

審議結果報告書

平成 29 年 9 月 12 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジーンプラバ点滴静注625mg
[一 般 名] ベズロトクスマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 10 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 9 月 8 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 29 年 8 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ジーンプラバ点滴静注 625 mg
[一 般 名] ベズロトクスマブ（遺伝子組換え）
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 10 月 31 日
[剤形・含量] 1 バイアル（25 mL）中にベズロトクスマブ（遺伝子組換え）625 mg を含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[本 質] ベズロトクスマブは、*Clostridium difficile* トキシン B に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ベズロトクスマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベズロトクスマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

Bezlotoxumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against *Clostridium difficile* toxin B. Bezlotoxumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Bezlotoxumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.148,000) composed of 2 H-chains (γ 1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ -chains) consisting of 215 amino acid residues each.

[構造] アミノ酸配列：

L鎖

EIVLTQSPGT	LSLSPGERAT	LSCRASQSVS	SSYLAWYQQK	PGQAPRLLIY
GASSRATGIP	DRFSGSGSGT	DFTLTISRLE	PEDFAVYYCQ	QYGSSTWTFG
QGTKVEIKRT	VAAPSVFIFP	PSDEQLKSGT	ASVVCLLNNF	YPREAKVQWK
VDNALQSGNS	QESVTEQDSK	DSTYLSSTL	TLISKADYEKH	KVYACEVTHQ
GLSSPVTKSF	NRGEC			

H鎖

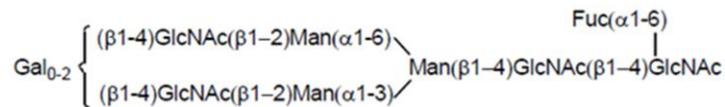
EVQLVQSGAE	VKKSGESLKI	SCKGSGYSFT	SYWIGWVRQM	PGKGLEWMGI
FYPGDSSTRY	SPSFQGQVTI	SADKSVNTAY	LQWSSLKASD	TAMYVCARRR
NWGNAFDIWG	QGTMTVSSA	STKGPSVFPL	APSSKSTSGG	TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW	NSGALTSVGH	TFPAVLQSSG	LYSLSSVTV	PSSSLGTQTY
ICNVNHKPSN	TKVDKRVEPK	SCDKTHTCPP	CPAPELLGGP	SVFLFPPKPK
DTLMISRTP	VTCVVVDVSH	EDPEVKFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQYNS
TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE	YKCKVSNKAL	PAPIEKTISK	AKGQPREPQV
YTLPPSREEM	TKNQVSLTCL	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTTPVL
DSDGSFFLYS	KLTVDKSRWQ	QGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSPGK

H鎖 E1、L鎖 E1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N299：糖鎖結合

H鎖 K449：部分的プロセッシング

L鎖 C215－H鎖 C222、H鎖 C228－H鎖 C228、H鎖 C231－H鎖 C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、Man：マンノース、Fuc：フコース

分子式：C₆₄₆₄H₉₉₇₄N₁₇₂₆O₂₀₁₄S₄₆

L鎖分子：C₁₀₃₀H₁₅₉₇N₂₇₉O₃₃₆S₅

H鎖分子：C₂₂₀₂H₃₃₉₄N₅₈₄O₆₇₁S₁₈

分子量：145,563.70（タンパク質部分、4本鎖）

L鎖分子：23,424.69

H鎖分子：49,361.19

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、ジーンプラバ点滴静注 625 mg のクロストリジウム・ディフィシル感染症の再発抑制効果は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

クロストリジウム・ディフィシル感染症の再発抑制

[用法及び用量]

通常、成人にはベズロトクスマブ（遺伝子組換え）として 10 mg/kg を 60 分かけて単回点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 29 年 6 月 9 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ジーンプラバ点滴静注用 625 mg (申請時)
- [一般名] ベズロトクスマブ (遺伝子組換え)
- [申請者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 10 月 31 日
- [剤形・含量] 1 バイアル (25 mL) 中にベズロトクスマブ (遺伝子組換え) 625 mg を含有する注射剤
- [申請時の効能又は効果] クロストリジウム・ディフィシル感染症 (*Clostridium difficile* infection : CDI) の再発抑制
- [申請時の用法及び用量] 通常、成人ではベズロトクスマブとして 10 mg/kg を 60 分かけて単回点滴静注する。

[目次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	18
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	20
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	27
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	51
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	51

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADCC	Antibody dependent cell mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration- time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under concentration-time curve up to infinity	投与開始から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t h}	Area under concentration-time curve up to t hours	投与開始から t 時間までの濃度－時間曲線下面積
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>	クロストリジウム・ディフィシル
CDI	<i>Clostridium difficile</i> infection	クロストリジウム・ディフィシル感染症
CE-SDS	Capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	ドデシル硫酸ナトリウムキャピラリー電気泳動法
CEX	Cation exchange chromatography	陽イオン交換クロマトグラフィー
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CV%	Coefficient of valiation %	
EC ₅₀ 、EC ₉₀	50%/90% effective concentration	50%又は90%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
E _{max}	Maximum effect	最大効果
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	Fragment crystallizable	結晶性フラグメント領域
FcγR	Fc gamma receptor	Fcγ 受容体
ICH Q5A (R1) ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について(平成12年2月22日付け医薬審第329号)
ICH Q5B ガイドライン		組換えDNA技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について(平成10年1月6日付け医薬審第3号)
ICH Q5D ガイドライン		「生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について(平成12年7月14日付け医薬審第873号)
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリンG
ITT	Intention-to-Treat	
K _d	Equilibrium dissociation constant	平衡解離定数
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA		ICH 国際医薬用語集
MNZ	Metronidazole	メトロニダゾール

略語	英語	日本語
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
QTcP	Population heart rate-corrected QT interval	母集団データにより補正された QT 間隔
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動法
SEC	Size exclusion chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
SPR	Surface plasmon resonance	表面プラズモン共鳴
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TcdA	<i>Clostridium difficile</i> Toxin A	クロストリジウム・ディフィシル トキシン A
TcdB	<i>Clostridium difficile</i> Toxin B	クロストリジウム・ディフィシル トキシン B
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
VCM	Vancomycin	バンコマイシン
Vero 細胞		アフリカミドリザル腎臓由来細胞
V_d	Volume of distribution	分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ジーンプラバ点滴静注 625 mg
本薬		ベズロトクスマブ（遺伝子組換え）
本薬/MK-3415		本薬と MK-3415 の併用

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

Clostridium difficile (*C. difficile*) 感染症 (CDI) は、抗菌薬治療等により腸内細菌叢が影響を受けた結果、腸内で異常増殖した *C. difficile* が産生する毒素 (*C. difficile* トキシン) により腸管壁が損傷されることで発症し、下痢、腸炎等の症状が認められる。高齢者、CDI の既往歴を有する者等は CDI 罹患リスクが高いとされ、これらの患者では CDI が重症化する可能性が高く (N Eng J Med 2015; 372: 1539-48)、重症例ではイレウス、穿孔、劇症大腸炎等を合併し、死亡に至ることもある。本邦では、*C. difficile* による感染性腸炎に対する治療薬としてバンコマイシン塩酸塩製剤、メトロニダゾール製剤等が承認されているが、CDI は治癒後も一定の割合で再発が認められ、その後も再発を繰り返すことがある (Gastroenterology 2006; 130: 1311-6)。

ベズロトクスマブ (遺伝子組換え) (本薬) は、*C. difficile* トキシン B (TcdB) に対する抗毒素であり、Massachusetts Biologic Laboratories 及び Medarex 社により開発され、その後、米国 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. が開発権を取得し、CDI 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (001 試験及び 002 試験) 等を実施した。臨床試験において、本剤の CDI 再発抑制効果及び安全性が確認されたとして、今般、申請者により製造販売承認申請が行われた。なお、本剤の開発と並行して、*C. difficile* トキシン A (TcdA) に対する抗毒素である MK-3415 の開発も進められていたが、臨床試験において MK-3415 の有効性が示されなかったこと等を理由に、本剤のみが製造販売承認申請された。

2017 年 5 月時点で、海外において本剤は米国、欧州等 32 カ国で承認されている。

本申請の審査過程で、本邦における販売名は「ジーンプラバ点滴静注用 625 mg」から「ジーンプラバ点滴静注 625 mg」に変更された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ヒト IgG を産生するように遺伝子改変されたトランスジェニックマウスを TcdB の C 末端断片 (フラグメント 4) で免疫し、採取した細胞を用いてハイブリドーマ細胞が作製された。当該細胞より TcdB に特異的なモノクローナル抗体を産生するクローンが選択され、当該クローンを基に調製された重鎖及び軽鎖可変領域をコードする遺伝子断片をヒト IgG1 重鎖及び軽鎖の定常領域を含むプラスミドに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB 及び生産培養終了時セルバンクについて、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、ICH Q5B 及び ICH Q5D ガイドラインに則って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB [REDACTED]、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、拡大培養、生産培養、ハーベスト、[REDACTED] クロマトグラフィー、[REDACTED] ウイルス不活化、[REDACTED]、[REDACTED]、ウイルスろ過、[REDACTED]、[REDACTED] 充填及び保管・試験工程からなる。得られた原薬は、[REDACTED] が [REDACTED]、[REDACTED] が [REDACTED] からなる

バイオプロセス容器を用いて2~8℃で保存される。

重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED] クロマトグラフィー、[REDACTED] ウイルス不活化、[REDACTED]、[REDACTED]、ウイルスろ過及び[REDACTED]充填工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原材料は使用されていない。

MCB、WCB 及び生産培養終了時セルバンクについて、純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクに対してバイオバーデン、マイコプラズマ試験、マウス微小ウイルス試験、外来性ウイルス試験 (*in vitro*) が実施され、検討された試験項目の範囲ではウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、これらの試験はハーベスト前の未精製バルクに対する工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	マウス微小ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型
[REDACTED] ウイルス不活化	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ウイルスろ過	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
総ウイルスクリアランス指数	>17.24	>11.91	>11.53	>8.14

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである。なお、それぞれの製法を製法 1 (A*)、製法 1 (B*)、製法 2A、製法 2B 及び申請製法とする。

- 製法 1 (A*) から製法 1 (B*) : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] [REDACTED]、[REDACTED] の変更等。
- 製法 1 (B*) から製法 2A : [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] の変更、[REDACTED] 等。
- 製法 2A から製法 2B : [REDACTED]、[REDACTED] の変更等。
- 製法 2B から申請製法 : [REDACTED] の変更。

製法 2B 又は申請製法で製造された原薬を用いて製造された製剤が、第 III 相試験 (001 試験及び 002 試験) 等で使用された (6.1.2 参照)。いずれの製法変更前後においても、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、製法変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表3のとおりである。

表3 原薬の主要な安定性試験の概略

	ロット数 ^{a)}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	5 ± 3°C	36 カ月	バイオプロセス容器
加速試験	4	■ ± ■°C、■%RH	■ カ月	
苛酷試験	4	■ ± ■°C、■%RH	■ カ月	

a) 申請製法により製造された原薬

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験及び苛酷試験では、■における■及び■の増加傾向、■における■及び■の増加傾向及び■の減少傾向、■における■の減少及び■の減少傾向並びに■における■の減少傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、バイオプロセス容器を用いて 2~8°Cで保存するとき、36 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル (25 mL) 当たり本薬 625 mg を含有する注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、ポリソルベート 80、ジエチレントリアミン五酢酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、■、バイオバーデン低減ろ過・無菌ろ過、無菌充填・施栓・巻締め、外観検査・保管及び表示・包装・試験・保管工程からなる。

重要工程は、バイオバーデン低減ろ過・無菌ろ過、無菌充填・施栓・巻締め及び外観検査・保管工程とされている。

また、製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階において、■、■、■及び■等の変更が行われた。なお、第Ⅲ相試験 (001 試験及び 002 試験) で使用された製剤と申請製剤は同一処方である。製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、各変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (結合 ELISA)、pH、純度試験 [CEX、SEC、SDS-PAGE (還元) 及び CE-SDS (非還元)]、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、結合 ELISA、バイオアッセイ (TcdB 中和活性) 及び定量法 (紫外吸光度測定法) が設定されている。なお、審査の過程において、バイオアッセイ (TcdB 中和活性) に関する規格及び試験方法が追加された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表4のとおりである。

表4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤の製法 ^{a)}	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	FSS	3	5 ± 3°C	36 カ月	クロロブチルゴム栓及びガラスバイアル
	申請製法	3		■ カ月 ^{b)}	
加速試験	FSS	3	■ ± ■°C ■ %RH	■ カ月	
	申請製法	3		■ カ月	
苛酷試験	FSS	3	■ ± ■°C ■ %RH	■ 週	
	申請製法	3			
光安定性試験	FSS	1	総照射 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		

FSS：基準ロット

a) 申請製法原薬を用いて製造された。FSS 製剤は、製剤の申請製法と ■■■■ 等が異なる。

b) 36 カ月まで安定性試験継続中。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、■■■ における ■■■■ の減少傾向及び ■■■■ の増加傾向、■■■ における ■■■■ 及び ■■■■ の増加傾向、並びに ■■■■ の減少傾向、■■■■ における ■■■■ の減少傾向及び ■■■■ の減少傾向、並びに ■■■■ における ■■■■ の減少傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加え、■■■ ■■■■ 及び ■■■■ における ■■■■ の減少傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次包装としてガラスバイアル及びクロロブチルゴム栓、二次包装として紙箱を用いて、遮光下、2～8°C で凍結を避けて保存するとき、36 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬及び MK-3415 の効力を裏付ける試験として、*C. difficile* トキシンに対する結合親和性、*C. difficile* トキシンの生理活性に対する中和作用、*in vivo* における薬理活性等が検討された。安全性薬理試験は実施されていないが、マウスを用いた毒性試験成績に基づき説明されている。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は実施されていない。

本項においては、特に記載がない限り、*C. difficile* VPI 10463 株（リボタイプ 087）由来の精製天然型 TcdA 及び TcdB を用いた検討結果を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗トキシン活性

3.1.1.1 *C. difficile* トキシンに対する結合特性

3.1.1.1.1 本薬の *C. difficile* トキシンに対する結合特性 (CTD 4.2.1.1.2、4.2.1.1.7、4.2.1.1.12、4.2.1.1.13)

本薬の TcdA 及び TcdB に対する結合特性がウエスタンブロット法及び SPR 法を用いて検討され、本薬は TcdB の CROP 領域への結合性を示したが、TcdA に対する結合性は認められなかった。

本薬の TcdB 及び TcdB の CROP 領域¹⁾ の組換えペプチドに対する結合親和性が SPR 法を用いて検討され、K_d 値は、TcdB では 0.019 nmol/L (高親和性部位) 及び 0.37 nmol/L (低親和性部位) であり、組換えペプチドに対しては 0.164 nmol/L であった。また、ELISA (間接法) を用いた検討では、本薬は濃度依存的に TcdB の CROP 領域の組換えペプチドに結合することが示された。

3.1.1.1.2 MK-3415 の *C. difficile* トキシンに対する結合特性 (CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.6、4.2.1.1.12、4.2.1.1.13)

MK-3415 の TcdA 及び TcdB に対する結合特性がウエスタンブロット法及び SPR 法を用いて検討され、MK-3415 は TcdA の CROP 領域への結合性を示したが、TcdB に対する結合性は認められなかった。

MK-3415 の TcdA 及び TcdA の CROP 領域の組換えペプチドに対する結合親和性が SPR 法を用いて検討され、K_d 値はそれぞれ 0.61 nmol/L 及び 1.46 nmol/L であった。また、ELISA (間接法) を用いた検討では、MK-3415 は濃度依存的に TcdA に結合することが示された。

3.1.1.1.3 リボタイプ別の *C. difficile* トキシンに対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1.14)

各リボタイプの *C. difficile* 由来の TcdA 又は TcdB に対する MK-3415 又は本薬の結合親和性について、それぞれ ELISA (競合法) 及び SPR 法を用いて検討された。結果は表 5 及び表 6 のとおりであった。

表 5 *C. difficile* トキシンに対する本薬又は MK-3415 の結合親和性 (リボタイプ別) (ELISA)

リボタイプ	TcdA に対する MK-3415 の K _d (nmol/L)	TcdB に対する本薬の K _d (nmol/L)
087 (標準)	0.021 ± 0.008	0.056 ± 0.019
001	0.021 ± 0.012	0.040 ± 0.006
002	0.028 ± 0.007	0.047 ± 0.009
014	0.036 ± 0.010	0.430 ± 0.003
017	—	0.030 ± 0.005
027	4.82 ± 0.48	2.01 ± 0.08
036	—	2.06 ± 1.36
078	4.39 ± 4.37	1.19 ± 0.77
106	0.108 ± 0.013	0.039 ± 0.013

平均値 ± 標準偏差

— : TcdA を産生しないため、未検討。

表 6 *C. difficile* トキシンに対する本薬又は MK-3415 の結合親和性 (リボタイプ別) (SPR 法)

リボタイプ	TcdA に対する MK-3415 の K _d (nmol/L)	TcdB に対する本薬の K _d (nmol/L)
087 (標準)	0.61 ± 0.09	0.050 ± 0.014 (高親和性部位)、 3.9 ± 2.9 (低親和性部位)
027	8.7 ± 1.5	0.75 ± 0.16
078	5.2 ± 2.2	0.65 ± 0.27

平均値 ± 標準偏差

3.1.1.2 *C. difficile* トキシンの細胞への影響に対する作用

TcdA 及び TcdB は、同様の構造及び機能を有しており、共に感染宿主の腸管上皮細胞の表面に発現する特異的受容体を介して細胞内に取り込まれ、腸管壁の損傷及び炎症を引き起こすことが報告されている (Trends Microbiol 2012; 20: 21-9、J Innate Immun 2012; 4: 149-58 等)。 *C. difficile* トキシンによる哺乳類細胞への影響に対する本薬又は MK-3415 の作用が検討された。

¹⁾ TcdA 及び TcdB の C 末端領域にコードされている複合的繰返しオリゴヌクレオチド (combined repetitive oligopeptide : CROP) 領域。当該領域は、宿主細胞のトキシン受容体への結合に関与すると考えられている (Nature Struct Mol Bio 2006; 13: 460-1、Clin Microbiol Rev 2005; 18: 247-63)。

3.1.1.2.1 *C. difficile* トキシンによる細胞内 Rac1 グリコシル化に対する作用 (CTD 4.2.1.1.15)

C. difficile VPI 10463 株 (リボタイプ 087)、リボタイプ 027 及び 078 由来の *C. difficile* トキシンによる細胞内 Rac1 グリコシル化²⁾ に対する本薬又は MK-3415 の影響が In-Cell Western アッセイにより検討された。Vero 細胞を、MK-3415 (0.0005~2,000 µg/mL) 及び TcdA、又は本薬 (0.0003~50 µg/mL) 及び TcdB (TcdA 及び TcdB の添加量はそれぞれの Rac1 グリコシル化に対する EC₉₀ 値³⁾) とそれぞれインキュベーション後、細胞中の全 Rac1 及びグリコシル化 Rac1 の発現量が測定された。MK-3415 及び本薬は、それぞれ TcdA 又は TcdB による Rac1 グリコシル化を濃度依存的に阻害したが (表 7)、全 Rac1 の発現量への影響はわずかであった。

表 7 *C. difficile* トキシンによる細胞内 Rac1 グリコシル化に対する本薬又は MK-3415 の阻害活性 (リボタイプ別)

リボタイプ	TcdA による Rac1 グリコシル化に対する MK-3415 の IC ₅₀ (µg/mL)	TcdB による Rac1 グリコシル化に対する本薬の IC ₅₀ (µg/mL)
087 (標準)	0.17 ± 0.01	0.03 ± 0.017
027	19.27 ± 3.0	0.37 ± 0.1
078	6.77 ± 1.2	0.08 ± 0.039

平均値 ± 標準偏差

3.1.1.2.2 *C. difficile* トキシンによる細胞の形態学的変化に対する作用 (CTD 4.2.1.1.3, 4.2.1.1.4, 4.2.1.1.15)

C. difficile トキシンによる各種細胞の形態学的変化 (細胞の円形化) に対する本薬又は MK-3415 の影響が検討された。

IMR-90 細胞と MK-3415 (0.06 ng/mL~10 µg/mL) 及び TcdA (6 ng/mL)、又は本薬 (0.67 ng/mL~120 µg/mL) 及び TcdB (6 pg/mL) を、T-84 細胞⁴⁾ と MK-3415 (0.15 ng/mL~12 µg/mL) 及び TcdA (0.2 ng/mL) をそれぞれインキュベーション後、顕微鏡下で細胞の形態変化が検討された⁵⁾。いずれの細胞においても、MK-3415 は TcdA による細胞の形態学的変化を、本薬は TcdB による細胞の形態学的変化を、それぞれ濃度依存的に抑制した。

MK-3415 及び TcdA、又は本薬及び TcdB [被験薬: 各 0.02~200 µg/mL、TcdA 及び TcdB: Vero 細胞の形態学的変化に対する EC₉₀ 値 (それぞれ 105、5.0 ng/mL)] を、Vero 細胞に添加し、インキュベーション後、細胞内の質量再分布を指標として細胞の形態学的変化が検討された。細胞の形態学的変化に対する MK-3415 及び本薬の IC₅₀ 値 (平均値) はそれぞれ 0.06 µg/mL 及び 0.07 µg/mL であった。

3.1.1.2.3 *C. difficile* トキシンによる上皮細胞損傷に対する作用、及び *C. difficile* の細胞接着に及ぼす作用 (CTD 4.2.1.1.16)

C. difficile トキシンによる上皮細胞損傷に対する本薬又は MK-3415 の影響が検討された。単層のヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株に、MK-3415 (0.016~50 µg/mL) 存在下若しくは非存在下で TcdA (10 ng/mL) を添加、又は本薬 (0.1~100 µg/mL) 存在下若しくは非存在下で TcdB (100 ng/mL) を添加し、トキシン添加後 0~48 時間の経上皮電気抵抗を指標として単層損傷が検討された。MK-3415 及び本薬は、それぞれ TcdA 又は TcdB による単層損傷をそれぞれ濃度依存的に阻害した。

²⁾ TcdA 及び TcdB は Rac1 等の Rho タイプ GTPase をグリコシル化し、アクチン細胞骨格を傷害することにより細胞の形態学的変化をもたらす、細胞死を誘導する (Trends Microbiol 2012; 20: 21-9)。

³⁾ TcdA 及び TcdB の Rac1 のグリコシル化に対する EC₉₀ 値は、リボタイプ 027 で 460 ng/mL 及び 0.36 ng/mL、リボタイプ 078 で 114 ng/mL 及び 0.66 ng/mL、リボタイプ 087 で 15 ng/mL 及び 1 ng/mL であった。

