

## 審議結果報告書

平成 30 年 6 月 1 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名]      ダフクリア錠200mg  
[一般名]      フィダキソマイシン  
[申請者名]     アステラス製薬株式会社  
[申請年月日]   平成 29 年 7 月 31 日

### [審議結果]

平成 30 年 5 月 23 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

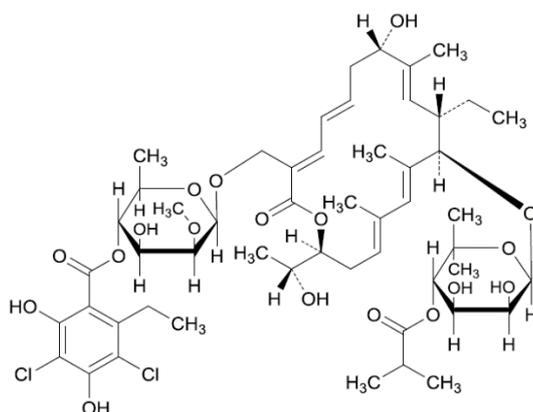
平成 30 年 5 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販 売 名] ダフクリア錠 200 mg  
[一 般 名] フィダキシマイシン  
[申 請 者] アステラス製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 29 年 7 月 31 日  
[剤形・含量] 1 錠中にフィダキシマイシン 200 mg を含有するフィルムコーティング錠  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式：  $C_{52}H_{74}Cl_2O_{18}$

分子量： 1,058.04

化学名：

(日 本 名) (3*E*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,12*R*,13*E*,15*E*,18*S*)-3-([6-デオキシ-4-*O*-(3,5-ジクロロ-2-エチル-4,6-ジヒドロキシベンゾイル)-2-*O*-メチル-β-*D*-マンノピラノシル]オキシ)メチル)-12-[[6-デオキシ-5-*C*-メチル-4-*O*-(2-メチルプロパノイル)-β-*D*-*lyxo*-ヘキサピラノシル]オキシ]-11-エチル-8-ヒドロキシ-18-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-9,13,15-トリメチルオキサシクロオクタデカ-3,5,9,13,15-ペンタエン-2-オン

(英 名) (3*E*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,12*R*,13*E*,15*E*,18*S*)-3-([6-Deoxy-4-*O*-(3,5-dichloro-2-ethyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-*O*-methyl-β-*D*-mannopyranosyl]oxy)methyl)-12-[[6-deoxy-5-*C*-methyl-4-*O*-(2-methylpropanoyl)-β-*D*-*lyxo*-hexopyranosyl]oxy]-11-ethyl-8-hydroxy-18-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyloxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

<適応菌種>

本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル

<適応症>

感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

[用法及び用量]

通常、成人にはフィダキソマイシンとして1回200mgを1日2回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

平成30年3月9日

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

## 申請品目

- [販売名] デフクリア錠 200 mg (申請時)  
[一般名] フィダキソマイシン  
[申請者] アステラス製薬株式会社  
[申請年月日] 平成29年7月31日  
[剤形・含量] 1錠中にフィダキソマイシン 200 mg を含有するフィルムコーティング錠

- [申請時の効能・効果] <適応菌種>  
本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル  
<適応症>  
感染性腸炎 (偽膜性大腸炎を含む)

- [申請時の用法・用量] 通常、成人にはフィダキソマイシンとして 200 mg を1日2回経口投与する。

## 目次

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	20
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	25
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	40
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	41
10. その他 .....	42
別記 .....	i

## 略語等一覧

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤の有効成分であるフィダキソマイシン（本薬）は、放線菌 *Dactylosporangium aurantiacum* によって産生される抗菌薬であり、細菌の RNA ポリメラーゼを阻害することにより、抗菌活性を示す。本薬は *Clostridium difficile* (*C. difficile*) を含む *Clostridium* 属に対して抗菌活性を示す狭域の抗菌スペクトルを有し、また消化管からの吸収が少ない。これらの特徴に基づき、抗菌薬投与等により腸内細菌叢が影響を受けた結果、腸内で異常増殖した *C. difficile* に起因する感染性腸炎である *C. difficile* 感染症（CDI）の治療薬として、Optimer 社（現、Cubist Pharmaceuticals, LCC）により開発された。

*C. difficile* は嫌気性グラム陽性芽胞形成桿菌であり、院内感染や抗菌薬関連腸炎の原因として知られている。CDI の重篤例では、中毒性巨大結腸症、敗血症、消化管穿孔を併発する等、致命的な病態に至ることもある。

本邦では、*C. difficile* による感染性腸炎に対する治療薬として、メトロニダゾール製剤及びバンコマイシン塩酸塩製剤が承認されている。しかしながら、近年では *C. difficile* の両剤に対する感受性の低下、メトロニダゾール低感受性 *C. difficile* の臨床分離頻度の上昇に伴う無効例の増加、また両剤ともに、治療後に一定の割合で再発が認められていることが報告されている（Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 6437-43、N Engl J Med 2008; 359: 1932-40）。

本剤は、CDI の治療薬として、米国及び欧州では 2011 年 5 月及び同年 12 月に承認され、2018 年 2 月時点では 55 の国又は地域で承認されている。申請者は 2012 年 3 月に Optimer 社より、本邦での開発・販売権を取得し、CDI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）等を実施した。臨床試験において、日本人 CDI 患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたこと等から、今般、申請者により製造販売承認申請が行われた。

なお、本申請の審査過程において、販売名は「デフィクリア錠 200 mg」から「ダフクリア錠 200 mg」に変更された。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、融点、分配係数、解離定数、旋光度、溶解性、熱重量分析、モル吸光係数、吸湿性、水分含量及び結晶多形について検討されている。原薬には、16 種類の結晶形及び [REDACTED] が認められている。実生産における製造方法では [REDACTED] として生成され、当該結晶形は [REDACTED] 条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ -及び  $^{13}\text{C}$ -NMR)、X 線結晶構造解析、質量スペクトル、元素分析、赤外吸収スペクトル及び紫外可視吸収スペクトルにより確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は、*Dactylosporangium aurantiacum* の培養液より、菌体の分離、精製及び晶析を経て製造される。原薬の重要品質特性として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] が特定され、品質の管理戦略が構築されている。

重要工程として、[REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程が設定され、いずれも管理項目及び管理値が設定されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル及び粉末 X 線回折測定法）、旋光度、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー）、XXXXXXXXXX（液体クロマトグラフィー）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、粒子径分布、強熱残分及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は、表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	5 ± 3℃	—	低密度ポリエチレン袋（二重）／シリカゲル／アルミニウム袋／高密度ポリエチレンドラム	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH		6 カ月

原薬の有効期間は、長期安定性試験と同様の乾燥剤としてシリカゲルを封入した二重の低密度ポリエチレン袋による一次包装に加え、光安定性試験成績を踏まえ、遮光性を有するアルミニウム袋による二次包装を行い、これを高密度ポリエチレンドラムに入れ、2～8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 200mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴールXXXXXXXXXX、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、充てん、包装、表示、保管及び試験からなる工程により製造される。製剤の重要品質特性として、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが特定され、品質の管理戦略が構築されている。なお、XXXXXXXXXXが重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル／液体クロマトグラフィー）、純度試験〔類縁物質（液体クロマトグラフィー）〕、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（液体クロマトグラフィー）、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット3ロット	25℃	60%RH	PTP包装（ポリアミド／アルミニウム／ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔）＋紙箱	36 カ月
加速試験	パイロット3ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリアミド／アルミニウム／ポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔）及び紙箱に包装し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬理作用は、効力を裏付ける試験、安全性薬理試験及び薬力学的相互作用試験において、検討された。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* 抗菌活性

##### 3.1.1.1 標準菌株に対する抗菌活性（CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-6）

*C. difficile* を含む各種細菌 ATCC 株に対する本薬の抗菌活性が NCCLS（National committee for clinical laboratory standards）法に準じて検討され、結果は表 3 のとおりであった。

表 3 標準菌株に対する本薬の抗菌活性

	菌種（株数）	MIC 範囲 <sup>a)</sup> (µg/mL)
グラム 陰性菌	<i>Acinetobacter baumannii</i> (1)	>32
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (1)	1
	<i>Bacteroides distasonis</i> (1)	>32
	<i>Bacteroides fragilis</i> (2)	>32
	<i>Bacteroides ovatus</i> (1)	>32
	<i>Bacteroides uniformis</i> (1)	>32
	<i>Campylobacter jejuni</i> (3)	64→64
	<i>Citrobacter braakii</i> (1)	>64
	<i>Citrobacter freundii</i> (1)	>64
	<i>Enterobacter aerogenes</i> (2)	>64
	<i>Enterobacter cloacae</i> (2)	>32→>64
	<i>Escherichia coli</i> (1)	>32
	<i>Fusobacterium nucleatum</i> (1)	>32
	<i>Haemophilus influenzae</i> (1)	16
	<i>Helicobacter pylori</i> (1)	>32
	<i>Klebsiella oxytoca</i> (2)	>64
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (3)	>32→>64
	<i>Moraxella catarrhalis</i> (2)	1→2
	<i>Neisseria meningitidis</i> (1)	64
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (2)	8→32
	<i>Neisseria lactamica</i> (1)	32
	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> (1)	32
	<i>Prevotella loescheii</i> (1)	>32
	<i>Proteus mirabilis</i> (2)	>64
	<i>Proteus penneri</i> (1)	>64
	<i>Proteus vulgaris</i> (1)	>64
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)	>32	
<i>Salmonella choleraesuis</i> (2)	>32→>64	
<i>Serratia marcescens</i> (2)	>32→>64	
<i>Veillonella parvula</i> (1)	32	

	菌種 (株数)	MIC 範囲 <sup>a)</sup> (µg/mL)
グラム陽性菌	<i>Bacillus cereus</i> (2)	1
	<i>C. difficile</i> (3)	0.031-0.125
	<i>Clostridium perfringens</i> (1)	≤0.016-0.031
	<i>Enterococcus faecalis</i> (1)	4
	<i>Enterococcus faecium</i> (3)	4
	<i>Finegoldia magna</i> (1)	0.5
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (1)	>32
	<i>Lactobacillus casei</i> (1)	1
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (1)	16
	<i>Micrococcus luteus</i> (4)	≤0.06-≤0.125
	<i>Micromonas micros</i> (1)	≤0.06-0.125
	<i>Peptoniphilus asaccharolytica</i> (1)	1
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (1)	≤0.06
	<i>Propionibacterium acnes</i> (2)	8
	<i>Staphylococcus aureus</i> (3)	8-16
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2)	1
	<i>Staphylococcus intermedius</i> (1)	4
	<i>Streptococcus agalactiae</i> (2)	16-32
<i>Streptococcus pyogenes</i> (1)	16	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1)	32->32	
<i>Streptococcus sanguinis</i> (1)	32	

a) MIC 範囲又は個別値を記載

また、*C. difficile* 及び各種腸内細菌（嫌気性菌）の ATCC 株に対する本薬とその主代謝物 OP-1118 の抗菌活性が CLSI の寒天希釈法（M7-A6）により検討され、結果は表 4 のとおりであった。

表 4 各種腸内細菌（嫌気性菌）の標準菌株に対する本薬及び OP-1118 の抗菌活性

グラム陰性菌			グラム陽性菌		
菌種 (株数)	MIC (µg/mL) <sup>a)</sup>		菌種 (株数)	MIC (µg/mL) <sup>a)</sup>	
	本薬	OP-1118		本薬	OP-1118
<i>Bacteroides fragilis</i> (1)	>16	>16	<i>Bifidobacterium longum</i> (1)	0.125	1
<i>Bacteroides ovatus</i> (1)	>16	>16	<i>C. difficile</i> (2)	0.25, 0.5	2, 4
<i>Bacteroides uniformis</i> (1)	>16	>16	<i>Clostridium perfringens</i> (1)	0.125	1
<i>Fusobacterium nucleatum</i> (1)	>16	>16	<i>Finegoldia magna</i> (1)	1	8
<i>Prevotella loescheii</i> (1)	>16	>16	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (1)	>16	>16
<i>Veillonella parvula</i> (1)	>16	>16	<i>Lactobacillus casei</i> (1)	2	8
			<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (1)	8	>16
			<i>Micromonas micros</i> (1)	0.125	1
			<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (1)	0.016	0.25
			<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> (1)	1	4

a) 個別値を記載

### 3.1.1.2 国内臨床分離株における抗菌活性 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-15)

2011～2012 年に本邦において分離された *C. difficile* (100 株) に対する本薬、VCM 及び MNZ の抗菌活性が CLSI の寒天希釈法 (M100-S22 及び M11-A8) により検討され、各被験薬の MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.25、0.5 及び 0.5 µg/mL であった。

2014～2015 年に本邦において分離された *C. difficile* (50 株) 及び 2012～2014 年に本邦において分離された *C. difficile* 以外の *Clostridium* 属 (48 株) に対する本薬、OP-1118、VCM 及び MNZ の抗菌活性が CLSI の寒天希釈法 (M100-S25 及び M11-A8) により検討され、結果は表 5 のとおりであった。

