

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗*Clostridium difficile*トキシンBヒトモノクローナル抗体

注射用ベズロトクスマブ（遺伝子組換え）

ジーンプラバ®点滴静注 625mg

ZINPLAVA® for Intravenous Drip Infusion 625mg

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	生物由来製品 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル中 ベズロトクスマブ（遺伝子組換え）625mg/25mL
一般名	和名：ベズロトクスマブ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Bezlotoxumab（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年9月27日 薬価基準収載年月日：2017年11月22日 販売開始年月日：2017年12月8日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.msconnect.jp/

本IFは2020年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	7
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	7
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	7
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量.....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	5. 臨床成績.....	8
6. RMP の概要.....	2	VI. 薬効薬理に関する項目	33
II. 名称に関する項目	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	33
1. 販売名.....	3	2. 薬理作用.....	33
2. 一般名.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	39
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移.....	39
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ.....	40
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3	4. 吸収.....	41
III. 有効成分に関する項目	4	5. 分布.....	41
1. 物理化学的性質.....	4	6. 代謝.....	42
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	7. 排泄.....	42
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	8. トランスポーターに関する情報.....	42
IV. 製剤に関する項目	5	9. 透析等による除去率.....	43
1. 剤形.....	5	10. 特定の背景を有する患者.....	43
2. 製剤の組成.....	5	11. その他.....	43
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	44
4. 力価.....	5	1. 警告内容とその理由.....	44
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	2. 禁忌内容とその理由.....	44
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	44
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	44
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	6	5. 重要な基本的注意とその理由.....	44
9. 溶出性.....	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	44
10. 容器・包装.....	6	7. 相互作用.....	45
11. 別途提供される資材類.....	6	8. 副作用.....	46
12. その他.....	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	49
		10. 過量投与.....	49

11. 適用上の注意.....	49	XI. 文献.....	55
12. その他の注意.....	50	1. 引用文献.....	55
IX. 非臨床試験に関する項目.....	51	2. その他の参考文献.....	55
1. 薬理試験.....	51	XII. 参考資料.....	56
2. 毒性試験.....	51	1. 主な外国での発売状況.....	56
X. 管理的事項に関する項目.....	53	2. 海外における臨床支援情報.....	56
1. 規制区分.....	53	XIII. 備考.....	59
2. 有効期間.....	53	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	59
3. 包装状態での貯法.....	53	2. その他の関連資料.....	59
4. 取扱い上の注意.....	53		
5. 患者向け資材.....	53		
6. 同一成分・同効薬.....	53		
7. 国際誕生年月日.....	53		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基 準収載年月日、販売開始年月日.....	53		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容.....	53		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	53		
11. 再審査期間.....	53		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	53		
13. 各種コード.....	54		
14. 保険給付上の注意.....	54		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Clostridium (Clostridioides) difficile (以下、*C. difficile*) は芽胞を形成する嫌気性のグラム陽性桿菌であり、2種類の強力な外毒素である *C. difficile* トキシン A 及び *C. difficile* トキシン B を産生し、これらの毒素産生株が腸内で増殖することで感染症 (*C. difficile* 感染症：以下、CDI) を引き起こすと考えられている。このとき、正常な腸内細菌叢を変化させる抗菌薬の曝露が、*C. difficile* の定着とやがて生じる感染の主要な要因の1つとされている。CDI の症状には、軽度の下痢から激しい水様性の下痢があり、これにより脱水、生命を脅かす合併症が引き起こされ、ときに死亡に至ることもある。

また、CDI は再発率の高い疾患であることから、再発を抑制することが治療上重要と考えられる。ジーンプラバ®点滴静注 625mg (以下、本剤) は有効成分として遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体であるベズロトクスマブを含有する。本剤は *C. difficile* トキシン B に結合し、*C. difficile* トキシン B と標的細胞との結合を阻害することによりトキシンの活性を中和する。本剤は抗菌活性を有していないことから、CDI の抗菌薬治療と併せて使用する。

本剤及び *C. difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体 (actoxumab) は、Massachusetts Biologic Laboratories (MBL) 及び Medarex 社によって開発が開始され、本剤及び actoxumab の各単剤並びにこれらの併用を用いて第 I 相及び第 II 相試験が実施された。2009 年に Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A (MSD) が開発及び製造販売権を取得し、新たに 5 試験 (第 I 相試験の 004 試験、005 試験及び 006 試験、並びに国際共同第 III 相試験の MODIFY I 試験 (001 試験) 及び MODIFY II 試験 (002 試験)) を実施し、米国、欧州、日本及びその他の地域で開発が進められた。

CDI 患者を対象にした第 III 相試験では、本剤群はプラセボ群と比較して CDI 再発率を有意に低下させたが、本剤と actoxumab を併用しても本剤単独群を上回るベネフィットが認められず、また actoxumab 単独群の 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、本剤を選択して各国で製造販売承認申請を行い、2016 年 10 月に米国にて、2017 年 1 月に EU にて承認され、2017 年 9 月、日本において「クロストリジウム・ディフィシル感染症 (CDI) の再発抑制」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、*C. difficile* トキシン B に対する中和抗体薬である (*in vitro*)。 (「VI. 2. 薬理作用」の項参照)
- (2) 本剤は、10mg/kg を 60 分かけて単回点滴静注する製剤である。 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)
- (3) CDI 標準治療抗菌薬投与中の CDI 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (001 試験、002 試験) において、本剤の単回投与による再発の抑制効果が認められた。 (「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)
- (4) 副作用

海外第 III 相試験 (001 試験) において、本剤投与後 4 週間に、安全性の評価対象となった 390 例中 32 例 (8.2%) に副作用が認められた。主な副作用は浮動性めまい 4 例 (1.0%)、悪心 3 例 (0.8%) 及び頭痛 3 例 (0.8%) であった。 (「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験 海外第 III 相試験 (MODIFY I ; 001 試験)」の項参照)

日本人を含む国際共同第 III 相試験 (002 試験) において、本剤投与後 4 週間に、安全性の評価対象となった 396 例 (日本人 29 例を含む) 中 27 例 (6.8%) に副作用が認められた。主な副作用は悪心 5 例 (1.3%)、疲労 4 例 (1.0%) 及び頭痛 3 例 (0.8%) であった。 (承認時) (「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験 日本人を含む国際共同第 III 相試験 (MODIFY II ; 002 試験)」の項参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

本剤使用にあたっては、無菌処理及び発熱物質に対する処理が行われたタンパク質低吸着性のインラインフィルター（0.2～5μm）を使用し、60分かけて単回点滴静注する。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（平成29年11月21日 保医発1121第11号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
なし	アナフィラキシー	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動		通常のリスク最小化活動
追加の医薬品安全性監視活動 一般使用成績調査		追加のリスク最小化活動 なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
一般使用成績調査		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジーンプラバ®点滴静注 625mg

(2) 洋名

ZINPLAVA® for Intravenous Drip Infusion 625mg

(3) 名称の由来

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ベズロトクスマブ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Bezlotoxumab (Genetical Recombination) (JAN)

bezlotoxumab (INN)

(3) ステム（stem）

ヒトモノクローナル抗体：-umab

3. 構造式又は示性式

ベズロトクスマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

4. 分子式及び分子量

$C_{6464}H_{9974}N_{1726}O_{2014}S_{46}$: 145,563.70（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖 $C_{2202}H_{3394}N_{584}O_{671}S_{18}$: 49,361.19

L 鎖 $C_{1030}H_{1597}N_{279}O_{336}S_5$: 23,424.69

5. 化学名（命名法）又は本質

ベズロトクスマブは、*C. difficile* トキシン B に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。ベズロトクスマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ベズロトクスマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（ γ 1 鎖）2 本及び 215 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（ κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：MK-6072

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～うすい黄色で澄明～うすい乳白色の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 5.7～6.3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	プラスチック バッグ	36 ヶ月	変化なし
加速試験	25±2℃/60%RH		12 ヶ月	分解物の経時的な増加が認められた。
苛酷試験	40±2℃/75%RH		3 ヶ月	分解物の経時的な増加が認められた。

測定項目：性状、相対力価、定量（タンパク質濃度）、純度試験、pH

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ

結合 ELISA

定量法

タンパク質濃度：紫外吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（バイアル）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジーンプラバ®点滴静注 625mg
性状	無色～うすい黄色で澄明～うすい乳白色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ジーンプラバ®点滴静注 625mg
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約 1（生理食塩液対比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ジーンプラバ®点滴静注 625mg
有効成分	ベズロトクスマブ（遺伝子組換え） ^{注1)}
分量／容量 ^{注2)} （1 バイアル中）	625mg/25mL
添加剤	塩化ナトリウム（220mg）、クエン酸ナトリウム水和物（120mg）、クエン酸水和物（20mg）、ポリソルベート 80（6.3mg）、ジエチレントリアミン五酢酸（0.20mg）、水酸化ナトリウム（適量）

注 1) 本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注 2) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、1 バイアル中に 25.5mL（表示容量 25mL）の液が充填されている。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤の含量は、ベズロトクスマブ（遺伝子組換え）（タンパク質量）で表示している。

また、本剤の相対力価は、*C. difficile* トキシン B に対する結合 ELISA 及び細胞を用いたトキシン B 中和活性によって測定している。

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子量分子種、低分子量分子種等

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃	ガラス バイアル	36 ヶ月	変化なし
加速試験	25±2℃/60%RH		12 ヶ月	分解物の経時的な増加が認められた。
苛酷試験	40±2℃/75%RH		3 ヶ月	分解物の経時的な増加が認められた。
光安定性試験	総照度 120 万 lux・hr 及び総近 紫外放射エネルギー 200W・hr/m ²		—	分解物の増加が認められた。

測定項目：性状、相対力価、定量（タンパク質濃度）、純度試験、不溶性微粒子、pH

7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル (25mL)

(3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

バイアル：透明ガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

クロストリジウム・ディフィシル感染症の再発抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床成績の項の内容を理解した上で、クロストリジウム・ディフィシル感染症の既往がある等、再発リスクが高いと判断した患者を対象とすること。[17.1.1 参照]

(解説)

国際共同第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）で定義した CDI 再発に対するリスク因子を有する集団で得られた結果に基づき、再発リスクが高いと判断した患者を対象とすることを注意喚起した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(解説)

患者の体重に基づいて必要量を分取し、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を含む点滴バッグに加えて希釈し、最終濃度を 1~10mg/mL とする。

本剤使用にあたっては、無菌処理及び発熱物質に対する処理が行われたタンパク質低吸着性のインラインフィルター（0.2~5µm）を使用し、60 分間かけて単回点滴静注する。他の薬剤と同じラインで同時に本剤を投与しないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

CDI ハムスターモデルにて、CDI 抑制効果（接種 48 時間後の生存率）が認められた血中濃度を指標として、第Ⅰ相臨床試験におけるヒトの血清中濃度を基に、10mg/kg と設定された。

その後、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験にて、ベズロトクスマブ 10mg/kg の有効性・安全性が確認されたことから、投与量を 10mg/kg と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の使用に際しては、次の点に注意すること。

- ・クロストリジウム・ディフィシル感染症に対する治療は、別途適切に行うこと。
- ・本剤は、クロストリジウム・ディフィシル感染症に対する治療施行中に投与すること。
- ・本剤を複数回投与した場合のベネフィット・リスクは不明である。

(解説)

本剤は CDI に対する再発抑制剤であり、抗菌薬ではないことから、本剤を投与する際は CDI に対する標準治療抗菌薬と併用することを注意喚起した。

また、本剤を反復投与する患者での臨床試験は実施しておらず、本剤の影響は不明であることから注意喚起した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験名 試験番号	目的	対象	試験 デザイン	薬剤 ^{注1)} (投与時間)	評価資料/ 参考資料
第I相					
単回投与試験 (日本人) 006 試験	安全性、忍容性、 薬物動態及び 免疫原性の検討	日本人 健康成人 19 例	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	A+B, P (60 分)	◎
単回投与試験 005 試験	安全性、忍容性 及び薬物動態	非日本人 健康成人 35 例	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	A+B, P (60 分)	○
用量漸増単回投与試験 020 試験	安全性、忍容性及 び薬物動態の検討	非日本人 健康成人 60 例	非盲検	A, B, A+B (120 分)	○
用量漸増単回投与試験 019 試験	安全性、忍容性及 び薬物動態の検討	非日本人 健康成人 30 例	非盲検	A のみ (120 分)	○
免疫原性評価試験 004 試験	安全性、忍容性、 薬物動態及び 免疫原性の検討	非日本人 健康成人 30 例	非盲検	A+B (60 分)	○
第II相					
CDI 患者 ^{注2)} を対象と した第II相試験 017 試験	有効性、安全性、 免疫原性及び 薬物動態	非日本人 CDI 患者 200 例	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	A+B, P (120 分)	○
CDI 患者 ^{注2)} を対象と した第II相試験 018 試験	有効性、安全性、 免疫原性及び 薬物動態	非日本人 CDI 患者 47 例	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	A, P (120 分)	○
第III相					
CDI 患者 ^{注2)} を対象と した海外第III相試験 (MODIFY I) 001 試験	有効性、安全性、 免疫原性及び 薬物動態	非日本人 CDI 患者 1412 例	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照 アダプティ ブデザイン	A, B, A+B, P (60 分)	◎
CDI 患者 ^{注2)} を対象と した国際共同第III相試 験 (MODIFY II) 002 試験	有効性、安全性、 免疫原性及び 薬物動態	日本人及び 非日本人 CDI 患者 1167 例 (日 本人 95 例を 含む)	二重盲検、 無作為化、 プラセボ対照	B, A+B, P (60 分)	◎

◎ : 評価資料 ○ : 参考資料

注 1) A : actoxumab (C. difficile トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体 [未承認])、

B : ベズロトクスマブ、A+B : A と B の併用、P : プラセボ

注 2) 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) 投与中

注) 本剤の用法及び用量

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

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

第 I 相試験 (006 試験) ¹⁾

日本人健康男性 (19 例) に本剤+actoxumab (※)いずれも 10mg/kg、本剤+actoxumab いずれも 20mg/kg 又はプラセボを 60 分以上かけて単回静脈内投与したところ、いずれも忍容性はおおむね良好であった。

副作用は、本剤+actoxumab 20mg/kg 群の 1 例に 2 件 (頭痛、関節痛) が認められた。なお、有害事象による中止例及び死亡例はなく、重篤及び重度の有害事象もなかった。

(※) actoxumab : *C. difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体[未承認]

承認時評価資料 : 第 I 相試験 (006 試験 ; 日本人健康被験者を対象とした単回投与試験)
(2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.2.1)

注) 本剤の用法及び用量

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

第 I 相試験 : 免疫原性評価試験 (004 試験) ²⁾

非日本人健康成人 (30 例) に本剤+actoxumab (※) 10mg/kg を 84 日間隔で 2 回投与 (60 分かけて静脈内投与) し、免疫原性を評価したところ、本剤に対する抗体 (ADA : 抗薬物抗体) は検出されなかった。