⁴⁾ T-84 細胞は、IMR-90 細胞と比較して TcdA の細胞毒性に対する感度が高いことから、結腸上皮細胞の再現により適切な細胞株として選択された。

⁵⁾ 細胞変形の程度をスコア化することで評価された。

C. difficile の接着に及ぼす MK-3415 及び本薬の影響が検討された⁶⁾。単層のヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株に、TcdA (30 ng/mL) を単独若しくは MK-3415 (100 µg/mL) と共に添加、又は TcdB (10 ng/mL) を単独若しくは本薬 (100 µg/mL) と共に添加し、*C. difficile* とインキュベーション後の、細胞溶解物中のコロニーを指標として、Caco-2 細胞と *C. difficile* との接着が検討された。TcdB により *C. difficile* と Caco-2 細胞の接着は増強し、この接着増強作用は本薬によって阻害された。TcdA では *C. difficile* と Caco-2 細胞の接着は増強しなかった。

3.1.1.2.4 *C. difficile* トキシンの細胞毒性に対する本薬又は MK-3415 の阻害作用 (CTD 4.2.1.1.14)

各種リボタイプの *C. difficile* 由来の TcdA を単独若しくは MK-3415 と共に、又は TcdB を単独若しくは本薬と共に [TcdA 及び TcdB : 90%致死濃度 (5 ng/mL 及び 10 pg/mL)、MK-3415 及び本薬 : 1 ng/mL ~ 192 µg/mL]、Vero 細胞に添加し 24 時間インキュベーション後に洗浄、さらに 48 時間培養後、SRB 染色により生存細胞の総タンパク量を指標として生存細胞数が測定された。本薬及び MK-3415 は、いずれも *C. difficile* トキシンによる生存細胞減少を濃度依存的に阻害した (表 8)。

表 8 *C. difficile* トキシンの細胞毒性に対する本薬又は MK-3415 の阻害活性 (リボタイプ別)

リボタイプ	TcdA に対する MK-3415 の EC ₅₀ (ng/mL)	TcdB に対する本薬の EC ₅₀ (ng/mL)
087 (標準)	18	5.2
001	16	4.5
002	22	4.5
014	38	5.1
017	—	1.7
027	1,900	960
036	—	890
078	1,500	130
106	26	2.0

各抗体濃度において生存細胞の総タンパク量の平均値に基づき推定
— : TcdA を発現しないため、未検討。

なお、リボタイプ 027、036 及び 078 由来の TcdB に対する本薬の阻害活性が他のリボタイプよりも低かったことから、TcdB にある本薬のエピトープのアミノ酸配列及び結合自由エネルギーの解析が実施された。その結果、これらのリボタイプ由来の TcdB に対する本薬の阻害活性が低かった要因は、エピトープ内のアミノ酸置換によるものであることが示唆された。

3.1.1.2.5 臨床分離株由来 *C. difficile* トキシンの細胞毒性に対する本薬又は MK-3415 の阻害作用 (CTD 4.2.1.1.14)

国内外⁷⁾ より得られた *C. difficile* 臨床分離株 (81 株) に由来する TcdA 及び TcdB の細胞毒性に対する MK-3415 及び本薬の阻害作用が 3.1.1.2.4 と同様の方法により *C. difficile* トキシンタイプ別⁸⁾ に検討された。なお、TcdA の検討では T-84 細胞、TcdB の検討では Vero 細胞⁹⁾ が用いられた。結果は表 9 のとおりであった。

⁶⁾ *C. difficile* 630 株 (リボタイプ 012) 由来の TcdA 及び TcdB による上皮細胞の脱分極により、*C. difficile* と細胞との接着が増強することが報告されている (J Infect Dis 2014; 209: 1095-104)。

⁷⁾ 日本において分離された *C. difficile* は、サブタイプ *trf* (リボタイプ 018) 及びサブタイプ *smz* (リボタイプ 369) であった。

⁸⁾ TcdA 及び TcdB をコードする PaLoc 領域の遺伝子配列の違いにより 24 種類に分類される。トキシンタイプ 0 [VPII0463 株 (リボタイプ 087)] と同じ配列パターンを有するものが標準配列とされている (FEMS Microbiol Rev 2008; 32: 541-55)。

⁹⁾ T-84 細胞は、TcdB と比較して TcdA に対する感受性が高く、Vero 細胞は、TcdA と比較して TcdB に対する感受性が高いことから、それぞれ選択された。

表9 *C. difficile* トキシンの細胞毒性に対する本薬又は MK-3415 の阻害活性 (トキシノタイプ別)

トキシノタイプ	リボタイプ (株数)	TcdA に対する MK-3415 の EC ₅₀ (ng/mL)	TcdB に対する本薬の EC ₅₀ (ng/mL)
0	001 (9)、002 (3)、014 (6)、053 (1)、077 (2)、087 (2)、106 (5)	124	14.2
I	003 (3)、012 (4)	85.8	12.7
III	027 (18)	3,867	359
IV	023 (2)	— ^{b)}	20、23
V	078 (7)	3,098	140
VII	063 (2)	— ^{b)}	24、17
VIII	017 (4)	— ^{c)}	1.35
— ^{a)}	trf (018) (5)	— ^{c)}	1.88
— ^{a)}	smz (369) (5)	69.8	17.0
— ^{a)}	081 (1)	119	9.6
— ^{a)}	198 (2)	3,130、4,900	429、300

平均値 (2株以下の場合には個別値)

a) 該当するトキシノタイプなし、b) TcdA 発現量不十分のため未検討、c) TcdA を発現しないため未検討

3.1.1.2.6 *C. difficile* トキシンと細胞との接着に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.1.11)

ヒト結腸腺癌由来 HT-29 細胞に蛍光標識した TcdA を単独若しくは MK-3415 と共に添加し (TcdA : 50、200、800 及び 1,600 ng/mL、MK-3415 : 0 及び 200 µg/mL)、インキュベーション後、フローサイトメトリー法により測定した平均蛍光強度を指標に、TcdA と細胞との接着が検討された。MK-3415 により TcdA と細胞との接着が阻害された。

また、フローサイトメトリー法では、Vero 細胞に対する TcdB の結合特異性が区別不能であったため、TcdB と Vero 細胞との結合に及ぼす本薬又は MK-3415 の影響がウエスタンブロット法により検討された。Vero 細胞に、TcdB (50 及び 100 ng/mL) を単独又は本薬若しくは MK-3415 (各 200 µg/mL) と共に添加し、インキュベーションしたところ、本薬は Vero 細胞と TcdB との結合を阻害したが、MK-3415 は阻害しなかった。

3.1.1.3 *C. difficile* トキシン上の本薬又は MK-3415 のエピトープマッピング (CTD 4.2.1.1.18、4.2.1.1.19、4.2.1.1.20)

MK-3415 の TcdA への結合部位及び本薬の TcdB への結合部位が、水素重水素交換質量分析法を用いて検討された。MK-3415 は、TcdA の CROP 領域内に散在する最大 4 つの結合部位に結合し、本薬は、TcdB の CROP 領域の N 末端側半分にある 2 つの結合部位に結合することが示された。MK-3415 及び本薬のエピトープは、トキシンの CROP 領域内の Long repeat¹⁰⁾ を中心に分布していると推定された。

また、本薬の Fab フラグメントと TcdB の CROP 領域の N 末端側半分に相当するペプチドとの複合体の X 線結晶解析により、本薬の 2 つの Fab フラグメントが、TcdB の CROP 領域の N 末端側半分にある相同な 2 つのエピトープに隣接して結合することが確認された。

3.1.1.4 *C. difficile* トキシンと本薬又は MK-3415 との結合の化学量論 (CTD 4.2.1.1.17)

TcdA 若しくは TcdA の CROP 領域の精製ペプチド (ペプチド A1) と MK-3415、又は TcdB 若しくは TcdB の CROP 領域の精製ペプチド (ペプチド B1) と本薬との間でそれぞれ形成される免疫複合体の化学量論的組成について、多角度光散乱検出器付サイズ排除クロマトグラフィーにより検討された。MK-3415 と TcdA 又はペプチド A1 から形成される免疫複合体は、MK-3415 の Fab と 2 分子の TcdA 又はペプチド A1 中のエピトープとの結合を介した架橋結合を形成していることが示唆された。また、本

¹⁰⁾ Long repeat 内にトキシン受容体の推定結合ポケットが含まれると考えられている (Nat Struct Mol Biol 2006; 13: 460-1)。

薬と TcdB 又はペプチド B1 から形成される免疫複合体は、本薬の 2 つの Fab と 1 分子の TcdB 又はペプチド B1 内のエピトープに結合し、架橋結合は形成しないことが示唆された。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 マウス *C. difficile* トキシン曝露モデルにおける有効性 (CTD 4.2.1.1.9、4.2.1.1.22)

Swiss Webster マウスに、本薬若しくは MK-3415 (各 100~250 µg) 又は陰性対照抗体を腹腔内投与し、その翌日に MK-3415 投与マウスには TcdA (100 ng)、本薬投与マウスには TcdB (100 ng) をそれぞれ腹腔内投与し、トキシン曝露 72 時間後の生存率が検討された。TcdA 曝露マウスの生存率は、陰性対照抗体群 23% (24/105 例) 及び MK-3415 群 67% (60/90 例) であった。TcdB 曝露マウスの生存率は、陰性対照抗体群 6% (3/50 例) 及び本薬群 8% (4/50 例) であった。TcdB 曝露マウスでの結果について、申請者は、TcdB 曝露マウスにヤギ抗 TcdB 抗体を投与した際の生存率は 98% (49/50 例)、本薬以外のヒト抗 TcdB 抗体を投与した際の生存率は 10~20%であったことから、ヒト抗 TcdB 抗体である本薬は、TcdB 曝露マウスの死亡率の低減に寄与しないと考えると考察している。

CD1 マウスに本薬/MK-3415 (3/3、30/30 及び 300/300 µg) 又は溶媒を腹腔内投与し、その 1 時間後に TcdA 及び TcdB (各 25 ng) を腹腔内投与し、トキシン曝露 72 時間後の生存率が検討された。溶媒群、3/3 µg 群及び 30/30 µg 群は生存動物は認められず (各群 0/5 例)、300/300 µg 群の生存率は 40% (2/5 例) であった。

3.1.2.2 *C. difficile* トキシンの腸管毒性に対する有効性 (CTD 4.2.1.1.10、4.2.1.1.22)

CD1 マウス (各群 19 例) に MK-3415 (500 µg~2 mg) 又は溶媒が腹腔内投与され、その翌日に回腸ループ内に TcdA (0.45 µg) を注入し、4 時間後に摘出した回腸内の液体貯留 (回腸ループの重量/長さ) が検討された。MK-3415 投与群の回腸内液体貯留 (7.0 mg/mm) は、溶媒群 (11.2 mg/mm) と比較して低値であった。同様の方法で、本薬/MK-3415 (50/50 mg/kg) について検討され、本薬/MK-3415 群の回腸内液体貯留 (6.3 mg/mm) は、溶媒群 (10.9 mg/mm) と比較して低値であった。また、回腸ループの腸壁切片の病理組織学的検査において、溶媒群で認められた好中球浸潤及び上皮細胞の損傷の程度は、本薬/MK-3415 群では軽度であった。

3.1.2.3 ハムスター CDI モデルにおける有効性 (CTD 4.2.1.1.5、4.2.1.1.21、4.2.1.1.23)

① 予防的投与の検討

ハムスターに、本薬 (5.6~50 mg/kg) 及び MK-3415 (50 mg/kg) がそれぞれ単独又は併用で 4 日間腹腔内投与され、投与 4 日目に *C. difficile* が接種された¹¹⁾。*C. difficile* 接種 11 日目の生存率は、本薬群 4.8% (2/42 例)、MK-3415 群 0% (0/17 例)、本薬/MK-3415 群 55.4% (36/65 例)、無投与群 0% (0/55 例) であった。

ハムスター (各群 10 例) に本薬/MK-3415 (50/50 mg/kg) 又は溶媒が 4 日間皮下投与され、投与 4 日目に *C. difficile* が接種された¹²⁾。生存時間 (中央値) は、溶媒群 2 日、本薬/MK-3415 群 9.8 日であった。

¹¹⁾ ハムスターに、クリンダマイシンを腹腔内投与し、投与 1 日後に *C. difficile* B1 (リボタイプ 053) の芽胞を経口接種し、CDI モデルが作成された。

¹²⁾ ハムスターに、クリンダマイシン塩酸塩を経口投与し、投与 5 日後に *C. difficile* B1 (リボタイプ 053) の芽胞を経口接種し、CDI モデルが作成された。

また、*C. difficile* 接種 12 時間以降で、本薬/MK-3415 群は、溶媒群と比較して腸病変が軽減した。盲腸内の *C. difficile* 量並びに TcdA 及び TcdB の濃度は、溶媒群と本薬/MK-3415 群で差は認められなかった。

ハムスターに本薬/MK-3415 (50/50 mg/kg) 又は溶媒が 4 日間皮下投与され、投与 4 日目に *C. difficile* が接種された¹³⁾。*C. difficile* 接種 1 日目から VCM(10 mg/kg) 又は溶媒が 5 日間経口投与された。*C. difficile* 接種 28 日後の生存率及び生存期間の中央値は、本薬/MK-3415 群 40% (4/10 例) 及び 6 日、本薬/MK-3415/VCM 群 10% (1/10 例) 及び 11 日、VCM 群 0% (0/10 例) 及び 12 日、溶媒群 0% (0/10 例) 及び 2 日であった。本薬/MK-3415 群は、軽度の下痢及び一過性の体重減少が認められたが、剖検では小腸及び盲腸に異常は認められなかった。溶媒群では、腸の炎症等の異常所見が認められた。腸内及び糞便中の *C. difficile* 量並びに TcdA 及び TcdB の濃度は、本薬/MK-3415 の影響は認められなかった。

② 治療的投与の検討

CDI モデルハムスター¹¹⁾ に *C. difficile* 接種と同日から VCM (10 mg/kg) が 3 日間経口投与され、接種 3 日目から本薬 (20 mg/kg) 及び MK-3415 (60 mg/kg) がそれぞれ単独又は併用で 5 日間腹腔内投与された。*C. difficile* 接種 10 日目の生存率は、本薬群 26.7% (4/15 例)、MK-3415 群 32.6% (28/86 例)、本薬/MK-3415 群 68.2% (15/22 例)、抗体無投与群 22.0% (18/82 例) であった。

CDI モデルハムスター¹²⁾ に *C. difficile* 接種 5 時間後から、本薬/MK-3415 (50/50 mg/kg) が 4 日間皮下投与及び VCM (0.5 mg/kg) が 5 日間経口投与、又は VCM (0.5 mg/kg) 単独が 5 日間経口投与された。本薬/MK-3415/VCM 併用群 (10 例)、VCM 群 (10 例) 及び無投与群 (4 例) は、それぞれ感染 10、6 及び 2 日後までに全例が死亡した。また、盲腸の腸病変が、CDI モデルハムスター¹²⁾ を用いて同様に検討された [本薬/MK-3415/VCM 群、VCM 群 (各群 16 例)]。感染 2 日目では VCM 群と比較して本薬/MK-3415/VCM 群で軽減したが、感染 3~7 日目¹⁴⁾ では両群に明らかな差は認められなかった。本薬/MK-3415/VCM 群では、感染 7~14 日目に盲腸の腸病変が時間とともに減少した。盲腸内の *C. difficile* 量並びに TcdA 及び TcdB の濃度は、両群で差は認められなかった。

3.1.2.4 マウス CDI モデルにおける有効性 (CTD 4.2.1.1.22、4.2.1.1.24、4.2.2.3.2)

マウスに、本薬及び MK-3415 [各 250 µg/body (10 mg/kg 相当)] が単独若しくは併用にて、又は溶媒が腹腔内投与され、投与 1 日後に *C. difficile* が接種された¹⁵⁾。*C. difficile* 接種 12 日目の生存率は MK-3415 群 33.3% (5/15 例)、本薬群 40.0% (6/15 例)、本薬/MK-3415 群 66.7% (10/15 例)、溶媒群 0% (0/15 例) であった。

マウスに、本薬/MK-3415 [250/250 µg/body (10/10 mg/kg 相当)] 又は溶媒が腹腔内投与され、投与 1 日後に *C. difficile* が接種された¹⁵⁾。*C. difficile* 接種 1 日目から VCM (50 mg/kg) が 5 日間経口投与され、VCM 投与終了後に再び本薬/MK-3415 [250/250 µg (10/10 mg/kg 相当)] 又は溶媒が腹腔内投与された。*C. difficile* 接種 12 日目の生存率は本薬/MK-3415 群 90% (9/10 例)、溶媒群 10% (1/10 例) であった。

¹³⁾ ハムスターに、クリンダマイシン塩酸塩を経口投与し、投与 1 日後に *C. difficile* 630 (リボタイプ 012) の芽胞を経口接種し、CDI モデルが作成された。

¹⁴⁾ VCM 群及び本薬/MK-3415/VCM 群では、それぞれ感染 7 日及び 14 日までに全例が死亡した (各群 16 例)。

¹⁵⁾ C57BL/6 マウスに、カナマイシン、ゲンタマイシン、コリスチン、メトロニダゾール及び VCM を 3 日間経口投与、2 日後にクリンダマイシンを腹腔内投与し、その翌日に *C. difficile* VPI10463 (リボタイプ 087) の芽胞を経口接種し、CDI モデルが作成された。

マウスに本薬/MK-3415 (50/50 mg/kg) を2日間皮下投与し、投与2日目に *C. difficile* を接種¹⁶⁾ された。*C. difficile* 接種28日後の生存率は、95% (19/20例) であった。

再発 CDI モデルマウス¹⁷⁾ を用いて、本薬/MK-3415 の有効性が検討された。再発 CDI モデルマウス作製過程における *C. difficile* 再接種前日に、本薬/MK-3415 (2/2、10/10 及び 50/50 mg/kg) 又は溶媒が腹腔内投与された。*C. difficile* 再接種7日後の生存率は、本薬/MK-3415 群でいずれの用量においても100% (2及び50 mg/kg 群 10/10例、10 mg/kg 群 7/7例)、溶媒群 66.7% (4/6例) であった。

CDI モデルマウス¹⁸⁾ を用いて、本薬/MK-3415 の予防効果及び治療効果が検討された。予防的投与は、*C. difficile* 接種1日前に、治療的投与は *C. difficile* 接種1日後に、それぞれ本薬/MK-3415 (予防的投与では各2、10及び50 mg/kg、治療的投与では各5及び50 mg/kg) 又は溶媒が腹腔内投与された。予防的投与における *C. difficile* 接種7日後の生存率は2 mg/kg 群 80% (8/10例)、10 mg/kg 群 90% (9/10例)、50 mg/kg 群 80% (8/10例)、溶媒群 20% (2/10例) であり、予防的投与及び治療的投与、いずれも溶媒群と比較して本薬/MK-3415 群で *C. difficile* 接種7日後の生存率は改善した。

CDI モデルマウス¹⁸⁾ に、本薬/MK-3415 (10/10 mg/kg) 又は溶媒を、*C. difficile* 接種1日前に、腹腔内投与した検討において、溶媒群は、腸の著しい出血徴候及び液体貯留による腫脹が認められ、便は水様の無形便であった一方、本薬/MK-3415 群では、特記すべき所見は認められなかった。顕微鏡下、溶媒群では、腸粘膜固有層への著しい好中球浸潤、上皮組織の著しい損傷、壊死及びアポトーシスが認められたが、本薬/MK-3415 群では、これらの所見はほとんど認められなかった。

3.1.2.5 仔ブタ CDI モデルにおける有効性 [参考 CTD 4.3.22 (J Infect Dis 2013; 207: 323-30)]

ノトバイオット仔ブタに本薬 (10 mg/kg) 及び MK-3415 (10 mg/kg) が単独若しくは併用にて、又は anti-shiga toxin 2 抗体 (陽性対照) が腹腔内投与され、その翌日に *C. difficile* UK6 (リボタイプ 027) が接種された。消化管所見、全身所見等の結果は表 10 のとおりであった。

表 10 ノトバイオット仔ブタ CDI モデルにおける本薬又は MK-3415 の有効性

投与群	例数	消化管所見 ^{a)}	重度の全身所見 (%) ^{b)}	死亡率 (%) ^{c)}	体液中トキシン陽性率 (%) ^{d)}		糞便中トキシン陽性率 (%) ^{e)}	
					TcdA	TcdB	TcdA	TcdB
MK-3415	6	中等度～重度	100	67	67	67	100	100
本薬	5	軽度	0	0	0	0	100	100
本薬/MK-3415	6	軽度～中等度	0	0	0	0	100	100
anti-shiga toxin 2 抗体	4	中等度～重度	75	50	75	75	100	100

- a) 各群の動物で認められた臨床症状、肉眼所見及び病理組織学病変による重症度
b) 嗜眠、衰弱、食欲不振又は呼吸困難の重度の全身所見が認められた動物の割合
c) 死亡又は症状の重症化により安楽死させた動物の割合
d) 剖検時に回収された血清、胸水又は腹水中の TcdA 又は TcdB が陽性であった動物の割合
e) 糞便中の TcdA 又は TcdB が陽性であった動物の割合

¹⁶⁾ C57BL/6 マウスに、クリンダマイシンを腹腔内投与し、翌日に *C. difficile* VPI10463 (リボタイプ 087) の芽胞を経口接種し、CDI モデルが作成された。

¹⁷⁾ C57BL/6 マウスに、クリンダマイシン及び本薬/MK-3415 (各2、10、50 mg/kg) 又は溶媒を腹腔内投与し、翌日に *C. difficile* UK1 (リボタイプ 027) の芽胞を経口接種し、CDI モデルマウスが作成された。その後15日間生存した CDI モデルマウスに、免疫抑制の目的でデキサメタゾン含有水が6日間投与された。初回感染から20日後にクリンダマイシンを腹腔内投与し、その翌日に *C. difficile* UK1 (リボタイプ 027/トキシノタイプ III) 芽胞を再度経口接種し、再発 CDI モデルマウスが作成された。

¹⁸⁾ C57BL/6 マウスに、クリンダマイシン (10 mg/kg) を腹腔内投与し、投与1日後に *C. difficile* UK1 (リボタイプ 027) の芽胞を経口接種し、CDI モデルマウスが作成された。また、接種6日前から3日間、飲水として抗菌薬含有水 [カナマイシン、ゲンタマイシン、コリスチン及びメトロニダゾールを含有 (Gastroenterology 2008; 135: 1984-92)] が使用された。

3.1.3 本薬及びMK-3415のFc介在性機能(CTD 4.2.1.1.22、4.2.2.3.2)

CDIモデルマウス¹⁸⁾又は再発CDIモデルマウス¹⁹⁾に、本薬/MK-3415(10/10 mg/kg)、又は本薬/MK-3415のそれぞれのN297Q変異体²⁰⁾(10/10 mg/kg)が投与され²¹⁾、*C. difficile*接種7日後の生存率は、非変異体群と変異体群で同様であった。

