

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	4
付録一覧.....	5
略号及び用語の定義.....	6
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....	8
2.7.1.1 背景及び概観.....	8
2.7.1.1.1 原薬及び製剤.....	9
2.7.1.1.1.1 MK-6072原薬.....	9
2.7.1.1.1.2 MK-6072の処方開発.....	10
2.7.1.1.1.3 MK-6072製剤.....	10
2.7.1.1.1.4 MK-6072の同等性／同質性.....	10
2.7.1.1.2 MK-6072に関する生物学的分析法の概観.....	12
2.7.1.1.2.1 血清中 MK-6072濃度の測定に用いた生物学的分析法.....	14
2.7.1.1.2.2 糞便中 MK-6072の検出に用いた生物学的分析法.....	18
2.7.1.1.2.3 MK-6072の免疫原性の評価.....	19
2.7.1.1.3 バイオマーカー分析法の概観.....	26
2.7.1.1.3.1 <i>C. difficile</i> のトキシン A 及びトキシン B に対する内因性 IgG の抗体価 測定に用いた生物学的分析法.....	26
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....	27
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	28
2.7.1.3.1 原薬及び製剤の変更による影響.....	28
2.7.1.3.2 生物学的分析法の変更による影響.....	28
2.7.1.4 結論.....	29
2.7.1.5 付録.....	29
2.7.1.5.1 MK-6072に関する生物学的分析法の分析能評価及び分析能バリデーション に関する報告書の一覧.....	30
2.7.1.5.2 MK-3415原薬及び製剤.....	33
2.7.1.5.2.1 MK-3415原薬.....	33
2.7.1.5.2.2 MK-3415の処方開発.....	34
2.7.1.5.2.3 MK-3415製剤.....	34
2.7.1.5.2.4 MK-3415の同等性／同質性.....	34
2.7.1.5.3 MK-3415に関する生物学的分析法並びに分析能評価及び分析能バリデーション の概観.....	36
2.7.1.5.3.1 血清中 MK-3415濃度の測定に用いた生物学的分析法.....	38

2.7.1.5.3.2	糞便中の MK-3415の検出に用いた生物学的分析法.....	42
2.7.1.5.3.3	MK-3415の免疫原性の評価.....	43
2.7.1.5.4	結論.....	50
2.7.1.5.5	MK-3415に関する生物学的分析法の分析能評価及び分析能バリデーション の報告書一覧.....	51

表一覧

	頁
表 2.7.1-1 MK-6072製造開発の経緯.....	11
表 2.7.1-2 臨床試験で用いた MK-6072に関する分析法の概要.....	13
表 2.7.1-3 血清中 MK-6072濃度の測定法の要約.....	14
表 2.7.1-4 血清中 MK-6072濃度の測定に用いた第二法のバリデーションパラメータ及び分析能の要約.....	16
表 2.7.1-5 糞便中 MK-6072検出法の分析能の要約.....	18
表 2.7.1-6 抗 MK-6072抗体の分析法の要約.....	20
表 2.7.1-7 血清中抗 MK-6072抗体の評価に用いた第二法のバリデーションパラメータ及び分析能の要約.....	23
表 2.7.1-8 MK-6072に対する中和抗体の分析法のバリデーションパラメータ及び分析能の要約.....	25
表 2.7.1-9 血清中内因性抗 <i>C. difficile</i> トキシン A 抗体の評価に用いた分析法のバリデーションパラメータ及び分析能の要約.....	27
表 2.7.1-10 血清中内因性抗 <i>C. difficile</i> トキシン B 抗体の評価に用いた分析法のバリデーションパラメータ及び分析能の要約.....	27

図一覧

	頁
図 2.7.1-1 血清中 MK-6072濃度の測定に用いた第二法の模式図.....	15
図 2.7.1-2 ADA 分析法の段階的評価.....	19
図 2.7.1-3 血清中抗 MK-6072抗体の検出方法の模式図.....	21

付録一覧

	頁
付録 2.7.1-1 血清中 MK-6072濃度測定法の分析能評価とバリデーションに関する報告書	30
付録 2.7.1-2 糞便中 MK-6072検出法の分析能の評価報告書	31
付録 2.7.1-3 抗 MK-6072抗体の分析法（第一法）に関する文書及び報告書	31
付録 2.7.1-4 抗 MK-6072抗体の評価に用いた第二法の分析能評価とバリデーションに関する報告書	32
付録 2.7.1-5 MK-6072に対する中和抗体の分析法に関するバリデーション報告書	32
付録 2.7.1-6 血清中の <i>C. difficile</i> のトキシン A 及びトキシン B に対する内因性 IgG の抗体価測定に関するバリデーション報告書	33
付録 2.7.1-7 MK-3415の製造開発の経緯	35
付録 2.7.1-8 臨床試験で用いた MK-3415に関する分析法の概要	37
付録 2.7.1-9 血清中 MK-3415濃度の測定法の要約	38
付録 2.7.1-10 血清中 MK-3415濃度の測定に用いた第二法の模式図	39
付録 2.7.1-11 血清中 MK-3415濃度の測定に用いた第二法のバリデーションパラメータ及び分析能の要約	40
付録 2.7.1-12 糞便中 MK-3415検出法の分析能の要約	42
付録 2.7.1-13 抗 MK-3415抗体の段階的評価	43
付録 2.7.1-14 抗 MK-3415抗体分析法の要約	44
付録 2.7.1-15 血清中抗 MK-3415抗体の検出方法の模式図	45
付録 2.7.1-16 血清中抗 MK-3415抗体の評価に用いた第二法のバリデーションパラメータ及び分析能の要約	47
付録 2.7.1-17 MK-3415に対する中和抗体の分析法のバリデーションパラメータ及び分析能の要約	49
付録 2.7.1-18 血清中 MK-3415濃度測定法（第一法）に関する報告書	51
付録 2.7.1-19 血清中 MK-3415濃度測定法の分析能評価及びバリデーションに関する報告書	51
付録 2.7.1-20 糞便中 MK-3415分析法の分析能評価に関する報告書	52
付録 2.7.1-21 抗 MK-3415抗体の分析法（第一法）に関する報告書	52
付録 2.7.1-22 抗 MK-3415抗体の評価に用いた第二法の分析能評価及びバリデーションに関する報告書	53
付録 2.7.1-23 MK-3415に対する中和抗体の分析法に関するバリデーション報告書	53

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADA	Anti-drug antibodies	抗 MK-6072抗体
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
CDI	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<i>Clostridium difficile</i> 感染症
CDR	Complementarity Determining Region	相補性決定領域
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CPF	Cut Point Factor	カットポイント係数
CROP	Combined Repetitive Oligopeptide	Combined Repetitive Oligopeptide
CV	Coefficient of variation	変動係数
DTL	Drug Tolerance Level	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
DTPA	Diethylenetriaminepentaacetic acid	ジエチレントリアミン五酢酸
DQC	Dilution Quality Control sample	希釈測定用 QC 試料
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着法
F(ab') ₂	Fragment antigen-binding (2 binding sites)	結合部位を2つ持つ抗原結合フラグメント
HPC	High Positive Control	高陽性対照
HRP	Horseradish peroxidase	ホースラディッシュペルオキシダーゼ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ISR	Incurred Sample Reanalysis	Incurred Sample Reanalysis
kDa	Kilodalton	キロダルトン
LLOQ	Lower Limit of Quantitation	定量下限
LOD	Limit of Detection	検出限界
LPC	Low Positive Control	低陽性対照
mAb	Monoclonal Antibody	モノクローナル抗体
MBL	Massachusetts Biologics Laboratories	Massachusetts Biologics Laboratories
MOA	Mechanism of Action	作用機序
MK-3415	Actoxumab, CDA1, GS-CDA1, anti-toxin A mAb	<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-6072	Bezlotoxumab, MDX-1388, anti-toxin B mAb	<i>C. difficile</i> トキシン B に対するヒトモノクローナル抗体
MK-3415A	Actoxumab + Bezlotoxumab	MK-3415 + MK-6072
MRD	Minimum Required Dilution	最小希釈倍率
N/A	Not Applicable	該当なし
NAb	Neutralizing Antibody	中和抗体
NC	Negative Control	陰性対照
NCF	Normalization Correction Factor	正規化係数

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PS-80	Polysorbate 80	ポリソルベート80
QC	Quality Control	Quality Control
RLU	Relative Luminescence Units	相対発光単位
SD	Standard Deviation	標準偏差
SOP	Standard Operating Procedure	標準業務手順書
S/N	Signal/Noise	シグナル／ノイズ比
W/V	Weight/Volume	重量／体積

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

Clostridium difficile (*C. difficile*) は嫌気性有芽胞グラム陽性桿菌で、トキシン A 及びトキシン B を産生する[資料4.3: 37]、[資料5.4: 32]。*C. difficile* 感染症 (CDI) では、下痢を生じるほか、重症になると偽膜性大腸炎、大腸穿孔を来し、死に至ることもある。CDI の症状は、トキシンが標的細胞に結合後細胞内に移行し、細胞の損傷や炎症を引き起こすことにより生じると考えられる。*C. difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体 (MK-3415) 及び *C. difficile* トキシン B に対するヒトモノクローナル抗体 (MK-6072) は、それぞれトキシン A 及びトキシン B の combined repetitive oligopeptide (CROP) 領域に結合することにより、トキシンの標的細胞への結合をブロックする。したがって、MK-6072及び MK-3415の投与により、CDI の症状を抑制できると考えられた。

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、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）により治療中の初回又は再発の CDI 患者を対象に、MK-3415単剤、MK-6072単剤、又は MK-3415+MK-6072 (MK-3415A) を投与した際の CDI 再発抑制効果を評価した。その結果、2つの第Ⅲ相試験 (001及び002試験) において、有効性及び安全性に関して MK-3415A で MK-6072を上回るベネフィットが認められなかった。また、第Ⅱ相試験 (018試験) 及び第Ⅲ相試験 (001試験) において、MK-3415群の CDI 再発率はプラセボ群と同程度であった。したがって、製造販売承認申請には MK-6072を選択することが妥当と判断した。

本項[2.7.1 項]では、MK-6072の処方開発及び臨床開発で使用した製剤の概要[2.7.1.1.1 項]、MK-6072に関する生物学的分析法の概観 [血清中 MK-6072濃度[2.7.1.1.2.1 項]、糞便中 MK-6072の検出[2.7.1.1.2.2 項]、抗 MK-6072抗体 (ADA) [2.7.1.1.2.3 項]及び MK-6072に対する中和抗体[2.7.1.1.2.3.2 項]]、並びにバイオマーカー分析法の概観[2.7.1.1.3.1 項]について記載した。なお、MK-3415の製剤開発及び臨床試験で使用した製剤の概要並びに MK-3415に関する生物学的分析法の概観 (血清中 MK-3415濃度、糞便中 MK-3415の検出、抗 MK-3415抗体、MK-3415に対する中和抗体) は付録 ([2.7.1.5.2 項]、[2.7.1.5.3 項]) に示した。

MK-6072製剤は、目標濃度25 mg/mL の無色～うすい黄色で澄明～うすい乳白色の液であり、滅菌済ガラスバイアルに充填されている。主要な第Ⅲ相試験 (001及び002試験) では、本製剤を生理食塩液で希釈して静脈内投与に用いた。MK-6072は、10 mg/kg 単回投与を用法・用量とし、CDI の標準治療抗菌薬により治療中の初回又は再発の CDI 患者の CDI 再発抑制を適応として申請している。非臨床及び臨床開発の過程では、MK-6072の原薬製造工程に変更を加え、それらの工程変更の中には[]の変更を伴うものもあった。In vitro 試験による詳細な分析的評価を実施して、開発段階で使用した製品と市販用を使用する製品の間の同等性／同質性を実証した。製造工程の開発経緯の詳細は[2.7.1.1.4 項]に示す。

血清中 MK-6072濃度及び ADA の測定には、開発初期の第Ⅰ相試験 (020試験) 及び第Ⅱ相試験

（017試験）ではそれぞれの第一法〔血清中 MK-6072濃度測定：酵素結合免疫吸着法（ELISA）、ADA：ブリッジング ELISA〕を、その後の第 I 相試験（005、006及び004試験）並びに第Ⅲ相試験（001及び002試験）では、FDA 及び EMEA/EMA のガイダンスに従いバリデーションを実施したそれぞれの第二法〔血清中 MK-6072濃度測定：電気化学発光（ECL）法、ADA（005試験では測定せず）：ブリッジング ECL 法〕を使用した。臨床試験の薬物動態及び免疫原性の包括的評価は[2.7.2.3.1 項]及び[2.7.2.4.1 項]に示した。

ヒトでは、*C. difficile* のトキシン A 及びトキシン B に対して内因性の免疫グロブリン G（IgG）抗体が発現することが明らかにされている。これらは CDI 再発率を低下させることから[資料4.3: 23]、[資料5.4: 121]、[2.7.3.1.1 項]、CDI 再発率に関するバイオマーカーとなるか評価するため、血清中の内因性抗トキシン A 抗体及び内因性抗トキシン B 抗体の測定法を開発し、測定した[2.7.1.1.3.1 項]。

MK-6072は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、生物薬剤学分類に関する試験及び食事の影響の評価試験についても実施していない。

2.7.1.1.1 原薬及び製剤

本項では、MK-6072原薬及び製剤の工程及び処方について開発の経緯を要約する。MK-3415に関する同様の情報については、[2.7.1.5.2 項]及び[付録 2.7.1-7]に記載する。

2.7.1.1.1.1 MK-6072原薬

MK-6072は、2本の κ L 鎖（IgG_{1k}）を有する IgG1サブクラスの遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、高い親和性で *C. difficile* トキシン B に結合する（ $K_d = 19$ pmol/L）。MK-6072は各 H 鎖の Fc ドメイン内（アスパラギン299）に不均一な糖鎖付加が見られ、最も存在量が多い分子種の分子量は██████ kDa である。

MK-6072の発現には、宿主細胞株としてチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞 CHO ██████ を使用した。抗体の H 鎖及び L 鎖の両鎖をコードする発現プラスミドを細胞に導入した。抗体を発現するクローンをマスター・シード・バンクの出発材料として選択し、これを基に MK-6072原薬製造用のマスター・セル・バンク及びワーキング・セル・バンクを作製した[2.3.S.2.3 項]。

非臨床及び臨床開発の過程を通じて、MK-6072の原薬製造工程に変更を加えた。臨床試験では、以下の原薬製造工程に由来する製剤を使用した。

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

市販製剤の製造に使用することを予定しているのは、MK-6072の Process 2B 原薬である。原薬製造工程の変更としては、██████、██████、██████、██████

■などを行った。MK-6072の製造開発の経緯を[表 2.7.1-1]に要約し、詳細は[2.3.S.2.6 項]に示す。

2.7.1.1.1.2 MK-6072の処方開発

原薬製造工程の変更の中には、■の変更を伴うものがあった。MK-6072の組成は、製剤の品質及び安定性を担保する最適な処方を決定するために実施した試験の結果に基づき選択した。MK-6072の経時的な処方変更を[表 2.7.1-1]に示す。2つの第Ⅲ相試験（001試験及び002試験）では、市販製品用の MK-6072の製剤処方 [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 DTPA－0.025% PS-80 (pH 6.0) 中に25 mg/mL の MK-6072] が採用されている。MK-6072の処方検討の詳細は[2.3.P.2 項]に示す。

2.7.1.1.1.3 MK-6072製剤

製剤の製造工程は、■、バイオバーデン低減ろ過及び無菌ろ過、無菌充填、施栓及び巻き締め、外観検査並びに保存のステップから構成される。全体的な工程の流れは■、■、■に対応するための■調整■を行った。開発後期の製剤については、■を原薬として供給し、製剤製造工程では■。

製剤は、目標濃度25 mg/mL の無色～うすい黄色で澄明～うすい乳白色の液であり、滅菌されたガラスバイアルに無菌的に充填される。臨床試験では、必要量（体重に基づく）の製剤を生理食塩液で希釈してから、被験者に静脈内投与した。

製剤の安定性は、推奨保存温度の2～8℃並びに加速（25℃）及び苛酷（40℃）試験の保存条件で実施する安定性試験により保証されている。

2.7.1.1.1.4 MK-6072の同等性／同質性

In vitro 試験による詳細な分析的評価を実施して、開発過程で加えた工程変更について更なる評価を行い、非臨床及び臨床試験での使用のために製造した製品間の同等性／同質性を実証した。それらの評価には、■試験、■試験、■試験及び■試験が含まれる。これらの評価により異なる製造方法で製造された製品はいずれも同等／同質であることが実証され、これらの製品から得られた非臨床及び臨床試験データを比較する妥当性が裏付けられた。MK-6072の開発過程で使用した原薬及び製剤の品質特性の同等性／同質性に関する詳細は[2.3.S.2.6 項]及び[2.3.P.2.3.2 項]に示す。

表 2.7.1-1 MK-6072 製造開発の経緯

Drug Substance Manufacturing Process	Drug Substance Manufacturing Site	Drug Product Manufacturing Site	Where Used	Formulation
Process 1	[REDACTED] USA	[REDACTED] USA	Safety Assessment (mouse toxicity, tissue cross-reactivity)	[REDACTED]
		[REDACTED] USA	Phase 1 (P020)	
		[REDACTED] USA	Phase 2 (P017)	
	[REDACTED] USA			
Process 2A	[REDACTED] USA	[REDACTED] USA	Phase 1 (P005, P006)	25 mg/mL in 20 mM sodium citrate, 150 mM sodium chloride, 20 μM DTPA, 0.025% PS-80, pH 6.0
Process 2B	[REDACTED] USA	[REDACTED] USA	Phase 1 (P004) Phase 3 (P001, P002)	
		[REDACTED] Ireland	Final Market Image Toxicity Study in Mouse	

DTPA: Diethylenetriaminepentaacetic acid

PS-80: Polysorbate 80

Data source : [3.2.S.2.6.1 項]、[3.2.S.4.4.1 項]、[3.2.P.2.3.1 項]、[3.2.P.5.4.1 項]

2.7.1.1.2 MK-6072に関する生物学的分析法の概観

臨床試験では様々な生物学的分析法を使用した。その概要を[表 2.7.1-2]に示す。

開発初期の第 I 相試験（020試験）及び第 II 相試験（017試験）では、第一法（ELISA）により血清中 MK-6072濃度を測定した。第一法は、使用した試薬の性質から、MK-6072だけでなく *C. difficile* トキシン B に対する内因性の IgG（内因性抗トキシン B 抗体）も検出するため、非特異的な測定法である[2.7.1.1.2.1 項]。また、020及び017試験では ADA を第一法（ブリッジング ELISA）により測定した[2.7.1.1.2.3 項]。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ている。なお、上記の試験では、中和抗体分析は実施しなかった。

その後の第 I 相試験（004、005及び006試験）並びに第 III 相試験（001及び002試験）では、バリデーション済みの第二法（ECL 法）により血清中 MK-6072濃度を測定した。第一法は非特異的な測定法であったが、第二法では MK-6072を特異的に測定することが可能である[2.7.1.1.2.1 項]。また、第 I 相試験（004及び006試験）並びに第 III 相試験（001及び002試験）では、ADA をバリデーション済みの第二法（ブリッジング ECL 法）により測定した[2.7.1.1.2.3 項]。MK-6072に対する中和抗体は、毒素感受性細胞株を用い、バリデーション済みの分析法により評価した[2.7.1.1.2.3.2 項]。血清中 MK-6072濃度の測定に用いた第一法及び ADA の測定に用いた第一法のいずれも評価した分析能は限られていた。一方で、血清中 MK-6072濃度測定に用いた第二法及び ADA の測定に用いた第二法はいずれも、FDA 及び EMEA/EMA のガイダンスに従いバリデーションを実施した[2.7.1.1.2.1 項]、[2.7.1.1.2.3 項]。

さらに、第 III 相試験（002試験）では、サンドイッチ ECL 法により、糞便中の MK-6072を検出した[2.7.1.1.2.2 項]。検出には、血清中 MK-6072濃度の測定に用いた第二法とほぼ同じ分析法及び試薬を用いたが、半定量的な分析法である点が血清中 MK-6072濃度の測定とは異なる。

また第 III 相試験（001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た[2.7.1.1.3.1 項]。

本項[2.7.1.1.2 項]では、MK-6072に関する生物学的分析法の要約を示す。なお、MK-3415に関する生物学的分析法（血清中 MK-3415濃度、糞便中 MK-3415、抗 MK-3415抗体及び MK-3415に対する中和抗体）については[2.7.1.5.3 項]に示した。

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

表 2.7.1-2 臨床試験で用いた MK-6072 に関する分析法の概要

Assay	Matrix	Generation	Purpose	Detection/ Platform	Clinical Trials
MK-6072 concentrations	serum	first	PK	ligand capture using <i>C. difficile</i> toxin ELISA	P017 [§] P020 [‡]
MK-6072 concentrations	serum	second	PK	ligand capture using anti-idiotypic antibody ECL	P001 P002 P004 [‡] P005 [‡] P006 [‡]
MK-6072 presence	stool	first	MOA biomarker	ligand capture using anti-idiotypic antibody ECL	P002
ADA	serum	first	immunogenicity	bridging ELISA	P017 [§] P020 [‡]
ADA	serum	second	immunogenicity	bridging ECL	P001 P002 P004 [‡] P006 [‡]
NAb	serum	first	immunogenicity	cell proliferation	P001 P002 P004 [‡] P006 [‡]
Generation : first=第一法、second=第二法 MOA : 作用機序、ADA : 抗 MK-6072抗体、NAb : 中和抗体 ‡ 第 I 相試験 (020、004、005及び006試験) § 第 II 相試験 (017試験) 第 III 相試験 (001及び002試験)					

Data source : [2.7.1.1.2.1 項]、[2.7.1.1.2.2 項]、[2.7.1.1.2.3 項]

2.7.1.1.2.1 血清中 MK-6072濃度の測定に用いた生物学的分析法

血清中 MK-6072濃度の測定に用いた分析法の要約を[表 2.7.1-3]に示す。

表 2.7.1-3 血清中 MK-6072 濃度の測定法の要約

Type	Assay Format	Testing Facility	Key Changes Made from Previous Generation	Reason for Change Made from Previous Generation
First Generation	ELISA Ligand capture with <i>C. difficile</i> toxin B fragment 4, Ligand detection with goat anti-human IgG with alkaline phosphatase	MBL, Boston, MA	Not Applicable	Not Applicable
Second Generation	ECL Anti-idiotypic antibody capture and detection	Merck, Union, NJ	Use anti-idiotypic reagents and changed assay platform from ELISA to ECL	Develop assay specific for MK-6072
Second Generation	ECL Anti-idiotypic antibody capture and detection		Assay transfer to and implementation of automation for sample dilutions	Increase productivity
First Generation : 第一法 Second Generation : 第二法 Data source : [付録 2.7.1-1]				

第一法は、捕捉試薬に *C. difficile* トキシン B 組換えフラグメント4を、検出試薬にアルカリホスファターゼ標識アフィニティー精製ヤギ F (ab') 2フラグメント抗ヒト IgG を使用した ELISA である。試薬の性質から、MK-6072だけでなく内因性抗トキシン B 抗体も検出する、非特異的な測定方法である。LLOQ は、600 ng/mL である。第一法は、MBL の社内標準業務手順書 (MBL-SOP) で規定された判定基準に基づき開発及び実施した。017試験では MBL-SOP 26QC001 (ELISA for Determination of *Clostridium difficile* Exotoxin A or Exotoxin B Fragment 4 IgG Antibody in Serum or Plasma) [資料5.3.1.4.1: 0485B6]、020試験では MBL-SOP 26QC001[資料5.3.1.4.1: 0485B6]及び R-2009-09 (ELISA for Determination of *Clostridium difficile* Exotoxin A or Exotoxin B Fragment 4 IgG Antibody in Serum or Plasma) [資料5.3.1.4.2: 0482DZ]に基づき実施した。

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

第二法は ECL 法で、血清中 MK-6072 濃度の定量的評価を目的として Merck（ニュージャージー州ユニオン）が開発した。Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation FDA May-2001（以下、FDA BA method validation guidance 2001）[資料5.4: 122]及び Guideline on bioanalytical method validation: EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Jul-2011（以下、EMEA BA method validation guideline 2011）[資料5.4: 123]に従いバリデーションを実施し、その後 ██████████ に移管した。

試薬には社内で製造したマウスモノクローナル抗イディオタイプ抗 MK-6072 抗体（MP770-15B7-5）を用いた。補足試薬としてビオチンで標識した MP770-15B7-5を、検出試薬として Meso Scale Discovery®製 SULFO-TAG™で標識した MP770-15B7-5を用いた[図 2.7.1-1]。検量線用標準試料、Quality Control（QC）試料及び実試料を希釈し〔最小希釈倍率（MRD）=1:10〕、分析した。ビオチン化 MP770-15B7-5、SULFO-TAG™標識 MP770-15B7-5、標準試料、QC 試料及び実試料をインキュベーションし、これをストレプトアビジンでコーティングした Meso Scale Discovery 製標準 MA2400 96ウェルプレートに移した。インキュベーション後プレートを洗浄し、結合したマウス抗 MK-6072 SULFO-TAG™の ECL 反応（相対発光量）を、Meso Scale Discovery 製プラットフォームを用いて測定した。重み付けした5パラメータロジスティック曲線にあてはめ作成した検量線（範囲：100～6400 ng/mL）への内挿により、測定試料中の MK-6072濃度を定量した。

なお、MK-3415による MK-6072の測定への影響は、検討した最大濃度である MK-3415 400 µg/mL まで認められなかった。この濃度は、臨床試験で投与した最も高い用量である、MK-3415 20 mg/kg を投与した際の C_{max} の算術平均（421 µg/mL）に相当する[資料5.3.3.1.1: P006]。

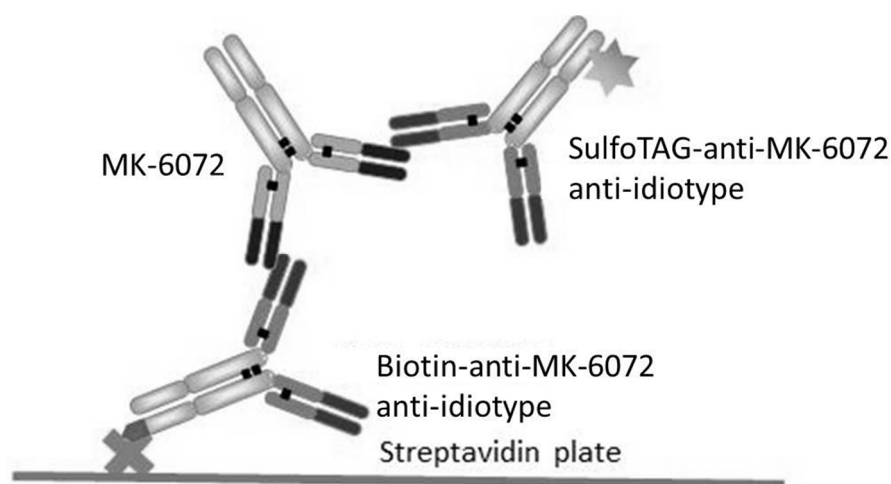


図 2.7.1-1 血清中 MK-6072 濃度の測定に用いた第二法の模式図

Data source : [資料5.3.1.4.3: 0465HH]、[資料5.3.1.4.4: 048RJQ]

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

バリデーションの一部として、第Ⅲ相試験のうち最初に実施した001試験で Incurred Sample Reanalysis (ISR) を実施した。判定基準は、2/3以上の検体で初回測定値と再測定値の乖離率が $\pm 30\%$ 以内であることとした。その結果、95.9%の検体で乖離率が $\pm 30\%$ 以内であり、判定基準を満たした（[資料5.3.5.1.3: P001] -16.1.11.2 章）。その他の分析法バリデーションの詳細は[表 2.7.1-4]及び[付録 2.7.1-1]に示す。

表 2.7.1-4 血清中 MK-6072 濃度の測定に用いた第二法のバリデーションパラメータ及び分析能の要約

Validation Parameter	Assay Performance
Parameters established at [REDACTED], using automated sample dilutions	
Assay Range	100 – 6400 ng/mL expressed in 100% human serum
Standard Curve Accuracy	% Bias between -6.07% to 5.85%
Standard Curve Precision	% CV $\leq$ 3.72%
QC Accuracy	Intra Assay % Bias between -2.73% to 10.4%
	Inter Assay % Bias between -1.36% to 6.80%
QC Precision	Intra Assay % CV $\leq$ 7.58%
	Inter Assay % CV $\leq$ 5.72%
Dilutional Linearity	Up to 44000 ng/mL
Storage Stability of QC samples and DQC Diluted to MRD	Up to 24 hours at temperature between 2°C to 8°C
Automated Dilution Scheme A using Tecan Evo	Intra Assay % Bias between -6.93% to -4.68%
	Intra Assay % CV $\leq$ 5.54%
Automated Dilution Scheme B using Tecan Evo	Intra Assay % Bias between -5.60% to -2.39%
	Intra Assay % CV $\leq$ 5.82%
Automated Dilution Scheme C using Tecan Evo	Intra Assay % Bias between -4.40% to 4.37%
	Intra Assay % CV $\leq$ 5.99%
Other parameters previously established at Merck, Union, NJ	
Sensitivity (LLOQ)	100 ng/mL expressed in 100% human serum
Selectivity	Normal: 5 out of 5 normal serum samples were within acceptance criteria of $\pm 25\%$ of nominal and with a CV $\leq 20\%$ for QCs at 300 and 5120 ng/mL
	CDI: 5 out of 5 disease state samples were within acceptance criteria of $\pm 25\%$ of nominal and with a CV $\leq 20\%$ for QCs at 300 and 5120 ng/mL
Room Temperature QC Stability	Up to 24 hours
Freeze-Thaw QC Stability	Up to 6 Freeze/Thaw cycles
Long Term QC Stability	Up to 7 days at 4°C
	Up to 4 months at -20°C
	Up to 12 month at -80°C
Long Term Top Standard Storage Stability	Up to 12 month at -80°C
Co-dosing Interference	MK-3415 Up to 400 μ g/mL, no interference

Data source : [資料5.3.1.4.3: 0465HH]、[資料5.3.1.4.4: 048RJQ]

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血清中 MK-6072濃度の測定に用いた第一法と第二法の最も重要な違いは、第二法では測定対象に対する特異性が高い点である。第一法では MK-6072だけでなく内因性抗トキシン B 抗体も検出するが、第二法では MK-6072を特異的に検出できる。すなわち、第一法を用いた場合、内因性抗トキシン B 抗体濃度が高い被験者では低い被験者に比べて、血清中 MK-6072濃度の測定値が実際よりも高めに示される。したがって、第一法で測定した血清中 MK-6072濃度の個体間変動は第二法に比べ大きかったが、これは内因性抗トキシン B 抗体が寄与した可能性がある。ただし、血清中 MK-6072濃度が比較的高く、内因性抗トキシン B 抗体が概ね一定の場合、血清中 MK-6072濃度プロファイルの評価に内因性抗トキシン B 抗体が及ぼす影響は小さいと考えられる。

また、もう1つの重要な違いは、第一法で評価した分析能は限られていたが、第二法では FDA BA method validation guidance 2001[資料5.4: 122]及び EMEA BA method validation guideline 2011[資料5.4: 123]に従い、バリデーションを実施した点である。

したがって、第Ⅲ相試験（001及び002試験）の血清中 MK-6072濃度の測定には、第二法を用いた。また、母集団薬物動態解析にも、第一法により測定した020及び017試験のデータは用いず、第二法により測定した001、002、004、005及び006試験のデータを用いた[2.7.2.2.5.1 項]。個々の試験の血清中 MK-6072濃度については[2.7.2.2 項]に示した。

なお、第Ⅲ相試験（001及び002試験、第二法により測定）において、治験薬投与前検体の9.3%（1,407例中131例）で、数値は低いものの（ C_{max} の幾何平均の約10%未満）LLOQ 以上の血清中 MK-6072濃度が報告された[資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]。この原因は明確にはなっていないが、血清成分が非特異的に検出試薬を架橋して固相化し、非特異的なシグナル応答をもたらした可能性がある[資料5.4: 124]。治験薬投与前検体は最小希釈倍率で分析したが、最小希釈倍率より高い希釈倍率では個々の検体で血清成分の影響が小さくなったことから、治験薬投与前検体に比べて治験薬投与後検体は血清の非特異的な影響を受けにくかったと考えられる。また、分析法バリデーションにより、健康被験者及び CDI 患者の血清中検体に MK-6072を添加し、MRDで分析した場合にも測定の信頼性は示された。したがって、治験薬投与前検体でLLOQ 以上の濃度が認められたことが、治験薬投与後検体の MK-6072の測定に影響をもたらす可能性は低いと考えられる。

2.7.1.1.2.2 糞便中 MK-6072の検出に用いた生物学的分析法

MK-6072は腸管内腔の感染症である CDI の再発抑制を目的としていることから、第Ⅲ相試験（002試験）では、感染部位である腸管内腔に MK-6072が到達していることを確認するため、糞便中の MK-6072の有無を評価した。

糞便中 MK-6072の検出法の開発及び測定は、[REDACTED]にて行われた。検出には、血清中 MK-6072濃度の測定と同様に ECL 法を用いた。Meso Scale Discovery 製のプラットフォームで、同一の捕捉試薬及び検出試薬、すなわちそれぞれビオチン及び SULFO-TAG™で標識した抗イディオタイプ抗体を用いた。ただし、マトリックスが不均一（固体～液体）なため、限られたマトリックス選択性であったことから、糞便中の MK-6072の検出法は血清中 MK-6072濃度の測定法とは異なり、半定量的な分析法である。LLOQ は160 ng/mL である。分析能の要約を[表 2.7.1-5]に、分析能の結果が記載されている報告書一覧を[付録 2.7.1-2]に示した。

測定結果は、検出可能（LLOQ 以上）又は検出不能（LLOQ 未満）で報告した。第Ⅲ相試験（002試験）の結果は[2.7.2.3.1.2 項]に示した。

表 2.7.1-5 糞便中 MK-6072 検出法の分析能の要約

Characterization Parameter	Assay Performance
Parameters established at [REDACTED]	
Assay Range	16.0 – 512 ng/mL expressed in 10% stool supernatant
Standard Curve Accuracy	% Bias between -3.6 to 5.6%
Standard Curve Precision	%CV ≤ 21.6%
QC Accuracy	Intra Assay % Bias between -11.4 and 14.7%
	Inter Assay % Bias between -26.0 and 26.9%
QC Precision	Intra Assay %CV ≤ 6.3%
	Inter Assay %CV ≤ 11.1%
Sensitivity (LLOQ)	160 ng/mL expressed in 100% stool
Selectivity	Normal population (samples spiked with MK-6072): Solid stools: 2 out of 10 tested >LLOQ Semi-solid stools: 5 out of 12 tested >LLOQ Liquid stools: 10 out of 10 tested >LLOQ
	CDI population (samples spiked with MK-6072): Semi-solid stools: 7 out of 8 tested >LLOQ Liquid stools: 2 out of 2 tested >LLOQ
	Up to 1 month at -20 °C
	Up to 12 months at -70 °C
Long Term QC Stability	

Data source : [資料5.3.1.4.5: 048X9R]

2.7.1.1.2.3 MK-6072の免疫原性の評価

開発初期の第Ⅰ相試験（020試験）及び第Ⅱ相試験（017試験）では第一法（ELISA）を、その後実施した第Ⅰ相試験（004及び006試験）並びに第Ⅲ相試験（001及び002試験）では第二法（ECL法）を用いて血清中抗 MK-6072抗体（ADA）を測定した。第二法は、Guidance for Industry: Assay Development for Immunogenicity Testing of Therapeutic Proteins, DRAFT, FDA Dec-2009（以下、FDA Immunogenicity guidance draft 2009）[資料5.4: 125]及び Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use: EMA/CHMP/BMWP/86289/2010 May-2012（以下、EMA Immunogenicity guidance 2012）[資料5.4: 126]に従いバリデーションを実施した。なお、005試験（第Ⅰ相試験）では、ADA 測定用の検体を採取していない。

以下の代表的な3段階で免疫原性について評価した[図 2.7.1-2]。

第1段階：スクリーニング試験

ADA 陽性の可能性があるかを評価する（偽陽性5%になるようカットポイントを設定）。

第2段階：確認試験

スクリーニング試験の結果から ADA 陽性が疑われる場合、そのシグナルが MK-6072に特異的であるかどうかを評価し、ADA が陽性か陰性かを確定する（偽陽性約1%になるようカットポイントを設定）。

第3段階：抗体価及び中和活性の評価

確認試験で陽性が確定した検体中の ADA 抗体価を測定する。また、細胞を用いて中和活性を評価する。

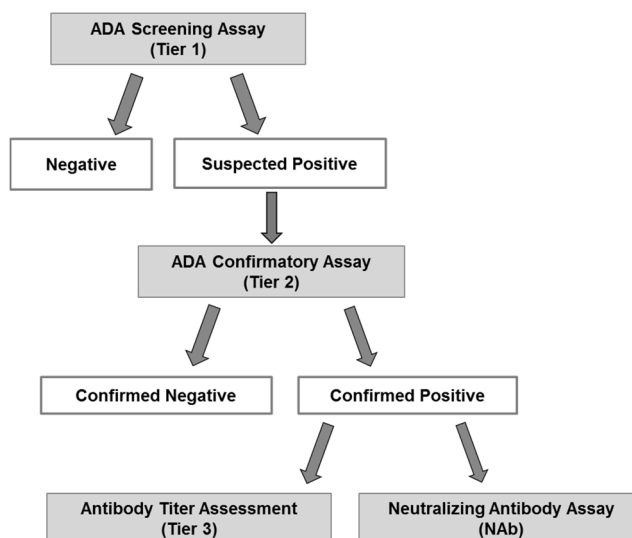


図 2.7.1-2 ADA 分析法の段階的評価

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

第一法に比べて第二法では、確認試験及び抗体価測定を実施するため、免疫原性についてより適切に評価することができる。また、第二法では、ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できない血清中 MK-6072濃度の閾値 (DTL) を検討し、設定した。DTL は、ADA の陽性対照 (500 ng/mL) に MK-6072を加えたときに ADA が検出される最大 MK-6072濃度とした。さらに、第一法で評価した分析能は限られていたが、第二法では FDA Immunogenicity guidance draft 2009 [資料5.4: 125] 及び EMA Immunogenicity guidance 2012 [資料5.4: 126]に従い、バリデーションを実施した。したがって、第Ⅲ相試験（001及び002試験）の ADA は第二法により測定及び評価した。

2.7.1.1.2.3.1 抗 MK-6072抗体の評価に用いた生物学的分析法

ADA の検出及び測定に用いた分析法の要約を[表 2.7.1-6]に示す。

表 2.7.1-6 抗 MK-6072 抗体の分析法の要約

Type	Assay Format	Testing Facility	Key Changes Made from Previous Generation	Reason for Change Made from Previous Generation
First Generation	ELISA Bridging format using coated drug for capture and labeled drug for detection	MBL, Boston, MA	Not Applicable	Not Applicable
Second Generation	ECL Bridging format using Biotin- and SULFO-TAG™-labeled drug	Merck, Union, NJ	Change of assay platform More robust assay validation	Standard approach of laboratory and align with current standard industry practices
Second Generation	ECL Bridging format using Biotin- and SULFO-TAG™-labeled drug	██████████	Transfer to ██████████	Transfer to ██████████
First Generation : 第一法 Second Generation : 第二法				

Data source : [付録 2.7.1-3]、[付録 2.7.1-4]

第一法は、ブリッジング ELISA である。マイクロプレートに MK-6072（捕捉試薬）でコーティングし、ビオチン標識した MK-6072及び HRP で標識したストレプトアビジンで検出した。分析法の開発及び分析能の評価は MBL にて行った。MBL の社内標準業務手順書（MBL-SOP）で規定された判定基準に基づき開発及びバリデーションを実施した。関連する文書及び報告書一覧を[付録 2.7.1-3]に記載した。

第二法はブリッジングECL法で、FDA Immunogenicity guidance draft 2009 [資料5.4: 125]及びEMA Immunogenicity guidance 2012 [資料5.4: 126]に従い、Merck が開発及びバリデーションを実施し、その後 社に移管した。

第1段階：スクリーニング試験

捕捉試薬としてビオチン標識した MK-6072、検出試薬としてルテニウム標識した MK-6072を使用した[図 2.7.1-3]。陽性対照、陰性対照及び実試料を MRD の50%血清に希釈したのち、それぞれ個別の試験管でビオチン化 MK-6072及び SULFO-TAG™標識 MK-6072とインキュベーションし、17%血清を含有する最終溶液となるマスターミックスを作製した。インキュベーション後、一定量のマスターミックスをstreptavidinでコーティングした標準 MA2400 96ウェルプレートに移した。プレートを洗浄して非結合物を除去し、Meso Scale Discovery 製プラットフォームにより結合した MK-6072 SULFO-TAG™の ECL 反応（相対発光量）を測定した。カットポイントを上回るシグナル応答値を示した実試料は ADA 陽性であることが示唆されるため、第2段階の確認試験へ進むが、カットポイントを下回るシグナル応答値を示した実試料については ADA 陰性と判定し、測定を終了した。

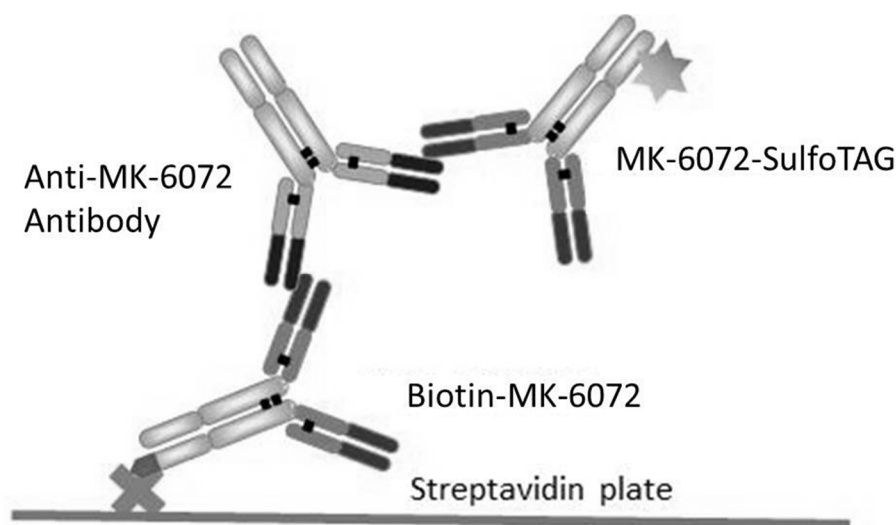


図 2.7.1-3 血清中抗 MK-6072 抗体の検出方法の模式図

Data source : [資料5.3.1.4.6: 0465HJ]、[資料5.3.1.4.7: 048RJR]

検出限界／感度（0.189 ng/mL）は、陽性対照として主に相補性決定領域（CDR）を標的とする高度免疫処置したウサギのポリクローナル抗 MK-6072抗体を用いて決定した（[資料5.3.1.4.7: 048RJR] - [] バリデーション報告書 KBW2）。カットポイントは、MK-6072投与前の CDI 患者の血清検体を用い、偽陽性率が5%になるよう設定した。DTL を評価した結果、検体中の MK-6072 濃度が7.5 µg/mL 以下のとき、ADA 500 ng/mL を含む検体から ADA が検出できることが示された（[資料5.3.1.4.7: 048RJR] - [] バリデーション補遺1 KBW3）。交差反応性が予想される MK-3415をはじめ他の治験薬（ヒト化抗体薬）を標的とするポリクローナル抗体を使用し、特異性を評価した[表 2.7.1-7]。その結果、ウサギ抗 MK-3415ポリクローナル抗体を200 ng/mL 添加した際にシグナル応答値がカットポイントを上回った。しかし、MK-3415と MK-6072は骨格が同一のヒト IgGκ モノクローナル抗体であり共通のエピトープを持つ可能性があるため、この交差反応性は予想されたものであった[資料5.3.1.4.6: 0465HJ]。

第2段階：確認試験

第2段階の確認試験では、第1段階のスクリーニング試験とほぼ同じ方法を用いた。ただし確認試験では、スクリーニング試験でみられた陽性のシグナルが MK-6072に特異的であることを確認するため、100%血清中（希釈前）の MK-6072濃度が2.4 µg/mL となるように過剰量の非標識 MK-6072を添加し、その際の ECL 反応（相対発光量）を測定した。得られたシグナル応答値が、過剰量の MK-6072を添加しなかった際のシグナル応答値に比べて低くなり、カットポイントを上回る拮抗阻害を示した試料のみを陽性に分類した。カットポイントは、MK-6072投与前の CDI 患者の血清検体を用いて、偽陽性率を1%になるよう設定した。

第3段階：抗体価の測定

第3段階では、第2段階の確認試験で陽性が確定した検体中の ADA 抗体価を測定した。スクリーニング試験の解析前にプールされた健康成人の血清で試料を段階的に希釈し、陽性が確定した検体中の抗体価を測定した。抗体価は、カットポイントを上回る陽性シグナルを示した最大希釈倍率の逆数とした。

以上の第二法の分析能の要約を[表 2.7.1-7]、バリデーション報告書一覧を[付録 2.7.1-4]に示した。

第Ⅲ相試験（001及び002試験）で免疫原性を評価可能であった1,414例のうち、9例（0.6%）では治験薬投与前の検体で陽性が認められた。しかし、治験薬投与前の一部の検体で反応性がみられるのは稀なことではなく、これまでに他の生物学的製剤でも報告されている[資料5.4: 127]。また、血清成分が非特異的に検出試薬を架橋し、固相化した可能性もある[資料5.4: 124]。第Ⅲ相試験の結果の詳細及びその他第二法により測定を実施した第Ⅰ相試験（004及び006試験）の結果については[2.7.2.4.1.2 項]に示した。

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

表 2.7.1-7 血清中抗 MK-6072 抗体の評価に用いた第二法のバリデーションパラメータ及び分析能の要約

Validation Parameter	Assay Performance
Parameters established at [REDACTED]	
Cut Point Factor (Normalization Correction Factor, NCF)	Normal: 5.95 ECL counts
Cut point = Negative Control response + NCF	CDI: 1.93 ECL counts
Specificity (Confirmatory) Cut Point	Normal: 39.5%
Specificity cut point = $(1 - (\text{inhibited/uninhibited})) \times 100\%$	CDI: 34.6%
Precision Screening Assay	Intra-assay: $\leq 5.66\%$ (Target: $\leq 30\%$)
	Inter-assay: $\leq 18.1\%$ (Target: $\leq 30\%$)
Precision Titer Assay	Intra-assay: $\leq 14.1\%$ (Target: $\leq 50\%$)
	Inter-assay: $\leq 18.2\%$ (Target: $\leq 50\%$)
Sensitivity (anti-CDR enriched Rabbit polyclonal anti-MK-6072 antibody)	0.189 ng/mL
Drug Tolerance	MK-6072: at 500 ng/mL of anti-MK-6072, tolerance up to 7.5 $\mu\text{g/mL}$ MK-6072
	MK-3415: at 0.823 ng/mL anti-MK-6072, tolerance of at least 10 $\mu\text{g/mL}$ MK-3415
Other parameters previously established at Merck, Union, NJ	
Robustness Screening Assay	Short Incubation Time: 1 hr/0.5 hr met acceptance criteria (HPC>LPC>Cut Point)
	Long Incubation Time: 2.5 hr/1.5 hr met acceptance criteria (HPC>LPC>Cut Point)
Matrix Selectivity	Normal: 5/5 individuals spiked at 2 ng/mL and 200 ng/mL ADA met acceptance criteria (HPC>LPC>Cut Point) and showed <25% Bias
	CDI: 5/5 individuals spiked at 2 ng/mL and 200 ng/mL ADA met acceptance criteria (HPC>LPC>Cut Point) and 4/5 individuals showed <25% Bias
Specificity/Cross Reactivity	Anti-SCH717454 [‡] , Anti-SCH900222 [‡] , Anti-SCH900475 [‡] and Anti-MK-3415 were spiked at 2.00 ng/mL and 200 ng/mL. At 200 ng/mL Anti-MK-3415 generated a signal above the cut point. All other samples were below the cut point.
Positive Control Storage Stability	Overnight at Room Temperature
	Up to 7 days in a refrigerator set to 4°C
	Up to 6 months in a freezer set to -20°C
	Up to 12 months in a freezer set to -80°C
Freeze/Thaw Positive Control Stability	Up to 5 Freeze/Thaw cycles
[‡] SCH717454 = humanized monoclonal antibody against insulin-like growth factor receptor (IGFR) [‡] SCH900222 = humanized monoclonal antibody against human Interleukin-23(IL-23) [‡] SCH900475 = humanized monoclonal antibody against human Programmed cell death protein 1 (PD-1)	

Data source : [資料5.3.1.4.6: 0465HJ]、[資料5.3.1.4.7: 048RJR]

2.7.1.1.2.3.2 MK-6072に対する中和抗体の評価に用いた生物学的分析法

ADA のスクリーニング試験及び確認試験で陽性が確定した検体については、さらに中和抗体のスクリーニング試験及び確認試験を実施した。細胞を用いて中和活性 [ADA が MK-6072 の薬理作用（トキシン B の細胞毒性の中和作用）を阻害するか] を評価した。本評価の結果が陽性であった場合、その被験者の体内に存在する MK-6072 の一部はトキシン B への結合を ADA に阻害され、薬理学的活性を失っている可能性がある。中和抗体分析法の開発及びバリデーションは Merck（ニュージャージー州ケニルワース）にて実施した。

本分析で使用した細胞を用いた測定法は、「治療用蛋白の中和抗体検出には、in vivo の反映度が高くなるため細胞を用いる分析法が望ましい」という FDA Immunogenicity guidance draft 2009 [資料5.4: 125]及びEMA Immunogenicity guidance 2012 [資料5.4: 126]に従うものである。したがって、臨床試験で得られた血清検体中の中和抗体を測定するために適切な測定法だったと考えられる。MK-6072 の中和抗体の有無は、トキシン B 感受性細胞株 IMR-90 を用い、細胞生存率により評価した。すなわち、MK-6072 存在下ではトキシン B の細胞毒性が抑制されるが、中和抗体が存在すると MK-6072 のトキシン B 結合能が中和され、細胞毒性が抑制されない。したがって、細胞増殖能が低下している場合、血清検体中に中和抗体が存在する可能性が考えられる。

まずスクリーニング試験（偽陽性率：5%）で中和抗体陽性が疑われる検体を特定し、特定された検体について確認試験（偽陽性率：1%）を実施した。確認試験では、G 蛋白が血清中の IgG を除去する性質を用いた。すなわち、G 蛋白の添加によりシグナルが消えた場合、シグナル生成物質が IgG であることの裏付けとなる。したがって、G 蛋白により IgG を除去したのちに、再度検体进行评估した。カットポイントは、健康被験者22例及び CDI 患者20例の血清検体の評価結果に基づき決定した。中和抗体のスクリーニング試験及び確認試験では、各血清検体の分析を3回独立に実施した[表 2.7.1-8]。検出限界／感度（スクリーニング試験：10.6 µg/mL）は、主に CDR を標的とする高度免疫処置したウサギのポリクローナル抗 MK-6072 抗体を陽性対照に用いて決定した（[資料5.3.1.4.8: 047DMQ] -Merck バリデーション報告書 BT00091）。バリデーション報告書一覧を[付録 2.7.1-5]に示す。

第 I 相試験（004及び006試験）及び第 III 相試験（001及び002試験）で、上記のバリデーション済みの分析法により中和抗体を評価した結果は[2.7.2.4.1.2 項]に示す。なお、開発初期の第 I 相試験（020試験）及び第 II 相試験（017試験）では、中和抗体を測定しなかった。

表 2.7.1-8 MK-6072 に対する中和抗体の分析法のバリデーションパラメータ及び分析能の要約

Validation Parameter	Assay Performance
Parameters established at Merck, Kenilworth, NJ	
Cut Point Screening Assay (Ratio <i>test sample/negative serum control</i>)	Normal healthy population: 0.67
	CDI population: 0.62
Specificity (Confirmatory) Cut Point (ratio [S/N (Protein G treated) / S/N (non-Protein G treated)])	Normal healthy population: 1.40
	CDI population: 1.49
Precision Screening Assay	Intra-assay: $\leq 15.4\%$
	Inter-assay: $\leq 13.3\%$
Precision Confirmatory Assay	Intra-assay: $\leq 11.5\%$
	Inter-assay: $\leq 9.4\%$
Sensitivity Screening Assay (CDR enriched Rabbit polyclonal anti-MK-6072 antibody)	10.6 $\mu\text{g/mL}$
Drug Tolerance	Concentrations $\geq 10 \mu\text{g/mL}$ ADA were shown to tolerate up to 1 $\mu\text{g/mL}$ MK-6072
Matrix Selectivity Screening Assay	Normal healthy population: 9/10 individuals tested negative unspiked and 10/10 individuals tested positive spiked at 15.96 $\mu\text{g/mL}$
	CDI population: 9/10 individuals tested negative unspiked and 10/10 individuals tested positive spiked at 15.96 $\mu\text{g/mL}$
Storage Stability Positive Control	Up to at least 20 hours at Room Temperature and at 4 °C Up to at least 14 months at -20 °C and -80 °C
Freeze/Thaw Stability Positive Control	Up to 8 Freeze/Thaw cycles

Data source : [資料5.3.1.4.8: 047DMQ]

2.7.1.1.3 バイオマーカー分析法の概観

2.7.1.1.3.1 *C. difficile* のトキシン A 及びトキシン B に対する内因性 IgG の抗体価測定に用いた生物学的分析法

ヒトでは *C. difficile* のトキシン A 及びトキシン B に対して内因性 IgG 抗体を発現することがあるが、発現した場合、CDI 再発率は低下する[資料4.3: 23]、[資料5.4: 121]。そこで、第Ⅲ相試験（001 及び002試験）では、CDI 再発予測のバイオマーカーとしての有用性を評価するため、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た[2.7.2.3.2.9 項]、[2.7.3.3.3.6 項]。以下に測定の概要を示す。

MK-3415は内因性抗トキシン A 抗体の測定に影響を及ぼすことから、内因性抗トキシン A 抗体の評価では治験薬投与前検体、若しくは MK-3415を投与していない被験者の投与後検体、すなわちプラセボ群又は MK-6072群の投与後検体を用いた。同様に、MK-6072は内因性抗トキシン B 抗体の測定に影響を及ぼすことから、内因性抗トキシン B 抗体の評価では治験薬投与前検体、若しくは MK-6072を投与していない被験者の投与後検体、すなわちプラセボ群又は MK-3415群の投与後検体を用いた。

Meso Scale Discovery 製標準プレートの表面を完全長のトキシン A 又はトキシン B でコーティングした。ブロッキング後、1:1000、1:5000、1:25000及び1:125000の倍率で希釈した血清検体をそれぞれプレートのウェルに移し、内因性抗トキシン A 抗体及び内因性抗トキシン B 抗体をそれぞれトキシン A 及びトキシン B を結合させた。結合させた抗体を、ルテニウム標識（Meso Scale Discovery 製 SULFO-TAG™）ポリクローナル抗ヒト IgG 抗体により検出し、Meso Scale Discovery 製プラットフォームを用いて ECL 反応を測定し、結果を抗体価で報告した [抗体価が1:125000のとき、陰性対照の平均値（未補正）の3倍以上]。陰性対照の平均値（未補正）の3倍未満となった検体では、抗体価は1:1000未満であった。

内因性抗トキシン A 抗体及び内因性抗トキシン B 抗体は、第Ⅲ相試験（001及び002試験）において探索的バイオマーカーとして検討したものであったため、以上の分析法の評価は社内で規定した判定基準に従い実施した。分析能を[表 2.7.1-9]及び[表 2.7.1-10]に、その他詳細はバリデーション報告書に示した[付録 2.7.1-6]。

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

表 2.7.1-9 血清中内因性抗 *C. difficile* トキシン A 抗体の評価に用いた分析法のバリデーション
パラメータ及び分析能の要約

Analysis method	Merck developed ECL assay
Validation report	████-Endogenous anti- <i>C. difficile</i> toxin A antibody in serum
Controls	Positive titer control samples (PTC) prepared as authentic matrix samples
Dilution	1:1000, 1:5000, 1:25000 and 1:125000 dilution of human serum to determine titer
Intra-assay precision	Intra-assay %CV = 6.5 to 15.6% PTC titer confirmed in 10 of 10 samples
Inter-assay precision	PTC titer confirmed in 6 of 6 runs
Stability	Stable for up to 5X freeze-thaw for endogenous anti-toxin A antibody in human serum
Biological variability	Titer ranged 1:1000 to 1:125000 in 49 of 50 subjects (healthy individuals and <i>C. difficile</i> infected patients)
Stability of <i>C. difficile</i> toxin A coated microtiter plate	Stable during the storage of the coated plate for 7 days at 2-8 °C.

Data source : [資料5.3.1.4.9: 045H4W]

表 2.7.1-10 血清中内因性抗 *C. difficile* トキシン B 抗体の評価に用いた分析法のバリデーション
パラメータ及び分析能の要約

Analysis method	Merck developed ECL assay
Validation report	████-Endogenous anti- <i>C. difficile</i> toxin B antibody in serum
Controls	Positive titer control samples (PTC) prepared as authentic matrix samples
Dilution	1:1000, 1:5000, 1:25000 and 1:125000 dilution of human serum to determine titer
Intra-assay precision	Intra-assay %CV = 7.0 to 12.4% PTC titer confirmed in 10 of 10 samples
Inter-assay precision	PTC titer confirmed in 5 of 7 runs
Stability	Stable for up to 5X freeze-thaw for endogenous anti-toxin B antibody in human serum
Biological variability	Titer ranged 1:1000 to 1:125000 in 50 subjects (healthy individuals and <i>C. difficile</i> infected subjects)
Stability of <i>C. difficile</i> toxin B coated microtiter plate	Stable during the storage of the coated plate for 7 days at 2-8 °C.

Data source : [資料5.3.1.4.10: 045H4X]

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

特定の臨床生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

MK-6072は静脈内投与されるためバイオアベイラビリティが100%であり、絶対的バイオアベイラビリティは検討していない。また、静脈内投与で使用する薬剤は、生物薬剤学分類、in vitro 溶出及び食事の影響の評価対象とならない。したがって、特定の臨床生物薬剤学試験は実施していない。

2.7.1.3.1 原薬及び製剤の変更による影響

MK-6072の開発過程を通じて、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、製剤処方の変更など、製造工程の変更を実施した。臨床試験では、変更した様々な工程から製造された製剤を使用したが、in vitro 品質試験による詳細な評価を実施して、MK-6072の開発過程で加えた工程変更について更なる評価を行い、臨床試験での使用のために製造した全製品の同等性／同質性を実証した。すなわち、同等性／同質性試験の判定基準に従って、Process 1から得られた製品は Process 2A の製品と、また Process 2A から得られた製品は Process 2B の製品と同等／同質であることを示し、これらの評価により、非臨床及び臨床試験での使用のために製造した全製品が市販予定製品と同等／同質であることが実証された。

[REDACTED]（[REDACTED]）で製造される Process 2B の MK-6072原薬は、市販製剤の製造（[REDACTED] で実施）に使用することを予定している。市販製品用の MK-6072の製剤処方 [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 DTPA－0.025% PS-80 (pH 6.0) 中に25 mg/mL の MK-6072] は2つの第Ⅲ相試験（001及び002試験）で使用している。

2.7.1.3.2 生物学的分析法の変更による影響

開発初期の第Ⅰ相試験（017試験）及び第Ⅱ相試験（020試験）では、血清中 MK-6072濃度の測定に第一法を用いた。第一法は、捕捉試薬として *C. difficile* トキシン B を用いることから、MK-6072だけでなく内因性抗トキシン B 抗体も検出する、非特異的な分析法である。ただし、血清中 MK-6072濃度が比較的高く、内因性抗トキシン B 抗体濃度が概ね一定の場合、血清中濃度プロファイルの評価に内因性抗トキシン B 抗体が及ぼす影響は小さいと考えられる。また、内因性抗トキシン B 抗体濃度は MK-6072の用量に依存せず、MK-6072の用量と曝露量の関係に意味のある影響を及ぼさないと予想されることから、第一法により測定した結果に基づく用量線形性の評価 [2.7.2.3.1.1 項]は妥当であると考えられる。

その後実施した第Ⅰ相試験（004、005及び006試験）及び第Ⅲ相試験（001及び002試験）では、血清中 MK-6072濃度の測定に第二法を用いた。第二法は、捕捉試薬及び検出試薬に特異的抗イデオタイプを用い、MK-6072のみを特異的に検出するバリデーション済みの分析法である。したがって、母集団薬物動態解析では第二法により測定したデータのみを用いた [2.7.2.2.5.1 項]。

ADA の評価には、開発初期の臨床試験（017及び020試験）では第一法を用いたが、その後実施した試験（001、002、004及び006試験）では、第二法を用いた。第二法では DTL を検討及び設定

したが、第一法では ADA の分析に対する検体中の MK-6072の影響を定量的に評価しなかったため、不確定（ADA は検出されなかったものの、分析に対して MK-6072が影響を及ぼした可能性が否定できない）に分類される被験者数が不明であった。したがって、第一法から得られた ADA の結果と第二法から得られた ADA の結果は直接比較できない。

2.7.1.4 結論

- In vitro 試験による詳細な分析的評価を実施して、MK-6072の開発過程における工程及び製剤処方の変更について評価した。これらの評価により、非臨床及び臨床試験での使用のために製造した全製品は市販予定の製品と同等／同質であることが実証された。
- 第Ⅲ相試験（001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に対する中和抗体は、FDA 及び EMEA/EMA のそれぞれのガイダンスに従いバリデーションを実施した分析法により、適切に評価できた。
- 感染部位である腸管内腔の MK-6072の有無は、開発した糞便中の MK-6072の検出法により適切に評価できた。
- 第Ⅲ相試験（001及び002試験）で、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 抗体の抗体価を評価するため分析法を開発し、適切に評価できた。

2.7.1.5 付録

[2.7.1 項]では、MK-6072の原薬及び製剤の性状のほか、臨床試験で用いた MK-6072の血清中濃度及び免疫原性の測定法並びにその妥当性に焦点を当てた。付録では、分析能の評価及びバリデーション報告の一覧を[2.7.1.5.1 項]に示す。また MK-3415に関する測定法について[2.7.2.1.5.3 項]に示す。

2.7.1.5.1 MK-6072に関する生物学的分析法の分析能評価及び分析能バリデーションに関する報告書の一覧

付録 2.7.1-1 血清中 MK-6072 濃度測定法の分析能評価とバリデーションに関する報告書

Report No.	Title	Date issued	Testing Facility	Key Information
26QC001 [資料5.3.1.4.1: 0485B6]	ELISA for the Determination of <i>Clostridium difficile</i> Exotoxin A or Exotoxin B Fragment 4 IgG Antibody in Serum or Plasma	26-Apr-2007	MBL, Boston, MA	First serum drug assay method description
R-2009-09 [資料5.3.1.4.2: 0482DZ]	ELISA for Determination of <i>Clostridium Difficile</i> Exotoxin A or Exotoxin B Fragment 4 IgG Antibody in Serum or Plasma	13-Feb-2012	MBL, Boston, MA	Technical report for first serum drug assay method performance characterization
BT00005 [資料5.3.1.4.3: 0465HH]	Validation of an ECL immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the quantitation of MK-6072 in human serum	23-Sep-2010	Merck Research Laboratories, Union, NJ	Use anti-idiotypic reagents and changed assay platform from ELISA to ECL
BT00005 Addendum 1 [資料 5.3.1.4.3: 0465HH]	Validation of an electrochemiluminescence immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the detection of MK-6072 in human serum	08-Nov-2011	Merck Research Laboratories, Union, NJ	Addition of Long Term Stability Results
BT00005 Amendment 1 to Addendum 1 [資料5.3.1.4.3: 0465HH]	Validation of an electrochemiluminescence immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the detection of MK-6072 in human serum	05-Dec-2012	Merck Research Laboratories, Union, NJ	Addition of Long Term Stability Results
BT00005 Amendment 2 [資料 5.3.1.4.3: 0465HH]	Validation of an ECL immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the quantitation of MK-6072 in human serum	26-May-2015	Merck Research Laboratories, Union, NJ	Administrative corrections
JBW2 [資料5.3.1.4.4: 048RJQ]	Partial validation of an ECL immunoassay using the Meso Scale Discovery Sector imager 6000 (MSD) for the quantitation of MK-6072 in human serum	16-Oct-2015	██████████ USA	Assay transfer to ██████████
JBW4 addendum 1 [資料5.3.1.4.4: 048RJQ]	Partial validation of an ECL immunoassay using the Meso Scale Discovery Sector imager 6000 (MSD) for the quantitation of MK-6072 in human serum utilizing a Tecan Evo workstation	25-Feb-2011	██████████ USA	Implementation of automation for sample dilutions

付録 2.7.1-2 糞便中 MK-6072 検出法の分析能の評価報告書

Report No.	Title	Date issued	Testing Facility	Key Information
4208 [資料5.3.1.4.5: 048X9R]	MK-6072: Qualification of a semi-quantitative ECL immunoassay using Meso Scale Discovery's Sector imager 2400 for the detection of MK-6072 concentrations in human stool	07-May-2012	[REDACTED] USA	MK-6072 in human stool assay performance characterization report
4208 addendum 1 [資料5.3.1.4.5: 048X9R]	MK-6072: Qualification of a semi-quantitative ECL immunoassay using Meso Scale Discovery's Sector imager 2400 for the detection of MK-6072 concentrations in human stool	22-Oct-2015	[REDACTED] USA	Addition of Long Term Stability Results

付録 2.7.1-3 抗 MK-6072 抗体の分析法（第一法）に関する文書及び報告書

Clinical Trial	Supporting documentation for ADA method
P017	SOP 08MA016 “ELISA for the Detection of Human Anti-Human Antibody in Serum of Individuals Passively Immunized with Human Monoclonal Antibodies” [資料5.3.1.4.11: 048DFM] SOP 26QC007 “ELISA for the Detection of Human Anti-Human Antibody (HAHA) in Serum” [資料5.3.1.4.19: 048DFN] Technical Report “Development Report for CDA1 HAHA Assay”, R-2008-61 Technical Report “Qualification of HAHA reagents”, R-2009-06 The two technical reports are included in the CSR in ([資料5.3.5.1.1: P017] -16.1.12).
P020	SOP 08MA016 “ELISA for the Detection of Human Anti-Human Antibody in Serum of Individuals Passively Immunized with Monoclonal Antibodies” [資料5.3.1.4.11: 048DFM] Technical Report “Development Report for CDA1 HAHA Assay”, R-2008-61 Technical Report “Development Report: Antibody Bridging ELISA for human anti-MDX-1388 antibody determination” The two technical reports are included in the CSR in ([資料5.3.3.1.3: P020] -16.1.12).

CDA1 = MK-3415

MDX-1388 = MK-6072

付録 2.7.1-4 抗 MK-6072 抗体の評価に用いた第二法の分析能評価とバリデーションに関する報告書

Report No.	Title	Date Issued	Testing Facility	Key Information
BT00006 [資料5.3.1.4.6: 0465HJ]	MK-6072:Validation of an electrochemiluminescence immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the detection of anti-MK-6072 antibodies in human serum	15-Jun-2011	Merck Research Laboratories, Union, NJ	Change compared to first generation assay: Use anti-idiotypic reagents and changed assay platform from ELISA to ECL
BT00006 Addendum 1 [資料5.3.1.4.6: 0465HJ]	MK-6072:Validation of an electrochemiluminescence immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the detection of anti-MK-6072 antibodies in human serum	28-Feb-2012	Merck Research Laboratories, Union, NJ	Addition of Long Term Stability Results
KBW2 [資料5.3.1.4.7: 048RJR]	Transfer of a Validated Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-MK-6072 Antibodies in Human Serum	19-Oct-2015	USA	Assay transfer to
KBW3 Addendum 1 [資料5.3.1.4.7: 048RJR]	Transfer of a Validated Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-MK-6072 Antibodies in Human Serum	15-May-2013	USA	Assessment of drug tolerance
KBW4 Addendum 2 [資料5.3.1.4.7: 048RJR]	Transfer of a Validated ECL Method for the Detection of Anti-MK-6072 Antibodies in Human Serum	07-Aug-2013	USA	Reassessment of disease state assay cut point using in-study pre-dose (baseline) samples
KBW4 Addendum 2 Amendment 1 [資料5.3.1.4.7: 048RJR]	Transfer of a Validated ECL Method Immunoassay for the Detection of Anti-MK-6072 Antibodies in Human Serum	03-Dec-2013	USA	Correction of the cut point calculation as reported in Addendum 2.

付録 2.7.1-5 MK-6072 に対する中和抗体の分析法に関するバリデーション報告書

Report No.	Title	Date Issued	Testing Facility	Key Information
BT00091 [資料5.3.1.4.8: 047DMQ]	Validation of an IMR-90 cell-based assay for the detection of anti-MK-6072 neutralizing antibodies in human serum	26-Feb-2014	Merck Research Laboratories, Kenilworth, NJ	MK-6072 NAb assay validation report
BT00091 Amendment I [資料5.3.1.4.8: 047DMQ]	Validation of an IMR-90 cell-based assay for the detection of anti-MK-6072 neutralizing antibodies in human serum	10-Aug-2015	Merck Research Laboratories, Kenilworth, NJ	Addition of Long Term Stability Results

付録 2.7.1-6 血清中の *C. difficile* のトキシン A 及びトキシン B に対する内因性 IgG の抗体価測定に関するバリデーション報告書

Report No.	Title	Date Issued	Testing Facility	Key Information
ICDBM 7 Project BNZ2 [資料5.3.1.4.9: 045H4W]	Validation of a Titer-based Electrochemiluminescent Method for the Detection of Antibodies to Clostridium Difficile Toxin A in Human Serum	07-Nov-2013	USA	Endogenous IgG to <i>C. difficile</i> toxin A assay report
ICDBM 8 Project CNZ2 [資料5.3.1.4.10: 045H4X]	Validation of a Titer-based Electrochemiluminescent Method for the Detection of Antibodies to Clostridium Difficile Toxin B in Human Serum	07-Nov-2013	USA	Endogenous IgG to <i>C. difficile</i> toxin B assay report

2.7.1.5.2 MK-3415原薬及び製剤

本項では、MK-3415原薬及び製剤の工程及び処方について開発の経緯を要約する。

2.7.1.5.2.1 MK-3415原薬

MK-3415は、2本の κ L 鎖 (IgG_{1k}) を有する IgG1サブクラスの遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であり、高い親和性で *C. difficile* トキシン A に結合する ($K_d = \text{pmol/L}$)。MK-3415は、糖鎖付加が、最も存在量が多い分子種の分子量は kDa である。MK-3415と MK-6072の相違点は、。

MK-3415の発現には、宿主細胞株として CHO 細胞 CHO を使用した。抗体の H 鎖及び L 鎖の両鎖をコードする発現プラスミドを細胞に導入した。抗体を発現するクローンをマスター・シード・バンクの出発材料として選択し、これを基に MK-3415原薬製造用のマスター・セル・バンク及びワーキング・セル・バンクを作製した。

非臨床及び臨床開発の過程を通じて、MK-3415の原薬製造工程に変更を加えた。臨床試験では、以下の原薬製造工程に由来する製剤を使用した。

- Original Process：第 I 相試験（019試験）及び第 II 相試験（018試験）
- Process 1：第 I 相試験（020試験）及び第 II 相試験（017試験）
- Process 2A：第 I 相試験（005及び006試験）
- Process 2B：第 I 相試験（004試験）及び第 III 相試験（001及び002試験）

原薬製造工程の変更としては、
などを行った。MK-3415の製造開発の経緯を[付録 2.7.1-7]に示す。

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

付録 2.7.1-7 MK-3415 の製造開発の経緯

Drug Substance Manufacturing Process	Drug Substance Manufacturing Site	Drug Product Manufacturing Site	Where Used	Formulation
Original	[REDACTED] USA	[REDACTED] USA	Nonclinical toxicology, in vitro tissue cross-reactivity	[REDACTED]
		[REDACTED] USA	Phase 1 (P019), Phase 2 (P018)	
Process 1	[REDACTED] USA	[REDACTED] USA	Safety Assessment (toxicity, tissue cross-reactivity), Phase 1 (P020)	[REDACTED]
		[REDACTED] USA	Phase 2 (P017)	
Process 2A	[REDACTED] USA	[REDACTED] USA	Phase 1 (P005, P006)	[REDACTED]
Process 2B	[REDACTED] USA	[REDACTED] USA	Phase 1 (P004) Phase 3 (P001, P002)	

2.7.1.5.3 MK-3415に関する生物学的分析法並びに分析能評価及び分析能バリデーションの概観

臨床試験では様々な生物学的分析法を使用した。その概要を[付録 2.7.1-8]に示す。

開発初期の第 I 相試験（019及び020試験）及び第 II 相試験（017及び018試験）では、第一法（ELISA）により血清中 MK-3415濃度を測定した。第一法は、使用した試薬の性質から、MK-3415だけでなく *C. difficile* トキシン A に対する内因性の IgG（内因性抗トキシン A 抗体）も検出するため、非特異的な測定法である[2.7.1.5.3.1 項]。また、これらの試験では抗 MK-3415抗体についても第一法（ブリッジング ELISA）により測定した[2.7.1.5.3.3 項]。第一法は、MBL にて開発され、その分析能が評価されている。なお、上記の試験では、中和抗体分析は実施しなかった。

その後の第 I 相試験（004、005及び006試験）並びに第 III 相試験（001及び002試験）では、バリデーション済みの第二法（ECL 法）により血清中 MK-3415濃度を測定した。第一法は非特異的な測定法であったが、第二法では MK-3415を特異的に測定することが可能である[2.7.1.5.3.1 項]。また、第 I 相試験（004及び006試験）並びに第 III 相試験（001及び002試験）では、抗 MK-3415抗体をバリデーション済みの第二法（ブリッジング ECL 法）により測定した[2.7.1.5.3.3 項]。MK-3415に対する中和抗体は、毒素感受性細胞株を用い、バリデーション済みの分析法により評価した[2.7.1.5.3.3.2 項]。血清中 MK-3415濃度の測定に用いた第一法及び抗 MK-3415抗体の測定に用いた第一法のいずれも評価した分析能は限られていた。一方で、血清中 MK-3415濃度測定に用いた第二法及び ADA の測定に用いた第二法はいずれも、FDA 及び EMEA/EMA のガイダンスに従いバリデーションを実施した[2.7.1.5.3.1 項]、[2.7.1.5.3.3 項]。

さらに、第 III 相試験（002試験）では、サンドイッチ ECL 法により、糞便中の MK-3415を検出した[2.7.1.5.3.2 項]。検出には、血清中 MK-3415濃度の測定に用いた第二法とほぼ同じ分析法及び試薬を用いたが、半定量的な分析法である点が血清中 MK-3415濃度の測定とは異なる。

付録 2.7.1-8 臨床試験で用いた MK-3415 に関する分析法の概要

Assay	Matrix	Generation	Purpose	Detection/ Platform	Clinical Trials
actoxumab concentrations	serum	first	PK	ligand capture using <i>C. difficile</i> toxin ELISA	P017 [§] P018 [§] P019 [‡] P020 [‡]
actoxumab concentrations	serum	second	PK	ligand capture using anti-idiotypic antibody ECL	P001 P002 P004 [‡] P005 [‡] P006 [‡]
actoxumab presence	stool	first	MOA biomarker	ligand capture using anti-idiotypic antibody ECL	P002
Anti-MK-3415 antibody	serum	first	immunogenicity	drug bridging ELISA	P017 [§] P018 [§] P019 [‡] P020 [‡]
Anti-MK-3415 antibody	serum	second	immunogenicity	drug bridging ECL	P001 P002 P004 [‡] P006 [‡]
NAb	serum	first	immunogenicity	cell proliferation	P001 P002 P004 [‡] P006 [‡]
Generation : first=第一法、second=第二法 MOA : 作用機序、NAb : 中和抗体 ‡ 第Ⅰ相試験（019、020、004、005及び006試験） § 第Ⅱ相試験（017及び018試験） 第Ⅲ相試験（001及び002試験）					

Data source : [2.7.1.5.3.1 項]、[2.7.1.5.3.2 項]、[2.7.1.5.3.3 項]

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.5.3.1 血清中 MK-3415濃度の測定に用いた生物学的分析法

血清中 MK-3415濃度の測定に用いた分析法の要約を[付録 2.7.1-9]に示す。

付録 2.7.1-9 血清中 MK-3415 濃度の測定法の要約

Type	Assay Format	Testing Facility	Key Changes Made from Previous Generation	Reason for Change
First Generation	ELISA Ligand capture with <i>C. difficile</i> toxin A fragment 4, Ligand detection with goat anti-human IgG with alkaline phosphatase	MBL, Boston, MA	Not Applicable	Not Applicable
Second Generation	ECL Anti-idiotypic antibody capture and detection	Merck, Union, NJ	Use anti-idiotypic reagents and changed assay platform from ELISA to ECL	Develop assays specific for MK-3415
Second Generation	ECL Anti-idiotypic antibody capture and detection	██████████	Assay transfer to ██████ and implementation of automation for sample dilutions	Increase productivity
First Generation : 第一法 Second Generation : 第二法				

Data source : [付録 2.7.1-11]、[付録 2.7.1-18]

第一法は、捕捉試薬に *C. difficile* トキシン A 組換えフラグメント4を、検出試薬にアルカリホスファターゼ標識アフィニティー精製ヤギ F (ab')₂ フラグメント抗ヒト IgG を使用した ELISA である。試薬の性質から、MK-3415だけでなく内因性抗トキシン A 抗体も検出する、非特異的な測定方法である。LLOQ は、019試験では0.25 µg/mL、017、018及び020試験では0.5 µg/mL であった。第一法は、MBL-SOP で規定された判定基準に基づき開発及び実施した。017試験では MBL-SOP 26QC001 (ELISA for Determination of *Clostridium difficile* Exotoxin A or Exotoxin B Fragment 4 IgG Antibody in Serum or Plasma) [資料5.3.1.4.1: 0485B6]、020試験では MBL-SOP 26QC001[資料5.3.1.4.1: 0485B6]及び R-2009-09 (ELISA for Determination of *Clostridium difficile* Exotoxin A or Exotoxin B Fragment 4 IgG Antibody in Serum or Plasma) [資料5.3.1.4.2: 0482DZ]に基づき実施した。分析法及び分析能の評価に関する参考文献一覧は[付録 2.7.1-18]に示す。

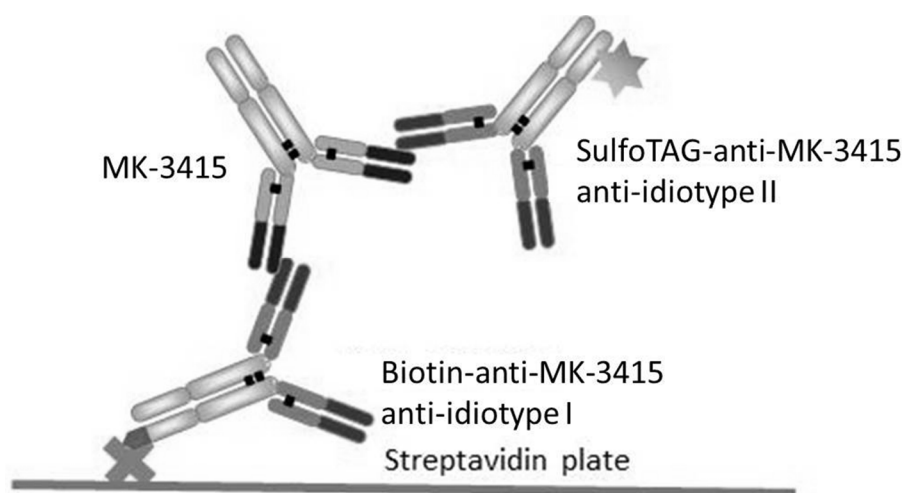
第二法は、Merck（ニュージャージー州ユニオン）が開発及びバリデーションを実施し、その後 ██████ 社に移管した ECL 法（直接結合法）である。臨床試験での血清中 MK-3415濃度の定量的評価を目的として開発し、FDA BA method validation guidance 2001[資料5.4: 122]及び EMEA BA method

validation guideline 2011[資料5.4: 123]に従いバリデーションを実施した。

試薬には社内で製造したマウスモノクローナル抗イディオタイプ抗 MK-3415抗体（M742-4C10 及び M742-4A6）を用いた。補足試薬としてビオチンで標識した M742-4C10を、検出試薬として Meso Scale Discovery[®]製 SULFO-TAG[™]で標識した M742-4A6を用いた[付録 2.7.1-10]。検量線用標準試料、QC 試料及び実試料を希釈し（MRD=1:10）、分析した。ビオチン化 M742-4C10、SULFO-TAG[™]標識 M742-4A6、標準試料、QC 試料及び実試料をインキュベーションし、これをストレプトアビジンでコーティングした Meso Scale Discovery 製標準 MA2400 96ウェルプレートに移した。インキュベーション後プレートを洗浄し、結合したマウス抗 MK-3415 SULFO-TAG[™]の ECL 反応（相対発光量）を、Meso Scale Discovery 製プラットフォームを用いて測定した。重み付けした5パラメータロジスティック曲線にあてはめ作成した検量線（範囲：13.7～10,000 ng/mL）への内挿により、測定試料中の MK-3415濃度を定量した。

なお、MK-6072による MK-3415の測定への影響は、検討した最大濃度である MK-6072 400 µg/mL まで認められなかった。この濃度は、臨床試験で投与した最も高い用量である、MK-6072 20 mg/kg を投与した際の C_{max} の算術平均（394 µg/mL）に相当する[資料5.3.3.1.1: P006]。

バリデーションの一部として、第Ⅲ相試験（001試験）で ISR を実施した。判定基準は、2/3以上の検体で初回測定値と再測定値の乖離率±30%以内であることとした。その結果、95.5%の検体で乖離率が±30%以内であり、判定基準を満たした（[資料5.3.5.1.3: P001]-16.1.11.1 章）。その他の分析法バリデーションパラメータは[付録 2.7.1-11]及び[付録 2.7.1-19]に示す。



付録 2.7.1-10 血清中 MK-3415 濃度の測定に用いた第二法の模式図

Data source : [資料5.3.1.4.12: 0465HK]、[資料5.3.1.4.13: 048RJP]

付録 2.7.1-11 血清中 MK-3415 濃度の測定に用いた第二法のバリデーションパラメータ及び分析
能の要約

Validation Parameter	Assay Performance
Parameters established at [REDACTED], using automated sample dilutions	
Assay Range	13.7 – 10000 ng/mL in 100% human serum
Standard Curve Accuracy	% Bias between -0.643% to 1.17%
Standard Curve Precision	% CV ≤ 3.35%
QC Accuracy	Intra Assay % Bias between -2.16% to 16.7%
	Inter Assay % Bias between -1.52% to 12.1%
QC Precision	Intra Assay %CV ≤ 8.63%
	Inter Assay %CV ≤ 6.55%
Dilutional Linearity	Up to 50800 ng/mL
Storage Stability of QCs and DQC Diluted to MRD	Up to 24 hours at temperature between 2°C to 8°C
Automated Dilution Scheme A using Tecan Evo	Intra Assay % Bias between 4.04% to 8.45%
	Intra Assay % CV ≤ 10.2%
Automated Dilution Scheme B using Tecan Evo	Intra Assay % Bias between 1.89% to 6.18%
	Intra Assay % CV ≤ 6.43%
Automated Dilution Scheme C using Tecan Evo	Intra Assay % Bias between 1.42% to 5.55%
	Intra Assay % CV ≤ 8.29%
Other parameters previously established at Merck, Union, NJ	
Sensitivity (LLOQ)	13.7 ng/mL (expressed in 100% human serum)
Selectivity	Normal: 5 out of 5 normal serum samples spiked at 40 and 8000 ng/mL were within ±25% of nominal and with a CV ≤20%, meeting the acceptance criteria
	CDI: 5 out of 5 disease state serum samples spiked at 40 and 8000 ng/mL were within ±25% of nominal and with a CV ≤20%, meeting the acceptance criteria
Room Temperature Stability	Up to at least 24 hours
Freeze/Thaw Stability	Up to at least 5 Freeze/Thaw cycles
Long Term QC Stability	Up to at least 8 days at 4°C
	Up to at least 6 months at -20°C
	Up to at least 12 months at -80°C
Long Term Top Standard Storage Stability	Up to at least 12 months at -80°C
Drug Co-dosing Interference	No interference up to at least 400 µg/mL of MK-6072

Data source : [資料5.3.1.4.12: 0465HK]、[資料5.3.1.4.13: 048RJP]

血清中 MK-3415濃度の測定に用いた第一法と第二法の最も重要な違いは、第二法では測定対象の特異性が高い点である。第一法では、MK-3415だけでなく内因性抗トキシン A 抗体も検出するが、第二法では MK-3415を特異的に検出できる。すなわち、第一法を用いた場合、内因性抗トキシン A 抗体濃度が高い被験者では、低い被験者に比べて血清中 MK-3415濃度の測定値が実際よりも高めに示される。したがって、第一法で測定した場合に血清中 MK-3415濃度の個体間変動は第二法に比べ大きかったが、これは内因性抗トキシン A 抗体が寄与した可能性がある。ただし、血清中 MK-3415濃度が比較的高く、内因性抗トキシン A 抗体が概ね一定の場合、血清中 MK-3415濃度プロファイルの評価に内因性抗トキシン A 抗体が及ぼす影響は小さいと考えられる。

また、もう1つの重要な違いは、第一法で評価した分析能は限られていたが、第二法では FDA BA method validation guidance 2001[資料5.4: 122]及び EMEA BA method validation guideline 2011 [資料5.4: 123]に従い、バリデーションを実施した点である。

したがって、第Ⅲ相試験（001及び002試験）では、第二法を用いた。また、母集団薬物動態解析にも、第一法により測定した019、020、018及び017試験のデータは用いず、第二法により測定した001、002、004、005及び006試験のデータを用いた[2.7.2.2.5.1 項]。

なお、第Ⅲ相試験（001及び002試験、第二法により測定）において、治験薬投与前検体の24.2%（908例中220例）で、数値は低いものの（ C_{max} の幾何平均の約10%未満）LLOQ 以上の血清中 MK-3415濃度が報告された[資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]。この原因は明確にはなっていないが、血清成分が非特異的に検出試薬を架橋して固相化し、非特異的なシグナル応答をもたらした可能性がある[資料5.4: 124]。治験薬投与前検体は MRD で分析したが、MRD より高い希釈倍率では個々の検体で血清成分の影響が小さくなったことから、治験薬投与前検体に比べて治験薬投与後検体は血清の非特異的な影響を受けにくかったと考えられる。また、分析法バリデーションにより、健康被験者及び CDI 患者の血清中検体に MK-3415を添加し、MRD で分析した場合にも測定の信頼性は示された。したがって、治験薬投与前検体で LLOQ 以上の濃度が認められたことが、治験薬投与後検体の MK-3415の測定に影響をもたらす可能性は低いと考えられる。

2.7.1.5.3.2 糞便中の MK-3415の検出に用いた生物学的分析法

MK-3415は腸管内腔の感染症である CDI の再発抑制を目的としていたことから、第Ⅲ相試験（002試験）では、感染部位である腸管内腔に MK-3415が到達していることを確認するため、糞便中の MK-3415の有無を評価した。

糞便中 MK-3415の検出法の開発及び測定は [REDACTED] 社にて行われた。検出には、血清中 MK-6072 濃度の測定と同様に ECL 法を用いた。Meso Scale Discovery 製のプラットフォームで、同一の捕捉試薬及び検出試薬、すなわちそれぞれビオチン及び SULFO-TAG™で標識した抗イディオタイプ抗体を用いた。ただし、マトリックスが不均一（固体～液体）なため、限られたマトリックス選択性であったことから、糞便中の MK-3415の検出法は血清中 MK-3415濃度の測定法とは異なり、半定量的な分析法である。LLOQ は40 ng/mL である。分析能の要約を[付録 2.7.1-12]に、分析能の結果が記載されている報告書一覧を[付録 2.7.1-20]に示した。

測定結果は、検出可能（LLOQ 以上）又は検出不能（LLOQ 未満）で報告した。

付録 2.7.1-12 糞便中 MK-3415 検出法の分析能の要約

Characterization Parameter	Assay Performance
Parameters established at [REDACTED]	
Assay Range	4.00 – 512 ng/mL expressed in 10% stool supernatant
Standard Curve Accuracy	% Bias between -5.0 to 6.3%
Standard Curve Precision	%CV ≤ 15.3%
QC Accuracy	Intra Assay % Bias between 3.3 and 19.9%
	Inter Assay % Bias between -20.8 and 115.3%
QC Precision	Intra Assay %CV ≤ 13.8%
	Inter Assay %CV ≤ 38.4%
Sensitivity (LLOQ)	40.0 ng/mL expressed in 100% stool
Selectivity	Normal population (samples spiked with MK-3415): Solid stools: 5 out of 10 tested >LLOQ Semi-solid stools: 9 out of 12 tested >LLOQ Liquid stools: 10 out of 10 tested >LLOQ
	CDI population (samples spiked with MK-3415): Semi-solid stools: 8 out of 8 tested >LLOQ Liquid stools: 2 out of 2 tested >LLOQ
Long Term QC Stability	Up to 1 month at -20 °C
	Up to 12 months at -70 °C

Data source : [資料5.3.1.4.14: 048VSX]

2.7.1.5.3.3 MK-3415の免疫原性の評価

開発初期の第 I 相試験（019及び020試験）並びに第 II 相試験（017及び018試験）では第一法（ブリッジング ELISA）を、第 I 相試験（004及び006試験）並びに第 III 相試験（001及び002試験）では第二法（ブリッジング ECL 法）を用いて血清中抗 MK-3415抗体を測定した。第二法は、FDA Immunogenicity guidance draft 2009 [資料5.4: 125]及びEMA Immunogenicity guidance 2012 [資料5.4: 126]に従いバリデーションを実施した。なお、005試験（第 I 相試験）では、血清中抗 MK-3415抗体測定用の検体を採取していない。

以下の代表的な3段階で免疫原性について評価した[付録 2.7.1-13]。

第1段階：スクリーニング試験

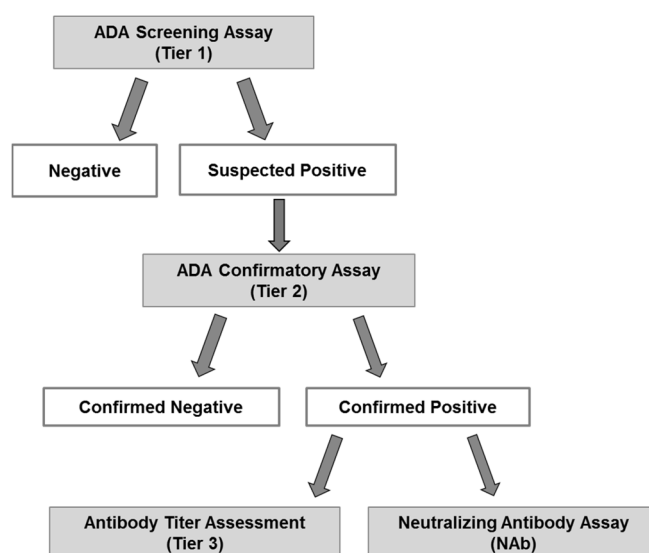
抗 MK-3415抗体が陽性の可能性があるかを評価する（偽陽性5%になるようカットポイントを設定）。

第2段階：確認試験

スクリーニング試験の結果から抗 MK-3415抗体陽性が疑われる場合、そのシグナルが MK-3415 に特異的であるかどうかを評価し、抗 MK-3415抗体が陽性か陰性かを確定する（偽陽性約1%になるようカットポイントを設定）。

第3段階：抗体価及び中和活性の評価

確認試験で陽性が確定した検体中の抗 MK-3415抗体の抗体価を測定する。また、細胞を用いて中和活性を評価する。



付録 2.7.1-13 抗 MK-3415 抗体の段階的評価

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

第一法に比べて第二法では、確認試験及び抗体価測定を実施するため、免疫原性についてより適切に評価することができる。また、第二法では、抗 MK-3415抗体の検出に影響を与えた可能性が否定できない血清中 MK-3415濃度の閾値（MK-3415の DTL）を検討し、設定した。MK-3415の DTL は、抗 MK-3415抗体の陽性対照（500 ng/mL）に MK-3415を加えたときに抗 MK-3415抗体が検出される最大 MK-3415濃度とした。さらに、第一法で評価した分析能は限られていたが、第二法では、FDA Immunogenicity guidance draft 2009 [資料5.4: 125]及び EMA Immunogenicity guidance 2012 [資料5.4: 126]に従い、バリデーションを実施した。したがって、第Ⅲ相試験（001及び002試験）の抗 MK-3415抗体は第二法により測定及び評価した。

2.7.1.5.3.3.1 抗 MK-3415抗体の評価に用いた生物学的分析法

抗 MK-3415抗体の検出及び測定に用いた分析法の要約を[付録 2.7.1-14]に示す。

付録 2.7.1-14 抗 MK-3415 抗体分析法の要約

Type	Assay Format	Testing Facility	Key Changes Made from Previous Generation	Reason for Change
First Generation	ELISA Bridging format using coated drug for capture and labeled drug for detection	MBL, Boston, MA	Not Applicable	Not Applicable
Second Generation	ECL Bridging format using Biotin- and SULFO-TAG™-labeled drug	Merck, Union, NJ	Change of assay platform More robust assay validation	Standard approach of laboratory and align with current standard industry practices
Second Generation	ECL Bridging format using Biotin- and SULFO-TAG™-labeled drug	██████████	Transfer to █████	Transfer to █████
First Generation：第一法 Second Generation：第二法				

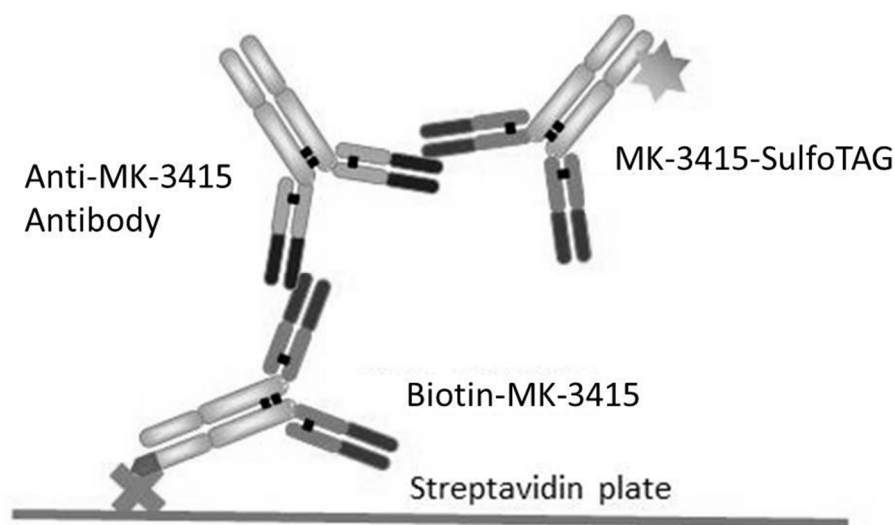
Data source：[付録 2.7.1-21]、[付録 2.7.1-22]

第一法は、ブリッジング ELISA である。マイクロプレートに MK-3415（捕捉試薬）でコーティングし、ビオチン標識した MK-3415及び HRP で標識したストレプトアビジンで検出した。分析法の開発及び分析能の評価は MBL にて行った。MBL-SOP で規定された判定基準に基づき開発及びバリデーションを実施した。関連する文書及び報告書一覧を[付録 2.7.1-21]に記載した。

第二法はブリッジングECL法で、FDA Immunogenicity guidance draft 2009 [資料5.4: 125]及びEMA Immunogenicity guidance 2012 [資料5.4: 126]に従い、Merck（ニュージャージー州ユニオン）が開発及びバリデーションを実施し、その後 [REDACTED] に移管した。

第1段階：スクリーニング試験

捕捉試薬としてビオチン標識した MK-3415、検出試薬としてルテニウム標識した MK-3415を使用した[付録 2.7.1-15]。陽性対照、陰性対照及び実試料を MRD の50%血清に希釈したのち、それぞれ個別の試験管でビオチン化 MK-3415及び SULFO-TAG™標識 MK-3415とインキュベーションし、17%血清を含有する最終溶液となるマスターミックスを作製した。インキュベーション後、一定量のマスターミックスをストレプトアビジンでコーティングした標準 MA2400 96ウェルプレートに移した。プレートを洗浄して非結合物を除去し、Meso Scale Discovery 製プラットフォームにより結合した MK-3415 SULFO-TAG™の ECL 反応（相対発光量）を測定した。カットポイントを上回るシグナル応答値を示した実試料は抗 MK-3415抗体陽性であることが示唆されるため、第2段階の確認試験へ進むが、カットポイントを下回るシグナル応答値を示した実試料については抗 MK-3415抗体陰性と判定し、測定を終了した。



付録 2.7.1-15 血清中抗 MK-3415 抗体の検出方法の模式図

Data source : [資料5.3.1.4.15: 043RXN]、[資料5.3.1.4.16: 0465HM]

検出限界／感度（0.406 ng/mL）は、陽性対照として主に CDR を標的とする高度免疫処置したウサギのポリクローナル抗 MK-3415抗体を用いて決定した（[資料5.3.1.4.16: 0465HM] - [] バリデーション報告書 IBW2、IBW3）。カットポイントは、MK-3415投与前の CDI 患者の血清検体を用い、偽陽性率が5%になるよう設定した。MK-3415の DTL を評価した結果、検体中の MK-3415濃度が15 µg/mL 以下のとき、抗 MK-3415抗体を500 ng/mL を含む検体から抗 MK-3415抗体が検出できることが示された（[資料5.3.1.4.16: 0465HM] - [] バリデーション補遺1 IBW3）。交差反応性が予想される MK-6072をはじめ他の治験薬（ヒト化抗体薬）を標的とするポリクローナル抗体を使用し、特異性を評価した[付録 2.7.1-16]。その結果、交差反応性はみられなかった[資料5.3.1.4.15: 043RXN]。

第2段階：確認試験

第2段階の確認試験では、第1段階のスクリーニング試験とほぼ同じ方法を用いた。ただし確認試験では、スクリーニング試験でみられた陽性のシグナルが MK-3415に特異的であることを確認するため、100%血清中（希釈前）の MK-3415濃度が2.4 µg/mL となるように過剰量の非標識 MK-3415を添加し、その際の ECL 反応（相対発光量）を測定した。得られたシグナル応答値が、過剰量の MK-3415を添加しなかった際のシグナル応答値に比べて低くなり、カットポイントを上回る拮抗阻害を示した試料のみを陽性に分類した。カットポイントは、MK-3415投与前の CDI 患者の血清検体を用いて、偽陽性率を1%になるよう設定した。

第3段階：抗体価の測定

第3段階では、第2段階の確認試験で陽性が確定した検体中の抗 MK-3415抗体の抗体価を測定した。スクリーニング試験の解析前にプールされた健康成人の血清で試料を段階的に希釈し、陽性が確定した検体中の抗体価を測定した。抗体価は、カットポイントを上回る陽性シグナルを示した最大希釈倍率の逆数とした。

以上の抗 MK-3415抗体の評価に用いた第二法の分析能の要約を[付録 2.7.1-16]に、バリデーション報告書一覧を[付録 2.7.1-22]に示した。

第Ⅲ相試験（001及び002試験）で免疫原性を評価可能であった919例のうち、70例（7.6%）では治験薬投与前の検体で陽性が認められた。しかし、治験薬投与前の一部の検体で反応性がみられるのは稀なことではなく、これまでに他の生物学的製剤でも報告されている[資料5.4: 127]。また、血清成分が非特異的に検出試薬を架橋し、固相化した可能性もある[資料5.4: 124]。

付録 2.7.1-16 血清中抗 MK-3415 抗体の評価に用いた第二法のバリデーションパラメータ及び分析能の要約

Validation Parameter	Assay Performance
Parameters established at [REDACTED]	
Cut Point Factor (Normalization Correction Factor, NCF) Cut point = Negative Control response + NCF	Normal: 18.9 ECL Counts CDI: 16.7 ECL Counts
Specificity (Confirmatory) Cut Point Specificity cut point = (1-(inhibited/uninhibited))x100%	Normal: 54.8% CDI: 53.4%
Precision Screening Assay	Intra-assay: ≤ 8.53% (Target: ≤ 30%) Inter-assay: ≤ 13.4% (Target: ≤ 30%)
Precision Titer Assay	Intra-assay: ≤ 10.1% (Target: ≤ 50%) Inter-assay: ≤ 25.2% (Target: ≤ 50%)
Sensitivity (anti-CDR enriched Rabbit polyclonal anti-MK-3415 antibody)	0.406 ng/mL
Drug Tolerance	MK-3415: at 500 ng/mL of anti-MK-3415, tolerance up to 15 µg/mL MK-3415 MK-6072: at 0.823 ng/mL of anti-MK-3415, tolerance of at least 10 µg/mL of MK-6072
Other parameters previously established at Merck, Union, NJ	
Robustness Screening Assay	Short Incubation Time: 1 hr/0.5 hr met acceptance criteria (HPC>LPC>Cut Point) Long Incubation Time: 2.5 hr/1.5 hr met acceptance criteria (HPC>LPC>Cut Point)
Matrix Selectivity	Normal: 5/5 individuals spiked at 5 ng/mL and 200 ng/mL ADA met acceptance criteria (HPC>LPC>Cut Point) and showed <25% Bias CDI: 5/5 individuals spiked at 5 ng/mL and 200 ng/mL ADA met acceptance criteria (HPC>LPC>Cut Point) and showed <25% Bias
Specificity/Cross Reactivity	Anti-SCH717454 [†] , Anti-SCH900222 [†] , Anti-SCH900475 [†] and Anti-MK-6072 were spiked at 5 ng/mL and 200 ng/mL and all were below the cut point, no cross reactivity displayed
Positive Control Storage Stability	Up to 20 hours at Room Temperature Up to 7 days in a refrigerator set to 2-8°C Up to 6 months in a freezer set to -20°C Up to 12 months in a freezer set to -80°C
Freeze/Thaw Stability	Up to 5 Freeze/Thaw cycles
[†] SCH717454 = humanized monoclonal antibody against insulin-like growth factor receptor (IGFR) [†] SCH900222 = humanized monoclonal antibody against human InterLeukin-23(IL-23) [†] SCH900475 = humanized monoclonal antibody against human Programmed cell Death protein 1 (PD-1)	

Data source : [資料5.3.1.4.15: 043RXN]、[資料5.3.1.4.16: 0465HM]

2.7.1.5.3.3.2 MK-3415に対する中和抗体の評価に用いた生物学的分析法

抗 MK-3415抗体のスクリーニング試験及び確認試験で陽性が確定した検体については、さらに中和抗体のスクリーニング試験及び確認試験を実施した。中和抗体分析法の開発及びバリデーションは[REDACTED] 社が実施した。

MK-3415の中和抗体の有無は、トキシン A 感受性細胞株 T84を用い、細胞生存率により評価した。T84はトキシン A により細胞骨格再構成及び細胞死に対する感受性が増強されるが、中和抗体が存在すると MK-3415のトキシン A 結合能が中和され、細胞毒性が抑制されない。したがって、細胞増殖能が低下している場合、血清検体中に中和抗体が存在する可能性が考えられる。

まずスクリーニング試験（偽陽性率：5%）で中和抗体陽性が疑われる検体を特定し、特定された検体について確認試験（偽陽性率：1%）を実施した。確認試験では、免疫除去（A/G 蛋白除去）を実施したのちに、再度検体を評価した。カットポイントは、健康被験者25例及び CDI 患者25例の血清検体の評価結果に基づき決定した。中和抗体のスクリーニング試験及び確認試験では、各血清検体の分析を3回独立に実施した[付録 2.7.1-17]。検出限界／感度（1.46 µg/mL）は、主に CDR を標的とする高度免疫処置したウサギのポリクローナル抗 MK-3415抗体を陽性対照に用いて決定した（[資料5.3.1.4.17: 0465HL] - [REDACTED] バリデーション報告書 EUX2）。バリデーション報告書一覧を[付録 2.7.1-23]に示す。

第 I 相試験（004及び006試験）及び第 III 相試験（001及び002試験）では、上記のバリデーション済みの分析法により MK-3415に対する中和抗体を評価した。なお、開発初期の試験（017、018、019及び020試験）では、中和抗体を測定しなかった。

付録 2.7.1-17 MK-3415 に対する中和抗体の分析法のバリデーションパラメータ及び分析能の要約

Validation Parameter	Assay Performance
Parameters established at [REDACTED]	
Cut Point (Ratio test sample/negative serum control)	Normal healthy population: 0.894
	CDI population: 0.805
Specificity (Confirmatory) Cut Point (ratio [S/N (Protein A/G treated) / S/N (non-Protein A/G treated)])	Normal healthy population: 1.34
	CDI population: 1.34
Precision Screening Assay	Intra-assay: 5.45%
	Inter-assay: 8.66% at 1.5 µg/mL ADA
	Inter-assay: 6.45% at 3.0 µg/mL ADA
Sensitivity (CDR enriched Rabbit polyclonal anti-MK-3415 antibody)	1.46 µg/mL
Drug Tolerance	At 1.5 µg/mL ADA drug interference was detected at ≥300 ng/mL MK-3415
Matrix Selectivity Screening Assay	Normal: 9/10 individuals tested negative unspiked and 10/10 individuals tested positive spiked at 3.0 µg/mL
	CDI: 9/10 individuals tested negative unspiked and 10/10 individuals tested positive spiked at 3.0 µg/mL
Matrix Selectivity Confirmatory Assay	Normal: 10/10 individuals tested negative unspiked and 9/10 individuals tested positive spiked at 3.0 µg/mL
	CDI: 10/10 individuals tested negative unspiked and 10/10 individuals tested positive spiked at 3.0 µg/mL
Storage Stability Positive Control	Up to at least 21 hours at Room Temperature
Freeze/Thaw Stability	Up to 8 Freeze/Thaw cycles

Data source : [資料5.3.1.4.17: 0465HL]

2.7.1.5.4 結論

- 試験による詳細な評価を実施して、MK-3415の開発過程で加えた工程及び製剤処方について評価した。これらの評価により、非臨床及び臨床試験での使用のために製造した製品は同等／同質であることが実証された。
- 第Ⅲ相試験（001及び002試験）を含む臨床試験で、MK-3415を投与した CDI 患者の血清中 MK-3415濃度、抗 MK-3415抗体及び MK-3415に対する中和抗体は、FDA 及び EMEA/EMA のそれぞれのガイダンスに従いバリデーションを実施した分析法により、適切に評価できた。
- 感染部位である腸管内腔の MK-3415の有無は、開発した糞便中の MK-3415の検出法により適切に評価できた。

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.5.5 MK-3415に関する生物学的分析法の分析能評価及び分析能バリデーションの報告書一覧

付録 2.7.1-18 血清中 MK-3415 濃度測定法（第一法）に関する報告書

Clinical Trial	Method Report Reference
P017	Method description in SOP 26QC001 “ELISA for Determination of <i>Clostridium difficile</i> Exotoxin A or Exotoxin B Fragment 4 IgG Antibody in Serum or Plasma” [資料5.3.1.4.1: 0485B6]
P018	Method description in SOP 26QC001 “ELISA for Determination of <i>Clostridium difficile</i> Exotoxin A or Exotoxin B Fragment 4 IgG Antibody in Serum or Plasma” [資料5.3.1.4.1: 0485B6] Technical Report “ELISA for Determination of <i>Clostridium difficile</i> Exotoxin A or Exotoxin B Fragment 4 IgG Antibody in Serum or Plasma”, R-2009-09 The technical report is included in the CSR in ([資料5.3.5.1.2: P018] -16.1.12).
P019	Method description in SOP 08MA010 “ELISA for the Quantification of Anti- <i>Clostridium difficile</i> Exotoxin A or Exotoxin B IgG Antibody in human Serum” [資料5.3.1.4.18: 0485B5] Technical Report “ELISA for the Quantification of Anti- <i>Clostridium difficile</i> Exotoxin A and Exotoxin B IgG Antibody in Human Serum”, R-2008-62 The technical report is included in the CSR in ([資料5.3.3.1.2: P019] -16.3).
P020	Method description in SOP 26QC001 “ELISA for Determination of <i>Clostridium difficile</i> Exotoxin A or Exotoxin B Fragment 4 IgG Antibody in Serum or Plasma” [資料5.3.1.4.1: 0485B6] Technical Report “ELISA for Determination of <i>Clostridium difficile</i> Exotoxin A or Exotoxin B Fragment 4 IgG Antibody in Serum or Plasma”, R-2009-09 The technical report is not included in the CSR. Refer to [資料5.3.1.4.2: 0482DZ]

付録 2.7.1-19 血清中 MK-3415 濃度測定法の分析能評価及びバリデーションに関する報告書

Report #	Title	Date issued	Testing Facility	Key Information
BT00001 [資料5.3.1.4.12: 0465HK]	Validation of an ECL immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the quantitation of MK-3415 in human serum	28-Sep-2010	Merck Research Laboratories, Union, NJ	Use anti-idiotypic reagents and changed assay platform from ELISA to ECL
BT00001 Amendment I [資料5.3.1.4.12: 0465HK]	Validation of an ECL immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the quantitation of MK-3415 in human serum	19-Dec-2012	Merck Research Laboratories, Union, NJ	Addition of Long Term Stability Results
BT00001 Amendment II [資料5.3.1.4.12: 0465HK]	Validation of an ECL immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the quantitation of MK-3415 in human serum	26-May-2015	Merck Research Laboratories, Union, NJ	Administrative corrections
HBW2 [資料5.3.1.4.13: 048RJP]	Partial validation of an ECL immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the quantitation of MK-3415 in human serum	16-Oct-2015	██████████ USA	Assay transfer to ██████████
HBW4 Addendum I [資料5.3.1.4.13: 048RJP]	Partial validation of an ECL immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the quantitation of MK-3415 in human serum utilizing a Tecan Evo workstation	03-May-2011	██████████ USA	Implementation of automation for sample dilutions

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

付録 2.7.1-20 糞便中 MK-3415 分析法の分析能評価に関する報告書

Report #	Title	Date issued	Testing Facility	Key Information
4207 [資料5.3.1.4.14: 048VSX]	MK-3415: Qualification of a semi-quantitative ECL immunoassay using Meso Scale Discovery's Sector imager 2400 for the detection of MK-3415 concentrations in human stool	07-May-2012	 USA	MK-3415 in human stool assay qualification report
4207 addendum 1 [資料5.3.1.4.14: 048VSX]	MK-3415: Qualification of a semi-quantitative ECL immunoassay using Meso Scale Discovery's Sector imager 2400 for the detection of MK-3415 concentrations in human stool –Qualification Report Addendum 1: Assessment of Long Term Stability of Quality Controls in Human Stool	20-Oct-2015	 USA	Addition of Long Term Stability Results

付録 2.7.1-21 抗 MK-3415 抗体の分析法（第一法）に関する報告書

Clinical Trial	Method Report Reference
P017	SOP 26QC007 “ELISA for the Detection of Human Anti-Human Antibody (HAHA) in Serum” [資料5.3.1.4.19: 048DFN] SOP 08MA016 “ELISA for the Detection of Human Anti-Human Antibody in Serum of Individuals Passively Immunized with Monoclonal Antibodies” [資料5.3.1.4.11: 048DFM] Technical Report “Development Report for CDA1 HAHA Assay”, R-2008-61 Technical Report “Qualification of HAHA reagents”, R-2009-06 The two technical reports are included in the CSR in ([資料5.3.5.1.1: P017] -16.1.12).
P018	SOP 08MA016 “ELISA for the Detection of Human Anti-Human Antibody in Serum of Individuals Passively Immunized with Monoclonal Antibodies” [資料5.3.1.4.11: 048DFM] Technical Report “Development Report for CDA1 HAHA Assay”, R-2008-61 The report is included in the CSR in ([資料5.3.5.1.2: P018] -16.1.12).
P019	SOP 08MA016 “ELISA for the Detection of Human Anti-Human Antibody in Serum of Individuals Passively Immunized with Monoclonal Antibodies” [資料5.3.1.4.11: 048DFM] Technical Report “Development Report for CDA1 HAHA Assay”, R-2008-61 The technical report is included in the CSR in ([資料5.3.3.1.2: P019] -16.1.12).
P020	SOP 08MA016 “ELISA for the Detection of Human Anti-Human Antibody in Serum of Individuals Passively Immunized with Monoclonal Antibodies” [資料5.3.1.4.11: 048DFM] Technical Report “Development Report for CDA1 HAHA Assay”, R-2008-61 Technical Report “Development Report: Antibody Bridging ELISA for human anti-MDX-1388 antibody determination” The two technical reports are included in the CSR in ([資料5.3.3.1.3: P020] -16.1.12).