表5 国内臨床分離株 (*Clostridium* 属) に対する本薬の抗菌活性

菌種 (株数)	MIC <sub>90</sub> (範囲) µg/mL			
	本薬	OP-1118	VCM	MNZ
<i>C. difficile</i> (50)	0.12 (0.015-0.25)	4 (0.5-4)	0.5 (0.5)	0.5 (0.12-0.5)
<i>C. perfringens</i> (30)	0.008 (<0.004->64)	0.25 (0.06->64)	0.5 (0.25-4)	2 (0.5-2)
<i>C. ramosum</i> (6) <sup>a)</sup>	>64	>64	4	0.5-1
<i>C. butyricum</i> (5) <sup>a)</sup>	0.015-0.03	0.06-0.12	0.5	0.5
<i>C. paraputrificum</i> (3) <sup>a)</sup>	0.015	0.12	0.5-1	0.25-1
<i>C. bifementans</i> (1) <sup>a)</sup>	0.008	0.03	0.5	0.25
<i>C. bolteae</i> (1) <sup>a)</sup>	8	32	0.5	0.12
<i>C. glycolicum</i> (1) <sup>a)</sup>	0.12	0.5	1	0.25
<i>C. hathewayi</i> (1) <sup>a)</sup>	8	64	0.5	0.12

a) MIC 範囲又は個別値を記載

### 3.1.1.3 国内外第Ⅲ相試験において臨床分離された *C. difficile* に対する抗菌活性 (CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4)

国内外第Ⅲ相試験において、ベースライン時に分離された *C. difficile* における本薬、VCM 及び MNZ の抗菌活性が CLSI の寒天希釈法 (M11-A7) 及び CLSI の寒天希釈法 (M11-A8 及び M100-S24) により検討され、結果は表 6 のとおりであった。

表 6 国内外臨床試験において分離された *C. difficile* に対する抗菌活性

	薬物	株数	MIC <sub>90</sub> (範囲) µg/mL
国内第Ⅲ相試験 [CL-3002 試験]	本薬	191	0.12 (<0.004-0.5)
	VCM		0.5 (0.25-2)
	MNZ		1 (0.12-2)
海外第Ⅲ相試験 [101.1.C.003 試験]	本薬	415	0.25 (0.003-0.5)
	VCM		2 (0.25-4)
	MNZ		1 (0.02-4)
海外第Ⅲ相試験 [101.1.C.004 試験]	本薬	376	0.25 (0.007-1)
	VCM		2 (0.25-8)
	MNZ		1 (0.05-4)

また、国内外第Ⅲ相試験において分離された *C. difficile* の菌株の分布は表 7 のとおりであり、国内外では BI 型株の分離割合に差異が認められた。

表 7 国内外臨床試験において分離された *C. difficile* の BI 型株の分離割合 (制限酵素処理解析による分類)

試験	国内第Ⅲ相試験 [CL-3002 試験]		海外第Ⅲ相試験 [101.1.C.003 試験]		海外第Ⅲ相試験 [101.1.C.004 試験]	
	本薬群	VCM 群	本薬群	VCM 群	本薬群	VCM 群
BI 型株	1/65 (1.5%)	0	76/202 (37.6%)	82/213 (38.5%)	65/196 (33.2%)	60/181 (33.1%)
非 BI 型株	64/65 (98.5%)	75/75 (100%)	126/202 (62.4%)	131/213 (61.5%)	131/196 (66.8%)	121/181 (66.9%)

例数 (%)

海外第Ⅲ相試験 (101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験) では、ベースライン時に分離された *C. difficile* を制限酵素処理解析で分類し、型別の薬剤感受性が検討された。その結果、BI 型株 (ribotype 027) 及び非 BI 型株に対する本薬の MIC<sub>90</sub> は、それぞれ 0.5 µg/mL 及び 0.125~0.25 µg/mL であった。

国内第Ⅲ相試験 (CL-3002 試験) でも同様の検討が行われ、BI 型株 (ribotype 027、1 株) 及び非 BI 型株に対する本薬の MIC の範囲は、それぞれ 0.12 µg/mL 及び <0.004~0.5 µg/mL であった。

### 3.1.1.4 芽胞形成に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-14)

*C. difficile* [臨床分離株 (BI 型強毒株 UK-14) 及び ATCC 株 (ATCC 43255)]<sup>1)</sup> の芽胞形成に対する本薬及び OP-1118 の阻害活性が検討され、本薬及び OP-1118 は MIC 未満の濃度 (1/8 MIC 及び 1/4 MIC) で *C. difficile* の芽胞形成を阻害した。

### 3.1.1.5 本薬の抗菌活性に及ぼす因子の影響 (CTD 4.2.1.1-3, 4.2.1.1-4, 4.2.1.1-5, 4.2.1.1-18, 4.2.1.1-19)

*C. difficile* [ATCC 株 (ATCC 700057, ATCC 9689 及び ATCC 43255) 並びに臨床分離株 (ORG314, ORG915 及び ORG917)] を用いて、本薬の抗菌活性に及ぼす諸因子の影響が検討され、結果は表 8 のとおりであった。

表 8 本薬の *C. difficile* に対する抗菌活性に及ぼす諸因子の影響

検討菌	検討条件	検討薬物	検討方法	結果の概要
ATCC 株 <sup>a)</sup> (700057)	5% ヒト糞便	本薬 OP-1118	微量液体希釈法	糞便存在下では、非存在下と比較して本薬及び OP-1118 の MIC がそれぞれ 8 倍及び 4 倍の上昇が認められた。
ATCC 株 (700057、 9689)	カチオン濃度 (Ca <sup>2+</sup> 濃度 : 2.1, 3.1, 5.7 mg/dL 及び Mg <sup>2+</sup> 濃度 : 3.3, 4.5, 7.5 mg/dL)	本薬	寒天希釈法	検討した濃度範囲で、本薬の抗菌活性に影響は認められなかった。
ATCC 株 (700057、 9689)	接種菌量 (10 <sup>5</sup> ~10 <sup>8</sup> CFU/mL)	本薬	寒天希釈法	検討した接種菌量の範囲で、本薬の抗菌活性に影響は認められなかった。
ATCC 株 (700057、 9689)	培地 pH (pH 5~8.1)	本薬	微量液体希釈法	pH 6.6 以上で pH 上昇に伴い、本薬の MIC の上昇が認められた。
	培地 pH (pH 6.2~8.0)		寒天希釈法	pH 7.9 以上で pH 上昇に伴い、本薬の MIC の上昇が認められた。
ATCC 株 (700057、 9689、 43255) 臨床分離株 (ORG314、 ORG915、 ORG917)	添加剤 (1% アルファー化デ ンブリン、1% デンブリングリ コール酸ナトリウム、1% ヒド ロキシプロピルセルロース、 0.1% プチルヒドロキシトル エン)	本薬 OP-1118	Spiral Gradient Endpoint (SGE) 試験	添加剤による本薬及び OP-1118 の抗菌活性への影響は認められなかった。
	添加剤 (5% 結晶セルロー ス、1% ステアリン酸マグネ シウム)		寒天希釈法	添加剤による本薬及び OP-1118 の抗菌活性への影響は認められなかった。

a) ATCC 株 (ATCC 700057) の MIC [本薬 : 0.25 µg/mL、OP-1118 : 1 µg/mL]

### 3.1.2 作用機序 (CTD 4.2.1.1-8, 4.2.1.1-20)

本薬に感性的な *C. difficile* [ATCC 株 (ATCC 700057)] 及び RNA ポリメラーゼ β' サブユニットに 1 アミノ酸変異 (Asp237Tyr) を有する本薬低感受性 *C. difficile* (ORG 1629) から精製した RNA ポリメラーゼを用いて、本薬及び OP-1118 の転写阻害作用が検討された。RNA ポリメラーゼに対する本薬及び OP-1118 の IC<sub>50</sub> は、感性的株ではそれぞれ 0.84 及び 0.81 µmol/L、低感受性株ではそれぞれ 3.73 及び 7.89 µmol/L であった。

*C. acetobutylicum* の ATCC 株 (ATCC 824) から精製した RNA ポリメラーゼ<sup>2)</sup> 及び <sup>3</sup>H 標識ウリジン三リン酸を用いて、酸不溶性 RNA の合成量を指標として本薬の転写阻害作用が検討され、*C. acetobutylicum* の RNA ポリメラーゼに対する IC<sub>50</sub> は 1.3 µmol/L であった。

<sup>1)</sup> 英国で分離された BI 型強毒株 UK-14 及び ATCC 株 (ATCC 43255) における本薬及び OP-1118 の MIC :

BI 型強毒株 UK-14 [本薬 : 0.5 µg/mL、OP-1118 : 4 µg/mL]

ATCC 株 (ATCC 43255) [本薬 : 0.125 µg/mL、OP-1118 : 1 µg/mL]

<sup>2)</sup> *C. difficile* 及び *C. acetobutylicum* の RNA ポリメラーゼ α、β 及び β' サブユニットは、それぞれ 78%、85% 及び 83% の相同性を示す。

以上より、本薬の標的分子は RNA ポリメラーゼであり、本薬は細菌の RNA ポリメラーゼによる転写を阻害することにより抗菌活性を示すと申請者は説明している。

### 3.1.3 耐性プロファイル

#### 3.1.3.1 耐性発現試験 (CTD 4.2.1.1-9, 4.2.1.1-11, 4.2.1.1-17)

*C. difficile* 4 株<sup>3)</sup> [ATCC 株 (ATCC 9689 及び ATCC 700057) 並びに臨床分離株 (ORG 911 及び ORG 916) ] を MIC の 4 又は 8 倍の濃度 (4 MIC、8 MIC) の本薬、VCM 及びリファキシミン存在下で培養した結果、本薬、VCM 及びリファキシミンの自然耐性発生頻度は、それぞれ  $1.11 \times 10^{-9}$  未満～ $12.8 \times 10^{-9}$ 、 $1.11 \times 10^{-9}$  未満及び  $3.58 \times 10^{-9} \sim 1.73 \times 10^{-7}$  であった。

また、*C. difficile* 2 株 [ATCC 株 (ATCC 9689) 及び臨床分離株 (ORG 916) ] に対する本薬の低感受性株出現阻止濃度は、いずれも 16 µg/mL であった。

連続継代法により耐性株の出現について検討され、*C. difficile* の ATCC 株 (ATCC42355) を 0.0625 µg/mL の本薬存在下で 16 代まで、その後非存在下で 18 代まで継代した結果、13 代の継代後より MIC は上昇し、14 代以降の MIC は 2 µg/mL であった。

#### 3.1.3.2 耐性発現機序 (CTD 4.2.1.1-12)

*C. difficile* 2 株 [ATCC 株 (ATCC9689 及び ATCC700057) ] を MIC の 4 倍及び 8 倍の濃度 (4 MIC、8 MIC) の本薬を添加した培地に播種後、ニトロソグアニジン処理又は自然発生法により作製された低感受性 *C. difficile* クローン株<sup>4)</sup> の RNA ポリメラーゼコア酵素を構成する遺伝子 (*rpoA*、*rpoB*、*rpoC*) の解析を行った結果、*rpoB* (Q1074K、I1132R、V1143F、L1148F) 及び *rpoC* (D237Y、E1134K) にアミノ酸変異が認められた。

#### 3.1.3.3 交差耐性 (CTD 4.2.1.1-10)

本薬と他の抗菌薬との交差耐性について、本薬感受性の *C. difficile* [ATCC 株 (ATCC 43255) ]、本薬低感受性の *C. difficile* [実験室作製株 (ATCC 43255-29C) ] 及びマクロライド低感受性の *C. difficile* [ATCC 株 (ATCC 43597) ] を用いて、寒天希釈法により検討され、結果は表 9 のとおりであった。

表 9 本薬及びマクロライド低感受性 *C. difficile* 株に対する各種抗菌薬の MIC

	MIC (µg/mL)		
	ATCC 43255 (本薬感受性)	ATCC 43255-29C (本薬低感受性)	ATCC 43597 (マクロライド低感受性)
アジスロマイシン	16	8	>64
Telithromycin	1	0.5	>64
アンピシリン	4	8	2
アズトレオナム	>64	>64	>64
セフトキシム	64	>64	64
シプロフロキサシン	16	8	16
VCM	0.5	2	0.5
MNZ	0.5	1	1
リファンピシン	≤0.125	≤0.125	≤0.125
本薬	≤0.125	8	≤0.125

<sup>3)</sup> ATCC 株 2 株及び臨床分離株 2 株における本薬、VCM 及びリファキシミンの MIC :  
 ATCC 株 (ATCC 9689) [本薬 : 0.125 µg/mL、VCM : 0.5~2 µg/mL、リファキシミン : 0.031 µg/mL]  
 ATCC 株 (ATCC 700057) [本薬 : 0.25 µg/mL、VCM : 1~2 µg/mL、リファキシミン : 0.008~0.016 µg/mL]  
 臨床分離株 ORG911 [本薬 : 0.5 µg/mL、VCM : 0.5 µg/mL、リファキシミン : 0.031 µg/mL]  
 臨床分離株 ORG916 [本薬 : 0.25 µg/mL、VCM : 1µg/mL、リファキシミン : 0.016 µg/mL]

<sup>4)</sup> 本薬低感受性 *C. difficile* 10 株 (ORG877、ORG878、ORG879、ORG922、ORG1620、ORG1629、ORG1667、ORG1668、ORG1669 及び ORG1671) における本薬の MIC は、0.125~32 µg/mL。