(※) actoxumab : *C. difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体[未承認]

社内資料 : 第 I 相試験 (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)
(2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.6.2.4)

注) 本剤の用法及び用量

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

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

試験名	海外第 III 相試験 (MODIFY I ; 001 試験) ³⁾
試験デザイン	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、アダプティブデザイン試験
主要目的	<ul style="list-style-type: none">標準治療抗菌薬と併用した本剤+actoxumab (※)及び各モノクローナル抗体 (本剤又は actoxumab) 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。標準治療抗菌薬と併用した本剤+actoxumab 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 (本剤又は actoxumab) よりも低下するかを評価する。 <p>(※) actoxumab : <i>C. difficile</i> トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体[未承認]</p>

V. 治療に関する項目

対象	標準治療抗菌薬を受けている CDI 患者	
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の CDI（下痢を呈し、かつ <i>C. difficile</i> トキシン便検査が陽性）患者で、標準抗菌薬治療を受けており（又は受ける予定であり）、更に治験に同意した患者 	
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> コントロールされていない慢性下痢疾患を合併する患者 治験薬投与前 14 日以内にコレステラミン、コレステミド、リファキシミン又は nitazoxanide[国内未承認]の投与を 24 時間のレジメンを超えて受けた患者、又は受ける予定のある患者 治験薬投与後 14 日間に、ロペラミド等（胃腸の蠕動運動を抑制するための薬剤）を服用する予定のある患者 治験期間中にプロバイオティクスの <i>Saccharomyces boulardii</i> を服用する予定のある患者、便移植療法又は CDI 再発を減少させることが示されている他の治療法を受ける予定のある患者 	
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 被験者を 1 : 1 : 1 : 1 の割合で 4 投与群（本剤群、actoxumab 群、本剤 + actoxumab 群又はプラセボ群）のいずれかに無作為に割り付けた。 標準治療抗菌薬の投与は、遅くとも治験薬投与後 1 日目までに開始し、10～14 日間投与することとした。すべての被験者について 12 週目（85 日目 ± 5 日）までの追跡を行った。 中間解析において、本剤 + actoxumab 群の CDI 再発率が、本剤群及び actoxumab 群と比較して有意に低い場合に、本剤群か actoxumab 群のうち少なくとも 1 群の組入れを中止できるように設定した（アダプティブデザイン）。 	
解析対象集団	<ul style="list-style-type: none"> FAS（Full analysis set）：最大の解析対象集団 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 <i>C. difficile</i> 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。 APaT（All Patients as Treated）：安全性解析対象集団 無作為割付けし、治験薬を投与したすべての被験者 	
主要評価項目	【有効性】	
	評価項目／対象集団	定義
	CDI 再発率／FAS	初回 CDI が Clinical Cure（臨床的治癒）※に至った後、新たな下痢（24 時間以内に 3 回以上の軟便）を発現し、それに伴う実施医療機関又は中央検査機関での <i>C. difficile</i> トキシン便検査が陽性となった被験者の割合
<p>※臨床的治癒：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、標準治療の完了直後 2 日間連続して下痢がない（24 時間当たりの軟便回数が 2 回以下）場合と定義</p>		

V. 治療に関する項目

副次評価項目	【有効性】	
	評価項目／対象集団	定義
	臨床的治癒に至った被験者集団における CDI 再発率／FAS	初回 CDI が臨床的治癒に至った FAS の被験者における CDI 再発率
	持続的治癒率／FAS	初回 CDI が臨床的治癒に至り、かつ、12 週目まで CDI 再発がない被験者の割合
	部分集団における CDI 再発率／FAS	下記の集団における CDI 再発率： <ul style="list-style-type: none"> ・ 組入れ前 6 ヶ月における CDI 既往歴の有／無 ・ <i>C. difficile</i> BI/NAPI/027 株 (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
[†] <i>C. difficile</i> の疫学の変化及び第Ⅲ相臨床試験データベース非盲検化前の Scientific Advisory Committee との協議により流行株の定義に以下の株を含めることとした。 (1) 流行株：第Ⅲ相臨床試験に組入れられた被験者の 4%以上で分離された株で 027、014、002、001、106 及び 020 株が含まれる。(2) 強毒株：罹患率及び死亡率の上昇に関与する株で 027、078 及び 244 株が含まれる。		
その他の評価項目	【有効性】	
	主な探索的評価項目	
	評価項目／対象集団	定義
	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) までの日数併合解析にて評価
	臨床的治癒率／FAS	初回 CDI に対して標準抗菌薬治療を受けた期間が 14 日間以下であり、かつ、標準抗菌薬治療の完了直後 2 日間連続して下痢がない被験者の割合
【薬物動態】 <ul style="list-style-type: none"> ・ ベズロトクスマブ及び actoxumab の経時的血清中濃度 		
【免疫原性】 <ul style="list-style-type: none"> ・ ベズロトクスマブ及び actoxumab に対する抗薬物抗体 (ADA) 		
【安全性】 APaT を対象として、有害事象の臨床評価及び適切な時点でのバイタルサイン (血圧、脈拍、体温及び呼吸数)、臨床検査及び心電図を含む他の試験パラメータの検査に基づいて評価した。有害事象は、被験者の症状、バイタルサイン又は身体所見、心電図所見並びに他の臨床検査値の入念な評価又は測定に基づいて特定した。		

V. 治療に関する項目

結果	<p>組入れ対象：初発又は再発の CDI 被験者 1,452 例 安全性解析対象 (APaT)：治験薬を投与した 1,412 例 有効性解析対象 (FAS)：1,396 例</p> <ul style="list-style-type: none"> 中間解析結果：actoxumab 群の CDI 再発率は 25.3%であり、本剤+actoxumab 群の 14.6%に対し有効性が低く、またプラセボ群と比較して死亡数及び重篤な有害事象の発現数が多いことから、外部データモニタリング委員会は actoxumab 群への組入れ中止を勧告した。actoxumab と死亡との因果関係は肯定も否定もされていない。 <p>【有効性】</p> <p>主要評価項目</p> <p>1) CDI 再発率</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤又は本剤+actoxumab のいずれの投与でも、投与後 12 週間の CDI 再発率はプラセボと比較して統計学的に有意に低下した (それぞれ $p=0.0003$ 及び $p<0.0001$)。 層別因子について調整された本剤に対する本剤+actoxumab のリスク差 (本剤+actoxumab -本剤) の推定値は-1.4% (95%信頼区間 (CI)：-6.7, 3.9) であり、本剤+actoxumab が数値的にわずかに優れていたものの統計学的に有意ではなかった ($p=0.2997$)。 <p style="text-align: center;">表 投与後 12 週までの CDI 再発率 (FAS) (001 試験)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投与群</th> <th style="text-align: center;">CDI 再発率 % (n/N)[†]</th> <th style="text-align: center;">調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI)[‡]</th> <th style="text-align: center;">片側 p 値^{‡, §}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td style="text-align: center;">17.4 (67/386)</td> <td style="text-align: center;">-10.1 (-15.9, -4.3)</td> <td style="text-align: center;">0.0003</td> </tr> <tr> <td>本剤+actoxumab</td> <td style="text-align: center;">15.9 (61/383)</td> <td style="text-align: center;">-11.6 (-17.4, -5.9)</td> <td style="text-align: center;"><0.0001</td> </tr> <tr> <td>actoxumab</td> <td style="text-align: center;">25.9 (60/232)</td> <td style="text-align: center;">-1.7 (-8.6, 5.5)</td> <td style="text-align: center;">0.3182</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td style="text-align: center;">27.6 (109/395)</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">薬剤群間の比較</th> <th style="text-align: center;">調整済み群間差 (95%CI)[‡]</th> <th style="text-align: center;">片側 p 値^{‡, §}</th> </tr> <tr> <td colspan="2">本剤+actoxumab vs 本剤</td> <td style="text-align: center;">-1.4 (-6.7, 3.9)</td> <td style="text-align: center;">0.2997</td> </tr> <tr> <td colspan="2">本剤+actoxumab vs actoxumab</td> <td style="text-align: center;">-9.9 (-16.9, -3.4)</td> <td style="text-align: center;">0.0013</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] 初回 CDI が Clinical Cure (臨床的治癒)[*]に至った後、新たな下痢 (24 時間以内に 3 回以上の軟便) が認められ、かつ便検体で <i>Clostridium difficile</i> トキシン検査陽性となった被験者の割合 [[*]初回 CDI に対する抗菌薬による治療期間が 14 日間以下であり、かつ抗菌薬による CDI 治療終了直後の 2 日間連続して下痢がない (24 時間当たりの軟便回数が 2 回以下)]</p> <p>[‡] CDI に対する治療薬 (メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン) 及び入院状態 (入院/外来) を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出</p> <p>[§] 001 試験における有意水準は片側 0.0125 と設定</p> <p>n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数 N = 解析集団に含まれる被験者の数</p>	投与群	CDI 再発率 % (n/N) [†]	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{‡, §}	本剤	17.4 (67/386)	-10.1 (-15.9, -4.3)	0.0003	本剤+actoxumab	15.9 (61/383)	-11.6 (-17.4, -5.9)	<0.0001	actoxumab	25.9 (60/232)	-1.7 (-8.6, 5.5)	0.3182	プラセボ	27.6 (109/395)	—	—	薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{‡, §}	本剤+actoxumab vs 本剤		-1.4 (-6.7, 3.9)	0.2997	本剤+actoxumab vs actoxumab		-9.9 (-16.9, -3.4)	0.0013
投与群	CDI 再発率 % (n/N) [†]	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{‡, §}																														
本剤	17.4 (67/386)	-10.1 (-15.9, -4.3)	0.0003																														
本剤+actoxumab	15.9 (61/383)	-11.6 (-17.4, -5.9)	<0.0001																														
actoxumab	25.9 (60/232)	-1.7 (-8.6, 5.5)	0.3182																														
プラセボ	27.6 (109/395)	—	—																														
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{‡, §}																														
本剤+actoxumab vs 本剤		-1.4 (-6.7, 3.9)	0.2997																														
本剤+actoxumab vs actoxumab		-9.9 (-16.9, -3.4)	0.0013																														

V. 治療に関する項目

副次評価項目

1) 持続的治癒率

- 本剤群及び本剤+actoxumab 群で持続的治癒率はプラセボ群よりも数値的に高かったものの、本剤群及び本剤+actoxumab 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。
- 層別因子について調整された本剤に対する本剤+actoxumab のリスク差（本剤+actoxumab -本剤）の推定値は-1.4%（95%CI：-8.3, 5.5）であり、本剤が数値的にわずかに優れていたものの統計学的に有意ではなかった（p=0.6532）。

表 持続的治癒率（FAS）（001 試験）

投与群	持続的治癒率 % (n/N)	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) †	片側 p 値 ^{†, §}
本剤	60.1 (232/386)	4.8 (-2.1, 11.7)	0.0861
本剤+actoxumab	58.7 (225/383)	3.5 (-3.5, 10.4)	0.1646
actoxumab	47.0 (109/232)	-8.3 (-16.3, -0.2)	0.9775
プラセボ	55.2 (218/395)	—	—
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) †	片側 p 値 ^{†, §}
本剤+actoxumab vs 本剤		-1.4 (-8.3, 5.5)	0.6532
本剤+actoxumab vs actoxumab		11.7 (3.5, 19.7)	0.0025

† CDI に対する治療薬（メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン）及び入院状態（入院/外来）を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出
 § 001 試験における有意水準は片側 0.0125 と設定
 n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数
 N = 解析集団に含まれる被験者の数

V. 治療に関する項目

- 2) 臨床的治癒に至った被験者における CDI 再発率
- 臨床的治癒に至った被験者の部分集団において、本剤又は本剤+actoxumab のいずれの投与でも、プラセボと比較して、投与後 12 週間における CDI 再発率が統計学的に有意に低下した（それぞれ $p=0.0013$ 及び $p=0.0006$ ）。

表 CDI 再発率
(FAS のうち初回 CDI が臨床的治癒に至った被験者) (001 試験)

投与群	CDI 再発率 % (n/N) [†]	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{‡, §}
本剤	22.4 (67/299)	-10.8 (-17.7, -3.8)	0.0013
本剤+actoxumab	21.3 (61/286)	-11.7 (-18.6, -4.7)	0.0006
actoxumab	35.5 (60/169)	1.7 (-6.9, 10.7)	0.6505
プラセボ	33.3 (109/327)	—	—
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{‡, §}
本剤+actoxumab vs 本剤		-1.0 (-7.7, 5.8)	0.3906
本剤+actoxumab vs actoxumab		-13.7 (-22.5, -5.2)	0.0007

[†] 初回 CDI が Clinical Cure (臨床的治癒) ^{*}に至った後、新たな下痢 (24 時間以内に 3 回以上の軟便) が認められ、かつ便検体で *Clostridium difficile* トキシン検査陽性となった被験者の割合 [^{*}初回 CDI に対する抗菌薬による治療期間が 14 日間以下であり、かつ抗菌薬による CDI 治療終了直後の 2 日間連続して下痢がない (24 時間当たりの軟便回数が 2 回以下)]

[‡] CDI に対する治療薬 (メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン) 及び入院状態 (入院/外来) を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出

[§] 001 試験における有意水準は片側 0.0125 と設定

n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数

N = 解析集団に含まれる被験者の数

- 3) 特定の部分集団における CDI 再発率
- すべての部分集団において、本剤群及び本剤+actoxumab 群の CDI 再発率はプラセボ群よりも一貫して低かった。
 - CDI 再発リスクが高い集団 (組入れ前 6 ヶ月における CDI 既往歴が有、並びに組入れ時における 027 株への感染が有、臨床的に重症の CDI、65 歳以上、及び免疫不全状態) では、本剤群及び本剤+actoxumab 群の CDI 再発率はプラセボと比較して低下した。

主な探索的評価項目

1) 臨床的治癒率

- 本剤群、本剤+actoxumab 群及びプラセボ群の臨床的治癒率は、それぞれ 77.5%、74.7%及び 82.8%で、本剤+actoxumab 群及び本剤群でプラセボ群よりも低かった。

V. 治療に関する項目

表 臨床的治癒率 (FAS) (001 試験)			
投与群	臨床的治癒率 % (n/N)	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [†]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤	77.5 (299/386)	-5.3 (-10.9, 0.3)	0.9679
本剤+actoxumab	74.7 (286/383)	-8.2 (-13.9, -2.4)	0.9973
actoxumab	72.8 (169/232)	-10.0 (-17.0, -3.4)	0.9986
プラセボ	82.8 (327/395)	—	—
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [†]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤+actoxumab vs 本剤		-2.8 (-8.8, 3.2)	0.8196
本剤+actoxumab vs actoxumab		1.7 (-5.3, 9.1)	0.3188

[†] CDI に対する治療薬 (メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン) 及び入院状態 (入院/外来) を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出
[§] 001 試験における有意水準は片側 0.0125 と設定
n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数
N = 解析集団に含まれる被験者の数