CDA1 = MK-3415

MDX-1388 = MK-6072

付録 2.7.1-22 抗 MK-3415 抗体の評価に用いた第二法の分析能評価及びバリデーションに関する

報告書

Report No.	Title	Date Issued	Testing Facility	Key Information
BT00003 [資料5.3.1.4.15: 043RXN]	Validation of an electrochemiluminescence immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the detection of anti-MK-3415 antibodies in human serum	18-Nov-2010	Merck Research Laboratories, Union, NJ	Change platform from ELISA to ECL and align to current guidances
BT00003 Amendment I [資料5.3.1.4.15: 043RXN]	Validation of an electrochemiluminescence immunoassay using the Meso Scale Discovery sector imager 6000 (MSD) for the detection of anti-MK-3415 antibodies in human serum	04-May-2012	Merck Research Laboratories, Union, NJ	Addition of Long Term Stability Results
IBW2 [資料5.3.1.4.16: 0465HM]	Transfer of a Validated Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-MK-3415 Antibodies in Human Serum	Jun-2011	 USA	Assay transfer to 
IBW3 Addendum I [資料5.3.1.4.16: 0465HM]	Transfer of a Validated Electrochemiluminescent (ECL) Immunoassay for the Detection of Anti-MK-3415 Antibodies in Human Serum	15-May-2013	 USA	Assessment of drug tolerance

付録 2.7.1-23 MK-3415 に対する中和抗体の分析法に関するバリデーション報告書

Report No.	Title	Date Issued	Testing Facility	Key Information
EUX2 [資料5.3.1.4.17: 0465HL]	MK-3415: Validation of a Cell-based Assay for the Detection of Anti-MK-3415 Neutralizing Antibodies in Human Serum	29-Aug-2012	 USA	MK-3415 NAb assay validation report

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	4
付録一覧.....	6
略号及び用語の定義.....	7
2.7.2 臨床薬理試験.....	9
2.7.2.1 背景及び概観.....	9
2.7.2.1.1 背景.....	9
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要.....	12
2.7.2.1.3 MK-6072の臨床薬理プロファイル.....	13
2.7.2.1.4 ADME に関する in vitro 試験の概要.....	16
2.7.2.1.5 製造販売承認申請用量の設定根拠.....	17
2.7.2.1.5.1 臨床試験で評価した用量の設定根拠.....	18
2.7.2.1.5.2 有効性に関する曝露－応答解析.....	18
2.7.2.1.5.3 安全性に関する曝露－応答関係.....	20
2.7.2.1.5.4 MK-6072の曝露量の変動許容範囲.....	24
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....	26
2.7.2.2.1 020試験：非日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回投与試験.....	27
2.7.2.2.2 005試験：非日本人健康被験者を対象とした単回投与試験.....	28
2.7.2.2.3 006試験：日本人健康被験者を対象とした単回投与試験.....	28
2.7.2.2.4 004試験：非日本人健康被験者を対象とした免疫原性評価試験.....	29
2.7.2.2.5 統合解析の要約.....	30
2.7.2.2.5.1 母集団薬物動態解析.....	30
2.7.2.2.5.2 有効性に関する曝露－応答解析.....	31
2.7.2.2.5.3 安全性に関する曝露－応答解析.....	32
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	33
2.7.2.3.1 ヒトにおける薬物動態.....	33
2.7.2.3.1.1 MK-6072の薬物動態プロファイル.....	33
2.7.2.3.1.2 ヒトにおける ADME.....	37
2.7.2.3.2 内因性要因.....	38
2.7.2.3.2.1 体重及び BMI.....	40
2.7.2.3.2.2 アルブミン.....	43
2.7.2.3.2.3 性別.....	45
2.7.2.3.2.4 年齢.....	46
2.7.2.3.2.5 人種及び民族.....	47

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.3.2.6	腎機能障害	52
2.7.2.3.2.7	肝機能障害	53
2.7.2.3.2.8	合併症	55
2.7.2.3.2.9	<i>C.difficile</i> トキシン B に対する内因性 IgG 抗体	56
2.7.2.3.3	外因性要因	57
2.7.2.4	特別な試験	61
2.7.2.4.1	免疫原性	61
2.7.2.4.1.1	評価方法	61
2.7.2.4.1.2	各試験の結果	62
2.7.2.4.1.3	抗 MK-6072抗体が MK-6072の曝露量に及ぼす影響	64
2.7.2.4.2	QTc 間隔に対する影響	65
2.7.2.5	結論	67
2.7.2.6	付録	68

表一覧

	頁
表 2.7.2-1 MK-3415及び MK-6072の臨床試験の要約	11
表 2.7.2-2 020試験の MK-3415及び MK-6072の用量	27
表 2.7.2-3 CDI 患者1,504例（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静脈内投与した際の MK-6072の薬物動態パラメータの要約	34
表 2.7.2-4 健康被験者65例（004、005及び006試験）に MK-6072又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際の MK-6072の薬物動態パラメータの要約	34
表 2.7.2-5 日本人患者及び非日本人患者に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静 脈内投与した際の MK-6072の曝露量（AUC _{0-∞} ）の比較（体重で層別）（001 及び002試験）	50
表 2.7.2-6 日本人患者及び非日本人患者に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静 脈内投与した際の MK-6072の薬物動態パラメータの要約（001及び002試験）	51
表 2.7.2-7 MK-6072単剤10 mg/kg 又は MK-3415A 10 mg/kg を投与した際の MK-6072の 薬物動態パラメータの比較（020試験）	57
表 2.7.2-8 免疫原性の評価分類	61
表 2.7.2-9 健康被験者に MK-3415A を投与した際の MK-6072の免疫原性（抗 MK-6072 抗体を第二法により評価、004及び006試験）	62
表 2.7.2-10 CDI 患者に MK-6072単剤10 mg/kg 又は MK-3415A 10 mg/kg を投与した際の MK-6072の免疫原性（抗 MK-6072抗体を第二法により評価、001及び002試 験）	63

図一覧

	頁
図 2.7.2-1	アルブミン値で補正した MK-6072の曝露量に対する CDI 再発率 [直近6ヵ月間の CDI 歴が (左図) なし、(右図) あり] (001及び002試験) 20
図 2.7.2-2	MK-6072の曝露量に対する治験薬投与後4週までの有害事象の発現率 [CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬の併用が (左図) あり、(右図) なし] (001及び002試験) 21
図 2.7.2-3	MK-6072の曝露量に対する治験薬投与後12週までの重篤な有害事象の発現率 (001及び002試験) 23
図 2.7.2-4	アルブミン値で補正した MK-6072の曝露量に対する治験薬投与後12週までの重篤な有害事象の発現率 [CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬の併用が (左図) あり、(右図) なし] (001及び002試験) 23
図 2.7.2-5	CDI 患者 (001及び002試験) に MK-6072 10 mg/kg (762例) 又は MK-3415A 10 mg/kg (742例) を投与した際の血清中 MK-6072濃度推移 (左図: 線形、右図: 片対数) 35
図 2.7.2-6	CDI 患者 (001及び002試験) に MK-6072 10 mg/kg (762例) 又は MK-3415A 10 mg/kg (742例) を単回静脈内投与した際の点滴静注時間に対する MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} 36
図 2.7.2-7	内因性要因 (ベースライン値) が MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ に及ぼす影響 39
図 2.7.2-8	体重と MK-6072の薬物動態パラメータ (左列: クリアランス、右列: 中心コンパートメントの分布容積) に対する個体間変動 (ETA) の関係 [体重の影響をモデル式に (上段) 組み込まなかった場合、(下段) 組み込んだ場合] (001、002、004、005及び006試験) 40
図 2.7.2-9	体重に対する MK-6072の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の分布 (001及び002試験) 41
図 2.7.2-10	BMI に対する MK-6072の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の分布 (001及び002試験) 42
図 2.7.2-11	ベースライン時のアルブミン値と MK-6072の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) との相関関係 (001及び002試験) 43
図 2.7.2-12	アルブミン値に対する MK-6072の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の分布 [ベースライン時のアルブミン値が低値群 (3.5 g/dL 未満) 及び正常群 (3.5 g/dL 以上)] (001及び002試験) 44
図 2.7.2-13	性別に対する MK-6072の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の分布 (001及び002試験) 45
図 2.7.2-14	年齢に対する MK-6072の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の分布 (左図: 非高齢者と高齢者、右図: 非後期高齢者と後期高齢者) (001及び002試験) 46
図 2.7.2-15	人種別にみた MK-6072の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の分布 [非黒人 (白人、アジア人、及びそれ以外の人種) と黒人] (001及び002試験) 47
図 2.7.2-16	ヒスパニック系及び非ヒスパニック系患者の MK-6072の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$)

	の分布（001及び002試験）	48
図 2.7.2-17	日本人患者及び非日本人患者の MK-6072の曝露量（AUC _{0-∞} ）の分布（001及び002試験）	49
図 2.7.2-18	日本人患者及び非日本人患者の MK-6072の曝露量（AUC _{0-∞} ）の分布（体重で層別）（001及び002試験）	50
図 2.7.2-19	日本人患者（66例）及び非日本人患者（1,438例）に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静脈内投与した際の平均血清中 MK-6072濃度推移（左図：線形、右図：片対数）（001及び002試験）	51
図 2.7.2-20	腎機能が MK-6072の曝露量に及ぼす影響（左図：eGFR に対する MK-6072 の AUC _{0-∞} の関係、右図：腎機能別にみた MK-6072の AUC _{0-∞} の分布）（001及び002試験）	53
図 2.7.2-21	肝機能障害の有無別にみた MK-6072の曝露量（AUC _{0-∞} ）の分布（001及び002試験）	54
図 2.7.2-22	合併症が MK-6072の曝露量（AUC _{0-∞} ）に及ぼす影響（001及び002試験）	55
図 2.7.2-23	内因性抗 <i>C.difficile</i> トキシン B 抗体の抗体価に対する MK-6072の曝露量（AUC _{0-∞} ）の分布（001及び002試験）	56
図 2.7.2-24	併用した CDI 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）の種類別の MK-6072の曝露量（AUC _{0-∞} ）（001及び002試験）	58
図 2.7.2-25	併用薬の有無による MK-6072の曝露量（AUC _{0-∞} ）（左図：PPI、右図：CDI 標準治療抗菌薬治療以外の全身性抗菌薬）（001及び002試験）	59
図 2.7.2-26	免疫原性の評価別にみた MK-6072の曝露量（AUC _{0-∞} ）の分布（001及び002試験）	64
図 2.7.2-27	健康被験者84例（004、005及び006試験）の血清中 MK-6072濃度に対する QTcP のベースライン値からの変化量.....	65
図 2.7.2-28	CDI 患者2,248例（001及び002試験）の血清中 MK-6072濃度に対する QTcF のベースライン値からの変化量.....	66

付録一覧

	頁
付録 2.7.2-1 MK-3415及び MK-6072の薬物動態パラメータ値の要約[すべての臨床薬理試験（019、020、005、006及び004試験）]	68
付録 2.7.2-2 健康被験者における MK-3415に対する ADA の結果〔第 I 相試験（第二法により測定した004及び006試験並びに第一法により測定した019及び020試験）〕	70
付録 2.7.2-3 CDI 患者における MK-3415に対する ADA の結果〔第二法により測定した第 III相試験（001及び002試験）並びに第一法により測定した第 II相試験（017及び018試験）〕	70
付録 2.7.2-4 MK-6072の母集団薬物動態パラメータ値（CL、Vc、Vp 及び Q）並びに各パラメータに対する共変量の影響	71
付録 2.7.2-5 CDI 患者に MK-6072又は MK-3415A 10 mg/kg を単回静脈内投与した際の MK-6072の曝露量（AUC _{0-∞} ）に対する共変量の影響	72

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADA	Anti-drug antibody(ies)	抗薬物抗体
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
AE	Adverse event or adverse experience	有害事象
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the concentration versus time curve from 0 to infinity	無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-84day}	Area under the concentration versus time curve from 0 to 84 days after administration	投与後84日までの濃度 - 時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
CDI	<i>Clostridium difficile</i> Infection	<i>Clostridium difficile</i> 感染症
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Concentration (maximum)	最高血清中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DTL	Drug Tolerance Level	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
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
E _{max}	Maximum effect	最大効果
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FcRn	Neonatal Fc receptor	新生児 Fc 受容体
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
hERG	Human ether-à-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子
ICH	International Conference on Harmonization 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
IV	Intravenous	静脈内投与
MDRD	Modified Diet in Renal Disease	Modified Diet in Renal Disease
MK-3415	MK-3415, CDA1, GS-CDA1	<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	MK-3415 + MK-6072	MK-3415 + MK-6072
MK-6072	MK-6072, MDX-1388	<i>C. difficile</i> トキシン B に対するヒトモノクローナル抗体

NAb	Neutralizing Antibody	中和抗体
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
popPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
Q	Intercompartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia's corrected QT interval	Fridericia 法で補正された QT 間隔
QTcP	Population-corrected QT interval	母集団で補正された QT 間隔
SAE	Serious adverse event or serious adverse experience	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SoC	Standard of care	標準治療
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time (maximum concentration)	最高血清中濃度到達時間
Vc	Central volumes of distribution	中心コンパートメントの分布容積
Vd	Volume of distribution	分布容積
Vp	Peripheral volumes of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

Clostridium difficile (*C. difficile*) は、嫌気性有芽胞グラム陽性桿菌であり、腸管上皮を標的としたトキシン A 及びトキシン B の産生により、細胞の形態学的変化及び腸管上皮のバリア機能の障害を引き起こす[資料4.3: 37]、[資料5.4: 32]、[資料4.3: 19]、[資料5.4: 33]。*C. difficile* は、腸内細菌叢が抗菌薬の投与などにより乱れた場合に増殖し、臨床的症状を引き起こす。*C. difficile* 感染症 (CDI) では軽度～重度の下痢や腹痛が認められるが、さらに重篤になると劇症大腸炎、敗血症を発現し、死に至ることもある。CDI の多くは、全身性の抗菌薬投与の中止、並びにバンコマイシン、メトロニダゾール及びフィダキソマイシンによる治療により回復する。しかし、初回治療終了後、成人患者の約15%～35%に CDI の再発が認められる[資料5.4: 9]、[資料5.4: 5]、[資料5.4: 12]、[資料5.4: 128]。CDI 再発の臨床的リスク因子としては、高齢、原疾患の重症度、CDI に対する初回抗菌薬治療中止後の他の全身性抗菌薬使用などが挙げられる[資料5.4: 129]、[資料5.4: 130]、[資料5.4: 48]、[資料5.4: 131]、[資料5.4: 41]。また、CDI の初回診断時にトキシン A 及びトキシン B に対する免疫応答が不十分な患者では、再発する可能性が更に高くなる[資料5.4: 132]、[資料5.4: 133]、[資料4.3: 23]、[資料5.4: 134]。トキシンの CDI 発現に重要な役割を果たすことは、*C. difficile* の病原性株を接種した動物でトキシン A 及びトキシン B に対する受動免疫又は能動免疫が CDI を予防したことからも示された[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]。したがって、トキシンの中和は、CDI の再発抑制に対して新たな予防的治療を提供できると考えられる。

C. difficile トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体 (MK-3415) 及び *C. difficile* トキシン B に対するヒトモノクローナル抗体 (MK-6072) は、それぞれトキシン A 及びトキシン B に結合し中和する完全ヒトモノクローナル抗体である。抗トキシン中和抗体の抗体価が低いと CDI 再発のリスク因子となる[資料4.3: 21]、[資料4.3: 23]。MK-3415及び MK-6072の投与により、CDI に対する免疫応答を増強し、腸管上皮がトキシンにより損傷されることを防ぐことで、CDI の再発リスクが低下すると考え、臨床試験を実施した。

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では、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）により治療中の初回又は再発の CDI 患者を対象に、MK-3415又は MK-6072（各モノクローナル抗体の単剤）若しくは MK-3415A（MK-3415+MK-6072の併用）を投与した際の CDI 再発抑制効果を評価した。その結果、2つの第Ⅲ相試験（001及び002試験）において、MK-6072群の CDI 再発率はプラセボ群に比べて有意に低かった。しかし、有効性及び安全性に関して MK-3415A で MK-6072を上回るベネフィットが認められなかった。また、第Ⅱ相試験（018試験）及び第Ⅲ相試験（001試験）において、MK-3415群の CDI 再発率はプラセボ群と同程度であった。

以上の結果に基づき、CDI 再発抑制に対して MK-6072のみを製造販売承認申請することとした。また、用法・用量（案）としては、MK-6072として10 mg/kg を60分かけて単回点滴静注を予定し

ている。

本項[2.7.2 項]では、第 I 相試験で健康被験者を対象に評価した MK-6072の安全性、忍容性及び薬物動態の概要を示す。また、第Ⅲ相試験及び一部の第 I 相試験のデータを用いて実施した母集団薬物動態解析の結果を示す。[表 2.7.2-1]に示したとおり、臨床薬理試験をはじめほとんどの臨床試験では MK-6072単剤ではなく、MK-3415A を投与した。しかし、血清検体中の MK-3415が MK-6072濃度の測定に及ぼす影響は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 として投与した被験者の血清中 MK-6072濃度は、MK-6072を単剤で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データも用いた。本項[2.7.2 項]では、製造販売承認申請する MK-6072の結果に焦点を当て記載する。

MK-3415及び MK-6072は静脈内投与されるため、バイオアベイラビリティが100%であることから、絶対的バイオアベイラビリティは検討していない。また、静脈内投与で使用する製剤は、生物薬剤学的分類、in vitro 溶出及び食事の影響の評価対象とならない。したがって、特定の臨床生物薬剤学試験は実施していない。血清中 MK-6072濃度の測定には、開発初期の臨床試験（020試験[資料5.3.3.1.3: P020]及び017試験[資料5.3.5.1.1: P017]）では MK-6072及び内因性抗トキシン B IgG を検出する非特異的な第一法（血清中の分析対象物質の捕捉に *C. difficile* トキシン B を使用）、それ以降の臨床試験 [第 I 相試験（004試験[資料5.3.3.1.4: P004]、005試験[資料5.3.3.1.5: P005]及び006試験[資料5.3.3.1.1: P006]）及び第Ⅲ相試験（001試験[資料5.3.5.1.3: P001]及び002試験[資料5.3.5.1.4: P002]）] では、MK-6072を直接測定する特異的な第二法を使用した[2.7.1.1.2.1 項]。したがって、母集団薬物動態解析では、第二法を用いて血清中 MK-6072濃度を測定した試験のデータのみ用いた。臨床試験では数種類の製剤を使用した、いずれの製剤も市販予定製剤と同等/同質であることが確認された[2.7.1.1.1.4 項]。したがって、本項[2.7.2 項]に示した薬物動態の結果は、製造販売承認後に対象患者集団で市販予定製剤を使用した場合にも適用可能である。

[2.7.2.1 項]では、臨床薬理試験の概要[2.7.2.1.2 項]、MK-6072の臨床薬理学的特性の要約[2.7.2.1.3 項]、ADME に関する in vitro 試験の概要[2.7.2.1.4 項]及び曝露-応答解析の結果に基づく製造販売承認申請用量の設定根拠[2.7.2.1.5 項]を示す。また、個々の試験の薬物動態の結果を[2.7.2.2 項]に、内因性要因及び外因性要因の影響をはじめ MK-6072の薬物動態の詳細を[2.7.2.3 項]に、免疫原性及び QTc 間隔に対する影響について[2.7.2.4 項]に示した。日本人の薬物動態については、日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験（006試験）の結果を[2.7.2.2.3 項]に、母集団薬物動態解析に基づく日本人 CDI 患者の結果を[2.7.2.3.2.5.3 項]に示した。

表 2.7.2-1 MK-3415 及び MK-6072 の臨床試験の要約

試験	相	対象	投与群	点滴 静注 時間	盲検及び 無作為化	主な 評価項目	血清中薬物濃度 及び抗薬物抗体 の測定法
MK-3415単剤のみ							
019試験	I	健康被験者 (非日本人)	・ MK-3415単剤 (0.3、1、5、10又は20 mg/kg)	約120分	非盲検	安全性 忍容性 薬物動態	第一法
018試験	II	<i>C. difficile</i> 関連下痢症 の抗菌薬治療中の患者 (非日本人)	・ MK-3415単剤 (10 mg/kg) ・ プラセボ	約120分	二重盲検 無作為化	有効性 安全性 忍容性	第一法
MK-3415単剤、MK-6072単剤又は MK-3415A							
020試験	I	健康被験者 (非日本人)	・ MK-3415単剤 (1 mg/kg) ・ MK-6072単剤 (0.3、1、3、10又は20 mg/kg) ・ MK-3415A (MK-3415 1、10又は20 mg/kg + MK-6072 1、3、10又は20 mg/kg)	約120分	非盲検	安全性 忍容性 薬物動態	第一法
005試験	I	健康被験者 (非日本人)	・ MK-3415A (MK-3415 10 mg/kg + MK-6072 10 mg/kg) ・ プラセボ	約60分	二重盲検 無作為化	安全性 忍容性 薬物動態	第二法
006試験	I	健康被験者 (日本人男性)	・ MK-3415A (MK-3415 10 mg/kg + MK-6072 10 mg/kg 又は MK-3415 20 mg/kg + MK-6072 20 mg/kg) ・ プラセボ	約60分	二重盲検 無作為化	安全性 忍容性 薬物動態	第二法
004試験	I	健康被験者 (非日本人)	・ MK-3415A (MK-3415 10 mg/kg + MK-6072 10 mg/kg) 84日間隔で2回投与	約60分	非盲検	免疫原性 安全性 忍容性 薬物動態	第二法
017試験	II	<i>C. difficile</i> 関連疾患に 対する治療中の患者 (非日本人)	・ MK-3415A (MK-3415 10 mg/kg + MK-6072 10 mg/kg) ・ プラセボ	約120分	二重盲検 無作為化	有効性 安全性 忍容性	第一法
001試験	III	CDIに対する抗菌薬治 療中の患者 (非日本人)	・ MK-3415A (MK-3415 10 mg/kg + MK-6072 10 mg/kg) ・ MK-3415単剤 (10 mg/kg) ・ MK-6072単剤 (10 mg/kg) ・ プラセボ	約60分	二重盲検 無作為化	有効性 安全性 忍容性	第二法
002試験	III	CDIに対する抗菌薬治 療中の患者 (非日本人 及び日本人)	・ MK-3415A (MK-3415 10 mg/kg + MK-6072 10 mg/kg) ・ MK-6072単剤 (10 mg/kg) ・ プラセボ	約60分	二重盲検 無作為化	有効性 安全性 忍容性	第二法

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の概要

4つの第Ⅰ相試験（020、005、006及び004試験）により、健康成人を対象に MK-3415併用下又は非併用下で MK-6072 0.3～20 mg/kg を投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び／又は免疫原性を評価した[表 2.7.2-1]。

- 020試験：非日本人健康被験者に MK-3415又は MK-6072の単剤若しくは MK-3415A を120分かけて単回投与
- 005試験：非日本人健康被験者に MK-3415A を60分かけて単回投与
- 006試験：日本人健康男性被験者に MK-3415A を60分かけて単回投与
- 004試験：非日本人健康被験者に MK-3415A を84日間隔でそれぞれ60分かけて2回投与

これらの4試験では、男性86例、女性52例の合計138例（MK-6072群：30例、MK-3415A 群：96例、プラセボ群：12例）を対象とした。なお、MK-3415単剤のみを非日本人健康被験者に投与した第Ⅰ相試験（019試験）については本項には記載しない。当該試験の詳細（薬物動態パラメータ値など）については[資料5.3.3.1.2: P019]及び[付録 2.7.2-1]に示した。

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。本解析には、MK-6072を特異的に検出できる第二法[2.7.1.1.2.1 項]を用いて血清中 MK-6072濃度を測定した、3つの第Ⅰ相試験（004、005及び006試験）の健康被験者72例（004試験で MK-3415A を2回投与した29例を含む）及び2つの第Ⅲ相試験（001及び002試験）の CDI 患者1,515例（MK-6072群及び MK-3415A 群）のデータを用いた[2.7.2.2.5.1 項]。また、曝露量と有効性及び安全性の関係を評価するため、CDI患者の MK-6072の曝露量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]。

2.7.2.1.3 MK-6072の臨床薬理プロファイル

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[資料5.4: 116]、[資料5.4: 117]、[資料5.4: 118]。すなわち、静脈内投与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（ Vd_{ss} ：約7 L）、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。第Ⅲ相試験（002試験）において、MK-6072を投与後の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（[資料5.3.5.1.4: P002]-11.2.4 項）、[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。MK-6072 10 mg/kg を単回静脈内投与したCDI患者の無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）及び最高血清中濃度（ 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%であり、MK-6072の薬物動態の個体間変動は中程度であった[2.7.2.3.1.1 項]。

用量比例性

健康被験者で、MK-6072の0.3～20 mg/kg（第Ⅲ相試験で評価した10 mg/kg を含む）の用量範囲で用量の増加とほぼ比例して $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} が増加することを確認した[資料5.3.5.3.4: 042YCN]。

製造販売承認申請用量の設定根拠

MK-6072の製造販売承認申請用量（10 mg/kg）は、非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき選択した[2.7.2.1.5.1 項]。CDI患者を対象とした第Ⅲ相試験（001及び002試験）で10 mg/kg を投与した際の有効性を評価した結果、MK-6072群のCDI再発率はプラセボ群に比べ有意に低く、CDI再発抑制に対して有効性を十分に示した[2.7.3.3.2 項]。また、MK-3415A で MK-6072を上回る有効性のベネフィットが認められなかった。MK-6072の曝露量と有効性の関係性を評価するため、CDI再発率に関する曝露-応答解析を実施した。本解析では、第Ⅰ相試験終了後に用量反応試験を実施していないこと、また第Ⅰ相試験で薬力学的評価を実施していないことから、第Ⅲ相試験（001及び002試験）のデータを用いた[2.7.2.2.5.2 項]。解析の結果、MK-6072 10 mg/kg を投与した際の曝露量の範囲では、CDI再発率は曝露量にかかわらず一定であった。

また、第Ⅲ相試験（001及び002試験）のデータを用いた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同様であった[2.7.4.2.1.4 項]。治験薬投与後4週までに有害事象が1件以上報告された被験者の割合は、MK-6072群及びMK-3415A 群のいずれも、プラセボ群と統計的に有意な差はみられなかった（ $P>0.05$ ）。治験薬投与後4週までに重篤な有害事象が報告された被験者の割合は、MK-6072群とプラセボ群で統計的に有意な差はなく（ $P>0.05$ ）、MK-3415A 群ではプラセボ群に比べ低かった（ $P=0.005$ ）[2.7.4.2.1.4.1 項]。第Ⅰ相試験で健康被験者に20 mg/kg まで単回投与した際に、用量に関連した安全性の問題は認められなかった。以上より、MK-6072の用量及び曝露量に関連した有害事象は認められていない。

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相試験（001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、10 mg/kg を投与した際の $AUC_{0-\infty}$ 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]。内因性要因又は外因性要因が MK-6072の曝露量に影響を与えたとしても、曝露量が変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれる場合には、その影響は臨床的に意味のあるものではなく、それらの因子によって用量を調整する必要はないと考えられる。

なお、上限値の1.6は、現時点で得られている CDI 患者の曝露量の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臨床試験での投与経験に基づく上限値であり、曝露量が1.6倍になったときに発現した有害事象に基づき設定したわけではない。006試験では、日本人健康被験者に対して第Ⅲ相試験で評価した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。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はあるものの、第Ⅲ相試験の安全性に関する曝露一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と、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。

内因性要因

第Ⅰ相試験（004、005及び006試験）並びに第Ⅲ相試験（001及び002試験）のデータを用いた母集団薬物動態解析により、体重、体格指数（BMI）、アルブミン、性別、年齢、人種、民族（日本人）、腎機能障害、肝機能障害及び合併症などが MK-6072の曝露量に及ぼす影響を評価した[2.7.2.3.2 項]。その結果、これらの因子による MK-6072の曝露量の変動は、変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれ、臨床的に意味のある影響がないことが示された。また、第Ⅲ相試験では、部分集団〔体重、性別、年齢、人種、民族（日本人）、腎機能障害、肝機能障害及び合併症など〕によって有効性及び安全性に臨床的に意味のある差は認められなかった[2.7.3.3.3 項]、[2.7.4.5 項]、[2.7.6.3.4.3 項]。したがって、日本人患者、高齢患者、肝機能障害患者、透析を含むすべての重症度の腎機能障害患者をはじめ、様々な背景の患者で10 mg/kg から用量調整する必要はないと考えられる。

外因性要因

MK-6072をはじめモノクローナル抗体薬は、一般的な蛋白分解プロセスによって異化されるため、その消失には、チトクロム P450（CYP）に代表されるような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（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〔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、いずれの併用によっても MK-6072の曝露量は変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれた。

したがって、これらの併用薬による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]。

また、MK-6072は非内因性抗原（*C. difficile* トキシン B）を標的とする極めて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。さらに、MK-6072は内因性標的に作用せず、サイトカイン量の変化を介した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]。

以上より、MK-6072が薬物相互作用を引き起こす又は受ける可能性は低いことから、MK-6072及び併用薬のいずれに対しても用量調整は必要ないと考えられる。

QTc 間隔への影響

一般的に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こと、また第 I 相試験で QTc 延長が認められなかったことから、QTc 間隔の評価を目的とした試験は実施していない。なお、MK-6072の曝露量と QTc 間隔の関係を評価するため、第 I 相試験（004、005及び006試験）並びに第Ⅲ相試験（001及び002試験）のデータを用いて PK-QTc 解析を実施した。その結果、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]。

免疫原性

MK-6072による免疫原性を検討するため、血清検体中の抗 MK-6072抗体（ADA）を測定した。その結果、第 I 相試験の健康被験者96例〔020試験、004試験（MK-3415A を84日間隔で2回投与）及び006試験（日本人健康男性被験者）〕で陽性例は認められなかった。第Ⅲ相試験では、評価可能患者1,414例のうち、MK-6072投与開始前に陽性が9例（0.6%）で認められたものの、MK-6072の投与に伴い陽性となった患者は認められなかった。この投与開始前に陽性となった9例の曝露量は他の患者と同程度であり、MK-6072の曝露量に対する ADA の影響はみられなかった[2.7.2.4.1.3 項]。

なお、他のモノクローナル抗体薬と同様に、検体中の MK-6072はある濃度値〔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）〕を超えると ADA の検出を妨げることがあるため、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。その結果、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[2.7.2.4.1.2 項]。MK-6072の投与に伴う陽性例は認められなかったため、ADA による安全性及び有効性への影響は不明である。

以上の結果に加え、MK-6072は単回投与を予定しており、ADA の産生が惹起される可能性は低いと考えられる。

2.7.2.1.4 ADME に関する in vitro 試験の概要

代謝

MK-6072は低分子ではなく高分子の生物製剤であることから、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）S6（R1）のガイダンス「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」に基づき、従来の代謝試験は実施していない。一般的に、モノクローナル抗体薬は CYP など薬物代謝酵素に直接的に作用することではなく、肝臓及び腎臓のトランスポーターの基質となることもないため、それらを介した薬物相互作用を受けない。また、抗体薬がサイトカイン量を変化させることにより薬物相互作用を引き起こす可能性は報告されているものの[資料5.4: 135]、MK-6072は外因性毒素を標的としておりサイトカイン調節因子とはならないことから、薬物相互作用を引き起こす可能性は極めて低い。したがって、ヒトの組織や細胞を用いた代謝試験は実施していない。

分布

MK-6072は *C. difficile* トキシン B に特異的なモノクローナル抗体であるため、他の蛋白との結合により分布が影響される可能性は低い。そのため、従来の蛋白結合試験は実施していない。ただし、静脈内投与した MK-6072が腸管内腔に存在する *C. difficile* トキシンを中和するメカニズムを検討するため、二次元培養した Caco-2細胞を用いて in vitro の組織分布試験を実施した[2.6.4.3.2 項]。本試験では、ヒト結腸癌由来細胞株であり培養により腸管上皮様に分化する Caco-2細胞の単層膜を、管腔側コンパートメント（ヒトの腸管内腔を想定）と基底膜側コンパートメント（ヒトの循環血中を想定）に分けることにより正常な腸粘膜上皮細胞の細胞極性を模した。トキシンを管腔側コンパートメントに添加することにより、MK-3415及び MK-6072の基底膜側コンパートメントから管腔側コンパートメントへの透過率は大幅に増加した。これは、トキシンにより腸管上皮のバリア機能が傷害され、細胞間隙から管腔側への抗体の非特異的な漏出が増加したためと考えられる。したがって、MK-6072は腸管内腔への漏出により *C. difficile* トキシン B を中和し、有効性を示した可能性が示唆される。

2.7.2.1.5 製造販売承認申請用量の設定根拠

MK-6072（ベズロトクスマブ〔遺伝子組換え〕）の用法・用量（案）は、第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の有効性、安全性及び忍容性の結果に基づき、「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[2.7.3.4 項]。

曝露－応答解析により、MK-6072の曝露量と有効性及び安全性の関係を評価した[2.7.2.1.5.2 項]、[2.7.2.1.5.3 項]。なお、本解析では、第Ⅰ相試験終了後に用量反応試験を実施していないこと、また第Ⅰ相試験で薬力学的評価を実施していないことから、2つの第Ⅲ相試験（001及び002試験）の MK-6072 10 mg/kg を投与した CDI 患者のデータを用いることとした[2.7.2.2.5.2 項]、[2.7.2.2.5.3 項]。その結果、MK-6072 10 mg/kg を投与した CDI 患者の曝露量の範囲では、CDI 再発率及び有害事象の発現率は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 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。

有効性及び安全性に関する曝露－応答解析の結果に基づき、MK-6072の曝露量の変動許容範囲を設定した[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は、 $AUC_{0-\infty}$ を使用した。有効性に関する曝露－応答解析から CDI 再発の予測に $AUC_{0-84\text{day}}$ 及び C_{max} が $AUC_{0-\infty}$ よりも有用であるとは示されなかったこと、また MK-6072の投与に伴う急性又は注入特有の有害事象、すなわち C_{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。曝露－応答解析の結果から、MK-6072の曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）を設定し、それに基づき、体重を除く各内因性要因及び外因性要因に対して用量調整が必要ないことを確認した[2.7.2.3.2 項]、[2.7.2.3.3 項]。さらに、有効性及び安全性に関する部分集団解析の結果[2.7.3.3.3 項]、[2.7.4.5 項]、[2.7.6.3.4.3 項]からも、各因子〔体重、性別、年齢、人種、民族（日本人）、腎機能障害、肝機能障害及び合併症など〕で用量調整が必要ないと考えられた。

なお、日本人についても、曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に基づき評価した結果、第Ⅲ相試験の日本人患者と非日本人患者で MK-6072の曝露量に臨床的に意味のある違いはみられなかった[2.7.2.3.2.5.3 項]。さらに、日本人集団の CDI 再発率は全集団と同様に MK-6072群でプラセボ群に比べて一貫して低下し、安全性プロファイルも類似していたことから[2.7.6.3.4.3 項]、日本人 CDI 患者で用量を調整する必要はなく、第Ⅲ相試験において有効性及び安全性を十分に示した用量である MK-6072 10 mg/kg が製造販売承認申請用量として妥当であることが示された。

2.7.2.1.5.1 臨床試験で評価した用量の設定根拠

第Ⅱ相試験（017試験）の用量は、ハムスターの CDI モデル（CDI ハムスター）を用いて MK-3415 及び MK-6072 の CDI 抑制効果を評価した薬理試験及び薬物動態試験の結果に基づき設定した。ハムスターに MK-3415A（MK-3415 50 mg/kg/day 及び MK-6072 50 mg/kg/day）を投与後に *C. difficile* の芽胞を接種した結果、CDI 抑制効果（芽胞接種後48時間の生存率で評価）は MK-3415A 非投与群に比べ MK-3415A 投与群で有意に高かった[2.6.2.2.3 項]。なお、CDI ハムスターを用いた薬理試験では血清中薬物濃度を測定しなかったため、正常ハムスターを用いた薬物動態試験により有効性に関連する MK-3415 及び MK-6072 の血清中濃度を検討した。その結果、MK-3415A（MK-3415 50 mg/kg/day 及び MK-6072 50 mg/kg/day）を最終投与後48時間の MK-3415 及び MK-6072 の血清中濃度の中央値はそれぞれ350及び320 µg/mL であった[2.6.4.2.1 項]。この濃度は、020試験で健康被験者に MK-3415 10 mg/kg/day 及び MK-6072 10 mg/kg/day（MK-3415A 10 mg/kg/day）を静脈内投与した際の C_{max} の中央値（MK-3415：318 µg/mL、MK-6072：261 µg/mL）と同程度であった。したがって、ハムスターで CDI 抑制効果を示した血清中濃度と中央値に明らかな違いがみられなかった MK-3415A 10 mg/kg を第Ⅱ相試験の用量として選択した。なお、ハムスターで有効性を示した曝露量より低くなると考えられる10 mg/kg 未満の用量は臨床試験で検討しなかった。

第Ⅱ相試験（017試験）で、CDI 標準治療抗菌薬による治療を受けている CDI 患者に MK-3415A 10 mg/kg を単回投与したところ、プラセボ群に比べ CDI 再発率は大幅に低下し（MK-3415A：7%、プラセボ群：25%、 $P<0.001$ ）、忍容性もおおむね良好であった[資料5.3.5.1.1: P017]。第Ⅱ相試験（017試験）で有効性が十分認められたことから、第Ⅲ相試験（001及び002試験）も引き続き MK-3415A 10 mg/kg を単回投与することとした。なお、第Ⅱ相試験で MK-3415A 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、用量を高くしても臨床的に意味のあるベネフィットが得られないと考えられたため、10 mg/kg より高い用量は検討しなかった。また、第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験で MK-3415A 10 mg/kg を投与した際の安全性は良好であることが確認できたため、10 mg/kg より低い用量も検討しなかった。

2.7.2.1.5.2 有効性に関する曝露－応答解析

第Ⅲ相試験の有効性解析の結果、MK-6072群及び MK-3415A 群の CDI 再発率はプラセボ群に比べ有意に低かった。また、MK-6072群に比べて MK-3415A 群で CDI 再発率の明らかな低下は認められなかった[2.7.3.3.2 項]。

MK-6072の曝露量と有効性との関係性を評価するため、CDI 再発率に関する曝露－応答解析を実施した。本解析では、第Ⅰ相試験終了後に用量反応試験を実施しておらず、また第Ⅰ相試験で薬力学的評価を実施していないことから、第Ⅲ相試験（001及び002試験）のデータのみを用いた[2.7.2.2.5.2 項]。

解析では患者のデータを2つの群（MK-6072投与群及び MK-6072非投与群）に分けた。MK-6072 投与群のデータには、MK-6072群のデータに加え、MK-3415A 群のデータも含めた。これは、MK-3415を併用した場合にさらなる有効性が示されず、MK-6072の薬物動態への影響も認められ

なかったためである[2.7.2.3.3 項]。また、MK-6072非投与群のデータには、プラセボ群のデータに加え、プラセボを上回る CDI 再発率の有意な低下がみられなかった MK-3415単剤群のデータも含めた[資料5.3.5.3.1: 0437SV]。

MK-6072の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）と有効性の関係性を評価するため、CDI 再発率について曝露－応答解析を実施した[2.7.2.2.5.2 項]、[資料5.3.5.3.1: 0437SV]。その結果、MK-6072 10 mg/kg を投与時の曝露量の範囲内で CDI 再発率は一定であることが示された。したがって、MK-6072 10 mg/kg 投与時において、MK-6072の曝露量は CDI 再発率の予測因子とはならず、既に最大臨床効果に達していると考えられ、これ以上 MK-6072の曝露量が増加しても臨床的に意味のあるベネフィットが得られないと考えられた。

CDI 再発率に影響を及ぼす因子として、CDI の重症度、CDI の既往、Charlson 併存疾患指数などが知られている。そこで、これらの因子が CDI 再発率に及ぼす影響を評価した。なお、MK-6072の曝露量とアルブミン値は相関しておりアルブミン値が低い被験者では曝露量が低くなったこと[2.7.2.3.2.2 項]、容態が良好でない患者ではアルブミン値が低い傾向があり上述の因子とアルブミン値に相関がみられたことから、アルブミンを共変量として検討する因子に加えた。評価の結果、直近6ヵ月間の CDI 歴、ベースライン時のアルブミン値、年齢及び Charlson 併存疾患指数（3以上）は、有意な関連性がみられた（ $P<0.05$ ）。

第Ⅲ相試験における MK-6072 10 mg/kg 投与時の曝露量の範囲で、CDI 再発率と曝露量との関係に対する共変量の影響を視覚化するため、最も関連性がみられた2つの共変量（直近6ヵ月間の CDI 歴及びアルブミン値）に関して、CDI 再発率の実測値及び予測値を図示した。個々の曝露量とアルブミン値との間には相関がみられたことから、アルブミンの影響を評価するに当たり、個々の曝露量を個々のベースライン時のアルブミン値で補正した（ $AUC_{0-\infty}/\text{アルブミン値}$ ）。また、直近6ヵ月間の CDI 歴の有無で層別し、評価した。その結果、第Ⅲ相試験で MK-6072 10 mg/kg 投与時の曝露量と CDI 再発率に、傾向はみられなかった[図 2.7.2-1]。

以上の結果から、CDI 再発率に影響を及ぼす主要因子は MK-6072の曝露量ではなく患者の背景因子であり、MK-6072 10 mg/kg を投与した際の曝露量では CDI 再発率は一定して低いことが示された。

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

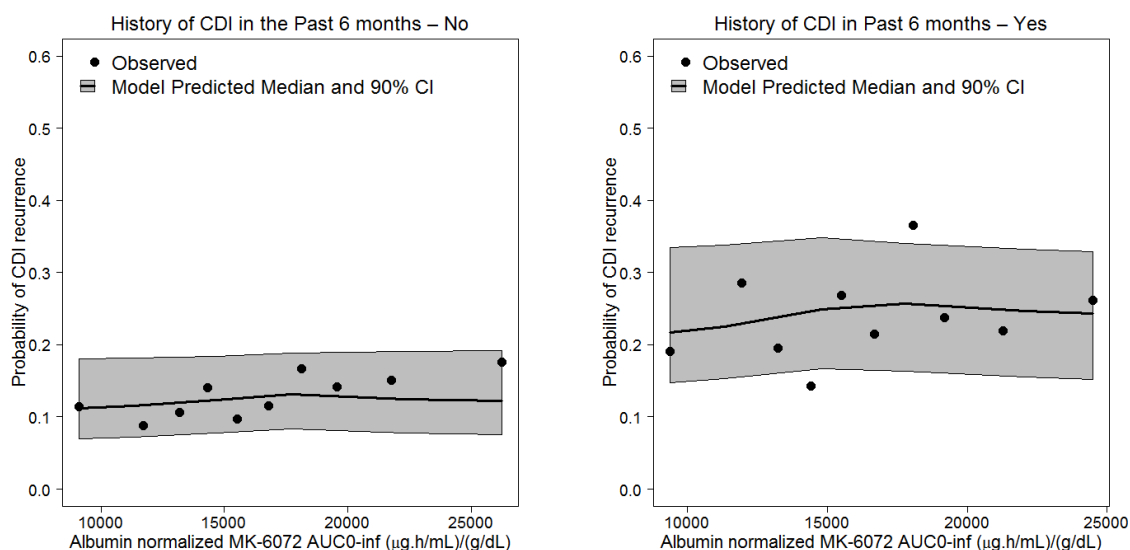


図 2.7.2-1 アルブミン値で補正した MK-6072 の曝露量に対する CDI 再発率

[直近 6 ヶ月間の CDI 歴が（左図）なし、（右図）あり]（001 及び 002 試験）

CDI 患者（001 及び 002 試験）に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータに基づくアルブミン値で補正した曝露量は、個々の $AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL) を個々のベースライン時アルブミン値 (g/dL) で除して、算出した

●：実測値（個々の患者の $AUC_{0-\infty}$ の値に基づき 10 群に分類）、黒の実線：モデルによる予測値の中央値、グレーの帯：その 90% 信頼区間

Data Source : [資料 5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2.1.5.3 安全性に関する曝露－応答関係

第Ⅲ相試験の安全性解析の結果、MK-6072 群及び MK-3415A 群の忍容性は概して良好であった [2.7.4 項]。治験薬投与後 4 週までに 1 件以上有害事象又は死亡が報告された患者の割合は、MK-6072 群及び MK-3415A 群のいずれもプラセボ群とほぼ差がなかった。また、重篤な有害事象が報告された患者の割合についても、MK-6072 群ではプラセボ群とほぼ差はなく、MK-3415A 群ではプラセボ群よりも低かった。したがって、用量を低下させることにより安全性上のベネフィットが向上する可能性は示されなかった。

MK-6072 の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) と安全性の関係を評価するため、第Ⅲ相試験でプラセボ群、MK-6072 群及び MK-3415A 群で治験薬投与後 4 週までに報告された全有害事象について曝露－応答解析を実施した [2.7.2.2.5.3 項]、[資料 5.3.5.3.1: 0437SV]。その結果、治験薬投与後 4 週までの有害事象の発現率と MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ との間に関連性は認められなかった ($P > 0.05$)。また、治験薬投与後 4 週までの有害事象の発現率に対して統計的に有意な関係が認められた共変量は、CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬又は PPI の併用の有無、性別、CDI の重症度 (Zar スコア) 及び入院の有無であり、有効性に関する曝露－応答解析の結果と同様に、患者の容態を示す共変量（特に併用薬使用）が特に強い予測因子であった。

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

そこで、曝露量に対する有害事象の発現率を、最も関連性がみられた共変量である、CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬の併用の有無で層別し、評価した[図 2.7.2-2]。その結果、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との間に明らかな関係は認められなかった。したがって、MK-6072 10 mg/kg 投与時の曝露量の範囲では、有害事象の発現率は曝露量に依存しないと考えられた。

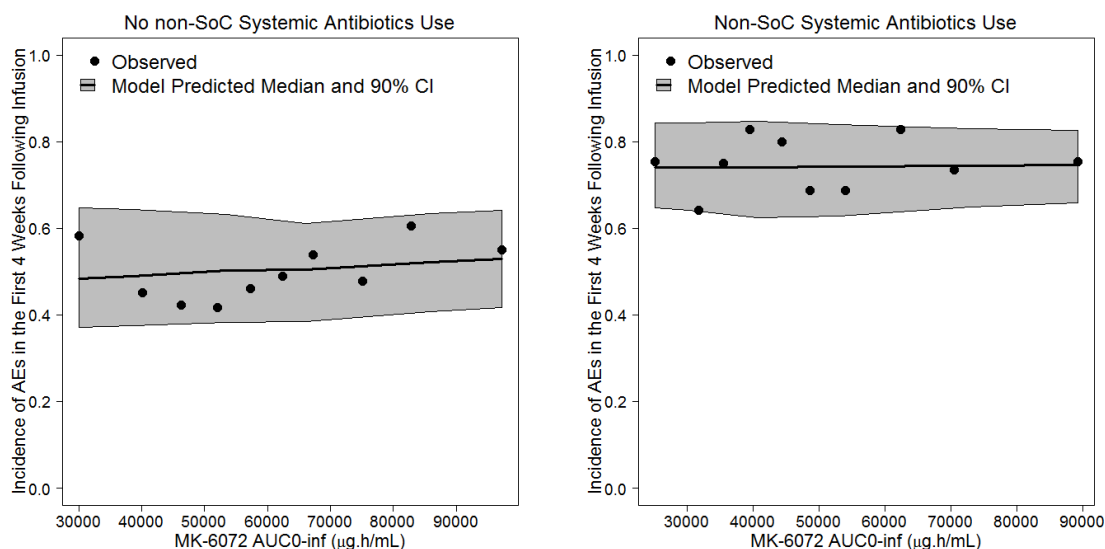


図 2.7.2-2 MK-6072 の曝露量に対する治験薬投与後 4 週までの有害事象の発現率
[CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬の併用が（左図）あり、（右図）なし]

（001 及び 002 試験）

CDI 患者（001 及び 002 試験）に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータに基づく
 ●：実測値（個々の患者の $AUC_{0-\infty}$ の値に基づき 10 群に分類）、黒の実線：モデルによる予測値の中央値、グレーの帯：その 90% 信頼区間

Data Source : [資料 5.3.5.3.1: 0437SV]

また、第Ⅲ相試験においてプラセボ群、MK-6072群及び MK-3415A 群で治験薬投与後12週までに報告された重篤な有害事象についても同様に、曝露－応答解析を実施した。その結果、MK-6072 10 mg/kg 投与時の曝露量の範囲で、曝露量の増加に伴い重篤な有害事象の発現率が低下し、明らかな関係が認められた[図 2.7.2-3]。しかし、その後の共変量評価により、プラセボ群においてアルブミン、CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬又は PPI の併用の有無、入院の有無、Charlson 併存疾患指数（3以上）及び年齢が重篤な有害事象発現割合に対して、統計的に有意な共変量と認められ、患者の容態を示す共変量が重篤な有害事象の発現率の予測因子であることが示された。一般的に容態が良好でない患者や高齢の患者ではアルブミン値が低くなる傾向があるが[資料5.4: 136]、MK-6072の曝露量とアルブミン値には相関があり、アルブミン値が低くなると曝露量も低下した[2.7.2.3.2.2 項]。したがって、上述で認められた、曝露量の増加に伴う重篤な有害事象の発現率の低下は、曝露量が高い患者で総じて容態が良好であるためだと考えられた。

そこで、最も関連性がみられた2つの共変量（アルブミン及び CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬の併用）が、第Ⅲ相試験で MK-6072 10 mg/kg 投与時の曝露量の範囲で認められた重篤な有害事象の発現率と曝露量との関係に対して及ぼす影響を視覚的に確認するため、シミュレーションを実施した。個々の曝露量とアルブミン値との間には相関がみられたことから、アルブミンの影響を評価するに当たり、個々の曝露量を個々のベースライン時のアルブミン値で補正した（ $AUC_{0-\infty}$ /アルブミン値）。また、CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬の併用の有無で層別し、評価した。これらの共変量で調整することで、[図 2.7.2-3]でみられた MK-6072の曝露量の増加に伴う重篤な有害事象の発現率の減少傾向は明らかに緩やかになり、特に曝露量が低い場合にその影響は顕著であった[図 2.7.2-4]。なお、一般的には曝露量が増加すると有害事象が増える可能性が考えられるが、それとは異なる傾向、すなわち[図 2.7.2-4]で依然としてみられている、曝露量の上昇に伴う重篤な有害事象の発現率の緩やかな低下傾向は、本解析では明らかにされなかったその他の患者の背景因子によるものである可能性が考えられる。

以上の結果から、有害事象及び重篤な有害事象の発現に影響を及ぼす主要因子は曝露量ではなく患者の背景因子であり、MK-6072 10 mg/kg 投与時の曝露量と有害事象の発現には臨床的に意味のある関係はないことが示唆された。

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

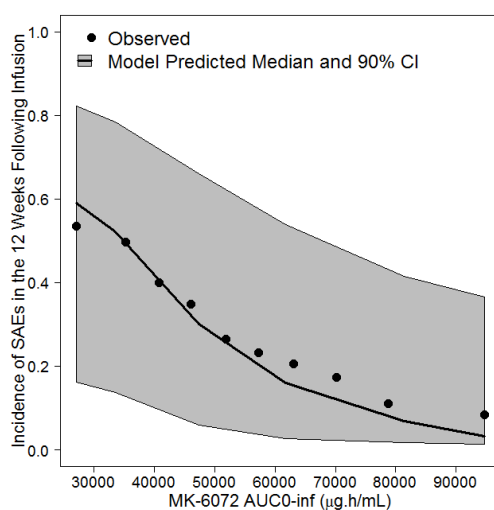


図 2.7.2-3 MK-6072 の曝露量に対する治験薬投与後 12 週までの重篤な有害事象の発現率
(001 及び 002 試験)

CDI 患者（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータに基づく
●：実測値（個々の患者の $AUC_{0-\infty}$ の値に基づき 10 群に分類）、黒の実線：モデルによる予測値の中央値、グレーの帯：その 90% 信頼区間

Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

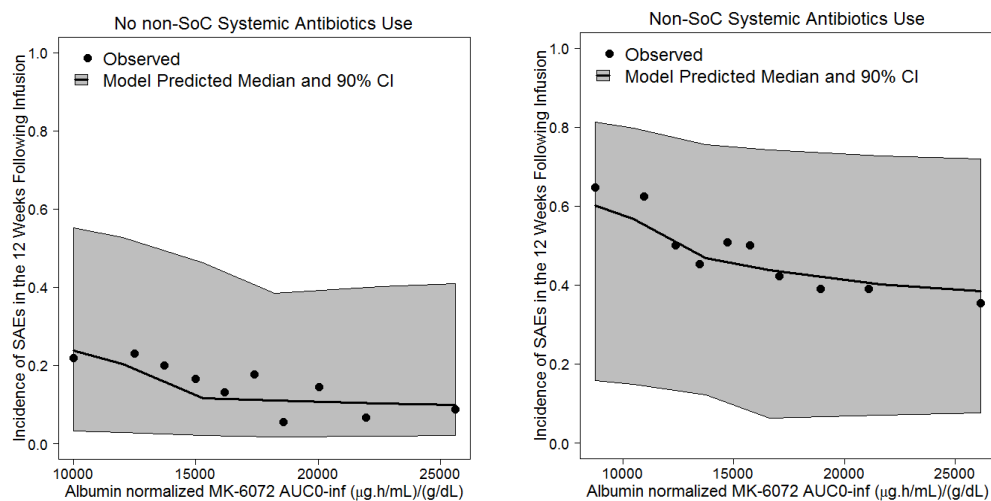


図 2.7.2-4 アルブミン値で補正した MK-6072 の曝露量に対する治験薬投与後 12 週までの重篤な有害事象の発現率 [CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬の併用が（左図）あり、（右図）なし] (001 及び 002 試験)

CDI 患者（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータに基づく
アルブミン値で補正した曝露量は、個々の $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) を個々のベースライン時のアルブミン値 (g/dL) で除して、算出した

●：実測値（個々の患者の $AUC_{0-\infty}$ の値に基づき 10 群に分類）、黒の実線：モデルによる予測値の中央値、グレーの帯：その 90% 信頼区間

Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1.5.4 MK-6072の曝露量の変動許容範囲

内因性要因及び外因性要因の臨床的意義を評価するため、MK-6072の曝露量の変動許容範囲、すなわち第Ⅲ相試験（001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設定した。内因性要因又は外因性要因が MK-6072の曝露量に影響を与えたとしても、曝露量の変動許容範囲に含まれる場合には、その影響は臨床的に意味のあるものではなく、それらの因子によって用量を調整する必要はないと考えられる。

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。血清中 MK-6072 濃度プロファイルは様々な部分集団間で同様であり、各被験者の $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} の間には高い相関が認められたことから、いずれのパラメータを選択しても問題ないと考えられた。しかし、 $AUC_{0-\infty}$ は血清中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パラメータであること、プラセボ群に比べ MK-6072 群で急性又は注入特有の有害事象、すなわち C_{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[2.7.4.2.1.4.5.3 項]、及び有効性に関する曝露－応答解析の結果から CDI 再発率について $AUC_{0-84day}$ 又は C_{max} が $AUC_{0-\infty}$ よりも優れた予測因子ではなかったこと[資料5.3.5.3.1: 0437SV]から、 $AUC_{0-\infty}$ を選択した。したがって、有効性及び安全性に関する曝露－応答解析では、 $AUC_{0-\infty}$ との関係で評価し[資料5.3.5.3.1: 0437SV]、MK-6072の曝露量の変動許容範囲を $AUC_{0-\infty}$ に基づき設定した。

MK-6072の曝露量の変動許容範囲は、第Ⅲ相試験で MK-6072 単剤又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与時の MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ の 10 パーセンタイル (31,700 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) から 90 パーセンタイル (85,600 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) の範囲とし、10 mg/kg を投与時の $AUC_{0-\infty}$ の中央値 (54,700 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) に対して 0.6 から 1.6 と設定した[資料5.3.5.3.1: 0437SV]。0.3～20 mg/kg の用量範囲で用量比例性が認められていること[2.7.2.3.1.1 項]に基づく、下限 (0.6) は 6 mg/kg 投与時の平均的な曝露量、上限 (1.6) は 16 mg/kg 投与時の平均的な曝露量に相当する。以下に、変動許容範囲の下限値 (0.6) 及び上限値 (1.6) の有効性又は安全性について詳細を示す。

下限値 (0.6) は、第Ⅲ相試験で MK-6072 10 mg/kg 投与時の曝露量の範囲で、 $AUC_{0-\infty}$ の値にかかわらず CDI 再発率が一定であったことに基づき、設定した[図 2.7.2-1]。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、10 mg/kg 投与時の曝露量の範囲では CDI 再発率は一定して低いことが示された。したがって、製造販売承認申請用量である 10 mg/kg で既に有効性は最大に到達しており、これより高い用量を用いても臨床的に意味のあるベネフィットは得られないと考えられる。さらに、第Ⅲ相試験で曝露量範囲の下限側に分布した部分集団（体重 70 kg 以下、Charlson 併存疾患指数 3 以上など）の CDI 再発率も、全集団と同様にプラセボ群に比べ明らかに低かった[2.7.2.3.2.1 項]、[2.7.2.3.2.8 項]。

上限値 (1.6) は、第Ⅲ相試験で MK-6072 10 mg/kg 投与時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に基づき、設定した。治験薬投与後 4 週までの有害事象の発現率に MK-6072 の曝露量との関連性は認められず[図 2.7.2-2]、治験薬投与後 12 週までの重篤な有害事象についても、MK-6072 の曝露量の増加に伴う発現率の上昇は認められなかったこと[図 2.7.2-3]から、その妥当性が示された。なお、上限値の 1.6 は、現時点で得られている CDI 患者における曝露量の 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臨床試験での投与経験に基づく上限値であり、曝露量が1.6倍になったときに発現した有害事象に基づき設定したわけではない。006試験では、第Ⅲ相試験で評価した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と、MK-6072の曝露量が仮に1.6倍以上増加しても安全性上問題ないと推察される。

以上より、有効性及び安全性が十分に示される MK-6072の曝露量の変動許容範囲は、第Ⅲ相試験（001及び002試験）の投与経験に基づき、0.6から1.6と設定した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

4つの第Ⅰ相試験（020、005、006及び004試験）で、健康被験者138例（MK-6072群：30例、MK-3415A群：96例、プラセボ群：12例）を対象に、MK-6072の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。なお、これら4試験は MK-6072、MK-3415又は MK-3415A を投与した臨床試験データであるが、以下では製造販売承認申請する MK-6072の薬物動態の結果のみを記載した。また、健康被験者を対象に MK-3415単剤のみを投与した第Ⅰ相試験（019試験）については本項には記載しない。詳細（薬物動態パラメータ値など）については[資料5.3.3.1.2: P019]及び[付録 2.7.2-1]に示した。

020試験は、幅広い用量の MK-6072又は MK-3415A を投与した際の、MK-6072の安全性及び薬物動態を検討した。この020試験を含め、017及び018試験など初期の試験では、120分かけて治験薬を投与していた。しかし、第Ⅲ相試験でより短時間で投与するため、MK-3415A を60分かけて投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態の評価を目的とし、005試験を実施した。その他、006試験では日本人健康男性に MK-3415A を投与した際の安全性及び薬物動態を、004試験では MK-3415A を反復投与した際の免疫原性、安全性及び薬物動態を評価した。

これらの健康被験者のデータは、安全性に関する統合解析[2.7.4.2.1.2 項]、免疫原性の評価[2.7.2.4.1.2 項]及び PK-QTc 解析[2.7.2.4.2 項]にも含めた。ただし、第Ⅰ相試験では薬力学を検討していないことから、有効性解析[2.7.3.1.2.1 項]には含めなかった。また、MK-6072の基本的な薬物動態プロファイルに関する情報は、個々の試験結果ではなく母集団薬物動態解析に基づき[2.7.2.3 項]に記載した。各臨床薬理試験の薬物動態パラメータは[付録 2.7.2-1]に示した。

2.7.2.2.1 020試験：非日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回投与試験

試験デザイン

020試験は、MK-6072を初めてヒトに投与した、非盲検、用量漸増試験である。非日本人健康被験者60例を対象に、MK-6072又はMK-3415Aを120分かけて単回静脈内投与した際の、安全性、忍容性、薬物動態及び免疫原性を評価した。6コホートのうち4コホートを各2群に分け、合計10の投与群に6例ずつを割り付け、様々な用量でMK-3415及び／又はMK-6072を投与し[表 2.7.2-2]、治験薬投与後84日目まで評価した[資料5.3.3.1.3: P020]。

表 2.7.2-2 020 試験の MK-3415 及び MK-6072 の用量

コホート／群	MK-3415の用量 (mg/kg)	MK-6072の用量 (mg/kg)
1／a	1	-
1／b	-	0.3
2	-	1
3／a	-	3
3／b	1	1
4／a	-	10
4／b	10	3
5／a	-	20
5／b	10	10
6	20	20
－：投与せず		

Data Source：[資料5.3.3.1.3: P020]

結果

評価した用量において、MK-6072の $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-last} は用量にほぼ比例して増加した。MK-6072単剤を10 mg/kg 投与した際の薬物動態パラメータの算術平均（標準偏差）は、 $C_{\max}$ が223 µg/mL（20 µg/mL）、 $t_{1/2}$ が28日（9日）、 $AUC_{0-\infty}$ が84,600 µg·hr/mL（13400 µg·hr/mL）であった。また、MK-3415A 10 mg/kg を投与した際の薬物動態パラメータの算術平均（標準偏差）は、 $C_{\max}$ は271 µg/mL（53 µg/mL）、 $t_{1/2}$ は21日（4日）、 $AUC_{0-\infty}$ は84,400 µg·hr/mL（14,100 µg·hr/mL）であり、MK-6072群と MK-3415A 群で、MK-6072の薬物動態に意味のある差はみられなかった。なお、MK-6072の薬物動態に対する MK-3415の影響についての包括的な評価は[2.7.2.3.3 項]に示した。

2.7.2.2.2 005試験：非日本人健康被験者を対象とした単回投与試験

試験デザイン

005試験は、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際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討し、120分かけて単回静脈内投与した際のデータ（020試験）と比較した、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。被験者を2コホートに分け、コホート1では治験薬投与後85日目まで〔12例（プラセボ2例、MK-3415A 10 mg/kg 10例）〕を、コホート2では治験薬投与後22日目まで〔23例（プラセボ4例、MK-3415A 10 mg/kg 19例）〕評価した[資料5.3.3.1.5: P005]。

結果

MK-3415A 10 mg/kg を投与した際、コホート1（85日目まで評価）の MK-6072の薬物動態パラメータの幾何平均（変動係数）は、 $C_{\max}$ が302 $\mu\text{g/mL}$ （70.8%）、 $t_{1/2}$ が18日（28.2%）、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ が76,000 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ （21.5%）であった。

60分かけて投与した場合と120分かけて投与した場合の MK-6072の $\text{AUC}_{0-\infty}$ の差は25%以内とほぼ同程度で、臨床的な意味のある差はないと考えられた。したがって、MK-6072単剤又はMK-3415A 10 mg/kg を60分かけて投与することは妥当だと考え、第Ⅲ相試験（001及び002試験）では、点滴静注時間を60分とした[2.7.2.3.1.1 項]。

2.7.2.2.3 006試験：日本人健康被験者を対象とした単回投与試験

試験デザイン

006試験は、日本人健康男性に MK-3415A を単回静脈内投与した際の安全性及び薬物動態を評価した、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。2つのパネルを設け、パネル A では MK-3415A 10 mg/kg（6例）又はプラセボ（3例）、パネル B では MK-3415A 20 mg/kg（7例）又はプラセボ（3例）を投与した。両パネルとも治験薬投与後168日目まで安全性及び薬物動態を評価した[資料5.3.3.1.1: P006]。

結果

MK-3415A 10 mg/kg を投与した際の、MK-6072の薬物動態パラメータの幾何平均（変動係数）は、 $C_{\max}$ が236 $\mu\text{g/mL}$ （15.4%）、 $t_{1/2}$ が22日（7.1%）、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ が73,300 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ （10.0%）であった。パネル A の日本人健康男性と、同用量を投与した005試験の非日本人健康被験者の薬物動態を探索的に比較した結果、MK-6072の薬物動態パラメータ（ $C_{\max}$ 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、 $\text{AUC}_{0-\text{last}}$ 及び CL）は、日本人被験者と非日本人被験者で類似しており、いずれのパラメータも幾何平均比（非日本人／日本人）が1付近（0.96～1.08）で、90%信頼区間に1を含んでいた。この結果から、日本人被験者を対象に開発を継続することは妥当であると考えられた。なお、民族差（日本人及び非日本人）が MK-6072の薬物動態に影響を及ぼす可能性をさらに検討するため、母集団薬物動態解析により包括的に評価した[2.7.2.3.2.5 項]。

2.7.2.2.4 004試験：非日本人健康被験者を対象とした免疫原性評価試験

試験デザイン

004試験は、非日本人健康被験者に MK-3415A 10 mg/kg を84日間隔で2回投与した際の、免疫原性、安全性、忍容性及び薬物動態を評価した非盲検、反復投与試験である。初回投与は30例で実施したが、1例が2回目の投与のために来院せず追跡不能となったことから、2回目投与は29例で実施した。治験薬初回投与後253日目（2回目の治験薬投与後168日目）まで安全性、薬物動態及び免疫原性を評価した[資料5.3.3.1.4: P004]。

結果

MK-3415A 10 mg/kg を治験薬初回投与後の MK-6072の薬物動態パラメータの幾何平均（変動係数）は、 C_{max} が250 $\mu\text{g/mL}$ (14.3%)、 $t_{1/2}$ が20日 (15.4%)、 $AUC_{0-\infty}$ が85,700 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (16.8%)、 $AUC_{0-84\text{day}}$ が82,300 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (13.6%) であった。初回投与後に対する2回目投与後の MK-6072の薬物動態パラメータの幾何平均比（2回目投与／初回投与）及び90%信頼区間は、 $AUC_{0-\infty}$ が1.07 (1.04、1.10)、 $AUC_{0-84\text{day}}$ が1.05 (1.03、1.08)、 C_{max} が1.04 (1.02、1.07) であった。

MK-6072に対する ADA の陽性はいずれの被験者でも認められなかった。したがって、単回投与と同様に、MK-6072を2回投与した際にも、ADA が産生される可能性は低いと考えられた。なお、MK-6072の免疫原性についてさらに検討するため、症例数の多い第Ⅲ相試験の結果を含めて評価した[2.7.2.4.1 項]。

2.7.2.2.5 統合解析の要約

2.7.2.2.5.1 母集団薬物動態解析

健康被験者及びCDI患者におけるMK-6072の薬物動態を評価するため、第Ⅰ相試験3試験（004、005及び006試験）並びに第Ⅲ相試験2試験（001及び002試験）のデータを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。なお、上記の試験以外にMK-3415及びMK-6072について評価した試験として、第Ⅱ相試験（017試験）及び第Ⅰ相試験（020試験）があるが、これらの試験では血清中MK-6072濃度の測定に、MK-6072だけでなくトキシシンBに対する内因性抗体も検出する非特異的な第一法を用いたため[2.7.1.1.2.1 項]、本解析では017及び020試験のデータは使用しなかった。母集団薬物動態モデルはMK-3415及びMK-6072、それぞれについて個別に構築した。以下では、MK-6072の母集団薬物動態モデルについてのみ記載し、MK-3415については[資料5.3.5.3.1: 0437SV]に示した。

本解析では、被験者1,587例（健康被験者72例及びCDI患者1,515例）に対して、MK-6072単剤10 mg/kg 若しくはMK-3415A 10又は20 mg/kg 投与後、頻回採血により得られた8,784点の血清中MK-6072濃度のデータを用いた[資料5.3.5.3.1: 0437SV]。なお、第Ⅰ相試験の健康被験者の結果及び母集団薬物動態解析の結果より、MK-3415の併用によるMK-6072の薬物動態に対する臨床的に意味のある影響及び統計的に有意な影響のいずれも認められなかったことから[2.7.2.3.3 項]、MK-3415Aを投与した被験者の血清中MK-6072濃度は、MK-6072を単剤で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。本解析は以下の目的で実施した[資料5.3.5.3.1: 0437SV]。

- 1) CDI患者のMK-6072の薬物動態の評価〔第Ⅲ相試験のCDI患者の薬物動態パラメータ（ $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-84\text{day}}$ 及び C_{max} など）の推定を含む〕
- 2) MK-6072の薬物動態に影響を及ぼす内因性要因〔体重、アルブミン、性別、年齢、人種、民族（ヒスパニック及び日本人）、腎機能障害及び肝機能障害など〕並びに外因性要因（MK-3415の併用、CDI標準治療抗菌薬及びその他の併用薬）の特定
- 3) 特定した共変量の臨床的意義の検討

また、本解析により推定したCDI患者のMK-6072の $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-84\text{day}}$ 及び C_{max} を用いて有効性及び安全性に関する曝露－応答解析を実施した[2.7.2.2.5.2 項]、[2.7.2.2.5.3 項]。以下に、本解析対象集団（健康被験者及びCDI患者）の患者背景について、要約した。

- ・ <性別、人種及び民族> 解析対象集団のうち主な性別は女性（55%）、人種は白人（83%）であった。なお、アジア人被験者は9%、日本人被験者は5%であった。
- ・ <年齢> 中央値（範囲）：65歳（18～100歳）
- ・ <体重> 中央値（範囲）：69.8 kg（30～194 kg）
- ・ <アルブミン> 中央値（範囲）：3.4 g/dL（1～6 g/dL）、解析対象集団の49%がアルブミン値正常（3.5 g/dL 以上）であった。
- ・ <腎機能> 推算糸球体濾過量[eGFR、Modification of Diet in Renal Disease formula (MDRD) 式により算出]の中央値（範囲）：82.9 mL/min/1.73 m²（4～566 mL/min/1.73 m²）、解析対象集団の43%が腎機能正常であった。軽度及び中等度の腎機能障害がある被験者はそれぞれ

30%及び18%であり、8%に重度の腎機能障害又は末期腎疾患が認められた。

- ・ <肝機能> 解析対象集団の6%が、以下の2つ以上に該当し、肝機能障害ありに分類された（アルブミン値が3.1 g/dL 以下、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の2倍以上、ビリルビンが基準値上限の1.3倍以上、重症度を問わず Charlson 併存疾患指数により報告されている肝疾患あり）。
- ・ <使用頻度の高い併用薬> CDI 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）、CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬（全 CDI 患者の40%）及び PPI（全 CDI 患者の48%）

MK-6072の薬物動態を、中心コンパートメントの分布容積（Vc）及び末梢コンパートメントの分布容積（Vp）、コンパートメント間クリアランス（Q）及びクリアランス（CL）からなる、中心コンパートメントから一次線形消失を仮定した2コンパートメントモデルを用いた。体重はあらかじめ構造モデルの要素として、クリアランスに関する項（CL 及び Q）及び分布容積に関する項（Vc 及び Vp）に含めた。CL 及び Vc に対しては、個体間変動に対する変量効果を加えた。大きなばらつきが一部患者にみられたため、残差変動に log additive term を用いた[付録 2.7.2-4]。

共変量は、step-wise 法[変数増加 (forward inclusion、 $P<0.05$) 及び変数減少 (backward elimination、 $P<0.005$)]に基づき特定した。しかし、一部の共変量では共変量間で相関がみられたため、step-wise 法で統計的に有意な影響が認められた場合にも実際はあまり重要な共変量ではない可能性を考慮し、その共変量を含めることによりモデルの精度が向上するか検討した。すなわち、CL 又は Vc の個体間変動をあまり減少させない共変量は、最終モデルには含めなかった。その結果、最終モデルでは、CL の共変量としてアルブミン、性別、人種及び民族（日本人）、Vc の共変量としてアルブミン、性別及び民族（日本人）を含めた。

最終モデルの信頼性は、visual predictive check により確認した。その結果、モデルによりシミュレーションした血清中 MK-6072濃度プロファイルの中央値、5パーセンタイル及び95パーセンタイルは実測値と同様の傾向を示した。したがって、第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験における MK-6072 の薬物動態は、最終モデルにより良好に表現できることが示された。さらに、最終モデルに含めた各共変量の曝露量に及ぼす影響の大きさを推定し、個々の共変量の臨床的意義を評価するため、評価対象以外の共変量をすべて一定と仮定し、シミュレーションを実施した[2.7.2.3.2 項]、[2.7.2.3.3 項]。また、共変量間の相関も考慮するため、第Ⅲ相試験の各患者の曝露量の事後推定値を最終モデルにより推定した。第Ⅲ相試験で MK-6072又は MK-3415A 10 mg/kg を投与した CDI 患者（1,504例、頻回採血）の $AUC_{0-\infty}$ の事後推定値を各共変量により層別した群ごとに図示し、[2.7.2.1.5.4 項]で設定した曝露量の変動許容範囲に基づき、対象患者集団における各共変量の臨床的意義を評価した[2.7.2.3.2 項]、[2.7.2.3.3 項]。本解析の詳細は[資料5.3.5.3.1: 0437SV]に示した。

2.7.2.2.5.2 有効性に関する曝露－応答解析

MK-6072の曝露量と CDI 再発率との関係性を評価するため、第Ⅲ相試験（001及び002試験）のデ

ータを用い、有効性に関する曝露－応答解析を実施した。曝露量としては、母集団薬物動態解析により推定した $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-84\text{day}}$ 及び C_{max} を検討し、主に $AUC_{0-\infty}$ を用いた[2.7.2.2.5.1 項]。有効性としては、[2.7.3.1.2.3 項]に記載した第Ⅲ相試験の最大の解析対象集団（FAS）、すなわちプラセボ、MK-3415単剤、MK-6072単剤又は MK-3415A 10 mg/kg のいずれかを投与した CDI 患者2,559例の CDI 再発率のデータを用いた。本解析の結果は[2.7.2.1.5.2 項]に、詳細は[資料5.3.5.3.1: 0437SV]に示した。

本解析では、プラセボ効果に加えて曝露量の効果を E_{max} モデルにより表現したロジスティック回帰モデル式を用い、MK-6072の曝露量の CDI 再発率に対する影響を評価した（ $P<0.05$ ）。また、step-wise 法 [変数増加（forward inclusion）及び変数減少（backward elimination）、いずれも $P<0.05$] により、プラセボ効果の項に対して影響を及ぼす共変量を検討した。検討した共変量は、年齢、体重、BMI、性別、人種、アルブミン、白血球数、臨床的に重度の CDI の有無、Charlson 併存疾患指数、改変 Horn's Index、入院状態、免疫不全状態、直近6ヵ月間の CDI 歴の有無、内因性抗 *C.difficile* トキシン A 抗体、内因性抗 *C.difficile* トキシン B 抗体及び併用薬（CDI 標準治療抗菌薬の種類及び CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬又は PPI の併用の有無）であった。シミュレーションを実施し、MK-6072の曝露量及び共変量が CDI 再発率に及ぼす影響を評価した。

2.7.2.2.5.3 安全性に関する曝露－応答解析

MK-6072の曝露量と治験薬投与後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発現割合との関係性を評価するため、第Ⅲ相試験（001及び002試験）のデータを用い、安全性に関する曝露－応答解析を実施した。曝露量としては、母集団薬物動態解析により推定した $AUC_{0-\infty}$ を用いた[2.7.2.2.5.1 項]。解析には、第Ⅲ相試験の FAS、すなわちプラセボ、MK-6072単剤又は MK-3415A 10 mg/kg のいずれかを投与した CDI 患者2,326例のデータを用いた。本解析の結果は[2.7.2.1.5.3 項]に、詳細は[資料5.3.5.3.1: 0437SV]に示した。

本解析では、プラセボ効果の項に加えて曝露量の影響を線形モデルにより表現したロジスティック回帰モデル式を用い、MK-6072の曝露量の有害事象及び重篤な有害事象の発現率に対する影響を評価した。また、step-wise 法 [変数増加（forward inclusion）及び変数減少（backward elimination）、いずれも $P<0.05$] により、プラセボ効果の項に対して影響を及ぼす共変量を検討した。検討した共変量は、年齢、体重、BMI、性別、人種、アルブミン、白血球数、臨床的に重度の CDI の有無、Charlson 併存疾患指数、改変 Horn's Index、入院状態、免疫不全状態、直近6ヵ月間の CDI 歴の有無、内因性抗 *C.difficile* トキシン B 抗体及び併用薬（CDI 標準治療抗菌薬の種類及び CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬又は PPI の併用の有無）であった。

なお、重篤な有害事象に関する曝露－応答解析では、MK-6072 10 mg/kg 投与で最も低い曝露量を示した群（十分位の第一分位）とプラセボ群で、重篤な有害事象の発現率に連続性がみられなかった。そこで、曝露－応答関係性を評価する際にはプラセボ群のデータを除外したデータを用いた。ただし、プラセボ群のデータから特定された、重篤な有害事象の発現率に有意に影響を及ぼす共変量は、モデルに用いた。シミュレーションを実施し、MK-6072の曝露量及び共変量が有害事象及び重篤な有害事象の発現率に及ぼす影響を評価した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

健康被験者及び CDI 患者を対象に実施した臨床試験で、MK-3415及び MK-6072の薬物動態を評価した。本項[2.7.2.3 項]では、製造販売承認申請の適応及び用法・用量である、CDI 患者に MK-6072 10 mg/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態に重点を置いて、要約を示す。なお、MK-3415の薬物動態の詳細については[資料5.3.5.3.1: 0437SV]に記載した。

MK-6072は単回静脈内投与を予定しているため、臨床試験も単回投与で実施し、反復投与試験から得られる薬物動態の特性（定常状態、時間依存性）は評価しなかった。また、臨床試験では数種類の製剤を使用したが生、いずれの製剤も市販予定製剤と同等性／同質性が認められた[2.7.1.1.4 項]。したがって、本項[2.7.2.3 項]で示した薬物動態の結果は、市販予定製剤を使用した場合にも適用可能である。

2.7.2.3.1 ヒトにおける薬物動態

2.7.2.3.1.1 MK-6072の薬物動態プロファイル

CDI 患者における MK-6072の薬物動態パラメータ

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し[資料5.4: 116]、[資料5.4: 117]、[資料5.4: 118]、クリアランスが低く、分布容積が小さい。母集団薬物動態解析の結果、CDI 患者における 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%）、 $t_{1/2}$ が約19日（28%）であった[表 2.7.2-3]。MK-6072 10 mg/kg を CDI 患者に単回静脈内投与した際の $AUC_{0-\infty}$ 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。

健康被験者と CDI 患者の MK-6072の薬物動態

母集団薬物動態解析の結果、アルブミンと CL 及び V_c との間に高い相関が認められた[2.7.2.3.2.2 項]。健康被験者の血清中アルブミン値は CDI 患者に比べ高く、MK-6072又は MK-3415A 10 mg/kg 投与時の MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は、CDI 患者に比べ健康被験者で43%高かった[表 2.7.2-3]、[表 2.7.2-4]。しかし、健康被験者と CDI 患者で血清中 MK-6072濃度の経時的推移の様相は類似しており、薬物動態的特徴は同様であったことから、CDI 患者の薬物動態を検討する際に健康被験者から得られた結果も考慮に含め、母集団薬物動態解析で統合しても問題ないと考えられた。また、母集団薬物動態解析で得られた健康被験者の薬物動態パラメータ推定値は、ノンコンパートメント解析で得られた推定値と同様であったことから[付録 2.7.2-1]、MK-6072の薬物動態を母集団薬物動態解析に基づき評価することの妥当性が示された。

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

表 2.7.2-3 CDI 患者 1,504 例（001 及び 002 試験）に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg
単回静脈内投与した際の MK-6072 の薬物動態パラメータの要約

	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	AUC _{0-84day} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (day)	T _{max} [†] (h)	CL (L/day)	Vd (L)
幾何平均	53000	50400	185	18.7	-	0.317	7.33
幾何平均に基づく 変動係数 (%)	40.2	36.7	20.7	28.0	-	40.6	16.3
中央値	54700	52300	184	18.9	1.00	0.309	7.36
10パーセンタイル	31700	31500	144	13.1	0.50	0.195	5.96
90パーセンタイル	85600	77800	244	26.2	4.73	0.533	8.98
8~12 mg/kg を投与した CDI 患者のパラメータ（母集団薬物動態解析により推定）を示す †中央値及び範囲のみ算出							

Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

表 2.7.2-4 健康被験者 65 例（004、005 及び 006 試験）に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg
単回静脈内投与した際の MK-6072 の薬物動態パラメータの要約

	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	AUC _{0-84day} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (day)	T _{max} [†] (h)	CL (L/day)	Vd (L)
幾何平均	75800	70300	230	22.9	-	0.237	6.91
幾何平均に基づく 変動係数 (%)	17.8	15.1	14.0	15.1	-	21.4	10.0
中央値	75700	70300	231	22.5	1.00	0.237	6.85
10パーセンタイル	62300	59700	190	19.1	0.97	0.183	6.22
90パーセンタイル	95800	86700	280	27.6	1.06	0.312	7.79
8~12 mg/kg を投与した健康被験者のパラメータ（母集団薬物動態解析により推定）を示す †中央値及び範囲のみ算出							

Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

血清中 MK-6072濃度推移

第Ⅲ相試験で CDI 患者に MK-6072又は MK-3415A 10 mg/kg を投与後12週間の血清中 MK-6072 濃度推移を評価した結果、MK-6072の血清中濃度は二相性を示しながら減少し、MK-6072群と MK-3415A 群で平均血清中 MK-6072濃度にほぼ差はみられなかった[図 2.7.2-5]。なお、母集団薬物動態解析の結果、MK-3415の併用による MK-6072の薬物動態への影響は、統計的にも認められなかった[2.7.2.3.3 項]。

なお、各 CDI 患者の血清中 MK-6072濃度推移に、標的介在性の薬物消失（低濃度における消失の促進）を示唆するようなデータは認められなかった。これは、CDI 患者の血清中トキシン B 濃度が低かったこととも矛盾しない。

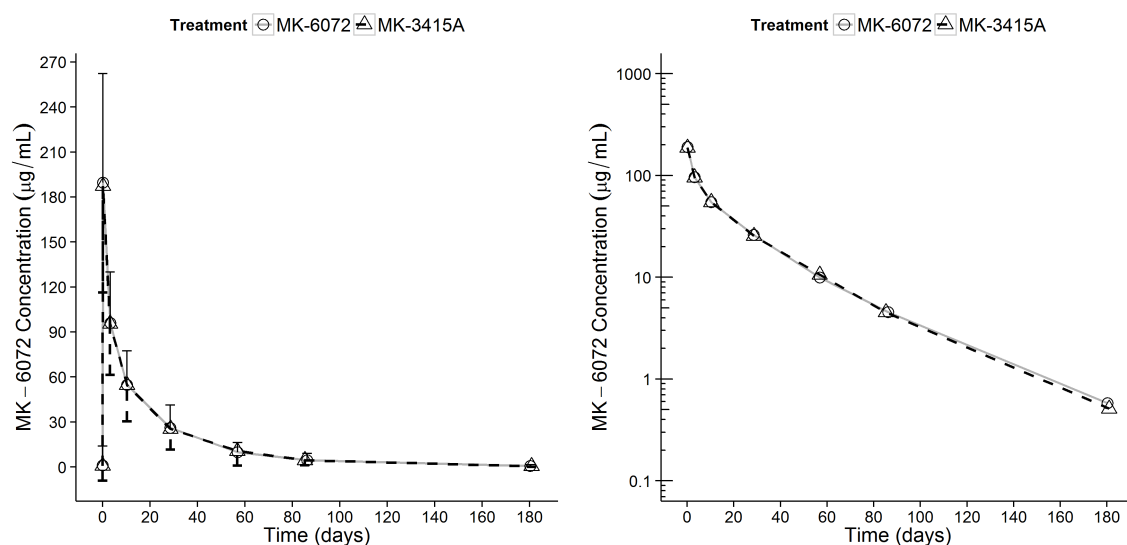


図 2.7.2-5 CDI 患者(001 及び 002 試験)に MK-6072 10 mg/kg (762 例)又は MK-3415A 10 mg/kg (742 例)を投与した際の血清中 MK-6072 濃度推移（左図：線形、右図：片対数）

算術平均±標準偏差（実測値）

時間は規定採血時間付近の実採血時間の平均を示す

Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

MK-6072の曝露量の用量比例性

MK-6072の曝露量の用量比例性について、020試験で健康被験者に MK-6072又は MK-3415A を単回静脈内投与した際のデータを用い評価した[資料5.3.5.3.4: 042YCN]。その結果、MK-6072単剤 0.3～20 mg/kg を単回投与した際のパワーモデルの回帰線の傾き（90%信頼区間）は $AUC_{0-\infty}$ が 1.00 (0.95、1.06)、 C_{max} が 0.99 (0.93、1.04) であった。また、MK-3415A 1～20 mg/kg を単回投与時の MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-84day}$ 及び C_{max} のパワーモデルの回帰線の傾きの推定値も類似していた。したがって、MK-6072の 0.3～20 mg/kg（製造販売承認申請用量の 10 mg/kg を含む）の用量範囲で、MK-6072の曝露量は用量にほぼ比例して増加することが示された。