本薬及びMK-3415のFc介在性機能の非特異的ヒトIgGによる影響を検討するために、CDIモデルハムスター¹²⁾において、非特異的ヒトIgG投与による本薬/MK-3415の有効性への影響が検討された。その結果、非特異的IgG投与による本薬/MK-3415の有効性への影響は認められなかった。

胎児性Fc受容体²²⁾ノックアウトマウス又は野生型マウスのCDIモデル¹⁵⁾を用いて本薬/MK-3415[250/250 µg(10/10 mg/kg相当)]投与後の投与13日目までの生存率が検討された結果、いずれも同程度であり、胎児性Fc受容体遺伝子欠損による本薬/MK-3415の有効性への影響は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施されていないが、マウスを用いた21日間間歇静脈内投与毒性試験(5.2.2参照)において、中枢神経系、心血管系、呼吸系、消化管系及び腎/泌尿器系に関連した一般状態、臨床検査及び病理組織学的検査への影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

国内外の*C. difficile*リボタイプの分布、並びにリボタイプ別の*C. difficile*トキシンに対する本薬又はMK-3415の阻害活性について

機構は、国内外における*C. difficile*リボタイプの分布の異同、及びその有効性評価に影響を及ぼす可能性について薬理学の観点から説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

国際共同第Ⅲ相試験(002試験)において、ベースライン時に日本人被験者から分離された*C. difficile*(54株)の主なリボタイプは052、018、002及び369であり、これらのリボタイプは日本人の臨床分離株全体の約70%を占めていた。これは、国内15施設で2011年4月～2013年3月にCDI患者より分離された*C. difficile*(120株)の調査におけるリボタイプの分布(主なリボタイプ:018、369、002、014)と概ね同様であった(J Med Microbiol 2015; 64: 1226-36)。他方、海外第Ⅲ相試験(001試験)及び002試験において、ベースライン時に外国人被験者から分離された*C. difficile*(1,399株)の主なリボタイプは027、014、001、106、002、078及び018であった。最も多く分離されたリボタイプは027(約18%)であったが、日本人被験者では分離されなかった。以上のとおり、国内外の*C. difficile*リボタイプの分布について差異が認められた。

¹⁹⁾ C57BL/6マウスに、抗菌薬含有水(Infected Immun. 2011;79:2856-64)を3日間投与、その2日後に、クリンダマイシン(10 mg/kg)を腹腔内投与し、その翌日に*C. difficile* UK1(リボタイプ027/トキシンタイプⅢ)の芽胞を経口接種し、CDIモデルマウスが作成された。初回感染7日後まで生存したCDIモデルマウスに、デキサメタゾン(0.1 mg/mL)及び抗菌薬含有水(Infected Immun. 2011; 79: 2856-64)が3日間、その後デキサメタゾン含有水が3日間投与された。クリンダマイシン(10 mg/kg)を腹腔内投与し、その翌日(初回感染13日後)に*C. difficile* UK1(リボタイプ027/トキシンタイプⅢ)芽胞を再度経口接種し、再発CDIモデルマウスが作成された。なお、免疫抑制状態ではCDIが再発しやすくなるため、免疫を抑制する目的でデキサメタゾンが投与されている。

²⁰⁾ マウスにおいて、IgG領域のN297Q変異は、IgGとFcRの相互作用及び補体C1qとの結合を阻害し、IgGのエフェクター機能の欠損を引き起こすことが報告されている(J. Immunol 1989; 143: 2595-601)。

²¹⁾ CDIモデルマウスには、*C. difficile*接種の前日、再発CDIモデルマウスには、*C. difficile*再接種の14日前(初回感染前日)に投与された。

²²⁾ ヒトIgGに結合し、IgGの腸壁通過を促進することが報告されている(J Clin Invest 2006; 116: 2142-51)。

国内外の臨床分離株（81 株）に由来する *C. difficile* トキシンに対する本薬又は MK-3415 の阻害活性は、異なるリボタイプ間で差異は認められたものの、MK-3415 は TcdA に対して、本薬は TcdB に対して、それぞれ一定の阻害活性が認められた（3.1.1.2.5 参照）。また、第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）の日本人又は米国人被験者から比較的多く分離された *C. difficile* リボタイプ（19 株）に由来する TcdA に対する MK-3415 の阻害活性、及び TcdB に対する本薬の阻害活性は表 11 のとおりであった。

表 11 臨床分離株由来の *C. difficile* トキシンに対する本薬又は MK-3415 の阻害活性（001 試験、002 試験）

分離国	リボタイプ	TcdA に対する MK-3415 の EC ₅₀ (ng/mL)	TcdB に対する 本薬の EC ₅₀ (ng/mL)
米国	027	2,615	276.7
		3,071	736.6
	002	53.6	8.0
		70.5	6.2
	014	49.8	1.3
		54.0	4.7
	001/072	44.7	9.9
		56.3	5.0
	106	46.7	6.6
		43.7	1.6
日本	018	53.4	16.8
		42.8	13.1
		58.3	13.3
	052	65.9	12.9
		26.0	7.1
		25.1	19.6
	369	—	5.2
		—	3.4
(参考)	087 (VPI10463 株)	29.2	13.8

個別の値

—：TcdA を発現しないため、未検討。

海外で多く分離されたリボタイプ 027 由来の *C. difficile* トキシンに対する本薬及び MK-3415 の阻害活性は他のリボタイプよりも低い傾向が認められたが、リボタイプ 027 の *C. difficile* を接種した CDI モデル動物を用いた *in vivo* 試験において、マウスでは本薬/MK-3415 投与時に、並びにノトバイオート仔ブタでは本薬単独投与及び本薬/MK-3415 投与時に、それぞれ CDI 発症抑制効果が認められた（3.1.2.4 及び 3.1.2.5 参照）。また、臨床試験〔第Ⅱ相試験（017 試験）及び第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）〕においても、*C. difficile* リボタイプ 027 に感染した被験者も含め、いずれのリボタイプにおいても本剤の有効性が示された（7.R.2.2 及び 7.R.2.3 参照）。

以上のことから、国内外で *C. difficile* のリボタイプの分布は異なり、海外で主に分離されたリボタイプ 027 由来の *C. difficile* トキシンに対する本薬及び MK-3415 の阻害活性は、他のリボタイプよりも低いものの、*in vivo* 試験において本薬又は本薬/MK-3415 の有効性が確認され、臨床試験においてもリボタイプを問わず本剤の有効性が示されたことから（7.R.2.2 参照）、リボタイプの分布等の差異が本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

提出された *in vitro* 試験から、MK-3415 の TcdA に対する活性及び本薬の TcdB に対する活性は示されたと判断した。また、国内外で *C. difficile* のリボタイプの分布は異なる傾向が認められ、海外で多く分離されたリボタイプ 027 株由来の *C. difficile* トキシンに対する本薬及び MK-3415 の阻害活性は、他のリボタイプと比較して低いものの（3.1.1.1、3.1.1.2.4 及び 3.1.1.2.5 参照）、リボタイプ 027 の CDI モデル動物において本薬又は本薬/MK-3415 の CDI 発症抑制効果が認められたこと等から、リボタイプの分布

の違いが本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、臨床試験における CDI に対する本剤の有効性については 7.R.2 で議論する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウスに本薬及び MK-3415 を単独又は併用で投与したときの PK が検討された。

生体試料中の本薬又は MK-3415 の濃度は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン又はルテニウムをそれぞれ標識した抗ベズロトクスマブ抗体又は抗 MK-3415 抗体を用いた電気化学発光法（定量下限：本薬 40 ng/mL、MK-3415 13 ng/mL）により測定された。

また、抗ベズロトクスマブ抗体の検出は、固相化したストレプトアビジン、ビオチン又はルテニウムをそれぞれ標識した本薬を用いた電気化学発光法により評価された。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（参考 CTD 4.2.3.2.1）

マウス（雄 5 例/時点）に本薬及び MK-3415 を単独又は併用で単回静脈内投与したときの、本薬又は MK-3415 の PK パラメータは表 12 のとおりであった。本薬及び MK-3415 の C_{max} 及び AUC_{inf} は、単独投与時と併用投与時で明確な差異は認められなかった。

表 12 単回投与時の本薬又は MK-3415 の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)		例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
本薬	MK-3415				
本薬の PK パラメータ					
50	0	雄 5/時点	734	190,320	403
50	50	雄 5/時点	679	174,240	346
MK-3415 の PK パラメータ					
0	50	雄 5/時点	826	160,800	252
50	50	雄 5/時点	737	168,000	353

平均値

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.2.5）

マウス（雌雄各 3 例/時点）に本薬を単独又は MK-3415 との併用で、第 1 日目及び第 15 日目に静脈内投与したときの、本薬又は MK-3415 の PK パラメータは表 13 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 、 $AUC_{0-168\text{h}}$ 及び $AUC_{0-336\text{h}}$ は用量に比例して増加し、明確な性差は認められなかった。なお、抗ベズロトクスマブ抗体は認められなかった。

表 13 反復投与時の本薬又は MK-3415 の PK パラメータ

測定 時点	投与量 (mg/kg)		例数	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-168h} (µg·h/mL)		AUC _{0-336h} (µg·h/mL)	
	本薬	MK-3415		雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬の PK パラメータ									
1 日目	10	10	雌雄各 3/時点	143	145	10,200	10,500	17,200	17,300
	50	50	雌雄各 3/時点	1,010	729	46,700	50,900	78,300	81,500
	125	0	雌雄各 3/時点	1,700	2,140	121,000	127,000	193,000	204,000
	125	125	雌雄各 3/時点	2,430	1,970	122,000	122,000	191,000	191,000
15 日目	10	10	雌雄各 3/時点	206	186	16,200	14,300	—	—
	50	50	雌雄各 3/時点	936	767	67,800	66,100	—	—
	125	0	雌雄各 3/時点	2,610	2,540	177,000	167,000	—	—
	125	125	雌雄各 3/時点	1,950	1,970	142,000	145,000	—	—
MK-3415 の PK パラメータ									
1 日目	10	10	雌雄各 3/時点	112	109	10,800	10,800	19,800	19,800
	50	50	雌雄各 3/時点	651	820	46,900	50,800	76,700	85,700
	125	125	雌雄各 3/時点	2,200	1,730	107,000	109,000	173,000	175,000
15 日目	10	10	雌雄各 3/時点	130	163	15,200	14,100	—	—
	50	50	雌雄各 3/時点	987	677	64,400	61,700	—	—
	125	125	雌雄各 3/時点	2,430	2,220	110,000	130,000	—	—

平均値

— : 未検討

4.2 分布 (CTD 4.2.2.3.2)

C.difficile 接種又は非接種ハムスター（雄それぞれ 4 例及び 3 例）に本薬/MK-3415（50/50 mg/kg）を単回皮下投与したときの、ヒト IgG の腸組織への分布が検討された。その結果、いずれのハムスターにおいても、ヒト IgG の腸組織への分布が確認された。また、*C.difficile* 接種群の腸管内腔のヒト IgG 濃度は、非接種群よりも高値を示した。この理由について、*C.difficile* 接種群では、*C.difficile* トキシンにより腸上皮が傷害されたことにより、本薬及び MK-3415 の腸管内腔への移行が促進されたことが考えられる、と申請者は説明している。

単層のヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、*C.difficile* トキシン存在下又は非存在下での本薬の膜透過性が検討された。側底膜側に本薬 100 µg/mL を添加し、18 時間後に頂側膜側に TcdB (0~256 ng/mL) を添加したときの頂側膜側の本薬の濃度は、TcdB の濃度依存的に上昇した。

非臨床試験において、本薬の胎盤通過性は検討されていないが、ヒトにおいて母体循環血中の IgG 抗体は、胎児性 Fc 受容体を介して胎盤を通過し、胎児に移行する旨が報告されていること (AM J Gastroenterol 2009; 104: 228-33) から、申請者は、IgG1 サブクラスの抗体である本薬についても、胎盤を通過し、胎児に移行する可能性があるとして説明している (5.3 参照)。

4.3 代謝・排泄

申請者は、本薬は抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えることから、「『バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価』について」（平成 24 年 3 月 23 日付け薬食審査発 0323 第 1 号）に基づき、本薬の代謝及び排泄に関する検討を実施しなかった旨を説明している。

また、申請者は、ヒト IgG がヒト乳汁中に排泄される旨が報告されていること (Nutrients 2011; 3: 442-74) から、本薬がヒト乳汁中に排泄される可能性は否定できないため、本剤投与時の授乳は避けるよう添付文書において注意喚起を行うと説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄について特段の問題はないと判断した。また、ヒト乳汁中移行及び授乳に関する添付文書での注意喚起についても、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の反復投与毒性試験及びその他の毒性試験（組織交差反応性試験）が実施された。なお、溶媒には0.9%塩化ナトリウム水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。マウスを用いた反復投与毒性試験（5.2.2 参照）において、本薬及びMK-3415をそれぞれ125 mg/kgの用量で静脈内投与したときの、初回投与後の忍容性は良好であったことから、本薬及びMK-3415の静脈内投与時の概略の致死量はいずれも125 mg/kg超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

本薬及びMK-3415が単独又は併用で、マウスに2週間又は21日間、間歇静脈内投与された。無毒性量は125 mg/kg/回と判断されており、本薬125 mg/kg/回を間欠静脈内投与したときの本薬の血清中曝露量（ C_{max} : 2,580 µg/mL、 AUC_{0-504h} : 370,000 µg·h/mL）は、臨床用量（10 mg/kg）を投与した際の血清中曝露量（ C_{max} : 404 µg/mL、 AUC_{inf} : 77,600 µg·h/mL²³⁾）と比較して6.4倍及び4.8倍高かった。

5.2.1 マウスを用いた2週間静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.3）

雌雄マウス（各群雌雄各15又は20例）に、本薬〔0（溶媒）、1、10及び50 mg/kg〕又は本薬/MK-3415（50/50 mg/kg）が、3日に1回、計5回静脈内投与された。死亡は認められず、一般状態、体重、心血管パラメータ、病理組織学的検査等に異常は認められなかった。

5.2.2 マウスを用いた21日間間欠静脈内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.4、4.2.3.2.5）

雌雄マウス（各群雌雄各15又は20例）に、本薬（125 mg/kg）又は本薬/MK-3415（10/10、50/50及び125/125 mg/kg）が、2週間に1回、計2回静脈内投与された。死亡は認められず、一般状態、体重、心血管パラメータ、病理組織学的検査等に異常は認められなかった。

5.3 生殖発生毒性試験

申請者は、本薬は外来性分子を標的とするモノクローナル抗体であることから、「『バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価』について」（平成24年3月23日付け薬食審査発0323第1号）に基づき、本薬の生殖発生毒性試験は実施しなかった旨を説明している。

本薬の妊婦への投与について、申請者は以下のように説明している。

- IgG抗体は胎児性Fc受容体を介して胎盤を通過することが報告されていることから（AM J Gastroenterol 2009; 104: 228-33）、本薬を妊婦に投与した場合に、本薬が胎盤を通過し、胎児に曝露

²³⁾ 平均値。外国人健康被験者（PK評価例数：10例）を対象に本薬/MK-3415（10/10 mg/kg）が60分かけて単回静脈内投与された（005試験、CTD 5.3.3.1.5）。

される可能性がある（4.2 参照）。

- CDI は激しい水様性の下痢及び脱水に伴い、生命を脅かす合併症を引き起こす可能性もあるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対し、明らかに必要と考えられる場合に限り、本薬を投与することは可能と考える。
- 以上の点について、本剤の添付文書で情報提供する。

5.4 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性試験は実施されていないが、反復投与毒性試験において投与部位に対する評価が行われ、申請者は、局所刺激性の懸念はないと判断している（5.2 参照）。

5.5 その他の毒性試験

5.5.1 ヒト及びマウスの組織交差反応性試験（CTD 4.2.3.7.7.1、4.2.3.7.7.2、4.2.3.7.7.3、4.2.3.7.7.4 及び 4.2.3.7.7.5）

本薬及び MK-3415 について、ヒト及びマウスの正常組織に対する組織交差反応性が検討された。本薬ではヒト及びマウス共に組織交差反応性は認められなかった。MK-3415 ではヒト及びマウス共に、種々の組織における一部の細胞の細胞質フィラメントに染色が認められたものの、マウスに MK-3415 を反復投与した試験において異常は認められず、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本剤の臨床使用に当たり毒性学的観点からは特段の問題はないと判断し、申請者の説明は受入れ可能と判断した。また、妊婦等への投与に関する添付文書での情報提供についても、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 分析法

6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中及び糞便中の本薬の定量は、以下のいずれかの方法により行われた。

- TcdB 組換えフラグメント 4、及び ALP 標識したヤギ抗ヒト IgG 抗体を用いた ELISA [定量下限：600 ng/mL]
- ビオチン標識したマウスモノクローナル抗ベズロトクスマブ抗体、及びルテニウム標識したマウスモノクローナル抗ベズロトクスマブ抗体を用いた電気化学発光法 [定量下限：血清 100 ng/mL、糞便 160 ng/mL]

6.1.1.2 抗ベズロトクスマブ抗体の測定法

ヒト血清中の抗ベズロトクスマブ抗体は、以下のいずれかの方法により測定された。

- ビオチン標識した本薬及び西洋ワサビペルオキシダーゼ (Horseradish peroxidase) 標識したストレプトアビジンを用いた ELISA
- ビオチン標識した本薬及びルテニウム標識した本薬を用いた電気化学発光法 [検出感度：0.189 ng/mL]。なお、抗ベズロトクスマブ抗体の測定に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は 7.5 µg/mL であった。

また、ヒト血清中の抗ベズロトクスマブ中和抗体は、TcdB 感受性 IMR-90 細胞株を用いた細胞生存率により評価された。

6.1.2 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において、原薬の製造工程の変更が行われた（2.1.4 参照）。第 I 相試験（020 試験）及び第 II 相試験（017 試験）では製法 1 製剤、第 I 相試験（005 試験及び 006 試験）では製法 2A 製剤、第 I 相試験（004 試験）及び第 III 相試験（001 試験及び 002 試験）では製法 2B 及び申請製法製剤がそれぞれ使用された。また、市販予定製剤は申請製法製剤である。

申請者は、以下の理由から、原薬及び製剤の製造工程の変更は、本薬の PK に影響を及ぼさないと考える、と説明している。

- 製法 1 から申請製法に至るまでの各製法変更時に実施した品質特性に関する同等性／同質性評価において、いずれの製法でも原薬の同等性／同質性が確認されたこと（2.1.4 参照）。
- 製法 1 製剤が使用された 020 試験、製法 2A 製剤が使用された 005 及び 006 試験並びに製法 2B 及び申請製法製剤が使用された 004 試験の結果から、それぞれの製剤間で本薬の PK に明確な差異はなかったと考えること。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康成人又は CDI 患者を対象とした臨床試験成績、PPK 解析結果等が提出された。なお、本剤の投与量は、本薬としての投与量を示す。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.1 : 006 試験＜2011 年 9 月～2012 年 4 月＞）

日本人健康被験者（PK 評価例数：13 例）を対象に、本薬/MK-3415（10/10 又は 20/20 mg/kg）を 60 分かけて単回静脈内投与したときの本薬の PK が検討された。結果は表 14 のとおりであった。

表 14 単回静脈内投与時の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)		例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	V _d (L)	CL (mL/h)
本薬	MK-3415							
10	10	6	236 (15.4)	1.0 [1.0 - 2.0]	73,285 (10.0)	530 (7.1)	7.4 (8.5)	9.7 (8.9)
20	20	7	393 (5.7)	1.0 [1.0 - 8.0]	124,011 ^{b)} (14.6)	482 ^{b)} (16.9)	7.1 ^{b)} (14.4)	10.2 ^{b)} (21.5)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]、b) 6 例

ベースライン及び治験薬投与後に抗ベズロトクスマブ抗体が検出された被験者は認められなかった（評価例数 12 例）。

6.2.1.2 第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.3 : 020 試験＜2006 年 1 月～2006 年 6 月＞）

外国人健康被験者（PK 評価例数：54 例）を対象に、本薬（0.3～20 mg/kg）又は本薬/MK-3415（それぞれ 1～20 mg/kg）を 120 分かけて単回静脈内投与したときの PK が検討された。結果は表 15 のとおりであった。

表 15 単回静脈内投与時の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)		例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
本薬	MK-3415					
0.3	—	6	6.86 (13.3)	3.0 [0.02 - 8.0]	2,570 (22.4)	579 (35.0)
1	—	6	31.7 (35.0)	1.0 [0.07 - 2.0]	9,210 (20.3)	584 (22.0)
3	—	6	66.8 (16.8)	0.5 [0 - 6.0]	23,000 (14.1)	484 (20.6)
10	—	6	223 (8.8)	0.8 [0 - 4.0]	83,600 (16.8)	631 (38.0)
20	—	6	509 (13.6)	4.0 [0.5 - 22.8]	185,000 (31.5)	495 (44.5)
1	1	6	24.3 (11.9)	1.0 [0.5 - 2.0]	9,200 (43.5)	578 (55.4)
3	10	6	83.7 (23.4)	13.0 [0.5 - 44.6]	25,700 (21.2)	515 (20.3)
10	10	6	266 (19.6)	0.5 [0 - 6.0]	83,400 (17.8)	504 (19.7)
20	20	6	495 (15.7)	2.3 [0.5 - 6.0]	153,000 (13.8)	453 (17.4)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.3 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.4 : 004 試験<2013 年 4 月~2014 年 2 月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 30 例) を対象に、本薬/MK-3415 (10/10 mg/kg) を 60 分かけて 84 日間隔で 2 回静脈内投与したときの PK が検討された。結果は表 16 のとおりであり、初回投与時と 2 回目投与時の本薬の曝露量に明確な差異は認められなかった。

表 16 2 回静脈内投与時の本薬の PK パラメータ

投与量 (mg/kg)		投与回数	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	V _d (L)	CL (mL/h)
本剤	MK-3415								
10	10	1	30	250 (14.3)	2.0 [1.0 - 4.1]	85,700 (16.8)	474 (15.42)	5.4 (17.0)	8.57 (22.4)
		2	29	262 (10.0)	2.0 [1.0 - 4.0]	92,700 (18.5)	542 (21.27)	5.2 (18.1)	7.87 (21.3)

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

ベースライン及び 2 回目投与後に抗ベズロトクスマブ抗体が検出された被験者は認められなかった (評価例数 30 例)。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : 001 試験<2011 年 11 月~2014 年 12 月>)

外国人 CDI 患者を対象に、本剤 (10 mg/kg) 又は本薬/MK-3415 (10/10 mg/kg) を 60 分かけて単回静脈内投与したときの本薬の血清中濃度が測定され、当該データを用いて PPK 解析が実施された (結果は 6.2.4 参照)。