### 3.1.4 *in vivo* 抗菌活性 (CTD 4.2.1.1-13)

雄性 Golden Syrian ハムスターに1日目及び2日目にクリンダマイシンをそれぞれ100 mg/kg 経口投与し、その3日後に *C. difficile* [実験室作製株 (43255-M01、マウスを宿主として1回継代させた ATCC 43255) ] を  $6 \times 10^4$  spores/body で経口投与することにより *C. difficile* 感染モデルを作製した。当該モデルに感染日より7日間、本薬 (0.3、0.8 及び 2.5 mg/kg) 、VCM (5 mg/kg) 又は MNZ (100 mg/kg) を1日1回経口投与した結果、53日目までの生存率は本薬 0.3 mg/kg 群 60% (3/5 例)<sup>5)</sup> 及び本薬 0.8 mg/kg 群、同 2.5 mg/kg 群、VCM 群並びに MNZ 群各 83% (各 5/6 例) であった。

### 3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3-1、4.2.1.3-3、4.2.1.3-4、4.2.1.3-5)

心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討された (表 10)。

表 10 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	所見
心血管系	HEK293 細胞 (3~4 標本)	hERG 電流・ホールセル パッチクランプ法	本薬及び OP-1118 : 0.01 ~ 10 µg/mL (溶媒: 0.1% DMSO)	<i>in vitro</i>	なし
	覚醒ビーグルイヌ (雄雌各 4 例)	心拍数、血圧 (収縮期、 拡張期、平均及び脈圧)、 体温、PR 間隔、RP 間隔、 QRS 幅、QT 間隔及び QTcV 間隔	本薬 : 0、1000、3200、9600 mg/body	経口	なし
中枢神経系	SD ラット (雄 1 群 6 例)	FOB 法	本薬 : 0、1、4、7.5mg/kg (溶媒 : 1% Solutol HS 15 を含むリン酸 緩衝生理食塩液)	静脈内	なし
呼吸系	SD ラット (雄 1 群 8 例)	プレチスモグラフ	本薬 : 0、1、4、7.5 mg/kg (溶 媒 : 1% Solutol HS 15 を含むリ ン酸緩衝生理食塩液)	静脈内	なし

DMSO : ジメチルスルホキシド、FOB : 機能観察総合評価法、HEK293 細胞 : ヒト胎児腎臓由来細胞

### 3.3 薬力学的薬物相互作用試験 (CTD 4.2.1.4-1)

*C. difficile* [ATCC 株 (ATCC 43255) ] を用いて本薬及び OP-1118 と他の抗菌薬との薬力学的相互作用がチェッカーボード法<sup>6)</sup> により検討された。その結果、本薬及び OP-1118 には、アンピシリン、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、MNZ、リファンピシン、リファキシミン、Telithromycin 及び VCM との拮抗作用は認められなかった。また、本薬にはアンピシリン、クリンダマイシン、MNZ、リファンピシン及びリファキシミンとの相乗作用が認められた。OP-1118 には、アンピシリン、MNZ、リファンピシン及びリファキシミンとの相乗作用が認められた。ただし、本薬及び OP-1118 には、VCM との相乗作用は認められなかった。

## 3.R 機構における審査の概略

### 3.R.1 本薬の抗菌活性について

申請者は、本薬の抗菌活性について、以下のように説明している。

本薬の抗菌スペクトルは狭域であり、*Clostridium* 属をはじめとする一部のグラム陽性嫌気性球菌に抗菌活性を示し、*Acinetobacter calcoaceticus* 及び *Moraxella catarrhalis* を除く殆どのグラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さなかった (3.1.1.1 及び 3.1.1.2 参照)。また、本薬は国内外で分離された *C. difficile* において、BI 型や遺伝子型にかかわらず抗菌活性を示した (3.1.1.3 参照)。

<sup>5)</sup> 本薬 (0.3 mg/kg) が投与された 6 例のうち 3 例が死亡したが、このうち 1 例では *C. difficile* 関連下痢を示唆する剖検所見 (盲腸の膨張、液体貯留、出血性病変等) は認められず、かつ ELISA 法において Toxin A が陰性であったため、解析から除外された。

<sup>6)</sup> FIC index (フラクション阻害濃度指標) が 0.5 以下は相乗作用、4 以上は拮抗作用と判定された。

機構は、提出された資料から、国内外で *C. difficile* の BI 型の分離頻度は異なるものの、BI 型を含め *C. difficile* に対する本薬の抗菌活性は示されていると判断した。また、本薬は *Acinetobacter calcoaceticus* 及び *Moraxella catarrhalis* を除くグラム陰性菌に抗菌活性は示さないものの、*C. difficile* 以外の一部のグラム陽性菌に対して一定の抗菌活性を有することを確認した。なお、臨床試験における CDI 患者における本剤の有効性については、7.R.1 で議論する。

### 3.R.2 本薬の感受性変化について

申請者は、*C. difficile* に対する本薬の感受性変化について、以下のように説明している。

*in vitro* における検討において、*C. difficile* の本薬に対する自然耐性発生頻度は VCM と同程度であった。また、耐性発現試験では、*C. difficile* を本薬存在下で連続継代することにより、本薬の低感受性株が認められた (3.1.3.1、3.1.3.2 参照)。本薬の低感受性株の RNA ポリメラーゼを構成する遺伝子 (*rpoA*、*rpoB*、*rpoC*) を解析した結果、*rpoB* 又は *rpoC* にアミノ酸変異が認められた (3.1.3.2 参照)。

一方、海外市販後に実施された欧州 (2011~2014 年)、米国 (2011~2012 年) 及び豪州 (2013~2014 年) の調査では、*C. difficile* に対する本薬の MIC<sub>90</sub> は、0.12~0.5 µg/mL であり、本薬の感受性は保持されていることが報告されている (Clin Microbiol Infect 2017; DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.10.008>、J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2992-9、Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 6437-43)。

以上より、現時点において *C. difficile* の本薬に対する耐性化傾向は認められていないことから、耐性化の懸念は低いと考える。

機構は、本薬の感受性変化について、以下のように考える。

現在までに得られている海外市販後の調査情報からは、*C. difficile* に対する本薬の感受性は保持されているとの申請者の説明は理解できる。しかしながら、*in vitro* 耐性発現試験において、本薬に対する低感受性株が認められていることから、本薬の感受性変化に関する情報は製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供する必要がある。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、ウサギ、イヌ及びサルに本薬 (<sup>3</sup>H 標識体又は非標識体) を投与したときの PK が検討された。生体試料中の本薬及び OP-1118 の濃度は高速液体クロマトグラフィー/紫外線検出法 (定量下限 本薬: ラット血漿 0.5 µg/mL、サル血漿 0.5 µg/mL) 及び高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限 本薬: ラット血漿 0.01~0.02 µg/mL、ラット消化管内容物 0.05 µg/mL、ウサギ血漿 0.01 µg/mL、イヌ血漿 0.01 µg/mL、イヌ糞 0.01 µg/mL、サル血漿 0.005 µg/mL、OP-1118: ラット血漿 0.005~0.02 µg/mL、ラット消化管内容物 0.05 µg/mL、ウサギ血漿 0.005~0.01 µg/mL、イヌ血漿 0.005~0.01 µg/mL、イヌ糞 0.05 µg/mL) により、生体試料中の放射能濃度は液体シンチレーション計測法により測定された。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.1.3-5、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3、4.2.2.2-4、4.2.3.5.1-1、4.2.3.5.2-2、4.2.3.5.2-4)

ラット (雌雄各 3 例/時点)、ウサギ (雌各 4 例) 及びイヌ (雌雄各 2 例) に本薬 1~15 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中の本薬及び OP-1118 の PK パラメータは表 11 及び表 12 のとおりであった。

ラット、ウサギ及びイヌに静脈内投与したときの  $V_{ss}$  は概して体内総水分量<sup>7)</sup> よりも小さいことから、本薬は体内水分外には殆ど分布しないと考えられると申請者は説明している。

なお、ラットに本薬 (5 mg/kg) 又はイヌに本薬の <sup>3</sup>H 標識体 (6.47 mg/kg) を単回経口投与したときの血漿中本薬濃度は、検討したいずれの測定時点においても定量下限未満であった。

表 11 本薬を単回静脈内投与時の本薬の PK パラメータ

動物種	例数	投与量 (mg/kg)	C <sub>0</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	CL (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)
ラット	雄 3/時点	1	971	114	142	730	0.131
		4	9,990	1,170	55.8	338	0.321
		7.5	31,100	3,860	32.3	233	0.598
	雌 3/時点 (非妊娠)	1	885	112	145	824	0.109
		4	7,900	959	68.3	438	0.254
		7.5	20,900	2,620	47.5	457	0.538
	雌 3/時点 (妊娠 6 日)	4	9,910	2,700	24.7	175	0.197
		8	38,200	10,400	12.8	92.3	0.209
		15	58,600	16,700	15.0	154	0.456
ウサギ	雌 4 (妊娠 6 日)	2	1,930 ± 658	495 ± 169	—	—	—
		4	3,820 ± 2,600	983 ± 662	—	—	—
		7.5	7,590 ± 5,390	2,280 ± 1710	59.5 ± 30.4	608 ± 351	0.234 ± 0.00671
イヌ <sup>a)</sup>	雄 2	1	5,480, 4,010	946, 559	17.4, 29.5	235, 198	0.467, 0.162
		4	60,900, 49,500	18,300, 13,100	3.65, 5.05	117, 145	0.871, 2.24
		7.5	113,000, 93,800	34,700, 42,800	3.60, 2.92	97.0, 116	1.02, 0.986
	雌 2	1	2,970, 3,430	656, 537	24.8, 30.5	813, 266	0.910, 0.218
		4	36,300, 38,400	11,300, 12,400	5.90, 5.35	189, 171	1.36, 0.734
		7.5	24,900, 76,800	13,700, 21,300	9.10, 5.84	423, 192	1.04, 0.985

平均値又は平均値 ± 標準偏差、C<sub>0</sub>: 本薬静脈内投与 2 又は 5 分後の血漿中本薬の濃度、—: 未検討

a) 個別値

表 12 本薬を単回静脈内投与時の OP-1118 の PK パラメータ

動物種	例数	投与量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> (h)
ラット	雄 3/時点	1	335	63.9	0.141	0.08
		4	2,450	581	0.191	0.08
		7.5	4,350	1,380	0.374	0.08
	雌 3/時点 (妊娠 6 日)	4	2,270	910	0.236	0.08
		8	6,440	2,700	0.289	0.08
		15	16,300	6,320	0.447	0.08
ウサギ	雌 4 (妊娠 6 日)	2	9,850 ± 1,370	3,030 ± 381	0.592 ± 0.0338	0.08
		4	31,200 ± 5,180	9,870 ± 1,620	0.575 ± 0.183	0.08
		7.5	56,300 ± 14,700	21,600 ± 5,790	0.738 ± 0.169	0.08
イヌ <sup>a)</sup>	雄 2	1	48.9, 41.7	110, 81.7	9.64, 4.10	0.250, 0.250
		4	2,060, 784	4,310, 1,190	0.730, 1.06	0.500, 0.250
		7.5	1,720, 1,240	3,880, 2,440	1.21, 0.991	0.500, 0.500
	雌 2	1	33.0, 34.5	278, 88.1	86.4, 12.4	0.500, 0.250
		4	1,420, 1,410	2,460, 2,630	1.04, 0.794	1.00, 0.250
		7.5	1,110, 1,230	2,660, 1,810	1.14, 1.11	0.250, 0.500

平均値又は平均値 ± 標準偏差 a) 個別値

#### 4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-9、4.2.3.3.2-3、参考 CTD 4.2.3.2-10)

イヌ (雌雄各 4~7 例) 及びサル (雌雄各 3 例) に本薬を反復経口投与したときの、血漿中の本薬及び OP-1118 の PK パラメータは表 13 のとおりであった。

検討された用量範囲での用量と曝露量との関係は、イヌでは、本薬及び OP-1118 の AUC<sub>last</sub> 並びに 1 及び 3.2 g/日群の C<sub>max</sub> は用量比を上回って増加したが、3.2 及び 9.6 g/日群の本薬及び OP-1118 の C<sub>max</sub> は概ね用量に比例して増加した。サルでは、本薬の AUC<sub>last</sub> 及び C<sub>max</sub> は用量依存的に増加した。イヌでは反復投与による蓄積性は認められなかったが、個体間及び個体内変動が大きかった。サルでは反復投

<sup>7)</sup> ラット、ウサギ及びイヌにおける推定体内総水分量は、それぞれ 668、716 及び 604 mL/kg (Pharmaceut Res 1993; 10: 1093-5)。

与による蓄積性は認められなかったが、101.7 mg/kg 群の雌 1 例では、投与 28 日目の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  は他の個体に比して高値を示した。性差について、イヌでは、雄よりも雌での曝露量が高い傾向が認められたが、サルでは著しい性差は認められなかった。