点滴静注時間の影響

第Ⅰ相試験では、60分又は120分かけて MK-3415A を点滴静注した。その結果、点滴静注時間が120分の場合の MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ は60分の場合に比べてその差は25%以内であり[2.7.2.2.3 項]、[付録 2.7.2-1]、MK-6072 の曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に収まった。したがって、点滴静注時間の違い（60分又は120分）は MK-6072 の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

また、第Ⅲ相試験の2試験（001及び002試験）ではいずれも、MK-6072又は MK-3415A 10 mg/kg を60分かけて点滴静注することとしたが、投与を受けた CDI 患者のうち、点滴静注時間がおおむね60分（45～75分）であった患者は94%であり、残り6%の患者（投与を途中で中止した患者を含む）では30分～4.7時間であった。そこで、点滴静注時間の逸脱が MK-6072 の曝露量に及ぼす影響を検討するため、点滴静注時間に対する $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の値を視覚的に評価した。その結果、点滴静注時間が60分から大幅に逸脱した患者の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、点滴静注時間がおおむね60分であった患者の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の分布の範囲内に収まった[図 2.7.2-6]。したがって、点滴静注時間の違いが MK-6072 の曝露量に及ぼす影響は小さいと考えられた。

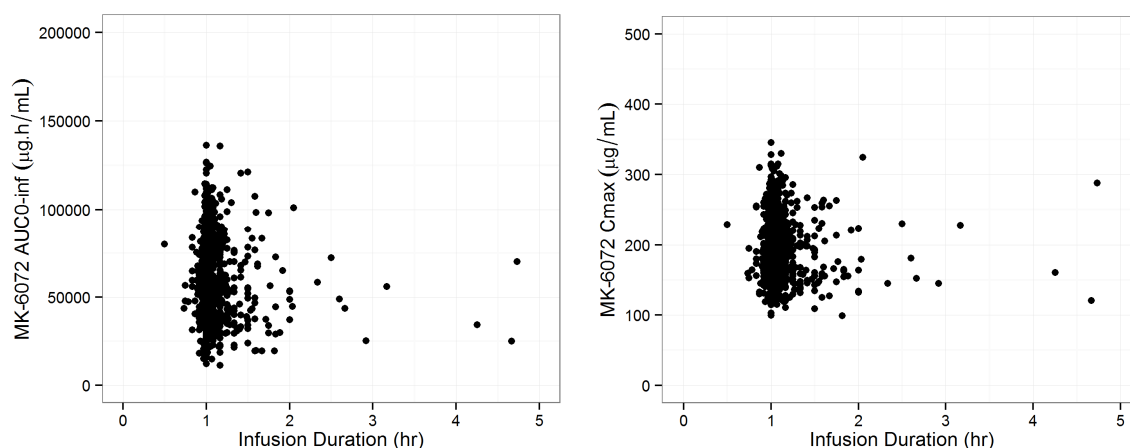


図 2.7.2-6 CDI 患者（001 及び 002 試験）に MK-6072 10 mg/kg（762 例）又は MK-3415A 10 mg/kg（742 例）を単回静脈内投与した際の点滴静注時間に対する MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max}
Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

反復投与時の薬物動態

MK-6072は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ていない。ただし、第Ⅰ相試験（004試験）で、MK-3415A を84日間隔で2回投与した際の薬物動態を評価した結果、MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は初回投与時と2回目投与時で類似していた[2.7.2.2.4 項]、[付録 2.7.2-1]、[資料5.3.3.1.4: P004]。

2.7.2.3.1.2 ヒトにおける ADME

吸収

MK-6072は静脈内投与されるため、バイオアベイラビリティは100%である。

分布

MK-6072は抗体薬であるため、血管外への分布が限られ、血漿蛋白と特異的に結合しないと考えられる。これと矛盾せず、MK-6072の分布容積は血清容積と細胞外液容積の範囲内であった〔幾何平均（変動係数）：7.33 L（16%）[表 2.7.2-3]〕。

MK-6072が静脈内投与後に循環血中から腸管上皮を通過し、腸管内腔に存在する *C. difficile* トキシン B を中和するメカニズムを検討するため、非臨床試験を実施した。その結果、MK-6072はトキシンにより損傷した腸管上皮細胞層を介して腸管内腔へ漏出することで、感染部位に到達すると考えられた[2.6.4.3.2 項]。また、臨床試験で、MK-6072を投与した患者の糞便検体中から MK-6072 が検出された[2.7.1.1.2.2 項]、（[資料5.3.5.1.4: P002] -11.2.4 項）。

代謝

MK-6072は一般的な蛋白分解プロセスによって異化されることから、MK-6072のクリアランスに CYP に代表される代謝酵素は寄与しない。

排泄

MK-6072は蛋白製剤であるため、腎排泄又は胆汁排泄を受けないと考えられる。MK-6072は、他のモノクローナル抗体薬と同様にクリアランスが低い〔幾何平均（変動係数）：0.317 L/day（41%）[表 2.7.2-3]〕。

2.7.2.3.2 内因性要因

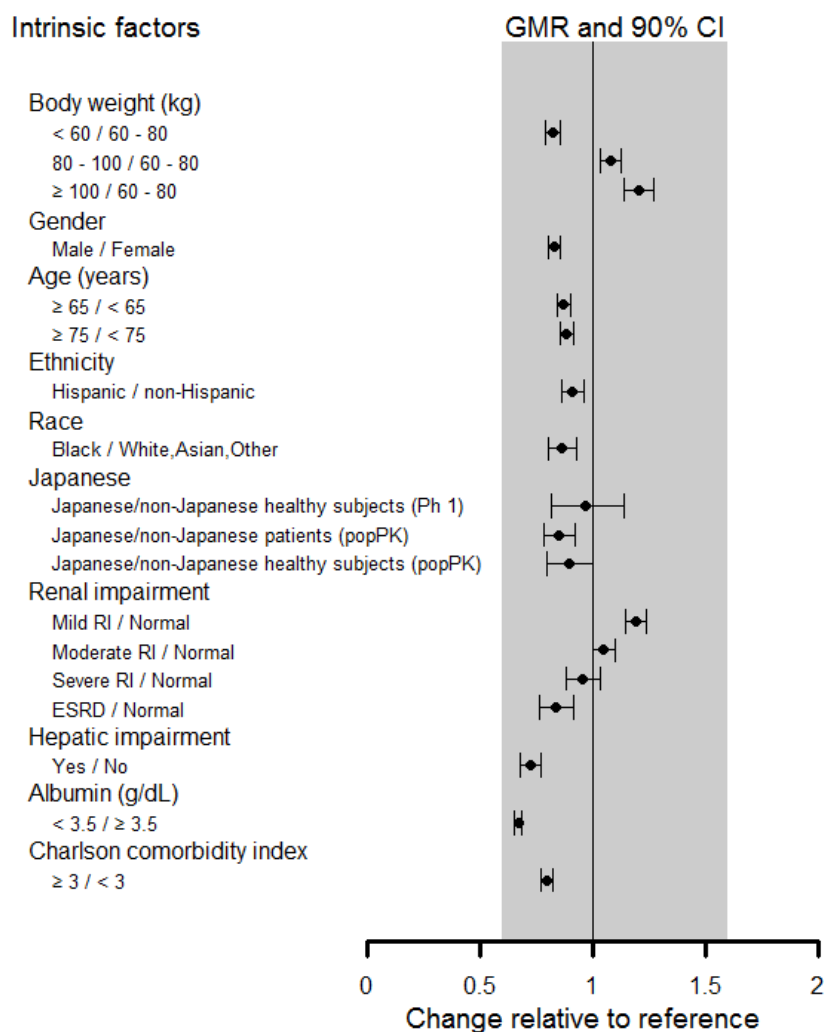
MK-6072をはじめ抗体薬は、多くの組織で主に蛋白の異化作用により消失するため、そのクリアランスは単一の臓器に依存しない[資料5.4: 118]。したがって、臓器機能障害や年齢などの内因性要因が抗体薬の曝露量に及ぼす影響は一般的に限定的で[資料5.4: 119]、MK-6072の曝露量に対しても臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。そのため、MK-6072の開発では、日本人健康被験者を対象に MK-6072の薬物動態を検討した006試験を除き、臓器機能障害者などの特殊集団を含む内因性要因の検討を目的とした第Ⅰ相試験は実施していない。ただし、第Ⅲ相試験（001及び002試験）では、人口統計学的変数、臓器機能状態及びベースライン時の臨床検査値による除外基準を設けず、様々な内因性要因の CDI 患者を組み入れたことから、内因性要因が及ぼすMK-6072の薬物動態への影響を検討した。第Ⅰ相試験の健康被験者及び第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いた母集団薬物動態解析により、人口統計学的変数、臓器機能障害及び関連する臨床検査値（アルブミンなど）について評価した[2.7.2.2.5.1 項]。以下では、第Ⅲ相試験の CDI 患者の血清中濃度データ（頻回採血）及び共変量を用いて母集団薬物動態解析により推定した、各患者の MK-6072の曝露量に基づき、対象患者集団の CDI 患者で内因性要因及び外因性要因が MK-6072の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）に及ぼす影響を要約し、その臨床的意義を考察した。

母集団薬物動態解析で、体重はあらかじめ構造モデルの要素として、クリアランスに関する項（CL 及び Q）並びに分布容積に関する項（Vc 及び Vp）に含めた。さらに最終モデルでは、CLの共変量としてアルブミン、性別、人種及び民族（日本人）、Vcの共変量としてアルブミン、性別及び民族（日本人）を含めた[2.7.2.2.5.1 項]。各内因性要因による MK-6072の曝露量に対する影響について、母集団薬物動態解析により検討した結果、基準となる群に対して各内因性要因による MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ の変化（幾何平均比及び90%信頼区間）は変動許容範囲（0.6～1.6 [2.7.2.1.5.4 項]、図の網掛け部分）に含まれ、臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された[図 2.7.2-7]。したがって、体重以外の因子により MK-6072の用量を調整する必要はないと考えられる。

さらに、各内因性要因の臨床的意義を、上記の薬物動態学的な観点に加え、第Ⅲ相試験の有効性及び安全性の部分集団解析の結果からも検討した[2.7.3.3.3 項]、[2.7.4.5.1 項]。部分集団解析は、CDI 再発のリスク又は CDI に関連する症状悪化のリスクが高い患者集団（65歳以上、CDI の既往あり、臨床的に重度の CDI、027株をはじめとする強毒株感染者、免疫不全患者など）を対象に実施した。その他にも、入院、CDI 標準治療抗菌薬の使用、年齢（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、人種[付録 2.7.3-15]及び民族（日本人） [2.7.6.3.4.3.2.1 項]の影響を検討した。その結果、プラセボに対する MK-6072の治療効果はいずれの部分集団でも一貫していた。これは、部分集団の結果が、FAS で得られた全体の結果と一貫していることを示している。また、安全性についても、第Ⅲ相試験の安全性解析の結果から、MK-6072群及び MK-3415A 群の忍容性はいずれもおおむね良好で、内因性要因又は外因性要因にかかわらず有害事象の発現率はプラセボ群と同程度であった。

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

図 2.7.2-7 内因性要因（ベースライン値）が MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ に及ぼす影響

CDI 患者（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A 10 mg/kg を単回静脈内投与した際のデータを示す

GMR：基準とした患者の MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均に対する評価対象の患者の MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比、90%CI：90%信頼区間（母集団薬物動態解析により算出）

（体重）基準：60～80 kg、評価対象：（上段）60 kg 未満、（中段）80～100 kg、（下段）100 kg 以上

（性別）基準：女性、評価対象：男性

（年齢、上段）基準：非高齢（65歳未満）、評価対象：高齢（65歳以上）

（年齢、下段）基準：非後期高齢（75歳未満）、評価対象：後期高齢（75歳以上）

（民族）基準：非ヒスパニック、評価対象：ヒスパニック

（人種）基準：黒人以外（白人、アジア人及びその他）、評価対象：黒人

（日本人、上段）基準：非日本人健康被験者（005試験）、評価対象：日本人健康男性（006試験）（10 mg/kg 投与時のデータのノンコンパートメント解析結果より算出）

（日本人、中段）基準：非日本人患者、評価対象：日本人患者

（日本人、下段）基準：非日本人健康被験者（004及び005試験）、評価対象：日本人健康男性（006試験）（10 mg/kg 投与時のデータの母集団薬物動態解析結果より算出）

（腎機能障害）基準：腎機能正常、評価対象：上から（1番目）軽度腎障害、（2番目）中等度腎障害、（3番目）重度腎障害、（4番目）末期腎不全

（肝機能障害）基準：なし、評価対象：あり

（アルブミン）基準：3.5 g/dL 以上、評価対象：3.5 g/dL 未満

（Charlson 併存疾患指数）基準：3未満、評価対象：3以上

Data Source：[資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.3.2.1 体重及び BMI

体重

体重が MK-6072 の薬物動態パラメータに及ぼす影響を、母集団薬物動態解析により検討した。その結果、体重の増加に伴い各被験者の MK-6072 の CL 及び Vc は高くなる傾向を示した（[図 2.7.2-8]、上段）。この傾向は、CL 及び Vc のモデル式に対して体重の影響を組み込むことにより説明できた（[図 2.7.2-8]、下段）。体重の影響を示すパラメータの値（0 のとき：体重は CL 又は Vc に全く影響を及ぼさない、1 のとき：体重に比例して CL 又は Vc が増加）は、CL、Vc いずれに対しても 0 と 1 の中間的な値である 0.48 と推定された。この値が CL と Vc でほぼ同じであることから、体重が半減期に影響を及ぼす可能性は低い。以上の結果から、MK-6072 の CL 及び Vc は体重で補正することによりばらつきが大幅に小さくなることが示された。

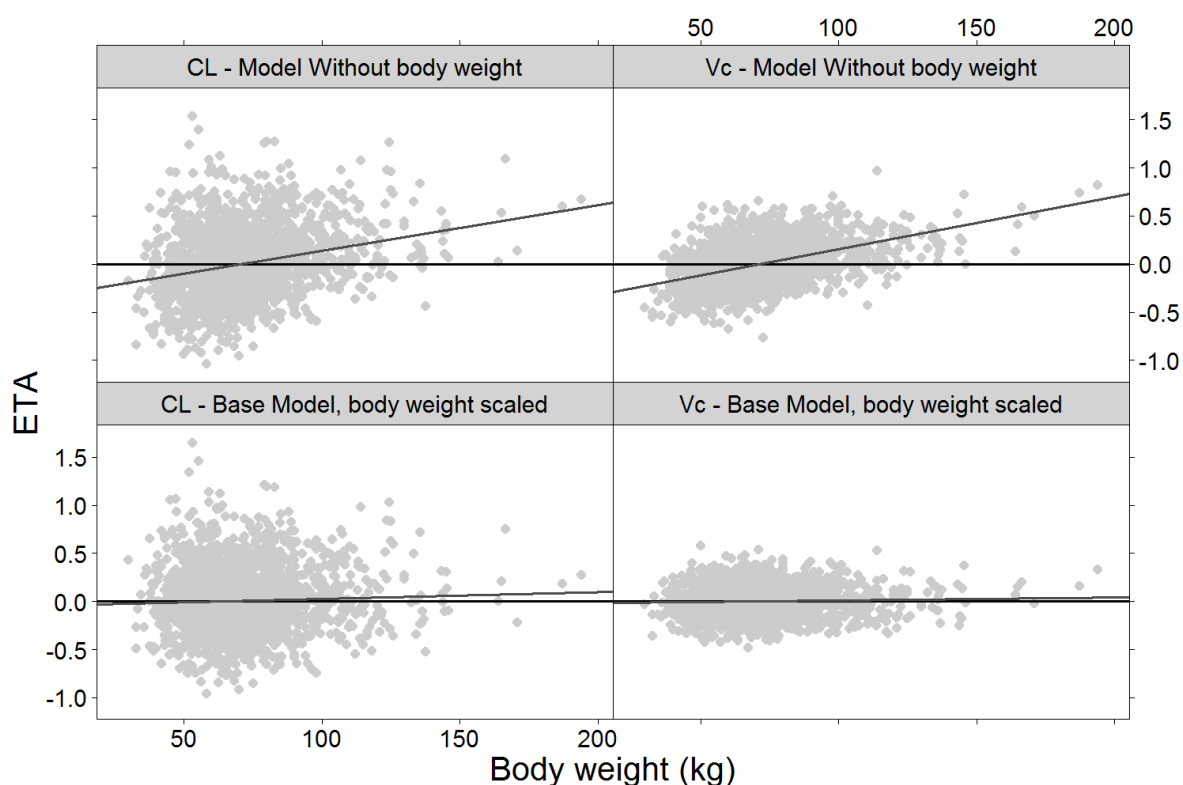


図 2.7.2-8 体重と MK-6072 の薬物動態パラメータ（左列：クリアランス、右列：中心コンパートメントの分布容積）に対する個体間変動（ETA）の関係

[体重の影響をモデル式に（上段）組み込まなかった場合、（下段）組み込んだ場合]

（001、002、004、005 及び 006 試験）

解析対象集団すべて（004、005及び006試験の健康被験者並びに001及び002試験の CDI 患者）のデータを示す

CL：クリアランス、Vc：中心コンパートメントの分布容積

線：片方は ETA=0、もう一方は線形回帰線を示す

Data Source：[資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

次に、体重に基づく用量（mg/kg）で投与した際に体重が MK-6072 の曝露量に及ぼす影響を、母集団薬物動態モデルを用いて検討した。まず、第Ⅲ相試験の CDI 患者で体重以外の共変量は患者間で変わらないと仮定し、MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ を評価した結果、体重の分布の50パーセンタイルの患者（70 kg）と比較して、5パーセンタイルの患者（46 kg）では $AUC_{0-\infty}$ の20%低下、95パーセンタイルの患者（110 kg）では $AUC_{0-\infty}$ の27%上昇を示した。さらに、実際の CDI 患者では体重以外の共変量も変動することを想定し、第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて各患者の MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ を推定し、体重群ごとに評価した。その結果、体重が60～80 kg の患者と比較して $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均が、60 kg 未満の患者では18%低下、100 kg 以上の患者では20%上昇したが、いずれも MK-6072 の曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれた[図 2.7.2-9]、[付録 2.7.2-5]。したがって、CDI 患者に対して MK-6072 を体重に基づく用量（mg/kg）で投与した際、体重は MK-6072 の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさず、体重によるさらなる用量調整は必要ないと考えられた。

また、第Ⅲ相試験で MK-6072 単剤 10 mg/kg を投与した CDI 患者の CDI 再発率は、体重70 kg 以下の患者（394例）で15%、70 kg 超の患者（387例）で18%と同程度であり[付録 2.7.3-15]、安全性プロファイルも体重群間でおおむね類似していた[2.7.4.5.1.4 項]。したがって、有効性及び安全性の結果からも、体重は MK-6072 の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさず、用量として10 mg/kg が妥当であると考えられた。

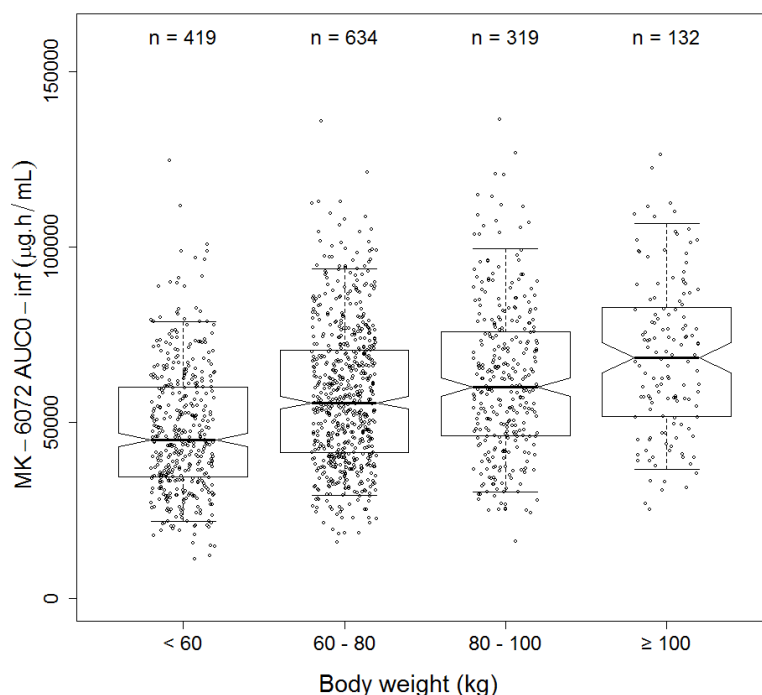


図 2.7.2-9 体重に対する MK-6072 の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）の分布（001 及び 002 試験）

CDI 患者（001 及び 002 試験）に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
実線：中央値、箱：25 及び 75 パーセンタイル、ひげ：5 及び 95 パーセンタイル

Data Source : [資料 5.3.5.3.1: 0437SV]

BMI

BMI が MK-6072 の薬物動態パラメータに及ぼす影響について、BMI は体重と相関があるため統計的な評価は実施しなかったものの、第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて各患者の MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ を推定し、世界保健機関（WHO）の BMI 分類 [やせ (18.5 kg/m^2 未満)、標準 ($18.5 \sim 24.99 \text{ kg/m}^2$)、軽度の肥満 ($25.0 \sim 29.99 \text{ kg/m}^2$)、肥満 (30 kg/m^2 以上)] [資料5.4: 137] で層別し評価した。その結果、標準の患者と比較して $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均が、やせの患者では19%低下、軽度の肥満の患者では16%上昇、肥満の患者では28%上昇したが、いずれも MK-6072 の曝露量の変動許容範囲 ($0.6 \sim 1.6$) に含まれた[図 2.7.2-10]、[付録 2.7.2-5]。これらは体重の増加に伴う MK-6072 の曝露量の上昇と同様の傾向を示し、BMI の変化に対してわずかに認められた曝露量の変動は交絡因子である体重により説明が可能であると考えられる。したがって、CDI 患者に対して MK-6072 を体重に基づく用量 (mg/kg) で投与する場合、BMI による用量調整は必要ないと考えられた。

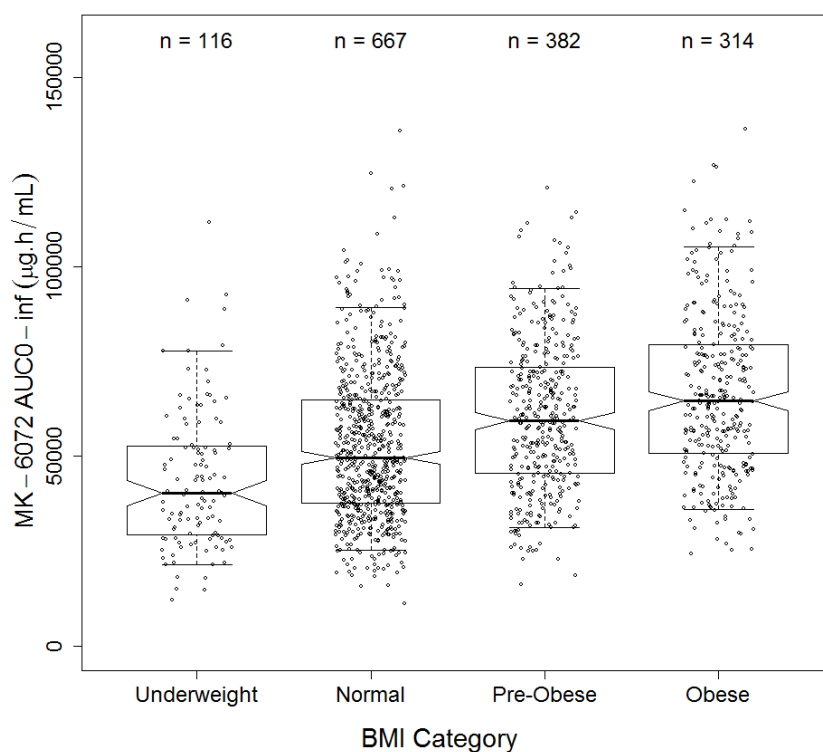


図 2.7.2-10 BMI に対する MK-6072 の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の分布 (001 及び 002 試験)

CDI 患者 (001 及び 002 試験) に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
Underweight : やせ ($\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$)、Normal : 標準 ($18.5 \leq \text{BMI} < 25.0 \text{ kg/m}^2$)、Pre-Obese : 軽度の肥満
($25.0 \leq \text{BMI} < 30.0 \text{ kg/m}^2$)、Obese : 肥満 ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$)

実線 : 中央値、箱 : 25 及び 75 パーセンタイル、ひげ : 5 及び 95 パーセンタイル

Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2.3.2.2 アルブミン

一般的にモノクローナル抗体薬は、結合部位は異なるものの、アルブミンと同じ新生児 Fc 受容体 (FcRn) のリサイクルシステムによってリソソームでの分解から保護される。そのため、FcRn のリサイクルシステムの能力の変動がアルブミン及びモノクローナル抗体薬の濃度に同様に影響し、アルブミン値とモノクローナル抗体薬の血清中濃度に正相関が予想される[資料5.4: 138]。

アルブミンと MK-6072 の薬物動態パラメータとの関係を、母集団薬物動態解析により評価した結果、ベースライン時のアルブミン値と CL 及び Vc に統計的に有意な関係が認められ、アルブミン値の上昇に伴い CL 及び Vc は減少した。MK-6072 の曝露量についてもアルブミン値との関係を評価した結果、アルブミン値の低下に伴い MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ は低下し、相関関係がみられた（相関係数 $R=0.60$ ）[図 2.7.2-11]。

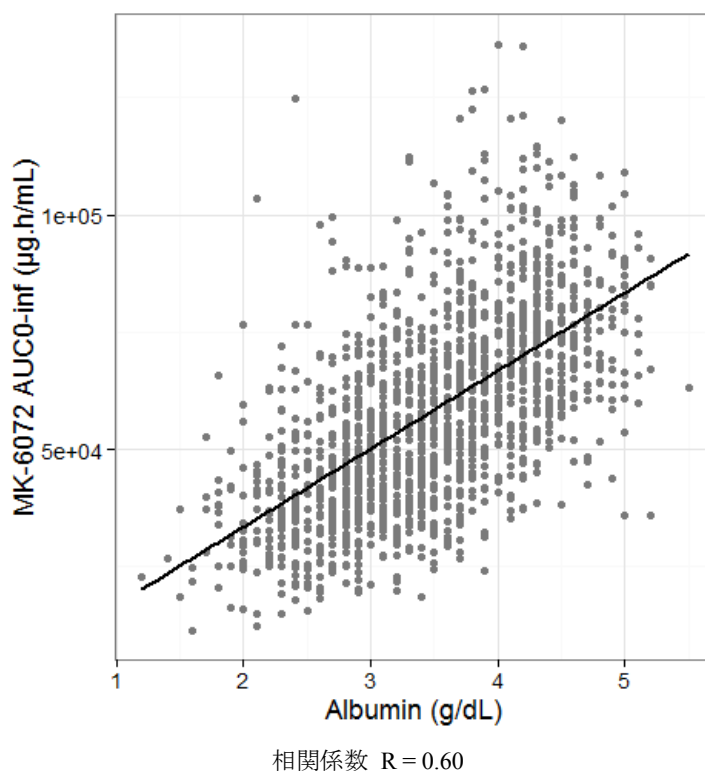


図 2.7.2-11 ベースライン時のアルブミン値と MK-6072 の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) との相関関係
(001 及び 002 試験)

CDI 患者 (001 及び 002 試験) 並びに健康被験者 (004、005 及び 006 試験) 1,542 例に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す

Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

そこで、アルブミン値の違いによる MK-6072 の曝露量の変動の程度を評価した。まず、第Ⅲ相試験の CDI 患者でアルブミン以外の共変量は患者間で変わらないと仮定し、MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ を評価した結果、ベースライン時のアルブミン値の50パーセンタイルの患者（3.4 g/dL）と比較して、5パーセンタイルの患者（2.2 g/dL）では $AUC_{0-\infty}$ が32%低下、95パーセンタイルの患者（4.7 g/dL）では $AUC_{0-\infty}$ が31%上昇した。さらに、実際の CDI 患者ではアルブミン以外の共変量も変動することを想定し、第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて各患者の MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ を推定し、アルブミン値で2群（正常群：3.5 g/dL 以上、低値群：3.5 g/dL 未満）に層別し評価した。その結果、正常群の患者と比較して低値群の患者では $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均が33%低下したが、MK-6072 の曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれた[図 2.7.2-12]、[付録 2.7.2-5]。

また、第Ⅲ相試験の CDI 再発率に対するアルブミン値の影響の直接的な評価はしていないものの、一般的にアルブミン値と相関すると予想され、実際に相関がみられた患者の容態に関する共変量（Charlson 併存疾患指数、Zar スコア及び入院の有無など）[資料5.4: 136]、[資料5.3.5.3.1: 0437SV] について部分集団解析を実施した結果、いずれの集団でも有効性が十分に認められた[2.7.3.3.3 項]。

以上の結果から、アルブミン値と MK-6072 の曝露量には臨床的に意味のある関係は認められず、アルブミン値による用量調整は必要ないと考えられた。

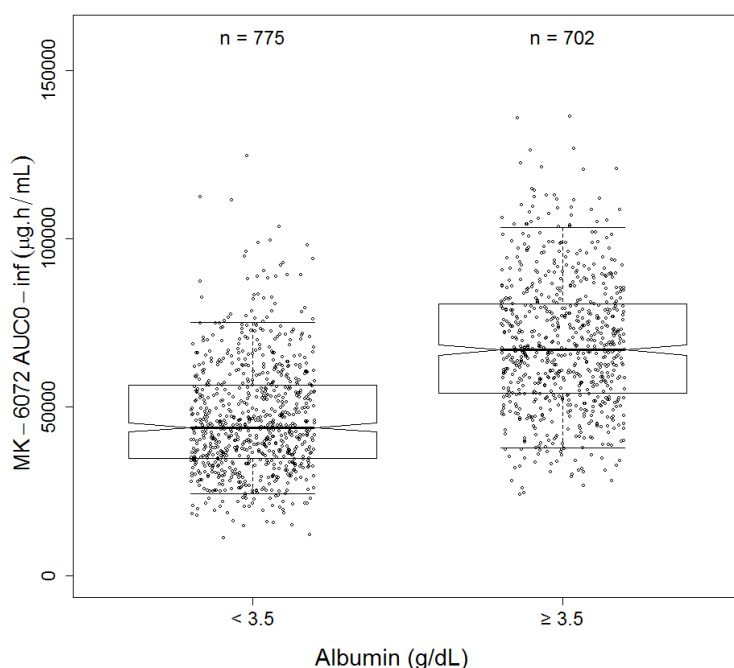


図 2.7.2-12 アルブミン値に対する MK-6072 の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）の分布

[ベースライン時のアルブミン値が低値群（3.5 g/dL 未満）及び正常群（3.5 g/dL 以上）]

（001 及び 002 試験）

CDI 患者（001 及び 002 試験）に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
実線：中央値、箱：25 及び 75 パーセンタイル、ひげ：5 及び 95 パーセンタイル

Data Source：[資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.3.2.3 性別

性別が MK-6072 の薬物動態パラメータに及ぼす影響を母集団薬物動態解析により評価した結果、一般的なモノクローナル抗体薬と同様に[資料5.4: 116]、性別と CL 及び Vc の間に統計的に有意な関係が認められた。

次に、性別が MK-6072 の曝露量に及ぼす影響を、母集団薬物動態モデルを用いて検討した。まず、第Ⅲ相試験の CDI 患者で性別以外の共変量は患者間で変わらないと仮定し、MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ を評価した結果、女性患者と比較して男性患者では $AUC_{0-\infty}$ が 17% 低下した。さらに、実際の CDI 患者では性別以外の共変量も変動することを想定し、第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて各患者の MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ を推定し、性別ごとに評価した。その結果、女性患者と比較して男性患者では $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均が 18% 低下したが、MK-6072 の曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれた[図 2.7.2-13]、[付録 2.7.2-5]。

また、第Ⅲ相試験で MK-6072 単剤 10 mg/kg を投与した CDI 患者での CDI 再発率は、男性患者（339 例）及び女性患者（442 例）いずれも 17% と同程度であり[付録 2.7.3-15]、安全性プロファイルも類似していた[2.7.4.5.1.2 項]。

以上の結果から、性別は MK-6072 の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさず、性別による用量調整は必要ないと考えられた。

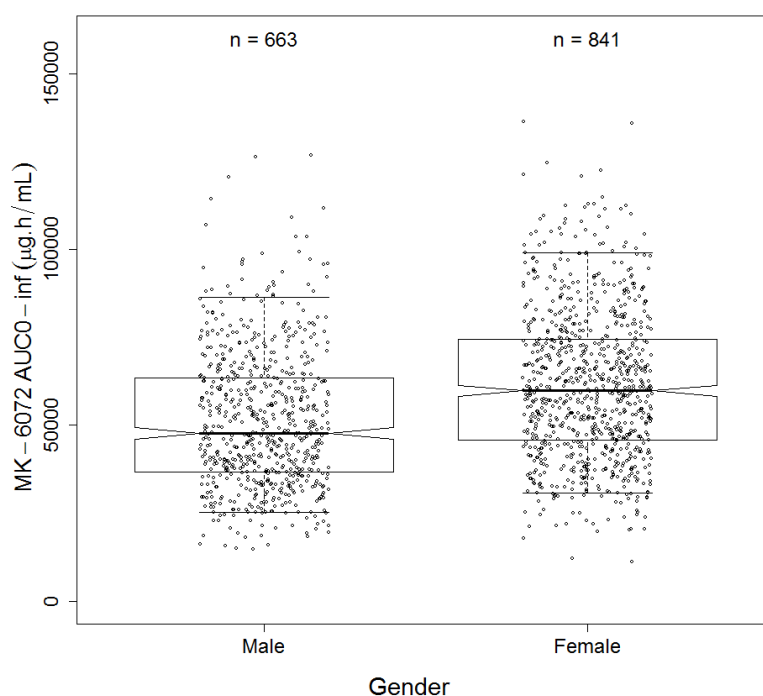


図 2.7.2-13 性別に対する MK-6072 の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の分布 (001 及び 002 試験)
 CDI 患者 (001 及び 002 試験) に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
 実線：中央値、箱：25 及び 75 パーセンタイル、ひげ：5 及び 95 パーセンタイル
 Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2.3.2.4 年齢

年齢が MK-6072 の薬物動態パラメータに及ぼす影響を母集団薬物動態解析により評価した結果、年齢による MK-6072 の CL 又は V_c への統計的に有意な影響は認められなかった。

2つの第Ⅲ相試験（001及び002試験）の解析対象集団の半数以上は65歳以上の患者で、75歳以上の患者も相当数（約30%）を占めていたことから、加齢が MK-6072 の曝露量に及ぼす影響を、母集団薬物動態モデルを用いて検討した。第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて各患者の MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ を推定し、高齢患者（65歳以上）及び非高齢患者（65歳未満）又は後期高齢患者（75歳以上）及び非後期高齢患者（75歳未満）に層別し、評価した。その結果、高齢患者では非高齢患者に比べて $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均が13%低下し、後期高齢患者では非後期高齢患者に比べて $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均が12%低下したが、いずれも MK-6072 の曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれた[図 2.7.2-14]、[付録 2.7.2-5]。統計的には年齢による MK-6072 の薬物動態への影響はみられなかったにもかかわらず、曝露量が高齢患者でわずかに低下したのは、高齢患者ではアルブミン値が約15%低かったためだと考えられる。

また、第Ⅲ相試験で MK-6072 単剤 10 mg/kg を投与した CDI 患者の CDI 再発率は、非高齢患者（391例）で15%、高齢患者（390例）で18%、後期高齢患者（213例）で16%と同程度であった[付録 2.7.3-15]。

以上の結果から、年齢は MK-6072 の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさず、年齢による用量調整は必要ないと考えられた。

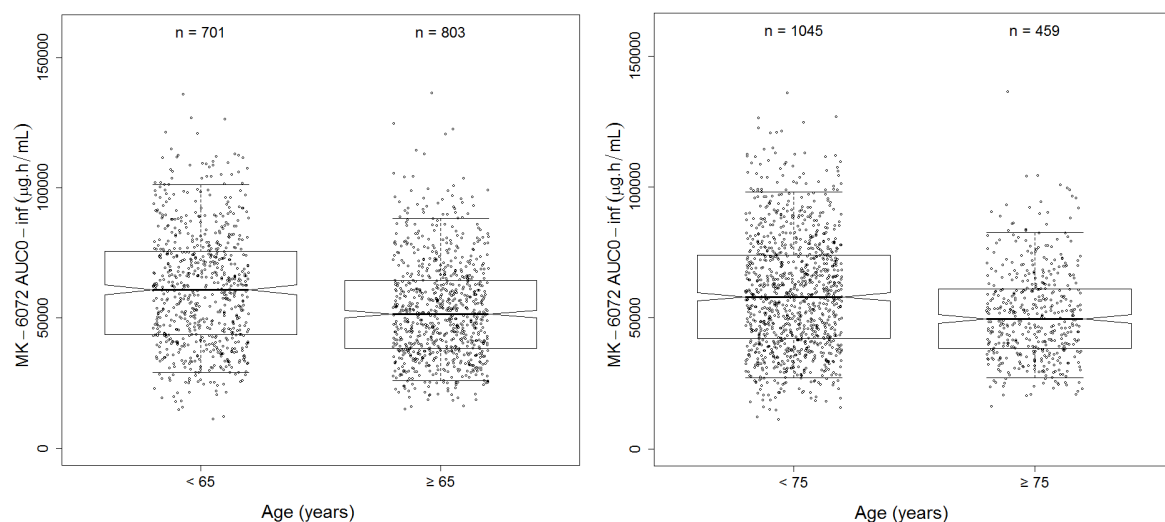


図 2.7.2-14 年齢に対する MK-6072 の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）の分布

（左図：非高齢者と高齢者、右図：非後期高齢者と後期高齢者）（001 及び 002 試験）
CDI 患者（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ひげ：5及び95パーセンタイル

Data Source：[資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2.3.2.5 人種及び民族

2.7.2.3.2.5.1 人種

母集団薬物動態解析の解析対象集団（健康被験者及び CDI 患者）のうち、白人が83%、アジア人が9%、黒人が6%、それ以外の人種（ネイティブアメリカンなど）が2%であった。

人種が MK-6072の薬物動態パラメータに及ぼす影響を母集団薬物動態解析により評価した結果、黒人（健康被験者及び CDI 患者）ではわずかなではあるものの、MK-6072の CL の統計的に有意な上昇（15%）が認められた。

そこで、黒人における MK-6072の曝露量の変動を、母集団薬物動態モデルを用いて検討した。まず、第Ⅲ相試験の CDI 患者で人種以外の共変量は患者間で変わらないと仮定し、MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ を評価した結果、非黒人患者と比較して黒人患者では $AUC_{0-\infty}$ が13%低下した。さらに、実際の CDI 患者では人種以外の共変量も変動することを想定し、第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて各患者の MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ を推定し、黒人患者と非黒人患者に層別し評価した。その結果、非黒人患者と比較して黒人患者では $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均が14%低下したが、MK-6072の曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれた[図 2.7.2-15]、[付録 2.7.2-5]。

また、第Ⅲ相試験で MK-6072単剤 10 mg/kg を投与した CDI 患者の CDI 再発率は、白人患者（649例）で17%、それ以外の人種の患者（132例）で15%と同程度であり[付録 2.7.3-15]、安全性プロファイルも白人患者とそれ以外の人種の患者で類似していた[2.7.4.5.1.3 項]。

以上の結果から、人種は MK-6072の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさず、人種による用量調整は必要ないと考えられた。

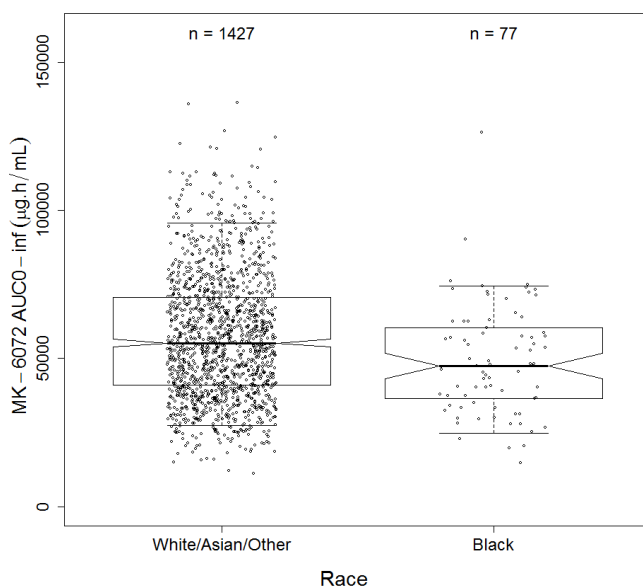


図 2.7.2-15 人種別にみた MK-6072 の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）の分布

〔非黒人（白人、アジア人、及びそれ以外の人種）と黒人〕（001 及び 002 試験）

CDI 患者（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ひげ：5及び95パーセンタイル

Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2.3.2.5.2 民族（ヒスパニック）

母集団薬物動態解析の解析対象集団（健康被験者及び CDI 患者）のうち、非ヒスパニック系が 87%、ヒスパニック系が10%、残りの3%は不明であった。

民族（ヒスパニック）が MK-6072の薬物動態パラメータに及ぼす影響を母集団薬物動態解析により評価した結果、民族による MK-6072の CL 又は V_c への統計的に有意な影響は認められなかった。

次に、民族（ヒスパニック）が MK-6072の曝露量に及ぼす影響を、母集団薬物動態モデルを用いて検討した。第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて各患者の MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ を推定し、ヒスパニック系患者と非ヒスパニック系患者に層別し評価した。その結果、非ヒスパニック系患者と比較してヒスパニック系患者では $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均が9%低下したが、MK-6072の曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれた[図 2.7.2-16]、[付録 2.7.2-5]。

したがって、民族（ヒスパニック）は MK-6072の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさず、用量調整は必要ないと考えられた。

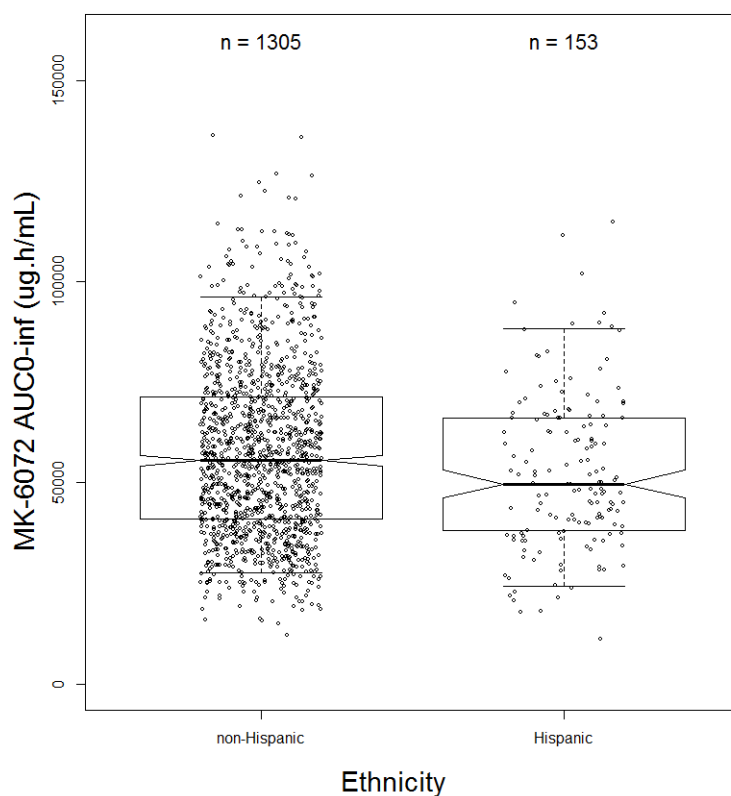


図 2.7.2-16 ヒスパニック系及び非ヒスパニック系患者の MK-6072 の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）の分布
(001 及び 002 試験)

CDI 患者（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ひげ：5及び95パーセンタイル

Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2.3.2.5.3 民族（日本人）

日本人における MK-6072 の薬物動態を評価し、非日本人の結果と比較した。

まず、日本人健康男性を対象に MK-3415A 10又は20 mg/kg を単回投与した第 I 相試験 (006試験) の19例 (10 mg/kg 群：6例、20 mg/kg 群：7例、プラセボ群：6例) のデータを用い、ノンコンパートメント解析を実施した。その結果、非日本人健康被験者 (005試験) に比べて10 mg/kg 投与時の MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ は4%、 C_{max} は8%低かった[付録 2.7.2-5]、[資料5.3.3.1.1: P006]。

また、日本人の健康被験者13例 (006試験) 及び CDI 患者67例 (002試験) の計80例 (解析対象集団の5%) のデータを用いた母集団薬物動態解析により、日本人という要因が MK-6072 の薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価した。その結果、MK-6072 の CL 及び V_c への統計的に有意な影響が認められた。

そこで、日本人における MK-6072 の曝露量の変動を、母集団薬物動態モデルを用いて検討した。第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて各患者の MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ を推定し、日本人患者と非日本人患者に層別し評価した。その結果、第 I 相試験の健康被験者の結果と同様に、非日本人患者と比較して日本人患者では $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均が15%低下したが、MK-6072 の曝露量の変動許容範囲 (0.6～1.6) に含まれた[図 2.7.2-17]、[付録 2.7.2-5]。

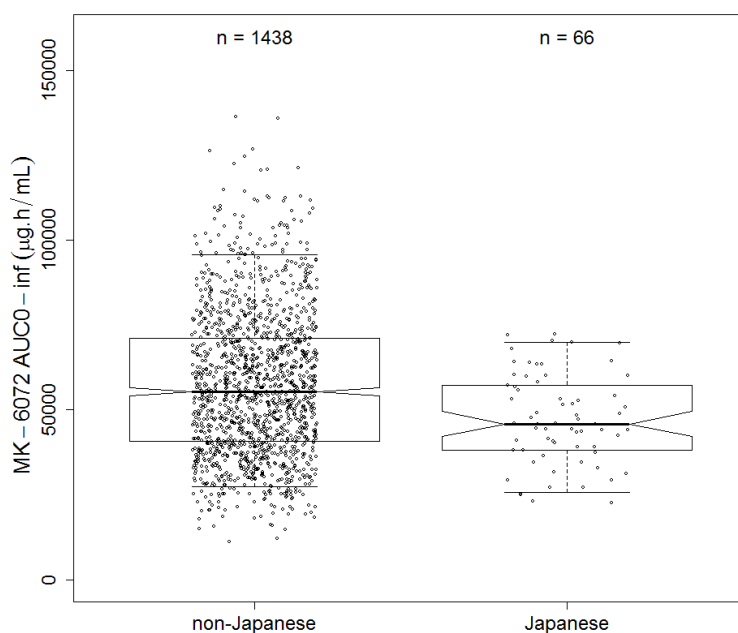


図 2.7.2-17 日本人患者及び非日本人患者の MK-6072 の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の分布
(001 及び 002 試験)

CDI 患者 (001及び002試験) に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ひげ：5及び95パーセンタイル

Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

MK-6072の曝露量は体重の低下に伴い低下することから[2.7.2.3.2.1 項]、日本人患者で認められた曝露量のわずかな低下は、日本人患者では非日本人患者に比べ低体重であることに起因する可能性が考えられた。そこで、日本人患者及び非日本人患者それぞれを、体重が60 kg 未満、60～80 kg、80～100 kg、100 kg 以上の患者で層別し（すべての日本人は60 kg 未満群及び60～80 kg 群に含まれた）、 $AUC_{0-\infty}$ を評価した[図 2.7.2-18]、[表 2.7.2-5]。その結果、各体重群日本人患者と非日本人患者の MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ の差は10%未満で、類似していた。したがって、非日本人患者に比べて日本人患者で MK-6072の曝露量が低下したのは、主に体重の差によるものと考えられた。

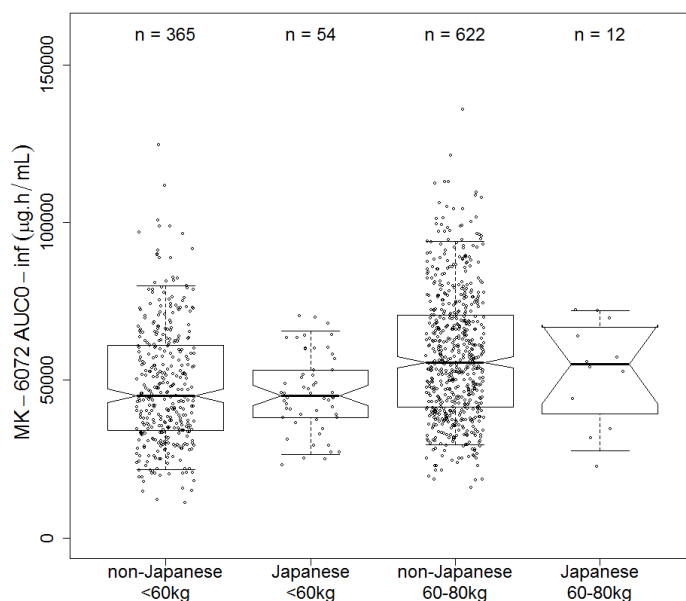


図 2.7.2-18 日本人患者及び非日本人患者の MK-6072 の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の分布（体重で層別）
（001 及び 002 試験）

CDI 患者（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ひげ：5及び95パーセンタイル

Data Source：[資料5.3.5.3.1: 0437SV]

表 2.7.2-5 日本人患者及び非日本人患者に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際の MK-6072 の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の比較（体重で層別）（001 及び 002 試験）

MK-6072 $AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	体重 (kg)	< 60	60 - 80	80 - 100	≥ 100
日本人	例数	54	12	--	--
	幾何平均	44400	49800	--	--
	変動係数 (%)	28.6	37.7	--	--
非日本人	例数	365	622	319	132
	幾何平均	44600	54300	58300	65100
	変動係数 (%)	42.3	37.6	37.3	35.1
日本人／非日本人	幾何平均比	1.00	0.92	--	--
	(90%信頼区間)	(0.91-1.09)	(0.77-1.09)	--	--

CDI 患者（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す

Data Source：[資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

さらに、第Ⅲ相試験のデータを用い、日本人患者と非日本人患者の血清中 MK-6072 濃度推移及び薬物動態パラメータを比較した。その結果、薬物動態パラメータの平均は類似しており、日本人患者と非日本人患者で血清中濃度推移に明らかな差はみられなかった[図 2.7.2-19]、[表 2.7.2-6]。

以上、日本人患者と非日本人患者で MK-6072 の曝露量に臨床的に意味のある差はみられなかった。また、第Ⅲ相試験（002試験）で日本人患者に MK-6072 単剤 10 mg/kg を投与した際、全集団と同様にプラセボに比べて CDI 再発率を一貫して低下させ、安全性プロファイルも類似していた[2.7.6.3.4.3.2.1 項]、[2.7.6.3.4.3.5 項]。したがって、日本人 CDI 患者で用量調整は必要ないと考えられた。

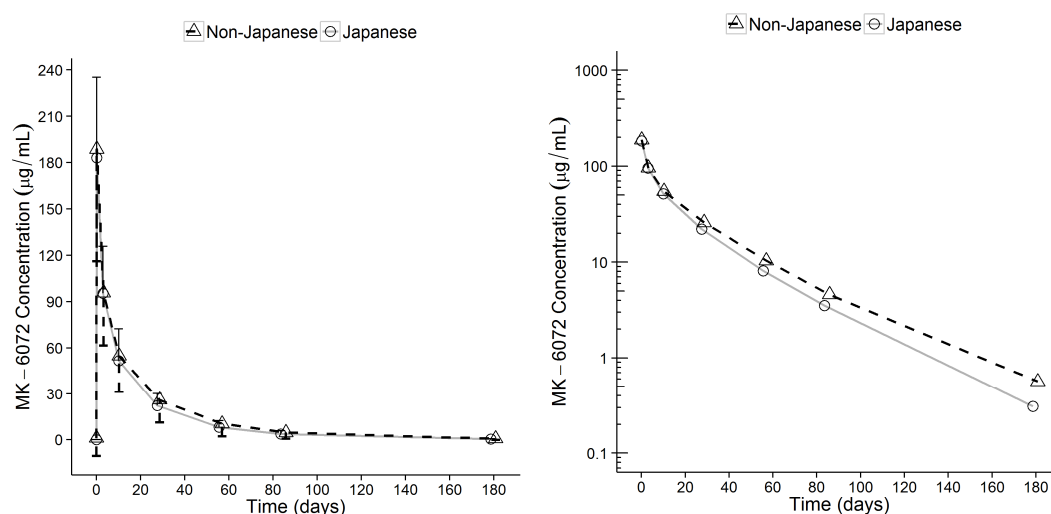


図 2.7.2-19 日本人患者（66 例）及び非日本人患者（1,438 例）に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際の平均血清中 MK-6072 濃度推移

（左図：線形、右図：片対数）（001 及び 002 試験）

算術平均±標準偏差（実測値）

時間は規定採血時間付近の実採血時間の平均を示す

Data Source：[資料5.3.5.3.1: 0437SV]

表 2.7.2-6 日本人患者及び非日本人患者に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際の MK-6072 の薬物動態パラメータの要約（001 及び 002 試験）

	N	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	AUC _{0-84day} (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	t _{1/2} (day)	T _{max} [†] (h)	CL (L/day)	Vd (L)
日本人の幾何平均 [変動係数 (%)]	66	45400 (30.4)	43500 (27.9)	171 (15.6)	18.2 (22.6)	1.00 (0.83, 4.67)	0.270 (30.1)	6.03 (13.0)
非日本人の幾何平均 [変動係数 (%)]	1438	53400 (40.5)	50800 (36.9)	186 (20.8)	18.7 (28.2)	1.00 (0.50, 4.73)	0.319 (40.9)	7.40 (15.9)
幾何平均比 (日本人／非日本人) (90%信頼区間)		0.85 (0.78, 0.92)	0.86 (0.80, 0.92)	0.92 (0.88, 0.96)	NA	NA	0.85 (0.78, 0.92)	0.82 (0.79, 0.84)

[†]中央値（範囲）、NA：算出せず

Data Source：[資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.3.2.6 腎機能障害

MK-6072をはじめ抗体薬は、多くの組織で異化作用により消失するため、そのクリアランスは単一の臓器に依存せず[2.7.2.3.1.2 項]、また高分子であることから腎臓の糸球体基底膜を通過できない[資料5.4: 139]。したがって、腎機能障害が MK-6072の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。

腎機能（MDRD 式[資料5.4: 140]により算出した eGFR）が MK-6072の薬物動態パラメータ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、eGFR と MK-6072の CL との間に統計的に有意な関係が認められたが、eGFR による影響はごくわずかであり、CL の個体間変動も減少させなかったため、腎機能（eGFR）を共変量として最終モデルには含めなかった。

次に、腎機能障害が MK-6072の曝露量に及ぼす影響を、母集団薬物動態モデルを用いて検討した。第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて各患者の MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ を推定し、腎機能別に評価した。腎機能はベースライン時の eGFR の値（単位はすべて mL/min/1.73 m²）に基づき、腎機能正常（90以上、634例）、軽度腎機能障害（60～90未満、438例）、中等度腎機能障害（30～60未満、282例）、重度腎機能障害（15～30未満、69例）及び末期腎不全（15未満、59例、うち約15%が透析）に分類した。その結果、腎機能正常患者と比較して $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均が、軽度腎機能障害患者で19%上昇、中等度腎機能障害患者で5%上昇、重度腎機能障害患者で5%低下、末期腎不全患者で16%低下したが、いずれも MK-6072の曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれた[図 2.7.2-20]、[付録 2.7.2-5]。

また、第Ⅲ相試験で MK-6072単剤 10 mg/kg を投与した CDI 患者の CDI 再発率は、腎機能正常患者（血清中クレアチニン値が1.5 mg/dL 以上、123例）で14%、腎機能障害患者（1.5 mg/dL 未満、646例）で17%、とほぼ同程度で[付録 2.7.3-15]、安全性プロファイルも類似していた[2.7.4.5.1.5 項]。

以上の結果から、腎機能は MK-6072の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさず、腎機能による用量調整は必要ないと考えられた。

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

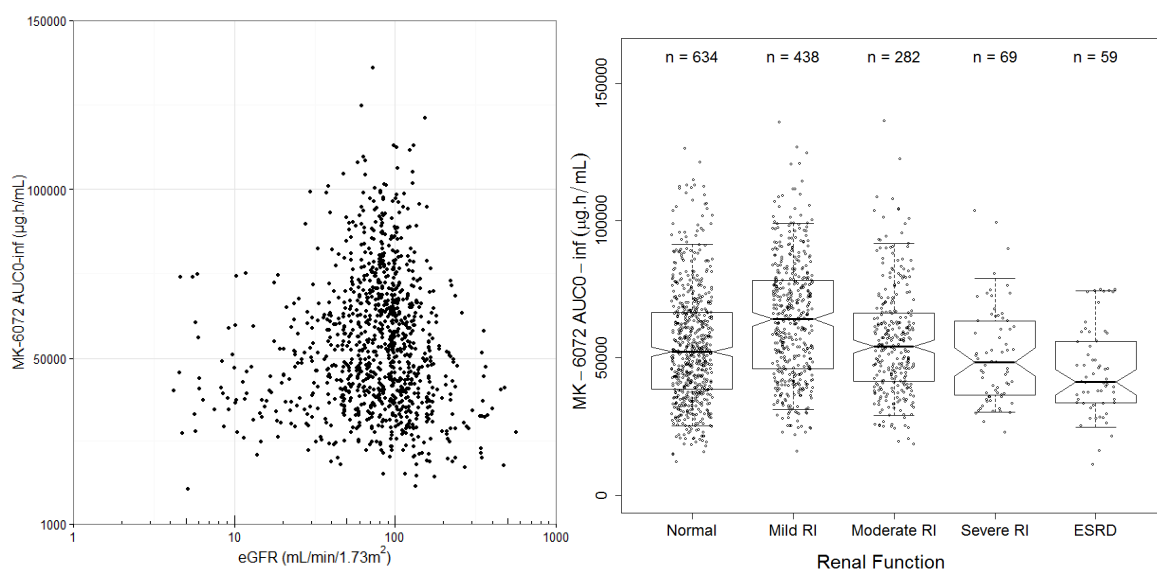


図 2.7.2-20 腎機能が MK-6072 の曝露量に及ぼす影響（左図：eGFR に対する MK-6072 の

AUC_{0-∞}の関係、右図：腎機能別にみた MK-6072 の AUC_{0-∞}の分布）（001 及び 002 試験）

CDI 患者（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す

eGFR：推算糸球体濾過量

腎機能はベースライン時の eGFR の値（単位はすべて mL/min/1.73 m²）に基づき分類した

Normal：腎機能正常（eGFR ≥90）

Mild RI：軽度腎機能障害（60 ≤ eGFR <90）

Moderate RI：中等度腎機能障害（30 ≤ eGFR <60）

Severe RI：重度腎機能障害（15 ≤ eGFR <30）

ESRD：末期腎不全（eGFR <15）

実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ひげ：5及び95パーセンタイル

Data Source：[資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2.3.2.7 肝機能障害

MK-6072をはじめ抗体薬は、多くの組織で異化作用により消失するため、そのクリアランスは単一の臓器に依存しない[2.7.2.3.1.2 項]。したがって、肝機能障害が MK-6072の曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低い。

肝機能障害の有無が MK-6072の薬物動態パラメータに及ぼす影響を母集団薬物動態解析により評価した。ベースライン時に以下の4つのうち、2つ以上に該当した被験者（6%）を肝機能障害ありに分類し、評価した[資料5.3.5.3.1: 0437SV]。その結果、肝機能障害による MK-6072の CL 又は V_c への統計的に有意な影響は認められなかった。

- (1) アルブミン値：3.1 g/dL 以下
- (2) アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：基準値上限の2倍以上
- (3) ビリルビン値：基準値上限の1.3倍以上
- (4) 重症度を問わず Charlson 併存疾患指数により報告されている肝疾患あり

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

次に、肝機能障害が MK-6072 の曝露量に及ぼす影響を、母集団薬物動態モデルを用いて検討した。第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて各患者の MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ を推定し、肝機能障害の有無で層別し評価した。その結果、肝機能正常患者と比較して肝機能障害患者では $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均が28%低下したが、MK-6072 の曝露量の変動許容範囲 (0.6~1.6) に含まれた[図 2.7.2-21]、[付録 2.7.2-5]。MK-6072 の曝露量はアルブミン値の低下に伴い低下することから[2.7.2.3.2.2 項]、肝機能障害患者で認められた曝露量の低下は、肝機能障害の有無を判定する際の基準の1つであるアルブミン値が肝機能正常患者に比べて低かったことに起因すると考えられた。

なお、肝機能障害患者数は限られていたことから (49例) [付録 2.7.3-15]、有効性に対する肝機能障害の影響について結論付けることは難しいが、肝機能障害が MK-6072 の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったこと、抗体薬のクリアランスに CYP などの肝代謝酵素が関与しないことから、肝機能障害による用量調整は必要ないと考えられた。

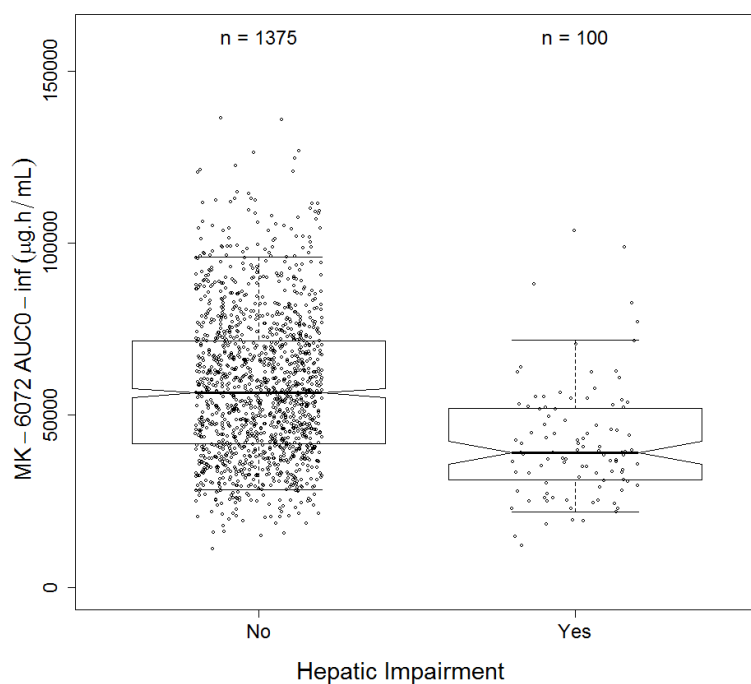


図 2.7.2-21 肝機能障害の有無別にみた MK-6072 の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の分布

(001 及び 002 試験)

CDI 患者 (001 及び 002 試験) に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
実線：中央値、箱：25 及び 75 パーセンタイル、ひげ：5 及び 95 パーセンタイル

Data Source : [資料 5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2.3.2.8 合併症

合併症が MK-6072 の薬物動態パラメータに及ぼす影響を、Charlson 併存疾患指数に基づき母集団薬物動態解析により評価した。その結果、合併症と MK-6072 の CL 及び V_c との間に統計的に有意な関係が認められたが、Charlson 併存疾患指数はアルブミン値と相関が高く、CL 及び V_c の個体間変動も減少させなかったため、共変量として最終モデルには含めなかった。

次に、合併症が MK-6072 の曝露量に及ぼす影響を、母集団薬物動態モデルを用いて検討した。第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて各患者の MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ を推定し、Charlson 併存疾患指数（3 以上と 3 未満）で層別し評価した。その結果、Charlson 併存疾患指数が 3 未満の患者と比較して 3 以上の患者では $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均が 21% 低下したが、MK-6072 の曝露量の変動許容範囲（0.6 ～ 1.6）に含まれた[図 2.7.2-22]、[付録 2.7.2-5]。MK-6072 の曝露量はアルブミン値の低下に伴い低下することから[2.7.2.3.2.2 項]、Charlson 併存疾患指数が 3 以上の患者で認められた曝露量の低下はアルブミン値が低値であったことに起因すると考えられた。

また、第Ⅲ相試験で MK-6072 単剤 10 mg/kg を投与した CDI 患者の CDI 再発率は、Charlson 併存疾患指数が 3 以上の患者（319 例）で 14%、3 未満の患者（462 例）で 18% とほぼ同程度であった[付録 2.7.3-15]。

以上の結果から、合併症は MK-6072 の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさず、合併症による用量調整は必要ないことが示された。

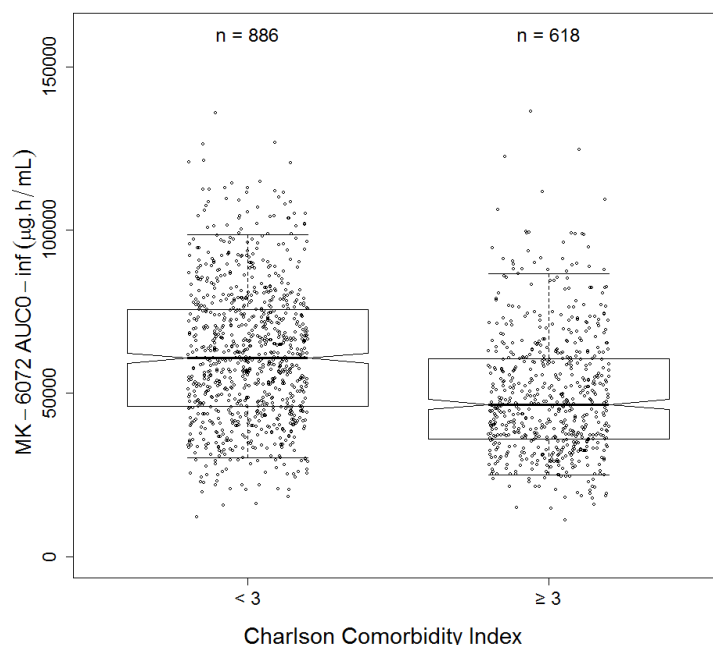


図 2.7.2-22 合併症が MK-6072 の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）に及ぼす影響（001 及び 002 試験）

CDI 患者（001 及び 002 試験）に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す

Charlson Comorbidity Index：Charlson 併存疾患指数

実線：中央値、箱：25 及び 75 パーセンタイル、ひげ：5 及び 95 パーセンタイル

Data Source：[資料 5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2.3.2.9 *C.difficile* トキシン B に対する内因性 IgG 抗体

C.difficile トキシン B に対する内因性 IgG 抗体が MK-6072 の曝露量に及ぼす影響を、母集団薬物動態モデルを用いて検討した。第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて各患者の MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ を推定し、*C.difficile* トキシン B に対する内因性 IgG 抗体の抗体価で3群〔低値（1:1,000以下）、中間値（1:5,000）、高値（1:25,000以上）〕に層別し評価した。その結果、MK-6072 の $AUC_{0-\infty}$ はいずれの群でも同程度であった[図 2.7.2-23]。

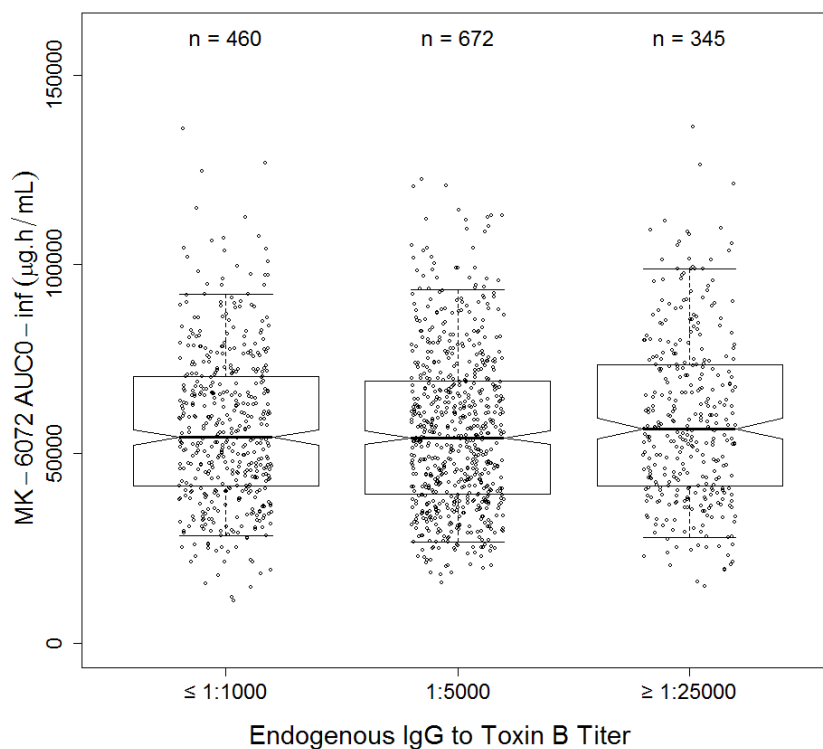


図 2.7.2-23 内因性抗 *C.difficile* トキシン B 抗体の抗体価に対する MK-6072 の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の分布 (001 及び 002 試験)

CDI 患者（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
 実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ひげ：5及び95パーセンタイル

Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2.3.3 外因性要因

MK-3415の併用が MK-6072の薬物動態に及ぼす影響

第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験の一部の被験者及び患者では、MK-6072を投与する際に MK-3415を併用したことから、MK-3415が MK-6072の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

まず、第Ⅰ相試験（020試験）の健康被験者から得られた MK-6072の薬物動態パラメータの要約統計量を比較した結果、MK-6072単剤 10 mg/kg 投与時に対する MK-3415A 10 mg/kg 投与時の MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間が1を含んだ。したがって、MK-3415の併用による MK-6072の曝露量への明らかな影響はないと考えられた[表 2.7.2-7]、[資料5.3.5.3.4: 042YCN]。さらに、健康被験者及び CDI 患者1,587例のデータを用いた母集団薬物動態解析により評価した結果、MK-6072の薬物動態に対する MK-3415併用の統計的に有意な影響は認められなかった（ $P>0.05$ ）[資料5.3.5.3.1: 0437SV]。

表 2.7.2-7 MK-6072 単剤 10 mg/kg 又は MK-3415A 10 mg/kg を投与した際の
MK-6072 の薬物動態パラメータの比較（020 試験）

MK-6072の薬物動態 パラメータ	MK-6072単剤投与時			MK-3415併用時 (MK-3415A として投与)			幾何平均比 (MK-3415併用時/ MK-6072単剤投与時) (90%信頼区間)
	用量 (mg/kg)	例数	幾何平均	用量 (mg/kg)	例数	幾何平均	
$AUC_{0-\infty}$ (µg·hr/mL)	10	6	83,600	10+10	6	83,400	1.00 (0.78, 1.28)
C_{max} (µg/mL)	10	6	223	10+10	6	267	1.20 (0.99, 1.44)

健康被験者（020試験）に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータ
MK-3415A : MK-3415 + MK-6072

Data Source : [資料5.3.5.3.4: 042YCN]

併用薬が MK-6072の薬物動態に及ぼす影響

MK-6072の消失には CYP に代表される代謝酵素及びトランスポーターが関与していないことから[2.7.2.3.1.2 項]、併用薬が MK-6072の薬物動態が臨床的に意味のある影響を受ける可能性は極めて低い。ただし、CDI 標準治療抗菌薬の種類及び臨床試験で高頻度を使用した併用薬である PPI 又は CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬の併用の有無が MK-6072の薬物動態に及ぼす影響を、母集団薬物動態解析により評価した。その結果、いずれの併用薬でも MK-6072の薬物動態に対する統計的に有意な影響は認められなかった。また MK-6072の曝露量に対する臨床的に意味のある影響も認められなかった。したがって、薬物動態の観点からは、MK-6072及び併用薬の用量調整は必要ないと考えられる。また、有効性の観点からも、第Ⅲ相試験におけるプラセボ群に対する MK-6072群の CDI 再発率の低下は、CDI 標準治療抗菌薬の種類並びに PPI 又は CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬の併用の有無にかかわらず、同じ傾向を示した[2.7.3.3.3.7 項]。以上より、MK-6072及び併用薬の用量調整は必要ないと考えられる。

以下では、CDI 標準治療抗菌薬の種類及び PPI 又は CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬の併用の有無による MK-6072の薬物動態への影響について、詳細な結果を示した。

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

- CDI 標準治療抗菌薬が MK-6072の薬物動態に及ぼす影響

第Ⅲ相試験（001及び002試験）では、CDI に対する標準治療抗菌薬（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、すべて経口投与）により治療中の患者を対象とし、標準治療抗菌薬の投与中に MK-6072を投与した。そのため、CDI 標準治療抗菌薬の種類が MK-6072の薬物動態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、CDI 標準治療抗菌薬の種類による MK-6072の薬物動態への統計的に有意な影響は認められなかった。また、CDI 標準治療抗菌薬の種類別に第Ⅲ相試験の CDI 患者の MK-6072の曝露量を評価した結果、バンコマイシン又はフィダキソマイシンを投与した患者の MK-6072の曝露量の幾何平均の差は、いずれもメトロニダゾールを投与した患者に比べて13%未満で、MK-6072の曝露量の変動許容範囲（0.6、1.6）の範囲内であり、臨床的に意味のある影響は認められなかった[図 2.7.2-24]。なお、第Ⅲ相試験で MK-6072単剤を投与した CDI 患者の CDI 再発率は、フィダキソマイシン併用群については例数が限られていたため（30例）評価できなかったものの、メトロニダゾール併用群（379例）では15%、バンコマイシン併用群（372例）では18%と同程度であった[2.7.3.3.2.1 項]。

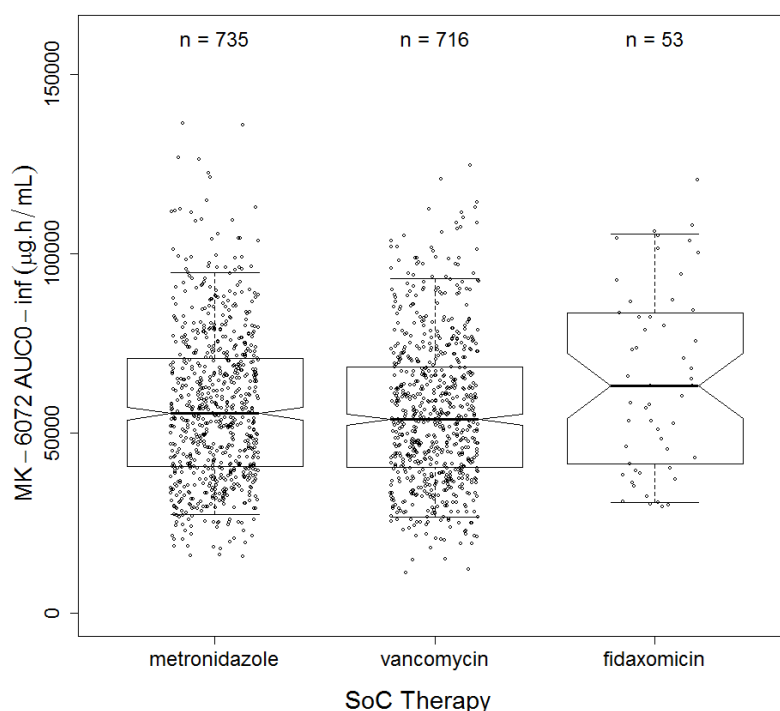


図 2.7.2-24 併用した CDI 標準治療抗菌薬（メトロニダゾール、バンコマイシン、フィダキソマイシン）の種類別の MK-6072 の曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）（001 及び 002 試験）

CDI 患者（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
SoC =標準治療

実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ひげ：5及び95パーセンタイル

Data Source：[資料5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

- その他高頻度で使用された併用薬が MK-6072の薬物動態に及ぼす影響

その他高頻度で使用された併用薬（PPI 及び CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬）が MK-6072の薬物動態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、PPI 又は CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬の併用による MK-6072の薬物動態への統計的に有意な影響は認められなかった。また、これらの併用の有無により第Ⅲ相試験の CDI 患者の MK-6072の曝露量を評価した。その結果、MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は、PPI を併用した患者では併用しなかった患者に比べて16%低下、また CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬を併用した患者では併用しなかった患者に比べて20%低下したが、いずれも MK-6072の曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれ、臨床的に意味のある影響はみられなかった[[図 2.7.2-25](#)]。さらに、第Ⅲ相試験のプラセボ群に対する MK-6072群の CDI 再発率の低下は、CDI 標準治療抗菌薬以外の全身性抗菌薬又は PPI の併用の有無にかかわらず同じ傾向を示した[[2.7.3.3.3.7 項](#)]。

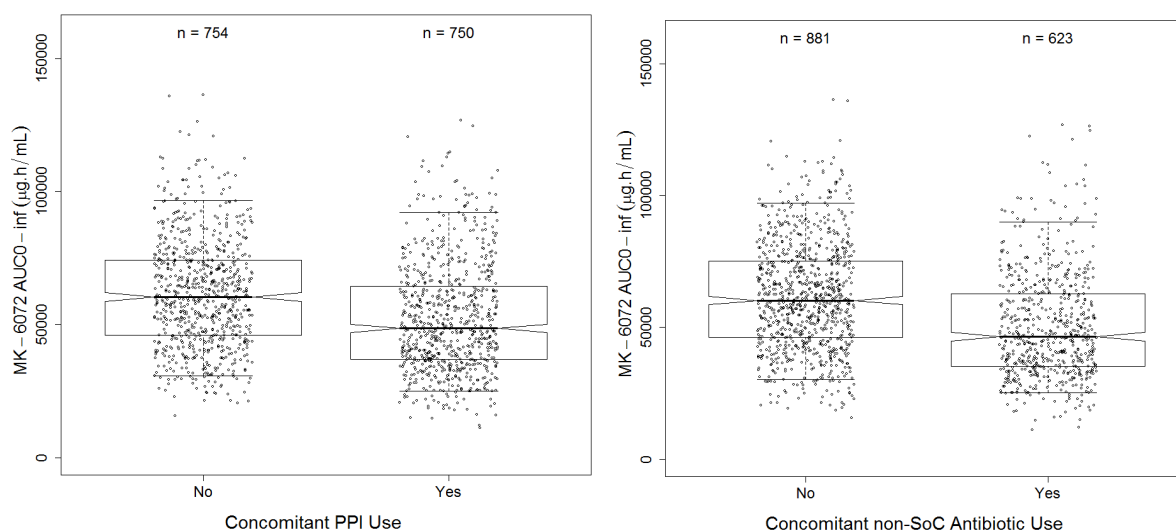


図 2.7.2-25 併用薬の有無による MK-6072 の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$)

（左図：PPI、右図：CDI 標準治療抗菌薬治療以外の全身性抗菌薬）（001 及び 002 試験）
CDI 患者（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
実線：中央値、箱：25及び75パーセンタイル、ひげ：5及び95パーセンタイル

Data Source : [[資料5.3.5.3.1: 0437SV](#)]

MK-6072が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

一般的にモノクローナル抗体薬は、CYP など薬物代謝酵素に直接影響を及ぼすことがなく、また肝臓や腎臓のトランスポーターの基質にならないため、薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低い。抗体がサイトカイン量を変化させることにより併用薬の薬物動態に対して影響を及ぼす可能性については報告されているものの[資料5.4: 135]、MK-6072は非内因性抗原（*C. difficile* トキシン B）を標的としているため、サイトカイン量の変化を介した薬物動態学的及び薬力学的薬物相互作用は引き起こさないと考えられる。さらに、MK-6072が低分子に対する薬物代謝酵素及びトランスポーターの発現レベルに影響を及ぼすことも考えにくい。以上より、他の薬剤と併用する場合に、MK-6072及び併用薬の用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、MK-6072及びMK-3415の免疫原性を評価した。なお、本項[2.7.2.4 項]では、製造販売承認申請する MK-6072の結果に焦点を当てた。

MK-6072の免疫原性は、MK-6072の投与前及び投与後に採取した検体中の ADA を測定し、初回投与以降に検体を1回以上採取した健康被験者及び CDI 患者を対象に評価した。評価方法、各試験の結果及び MK-6072の曝露量に対する ADA の影響についての詳細を以下に示すが、第Ⅲ相試験の1,000例を超える CDI 患者の免疫原性を評価した結果から、MK-6072の投与により ADA の産生が惹起される可能性は低いことが示された。

2.7.2.4.1.1 評価方法

ADA の測定及び免疫原性の評価の詳細は[2.7.1.1.2.3 項]に記載したが、以下ではその概要を示す。他のモノクローナル抗体薬と同様に、検体中の MK-6072が DTL (7.5 µg/mL) を超えると ADA の検出を妨げることがあるため、検体中の MK-6072濃度が DTL を超えた場合は、ADA が検出されない場合でも MK-6072が ADA の検出に影響を与えた可能性が否定できず、偽陰性の可能性が考えられる。したがって、免疫原性は ADA と血清中 MK-6072濃度の両データに基づき評価した。すなわち、ADA が検出されなかったとしても、その際の血清中 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。また、治験薬初回投与前又は投与後にかかわらず、1回以上 ADA が陽性を示した場合は陽性とし、さらに陽性を治験薬投与に伴う陽性と治験薬投与に伴わない陽性に分類した。以上より、被験者を4つ（陰性、不確定、治験薬投与に伴う陽性及び治験薬投与に伴わない陽性）に分類した[表 2.7.2-8]。スクリーニング試験に引き続き実施した確認試験で陽性が確定した検体については、抗体価及び中和抗体についても評価した。

なお、開発初期の試験〔第Ⅱ相試験（017試験）及び第Ⅰ相試験（020試験）〕では第一法を用いて ADA を測定したため、DTL に基づく評価ができなかったが、その後の試験〔第Ⅰ相試験（004及び006試験）並びに第Ⅲ相試験（001及び002試験）〕では第二法を用いて ADA を測定したため、DTL に基づく評価が可能となった。

表 2.7.2-8 免疫原性の評価分類

分類		治験薬初回投与前の 検体中の ADA	治験薬初回投与後の 検体中の ADA	最終検体中の 血清中 MK-6072濃度
陰性		陰性	すべて陰性	DTL 未満
不確定		陰性	すべて陰性	DTL 以上
陽性	治験薬投与に伴う陽性	陰性	1検体以上の陽性	
		陽性	1検体以上の陽性かつ初回投与前に比べて抗体価が2倍以上の上昇	
	治験薬投与に伴わない陽性	陽性	すべて陰性	
		陽性	1検体以上の陽性かつ初回投与前に比べて抗体価が2倍未満の上昇	
この分類に従い、第Ⅰ相試験（020、006及び004試験）、第Ⅱ相試験（017試験）及び第Ⅲ相試験（001及び002試験）において MK-6072の免疫原性を評価した。なお、020及び017試験では、ADAの測定に第一法を用い、DTL に基づく評価ができなかったため、陽性でなかった場合はすべて陰性に分類した。				

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

2.7.2.4.1.2 各試験の結果

以下では主に、MK-6072に対する ADA の結果を示す。

第 I 相試験（健康被験者）

第 I 相試験では健康被験者から ADA 測定用検体を、治験薬投与前、投与後規定時（最長168日目まで）及び血清中 MK-6072濃度最終測定時に採取した。MK-6072を投与した第 I 相試験のうち、006及び020試験では単回投与後の、004試験では84日間隔で2回目投与後の免疫原性を評価した。

第二法[2.7.1.1.2.3.1 項]により ADA を測定し、004及び006試験の健康被験者の免疫原性を評価した結果、陽性例は認められなかった[表 2.7.2-9]。また、004試験で試験を中止し、2回目を投与しなかった1例（最終検体：治験薬初回投与後43日目）を除くすべての被験者で、治験薬2回目投与後168日目の血清中 MK-6072濃度が DTL（7.5 µg/mL）を下回った。

表 2.7.2-9 健康被験者に MK-3415A を投与した際の MK-6072 の免疫原性
（抗 MK-6072 抗体を第二法により評価、004 及び 006 試験）

試験	治験薬	被験者	評価可能被験者 [†]	陰性 [‡]	不確定 [‡]	治験薬投与に伴わない陽性	治験薬投与に伴う陽性
004試験	MK-3415A	30	30	29 (96.7%)	1 (3.3%)	0 (0%)	0 (0%)
006試験	MK-3415A	12	12	12 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
合計		42	42	41 (97.6%)	1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)
[†] MK-3415A 投与後に ADA 検体を1回以上採取した被験者 [‡] 分母は評価可能患者の総数とした MK-3415A = MK-3415 + MK-6072							

Data Source : [資料5.3.3.1.4: P004]、[資料5.3.3.1.1: P006]

なお、020試験の ADA は第一法[2.7.1.1.2.3.1 項]により測定したため、ADA の検出に対して MK-6072が影響を及ぼした可能性が評価できなかったものの、陽性被験者は認められなかった。なお、004及び006試験の MK-3415に対する ADA の結果については[付録 2.7.2-2]に示した。

第 II 相試験（CDI 患者）

017試験（MK-3415A とプラセボを比較）では、CDI 患者全例（20例）から ADA 測定用検体を治験薬投与前、投与後10、84及び168日目に採取し、免疫原性を評価した[資料5.3.5.1.1: P017]。その結果、ADA を第一法[2.7.1.1.2.3.1 項]で測定したため、ADA の検出に対して MK-6072が影響を及ぼした可能性が評価できなかったものの、陽性患者は治験薬投与に伴わない陽性が1例のみで、治験薬投与に伴う陽性は認められなかった。

なお、017試験の MK-3415に対する ADA の結果については[付録 2.7.2-3]に示した。

第Ⅲ相試験（CDI 患者）

001及び002試験では CDI 患者を対象に、ADA 測定用検体を治験薬投与前、投与後29、57及び85日目に、また002試験で9ヵ月間の延長期に組み入れた約300例では治験薬投与後168日目にも採取し、免疫原性を評価した。第二法[2.7.1.1.2.3.1 項]で ADA を測定し、001及び002試験の CDI 患者の免疫原性を評価した。その結果、MK-6072単剤又は MK-3415A を投与し、評価可能であった1,414例（うち MK-6072単剤投与は710例）のうち、治験薬投与に伴う陽性患者は認められなかった[表 2.7.2-10]。9例（0.6%）で治験薬の投与に伴わない陽性を示したが（抗体価が1:4～1:512）、そのうち中和活性を示したのはわずか1例であった。また、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、多くの患者で最終測定時点の血清中 MK-6072濃度が DTL を下回ったことから、MK-6072の免疫原性について十分に評価できたと考えられる。

以上より、CDI 患者への MK-6072投与により ADA の産生が惹起される可能性は極めて低い。

表 2.7.2-10 CDI 患者に MK-6072 単剤 10 mg/kg 又は MK-3415A 10 mg/kg を投与した際の
MK-6072 の免疫原性
（抗 MK-6072 抗体を第二法により評価、001 及び 002 試験）

試験	治験薬	患者	評価可能患者 [†]	陰性 [‡]	不確定 [‡]	治験薬投与に伴わない陽性 [‡]	治験薬投与に伴う陽性 [‡]
001試験	MK-6072	390	351	239 (68.1%)	112 (31.9%)	0 (0%)	0 (0%)
	MK-3415A	387	356	237 (66.6%)	114 (32.0%)	5 (1.4%)	0 (0%)
002試験	MK-6072	396	359	271 (75.5%)	88 (24.5%)	0 (0%)	0 (0%)
	MK-3415A	390	348	266 (76.4%)	78 (22.4%)	4 (1.1%)	0 (0%)
合計		1563	1414	1013 (71.6%)	392 (27.7%)	9 (0.6%)	0 (0%)
[†] MK-3415A 投与後に ADA 検体を1回以上採取した被験者 [‡] 分母は評価可能患者の総数とした MK-3415A = MK-3415 + MK-6072							

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

なお、001及び002試験の MK-3415に対する ADA の結果については[付録 2.7.2-3]に示した。

2.7.2.4.1.3 抗 MK-6072抗体が MK-6072の曝露量に及ぼす影響

ADA が MK-6072の曝露量に及ぼす影響を検討するため、母集団薬物動態モデルを用いて第Ⅲ相試験の各患者の MK-6072の $AUC_{0-\infty}$ を推定し、免疫原性の評価別（不確定、陰性、治験薬投与に伴わない陽性）に評価した[図 2.7.2-26]。なお、治験薬投与後検体が得られなかった患者（投与前の検体のみ）についても検討に含めたため、各カテゴリーの患者数は[表 2.7.2-10]に示した患者数よりも多い。評価の結果、不確定患者では $AUC_{0-\infty}$ の平均値が陰性患者に比べ高かったが、これは免疫原性の評価基準に基づき最終測定時点の血清中 MK-6072濃度が DTL より上回った場合に不確定に分類したため、すなわち曝露量が高い集団が不確定に分類されているためだと考えられる。また、治験薬投与に伴わない陽性患者の $AUC_{0-\infty}$ の分布は、陰性患者の $AUC_{0-\infty}$ の分布の範囲内に収まった。したがって、MK-6072の曝露量に対する ADA の影響は認められなかった。

なお、MK-6072の投与に伴う陽性被験者又は患者は認められなかったため、ADA による安全性及び有効性への影響は不明である。

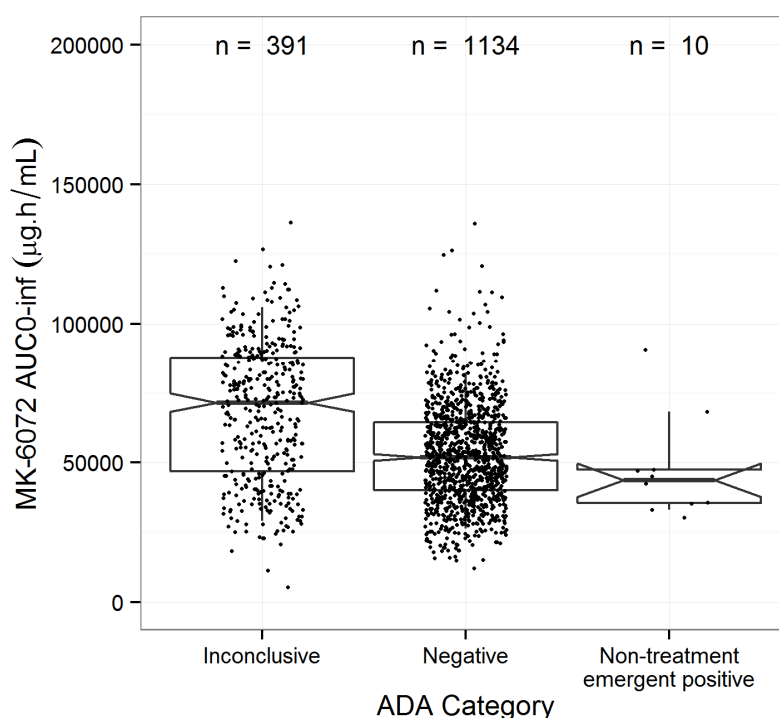


図 2.7.2-26 免疫原性の評価別にみた MK-6072 の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の分布 (001 及び 002 試験)

CDI 患者 (001 及び 002 試験) に MK-6072 又は MK-3415A を 10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す

ADA : MK-6072 に対する抗薬物抗体

Inconclusive : 不確定、Negative : 陰性、Non-treatment emergent positive : 治験薬の投与に伴わない陽性

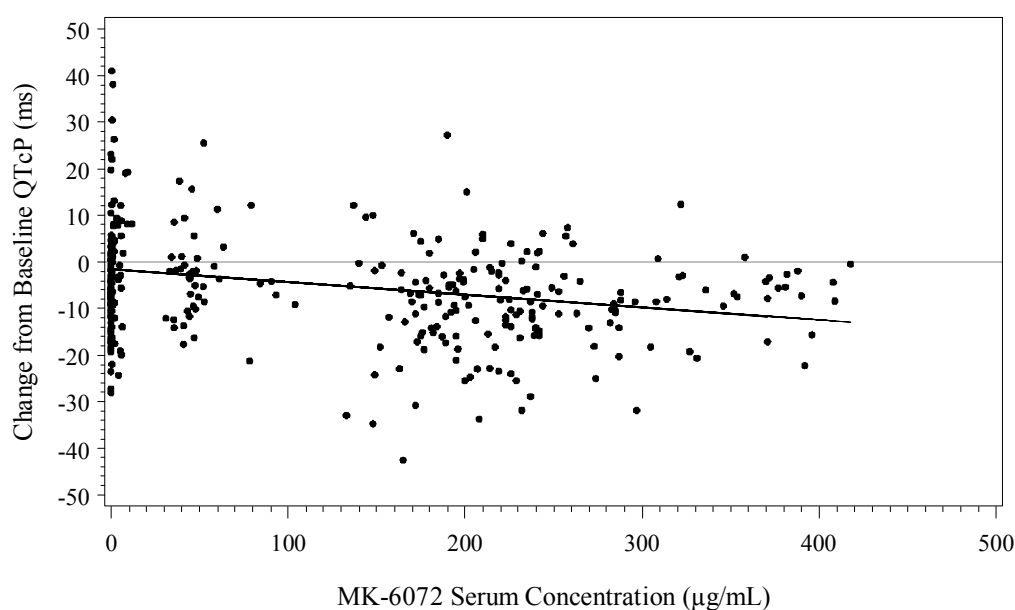
実線 : 中央値、箱 : 25 及び 75 パーセンタイル、ひげ : 5 及び 95 パーセンタイル

Data Source : [資料 5.3.5.3.1: 0437SV]

2.7.2.4.2 QTc 間隔に対する影響

一般的に抗体薬は、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。このため、MK-6072の開発では、QTc の評価を目的とした試験は特に実施していない。ただし、臨床試験で測定した心電図の結果から、MK-6072 が QTc 間隔に対して及ぼす影響を検討した。

比較の後期に実施した第 I 相試験（004、005及び006試験）で健康被験者に対し MK-3415A を10又は20 mg/kg 投与した際の心電図の結果から、QTc 間隔に臨床的に意味のある変動は認められなかった。次に、004、005及び006試験の血清中 MK-6072濃度データ（第二法により測定）及び QTc データを用い、PK-QTc 解析を実施した[資料5.3.5.3.5: 04379L]。なお、個々の RR 間隔の補正のためには QTcF では不十分であることが判明したため、主要解析では母集団で補正された QT 間隔（QTcP）を用いた。その結果、血清中 MK-6072濃度の上昇に伴い、QTc 間隔の統計的に有意な短縮が認められたものの、臨床的に意味のあるものではなかった[図 2.7.2-27]。したがって、健康被験者で、MK-6072の製造販売承認申請用量である10 mg/kg 及びより高用量の20 mg/kg の投与が、QTc 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。



R-Squared: 0.05

Slope and 95% CI: -0.0273 (-0.0369, -0.0176)

図 2.7.2-27 健康被験者 84 例（004、005 及び 006 試験）の血清中 MK-6072 濃度に対する QTcP のベースライン値からの変化量

健康被験者（004、005及び006試験）に MK-3415A を10又は20 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
黒線：回帰線、グレー線：変化なしを示す基準線

Data Source : [資料5.3.5.3.5: 04379L]

また、CDI 患者についても、第Ⅲ相試験（001及び002試験）で MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 投与した際の心電図の結果を評価した。その結果、CDI 患者では合併症や併用薬が QTc 間隔に影響を及ぼす可能性があると考えられたものの、QTc 間隔に対する MK-6072の臨床的に意味のある影響は認められなかった[2.7.4.4.1 項]。さらに、PK-QTc の視覚的評価の結果、血清中 MK-6072濃度の上昇に伴う QTc 間隔延長の傾向はみられなかった[図 2.7.2-28]。

以上の結果から、MK-6072は健康被験者及び CDI 患者の QTc 間隔いずれにも臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

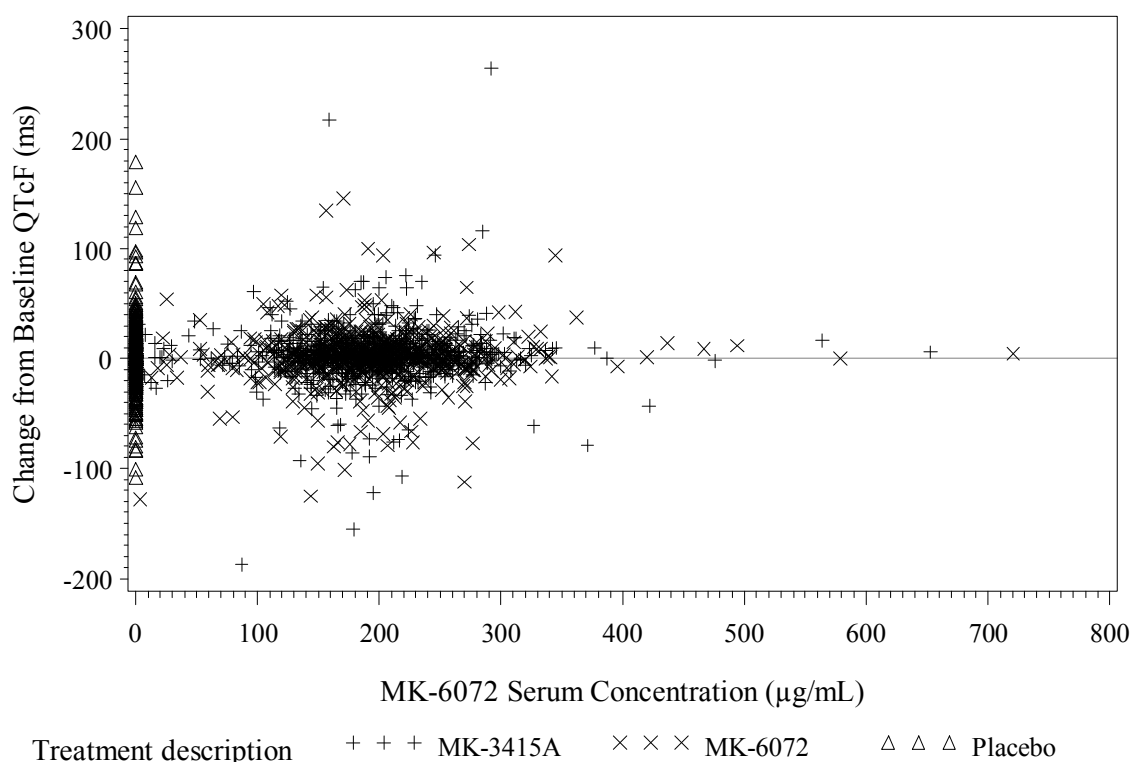


図 2.7.2-28 CDI 患者 2,248 例（001 及び 002 試験）の血清中 MK-6072 濃度に対する QTcF のベースライン値からの変化量

CDI 患者（001及び002試験）に MK-6072又は MK-3415A を10 mg/kg 単回静脈内投与した際のデータを示す
線：変化なしを示す基準線

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

Data Source : [資料5.3.5.3.5: 04379L]

2.7.2.5 結論

- 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し、そのクリアランス及び分布容積は小さく、 $t_{1/2}$ の幾何平均は約19日であった。
- 第Ⅲ相試験のデータを用いた有効性及び安全性に関する曝露－応答解析の結果から、CDI患者に MK-6072 10 mg/kg を投与した際の曝露量の範囲内で、CDI 再発率及び有害事象の発現率は曝露量にかかわらず一定であった。したがって、製造販売承認申請用量である MK-6072の10 mg/kg の投与により有効性及び安全性を十分に示すことが裏付けられた。
- 第Ⅲ相試験で CDI 患者に MK-6072又は MK-3415A 10 mg/kg を単回静脈内投与した際の臨床成績に基づき、有効性及び安全性に関して臨床的に意味のある影響がみられない MK-6072 の曝露量 ($AUC_{0-\infty}$) の変動許容範囲を、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。
- 母集団薬物動態解析の結果から、内因性要因（アルブミン、年齢、性別、人種、日本人、ヒスパニック、腎機能障害、肝機能障害及び合併症の有無）及び外因性要因（併用薬の種類及び有無）が MK-6072の曝露量に及ぼす影響は、臨床的に意味のある影響がみられない MK-6072の曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）の範囲内に収まることから、これらの因子に基づく用量調整は必要ない。
- 体重が MK-6072の曝露量に及ぼす影響は、体重に基づく用量（mg/kg）で投与することにより十分コントロールできる。
- MK-6072の投与により ADA 産生が惹起される可能性は低い。
- MK-6072は QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさない。

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.6 付録

付録 2.7.2-1 MK-3415 及び MK-6072 の薬物動態パラメータ値の要約 [すべての臨床薬理試験 (019、020、005、006 及び 004 試験)]

Protocol	Trial Objectives	Design	Treatment (Dose)	N	Analyte	Geometric Mean (%CV) [†]						
						Cmax (µg/mL)	Tmax (h) [†]	Apparent Terminal t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	AUClast (µg·hr/mL)	Vdss (L/kg) or (L) [‡]	CL (mL/min/kg) or (mL/min) [‡]
P019	Safety and PK of actoxumab in healthy adults	Open-label, dose escalation study. Five cohorts, 6 subjects/cohort	MK-3415 (0.3 mg/kg)	6	MK-3415	6.79 (9.7)	5.0 (2.4, 25.9)	764 (34.7)	4363 (36.7)	3109 (46.4)	0.071 (7.9)	0.0011 (25.2)
			MK-3415 (1 mg/kg)	6	MK-3415	25.50 (27.2)	2.6 (2.3, 3.0)	691 (21.1)	11689 (19.4)	8589 (17.1)	0.079 (17.1)	0.0014 (18.9)
			MK-3415 (5 mg/kg)	6	MK-3415	107.28 (21.2)	3.0 (2.5, 4.7)	699 (15.0)	63356 (9.8)	47078 (10.0)	0.076 (15.7)	0.0013 (9.6)
			MK-3415 (10 mg/kg)	6	MK-3415	221.75 (9.5)	2.6 (2.5, 10.0)	672 (25.5)	112967 (15.1)	82103 (6.3)	0.081 (9.9)	0.0015 (16.1)
			MK-3415 (20 mg/kg)	6	MK-3415	505.39 (16.7)	3.9 (3.0, 5.0)	607 (25.7)	227719 (23.6)	178933 (19.3)	0.070 (18.4)	0.0015 (24.9)
P020 [†]	Safety and PK of actoxumab and bezlotoxumab alone or in combination in healthy adults	Open-label, dose escalation study. Six cohorts, 1-2 arms/cohort	MK-3415 (1 mg/kg)	6	MK-3415	30.77 (4.51)	0.75 (0.00, 6.03)	690.28 (173.19)	15585.31 (1624.50)	13238.77 (1108.93)	NC	NC
			MK-6072 (0.3 mg/kg)	6	MK-6072	6.91 (0.93)	3.00 (0.02, 8.00)	612.94 (265.36)	2626.74 (668.08)	2229.53 (263.88)	NC	NC
			MK-6072 (1 mg/kg)	6	MK-6072	33.31 (11.91)	1.00 (0.07, 2.00)	595.75 (123.49)	9359.43 (1723.54)	8538.41 (1530.51)	NC	NC
			MK-6072 (3 mg/kg)	6	MK-6072	67.59 (10.74)	0.50 (0.00, 6.00)	493.4 (110.25)	23147.8 (3289.50)	21567.99 (2558.01)	NC	NC
			MK-6072 (10 mg/kg)	6	MK-6072	223.31 (19.81)	0.76 (0.00, 4.00)	664.46 (223.81)	84568.8 (13443.29)	73578.69 (11064.46)	NC	NC
			MK-6072 (20 mg/kg)	6	MK-6072	513.2 (71.07)	4.00 (0.50, 22.83)	529.99 (203.16)	192991.78 (62097.57)	173781.02 (68035.77)	NC	NC
			MK-6072 (1 mg/kg) + MK-3415 (1 mg/kg)	6	MK-6072	24.46 (2.93)	1.00 (0.50, 2.00)	651.28 (378.04)	9896.87 (4200.35)	8236.37 (2351.59)	NC	NC
					MK-3415	25.83 (3.27)	1.00 (0.50, 4.00)	680.47 (302.83)	13073.55 (3486.92)	11190.54 (1787.78)	NC	NC
			MK-6072 (3 mg/kg) + MK-3415 (10 mg/kg)	6	MK-6072	85.57 (19.44)	13.00 (0.50, 44.55)	523.83 (107.25)	26082.58 (4689.8)	23773.54 (3629.44)	NC	NC
					MK-3415	309.02 (66.32)	0.51 (0.00, 6.00)	788.41 (232.52)	139816.00 (16059.77)	114728.21 (8548.16)	NC	NC
P020 [†]	Safety and PK of actoxumab	Open-label, dose	MK-6072 (10 mg/kg) +	6	MK-6072	270.69 (52.67)	0.50 (0.00, 6.00)	512.06 (92.77)	84406.52 (14105.58)	78315.88 (11411.6)	NC	NC

2.7.2 臨床薬理試験

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

Protocol	Trial Objectives	Design	Treatment (Dose)	N	Analyte	Geometric Mean (%CV) [†]						
						Cmax (µg/mL)	Tmax (h) [‡]	Apparent Terminal t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	AUClast (µg·hr/mL)	Vdss (L/kg) or (L) [‡]	CL (mL/min/kg) or (mL/min) [‡]
	and bezlotoxumab alone or in combination in healthy adults	escalation study. Six cohorts, 1-2 arms/cohort	MK-3415 (10 mg/kg)	6	MK-3415	315.59 (19.94)	0.75 (0.50, 4.00)	781.27 (174.73)	145509.27 (27103.89)	117850.80 (18698.46)	NC	NC
			MK-6072 (20 mg/kg) + MK-3415 (20 mg/kg)		MK-6072	500.21 (78.24)	2.28 (0.50, 6.00)	458.39 (74.42)	153784.69 (20832.34)	144885.80 (17650.94)	NC	NC
					MK-3415	622.96 (125.68)	2.00 (0.50, 8.00)	631.60 (91.86)	275486.02 (45616.40)	239997.86 (37799.43)	NC	NC
P005	Safety and tolerability of IV doses of actoxumab and bezlotoxumab administered over 1 hour by IV infusion in healthy adults.	Double-blind, randomized, placebo-controlled, single dose study.	MK-3415A (10 mg/kg) Cohort 1 (followed through Day 85)	10	MK-3415	258 (13.6)	3.01 (1.00, 8.00)	661 (17.6)	114000 (18.5)	95900 (21.3)	6.68 (16.3)	0.117 (20.0)
				10	MK-6072	302 (70.8)	1.52 (0.98, 4.00)	440 (28.2)	76000 (21.5)	70300 (24.0)	6.65 (39.5)	0.174 (24.4)
			MK-3415A (10 mg/kg) Cohort 2 (followed through Day 22)	19	MK-3415	258 (19.9)	2.00 (0.98, 8.00)	NC	NC	54700 (17.4)	NC	NC
				19	MK-6072	234 (16.8)	2.00 (0.98, 6.05)	NC	NC	45600 (16.0)	NC	NC
P006	Safety and PK of a single IV dose of actoxumab + bezlotoxumab in healthy adult Japanese male subjects.	Double-blind, randomized, placebo-controlled, single dose study.	MK-3415A (10 mg/kg)	6	MK-3415	242.5 (14.0)	2.000 (1.02, 4.00)	736.56 (8.2)	104339.5 (9.2)	102305.1 (9.0)	7.21 (9.2)	0.11319 (11.6)
					MK-6072	235.9 (15.4)	1.020 (1.00, 2.00)	530.44 (7.1)	73284.9 (10.0)	72980.2 (10.0)	7.39 (8.5)	0.16115 (8.9)
					MK-3415	419.8 (6.4)	1.050 (1.00, 8.00)	699.35 (21.9)	191579.7 (18.2)	187818.4 (16.6)	6.65 (18.1)	0.10989 (24.4)
			MK-3415A (20 mg/kg)	7	MK-6072	393.2 (5.7)	1.020 (1.00, 8.00)	481.87 (16.9)	124010.8 (14.6)	123598.9 (14.3)	7.09 (14.4)	0.16978 (21.5)
P004	Safety and PK of 2 infusions of actoxumab + bezlotoxumab 84 days apart in healthy adults.	Open-label, multiple-dose study.	MK-3415A (10 mg/kg) Dose 1	30 [§]	MK-3415	240 (13.1)	2.00 (1.00, 8.00)	676.84 (17.44)	116000 (18.0)	103000 (13.1)	5.860 (16.5)	6.34 (22.8)
					MK-6072	250 (14.3)	2.00 (1.00, 4.08)	474.46 (15.42)	85700 (16.8)	82300 (13.6)	5.380 (17.0)	8.57 (22.4)
			MK-3415A (10 mg/kg) Dose 2		MK-3415	256 (10.7)	2.12 (1.00, 4.02)	771.21 (21.35)	135000 (23.1)	114000 (17.4)	5.450 (15.9)	5.41 (24.0)
					MK-6072	262 (10.0)	2.01 (1.00, 4.02)	541.80 (21.27)	92700 (18.5)	86600 (16.0)	5.240 (18.1)	7.87 (21.3)

[†] All trials reported geometric mean (GM) with %coefficient of variation (%CV), with the exception of PN020, which reported data as arithmetic mean (AM) with standard deviation (SD) for all Cmax, Apparent terminal t_{1/2}, AUC_{0-∞}, AUC_{0-last}, Vdss, and CL. Tmax reported as median, with (minimum, maximum).

