腫瘍であり，合併症には他の特定の呼吸器障害があった．併存疾患には本態性高血圧，合併症を伴わないインスリン依存性糖尿病及び低カリウム血症があった．

[担当医師コメント] 治験責任医師は，気管支胸膜瘻の重症度は高度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．気管支胸膜瘻は盲検下での試験治療の最終投与 2 日後に発現した．本被験者の肺癌に対する最近の肺全摘除により別の原因が示唆される．本被験者は 14 日目に死亡し，死因は心不全であった.

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

表 2.7.6.10-29　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]						
Diagnosis　VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] White 14	VT: Elevation of amylase PT: アミラーゼ増加 SOC: 臨床検査	10 14 5	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypoproteinemia PT: 低蛋白血症 SOC: 代謝および栄養障害	4 10 7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Right hydrotorax PT: 胸水症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 14 8	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Right-sided spontaneous pneumothorax PT: 自然気胸 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 17 4	Yes/ 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

amlodipine, arginine glutamate, atracurium, bacillus clausii, captopril, choline alfoscerate, citicoline, cyanocobalamin, cytoflavin, dexketoprofen, diphenhydramine, fentanyl, kalium-magnesium-asparaginat, lercanidipine, loperamide, magnesium sulfate, metamizole, metoprolol, neurobion, nifuroxazide, omeprazole, pantoprazole, piracetam, pyridoxine, ramipril, thiamine, thiopental

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

albumin human (hypoproteinemia), dexketoprofen (right-sided spontaneous pneumothorax), levofloxacin (right-sided spontaneous pneumothorax)

[病歴]

合併：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，脳挫傷，脳嚢胞，挫傷，冠動脈疾患，開頭，硬膜外血腫，血腫除去，高血圧，肺線維症，[redacted]，尿管鏡検査

既往：頭蓋内血腫，硬膜下血腫除去

[経過]

3 日前　[redacted] (6 年前)，冠動脈疾患及び高血圧 (2 年前) の病歴を有する 5[redacted] 歳白人男性が，脳挫傷 (左前頭野及び右側頭部に多発性実質性出血を伴う重度の脳挫傷)，挫傷 (頭部軟組織の挫傷)，硬膜外血腫及び肺線維症を発現し，入院した．

2 日前　被験者は開頭術を受け，血腫除去が行われた．

投与開始日 (1 日目)　治験責任医師は，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加を報告した．被験者は，VABP と診断された．同日，被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．1～6 日目の 6 日間，リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で静脈内投与された．

4 日目　被験者は非重篤な有害事象である低蛋白血症を発現し，ヒトアルブミン製剤による治療を受けた．

7 日目　被験者は非重篤な有害事象である胸水症を発現した．

10 日目　被験者は非重篤な有害事象であるアミラーゼ増加を発現した．同日，低蛋白血症は回復した．

14 日目　胸水症及びアミラーゼ増加は回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，低

	蛋白血症，胸水症及びアミラーゼ増加の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．治験薬の最終投与は 14 日目であった．治験終了時，胸部 X 線及びコンピュータ断層撮影で右側自然気胸 (右側，重度と判断) が認められた．この気胸は，重篤な有害事象と考えられ，dexketoprofen 1 日 2 mg 静脈内投与及び levofloxacin による治療が行われた．Bulau 法による右胸膜腔ドレナージが行われた．被験者に臨床的症状はなかった．
17 日目	自然気胸は回復した．胸部 X 線で気胸の徴候はみられなかった．
20 日目	被験者は退院した．治験責任医師によると，VABP は臨床的に治癒した．
42 日目	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，自然気胸の重症度は高度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与と自然気胸の関連性はないと判断した． 自然気胸は，治験薬の投与開始 14 日目に発現した．被験者の肺炎の病歴及び X 線上の広範性の肺硬化症の徴候から，別の原因の可能性が示唆される．	

AEs = adverse events, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 4[redacted] White 15	VT: Increase of ALT level in blood by 3 times PT: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	15 21 7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Increase of AST level in blood by 2 times 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	15 21 7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Recurrence of gram negative bacterial pneumonia PT: 細菌性肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	21 37 17	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ 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	15 24 10	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

ambroxol, budesonide, cerebral cortex, diazepam, diclofenac, duovent, fentanyl, haemofiltrationsloesung hf 24, lactulose, magnesium sulfate, nadroparin, nicergoline, nimodipine, norepinephrine, nutrients not otherwise specified [NOS], omeprazole, other blood products, other combinations of nutrients, paracetamol, phenazepam, pipecuronium

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

ciprofloxacin (recurrence of gram negative bacterial pneumonia), nadroparin (thrombocytosis), tigecycline (recurrence of gram negative bacterial pneumonia)

[病歴]

合併：貧血，出血性卒中，低血圧

既往：頚動脈瘤破裂，高血圧

[経過]

14 日前	4[redacted] 歳白人男性が，高血圧，出血性卒中及び頚動脈瘤破裂を発現した．
7 日前	被験者は入院した．
5 日前	減圧開頭術及び脳内血腫除去術が施行された．同日，気管切開も行われた．
投与開始日 (1 日目)	被験者は VABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．1～10 日目までリネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で静脈内投与された．
10 日目	気管支肺胞洗浄 (BAL) でグラム陽性細菌叢が陰性であり，リネゾリドの投与は中止された．一方，グラム陰性細菌叢はまだ未確定で，肺炎は持続した．治験薬の投与は継続された．
15 日目	被験者は，非重篤な有害事象であるアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加(血中 ALT 値が 3 倍増)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (血中 AST 値が 2 倍増) 及び血小板増加症を発現した．同日，治験薬の投与は中止された．
16～27 日目	nadroparin が投与された．
20 日目	被験者は，気管支鏡検査による「洗浄」を受けた．
21 日目	ALT 増加及び AST 増加は回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，ALT 増加，AST 増加及び血小板増加症の重症度は軽度とし，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．被験者は，重篤な有害事象である細菌性肺炎を発現し，ciprofloxacin 及び tigecycline で治療された．被験者は呼吸器をつけた状態であり，本事象のため入院期間

が延長された．BAL 培養試験で，*Klebsiella pneumoniae* 及び *Acinetobacter baumannii* が認められた．同日，被験者は，気管支鏡検査による「洗浄」を受けた．

24 日目　血小板増加症は回復した．被験者に，fenoterol hydrobromide/ipratropium bromide，ambroxol hydrochloride 及び budesonide での治療を開始した．

28～40 日目　diclofenac が投与された．

37 日目　細菌性肺炎は回復した．胸部 X 線に浸潤は認められず，細菌性肺炎 (グラム陰性菌による細菌性肺炎の再発) は回復とみなされた．

44 日目　被験者は治験を完了した．

Day [a]	AST (RR = 10 to 40 U/L)	ALT (RR = 10 to 40 U/L)	ALP (RR = 0 to 250 U/L)	GGT (RR = 0 to 50 U/L)	Total Bilirubin (RR = 0 to 20.5 µmol/L)	Albumin (RR = 35 to 52 g/L)
1	28.1	52.1 H	98.8	33.9	8.5	27.7 L
3	24.1	37.9	151.8	144.1 H	9.3	27.8 L
15	82.4 H	128.2 H	163.5	190.1 H	2.5	25.9 L
21	11.4	19.4	118.8	69.7 H	9.6	24.2 L
28	69.8 H	81.7 H	217.8	44.7	12.8	23.7 L
44	35.7	55.1 H	212.2	39.0	15.7	28.3 L

ALP = alkaline phosphatase; GGT = gamma-glutamyl transferase; H = high; L = low; RR = reference range

[a] Day = (Date of laboratory test) - (Date of initial dose of study drug) + 1.

[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，治験薬との関連性はないと判断した．
治験責任医師は，入手情報が限られているため，盲検下での治療及びリネゾリド投与と有害事象との関連性はないと判断した．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かった．

[治験依頼者の見解]
因果関係については，限られた情報に基づき，盲検下での治療及びリネゾリド投与と細菌性肺炎との関連性はないと判断した．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かった．
細菌性肺炎 (グラム陰性菌による細菌性肺炎の再発) は，盲検下での治験薬の最終投与 6 日後に発現した．

AEs = adverse events, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, BAL = bronchoalveolar lavage, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.8.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 6[redacted] White 14	VT: Stroke of unspecified nature with a lesion of the right cerebral hemisphere PT: 脳血管発作 SOC: 神経系障害	20 29 10	Yes/ 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE	

[併用薬・併用療法]*
ambroxol, ciprofloxacin, cytoflavin, enoxaparin, famotidine, fenoterol with ipratropium bromide, furosemide, ipratropium, levothyroxine, metoclopramide, metronidazole, spironolactone, tiotropium

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]
cytoflavin (stroke of unspecified nature with a lesion of the right cerebral hemisphere), enoxaparin (stroke of unspecified nature with a lesion of the right cerebral hemisphere), iron (stroke of unspecified nature with a lesion of the right cerebral hemisphere)

[病歴]
合併：自己免疫性甲状腺機能低下症，慢性心不全，慢性閉塞性肺疾患，脳症，筋緊張亢進，肥満，副鼻腔炎
既往：頭蓋脳損傷

[経過]

1 日前	慢性心不全 (8 年前)，慢性閉塞性肺疾患 (1 年前)，閉鎖性の頭蓋脳損傷 (16 日前) 及び脳症 (1 日前) の病歴を有する 6[redacted] 歳白人の肥満女性 (体格指数：38.974 kg/m^2) が，HCABP と診断され，同意文書に署名した．
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．1～10 日目まで，リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で静脈内投与された．
14 日目	治験薬の最終投与は 14 日目であった．
20 日目	被験者は，意識障害，四肢不全麻痺及び構語障害を発現し，重篤な有害事象である脳血管発作が報告された．治療として inosine, nicotinamide, riboflavin, succinic acid, enoxaparin sodium 及び「Licferi」が投与された．腕頭動脈の二重スキャンで，頚部動脈にアテローム動脈硬化による損傷及び両側中大脳動脈に著しいアテローム動脈硬化性プラークの徴候が認められた．重篤な有害事象の転帰は，回復したが後遺症ありと報告された．被験者は，急性認知障害の軽減，錐体路機能不全の軽減を伴う左不全片麻痺 (手が 0 点，脚が 2 点) 及び構語障害の軽減が認められた．
43 日目	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，脳血管発作の重症度は高度，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与と脳血管発作との関連性はないと判断した．
脳血管発作は，盲検下での治験薬の最終投与 6 日後に発現した．高齢の本被験者においては，別の原因として基礎疾患である慢性心不全，肥満，筋緊張性亢進及び複合的発生の脳症が示唆される．

AEs = adverse events, HCABP = healthcare-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用さ

れた場合は除く).
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 2[redacted] White 8	VT: Delayed cerebral Ischemia PT: 脳虚血 SOC: 神経系障害	3 6 4	Yes/ 2, 3, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: cholestasis PT: 胆汁うっ滞 SOC: 肝胆道系障害	3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: hyperthermia PT: 高熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	13 13 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: mixed normocytaire anemia (iron and inflammatory) PT: 正色素性正球性貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	10	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERING/RESOLVING	
	VT: refractory intracranial hypertension PT: 頭蓋内圧上昇 SOC: 神経系障害	5 12 8	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: streptococcus anginosus bacteraemia PT: レンサ球菌性菌血症 SOC: 感染症および寄生虫症	11 19 9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: vasospasm PT: 血管痙攣 SOC: 血管障害	2 2 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetazolamide, alizapride, amoxicillin with clavulanate potassium, cisatracurium, clonidine, diclofenac, dobutamine, enoxaparin, furosemide, haloperidol, hydroxyzine, insulin human, levetiracetam, midazolam, morphine, movicol, norepinephrine, ondansetron, paracetamol, red blood cells, sodium bicarbonate, sorbitol, tramadol, trazodone, urea						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] amoxicillin (streptococcus anginosus bacteraemia), barbital (refractory intracranial hypertension), mannitol (delayed cerebral ischemia), nimodipine (delayed cerebral ischemia), plasma lyte 148 (delayed cerebral ischemia), red blood cells (mixed normocytaire anemia (iron and inflammatory)), sidros (mixed normocytaire anemia (iron and inflammatory))						
[病歴] 合併：細菌性気管支炎，挫傷，CSF 圧，高血糖，抗利尿ホルモン不適合分泌，頭蓋内圧上昇，硬膜下血腫 既往：頭部損傷						
[経過] 7 日前　交通事故による頭蓋損傷，外傷性くも膜下出血，硬膜下血腫及び挫傷のため，2[redacted] 歳白人女性が入院した. 3 日前　被験者は，VABP と診断された.						

投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．1～6 日目まで，リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で投与された．
2 日目	被験者は，非重篤な有害事象である血管痙攣を発現し，同日回復した．
3 日目	被験者は，非重篤な有害事象である胆汁うっ滞を発現した．重篤な有害事象である脳虚血を発現し，経頭蓋ドップラー及びコンピュータ断層撮影血管造影によって診断された．脳虚血は，mannitol，nimodipine 及び plasma lyte 148 にて治療された．治験薬の用量変更はなかった．
5 日目	被験者は，重篤な有害事象である頭蓋内圧上昇を発現し，barbital にて治療された．同日，被験者は，頭蓋骨切除術を受けた．治験薬の用量変更はなかった．
6 日目	脳虚血は回復した．
8 日目	治験薬の最終投与は 8 日目であった．
10 日目	被験者は，非重篤な有害事象である正色素性正球性貧血を発現し，赤血球輸血及び鉄製剤にて治療された．
11 日目	被験者は，非重篤な有害事象であるレンサ球菌性菌血症を発現し，amoxicillin にて治療された．
12 日目	頭蓋内圧上昇は回復した．
13 日目	被験者は，非重篤な有害事象である高熱を発現し，同日回復した．
19 日目	レンサ球菌性菌血症は回復した．
23 日目	被験者は，退院した．
34 日目	被験者は，治験を完了した．胆汁うっ滞及び正色素性正球性貧血は，治験終了時，継続していた．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，血管痙攣，胆汁うっ滞及びレンサ球菌性菌血症の重症度は中等度，正色素性正球性貧血及び高熱の重症度は軽度とし，いずれの有害事象も治験薬との関連性はないと判断した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，脳虚血及び頭蓋内圧上昇の重症度は高度とし，いずれの有害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，盲検下での治療及びリネゾリド投与と有害事象との関連性はないと判断した．脳虚血は，盲検下での治験薬投与開始 3 日目に発現した．頭蓋内圧上昇は，盲検下での治験薬投与開始 5 日目に発現した．脳虚血及び頭蓋内圧上昇は，事故による基礎疾患の頭蓋損傷，外傷性くも膜下出血に伴う血管痙攣，右側頭部の出血性挫傷及び頭蓋損傷による頭蓋内圧上昇により説明がつくと考えられる．	

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] White 8	VT: Lung infection reccurence PT: 肺感染 SOC: 感染症および寄生虫症	20 30 11	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: abdominal pain PT: 腹痛 SOC: 胃腸障害	14 20 7	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE / RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylsalicylic acid, amikacin, colecalciferol, combivent, dexeryl, enoxaparin, furosemide, lorazepam, mirtazapine, nicotine, nystatin, pantoprazole, paracetamol, permethrin, phytomenadione, piperacillin with tazobactam, sodium glycerophosphate, xanthan gum

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

acetylcysteine (lung infection recurrence), amikacin (lung infection recurrence), diclofenac (abdominal pain), hyoscine (lung infection recurrence), ibuprofen (abdominal pain), paracetamol (abdominal pain), piperacillin (lung infection recurrence)

[病歴]

合併：心房細動，悪液質，湿疹，ニコチン依存，口腔咽頭痛，血小板数増加，ウェルニッケ・コルサコフ症候群
既往：アルコール症，基底細胞癌，胃腸管腺腫，裂孔ヘルニア，腸血管腫，肺炎球菌性肺炎，敗血症性ショック

[経過]

1 日前　36 日前に入院した 8[redacted] 歳白人男性が，HABP と診断された．
投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．1～5 日目まで，リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で投与された．
8 日目　治験薬の最終投与は 8 日目であった．臨床的治癒が認められ，治験薬投与は完了した．
14 日目　被験者は，非重篤な有害事象である腹痛を発現し，diclofenac，ibuprofen 及び paracetamol にて治療された．
20 日目　腹痛は回復した．治験責任医師は，重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．被験者は，重篤な有害事象である肺感染を発現し，同日 [redacted] 時 [redacted] 分，胸部聴診で異常を認め，酸素飽和度の急激な低下を認めた．胸部 X 線で肺感染の再発が認められた．肺感染再発の病原体は，*Pseudomonas aeruginosa* であった．臨床検査では炎症反応が示された．被験者は，amikacin 負荷投与量 1 g を静脈内投与された後，20～30 日目まで piperacillin/tazobactam での治療を受けた．臨床反応は良好であった．
30 日目　肺感染は回復した．
36 日目　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，肺感染の重症度は高度，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．喫煙歴とアルコール依存歴のある高齢被験者で，肺感染の再発が，治験薬の最終投与 12 日後に発現した．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．肺感染再発の原因は，*Pseudomonas aeruginosa* であった．

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 6[redacted] White 8	VT: anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	3 19 17	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: armpits and sacrum area irritation PT: 皮膚刺激 SOC: 皮膚および皮下組織障害	21 137 117	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: atrial fibrillation PT: 心房細動 SOC: 心臓障害	1 2 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: cutaneous lesions of lower lip PT: 皮膚病変 SOC: 皮膚および皮下組織障害	21 125 105	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: epiduritis PT: 脊髄感染 SOC: 感染症および寄生虫症	35	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: lips hypoesthesia PT: 口の感覚鈍麻 SOC: 胃腸障害	21	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: subfebrile status PT: 発熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	13 15 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* aciclovir, alizapride, amikacin, Bactrim, bisoprolol, budesonide with formoterol fumarate, calcium, combivent, daratumumab, dexamethasone, enoxaparin, folic acid, hydrocortisone, immunoglobulin human normal, insulin porcine, lekovit ca, lenalidomide, levetiracetam, levothyroxine, lorazepam, morphine, norepinephrine, pantoprazole, paracetamol, pip/tazo (piperacillin/tazobactam), potassium, rosuvastatin, tramadol, zoledronic acid						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] amiodarone (atrial fibrillation), methylprednisolone (epiduritis), red blood cells (anemia)						
[病歴] 合併：喘息高コレステロール血症，甲状腺機能低下症，椎間板突出，形質細胞性骨髄腫，胸水 既往：上腕骨骨折，子宮摘出，肺炎，呼吸窮迫，敗血症性ショック，静脈瘤手術						

