

## CTD 第 2 部

### 2.5 臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

## 目次

|                                                                 | 頁  |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| 表一覧.....                                                        | 3  |
| 図一覧.....                                                        | 4  |
| 略号及び用語の定義.....                                                  | 5  |
| 2.5 臨床に関する概括評価.....                                             | 7  |
| 2.5.1 製品開発の根拠.....                                              | 7  |
| 2.5.1.1 本剤の薬理学的分類.....                                          | 8  |
| 2.5.1.2 本剤の化学的、薬剤学的性質.....                                      | 8  |
| 2.5.1.3 適応症.....                                                | 8  |
| 2.5.1.4 製品開発の科学的背景.....                                         | 8  |
| 2.5.1.4.1 <i>C. difficile</i> 感染症（CDI）及び CDI 再発に関連する健康への負荷..... | 9  |
| 2.5.1.4.2 CDI 再発抑制におけるモノクローナル抗体の役割.....                         | 14 |
| 2.5.1.5 臨床試験の概要.....                                            | 16 |
| 2.5.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言.....                                   | 20 |
| 2.5.1.6.1 規制当局によるガイダンス.....                                     | 20 |
| 2.5.1.6.2 米国規制当局（FDA）の助言.....                                   | 20 |
| 2.5.1.6.3 欧州規制当局（CHMP）の助言.....                                  | 24 |
| 2.5.1.6.4 本邦規制当局（PMDA）の助言.....                                  | 25 |
| 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....                                        | 26 |
| 2.5.2.1 製剤開発.....                                               | 26 |
| 2.5.2.2 生物学的分析法.....                                            | 26 |
| 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....                                         | 27 |
| 2.5.3.1 臨床薬理試験及び解析の概要.....                                      | 27 |
| 2.5.3.2 ヒトにおける薬物動態.....                                         | 28 |
| 2.5.3.3 製造販売承認申請用量及び曝露量の変動許容範囲の設定根拠.....                        | 28 |
| 2.5.3.4 内因性要因.....                                              | 29 |
| 2.5.3.5 外因性要因.....                                              | 30 |
| 2.5.3.6 特別な試験.....                                              | 30 |
| 2.5.3.6.1 免疫原性.....                                             | 30 |
| 2.5.3.6.2 QTc 間隔に対する影響.....                                     | 31 |
| 2.5.4 有効性の概括評価.....                                             | 31 |
| 2.5.4.1 第Ⅱ相臨床試験の概要と結果-018試験及び017試験.....                         | 32 |
| 2.5.4.1.1 018試験.....                                            | 32 |
| 2.5.4.1.2 017試験.....                                            | 33 |
| 2.5.4.2 第Ⅲ相臨床試験の概要-001試験及び002試験.....                            | 33 |

|           |                                         |    |
|-----------|-----------------------------------------|----|
| 2.5.4.2.1 | 第Ⅲ相臨床試験のデザイン .....                      | 33 |
| 2.5.4.2.2 | 有効性評価項目 .....                           | 36 |
| 2.5.4.2.3 | 被験者の内訳及び背景 .....                        | 40 |
| 2.5.4.2.4 | 001試験の中間解析の結果 .....                     | 43 |
| 2.5.4.3   | 第Ⅲ相臨床試験の結果 .....                        | 43 |
| 2.5.4.3.1 | CDI 再発率（主要評価項目） .....                   | 46 |
| 2.5.4.3.2 | Global Cure 率（副次評価項目） .....             | 50 |
| 2.5.4.3.3 | Clinical Cure 率（探索的評価項目） .....          | 53 |
| 2.5.4.3.4 | CDI 再発のリスクが高い重要な部分集団における有効性 .....       | 54 |
| 2.5.4.3.5 | 特別な被験者集団における有効性 .....                   | 61 |
| 2.5.4.4   | 有効性の持続性 .....                           | 63 |
| 2.5.4.5   | 米国外のデータを適用することの妥当性 .....                | 63 |
| 2.5.4.6   | 有効性の結論 .....                            | 64 |
| 2.5.5     | 安全性の概括評価 .....                          | 65 |
| 2.5.5.1   | 曝露量の概要 .....                            | 65 |
| 2.5.5.2   | 第Ⅰ相臨床試験（020試験、004試験、005試験及び006試験） ..... | 66 |
| 2.5.5.3   | 第Ⅱ相臨床試験（017試験） .....                    | 66 |
| 2.5.5.4   | 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験） .....             | 66 |
| 2.5.5.4.1 | 安全性評価計画及び試験対象集団 .....                   | 66 |
| 2.5.5.4.2 | 有害事象の要約 .....                           | 67 |
| 2.5.5.4.3 | 併合解析の有害事象 .....                         | 68 |
| 2.5.5.4.4 | 臨床検査値及びバイタルサイン .....                    | 73 |
| 2.5.5.5   | 特別な集団における安全性 .....                      | 73 |
| 2.5.5.6   | 安全性の結論 .....                            | 74 |
| 2.5.6     | ベネフィットとリスクに関する結論 .....                  | 74 |
| 2.5.7     | 参考文献 .....                              | 81 |

## 表一覧

|                                                                                                                | 頁  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 表 2.5.1-1 MK-6072の臨床開発計画の概要 .....                                                                              | 17 |
| 表 2.5.4-1 第Ⅲ相臨床試験における有効性の主要評価項目、 副次評価項目及び重要な<br>探索的評価項目 .....                                                  | 37 |
| 表 2.5.4-2 第Ⅲ相臨床試験の各解析対象集団の被験者数（投与群及び試験別） .....                                                                 | 40 |
| 表 2.5.4-3 主なベースラインの被験者背景（001試験 + 002試験併合）（FAS） .....                                                           | 42 |
| 表 2.5.4-4 有効性解析の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験 + 002試験併合）（FAS） .....                                                         | 45 |
| 表 2.5.4-5 CDI 再発率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験、及び001試験 + 002<br>試験併合）（FAS） .....                                     | 47 |
| 表 2.5.4-6 CDI 再発率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験、及び001試験 + 002<br>試験併合） 初回 CDI が Clinical Cure に至った最大の解析対象集団（FAS） .... | 48 |
| 表 2.5.4-7 Global Cure 率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験、及び001試験 + 002<br>試験併合）（FAS） .....                               | 52 |
| 表 2.5.4-8 Clinical Cure 率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験及び001試験 + 002<br>試験併合）（FAS） .....                              | 53 |
| 表 2.5.4-9 CDI 再発率の部分集団解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験 + 002試験併合）（FAS）<br>.....                                                | 57 |
| 表 2.5.4-10 Global Cure 率の部分集団別解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験 + 002試験併合）<br>（FAS） .....                                       | 59 |
| 表 2.5.4-11 Clinical Cure 率の部分集団解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験 + 002試験併合）<br>（FAS） .....                                      | 61 |
| 表 2.5.5-1 有害事象の要約（治験薬投与後4週間）（001試験 + 002試験併合）（APaT） .....                                                      | 68 |
| 表 2.5.5-2 有害事象の発現率（治験薬投与後4週間） （いずれかの投与群で発現率2%<br>以上）（001試験 + 002試験併合）（APaT） .....                              | 69 |

## 図一覧

|                                                                              | 頁  |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| 図 2.5.4-1 第Ⅲ相001試験及び002試験のデザイン .....                                         | 35 |
| 図 2.5.4-2 第Ⅲ相臨床試験の有効性評価項目 .....                                              | 39 |
| 図 2.5.4-3 有効性解析の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験 + 002試験併合）（FAS） .....                       | 44 |
| 図 2.5.4-4 CDI 再発までの期間 第Ⅲ相臨床試験（001試験 + 002試験併合）最大の解析<br>対象集団（FAS） .....       | 49 |
| 図 2.5.4-5 部分集団別の有効性解析の要約（FAS） .....                                          | 55 |
| 図 2.5.4-6 部分集団別の CDI 再発率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験 + 002試験併合）<br>最大の解析対象集団（FAS） ..... | 56 |
| 図 2.5.4-7 部分集団別の Global Cure 率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験 + 002試験併<br>合）（FAS） .....    | 58 |
| 図 2.5.4-8 部分集団別の Clinical Cure 率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験 + 002試験併<br>合）（FAS） .....  | 60 |

## 略号及び用語の定義

| 略号       | 用語の定義                                                                                                                 |                                                      |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Acto     | Actoxumab                                                                                                             | MK-3415                                              |
| ADA      | Anti-Drug Antibodies                                                                                                  | 抗薬物抗体                                                |
| ALT      | Alanine aminotransferase                                                                                              | アラニンアミノトランスフェラーゼ                                     |
| APaT     | All Patients as Treated                                                                                               | 安全性解析対象集団                                            |
| AST      | Aspartate aminotransferase                                                                                            | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ                                  |
| Bezlo    | Bezlotoxumab                                                                                                          | MK-6072/ベズロトクスマブ                                     |
| BLA      | Biologics License Application                                                                                         | —                                                    |
| CDC      | Centers for Disease Control and Prevention                                                                            | 米国疾病管理予防センター                                         |
| CD       | <i>Clostridium difficile</i>                                                                                          | クロストリジウム・ディフィシル                                      |
| CDI      | <i>Clostridium difficile</i> infection                                                                                | <i>C. difficile</i> 感染症                              |
| CHMP     | European Medicines Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use                                            | 欧州医薬品庁欧州医薬品委員会                                       |
| CI       | Confidential interval                                                                                                 | 信頼区間                                                 |
| DILI     | Drug induced liver injury                                                                                             | 薬物性肝障害                                               |
| DTL      | Drug Tolerance Level                                                                                                  | 薬物濃度の閾値                                              |
| DTPA     | Diethylenetriaminepentaacetic acid                                                                                    | ジエチレントリアミン五酢酸                                        |
| ECI      | Events of Clinical Interest                                                                                           | 臨床的に注目すべき事象                                          |
| ECL      | Electrochemiluminescence                                                                                              | 電気化学発光                                               |
| eDMC     | external Data Monitoring Committee                                                                                    | 外部データモニタリング委員会                                       |
| EIA      | Enzyme Immunoassay                                                                                                    | 酵素免疫測定法                                              |
| ELISA    | Enzyme Linked Immunosorbent Assay                                                                                     | 酵素結合免疫吸着法                                            |
| EMA      | European Medicines Agency                                                                                             | 欧州医薬品庁                                               |
| EOP2     | End of Phase 2                                                                                                        | 第Ⅱ相臨床試験終了後相談                                         |
| FAS      | Full Analysis Set                                                                                                     | 最大の解析対象集団                                            |
| FDA      | Food and Drug Administration                                                                                          | 米国食品医薬品庁                                             |
| FMT      | Fecal microbiota transplantation                                                                                      | 便中細菌叢移植                                              |
| GCP      | Good Clinical Practice                                                                                                | 医薬品の臨床試験の実施の基準                                       |
| HAHA     | Human-Anti-Human antibody                                                                                             | ヒト抗ヒト抗体                                              |
| ICH      | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議                                    |
| IgG      | Immunoglobulin G                                                                                                      | 免疫グロブリン G                                            |
| iPSP     | initial Pediatric Study Plan                                                                                          | —                                                    |
| ITT      | Intention to Treat                                                                                                    | —                                                    |
| MAA      | Marketing Authorization Application                                                                                   | 製造販売承認申請                                             |
| MK-3415  | Actoxumab                                                                                                             | <i>C. difficile</i> トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体           |
| MK-3415A | Actoxumab + Bezlotoxumab                                                                                              | MK-3415 + MK-6072                                    |
| MK-6072  | Bezlotoxumab                                                                                                          | ベズロトクスマブ、 <i>C. difficile</i> トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体 |
| PCR      | Polymerase Chain Reaction                                                                                             | ポリメラーゼ連鎖反応                                           |
| PMDA     | Pharmaceutical and Medical Devices                                                                                    | 医薬品医療機器総合機構                                          |
| PPI      | Proton Pump Inhibitor                                                                                                 | プロトンポンプ阻害剤                                           |
| PS-80    | Polysorbate 80                                                                                                        | ポリソルベート80                                            |
| PP       | Per Protocol                                                                                                          | 治験実施計画書に適合した対象集団                                     |
| QTc      | Corrected QT interval                                                                                                 | 補正 QT                                                |
| SPA      | Special Protocol Assessment                                                                                           | —                                                    |
| TcdA     | <i>Clostridium difficile</i> toxin A                                                                                  | <i>Clostridium difficile</i> トキシン A                  |

2.5 臨床に関する概括評価

| 略号   | 用語の定義                                |                                     |
|------|--------------------------------------|-------------------------------------|
|      |                                      |                                     |
| TcdB | <i>Clostridium difficile</i> toxin B | <i>Clostridium difficile</i> トキシン B |
| ULN  | Upper Limit of Normal                | 基準値上限                               |

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) は、芽胞を形成する嫌気性グラム陽性桿菌であり、*C. difficile* 感染症 (CDI) を引き起こす。*C. difficile* は、正常な腸上皮を損傷して炎症を引き起こす毒素を産生する。CDI の症状には、軽度の下痢から激しい水様性の下痢があり、これにより脱水、生命を脅かす合併症が引き起こされ、ときに死亡に至ることもある [資料5.4: 1]。さらに、リスクの高い患者集団では CDI 罹患率及び死亡率は有意に上昇する[資料5.4: 8]、[資料5.4: 29]、[資料5.4: 30]、[資料5.4: 31]。通常、主な治療としては Infectious Disease Society of America (IDSA)、Society of Hospital Epidemiologists of America (SHEA) 及び European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) のガイドライン[資料5.4: 21]、[資料5.4: 19]、[資料5.4: 20]に示されている標準治療抗菌薬が CDI の症状に対して有効であるものの、*C. difficile* の定着又は新たな芽胞形成による再発率が高い。*C. difficile* の増殖及び毒素産生は、抗菌薬により正常な腸内細菌叢が攪乱されることで促進される。CDI の再発の抑制には、CDI の標準治療抗菌薬を受けている患者に *C. difficile* 産生トキシンに対するモノクローナル抗体を投与することが新たな選択肢となり得る。

本資料では、*C. difficile* トキシン B (TcdB) に対するモノクローナル抗体である MK-6072 (bezlotoxumab ; ベズロトクスマブ) の製造販売承認申請のために実施された臨床試験の概要を示す。なお、MK-3415 (actoxumab ; GS-CDA1又はCDA1) は、*C. difficile* トキシン A (TcdA) に対するモノクローナル抗体であるが、MK-3415は今回の製造販売承認申請対象薬剤ではなく、MK-6072の単剤又はMK-3415A (MK-6072及びMK-3415の併用) について評価を行った。なお、本邦における CDI の疫学、治療を含む製品開発の背景については[1.5.1 項]に示す。

製造開発の根拠[2.5.1 項]では、薬理学的分類[2.5.1.1 項]、MK-6072の化学的、薬剤学的性質[2.5.1.2 項]、本製造販売承認申請における適応症[2.5.1.3 項]、CDI 及び CDI 再発が健康に及ぼす病態背景[2.5.1.4.1 項]、並びに CDI 再発抑制におけるモノクローナル抗体の役割[2.5.1.4.2 項]についてそれぞれ記述する。また、[2.5.1.5 項]では臨床開発計画の概要を述べる。臨床開発計画策定にあたり、各国（米国、欧州及び日本）の規制当局から得られたガイダンス及び助言を[2.5.1.6 項]に記述する。

MK-6072の生物薬剤学に関する概括評価を[2.5.2.1 項]に示す。また、MK-6072の血清中濃度、便中検出及び免疫原性を評価するために臨床試験で使用した測定法の概要を[2.5.2.2 項]に記述する。

臨床薬理に関する概括評価については、[2.5.3 項]に示す。本項には、ヒトでの薬物動態に関する考察[2.5.3.2 項]、用量の設定根拠及び曝露量の変動許容範囲[2.5.3.3 項]、内因性要因の評価[2.5.3.4 項]、外因性要因の評価[2.5.3.5 項]、並びに免疫原性及び QTc の評価[2.5.3.6 項]が含まれる。

2つの第Ⅱ相臨床試験（017試験及び018試験）の有効性の概要は[2.5.4.1 項]に記述し、2つの第Ⅲ

相臨床試験（001試験及び002試験）の有効性の要約は[2.5.4.2 項]及び[2.5.4.3 項]示す。

安全性の概括評価[2.5.5 項]では、曝露状況の概要を[2.5.5.1 項]に示し、さらに、臨床開発の各相における安全性について考察する（第Ⅰ相臨床試験は[2.5.5.2 項]、第Ⅱ相臨床試験は[2.5.5.3 項]、第Ⅲ相臨床試験は[2.5.5.4 項]）。また、特殊な患者集団での安全性については[2.5.5.5 項]で考察する。

さらに、MK-6072のベネフィットとリスクの概要を[2.5.6 項]で述べる。

本資料に記載された各臨床試験の試験デザイン、試験実施手順、解析及び必須文書の保管は、現行の標準的な試験方法に従って実施された。すべての臨床試験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守して、被験者に対して倫理的に配慮しつつ実施した。

#### 2.5.1.1 本剤の薬理学的分類

MK-6072は、TcdB に高い親和性を持ち、TcdB と標的細胞の結合を阻止することによりその活性を中和する完全ヒトモノクローナル抗体である。

#### 2.5.1.2 本剤の化学的、薬剤学的性質

MK-6072は、TcdB 分子の C 末端受容体の推定結合ポケット（CROP 領域として知られる）に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。MK-6072は、高い親和性で TcdB に結合し、結合動態は2部位結合モデルに最も適合している [平衡解離定数 ( $K_d$ ) 19, 370 pM]。MK-6072は、2本の  $\kappa$  型 L 鎖を有する G1サブクラスであり、免疫グロブリン G (IgG)  $_{1\kappa}$  である。

MK-6072の製剤は、最終濃度が25 mg/mL になるように無菌ガラスバイアルに充填された、無色～うすい黄色で澄明～うすい乳白色の溶液製剤である。MK-6072は2°C～8°C で保管し、凍結してはならない。MK-6072は紫外線による分解を受けやすく遮光下保存であるが、通常の製剤調製時及び使用時の室内光への曝露は許容される。

MK-6072の製造販売承認申請用量は10 mg/kg であり、60分かけて単回静脈内投与する。患者の体重 (kg) に基づき、必要容量をバイアルから取り出し、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液が入った静注バッグに注入して、最終濃度が1～10 mg/mL の希釈溶液を調製する。臨床試験では生理食塩液を希釈液として使用したが、配合変化試験の結果、最終濃度が1～10 mg/mL となる場合には5%ブドウ糖注射液を希釈液として使用することが支持されたため、本剤の投与にはいずれか一方を使用する。なお希釈溶液は、0.2～5  $\mu$ m の輸液用インライン又はアドオンフィルターを用いて投与する [3.2.P2.6 項]。

#### 2.5.1.3 適応症

MK-6072の効能・効果（案）は、「クロストリジウム・ディフィシル感染症の再発抑制」と設定した。

#### 2.5.1.4 製品開発の科学的背景

本項では、CDI 及び CDI 再発に関連する健康への負荷の概要[2.5.1.4.1 項]及び CDI 再発抑制に

おけるモノクローナル抗体の役割[2.5.1.4.2 項]について記述する。また、CDI の概要を[2.5.1.4.1.1 項]に示し、成人における CDI の疫学[2.5.1.4.1.2 項]及び CDI 再発の疫学[2.5.1.4.1.3 項]について考察し、CDI による経済的負担[2.5.1.4.1.4 項]、及び現在利用可能な治療を[2.5.1.4.1.5 項]に示す。CDI 再発の標的である *C. difficile* トキシンについては[2.5.1.4.2.1 項]で説明し、作用機序は[2.5.1.4.2.2 項]で考察する。

#### 2.5.1.4.1 *C. difficile* 感染症（CDI）及び CDI 再発に関連する健康への負荷

##### 2.5.1.4.1.1 CDI の概要

*C. difficile* は、芽胞を形成する嫌気性グラム陽性桿菌であり、2種類の強力な毒素（腸管毒素の TcdA 及び主として細胞毒素の TcdB）を産生する[資料4.3: 37]、[資料5.4: 32]。CDI は、*C. difficile* 関連下痢症としても知られており、正常な腸内細菌叢が攪乱され、結腸内に既存又は体外由来の *C. difficile* の毒素産生株が増殖することにより臨床症状が発現すると考えられている。毒素は腸上皮を標的として、形態変化（細胞の円形化）、細胞の脱分極、正常な腸機能に必須である経上皮耐性の消失を引き起こす[資料4.3: 19]、[資料5.4: 33]。さらに、毒素を内部に取り込んだ上皮細胞がインターロイキン8（以下、IL-8）などの炎症性メディエーターを放出し、好中球や単球が誘引され損傷を増悪させる[資料5.4: 34]、[資料4.3: 20]。TcdA 又は TcdB のいずれも産生しない *C. difficile* 株は弱毒性であるというエビデンスが示されている[資料5.4: 35]。CDI 患者由来の分離株の大多数が TcdB（+）産生株であり、そのうち多くは TcdA も産生する[資料5.4: 35]、[資料4.3: 19]。

*C. difficile* 芽胞は、ヒトの体外の硬質表面で5ヵ月間も生存可能との報告がある[資料5.4: 36]。*C. difficile* は糞口感染により伝播する。通常、*C. difficile* は成人の約1%～3%で症状が発現することなく結腸内に定着しているものの、急性期疾患治療患者ではその定着率は急激に上昇する[資料4.3: 21]、[資料5.4: 37]、[資料5.4: 38]。CDI は、正常な腸内細菌叢が攪乱されることにより *C. difficile* の毒素産生株が過剰に増殖し発症に至る。CDI の主なリスク因子は、宿主因子（高齢、免疫不全症、合併症）、*C. difficile* 芽胞の曝露増加（病院／施設環境、入院日数の延長、CDI 感染した同室者又は CDI 感染した医療従事者の手を介した運搬）、及び腸内細菌叢による防御層を破壊する因子（抗菌薬使用、他の薬剤又は処置）である[資料5.4: 39]、[資料5.4: 40]。

成人で CDI が発症した場合、腹痛、激しい水様性の下痢又は偽膜性大腸炎などが認められ、死に至ることもある。近年では、イレウス、穿孔、劇症大腸炎、中毒性巨大結腸、死亡などの生命を脅かす重症な CDI 合併症の発現割合が上昇しつつある[資料5.4: 1]、[資料5.4: 10]、[資料5.4: 41]、[資料5.4: 42]、[資料5.4: 43]。CDI の症状は、特に高齢者及び CDI の既往歴を有する患者で増悪する可能性がある[資料5.4: 44]。CDI の重症度は全身状態又は他の因子の影響を受ける可能性はあるものの、CDI 患者の死亡率は欧州及び北米で5%～10%と報告されている[資料5.4: 8]、[資料5.4: 29]、[資料5.4: 30]、[資料5.4: 31]。

重症化した CDI は、初回抗菌薬治療後に症状が回復した後、再燃又は再感染を頻繁に繰り返す。CDI 治療を受けた患者の15%～35%が再発し、CDI を再発する度にその率は上昇する [資料5.4: 45]、[資料5.4: 24]、[資料5.4: 28]。個々の患者の合併症にも関係するが、1回以上再発した CDI 患者の重症度及び入院する割合は劇的に上昇する[資料5.4: 28]。

CDI 再発のリスク因子は、抗トキシン抗体の反応が不十分で、腸内細菌叢の破壊が持続することに関連しており、これにより *C. difficile* が増殖して発症する環境が作られる[資料5.4: 45]、[資料5.4: 46]、[資料5.4: 47]、[資料5.4: 49]、[資料5.4: 48]、[資料5.4: 28]、[資料5.4: 51]、[資料5.4: 50]。CDI 再発の重要なリスク因子として、高齢（65歳以上）、過去に CDI の既往歴あり、免疫不全症、BI/NAP1/027株（027株）に感染している、抗菌薬（特に、クリンダマイシン、セフェム系及びフルオロキノロン系）への曝露、入院／入院期間、合併症（炎症性腸疾患、結腸直腸癌、腎疾患など）、プロトンポンプ阻害剤（PPI）の使用、及び消化管の手術が挙げられる[資料5.4: 53]、[資料5.4: 52]、[資料5.4: 44]、[資料5.4: 54]、[資料5.4: 24]、[資料5.4: 53]、[資料5.4: 55]。CDI のリスク因子として「性別」は特定されていないものの、米国からの最近の報告により、市中感染型 CDI の発症率は男性より女性で高く [調整発現率は、女性で10万人当たり61.0人（95% CI : 51.2～70.8）に対し、男性で42.5人（95% CI : 34.8～49.8）]、また、CDI 再発率も男性より女性で高かった [調整発現率は、女性で10万人当たり8.8人（95% CI : 6.3～11.3）に対し、男性で5.2人（95% CI : 3.4～6.9）] [資料5.4: 24]。

CDI の診断は、患者の症状及び便中の *C. difficile* 毒素検出結果に基づく[資料5.4: 44]。CDI の診断の選択肢として、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）及び酵素免疫測定法（EIA）がある。最近まで、便中の毒素の有無を測定する EIA がより一般的なアプローチで、迅速かつ容易に実施される検査であった。しかしながら、今日では便中微生物毒素の遺伝子を識別できる DNA 検査（例：PCR）がより一般的になりつつあり、これにより毒素産生株の検出が可能となりかつ高感度の測定が可能となるため有用である。ただし、診断用の検査が格段に進歩しても、臨床担当医が適切に臨床検査を実施し、かつ適確に CDI の診断を行う事が重要である。CDI 症例を正確に検出することができなければ真の CDI 発現率を過小評価することとなる[資料5.4: 56]。

#### 2.5.1.4.1.2 成人集団における CDI の疫学

欧米において、*C. difficile* は下痢に関連する院内感染の原因として知られている[資料5.4: 57]、[資料5.4: 58]、[資料5.4: 44]。米国疾病管理予防センター（CDC）は、2013年に *C. difficile* を緊急に対応すべき公衆衛生上の脅威の一つであると宣言している[資料5.4: 25]。CDC の推定によると、*C. difficile* は2011年に報告されている約453,000件の感染症及び約29,000件の死亡に関与していた[資料5.4: 24]。全米退院患者調査（the U.S. National Hospital Discharge Survey）によると、急性期医療病院で報告された CDI 発症率は、1996年～2005年までの間で10万人当たり31人から84人と約3倍に増加した[資料5.4: 5]、[資料5.4: 6]。また、全米入院患者の資料（the U.S. Nationwide Inpatient Sample）によると、1993年～2008年までの間で退院患者1,000人当たり2.61人から8.75人と約3倍に増加し、この割合は2009年（退院患者1,000人当たり8.53人）にプラトーになり始めた[資料5.4: 54]、[資料5.4: 59]。

カナダにおける CDI 発症率は、2007年に延べ入院患者1,000人当たり5.35人で、CDI 患者数は推定38,000人であった[資料5.4: 60]。英国では、2014年4月～2015年3月の年間発症率は10万人当たり26.3人であり、14,165人に相当する[資料5.4: 61]。イタリアでは、2011年の CDI 発症率は入院患者数10,000人・日当たり2.3人であった[資料5.4: 62]。オーストラリアでは、2012年の CDI 発症率は

入院患者数10,000人・日当たり4.03人であった[資料5.4: 63]。CDI の集団発生及びその他の報告は、日本[資料5.4: 64]を始めとし、オーストリア[資料5.4: 65]、ベルギー[資料5.4: 67]、チリ[資料5.4: 66]、デンマーク[資料5.4: 68]、ドイツ[資料5.4: 26]、韓国[資料5.4: 69]、ノルウェー[資料5.4: 26]、及びトルコ[資料5.4: 70]など、多数の国で報告されている。米国、カナダ及び欧州の一部の国では、CDI 症例を定期的に追跡及びモニタリングしているが、それ以外の国では、通常、集団発生や症例の報告に限られるため、発症率を過小評価している可能性がある。Davies ら[資料5.4: 56]は、欧州の病院482箇所 で調査した結果、臨床検査が最適ではない、又は臨床医による不十分な CDI の診断により、毎年 CDI と診断されずにいる患者は推定40,000人いることを報告した。なお、本邦での CDI 発症率の詳細は[1.5.1.1 項]に示す。

近年、市中感染型 CDI の症例も確認されており、本疾患が病院外のより広範な地域に広がりつつあることが示唆されている[資料5.4: 71]、[資料5.4: 72]、[資料5.4: 74]、[資料5.4: 73]、[資料5.4: 75]、[資料5.4: 76]、[資料5.4: 77]。2011年、米国では CDI 症例の約3分の1が市中感染型 CDI であった[資料5.4: 24]、[資料5.4: 78]、[資料5.4: 72]。また、従来高リスクと考えられていなかった集団（若年層や合併症のない集団など）においても CDI が発症しており、重症化する場合もある[資料5.4: 80]、[資料5.4: 79]。

CDI 発症率の上昇とともに、生命を脅かすような CDI 合併症の発現率も近年上昇しつつある。米国で報告された CDI による死亡率（死亡診断書に基づく）は、1999年～2004年までの5年間で100万人当たり5.7人から23.7人に増加している[資料5.4: 81]。また、1999年～2007年までの8年間で米国における CDI 死亡データとして、平均年間死亡率は100万人年当たり27.2人であり、65歳以上の患者では100万人年当たり195人であることが示されている[資料5.4: 82]。CDI の死亡率はこの8年間で100万人年当たり10人から48人に増加した[資料5.4: 82]。2011年に米国にて実施した CDI の大規模研究によると、Lessa ら[資料5.4: 24]は、CDI により死亡した患者の83%は65歳以上で、また、65歳以上の CDI 症例の9%が死亡に至ることを示した。また、保健医療を要する65歳以上の CDI 患者の死亡率は、全年齢層の CDI 患者と比較して6倍も高かった（65歳以上:55.1人／10万人、全年齢層：8.9人／10万人）[資料5.4: 24]。

ピッツバーグ大学病院で報告されている院内感染による CDI 発症率は、1999年～2001年の間に延べ退院患者数1,000人当たり2.7人から6.8人に増加し、重度の CDI（結腸切除が必要となった症例又は感染から死亡に至った症例）の発症率は、退院患者1,000人当たり0.15人から0.60人と4倍に増加した[資料5.4: 10]。カナダの病院で2004年11月1日～2005年4月30日の6ヵ月間のプロスペクティブな調査を実施した結果、院内感染による CDI の死亡率は5.7%であり、1997年から4倍に増加した[資料5.4: 1]。

2000年以降の CDI の発症率と死亡率の増加は、*C. difficile* の流行株の出現に起因している。流行株の1つである027株は、広範に拡散され、北米、欧州、オーストラリア、ニュージーランド及びアジアで検出されている[資料5.4: 83]。米国では、027株が最も一般的な株と考えられており、発症率と死亡率の増加に関連するとされている[資料5.4: 84]。さらに、流行株として078株が欧州、イスラエル及びオーストラリアで出現している[資料5.4: 86]、[資料5.4: 85]、[資料5.4: 87]。これら

2つの株、並びにオーストラリア及びニュージーランドで最近確認された244株[資料5.4: 88]、[資料5.4: 89]についても、感染に伴う CDI の重症度から、より強毒株であると考えられている。

#### 2.5.1.4.1.3 成人集団における CDI 再発率

CDI 治療の最大の問題は、CDI の再発を抑制することであり、重要なアンメット・メディカル・ニーズとなっている。通常、初回治療により下痢が回復した後、CDI 患者の15%～35%が再発すると報告されている[資料5.4: 45]、[資料5.4: 24]、[資料5.4: 28]。CDI が初回再発した患者のうち40%が CDI を更に再発すると考えられ、2回再発すると、更に再発する確率が65%と高くなる[資料5.4: 50]、[資料5.4: 45]、[資料5.4: 28]。CDI の再発の多くは初回治療から60日以内に発症するが、60日を超えて発症する場合もある[資料5.4: 45]、[資料5.4: 28]。本剤における第Ⅲ相臨床試験の結果、治験薬投与後4週目、8週目及び12週目のプラセボ群の CDI 再発率（Kaplan-Meier 法）は、それぞれ25.5%、31.7%及び34.3%と経時的に高くなった[2.5.4.3.1.3 項]。

CDC によると、2011年の米国における CDI 症例約453,000例のうち、約83,000例（18.3%）が初回再発症例であった[資料5.4: 24]。また、Bauer ら[資料5.4: 26]の報告によると、欧州の CDI 再発率は18%で、米国と一致していた。各国における母集団及び CDI 再発の定義の違いにもよるが、他の欧州の研究では CDI 再発率は15%～35%の範囲であった[資料5.4: 90]、[資料5.4: 91]、[資料5.4: 68]、[資料5.4: 92]、[資料5.4: 93]、[資料5.4: 94]、[資料5.4: 95]。なお、明確な CDI 発症率又は再発率に関するデータは存在しないものの、一部の報告によると本邦における CDI の発症率は海外に比べて低く、強毒な流行株のアウトブレイクにも至っていない[1.5.1.1 項]、[資料5.4: 18]、[資料5.4: 17]。

CDI の再発は、初回 CDI よりも治療が困難であり、入院の延長、重症化及び高額な治療費を伴う。CDI を1回再発すると、その後 CDI を繰り返し発症する確率が50%～60%となり、数年にわたり再発を繰り返す場合もある[資料5.4: 28]、[資料5.4: 96]。CDI 再発患者は、再発歴のない患者と比較して、180日間の追跡期間中に1回以上多く入院し、さらに入院日数も長い[資料5.4: 97]。米国の病院ベースの（患者を対象とした）研究によると、CDI の兆候がある患者が入院中に受けた併用薬／併用療法、患者背景及び合併症で補正した場合、CDI 再発歴のない CDI 患者と比較すると、CDI 再発患者では退院又は治療後180日間の死亡率が33%高くなった[資料5.4: 98]。