[‡] Vdss in L/kg CL in mL/min/kg for PN019 only. PN005, PN006 and PN004 are reported as L and mL/min.

[§] One subject was lost to follow-up and did not receive the second infusion; this subject was excluded from AUC_{0-84day} for first infusion, due to missing Day 84 serum concentration

^{||} AUC_{0-84day}

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]

2.7.2 臨床薬理試験

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

付録 2.7.2-2 健康被験者における MK-3415 に対する ADA の結果 [第 I 相試験（第二法により測定した 004 及び 006 試験並びに第一法により測定した 019 及び 020 試験）]

Trial	Treatment	Total MK Treated	Total Evaluable Subjects [†]	Negative [‡]	Inconclusive [‡]	Dose level with positive subjects	Non-treat emergent Positive [‡]	Treatment emergent Positive
P004	MK-3415A	30	30	26 (86.7%)	1 (3.3%)	10 mg/kg	3 (10.0%)	0
P006	MK-3415A	12	12	11 (91.7%)	0 (0%)	20 mg/kg	1 (8.3%)	0
Summary		42	42	37 (88.1%)	1 (2.4%)		4 (9.5%)	0

[†]Included patients with at least one ADA sample available after treatment with MK-3415A or MK-3415.

[‡] Denominator was total number of evaluable patients.

The Phase 1 trials P019 and P020 had no subjects with samples which tested positive for anti-actoxumab antibodies.

Inconclusive subjects cannot be reported for P019 and P020 and hence the contribution of these trials to the immunogenicity assessment is limited.

Data Source : [資料5.3.3.1.4: P004]、[資料5.3.3.1.1: P006]、[資料5.3.3.1.2: P019]、[資料5.3.3.1.3: P020]

付録 2.7.2-3 CDI 患者における MK-3415 に対する ADA の結果 [第二法により測定した第Ⅲ相試験（001 及び 002 試験）並びに第一法により測定した第Ⅱ相試験（017 及び 018 試験）]

Trial	Treatment	Dose (mg/kg)	Total Dosed with MK-3415	Total Evaluable [†]	Negative [‡]	Inconclusive [‡]	Non-treat emergent Positive [‡]	Treatment emergent Positive [‡]
P001	MK-3415	10	235	215	130 (60.5%)	68 (31.6%)	17 (7.9%)	0 (0%)
	MK-3415A	10	388	356	228 (64.0%)	103 (28.9%)	25 (7.0%)	0 (0%)
P002	MK-3415A	10	390 [§]	348	234 (67.2%)	84 (24.1%)	28 (8.0%)	2 (0.6%) ^{, §§}
Summary			1013	919	592 (64.4%)	255 (27.7%)	70 (7.6%) ^{††}	2 (0.2%)

[†] Includes patients with at least one ADA sample available after treatment with MK-3415A or MK-3415.

[‡] Denominator was total number of evaluable patients.

[§] One patient in P002 was inadvertently dosed with MK-3415 alone, data are not included in table.

^{||} One patient had a potential positive sample at Day 85, confirmatory assay could not be completed due to inadequate sample volume, likewise no titer or NAb assays could be completed. Sample was counted as treatment emergent positive.

^{§§} The confirmed treatment-emergent positive sample at Day 57 was negative for NAb.

^{††} Of the 70 non-treatment emergent positive subjects, 37 also had samples test positive for NAb.

P017 had two subjects which were non-treatment emergent positive. No subjects were positive for ADA in P018.

Data Source : [資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]、[資料5.3.5.1.1: P017]、[資料5.3.5.1.2: P018]

付録 2.7.2-4 MK-6072 の母集団薬物動態パラメータ値（CL、Vc、Vp 及び Q）並びに各パラメータに対する共変量の影響

PK Parameters and Baseline Covariates		Baseline Covariate Value	Estimate	Change from Typical (%)	Interindividual Variability (%)
Typical CL (L/day) (Female, non-Japanese, non-Black, 70 kg, 3.4 g/dL albumin level)			0.281	--	28.7
Weight	5 th Percentile	46 kg	0.229	-18.5	--
	95 th Percentile	110 kg	0.349	24.1	--
Albumin	5 th Percentile	2.2 g/dL	0.415	47.7	--
	95 th Percentile	4.7 g/dL	0.210	-25.2	--
Japanese Origin		Japanese	0.254	-9.5	--
Race		Black	0.323	15.0	--
Gender		Male	0.343	22.0	--
Typical Vc (L) (Female, non-Japanese, 70 kg, 3.4 g/dL albumin level)			3.43	--	10.6
Weight	5 th Percentile	46 kg	2.80	-18.4	--
	95 th Percentile	110 kg	4.26	24.1	--
Albumin	5 th Percentile	2.2 g/dL	3.94	14.9	--
	95 th Percentile	4.7 g/dL	2.88	-16.1	--
Japanese Origin		Japanese	2.95	-14.0	--
Gender		Male	4.25	24.0	--
Typical Vp (L) (70 kg)			3.57	--	--
Weight	5 th Percentile	46 kg	2.91	-18.4	--
	95 th Percentile	110 kg	4.43	24.1	--
Typical Q (L/day) (70 kg)			0.552	--	--
Weight	5 th Percentile	46 kg	0.450	-18.5	--
	95 th Percentile	110 kg	0.685	24.1	--
Residual Error (Log Additive)			0.182	--	62.3
解析対象集団すべてのデータに基づく					

Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

付録 2.7.2-5 CDI患者にMK-6072又はMK-3415A 10 mg/kgを単回静脈内投与した際のMK-6072の曝露量（AUC_{0-∞}）に対する共変量の影響

Covariate	Comparison	AUC _{0-∞} GMR (90% CI)
Body weight	≤ 60 kg / 60 – 80 kg	0.82 (0.79, 0.86)
	80 – 100 kg / 60 – 80 kg	1.08 (1.03, 1.12)
	≥ 100 kg / 60 – 80 kg	1.20 (1.13, 1.27)
BMI	Underweight / Normal	0.81 (0.76, 0.87)
	Pre-obese / Normal	1.16 (1.12, 1.21)
	Obese / Normal	1.28 (1.23, 1.33)
Baseline Albumin Level	Abnormal (< 3.5 g/dL) / Normal (≥ 3.5 g/dL)	0.67 (0.65, 0.69)
Gender	Male / Female	0.83 (0.80, 0.85)
Age	Elderly (≥ 65) / Non-Elderly (< 65)	0.87 (0.84, 0.90)
	Very Elderly (≥ 75) / Non-Elderly (< 75)	0.88 (0.85, 0.92)
Race	Black / non-Black (White, Asian, Other)	0.86 (0.80, 0.93)
Ethnicity	Hispanic / non-Hispanic	0.91 (0.86, 0.96)
Japanese Origin	Japanese healthy (P006) / non-Japanese healthy (P005) (Non-compartment analysis)	0.96 (0.82-1.14)
	Japanese healthy (P006) / non-Japanese healthy (P004 and P005) (popPK)	0.89 (0.79, 1.00)
	Japanese patients (P002) / non-Japanese patients (P001 and P002) (popPK)	0.85 (0.79, 0.92)
Renal Impairment	Mild RI / Normal	1.19 (1.14, 1.24)
	Moderate RI / Normal	1.05 (1.00, 1.10)
	Severe RI / Normal	0.95 (0.88, 1.03)
	ESRD / Normal	0.84 (0.76, 0.91)
Hepatic Impairment	Hepatic Impaired / No Hepatic Impairment	0.72 (0.68, 0.77)
Presence of Comorbid Conditions	Charlson Comorbidity Index ≥ 3 / Charlson Comorbidity Index < 3	0.79 (0.77, 0.82)
母集団薬物動態解析により算出（ノンコンパートメント解析に基づく日本人健康被験者と非日本人健康被験者の比較を除く）		

Data Source : [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	6
付録一覧.....	7
略号及び用語の定義（任意）	9
2.7.3 臨床的有効性.....	10
2.7.3.1 背景及び概観.....	10
2.7.3.1.1 CDI の病理学的背景、疫学、現在の治療法、CDI 再発並びに CDI の再発抑制における抗 <i>C. difficile</i> トキシン A 及びトキシン B モノクローナル抗体開発の根拠.....	11
2.7.3.1.2 CDI の再発抑制を適応とした MK-6072の臨床開発	14
2.7.3.1.2.1 有効性及び安全性を検討した臨床試験の概要	14
2.7.3.1.2.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における用法・用量の設定根拠.....	15
2.7.3.1.2.3 有効性評価項目	16
2.7.3.1.2.4 有効性の概要で提示したデータ	20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	24
2.7.3.2.1 第Ⅱ相臨床試験.....	26
2.7.3.2.1.1 MK-3415単独とプラセボを比較した第Ⅱ相臨床試験（018試験）	26
2.7.3.2.1.2 MK-3415A とプラセボを比較した第Ⅱ相臨床試験（017試験）	29
2.7.3.2.2 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）	34
2.7.3.2.2.1 001試験及び002試験のデザイン	35
2.7.3.2.2.2 MK-6072、MK-3415及び MK-3415A をプラセボと比較した第Ⅲ相臨床試験（001試験）	39
2.7.3.2.2.3 MK-6072単独及び MK-3415A をプラセボと比較した第Ⅲ相臨床試験（002試験）	44
2.7.3.3 第Ⅲ相臨床試験を通しての結果の比較と解析.....	48
2.7.3.3.1 第Ⅲ相臨床試験の対象集団（001試験及び002試験）	49
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳.....	51
2.7.3.3.1.2 被験者背景.....	52
2.7.3.3.1.3 初回 CDI の被験者背景.....	55
2.7.3.3.1.4 リスク因子.....	62
2.7.3.3.2 第Ⅲ相臨床試験の結果の解析.....	68
2.7.3.3.2.1 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）における有効性の結果の要約.....	68
2.7.3.3.2.2 CDI 再発率（主要評価項目）	74
2.7.3.3.2.3 Global Cure 率（副次評価項目）	82

2.7.3.3.2.4	Clinical Cure 率及び初回 CDI の治癒に関連する有効性の探索的評価項目	84
2.7.3.3.2.5	下痢（CDI に限定しない）の再発率（探索的評価項目）	91
2.7.3.3.2.6	感度分析	95
2.7.3.3.2.7	最小発育阻止濃度（MIC）別の有効性	105
2.7.3.3.3	部分集団解析	109
2.7.3.3.3.1	CDI 再発の重要なリスク因子	109
2.7.3.3.3.2	CDI 再発リスクが高い部分集団における有効性の要約	111
2.7.3.3.3.3	CDI 再発リスクが高い部分集団における CDI 再発率（副次評価項目）	112
2.7.3.3.3.4	CDI 再発リスクが高い部分集団における Global Cure 率	114
2.7.3.3.3.5	CDI 再発リスクが高い部分集団における Clinical Cure 率	117
2.7.3.3.3.6	ベースライン時の内因性抗体価別にみた有効性評価項目	119
2.7.3.3.3.7	有効性に対する無作為化後のリスク因子の影響	123
2.7.3.3.4	第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）と第Ⅱ相臨床試験（017試験）の有効性の結果の比較	124
2.7.3.3.5	MK-6072を選択した根拠	125
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	125
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性	129
2.7.3.5.1	MK-6072の有効性の持続	129
2.7.3.5.2	MK-6072の免疫原性	136
2.7.3.6	考察	137
2.7.3.7	結論	140
2.7.3.8	付録	142

表一覧

	頁
表 2.7.3-1 第Ⅲ相臨床試験の有効性に関する主要、副次及び探索的評価項目	19
表 2.7.3-2 MK-6072及び MK-3415の第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験の試験デザイン の比較	23
表 2.7.3-3 MK-3415及び MK-6072の臨床的有効性試験の概要	25
表 2.7.3-4 CDI 再発率の解析（017試験）（ITT 及び PP）	32
表 2.7.3-5 地域別の被験者数（％） 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の併合解析の結果（FAS）	50
表 2.7.3-6 地域及び国別の治験実施施設数及び被験者数 001試験、002試験及び001試験＋002試験（FAS）	51
表 2.7.3-7 被験者の内訳 第Ⅲ相臨床試験（001試験＋002試験の併合解析）（FAS）	52
表 2.7.3-8 被験者背景 第Ⅲ相臨床試験（001試験＋002試験の併合解析）（FAS）	54
表 2.7.3-9 ベースライン時の標準治療抗菌薬 第Ⅲ相臨床試験（001試験＋002試験の併合解析）（FAS）	56
表 2.7.3-10 標準治療抗菌薬の投与期間及び治験薬投与前の標準治療抗菌薬の投与日数（暦日） 第Ⅲ相臨床試験（001試験＋002試験の併合解析）（FAS）	58
表 2.7.3-11 中央検査機関による微生物学的評価のためのベースライン時の便検体の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験＋002試験の併合解析）（FAS）	60
表 2.7.3-12 ベースライン時の PCR リボタイプの要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験＋002試験の併合解析）（FAS のうちベースライン時の培養結果が陽性であった被験者）	61
表 2.7.3-13 標準治療抗菌薬別の MIC の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験＋002試験の併合解析）（FAS のうちベースライン時の培養結果が陽性であった被験者）	62
表 2.7.3-14 CDI のリスク因子 第Ⅲ相臨床試験（001試験＋002試験の併合解析）（FAS）	64
表 2.7.3-15 被験者背景：CDI のリスクを増加させることが知られている 薬剤及び処置の経験がある被験者 第Ⅲ相臨床試験（001試験＋002試験の併合解析）（FAS）	67
表 2.7.3-16 投与後の入院状態、全身性抗菌薬の併用及びプロトンポンプ阻害剤の使用 第Ⅲ相臨床試験（001試験＋002試験の併合解析）（FAS）	68
表 2.7.3-17 有効性解析の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験＋002試験の併合解析）（FAS）	71
表 2.7.3-18 有効性解析の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）（FAS）	72
表 2.7.3-19 CDI 再発率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験、001試験＋002試験の併合解析）（FAS）	75

表 2.7.3-20	CDI 再発率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合解析）（PP）	76
表 2.7.3-21	CDI 再発率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験、001試験+002試験の併合解析） FAS のうち初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者	77
表 2.7.3-22	CDI 再発例の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合解析）（FAS のうち CDI が再発した被験者）	81
表 2.7.3-23	Global Cure 率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験、001試験+002試験の併合解析）（FAS）	84
表 2.7.3-24	Clinical Cure 率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験、001試験+002試験の併合解析）（FAS）	86
表 2.7.3-25	Clinical Cure に至らなかった理由 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）（FAS）	87
表 2.7.3-26	Clinical Cure に至らなかった理由 第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合解析）（FAS）	88
表 2.7.3-27	下痢再発率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験、001試験+002試験の併合解析）（FAS）	93
表 2.7.3-28	感度分析の要約	96
表 2.7.3-29	CDI 再発率の解析（FAS） - 傾向スコア解析（001試験）	99
表 2.7.3-30	CDI 再発率の解析（FAS） - 傾向スコア解析（002試験）	99
表 2.7.3-31	標準治療抗菌薬の投与期間の許容可能日数別の CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率 第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合解析）（FAS）	100
表 2.7.3-32	標準治療抗菌薬の投与期間の許容可能日数別の CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）（FAS）	101
表 2.7.3-33	緩和された CDI 再発の定義を用いた場合の有効性の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合解析）（FAS）	103
表 2.7.3-34	CDI 再発率の感度分析 [‡] 第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合解析）（FAS）	104
表 2.7.3-35	CDI 再発率の感度分析 第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合解析） FAS のうちベースライン時の培養結果が陽性であった被験者	105
表 2.7.3-36	標準治療抗菌薬に対するベースライン時の起炎菌の MIC 別の Clinical Cure 率、CDI 再発率及び Global Cure 率（001試験+002試験の併合解析） FAS のうちベースライン時の培養結果が陽性であった被験者	107
表 2.7.3-37	ベースライン時の CDI 診断に用いた治験実施施設での検査法の種類別の CDI 再発率、Clinical Cure 率及び Global Cure 率 第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合解析）（FAS）	109
表 2.7.3-38	CDI 再発率の部分集団解析：CDI 再発のリスク因子 第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合解析）（FAS）	114

表 2.7.3-39	Global Cure 率の部分集団解析: CDI 再発のリスク因子 第Ⅲ相臨床試験 (001試験+002試験の併合解析) (FAS)	117
表 2.7.3-40	Clinical Cure 率の部分集団解析: CDI 再発のリスク因子 第Ⅲ相臨床試験 (001試験+002試験の併合解析) (FAS)	119
表 2.7.3-41	ベースライン時の内因性抗体価別の CDI 再発率 第Ⅲ相臨床試験 (001試験+002試験の併合解析) (FAS)	121
表 2.7.3-42	ベースライン時の内在性抗体価別の Global Cure 率 第Ⅲ相臨床試験 (001試験+002試験の併合解析) (FAS)	122
表 2.7.3-43	ベースライン時の内在性抗体価別の Clinical Cure 率 第Ⅲ相臨床試験 (001試験+002試験の併合解析) (FAS)	123
表 2.7.3-44	投与後の医療環境並びに全身性抗菌薬及びプロトンポンプ阻害薬の 併用別の CDI 再発率、Clinical Cure 率及び Global Cure 率 第Ⅲ相臨床試験 (001試験+002試験の併合解析) (FAS)	124
表 2.7.3-45	延長期に移行した被験者の内訳 (FAS)	130
表 2.7.3-46	延長期の期間 (月) (FAS)	130
表 2.7.3-47	延長期の被験者背景 (FAS) (延長期)	131
表 2.7.3-48	延長期における被験者背景 - CDI の予後リスク因子 (FAS) (延長期)	133
表 2.7.3-49	治験薬単回投与後12ヵ月間以内の CDI 再発率 [†] (FAS) (延長期)	135
表 2.7.3-50	延長期中に下痢を発現し、 <i>C. difficile</i> トキシン便検査が陽性であった被験者 (FAS) (延長期)	135
表 2.7.3-51	6ヵ月目の来院時点での <i>C. difficile</i> 定着率 (FAS) (延長期)	135
表 2.7.3-52	9ヵ月目の来院時点での <i>C. difficile</i> 定着率 (FAS) (延長期)	136
表 2.7.3-53	12ヵ月目の来院時点での <i>C. difficile</i> 定着率 (FAS) (延長期)	136

図一覧

	頁
図 2.7.3-1 第Ⅲ相臨床試験の有効性評価項目	20
図 2.7.3-2 第Ⅱ相臨床試験（017試験）のデザイン	30
図 2.7.3-3 CDI 再発までの期間 - Kaplan Meier 法（017試験）(ITT)	32
図 2.7.3-4 血清中の抗トキシン A 及び抗トキシン B IgG 抗体濃度（017試験）	34
図 2.7.3-5 第Ⅲ相臨床試験のデザイン（001試験及び002試験）	36
図 2.7.3-6 有効性解析の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合解析）(FAS)	69
図 2.7.3-7 CDI再発までの期間 第Ⅲ相臨床試験(001試験+002試験の併合解析)(FAS)	78
図 2.7.3-8 初回 CDI が治癒するまでの期間 第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合 解析）(FAS)	90
図 2.7.3-9 1日あたりの軟便回数が3回以上の被験者の割合の日次推移 第Ⅲ相臨床試験 （001試験+002試験の併合解析）(FAS)	91
図 2.7.3-10 下痢再発までの期間 第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合解析）(FAS)	95
図 2.7.3-11 有効性評価項目の部分集団解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合 解析）(FAS)	112
図 2.7.3-12 CDI 再発率の部分集団解析：CDI 再発のリスク因子 第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002試験の併合解析）(FAS)	113
図 2.7.3-13 Global Cure 率の部分集団解析：CDI 再発のリスク因子 第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002試験の併合解析）(FAS)	116
図 2.7.3-14 Clinical Cure 率の部分集団解析：CDI 再発のリスク因子 第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002試験の併合解析）(FAS)	118
図 2.7.3-15 アルブミン値で補正した MK-6072の曝露量に対する CDI 再発率.....	127

付録一覧

	頁
付録 2.7.3-1 有効性解析対象被験者の内訳 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（無作為化された全被験者） [†]	142
付録 2.7.3-2 ブリストル便形状スケール	143
付録 2.7.3-3 CDI の診断 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS）	144
付録 2.7.3-4 ベースライン時リボタイプの国別の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）	145
付録 2.7.3-5 ベースライン時の各リボタイプが分離された国の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）	147
付録 2.7.3-6 ベースライン時リボタイプの地域別の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）	152
付録 2.7.3-7 ベースライン時の各リボタイプが分離された地域の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）	154
付録 2.7.3-8 抗生物質ごとの MIC の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）	160
付録 2.7.3-9 CDI再発までの期間 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS）	161
付録 2.7.3-10 Global Cure 率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（PP）	161
付録 2.7.3-11 Clinical Cure 率の解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（PP）	162
付録 2.7.3-12 下痢再発の評価 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS）	162
付録 2.7.3-13 下痢再発までの期間 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS）	163
付録 2.7.3-14 部分集団ごとの下痢再発率 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS）	164
付録 2.7.3-15 CDI 再発の部分集団解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS）	166
付録 2.7.3-16 Global Cure 率の部分集団解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS）	171

付録 2.7.3-17	Clinical Cure 率の部分集団解析 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS）	176
付録 2.7.3-18	治験薬投与後の医療環境及び全身併用薬（抗生物質及びPPI）別のCDI再発の感度分析 [†] 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（FAS） ...	181
付録 2.7.3-19	MK-6072の曝露量の要約 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験の併合解析）（APaT）	181

略号及び用語の定義

略号	定義（英語）	定義（日本語）
ADA	Anti-drug antibody	抗薬物抗体
AT	As treated	
AUC _{0-inf}	Area under the curve from time zero to infinity	無限大時間までの濃度 - 時間曲線下面積
CDAD	Clostridium difficile associated disease	<i>C. difficile</i> 関連疾患
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CDI	Clostridium difficile infection	<i>C. difficile</i> 感染症
CI	Confidence interval	信頼区間
CRF	Case report form	症例報告書
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	酵素結合免疫吸着測定法
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬局
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
GDH	Glutamate dehydrogenase	グルタミン酸脱水素酵素
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent to treat	
IV	Intravenous	静脈内投与
kg	Kilogram	キログラム
KM	Kaplan Meier	カプラン・マイヤー法
mAb	Monoclonal antibody	モノクローナル抗体
MBL	Massachusetts Biologics Laboratory	
mg	Milligram	ミリグラム
MIC	Minimum inhibitory concentration	最少発育阻止濃度
mL	milliliter	ミリリットル
mm	millimeter	ミリメートル
NAP	North American pulsed-field	北米パルスフィールド
NHDS	National hospital discharge survey	米国国立病院退院調査
NIS	Nationwide inpatient sample	全米入院情報データベース
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応法
PP	Per protocol	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
REA	Restriction endonuclease analysis	制限酵素分析
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
US	United States	アメリカ合衆国

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

Clostridium difficile（以下、*C. difficile*）は嫌気性有芽胞グラム陽性桿菌であり、抗菌薬により正常な腸内細菌叢が攪乱されることでヒトでの感染症（*Clostridium difficile* 感染症；以下、CDI）を引き起こす。CDIの症状には軽度の下痢から激しい水様性下痢があり、また CDIにより脱水及び生命を脅かす合併症が引き起こされ、死亡に至る場合もある[資料5.4: 1]。高リスク患者での CDIの罹患率及びこれに関連した死亡率はきわめて高い。通常、抗菌薬が症状緩和に有効であるが、再発もみられる。このため CDIの再発を抑制するために、CDIに対する抗菌薬治療を受けている患者に対し *C. difficile* のトキシンに対するモノクローナル抗体を投与することは新たな治療の選択肢となり得る。MK-3415 [別名 GS-CDA1（一部の第Ⅰ相臨床試験では CDA1を使用）] 及び MK-6072（別名 MDX-1388又は CDB1）はそれぞれ *C. difficile* トキシン A 及びトキシン B に結合する完全ヒトモノクローナル抗体である。

- MK-3415 : *C. difficile* トキシン A に対する完全ヒトモノクローナル抗体
- MK-6072 : *C. difficile* トキシン B に対する完全ヒトモノクローナル抗体
- MK-3415A : MK-3415と MK-6072の併用

臨床試験プログラムでは、初回又は再発 CDI に対して標準治療抗菌薬（メトロニダゾール、バンコマイシン、フィダキソマイシン）を経口投与されている被験者を対象に、各モノクローナル抗体（MK-3415、MK-6072）単剤又はこれら2剤の併用（以下「MK-3415A」）の CDI の再発抑制効果を検討した。さらに、バンコマイシン又はフィダキソマイシンを経口投与されている被験者では静注メトロニダゾールの併用を可とした。

MK-6072は CDI 再発率（投与後12週間に CDI を再発する被験者の割合）をプラセボと比べて有意に低下させた。しかしながら、MK-3415A は MK-6072を上回る安全性及び有効性を示さなかった。また、MK-3415は、CDI 再発率においてプラセボと同程度であることが第Ⅲ相臨床試験（001試験）及び第Ⅱ相臨床試験（018試験）で示された。以上のことから、MK-6072を製造販売承認申請することとした。

2.7.3項では、*C. difficile* トキシン B に結合し、中和させるヒトモノクローナル抗体である MK-6072の製造販売承認申請を支持する有効性データ [第Ⅱ相臨床試験（018試験及び017試験）及び第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の個々の試験データ並びに第Ⅲ相臨床試験の併合解析データ（以下、2試験の併合解析データ）] の概要を示す。2.7.3.1項（背景及び概観）では、初回及び再発 CDI の病理学・疫学、CDI に対する現在の治療法並びに CDI の再発抑制を適応症とした MK-6072及び MK-3415開発の根拠[2.7.3.1.1 項]を示す。続いて、臨床試験の概要[2.7.3.1.2.1 項]、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験で検討した用法・用量の設定根拠[2.7.3.1.2.2 項]及び有効性評価項目の詳細[2.7.3.1.2.3 項]を示す。最後に[2.7.3.1.2.4 項]では2.7.3.2～2.7.3.5項で提示したデータの概略を示す。

2.7.3.1.1 CDIの病理学的背景、疫学、現在の治療法、CDI再発並びにCDIの再発抑制における抗*C. difficile* トキシンA及びトキシンBモノクローナル抗体開発の根拠

Clostridium difficile は嫌気性有芽胞グラム陽性桿菌であり、トキシンA及びトキシンBの2種類の外毒素を産生し、CDIの症状を引き起こす[資料4.3: 19]、[資料4.3: 37]。これらのトキシンは腸上皮を標的とし、細胞の形態学的変化（細胞の円形化）、細胞の脱分極、細胞死を生じさせることで、正常な腸機能に必須である小腸バリア機能を阻害する[資料4.3: 19]、[資料5.4: 33]。さらに、これらの毒素は上皮細胞からの Interleukin (IL) -8等の炎症性メディエーターの放出を促し、好中球及び単球を誘引し、損傷をさらに悪化させる[資料5.4: 34]、[資料4.3: 20]。

米国成人の約1%～3%では、*C. difficile* は症状を引き起こすことなく腸管内で定着しているが、その割合は病院又は長期療養施設の患者で高い[資料4.3: 21]、[資料5.4: 37]、[資料5.4: 38]。抗菌薬投与等により腸内細菌叢が攪乱されると、菌交代により *C. difficile* が増殖、伝播し、この結果として CDI が発症する。一部の *C. difficile* 感染患者は水様性下痢や腹部痙攣又は圧痛等の軽度の症状のみを呈するが、入院を要する重度の症状を呈する患者もいる。これらの症状には、脱水を生じる頻回の水様性下痢、発熱、腹痛、圧痛・痙攣、悪心、食欲低下等がある[資料5.4: 42]、[資料5.4: 43]。特に、高齢者及び合併症のある患者ではCDIの症状は増悪する[資料5.4: 44]、[資料5.4: 42]、[資料5.4: 43]。また、重症化して、劇症大腸炎、敗血症、死亡等に至る場合もある。また、初回 CDI 治療後の CDI 再発も深刻な問題である[資料5.4: 42]、[資料5.4: 43]。

CDIは医療上の重要な課題であり、米国疾病予防管理センター（CDC）の分類で切迫した問題とされた抗菌薬耐性菌の一つである[資料5.4: 25]。CDIは主に院内感染で発症し、65歳を超える高齢者で非常に多くみられるが、最近では、以前は低リスクであると考えられていた集団及び一般の医療機関以外での CDI 患者数の増加が報告されている[資料5.4: 141]、[資料5.4: 71]。*C. difficile* の伝播は、一般的に医療環境の一過性汚染により、糞便 - 経口経路を介して生じる。CDI 発症のリスク因子は、次の3つのカテゴリに分かれる。すなわち、宿主因子（高齢、免疫低下状態、合併症）、*C. difficile* 芽胞への曝露の増加（病院／施設的环境、入院日数の増加、感染した同室者、感染した医療従事者の手を通じた伝播）、腸内細菌叢による防御層を破壊する因子（抗菌薬等の薬剤又は処置）である[資料5.4: 39]、[資料5.4: 40]。

近年、イレウス、穿孔、劇症大腸炎、中毒性巨大結腸、死亡等の生命を脅かす CDI 合併症の発症率が増加している[資料5.4: 1]、[資料5.4: 10]、[資料5.4: 7]。過去10～15年間の米国、カナダ、欧州の成人での CDI の発症率、重症度、合併症の発症率及び死亡率の増加は *C. difficile* 強毒株の出現、患者の高齢化、広域スペクトル抗菌薬使用の拡大によるものと考えられている[資料5.4: 142]、[資料5.4: 1]、[資料5.4: 8]、[資料5.4: 11]、[資料5.4: 41]。例えば、ピッツバーグ大学病院では、CDI 院内感染の発症率は退院患者1,000人あたり2.7人（1999年）から6.8人（2000～2001年）に増加し、重症 CDI の発症率（感染のために結腸切除を要した患者又は死亡）は退院患者1,000人あたり0.15人（1999年）から0.60人（2000～2001年）の4倍に増加した[資料5.4: 10]。米国での2011年の CDI 市中感染及び CDI 院内感染による死亡率はそれぞれ10万人あたり0.7人及び8.9人であり、死亡数はそれぞれ2,000人及び27,300人と推定された[資料5.4: 24]。さらに、CDIによる死亡のうち82.9%が65歳以上であり、この年齢層での CDI 市中感染及び CDI 院内感染による死亡率はそれぞれ10

万人あたり3.6人及び55.1人であった[資料5.4: 24]。

CDIは米国及び欧州の成人における院内感染による下痢の最も頻度の高い原因の一つであると考えられている[資料5.4: 66]、[資料5.4: 58]。米国国立病院退院調査 [National Hospital Discharge Survey (NHDS)] のデータによると、1996年から2005年にかけての救急病院における CDI 発症率は10万人あたり31人（1996年）から84人（2005年）のほぼ3倍に増加した[資料5.4: 5]、[資料5.4: 6]。全米入院情報データベース [Nationwide Inpatient Sample (NIS)] のデータでも同様の結果が報告されており、CDI 発症率は1993年（退院患者1,000人中2.61人）から2008年（退院患者1,000人中8.75人）にかけて3倍超に増加したが、2009年からは横ばい（退院患者1,000人中8.53人）になり始めた[資料5.4: 54]。CDC の報告によると、米国での2015年の CDI 患者数は453,000人（発症率は10万人あたり147.2人）であり、そのうち293,000人が医療関連感染（院内感染107,000人、介護施設内感染104,400人、市中感染81,300人）であり、29,300人が死亡したと推定されている[資料5.4: 24]。カナダでの2007年の発症率は入院患者1,000名あたり5.35人であり、推定患者数は38,000人であった[資料5.4: 121]。英国での2014/2015年の年間発症率は10万人あたり26.3人（推定患者数14,165人）であった[資料5.4: 61]。イタリアでの2011年の発症率は10,000患者・日あたり2.3人であった[資料5.4: 62]。オーストラリアでの2012年の発症率は10,000患者・日あたり4.03人であった[資料5.4: 63]。

2000年代初頭に新たな *C. difficile* の株（BI/NAP1/027、以下027株）が同定された。この新株は米国、カナダ及び欧州で数回あった大流行の原因菌であり[資料5.4: 8]、[資料5.4: 11]、[資料5.4: 143]、通常用いられる3種類の *C. difficile* 株のタイピング方法 [制限酵素分析（REA）タイプ BI、北米パルスフィールドゲル電気泳動法（NAP）タイプ1、ポリメラーゼ連鎖反応法（PCR）リボタイプ027] より命名された。この株は強毒性であり、一部の抗菌薬に対して耐性を有すると考えられている[資料5.4: 143]。CDI 発症率の増加は部分的にはこの株によるものであり[資料5.4: 142]、[資料5.4: 1]、[資料5.4: 8]、[資料5.4: 11]、[資料5.4: 144]、CDI 再発にも関連している[資料5.4: 53]、[資料5.4: 55]、[資料5.4: 24]。

従来、CDI に対する治療選択肢は2種類の抗菌薬（経口メトロニダゾール、経口バンコマイシン）に限られていた。米国医療疫学学会及び米国感染症学会による2011年の治療ガイドライン並びに欧州臨床微生物学・感染症学会による2014年の治療ガイドライン（改訂版）[資料5.4: 21]、[資料5.4: 19]では、初回 CDI（軽症又は中等症）に対する一次治療薬としてメトロニダゾールが推奨されている（これは、部分的には、バンコマイシン耐性獲得への懸念から、院内でのバンコマイシン使用を制限するためである）。重症 CDI に対する一次治療薬及び再発 CDI の治療薬としてはバンコマイシンが推奨される。2010年（米国ガイドライン公表後）に発売されたフィダキソマイシンは狭域スペクトルの大環状抗菌薬であり[資料5.4: 128]、欧州ガイドライン（改訂版）では CDI 再発リスクの高い患者での治療薬として推奨されている。

CDI 患者の大部分は原因となった全身性抗菌薬を中止し、バンコマイシン、メトロニダゾール又はフィダキソマイシンを投与することにより治癒するが、成人患者の約15%～35%で初回治療終了後の再発がみられる[資料5.4: 9]、[資料5.4: 5]、[資料5.4: 12]、[資料5.4: 128]。成人の再発患者での CDI 及び関連する合併症の重症度はきわめて高く、50%～60%の患者が CDI の発症を繰り返す、数年間にわたってこの状態が続く場合もある[資料5.4: 96]。CDI 再発の臨床的なリスク因子は

高齢、基礎疾患の重症度、初回 CDI に対する治療後の全身性抗菌薬の使用等である[資料5.4: 129]、[資料5.4: 130]、[資料5.4: 48]、[資料5.4: 131]、[資料5.4: 41]。初回 CDI の診断時点でトキシン A 又はトキシン B に対する免疫応答が不十分な患者は再発しやすい[資料5.4: 132]、[資料5.4: 133]、[資料4.3: 23]、[資料5.4: 134]。

CDC の報告によると、米国での最新の CDI 市中感染の再発の推定発症率は10万人あたり7.0人（推定患者数21,600人）であった[資料5.4: 24]。米国での CDI 院内感染の再発の推定発症率は10万人あたり19.9人（推定61,400人）であった[資料5.4: 24]。市中感染及び院内感染 CDI の推定発症率は高齢患者で高かった。CDI と推定された453,000人のうち18%（83,000人）が再発例であった。2011年の推定死亡者数は29,000人であり、その大部分が医療関連 CDI 及び65歳超の患者であった[資料5.4: 24]。欧州の研究における推定再発率は米国と同程度であり、Bauer らは欧州での再発率は18%であると報告している[資料5.4: 26]。

再発 CDI の治療は困難であり、初回 CDI よりも入院率が高く、予後不良であり、治療費用も高い。成人の再発患者での CDI 及び関連する合併症の重症度はきわめて高く、50%～60%の患者が CDI の発症を繰り返し、数年間にわたって症状が持続する場合もある[資料5.4: 28]、[資料5.4: 96]。米国の病院における研究では、再発 CDI 患者の180日時点での死亡率（患者背景、合併症及び CDI による入院中に投与された薬剤で調整した死亡率）は再発 CDI のみられない患者よりも33%高かった[資料5.4: 98]。CDI に関連した経済的負担は大きい。2006年に欧州での CDI 管理に要した費用は3億ユーロと推定されている[資料5.4: 107]。Wiegand らの報告によると、欧州で CDI の追加コスト（2010年の物価で標準化済み）は4,577ポンド（アイルランド）から8,843ポンド（ドイツ）の範囲であった。CDI が再発した患者の入院期間は初発の患者よりも長い傾向があり、その結果、関連費用も高くなる[資料5.4: 90]。

再発 CDI に対する治療法には、バンコマイシン又はメトロニダゾールの反復投与、バンコマイシンのテーパリング（漸減法）及びパルス療法、バンコマイシン投与後のリファキシミン投与、静注免疫グロブリン投与、腸内細菌叢移植等の便細菌製剤療法がある[資料5.4: 5]。ただし、これらの治療法についての大規模な無作為化比較対照臨床試験は実施されていない。現在、CDI の再発抑制の適応症で承認された有効かつ安全な薬剤はなく、これらの患者の管理は困難である。以上のことから、CDI の再発抑制は重要なアンメット・メディカル・ニーズとなっている。

C. difficile 感染動物モデルにおいて、*C. difficile* トキシン A 及びトキシン B に対する受動免疫又は能動免疫は CDI の発症を防ぐ[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]ことから、CDI 発症におけるこれらの毒素の重要性は明らかである。しかし、CDI 発症におけるトキシン A 及びトキシン B の相対的な生物学的重要性は複雑であり、宿主動物種によって異なる。ハムスター及びマウスでは抑制効果の最大化には両トキシンの中和が必要であるが、純粋隔離群の子豚ではトキシン B のみの中和で十分である[資料4.3: 22]。Kyne とその共同研究者は、血中の抗トキシン A 中和抗体価と初回及び再発 CDI の発症率低下に相関があり、抗毒素による発症抑制効果は臨床的にも応用できる可能性があることを示した[資料4.3: 21]、[資料4.3: 23]。この結果を受けて、Leav らは抗トキシン B 抗体の CDI の再発抑制効果についても検討した[資料5.4: 121]。

これまで CDI 再発時に用いられてきた抗菌薬は腸内細菌叢を攪乱するが、トキシン中和ではそのようなことはなく、初回 CDI の抗菌薬治療後に、*C. difficile* に対する生体の自然防御機構が回復するという利点がある。また、トキシン中和の作用機序から耐性菌は出現しない。さらに、腸内細菌叢移植とは異なり、抗トキシン抗体は、免疫不全状態の患者又は他の感染症に対する全身性抗菌薬の継続投与が必要な患者にも投与可能である。これらのトキシンの中和が CDI 再発を抑制するとのコンセプトに基づき、申請者は従来の抗菌剤のみを用いた治療法と比較して大きな利点を有する新規薬剤の開発を行うこととした。

2.7.3.1.2 CDI の再発抑制を適応とした MK-6072の臨床開発

2.7.3.1.2.1 有効性及び安全性を検討した臨床試験の概要

MK-6072及び MK-3415は完了した4つの第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験で包括的に評価された。このうち第Ⅱ相臨床試験（018試験、017試験）は、Massachusetts Biologic Laboratories (MBL) 社が Medarex 社（現在は Bristol-Myers Squibb 社の子会社）と共同で計画・実施した。また、第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）は、MK-3415及び MK-6072のライセンス供与を受けた Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.（以下、米国本社）により計画・実施された。これらの第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験はいずれも、初回又は再発 CDI に対して標準治療抗菌薬を投与されている成人被験者（18歳以上）を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験であった（日本人被験者は002試験のみで組み入れられた）。標準治療抗菌薬は経口メトロニダゾール、バンコマイシン、又はフィダキソマイシンであった。さらに、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では静注メトロニダゾールの追加投与を可とした。標準治療抗菌薬の選択は治験責任医師等が判断した。これらの試験の目的は、標準治療抗菌薬と併用して MK-6072、MK-3415又は MK-3415A を単回静脈内投与した際の CDI 再発率はプラセボ（標準治療抗菌薬との併用）よりも低いことを示すことであった。第Ⅱ相/Ⅲ相臨床試験全体で2,591例（MK-6072群786例、MK-3415群265例、MK-3415A 群878例、プラセボ群897例）に治験薬が投与された。各試験の要約を実施時期順に以下に示す。各試験の詳細は[2.7.3.2 項]及び[2.7.3.3 項]に記載した。

018試験：本試験は MK-3415 10 mg/kg 単回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較した第Ⅱ相臨床試験であり有効性及び安全性の評価期間は治験薬投与後8週間とした。治験実施期間は2005年9月13日から2006年8月3日であった。本試験は、当初、CDI に対する抗菌薬治療を受けている被験者150例を対象とする計画であったが、49例が組み入れられた時点で組入れを終了した。その理由は、治験実施中に非臨床試験で CDI の再発抑制のためには治療に抗トキシン B 抗体を含める必要性が示唆されたためである[資料5.4: 121]。無作為割付後に治験薬が投与された被験者は46例で、その内訳は、MK-3415群29例及びプラセボ群17例であった。本試験については[2.7.3.2.1.1 項]及び[資料5.3.5.1.2: P018]で詳細を記載する。

017試験：本試験は、MK-3415A（MK-3415及び MK-6072各10 mg/kg）単回投与の有効性及び安

全性をプラセボと比較した第Ⅱ相臨床試験であり、CDI に対する抗菌薬治療を受けている被験者 200例を対象とした。有効性及び安全性の評価期間は治験薬投与後12週間であった。本試験は MK-3415A による CDI の再発抑制を評価する臨床開発のための proof-of-concept 試験としての位置付けであり、2006年7月20日から2008年6月25日にかけて実施された。合計200例が MK-3415A 群（101例）又はプラセボ群（99例）のいずれかに無作為に割り付けられた。本試験については [2.7.3.2.1.2 項]及び[資料5.3.5.1.1: P017]で詳しく考察する。

001試験：本試験はアダプティブデザインの第Ⅲ相臨床試験であり、CDI に対する抗菌薬治療を受けている被験者約1,600例（投与群あたり約400例）を対象に MK-6072、MK-3415又は MK-3415A（各モノクローナル抗体の用量10 mg/kg）の3群の有効性、安全性及び薬物動態をプラセボと比較した。有効性及び安全性の評価期間は治験薬投与後12週間であった。本試験は、FDA の配合剤に関する要件を満たすために Factorial デザインを用いることで、治療効果に対する各抗体の寄与率を適切に評価することができた。本試験では有効性の中間解析が計画され、MK-6072単独投与又は MK-3415単独投与と比較して MK-3415A の優越性が示された場合には、モノクローナル抗体単独投与群の一方又は両方への組入れを中止することとした。予定例数の約40%の被験者（全体で約640例、投与群あたり約160例）が試験を完了した時点で、独立外部データモニタリング委員会（eDMC）が安全性及び有効性データの中間解析結果を非盲検下でレビューし、その結果、eDMC の勧告に従い、MK-3415単独群への組入れが中止された。他の投与群（MK-6072群、MK-3415A 群、プラセボ群）への組入れは試験終了時まで継続された。本試験は2011年11月1日から2014年9月11日にかけて実施された。合計1,452例が MK-6072群（403例）、MK-3415群（242例）、MK-3415A 群（403例）又はプラセボ群（404例）のいずれかに無作為に割り付けられた。本試験については [2.7.3.2.2.1 項]、[2.7.3.2.2.2 項]及び[資料5.3.5.1.3: P001]で詳しく考察する。

002試験：本試験は第Ⅲ相臨床試験であり、以下の点を除いて001試験と同一のデザインであった：(1) 3投与群とした [先行して実施された第Ⅱ相臨床試験（018試験）において MK-3415群とプラセボ群の CDI 再発率が同程度であったことから、002試験には MK-3415群は含めなかった]、(2)モノクローナル抗体単独投与群への組入れを中止するための中間解析は計画しなかった、(3)一部の被験者（約300例）を対象に12ヵ月後までの延長期を設け、CDI 再発及び毒素産生 *C. difficile* の腸管内への定着を評価した。

本試験は2012年2月9日から2015年5月22日にかけて実施された。合計1,203例が MK-6072群（407例）、MK-3415A 群（397例）又はプラセボ群（399例）のいずれかに無作為に割り付けられた。本試験については[2.7.3.2.2.1 項]、[2.7.3.2.2.3 項]、[2.7.3.5.1 項]及び[資料5.3.5.1.4: P002]で詳しく考察する。

2.7.3.1.2.2 第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における用法・用量の設定根拠

第Ⅱ相臨床試験のための用量選択は、CDI のハムスターモデルを用いて MK-6072及び MK-3415 の CDI 抑制効果を評価した試験に基づいた。このモデルでは *C. difficile* 接種前に MK-3415A

50 mg/kg/日を投与することにより CDI 抑制効果(接種48時間後の生存率)が認められた[2.6.2.2.2.3 項]。MK-3415A 50 mg/kg/日を投与された健康ハムスターの並行群での48時間後の血清中濃度（中央値）は MK-6072が320 µg/mL、MK-3415が350 µg/mL であった[2.6.4.2.1項]。これらの濃度は、020試験において MK-3415A 10 mg/kg を静脈内投与された健康被験者での MK-6072及びMK-3415の C_{max} の中央値（それぞれ261 µg/mL 及び318 µg/mL）と同程度であった[資料5.3.3.1.3: P020]。すなわち、ヒトに MK-3415A 10 mg/kg を投与後の MK-6072及びMK-3415の血清中濃度の中央値は、ハムスターに50 mg/kg/日を投与した場合の値にほぼ相当することから、被験者の約半数がハムスターモデルにおいて CDI抑制効果を発揮する血清中濃度と同程度若しくは上回っていたと考えられる。以上より、第Ⅱ相臨床試験での被験者評価のための用量として10 mg/kg が選択され[資料5.3.5.1.1: P017]、本用量では CDI 再発率が顕著に低下し、忍容性はおおむね良好であった[資料5.4: 145]。017試験においても本用量での有効性が確認されたことから、第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）においても引き続きこの用量で評価することとした。健康被験者を対象とした試験では10 mg/kg 以外の低用量又は高用量も検討されたが、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では10 mg/kg のみが検討された。その理由は、第Ⅱ相臨床試験で10 mg/kg 投与後に CDI 再発率の顕著な低下が認められ、高用量においてそれ以上の臨床的に意味のある効果が期待できなかったためである。一方、第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験において10 mg/kg の安全性が良好であったことから、第Ⅲ相臨床試験ではこれより低用量の検討は行わなかった。

2.7.3.1.2.3 有効性評価項目

第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）の12週間の主試験での主要、副次的及び探索的有効性評価項目の一覧を[表 2.7.3-1]に示し、評価項目についての説明を以下に述べる。また、第Ⅲ相臨床試験での有効性解析対象集団の概略図を[図 2.7.3-1]に示す。有効性の主な解析対象集団は、他に断りのない限り、最大の解析対象集団（Full Analysis Set、以下 FAS）とした。FAS は無作為化された全被験者からなる。ただし、以下に該当する被験者は FAS から除外した：

- (1) 治験薬を投与されなかった被験者、
- (2) 試験組入れ時の治験実施施設での *C. difficile* トキシン便検査が陽性でなかった被験者、
- (3) 治験実施計画書で定めた投与許容範囲（治験薬投与後1日）内に標準治療抗菌薬が投与されなかった被験者。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol、以下 PP）を用いた解析も併せて行った。PP では主要な有効性評価項目の結果に影響を与える可能性のある重大な治験実施計画書逸脱例を除外した[付録 2.7.3-1]。

CDI 再発率：

第Ⅲ相臨床試験の主要有効性評価項目は、初回 CDI が Clinical Cure [初回 CDI に対して標準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(24時間当たりの軟便回数が2回以下) 場合] に至った後、12週間（85日目± 5日）の主試験期間中に CDI を再発した FAS の被験者の割合（以下、CDI 再発率）とした。CDI 再発の定義は、初回 CDI

が Clinical Cure に至った後、新たな下痢を発現し、*C. difficile* トキシン便検査が陽性であった場合とした。下痢の定義は24時間以内に3回以上の軟便が認められた場合とした（下痢の詳細な定義は表 2.7.3-2を参照）。新たな下痢の便検体の検査は治験実施施設及び中央検査機関の両方で行い、いずれかが陽性であることを CDI 再発の必要条件とした。治験実施施設で用いた検査方法は細胞培養細胞毒性アッセイ、毒素産生株の同定のための便培養、*C. difficile* 分離株からのトキシン検出のための便培養、市販の迅速測定法（酵素免疫法、蛍光免疫測定法、PCR 法）等であった。中央検査機関では *C. difficile* 分離株からのトキシン検出のための便培養を行った。初回 CDI が Clinical Cure に至らなかった被験者（Clinical Failure）は「CDI 再発なし」として CDI 再発の解析（分母）に含めた。

第Ⅲ相臨床試験の副次目的は、初回 CDI が Clinical Cure に至った FAS の部分集団を対象として治験薬投与後12週間の CDI 再発率を評価することであった。この解析は第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）の有効性の副次目的に含めた。

また、CDI 再発リスクが高い FAS の部分集団で CDI 再発率を算出した。これらの部分集団の評価は第Ⅲ相臨床試験の有効性の副次目的に含めた。

探索的有効性評価項目として CDI 再発までの期間を評価した。CDI 再発の開始日は新たな下痢を最初に発現した日とした。CDI 再発前に追跡不能となった被験者は、便の最後の記録日をもって CDI 再発までの期間を右側打ち切りとした。CDI 再発が記録されずに12週間の治験期間を完了した被験者は、便の最後の記録日をもって打ち切った。初回 CDI が Clinical Cure に至らなかった被験者については、治験薬投与日（1日目）をもって CDI 再発までの期間を右側打ち切りとした。

Global Cure 率：

Global Cure の定義は、初回 CDI が Clinical Cure に至り、かつ、12週目まで CDI 再発がない場合とした（副次有効性評価項目）。この評価項目は持続的な臨床効果进行评估するものである。初回 CDI が Clinical Cure に至らなかった被験者又は Clinical Cure に至った後に CDI が再発した被験者は、この評価項目の無効例となる。

Clinical Cure 率：

初回 CDI の Clinical Cure の定義は、初回 CDI に対して標準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（24時間当たりの軟便回数が2回以下）場合とした。解析における標準治療抗菌薬投与期間（14日間）の定義は、標準治療抗菌薬の初回投与が治験薬投与日の夜に行われた場合及び1～2回の投与漏れを許容するために16暦日とした。標準治療抗菌薬の投与期間が16暦日を上回った被験者は、標準治療抗菌薬の投与期間中に下痢が回復した場合であっても、Clinical Cure に至らなかった（Clinical Failure）とみなした。初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者のみが、CDI 再発となり得る被験者集団（以下、リスクセット）に含まれることから、Clinical Cure は CDI 再発の定義に重要である。また、Clinical Cure に至らなかった被験者は、主要評価項目の分母には含まれるが、CDI 再発になり得ないため、主要評価項目では再発なしに分類される。

初回 CDI が治癒するまでの期間：

無作為割付けから下痢の回復（軟便回数が2回以下の日が2日間連続した場合の最初の日）までの日数として定義した。標準治療抗菌薬の投与完了時までには初回 CDI の治癒が認められなかった被験者は標準治療抗菌薬の投与完了時点をもってこの評価項目の打ち切り例とした。この評価項目は FAS における探索的評価項目として評価した。

4日目及び11日目の白血球数：

ベースライン時の白血球数高値（10,000 cells/mm³を超える）が4日目又は11日目までに10,000 cells/mm³以下に低下した被験者の割合（FAS）を探索的評価項目として評価した。

下痢の再発：

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）を発現した場合と定義した。これには、下痢再発の基準に合致し、便検査が陰性、欠測又は陽性（CDI 再発）であった被験者が含まれる。下痢を再発した被験者の割合（以下、下痢の再発率）（FAS）を探索的評価項目として評価した。

下痢：

24時間以内に3回以上の軟便（ブリストル便形状スケールタイプ5、6及び／又は7と定義される）がみられた場合と定義した。ブリストル便形状スケールは視覚的補助資料として被験者及び介護者に提供した。ブリストル便形状スケールではヒトの便の形状を7種類に分類する[付録 2.7.3-2]。下痢は選択基準の一つであり、治験実施施設での *C. difficile* トキシン便検査（治験薬投与前7日間以内に採取されたもの）が陽性であることとともに CDI 診断基準とした。ただし、無作為割付け時点までの下痢の継続は必須とはしなかった（無作為割付けの前に下痢が回復した場合も可とした）。

2.7 臨床概要

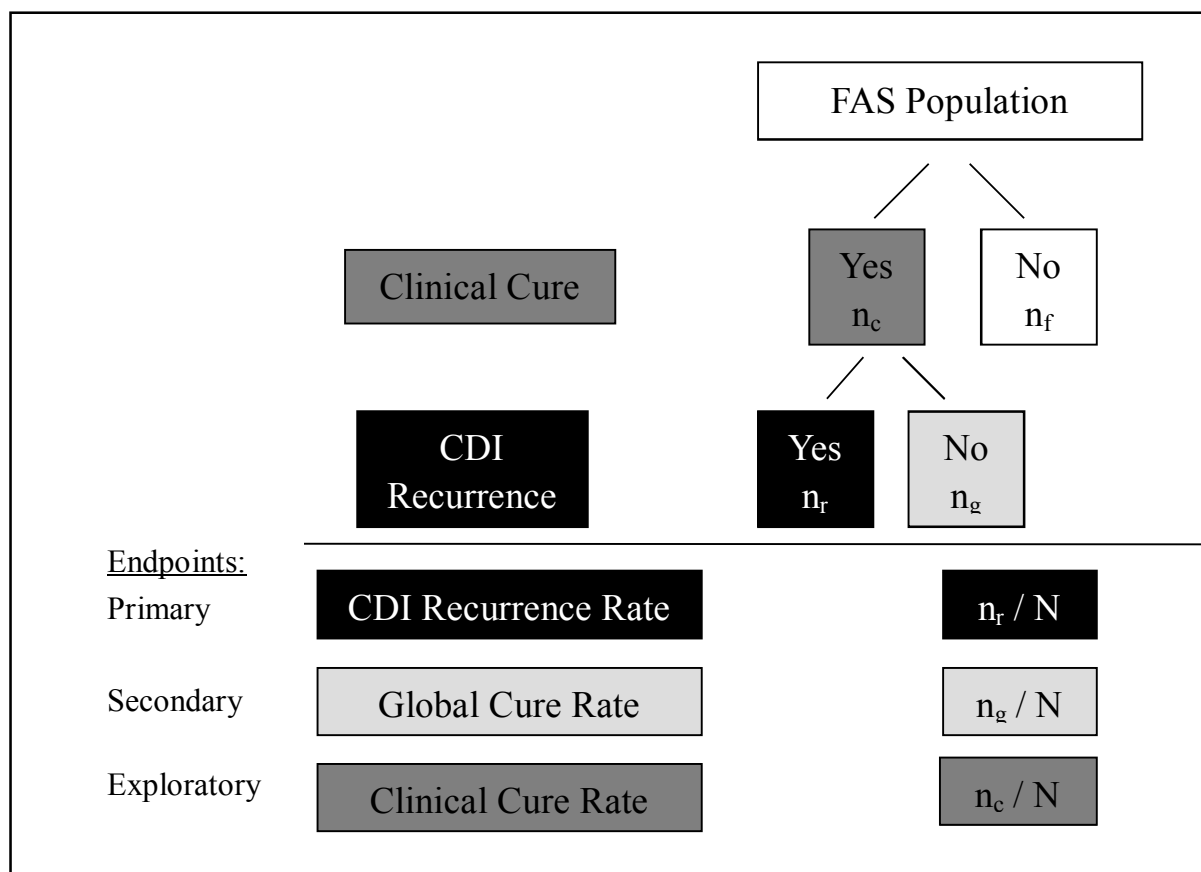
2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-1 第Ⅲ相臨床試験の有効性に関する主要、副次及び探索的評価項目

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、それに伴う治験実施施設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 を再発した被験者の割合： ・ 組入れ前6ヵ月における CDI 既往歴の有／無 ・ <i>C. difficile</i> /027株への感染の有／無 ・ <i>C. difficile</i> 流行株（027、001、078及び106株等）への感染の有／無 ・ CDI が臨床的に重症である／重症でない ・ 年齢が65歳未満／65歳以上 ・ 免疫不全状態の有／無
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 に対して標準治療抗菌薬の投与期間が14日間以下であり、かつ、投与完了後2日間連続して下痢がない被験者の割合
	初回 CDI が治癒するまでの期間／FAS	初回 CDI における下痢の終了までの期間（具体的には、軟便回数が2回以下の日が2日間連続したときの最初の日までの期間）
	初回 CDI の期間中の軟便回数／FAS	24時間当たり軟便回数が2回を上回った被験者の割合
	4日目又は11日目の白血球数／FAS	ベースライン時の白血球数高値（10,000 cells/mm ³ を超える）が、4日目又は11日目までに10,000 cells/mm ³ 以下に低下
	下痢の再発／FAS	新たな下痢（24時間以内に3回以上の軟便）の発現（CDI 再発を含む）

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

2.7.3 臨床的有効性



N = FAS、 n_c = Clinical Cure、 n_f = Clinical Failure（Clinical Cureに至らなかった）、 n_r = CDI再発、 n_g = 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(n_c)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 2.7.3-1 第Ⅲ相臨床試験の有効性評価項目

2.7.3.1.2.4 有効性の概要で提示したデータ

この臨床的有効性の概要には、MK-6072及び MK-3415の有効性を評価した4つの第Ⅱ相/Ⅲ相臨床試験（018試験、017試験、001試験、002試験）で収集された有効性データを含めた。

個々の試験結果の要約[2.7.3.2 項]では、各臨床試験で収集された有効性データの詳細な結果を示す。各臨床試験は実施時期順に記載する（018試験[2.7.3.2.1.1 項]、017試験[2.7.3.2.1.2 項]、001試験[2.7.3.2.2.1 項]、[2.7.3.2.2.2 項]、002試験[2.7.3.2.2.1 項]、[2.7.3.2.2.3 項]）。

全試験を通しての結果の比較及び解析[2.7.3.3 項]では、2試験の併合解析データ及び個々の試験の重要な有効性の結果を比較するための要約を示す。部分集団については、2試験の併合解析データを示した[2.7.3.3.3 項]。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。

第Ⅲ相臨床試験での有効性結果を示した後、第Ⅱ相臨床試験結果との比較を行い[2.7.3.3.4 項]、承認申請薬剤として MK-6072を選択した根拠を述べる[2.7.3.3.5 項]。[2.7.3.4 項]では用量選択の

根拠及び製造販売承認申請用量について述べる。[2.7.3.5 項]では MK-6072及び MK-3415の有効性の持続について述べる。本申請には、治験薬投与後12週間の全データ及び第Ⅲ相002試験で9ヵ月間の延長期に参加した部分集団（300例）の全データを含めた。

018試験で MK-3415群の CDI 再発率がプラセボ群と同程度であったこと、001試験では中間解析の結果、MK-3415群の中止が決定されたことを考慮し、001試験の MK-3415群の被験者データは2.7.3.3項（全試験を通しての結果の比較及び解析）には含めなかった。ただし、MK-3415単独投与群の有効性データは個々の試験結果の要約（018試験[2.7.3.2.1.1 項]、001試験[2.7.3.2.2.2 項]）で提示した。MK-3415群の詳細については001試験及び018試験の治験総括報告書（[資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.2: P018]）を参照のこと。

第Ⅱ相臨床試験（017試験、018試験）の実薬群及び試験期間（56日間及び85日間）は互いに異なることから、両試験の有効性データの併合は行わなかった。さらに、第Ⅱ相臨床試験と第Ⅲ相臨床試験では試験デザインの性質が異なることから、両者の有効性データの併合は行わなかった[表 2.7.3-2]。

第Ⅱ相臨床試験と第Ⅲ相臨床試験の間での試験デザインの重要な違いは以下の4点であった：(1) 既往歴・合併症及び前治療薬・併用薬に関する除外基準、(2) 使用可能な標準治療抗菌薬、(3) 軟便の定義、治験薬投与時の下痢の有無に関する要件、(4) *C. difficile* トキシン検査方法。これらについては以下に詳しく述べる。第Ⅱ相臨床試験と第Ⅲ相臨床試験の間での試験デザインの軽微な違いは、試験期間（第Ⅱ相：63～94日間、第Ⅲ相：80～90日間）、それに伴う来院時点及び許容範囲、改変 Horn's Index スコア4の被験者の除外（第Ⅱ相臨床試験のみ）等であった。

既往歴・合併症及び前治療薬・併用薬に関する除外基準：第Ⅱ相臨床試験では慢性下痢疾患を有する全被験者を除外した。第Ⅲ相臨床試験ではこの要件は緩和され、慢性下痢疾患がコントロールされている被験者（例：炎症性腸疾患の既往歴を有する被験者）については、その急性症状が CDI によるものであり、慢性下痢の再燃によるものではないと治験責任医師又は分担医師が判断した場合は適格例とした。さらに、第Ⅱ相臨床試験では前治療薬又は併用薬に関する除外基準は設定しなかったが、第Ⅲ相臨床試験では、*C. difficile* に効果を有することが知られている多数の薬剤を除外した[表 2.7.3-2]。なお、これらの薬剤は、標準治療抗菌薬が無効であった場合又は試験期間中の CDI 再発に対する治療としては使用可とした。

標準治療抗菌薬：第Ⅱ相臨床試験では経口又は静注メトロニダゾール若しくは経口バンコマイシンのみを使用可とし、単剤のみで10～14日間（±2日間）投与することとした。第Ⅲ相臨床試験ではこれらの経口薬以外にも経口フィダキソマイシンを使用可としたが、静注メトロニダゾールを使用する場合は、経口フィダキソマイシン又は経口バンコマイシンと併用することとした。標準治療抗菌薬の用量は第Ⅱ相臨床試験の治験実施計画書では規定しなかったが、第Ⅲ相臨床試験の治験実施計画書では1日総投与量の範囲及び投与期間（10～14日間）を規定した。この用法・用量は公表された CDI 治療ガイドラインに基づく[資料5.4: 21]、[資料5.4: 146]。各薬剤の添付文書に従い、経口メトロニダゾールの用量は1,200～1,500 mg/日、静注メトロニダゾールの用量は

1,500 mg/日以上、経口バンコマイシンの用量は500～2,000 mg/日、経口フィダキソマイシンの用量は400 mg/日とした。標準治療抗菌薬の種類は治験実施計画書では規定せず、治験責任医師等が選択することとした。第Ⅲ相臨床試験では、投与群間での均衡を保証するために標準治療抗菌薬による層別割付を行った。

下痢：第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において下痢は初回 CDI の診断の必須要件であった。第Ⅱ相臨床試験での下痢の定義は1日あたり3回以上の軟便が2日以上連続して認められる場合、又は1日あたり7回以上の軟便が認められる場合とした。第Ⅱ相臨床試験では治験薬投与時に下痢が持続していることとした。第Ⅲ相臨床試験での下痢の定義は第Ⅲ相臨床試験開始直前に公表されたガイドラインに基づき設定した[資料5.4: 21]。第Ⅲ相臨床試験での下痢の定義は24時間以内に3回以上の軟便が認められた場合としたが、治験薬投与時に下痢が持続していることは必須とはしなかった。第Ⅱ相臨床試験での軟便の定義は単に「軟便」であったが、第Ⅲ相臨床試験ではより明確な基準を設け、ブリストル便形状スケールのタイプ5、6又は7に該当する「軟便」に限定した[付録2.7.3-2]。

C. difficile トキシン検査法：

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験では、治験参加時点に治験実施施設で実施した *C. difficile* トキシン便検査が陽性であることを治療中の CDI の要件とした。第Ⅱ相臨床試験では、病院／クリニック／参照微生物検査機関が *C. difficile* 検査あるいは治験スタッフが迅速診断検査を実施した。検査は治験薬投与前14日以内に行うこととした。測定法の種類は治験実施計画書では規定しなかった。第Ⅲ相臨床試験では、便検査を治験薬投与前7日以内に実施することとした。さらに、第Ⅲ相臨床試験に限り、トキシン B（トキシン A の有無は問わず）又はトキシン B 産生遺伝子（PCR に基づく測定法）を検出する測定法のみを使用可とした。トキシン A のみを検出する測定法は自然発生的なトキシン A 陰性・トキシン B 陽性株を検出できないことから使用不可とした。*C. difficile* 毒素産生株及び非毒素産生株の両方に存在する抗原であるグルタミン酸脱水素酵素（GDH）のみを検出する測定法も使用不可とした。GDH 測定法は極めて高感度であるが、*C. difficile* 毒素産生株に対する特異性は低い。この測定法では、*C. difficile* の存在はわかるが、細菌によるトキシン産生の有無はわからない。GDH 検出法を特異性の高い方法と組み合わせた検査アルゴリズムは使用可とした。この受け入れ可能な測定法の特異度は、市販の迅速診断キットの製品説明書の記載に基づき94%以上であることとした。それにより、*C. difficile* トキシン便検査が陽性で、かつ適格性基準にすべて合致した被験者での CDI 診断の確度は高くなった。第Ⅲ相臨床試験の組入れ期間中に PCR に基づく測定法の使用が著しく増加した。一方、第Ⅱ相臨床試験の組入れ期間中には迅速診断 PCR キットの利用が困難であったため、PCR 法は全くあるいはごくわずかし使用されなかったと考えられる。

表 2.7.3-2 MK-6072 及び MK-3415 の第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験の試験デザインの比較

治験の相／治験実施計画書	除外基準	標準治療抗菌薬・投与経路 [†]	下痢	CDI 再発確認の <i>C. difficile</i> トキシン検査方法
第Ⅱ相／017 及び018試験	既往歴・合併症 慢性下痢疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病等）の既往歴 前治療薬・併用薬 除外基準は定めず。	- 経ロメトロニダゾール - 静注メトロニダゾール - 経ロバンコマイシン	<u>下痢の定義</u> 1日あたり3回以上の軟便が2連続日以上又は1日あたり7回以上の軟便 無作為化の時点で下痢が存在すること。	<u>下痢の再発</u> 治験実施施設での <i>C. difficile</i> トキシン便検査が陽性 便検査は治験実施施設でのみ実施し、中央検査機関には便検体を送付せず。
第Ⅲ相／001 及び002試験	既往歴・合併症 コントロール不能な慢性下痢疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病等）の既往歴。CDI 発症前に直近の活動性の下痢のない被験者は適格とした。 前治療薬・併用薬 以下の前治療薬又は併用薬は禁止した： <i>C. difficile</i> トキシン A 又はトキシン B に対するモノクローナル抗体、 <i>C. difficile</i> ワクチン、免疫グロブリン、コレステラミン、コレステミド、リファキシミン又はニタゾキサニドの24時間を超える投与、抗ぜん動薬、 <i>S. boulardii</i> 、便移植、 <i>C. difficile</i> に対して作用を有する薬剤 [‡]	- 経ロメトロニダゾール - 経ロバンコマイシン - 経ロフィダキソマイシン - 経ロバンコマイシン＋静注メトロニダゾール - 経ロフィダキソマイシン＋静注メトロニダゾール	<u>下痢の定義</u> 24時間以内に3回以上の軟便 <u>軟便の定義</u> ブリストル便形状スケール（タイプ5、6、7） 無作為化時点での下痢の回復は可とした。	<u>下痢の再発</u> 治験実施施設又は中央検査機関での <i>C. difficile</i> トキシン便検査が陽性 治験実施施設での便検査が陰性又は欠測の下痢被験者は中央検査機関での便検査が陽性の場合は CDI 再発の定義に合致するものとした。

[†] 017試験では1種類の薬剤のみを使用した。001試験及び002試験では経口薬と静注メトロニダゾールの併用投与を可とした。
[‡] 被験者が標準治療抗菌薬に反応しない場合又は試験期間中の再発の治療薬として使用する場合は、これらの薬剤を使用可とした。

Data Source:[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]

001試験及び002試験は並行して実施された第Ⅲ相臨床試験であり、モノクローナル抗体 10 mg/kg による CDI の再発抑制効果を評価した。両試験のデザインはほぼ同一である。個々の試験において、有効性のエビデンス及び結果の再現性が示されるが、2試験を併合解析すると治療効果の大きさ及び一貫性並びに重要な部分集団での有効性評価に関する推定精度が高まる。両試験ともに MK-6072群、MK-3415A 群、プラセボ群を含んだ。先述したように、001試験には MK-3415群が含まれていたが、この群は中間解析時点で中止されたため、この有効性の概要には含めない。両試験はいずれもモノクローナル抗体10 mg/kg の CDI の再発抑制効果を評価するための無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験であった。全被験者は初回 CDI に対する標準抗菌薬治療を受けていることとした。標準治療抗菌薬の種類、用量及び投与期間は治験実施計画書で規定し、両試験で同一とした。両試験での CDI 診断の要件は、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とし、その他の選択／除外基準はすべて同一とした（例：前治療薬・併用薬の禁止薬、基礎疾患等）。来院スケジュール、治験手順、有効性及び安全性の主要評価項目の評価期間、評価項目の定義も同一であった。両試験ともに最終来院日までの1日あたりの軟便回

数のデータを収集した。最終解析のための統計解析方法（データ処理の原則を含む）も同一であった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では、有効性を評価した第Ⅱ相臨床試験（018試験、017試験）及び第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）の個々の要約を示す。第Ⅱ相臨床試験については[2.7.3.2.1 項]、第Ⅲ相臨床試験については[2.7.3.2.2 項]で考察する。試験は実施時期順（018試験、017試験、001試験、002試験）に提示する。各試験の治験総括報告書は[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]を参照のこと。以上に挙げた4試験の概要（投与群あたりの被験者数、平均年齢、男性及び女性被験者数、主要な有効性の結論等）を[表 2.7.3-3]に示す。第Ⅱ相/第Ⅲ相臨床試験における実薬投与群の用法・用量及び投与経路はすべて MK-6072 10 mg/kg、MK-3415 10 mg/kg 又は MK-3415A（各モノクローナル抗体10 mg/kg）の単回静脈内投与であった。全臨床試験で、MK-6072群781例、MK-3415群261例、MK-3415A 群874例、プラセボ群889例を有効性解析に含めた。

第Ⅱ相臨床試験実施当時（2005～2008年）、毒素産生性 *C. difficile* 感染及び感染の臨床症状は一般的に *Clostridium difficile* 関連疾患（CDAD）と呼ばれていた。そこで、第Ⅱ相臨床試験の標題、治験実施計画書及び治験総括報告書では CDAD の用語が用いられた。第Ⅲ相臨床試験計画時（2010年）には、CDAD は CDI に変更されたため、第Ⅱ相臨床試験の標題[表 2.7.3-3]及び関連文書[資料5.3.5.1.2: P018]、[資料5.3.5.1.1: P017]では CDAD のままとしたが、以降は CDI で統一した。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-3 MK-3415 及び MK-6072 の臨床的有効性試験の概要

治験実施計画書番号	治験の標題 [†]	有効性対象集団	性別／平均年齢	CDI 再発率
018試験 (CA-CDA1-05-02) [‡]	<i>Clostridium difficile</i> 関連疾患 (CDAD) に対する治療を受けている被験者を対象としたヒト抗トキシン A モノクローナル抗体 (CDA1) の臨床効果を検討する第Ⅱ相無作為化二重盲検プラセボ対照試験	MK-3415 [§] : 29例 プラセボ : 17例	男性 : 14例 女性 : 15例 平均年齢 : 74歳 男性 : 5例 女性 : 12例 平均年齢 : 72歳	MK-3415は CDI 再発率においてプラセボと差が認められなかった。 MK-3415 : 17.2% (5/29) プラセボ : 17.7% (3/17)
017試験 (CA-GCDX-06-02)	CDAD に対する治療を受けている被験者を対象とした抗 <i>Clostridium difficile</i> トキシン A ヒトモノクローナル抗体 (GS CDA1) 及び抗 <i>Clostridium difficile</i> トキシン B ヒトモノクローナル抗体 (MDX-1388) の臨床効果を検討する第Ⅱ相無作為化二重盲検プラセボ対照試験	MK-3415A : 101例 プラセボ : 99例	男性 : 40例 女性 : 61例 平均年齢 : 63歳 男性 : 28例 女性 : 71例 平均年齢 : 64歳	MK-3415A はプラセボと比べて CDI 再発率を有意に低下させた (P = 0.0004)。 MK-3415A : 6.9% (7/101) プラセボ : 25.3% (25/99)
001試験	<i>Clostridium difficile</i> 感染 (CDI) に対する抗菌薬治療を受けている被験者に対する MK-3415、MK-6072 及び MK-3415A 単回投与の有効性、安全性及び忍容性を検討する第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照アダプティブデザイン試験 (MODIFY I)	MK-3415A : 383例 MK-3415 : 232例 MK-6072 : 386例 プラセボ : 395例	男性 : 172例 女性 : 211例 平均年齢 : 62.7歳 男性 : 102例 女性 : 130例 平均年齢 : 64.5歳 男性 : 157例 女性 : 229例 平均年齢 : 61.0歳 男性 : 172例 女性 : 223例 平均年齢 : 62.7歳	MK-3415A 及び MK-6072 はプラセボと比べて CDI 再発被験者の割合を低下させた。 MK-3415A : 15.9% (61/383) p ≤ 0.0001 MK-6072 : 17.4% (67/386) P = 0.0003 MK-3415 : 25.9% (60/232) P = 0.3182 プラセボ : 27.6% (109/395)
002試験	CDI に対する抗菌薬治療を受けている被験者に対する MK-6072 及び MK-3415A 単回投与の有効性、安全性及び忍容性を検討する第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照試験 (MODIFY II)	MK-3415A : 390例 MK-6072 : 395例 プラセボ : 378例	男性 : 178例 女性 : 212例 平均年齢 : 65.7歳 男性 : 182例 女性 : 213例 平均年齢 : 62.7歳 男性 : 152例 女性 : 226例 平均年齢 : 64.4歳	MK-3415A 及び MK-6072 はプラセボと比べて CDI 再発被験者の割合を低下させた。 MK-3415A : 14.9% (58/390) P ≤ 0.0001 MK-6072 : 15.7% (62/395) P = 0.0003 プラセボ : 25.7% (97/378)
[†] MK-3415A=actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415/CDA1/GS-CDA1=actoxumab, MK-6072/MDX-1388=bezlotoxumab [‡] 本試験は46例が組み入れられた時点で中止された。 [§] 018試験では30例が MK-3415を投与されたが、そのうち1例は無作為化されなかったため、有効性解析には含めなかった。 MK-3415群は計画された中間解析時点で中止された。 注記：モノクローナル抗体とプラセボの比較の P 値を表す。				

Data Source: [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]

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.2.1 第Ⅱ相臨床試験

2.7.3.2.1.1 MK-3415単独とプラセボを比較した第Ⅱ相臨床試験（018試験）

018試験(CA-CDA1-05-02試験)は最初に実施された第Ⅱ相臨床試験であった。本試験の目的は、CDI と診断され、標準抗菌薬治療を受けている被験者を対象に、MK-3415の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルをプラセボと比較、検討することであった。本試験は2部構成で、第1部では、MK-3415及びCDIに対する標準治療抗菌薬を併用投与された被験者（100例）と標準治療抗菌薬及びプラセボを投与された被験者（50例）での臨床的有効性を比較し、第2部では、MK-3415A とプラセボを比較する計画であった。しかし、第1部への組入れが完了する前に、非臨床試験で CDI の再発抑制のためには治療に抗トキシン B 抗体を含める必要性が示唆され、MK-3415A の臨床開発に集中するために、本試験は早期中止となった。したがって本試験の中止は安全性上の理由によるものではない。組入れが中止された時点までに46例（MK-3415群29例、プラセボ群17例）が無作為化された。他の1例は無作為化されていない被験者に MK-3415を投与したことから、有効性解析の対象集団からは除外した。本試験の結果は[資料5.3.5.1.2: P018]及び[資料5.4: 121]に示した。

2.7.3.2.1.1.1 018試験の試験デザイン

本試験は、米国の16施設において、CDI に対する標準治療抗菌薬（経口又は静注メトロニダゾール、経口バンコマイシン）投与を受けている18歳以上の被験者150例（計画時）を対象とした無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験の最初の被験者の組入れ日は2005年9月13日、最後の被験者の最終来院日は2006年8月3日であった。適格被験者を MK-3415（10 mg/kg）単回静注又はプラセボ（生理食塩液）のいずれかに2:1の比で無作為に割り付けた。算出した用量の MK-3415を生理食塩液で希釈し、容量200 mL とした。治験薬の注入には輸液用ポンプを用い、0.22ミクロンの滅菌フィルターを通じて2時間かけて投与した。来院日は0日目（治験薬投与日）、3日目（±1日）、7日目（±1日）、14日目（±2日）、28日目（±3日）、56日目（±7日）とした。毎日の便を56日目（±7日）まで記録した。

有効性測定項目：

有効性評価を行うために、56（±7）日間の治験期間を通じて、以下の臨床評価を行った。全被験者のデータを原資料及び症例報告書（以降、CRF）に記録した。

- 毎日の便：回数、形状（固形又は不定形）
- 下痢の再発が認められた場合：
 - 随伴症状（例：腹痛、悪心、嘔吐、血便）
 - 新たな下痢が発現した時点での *C. difficile* トキシン便検査（院内での微生物学的検査又は治験スタッフによる迅速診断検査）
- 入院日及び退院日
- 併用薬の開始日、中止日、用量、投与頻度、投与経路、使用理由。標準治療抗菌薬に関する情報は有効性評価にとって重要であった。

目的：

本試験の目的は以下のとおりであった。

- 1) 標準治療抗菌薬との併用下において MK-3415を単回投与した際の安全性及び忍容性を標準治療抗菌薬のみの被験者と比較して、評価する。
- 2) 標準治療抗菌薬との併用下において MK-3415を単回投与した際に、標準治療抗菌薬のみの被験者と比較して、下痢の持続期間が短縮するか検討する。
- 3) 標準治療抗菌薬との併用下において MK-3415を単回投与した際に、標準治療抗菌薬のみの被験者と比較して、入院期間が短縮するか検討する。
- 4) 標準治療抗菌薬との併用下において MK-3415を単回投与した際に、標準治療抗菌薬のみの被験者と比較して、治療完了後に再発率が低下するか検討する。

有効性評価項目：

本試験の有効性評価項目は以下のとおりであった。

- 初回下痢の持続期間：
各被験者で併用投与開始時（無作為化の直後）から下痢の回復（1日あたりの軟便回数が2回以下の日が2日間連続）までの期間を調べた。下痢の回復日は2日間連続して軟便回数が2回以下になった最初の日とした。10日間の標準抗菌薬治療の間に下痢が発現と回復を繰り返した場合は、下痢が認められなかった日のうちで投与中の最も遅い時点を回復日とみなした。
- 入院期間：
入院期間の定義は治験薬投与日から退院日までの期間とした。退院の定義は、被験者が自宅、介護施設又はリハビリテーション施設に戻った場合とした。同水準のケア（二次、三次ケア）を提供する他の病院に転院した場合は、退院とはみなさなかった。退院指示が出された日が異なる場合は、被験者が実際に病院を離れた日をもって退院日とみなした。
- 投与後の CDI 再発：
再発の定義は、標準治療抗菌薬中止後かつ CDI が治癒した後に新たな CDI が発現し、*C. difficile* トキシン便検査が陽性である場合とした。

統計解析：

018試験での有効性の主要解析対象集団は As Treated (AT) とした。正しく無作為化されずに、治験薬を投与された1例は AT から除外した。治験実施計画書どおりに無作為化された全被験者のデータに対して記述的な解析を行った。被験者が死亡又は治験参加を中止した場合、解析には当該被験者の中止時までのデータを含めた。56 (± 7) 日目までの試験完了例についての解析を別途行った。

下痢の回復までの日数及び退院までの日数についての MK-3415群とプラセボ群の比較には t 検定を用いた。これらの評価項目については、無作為化された被験者の一部が死亡又は中止のため

に追跡不能となることが予想されたため、最終解析には生存時間解析を用い、下痢が回復しなかった被験者は中止時点で打ち切りとした。下痢の回復までの期間、退院までの期間、下痢の回復から再発までの期間の解析には Kaplan-Meier 法を用いた。MK-3415群とプラセボ群の差の検定にはログランク検定を用いた。薬物動態の方法及び結果は[資料5.3.5.1.2: P018]に示した。

2.7.3.2.1.1.2 018試験の対象集団

018試験の AT は男性19名（41.3%）、女性27名（58.7%）であった。被験者の大部分が白人 [46例中40例（87.0%）] であった。年齢の範囲は40～94歳であり、平均年齢は MK-3415群73.6歳、プラセボ群71.7歳であった。年齢、民族、基礎疾患の重症度（Horn's Index スコア）、組入れ前の標準治療抗菌薬の投与期間、*C. difficile* リボタイプ027株の有無、ベースラインでのプロバイオティクスの使用の有無について両投与群は類似していた。

2.7.3.2.1.1.3 018試験の結果

有効性の結果：

018試験の有効性解析対象集団は MK-3415群29例、プラセボ群17例であった。下痢の期間、入院期間、CDI 再発率について投与群間で差は認められなかった。下痢の回復までの平均日数及び平均入院期間は MK-3415群（29例）ではそれぞれ2.3及び14日間、プラセボ群（17例）ではそれぞれ2.4及び18日間であった。CDI 再発率は両投与群で同程度であり、MK-3415群17.2%（29例中5例）、プラセボ群17.7%（17例中3例）であった。

薬物動態の結果：

C. difficile トキシン A 及びトキシン B に対する IgG 抗体濃度が CDI 再発の予測因子となりうるかを検討するための事後解析を行った。トキシンフラグメント4に対する標準化された酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）及び細胞ベースのトキシン中和アッセイを用いて、血清検体中の抗トキシン A 及びトキシン B 抗体を測定した。全投与群で CDI を再発した8例での抗トキシン B 抗体値は非再発被験者よりも低かった。抗トキシン A 及び抗トキシン B 抗体の CDI 再発被験者と非再発被験者での定量的比較は2時点（14及び28日目の来院）で行った。

CDI 再発被験者における抗トキシン B 抗体濃度（フラグメント4 ELISA 法により測定）の幾何平均値は非再発被験者よりも有意に低かった [14日目時点：0.300 µg/mL 及び1.10 µg/mL (P = 0.01)、28日目時点：0.300 µg/mL 及び1.20 µg/mL (P = 0.02)]。同様に、CDI 再発被験者における血清中抗トキシン B 中和抗体価の幾何平均値は非再発被験者よりも有意に低かった [14日目：3.40及び103 (P < 0.001)、28日目：8.00及び100 (P = 0.02)]。さらに、ステップワイズ法を用いたロジスティック回帰による解析の結果、抗トキシン B 及び抗トキシン A 中和抗体の低値は CDI 再発の有意な予測因子であった [資料5.3.5.1.2: P018]、[資料5.4: 121]。

2.7.3.2.1.1.4 018試験の有効性の主な結論

有効性解析の結果、MK-3415と標準治療抗菌薬を併用した場合、標準治療抗菌薬のみの被験者

と比べて、下痢の期間の短縮、入院期間の短縮又は CDI 再発率の低下がないことが示された。

2.7.3.2.1.2 MK-3415A とプラセボを比較した第Ⅱ相臨床試験（017試験）

017試験（CA-GCDX-06-02試験）は2番目に実施された第Ⅱ相臨床試験であった。本試験の目的は、CDI と診断され、標準抗菌薬治療を受けている被験者を対象に、MK-3415A の有効性、安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルをプラセボと比較、検討することであった。本試験の詳細は治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P017]、及び公表文献[資料5.4: 145]を参照のこと。

2.7.3.2.1.2.1 017試験の試験デザイン

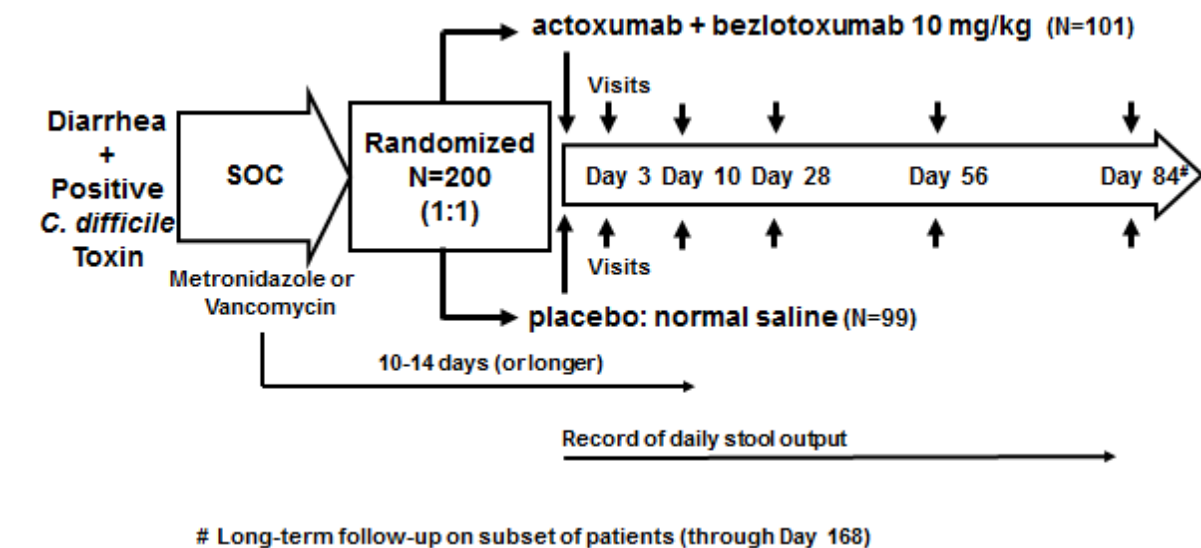
本試験は、米国の23施設及びカナダの7施設において、CDI 標準治療抗菌薬を投与されている18歳以上の被験者200例を対象とした無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験の第一被験者の組入れ日は2006年7月20日、最後の被験者の最終来院日は2008年6月25日であった。適格な被験者を MK-3415A（各成分10 mg/kg）又はプラセボ（生理食塩液）単回静注のいずれかに1:1の比で無作為に割り付けた。算出した用量の MK-3415A を生理食塩液で希釈し、容量200 mLとした。治験薬の注入には輸液用ポンプを用い、0.22ミクロンの滅菌フィルターを通して2時間かけて投与した。来院日は0日目（治験薬投与日）、3日目（± 1日）、10日目（± 2日）、28日目（± 3日）、56日目（± 7日）及び84日目（± 10日）とした。本試験のデザインを[図 2.7.3-2]に示す。

有効性測定項目：

有効性評価のために、84（± 10）日間の治験期間を通じて、以下の臨床評価を行い、全被験者のデータを原資料及びCRF に記録した。

- 毎日の便：排便回数、軟便回数
- 下痢の再発が認められた場合：
 - 随伴症状（例：腹痛、悪心、嘔吐、血便）
 - 治験実施施設での *C. difficile* トキシン便検査（反復測定）
- 併用薬の開始日、中止日、用量、投与頻度、投与経路、使用理由。標準治療抗菌薬に関する情報は有効性評価にとって重要であった。
- 入院日及び退院日

さらに、トキシンフラグメント4を標的とした ELISA 法を用いて、全被験者から採取した一連の検体中のトキシン A 及びトキシン B に対する血清中 IgG 抗体濃度を測定した。



actoxumab = MK-3415, bezlotoxumab = MK-6072

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P017]

図 2.7.3-2 第Ⅱ相臨床試験（017 試験）のデザイン

目的：

本試験の主要目的は、MK-3415A と標準治療抗菌薬の併用が CDI 再発率を低下させるかを、プラセボ群と比較して評価することであった。

本試験の副次目的は以下のとおりであった。

- 1) 標準治療抗菌薬との併用下において MK-3415A を単回投与した際の安全性及び忍容性を、プラセボ群と比較し評価する。
- 2) 標準治療抗菌薬との併用下において MK-3415A を単回投与した際に、プラセボ群と比較して下痢が回復するまでの期間が短縮されるか検討する。
- 3) 標準治療抗菌薬との併用下において MK-3415A を単回投与した際に、プラセボ群と比較して非奏効例の割合を低下させるか（治療効果について）検討する。
- 4) 標準治療抗菌薬との併用下において MK-3415A を単回投与した際に、プラセボ群と比較して重度の *C. difficile* 疾患の割合を低下させるか検討する。
- 5) 標準治療抗菌薬との併用下において、MK-3415A を単回投与している被験者の抗トキシン A 及び抗トキシン B に対する抗体価をプラセボ群と比較する。

統計解析：

主要評価項目（CDI 再発率）についての MK-3415A 群とプラセボ群の比較には Fisher の直接確率法を用いた。さらに、各投与群での CDI 再発までの期間の分布の推定には Kaplan-Meier 法を用い、投与群間の差の検定にはログランク検定を用いた。副次評価項目（下痢の回復までの期間）についての推定及び比較には Kaplan-Meier 法とログランク検定を用いた。副次評価項目（1）標

準治療抗菌薬が無効であった被験者の割合及び（2）初回 CDI が重症であった被験者の割合についての MK-3415A とプラセボの比較には Fisher の直接確率法を用いた。

017試験での有効性評価の主要解析対象集団は Intent to Treat (ITT) とした。ITT は治験薬を投与された全被験者であった。治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PP) を補助的に用いた。以下の基準のいずれかに該当した被験者は PP から除外した：(1) 試験終了時まで標準治療抗菌薬を継続又は下痢が持続した被験者、(2) 初回の標準治療抗菌薬が8日間以上投与されなかった被験者、(3) 組入れ時に下痢が認められなかった被験者、及び／又は (4) 組入れ前6日以内に静注免疫グロブリンを投与された被験者。

薬物動態データの解析方法及び結果は治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P017]に示した。

2.7.3.2.1.2.2 017試験の対象集団

017試験では101例が MK-3415A 群に、99例がプラセボ群に割り付けられた。MK-3415A 群の101例中9例が試験を完了しなかった（7例が試験期間中に死亡、1例が追跡不能、1例が同意撤回）。プラセボ群の99例中13例が早期に中止した（8例が試験期間中に死亡、2例が追跡不能、3例が同意撤回）。

有効性解析では治験薬を投与された計200例のデータを用いた。試験対象集団は大部分が女性 [200例中132例 (66.0%)] 及び白人 [200例中175例 (87.5%)] であった。年齢の範囲は20～101歳（平均年齢63.8歳）であった。年齢、性別、人種について両投与群は類似していた。各投与群に組み入れられた約半数の被験者が治験参加時点で入院中であった。ベースライン時の臨床兆候・症状、標準治療抗菌薬の種類、組入れ前の標準抗菌薬治療日数、CDI の病歴について両投与群は類似していた。MK-3415A 群の被験者では、スクリーニング時及び治験薬投与時の平均軟便回数はプラセボ群の被験者よりも著しく高かった。ベースライン時の重症 CDI の定義は0日目（治験薬投与日）及び1日目ともに1日あたりの軟便回数が5回以上であることとした。組入れ時における重症 CDI の被験者の割合は両投与群で同程度であった。組入れ時の便検体から027株が分離された被験者の割合は両投与群ともに約30%（MK-3415A 群33%、プラセボ群26%）であった。

前項で示した人口統計学的及びベースライン時の被験者背景に関する情報は MBL 社が作成した017試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P017]から再集計したものである。MBL 社のデータセットは米国本社データベースに移行された。この移行データから少数の標準帳票（ベースライン時の背景及び有害事象）が作成され、臨床的安全性の要約[2.7.4 項]に含められた。その後、米国本社により、MBL 社の治験総括報告書と米国本社の標準帳票の間に軽微な不整合が見い出された。すなわち、017試験の治験総括報告書では200例中175例が人種＝白人であったのに対し、米国本社の表では174例が人種＝白人、1例が人種＝混血であった。ただし、この軽微な不整合は017試験の有効性に関する結論には影響しない。

2.7.3.2.1.2.3 017試験の結果

有効性の主要評価項目の結果：

017試験での CDI 再発の定義は、初回 CDI が治癒し、標準治療抗菌薬が中止された後に新たな

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

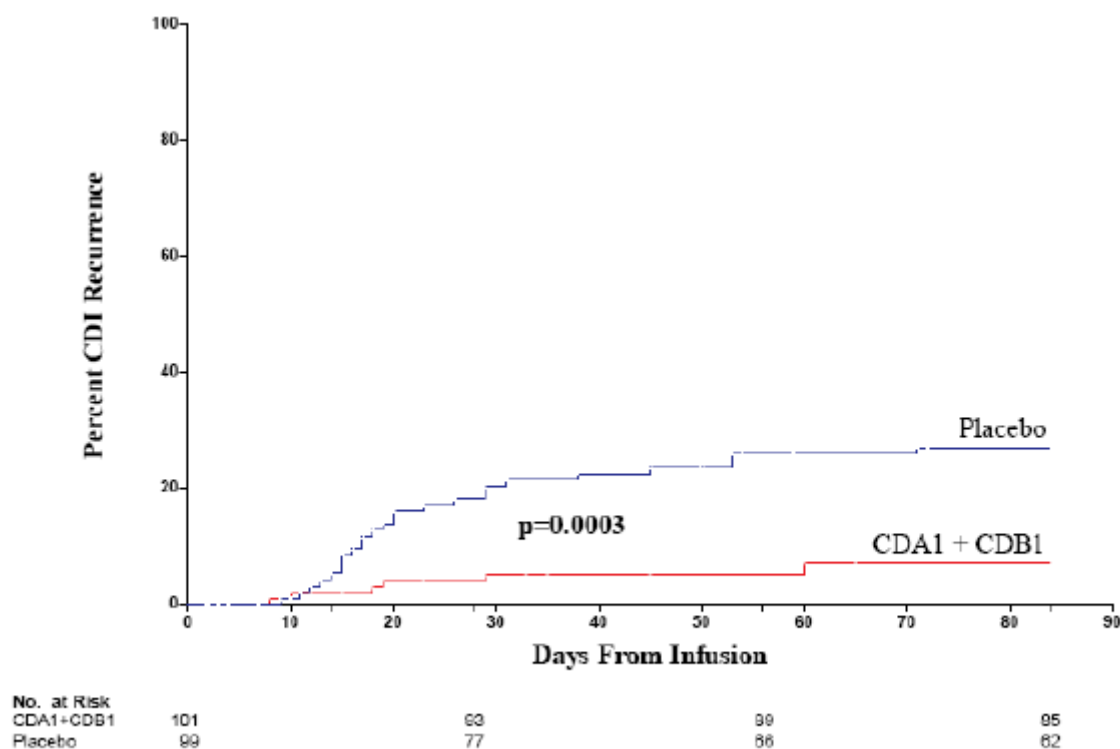
下痢を発現し、*C. difficile* トキシン便検査が陽性である場合とした。有効性解析には治験薬を投与された全200例 [Intent to Treat 対象集団 (ITT)] のデータを用いた。また、主要な有効性結果に大きな影響を及ぼす可能性のある重要な治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者を除外した対象集団 [治験実施計画書に適合した対象集団 (PP)] を用いた解析も行った。MK-3415A 群での CDI 再発率はプラセボ群よりも有意に低かった (ITT: $P = 0.0004$ 、PP: $P < 0.0001$) [表 2.7.3-4]。Kaplan-Meier 解析の結果、CDI 再発までの期間の分布に群間差がみられた ($P = 0.0003$) [図 2.7.3-3]。

表 2.7.3-4 CDI 再発率の解析 (017 試験) (ITT 及び PP)

Primary Efficacy Endpoint	Analysis Population	MK-3415A (acto/bezlo) n (%)	Placebo n (%)	p-value [†]
Recurrence CDI	ITT	N=101 7 (6.9%)	N=99 25 (25.3%)	0.0004
	PP	N=93 6 (6.5%)	N=82 24 (29.3%)	<0.0001

[†] Fisher's exact test
 CDI=*Clostridium difficile* infection; ITT=Intent to Treat; PP=Per Protocol; N=number of subjects in population; MK-3415A = Actoxumab + Bezlotoxumab

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P017]



CDA1 + CDB1 = Actoxumab + Bezlotoxumab = MK-3415A

Data Source: [資料5.3.5.1.1: P017]

図 2.7.3-3 CDI 再発までの期間 - Kaplan Meier 法 (017 試験) (ITT)

2.7.3 臨床的有効性

有効性の副次評価項目の結果：

017試験の主な副次有効性評価項目は、CDI 治癒（下痢の回復）までの期間、標準治療の非奏効率、重症 CDI であった。これらの有効性評価項目について、MK-3415A 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。各評価項目について以下に記載する。詳細については[資料5.3.5.1.1: P017]を参照のこと。

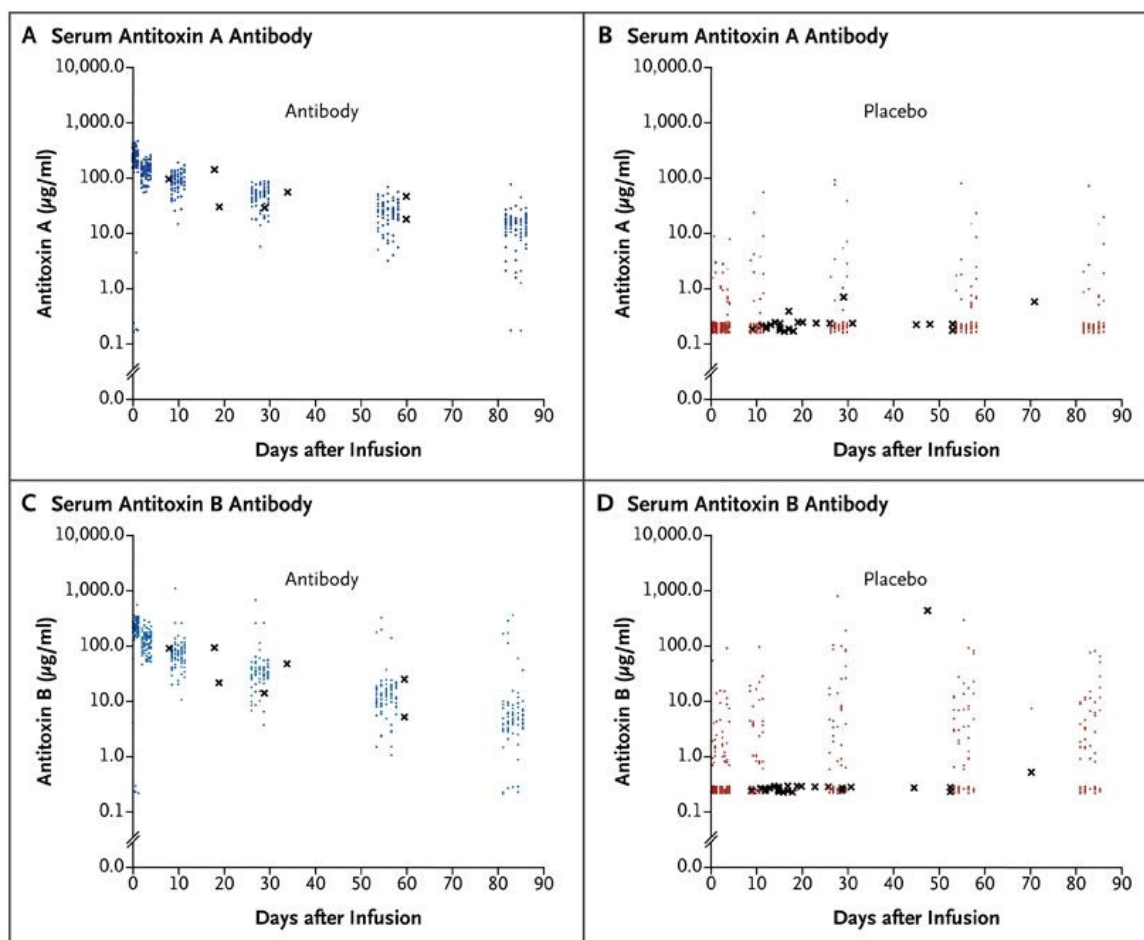
- CDI 治癒までの期間：CDI 治癒の定義は、2日以上連続して下痢が認められない場合とした。この評価項目について、生存曲線の推定には Kaplan-Meier 法、両投与群間の差の検定にはログランク検定を用いた。初回 CDI が治癒するまでの日数の中央値は両投与群ともに3日間であり、投与群間で有意な差は認められなかった（ITT 対象集団：P = 0.65、PP 対象集団：P = 0.79）。
- 標準抗菌薬治療の非奏効率：標準抗菌薬治療の非奏効の定義は（1）標準抗菌薬治療中であるにもかかわらず最初の14日間以内に下痢が再発（初回 CDI 治癒後）した場合、（2）標準治療抗菌薬が変更された場合、又は（3）標準治療抗菌薬を投与中であるにもかかわらず下痢が14日間以上続いた場合とした。治験薬投与後の標準抗菌薬治療の非奏効率について MK-3415A 群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった [MK-3415A 群：101例中21例（20.8%）、プラセボ群：99例中24例（24.2%）、P = 0.61（ITT）]。
- 重症 CDI：重症の初回 CDI の定義は、治験薬投与日（1日目）から初回の下痢の回復日までの期間中に1日あたりの軟便回数が5回以上の日が2連続日以上あった場合とした。初回 CDI が重症であった被験者の割合について MK-3415A 群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかった [MK-3415A 群：28.7%、プラセボ群：37.4%、P = 0.29（ITT）]。

薬物動態の結果：

MK-3415A 及びプラセボを投与された被験者におけるトキシシン A（パネル A 及び B）並びにトキシシン B（パネル C 及び D）に対する血清中 IgG 抗体濃度の経時的推移を[図 2.7.3-4]に示す。本試験で用いた測定法は、トキシシン A 及び MK-3415に対する内因性 IgG[2.7.1.5.3.1 項]又はトキシシン B 及び MK-6072に対する内因性 IgG [2.7.1.1.2.1 項]を検出する第一世代の測定法であった。プラセボ群の被験者では内因性 IgG を測定した。各パネル内の x は、*C. difficile* 感染を再発した32例（抗体投与群：7例、プラセボ群：25例）の各々における再発時点での抗トキシシン A 及び抗トキシシン B 抗体濃度を線形補間したものを表す。プラセボ群の CDI 再発被験者の大部分で抗トキシシン A 及び抗トキシシン B 抗体は低値あるいは全く検出されなかった。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性



Shown are the responses among patients in the group that received two neutralizing fully human mAbs against *C. difficile* toxins A (Panel A) and B (Panel C), as compared with patients who received placebo, the majority of whom had low or no detectable endogenous antibodies against either toxin (Panels B and D). The x's in each of the panels represent the linear interpolation of levels of antibodies against toxins A and B at the time of recurrence for each of the 32 patients with recurrent CDI (7 in the antibody group and 25 in the placebo group).