【薬物動態】

- 本剤はモノクローナル抗体でみられる一般的な薬物動態プロファイル (静脈内投与後に緩やかに消失される) を示した。

【免疫原性】

- いずれの被験者においても、本剤投与後の血清検体中から ADA は検出されなかった。

【安全性】

- 海外第Ⅲ相試験 (001 試験) において、本剤投与後 4 週間に、安全性の評価対象となった 390 例中 32 例 (8.2%) に副作用が認められた。主な副作用は浮動性めまい 4 例 (1.0%)、悪心 3 例 (0.8%) 及び頭痛 3 例 (0.8%) であった。
- 重篤な副作用は、本剤群 4 例 [下痢、心室性頻脈性不整脈、血尿、敗血症及び脳出血各 1 例 (重複含む)]、プラセボ群 1 例 (扁平上皮癌) に認められた。
- 死亡例のうち、本剤群の 1 例が治験薬との因果関係ありと判定された。
- 治験薬投与後 4 週間に認められた副作用の全体的な発現率では、モノクローナル抗体治療群 (本剤群 : 8.2%、本剤+actoxumab 群 : 6.2% 及び actoxumab 群 : 7.2%) の発現率はプラセボ群 (5.0%) とおおむね類似していた。

表 有害事象の要約 (治験薬投与後 4 週間) (APaT) (001 試験)

	本剤		本剤+actoxumab		actoxumab		プラセボ		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	390		387		235		400		1,412	
有害事象	255	(65.4)	231	(59.7)	158	(67.2)	248	(62.0)	892	(63.2)
副作用	32	(8.2)	24	(6.2)	17	(7.2)	20	(5.0)	93	(6.6)
重篤な有害事象	84	(21.5)	57	(14.7)	65	(27.7)	80	(20.0)	286	(20.3)
重篤な副作用	4	(1.0)	2	(0.5)	3	(1.3)	1	(0.3)	10	(0.7)
死亡	17	(4.4)	12	(3.1)	14	(6.0)	12	(3.0)	55	(3.9)

※副作用の詳細は併合解析結果を参照

承認時評価資料 : 海外第Ⅲ相試験 (MODIFY I ; 001 試験)
(2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.5.4.3、CTD2.7.6.3.3)

V. 治療に関する項目

試験名	日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（MODIFYⅡ；002試験） ⁴⁾
試験デザイン	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
主要目的	<ul style="list-style-type: none"> 標準治療抗菌薬と併用した本剤及び本剤+actoxumab（※）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。 （※）actoxumab：C. difficile トキシンAに対するヒトモノクローナル抗体[未承認]
対象	標準治療抗菌薬を受けているCDI患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上のCDI（下痢を呈し、かつC. difficile トキシン便検査が陽性）患者で、標準抗菌薬治療を受けており（又は受ける予定であり）、更に治験に同意した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> コントロールされていない慢性下痢疾患を合併する患者 治験薬投与前14日以内にコレステラミン、コレステミド、リファキシミン又はnitazoxanide[国内未承認]の投与を24時間のレジメンを超えて受けた患者、又は受ける予定のある患者 治験薬投与後14日間に、ロペラミド等（胃腸の蠕動運動を抑制するための薬剤）を服用する予定のある患者 治験期間中にプロバイオティクスのSaccharomyces boulardiiを服用する予定のある患者、便秘療法又はCDI再発を減少させることが示されている他の治療法を受ける予定のある患者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 被験者を1：1：1の割合で3投与群（本剤群、本剤+actoxumab群又はプラセボ群）のいずれかに無作為に割り付けた。 標準治療抗菌薬の投与は、遅くとも治験薬投与後1日目までに開始し、10～14日間投与することとした。すべての被験者について12週目（85日目±5日）までの追跡を行った。 12ヵ月目までのCDI再発を評価するために、12週間の主試験を完了した被験者のうち約300例で9ヵ月間の延長期試験を行った。
解析対象集団	<ul style="list-style-type: none"> FAS（Full analysis set）：最大の解析対象集団 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 APaT（All Patients as Treated）：安全性解析対象集団 無作為割付けし、治験薬を投与したすべての被験者

V. 治療に関する項目

主要評価項目	【有効性】	
	評価項目／対象集団	定義
	CDI 再発率／FAS	初回 CDI が Clinical Cure（臨床的治癒）※に至った後、新たな下痢（24 時間以内に 3 回以上の軟便）を発現し、それに伴う実施医療機関又は中央検査機関での <i>C. difficile</i> トキシン便検査が陽性となった被験者の割合
	*臨床的治癒：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、標準治療の完了直後 2 日間連続して下痢がない（24 時間当たりの軟便回数が 2 回以下）場合と定義	
副次評価項目	【有効性】	
	評価項目／対象集団	定義
	臨床的治癒に至った被験者集団における CDI 再発率／FAS	初回 CDI が臨床的治癒に至った FAS の被験者における CDI 再発率
	持続的治癒率／FAS	初回 CDI が臨床的治癒に至り、かつ、12 週目まで CDI 再発がない被験者の割合
	部分集団における CDI 再発率／FAS	下記の集団における CDI 再発率： <ul style="list-style-type: none"> ・ 組入れ前 6 ヶ月における CDI 既往歴の有／無 ・ <i>C. difficile</i> BI/NAP1/027 株（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
<p>† <i>C. difficile</i> の疫学の変化及び第Ⅲ相臨床試験データベース非盲検化前の Scientific Advisory Committee との協議により流行株の定義に以下の株を含めることとした。</p> <p>(1) 流行株：第Ⅲ相臨床試験に組入れられた被験者の 4%以上で分離された株で 027、014、002、001、106 及び 020 株が含まれる。(2) 強毒株：罹患率及び死亡率の上昇に関与する株で 027、078 及び 244 株が含まれる。</p>		

V. 治療に関する項目

<p>その他の評価項目</p>	<p>【有効性】 <u>主な探索的評価項目</u></p> <table border="1" data-bbox="416 376 1401 611"> <thead> <tr> <th data-bbox="416 376 724 421">評価項目／対象集団</th> <th data-bbox="724 376 1401 421">定義</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="416 421 724 499">CDI 再発までの期間／FAS</td> <td data-bbox="724 421 1401 499">CDI 再発（新たな下痢を最初に発現した日）までの日数 延長期、併合解析にて評価</td> </tr> <tr> <td data-bbox="416 499 724 611">臨床的治癒率／FAS</td> <td data-bbox="724 499 1401 611">初回 CDI に対して標準抗菌薬治療を受けた期間が 14 日間以下であり、かつ、標準抗菌薬治療の完了直後 2 日間連続して下痢がない被験者の割合</td> </tr> </tbody> </table> <p>【薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> ベズロトクスマブ及び actoxumab の経時的血清中濃度 <p>【免疫原性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ベズロトクスマブ及び actoxumab に対する抗薬物抗体（ADA） <p>【安全性】 APaT を対象として、有害事象の臨床評価及び適切な時点でのバイタルサイン（血圧、脈拍、体温及び呼吸数）、臨床検査及び心電図を含む他の試験パラメータの検査に基づいて評価した。有害事象は、被験者の症状、バイタルサイン又は身体所見、心電図所見並びに他の臨床検査値の入念な評価又は測定に基づいて特定した。</p>	評価項目／対象集団	定義	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 延長期、併合解析にて評価	臨床的治癒率／FAS	初回 CDI に対して標準抗菌薬治療を受けた期間が 14 日間以下であり、かつ、標準抗菌薬治療の完了直後 2 日間連続して下痢がない被験者の割合
評価項目／対象集団	定義						
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 延長期、併合解析にて評価						
臨床的治癒率／FAS	初回 CDI に対して標準抗菌薬治療を受けた期間が 14 日間以下であり、かつ、標準抗菌薬治療の完了直後 2 日間連続して下痢がない被験者の割合						
<p>結果</p>	<p>組入れ対象：初発又は再発の CDI 被験者 1,203 例 安全性解析対象（APaT）：1,167 例 有効性解析対象（FAS）：1,163 例</p> <p>【有効性】</p> <p><u>主要評価項目</u></p> <p>1) CDI 再発率</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤又は本剤＋actoxumab を投与した場合、治験薬投与後 12 週間の CDI 再発率はプラセボと比較して統計学的に有意に低下した（それぞれ、$p=0.0003$ 及び $p<0.0001$）。 層別因子について調整された本剤に対する本剤＋actoxumab のリスク差（本剤＋actoxumab -本剤）の推定値は、-0.8%（95%CI：$-5.9, 4.2$）であり、本剤＋actoxumab 群の再発率はわずかに数値的に優れていたものの統計学的に有意ではなかった（$p=0.3718$）。 						

V. 治療に関する項目

表 投与後 12 週までの CDI 再発率（全集団）（FAS）（002 試験）

投与群	CDI 再発率 % (n/N) [†]	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤	15.7 (62/395)	-9.9 (-15.5, -4.3)	0.0003
本剤+actoxumab	14.9 (58/390)	-10.7 (-16.4, -5.1)	<0.0001
プラセボ	25.7 (97/378)	—	—
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤+actoxumab vs 本剤		-0.8 (-5.9, 4.2)	0.3718

[†] 初回 CDI が Clinical Cure（臨床的治癒）^{*}に至った後、新たな下痢（24 時間以内に 3 回以上の軟便）が認められ、かつ便検体で *Clostridium difficile* トキシン検査陽性となった被験者の割合 [^{*}初回 CDI に対する抗菌薬による治療期間が 14 日間以下であり、かつ抗菌薬による CDI 治療終了直後の 2 日間連続して下痢がない（24 時間当たりの軟便回数が 2 回以下）]
[‡] CDI に対する治療薬（メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン）及び入院状態（入院/外来）を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出
[§] 002 試験における有意水準は片側 0.025 と設定
n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数
N = 解析集団に含まれる被験者の数

副次評価項目

1) 持続的治癒率

- プラセボ群に対し本剤群の持続的治癒率は統計学的に有意に高かった（p < 0.0001）。一方、プラセボ群に比べて本剤+actoxumab 群の持続的治癒率は数値的に高かったが、統計学的に有意でなかった（p=0.0722）。
- 本剤に対する本剤+actoxumab の有効性について、層別因子について調整されたリスク差（本剤+actoxumab -本剤）の推定値は、-9.4%（95%CI：-16.1, -2.7）であり、持続的治癒率に関しては、本剤+actoxumab に対する本剤の優越性が示された。

表 持続的治癒率（全集団）（FAS）（002 試験）

投与群	持続的治癒率 % (n/N)	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [†]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤	66.8 (264/395)	14.6 (7.7, 21.4)	<0.0001
本剤+actoxumab	57.4 (224/390)	5.2 (-1.8, 12.2)	0.0722
プラセボ	52.1 (197/378)	—	—
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [†]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤+actoxumab vs 本剤		-9.4 (-16.1, -2.7)	0.9969

[†] CDI に対する治療薬（メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン）及び入院状態（入院/外来）を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出
[§] 002 試験における有意水準は片側 0.025 と設定
n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数
N = 解析集団に含まれる被験者の数

V. 治療に関する項目

- 2) 臨床的治癒に至った被験者における CDI 再発率
- 臨床的治癒に至った被験者の部分集団において、本剤又は本剤+actoxumab 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較して統計学的に有意に低下した（それぞれ、 $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0006$ ）。

表 CDI 再発率（全集団）
（FAS のうち初回 CDI が臨床的治癒に至った被験者）（002 試験）

投与群	CDI 再発率 % (n/N) [†]	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{‡, §}
本剤	19.0 (62/326)	-13.7 (-20.4, -6.9)	<0.0001
本剤+actoxumab	20.6 (58/282)	-11.9 (-19.0, -4.7)	0.0006
プラセボ	33.0 (97/294)	—	—
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{‡, §}
本剤+actoxumab vs 本剤		1.6 (-4.6, 8.0)	0.6962

[†] 初回 CDI が Clinical Cure（臨床的治癒）^{*}に至った後、新たな下痢（24 時間以内に 3 回以上の軟便）が認められ、かつ便検体で *Clostridium difficile* トキシン検査陽性となった被験者の割合 [^{*}初回 CDI に対する抗菌薬による治療期間が 14 日間以下であり、かつ抗菌薬による CDI 治療終了直後の 2 日間連続して下痢がない（24 時間当たりの軟便回数が 2 回以下）]

[‡] CDI に対する治療薬（メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン）及び入院状態（入院/外来）を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出

[§] 002 試験における有意水準は片側 0.025 と設定

n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数

N = 解析集団に含まれる被験者の数

- 3) 特定の部分集団における CDI 再発率
- 本剤群及び本剤+actoxumab 群の CDI 再発率は、検討したすべての部分集団においてプラセボ群と比較して一貫して低かった。
 - 重要な高リスク集団（例：組入れ前 6 ヶ月の CDI 既往歴あり、組入れ時における 027 株への感染有、CDI が重症、65 歳以上及び免疫不全状態の合併）において、本剤群及び本剤+actoxumab 群の CDI 再発率は、プラセボ群と比較して低下した。

V. 治療に関する項目

<p>主な探索的評価項目</p> <p>1) 臨床的治癒率</p> <ul style="list-style-type: none"> 初回 CDI の臨床的治癒率は、プラセボ群と比較して本剤+actoxumab 群で低い一方、本剤群で高かったが、いずれも統計学的に有意ではなかった。 			
<p>表 臨床的治癒率（全集団）（FAS）（002 試験）</p>			
投与群	臨床的治癒率 % (n/N)	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [†]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤	82.5 (326/395)	4.8 (-0.9, 10.4)	0.0481
本剤+actoxumab	72.3 (282/390)	-5.5 (-11.6, 0.6)	0.9605
プラセボ	77.8 (294/378)	—	—
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [†]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤+actoxumab vs 本剤		-10.3 (-16.1, -4.4)	0.9997
<p>[†] CDI に対する治療薬（メトロニダゾール／バンコマイシン／フィダキソマイシン）及び入院状態（入院／外来）を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出</p> <p>[†] 002 試験における有意水準は片側 0.025 と設定</p> <p>n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数</p> <p>N = 解析集団に含まれる被験者の数</p>			
<p>延長期の有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 主試験を完了した被験者のうち 293 例（本剤群：99 例、本剤+actoxumab 群 112 例、プラセボ群 82 例）を延長期に組入れた。 本剤+actoxumab 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例の合計 3 例が延長期で CDI を再発した。 			
<p>表 投与後 12 ヶ月間の CDI 再発率[†] （全集団）（FAS の延長期コホート）（002 試験）</p>			
	本剤 (N=99) n (%)	本剤+actoxumab (N=112) n (%)	プラセボ (N=82) n (%)
12 週までの CDI 再発	16 (16.2)	22 (19.6)	34 (41.5)
6 ヶ月までの CDI 再発	16 (16.2)	22 (19.6)	34 (41.5)
9 ヶ月までの CDI 再発	16 (16.2)	23 (20.5)	34 (41.5)
12 ヶ月までの CDI 再発	16 (16.2)	24 (21.4)	35 (42.7)
<p>[†] CDI の累積発生率（ある時点で再発した被験者は、その後の時点においても含まれる）</p> <p>N = 主試験（12 週間）を完了後延長試験に組入れられ、FAS に含まれる被験者の数</p>			
<ul style="list-style-type: none"> また、治験薬投与後 6、9 及び 12 ヶ月目に採取した便検体における <i>C. difficile</i> の定着率は投与群間で類似しており、各時点で 16.3%から 32.4%の範囲にあった。 			
<p>【薬物動態】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤はモノクローナル抗体でみられる一般的な薬物動態プロファイル（静脈内投与後に緩やかに消失される）を示した。 			
<p>【免疫原性】</p> <ul style="list-style-type: none"> いずれの被験者においても、本剤投与後の血清検体中から ADA は検出されなかった。 			