ベースライン及び治験薬投与後に抗ベズロトクスマブ抗体が測定された 707 例 (本剤群 351 例、本薬/MK-3415 群 356 例) のうち、本薬/MK-3415 群の 5 例でベースライン時に抗ベズロトクスマブ抗体が検出されたが、中和抗体は検出されなかった。

6.2.2.2 第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.4 : 002 試験<2012 年 2 月~2015 年 5 月>)

日本人を含む CDI 患者を対象に、本剤 (10 mg/kg) 又は本薬/MK-3415 (10/10 mg/kg) を 60 分かけて単回静脈内投与したときの本薬の血清中濃度が測定され、当該データを用いて PPK 解析が実施された (結果は 6.2.4 参照)。

ベースライン時及び治験薬投与後に採取した糞便中の本薬が測定され、結果は表 17 のとおりであった。糞便中において本薬が検出された患者の割合は、本薬/MK-3415 群と比較して本剤群で低値であったが、当該理由は不明である、と申請者は説明している。また、本剤投与開始前に 3 例で糞便中から本薬が検出されたが、当該理由は不明である、と申請者は説明している。

表 17 ベースライン時又は治験薬投与後における糞便中での本薬検出例

測定日	本剤群	本薬/MK-3415 群
投与 1 日前	3/50 (6.0)	0/48
投与 1 日目	16/211 (7.6)	47/222 (21.2)
投与 4 日目	21/134 (15.7)	54/162 (33.3)
投与 11 日目	11/137 (8.0)	24/159 (15.1)
投与 29 日目	8/115 (7.0)	28/141 (19.9)

例数 (%)

ベースライン及び治験薬投与後に抗ベズロトクスマブ抗体が測定された 707 例（本剤群 359 例、本薬/MK-3415 群 348 例）のうち、本薬/MK-3415 群の 4 例で治験薬投与開始前に抗ベズロトクスマブ抗体が検出され、このうち 1 例で中和抗体が検出された。

6.2.3 内因性の検討

6.2.3.1 肝機能及び腎機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者における本剤の PK は検討されていない。申請者は、以下の点を考慮すると、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者において、本剤の用量調節の必要はないと考える旨を説明している。

- 抗体医薬品はタンパク分解経路等を介して消失すると考えることから、肝機能の低下が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- PPK 解析において、肝機能障害の程度は本薬の PK パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.4 参照）。
- 本薬は高分子化合物（分子量：約 148,000）であることから、腎排泄されないと考えること。
- PPK 解析において、本薬の CL に対する統計学的に有意な共変量として eGFR が選択されたものの、eGFR は本薬の CL に臨床的意義のある影響を及ぼさないと考えること（6.2.4 参照）。

6.2.4 PPK 解析（参考 CTD 5.3.5.3.1）

日本人を対象とした第 I 相試験（006 試験）、外国人を対象とした第 I 相試験（004 及び 005 試験）及び第 III 相試験（001 試験及び 002 試験）から得られた血清中本薬濃度データ（1,587 例、8,784 測定点）に基づき、PPK 解析（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.1.2）が実施された。本薬の PK は 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、CL、コンパートメント間クリアランス（Q）、中央コンパートメントの分布容積（Vc）及び末梢コンパートメントの分布容積（Vp）に対する共変量として体重が選択された。CL に対する統計学的に有意な共変量としてアルブミン、性別、Charlson 併存疾患指数、eGFR²⁴⁾、人種及び民族が、また Vc に対する統計学的に有意な共変量としてアルブミン、性別、民族、疾患の有無、Charlson 併存疾患指数、年齢、併用薬がそれぞれ選択された²⁵⁾。

本解析結果について、申請者は以下のように説明している。

統計学的に有意な共変量としてアルブミン、性別、人種、民族、疾患の有無、Charlson 併存疾患指数、eGFR 及び併用薬が選択されたが、本薬の曝露量と有効性との間に明確な関連は認められなかったこと、本薬の曝露量の上昇に伴う有害事象の発現率の上昇は認められなかったこと（6.2.5 参照）等を踏まえる

²⁴⁾ Modification of Diet in Renal Disease 式により算出。

²⁵⁾ CL 及び Vc の共変量として、年齢、体重、性別、人種、民族、eGFR、疾患の有無（健康被験者又は患者）、Charlson 併存疾患指数、アルブミン、肝機能障害（ベースライン時に次の a) ~d) のうち 2 つ以上該当する被験者を肝機能障害ありと分類。a) アルブミン値：3.1 g/dL 以下、b) ALT：基準値上限の 2 倍以上、c) ビリルビン値：基準値上限の 1.3 倍以上、d) Charlson 併存疾患指数において肝疾患と報告された被験者）、及び併用薬が検討された。

と、当該共変量が本薬の PK に及ぼす影響は臨床的に重要ではないと考える。

なお、CDI 患者に本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの最終モデルを用いたシミュレーションにより推定された定常状態における C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 185 $\mu\text{g/mL}$ 及び 53,000 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

6.2.5 曝露量と臨床成績との関連

6.2.5.1 曝露量と有効性

第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）における本剤群の成績に基づき、PPK モデル（6.2.4 参照）により推定された本薬の AUC_{inf} と CDI 再発率との関係が、 E_{max} モデルを用いて検討された。その結果、 AUC_{inf} と CDI 再発率に正の相関が認められた。この理由について、申請者は、以下のように説明している。

PPK 解析において、本薬の曝露量とアルブミン値に正の相関（相関係数 0.60）が示唆されている（CTD 5.3.5.3.1）。第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）の成績に基づき、アルブミン値と CDI 再発率との関係を検討した結果、本剤群とプラセボ群のいずれでも、アルブミン値が高値であるほど CDI 再発率が高い傾向が認められた。アルブミン値で補正した本薬の AUC_{inf} では、本薬 10 mg/kg 投与時の範囲内で CDI 再発率は一定であった。以上のことから、本薬の曝露量は CDI 再発率に直接的な影響を及ぼしていないと考えられた。

6.2.5.2 曝露量と安全性

第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）における本剤群の成績に基づき、PPK モデル（6.2.4 参照）により推定された本薬の C_{max} 、 $AUC_{0-84\text{day}}$ 及び AUC_{inf} と、本剤投与 4 週間までの全有害事象の発現割合及び本剤投与 12 週間までの重篤な有害事象の発現割合との関係が検討された。その結果、本薬の曝露量と本薬投与 4 週間までの全有害事象の発現割合との間に関連は認められなかった。一方、本薬の曝露量が低値であるほど、投与 12 週間までの重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。当該理由について、申請者は以下のように説明している。

重篤な有害事象の発現に影響を及ぼす共変量を検討した結果、プラセボ群において、アルブミン、全身抗菌薬（CDI 治療抗菌薬以外）又はプロトンポンプ阻害剤の使用、入院の有無、Charlson 併存疾患指数及び年齢が共変量として選択された。これらは患者の全身状態を反映する指標であると考えられ、全身状態不良の患者に重篤な有害事象が多かったと考えられた。選択された共変量のうち、アルブミン及び全身性抗菌薬の使用を考慮して本薬の AUC_{inf} と重篤な有害事象の発現割合との関係を検討した結果、本薬の曝露量の重篤な有害事象への影響は小さくなった。以上より、本薬の曝露量が低値であったことと重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたことが、直接的に関連している可能性は低いと考えられる。

6.2.6 QT/QTc 間隔に及ぼす影響（参考 CTD 5.3.5.3.5）

本薬はモノクローナル抗体であることから、thorough QT/QTc 試験は実施されていないが、第Ⅰ相試験（004、005 及び 006 試験）から得られたデータに基づき、血清中本薬濃度と、QTcP のベースラインからの変化値との関係について、線形混合効果モデルを用いた解析により検討された。その結果、血清中本薬濃度の増加に伴い QTcP が短縮することが認められ、血清中本薬濃度が 1 $\mu\text{g/mL}$ 上昇することに伴い QTcP が 0.0273 ms 短縮することが推定されたものの、臨床的に意義のある影響ではないと考える、と申請者は説明している。

また、第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）から得られた成績に基づき、血清中本薬濃度の分布と、QTcF のベースラインからの変化の関係について視覚的な検討の結果、血清中本薬濃度の上昇に伴う QTcF 間隔の変動は認められなかった、と申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK の民族差について

申請者は、本薬の PK の民族差について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）において、本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの PK パラメータは表 18 のとおりであり、本薬の PK パラメータは、日本人と外国人で同程度であった。以上より、日本人と外国人との間で明確な民族差は認められていないと考える。

表 18 日本人及び外国人患者における本薬の PK パラメータ

	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	V _d (L)
日本人	27	169 (34.2)	52,000 (30.5) ^{a)}	18.2 (26.0) ^{a)}	0.248 (28.6) ^{a)}	6.52 (22.9) ^{a)}
外国人	734	162 (72.7)	58,200 (45.1) ^{b)}	19.1 (34.1) ^{b)}	0.294 (47.7) ^{b)}	8.10 (40.0) ^{b)}

幾何平均 (CV%)

a) 24 例、b) 604 例

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 抗ベズロトクスマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

申請者は、抗ベズロトクスマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗ベズロトクスマブ抗体の発現状況は、第Ⅰ相試験（004 及び 006 試験）、並びに第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）において検討された。なお、抗ベズロトクスマブ抗体の測定に影響を及ぼすと考えられる本薬濃度（6.1.1.2 参照）を示した検体を有する患者については、不確定例として取り扱われた。

第Ⅰ相試験において、抗ベズロトクスマブ抗体は検出されなかった。

第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）において、ベースライン又は治験薬投与後に検体が採取された患者（1,563 例）のうち、評価可能例²⁶⁾は 1,414 例（不確定例 392 例含む）であった。このうち、治験薬投与前に 9 例で抗ベズロトクスマブ抗体が検出され、1 例で中和抗体が検出されたが、治験薬投与後に抗ベズロトクスマブ抗体検出例は認められなかった。第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）において、本薬の投与経験を有する被験者は除外基準に設定されており、治験薬投与前に抗ベズロトクスマブ抗体が検出された理由は不明であった。

第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）の成績に基づき、PPK モデル（6.2.4 参照）により推定された本薬 10 mg/kg 単回投与時の AUC_{inf}（平均値）は、ベースライン時に抗ベズロトクスマブ抗体が検出された患者（48,857 µg·h/mL）とベースライン時及び治験薬投与後に抗ベズロトクスマブ抗体が検出されなかった患者（54,097 µg·h/mL）で明確な差異はなく、ベースライン時の抗ベズロトクスマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響は認められなかった。なお、ベースライン時に抗ベズロトクスマブ抗体が検出された患者（いずれも本薬/MK-3415 群）における CDI 再発率は、33.3%（3/9 例）であった。中和抗体が検出された 1 例では CDI 再発は認められなかった。安全性については、5/9 例で有害事象が認められたが、これらの被験者で認められた有害事象は、全集団で認められた事象と類似しており、特徴的な事象は認められなかった。

²⁶⁾ 治験薬投与後に検体が採取された患者

機構は、以下のように考える。

本剤又は本薬/MK-3415 投与後に抗ベズロトクスマブ抗体発現例が認められておらず、現時点で、抗ベズロトクスマブ抗体が本薬の PK に及ぼす影響は不明である。製造販売後には、公表文献等から抗ベズロトクスマブ抗体が本剤の PK、有効性及び安全性に及ぼす影響について情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に提供する必要がある。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する試験として、CDI 患者を対象とした第Ⅲ相試験 2 試験（001 試験及び 002 試験）、第Ⅱ相試験 1 試験（017 試験）等²⁷⁾の成績が提出された。有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概要は表 19 のとおりである。

表 19 主な臨床試験の概要

相	試験番号	対象	主な目的	用法・用量	例数
Ⅱ	017 試験 (参考資料)	CDI 患者 (外国人)	有効性 安全性 薬物動態	本薬/MK-3415 10/10 mg/kg 又はプラセボを 2 時間かけて単回静脈内投与	本薬/MK-3415 : 101 例 プラセボ : 99 例
Ⅲ	001 試験 (評価資料)	CDI 患者 (外国人)	有効性 安全性 薬物動態	本剤 10 mg/kg、MK-3415 10 mg/kg、本薬/MK-3415 10/10 mg/kg 又はプラセボを 1 時間かけて単回静脈内投与	本剤 : 386 例 本薬/MK-3415 : 383 例 MK-3415 : 232 例 プラセボ : 395 例
Ⅲ	002 試験 (評価資料)	CDI 患者 (日本人及び外国人)	有効性 安全性 薬物動態	本剤 10 mg/kg、本薬/MK-3415 10/10 mg/kg 又はプラセボを 1 時間かけて単回静脈内投与	本剤 : 395 例 本薬/MK-3415 : 390 例 プラセボ : 378 例

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.2 : 017 試験<2006 年 7 月～2008 年 6 月>）

18 歳以上の CDI 患者 [目標例数 200 例 (各群 100 例)] を対象に、抗菌薬による CDI 治療施行下で、CDI の再発抑制を目的として本薬/MK-3415 を投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国及びカナダの 30 施設で実施された。本試験における主な選択基準は以下のとおりであった。

- 中等度から重度の下痢又は大腸炎を認め、組入れ前 14 日以内に採取された便検体で *C. difficile* トキシン検査で陽性の患者
- CDI に対する治療薬として、MNZ (経口又は静注) 又は VCM (経口) が投与されている患者

用法・用量は、非臨床薬理試験成績等に基づき、本薬/MK-3415 10/10 mg/kg 又はプラセボを、それぞれ約 120 分かけて単回静脈内投与することと設定された。また、いずれの投与群でも CDI に対する治療薬として、MNZ (経口又は静注) 又は VCM (経口) を 10～14 日間 (治験薬投与前の期間含む) 投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 200 例 (本薬/MK-3415 群 101 例及びプラセボ群 99 例) が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性の主要評価項目は、CDI が回復し、抗菌薬による CDI 治療終了後、治験薬投与後 12 週間までに便検体で *C. difficile* トキシン検査陽性となり、CDI を再発症した被験者の割合と設定された。本薬/MK-

²⁷⁾ MK-3415 の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅱ相試験 (018 試験 : 外国人 CDI 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験) の成績も提出されているが、当該試験は実施中に、非臨床試験 (3.1.2.5 参照) において、CDI に対し本薬/MK-3415 が MK-3415 より高い有効性を有する可能性が示唆されたことから、組入れ完了前に試験中止とされた。

3415 群 6.9% (7/101 例) 及びプラセボ群 25.3% (25/99 例) であり、本薬/MK-3415 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた (p=0.0004、Fisher の正確検定)。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) の発現割合は、本薬/MK-3415 群 97.0% (98/101 例) 及びプラセボ群 97.0% (96/99 例) であり、副作用²⁸⁾ (臨床検査値異常変動を含む) の発現割合は、本薬/MK-3415 群 14.9% (15/101 例) 及びプラセボ群 18.2% (18/99 例) であった。いずれかの群で発現割合が 10%以上であった有害事象及び副作用は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本薬/MK-3415 群 (101 例)	プラセボ群 (99 例)	本薬/MK-3415 群 (101 例)	プラセボ群 (99 例)
全体	98 (97.0)	96 (97.0)	15 (14.9)	18 (18.2)
腹痛	51 (50.5)	45 (45.6)	1 (1.0)	1 (1.0)
下痢	40 (39.6)	55 (55.6)	1 (1.0)	2 (2.0)
悪心	37 (36.6)	42 (42.4)	1 (1.0)	2 (2.0)
疲労	26 (25.7)	22 (22.2)	1 (1.0)	2 (2.0)
頭痛	23 (22.8)	29 (29.3)	5 (5.0)	9 (9.1)
食欲減退	20 (19.8)	42 (42.4)	1 (1.0)	0
白血球増加症	15 (14.9)	18 (18.2)	0	0
嘔吐	14 (13.9)	11 (11.1)	1 (1.0)	0
血便排泄	13 (12.9)	10 (10.1)	0	0
浮動性めまい	12 (11.9)	16 (16.1)	1 (1.0)	0
発熱	9 (8.9)	18 (18.2)	1 (1.0)	0
低カリウム血症	9 (8.9)	13 (13.1)	0	0
尿路感染	8 (7.9)	16 (16.1)	0	0
関節痛	5 (5.0)	10 (10.1)	1 (1.0)	2 (2.0)
不眠症	3 (3.0)	10 (10.1)	1 (1.0)	0

例数 (%)

死亡は、本薬/MK-3415 群 7/101 例 [尿路性敗血症、ブドウ球菌性肺炎、呼吸不全、敗血症性ショック、呼吸窮迫、塞栓症、突然死、心肺停止、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、慢性閉塞性肺疾患、うっ血性心不全各 1 例 (重複含む)] 及びプラセボ群 8/99 例 [敗血症 3 例、心肺停止 2 例、敗血症性ショック、クロストリジウム・ディフィシレ²⁹⁾ 大腸炎、消化管出血、大葉性肺炎、低血圧及び呼吸不全各 1 例 (重複含む)] に認められ、このうち、本薬/MK-3415 群の 2 例 (ブドウ球菌性肺炎及び塞栓症各 1 例) は治験薬との因果関係ありと判定された。

重篤な有害事象は、本薬/MK-3415 群 18/101 例、プラセボ群 28/99 例で認められた。このうち本薬/MK-3415 群 3 例 (ブドウ球菌性肺炎、血小板減少症、塞栓症各 1 例) 及びプラセボ群 4 例 [急性腎不全、肺塞栓症、白血球増加症、発熱、敗血症、頭痛、頻脈、心房細動、低血圧各 1 例 (重複含む)] は治験薬との因果関係ありと判定され、転帰は本薬/MK-3415 群の 2 例 (ブドウ球菌性肺炎及び塞栓症各 1 例) は死亡、他は回復であった。

中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.3 : 001 試験<2011 年 11 月~2014 年 12 月>)

18 歳以上の CDI 患者 [目標例数 1,600 例 (各群 400 例)] を対象に、抗菌薬による CDI 治療施行下で、CDI の再発抑制を目的として本薬/MK-3415、本剤又は MK-3415 を投与したときの有効性及び安全

²⁸⁾ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象

²⁹⁾ MedDRA の基本語に基づき、有害事象又は副作用においては「クロストリジウム・ディフィシレ」と表記。

性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、米国、イタリア、カナダ等の 19 カ国 184 施設で実施された。本試験における主な選択基準は以下のとおりであった。

- 下痢（24 時間以内に 3 回以上の軟便）を認め、かつ治験薬投与前 7 日以内に採取された便検体で *C. difficile* トキシン検査で陽性の患者
- CDI に対する治療薬として、MNZ（経口又は静注）、VCM（経口）又は fidaxomicin（本邦未承認）が投与されている（又は治験薬投与前までに投与開始予定である）患者

用法・用量は、本剤 10 mg/kg、MK-3415 10 mg/kg、本薬/MK-3415 10/10 mg/kg、又はプラセボを、それぞれ約 60 分かけて単回静脈内投与することと設定された。また、いずれの投与群でも CDI に対する治療薬として、MNZ（経口又は静注）、VCM（経口）又は fidaxomicin を、10～14 日間（治験薬投与前の期間含む）投与することと設定された。

本試験では目標例数（1,600 例）の約 40%の被験者が集積された時点で中間解析を実施することが計画された。以下に定義される治験薬投与後 12 週までの CDI 再発率について、本薬/MK-3415 群と本剤群との対比較、本薬/MK-3415 群と MK-3415 群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた場合（有意水準はそれぞれ片側 0.0001）、本剤群又は MK-3415 群のいずれか及び両群を削除することが可能とされた（アダプティブデザイン）³⁰⁾。

CDI 再発率：初回 CDI が Clinical Cure^{*}に至った後、新たな下痢（24 時間以内に 3 回以上の軟便）が認められ、かつ便検体で *C. difficile* トキシン検査陽性となった被験者の割合

[※初回 CDI に対する抗菌薬による治療期間が 14 日間以下であり、かつ抗菌薬による CDI 治療終了直後の 2 日間連続して下痢がない(24 時間当たりの軟便回数が 2 回以下)]

無作為化された 1,452 例（本剤群 403 例、本薬/MK-3415 群 403 例、MK-3415 群 242 例及びプラセボ群 404 例）のうち、治験薬が投与された 1,412 例（本剤群 390 例、本薬/MK-3415 群 387 例、MK-3415 群 235 例及びプラセボ群 400 例）が安全性解析対象集団であった。このうち、16 例（組入れ基準からの逸脱 2 例及び単施設の有効性評価における GCP 逸脱 14 例）を除く 1,396 例（本剤群 386 例、本薬/MK-3415 群 383 例、MK-3415 群 232 例及びプラセボ群 395 例）が FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与後 12 週までの CDI 再発率とされ、結果は表 21 のとおりであった。本剤群又は本薬/MK-3415 群とプラセボ群との対比較において、いずれも統計学的に有意な差が認められた。また、本薬/MK-3415 群と本剤群との群間差 [95%信頼区間] は -1.4 [-6.7, 3.9] であり、統計学的に有意な差は認められなかった (p=0.2997、Miettinen and Nurminen 法)。

表 21 治験薬投与後 12 週までの CDI 再発率 (FAS)