Data Source: [Ref. 5.3.5.1: P017]

図 2.7.3-4 血清中の抗トキシン A 及び抗トキシン B IgG 抗体濃度（017 試験）

2.7.3.2.1.2.4 017試験の有効性の主な結論

- MK-3415A と標準治療抗菌薬の併用により、CDI 再発率が有意に低下した。
- プラセボ群の再発被験者では内因性抗体濃度が低値であり、*C. difficile* トキシン A 及びトキシン B に対する免疫応答が弱い被験者では CDI 再発の可能性が高いとの予測が確認された。

2.7.3.2.2 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）

001 試験及び002 試験は CDI に対する標準治療抗菌薬を投与されている被験者を対象に MK-3415、MK-6072及び MK-3415A の安全性、有効性及び薬物動態を評価する第Ⅲ相臨床試験で

あった。

2.7.3.2.2.1 001試験及び002試験のデザイン

001試験及び002試験は、ともに初回又は再発 CDI に対して標準治療抗菌薬が投与されている18歳以上の被験者を対象とした無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験であった。標準治療抗菌薬は経口メトロニダゾール、バンコマイシン又はフィダキソマイシンであった。さらに、バンコマイシン又はフィダキソマイシンを投与された被験者では静注メトロニダゾールの投与も可とした。標準治療抗菌薬の選択は治験責任医師等が判断した。001試験では、適格な被験者を MK-3415（10 mg/kg）、MK-6072（10 mg/kg）、MK-3415A（各モノクローナル抗体10 mg/kg）又はプラセボ（生理食塩液）単回静注のいずれかに1:1:1:1の比で無作為に割り付けた。002試験では MK-3415群の評価は行わず、被験者を MK-6072（10 mg/kg）、MK-3415A（各抗体10 mg/kg）又はプラセボ（生理食塩液）の3投与群のいずれかに1:1:1の比で無作為に割り付けた。各投与群あたりの計画被験者数は400例であり、001試験では約1,600例（約400例/群×4投与群）、002試験では約1,200例（約400例/群×3投与群）を組み入れる計画であった。

両試験ともに、モノクローナル抗体を生理食塩液で希釈し、容量200又は250 mL とした。治験薬の注入には輸液用ポンプを用い、ポアサイズ5ミクロン以下の滅菌フィルターを通じて60分間かけて投与した。

002試験では、一部の被験者（約300例）を12週間の主試験終了後もさらに9ヵ月間追跡し、CDI 再発及び毒素産生性 *C. difficile* の腸管内への定着を評価した。来院予定日は6ヵ月目、9ヵ月目及び12ヵ月目とし、下痢が再発した場合は予定外の来院を行った。薬物動態及び抗薬物抗体検討用の血清検体を6ヵ月目に採取した。薬物動態用検体は予定外の来院時点でも採取した。トキシシン A 及びトキシシン B に対する内因性抗体を評価するための検体を各来院及び予定外の来院時点で採取した。この部分集団での治験薬投与後4～12ヵ月にかけて収集された全データは本申請に含めた[2.7.2.3.1.1 項]、[2.7.2.4.1.2 項]、[2.7.3.5.1 項]、[資料5.3.5.1.4: P002]。

001試験ではアダプティブデザインを採用し、中間解析時点で CDI 再発率の低下において MK-3415A と比べて有意な差が認められた場合には、各モノクローナル抗体群の片方又は両方（MK-3415及び／又は MK-6072）を中止することとした。002試験では中間解析は行わなかったが、001試験の中間解析時点での eDMC の推奨に基づき MK-6072単独群が中止された場合はデザイン変更を可とした。

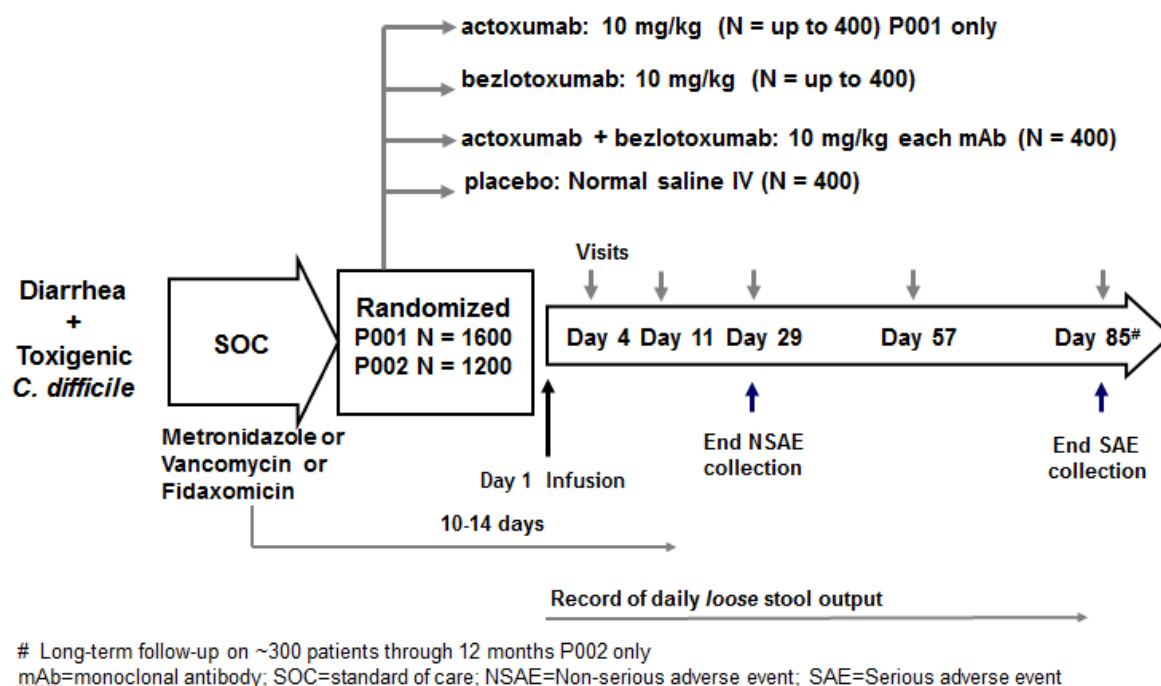
有効性測定項目

両試験ともに、来院日は1日目（治験薬投与日）、4日目（±1日）、11日目（±2日）、29日目（±3日）、57日目（±7日）及び85日目（±5日）であった。1日あたりの軟便回数を85日目（±5日）まで記録した。さらに、最初の14日間は毎日、治験スタッフが被験者に連絡し、軟便回数、新たな下痢の発現、標準治療抗菌薬の服薬遵守状況を尋ねた。さらに、3～12週目にかけては週2回、治験スタッフが被験者に連絡し、軟便回数及び新たな下痢の発現について尋ねた。本試験のデザインを[図 2.7.3-5]に示す。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

主要評価項目の評価のために、以下の3種類の臨床症状又は臨床検査値等のパラメータを測定した：(1) 下痢、(2) *C. difficile* トキシン便検査陽性（治験実施施設又は中央検査機関）、及び(3) 標準治療抗菌薬の種類及び投与期間。下痢の定義は24時間以内に3回以上の軟便が認められた場合とした。軟便の定義はブリストル便形状スケールタイプ5～7とした[付録 2.7.3-2]。被験者（又は代理人）は1日あたりの軟便回数を排便回数日誌に記録した。治験スタッフは1日あたりの軟便回数及び標準治療抗菌薬の服薬遵守状況を電話及び対面で聴取した。治験実施計画書に従い、治験実施施設が試験中に新たな下痢を発現した被験者を評価する際には、使用可能な *C. difficile* 診断方法のいずれか一つを用いることとした。市販の迅速測定法の選択基準は(1) 現地の規制当局により承認されている測定法であること、(2) 製造者の添付文書に記載されている測定法の特異度が94%以上であること、(3) トキシン B（トキシン A の検出の有無は問わず）又はトキシン B 産生遺伝子を検出する測定法であることとした[2.7.3.1.2.4 項]。新たな下痢が発現した時点の便検体は中央検査機関にも送付され、嫌気性培養、*C. difficile* 分離株のトキシン検査、抗菌感受性検査、毒素産生株の同定が行われた。



actoxumab = MK-3415, bezlotoxumab = MK-6072

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

図 2.7.3-5 第Ⅲ相臨床試験のデザイン（001 試験及び 002 試験）

目的：

001試験では、MK-3415群は中間解析時点で中止されたため[2.7.3.1.2.1 項]、MK-6072群と

2.7.3 臨床的有効性

MK-3415A 群のみを評価した。

両試験の有効性の主要目的は、標準治療抗菌薬と併用した MK-3415A 及び各モノクローナル抗体（MK-6072又は MK-3415）の単回投与により、投与後12週間の CDI 再発率がプラセボよりも低下するかを評価することであった。

さらに、以下の目的を001試験では主要目的、002試験では副次目的とした：

標準治療抗菌薬と併用した MK-3415A 単回投与により、投与後12週間の CDI 再発率が各モノクローナル抗体（MK-6072又は MK-3415）よりも低下するかを評価する。

両試験の有効性の副次目的は MK-3415A とプラセボの比較に焦点を当てたものであったが、MK-6072は MK-3415A との差が認められず、かつプラセボに対する優越性を示したことから、MK-6072群とプラセボ群の比較も副次目的に含めた。副次目的は以下のとおりであった。

- 1) 初回 CDI が Clinical Cure に至った部分集団において、標準治療抗菌薬と併用したモノクローナル抗体単回投与により、投与後12週間の CDI 再発率がプラセボよりも低下するかを評価する。
- 2) 標準治療抗菌薬と併用したモノクローナル抗体単回投与群における Global Cure 率をプラセボ群と比較する。
- 3) 以下の部分集団において、標準治療抗菌薬と併用したモノクローナル抗体の単回投与により投与後12週間の CDI 再発率がプラセボよりも低下するかを評価する。
 - a) 組入れ前6ヵ月における CDI 既往歴の有／無
 - b) 組入れ時における *C. difficile* 027株への感染の有／無
 - c) 組入れ時における *C. difficile* 流行株への感染の有／無
 - d) 組入れ時における CDI が臨床的に重症である／重症でない
 - e) 組入れ時における年齢が65歳未満／65歳以上
 - f) 組入れ時における免疫不全状態の有／無

これらの試験の探索的目的は MK-3415A とプラセボの比較に焦点を当てたものであったが、MK-6072は MK-3415A と差が認められず、かつプラセボに対する優越性を示したことから、MK-6072群とプラセボ群の比較も探索的目的に含めた。探索的目的は以下のとおりであった。

- 1) 標準治療抗菌薬と併用したモノクローナル抗体単回投与群における Clinical Cure 率をプラセボ群と比較する。
- 2) 標準治療抗菌薬と併用したモノクローナル抗体単回投与により、初回 CDI が治癒するまでの期間がプラセボよりも短縮するかを評価する。
- 3) 標準治療抗菌薬と併用したモノクローナル抗体又はプラセボ単回投与が、初回 CDI における1日あたりの軟便回数の中央値に与える影響を評価する [治験薬投与翌日（2日目）～14日目]。

- 4) 標準治療抗菌薬と併用したモノクローナル抗体単回投与群において、ベースライン時の白血球数高値（10,000 cells/mm³超）が4日目又は11日目までに10,000 cells/mm³以下に低下した被験者の割合をプラセボと比較する。
- 5) 標準治療抗菌薬と併用したモノクローナル抗体単回投与群において、ベースライン時の高体温 [101.0°F (38.4°C) 以上] が4日目又は11日目までに101°F (38.4°C) 未満に低下した被験者の割合をプラセボと比較する。

仮説は以下のとおりであった。

- 1) 標準治療抗菌薬と併用した (a) MK-3415A、(b) MK-3415又は (c) MK-6072単回投与により、治験薬投与後12週間の CDI 再発率はプラセボよりも低下する。
- 2) 標準治療抗菌薬と併用した MK-3415A 単回投与により治験薬投与後12週間の CDI 再発率は (a) MK-3415又は (b) MK-6072よりも低下する。
- 3) 初回 CDI が Clinical Cure に至った部分集団において、標準治療抗菌薬と併用した MK-3415、MK-6072又は MK-3415A 単回投与により、治験薬投与後12週間の CDI 再発率はプラセボよりも低下する。
- 4) 標準治療抗菌薬と併用した MK-3415、MK-6072又は MK-3415A 単回投与群における Global Cure 率はプラセボ群よりも高い。

統計解析：

第Ⅲ相臨床試験における有効性解析の主要対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。FASは無作為化された全被験者の部分集団であり、以下のいずれか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。

治験実施計画書に適合した対象集団（PP）を用いた解析も併せて行った。PPでは主要な有効性の結果に影響を与える可能性のある重大な治験実施計画書逸脱例を除外した。

層別データに対する Miettinen and Nurminen の方法を用いて、FASにおいて CDI 再発率を投与群間で比較した（主目的）[資料5.4: 120]。層は無作為化時の層別割付に用いたものと同一とした。事前に規定し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）についても、同じ方法を用いて投与群間の比較を行った。各投与群での CDI 再発までの期間及び初回 CDI が治癒するまでの期間の分布の推定にはノンパラメトリックな方法である Kaplan-Meier 法を用いた。

12週間の主試験を完了する前に試験を中止した被験者を CDI 再発の評価項目の種々の解析に異なる方法で含めた。主要解析における CDI 再発例の評価は治験中の観察データに基づいた。CDI

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

再発率に及ぼす中止の影響を評価するために、中止例を主要評価項目の無効例（CDI 再発例）として補完した感度分析を行った。CDI 再発までの期間の解析では、被験者を排便回数が記録された最後の日をもって打ち切りとした。

001試験及び002試験の計画被験者数はともに各群あたり400例であった。001試験では、CDI 再発率（主要評価項目）に関するモノクローナル抗体群とプラセボ群の比較のための検定の有意水準は片側1.25%とした。この場合、モノクローナル抗体群（ π_1 ）とプラセボ群（ π_2 ）での CDI 再発率の以下の差を検出する検出力は約95%であった。

π_1	π_2	再発率の差	検出力
.08	.171	.091	95%
.09	.184	.094	95%
.10	.198	.098	95%

Global Cure 率（副次評価項目）に関するモノクローナル抗体群とプラセボ群の比較のための検定の有意水準は片側2.5%とした。この場合、Global Cure 率における10%の差（モノクローナル抗体群80%、プラセボ群70%）を検出する検出力は約90%であった。

002試験では、CDI 再発率（主要評価項目）に関するモノクローナル抗体群とプラセボ群の比較のための検定の有意水準は片側2.5%とした。この場合、モノクローナル抗体群（ π_1 ）とプラセボ群（ π_2 ）での CDI 再発率の以下の差を検出する検出力は約95%であった。

π_1	π_2	再発率の差	検出力
.08	.163	.083	95%
.09	.176	.086	95%
.10	.189	.089	95%

Global Cure 率（副次評価項目）に関するモノクローナル抗体群とプラセボ群の比較のための検定の有意水準は片側2.5%とした。この場合、Global Cure 率における10%の差（モノクローナル抗体群80%、プラセボ群70%）を検出する検出力は約90%であった。

002試験での長期抑制に関する評価には記述統計量を用いた。薬物動態データの解析方法及び結果は[2.7.2.3.1.1 項]、[2.7.2.4.1.2 項]、[資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]に示した。

2.7.3.2.2.2 MK-6072、MK-3415及び MK-3415A をプラセボと比較した第Ⅲ相臨床試験（001試験）

001試験は MK-3415A の有効性及び安全性に対する個々のモノクローナル抗体の寄与率を評価する目的で計画された。本試験では、CDI と診断され、標準治療抗菌薬を投与されている被験者を対象に、MK-6072、MK-3415及び MK-3415A 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た。当初、001試験では約1,600例（約400例/群×4投与群）を組み入れる予定であった。

2.7.3 臨床的有効性

最初の被験者の組入れ日は2011年11月14日、最終被験者の最後の来院日は2014年12月9日であった。本試験の治験総括報告書は[資料5.3.5.1.3: P001]に示す。

2.7.3.2.2.2.1 001試験の対象集団

001試験では、世界各国の156施設において合計1,452例が無作為化され、そのうち1,412例（MK-6072群：392例、MK-3415群：235例、MK-3415A 群：388例、プラセボ群：397例）に治験薬が投与された。無作為化された被験者のうち40例には治験薬が投与されず、最も多かった理由は同意撤回 [20例（50%）] であった。その他の理由は、治験実施計画書からの逸脱（7例）、技術的な問題（6例）、医師の判断（5例）、有害事象（1例）、死亡（1例）であった。全体で、治験薬が投与された被験者のうち1,224例（86.7%）が12週間の主試験を終了し、188例（13.3%）が12週目の来院前に試験を早期中止した。最も多かった早期中止理由は死亡（7.1%）、追跡不能（3.1%）、同意撤回（2.2%）であった。早期中止例の割合は投与群間で同程度であった。死亡率は MK-3415 群（11.1%）が最も高く、次いで MK-6072群（7.7%）、プラセボ群（6.3%）、MK-3415A 群（4.9%）の順であった。

FAS（1,396例）には無作為化された全被験者の96.1%（MK-6072群：386例、MK-3415群：232例、MK-3415A 群：383例、プラセボ群：395例）が含まれた。合計56例が FAS から除外されたが、主な除外理由は治験薬未投与（40例）であった。この他1例がベースライン時の *C. difficile* トキシン便検査が陰性、1例が標準治療抗菌薬の投与開始時期が許容範囲外、14例が重大な GCP 不遵守により FAS から除外した。GCP 不遵守については、同一施設で組み入れられた14例の大部分で有効性解析のための重要なデータの欠測又は不整合がモニタリングで認められ、この実施医療機関で組み入れられた全被験者の有効性データの信頼性が疑問視されたことから、全被験者を FAS から除外した（治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P001]の5.2項、9.8項及び10.2項）。

全体で試験対象集団の56.8%（1,396例中793例）が女性、90.5%（1,396例中1,264例）が白人であった。年齢の範囲は18～100歳（平均年齢62.5歳）であった。FAS の50.6%が65歳以上、27.0%が組入れ前6ヵ月で1回以上の CDI の既往歴（2回以上は9%）、15.8%が臨床的に重症の CDI、16.5%がベースライン時に採取した便検体培養における *C. difficile* 027株陽性、22.3%が組入れ時に免疫不全状態（定義：活動性の血液腫瘍、直近の化学療法を要した活動性の悪性腫瘍、造血幹細胞移植又は固形臓器移植の既往歴、無脾、他の疾患による好中球減少症／汎血球減少症）、37.7%が試験期間中のいずれかの時点で1回以上全身性抗菌薬が投与されていた。FAS の被験者の約67.3%が組入れ時に入院中であった。標準治療抗菌薬の種類は、FAS の45.6%がメトロニダゾール、47.8%がバンコマイシン、3.6%がフィダキソマイシンであった。標準治療抗菌薬の選択は治験責任医師等の判断によるものであり、治験実施中のフィダキソマイシンの使用率は低かった。全般的にベースライン時の背景は MK-6072、MK-3415A、及びプラセボ群の間で類似していた。

2.7.3.2.2.2.2 001試験の中間解析結果

eDMC がレビューした中間解析報告及び eDMC の勧告を治験総括報告書に示す[資料5.3.5.1.3: P001]。001試験の中間解析には無作為化された被験者681例が含まれ、そのうち661例に治験薬が

投与された。中間解析時点で FAS の被験者のうち合計632例（当初計画した1,600例の39.5%）で主要評価項目のデータが利用可能であった。中間解析において、MK-3415群の有効性が不十分なこと、並びに死亡及び重篤な有害事象の発現例数がプラセボよりも多いことに基づき、eDMC は MK-3415群への組入れ中止を勧告した。その時点で MK-3415群に無作為化された242例の有効性データの要約を治験総括報告書に示す[資料5.3.5.1.3: P001]。eDMC がレビューした有効性結果の要約を以下に示す。

中間解析時点で、CDI 再発率は MK-3415群 [158例中40例 (25.3%)] よりも MK-3415A 群 [158例中23例 (14.6%)] で低かった。層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-3415A 群と MK-3415群の差も-11% (95%CI : -20、-2)、片側 P = 0.008であり、MK-3415A 群の方が低かった。また、CDI 再発率は MK-6072群 [155例中30例 (19.4%)] よりも MK-3415A 群 [158例中23例 (14.6%)] で数値的に低かった。両投与群間での差は-5% (95%CI : -14、3)、片側 P = 0.11であった。

2.7.3.2.2.3 001試験の最終解析結果

有効性評価項目の定義は[2.7.3.1.2.3 項]及び[表 2.7.3-1]に示す。

有効性の主要評価項目の結果：

001試験の最終解析において、FAS の CDI 再発率はプラセボ群(27.6%) よりも MK-6072群(17.4%) 及び MK-3415A 群 (15.9%) で低かった。層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整し、事前に規定した多重性の調整を適用した MK-6072群又は MK-3415A 群とプラセボ群の差はいずれも統計学的に有意であった [それぞれ、片側 P = 0.0003、差及び95%CI : -10.1 (-15.9、-4.3)、片側 P < 0.0001、差及び95%CI : -11.6 (-17.4、-5.9)]。MK-3415A 群での CDI 再発率は MK-6072群よりもやや低かったが、統計学的に有意ではなかった（片側 P = 0.2997）。

最終解析時点の MK-3415群での CDI 再発率 (25.9%) は中間解析時点の CDI 再発率と同程度であった。層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-3415A 群と MK-3415群の間の差は-9.9% (95%CI : -16.9、-3.4)、片側 P = 0.0013であり、MK-3415A 群の方が低かった。

治験薬投与時点から12週間の主試験終了時にかけての CDI 再発までの期間を探索的評価項目として評価したところ、上記の主要評価項目の結果と一貫していた。Kaplan-Meier 曲線から推定した12週間のイベント発現率は、MK-3415A 群の22.3% (95%CI : 17.4、27.3) 及び MK-6072群の22.9% (95%CI : 18.0、27.8) の方がプラセボ群の34.2% (95%CI : 29.0、39.5) よりも低かった。層別因子で調整後の CDI 再発までの期間の分布は MK-3415A 群とプラセボ群及び MK-6072群とプラセボ群（それぞれ P = 0.0009 及び P = 0.0020）で差が認められ、CDI の再発抑制におけるモノクローナル抗体のプラセボに対する優越性が示された。CDI 再発（全投与群）の大部分（約70%）が投与後4週間に認められた。CDI 再発までの期間は、MK-6072群及び MK-3415A 群で治験薬投与後2週目からプラセボ群との差が明確になり、12週間の主試験終了時まで持続した。CDI 再発までの期間の分布は MK-6072群と MK-3415A 群で類似していた。

有効性の副次評価項目の結果：

Global Cure 率は、MK-6072群（60.1%）及びMK-3415A 群（58.7%）の方がプラセボ群（55.2%）よりも数値的に高かった〔それぞれ、片側 $P = 0.0861$ 、差及び95%CI：4.8（-2.1、11.7）、片側 $P = 0.1646$ 、差及び95%CI：3.5（-3.5、10.4）〕。CDI 再発率についてはプラセボ群と比べてモノクローナル抗体群で統計学的に有意な低下がみられたが、MK-6072群（77.5%）とMK-3415A 群（74.7%）の Clinical Cure 率がプラセボ群（82.8%）よりも数値上低かったために、Global Cure 率の群間比較では有意な差は認められなかった[2.7.3.3.2.4 項]。

FAS のうち初回 CDI が Clinical Cure に至った部分集団での CDI 再発率を副次評価項目としたところ、全体的に FAS と同様の結果であった。この部分集団での CDI 再発率は全投与群で FAS よりも高かった（分子は同じだが、分母が小さくなったため）。プラセボとの差も FAS と同程度であった。初回 CDI が Clinical Cure に至った部分集団の CDI 再発率はプラセボ群（33.3%）よりもMK-6072群（22.4%）及びMK-3415A 群（21.3%）で低かった。層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-6072群とプラセボ群及びMK-3415A 群とプラセボ群の差はいずれも統計学的に有意であった〔それぞれ、片側 $P = 0.0013$ 、差及び95%CI：-10.8（-17.7、-3.8）及び片側 $P = 0.0006$ 、差及び95%CI：-11.7（-18.6、-4.7）〕。MK-3415A 群での CDI 再発率はMK-6072群での CDI 再発率よりもやや低かったが、この差は統計学的に有意ではなかった（片側 $P = 0.3906$ ）。

主要な部分集団において CDI 再発率を評価することを副次目的とした（入院状態及び標準治療抗菌薬の層別因子で規定した部分集団を含む）。とりわけ、再発リスクの高い被験者の部分集団（過去6ヵ月以内の CDI 既往歴、027株又は強毒株に感染、ベースライン時の CDI が重症、65歳以上、免疫不全状態）において MK-6072群及びMK-3415A 群での CDI 再発率はプラセボ群よりも低かった。

治験実施計画書では、流行株としてリボタイプ027、001、078、106株が定義された。「流行株」の定義は、治験の計画・実施中（001試験の最初の被験者を組み入れた2011年から002試験での最後の被験者を組み入れた2014年）にかけての *C. difficile* の疫学的変化があったため、変更を検討した。最終の部分集団解析に含める株の種類について、本試験の外部科学諮問委員会に助言を求めたところ、有効性の部分集団解析には以下の2種類の株を含めることが推奨された。これを受けて、第Ⅲ相臨床試験データベースの盲検解除前に以下のように株のグループの定義の変更を行った。

- リボタイプ027、014、002、001、106又は020株などの分離頻度の高い株。これらの株は第Ⅲ相臨床試験に組み入れた被験者の4%以上で分離された。部分集団解析では、これらの株を「流行株」と称した。
- 罹患率・死亡率の増加に関与する株のグループ（リボタイプ027、078又は244株）。部分集団解析では、これらの株を「強毒株」と称した。

有効性の探索的評価項目の結果

初回 CDI の Clinical Cure 率（以下、Clinical Cure 率）：

Clinical Cure 率はMK-6072群が77.5%、MK-3415A 群が74.7%であったのに対し、プラセボ群で

は82.8%であった。統計解析計画書では、プラセボに対する実薬投与群の優越性を評価するための片側 P 値の算出を定めた。観察された Clinical Cure 率に関して、実薬とプラセボを比較した片側 P 値はいずれも0.5を上回った。したがって、Clinical Cure 率に関して、MK-6072群又はMK-3415A群がプラセボ群を上回るとは示されなかった。観察された最大の差は MK-3415A 群とプラセボ群の間でみられ、その差の推定値（層別因子による調整後）は-6.8%（95%CI：-11.0～-2.6）であり、プラセボの方が優れていた。計画された比較の片側 P 値は0.9993であった。なお、事前に計画された比較ではないが、MK-3415A に対するプラセボの優越性を評価した P 値は0.0027であった。

MK-3415A は第Ⅱ相臨床試験（017試験）において CDI 抗菌薬の効果に関連した評価項目に影響を及ぼさず、また本試験でみられたような Clinical Cure 率の有意な低下を生じるような生物学的に妥当な理由はないことから、試験対象集団におけるプラセボ群に有利な不均衡の可能性について評価を行った。CDI 抗菌薬の効果を低下させることが知られている被験者背景（例：初回 CDI の重症度、全身性抗菌薬又はプロトンポンプ阻害剤の長期使用、リボタイプ027株）について投与群間で明白な差は認められなかった。Clinical Cure の定義に合致しなかった理由についても検討した。Clinical Cure の定義は、標準治療抗菌薬の投与期間が16暦日以下であり、かつ標準治療抗菌薬終了後の1日あたりの軟便回数が2回以下の日が2日以上連続することとした。標準治療抗菌薬終了日の翌日及び／又は翌々日に下痢が認められた被験者の割合はプラセボ群（6.8%）よりも MK-3415A 群（11.5%）でやや高かった。さらに、標準治療抗菌薬の投与期間が16日間を上回る被験者の割合はプラセボ群（7.1%）よりも MK-3415A 群（10.4%）で高かった。これらの割合の違いの原因としては、軟便が持続した被験者の割合が高かったこと（そのため標準治療抗菌薬の投与期間が延長した可能性が高い）及び下痢が持続していないにもかかわらず標準治療抗菌薬の投与期間が延長された被験者の割合が高かったことが考えられる。以下で述べるように、初回 CDI が治癒するまでの期間及び2～14日目に下痢が認められた被験者の割合は投与群間で同程度であった。

初回 CDI が治癒するまでの期間：

ほとんどの被験者で治験薬投与日までに下痢は回復していた。86.4%～89.9%の被験者で治験薬投与後7日以内に下痢は回復した。初回 CDI が治癒するまでの期間の分布は、投与群間で類似していた。

1日あたりの軟便回数：

治験薬投与後2日目に下痢が認められた被験者の割合は MK-6072、MK-3415A 及びプラセボ群で同程度であった。全般的に、下痢が認められた被験者の割合は治験中の経過日数に伴い低下した。1日あたりの軟便回数が2回を上回る被験者の割合の低下はこれら3投与群で同程度であった。

治験薬投与後4日目及び11日目の白血球数：

FAS の被験者の27.7%でベースライン時の白血球数高値（10,000 cells/mm³超）が認められた。

ベースライン時の白血球数が高値であった被験者の割合は投与群間で同程度であった。ベースライン時の白血球数が高値であった被験者の約36%で4日目までに白血球数が低下し、約58%で11日目までに白血球数が低下した。白血球数低下を示した被験者の割合は投与群間で同程度であった。

下痢の再発率：

下痢の再発率はプラセボ群（41.3%）よりも MK-6072群（28.2%）及び MK-3415A 群（26.4%）で低かった。FAS における MK-6072群とプラセボ群及び MK-3415A 群とプラセボ群の差の推定値 [層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後] はそれぞれ-12.9%（95%CI：-19.4、-6.3、片側 $P < 0.0001$ ）及び-14.8%（95%CI：-21.3～-8.3、片側 $P < 0.0001$ ）であった。

下痢再発（全投与群）の大部分（約65%）が治験薬投与後4週間以内に認められた。治験薬投与後2週目から MK-6072群及び MK-3415A 群とプラセボ群の間で下痢の再発率の差が明確になり、12週間の主試験終了時まで持続した。

2.7.3.2.2.2.4 001試験の主な有効性の結論

001試験の有効性の結果から以下の結論が得られた。

- 標準治療抗菌薬と併用した MK-6072単回投与により治験薬投与後12週間の CDI 再発率はプラセボと比べて低下した。
- 標準治療抗菌薬と併用した MK-3415A 単回投与により治験薬投与後12週間の CDI 再発率はプラセボと比べて低下した。
- MK-6072及び MK-3415A の有効性は重要な部分集団（CDI 再発のリスクが高い被験者）においても同程度であった。
- 標準治療抗菌薬と併用した MK-6072単回投与により Global Cure 率はプラセボと比べて増加したが、その差は統計学的に有意ではなかった。
- CDI 再発率及び Global Cure 率の評価項目に関して、標準治療抗菌薬と併用した MK-3415A 単回投与と MK-6072単回投与の差は小さく、統計学的に有意ではなかった。

2.7.3.2.2.3 MK-6072単独及び MK-3415A をプラセボと比較した第Ⅲ相臨床試験（002試験）

001試験と同様に、002試験は CDI に対する標準抗菌薬治療を受けている成人被験者を対象に、CDI の再発抑制における *C. difficile* トキシン A 及びトキシン B に対するモノクローナル抗体 [それぞれ MK-3415（本試験では MK-3415A として投与）及び MK-6072] の安全性及び有効性を評価する目的で計画された。002試験の計画組入れ例数は MK-6072、MK-3415A 及びプラセボの3投与群の合計で約1,200例（約400例/群×3投与群）であった。002試験の試験デザイン及び実施手順は以下の3点を除いて001試験と同一であった：

- (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[2.7.3.5.1 項]

本試験での最初の被験者の組入れ日は2012年2月9日、12週間の主試験を完了した最後の被験者の最終来院日は2015年3月12日、9ヵ月間の延長期を完了した最後の被験者の最終来院日は2015年5月22日であった。本試験の詳細は治験総括報告書を参照のこと[資料5.3.5.1.4: P002]。

2.7.3.2.2.3.1 002試験の対象集団

002試験では、世界各国の166施設において合計1,203例が無作為化され、そのうち1,168例（MK-6072群：396例、MK-3415A 群：391例、プラセボ群：381例）に治験薬が投与された。無作為化された被験者のうち35例に治験薬が投与されず、その最も多かった理由は同意撤回 [23例（65.7%）]、医師の判断（6例）、治験実施計画書からの逸脱（3例）、技術的な問題（3例）であった。全体で、治験薬を投与された被験者のうち970例（83.0%）が12週間の主試験を完了し、198例（17.0%）が12週目の来院前に試験を中止した。最も多かった中止理由は死亡（7.1%）、同意撤回（6.4%）、追跡不能（2.3%）であった。早期中止例の割合は投与群間で同程度であった。

FAS（1,163例）には無作為化された全被験者の96.7%（MK-6072群：395例、MK-3415A 群：390例、プラセボ群：378例）が含まれた。合計40例が FAS から除外されたが、主な除外理由は治験薬未投与（35例）であり、その他は、2例がベースライン時の *C. difficile* トキシン便検査が陰性、3例が標準治療抗菌薬の投与開始時期又は投与量が既定の範囲外であった。

全体で、試験対象集団の56.0%（1,163例中651例）が女性、79.5%（1,163例中925例）が白人であった。年齢の範囲は18～98歳（平均年齢64.3歳）であった。FAS の被験者の56.1%が65歳以上、28.1%が組入れ前6ヵ月以内に1回以上の CDI の既往歴（2回以上は10%）、17.2%が CDI が臨床的に重症、20.0%がベースライン時に採取した便検体培養における *C. difficile* リボタイプ027株陽性、20.4%が組入れ時の免疫不全状態、40.3%が試験期間中のいずれかの時点で1回以上の全身性抗菌薬を投与されていた。FAS の被験者の74.2%が組入れ時に入院中であった。標準治療抗菌薬の種類は、FAS の47.2%がメトロニダゾール、47.4%がバンコマイシン、3.6%がフィダキソマイシンであった。001試験と同様に、002試験においても標準治療抗菌薬は治験責任医師等が判断したが、フィダキソマイシンの使用率が低かった理由は、組入れ期間中にはフィダキソマイシンが普及していなかったためと考えられる。性別、人種、体重に関して各投与群は類似していた。年齢（中央値）は、MK-3415A 群（70.0歳）が MK-6072群（65.0歳）及びプラセボ群（66.0歳）よりもやや高かった。

2.7.3.2.2.3.2 002試験の結果

有効性評価項目の定義は[2.7.3.1.2.3 項]及び[表 2.7.3-1]に示す。

有効性の主要評価項目の結果

全体的に、CDI を再発した FAS の被験者の割合はプラセボ群（25.7%）よりも MK-6072群（15.7%）及び MK-3415A 群（14.9%）で低かった。層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整し、事前に規定した多重性の調整を適用した MK-6072群とプラセボ群及びMK-3415A群とプラセボ群の差はいずれも統計学的に有意であった [片側 $P = 0.0003$ 、差及び95%CI：-9.9（-15.5、-4.3）及び

片側 $P < 0.0001$ 、差及び95%CI: -10.7 (-16.4, -5.1)]。MK-3415A 群での CDI 再発率は MK-6072 群よりもやや低かったものの、統計学的に有意ではなかった（片側 $P = 0.3718$ ）。

治験薬投与時点から12週間の主試験終了時にかけての CDI 再発までの期間を探索的評価項目として評価した。その結果は上記の主要評価項目の結果と一致した。Kaplan-Meier 曲線から推定した12週間のイベント発現率は、MK-6072群 (19.9%、95%CI: 15.5, 24.3) 及び MK-3415A 群 (21.1%、95%CI: 16.2, 26.0) の方がプラセボ群 (34.4%、95%CI: 28.8, 39.9) よりも低かった。層別因子で調整後の CDI 再発までの期間の分布は MK-6072群とプラセボ群及び MK-3415A 群とプラセボ群（それぞれ $P < 0.0001$ 及び $P = 0.0003$ ）で差が認められ、CDI の再発抑制におけるモノクローナル抗体のプラセボに対する優越性が示された。CDI 再発（全投与群）の大部分（約73%）が治験薬投与後4週間以内に認められた。MK-6072群及び MK-3415A 群の CDI 再発までの期間は治験薬投与後2週間でプラセボ群との差が明確になり、12週間の主試験終了時まで持続した。CDI 再発までの期間の分布は MK-6072群と MK-3415A 群の間で類似していた。

有効性の副次評価項目の結果

副次評価項目である Global Cure 率に関して、MK-6072群 (66.8%) のプラセボ群 (52.1%) に対する優越性が示された[片側 $P < 0.0001$ 、差及び95%CI: 14.6 (7.7, 21.4)]。MK-3415A 群 (57.4%) の Global Cure 率はプラセボ群 (52.1%) よりも高い傾向が認められたが、群間比較[片側 $P = 0.0722$ 、差及び95%CI: 5.2 (-1.8, 12.2)] では統計学的に有意ではなかった。MK-3415A 群 (57.4%) での Global Cure 率は MK-6072群 (66.8%) よりも低く、層別因子で調整後の群間差の推定値は-9.4% (95%CI: -16.1, -2.7)、片側 $P = 0.9969$ であった。したがって、Global Cure 率に関して、MK-3415A は MK-6072単独投与への優越性を示さなかった。

初回 CDI が Clinical Cure に至った部分集団での CDI が再発率を副次評価項目としたところ全体的に、FAS での結果と同様であった。この部分集団での CDI 再発率は全投与群で FAS よりも高かった（分子は同じだが、分母が小さいため）。プラセボとの差も FAS のものと同程度であった。初回 CDI が Clinical Cure に至った部分集団での CDI 再発率はプラセボ群 (33.0%) よりも MK-6072 群 (19.0%) 及び MK-3415A 群 (20.6%) で低かった。層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の、MK-6072群とプラセボ群及び MK-3415A 群とプラセボ群の差はいずれも統計学的に有意であった [それぞれ、片側 $P < 0.0001$ 、差及び95%CI: -13.7 (-20.4, -6.9) 並びに片側 $P = 0.0006$ 、差及び95%CI: -11.9 (-19.0, -4.7)]。MK-6072群での CDI 再発率は MK-3415A 群での CDI 再発率よりもやや低かったが、この差は統計学的に有意ではなかった（片側 $P = 0.6962$ ）。

本試験の他の副次評価項目は、主要な部分集団において CDI 再発率を評価することであった（入院状態及び標準治療抗菌薬の層別因子で規定した部分集団を含む）。とりわけ、CDI 再発のリスクの高い被験者の部分集団（65歳以上、過去6ヵ月以内の CDI 既往歴、免疫不全状態、CDI が臨床的に重症、強毒株又は027株に感染）において MK-6072群及び MK-3415A 群での CDI 再発率はプラセボ群よりも低かった。

有効性の探索的評価項目

Clinical Cure 率：

Clinical Cure 率は MK-3415A 群が72.3%、MK-6072群が82.5%であったのに対し、プラセボ群では77.8%であった。統計解析計画書では、プラセボ群に対する実薬投与群の優越性を評価するための片側 P 値の算出を定めていた。MK-6072群とプラセボ群の間での層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の Clinical Cure 率の差の推定値は4.8% (95%CI : -0.9、10.4)、片側 P = 0.0481 であり、数値的に MK-6072がプラセボを上回っていたものの、統計学的に有意ではなかった（有意水準片側2.5%に基づく）。

MK-3415A 群とプラセボ群の間での層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の Clinical Cure 率の差の推定値は-5.5% (95%CI : -11.6、0.6) であり、プラセボの方が数値的に高かった。この比較の計画された片側 P 値は0.9605であった。なお、事前に規定した比較ではないが、MK-3415A に対するプラセボの優越性を評価した P 値は0.0395であった。

初回 CDI が治癒するまでの期間：

ほとんどの被験者で治験薬投与日までに下痢は回復していた。88.8%～92.3%の被験者で治験薬投与後7日以内に下痢が回復していた。初回 CDI が治癒するまでの期間の分布は、投与群群間で類似していた。

1日あたりの軟便回数：

治験薬投与後2日目に下痢（1日あたりの軟便回数が2回超）が認められた被験者の割合はプラセボ群（約33%）が最も高く、MK-6072群（約25%）が最も低かった。全般的に、下痢が認められた被験者の割合は治験中の経過日数に伴い低下した。軟便が認められた被験者の割合の低下率はこれら3投与群で同程度であった。

治験薬投与後4日目及び11日目の白血球数

FAS の被験者の24.6%でベースライン時の白血球数高値（10,000 cells/mm³超）が認められた。ベースライン時の白血球数が高値であった被験者の割合は投与群間で同程度であった。ベースライン時の白血球数が高値であった被験者の約36%で4日目までに白血球数が低下し、約58%で11日目までに白血球数が低下した。白血球数低下を示した被験者の割合は投与群間で同程度であった。

下痢の再発率:

下痢の再発率はプラセボ群（33.6%）よりも MK-3415A 群（25.4%）及び MK-6072群（26.3%）で低かった。FAS における MK-3415A 群とプラセボ群及び MK-6072群とプラセボ群の差の推定値 [層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後] はそれぞれ-8.1% (95%CI : -14.5、-1.7)、片側 P = 0.0066及び-7.2% (95%CI : -13.6、-0.8)、片側 P = 0.0133であった。

全投与群を通じて下痢再発の大部分（約70%）が治験薬投与後4週間以内に発生した。治験薬投与後2週間で MK-3415A 群及び MK-6072群とプラセボ群の間で下痢の再発率の差が明確になり、12週間の主試験終了時まで持続した。

9ヵ月間の延長期間に収集されたデータを[2.7.3.5.1 項]に示す。

2.7.3.2.2.3.3 002試験の主な有効性の結論

002試験の有効性の結果から以下の結論が得られた。

- CDIに対する標準治療抗菌薬を投与されている被験者において、12週間の CDI 再発抑制において MK-6072はプラセボに対し優越性を示した（主要評価項目）。
- MK-6072は試験対象集団全体及びCDI再発のリスクが高いと考えられるすべての部分集団において有効であった。
- Global Cure 率に関して、MK-6072はプラセボに対し優越性を示した（副次評価項目）。

2.7.3.3 第Ⅲ相臨床試験を通しての結果の比較と解析

本項では第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）を通しての結果の解析及び比較を行う。
[2.7.3.1.2.4 項]で述べたように、第Ⅱ相臨床試験（018試験及び017試験）はこれ以降の考察には含めず、001試験の MK-3415単独投与群のデータ（詳細は[2.7.3.2.2.2 項]及び[資料5.3.5.1.3: P001]に示す）も2試験の併合解析データには含めていない。なお、002試験の日本人集団における有効性の結果は[2.7.6.3.4.3.2 項]に示す。

本項では、第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）の結果を以下の項に示す。

[2.7.3.3.1 項]：組み入れられた被験者の内訳、ベースライン時の被験者背景、初回 CDI に関する情報及びリスク因子の要約

[2.7.3.3.2 項]：2試験の併合解析データの有効性の結果及び個々の試験結果の比較

[2.7.3.3.2.2 項]：CDI 再発率（主要評価項目）

[2.7.3.3.2.3 項]：Global Cure 率（副次評価項目）

[2.7.3.3.2.4 項]：Clinical Cure 率及び関連する有効性の探索的評価項目

[2.7.3.3.2.5 項]：下痢の再発率（探索的評価項目）

[2.7.3.3.2.6 項]：感度分析

[2.7.3.3.2.7 項]：最小増殖阻止濃度（MIC）別の有効性

[2.7.3.3.3 項]：部分集団解析

[2.7.3.3.3.3 項]：部分集団の CDI 再発率（副次評価項目）

[2.7.3.3.3.4 項]：部分集団の Global Cure 率

[2.7.3.3.3.5 項]：部分集団の Clinical Cure 率

[2.7.3.3.3.6 項]：重要な有効性評価項目についてのベースライン時の内因性抗体価別の要約

[2.7.3.3.3.7 項]：有効性に及ぼす無作為化後のリスク因子の影響

2試験の併合解析データに関する統計解析計画書は[資料5.3.5.3.6: 048WWL]を参照のこと。この併合解析の目的は、大規模な被験者コホートをを用いて MK-6072及び MK-3415A の投与後12週間の有効性を更に評価することで、個々の試験での所見及び結論を確認することである。また、個々の第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）における主要な有効性の評価は、それぞれの統計解析

計画書及び治験総括報告書に記載した。2試験の併合解析を行うことにより、MK-6072及びMK-3415Aの有効性を評価する精度が向上する。

有効性の併合解析の目的は以下のとおりである。

- 1) CDI再発率（主要評価項目）及びGlobal Cure率（重要な副次評価項目）に関する治療効果の推定精度を高める。個々の治験実施計画書で規定した解析はCDI再発率に関しては十分な検出力を有するが、Global Cure率は、いずれの試験でも主要評価項目として計画されたものではなく、個々の試験の検出力は十分ではない。このため、両試験のデータを併合することにより被験者数が増大し、Global Cure率に関して、実薬（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十分な検出力が得られる。
- 2) 重要な部分集団〔個々の治験実施計画書の3.5.8項で規定（例：65歳以上、CDIの既往歴、免疫不全状態、臨床的に重症なCDI、027株又は強毒株に感染）〕におけるCDI再発及びGlobal Cureにおけるモノクローナル抗体単回投与の効果をさらに探索する。

有効性の併合解析では、正式な仮説検定としてではなく、各評価項目での治療効果の尺度としてP値を算出する。他に明記しない限り、検定のP値はすべて片側とし、小数点以下4桁で表示する。

2.7.3.3.1 第Ⅲ相臨床試験の対象集団（001試験及び002試験）

第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）はいずれも多施設共同の大規模な国際共同試験であった。両試験の目的は、初回又は再発CDIに対する標準抗菌薬治療を受けている成人被験者を対象にCDIの再発抑制においてMK-3415Aの有効性、安全性及び薬物動態を検討することであった。

両試験では30カ国の322施設で被験者が無作為化され、FASに含まれた。大部分が北米〔47.4%（米国41.1%、カナダ6.3%）〕又は欧州（38.2%）の被験者であったが、アフリカ、アジア太平洋及びラテンアメリカの治験実施施設も参加した。FASに含まれる被験者の地域別の分布を[表 2.7.3-5]に示す。また、地域及び国別の治験実施施設数及び被験者数を[表 2.7.3-6]に示す。欧州の17カ国の124施設で978例が組み入れられ、米国の97施設で1,053例が組み入れられた。FASに含まれる日本人被験者は002試験に参加した93例であった。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3-5 地域別の被験者数（％）

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験）の併合解析の結果（FAS）

Region [†]	P001 [‡]		P002		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Africa	10	(0.7%)	0	(0.0%)	10	(0.4%)
Asia-Pacific	70	(5.0%)	176	(15.1%)	246	(9.6%)
Latin America	94	(6.7%)	17	(1.5%)	111	(4.3%)
Europe	482	(34.5%)	496	(42.6%)	978	(38.2%)
North America	740	(53.0%)	474	(40.8%)	1214	(47.4%)
Total	1396		1163		2559	
[†] Africa includes South Africa. Asia-Pacific includes Australia, Japan, Korea, New Zealand and Taiwan. Latin America includes Argentina, Brazil, Chile, Colombia and Mexico. 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. North America includes Canada and the United States.						
[‡] All subjects in Full Analysis Set, including Full Analysis Set subjects randomized to the actoxumab group, are included in the table.						

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

表 2.7.3-6 地域及び国別の治験実施施設数及び被験者数

001 試験、002 試験及び 001 試験 + 002 試験（FAS）

Region/Country	P001		P002		P001 + P002	
	Number of Sites	Number of Subjects	Number of Sites	Number of Subjects	Number of Sites	Number of Subjects
Africa	3	10	NA	NA	3	10
South Africa	3	10	NA	NA	3	10
Asia Pacific	11	70	52	176	63	246
Australia	7	50	NA	NA	7	50
Japan	NA	NA	34	93	34	93
Korea	NA	NA	12	62	12	62
New Zealand	4	20	NA	NA	4	20
Taiwan	NA	NA	6	21	6	21
Latin America	13	94	5	17	18	111
Argentina	NA	NA	5	17	5	17
Brazil	3	11	NA	NA	3	11
Chile	6	52	NA	NA	6	52
Colombia	3	23	NA	NA	3	23
Mexico	1	8	NA	NA	1	8
Europe	60	482	64	496	124	978
Austria	3	18	NA	NA	3	18
Belgium	4	27	NA	NA	4	27
Czech Republic	5	33	7	57	12	90
Denmark	6	68	NA	NA	6	68
Finland	NA	NA	2	20	2	20
France	NA	NA	10	62	10	62
Germany	4	30	4	49	8	79
Israel	5	84	3	17	8	101
Italy	12	82	NA	NA	12	82
Poland	0	0	12	89	12	89
Portugal	5	24	NA	NA	5	24
Russian Federation	NA	NA	4	32	4	32
Spain	8	82	7	88	15	170
Sweden	NA	NA	6	52	6	52
Switzerland	NA	NA	1	4	1	4
Turkey	NA	NA	8	26	8	26
United Kingdom	8	34	NA	NA	8	34
North America	67	740	44	474	111	1214
Canada	9	87	5	74	14	161
United States	58	653	39	400	97	1053
Total	154	1396	165	1163	319	2559

NA=Not Applicable (Country did not participate)

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

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

001試験及び002試験では合計2,413例（001試験：1,210例、002試験：1,203例）が MK-6072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られた[資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]。さらに、242例が MK-3415に無作為に割り付けられた。なお、MK-3415単独投与の結果は2.7.3.3項には含めない[2.7.3.1.2.4 項]、[2.7.3.3 項]。

合計2,327例（96.4%）が有効性の併合解析のための主要な解析対象集団（FAS）に含まれ、無作為化された被験者のうち86例（3.6%）が除外された。除外理由（事前に規定）は (i) 治験薬未

投与：68例（2.8%）、(ii) 治験実施施設での *C. difficile* トキシン便検査が陽性でない：3例（0.1%）及び (iii) 治験実施計画書で規定した標準治療抗菌薬が投与許容範囲（1日）内に投与されなかった：4例（0.2%）であった。治験開始後に、1施設の11例（0.5%）が GCP 違反により FAS から除外された[付録 2.7.3-1]。

2試験の併合解析データの被験者（FAS）の内訳の要約を[表 2.7.3-7]に示す。FAS の被験者の大部分 [2,327例中1,976例（84.9%）] が試験を完了した。全体で、351例（15.1%）が12週目の来院前に試験を中止した。試験の早期中止理由のうちで最も多かったものは死亡（6.7%）、同意撤回（4.4%）、追跡不能（3.0%）であった。FAS での早期中止例の割合はMK-6072群（14.2%）と MK-3415A 群（14.7%）で同程度であり、プラセボ群（16.3%）でやや多かった。

FAS の被験者のほぼ全例 [2,321例（99.7%）] に治験実施計画書で計画された用量の治験薬が投与された（治験薬の投与ステータス：完了）。一方、治験薬の投与ステータスが中止となった MK-6072群の2例（有害事象：1例、同意撤回：1例）及び MK-3415A 群の4例 [全例が技術的な問題（3例がポンプ圧の異常、1例が注射部位漏出）による] の合計6例（0.3%）の治験薬投与量は計画された用量に満たなかった。

表 2.7.3-7 被験者の内訳

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) n (%)	MK-6072 (bezlo) n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population	773	781	773	2327
Main Study Disposition				
Completed	659 (85.3)	670 (85.8)	647 (83.7)	1976 (84.9)
Discontinued	114 (14.7)	111 (14.2)	126 (16.3)	351 (15.1)
Adverse Event	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.3)	4 (0.2)
Death	48 (6.2)	52 (6.7)	56 (7.2)	156 (6.7)
Lost To Follow-Up	26 (3.4)	21 (2.7)	22 (2.8)	69 (3.0)
Physician Decision	5 (0.6)	3 (0.4)	3 (0.4)	11 (0.5)
Progressive Disease	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.3)	3 (0.1)
Protocol Violation	3 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	5 (0.2)
Withdrawal By Subject	30 (3.9)	34 (4.4)	39 (5.0)	103 (4.4)
Study Medication Disposition				
Completed Study Medication	769 (99.5)	779 (99.7)	773 (100.0)	2321 (99.7)
Discontinued Study Medication	4 (0.5)	2 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.3)
Adverse Event	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Technical Problems	4 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
Withdrawal By Subject	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
Each subject is counted once for Trial Disposition and once for Subject Study Medication Disposition				
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]

2.7.3.3.1.2 被験者背景

第Ⅲ相臨床試験のベースライン時の被験者背景の要約（FAS）を投与群別に[表 2.7.3-8]に示す。FAS の過半数が女性 [2,327例中1,314例（56.5%）] であった。人種は白人が1,979例（85.0%）、民

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

族はヒスパニック又はラテン系以外が1,992例（85.6%）であった。年齢の中央値は66.0歳（範囲：18～100歳）であった。体重の中央値は69.7 kg（範囲：28.9～194.0 kg）、BMI の中央値は24.8 kg/m²（範囲：11.3～69.4 kg/m²）であった。全般的に、性別、人種、年齢及び体重は投与群で類似していた。

FAS の被験者の地域別の割合は、46.5%が北米（米国、カナダ）、38.6%が欧州（オーストリア、ベルギー、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、ポーランド、ポルトガル、ロシア共和国、スペイン、スウェーデン、スイス、トルコ、英国）、10.1%がアジア・太平洋（オーストラリア、日本、韓国、ニュージーランド、台湾）、4.4%がラテンアメリカ（アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ）、0.4%がアフリカ（南アフリカ）であった。全体で、40.1%の被験者が米国で組み入れられた。組み入れられた地域は、各投与群で全般的に類似していた。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3-8 被験者背景

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo)		MK-6072 (bezlo)		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	773		781		773		2,327	
Gender								
Male	350	(45.3)	339	(43.4)	324	(41.9)	1,013	(43.5)
Female	423	(54.7)	442	(56.6)	449	(58.1)	1,314	(56.5)
Age (Years)								
< 20	3	(0.4)	2	(0.3)	8	(1.0)	13	(0.6)
20 to 29	35	(4.5)	49	(6.3)	28	(3.6)	112	(4.8)
30 to 39	45	(5.8)	55	(7.0)	48	(6.2)	148	(6.4)
40 to 49	80	(10.3)	68	(8.7)	69	(8.9)	217	(9.3)
50 to 59	105	(13.6)	142	(18.2)	129	(16.7)	376	(16.2)
60 to 69	150	(19.4)	170	(21.8)	180	(23.3)	500	(21.5)
70 to 79	193	(25.0)	155	(19.8)	159	(20.6)	507	(21.8)
80 to 89	143	(18.5)	118	(15.1)	126	(16.3)	387	(16.6)
≥ 90	19	(2.5)	22	(2.8)	26	(3.4)	67	(2.9)
Mean	64.2		61.9		63.5		63.2	
SD	17.5		18.0		17.4		17.7	
Median	67.0		64.0		66.0		66.0	
Range	18 to 95		18 to 100		18 to 98		18 to 100	
Race								
American Indian Or Alaska Native	2	(0.3)	5	(0.6)	4	(0.5)	11	(0.5)
Asian	69	(8.9)	67	(8.6)	58	(7.5)	194	(8.3)
Black Or African American	35	(4.5)	45	(5.8)	28	(3.6)	108	(4.6)
Multiple	12	(1.6)	15	(1.9)	8	(1.0)	35	(1.5)
White	655	(84.7)	649	(83.1)	675	(87.3)	1,979	(85.0)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	85	(11.0)	79	(10.1)	101	(13.1)	265	(11.4)
Not Hispanic Or Latino	666	(86.2)	678	(86.8)	648	(83.8)	1,992	(85.6)
Not Reported	11	(1.4)	9	(1.2)	12	(1.6)	32	(1.4)
Unknown	11	(1.4)	15	(1.9)	12	(1.6)	38	(1.6)
Weight (kg)								
≤ 70 kg	425	(55.0)	394	(50.4)	401	(51.9)	1,220	(52.4)
>70 kg	348	(45.0)	387	(49.6)	372	(48.1)	1,107	(47.6)
Subjects with data	773		781		773		2327	
Mean	71.3		73.1		72.4		72.3	
SD	19.5		21.1		19.9		20.2	
Median	68.5		70.0		70.0		69.7	

2.7.3 臨床の有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-8 被験者背景

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) n (%)	MK-6072 (bezlo) n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Weight (kg)				
Range	32.7 to 187.3	29.8 to 194.0	28.9 to 168.3	28.9 to 194.0
BMI (kg/m ²)				
Subjects with data	758	769	760	2287
Mean	25.6	26.2	26.1	26.0
SD	6.4	6.6	6.5	6.5
Median	24.5	24.8	25.1	24.8
Range	11.6 to 57.6	14.0 to 59.0	11.3 to 69.4	11.3 to 69.4
Region of Enrollment				
US	309 (40.0)	307 (39.3)	317 (41.0)	933 (40.1)
Ex-US	464 (60.0)	474 (60.7)	456 (59.0)	1,394 (59.9)
Region of Enrollment [†]				
Africa	2 (0.3)	5 (0.6)	2 (0.3)	9 (0.4)
Asia-Pacific	80 (10.3)	79 (10.1)	77 (10.0)	236 (10.1)
Latin America	37 (4.8)	30 (3.8)	35 (4.5)	102 (4.4)
Europe	292 (37.8)	313 (40.1)	293 (37.9)	898 (38.6)
North America	362 (46.8)	354 (45.3)	366 (47.3)	1,082 (46.5)

[†] Africa includes South Africa. Asia-Pacific includes Australia, Japan, Korea, New Zealand, and Taiwan. Latin America includes Argentina, Brazil, Chile, Colombia and Mexico. 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. North America includes Canada and the United States.

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]

2.7.3.3.1.3 初回 CDI の被験者背景

標準治療抗菌薬の種類及び投与期間（抗菌薬の切り替えを含む）

無作為化される被験者はCDIに対する経口標準治療抗菌薬を10～14日間投与されている又は投与を予定していることとした。治験実施計画書で許容した経口標準治療抗菌薬はメトロニダゾール、バンコマイシン又はフィダキソマイシンであった。さらに、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では静注メトロニダゾールの併用投与を可とした。標準治療抗菌薬の選択は治験実施計画書では規定せず、治験責任医師等が判断することとした。標準治療抗菌薬の用法・用量は公表されている CDI 治療ガイドライン[資料5.4: 21]、[資料5.4: 146]を参考に、添付文書に従って、経口メトロニダゾールの用量は1,200～1,500 mg/日、静注メトロニダゾールの用量は1,500 mg/日以上、経口バンコマイシンの用量は500～2,000 mg/日、経口フィダキソマイシンの用量は400 mg/日とした。

無作為化時点での経口標準治療抗菌薬を層別因子とした。ベースライン時での実際の標準治療抗菌薬の要約（FAS）を投与群別に[表 2.7.3-9]に示す。全体でのベースライン時の標準治療抗菌薬の割合は経口メトロニダゾール（46.6%）及び経口バンコマイシン（単独又は静注メトロニダゾールとの併用、47.6%）で同程度であった。標準治療抗菌薬として経口フィダキソマイシン（単独又は静注メトロニダゾールとの併用、3.7%）が投与された被験者の割合は低かった。他の被験者 [50例（2.1%）] では治験実施計画書で規定していない標準治療抗菌薬が投与され、このうち

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

最も多くみられたものは経口バンコマイシンと経口メトロニダゾールの併用〔27例（1.2%）〕であった。一部の被験者では、治験薬投与当日に実際に投与された標準治療抗菌薬と層別因子で用いた標準治療抗菌薬が異なっていた（4.0%）。各標準治療抗菌薬を投与された被験者の割合は投与群間でおおむね類似していた。

表 2.7.3-9 ベースライン時の標準治療抗菌薬
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) n (%)	MK-6072 (bezlo) n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population	773	781	773	2327
Oral Metronidazole	366 (47.3)	365 (46.7)	353 (45.7)	1084 (46.6)
Vancomycin	366 (47.3)	370 (47.4)	372 (48.1)	1108 (47.6)
Oral	314 (40.6)	323 (41.4)	317 (41.0)	954 (41.0)
Oral with IV Metronidazole	52 (6.7)	47 (6.0)	55 (7.1)	154 (6.6)
Fidaxomicin	25 (3.2)	30 (3.8)	30 (3.9)	85 (3.7)
Oral	23 (3.0)	27 (3.5)	29 (3.8)	79 (3.4)
Oral with IV Metronidazole	2 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.1)	6 (0.3)
Other	16 (2.1)	16 (2.0)	18 (2.3)	50 (2.1)
IV Metronidazole	5 (0.6)	8 (1.0)	3 (0.4)	16 (0.7)
Oral Metronidazole with IV Metronidazole	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Oral Vancomycin with Oral Metronidazole	8 (1.0)	5 (0.6)	14 (1.8)	27 (1.2)
Oral Vancomycin with Oral and IV Metronidazole	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (0.1)
Oral Fidaxomicin with Oral Vancomycin	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
Oral Fidaxomicin with Oral Metronidazole	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
SoC at baseline differed from SoC stratum	32 (4.1)	24 (3.1)	38 (4.9)	94 (4.0)

SoC at baseline is the actual treatment the subject received at the time of the study infusion.
SoC stratum is the antibiotic recorded in the centralized randomization system and was used for stratification.
SoC = Standard of Care Therapy, 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]

標準治療抗菌薬の投与期間及び治験薬投与前の標準治療抗菌薬投与日数の投与群別の要約（FAS）を[表 2.7.3-10]に示す。標準治療抗菌薬の総投与期間は、標準治療抗菌薬を最初に投与された日から標準治療抗菌薬を最後に投与された日（最終日当日を含む）までの経過日数（暦日）として算出した。治験実施計画書では、標準治療抗菌薬の1日総投与量が治験実施計画書で許容した用量を下回る場合、あるいは CDI が治癒しないために標準治療抗菌薬が切り替えられた場合（例：経口メトロニダゾールから経口バンコマイシンへの切り替え）は、治験実施計画書で規定した無作為化前の標準治療抗菌薬として必要な投与期間である10～14日間（集計上10～16暦日と定義）には含めないこととした。治験薬投与後の標準治療抗菌薬の切り替えはすべて標準治療抗菌薬の投与期間の算出に含めた。ただし、無作為化前に効果不十分により標準治療抗菌薬が切り替えられた場合は、切り替え前の投与期間を標準治療抗菌薬の投与期間に含めなかった。全投与群での標準治療抗菌薬の投与日数の中央値は14日間であった。標準治療抗菌薬の投与期間が10日未満であった被験者はごくわずか〔70例（3.0%）〕であった。標準治療抗菌薬の投与期間が10日未満であった被験者の割合は投与群間で同程度であった。標準治療抗菌薬の投与期間が10日未満

2.7.3 臨床的有効性

であった被験者の約1/3が標準治療抗菌薬終了前に死亡、同意撤回又は追跡不能となった[資料5.3.5.1.3: P001]、[資料5.3.5.1.4: P002]。FAS の被験者の約87%で標準治療抗菌薬の投与期間は治験実施計画書の規定どおり（10～16暦日）であり、標準治療抗菌薬の投与期間は61.0%が10～14暦日、25.6%が15～16暦日であった。約10%の被験者で標準治療抗菌薬の投与期間が16暦日を上回り、その内訳は MK-6072群9.0%、MK-3415A 群11.9%、プラセボ群8.8%であった。

標準治療抗菌薬の開始時期は、FAS の被験者の大部分（91.7%）が治験薬投与の1日以上前、8.1%が治験薬投与当日、4例（0.2%）が治験薬投与翌日であった[表 2.7.3-10]。標準治療抗菌薬開始日から治験薬投与日までの日数の中央値は全投与群で3暦日（範囲：治験薬投与前14日から治験薬投与翌日）であった。標準治療抗菌薬開始日から治験薬投与日までの平均日数は、MK-6072群は3.3暦日、MK-3415A 群及びプラセボ群は3.2暦日であった。治験薬投与日に対する標準治療抗菌薬開始日は投与群間でおおむね同程度であった。

ベースライン時の標準治療抗菌薬の投与が3日間以上行われ、かつ以下の3条件のいずれかに該当する場合は治験中の標準治療抗菌薬の切り替えを可とした：（1）下痢の持続、（2）イレウスの存在、又は（3）体温38.3°C（100.9°F）超及び末梢白血球数が15,000 cells/mm³超。さらに、標準治療抗菌薬による有害事象が発現した場合はいつでも切り替えを可とした。静注メトロニダゾールと経口バンコマイシン又は経口フィダキソマイシンを併用投与された被験者では、各経口標準治療抗菌薬単独への切り替えを可とし（例：経口バンコマイシン及び静注メトロニダゾールから経口バンコマイシンへの切り替え）、これは切り替えとはみなさなかった。上記の基準に合致する限り、標準治療抗菌薬の切り替えを複数回可とした。

FAS において治験薬投与後に標準治療抗菌薬が切り替えられた被験者数及び割合（%）の要約を[資料5.3.5.1.3: P001]及び[資料5.3.5.1.4: P002]の10.5.2.2項に示す。001試験の95例（6.8%）及び002試験の74例（6.4%）がベースライン以降に標準治療抗菌薬を1回以上切り替えた。切り替えは全投与群及びベースライン時の抗菌薬の全レジメンでみられ、経口メトロニダゾールを投与されていた被験者での切り替えが最も多くみられた [001試験：54例（3.9%）、002試験：51例（4.4%)]。標準治療抗菌薬が切り替えられた被験者の割合は投与群間でおおむね同程度であった。

治験薬投与日に対する標準治療抗菌薬切り替え時期の投与群別の要約を[資料5.3.5.1.3: P001]及び[資料5.3.5.1.4: P002]の10.5.2.2項に示す。切り替えはすべて治験薬投与後3日目以降に生じた。標準治療抗菌薬が切り替えられた001試験の95例及び002試験の74例のうち約半数 [001試験：46例（48.4%）、002試験：38例（51.4%)] が治験薬投与後5日以内に標準治療抗菌薬を変更し、他の被験者は6日目以降に切り替えた。標準治療抗菌薬の切り替え時期は投与群間でおおむね同様であった。

表 2.7.3-10 標準治療抗菌薬の投与期間及び治験薬投与前の標準治療抗菌薬の投与日数（暦日）

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) n (%)	MK-6072 (bezlo) n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population	773	781	773	2327
Total Days on SoC Therapy				
1-7 days	12 (1.6)	13 (1.7)	9 (1.2)	34 (1.5)
8-9 days	12 (1.6)	14 (1.8)	10 (1.3)	36 (1.5)
10-14 days	465 (60.2)	473 (60.6)	482 (62.4)	1420 (61.0)
15-16 days	189 (24.5)	207 (26.5)	200 (25.9)	596 (25.6)
> 16 days	92 (11.9)	70 (9.0)	68 (8.8)	230 (9.9)
Unknown	3 (0.4)	4 (0.5)	4 (0.5)	11 (0.5)
N	770	777	769	2316
Mean	14.3	14.0	13.9	14.1
SD	6.1	5.9	5.0	5.7
Median	14.0	14.0	14.0	14.0
Quartiles	11 to 15	11 to 15	11 to 15	11 to 15
Range	3 to 79	2 to 87	3 to 67	2 to 87
Days on SoC Therapy Prior to Infusion				
SoC Started 1 Day after Infusion	3 (0.4)	0	1 (0.1)	4 (0.2)
0 days	60 (7.8)	67 (8.6)	61 (7.9)	188 (8.1)
1-2 days	258 (33.4)	251 (32.1)	269 (34.8)	778 (33.4)
3-4 days	233 (30.1)	239 (30.6)	230 (29.8)	702 (30.2)
5-6 days	172 (22.3)	176 (22.5)	172 (22.3)	520 (22.3)
> 6 days	47 (6.1)	48 (6.1)	40 (5.2)	135 (5.8)
N	773	781	773	2327
Mean	3.2	3.3	3.2	3.2
SD	2.2	2.2	2.1	2.1
Median	3.0	3.0	3.0	3.0
Quartiles	2 to 5	2 to 5	2 to 5	2 to 5
Range	-1 to 14	0 to 14	-1 to 13	-1 to 14
SoC = Standard of Care Therapy, 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]

初回 CDI の主な特徴

FAS における初回 CDI に関する主な特徴（治験薬投与日に対する発現日、治験実施計画書での下痢の定義に合致することが確認された軟便の回数、治験実施施設での *C. difficile* トキシン便検査に用いた検査法等）の投与群別の要約を[付録 2.7.3-3]に示す。

症例報告書には初回 CDI の発現日として、症状の発現日、被験者が受診した日又は診断日が記載された。試験デザイン上、治験薬投与前7日以内に採取した便検体が *C. difficile* トキシン検査陽性である限り、標準治療抗菌薬投与中はいつでも被験者を組み入れることが可能であった。FAS の被験者の14.3%のみが初回 CDI の発現後2日以内に治験薬を投与されていた。全体で、初回 CDI 発現から治験薬投与までの日数は3～4日が22.4%、5～7日が35.9%、8日以上が26.2%であった。

CDI 診断の条件の一つは被験者が下痢〔24時間以内に3回以上の軟便（ブリストル便形状スケールタイプ5～7）〕を有することであった。この基準に合致した日は無作為化が行われた日である必要はなかった。治験実施施設には治験実施計画書での下痢の定義に初めて合致した日の軟便回数を記録するように指示した。FAS の少数の被験者（0.7%）において、下痢発現時の軟便回数が不

明であった。その理由は、被験者が正確な回数を思い出せない、又は最初の軟便直後に便検体採取器具が用いられたためであった。これら全例が治験実施計画書で定めた下痢の基準に合致することを治験責任医師等が確認した。治験実施計画書での下痢の定義に合致しないにもかかわらず試験に組み入れられた被験者は3例（各投与群1例）のみであった。これらの被験者はFASには含めたが、PPからは除外した。適格性評価時の軟便回数はほとんどの被験者で3～6回（68.5%）又は7～10回（21.0%）であった。適格性評価時に軟便を発現した被験者の割合は投与群間でおおむね類似していた。

微生物学的評価

CDI診断の要件は治験薬投与前7日以内に採取した便検体の*C. difficile* トキシン便検査が陽性であることとした。使用可能な検査法は細胞毒性試験、嫌気性培養によるトキシン検出又は株同定、市販の測定キットとした（[資料5.3.5.1.3: P001]及び[資料5.3.5.1.4: P002]の9.3項）。使用可能な検査法はすべて特異度が94%以上で、トキシンB又はトキシンB産生遺伝子（*tcdB* 遺伝子）を検出可能であるものとした[2.7.3.1.2.4 項]。2試験の併合解析データの被験者（FAS）において最も多く使用された検査法はEIA法（48.1%）であり、次いでPCR法（44.6%）、嫌気性培養（5.8%）、細胞毒性試験（1.4%）であった[付録 2.7.3-3]。001試験では、最も多く使用された検査法はPCR法（54.5%）であり、次いでEIA法（39.5%）であった。それに対して、002試験ではEIA法（56.7%）の使用頻度が高く、PCR法（34.8%）の使用頻度が低かった。いずれの試験でも嫌気性培養又は細胞毒性試験の使用頻度は低かった（[資料5.3.5.1.3: P001]及び[資料5.3.5.1.4: P002]の10.5.2.1項）。

追加の微生物学的検査のための便検体を治験薬投与前72時間以内に採取した。これらの検査は3ヵ所の中央検査機関で行われた（[資料5.3.5.1.3: P001]及び[資料5.3.5.1.4: P002]の10.5.2.3項）。R.M. Alden Research Laboratories（Culver City, California, 米国）ではベースライン時の便検体の嫌気性培養及び抗菌感受性検査が行われた。ベースライン以降の*C. difficile* 分離株のトキシン検査は行ったが、ベースライン時の*C. difficile* 分離株のトキシン検査は行わなかった（全例が無作為化前の治験実施施設での*C. difficile* トキシン検査が陽性であるため）。嫌気性培養の後、ベースライン時及びベースライン後の便検体から分離した*C. difficile* 分離株を、毒素産生株の同定のためのREA（制限酵素分析）を行うためにHines Veterans Administration Hospital（Hines, Illinois, 米国）に送付し、PCRリボタイピングを行うためにLeeds Teaching Hospital（Leeds, 英国）に送付した。

FASにおけるベースライン時の便検体の要約を表2.7.3-11に示す。FASの2,327例中2,152例（92.5%）でベースライン時の便検体の培養が行われ、1,453例（62.4%）のベースライン時の検体から*C. difficile* 株が分離された。すなわち、中央検査機関では67.5%（2,152例中1,453例）の便検体の培養で*C. difficile* が陽性であった。ベースライン時の便培養で*C. difficile* 陽性であった被験者の割合は投与群間で同程度であり、予想よりも低かったが、これは、7.5%の被験者でベースライン時の便検体が得られなかったこと、及び30.0%の被験者で便検体から菌が検出されなかったためと考えられる。ベースライン時の便検体の多く〔001試験：1,256例中1,047例（83.4%）、002試験：1,106例中943例（85.3%）〕が標準治療抗菌薬開始後に採取されたものであった（[資料5.3.5.1.3: P001]の10.5.2.3項の表10-22及び[資料5.3.5.1.4: P002]の10.5.2.3項の表10-24）。両試験とも標準抗菌

薬治療開始と便検体採取の間隔が大きくなるにつれて、便培養での *C. difficile* の陽性率は低下し、標準治療抗菌薬開始前日又は当日に採取された便検体で最も高かった（86.5%）。一方、便培養の陽性率が最も低かったのは、標準治療抗菌薬開始後5日以降に採取された検体であった（001試験：56.6%、002試験：52.2%）。

表 2.7.3-11 中央検査機関による微生物学的評価のためのベースライン時の便検体の要約
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo)		MK-6072 (bezlo)		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	773		781		773		2,327	
Baseline <i>C. difficile</i> Culture Result								
Growth	477	(61.7)	490	(62.7)	486	(62.9)	1,453	(62.4)
No growth	238	(30.8)	230	(29.4)	231	(29.9)	699	(30.0)
No sample [†]	58	(7.5)	61	(7.8)	56	(7.2)	175	(7.5)
[†] No sample includes subjects who did not provide a stool sample for the central laboratory and subjects whose samples were obtained but were lost								
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]

上述したとおり、ベースライン時の *C. difficile* 分離株のタイピングには2種類の方法（REA 及び PCR リボタイプ）を用いた。ほぼすべての分離株（1,453分離株の99.5%）でリボタイプが報告された[表 2.7.3-12]。それに対して、REA タイプが報告されたのは疫学的意義がすでに知られている REA グループのみであった（001試験：65.0%、002試験：71.3%）：BI、Y、DH、G、A、J、BK、W、CF、K、E、B、AH、R 及び N。REA 法の結果を[資料5.3.5.1.3: P001]及び[資料5.3.5.1.4: P002]の10.5.2.3項に示す。

ベースライン時の便検体中で同定された特定のリボタイプ（多くみられる分離株及び強毒株）の投与群別の要約を[表 2.7.3-12]に示す。ベースライン時の培養結果が陽性であった FAS の被験者のうちで最も多くみられたリボタイプは027株 [265例（18.2%）] であった。*C. difficile* 強毒株（リボタイプ027、078又は244株）が、ベースライン時の培養が行われた307例（21.1%）で同定された。流行株（第Ⅲ相臨床試験を通じて、ベースライン時の培養結果が陽性であった FAS の被験者の4%以上で分離された株：リボタイプ027、014、106、002、001及び020株）が665例（45.8%）で同定された。027株、強毒株又は流行株が同定された被験者の割合は投与群間でおおむね類似していた。各国の被験者から分離されたベースライン時のリボタイプの要約を[付録 2.7.3-4]、各リボタイプが分離された国の要約を[付録 2.7.3-5]、ベースライン時のリボタイプの地域別の要約を[付録 2.7.3-6]、各リボタイプが分離された地域の要約を[付録 2.7.3-7]に示す。

表 2.7.3-12 ベースライン時の PCR リボタイプの要約
 第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）
 （FAS のうちベースライン時の培養結果が陽性であった被験者）

	MK-3415A (acto/bezlo)		MK-6072 (bezlo)		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	477		490		486		1,453	
Most Common [†] or Hypervirulent Ribotypes								
027	76	(15.9)	89	(18.2)	100	(20.6)	265	(18.2)
014	32	(6.7)	30	(6.1)	29	(6.0)	91	(6.3)
001	30	(6.3)	36	(7.3)	20	(4.1)	86	(5.9)
106	34	(7.1)	16	(3.3)	30	(6.2)	80	(5.5)
002	26	(5.5)	22	(4.5)	30	(6.2)	78	(5.4)
020	24	(5.0)	17	(3.5)	24	(4.9)	65	(4.5)
078	14	(2.9)	12	(2.4)	14	(2.9)	40	(2.8)
244	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)
Other	240	(50.3)	263	(53.7)	236	(48.6)	739	(50.9)
Unknown	1	(0.2)	4	(0.8)	2	(0.4)	7	(0.5)
027 Ribotype								
Yes	76	(15.9)	89	(18.2)	100	(20.6)	265	(18.2)
No	400	(83.9)	397	(81.0)	384	(79.0)	1,181	(81.3)
Unknown	1	(0.2)	4	(0.8)	2	(0.4)	7	(0.5)
Epidemic Strain (027, 014, 002, 001, 106 or 020 ribotypes)								
Yes	222	(46.5)	210	(42.9)	233	(47.9)	665	(45.8)
No	254	(53.2)	276	(56.3)	251	(51.6)	781	(53.8)
Unknown	1	(0.2)	4	(0.8)	2	(0.4)	7	(0.5)
Hypervirulent Strain (027, 078, or 244 ribotypes)								
Yes	90	(18.9)	102	(20.8)	115	(23.7)	307	(21.1)
No	386	(80.9)	384	(78.4)	369	(75.9)	1,139	(78.4)
Unknown	1	(0.2)	4	(0.8)	2	(0.4)	7	(0.5)

[†] Isolated from at least 4% of subjects among those with a baseline positive culture across the Phase III program.

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]

ベースライン時の *C. difficile* 培養結果が陽性であった FAS の被験者を対象に、バンコマイシン、メトロニダゾール及びフィダキソマイシンを投与された被験者からの分離株に対する標準治療抗菌薬別の最小発育阻止濃度（MIC）の投与群別の要約を[表 2.7.3-13]に示す。MIC の結果が得られた *C. difficile* 分離株1,444株における標準治療抗菌薬及び検討したその他の抗菌薬（モキシフロキサシン、リファキシミン、クリンダマイシン）の MIC の要約を[付録 2.7.3-8]に示す。

バンコマイシンを投与された被験者でのベースライン時の *C. difficile* 分離株に対するバンコマイシンの MIC は0.25 µg/mL 以下～8 µg/mL の範囲であった。メトロニダゾールを投与された被験者でのベースライン時の *C. difficile* 分離株に対するメトロニダゾールの MIC は0.125～8 µg/mL の範囲であった。フィダキソマイシンを投与された被験者でのベースライン時の *C. difficile* 分離株に対するフィダキソマイシンの MIC は0.03 µg/mL 以下～8 µg/mL 超の範囲であった。各抗菌薬の MIC₅₀及び MIC₉₀は、MK-3415A 群でのフィダキソマイシンの MIC₉₀（8 µg/mL 超）を除いて、全投与群で同一又は一管差であった。MK-3415A 群でフィダキソマイシンの MIC₉₀の算出に用いたデータは13例のみであったため、この値は観察された MIC の最大値になる。本試験で収集された *C. difficile* 分離株全体でのフィダキソマイシンの MIC₉₀は0.5 µg/mL であった[付録 2.7.3-8]。

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-13 標準治療抗菌薬別の MIC の要約
 第三相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）
 （FAS のうちベースライン時の培養結果が陽性であった被験者）

	MK-3415A (acto/bezlo)	MK-6072 (bezlo)	Placebo
Subjects in population [†]	477	490	486
Vancomycin (microgm/mL) MIC, Vancomycin Stratum			
n	216	213	216
MIC-50	1	1	1
MIC-90	2	4	2
Range	0.5 , 4	0.5 , 8	<=0.25 , 8
Metronidazole (microgm/mL) MIC, Metronidazole Stratum			
n	246	255	257
MIC-50	0.5	0.5	0.5
MIC-90	2	2	2
Range	0.125 , 4	0.25 , 8	0.25 , 8
Fidaxomicin (microgm/mL) MIC, Fidaxomicin Stratum			
n	13	18	10
MIC-50	0.25	0.25	0.5
MIC-90	>8	0.5	0.5
Range	0.125 , >8	<=0.03 , 0.5	0.125 , 0.5

[†] There are 9 subjects missing MIC baseline data.