なお、ラットに本薬 (10~90 mg/kg/日) 又はサルに本薬 (11.3 mg/kg/日) を 28 日間反復経口投与したときの血漿中本薬濃度は、検討したいずれの用量及び測定時点においても定量下限未満であり、ラットに本薬 (500~2,000 mg/kg/日) を 2 回経口投与したときの血漿中本薬及び OP-1118 濃度は投与量を増しても増加せず、 $C_{max}$  はそれぞれ 367 ng/mL (1,000 mg/kg/日投与時) 及び 279 ng/mL (500 mg/kg/日投与時) であった。

表 13 本薬を反復経口投与時の本薬及び OP-1118 の PK パラメータ

動物種	投与量	例数	試料採取 時期	$C_{max}$ (ng/mL)		$t_{max}$ (h)		$AUC_{last}$ (ng·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬									
イヌ	1.0 g/日	雌雄 各 4	1 日目	126 ± 107	114 ± 30.4	2.0 ± 0.0	2.0 ± 1.4	122 ± 84.8	203 ± 168
			87 日目	170 ± 149	1,310 ± 1,450	1.4 ± 0.8	1.0 ± 0.0	136 ± 147	1,240 ± 1,510
	3.2 g/日	雌雄 各 4	1 日目	1,730 ± 341	1,930 ± 1,850	3.0 ± 2.0	2.0 ± 0.0	2,940 ± 1,270	3,730 ± 3,450
			87 日目	1,830 ± 813	4,070 ± 2,660	1.6 ± 0.8	2.8 ± 2.2	2,630 ± 805	8,160 ± 6,040
	9.6 g/日	雌雄 各 7	1 日目	4,260 ± 1,510	4,120 ± 2,200	3.7 ± 1.4	3.3 ± 1.3	23,300 ± 10,800	17,000 ± 14,000
			87 日目	3,010 ± 1,080	4,670 ± 2,100	3.0 ± 1.1	2.6 ± 1.0	8,160 ± 4,280	14,300 ± 8,220
サル	33.9 mg/kg/日	雌雄 各 3	1 日目	71.2 ± 15.9	89.2 ± 41.9	1.67 ± 0.577	1.67 ± 0.577	173 ± 71.2	173 ± 123
			28 日目	88.5 ± 45.0	65.4 ± 11.3	1.33 ± 0.577	1.67 ± 0.577	267 ± 86.1	157 ± 75.3
	101.7 mg/kg/日	雌雄 各 3	1 日目	147 ± 121	158 ± 55.1	1.00 ± 0.00	2.33 ± 1.53	465 ± 490	717 ± 140
			28 日目 <sup>b) c)</sup>	128, 134	525, 309	2.00, 2.00	2.00, 2.00	301, 275	1,660, 698
OP-1118									
イヌ	1.0 g/日	雌雄 各 4	1 日目	3.58 ± 7.15	0	2.0 <sup>a)</sup>	—	1.79 ± 3.58	0
			87 日目	7.13 ± 8.49	44.1 ± 54.3	1.0, 2.0 <sup>b) c)</sup>	1.7 ± 0.6	3.12 ± 4.01	85.3 ± 140
	3.2 g/日	雌雄 各 4	1 日目	156 ± 87.1	171 ± 209	3.0 ± 2.0	2.5 ± 1.0	234 ± 223	271 ± 338
			87 日目	115 ± 73.1	235 ± 223	1.8 ± 0.5	2.0 ± 0.0	161 ± 95.2	438 ± 454
	9.6 g/日	雌雄 各 7	1 日目	407 ± 138	475 ± 304	4.3 ± 1.4	4.3 ± 1.4	1,890 ± 1,530	1,440 ± 1,050
			87 日目	361 ± 184	566 ± 206	3.0 ± 1.1	3.7 ± 1.4	945 ± 953	1,590 ± 597

平均値 ± 標準偏差、—：未検討

a) 1 例、b) 2 例、c) 個別値

#### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 5.3.2.3-1)

Caco-2 細胞を用いて本薬及び OP-1118 の膜透過性が検討された。頂端膜側から側底膜側への見かけの透過係数は、本薬、OP-1118 及び高透過性化合物のミノキシジルでそれぞれ  $0.092 \times 10^{-6}$  cm/秒未満、 $0.499 \times 10^{-6}$  cm/秒及び  $5.28 \sim 7.73 \times 10^{-6}$  cm/秒であった。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.2-4)

イヌ (雌雄各 3 例) に本薬の  $^3H$  標識体 6.47 mg/kg を単回経口投与したときの、投与 168 時間後の組織<sup>8)</sup> 内濃度が測定され、大腸、腸管リンパ節及び唾液腺でそれぞれ 1 例のみ、わずかな放射能が検出された。なお、本薬は経口投与時に殆ど吸収されず、組織移行性は低いと考えられたことから (4.1 参照)、その他の組織内分布試験は実施されなかった。

### 4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1)

ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける本薬と OP-1118 の血漿タンパク結合率が限外ろ過法にて検討さ

<sup>8)</sup> 血液、血漿、骨、脳、眼、脂肪、心臓、腎臓、大腸、肝臓、肺、腸管リンパ節、皮膚、膀胱、唾液腺、小腸、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、前立腺、大腿骨髄、膀胱、副腎、子宮及び卵巣

れ、本薬 (0.1~100 µg/mL) の結合率はそれぞれ96.4~97.3、98.2~98.7、96.6~98.2及び97.4~98.3%、OP-1118 (0.1~100 µg/mL) はそれぞれ91.7~94.7、97.1~98.1、90.6~93.0及び95.6~96.4%であった。

#### 4.2.3 胎盤通過性及び乳汁中排泄

本薬を動物及びヒトに経口投与したときの本薬及び OP-1118 の吸収は少ないと考えられること (4.1、6.2.1 及び 6.2.2 参照) から、胎盤通過性及び乳汁中排泄は検討されなかった。なお、本薬及び OP-1118 は膜透過性が低く (4.1.3 参照)、かつ P-gp の基質であることから (4.5.2 参照)、胎盤を通過しにくい化合物であると推察される旨を申請者は説明している。

### 4.3 代謝<sup>9)</sup>

#### 4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 及び 4.3.3 での検討結果より、本薬の代謝経路は、図 1 のとおりと推定された。

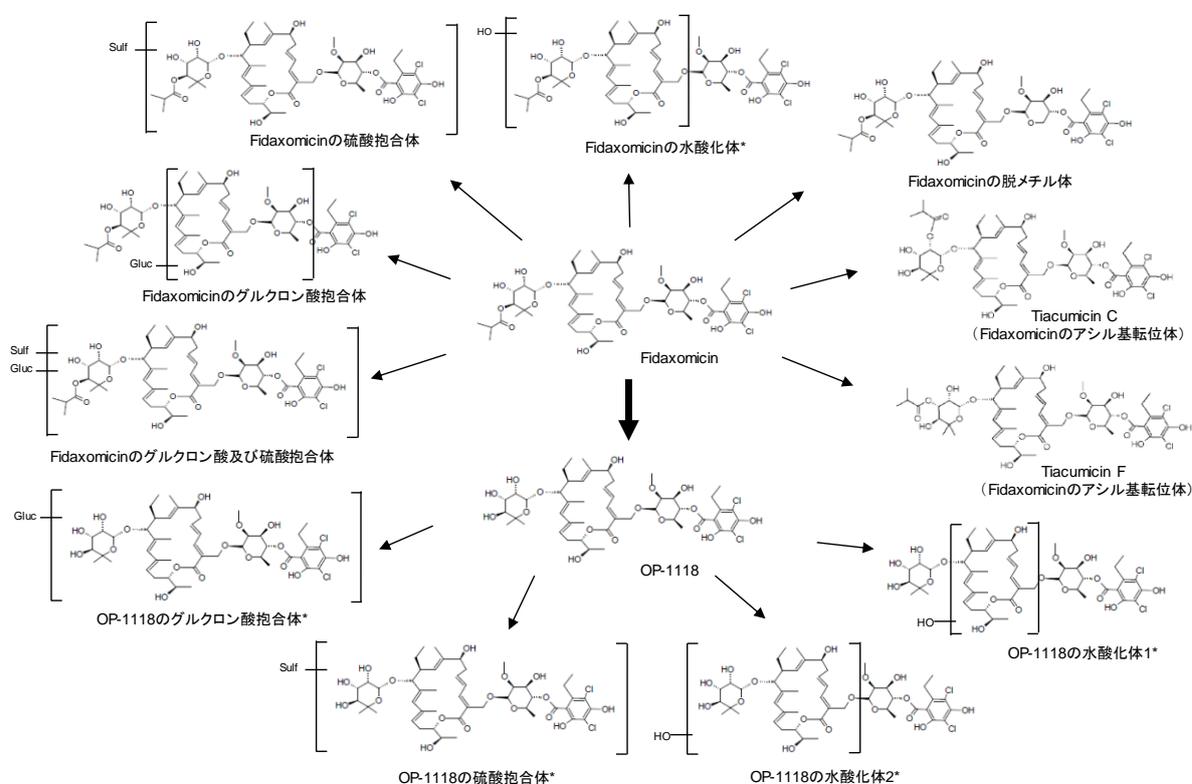


図 1 本薬の推定代謝経路 (CTD 2.6.4 図 2.6.4-2 引用)

\* : *in vitro* でのみ検出された代謝物、Gluc : グルクロン酸抱合、Sulf : 硫酸抱合

#### 4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-2、4.2.2.4-3、参考 CTD 5.3.2.2-1)

ラット、イヌ、サル及びヒト由来の肝及び小腸マイクロソームに本薬 (1 µmol/L) を添加したときの代謝物が検討され、いずれの動物種及び試料においても OP-1118 が主代謝物として検出され、複数の未同定代謝物も微量に検出されたが、ヒト特有の代謝物は認められなかった。

イヌ及びヒト由来の肝マイクロソーム及び肝細胞に本薬又は OP-1118 (10 µmol/L) を添加したときの代謝

<sup>9)</sup> 本項に記載された代謝物は以下のとおりである。

m1 及び m2 : チアクマイシン C 及びチアクマイシン F (未変化体のアシル基転位体)、m3 及び m4 : 未変化体のグルクロン酸抱合体、m5 及び m6 : 未変化体の硫酸抱合体、m7 : 未変化体のグルクロン酸及び硫酸抱合体、m8 : 未変化体の水酸化体、m9 : 未変化体の脱メチル体、m10 : OP-1118 の水酸化体 1、m11 : OP-1118 の水酸化体 2、m12 : OP-1118 のグルクロン酸抱合体、m13 : OP-1118 の硫酸抱合体

物が検討され、結果は表 14 のとおりであった。本薬は肝ミクロソーム中で NADPH の有無にかかわらず代謝され、いずれの動物種及び試料においても加水分解物である OP-1118 が主代謝物として検出されたことから、本薬の代謝には主にシトクロム P450 以外の酵素（エステラーゼ等）が寄与すると考えられる、と申請者は説明している。

表 14 *in vitro* 試験において認められた各動物種別の本薬又は OP-1118 の代謝物

動物種	添加薬物	肝ミクロソームを用いた試験系	
		肝ミクロソームを用いた試験系	肝細胞を用いた試験系
イヌ	本薬	未変化体、OP-1118、m8、m10	未変化体、OP-1118、m1、m2、m8、m10、m12、m13
	OP-1118	OP-1118、m10、m11	OP-1118、m10、m12、m13
ヒト	本薬	未変化体、OP-1118、m8	未変化体、OP-1118、m1、m2、m8、m13
	OP-1118	OP-1118、m10、m11	OP-1118、m13

また、ヒト肝ミクロソームと本薬（1 μmol/L）を CYP 分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A）阻害作用を有する化合物<sup>10)</sup> の存在下及び非存在下でインキュベートした結果、OP-1118 の生成はいずれの阻害化合物によっても顕著な阻害を受けなかったことから、本薬の代謝にシトクロム P450 は関与しないと考えられる、と申請者は説明している。

#### 4.3.3 *in vivo* 代謝（CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.4-1、5.3.2.3-2）

イヌ（雌雄各 3 例）に本薬の <sup>3</sup>H 標識体 6.47 mg/kg を単回経口投与したときの、血漿、尿及び糞中の代謝物が検討された。経口投与 1 及び 2 時間後に、血漿中では OP-1118 のみが検出された。また、経口投与 24 時間後までに、尿中で検出された代謝物は、極性の高い未同定化合物が放射能の約 90% を占めており、糞中では主に未変化体の他、OP-1118、m1、m2 及び m9 が検出された。

イヌ（雌雄各 4 例）に本薬（400 mg/kg）を単回経口投与したときの、血漿、糞及び胆汁中の代謝物が検討された。血漿、糞及び胆汁中の全てで未変化体及び OP-1118 が検出され、胆汁中ではさらに m1、m2、m3、m4、m5、m6 及び m7 が検出された。

第 I 相試験（OPT-80-005 試験）におけるヒト血漿、尿及び糞中では、未変化体及び OP-1118 が検出され、血漿中ではさらにチアクマイシン F が検出された。チアクマイシン F の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> は 0.743 ± 0.301 ng/mL 及び 6.18 ± 4.68 ng·h/mL であり、未変化体及び OP-1118 の AUC<sub>last</sub>（81.2 ng·h/mL 及び 184 ng eq·h/mL）と比較して低値であった。