#### 2.5.1.4.1.4 経済的負担

CDI に関連する国際的経済負担は重要な問題である。通常、CDI 軽症患者も重症患者と同様、入院日数が長くなることが多い。CDI 重症患者では、集中治療室（ICU）入室、治療の長期化、又は手術の確率が更に高まる[資料5.4: 99]、[資料5.4: 100]、[資料5.4: 101]、[資料5.4: 102]、[資料5.4: 103]、[資料5.4: 104]、[資料5.4: 105]。米国における急性期医療における CDI の推定治療費は48億ドル（2008年）であった[資料5.4: 106]。一方、欧州における CDI の推定治療費は2006年で30億ユーロであった[資料5.4: 107]。特に、英国、アイルランド、ドイツでは CDI に対する治療費が増加しており、それぞれ、英国で約4,277ポンド（9,277ドル相当、2008年）[資料5.4: 108]、[資料5.4: 103]、アイルランドでは約4,577ポンド（2010年）、及びドイツでは約8,843ポンド（2010年）（ア

イルランド及びドイツの推定値は2010年の英国ポンドに補正）[資料5.4: 90]と推定されている。フランスの研究報告によると、2010年の CDI による入院の追加コストの平均値は9,575ユーロ及び中央値は7,514ユーロであった[資料5.4: 109]。

通常、CDI 再発患者は初回 CDI 患者と比較して入院期間が長くなる傾向があり、また、より高頻度で再入院する傾向にあり、その場合には入院期間が延長する可能性が高い。これにより関連費用も高額になる[資料5.4: 90]、[資料5.4: 97]、[資料5.4: 108]、[資料5.4: 109]。Olsen ら[資料5.4: 97]の報告によると、CDI に関して患者背景、合併症及び併用薬で補正すると、CDI 再発では、初回 CDI と比較して再入院の確率が2.5倍、再入院の期間はほぼ4倍になった。フランスでは、CDI 再発患者の平均入院期間は、初回 CDI 患者と比較して2.5倍長くなった（CDI 再発：63.8日間、初回 CDI：25.1日間）[資料5.4: 109]。米国では、CDI 再発患者が入院した場合、180日間で必要となる費用は11,631ドル（95% CI：8,937～14,588ドル）（2014年）と推定された[資料5.4: 110]。フランスにおける CDI に関連した医療費の研究によると、CDI に関連したすべての医療費のうち、CDI 再発に関する医療費の割合は全体の12.5%であった[資料5.4: 109]。

一方、CDI に関連する外来通院で、患者が支払う高額な医療費負担については考慮されていない。近年の研究では、市中感染による CDI の増加が明らかになり、これに関する医療費は増加していくことが予測される。さらに、一部の研究によると、急性期医療病院よりも長期ケア施設でより多くの患者が CDI と診断されている[資料5.4: 73]。

#### 2.5.1.4.1.5 現在の治療

CDI に対する今日の治療戦略は、CDI に有効な抗菌薬使用すること、腸内細菌叢を攪乱して *C. difficile* が増殖可能な状態を促進する抗菌薬の使用を中断すること（可能な場合）、及び必要に応じて支持療法を行うことである。通常、経口メトロニダゾール及び経口バンコマイシンが SHEA-IDSA ガイドライン（2010年）[資料5.4: 21]で推奨されているが、CDI の適応として承認されている治療薬は、欧米ではバンコマイシン及びフィダキソマイシン<sup>1</sup>に限られている。なお、本邦では CDI 感染性腸炎を適応症とする抗菌薬治療はあるものの、CDI 再発を効能効果とする薬剤は存在しない。通常、CDI に対する治療戦略は治療ガイドラインに基づいている[資料5.4: 21]、[資料5.4: 19]、[資料5.4: 20]。診断、予防及び治療ガイドライン[資料5.4: 20]で推奨している軽度の CDI に対する標準治療抗菌薬は、経口メトロニダゾールである。中等度～重度の CDI に対しては、経口バンコマイシン又は経口フィダキソマイシンが推奨されており、重度の CDI では、バンコマイシンと静注メトロニダゾールが併用されることもある。リファキシミン、nitazoxanide、ramoplanin、テイコプラニン及びチゲサイクリンなどの抗菌薬は、*C. difficile* に対して活性があるものの耐性発現の可能性があるため、推奨されていない。

前述のとおり、初発の CDI に対して最も一般的な抗菌薬であるメトロニダゾール又はバンコマイシンを投与した患者の15%～35%が治療後に CDI を再発する。治療ガイドラインに基づいた CDI 再発治療へのアプローチとして、バンコマイシン又はメトロニダゾールの反復投与、バンコマイ

<sup>1</sup> 2016 年 9 月現在、日本では未発売

シンの用量漸減及び間欠的投与、バンコマイシンに続くリファキシミン、フィダキソマイシン、免疫グロブリンの静注投与、並びに便中細菌叢移植（便細菌製剤療法や Fecal Microbiota for Transplantation ; FMT と呼ばれる）などほかの微生物を用いた治療法が挙げられる[資料5.4: 5]。初回の CDI 再発に対するメトロニダゾール又はバンコマイシンの反復投与の治療成功率は50%以下と限られている[資料5.4: 44]。複数回の CDI 再発に対する治療は特に困難で、主な理由として芽胞が腸内に定着していること及び患者の免疫反応が *C. difficile* 毒素に対して無効であることが挙げられる[資料5.4: 13]。近年、FMT の使用例は増加しているものの、FMT の大規模無作為化臨床試験は実施されていない。このため、FMT の安全性及び有効性は確立されておらず、研究用として個々の医師の判断による治療選択肢にとどまる。実際、FMT だけでなく上記のいずれの治療法も、複数回の CDI 再発患者を対象とした適切な検出力を有する無作為化比較臨床試験は実施されていない。現在、CDI 再発抑制を適応症として承認された治療法はないことから、安全かつ有効な CDI 再発抑制剤の開発は重要なアンメット・メディカル・ニーズとなっている。

#### 2.5.1.4.2 CDI 再発抑制におけるモノクローナル抗体の役割

##### 2.5.1.4.2.1 CDI 再発の標的としての *C. difficile* 外毒素

標準治療抗菌薬の作用機序は細菌を標的としている。通常、標準治療抗菌薬投与により初回の感染を回復させるとともに、ヒトの腸内に定着している正常な腸内細菌叢が攪乱される。これは、感染治療のために使用される抗菌薬を含むいずれの抗菌薬においても避けることのできない付随的な影響である[資料4.3: 1]、[資料5.4: 33]。腸内細菌叢は、*C. difficile* との栄養競争及び代謝産物の放出を介して *C. difficile* の増殖を直接阻害することで、人体を *C. difficile* から守っているが[資料5.4: 111]、CDI に有効な抗菌薬の投与後、数日～数週間にわたり腸内細菌叢の攪乱が持続すると、芽胞の定着又は新たに進入した芽胞から *C. difficile* が増殖し CDI の再発を引き起こす[資料4.3: 1]。通常、CDI 再発の治療には標準治療抗菌薬を追加クールで投与するが、これにより更に腸内細菌叢が攪乱されることになり、CDI 再発のサイクルが永続する。

非臨床試験では、腸管上皮細胞を標的とし、TcdA 及び TcdB が形態学変化（細胞の円形化）、細胞脱分極及び正常腸管機能に必要な経上皮抵抗の消失を引き起こすことが示された[資料4.3: 19]、[資料5.4: 33]。さらに、感染した細胞が IL-8などの炎症誘発性メディエーターを放出し、好中球又は単球が誘引されて損傷を増悪させる[資料5.4: 34]、[資料4.3: 20]。受動免疫又は能動免疫が病原性 *C. difficile* 株に曝露された動物における CDI の発症に抑制的に働いていることから、TcdA 及び TcdB が CDI 発症に重要な役割を担うことが示された[資料5.4: 112]、[資料5.4: 113]、[資料5.4: 114]、[資料5.4: 115]、[資料4.3: 22]。また、Kyne ら[資料4.3: 23]、[資料4.3: 21]及び Leav ら[資料4.3: 24]の報告によると、患者では循環血中の抗トキシン中和抗体と初回 CDI 及び CDI 再発の低発症率とに相関があることが示され、抗体による抑制作用が臨床疾患に対しても適用できることが示された。

CDI における TcdA 及び TcdB の相対的な生物学的重要性は、複雑であり宿主動物種に依存的であると考えられている。ハムスター及びマウス CDI モデルでは、再発抑制効果を最大にするためには TcdA 及び TcdB の両トキシンの中和が必要であることが示された[2.6.2 項]ものの、仔ブタ[資

料4.3: 22]及び第Ⅲ相臨床試験における被験者[2.7.3.2.2 項]では、TcdB のみを中和することで十分と考えられた。トキシンとの中和により CDI の抑制効果が得られるという概念は、CDI を抑制するための新たなアプローチを提供することになった。

#### 2.5.1.4.2.2 CDI 再発の抑制に対するモノクローナル抗体の作用機序

MK-6072及びMK-3415は、それぞれ TcdB 及び TcdA に結合し、中和するモノクローナル抗体である。MK-6072及びMK-3415は、TcdB 及び TcdA とそれらの標的細胞との結合を阻害し、通常であれば疾患の発現につながる損傷及び炎症を回避させる。重要な点として、MK-6072及びMK-3415は広範囲にわたる *C. difficile* 臨床分離株（リボタイプ001、002、003、012、014、017、018、023、027、053、063、077、078、081、087、106、198、及び369）由来のトキシンの細胞毒性活性を中和することが示されている[2.6.2 項]。

一方で、TcdA 及び TcdB に対する中和抗体の低力価が、ヒトにおいて CDI 再発の重大なリスク因子となること[資料4.3: 24]、[資料4.3: 23]を考慮すると、MK-3415A の投与はトキシンに対する受動免疫を付与し、トキシンによる腸管上皮の損傷を抑制することにより、CDI 再発のリスクを低減すると仮定できる。臨床試験では、MK-6072単剤はプラセボと比較して CDI 再発を有意に低下したことが認められたものの、MK-3415A には MK-6072単剤を上回る安全性及び有効性に関するベネフィットが認められなかった。また、MK-3415単剤では有効性が認められなかった[2.7.3.3.2 項]。したがって、製造販売承認申請には最終的に MK-6072が選択された。

MK-6072は抗菌活性を有さないため、CDI の抗菌薬治療の代替とはならない。さらに MK-6072は、腸管内膜がトキシンにより損傷された後に投与されることから、CDI の標準初期治療として投与された抗菌薬の初期の有効性に影響を及ぼさない。MK-6072を標準治療抗菌薬（メトロニダゾール、バンコマイシン、又はフィダキソマイシン）と併用投与した場合、*C. difficile* 芽胞の定着又は新たな芽胞により産生された TcdB に対する受動免疫を付与することで、標準治療抗菌薬を中止した後の再発を抑制し、新たな又は追加の腸管上皮損傷を抑制する。重要なことは、抗トキシン抗体が CDI 再発抑制のために投与された場合、急性の CDI に対する標準治療抗菌薬の初回クール投与後に正常な腸内細菌叢（*C. difficile* に対する身体の自然防御）の再構築が期待されることである。

非臨床データでは、静脈内投与した MK-6072は循環血中から腸組織の上皮下に分布するが、トキシンにより惹起される腸壁上皮損傷により増強された傍細胞輸送を介して腸壁を通過して腸管内腔へ漏出することで、腸管内腔の感染部位（*C. difficile* トキシン）に直接作用することが示唆された。第Ⅲ相臨床試験の002試験では、MK-6072を投与した被験者の便検体から MK-6072が検出され、感染部位である腸管内腔に MK-6072が到達していることが確認できた[2.7.2.3.1.2 項]。これと同様のメカニズムを介して、トキシンが腸壁上皮下の細胞間隙へ漏出することがある。このため、MK-6072による *C. difficile* トキシンとの中和は、腸壁の内腔側及び体腔側の双方で起こる可能性が示唆された。

### 2.5.1.5 臨床試験の概要

MK-6072は、MK-6072単剤又は MK-3415との併用（MK-3415A）を含め包括的に評価された。本剤の臨床開発プログラムは、MK-3415単剤を評価した試験も含め、5つの第Ⅰ相臨床試験（019試験、020試験、005試験、006試験及び004試験）、2つの第Ⅱ相臨床試験（018試験及び017試験）、及び主要な2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の計9試験から構成されている。すべての臨床試験は終了しており、継続中の試験はない。臨床開発計画の概要を[表 2.5.1-1]に示す。

後に Massachusetts Biologic Laboratories（MBL）として知られる Massachusetts Public Health Biologic Laboratories（MPHBL）及び Medarex 社は、MK-3415A（MK-3415 + MK-6072）の臨床開発計画に着手し、2つの第Ⅰ相臨床試験である019試験及び020試験、並びに2つの第Ⅱ相試験である017試験及び018試験を実施した。第Ⅲ相臨床試験前に、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.（米国本社）が MK-3415A の開発及び製造販売権を取得し、残る5試験（3つの第Ⅰ相臨床試験及び2つの第Ⅲ相臨床試験）を実施した。これら5試験の内訳は、第Ⅰ相試験の004試験、005試験及び006試験、並びに第Ⅲ相試験の001試験及び002試験である。

MK-6072の開発計画には、個々のモノクローナル抗体としてMK-6072単剤及び MK-3415単剤、併用として MK-3415A が含まれ、健康被験者及び標準治療抗菌薬（メトロニダゾール、バンコマイシン、フィダキソマイシンなど）を投与した初回 CDI 患者又は CDI 再発患者を対象に臨床試験を実施した。各臨床試験の詳細は、[2.7.3.2 項]、[2.7.3.3 項]、[2.7.4 項]に示すが、2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）では、CDI の標準治療抗菌薬〔経口メトロニダゾール、経口バンコマイシン（± 静注メトロニダゾール）、又は経口フィダキソマイシン（± 静注メトロニダゾール）〕を投与している CDI 患者を対象に実施した（日本は002試験に参加した）。その結果、MK-6072 10 mg/kg の単回静脈内投与はプラセボと比較して CDI 再発率を有意に低下させた。MK-6072の忍容性は良好で、安全性プロファイルはプラセボと類似していた。一方、MK-3415A には有効性及び安全性いずれにおいても MK-6072単剤を上回るベネフィットが認められなかった。さらに、2つの臨床試験（第Ⅱ相臨床試験の018試験及び第Ⅲ相臨床試験の001試験）では、MK-3415単剤群の CDI 再発率はプラセボ群の再発率と同程度であった。これらの結果から、ヒトでの CDI 再発において、TcdB が TcdA より重要な役割を担っていることが示唆された。以上、2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の結果により、製造販売承認申請には MK-6072を選択した。

今回、製造販売承認申請する MK-6072の適応症は、CDI の標準抗菌薬治療を受けている成人患者におけるクロストリジウム・ディフィシル感染症の再発抑制とし、用法・用量は、MK-6072として10 mg/kg を60分かけて単回点滴静注することとした。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-1 MK-6072 の臨床開発計画の概要

| 第Ⅰ相                      |                                    |                                  |                                                                 |                                                            |
|--------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 治験実施計画書番号                | 投与対象集団                             | 試験デザイン                           | 主要目的                                                            | 患者数                                                        |
| 019試験<br>(CA-CDA1-04-01) | 健康被験者                              | 非盲検、用量漸増、単回投与                    | MK-3415の用量を漸増したときの安全性及び忍容性を評価する                                 | MK-3415：30例                                                |
| 020試験<br>(CA-GCDX-05-01) | 健康被験者                              | 非盲検、用量漸増、単回投与                    | MK-3415及び MK-6072の用量を漸増したときの安全性及び忍容性を評価する                       | MK-3415：6例<br>MK-6072：30例<br>MK-3415A：24例                  |
| 005試験                    | 健康被験者                              | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与            | MK-3415A を1時間かけて投与したときの安全性及び忍容性を評価する <sup>†</sup>               | MK-3415A：29例<br>プラセボ：6例                                    |
| 006試験                    | 日本人健康男性被験者                         | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与            | MK-3415A の日本人健康男性被験者に対する安全性及び忍容性を評価する <sup>†</sup>              | MK-3415A：13例<br>プラセボ：6例                                    |
| 004試験                    | 健康被験者                              | 非盲検、3ヵ月間隔で2回投与                   | MK-3415A を2回投与したときの免疫原性を評価する <sup>†</sup>                       | MK-3415A：30例                                               |
| 第Ⅱ相                      |                                    |                                  |                                                                 |                                                            |
| 治験実施計画書番号                | 投与対象集団                             | 試験デザイン                           | 主要目的                                                            | 患者数                                                        |
| 018試験<br>(CA-CDA1-05-02) | 標準治療抗菌薬を受けている CDI 患者               | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与            | MK-3415の安全性及び有効性を CDI 再発の低減、入院期間、及び下痢期間について評価する                 | MK-3415：30例<br>プラセボ：17例                                    |
| 017試験<br>(CA-GCDX-06-02) | 標準治療抗菌薬を受けている CDI 患者               | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与            | MK-3415A が CDI 再発率を低下させるかを明らかにする                                | MK-3415A：101例<br>プラセボ：99例                                  |
| 第Ⅲ相                      |                                    |                                  |                                                                 |                                                            |
| 治験実施計画書番号                | 投与対象集団                             | 試験デザイン                           | 主要目的                                                            | 患者数 <sup>‡</sup>                                           |
| 001試験                    | 標準治療抗菌薬を受けている CDI 患者               | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、アダプティブデザイン、単回投与 | MK-3415、MK-6072又は MK-3415A が CDI 再発率を低下させるかを明らかにする <sup>†</sup> | MK-3415：235例<br>MK-6072：390例<br>MK-3415A：387例<br>プラセボ：400例 |
| 002試験 <sup>§</sup>       | 標準治療抗菌薬を受けている CDI 患者<br>(日本人患者を含む) | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与            | MK-6072又は MK-3415A が CDI 再発率を低下させるかを明らかにする <sup>†</sup>         | MK-6072：396例<br>MK-3415A：390例<br>プラセボ：381例                 |

<sup>†</sup>過去の試験（019試験、020試験、018試験、及び017試験）では2時間以上かけて静脈内投与し、該当する試験（004試験、005試験、006試験、001試験、及び002試験）では60分かけて静脈内投与した。

<sup>‡</sup>安全性解析対象集団 [All Patients as Treated (APaT)]

<sup>§</sup>002試験に日本人95例含む

CDI：Clostridium difficile 感染症

Data Source: [資料5.3.3.1.2: P019]、[資料5.3.3.1.3: P020]、[資料5.3.3.1.5: P005]、[資料5.3.3.1.1: P006]、[資料5.3.3.1.4: P004]、[資料5.3.5.1.2: P018]、[資料5.3.5.1.1: P017]、[資料5.3.5.1.3: P001]、  
[資料5.3.5.1.4: P002]

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 臨床薬理試験の概要

本剤の開発に際して実施した臨床薬理試験には、健康成人被験者を対象に MK-6072及び MK-3415を単剤又は併用（MK-3415A）で投与した際の安全性、薬物動態、及び免疫原性を評価する5つの第Ⅰ相臨床試験が含まれる。このうち MK-6072を投与した試験は、非日本人健康被験者に MK-6072若しくは MK-3415の単剤又は MK-3415A を用量漸増で単回静脈内投与した試験（020試験）、非日本人健康被験者に MK-3415A を60分かけて単回静脈内投与した試験（第Ⅲ相臨床試験計画のために静脈内投与時間の短縮を検討）（005試験）、日本人健康男性被験者に MK-3415A を単回静脈内投与した試験（006試験）、非日本人健康被験者に MK-3415A を初回投与の12週間後に再投与した際の免疫原性及び忍容性を検討した試験（004試験）、の4試験である。これらの試験では、広範囲の用量で開発初期の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。第Ⅰ相臨床試験で MK-6072単剤、MK-3415A 又はプラセボが投与されたのは、女性被験者52例を含む全138例であった。各投与群の内訳は、MK-6072単剤が30例、MK-3415A が96例、及びプラセボが12例であった。被験者には、MK-6072単剤又は MK-3415A として0.3～20 mg/kg の用量範囲で60～120分かけて単回静脈内投与した。なお、019試験については MK-3415単剤のみを投与した第Ⅰ相臨床試験であることから、本項ではこれ以上議論しない。

第Ⅰ相臨床試験（004試験、005試験、及び006試験）及び第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）のデータを用いた母集団薬物動態解析及び曝露－応答解析は、それぞれ併合したデータを用いて実施した。これらの試験では、血清中 MK-6072濃度を直接測定できる MK-6072に特異的な第二法を使用した。ただし、開発初期の第Ⅰ相臨床試験（020試験）及び2つの第Ⅱ相臨床試験（017試験及び018試験）では、血清中 MK-6072濃度の測定に非特異的な第一法を使用したため、これらの試験から得られた薬物動態の結果は本併合解析には含めなかった。

### 後期臨床試験計画の概要

MK-6072の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床開発試験には、MK-6072若しくは MK-3415の単剤又は併用（MK-3415A）で実施した4つの臨床試験が含まれる。内訳は、2つの第Ⅱ相臨床試験（018試験及び017試験）、及び2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）で、いずれも有効性、安全性及び忍容性を検討する二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験である（日本は002試験に参加した）。初回 CDI 又は CDI 再発により標準治療抗菌薬を投与している18歳以上の成人を対象に、モノクローナル抗体を単回静脈内投与（単剤又は併用）し、プラセボを単回静脈内投与したときと比較して CDI 再発率を評価した。001試験及び002試験は、安全性及び有効性を12週目（85日目 ± 5日）まで追跡した試験であり、それぞれの試験計画、実施方法及び統計解析は極めて類似しているが、001試験と002試験の相違点を以下に示す。

- 1) 001試験は4群（MK-6072、MK-3415、MK-3415A 及びプラセボ）を設定（アダプティブデザインを採用）したが、早期第Ⅱ相試験（018試験）で、MK-3415群の CDI 再発率はプラセボ群と同程度であったため、002試験では MK-3415群を含めず3群（MK-6072、MK-3415A 及びプラセボ）で実施した。
- 2) 002試験では、モノクローナル抗体の単独投与群（MK-6072群）の組入りを中止するための

中間解析は計画しなかった（001試験はアダプティブデザインを採用し、中間解析により MK-3415群への組入れを中止した）。

- 3) 002試験では、最初の12週間の治験期間を完了した被験者の一部（約300例）を9ヵ月間の延長期に組み入れ（最長12ヵ月）、毒素産生性 *C. difficile* の腸管内への定着及び CDI 再発について評価した。

なお、001試験及び002試験の各試験の計画、実施方法及び統計解析の一貫性を確保することで、これら2つの試験データを併合したときの安全性及び有効性の結果を評価するうえで、より頑健性の高いデータセットとした。2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の全集団における詳細は、[2.5.4.3 項]、[2.5.5.4 項]、[2.7.6.3.3 項]、[2.7.6.3.4 項]、[資料5.3.5.1.3: P001]及び[資料5.3.5.1.4: P002]にそれぞれ示す。

2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）には、30ヵ国で300以上の治験実施医療機関において多数の患者が登録され、全体的なベースライン特性は各投与群間で均衡が保たれていた。試験では、CDI と診断され CDI の標準治療抗菌薬（メトロニダゾール、バンコマイシン又はフィダキソマイシン）を投与している被験者が適格とされた。各試験の選択基準は広く設定し、除外基準を限定的な設定とした結果、被験者の合併症の有無、CDI の重症度、又は CDI 再発歴の有無にかかわらず、制限されることなく試験に組み入れられたことから、試験に組み入れられた被験者は CDI 再発リスクが高く多様な被験者背景を有した母集団となった。001試験及び002試験を併合した結果、MK-6072群781例、MK-3415A 群773例、及びプラセボ群773例を有効性解析対象集団〔最大の解析対象集団（FAS）〕とした。また、MK-6072群786例、MK-3415A 群777例、及びプラセボ群781例を安全性解析対象集団〔All Patients as Treated（APaT）〕とした。なお、018試験（第Ⅱ相臨床試験）における MK-3415群の CDI 再発率は、プラセボ群と類似していたことから[2.7.3.2.1.1 項]、001試験の中間解析時に MK-3415群の中止が決定されたため[2.7.3.2.2.2 項]、MK-3415群の解析結果は本申請資料の併合解析には含めなかった。

#### 日本における臨床試験及び申請概要

米国本社は、後期臨床試験として2つの第Ⅲ相国際共同試験（001試験及び002試験）を計画し、2011年には001試験[資料5.3.5.1.3: P001]、翌年2012年には002試験[資料5.3.5.1.4: P002]を開始した。日本における開発としては、日本規制当局（PMDA）の助言を踏まえ[2.5.1.6.4 項]、2011年より日本人健康男性被験者に MK-3415A を単回静脈内投与した第Ⅰ相臨床試験（006試験）を実施し、その後に第Ⅲ相国際共同試験（002試験）に参加した。

002試験は、CDI に対する抗菌薬治療中の患者を対象に MK-6072、MK-3415A 又はプラセボを単回投与したときの有効性、安全性及び忍容性を検討する第Ⅲ相二重盲検無作為化プラセボ対照国際共同試験であり、以下に示した通り日本人95例（全集団：1,203例）が組み入れられ MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群にそれぞれ割り付けられた。

002試験で得られた日本人集団の結果及び全集団との比較については、別途[2.7.6.3.4.3 項]に示

す。

＜2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の投与群及び無作為化された被験者数＞

|        | 全集団 <sup>†</sup> | MK-6072 <sup>†</sup> | MK-3415A <sup>†</sup> | MK-3415 <sup>†</sup> | プラセボ <sup>†</sup> |
|--------|------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|
| 001試験： | 1,452            | 403                  | 403                   | 242                  | 404               |
| 002試験： | 1,203 (95)       | 407 (29)             | 397 (39)              | —                    | 399 (27)          |

<sup>†</sup>無作為化された被験者数

( ) 内は日本人集団の例数

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]、[資料5.3.5.4.1: P002J]

なお、002試験の日本人集団における、治験薬投与後12週間の MK-6072群及び MK-3415A 群の CDI 再発率は、プラセボ群に比べ相対的な低下を示した[2.7.6.3.4.3.2 項]。また、日本人集団における MK-6072群の有害事象の発現率は他の投与群と比べ数値的に若干高かったものの、安全性プロファイルは MK-3415A 群又はプラセボ群と類似していることが示唆された[2.7.6.3.4.3.5 項]。さらに、本試験の日本人症例で得られた有効性及び安全性プロファイルは一貫して全集団と類似していたことから、米国・欧州と同様に日本においても MK-6072を製造販売承認申請することとした。

#### 2.5.1.6 規制当局によるガイダンス及び助言

##### 2.5.1.6.1 規制当局によるガイダンス

MK-6072の臨床開発計画における重要な開発段階で、日本を始め欧米の規制当局による助言を得た。米国食品医薬品庁（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、及び日本の医薬品医療機器総合機構（PMDA）から受領した正式な助言を以下に要約する。

##### 2.5.1.6.2 米国規制当局（FDA）の助言

###### 非臨床試験について

■年■月■日、■電話会議を行った結果、FDA は■の実施を求めた。

■年■月■日、FDA は、■に合意した。

■年■月■日、FDA は■相談■にて、■を要求した。

しかしながら■年■月■日に FDA は、■に同意した。

■年■月■日に FDA は、■

## 臨床試験について

■■■■年■■月■■日、■■■■会議が開催された。本 Biologics License Application (BLA) に関連する重要な合意事項及び当局の助言を以下に示す。

- ・ [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]に同意した。
- ・ FDA は、[REDACTED]  
 [REDACTED]に同意した [REDACTED]  
 [REDACTED]に同意した。
- ・ [REDACTED]  
 [REDACTED]に  
 同意した。
- ・ [REDACTED]  
 [REDACTED]と判  
 断した。
- ・ FDA は、[REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]を許容し合意した。
- ・ 米国本社は [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]を提案した。 [REDACTED]  
 [REDACTED]を提案した。 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]と定義した。一方、FDA は、 [REDACTED]  
 [REDACTED]につ  
 いて合意した。また、 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]  
 [REDACTED]を推奨した。
- ・ FDA は、 [REDACTED]に合意

## 2.5 臨床に関する概括評価

した。

- FDA は、[REDACTED]  
[REDACTED] 妥当であるとした。
- FDA は、[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] を助言した。

[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、FDA は、[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] 合意を示した。FDA は、[REDACTED]  
[REDACTED] を要求した。

[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、[REDACTED] 試験について [REDACTED] が要求された。これを受け  
て [REDACTED] 会議で FDA に推奨されたように [REDACTED] に改訂された。  
また、[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] に設定した。

[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、FDA は、[REDACTED]  
[REDACTED] と指摘した。特に、[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] と指摘した。また、[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] と指摘された。また、[REDACTED]  
[REDACTED] を求められた。

[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、[REDACTED] の会議が開催され、FDA による [REDACTED] [REDACTED] が  
検討された。この会議後に [REDACTED] し、[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に [REDACTED] 提  
出した [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日付で、[REDACTED] 連絡  
があった。

- FDA は、[REDACTED]  
[REDACTED] を認めた。
- FDA は、[REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] 合意した。
- FDA は、[REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] を推奨した。
- FDA は、[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] と助言した。
- FDA は、[REDACTED]

年 月 日、FDA は

言及した。

年 月 日、米国本社は、

■を提案した。

年 月 日、FDA は、

\_\_\_\_\_

と記載した。

年 月 日、米国本社は

を提案した。

年 月 日、FDA は

と指摘した。なお、[redacted]協

その他

年 月 日、 FDA から

の指定を受けた。

年 月 日、米国本社は

[REDACTED]、FDA から [REDACTED] [REDACTED] 回答  
 を得た。FDA の書面による回答（[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日付）では、[REDACTED] [REDACTED]

で合意した。

年 月 日、米国本社は

を提出し、

年 月 日に改訂したのち 年 月 日に FDA に受理された。

が含まれる。 年 月 日、FDA は

[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]に同意した。

年 月 日、 の会議が開催された。重要な合意事項を以下に示す。

## 2.5 臨床に関する概括評価

- [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 同意した。
- FDA は、[REDACTED]を確認した。
- [REDACTED]  
[REDACTED]に同意した。
- 米国本社は、[REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED]を求めたところ、FDA はこれを承認した。
- [REDACTED]合意に達した。

### 2.5.1.6.3 欧州規制当局（CHMP）の助言

[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 [REDACTED] [REDACTED]欧州医薬品委員会（CHMP）から得た。重要な合意事項及び CHMP の助言を以下に示す。

- CHMP は [REDACTED] [REDACTED]同意した。  
また、[REDACTED]  
[REDACTED]ことにも合意した。
- CHMP は、[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]求めた。また、[REDACTED]  
[REDACTED]助言した。
- [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
合意した。
- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]合意に達した。
- CHMP は、[REDACTED]  
[REDACTED]要求した。
- CHMP は、[REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED]求めた。
- CHMP は、[REDACTED]  
[REDACTED]許容可能とした。さらに、[REDACTED]  
[REDACTED]推奨した。
- CHMP は、[REDACTED]許容可能と考えた。さらに、[REDACTED]  
[REDACTED]推奨した。



## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

MK-6072の製剤開発に関する生物薬剤学的プログラムの概要を[2.5.2.1 項]に示す。臨床試験において血清中 MK-6072濃度の測定、糞便中の MK-6072の検出及び免疫原性の評価に用いた生物学的分析法の概要を[2.5.2.2 項]に示す。

### 2.5.2.1 製剤開発

MK-6072の臨床開発では、以下の原薬製造工程に由来する製剤を使用した[表 2.7.1-1]、[2.3.S.2.6 項]。

- Process 1：第 I 相臨床試験（020試験）及び第 II 相臨床試験（017試験）
- Process 2A：第 I 相臨床試験（005試験及び006試験）
- Process 2B：第 I 相臨床試験（004試験）及び第 III 相臨床試験（001試験及び002試験）

原薬製造工程の変更の中には、XXXXXXXXXXを伴うものがあった。MK-6072の組成は、品質及び安定性を担保する最適な処方を選定するために実施した試験の結果に基づき選択した。2つの第 III 相臨床試験（001試験及び002試験）では、市販予定製剤の処方 [20 mmol/L クエン酸ナトリウム－150 mmol/L 塩化ナトリウム－20 µmol/L ジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）－0.025% ポリソルベート80（PS-80）（pH 6.0）中に25 mg/mL の MK-6072] を採用した[2.3.P.2 項]。

市販予定製剤に用いられる原薬は Process 2B で製造されたものであり、2つの第 III 相臨床試験（001試験及び002試験）においても、すべて Process 2B で製造された原薬を用いた製剤が使用された。また、*in vitro* で実施した品質試験による詳細な評価から、異なる工程で製造された製品はいずれも同等／同質であることが示されている[2.3.S.2.6 項]、[2.3.P.2.3.2 項]。

製剤は滅菌されたガラスバイアルに充填された目標濃度25 mg/mL の溶液であり、体重に基づき必要量の MK-6072を生理食塩液又は5%ブドウ糖溶液で希釈し静脈内投与する。静脈内投与されるためバイオアベイラビリティは100%であり、絶対的バイオアベイラビリティは評価していない。また、生物薬剤学的分類、*in vitro* 溶出試験及び食事の影響の評価についても、静脈内投与される製剤には関係しないため、実施しなかった[2.7.1.3 項]。

### 2.5.2.2 生物学的分析法

臨床試験で使用した生物学的分析法の概要は[2.7.1.1.2 項]に示す。

開発初期の第 I 相臨床試験（020試験）及び第 II 相臨床試験（017試験）では、血清中 MK-6072濃度を第一法 [酵素結合免疫吸着法（ELISA）] により測定した。血清中 MK-6072濃度の測定に用いた第一法は、MK-6072だけでなく *C. difficile* トキシン B に対する内因性の免疫グロブリン G（IgG）（内因性抗トキシン B 抗体）も検出する、非特異的な測定法である。また、抗 MK-6072 抗体（ADA）については第一法（ブリッジング ELISA）により測定した。ADA の測定に用いた第一法は、Massachusetts Biologics Laboratories（MBL）（マサチューセッツ州ボストン）にて開発され、その分析能が評価された。なお、これらの試験では、中和抗体分析は実施しなかった。