	本剤群 (386 例)	本薬/MK-3415 群 (383 例)	MK-3415 群 (232 例)	プラセボ群 (395 例)
CDI 再発率	17.4% (67/386 例)	15.9% (61/383 例)	25.9% (60/232 例)	27.6% (109/395 例)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] a)	-10.1 [-15.9, -4.3] %	-11.6 [-17.4, -5.9] %	-1.7 [-8.6, 5.5] %	
片側 p 値 a, b)	0.0003	<0.0001	—	

a) CDI 治療のための抗菌薬 (MNZ/VCM/fidaxomicin) 及び入院状態 (入院/外来) を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出 (Stat Med 1985; 4: 213-26)。

b) 本剤群とプラセボ群との対比較及び本薬/MK-3415 群とプラセボ群との対比較における仮説検定の有意水準はそれぞれ片側 0.0125 と設定された。

³⁰⁾ 632 例（目標例数の 39.5%）集積した時点で中間解析が実施され、MK-3415 群と本薬/MK-3415 群との対比較において統計学的に有意な差は認められなかったものの、CDI 再発率について、MK-3415 群 25.3% (40/158 例)、プラセボ群 29.8% (48/161 例) であり、MK-3415 の有効性が期待されず、死亡及び重篤な有害事象が多く認められたことから、独立データモニタリング委員会は MK-3415 群の組入れの中止を勧告し、治験依頼者は MK-3415 群の登録を中止した。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本剤群 65.4%（255/390 例）、本薬/MK-3415 群 59.7%（231/387 例）、MK-3415 群 67.2%（158/235 例）及びプラセボ群 62.0%（248/400 例）であり、副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本剤群 8.2%（32/390 例）、本薬/MK-3415 群 6.2%（24/387 例）、MK-3415 群 7.2%（17/235 例）及びプラセボ群 5.0%（20/400 例）であった³¹⁾。いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有害事象及び副作用は表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの群で発現割合が 3%以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象				副作用			
	本剤群 (390 例)	本薬/MK-3415 群 (387 例)	MK-3415 群 (235 例)	プラセボ群 (400 例)	本剤群 (390 例)	本薬/MK-3415 群 (387 例)	MK-3415 群 (235 例)	プラセボ群 (400 例)
全体	255 (65.4)	231 (59.7)	158 (67.2)	248 (62.0)	32 (8.2)	24 (6.2)	17 (7.2)	20 (5.0)
悪心	29 (7.4)	30 (7.8)	28 (11.9)	26 (6.5)	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (0.9)	2 (0.5)
下痢	26 (6.7)	9 (2.3)	5 (2.1)	20 (5.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
発熱	22 (5.6)	12 (3.1)	11 (4.7)	11 (2.8)	2 (0.5)	0	1 (0.4)	0
腹痛	21 (5.4)	19 (4.9)	15 (6.4)	19 (4.8)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
嘔吐	21 (5.4)	15 (3.6)	10 (4.3)	13 (3.3)	3 (0.8)	0	2 (0.9)	2 (0.5)
頭痛	20 (5.1)	20 (5.2)	14 (6.0)	13 (3.3)	3 (0.8)	4 (1.0)	5 (2.1)	1 (0.3)
尿路感染	14 (3.6)	14 (3.6)	13 (5.5)	19 (4.8)	0	0	0	0
末梢性浮腫	9 (2.3)	12 (3.1)	9 (3.8)	9 (2.3)	0	1 (0.3)	0	0
浮動性めまい	8 (2.1)	9 (2.3)	7 (3.0)	14 (3.5)	4 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.3)	3 (0.8)
疲労	6 (1.5)	12 (3.1)	11 (4.7)	5 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
敗血症	6 (1.5)	1 (0.3)	7 (3.0)	6 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
クロストリジウム・ ディフィシル感染	7 (1.8)	15 (3.9)	20 (8.5)	25 (6.3)	0	0	0	0
偶発的過量投与	1 (0.3)	2 (0.5)	7 (3.0)	0	0	0	0	0

例数 (%)

死亡は本剤群 17/390 例、本薬/MK-3415 群 12/387 例、MK-3415 群 14/235 例及びプラセボ群 12/400 例に認められ、その内訳は表 23 のとおりであった。本剤群の 1 例（脳出血及び敗血症）及び本薬/MK-3415 群の 1 例（敗血症及び低血糖）については治験薬との因果関係ありと判定された。

表 23 死亡に至った有害事象の内訳

	死亡に至った有害事象
本剤群 (390 例)	17 例 [慢性腎不全、呼吸不全及び敗血症性ショック各 2 例、敗血症、心停止、心肺停止、心肺不全、肝腎症候群、肺炎、悪性黒色腫、脊椎転移、脳出血、脳血管発作、くも膜下出血、発熱性好中球減少症及び慢性閉塞性肺疾患各 1 例（重複含む）]
本薬/MK-3415 群 (387 例)	12 例 [敗血症、呼吸不全、敗血症性ショック、発熱性好中球減少症、心筋梗塞、腸管拡張症、死亡、多臓器不全、低血糖症、遠隔転移を伴う結腸癌、脳梗塞、慢性呼吸不全、肺水腫及び呼吸停止各 1 例（重複含む）]
MK-3415 群 (235 例)	14 例 [敗血症 5 例、呼吸不全 2 例、心不全、成長障害、死亡、全身性炎症反応症候群、クロストリジウム・ディフィシル性敗血症、尿路感染、肺炎、膵癌、脳血管発作、急性腎不全及び誤嚥性肺炎各 1 例（重複含む）]
プラセボ群 (400 例)	12 例 [肺炎 3 例、心不全及び敗血症各 2 例、敗血症性ショック、心停止、心肺不全、突然死、脱水、結腸腺癌、急性腎不全及び胸水各 1 例（重複含む）]

重篤な有害事象は、本剤群 84/390 例、本薬/MK-3415 群 57/387 例、MK-3415 群 65/235 例及びプラセボ群 80/400 例に認められ、その内訳は表 24 のとおりであった。本剤群 4 例 [下痢、心室性頻脈性不整脈、血尿、敗血症及び脳出血各 1 例（重複含む）]、本薬/MK-3415 群 2 例 [胃腸炎、低血糖症、呼吸停止及び敗血症各 1 例（重複含む）]、MK-3415 群 3 例（脳症、頻脈及び失神寸前の状態各 1 例）、プラセボ群 1 例（扁平上皮癌）については治験薬との因果関係ありと判定され、これらの転帰は本剤群 1 例（敗血症及び脳出血）及び本薬/MK-3415 群 1 例（低血糖、呼吸停止及び敗血症）が死亡、MK-3415 群 2 例（脳症及び頻脈各 1 例）が未回復であり、他は回復であった。

³¹⁾ プラセボ群は、治験薬が誤投与された被験者（無作為化後、本剤群 2 例及び本薬/MK-3415 群 1 例にプラセボが投与された）を含む。

表 24 重篤な有害事象の内訳

	重篤な有害事象
本剤群 (390 例)	84 例 (下痢 7 例、敗血症及び肺炎各 4 例、クロストリジウム・ディフィシル感染 3 例、心不全、急性腎不全及び尿路感染各 2 例等)
本薬/MK-3415 群 (387 例)	57 例 (クロストリジウム・ディフィシル感染 12 例、下痢 4 例、尿路感染 3 例、脱水 2 例等)
MK-3415 群 (235 例)	65 例 (クロストリジウム・ディフィシル感染 15 例、敗血症 6 例、肺炎、心不全及び急性腎不全各 3 例、下痢 2 例及び尿路感染各 2 例等)
プラセボ群 (400 例)	80 例 (クロストリジウム・ディフィシル感染 18 例、肺炎 7 例、敗血症 6 例、下痢、脱水及び急性腎不全各 4 例、心不全 3 例、尿路感染 2 例等)

中止に至った有害事象は、本剤群 1 例 (悪心、浮動性めまい及び心室性頻脈性不整脈) 及び MK-3415 群 1 例 (失神寸前の状態) に認められ、転帰はいずれも回復であった。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.4, 5.3.5.4.1 : 002 試験<2012 年 2 月~2015 年 5 月>)

日本人を含む 18 歳以上の CDI 患者 [目標例数 1,200 例 (各群 400 例)] を対象に、抗菌薬による CDI 治療施行下で、CDI の再発抑制を目的として本薬/MK-3415 又は本剤を投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、韓国等の 17 カ国 200 施設で実施された。本試験における主な選択基準は 001 試験と同様に設定された (7.2.1 参照)。

用法・用量は、本剤 10 mg/kg、本薬/MK-3415 10/10mg/kg、又はプラセボを、それぞれ約 60 分かけて単回静脈内投与することと設定された。また、いずれの投与群でも CDI に対する治療薬として、MNZ (経口又は静注)、VCM (経口) 又は fidaxomicin を、10~14 日間 (治験薬投与前の期間含む) 投与することと設定された。

無作為化された 1,203 例 (本剤群 407 例、本薬/MK-3415 群 397 例及びプラセボ群 399 例) のうち、1,168 例 (本剤群 396 例、本薬/MK-3415 群 391 例及びプラセボ群 381 例) に治験薬が投与された。このうち、治験薬が誤投与された 1 例³²⁾ を除く 1,167 例 (本剤群 396 例、本薬/MK-3415 群 390 例及びプラセボ群 381 例) が安全性解析対象集団であった。治験薬が投与された被験者のうち 5 例 (C. difficile トキシン便検査が陰性 2 例、及び治験薬投与開始前に計画書で規定された CDI 治療の抗菌薬治療が未実施 3 例) を除く 1,163 例 (本剤群 395 例、本薬/MK-3415 群 390 例及びプラセボ群 378 例) が FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団のうち日本人被験者はそれぞれ 94 例 (本剤群 29 例、本薬/MK-3415 群 39 例及びプラセボ群 26 例) 及び 93 例 (本剤群 28 例、本薬/MK-3415 群 39 例及びプラセボ群 26 例) であった。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与後 12 週までの CDI 再発率 (定義は 7.2.1 参照) とされ、結果は表 25 のとおりであり、本剤群、本薬/MK-3415 群とプラセボ群との対比較において、いずれも統計学的に有意な差が認められた。

³²⁾ 本薬/MK-3415 群の被験者に、MK-3415 が投与された。

表 25 治験薬投与後 12 週までの CDI 再発率 (FAS)

	本剤群 (395 例)	本薬/MK-3415 群 (390 例)	プラセボ群 (378 例)
CDI 再発率	15.7% (62/395 例)	14.9% (58/390 例)	25.7 (97/378 例)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] a)	-9.9 [-15.5, -4.3] %	-10.7 [-16.4, -5.1] %	
片側 p 値 a, b)	0.0003	<0.0001	

a) CDI 治療のための抗菌薬 (MNZ/VCM/ fidaxomicin) 及び入院状態 (入院/外来) を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出 (Stat Med 1985; 4: 213-26)。

b) 有意水準は片側 0.025 と設定され、本薬/MK-3415 とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた場合に本剤群とプラセボ群との対比較を実施することが計画された。

日本人部分集団における治験薬投与後 12 週までの CDI 再発率は、本剤群 21.4% (6/28 例)、本薬/MK-3415 群 28.2% (11/39 例)、プラセボ群 46.2% (12/26 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) の発現割合は、本剤群 58.1% (230/396 例)、本薬/MK-3415 群 57.4% (224/390 例) 及びプラセボ群 60.4% (230/381 例) であり、副作用 (臨床検査値異常変動を含む) の発現割合は、本剤群 6.8% (27/396 例)、本薬/MK-3415 群 6.7% (26/390 例) 及びプラセボ群 6.8% (26/381 例) であった。いずれかの群で発現割合が 3%以上であった有害事象は表 26 のとおりであった。

表 26 いずれかの群で発現割合が 3%以上の有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象			副作用		
	本剤群 (396 例)	本薬/MK-3415 群 (390 例)	プラセボ群 (381 例)	本剤群 (396 例)	本薬/MK-3415 群 (390 例)	プラセボ群 (381 例)
全体	230 (58.1)	224 (57.4)	230 (60.4)	27 (6.8)	26 (6.7)	26 (6.8)
悪心	23 (5.8)	17 (4.4)	13 (3.4)	5 (1.3)	3 (0.8)	2 (0.5)
下痢	21 (5.3)	19 (4.9)	25 (6.6)	0	0	1 (0.3)
尿路感染	18 (4.5)	10 (2.6)	16 (4.2)	0	0	0
クロストリジウム・ディ フィシル感染	16 (4.0)	12 (3.1)	23 (6.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
頭痛	15 (3.8)	13 (3.3)	11 (2.9)	3 (0.8)	0	3 (0.8)
発熱	14 (3.5)	19 (4.9)	16 (4.2)	2 (0.5)	3 (0.8)	1 (0.3)
腹痛	13 (3.3)	13 (3.3)	15 (3.9)	0	1 (0.3)	1 (0.3)
浮動性めまい	12 (3.0)	17 (4.4)	9 (2.4)	2 (0.5)	2 (0.5)	3 (0.8)
疲労	12 (3.0)	9 (2.3)	7 (1.8)	4 (1.0)	4 (1.0)	4 (1.0)
嘔吐	10 (2.5)	10 (2.6)	8 (2.1)	2 (0.5)	1 (0.3)	0
敗血症	4 (1.0)	2 (0.5)	13 (3.4)	0	0	0

例数 (%)

死亡は本剤群 15/396 例、本薬/MK-3415 群 16/390 例及びプラセボ群 20/381 例に認められ、その内訳は表 27 のとおりであった。本薬/MK-3415 群の 1 例 (小腸閉塞及び敗血症) は治験薬との因果関係ありと判定された。

表 27 死亡に至った有害事象の内訳

	死亡に至った有害事象
本剤群 (396 例)	15 例 [心不全、心停止及び誤嚥性肺炎各 2 例、溶血性貧血、うっ血性心不全、多臓器不全、大腸炎、心内膜炎、肺炎、腺癌、肺腺癌、前立腺癌、慢性腎臓病、呼吸停止、呼吸窮迫、呼吸不全及び循環虚脱各 1 例 (重複含む)]
本薬/MK-3415 群 (390 例)	16 例 [心不全及び急性心不全各 2 例、敗血症、うっ血性心不全、大腸出血、小腸閉塞、糖尿病性足感染、肺炎、敗血症性ショック、遠隔転移を伴う骨癌、肺腺癌、脳出血、老年認知症、急性肺水腫、肺障害、誤嚥性肺炎及び呼吸不全各 1 例 (重複含む)]
プラセボ群 (381 例)	20 例 [敗血症及び敗血症性ショック各 3 例、心停止、心障害、心肺停止、心筋梗塞、冠動脈硬化症、無力症、死亡、クロストリジウム・ディフィシル感染、髄芽腫、遠隔転移を伴う扁平上皮癌、骨髄性白血病、遠隔転移を伴う腎癌、扁平上皮癌、小脳出血、肺障害及び呼吸不全各 1 例 (重複含む)]

重篤な有害事象は、本剤群 18.2% (72/396 例)、本薬/MK-3415 群 16.9% (66/390 例) 及びプラセボ群 22.8% (87/381 例) に認められ、その内訳は表 28 のとおりであった。本薬/MK-3415 群の 3 例 (肺出血、小腸閉塞及び脳梗塞各 1 例) 及びプラセボ群の 1 例 (肺塞栓) は治験薬との因果関係ありと判定され、

これらの転帰は本薬/MK-3415 群 1 例（小腸閉塞）が死亡、本薬/MK-3415 群の 1 例（脳梗塞）が後遺症あり、他は回復であった。

表 28 重篤な有害事象の内訳

	重篤な有害事象
本剤群 (396 例)	72 例（クロストリジウム・ディフィシル感染 13 例、尿路感染 6 例、下痢 4 例、うっ血性心不全、腹痛、胃腸出血及び呼吸不全各 3 例、敗血症、心不全及び肺炎各 2 例等）
本薬/MK-3415 群 (390 例)	66 例（クロストリジウム・ディフィシル感染 8 例、肺炎 4 例、心不全 3 例、敗血症、うっ血性心不全、下痢、敗血症性ショック及び呼吸不全各 2 例等）
プラセボ群 (381 例)	87 例（クロストリジウム・ディフィシル感染 21 例、敗血症 9 例、下痢及び敗血症性ショック各 4 例、肺炎 3 例、呼吸不全 2 例等）

中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人部分集団において、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本剤群 93.1%（27/29 例）、本薬/MK-3415 群 61.5%（24/39 例）及びプラセボ群 76.9%（20/26 例）であり、副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本剤群 20.7%（6/29 例）、本薬/MK-3415 群 12.8%（5/39 例）及びプラセボ群 23.1%（6/26 例）であった。本剤群又は本薬/MK-3415 群のいずれかで 2 例以上に認められた有害事象は表 29 のとおりであった。

表 29 本剤群又は本薬/MK-3415 群のいずれかで 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（日本人部分集団）

事象名	有害事象			副作用		
	本剤群 (29 例)	本薬/MK-3415 群 (39 例)	プラセボ群 (26 例)	本剤群 (29 例)	本薬/MK-3415 群 (39 例)	プラセボ群 (26 例)
全体	27 (91.3)	24 (61.5)	20 (76.9)	6 (20.7)	5 (12.8)	6 (23.1)
発熱	4 (13.8)	5 (12.8)	5 (19.2)	1 (3.4)	0	1 (3.8)
悪心	3 (10.3)	3 (7.7)	2 (7.7)	1 (3.4)	2 (5.1)	1 (3.8)
下痢	2 (6.9)	3 (7.7)	4 (15.4)	0	0	0
誤嚥性肺炎	2 (6.9)	3 (7.7)	0	0	0	0
尿路感染	2 (6.9)	1 (2.6)	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (6.9)	1 (2.6)	0	1 (3.4)	1 (2.6)	0
発疹	2 (6.9)	1 (2.6)	3 (11.5)	0	0	0
紅斑	2 (6.9)	0	0	0	0	0
AST 増加	2 (6.9)	0	1 (3.8)	2 (6.9)	0	1 (3.8)
低血糖症	1 (3.4)	3 (7.7)	0	0	0	0
不眠症	1 (3.4)	2 (5.1)	1 (3.8)	0	0	0
肺炎	0	4 (10.3)	2 (7.7)	0	0	0
嘔吐	0	2 (5.1)	1 (3.8)	0	1 (2.6)	0
消化不良	0	2 (5.1)	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	2 (5.1)	1 (3.8)	0	0	0
そう痒症	0	2 (5.1)	0	0	0	0

例数 (%)

死亡は本剤群 3 例 [誤嚥性肺炎 2 例、心不全、うっ血性心不全、慢性腎臓病、心内膜炎、溶血性貧血各 1 例（重複含む）]、本薬/MK-3415 群 3 例 [誤嚥性肺炎、脳出血、心不全及び肺炎各 1 例（重複含む）] に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 6 例 [誤嚥性肺炎 2 例、溶血性貧血、心不全、うっ血性心不全、心内膜炎、胃出血、胆管炎、感染性脊椎炎、尿路感染及び慢性腎臓病各 1 例（重複含む）]、本薬/MK-3415 群 9 例 [肺炎及び誤嚥性肺炎各 2 例、心不全、出血性腸憩室、敗血症、クロストリジウム・ディフィシル感染、脳出血及び脳梗塞各 1 例（重複含む）] 及びプラセボ群 6 例（クロストリジウム・ディフィシル感染 2 例、廃用症候群、急性腎盂腎炎、大腿骨骨折及び上気道の炎症各 1 例）に認められた。本薬/MK-3415 群の 1 例（脳梗塞）は治験薬との因果関係ありと判定され、転帰は後遺症ありであった。

中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

本申請において、抗菌薬による治療施行中の CDI 患者を対象として実施された国際共同第Ⅲ相試験の成績を含む臨床試験成績に基づき臨床データパッケージが構築されている。

申請者は、CDI を取り巻く医療環境や本剤投与時の PK の国内外の異同が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響、並びに国際共同第Ⅲ相試験の成績を含む臨床試験成績に基づき日本人 CDI 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することについて、以下のように説明している。

① 国内外における CDI を取り巻く医療環境

国内外の診療ガイドラインにおいて CDI の治療薬として使用が推奨される抗菌薬を表 30 に示す。欧州の診療ガイドラインにおいては、本邦未承認の fidaxomicin が記載されており、1 回目の CDI 再発例に対しては、VCM（経口剤）と同様に fidaxomicin が第一選択薬として推奨されている点が国内と異なることが確認された。その他の点については、国内外の診療ガイドラインで使用が推奨されている抗菌薬は概ね同様であった。

表 30 国内外の診療ガイドラインにおける CDI 治療で使用が推奨される抗菌薬

出典	概要
日本	
JAID/JSC 感染症治療ガイドライン (2015) - 腸管感染症 - (日化療会誌 2016; 64: 31-65)	<p><中等症まで（初発）の場合></p> <ul style="list-style-type: none"> • MNZ 1 回 250 mg を 1 日 4 回又は 1 回 500 mg を 1 日 3 回、10~14 日間経口投与 • MNZ 1 回 500 mg を 1 日 3 回、10~14 日間点滴静注 • VCM 1 回 125 mg を 1 日 4 回、10~14 日間経口投与 <p><中等症まで（初回の再発）の場合></p> <ul style="list-style-type: none"> • 初発時と同様 <p><重症又は 2 回目以降の再発の場合></p> <ul style="list-style-type: none"> • VCM 1 回 125~500 mg を 1 日 4 回経口投与 • ショックを認める場合や中毒性巨大結腸症を伴うような重症例では VCM と MNZ の併用が考慮される場合もあるが、VCM 単独群と比較して明らかな有用性は報告されていない。2 回目以降の再発例では VCM のテーパリング療法も報告されている。
海外	
米国：Clinical practice guidelines for <i>Clostridium difficile</i> infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA) (Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 431-55)	<p><軽症又は中等症（初発）の場合></p> <ul style="list-style-type: none"> • MNZ 1 回 500 mg を 1 日 3 回、10~14 日間経口投与 <p><重症（初発）の場合></p> <ul style="list-style-type: none"> • VCM 1 回 125 mg を 1 日 4 回、10~14 日間経口投与 <p><重症かつ難治性（初発）の場合></p> <ul style="list-style-type: none"> • VCM 1 回 500 mg を 1 日 4 回経口又は経鼻胃管により投与、及び MNZ 1 回 500 mg を 1 日 3 回点滴静注 <p><初回の再発の場合></p> <ul style="list-style-type: none"> • 初発時と同様 <p><2 回目以降の再発の場合></p> <ul style="list-style-type: none"> • VCM のテーパリング療法又はパルス療法
欧州：European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for <i>Clostridium difficile</i> infection (Clin Microbiol Infect 2014; 20 Sppl 2: 1-26)	<p><非重症例の場合></p> <ul style="list-style-type: none"> • MNZ 1 回 500 mg を 1 日 3 回、10 日間経口投与 • VCM 1 回 125 mg を 1 日 4 回、10 日間経口投与 • Fidaxomicin 1 回 200 mg を 1 日 2 回、10 日間経口投与 • （経口投与不可の場合）MNZ 1 回 500 mg を 1 日 3 回、10 日間点滴静注 <p><重症の場合></p> <ul style="list-style-type: none"> • VCM 1 回 125 mg を 1 日 4 回、10 日間経口投与（VCM 1 回 500 mg を 1 日 4 回、10 日間投与への増量も検討する） • Fidaxomicin 1 回 200 mg を 1 日 2 回、10 日間経口投与 • （経口投与不可の場合）MNZ 1 回 500 mg を 1 日 3 回点滴静注及び VCM 1 回 500 mg を 1 日 4 回経腸投与を 10 日間 <p><初回の再発の場合></p> <ul style="list-style-type: none"> • VCM 1 回 125 mg を 1 日 4 回、10 日間経口投与 • Fidaxomicin 1 回 200 mg を 1 日 2 回、10 日間経口投与 • MNZ 1 回 500 mg を 1 日 3 回、10 日間経口投与 <p><2 回目以降の再発の場合></p> <ul style="list-style-type: none"> • VCM のテーパリング療法又はパルス療法 • Fidaxomicin 1 回 200 mg を 1 日 2 回、10 日間経口投与 • VCM 1 回 125 mg を 1 日 4 回、10 日間経口投与