## 4.4 排泄

### 尿糞中排泄及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.5-1）

以下の検討より、経口投与された本薬の大部分は吸収されずに糞中に排泄されることが示唆された、と申請者は説明している。

- イヌ（雌雄各 3 例）に本薬の <sup>3</sup>H 標識体 6.47 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿及び糞中への放射能排泄率は、それぞれ 1%未満及び 86.2%であった。
- 胆管カニューレを挿入したイヌ（雌雄各 4 例）に本薬 400 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中への投与量に対する排泄率は、本薬について雌雄でそれぞれ 0.19%及び 0.14%、OP-1118 について雌雄でそれぞれ 0.33%及び 0.34%であり、投与 72 時間後までの糞中へ

<sup>10)</sup> 各分子種に対する阻害剤として用いられた化合物は次のとおり。CYP1A2：furafylline、2C9：sulfaphenazole、2C19：n-benzylnirvanol 及びオメプラゾール、2D6：キニジン、3A：ケトコナゾール及び azamulin

の投与量に対する排泄率は、本薬は雌雄ともに90.3%、OP-1118は雌雄でそれぞれ1.44%及び1.28%であった。

## 4.5 薬物動態学的相互作用

### 4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 5.3.2.2-2、5.3.2.2-3、5.3.2.2-4)

CYP分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A) の基質<sup>11)</sup> の代謝に対する本薬及び OP-1118 (最高濃度 10 µg/mL) の阻害作用がヒト由来肝ミクロソームを用いて検討された。本薬は CYP2C9 の基質の代謝を阻害し、その IC<sub>50</sub> 値は 7.2 µg/mL であった。一方、CYP1A2、2B6、2C8、2C19、2D6、2E1 及び 3A の基質の代謝に対して、本薬は検討濃度では明確な阻害作用を示さなかったが、CYP2B6 及び 3A の基質の代謝に対しては本薬の時間依存的な弱い阻害が認められ、最高濃度 (10 µg/mL) における阻害率はそれぞれ 32 及び 20~43% であった。また、OP-1118 は検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、直接的な阻害作用を示さなかった。

CYP3A の基質 (テストステロン及びミダゾラム) の代謝に対する OP-1118 (最高濃度 1,000 µg/mL) の阻害作用がヒト由来肝ミクロソームを用いて検討された。OP-1118 は高濃度では CYP3A の基質の代謝を直接的及び時間依的に阻害し、IC<sub>50</sub> 値はテストステロンを用いたときはそれぞれ 620 及び 78 µg/mL、ミダゾラムを用いたときは 42 及び 16 µg/mL であった。

ヒト初代培養肝細胞を用いて、CYP分子種 (CYP1A2、2B6、2C9、2C19 及び 3A)<sup>12)</sup> に対する本薬及び OP-1118 (0.1、1 及び 10 µg/mL) の誘導作用が、酵素活性を指標として検討された。本薬及び OP-1118 は、検討されたいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用を示さなかった。

これらの結果を踏まえ、申請者は本薬による薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬は CYP2C9 を阻害することが示唆されたが、国内第Ⅲ相試験 (CL-3002 試験) での臨床用量 (1 回 200 mg) における本薬の最高平均血漿中濃度 C<sub>max</sub> (54.7 ng/mL) を踏まえると、臨床使用において、本薬による CYP2C9 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬及び OP-1118 は弱い CYP3A4/5 阻害作用を示し、臨床用量を投与したときに想定される消化管内最高濃度 (800 µg/mL) を踏まえると、CYP3A 基質と薬物相互作用を引き起こす可能性が考えられたため、臨床薬物相互作用試験によりさらなる検討を行った (6.2.4 参照)。

### 4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 5.3.2.2-5、5.3.2.2-6、5.3.2.2-7)

以下の検討から、本薬及び OP-1118 は P-gp の基質であることが示唆された。

- Caco-2 細胞での本薬及び OP-1118 の efflux 比は、それぞれ 73.9 及び 15.7 であり、P-gp 阻害作用を有する化合物 (シクロスポリン A 及びケトコナゾール) の添加により大きく低下した。
- BCRP 若しくは MRP2 をノックダウンした Caco-2 細胞又はコントロール細胞 (BCRP 及び MRP2 の発現が確認されている Caco-2 細胞) における本薬及び OP-1118 の efflux 比は、同程度又は MRP2 をノックダウンした Caco-2 細胞で大きかった。

<sup>11)</sup> 各分子種の基質として用いられた化合物は次のとおり。CYP1A2: フェナセチン、2B6: プロピオン、2C8: パクリタキセル、2C9: ジクロフェナク、2C19: S-メフェニトイン、2D6: デキストロメトルファン、2E1: クロルゾキサゾン、3A: テストステロン、ミダゾラム及びニフェジピン

<sup>12)</sup> 各分子種の基質として用いられた化合物は次のとおり。CYP1A2: フェナセチン、2B6: プロピオン、2C9: ジクロフェナク、2C19: S-メフェニトイン、3A: テストステロン

- ヒト OATP2B1 を発現させたイヌ尿細管上皮細胞由来 MDCK II 細胞での本薬及び OP-1118 の取込みは OATP2B1 非発現のコントロール細胞と同程度であった。

#### 4.5.3 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 5.3.2.2-5~5.3.2.2-7)

P-gp、BCRP、MRP2 及び OATP2B1 の基質<sup>13)</sup> の輸送に対する本薬及び OP-1118 の阻害作用が検討され、以下の結果から、本薬及び OP-1118 は P-gp、BCRP、MRP2 及び OATP2B1 を阻害することが示唆された。ヒトに臨床用量 (1 回 200 mg) を投与したときに想定される最高消化管内濃度 (800 µg/mL) を踏まえると、P-gp、BCRP、MRP2 及び OATP2B1 と薬物相互作用を引き起こす可能性が考えられたことから、臨床薬物相互作用試験により更なる検討を行った (6.2.4 参照)、と申請者は説明している。

- Caco-2 細胞において、本薬及び OP-1118 は P-gp の基質の輸送を阻害し、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 2.74 µg/mL、OP-1118 は検討最高濃度 (123 µg/mL) での阻害率は 43.1% であった。
- BCRP の発現が確認されている、P-gp をノックダウンした Caco-2 細胞において、本薬及び OP-1118 は BCRP の基質の輸送を阻害し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 4.13 及び 17.1 µg/mL であった。
- Caco-2 細胞において、本薬及び OP-1118 は MRP の基質の輸送を阻害し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 2.22 及び 46.4 µg/mL であった。
- OATP2B1 を発現させた MDCK II 細胞において、本薬及び OP-1118 は OATP2B1 の基質の細胞内への取込みを阻害し、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 0.95 µg/mL 及び 1.35 µg/mL 未満であった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された本薬に関する非臨床試験成績に基づく PK に関して、特段の問題はないと判断した。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、その他の毒性試験 (代謝物に関する試験及び不純物の毒性試験) の成績が提出された。

##### 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて、単回投与毒性試験が実施された (表 15)。

表 15 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0 <sup>a)</sup> 、167、500、1,000	なし	>1,000	4.2.3.1-1
雌雄ラット (SD)	静脈内	0 <sup>b)</sup> 、20、62.5、200	死亡：200 (雄 3/5 例、雌 2/5 例) <sup>c)</sup> 20 及び 62.5：尿色調の変化 (赤色、赤褐色又は赤黄色) 62.5 及び 200：鮮黄色尿及び肛門生殖器の汚れ 200：努力呼吸、円背位及び低体温	200	4.2.3.1-2
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	10 <sup>d)</sup> 、30、120	≧10：摂餌量の低下、異常便、流涎及び嘔吐	>120	参考 4.2.3.1-3
雌雄イヌ (ビーグル)	静脈内	0.93 <sup>e)</sup> 、3.7、7.0	≧0.93：一過性の活動性低下、流涎、振戦、常同行動、腫脹、皮膚変色、温感、呼吸困難、流涙、粘液便	>7	参考 4.2.3.1-4

a) 溶媒：Labrasol<sup>®</sup>、b) 溶媒：70%ポリエチレングリコール 400/20%エタノール/10%ジメチルアセトアミド溶液、c) 被験物質の析出による循環器障害に起因すると判断、d) 溶媒：自己乳化型ドラッグデリバリーシステム LT-2 [Labrafac<sup>®</sup> WL1349 (9.16%)、Labrasol<sup>®</sup> (24.3%)、Labrafil<sup>®</sup> M1944CS (13.7%)、Tween 80 (32.9%)、Plurol<sup>®</sup> Oleique CC497 (10%)、精製水 (10%) ]、e) 溶媒：1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩水

<sup>13)</sup> 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおり。P-gp：ジゴキシン、BCRP：クラドリピン、MRP2：5 (6) carboxy-2',7'-dichlorofluorescein、OATP2B1：エストロン-3-硫酸抱合体

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット、イヌ及びサルを用いて、反復投与毒性試験が実施された（表 16）。

臨床使用では経口投与が予定されていたことから、経口経路によるラット（28 日間）、イヌ（14 日及び 3 カ月間）及びサル（28 日間）並びに静脈内経路によるラット（14 日間）の反復投与毒性試験が実施された。経口経路の無毒性量はラットで 90 mg/kg/日（28 日間）、イヌの雄で 942 mg/kg/日、雌で 1,190 mg/kg/日（3 カ月間）、サルで 90 mg/kg（28 日間）と判断された。このときのラットにおける本薬の曝露量は定量下限（500 ng/mL）未満であった。イヌにおける本薬及び主代謝物 OP-1118 の AUC<sub>last</sub>（本薬：8,160 ng・h/mL 及び OP-1118：945 ng・h/mL）は、ヒトに臨床用量（1 回 200 mg）を単回経口投与したときの AUC<sub>last</sub>（本薬：69.5 ng・h/mL、OP-1118：136 ng・h/mL）<sup>14)</sup> の、それぞれ約 117 及び 7 倍、サルにおける本薬の AUC<sub>last</sub>（288 ng・h/mL）は、ヒト臨床用量を経口投与時の約 4 倍であった。ラット、イヌ及びサルにおいて、本薬を経口又は静脈内投与した場合、全身毒性は認められなかった。

表 16 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	4 週間 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、10、30、90	なし	90	4.2.3.2-1
雌雄ラット (SD)	静脈内 (急速)	2 週間 <sup>b)</sup> (1 回/日)	0 <sup>c)</sup> 、4、20、75	死亡：0 (8/36 例)、4 (3/20 例)、20 (4/20 例)、75 (12/35 例) <sup>d)</sup> 死亡例に重度活動低下、努力呼吸、呼吸数減少、あえぎ呼吸、円背位、横臥位、半眼、非協調歩行、蒼白、胸腺に多数赤色巣、腎臓淡色陥凹領域、脾臓少数淡色領域、肺葉虚脱を伴わない斑変化、気管内淡色泡沫状物質、頸部リンパ節腫大、副腎暗赤色領域、盲腸に拡張	—	参考 4.2.3.2-2
雌雄ラット (SD)	静脈内 (持続注入)	2 週間 (1 回/日)	0 <sup>e)</sup> 、19.2	死亡例 (0 及び 19.2：各 3/5 例) 死亡例に活動性低下、腹部膨満、右腹部に塊、脱水、立毛、円背位、正向反射遅延、低体温、右後足掌青色化、頭部及び泌尿生殖器周囲乾燥物質、皮膚赤色化、横臥・腹臥位、全身性の炎症性変化	—	参考 4.2.3.2-3
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	2 週間 (1 回/日)	0 <sup>f)</sup> 、雄：810、1,200、雌：965、1,378 <sup>g)</sup>	本薬：飼料、白色物質、カプセル材又は錠剤を含む嘔吐、淡色便、軟便・黄色便	—	参考 4.2.3.2-6
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13 週間 (1 回/日) + 回復 4 週間	0 <sup>f)</sup> 、雄：101、324、942、雌：121、400、1,190 <sup>g)</sup>	本薬群で嘔吐 <sup>h)</sup> ≥324 (雄)、≥400 (雌)、淡色・黄色便、白色・黄色物質含便 回復群：なし	雄：942 雌：1,190	4.2.3.2-9
雌雄サル (カニクイ)	経口	4 週間 (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、10、30、90	死亡：90 (雌雄各 1/3 例) 死亡例に気管赤色泡沫状物質、肺全葉多発性暗赤色部位 <sup>i)</sup>	90	参考 4.2.3.2-10

a) 溶媒：Labrasol<sup>®</sup>、b) 死亡例により投与 6 日目に試験が中止、c) 溶媒：70%PEG400/20%エタノール/10%ジメチルアセトアミド、d) 媒体投与に関連する死亡、e) 溶媒：0.2%Tween 80 を含む 5%ブドウ糖溶液、f) 空カプセル、g) 本薬 200 mg 含有錠剤、h) 錠剤大量投与による物理的的刺激に起因、i) 誤投与に起因すると判断

## 5.3 遺伝毒性試験

*in vitro* 試験として、本薬の細菌を用いる復帰突然変異試験（以下、「Ames 試験」）及び CHO 細胞を

<sup>14)</sup> 健康成人を対象とした食事の影響試験（OPT-80-005 試験）において、本薬 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの未変化体及び OP-1118 の PK パラメータ