その後実施した3つの第 I 相臨床試験（004試験、005試験及び006試験）並びに2つの第 III 相臨床

試験（001試験及び002試験）では、MK-6072を特異的に測定できる第二法〔電気化学発光（ECL）法〕により血清中 MK-6072濃度を測定した。また、005試験を除くこれらの臨床試験では、ADAを第二法（ブリッジング ECL 法）により測定した。中和抗体は、毒素感受性細胞株を用いた分析法により評価した。以上より、第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）を含む臨床試験で、MK-6072を投与した CDI 患者の血清中 MK-6072濃度、ADA 及び MK-6072に対する中和抗体を適切に評価できた。

さらに、第Ⅲ相臨床試験（002試験）では、サンドイッチ ECL 法により、糞便中の MK-6072を検出し、感染部位である腸管内腔の MK-6072の有無を適切に評価できた。

また、2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）では、イムノアッセイを開発し、探索的バイオマーカーとして内因性抗トキシン A 抗体及び内因性抗トキシン B 抗体の抗体価をそれぞれ測定し、適切に評価できた[2.7.1.1.3.1 項]。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本項[2.5.3 項]では、臨床薬理学的な観点から、MK-6072の薬物動態、安全性、忍容性及び免疫原性について要約した。MK-6072の薬物動態プロファイルを[2.5.3.2 項]に、製造販売承認申請用量及び MK-6072の曝露量の変動許容範囲の設定根拠を[2.5.3.3 項]に示した。また、MK-6072の曝露量に対する内因性要因及び外因性要因の影響を[2.5.3.4 項]及び[2.5.3.5 項]に示した。その他、免疫原性について[2.5.3.6.1 項]に、QTc 間隔に対する影響について[2.5.3.6.2 項]に示した。

#### 2.5.3.1 臨床薬理試験及び解析の概要

MK-6072の開発では、健康成人被験者を対象に4試験（020試験、004試験、005試験及び006試験）を実施した[2.7.2.1.2 項]。MK-6072は単回静脈内投与による用法を計画したことから、004試験（MK-3415A を8日間隔で2回投与）を除く3試験では、MK-6072又は MK-3415A を単回静脈内投与した。

MK-6072の薬物動態を検討するため、母集団薬物動態解析を実施した。解析には、MK-6072を特異的に測定する第二法[2.7.1.1.2.1 項]を用いて血清中 MK-6072濃度を測定した、第Ⅰ相臨床試験3試験（004試験、005試験及び006試験）の健康被験者72例（このうち29例は004試験で MK-3415A を2回投与）及び第Ⅲ相臨床試験2試験（001試験及び002試験）の CDI 患者1,515例（MK-6072又は MK-3415A 10 mg/kg 単回投与）のデータを用いた[2.7.2.2.5.1 項]。なお、血清検体中の MK-3415が MK-6072濃度の測定に及ぼす影響が認められなかったこと[2.7.1.1.2.1 項]、及び MK-3415の併用による MK-6072の薬物動態への影響が認められなかったこと[2.7.2.3.1.1 項]、[2.7.2.3.3 項]から、MK-3415A を投与した被験者の血清中 MK-6072濃度は、MK-6072単剤を投与した被験者の結果と同様に扱うことができると考えられた。したがって、MK-6072の薬物動態を評価する上で MK-3415A を投与した臨床試験のデータも用いることとした。また、曝露量と有効性及び安全性の関係を評価するため、第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の CDI 患者における MK-6072の  $AUC_{0-\infty}$ を母集団薬物動態解析に基づき推定し、その値を用いて曝露－応答解析を実施した[2.7.2.2.5.2 項]、[2.7.2.2.5.3 項]。

### 2.5.3.2 ヒトにおける薬物動態

MK-6072はモノクローナル抗体薬にみられる典型的な薬物動態プロファイルを示す。すなわち、静脈内投与とされるためバイオアベイラビリティが100%で、血管外分布は限られており、クリアランスは低く、一般的な蛋白分解プロセスによって異化される[資料5.4: 116]、[資料5.4: 117]、[資料5.4: 118]、[2.7.2.3.1.1 項]。また、第Ⅲ相臨床試験（002試験）で、CDI 患者の糞便中から MK-6072 が検出されたことから、MK-6072は腸内感染部位に到達すると考えられた[2.7.2.3.1.2 項]。

母集団薬物動態解析の結果、MK-6072の薬物動態パラメータの幾何平均（変動係数）は、クリアランスが0.317 L/day（41%）、分布容積が7.33 L（16%）、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）が約19日（28%）であった[2.7.2.2.5.1 項]、[2.7.2.3.1.1 項]。第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）で、MK-6072 10 mg/kg を単回静脈内投与した CDI 患者の MK-6072の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  の幾何平均は、それぞれ 53,000  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  及び 185  $\mu\text{g/mL}$  であった。また、 $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  の変動係数はそれぞれ40%及び21%で、MK-6072の薬物動態の個体間変動は中程度であった。健康被験者を対象とした020試験で、第Ⅲ相臨床試験の用量及び製造販売承認申請用量である10 mg/kg を含む MK-6072 0.3～20 mg/kg の用量範囲で、MK-6072の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は用量にほぼ比例して増加することが示された[資料5.3.5.3.4: 042YCN]。なお、MK-6072は製造販売承認申請用法として単回静脈内投与を予定しているため、定常状態に到達する時間は評価しなかった。

### 2.5.3.3 製造販売承認申請用量及び曝露量の変動許容範囲の設定根拠

#### 製造販売承認申請用量の設定根拠

MK-6072の用法・用量（案）は、非臨床試験、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の結果に基づき、「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。」と設定した[2.7.2.1.5.1 項]。

健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を単回投与した際の最高血清中 MK-6072濃度（中央値として 261  $\mu\text{g/mL}$ ）は、ハムスターの CDI モデルで CDI 抑制効果が認められた血清中 MK-6072濃度（中央値として 320  $\mu\text{g/mL}$ 、CDI 抑制効果評価時点である最終投与後48時間の値）付近の値であった[2.6.2.2.2.3 項]、[2.6.4.2.1 項]。したがって、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では、CDI 患者を対象に MK-6072又は MK-3415A 10 mg/kg を投与した際の有効性及び安全性を評価した。その結果、MK-6072 10 mg/kg 投与群の CDI 再発率はプラセボ群に比べ有意に低く、CDI 再発抑制の有効性を示した[2.5.4.3 項]。さらに、第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）のデータを用いた曝露－応答解析により、MK-6072の  $AUC_{0-\infty}$  と CDI 再発率の関係を評価した結果、MK-6072 10 mg/kg を投与時の曝露量の範囲で、CDI 再発率は MK-6072の曝露量にかかわらず一定であった。したがって、MK-6072 10 mg/kg で既に有効性は最大に到達していると考えられた[2.7.2.1.5.2 項]。

また、第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の安全性併合解析の結果、MK-6072群及び MK-3415A 群の安全性プロファイルはいずれもプラセボ群と類似していた[2.7.4.2.1.4 項]。さらに、第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）のデータを用いた曝露－応答解析により、MK-6072の  $AUC_{0-\infty}$  と治験薬投与後4週までの有害事象の発現率及び治験薬投与後12週までの重篤な有害事象

の発現率の関係を評価した。その結果、MK-6072 10 mg/kg を投与時の曝露量の範囲で、MK-6072 の曝露量の増加に伴う有害事象の発現率の上昇は、治験薬投与後4週までの有害事象及び治験薬投与後12週までの重篤な有害事象のいずれでも認められなかった[2.7.2.1.5.3 項]。

以上の結果から、MK-6072 10 mg/kg の投与によって有効性及び安全性を十分に示すと考えられた。

#### MK-6072の曝露量の変動許容範囲

MK-6072の曝露量の変動許容範囲、すなわち第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）で CDI 患者に MK-6072 10 mg/kg を投与した際の有効性及び安全性と同程度の有効性及び安全性が得られると考えられる曝露量の範囲を、第Ⅲ相臨床試験の結果に基づき、MK-6072 10 mg/kg を投与時の  $AUC_{0-\infty}$  の中央値に対して0.6から1.6と設定した[2.7.2.1.5.4 項]。

臨床的意義を判断するための適切な曝露量の指標として  $AUC_{0-\infty}$  を使用した。 $AUC_{0-84\text{day}}$  又は  $C_{\text{max}}$  も指標となり得る可能性はあったものの、有効性に関する曝露－応答解析から CDI 再発に関して  $AUC_{0-84\text{day}}$  又は  $C_{\text{max}}$  が  $AUC_{0-\infty}$  よりも優れた予測因子だとは示されなかった。さらに、MK-6072 の投与に伴う急性反応又は注入特有反応の有害事象、すなわち  $C_{\text{max}}$  と関連した重大な安全性所見が認められなかったことから、血清中 MK-6072濃度を投与後時間で積分した値であり、全測定時点の血清中 MK-6072濃度の総和を反映する  $AUC_{0-\infty}$  を用いた。

変動許容範囲の下限值（0.6）は、第Ⅲ相臨床試験で CDI 患者に MK-6072 10 mg/kg を単回投与した際の曝露量の範囲で、CDI 再発率が  $AUC_{0-\infty}$  にかかわらず一定であったことから、第Ⅲ相臨床試験の CDI 患者の  $AUC_{0-\infty}$  の10パーセンタイルに基づき設定した。上限値（1.6）は、第Ⅲ相臨床試験で CDI 患者に MK-6072 10 mg/kg を単回投与した際の曝露量の範囲で、良好な安全性及び忍容性を示したことから、第Ⅲ相臨床試験の CDI 患者の  $AUC_{0-\infty}$  の90パーセンタイルに基づき設定した。すなわち、上限値の1.6はこれまでに得られている CDI 患者における投与経験に基づく上限値であり、曝露量が1.6倍もしくはそれを超える曝露量での有害事象の評価に基づき設定したものではない。006試験では、第Ⅲ相臨床試験で評価した10 mg/kg より高い用量である20 mg/kg（曝露量は10 mg/kg 投与時のほぼ2倍）を日本人健康被験者に単回投与したが、用量に関連した安全性の問題は認められなかった[資料5.3.3.1.1: P006]。したがって、CDI 患者で10 mg/kg を上回る用量は検討されていないことに十分留意する必要があるものの、第Ⅲ相臨床試験の安全性に関する曝露－応答解析の結果及び健康被験者に対する20 mg/kg の投与経験に基づく、MK-6072の曝露量が1.6倍以上増加しても安全性上問題ないと推察される。

#### 2.5.3.4 内因性要因

一般的に MK-6072をはじめ抗体薬は、主に蛋白の異化作用によって消失し、そのクリアランスは単一の臓器に依存しない[資料5.4: 118]。したがって、臓器機能障害や年齢などの内因性要因が、抗体薬の曝露量に及ぼす影響は一般的に限定的であり[資料5.4: 119]、MK-6072の曝露量に対しても臨床的に意味のある影響を及ぼすとは考えにくい。そのため、臓器機能障害者などの特殊集団を含む内因性要因の検討を目的とした第Ⅰ相臨床試験は実施していないが、第Ⅰ相臨床試験の健

康被験者及び第Ⅲ相臨床試験の CDI 患者の統合データを用いた母集団薬物動態解析により、内因性要因〔人口統計学的変数、臓器機能障害及び臨床検査値（アルブミンなど）〕が MK-6072の薬物動態に及ぼす影響を評価した[2.7.2.2.5.1 項]。その結果、体重は MK-6072のクリアランスに対して影響を及ぼし、体重の増加に伴いクリアランスは増加したが、体重に基づく用量（mg/kg）で投与することにより曝露量を適切に調節できた[2.7.2.3.2.1 項]。また、年齢、性別、体格指数（BMI）、人種、民族（日本人）、アルブミン、合併症、腎機能障害及び肝機能障害が MK-6072の曝露量に対して及ぼす影響は、変動許容範囲（0.6～1.6）内に含まれ、臨床的に意味のあるものではなかった。したがって、日本人をはじめ、これらの因子による用量調整は必要ないと考えられた[2.7.2.3.2 項]。

### 2.5.3.5 外因性要因

#### 併用薬が MK-6072の薬物動態に及ぼす影響

一般的に MK-6072をはじめ抗体薬は、主に蛋白の異化作用によって消失するため、その消失において CYP に代表されるような薬物代謝酵素及びトランスポーターを介さない。したがって、MK-6072の薬物動態は、薬物代謝酵素やトランスポーターを阻害又は誘導するような併用薬による影響を受けないと考えられる。なお、CDI 標準治療抗菌薬の種類（メトロニダゾール、バンコマイシン又はフィダキソマイシン）及びその他高頻度で使用された併用薬の有無〔プロトンポンプ阻害剤（PPI）及び CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬〕については、MK-6072の曝露量に及ぼす影響を母集団薬物動態解析により評価した。その結果、いずれの併用薬も MK-6072の薬物動態に対して統計的に有意な影響を及ぼさないことが示された。また、MK-6072の曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に基づき評価した結果、いずれの併用薬でも MK-6072の曝露量への臨床的に意味のある影響は認められなかった[2.7.2.3.3 項]。

#### MK-6072が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

MK-6072は、非内因性抗原（*C. difficile* トキシン B）を標的とする特異的なモノクローナル抗体薬であるため、併用薬の薬物動態に対して影響を及ぼさないと考えられる。また、MK-6072は内因性物質に作用せず、サイトカイン量の変化を介した薬物代謝酵素への影響もないと考えられるため、薬物相互作用試験は実施しなかった[2.7.2.3.3 項]。

### 2.5.3.6 特別な試験

#### 2.5.3.6.1 免疫原性

第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験で、血清中抗 MK-6072抗体（ADA）を第一法又は第二法[2.7.1.1.2.3 項]により測定し、MK-6072が免疫原性を有する可能性を評価した。他のモノクローナル抗体薬と同様に、検体中の MK-6072濃度が一定の値〔ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない薬物濃度の閾値（Drug Tolerance Level ; DTL）、7.5 µg/mL〕を超えると ADA の検出を妨げることがある[2.7.1.1.2.3.1 項]。すなわち、検体中の MK-6072濃度が DTL を上回った場合、偽陰性となる可能性が否定できない。したがって、第Ⅰ相臨床試験（004試験及び006試験）及び

第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）では、DTLに基づく評価が可能となった第二法を用いて ADA を測定し、ADA が検出されなかったとしても最終検体の血清中 MK-6072濃度が DTL 以上であった場合は、陰性ではなく不確定と判定した。

第Ⅰ相臨床試験〔004試験（MK-3415A を84日間隔で2回投与）及び006試験〕の健康被験者で、陽性例は認められなかった。第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）では、評価可能患者1,414例のうち、治験薬投与開始前に陽性が9例（0.6%）で認められたものの、治験薬の投与に伴い陽性となった患者は認められなかった。また、評価可能患者1,414例のうち、陰性が1,013例（71.6%）、不確定が392例（27.7%）であり、多くの患者で最終検体中の MK-6072濃度が DTL 未満であったことから、MK-6072が免疫原性を有する可能性について十分に評価できたと考えられる。なお、MK-6072の投与に伴う陽性例は認められなかったため、ADA が安全性及び有効性に及ぼす影響は不明である。各試験の免疫原性の評価結果については[2.7.2.4.1.2 項]に示した。

以上の結果に加え、MK-6072は完全ヒトモノクローナル抗体であること、また生物学的製剤に対する免疫原性は単回投与よりも慢性疾患に対する反復投与により生じることが多いが、MK-6072は単回投与を想定していることから、MK-6072の投与により ADA の産生が惹起される可能性は低いと考えられる。

#### 2.5.3.6.2 QTc 間隔に対する影響

一般的にMK-6072をはじめ抗体薬は、その分子量の大きさからhERGに作用する可能性が低いいため、QTc間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられている。したがって、QTc間隔の評価を目的としたThorough QT/QTc試験は実施しなかった。

なお、MK-6072の曝露量とQTc間隔の関係を探索的に評価するため、PK-QTc解析を実施した。解析には血清中MK-6072濃度を第二法[2.7.1.1.2.1 項]により測定した、第Ⅰ相臨床試験3試験（004試験、005試験及び006試験）及び第Ⅲ相臨床試験2試験（001試験及び002試験）のデータを用いた。第Ⅰ相臨床試験の健康被験者と第Ⅲ相臨床試験のCDI患者でそれぞれ個別に解析した結果、健康被験者及びCDI患者のいずれでも、血清中MK-6072濃度の上昇に伴うQTc間隔の延長は認められなかった[2.7.2.4.2 項]。

#### 2.5.4 有効性の概括評価

本項では、2つの第Ⅱ相臨床試験（017試験及び018試験）及び2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）から得られた有効性データの概要を以下の項に示す。

##### [2.5.4.1 項]：第Ⅱ相臨床試験の概要と結果

[2.5.4.1.1 項]：018試験（MK-3415 10 mg/kg）

[2.5.4.1.2 項]：017試験〔MK-3415A（MK-6072 10 mg/kg + MK-3415 10 mg/kg の併用投与）〕

##### [2.5.4.2 項]：第Ⅲ相臨床試験の概要

[2.5.4.2.1 項]：第Ⅲ相臨床試験のデザイン

[2.5.4.2.2 項]：有効性評価項目

[2.5.4.2.3 項]：試験対象集団の内訳及び背景

[2.5.4.3 項]：第Ⅲ相臨床試験の結果

[2.5.4.3.1 項]：*C. difficile* 感染症（CDI）再発率（主要評価項目）

[2.5.4.3.2 項]：Global Cure 率（副次評価項目）

[2.5.4.3.3 項]：Clinical Cure 率（探索的評価項目）

[2.5.4.3.4 項]：CDI 再発のリスクが高い重要な部分集団解析における有効性

[2.5.4.3.5 項]：特別な被験者集団（年齢、性別、体重、腎機能障害及び肝機能障害）における有効性

[2.5.4.4 項]：12ヵ月間の有効性の持続性

[2.5.4.6 項]：有効性の結論

なお、CDIに関連する評価項目の定義は以下のとおりである。

CDI 再発率（主要評価項目）：

初回 CDI が Clinical Cure に至った後、新たな下痢を発現し、それに伴う実施医療機関又は中央検査機関での *C. difficile* トキシン便検査が陽性となった被験者の割合

Global Cure 率（副次評価項目）：

初回 CDI が Clinical Cure に至り、かつ12週目まで CDI 再発がなかった被験者の割合

Clinical Cure 率（探索的評価項目）：

初回 CDI に対して標準抗菌薬治療を受けた期間が14日間以下であり、かつ、標準抗菌薬治療の完了直後2日間連続して下痢がなかった（24時間当たりの軟便回数が2回以下）被験者の割合

**2.5.4.1 第Ⅱ相臨床試験の概要と結果-018試験及び017試験**

本項では、第Ⅱ相臨床試験で評価した MK-3415（018試験）[2.5.4.1.1 項]及び MK-3415A（017試験）[2.5.4.1.2 項]の有効性の結果を記載する。個々の試験の結果の詳細は[2.7.3.2.1.1 項]、[2.7.3.2.1.2 項]、[資料5.3.5.1.2: P018]及び[資料5.3.5.1.1: P017]に示す。

**2.5.4.1.1 018試験**

018試験（CA-CDA1-05-02試験）では、MK-3415の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態をプラセボと比較し評価した[2.7.3.2.1.1 項][資料5.3.5.1.2: P018]。本試験は、CDIの標準抗菌薬治療（メトロニダゾールの経口又は静脈内投与、あるいはバンコマイシンの静脈内投与）を受けている18歳以上の被験者150例を対象に計画された無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験である。MK-3415群及びプラセボ群に被験者を2：1（100例及び50例）の割合で無作為に割り付けて、MK-3415 10 mg/kg 又は生理食塩液を2時間かけて静脈内投与する計画であったが、非臨床試験において MK-3415A の有効性が MK-3415単剤より高いことが示唆されたため、組入れ完了前に試験は中止され、MK-3415A の臨床開発に集中することになった。中止時点で無作為化後に治験薬が投与された被験者は、MK-3415群及びプラセボ群でそれぞれ29例及び17例であった。この他、正しく無作為化されずに MK-3415が投与された1例が、有効性解析から除外された。CDI 再発率は、

MK-3415群で17.2%及びプラセボ群で17.7%であり、統計学的な有意差はなかった。下痢が回復するまでの平均期間及び平均入院期間は、MK-3415群でそれぞれ2.3日間及び14日間、プラセボ群でそれぞれ2.4日間及び18日間であった。

以上より、018試験では標準抗菌薬治療に MK-3415を追加しても CDI 再発率は低下せず、下痢の期間又は入院期間は短縮しないことが示された。

#### 2.5.4.1.2 017試験

017試験（CA-GCDX-06-02試験）では、MK-3415A（MK-6072 10 mg/kg + MK-3415 10 mg/kg の併用）とプラセボの有効性、安全性、忍容性及び薬物動態を比較し評価した[2.7.3.2.1.2 項]、[資料5.3.5.1.1: P017]。本試験は無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験であり、CDI の標準抗菌薬治療（メトロニダゾールの経口又は静脈内投与、あるいはバンコマイシンの経口投与）を受けている18歳以上の被験者200例が組み入れられた。被験者を MK-3415A 群に101例及びプラセボ群に99例を無作為に割り付けて、MK-3415A 又は生理食塩液を2時間かけて静脈内投与した。被験者の大半が女性（66.0%）及び白人（87.5%）であり、約半数（51%）が試験組入れ時点で入院していた。被験者の平均年齢（年齢幅）は63.8歳（20～101歳）であり、被験者の29%の便検体から027株が分離された。投与群間でベースラインの被験者背景は類似していた。

有効性は、治験薬を投与された200例全例から得たデータを用いた Intent to Treat（ITT）で解析した。さらに、治験実施計画書に適合した対象集団<sup>2</sup>Per Protocol（PP）でも解析を実施した。その結果、MK-3415A 群の CDI 再発率（ITT：6.9%、PP、6.5%）はプラセボ群（ITT：25.3%、PP、29.3%）と比較して統計学的に有意に低下した（ITT：P = 0.0004、PP：P < 0.0001）。また、Kaplan-Meier 解析では、MK-3415A 群及びプラセボ群の CDI 再発までの期間の分布に群間差がみられた（P = 0.0003）[2.7.3.2.1.2.3 項]。

以上より、017試験では標準抗菌薬治療に MK-3415A を追加することにより、CDI 再発率が統計学的に有意に低下することが示された。

#### 2.5.4.2 第Ⅲ相臨床試験の概要-001試験及び002試験

本項では、MK-6072、MK-3415（001試験のみ）及び MK-3415A を評価した2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）のデザインを[2.5.4.2.1 項]に示す。個々の試験の有効性評価項目、並びに被験者の内訳及び被験者背景をそれぞれ[2.5.4.2.2 項]及び[2.5.4.2.3 項]に示す。001試験の中間解析結果は[2.5.4.2.4 項]に、001試験及び002試験の有効性の結果は併合解析し、[2.5.4.3 項]に示す。個々の試験の詳細な結果は[2.7.3.2.2 項]、[2.7.3.3.1 項]、[資料5.3.5.1.3: P001]及び[資料5.3.5.1.4: P002]に示す。

##### 2.5.4.2.1 第Ⅲ相臨床試験のデザイン

初回又は再発した CDI に対して標準抗菌薬治療を受けている18歳以上の CDI 患者を対象に、

<sup>2</sup> 主要な有効性評価項目の結果に大きな影響を与えうる重大な治験実施計画書逸脱例を除外した集団

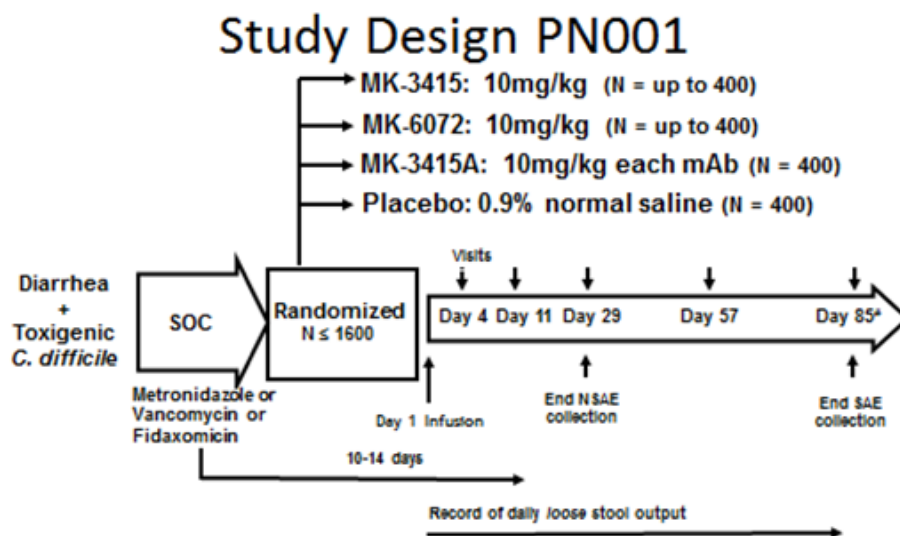
*C. difficile* トキシンに対するモノクローナル抗体（MK-6072、MK-3415、MK-3415A）の有効性、安全性及び忍容性を評価するため、無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）を実施した。標準抗菌薬治療には、経口のメトロニダゾール、バンコマイシン又はフィダキソマイシンを用いた。また、バンコマイシン又はフィダキソマイシンを投与されている被験者には、メトロニダゾールの静脈内投与も可とした。標準抗菌薬治療の選択は、治験担当医師が決定した。

001試験では、被験者を1：1：1：1の割合で4投与群（MK-6072群、MK-3415群、MK-3415A 群又はプラセボ群）のいずれかに無作為に割り付けた。モノクローナル抗体及びプラセボのいずれも60分かけて単回静脈内投与した。本試験は Factorial 試験であり、FDA の配合製剤に関するガイダンスに準じ、各抗体が総合的な治療効果に寄与するかを評価した。本試験はアダプティブデザインであり、中間解析において、MK-3415A 群の CDI 再発率が、MK-6072群及び MK-3415群と比較して有意に低い場合に、MK-6072群か MK-3415群のうち少なくとも1群の組入れを中止できるように設定した。

002試験は、以下の3点を除き、001試験と同じデザインである[図 2.5.4-1]。

- (1) 3投与群のみ（MK-3415単独投与群はなし）
- (2) 中間解析結果に基づく投与群の中止は行わない
- (3) 一部の被験者（約300例）を対象に9ヵ月間の延長期を設け、無作為化後12ヵ月時点までの CDI 再発及び毒素産生 *C. difficile* の定着を評価

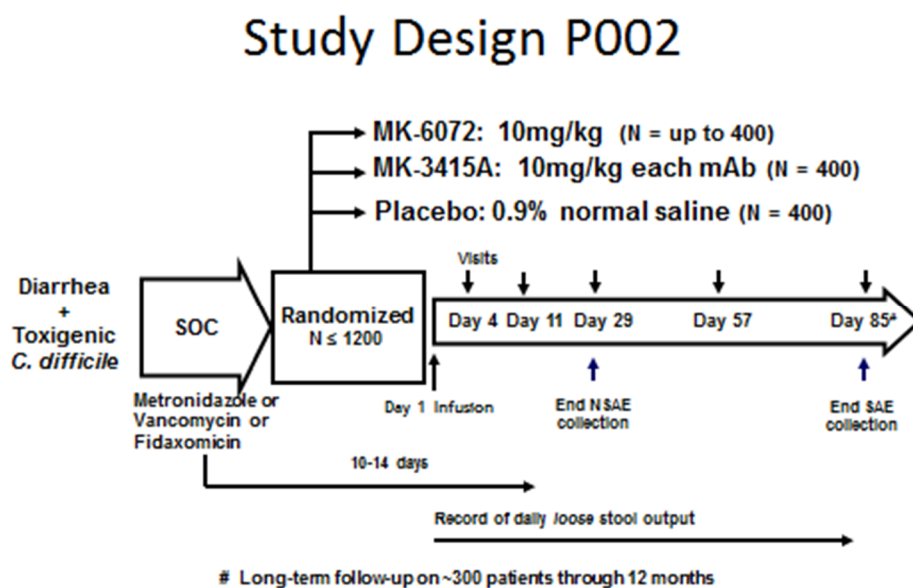
なお、001試験では、FDA の配合製剤に関するガイダンスに準ずるために、MK-3415単独投与群を設定した。



MK-3415A = MK-3415 + MK-6072

SOC = 標準抗菌薬治療、mAb = モノクローナル抗体、NSAE = 非重篤な有害事象、SAE = 重篤な有害事象

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]



MK-3415A = MK-3415 + MK-6072

SOC = 標準抗菌薬治療、mAb = モノクローナル抗体、NSAE = 非重篤な有害事象、SAE = 重篤な有害事象

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

図 2.5.4-1 第Ⅲ相 001 試験及び 002 試験のデザイン

001試験及び002試験では、CDIが確認された患者（複数回CDIがみられた場合を含む）を組入れに適格とした。また、選択基準を幅広く、除外基準を限定的としたことから、様々な合併症や幅広い被験者背景を有し、更にCDIの再発リスクが高く、130種類を超える*C. difficile*の株に感染した被験者を包括的に評価することができた。ベースライン時の診断では、治験薬投与前7日以内の*C. difficile* トキシン便検査が陽性であることを組入れ条件とした。また、CDIに対し標準治療抗菌薬を経口投与していることとした。標準治療抗菌薬（メトロニダゾール、バンコマイシン又はフィダキソマイシン）並びにその用量及び投与期間は治験実施計画書に規定した。経口バンコマイシン及び経口フィダキソマイシンを使用している被験者は、メトロニダゾール静脈内投与との併用も可とした。標準抗菌薬治療の選択は、治験担当医師が判断することとした。それぞれのモノクローナル抗体10 mg/kgを生理食塩液に加え、最終的に200～250 mLになるよう調製し、60分かけて単回静脈内投与した。プラセボ群には、生理食塩液200～250 mLを投与した。標準抗菌薬治療開始後、可能な限り速やかに治験薬を投与した。標準抗菌薬治療の期間は最短10日間、最長14日間とした。

被験者は、試験の最終来院まで、毎日の軟便回数（ブリストル便形状スケールタイプ5～7 [2.7.3.1.2.3 項]）を記録した。治験担当者は、新たな下痢の発現を調べるため、治験薬投与後から2週目までは毎日、3～12週目は1週間に2回の頻度で、電話で又は直接、被験者に便回数日誌の記録を確認することとした。なお、新たな下痢を24時間で3回以上の軟便と定義した。12週間の治験期間中に新たな下痢が発現した場合は、すべての便検体を採取し、*C. difficile* トキシン便検査を実施した。

これらの2つの第Ⅲ相臨床試験は、6大陸の30ヵ国で実施された。2つの試験を独立して実施することで有効性及び安全性の結果の再現性を示す一方、2試験の併合解析データにより、重要な部分集団における有効性及び安全性の評価に加え、有効性の推定精度を高め、結果の一貫性を示すことができると考えられる。

#### 2.5.4.2.2 有効性評価項目

##### 評価項目の一覧

第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の治験薬投与後12週間に評価した有効性の主要、副次、及び探索的評価項目を[表 2.5.4-1]に、有効性評価項目の解析対象集団の概要を[図 2.5.4-2]に示す。原則として、最大の解析対象集団（FAS）を有効性解析の主要解析対象集団とした。FASには、無作為化されたすべての被験者を含めることとしたが、以下に該当する被験者はFASから除外した：

- (1) 治験薬が投与されなかった。
- (2) 試験組入れ時に実施医療機関における*C. difficile* トキシン便検査で陽性結果が得られなかった。
- (3) 治験薬投与後の許容範囲である1日以内に治験実施計画書で規定した標準抗菌薬治療を受けなかった。

試験開始後の GCP 不遵守も FAS から除外するよう改訂した。さらに、PP を対象に、補足的な解析を実施した[付録 2.7.3-1]。

表 2.5.4-1 第Ⅲ相臨床試験における有効性の主要評価項目、  
副次評価項目及び重要な探索的評価項目

| 第Ⅲ相臨床試験の有効性評価項目／対象集団                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                         | 定義                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | CDI 再発率／FAS                             | 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）を発現し、それに伴う実施医療機関又は中央検査機関での <i>C. difficile</i> トキシン便検査が陽性となった被験者の割合                                                                                                                                                                                                 |
| 副次                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Clinical Cure に至った被験者集団における CDI 再発率／FAS | 初回 CDI が Clinical cure に至った FAS の被験者における CDI 再発率                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Global Cure 率／FAS                       | 初回 CDI が Clinical Cure に至り、かつ、12週目まで CDI 再発がない被験者の割合                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 部分集団における CDI 再発率／FAS                    | 下記の集団における CDI 再発率： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 組入れ前6ヵ月における CDI 既往歴の有／無</li> <li>・ <i>C. difficile</i> BI/NAP1/027株（027株）への感染の有／無</li> <li>・ <i>C. difficile</i> 流行株 [027、001、078及び106株等<sup>†</sup>] への感染の有／無</li> <li>・ CDI が臨床的に重症である／重症でない</li> <li>・ 年齢が65歳未満／65歳以上</li> <li>・ 免疫不全状態の有／無</li> </ul> |
| (主な)探索的                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | CDI 再発までの期間／FAS                         | CDI 再発（新たな下痢を最初に発現した日）までの日数                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Clinical Cure 率／FAS                     | 初回 CDI に対して標準抗菌薬治療を受けた期間が14日間以下であり、かつ、標準抗菌薬治療の完了直後2日間連続して下痢がない被験者の割合                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <sup>†</sup> <i>C. difficile</i> の疫学の変化及び第Ⅲ相臨床試験データベース非盲検化前の Scientific Advisory Committee との協議により流行株の定義に以下の株を含めることとした(1) 流行株：第Ⅲ相臨床試験に組み入れられた被験者の4%以上で分離された株で 027、014、002、001、106及び020株が含まれる。(2) 強毒株：罹患率及び死亡率の上昇に関与する株で 027、078及び244株が含まれる。<br>CDI = <i>Clostridium difficile</i> infection; FAS = Full Analysis Set<br>Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002] |                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