なお、第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）における fidaxomicin の使用は限定的（いずれも 3.6%）であり、多くが MNZ（経口剤、45.6%及び 47.2%）又は VCM（経口剤、47.8%及び 47.4%）であった。また、001 試験及び 002 試験の各投与群における CDI 再発率に対する抗菌薬の影響は認められなかった（表 31）。以上より、本剤の有効性評価に対する抗菌薬の影響が認められる可能性は低いと考える。

表 31 CDI 治療のために使用された経口抗菌薬別の CDI 再発率（001 試験及び 002 試験の併合解析）

抗菌薬	本剤群 (781 例)	本薬/MK-3415 群 (773 例)	プラセボ群 (773 例)
MNZ	14.8 (56/379)	14.2 (54/380)	22.7 (85/374)
VCM	18.0 (67/372)	16.5 (61/369)	30.6 (114/373)
fidaxomicin	20.0 (6/30)	16.7 (4/24)	26.9 (7/26)

% (例数)

② 国内外の *C. difficile* のリボタイプの分布

C. difficile のリボタイプの分布は国内外で異なることが報告されている (J Med Microbiol 2015; 64: 1226-36)。また、第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）において臨床分離された *C. difficile* において、外国人被験者では最も多く分離されたリボタイプ 027 は日本人被験者では分離されず、日本人被験者で主に分離されたリボタイプのうち 002 は外国人被験者でも比較的多く認められたが、052、018 及び 369 は、外国人被験者では限定的であった (3.R 参照)。以上のとおり、国内外の *C. difficile* リボタイプの分布には違いが認められ、さらに非臨床試験成績においては、リボタイプ 027 由来の *C. difficile* トキシンに対する本薬の阻害活性は他のリボタイプよりも低いことが確認されている。しかしながら、各リボタイプ由来の *C. difficile* トキシンに対する本薬の阻害活性は確認されており、また、CDI モデル動物を用いた *in vivo* 試験において本薬の CDI 発症抑制効果が確認されたことから、本剤の有効性評価に対する国内外のリボタイプの分布の差異の影響が認められる可能性は低いと考える (3.R 参照)。

③ PK の国内外差について

日本人及び外国人 CDI 患者に対して本剤 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの本薬の PK に明確な民族差は認められず、PK の観点から、本剤の有効性及び安全性の評価に対する影響が認められる可能性は低いと考える (6.R.1 参照)。

以上より、国内外で CDI 治療に用いられる抗菌薬は一部違いが認められ、*C. difficile* のリボタイプの分布についても国内外で違いが認められるものの、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、国際共同第Ⅲ相試験の成績を含む臨床試験成績に基づき、日本人 CDI 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

①国内外で CDI 治療に用いられる抗菌薬に一部違いが認められるものの、第一選択として推奨されている抗菌薬は概ね同様であること、②国内外で *C. difficile* のリボタイプの分布に違いが認められるものの、非臨床試験成績を踏まえるといずれのリボタイプに対しても一定の有効性は期待できると考えられること、③本剤投与時の PK に民族差は認められていないことから、これらが本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の説明は受入れ可能であり、国際共同第Ⅲ相試験を含む臨床試験成績に基づき、日本人 CDI 患者における本剤の有効性及び安全性について評価することは可能と判断した。なお、本剤の有効性及び安全性については 7.R.2 及び 7.R.3 で議論する。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、CDI の再発抑制における本剤の有効性は期待できると判断した。

ただし、日本人 CDI 患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後には、CDI 再発に関連するリスク因子と考えられる背景情報等も含めて情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場へ提供する必要があると考える。また、リボタイプ別の本剤の有効性について、公表文献を含め、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場へ提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.2.1 第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）の試験デザインについて

申請者は、第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）の試験デザインを設定した経緯及び根拠について、以下のように説明している。

① 評価項目について

CDI の再発は、一般的に抗菌薬による CDI 治療完了後 2 カ月以内に認められるとされている（*Gastroenterology* 2006; 130: 1311-6）。海外第Ⅱ相試験（017 試験）においては、「CDI が回復し、抗菌薬による CDI 治療終了後、治験薬投与後 12 週間までに便検体で *C. difficile* トキシン検査陽性となり、CDI を再発症した被験者の割合」を主要評価項目として設定し、治験薬投与後 12 週までの CDI 再発抑制効果を検討することを目的として実施し、本薬/MK-3415 の CDI 再発抑制効果が示唆された（7.1.1 参照）。海外第Ⅱ相試験（017 試験）の結果を踏まえ、第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）における主要評価項目を治験薬投与後 12 週までの CDI 再発率（定義は以下のとおり）と設定した。また、有効性について、より詳細に検討するため、Global Cure 率及び Clinical Cure 率についても検討した。

CDI 再発率 : 初回 CDI が Clinical Cure^{*}に至った後、新たな下痢（24 時間以内に 3 回以上の軟便）を認め、かつ便検体で *C. difficile* トキシン検査陽性となった被験者の割合

Global Cure 率 : 初回 CDI が Clinical Cure に至った後、CDI 再発を認めなかった被験者の割合

Clinical Cure 率 : 初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者の割合

[※初回 CDI に対する抗菌薬による治療期間が 14 日間以下であり、かつ抗菌薬による治療終了直後の 2 日間連続して下痢がない（24 時間当たりの軟便回数が 2 回以下）]

② 投与群の設定について

非臨床試験において、MK-3415 の単独投与と比べ、本薬と MK-3415 を併用投与した方が、高い CDI 再発抑制効果を示す可能性が示唆されたこと（3.1.2.5 参照）、及び海外第Ⅱ相試験（017 試験）において、本薬/MK-3415 の CDI 再発抑制効果が示されたこと（7.1.1 参照）から、第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）では、本薬/MK-3415 のプラセボに対する優越性を検証することを目的とした試験を計画した。しかしながら、試験計画時に米国食品医薬品局から、本薬及び MK-3415 のそれぞれがヒトにおける CDI 再発抑制に寄与するとの根拠データが不足していると指摘されたことを踏まえ、001 試験では本薬/MK-3415 群とプラセボ群に加え、本剤群と MK-3415 群を設定した。一方、非臨床試験成績及び海外第Ⅱ相試験（018 試験）において、MK-3415 単独では CDI の再発抑制に対する有効性が期待できないと考えら

れたこと³³⁾、並びに *C. difficile* の病原性に TcdB が重要な役割を果たしていることが報告されていること (Nature 2009; 458: 1176-9) から、002 試験では MK-3415 群を設定しないこととし、本剤群、本薬/MK-3415 群及びプラセボ群を設定した。

機構は、第Ⅲ相試験 (001 試験及び 002 試験) の試験デザインを設定した経緯及び根拠について確認した。001 試験、002 試験等の成績から本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2.2 CDI 患者における有効性について

7.R.2.2.1 第Ⅲ相試験 (001 試験及び 002 試験) における有効性について

申請者は、CDI の再発抑制に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

① 全体集団

第Ⅲ相試験 (001 試験及び 002 試験) における CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率 (定義は 7.R.2.1 参照) は表 32 のとおりであった。いずれの試験でも、CDI 再発率について、本剤群及び本薬/MK-3415 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意に低く、本剤群と本薬/MK-3415 群の CDI 再発率は同程度であった。Global Cure 率についても、本剤群及び本薬/MK-3415 群はプラセボ群と比較して高かった。

表 32 第Ⅲ相試験 (001 試験及び 002 試験) における CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率 (FAS)

	001 試験			002 試験		
	本剤群 (386 例)	本薬/MK-3415 群 (383 例)	プラセボ群 (395 例)	本剤群 (395 例)	本薬/MK-3415 群 (390 例)	プラセボ群 (378 例)
CDI 再発率	17.4 (67/386)	15.9 (61/383)	27.6 (109/395)	15.7 (62/395)	14.9 (58/390)	25.7 (97/378)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-10.1 [-15.9, -4.3]	-11.6 [-17.4, -5.9]	/	-9.9 [-15.5, -4.3]	-10.7 [-16.4, -5.1]	/
Global Cure 率	60.1 (232/386)	58.7 (225/383)	55.2 (218/395)	66.8 (264/395)	57.4 (224/390)	52.1 (197/378)
Clinical Cure 率	77.5 (299/386)	74.7 (286/383)	82.8 (327/395)	82.5 (326/395)	72.3 (282/390)	77.8 (294/378)

% (例数)

a) CDI 治療のための抗菌薬 (MNZ/VCM/fidaxomicin) 及び入院状態 (入院/外来) を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出 (Stat Med 1985; 4: 213-26)。

Clinical Cure 率 (表 32) について、本剤群とプラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は、002 試験で 4.8% [-0.9, 10.4]、001 試験で -5.3% [-10.9, 0.3] であり、試験間で異なる傾向が認められた。CDI 再発は、Clinical Cure 達成後に評価される項目であることから、試験間で認められた Clinical Cure 率の違いが CDI 再発率に対する影響について検討した。001 試験及び 002 試験における、Clinical Cure を達成した被験者における CDI 再発率は以下のとおりであり、本剤群及び本薬/MK-3415 群とプラセボ群との群間差はほぼ同様であった。

³³⁾ 外国人 CDI 患者を対象とし、MK-3415 10 mg/kg 単回投与時の有効性及び安全性の検討を目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (CTD 5.3.5.1.2)。本試験実施中に、非臨床試験において、CDI に対し本薬/MK-3415 が MK-3415 より高い有効性を有する可能性が示唆されたこと (3.1.2.5 参照) から、試験中止となった。なお、本試験における、MK-3415 及びプラセボの安全性に大きな差異は認められず、いずれも概ね良好であったと説明されている (MK-3415 群: 29 例、プラセボ群: 17 例)。また、本試験における治験薬投与後 56 日目までの CDI 再発率は、MK-3415 群 17.2% (5/29 例) 及びプラセボ群 17.7% (3/17 例) であった。

表 33 第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）における Clinical Cure に至った被験者における CDI 再発率

	001 試験			002 試験		
	本剤群 (299 例)	本薬/MK-3415 群 (286 例)	プラセボ群 (327 例)	本剤群 (326 例)	本薬/MK-3415 群 (282 例)	プラセボ群 (294 例)
CDI 再発率	22.4 (67/299)	21.3 (61/286)	33.3 (109/327)	19.0 (62/326)	20.6 (58/282)	33.0 (97/294)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-10.8 [-17.7, -3.8]	-11.7 [-18.6, -4.7]		-13.7 [-20.4, -6.9]	-11.9 [-19.0, -4.7]	

% (例数)

a) CDI 治療のための抗菌薬 (MNZ/VCM/fidaxomicin) 及び入院状態 (入院/外来) を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出 (Stat Med 1985; 4: 213-26)。

次に、これらの試験において、Clinical Cure 率に影響を及ぼす可能性のある背景因子³⁴⁾ を共変量とした単量及び多変量ロジスティック回帰モデルを用いて、各被験者における Clinical Cure の達成確率 (予測値) を算出し、その予測値を利用して調整した CDI 再発率を算出した。結果は表 34 のとおりであり、主要解析の結果 (表 32) と同様であった。

表 34 Clinical Cure の達成確率を層別因子として調整した CDI 再発率の解析 (FAS)

	001 試験 ^{a)}			002 試験		
	本剤群 (377 例)	本薬/MK-3415 群 (377 例)	プラセボ群 (385 例)	本剤群 (395 例)	本薬/MK-3415 群 (390 例)	プラセボ群 (378 例)
CDI 再発率	17.5 (66/377)	16.2 (61/377)	27.3 (105/385)	15.7 (62/395)	14.9 (58/390)	25.7 (97/378)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	-9.0 [-14.9, -3.1]	-10.9 [-16.7, -5.0]		-9.9 [-15.6, -4.2]	-10.4 [-16.1, -4.7]	

% (例数)

a) 本剤群 9 例、本薬/MK-3415 群 6 例及びプラセボ群 10 例では傾向スコアが得られなかった。

b) Clinical Cure の達成確率 [001 試験: 低 (0.481 以上 0.74 未満) / 中 (0.74 以上 0.82 未満) / 高 (0.82 以上 0.847 以下)、002 試験: 低 (0.402 以上 0.74 未満) / 中 (0.74 以上 0.83 未満) / 高 (0.83 以上 0.900 以下)] を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出 (Stat Med 1985; 4: 213-26)。

また、第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）においては CDI 再発を一定の基準で評価するとともに、Clinical Cure について定義する必要があると考え、CDI 治療に対する抗菌薬の投与期間（14 日間）及び追跡期間（抗菌薬による治療終了直後の 2 日間）を事前に規定した。001 試験及び 002 試験における CDI 治療薬の投与期間が 14 日間を超えた被験者はそれぞれ 36.4% (508/1,396 例) 及び 34.6% (402/1,163 例) であり、事前に設定した規定に従うと、CDI 治療に対する抗菌薬の投与期間が 14 日間を超えると、臨床所見に関わらず Clinical Cure に至らないと判定される等、実臨床とは乖離した厳格な定義であることが示唆された。そこで、事後解析として、より日常診療に則した条件として、CDI 治療に対する抗菌薬の投与期間を規定せず、下痢の評価期間を延長し、以下の新たな Clinical Cure に係る定義を設定し、検討した。

- 試験計画における Clinical Cure の定義：
初回 CDI に対する抗菌薬による治療期間が 14 日間以下であり、かつ抗菌薬による治療終了直後の 2 日間連続して下痢がない（24 時間当たりの軟便回数が 2 回以下）
- 新たな Clinical Cure の定義：
抗菌薬治療終了後の任意の 2 日間連続して下痢がない（24 時間当たりの軟便回数が 2 回以下）場合

³⁴⁾ 年齢（65 歳未満/65 歳以上）、性別（男性/女性）、体重（70 kg 以下/75 kg 超）、地域（北米/その他）、入院状態（入院/外来）、初回 CDI 治療に対する抗菌薬（MNZ/VCM/fidaxomicin）、過去 6 カ月以内 CDI の既往（有/無）、027 株（有/無）、流行株（有/無）、臨床的に重症（Zar スコア 2 以上）の CDI（有/無）、免疫不全状態（有/無）、肝機能障害（有/無）、腎機能障害（血清クレアチニン 1.5 mg/dl 以上）（有/無）、Charlson 合併症指数（3 未満/3 以上）、アルブミン値（35 mg/L 以下/35 mg/L 超）、内因性抗 TcdB 抗体（1:1000 以下/1:5000/1:25000 以上）、内因性抗 TcdA 抗体（1:1000 以下/1:5000/1:25000 以上）、治療実施計画書で規定した CDI のリスク因子の数（無/有）

新たな Clinical Cure の定義において、「任意の 2 日間連続して下痢がない」ことの評価期間を治験薬投与 3、4 又は 6 週後としたときの Clinical Cure 率は表 35 のとおりであり、投与群間の差異は小さくなった。また、新たに定義した Clinical Cure の下での CDI 再発率は表 35 のとおりであり、プラセボ群との群間差は主要解析の結果（表 32）と同様の傾向であった。

表 35 新たな Clinical Cure の定義による CDI 再発率及び Clinical Cure 率 (FAS)

下痢の評価期間	001 試験			002 試験		
	本剤群 (386 例)	本薬/MK-3415 群 (383 例)	プラセボ群 (395 例)	本剤群 (395 例)	本薬/MK-3415 群 (390 例)	プラセボ群 (378 例)
Clinical Cure 率						
治験薬投与 3 週後	91.5 (353/386)	90.1 (345/383)	91.4 (361/395)	92.9 (367/395)	88.5 (345/390)	89.9 (340/378)
治験薬投与 4 週後	94.3 (364/386)	92.4 (354/383)	93.7 (370/395)	94.2 (372/395)	91.8 (358/390)	92.3 (349/378)
治験薬投与 6 週後	95.9 (370/386)	94.0 (360/383)	94.9 (375/395)	95.2 (376/395)	92.8 (362/390)	93.4 (353/378)
CDI 再発率						
治験薬投与 3 週後	20.2 (78/386)	20.4 (78/383)	30.9 (122/395)	20.3 (80/395)	17.7 (69/390)	30.4 (115/378)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-10.6 [-16.6, -4.5]	-10.4 [-16.5, -4.3]	/	-10.0 [-16.0, -4.0]	-12.7 [-18.6, -6.7]	/
治験薬投与 4 週後	20.7 (80/386)	20.6 (79/383)	31.1 (123/395)	20.5 (81/395)	18.2 (71/390)	31.2 (118/378)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-10.3 [-16.4, -4.2]	-10.4 [-16.5, -4.3]	/	-10.5 [-16.6, -4.5]	-12.9 [-19.0, -6.9]	/
治験薬投与 6 週後	21.0 (81/386)	20.9 (80/383)	31.1 (123/395)	20.8 (82/395)	18.5 (72/390 例)	31.2 (118/378)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-10.0 [-16.1, -3.9]	-10.2 [-16.3, -4.0]	/	-10.3 [-16.3, -4.2]	-12.7 [-18.7, -6.6]	/

% (例数)

a) CDI 治療のための抗菌薬 (MNZ/VCM/ fidaxomicin) 及び入院状態 (入院/外来) を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出 (Stat Med 1985; 4: 213-26)。

また、Clinical Cure に至らなかった被験者及び治験薬投与後 12 週間までの死亡例については CDI 再発の有無に係るデータは欠測であり、Clinical Cure に至らないこと及び死亡は CDI の再発に対する競合イベントと考えられる。そこで競合イベントを考慮した評価として、CDI 再発例、Clinical Cure に至らなかった被験者及び死亡例を不成功例とし、その割合を算出した (表 36)。その結果、不成功率はプラセボ群よりも本剤群及び本薬/MK-3415 群で低い傾向が認められた。

表 36 不成功率の解析 (FAS)

001 試験			002 試験		
本剤群 (386 例)	本薬/MK-3415 群 (383 例)	プラセボ群 (395 例)	本剤群 (395 例)	本薬/MK-3415 群 (390 例)	プラセボ群 (378 例)
43.5 (168/386)	43.9 (168/383)	48.1 (190/395)	36.7 (145/395)	45.4 (177/390)	51.3 (194/378)

% (例数)

第Ⅲ相試験 (001 試験及び 002 試験) の結果及び以上の解析の結果から、CDI 患者における本剤の CDI の再発抑制効果は示されたと考える。

一方、本薬/MK-3415 については、001 試験及び 002 試験で CDI 再発率についてプラセボに対する優越性は検証されたものの、本剤群と本薬/MK-3415 群の CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率は同程度であり、本剤に MK-3415 を併用する有用性が示されなかった。このため、本申請では本剤のみを承認申請した。

なお、本剤は CDI の再発抑制を目的とした位置付けの薬剤であり、第Ⅲ相試験 (001 試験及び 002 試験) における Clinical Cure 率は、本剤群とプラセボ群で明確な差異は認められなかったことから、CDI に対する本剤の治療効果は期待できないと考える。

② 日本人部分集団

国際共同第Ⅲ相試験（002 試験）の日本人部分集団における有効性は表 37 のとおりであり、本剤群及び本薬/MK-3415 群の CDI 再発率はプラセボ群と比較して低く、日本人 CDI 患者に対しても本剤の有効性は期待できると考える。

なお、日本人部分集団における CDI 再発率は、いずれの投与群でも全体集団における CDI 再発率（表 32 参照）と比較して高い傾向が認められた。高齢者は再発に対するリスク因子であり、全体集団（001 試験及び 002 試験併合）のプラセボ群では、65 歳以上の集団における CDI 再発率 [31.4% (127/405 例)] は、65 歳未満の集団 [21.5% (79/368 例)] と比較して高く（7.R.2.2.3 参照）、日本人部分集団 [65 歳以上の被験者の割合 91.4% (85/93 例)、平均年齢 76.5 歳] で、全体集団 [それぞれ 53.1% (1,236/2,327 例)、63.2 歳] よりも高齢者の割合が高いことがその要因と考えられた。

表 37 日本人部分集団における有効性（002 試験）

	本剤群 (28 例)	本薬/MK-3415 群 (39 例)	プラセボ群 (26 例)
CDI 再発率	21.4 (6/28)	28.2 (11/39)	46.2 (12/26)
Global Cure 率	64.3 (18/28)	56.4 (22/39)	38.5 (10/26)
Clinical Cure 率	85.7 (24/28)	84.6 (33/39)	84.6 (22/26)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）において、治験薬投与後 12 週までの CDI 再発率について、プラセボに対する本剤の優越性が検証され、追加解析の結果等を踏まえると CDI 再発に対する Clinical Cure の影響は小さく、日本人 CDI 患者に対する本剤の CDI 再発抑制効果は、全体集団の結果及び以下の点から期待できると判断した。

- CDI 治療に対して推奨されている抗菌薬の種類及び *C. difficile* のリボタイプの分布の国内外差が本剤の有効性の評価に影響を及ぼす可能性は低く、また、本剤投与時の PK に明確な国内外差は認められていないこと（7.R.1 参照）
- 002 試験の日本人部分集団で本剤群の CDI 再発率はプラセボ群よりも低いことが確認されたことただし、日本人 CDI 患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、日本人 CDI 患者における本剤の有効性について製造販売後に情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に提供する必要がある。

7.R.2.2.2 *C. difficile* リボタイプ別の有効性について

申請者は、*C. difficile* リボタイプ別の本剤の有効性について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験併合）において、ベースライン時の培養結果が陽性であった被験者から分離された *C. difficile* (1,453 株) のうち、最も多かったリボタイプは 027 であり約 18% の被験者から分離された。その他、014、001、106、002、020 が多く分離された。

最も多かったリボタイプ 027 は、CDI 再発、CDI 重症化、死亡率の増加等（N Eng J Med 2015; 372: 825-34、Clin Infect Dis 2014; 58: 1394-400 等）との関連が報告されている。また、リボタイプ 078 及び 244 の *C. difficile* 感染例でも CDI 重症化や死亡率の増加との関連が報告されており（Clin Infect Dis 2013; 56: 1589-600、Clin Infect Dis 2014; 58: 1723-30 等）、これらのリボタイプ（027、078 及び 244）は一般に強毒株とされている。第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験併合）における、主なりボタイプ別の CDI 再発

率は表 38 のとおりであり、本剤群、プラセボ群で各 1 例であったリボタイプ 224 を除きいずれのリボタイプにおいても、本剤群の CDI 再発率はプラセボ群よりも低く、本剤の有効性は期待できると考えた。

表 38 ベースライン時の *C. difficile* リボタイプ別の CDI 再発率 (001 試験及び 002 試験併合)

リボタイプ	本剤群 (490 例)	プラセボ群 (486 例)
027 ^{a)}	23.6 (21/89)	34.0 (34/100)
014	23.3 (7/30)	24.1 (7/29)
001	13.9 (5/36)	25.0 (5/20)
106	25.0 (4/16)	50.0 (15/30)
002	22.7 (5/22)	33.3 (10/30)
020	11.8 (2/17)	16.7 (4/24)
078 ^{a)}	8.3 (1/12)	21.4 (3/14)
224 ^{a)}	0/1	0/1
上記以外 ^{b)}	15.7 (42/267)	28.6 (68/238)