用いる染色体異常試験（以下、「染色体異常試験」）、*in vivo* 試験として、ラットを用いる骨髄小核試験（以下、骨髄小核試験）並びに肝臓及び小腸におけるコメットアッセイ（以下、「肝臓及び小腸コメットアッセイ」）が実施された（表 17）。本薬を用いた Ames 試験、骨髄小核試験及び肝臓及び小腸コメットアッセイで陰性と判断された。また、染色体異常試験において、本薬の代謝活性化系非存在下での短時間処理で構造異常が認められた。なお、本薬を約 3.5 年保存した被験物質（以下、長期保存薬）を用いて Ames 試験が実施され陰性と判断された。

以上の結果から、本薬は遺伝毒性を有しないと申請者は説明している。

表 17 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	本薬：0 <sup>a)</sup> 、50、150、 500、1,500、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+			
		ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	長期保存薬：0 <sup>a)</sup> 、15、 50、150、500、1,500、 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-2
		大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+			
ほ乳類細胞染色体異常試験	CHO 細胞	S9- (4 時間)	0 <sup>a)</sup> 、50、75、100、 111.9、124、140 µg/mL	4 時間処理 (S9-) ：構造異常	4.2.3.3.1-3	
		S9- (20 時間)	0 <sup>a)</sup> 、12.5、25、50 µg/mL			
		S9+ (4 時間)	0 <sup>a)</sup> 、3.125、6.25、12.5、 25、50、75、100、 150 µg/mL			
<i>in vivo</i>	げっ歯類小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄		0 <sup>b)</sup> 、25、75、100、150 mg/kg (単回/静脈内)	陰性	4.2.3.3.2-1
	コメットアッセイ	雄ラット (SD) 肝臓、小腸		0 <sup>c)</sup> 、500、1,000、2,000 mg/kg (2 日間/経口)	陰性	4.2.3.3.2-3

a) 溶媒：ジメチルスルホキシド、b) 溶媒：70%PEG400/20%エタノール/10%ジメチルアセトアミド、c) 溶媒：Labrasol®

#### 5.4 がん原性試験

本薬の臨床使用における投与期間は 10 日間程度が予定されていること、また遺伝毒性試験の結果 (5.3 参照) より、本薬及び主代謝物 OP-1118 が遺伝毒性を示す可能性は低いと考えたこと等から、がん原性試験は実施されていない。

#### 5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 18)。本薬を静脈内投与した場合、ラット及びウサギの胚・胎児に対する影響は認められなかった。

静脈内経路における受胎能及び初期胚発生に対する本薬の無毒性量 (ラット：6.3 mg/kg) の AUC<sub>last</sub> の最低平均値は 2,620 ng・h/mL であり、ヒトに臨床用量 (1 回 200 mg) を単回経口投与したときの本薬の AUC<sub>last</sub> (69.5 ng・h/mL)<sup>14)</sup> と比較して約 38 倍であった。静脈内経路における胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット：12.6 mg/kg、ウサギ：7.0 mg/kg) の本薬及び OP-1118 の AUC<sub>last</sub> の平均値の最小値は、本薬でラット 9,330 及びウサギ 2,280 ng・h/mL、OP-1118 でラット 6,320 及びウサギ 21,600 ng・h/mL であった。この濃度は、ヒトに臨床用量 (1 回 200 mg) を単回経口投与したときの本薬及び OP-1118 の AUC<sub>last</sub> (本薬：69.5 ng・h/mL、OP-1118：136 ng・h/mL)<sup>14)</sup> と比較して、本薬では約 134 倍 (ラット) 及び約 33 倍 (ウサギ)、OP-1118 では約 46 倍 (ラット) 及び約 159 倍 (ウサギ) であった。

なお、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験について、静脈内投与経路で実施された受胎能・初期胚発生試験（CTD4.2.3.5.1-1）及び胚・胎児発生試験（CTD4.2.3.5.2-2 及び 4.2.3.5.2-4）では、本薬投与による毒性所見は認められていないこと、本薬の臨床使用における投与期間は10日間程度であること、また実施された生殖発生毒性試験における本薬の曝露量と比較して、ヒトに臨床用量（1回200mg）を投与したときの曝露量は極めて低いこと等から当該試験は実施されなかったと申請者は説明している。

表 18 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能・初期胚発生	雌雄ラット (SD)	静脈内 (急速)	雄：交配4週間～交配期間 雌：交配2週間～妊娠7日目	0 <sup>a)</sup> 、0.84、3.4、6.3	なし	一般毒性：6.3 生殖能：6.3 初期胚発生：6.3	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生	雌ラット (SD)	静脈内 (急速)	妊娠6日目～17日目 (1回/日) 帝王切開：妊娠20日	0 <sup>a)</sup> 、3.4、6.7、12.6	なし	母動物：12.6 胚・胎児発生：12.6	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	静脈内 (急速)	妊娠6日目～18日目 (1回/日) 帝王切開：妊娠29日	0 <sup>a)</sup> 、1.9、3.8、7.0	なし	母動物：7.0 胚・胎児発生：7.0	4.2.3.5.2-4

a) 溶媒：1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液

## 5.6 幼若動物を用いた試験

幼若イヌ（4日齢）を用いた反復経口投与試験が実施された（表19）。

表 19 幼若動物反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄幼若イヌ (ビーグル)	経口	28日間 +回復56日間	0 <sup>a)</sup> 、50、100、200	なし	200	4.2.3.5.4-2

a) 溶媒：Lutrol® Micro68 (Poloxamer 188)、Aerosil® 200 (コロイド状二酸化ケイ素)、ヒドロキシプロピルセルロース、無水クエン酸、クエン酸三ナトリウム無水物、安息香酸ナトリウム、イチゴ香料及びスクラロース

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 光毒性試験

本薬は、光毒性に関連する波長290～700nmの領域での光線の吸収は僅かであること、消化管からの低吸収性により光毒性が懸念される眼及び皮膚に高濃度に分布する可能性は低いと考えられること、臨床試験及び海外市販後の報告では、光毒性に関連する副作用の発現について顕著な増加は報告されていないこと等から、本薬の光毒性の懸念は低いと判断された。

### 5.7.2 代謝物に関する試験

本薬の主代謝物であるOP-1118の遺伝毒性についてAmes試験及び染色体異常試験が実施され（表20）、いずれも陰性であった。

表 20 代謝物遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化	濃度	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537	S9-/+	本薬 : 0 <sup>a)</sup> 、50、150、500、1,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.7.5-1
		大腸菌 : WP2uvrA	S9-/+			
	ほ乳類細胞染色体異常試験	CHO 細胞	S9- (4 時間)	0 <sup>a)</sup> 、500、1,000、1,500 µg/mL	陰性	4.2.3.7.5-2
			S9- (20 時間)	0 <sup>a)</sup> 、250、700、900 µg/mL	陰性	
			S9+ (4 時間)	0 <sup>a)</sup> 、250、700、900 µg/mL	陰性	

a) 溶媒 : ジメチルスルホキシド

### 5.7.3 不純物の毒性評価 (CTD4.2.3.7.6-1)

主な不純物の遺伝毒性について、*in silico* 評価 (Derek for windows\_12.0.0) が行われた。変異原性に関するアラートは認められなかった。がん原性又は染色体損傷について、多ハロゲン化芳香族及び  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステルの構造アラートが検出されたが、これらのアラートは一般的なものであり、関連しない化合物にも多く認められることから、ヒトでの遺伝毒性と関連しないと考えられた。

### 5.R 機構における審査の概略

機構は、実施された毒性試験の成績から、臨床使用時での本薬のヒトへの安全性上の懸念は低いと判断した。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の臨床開発においては、6 種類の製剤 [製剤 1 (■ mg ■■■■■)、製剤 2 (■ mg ■■■■■)、製剤 3 (■ mg ■■■■■)、製剤 4 (200 mg フィルムコーティング錠)、製剤 5 (製剤 ■ と ■■■■■ の ■ mg ■■■■■)、及び製剤 6 (製剤 4 と ■■■■■ の ■■■■■ が異なる 200 mg フィルムコーティング錠<sup>15)</sup>) ] が使用され<sup>16)</sup>、製剤 4 が海外市販製剤、製剤 6 が本邦における市販製剤 (本剤) とされた。また、製剤 3 と製剤 4 及び製剤 4 と製剤 6 との溶出挙動の同等性が示された。

本項においては、製剤 4 を用いた主要な生物薬剤学試験 (食事の影響に関する試験) の成績について記載する。ヒト血漿、尿及び糞中の本薬及び OP-1118 の濃度測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限 本薬 : 血漿 0.2~5 ng/mL、尿 5 ng/mL、糞 0.1~2 µg/g、OP-1118 : 血漿 0.2~5 ng/mL、尿 5 ng/mL、糞 10 µg/g) が用いられた。

なお、ヒトにおける本薬の絶対バイオアベイラビリティは不明であるが、本薬は分子量が大きく、多数の水素結合供与体及び水素結合受容体を有し、消化管内の pH 値 (pH 7.0 以下) では溶解性が低いこ

<sup>15)</sup> 製剤 4 に ■■■■■ として ■■■■■ していた ■■■■■ を ■■■■■ に ■■■■■、■■■■■ の ■■■■■ を行った製剤

<sup>16)</sup> 各製剤を用いた主な臨床試験は、以下のとおりである。  
製剤1 : 第■相試験 (■■■■■ 試験)、製剤2 : 第■相試験 (■■■■■ 試験) 及び第II相試験 (■■■■■ 試験)、  
製剤3 : 第III相試験 (■■■■■ 試験)、製剤4 : 第■相試験 (■■■■■ 試験) 及び第III相試験 (■■■■■ 試験)、  
製剤5 : 第■相試験 (■■■■■ 試験)、製剤6 : 第III相試験 (■■■■■ 試験)

と<sup>17)</sup>、本薬は *in vitro* における膜透過性が低く (4.1.3 参照)、P-gp の基質であること (4.5.2 参照)、非臨床試験での絶対的バイオアベイラビリティが低値であったこと<sup>18)</sup> 等から経口投与後、本薬は殆ど吸収されないと考える旨を申請者は説明している。

### 食事の影響に関する試験 (CTD 5.3.1.1-1 : OPT-80-005 試験<2009年8月~2009年9月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 28 例) を対象に、本剤 400 mg を空腹時又は高脂肪食<sup>19)</sup> 摂取後 30 分以内に単回経口投与したときの PK が、2 処置 2 期クロスオーバー試験にて検討された<sup>20)</sup>。結果は表 21 のとおりであった。本薬及び OP-1118 の空腹時投与に対する食後投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{last}$  の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、本薬でそれぞれ 0.79 [0.67, 0.92] 及び 0.97 [0.87, 1.07] であり、OP-1118 でそれぞれ 0.67 [0.58, 0.76] 及び 0.90 [0.82, 0.98] であった。 $C_{max}$  は空腹時投与と比較して食後投与で低値を示し、 $t_{max}$  は延長する傾向を示した。

表 21 外国人健康被験者に空腹時又は食後に本薬投与時の PK パラメータ

食事条件	投与量 (mg)	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ <sup>a)</sup> (h)	$AUC_{last}$ (ng·h/mL)
本薬					
空腹時	400	27	10.6 ± 6.47	1.00 [0.500, 8.02]	81.2 ± 36.4
食後	400		7.52 ± 2.89	2.00 [0.500, 8.00]	78.6 ± 35.6
OP-1118					
空腹時	400	27	25.5 ± 15.5	1.00 [1.00, 8.05]	172 ± 52.0
食後	400		15.7 ± 5.86	2.00 [0.500, 8.00]	156 ± 55.6

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]

本薬は腸内の *C. difficile* に対して抗菌活性を示す機序から、本薬及び OP-1118 の血漿中曝露量と有効性との間に関連はないと考えられること、また空腹時投与と比較して食後投与で本薬及び OP-1118 の血漿中曝露量の増加は認められていないことから、本剤の用法・用量に関して食事の規定を設ける必要はないと考える旨を申請者は説明している。

なお、単回経口投与 24 時間後までの OP-1118 の累積尿中排泄率は 0.315% であり、本薬の尿中濃度は定量下限未満であった。また、単回経口投与 4 日後までの本薬及び OP-1118 の累積糞中排泄率 (和) の平均値は 51.2% であった。

## 6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康被験者及び CDI 患者を対象とした試験及び薬物動態学的相互作用試験の成績が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した (4.2.2、4.3.2、4.5 参照)。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示す。

<sup>17)</sup> 各溶媒における本薬の溶解度 (mg/mL) は以下のとおり (CTD 2.6.4.3 参照)。

日本薬局方 (pH、溶解後の pH) : 、日本薬局方 (pH、溶解後の pH) : 、 (pH、溶解後の pH) :

<sup>18)</sup> 本薬の吸収を促進させるために自己乳化型ドラッグデリバリーシステムを用いた場合のイヌにおける絶対的バイオアベイラビリティは 3% 以下であった (CTD 2.6.4.3.2.2 参照)。

<sup>19)</sup> 高脂肪食は、The US Food and Drug Administration (FDA) Guidance for industry : Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Study (2002 年 12 月) に従った。

<sup>20)</sup> 各投与期の間には少なくとも 7 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