V. 治療に関する項目

【安全性】

- 国際共同第Ⅲ相試験（002 試験）において、本剤投与後 4 週間に、安全性の評価対象となった 396 例（日本人 29 例を含む）中 27 例（6.8%）に副作用が認められた。主な副作用は悪心 5 例（1.3%）、疲労 4 例（1.0%）及び頭痛 3 例（0.8%）であった。
- 重篤な副作用は、本剤+actoxumab 群 3 例（肺出血、小腸閉塞及び脳梗塞各 1 例）及びプラセボ群 1 例（肺塞栓）に認められた。
- 死亡例のうち、本剤+actoxumab 群の 1 例は治験薬との因果関係ありと判定された。
- 治験薬投与後 4 週間に認められた副作用の全体的な発現率では、モノクローナル抗体群（本剤群：6.8%、本剤+actoxumab 群：6.7%）及びプラセボ群（6.8%）の発現率は群間で同程度であった。

表 有害事象の要約（治験薬投与後 4 週間）（全集団）（APaT）（002 試験）

	本剤		本剤+actoxumab		プラセボ	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
解析対象例数	396		390		381	
有害事象	230	(58.1)	224	(57.4)	230	(60.4)
副作用	27	(6.8)	26	(6.7)	26	(6.8)
重篤な有害事象	72	(18.2)	66	(16.9)	87	(22.8)
重篤な副作用	0	(0.0)	3	(0.8)	1	(0.3)
死亡	15	(3.8)	16	(4.1)	20	(5.2)

※副作用の詳細は併合解析結果を参照

延長期の安全性

- 延長期に合計 16 例（5.4%、本剤群：7 例、本剤+actoxumab 群：6 例及びプラセボ群：3 例）が重篤な有害事象を発現し、9 例（3.1%、本剤群：5 例、本剤+actoxumab 群：2 例及びプラセボ群：2 例）が死亡した。延長期に本剤群の 1 例（0.3%）が治験責任医師等により治験薬との因果関係があると判定された重篤な有害事象（骨粗鬆症性骨折）を発現した。

承認時評価資料：日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（MODIFY II；002 試験）
（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.5.4.3、CTD2.7.6.3.4）

V. 治療に関する項目

<参考>002試験 日本人集団の結果⁴⁾

結果	<p>組入れ対象：95例 安全性解析対象（APaT）：94例 有効性解析対象（FAS）：93例</p> <p>【有効性】 主要評価項目</p> <p>1) CDI再発率（日本人集団）</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤群又は本剤+actoxumab群でのCDI再発率は日本人集団においてもプラセボ群と比較して一貫して低下した^{3),4)}。 <p style="text-align: center;">表 投与後12週までのCDI再発率（日本人集団）（FAS）（002試験）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">投与群</th> <th style="width: 20%;">CDI再発率 % (n/N)[†]</th> <th style="width: 30%;">調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI)[‡]</th> <th style="width: 20%;">片側p値^{‡,§}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤</td> <td>21.4 (6/28)</td> <td>-27.9 (-50.8, -1.4)</td> <td>0.0197</td> </tr> <tr> <td>本剤+actoxumab</td> <td>28.2 (11/39)</td> <td>-23.8 (-46.3, 1.9)</td> <td>0.0348</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>46.2 (12/26)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">薬剤群間の比較</td> <td style="text-align: center;">調整済み群間差 (95%CI)[‡]</td> <td style="text-align: center;">片側p値^{‡,§}</td> </tr> <tr> <td colspan="2">本剤+actoxumab vs 本剤</td> <td style="text-align: center;">6.1 (-16.1, 26.5)</td> <td style="text-align: center;">0.7105</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] 初回CDIがClinical Cure（臨床的治癒）[*]に至った後、新たな下痢（24時間以内に3回以上の軟便）が認められ、かつ便検体で<i>Clostridium difficile</i> トキシン検査陽性となった被験者の割合 [初回CDIに対する抗菌薬による治療期間が14日間以下であり、かつ抗菌薬によるCDI治療終了直後の2日間連続して下痢がない（24時間当たりの軟便回数が2回以下）]</p> <p>[‡] CDIに対する治療薬（メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン）及び入院状態（入院/外来）を層別因子として調整したMiettinen and Nurminen法により算出</p> <p>[§] 002試験における有意水準は片側0.025と設定</p> <p>n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数</p> <p>N = 解析集団に含まれる被験者の数</p>	投与群	CDI再発率 % (n/N) [†]	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [‡]	片側p値 ^{‡,§}	本剤	21.4 (6/28)	-27.9 (-50.8, -1.4)	0.0197	本剤+actoxumab	28.2 (11/39)	-23.8 (-46.3, 1.9)	0.0348	プラセボ	46.2 (12/26)	—	—	薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [‡]	片側p値 ^{‡,§}	本剤+actoxumab vs 本剤		6.1 (-16.1, 26.5)	0.7105
投与群	CDI再発率 % (n/N) [†]	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [‡]	片側p値 ^{‡,§}																						
本剤	21.4 (6/28)	-27.9 (-50.8, -1.4)	0.0197																						
本剤+actoxumab	28.2 (11/39)	-23.8 (-46.3, 1.9)	0.0348																						
プラセボ	46.2 (12/26)	—	—																						
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [‡]	片側p値 ^{‡,§}																						
本剤+actoxumab vs 本剤		6.1 (-16.1, 26.5)	0.7105																						

V. 治療に関する項目

副次評価項目

1) 持続的治癒率（日本人集団）

- 本剤群、本剤+actoxumab 群及びプラセボ群の持続的治癒率は、それぞれ 64.3%、56.4%及び 38.5%であり、プラセボ群に比較して本剤群、本剤+actoxumab 群で数値的に高かった。

表 持続的治癒率（日本人集団）（FAS）（002 試験）

投与群	持続的治癒率 % (n/N)	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [†]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤	64.3 (18/28)	24.6 (-3.3, 49.1)	0.0422
本剤+actoxumab	56.4 (22/39)	15.8 (-10.6, 40.2)	0.1234
プラセボ	38.5 (10/26)	—	—
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [†]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤+actoxumab vs 本剤		-8.7 (-31.2, 15.6)	0.7575

[†] CDI に対する治療薬（メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン）及び入院状態（入院/外来）を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出
[†] 002 試験における有意水準は片側 0.025 と設定
n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数
N = 解析集団に含まれる被験者の数

2) 臨床的治癒に至った被験者における CDI 再発率（日本人集団）

- 本剤群又は本剤+actoxumab 群での CDI 再発率は日本人集団においてもプラセボ群と比較して一貫して低下した。

表 CDI 再発率（日本人集団）
（初回 CDI が臨床的治癒に至った被験者、FAS）（002 試験）

投与群	CDI 再発率 % (n/N) [†]	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤	25.0 (6/24)	-30.6 (-55.3, -1.1)	0.0211
本剤+actoxumab	33.3 (11/33)	-23.9 (-48.6, 4.9)	0.0525
プラセボ	54.5 (12/22)	—	—
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤+actoxumab vs 本剤		8.0 (-17.1, 30.9)	0.7363

[†] 初回 CDI が Clinical Cure（臨床的治癒）^{*}に至った後、新たな下痢（24 時間以内に 3 回以上の軟便）が認められ、かつ便検体で *Clostridium difficile* トキシン検査陽性となった被験者の割合 [^{*}初回 CDI に対する抗菌薬による治療期間が 14 日間以下であり、かつ抗菌薬による CDI 治療終了直後の 2 日間連続して下痢がない（24 時間当たりの軟便回数が 2 回以下）]
[‡] CDI に対する治療薬（メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン）及び入院状態（入院/外来）を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出
[§] 002 試験における有意水準は片側 0.025 と設定
n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数
N = 解析集団に含まれる被験者の数

V. 治療に関する項目

3) 特定の部分集団における CDI 再発率 (日本人集団)

- 本剤群及び本剤+actoxumab 群の CDI 再発率は、部分集団の被験者数が少ないために、解釈には限界があるものの、組入れ前 6 ヶ月の CDI 既往歴あり、65 歳以上においてプラセボ群と比較して低かった。なお 027 株に感染した日本人被験者はいなかった。

主な探索的評価項目

1) 臨床的治癒率 (日本人集団)

- 本剤群、本剤+actoxumab 群及びプラセボ群の臨床的治癒率は、それぞれ 85.7%、84.6%及び 84.6%であり、全般的に同程度であった。

表 臨床的治癒率 (日本人集団) (FAS) (002 試験)

臨床的治癒率	本剤		本剤+actoxumab		プラセボ	
	%	(n/N)	%	(n/N)	%	(n/N)
	85.7	(24/28)	84.6	(33/39)	84.6	(22/26)

n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数

N = 解析集団に含まれる被験者の数

延長期の有効性 (日本人集団)

- 主試験を完了した日本人被験者のうち 25 例 (本剤群 : 7 例、本剤+actoxumab 群 11 例、プラセボ群 7 例) を延長期に組入れた。
- 本剤+actoxumab 群の 1 例が治験薬投与後 9 から 12 ヶ月の間に CDI を再発した。

表 投与後 12 ヶ月間の CDI 再発率[†]
(日本人集団) (FAS の延長期コホート) (002 試験)

	本剤	本剤+actoxumab	プラセボ
	(N=7)	(N=11)	(N=7)
	n (%)	n (%)	n (%)
12 週までの CDI 再発	1 (14.3)	2 (18.2)	3 (42.9)
6 ヶ月までの CDI 再発	1 (14.3)	2 (18.2)	3 (42.9)
9 ヶ月までの CDI 再発	1 (14.3)	2 (18.2)	3 (42.9)
12 ヶ月までの CDI 再発	1 (14.3)	3 (27.3)	3 (42.9)

[†] CDI の累積発生率 (ある時点で再発した被験者は、その後の時点においても含まれる)

N = 主試験 (12 週間) を完了後延長試験に組入れられ、FAS に含まれる被験者の数

- 治験薬投与後 6、9 及び 12 ヶ月目に採取した便検体における *C. difficile* 定着率は投与群間で類似しており、各時点で 0.0%から 40.0%の範囲にあった。

【薬物動態】

- 母集団薬物動態解析の結果、本試験の日本人被験者と本試験及び 001 試験の非日本人被験者における本剤の曝露量に臨床的に意味のある差はみられなかった。

【免疫原性】

- いずれの被験者においても、本剤投与後の血清検体中から ADA は検出されなかった。

V. 治療に関する項目

	<p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与後 4 週間の日本人集団での副作用の発現率は本剤群、本剤+actoxumab 群及びプラセボ群でそれぞれ 20.7%、12.8%及び 23.1%であり、全集団（それぞれ 6.8%、6.7%及び 6.8%）よりも全般的に高かったが、いずれの集団でも本剤とプラセボ群の副作用発現率は類似していた。 日本人集団で治験薬投与後 4 週間に高頻度（2 例以上）に発現した副作用の全般的な発現率は、悪心（4.3%）、疲労、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 3.2%）、発熱、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、浮動性めまい（各 2.1%）であった。 本剤群で最も高頻度に発現した副作用はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例、6.9%）であったが、プラセボ群でも 1 例（3.8%）で発現していた。 日本人集団では治験薬投与後 12 週間で死亡に至った有害事象を発現した被験者は 9 例（本剤群：3 例、本剤+actoxumab 群：5 例、プラセボ群：1 例）であったが、すべて治験薬との因果関係は否定された。 <p>表 有害事象の要約（治験薬投与後 4 週間）（日本人集団）（APaT）（002 試験）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">本剤</th> <th colspan="2">本剤+actoxumab</th> <th colspan="2">プラセボ</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>(%)</th> <th>n</th> <th>(%)</th> <th>n</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>解析対象例数</td> <td>29</td> <td></td> <td>39</td> <td></td> <td>26</td> <td></td> </tr> <tr> <td>有害事象</td> <td>27</td> <td>(93.1)</td> <td>24</td> <td>(61.5)</td> <td>20</td> <td>(76.9)</td> </tr> <tr> <td>副作用</td> <td>6</td> <td>(20.7)</td> <td>5</td> <td>(12.8)</td> <td>6</td> <td>(23.1)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>6</td> <td>(20.7)</td> <td>9</td> <td>(23.1)</td> <td>6</td> <td>(23.1)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> <td>1</td> <td>(2.6)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> <tr> <td>死亡</td> <td>3</td> <td>(10.3)</td> <td>3</td> <td>(7.7)</td> <td>0</td> <td>(0.0)</td> </tr> </tbody> </table>							本剤		本剤+actoxumab		プラセボ		n	(%)	n	(%)	n	(%)	解析対象例数	29		39		26		有害事象	27	(93.1)	24	(61.5)	20	(76.9)	副作用	6	(20.7)	5	(12.8)	6	(23.1)	重篤な有害事象	6	(20.7)	9	(23.1)	6	(23.1)	重篤な副作用	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	死亡	3	(10.3)	3	(7.7)	0	(0.0)
	本剤		本剤+actoxumab		プラセボ																																																								
	n	(%)	n	(%)	n	(%)																																																							
解析対象例数	29		39		26																																																								
有害事象	27	(93.1)	24	(61.5)	20	(76.9)																																																							
副作用	6	(20.7)	5	(12.8)	6	(23.1)																																																							
重篤な有害事象	6	(20.7)	9	(23.1)	6	(23.1)																																																							
重篤な副作用	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)																																																							
死亡	3	(10.3)	3	(7.7)	0	(0.0)																																																							

承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（MODIFY I；001 試験）
（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.5.4.3、CTD2.7.6.3.3）

承認時評価資料：日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（MODIFY II；002 試験）
（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.5.4.3、CTD2.7.6.3.4）

2) 安全性試験

長期投与試験、薬物依存性試験は実施していない。

(5) 患者・病態別試験⁵⁾

第Ⅲ相試験（001、002 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、本剤の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。