[経過]	
7 日前	39 日前より継続している形質細胞性骨髄腫の病歴を有する 6[redacted] 歳の白人女性が入院した.
1 日前	被験者は HABP と診断された.
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．同日，リネゾリド 600 mg の 12 時間間隔の静脈内投与が開始された. 非重篤な有害事象である心房細動が発現した．心房細動に対し，amiodarone が投与された．治験薬の用量変更はなかった.
2 日目	心房細動は回復した.
3 日目	非重篤な有害事象である貧血が発現した．貧血に対し，赤血球輸血が行われた．治験薬の用量変更はなかった.
8 日目	臨床的治癒が認められ，治験薬の投与を完了した．治験薬の最終投与は 8 日目であった.
13 日目	非重篤な有害事象である発熱が発現した.
15 日目	発熱は回復した.
19 日目	貧血は回復した.
21 日目	非重篤な有害事象である口の感覚鈍麻，皮膚病変及び皮膚刺激が発現した．口の感覚鈍麻は持続していた.
35 日目	被験者は重篤な有害事象である脊髄感染 (硬膜外腔炎症，重症度は高度) を発現し，本事象に対して methylprednisolone が投与された．同日，被験者は入院した．磁気共鳴画像検査及び放射線治療が計画された．paracetamol も投与された．緩和的放射線療法を受けた後に被験者の状態は改善した．治験責任医師は，脊髄感染の原因は多発性骨髄腫であると報告した．治験終了時に本事象は回復していなかった.
37 日目	治験を終了した.
51 日目	被験者は退院した.
125 日目	皮膚病変は回復した.
137 日目	皮膚刺激は回復した. 治験責任医師は，非重篤な有害事象である心房細動，貧血，口の感覚鈍麻及び皮膚病変の重症度は中等度，その他の非重篤な有害事象 (発熱，皮膚刺激) 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.
[担当医師コメント] 治験責任医師は，脊髄感染の重症度は高度，治験薬との関連性はないと判断した.	
[治験依頼者の見解] 提供された情報に基づき，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. 脊髄感染は試験治療の最終投与 27 日後に発現した．本事象の原因は，被験者の基礎疾患である遠隔転移を伴う骨髄腫であると考えられる.	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] White 10	VT: Diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	4 4 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Restlessnes PT: 落ち着きのなさ SOC: 精神障害	1 2 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: abdominal pain PT: 腹痛 SOC: 胃腸障害	10 10 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: cardiac arrest PT: 心停止 SOC: 心臓障害	24 24 1	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: extrasystole PT: 期外収縮 SOC: 心臓障害	13 13 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: insomnia PT: 不眠症 SOC: 精神障害	13 13 1	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: meteorism PT: 鼓腸 SOC: 胃腸障害	10 11 2	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	25 30 6	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, ambroxol, amino acids not otherwise specified [NOS] with carthamus tinctorius oil/fr, aminophylline, amlodipine, bekform, bromazepam, carbohydrates NOS with fatty acids NOS/minerals, cefotaxime, duovent, enoxaparin, erdosteine, furosemide, glimepiride, glucose, hydrocortisone, insulin glulisine, insulin human, ipratropium, magnesium sulfate, melperone, methylprednisolone, metoclopramide, metoprolol, moduretic, nimesulide, omeprazole, ophtalmo septonex, pipecuronium, plasma lyte 148, potassium, risperidone, roflumilast, salbutamol, sodium chloride, sterofundin iso, sufentanil, theophylline, tiapride, tobramycin, trophicard, ultracet, verapamil						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] amikacin (urinary tract infection), bromazepam (insomnia), chlordiazepoxide (restlessness), epinephrine (cardiac arrest), lomotil (diarrhea), nebivolol (arterial hypertension, extrasystole), norepinephrine (cardiac arrest), omeprazole (abdominal pain), paracetamol (cardiac arrest), pip/tazo (urinary tract infection), propofol (cardiac arrest), simeticone (meteorism), sufentanil (cardiac arrest), tiapride (cardiac arrest), tiapride (restlessness), unacid (urinary tract infection)						

[病歴]
合併：関節痛，慢性気管支炎，白内障，便秘，肺性心，うつ病，糖尿病，高血圧，低カリウム血症，メニエール病，肥満，変形性関節症，酸素補充，呼吸不全
既往：関節鏡検査，心停止，胆嚢切除，半月板損傷，単核細胞症症候群，呼吸不全，尿路感染，子宮頚管拡張および子宮内掻爬，手首関節骨折

[経過]

投与開始日 (1 日目)	肺性心の病歴を有する糖尿病，高血圧及び肥満の 7[redacted] 歳の白人女性が VABP と診断された． 被験者は同意文書に署名し，同日，セフィデロコル群に無作為割付けされた． 1 日目，被験者は非重篤な有害事象である落ち着きのなさを発現した．落ち着きのなさに対して chlordiazepoxide 及び tiapride が投与された．治験薬の用量変更はなかった．
2 日目	落ち着きのなさは回復した．
4 日目	被験者は非重篤な有害事象である下痢を発現した．下痢に対して diphenoxylate/atropine が投与された．同日に下痢は回復した．治験薬の用量変更はなかった．
10 日目	治験薬の最終投与は 10 日目であった．被験者は非重篤な有害事象である腹痛及び鼓腸を発現した．腹痛に対して omeprazole 及び鼓腸に対して simethicone が投与された．同日に腹痛は回復した．
11 日目	鼓腸は回復した．
13 日目	被験者は非重篤な有害事象である期外収縮及び不眠症を発現した．期外収縮に対して nebivolol，不眠症に対して bromazepam が投与された．同日に期外収縮及び不眠症は回復した．
24 日目	治験薬の最終投与 14 日後，被験者は重篤な有害事象である心停止を発現した．本事象に対し，epinephrine，norepinephrine，paracetamol，propofol，sufentanil 及び tiapride が投与された．気管切開チューブの交換が行われ，治療的低体温導入が行われた．同日に心停止は回復した．
25 日目	被験者は非重篤な有害事象である尿路感染を発現した．尿路感染に対して amikacin，piperacillin/tazobactam 及び ampicillin/sulbactam が投与された．
30 日目	尿路感染は回復した． 治験責任医師は，落ち着きのなさ，下痢，腹痛，鼓腸，期外収縮，不眠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．
41 日目	被験者は治験を終了した．

[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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．
心停止は盲検下での試験治療の最終投与 14 日後に発現した．盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との因果関係を示唆する合理的な可能性はなかった．高齢の本被験者には肺性心，肥満及び動脈性高血圧症の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 4[redacted] White 12	VT: Bilateral basal pneumonia PT: 肺炎 SOC: 感染症および寄生虫症	19 30 12	Yes/ 2/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Depression PT: うつ病 SOC: 精神障害	8	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Diarhoea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	12 36 25	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: GIT paralysis PT: 麻痺性イレウス SOC: 胃腸障害	8 12 5	No/ / Yes	MODERATE/ 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	5 11 7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Liver enzymes elevations PT: 肝酵素上昇 SOC: 臨床検査	23	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERING/RESOLVING	
	VT: Urinary tract infection PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	19 23 5	Yes/ 2/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* ambroxol, amlodipine, augmentin, calcium chloride, carbohydrates not otherwise specified [NOS] with lipids NOS/proteins NOS, cefotaxime, chromic chloride with copper chloride, ciprofloxacin, duovent, enoxaparin, flebobag ring lact, furosemide, glycerol, hylak forte, lactulose, metamizole, metoclopramide, midazolam, nadroparin, oliclinomel n6 900, other combinations of nutrients, pantoprazole, paracetamol, pip/tazo, plasma lyte 148, potassium, propofol, sodium phosphate, soluvit n, sufentanil, tiapride, zolpidem						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] amikacin (bilateral basal pneumonia), amikacin (bilateral basal pneumonia, urinary tract infection), ceftazidime (bilateral basal pneumonia, urinary tract infection), escitalopram (depression), fluconazole (urinary tract infection), hylak forte (gastrointestinal tract [GIT] paralysis, diarhoea), lactobacillus acidophilus (diarhoea), lactobacillus acidophilus (GIT paralysis), loperamide (diarhoea), metoclopramide (GIT paralysis), neostigmine (GIT paralysis), sodium phosphate (hypophosphatemia)						
[病歴] 合併：急性呼吸不全，貧血，薬物過敏症，高血圧，頚椎部脊髄損傷，気管切開 既往：頚椎骨折，誤嚥性肺炎，脊髄除圧						

[経過]	
16 日前	4[redacted] 歳の白人男性に頸椎骨折による頸椎部脊髄損傷が認められた．同日，被験者は誤嚥性肺炎及び急性呼吸不全を発現した．
10 日前	頚椎骨折部の固定 (第 6 頚椎～第 7 頚椎) 及び除圧が実施された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は VABP と診断された．スクリーニング時の肝酵素のベースライン値は高値であった．被験者は 1 日目に同意文書に署名し，同日にセフィデロコル群に無作為割付けされた．また，1～6 日目に VABP に対してリネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で静脈内投与された．
3 日目	左橈骨動脈にカテーテルが挿入された．
5 日目	被験者は非重篤な有害事象である低リン酸血症を発現した．低リン酸血症に対して sodium phosphate が投与された．低リン酸血症のために治験薬の用量変更はなかった．
7 日目	気管カニューレが交換され，経鼻胃管が挿入された (7～18 日目)．
8 日目	被験者は非重篤な有害事象であるうつ病及び麻痺性イレウスを発現した．うつ病に対して escitalopram，麻痺性イレウスに対して Hylak forte (腸内細菌叢調整剤)，*Lactobacillus acidophilus*，metoclopramide 及び neostigmine が投与された．うつ病は治験終了時に持続していた．うつ病及び麻痺性イレウスのために治験薬の用量変更はなかった．
11 日目	低リン酸血症は回復した．
12 日目	被験者は非重篤な有害事象である下痢を発現した．下痢に対して Hylak forte，*Lactobacillus acidophilus* 及び loperamide が投与された．麻痺性イレウスは回復した． 治験薬の最終投与は 12 日目であった．
19 日目	発熱及び C－反応性蛋白高値が認められ，尿培養で *Candida* が検出された．胸部 X 線検査の結果，両肺底部に重篤な有害事象である肺炎がみられ，*Pseudomonas aeruginosa* が検出された．また，被験者は重篤な有害事象である尿路感染 (UTI) を発現し，尿道カテーテルの使用に関連した *Candida albicans*，*Klebsiella pneumoniae* (基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ) 及び *Pseudomonas aeruginosa* が検出された．同日に寝たきりの被験者に (右) 大腿静脈から中心静脈カテーテルが挿入され，尿道カテーテルも挿入された． UTI に対し，amikacin，ceftazidime 及び fluconazole，肺炎に対して amikacin 及び ceftazidime が投与された．敗血症又は低血圧の合併症は認められなかったか又は報告されなかった．
23 日目	被験者は非重篤な有害事象である肝酵素上昇を発現した．肝酵素上昇は治験終了時に持続していた．UTI は回復した．
30 日目	肺炎は回復した．
36 日目	下痢は回復した．
38 日目	被験者は治験を終了した．
[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肺炎及び UTI の重症度は中等度，両事象は治験薬との関連性はないと判断した． 治験責任医師は，ceftazidime，amikacin 及び fluconazole の併用が非重篤な有害事象である肝酵素上昇の原因と判断した．	
[治験依頼者の見解] 因果関係については，いずれの事象も盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 肺炎及び UTI は盲検下での試験治療の最終投与 7 日後に発現した．考えられる原因として，寝たきりの状態の本被験者が有する急性呼吸不全及び尿道カテーテル留置の基礎疾患があった． 肝酵素上昇は盲検下での試験治療の最終投与 11 日後に発現した．スクリーニング時の肝酵素のベースライン値は高値であった．被験者は肺炎に対して ceftazidime 及び amikacin，UTI に対して fluconazole の投与を受けた． 肝酵素上昇の原因は，ceftazidime，amikacin 及び fluconazole による治療であると考えられる．	

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, UTI = urinary tract infection, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用さ

れた場合は除く).
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] Asian 13	VT: Anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	14 22 9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Bacteremia PT: 菌血症 SOC: 感染症および寄生虫症	13 14 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Phlebitis, left arm PT: 静脈炎 SOC: 血管障害	2 10 9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
		11 31 21	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Phlebitis, right arm PT: 静脈炎 SOC: 血管障害	9 10 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Worsening of Bacteremia PT: 菌血症 SOC: 感染症および寄生虫症	14 52 39	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, amlodipine, Bactrim, bisacodyl, chlorhexidine, clonidine, duocid, ipratropium with salbutamol, lactulose, losartan, mannitol, meropenem, metoprolol, nicardipine, paracetamol, salbutamol, telsar-a

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

imipenem (worsening of bacteremia), paracetamol (phlebitis, left arm), paracetamol (phlebitis, right arm), paracetamol (worsening of bacteremia, bacteremia), vancomycin (bacteremia, worsening of bacteremia)

[病歴]

合併：脳出血，高血圧性心疾患，低カリウム血症

既往：頭蓋骨部分切除

[経過]

2 日前	脳出血及び詳細不明の脳血管障害の病歴を有する 5[redacted] 歳のアジア人男性が頭蓋骨部分切除を受けた.
1 日前	被験者は HABP と診断された.
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，同日にセフィデロコル群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg の 12 時間間隔の静脈内投与も開始され，6 日目まで継続した. 被験者は非重篤な有害事象である低アルブミン血症を発現した．低アルブミン血症に関するその他の詳細情報は報告されなかった.
2 日目	被験者は左腕の静脈炎を発現した.
9 日目	被験者は右腕の静脈炎を発現した.
10 日目	左腕及び右腕の静脈炎は回復した.
11 日目	被験者は左腕に 2 回目の静脈炎を発現した．肺の状態が改善しているにも関わらず，被験者は持続性発熱を発現した．感染症科は発熱の原因を評価するため，臨床検査の実施を要請した.

13 日目	非重篤な有害事象である菌血症が認められた．菌血症に対して vancomycin，3 回の静脈炎に対して paracetamol が投与された． 治験薬の投与を中止した．治験薬の最終投与は 13 日目であった．
14 日目	被験者は重篤な有害事象である菌血症を発現し，入院期間の延長に至った．菌血症に対して imipenem が投与された．同日，被験者は非重篤な有害事象である貧血を発現したが，貧血に関するその他の詳細情報は報告されなかった．
22 日目	貧血は回復した．
31 日目	左腕の静脈炎 (2 回目) は回復した．
42 日目	治験を終了した．
52 日目	菌血症は回復した．
	治験責任医師は，非重篤な有害事象である左腕の静脈炎 (2 回)，非重篤な菌血症及び貧血の重症度は中等度，右腕の静脈炎の重症度は軽度と判断した．上述の事象のために治験薬の用量変更はなかった．いずれの事象も治験薬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，菌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] 提供された情報に基づき，因果関係については，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 菌血症は盲検下での治療の最終投与 1 日後に発現した．盲検下での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．	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 5[redacted] Asian 14	VT: Hypokalemia PT: 低カリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	4 79 76	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Intestinal Ascariasis PT: 回虫症 SOC: 感染症および寄生虫症	7 57 51	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Loose bowel movement PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	20 21 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Phlebitis PT: 静脈炎 SOC: 血管障害	7 10 4	No/ / Yes	MODERATE/ 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	4 120 117	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: septic shock secondary to hospital acquired pneumonia PT: 敗血症性ショック SOC: 感染症および寄生虫症	16 28 13	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, amlodipine, bisacodyl, clonidine, hydralazine, insulin human, lactulose, lansoprazole, losartan, mannitol, metoprolol, nicardipine, omeprazole, paracetamol, potassium, salbutamol, senna alexandrina, telmisartan, telsar-a, tramadol, tranexamic acid, verapamil						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] amikacin (septic shock secondary to hospital acquired pneumonia), fluconazole (septic shock secondary to hospital acquired pneumonia), hyoscine (loose bowel movement), imipenem (septic shock secondary to hospital acquired pneumonia), levofloxacin (septic shock secondary to hospital acquired pneumonia), potassium (hypokalemia)						
[病歴] 合併：大脳基底核出血，高血糖，高血圧性心疾患，低アルブミン血症，低カリウム血症 既往：急性呼吸不全，頭蓋骨部分切除						
[経過] 2 日前　5[redacted] 歳のアジア人女性が脳出血のため入院した． 2～1 日前　被験者は寝たきりとなり換気補助を受けた． 投与開始日 (1 日目)　被験者は HABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，同日にセフィデロコル群に無作為割付けされた． 2 日目　リネゾリド 600 mg の 12 時間間隔の静脈内投与も開始され，6 日目 まで継続した． 4 日目　被験者は，非重篤な有害事象である低カリウム血症及び尿路感染を発現した． 7 日目　被験者は非重篤な有害事象である静脈炎及び回虫症を発現した．低カリウム血症に対してカリウム製剤が投与された． 10 日目　静脈炎は回復した． 14 日目　投与終了時，臨床的治癒が報告された．被験者は HABP より回復した．治験薬の最終投与は						

	14 日目であった.
16 日目	治験薬の投与終了 2 日後，被験者は頻呼吸，頻脈及び低血圧を伴う最高体温 40.5°C の発熱を発現した．聴診では両肺底部に低音性連続音が認められた．被験者は HABP に伴う敗血症性ショックと診断され，本事象は重篤な有害事象と報告された．Imipenem/cilastatin，amikacin 及び fluconazole の投与を開始し, 中心静脈ポートの挿入及びフォーリーカテーテルの留置も行った.
18 日目	強心薬の投与を中止した．発熱，低血圧及び頻呼吸の再発はみられなかった.
20 日目	imipenem/cilastatin を levofloxacin に切り替え，amikacin の投与は継続した．同日，被験者は非重篤な有害事象である下痢を発現した.
21 日目	hyoscine が投与され，下痢は回復した.
24 日目	被験者は退院した.
28 日目	後観察時，敗血症性ショックは回復した．同日，臨床転帰は再発と判断された.
42 日目	治験を終了した.
57 日目	回虫症は回復した.
79 日目	低カリウム血症は回復した.
120 日目	尿路感染は回復した.
	治験責任医師は，非重篤な有害事象である低カリウム血症，尿路感染，静脈炎，回虫症及び下痢の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した.
[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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した. 敗血症性ショックは盲検下での試験治療の最終投与 2 日後に発現し，HABP に伴い発現した．被験者は，入院期間の延長が原因となり新たに感染症を発現した可能性があった. 被験者は HABP より回復し，投与終了時に臨床的治癒と判断された.	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] Asian 11	VT: Acute Respiratory Failure secondary to Aspiration Pneumonia PT: 急性呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 24 10	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ 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	15 24 10	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, acetylsalicylic acid, amiodarone, atorvastatin, bisacodyl, bromazepam, budesonide, carvedilol, ceftriaxone, celecoxib, citicoline, clindamycin, combivent, digoxin, furosemide, ipratropium, isosorbide mononitrate, lactulose, levetiracetam, mannitol, omeprazole, potassium, rivaroxaban, sacubitril valsartan sodium hydrate, salbutamol, spironolactone, trimetazidine						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] levofloxacin (aspiration pneumonia, acute respiratory failure secondary to aspiration pneumonia), piperacillin with tazobactam (aspiration pneumonia, acute respiratory failure secondary to aspiration pneumonia)						
[病歴] 合併：心房細動，脳血管発作，冠動脈疾患，高コレステロール血症，高血圧 既往：誤嚥性肺炎						
[経過] 1 日前 冠動脈疾患, 心房細動, 高血圧及び脳血管発作の病歴を有する 5[redacted] 歳のアジア人男性が VABP と診断された. 投与開始日 (1 日目) 被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた. 2～6 日目 リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で投与された. 11 日目 治験薬の最終投与は 11 日目であった. 15 日目 被験者は早朝に朝食を取り，問題なく完食した．その後の午前中に呼吸困難，酸素飽和度低下 (65%～75%)，頻呼吸及び頻脈が認められ，被験者は挿管された．重篤な有害事象である誤嚥性肺炎及び急性呼吸不全が報告された．Levofloxacin 及び piperacillin/tazobactam が投与された．日付は不明であるが，24 日目までの間に臨床的改善が認められ，被験者は抜管され，機械的換気を終了したと報告された．被験者は，軽度の呼吸困難及び咳嗽，並びにわずかな喀痰分泌がみられたが，覚醒し，意識を有していた．鼻カニューレを介して酸素が 2 L/分で投与された．被験者の臨床症状はさらに改善し，日付は不明であるが，被験者は意識を有しており，窮迫，呼吸困難及び胸痛はなく，わずかな喀痰分泌がみられるものの平熱であると報告された. 24 日目 急性呼吸不全及び誤嚥性肺炎は回復した. 38 日目 被験者は治験を終了した.						
[担当医師コメント] 治験責任医師は，急性呼吸不全及び誤嚥性肺炎の重症度は高度，これらの事象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，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した. 急性呼吸不全及び誤嚥性肺炎は治験薬の最終投与 4 日後に発現した．急性呼吸不全は誤嚥性肺炎に伴うものであり，誤嚥性肺炎は，ラ音の胸部及び肺所見，並びに吸引により食物片が認められたことから説明可能である．これらの事象は，被験者が寝たきりの状態及び嚥下困難が認められていたことからも説明可能である.						