### 評価項目の定義

#### CDI 再発率：

FAS において、12週目（85日目±5日）までに CDI を再発した被験者の割合（CDI 再発率）を主要有効性評価項目として評価した。

CDI 再発は、初回 CDI が Clinical Cure（初回 CDI に対して標準抗菌薬治療を受けた期間が14日間以下であり、かつ、標準抗菌薬治療の完了直後2日間連続して下痢を認めなかった場合と定義）に至った後、新たな下痢を発現し、それに伴う実施医療機関又は中央検査機関での *C. difficile* トキシン便検査が陽性となった場合と定義した。下痢は、24時間にブリストル便形状スケールタイプ5～7の軟便が3回以上みられることと定義した。

#### Clinical Cure に至った被験者における CDI 再発率：

初回 CDI が Clinical Cure に至った FAS の被験者のうち、12週目までに CDI 再発が認められた被験者の割合を第Ⅲ相臨床試験の副次有効性評価項目とした。

Global Cure 率：

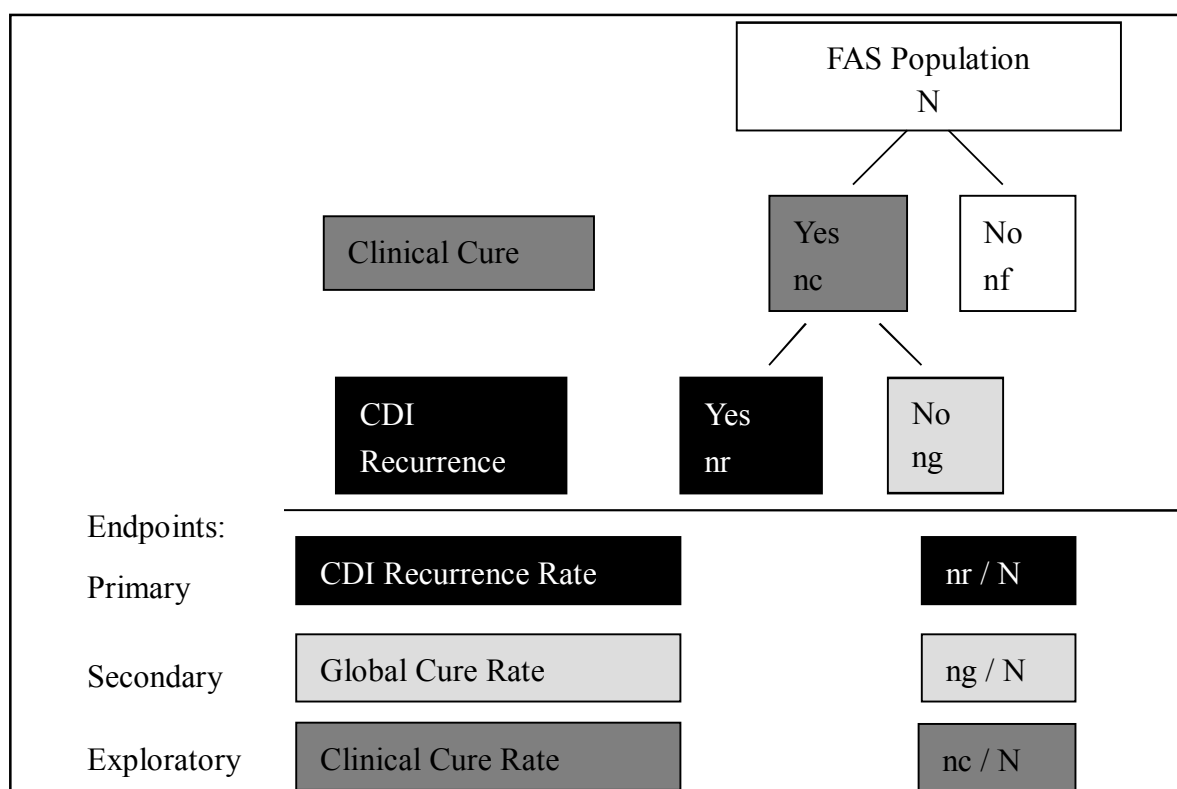
Global Cure は、初回 CDI が Clinical Cure に至り、12週目までに CDI 再発が認められなかった場合と定義し、これを満たした FAS の被験者の割合（Global Cure 率）を副次有効性評価項目として評価した。

重要な部分集団における CDI 再発率：

有効性の副次目的として、FAS を対象に重要な部分集団（CDI 再発のリスクが高い部分集団）で CDI 再発率が低下するかを評価した。CDI 再発のリスクが高い部分集団とは、(1) 組入れ前6ヵ月間に CDI の既往がある、(2) 027株に感染、(3) 流行株に感染、(4) CDI が臨床的に重度、(5) 65歳以上、(6) 免疫不全状態の被験者を指す。

Clinical Cure 率：

Clinical Cure は、初回 CDI に対して標準抗菌薬治療を受けた期間が14日間以下であり、かつ、標準抗菌薬治療の完了直後2日間連続して下痢を認めなかった場合と定義し、これを満たした FAS の被験者の割合（Clinical Cure 率）を探索的有效性評価項目として評価した。



N = FAS、nc = Clinical Cure、nf = Clinical Failure（Clinical Cure に至らなかった）、nr = CDI 再発、ng = Global Cure の被験者数、すなわち Clinical Cure を達成後に CDI を再発しなかった被験者はすべて Global Cure になる。主要評価項目の CDI 再発率では、治療が無効であった Clinical Failure の被験者も含めた FAS 全体（N）を分母とした。

副次評価項目の CDI 再発率では CDI 再発となり得る Clinical Cure の被験者(nc)のみを分母とした。

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

図 2.5.4-2 第Ⅲ相臨床試験の有効性評価項目

## 統計に関する考察

FAS を第Ⅲ相臨床試験の有効性解析の主要解析対象集団に、PP を補足的な解析対象集団にした。各投与群の CDI 再発率の比較には、FAS を対象として、層別データに対する Miettinen & Nurminen 法を用いた（主要目的）[資料5.4: 120]。層別因子は、無作為化に用いたものと同一である。同じ方法を用いて、規定された部分集団における CDI 再発率（副次目的）、Global Cure 率（副次目的）及び Clinical Cure 率（探索的目的）について投与群を比較した。ノンパラメトリックな方法である Kaplan-Meier 法を用いて、各投与群の CDI 再発までの期間及びベースラインの CDI 回復までの期間の分布を推定した。

001試験、002試験とも1群当たりの予定被験者数を400例とした。主要評価項目の CDI 再発率について、モノクローナル抗体群とプラセボ群とを有意水準片側0.0125（001試験）及び0.025（002試験）で比較した。001試験及び002試験では、モノクローナル抗体群（ $\pi_1$ ）とプラセボ群（ $\pi_2$ ）における CDI 再発率の差が以下のとおりとなる場合、検出力は約95%となる。

| 001試験   |         |       |     | 002試験   |         |       |     |
|---------|---------|-------|-----|---------|---------|-------|-----|
| $\pi_1$ | $\pi_2$ | 再発率の差 | 検出力 | $\pi_1$ | $\pi_2$ | 再発率の差 | 検出力 |
| .08     | .171    | .091  | 95% | .08     | .163    | .083  | 95% |
| .09     | .184    | .094  | 95% | .09     | .176    | .086  | 95% |
| .10     | .198    | .098  | 95% | .10     | .189    | .089  | 95% |

001試験及び002試験では、副次評価項目の Global Cure 率について、有意水準片側0.025でモノクローナル抗体群とプラセボ群を比較した。Global Cure 率の差が10%（モノクローナル抗体治療群：80%、プラセボ群：70%）の場合、検出力は約90%となる。

第Ⅲ相臨床試験の統計解析計画の詳細は、個々の試験の治験総括報告書に記載する[資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]。

001試験及び002試験の有効性併合解析の統計解析計画を[資料5.3.5.3.6: 048WWL]に示す。

有効性併合解析の目的は以下のとおりである。

- 1) 主要評価項目の CDI 再発率及び重要な副次評価項目の Global Cure 率に対する治療効果の推定精度を高める。個々の試験の解析でも CDI 再発率の検出力は十分であると考えられるが、これらの試験では Global Cure 率を主要評価項目として計画していないため、個々の試験での Global Cure 率の検出力が低くなることが考えられた。そこで両試験のデータを併合することで、Global Cure 率についてもモノクローナル抗体群とプラセボ群の差を評価するための検出力が得られると考えた。
- 2) 個々の治験実施計画書の3.5.8項で定義した CDI 再発リスクの高い部分集団でモノクローナル抗体の単回投与後の CDI 再発率及び Global Cure 率が一貫しているかを確認する[資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]。

## 2.5.4.2.3 被験者の内訳及び背景

001試験及び002試験の解析対象集団の被験者数を投与群ごと（MK-3415群を含む）に[表 2.5.4-2]に要約した。両試験とも1投与群あたり約400例を組み入れるデザインであり、総組入れ数は001試験で1,600例、002試験で1,200例を計画していた。実際に2つの第Ⅲ相臨床試験で無作為に割り付けられた被験者は、計2,413例（MK-3415群は除く）であった。

計2,344例（無作為化された被験者の97%）に MK-6072、MK-3415A 又はプラセボのいずれかが投与され[2.5.5.4 項]、安全性の併合解析対象集団（APaT）に含まれた。

また、計2,327例（無作為化された被験者の96%）が有効性の併合解析対象集団（FAS）に含まれた。

なお、MK-3415群の被験者は001試験の中間解析で組入れを中止としたため、併合解析の対象とはしなかった[2.5.4.2.3 項]、[2.7.3.2.2.2 項]。001試験の試験期間は2011年11月1日～2014年12月9日、002試験は2012年2月9日～2015年5月22日であった。

表 2.5.4-2 第Ⅲ相臨床試験の各解析対象集団の被験者数（投与群及び試験別）

| Trial Population | Acto/Bezlo<br>(MK-3415A) |           | Acto<br>(MK-3415) |      | Bezlo<br>(MK-6072) |           | Placebo   |           |
|------------------|--------------------------|-----------|-------------------|------|--------------------|-----------|-----------|-----------|
|                  | P001                     | P002      | P001              | P002 | P001               | P002      | P001      | P002      |
| Randomized       | 403                      | 397       | 242               | 0    | 403                | 407       | 404       | 399       |
| APaT             | 387 (96%)                | 390 (98%) | 235 (97%)         | 0    | 390 (97%)          | 396 (97%) | 400 (99%) | 381 (95%) |
| FAS              | 383 (95%)                | 390 (98%) | 232 (96%)         | 0    | 386 (96%)          | 395 (97%) | 395 (98%) | 378 (95%) |

APaT: All Patients as Treated  
FAS: Full Analysis Set  
Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

001試験は、19ヵ国154施設で実施された[表2.7.3-6]（本試験に日本は参加しなかった）。FASの被験者の地域分布は、北米53.0%（米国：46.8%、カナダ：6.2%）、欧州34.5%、中南米6.7%、アジア太平洋地域5.0%、アフリカ0.7%であった[2.7.3.3.1 項]。被験者の56.8%が女性であり、90.5%が白人であった。平均年齢は62.5歳（18～100歳）であった。試験には、CDIの再発リスクが高い様々な被験者が組み入れられた。FASの被験者背景は以下のとおりであった：65歳以上（50.6%）、組入れ前6ヵ月以内に1回以上のCDI既往歴（27.0%）、組入れ前6ヵ月以上も含めた場合で2回以上のCDI既往歴（14.2%）、臨床的に重度のCDI（15.8%）、免疫不全状態（22.3%）、試験組入れ時に入院（67.3%）、主試験期間中のいずれかの時点で全身抗菌薬を少なくとも1回投与（37.7%）。ベースライン時に *C. difficile* 便培養が陽性であったFASの被験者のうち、16.5%から027株が分離された。また、被験者の標準抗菌薬治療の内訳として、メトロニダゾール（45.6%）、バンコマイシン（47.8%）、フィダキソマイシン（3.6%）が投与された。標準抗菌薬治療の選択は、治験責任医師等が行った。本試験実施時には、フィダキソマイシンは一般的には使用されていなかった。

002試験は、17ヵ国165施設で実施された[表 2.7.3-6]。FASの被験者の地域分布は、北米40.8%（米国34.4%、カナダ6.4%）、欧州42.6%、アジア太平洋地域15.1%（うち日本人8.0%）、中南米1.5%

であった[2.7.3.3.1 項]。001試験と同じく、002試験にも CDI 再発のリスクが高い被験者が多数組み入れられた。全体では、被験者の56.0%が女性であり、79.5%が白人であった。平均年齢は64.3歳（18～98歳）であった。FAS の被験者背景は以下の通りであった： 65歳以上（56.1%）、組入れ前6ヵ月以内に1回以上の CD 既往歴（28.1%）、組入れ前6ヵ月以上も含めた場合で2回以上の CDI 既往歴（14.2%）、臨床的に重度の CDI（17.2%）、免疫不全状態（20.4%）、試験組入れ時に入院（74.2%）、主試験期間中のいずれかの時点で全身抗菌薬を少なくとも1回投与（40.3%）。FAS でベースライン時に *C. difficile* 便培養が陽性であった被験者のうち、20.0%から027株が分離された。また、被験者の標準抗菌薬治療の内訳は、メトロニダゾール（47.2%）、バンコマイシン（47.4%）、フィダキソマイシン（3.6%）であった。

ベースラインの被験者背景の要約を[表 2.5.4-3]に示す。全体を通して、001試験及び002試験とも主なベースラインの被験者背景について投与群間で大きな差はなかった。その他の被験者背景を[2.7.3.3.1 項]、[2.7.3.2.2.2.1 項]及び[2.7.3.2.2.3.1 項]に示す。

表 2.5.4-3 主なベースラインの被験者背景（001 試験 + 002 試験併合）（FAS）

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | P001                              |                            |                             |                  | P002                              |                             |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------|-----------------------------------|-----------------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Acto/Bezlo<br>(MK-3415A)<br>n (%) | Acto<br>(MK-3415)<br>n (%) | Bezlo<br>(MK-6072)<br>n (%) | Placebo<br>n (%) | Acto/Bezlo<br>(MK-3415A)<br>n (%) | Bezlo<br>(MK-6072)<br>n (%) | Placebo<br>n (%) |
| Subjects in population <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 383                               | 232                        | 386                         | 395              | 390                               | 395                         | 378              |
| Stratification Variable - Standard of Care Antibiotic                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                   |                            |                             |                  |                                   |                             |                  |
| Metronidazole                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 89(49.3)                          | 112(48.3)                  | 190(49.2)                   | 192(48.6)        | 191(49.0)                         | 189(47.8)                   | 182(48.1)        |
| Vancomycin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 182(47.5)                         | 113(48.7)                  | 182(47.2)                   | 189(47.8)        | 187(47.9)                         | 190(48.1)                   | 184(48.7)        |
| Fidaxomicin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 12(3.1)                           | 7(3.0)                     | 14(3.6)                     | 14(3.5)          | 12(3.1)                           | 16(4.1)                     | 12(3.2)          |
| Stratification Variable – Hospitalization Status                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                   |                            |                             |                  |                                   |                             |                  |
| Inpatient                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 254(66.3)                         | 158(68.1)                  | 257(66.6)                   | 261(66.1)        | 269(69.0)                         | 273(69.1)                   | 259(68.5)        |
| Outpatient                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 129(33.7)                         | 74(31.9)                   | 129(33.4)                   | 134(33.9)        | 121(31.0)                         | 122(30.9)                   | 119(31.5)        |
| Protocol-Defined Subgroups of Interest                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |                            |                             |                  |                                   |                             |                  |
| CDI in last 6 months                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 96(25.1)                          | 69(29.7)                   | 103(26.7)                   | 109(27.6)        | 104(26.7)                         | 113(28.6)                   | 110(29.1)        |
| 027 strain <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 37(16.4)                          | 24(16.7)                   | 46(18.2)                    | 36(14.7)         | 39(15.5)                          | 43(18.1)                    | 64(26.6)         |
| Epidemic strain <sup>2,3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 106(46.9)                         | 57(39.6)                   | 108(42.7)                   | 106(43.3)        | 116(46.2)                         | 102(43.0)                   | 127(52.7)        |
| Severe CDI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 62(16.2)                          | 31(13.4)                   | 67(17.4)                    | 60(15.2)         | 80(20.5)                          | 55(13.9)                    | 65(17.2)         |
| ≥65 years of age                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 200(52.2)                         | 122(52.6)                  | 185(47.9)                   | 199(50.4)        | 241(61.8)                         | 205(51.9)                   | 206(54.5)        |
| Compromised immunity                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 78(20.4)                          | 55(23.7)                   | 87(22.5)                    | 92(23.3)         | 85(21.8)                          | 91(23.0)                    | 61(16.1)         |
| Other Baseline Characteristics                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                   |                            |                             |                  |                                   |                             |                  |
| Female                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 211(55.1)                         | 130(56.0)                  | 229(59.3)                   | 223(56.5)        | 212(54.4)                         | 213(53.9)                   | 226(59.8)        |
| U.S.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 176(46.0)                         | 120(51.7)                  | 171(44.3)                   | 186(47.1)        | 133(34.1)                         | 136(34.4)                   | 131(34.7)        |
| Europe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 131(34.2)                         | 80(34.5)                   | 139(36.0)                   | 132(33.4)        | 161(41.3)                         | 174(44.1)                   | 161(42.6)        |
| Hypervirulent strain <sup>2,4</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 44(19.5)                          | 30(20.8)                   | 51(20.2)                    | 44(18.0)         | 46(18.3)                          | 51(21.5)                    | 71(29.5)         |
| Renal impairment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 49(12.8)                          | 37(15.9)                   | 55(14.2)                    | 61(15.4)         | 47(12.1)                          | 68(17.2)                    | 49(13.0)         |
| Hepatic impairment                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 29(7.6)                           | 14(6.0)                    | 23(6.0)                     | 24(6.1)          | 27(6.9)                           | 26(6.6)                     | 20(5.3)          |
| <sup>1</sup> FAS population<br><sup>2</sup> Denominator is subjects in the FAS population with a positive culture<br><sup>3</sup> Epidemic strain: ribotypes 027, 014, 002, 001, 106, or 020<br><sup>4</sup> Hypervirulent strain: ribotypes 027, 078, or 244<br>Europe includes Austria, Belgium, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Israel, Italy, Poland, Portugal, the Russian Federation, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, and the United Kingdom.<br>Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002] |                                   |                            |                             |                  |                                   |                             |                  |

#### 2.5.4.2.4 001試験の中間解析の結果

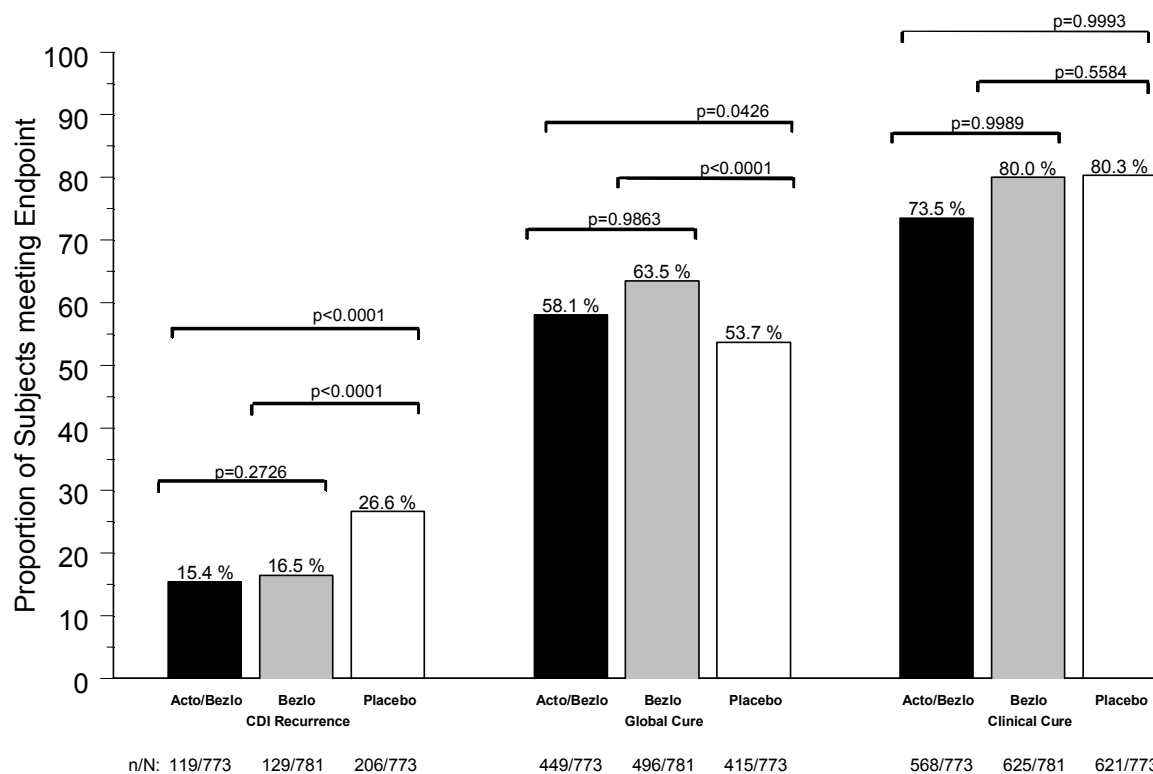
001試験の中間解析時点におけるMK-3415群のCDI再発率は25.3%であり、MK-3415A群の14.6%に対し有効性が低く、またプラセボと比較して死亡数及び重篤な有害事象の発現数が多いことから、外部データモニタリング委員会（eDMC）はMK-3415群への組入れ中止を勧告した[2.7.3.2.2.2.2 項]、[資料5.3.5.1.3: P001]。MK-3415群で認められた死亡に至った有害事象は、プラセボ群を含む他の投与群でも同様に発現していた。被験者が高齢であることや医学的状態の背景が交絡因子となっているため、MK-3415と死亡との因果関係は肯定も否定もされていない。[2.5.1.5 項]に示すとおり、001試験の中間解析時点でMK-3415群の中止が決定され[2.7.3.2.2.2 項]、また、第Ⅱ相臨床試験の018試験でもMK-3415の有効性が認められなかった[2.7.3.2.1.1 項]ことから、2試験の併合解析データ及び本文書の以降の項目にはMK-3415に関するデータを含めないこととした。

#### 2.5.4.3 第Ⅲ相臨床試験の結果

2試験の併合解析データより、FASにおける有効性の主要、副次及び探索的評価項目であるCDI再発率、Global Cure率及びClinical Cure率をそれぞれ[図 2.5.4-3]及び[表 2.5.4-4]に示す。2試験の併合解析データでは、MK-6072投与後のCDI再発率はプラセボと比較して統計学的に有意に低かった。また、MK-3415AにはMK-6072を上回る有効性のベネフィットは示されなかった。各評価項目（CDI再発率、Global Cure率及びClinical Cure率）の詳細をそれぞれ[2.5.4.3.1 項]、[2.5.4.3.2 項]及び[2.5.4.3.3 項]に記載する。また、[表 2.5.4-4]では層別因子（標準抗菌薬治療及び入院の状態）に基づく部分集団及びCDIの再発リスクの高い部分集団での有効性も示した。これらの部分集団における有効性の解析結果は、[2.5.4.3.5 項]で詳細に考察する。

なお、002試験の日本人部分集団の結果は[2.7.6.3.4.3 項]に記載した。

## 2.5 臨床に関する概括評価



Note: One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by protocol (P001 vs. P002), SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)

Acto/Bezlo = MK-3415A、Bezlo = MK-6072

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

図 2.5.4-3 有効性解析の要約  
第Ⅲ相臨床試験（001 試験 + 002 試験併合）（FAS）

表 2.5.4-4 有効性解析の要約  
第Ⅲ相臨床試験（001 試験 + 002 試験併合）（FAS）

|                                                           | MK-3415A<br>(acto/bezlo)<br>N=773 |         | MK-6072<br>(bezlo)<br>N=781 |         | Placebo<br>N=773 |         |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------|-----------------------------|---------|------------------|---------|
| Primary Endpoint                                          |                                   |         |                             |         |                  |         |
| CDI Recurrence                                            | 119/773                           | (15.4%) | 129/781                     | (16.5%) | 206/773          | (26.6%) |
| Secondary Endpoints                                       |                                   |         |                             |         |                  |         |
| CDI Recurrence, among subjects who attained clinical cure | 119/568                           | (21.0%) | 129/625                     | (20.6%) | 206/621          | (33.2%) |
| Global Cure                                               | 449/773                           | (58.1%) | 496/781                     | (63.5%) | 415/773          | (53.7%) |
| CDI Recurrence by Subgroup <sup>†</sup>                   |                                   |         |                             |         |                  |         |
| SoC Therapy (stratification variable)                     |                                   |         |                             |         |                  |         |
| Metronidazole                                             | 54/380                            | (14.2%) | 56/379                      | (14.8%) | 85/374           | (22.7%) |
| Vancomycin                                                | 61/369                            | (16.5%) | 67/372                      | (18.0%) | 114/373          | (30.6%) |
| Fidaxomicin                                               | 4/24                              | (16.7%) | 6/30                        | (20.0%) | 7/26             | (26.9%) |
| Hospitalization Status (stratification variable)          |                                   |         |                             |         |                  |         |
| Inpatient                                                 | 75/523                            | (14.3%) | 73/530                      | (13.8%) | 120/520          | (23.1%) |
| Outpatient                                                | 44/250                            | (17.6%) | 56/251                      | (22.3%) | 86/253           | (34.0%) |
| History of CDI in the past 6 months                       |                                   |         |                             |         |                  |         |
| Yes                                                       | 45/200                            | (22.5%) | 54/216                      | (25.0%) | 90/219           | (41.1%) |
| No                                                        | 72/557                            | (12.9%) | 75/556                      | (13.5%) | 114/545          | (20.9%) |
| Infected with 027 Ribotype                                |                                   |         |                             |         |                  |         |
| Yes                                                       | 9/76                              | (11.8%) | 21/89                       | (23.6%) | 34/100           | (34.0%) |
| No                                                        | 68/400                            | (17.0%) | 65/397                      | (16.4%) | 112/384          | (29.2%) |
| Infected with Epidemic <sup>‡</sup> Strain                |                                   |         |                             |         |                  |         |
| Yes                                                       | 38/222                            | (17.1%) | 44/210                      | (21.0%) | 75/233           | (32.2%) |
| No                                                        | 39/254                            | (15.4%) | 42/276                      | (15.2%) | 71/251           | (28.3%) |
| Infected with Hypervirulent <sup>  </sup> Strain          |                                   |         |                             |         |                  |         |
| Yes                                                       | 13/90                             | (14.4%) | 22/102                      | (21.6%) | 37/115           | (32.2%) |
| No                                                        | 64/386                            | (16.6%) | 64/384                      | (16.7%) | 109/369          | (29.5%) |
| Severe CDI at study entry                                 |                                   |         |                             |         |                  |         |
| Yes                                                       | 17/142                            | (12.0%) | 13/122                      | (10.7%) | 28/125           | (22.4%) |
| No                                                        | 97/591                            | (16.4%) | 110/629                     | (17.5%) | 169/613          | (27.6%) |
| Age at study entry                                        |                                   |         |                             |         |                  |         |
| < 65 Years                                                | 43/332                            | (13.0%) | 69/391                      | (17.6%) | 79/368           | (21.5%) |
| ≥ 65 Years                                                | 76/441                            | (17.2%) | 60/390                      | (15.4%) | 127/405          | (31.4%) |
| Immunocompromised status                                  |                                   |         |                             |         |                  |         |
| Yes                                                       | 23/163                            | (14.1%) | 26/178                      | (14.6%) | 42/153           | (27.5%) |
| No                                                        | 96/610                            | (15.7%) | 103/603                     | (17.1%) | 164/620          | (26.5%) |
| Exploratory Endpoints                                     |                                   |         |                             |         |                  |         |
| Clinical Cure                                             | 568/773                           | (73.5%) | 625/781                     | (80.0%) | 621/773          | (80.3%) |
| Diarrhea Recurrence                                       | 200/773                           | (25.9%) | 213/781                     | (27.3%) | 290/773          | (37.5%) |

<sup>†</sup> Number of subjects in each subgroup may not add to the total number of subjects with CDI recurrence, as those with unknown responses for each category were excluded from the respective subgroup analysis.  
<sup>‡</sup> Epidemic strain includes the following: 027, 014, 002, 001, 106, or 020 ribotypes  
<sup>||</sup> Hypervirulent strain included the following: 027, 078, or 244 ribotypes  
SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

#### 2.5.4.3.1 CDI 再発率（主要評価項目）

##### 2.5.4.3.1.1 FAS における CDI 再発率（主要評価項目）

第Ⅲ相臨床試験の FAS における治験薬投与後12週間の CDI 再発率を001試験、002試験及び2試験の併合解析で[表 2.5.4-5]に示す。

001試験及び002試験では、MK-6072群の CDI 再発率はプラセボ群よりも統計学的に有意に低く、有効性が一貫していることが確認された。一方、MK-6072群と MK-3415A 群の CDI 再発率に統計学的な差はなかったことから、MK-3415A には MK-6072を上回る有効性のベネフィットはなかった。さらに2試験の併合解析によって、治療効果の推定精度が高まり、結果の頑健性が確認された。

CDI 再発率は、MK-6072群（001試験：17.4%、002試験：15.7%）及び MK-3415A 群（001試験：15.9%、002試験：14.9%）でプラセボ群（001試験：27.6%、002試験：25.7%）よりも低く、MK-6072群とプラセボ群、MK-3415A 群とプラセボ群では、調整後の CDI 再発率の差がいずれも統計学的に有意であった（両試験ともに MK-6072群で  $P = 0.0003$ 、MK-3415A 群で  $P < 0.0001$ ）。

さらに、PP における同様の解析でも、主要評価項目の CDI 再発率に関して、MK-6072及び MK-3415A の有効性がいずれもプラセボを上回ることが示された[2.7.3.3.2.2.1 項]。

表 2.5.4-5 CDI 再発率の解析

## 第Ⅲ相臨床試験（001 試験、002 試験、及び 001 試験 + 002 試験併合）（FAS）

| Treatment                                 | P001           |                                           |                                           |                      |
|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|
|                                           | % (n/N)        | Treatment vs. Placebo                     |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference                     | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo)                     | 15.9 (61/383)  | -11.7                                     | -11.6 (-17.4, -5.9)                       | <0.0001              |
| MK-6072 (bezlo)                           | 17.4 (67/386)  | -10.2                                     | -10.1 (-15.9, -4.3)                       | 0.0003               |
| Placebo                                   | 27.6 (109/395) | ---                                       | ---                                       | ---                  |
| Comparison of Active Treatment Groups     |                | Pairwise Comparisons                      |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference                     |                                           |                      |
|                                           |                | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> |                                           |                      |
| MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo) |                | -1.4                                      |                                           |                      |
|                                           |                | -1.4 (-6.7, 3.9)                          |                                           |                      |
|                                           |                | 0.2997                                    |                                           |                      |

| Treatment                                 | P002          |                                           |                                           |                      |
|-------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|
|                                           | % (n/N)       | Treatment vs. Placebo                     |                                           |                      |
|                                           |               | Unadjusted Difference                     | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo)                     | 14.9 (58/390) | -10.8                                     | -10.7 (-16.4, -5.1)                       | <0.0001              |
| MK-6072 (bezlo)                           | 15.7 (62/395) | -10.0                                     | -9.9 (-15.5, -4.3)                        | 0.0003               |
| Placebo                                   | 25.7 (97/378) | ---                                       | ---                                       | ---                  |
| Comparison of Active Treatment Groups     |               | Pairwise Comparisons                      |                                           |                      |
|                                           |               | Unadjusted Difference                     |                                           |                      |
|                                           |               | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> |                                           |                      |
| MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo) |               | -0.8                                      |                                           |                      |
|                                           |               | -0.8 (-5.9, 4.2)                          |                                           |                      |
|                                           |               | 0.3718                                    |                                           |                      |

| Treatment                                 | P001+P002      |                                           |                                           |                      |
|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|
|                                           | % (n/N)        | Treatment vs. Placebo                     |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference                     | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo)                     | 15.4 (119/773) | -11.3                                     | -11.2 (-15.2, -7.2)                       | <0.0001              |
| MK-6072 (bezlo)                           | 16.5 (129/781) | -10.1                                     | -10.0 (-14.0, -6.0)                       | <0.0001              |
| Placebo                                   | 26.6 (206/773) | ---                                       | ---                                       | ---                  |
| Comparison of Active Treatment Groups     |                | Pairwise Comparisons                      |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference                     |                                           |                      |
|                                           |                | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> |                                           |                      |
| MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo) |                | -1.1                                      |                                           |                      |
|                                           |                | -1.1 (-4.8, 2.5)                          |                                           |                      |
|                                           |                | 0.2726                                    |                                           |                      |

<sup>†</sup> One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by protocol (P001 vs. P002), SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)

n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.

N = Number of subjects included in the analysis population.

SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

## 2.5.4.3.1.2 初回 CDI が Clinical Cure に至った FAS の被験者における CDI 再発率

副次評価項目として、ベースラインの CDI が Clinical Cure に至った FAS の被験者における CDI 再発率（前項の主要評価項目では FAS 全体を分母としたが、本解析では Clinical Cure に至った被験者に限定した）を評価したところ、001試験、002試験、併合解析のいずれにおいても MK-6072 の有効性がプラセボを上回ることが示された[表 2.5.4-6]。

併合解析では、Clinical Cure に至った FAS の被験者における CDI 再発率では、MK-6072 群 (20.6%) がプラセボ群 (33.2%) よりも統計学的に有意に低かった。ベースラインの CDI が Clinical Cure に至った被験者について、層別因子（入院状態及び標準抗菌薬治療）で調整した結果、MK-6072 群とプラセボ群の差が、-12.2% (95% CI : -17.1, -7.4)、 $P < 0.0001$ と推定された。MK-3415A 群とプラセボ群の差でも同様の結果であった。一方 MK-3415A 群と MK-6072 群の比較では統計学的な

有意差はなかった〔調整後の CDI 再発率の差の推定値は0.4%（95% CI：-4.2、5.0）、 $P < 0.5623$ 〕。

表 2.5.4-6 CDI 再発率の解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験、002 試験、及び 001 試験 + 002 試験併合）

初回 CDI が Clinical Cure に至った最大の解析対象集団（FAS）

| Treatment                                 | % (n/N)        | P001                                      |                                           |                      |
|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|
|                                           |                | Treatment vs. Placebo                     |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference                     | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo)                     | 21.3 (61/286)  | -12.0                                     | -11.7 (-18.6, -4.7)                       | 0.0006               |
| MK-6072 (bezlo)                           | 22.4 (67/299)  | -10.9                                     | -10.8 (-17.7, -3.8)                       | 0.0013               |
| Placebo                                   | 33.3 (109/327) | ---                                       | ---                                       | ---                  |
| Comparison of Active Treatment Groups     |                | Pairwise Comparisons                      |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference                     |                                           |                      |
|                                           |                | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> |                                           |                      |
| MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo) |                | -1.1                                      | -1.0 (-7.7, 5.8)                          | 0.3906               |

| Treatment                                 | % (n/N)       | P002                                      |                                           |                      |
|-------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|
|                                           |               | Treatment vs. Placebo                     |                                           |                      |
|                                           |               | Unadjusted Difference                     | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo)                     | 20.6 (58/282) | -12.4                                     | -11.9 (-19.0, -4.7)                       | 0.0006               |
| MK-6072 (bezlo)                           | 19.0 (62/326) | -14.0                                     | -13.7 (-20.4, -6.9)                       | <0.0001              |
| Placebo                                   | 33.0 (97/294) | ---                                       | ---                                       | ---                  |
| Comparison of Active Treatment Groups     |               | Pairwise Comparisons                      |                                           |                      |
|                                           |               | Unadjusted Difference                     |                                           |                      |
|                                           |               | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> |                                           |                      |
| MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo) |               | 1.5                                       | 1.6 (-4.6, 8.0)                           | 0.6962               |

| Treatment                                 | % (n/N)        | P001+P002                                 |                                           |                      |
|-------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|
|                                           |                | Treatment vs. Placebo                     |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference                     | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo)                     | 21.0 (119/568) | -12.2                                     | -11.8 (-16.7, -6.8)                       | <0.0001              |
| MK-6072 (bezlo)                           | 20.6 (129/625) | -12.5                                     | -12.2 (-17.1, -7.4)                       | <0.0001              |
| Placebo                                   | 33.2 (206/621) | ---                                       | ---                                       | ---                  |
| Comparison of Active Treatment Groups     |                | Pairwise Comparisons                      |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference                     |                                           |                      |
|                                           |                | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> |                                           |                      |
| MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo) |                | 0.3                                       | 0.4 (-4.2, 5.0)                           | 0.5623               |

<sup>†</sup> One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by protocol (P001 vs P002), SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)

n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.

N = Number of subjects included in the analysis population.

SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

### 2.5.4.3.1.3 CDI 再発までの期間

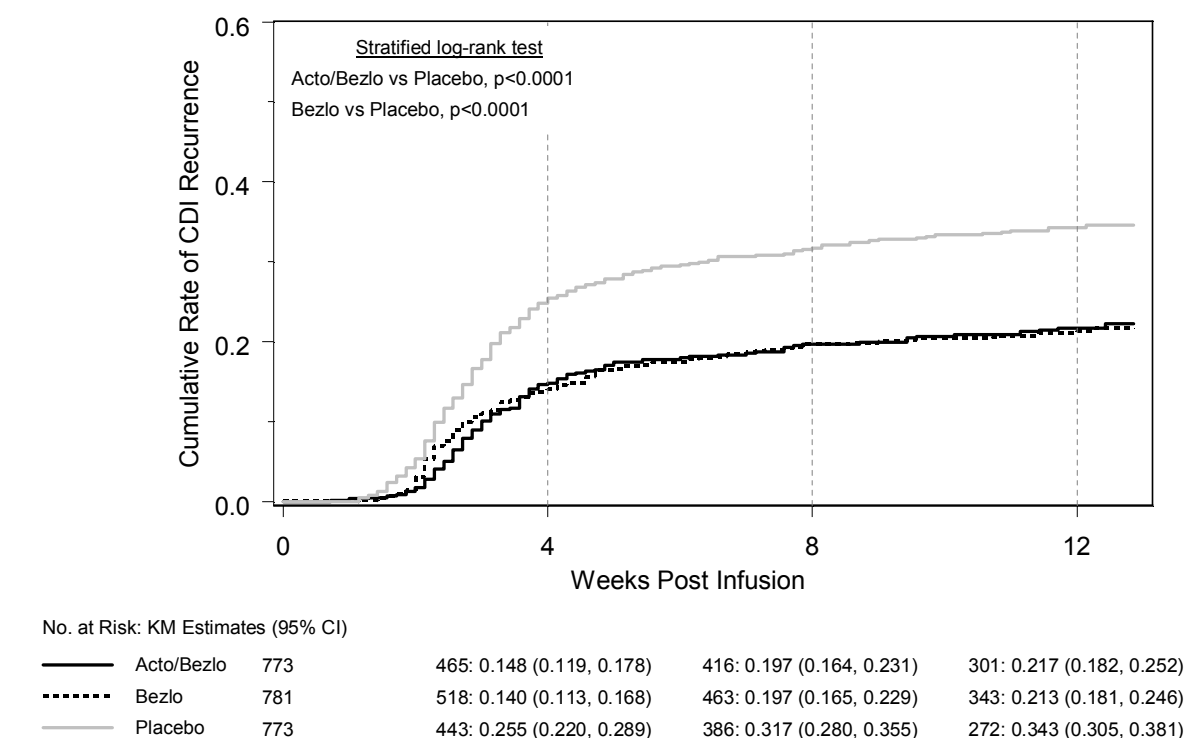
併合解析から得られた CDI 再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.5.4-4]に示す。

Kaplan-Meier 曲線に基づく12週間の CDI 再発率は、MK-6072群（21.3%、95% CI：18.1、24.6）がプラセボ群（34.3%、95% CI：30.5、38.1）よりも低く、CDI 再発までの期間の分布に統計学的な有意差が認められた（ $P < 0.0001$ ）。同様に、MK-3415A 群とプラセボ群でも、CDI 再発までの期間の分布に統計学的な有意差が認められたが（ $P < 0.0001$ ）、MK-6072群と MK-3415A 群とでは、

統計学的な有意差はなかった。

全投与群を通じて CDI 再発の大半（約71%）が治験薬投与後4週間以内に発生した[図 2.5.4-4]。MK-6072群とプラセボ群の CDI 再発率の差は、投与後2週間で明確になり、治験薬投与後12週目まで持続した。群間の差は4週目、8週目及び12週目の時点でそれぞれ約11%、12%、及び13%であった。

CDI 再発までの期間の結果は、有効性の主要解析結果（CDI 再発率）と一貫していた。個々の試験の解析でも同様の結果が得られた[資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]。



Acto + Bezlo = MK-3415A, Bezlo = MK-6072

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

図 2.5.4-4 CDI 再発までの期間

第Ⅲ相臨床試験（001 試験 + 002 試験併合）最大の解析対象集団（FAS）

#### 2.5.4.3.1.4 CDI 再発の特徴

治験薬投与後12週間に、第Ⅲ相臨床試験を併合した FAS の計454例で CDI が再発した。記述統計により、治験薬が CDI 再発に及ぼす影響を投与群ごとに評価した[2.7.3.3.2.2.4 項]。

CDI 再発率の低下以外にも、MK-6072群では軟便回数の減少及び再発した CDI が治癒するまでの期間の短縮が認められた。CDI 再発日の軟便回数の中央値（4回）に群間差は認められなかったが、再発期間中に軟便回数が最大になった日では MK-6072群が4回であったのに対してプラセボ

群では6回であった。また、CDI 再発から2日以内に回復がみられた被験者の割合は、MK-6072群 58.9%に対してプラセボ群47.6%であった。MK-3415A 群の CDI 再発に関連するデータは MK-6072 群と類似しており、軟便回数が最大を示した日の軟便回数中央値は4回、CDI 再発から2日以内に回復がみられた被験者の割合は63.0%であった。

CDI が再発した被験者454例のうち269例（59.3%）について、ベースライン時点及び再発時点に分離した *C. difficile* のリボタイプのデータが得られた。これらの被験者の大半（75.8%）は、いずれの評価時点でも同じリボタイプの株による CDI 再発であった。一方、24.2%の被験者ではベースライン時と再発時でリボタイプが異なっており、再感染したものと考えられた。再燃（ベースライン時と同じリボタイプ）又は再感染（異なるリボタイプ）と推定された被験者の割合は、いずれの投与群もほぼ同じであった[表 2.7.3-22]。

#### 2.5.4.3.1.5 感度分析

様々な感度分析により、有効性主要解析の結果の頑健性を確認した。これらの感度分析の重要な要約統計量を[2.7.3.3.2.6 項]に示す。感度分析では以下の4点について CDI 再発率を評価した。

- 1) ベースライン時に中央検査機関で実施した培養検査で陽性を示した被験者
- 2) CDI 再発に関する代替定義（早期中止例を無効例とする）の使用
- 3) Clinical Cure となる傾向が CDI 再発率に及ぼす影響の評価
- 4) CDI 再発になり得る被験者集団を増やすための Clinical Cure の定義緩和（標準抗菌薬治療期間の長期化、下痢の回復に必要な軟便回数の引き下げ、下痢回復までの許容期間の延長）

上記の感度分析の全てで、有効性主要解析の結果の頑健性が確認された。

#### 2.5.4.3.2 Global Cure 率（副次評価項目）

副次評価項目である Global Cure 率は、ベースラインの CDI が Clinical Cure に至り、かつ、12 週目までに CDI 再発が認められなかった被験者の割合と定義した。この評価項目に関する併合解析結果を[表 2.5.4-7]に示す。この表では、(1) プラセボに対する実薬及び (2) MK-6072に対する MK-3415A の優越性評価に関する片側 P 値を記載している。

副次評価項目である Global Cure 率に関する併合解析では、MK-6072がプラセボに優越性を示すことが強く示された。MK-6072群の Global Cure 率（63.5%）は、プラセボ群（53.7%）より統計学的に有意に高かった。また層別因子の入院状態及び標準抗菌薬治療について調整した MK-6072 群とプラセボ群の差の推定値は、9.7%（95% CI：4.8、14.5）、片側  $P < 0.0001$  であった。002試験でも MK-6072群の Global Cure 率（66.8%）は、プラセボ群（52.1%）より統計学的に有意に高かった（片側  $P < 0.0001$ ）。001試験の Global Cure 率の差は、数値的には MK-6072群がプラセボ群を上回っていたが、統計学的に有意ではなかった（片側  $P = 0.0861$ ）。この理由として、[2.5.4.3.3 項]、[2.7.3.2.2.3 項]及び[2.7.3.3.2.4.1 項]で考察するとおり、MK-6072群の Clinical Cure 率が低いことが原因の一つと考えられる。

併合解析では、MK-3415A 群の Global Cure 率（58.1%）は、プラセボ群（53.7%）より数値的に

高かった。001試験及び002試験でも、プラセボ群よりも数値的に高かったが、この差は有意ではなかった（001試験、002試験、併合解析で、それぞれ片側  $P = 0.1646$ 、 $P = 0.0722$ 、 $P = 0.0426$ ）。

また、併合解析では MK-3415A 群の Global Cure 率（58.1%）は MK-6072群（63.5%）を下回り、層別因子について調整した群間差の推定値は-5.5%（95% CI：-10.3、-0.6）、片側  $P = 0.9863$ であった。このため、MK-3415A を用いても、Global Cure に関して MK-6072を上回るベネフィットが得られないことが判明した。

さらに、PP の被験者を対象に Global Cure 率に関して補足的な解析を実施したところ、全体的に FAS と同様の結果であった[2.7.3.3.2.3 項]。

表 2.5.4-7 Global Cure 率の解析

## 第Ⅲ相臨床試験（001 試験、002 試験、及び 001 試験 + 002 試験併合）（FAS）

| Treatment                             | P001           |                                           |                                           |                      |
|---------------------------------------|----------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------|
|                                       | % (n/N)        | Treatment vs. Placebo                     |                                           |                      |
|                                       |                | Unadjusted Difference                     | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo)                 | 58.7 (225/383) | 3.6                                       | 3.5 (-3.5, 10.4)                          | 0.1646               |
| MK-6072 (bezlo)                       | 60.1 (232/386) | 4.9                                       | 4.8 (-2.1, 11.7)                          | 0.0861               |
| Placebo                               | 55.2 (218/395) | ---                                       | ---                                       | ---                  |
| Comparison of Active Treatment Groups |                | Pairwise Comparisons                      |                                           |                      |
|                                       |                | Unadjusted Difference                     | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
|                                       |                | MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo) | -1.4                                      | -1.4 (-8.3, 5.5)     |

| Treatment                                 | P002           |                       |                                           |                      |
|-------------------------------------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------------|----------------------|
|                                           | % (n/N)        | Treatment vs. Placebo |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo)                     | 57.4 (224/390) | 5.3                   | 5.2 (-1.8, 12.2)                          | 0.0722               |
| MK-6072 (bezlo)                           | 66.8 (264/395) | 14.7                  | 14.6 (7.7, 21.4)                          | <0.0001              |
| Placebo                                   | 52.1 (197/378) | ---                   | ---                                       | ---                  |
| Comparison of Active Treatment Groups     |                | Pairwise Comparisons  |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo) |                | -9.4                  | -9.4 (-16.1, -2.7)                        | 0.9969               |

| Treatment                                 | P001+P002      |                       |                                           |                      |
|-------------------------------------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------------|----------------------|
|                                           | % (n/N)        | Treatment vs. Placebo |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo)                     | 58.1 (449/773) | 4.4                   | 4.3 (-0.6, 9.3)                           | 0.0426               |
| MK-6072 (bezlo)                           | 63.5 (496/781) | 9.8                   | 9.7 (4.8, 14.5)                           | <0.0001              |
| Placebo                                   | 53.7 (415/773) | ---                   | ---                                       | ---                  |
| Comparison of Active Treatment Groups     |                | Pairwise Comparisons  |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo) |                | -5.4                  | -5.5 (-10.3, -0.6)                        | 0.9863               |

<sup>†</sup> One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by protocol (P001 vs P002), SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)

n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.

N = Number of subjects included in the analysis population.

SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

## 2.5.4.3.3 Clinical Cure 率（探索的評価項目）

標準抗菌薬治療中の CDI に対して MK-6072 を用いても、全体的に Clinical Cure 率に影響はなかった[表 2.5.4-8]。併合解析では、MK-6072 群とプラセボ群で Clinical Cure 率は同程度であった（それぞれ 80.0%、80.3%；片側  $P = 0.5584$ ）[2.7.3.3.2.4.1 項]。001 試験の Clinical Cure 率は、MK-6072 群 77.5%、プラセボ群 82.8% であり、MK-6072 はプラセボに対して優越性を示さなかった（片側  $P = 0.9679$ ）。一方、事前に規定した比較ではないが、プラセボ群の MK-6072 群に対する優越性評価に関する検定の片側  $P$  値は 0.0321 であった。002 試験でも、Clinical Cure 率に統計学的に有意な差はなかった（MK-6072 群 82.5%、プラセボ群 77.8%、片側  $P = 0.0481$ ）。

表 2.5.4-8 Clinical Cure 率の解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験、002 試験及び 001 試験 + 002 試験併合）（FAS）

| Treatment                                 | P001           |                       |                                           |                      |
|-------------------------------------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------------|----------------------|
|                                           | % (n/N)        | Treatment vs. Placebo |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo)                     | 74.7 (286/383) | -8.1                  | -8.2 (-13.9, -2.4)                        | 0.9973               |
| MK-6072 (bezlo)                           | 77.5 (299/386) | -5.3                  | -5.3 (-10.9, 0.3)                         | 0.9679               |
| Placebo                                   | 82.8 (327/395) | ---                   | ---                                       | ---                  |
| Comparison of Active Treatment Groups     |                | Pairwise Comparisons  |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo) |                | -2.8                  | -2.8 (-8.8, 3.2)                          | 0.8196               |

| Treatment                                 | P002           |                       |                                           |                      |
|-------------------------------------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------------|----------------------|
|                                           | % (n/N)        | Treatment vs. Placebo |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo)                     | 72.3 (282/390) | -5.5                  | -5.5 (-11.6, 0.6)                         | 0.9605               |
| MK-6072 (bezlo)                           | 82.5 (326/395) | 4.8                   | 4.8 (-0.9, 10.4)                          | 0.0481               |
| Placebo                                   | 77.8 (294/378) | ---                   | ---                                       | ---                  |
| Comparison of Active Treatment Groups     |                | Pairwise Comparisons  |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo) |                | -10.2                 | -10.3 (-16.1, -4.4)                       | 0.9997               |

| Treatment                                 | P001+P002      |                       |                                           |                      |
|-------------------------------------------|----------------|-----------------------|-------------------------------------------|----------------------|
|                                           | % (n/N)        | Treatment vs. Placebo |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo)                     | 73.5 (568/773) | -6.9                  | -6.8 (-11.0, -2.6)                        | 0.9993               |
| MK-6072 (bezlo)                           | 80.0 (625/781) | -0.3                  | -0.3 (-4.3, 3.7)                          | 0.5584               |
| Placebo                                   | 80.3 (621/773) | ---                   | ---                                       | ---                  |
| Comparison of Active Treatment Groups     |                | Pairwise Comparisons  |                                           |                      |
|                                           |                | Unadjusted Difference | Adjusted Difference (95% CI) <sup>†</sup> | p-Value <sup>†</sup> |
| MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo) |                | -6.5                  | -6.6 (-10.8, -2.4)                        | 0.9989               |

<sup>†</sup> One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by protocol (P001 vs P002), SoC therapy (metronidazole vs. vancomycin vs. fidaxomicin) and hospitalization status (inpatient vs. outpatient)

n = Number of subjects in the analysis population meeting the criteria for endpoint.

N = Number of subjects included in the analysis population.

SoC = Standard of Care, MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

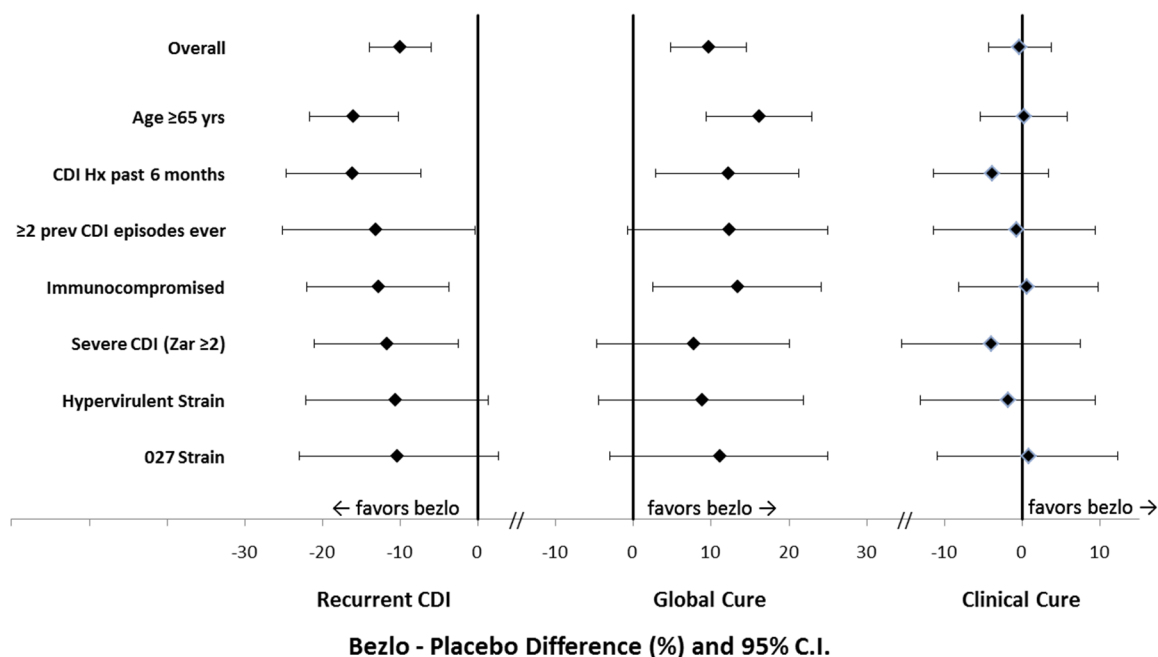
Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

個々の試験におけるベースラインの CDI に対する臨床評価が無効の理由[2.7.3.3.2.4.1 項]及びベースライン CDI の回復までの期間の比較[2.7.3.3.2.4.2 項]からは、MK-6072群とプラセボ群の Clinical Cure 率の数値的な差の明確な原因は見出せなかった。また、[2.5.4.3.1.5 項]に示すように、感度分析[2.7.3.3.2.6 項]から、CDI の再発抑制に関する有効性データの頑健性が確認された。Clinical Cure の傾向スコアで層別した各投与群における CDI 再発率を比較するため、層別データに Miettinen & Nurminen 法を用いて、それぞれの第Ⅲ相臨床試験の治験実施計画書に適合した感度分析を実施した。上記の解析結果は、CDI 再発率の主要解析結果と一致しており、Clinical Cure 率の差が CDI 再発率の結果に大きな影響を及ぼさなかったことが示された。更に感度分析として、Clinical Cure の定義を緩めて CDI 再発の評価対象集団に被験者を追加した場合、又は CDI 再発のデータが欠測の被験者を無効（CDI 再発あり）と置き換えた場合を検討した。上記のいずれの解析でも、MK-6072群及びプラセボ群で CDI 再発の例数が増えても、主要解析の各投与群における CDI 再発率の比から大きな変化はなかった。このことから、MK-6072の有効性に変化はなく、一貫していることが示された[2.7.3.3.2.6 項]。

#### 2.5.4.3.4 CDI 再発のリスクが高い重要な部分集団における有効性

主要評価項目である CDI 再発率、重要な副次評価項目である Global Cure 率、探索的評価項目である Clinical Cure 率について、併合解析の重要な部分集団における MK-6072群とプラセボ群の差を[図 2.5.4-5]に示す。これらの部分集団は、CDI 再発のリスクを高めることを示す因子を慎重に検討して有効性の副次目的にした[2.7.3.3.3.1 項]。いずれの因子も試験組入れの時点で確認した。上記の目的には、*C. difficile* 027株感染者や流行株感染者に対する有効性解析を含めた。疫学データの変化を考慮し、最終解析では流行株（第Ⅲ相臨床試験の被験者の4%以上から分離された菌株；リボタイプ027、014、002、001、106、020株）の感染者の部分集団を対象とした。最終解析では、ほかにも強毒株（リボタイプ027、078、244株）感染者の部分集団を対象とした。

CDI 再発率及び Global Cure 率のいずれの評価項目も、部分集団を問わず差（MK-6072 - プラセボ）の点推定値では MK-6072が優越性を示し、多くの部分集団で名目上の95% CI に0が含まれないことから、治療効果が頑健で一貫していると考えられた。Clinical Cure 率については、差の点推定値（MK-6072 - プラセボ）が0に近く、いずれの部分集団も名目上の95% CI に0が含まれることから、MK-6072による影響がないことが示された。部分集団について得られた各評価項目に関するデータの詳細を、[2.5.4.3.4.1 項]（CDI 再発率）、[2.5.4.3.4.2 項]（Global Cure 率）及び[2.5.4.3.4.3 項]（Clinical Cure 率）に示す。



Bezlo = MK-6072

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

図 2.5.4-5 部分集団別の有効性解析の要約（FAS）

## 2.5.4.3.4.1 重要な部分集団における CDI 再発率（副次目的）

副次目的として重要な部分集団における CDI 再発率を評価した。併合解析（001試験 + 002試験）の結果を[図 2.5.4-6]及び[表 2.5.4-9]に示す。全体的に、部分集団解析の結果は、第Ⅲ相臨床試験の FAS 全体の結果と一致していた。

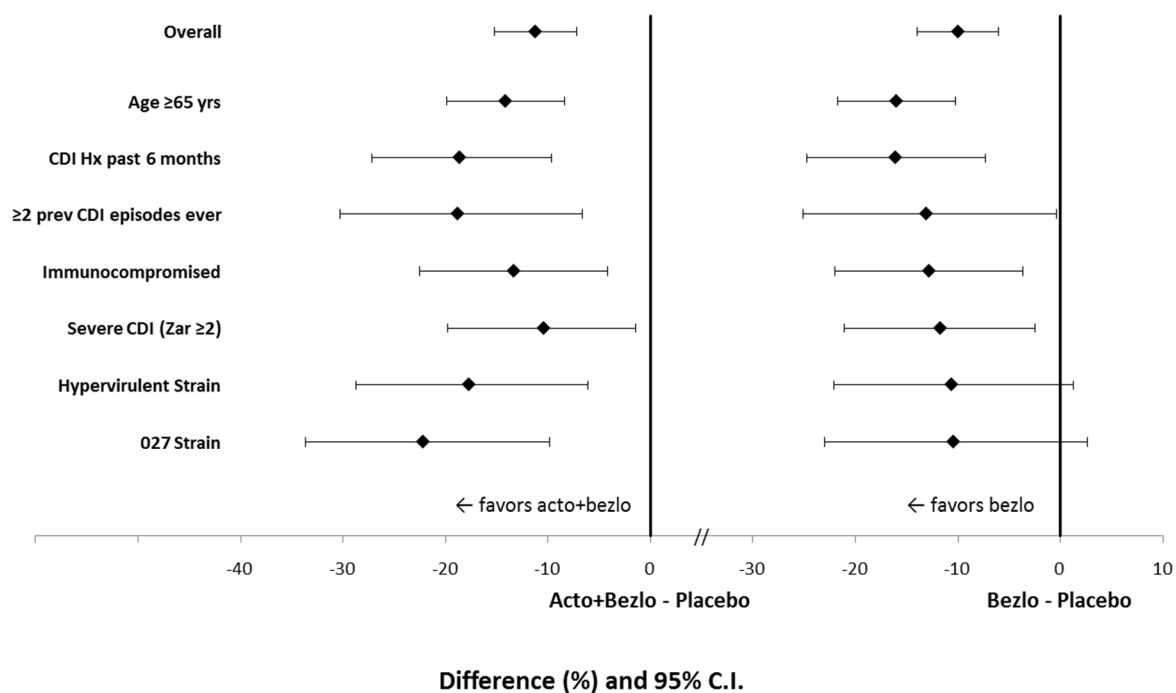
試験組入れ時の層別因子（標準抗菌薬治療の選択及び入院状態）に基づく部分集団をはじめ、重要な部分集団に対する有効性が示された。標準抗菌薬治療（メトロニダゾール又はバンコマイシン）に関係なく、また、入院／外来に関係なく、効果の大きさが一貫していた点が重要である。フィダキソマイシンを投与された被験者の組入れが少なかったことから（全例の4%未満）、この部分集団のデータの解釈には限界はあるが、本集団でも MK-6072群における CDI 再発率はプラセボ群に比較して数値的に低かった。

CDI 再発のリスクが高い重要な部分集団（65歳以上、CDI の既往あり、CDI が臨床的に重症、027株に感染、免疫不全状態など）でも、CDI 再発率は、プラセボ群と比較して MK-6072群で低かった。プラセボ群と比較すると MK-6072群全体では CDI 再発率は10.0%低下したが、上記の重要な高リスク群ではこれを上回る低下がみられた。プラセボ群と比較して MK-6072群の CDI 再発率低下の絶対値が最大になったのは、65歳以上の被験者（16.0%低下、95% CI : 10.2、21.7）及び

## 2.5 臨床に関する概括評価

ベースライン6ヵ月以内に1回以上 CDI が認められた被験者であった（16.1%低下、95% CI : 7.3、24.7）。部分集団の大半では MK-6072群とプラセボ群の差の95% CI に0が含まれておらず、この結果の頑健性が示された（被験者数が相対的に少ないため95% CI の幅が広い027株の部分集団を除く）。

全体的にみて、重要な部分集団では、CDI 再発率の差の傾向と程度が、MK-6072群とプラセボ群間、MK-3415A 群とプラセボ群間で同程度であった。一方、027株感染者の部分集団では CDI 再発率は、MK-6072群が23.6%、MK-3415A 群が11.8%、プラセボ群が34.0%であったが、各投与群の被験者数が少ないことから、実際に MK-3415A が MK-6072よりも優れているために、この差が生じたのかは不明である。しかし、027株感染者における、MK-6072とプラセボとの差 (-10.4%) は FAS の全被験者の結果 (-10.0%) と同程度であった。



Acto/Bezlo = MK-3415A、Bezlo = MK-6072

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

図 2.5.4-6 部分集団別の CDI 再発率の解析  
第Ⅲ相臨床試験（001 試験 + 002 試験併合）最大の解析対象集団（FAS）

表 2.5.4-9 CDI 再発率の部分集団解析  
第Ⅲ相臨床試験（001 試験 + 002 試験併合）（FAS）

|                                                    | MK-3415A<br>(acto/bezlo)<br>N=773                          | MK-6072<br>(bezlo)<br>N=781                                | Placebo<br>N=773 |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                    | % (n/m)<br>Difference (95% CI) <sup>§</sup><br>vs. Placebo | % (n/m)<br>Difference (95% CI) <sup>§</sup><br>vs. Placebo | % (n/m)          |
| Age ≥ 65 year                                      | 17.2 (76/441)<br>-14.1 (-19.9, -8.4)                       | 15.4 (60/390)<br>-16.0 (-21.7, -10.2)                      | 31.4 (127/405)   |
| 1 or more CDI episodes in previous 6 months        | 22.5 (45/200)<br>-18.6 (-27.2, -9.7)                       | 25.0 (54/216)<br>-16.1 (-24.7, -7.3)                       | 41.1 (90/219)    |
| ≥ 2 previous CDI episodes in the past              | 23.3 (24/103)<br>-18.8 (-30.3, -6.6)                       | 29.0 (29/100)<br>-13.1 (-25.1, -0.4)                       | 42.1 (53/126)    |
| Immunocompromised at study entry <sup>‡</sup>      | 14.1 (23/163)<br>-13.3 (-22.3, -4.5)                       | 14.6 (26/178)<br>-12.8 (-21.7, -4.1)                       | 27.5 (42/153)    |
| Clinically severe CDI at study entry <sup>†</sup>  | 12.0 (17/142)<br>-10.4 (-19.8, -1.4)                       | 10.7 (13/122)<br>-11.7 (-21.1, -2.5)                       | 22.4 (28/125)    |
| Infected with Hypervirulent Ribotype <sup>  </sup> | 14.4 (13/90)<br>-17.7 (-28.7, -6.1)                        | 21.6 (22/102)<br>-10.6 (-22.1, 1.3)                        | 32.2 (37/115)    |
| Infected with 027 Ribotype                         | 11.8 (9/76)<br>-22.2 (-33.7, -9.8)                         | 23.6 (21/89)<br>-10.4 (-23.0, 2.6)                         | 34.0 (34/100)    |

Data in cells: % (n/m) where m = Number of subjects within subgroup and n = Number of subjects within subgroup that met the criteria for endpoint.  
<sup>†</sup> Zar score ≥ 2  
<sup>‡</sup> Based on medical conditions or medications received that may result in immunosuppression.  
<sup>§</sup> Based on the Miettinen and Nurminen method without stratification.  
<sup>||</sup> Hypervirulent ribotype included the following: 027, 078, or 244 ribotypes  
 MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

さらに[付録 2.7.3-15]に、その他の部分集団について MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群の差並びにその95% CI を示す。その他の部分集団には、層別因子である入院被験者と外来被験者並びに標準抗菌薬治療（メトロニダゾール、バンコマイシン及びフィダキソマイシン）のほか、75歳以上、組入れ地域、強毒株、Horn's Index、Charlson 併存疾患指数、腎機能障害、肝機能障害、体重、性別及び人種などがある。この部分集団解析から、CDI 再発のリスクが高い被験者では、MK-6072及び MK-3415A の治療効果に概して差がないことが示された。

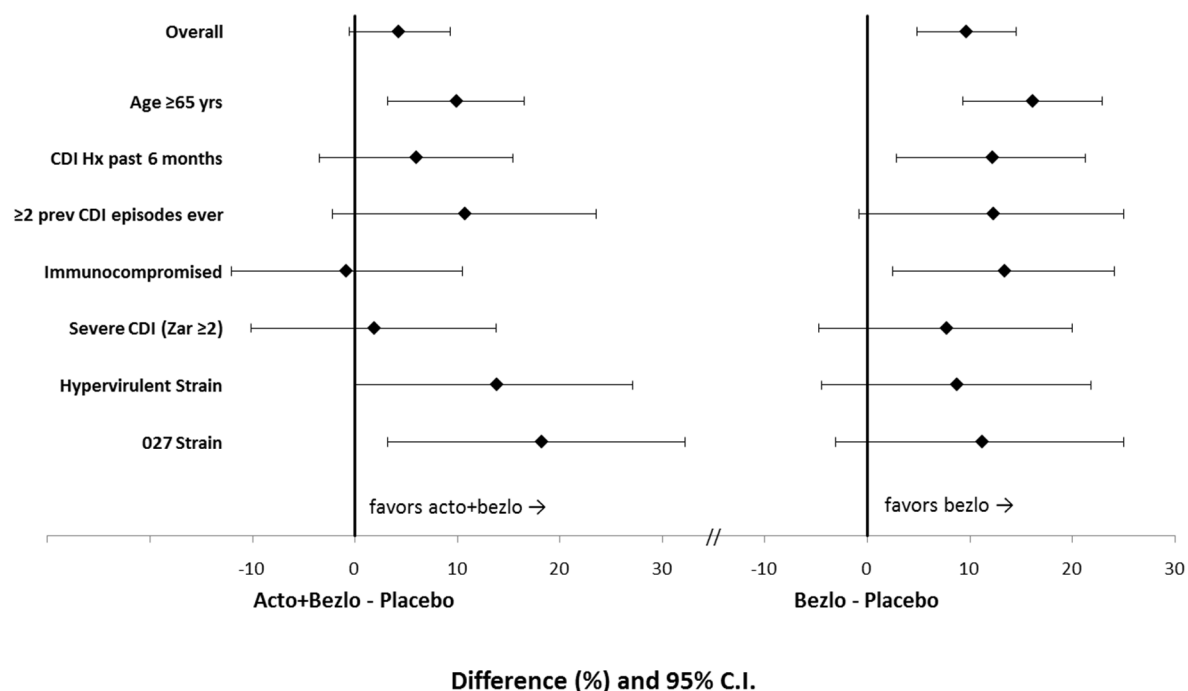
#### 2.5.4.3.4.2 重要な部分集団における Global Cure 率