社内資料：臨床薬理プロファイル（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.2.1.3）

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

試験名	第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）の併合解析 ⁶⁾
目的	<p>大規模な被験者コホートをを用いて本剤及び actoxumab^(※)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。</p> <p><有効性の併合解析の目的></p> <p>1) CDI 再発率（主要評価項目）及び持続的治癒率（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、持続的治癒率は、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、持続的治癒率に関して、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。</p> <p>2) 個々の治験実施計画書で規定した重要な部分集団（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 再発及び持続的治癒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。</p> <p>(※) actoxumab：C. difficile トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体[未承認]</p>
主要評価項目	<p>CDI 再発率／FAS</p> <p>FAS：Full analysis set（最大の解析対象集団）</p>
副次評価項目	<p>持続的治癒率／FAS</p> <p>臨床的治癒に至った被験者における CDI 再発率／FAS</p> <p>特定の部分集団における CDI 再発率／FAS</p>
主な探索的評価項目	<p>CDI 再発までの期間／FAS</p> <p>臨床的治癒率／FAS</p>

V. 治療に関する項目

結果	<p>安全性解析対象 (APaT) : 2,344 例 有効性解析対象 (FAS) : 2,327 例 (actoxumab 群の被験者は 001 試験の中間解析で組入れを中止としたため、併合解析の対象とはしなかった。)</p> <p>【有効性】 <u>主要評価項目</u> 1) CDI 再発率</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤群の CDI 再発率は 16.5% で、プラセボ群 (26.6%) よりも低かった。層別因子 (入院状態、標準治療抗菌薬) 及び試験で調整後の本剤群とプラセボ群の差の推定値は -10.0% (95%CI : -14.0, -6.0) 、$p < 0.0001$ であり、統計学的に有意に低下することが確認された。 CDI 再発率は本剤群 (16.5%) と本剤 + actoxumab 群 (15.4%) で同程度であった。 <p style="text-align: center;">表 CDI 再発率 (FAS) (001 試験及び 002 試験併合)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投与群</th> <th style="text-align: center;">CDI 再発率 % (n/N)[†]</th> <th style="text-align: center;">調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI)[‡]</th> <th style="text-align: center;">片側 p 値^{‡, §}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">本剤</td> <td style="text-align: center;">16.5 (129/781)</td> <td style="text-align: center;">-10.0 (-14.0, -6.0)</td> <td style="text-align: center;">< 0.0001</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">本剤+actoxumab</td> <td style="text-align: center;">15.4 (119/773)</td> <td style="text-align: center;">-11.2 (-15.2, -7.2)</td> <td style="text-align: center;">< 0.0001</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">プラセボ</td> <td style="text-align: center;">26.6 (206/773)</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td style="text-align: center;">—</td> </tr> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">薬剤群間の比較</th> <th style="text-align: center;">調整済み群間差 (95%CI)[‡]</th> <th style="text-align: center;">片側 p 値^{‡, §}</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">本剤+actoxumab vs 本剤</td> <td style="text-align: center;">-1.1 (-4.8, 2.5)</td> <td style="text-align: center;">0.2726</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] 初回 CDI が Clinical Cure (臨床的治癒) [※] に至った後、新たな下痢 (24 時間以内に 3 回以上の軟便) が認められ、かつ便検体で <i>Clostridium difficile</i> トキシン検査陽性となった被験者の割合 [[※]初回 CDI に対する抗菌薬による治療期間が 14 日間以下であり、かつ抗菌薬による CDI 治療終了直後の 2 日間連続して下痢がない (24 時間当たりの軟便回数が 2 回以下)]</p> <p>[‡] CDI に対する治療薬 (メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン) 及び入院状態 (入院/外来) を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出</p> <p>[§] 001 試験における有意水準は片側 0.0125、002 試験における有意水準は片側 0.025 と設定 n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数 N = 解析集団に含まれる被験者の数</p> <p><u>副次評価項目</u> 1) 持続的治癒率</p> <ul style="list-style-type: none"> 持続的治癒率はプラセボ群 (53.7%) と比べて本剤群 (63.5%) で統計学的に有意に高かった。層別因子 (入院状態、標準治療抗菌薬の使用) 及び試験で調整後の本剤群とプラセボ群の差の推定値は 9.7% (95%CI : 4.8, 14.5) 、$p < 0.0001$ であった。 本剤に対する本剤 + actoxumab の有効性について、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) 、$p = 0.9863$ であり本剤に対する本剤 + actoxumab の優越性は示されなかった。 	投与群	CDI 再発率 % (n/N) [†]	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{‡, §}	本剤	16.5 (129/781)	-10.0 (-14.0, -6.0)	< 0.0001	本剤+actoxumab	15.4 (119/773)	-11.2 (-15.2, -7.2)	< 0.0001	プラセボ	26.6 (206/773)	—	—	薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{‡, §}	本剤+actoxumab vs 本剤		-1.1 (-4.8, 2.5)	0.2726
投与群	CDI 再発率 % (n/N) [†]	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{‡, §}																						
本剤	16.5 (129/781)	-10.0 (-14.0, -6.0)	< 0.0001																						
本剤+actoxumab	15.4 (119/773)	-11.2 (-15.2, -7.2)	< 0.0001																						
プラセボ	26.6 (206/773)	—	—																						
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{‡, §}																						
本剤+actoxumab vs 本剤		-1.1 (-4.8, 2.5)	0.2726																						

V. 治療に関する項目

表 持続的治癒率 (FAS) (001 試験及び 002 試験併合)			
投与群	持続的治癒率 % (n/N)	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [†]	片側 p 値 ^{†,‡}
本剤	63.5 (496/781)	9.7 (4.8, 14.5)	<0.0001
本剤+actoxumab	58.1 (449/773)	4.3 (-0.6, 9.3)	0.0426
プラセボ	53.7 (415/773)	—	—
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [†]	片側 p 値 ^{†,‡}
本剤+actoxumab vs 本剤		-5.5 (-10.3, -0.6)	0.9863
[†] CDI に対する治療薬 (メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン) 及び入院状態 (入院/外来) を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出 [‡] 001 試験における有意水準は片側 0.0125、002 試験における有意水準は片側 0.025 と設定 n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数 N = 解析集団に含まれる被験者の数			
2) 臨床的治癒に至った被験者における CDI 再発率			
<ul style="list-style-type: none"> 初回 CDI が臨床的治癒に至った被験者の部分集団における CDI 再発率は本剤群では 20.6%で、プラセボ群の 33.2%よりも低かった。層別因子 (入院状態、標準治療抗菌薬) で調整後の本剤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。 本剤 + actoxumab 群と本剤群の差の推定値は 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 CDI 再発率 (FAS のうち初回 CDI が臨床的治癒に至った被験者) (001 試験及び 002 試験併合)			
投与群	CDI 再発率 % (n/N) [†]	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{†,§}
本剤	20.6 (129/625)	-12.2 (-17.1, -7.4)	<0.0001
本剤+actoxumab	21.0 (119/568)	-11.8 (-16.7, -6.8)	<0.0001
プラセボ	33.2 (206/621)	—	—
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [‡]	片側 p 値 ^{†,§}
本剤+actoxumab vs 本剤		0.4 (-4.2, 5.0)	0.5623
[†] 初回 CDI が Clinical Cure (臨床的治癒) [*] に至った後、新たな下痢 (24 時間以内に 3 回以上の軟便) が認められ、かつ便検体で Clostridium difficile トキシン検査陽性となった被験者の割合 [[*] 初回 CDI に対する抗菌薬による治療期間が 14 日間以下であり、かつ抗菌薬による CDI 治療終了直後の 2 日間連続して下痢がない (24 時間当たりの軟便回数が 2 回以下)] [‡] CDI に対する治療薬 (メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン) 及び入院状態 (入院/外来) を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法により算出 [§] 001 試験における有意水準は片側 0.0125、002 試験における有意水準は片側 0.025 と設定 n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数 N = 解析集団に含まれる被験者の数			

V. 治療に関する項目

3) 特定の部分集団における CDI 再発率
 001 試験及び 002 試験において、65 歳以上、過去 6 ヶ月以内に 1 回以上の CDI 既往歴あり、免疫不全状態、重症 CDI、強毒株（リボタイプ 027、078 又は 244）への感染、リボタイプ 027 への感染を、CDI 再発に関連するリスク因子として設定した。
 これらの部分集団別の有効性の結果は以下のとおりであり、CDI 再発率は、プラセボ群と比較して本剤群で低かった。

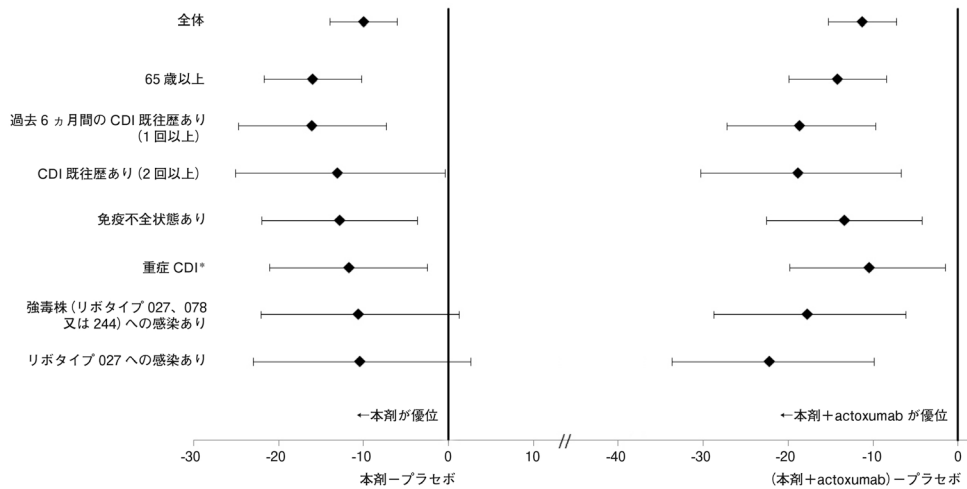
表 部分集団別の CDI 再発率
 (001 試験及び 002 試験併合)

		本剤群	プラセボ群	プラセボ群との 群間差 (95%CI)
リスク因子の有無	あり	16.9% (100/592 例)	29.8% (174/583 例)	-13.0 (-17.7, -8.2)
	なし	15.3% (29/189 例)	16.8% (32/190 例)	-1.5 (-9.0, 6.0)
年齢	65 歳以上	15.4% (60/390 例)	31.4% (127/405 例)	-16.0 (-21.7, -10.2)
	65 歳未満	17.6% (69/391 例)	21.5% (79/368 例)	-3.8 (-9.5, 1.8)
過去 6 ヶ月間の CDI 既往歴	あり	25.0% (54/216 例)	41.1% (90/219 例)	-16.1 (-24.7, -7.3)
	なし	13.5% (75/556 例)	20.9% (114/545 例)	-7.4 (-11.9, -3.0)
免疫不全状態	あり	14.6% (26/178 例)	27.5% (42/153 例)	-12.8 (-21.7, -4.1)
	なし	17.1% (103/603 例)	26.5% (164/620 例)	-9.4 (-14.0, -4.8)
CDI 重症度*	重症	10.7% (13/122 例)	22.4% (28/125 例)	-11.7 (-21.1, -2.5)
	非重症	17.5% (110/629 例)	27.6% (169/613 例)	-10.1 (-14.7, -5.5)
強毒株（リボタイプ 027、078 又は 244）への感染	あり	21.6% (22/102 例)	32.2% (37/115 例)	-10.6 (-22.1, 1.3)
	なし	16.7% (64/384 例)	29.5% (109/369 例)	-12.9 (-18.8, -6.9)
リボタイプ 027 への感染	あり	23.6% (21/89 例)	34.0% (34/100 例)	-10.4 (-23.0, 2.6)
	なし	16.4% (65/397 例)	29.2% (112/384 例)	-12.8 (-18.6, -7.0)

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

V. 治療に関する項目

図 部分集団別の CDI 再発率 (FAS) (001 試験及び 002 試験併合)



群間差及び95%CI

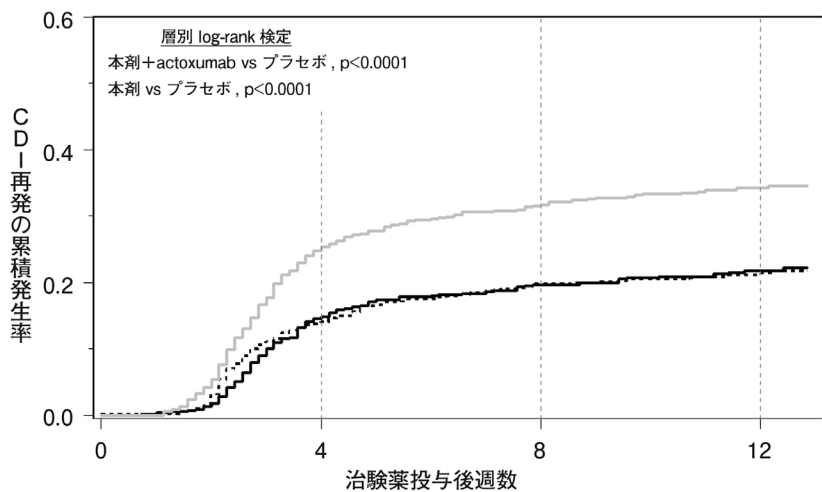
*Zarの判定法による重症度分類 [年齢60歳超、体温38.3℃超、血清アルブミン値2.5g/dL未満及び48時間以内の末梢血白血球数15,000cells/mm³超(各1点)、偽膜性大腸炎の内視鏡所見及び集中治療室での治療(各2点)の合計点が2点以上を重症と定義]

主な探索的評価項目

1) CDI再発までの期間

- Kaplan-Meier 曲線に基づく12週間のCDI再発率は、本剤群(21.3%、95%CI: 18.1, 24.6)がプラセボ群(34.3%、95%CI: 30.5, 38.1)よりも低く、CDI再発までの期間の分布に統計学的な有意差が認められた(p<0.0001)。
- 同様に、本剤+actoxumab群とプラセボ群でも、CDI再発までの期間の分布に統計学的な有意差が認められたが(p<0.0001)、本剤群と本剤+actoxumab群とでは、統計学的な有意差はなかった。

図 CDI再発までの期間(FAS)(001試験及び002試験併合)



No. at Risk: Kaplan-Meier 推定量 (95% CI)

———	本剤+actoxumab	773	465: 0.148 (0.119, 0.178)	416: 0.197 (0.164, 0.231)	301: 0.217 (0.182, 0.252)
- - - - -	本剤	781	518: 0.140 (0.113, 0.168)	463: 0.197 (0.165, 0.229)	343: 0.213 (0.181, 0.246)
———	プラセボ	773	443: 0.255 (0.220, 0.289)	386: 0.317 (0.280, 0.355)	272: 0.343 (0.305, 0.381)