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 6[redacted] Asian 11	VT: Hypoglycemic episode PT: 低血糖 SOC: 代謝および栄養障害	4 4 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	11 13 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
		19 26 8	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
		40 49 10	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Rectus Sheath Hematoma S/P Evacuation left Rectus Median Area PT: 腹壁血腫 SOC: 胃腸障害	7 40 34	Yes/ 2, 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, amlodipine, calcium, clonidine, diphenhydramine, fondaparinux, furosemide, insulin glargine, insulin glulisine, ipratropium with salbutamol, ketosteril, lactulose, losartan, menadione, omeprazole, paracetamol, piperacillin with tazobactam, sangobion, sodium bicarbonate, tramadol

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

glucose (hypoglycemic episode), potassium (hypokalemia)

[病歴]

合併：慢性腎臓病，糖尿病，高血圧

既往：なし

[経過]

9 日前	糖尿病に伴う慢性腎臓病の病歴を有する 6[redacted] 歳のアジア人女性が詳細不明の理由により入院中，HABP と診断された.
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，同日，セフィデロコル群に無作為割付けされた.
2 日目	HABP に対し，リネゾリド 600 mg の 12 時間間隔の投与が開始された.
4 日目	被験者は非重篤な有害事象である低血糖を発現し，同日に回復した. 低血糖のために治験薬の用量変更はなかった.
7 日目	治験責任医師の回診の際，被験者は重症度が高度の腹痛を訴え，触診時には圧痛が認められた. 腹部コンピュータ断層撮影を実施し，腹直筋に血腫，膿瘍又は壊死性腫瘤の可能性を示唆する所見が認められた. 被験者は生命を脅かす重篤な有害事象である腹壁血腫 (左腹直筋中央部からの血腫除去後の状態の腹直筋鞘血腫) と診断された. 貧血の補正によって血行動態の安定を図った後，鎮静下で腹直筋から 550 cc の血液量に達する (左) 血腫を除去した. 最終診断は，上腹部血管破裂に伴う腹壁血腫と報告された.
11 日目	治験薬の最終投与は 11 日目であった. 同日，被験者は非重篤な有害事象である低カリウム血症を発現した.
13 日目	低カリウム血症は回復した.
19 日目	被験者は 2 回目の非重篤な低カリウム血症を発現した.
26 日目	2 回目の低カリウム血症は回復した.

40 日目	腹壁血腫は回復した．同日，被験者は 3 回目の非重篤な低カリウム血症を発現した．治験を終了した．
49 日目	3 回目の低カリウム血症は回復した． 3 回の低カリウム血症のために治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，非重篤な有害事象である低血糖及び 3 回の低カリウム血症の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，腹壁血腫の重症度は中等度，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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 腹壁血腫は盲検下での投与開始 7 日目に発現した．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． 治験責任医師は，最終診断を上腹部血管破裂に伴う腹直筋鞘血腫と報告した．	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 2[redacted] Asian 10	VT: Acute Respiratory Failure PT: 急性呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	33	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Anoxic Encephalopathy PT: 低酸素性虚血性脳症 SOC: 神経系障害	33	Yes/ 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Cardiopulmonary Arrest PT: 心肺停止 SOC: 心臓障害	33 33 1	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Central Line Associated Bloodstream Infection (CLABSI) secondary to IJ Catheter Infection PT: 医療機器関連感染 SOC: 感染症および寄生虫症	18	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Congestive Heart Failure secondary to Accelerated CAD secondary to CKD PT: うっ血性心不全 SOC: 心臓障害	33	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Coronary Artery Disease secondary to Chronic Kidney Disease PT: 冠動脈疾患 SOC: 心臓障害	33	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Hypocalcemia PT: 低カルシウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	3 39 37	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Left Ventricular Dysfunction PT: 左室機能不全 SOC: 心臓障害	33 35 3	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

VT: Pericardial Effusion secondary to Chronic Kidney Disease PT: 心嚢液貯留 SOC: 心臓障害	31	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: Pulmonary Edema PT: 肺水腫 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 35 3	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Status Epilepticus PT: てんかん重積状態 SOC: 神経系障害	33 37 5	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ 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	11	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, albumin human, amlodipine, cetirizine, clonidine, diphenhydramine, erythropoietin human, furosemide, hydrocortisone, levocetirizine, losartan, metoclopramide, metoprolol, nebivolol, nicardipine, nitrazepam, odimont-lc, omeprazole, paracetamol, piperacillin with tazobactam, potassium, red blood cells, salbutamol, sodium bicarbonate, sodium chloride, spironolactone

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

atorvastatin (coronary artery disease secondary to chronic kidney disease), azithromycin (central line associated bloodstream infection (clabsi) secondary to internal jugular [IJ] catheter infection), calcium carbonate (chronic kidney disease, hypocalcemia), citicoline (anoxic encephalopathy), epinephrine (cardiopulmonary arrest), isosorbide mononitrate (coronary artery disease secondary to chronic kidney disease), ivabradine (coronary artery disease secondary to chronic kidney disease), levetiracetam (anoxic encephalopathy), levetiracetam (status epilepticus), levofloxacin (central line associated bloodstream infection (clabsi) secondary to IJ catheter infection), levofloxacin (urinary tract infection), meropenem (central line associated bloodstream infection (clabsi) secondary to IJ catheter infection), midazolam (anoxic encephalopathy), midazolam (status epilepticus), nicardipine (left ventricular dysfunction), paracetamol (central line associated bloodstream infection (clabsi) secondary to IJ catheter infection), spironolactone (coronary artery disease secondary to chronic kidney disease), tramadol (central line associated bloodstream infection (clabsi) secondary to IJ catheter infection), tranexamic acid (central line associated bloodstream infection (clabsi) secondary to IJ catheter infection), vancomycin (central line associated bloodstream infection (clabsi) secondary to IJ catheter infection)

[病歴]

合併：貧血，慢性腎臓病，血液透析，高血圧，低カリウム血症，アレルギー性鼻炎

既往：急性腎障害，中心静脈カテーテル留置，感染性下痢，腎尿細管壊死，腸チフス熱，血管損傷

[経過]

1 日前	急性腎障害，貧血，慢性腎臓病，血液透析，高血圧，低カリウム血症，感染性下痢及び腸チフス熱の病歴を有する 2[redacted] 歳のアジア人男性が HABP と診断された．同日，被験者は同意文書に署名した．
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．また，リネゾリド 600 mg の 12 時間間隔の投与が開始された．
3 日目	被験者は非重篤な有害事象である低カルシウム血症を発現した．低カルシウム血症に対して calcium carbonate が投与された．
11 日目	被験者は非重篤な有害事象である尿路感染を発現した．尿路感染に対して levofloxacin が投与された． 治験薬の最終投与は 11 日目であった．
18 日目	被験者は非重篤な有害事象である医療機器関連感染を発現した．医療機器関連感染に対して azithromycin, levofloxacin, meropenem, paracetamol, piperacillin/tazobactam, tramadol, tranexamic acid 及び vancomycin が投与された．
31 日目	被験者は非重篤な有害事象である心嚢液貯留を発現した．

33 日目	被験者は非重篤な有害事象であるうっ血性心不全及び冠動脈疾患を発現した．これらに対して spironolactone，atorvastatin，isosorbide mononitrate 及び ivabradine が投与された． 被験者に酸素飽和度低下を伴う呼吸困難が認められ，挿管された．挿管中に泡状及び血液を含む分泌物が吸引され，胸部 X 線検査の結果，肺水腫が認められた．重篤な有害事象である左室機能不全，肺水腫及び急性呼吸不全が報告された．左室機能不全に対して nicardipine が投与された．同日 (33 日目)，重篤な有害事象である心肺停止が認められ，epinephrine 投与により被験者は蘇生した．心肺停止は同日に回復した．心臓専門医の評価の後，被験者は冠動脈疾患と診断され，atorvastatin 及び isosorbide mononitrate が投与された．蘇生処置及び気道確保が行われたものの，被験者は心肺停止後に重篤な有害事象である低酸素性虚血性脳症を発現した．同日 (33 日目) のその後，被験者は低酸素性虚血性脳症に伴い，重篤な有害事象であるてんかん重積状態を発現した．てんかん重積状態の治療として midazolam 及び levetiracetam が投与された．
35 日目	左室機能不全及び肺水腫は回復した．
36 日目	頭部コンピュータ断層撮影を実施したところ，低酸素性虚血性脳症に起因する非重篤な右脳浮腫が認められた．
37 日目	低酸素性虚血性脳症に対して citicoline が投与された．同日 (37 日目) にてんかん重積状態は回復した．
39 日目	低カルシウム血症は回復した．39 日目に治験は終了したと判断された． 非重篤な有害事象である尿路感染，医療機器関連感染，心嚢液貯留，うっ血性心不全及び冠動脈疾患は持続していた．治験責任医師は，低カルシウム血症，尿路感染，医療機器関連感染，心嚢液貯留，うっ血性心不全及び冠動脈疾患の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
83 日目	治験終了 44 日後，被験者は多臓器機能不全症候群を発現した．同日，多臓器機能不全症候群及びステージ 5 の慢性腎臓病のため，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，急性呼吸不全，低酸素性虚血性脳症，心肺停止，左室機能不全，肺水腫及びてんかん重積状態の重症度は高度，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，いずれの事象も盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した． 急性呼吸不全，心肺停止，てんかん重積状態，低酸素性虚血性脳症，左室機能不全及び肺水腫は最終投与 22 日後に発現した．多臓器機能不全症候群は盲検下での最終投与 72 日後に発現した． 被験者には慢性腎臓病に伴う急速進行性の冠動脈疾患，高血圧及び低カリウム血症の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される． 被験者は 83 日目 (最終投与 72 日後及び治験終了 44 日後) に死亡した．死因は多臓器機能不全症候群であった．剖検が実施されたかどうかは不明であった．	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

]Patient ID [redacted]						
Diagnosis HCABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] Asian 15	VT: Acute Kidney Injury secondary to dehydration. PT: 急性腎障害 SOC: 腎および尿路障害	22	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Decubitus Ulcer (left gluteal area) PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	4	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Drug Induced Hypoglycemia (maintenance insulin) PT: 高インスリン血症性低血糖症 SOC: 代謝および栄養障害	6 7 2	No/ / Yes	MODERATE/ 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	17 19 3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypoglycemia PT: 低血糖 SOC: 代謝および栄養障害	18 18 1	No/ / Yes	MODERATE/ 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	4 9 6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
		41	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Hypomagnesemia PT: 低マグネシウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	4 5 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
		27 29 3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

VT: Hyponatremia PT: 低ナトリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	27 37 11	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
VT: Left Ventricular Dysfunction PT: 左室機能不全 SOC: 心臓障害	17 17 1	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
VT: Metabolic Encephalopathy secondary to Hypoglycemia PT: 代謝性脳症 SOC: 神経系障害	22 22 1	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
VT: Pleural Effusion secondary to Hypoalbuminemia 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: Pulmonary congestion PT: 肺うっ血 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 23 7	No/ / Yes	MODERATE/ 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	15 25 11	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	Linezolid
VT: Urinary Tract Infection PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	22	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, amlodipine, atorvastatin, azithromycin, carvedilol, clonidine, clopidogrel, enoxaparin, erythropoietin, furosemide, glucose, insulin, insulin glargine, insulin human, lactulose, losartan, omeprazole, other therapeutic products, piperacillin with tazobactam, potassium, red blood cells, rivaroxaban, salbutamol

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

amikacin (urinary tract infection), ciprofloxacin (urinary tract infection), furosemide (hyperkalemia, pulmonary congestion), furosemide (left ventricular dysfunction), furosemide (pleural effusion secondary to hypoalbuminemia), furosemide (pulmonary congestion), glucose (drug induced hypoglycemia [maintenance insulin]), glucose (hypoglycemia), glucose (metabolic encephalopathy secondary to hypoglycemia), insulin (hypoglycemia), magnesium sulfate (hypomagnesemia), mupirocin (decubitus ulcer [left gluteal area]), nitrofurantoin (urinary tract infection), potassium (hypokalemia), sodium chloride (hyponatremia)

[病歴]

合併：慢性腎臓病，糖尿病，高血圧

既往：糖尿病性足病変，下肢切断，肺炎

[経過]	
1 日前	糖尿病性腎症に続発した慢性腎臓病，糖尿病，高血圧及び市中肺炎の病歴を有する 7[redacted] 歳アジア人女性が HCABP と診断された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～15 日目に投与された．
4，6 及び 9 日目	被験者は 4 日目に褥瘡性潰瘍，低マグネシウム血症及び低カリウム血症，6 日目に高インスリン血症性低血糖症，9 日目に胸水を発現した．いずれの事象も非重篤であった．褥瘡性潰瘍に対し mupirocin，低マグネシウム血症に対し magnesium sulfate，低カリウム血症に対しカリウム製剤，高インスリン血症性低血糖症に対し glucose，胸水に対し furosemide が投与された．治験薬の用量変更はなかった．低マグネシウム血症は 5 日目，低カリウム血症は 9 日目，高インスリン血症性低血糖症は 7 日目に回復した．褥瘡性潰瘍及び胸水は継続していた．治験責任医師は，これらの事象の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
15 日目	被験者は重篤な有害事象である，出血エピソードを伴わない血小板減少症を発現した．反復臨床検査結果により血小板の減少傾向が認められた．治験薬の最終投与は 15 日目であった．
17 日目	[redacted] 時 [redacted] 分，被験者は労作後の酸素飽和度低下を伴う突然の呼吸困難を発現した．診察により血圧 180/100 mmHg，頻脈及び頻呼吸が認められ，すべての肺野で断続性ラ音が確認された．重篤な有害事象である左室機能不全 (LVD) に続発した中等度の有害事象である肺うっ血と判断された．治療として furosemide が投与された．LVD は同日回復した．同日，被験者は非重篤な有害事象である高カリウム血症及び肺うっ血を発現した．高カリウム血症及び肺うっ血に対し furosemide が投与された．高カリウム血症は 19 日目，肺うっ血は 23 日目に回復した．治験責任医師は，これらの事象の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
18 日目	被験者は非重篤な有害事象である低血糖を発現した．低血糖に対し glucose，insulin が投与された．低血糖は 18 日目に回復した．治験責任医師は，本事象の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
20 日目	クレアチニン値は 276.30 µmol/L であった．
22 日目	血小板数は 78×10^9/L であり，被験者は共同管理のため血液内科に回された．更なる評価のための追加検査とモニタリングが要請された．活動性出血の徴候が認められないため，輸血の予定はなかった．同日，重篤な有害事象である急性腎障害が報告され，継続していた．急性腎障害は利尿薬，食事摂取不良，及び糖尿病性腎症の病歴に起因するものであった．[redacted] 時 [redacted] 分，被験者の意識低下が認められた．診察では，血圧は 120/80 mmHg， GCS は 7 (E1V1M5) で，発汗していた．毛細血管血糖 (CBG) は 24 mg/dL であった．重篤な有害事象である代謝性脳症 (低血糖に続発) が報告され，同日 (22 日目) 回復した．glucose 2 バイアルが投与され，反復 CBG は 125 mg/dL であった．診察中の GCS は 9 (E3V1M5) で，局所神経障害は認められなかった．同日，被験者は非重篤な有害事象である尿路感染を発現した．尿路感染に対し amikacin，ciprofloxacin，nitrofurantoin が投与された．尿路感染は継続していた．治験責任医師は，本事象の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
23 日目	クレアチニン値は 401.20 µmol/L であった．
25 日目	重篤な有害事象である血小板減少症は回復した．
27 日目	被験者は非重篤な有害事象である低マグネシウム血症及び低ナトリウム血症を発現した．低マグネシウム血症に対し magnesium sulfate，低ナトリウム血症に対し sodium chloride が投与された．低マグネシウム血症は 29 日目，低ナトリウム血症は 37 日目に回復した．治験責任医師は，これらの事象の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
41 日目	被験者は治験を終了した．同日，被験者は非重篤な有害事象である低カリウム血症を発現した．低カリウム血症に対しカリウム製剤が投与された．低カリウム血症は継続していた．治験責任医師は，本事象の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
[担当医師コメント]	
治験責任医師は，左室機能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．代謝性脳症の重症度は高度，急性腎障害の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．血小板減少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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した.
左室機能不全は盲検下での試験治療の最終投与 2 日後，代謝性脳症及び急性腎障害は盲検下での試験治療の最終投与 7 日後に発現した.
血小板減少症は盲検下での試験治療の投与開始 15 日目に発現した.
高齢の本被験者には継続中の基礎疾患として糖尿病，高血圧，利尿薬による脱水及び糖尿病性腎症に続発した慢性腎臓病があることから，別の原因が示唆される.

AEs = adverse events, CBG = capillary blood glucose, GCS = Glasgow Coma Scale, HCABP = healthcare-associated bacterial pneumonia, LVD = left ventricular dysfunction, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　VABP						
Sex Age (years) Race Duration of Exposure (days)	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Day Started Day Stopped Dauration (days)	Serious?/ Criteria Met [a]/ TE?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 5[redacted] White 8	VT: dermatitis PT: 皮膚炎 SOC: 皮膚および皮下組織障害	20 26 7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: disthymia PT: 持続性抑うつ障害 SOC: 精神障害	5 20 16	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: hypertension PT: 高血圧 SOC: 血管障害	7	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: inspiratory stridor PT: 上気道性喘鳴 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 36 1	Yes/ 2, 3, 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, distigmine, enoxaparin, famotidine, fenoterol with ipratropium bromide, furosemide, methylprednisolone, metoclopramide, midazolam, olodaterol hydrochloride with tiotropi, ondansetron, piperacillin with tazobactam, propofol, spironolactone, terbutaline, theophylline

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

amlodipine (hypertension), chloropyramine (dermatitis), clonazepam (disthymia), escitalopram (disthymia), piracetam (disthymia)

[病歴]

合併：喘息，慢性閉塞性肺疾患，麻痺性イレウス，呼吸不全，タバコ中毒

既往：胆嚢切除

[経過]

1 日前	喘息，慢性閉塞性肺疾患及び呼吸不全の病歴を有する 5[redacted] 歳白人女性が VABP と診断された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，セフィデロコル群に無作為割付けされた．同日 VABP に対しリネゾリド 600 mg 12 時間間隔の投与が開始された．
5 及び 7 日目	被験者は 5 日目に非重篤な有害事象である持続性抑うつ障害，7 日目に非重篤な有害事象である高血圧を発現し，持続性抑うつ障害に対し clonazepam，escitalopram，piracetam，高血圧に対し amlodipine の投与を受けた．持続性抑うつ障害は 20 日目に回復した．高血圧は未回復であった．治験責任医師は，これらの事象の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
8 日目	治験薬の最終投与は 8 日目であった．
20 日目	被験者は非重篤な有害事象である皮膚炎を発現した．皮膚炎に対し chloropyramine が投与された．皮膚炎は 26 日目に回復した．治験責任医師は，本事象の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
36 日目	被験者は重篤な有害事象である上気道性喘鳴を発現した．被験者は Boston 社の拡張用バルーンを用いた気管鏡検査を受け，本事象は同日回復した． 被験者は 36 日目に治験を終了した．

[担当医師コメント]

治験責任医師は，上気道性喘鳴の重症度は中等度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．治験薬との因果関係を示唆する合理的な可能性は認められない．上気道性喘鳴は盲検下での治療の最終投与 28 日後に発現した．喘息，慢性閉塞性肺疾患及び感染症という被験者の基礎疾患から別の原因が示唆される．