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]

2.7.3.3.1.4 リスク因子

CDI に対する有効性に影響を及ぼす可能性のある重要なベースライン時の背景

本項では、各投与群で有効性の評価項目に影響を及ぼす可能性のあるベースライン時の被験者背景を有する被験者の割合を要約する。これらの被験者背景（CDI 再発のリスク因子）は、公表文献及び科学アドバイザーの助言に基づき、解析に含めた。データベース固定に先立ち、解析に含めるリスク因子を決定した。

FAS における重要なリスク因子の要約を被験者背景の種類別に[表 2.7.3-14]に示す。FAS の被験者のうち半数以上（53.1%）が65歳以上であり、約1/3（30.4%）が75歳以上であった。大部分のリスク因子について被験者の割合は投与群間で類似していたが、年齢では顕著なばらつきが認められた。MK-3415A 群での高齢者（65歳以上）の割合が他の投与群よりも高かった。全体で約1/3（32.3%）の被験者が過去に1回以上（2回以上は14.1%）の CDI 既往歴を有し、1/4以上（27.3%）の被験者が組入れ前6ヵ月以内に1回以上の CDI 既往歴を有していた。

試験組入れ時に合計389例（16.7%）が臨床的に重症な CDI（以下の Zar スコアのうち1項目以上に該当し、合計点が2点以上）を有していた。(1) 年齢 > 60歳（1点）、(2) 体温 > 38.3°C (>100°F)（1点）、(3) アルブミン値 < 2.5 mg/dL（1点）、(4) 48時間以内の末梢白血球数 > 15,000 cells/mm³（1点）、(5) 偽膜性大腸炎の内視鏡所見（2点）、(6) 集中治療室（ICU）での治療（2点）[資料 5.4: 12]。上述したように、FAS の62.4%の被験者でベースライン時の *C. difficile* 株のリボタイプが

特定された。265例で027株が分離され、これは FAS の被験者の11.4%、さらにベースライン時の培養結果が陽性であった FAS の被験者の18.2%に相当した。665例(28.6%)で流行株、307例(13.2%)で強毒株が分離された。無作為化の時点で合計494例（21.2%）が免疫不全状態であった。免疫不全の定義は被験者の病歴又は免疫抑制剤の使用に基づいた（[資料5.3.5.1.3: P001]及び[資料5.3.5.1.4: P002]の10.5.3項）。

試験組入れ時に治験責任医師等が評価した Horn's Index（被験者の全体的な医学的状态の指標）は、1/4超（28.4%）の被験者で重大（major：重大な合併症又は治療が必要な複数の疾患）又は極度（extreme：死に至るような重篤な疾患）であった。Charlson 合併症指数は臨床試験で広く用いられる評点システムであり、死亡リスクに影響を及ぼす可能性のある合併症をスコア化する。全体で948例（40.7%）が Charlson 合併症指数スコア3以上であった。

残る2つのベースライン時の被験者背景は腎機能障害及び肝機能障害である[表 2.7.3-14]。腎機能障害の定義は血清中クレアチニン値1.5 mg/dL 以上とした。肝機能障害の定義は以下の2項目以上に該当する場合とした：アルブミン3.1 g/dL 以下、ALT が正常範囲上限（ULN）の2倍以上、総ビリルビンが ULN の1.3倍以上、あるいは Charlson 合併症指数症例報告書に軽度、中等度又は重度の肝疾患の記載がある場合。試験組入れ時に合計329例（14.1%）が腎機能障害、149例（6.4%）が肝機能障害を有していた。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3-14 CDI のリスク因子
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo)		MK-6072 (bezlo)		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	773		781		773		2,327	
Age (Years)								
< 65 Years	332	(42.9)	391	(50.1)	368	(47.6)	1,091	(46.9)
≥ 65 Years	441	(57.1)	390	(49.9)	405	(52.4)	1,236	(53.1)
Age (Years)								
< 75 Years	513	(66.4)	568	(72.7)	538	(69.6)	1,619	(69.6)
≥ 75 Years	260	(33.6)	213	(27.3)	235	(30.4)	708	(30.4)
History of CDI in Past 6 Months								
Yes	200	(25.9)	216	(27.7)	219	(28.3)	635	(27.3)
No	557	(72.1)	556	(71.2)	545	(70.5)	1,658	(71.3)
Unknown	16	(2.1)	9	(1.2)	9	(1.2)	34	(1.5)
Prior History of CDI (Ever)								
Yes	243	(31.4)	250	(32.0)	259	(33.5)	752	(32.3)
No	512	(66.2)	520	(66.6)	498	(64.4)	1,530	(65.7)
Unknown	18	(2.3)	11	(1.4)	16	(2.1)	45	(1.9)
Number of Past CDI Episodes (Ever)								
0	512	(66.2)	520	(66.6)	498	(64.4)	1,530	(65.7)
1	138	(17.9)	150	(19.2)	132	(17.1)	420	(18.0)
2	55	(7.1)	59	(7.6)	70	(9.1)	184	(7.9)
3	31	(4.0)	19	(2.4)	36	(4.7)	86	(3.7)
≥ 4	17	(2.2)	22	(2.8)	20	(2.6)	59	(2.5)
Unknown	20	(2.6)	11	(1.4)	17	(2.2)	48	(2.1)

2.7.3 臨床の有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-14 CDI のリスク因子

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo)		MK-6072 (bezlo)		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Clinically Severe CDI								
Yes (Zar Score ≥ 2)	142	(18.4)	122	(15.6)	125	(16.2)	389	(16.7)
No (Zar Score < 2)	591	(76.5)	629	(80.5)	613	(79.3)	1,833	(78.8)
Unknown	40	(5.2)	30	(3.8)	35	(4.5)	105	(4.5)
027 Ribotype								
Yes	76	(9.8)	89	(11.4)	100	(12.9)	265	(11.4)
No	400	(51.7)	397	(50.8)	384	(49.7)	1,181	(50.8)
Unknown	297	(38.4)	295	(37.8)	289	(37.4)	881	(37.9)
Epidemic Strain (027, 014, 002, 001, 106 or 020 ribotypes)								
Yes	222	(28.7)	210	(26.9)	233	(30.1)	665	(28.6)
No	254	(32.9)	276	(35.3)	251	(32.5)	781	(33.6)
Unknown	297	(38.4)	295	(37.8)	289	(37.4)	881	(37.9)
Hypervirulent Strain (027, 078 or 244 ribotypes)								
Yes	90	(11.6)	102	(13.1)	115	(14.9)	307	(13.2)
No	386	(49.9)	384	(49.2)	369	(47.7)	1,139	(48.9)
Unknown	297	(38.4)	295	(37.8)	289	(37.4)	881	(37.9)
Compromised Immunity								
Yes	163	(21.1)	178	(22.8)	153	(19.8)	494	(21.2)
No	610	(78.9)	603	(77.2)	620	(80.2)	1,833	(78.8)
Horn's Index								
Level 1 - Low	209	(27.0)	199	(25.5)	203	(26.3)	611	(26.3)

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3-14 CDI のリスク因子

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo)		MK-6072 (bezlo)		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Horn's Index								
Level 2 - Moderate	351	(45.4)	366	(46.9)	337	(43.6)	1,054	(45.3)
Level 3 - Major	207	(26.8)	211	(27.0)	231	(29.9)	649	(27.9)
Level 4 - Extreme	6	(0.8)	4	(0.5)	2	(0.3)	12	(0.5)
Unknown	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
Charlson Comorbidity Index								
< 3	447	(57.8)	462	(59.2)	470	(60.8)	1,379	(59.3)
≥ 3	326	(42.2)	319	(40.8)	303	(39.2)	948	(40.7)
Renal Impairment								
Yes (Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL)	96	(12.4)	123	(15.7)	110	(14.2)	329	(14.1)
No (Serum creatinine < 1.5 mg/dL)	666	(86.2)	646	(82.7)	652	(84.3)	1,964	(84.4)
Unknown	11	(1.4)	12	(1.5)	11	(1.4)	34	(1.5)
Hepatic Impairment [†]								
Yes	56	(7.2)	49	(6.3)	44	(5.7)	149	(6.4)
No	702	(90.8)	715	(91.5)	713	(92.2)	2,130	(91.5)
Unknown	15	(1.9)	17	(2.2)	16	(2.1)	48	(2.1)
[†] Hepatic Impairment defined by two or more of the following: (a) albumin ≤ 3.1 g/dL, (b) ALT ≥ 2X ULN, (c) total bilirubin ≥ 1.3X ULN, or (d) mild, moderate or severe liver disease (as reported on the Charlson Index)								
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]

標準治療抗菌薬の有効性に影響を及ぼす又は CDI 再発リスクを増加させる可能性のある、試験組入れ前の被験者背景

試験組入れ前から存在したその他の CDI リスク因子〔全身性抗菌薬の使用（治験薬投与前28日間）、プロトンポンプ阻害剤（PPI）の使用（治験薬投与前14日間）、経鼻胃管の使用（治験薬投与前1ヵ月間）〕の要約を[表 2.7.3-15]に示す。全身性抗菌薬及び PPI の使用は CDI に対する抗菌薬治療の効果を低下させ、CDI 再発リスクを増加させることが知られている。FAS の約半数の被験者が全身性抗菌薬又は PPI の使用歴を有していた（全身性抗菌薬：55.1%、PPI：48.9%）。全身性抗菌薬を以前に使用した被験者の割合は、MK-6072群（52.8%）よりも MK-3415A 群（55.6%）及びプラセボ群（57.1%）で数値的に高かった。PPI を以前に使用した被験者の割合は投与群間でおおむね類似していた。治験薬投与前1ヵ月間に経鼻胃管が設置された被験者は4.5%のみであった。経鼻胃管を以前に使用した被験者の割合は投与群間でおおむね類似していた。

表 2.7.3-15 被験者背景：CDI のリスクを増加させることが知られている
薬剤及び処置の経験がある被験者

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo)		MK-6072 (bezlo)		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	773		781		773		2,327	
Prior Systemic Antibiotic Use								
Yes	430	(55.6)	412	(52.8)	441	(57.1)	1,283	(55.1)
No	343	(44.4)	369	(47.2)	332	(42.9)	1,044	(44.9)
Prior Proton Pump Inhibitor Use								
Yes	371	(48.0)	390	(49.9)	378	(48.9)	1,139	(48.9)
No	402	(52.0)	391	(50.1)	395	(51.1)	1,188	(51.1)
Prior Nasogastric Tube Use								
Yes	35	(4.5)	32	(4.1)	38	(4.9)	105	(4.5)
No	717	(92.8)	734	(94.0)	723	(93.5)	2,174	(93.4)
Unknown	21	(2.7)	15	(1.9)	12	(1.6)	48	(2.1)

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]

CDI 再発リスクに影響を及ぼす可能性のある無作為化後の要因

CDI 再発は CDI 以外に対する抗菌薬の使用、PPI の使用及び入院状態と関連することが文献上知られていることから、試験期間におけるこれらの要因の各投与群での分布を知ることが有効性の結果を解釈する上で有用である。ベースライン後の入院状態、全身性抗菌薬の併用、PPI 使用についての投与群別の要約を[表 2.7.3-16]に示す。治験薬投与後に入院した被験者の割合は投与群間でおおむね類似しており、約69.6%の被験者が投与後の試験期間中に入院していた。入院した被験者の大部分（63.9%）が病棟に1日以上滞在し、6.4%が ICU、4.6%が長期療養又はリハビリテーション施設、7.2%がその他の種類の医療施設に入院した。全身性抗菌薬又は PPI を投与された被験者の割合についても各投与群で類似していた。全体で、試験期間中に FAS の被験者の39.1%

が全身性抗菌薬を投与され、49.2%が PPI を投与された。

表 2.7.3-16 投与後の入院状態、全身性抗菌薬の併用及びプロトンポンプ阻害剤の使用
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) n %	MK-6072 (bezlo) n %	Placebo n %	Total n %
Subjects in population	773	781	773	2327
Healthcare Facility Exposure				
Yes	533 (69.0)	550 (70.4)	536 (69.3)	1619 (69.6)
Hospital general ward	487 (63.0)	505 (64.7)	495 (64.0)	1487 (63.9)
Intensive care unit	49 (6.3)	45 (5.8)	56 (7.2)	150 (6.4)
Long-term care or rehabilitation facility	34 (4.4)	37 (4.7)	36 (4.7)	107 (4.6)
Other	60 (7.8)	51 (6.5)	57 (7.4)	168 (7.2)
No	240 (31.0)	231 (29.6)	237 (30.7)	708 (30.4)
Concomitant Systemic Antibiotic Use				
Yes	303 (39.2)	307 (39.3)	299 (38.7)	909 (39.1)
No	470 (60.8)	474 (60.7)	474 (61.3)	1418 (60.9)
Concomitant Proton Pump Inhibitor Use				
Yes	385 (49.8)	383 (49.0)	377 (48.8)	1145 (49.2)
No	388 (50.2)	398 (51.0)	396 (51.2)	1182 (50.8)

Post-Infusion is defined as on or after the day of the infusion.

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]

2.7.3.3.2 第Ⅲ相臨床試験の結果の解析

第Ⅲ相臨床試験における主要、重要な副次及び探索的評価項目の結果についての要約を[2.7.3.3.2.1 項]に示す。各評価項目の結果については、以下の項でより詳細に述べる。

[2.7.3.3.2.2 項]：CDI 再発率（主要評価項目）

[2.7.3.3.2.3 項]：Global Cure 率（副次評価項目）

[2.7.3.3.2.4 項]：Clinical Cure 率及び初回 CDI の治癒に関連した有効性の探索的評価項目

[2.7.3.3.2.5 項]：下痢の再発率（探索的評価項目）

[2.7.3.3.2.6 項]：感度分析

[2.7.3.3.2.7 項]：標準治療抗菌薬の MIC 別の有効性

また、部分集団解析の結果は次項[2.7.3.3.3 項]に示す。

前述のとおり、001試験における MK-3415群の結果は本項では記載せず、[2.7.3.2.2.2 項]で001試験の結果としてのみ言及し、[2.7.3.3 項]での併合解析の考察には含めない。

2.7.3.3.2.1 第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）における有効性の結果の要約

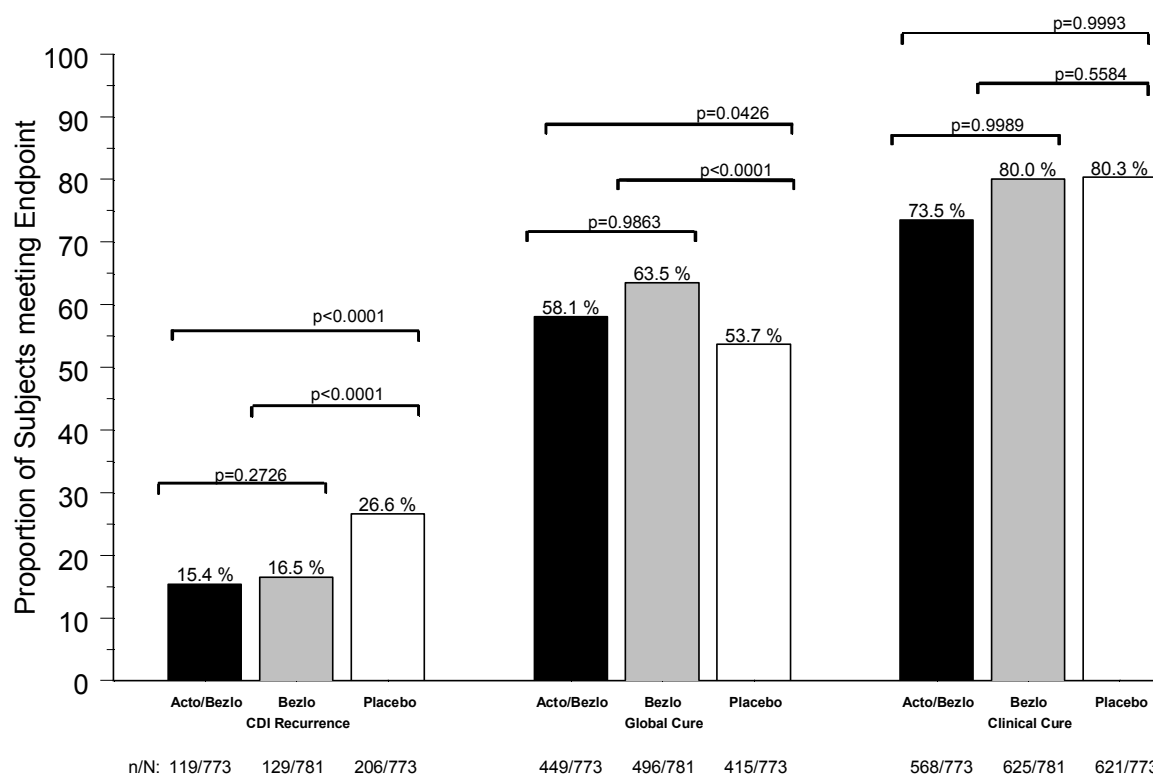
有効性評価項目の定義は[2.7.3.1.2.3 項]を参照のこと。2試験の併合解析データにおける CDI 再発、Global Cure 率及び Clinical Cure 率の結果の要約を[図 2.7.3-6]及び[表 2.7.3-17]に、個々の試

験別の結果を[表 2.7.3-18]に示す。

全体的に、CDI 再発率（主要評価項目）はプラセボ群（26.6%）よりも MK-6072群（16.5%）及び MK-3415A 群（15.4%）で低かった。MK-6072群とプラセボ群及び MK-3415A 群とプラセボ群の差はいずれも統計学的に有意であった（いずれも片側 $P < 0.0001$ ）。

重要な副次評価項目である Global Cure 率は、MK-6072群（63.5%）ではプラセボ群（53.7%）に対して統計的に有意に高く（ $P < 0.0001$ ）、MK-3415A 群（58.1%）でプラセボ群（53.7%）より数値的に高かった。

Clinical Cure 率（探索的評価項目）は、MK-6072群（80.0%）とプラセボ群（80.3%）で同程度であった（ $P = 0.5584$ ）。それに対して、MK-3415A 群（73.5%）における Clinical Cure 率はプラセボ群（80.3%）よりも低かった。



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)

MK-3415A = acto/bezlo, MK-6072 = bezlo

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

図 2.7.3-6 有効性解析の要約
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者の部分集団での CDI 再発率（副次目的）は、プラセボ

と比較して MK-6072及び MK-3415A の有効性が優れていることを一貫して示した[表 2.7.3-17]。さらに、層別因子（標準治療抗菌薬、入院状態）に基づく部分集団及び CDI 再発リスクが高い部分集団（年齢65歳以上、過去6ヵ月間での1回以上の CDI 既往歴、免疫不全状態、臨床的に重症な CDI、強毒株への感染、027株への感染）等の重要な部分集団でも有効性が示された。また個々の第Ⅲ相臨床試験においてもおおむね一貫した有効性が認められた[表 2.7.3-18]。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3-17 有効性解析の要約
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773		MK-6072 (bezlo) N=781		Placebo 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 [†]						
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 [‡] 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 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%)

[†] 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.
[‡] Epidemic strain includes the following: 027, 014, 002, 001, 106, or 020 ribotypes
^{||} 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]

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3-18 有効性解析の要約
第Ⅲ相臨床試験（001 試験、002 試験）（FAS）

	P001			P002		
	MK-3415A (acto/bezlo) N=383	MK-6072 (bezlo) N=386	Placebo N=395	MK-3415A (acto/bezlo) N=390	MK-6072 (bezlo) N=395	Placebo N=378
Primary Endpoint						
CDI Recurrence	61/383 (15.9%)	67/386 (17.4%)	109/395 (27.6%)	58/390 (14.9%)	62/395 (15.7%)	97/378 (25.7%)
Secondary Endpoints						
CDI Recurrence, among subjects who attained clinical cure	61/286 (21.3%)	67/299 (22.4%)	109/327 (33.3%)	58/282 (20.6%)	62/326 (19.0%)	97/294 (33.0%)
Global Cure	225/383 (58.7%)	232/386 (60.1%)	218/395 (55.2%)	224/390 (57.4%)	264/395 (66.8%)	197/378 (52.1%)
CDI Recurrence by Subgroup [†]						
SoC Therapy (stratification variable)						
Metronidazole	26/189 (13.8%)	32/190 (16.8%)	43/192 (22.4%)	28/191 (14.7%)	24/189 (12.7%)	42/182 (23.1%)
Vancomycin	32/182 (17.6%)	31/182 (17.0%)	63/189 (33.3%)	29/187 (15.5%)	36/190 (18.9%)	51/184 (27.7%)
Fidaxomicin	3/12 (25.0%)	4/14 (28.6%)	3/14 (21.4%)	1/12 (8.3%)	2/16 (12.5%)	4/12 (33.3%)
Hospitalization Status (stratification variable)						
Inpatient	40/254 (15.7%)	40/257 (15.6%)	66/261 (25.3%)	35/269 (13.0%)	33/273 (12.1%)	54/259 (20.8%)
Outpatient	21/129 (16.3%)	27/129 (20.9%)	43/134 (32.1%)	23/121 (19.0%)	29/122 (23.8%)	43/119 (36.1%)
History of CDI in the past 6 months						
Yes	24/96 (25.0%)	27/103 (26.2%)	43/109 (39.4%)	21/104 (20.2%)	27/113 (23.9%)	47/110 (42.7%)
No	37/284 (13.0%)	40/282 (14.2%)	66/284 (23.2%)	35/273 (12.8%)	35/274 (12.8%)	48/261 (18.4%)
Infected with 027 Ribotype						
Yes	4/37 (10.8%)	12/46 (26.1%)	13/36 (36.1%)	5/39 (12.8%)	9/43 (20.9%)	21/64 (32.8%)
No	31/188 (16.5%)	39/203 (19.2%)	63/207 (30.4%)	37/212 (17.5%)	26/194 (13.4%)	49/177 (27.7%)
Infected with Epidemic [‡] Strain						
Yes	21/106 (19.8%)	25/108 (23.1%)	38/106 (35.8%)	17/116 (14.7%)	19/102 (18.6%)	37/127 (29.1%)
No	14/119 (11.8%)	26/141 (18.4%)	38/137 (27.7%)	25/135 (18.5%)	16/135 (11.9%)	33/114 (28.9%)
Infected with Hypervirulent Strain						
Yes	6/44 (13.6%)	13/51 (25.5%)	15/44 (34.1%)	7/46 (15.2%)	9/51 (17.6%)	22/71 (31.0%)
No	29/181 (16.0%)	38/198 (19.2%)	61/199 (30.7%)	35/205 (17.1%)	26/186 (14.0%)	48/170 (28.2%)
Severe CDI at study entry						
Yes	8/62 (12.9%)	7/67 (10.4%)	15/60 (25.0%)	9/80 (11.3%)	6/55 (10.9%)	13/65 (20.0%)
No	51/297 (17.2%)	57/303 (18.8%)	88/317 (27.8%)	46/294 (15.6%)	53/326 (16.3%)	81/296 (27.4%)

2.7.3 臨床の有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3-18 有効性解析の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験、002 試験）（FAS）（続き）

	P001			P002		
	MK-3415A (acto/bezlo) N=383	MK-6072 (bezlo) N=386	Placebo N=395	MK-3415A (acto/bezlo) N=390	MK-6072 (bezlo) N=395	Placebo N=378
Age at study entry						
< 65 Years	27/183 (14.8%)	39/201 (19.4%)	43/196 (21.9%)	16/149 (10.7%)	30/190 (15.8%)	36/172 (20.9%)
≥ 65 Years	34/200 (17.0%)	28/185 (15.1%)	66/199 (33.2%)	42/241 (17.4%)	32/205 (15.6%)	61/206 (29.6%)
Immunocompromised status						
Yes	9/78 (11.5%)	15/87 (17.2%)	26/92 (28.3%)	14/85 (16.5%)	11/91 (12.1%)	16/61 (26.2%)
No	52/305 (17.0%)	52/299 (17.4%)	83/303 (27.4%)	44/305 (14.4%)	51/304 (16.8%)	81/317 (25.6%)
Exploratory Endpoints						
Clinical Cure	286/383 (74.7%)	299/386 (77.5%)	327/395 (82.8%)	282/390 (72.3%)	326/395 (82.5%)	294/378 (77.8%)
Diarrhea Recurrence	101/383 (26.4%)	109/386 (28.2%)	163/395 (41.3%)	99/390 (25.4%)	104/395 (26.3%)	127/378 (33.6%)
† 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.						
‡ Epidemic strain includes the following: 027, 014, 002, 001, 106, or 020 ribotypes						
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]

2.7.3 臨床の有効性

2.7.3.3.2.2 CDI 再発率（主要評価項目）

2.7.3.3.2.2.1 CDI 再発率（FAS）

CDI 再発率は第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）の主要評価項目であった。CDI 再発率は FAS のうち12週目（85 ± 5日間）までに CDI を再発した被験者の割合とした。CDI 再発の定義は、[2.7.3.1.2.3 項]で述べたように、初回 CDI が Clinical Cure に至った後に新たな下痢（24時間以内に3回以上の軟便）が発現し、治験実施施設又は中央検査機関での *C. difficile* トキシン便検査が陽性である場合とした。個々の第Ⅲ相臨床試験及び併合した場合の CDI 再発率（FAS）の解析結果を[表 2.7.3-19]に示す。

MK-6072群の CDI 再発率はプラセボ群に対し優越性を示した。2試験の併合解析データで MK-6072群の CDI 再発率は16.5%で、プラセボ群（26.6%）よりも低かった。また、層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-6072群とプラセボ群の差の推定値は-10.0%（95%CI：-14.0、-6.0）、片側 $P < 0.0001$ であり、標準治療抗菌薬と併用した MK-6072単回投与により治験薬投与後12週間の CDI 再発率がプラセボよりも統計学的に有意に低下することが確認された。

MK-3415A 群の CDI 再発率もプラセボ群に対し優越性を示した。2試験の併合解析データで MK-3415A 群の CDI 再発率は 15.4%で、プラセボ群（26.6%）よりも低かった。また、層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-3415A 群とプラセボ群の差の推定値は-11.2%（95%CI：-15.2、-7.2）、片側 $P < 0.0001$ であり、標準治療抗菌薬と併用した MK-3415A 単回投与により投与後12週間の CDI 再発率がプラセボより統計学的に有意に低下することが確認された。

CDI 再発率は MK-6072群（16.5%）と MK-3415A 群（15.4%）で同程度であった。

表 2.7.3-19 CDI 再発率の解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験、002 試験、001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

Treatment	P001			
	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-1.1	-1.1 (-4.8, 2.5)	0.2726

[†] 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]

また、2試験の PP の併合解析データにおいても主要評価項目である CDI 再発率において MK-6072群及び MK-3415A 群でプラセボ群に対する優越性が一貫して示された[表 2.7.3-20]。PP における CDI 再発率は各投与群とも FAS よりもやや高く、実薬（モノクローナル抗体）群とプラセボ群の差も FAS よりもやや大きかった。

表 2.7.3-20 CDI 再発率の解析
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（PP）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo)	16.3 (108/661)	-14.0	-14.2 (-18.8, -9.6)	<0.0001
MK-6072 (bezlo)	17.8 (118/663)	-12.6	-12.8 (-17.4, -8.1)	<0.0001
Placebo	30.4 (185/609)	---	---	---
Comparison of Active Treatment Groups		Pairwise Comparisons		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-1.5	-1.4 (-5.4, 2.7)	0.2534

[†] 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]

2.7.3.3.2.2.2 初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者の CDI 再発率

副次的解析として、個々の第Ⅲ相臨床試験及び2試験の併合解析データで、初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者の部分集団における CDI 再発率を評価した結果、MK-6072群及び MK-3415A 群の有効性の優越性が一貫して示された[表 2.7.3-21]。

併合データセットでの初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者の部分集団における CDI 再発率は MK-6072群では20.6%で、プラセボ群の33.2%よりも低かった。初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者において、層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-6072群とプラセボ群の差の推定値は-12.2%（95%CI：-17.1、-7.4）、 $P < 0.0001$ であった。また、MK-3415A 群とプラセボ群の差の推定値は-11.8%（95%CI：-16.7、-6.8）、 $P < 0.0001$ であった。一方、MK-3415A 群と MK-6072群の差の推定値は0.4%（95%CI：-4.2、5.0）、 $P = 0.5623$ であり、両群間で統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3-21 CDI 再発率の解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験、002 試験、001 試験+002 試験の併合解析）

FAS のうち初回 CDI が Clinical Cure に至った被験者

Treatment	P001			
	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-1.1	-1.0 (-7.7, 5.8)	0.3906

Treatment	P002			
	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		1.5	1.6 (-4.6, 8.0)	0.6962

Treatment	P001+P002			
	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		0.3	0.4 (-4.2, 5.0)	0.5623

[†] 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]

2.7.3.3.2.2.3 CDI 再発までの期間

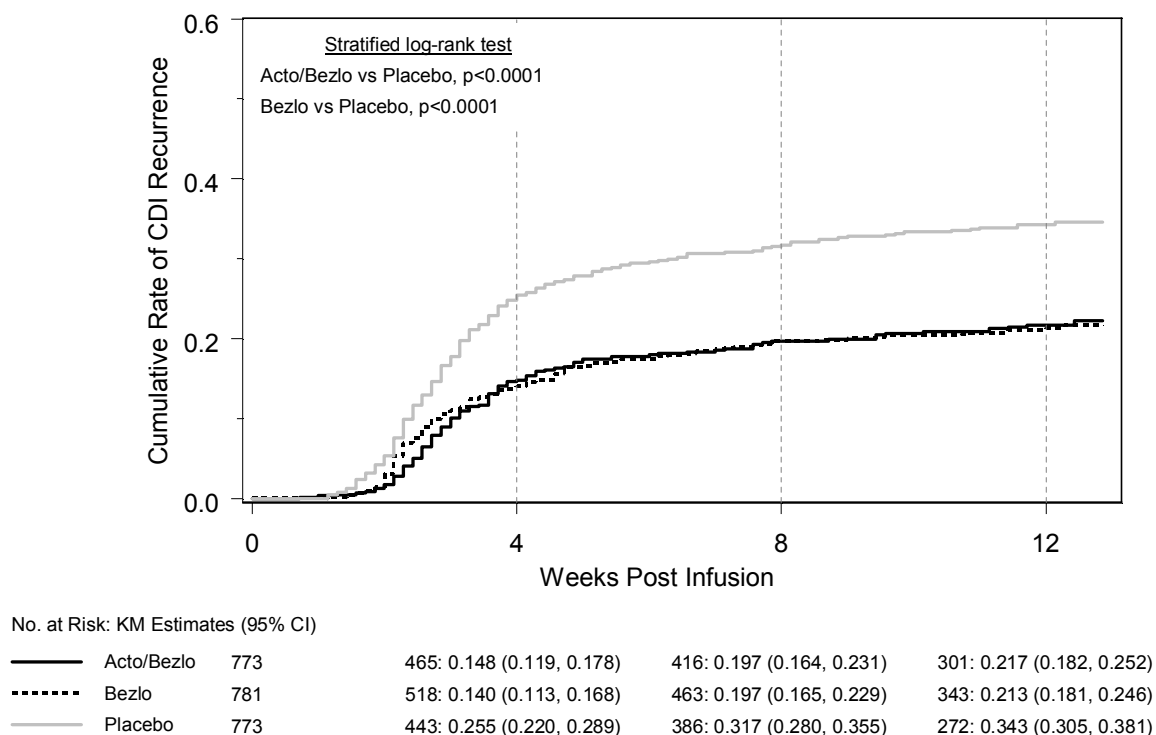
投与群別の CDI 再発までの期間を評価し Kaplan-Meier プロットに示した[図 2.7.3-7]。CDI 再発までの期間は、Clinical Cure に至らなかった被験者の場合は1日目、Clinical Cure に至ったが CDI 再発の定義には合致しなかった被験者の場合は排便回数の最後の記録日をもって、それぞれ右側打ち切りとした。この打ち切りにより、初回 CDI が Clinical Cure に至らなかった被験者も分母に含めた FAS での解析と比べて、リスクセットに含まれる被験者数が大きく減少したために、CDI 再発率は増加した。CDI 再発までの期間の投与群間での差の検定には層別ログランク検定（層別因子：入院状態、標準治療抗菌薬）を用いた。週ごとの対象例数、イベント数及び打ち切り例数に関する詳細を[付録 2.7.3-9]に示す。

Kaplan-Meier 曲線に基づく12週間の CDI 再発率は、プラセボ群（34.3%、95%CI：30.5、38.1）と比べて MK-6072群（21.3%、95%CI：18.1、24.6）で低かった。CDI 再発までの期間の分布についても MK-6072群とプラセボ群の間で統計学的な有意差があり（ $P < 0.0001$ ）、CDI の再発抑制において MK-6072のプラセボに対する優越性（層別因子による調整後）が示された。

同様に、Kaplan-Meier 曲線に基づく12週間の CDI 再発率は、プラセボ群（34.3%、95%CI：30.5、38.1）と比べて MK-3415A 群（21.7%、95%CI：18.2、25.2）で低かった。CDI 再発までの期間の分布についても MK-3415A 群とプラセボ群の間で統計学的な有意差があり（ $P < 0.0001$ ）、CDI の再発抑制において MK-3415A のプラセボに対する優越性（層別因子による調整後）が示された。

以上のことから、CDI 再発までの期間の解析の結果は、主要評価項目の結論と一貫していた。これらの結果は個々の試験の解析でも同様であった。（[資料5.3.5.1.3: P001]の11.1.4.2項及び[資料5.3.5.1.4: P002]の11.1.3.2項）。

全投与群で、大部分（約71%）の CDI 再発が治験薬投与後4週間以内にみられた。MK-6072群及び MK-3415A 群とプラセボ群の間での CDI 再発までの期間の分布の差は治験薬投与後2週間時点で明確になり、治験薬投与後12週目まで持続した。CDI 再発までの期間の分布は MK-6072群と MK-3415A 群の間で類似していた。



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]

図 2.7.3-7 CDI 再発までの期間
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

2.7.3.3.2.2.4 再発 CDI の特徴

2試験の併合解析データの合計454例（FAS）が12週間の主試験期間中に CDI を再発した。再発した CDI に対する治験薬（MK-6072、MK-3415A、プラセボ）の効果を記述統計量で投与群別に評価した[表 2.7.3-22]。表には、再発時の便検体中の毒素産生性 *C. difficile* の確認に用いた検査法及び実施場所の要約も示した。以下の概要では、CDI 再発例における12週間の主試験期間中で最初の CDI 再発のみを評価対象とした。

CDI 再発率の低下に加えて、MK-6072及び MK-3415A 投与により軟便回数の減少及び新たな CDI が治癒するまでの期間の短縮が認められた。再発 CDI 発現日の軟便回数の中央値はいずれの投与群でも同程度（4回）であったが、再発 CDI の最大軟便回数の中央値は MK-6072群及び MK-3415A 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。MK-6072群及び MK-3415A 群の被験者の58.9%及び63.0%で再発 CDI の発現後2日以内に治癒がみられたが、プラセボ群では47.6%とやや低かった。

新たな下痢が発現した時点で便検体を採取し、治験実施施設において毒素産生性 *C. difficile* 検査を行った。さらに、分割した便検体を中央検査機関に送付し、嫌気性便培養及びトキシン便検査を行った。その結果、全投与群での大部分の CDI 再発例 [454例中294例（64.8%）] で中央検査機関及び治験実施施設ともに毒素産生性 *C. difficile* が陽性であった。CDI を再発した被験者の13.9%（454例中63例）で治験実施施設での便検査が陰性であったが、中央検査機関での便検査は陽性であった。治験実施施設での結果が陰性であった検査法の内訳は、63例中43例（68.3%）がトキシン EIA 検査、63例中20例（31.7%）が PCR 検査であった。一方、治験実施施設での検査結果が陽性で、中央検査機関での検査結果が陰性であった検体は3例（トキシン EIA 検査2検体、PCR 検査1検体）のみであり、いずれも MK-6072群であった。

新たな下痢が発現した際に採取した便検体が治験実施施設での検査で陽性であった全投与群の CDI 再発例371例のうち49.1%が PCR 法、43.4%がトキシン EIA 法であった。治験実施施設での PCR 法により再発と診断された被験者の割合は MK-3415A 群（45.2%）及びプラセボ群（47.2%）よりも MK-6072群（55.9%）で高かった。

454例中269例（59.3%）でベースライン時及び再発時の便検体から *C. difficile* 株が分離され、初回及び再発 CDI の際の *C. difficile* 分離株のリボタイプのデータが得られたことから、再発例における再燃と再感染の割合の評価が可能であった。その結果、CDI 再発例の大部分 [269例中204例（75.8%）] が初回及び再発 CDI で同一のリボタイプを有しており、再燃例であると考えられたが、一部は同一のリボタイプを有する遺伝的に異なる株に再感染した可能性もある。24.2%（269例中65例）の被験者において、再発時に初回時とは異なるリボタイプの *C. difficile* 分離株が検出され、再感染が確認された。再感染及び再燃の割合は投与群間でおおむね同程度であった。

CDI 再発が重症（Zar スコア2以上）であった被験者の割合は少なかった [39例（8.6%）]。重症例の割合は MK-6072群7.0%、MK-3415A 群8.4%、プラセボ群9.7%であり、投与群間で同程度であった。再発例の約1/3（36.8%）が医療施設で治療を受けており、16例（3.5%）が1日以上 ICU 治療を受けた。1例のみ（MK-6072群）が中毒性巨大結腸又は結腸切除例であり、4例（MK-3415A 群1例、プラセボ群3例）が CDI 再発後30日以内に死亡した。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

試験期間中に CDI を再発した被験者の約2/3が、再発 CDI に対してバンコマイシン、メトロニダゾール又はフィダキソマイシンを1回以上投与されていた。これらの抗菌薬を投与された被験者の割合は MK-6072群（58.1%）と MK-3415A 群（60.5%）では同程度であり、数値的にプラセボ群（66.0%）で高かった。なお、再発 CDI に対する治療法は治験責任医師等が判断した。治療が行われなかった理由としては、（1）被験者が医療機関に戻るまでに症状が治癒した、（2）治験実施施設での *C. difficile* トキシン便検査が陰性であり、中央検査機関での検査のみで CDI 再発が確認された（中央検査機関での検査は一括して行われており、検査結果は被験者の治療目的では利用できないため）ことが挙げられる。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-22 CDI 再発例の解析
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）
（FAS のうち CDI が再発した被験者）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=119	MK-6072 (bezlo) N=129	Placebo N=206
Subjects in population	119	129	206
Diarrhea onset, severity and duration			
Number of loose stools at onset of new episode			
Median	4	4	4
IQR	3-5	3-5	3-6
Min - Max	3-20	3-22	3-20
Maximum number of loose stools during CDI episode			
Median	4	4	6
IQR	3-6	3-6	4-8
Min - Max	3-22	3-22	3-23
Time to resolution of new episode (days)			
≤ 2	63.0 (75/119)	58.9 (76/129)	47.6 (98/206)
3-4	16.8 (20/119)	18.6 (24/129)	28.6 (59/206)
5-7	10.9 (13/119)	14.7 (19/129)	16.0 (33/206)
8-10	3.4 (4/119)	3.1 (4/129)	3.9 (8/206)
≥ 10	5.9 (7/119)	4.7 (6/129)	3.9 (8/206)
Microbiologic characteristics			
Location of Testing			
Positive at local laboratory and no result from central laboratory	16.0 (19/119)	11.6 (15/129)	19.4 (40/206)
Positive at central laboratory and no result from local laboratory	4.2 (5/119)	5.4 (7/129)	3.9 (8/206)
Positive at local laboratory and negative at central laboratory	0.0 (0/119)	2.3 (3/129)	0.0 (0/206)
Positive at central laboratory and negative at local laboratory	17.6 (21/119)	15.5 (20/129)	10.7 (22/206)
Positive at both local and central laboratories	62.2 (74/119)	65.1 (84/129)	66.0 (136/206)
Local laboratory test method [‡]			
EIA	45.2 (42/ 93)	38.2 (39/102)	45.5 (80/176)
Cell Cytotoxicity Assay	2.2 (2/ 93)	1.0 (1/102)	0.6 (1/176)
Culture	7.5 (7/ 93)	4.9 (5/102)	6.8 (12/176)
PCR	45.2 (42/ 93)	55.9 (57/102)	47.2 (83/176)
Ribotype			
Same as Baseline Ribotype	44.5 (53/119)	47.3 (61/129)	43.7 (90/206)
Different than Baseline Ribotype	15.1 (18/119)	13.2 (17/129)	14.6 (30/206)
Data not available [†]	40.3 (48/119)	39.5 (51/129)	41.7 (86/206)
Disease severity			
Zar score ≥ 2			
Yes	8.4 (10/119)	7.0 (9/129)	9.7 (20/206)
No	74.8 (89/119)	80.6 (104/129)	77.7 (160/206)
Unknown	16.8 (20/119)	12.4 (16/129)	12.6 (26/206)
Treated in a healthcare facility [§]			
Yes	39.5 (47/119)	38.0 (49/129)	34.5 (71/206)
No	48.7 (58/119)	53.5 (69/129)	60.7 (125/206)
Unknown	11.8 (14/119)	8.5 (11/129)	4.9 (10/206)
ICU admission			
Yes	3.4 (4/119)	4.7 (6/129)	2.9 (6/206)
No	96.6 (115/119)	95.3 (123/129)	97.1 (200/206)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-22 CDI 再発例の解析
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）
（FAS のうち CDI が再発した被験者）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=119	MK-6072 (bezlo) N=129	Placebo N=206
Toxic megacolon or colectomy			
Yes	0.0 (0/119)	0.8 (1/129)	0.0 (0/206)
No	67.2 (80/119)	76.0 (98/129)	76.2 (157/206)
Unknown	32.8 (39/119)	23.3 (30/129)	23.8 (49/206)
Death within 30 days of onset of new episode			
Yes	0.8 (1/119)	0.0 (0/129)	1.5 (3/206)
No	88.2 (105/119)	88.4 (114/129)	87.4 (180/206)
Unknown	10.9 (13/119)	11.6 (15/129)	11.2 (23/206)
CDI Antibiotic Treatment			
Any vancomycin, metronidazole or fidaxomicin			
Yes	60.5 (72/119)	58.1 (75/129)	66.0 (136/206)
No	39.5 (47/119)	41.9 (54/129)	34.0 (70/206)
Vancomycin			
Yes	41.2 (49/119)	36.4 (47/129)	51.0 (105/206)
No	58.8 (70/119)	63.6 (82/129)	49.0 (101/206)
Metronidazole			
Yes	26.1 (31/119)	24.8 (32/129)	19.4 (40/206)
No	73.9 (88/119)	75.2 (97/129)	80.6 (166/206)
Fidaxomicin			
Yes	5.0 (6/119)	5.4 (7/129)	4.9 (10/206)
No	95.0 (113/119)	94.6 (122/129)	95.1 (196/206)
† Ribotype not available for baseline and/or recurrence stool sample as sample not tested/isolated at central laboratory.			
‡ Denominators for this category are those subjects who had a positive test at the local laboratory.			
§ Subject received all or some treatment for the recurrent episode in a healthcare facility.			
Subjects who had a CDI recurrence but a corresponding CDI recurrence CRF was not completed.			
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]

2.7.3.3.2.3 Global Cure 率（副次評価項目）

Global Cure 率は副次評価項目であった。Global Cure の定義は、初回 CDI が Clinical Cure に至り、かつ12週目まで CDI 再発がみられない場合とした。Global Cure 率の解析結果を[表 2.7.3-23]に示す。この表には以下の解析の片側 P 値を含めた：(1)実薬のプラセボに対する優越性、(2)MK-3415A の MK-6072に対する優越性。

副次評価項目である Global Cure に関して、2試験の併合解析データで、MK-6072はプラセボに対し優越性を示すことが確認された。Global Cure 率はプラセボ群（53.7%）と比べて MK-6072群（63.5%）で統計学的に有意に高かった。層別因子（入院、標準治療抗菌薬の使用）で調整後の 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。

一方、MK-3415A 群の Global Cure 率（58.1%）はプラセボ群（53.7%）と比べて数値的に高かったが、この差は統計的に有意ではなかった。試験及び層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-3415A 群とプラセボ群の差の推定値は4.3%（95%CI：-0.6、9.3）、片側 P=0.0426であった。

個々の試験及び2試験の併合解析データにおいて MK-3415A 群での Global Cure 率は MK-6072

2.7.3 臨床的有効性

群よりも低く、比較すると片側 P 値はいずれの場合も0.5を上回る。2試験の併合解析データにおいて Global Cure 率は MK-6072群（63.5%）と比べて MK-3415A 群（58.1%）で低く、層別因子で調整後の両群間の差の推定値は-5.5%（95%CI：-10.3、-0.6）、片側 P = 0.9863であった。したがって、Global Cure 率において MK-6072に対する MK-3415A の優越性は示されなかった。

002試験では、副次評価項目である Global Cure 率においてプラセボ群（52.1%）に対する MK-6072 群（66.8%）の優越性が示された（片側 P < 0.0001）。MK-3415A 群（57.4%）はプラセボ群（52.1%）と比べて数値的に上回ったが、統計学的に有意ではなかった（片側 P = 0.0722）。001試験では、副次評価項目である Global Cure 率で MK-6072群がプラセボ群と比べて数値的に上回ったが、統計学的に有意な差ではなかった（片側 P = 0.0861）。有意差が認められなかった理由の1つとしては、MK-6072群での Clinical Cure 率が想定よりも低かったことが挙げられる（[2.7.3.2.2.2.3 項]及び[2.7.3.3.2.4.1 項]参照）。

PP における Global Cure 率についての補足的な解析も行ったところ、全体的に FAS の結果と類似していた[付録 2.7.3-10]。

表 2.7.3-23 Global Cure 率の解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験、002 試験、001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

Treatment	P001			
	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
		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) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-5.4	-5.5 (-10.3, -0.6)	0.9863

[†] 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]

2.7.3.3.2.4 Clinical Cure 率及び初回 CDI の治癒に関連する有効性の探索的評価項目

本項では MK-6072 及び MK-3415A が初回 CDI の治癒に及ぼす影響について考察する。評価項目は、初回 CDI の Clinical Cure、初回 CDI が治癒するまでの期間、1日あたりの軟便回数（標準治療抗菌薬投与中）、1日目から4日目又は11日目にかけての白血球数の変化である。

2.7.3.3.2.4.1 Clinical Cure 率

Clinical Cure 率は探索的評価項目であった。Clinical Cure の定義は標準治療抗菌薬を投与された期間が14日間（16暦日）以下であり、かつ標準治療抗菌薬投与完了後2日間連続して下痢がない（24時間あたりの軟便回数が2回以下）場合とした。結果を[表 2.7.3-24]に示す。

2試験の併合解析データでは、Clinical Cure 率は MK-6072 群で80.0%であり、プラセボ群（80.3%）

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

と同程度であった。層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-6072群とプラセボ群の差の推定値は-0.3% (95%CI: -4.3, 3.7)、片側 $P = 0.5584$ であった。一方、MK-3415A 群は73.5%で、プラセボ群（80.3%）と比べて低かった。層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-3415A 群とプラセボ群の差の推定値は-6.8% (95%CI: -11.0, -2.6)、片側 $P = 0.9993$ であった。

2試験の併合解析データ及び個々の第Ⅲ相臨床試験の Clinical Cure 率において、MK-6072はプラセボと類似していた。001試験では、MK-6072群の Clinical Cure 率は数値的にプラセボ群よりも低く、層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-6072群とプラセボ群の差の推定値は-5.3% (95%CI: -10.9, 0.3) であった。一方、002試験では、層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-6072群とプラセボ群の差の推定値は4.8% (95%CI: -0.9, 10.4) であり、001試験と反対の治療効果を示した。MK-6072のプラセボに対する優越性を評価した片側 P 値は0.0481であり、その差は統計学的に有意ではなかった（有意水準片側2.5%に基づく）。

2試験の併合解析データにおいて、Clinical Cure 率は MK-6072群（80.0%）と比べて MK-3415A 群（73.5%）で低く、層別因子で調整後の両群間の差の推定値は-6.6% (95%CI: -10.8, -2.4)、片側 $P = 0.9989$ であった。したがって、Clinical Cure 率について MK-3415A は MK-6072に対する優越性を示さなかった。

PP における Clinical Cure 率についての補助的な解析の結果も FAS と類似していた[付録 2.7.3-11]。

Clinical Cure 率において、MK-6072群及び MK-3415A 群のプラセボ群に対する優越性は PP の2試験の併合解析データでも一貫して示されなかった。Clinical Cure 率は全投与群で FAS と比べて PPの方がやや高かった。実薬（モノクローナル抗体）群とプラセボ群の差は FAS と比べて PPでやや大きかった。

表 2.7.3-24 Clinical Cure 率の解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験、002 試験、001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

Treatment	P001			
	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
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) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-6.5	-6.6 (-10.8, -2.4)	0.9989

[†] 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]

個々の第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）において MK-3415A 群の Clinical Cure 率はプラセボ群よりも低かった。001試験の MK-6072群での Clinical Cure 率もプラセボ群よりも低かった。MK-3415A は第Ⅱ相臨床試験（017試験）において CDI の標準抗菌薬治療の有効性評価項目に影響を及ぼさず、また第Ⅲ相臨床試験の MK-6072群及び MK-3415A 群でみられたようなプラセボ群と比較した Clinical Cure 率の顕著な低下が生じる生物学的に妥当な理由はないことから、試験対象集団におけるプラセボ群に有利な被験者背景の偏りの可能性について評価を行った。CDI 標準治療抗菌薬の有効性を低下させることが知られている被験者背景（例：初回 CDI の重症度、全身性抗菌薬又は PPI の継続使用、リボタイプ027株）について投与群間で明確な差は認められなかった。多数の感度分析を行い、主要評価項目に対する Clinical Cure 率の低下の影響を検討した。これらの詳細は[2.7.3.3.2.6 項]で考察した。感度分析の結果、Clinical Cure 率の低下は CDI 再発率の

結果の解釈には影響を及ぼさないことが確認された。

MK-6072群とプラセボ群での Clinical Cure 率は2試験間で異なっていたことから、両投与群において Clinical Cure に至らなかった被験者の理由の要約を試験ごとに[表 2.7.3-25]に示す。Clinical Cure の定義は、標準治療抗菌薬の投与期間が16暦日以下であり、かつ標準抗菌薬治療の完了直後に軟便回数が2回以下の日が2日間連続した場合とした。被験者が Clinical Cure に至らなかった理由としては主に以下の2つがある：

- 標準治療抗菌薬の投与期間が16暦日を超えた。
- 標準抗菌薬治療の完了直後2日以内に下痢が発現した。

これら2つの理由の割合は、001試験では MK-6072群でそれぞれ9.3%及び10.1%、プラセボ群でそれぞれ7.1%及び6.8%であり、001試験ではプラセボ群と比べて MK-6072群でやや高かった。一方、002試験ではプラセボ群と比べて MK-6072群でやや低かった（MK-6072群：それぞれ6.8%及び6.6%、プラセボ群：それぞれ7.9%及び9.0%）。さらに三番目の理由として、標準治療抗菌薬の投与終了後の軟便回数の欠測があるが、該当する被験者の割合は両投与群及び両試験で同程度であった（001試験：MK-6072群3.1%、プラセボ群3.3%、002試験：MK-6072群4.1%、プラセボ群5.3%）。これらの解析の結果、001試験の MK-6072群での Clinical Cure 率がプラセボ群よりも低かったことは偶然によるものと考えられる。

表 2.7.3-25 Clinical Cure に至らなかった理由
第Ⅲ相臨床試験（001 試験、002 試験）（FAS）

	P001		P002	
	MK-6072 (bezlo) n (%)	Placebo n (%)	MK-6072 (bezlo) n (%)	Placebo n (%)
Subjects in population	386	395	395	378
Clinical Cure = Yes	299 (77.5)	327 (82.8)	326 (82.5)	294 (77.8)
Clinical Cure = No	87 (22.5)	68 (17.2)	69 (17.5)	84 (22.2)
SoC Therapy Regimen > 14 days	36 (9.3)	28 (7.1)	27 (6.8)	30 (7.9)
Continued loose stools	23 (6.0)	21 (5.3)	21 (5.3)	25 (6.6)
Diarrhea Resolved within first 10 Days of Regimen	13 (3.4)	7 (1.8)	6 (1.5)	5 (1.3)
Diarrhea during at least one of the 2 consecutive days following end of SoC Therapy	39 (10.1)	27 (6.8)	26 (6.6)	34 (9.0)
No information regarding loose stool counts following end of SoC Therapy	12 (3.1)	13 (3.3)	16 (4.1)	20 (5.3)
Discontinued prior to end of SoC therapy	7 (1.8)	11 (2.8)	9 (2.3)	14 (3.7)
Lost-to-follow-up	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)
Death	4 (1.0)	4 (1.0)	2 (0.5)	8 (2.1)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Physician Decision	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject Withdrew Consent	1 (0.3)	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.8)
Missing stool counts	5 (1.3)	2 (0.5)	7 (1.8)	6 (1.6)

Note: SoC Therapy Regimen of greater than 14 days was defined as more than 16 calendar days of SoC Therapy.
SoC = Standard of Care, MK-6072 = bezlotoxumab alone

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

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

次に2試験の併合解析データにおいて、被験者が Clinical Cure に至らなかった理由の詳細な考察を[表 2.7.3-26]に示す。MK-3415A 群の被験者が Clinical Cure に至らなかった理由は主に以下の2つである。

- 標準治療抗菌薬の投与期間が16暦日を超えた（11.1%）
- 標準抗菌薬治療の完了直後2日間以内に下痢が発現した（11.1%）。

MK-3415A 群の上記の理由の割合は、他の2投与群（MK-6072群：それぞれ8.1%及び8.3%、プラセボ群：それぞれ7.5%及び7.9%）よりも高かった。3番目の理由（投与終了後の軟便回数の欠測）の割合は全投与群で同程度であった（MK-6072群3.6%、MK-3415A 群4.3%、プラセボ群4.3%）。上述のとおり、抗体が標準治療抗菌薬の効果を低下させる生物学的に妥当な理由が存在しないこと、及び抗菌薬が無効となるリスク因子の分布に明らかな不均衡が認められなかったことから、MK-3415A 群の Clinical Cure 率が両試験ともに低かった理由は不明である。

表 2.7.3-26 Clinical Cure に至らなかった理由
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) n (%)	MK-6072 (bezlo) n (%)	Placebo n (%)
Subjects in population	773	781	773
Clinical Cure = Yes	568 (73.5)	625 (80.0)	621 (80.3)
Clinical Cure = No	205 (26.5)	156 (20.0)	152 (19.7)
SoC Therapy Regimen > 14 days	86 (11.1)	63 (8.1)	58 (7.5)
Continued loose stools	67 (8.7)	44 (5.6)	46 (6.0)
Diarrhea Resolved within first 10 Days of Regimen	19 (2.5)	19 (2.4)	12 (1.6)
Diarrhea during at least one of the 2 consecutive days following end of SoC Therapy	86 (11.1)	65 (8.3)	61 (7.9)
No information regarding loose stool counts following end of SoC Therapy	33 (4.3)	28 (3.6)	33 (4.3)
Discontinued prior to end of SoC therapy	25 (3.2)	16 (2.0)	25 (3.2)
Lost-to-follow-up	4 (0.5)	4 (0.5)	4 (0.5)
Death	13 (1.7)	6 (0.8)	12 (1.6)
Adverse Event	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
Subject Withdrew Consent	8 (1.0)	5 (0.6)	6 (0.8)
Missing stool counts	8 (1.0)	12 (1.5)	8 (1.0)

Note: SoC Therapy Regimen of greater than 14 days was defined as more than 16 calendar days of SoC Therapy.
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]

2.7.3.3.2.4.2 初回 CDI が治癒するまでの期間

投与群別の初回 CDI が治癒するまでの期間を評価し Kaplan-Meier 曲線で示した。初回 CDI が治癒するまでの期間は Clinical Cure までの期間（第Ⅲ相臨床試験の評価項目ではない）とは異なる。例えば、治験薬投与後数日以内にベースライン時の下痢が終了（治癒）しても、16暦日の許

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

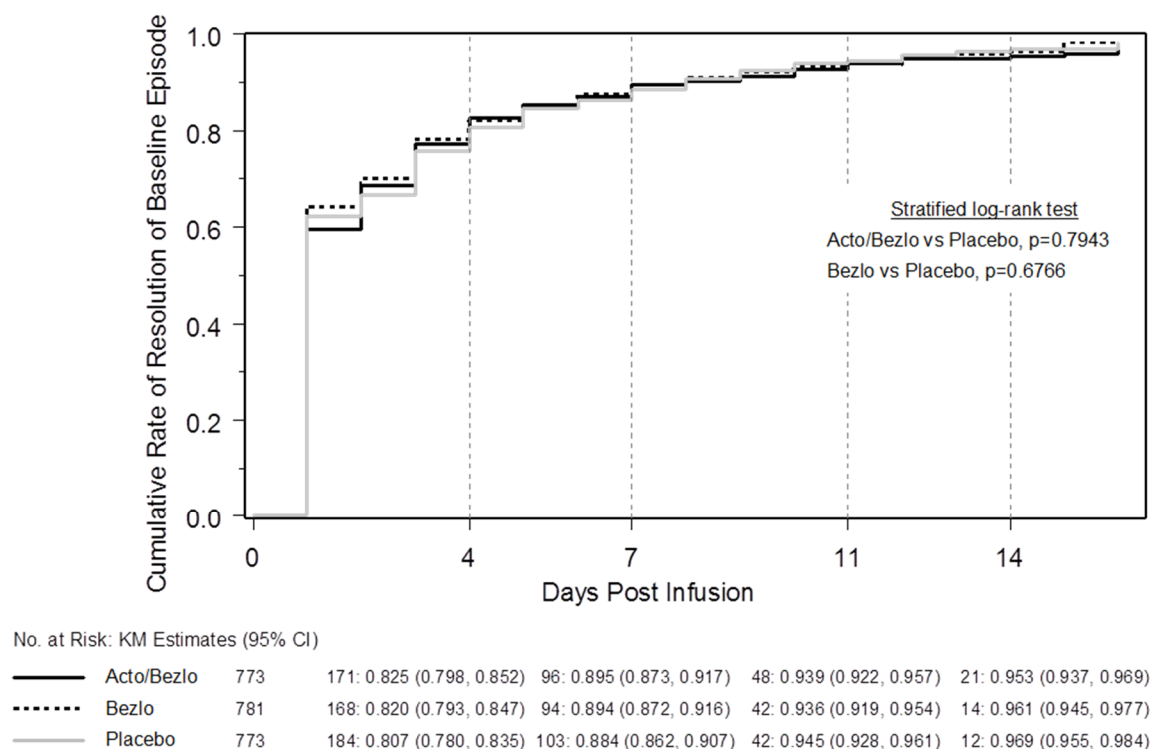
容範囲を超えて標準治療抗菌薬が投与された場合は Clinical Cure の定義からは外れるため、初回 CDI が治癒するまでの期間は比較的短い、Clinical Cure に至らなかったとみなされる。

標準治療抗菌薬投与期間の許容範囲（16暦日以下）であったが、初回 CDI の治癒が記録されなかった被験者は標準治療抗菌薬投与の最終日（16暦日の許容範囲内）をもって右側打ち切りとした。標準治療抗菌薬の投与期間が16暦日を超えた場合は、16日目に対応する治験薬投与後の経過日数を算出し、その日をもって打ち切りとした（すなわち、注目すべき事象を発現することなくこの時点まで追跡が行われたとみなす）。初回 CDI が治癒する前に追跡不能となった場合は、排便回数が最後に記録された日（標準治療抗菌薬の投与期間の許容範囲内）をもって右側打ち切りとした。

層別ログランク検定を用いて、層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の初回 CDI が治癒するまでの期間の投与群間での差の検定を行った。その結果を[図 2.7.3-8]に示す。ほとんどの被験者で治験薬投与日までに下痢は回復していた。88.4%～89.5%の被験者で治験薬投与後7日以内に下痢は回復した。初回 CDI が治癒するまでの期間の分布は、各投与群で類似していた。この結果は個々の試験においても一貫していた（[資料5.3.5.1.3: P001]の11.1.9項及び[資料5.3.5.1.4: P002]の11.1.8項）。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性



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]

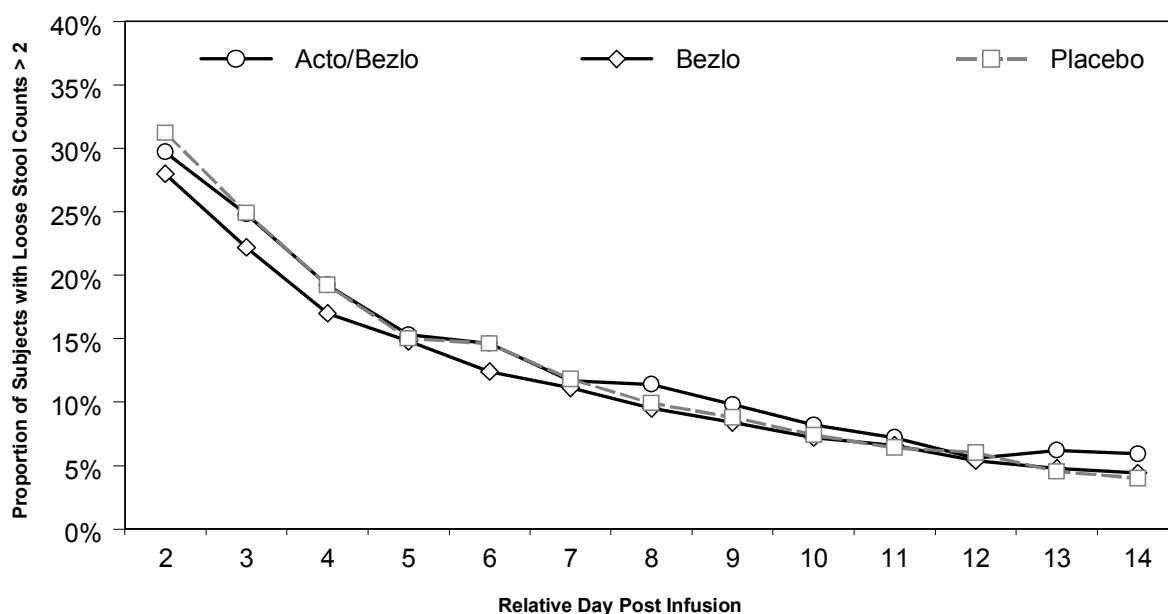
図 2.7.3-8 初回 CDI が治癒するまでの期間
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

2.7.3.3.2.4.3 1日あたりの軟便回数

治験薬投与日の翌日～14日目までの各日の軟便回数が3回以上（すなわち下痢）の被験者の割合を投与群別に[図 2.7.3-9]に示す。大半の被験者（全体で約70%）で治験薬投与日までに下痢が回復していた。最初の4日間では、下痢がみられた被験者の割合について投与群間でわずかな差が認められた。下痢がみられた被験者の割合はプラセボ群が最も高く、次いで MK-3415A 群であり、MK-6072群で最小であった。予想したとおり、下痢がみられた被験者の割合は試験日数の経過に伴い減少した。軟便回数が3回以上の被験者の割合の減少率は投与群間でおおむね同程度であった。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性



MK-3415A = acto/bezlo, MK-6072 = bezlo

Note: Loose stool counts associated with new episodes of diarrhea (loose stool counts of >2 after 2 consecutive days with loose stool counts ≤ 2) were excluded from the summary above. Subjects reporting an unknown number of loose stool counts were counted as having loose stool counts >2.

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

図 2.7.3-9 1日あたりの軟便回数が3回以上の被験者の割合の日次推移
第Ⅲ相臨床試験（001試験+002試験の併合解析）（FAS）

2.7.3.3.2.4.4 治験薬投与後4日目及び11日目の白血球数

001試験及び002試験の FAS の被験者のそれぞれ27.7%及び24.6%でベースライン時の白血球数が高値（10,000 cells/mm³超）であった。ベースライン時の白血球数が高値であった被験者の割合は投与群間で同程度であった。001試験では、ベースライン時の白血球数が高値であった被験者の約36%で4日目までに白血球数が低下し、約58%で11日目までに白血球数が低下した。002試験では、ベースライン時の白血球数が高値であった被験者の約36%で4日目までに白血球数が低下し、58%で11日目までに白血球数が低下した。各時点において白血球数が低下した被験者の割合は投与群間で同程度であった（[資料5.3.5.1.3: P001]の11.1.11項及び[資料5.3.5.1.4: P002]の11.1.10項）。

2.7.3.3.2.5 下痢（CDIに限定しない）の再発率（探索的評価項目）

下痢の再発率は探索的評価項目であった。下痢の再発の評価には、主要評価項目である CDI 再発の基準（新たな下痢が発現かつ初回 CDI が Clinical Cure に至った後に *C. difficile* トキシン便検査が陽性）に合致した被験者、及び初回 CDI が Clinical Cure に至った後に新たな下痢を発現したが、*C. difficile* トキシン便検査が陰性又は検査が行われなかった被験者を含めた。

2.7.3.3.2.5.1 下痢（CDIに限定しない）の再発率

2試験の併合解析データにおいて、下痢の再発率はプラセボ群（37.5%）と比べて MK-6072群（27.3%）及び MK-3415A 群（25.9%）で低かった[表 2.7.3-27]。FAS の被験者において層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-6072群とプラセボ群の差の推定値は-10.1%（95%CI：-14.7~-5.5、 $P < 0.0001$ ）、MK-3415A 群とプラセボ群の差の推定値は-11.5%（95%CI：-16.0~-6.9、 $P < 0.0001$ ）であった。また、MK-6072群及び MK-3415A 群のプラセボ群に対する優越性は個々の試験（001試験、002試験）でも示された。

下痢の再発率は MK-6072群（27.3%）に比べて MK-3415A 群（25.9%）でわずかに低かった。層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-6072群と MK-3415A 群の差の推定値は-1.3%（95%CI：-5.7~3.0）、片側 $P = 0.2724$ であり、MK-3415A では数値的に低かったが統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.3-27 下痢再発率の解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験、002 試験、001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

Treatment	P001			
	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo)	26.4 (101/383)	-14.9	-14.8 (-21.3, -8.3)	<0.0001
MK-6072 (bezlo)	28.2 (109/386)	-13.0	-12.9 (-19.4, -6.3)	<0.0001
Placebo	41.3 (163/395)	---	---	---
Comparison of Active Treatment Groups		Pairwise Comparisons		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-1.9	-1.8 (-8.1, 4.4)	0.2804

Treatment	P002			
	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo)	25.4 (99/390)	-8.2	-8.1 (-14.5, -1.7)	0.0066
MK-6072 (bezlo)	26.3 (104/395)	-7.3	-7.2 (-13.6, -0.8)	0.0133
Placebo	33.6 (127/378)	---	---	---
Comparison of Active Treatment Groups		Pairwise Comparisons		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-0.9	-0.9 (-7.0, 5.3)	0.3919

Treatment	P001+P002			
	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo)	25.9 (200/773)	-11.6	-11.5 (-16.0, -6.9)	<0.0001
MK-6072 (bezlo)	27.3 (213/781)	-10.2	-10.1 (-14.7, -5.5)	<0.0001
Placebo	37.5 (290/773)	---	---	---
Comparison of Active Treatment Groups		Pairwise Comparisons		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-1.4	-1.3 (-5.7, 3.0)	0.2724

[†] 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]

2.7.3.3.2.5.2 再発した下痢（CDIに限定しない）の評価

下痢を再発した被験者の評価結果を[付録 2.7.3-12]に示す。2試験の併合解析データの FAS において CDI が Clinical Cure に至った後に下痢を再発した被験者は30.2%（2,327例中703例）、下痢が再発しなかった被験者は47.7%（2,327例中1,111例）、Clinical Cure に至らなかった被験者は22.0%（2,327例中513例、下痢再発になり得る被験者集団から除外）であった。

下痢の再発率は MK-6072群（27.3%）及び MK-3415A 群（25.9%）群と比べてプラセボ群（37.5%）で高かった[付録 2.7.3-12]。これは CDI 再発率がプラセボ群で高かったことによるものであった（プラセボ群：26.6%に対し MK-6072群：16.5%、MK-3415A 群：15.4%）。予想したとおり、CDI によることが確認されなかった下痢を再発した被験者の割合は投与群間で同程度であった（MK-6072群：10.8%、MK-3415A 群：10.5%、プラセボ群：10.9%）。

全投与群で、下痢を再発したが CDI 再発が確認されなかった249例は、治験実施施設又は中央検査機関での *C. difficile* トキシン便検査が陰性であった被験者（133例）と毒素産生性 *C. difficile* の便検体検査が行われなかった被験者（116例）にほぼ均等に分かれた。治験実施計画書で定めた下痢の基準に合致した被験者は便検体を提出することが治験実施計画書で求められており、治験実施施設へのトレーニングにおいても便検体採取の重要性が強調されたが、この要件を遵守しなかった被験者もいた。

全体で、下痢の再発を確認する検査が行われなかった被験者の割合は小さく [116例（全体の5.0%）]、これらの被験者の割合は投与群間で同程度であった [MK-6072群：43例（5.5%）、MK-3415A群：47例（6.1%）、プラセボ群：26例（3.4%）]。これら116例の大部分 [90例（77.6%）] で下痢の期間は2日以下であった。Clinical Cure に至った後に下痢の再発がみられたが、毒素産生性 *C. difficile* の検査が行われず、下痢の期間が3日以上の上記被験者は少数（全体で26例）であった [MK-6072群：6例（0.8%）、MK-3415A群：11例（1.4%）、プラセボ群：9例（1.2%）]。例数が少ないことから、もしこれらの検査が行われたとしても、主要解析[2.7.3.3.2.2 項]の結果への影響はほとんどないと考えられる。

2.7.3.3.2.5.3 下痢（CDIに限定しない）再発までの期間

投与群別の治験薬投与から12週間の主試験での下痢の再発までの期間を評価し Kaplan-Meier プロットに示した。下痢の再発までの期間は、Clinical Cure に至らなかった被験者の場合は1日目、Clinical Cure に至ったが下痢の再発の定義には合致しなかった被験者の場合は排便回数の最後の記録日をもって右側打ち切りとした。下痢の再発までの期間の投与群間での差の検定には層別ログランク検定（層別因子：入院状態、標準治療抗菌薬で調整）を用いた。その結果を以下の[図 2.7.3-10]に示す。週ごとの対象例数、イベント数及び打ち切り例数の詳細を[付録 2.7.3-13]に示す。

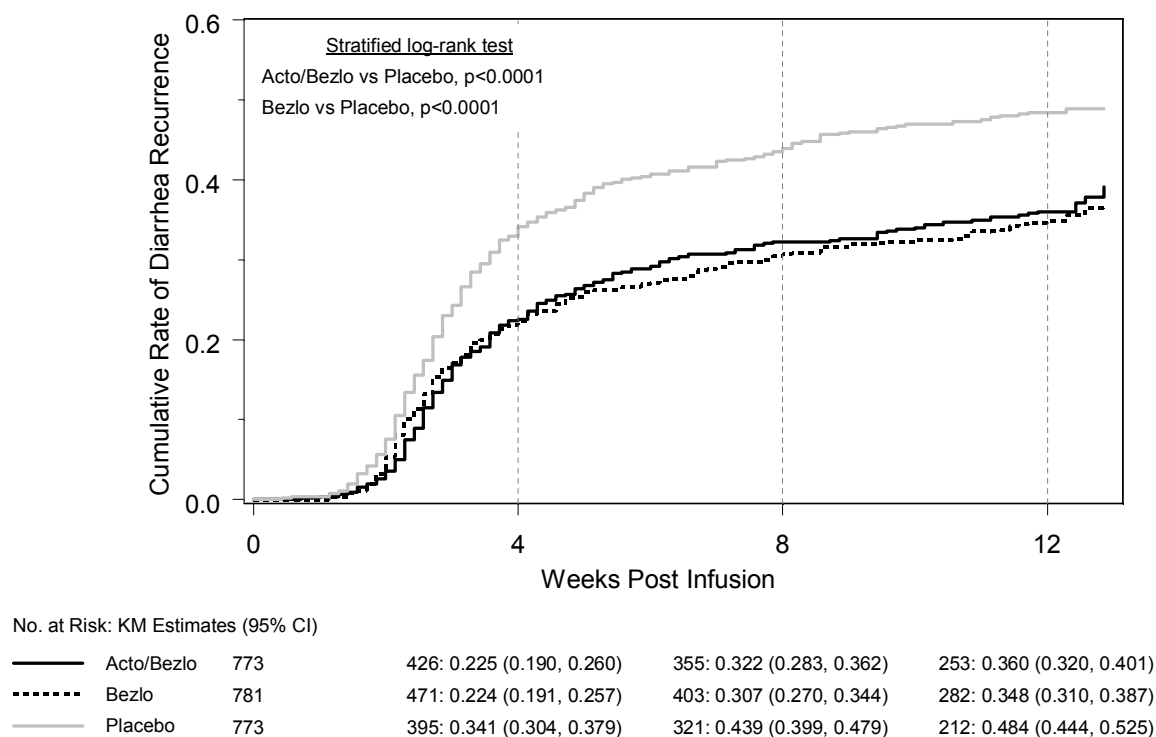
Kaplan-Meier 曲線に基づく12週目の下痢の再発率は、プラセボ群（48.4%、95%CI：44.4、52.5）と比べて MK-6072群（34.8%、95%CI：31.0、38.7）で低かった。下痢の再発までの期間の分布についても MK-6072群とプラセボ群の間で差が認められ（ $P < 0.0001$ ）、MK-6072投与により12週目の下痢の再発率（層別因子で調整後）がプラセボと比べて統計学的に有意に低下することが示された。

同様に、Kaplan-Meier 曲線に基づく12週目の下痢の再発率は、プラセボ群（48.4%、95%CI：44.4、52.5）と比べて MK-3415A 群（36.0%、95%CI：32.0、40.1）でも低かった。下痢の再発までの期間の分布についても MK-3415A 群とプラセボ群の間で差が認められ（ $P < 0.0001$ ）、MK-3415A 投与により12週目までの下痢の再発率（層別因子で調整後）がプラセボと比べて統計学的に有意に低下することが示された。

全投与群における下痢の再発の大半（約67%）が治験薬投与後4週間以内にみられた。MK-3415A 群及び MK-6072群とプラセボ群の間での下痢の再発までの期間の分布の差は、治験薬投与後2週間時点で明確であり、治験薬投与後12週目まで持続した。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性



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]

図 2.7.3-10 下痢再発までの期間
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

2.7.3.3.2.6 感度分析

本項では以下に示す事前に規定した又は事後の感度分析により有効性結果の頑健性を確認した。

- Clinical Cureに至る傾向スコアがCDI再発率に及ぼす影響を評価する（001試験[表 2.7.3-29]及び002試験[表 2.7.3-30]）。
- Clinical Cureの定義を以下のように緩和し、CDI再発になり得る被験者集団（リスクセット）を拡大する。
 - 標準治療抗菌薬の投与期間を延長する（[表 2.7.3-31]及び[表 2.7.3-32]）。
 - Clinical Cureの時期の定義及び下痢の再発の定義を緩和（軟便回数を減らす）する[表 2.7.3-33]。
 - 下痢の回復の遅延の許容、すなわち標準抗菌薬治療「終了直後の2日間」連続して下痢がない→「終了後の任意の2日間」連続して下痢がない、に変更する[表 2.7.3-33]。
- 欠測データの影響を評価（早期中止例を無効例として補完した場合）する[表 2.7.3-34]。
- 中央検査機関によるベースライン時の検体培養が陽性であった被験者でのCDI再発率[表 2.7.3-35]を評価する。

これらの第Ⅲ相臨床試験結果の感度分析の主な要約統計量の要約を、対応する主要解析の要約

統計量とともに[表 2.7.3-28]に示す。

表 2.7.3-28 感度分析の要約

Sensitivity Analysis Brief Description	Trial	Primary Result for Comparison	Key Results from Sensitivity Analysis
Impact of propensity to achieve clinical cure on CDI Recurrence Rates	P001	CDI Recurrence Bezlo vs. Placebo: Diff= -10.1%, p=0.0003 Acto/bezlo vs. Placebo: Diff= -11.6%, p<0.0001	CDI Recurrence Bezlo vs. Placebo: Diff= -9.0%, p=0.0015 Acto/bezlo vs. Placebo: Diff= -10.9%, p<0.0001
Impact of propensity to achieve clinical cure on CDI Recurrence Rates	P002	CDI Recurrence Bezlo vs. Placebo: Diff= -9.9%, p=0.0003 Acto/bezlo vs. Placebo: Diff= -10.7%, p<0.0001	CDI Recurrence Bezlo vs. Placebo: Diff= -9.9%, p=0.0004 Acto/bezlo vs. Placebo: Diff= -10.4%, p=0.0002
Impact of Missing Data – discontinue = imputed failure	P001 + P002	CDI Recurrence Bezlo vs. Placebo: Diff= -10.0%, p<0.0001 Acto/bezlo vs. Placebo: Diff= -11.2%, p<0.0001	CDI Recurrence Bezlo vs. Placebo: Diff= -10.7%, p<0.0001 Acto/bezlo vs. Placebo: Diff= -11.1%, p<0.0001
Full Analysis Set Population with Positive Baseline Culture Result			CDI Recurrence Bezlo vs. Placebo: Diff= -13.1%, p<0.0001 Acto/bezlo vs. Placebo: Diff= -14.1%, p<0.0001

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

2.7.3.3.2.6.1 Clinical Cure に至る傾向スコアが CDI 再発率に及ぼす影響の評価

個々の第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）について、Clinical Cure に至る傾向スコアにより層別した、CDI 再発率の投与群間の比較を、層別データに対する Miettinen and Nurminen の方法を用いて、あらかじめ計画した感度分析として実施した（[資料5.3.5.1.3: P001]及び[資料5.3.5.1.4: P002]の11.1.16項）。

CDI 再発率についての主要解析では、Clinical Cure に至った被験者を CDI 再発のリスクセットとした。001試験及び002試験では Clinical Cure は無作為化後のイベントであるため、Clinical Cure 率の違いが CDI 再発率の主要解析に影響を及ぼす可能性があった。そこで、傾向スコア解析を行い、投与群間で観察された Clinical Cure 率の差が CDI 再発の結果の解釈に影響を及ぼすかを評価した。投与群間での Clinical Cure 率の差は、Clinical Cure に至る尤度に関連した要因の、ベースライン時の不均衡により生じた可能性がある。傾向スコアは Clinical Cure に至る尤度のモデルに基づく推定値であり、Clinical Cure 率を予測するベースライン時の因子から導出される。傾向スコアで層別した CDI 再発率の解析を行うことにより Clinical Cure 率を予測するベースライン時の要因の不均衡を調整することができ、その結果、Clinical Cure 率の違いにより生じるバイアスを減少させる。

Clinical Cure 率の傾向スコアは、FAS の全被験者における重要なベースライン時の要因から Clinical Cure 率を予測するロジスティック回帰モデルを用いて算出した。単変量及び多変量ロジ

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

スティック回帰モデルを用いて、Clinical Cure 率のベースライン時の変数の予測値を評価した。

モデルには以下のベースライン変数を含めた。

- 年齢（65歳未満／65歳以上）
- 性別（男性／女性）
- 体重（70 kg 以下／70 kg 超）
- 地域（北米／その他）
- 入院状態（入院／外来）
- 初回標準治療抗菌薬（メトロニダゾール／バンコマイシン／フィダキソマイシン）
- 過去6ヵ月間 CDI の既往歴（あり／なし）
- 027株（あり／なし）
- 流行株（あり／なし）
- 臨床的に重症の CDI（あり [Zar スコア2以上] ／なし [Zar スコア2未満]）
- 免疫不全状態（あり／なし）
- 肝機能障害（あり／なし）
- 腎機能障害（あり [血清クレアチニン1.5 mg/dL 以上] ／なし [血清クレアチニン1.5 mg/dL 未満]）
- Charlson 合併症指数（3未満／3以上）
- アルブミン（35 mg/L 以下／35 mg/L 超）
- 内因性抗トキシン B 抗体（1:1000以下／1:5000／1:25000以上）
- 内因性抗トキシン A 抗体（1:1000以下／1:5000／1:25000以上）
- 治験実施計画書で規定した CDI のリスク因子の数（なし／1つ以上）

変数増減法を用いて、上記の変数を用いた多変量回帰モデルから要因を増加及び減少させた。

効果をモデルに組み入れ、モデルに保持するための有意水準は0.2とした。001試験及び002試験の最終モデルでは以下の要因が選択された。

001試験：

ステップ1：内因性抗トキシン B 抗体	カイ二乗値 = 13.3470、	p 値 = 0.0013
ステップ2：臨床的に重症の CDI	カイ二乗値 = 12.1122、	p 値 = 0.0005
ステップ3：肝機能障害	カイ二乗値 = 4.4054、	p 値 = 0.0358
ステップ4：アルブミン	カイ二乗値 = 2.9435、	p 値 = 0.0862

002試験：

ステップ1：臨床的に重症の CDI	カイ二乗値 = 23.4862、	p 値 < 0.0001
ステップ2：免疫不全状態	カイ二乗値 = 8.9164、	p 値 = 0.0028
ステップ3：地域	カイ二乗値 = 8.6395、	p 値 = 0.0033
ステップ4：アルブミン	カイ二乗値 = 8.6870、	p 値 = 0.0032
ステップ5：体重	カイ二乗値 = 5.0494、	p 値 = 0.0246

001試験の最終モデルにおいて、これらの要因に基づく Clinical Cure に至る予測確率（すなわち傾向スコア）は0.481～0.847の範囲であった。傾向スコアが得られた1,365例をスコアの値に基づき以下の三分位にほぼ等分割した。

- 低 = 0.481～0.74未満 493例（36.1%） Clinical Cure 率：493例中345例（70.0%）
- 中 = 0.74～0.82未満 433例（31.7%） Clinical Cure 率：433例中341例（78.8%）
- 高 = 0.82～0.847 439例（32.2%） Clinical Cure 率：439例中369例（84.1%）

傾向スコアが「低」のカテゴリに入った被験者の割合は、MK-6072群が最も高く（41.9%）、プラセボ群が最も低かった（32.7%）。予想どおり、CDI 再発率は全投与群を通じて傾向スコアが「低」のカテゴリが最も低かった。これは、Clinical Cure の傾向が低い被験者は Clinical Cure に至る可能性が低く、通常、リスクセットには含まれないためである。傾向スコアの全3カテゴリにおいて MK-6072群及び MK-3415A 群での CDI 再発率はプラセボ群よりもかなり小さかった。

002試験の最終モデルにおいて、これらの要因に基づく Clinical Cure に至る予測確率（すなわち傾向スコア）は0.402～0.900の範囲であった。傾向スコアが得られた1,163例をスコアの値に基づき以下の三分位にほぼ等分割した。

- 低 = 0.402～0.74未満 328例（28.2%） Clinical Cure 率：328例中216例（65.9%）
- 中 = 0.74～0.83未満 370例（31.8%） Clinical Cure 率：370例中275例（74.3%）
- 高 = 0.83～ 0.900 465例（40.0%） Clinical Cure 率：465例中411例（88.4%）

傾向スコアが「低」のカテゴリに入った被験者の割合は、MK-3415A 群が最も高く（31.5%）、プラセボ群が最も低かった（25.4%）。CDI 再発率は MK-6072群及びプラセボ群では傾向スコアが「低」のカテゴリが最も低かった。傾向スコアの全3カテゴリにおいて MK-6072群及び MK-3415A 群での CDI 再発率はプラセボ群よりもかなり小さかった。

Clinical Cure に至る傾向（低、中、高）で調整した001試験及び002試験の感度分析の結果をそれぞれ[表 2.7.3-29]及び[表 2.7.3-30]に示す。この解析結果は CDI 再発率の主要解析の結果と一致し、観察された Clinical Cure 率の差は CDI 再発の主要結果に過度の影響を及ぼさなかったことが示された。各試験の傾向解析報告書を各治験総括報告書の付録に添付した（[資料5.3.5.1.3: P001]及び[資料5.3.5.1.4: P002]の16.2.6.1項）。

表 2.7.3-29 CDI 再発率の解析（FAS） - 傾向スコア解析（001 試験）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo)	16.2 (61/377)	-11.1	-10.9 (-16.7, -5.0)	0.0001
MK-3415 (acto)	25.7 (58/226)	-1.6	-2.1 (-9.1, 5.3)	0.2834
MK-6072 (bezlo)	17.5 (66/377)	-9.8	-9.0 (-14.9, -3.1)	0.0015
Placebo	27.3 (105/385)	---	---	---
Comparison of Active Treatment Groups		Pairwise Comparisons		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-3415 (acto)		-9.5	-8.9 (-15.9, -2.2)	0.0042
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-1.3	-1.6 (-7.0, 3.8)	0.2805

[†] One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by Propensity Score. Thirty-one (31) subjects have missing values for the propensity score: MK-3415A (6), MK-3415 (6), MK-6072 (9), placebo (10).
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-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.3: P001]

表 2.7.3-30 CDI 再発率の解析（FAS） - 傾向スコア解析（002 試験）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo)	14.9 (58/390)	-10.8	-10.4 (-16.1, -4.7)	0.0002
MK-6072 (bezlo)	15.7 (62/395)	-10.0	-9.9 (-15.6, -4.2)	0.0004
Placebo	25.7 (97/378)	---	---	---
Comparison of Active Treatment Groups		Pairwise Comparisons		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-0.8	-0.7 (-5.7, 4.4)	0.3952

[†] One sided p-value based on the Miettinen and Nurminen method stratified by propensity score.
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5.3.5.1.4: P002]

2.7.3.3.2.6.2 標準治療抗菌薬の投与期間が有効性評価項目に及ぼす影響の評価

標準治療抗菌薬の投与日数の条件を緩和した Clinical Cure の定義を用いて感度分析を行った。この感度分析の主な目的は Clinical Cure に至った被験者の集団（すなわち CDI 再発になり得る被験者集団）を拡大し、それにより CDI 再発を評価するリスク被験者数を増やすことであった。Clinical Cure の要件である標準治療抗菌薬の投与期間の許容可能日数を16暦日（主要解析で使用）から28暦日、42暦日又は無制限に延長した場合の2試験の併合解析結果を[表 2.7.3-31]に示す。全体的に、許容可能日数を変えた場合の解析結果は主要評価項目の解析結果と一致していた。許容可能な投与日数の延長に伴い、Clinical Cure 率は増加し、MK-6072群及びMK-3415A 群とプラセボ群の差はわずかに減少し、CDI 再発評価の適格例も増加した。CDI 再発率は全投与群でわずかに増加し、この評価項目の群間差に大きな変化はなかった。特に MK-6072群及びプラセボ群では、

投与日数を無制限にすると、追加で95例（MK-6072群50例、プラセボ群45例）が Clinical Cure とされたが、新たに CDI 再発とされた被験者は15例（MK-6072群5例、プラセボ群10例）のみであった。Clinical Cure 率の増加に伴い、Global Cure 率も全投与群で増加したが、この評価項目の群間差には大きな変化はなかった。この感度分析の結果、モノクローナル抗体の有効性の結果は、Clinical Cure の要件である標準治療抗菌薬の投与日数の緩和（及びそれに伴う CDI 再発になり得る被験者数の増加）によって影響されないことが示された。

また、2つの第Ⅲ相臨床試験の個々の試験における MK-6072群とプラセボ群の直接比較についても同様の解析を行った[表 2.7.3-32]。その結果、Clinical Cure の要件である標準治療抗菌薬の投与期間の許容可能日数の緩和により CDI 再発になり得る被験者数は29例増加したが、そのうち CDI を再発した被験者はみられず、したがって、再発率に変化はなかった。これにより、Clinical Cure 率が低くても主要評価項目の評価に影響はなかったことが示された。

表 2.7.3-31 標準治療抗菌薬の投与期間の許容可能日数別の CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
16 Calendar Days (Primary Definition)			
CDI Recurrence	15.4 (119/773)	16.5 (129/781)	26.6 (206/773)
Clinical Cure	73.5 (568/773)	80.0 (625/781)	80.3 (621/773)
Global Cure	58.1 (449/773)	63.5 (496/781)	53.7 (415/773)
28 Calendar Days			
CDI Recurrence	17.1 (132/773)	17.0 (133/781)	27.8 (215/773)
Clinical Cure	80.5 (622/773)	85.4 (667/781)	85.1 (658/773)
Global Cure	63.4 (490/773)	68.4 (534/781)	57.3 (443/773)
42 Calendar Days			
CDI Recurrence	17.3 (134/773)	17.2 (134/781)	27.8 (215/773)
Clinical Cure	82.1 (635/773)	86.0 (672/781)	85.6 (662/773)
Global Cure	64.8 (501/773)	68.9 (538/781)	57.8 (447/773)
Unlimited Calendar Days			
CDI Recurrence	17.3 (134/773)	17.2 (134/781)	27.9 (216/773)
Clinical Cure	82.5 (638/773)	86.4 (675/781)	86.2 (666/773)
Global Cure	65.2 (504/773)	69.3 (541/781)	58.2 (450/773)

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]

表 2.7.3-32 標準治療抗菌薬の投与期間の許容可能日数別の CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率

第Ⅲ相臨床試験（001 試験、002 試験）（FAS）

	P001		P002	
	MK-6072 (bezlo) N=386	Placebo N=395	MK-6072 (bezlo) N=395	Placebo N=378
16 Calendar Days (Primary Definition)				
CDI Recurrence	17.4 (67/386)	27.6 (109/395)	15.7 (62/395)	25.7 (97/378)
Clinical Cure	77.5 (299/386)	82.8 (327/395)	82.5 (326/395)	77.8 (294/378)
Global Cure	60.1 (232/386)	55.2 (218/395)	66.8 (264/395)	52.1 (197/378)
28 Calendar Days				
CDI Recurrence	17.6 (68/386)	28.6 (113/395)	16.5 (65/395)	27.0 (102/378)
Clinical Cure	83.9 (324/386)	87.3 (345/395)	86.8 (343/395)	82.8 (313/378)
Global Cure	66.3 (256/386)	58.7 (232/395)	70.4 (278/395)	55.8 (211/378)
42 Calendar Days				
CDI Recurrence	17.6 (68/386)	28.6 (113/395)	16.7 (66/395)	27.0 (102/378)
Clinical Cure	84.5 (326/386)	87.8 (347/395)	87.6 (346/395)	83.3 (315/378)
Global Cure	66.8 (258/386)	59.2 (234/395)	70.9 (280/395)	56.3 (213/378)
Unlimited Calendar Days				
CDI Recurrence	17.6 (68/386)	28.9 (114/395)	16.7 (66/395)	27.0 (102/378)
Clinical Cure	85.0 (328/386)	88.4 (349/395)	87.8 (347/395)	83.9 (317/378)
Global Cure	67.4 (260/386)	59.5 (235/395)	71.1 (281/395)	56.9 (215/378)

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-3415 = actoxumab alone, MK-6072 = bezlotoxumab alone

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

2.7.3.3.2.6.3 CDI 再発の定義に及ぼす Clinical Cure 及び下痢の定義の影響の評価

CDI 再発の定義における2つの重要な要件を緩和し、事後的な感度分析を行った。

1) 初回 CDI の臨床的転帰：

- ・ 治験実施計画書の定義（標準治療抗菌薬終了直後の2日間連続して下痢がない）に基づく Clinical Cure に対して、
- ・ Clinical Cure の緩和した基準（標準治療抗菌薬終了後のいずれかの時点で2日間連続して下痢がない、すなわち、標準治療抗菌薬の投与終了後の回復の遅延を許容する）。この緩和した基準により Clinical Cure となる被験者数が増加し、それに伴い、CDI 再発になり得る被験者数も増加する。

2) 新たに発現した下痢の定義：

- ・ 軟便回数が3回以上（治験実施計画書の定義）に対して、
- ・ 軟便回数が1回以上。この緩和した定義を用いると、新たに下痢を発現した被験者数が増加し、それに伴い、CDI 再発例も増加する。なお、この定義は、治験実施計画書作成後に事後的に設定した。すなわち、治験責任医師等は治験実施計画書にある新たな下痢の定義（24時間以内に3回以上の軟便）に従って治験を行い、*C. difficile* トキシン便検査は新たに下痢が発現した場合（24時間以内に3回以上の軟便）にのみ治験実施計画書の指示で実施することとされていた。このため緩和された定義（軟便回数が1回以

上）を用いると、被験者の CDI 再発率（の増加）は過小推定される可能性がある。

CDI 再発の定義におけるこれらの緩和された要件の組み合わせを用いた場合の、CDI 再発率の投与群別の要約を[表 2.7.3-33]に示す。予想されたとおり、CDI 再発率は全投与群で基準の緩和に伴い増加した。MK-6072群及び MK-3415A 群とプラセボ群との間の CDI 再発率の差は基準にかかわらず一定であった。この感度分析の結果、MK-6072群及び MK-3415A 群の有効性評価は、CDI 再発になり得る被験者数による影響を受けないことが示された。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-33 緩和された CDI 再発の定義を用いた場合の有効性の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

CDI Recurrence	Criteria for a New Episode of Diarrhea	Outcome of Baseline Episode	MK-3415A (acto/bezlo) N=773 n (%)	MK-6072 (bezlo) N=781 n (%)	Placebo N=773 n (%)
Primary Endpoint Definition [†]	≥ 3 loose stools	Protocol-Defined Clinical Cure	119 15.4%	129 16.5%	206 26.6%
Alternative Definition 1	≥ 1 loose stools	Protocol-Defined Clinical Cure	127 16.4%	140 17.9%	211 27.3%
Alternative Definition 2	≥ 3 loose stools	Relaxed Criteria for Clinical Cure [‡]	154 19.9%	164 21.0%	243 31.4%
Alternative Definition 3	≥ 1 loose stools	Relaxed Criteria for Clinical Cure [‡]	164 21.2%	180 23.0%	253 32.7%

[†] CDI Recurrence - Primary Endpoint Definition: development of new episode of diarrhea (≥ 3 loose stools in 24 hours) associated with a positive local or central lab stool test for toxigenic *C. difficile* following clinical cure of the baseline episode.

[‡] Relaxed Criteria for Clinical Cure: relaxes protocol definition for clinical cure from 2 consecutive days with ≤ 2 loose stools immediately following completion of SOC therapy to 2 consecutive days with ≤ 2 loose stools at any time following completion of SOC therapy.

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]

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.3.2.6.4 欠測データの影響の評価

この感度分析では、CDI 再発に関する情報が欠測であった被験者を無効例（すなわち CDI 再発例）として補完した。この解析では、12週間の主試験終了前に試験を早期中止した被験者は主要評価項目の無効例とみなし、これを含めた場合の CDI 再発率を[表 2.7.3-34]に示す。主要解析[表 2.7.3-19]では、12週間の主試験期間中に454例（MK-6072群129例、MK-3415A 群119例、プラセボ群206例）で CDI 再発（主要評価項目）がみられた。一方、この感度分析では、さらに315例が無効例として補完され、無効例の合計は769例（MK-6072群231例、MK-3415A 群226例、プラセボ群312例）となった。追加された315例は全投与群で均等に分布していた：MK-6072群102例（13.1%）、MK-3415A 群107例（13.8%）、プラセボ群106例（13.7%）。予想されたとおり、この欠測補完で CDI 再発率は全投与群で増加した。また、層別因子（入院状態、標準治療抗菌薬）で調整後の MK-3415A 群及び MK-6072群とプラセボ群の差の推定値はそれぞれ-11.1%（95%CI：-15.8、-6.4）、 $P < 0.0001$ 及び-10.7%（95%CI：-15.4、-6.0）、 $P < 0.0001$ であった〔主要解析での（調整済みの）差はそれぞれ-11.2%（95%CI：-15.2、-7.2）及び-10.0%（95%CI：-14.0、-6.0）〕。この感度分析の結果、早期中止例を CDI 再発（主要評価項目）の無効例と仮定した場合であっても、実薬投与群（MK-6072 群及び MK-3415A 群）の有効性に変化はないことが示された。

表 2.7.3-34 CDI 再発率の感度分析[†]

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo)	29.2 (226/773)	-11.1	-11.1 (-15.8, -6.4)	<0.0001
MK-6072 (bezlo)	29.6 (231/781)	-10.8	-10.7 (-15.4, -6.0)	<0.0001
Placebo	40.4 (312/773)	---	---	---
Comparison of Active Treatment Groups		Pairwise Comparisons		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-0.3	-0.3 (-4.8, 4.2)	0.4447

[†] 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)

[‡] Subjects who discontinued were considered as having CDI Recurrence for the purposes of this analysis

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]

2.7.3.3.2.6.5 中央検査機関によるベースライン時の培養結果が陽性であった被験者における CDI 再発率

FAS のうち、中央検査機関でのベースライン時の *C. difficile* 培養結果が陽性であった部分集団を対象に、この部分集団と FAS での結果の整合性を確認するために、主要評価項目の感度分析を行った。その結果を[表 2.7.3-35]に示す。[表 2.7.3-11]に示したように、ベースライン時の便検体から *C. difficile* 株が分離された被験者は FAS の62%のみであった。この部分集団での CDI 再発率は全投与群で FAS よりもわずかに高く、プラセボ群での再発率が最も高かった。FAS よりも被験

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

者数は少ないが、MK-6072及びMK-3415Aのプラセボに対する優越性が示された。この感度分析でのMK-6072群及びMK-3415A群とプラセボ群の間の差の推定値はそれぞれ-13.1% (95%CI: -18.3、-7.8)、 $P < 0.0001$ 及び-14.1% (95%CI: -19.3、-8.8)、 $P < 0.0001$ であり、主要解析での差の推定値 [それぞれ-10.0% (95%CI: -14.0、-6.0) 及び-11.2% (95%CI: -15.2、-7.2)] よりも大きかった。この感度分析の結果、中央検査機関で診断が確認された被験者のみを解析に含めた場合であっても、プラセボ群に対する実薬投与群の治療効果は大きく、実薬投与群の有効性は保持されることが示された。

表 2.7.3-35 CDI 再発率の感度分析
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）
FAS のうちベースライン時の培養結果が陽性であった被験者

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo			
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference	(95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo)	16.4 (78/477)	-13.7	-14.1	(-19.3, -8.8)	<0.0001
MK-6072 (bezlo)	17.8 (87/490)	-12.3	-13.1	(-18.3, -7.8)	<0.0001
Placebo	30.0 (146/486)	---	---	---	---
Comparison of Active Treatment Groups		Pairwise Comparisons			
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference	(95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-1.4	-1.2	(-6.0, 3.5)	0.3052

[†] 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]

2.7.3.3.2.7 最小発育阻止濃度（MIC）別の有効性

2.7.3.3.2.7.1 ベースライン時の *C. difficile* 株に対する標準治療抗菌薬の MIC 別の有効性

001試験及び002試験では、初回 CDI に対する標準治療抗菌薬の選択は治験責任医師等が判断した。初回 CDI の Clinical Cure 及び CDI の再発抑制等の有効性は標準治療抗菌薬に影響される可能性がある。例えば、重症被験者ではメトロニダゾールの Clinical Cure 率は低下するとされている[資料5.4: 12]。2試験の併合解析データにおいて、プラセボ群の CDI 再発率はベースライン時の標準治療抗菌薬にかかわらず MK-3415A 群及び MK-6072群よりも高かった[表 2.7.3-17]。Clinical Cure 率についても全体の結果と同様に、ベースライン時の標準治療抗菌薬にかかわらず MK-6072群とプラセボ群の間に差は認められず、MK-3415A 群の Clinical Cure 率はプラセボ群よりも低かった。

Clinical Cure 率を低下させ、CDI 再発率を増加させる理論的な因子は、標準治療抗菌薬に対する感受性が低下した *C. difficile* に感染した被験者の割合の不均衡である。過去数年間、メトロニダゾール及びバンコマイシンに対する感受性が低下した *C. difficile* 分離株の割合は増加している[資料5.4: 147]、[資料5.4: 148]、[資料5.4: 84]。第Ⅲ相臨床試験では、メトロニダゾール及びバンコマイシンに対する感受性が低下した *C. difficile* 分離株に感染した被験者（定義：欧州委員会抗菌

薬感受性試験の疫学的 MIC ブレイクポイント: $> 2 \mu\text{g/mL}$ [資料5.4: 149]) が組み入れられていた。そこで、有効性に対する、抗菌薬（層別因子）の MIC の影響を評価した。この標準治療抗菌薬に対するベースライン時の *C. difficile* の感受性の影響に関する評価は事後的な解析として行った。組入れ時に投与されていた標準治療抗菌薬の MIC 別にみた Clinical Cure 率、CDI 再発率、Global Cure 率を[表 2.7.3-36]に示す。フィダキソマイシンを投与された被験者数は少なかったため、メトロニダゾール及びバンコマイシンを投与された被験者のみを解析に含めた。

メトロニダゾールを投与された被験者では、ベースライン時の *C. difficile* 分離株に対するメトロニダゾールの MIC の範囲は $0.125 \sim 8 \mu\text{g/mL}$ であった。*C. difficile* 分離株に対するメトロニダゾールの MIC が $2 \mu\text{g/mL}$ を上回った被験者数は各投与群で 10～15 例のみであり、MIC が $0.125 \mu\text{g/mL}$ であった被験者数は全体で 5 例のみであった。標準治療抗菌薬に対する感受性が低下した原因菌を有する被験者数が少なかったため、有効性に対する感受性低下の影響の評価には限界がある。MIC が $0.25 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ の被験者での Clinical Cure 率、CDI 再発率、Global Cure 率の比較において、標準治療抗菌薬の MIC は有効性に対して影響しなかった。MK-6072 群の Clinical Cure 率、CDI 再発率、Global Cure 率は MIC が $0.25 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ の被験者で同程度であった（それぞれ 78.1%～83.3%、13.7%～22.2%、61.1%～64.4%）。MK-3415A 群での対応する値はそれぞれ 72.6%～78.0%、15.7%～18.0%、55.6%～62.2%、プラセボ群での対応する値はそれぞれ 79.2%～81.4%、20.9%～37.9%、43.1%～59.7% であった。

バンコマイシンを投与された被験者では、ベースライン時の *C. difficile* に対するバンコマイシンの MIC は $0.25 \sim 8 \mu\text{g/mL}$ の範囲であった。*C. difficile* に対するバンコマイシンの MIC が $2 \mu\text{g/mL}$ を上回った被験者数（MK-3415A 群 30 例、MK-6072 群 39 例、プラセボ群 45 例）はメトロニダゾールの場合よりも多かった。*C. difficile* に対するバンコマイシンの MIC が $0.25 \mu\text{g/mL}$ 以下であった被験者数は全体で 4 例のみであった。バンコマイシンの MIC が $0.5 \sim 4 \mu\text{g/mL}$ の被験者での Clinical Cure 率、CDI 再発率、Global Cure 率の比較において、有効性に対する標準治療抗菌薬の MIC の影響は認められなかった。MK-6072 群の Clinical Cure 率、CDI 再発率、Global Cure 率はバンコマイシンの MIC が $0.5 \sim 4 \mu\text{g/mL}$ の被験者で同程度であった（それぞれ 68.6%～82.1%、0.0%～18.2%、51.4%～71.4%）。MK-3415A 群での対応する値はそれぞれ 74.0%～88.2%、7.1%～23.5%、57.2%～71.4%、プラセボ群での対応する値はそれぞれ 76.2%～86.1%、26.1%～33.0%、46.7%～60.0% であった。

表 2.7.3-36 標準治療抗菌薬に対するベースライン時の起炎菌の MIC 別の Clinical Cure 率、CDI 再発率及び Global Cure 率

(001 試験+002 試験の併合解析)

FAS のうちベースライン時の培養結果が陽性であった被験者

Tested Drug Baseline MIC (mcg/ml)	MK-3415A (acto/bezlo) N=477				MK-6072 (bezlo) N=490				Placebo N=486			
	Number of Subjects [†]	Clinical Cure n (%)	CDI Recurrence n (%)	Global Cure n (%)	Number of Subjects [†]	Clinical Cure n (%)	CDI Recurrence n (%)	Global Cure n (%)	Number of Subjects [†]	Clinical Cure n (%)	CDI Recurrence n (%)	Global Cure n (%)
Metronidazole												
0.125	3	3 (100.0)	0 (0.0)	3 (100.0)	0				2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
0.25	62	45 (72.6)	10 (16.1)	35 (56.5)	73	57 (78.1)	10 (13.7)	47 (64.4)	58	47 (81.0)	22 (37.9)	25 (43.1)
0.5	223	162 (72.6)	38 (17.0)	124 (55.6)	208	168 (80.8)	39 (18.8)	129 (62.0)	202	160 (79.2)	62 (30.7)	98 (48.5)
1	127	99 (78.0)	20 (15.7)	79 (62.2)	136	108 (79.4)	22 (16.2)	86 (63.2)	140	114 (81.4)	44 (31.4)	70 (50.0)
2	50	38 (76.0)	9 (18.0)	29 (58.0)	54	45 (83.3)	12 (22.2)	33 (61.1)	67	54 (80.6)	14 (20.9)	40 (59.7)
4	9	7 (77.8)	0 (0.0)	7 (77.8)	13	11 (84.6)	2 (15.4)	9 (69.2)	12	11 (91.7)	4 (33.3)	7 (58.3)
8	1	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	2	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
Missing	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	4	4 (100.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	3	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)
Vancomycin												
≤0.25	0				2	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
0.5	17	15 (88.2)	4 (23.5)	11 (64.7)	14	10 (71.4)	0 (0.0)	10 (71.4)	21	16 (76.2)	6 (28.6)	10 (47.6)
1	304	225 (74.0)	51 (16.8)	174 (57.2)	318	261 (82.1)	58 (18.2)	203 (63.8)	300	239 (79.7)	99 (33.0)	140 (46.7)
2	124	92 (74.2)	20 (16.1)	72 (58.1)	113	90 (79.6)	19 (16.8)	71 (62.8)	115	99 (86.1)	30 (26.1)	69 (60.0)
4	28	22 (78.6)	2 (7.1)	20 (71.4)	35	24 (68.6)	6 (17.1)	18 (51.4)	42	33 (78.6)	11 (26.2)	22 (52.4)
8	2	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	4	4 (100.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	3	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
Missing	2	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	4	4 (100.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	3	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (66.7)
There are 9 subjects missing MIC baseline data.												
[†] Number of Full Analysis Set subjects whose baseline samples yielded the indicated MIC value, used as the denominator for the row percentages.												