- 2) 臨床的治癒率
- 本剤群とプラセボ群で臨床的治癒率は同程度であった（それぞれ 80.0%、80.3%； $p=0.5584$ ）。

表 臨床的治癒率（FAS）（001 試験及び 002 試験併合）

投与群	臨床的治癒率 % (n/N)	調整済みプラセボとの 群間差 (95%CI) [†]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤	80.0 (625/781)	-0.3 (-4.3, 3.7)	0.5584
本剤+actoxumab	73.5 (568/773)	-6.8 (-11.0, -2.6)	0.9993
プラセボ	80.3 (621/773)	—	—
薬剤群間の比較		調整済み群間差 (95%CI) [†]	片側 p 値 ^{†, §}
本剤+actoxumab vs 本剤		-6.6 (-10.8, -2.4)	0.9989

[†] CDI に対するプロトコル（001 試験 vs 002 試験）、治療薬（メトロニダゾール/バンコマイシン/フィダキソマイシン）及び入院状態（入院/外来）を層別因子として調整した Miettinen and Nurminen 法による片側 p 値
[§] 001 試験における有意水準は片側 0.0125、002 試験における有意水準は片側 0.025 と設定
n = 解析集団において評価項目の基準に合致した被験者の数
N = 解析集団に含まれる被験者の数

【薬物動態】

- ベズロトクスマブはモノクローナル抗体でみられる一般的な薬物動態プロフィール（静脈内投与後に緩やかに消失される）を示した。

【免疫原性】

- いずれの被験者においても、本剤投与後の血清検体中から ADA は検出されなかった。

【安全性】

- 本剤群でプラセボ群よりも高頻度に発現した主な副作用は悪心 8 例（1.0%）、頭痛 6 例（0.8%）及び疲労 5 例（0.6%）であった。
- 本剤投与後 4 週間に、786 例中 4 例で重篤な副作用（下痢、心室性頻脈性不整脈、血尿、敗血症及び脳出血が各 1 例）が発現し、これら 4 例中 1 例が当該事象（心室性頻脈性不整脈）により投与を中止した。
- 副作用（治験責任医師が治験薬との因果関係ありと判断した）による死亡は 3 例に認められた。1 例は本剤群の被験者（残りの 2 例は本剤+actoxumab 群）で、敗血症と脳出血が報告され死亡に至った。本剤群で認められた菌血症、敗血症及び敗血症性ショックの発現率は、プラセボ群と同程度だった。

【注入特有反応に関する安全性】

- 投与日又は投与翌日に発現した注入特有反応の割合は、本剤群 10.3%及びプラセボ群 7.6%であった。このうち、本剤群で 0.5%以上かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった注入特有反応は、悪心（2.8%）、頭痛（1.9%）、浮動性めまい（1.3%）、疲労（1.1%）、発熱（1.0%）、呼吸困難（0.8%）及び高血圧（0.6%）であった。
- これらの事象の程度はほとんどが軽度（78%）又は中等度（20%）で、過半数が発現から 24 時間以内に消失した。

承認時評価資料：第Ⅲ相試験（MODIFY I / II 試験）併合解析
（2017 年 9 月 27 日承認、CTD2.7.3.3）

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

C. difficile の病原因子であるトキシン A 及びトキシン B が、宿主細胞の受容体に結合し、細胞内に取り込まれることで、腸管上皮バリアが破壊される。トキシンの細胞傷害作用及び炎症性メディエーターの放出により、腸管上皮の損傷及び炎症性反応を惹起して CDI を引き起こす。

近年では、トキシン B が臨床、病原性に重要な役割を担っていることが示唆されている⁷⁾。

ベズロトクスマブは、*C. difficile* が産生するトキシン B に特異的に結合 [解離定数(Kd) < 1×10^{-9} mol/L] するヒトモノクローナル抗体であり⁸⁾、トキシン B と宿主細胞との結合を阻害することにより、トキシン B による腸壁の炎症及び損傷を抑制し、CDI の再発を抑制する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁸⁾

ヒトでの CDI 再発リスクの低減にはトキシン B の阻害のみで十分であることが示唆されたため、製造販売承認申請時には最終製剤としてベズロトクスマブを選択した。しかしながら非臨床のげっ歯類 CDI モデルでは、症状の完全抑制に両トキシンの阻害が必要であったため、ベズロトクスマブ単独投与に加えてベズロトクスマブ+actoxumab (※)併用での薬理試験データを取得している。

(※) actoxumab : *C. difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体[未承認]

1) トキシン B に対する結合親和性 (*in vitro*)

表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いた試験において、ベズロトクスマブは、トキシン B の CROP(*)領域からなる組換えペプチドに特異的に結合し、また精製天然型トキシン B にも高い親和性で結合することが確認された。さらに、ベズロトクスマブのトキシン B との結合速度から 2 部位結合モデルに最もフィットすると判断され、トキシン B には少なくとも 2 つの異なるエピトープが存在することが示された。

ベズロトクスマブはトキシン B に選択的であり、ベズロトクスマブとトキシン A の結合は認められなかった。

(*) CROP : combined repetitive oligopeptide

2) トキシン B 上のベズロトクスマブのエピトープマッピング (*in vitro*)

トキシン B におけるベズロトクスマブのエピトープを、水素重水素交換質量分析 (HDX-MS) を用いて詳細に決定した結果、ベズロトクスマブはトキシン B の CROP 領域内の 2 つの相同部位に結合することが示された。また、結晶構造から、ベズロトクスマブの Fab フラグメントはトキシン B CROP 領域内の高度に相同な 2 つのエピトープに隣接して結合することが明らかになり、ベズロトクスマブとトキシン B 間で相互作用する正確なアミノ酸残基が同定された。多角度光散乱検出器付サイズ排除クロマトグラフィーを用いて実施した結合化学量論試験からは、ベズロトクスマブと CROP 領域の化学量論は 1 : 1 であり、2 つのタンパク質のモル比とは無関係であった。これらの結果は 1 分子のベズロトクスマブが 2 つの Fab 領域を介してトキシン B の CROP 領域と結合するモデルと一致する。

3) 細胞系での機能活性 (*in vitro*)

C. difficile 株 VPI 10463 (リボタイプ 087/トキシノタイプ 0) 由来の精製天然型トキシン B を用いてトキシン B によるほ乳類細胞への多様な影響に及ぼすベズロトクスマブの効果を評価した。

① Rac グルコシル化に対する影響

トキシン B による Rac1 グルコシル化をベズロトクスマブが阻害する能力について、アフリカミドリザル腎上皮細胞株 Vero を用いた In-Cell Western アッセイにより測定した。トキシン B による Rac1 グルコシル化はベズロトクスマブにより阻害された。

② 細胞形態学的変化に対する影響

トキシン B による細胞形態学的変化について、IMR-90 及び T84 細胞の細胞円形化を目視スコアリングすることにより定性的に評価し、また Vero 細胞中の質量再分布をリアルタイムに計測することにより定量的に評価した。トキシン B が細胞円形化及び質量再分布に及ぼす影響は、ベズロトクスマブにより阻害された。

③ 経上皮抵抗の消失に対する影響

トキシン B による上皮の完全性 (integrity) の破壊に及ぼすベズロトクスマブの影響について、ヒト結腸上皮細胞株 Caco-2 による 2 次元の極性化細胞培養系を用いて評価した。無傷の Caco-2 細胞の 2 次元単層にトキシン B を添加することにより、経上皮電気抵抗 (TER) は濃度及び時間依存的に減少した。TER の低下は上皮単層の完全性が損なわれたことを示す。同じ極側へベズロトクスマブを添加することにより、濃度依存的にトキシン B に対する阻害作用がみられた。

④ 細胞死に対する影響

トキシン B による細胞毒性に対するベズロトクスマブによる阻害能を、精製天然型トキシンとインキュベートした Vero 細胞を用いて評価した。トキシン B の pg/mL レベルの濃度により完全な細胞死がみられたが、トキシン B の 90%致死濃度 (LC₉₀) において、ベズロトクスマブは細胞死を濃度依存的に回復させた。

⑤ *C. difficile* の結腸上皮細胞との接着に対する影響

トキシン B による *C. difficile* と Caco-2 細胞の接着に及ぼすベズロトクスマブの影響を TER の測定に用いたのと同じ 2 次元細胞培養系により評価した。トキシン B とのインキュベーションにより *C. difficile* と Caco-2 細胞との接着が増強したが、この影響はベズロトクスマブによって完全に阻害された。

⑥ ほ乳類細胞との結合に対する影響

トキシン B とほ乳類細胞表面の受容体との結合に対するベズロトクスマブの阻害能を、Vero 細胞を用い、ウエスタンブロットにより評価した。ベズロトクスマブはトキシン B と Vero 細胞との結合を阻害した。

VI. 薬効薬理に関する項目

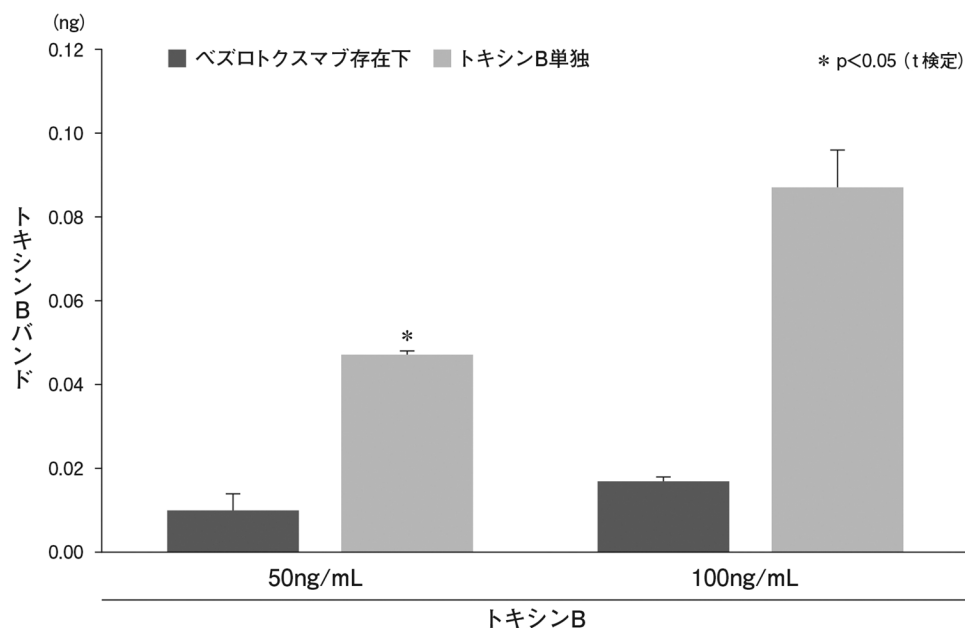


図 トキシシ B と Vero 細胞との結合阻害のウエスタンブロットによる評価

Vero 細胞をトキシシ B (50 又は 100ng/mL) とベズロトクスマブ (200 μ g/mL) の非存在下又は存在下でインキュベートした。試験はエンドサイトーシス阻害剤であるクロルプロマジンの固定濃度 14 μ M の存在下、37 $^{\circ}$ C で実施した。回収した膜標品よりタンパク質を分離し、ウエスタンブロットにより視覚化した。トキシシ B と Vero 細胞の結合は Odyssey のアプリケーションソフトウェアを用いて定量した。値は、トキシシ B (1ng) をロードした対照のレーン及びロード対照して使用されるカドヘリンを用いて標準化した。値は 2 回の独立した測定の平均 \pm 標準偏差として示す。バンドの平均蛍光強度を対応のある両側 t 検定により比較した (* $p < 0.05$: ベズロトクスマブを単独処理した群との比較)。

4) 遺伝的に異なる *C. difficile* 株由来トキシシ B の中和 (*in vitro*)

<精製トキシシに対する結合親和性>

ベズロトクスマブとトキシシ B との見かけの結合親和性を、遺伝的に異なるリボタイプ 001、002、014、017、027、036、078、及び 106 を含む多様な *C. difficile* 株由来精製トキシシを用いて検討した。競合 ELISA 法によりすべての株由来のトキシシについて、また SPR によりリボタイプ 087、027、及び 078 のトキシシについて検討したところ、リボタイプ 027、036、及び 078 のトキシシ B に対する見かけの親和性はリボタイプ 087 よりも低かった。

<精製トキシシ及び臨床分離株培養上清中トキシシに対する阻害活性>

トキシシ B に対する阻害活性を、Vero 細胞を用いたトキシシ誘導細胞死アッセイにより測定した。リボタイプ 027 及び 078 のトキシシ B に対するベズロトクスマブの阻害活性は、リボタイプ 087 と比較して低かった。

一方、米国、カナダ、西ヨーロッパ、及び日本からの *C. difficile* 臨床分離株 (リボタイプ 001/072、002、003、012、014、017、018、023、027、052、053、063、077、078、081、087、106、198 及び 369) 81 株由来トキシシに対するベズロトクスマブの阻害能を Vero 細胞を用いて評価したところ、流行株であるリボタイプ 027/トキシシタイプ III 及びリボタイプ 078/トキシシタイプ V を含む検討したすべての臨床分離株について、ベズロトクスマブは培養上清中のトキシシ B を阻害した⁸⁾。

5) マウスのトキシン曝露モデルでの有効性 (*in vivo*)

<全身トキシン曝露による生存率に及ぼす影響>

マウスにトキシン A 及び/又はトキシン B を全身投与した際の、トキシン A 及びトキシン B の *in vivo* でのベズロトクスマブ及び actoxumab (※)による阻害能を評価した。動物にベズロトクスマブ+actoxumab (1 回あたりの投与量として各抗体 3、30、又は 300µg) を予防的に腹腔内投与し、1 時間後トキシン A 及びトキシン B (株 VPI 10463、リボタイプ 087 由来) 各 25ng を曝露し、最長 72 時間まで評価した。ベズロトクスマブ+actoxumab の予防的投与により、曝露後 72 時間までの動物の生存率が用量依存的に上昇した。

<回腸ループモデルにおけるトキシン腸管毒性に及ぼす影響>

マウスの回腸ループモデルを用いて腸管内腔に直接投与したトキシンの影響を評価した。ベズロトクスマブ+actoxumab (各抗体 50mg/kg) の腹腔内投与により、精製トキシン A 及びトキシン B (各 2.5µg) による液体貯留が減少した。さらに、ベズロトクスマブ+actoxumab の投与により、腸壁切片の病理組織学的評価を基に判定した上皮の損傷及び炎症が減少した。

(※) actoxumab : *C. difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体[未承認]

6) ハムスターの *C. difficile* 感染症モデルでの有効性 (*in vivo*)

これらの試験では、*C. difficile* 株 B1 (リボタイプ 053/トキシノタイプ 0) 又は 630 (リボタイプ 012/トキシノタイプ I) を用いた。

<生存率及び罹病率に及ぼす影響>

CDI の初回感染及び再発モデルの両方で、予防的投与、治療的投与によらず、また単独、バンコマイシンとの併用の有無によらず、ベズロトクスマブ+actoxumab (※)投与により、動物の生存率が改善し、罹病率が低下した。ベズロトクスマブ又は actoxumab の個別の投与では、長期生存率の改善効果がほとんどみられなかった。