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

メロペネム群

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 2[redacted] White 20	VT: ALT elevation PT: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	10 46 37	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: AST elevation 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	32 46 15	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	17	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Bilateral hydrothorax PT: 胸水症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: CT sings of pheumomediastinum PT: 気縦隔症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	38 40 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypoproteinemia PT: 低蛋白血症 SOC: 代謝および栄養障害	30 46 17	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Left-sided pneumothorax PT: 気胸 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	38 40 3	Yes/ 2, 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Neurogenic bladder (hypotonic type) PT: 神経因性膀胱 SOC: 腎および尿路障害	33	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Subcutaneous emphisema PT: 皮下気腫 SOC: 皮膚および皮下組織障害	37 40 4	No/ / Yes	MODERATE/ 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	32 46 15	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: right lung CT signs of cylindrical bronchiectasis PT: 気管支拡張症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	38	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: thrombocytosis PT: 血小板増加症 SOC: 血液およびリンパ系障害	14 27 14	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: vegetative disorders (vestibular crises) PT: 前庭障害 SOC: 耳および迷路障害	8 32 25	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

ademetionine, amino acids not otherwise specified [NOS] with carbohydrates NOS, atracurium, atropine, bifidobacterium bifidum, bisacodyl, chlorhexidine, colistin, cytidine phosphate sodium with disodium uridine, decamethoxin, dexketoprofen, dexmedetomidine, diazepam, diphenhydramine, doxylamine, fentanyl, fleet, furosemide, gabapentin, ganciclovir, gidazepam, glucose, haemofiltrationsloesung hf 24, immunoglobulin human normal, interferon alfa-2b, ipidacrine, ketamine, lecithin, mecobalamin, methylprednisolone, metoclopramide, morphine, nadroparin, nebivolol, nitrofural, pantoprazole, paroxetine, ramipril, thioctic acid, thiopental, valproic acid, zolpidem

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

albumin human (hypoproteinemia), erythrocytes (anemia)

[病歴]

合併：反応性関節炎，球麻痺，[redacted]，感覚鈍麻，骨端症，四肢麻痺，神経根障害，呼吸不全

既往：なし

[経過]

投与開始日 (1 日目)	2[redacted] 歳白人男性が HABP と診断された．被験者は[redacted]，II 型の呼吸不全，[redacted]，神経根障害，球麻痺，四肢麻痺，及び第 9 胸椎レベルからの感覚鈍麻 (4 日前) の病歴を有していた．被験者は同意文書に署名し，1 日目にメロペネム群に無作為割付けされた．同日リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で静脈内投与された．
2 日目	被験者は気管の洗浄目的でファイバー気管支鏡検査を受け，3 日目に気管切開が予定された．
6 日目	リネゾリドの投与が中止された．
8 及び 9 日目	被験者は 8 日目に前庭障害，9 日目に胸水症を発現した．いずれの事象も非重篤であった．前庭障害は 32 日目に回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，これらの事象の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
10 日目	被験者はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加を発現した (非重篤かつ軽度と判断された)．
14 及び 17 日目	被験者は 14 日目に血小板増加症，17 日目に貧血を発現した．いずれの事象も非重篤であった．貧血に対して erythrocytes が投与された．血小板増加症は 27 日目に回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，これらの事象の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
20 日目	治験薬の投与を中止した．治験薬の最終投与は 20 日目であった．
28 日目	colistin が投与され，投与が継続された．
30 日目	被験者は非重篤な有害事象である低蛋白血症を発現した．低蛋白血症に対してヒトアルブミン製剤が投与された．低蛋白血症は 46 日目に回復した．治験責任医師は，本事象の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
32 日目	被験者はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加を発現した (非重篤かつ重症度は軽度と判断された)．治験責任医師は，AST 及び ALT の増加は肝機能検査異常に関する基準に合致しないと判断した．両事象は回復し，いずれの事象も治験薬との関連性

	はないと判断された．同日，被験者は非重篤な有害事象である血小板増加症を発現した．血小板増加症は 46 日目に回復した．治験責任医師は，血小板増加症の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
33 日目	被験者は腎臓，膀胱及び胸腔の超音波検査を受けた．被験者はさらに様々な時点で超音波検査及び X 線検査を受けた．同日，被験者は非重篤な有害事象である神経因性膀胱を発現した．治験責任医師は，神経因性膀胱の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
38 日目	被験者は 37 日目に皮下気腫 (非重篤な有害事象) の臨床的徴候及び症状を示し，38 日目に胸部外科医の診察を受けた．コンピュータ断層撮影により左側気胸 (重症度は高度と判断された) と確定診断され，左胸腔の胸腔ドレナージが実施された．同日，被験者は非重篤な有害事象である気管支拡張症及び気縦隔症を発現した．皮下気腫は 40 日目，気縦隔症は 40 日目に回復した．治験責任医師は，皮下気腫の重症度は中等度，気管支拡張症及び気縦隔症の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
40 日目	被験者は重篤な有害事象である気胸から回復した．治験責任医師によると，気胸は機械的換気の合併症 (気圧性外傷及び量損傷) であった．
46 日目	被験者は治験を終了した．同日，肝機能検査異常 (ALT 増加及び AST 増加) は回復したと報告された． 重篤な有害事象である気胸は治験薬の最終投与 18 日後に発現し，治験責任医師は機械的換気の合併症 (気圧性外傷) と報告した．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，気胸の重症度は高度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．気胸は盲検下での試験治療の最終投与 18 日後に発現しており，機械的換気の合併症 (気圧性外傷) であった．	

AEs = adverse events, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] White 10	VT: Bedsore of sacral area PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	26	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Bedsore of the lateral surface of the left ankle joint PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	26	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Bedsore of the left buttocks 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: Bilateral small hydrothorax PT: 胸水症 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 10 6	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	28 31 4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Dyzelectrolytemia PT: 電解質失調 SOC: 代謝および栄養障害	34	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Elevation of 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	10	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Elevation of 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	26 34 9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypoproteinemia PT: 低蛋白血症 SOC: 代謝および栄養障害	26 38 13	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

VT: Nosocomial sinusitis PT: 副鼻腔炎 SOC: 感染症および寄生虫症	19	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
VT: Polyuria PT: 多尿 SOC: 腎および尿路障害	6 10 5	No/ / Yes	MODERATE/ 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	18 38 21	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: Thrombosis v.cephalica PT: 腕頭静脈血栓症 SOC: 血管障害	6 10 5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED
VT: secondary bacterial meningoencephalitis PT: 細菌性髄膜脳炎 SOC: 感染症および寄生虫症	19 38 20	Yes/ 3, 4/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED

[併用薬・併用療法]*

acetylsalicylic acid, aprotinin, arginine glutamate, atracurium, bacillus clausii, bisoprolol, blood, calf, deprot., lmw portion, ceftriaxone, cerebrolysin, chinoxalindimethanol dioxide, citicoline, colistin, decamethoxin, insulin, meldonium, metamizole, nimesulide, pancreatin, pantoprazole, pentoxifylline, pipecuronium, piracetam, potassium, ramipril, ringer, thiopental, tobramycin, vancomycin

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

albumin human (hypoproteinemia), arginine glutamate (elevation of alanine aminotransferase [ALT], elevation of aspartate aminotransferase [AST]), desmopressin (polyuria), enoxaparin (thrombosis v.cephalica), flebobag ring lact (dyzelectrolytemia), herbal diaphoretics and other herbal cough an (nosocomial sinusitis), loperamide (diarrhea), meropenem (secondary bacterial meningoencephalitis), ornithine (elevation of ALT), povidone-iodine (bedsore of the left buttocks, bedsore of sacral area, bedsore of the lateral surface of the left ankle joint), vancomycin (secondary bacterial meningoencephalitis)

[病歴]

合併：急性副鼻腔炎，冠動脈硬化症，脳動脈硬化症，脳虚血，脳血管障害，冠動脈疾患，高血圧，神経変性障害，神経学的症状，慢性膵炎，気脳体，副鼻腔炎

既往：開頭，血腫除去

[経過]

7 日前	冠動脈疾患，高血圧及び慢性膵炎の病歴を有する 7[redacted] 歳白人男性が，中大脳動脈領域の急性脳血管障害 (出血型) のため入院した．頭部のコンピュータ断層撮影 (CT) により，左基底核嚢胞状変性の徴候を伴う，中等度に発現した脳質の異栄養性変化が認められた．被験者は同日に開頭され原因となる血腫が除去された．
4 日前	気脳体が報告された．
3 日前	enoxaparin が投与され，投与が継続された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は VABP と診断された．被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～6 日目に静脈内投与された．
3 日目	被験者は気管切開を受けた．
5 日目	胸膜洞の超音波検査で両側性の少量の胸水症 (非重篤な有害事象) が認められた．胸水症は 10 日目に回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，本事象の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
6 日目	リネゾリドが中止された．被験者は非重篤な有害事象である腕頭静脈血栓症及び多尿を発現した．腕頭静脈血栓症に対し enoxaparin，多尿に対し desmopressin が投与された．腕頭静脈血栓症及び多尿は 10 日目に回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，これらの事象の重症度は中等度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．

7 日目	被験者は非重篤な有害事象である褥瘡性潰瘍 (左臀部) を発現した．褥瘡性潰瘍に対し povidone-iodine が投与された．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，本事象の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
10 日目	治験薬の投与を中止した．治験薬の最終投与は 10 日目であった．同日，被験者は非重篤な有害事象であるアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加を発現した．ALT 増加に対し arginine glutamate，ornithine が投与された．治験責任医師は，本事象の重症度は中等度，治験薬との関連性はないと判断した．
18 日目	治癒判定を行った．18～19 日目に colistin，tobramycin が投与された．18 日目に被験者は非重篤な有害事象である血小板増加症を発現した．血小板増加症は 38 日目に回復した．治験責任医師は，本事象の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
19 日目	被験者は重篤な有害事象である細菌性髄膜脳炎を発現し，meropenem，vancomycin を投与された．細菌性髄膜脳炎 (高度と判断された) に続発した髄膜症状が確認された．19，21，23 及び 29 日目に被験者は細菌性髄膜脳炎のために腰椎穿刺を受けた．19 日目に被験者は非重篤な有害事象である副鼻腔炎を発現した．副鼻腔炎に対し発汗ハーブ及び感冒ハーブが投与された．治験責任医師は，副鼻腔炎の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
26 及び 36 日目	被験者は細菌性髄膜脳炎のための CT 及び腰椎穿刺を受けた．穿刺により 1000 cells/mL が確認された (基準値 0～4 cells/mL). 26 日目に被験者は非重篤な有害事象である褥瘡性潰瘍 (仙骨領域)，褥瘡性潰瘍 (左足関節の側部表面)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加及び低蛋白血症を発現した．褥瘡性潰瘍 (仙骨領域及び左足関節の側部表面) に対し povidone-iodine，AST 増加に対し arginine glutamate，低蛋白血症に対しヒトアルブミン製剤が投与された．AST 増加は 34 日目，低蛋白血症は 38 日目に回復した．治験責任医師は，AST 増加の重症度は中等度，褥瘡性潰瘍 (仙骨領域)，褥瘡性潰瘍 (左足関節の側部表面) 及び低蛋白血症の重症度は軽度，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
28 日目	被験者は非重篤な有害事象である下痢を発現した．下痢に対し loperamide が投与され，本事象は 31 日目に回復した．治験責任医師は，本事象の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
34 日目	被験者は非重篤な有害事象である電解質失調を発現した．電解質失調に対し flebobag ring lact 静脈内投与による治療が行われた．治験責任医師は，本事象の重症度は軽度，治験薬との関連性はないと判断した．
38 日目	髄膜症状は報告されず，抗生物質による治療は中止された．同日，被験者は治験を終了した．細菌性髄膜脳炎は 38 日目に回復した．褥瘡性潰瘍の 3 つの事象，ALT 増加，副鼻腔炎及び電解質失調は継続していた．
[担当医師コメント] 治験責任医師は，細菌性髄膜脳炎の重症度は高度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．細菌性髄膜脳炎は試験治療の最終投与 9 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認められない．高齢の本被験者には脳室系への漏出を伴う中大脳動脈流域の急性脳血管障害 (出血型) の基礎疾患があることから，別の原因が示唆される．	

AEs = adverse events, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, CT = computed tomography, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 7[redacted] White 8	VT: candidemia PT: 全身性カンジダ SOC: 感染症および寄生虫症	7 29 23	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	Linezolid
	VT: hyperthermia (diagnosis unknown) PT: 高熱 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	7 16 10	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: hypotension PT: 低血圧 SOC: 血管障害	4 4 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
		7 12 6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: infectious bronchitis PT: 気管支炎 SOC: 感染症および寄生虫症	35 39 5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: maceration dermatitis PT: 皮膚軟化 SOC: 皮膚および皮下組織障害	24 177 154	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: respiratory distress PT: 呼吸窮迫 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 55 21	Yes/ 2, 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: tracheal granuloma complication PT: 肉芽腫 SOC: 一般・全身障害および投与部位の状態	35 55 21	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: worsening of anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	10 78 69	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylcysteine, acetylsalicylic acid, albumin human, atorvastatin, bisoprolol, combivent, diclofenac, enoxaparin, folic acid, furosemide, gabapentin, iruxol, levothyroxine, metronidazole, movicol, omeprazole, paracetamol, pregabalin, sidros, trazodone						
[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] fluconazole (candidemia), norepinephrine (hypotension), norepinephrine (respiratory distress), other dermatological preparations (maceration dermatitis), pip/tazo (piperacillin/tazobactam) (hyperthermia [diagnosis unknown]), pip/tazo (piperacillin/tazobactam) (respiratory distress), plasma lyte 148 (hypotension), plasmion (hypotension), red blood cells (worsening of anemia), red blood cells (worsening of anemia [Hb = 7])						

[病歴]
合併：貧血，第一度房室ブロック，胆石症，アルコール性肝硬変，クロストリジウム・ディフィシレ感染，褥瘡性潰瘍，高炭酸ガス血症，高血圧，高尿酸血症，甲状腺機能低下症，虚血性心筋症，胸水，四肢麻痺，頚椎部脊髄損傷，血小板減少症，気管切開
既往：急性心筋梗塞，虫垂切除，手根管症候群，白内障，股関節形成，ブドウ球菌性肺炎

[経過]

6 日前	アルコール性肝硬変，虚血性心筋症，頚椎部脊髄損傷及び気管切開などの病歴を有する 7[redacted]歳白人女性が，粘液栓に起因する呼吸窮迫のため入院した．
1 日前	HABP と診断された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた．リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 1～8 日目に静脈内投与された．被験者は非重篤な有害事象である貧血及び低血圧を発現した．貧血に対し赤血球輸血，低血圧に対し plasma lyte 148 による治療が行われた．貧血は 2 日目，低血圧は 2 日目に回復した．
4 日目	被験者は非重篤な有害事象である低血圧を発現し，plasma lyte 148，plasmion の投与を受けた．本事象は同日回復した．
7 日目	被験者に発熱が認められ，炎症に関する検査値が上昇した (炎症反応症候群)．非重篤な有害事象である高熱及び低血圧が報告された．低血圧に対し norepinephrine，plasma lyte 148 が投与された．低血圧予防のために norepinephrine 投与が開始された．低血圧は 12 日目に回復した．重篤な有害事象である全身性カンジダが報告された．治験薬の用量変更はなかった．
8 日目	治験薬の最終投与は 8 日目であった．
10 日目	被験者は微熱であった．静脈内カテーテルが除去された．感染症予防及び高熱のために piperacillin/tazobactam が 10～11 日目に投与された．高熱は 16 日目に回復した．非重篤な有害事象である貧血が報告された．貧血に対し赤血球輸血が行われた．貧血は 78 日目に回復した．
13 日目	血液培養でカンジダ血症 (高度) が示された．被験者は 13～14 日目に fluconazole 800 mg 1 日 1 回静脈内投与，14～29 日目に fluconazole 400 mg 1 日 2 回静脈内投与による治療を受けた．
24 日目	被験者は非重篤な有害事象である皮膚軟化を発現した．皮膚軟化に対し外皮用薬による治療が行われた．本事象は 177 日目に回復した．
29 日目	被験者は全身性カンジダ (カンジダ血症) から回復し，fluconazole 投与は中断された．
30 日目	被験者は退院した．
35 日目	被験者は呼吸窮迫を発現した．治験責任医師によると，呼吸窮迫の再発は感染症の再発及び筋力低下に起因するものであった．被験者は別の病院に搬送された．重篤な有害事象である呼吸窮迫が報告された．呼吸窮迫は気管支炎 (同じく有害事象，治験薬との関連性なしと判断された) を伴っており，piperacillin/tazobactam，norepinephrine が投与された．肉芽腫の有害事象 (治験薬との関連性なし) も報告された．治験責任医師は，肉芽腫は被験者が呼吸窮迫のために入院した 35 日目に診断されたと報告した．これは慢性的な気管挿管に関連しており，硝酸銀を用いて治療された．感染症の原因は気管支炎及び肉芽腫に起因する呼吸窮迫であることも報告された．気管支炎は 39 日目，肉芽腫は 55 日目に回復した．被験者は 55 日目に呼吸窮迫から回復した． 治験責任医師は，貧血 (1 及び 10 日目に発現)，低血圧 (1，4 及び 7 日目に発現)，高熱，皮膚軟化，気管支炎及び肉芽腫の重症度は中等度，高熱のみ治験薬との関連性ありと判断した．
36 日目	被験者は治験を終了した．

[担当医師コメント]
治験責任医師は，全身性カンジダ及び呼吸窮迫の重症度は高度，全身性カンジダのみ治験薬との関連性ありと判断した．

[治験依頼者の見解]
全身性カンジダと治験薬の因果関係については，関連性ありと判断した．全身性カンジダは治験薬の投与開始 7 日目に発現した．最近の抗菌剤曝露が真菌感染リスクを増大させるため，時間的関係に基づき，治験薬が一因となった可能性は否定できない．
呼吸窮迫は盲検下での試験治療の最終投与 27 日後に発現しており，肉芽腫により説明可能であるため，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．

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 5[redacted] White 13	VT: COPD Exacerbation PT: 慢性閉塞性肺疾患 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 37 3	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	2 14 13	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: thrush PT: カンジダ感染 SOC: 感染症および寄生虫症	8 11 4	No/ / Yes	MILD/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylsalicylic acid, amitriptyline, bisoprolol, calcium chloride, ceftriaxone, chlorhexidine, ciclesonide, cyanocobalamin, dalteparin, dexmedetomidine, dimenhydrinate, dobutamine, dulera, duloxetine, epinephrine, fentanyl, glyceryl trinitrate, heparin, hydromorphone, insulin, ipratropium, rocuronium, rosuvastatin, salbutamol, sennoside a+b, silybum marianum, ticagrelor, tiotropium, varenicline

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

azithromycin (COPD exacerbation), ceftriaxone (COPD exacerbation), dexamethasone (COPD exacerbation), epinephrine (copd exacerbation), furosemide (COPD exacerbation), moxifloxacin (COPD exacerbation), nystatin (thrush), prednisone (COPD exacerbation)

[病歴]

合併：心原性ショック，小脳梗塞，慢性閉塞性肺疾患，冠動脈疾患，うつ病，気管内挿管，胃食道逆流性疾患，高脂血症，高血圧，変形性関節症，肋骨骨折，痙攣発作，タバコ使用者，2 型糖尿病，尿失禁，創傷血腫

既往：腹部ヘルニア修復，急性心筋梗塞，菌血症，心停止，胆嚢切除，冠動脈ステント挿入，深部静脈血栓症，子宮摘出，肺炎，血栓除去，血栓塞栓除去，血管ステント血栓症，声帯ポリープ切除

[経過]

3 日前	5[redacted] 歳白人女性が VABP と診断された．
1 日前	被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた．
2 及び 8 日目	被験者は 2 日目に非重篤な有害事象である下痢，8 日目に非重篤な有害事象であるカンジダ感染を発現した．カンジダ感染に対し nystatin が投与された．下痢は 14 日目，カンジダ感染は 11 日目に回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験責任医師は，両事象の重症度は軽度，カンジダ感染のみ治験薬との関連性ありと判断した．
13 日目	治験薬の最終投与は 13 日目であった．
35 日目	試験治療の最終投与 22 日後に被験者は重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患 [COPD (悪化)] を発現した．被験者は急性の息切れを訴えて救急治療室を訪れた．受診時に，被験者は発熱や感染症の徴候はなかったが，呼吸困難感があった．被験者は慢性閉塞性肺疾患の治療のため内科に入院した．この短期の入院中にコンピュータ断層撮影肺血管造影が行われ，肺塞栓症の可能性は除外された．被験者は ipratropium，salbutamol，steroids，ceftriaxone，azithromycin の投与，及び epinephrine 筋肉内投与による治療を受けた．被験者の状態は急速に改善し，37 日目に退院した．退院時処方には，37 日目に回復した慢性閉塞性肺疾患の管理補助のための moxifloxacin，prednisone，及び吸入薬 2 つが含まれた． 被験者は 45 日目に治験を終了した．