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

2.7.3.3.2.7.2 ベースライン時の *C. difficile* トキシン便検査別にみた有効性

有効性に対する *C. difficile* 検査法の影響の評価は事後的な解析であった。試験に組み入れられた被験者の大部分が PCR 法（44.6%）又は EIA 法（48.1%）による市販の検査キットを用いて診断された[付録 2.7.3-3]。PCR 法は毒素産生性 *C. difficile* の遺伝子を検出する方法であり、本試験で許容された EIA 法はトキシン（検査キットに応じて、トキシン A 及びトキシン B、又はトキシン B のみ）を検出する方法である。トキシンを直接検出する検査法の方が CDI 診断の特異度は高い[資料5.4: 150]。

ベースライン時の CDI 診断に用いた治験実施施設での検査法別の主な有効性評価項目（CDI 再発率、Clinical Cure 率、Global Cure 率）の結果を[表 2.7.3-37]に示す。いずれの投与群においても、ベースライン時の CDI 診断が PCR 法の被験者での Clinical Cure 率（MK-6072群79.0%、MK-3415A 群68.7%、プラセボ群77.4%）は EIA 法の被験者（MK-6072群82.3%、MK-3415A 群78.0%、プラセボ群83.1%）よりも低かった。

MK-6072群では、ベースライン時の診断が PCR 法の被験者での CDI 再発率（19.6%）はトキシン EIA 法の被験者（14.5%）よりも高かった。MK-3415A 群では、ベースライン時の診断が EIA 法の被験者（14.3%）と PCR 法の被験者（15.4%）での CDI 再発率は同程度であった。プラセボ群においても、ベースライン時の診断が EIA 法の被験者（27.3%）と PCR 法の被験者（26.1%）での CDI 再発率は同程度であった。

ベースライン時の診断に用いた検査法の種類にかかわらず、有効性は同程度で、結果は全体のものと一致した。いずれの検査法においても、MK-6072群及び MK-3415A 群の再発率はプラセボ群よりも低く、MK-6072群の Global Cure 率はプラセボ群よりも高かった。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-37 ベースライン時の CDI 診断に用いた治験実施施設での検査法の種類別の
CDI 再発率、Clinical Cure 率及び Global Cure 率
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
CDI Recurrence			
EIA	14.3 (52/ 363)	14.5 (54/ 372)	27.3 (105/ 385)
Cell Cytotoxicity Assay	25.0 (4/ 16)	10.0 (1/ 10)	33.3 (2/ 6)
Culture	20.4 (10/ 49)	9.5 (4/ 42)	24.4 (11/ 45)
PCR	15.4 (53/ 345)	19.6 (70/ 357)	26.1 (88/ 337)
Clinical Cure			
EIA	78.0 (283/ 363)	82.3 (306/ 372)	83.1 (320/ 385)
Cell Cytotoxicity Assay	56.3 (9/ 16)	60.0 (6/ 10)	66.7 (4/ 6)
Culture	79.6 (39/ 49)	73.8 (31/ 42)	80.0 (36/ 45)
PCR	68.7 (237/ 345)	79.0 (282/ 357)	77.4 (261/ 337)
Global Cure			
EIA	63.6 (231/ 363)	67.7 (252/ 372)	55.8 (215/ 385)
Cell Cytotoxicity Assay	31.3 (5/ 16)	50.0 (5/ 10)	33.3 (2/ 6)
Culture	59.2 (29/ 49)	64.3 (27/ 42)	55.6 (25/ 45)
PCR	53.3 (184/ 345)	59.4 (212/ 357)	51.3 (173/ 337)
Data in cells: % (n/m) where m = Number of subjects with designated local laboratory test used for baseline CDI diagnosis and n = Number of subjects with designated local laboratory test used for baseline CDI diagnosis that met the criteria for endpoint EIA = enzyme immune assay, Culture = culture with toxin detection or with strain typing, PCR = polymerase chain reaction assay, 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]

2.7.3.3.3 部分集団解析

本項では、組み入れられた被験者の部分集団における有効性（CDI 再発率、Global Cure 率、Clinical Cure 率）を示す。これらの部分集団は、CDI 再発のリスクを増大させることが知られているリスク因子に基づき選択した。したがって、これらのリスク因子を有する被験者での MK-6072 の有効性を示すことは重要である。そこで CDI 再発の重要なリスク因子に関する文献のレビュー結果の要約を[2.7.3.3.3.1 項]に、これらのリスク因子を有する第Ⅲ相臨床試験の被験者での有効性の結果の要約を[2.7.3.3.3.2 項]に示す。

2.7.3.3.3.1 CDI 再発の重要なリスク因子

高齢者

第Ⅲ相臨床試験に組み入れられた被験者の過半数（約53%）が65歳以上であった。これは CDI が高齢者に多い疾患であることを反映していた。すなわち、2015年の CDC の報告書では、米国での2011年の推定 CDI 患者数は453,000人であり、対応する発症率は10万人あたり147.2人であり、そのうち過半数（259,800人）が65歳以上であった。さらに1回目の再発がみられた患者数は推定で83,000人であり、そのうち60,100人（72%）が65歳以上であった。推定死亡者数（29,300人）のほぼ全例（83%）が65歳以上であった[資料5.4: 24]。65歳以上の患者は65歳未満の患者と比べて初回 CDI 後の再発[資料4.3: 23]、[資料5.4: 26]、[資料5.4: 41]及び入院期間の延長及び死亡等の転帰に至る可能性が高いとの報告[資料5.4: 151]、[資料5.4: 152]もある。

2.7.3 臨床的有効性

CDI の既往歴

初回 CDI 発症後に第Ⅲ相臨床試験に組み入れられた被験者(66%)は再発のリスクを有するが、過去に1回以上 CDI を発症した被験者(32%)では試験期間中の CDI 再発リスクがさらに高くなる。初回治療が行われ、下痢が回復した後に、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]。1回目の再発がみられた被験者の40%がさらに CDI を再発し、2回目の再発以降の再発率は65%にまで増加する[資料5.4: 50]、[資料5.4: 45]、[資料5.4: 28]。再発の大部分が初回治療後60日以内に生じる[資料5.4: 45]、[資料5.4: 28]。

免疫不全状態

第Ⅲ相臨床試験の対象被験者のうち約21%が免疫不全状態（免疫抑制剤を投与されている、免疫抑制を伴う疾患を有する等）であった。CDI の既往歴を有する免疫不全状態の被験者では CDI 再発リスクが高い。Morrison らは、CDI の合併症（巨大結腸、手術、ICU 滞在、死亡）とコルチコステロイド投与との間に独立した関連を見出した[資料5.4: 153]。他の試験では免疫抑制療法は重症疾患（イレウス、中毒性巨大結腸、白血球増多症）の予測因子であった[資料5.4: 154]。

重症 CDI

2試験の併合解析データのうち17%の被験者が無作為化の時点で CDI 重症の基準に合致した。重症度の評価は、以前実施された院内で発症した CDI 被験者を対象にバンコマイシンとメトロニダゾールを比較した、重症度で層別された前向き無作為化二重盲検プラセボ対照試験で用いられた基準に基づく[資料5.4: 12]。メトロニダゾール又はバンコマイシン投与にかかわらず、症状発現時に重症であった CDI 被験者での再発率は軽度の被験者よりも高かった。

強毒株

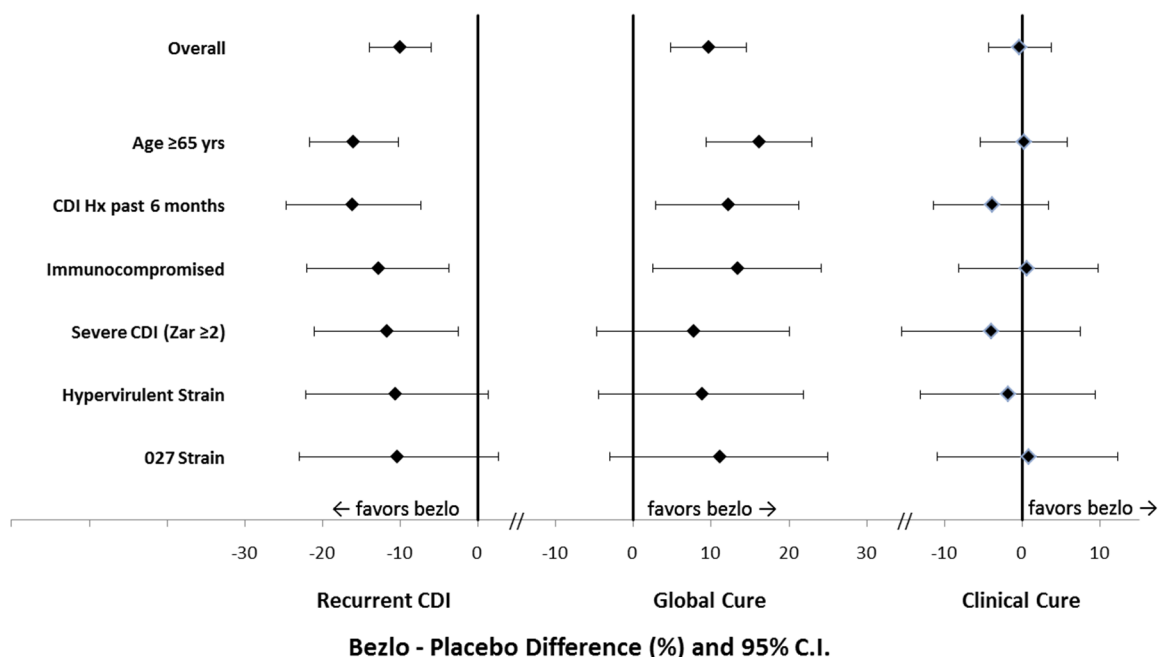
第Ⅲ相臨床試験に組み入れられた307例（ベースライン時の培養結果が陽性であった被験者の21%に相当）のベースライン時の便検体から *C. difficile* 強毒株（リボタイプ027、078、244株）が分離された。これらの株は過去15年間の CDI の流行と関連していることから文献では流行株と呼ばれることがあり、またこれらの株が頻繁に分離される時期には罹患率及び死亡率が増加することから、強毒株とも呼ばれる。さらに、これらの株は他の株と比べてより重症な疾患及び死亡率の増加と関連している。2000年代初めにみられた CDI の劇的な増加（米国、カナダ、欧州での大流行を伴う）[資料5.4: 8]、[資料5.4: 11]、[資料5.4: 143]は部分的には027株の出現によるものであった[資料5.4: 142]、[資料5.4: 1]、[資料5.4: 8]、[資料5.4: 11]、[資料5.4: 144]。さらに027株は強毒であると考えられ、抗菌薬に耐性を示す[資料5.4: 143]。027株は、再発 CDI[資料5.4: 53]、[資料5.4: 55]、[資料5.4: 24]及び有害な転帰（ある研究では診断後14日以内の ICU 入院及び死亡[資料5.4: 154]、[資料5.4: 155]、他の研究では重症 CDI 及び30日以内の全死因死亡率の増加[資料5.4: 152]）と関連している。欧州での流行を引き起こした強毒株078は14日以内の死亡率の増加と関連している[資料5.4: 30]。より最近では、オーストラリアの単施設で実施された後ろ向きコホート試験において、

C. difficile リボタイプ244株に感染した CDI 被験者は他の株に感染した被験者よりも重症化し、死亡率が高いことが報告された[資料5.4: 88]。ニュージーランドの研究者も、リボタイプ244株に感染した被験者では同じ時期に他の株に感染した被験者よりも重症率及びCDI再発率が高いことを報告した[資料5.4: 89]。

2.7.3.3.3.2 CDI 再発リスクが高い部分集団における有効性の要約

2試験の併合解析データの CDI 再発リスクが高い重要な部分集団における、各評価項目（CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率）に関する MK-6072群とプラセボ群の差を[図 2.7.3-11] に示し、各評価項目の結果の詳細について以下に述べる。また、各部分集団における MK-3415A 群とプラセボ群の差及び MK-6072群とプラセボ群の差についても以下に述べる：CDI 再発率[2.7.3.3.3.3 項]、Global Cure 率[2.7.3.3.3.4 項]、Clinical Cure 率[2.7.3.3.3.5 項]。ベースライン時の内因性抗体価別にみた有効性評価項目の結果は[2.7.3.3.3.6 項]、有効性に対する無作為化後のリスク因子の影響の考察は[2.7.3.3.3.7 項]で述べる。

CDI 再発率及び Global Cure 率ともに、MK-6072群とプラセボ群の推定値を比較するとすべての部分集団で MK-6072群の方が優れており、また、95%CI は部分集団の多くで0を含まず、頑健かつ一貫した有効性が示された。Clinical Cure 率については、MK-6072群とプラセボ群の差の推定値はすべての部分集団で0に近く、また、95%CI は0を含んでおり、MK-6072はこの評価項目に対して影響しないことが示された。



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

図 2.7.3-11 有効性評価項目の部分集団解析
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

2.7.3.3.3 CDI 再発リスクが高い部分集団における CDI 再発率（副次評価項目）

重要な部分集団における CDI 再発率を副次目的として評価した（[図 2.7.3-12]及び[表 2.7.3-38]）。部分集団解析の結果は第Ⅲ相臨床試験 FAS 全体の解析結果の結論とおおむね一致し、下痢の再発率の主要解析においても同様であった[付録 2.7.3-14]。

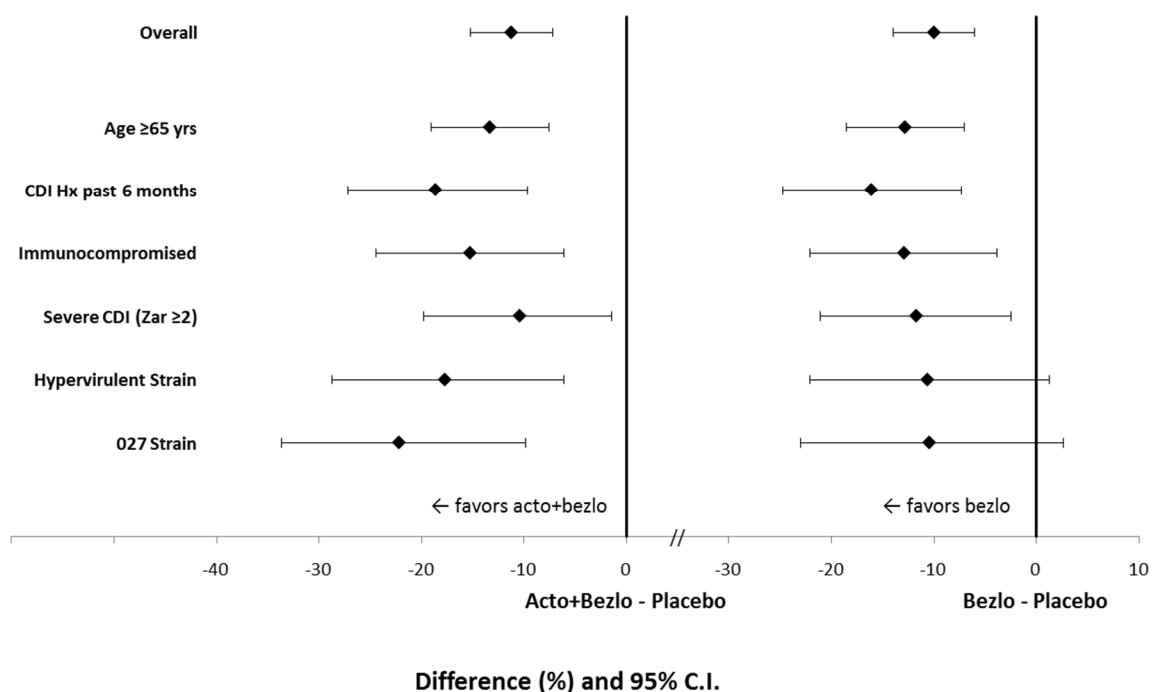
CDI 再発リスクが高い部分集団（例：65歳以上の被験者、CDI の既往歴を有する被験者、免疫不全状態の被験者、臨床的に重症な CDI 被験者、027株又は強毒株に感染した被験者）において MK-6072群及び MK-3415A 群の CDI 再発率はプラセボ群よりも低かった。FAS 全体における MK-6072群及び MK-3415A 群とプラセボ群の CDI 再発率の差は MK-6072群で-10.0%及び MK-3415A 群で-11.2%であったが、一部の重要なリスク集団では FAS 全体の値よりも顕著であった。これらの部分集団の大部分において、プラセボとの差の大きさ及び2試験の併合解析データのサンプルサイズが大きいために、モノクローナル抗体群とプラセボ群の差の95%CI は0を含まなかった。

プラセボ群と比較した時、MK-6072群で CDI 再発率が最も低下した部分集団は、65歳以上の被験者（差：-16.0、95%CI：-21.7、-10.2）及び組入れ前6ヵ月以内に1回以上の CDI 既往歴を有する被験者（差：-16.1、95%CI：-24.7、-7.3）であった。MK-6072群とプラセボ群の差の95%CI は、

ほとんどの部分集団で0を含まなかった（強毒株又は027株に感染した被験者の部分集団以外）。

プラセボ群と比較した時、MK-3415A 群で CDI 再発率が最も低下した部分集団は、リボタイプ 027株に感染した被験者（差：-22.2、95%CI：-33.7、-9.8）、CDI の既往歴（組入れ前6ヵ月以内に1回以上発症）を有する被験者（差：-18.6、95%CI：-27.2、-9.7）、及び2回以上発症した被験者（差：-18.8、95%CI：-30.3、-6.6）であった。MK-3415A 群とプラセボ群の差の95%CI は、すべての部分集団において0を含まなかった。

全般的に、MK-6072群とプラセボ群の間の差は、すべての重要な部分集団（027株に感染した被験者を除く）において MK-3415A 群とプラセボ群の間の差と同程度であった。この部分集団での CDI 再発率は MK-6072群23.6%、MK-3415A 群11.8%、プラセボ群34.0%であった。いずれの投与群においても027株に感染した FAS の被験者数（MK-6072群89例、MK-3415A 群76例、プラセボ群100例）は少なかったことから、この差が MK-6072単独投与に対する併用投与（MK-3415A）の真のベネフィットによるものか、偶然によるものか、あるいは CDI 再発に影響を及ぼす複数の要因の不均衡によるものかは正確に判断することはできない。ただし、027株に感染した被験者集団における MK-6072群とプラセボ群の差（-10.4%）は FAS 全体での差（-10.0%）[表 2.7.3-19]と同程度であった。



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

図 2.7.3-12 CDI 再発率の部分集団解析：CDI 再発のリスク因子
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

表 2.7.3-38 CDI 再発率の部分集団解析：CDI 再発のリスク因子

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

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

[†] Zar score ≥ 2

[‡] Based on medical conditions or medications received that may result in immunosuppression.

[§] Based on the Miettinen and Nurminen method without stratification.

^{||} 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]

以下の部分集団における MK-6072 群又は MK-3415A 群とプラセボ群の差及びその95%CI を[付録 2.7.3-15]に示す：入院／外来の層別因子、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）、年齢75歳以上、組み入れられた地域、強毒株又は流行株、Horn's Index、Charlson 併存疾患指数、腎機能障害、肝機能障害、体重、性別、人種。全般的に、各リスク集団の部分集団解析の結果は MK-6072 及び MK-3415A の一貫した治療効果（プラセボとの比較）を示した。以上、CDI 再発率について部分集団の結果は FAS 全体での結論と一貫していた。

2.7.3.3.3.4 CDI 再発リスクが高い部分集団における Global Cure 率

Global Cure 率は重要な部分集団を通じてプラセボ群よりも MK-6072 群及び MK-3415A 群で高かった[図 2.7.3-13]、[表 2.7.3-39]。全般的に、部分集団解析の結果は主要解析の全般的結論と一貫していた。FAS 全体で、プラセボ群との Global Cure 率の差は MK-6072 群では9.7%、MK-3415A 群では4.3%であったが、多くの重要なリスク集団でこの値を上回る差がみられた。いくつかの部

分集団（65歳以上、過去6ヵ月以内の CDI の既往歴、免疫不全状態）では、MK-6072群とプラセボ群の間の差の95%CIは0を含まなかった。

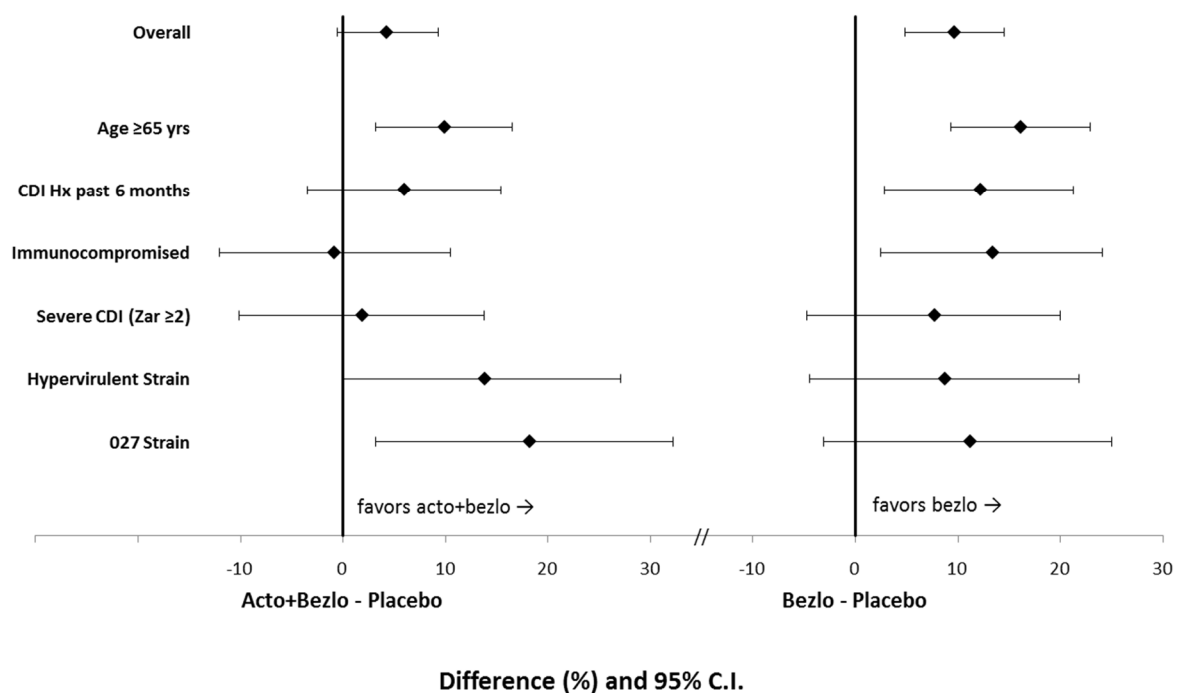
MK-6072群とプラセボ群の比較では、Global Cure 率の最大の差がみられた部分集団は65歳以上の被験者（差：16.2、95%CI：9.3、22.9）及び試験組入れ時に免疫不全状態であった被験者（差：13.4、95%CI：2.8、23.8）であった。これら2つの部分集団及び過去6ヵ月以内に1回以上の CDI 既往歴を有する被験者の部分集団において、MK-6072群とプラセボ群の間の差の95%CI は0を含まなかった。

MK-3415A 群とプラセボ群の比較では、Global Cure 率の最大の差がみられた部分集団は027株に感染した被験者（差：18.2、95%CI：3.2、32.2）及び2回以上の CDI 既往歴を有する被験者（差：10.8、95%CI：-2.2、23.5）であった。027株に感染した被験者、強毒株に感染した被験者及び65歳以上の被験者の部分集団において、MK-3415A 群とプラセボ群の間の差の95%CI は0を含まなかった。

MK-6072群とプラセボ群の間の差はすべての重要な部分集団において MK-3415A 群とプラセボ群の差よりも大きかった（027株及び強毒株に感染した被験者を除く）。027株に感染した被験者集団での Global Cure 率はMK-6072群で56.2%、MK-3415A 群で63.2%、プラセボ群で45.0%であった。この差は主に MK-3415A 群の CDI 再発率が MK-6072群よりも低いためであった。それにもかかわらず、本部分集団での MK-6072群とプラセボ群の間の Global Cure 率の差（11.2%）は FAS 全体での差（9.7%）と同程度であった。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性



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

図 2.7.3-13 Global Cure 率の部分集団解析：CDI 再発のリスク因子
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

表 2.7.3-39 Global Cure 率の部分集団解析：CDI 再発のリスク因子

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

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

[†] Zar score ≥ 2

[‡] Based on medical conditions or medications received that may result in immunosuppression.

[§] Based on the Miettinen and Nurminen method without stratification.

^{||} 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]

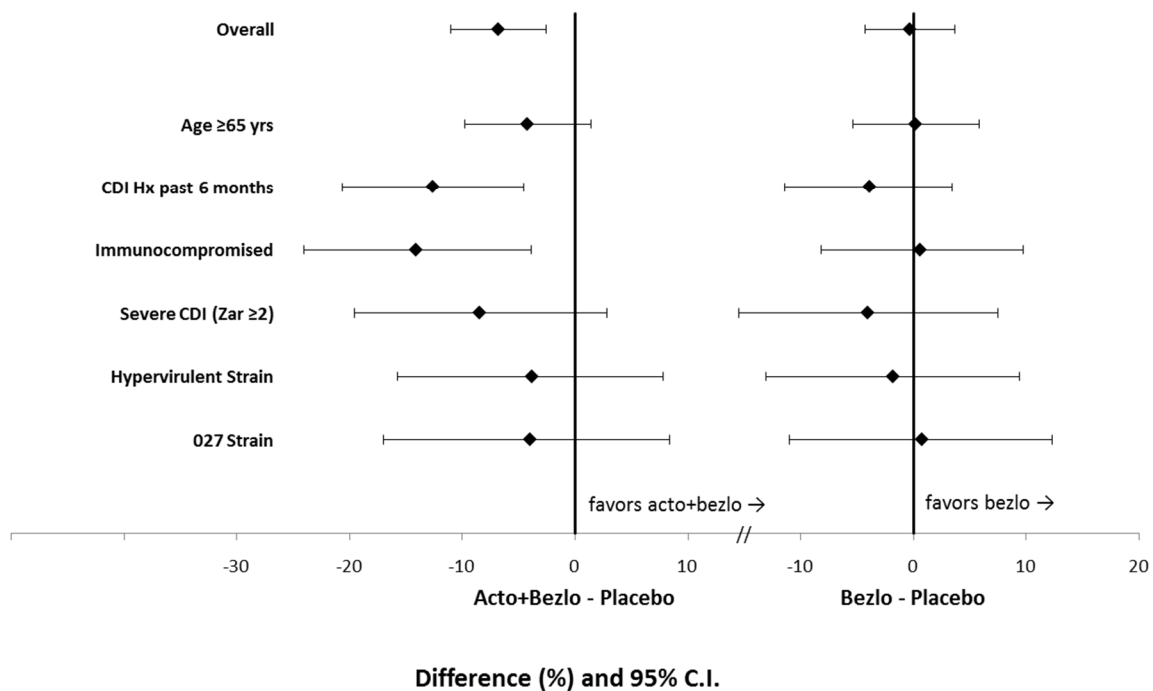
その他の部分集団（年齢、性別、体重、人種等）における MK-6072群又は MK-3415A 群とプラセボ群の間での Global Cure 率の差及びその95%CI を[付録 2.7.3-16]に示す。

2.7.3.3.3.5 CDI 再発リスクが高い部分集団における Clinical Cure 率

重要な部分集団での Clinical Cure 率を[図 2.7.3-14]及び[表 2.7.3-40]に示す。第Ⅲ相臨床試験の FAS 全体での結果と同様に、高リスクの部分集団の Clinical Cure 率は MK-6072群とプラセボ群で同程度であり、MK-3415A 群ではプラセボ群よりも低かった。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性



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

図 2.7.3-14 Clinical Cure 率の部分集団解析：CDI 再発のリスク因子
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

表 2.7.3-40 Clinical Cure 率の部分集団解析：CDI 再発のリスク因子

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

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

[†] Zar score ≥ 2

[‡] Based on medical conditions or medications received that may result in immunosuppression.

[§] Based on the Miettinen and Nurminen method without stratification.

^{||} 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]

その他の部分集団（年齢、性別、体重、人種等）における MK-6072群又は MK-3415A 群とプラセボ群の間での Clinical Cure 率の差及びその95%CI を[付録 2.7.3-17]に示す。

2.7.3.3.3.6 ベースライン時の内因性抗体価別にみた有効性評価項目

第Ⅲ相臨床試験に組み入れられた全被験者において、*C. difficile* トキシン A 及びトキシン B に対する内因性 IgG 抗体価を測定するための血清検体をベースライン時に採取した。有効性評価項目に対する、*C. difficile* トキシン A 及びトキシン B に対する内因性抗体価の影響を調べるために、2試験の併合解析データを用いた探索的解析を行った。ただし、特定の内因性抗体価と結び付いた、CDI に対する有効性の、明確に定義された免疫学的代替マーカーは存在しない。そこで、この解析の目的のために、各抗体の抗体価の結果を測定結果の離散性に基づき、以下のカテゴリに任意に分類した：低（1:1,000以下）、中（1:5,000）、高（1:25,000以上）。ベースライン時の内因性抗体価のカテゴリ別にみた CDI 再発率、Global Cure 率及び Clinical Cure 率の要約を[表 2.7.3-41]、[表

[2.7.3-42](#)], [\[表 2.7.3-43\]](#)に示す。

ベースライン時の内因性抗体価のカテゴリ別の CDI 再発率

プラセボ群では、ベースライン時の内因性抗トキシン B 抗体価が「高」の被験者で CDI 再発率（17.0%）が低い傾向が認められ、ベースライン時の内因性抗トキシン B 抗体価が「低」の被験者で再発率（30.9%）が最も高かった。この結果より *C. difficile* トキシン B に対する抗体の CDI の再発抑制におけるベネフィットが示された。

この傾向は内因性抗トキシン A 抗体価では認められなかった。すなわちプラセボ群において、内因性抗トキシン A 抗体価と CDI 再発率の間に関係は認められなかった。これは、MK-3415群の被験者の CDI 再発率はプラセボ群と差がなかったとする第Ⅲ相臨床試験の結果と一致する。

ほとんどの CDI 非臨床動物モデルにおいてはトキシン A 及びトキシン B の中和が効果発現に必要なであるが、*C. difficile* トキシン A 及びトキシン B に対する内因性抗体についての探索的解析並びに MK-3415、MK-6072及び MK-3415A の有効性を検討した第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）の結果からは、ヒトの疾患においてはトキシン Bの方がトキシン Aよりも重要な役割を果たすことが示唆された。病原性 *C. difficile* 株を接種された動物において、*C. difficile* トキシン A 及びトキシン B に対する受動免疫又は能動免疫は CDI 発症を抑制する[\[資料5.4: 112\]](#)、[\[資料5.4: 113\]](#)、[\[資料5.4: 114\]](#)、[\[資料5.4: 115\]](#)、[\[資料4.3: 22\]](#)ことから、CDI 発症におけるトキシンの重要な役割は明らかである。しかし、CDI 発症におけるトキシン A 及びトキシン B の相対的な生物学的重要性は複雑であり、宿主動物種によって異なる。ハムスター及びマウスでは最大の抑制効果の発現には両トキシンの中和が必要であるが、子豚[\[資料4.3: 22\]](#)及びヒトではトキシン B のみの中和で十分である。

表 2.7.3-41 ベースライン時の内因性抗体価別の CDI 再発率

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773 % (n/m)	MK-6072 (bezlo) N=781 % (n/m)	Placebo N=773 % (n/m)
Overall CDI Recurrence	15.4 (119/ 773)	16.5 (129/ 781)	26.6 (206/ 773)
Endogenous Antibody A [†]			
Low	15.8 (31/196)	15.6 (41/263)	27.6 (78/283)
Medium	15.0 (67/448)	17.7 (74/418)	23.9 (91/380)
High	17.0 (19/112)	15.3 (13/ 85)	35.9 (33/ 92)
Missing	11.8 (2/ 17)	6.7 (1/ 15)	22.2 (4/ 18)
Endogenous Antibody B [‡]			
Low	13.4 (31/231)	13.5 (33/245)	30.9 (89/288)
Medium	17.9 (64/358)	20.4 (69/338)	26.5 (87/328)
High	12.9 (22/170)	14.4 (26/180)	17.0 (23/135)
Missing	14.3 (2/ 14)	5.6 (1/ 18)	31.8 (7/ 22)

Data in cells: % (n/m) where n = Number of subjects within subgroup and m = Number of subjects within subgroup that met the criteria for endpoint.

[†] Serum endogenous IgG antibody to *C. difficile* toxin A.

[‡] Serum endogenous IgG antibody to *C. difficile* toxin B.

Low = "<=1:1000", Medium = "1:5000", High = ">=1:25000" and Missing = endogenous antibody result is missing.

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]

ベースライン時の内在性抗体価のカテゴリ別の Global Cure 率

予想されたとおり、Global Cure 率の結果は CDI 再発率の結果と類似していた。プラセボ群では、ベースライン時の内因性抗トキシン B 抗体価が「高」の被験者（60.0%）において Global Cure 率が高い傾向が認められ、ベースライン時の内因性抗トキシン B 抗体価が「低」の被験者（48.6%）において Global Cure 率が最も低かった[表 2.7.3-42]。この傾向は内因性抗トキシン A 抗体価では認められなかった。MK-6072群では、内因性抗トキシン B 抗体価が「低」の被験者の部分集団での Global Cure 率が最も高かった（73.5%）。MK-3415A 群では、Global Cure 率に対する内因性抗トキシン A 又は抗トキシン B 抗体価の影響は認められなかった。

表 2.7.3-42 ベースライン時の内在性抗体価別の Global Cure 率

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773 % (n/m)	MK-6072 (bezlo) N=781 % (n/m)	Placebo N=773 % (n/m)
Overall Global Cure	58.1 (449/ 773)	63.5 (496/ 781)	53.7 (415/ 773)
Endogenous Antibody A [†]			
Low	57.1 (112/196)	66.2 (174/263)	52.7 (149/283)
Medium	59.2 (265/448)	63.2 (264/418)	56.3 (214/380)
High	53.6 (60/112)	57.6 (49/ 85)	43.5 (40/ 92)
Missing	70.6 (12/ 17)	60.0 (9/ 15)	66.7 (12/ 18)
Endogenous Antibody B [‡]			
Low	61.0 (141/231)	73.5 (180/245)	48.6 (140/288)
Medium	56.4 (202/358)	61.8 (209/338)	54.9 (180/328)
High	57.1 (97/170)	53.9 (97/180)	60.0 (81/135)
Missing	64.3 (9/ 14)	55.6 (10/ 18)	63.6 (14/ 22)

Data in cells: % (n/m) where n = Number of subjects within subgroup and m = Number of subjects within subgroup that met the criteria for endpoint.

[†] Serum endogenous IgG antibody to *C. difficile* toxin A.

[‡] Serum endogenous IgG antibody to *C. difficile* toxin B.

Low = "<=1:1000", Medium = "1:5000", High = ">=1:25000" and Missing = endogenous antibody result is missing.

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]

ベースライン時の内在性抗体価のカテゴリ別の Clinical Cure 率

[表 2.7.3-43] に示したように、プラセボ群での Clinical Cure 率は内因性抗トキシン B 及び抗トキシン A 抗体価の3カテゴリを通じて同程度であり、*C. difficile* トキシンに対する内因性抗体は急性 CDI の治療結果には影響しないとの仮説が証明された。

表 2.7.3-43 ベースライン時の内在性抗体価別の Clinical Cure 率

第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773 % (n/m)	MK-6072 (bezlo) N=781 % (n/m)	Placebo N=773 % (n/m)
Overall Clinical Cure	73.5 (568/ 773)	80.0 (625/ 781)	80.3 (621/ 773)
Endogenous Antibody A [†]			
Low	73.0 (143/196)	81.7 (215/263)	80.2 (227/283)
Medium	74.1 (332/448)	80.9 (338/418)	80.3 (305/380)
High	70.5 (79/112)	72.9 (62/ 85)	79.3 (73/ 92)
Missing	82.4 (14/ 17)	66.7 (10/ 15)	88.9 (16/ 18)
Endogenous Antibody B [‡]			
Low	74.5 (172/231)	86.9 (213/245)	79.5 (229/288)
Medium	74.3 (266/358)	82.2 (278/338)	81.4 (267/328)
High	70.0 (119/170)	68.3 (123/180)	77.0 (104/135)
Missing	78.6 (11/ 14)	61.1 (11/ 18)	95.5 (21/ 22)

Data in cells: % (n/m) where n = Number of subjects within subgroup and m = Number of subjects within subgroup that met the criteria for endpoint.

[†] Serum endogenous IgG antibody to *C. difficile* toxin A.

[‡] Serum endogenous IgG antibody to *C. difficile* toxin B.

Low = "<=1:1000", Medium = "1:5000", High = ">=1:25000" and Missing = endogenous antibody result is missing.

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]

2.7.3.3.3.7 有効性に対する無作為化後のリスク因子の影響

治験薬投与後の医療環境、全身性抗菌薬及び PPI の併用別の有効性を評価した事後解析の結果を[表 2.7.3-44]に示す。これらの3つの高リスク集団において、MK-3415A 群又は MK-6072群ではプラセボ群に比較して CDI 再発率は低く、その差の大きさは FAS 全体の場合と同程度であった。

しかし、各投与群内における高リスク集団と低リスク集団の間の CDI 再発率の差は予想と反対（低リスク集団よりも高リスク集団の方で CDI 再発率が低い）であった。そこで、これらの無作為化後のリスク因子を有する被験者を対象に、CDI 再発率に対する試験中止の影響を調べるための感度分析を行った[付録 2.7.3-18]。この感度分析では、早期中止例は CDI 再発の無効例として取り扱った。

予想されたとおり、この感度分析では、CDI 再発率はすべての部分集団及び投与群で増加し、高リスク集団で最も顕著であった。すなわち、MK-6072群及び MK-3415A 群では高リスク集団の再発率は低リスク集団よりも高く、プラセボ群では集団間の差は小さかった。しかし、プラセボ群の被験者では、高リスク集団の CDI 再発率が低リスク集団よりも依然として低いことから、再発率に影響を及ぼす他の要因が存在すると考えられるが、このデータセットではこれらの無作為化後のリスク因子の影響を確かめることは困難であることが示唆された。これは部分的には、リスクカテゴリ（医療環境、全身性抗菌薬及び PPI の併用）への被験者の割付けによると考えられた。このことから CDI 再発に対し Clinical Cure の評価時期が与えるリスクの定義は今後さらに検討する必要がある。さらに、それが治験実施計画書で事前に規定されていなかったことも解析上の制約になった。したがって、症例報告書のデザインはこれらの無作為化後のリスク因子に関するデータを記録するためのデザインでないため、一部の被験者では十分な情報が得られなかった

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

可能性がある。

表 2.7.3-44 投与後の医療環境並びに全身性抗菌薬及びプロトンポンプ阻害薬の併用別の CDI 再発率、Clinical Cure 率及び Global Cure 率
第Ⅲ相臨床試験（001 試験+002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Healthcare Facility Exposure			
CDI Recurrence			
Healthcare Facility Exposure Present	14.1 (75/533)	13.6 (75/550)	22.0 (118/536)
Healthcare Facility Exposure Absent	18.3 (44/240)	23.4 (54/231)	37.1 (88/237)
Clinical Cure			
Healthcare Facility Exposure Present	72.2 (385/533)	77.8 (428/550)	78.4 (420/536)
Healthcare Facility Exposure Absent	76.3 (183/240)	85.3 (197/231)	84.8 (201/237)
Global Cure			
Healthcare Facility Exposure Present	58.2 (310/533)	64.2 (353/550)	56.3 (302/536)
Healthcare Facility Exposure Absent	57.9 (139/240)	61.9 (143/231)	47.7 (113/237)
Concomitant Systemic Antibiotic Use			
CDI Recurrence			
Concomitant Systemic Antibiotic Use	10.2 (31/303)	12.4 (38/307)	17.7 (53/299)
No Concomitant Systemic Antibiotic Use	18.7 (88/470)	19.2 (91/474)	32.3 (153/474)
Clinical Cure			
Concomitant Systemic Antibiotic Use	67.0 (203/303)	75.6 (232/307)	72.6 (217/299)
No Concomitant Systemic Antibiotic Use	77.7 (365/470)	82.9 (393/474)	85.2 (404/474)
Global Cure			
Concomitant Systemic Antibiotic Use	56.8 (172/303)	63.2 (194/307)	54.8 (164/299)
No Concomitant Systemic Antibiotic Use	58.9 (277/470)	63.7 (302/474)	53.0 (251/474)
Concomitant Proton Pump Inhibitor Use			
CDI Recurrence			
Concomitant PPI Use	13.2 (51/385)	17.0 (65/383)	24.9 (94/377)
No Concomitant PPI Use	17.5 (68/388)	16.1 (64/398)	28.3 (112/396)
Clinical Cure			
Concomitant PPI Use	70.1 (270/385)	75.7 (290/383)	78.2 (295/377)
No Concomitant PPI Use	76.8 (298/388)	84.2 (335/398)	82.3 (326/396)
Global Cure			
Concomitant PPI Use	56.9 (219/385)	58.7 (225/383)	53.3 (201/377)
No Concomitant PPI Use	59.3 (230/388)	68.1 (271/398)	54.0 (214/396)

Post-Infusion is defined as on or after the day of the infusion.

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]

2.7.3.3.4 第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）と第Ⅱ相臨床試験（017試験）の有効性の結果の比較

第Ⅲ相臨床試験の2試験の併合解析結果は、CDI 再発率（主要評価項目）におけるプラセボに対する MK-3415A の優越性が示された MK-3415A の第Ⅱ相臨床試験（017試験）の結果と一貫していた。しかし、治療効果を実際の CDI 再発率及びプラセボとの差の大きさでみた場合、MK-6072 及び MK-3415A の治療効果は第Ⅲ相臨床試験の方が小さかった。理由としては、017試験のサンプルサイズが小さいことによる精度の低下が考えられる。有効性解析のためのサンプルサイズは、

2.7.3 臨床的有効性

第Ⅱ相臨床試験（017試験）では投与群あたり約100例であったのに対して、第Ⅲ相臨床試験の2試験の併合解析データでは投与群あたり約775例であった。017試験では、MK-3415A 群とプラセボ群の間での観察された再発率の差は-18% [95%CI (-29, -7)] であった。第Ⅲ相臨床試験では、MK-3415A 群とプラセボ群の間で観察された差は-11.2% [95%CI (-15.2, -7.2)] であり、MK-6072 群とプラセボ群の間の差は-10.0% [95%CI (-14.0, -6.0)] であった。したがって、第Ⅲ相臨床試験での再発率の差は第Ⅱ相臨床試験で観察された95%CI の範囲内に含まれていた。

第Ⅲ相臨床試験で観察された治療効果が第Ⅱ相臨床試験のものよりも小さいことに関して、他に考えられる理由としては、第Ⅲ相臨床試験の方が対象集団がより多様であったために、試験結果に影響する可能性のある被験者背景について投与群間でばらつきが生じる可能性が増加したことが挙げられる。第Ⅲ相臨床試験には世界30ヵ国で被験者が組み入れられたのに対して、第Ⅱ相臨床試験ではカナダと米国のみであった。標準治療抗菌薬の選択、発症から診断及び治療開始までの期間、治療場所（医療機関又は自宅）、診断方法及び強毒株に感染した被験者の割合等に関する地域差が第Ⅲ相臨床試験で観察された治療効果のばらつきの増大に寄与した可能性が考えられる。

2.7.3.3.5 MK-6072を選択した根拠

FAS 全体及び重要な部分集団において、MK-6072はプラセボと比べて CDI 再発リスクを低下させた。試験の結果、初回又は再発 CDI 治療のために標準治療抗菌薬と併用した MK-6072の10 mg/kg 単回投与は標準治療抗菌薬単独よりも CDI の再発抑制効果が優れていることが示された。MK-3415A は主要目的においてプラセボに対する優越性を示したものの、MK-6072を上回る有効性のベネフィットを示さなかった。また、MK-3415の有効性は不十分で、プラセボと比べて再発抑制のベネフィットはなかった。したがって、有効性の観点から、第Ⅲ相臨床試験で検討した3つの実薬（MK-6072、MK-3415及びMK-3415A）の中ではMK-6072が最も優れていると考えられる。さらに、副次的及び探索的評価項目の解析結果からも同様の結論が得られた。2試験の併合解析データでは、MK-6072はプラセボと比べて有効性において優越性を示し、両投与群間の Global Cure 率の差は統計学的に有意であった。それに対して、MK-3415A は、いずれの第Ⅲ相臨床試験においてもプラセボ群よりも Clinical Cure 率が低かったために、Global Cure 率においてプラセボと比べて有意なベネフィットを示さなかった。

事前に規定した CDI 再発リスクが高い部分集団において、MK-6072群では CDI 再発率の低下（プラセボとの比較）がみられ、これは個々の試験結果と一貫していた。

以上より、第Ⅲ相臨床試験の結果、標準治療抗菌薬と併用して MK-6072を投与すると CDI 再発率がプラセボと比べて有意に低下することが示された。また、MK-3415A は MK-6072に対して意味のある有効性のベネフィット及び明らかな安全性上のベネフィットを示さなかった[2.7.4 項]。したがって、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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

MK-6072 の製造販売承認申請用法・用量は、10 mg/kg を単回で 60 分間かけて静脈内に投与す

るものである。これは、本用法・用量を用いた2つの第Ⅲ相臨床試験で得られた MK-6072 の確固たる有効性及び良好な安全性のプロファイルより決定した。さらに本用法・用量は以下のベネフィット - リスクバランスの評価に基づいている：

- FAS 全体及び CDI 再発のリスクが高い部分集団における、CDI 再発率（主要評価項目）でのプラセボに対する MK-6072 の優越性[2.7.3.3 項]
- 臨床試験で検討された安全性及び忍容性データ [2.7.4 項]。

本項では、MK-6072 の製造販売承認申請用法・用量の根拠に関する重要な結果を述べる。

第Ⅲ相臨床試験における曝露

第Ⅲ相臨床試験全体で合計786例に MK-6072が投与された。MK-6072群に無作為化された全被験者で10 mg/kg の静脈内単回投与が行われた。大部分の被験者（97.1%）で計画された用量（9.5 mg/kg 以上10.5 mg/kg 未満）が投与された。計画された用量未満の投与量（9.5 mg/kg 未満）を投与された被験者（1.8%）及び計画された用量を上回る投与量（10.5 mg/kg 以上）を投与された被験者（1.1%）は少なかった[付録 2.7.3-19]。MK-6072の用量は体重換算されるため、体重の範囲を考えると被験者1人あたりの投与量 (mg) の範囲は大きくなる（体重の範囲：29.8～194 kg、投与量の範囲：約300～2,000 mg）[2.7.4.1.3.3 項]。投与量の中央値は700 mg であり、MK-6072を投与された被験者における体重の中央値の70 kg と一致した。

第Ⅲ相臨床試験では、MK-6072の用量を200又は250 mL の生理食塩液に希釈し、投与液中の MK-6072濃度は1.2～8.0 mg/mL になった。MK-6072群の被験者の大部分（93.5%）が約60分間（45分間以上75分間未満）かけて投与され、これは注入速度2.7～5.6 mL/min に相当する。この濃度範囲及び注入速度での投与の忍容性はおおむね良好であり、有害事象のために投与が中止された被験者は1例、有害事象のために投与が一時的に中断された被験者は2例のみであった[2.7.4.2.1.4.5 項]。

製造販売承認申請用法・用量の妥当性

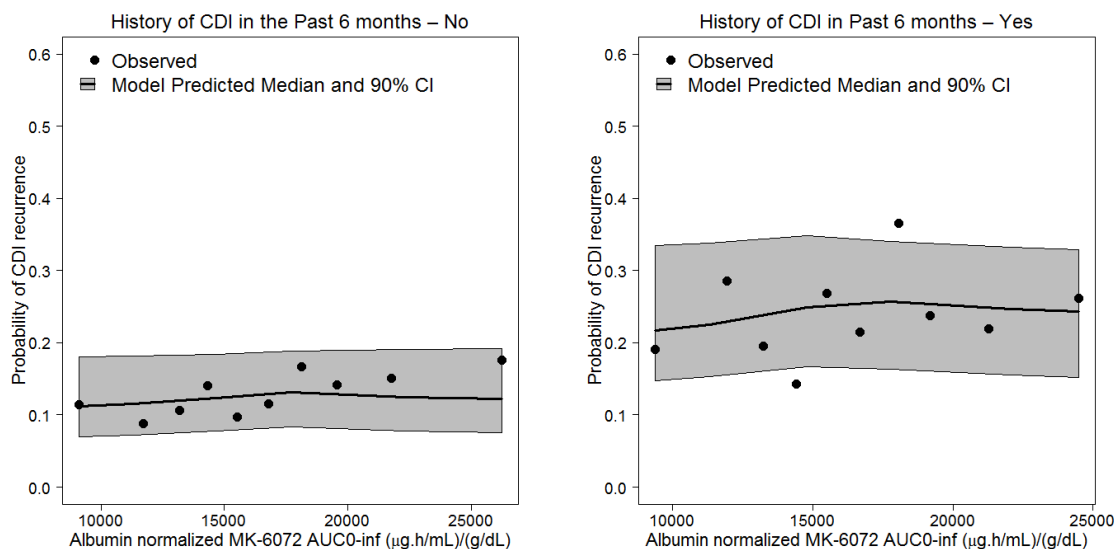
[2.7.3.3.2 項]で詳しく考察したように、第Ⅲ相臨床試験の結果、MK-6072の10 mg/kg 投与による頑健な CDI の再発抑制効果が示された。CDI 再発のリスクが高い重要な部分集団（例：65歳以上、CDI の既往歴、臨床的に重症の CDI、027株への感染、免疫不全状態）を対象に CDI 再発に関する部分集団解析を行った。さらに、入院及び外来被験者並びに CDI に対する標準治療抗菌薬としてメトロニダゾール又はバンコマイシンを投与された被験者（標準治療抗菌薬としてのフィダキソマイシンの評価については、この部分集団での被験者数が少なかったため、意味のある解釈はできなかった）において CDI 再発率の低下が示された。

有効性の観点から10 mg/kg の妥当性を確認するために曝露 - 応答解析を行った[2.7.2.1.5.2 項]。この解析は第Ⅲ相臨床試験（001試験、002試験）の CDI 再発率及び薬物動態データに基づく。第Ⅰ相臨床試験における曝露量の用量比例性の結果[2.7.2.3.1.1 項]に基づく、第Ⅲ相臨床試験で10 mg/kg を投与した際の曝露量（AUC_{0-inf}）の上限と下限（10～90パーセンタイル）は、6 mg/kg 及び16 mg/kg 投与時の平均的な曝露量に相当した。したがって、広範囲に渡る曝露量のデータを用

い、曝露量と有効性及び安全性の関係を評価できた。

いくつかのリスク因子（臨床的に重症の CDI、CDI の既往歴、Charlson 併存疾患指数の高値等）は CDI 再発率に影響することが知られている。そこで、CDI 再発率に対するこれらの因子の影響を評価した。MK-6072 の曝露量はアルブミン値との相関がみられ、アルブミン値が低い被験者では曝露量が低い傾向が認められた[2.7.2.3.2.2 項]。さらに、関心のあるリスク因子とアルブミン値の相関もみられ、容態が悪い被験者ではアルブミン値が低い傾向も認められたことから、解析ではアルブミン値も考慮することとした。CDI 再発率に対する、過去6ヵ月間の CDI の既往歴、ベースライン時のアルブミン値、年齢及び Charlson 併存疾患指数3点以上の影響は有意（ $P < 0.05$ ）であった。CDI 再発率との間に最も関連性がみられた2つの共変量（過去6ヵ月間の CDI の既往歴及びアルブミン値）の影響を調整後に、第Ⅲ相臨床試験の10 mg/kg 投与時の曝露量の範囲で、MK-6072 の曝露量と CDI 再発率の間に関連性は認められなかった[図 2.7.3-15]。

MK-6072 の AUC_{0-inf} と CDI 再発率の間の曝露 - 応答関係は E_{max} モデルにより特徴付けられ、10 mg/kg の用量での曝露量は曝露 - 応答曲線でプラトーとなっている最大の効果を示す領域に分布した。この結果は、 E_{max} 曝露 - 応答モデルに基づきシミュレーションした CDI 再発率でも一貫しており、10 mg/kg 投与時の曝露量の範囲で再発率は一定であった。したがって、10 mg/kg の用量で CDI 再発に影響を及ぼす主な要因は曝露量よりも被験者のそのほかの共変量であり、10 mg/kg の用量での曝露量の全範囲で CDI 再発率は同程度に低いことが示された。



Albumin-normalized exposure is calculated as individual AUC_{0-inf} ($\mu\text{g.h/mL}$) / individual baseline albumin level (g/dL)

Data Source: [資料5.3.5.3.1: 0437SV]

図 2.7.3-15 アルブミン値で補正した MK-6072 の曝露量に対する CDI 再発率

製造販売承認申請用法・用量における安全性及び忍容性

第Ⅲ相臨床試験の安全性解析の結果、MK-6072 10 mg/kg (MK-6072単独又は MK-3415A として) の忍容性はおおむね良好であった[2.7.4 項]。治験薬投与後4週間以内に有害事象又は死亡が報告された被験者の割合は、MK-3415A 群及び MK-6072群とプラセボ群で同程度であった。重篤な有害事象の発現率は、MK-6072群とプラセボ群では同程度であったが、MK-3415A 群はプラセボ群よりも低かった。臨床試験において、さらに低用量がリスク - ベネフィットプロファイルを改善することを示唆する安全性の所見はみられなかった。

[2.7.2.1.5.3 項]で述べたように、治験薬（プラセボ、MK-6072 及び MK-3415A）投与後 4 週間以内に報告された全有害事象及び投与後 12 週間以内に報告された重篤な有害事象についての曝露 - 応答解析を行った。これらの解析において、投与後 4 週間以内の有害事象の発現率と MK-6072 の AUC_{0-inf} の間で関連は認められなかった ($P > 0.05$)。重篤な有害事象については、10 mg/kg の用量での曝露量の範囲で有意な曝露 - 応答関係が認められ、曝露量の増加とともに重篤な有害事象の発現率が低下した。その後の共変量の評価において、被験者の容態を反映する共変量が重篤な有害事象の発現の強力な予測因子であった。アルブミン値は容態不良の患者及び高齢被験者では低い傾向がある[資料 5.4: 136]。MK-6072 の曝露量はアルブミン値と相関し、アルブミン値が低い被験者では曝露量が低い傾向がみられている[2.7.2.3.2.2 項]。したがって、曝露量の増加に伴って重篤な有害事象の発現頻度が低下する傾向は、曝露量が高い被験者は全般的な容態が良好であることによって説明される。最も影響が大きい 2 つの共変量（アルブミン値、標準治療抗菌薬以外の併用抗菌薬）の影響を調整した後は、第Ⅲ相臨床試験で用いられた 10 mg/kg の用量での曝露量の範囲において、MK-6072 の曝露量と重篤な有害事象の発現頻度の間の関連性は著しく低下した。以上の解析結果を総合すると、有害事象及び重篤な有害事象の発現に影響を及ぼす主な要因は曝露量ではなく、被験者の共変量であり、治験薬投与後 4 週間以内の有害事象又は投与後 12 週間以内の重篤な有害事象の発現頻度と、MK-6072 の製造販売承認申請用法・用量（10 mg/kg）での曝露量との間には臨床的に意味のある関係はないと考えられた。したがって、MK-6072 10 mg/kg の用量は内因性要因[2.7.2.3.2 項]又は外因性要因[2.7.2.3.3 項]の影響により MK-6072 の曝露量が高くなると予想される部分集団においても適切と考えられる。

体重に基づく用量の妥当性

MK-6072のクリアランス及び分布容積は体重増加に伴い増加した。体重換算した用量で投与した際に、体重は MK-6072の AUC_{0-inf} 値に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。したがって、クリアランス及び分布容積と体重の関連による曝露量の差は体重換算した用量を投与することにより相殺され、この用法・用量の適切性が確認された。

内因性要因又は外因性要因による用量調整

第Ⅲ相臨床試験は6大陸の30ヵ国において実施され、比較的制限の緩い除外基準により多様な人種、民族及び基礎合併症を有する被験者についての包括的評価が可能であった。MK-6072群の被験者では全例が、肝・腎機能又はその他の背景にかかわらず10 mg/kg の用量を投与された。母集

団薬物動態解析により、MK-6072の曝露量に対するアルブミン、性別、年齢、人種、民族（日本人）、腎機能障害、肝機能障害、臨床的合併症などの影響を評価した[2.7.2.3.2 項]。これらの共変量の影響は MK-6072の曝露量の変動許容範囲内（0.6～1.6）であり、いずれも臨床的な意味はなかった。これらの結果から、10 mg/kg の用量は、広範な人口統計学的背景及び種々の疾患状態を有する患者において、同程度の有効性及び安全性が期待できる。

また、MK-6072はタンパク質の分解と同様の経路により消失し、代謝又は腎排泄されない。したがって、MK-6072が薬物相互作用を受ける可能性は低い。

以上より、患者背景及び他剤併用による MK-6072の用量調整は不要であると考えられる。

製造販売承認申請用法・用量の根拠の要約

第Ⅲ相臨床試験において MK-6072の10 mg/kg を静脈内単回投与（60分間かけて注入）された被験者でみられた有効性及び安全性から、製造販売承認申請用法・用量が決定された。CDI 再発率及び有害事象発現率に関する曝露 - 応答解析の結果、この用法・用量で最大のベネフィットが得られ、かつ有害事象のリスクは増加しないことが確認された。また、母集団薬物動態解析により、広範な背景を有する患者での用量調整は不要であることが確認された。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1 MK-6072の有効性の持続

[2.7.3.2.2.1 項]で概説したように、日本が参加した第Ⅲ相臨床試験の002試験では、治験薬投与後12ヵ月まで追跡された被験者の部分集団を評価した。この延長期の目的は、モノクローナル抗体の投与により CDI 再発が遅延又は抑制されるかを評価し、当該集団での12ヵ月間の経過を記述することであった。特に、治験薬投与後4～12ヵ月間の *C. difficile* の腸管内定着率及び CDI 再発率の推定を目的とした。主試験終了後にこれらの被験者で収集されたデータについての正式な統計解析は行わなかった。

002試験の延長期への組入れはすべての治験実施施設で可能であった。ただし、治験薬（MK-6072、MK-3415A 又はプラセボ）が投与され、12週間の主試験を完了し、延長期への参加の同意が得られた被験者のみを適格とした。主試験と同様に、被験者が延長期に移行した時点及び延長期への参加期間中は、治験責任医師又は分担医師、被験者及び治験依頼者には、治験薬の割付内容は盲検化された。延長期中の評価は、月1回の電話連絡時及び3回の来院時（6ヵ月目、9ヵ月目及び12ヵ月目）に行った。来院時には、*C. difficile* 定着（検体検査は中央検査機関のみで実施）を評価するための便検体及び *C. difficile* トキシン A 及びトキシン B に対する内因性抗体を評価するための血液検体を採取した。薬物動態及び抗薬物抗体評価用の血液検体を6ヵ月目に採取した。延長期に新たな下痢がみられた場合は、*C. difficile* トキシン A 及びトキシン B に対する内因性抗体を評価するための血液検体及び *C. difficile* トキシン検査（治験実施施設と中央検査機関の両方で実施）のための便検体を採取することとした。さらに、新たな下痢の発現時点から下痢の回復時点までの間は24時間ごとの軟便回数を記録することとした。

966例のうち合計295例が、主試験を完了した後、延長期に移行した。そのうち293例（MK-6072

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

群99例、MK-3415A 群112例、プラセボ群82例）が主試験の FAS 及び延長期での CDI 再発及び定着率の評価に含まれた[表 2.7.3-45]。延長期の被験者の大部分 [293例中268例 (91.5%)] が9ヵ月間の延長期を完了し、8.5% (293例中25例) が試験を早期中止した。合計8例が3～6ヵ月目、11例が7～9ヵ月目、6例が10～12ヵ月目に中止した[表 2.7.3-46]。

表 2.7.3-45 延長期に移行した被験者の内訳 (FAS)

	MK-3415A n (%)	MK-6072 n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population	112	99	82	293
Trial Disposition [†]				
Completed	102 (91.1)	89 (89.9)	77 (93.9)	268 (91.5)
Discontinued	10 (8.9)	10 (10.1)	5 (6.1)	25 (8.5)
Death	2 (1.8)	5 (5.1)	2 (2.4)	9 (3.1)
Lost To Follow-Up	2 (1.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
Physician Decision	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Technical Problems	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.2)	2 (0.7)
Withdrawal By Subject	5 (4.5)	3 (3.0)	2 (2.4)	10 (3.4)

[†] Subjects entered into the 9 month extension.

Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

表 2.7.3-46 延長期の期間（月）(FAS)

	MK-3415A n (%)	MK-6072 n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population [†]	112	99	82	293
Completed	102 (91.1)	89 (89.9)	77 (93.9)	268 (91.5)
Discontinued	10 (8.9)	10 (10.1)	5 (6.1)	25 (8.5)
During Months 3 to 6	2 (1.8)	3 (3.0)	3 (3.7)	8 (2.7)
During Months 7 to 9	6 (5.4)	4 (4.0)	1 (1.2)	11 (3.8)
During Months 10 to 12	2 (1.8)	3 (3.0)	1 (1.2)	6 (2.0)

[†] Subjects entered into the extension.

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

延長期に参加した被験者の背景及び予後リスク因子は3投与群間で類似していた。しかし、延長期の被験者のベースライン時の背景は試験全体の FAS とは異なっていた。全般的に、延長期コホートと FAS の被験者はいくつかの被験者背景で異なっており、リスク因子の数は FAS 全体よりも少なかった。延長期での女性の割合 (60.8%) 及び体重の中央値 (73.0 kg) は FAS 全体 (女性 : 56.0%、体重中央値 : 68.0 kg) よりも大きかった。延長期では米国の被験者の割合 (50.2%) が FAS 全体 (34.4%) よりも高かった ([表 2.7.3-47]及び[資料5.3.5.1.4: P002]の10.5項)。年齢は延長期の方が若かった (65歳以上 : 46.4%、75歳以上 : 23.2%、FAS 全体ではそれぞれ56.1%及び32.6%)。全般的に、延長期の被験者の7.8%が試験組入れ時点で臨床的に重症の CDI を有し (FAS 全体では17.2%)、7.5%で027株が分離された (FAS 全体では12.6%)。無作為化の時点で、延長期の被験者

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

の13.3%が免疫不全状態であった（FAS 全体では20.4%）。延長期の被験者では、Horn's Index が中等度（レベル3）であった割合は15.4%、Charlson 合併症指数が3以上であった割合は31.4%であった（FAS 全体ではそれぞれ26.7%及び41.9%）[表 2.7.3-48]。

表 2.7.3-47 延長期の被験者背景（FAS）（延長期）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	112		99		82		293	
Gender								
Male	46	(41.1)	40	(40.4)	29	(35.4)	115	(39.2)
Female	66	(58.9)	59	(59.6)	53	(64.6)	178	(60.8)
Age (Years)								
20 to 29	7	(6.3)	5	(5.1)	3	(3.7)	15	(5.1)
30 to 39	7	(6.3)	12	(12.1)	6	(7.3)	25	(8.5)
40 to 49	7	(6.3)	8	(8.1)	8	(9.8)	23	(7.8)
50 to 59	23	(20.5)	20	(20.2)	15	(18.3)	58	(19.8)
60 to 69	22	(19.6)	29	(29.3)	23	(28.0)	74	(25.3)
70 to 79	31	(27.7)	15	(15.2)	17	(20.7)	63	(21.5)
80 to 89	15	(13.4)	10	(10.1)	8	(9.8)	33	(11.3)
≥ 90	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.4)	2	(0.7)
Mean	62.2		58.7		62.2		61.0	
SD	17.2		16.1		16.3		16.6	
Median	66.0		61.0		64.5		63.0	
Range	20 to 88		20 to 87		22 to 94		20 to 94	
Race								
Asian	12	(10.7)	11	(11.1)	8	(9.8)	31	(10.6)
Black Or African American	6	(5.4)	5	(5.1)	2	(2.4)	13	(4.4)
White	94	(83.9)	83	(83.8)	72	(87.8)	249	(85.0)
Ethnicity								
Hispanic Or Latino	10	(8.9)	6	(6.1)	10	(12.2)	26	(8.9)
Not Hispanic Or Latino	98	(87.5)	91	(91.9)	72	(87.8)	261	(89.1)
Not Reported	3	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
Unknown	1	(0.9)	2	(2.0)	0	(0.0)	3	(1.0)
Weight (kg)								
≤ 70 kg	54	(48.2)	45	(45.5)	37	(45.1)	136	(46.4)
>70 kg	58	(51.8)	54	(54.5)	45	(54.9)	157	(53.6)
Subjects with data	112		99		82		293	
Mean	73.6		74.7		75.8		74.6	
SD	19.4		18.4		22.4		19.9	
Median	71.5		74.4		74.8		73.0	
Range	39.1 to 144.5		40.0 to 145.4		38.3 to 163.7		38.3 to 163.7	

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3-47 延長期の被験者背景（FAS）（延長期）（続き）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
BMI (kg/m ²)								
Subjects with data	111		98		81		290	
Mean	26.2		26.7		27.6		26.8	
SD	5.8		6.2		7.0		6.3	
Median	24.9		25.2		26.0		25.2	
Range	15.1 to 48.3		16.0 to 54.2		16.4 to 51.8		15.1 to 54.2	
Region of Enrollment								
US	54	(48.2)	48	(48.5)	45	(54.9)	147	(50.2)
Ex-US	58	(51.8)	51	(51.5)	37	(45.1)	146	(49.8)
Region of Enrollment [†]								
Asia-Pacific	12	(10.7)	10	(10.1)	7	(8.5)	29	(9.9)
Latin America	1	(0.9)	1	(1.0)	2	(2.4)	4	(1.4)
Europe	38	(33.9)	37	(37.4)	22	(26.8)	97	(33.1)
North America	61	(54.5)	51	(51.5)	51	(62.2)	163	(55.6)

[†] Asia Pacific includes Japan, Korea and Taiwan. Latin America includes Argentina. Europe includes Czech Republic, Finland, France, Germany, Poland, Russian Federation, Spain, Sweden, and Switzerland. North America includes United States and Canada.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3-48 延長期における被験者背景 - CDI の予後リスク因子（FAS）（延長期）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	112		99		82		293	
Age (Years)								
< 65 Years	53	(47.3)	63	(63.6)	41	(50.0)	157	(53.6)
≥ 65 Years	59	(52.7)	36	(36.4)	41	(50.0)	136	(46.4)
Age (Years)								
< 75 Years	80	(71.4)	82	(82.8)	63	(76.8)	225	(76.8)
≥ 75 Years	32	(28.6)	17	(17.2)	19	(23.2)	68	(23.2)
History of CDI in Past 6 Months								
Yes	28	(25.0)	32	(32.3)	28	(34.1)	88	(30.0)
No	82	(73.2)	66	(66.7)	51	(62.2)	199	(67.9)
Unknown	2	(1.8)	1	(1.0)	3	(3.7)	6	(2.0)
Prior History of CDI (Ever)								
Yes	34	(30.4)	34	(34.3)	31	(37.8)	99	(33.8)
No	75	(67.0)	64	(64.6)	48	(58.5)	187	(63.8)
Unknown	3	(2.7)	1	(1.0)	3	(3.7)	7	(2.4)
Number of Past CDI Episodes (Ever)								
0	75	(67.0)	64	(64.6)	48	(58.5)	187	(63.8)
1	15	(13.4)	18	(18.2)	18	(22.0)	51	(17.4)
2	13	(11.6)	11	(11.1)	9	(11.0)	33	(11.3)
3	3	(2.7)	1	(1.0)	2	(2.4)	6	(2.0)
≥ 4	3	(2.7)	4	(4.0)	2	(2.4)	9	(3.1)
Unknown	3	(2.7)	1	(1.0)	3	(3.7)	7	(2.4)
Clinically Severe CDI								
Yes (Zar Score ≥ 2)	10	(8.9)	10	(10.1)	3	(3.7)	23	(7.8)
No (Zar Score < 2)	99	(88.4)	86	(86.9)	76	(92.7)	261	(89.1)
Unknown	3	(2.7)	3	(3.0)	3	(3.7)	9	(3.1)
027 Ribotype								
Yes	8	(7.1)	6	(6.1)	8	(9.8)	22	(7.5)
No	68	(60.7)	48	(48.5)	39	(47.6)	155	(52.9)
Unknown	36	(32.1)	45	(45.5)	35	(42.7)	116	(39.6)
Epidemic Strain (027, 014, 002, 001, 106 or 020 ribotypes)								
Yes	33	(29.5)	25	(25.3)	21	(25.6)	79	(27.0)
No	43	(38.4)	29	(29.3)	26	(31.7)	98	(33.4)
Unknown	36	(32.1)	45	(45.5)	35	(42.7)	116	(39.6)
Hypervirulent Strain (027, 078 or 244 ribotypes)								
Yes	11	(9.8)	8	(8.1)	10	(12.2)	29	(9.9)
No	65	(58.0)	46	(46.5)	37	(45.1)	148	(50.5)
Unknown	36	(32.1)	45	(45.5)	35	(42.7)	116	(39.6)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3-48 延長期における被験者背景 - CDI の予後リスク因子（FAS）（延長期）（続き）

	MK-3415A		MK-6072		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Compromised Immunity								
Yes	16	(14.3)	16	(16.2)	7	(8.5)	39	(13.3)
No	96	(85.7)	83	(83.8)	75	(91.5)	254	(86.7)
Horn's Index								
Level 1 - Low	44	(39.3)	30	(30.3)	36	(43.9)	110	(37.5)
Level 2 - Moderate	48	(42.9)	52	(52.5)	38	(46.3)	138	(47.1)
Level 3 - Major	20	(17.9)	17	(17.2)	8	(9.8)	45	(15.4)
Charlson Comorbidity Index								
< 3	79	(70.5)	61	(61.6)	61	(74.4)	201	(68.6)
≥ 3	33	(29.5)	38	(38.4)	21	(25.6)	92	(31.4)
Renal Impairment								
Yes (Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL)	10	(8.9)	10	(10.1)	7	(8.5)	27	(9.2)
No (Serum creatinine < 1.5 mg/dL)	100	(89.3)	89	(89.9)	75	(91.5)	264	(90.1)
Unknown	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)
Hepatic Impairment [†]								
Yes	2	(1.8)	5	(5.1)	0	(0.0)	7	(2.4)
No	107	(95.5)	94	(94.9)	82	(100.0)	283	(96.6)
Unknown	3	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)

[†] Hepatic Impairment defined by two or more of the following: (a) albumin ≤ 3.1 g/dL, (b) ALT ≥ 2X ULN, (c) total bilirubin ≥ 1.3X ULN, or (d) mild, moderate or severe liver disease (as reported on the Charlson Index)

MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

延長期の解析で用いた CDI 再発の定義は主要解析での定義〔初回 CDI が Clinical Cure に至った後に新たな下痢（24時間以内に3回以上の軟便）が発現し、治験実施施設又は中央検査機関での *C. difficile* トキシン便検査が陽性であること〕と同一であり、唯一の違いは評価期間が12ヵ月目まで延長されたことであった。この解析の目的は、モノクローナル抗体の投与により CDI 再発が遅延するのか、又は CDI 再発が抑制されるのかを評価することである。したがって、主試験において Global Cure に至った被験者のみが延長期での CDI 再発の評価適格例となる。主試験終了時までに Global Cure に至った被験者のうち3例のみ（MK-3415A 群2例、プラセボ群1例）で延長期中に CDI が再発した[表 2.7.3-49]。主試験終了時の状態にかかわらず、延長期の全被験者を対象に CDI 再発の評価を行った他の解析では、26例で延長期に1回以上の下痢が発現し、*C. difficile* トキシン便検査が陽性であった：MK-6072群8例（8.1%）、MK-3415A 群10例（8.9%）、プラセボ群8例（9.8%）[表 2.7.3-50]。これらの事象の発現時期は投与群間で均等に分布していた。さらに、予定外の来院時に採取された便検体中の *C. difficile* トキシン便検査が陽性であった4例（MK-6072 群1例、MK-3415A 群1例、プラセボ群2例）で延長期に下痢が再発したと推測された。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3-49 治験薬単回投与後 12 ヶ月間以内の CDI 再発率[†]（FAS）（延長期）

	MK-3415A (N=112) n (%)	MK-6072 (N=99) n (%)	Placebo (N=82) n (%)
CDI Recurrence by Week 12	22 (19.6)	16 (16.2)	34 (41.5)
CDI Recurrence by Month 6	22 (19.6)	16 (16.2)	34 (41.5)
CDI Recurrence by Month 9	23 (20.5)	16 (16.2)	34 (41.5)
CDI Recurrence by Month 12	24 (21.4)	16 (16.2)	35 (42.7)

[†] CDI recurrence rates are cumulative; subjects with recurrence at one time point are also included at subsequent time points.
N = number of subjects who entered the extension study after completion of the primary study (first 12 weeks) and who were included in the FAS population.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

表 2.7.3-50 延長期中に下痢を発現し、*C. difficile* トキシン便検査が陽性であった被験者（FAS）（延長期）

	MK-3415A (N=112) n (%)	MK-6072 (N=99) n (%)	Placebo (N=82) n (%)
Diarrhea associated with positive stool test	10 (8.9)	8 (8.1)	8 (9.8)
CDI recurrence in main study	2 (1.8)	4 (4.0)	4 (4.9)
No CDI recurrence in main study	8 (7.1)	4 (4.0)	4 (4.9)
Clinical Cure of Baseline Episode	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.2)
Clinical Failure of Baseline Episode	6 (5.4)	4 (4.0)	3 (3.7)

N = number of subjects who entered the extension study after completion of the primary study (first 12 weeks) and who were included in the FAS population.
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

全般的に、延長期中の各来院時に便検体を提出した被験者における *C. difficile* 定着率はいずれの時点でも投与群間で同程度であり、16.3%～32.4%の範囲であった[表 2.7.3-51]、[表 2.7.3-52]、[表 2.7.3-53]。

表 2.7.3-51 6 ヶ月目の来院時点での *C. difficile* 定着率（FAS）（延長期）

	MK-3415A (N=112) n (%)	MK-6072 (N=99) n (%)	Placebo (N=82) n (%)
Colonization			
Yes [†]	21 (23.6)	20 (24.4)	23 (32.4)
No	68 (76.4)	62 (75.6)	48 (67.6)
Unknown [‡]	23	17	11

N = number of subjects on Day 91
[†] "Yes" = toxigenic *C. difficile* isolated from stool sample collected at Month 6 visit.
[‡] "Unknown" = no sample provided (includes subjects who discontinued before Month 6 and those who did not provide a sample at Month 6, but continued in the study).
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone
Note: Percentages were calculated based on the number of subjects with data available.

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3-52 9 ヶ月目の来院時点での *C. difficile* 定着率（FAS）（延長期）

	MK-3415A (N=112) n (%)	MK-6072 (N=99) n (%)	Placebo (N=82) n (%)
Colonization			
Yes [†]	16 (18.0)	13 (16.3)	13 (18.8)
No	73 (82.0)	67 (83.8)	56 (81.2)
Unknown [‡]	23	19	13

N = number of subjects on Day 91
[†] "Yes" = toxigenic *C. difficile* isolated from stool sample collected at Month 9 visit.
[‡] "Unknown" = no sample provided (includes subjects who discontinued before Month 9 and those who did not provide a sample at Month 9, but continued in the study).
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone
Note: Percentages were calculated based on the number of subjects with data available.

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

表 2.7.3-53 12 ヶ月目の来院時点での *C. difficile* 定着率（FAS）（延長期）

	MK-3415A (N=112) n (%)	MK-6072 (N=99) n (%)	Placebo (N=82) n (%)
Colonization			
Yes [†]	22 (24.7)	13 (16.9)	14 (21.2)
No	67 (75.3)	64 (83.1)	52 (78.8)
Unknown [‡]	23	22	16

N = number of subjects on Day 91
[†] "Yes" = toxigenic *C. difficile* isolated from stool sample collected at Month 12 visit.
[‡] "Unknown" = no sample provided (includes subjects who discontinued before Month 12 and those who did not provide a sample at Month 12, but continued in the study).
MK-3415A = actoxumab + bezlotoxumab, MK-6072 = bezlotoxumab alone
Note: Percentages were calculated based on the number of subjects with data available.

Data Source: [資料5.3.5.1.4: P002]

以上より、治験薬投与後12ヵ月間までの評価を行った探索的解析において、CDI 再発率において投与群間で差は認められなかった。さらに、MK-6072を投与され、12週間の主試験終了時までに Global Cure に至ったすべての被験者は9ヵ月間の延長期に CDI を再発しなかった。したがって、主試験でみられた 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。

2.7.3.5.2 MK-6072の免疫原性

生物学的製剤の投与により抗薬物抗体（ADA）が生じる可能性があるが、MK-6072は *C. difficile* トキシン B に対する完全ヒトモノクローナル抗体であり、ヒト抗体を産生するように遺伝子を改変したマウスを用いて生産されるため、理論的には MK-6072投与により ADA が生じるリスクは低い。さらに、MK-6072は静脈内に単回投与されることから、免疫原性の可能性はさらに低い。

健康被験者に MK-3415A を8日間隔で反復投与した試験（004試験）を含む第 I 相臨床試験で血清検体中の抗 MK-6072抗体を測定したところ、MK-6072又は MK-3415A を投与された健康被験者96例から抗 MK-6072抗体は検出されなかった。

2.7.3 臨床の有効性

第Ⅲ相臨床試験（001試験及び002試験）において血清検体中の抗 MK-6072抗体を測定したところ、治験薬投与後に抗 MK-6072抗体が陽性となった被験者はいなかった。MK-6072又は MK-3415A を投与された被験者1,414例のうち9例（0.6%）がベースライン時のみで陽性（治験薬投与前の陽性例）であった。第Ⅲ相臨床試験では治験薬投与に伴う陽性例はみられなかった。大半の被験者の最終測定時点の血清中 MK-6072濃度は DTL（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）以下であった [1,414例中1,013例（71.6%）が陰性、1,414例中392例（27.7%）が不確定]。このことから、MK-6072の免疫原性は十分に評価できたと考えられる[2.7.2.4.1.2 項]。ベースライン時の抗 MK-6072抗体価のみが陽性であった被験者（治験薬投与前の陽性例）において ADA の MK-6072曝露量に対する影響はみられなかった[2.7.2.4.1.3 項]。総じて、CDI 被験者において MK-6072への免疫原性（ADA 産生）が生じる可能性は低い。

第Ⅲ相臨床試験において試験期間中に抗 MK-6072抗体が陽性となった被験者はいなかったため、有効性に対する ADA の影響を評価するための解析は行わなかった。より詳細な考察については[2.7.2.4.1.2 項]を参照のこと。

2.7.3.6 考察

過去10年間、CDI の発症率及び重症度は著しく増加し、入院回数・コスト及び死亡の増加を生じている。CDI 治療の適応症で承認された抗菌薬が存在するものの、治療後の CDI 再発率が高い。CDI の再発抑制の適応症で承認された治療法はなく、安全性が良好であり、再発を抑制できる新規治療法への医療的ニーズは大きい。CDI の再発抑制のための新規アプローチとして、CDI に対する抗菌薬治療を受けている被験者における受動免疫として、*C. difficile* が産生するトキシンに対するモノクローナル抗体の投与がある。*C. difficile* トキシンに対する内因性抗体価は *C. difficile* 感染の再発率低下と関連することが報告されている[資料4.3: 23]、[資料5.4: 121]。MK-6072は *C. difficile* トキシン B と高い親和性 ($K_d < 1 \times 10^{-9} \text{M}$) で結合する抗トキシン抗体であり、トキシン B の宿主細胞への結合を妨げることにより、トキシン B の活性を中和する。MK-6072は以前から存在する又は新たに獲得した *C. difficile* 芽胞の増殖により産生されるトキシンに対する受動免疫を高めることにより CDI の再発を抑制する。

MK-6072開発プログラムの主要な目的は、CDI に対する抗菌薬治療を受けている成人被験者での CDI の再発抑制において、*C. difficile* トキシンに対するモノクローナル抗体治療は安全かつ有効であることを示すことであった。2.7.3項を通じて述べたように、有効性解析に含めた全被験者が *C. difficile* に対して活性を有する経口抗菌薬を投与されていた。MK-6072は CDI に対する抗菌薬治療を代替することを意図しておらず、CDI に対する抗菌薬治療を受けている被験者に併用投与し、CDI の再発を抑制するものである。

初回又は再発 CDI に対する標準抗菌薬治療を受けている被験者を対象とした、CDI の再発抑制における MK-6072（単独投与及び MK-3415A として）の有効性及び安全性についての包括的評価を行った。第Ⅲ相国際共同臨床試験には、初回又は再発 CDI に対する標準治療抗菌薬を受けている被験者が組み入れられた。第Ⅲ相臨床試験の有効性の解析対象集団（FAS）は6大陸の30カ国の被験者からなる。治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

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

様々な合併症、CDI 再発リスクに関連する多様な背景、130タイプを超える *C. difficile* 株について包括的な評価が可能であった。FAS の被験者2,327例のうち56.5%（1,314例）が女性であり、大部分 [85.0%（1,979例）] が白人であった。年齢の範囲は18～100歳（平均年齢63.2歳）であった。全体で、被験者の46.5%が北米（米国、カナダ）、38.6%が欧州（オーストリア、ベルギー、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、ポーランド、ポルトガル、ロシア共和国、スペイン、スウェーデン、スイス、トルコ、英国）、10.1%がアジア・オセアニア（オーストラリア、日本、韓国、ニュージーランド、台湾）、4.4%がラテンアメリカ（アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ）、0.4%がアフリカ（南アフリカ）であった。

また、FAS の被験者2,327例のうち、過半数 [53.1%（1,236例）] が65歳以上、約1/3 [30.4%（708例）] が75歳以上であり、27.3%（635例）の被験者が組入れ前6ヵ月以内に1回以上、一方、組入れ前6ヵ月以上も含むと14.1%（329例）の被験者が2回以上の CDI 既往歴を有し、16.7%（389例）が CDI が臨床的に重症で、21.2%（494例）が試験組入れ時に免疫不全状態であり、39.1%（909例）が試験期間中のいずれかの時点で全身性抗菌薬を1回以上投与されていた。ベースライン時の培養結果が陽性であった FAS の被験者1,453例の18.2%（265例）でベースライン時の便検体から027株が分離され、21.1%（307例）で *C. difficile* 強毒株（リボタイプ027、078、244株）が同定された。また、FAS の約67.6%（1,573例）の被験者が試験組入れ時に入院中であった。

標準治療抗菌薬の内訳は、メトロニダゾールが46.6%、バンコマイシンが47.6%、フィダキソマイシンが3.7%であった。FAS の被験者の大部分（91.7%）が治験薬投与の1日以上前に、8.1%が治験薬投与当日に標準治療抗菌薬の投与を開始した。全投与群における標準治療抗菌薬開始から治験薬投与までの日数（中央値）は3日間であり、その範囲は治験薬投与14日前から治験薬投与1日後までであった。

2つの大規模第Ⅲ相臨床試験の併合解析データにおける CDI 再発率は MK-6072群が16.5%、プラセボ群が26.6%であった（差：-10.0%、片側 $P < 0.0001$ ）。MK-3415A は MK-6072と比べて有効性のベネフィットを示さなかった（プラセボとの差：-11.2%、片側 $P < 0.0001$ 、MK-6072との差：-1.1%、片側 $P = 0.2726$ ）。さらに、001試験において MK-3415はプラセボと比べて再発抑制効果を示さなかった（CDI 再発率は MK-3415群で25.9%、プラセボ群で27.6%、差：-1.7%、片側 $P = 0.3182$ ）。

いずれの第Ⅲ相臨床試験も、個々の試験内で CDI 再発率（主要評価項目）について、モノクローナル抗体群とプラセボ群の差を示す上で十分な検出力を有するように設計されたが、副次評価項目における実薬群とプラセボ群の間での有意な差を示すようには計画されていなかった。そこで両試験のデータを併合することで、副次評価項目である 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間の差を検出できる十分な検出力が得られた。実際には、MK-6072は、002試験では Global Cure 率についてプラセボに対し優越性を示し、001試験では数値的にプラセボよりも高く、プラセボに対する優越性の傾向がみられた。さらに2試験の併合解析データにおいても Global Cure 率は MK-6072群で63.5%、プラセボ群で53.7%であり、MK-6072はプラセボに対して優越性を示した（片側 $P < 0.0001$ ）。

標準治療抗菌薬を投与中に MK-6072を投与した場合でも CDI の Clinical Cure 率に影響はなく、

001試験では Clinical Cure 率は MK-6072群77.5%、プラセボ群82.8%であった。002試験では Clinical Cure 率は MK-6072群82.5%、プラセボ群77.8%であったが、この差は統計学的に有意ではなかった（片側 $P = 0.0481$ ）。2試験の併合解析データでは MK-6072群とプラセボ群の Clinical Cure 率は同程度であった（それぞれ80.0%及び80.3%、片側 $P = 0.5584$ ）。したがって、Global Cure 率の優越性は、Clinical Cure 率の差によるものではなく、単に CDI 再発率の低下（すなわち CDI の再発抑制）によるものであった。したがって、MK-6072の適応症は CDI の再発抑制が適切であると考えられる。

また、複数の感度分析によって CDI の再発抑制に関する結果の頑健性が確認された。個々の第Ⅲ相臨床試験であらかじめ計画された感度分析を実施し、層別データに対する Miettinen and Nurminen の方法を用いて、Clinical Cure に至る傾向スコアで層別した CDI 再発率を投与群間で比較した。これらの解析結果は CDI 再発率の主要解析の結果と一致し、Clinical Cure 率の差は CDI 再発率の主要結果に影響しなかった。CDI 再発となり得る被験者を追加するために、Clinical Cure の定義を緩和して複数の感度分析を実施した。これらすべての解析において、MK-6072群及びプラセボ群に追加された CDI 再発例数は主要解析における各投与群での CDI 再発率と比例していた。さらに、CDI 再発に関する情報が欠測であった被験者を無効例（すなわち CDI 再発例）として補完した感度分析を実施した。予想されたとおり、CDI 再発率は全投与群で増加したが、MK-6072の有効性に変化はなかった。中央検査機関によるベースライン時の *C. difficile* 培養が陽性であった FAS の部分集団と FAS 全体との一貫性を確認するために、この部分集団を用いて CDI 再発の感度分析を実施したところ、全投与群でこの部分集団での CDI 再発率は FAS 全体よりもやや高く、再発率の増加はプラセボ群で最大であった。本解析では被験者数が少なくなったにもかかわらず、MK-6072のプラセボに対する優越性が示された。

CDI の再発抑制における MK-6072の有効性は臨床的に意味のあるものであり、標準治療抗菌薬単独（プラセボ群）と比べて CDI 再発率は38%低下した（[表 2.7.3-19]より）。いずれの第Ⅲ相臨床試験においても12週間の主試験を通じて有効性が持続した。さらに、治験薬投与後最大12ヵ月間追跡した被験者の探索的解析において、MK-6072群では12週間の主試験終了時に Global Cure であった被験者のうちで、次の9ヵ月間に CDI を再発した被験者はいなかった。これらの所見より、主試験でみられた MK-6072の有効性は再発の遅延ではなく CDI の再発抑制効果によるものであることが確認された。

試験期間中に CDI を再発した454例を対象に、CDI 再発に対する治験薬の影響を検討した探索的解析において、MK-6072又は MK-3415A 投与によりプラセボと比べて CDI 再発時の重症度が低下し（最大軟便回数の減少に基づく）、再発 CDI が治癒するまでの期間が短縮することが示唆された。CDI 再発当日の軟便回数の中央値は投与群間で同一（4回）であったが、再発時における1日あたりの軟便回数の最大値の中央値は MK-6072群と MK-3415A 群が4回、プラセボ群が6回であった。MK-6072又は MK-3415A を投与された CDI 再発例の大部分が再発後2日以内に治癒したが（それぞれ63.0%及び58.9%）、プラセボ群での割合（47.6%）は低かった。CDI の病理学及びモノクローナル抗体の作用機序を考慮すると、この重症度の低下は理にかなっていると考えられる。モノクローナル抗体は *C. difficile* 自体には影響しないため、腸内環境が良ければ、菌が存在する

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

限り芽胞からの増殖は起こり得る。MK-6072及びMK-3415Aは、*C. difficile* トキシンの中和及びトキシンによる腸の損傷及び炎症を抑制することにより、新規CDIの重症度を低下させると考えられる。

層別因子（標準治療抗菌薬及び入院状態）に基づく部分集団等の重要な部分集団においても有効性が示された。重要なことに、各第Ⅲ相臨床試験において、標準治療抗菌薬（メトロニダゾール又はバンコマイシン）及び試験組入れ時の入院状態（入院又は外来）にかかわらず、同程度の有効性が得られた。

2.7.3項で提示した臨床的意義のある解析に、CDI再発のリスクが高いと考えられる部分集団（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、CDIが臨床的に重症、強毒株への感染、027株への感染）における転帰の解析がある。治験実施計画書で事前に規定した副次目的であるこれらの部分集団におけるCDI再発率は、MK-6072群ではプラセボ群と比べて一貫して低かった。FAS全体でのCDI再発率のMK-6072群とプラセボ群の間の差は-10.0%であったが、事前に規定したすべての部分集団での差はこの値を上回った。さらに、MK-6072群とプラセボ群の差の95%CIは、強毒株又は027株に感染した被験者の部分集団（投与群あたりの被験者数が最小であった部分集団）を除いて、これらの重要な部分集団において0を含まなかった。全般的に、これらの重要な部分集団におけるMK-6072のCDIの再発抑制効果は臨床的に意味があり、プラセボ群からのCDI再発率の相対的低下率は最大で51%（65歳以上の被験者）であった。

第Ⅲ相臨床試験においてMK-6072の10 mg/kgを静脈内単回投与（60分間かけて注入）された被験者でみられた有効性及び安全性プロファイルから、承認申請用としての推奨用法・用量の妥当性が確認された。CDI再発率及び有害事象の発現率に関する曝露-応答解析によって、この用法・用量が最大のベネフィットを有し、有害事象のリスクを増大させないことが確認された。また母集団薬物動態解析により、広範な人口統計学的背景を有する患者での用量調整は臨床経験に基づき不要であることが確認された。

以上より、*C. difficile* トキシンBに対するモノクローナル抗体の静脈内単回投与と*C. difficile*に対する標準治療抗菌薬との併用は、治験薬投与後12週目までのCDIの再発抑制に関して標準治療抗菌薬単独よりも優れた効果を示した。特にMK-6072は、安全性が良好でCDIの再発抑制効果が高かったことから、アンメット・メディカル・ニーズに応えうる新規作用機序の薬剤と考えられる。

2.7.3.7 結論

CDIに対して標準抗菌薬治療が行われた被験者で、以下の結果が得られた。

- 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）。
- MK-6072とプラセボの間での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（併合）： -10.0（95%CI：-14.0、-6.0）、P<0.0001

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

- MK-6072は、CDI 再発のリスクが高い重要な部分集団に有効である。重要な部分集団とは、以下を指す。
 - 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
- 治験薬投与後12週間の Global Cure 率において MK-6072はプラセボに優越性を示した（副次評価項目）。
- 治験薬投与後12週間の Clinical Cure 率において MK-6072はプラセボに優越性を示さなかった（探索的評価項目）。すなわち第Ⅲ相臨床試験では、MK-6072群とプラセボ群の Clinical Cure 率にほとんど差はなかった。
- MK-3415A（MK-3415+MK-6072）には、有効性に関して MK-6072単剤を上回るベネフィットはなかった。
- 有効性の結果を総合的に勘案すると、MK-6072を製造販売承認申請用製剤として選択したことは妥当であると考える。

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

2.7.3.8 付録

付録 2.7.3-1 有効性解析対象被験者の内訳

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（無作為化された全被験者）[†]

	MK-3415A (acto/bezlo) n (%)	MK-6072 (bezlo) n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Subjects in population	800	810	803	2413
Included in All Treated	779 (97.4)	788 (97.3)	778 (96.9)	2345 (97.2)
Excluded from All Treated	21 (2.6)	22 (2.7)	25 (3.1)	68 (2.8)
Did not receive infusion	21 (2.6)	22 (2.7)	25 (3.1)	68 (2.8)
Included in FAS population	773 (96.6)	781 (96.4)	773 (96.3)	2327 (96.4)
Excluded from FAS population	27 (3.4)	29 (3.6)	30 (3.7)	86 (3.6)
Not in All Treated	21 (2.6)	22 (2.7)	25 (3.1)	68 (2.8)
Did not have positive local laboratory test for toxigenic <i>C. difficile</i>	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
Did not receive protocol defined SoC therapy within 1 day window of the infusion	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)	4 (0.2)
GCP Non-compliance	3 (0.4)	6 (0.7)	2 (0.2)	11 (0.5)
Included in PP population	661 (82.6)	663 (81.9)	609 (75.8)	1933 (80.1)
Excluded from PP population	139 (17.4)	147 (18.1)	194 (24.2)	480 (19.9)
Not in FAS	27 (3.4)	29 (3.6)	30 (3.7)	86 (3.6)
Prohibited concomitant medication	47 (5.9)	57 (7.0)	69 (8.6)	173 (7.2)
No post-infusion loose stool counts recorded after SoC therapy	32 (4.0)	28 (3.5)	33 (4.1)	93 (3.9)
Site personnel or sponsor partially or fully unblinded	7 (0.9)	10 (1.2)	45 (5.6)	62 (2.6)
SoC route or combination not per protocol	11 (1.4)	15 (1.9)	19 (2.4)	45 (1.9)
Baseline toxigenic <i>C. difficile</i> test out of window	15 (1.9)	11 (1.4)	4 (0.5)	30 (1.2)
Duration of SoC therapy less than 7 days	5 (0.6)	5 (0.6)	7 (0.9)	17 (0.7)
Wrong treatment administered	3 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.1)	7 (0.3)
Prohibited prior medication	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	5 (0.2)
Received less than 75% of intended dose	2 (0.3)	2 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)
Diarrhea criteria not met for baseline episode	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
SoC initially prescribed for > 14 days	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
Unapproved stool test used to confirm subject eligibility	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)

Note: Criteria for FAS population was evaluated sequentially (each subject is listed only once across the reasons excluded from the FAS population). Each criterion for the PP population was evaluated for each subject. As such, a subject may have met more than one of the exclusion criteria for the PP population and will be counted once for each exclusion that they met. As such, the sum of the reasons for exclusion may not equal the total number of subjects excluded from the PP population.

[†] The counts are based on the planned treatment.