<腸の肉眼所見に及ぼす影響>

ベズロトクスマブ+actoxumab を投与した動物では、腸での CDI の肉眼所見上の影響が部分的に軽減された。

<腸及び糞便中の *C. difficile* 量に及ぼす影響>

腸内の *C. difficile* 量を、ハムスターの腸又は糞便中もしくはその両方に存在する芽胞又は栄養細胞を定量することにより評価した。*C. difficile* の芽胞及び栄養細胞は、腸の内容物中に感染曝露後、少なくとも Day 7 まで高いレベルで認められていた。初期の CDI 急性期を生存した動物では Day 7 以降、*C. difficile* 量が減少し始めた。ベズロトクスマブ+actoxumab を投与し生存した動物では、感染曝露後 Day 28 までに腸の内容物から *C. difficile* が完全消失していた。*C. difficile* 量はベズロトクスマブ+actoxumab 投与の影響を受けなかった。糞便中の *C. difficile* 芽胞レベル、腸及び糞便中のトキシン A 及びトキシン B レベルも、概して *C. difficile* 量に従っており、ベズロトクスマブ+actoxumab 投与の影響を受けなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

<腸内細菌叢に及ぼす影響>

感染曝露 5 日前のクリンダマイシン投与処置により、ハムスターにおける正常な細菌叢の破壊が引き起こされ、盲腸の細菌叢構成が大きく変化した (*Firmicutes* 菌数の減少及び *Proteobacteria* 菌数の増加など)。ベズロトクスマブ+actoxumab を投与し、CDI の急性期を生存した動物の細菌叢構成は、徐々にベースライン (クリンダマイシン投与前) まで回復した。

(※) actoxumab : *C. difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体[未承認]

7) マウス *C. difficile* 感染症芽胞曝露モデルにおける有効性 (*in vivo*)

これらの試験では、*C. difficile* 株 VPI 10463 (リボタイプ 087/トキシノタイプ 0) 又は UK1 (リボタイプ 027/トキシノタイプ III) を用いた。

<生存率及び罹病率に及ぼす影響>

CDI 初回感染及び再発モデルの両方において、ベズロトクスマブ+actoxumab (※)の予防的又は治療的投与により、動物の生存率が改善し、罹病率が低下した。ベズロトクスマブ単独又は actoxumab 単独の投与では部分的にしか阻害されなかった。

<腸の病変に及ぼす影響>

マウスの CDI 初回感染モデルにおいて、ベズロトクスマブ+actoxumab を予防的に投与又は溶媒を投与した動物の腸の肉眼所見変化を評価した。溶媒を投与した動物の腸は、著しい出血徴候及び腫脹が認められ、水様性で無形便もみられた。これに対し、ベズロトクスマブ+actoxumab を投与した動物では、大半で肉眼所見の変化がみられなかった。溶媒を投与した動物では、顕微鏡下に固有層への著しい好中球浸潤と上皮までの著しい損傷が認められたが、ベズロトクスマブ+actoxumab を投与した動物では認められなかった。

<腸及び糞便中の *C. difficile* 量及びトキシン量に及ぼす影響>

CDI 初回感染モデルのマウス腸中の *C. difficile* 量を、腸の内容物又は糞便中の芽胞を定量することにより評価した。*C. difficile* 芽胞は、感染曝露後少なくとも Day 5 まで高レベルで認められたが、感染の急性期を生存した動物は、ベズロトクスマブ+actoxumab の投与の有無にかかわらず感染曝露後 Day 28 までにほとんど又は全く検出されなくなった。*C. difficile* 量は、ベズロトクスマブ+actoxumab 投与によりほとんど影響されなかった。腸及び糞便中のトキシン A 及びトキシン B もおおむね *C. difficile* 量に対応しており、ベズロトクスマブ+actoxumab 投与の影響を受けなかった。

(※) actoxumab : *C. difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体[未承認]

8) ベズロトクスマブ+actoxumab(※)の有効性における Fc 介在性機能の役割 (in vivo)

<Fc 依存的エフェクター機能関与の有無>

ベズロトクスマブ及び actoxumab の有効性における Fc 介在性活性の役割について検討するために、Fc γ R に結合できない抗体の N297Q 変異体を作製し野生型との有効性を比較したところ、マウスの CDI 初回感染及び再発モデルにおいて、有効性は同程度であった。

また、抗トキシン抗体と関連した Fc 介在性機能は Fc 受容体との結合について非特異的な IgG の競合により抑制されると考えられたため、ハムスターモデルにおいて 40 倍過剰量の非特異的ヒト IgG を併用投与することによりベズロトクスマブ+actoxumab の有効性に影響するかを比較した。この試験では、過剰量のヒト IgG 同時投与でのベズロトクスマブ+actoxumab による抑制への影響はなかった。これらより、Fc 依存的エフェクター機能は、ベズロトクスマブ+actoxumab の有効性に関与しないと考えられた。

<FcRn を介した腸壁通過促進の有無>

FcRn も、IgG 分子の腸壁の通過を促進することによりモノクローナル抗体の有効性に関与しうるとされている。FcRn ノックアウトマウスを用いて検討した結果、FcRn 遺伝子の遺伝的抑制は、WT マウスと比較してベズロトクスマブ+actoxumab による有効性にそれほど影響しなかった。したがって、ベズロトクスマブ及び actoxumab の有効性は、FcRn を介した抗体の腸壁通過促進に関連したものではないと考えられた。

(※) actoxumab : *C. difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体[未承認]

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

血清中濃度（日本人データ）

CDI 標準的抗菌薬により治療中の日本人 CDI 患者に本剤 10mg/kg を 60 分かけて単回静脈内投与した際の、ベズロトクスマブの血清中薬物濃度推移を下図に、薬物動態パラメータを下表に示す。

図 ベズロトクスマブの血清中薬物濃度推移

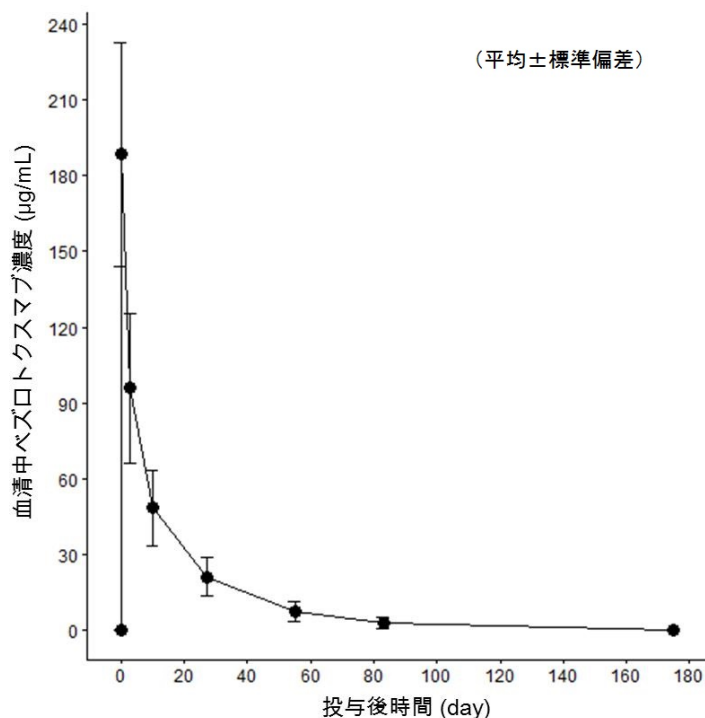


表 薬物動態パラメータ値の要約

例数	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL) ^{a)}	t _{1/2} (day)	CL (L/day)	Vd (L)
24	52000 (30.5)	169 (34.2)	18.2 (26.0)	0.248 (28.6)	6.52 (22.9)

幾何平均 (CV%)

a) 27 例

[ノンコンパートメント解析]

2) 反復投与

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

本剤は静脈内投与される薬剤であり、食事の影響は受けないと考えられるため、評価試験は実施していない。

また、本剤はモノクローナル抗体薬であり、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。そのため、本剤の薬物動態は併用薬による影響を受けないと考えられ、薬物相互作用試験は実施していない。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人 CDI 患者 (24 例) を対象に、本剤 10mg/kg を 60 分かけて単回静脈内投与したときのクリアランスは 0.248L/day (幾何平均) であった。

(5) 分布容積

日本人 CDI 患者 (24 例) を対象に、本剤 10mg/kg を 60 分かけて単回静脈内投与したときの分布容積は 6.52L (幾何平均) であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

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。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) パラメータ変動要因

1) 内因性要因⁵⁾

第 I 相試験 (004、005、006 試験) 及び第 III 相試験 (001、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本剤の曝露量に及ぼす影響を評価した。その結果、これらの因子は、本剤の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を与えなかった。したがって、内因性要因に基づく用量調整の必要はない。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

外因性要因⁵⁾

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、本剤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、本剤の曝露量に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。したがって、併用薬による用量調整の必要はない。

2) 高齢者（日本人及び非日本人データ）⁹⁾

年齢が本剤の薬物動態パラメータに及ぼす影響を第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて母集団薬物動態解析により検討した結果、高齢患者（65 歳以上）では非高齢患者（65 歳未満）に比べて $AUC_{0-\infty}$ （幾何平均）が 13%低下し、後期高齢患者（75 歳以上）では非後期高齢患者（75 歳未満）に比べて $AUC_{0-\infty}$ （幾何平均）が 12%低下したが、いずれもベズロトクスマブの曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれた。このことから、年齢はベズロトクスマブ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。

3) 腎機能障害（日本人及び非日本人データ）¹⁰⁾

腎機能障害が本剤の曝露量に及ぼす影響を、第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて母集団薬物動態解析により検討した結果、腎機能正常患者と比較して $AUC_{0-\infty}$ （幾何平均）が、軽度腎機能障害患者（eGFR：60～90 未満）で 19%上昇、中等度腎機能障害患者（eGFR：30～60 未満）で 5%上昇、重度腎機能障害患者（eGFR：15～30 未満）で 5%低下、末期腎不全患者（eGFR：15 未満）で 16%低下したが、いずれもベズロトクスマブの曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれた。このことから、腎機能はベズロトクスマブ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。

4) 肝機能障害（日本人及び非日本人データ）¹¹⁾

肝機能障害が本剤の曝露量に及ぼす影響を、第Ⅲ相試験の CDI 患者のデータを用いて母集団薬物動態解析により検討した結果、肝機能正常患者と比較して肝機能障害患者*では $AUC_{0-\infty}$ （幾何平均）が 28%低下したが、ベズロトクスマブの曝露量の変動許容範囲（0.6～1.6）に含まれた。このこと及び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。

*：ベースライン時に下記の 4 項目のうち 2 項目以上に該当する被験者を肝機能障害ありと定義

- (1) アルブミン値：3.1g/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

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考)

ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考)

ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(参考)

本剤はモノクローナル抗体薬のため、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、本剤のクリアランスに CYP に代表される代謝酵素は寄与しない。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(参考)

ベズロトクスマブ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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

(参考)

高齢者、腎機能障害、肝機能障害については、「VII. 3. (2) パラメータ変動要因 2)~4)」の項参照。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

国内及び外国の臨床試験で、本剤投与による過敏症の副作用はみられていないが、本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者では、過敏症が発現する可能性があると考えられるため、一般的留意事項として設定した。

本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことのある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられるので、これらの患者には本剤を投与しないこと。なお、本剤には有効成分ベズロトクスマブ（遺伝子組換え）の他に、添加物として塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム水和物、クエン酸水和物、ポリソルベート 80、ジエチレントリアミン五酢酸、水酸化ナトリウムが含有されている。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 うっ血性心不全を有する患者

心不全が悪化するおそれがある。

(解説)

本剤との因果関係は明確ではないものの、国際共同第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）で、うっ血性心不全の既往のある患者において、本剤群の死亡や重篤な有害事象がプラセボ群よりも高い割合で認められたため、注意喚起することとした。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。

(解説)

本剤の生殖発生毒性試験は実施していないが、ヒト組織との交差反応性試験では生殖器系組織との結合は認められず、マウスの反復投与毒性試験においても生殖器に変化は認められなかった。ただし、本剤の臨床試験では妊娠中の女性は対象から除外されており投与経験がなく、本剤の影響は不明である。このように安全性が確立しておらず、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られていることから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト IgG は乳汁中に移行することが知られている。本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。

(解説)

本剤では非臨床乳汁移行試験は実施しておらず、ヒト乳汁中への移行も検討されていないことから、影響は不明である。しかし、一般的にヒト IgG は乳汁中に移行することから、IgG 抗体である本剤も乳汁中に分泌される可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤に曝露した場合の安全性は確立されていない。よって、授乳婦に投与する場合には授乳は避けさせること。

(7) 小児等

9.7 小児等

18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の18歳未満の患者に対する投与経験はなく、小児等における安全性及び有効性は確立していないことから記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	0.2～2%未満
神経系障害	頭痛、味覚異常、錯感覚
血管障害	潮紅、ほてり、高血圧
胃腸障害	悪心、下痢
全身障害及び投与局所様態	疲労、発熱、注入部位そう痒感
臨床検査	ALT 増加、AST 増加

(解説)

「その他の副作用」の表には、国際共同第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）で投与後 4 週までに認められた副作用のうち、発現頻度が 0.2%以上（2 例以上）かつプラセボ群よりも本剤群で発現頻度が高かった副作用を記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表 国際共同第Ⅲ相試験（001 試験及び 002 試験）で投与後 4 週までに認められた副作用の発現例数及び発現頻度