## 6.2.1 健康被験者における検討

### 6.2.1.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : CL-3001 試験 <2013 年 2 月～2013 年 5 月>)

日本人及び白人健康被験者 (PK 評価例数 : 36 例) を対象に、本薬 100 及び 200 mg を食後に単回経口投与、並びに本薬 100 及び 200 mg を BID 10 日間反復投与したときの本薬及び OP-1118 の PK が検討され、結果は表 22 のとおりであった。日本人及び外国人健康被験者に本薬 200 mg を BID 10 日間反復投与したときの本薬及び OP-1118 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12}$  の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (日本人/外国人) は、本薬でそれぞれ 1.21 [0.74, 2.00] 及び 1.42 [0.91, 2.23]、OP-1118 でそれぞれ 1.31 [0.92, 1.87] 及び 1.51 [1.08, 2.11] であった。また、血漿中本薬及び OP-1118 濃度の蓄積係数は、日本人ではいずれも 1.37、白人ではそれぞれ 1.61 及び 1.67 であった。

以上の結果より、日本人における本薬及び OP-1118 の曝露量は外国人よりも高値傾向を示したものの、国内第 III 相試験 (CL-3002 試験) での日本人における安全性プロファイルは良好であったことから、本剤の安全性について、日本人と外国人の曝露量の差異は、臨床上特段の問題とはならないと考える旨を申請者は説明している。

表 22 健康被験者に本薬を単回又は 10 日間反復経口投与したときの本薬及び OP-1118 の PK パラメータ

対象	用法・用量	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (h)	$AUC^{b)}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本薬						
日本人	100 mg 単回投与	9	4.48 ± 2.38	3.00 [1.00, 4.07]	40.6 ± 15.8 <sup>c)</sup>	6.99 ± 3.52 <sup>c)</sup>
	200 mg 単回投与	9	8.26 ± 4.51	2.00 [1.00, 6.00]	55.6 ± 26.4 <sup>d)</sup>	10.6 ± 8.10 <sup>d)</sup>
	100 mg BID 反復投与	9	5.32 ± 2.88	2.00 [1.00, 6.00]	32.8 ± 20.5	11.7 ± 6.09 <sup>e)</sup>
	200 mg BID 反復投与	8	8.69 ± 5.34	3.00 [1.00, 8.00]	58.5 ± 36.7	7.81 ± 1.80 <sup>f)</sup>
白人	200 mg 単回投与	9	4.48 ± 3.41	2.00 [1.00, 4.00] <sup>c)</sup>	57.5 ± 30.0 <sup>c)</sup>	13.9 ± 5.80 <sup>c)</sup>
	200 mg BID 反復投与	9	6.98 ± 3.67	4.00 [1.00, 4.00]	37.6 ± 15.7	13.9 ± 3.55 <sup>d)</sup>
OP-1118						
日本人	100 mg 単回投与	9	8.61 ± 4.02	3.00 [1.00, 6.00]	92.7 ± 40.3 <sup>c)</sup>	8.84 ± 3.15 <sup>c)</sup>
	200 mg 単回投与	9	18.0 ± 7.59	3.00 [1.00, 6.00]	154 ± 48.5 <sup>d)</sup>	11.5 ± 7.61 <sup>d)</sup>
	100 mg BID 反復投与	9	10.2 ± 4.82	2.00 [1.00, 6.00]	67.6 ± 31.9	10.4 ± 4.59 <sup>e)</sup>
	200 mg BID 反復投与	8	19.8 ± 8.90	3.00 [1.00, 8.00]	144 ± 74.9	8.28 ± 1.48 <sup>f)</sup>
白人	200 mg 単回投与	9	10.1 ± 5.85	2.00 [1.00, 4.00] <sup>c)</sup>	130 ± 49.6 <sup>c)</sup>	16.7 ± 7.00 <sup>c)</sup>
	200 mg BID 反復投与	9	14.7 ± 5.51	3.00 [1.00, 4.00]	86.8 ± 18.9	13.7 ± 6.26

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 単回投与 :  $AUC_{inf}$ 、反復投与 :  $AUC_{0-12}$ 、c) 8 例、d) 7 例、e) 5 例、f) 6 例

単回経口投与 120 時間後までの OP-1118 の累積尿中排泄率は 0.0104% 以下であり、本薬の尿中濃度は定量下限未満であった。また、単回経口投与 120 時間後までの本薬及び OP-1118 の累積糞中排泄率の平均値 [範囲] は、本薬では日本人 100 mg 投与時 28.7 [0, 67.4] %、日本人 200 mg 投与時 36.3 [0, 74.7] %、白人 200 mg 投与時 38.9 [0, 71.3] %、OP-1118 では日本人 100 mg 投与時 24.8 [0, 43.7] %、日本人 200 mg 投与時 18.6 [0, 40.3] %、白人 200 mg 投与時 23.3 [0, 39.6] % であった。

## 6.2.2 患者における検討

### 6.2.2.1 第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : OPT-80-Phase 2A 試験 <20■■年■■月～20■■年■■月>)

外国人 CDI 患者 (PK 評価例数 : 48 例) を対象に、本薬 50、100 又は 200 mg を BID 10 日間反復経口投与したときの本薬及び OP-1118 の PK が検討された。投与初日及び 10 日目の投与前及び投与 2 時間後において、本薬及び OP-1118 の血漿中濃度は殆ど定量下限未満であり、定量下限を超えた被験者の血漿中濃度範囲は、本薬では 100 mg 群 9.45～12.3 ng/mL、200 mg 群 5.12～93.7 ng/mL、400 mg 群 5.32～84.9 ng/mL、OP-1118 では 100 mg 群 5.23～77.2 ng/mL、200 mg 群 5.12～154.3 ng/mL、400 mg 群 5.92～402.3 ng/mL であった。定量下限を超えた被験者の投与 10 日目の本薬及び OP-1118 の糞中濃度範囲は、本薬で

は 100 mg 群 81.9～558.3 µg/g、200 mg 群 11.7～786.7 µg/g、400 mg 群 389.0～3974.8 µg/g、OP-1118 では 100 mg 群 140.8～1050.6 µg/g、200 mg 群 16.3～937.8 µg/g、400 mg 群 211.0～1535.2 µg/g であった。

#### 6.2.2.2 第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-4 : CL-3002 試験<2014 年 6 月～2016 年 9 月>)

日本人 CDI 患者 (PK 評価例数 : 104 例) を対象に、本薬 200 mg を BID 10 日間反復投与したときの本薬及び OP-1118 の PK が検討された。定量下限を超えた検体について、本薬及び OP-1118 の血漿中濃度は、初回投与 3～5 時間後において、それぞれ  $41.8 \pm 46.3$  及び  $72.8 \pm 65.5$  ng/mL、最終投与 3～5 時間後において、それぞれ  $54.7 \pm 73.8$  及び  $135.6 \pm 199.2$  ng/mL であった。また、最終投与後 24 時間以内の最初の糞検体における本薬及び OP-1118 の濃度は、それぞれ  $2020.4 \pm 1353.9$  及び  $1484.1 \pm 1124.8$  µg/g であった。

#### 6.2.2.3 第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 101.1.C.003 試験<2006 年 5 月～2008 年 8 月>)

外国人 CDI 患者 (PK 評価例数 : 300 例) を対象に、本薬 200 mg を BID 10 日間反復投与したときの本薬及び OP-1118 の PK が検討された。定量下限を超えた検体について、本薬及び OP-1118 の血漿中濃度は、初回投与 3～5 時間後において、それぞれ  $22.8 \pm 26.5$  及び  $43.1 \pm 51.3$  ng/mL、最終投与 3～5 時間後において、それぞれ  $26.4 \pm 31.0$  及び  $70.3 \pm 80.5$  ng/mL であった。また、最終投与後 24 時間以内の最初の糞検体における本薬及び OP-1118 の濃度は、それぞれ  $1225.1 \pm 759.0$  及び  $809.2 \pm 651.0$  µg/g であった。

#### 6.2.2.4 第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 101.1.C.004 試験<2007 年 4 月～2009 年 12 月>)

外国人 CDI 患者 (PK 評価例数 : 264 例) を対象に、本薬 200 mg を BID 10 日間反復投与したときの本薬及び OP-1118 の PK が検討された。定量下限を超えた検体について、本薬及び OP-1118 の血漿中濃度は、初回投与 3～5 時間後において、それぞれ  $23.0 \pm 26.9$  及び  $46.0 \pm 49.5$  ng/mL、最終投与 3～5 時間後において、それぞれ  $29.7 \pm 38.0$  及び  $98.6 \pm 171.6$  ng/mL であった。また、最終投与後 24 時間以内の最初の糞検体における本薬及び OP-1118 の濃度は、それぞれ  $1606.2 \pm 1248.1$  及び  $848.5 \pm 567.5$  µg/g であった。

### 6.2.3 内因性要因の検討

肝又は腎機能障害が本薬及び OP-1118 の PK に及ぼす影響について、肝又は腎機能障害を有する被験者を対象に、本薬及び OP-1118 の PK を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。しかしながら、以下の点から、肝機能障害又は腎機能障害を有する被験者に対して、注意喚起は不要と考えたと申請者は説明している。

- 経口投与された本薬及び OP-1118 の消化管吸収は殆どないと考えられ、本薬及び OP-1118 の排泄に対する肝臓及び腎臓の寄与は小さいと考えられること (4.1、4.4、6.1、6.2.1 及び 6.2.2 参照)
- 国内第Ⅲ相試験 (CL-3002 試験) において、スクリーニング時の eGFR に基づき分類された腎機能障害患者集団 (正常 : 90 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上、軽度 : 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上 90 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満、中等度 : 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満、重度 : 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満)<sup>21)</sup> における本

<sup>21)</sup> 年齢が交絡因子となることを踏まえ、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者の殆どが高齢であったことから、高齢患者 (65 歳以上) のみが比較に用いられた。

薬及び OP-1118 の血漿中曝露量は、腎機能障害の程度によって一貫した増加又は減少は認められず、有害事象の発現割合に特定の傾向は認められなかったこと

#### 6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討<sup>22)</sup>

本薬と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的として、4 試験が実施された。

本薬の PK パラメータに及ぼすシクロスポリンの影響が検討され、シクロスポリン非併用時に対する併用時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、本薬ではそれぞれ 4.15 [3.23, 5.32] 及び 1.92 [1.39, 2.64]、OP-1118 ではそれぞれ 9.51 [6.93, 13.05] 及び 4.11 [3.06, 5.53] であった。本試験において、いずれの投与群でも、認められた有害事象はいずれも軽度であり、有害事象による死亡、中止例、重篤な有害事象は認められなかった。なお、国内第Ⅲ相試験 (CL-3002 試験) での本剤と P-gp 阻害薬<sup>23)</sup> の併用例 7 例において、P-gp 阻害薬の併用による本剤の有効性及び安全性に対する影響は認められなかった。以上の結果等から、本薬と P-gp 阻害作用を有するシクロスポリンとの薬物相互作用については、臨床上特段の問題とはならないと申請者は説明している。

また、併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、表 23 のとおりであった。

表 23 併用薬の PK パラメータに及ぼす本薬の影響

薬剤 <sup>a)</sup>	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]	
	併用薬	本薬		$C_{max}$	$AUC_{inf}$
ジゴキシシン	0.5 mg 単回	200 mg BID	14	1.14 [0.99, 1.31]	1.11 [1.03, 1.22]
ミダゾラム	5 mg 単回		24	0.92 [0.83, 1.02] <sup>c)</sup>	0.96 [0.88, 1.06] <sup>c)</sup>
オメプラゾール	40 mg 単回		24	0.93 [0.82, 1.06] <sup>c)</sup>	1.03 [0.93, 1.14] <sup>d)</sup>
ワルファリン <sup>b)</sup>	10 mg 単回		24	1.09 [1.04, 1.15] <sup>c)</sup>	1.13 [1.10, 1.17] <sup>e)</sup>
ロスバスタチン	10 mg 単回		26	1.17 [1.06, 1.29] <sup>f)</sup>	1.10 [0.99, 1.22] <sup>g)</sup>

a) ミダゾラム、オメプラゾール及びワルファリンは同時投与、b) 測定対象は S-ワルファリン、c) 単独 24 例、併用 23 例、d) 単独 24 例、併用 22 例、e) 単独 24 例、併用 21 例、f) 単独 25 例、併用 26 例、g) 単独 21 例、併用 24 例

#### 6.2.5 QT 間隔に及ぼす本剤の影響について

本薬及び OP-1118 は hERG チャネルの阻害活性を示さなかったこと (3.2 参照)、及び本薬の消化管吸収は殆ど認められないと考えられること (4.1、6.1、6.2.1 及び 6.2.2 参照) から、本薬を用いた QT/QTc 試験は実施されなかった。

国内第Ⅲ相試験 (CL-3002 試験) の投与期間最終時における血漿中薬物濃度と QTcF のベースラインからの変化量との関係が探索的に検討された。その結果、QTcF のベースラインからの変化量と血漿中本薬又は OP-1118 濃度はいずれも関連が認められなかったことから、本薬及び OP-1118 が QT 間隔に及ぼす影響は小さいと考えたと申請者は説明している。

#### 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された本薬に関する臨床試験成績に基づく PK に関して、特段の問題はないと判断した。

<sup>22)</sup> CTD 5.3.3.4-1 : OPT-80-007 試験<2010 年 6 月>、CTD 5.3.3.4-2 : OPT-80-008 試験<2010 年 5 月~2010 年 7 月>、CTD 5.3.3.4-3 : OPT-80-009 試験<2010 年 5 月~2010 年 7 月>、CTD 5.3.3.4-4 : CL-2003 試験<2013 年 1 月~2013 年 3 月>