[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，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．慢性閉塞性肺疾患は盲検下での試験治療の最終投与 22 日後に発現した．被験者には慢性閉塞性肺疾患及び糖尿病の基礎疾患，並び

に喫煙歴があることから，別の原因が示唆される．

AEs = adverse events, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).
[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 3[redacted] White 5	VT: Abnormal liver function PT: 肝機能異常 SOC: 肝胆道系障害	5 36 32	Yes/ 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: lung abscess PT: 肺膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	12 45 34	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, augmentin, cefotaxime, clonidine, cycloserine, duovent, enoxaparin, esomeprazole, fentanyl, gentamicin, haloperidol, ketoprofen, levofloxacin, methadone, metoclopramide, midazolam, nitrazepam, norepinephrine, paracetamol, pethidine, propofol, simeticone, tramadol

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

ciprofloxacin (lung abscess), gentamicin (lung abscess), pip/tazo (piperacillin/tazobactam) (lung abscess)

[病歴]

合併：頚椎骨折，胸部損傷，食物不耐性，肋骨骨折，肩甲骨骨折，気管切開，外傷性血胸

既往：なし

[経過]

7 日前	肩甲骨骨折及び頚椎骨折の最近の病歴を有する 3[redacted] 歳白人男性が外傷性血胸を発現した．同日被験者が多発肋骨骨折を伴う鈍的胸部損傷を有することが報告された．
3 日前	被験者は VABP と診断された．被験者は 7 日前に 4 単位，6 日前に 2 単位，2 日前に 2 単位，4 日目に 2 単位の赤血球輸血を受けた．7 日前～3 日目に paracetamol が投与された．6 日前～15 日目に ketoprofen が投与された．2 日前に enoxaparin が投与され，投与が継続されていた．
1 日前	被験者は気管切開を受けた．無作為割付け前の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，アラニンアミノトランスフェラーゼ，γ-グルタミルトランスフェラーゼ及び乳酸脱水素酵素の上昇を示し，血清アンモニアは 9.6 mmol/L であった．
投与開始日 (1 日目)	1～5 日目に cycloserine が投与された．1 日目に被験者は同意文書に署名し，同日 (1 日目) メロペネム群に無作為割付けされた．VABP に対してリネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で 2～5 日目に静脈内投与された．
5 日目	被験者は重篤な有害事象である肝機能異常を発現した．発熱や発疹の徴候及び症状も，敗血症及び低血圧の合併症も認められなかった．治療の詳細は提供されなかった．肝機能異常により治験薬の投与は中止され，治験薬の最終投与は事象発現と同日であった．治験責任医師によると，肝酵素上昇の原因は特定されなかった．被験者は 5～9 日目に cefotaxime を投与された． 被験者は 6 日目に norepinephrine，7 日目に esomeprazole，8 日目及び 15 日目に nitrazepam が投与され，投与が継続されていた．VABP に対して 9 日目に levofloxacin，10 日目に gentamicin，12～14 日目に piperacillin/tazobactam，14 日目に ciprofloxacin が投与された．15 日目に nitrazepam が投与された．
12 日目	被験者は非重篤な有害事象である肺膿瘍を発現し，ciprofloxacin，gentamicin，piperacillin/tazobactam を投与された．
13 日目	被験者は 2 単位の赤血球輸血を受けた．
14 日目	肺膿瘍の CT ガイド下経皮的ドレナージが行われた．
17 日目	被験者は赤血球輸血 (単位数不詳) を受けた．
21 日目	tramadol が投与され，投与が継続された．治験責任医師は，肺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．
36 日目	肝機能異常は回復した．同日被験者は治験を終了した．
45 日目	肺膿瘍は回復した．

[担当医師コメント] 治験責任医師は，肝機能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] 提供された情報に基づき，因果関係については，盲検下での治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．肝機能異常は盲検下での治療の最終投与日に発現した．本事象は高いベースライン値及び赤血球輸血の反復により説明可能である．

AEs = adverse events, CT = computed tomography, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 5[redacted] White 11	VT: Abnormal liver functional test result (High ALAT: 223 U/L) PT: アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 SOC: 臨床検査	11 18 8	No/ / Yes	MODERATE/ RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Aggravated Acute renal failure PT: 急性腎障害 SOC: 腎および尿路障害	30 39 10	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Aggravated Infection of the urological tract PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	30 39 10	Yes/ 3, 6/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: C. difficile 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	12 21 10	No/ / Yes	MILD/ RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

allopurinol, ambroxol, amlodipine, apixaban, augmentin, cefuroxime, colistin, digoxin, enoxaparin, esomeprazole, furosemide, glucose, insulin aspart, kalinor-acid, metoclopramide, metoprolol, moxonidine, other blood glucose lowering drugs, excl. ins, primaxin, ramipril, rosuvastatin, spironolactone, telmisartan, torasemide

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

ciprofloxacin (aggravated infection of the urological tract), metronidazole (*C. difficile* infection)

[病歴]

合併：急性腎障害，急性呼吸不全，心房細動，うっ血性心不全，脳出血，脳梗塞，糖尿病，高血圧，敗血症，尿路感染

既往：肺炎

[経過]

15 日前	脳出血 (2656 日前) の病歴のある糖尿病及び高血圧を有する 5[redacted] 歳白人男性が，失語症及び脳梗塞 (15 日前) を発現し，寝たきり状態となった．
1 日前	被験者は，尿路感染，急性腎障害及び敗血症を発現した．
投与開始日 (1 日目)	被験者は，HCABP と診断された．cefuroxime は 1 日前まで投与された．被験者は同意文書に署名し，同日メロペネム群に無作為割付けされた．HCABP に対し，リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で静脈内投与された．被験者は，非重篤な有害事象である変色便 (軽度) を発現した．黒色便に対し，血液分析が行われた．変色便は，同日回復した．
5 日目	グラム陽性細菌叢が認められないため，リネゾリドの投与が中止された．
11 日目	被験者は非重篤な有害事象であるアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加を発現した．治験薬の最終投与は 11 日目であった．
12 日目	被験者は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，metronidazole にて治療された．
18 日目	ALT 増加は回復した．治験薬の用量変更はなかった．18～25 日目まで colistin 及び primaxin が投与された．
21 日目	クロストリジウム・ディフィシレ感染は回復した．治験責任医師は，ALT 増加の重症度は中等度，黒色便及びクロストリジウム・ディフィシレ感染の重症度は軽度とし，治験薬との関連性は，ALT 増加及びクロストリジウム・ディフィシレ感染はあり，それ以外の事象はないと判断した．

30 日目 尿培養より *Enterococcus faecium* が認められた．同日，重篤な有害事象である急性腎障害悪化及び尿路感染 (UTI) 悪化が報告された．UTI に対し，ciprofloxacin の静脈内投与が 30～35 日目まで行われた．これらの事象により入院期間が延長された．

39 日目 急性腎障害悪化及び UTI 悪化は回復した．被験者は治験を完了し，退院した．

Day [a]	AST (RR = 0 to 40 U/L)	ALT (RR = 0 to 41 U/L)	ALP (RR = 40 to 130 IU/L)	GGT (RR = 0 to 60 U/L)	Total Bilirubin (RR = 0 to 21 µmol/L)	Albumin (RR = 35 to 52 g/L)
1	26.1	26.6	123.3	29.7	22.8 H	27.3 L
4	104 H	76 H	93	36	13.3	21.4 L
11	NA	223 H	193.3 H	79 H	12.7	24.9 L
18	16	22	112	35	12.5	21.7 L
25	41 H	12	109	38	18.8	35.4
39	60 H	24	104	29	11.4	24.5 L

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase;

GGT = gamma-glutamyl transferase; H = high; L = low; NA = not available; RR = reference range

[a] Day = (Date of laboratory test) - (Date of initial dose of study drug) + 1.

[担当医師コメント]
治験責任医師は，尿路感染及び急性腎障害の重症度は中等度，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，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．
尿路感染悪化及び急性腎障害悪化は，試験治療の最終投与 19 日後に発現した．被験者には尿路感染，急性腎障害，糖尿病 (免疫抑制状態) 及びうっ血性心不全の持続疾患があることから、別の原因が示唆される．

AEs = adverse events, HCABP = healthcare-associated bacterial pneumonia, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, UTI = urinary tract infection, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.8.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 3[redacted] Asian 14	VT: Anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	33 44 12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Brain Abscess (Right Fronto-Tempoparietal Area) PT: 脳膿瘍 SOC: 感染症および寄生虫症	32	Yes/ 3/ Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ UNKNOWN	
	VT: Dysautonomia PT: 自律神経失調 SOC: 神経系障害	20 21 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Elevated Liver enzymes PT: 肝酵素上昇 SOC: 臨床検査	4	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Surgical Site Infection PT: 術後創感染 SOC: 感染症および寄生虫症	28	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Worsening of elevated liver enzymes PT: 肝酵素上昇 SOC: 臨床検査	15	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetazolamide, acetylcysteine, amlodipine, bisacodyl, clonidine, domperidone, furosemide, hydrocortisone, ivabradine, lactulose, levetiracetam, mannitol, metoprolol, nicardipine, omeprazole, paracetamol, piperacillin with tazobactam, potassium, prucalopride, ranitidine, salbutamol, valproic acid

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

Bactrim (brain abscess (right fronto-tempoparietal area)), Bactrim (surgical site infection), doxycycline (surgical site infection), levofloxacin (surgical site infection), menadione (brain abscess (right fronto-tempoparietal area)), metronidazole (brain abscess (right fronto-tempoparietal area)), norepinephrine (dysautonomia), paracetamol (brain abscess (right fronto-tempoparietal area)), paracetamol (severe head injury secondary to motor vehicle accident, brain abscess (right fronto-tempoparietal area)), red blood cells (anemia), vancomycin (brain abscess (right fronto-tempoparietal area))

[病歴]

合併：急性呼吸不全，頭部損傷，高ナトリウム血症，低カルシウム血症，低カリウム血症，硬膜下血腫

既往：貧血，頭蓋骨部分切除

[経過]

6 日前　交通事故で頭部損傷を負った 3[redacted] 歳アジア人男性が，硬膜下血腫及びくも膜下出血のため入院し，その後急性呼吸不全を発現した.

5 日前	被験者は，頭蓋骨部分切除術を受けた．
1 日前	被験者は，VABP と診断された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，メロペネム群に無作為割付けされた．同日よりリネゾリド 600 mg の 12 時間間隔投与も開始され，6 日目まで継続された．被験者は，非重篤な有害事象である低アルブミン血症を発現した．
4 日目	被験者は，非重篤な有害事象である肝酵素上昇を発現した．
15 日目	被験者は，非重篤な有害事象である肝酵素上昇の悪化を発現した．本事象に関する詳細情報は得られなかった．治験薬の最終投与は 15 日目であった．
20 日目	被験者は，非重篤な有害事象である自律神経失調を発現した．
21 日目	自律神経失調は回復した．
28 日目	被験者は，術後創感染を発現し，norepinephrine, bactrim, doxycycline 及び levofloxacin による治療を受けた．
32 日目	被験者は，コンピュータ断層撮影により，重篤な有害事象である脳膿瘍 (右前頭側頭壁部) と診断され，入院期間が延長された．被験者は，bactrim, menadione (vitamin K), metronidazole, paracetamol 及び vancomycin による治療を受けた．さらに，脳膿瘍の治療として，頭蓋内膿瘍の洗浄も行われた．
33 日目	被験者は，非重篤な有害事象である貧血を発現し，赤血球輸血にて治療された．
44 日目	貧血は回復した．被験者は治験を完了した．脳膿瘍は，治験終了時点では未回復であった．
62 日目	入院から 68 日目，GCS が 3 であった．
66 日目	被験者は，敗血症性ショックのため死亡した．剖検は行われなかった．治験責任医師は，低アルブミン血症，肝酵素上昇 (肝酵素上昇の悪化)，自律神経失調，術後創感染及び貧血の重症度は中等度，肝酵素上昇の重症度は軽度とし，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．貧血及び自律神経失調以外の，死亡時に継続していた有害事象による治験薬の用量変更はなかった．

Day [a]	AST (RR = 15 to 37 U/L)	ALT (RR = 12 to 78 U/L)	ALP (RR = 50 to 136 U/L)	GGT (RR = 5 to 85 U/L)	Total Bilirubin (RR = 3 to 17 µmol/L)	Albumin (RR = 34 to 50 g/L)
1	91.0 H	37.85	48.0 L	39.0	34.8 H	23.76 L
4	156 H	135 H	130	126 H	28.30 H	23.76 L
15	217 H	134.94 H	200 H	83	10.80	22.12 L
22	103.00 H	55.33	171 H	43	9.70	22.01 L
29	81 H	56.17	127	24	5.40	20.32 L
44	120 H	41.24	226 H	36	6.4	16.72 L

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = gamma-glutamyl transferase; H = high; L = low; RR = reference range
[a] Day = (Date of laboratory test) - (Date of initial dose of study drug) + 1.

[担当医師コメント]
治験責任医師は，脳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]
因果関係については，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．
脳膿瘍は，盲検下での治験薬の最終投与 17 日後に発現し，敗血症性ショックは，治験終了 22 日後，治験薬の最終投与 51 日後に発現した．
被験者には急性呼吸不全，重度の頭部損傷，硬膜下血腫の頭蓋骨部分切除術及びくも膜下出血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，治験終了 22 日後に死亡した．死亡診断書によると，直接的死因は敗血症性ショックであると考えられた．肺炎及び脳膿瘍が，被験者死亡の先行原因とされた．交通事故に伴う重度の頭部損傷が，死亡の根本原因とされた．

AEs = adverse events, GCS = Glasgow coma scale, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.8.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Female 8[redacted] Asian 7	VT: Acute Respiratory Failure secondary to new onset HAP PT: 急性呼吸不全 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 16 9	Yes/ 2/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Anemia PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	13 23 11	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Constipation PT: 便秘 SOC: 胃腸障害	23 23 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Hypoalbuminemia PT: 低アルブミン血症 SOC: 代謝および栄養障害	1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: Osteoarthritis PT: 変形性関節症 SOC: 筋骨格系および結合組織障害	14 18 5	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Phlebitis PT: 静脈炎 SOC: 血管障害	6 7 2	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Pulmonary Congestion PT: 肺うっ血 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 8 1	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Upper Gastrointestinal Bleeding PT: 上部消化管出血 SOC: 胃腸障害	8 10 3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN / RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Urinary Tract Infection PT: 尿路感染 SOC: 感染症および寄生虫症	8 16 9	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN / RECOVERED/ RESOLVED	
[併用薬・併用療法]* acetylcystein, amikacin, amlodipine, betahistine, bisacodyl, ceftazidime, chlorhexidine, co-trimoxazole, diazepam, domperidone, fluconazole, furosemide, insulin glargine, insulin human, lactulose, linagliptin, losartan, mannitol, omeprazole, paracetamol, piperacillin with tazobactam, potassium, rebamipide, salbutamol						

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法] ceftazidime (urinary tract infection), celecoxib (osteoarthritis), furosemide (hypoalbuminemia), furosemide (pulmonary congestion), red blood cells (anemia)
[病歴] 合併：心血管障害，脳出血，糖尿病，高血圧，低カリウム血症 既往：なし
[経過] 4 日前　心血管障害, 高血圧の病歴を有する 8[redacted]歳アジア人女性に, 頭部コンピュータ断層撮影にて，くも膜下進展，大脳萎縮，椎骨動脈及び内頸動脈のアテローム動脈硬化症を伴う急性橋出血が認められた．同日，被験者は糖尿病を発現した． 1 日前　被験者は，低カリウム血症を発現した．被験者は，HABP と診断され，8 日目まで piperacillin/tazobactam の投与を受けた． 投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，メロペネム群に無作為割付けされた．1～6 日目の 6 日間，リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で静脈内投与された．被験者は，非重篤な有害事象である低アルブミン血症を発現し，furosemide にて治療された．治験薬の用量変更はなかった．本事象の転帰は未回復であった． 3 日目　胸部 X 線にて，浸潤の改善が認められた． 6 日目　被験者は，静脈炎を発現した． 7 日目　静脈炎は回復した．治験薬の用量変更はなかった．治験薬の最終投与は 7 日目であった． 8 日目　被験者は，非重篤な有害事象である肺うっ血及び尿路感染を発現した．肺うっ血は furosemide にて治療され，同日回復した．尿路感染は ceftazidime にて治療された．脳血管発作の病歴を有する被験者は，上部消化管出血を発現し，脳卒中により二次的に発現した可能性が考えられた．入院後，絶対安静の状態であり，咽頭反射欠乏のため経鼻胃チューブを挿入していた被験者は，呼吸困難及び飽和度の低下を発現した．すべての肺野でクラックルが確認された．[redacted]時[redacted]分，被験者は挿管され，機械的換気を受けた．再度行った胸部 X 線では，新たな浸潤が両側中肺野及び肺基底に認められ，左側優位であった．再度行った全血球計算では，白血球増加が認められた．同日，気管内吸引物の培養・感受性試験で *Klebsiella pneumoniae*，*Acinetobacter baumannii* 及び *Candida non-albicans* が同定された．*Klebsiella* 及び *Acinetobacter* は，cefiderocol に感受性を示したが，meropenem には耐性を示した．被験者は，急性呼吸不全を発現した．治験責任医師らにより治療不成功と考えられた．胸部 X 線上の新たな肺浸潤及び新たな肺炎症状 (呼吸困難及び飽和度の低下) の発現から，被験者は HABP を新たに発現したと考えられた．気管内吸引物による培養試験は，検査したほとんどの抗生物質に高い耐性のある *A. baumannii* 及び *K. pneumoniae* を示した．治験薬投与は，急性呼吸不全，肺うっ血，上部消化管出血及び尿路感染のため中止された (治験薬の最終投与は 7 日目であった). 10 日目　上部消化管出血は，回復した． 13 日目　被験者は，貧血を発現し，赤血球輸血を受けた． 14 日目　被験者は，変形性関節症を発現し，celecoxib にて治療された． 16 日目　新たに発現した HABP による急性呼吸不全は回復した． 18 日目　変形性関節症は回復した． 23 日目　貧血は回復した．被験者は，非重篤な有害事象である便秘を発現し，同日回復した．治験責任医師は，急性呼吸不全以外の事象について，重症度は中等度とし，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した． 38 日目　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，急性呼吸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] 提供された情報に基づき，因果関係については，盲検下での試験治療及びリネゾリド投与との関連性はないと判断した．急性呼吸不全は，盲検下での治験薬の最終投与 1 日後に発現し，寝たきりの状態である高齢の本被験者においては，基礎疾患に起因する可能性がある．

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis VABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 8[redacted] Asian 14	VT: Anemia in critical illness PT: 貧血 SOC: 血液およびリンパ系障害	12 14 3	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Aspiration pneumonia PT: 誤嚥性肺炎 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 21 6	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Bleeding tracheostomy site PT: 処置後出血 SOC: 傷害、中毒および処置合併症	15 16 2	No/ / Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Decubitus ulcer PT: 褥瘡性潰瘍 SOC: 皮膚および皮下組織障害	3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: Gangrene, 2nd digit, right foot PT: 壊疽 SOC: 感染症および寄生虫症	20	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: Hemorrhoids PT: 痔核 SOC: 胃腸障害	3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	
	VT: Hypotension PT: 低血圧 SOC: 血管障害	1 6 6	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Phlebitis PT: 静脈炎 SOC: 血管障害	9 11 3	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Progression of previously noted pleural effusion, left lung field PT: 胸水 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 27 12	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: Recurrence of hyponatremia PT: 低ナトリウム血症 SOC: 代謝および栄養障害	27	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ UNKNOWN	
	VT: Septic encephalopathy PT: 敗血症性脳症 SOC: 感染症および寄生虫症	9	Yes/ 3, 4, 6/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED/ UNKNOWN	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, albumin human, amikacin, amiodarone, amlodipine, ampicillin, apixaban, atorvastatin, atropine, budesonide, carvedilol, chloramphenicol, ciprofloxacin, clindamycin, clonidine, clopidogrel, digoxin, domperidone, enoxaparin, fensartan unimax, furosemide, gentamicin, gliclazide, hydrocortisone, insulin glargine, insulin glulisine, ivabradine, lactulose, lansoprazole, liver therapy, metoclopramide, nicardipine, omeprazole, orahex-m, pantoprazole, paracetamol, piperacillin with tazobactam, potassium, rebamipide, salbutamol, sitagliptin, tramadol, trimetazidine, unacid, verapamil, vitamin B complex