% (例数)

a) 強毒株、b) リボタイプ未同定であった 6 例を含む

また、日本人被験者から分離された *C. difficile* のリボタイプは、主に 052、018、002 及び 369 であり、これらのリボタイプ別の CDI 再発率は表 39 のとおりであった。例数は少ないものの、日本人部分集団における本剤の有効性は全体集団と概ね同様であった。

表 39 日本人部分集団における主要なリボタイプ別の CDI 再発率

リボタイプ	全体集団 (001 試験及び 002 試験併合)		日本人部分集団 (002 試験)	
	本剤群 (490 例)	プラセボ群 (486 例)	本剤群 (14 例)	プラセボ群 (14 例)
052	0/2	50.0 (2/4)	0/1	50.0 (2/4)
018	18.8 (3/16)	40.0 (6/15)	50.0 (1/2)	100 (2/2)
002	22.7 (5/22)	33.3 (10/30)	33.3 (1/3)	50.0 (1/2)
369	33.3 (1/3)	—	33.3 (1/3)	—

% (例数)

—: 該当被験者なし

機構は、以下のように考える。

各リボタイプの評価例数が少ないため、結果解釈には留意が必要であるものの、リボタイプ別の有効性について、現時点で本剤の有効性を否定する結果は得られていないと判断した。

ただし、現時点でリボタイプ別の有効性についての情報は限定的であることから、製造販売後にはリボタイプ別の有効性について、公表文献を含め情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に提供する必要がある。

7.R.2.2.3 CDI 再発リスクが高い可能性がある CDI 患者における有効性について

申請者は、CDI 再発リスクが高い可能性がある CDI 患者における本剤の有効性について、以下のよう

に説明している。
CDI 再発リスクが高い患者について、国内外の診療ガイドライン等（日本化学療法学会雑誌 2016; 64: 31-65、Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 431-55 等）では明確に定義されていないが、欧州の診療ガイドライン（Clin Microbiol Infect 2014; 20 Suppl 2: 1-26）では CDI 再発が高リスクの予測マーカーとして、①年齢が 65 歳超、②抗菌剤の継続的使用、③合併症が重症であること又は腎不全を有すること、④ CDI の既往歴、⑤プロトンポンプ阻害剤の使用、⑥初回 CDI が重症であることが挙げられている。

第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）では、欧州の診療ガイドラインの他、文献報告（N Engl J Med 2015; 372: 825-34、J Hosp Infect 2013; 84: 235-41 等）を参考に、「①65 歳以上、②過去 6 カ月以内に 1 回

以上の CDI 既往歴あり、③免疫不全状態、④重症 CDI³⁵⁾、⑤強毒株（リボタイプ 027、078 又は 244）への感染、⑥リボタイプ 027³⁶⁾ への感染」を CDI 再発に対するリスク因子と捉まえ、これらの因子を 1 つ以上有する集団を CDI 再発リスクが高い集団と定義した。第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）において、これらのリスク因子の有無別の CDI 再発率は表 40 のとおりであり、リスク因子を有する集団における CDI 再発率の本剤群とプラセボ群との群間差は、リスク因子を有さない集団に比べて大きかった。また、リスク因子別の CDI 再発率（001 試験及び 002 試験併合）は表 41 のとおりであり、いずれの集団においても本剤群における CDI 再発率はプラセボ群と比較して低かった。以上より、CDI 再発に関連するリスク因子を有すると考えられる CDI 患者に対して本剤の有効性は期待できると考える。

表 40 CDI 再発に関連するリスク因子の有無別の CDI 再発率（001 試験及び 002 試験）

	001 試験				002 試験			
	リスク因子あり		リスク因子なし		リスク因子あり		リスク因子なし	
	本剤群 (288 例)	プラセボ群 (295 例)	本剤群 (98 例)	プラセボ群 (100 例)	本剤群 (304 例)	プラセボ群 (288 例)	本剤群 (91 例)	プラセボ群 (90 例)
CDI 再発率	18.4 (53/288)	30.5 (90/295)	14.3 (14/98)	19.0 (19/100)	15.5 (47/304)	29.2 (84/288)	16.5 (15/91)	14.4 (13/90)
プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] a)	-12.1 [-19.0, -5.2]	/	-4.7 [-15.3, 5.8]	/	-13.7 [-20.4, -7.1]	/	2.0 [-8.8, 12.9]	/

% (例数)

a) CDI 治療のための抗菌薬 (MNZ/VCM/fidaxomicin) 及び入院状態 (入院/外来) を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出 (Stat Med 1985; 4: 213-26)

表 41 CDI 再発に関連するリスク因子別の CDI 再発率（001 試験及び 002 試験併合）

リスク因子	本剤群	プラセボ群
年齢		
65 歳以上	15.4 (60/390)	31.4 (127/405)
65 歳未満	17.6 (69/391)	21.5 (79/368)
過去 6 カ月間の CDI 既往歴		
あり	25.0 (54/216)	41.1 (90/219)
なし	13.5 (75/556)	20.9 (114/545)
免疫不全状態		
あり	14.6 (26/178)	27.5 (42/153)
なし	17.1 (103/603)	26.5 (164/620)
CDI 重症度		
重症	10.7 (13/122)	22.4 (28/125)
非重症	17.5 (110/629)	27.6 (169/613)
強毒株（リボタイプ 027、078 又は 244）への感染		
あり	21.6 (22/102)	32.2 (37/115)
なし	16.7 (64/384)	29.5 (109/369)
リボタイプ 027 への感染		
あり	23.6 (21/89)	34.0 (34/100)
なし	16.4 (65/397)	29.2 (112/384)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

001 試験及び 002 試験において定義された CDI 再発に対するリスク因子を有する集団に対する本剤の有効性は期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。一方、001 試験及び 002 試験において定義された CDI 再発に対するリスク因子を有さない集団において、評価例数が少なく結果解釈に留意が必要であるものの、本剤群とプラセボ群との群間差が小さく、本剤の有用性は限定的なものである可能性がある。ベネフィットリスクの観点からは、本剤は CDI 再発リスクの高い患者が主な投与対象になると想定されることから、001 試験及び 002 試験において定義された CDI 再発に対するリスク因子について医療現場に情報提供する必要がある。また、日本人 CDI 患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後には、CDI 再発に対するリスク因子と考えられる患者背景も含めて情報収集し、CDI

³⁵⁾ Zar の判定法による重症度分類 [年齢 60 歳超、体温 38.3℃超、血清アルブミン値 2.5 mg/dL 未満及び 48 時間以内の末梢血白血球数 15,000 cells/mm³ 超 (各 1 点)、偽膜性大腸炎の内視鏡所見及び集中治療室での治療 (各 2 点) の合計点が 2 点以上を重症と定義] (Clin Infect Dis 2007; 45: 302-7)。

³⁶⁾ リボタイプ 027 は他の強毒株と比較して毒性が強く、抗菌薬に耐性を示すことが報告されている (Clin Microbiol Infect 2006; 12 Suppl 6: 2-18)。また、CDI 再発、CDI の重症化及び死亡率の増加等に関連していることが報告されている (PLoS ONE 2012; 7: e30258、Clin Infect Dis 2015; 61: 233-41 等)。

再発に対するリスク因子と本剤の有効性との関係より、患者選択等の適正使用に資する新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に提供する必要がある。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、CDI 患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、以下の検討結果より、日本人 CDI 患者に対する本剤の投与経験は限られていること、うっ血性心不全の既往を有する患者への投与及び過敏症反応の発現については注意が必要と考えることから、製造販売後にはこれらの情報について収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

① 全体集団

第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）における治験薬投与後 4 週間までの安全性の概要は表 42 のとおりであった。

表 42 第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験併合）における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	本剤群（786 例）	プラセボ群（781 例）
全有害事象	485（61.7）	478（61.2）
副作用 ^{a)}	59（7.5）	46（5.9）
死亡	32（4.1）	32（4.1）
重篤な有害事象	156（19.8）	167（21.4）
中止に至った有害事象 例数（%）	1（0.1）	0

a) 治験薬との因果関係ありと判定された有害事象

主な死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック（本剤群 2 例及びプラセボ群 4 例、以下同順）、心停止（3 例及び 2 例）、呼吸不全（3 例及び 1 例）、肺炎（2 例及び 3 例）、心不全（2 例及び 2 例）、敗血症（1 例及び 5 例）であった。全ての死亡例のうち本剤群 1 例（敗血症及び脳出血）は治験薬との因果関係ありと判定された。

主な重篤な有害事象は、クロストリジウム・ディフィシレ感染（本剤群 16 例及びプラセボ群 39 例、以下同順）、尿路感染（8 例及び 2 例）、敗血症（6 例及び 15 例）、肺炎（6 例及び 10 例）、呼吸不全（5 例及び 4 例）、心不全（4 例及び 3 例）及び敗血症性ショック（2 例及び 5 例）であった。重篤な有害事象のうち、本剤群 4 例〔心室性頻脈性不整脈、下痢、敗血症、脳出血及び血尿各 1 例（重複含む）〕、プラセボ群 2 例（扁平上皮癌及び肺塞栓症各 1 例）は治験薬との因果関係ありと判定され、転帰は本剤群 1 例（敗血症及び脳出血）が死亡、その他は回復であった。

中止に至った有害事象は本剤群 1 例（心室性頻脈性不整脈）に認められ、治験薬との因果関係ありと判定されたが、転帰は回復であった。

なお、本薬/MK-3415 群（777 例）では、死亡は 28 例、重篤な有害事象は 123 例認められ、このうち死亡 2 例〔敗血症、低血糖、呼吸停止及び小腸閉塞各 1 例（重複含む）〕、重篤な有害事象 5 例〔小腸閉塞、胃腸炎、敗血症、低血糖症、脳梗塞、肺出血及び呼吸停止各 1 例（重複含む）〕は治験薬との因果関係ありと判定された。

第Ⅲ相試験における安全性の概要及び認められた有害事象の発現状況について、本剤群とプラセボ群で顕著な違いは認められず、CDI患者における本剤の安全性に特段の懸念は認められなかった。

② 日本人部分集団

国際共同第Ⅲ相試験（002 試験）の日本人部分集団における有害事象の発現割合は本剤群 93.1%（27/29 例）、プラセボ群 76.9%（20/26 例）、副作用の発現割合は本剤群 20.7%（6/29 例）、プラセボ群 23.1%（6/26 例）であった。

死亡は本剤群 3 例〔誤嚥性肺炎 2 例、心不全、うっ血性心不全、慢性腎臓病、心内膜炎、溶血性貧血各 1 例（重複含む）〕に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定された。プラセボ群では死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 6 例〔誤嚥性肺炎 2 例、溶血性貧血、心不全、うっ血性心不全、心内膜炎、胃出血、胆管炎、感染性脊椎炎、尿路感染及び慢性腎臓病各 1 例（重複含む）〕、プラセボ群 6 例（クロストリジウム・ディフィシル感染 2 例、廃用症候群、急性腎盂腎炎、大腿骨骨折及び上気道の炎症各 1 例）に認められた。治験薬との因果関係はいずれも否定された。

中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人集団における有害事象の発現割合は、全体集団（表 42）よりも高かったが、認められた有害事象の発現状況や重篤性は、日本人集団と全体集団とで概ね類似していたことから、日本人 CDI 患者における本剤の安全性に特段の懸念は認められないと考えた。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）等の結果から、本剤の安全性は許容可能であると判断した。また、日本人部分集団において、特徴的な有害事象は認められず、現時点で日本人 CDI 患者における本剤の安全性に特段の懸念は認められていないことを確認した。

ただし、日本人 CDI 患者に対する本剤の投与経験は限られていることから、本剤の安全性について、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。

特定の集団における安全性及び過敏症反応については、以下の項に記載する。

7.R.3.2 特定の集団における安全性について

申請者は、特定の集団における安全性について、以下のように説明している。

以下に提示したとおり、第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）の併合解析における、①高齢者、②重症 CDI 患者、③肝機能障害又は④腎機能障害を有する被験者における安全性について、これらに該当しない被験者集団より有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、各集団において本剤群とプラセボ群における有害事象の発現状況に大きな差異は認められず、これらの集団に特徴的な有害事象も認められなかったことから、原疾患や合併症による影響が考えられる。また、⑤うっ血性心不全の既往を有する被験者では、本剤群でプラセボ群よりも死亡等の発現割合が高かったが、合併症や既往歴である心疾患の悪化によるものが疑われ、本剤との明確な因果関係は示されていない。

以上より、これらの集団における本剤の安全性について、特段の懸念はないと考える。

① 高齢者

65 歳以上及び 65 歳未満の被験者の安全性の概要は表 43 のとおりであった。死亡や重篤な有害事象の発現割合は、65 歳未満の被験者集団と比較して 65 歳以上の被験者集団で高かったが、いずれの被験者

集団においても本剤群とプラセボ群で発現状況に大きな差異は認められなかった。また、75歳以上と75歳未満の被験者集団で比較した場合も同様の傾向であった。

表 43 65歳以上又は65歳未満の被験者における安全性の概要 (001試験及び002試験の併合解析)

	65歳以上		65歳未満	
	本剤群 (394例)	プラセボ群 (409例)	本剤群 (392例)	プラセボ群 (372例)
全有害事象	248 (62.9)	257 (62.8)	237 (60.5)	221 (59.4)
副作用 ^{a)}	31 (7.9)	23 (5.6)	28 (7.1)	23 (6.2)
死亡	28 (7.1)	24 (5.9)	4 (1.0)	8 (2.2)
重篤な有害事象 例数 (%)	96 (24.4)	107 (26.2)	60 (15.3)	60 (16.1)

a) 治験薬との因果関係ありと判定された有害事象

② 重症 CDI 患者

ベースラインの CDI 重症度 (Clin Infect Dis 2007; 45: 302-7) に基づき、CDI 重症例³⁵⁾ 及び非重症例における安全性の概要は表 44 のとおりであった。CDI 重症例における有害事象、死亡及び重篤な有害事象の発現割合は非重症例と比較して高かったが、いずれの被験者集団においても本剤群とプラセボ群では発現状況に大きな差異は認められず、また、CDI 重症例に特徴的な事象も認められなかったことから、CDI 重症度の違いが本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

表 44 CDI 重症例又は CDI 非重症例における安全性の概要 (001試験及び002試験の併合解析)

	重症例		非重症例	
	本剤群 (122例)	プラセボ群 (126例)	本剤群 (634例)	プラセボ群 (619例)
全有害事象	83 (68.0)	91 (72.2)	386 (60.9)	365 (59.0)
副作用 ^{a)}	9 (7.4)	5 (4.0)	50 (7.9)	41 (6.6)
死亡	14 (11.5)	14 (11.1)	18 (2.8)	17 (2.7)
重篤な有害事象 例数 (%)	38 (31.1)	45 (35.7)	111 (17.5)	113 (18.3)

a) 治験薬との因果関係ありと判定された有害事象

③ 肝機能障害を有する患者

肝機能障害³⁷⁾ の有無別の安全性の概要は表 45 のとおりであった。有害事象、死亡及び重篤な有害事象の発現割合は、肝機能障害を有する被験者で高かったが、いずれの被験者集団においても本剤群とプラセボ群では発現状況に大きな差異は認められず、肝機能障害を有する患者に特徴的な事象も認められなかったことから肝障害の有無が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

表 45 肝機能障害の有無別の安全性の概要 (001試験及び002試験の併合解析)

	肝機能障害有		肝機能障害無	
	本剤群 (49例)	プラセボ群 (44例)	本剤群 (720例)	プラセボ群 (720例)
全有害事象	39 (79.6)	35 (79.5)	437 (60.7)	435 (60.4)
副作用 ^{a)}	8 (16.3)	4 (9.1)	51 (7.1)	41 (5.7)
死亡	6 (12.2)	4 (9.1)	26 (3.6)	28 (3.9)
重篤な有害事象 例数 (%)	19 (38.8)	18 (40.9)	131 (18.2)	146 (20.3)

a) 治験薬との因果関係ありと判定された有害事象

④ 腎機能障害を有する患者

腎機能障害 (血清クレアチニン値 1.5 mg/dL 以上) の有無別の安全性の概要は表 46 のとおりであり、重篤な有害事象及び死亡の発現割合は、腎機能障害を有する被験者で高かったが、いずれの被験者集団においても本剤群とプラセボ群では発現状況に大きな差異は認められず、腎機能障害を有する患者に特

³⁷⁾ 肝機能障害は、血清アルブミン値が 3.1g/dL 超、ALT が基準値上限の 2 倍以上、総ビリルビン値が基準値上限の 1.3 倍以上、又は Charlson Comorbidity Index による軽度～重度の肝疾患の報告、のうち 2 つ以上を満たす場合、と定義された。

微的な事象も認められなかったことから、腎機能障害の有無が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

表 46 腎機能障害の有無別の安全性の概要 (001 試験及び 002 試験の併合解析)

	腎機能障害有		腎機能障害無	
	本剤群 (126 例)	プラセボ群 (111 例)	本剤群 (648 例)	プラセボ群 (658 例)
全有害事象	81 (64.3)	66 (59.5)	398 (61.4)	405 (61.6)
副作用 ^{a)}	7 (5.6)	6 (5.4)	52 (8.0)	39 (5.9)
死亡	12 (9.5)	8 (7.2)	20 (3.1)	24 (3.6)
重篤な有害事象	39 (31.0)	39 (35.1)	114 (17.6)	125 (19.0)

例数 (%)

a) 治験薬との因果関係ありと判定された有害事象

⑤ うっ血性心不全の既往を有する患者

うっ血性心不全の既往を有する被験者における安全性の概要は表 47 のとおりであり、有害事象、死亡、重篤な有害事象の発現割合は、既往を有する被験者で高かった。また、本剤群とプラセボ群の発現状況の比較において、既往を有する被験者における有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象の発現割合は、いずれも本剤群でプラセボ群よりも高かった。既往を有する被験者における死亡は本剤群 15 例 [心停止 3 例、肺炎、慢性腎臓病及び呼吸不全各 2 例、溶血性貧血、心不全、うっ血性心不全、心肺不全、心内膜炎、敗血症、敗血症性ショック、肺腺癌、脊椎転移、脳出血、慢性閉塞性肺疾患、誤嚥性肺炎及び循環虚脱各 1 例 (重複含む)] 及びプラセボ群 7 例 [心停止、心障害、心不全、心肺停止、クロストリジウム・ディフィシレ感染、肺炎及び敗血症各 1 例 (重複含む)] であり、心臓障害の他、感染症や腎機能障害等、ほとんどが合併症や原疾患の悪化によるものと考えられる事象であり、本剤との明確な因果関係は示されていない。また、重篤な有害事象についても、同様であった。

表 47 うっ血性心不全の既往がある被験者の安全性の概要 (001 試験及び 002 試験の併合解析)

	既往有		既往無	
	本剤群 (118 例)	プラセボ群 (104 例)	本剤群 (668 例)	プラセボ群 (677 例)
全有害事象	85 (72.0)	67 (64.4)	400 (59.9)	411 (60.7)
副作用 ^{a)}	9 (7.6)	5 (4.8)	50 (7.5)	41 (6.1)
死亡	15 (12.7)	7 (6.7)	17 (2.5)	25 (3.7)
重篤な有害事象	43 (36.4)	35 (33.7)	113 (16.9)	132 (19.5)

例数 (%)

a) 治験薬との因果関係ありと判定された有害事象

機構は、以下のように考える。

高齢者、重症 CDI 患者、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における本剤の安全性について、これらに該当しない被験者と比べ、有害事象、死亡又は重篤な有害事象等の発現割合が高い傾向であったが、各集団における発現状況は本剤群とプラセボ群とで明らかな差異は認められず、これらの集団に特徴的な事象も認められていないことを確認した。ただし、重症 CDI 患者、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与経験は限られていること、高齢者や重症 CDI 患者は本剤の主な投与対象と考えられることから、製造販売後には、本剤が投与された患者における安全性について情報を収集し、新たな知見が認められた場合は、適切に医療現場に提供する必要がある。

うっ血性心不全の既往を有する患者においては、治験薬投与との因果関係は明確ではないものの、本剤群でプラセボ群よりも死亡や重篤な有害事象が高い割合で認められ、死亡例を含む重篤な心臓障害も認められていることから、本剤投与に際して注意が必要であり、うっ血性心不全の既往を有する患者に対する本剤の投与について、添付文書で注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後には、うっ血性心不全の既往を有する患者に対する安全性について情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要があると考える。

7.R.3.3 投与中又は投与後の過敏症反応について

申請者は、本剤投与に伴う過敏症反応について、以下のように説明している。

現在、本邦において市販されている他のモノクローナル抗体静注用製剤では、投与中又は投与終了後数時間に発現する過敏症反応が報告され、重篤例も報告されている（Ann Rheum Dis 2008; 67: 189-94）。

本剤投与時の過敏症反応について検討するため、治験薬投与開始 24 時間後までに認められた有害事象について検討し、このうち事前に定義した投与関連反応³⁸⁾ に該当する事象の発現状況を確認した。

第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）の併合解析において、治験薬投与開始 24 時間後までにいずれかの群で 0.5% 以上に認められた有害事象は表 48 のとおりであり、ほとんどが投与関連反応であった。

表 48 投与開始後 24 時間までにいずれかの群で 0.5% 以上に認められた有害事象（001 試験及び 002 試験の併合解析）

事象名	治験薬投与開始後 24 時間まで		うち、投与終了後 2 時間まで	
	本剤群 (786 例)	プラセボ群 (781 例)	本剤群 (786 例)	プラセボ群 (781 例)
全体	150 (19.1)	114 (14.6)	63 (8.0)	54 (6.9)
悪心 ^{a)}	22 (2.8)	13 (1.7)	4 (0.5)	4 (0.5)
頭痛 ^{a)}	15 (1.9)	8 (1.0)	5 (0.6)	3 (0.4)
浮動性めまい ^{a)}	10 (1.3)	9 (1.2)	6 (0.8)	6 (0.8)
疲労 ^{a)}	9 (1.1)	6 (0.8)	1 (0.1)	2 (0.3)
発熱 ^{a)}	8 (1.0)	4 (0.5)	4 (0.5)	1 (0.1)
呼吸困難 ^{a)}	6 (0.8)	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)
味覚異常 ^{a)}	6 (0.8)	1 (0.1)	2 (0.3)	1 (0.1)
高血圧 ^{a)}	5 (0.6)	0	5 (0.6)	0
嘔吐 ^{a)}	4 (0.5)	4 (0.5)	2 (0.3)	1 (0.1)
悪寒 ^{a)}	3 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.1)	2 (0.3)
低血圧 ^{a)}	2 (0.3)	4 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)
そう痒症 ^{a)}	2 (0.3)	4 (0.5)	0	2 (0.3)
腹痛	1 (0.1)	5 (0.6)	0	1 (0.1)