[図 2.5.4-7]に示すとおり、併合解析（001試験 + 002試験）では、重要な部分集団の Global Cure 率はいずれもプラセボ群と比較して MK-6072群で高くなり、主要解析の結論と一致した[表 2.5.4-10]。FAS の全被験者では、MK-6072群の Global Cure 率のプラセボとの差の絶対値は9.7%であった。同じく、重要な部分集団における Global Cure 率は、プラセボ群に比較して MK-6072群

## 2.5 臨床に関する概括評価

で高かった。Global Cure 率の改善（増加）が最大であった部分集団は、65歳以上の被験者（16.2%増加、95% CI : 9.3、22.9）及び免疫不全状態であった被験者（13.4%増加、95% CI : 2.8、23.8）であった。この2つの部分集団及び組入れの6ヵ月以内に CDI を1回以上発現した被験者の部分集団では、MK-6072群とプラセボ群との差の95% CI に0が含まれなかった。

重要な部分集団全群のいずれにおいても、MK-6072群とプラセボ群との差の方が MK-3415A 群とプラセボ群との差よりも大きかった（027株感染者の部分集団は除く）。027株感染者の部分集団の Global Cure 率は MK-3415A 群で63.2%、MK-6072群で56.2%及びプラセボ群で45.0%であったが、実薬群2群とプラセボ群の差の95% CI は重複する部分が大きいため、真に差があるとは断定できない。この部分集団における MK-6072群とプラセボ群の Global Cure 率の差(11.2%)は、全体(9.7%)と同程度であった。



Acto/Bezlo = MK-3415A、Bezlo = MK-6072

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

図 2.5.4-7 部分集団別の Global Cure 率の解析  
第Ⅲ相臨床試験（001 試験 + 002 試験併合）（FAS）

表 2.5.4-10 Global Cure 率の部分集団別解析  
第Ⅲ相臨床試験（001 試験 + 002 試験併合）（FAS）

|                                                    | MK-3415A<br>(acto/bezlo)<br>N=773                          | MK-6072<br>(bezlo)<br>N=781                                | Placebo<br>N=773 |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                    | % (n/m)<br>Difference (95% CI) <sup>§</sup><br>vs. Placebo | % (n/m)<br>Difference (95% CI) <sup>§</sup><br>vs. Placebo | % (n/m)          |
| Age ≥ 65 year                                      | 58.0 (256/441)<br>9.9 (3.2, 16.5)                          | 64.4 (251/390)<br>16.2 (9.3, 22.9)                         | 48.1 (195/405)   |
| 1 or more CDI episodes in previous 6 months        | 48.0 (96/200)<br>6.0 (-3.5, 15.4)                          | 54.2 (117/216)<br>12.2 (2.8, 21.3)                         | 42.0 (92/219)    |
| ≥ 2 previous CDI episodes in the past              | 50.5 (52/103)<br>10.8 (-2.2, 23.5)                         | 52.0 (52/100)<br>12.3 (-0.8, 25.0)                         | 39.7 (50/126)    |
| Immunocompromised at study entry <sup>‡</sup>      | 51.5 (84/163)<br>-0.8 (-11.7, 10.2)                        | 65.7 (117/178)<br>13.4 (2.8, 23.8)                         | 52.3 (80/153)    |
| Clinically severe CDI at study entry <sup>†</sup>  | 50.7 (72/142)<br>1.9 (-10.1, 13.8)                         | 56.6 (69/122)<br>7.8 (-4.7, 20.0)                          | 48.8 (61/125)    |
| Infected with Hypervirulent Ribotype <sup>  </sup> | 60.0 (54/90)<br>13.9 (0.1, 27.1)                           | 54.9 (56/102)<br>8.8 (-4.5, 21.8)                          | 46.1 (53/115)    |
| Infected with 027 Ribotype                         | 63.2 (48/76)<br>18.2 (3.2, 32.2)                           | 56.2 (50/89)<br>11.2 (-3.1, 25.0)                          | 45.0 (45/100)    |

Data in cells: % (n/m) where m = Number of subjects within subgroup and n = Number of subjects within subgroup that met the criteria for endpoint.  
<sup>†</sup> Zar score ≥ 2  
<sup>‡</sup> Based on medical conditions or medications received that may result in immunosuppression.  
<sup>§</sup> Based on the Miettinen and Nurminen method without stratification.  
<sup>||</sup> Hypervirulent ribotype included the following: 027, 078, or 244 ribotypes  
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

さらに、その他の部分集団について、MK-6072群及びMK-3415A 群とプラセボ群の差並びにその95% CI を[付録 2.7.3-16]に示す。その他の部分集団には、層別因子である入院被験者と外来被験者及び標準抗菌薬治療（メトロニダゾール、バンコマイシン、及びフィダキソマイシン）のほか、75歳以上、組入れ地域、強毒株、流行株、Horn's Index、Charlson 併存疾患指数、腎機能障害、肝機能障害、体重、性別及び人種などがある。この部分集団解析から、CDI 再発のリスクが高い被験者では、MK-6072群及びMK-3415A 群とプラセボ群の Global Cure 率に概して差がないことが示された。

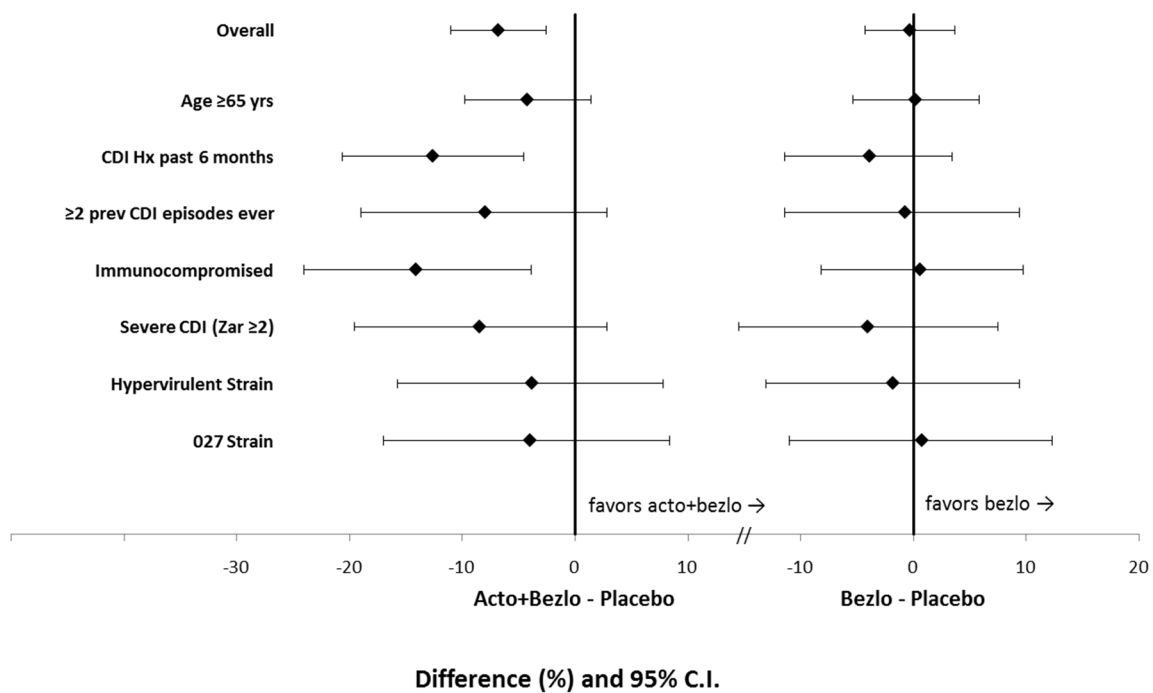
#### 2.5.4.3.4.3 重要な部分集団における Clinical Cure 率

重要な部分集団における Clinical Cure 率を[図 2.5.4-8]及び[表 2.5.4-11]に示す。

第Ⅲ相臨床試験を併合した FAS 全体で得られた結果と同じく、MK-6072群とプラセボ群のベースライン CDI の Clinical Cure 率はいずれの CDI 再発のリスクが高い被験者集団でも同程度であり、

## 2.5 臨床に関する概括評価

一方 MK-3415A 群ではプラセボ群に比較して、これらの集団で Clinical Cure に至った割合が低かった。



Acto/Bezlo = MK-3415A、Bezlo = MK-6072

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

図 2.5.4-8 部分集団別の Clinical Cure 率の解析  
第Ⅲ相臨床試験（001 試験 + 002 試験併合）（FAS）

表 2.5.4-11 Clinical Cure 率の部分集団解析  
第Ⅲ相臨床試験（001 試験 + 002 試験併合）（FAS）

|                                                    | MK-3415A<br>(acto/bezlo)<br>N=773                          | MK-6072<br>(bezlo)<br>N=781                                | Placebo<br>N=773 |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                    | % (n/m)<br>Difference (95% CI) <sup>§</sup><br>vs. Placebo | % (n/m)<br>Difference (95% CI) <sup>§</sup><br>vs. Placebo | % (n/m)          |
| Age ≥ 65 year                                      | 75.3 (332/441)<br>-4.2 (-9.8, 1.4)                         | 79.7 (311/390)<br>0.2 (-5.4, 5.8)                          | 79.5 (322/405)   |
| 1 or more CDI episodes in previous 6 months        | 70.5 (141/200)<br>-12.6 (-20.7, -4.6)                      | 79.2 (171/216)<br>-3.9 (-11.4, 3.4)                        | 83.1 (182/219)   |
| ≥ 2 previous CDI episodes in the past              | 73.8 (76/103)<br>-8.0 (-19.0, 2.8)                         | 81.0 (81/100)<br>-0.7 (-11.4, 9.4)                         | 81.7 (103/126)   |
| Immunocompromised at study entry <sup>‡</sup>      | 65.6 (107/163)<br>-14.1 (-23.7, -4.3)                      | 80.3 (143/178)<br>0.6 (-8.0, 9.4)                          | 79.7 (122/153)   |
| Clinically severe CDI at study entry <sup>†</sup>  | 62.7 (89/142)<br>-8.5 (-19.6, 2.8)                         | 67.2 (82/122)<br>-4.0 (-15.5, 7.5)                         | 71.2 (89/125)    |
| Infected with Hypervirulent Ribotype <sup>  </sup> | 74.4 (67/90)<br>-3.8 (-15.8, 7.8)                          | 76.5 (78/102)<br>-1.8 (-13.1, 9.4)                         | 78.3 (90/115)    |
| Infected with 027 Ribotype                         | 75.0 (57/76)<br>-4.0 (-17.0, 8.4)                          | 79.8 (71/89)<br>0.8 (-11.0, 12.3)                          | 79.0 (79/100)    |

Data in cells: % (n/m) where m = Number of subjects within subgroup and n = Number of subjects within subgroup that met the criteria for endpoint.  
<sup>†</sup> Zar score ≥ 2  
<sup>‡</sup> Based on medical conditions or medications received that may result in immunosuppression.  
<sup>§</sup> Based on the Miettinen and Nurminen method without stratification.  
<sup>||</sup> Hypervirulent ribotype included the following: 027, 078, or 244 ribotypes  
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

さらに、その他の部分集団について MK-6072群及び MK-3415A 群とプラセボ群の差並びにその 95% CI を[付録 2.7.3-17]に示す。その他の部分集団には、層別因子である入院被験者と外来被験者及び標準抗菌薬治療（メトロニダゾール、バンコマイシン、及びフィダキソマイシン）のほか、75歳以上、組入れ地域、強毒株、流行株、Horn's Index、Charlson 併存疾患指数、腎機能障害、肝機能障害、体重、性別及び人種などがある。この部分集団解析から、CDI 再発のリスクが高い被験者では、MK-6072群及び MK-3415A 群とプラセボ群の Clinical Cure 率に概して差がないことが示された。

#### 2.5.4.3.5 特別な被験者集団における有効性

2.5.4.3.4項では CDI 再発のリスクが高い重要な部分集団での有効性について検討したが、ほかにも、年齢、性別、体重、人種、臓器機能（腎機能障害の有無及び肝機能障害の有無など）などの背景因子により CDI 再発率に影響があるかを評価した。CDI 再発率について MK-6072群及び

MK-3415A 群とプラセボ群の差並びにその95% CI を[付録 2.7.3-15]に示す。これらの部分集団についても、MK-6072群ではプラセボ群に比較して CDI 再発率が低下した。以下に第Ⅲ相臨床試験の併合解析（001試験 + 002試験）の結果を示したが、MK-3415A については全般的な有効性の解析で MK-6072を上回るベネフィットが示されなかったことから、その結果は含めなかった。

#### 高齢者：

65歳以上の被験者を対象とし、更に75歳以上を対象に有効性を評価した。65歳以上の被験者では、CDI 再発率はプラセボ群（31.4%、405例中127例）に比較して MK-6072群（15.4%、390例中60例）で低く、調整後の CDI 再発率の差は、-16.0%（95% CI：-21.7、-10.2）であった。75歳以上の被験者を対象として解析した場合も有効性は同程度であった。

#### 性別：

女性の CDI 再発率は、プラセボ群の31.4%（449例中141例）に比較して MK-6072群では16.5%（442例中73例）と低く、調整後の差は、-14.9%（95% CI：-20.4、-9.3）であった。男性の再発率はプラセボ群で20.1%（324例中65例）であった一方、MK-6072群では16.5%（339例中56例）であった。調整後の差は、-3.5%（95% CI：-9.5、2.4）であった。MK-6072群とプラセボ群との差は、女性の方が大きくなった。これは、主にプラセボ群の男性の CDI 再発率が低いためである。

#### 人種：

白人の CDI 再発率は、プラセボ群（26.7%、675例中180例）に比較して MK-6072群（16.8%、649例中109例）で低く、調整後の差は-9.9%（95% CI：-14.3、-5.5）であった。また、白人以外の CDI 再発率も、プラセボ群（26.5%、98例中26例）に比較して MK-6072群（15.2%、132例中20例）で有意に低く、調整後の差は-11.4%（95% CI：-22.4、-0.9）であった。

#### 体重：

体重70 kg 以下の被験者と70 kg 超の被験者について有効性を評価したところ（試験組入れ時の体重を対象とした）、両体重群とも MK-6072で CDI 再発率が低かった。70 kg 以下群における CDI 再発率は、プラセボ群が27.2%（401例中109例）、MK-6072群が15.0%（394例中59例）であり、調整後の差は-12.2%（95% CI：-17.8、-6.6）であった。体重70 kg 超の群における CDI 再発率は、MK-6072群が18.1%（387例中70例）、プラセボ群が26.1%（372例中97例）であり、調整後の差は-8.0%（95% CI：-13.9、-2.1）であった。

#### 腎機能障害：

腎機能障害を、試験組入れ時の血清クレアチニンが1.5 mg/dL 以上である場合と定義した。腎機能障害被験者における CDI 再発率は、プラセボ群（22.7%）に比較して MK-6072群（13.8%、123例中17例）で低く、調整後の差は-8.9%（95% CI：-19.1、1.0）であった。95% CI の幅が広いが、これは腎機能障害を有する被験者数が少ないためである。

#### 肝機能障害：

肝機能障害の定義は、試験組入れ時に、(a) アルブミン3.1 g/dL 以下、(b) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が基準値上限 (ULN) の2倍以上、(c) 総ビリルビンが ULN の1.3倍以上、(d) 軽度、中等度、重度を問わず肝疾患 (Charlson 併存疾患指数により報告) がある、のうち2つ以上に該当する場合と定義した。肝機能障害被験者の CDI 再発率は、プラセボ群11.4% (44例中5例)、MK-6072群12.2% (49例中6例) であり、調整後の差は-0.9% (95% CI : -13.6、14.8) であった。差が小さいのは、プラセボ群における CDI 再発率が低いためであった。肝機能障害がある MK-6072群の被験者についても CDI 再発率は低かったが、プラセボ群で肝機能障害を有する被験者の CDI 再発率はプラセボ群全体 (26.6%) よりも大幅に低かった。

18歳未満の CDI 患者、妊婦及び授乳婦に対する有効性は評価していない。

#### 2.5.4.4 有効性の持続性

2つの第Ⅲ相臨床試験 (001試験及び002試験) の MK-6072群では、CDI 再発予防効果に、治験薬投与後12週間にわたる持続性が認められた。さらに、002試験で実施した9ヵ月間の延長期で、被験者の一部 (FAS のうち293例) を治験薬投与後最大12ヵ月間評価した (探索的解析)。その結果、MK-6072群で12週間の主試験終了時に Global Cure に至った被験者では、その後9ヵ月間 CDI 再発が認められなかった。以上より、主試験で認められた MK-6072の有効性は、血清中から消失するまで CDI の再発を遅延させたためではなく、消失後も長期的に CDI の再発を抑制したことによると考えられた[2.7.3.5.1 項]。

#### 2.5.4.5 米国外のデータを適用することの妥当性

[2.5.4.2.3 項]に特記したとおり、001試験及び002試験の FAS に含まれる多くが米国人のデータ (001試験 : 46.8%及び002試験 : 40.8%) である。2試験の併合解析では、米国人の被験者とそれ以外の被験者の有効性は一貫していた[2.7.3.3.3 項]。また両被験者群で、MK-6072は概して忍容性が良好であり、安全性プロファイルはプラセボと類似していた[2.7.4.9 項]。このことから、米国本社は、米国外のデータを利用可能であると考えて2015年11月に米国で承認申請した。なお、002試験の日本人集団のデータは[2.7.6.3.4 項]に示す。

#### 2.5.4.6 有効性の結論

CDI に対する標準抗菌薬治療を受けている被験者で、以下の結果が得られた。

- 1) 治験薬投与後12週間の CDI 再発抑制において、MK-6072 10 mg/kg の単回静脈内投与はプラセボに対する優越性を示した（主要評価項目）。
- 2) MK-6072群とプラセボ群との CDI 再発率の差は一貫していた。
  - 001試験： -10.1 (95% CI : -15.9、-4.3)、P = 0.0003
  - 002試験： -9.9 (95% CI : -15.5、-4.3)、P = 0.0003
  - 001試験 + 002試験の併合解析： -10.0 (95% CI : -14.0、-6.0)、P < 0.0001
- 3) MK-6072は、CDI 再発のリスクが高い以下の部分集団に有効である。
  - 65歳以上
  - 組入れ前の6ヵ月間に1回以上の CDI が発現
  - 免疫不全状態
  - CDI が臨床的に重症
  - 強毒株に感染
  - 027株に感染
- 4) 治験薬投与後12週間の Global Cure 率において、MK-6072はプラセボに対する優越性を示した（副次評価項目）。
- 5) 治験薬投与後12週間の Clinical Cure 率において、MK-6072はプラセボに対する優越性を示さなかった（探索的評価項目）。第Ⅲ相臨床試験では、MK-6072群とプラセボ群の Clinical Cure 率にほとんど差がなかった。
- 6) MK-3415A（MK-3415 10 mg/kg + MK-6072 10 mg/kg の併用投与）には、有効性に関して MK-6072 10 mg/kg を上回るベネフィットは認められなかった。
- 7) 有効性データを総合的に考察すると、製造販売承認申請に MK-6072を選択することが妥当であると考えられる。

### 2.5.5 安全性の概括評価

MK-6072の臨床開発プログラムにおける本剤の曝露量の概要を[2.5.5.1 項]に示す。第Ⅰ相臨床試験は健康被験者を対象に実施していることから、第Ⅰ相臨床試験の安全性の概要は第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験とは分けて、それぞれの曝露状況の詳細は[2.7.4.1 項]に示す。なお、本剤の安全性評価では、MK-6072、MK-3415A 又はプラセボを投与された被験者を評価対象としているため、MK-3415のみ投与した被験者を対象としている第Ⅰ相臨床試験の019試験及び第Ⅱ相臨床試験の018試験の解析データは含めていない。また、MK-3415A を評価した第Ⅱ相臨床試験（017試験）の安全性データの収集方法は、第Ⅲ相臨床試験とは異なるため、第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）と併合することなく別途記載した[2.5.5.3 項]、[2.7.4.1.1 項]。2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）はほぼ同様のデザインであることから、安全性データは併合して示すこととした[2.5.5.4 項]。ただし、001試験の MK-3415群は評価対象外であるため、安全性データの併合解析には含めなかった。安全性評価の計画及び試験対象集団[2.5.5.4.1 項]、有害事象の要約[2.5.5.4.2 項]、有害事象全体の解析[2.5.5.4.3 項]は精査して評価した。また、副作用[2.5.5.4.3.1 項]、重篤な有害事象[2.5.5.4.3.2]、死亡[2.5.5.4.3.2.1 項]、注入特有反応[2.5.5.4.3.3 項]、その他の臨床的に注目すべき事象（ECI）[2.5.5.4.3.4 項]をそれぞれ記載した。本項の最後には、特別な部分集団における安全性[2.5.5.5 項]及び安全性の結論[2.5.5.6 項]を示す。なお、002試験の日本人部分集団の結果は[2.7.6.3.4.3 項]に示す。

#### 2.5.5.1 曝露量の概要

臨床開発プログラムにおける MK-6072及び MK-3415A の全般的な曝露状況は[2.7.4.1.2 項]に示す。

健康被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験並びにCDI患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験において、MK-6072又は MK-3415A を投与した被験者は1,790例であった。その内訳は、第Ⅰ相臨床試験の健康被験者126例（MK-6072群：30例、MK-3415A 群：96例）、第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験の被験者1,664例（MK-6072単剤群：786例、MK-3415A 群：878例）であった。なお、このうち MK-6072又は MK-3415A を投与した日本人は、第Ⅰ相臨床試験（006試験）で13例（MK-3415A 群：13例）及び第Ⅲ相臨床試験（002試験）で68例（MK-6072群：29例、MK-3415A 群：39例）であった[資料5.3.5.4.1: P002J]。

第Ⅰ相臨床試験は健康被験者を対象としているため、第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験とは別にデータを示した[2.7.4.1.2 項]。これらすべての臨床試験データは MK-6072群、MK-3415A 群及びプラセボ群のみを対象としている。なお、前述している通り、第Ⅱ相臨床試験のデザイン、特に安全性データの収集方法は第Ⅲ相臨床試験とは異なるため、第Ⅱ相臨床試験（017試験）については個別に記載し、2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）との併合は行わなかった。さらに、001試験及び002試験はほぼ同様のデザインであるため、併合解析した結果を2.7.4 項の臨床的安全性に示している。

### 2.5.5.2 第Ⅰ相臨床試験（020試験、004試験、005試験及び006試験）

第Ⅰ相臨床試験（020試験、005試験、006試験及び004試験）を併合した場合の被験者の内訳は、MK-6072群が30例、MK-3415A 群が96例及びプラセボ群が12例であった。被験者の年齢は18～75歳、平均年齢は34.6歳であった。多くの被験者（65.9%）が白人であった[2.7.4.1.3.1 項]。

第Ⅰ相臨床試験の併合解析データにおいて、MK-6072群及び MK-3415A 群で重篤な有害事象は認められなかった。程度は軽度又は中等度であり、多くの有害事象が治験責任医師又は分担医師によって治験薬との因果関係を否定された（89.9%）。いずれの投与群にも重篤な有害事象、死亡及び中止した被験者は認められなかった。MK-6072群で認められた頻度の高い有害事象（発現率10.0%以上）は、頭痛11例（36.7%）、疲労7例（23.3%）、浮動性めまい6例（20.0%）、及び斑状出血3例（10.0%）であった。004試験で評価した2回目の投与の忍容性はおおむね良好であった[2.7.4.2.1.2 項]。

### 2.5.5.3 第Ⅱ相臨床試験（017試験）

MK-3415A を評価した第Ⅱ相臨床試験（017試験）の安全性解析対象集団には、初回又は再発のCDIに対して標準治療抗菌薬を投与した200例 [MK-3415A（各モノクローナル抗体が10 mg/kg ずつ）101例、プラセボ99例] が含まれた。被験者の特性を[2.5.4.1.2 項]に記載する。

有害事象は、治験薬投与後12週間にわたり収集した。MK-3415A の忍容性はおおむね良好であり、安全性プロファイルにプラセボとの差はほとんどみられなかった[2.7.4.2.1.3 項]。また、本試験で認められた有害事象、副作用、重篤な副作用及び死亡の割合は、投与群間で類似していた。重篤な有害事象が報告された被験者のプラセボ群（28.3%）での割合は MK-3415A 群（17.8%）よりも高かった。MK-3415A 群の2例（被験者番号：203-0401及び262-908）が重篤な副作用で死亡した[2.7.6.3.2.5.2 項]。有害事象により本試験を中止した被験者はいなかった。MK-3415A 群で認められた頻度の高い有害事象（発現率20.0%以上）は、腹痛51例（50.5%）、下痢41例（40.6%）、悪心37例（36.6%）、疲労26例（25.7%）、頭痛23例（22.8%）及び食欲減退20例（19.8%）であった。

### 2.5.5.4 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）

本項では、2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）で MK-6072、MK-3415A 又はプラセボ投与終了後12週間のデータを併合解析して安全性を評価した。2試験の安全性データを併合した場合、個々の試験よりもコホートの規模が大きくなるため、MK-6072の安全性プロファイルの評価精度を高めることができると判断した。

安全性データの解析に用いた APaT は、無作為化した後に1回以上治験薬を投与されたすべての被験者で構成される解析対象集団である。APaT を用いた安全性解析では、MK-6072群786例、MK-3415A 群777例及びプラセボ群781例を安全性解析対象集団として評価した[2.7.4.1.2.3 項]。

#### 2.5.5.4.1 安全性評価計画及び試験対象集団

##### 安全性評価計画

第Ⅲ相臨床試験の安全性の目的を以下に示す。

#### 2.5 臨床に関する概括評価

- 1) 安全性の主要目的：CDI に対して標準治療抗菌薬との併用下において、モノクローナル抗体を単回投与した際の安全性プロファイルをプラセボと比較し評価する。
- 2) 安全性の副次目的：標準治療抗菌薬との併用下においてモノクローナル抗体を単回投与する被験者において、治験薬の投与開始後24時間の注入特有反応（infusion-specific reactions）をプラセボと比較し評価する。

安全性について検討するため、臨床症状の有害事象（注入特有反応を含む）、バイタルサイン、臨床検査値、心電図などの安全性評価項目のデータを収集した。被験者の症状、バイタルサイン／身体所見、心電図及び臨床検査値を慎重に評価、測定し有害事象を特定した。非重篤な有害事象は、治験薬投与時から投与後4週目まで収集した。重篤な有害事象は、治験薬投与時から投与後12週目の来院まで収集した。非重篤な有害事象及び重篤な有害事象の報告期間に差があるため、安全性の解析結果を治験薬投与後4週間と治験薬投与後12週間に分けて要約した。MK-6072及びMK-3415A による急性過敏症反応については、治験薬投与開始後24時間の時点で被験者に連絡を取り、治験薬投与開始後の反応（注入特有反応）の有無を確認し評価した。臨床検査値及びバイタルサインは、治験実施計画書に規定された治験薬投与前及び投与後の評価時点に測定した。心電図は、治験薬投与直前及び投与終了後2時間以内に測定した。

#### 試験対象集団及び曝露量

安全性解析対象集団 [APaT (N=2,344)] のベースライン特性を各投与群別に[2.7.4.1.3.3 項]に要約する。人口統計学的特性は全ての投与群間でおおむね均衡がとれていた。

2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）では、無作為に割り付けられた計786例に MK-6072 10 mg/kg が単回静脈内投与された。ほとんどの被験者（97.1%）が治験実施計画書で規定された用量を投与した（9.5 mg/kg 以上10.5 mg/kg 未満）。ごく一部で、規定用量を下回った（9.5 mg/kg 未満:1.8%）又は規定用量を上回った（10.5 mg/kg 以上:1.1%）被験者が認められた[2.7.4.1.2.3 項]、[表 2.7.4-6]。20 mg/kg を超える MK-6072を投与された被験者はいなかった。MK-6072の用量は体重（mg/kg）により決定していることから、被験者の体重の分布（範囲：29.8～194.0 kg）により用量幅も広がった（範囲：約300～2,012 mg）[2.7.4.1.3.3 項]、[付録 2.7.3-19]。用量の中央値は700 mg であり、MK-6072群の体重の中央値70 kg と一致した。

第Ⅲ相臨床試験では、MK-6072を生理食塩液200～250 mL で投与した。これにより注入する薬剤の濃度は1.2～10.0 mg/mL の範囲内となった。MK-6072群のほとんどの被験者（93.5%）が約60分（45分以上75分未満）かけて薬剤を静脈内投与しており、投与速度は2.7～5.6 mL／分の範囲内となった。

#### 2.5.5.4.2 有害事象の要約

2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の併合解析データにおいて、治験薬投与後4週間に認められた有害事象の要約を[表 2.5.5-1]に示す。

MK-6072群及び MK-3415A 群の忍容性は良好であり、安全性プロファイルはプラセボと比較し

ておおむね同様であった[2.7.4.2.1.4.1 項]。なお、上述しているとおり、重篤な有害事象は、治験薬投与開始時から投与後12週目の来院まで収集した。治験薬投与後12週間に認められた有害事象の要約は[表 2.7.4-22]に示す。

1件以上有害事象が報告された被験者の割合は全体で60.5%であり、MK-6072群が61.7%、MK-3415A 群が58.6%及びプラセボ群が61.2%と各群の発現割合もほぼ同様であった。また、治験薬投与後4週間における全体の発現割合として、副作用が6.6%、重篤な副作用が0.5%及び死亡が3.9%であり、各投与群の発現割合もほぼ同様であった。なお、MK-6072群の1例（被験者番号：0183-106630）が重篤な副作用（心室性頻脈性不整脈）により治験薬の投与を中止した[2.5.5.4.3.2 項]。

表 2.5.5-1 有害事象の要約（治験薬投与後 4 週間）（001 試験 + 002 試験併合）（APaT）

|                                                                                                                                                                                         | MK-3415A<br>(acto/bezlo) |        | MK-6072<br>(bezlo) |        | Placebo |        | Total |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------|--------|---------|--------|-------|--------|
|                                                                                                                                                                                         | n                        | (%)    | n                  | (%)    | n       | (%)    | n     | (%)    |
| Subjects in population                                                                                                                                                                  | 777                      |        | 786                |        | 781     |        | 2,344 |        |
| with one or more adverse events                                                                                                                                                         | 455                      | (58.6) | 485                | (61.7) | 478     | (61.2) | 1,418 | (60.5) |
| with no adverse event                                                                                                                                                                   | 322                      | (41.4) | 301                | (38.3) | 303     | (38.8) | 926   | (39.5) |
| with drug-related <sup>†</sup> adverse events                                                                                                                                           | 50                       | (6.4)  | 59                 | (7.5)  | 46      | (5.9)  | 155   | (6.6)  |
| with serious adverse events                                                                                                                                                             | 123                      | (15.8) | 156                | (19.8) | 167     | (21.4) | 446   | (19.0) |
| with serious drug-related <sup>†</sup> adverse events                                                                                                                                   | 5                        | (0.6)  | 4                  | (0.5)  | 2       | (0.3)  | 11    | (0.5)  |
| who died                                                                                                                                                                                | 28                       | (3.6)  | 32                 | (4.1)  | 32      | (4.1)  | 92    | (3.9)  |
| discontinued <sup>‡</sup> due to an adverse event                                                                                                                                       | 0                        | (0.0)  | 1                  | (0.1)  | 0       | (0.0)  | 1     | (0.0)  |
| discontinued due to a drug-related <sup>†</sup> adverse event                                                                                                                           | 0                        | (0.0)  | 1                  | (0.1)  | 0       | (0.0)  | 1     | (0.0)  |
| discontinued due to a serious adverse event                                                                                                                                             | 0                        | (0.0)  | 1                  | (0.1)  | 0       | (0.0)  | 1     | (0.0)  |
| discontinued due to a serious drug-related <sup>†</sup> adverse event                                                                                                                   | 0                        | (0.0)  | 1                  | (0.1)  | 0       | (0.0)  | 1     | (0.0)  |
| <sup>†</sup> Determined by the investigator to be related to the drug.<br><sup>‡</sup> Study medication withdrawn.<br>MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone |                          |        |                    |        |         |        |       |        |

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

#### 2.5.5.4.3 併合解析の有害事象

2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の併合解析データにおいて、治験薬投与後4週間に発現した器官別大分類別の有害事象（いずれかの投与群で発現率2%以上）を投与群別に[表 2.5.5-2]に示す。なお、器官別大分類別の有害事象の詳細は[2.7.4.2.1.4 項]に記載している。