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

budesonide (aspiration pneumonia), citicoline (septic encephalopathy), citicoline (subacute lacunar infarct, left centrum, semi-ovale), duocid (aspiration pneumonia), febuxostat (increased serum uric acid / hyperurecemia), hydrocortisone (aspiration pneumonia), ipratropium with salbutamol (aspiration pneumonia), mupirocin (decubitus ulcer), pantoprazole (aspiration pneumonia), red blood cells (anemia in critical illness), salbutamol (aspiration pneumonia), tranexamic acid (bleeding tracheostomy site), zinc (decubitus ulcer)

[病歴]

合併：急性腎障害，急性呼吸不全，冠動脈疾患，糖尿病，高ナトリウム血症，高血圧性心疾患，低アルブミン血症，低カリウム血症，心筋虚血，胸水，敗血症，尿路感染

既往：急性冠動脈症候群，冠血管造影，脳血管発作，冠動脈形成，低ナトリウム血症，肺炎，心室性期外収縮

[経過]

9 日前	心筋虚血，糖尿病及び高血圧性心疾患を有する 8[redacted] 歳アジア人男性が入院した．被験者は，急性呼吸不全，胸水，急性冠動脈症候群，低ナトリウム血症及び肺炎を発現した．
8 日前	被験者は，心室性期外収縮及び尿路感染を発現した．
7 日前	被験者は，低アルブミン血症及び低カリウム血症を発現した．
5 日前	被験者は，急性腎障害及び高ナトリウム血症を発現した．冠血管造影及び冠動脈形成が行われた．
2 日前	被験者は，VABP と診断された．
投与開始日 (1 日目)	被験者は同意文書に署名し，メロペネム群に無作為割付けされた．1～7 日目まで，リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で静脈内投与された．治験薬投与開始前，被験者は非重篤な有害事象であるラクナ梗塞，コルチコステロイド結合グロブリン増加，敗血症，高ナトリウム血症，高尿酸血症及び低血圧を発現した．ラクナ梗塞は citicoline，高尿酸血症は febuxostat にて治療された．治験薬投与開始後，被験者は非重篤な有害事象である低血圧を発現した．
2 日目	コルチコステロイド結合グロブリン増加は回復した．
3 日目	被験者は，非重篤な有害事象である褥瘡性潰瘍及び痔核を発現した．褥瘡性潰瘍は mupirocin 及び亜鉛製剤にて治療された．
4 日目	高ナトリウム血症及び高尿酸血症は回復した．
6 日目	低血圧 (2 事象とも) は回復した．
9 日目	被験者は，非重篤な有害事象である静脈炎を発現した．被験者は，重篤な有害事象である敗血症性脳症を発現し，citicoline にて治療された．治験薬の用量変更はなかった．
11 日目	静脈炎は回復した．被験者は，気管切開チューブを挿入された．
12 日目	被験者は，非重篤な有害事象である貧血を発現し，赤血球製剤にて治療された．
14 日目	貧血は回復した．治験薬の最終投与は 14 日目であった．
15 日目	被験者は，非重篤な有害事象である処置後出血を発現し，tranexamic acid にて治療された．
16 日目	被験者は，非重篤な有害事象である胸水及び重篤な有害事象である誤嚥性肺炎を発現した．誤嚥性肺炎は，duocid, budesonide, chloramphenicol, hydrocortisone, ipratropium with salbutamol, pantoprazole 及び salbutamol にて治療された．処置後出血は回復した．
20 日目	被験者は，非重篤な有害事象である壊疽を発現した．
21 日目	誤嚥性肺炎は回復した．
27 日目	被験者は，非重篤な有害事象である低ナトリウム血症を発現した．胸水は回復した．壊疽，低ナトリウム血症，痔核，敗血症性脳症及び褥瘡性潰瘍は継続していた．治験責任医師は，処置後出血の重症度は高度，低血圧，貧血及び壊疽は中等度，褥瘡性潰瘍，痔核，静脈炎，胸水及び低ナトリウム血症は軽度とし，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．
35 日目	被験者は退院した．
41 日目	被験者は，治験を完了した．治験薬の用量変更はなかった．
79 日目	X 線上に明らかな浸潤が認められた．
99 日目	被験者は死亡した．治験完了後であり，死亡診断書未入手のため，敗血症性脳症の転帰は不明とされ，死因の確認はできていない．

[担当医師コメント] 治験責任医師は，敗血症性脳症及び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． 治験責任医師は，死亡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，盲検下での治療及びリネゾリド投与と死亡，敗血症性脳症及び誤嚥性肺炎の関連性はないと判断した． 敗血症性脳症は，盲検下での治験薬の投与開始 9 日目に発現した．高齢の本被験者には糖尿病，急性腎障害，尿路感染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． 誤嚥性肺炎は，盲検下での治験薬の最終投与 2 日目に発現した．原因は気管切開チューブ挿入部位の出血と報告された． 高齢の本被験者は，治験薬の最終投与 85 日目，治験終了 58 日後に死亡した．本報告時点では，死因及び剖検実施の有無については不明であった．

AEs = adverse events, PT = preferred term, SOC = system organ class, TE = treatment-emergent, VABP = ventilator-associated bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1]

Patient ID [redacted]						
Diagnosis　HABP						
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 with Cefiderocol or Meropenem/ Outcome	Concomitant Medication/ Linezolid Caused this Adverse Event
Male 7[redacted] Asian 10	VT: Hypertension(worsening) PT: 高血圧 SOC: 血管障害	12	No/ / Yes	MODERATE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERING /RESOLVING	
	VT: diarrhea PT: 下痢 SOC: 胃腸障害	14 15 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	
	VT: eosinophilia PT: 好酸球増加症 SOC: 血液およびリンパ系障害	14	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: recurrent aspiration pneumonia PT: 誤嚥性肺炎 SOC: 呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	Yes/ 3/ Yes	SEVERE/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED	
	VT: vomiting PT: 嘔吐 SOC: 胃腸障害	15 16 2	No/ / Yes	MILD/ NOT RELATED	NOT APPLICABLE/ RECOVERED/ RESOLVED	

[併用薬・併用療法]*

acetylcysteine, acetylsalicylic acid, albumin human, amiodarone, bisacodyl, calcium carbonate, calcium polystyrene sulfonate, cefepime, chloramphenicol, dopamine, erythropoietin human, famotidine, fentanyl, folic acid, hi-beston, levofloxacin, meropenem, metoclopramide, norepinephrine, paracetamol, sennoside a+b, smofkabiven perifer, tranexamic acid

[有害事象のために使用した併用薬・併用療法]

albumin human (recurrent aspiration pneumonia), amlodipine (hypertension(worsening)), combivent (recurrent aspiration pneumonia), levofloxacin (recurrent aspiration pneumonia), meropenem (recurrent aspiration pneumonia)

[病歴]

合併：心房細動，末期腎疾患，高カリウム血症，高血圧，不眠症，骨髄異形成症候群

既往：肺炎

[経過]

1 日前　肺炎，末期腎疾患及び骨髄異形成症候群の病歴を有する 7[redacted] 歳アジア人男性が，HABP と診断された．同日，被験者は心房細動及び高カリウム血症を発現した．

投与開始日 (1 日目)　被験者は同意文書に署名し，メロペネム群に無作為割付けされた．1～5 日目まで，リネゾリド 600 mg が 12 時間間隔で投与された．

10 日目　治験薬の最終投与は 10 日目であった．抜管は成功した．

12 日目　被験者は，非重篤な有害事象である高血圧を発現し，amlodipine にて治療された．

14 日目　被験者は，非重篤な有害事象である好酸球増加症及び下痢を発現した．

15 日目　被験者は，非重篤な有害事象である嘔吐を発現した．下痢は回復した．

16 日目　嘔吐は回復した．高血圧及び好酸球増加症は継続していた．治験責任医師は，高血圧の重症度は中等度，好酸球増加症，下痢及び嘔吐は軽度とし，いずれの事象も治験薬との関連性はないと判断した．

21 日目　被験者は，重篤な有害事象である誤嚥性肺炎を発現し，combivent, levofloxacin 及び

	meropenem の治療を受けた.
22 日目	被験者は，低酸素血症を伴った軽度の発熱及び呼吸困難を発現した．被験者は，再び挿管され，集中治療室へと移された.
35 日目	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，誤嚥性肺炎 (継続中) 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，治験責任医師に同意し，試験治療及び試験手順との関連性はないと判断した. 高齢の本被験者において，基礎疾患の状態による事象と説明可能である.	

AEs = adverse events, HABP = hospital-acquired bacterial pneumonia, 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 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 (有害事象のためだけに使用された場合は除く).

[出典：APEKS-NP 試験 CSR_Section 14.3.3，Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.7.1]

2.7.6.11　ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (R2118 試験)

[添付資料 5.3.3.4-02]

2.7.6.11.1　試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.11-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.11-2 に示す.

表 2.7.6.11-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	R2118
目的	1. 主要目的 健康成人被験者にセフィデロコルを反復投与したときの CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する. 2. 副次目的 • ミダゾラムと併用投与したときのセフィデロコルの薬物動態を評価する. • ミダゾラムと併用投与したときのセフィデロコルの安全性及び忍容性を評価する.
治験デザイン	単一施設，非盲検，クロスオーバー試験 Day −1 の朝にミダゾラム 5 mg を空腹時に単回経口投与し，Day 1 から 15 又は 16 までセフィデロコル 2 g を 8 時間ごとに 3 時間かけて点滴静注し，Day 15 の朝にミダゾラム 5 mg を空腹時に単回経口投与した．追跡期間は Day 23 ± 2 又は早期中止来院時までとした. 14 例の被験者が登録された.
対象及び 主要な組み入れ基準	1. 対象 健康成人 2. 選択基準 下記全ての選択基準を満たす被験者を対象とした. 1) 同意文書署名時に 18～60 歳の者. 2) スクリーニング時及び入院時に病歴，身体所見，臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査など医学的評価により健康と判断された者. 3) スクリーニング時の体重が 50 kg 以上，BMI が 18.5 kg/m^2 以上，32.0 kg/m^2 以下の範囲の者. 4) 男性又は女性. • 男性の場合，治験期間から治験薬の最終投与後少なくとも 3 ヵ月間，精子提供を控える，かつ好ましい通常のライフスタイル (長期的かつ継続的な禁欲) として異性間性交を控えており，それを維持することに同意する者，又は妊娠していない妊娠可能な女性とペニス・膣を介した性交を行う場合，男性用コンドームを使用すると共に女性も治験実施計画書に定めた年間失敗率 1%未満の避妊法の使用に同意した者. • 女性の場合，妊娠又は授乳中ではなく，以下のいずれかに該当する場合適格とした. · 妊娠可能な女性でない. 又は · 妊娠可能な場合は，治験薬の最終投与までの治療期間までは治験実施計画書に定められた許可された避妊方法を使用し，スクリーニング時及び治験薬の初回投与前 24 時間以内の尿又は血清による高感度妊娠検査で陰性である者．尿検査で陰性が確認できない場合，血清検査が必要とされ，血清検査で陽性の場合は治験から除外される. • 治験責任医師は，検出できない妊娠初期の女性が治験に参加するリスクを下げるために，病歴，月経歴及び最近の性的活動を調査する責任を有する. 5) 同意文書及び治験実施計画書に記載した要件及び制限の遵守を含む同意文書に署名ができる者.

	3. 除外基準 下記のいずれかの基準に該当する被験者は除外した. 1) 薬物の吸収，代謝又は消失に有意な影響を与えうる，治験薬の投与がリスクとなりうる，又は結果の解釈に干渉しうる心血管，呼吸器，肝臓，腎臓，消化器，内分泌，血液又は神経系の障害の既往又は現病歴のある者. 2) スクリーニング時又は入院時に収縮期血圧が 90～145 mmHg の範囲外，拡張期血圧が 50～95 mmHg の範囲外，脈拍数が 40～100 bpm の範囲外，又は治験責任医師により血圧又は脈拍数が臨床的に重要であると判断された者．異常値が出た場合，1 回のみ再検査ができることとした. 3) 皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌で切除後 3 年間転移がないものを除き，リンパ腫，白血病又は悪性腫瘍に過去 5 年以内に罹患した者. 4) 過去 10 年以内に乳癌に罹患した者. 5) スクリーニング時又は入院時に ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える者. 6) スクリーニング時又は入院時に AST が基準値上限の 1.5 倍を超える者. 7) スクリーニング時又は入院時にビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える者 (ビリルビンを分離し，直接ビリルビンが 35%未満の場合は遊離型ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えても許容される). 8) スクリーニング時又は入院時に Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 式で算出した eGFR が 80 mL/min/1.73 m^2 未満の者. 9) 肝臓疾患の慢性病歴若しくは現病歴，又は既知の肝胆系異常 (ジルベール症候群又は無症候性胆石を除く) を有する者. 10) スクリーニング時又は入院時に QTcF が男性被験者で 450 msec 超，女性被験者で 470 msec 超の者. 11) 以下のリスク因子を有する者. • トルサード・ド・ポアント (心不全，心筋症，又は QT 延長症候群若しくはブルガダ症候群の家族歴など) • 原因不明の失神，洞不全症候群，第二度又は第三度房室ブロック，心筋梗塞，肺うっ血，心不整脈，狭心症，QT 間隔延長又は伝導異常 12) 食事制限及び理学療法など投薬及び/又は他の治療が必要な者. 13) 入院前 14 日 (又は消失半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間) 以内に，生薬，漢方薬，ビタミン剤，ミネラル及びサプリメントを含む市販薬又は処方薬を使用，及びワクチンを接種した者，又は治験期間中に上記を使用予定の者. 14) 入院前 28 日間に CYP/P-gp を誘導する薬剤又は物質を使用した者. 15) スクリーニング前 56 日以内, 又はスクリーニング期間から入院時まで治験期間を通して，500 mL 以上の大量の失血をした者，又は血液若しくは血漿の献血をした者. 16) 治験薬投与前 12 ヵ月以内に 4 種超の新規化合物に曝露された者. 17) 以前の治験で最後に受けた処置 (採血又は投与) の日が，入院前 28 日間又は以前に投与された治験薬の消失半減期の 5 倍のうちいずれか長い方の期間内であるような他の治験に参加した若しくは参加している，又は治験薬の曝露を受けた者. 18) 治験薬の初回投与前 30 日以内にセフィデロコルに曝露された者. 19) 被験者による申告及び病歴により，スクリーニング又は入院前 14 日間に，新型コロナウイルス感染症に罹患した者，又は新型コロナウイルス感染患者に濃厚接触した者. 20) スクリーニング時又は治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に B 型肝炎ウイルス表面抗原検査で陽性の者. 21) スクリーニング時又は治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に C 型肝炎ウイルス抗体検査で陽性の者. 以前に回復した C 型肝炎ウイルス感染により C 型肝炎ウイルス抗体陽性の被験者は C 型肝炎ウイルス RNA 検査で陰性が確認できた場合，登録可能とした. 22) スクリーニング時又は治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に C 型肝炎ウイルス RNA 検査で陽性の者．C 型肝炎ウイルス RNA 検査は任意であり，C 型肝炎ウイルス抗体検査で陰性の被験者は C 型肝炎ウイルス RNA 検査を不要とした. 23) スクリーニング時又は入院時に薬物及びアルコールのスクリーニングで陽性

項目	内容
	の者. 24) スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス抗体/抗原検査で陽性の者. 25) 治験責任 (分担) 医師により治験への参加が不適当とされた者. 26) 過度のアルコール (アルコール飲料 3 杯/日超 [グラス 1 杯はビール約 284 mL/10 オンス，ワイン約 125 mL/4 オンス又は蒸留酒約 25 mL/1 オンスに相当]) を日常的に摂取している者. 27) 薬物又はアルコールの乱用又は依存の既往がある者. 28) 過度のカフェイン (コーヒー，茶，カフェイン入りソフトドリンク又はその他のカフェイン飲料 6 杯/日超 [1 杯はカフェイン約 120 mg に相当]) を日常的に摂取している者. 29) 入院前 6 ヵ月以内にタバコ又はニコチン含有製品 (紙巻きタバコ，パイプ，葉巻，噛みタバコ，ニコチンパッチ，ニコチンガムなど) を使用した者，又は追跡期間を含む治験期間を通してタバコ又はニコチン含有製品の使用を控えることができない者. 30) 入院前 72 時間以内にアルコール又はアルコールを含む製品を摂取した者，又は Day 16 の退院までアルコール又はアルコールを含む製品の摂取を控えることができない者. 31) 入院前 24 時間以内にコーヒー，茶，カフェイン入りソフトドリンク，その他のカフェイン飲料又はチョコレートなどのカフェインを含有する食品/医薬品を使用した者，又は Day 16 の退院までカフェインを含有する食品/医薬品の摂取を控えることができない者. 32) 入院前 7 日以内にグレープフルーツ，グレープフルーツジュース，オレンジジュース又はリンゴジュースを摂取した者，又は追跡期間を含む治験期間を通して上記の製品の摂取を控えることができない者. 33) ヘパリンに対する過敏症又はヘパリン起因性血小板減少症を有する者. 34) ペニシリン過敏症又はアレルギーの既往を含む，治験薬又はその添加剤に対する過敏症，又は医薬品に対するアレルギー又は食物アレルギーを含むその他のアレルギーを有し，治験責任医師又はメディカルモニターにより治験への参加が禁忌と判断された者. 35) スクリーニング時に妊娠検査が陽性となった女性. 36) 授乳中の女性. 37) 静脈採血及び静脈投与が困難と思われる者.
目標症例数	14 例
使用薬剤	• 1 バイアルあたりセフィデロコル 1 g を含む点滴静注用凍結乾燥粉末 • 2 mg/mL のミダゾラムを含むシロップ
投与方法	セフィデロコル：2 g/100 mL の 8 時間ごと 3 時間の点滴静注を行った. ミダゾラム：5 mg/2.5 mL の空腹時単回経口投与を行った.
投与期間	セフィデロコル：15 日間 ミダゾラム：単回投与 2 回 (ミダゾラム単独投与，セフィデロコルとの併用投与)
併用禁止薬 (療法)	治験責任医師及び治験依頼者により試験に影響がないと判断される場合を除き，治験薬投与開始前 14 日 (又は消失半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間) から追跡/早期中止来院時までの期間，処方薬及び市販薬 (生薬，漢方薬，ビタミン剤，ミネラル及びサプリメントを含む) の使用及びワクチンの接種を禁止した.
併用制限薬 (療法)	治験責任医師の判断により鎮痛の用途にのみアセトアミノフェンを 8 時間ごとに 1 g 以下の用量で許容した．その他の併用薬は，メディカルモニターとの相談の上，治験責任医師がケースバイケースで判断した.
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 主要評価項目 ミダゾラムの C_{max}，T_{max}，AUC，$t_{1/2,z}$，λ_z，CL/F，V_z/F 及び MRT 2. 副次評価項目 • セフィデロコルの C_{max}，T_{max}，AUC 及び CL • 身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査値及び有害事象
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 セフィデロコル又はミダゾラムを少なくとも 1 回投与され，評価可能なセフィデロコル又はミダゾラム濃度データを少なくとも 1 つ有する全ての被験者を薬物動態濃度集