	ベズロトクスマブ群		プラセボ群	
	例数	%	例数	%
例数	786	100.0	781	100.0
副作用発現例数	59	7.5	46	5.9
感染症および寄生虫症	3	0.4	0	0.0
細菌尿	1	0.1	0	0.0
敗血症	1	0.1	0	0.0
クロストリジウム・ディフィシル感染	1	0.1	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	1	0.1
扁平上皮癌	0	0.0	1	0.1
血液およびリンパ系障害	2	0.3	3	0.4
貧血	1	0.1	0	0.0
好酸球増加症	1	0.1	0	0.0
白血球増加症	1	0.1	2	0.3
リンパ球減少症	0	0.0	2	0.3
代謝および栄養障害	0	0.0	1	0.1
高血糖	0	0.0	1	0.1
精神障害	1	0.1	1	0.1
不安	1	0.1	0	0.0
落ち着きのなさ	0	0.0	1	0.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	ベズロトクスマブ群		プラセボ群	
	例数	%	例数	%
神経系障害	16	2.0	12	1.5
脳出血	1	0.1	0	0.0
浮動性めまい	6	0.8	6	0.8
味覚異常	2	0.3	0	0.0
頭痛	6	0.8	4	0.5
錯感覚	2	0.3	0	0.0
振戦	0	0.0	2	0.3
ラクナ梗塞	0	0.0	1	0.1
心臓障害	2	0.3	0	0.0
うっ血性心不全	1	0.1	0	0.0
心室性頻脈性不整脈	1	0.1	0	0.0
血管障害	6	0.8	3	0.4
潮紅	2	0.3	0	0.0
高血圧	2	0.3	0	0.0
低血圧	1	0.1	1	0.1
血管炎	0	0.0	1	0.1
ほてり	2	0.3	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	0.5	2	0.3
咳嗽	1	0.1	1	0.1
呼吸困難	1	0.1	0	0.0
喀血	1	0.1	0	0.0
胸水	1	0.1	0	0.0
肺塞栓症	0	0.0	1	0.1
咽喉絞扼感	1	0.1	0	0.0
胃腸障害	15	1.9	9	1.2
腹部膨満	1	0.1	0	0.0
腹痛	0	0.0	2	0.3
上腹部痛	0	0.0	2	0.3
便秘	0	0.0	1	0.1
下痢	2	0.3	1	0.1
消化不良	1	0.1	0	0.0
放屁	1	0.1	0	0.0
排便回数増加	0	0.0	1	0.1
麻痺性イレウス	1	0.1	0	0.0
悪心	8	1.0	4	0.5
嘔吐	2	0.3	2	0.3
口の錯感覚	0	0.0	1	0.1
口腔障害	1	0.1	0	0.0
肝胆道系障害	0	0.0	1	0.1
肝機能異常	0	0.0	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	4	0.5	7	0.9
紅斑	0	0.0	2	0.3
多汗症	0	0.0	1	0.1
そう痒症	1	0.1	3	0.4
発疹	1	0.1	1	0.1
皮膚反応	1	0.1	0	0.0
アレルギー性そう痒症	1	0.1	0	0.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	ベズロトクスマブ群		プラセボ群	
	例数	%	例数	%
筋骨格系および結合組織障害	1	0.1	0	0.0
関節痛	1	0.1	0	0.0
腎および尿路障害	3	0.4	2	0.3
急性腎前性腎不全	1	0.1	0	0.0
血尿	1	0.1	0	0.0
高シュウ酸塩尿	0	0.0	1	0.1
蛋白尿	1	0.1	0	0.0
急性腎不全	0	0.0	1	0.1
生殖系および乳房障害	1	0.1	0	0.0
膣分泌物	1	0.1	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	16	2.0	14	1.8
胸部不快感	0	0.0	1	0.1
胸痛	1	0.1	0	0.0
悪寒	3	0.4	3	0.4
疲労	5	0.6	4	0.5
冷感	1	0.1	0	0.0
熱感	0	0.0	1	0.1
インフルエンザ様疾患	0	0.0	1	0.1
倦怠感	1	0.1	0	0.0
末梢性浮腫	1	0.1	1	0.1
疼痛	1	0.1	0	0.0
発熱	4	0.5	1	0.1
注入部位疼痛	1	0.1	1	0.1
注入部位静脈炎	0	0.0	1	0.1
注入部位そう痒感	2	0.3	1	0.1
埋込み部位血栓	1	0.1	0	0.0
注入部位血管外漏出	0	0.0	1	0.1
臨床検査	12	1.5	8	1.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	0.5	2	0.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	0.4	2	0.3
血中アルブミン減少	1	0.1	0	0.0
血中クレアチニン増加	1	0.1	0	0.0
血圧上昇	1	0.1	1	0.1
血中尿素増加	1	0.1	0	0.0
心電図 QT 延長	1	0.1	1	0.1
好酸球数増加	1	0.1	0	0.0
リンパ球数減少	0	0.0	1	0.1
好中球数増加	1	0.1	2	0.3
赤血球数減少	1	0.1	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	1	0.1	1	0.1
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.1	2	0.3
肝酵素上昇	1	0.1	0	0.0

同一患者に複数の副作用が発現した場合、その副作用は同一分類内であれば 1 件として、異なる分類であればそれぞれの分類に 1 件として集計した。

MedDRA version 18.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 バイアルは冷所（2～8℃）から取り出したら速やかに調製すること。保存を必要とする場合には、バイアルは常温、遮光条件下で 24 時間以内に調製すること。〔20.参照〕

14.1.2 調製前に変色、異物がないことを確認する。本剤は、無色～うすい黄色で澄明～うすい乳白色の液である。溶液に変色や異物があった場合は使用しないこと。

14.1.3 バイアルは振盪しないこと。

14.1.4 患者の体重に基づいて必要量を分取し、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を含む点滴バッグに加えて希釈し、最終濃度を 1～10mg/mL とする。

14.1.5 希釈後は静かに転倒混和する。

14.1.6 使用後のバイアルと残液は廃棄すること。

14.2 希釈後の保存に関する注意

14.2.1 本剤は保存剤を含まないため、調製後は速やかに使用すること。保存を必要とする場合には、調製開始後、常温では 16 時間以内、冷所（2～8℃）では 24 時間以内に使用すること。冷所保存した場合は、投与前に常温に戻すこと。保存可能時間には、点滴終了までの時間を含む。

14.2.2 希釈後は冷凍しないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 無菌処理及び発熱物質に対する処理が行われたタンパク質低吸着性のインラインフィルター（0.2～5μm）を使用すること。

14.3.2 他の薬剤と同じラインで同時に本剤を投与しないこと。

（解説）

*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

14.1.1 本剤の安定性は温度及び光の影響を受けることから、希釈前の保存条件を設定した。

14.1.2 本剤の外観に明らかな変化が認められる場合は品質が変化している可能性が考えられる。よって、変色や異物がある場合には、使用しないよう注意喚起するため設定した。

14.1.3 抗体医薬品の一般的な取扱い方法として振盪しないこととした。

14.1.4 本剤の希釈手順を記載した。

14.1.5 抗体医薬品の一般的な取扱い方法として、静かに転倒混和することとした。

14.1.6 本剤は保存剤を含まず 1 回使い切りの製剤であるため、微生物学的観点から使用後の残液は廃棄することとした。

14.2.1 本剤希釈後の保存方法について記載した。

14.2.2 安定性の観点から、冷凍しないことが必要なため設定した。

14.3.1 本剤の用法・用量及び希釈液の医療機器（容器及び用具等）との適合性に関する試験を実施し、適合を確認したインラインフィルターについて記載した。

14.3.2 本剤と他の注射剤との配合試験は実施していないことから設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験¹²⁾

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施していない。マウスを用い、ベズロトクスマブを最高用量 125mg/kg/回まで反復静脈内投与した毒性試験の初回投与後に評価した。これらの試験で単回投与後、投与に関連した所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路/期間 投与スケジュール	投与量 (mg/kg/回)	無毒性量 (mg/kg/回)	主な所見
マウス (雌雄 各 15 匹)	静脈内/14 日間 0, 3, 6, 9, 13 日目に 投与：計 5 回	0 1 ^a 10 ^a 50 ^{a, b}	≥ 50	被験物質に関連した計画外の死亡はなく、一般状態、及び体重の変化は認められなかった。 被験物質に関連した血液生化学的変化及び肉眼／組織病理学的所見も認められなかった。
マウス (雌雄 各 10 匹)	静脈内/21 日間 1, 15 日目に投与： 計 2 回	0 10 ^b 50 ^b 125 ^{a, b}	≥ 125	被験物質に関連した計画外の死亡はなく一般状態及び体重の変化、眼科学的所見、血液生化学的所見及び肉眼／組織病理学的所見は認められなかった。

^aベズロトクスマブ単独投与群、^bベズロトクスマブと同量の actoxumab (※)との併用投与群

(※) actoxumab : *C. difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体[未承認]

(3) 遺伝毒性試験

外来性分子に対するバイオテクノロジー応用医薬品には変異原性試験の実施は求められていないため、ベズロトクスマブを用いた変異原性試験は実施しなかった。

(4) がん原性試験

外来性分子に対するバイオテクノロジー応用医薬品には変異原性試験の実施は求められていないため、ベズロトクスマブを用いたがん原性試験は実施しなかった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

外来性分子に対するバイオテクノロジー応用医薬品には生殖発生毒性試験の実施は求められていないため、ベズロトクスマブを用いた生殖発生毒性試験は実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験

ベズロトクスマブを用いた独立した局所刺激性試験は実施していない。
マウスを用いたベズロトクスマブの反復静脈内投与毒性試験の一部として局所刺激性を検討し、臨床徴候、肉眼所見及び投与部位の病理組織学的所見を評価したところ、投与部位の変化はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

マウスを用いた反復投与毒性試験において、ベズロトクスマブの抗原性によるものと考えられる過敏症又はアナフィラキシーは認められなかった。

ベズロトクスマブに対する免疫原性（ADA 反応）は、マウスを用いた反復投与毒性試験の一部として評価した。ベズロトクスマブの反復投与後に ADA 反応は誘発されなかった。

2) 免疫毒性試験

マウスを用いた反復投与毒性試験においてベズロトクスマブによる免疫抑制、炎症応答、又はリンパ組織に及ぼす何らかの有害な作用などの免疫毒性の徴候は認められなかった。これらの試験における血液生化学的データ、器官重量、剖検データ、及び病理組織学的データをその証拠の重み付けに基づき評価した結果、ベズロトクスマブの投与による免疫毒性の懸念要因はみられなかった。そのため、免疫毒性試験は実施しなかった。

3) 交差反応性試験

正常なヒト及びマウスの組織を用いた組織交差反応性試験において、ベズロトクスマブはヒト及びマウス組織のいずれにも結合は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：生物由来製品、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：規制区分なし

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
外箱開封後は、遮光して保存すること。 [14.1.1 参照]

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：なし

（参考）

C. difficile 感染症の治療薬：メトロニダゾール、バンコマイシン、フィダキソマイシン

7. 国際誕生年月日

2016年10月21日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジーンプラバ® 点滴静注 625mg	2017年9月27日	22900AMX00969000	2017年11月22日	2017年12月8日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2017年9月27日～2025年9月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジーンプラバ® 点滴静注 625mg	6399426A1022	6399426A1022	125840001	622584001

14. 保険給付上の注意

本製剤の使用に当たっては、重症化又は再発のリスクが高いクロストリジウム・ディフィシル感染症を対象とすること。本製剤の使用に当たっては、次のアからオまでのうち該当するものを診療報酬明細書の摘要欄に記載し、オを選択する場合には、重症化又は再発のリスクが高いと判断した理由を記載すること。なお、65歳以上であること、又は過去2回以下の既往歴があることのみでは重症化又は再発のリスクが高いとは認められない。

ア 免疫不全状態

イ 重症のクロストリジウム・ディフィシル感染症

ウ 強毒株（リボタイプ 027、078 又は 244）への感染

エ 過去3回以上の既往歴

オ その他の理由により重症化又は再発のリスクが高いと判断できる場合

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 承認時評価資料：第 I 相試験（006試験；日本人健康被験者を対象とした単回投与試験）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2.1）
- 2) 社内資料：第 I 相試験（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）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.2.4）
- 3) 承認時評価資料：海外第 III 相試験（MODIFY I ；001試験）（2017年9月27日承認、CTD2.5.4.3、CTD2.7.6.3.3）
- 4) 承認時評価資料：日本人を含む国際共同第 III 相試験（MODIFY II ；002試験）（2017年9月27日承認、CTD2.5.4.3、CTD2.7.6.3.4）
- 5) 社内資料：臨床薬理プロファイル（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.1.3）
- 6) 承認時評価資料：第 III 相試験（MODIFY I / II 試験）併合解析（2017年9月27日承認、CTD2.7.3.3）
- 7) Carter GP et al. *Trends Microbiol.* 2012; 20(1): 21-29. (PMID: 22154163)
- 8) 社内資料：薬理試験（効力を裏付ける試験）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2）
- 9) 社内資料：臨床薬理試験（年齢）（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.3.2.4）
- 10) 社内資料：臨床薬理試験（腎機能障害）（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.3.2.6）
- 11) 社内資料：臨床薬理試験（肝機能障害）（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.3.2.7）
- 12) 社内資料：毒性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、クロストリジウム・ディフィシル感染症（*Clostridium difficile* infection : CDI）に対する再発の抑制薬として 2016 年 10 月に米国で、2017 年 1 月 EU で承認を取得した。

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

クロストリジウム・ディフィシル感染症の再発抑制

6. 用法及び用量

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

国名	用法・用量	承認年月日	効能・効果
米国	10mg/kg 60 分かけて静脈内単回投与	2016 年 10 月 21 日	ZINPLAVA®は 18 歳以上の CDI に対する化学療法を受けており、再発リスクの高い CDI 患者の再発を減少させるトキシン B に結合するヒトモノクローナル抗体である。
EU	10mg/kg 60 分かけて静脈内単回投与 CDI に対する化学療法中に処方すること	2017 年 1 月 18 日	CDI 再発リスクの高い成人患者の再発抑制

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、海外添付文書の記載とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。なお、生殖発生毒性試験は実施していない。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト IgG は乳汁中へ移行することが知られている。本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。

X II. 参考資料

(参考情報)

・FDA 分類：該当なし。

FDA は 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー）を記述型の記載に変更したため。

米国添付文書（2016 年 10 月）の記載内容
<p>8.1 Pregnancy Risk Summary Adequate and well controlled studies with ZINPLAVA[®] have not been conducted in pregnant women. No animal reproductive and developmental studies have been conducted with bezlotoxumab. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown; however, the background risk in the U.S. general population of major birth defects is 2-4% and of miscarriage is 15-20% of clinically recognized pregnancies.</p>
<p>8.2 Lactation Risk Summary There is no information regarding the presence of bezlotoxumab in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZINPLAVA[®] and any potential adverse effects on the breastfed child from ZINPLAVA[®] or from the underlying maternal condition.</p>
EU 添付文書（2018 年 8 月）の記載内容
<p>Pregnancy There are limited data from the use of bezlotoxumab in pregnant women. Animal studies do not indicate reproductive toxicity (see section 5.3). ZINPLAVA[®] should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with bezlotoxumab.</p>
<p>Breast-feeding It is unknown whether bezlotoxumab is secreted in human milk. Because monoclonal antibodies may be excreted in human milk, a decision should be made whether to discontinue breast-feeding or to not administer ZINPLAVA[®], taking into account the importance of ZINPLAVA[®] to the mother.</p>
<p>Fertility No clinical data are available on the possible effects of bezlotoxumab on fertility. Fertility studies have not been conducted in animals. There was no binding of bezlotoxumab to reproductive tissue in tissue cross reactivity studies, and no notable effects in the male and female reproductive organs in repeat dose toxicity studies in mice.</p>

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦の添付文書の記載は以下のとおりであり、海外添付文書の記載と同様である。

9.7 小児等

18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書（2016年10月）の記載内容
8.4 Pediatric Use Safety and efficacy of ZINPLAVA® in patients below 18 years of age have not been established.
EU 添付文書（2018年8月）の記載内容
4.2 Posology and method of administration Paediatric population The safety and efficacy of ZINPLAVA® in patients below 18 years of age have not been established. No data are available.
5.1 Pharmacodynamic properties Paediatric population The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with ZINPLAVA® in one or more subsets of the paediatric populations for the prevention of recurrence of <i>Clostridium difficile</i> infection.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