安全性解析対象集団（APaT）で MK-6072群に比較的多くみられた有害事象（プラセボ群よりも発現頻度が高く、発現率4%以上）は、悪心（6.6%）、下痢（6.0%）、発熱（4.6%）及び頭痛（4.5%）であった。また、プラセボ群で発現頻度が高かった有害事象（発現率4%以上）は、クロストリジウム・ディフィシレ感染（6.1%）、下痢（5.8%）、悪心（5.0%）、尿路感染（4.5%）及び腹痛（4.4%）であった。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-2 有害事象の発現率（治験薬投与後 4 週間）  
（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（001 試験 + 002 試験併合）（APaT）

|                                                                                                                                                                                              | MK-3415A<br>(acto/bezlo) |        | MK-6072 (bezlo) |        | Placebo |        | Total |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|-----------------|--------|---------|--------|-------|--------|
|                                                                                                                                                                                              | n                        | (%)    | n               | (%)    | n       | (%)    | n     | (%)    |
| Subjects in population                                                                                                                                                                       | 777                      |        | 786             |        | 781     |        | 2,344 |        |
| with one or more adverse events                                                                                                                                                              | 455                      | (58.6) | 485             | (61.7) | 478     | (61.2) | 1,418 | (60.5) |
| with no adverse events                                                                                                                                                                       | 322                      | (41.4) | 301             | (38.3) | 303     | (38.8) | 926   | (39.5) |
| 血液およびリンパ系障害                                                                                                                                                                                  | 31                       | (4.0)  | 31              | (3.9)  | 26      | (3.3)  | 88    | (3.8)  |
| 心臓障害                                                                                                                                                                                         | 29                       | (3.7)  | 29              | (3.7)  | 39      | (5.0)  | 97    | (4.1)  |
| 胃腸障害                                                                                                                                                                                         | 176                      | (22.7) | 191             | (24.3) | 161     | (20.6) | 528   | (22.5) |
| 腹痛                                                                                                                                                                                           | 32                       | (4.1)  | 34              | (4.3)  | 34      | (4.4)  | 100   | (4.3)  |
| 便秘                                                                                                                                                                                           | 16                       | (2.1)  | 15              | (1.9)  | 10      | (1.3)  | 41    | (1.7)  |
| 下痢                                                                                                                                                                                           | 46                       | (5.9)  | 47              | (6.0)  | 45      | (5.8)  | 138   | (5.9)  |
| 悪心                                                                                                                                                                                           | 47                       | (6.0)  | 52              | (6.6)  | 39      | (5.0)  | 138   | (5.9)  |
| 嘔吐                                                                                                                                                                                           | 24                       | (3.1)  | 31              | (3.9)  | 21      | (2.7)  | 76    | (3.2)  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態                                                                                                                                                                            | 108                      | (13.9) | 118             | (15.0) | 101     | (12.9) | 327   | (14.0) |
| 疲労                                                                                                                                                                                           | 21                       | (2.7)  | 18              | (2.3)  | 12      | (1.5)  | 51    | (2.2)  |
| 末梢性浮腫                                                                                                                                                                                        | 15                       | (1.9)  | 19              | (2.4)  | 14      | (1.8)  | 48    | (2.0)  |
| 発熱                                                                                                                                                                                           | 31                       | (4.0)  | 36              | (4.6)  | 27      | (3.5)  | 94    | (4.0)  |
| 感染症および寄生虫症                                                                                                                                                                                   | 139                      | (17.9) | 154             | (19.6) | 183     | (23.4) | 476   | (20.3) |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染                                                                                                                                                                            | 27                       | (3.5)  | 23              | (2.9)  | 48      | (6.1)  | 98    | (4.2)  |
| 肺炎                                                                                                                                                                                           | 8                        | (1.0)  | 14              | (1.8)  | 16      | (2.0)  | 38    | (1.6)  |
| 敗血症                                                                                                                                                                                          | 3                        | (0.4)  | 10              | (1.3)  | 19      | (2.4)  | 32    | (1.4)  |
| 尿路感染                                                                                                                                                                                         | 24                       | (3.1)  | 32              | (4.1)  | 35      | (4.5)  | 91    | (3.9)  |
| 傷害、中毒および処置合併症                                                                                                                                                                                | 34                       | (4.4)  | 26              | (3.3)  | 30      | (3.8)  | 90    | (3.8)  |
| 臨床検査                                                                                                                                                                                         | 48                       | (6.2)  | 45              | (5.7)  | 48      | (6.1)  | 141   | (6.0)  |
| 代謝および栄養障害                                                                                                                                                                                    | 51                       | (6.6)  | 40              | (5.1)  | 51      | (6.5)  | 142   | (6.1)  |
| 低カリウム血症                                                                                                                                                                                      | 10                       | (1.3)  | 11              | (1.4)  | 19      | (2.4)  | 40    | (1.7)  |
| 筋骨格系および結合組織障害                                                                                                                                                                                | 53                       | (6.8)  | 45              | (5.7)  | 42      | (5.4)  | 140   | (6.0)  |
| 神経系障害                                                                                                                                                                                        | 81                       | (10.4) | 83              | (10.6) | 75      | (9.6)  | 239   | (10.2) |
| 浮動性めまい                                                                                                                                                                                       | 26                       | (3.3)  | 20              | (2.5)  | 23      | (2.9)  | 69    | (2.9)  |
| 頭痛                                                                                                                                                                                           | 33                       | (4.2)  | 35              | (4.5)  | 24      | (3.1)  | 92    | (3.9)  |
| 精神障害                                                                                                                                                                                         | 29                       | (3.7)  | 29              | (3.7)  | 29      | (3.7)  | 87    | (3.7)  |
| 腎および尿路障害                                                                                                                                                                                     | 22                       | (2.8)  | 36              | (4.6)  | 31      | (4.0)  | 89    | (3.8)  |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害                                                                                                                                                                                | 50                       | (6.4)  | 64              | (8.1)  | 50      | (6.4)  | 164   | (7.0)  |
| 咳嗽                                                                                                                                                                                           | 7                        | (0.9)  | 17              | (2.2)  | 8       | (1.0)  | 32    | (1.4)  |
| 呼吸困難                                                                                                                                                                                         | 6                        | (0.8)  | 17              | (2.2)  | 13      | (1.7)  | 36    | (1.5)  |
| 皮膚および皮下組織障害                                                                                                                                                                                  | 40                       | (5.1)  | 47              | (6.0)  | 61      | (7.8)  | 148   | (6.3)  |
| 血管障害                                                                                                                                                                                         | 31                       | (4.0)  | 31              | (3.9)  | 31      | (4.0)  | 93    | (4.0)  |
| Every subject is counted a single time for each applicable row and column.                                                                                                                   |                          |        |                 |        |         |        |       |        |
| A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding. |                          |        |                 |        |         |        |       |        |
| MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone                                                                                                                            |                          |        |                 |        |         |        |       |        |

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]

治験薬投与後4週間に発現した有害事象の解析結果の考察を[2.7.4.2.1.4.1 項]に示す。2試験の併合解析データにおいて、各投与群とプラセボ群の発現率の群間差の95% CIに0が含まれなかった有害事象は以下のとおりであった[表 2.7.4-25]。

- 1) MK-6072群の有害事象の発現率がプラセボ群に対して有意に低かった事象：クロストリジウム・ディフィシレ感染、脱水、及び精神状態変化
- 2) MK-3415A 群の有害事象の発現率がプラセボ群に対して有意に低かった事象：クロストリジウム・ディフィシレ感染及び敗血症

## 2.5 臨床に関する概括評価

- 3) MK-6072群の有害事象の発現率がプラセボ群に対して有意に高かった事象：高血圧
- 4) MK-3415A 群の有害事象の発現率がプラセボ群に対して有意に高かった事象：筋骨格痛、高血圧、及び国際標準比増加

以上、クロストリジウム・ディフィシレ感染の発現率が MK-6072群（2.9%）及び MK-3415A 群（3.5%）に比べてプラセボ群（6.1%）で高値であったものの、他の有害事象の発現率は各投与群でおおむね2%以下であり同程度であった。

#### 2.5.5.4.3.1 副作用

2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の併合解析データにおいて、治験薬投与後4週間に発現した器官別大分類別の副作用（いずれかの投与群で発現率1%以上）を投与群別に[2.7.4.2.1.4.2 項]に示す。

全体的に副作用の発現率は低く、各投与群の発現頻度はほぼ同程度であった（MK-6072：7.5%、MK-3415A：6.4%、プラセボ：5.9%）。全体を通して発現頻度が高い副作用（全体で0.6%以上）は、悪心（0.8%）、疲労（0.6%）、浮動性めまい（0.6%）及び頭痛（0.6%）であった。各副作用の発現率はMK-6072群とプラセボ群で同程度であった（群間差の95% CIに0が含まれた）[2.7.4.2.1.4.2 項]。MK-6072群の1例（被験者番号：0183-106630）が重篤な副作用（心室性頻脈性不整脈）により治験薬の投与を中止した[2.5.5.4.3.2 項]。

#### 2.5.5.4.3.2 重篤な有害事象

2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）で治験薬投与後12週間に認められた重篤な有害事象を収集した[2.5.5.4.1 項]。2試験（001試験及び002試験）を併合してから、治験薬投与後12週間に認められた重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現率1%超）の発現例数とその割合を[2.7.4.2.1.4.4.1 項]に示す。

重篤な有害事象が認められた被験者の割合は全体で29.8%であった。重篤な有害事象の発現割合は、実薬群でプラセボ群よりも低く（MK-6072群：29.4%、MK-3415A 群：27.3%、プラセボ群：32.7%）、MK-3415A 群とプラセボ群との間には統計学的に有意差が認められ（ $P = 0.021$ ）、MK-3415A 群は良好な数値を示した。全体を通して発現頻度の高い重篤な有害事象（発現率1.5%以上）は、クロストリジウム・ディフィシレ感染（4.7%）、肺炎（2.0%）、敗血症（1.8%）、下痢（1.6%）、及び尿路感染（1.5%）であった。重篤な有害事象であるクロストリジウム・ディフィシレ感染、肺炎及び敗血症の発現割合は、MK-6072群又は MK-3415A 群に比べプラセボ群でより高かった。その他、発現頻度の高い重篤な有害事象の発現率は、全投与群を通じてほぼ同様であった。これらの重篤な有害事象は、全般的に試験に組み入れられた被験者の合併症及び高齢であることに伴い発現していることが示された。

治験薬投与後12週間に発現した重篤な副作用（いずれかの投与群で発現率0%超）を投与群別に、[2.7.4.2.1.4.4.2 項]に示す。また、治験薬投与後12週間に発現した重篤な副作用の被験者一覧を投与群別に[2.7.4.9 項]の付録に示す。全体を通して1件以上の重篤な副作用は計12例（0.5%）で報

告され、また、各投与群で2件以上重篤な副作用が報告された。MK-6072群は4例、MK-3415A 群は6例、プラセボ群2例であった。このうち、治験薬投与後4週間に認められたのは12例中11例であった。2例以上に報告されたのは敗血症のみで、内訳は MK-3415A 群1例及び MK-6072群1例であった。また、主試験を完了した被験者の一部が組み入れられた9ヵ月間の延長期に重篤な副作用が認められたのは、MK-6072群の1例（被験者番号：9259-116728）のみであった（骨粗鬆症性骨折）[2.7.4.2.1.4.4.2 項]。

MK-6072群において、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者が1例（被験者番号：0183-106630）報告された。MK-6072を250 mL のうち127 mL 投与した時点で、被験者は呼吸困難及び冷感を訴えたため、直ちに治験薬の投与を中止した。検査により、心拍数200/分（bpm）で血圧に異常のない（120/80 mmHg）心室性頻脈性不整脈が明らかになった。心電図から自然消退が確認されており、2分以内に症状は回復した。心室性頻脈性不整脈は、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断され重篤な有害事象として報告された。その後、本被験者は治験実施計画書で規定された12週間の追跡期間を完了した。本被験者に関する詳細な叙述を[2.7.4.2.1.4.1 項]、[2.7.4.2.1.4.5.2 項]及び治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P001]の12.2.4.2 項に示す。

#### 2.5.5.4.3.2.1 死亡

2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の併合解析データにおいて、治験薬投与後12週間に死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現率0%超）の詳細を[2.7.4.2.1.4.3 項]に示す。

治験薬投与後12週間に死亡に至った有害事象は全体で7.1%に認められ、各投与群では MK-6072 群が7.1%、MK-3415A 群が6.6%及びプラセボ群が7.6%であった。これらの被験者の約半数（全体の3.9%）が、治験薬投与後4週間以内に死亡した（MK-6072群：4.1%、MK-3415A 群：3.6%、プラセボ群：4.1%）。死亡に至った頻度の高い有害事象（全体）は、敗血症性ショック15例（0.6%）、敗血症14例（0.6%）、肺炎11例（0.5%）、心不全10例（0.4%）、及び呼吸不全9例（0.4%）であった。プラセボ群17例（2.2%）では、敗血症又は敗血症性ショックで死亡した被験者の割合が MK-6072 群7例（0.9%）又は MK-3415A 群5例（0.7%）よりも高かった。

死亡に至った副作用は3例に認められた。これらの叙述を[2.7.4.2.1.4.3 項]に示す。CDI の診断を受けた試験組入れ時に、3例全例が重篤な医学的症状により入院した。これらの副作用はいずれも治験薬投与後19日以内に発現した。MK-3415A 群の2例の内訳は、被験者番号0257-107888（001試験）に敗血症、低血糖症及び呼吸停止が、被験者番号0122-116310（002試験）に小腸閉塞がそれぞれ認められた。MK-6072群の1例は、被験者番号0198-107040（001試験）に敗血症及び脳出血が報告された。

Kaplan-Meier 法を用いて死亡率を評価し、ログランク検定を用いて群間差を検討した結果を[2.7.4.2.1.4.3 項]に示す。Kaplan-Meier 法による治験薬投与後12週目時点の死亡率は、MK-6072群7.1%、MK-3415群6.5%及びプラセボ群7.9%であった。プラセボ群の死亡率が最も高く、治験薬投与後約6週目から12週目まで、MK-3415A 群及び MK-6072群との間に数値的に違いがみられるが、MK-6072群とプラセボ群（ $P = 0.5519$ ）、MK-3415A 群とプラセボ群（ $P = 0.2811$ ）をそれぞれ比較したところ、いずれも統計学的有意差は示さなかった。

9ヵ月間の延長期に9例（3.1%）が死亡した。死亡の内訳は、MK-6072群5例（5.0%）、MK-3415A群2例（1.8%）、プラセボ群2例（2.4%）であった。これらの死亡に至った有害事象のうち、治験責任医師が治験薬と因果関係があると判定した事象はなかった。

#### 2.5.5.4.3.3 注入特有反応

2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の併合解析データにおいて、治験薬投与時及び治験薬投与開始後24時間の注入特有反応（infusion-specific reactions）の有無を評価した。注入特有反応（発現率0%超）が認められた被験者の要約を[2.7.4.2.1.4.5.3 項]に示す。

2試験の併合解析結果では、全体で8.6%の被験者に1件以上の注入特有反応が報告された。この内訳は、MK-6072群で10.3%、MK-3415A 群で8.0%及びプラセボ群で7.6%であった。MK-6072群で注入特有反応が1件以上報告された被験者の割合は、プラセボ群とほぼ同様であった（差2.8%、95% CI : -0.1、5.6）。MK-6072群で発現頻度の高い注入特有反応（発現率0.5%以上かつプラセボ群よりも頻度が高い）は、悪心（2.8%）、疲労（1.1%）、発熱（1.0%）、浮動性めまい（1.3%）、頭痛（1.9%）、呼吸困難（0.8%）及び高血圧（0.6%）であった。その他の注入特有反応の発現割合は、高血圧〔MK-6072群：5例（0.6%）、プラセボ群：0例〕を除き、MK-6072群とプラセボ群でほぼ同様であった（差の推定値0.6%、95% CI : 0.1、1.5）。高血圧は、MK-6072群の5例（0.6%）がプラセボ群の0例よりも頻度が高かった（差0.6%、95% CI : 0.1、1.5）ものの、程度は軽度又は中等度であり、いずれの被験者も投与を中止することはなかった。いずれの高血圧も2日以内に回復した（36分～2日）。降圧薬が新たに必要となった被験者又は用量を変更した被験者は認められず、高血圧による合併症が認められることもなかった[2.7.4.2.1.4.5.3 項]。

#### 2.5.5.4.3.4 注目すべき事象（ECI）

##### 2.5.5.4.3.4.1 過量投与

臨床試験全体を通して、第Ⅰ相臨床試験で健康被験者に MK-6072又は MK-3415A を投与した際におおむね良好な忍容性を示すことが明らかにされている最大用量20 mg/kg を上回る用量を投与された被験者はいなかった[2.7.4.2.1.4.6.1 項]。

2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）に組み入れられ、実薬群（MK-6072又は MK-3415A）に無作為化された被験者のうち17例に予定用量の10 mg/kg を上回る用量（10.5 mg/kg 以上）が投与された[表 2.7.4-6]。その結果、10.5 mg/kg 以上が投与された17例のうち、治験薬投与後1日目～6日目に有害事象（一時的に治験薬投与に関連付けた事象）が報告されたのは、MK-6072群5例及び MK-3415A 群4例であった[付録 2.7.4-23]。ほとんどの有害事象が軽度と判定され、いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

##### 2.5.5.4.3.4.2 肝機能に関する安全性

治験依頼者の方針として、臨床試験実施時には必ず薬物性肝障害（DILI）の可能性の有無をモニタリングすることとしている。このため、2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）でも、肝機能に関する安全性確認のため被験者の臨床検査値を評価した。肝機能に関する ECI の基準は、

以下の全項目を満たすこととした。

- 1) AST 値又は ALT 値が ULN の3倍以上に上昇
- 2) 総ビリルビン値が ULN の2倍以上に上昇
- 3) アルカリホスファターゼ（ALP）値が ULN の2倍未満
- 4) ベースライン値が高い場合には臨床的に意味のある検査値の増加

その結果、2つの第Ⅲ相臨床試験で8例が試験組入れ時を含め試験期間中のある時点で肝機能値が DILI の基準に1つ以上該当していた（MK-6072群：1例、MK-3415A 群：4例、プラセボ群：3例）。これらの8例をそれぞれ医学的に評価したところ、いずれも DILI を示唆する事象とは判定されなかった[2.7.4.2.1.4.6.2 項]。

#### 2.5.5.4.4 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査値又はバイタルサインの解析には、治験薬を1回以上投与後に、それらの値を1回以上測定している必要がある。また、ベースライン値からの変化量を評価するには、これらの情報に加えベースライン値が必要となる。MK-6072群又は MK-3415A 群における QT 間隔延長の有無に関する評価には、Fridericia 法で心拍数補正された QTc 値（QTc-f）を用いた。

2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の併合解析の結果、血液生化学検査値及び血液一般検査値が事前に規定した基準値の範囲内であった被験者は、各投与群でおおむね同程度であった[2.7.4.3.1 項]。MK-6072群、MK-3415A 群又はプラセボ群のいずれにおいても、拡張期血圧及び収縮期血圧、心拍数並びに呼吸数に臨床的に意味のある変化は認められなかった[2.7.4.4 項]。各投与群における QTc-f の平均値（msec）にわずかな増加が認められた（MK-6072群：1.6 msec、MK-3415A 群：2.7 msec、及びプラセボ群：2.0 msec）。ベースライン時の QTc-f が501 msec 以上であった被験者の割合は、全群を通じて1.5%～2.8%であった。治験薬投与後に501 msec 以上の QTc-f 間隔を示した被験者の割合は、いずれの投与群でも同様であった（2.0%～2.2%）。全体を通してほとんどの被験者（93.7%）で QTc-f の延長が認められない、又は臨床的に問題とならない QTc-f 延長（30 msec 以下）であった。全体を通して被験者の4.0%～5.3%に30 msec 超、60 msec 以下の QTc-f 延長が認められ、1.2%～1.9%に60 msec 超の QTc-f 延長が認められた。ベースラインからの30 msec を超える延長が認められた被験者の割合は、各投与群でおおむね同程度であった[2.7.4.4.1 項]。

#### 2.5.5.5 特別な集団における安全性

2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の併合解析データを用いて、薬剤による問題が生じやすいと考えられる集団を対象に MK-6072の安全性を評価した[2.7.4.5.1 項]。全ての投与群を通じて、年齢、性別、人種、体重、及び腎機能障害・肝機能障害の有無に関係なく、安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。なお、18歳未満の男女並びに妊婦及び授乳婦を対象とした MK-6072の安全性評価は実施していない。

MK-6072が他剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性又は他剤が MK-6072の薬物動態に影響を及

ばす可能性について検討した際の MK-6072の安全性プロファイルの詳細な考察については[2.7.4.5.3 項]及び[2.7.2.3.3 項]に示す。CDI 治療を目的とする MK-6072と標準治療抗菌薬（メトロニダゾール、バンコマイシン、及びフィダキソマイシン）との併用及び MK-6072と標準治療抗菌薬ではない全身抗菌薬との併用により、問題となる安全性プロファイルは認められなかった。また、MK-6072は非内因性抗原を標的とする特異性の高いモノクローナル抗体であるため、併用薬の薬物動態に影響を及ぼすことはないと考えられた。

#### 2.5.5.6 安全性の結論

- 18歳以上の CDI 患者に対して、標準治療抗菌薬併用下で MK-6072 10 mg/kg 単独又は MK-3415A（MK-6072 10 mg/kg + MK-3415 10 mg/kg の併用）を単回静脈内投与した結果、いずれの忍容性もおおむね良好であり、安全性プロファイルはプラセボと同様であった。また、治験薬投与後の血清検体に抗 MK-6072抗体の発現は認められなかった。
- MK-6072の安全性プロファイルは MK-3415A と類似していた。
- 安全性データは、日本人を含め全体として、MK-6072を製造販売承認申請の対象として選択することを支持していると考えられた。

#### 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

##### MK-6072のベネフィット

*Clostridium difficile* 感染症（CDI）は、この10年間で全世界的に発現率の上昇及び重症化の傾向にあり、CDIによる入院患者数及び入院費用の増加並びに死亡率の上昇をもたらしている。現在、CDI 治療の適応をもつ抗菌薬は承認されているものの、継続的又は新規に獲得された *C. difficile* 芽胞から、抗菌薬による腸管内環境の悪化によりもたらされた新たなトキシン産生がおきることで、CDI は高頻度に再発することが知られている。現在、CDI 再発を予防する治療法はなく、CDI 再発に対して有効であり、かつ安全性が良好な新たな治療法の開発が必要とされている。

*C. difficile* トキシンに対する内因性抗体の抗体価と CDI 再発率の低下との間に相関があることが報告されている。したがって、*C. difficile* が産生する外毒素に対するモノクローナル抗体は、CDI に対する標準治療抗菌薬を投与している患者において、CDI 再発抑制の新たな治療法となり得る。*C. difficile* トキシン B に対するモノクローナル抗体である MK-6072（ベズロトクスマブ）は、*C. difficile* における18種類のリボタイプのトキシン B と高い親和性で結合し ( $K_d < 1 \times 10^{-9} M$ )、これにより宿主細胞との結合を抑えることで活性を中和する抗トキシン抗体である。このため、MK-6072は *C. difficile* が腸管内で継続的又は新規に獲得された芽胞からの発芽により産生された毒素に対する受動免疫を増強し、CDI 再発を防ぐ作用がある。

MK-6072の開発プログラムでは、*C. difficile* トキシンに対するモノクローナル抗体療法が、CDI に対する標準治療抗菌薬を投与している成人患者の CDI 再発抑制に関して有効かつ安全であることを示すことを目的とした。第Ⅱ相臨床試験では、標準治療抗菌薬を投与している初回又は再発 CDI 患者を対象に MK-6072の *C. difficile* 再発抑制の有効性及び安全性を MK-6072単独及び

MK-3415A（トキシシン A に対する抗体である MK-3415 と MK-6072 の併用）で包括的に評価した。また、6大陸にわたり世界30ヵ国が参加（日本は002試験に参加）した2つの第Ⅲ相国際共同臨床試験（001試験及び002試験）では、標準治療抗菌薬を投与している初回又は再発 CDI 患者2,655例を無作為に割り付け、モノクローナル抗体を単独及び併用投与した際の、MK-6072の *C. difficile* 再発抑制の有効性及び安全性について評価した。これらの試験の選択基準は幅広く、除外基準は限定的な設定としたことから、被験者の様々な合併症、CDI 再発リスクに関連する多様な背景、130種類を超える *C. difficile* 株について包括的な評価が可能であった。

2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の試験ごと又は併合した有効性データのいずれでも、CDI 再発抑制において MK-6072がプラセボに対して統計学的に優越性を示した。2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の併合解析データ（以下、2試験の併合解析データ）において、MK-6072群の CDI 再発率<sup>3</sup>が16.5%であったのに対して、プラセボ群では26.6%であった。また、層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-6072群とプラセボ群の再発率の差の推定値は-10.0%（95% CI：-14.0%、-6.0%、片側 P<0.0001）であった。MK-6072群ではプラセボを投与したときよりも CDI 再発率が38%低かった[表 2.7.3-19]。一方、MK-3415A では、有効性に関して MK-6072単剤を上回るベネフィットが得られなかった（MK-3415A と MK-6072の CDI 再発率の差：-1.1%、片側 P=0.2726）。さらに、001試験ではプラセボと比較しても MK-3415単剤の有効性は認められず、CDI 再発抑制に対するベネフィットが得られなかった。

以上のデータを踏まえ、有効性の観点から製造販売承認申請の製剤として MK-6072を選択することとした。また、有効性に関する MK-6072のベネフィットとして、治験薬投与後12週間の CDI 再発率とは別の視点（評価項目、評価時点、サブグループなど）からの検討結果を以下に要約した。

- MK-6072の有効性の持続（9ヵ月間の延長期における CDI 再発）の評価

2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）では、MK-6072の CDI 再発抑制効果は治験薬投与後12週間持続した。また、2試験の併合解析データにおいて、MK-6072群とプラセボ群を比較した際の CDI 再発までの期間にも有意差が認められた（P<0.0001）。なお、個々の試験でも同様に有意差が認められた[資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]。また、002試験では治験薬投与後12週間の主試験を完了した被験者の一部を9ヵ月間の延長期（延長期試験）に組み入れ、治験薬投与後12ヵ月までの CDI 再発を探索的に評価した。その結果、MK-6072群で治験薬投与後12週間の主試験終了時に Global Cure<sup>4</sup>に至った被験者のいずれも9ヵ月間の延長期試験中に CDI の再発は認められなかった[表 2.7.3-49]。

上記の結果から、主試験で認められた MK-6072の有効性は、血清中から消失するまで CDI の再発を遅延させたためではなく、消失後も CDI の再発を抑制したことによると考えられた。

<sup>3</sup> CDI 再発率：初回 CDI が Clinical Cure（初回 CDI に対して標準抗菌薬治療を受けた期間が14日間以下であり、かつ、標準抗菌薬治療の完了後2日間連続して下痢がない場合）に至った後、投与後12週間に CDI を再発した FAS の被験者の割合

<sup>4</sup> Global Cure：初回 CDI が Clinical Cure に至り、かつ、治験薬投与後12週間まで CDI 再発がない場合

- Global Cure 率の評価

副次評価項目である Global Cure 率について、001試験では MK-6072群の Global Cure 率はプラセボ群に対して数値的に高く（片側  $P = 0.0861$ ）、002試験では MK-6072群がプラセボ群に対して統計学的に有意に高かった。2試験の併合解析データ（優越性の検出力が十分な症例数）において、Global Cure 率は MK-6072群で63.5%、プラセボ群で53.7%であり、MK-6072群がプラセボ群に対して統計学的に有意に高かった（片側  $P < 0.0001$ ）。Global Cure 率の上昇は、CDI 再発抑制によるものであり[図2.5.4-2]、MK-6072の効能・効果を CDI 再発抑制とすることが適切であることが示唆された。

- Clinical Cure 率の評価

MK-6072の投与が、CDI に対する標準治療抗菌薬が投与されていた被験者の Clinical Cure<sup>5</sup>率（探索的評価項目）に影響を及ぼすことはなかった。2試験の併合解析データにおいて、初回 CDI の Clinical Cure 率は MK-6072群及びプラセボ群で同程度であり（MK-6072群：80.0%、プラセボ群：80.3%、片側  $P = 0.5584$ ）、MK-6072の投与が Clinical Cure に影響を及ぼさないことが示された。001試験及び002試験の各試験における MK-6072群とプラセボ群の Clinical Cure 率の数値的な差について、初回 CDI に対して無効（clinical failure）であった理由及び初回 CDI 消失までの期間の比較からは、明確に説明することはできなかった。そのため、Clinical Cure の評価対象被験者数を拡大することで CDI 再発になり得る被験者集団を増やし、いくつかの感度分析を実施した。それらの結果でも、MK-6072群及びプラセボ群に追加された被験者における CDI 再発率は、主要な解析のそれぞれの投与群で認められた CDI 再発率と一致していた。CDI 再発率の低下に一貫した傾向が認められ、MK-6072の有効性に関して頑健性が示された。

- CDI 再発リスクが高い部分集団での評価

CDI 再発リスクが高い部分集団（65歳以上、過去6ヵ月間での1回以上の CDI の既往歴、免疫不全状態、臨床的に重度の CDI、強毒株感染、027株感染）を対象に、探索的な解析を実施した。上述したとおり、組入れ基準を幅広く設定したことから、2つの第Ⅲ相臨床試験ではベースラインにおいて多様な背景を持つ多くの被験者を対象とすることができ、部分集団での広範な有効性評価が可能となった。第Ⅲ相臨床試験で副次目的に規定したこれらの CDI 再発リスクが高いすべての部分集団において、MK-6072群の CDI 再発率はプラセボ群より低かった。2試験の併合解析データの全集団（FAS）における MK-6072群とプラセボ群の CDI 再発率の差は-10.0%であった[表 2.7.3-19]。一方、CDI 再発リスクが高い各部分集団[表 2.7.3-38]のいずれでも、MK-6072群とプラセボ群の CDI 再発率の差は-10.0%を上回った。さらに、CDI 再発リスクが高い各部分集団では、1群当たりの被験者数が少なかつ

<sup>5</sup> Clinical Cure：初回 CDI に対して標準抗菌薬治療を受けた期間が14日間以下であり、かつ、標準治療抗菌薬の完了直後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

た027株又は強毒株に感染した被験者のリスク集団を除き、MK-6072群とプラセボ群の差の95% CIが0を含まなかった。なお、これらの部分集団（027株又は強毒株に感染）におけるMK-6072群とプラセボ群の差（-10.4%又は-10.6%）は、2試験の併合解析データの全集団におけるMK-6072群とプラセボ群のCDI再発率の差（-10.0%）とほぼ同様であった。

全体を通して、CDI再発リスクが高いこれらの部分集団でのMK-6072のCDI再発抑制効果は臨床的に意味があり、特にプラセボ群と比較して、65歳以上の部分集団におけるCDI再発の相対的な低下率は51%に達した。

### MK-6072のリスク

CDIに対する標準治療抗菌薬を投与している18歳以上の被験者で、MK-6072 10 mg/kg を単剤又はMK-3415A（MK-3415との併用）にて単回静脈内投与した際の安全性プロファイルは良好であることが示された。MK-6072の安全性評価は、健康被験者を対象とした第Ⅰ相臨床試験、並びにCDI患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験に基づいており、合計1,790例（第Ⅰ相臨床試験では健康被験者126例、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験ではCDI患者1,664例）にMK-6072単剤又はMK-3415Aが投与された。なお投与群別の内訳は、MK-6072単剤群816例及びMK-3415A群974例であった。また、安全性解析のための2試験の併合解析データには、MK-6072群786例、MK-3415A群777例及びプラセボ群781例を用いた。

- 有害事象

2試験の併合解析データにおいて、原疾患の重症度、ベースライン時の合併症、対象集団の年齢を考慮すると、有害事象の発現率はおおむね予想されたとおりであり、MK-6072群及びMK-3415A群における有害事象の発現率は、プラセボ群と同程度であった。これは、対象とした内因性要因（年齢、性別、人種など）及び外因性要因（地域、標準治療抗菌薬など）に基づく部分集団でも同様であった。

2試験の併合解析データにおいて、プラセボ群よりもMK-6072群で発現率の高い有害事象（発現率4%以上）は、悪心（6.6%）、下痢（6.0%）、発熱（4.6%）、及び頭痛（4.5%）であった。有害事象による治験薬の投与中止は、治験薬投与後12週間に発現した重篤な副作用と同様に少なく、MK-6072群に1件のみ認められた。重篤な副作用の発現例数は、MK-6072群4例、MK-3415A群6例、プラセボ群2例と少なかった。上記の重篤な副作用[付録 2.7.4-13]は、いずれの事象も治験薬投与後5週間以内に報告された。002試験の延長期試験中（12週目以降）に、MK-6072群の被験者（被験者番号：9259-116728）が骨粗鬆症性骨折を発現した（治験薬投与後8ヵ月）。本事象は、治験責任医師により重篤な副作用として報告された。本被験者の血液一般検査値、血液生化学検査値、バイタルサイン、又はQTc間隔の変化と治験薬投与との間に関連は認められなかった。

- 注入特有反応

2試験の併合解析データにおいて、治験薬投与日又は翌日に報告された全有害事象を解析

し、治験薬投与時又は投与直後に発現した MK-6072又は MK-3415A による過敏症反応（非 IgE 介在反応）の徴候の可能性のある注入特有反応（infusion-specific adverse events）の有無を各投与群及び各時点で評価した。

MK-6072及び MK-3415は共に完全ヒトモノクローナル抗体であり、治験実施計画書で規定している治験薬投与開始後24時間の注入特有反応の発現率は投与群にかかわらずおおむね低い値を示した。特に、MK-6072及び MK-3415のすべての投与群で、アナフィラキシー又はアナフィラキシー様の有害事象は報告されなかった。注入特有反応が1件以上報告された被験者の割合は、MK-6072群、MK-3415A 群ともプラセボ群と同程度であった。注入特有反応のうち、高血圧のみ、MK-6072群の発現頻度（786例中5例、0.6%）がプラセボ群（781例中0例）よりも高かった（差0.6%、95% CI：0.1、1.5）。高血圧の程度は軽度又は中等度であり、いずれも治験薬の中止に至ることはなく2日以内に回復した（有害事象の持続期間：36分～2日）。高血圧を除くその他の注入特有反応の発現率は、実薬群とプラセボ群でほぼ同様であった。

- 有害事象及び重篤な有害事象に関する曝露－応答解析

MK-6072の薬物動態プロファイルは、他のヒトモノクローナル抗体と同様に、クリアランスが低く、分布容積が小さい。MK-6072は体重に基づく用量（mg/kg）での投与を予定しているが、高体重のため MK-6072が高用量（mg）になった被験者で、有害事象の発現率が高くなる傾向はみられなかった。有害事象及び重篤な有害事象に関する曝露－応答解析から、曝露量ではなく患者の共変量が有害事象及び重篤な有害事象の発現率に影響を及ぼす主要な因子であると考えられた。特に、治験薬投与後4週間以内の有害事象発現率又は投与後12週間以内の重篤な有害事象の発現率と MK-6072曝露量（製造販売承認申請用量 10 mg/kg を単回投与した場合）との間に、臨床的に意味のある関係は認められなかった。