例数 (%)

a) 投与関連反応に該当する事象

重篤な有害事象は、本剤群 9 例 [心室性頻脈性不整脈、大腸炎、下痢、痔核、胆管炎、肝腎症候群、サルモネラ症、肺塞栓症、肺水腫、呼吸窮迫各 1 例（重複含む）] 及びプラセボ群 9 例（心不全、胸痛、腹部膿瘍、クロストリジウム・ディフィシル感染、サイトメガロウイルス血症、脱水、痙攣発作、肺障害、呼吸不全各 1 例）に認められたが、本剤投与による過敏症反応と考えられる事象は認められなかった³⁹⁾。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 1 例（心室性頻脈性不整脈、悪寒及び浮動性めまい）に認められ、治験薬との因果関係ありとされ、転帰は回復であった。投与中断に至った有害事象は、本剤群 2 例（注入部位血管外漏出 2 例）及びプラセボ群 2 例 [注入部位血管外漏出、溢出及びそう痒症各 1 例（重複含む）] に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、回復したため、投与は再開された。

治験薬投与開始 24 時間後までの投与関連反応に該当する事象は、本剤群 10.3% (81/786 例) 及びプラセボ群 7.6% (59/781 例) に認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の事象は、本剤群 2

³⁸⁾ 以下の事象（MedDRA ver.18.0 基本語）を定義。そう痒症、アレルギー性そう痒症、蕁麻疹、鼻閉、呼吸困難、関節腫脹、閉塞性気道障害、気管支痙攣、上気道性喘鳴、発声障害、血管浮腫、注入部位内出血、注入部位冷感、注入部位紅斑、注入部位血管外漏出、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位そう痒感、悪心、嘔吐、悪寒、疲労、熱感、発熱、関節痛、筋肉痛、浮動性めまい、頭痛、発疹、潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、心房細動、動悸、無力感、倦怠感、末梢性浮腫、味覚異常、咳嗽、紅斑及び多汗症。

³⁹⁾ 本剤群 1 例で、本剤投与中に心室性頻脈、悪寒及び浮動性めまいが認められ、本剤との因果関係ありと判定されたが、当該被験者は合併症として、ニューモシスチス肺炎、ヒト免疫不全ウイルス感染、うつ病性適応障害、乾癬、脂肪肝、低カリウム血症、一過性低ナトリウム血症、発熱及び洞性頻脈を有しており、合併症に伴う反応も疑われていること、その他の過敏症の徴候は認められなかったことから、アナフィラキシーとは判断されなかった。

例〔浮動性めまい2例、悪寒、発熱各1例（重複含む）〕及びプラセボ群1例（悪心）に認められ、本剤群の1例（浮動性めまい及び悪寒）は投与中止に至ったが、転帰は3例とも回復であった。

以上より、本剤投与中及び投与開始後24時間までに認められた有害事象のうち、本剤投与による重篤な過敏症反応は認められず、投与関連反応に該当する事象はほとんどが軽度又は中等度で、重度の事象についても回復性が認められていたことから、管理可能であり、本剤投与中又は投与後の過敏症反応について、特段の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

001試験及び002試験において治験薬投与中及び投与開始後24時間までの有害事象のうち、アナフィラキシー等の重篤かつ明らかな過敏症反応は確認されていないものの、第Ⅲ相試験において過敏症反応の徴候と考えられる事象が認められ、重度の事象や投与中止に至った事象も認められたこと、本剤はモノクローナル抗体製剤であることから、本剤投与により重篤な過敏症反応が発現する可能性は否定できない。したがって、投与中及び投与終了後一定時間は患者の状態を慎重に観察することが重要である。また、製造販売後には、引き続き本剤投与時のアナフィラキシー等の重篤な過敏症反応の発現状況について情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

CDIは、下痢を主症状とし、重症例ではイレウス、穿孔、劇症大腸炎等の生命を脅かす合併症が引き起こされ、死亡に至ることもある（Clin Infect Dis 2009; 48: 568-76）。また、CDIの初発患者が治癒後に再発する割合は15～30%とされ、その後も再発を繰り返すことが報告されている（Gastroenterology 2006; 130: 1311-6）。高齢者、CDIの既往を有する者等は、CDI罹患リスクが高いとされ、これらの患者では重症化し、再発する可能性も高い（N Eng J Med 2015; 372: 1539-48）。したがって、CDI患者において再発を抑制することの意義は高いと考える。

CDI再発においては*C.difficile* トキシンの寄与が大きいとされており、特にTcdBがCDI再発の主たる決定要因とする報告もある（Int J Infect Dis 2007; 11:5-10、J Clin Microbiol 2015; 53: 692-5等）。非臨床試験の結果から、本薬は腸組織に分布し、*C.difficile* トキシン存在下において、腸管内腔への本薬の移行がより促進され（4.2参照）、腸管内腔に移行した本薬はTcdBを中和し、*C.difficile* トキシンによる新たな腸管壁の損傷を阻害する（3.1.1参照）ことが示唆された。第Ⅲ相試験（001試験及び002試験）において、抗菌薬による治療施行中のCDI患者において本剤のCDI再発抑制効果が確認された（7.R.2.2参照）。以上の結果から、本剤は腸管内腔のTcdBを中和することにより、CDIの再発を抑制すると考えられる。

本剤はCDIの再発抑制を目的に投与されることから、CDI再発リスクが高い患者やCDIが再発した場合に重症化する可能性のある患者等が主な投与対象になると考える。CDI再発リスクが高い患者の定義については、現時点で国内外の診療ガイドライン等で明確に定義されていないものの、欧州の診療ガイドライン（Clin Microbiol Infect 2014; 20 Suppl 2: 1-26）ではCDI再発のリスク因子として、①年齢が65歳超、②抗菌剤の継続的使用、③合併症が重症であること又は腎不全を有すること、④CDIの既往歴、⑤プロトンポンプ阻害剤の使用、⑥初回CDIが重症であることが挙げられている。

第Ⅲ相試験（001試験及び002試験）では、欧州の診療ガイドライン等を参考に、「①65歳以上、②過去6カ月以内に1回以上のCDI既往歴あり、③免疫不全状態、④重症CDI（Clin Infect Dis 2007; 45:

302-7)、⑤強毒株(リボタイプ 027、078 又は 244)への感染、⑥リボタイプ 027³⁶⁾への感染」を CDI 再発に関連するリスク因子と設定し、これらの因子を 1 つ以上有する集団を CDI 再発リスクが高い集団と定義した。その結果、これらのリスク因子を 1 つ以上有する集団における CDI 再発率について、本剤群とプラセボ群との群間差は、リスク因子を有さない集団に比べて大きかったこと(7.R.2.2.3 項参照)から、本剤の主な投与対象と想定される CDI 再発に関連するリスク因子を有する患者に対して、本剤は特に意義のある薬剤であると考えられる。しかしながら、CDI 再発に関連するリスク因子についてはコンセンサスが得られていないことから、第Ⅲ相試験で設定した CDI 再発に関連するリスク因子が、全てを網羅しているとは言えない。また、CDI が再発した場合に重症化する可能性のある患者集団に対しても、本剤による CDI 再発抑制の意義は高いと考えられる。したがって、医療現場において、本剤投与の必要性は、医師により個々の患者の背景、臨床症状等に基づき判断されるべきものと考えられる。

なお、本剤投与後に再発又は再感染した CDI 患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、2 回目以降の本剤投与時の有効性及び安全性は検討していない。

機構は、以下のように考える。

CDI 再発においては *C.difficile* トキシンの寄与が大きいとされているが、CDI の病態における TcdA と TcdB の寄与については様々な報告があり、本剤が TcdB のみに作用することで、CDI 再発の抑制に繋がるメカニズムは現時点で明らかとはなっていないと考えるものの、第Ⅲ相試験(001 試験及び 002 試験)の成績を踏まえると、抗菌薬による治療施行中の CDI 患者における本剤の CDI 再発抑制効果は期待できる(7.R.2 参照)。また、安全性については、適切な注意喚起等が行われることを前提として許容可能と考えられる(7.R.3 参照)。

ただし、本剤は CDI 再発抑制を目的に投与される薬剤であり、第Ⅲ相試験成績を踏まえると、本剤は CDI 再発リスクの高い患者が主な投与対象になると想定される(7.R.2.2.3 参照)。現時点で CDI 再発に対するリスク因子についてはコンセンサスが得られていないが、医療現場においては、医師が個々の患者の状況、臨床症状等に基づき、本剤投与による有用性を考慮した上で、本剤投与の必要性について慎重に判断すべきであり、この点については、添付文書で注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能又は効果について

機構は、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、本剤の効能・効果を「クロストリジウム・ディフィシル感染症の再発抑制」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法及び用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

外国人健康被験者を対象とした 020 試験(6.2.1.2 参照)において、本薬/MK-3415(10/10 mg/kg)を 120 分間かけて単回静脈内投与した際の本薬及び MK-3415 の C_{max}(中央値)は 261 及び 318 µg/mL であり、CDI モデルハムスターにおいて CDI 発症抑制効果が認められた本薬及び MK-3415 の用量(いずれも 50 mg/kg、3.1.2.3 参照)を、正常ハムスターに投与した際の血清中濃度(本薬: 320 µg/mL 及び MK-3415:

350 µg/mL)⁴⁰⁾と同程度であったことから、海外第Ⅱ相試験（017試験）における本薬とMK-3415の用量をいずれも10 mg/kgと設定した。

外国人CDI患者を対象とした017試験において、本薬/MK-3415（10/10 mg/kg）を120分かけて単回静脈内投与した結果、プラセボ群と比較して本薬/MK-3415群でCDI再発率は低値を示し、安全性についても忍容可能であったことから、第Ⅲ相試験（001試験及び002試験）における本薬とMK-3415の検討用量をいずれも10 mg/kgと設定した。投与時間については、本薬/MK-3415を120分かけて単回静脈内投与した場合（020試験）と、60分かけて単回静脈内投与した場合（005試験）の、本薬及びMK-3415のPKパラメータに明確な差異は認められなかったこと、いずれの投与時間においても安全性プロファイルは同様であったことを踏まえ、001試験及び002試験における投与時間は60分間と設定した。

以上の検討に基づき設定した用法・用量により実施した001試験及び002試験において、抗菌薬による治療施行中のCDI患者に対する本剤（10 mg/kgを60分かけて単回点滴静注）のCDI再発抑制効果及び安全性が示された（7.R.2及び7.R.3参照）。

また、本剤はCDIに対する治療効果は期待されないことから、CDIに対する治療は別途実施する必要があり、第Ⅲ相試験（001試験及び002試験）において、CDIに対する治療薬として、MNZ、VCM又はfidaxomicinを10～14日間（治験薬投与前の期間含む）投与することと設定していたが、抗菌薬投与中の本剤の投与時期については特段規定していない。本剤投与時期別のClinical Cure率及びCDI再発率は表49のとおりであり、投与時期によらず本剤の有効性は確認された。したがって、CDI治療に対する抗菌薬投与期間中のいずれの時期に本剤を投与しても本剤投与によるCDI再発抑制効果は期待できると考える。

表49 CDI治療に対する抗菌薬投与に対する本剤の投与時期別のClinical Cure率及びCDI再発率（FAS）

投与日 ^{a)}	001試験		002試験	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
Clinical Cure率				
0～2日	81.2 (134/165)	83.6 (143/171)	81.7 (125/153)	78.0 (124/159)
3～4日	73.8 (90/122)	85.8 (103/120)	82.1 (96/117)	77.3 (85/110)
5～14日	75.8 (75/99)	77.7 (80/103)	84.0 (105/125)	78.0 (85/109)
CDI再発率				
0～2日	18.8 (31/165)	26.9 (46/171)	12.4 (19/153)	23.9 (38/159)
3～4日	18.0 (22/122)	25.8 (31/120)	13.7 (16/117)	28.2 (31/110)
5～14日	14.1 (14/99)	30.1 (31/103)	21.6 (27/125)	25.7 (28/109)

%（例数）

a) CDI治療に対する抗菌薬開始後、本剤投与日までの日数

機構は、以下のように考える。

CDIモデルハムスターにおいてCDI発症抑制効果が認められた本薬及びMK-3415の用量（いずれも50 mg/kg）を正常ハムスターに投与した際の血清中濃度を根拠に、ヒトにおいて有効性を示す血清中濃度を予測することには限界があることから、海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験における用法・用量の根拠は十分とは言えない。

しかしながら、第Ⅲ相試験（001試験及び002試験）において、本剤10 mg/kgを60分かけて単回点滴静注したときのCDI再発抑制効果及び安全性が確認されたことから（7.R.2及び7.R.3参照）、本剤の用法・用量を、申請内容である本剤10 mg/kgを60分かけて単回点滴静注と設定することは可能と判断した。

⁴⁰⁾ 正常ハムスターに本薬/MK-3415（50/50 mg/kg）を1～4日間静脈内投与したときの最終投与48時間後の血清中濃度の中央値（CTD 4.2.2.2.2）

なお、提示された試験成績から、10～14日間の抗菌薬投与中に本剤を投与した場合、その投与時期によらず本剤の有効性は期待できることを確認した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように計画している。

<使用成績調査>

- 調査目的：使用実態下における本剤の安全性及び有効性の検討
- 調査例数：150例
【設定根拠】本邦のCDI患者数に関する大規模疫学データはないが、年間入院患者数、CDI発症率、CDI再発率、実施可能性等を考慮して、150例と設定した。
- 観察期間：本剤投与開始から12週間
- 実施期間：4年間（登録期間3年間）

機構は、製造販売後において、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- CDI再発に関連するリスク因子別（高齢者、CDI既往歴、免疫不全状態、重症CDI等）の本剤の有効性及び安全性について
- 患者背景別（高齢者、重症CDI、肝機能障害、腎機能障害又は心不全の既往を有する患者等）の本剤の安全性について
- 本剤投与時のアナフィラキシー等の重篤な過敏症反応の発現状況について

また、以下の情報については、公表文献も含め収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に提供する必要がある。

- 抗ベズロトクスマブ抗体が本剤のPK、有効性及び安全性に及ぼす影響
- C. difficile* リボタイプ別の本剤の有効性
- CDI再発のリスク因子

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本剤のCDI患者におけるCDI再発抑制効果は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。ただし、本剤はCDI再発抑制を目的に投与される位置付けの薬剤であり、医療現場においては医師が本剤投与による有用性を考慮した上で本剤投与の必要性について慎重に判断する必要があると考える。本剤は、CDIの再発を抑制する薬剤であり、臨床的意義があると考えられる。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 8 月 9 日

申請品目

[販 売 名] ジーンプラバ点滴静注 625 mg
[一 般 名] ベズロトクスマブ (遺伝子組換え)
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 10 月 31 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」 (平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点 (「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 効能又は効果について」) に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 臨床的位置付けについて

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.4 臨床的位置付けについて」に関する機構の判断について、専門委員から以下のような意見が出された。

***Clostridium difficile* (C. difficile) 感染症 (以下、「CDI」) に対する再発抑制機序について**

- これまでに得られている知見を踏まえると、*C. difficile* トキシン B が CDI の主たる病原性に関与するものと考えるが、*C. difficile* トキシン A やその他のトキシンを含め、各種病原因子の CDI の病態への関与は明確になっていないと考える。第Ⅲ相試験 (001 試験及び 002 試験) において、本剤群の CDI 再発率はプラセボ群に対し統計学的に有意に低く、臨床的にも一定の意義のある再発抑制効果は認められている。しかしながら、顕著な CDI 再発抑制効果が示されたとは言えず、この結果からは、*C. difficile* トキシン B 以外の他の要因も CDI 再発に関与している可能性が考えられる。このように、CDI 再発とその抑制に関する詳細な機序は明確とはなっていないものの、第Ⅲ相試験 (001 試験及び 002 試験) の成績を踏まえると、本剤の CDI 再発抑制効果は期待できるとする機構の判断は支持できる。

臨床的位置付けについて

- 本剤の投与対象について、コンセンサスが得られていないことから現時点では具体的に規定せず、医師が慎重に判断すべきであることについて注意喚起を行うことが適切と考える。今後、製造販売後の使用状況に応じ、適切な投与対象について検討していく必要があると考える。

- 本剤は CDI 再発リスクの高い患者が主な投与対象であるとされている一方で、医師の判断に基づき投与する対象を判断する旨の注意喚起では、本剤を必要としない患者にも投与される可能性が否定できない。また、第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）において定義された CDI 再発に対するリスク因子について、どの程度該当すれば本剤の投与対象となるか示されておらず、これらの因子を有する患者の中にも、抗菌薬による CDI 治療のみで再発コントロールが可能な患者も存在すると考える。これらの患者への安易な投与を避けるため、投与対象をより厳格に規定することも一案と考える。
- 再発リスクが高いという観点から、「既存の CDI の治療薬に抵抗性を示し、CDI 再発の既往歴を有する患者」が本剤の主な投与対象と考える。その他、免疫不全状態にある患者、重症 CDI 患者、リボタイプ 027 等の強毒株への感染患者に対しては、医師の判断に基づき投与することで差し支えないと考える。
- 本剤投与後に再発又は再感染した CDI 患者を対象とした臨床試験は実施されていないことから、医師の判断により安易に再投与されることがないように、本剤の複数回投与に対する注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、検討を行った。

本剤は、主に CDI 再発リスクの高い患者に対して投与されることが適切であるとする機構の判断については支持されたものとする。また、CDI 再発に対するリスク因子について、専門委員の意見を踏まえ、機構は、第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）のプラセボ群のデータを用いて、CDI 再発の重要なリスク因子とされた因子〔①65 歳以上、②過去 6 カ月以内に 1 回以上の CDI 既往歴あり、③免疫不全状態、④重症 CDI、⑤強毒株（リボタイプ 027、078 又は 244）への感染〕を共変量、CDI 再発の有無を目的変数とした多変量ロジスティック回帰モデルによる解析を実施するよう申請者に指示した。多変量ロジスティック回帰モデルに基づく主な因子の組合せ別の CDI 再発率の推定値は表 50 のとおりであった。

表 50 主な因子の組合せ別の CDI 再発率（推定値）

因子 ^{a)} の組合せ	CDI 再発率（推定値）
全ての因子に非該当	20.8%
年齢が 65 歳以上、他の因子は非該当	29.7%
CDI 既往歴あり、他の因子は非該当	39.9%
免疫不全状態あり、他の因子は非該当	21.5%
CDI が重症、他の因子は非該当	14.4%
強毒株への感染あり、他の因子は非該当	22.3%
全ての因子に該当	43.8%
年齢が 65 歳以上、CDI 既往歴あり、免疫不全状態あり、強毒株への感染あり、CDI 非重症	54.9%
年齢が 65 歳以上、CDI 既往歴あり、CDI が重症、免疫不全状態あり、強毒株への感染なし	41.7%
年齢が 65 歳以上、CDI 既往歴あり、CDI が重症、他の因子は非該当	40.7%
年齢が 65 歳以上、CDI 既往歴あり、他の因子は非該当	51.7%
年齢が 65 歳以上、CDI が重症、他の因子は非該当	21.3%
CDI 既往歴あり、CDI が重症、他の因子は非該当	29.9%
CDI 既往歴あり、免疫不全状態あり、CDI 重症度が重症、他の因子は非該当	30.7%

機構により再集計

a) 該当／非該当：「65 歳以上／65 歳未満」、「過去 6 カ月以内に CDI 既往歴あり／なし」、「免疫不全状態あり／なし」、「CDI が重症／非重症」、「強毒株への感染あり／強毒株への感染なし」

機構は、専門協議での議論を踏まえ、現時点で CDI 再発に対するリスク因子についてはコンセンサスが得られていないことから、本剤の投与対象を具体的に定義することは困難と考えるが、添付文書、情

報提供用資材等において、第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）で定義された CDI 再発に対するリスク因子の有無別の CDI 再発率（7.R.2.2.3 参照）、探索的な検討結果ではあるが多変量ロジスティック回帰モデルに基づく主な因子の組合せ別の CDI 再発率の推定値（表 50）等についても情報提供を行い、医療現場においては、医師が臨床試験成績を理解した上で、CDI 再発の既往を有する患者等、CDI 再発リスクが高いと判断した患者に対し本剤を投与するよう、注意喚起を行うことが適切であると判断した。

さらに、製造販売後には、文献報告も含め、CDI 再発に対するリスクと考えられる背景因子について情報収集し、当該因子と本剤の有効性との関係より、患者選択等の適正使用に資する新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に提供する必要があると考える。

また、CDI 患者に対し、本剤は単回投与の経験しか有さないことから、複数回投与時のベネフィットは不明であることについて、添付文書において注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、以上の点について申請者に指示したところ、申請者は了承した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に関する専門協議での議論及び審査報告（2）「1.1 臨床的位置付けについて」の項における検討を踏まえ、製造販売後の調査では、以下の点についても情報収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に提供すべきと考える。

- CDI 再発に関連するリスク因子別（高齢者、CDI 既往歴、免疫不全状態、重症 CDI 等）の本剤の有効性及び安全性について
- 患者背景別（高齢者、重症 CDI、肝機能障害、腎機能障害又は心不全の既往を有する患者）の本剤の安全性について
- 本剤投与時のアナフィラキシー等の重篤な過敏症反応の発現状況について

さらに、以下の情報については、公表文献等も含めて収集し、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に提供する必要があると考える。

- CDI 再発のリスク因子
- *C. difficile* リボタイプ別の本剤の有効性
- 抗ベズロトクスマブ抗体が本剤の PK、安全性及び有効性に及ぼす影響

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了承した。

機構は、以上の検討を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 51 に示す各検討事項を設定すること、並びに表 52 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切であると判断し、申請者から提示されている表 53 に示す使用成績調査計画の骨子（案）を了承した。

表 51 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・アナフィラキシー	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 52 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・使用成績調査 ・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供

表 53 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日常診療下における本剤の安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	CDI の再発抑制を目的として本剤を使用された患者
調査期間（観察期間）	4 年間（本剤投与後 12 週間）
予定症例数	150 例
主な調査項目	患者背景（年齢、CDI 既往歴、CDI 重症度、 <i>C. difficile</i> トキシン便検査結果、本剤投与歴の有無等）、CDI に対する治療状況（治療開始日、治療終了日、使用薬剤名等）、本剤の投与状況、併用薬・併用療法、臨床検査値、有効性（CDI 再発の有無）、安全性

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと確認したことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（尿妊娠検査の未実施、便検体の送付に係る不備による検査の一部欠測）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤は、毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]（申請時より取消線部削除）

クロストリジウム・ディフィシル感染症（*Clostridium difficile* infection：CDI）の再発抑制

[用法及び用量] (申請時より、下線部追加、取消線部削除)

通常、成人ににはベズロトクスマブ (遺伝子組換え) として 10 mg/kg を 60 分かけて単回点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上