All Treated = All Treated Subjects, FAS = Full Analysis Set, GCP = Good Clinical Practice, PP = Per Protocol, 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]

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-2 ブリストル便形状スケール

Bristol Stool Chart

Type 1		Separate hard lumps, like nuts (hard to pass)
Type 2		Sausage-shaped but lumpy
Type 3		Like a sausage but with cracks on its surface
Type 4		Like a sausage or snake, smooth and soft
Type 5		Soft blobs with clear-cut edges (passed easily)
Type 6		Fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool
Type 7		Watery, no solid pieces. Entirely Liquid

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-3 CDI の診断

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo)		MK-6072 (bezlo)		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	773		781		773		2,327	
Days Prior to Infusion of Onset of Presenting CDI Episode								
Day of Infusion	4	(0.5)	1	(0.1)	4	(0.5)	9	(0.4)
1-2 Days Prior	111	(14.4)	114	(14.6)	99	(12.8)	324	(13.9)
3-4 Days Prior	174	(22.5)	180	(23.0)	167	(21.6)	521	(22.4)
5-7 Days Prior	273	(35.3)	274	(35.1)	289	(37.4)	836	(35.9)
8-10 Days Prior	82	(10.6)	83	(10.6)	93	(12.0)	258	(11.1)
11-13 Days Prior	33	(4.3)	36	(4.6)	36	(4.7)	105	(4.5)
14+	81	(10.5)	87	(11.1)	79	(10.2)	247	(10.6)
Unknown	15	(1.9)	6	(0.8)	6	(0.8)	27	(1.2)
Number of Loose Stools at Qualification [‡]								
Unknown [†]	5	(0.6)	5	(0.6)	7	(0.9)	17	(0.7)
<3	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.1)
3-6	531	(68.7)	532	(68.1)	530	(68.6)	1,593	(68.5)
7-10	174	(22.5)	156	(20.0)	159	(20.6)	489	(21.0)
10+	62	(8.0)	87	(11.1)	76	(9.8)	225	(9.7)
Missing	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
Type of Local Laboratory Test Used for Baseline CDI Diagnosis [§]								
EIA	363	(47.0)	372	(47.6)	385	(49.8)	1,120	(48.1)
Cell Cytotoxicity Assay	16	(2.1)	10	(1.3)	6	(0.8)	32	(1.4)
Culture	49	(6.3)	42	(5.4)	45	(5.8)	136	(5.8)
PCR	345	(44.6)	357	(45.7)	337	(43.6)	1,039	(44.6)

[‡] Subjects were instructed to enter the number of loose stools on the first day on which the number of loose stools met the criteria for diarrhea for the presenting episode of CDI. In the event that the first day on which the number of loose stools meets the criteria for diarrhea as defined by the protocol is the same day of the study infusion, they were instructed to enter the number of loose stools that occurred prior to the infusion of study medication. Please note that this is not necessarily the date of onset of the presenting CDI episode.

[†] Unknown was entered if subject confirmed that they had 3 or more loose stools, but could not provide an exact number of loose stools. This category also includes subjects with fecal collection devices.

[§] Subjects are counted only once in the summary of type of local laboratory test. The order of tests in the table above represents the hierarchy used to assess subjects with more than one type of positive test.

EIA = enzyme immune assay, PCR = polymerase chain reaction assay, Culture = culture with toxin detection or with strain typing
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]

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-4 ベースライン時リボタイプの国別の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）

Country	N	Ribotype n (%)
Argentina	8	017 2 (25.0), 012 1 (12.5), 014 1 (12.5), 015 1 (12.5), 039 1 (12.5), 106 1 (12.5), 631 1 (12.5)
Australia	30	014 6 (20.0), 054 3 (10.0), 103 3 (10.0), 002 2 (6.7), 012 2 (6.7), 020 2 (6.7), 255 2 (6.7), 001 1 (3.3), 005 1 (3.3), 011 1 (3.3), 043 1 (3.3), 056 1 (3.3), 070 1 (3.3), 150 1 (3.3), 296 1 (3.3), 602 1 (3.3), Unknown 1 (3.3)
Austria	9	014 2 (22.2), 027 2 (22.2), 002 1 (11.1), 005 1 (11.1), 053 1 (11.1), 081 1 (11.1), 137 1 (11.1)
Belgium	11	020 3 (27.3), 015 2 (18.2), 001 1 (9.1), 002 1 (9.1), 005 1 (9.1), 014 1 (9.1), 050 1 (9.1), 078 1 (9.1)
Brazil	6	106 2 (33.3), 014 1 (16.7), 032 1 (16.7), 111 1 (16.7), 212 1 (16.7)
Canada	109	027 42 (38.5), 106 11 (10.1), 014 5 (4.6), 020 5 (4.6), 015 4 (3.7), 075 3 (2.8), 153 3 (2.8), 001 2 (1.8), 050 2 (1.8), 057 2 (1.8), 078 2 (1.8), 255 2 (1.8), 385 2 (1.8), 002 1 (0.9), 005 1 (0.9), 010 1 (0.9), 039 1 (0.9), 045 1 (0.9), 046 1 (0.9), 065 1 (0.9), 070 1 (0.9), 076 1 (0.9), 080 1 (0.9), 081 1 (0.9), 085 1 (0.9), 103 1 (0.9), 137 1 (0.9), 174 1 (0.9), 176 1 (0.9), 198 1 (0.9), 207 1 (0.9), 250 1 (0.9), 379 1 (0.9), 600 1 (0.9), 640 1 (0.9), 688 1 (0.9), Unknown 1 (0.9)
Chile	27	001 11 (40.7), 027 11 (40.7), 009 1 (3.7), 010 1 (3.7), 012 1 (3.7), 106 1 (3.7), 176 1 (3.7)
Colombia	17	097 2 (11.8), 103 2 (11.8), 385 2 (11.8), 002 1 (5.9), 015 1 (5.9), 019 1 (5.9), 056 1 (5.9), 075 1 (5.9), 081 1 (5.9), 198 1 (5.9), 216 1 (5.9), 368 1 (5.9), 471 1 (5.9), Unknown 1 (5.9)
Czech Republic	54	176 15 (27.8), 001 13 (24.1), 014 5 (9.3), 020 2 (3.7), 023 2 (3.7), 029 2 (3.7), 078 2 (3.7), 081 2 (3.7), 087 2 (3.7), 514 2 (3.7), 002 1 (1.9), 012 1 (1.9), 027 1 (1.9), 046 1 (1.9), 150 1 (1.9), 207 1 (1.9), 254 1 (1.9)
Denmark	12	014 3 (25.0), 002 2 (16.7), 029 2 (16.7), 005 1 (8.3), 020 1 (8.3), 027 1 (8.3), 097 1 (8.3), 198 1 (8.3)
Finland	11	002 3 (27.3), 003 1 (9.1), 005 1 (9.1), 011 1 (9.1), 014 1 (9.1), 023 1 (9.1), 029 1 (9.1), 077 1 (9.1), 345 1 (9.1)
France	45	015 5 (11.1), 078 5 (11.1), 001 4 (8.9), 014 4 (8.9), 012 3 (6.7), 126 3 (6.7), 003 2 (4.4), 002 1 (2.2), 005 1 (2.2), 010 1 (2.2), 018 1 (2.2), 020 1 (2.2), 021 1 (2.2), 027 1 (2.2), 035 1 (2.2), 043 1 (2.2), 045 1 (2.2), 046 1 (2.2), 050 1 (2.2), 076 1 (2.2), 175 1 (2.2), 255 1 (2.2), 287 1 (2.2), 351 1 (2.2), 602 1 (2.2), 698 1 (2.2)
Germany	39	027 9 (23.1), 001 6 (15.4), 014 5 (12.8), 002 3 (7.7), 003 1 (2.6), 005 1 (2.6), 009 1 (2.6), 015 1 (2.6), 017 1 (2.6), 020 1 (2.6), 023 1 (2.6), 026 1 (2.6), 029 1 (2.6), 046 1 (2.6), 056 1 (2.6), 070 1 (2.6), 075 1 (2.6), 082 1 (2.6), 137 1 (2.6), 277 1 (2.6)
Israel	56	137 9 (16.1), 027 8 (14.3), 198 7 (12.5), 106 5 (8.9), 078 4 (7.1), 248 4 (7.1), 598 4 (7.1), 014 3 (5.4), 005 2 (3.6), 001 1 (1.8), 004 1 (1.8), 012 1 (1.8), 017 1 (1.8), 070 1 (1.8), 126 1 (1.8), 255 1 (1.8), 278 1 (1.8), 734 1 (1.8), Not Tested 1 (1.8)
Italy	36	018 9 (25.0), 356 7 (19.4), 023 3 (8.3), 027 3 (8.3), 012 2 (5.6), 020 2 (5.6), 087 2 (5.6), 001 1 (2.8), 011 1 (2.8), 014 1 (2.8), 035/014 1 (2.8), 046 1 (2.8), 078 1 (2.8), 602 1 (2.8), 698 1 (2.8)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-4 ベースライン時リボタイプの国別の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）（続き）

Country	N	Ribotype n (%)
Japan	54	052 15 (27.8), 018 10 (18.5), 002 8 (14.8), 369 5 (9.3), 159 3 (5.6), 005 2 (3.7), 173 2 (3.7), 012 1 (1.9), 014 1 (1.9), 043 1 (1.9), 056 1 (1.9), 103 1 (1.9), 212 1 (1.9), 235 1 (1.9), 254 1 (1.9), 632 1 (1.9)
Korea, Republic of	38	018 18 (47.4), 020 6 (15.8), 001 2 (5.3), 002 2 (5.3), 017 2 (5.3), 014 1 (2.6), 052 1 (2.6), 070 1 (2.6), 106 1 (2.6), 163 1 (2.6), 176 1 (2.6), 250 1 (2.6), 622 1 (2.6)
Mexico	7	027 5 (71.4), 087 1 (14.3), 176 1 (14.3)
New Zealand	13	002 4 (30.8), 001 1 (7.7), 005 1 (7.7), 012 1 (7.7), 014 1 (7.7), 020 1 (7.7), 087 1 (7.7), 153 1 (7.7), 255 1 (7.7), 627 1 (7.7)
Poland	62	027 48 (77.4), 002 3 (4.8), 020 2 (3.2), 001 1 (1.6), 011 1 (1.6), 012 1 (1.6), 014 1 (1.6), 018 1 (1.6), 023 1 (1.6), 026 1 (1.6), 070 1 (1.6), 176 1 (1.6)
Portugal	13	027 5 (38.5), 043 2 (15.4), 005 1 (7.7), 020 1 (7.7), 087 1 (7.7), 106 1 (7.7), 197 1 (7.7), 279 1 (7.7)
Russian Federation	23	001 12 (52.2), 017 6 (26.1), 100 2 (8.7), 020 1 (4.3), 078 1 (4.3), 106 1 (4.3)
South Africa	4	006 1 (25.0), 017 1 (25.0), 053 1 (25.0), 476 1 (25.0)
Spain	115	001 17 (14.8), 014 13 (11.3), 126 12 (10.4), 106 8 (7.0), 078 7 (6.1), 020 5 (4.3), 027 4 (3.5), 154 4 (3.5), 017 3 (2.6), 018 3 (2.6), 023 3 (2.6), 056 3 (2.6), 087 3 (2.6), 005 2 (1.7), 039 2 (1.7), 076 2 (1.7), 467 2 (1.7), 002 1 (0.9), 012 1 (0.9), 015 1 (0.9), 024 1 (0.9), 029 1 (0.9), 052 1 (0.9), 054 1 (0.9), 070 1 (0.9), 073 1 (0.9), 131 1 (0.9), 159 1 (0.9), 163 1 (0.9), 193 1 (0.9), 202 1 (0.9), 255 1 (0.9), 282 1 (0.9), 411 1 (0.9), 430 1 (0.9), 497 1 (0.9), 552 1 (0.9), 628 1 (0.9), 641 1 (0.9)
Sweden	26	014 3 (11.5), 023 3 (11.5), 002 2 (7.7), 005 2 (7.7), 570 2 (7.7), 001 1 (3.8), 011 1 (3.8), 012 1 (3.8), 017 1 (3.8), 029 1 (3.8), 037 1 (3.8), 045 1 (3.8), 056 1 (3.8), 057 1 (3.8), 078 1 (3.8), 087 1 (3.8), 126 1 (3.8), 231 1 (3.8), 467 1 (3.8)
Switzerland	2	078 1 (50.0), 287 1 (50.0)
Taiwan	18	017 5 (27.8), 002 4 (22.2), 106 2 (11.1), 001 1 (5.6), 010 1 (5.6), 027 1 (5.6), 046 1 (5.6), 127 1 (5.6), 243 1 (5.6), 293 1 (5.6)
Turkey	10	070 4 (40.0), 014 1 (10.0), 029 1 (10.0), 078 1 (10.0), 087 1 (10.0), 120 1 (10.0), 255 1 (10.0)
United Kingdom	18	002 4 (22.2), 005 2 (11.1), 020 2 (11.1), 078 2 (11.1), 014 1 (5.6), 017 1 (5.6), 023 1 (5.6), 026 1 (5.6), 027 1 (5.6), 087 1 (5.6), 341 1 (5.6), Unknown 1 (5.6)
United States	580	027 123 (21.2), 106 47 (8.1), 002 34 (5.9), 014 31 (5.3), 020 30 (5.2), 054 21 (3.6), 255 17 (2.9), 005 12 (2.1), 078 12 (2.1), 001 11 (1.9), 076 11 (1.9), 015 10 (1.7), 017 10 (1.7), 103 10 (1.7), 056 9 (1.6), 012 8 (1.4), 057 8 (1.4), 019 7 (1.2), 053 7 (1.2), 010 6 (1.0), 024 6 (1.0), 075 6 (1.0), 137 6 (1.0), 039 5 (0.9), 126 5 (0.9), 153 5 (0.9), 198 5 (0.9), 011 4 (0.7), 097 4 (0.7), 305 4 (0.7), 003 3 (0.5), 009 3 (0.5), 018 3 (0.5), 034 3 (0.5), 046 3 (0.5), 077 3 (0.5), 087 3 (0.5), 220 3 (0.5), 378 3 (0.5), Unknown 3 (0.5), 035 2 (0.3), 043 2 (0.3), 081 2 (0.3), 154 2 (0.3), 176 2 (0.3), 193 2 (0.3), 244 2 (0.3), 277 2 (0.3), 328 2 (0.3), 385 2 (0.3), 404 2 (0.3), 430 2 (0.3), 627 2 (0.3), 703 2 (0.3), 001/072 1 (0.2), 006 1 (0.2), 007 1 (0.2), 023 1 (0.2), 026 1 (0.2), 036 1 (0.2), 037 1 (0.2), 038 1 (0.2), 050 1 (0.2), 069 1 (0.2), 073 1 (0.2), 101 1 (0.2), 104 1 (0.2), 115 1 (0.2), 131 1 (0.2), 136 1 (0.2), 157 1 (0.2), 158 1 (0.2), 170 1 (0.2), 190 1 (0.2), 197 1 (0.2), 243 1 (0.2), 251 1 (0.2), 274 1 (0.2), 282 1 (0.2), 334 1 (0.2), 354 1 (0.2), 394 1 (0.2), 401 1 (0.2), 409 1 (0.2), 421 1 (0.2), 468 1 (0.2), 483 1 (0.2), 490 1 (0.2), 507 1 (0.2), 511 1 (0.2), 563 1 (0.2), 591 1 (0.2), 621 1 (0.2), 625 1 (0.2), 630 1 (0.2), 634 1 (0.2), 635 1 (0.2), 687 1 (0.2), 689 1 (0.2), 709 1 (0.2), 754 1 (0.2), Could Not Be Typed 1 (0.2)

Note: Percentages given are out of the total number of subjects with a positive *C. difficile* culture at baseline in country specified.

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

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-5 ベースライン時の各リボタイプが分離された国の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）

Ribotype	N	Country n (%)
001	86	Spain 17 (19.8), Czech Republic 13 (15.1), Russian Federation 12 (14.0), Chile 11 (12.8), United States 11 (12.8), Germany 6 (7.0), France 4 (4.7), Canada 2 (2.3), Korea, Republic of 2 (2.3), Australia 1 (1.2), Belgium 1 (1.2), Israel 1 (1.2), Italy 1 (1.2), New Zealand 1 (1.2), Poland 1 (1.2), Sweden 1 (1.2), Taiwan 1 (1.2)
001/072	1	United States 1 (100.0)
002	78	United States 34 (43.6), Japan 8 (10.3), New Zealand 4 (5.1), Taiwan 4 (5.1), United Kingdom 4 (5.1), Finland 3 (3.8), Germany 3 (3.8), Poland 3 (3.8), Australia 2 (2.6), Denmark 2 (2.6), Korea, Republic of 2 (2.6), Sweden 2 (2.6), Austria 1 (1.3), Belgium 1 (1.3), Canada 1 (1.3), Colombia 1 (1.3), Czech Republic 1 (1.3), France 1 (1.3), Spain 1 (1.3)
003	7	United States 3 (42.9), France 2 (28.6), Finland 1 (14.3), Germany 1 (14.3)
004	1	Israel 1 (100.0)
005	32	United States 12 (37.5), Israel 2 (6.3), Japan 2 (6.3), Spain 2 (6.3), Sweden 2 (6.3), United Kingdom 2 (6.3), Australia 1 (3.1), Austria 1 (3.1), Belgium 1 (3.1), Canada 1 (3.1), Denmark 1 (3.1), Finland 1 (3.1), France 1 (3.1), Germany 1 (3.1), New Zealand 1 (3.1), Portugal 1 (3.1)
006	2	South Africa 1 (50.0), United States 1 (50.0)
007	1	United States 1 (100.0)
009	5	United States 3 (60.0), Chile 1 (20.0), Germany 1 (20.0)
010	10	United States 6 (60.0), Canada 1 (10.0), Chile 1 (10.0), France 1 (10.0), Taiwan 1 (10.0)
011	9	United States 4 (44.4), Australia 1 (11.1), Finland 1 (11.1), Italy 1 (11.1), Poland 1 (11.1), Sweden 1 (11.1)
012	24	United States 8 (33.3), France 3 (12.5), Australia 2 (8.3), Italy 2 (8.3), Argentina 1 (4.2), Chile 1 (4.2), Czech Republic 1 (4.2), Israel 1 (4.2), Japan 1 (4.2), New Zealand 1 (4.2), Poland 1 (4.2), Spain 1 (4.2), Sweden 1 (4.2)
014	91	United States 31 (34.1), Spain 13 (14.3), Australia 6 (6.6), Canada 5 (5.5), Czech Republic 5 (5.5), Germany 5 (5.5), France 4 (4.4), Denmark 3 (3.3), Israel 3 (3.3), Sweden 3 (3.3), Austria 2 (2.2), Argentina 1 (1.1), Belgium 1 (1.1), Brazil 1 (1.1), Finland 1 (1.1), Italy 1 (1.1), Japan 1 (1.1), Korea, Republic of 1 (1.1), New Zealand 1 (1.1), Poland 1 (1.1), Turkey 1 (1.1), United Kingdom 1 (1.1)
015	25	United States 10 (40.0), France 5 (20.0), Canada 4 (16.0), Belgium 2 (8.0), Argentina 1 (4.0), Colombia 1 (4.0), Germany 1 (4.0), Spain 1 (4.0)
017	33	United States 10 (30.3), Russian Federation 6 (18.2), Taiwan 5 (15.2), Spain 3 (9.1), Argentina 2 (6.1), Korea, Republic of 2 (6.1), Germany 1 (3.0), Israel 1 (3.0), South Africa 1 (3.0), Sweden 1 (3.0), United Kingdom 1 (3.0)
018	45	Korea, Republic of 18 (40.0), Japan 10 (22.2), Italy 9 (20.0), Spain 3 (6.7), United States 3 (6.7), France 1 (2.2), Poland 1 (2.2)
019	8	United States 7 (87.5), Colombia 1 (12.5)
020	65	United States 30 (46.2), Korea, Republic of 6 (9.2), Canada 5 (7.7), Spain 5 (7.7), Belgium 3 (4.6), Australia 2 (3.1), Czech Republic 2 (3.1), Italy 2 (3.1), Poland 2 (3.1), United Kingdom 2 (3.1), Denmark 1 (1.5), France 1 (1.5), Germany 1 (1.5), New Zealand 1 (1.5), Portugal 1 (1.5), Russian Federation 1 (1.5)

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-5 ベースライン時の各リボタイプが分離された国の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）（続き）

Ribotype	N	Country n (%)
021	1	France 1 (100.0)
023	16	Italy 3 (18.8), Spain 3 (18.8), Sweden 3 (18.8), Czech Republic 2 (12.5), Finland 1 (6.3), Germany 1 (6.3), Poland 1 (6.3), United Kingdom 1 (6.3), United States 1 (6.3)
024	7	United States 6 (85.7), Spain 1 (14.3)
026	4	Germany 1 (25.0), Poland 1 (25.0), United Kingdom 1 (25.0), United States 1 (25.0)
027	265	United States 123 (46.4), Poland 48 (18.1), Canada 42 (15.8), Chile 11 (4.2), Germany 9 (3.4), Israel 8 (3.0), Mexico 5 (1.9), Portugal 5 (1.9), Spain 4 (1.5), Italy 3 (1.1), Austria 2 (0.8), Czech Republic 1 (0.4), Denmark 1 (0.4), France 1 (0.4), Taiwan 1 (0.4), United Kingdom 1 (0.4)
029	9	Czech Republic 2 (22.2), Denmark 2 (22.2), Finland 1 (11.1), Germany 1 (11.1), Spain 1 (11.1), Sweden 1 (11.1), Turkey 1 (11.1)
032	1	Brazil 1 (100.0)
034	3	United States 3 (100.0)
035	3	United States 2 (66.7), France 1 (33.3)
035/014	1	Italy 1 (100.0)
036	1	United States 1 (100.0)
037	2	Sweden 1 (50.0), United States 1 (50.0)
038	1	United States 1 (100.0)
039	9	United States 5 (55.6), Spain 2 (22.2), Argentina 1 (11.1), Canada 1 (11.1)
043	7	Portugal 2 (28.6), United States 2 (28.6), Australia 1 (14.3), France 1 (14.3), Japan 1 (14.3)
045	3	Canada 1 (33.3), France 1 (33.3), Sweden 1 (33.3)
046	9	United States 3 (33.3), Canada 1 (11.1), Czech Republic 1 (11.1), France 1 (11.1), Germany 1 (11.1), Italy 1 (11.1), Taiwan 1 (11.1)
050	5	Canada 2 (40.0), Belgium 1 (20.0), France 1 (20.0), United States 1 (20.0)
052	17	Japan 15 (88.2), Korea, Republic of 1 (5.9), Spain 1 (5.9)
053	9	United States 7 (77.8), Austria 1 (11.1), South Africa 1 (11.1)
054	25	United States 21 (84.0), Australia 3 (12.0), Spain 1 (4.0)
056	17	United States 9 (52.9), Spain 3 (17.6), Australia 1 (5.9), Colombia 1 (5.9), Germany 1 (5.9), Japan 1 (5.9), Sweden 1 (5.9)
057	11	United States 8 (72.7), Canada 2 (18.2), Sweden 1 (9.1)
065	1	Canada 1 (100.0)
069	1	United States 1 (100.0)
070	11	Turkey 4 (36.4), Australia 1 (9.1), Canada 1 (9.1), Germany 1 (9.1), Israel 1 (9.1), Korea, Republic of 1 (9.1), Poland 1 (9.1), Spain 1 (9.1)
073	2	Spain 1 (50.0), United States 1 (50.0)
075	11	United States 6 (54.5), Canada 3 (27.3), Colombia 1 (9.1), Germany 1 (9.1)
076	15	United States 11 (73.3), Spain 2 (13.3), Canada 1 (6.7), France 1 (6.7)
077	4	United States 3 (75.0), Finland 1 (25.0)
078	40	United States 12 (30.0), Spain 7 (17.5), France 5 (12.5), Israel 4 (10.0), Canada 2 (5.0), Czech Republic 2 (5.0), United Kingdom 2 (5.0), Belgium 1 (2.5), Italy 1 (2.5), Russian Federation 1 (2.5), Sweden 1 (2.5), Switzerland 1 (2.5), Turkey 1 (2.5)
080	1	Canada 1 (100.0)
081	7	Czech Republic 2 (28.6), United States 2 (28.6), Austria 1 (14.3), Canada 1 (14.3), Colombia 1 (14.3)
082	1	Germany 1 (100.0)
085	1	Canada 1 (100.0)
087	16	Spain 3 (18.8), United States 3 (18.8), Czech Republic 2 (12.5), Italy 2 (12.5), Mexico 1 (6.3), New Zealand 1 (6.3), Portugal 1 (6.3), Sweden 1 (6.3), Turkey 1 (6.3), United Kingdom 1 (6.3)

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-5 ベースライン時の各リボタイプが分離された国の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）（続き）

Ribotype	N	Country n (%)
097	7	United States 4 (57.1), Colombia 2 (28.6), Denmark 1 (14.3)
100	2	Russian Federation 2 (100.0)
101	1	United States 1 (100.0)
103	17	United States 10 (58.8), Australia 3 (17.6), Colombia 2 (11.8), Canada 1 (5.9), Japan 1 (5.9)
104	1	United States 1 (100.0)
106	80	United States 47 (58.8), Canada 11 (13.8), Spain 8 (10.0), Israel 5 (6.3), Brazil 2 (2.5), Taiwan 2 (2.5), Argentina 1 (1.3), Chile 1 (1.3), Korea, Republic of 1 (1.3), Portugal 1 (1.3), Russian Federation 1 (1.3)
111	1	Brazil 1 (100.0)
115	1	United States 1 (100.0)
120	1	Turkey 1 (100.0)
126	22	Spain 12 (54.5), United States 5 (22.7), France 3 (13.6), Israel 1 (4.5), Sweden 1 (4.5)
127	1	Taiwan 1 (100.0)
131	2	Spain 1 (50.0), United States 1 (50.0)
136	1	United States 1 (100.0)
137	18	Israel 9 (50.0), United States 6 (33.3), Austria 1 (5.6), Canada 1 (5.6), Germany 1 (5.6)
150	2	Australia 1 (50.0), Czech Republic 1 (50.0)
153	9	United States 5 (55.6), Canada 3 (33.3), New Zealand 1 (11.1)
154	6	Spain 4 (66.7), United States 2 (33.3)
157	1	United States 1 (100.0)
158	1	United States 1 (100.0)
159	4	Japan 3 (75.0), Spain 1 (25.0)
163	2	Korea, Republic of 1 (50.0), Spain 1 (50.0)
170	1	United States 1 (100.0)
173	2	Japan 2 (100.0)
174	1	Canada 1 (100.0)
175	1	France 1 (100.0)
176	22	Czech Republic 15 (68.2), United States 2 (9.1), Canada 1 (4.5), Chile 1 (4.5), Korea, Republic of 1 (4.5), Mexico 1 (4.5), Poland 1 (4.5)
190	1	United States 1 (100.0)
193	3	United States 2 (66.7), Spain 1 (33.3)
197	2	Portugal 1 (50.0), United States 1 (50.0)
198	15	Israel 7 (46.7), United States 5 (33.3), Canada 1 (6.7), Colombia 1 (6.7), Denmark 1 (6.7)
202	1	Spain 1 (100.0)
207	2	Canada 1 (50.0), Czech Republic 1 (50.0)
212	2	Brazil 1 (50.0), Japan 1 (50.0)
216	1	Colombia 1 (100.0)
220	3	United States 3 (100.0)
231	1	Sweden 1 (100.0)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-5 ベースライン時の各リボタイプが分離された国の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）（続き）

Ribotype	N	Country n (%)
235	1	Japan 1 (100.0)
243	2	Taiwan 1 (50.0), United States 1 (50.0)
244	2	United States 2 (100.0)
248	4	Israel 4 (100.0)
250	2	Canada 1 (50.0), Korea, Republic of 1 (50.0)
251	1	United States 1 (100.0)
254	2	Czech Republic 1 (50.0), Japan 1 (50.0)
255	26	United States 17 (65.4), Australia 2 (7.7), Canada 2 (7.7), France 1 (3.8), Israel 1 (3.8), New Zealand 1 (3.8), Spain 1 (3.8), Turkey 1 (3.8)
274	1	United States 1 (100.0)
277	3	United States 2 (66.7), Germany 1 (33.3)
278	1	Israel 1 (100.0)
279	1	Portugal 1 (100.0)
282	2	Spain 1 (50.0), United States 1 (50.0)
287	2	France 1 (50.0), Switzerland 1 (50.0)
293	1	Taiwan 1 (100.0)
296	1	Australia 1 (100.0)
305	4	United States 4 (100.0)
328	2	United States 2 (100.0)
334	1	United States 1 (100.0)
341	1	United Kingdom 1 (100.0)
345	1	Finland 1 (100.0)
351	1	France 1 (100.0)
354	1	United States 1 (100.0)
356	7	Italy 7 (100.0)
368	1	Colombia 1 (100.0)
369	5	Japan 5 (100.0)
378	3	United States 3 (100.0)
379	1	Canada 1 (100.0)
385	6	Canada 2 (33.3), Colombia 2 (33.3), United States 2 (33.3)
394	1	United States 1 (100.0)
401	1	United States 1 (100.0)
404	2	United States 2 (100.0)
409	1	United States 1 (100.0)
411	1	Spain 1 (100.0)
421	1	United States 1 (100.0)
430	3	United States 2 (66.7), Spain 1 (33.3)

2.7.3 臨床的有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-5 ベースライン時の各リボタイプが分離された国の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）（続き）

Ribotype	N	Country n (%)
467	3	Spain 2 (66.7), Sweden 1 (33.3)
468	1	United States 1 (100.0)
471	1	Colombia 1 (100.0)
476	1	South Africa 1 (100.0)
483	1	United States 1 (100.0)
490	1	United States 1 (100.0)
497	1	Spain 1 (100.0)
507	1	United States 1 (100.0)
511	1	United States 1 (100.0)
514	2	Czech Republic 2 (100.0)
552	1	Spain 1 (100.0)
563	1	United States 1 (100.0)
570	2	Sweden 2 (100.0)
591	1	United States 1 (100.0)
598	4	Israel 4 (100.0)
600	1	Canada 1 (100.0)
602	3	Australia 1 (33.3), France 1 (33.3), Italy 1 (33.3)
621	1	United States 1 (100.0)
622	1	Korea, Republic of 1 (100.0)
625	1	United States 1 (100.0)
627	3	United States 2 (66.7), New Zealand 1 (33.3)
628	1	Spain 1 (100.0)
630	1	United States 1 (100.0)
631	1	Argentina 1 (100.0)
632	1	Japan 1 (100.0)
634	1	United States 1 (100.0)
635	1	United States 1 (100.0)
640	1	Canada 1 (100.0)
641	1	Spain 1 (100.0)
687	1	United States 1 (100.0)
688	1	Canada 1 (100.0)
689	1	United States 1 (100.0)
698	2	France 1 (50.0), Italy 1 (50.0)
703	2	United States 2 (100.0)
709	1	United States 1 (100.0)
734	1	Israel 1 (100.0)
754	1	United States 1 (100.0)
Could Not Be Typed	1	United States 1 (100.0)
Not Tested	1	Israel 1 (100.0)
Unknown	7	United States 3 (42.9), Australia 1 (14.3), Canada 1 (14.3), Colombia 1 (14.3), United Kingdom 1 (14.3)
Note: Percentages given are out of the total number of subjects with a positive <i>C. difficile</i> culture at baseline with baseline ribotype specified.		

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

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-6 ベースライン時リボタイプの地域別の要約
 第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）
 （FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）

Region [†]	N	Ribotype n (%)
Africa	4	006 1 (25.0), 017 1 (25.0), 053 1 (25.0), 476 1 (25.0)
Asia-Pacific	153	018 28 (18.3), 002 20 (13.1), 052 16 (10.5), 014 9 (5.9), 020 9 (5.9), 017 7 (4.6), 001 5 (3.3), 369 5 (3.3), 005 4 (2.6), 012 4 (2.6), 103 4 (2.6), 054 3 (2.0), 106 3 (2.0), 159 3 (2.0), 255 3 (2.0), 043 2 (1.3), 056 2 (1.3), 070 2 (1.3), 173 2 (1.3), 010 1 (0.7), 011 1 (0.7), 027 1 (0.7), 046 1 (0.7), 087 1 (0.7), 127 1 (0.7), 150 1 (0.7), 153 1 (0.7), 163 1 (0.7), 176 1 (0.7), 212 1 (0.7), 235 1 (0.7), 243 1 (0.7), 250 1 (0.7), 254 1 (0.7), 293 1 (0.7), 296 1 (0.7), 602 1 (0.7), 622 1 (0.7), 627 1 (0.7), 632 1 (0.7), Unknown 1 (0.7)
Latin America	65	027 16 (24.6), 001 11 (16.9), 106 4 (6.2), 012 2 (3.1), 014 2 (3.1), 015 2 (3.1), 017 2 (3.1), 097 2 (3.1), 103 2 (3.1), 176 2 (3.1), 385 2 (3.1), 002 1 (1.5), 009 1 (1.5), 010 1 (1.5), 019 1 (1.5), 032 1 (1.5), 039 1 (1.5), 056 1 (1.5), 075 1 (1.5), 081 1 (1.5), 087 1 (1.5), 111 1 (1.5), 198 1 (1.5), 212 1 (1.5), 216 1 (1.5), 368 1 (1.5), 471 1 (1.5), 631 1 (1.5), Unknown 1 (1.5)
Europe	542	027 83 (15.3), 001 57 (10.5), 014 44 (8.1), 078 26 (4.8), 002 22 (4.1), 020 21 (3.9), 126 17 (3.1), 176 16 (3.0), 005 15 (2.8), 023 15 (2.8), 106 15 (2.8), 018 14 (2.6), 017 13 (2.4), 087 11 (2.0), 137 11 (2.0), 012 10 (1.8), 015 9 (1.7), 029 9 (1.7), 070 8 (1.5), 198 8 (1.5), 356 7 (1.3), 056 5 (0.9), 003 4 (0.7), 011 4 (0.7), 046 4 (0.7), 154 4 (0.7), 248 4 (0.7), 255 4 (0.7), 598 4 (0.7), 026 3 (0.6), 043 3 (0.6), 076 3 (0.6), 081 3 (0.6), 467 3 (0.6), 039 2 (0.4), 045 2 (0.4), 050 2 (0.4), 100 2 (0.4), 287 2 (0.4), 514 2 (0.4), 570 2 (0.4), 602 2 (0.4), 698 2 (0.4), 004 1 (0.2), 009 1 (0.2), 010 1 (0.2), 021 1 (0.2), 024 1 (0.2), 035 1 (0.2), 035/014 1 (0.2), 037 1 (0.2), 052 1 (0.2), 053 1 (0.2), 054 1 (0.2), 057 1 (0.2), 073 1 (0.2), 075 1 (0.2), 077 1 (0.2), 082 1 (0.2), 097 1 (0.2), 120 1 (0.2), 131 1 (0.2), 150 1 (0.2), 159 1 (0.2), 163 1 (0.2), 175 1 (0.2), 193 1 (0.2), 197 1 (0.2), 202 1 (0.2), 207 1 (0.2), 231 1 (0.2), 254 1 (0.2), 277 1 (0.2), 278 1 (0.2), 279 1 (0.2), 282 1 (0.2), 341 1 (0.2), 345 1 (0.2), 351 1 (0.2), 411 1 (0.2), 430 1 (0.2), 497 1 (0.2), 552 1 (0.2), 628 1 (0.2), 641 1 (0.2), 734 1 (0.2), Not Tested 1 (0.2), Unknown 1 (0.2)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-6 ベースライン時リボタイプの地域別の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）（続き）

Region [†]	N	Ribotype n (%)
North America	689	027 165 (23.9), 106 58 (8.4), 014 36 (5.2), 002 35 (5.1), 020 35 (5.1), 054 21 (3.0), 255 19 (2.8), 015 14 (2.0), 078 14 (2.0), 001 13 (1.9), 005 13 (1.9), 076 12 (1.7), 103 11 (1.6), 017 10 (1.5), 057 10 (1.5), 056 9 (1.3), 075 9 (1.3), 012 8 (1.2), 153 8 (1.2), 010 7 (1.0), 019 7 (1.0), 053 7 (1.0), 137 7 (1.0), 024 6 (0.9), 039 6 (0.9), 198 6 (0.9), 126 5 (0.7), 011 4 (0.6), 046 4 (0.6), 097 4 (0.6), 305 4 (0.6), 385 4 (0.6), Unknown 4 (0.6), 003 3 (0.4), 009 3 (0.4), 018 3 (0.4), 034 3 (0.4), 050 3 (0.4), 077 3 (0.4), 081 3 (0.4), 087 3 (0.4), 176 3 (0.4), 220 3 (0.4), 378 3 (0.4), 035 2 (0.3), 043 2 (0.3), 154 2 (0.3), 193 2 (0.3), 244 2 (0.3), 277 2 (0.3), 328 2 (0.3), 404 2 (0.3), 430 2 (0.3), 627 2 (0.3), 703 2 (0.3), 001/072 1 (0.1), 006 1 (0.1), 007 1 (0.1), 023 1 (0.1), 026 1 (0.1), 036 1 (0.1), 037 1 (0.1), 038 1 (0.1), 045 1 (0.1), 065 1 (0.1), 069 1 (0.1), 070 1 (0.1), 073 1 (0.1), 080 1 (0.1), 085 1 (0.1), 101 1 (0.1), 104 1 (0.1), 115 1 (0.1), 131 1 (0.1), 136 1 (0.1), 157 1 (0.1), 158 1 (0.1), 170 1 (0.1), 174 1 (0.1), 190 1 (0.1), 197 1 (0.1), 207 1 (0.1), 243 1 (0.1), 250 1 (0.1), 251 1 (0.1), 274 1 (0.1), 282 1 (0.1), 334 1 (0.1), 354 1 (0.1), 379 1 (0.1), 394 1 (0.1), 401 1 (0.1), 409 1 (0.1), 421 1 (0.1), 468 1 (0.1), 483 1 (0.1), 490 1 (0.1), 507 1 (0.1), 511 1 (0.1), 563 1 (0.1), 591 1 (0.1), 600 1 (0.1), 621 1 (0.1), 625 1 (0.1), 630 1 (0.1), 634 1 (0.1), 635 1 (0.1), 640 1 (0.1), 687 1 (0.1), 688 1 (0.1), 689 1 (0.1), 709 1 (0.1), 754 1 (0.1), Could Not Be Typed 1 (0.1)
Note: Percentages given are out of the total number of subjects with a positive <i>C. difficile</i> culture at baseline in country specified. [†] Africa includes South Africa. Asia-Pacific includes Australia, Japan, Korea, New Zealand and Taiwan. Latin America includes Argentina, Brazil, Chile, Colombia and Mexico. 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. North America includes Canada and the United States.		

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

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-7 ベースライン時の各リボタイプが分離された地域の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）

Ribotype	N	Region [†] n (%)
001	86	Europe 57 (66.3), North America 13 (15.1), Latin America 11 (12.8), Asia-Pacific 5 (5.8)
001/072	1	North America 1 (100.0)
002	78	North America 35 (44.9), Europe 22 (28.2), Asia-Pacific 20 (25.6), Latin America 1 (1.3)
003	7	Europe 4 (57.1), North America 3 (42.9)
004	1	Europe 1 (100.0)
005	32	Europe 15 (46.9), North America 13 (40.6), Asia-Pacific 4 (12.5)
006	2	Africa 1 (50.0), North America 1 (50.0)
007	1	North America 1 (100.0)
009	5	North America 3 (60.0), Europe 1 (20.0), Latin America 1 (20.0)
010	10	North America 7 (70.0), Asia-Pacific 1 (10.0), Europe 1 (10.0), Latin America 1 (10.0)
011	9	Europe 4 (44.4), North America 4 (44.4), Asia-Pacific 1 (11.1)
012	24	Europe 10 (41.7), North America 8 (33.3), Asia-Pacific 4 (16.7), Latin America 2 (8.3)
014	91	Europe 44 (48.4), North America 36 (39.6), Asia-Pacific 9 (9.9), Latin America 2 (2.2)
015	25	North America 14 (56.0), Europe 9 (36.0), Latin America 2 (8.0)
017	33	Europe 13 (39.4), North America 10 (30.3), Asia-Pacific 7 (21.2), Latin America 2 (6.1), Africa 1 (3.0)
018	45	Asia-Pacific 28 (62.2), Europe 14 (31.1), North America 3 (6.7)
019	8	North America 7 (87.5), Latin America 1 (12.5)
020	65	North America 35 (53.8), Europe 21 (32.3), Asia-Pacific 9 (13.8)
021	1	Europe 1 (100.0)
023	16	Europe 15 (93.8), North America 1 (6.3)
024	7	North America 6 (85.7), Europe 1 (14.3)
026	4	Europe 3 (75.0), North America 1 (25.0)
027	265	North America 165 (62.3), Europe 83 (31.3), Latin America 16 (6.0), Asia-Pacific 1 (0.4)
029	9	Europe 9 (100.0)
032	1	Latin America 1 (100.0)
034	3	North America 3 (100.0)
035	3	North America 2 (66.7), Europe 1 (33.3)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-7 ベースライン時の各リボタイプが分離された地域の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）（続き）

Ribotype	N	Region [†] n (%)
035/014	1	Europe 1 (100.0)
036	1	North America 1 (100.0)
037	2	Europe 1 (50.0), North America 1 (50.0)
038	1	North America 1 (100.0)
039	9	North America 6 (66.7), Europe 2 (22.2), Latin America 1 (11.1)
043	7	Europe 3 (42.9), Asia-Pacific 2 (28.6), North America 2 (28.6)
045	3	Europe 2 (66.7), North America 1 (33.3)
046	9	Europe 4 (44.4), North America 4 (44.4), Asia-Pacific 1 (11.1)
050	5	North America 3 (60.0), Europe 2 (40.0)
052	17	Asia-Pacific 16 (94.1), Europe 1 (5.9)
053	9	North America 7 (77.8), Africa 1 (11.1), Europe 1 (11.1)
054	25	North America 21 (84.0), Asia-Pacific 3 (12.0), Europe 1 (4.0)
056	17	North America 9 (52.9), Europe 5 (29.4), Asia-Pacific 2 (11.8), Latin America 1 (5.9)
057	11	North America 10 (90.9), Europe 1 (9.1)
065	1	North America 1 (100.0)
069	1	North America 1 (100.0)
070	11	Europe 8 (72.7), Asia-Pacific 2 (18.2), North America 1 (9.1)
073	2	Europe 1 (50.0), North America 1 (50.0)
075	11	North America 9 (81.8), Europe 1 (9.1), Latin America 1 (9.1)
076	15	North America 12 (80.0), Europe 3 (20.0)
077	4	North America 3 (75.0), Europe 1 (25.0)
078	40	Europe 26 (65.0), North America 14 (35.0)
080	1	North America 1 (100.0)
081	7	Europe 3 (42.9), North America 3 (42.9), Latin America 1 (14.3)
082	1	Europe 1 (100.0)
085	1	North America 1 (100.0)
087	16	Europe 11 (68.8), North America 3 (18.8), Asia-Pacific 1 (6.3), Latin America 1 (6.3)

付録 2.7.3-7 ベースライン時の各リボタイプが分離された地域の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）（続き）

Ribotype	N	Region [†] n (%)
097	7	North America 4 (57.1), Latin America 2 (28.6), Europe 1 (14.3)
100	2	Europe 2 (100.0)
101	1	North America 1 (100.0)
103	17	North America 11 (64.7), Asia-Pacific 4 (23.5), Latin America 2 (11.8)
104	1	North America 1 (100.0)
106	80	North America 58 (72.5), Europe 15 (18.8), Latin America 4 (5.0), Asia-Pacific 3 (3.8)
111	1	Latin America 1 (100.0)
115	1	North America 1 (100.0)
120	1	Europe 1 (100.0)
126	22	Europe 17 (77.3), North America 5 (22.7)
127	1	Asia-Pacific 1 (100.0)
131	2	Europe 1 (50.0), North America 1 (50.0)
136	1	North America 1 (100.0)
137	18	Europe 11 (61.1), North America 7 (38.9)
150	2	Asia-Pacific 1 (50.0), Europe 1 (50.0)
153	9	North America 8 (88.9), Asia-Pacific 1 (11.1)
154	6	Europe 4 (66.7), North America 2 (33.3)
157	1	North America 1 (100.0)
158	1	North America 1 (100.0)
159	4	Asia-Pacific 3 (75.0), Europe 1 (25.0)
163	2	Asia-Pacific 1 (50.0), Europe 1 (50.0)
170	1	North America 1 (100.0)
173	2	Asia-Pacific 2 (100.0)
174	1	North America 1 (100.0)
175	1	Europe 1 (100.0)
176	22	Europe 16 (72.7), North America 3 (13.6), Latin America 2 (9.1), Asia-Pacific 1 (4.5)
190	1	North America 1 (100.0)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-7 ベースライン時の各リボタイプが分離された地域の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）（続き）

Ribotype	N	Region [†] n (%)
193	3	North America 2 (66.7), Europe 1 (33.3)
197	2	Europe 1 (50.0), North America 1 (50.0)
198	15	Europe 8 (53.3), North America 6 (40.0), Latin America 1 (6.7)
202	1	Europe 1 (100.0)
207	2	Europe 1 (50.0), North America 1 (50.0)
212	2	Asia-Pacific 1 (50.0), Latin America 1 (50.0)
216	1	Latin America 1 (100.0)
220	3	North America 3 (100.0)
231	1	Europe 1 (100.0)
235	1	Asia-Pacific 1 (100.0)
243	2	Asia-Pacific 1 (50.0), North America 1 (50.0)
244	2	North America 2 (100.0)
248	4	Europe 4 (100.0)
250	2	Asia-Pacific 1 (50.0), North America 1 (50.0)
251	1	North America 1 (100.0)
254	2	Asia-Pacific 1 (50.0), Europe 1 (50.0)
255	26	North America 19 (73.1), Europe 4 (15.4), Asia-Pacific 3 (11.5)
274	1	North America 1 (100.0)
277	3	North America 2 (66.7), Europe 1 (33.3)
278	1	Europe 1 (100.0)
279	1	Europe 1 (100.0)
282	2	Europe 1 (50.0), North America 1 (50.0)
287	2	Europe 2 (100.0)
293	1	Asia-Pacific 1 (100.0)
296	1	Asia-Pacific 1 (100.0)
305	4	North America 4 (100.0)
328	2	North America 2 (100.0)

付録 2.7.3-7 ベースライン時の各リボタイプが分離された地域の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）（続き）

Ribotype	N	Region [†] n (%)
334	1	North America 1 (100.0)
341	1	Europe 1 (100.0)
345	1	Europe 1 (100.0)
351	1	Europe 1 (100.0)
354	1	North America 1 (100.0)
356	7	Europe 7 (100.0)
368	1	Latin America 1 (100.0)
369	5	Asia-Pacific 5 (100.0)
378	3	North America 3 (100.0)
379	1	North America 1 (100.0)
385	6	North America 4 (66.7), Latin America 2 (33.3)
394	1	North America 1 (100.0)
401	1	North America 1 (100.0)
404	2	North America 2 (100.0)
409	1	North America 1 (100.0)
411	1	Europe 1 (100.0)
421	1	North America 1 (100.0)
430	3	North America 2 (66.7), Europe 1 (33.3)
467	3	Europe 3 (100.0)
468	1	North America 1 (100.0)
471	1	Latin America 1 (100.0)
476	1	Africa 1 (100.0)
483	1	North America 1 (100.0)
490	1	North America 1 (100.0)
497	1	Europe 1 (100.0)
507	1	North America 1 (100.0)
511	1	North America 1 (100.0)

付録 2.7.3-7 ベースライン時の各リボタイプが分離された地域の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）（続き）

Ribotype	N	Region [†] n (%)
514	2	Europe 2 (100.0)
552	1	Europe 1 (100.0)
563	1	North America 1 (100.0)
570	2	Europe 2 (100.0)
591	1	North America 1 (100.0)
598	4	Europe 4 (100.0)
600	1	North America 1 (100.0)
602	3	Europe 2 (66.7), Asia-Pacific 1 (33.3)
621	1	North America 1 (100.0)
622	1	Asia-Pacific 1 (100.0)
625	1	North America 1 (100.0)
627	3	North America 2 (66.7), Asia-Pacific 1 (33.3)
628	1	Europe 1 (100.0)
630	1	North America 1 (100.0)
631	1	Latin America 1 (100.0)
632	1	Asia-Pacific 1 (100.0)
634	1	North America 1 (100.0)
635	1	North America 1 (100.0)
640	1	North America 1 (100.0)
641	1	Europe 1 (100.0)
687	1	North America 1 (100.0)
688	1	North America 1 (100.0)
689	1	North America 1 (100.0)
698	2	Europe 2 (100.0)
703	2	North America 2 (100.0)
709	1	North America 1 (100.0)
734	1	Europe 1 (100.0)
754	1	North America 1 (100.0)
Could Not Be Typed	1	North America 1 (100.0)
Not Tested	1	Europe 1 (100.0)
Unknown	7	North America 4 (57.1), Asia-Pacific 1 (14.3), Europe 1 (14.3), Latin America 1 (14.3)
Note: Percentages given are out of the total number of subjects with a positive <i>C. difficile</i> culture at baseline with baseline ribotype specified.		
[†] Africa includes South Africa. Asia-Pacific includes Australia, Japan, Korea, New Zealand and Taiwan. Latin America includes Argentina, Brazil, Chile, Colombia and Mexico. 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. North America includes Canada and the United States.		

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

付録 2.7.3-8 抗生物質ごとの MIC の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）

（FAS のうちベースライン時の便検査が陽性であった被験者）

	Overall
Subjects in population [†]	1453
Vancomycin (microgm/mL)	
n	1444
MIC-50	1
MIC-90	2
Range	<=0.25 to 8
Metronidazole (microgm/mL)	
n	1444
MIC-50	0.5
MIC-90	2
Range	0.125 to 8
Fidaxomicin (microgm/mL)	
n	1444
MIC-50	0.25
MIC-90	0.5
Range	<=0.03 to >8
Rifaximin (microgm/mL)	
n	1444
MIC-50	0.03
MIC-90	>32
Range	<=0.004 to >32
Moxifloxacin (microgm/mL)	
n	1444
MIC-50	2
MIC-90	32
Range	0.5 to >32
Clindamycin (microgm/mL)	
n	1444
MIC-50	8
MIC-90	>32
Range	0.5 to >32

[†] There are 9 subjects missing MIC baseline data.

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

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-9 CDI 再発までの期間

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Infusion			
n at risk	568	625	621
n with event	0	0	0
n censored	205	156	152
Week 4			
n at risk	461	514	434
n with event	82	86	155
n censored	230	181	184
KM Estimate	14.8 (11.9 - 17.8)	14.0 (11.3 - 16.8)	25.5 (22.0 - 28.9)
Week 8			
n at risk	416	461	383
n with event	108	119	191
n censored	249	201	199
KM Estimate	19.7 (16.4 - 23.1)	19.7 (16.5 - 22.9)	31.7 (28.0 - 35.5)
Week 12			
n at risk	240	276	208
n with event	118	128	205
n censored	415	377	360
KM Estimate	21.7 (18.2 - 25.2)	21.3 (18.1 - 24.6)	34.3 (30.5 - 38.1)

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]

付録 2.7.3-10 Global Cure 率の解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（PP）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo)	59.5 (393/661)	5.3	5.4 (-0.1, 10.8)	0.0262
MK-6072 (bezlo)	65.5 (434/663)	11.3	11.4 (6.0, 16.7)	<0.0001
Placebo	54.2 (330/609)	---	---	---
Comparison of Active Treatment Groups		Pairwise Comparisons		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-6.0	-6.1 (-11.2, -0.9)	0.9887

[†] 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]

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-11 Clinical Cure 率の解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（PP）

Treatment	% (n/N)	Treatment vs. Placebo		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo)	75.8 (501/661)	-8.8	-8.8 (-13.2, -4.4)	>0.9999
MK-6072 (bezlo)	83.3 (552/663)	-1.3	-1.4 (-5.4, 2.7)	0.7444
Placebo	84.6 (515/609)	---	---	---
Comparison of Active Treatment Groups		Pairwise Comparisons		
		Unadjusted Difference	Adjusted Difference (95% CI) [†]	p-Value [†]
MK-3415A (acto/bezlo) vs. MK-6072 (bezlo)		-7.5	-7.4 (-11.8, -3.1)	0.9996

[†] 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]

付録 2.7.3-12 下痢再発の評価

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo)	MK-6072 (bezlo)	Placebo	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects in population	773	781	773	2327
Diarrhea following Clinical Cure (Diarrhea Recurrence)	200 (25.9)	213 (27.3)	290 (37.5)	703 (30.2)
Tested positive for toxigenic <i>C. difficile</i> (CDI Recurrence)	119 (15.4)	129 (16.5)	206 (26.6)	454 (19.5)
Did not test positive for toxigenic <i>C. difficile</i>	81 (10.5)	84 (10.8)	84 (10.9)	249 (10.7)
Tested Negative for toxigenic <i>C. difficile</i>	34 (4.4)	41 (5.2)	58 (7.5)	133 (5.7)
Not tested for toxigenic <i>C. difficile</i>	47 (6.1)	43 (5.5)	26 (3.4)	116 (5.0)
1-2 days of diarrhea	36 (4.7)	37 (4.7)	17 (2.2)	90 (3.9)
More than two days of diarrhea	11 (1.4)	6 (0.8)	9 (1.2)	26 (1.1)
No Diarrhea following Clinical Cure	368 (47.6)	412 (52.8)	331 (42.8)	1111 (47.7)
Did not achieve Clinical Cure	205 (26.5)	156 (20.0)	152 (19.7)	513 (22.0)

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]

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-13 下痢再発までの期間

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Infusion			
n at risk	568	625	621
n with event	0	0	0
n censored	205	156	152
Week 4			
n at risk	422	466	384
n with event	125	137	208
n censored	226	178	181
KM Estimate	22.5 (19.0 - 26.0)	22.4 (19.1 - 25.7)	34.1 (30.4 - 37.9)
Week 8			
n at risk	355	400	317
n with event	177	186	264
n censored	241	195	192
KM Estimate	32.2 (28.3 - 36.2)	30.7 (27.0 - 34.4)	43.9 (39.9 - 47.9)
Week 12			
n at risk	202	231	163
n with event	196	209	289
n censored	375	341	321
KM Estimate	36.0 (32.0 - 40.1)	34.8 (31.0 - 38.7)	48.4 (44.4 - 52.5)
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]

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-14 部分集団ごとの下痢再発率

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Hospitalization Status Strata			
Inpatient	23.5 (123/523)	23.6 (125/530)	33.3 (173/520)
Outpatient	30.8 (77/250)	35.1 (88/251)	46.2 (117/253)
SoC Therapy Strata			
Metronidazole	23.2 (88/380)	25.3 (96/379)	34.2 (128/374)
Vancomycin	28.5 (105/369)	27.7 (103/372)	41.0 (153/373)
Fidaxomicin	29.2 (7/ 24)	46.7 (14/ 30)	34.6 (9/ 26)
Age at Study Entry			
< 65 years	25.6 (85/332)	30.2 (118/391)	36.1 (133/368)
≥ 65 years	26.1 (115/441)	24.4 (95/390)	38.8 (157/405)
Age at Study Entry			
< 75 years	26.1 (134/513)	29.4 (167/568)	37.2 (200/538)
≥ 75 years	25.4 (66/260)	21.6 (46/213)	38.3 (90/235)
Enrollment in US vs. ex-US			
US	29.1 (90/309)	30.6 (94/307)	40.7 (129/317)
Ex-US	23.7 (110/464)	25.1 (119/474)	35.3 (161/456)
Enrollment by Region [†]			
Africa	0.0 (0/ 2)	0.0 (0/ 5)	0.0 (0/ 2)
Asia-Pacific	27.5 (22/ 80)	22.8 (18/ 79)	42.9 (33/ 77)
Latin America	13.5 (5/ 37)	20.0 (6/ 30)	28.6 (10/ 35)
Europe	23.3 (68/292)	24.9 (78/313)	33.1 (97/293)
North America	29.0 (105/362)	31.4 (111/354)	41.0 (150/366)
History of CDI in past 6 months			
Yes	33.5 (67/200)	35.2 (76/216)	52.1 (114/219)
No	23.0 (128/557)	24.3 (135/556)	31.7 (173/545)
Unknown	31.3 (5/ 16)	22.2 (2/ 9)	33.3 (3/ 9)
History of CDI (Ever)			
Yes	32.9 (80/243)	35.2 (88/250)	49.4 (128/259)
No	22.5 (115/512)	23.5 (122/520)	31.9 (159/498)
Unknown	27.8 (5/ 18)	27.3 (3/ 11)	18.8 (3/ 16)
Number of Episodes in the Past (Ever)			
0	22.5 (115/512)	23.5 (122/520)	31.9 (159/498)
1	29.7 (41/138)	28.7 (43/150)	43.2 (57/132)
2	38.2 (21/ 55)	42.4 (25/ 59)	64.3 (45/ 70)
≥ 3	37.5 (18/ 48)	48.8 (20/ 41)	46.4 (26/ 56)
Unknown	25.0 (5/ 20)	27.3 (3/ 11)	17.6 (3/ 17)
Clinically Severe CDI			
Yes (Zar Score ≥ 2)	18.3 (26/142)	18.9 (23/122)	28.0 (35/125)
No (Zar Score < 2)	27.4 (162/591)	28.8 (181/629)	39.5 (242/613)
Unknown	30.0 (12/ 40)	30.0 (9/ 30)	37.1 (13/ 35)
027 Ribotype			
Yes	23.7 (18/ 76)	32.6 (29/ 89)	41.0 (41/100)
No	26.0 (104/400)	27.7 (110/397)	37.2 (143/384)
Unknown	26.3 (78/297)	25.1 (74/295)	36.7 (106/289)
Epidemic [‡] Strain			

2.7.3 臨床の有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-14 部分集団ごとの下痢再発率

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Yes	30.2 (67/222)	30.5 (64/210)	41.2 (96/233)
No	21.7 (55/254)	27.2 (75/276)	35.1 (88/251)
Unknown	26.3 (78/297)	25.1 (74/295)	36.7 (106/289)
Hypervirulent [§] Strain			
Yes	25.6 (23/ 90)	30.4 (31/102)	40.0 (46/115)
No	25.6 (99/386)	28.1 (108/384)	37.4 (138/369)
Unknown	26.3 (78/297)	25.1 (74/295)	36.7 (106/289)
Compromised Immunity			
Yes	27.0 (44/163)	33.1 (59/178)	41.8 (64/153)
No	25.6 (156/610)	25.5 (154/603)	36.5 (226/620)
Horn's Index			
Low or Moderate	26.4 (148/560)	27.8 (157/565)	40.4 (218/540)
Major or Extreme	24.4 (52/213)	26.0 (56/215)	30.9 (72/233)
Unknown		0.0 (0/ 1)	
Charlson Comorbidity Index			
< 3	27.3 (122/447)	28.1 (130/462)	40.6 (191/470)
≥ 3	23.9 (78/326)	26.0 (83/319)	32.7 (99/303)
Renal Impairment			
Yes (Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL)	24.0 (23/ 96)	22.8 (28/123)	38.2 (42/110)
No (Serum creatinine < 1.5 mg/dL)	26.1 (174/666)	28.0 (181/646)	37.6 (245/652)
Unknown	27.3 (3/ 11)	33.3 (4/ 12)	27.3 (3/ 11)
Hepatic Impairment			
Yes	23.2 (13/ 56)	26.5 (13/ 49)	27.3 (12/ 44)
No	25.9 (182/702)	27.4 (196/715)	38.4 (274/713)
Unknown	33.3 (5/ 15)	23.5 (4/ 17)	25.0 (4/ 16)
Weight			
≤ 70 kg	26.1 (111/425)	26.4 (104/394)	34.7 (139/401)
> 70 kg	25.6 (89/348)	28.2 (109/387)	40.6 (151/372)
Gender			
Male	24.9 (87/350)	26.5 (90/339)	32.7 (106/324)
Female	26.7 (113/423)	27.8 (123/442)	41.0 (184/449)
Race			
White	25.5 (167/655)	27.6 (179/649)	37.8 (255/675)
All Other Races	28.0 (33/118)	25.8 (34/132)	35.7 (35/ 98)
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.			
[†] Africa includes South Africa. Asia-Pacific includes Australia, Japan, Korea, New Zealand and Taiwan. Latin America includes Argentina, Brazil, Chile, Colombia and Mexico. 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. North America includes Canada and the United States.			
[‡] Epidemic strain includes the following: 027, 014, 002, 001, 106, or 020 ribotypes			
[§] Hypervirulent strain included the following: 027, 078, or 244 ribotypes			
Hepatic Impairment defined by having two or more of the following at baseline: (a) albumin ≤ 3.1 g/dL, (b) ALT ≥ 2X ULN, (c) total bilirubin ≥ 1.3X ULN, or (d) mild, moderate or severe liver disease (as reported on the Charlson Index)			
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]

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-15 CDI 再発の部分集団解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Hospitalization Status Strata			
Inpatient			
% (n/m)	14.3 (75/523)	13.8 (73/530)	23.1 (120/520)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.7 (-13.5, -4.0)	-9.3 (-14.0, -4.6)	
Outpatient			
% (n/m)	17.6 (44/250)	22.3 (56/251)	34.0 (86/253)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-16.4 (-23.9, -8.8)	-11.7 (-19.4, -3.8)	
SoC Therapy Strata			
Metronidazole			
% (n/m)	14.2 (54/380)	14.8 (56/379)	22.7 (85/374)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.5 (-14.1, -3.0)	-8.0 (-13.5, -2.4)	
Vancomycin			
% (n/m)	16.5 (61/369)	18.0 (67/372)	30.6 (114/373)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-14.0 (-20.0, -8.0)	-12.6 (-18.6, -6.4)	
Fidaxomicin			
% (n/m)	16.7 (4/24)	20.0 (6/30)	26.9 (7/26)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo		-6.9 (-29.7, 15.5)	
Age at Study Entry			
< 65 years			
% (n/m)	13.0 (43/332)	17.6 (69/391)	21.5 (79/368)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.5 (-14.1, -2.9)	-3.8 (-9.5, 1.8)	
≥ 65 years			
% (n/m)	17.2 (76/441)	15.4 (60/390)	31.4 (127/405)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-14.1 (-19.9, -8.4)	-16.0 (-21.7, -10.2)	
Age at Study Entry			
< 75 years			
% (n/m)	14.0 (72/513)	16.7 (95/568)	24.3 (131/538)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-10.3 (-15.0, -5.6)	-7.6 (-12.4, -2.9)	
≥ 75 years			
% (n/m)	18.1 (47/260)	16.0 (34/213)	31.9 (75/235)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-13.8 (-21.4, -6.2)	-16.0 (-23.6, -8.1)	
Enrollment in US vs. ex-US			
US			
% (n/m)	16.8 (52/309)	18.2 (56/307)	28.1 (89/317)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-11.2 (-17.7, -4.7)	-9.8 (-16.4, -3.2)	
Ex-US			
% (n/m)	14.4 (67/464)	15.4 (73/474)	25.7 (117/456)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-11.2 (-16.4, -6.1)	-10.3 (-15.4, -5.1)	
Enrollment by Region [†]			
Africa			
% (n/m)	0.0 (0/2)	0.0 (0/5)	0.0 (0/2)
Asia-Pacific			
% (n/m)	17.5 (14/80)	13.9 (11/79)	27.3 (21/77)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-9.8 (-22.9, 3.3)	-13.3 (-26.1, -0.6)	

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-15 CDI 再発の部分集団解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Latin America			
% (n/m)	8.1 (3/37)	6.7 (2/30)	22.9 (8/35)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-14.7 (-32.4, 2.2)	-16.2 (-33.8, 1.8)	
Europe			
% (n/m)	14.4 (42/292)	15.0 (47/313)	24.2 (71/293)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-9.8 (-16.2, -3.5)	-9.2 (-15.6, -2.9)	
North America			
% (n/m)	16.6 (60/362)	19.5 (69/354)	29.0 (106/366)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-12.4 (-18.4, -6.3)	-9.5 (-15.7, -3.2)	
History of CDI in past 6 months			
Yes			
% (n/m)	22.5 (45/200)	25.0 (54/216)	41.1 (90/219)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-18.6 (-27.2, -9.7)	-16.1 (-24.7, -7.3)	
No			
% (n/m)	12.9 (72/557)	13.5 (75/556)	20.9 (114/545)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.0 (-12.4, -3.6)	-7.4 (-11.9, -3.0)	
Unknown			
% (n/m)	12.5 (2/16)	0.0 (0/9)	22.2 (2/9)
History of CDI (Ever)			
Yes			
% (n/m)	20.6 (50/243)	24.0 (60/250)	37.8 (98/259)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-17.3 (-25.0, -9.4)	-13.8 (-21.7, -5.8)	
No			
% (n/m)	13.1 (67/512)	13.3 (69/520)	21.3 (106/498)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.2 (-12.9, -3.6)	-8.0 (-12.7, -3.4)	
Unknown			
% (n/m)	11.1 (2/18)	0.0 (0/11)	12.5 (2/16)
Number of Episodes in the Past (Ever)			
0			
% (n/m)	13.1 (67/512)	13.3 (69/520)	21.3 (106/498)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.2 (-12.9, -3.6)	-8.0 (-12.7, -3.4)	
1			
% (n/m)	18.8 (26/138)	20.7 (31/150)	34.1 (45/132)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-15.3 (-25.6, -4.8)	-13.4 (-23.8, -3.0)	
2			
% (n/m)	25.5 (14/55)	27.1 (16/59)	50.0 (35/70)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-24.5 (-40.1, -7.4)	-22.9 (-38.4, -6.0)	
≥ 3			
% (n/m)	20.8 (10/48)	31.7 (13/41)	32.1 (18/56)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-11.3 (-27.8, 6.0)	-0.4 (-18.7, 18.6)	
Unknown			
% (n/m)	10.0 (2/20)	0.0 (0/11)	11.8 (2/17)
Clinically Severe CDI			
Yes (Zar Score ≥ 2)			

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-15 CDI 再発の部分集団解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
% (n/m)	12.0 (17/142)	10.7 (13/122)	22.4 (28/125)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-10.4 (-19.8, -1.4)	-11.7 (-21.1, -2.5)	
No (Zar Score < 2)			
% (n/m)	16.4 (97/591)	17.5 (110/629)	27.6 (169/613)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-11.2 (-15.8, -6.5)	-10.1 (-14.7, -5.5)	
Unknown			
% (n/m)	12.5 (5/40)	20.0 (6/30)	25.7 (9/35)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-13.2 (-31.7, 4.7)	-5.7 (-26.0, 15.6)	
027 Ribotype			
Yes			
% (n/m)	11.8 (9/76)	23.6 (21/89)	34.0 (34/100)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-22.2 (-33.7, -9.8)	-10.4 (-23.0, 2.6)	
No			
% (n/m)	17.0 (68/400)	16.4 (65/397)	29.2 (112/384)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-12.2 (-18.0, -6.3)	-12.8 (-18.6, -7.0)	
Unknown			
% (n/m)	14.1 (42/297)	14.6 (43/295)	20.8 (60/289)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-6.6 (-12.8, -0.5)	-6.2 (-12.4, 0.0)	
Epidemic [‡] Strain			
Yes			
% (n/m)	17.1 (38/222)	21.0 (44/210)	32.2 (75/233)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-15.1 (-22.8, -7.2)	-11.2 (-19.3, -3.0)	
No			
% (n/m)	15.4 (39/254)	15.2 (42/276)	28.3 (71/251)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-12.9 (-20.1, -5.8)	-13.1 (-20.1, -6.1)	
Unknown			
% (n/m)	14.1 (42/297)	14.6 (43/295)	20.8 (60/289)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-6.6 (-12.8, -0.5)	-6.2 (-12.4, 0.0)	
Hypervirulent Strain			
Yes			
% (n/m)	14.4 (13/90)	21.6 (22/102)	32.2 (37/115)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-17.7 (-28.7, -6.1)	-10.6 (-22.1, 1.3)	
No			
% (n/m)	16.6 (64/386)	16.7 (64/384)	29.5 (109/369)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-13.0 (-18.9, -7.0)	-12.9 (-18.8, -6.9)	
Unknown			
% (n/m)	14.1 (42/297)	14.6 (43/295)	20.8 (60/289)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-6.6 (-12.8, -0.5)	-6.2 (-12.4, 0.0)	
Compromised Immunity			
Yes			
% (n/m)	14.1 (23/163)	14.6 (26/178)	27.5 (42/153)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-13.3 (-22.3, -4.5)	-12.8 (-21.7, -4.1)	
No			
% (n/m)	15.7 (96/610)	17.1 (103/603)	26.5 (164/620)

2.7.3 臨床の有効性

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-15 CDI 再発の部分集団解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Difference (95% CI ^{\$}) vs. Placebo	-10.7 (-15.2, -6.2)	-9.4 (-14.0, -4.8)	
Horn's Index			
Low or Moderate			
% (n/m)	16.1 (90/560)	17.2 (97/565)	29.1 (157/540)
Difference (95% CI ^{\$}) vs. Placebo	-13.0 (-17.9, -8.1)	-11.9 (-16.8, -7.0)	
Major or Extreme			
% (n/m)	13.6 (29/213)	14.9 (32/215)	21.0 (49/233)
Difference (95% CI ^{\$}) vs. Placebo	-7.4 (-14.4, -0.4)	-6.1 (-13.3, 1.0)	
Unknown			
% (n/m)		0.0 (0/1)	
Charlson Comorbidity Index			
< 3			
% (n/m)	17.0 (76/447)	18.2 (84/462)	29.4 (138/470)
Difference (95% CI ^{\$}) vs. Placebo	-12.4 (-17.7, -6.9)	-11.2 (-16.6, -5.7)	
≥ 3			
% (n/m)	13.2 (43/326)	14.1 (45/319)	22.4 (68/303)
Difference (95% CI ^{\$}) vs. Placebo	-9.3 (-15.3, -3.3)	-8.3 (-14.5, -2.3)	
Renal Impairment			
Yes (Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL)			
% (n/m)	14.6 (14/96)	13.8 (17/123)	22.7 (25/110)
Difference (95% CI ^{\$}) vs. Placebo	-8.1 (-18.7, 2.7)	-8.9 (-19.1, 1.0)	
No (Serum creatinine < 1.5 mg/dL)			
% (n/m)	15.8 (105/666)	17.0 (110/646)	27.3 (178/652)
Difference (95% CI ^{\$}) vs. Placebo	-11.5 (-15.9, -7.1)	-10.3 (-14.8, -5.8)	
Unknown			
% (n/m)	0.0 (0/11)	16.7 (2/12)	27.3 (3/11)
Hepatic Impairment [¶]			
Yes			
% (n/m)	14.3 (8/56)	12.2 (6/49)	11.4 (5/44)
Difference (95% CI ^{\$}) vs. Placebo	2.9 (-11.6, 16.4)	0.9 (-13.6, 14.8)	
No			
% (n/m)	15.7 (110/702)	16.9 (121/715)	27.8 (198/713)
Difference (95% CI ^{\$}) vs. Placebo	-12.1 (-16.3, -7.8)	-10.8 (-15.1, -6.6)	
Unknown			
% (n/m)	6.7 (1/15)	11.8 (2/17)	18.8 (3/16)
Weight			
≤ 70 kg			
% (n/m)	15.8 (67/425)	15.0 (59/394)	27.2 (109/401)
Difference (95% CI ^{\$}) vs. Placebo	-11.4 (-17.0, -5.9)	-12.2 (-17.8, -6.6)	
> 70 kg			
% (n/m)	14.9 (52/348)	18.1 (70/387)	26.1 (97/372)
Difference (95% CI ^{\$}) vs. Placebo	-11.1 (-17.0, -5.3)	-8.0 (-13.9, -2.1)	
Gender			
Male			

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-15 CDI 再発の部分集団解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
% (n/m)	15.4 (54/350)	16.5 (56/339)	20.1 (65/324)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-4.6 (-10.5, 1.1)	-3.5 (-9.5, 2.4)	
Female			
% (n/m)	15.4 (65/423)	16.5 (73/442)	31.4 (141/449)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-16.0 (-21.5, -10.5)	-14.9 (-20.4, -9.3)	
Race			
White			
% (n/m)	15.7 (103/655)	16.8 (109/649)	26.7 (180/675)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-10.9 (-15.3, -6.6)	-9.9 (-14.3, -5.5)	
All Other Races			
% (n/m)	13.6 (16/118)	15.2 (20/132)	26.5 (26/98)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-13.0 (-23.9, -2.4)	-11.4 (-22.4, -0.9)	

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.

[†] Africa includes South Africa. Asia-Pacific includes Australia, Japan, Korea, New Zealand and Taiwan. Latin America includes Argentina, Brazil, Chile, Colombia and Mexico. 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. North America includes Canada and the United States.

[‡] Epidemic strain includes the following: 027, 014, 002, 001, 106, or 020 ribotypes

[§] Based on the Miettinen and Nurminen method without stratification.

^{||} Hypervirulent strain included the following: 027, 078, or 244 ribotypes

^{*†} Hepatic Impairment defined by having two or more of the following at baseline: (a) albumin $\leq$ 3.1 g/dL, (b) ALT $\geq$ 2X ULN, (c) total bilirubin $\geq$ 1.3X ULN, or (d) mild, moderate or severe liver disease (as reported on the Charlson Index)

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]

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-16 Global Cure 率の部分集団解析
第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Hospitalization Status Strata			
Inpatient			
% (n/m)	58.3 (305/523)	64.9 (344/530)	55.0 (286/520)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	3.3 (-2.7, 9.3)	9.9 (4.0, 15.8)	
Outpatient			
% (n/m)	57.6 (144/250)	60.6 (152/251)	51.0 (129/253)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	6.6 (-2.1, 15.2)	9.6 (0.9, 18.1)	
SoC Therapy Strata			
Metronidazole			
% (n/m)	62.6 (238/380)	66.2 (251/379)	58.6 (219/374)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	4.1 (-2.9, 11.0)	7.7 (0.7, 14.5)	
Vancomycin			
% (n/m)	54.7 (202/369)	60.5 (225/372)	49.1 (183/373)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	5.7 (-1.5, 12.8)	11.4 (4.3, 18.5)	
Fidaxomicin			
% (n/m)	37.5 (9/24)	66.7 (20/30)	50.0 (13/26)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo		16.7 (-9.3, 40.8)	
Age at Study Entry			
< 65 years			
% (n/m)	58.1 (193/332)	62.7 (245/391)	59.8 (220/368)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-1.7 (-8.9, 5.6)	2.9 (-4.1, 9.8)	
≥ 65 years			
% (n/m)	58.0 (256/441)	64.4 (251/390)	48.1 (195/405)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	9.9 (3.2, 16.5)	16.2 (9.3, 22.9)	
Age at Study Entry			
< 75 years			
% (n/m)	57.1 (293/513)	63.9 (363/568)	56.5 (304/538)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	0.6 (-5.4, 6.6)	7.4 (1.6, 13.1)	
≥ 75 years			
% (n/m)	60.0 (156/260)	62.4 (133/213)	47.2 (111/235)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	12.8 (4.0, 21.4)	15.2 (6.0, 24.2)	
Enrollment in US vs. ex-US			
US			
% (n/m)	54.0 (167/309)	59.9 (184/307)	51.4 (163/317)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	2.6 (-5.2, 10.4)	8.5 (0.7, 16.2)	
Ex-US			
% (n/m)	60.8 (282/464)	65.8 (312/474)	55.3 (252/456)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	5.5 (-0.9, 11.9)	10.6 (4.3, 16.8)	
Enrollment by Region [†]			
Africa			
% (n/m)	50.0 (1/2)	80.0 (4/5)	50.0 (1/2)
Asia-Pacific			
% (n/m)	66.3 (53/80)	65.8 (52/79)	57.1 (44/77)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	9.1 (-6.1, 24.0)	8.7 (-6.6, 23.6)	

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-16 Global Cure 率の部分集団解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Latin America			
% (n/m)	64.9 (24/37)	70.0 (21/30)	57.1 (20/35)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	7.7 (-14.7, 29.6)	12.9 (-10.9, 34.9)	
Europe			
% (n/m)	59.9 (175/292)	67.4 (211/313)	57.0 (167/293)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	2.9 (-5.1, 10.9)	10.4 (2.7, 18.0)	
North America			
% (n/m)	54.1 (196/362)	58.8 (208/354)	50.0 (183/366)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	4.1 (-3.1, 11.4)	8.8 (1.5, 15.9)	
History of CDI in past 6 months			
Yes			
% (n/m)	48.0 (96/200)	54.2 (117/216)	42.0 (92/219)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	6.0 (-3.5, 15.4)	12.2 (2.8, 21.3)	
No			
% (n/m)	62.1 (346/557)	67.1 (373/556)	58.5 (319/545)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	3.6 (-2.2, 9.3)	8.6 (2.8, 14.2)	
Unknown			
% (n/m)	43.8 (7/16)	66.7 (6/9)	44.4 (4/9)
History of CDI (Ever)			
Yes			
% (n/m)	49.8 (121/243)	53.6 (134/250)	44.0 (114/259)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	5.8 (-3.0, 14.4)	9.6 (0.9, 18.1)	
No			
% (n/m)	62.3 (319/512)	68.3 (355/520)	59.0 (294/498)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	3.3 (-2.8, 9.3)	9.2 (3.3, 15.1)	
Unknown			
% (n/m)	50.0 (9/18)	63.6 (7/11)	43.8 (7/16)
Number of Episodes in the Past (Ever)			
0			
% (n/m)	62.3 (319/512)	68.3 (355/520)	59.0 (294/498)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	3.3 (-2.8, 9.3)	9.2 (3.3, 15.1)	
1			
% (n/m)	48.6 (67/138)	54.7 (82/150)	48.5 (64/132)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	0.1 (-11.8, 11.9)	6.2 (-5.5, 17.7)	
2			
% (n/m)	45.5 (25/55)	54.2 (32/59)	32.9 (23/70)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	12.6 (-4.6, 29.4)	21.4 (4.2, 37.5)	
≥ 3			
% (n/m)	56.3 (27/48)	48.8 (20/41)	48.2 (27/56)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	8.0 (-11.2, 26.7)	0.6 (-19.2, 20.4)	
Unknown			
% (n/m)	55.0 (11/20)	63.6 (7/11)	41.2 (7/17)
Clinically Severe CDI			
Yes (Zar Score ≥ 2)			

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-16 Global Cure 率の部分集団解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
% (n/m)	50.7 (72/142)	56.6 (69/122)	48.8 (61/125)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	1.9 (-10.1, 13.8)	7.8 (-4.7, 20.0)	
No (Zar Score < 2)			
% (n/m)	59.7 (353/591)	64.9 (408/629)	54.8 (336/613)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	4.9 (-0.7, 10.5)	10.1 (4.6, 15.4)	
Unknown			
% (n/m)	60.0 (24/40)	63.3 (19/30)	51.4 (18/35)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	8.6 (-13.8, 30.3)	11.9 (-12.3, 34.6)	
027 Ribotype			
Yes			
% (n/m)	63.2 (48/76)	56.2 (50/89)	45.0 (45/100)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	18.2 (3.2, 32.2)	11.2 (-3.1, 25.0)	
No			
% (n/m)	57.5 (230/400)	64.2 (255/397)	51.8 (199/384)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	5.7 (-1.3, 12.6)	12.4 (5.5, 19.2)	
Unknown			
% (n/m)	57.6 (171/297)	64.7 (191/295)	59.2 (171/289)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-1.6 (-9.5, 6.4)	5.6 (-2.3, 13.4)	
Epidemic [‡] Strain			
Yes			
% (n/m)	61.7 (137/222)	59.0 (124/210)	49.8 (116/233)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	11.9 (2.8, 20.9)	9.3 (-0.0, 18.4)	
No			
% (n/m)	55.5 (141/254)	65.6 (181/276)	51.0 (128/251)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	4.5 (-4.2, 13.2)	14.6 (6.2, 22.8)	
Unknown			
% (n/m)	57.6 (171/297)	64.7 (191/295)	59.2 (171/289)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-1.6 (-9.5, 6.4)	5.6 (-2.3, 13.4)	
Hypervirulent Strain			
Yes			
% (n/m)	60.0 (54/90)	54.9 (56/102)	46.1 (53/115)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	13.9 (0.1, 27.1)	8.8 (-4.5, 21.8)	
No			
% (n/m)	58.0 (224/386)	64.8 (249/384)	51.8 (191/369)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	6.3 (-0.8, 13.3)	13.1 (6.0, 20.0)	
Unknown			
% (n/m)	57.6 (171/297)	64.7 (191/295)	59.2 (171/289)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-1.6 (-9.5, 6.4)	5.6 (-2.3, 13.4)	
Compromised Immunity			
Yes			
% (n/m)	51.5 (84/163)	65.7 (117/178)	52.3 (80/153)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-0.8 (-11.7, 10.2)	13.4 (2.8, 23.8)	
No			
% (n/m)	59.8 (365/610)	62.9 (379/603)	54.0 (335/620)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-16 Global Cure 率の部分集団解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	5.8 (0.3, 11.3)	8.8 (3.3, 14.3)	
Horn's Index			
Low or Moderate			
% (n/m)	58.9 (330/560)	63.9 (361/565)	55.4 (299/540)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	3.6 (-2.3, 9.4)	8.5 (2.7, 14.3)	
Major or Extreme			
% (n/m)	55.9 (119/213)	62.3 (134/215)	49.8 (116/233)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	6.1 (-3.2, 15.3)	12.5 (3.3, 21.5)	
Unknown			
% (n/m)		100.0 (1/1)	
Charlson Comorbidity Index			
< 3			
% (n/m)	57.3 (256/447)	64.1 (296/462)	54.7 (257/470)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	2.6 (-3.8, 9.0)	9.4 (3.1, 15.6)	
≥ 3			
% (n/m)	59.2 (193/326)	62.7 (200/319)	52.1 (158/303)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	7.1 (-0.7, 14.8)	10.6 (2.8, 18.2)	
Renal Impairment			
Yes (Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL)			
% (n/m)	61.5 (59/96)	64.2 (79/123)	51.8 (57/110)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	9.6 (-4.0, 22.8)	12.4 (-0.3, 24.8)	
No (Serum creatinine < 1.5 mg/dL)			
% (n/m)	57.5 (383/666)	63.3 (409/646)	54.0 (352/652)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	3.5 (-1.8, 8.9)	9.3 (4.0, 14.6)	
Unknown			
% (n/m)	63.6 (7/11)	66.7 (8/12)	54.5 (6/11)
Hepatic Impairment [¶]			
Yes			
% (n/m)	60.7 (34/56)	63.3 (31/49)	56.8 (25/44)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	3.9 (-15.3, 23.1)	6.4 (-13.4, 25.9)	
No			
% (n/m)	57.8 (406/702)	63.5 (454/715)	53.4 (381/713)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	4.4 (-0.8, 9.6)	10.1 (5.0, 15.1)	
Unknown			
% (n/m)	60.0 (9/15)	64.7 (11/17)	56.3 (9/16)
Weight			
≤ 70 kg			
% (n/m)	60.0 (255/425)	68.8 (271/394)	53.1 (213/401)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	6.9 (0.1, 13.6)	15.7 (8.9, 22.3)	
> 70 kg			
% (n/m)	55.7 (194/348)	58.1 (225/387)	54.3 (202/372)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	1.4 (-5.8, 8.7)	3.8 (-3.2, 10.9)	
Gender			
Male			

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-16 Global Cure 率の部分集団解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
% (n/m)	62.0 (217/350)	61.1 (207/339)	58.3 (189/324)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	3.7 (-3.7, 11.0)	2.7 (-4.7, 10.2)	
Female			
% (n/m)	54.8 (232/423)	65.4 (289/442)	50.3 (226/449)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	4.5 (-2.1, 11.1)	15.1 (8.6, 21.4)	
Race			
White			
% (n/m)	57.3 (375/655)	63.3 (411/649)	54.2 (366/675)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	3.0 (-2.3, 8.4)	9.1 (3.8, 14.4)	
All Other Races			
% (n/m)	62.7 (74/118)	64.4 (85/132)	50.0 (49/98)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	12.7 (-0.6, 25.6)	14.4 (1.5, 27.0)	
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.			
† Africa includes South Africa. Asia-Pacific includes Australia, Japan, Korea, New Zealand and Taiwan. Latin America includes Argentina, Brazil, Chile, Colombia and Mexico. 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. North America includes Canada and the United States.			
‡ Epidemic strain includes the following: 027, 014, 002, 001, 106, or 020 ribotypes			
§ Based on the Miettinen and Nurminen method without stratification.			
Hypervirulent strain included the following: 027, 078, or 244 ribotypes			
¶ Hepatic Impairment defined by having two or more of the following at baseline: (a) albumin ≤ 3.1 g/dL, (b) ALT ≥ 2X ULN, (c) total bilirubin ≥ 1.3X ULN, or (d) mild, moderate or severe liver disease (as reported on the Charlson Index)			
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]

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-17 Clinical Cure 率の部分集団解析
第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Hospitalization Status Strata			
Inpatient			
% (n/m)	72.7 (380/523)	78.7 (417/530)	78.1 (406/520)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-5.4 (-10.6, -0.2)	0.6 (-4.4, 5.6)	
Outpatient			
% (n/m)	75.2 (188/250)	82.9 (208/251)	85.0 (215/253)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-9.8 (-16.8, -2.8)	-2.1 (-8.6, 4.3)	
SoC Therapy Strata			
Metronidazole			
% (n/m)	76.8 (292/380)	81.0 (307/379)	81.3 (304/374)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-4.4 (-10.3, 1.4)	-0.3 (-5.9, 5.3)	
Vancomycin			
% (n/m)	71.3 (263/369)	78.5 (292/372)	79.6 (297/373)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.4 (-14.5, -2.2)	-1.1 (-7.0, 4.7)	
Fidaxomicin			
% (n/m)	54.2 (13/24)	86.7 (26/30)	76.9 (20/26)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo		9.7 (-11.0, 31.3)	
Age at Study Entry			
< 65 years			
% (n/m)	71.1 (236/332)	80.3 (314/391)	81.3 (299/368)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-10.2 (-16.5, -3.9)	-0.9 (-6.6, 4.7)	
≥ 65 years			
% (n/m)	75.3 (332/441)	79.7 (311/390)	79.5 (322/405)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-4.2 (-9.8, 1.4)	0.2 (-5.4, 5.8)	
Age at Study Entry			
< 75 years			
% (n/m)	71.2 (365/513)	80.6 (458/568)	80.9 (435/538)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-9.7 (-14.9, -4.6)	-0.2 (-4.9, 4.5)	
≥ 75 years			
% (n/m)	78.1 (203/260)	78.4 (167/213)	79.1 (186/235)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-1.1 (-8.3, 6.2)	-0.7 (-8.4, 6.8)	
Enrollment in US vs. ex-US			
US			
% (n/m)	70.9 (219/309)	78.2 (240/307)	79.5 (252/317)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.6 (-15.4, -1.9)	-1.3 (-7.8, 5.1)	
Ex-US			
% (n/m)	75.2 (349/464)	81.2 (385/474)	80.9 (369/456)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-5.7 (-11.0, -0.4)	0.3 (-4.7, 5.4)	
Enrollment by Region [†]			
Africa			
% (n/m)	50.0 (1/2)	80.0 (4/5)	50.0 (1/2)
Asia-Pacific			
% (n/m)	83.8 (67/80)	79.7 (63/79)	84.4 (65/77)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-0.7 (-12.4, 11.2)	-4.7 (-16.9, 7.6)	

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-17 Clinical Cure 率の部分集団解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Latin America			
% (n/m)	73.0 (27/37)	76.7 (23/30)	80.0 (28/35)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-7.0 (-26.6, 13.1)	-3.3 (-24.3, 16.9)	
Europe			
% (n/m)	74.3 (217/292)	82.4 (258/313)	81.2 (238/293)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-6.9 (-13.6, -0.2)	1.2 (-5.0, 7.4)	
North America			
% (n/m)	70.7 (256/362)	78.2 (277/354)	79.0 (289/366)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.2 (-14.5, -1.9)	-0.7 (-6.7, 5.3)	
History of CDI in past 6 months			
Yes			
% (n/m)	70.5 (141/200)	79.2 (171/216)	83.1 (182/219)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-12.6 (-20.7, -4.6)	-3.9 (-11.4, 3.4)	
No			
% (n/m)	75.0 (418/557)	80.6 (448/556)	79.4 (433/545)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-4.4 (-9.3, 0.6)	1.1 (-3.6, 5.9)	
Unknown			
% (n/m)	56.3 (9/16)	66.7 (6/9)	66.7 (6/9)
History of CDI (Ever)			
Yes			
% (n/m)	70.4 (171/243)	77.6 (194/250)	81.9 (212/259)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-11.5 (-18.9, -4.0)	-4.3 (-11.3, 2.7)	
No			
% (n/m)	75.4 (386/512)	81.5 (424/520)	80.3 (400/498)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-4.9 (-10.0, 0.2)	1.2 (-3.6, 6.1)	
Unknown			
% (n/m)	61.1 (11/18)	63.6 (7/11)	56.3 (9/16)
Number of Episodes in the Past (Ever)			
0			
% (n/m)	75.4 (386/512)	81.5 (424/520)	80.3 (400/498)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-4.9 (-10.0, 0.2)	1.2 (-3.6, 6.1)	
1			
% (n/m)	67.4 (93/138)	75.3 (113/150)	82.6 (109/132)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-15.2 (-25.3, -4.9)	-7.2 (-16.7, 2.4)	
2			
% (n/m)	70.9 (39/55)	81.4 (48/59)	82.9 (58/70)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-11.9 (-27.2, 2.8)	-1.5 (-15.4, 11.8)	
≥ 3			
% (n/m)	77.1 (37/48)	80.5 (33/41)	80.4 (45/56)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-3.3 (-19.6, 12.5)	0.1 (-16.9, 15.9)	
Unknown			
% (n/m)	65.0 (13/20)	63.6 (7/11)	52.9 (9/17)
Clinically Severe CDI			
Yes (Zar Score ≥ 2)			

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-17 Clinical Cure 率の部分集団解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
% (n/m)	62.7 (89/142)	67.2 (82/122)	71.2 (89/125)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.5 (-19.6, 2.8)	-4.0 (-15.5, 7.5)	
No (Zar Score < 2)			
% (n/m)	76.1 (450/591)	82.4 (518/629)	82.4 (505/613)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-6.2 (-10.8, -1.7)	-0.0 (-4.3, 4.2)	
Unknown			
% (n/m)	72.5 (29/40)	83.3 (25/30)	77.1 (27/35)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-4.6 (-24.1, 15.6)	6.2 (-14.3, 25.6)	
027 Ribotype			
Yes			
% (n/m)	75.0 (57/76)	79.8 (71/89)	79.0 (79/100)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-4.0 (-17.0, 8.4)	0.8 (-11.0, 12.3)	
No			
% (n/m)	74.5 (298/400)	80.6 (320/397)	81.0 (311/384)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-6.5 (-12.3, -0.7)	-0.4 (-5.9, 5.2)	
Unknown			
% (n/m)	71.7 (213/297)	79.3 (234/295)	79.9 (231/289)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.2 (-15.1, -1.3)	-0.6 (-7.2, 6.0)	
Epidemic [‡] Strain			
Yes			
% (n/m)	78.8 (175/222)	80.0 (168/210)	82.0 (191/233)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-3.1 (-10.5, 4.2)	-2.0 (-9.4, 5.3)	
No			
% (n/m)	70.9 (180/254)	80.8 (223/276)	79.3 (199/251)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.4 (-15.9, -0.9)	1.5 (-5.3, 8.4)	
Unknown			
% (n/m)	71.7 (213/297)	79.3 (234/295)	79.9 (231/289)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.2 (-15.1, -1.3)	-0.6 (-7.2, 6.0)	
Hypervirulent Strain			
Yes			
% (n/m)	74.4 (67/90)	76.5 (78/102)	78.3 (90/115)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-3.8 (-15.8, 7.8)	-1.8 (-13.1, 9.4)	
No			
% (n/m)	74.6 (288/386)	81.5 (313/384)	81.3 (300/369)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-6.7 (-12.6, -0.8)	0.2 (-5.4, 5.8)	
Unknown			
% (n/m)	71.7 (213/297)	79.3 (234/295)	79.9 (231/289)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.2 (-15.1, -1.3)	-0.6 (-7.2, 6.0)	
Compromised Immunity			
Yes			
% (n/m)	65.6 (107/163)	80.3 (143/178)	79.7 (122/153)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-14.1 (-23.7, -4.3)	0.6 (-8.0, 9.4)	
No			
% (n/m)	75.6 (461/610)	79.9 (482/603)	80.5 (499/620)

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-17 Clinical Cure 率の部分集団解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-4.9 (-9.5, -0.3)	-0.6 (-5.0, 3.9)	
Horn's Index			
Low or Moderate			
% (n/m)	75.0 (420/560)	81.1 (458/565)	84.4 (456/540)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-9.4 (-14.2, -4.7)	-3.4 (-7.8, 1.1)	
Major or Extreme			
% (n/m)	69.5 (148/213)	77.2 (166/215)	70.8 (165/233)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-1.3 (-9.9, 7.1)	6.4 (-1.8, 14.4)	
Unknown			
% (n/m)		100.0 (1/1)	
Charlson Comorbidity Index			
< 3			
% (n/m)	74.3 (332/447)	82.3 (380/462)	84.0 (395/470)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-9.8 (-15.0, -4.5)	-1.8 (-6.6, 3.0)	
≥ 3			
% (n/m)	72.4 (236/326)	76.8 (245/319)	74.6 (226/303)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-2.2 (-9.1, 4.7)	2.2 (-4.5, 9.0)	
Renal Impairment			
Yes (Serum creatinine ≥ 1.5 mg/dL)			
% (n/m)	76.0 (73/96)	78.0 (96/123)	74.5 (82/110)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	1.5 (-10.5, 13.2)	3.5 (-7.4, 14.6)	
No (Serum creatinine < 1.5 mg/dL)			
% (n/m)	73.3 (488/666)	80.3 (519/646)	81.3 (530/652)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-8.0 (-12.5, -3.5)	-0.9 (-5.2, 3.3)	
Unknown			
% (n/m)	63.6 (7/11)	83.3 (10/12)	81.8 (9/11)
Hepatic Impairment [¶]			
Yes			
% (n/m)	75.0 (42/56)	75.5 (37/49)	68.2 (30/44)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	6.8 (-10.8, 24.8)	7.3 (-11.0, 25.6)	
No			
% (n/m)	73.5 (516/702)	80.4 (575/715)	81.2 (579/713)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-7.7 (-12.1, -3.4)	-0.8 (-4.9, 3.3)	
Unknown			
% (n/m)	66.7 (10/15)	76.5 (13/17)	75.0 (12/16)
Weight			
≤ 70 kg			
% (n/m)	75.8 (322/425)	83.8 (330/394)	80.3 (322/401)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-4.5 (-10.2, 1.1)	3.5 (-1.9, 8.8)	
> 70 kg			
% (n/m)	70.7 (246/348)	76.2 (295/387)	80.4 (299/372)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-9.7 (-16.0, -3.4)	-4.1 (-10.0, 1.7)	
Gender			
Male			

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床の有効性

付録 2.7.3-17 Clinical Cure 率の部分集団解析

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）（続き）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
% (n/m)	77.4 (271/350)	77.6 (263/339)	78.4 (254/324)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-1.0 (-7.2, 5.3)	-0.8 (-7.1, 5.5)	
Female			
% (n/m)	70.2 (297/423)	81.9 (362/442)	81.7 (367/449)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-11.5 (-17.2, -5.9)	0.2 (-4.9, 5.2)	
Race			
White			
% (n/m)	73.0 (478/655)	80.1 (520/649)	80.9 (546/675)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-7.9 (-12.4, -3.4)	-0.8 (-5.1, 3.5)	
All Other Races			
% (n/m)	76.3 (90/118)	79.5 (105/132)	76.5 (75/98)
Difference (95% CI [§]) vs. Placebo	-0.3 (-11.5, 11.3)	3.0 (-7.7, 14.2)	

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.

[§] Based on the Miettinen and Nurminen method without stratification.

[†] Africa includes South Africa. Asia-Pacific includes Australia, Japan, Korea, New Zealand and Taiwan. Latin America includes Argentina, Brazil, Chile, Colombia and Mexico. 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. North America includes Canada and the United States.

[‡] Epidemic strain includes the following: 027, 014, 002, 001, 106, or 020 ribotypes

^{||} Hypervirulent strain included the following: 027, 078, or 244 ribotypes

^{*†} Hepatic Impairment defined by having two or more of the following at baseline: (a) albumin $\leq$ 3.1 g/dL, (b) ALT $\geq$ 2X ULN, (c) total bilirubin $\geq$ 1.3X ULN, or (d) mild, moderate or severe liver disease (as reported on the Charlson Index)

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]

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

付録 2.7.3-18 治験薬投与後の医療環境及び全身併用薬（抗生物質及びPPI）別の
CDI 再発の感度分析[†]

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（FAS）

	MK-3415A (acto/bezlo) N=773	MK-6072 (bezlo) N=781	Placebo N=773
Healthcare Facility Exposure			
CDI Recurrence			
Healthcare Facility Exposure Present	32.1 (171/533)	31.3 (172/550)	39.7 (213/536)
Healthcare Facility Exposure Absent	22.9 (55/240)	25.5 (59/231)	41.8 (99/237)
Concomitant Systemic Antibiotic Use			
CDI Recurrence			
Concomitant Systemic Antibiotic Use	29.7 (90/303)	31.6 (97/307)	36.5 (109/299)
No Concomitant Systemic Antibiotic Use	28.9 (136/470)	28.3 (134/474)	42.8 (203/474)
Concomitant Proton Pump Inhibitor Use			
CDI Recurrence			
Concomitant PPI Use	31.4 (121/385)	34.2 (131/383)	40.3 (152/377)
No Concomitant PPI Use	27.1 (105/388)	25.1 (100/398)	40.4 (160/396)

[†] Subjects who discontinued were considered as having CDI Recurrence for the purposes of this analysis.

Post-Infusion is defined as on or after the day of the infusion.

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]

付録 2.7.3-19 MK-6072 の曝露量の要約

第Ⅲ相臨床試験（001 試験及び 002 試験の併合解析）（APaT）

	MK-6072 (bezlo) n (%)
Subjects in population	786
MK-6072 (mg/kg)	
< 10 mg/kg	14 (1.8)
10 mg/kg [†]	763 (97.1)
> 10 mg/kg	9 (1.1)
MK-6072 (mg)	
< 625 mg	282 (35.9)
>= 625 mg to < 1000 mg	428 (54.5)
>= 1000 mg	76 (9.7)
MK-6072 (mg)	
N	786
Mean	730
SD	216
Median	700
Range	50 to 2012

[†] 10 mg/kg category includes subjects with mg/kg dose that is ≥ 9.5 mg/kg and < 10.5 mg/kg.

MK-6072 = bezlotoxumab alone

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