項目	内容
	団とした．また，適切な薬物動態パラメータを少なくとも 1 つ有する全ての被験者を薬物動態パラメータ集団とした． ミダゾラム及びセフィデロコルの血漿中濃度は治験薬の投与状況ごと (ミダゾラム単独，ミダゾラムとセフィデロコルの併用，セフィデロコル単独) 及び設定した採取時間ごとに一覧とし，要約した． 血漿中濃度推移は，線形スケール及び片対数スケールで表示した．セフィデロコルによるミダゾラムの薬物動態への影響を評価するため，自然対数変換したミダゾラムの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に対して，セフィデロコル併用投与時及びミダゾラム単独投与時の差の点推定値及び 90% CI を算出した．求めた点推定値及び 90% CI を逆変換し，対応する幾何最小二乗平均比及び 90% CI を算出した． 薬物相互作用の有無はミダゾラムの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の 90% CI が 0.8000～1.2500 の範囲内にあるかどうかにより評価した．ミダゾラム単独投与及びセフィデロコル併用投与のミダゾラムの C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比較を，T_{max}，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL/F，V_z/F 及び MRT と共に，個別値及び平均値 (標準偏差) をプロットしグラフで表示した．セフィデロコルによるミダゾラムの薬物動態への影響は，ANOVA モデルの点推定値及び 90% CI，並びに対応するプロットの視覚的評価により行った． 2. 安全性の解析 治験薬を投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした．被験者は治験薬の投与状況ごとに解析した． 有害事象は，MedDRA version 25.0 により器官別大分類及び基本語による分類を行った．有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象の全体の発現率及び発現例数は，器官別大分類，基本語，重症度及び治験薬との因果関係ごとに集計した．また，全ての有害事象を一覧とした． 臨床検査値は一覧とし，各パラメータの要約統計量及び各時点でのベースラインからの変化量を算出した．治験期間を通して記録した臨床的に重要な臨床検査値について一覧とした． バイタルサイン，心電図パラメータ，身体所見は，実測値及びベースラインからの変化量について来院ごとに記述統計量を表示し，全ての結果も一覧とした．
実施地域及び施設数	米国，1 医療機関
治験期間	2022 年 5 月～2022 年 7 月

表 2.7.6.11-2　観察・検査項目及び実施時期

項目	スクリーニング (Day –28～–3)	入院期間 (Day) –2	–1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	治験実施施設からの退院 (Day 16)	追跡 (Day 23 ± 2) /早期中止来院時
管理上の手順																				
同意取得	X																			
選択/除外基準	X		X [a]																	
被験者特性	X																			
前治療を含む病歴 [b]	X	X																		
臨床上の手順																				
体重及び BMI	X	X																		
診察 (全項目実施) [c]	X	X	X	X														X	X	X
症状に応じた診察 [d]					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
安全性評価の心電図 [e]	X	X	X	X														X	X	
バイタルサイン [f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	←==========																			→
併用治療調査	←==========																			→
Special situations (治験薬セフィデロコル/ミダゾラムの乱用，誤用，過量投与又は投薬過誤)		←==========																		→| X
治験薬投与																				
セフィデロコル [g]				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ミダゾラム [h]			X															X		
臨床検査																				
薬物，アルコール，コチニン尿検査	X	X																		
血清学的検査 [i]	X																			
妊娠検査 [j]	X	X																		X
FSH 検査 [k]	X																			
臨床検査 [l]	X	X		X		X		X			X		X			X		X	X	X
セフィデロコル PK 用採血 [m]						X			X			X			X			X	X	
ミダゾラム PK 用採血 [n]			X	X														X	X	

a　Day −1 のミダゾラム投与前に選択/除外基準について評価した.

b　病歴は過去 3 ヵ月間の前治療の評価を含めた.

c　身長はスクリーニング時のみ測定した．治験薬の投与を開始した日の投与 4 時間後 ± 30 分間に診察 (全項目実施) を行った.

d 被験者の申し出の性質及び治験責任医師の評価により全身の診察を含めた．評価時間の許容範囲は Day 1 朝のセフィデロコル投与時間に基づき 60 分間とした．

e 安全性評価の心電図は以下の時点で行った．測定時間の許容範囲は，Day −1 及び 15 (投与前試料採取の−2～0 時間) のミダゾラム投与後は± 15 分，Day 1 (ミダゾラム投与 24 時間後) の試料採取の± 30 分とした．追跡/早期中止来院時，安全性評価はいずれの時点でも実施できるとした．心電図検査は 5 分間以上の安静ののち実施した．
- スクリーニング期間
- Day −2 (入院時)
- Day −1：ミダゾラム投与前 (0 時間) 及びミダゾラム投与 2 時間後
- Day 1：朝のセフィデロコル点滴開始 3 時間後 (点滴終了時)
- Day 15：併用投与 (ミダゾラム経口投与及びセフィデロコル点滴開始) 3 時間後
- 追跡期間 (Day 21～25) 又は早期中止来院時

f バイタルサインの測定は，口腔内体温，脈拍数，呼吸数及び血圧 (3 回連続測定) を含み，以下の時点で測定した．測定時間の許容範囲は，± 20 分 (投与前試料採取の−2～0 時間)，ミダゾラム投与後 24 時間以上での評価は± 30 分とした．ただし，安全性評価がいずれの時点でも実施できる追跡/早期中止来院時は除く．血圧及び脈拍数測定は 5 分間以上の安静ののち実施した．
- スクリーニング期間
- Day −2 (入院時)
- Day −1：ミダゾラム投与前 (0 時間) 及びミダゾラム投与 0.5，1，3，5 及び 8 時間後
- Day 1：ミダゾラム投与 24 時間後及び朝のセフィデロコル点滴開始 3 時間後 (点滴終了時)
- Day 2～13：朝のセフィデロコル投与前 (0 時間)
- Day 15：併用投与 (ミダゾラム経口投与及びセフィデロコル点滴開始) 前 (0 時間) 及び併用投与 1，3，5 及び 8 時間後
- Day 16：併用投与 (ミダゾラム経口投与及びセフィデロコル点滴開始) 24 時間後
- 追跡期間 (Day 21～25) 又は早期中止来院時

g セフィデロコル 8 時間ごと (± 15 分) の点滴静注は Day 1 の朝に開始し，15 日間実施した．治験中，合計 45 回のセフィデロコル投与を各被験者に行った．

h ミダゾラム 5 mg は Day −1 に単独投与し，Day 15 に最初のセフィデロコル点滴開始の 5 分以内に投与した．

i 血清学的検査は，B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性，C 型肝炎ウイルス抗体陽性及び HIV 抗原/抗体陽性の試験を含めた．

j 尿又は血清による妊娠検査は全ての女性に実施した．

k 血清 FSH レベル用血液試料は，閉経状態を文書で確認できない場合，女性被験者の閉経状態を確認するために採取した．

l 血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，凝固及び脂質プロファイルなどの臨床検査用試料は，以下の時点で採取した．採取時間の許容範囲はミダゾラム投与後 24 時間以上での評価は± 30 分とした．ただし，安全性評価がいずれの時点でも実施できる追跡/早期中止来院時は除く．
- スクリーニング期間
- Day −2 (入院時)
- Day 1：ミダゾラム投与 24 時間後
- Day 3，8，5，10 及び 13：朝のセフィデロコル投与前 (0 時間)
- Day 15：朝のミダゾラム投与前 (0 時間)
- Day 16：ミダゾラム投与 24 時間後
- 追跡期間 (Day 21～25) 又は早期中止来院時

m セフィデロコルの PK 用血液試料は以下の時点で採取した：
- Day 3，6，9 及び 12：朝のセフィデロコル投与前 (0 時間)
- Day 15：併用投与 (ミダゾラム経口投与及びセフィデロコル点滴開始．同時ではない場合ミダゾラム投与に基づく) 前 (0 時間) 及び併用投与 0.5，1，1.5，2，3，

4，5，6，8 及び 16 時間後
- Day 16：併用投与 (ミダゾラム経口投与及びセフィデロコル点滴開始．同時ではない場合ミダゾラム投与に基づく) 24 時間後
採取時間の許容範囲は，Day 3，6，9，12 及び 15 の投与前は点滴開始前–5～0 分，投与 3 時間後は点滴終了前–5～0 分，投与 8 及び 16 時間後は点滴開始前–5～0 分，投与 24 時間後は± 20 分とした．その他の投与後の採取時間の許容範囲は± 5 分とした．

n ミダゾラムの PK 用血液試料は以下の時点で採取した：
- Day −1：ミダゾラム投与前 (0 時間) 及びミダゾラム投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，12 及び 16 時間後
- Day 1：ミダゾラム投与 24 時間後
- Day 15：併用投与 (ミダゾラム経口投与及びセフィデロコル点滴開始．同時ではない場合ミダゾラム投与に基づく) 前 (0 時間) 及び併用投与 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，12 及び 16 時間後
- Day 16：併用投与 (ミダゾラム経口投与及びセフィデロコル点滴開始．同時ではない場合ミダゾラム投与に基づく) 24 時間後
採取時間の許容範囲は，Day −1 の投与前は投与前–2～0 時間，Day 15 の投与前はミダゾラム投与及び最初のセフィデロコル点滴開始前–5～0 分，Day 15 の投与 3 時間後は最初のセフィデロコル点滴終了前–5～0 分，Day 15 の投与 8 及び 16 時間後はセフィデロコル点滴開始前–5～0 分，Day 1 及び 16 の投与 24 時間後は± 20 分，Day 1 の投与 24 時間後はセフィデロコル点滴開始前とした．その他の投与後の採取時間の許容範囲は± 5 分とした．

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-3 に示す.

14 例がスクリーニング期を完了し試験に登録された．このうち 12 例 (85.7%) が試験を完了した．1 例は同意を撤回し，1 例は肝機能検査値に基づく中止基準に該当したため治験を中止した.

全 14 例が安全性解析対象集団，薬物動態濃度集団及び薬物動態パラメータ集団に含まれた.

表 2.7.6.11-3 被験者の内訳

Parameters	Statistic	Overall n (%)
Total number of participants screened	n	33 (100)
Withdrawal during Screening Period [a]	n (%)	19 (57.6)
Reason for discontinuation [a]		
Participant withdrawal [a]	n (%)	5 (15.2)
Other [a]	n (%)	1 (3.0)
Screen failure [a]	n (%)	13 (39.4)
Total number of participants in the Enrolled Analysis Population	n	14
Completed the study [b]		
Yes	n (%)	12 (85.7)
No	n (%)	2 (14.3)
Primary reason for discontinuation [b]		
Withdrawal by participant	n (%)	1 (7.1)
Other	n (%)	1 (7.1)

a Percentages are based on the total number of participants screened.
b Percentages are based on the Enrolled Analysis Population. Screen failure results are not included.

[出典：R2118 試験 CSR_Table 10.1-1]

(2) 被験者特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6.11-4 に示す.

薬物動態パラメータ集団で，同意取得時の年齢の中央値は 39.5 歳 (範囲：18～59 歳) であった．男性は 5 例 (35.7%) であり，女性は 9 例 (64.3%) であった．人種は，白人 7 例 (50.0%)，黒人/アフリカ系アメリカ人 7 例 (50.0%) であった．民族は，ヒスパニック系又はラテン系 5 例 (35.7%)，非ヒスパニック系又は非ラテン系 9 例 (64.3%) であった．薬物動態パラメータ集団の人口統計学的特性は安全性解析対象集団と同じであった.

表 2.7.6.11-4 被験者の人口統計学的特性 (安全性解析対象集団及び薬物動態パラメータ集団)

Parameter	Statistic	Overall (N = 14)
Age at informed consent (years)		
	Mean (SD)	40.9 (14.58)
	Median	39.5
	Min, Max	18, 59
Sex		
Male	n (%)	5 (35.7)
Female	n (%)	9 (64.3)
Childbearing Potential	n (%)	5 (55.6)
Post-menopausal	n (%)	4 (44.4)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	n (%)	5 (35.7)
Not Hispanic or Latino	n (%)	9 (64.3)
Race		
White	n (%)	7 (50.0)
Black or African American	n (%)	7 (50.0)
Height (cm)		
	Mean (SD)	166.25 (10.956)
	Median	162.80
	Min, Max	150.6, 187.5
Weight (kg)		
	Mean (SD)	73.54 (14.667)
	Median	71.45
	Min, Max	55.1, 100.2
BMI (kg/m^2)		
	Mean (SD)	26.41 (3.083)
	Median	27.65
	Min, Max	20.6, 29.9

Percentages are based on the Safety Analysis and PK Parameter Populations (N = 14) except for childbearing potential and postmenopausal, for which the percentages are based on total number of females in the population.

[出典：R2118 試験 CSR_Table 11.2-1]

2.7.6.11.2.2 薬物動態

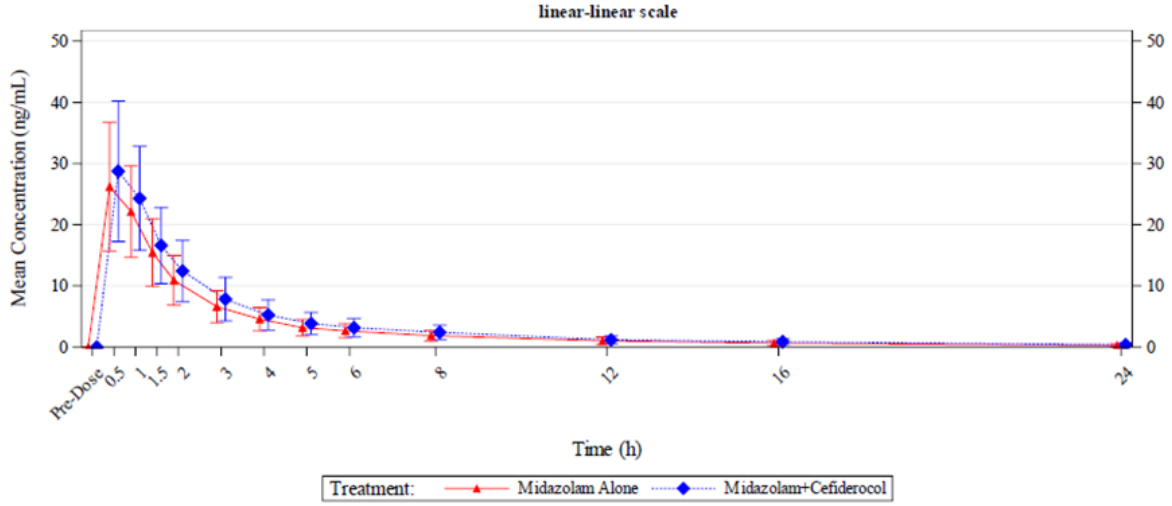
(1) ミダゾラム

薬物動態パラメータ集団を対象とした, ミダゾラムを単独投与したとき (Day −1) 及びセフィデロコルと併用投与したとき (Day 15) の血漿中ミダゾラム濃度推移を図 2.7.6.11-1 に，ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-5 に示す.

セフィデロコルと併用投与したときの血漿中ミダゾラム濃度推移は，ミダゾラムを単独投与したときの血漿中ミダゾラム濃度推移と類似していた.

図 2.7.6.11-1　ミダゾラムを単独投与したとき (Day −1) 及びセフィデロコルと併用投与したとき (Day 15) の血漿中ミダゾラム濃度 (平均値 ± 標準偏差) の推移 (薬物動態パラメータ集団)

線形スケール



Midazolam Alone: single 5-mg dose of midazolam alone Day −1
Midazolam + Cefiderocol: single 5-mg dose of midazolam + 2 g cefiderocol (Day 15)
[出典：R2118 試験 CSR_Figure 11.4-1 抜粋]

表 2.7.6.11-5　Day −1 及び 15 のミダゾラムの薬物動態パラメータ (薬物動態パラメータ集団)

	Midazolam Alone Day −1 (n = 14)		Midazolam + Cefiderocol Day 15 (n = 12)	
Parameter	Geometric Mean	Geometric CV%	Geometric Mean	Geometric CV%
C_{max} (ng/mL)	25.3	45.3	28.8	35.0
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	66.13	46.3	77.37	44.2
$AUC_{0\text{-inf}}$ (ng·h/mL)	68.69	47.8	81.07	45.6
AUC_{extr} (%)	3.4	48.8	3.4	103.6
λ_z (1/h)	0.1287	33.7	0.1135	41.7
$t_{1/2,z}$ (h)	5.39	33.7	6.10	41.7
CL/F (L/h)	69.3	60.3	61.7	45.6
V_z/F (L)	538	38.4	543	52.2
MRT (h)	4.86	26.5	5.51	33.4
T_{max} (h)	Median (min, max): 0.51 (0.50, 1.00)		Median (min, max): 0.51 (0.50, 1.07)	

Midazolam Alone: single 5-mg dose of midazolam alone (Day −1)
Midazolam + Cefiderocol: single 5-mg dose of midazolam + 2 g cefiderocol (Day 15)
[出典：R2118 試験 CSR_Table 11.4-1]

(2)　セフィデロコル

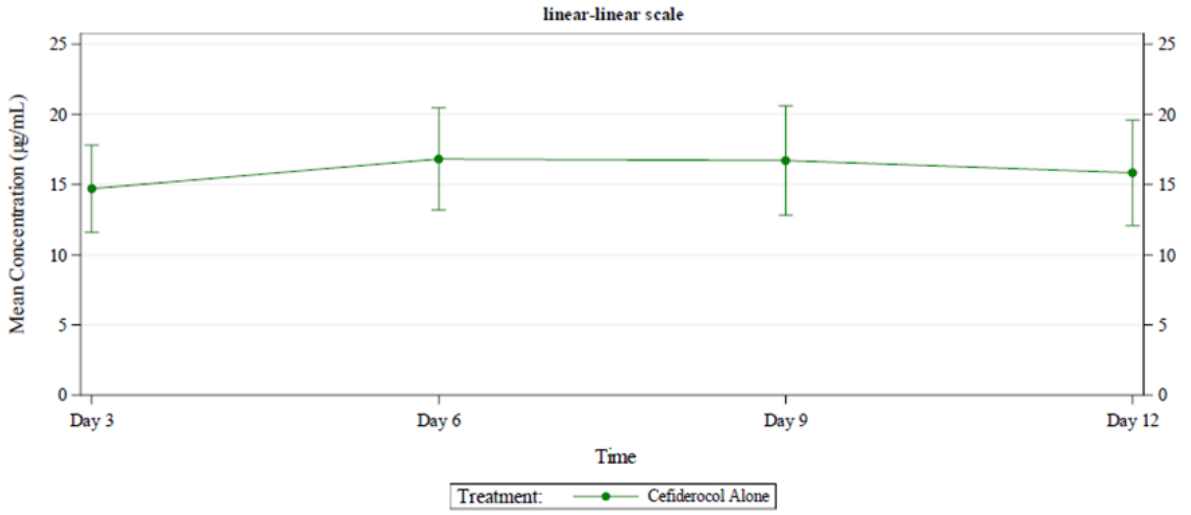
Day 3 から Day 12 の投与前血漿中セフィデロコル濃度推移を図 2.7.6.11-2 に，Day 15 のミダゾラムと併用投与したときの血漿中セフィデロコル濃度推移を図 2.7.6.11-3 に，そのときのセフィデロコルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-6 に示す.

Day 3，6，9 及び 12 の投与前血漿中セフィデロコル濃度の幾何平均値 (最小値，最大値) は，それぞれ 14.4 (9.00，18.6)，16.4 (9.22，22.9)，16.3 (10.1，23.5) 及び 15.4 (9.53，21.9) μg/mL であった.

Day 15 の投与前血漿中セフィデロコル濃度の幾何平均値 (最小値，最大値) は，14.2 (8.73，21.0) µg/mL であり，C_{max} は投与 3 時間後に 80.5 (61.3，116) µg/mL に達した.