以上のことから、内因性要因又は外因性要因により MK-6072の曝露量が平均よりも高くなることが予想される部分集団においても、MK-6072 10 mg/kg の用量が妥当であることが示された。

- MK-6072に対する抗体の産生

第Ⅰ相臨床試験における健康被験者に3ヵ月間隔で MK-3415A 10 mg/kg を2回投与した 004試験を含め、MK-6072又は MK-3415A の投与後に MK-6072に対する抗体（ADA）陽性を示した被験者は認められなかった。また、2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）でも治験薬投与に伴う ADA 陽性を示した被験者は認められなかったことから、MK-6072の投与により ADA の産生が惹起される可能性は極めて低いことが示された。なお、MK-6072における製造販売承認申請時の用法は、MK-6072 10 mg/kg 単回静脈内投与である。

### ベネフィット／リスクの総合評価

全体を通して MK-6072 のベネフィット／リスクのバランスは良好であることが示された。第Ⅲ相試験で MK-6072 10 mg/kg を 60 分かけて単回静脈内投与した被験者に認められた、頑健かつ一貫した有効性及び良好な安全性プロファイルから、MK-6072 10 mg/kg を製造販売承認申請用量とした。CDI 再発及び安全性に関する曝露－応答解析から、MK-6072 10 mg/kg を投与した場合に最大のベネフィットが得られ、かつ有害事象リスクが高くないことが確認された。また、母集団薬物動態解析では、幅広い被験者背景で得られた臨床経験により、患者に用量の調整が必要ないことが確認された。

MK-6072 は、「クロストリジウム・ディフィシル感染症の再発抑制」を適応症とし、CDI に対する治療の適応をもつ既存の薬剤（すなわち標準治療抗菌薬）とは違う新たな作用機序、良好な安全性及び有効性を備え、アンメット・メディカル・ニーズに対応する新たな薬剤である。標準治療抗菌薬投与下で、*C. difficile* トキシン B に対するモノクローナル抗体である MK-6072 の単回静脈内投与は、投与後 12 週間の CDI 再発に対して標準治療抗菌薬の単剤投与と比較して優れた抑制効果を示した。

上述したとおり、有効性解析対象集団の被験者はいずれも *C. difficile* に活性を示す経口抗菌薬を投与されている。MK-6072 は、既存の経口抗菌薬のような CDI に対する治療を目的としておらず、CDI の標準治療である抗菌薬を投与されている患者における CDI 再発抑制剤である。

### 結論の要約：

CDI に対する標準治療抗菌薬の投与を受けている被験者への MK-6072 投与により、以下の結果が示された。

- MK-6072 10 mg/kg の単回静脈内投与は、投与後 12 週間の CDI の再発抑制においてプラセボより有意に優れていた（主要評価項目）。
- 2 つの第Ⅲ相試験において MK-6072 を投与された被験者の CDI の再発率は、いずれもプラセボと比較して有意に低く、以下のとおり一貫していた。

|                      |                                         |
|----------------------|-----------------------------------------|
| 001 試験：              | -10.1 (95% CI : -15.9, -4.3)、P = 0.0003 |
| 002 試験：              | -9.9 (95% CI : -15.5, -4.3)、P = 0.0003  |
| 001 試験 + 002 試験（併合）： | -10.0 (95% CI : -14.0, -6.0)、P < 0.0001 |
- MK-6072 は、CDI 再発リスクが高い部分集団で有効性が示された。これらの部分集団には以下の患者が該当する。
  - (1) 65 歳以上
  - (2) 組入れ前の 6 ヶ月間に 1 回以上の CDI が発現
  - (3) 免疫不全状態
  - (4) CDI が臨床的に重症
  - (5) 強毒株に感染
  - (6) BI/NAP1/027 株に感染

## 2.5 臨床に関する概括評価

- MK-6072は、Global Cure 率において、プラセボより優れていた（副次評価項目）。
- MK-6072は、Clinical Cure 率において、プラセボに対して優越性を示さなかった（探索的評価項目）；2つの第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）における Clinical Cure 率は、MK-6072群とプラセボ群で同様であった。
- MK-6072は全般的に忍容性が良好で、プラセボと同様の安全性プロファイルを示し、ベースライン後の血清サンプルより抗 MK-6072抗体は認められなかった。
- MK-6072の安全性プロファイルは MK-3415A と同様であった。
- 001試験及び002試験の併合解析データより、MK-6072は良好なベネフィット／リスクプロファイルを持つことが示されたことから、MK-6072を製造販売承認申請製剤として選択した。
- CDI 再発抑制は喫緊のアンメット・メディカル・ニーズとなっており、MK-6072はこのニーズを満たすことができるものと考えられた。

## 2.5.7 参考文献

| 資料番号        | タイトル                                                                                                                                                                                         | 著者                                     | 掲載誌                                              |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|
| [資料4.3: 1]  | Epidemiology, diagnosis and treatment of <i>Clostridium difficile</i> infection.                                                                                                             | Bassetti M, Villa G, Pecori D, et al.  | Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10:1405-23.    |
| [資料4.3: 19] | The role of toxin A and toxin B in the virulence of <i>Clostridium difficile</i> .                                                                                                           | Carter GP, Rood JI, Lyras D, et al.    | Trends Microbiol. 2012;20:21-9.                  |
| [資料4.3: 20] | <i>Clostridium difficile</i> toxins: mediators of inflammation.                                                                                                                              | Shen A.                                | J Innate Immun. 2012;4:149-58.                   |
| [資料4.3: 21] | Asymptomatic carriage of <i>Clostridium difficile</i> and serum levels of IgG antibody against toxin A.                                                                                      | Kyne L, Warny M, Qamar A, et al.       | N Engl J Med. 2000;342:390-7.                    |
| [資料4.3: 22] | Antibody against TcdB, but not TcdA, prevents development of gastrointestinal and systemic <i>Clostridium difficile</i> disease.                                                             | Steele J, Mukherjee J, Parry N, et al. | J Infect Dis. 2013;207:323-30.                   |
| [資料4.3: 23] | Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent <i>Clostridium difficile</i> diarrhoea.                                                                    | Kyne L, Warny M, Qamar A, et al.       | Lancet. 2001;357:189-93.                         |
| [資料4.3: 24] | Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection (CDI).                                                                          | Leav BA, Blair B, Leney M, et al.      | Vaccine. 2010;28:965-9.                          |
| [資料4.3: 37] | <i>Clostridium difficile</i> toxins: Mechanism of action and role in disease                                                                                                                 | Daniel E. Voth, Jimmy D. Ballard       | Clin Microbiol Rev. 2005 Apr;18(2):247-63.       |
| [資料5.4: 1]  | Health care-associated <i>Clostridium difficile</i> infection in adults admitted to acute care hospitals in Canada: a Canadian nosocomial infection surveillance program study.              | Gravel D, Miller M, Simor A, et al.    | Clin Infect Dis. 2009; 48:568-76.                |
| [資料5.4: 5]  | <i>Clostridium difficile</i> -more difficult than ever.                                                                                                                                      | Kelly CP, LaMont JT.                   | N Engl J Med. 2008; 359:1932-40.                 |
| [資料5.4: 6]  | <i>Clostridium difficile</i> infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003.                                                                                       | McDonald LC, Owings M, Jernigan DB.    | Emerg Infect Dis. 2006; 12: 409-15.              |
| [資料5.4: 8]  | A predominantly clonal multi-institutional outbreak of <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea with high morbidity and mortality.                                                  | Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al.   | N Engl J Med. 2005; 353: 2442-9.                 |
| [資料5.4: 10] | A large outbreak of <i>Clostridium difficile</i> -associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. | Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al.   | Infect Control Hosp Epidemiol. 2005; 26: 273-80. |

## 2.5 臨床に関する概括評価

| 資料番号        | タイトル                                                                                                                                                                                                                                 | 著者                                                   | 掲載誌                                                                                                                                                                                                          |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 13] | Recurrent <i>Clostridium difficile</i> .                                                                                                                                                                                             | Maroo S, Lamont JT.                                  | Gastroenterology. 2006; 130:1311-6.                                                                                                                                                                          |
| [資料5.4: 17] | <i>Clostridium difficile</i> 感染症-変化<br>する疫学と日本における現状-                                                                                                                                                                                | 加藤はる                                                 | 日本嫌気性菌感染症研究<br>2010; 40:18-22.                                                                                                                                                                               |
| [資料5.4: 18] | Multi-institution case-control and<br>cohort study of risk factors for the<br>development and mortality of<br><i>Clostridium difficile</i> infections in<br>Japan.                                                                   | Takahashi M, Mori N,<br>Bito S.                      | BMJ Open 2014;4:e005665.                                                                                                                                                                                     |
| [資料5.4: 19] | European Society of Clinical<br>Microbiology and Infectious<br>Diseases: update of the treatment<br>guidance document for<br><i>Clostridium difficile</i> infection.                                                                 | Debast SB, Bauer MP,<br>Kuijper EJ.                  | Clin Microbiol Infect. 2014;<br>20 Sppl 2: 1-26.                                                                                                                                                             |
| [資料5.4: 20] | Guidelines for diagnosis,<br>treatment, and prevention of<br><i>Clostridium difficile</i> infections.                                                                                                                                | Surawicz CM, Brandt<br>LJ, Binion DG, et al.         | Am J Gastroenterol. 2013;<br>108:478-98.                                                                                                                                                                     |
| [資料5.4: 21] | Clinical practice guidelines for<br><i>Clostridium difficile</i> infection in<br>adults: 2010 update by the society<br>for healthcare epidemiology of<br>america (SHEA) and the<br>infectious diseases society of<br>america (IDSA). | Cohen SH, Gerding<br>DN, Johnson S, et al.           | Infect Control Hosp<br>Epidemiol. 2010; 31: 431-55.                                                                                                                                                          |
| [資料5.4: 24] | Burden of <i>Clostridium difficile</i><br>infection in the United States.                                                                                                                                                            | Lessa FC, Mu Y,<br>Bamberg WM, et al.                | N Engl J Med.<br>2015;372:825-34.                                                                                                                                                                            |
| [資料5.4: 25] | Antibiotic resistance threats in the<br>United States, 2013.                                                                                                                                                                         | CDC                                                  | [Internet] CDC, 2013 [cited<br>2016 Aug. 30]. Available<br>from<br><a href="http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf">http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf</a> |
| [資料5.4: 26] | <i>Clostridium difficile</i> infection in<br>Europe: a hospital-based survey.                                                                                                                                                        | Bauer MP, Notermans<br>DW, van Benthem<br>BH, et al. | Lancet. 2011; 377: 63-73.                                                                                                                                                                                    |
| [資料5.4: 28] | Renewed interest in a difficult<br>disease: <i>Clostridium difficile</i><br>infections - epidemiology and<br>current treatment strategies.                                                                                           | McFarland LV.                                        | Curr Opin Gastroenterol.<br>2009; 25:24-35.                                                                                                                                                                  |
| [資料5.4: 29] | Health care-associated<br><i>Clostridium difficile</i> infection in<br>Canada: patient age and infecting<br>strain type are highly predictive<br>of severe outcome and mortality.                                                    | Miller M, Gravel D,<br>Mulvey M, et al.              | Clin Infect Dis. 2010;<br>50:194-201.                                                                                                                                                                        |
| [資料5.4: 30] | Relationship between bacterial<br>strain type, host biomarkers, and<br>mortality in <i>Clostridium difficile</i><br>infection.                                                                                                       | Walker AS, Eyre DW,<br>Wyllie DH, et al.             | Clin Infect Dis. 2013;<br>56:1589-600.                                                                                                                                                                       |
| [資料5.4: 31] | Attributable outcomes of endemic<br><i>Clostridium difficile</i> -associated<br>disease in nonsurgical patients.                                                                                                                     | Dubberke ER, Butler<br>AM, Reske KA, et al.          | Emerg Infect Dis. 2008; 14:<br>1031-38.                                                                                                                                                                      |

## 2.5 臨床に関する概括評価

| 資料番号        | タイトル                                                                                                                                            | 著者                                               | 掲載誌                                                                                                    |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 32] | Toxin production by an emerging strain of <i>Clostridium difficile</i> associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. | Warny M, Pepin J, Fang A, et al.                 | Lancet. 2005; 366: 1079-84.                                                                            |
| [資料5.4: 33] | <i>Clostridium difficile</i> infection: new developments in epidemiology and pathogenesis.                                                      | Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN.                 | Nat Rev Microbiol. 2009; 7: 526-36.                                                                    |
| [資料5.4: 34] | Immune responses to <i>Clostridium difficile</i> infection.                                                                                     | Madan R, Petri Jr WA.                            | Trends Mol Med. 2012; 18:658-66.                                                                       |
| [資料5.4: 35] | The role of toxin A and toxin B in <i>Clostridium difficile</i> infection.                                                                      | Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, et al.           | Nature. 2010; 467:711-713.                                                                             |
| [資料5.4: 36] | Measures to control and prevent <i>Clostridium difficile</i> infection.                                                                         | Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr.                | Clin Infect Dis. 2008; 46 Suppl 1:S43-9.                                                               |
| [資料5.4: 37] | Nosocomial acquisition of <i>Clostridium difficile</i> infection.                                                                               | McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al.       | N Engl J Med. 1989;320:204-10.                                                                         |
| [資料5.4: 38] | <i>Clostridium difficile</i> colonization and diarrhea at a tertiary care hospital.                                                             | Samore MH, DeGirolami PC, Tlucko A, et al.       | Clin Infect Dis. 1994;18:181-7.                                                                        |
| [資料5.4: 39] | <i>Clostridium difficile</i> among hospitalized patients receiving antibiotics: a case-control study.                                           | Modena S, Bearely D, Swartz K, et al.            | Infect Control Hosp Epidemiol. 2005; 26: 685-90.                                                       |
| [資料5.4: 40] | <i>Clostridium difficile</i> -associated disease: new challenges from an established pathogen.                                                  | Sunenshine RH, McDonald LC.                      | Cleve Clin J Med. 2006; 73: 187-97.                                                                    |
| [資料5.4: 41] | Increasing risk of relapse after treatment of <i>Clostridium difficile</i> colitis in Quebec, Canada.                                           | Pépin J, Alary ME, Valiquette L, et al.          | Clin Infect Dis. 2005; 40:1591-7.                                                                      |
| [資料5.4: 42] | <i>Clostridium difficile</i> infection.                                                                                                         | Jin J.                                           | JAMA.2014;312: 1818.                                                                                   |
| [資料5.4: 43] | Frequently asked questions about <i>Clostridium difficile</i> for healthcare providers.                                                         | CDC                                              | General Information about <i>Clostridium difficile</i> . (/hai/organisms/cdiff/Cdiff-patient.html#gen) |
| [資料5.4: 44] | <i>Clostridium difficile</i> infection.                                                                                                         | Leffler DA, Lamont JT.                           | N Engl J Med. 2015;372:1539-48.                                                                        |
| [資料5.4: 45] | Consequences of <i>Clostridium difficile</i> infection: understanding the healthcare burden.                                                    | Bouza E.                                         | Clin Microbiol Infect. 2012; 18 Suppl 6: 5-12.                                                         |
| [資料5.4: 46] | Risk estimation for recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection based on clinical factors.                                                 | D'Agostino RB Sr, Collins SH, Pencina KM, et al. | Clin Infect Dis. 2014;58:1386-93.                                                                      |
| [資料5.4: 47] | Predictors of first recurrence of <i>Clostridium difficile</i> infection: implications for initial management.                                  | Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, et al.             | Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 2:S77-87.                                                               |
| [資料5.4: 48] | Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection.                       | Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al.                 | Gastroenterology. 2009;136:1206-14.                                                                    |

## 2.5 臨床に関する概括評価

| 資料番号        | タイトル                                                                                                                                                                                                                               | 著者                                                                            | 掲載誌                                                                                                                                                           |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 49] | Electronic Health Record-Based Detection of Risk Factors for <i>Clostridium difficile</i> Infection Relapse.                                                                                                                       | Hebert C, Du H, Peterson LR, et al.                                           | Infect Control Hosp Epidemiol. 2013; 34: 407-14.                                                                                                              |
| [資料5.4: 50] | Can we identify patients at high risk of recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection?                                                                                                                                         | Kelly CP.                                                                     | Clin Microbiol. Infect. 2012; 18 Suppl 6: 21-7.                                                                                                               |
| [資料5.4: 51] | Development and validation of a recurrent <i>Clostridium difficile</i> risk-prediction model.                                                                                                                                      | Zilberberg MD, Reske K, Olsen M, et al.                                       | J Hosp Med. 2014; 9: 418-23.                                                                                                                                  |
| [資料5.4: 52] | Treatment of <i>Clostridium difficile</i> infection.                                                                                                                                                                               | Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr..                                            | Clin Infect Dis. 2008; 46 Suppl 1:S32-42.                                                                                                                     |
| [資料5.4: 53] | Prediction tools for unfavourable outcomes in <i>Clostridium difficile</i> infection: a systematic review.                                                                                                                         | Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L.                                        | PLoS ONE.2012;7: e30258.                                                                                                                                      |
| [資料5.4: 54] | Current status of <i>Clostridium difficile</i> infection epidemiology.                                                                                                                                                             | Lessa FC, Gould CV, McDonald LC.                                              | Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 2:S65-70.                                                                                                                      |
| [資料5.4: 55] | Meta-analysis to assess risk factors for recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection.                                                                                                                                         | Garey KW, Sethi S, Yadav Y, et al.                                            | J Hosp Infect. 2008; 70: 298-304.                                                                                                                             |
| [資料5.4: 56] | Underdiagnosis of <i>Clostridium difficile</i> across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of <i>Clostridium difficile</i> infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). | Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, et al.                                      | Lancet Infect Dis. 2014; 14: 1208-19.                                                                                                                         |
| [資料5.4: 57] | Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections.                                                                                                                                                           | Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al.                                      | N Engl J Med. 2014;370:1198-208.                                                                                                                              |
| [資料5.4: 58] | European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing <i>Clostridium difficile</i> -infection (CDI)                                                           | M. J. T. Crobach <sup>1</sup> , O. M. Dekkers, M. H. Wilcox and E. J. Kuijper | Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1053–1066                                                                                                                     |
| [資料5.4: 59] | <i>Clostridium difficile</i> infections (CDI) in hospital stays, 2009: Statistical Brief #124.                                                                                                                                     | Lucado J, Gould C, Elixhauser A.                                              | Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006-2012 Jan. |
| [資料5.4: 60] | The economic burden of <i>Clostridium difficile</i> infection in Canada.                                                                                                                                                           | Levy A, Szabo S, Lozano-Ortega G, et al.                                      | IDWeek 2013.                                                                                                                                                  |

## 2.5 臨床に関する概括評価

| 資料番号        | タイトル                                                                                                                                                     | 著者                                             | 掲載誌                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 61] | Annual epidemiological commentary: mandatory MRSA, MSSA and <i>E. coli</i> bacteraemia and <i>C. difficile</i> infection data, 2014/15.                  | Gerver S, Mihalkova M, Abernethy J, et al.     | [Internet] Public Health England, 9 July 2015 [cited 2016 Aug 30]. Available from <a href="https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/442952/Annual_Epidemiological_Commentary_FY_2014_2015.pdf">https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/442952/Annual_Epidemiological_Commentary_FY_2014_2015.pdf</a> |
| [資料5.4: 62] | <i>Clostridium difficile</i> infection in Italian urban hospitals: data from 2006 through 2011.                                                          | Di Bella S, Musso M, Cataldo MA, et al.        | BMC Infect Dis. 2013; 13:146.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| [資料5.4: 63] | Increasing incidence of <i>Clostridium difficile</i> infection, Australia, 2011-2012.                                                                    | Slimings C, Armstrong P, Beckingham WD, et al. | Med J Aust. 2014; 200: 272-6.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| [資料5.4: 64] | The burden of <i>Clostridium difficile</i> -associated disease following digestive tract surgery in Japan.                                               | Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, et al.   | J Hosp Infect. 2012; 82: 175-80.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| [資料5.4: 65] | Outbreak of <i>Clostridium difficile</i> 027 infection in Vienna, Austria 2008-2009.                                                                     | Indra A, Huhulescu S, Fiedler A, et al.        | Euro Surveill. 2009;14:1-2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| [資料5.4: 66] | Rapid spread of <i>Clostridium difficile</i> NAP1/027/ST1 in Chile confirms the emergence of the epidemic strain in Latin America.                       | Aguayo C, Flores R, Lévesque S, et al.         | Epidemiol Infect. 2015;143:3069-73.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| [資料5.4: 67] | Nosocomial and non-nosocomial <i>Clostridium difficile</i> infections hospitalised patients in Belgium - compulsory surveillance data from 2008 to 2010. | Viseur N, Lambert ML, Delmée M, et al.         | Euro Surveill. 2011;16:1-5.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| [資料5.4: 68] | Outbreak of <i>Clostridium difficile</i> 027 in North Zealand, Denmark, 2008-2009.                                                                       | Bacci S, St-Martin G, Olesen B, et al.         | Euro surveill. 2009; 14: 1-3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| [資料5.4: 69] | Emerging toxin A-B+ variant strain of <i>Clostridium difficile</i> responsible for pseudomembranous colitis at a tertiary care hospital in Korea.        | Shin BM, Kuak EY, Yoo SJ, et al.               | Diagn Microbiol Infect Dis. 2008; 60: 333-7.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| [資料5.4: 70] | <i>Clostridium difficile</i> acquisition rate and its role in nosocomial diarrhoea at a university hospital in Turkey.                                   | Söyletir G, ESKİTÜRK A, KILIÇ G, et al.        | Eur J Epidemiol. 1996; 12: 391-4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| [資料5.4: 71] | The importance of considering different healthcare settings when estimating the burden of <i>Clostridium difficile</i> .                                 | Kuntz JL, Polgreen PM.                         | Clin Infect Dis. 2015;60:831-6.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| [資料5.4: 72] | Determinants of <i>Clostridium difficile</i> infection incidence across diverse United States geographic locations.                                      | Lessa FC, Mu Y, Winston LG, et al.             | Open Forum Infect Dis. 2014; 1: 1-8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| [資料5.4: 73] | <i>Clostridium difficile</i> infection in Ohio hospitals and nursing homes during 2006.                                                                  | Campbell RJ, Giljahn L, Machesky K, et al.     | Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 30: 526-33.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 2.5 臨床に関する概括評価

## 2.5 臨床に関する概括評価

| 資料番号        | タイトル                                                                                                                                                                                                 | 著者                                                | 掲載誌                                                    |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| [資料5.4: 74] | A case-control study of community-associated <i>Clostridium difficile</i> infection.                                                                                                                 | Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, et al.            | J Antimicrob Chemother. 2008; 62: 388-96.              |
| [資料5.4: 75] | Burden of <i>Clostridium difficile</i> infection in long-term care facilities in Monroe County, New York.                                                                                            | Pawar D, Tsay R, Nelson DS, et al.                | Infect Control Hosp Epidemiol. 2012; 33: 1107-12.      |
| [資料5.4: 76] | Epidemiology of community-associated <i>Clostridium difficile</i> infection, 2009 through 2011.                                                                                                      | Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, et al.    | JAMA Intern Med. 2013; 173:1359-67.                    |
| [資料5.4: 77] | Risk factors for and estimated incidence of community-associated <i>Clostridium difficile</i> infection, North Carolina, USA.                                                                        | Kutty PK, Woods CW, Sena AC, et al.               | Emerg Infect Dis. 2010; 16:197-204.                    |
| [資料5.4: 78] | Community-associated <i>Clostridium difficile</i> infection: how real is it?                                                                                                                         | Lessa FC.                                         | Anaerobe. 2013;24:121-3.                               |
| [資料5.4: 79] | Surveillance for community-associated <i>Clostridium difficile</i> -Connecticut, 2006.                                                                                                               | Centers for Disease Control and Prevention (CDC). | Morbidity and Mortality Weekly Report. 2008;57:340-3.  |
| [資料5.4: 80] | Severe <i>Clostridium difficile</i> -associated disease in populations previously at low risk - four states, 2005.                                                                                   | Centers for Disease Control and Prevention (CDC). | Morbidity and Mortality Weekly Report. 2005;54:1201-5. |
| [資料5.4: 81] | Increase in <i>Clostridium difficile</i> -related mortality rates, United States, 1999-2004.                                                                                                         | Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L.              | Emerg Infect Dis. 2007; 13: 1417-9.                    |
| [資料5.4: 82] | The roles of <i>Clostridium difficile</i> and norovirus among gastroenteritis-associated deaths in the United States, 1999-2007.                                                                     | Hall AJ, Curns AT, McDonald LC, et al.            | Clin Infect Dis. 2012; 55:216-23.                      |
| [資料5.4: 83] | The <i>Clostridium difficile</i> PCR ribotype 027 lineage: a pathogen on the move.                                                                                                                   | Valiente E, Cairns MD, Wren BW.                   | Clin Microbiol Infect. 2014; 20: 396-404.              |
| [資料5.4: 84] | U.S.-based national sentinel surveillance study for the epidemiology of <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrheal isolates and their susceptibility to fidaxomicin.                         | Snydman DR, McDermott LA, Jacobus NV, et al.      | Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59:6437-43.         |
| [資料5.4: 85] | A national survey of the molecular epidemiology of <i>Clostridium difficile</i> in Israel: the dissemination of the ribotype 027 strain with reduced susceptibility to vancomycin and metronidazole. | Adler A, Miller-Roll T, Bradenstein R, et al.     | Diagn Microbiol Infect Dis. 2015; 83: 21-4.            |

## 2.5 臨床に関する概括評価

| 資料番号        | タイトル                                                                                                                                                                                                              | 著者                                            | 掲載誌                                              |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| [資料5.4: 86] | Epidemiology of <i>Clostridium difficile</i> in Germany based on a single center long-term surveillance and German-wide genotyping of recent isolates provided to the advisory laboratory for diagnostic reasons. | von Müller L, Mock M, Halfmann A, et al.      | Int J Med Microbiol. 2015; 305:807-13.           |
| [資料5.4: 87] | Surveillance for antimicrobial resistance in Australian isolates of <i>Clostridium difficile</i> , 2013-14.                                                                                                       | Knight DR, Giglio S, Huntington PG, et al.    | J Antimicrob Chemother. 2015; 70: 2992-9.        |
| [資料5.4: 88] | Emergence of a ribotype 244 strain of <i>Clostridium difficile</i> associated with severe disease and related to the epidemic ribotype 027 strain.                                                                | Lim SK, Stuart RL, Mackin KE, et al.          | Clin Infect Dis. 2014;58:1723-30.                |
| [資料5.4: 89] | Severe <i>Clostridium difficile</i> infection in New Zealand associated with an emerging strain, PCR-ribotype 244.                                                                                                | De Almeida MN, Heffernan H, Dervan A, et al.  | N Z Med J. 2013; 126: 9-14.                      |
| [資料5.4: 90] | Clinical and economic burden of <i>Clostridium difficile</i> infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection.                                                                  | Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, et al.     | J Hosp Infect. 2012;81: 1-14.                    |
| [資料5.4: 91] | Management of an outbreak of <i>Clostridium difficile</i> -associated disease among geriatric patients.                                                                                                           | Cherifi S, Delmee M, Van Broeck J, et al.     | Infect Control Hosp Epidemiol. 2006; 27: 1200-5. |
| [資料5.4: 92] | <i>Clostridium difficile</i> infection in elderly patients: prognostic factors of recurrence.                                                                                                                     | Kipper I, Dramé M, Mastraggi Q, et al.        | Eur Geriatr Med. 2011; 2S: S24-S206.             |
| [資料5.4: 93] | <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhoea, a frequent complication in patients with acute myeloid leukaemia.                                                                                             | Schalk E, Bohr UR, König B, et al.            | Ann Hematol. 2010; 89:9-14.                      |
| [資料5.4: 94] | Spread and epidemiology of <i>Clostridium difficile</i> polymerase chain reaction ribotype 027/toxinotype III in The Netherlands.                                                                                 | Goorhuis A, Van der Kooi T, Vaessen N, et al. | Clin Infect Dis. 2007; 45:695-703.               |
| [資料5.4: 95] | Successful combat of an outbreak due to <i>Clostridium difficile</i> PCR ribotype 027 and recognition of specific risk factors.                                                                                   | Debast SB, Vaessen N, Choudry A, et al.       | Clin Microbiol Infect. 2009; 15: 427-34.         |
| [資料5.4: 96] | Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent <i>Clostridium difficile</i> disease.                                                                                                         | McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM.          | Am J Gastroenterol. 2002; 97: 1769-75.           |
| [資料5.4: 97] | Impact of <i>Clostridium difficile</i> recurrence on hospital readmissions.                                                                                                                                       | Olsen MA, Yan Y, Reske KA, et al.             | Am J Infect Control. 2015;43: 318-22.            |
| [資料5.4: 98] | Recurrent <i>Clostridium difficile</i> infection is associated with increased mortality.                                                                                                                          | Olsen MA, Yan Y, Reske KA, et al.             | Clin Microbiol Infect. 2015; 21: 164-70.         |

## 2.5 臨床に関する概括評価

| 資料番号         | タイトル                                                                                                                                                | 著者                                            | 掲載誌                                              |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| [資料5.4: 99]  | Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to <i>Clostridium difficile</i> .                                                 | Kyne L, Merry C, O'connell B, et al.          | Age Ageing. 1999; 28: 107-13.                    |
| [資料5.4: 100] | Severe <i>Clostridium difficile</i> colitis.                                                                                                        | Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC.             | Dis Colon Rectum. 1995; 38: 350-4.               |
| [資料5.4: 101] | Fulminant <i>Clostridium difficile</i> : an underappreciated and increasing cause of death and complications.                                       | Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. | Ann Surg. 2002; 235: 363-72.                     |
| [資料5.4: 102] | Increased length of hospital stay due to <i>Clostridium difficile</i> associated diarrhoea.                                                         | Riley TV, Codde JP, Rouse IL.                 | Lancet. 1995; 345: 455-6.                        |
| [資料5.4: 103] | Financial burden of hospital-acquired <i>Clostridium difficile</i> infection.                                                                       | Wilcox MH, Cunniffe JG, Trundle C, et al.     | J Hosp Infect. 1996; 34: 23-30.                  |
| [資料5.4: 104] | <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhoea and length of hospital stay.                                                                     | Macgowan AP, Brown I, Feeney R, et al.        | J Hosp Infect. 1995;31:241-4.                    |
| [資料5.4: 105] | Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to <i>Clostridium difficile</i> .                                           | Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, et al.         | Clin Infect Dis. 2002; 34:346-53.                |
| [資料5.4: 106] | Burden of <i>Clostridium difficile</i> on the healthcare system.                                                                                    | Dubberke ER, Olsen MA.                        | Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 2:S88-92.         |
| [資料5.4: 107] | Emergence of <i>Clostridium difficile</i> -associated disease in North America and Europe.                                                          | Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P.               | Clin Microbiol Infect. 2006; 12 Suppl 6: 2-18.   |
| [資料5.4: 108] | Economic healthcare costs of <i>Clostridium difficile</i> infection: a systematic review.                                                           | Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, et al.       | J Hosp Infect. 2010; 74: 309-18.                 |
| [資料5.4: 109] | Hospital cost of <i>Clostridium difficile</i> infection including the contribution of recurrences in French acute-care hospitals.                   | Le Monnier A, Duburcq A, Zahar JR, et al.     | J Hosp Infect. 2015; 91: 117-22.                 |
| [資料5.4: 110] | Attributable inpatient costs of recurrent <i>Clostridium difficile</i> infections.                                                                  | Dubberke ER, Schaefer E, Reske KA, et al.     | Infect Control Hosp Epidemiol. 2014; 35: 1400-7. |
| [資料5.4: 111] | Microbial and metabolic interactions between the gastrointestinal tract and <i>Clostridium difficile</i> infection.                                 | Theriot CM, Young VB.                         | Gut Microbes. 2014;5:86-95.                      |
| [資料5.4: 112] | Effects of the two toxins of <i>Clostridium difficile</i> in antibiotic-associated cecitis in hamsters.                                             | Libby JM, Jortner BS, Wilkins TD.             | Infect Immun. 1982; 36: 822-9.                   |
| [資料5.4: 113] | Evaluation of formalin-inactivated <i>Clostridium difficile</i> vaccines administered by parenteral and mucosal routes of immunization in hamsters. | Torres JF, Lyerly DM, Hill JE, et al.         | Infect Immun. 1995;63: 4619-27.                  |

## 2.5 臨床に関する概括評価

| 資料番号         | タイトル                                                                                                                                                                                             | 著者                                            | 掲載誌                                          |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| [資料5.4: 114] | Antibodies to recombinant <i>Clostridium difficile</i> toxins A and B are an effective treatment and prevent relapse of <i>C. difficile</i> -associated disease in a hamster model of infection. | Kink JA, Williams JA.                         | Infect Immun. 1998; 66: 2018-25.             |
| [資料5.4: 115] | Human monoclonal antibodies directed against toxins A and B prevent <i>Clostridium difficile</i> -induced mortality in hamsters.                                                                 | Babcock GJ, Broering TJ, Hernandez HJ, et al. | Infect Immun. 2006; 74:6339-47.              |
| [資料5.4: 116] | Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.                                                                                                                                | Dirks NL, Meibohm B.                          | Clin Pharmacokinet. 2010; 49: 633-59.        |
| [資料5.4: 117] | Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies.                                                                                 | Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, et al.   | Clin Pharmacokinet. 2013; 52:83-124.         |
| [資料5.4: 118] | Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies.                                                                                                                                  | Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, et al.   | Clin Pharmacokinet. 2010; 49: 493-507.       |
| [資料5.4: 119] | Mechanisms of monoclonal antibody-drug interactions.                                                                                                                                             | Zhou H, Mascelli MA.                          | Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011; 51:359-72. |
| [資料5.4: 120] | Comparative analysis of two rates.                                                                                                                                                               | Miettinen O, Nurminen M.                      | Stat Med. 1985; 4: 213-26.                   |