図 2.7.6.11-2 Day 3 から Day 12 の投与前血漿中セフィデロコル濃度 (平均値 ± 標準偏差) の推移 (薬物動態パラメータ集団)

線形スケール

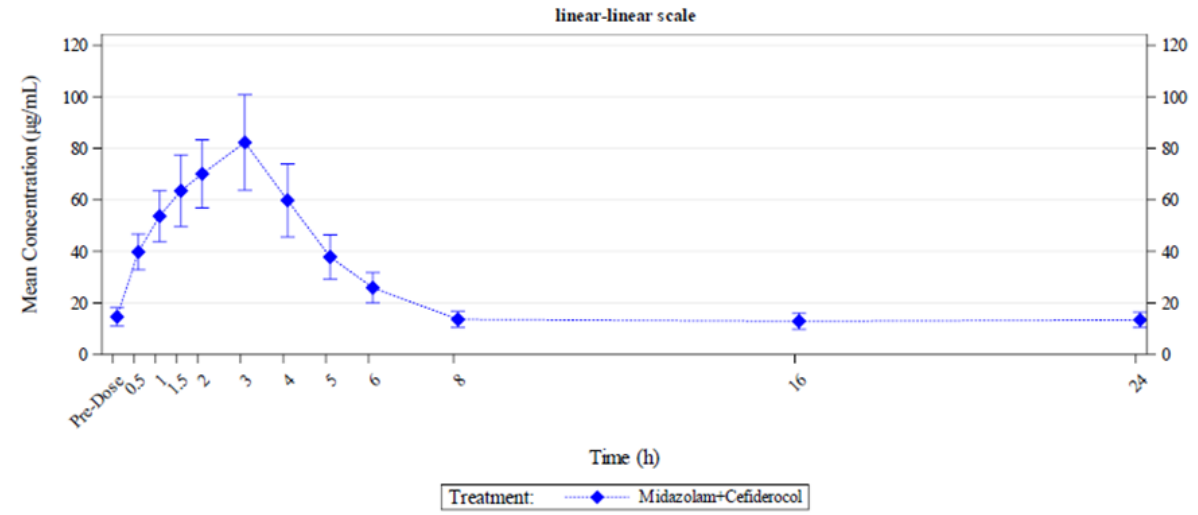


Cefiderocol Alone: intravenous infusion of cefiderocol 2 g every 8 hours from Day 1 through Day 15

[出典：R2118 試験 CSR_Figure 11.4-2 抜粋]

図 2.7.6.11-3 Day 15 のミダゾラムと併用投与したときの血漿中セフィデロコル濃度 (平均値 ± 標準偏差) の推移 (薬物動態パラメータ集団)

線形スケール



Midazolam + Cefiderocol: single 5-mg dose of midazolam + 2 g cefiderocol (Day 15)

[出典：R2118 試験 CSR_Figure 11.4-3 抜粋]

表 2.7.6.11-6 Day 15 のセフィデロコルの薬物動態パラメータ (薬物動態パラメータ集団)

	Midazolam + Cefiderocol Day 15 (n = 11)	
Parameter	Geometric Mean	Geometric CV%
C_{max} (μg/mL)	80.5	21.8
$AUC_{0-\tau}$ (μg·h/mL)	355.4	20.2
CL (L/h)	5.63	20.2
T_{max} (h)	Median (min, max): 2.92 (2.90, 2.98)	

Midazolam + Cefiderocol: single 5-mg dose of midazolam + 2 g cefiderocol (Day 15)

[出典：R2118 試験 CSR_Table 11.4-2]

(3) ミダゾラムに対する薬物相互作用の統計解析

薬物相互作用の統計解析の結果を表 2.7.6.11-7 に示す.

ミダゾラム単独投与に対するセフィデロコル併用投与時の，ミダゾラムの C_{max}，AUC_{0-last} 及び AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均値の比及び 90% CI は，それぞれ 1.09 (0.97，1.21)，1.12 (0.98，1.28) 及び 1.12 (0.99，1.28) であった．セフィデロコル併用投与時のミダゾラムの曝露はミダゾラム単独投与に比較してわずかに変化したが，それらの変化は臨床的に意味のあるものではないと考えられた.

表 2.7.6.11-7 ミダゾラム単独投与 (Day −1) に対するセフィデロコル併用投与時 (Day 15) の，ミダゾラムの薬物動態パラメータの統計解析 (薬物動態パラメータ集団)

Parameter	Geometric Mean[a] Test (Day 15)	Geometric Mean [a] Ref (Day −1)	Ratio [b] (Day 15/Day −1)	90% CI Lower	90% CI Upper
C_{max} (ng/mL)	27.5	25.3	1.0865	0.9724	1.2141
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	73.89	66.13	1.1174	0.9784	1.2762
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	77.20	68.69	1.1239	0.9887	1.2776

Test: Midazolam + Cefiderocol: single 5-mg dose of midazolam + 2 g cefiderocol (Day 15); n = 12
Reference: Midazolam Alone: single 5-mg dose of midazolam alone (Day −1); n = 14
a Geometric mean based on least squares mean
b Ratio = Geometric mean (test)/geometric mean (reference)

[出典：R2118 試験 CSR_Table 11.4-3]

2.7.6.11.2.3 安全性

(1) 有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.11-8 に，有害事象を表 2.7.6.11-9 に，セフィデロコルの副作用を表 2.7.6.11-10 に，ミダゾラムの副作用を表 2.7.6.11-11 に示す.

安全性解析対象集団 14 例のうち，有害事象は 11 例 (78.6%) に 53 件認められ，そのうちミダゾラム単独投与時に 3 例 (21.4%, 3 件), セフィデロコル単独投与時に 10 例 (71.4%, 45 件), ミダゾラムとセフィデロコルの併用投与時に 4 例 (36.4%，5 件) 認められた．これらの有害事象のうち，セフィデロコルの副作用は 4 例 (28.6%，12 件) に認められ，セフィデロコル単独投与時に 3 例 (21.4%，10 件)，セフィデロコルとミダゾラムの併用投与時に 2 例 (18.2%，2 件) 認められた．ミダゾラムの副作用は 2 例 (14.3%，3 件) に認められ，ミダゾラム単独投与時に 2 例 (14.3%，2 件)，セフィデロコルとミダゾラムの併用投与時に 1 例 (9.1%，1 件) 認められた.

2 例以上に認められた有害事象は，注入部位血管外漏出 (7 例，50.0%)，注入部位疼痛及び注入部位静脈炎 (各 4 例，28.6%)，腹痛，下痢，悪心，カテーテル留置部位疼痛，頭痛及び傾眠 (各 2 例，14.3%) であった．

セフィデロコルの副作用として 2 例以上に認められた事象は，腹痛 (2 例 [14.3%]) のみであった．1 例 (7.1%) に蕁麻疹 3 件が認められ，うち 2 件はセフィデロコル単独投与時であった．ミダゾラムの副作用として 2 例以上に認められた事象は，傾眠 (2 例 [14.3%]) のみであった．死亡，その他の重篤な有害事象，及び治験の中止に至ったセフィデロコル又はミダゾラムの副作用は認められなかった．

表 2.7.6.11-8 有害事象の概要 (安全性解析対象集団)

Parameter	Midazolam Alone (5 mg) (N = 14)	Cefiderocol Alone (2 g) (N = 14)	Midazolam + Cefiderocol (5 mg + 2 g) (N = 11)	Overall (N = 14)
Any TEAE				
n (%)	3 (21.4)	10 (71.4)	4 (36.4)	11 (78.6)
Events	3	45	5	53
Any cefiderocol-related TEAE				
n (%)	0	3 (21.4)	2 (18.2)	4 (28.6)
Events	0	10	2	12
Any midazolam-related TEAE				
n (%)	2 (14.3)	0	1 (9.1)	2 (14.3)
Events	2	0	1	3
Any SAE				
n (%)	0	0	0	0
Any serious treatment-related TEAE				
n (%)	0	0	0	0
Any TEAE leading to withdrawal related to cefiderocol				
n (%)	0	0	0	0
Any TEAE leading to withdrawal related to midazolam				
n (%)	0	0	0	0
Any TEAE leading to death				
n (%)	0	0	0	0

Adverse events coded using MedDRA 25.0.
Midazolam Alone: Day −1 to predose on Day 1
Cefiderocol Alone: Day 1 (postdose) through Day 15 (predose of midazolam)
Midazolam + Cefiderocol: Day 15 postdose of midazolam through end of follow-up
Percentages are based on the number of participants dosed with each treatment (N) and overall (N) in the Safety Analysis Population.

[出典：R2118 試験 CSR_Table 12.2-1]

表 2.7.6.11-9 有害事象 (安全性解析対象集団)

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Statistic	Midazolam Alone (5 mg) (N = 14)	Cefiderocol Alone (2 g) (N = 14)	Midazolam + Cefiderocol (5 mg + 2 g) (N = 11)	Overall (N = 14)
Any TEAE	n (%)	3 (21.4)	10 (71.4)	4 (36.4)	11 (78.6)
	Events	3	45	5	53
胃腸障害	n (%)	0	3 (21.4)	0	3 (21.4)
	Events	0	6	0	6
腹痛	n (%)	0	2 (14.3)	0	2 (14.3)
	Events	0	2	0	2
下痢	n (%)	0	2 (14.3)	0	2 (14.3)
	Events	0	2	0	2
悪心	n (%)	0	2 (14.3)	0	2 (14.3)
	Events	0	2	0	2
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	1 (7.1)	8 (57.1)	3 (27.3)	9 (64.3)
	Events	1	25	3	29
注入部位血管外漏出	n (%)	0	7 (50.0)	0	7 (50.0)
	Events	0	13	0	13
注入部位疼痛	n (%)	0	4 (28.6)	0	4 (28.6)
	Events	0	4	0	4
注入部位静脈炎	n (%)	1 (7.1)	3 (21.4)	0	4 (28.6)
	Events	1	3	0	4
カテーテル留置部位疼痛	n (%)	0	2 (14.3)	0	2 (14.3)
	Events	0	2	0	2
悪寒	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
注入部位皮膚炎	n (%)	0	0	1 (9.1)	1 (7.1)
	Events	0	0	1	1
注入部位炎症	n (%)	0	0	1 (9.1)	1 (7.1)
	Events	0	0	1	1
非心臓性胸痛	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
発熱	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
血管穿刺部位出血	n (%)	0	0	1 (9.1)	1 (7.1)
	Events	0	0	1	1
免疫系障害	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
薬物過敏症	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
感染症および寄生虫症	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
外陰部腟カンジダ症	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
臨床検査	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	2	0	2
血中乳酸脱水素酵素増加	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
トランスアミナーゼ上昇	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
頚部痛	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
神経系障害	n (%)	2 (14.3)	2 (14.3)	1 (9.1)	4 (28.6)
	Events	2	3	1	6
頭痛	n (%)	0	2 (14.3)	0	2 (14.3)
	Events	0	2	0	2
傾眠	n (%)	2 (14.3)	0	0	2 (14.3)
	Events	2	0	0	2

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Statistic	Midazolam Alone (5 mg) (N = 14)	Cefiderocol Alone (2 g) (N = 14)	Midazolam + Cefiderocol (5 mg + 2 g) (N = 11)	Overall (N = 14)
浮動性めまい	n (%)	0	0	1 (9.1)	1 (7.1)
	Events	0	0	1	1
失神寸前の状態	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	4	0	4
咳嗽	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
鼻出血	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	1	0	1
鼻漏	n (%)	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	0	2	0	2
皮膚および皮下組織障害	n (%)	0	1 (7.1)	1 (9.1)	1 (7.1)
	Events	0	2	1	3
蕁麻疹	n (%)	0	1 (7.1)	1 (9.1)	1 (7.1)
	Events	0	2	1	3

Adverse events coded using MedDRA 25.0.
Midazolam Alone: Day −1 to predose on Day 1
Cefiderocol Alone: Day 1 (postdose) through Day 15 (predose of midazolam)
Midazolam + Cefiderocol: Day 15 postdose of midazolam through End of Follow-up
Percentages are based on the number of participants dosed with each treatment (N) and overall (N) in the Safety Analysis Population.

[出典：R2118 試験 CSR_Table 14.3.1.2]

表 2.7.6.11-10 セフィデロコルの副作用 (安全性解析対象集団)

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Statistic	Cefiderocol Alone (2 g) (N = 14)	Midazolam + Cefiderocol (5 mg + 2 g) (N = 11)	Overall (N = 14)
Any Cefiderocol-related TEAE	n (%)	3 (21.4)	2 (18.2)	4 (28.6)
	Events	10	2	12
胃腸障害	n (%)	2 (14.3)	0	2 (14.3)
	Events	4	0	4
腹痛	n (%)	2 (14.3)	0	2 (14.3)
	Events	2	0	2
下痢	n (%)	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	1	0	1
悪心	n (%)	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	n (%)	0	1 (9.1)	1 (7.1)
	Events	0	1	1
注入部位炎症	n (%)	0	1 (9.1)	1 (7.1)
	Events	0	1	1
免疫系障害	n (%)	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	1	0	1
薬物過敏症	n (%)	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	1	0	1
感染症および寄生虫症	n (%)	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	1	0	1
外陰部腟カンジダ症	n (%)	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	1	0	1
臨床検査	n (%)	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	2	0	2
血中乳酸脱水素酵素増加	n (%)	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	1	0	1
トランスアミナーゼ上昇	n (%)	1 (7.1)	0	1 (7.1)
	Events	1	0	1
皮膚および皮下組織障害	n (%)	1 (7.1)	1 (9.1)	1 (7.1)
	Events	2	1	3
蕁麻疹	n (%)	1 (7.1)	1 (9.1)	1 (7.1)
	Events	2	1	3

Adverse events coded using MedDRA 25.0.
A treatment-related AE is defined as an AE as being related to the study drug.
Cefiderocol Alone: Day 1 (postdose) through Day 15 (predose of midazolam)
Midazolam + Cefiderocol: Day 15 postdose of midazolam through End of Follow-up
Percentages are based on the number of participants dosed with each treatment (N) and overall (N) in the Safety Analysis Population.
Participants are counted once within a system organ class and once for each unique preferred term.

[出典：R2118 試験 CSR_Table 14.3.1.3.1]

表 2.7.6.11-11　　ミダゾラムの副作用 (安全性解析対象集団)

MedDRA Primary System Organ Class Preferred Term	Statistic	Midazolam Alone (5 mg) (N = 14)	Midazolam + Cefiderocol (5 mg + 2 g) (N = 11)	Overall (N = 14)
Any Midazolam-related TEAE	n (%)	2 (14.3)	1 (9.1)	2 (14.3)
	Events	2	1	3
神経系障害	n (%)	2 (14.3)	1 (9.1)	2 (14.3)
	Events	2	1	3
傾眠	n (%)	2 (14.3)	0	2 (14.3)
	Events	2	0	2
浮動性めまい	n (%)	0	1 (9.1)	1 (7.1)
	Events	0	1	1

Adverse events coded using MedDRA 25.0.
A treatment-related AE is defined as an AE as being related to the study drug.
Midazolam Alone: Day −1 to predose on Day 1
Midazolam + Cefiderocol: Day 15 postdose of midazolam through End of Follow-up
Percentages are based on the number of participants dosed with each treatment (N) and overall (N) in the Safety Analysis Population.
Participants are counted once within a system organ class and once for each unique preferred term.

[出典：R2118 試験 CSR_Table 14.3.1.3.2]

(2)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった.

(3)　中止に至った有害事象

治験薬の中止に至った有害事象発現例一覧を表 2.7.6.11-12 に示す.

治験薬の中止に至った有害事象が認められた被験者は 3 例であった．1 例 (ID：[redacted]) は，Day 5 に非重篤な有害事象 (トランスアミナーゼ上昇 [中等度，セフィデロコルとの因果関係あり] 及び血中乳酸脱水素酵素増加 [軽度，セフィデロコルとの因果関係あり]) が認められ，治験実施計画書に規定した肝機能検査値に基づく中止基準に該当したため，Day 6 にセフィデロコルを中止した．両有害事象とも回復した．1 例 (ID：[redacted]) は，非重篤な薬物過敏症及び蕁麻疹 (共に軽度，セフィデロコルとの因果関係あり) により Day 13 でセフィデロコル投与を中止した．両有害事象とも回復した．1 例 (ID：[redacted]) は，Day 10 に非重篤な非心臓性胸痛及び失神寸前の状態が発現したため，セフィデロコルの投与を中断し，Day 11 には非重篤な鼻漏，下痢及び悪寒により，セフィデロコルを 1 回投与したのち投与を中止した．当該被験者の有害事象は，いずれも軽度であり，治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された．全ての有害事象が回復した.

表 2.7.6.11-12 治験薬の中止に至った有害事象発現例一覧

Subject ID Sex Age (years) Race	Verbatim Term Preferred Term System Organ Class	Start Day End Day Duration (days)	Serious?	Severity/ Related to Study Drug	Action Taken for Cefiderocol	Action Taken for Midazolam	Outcome
[redacted] Male 2[redacted] Black or African American	Elevated liver transaminases トランスアミナーゼ上昇 臨床検査	5 22 18	No	Moderate Related (Cefiderocol)	Drug Withdrawn	Not Applicable	Recovered/Resolved
	Elevated lactic dehydrogenase 血中乳酸脱水素酵素増加 臨床検査	5 7 3	No	Mild Related (Cefiderocol)	Drug Withdrawn	Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted] Female 5[redacted] White	Angiodema - Allergic (Antibiotic) 薬物過敏症 免疫系障害	13 16 4	No	Mild Related (Cefiderocol)	Drug Withdrawn	Not Applicable	Recovered/Resolved
	Urticaria, Allergic 蕁麻疹 皮膚および皮下組織障害	13 20 8	No	Mild Related (Cefiderocol)	Drug Withdrawn	Not Applicable	Recovered/Resolved
[redacted] Female 3[redacted] White	Chest pain, Non-cardiac 非心臓性胸痛 一般・全身障害および投与部位の状態	10 16 7	No	Mild Not Related	Drug Interrupted [a]	Not Applicable	Recovered/Resolved
	Pre-syncope, Orthostatic 失神寸前の状態 神経系障害	10 13 4	No	Mild Not Related	Drug Interrupted [a]	Not Applicable	Recovered/Resolved
	Rhinorrhea 鼻漏 呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 14 4	No	Mild Not Related	Drug Withdrawn	Not Applicable	Recovered/Resolved
	Diarrhea 下痢 胃腸障害	11 16 6	No	Mild Not Related	Drug Withdrawn	Not Applicable	Recovered/Resolved
	Chills 悪寒 一般・全身障害および投与部位の状態	11 11 1	No	Mild Not Related	Drug Withdrawn	Not Applicable	Recovered/Resolved

Duration is calculated as the adverse event End Day – the adverse event Start Day + 1.
a The adverse events which required drug interruption are also listed for the subject.

[出典：R2118 試験 CSR_Listing 16.2.4.1，Listing 16.2.7.1]

(4) 臨床検査

臨床検査値の時間推移に明らかな傾向はなかった.

1 例でトランスアミナーゼ上昇及び血中乳酸脱水素酵素増加により治験薬を中止した．当該被験者は治験実施計画書に規定した肝機能検査値に基づく中止基準に該当したため治験を中止した．肝機能検査値の結果は以下のとおりである．当該被験者でビリルビンや PT-INR の増加はみられなかった.

- 血中乳酸脱水素酵素：Day −2 で 173 U/L，Day 5 で 285 U/L，Day 7 で 155 U/L となった (基準範囲：125～220 U/L).
- ALT : Day −2 で 25 U/L，Day 5 で 245 U/L に，Day 6 で 277 U/L に，Day 7 で 200 U/L，Day 22 で 26 U/L となった (基準範囲：0～55 U/L).
- AST：Day −2 で 22 U/L，Day 5 で 212 U/L，Day 6 で 181 U/L，Day 7 で 71 U/L，Day 13 で 21 U/L となった (基準範囲：5～34 U/L).

上記の他に臨床的に重要な臨床検査値異常を示した被験者はいなかった.

(5) バイタルサイン，心電図及び身体所見

バイタルサイン，心電図及び身体所見に特筆すべき傾向又は変化は認められなかった.

2.7.6.11.3 結論

ミダゾラムの薬物動態に及ぼすセフィデロコル併用の影響は臨床的に意味のあるものではなく，セフィデロコルの併用により，CYP3A 基質の薬物動態に影響を与える可能性は低いことが示唆された.