<sup>23)</sup> アミオダロン、イトラコナゾール、エリスロマイシン又はベラパミル

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する試験として、表 24 に示す臨床試験成績が提出された。

表 24 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	評価例数	用法・用量の概略	主な評価項目	主要評価項目
評価	海外	Phase 2A 試験	II	CDI 患者	48 例 ①16 例 ②16 例 ③16 例	本薬①50 mg、②100 mg 又は③200 mg BID 経口投与 (10 日間)	有効性 安全性	臨床的治癒 <i>C. difficile</i> 関連下痢の症状緩和
評価	国内	CL-3002 試験	III	CDI 患者	212 例 ①104 例 ②108 例	①本薬 200 mg BID 又は②VCM 125 mg QID 経口投与 (10 日間)	有効性 安全性	治癒維持率
評価	海外	101.1.C.003 試験	III	CDI 患者	623 例 ①323 例 ②300 例	①本薬 200 mg BID 又は②VCM 125 mg QID 経口投与 (10 日間)	有効性 安全性	治癒率
評価	海外	101.1.C.004 試験	III	CDI 患者	524 例 ①264 例 ②260 例	①本薬 200 mg BID 又は②VCM 125 mg QID 経口投与 (10 日間)	有効性 安全性	治癒率

### 7.1 第II相試験

#### 7.1.1 海外第II相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : OPT-80 Phase 2A 試験<20 年 月~20 年 月>)

18 歳超の CDI 患者<sup>24)</sup> [目標例数 45 例 (各群 15 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験が、米国及びカナダの 5 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 50 mg、100 mg 又は 200 mg を BID (12 時間ごと) で 10 日間経口投与することと設定された。

無作為化された 49 例のうち、治験薬が投与された 48 例 (100 mg 群、200 mg 群及び 400 mg 群各 16 例) が安全性解析対象集団であった。このうち 1 例 (*C. difficile* 関連下痢の選択基準に非該当) を除いた 47 例 (100 mg 群 16 例、200 mg 群 16 例及び 400 mg 群 15 例) が mITT 集団であった。

有効性について、主要評価項目は治験担当医師による治験薬投与終了時の臨床的治癒及び *C. difficile* 関連下痢の症状の緩和<sup>25)</sup> と設定され、結果は表 25 のとおりであった。

表 25 治験薬投与終了時の臨床的治癒及び *C. difficile* 関連下痢の症状の緩和 (mITT 集団)

		100 mg 群 (16 例)	200 mg 群 (16 例)	400 mg 群 (15 例)
臨床的治癒		12 (75.0)	13 (81.3)	15 (100.0)
<i>C. difficile</i> 関連下痢の症状	緩和あり	6 (37.5)	8 (50.0)	13 (86.7)
	緩和なし	9 (56.3)	6 (37.5)	2 (13.3)
	不明 <sup>a)</sup>	1 (6.3)	2 (12.5)	0
緩和なしと判定された割合の群間差 [95%信頼区間]				
本薬 100 mg 群との群間差			18.8 [-18.3, 55.8]	42.9 [9.8, 76.0]
本薬 200 mg 群との群間差				24.2 [-8.5, 56.8]

例数 (%)

a) 不明：排便、発熱、腹痛及び白血球数のいずれかのパラメータの欠測があった場合

<sup>24)</sup> 本試験における主な選択基準は以下のとおり。

・軽度から中等度の *C. difficile* 関連下痢の症状を有する患者 (24 時間以内の無形便の排便回数が 3 回以上又は、36 時間以内の軟便又は水様便の排便回数が 6 回を越える下痢で、便中に *C. difficile* の Toxin A 又は Toxin B が検出される患者)。

<sup>25)</sup> 臨床的治癒：治験終了時に治験担当医師により、臨床的治癒又は無効と判定された。

*C. difficile* 関連下痢の症状の緩和：症状の緩和は、治験薬投与後 10 日目までの発熱 (37.7°C 以上)、腹痛及び白血球数上昇等の他の徴候/症状が発現することなく、1 日の排便回数が 3 回以下となることと定義され、この定義に合致した場合は「緩和あり」、合致しない場合は「緩和なし」、一つでもパラメータ (排便、発熱、腹痛又は白血球数) が欠測であった場合は「不明」と判定された。

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動含む）の発現割合は、100 mg 群 25.0%（4/16 例）、200 mg 群 25.0%（4/16 例）及び 400 mg 群 6.3%（1/16 例）であり（表 26）、副作用<sup>26)</sup> は認められなかった。

表 26 いずれかの群で 1 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	100 mg 群 (16 例)	200 mg 群 (16 例)	400 mg 群 (16 例)
全体	4 (25.0)	4 (25.0)	1 (6.3)
うっ血性心不全	1 (6.3)	0	0
胃腸出血	0	1 (6.3)	0
慢性膵炎	0	1 (6.3)	0
胸痛	1 (6.3)	1 (6.3)	0
気管支炎	1 (6.3)	0	0
感染	1 (6.3)	0	0
肺炎	1 (6.3)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (6.3)	0
尿路感染	1 (6.3)	1 (6.3)	0
転倒	0	1 (6.3)	0
水分過負荷	0	0	1 (6.3)
四肢痛	1 (6.3)	0	0
脳出血	0	1 (6.3)	0
腎結石症	1 (6.3)	0	0
呼吸困難	1 (6.3)	0	0
低血圧	2 (12.5)	0	0

例数 (%)

死亡は、200 mg 群に 1 例 [ブドウ球菌性敗血症及び脳出血（重複含む）] で認められ、治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は、100 mg 群 2 例（下痢及びうっ血性心不全各 1 例）及び 200 mg 群 2 例（胃腸出血及び胸痛各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との関連は否定され、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.2 第Ⅲ相試験

### 7.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-4：CL-3002 試験<2014 年 6 月～2016 年 9 月>）

20 歳以上の CDI 患者<sup>27)</sup>（目標例数 210 例 [各群 105 例]）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験<sup>28)</sup> が、国内 82 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg BID 又は VCM 125 mg QID を 10 日間経口投与することと設定された。

無作為化された 215 例のうち、治験薬が投与された 212 例（本剤群 104 例及び VCM 群 108 例）が安全性解析対象集団及び FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目は *C. difficile* 関連下痢症の治癒維持率 [治験薬投与終了時に治癒し、かつ治験薬投与終了後 28 日（±3 日）の間に再発しなかった被験者の割合] と設定され（有効性の主な評価項目の定義は 10.1 参照）、結果は表 27 のとおりであった。FAS における本剤群及び VCM 群の治癒維持率はそれぞれ 67.3% 及び 65.7% であり、本剤群と VCM 群との群間差 [95% 信頼区間] は 1.2% [－

<sup>26)</sup> 治験担当医師により治験薬との関連性が否定できないとされた有害事象。

<sup>27)</sup> 本試験における主な選択基準は以下のとおり。

- ・軽度から中等度の *C. difficile* 関連下痢の症状を有する患者 [無作為化前 24 時間以内に 4 回以上の無形便の排便（経直腸的な回収装置を使用している場合は 200ml 超の液状便）が認められ、無作為化前 96 時間以内に便中の *C. difficile* の Toxin A 又は Toxin B が検出された被験者]
- ・同意取得前に *C. difficile* 関連下痢の治療を目的とした抗菌薬（バンコマイシン、メトロニダゾール他）が投与されていない患者又は同意取得前に *C. difficile* 関連下痢の治療を目的としてメトロニダゾールで 3 日間以上治療されていたが、臨床的な改善が認められない患者

<sup>28)</sup> 治験実施医療機関及び CDI の既往の有無を層別因子として無作為化された（本剤群と VCM 群の割付け比は 1 : 1）。

11.3, 13.7] であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-10%）を下回ったことから、VCM に対する本剤の非劣性は検証されなかった。

表 27 国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）における有効性（FAS）

	本剤群 (104 例)	VCM 群 (108 例)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
治癒維持率	70/104 (67.3)	71/108 (65.7)	1.2 [-11.3, 13.7]
治癒率 (治験薬投与終了時)	87/104 (83.7)	95/108 (88.0)	-4.4 [-13.8, 5.0]
<i>C. difficile</i> 関連下痢再発率 <sup>b)</sup>	17/87 (19.5)	24/95 (25.3)	-4.9 [-16.7, 7.0]

例数 (%)

a) CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel 法

b) 再発率は、FAS のうち治験薬投与終了時点で臨床的治癒を達成した被験者集団を対象として算出

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動含む）の発現割合は、本剤群 70.2%（73/104 例）及び VCM 群 70.4%（76/108 例）であり、副作用<sup>29)</sup> の発現割合は、本剤群 8.7%（9/104 例）及び VCM 群 8.3%（9/108 例）であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象及び副作用は表 28 のとおりであった。

表 28 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群 (104 例)	VCM 群 (108 例)	本剤群 (104 例)	VCM 群 (108 例)
全体	73 (70.2)	76 (70.4)	9 (8.7)	9 (8.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	13 (12.5)	21 (19.4)	0	0
便秘	6 (5.8)	7 (6.5)	0	1 (0.9)
発熱	5 (4.8)	6 (5.6)	1 (1.0)	1 (0.9)
接触性皮膚炎	4 (3.8)	3 (2.8)	0	0
悪心	4 (3.8)	2 (1.9)	1 (1.0)	0
背部痛	4 (3.8)	1 (0.9)	0	0
尿路感染	3 (2.9)	11 (10.2)	0	0
嘔吐	3 (2.9)	4 (3.7)	1 (1.0)	0
倦怠感	1 (1.0)	4 (3.7)	0	0

例数 (%)

死亡は本剤群 3 例 [肝細胞癌各 2 例、全身健康状態低下及び肝硬変各 1 例（重複含む）] 及び VCM 群 2 例（食道静脈瘤出血及び肺扁平上皮癌各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 13 例 [クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 2 例、心室細動、出血性十二指腸潰瘍、イレウス、発熱、全身健康状態低下、腰椎骨折、低アルブミン血症、結腸癌、胃癌、肝転移、リンパ節転移、肝癌破裂、腹膜転移、胸水及び末梢動脈瘤各 1 例（重複含む）] 及び VCM 群 13 例 [クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 4 例、汎血球減少症、腹水、下痢、血便排泄、イレウス、発熱、胃腸炎、尿路感染、深部静脈血栓症及び末梢動脈閉塞症候群各 1 例（重複含む）] に認められた。本剤群 1 例（心室細動）については治験薬との関連は否定できないと判定され、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 6 例 [肝癌破裂、出血性十二指腸潰瘍、末梢動脈瘤、全身健康状態低下、嘔吐、妄想及び心室細動各 1 例（重複含む）] 及び VCM 群 1 例（腓液漏出）に認められた。本剤群 2 例 [嘔吐、妄想及び心室細動各 1 例（重複含む）] は治験薬との関連は否定できないと判定され、これらの転帰は回復であった。

<sup>29)</sup> 治験薬との関連性が否定できない有害事象（有害事象と治験薬との因果関係は 3 段階 [「否定できる」「関連あるかもしれない」「たぶん関連あり」] で評価され、「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された事象を治験薬との関連性が否定できない有害事象と判定。）

## 7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2 : 101.1.C.003 試験<2006年5月～2008年8月>）

16歳以上のCDI患者<sup>30)</sup>（目標例数664例〔各群332例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験<sup>31)</sup>が、米国及びカナダの102施設で実施された。

用法・用量は、本薬200mg BID又はVCM 125mg QIDを10日間経口投与することと設定された。

無作為化された629例<sup>32)</sup>のうち、治験薬が投与された623例（本剤群300例及びVCM群323例）が安全性解析対象集団であった。このうち27例（下痢の定義非該当10例及び*C. difficile*のToxin陰性17例）を除いた596例（本剤群287例及びVCM群309例）がmITT集団であった。mITT集団から48例（治験薬投与期間不足38例、その他の除外事項該当4例、併用禁止薬使用4例及び臨床評価不十分2例）を除いた548例（本剤群265例及びVCM群283例）がPP集団<sup>33)</sup>であり、PP集団が主要評価項目における主たる有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目は治験薬投与終了日（±2日）又は中止時における治癒率と設定され（有効性の主な評価項目の定義は10.1参照）、PP集団における本剤群及びVCM群の治癒率はそれぞれ92.1%（244/265例）及び89.8%（254/283例）であり、本剤群とVCM群との群間差〔95%信頼区間〕は2.3%〔-2.6, 7.1〕であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、VCM群に対する本剤群の非劣性が検証された。また、mITT集団における結果は表29のとおりであった。

表29 海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003試験）における有効性（mITT集団）

	本剤群 (287例)	VCM群 (309例)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
治癒率	253/287 (88.2)	265/309 (85.8)	2.4 [-3.1, 7.8]
再発率 <sup>b)</sup>	39/253 (15.4)	67/265 (25.3)	-9.9 [-16.6, -2.9]
治癒維持率 例数 (%)	214/287 (74.6)	198/309 (64.1)	10.5 [3.1, 17.7]

a) Agresti and Caffo (Amer Statistician 2000; 54: 280-8) の方法

b) 再発率は、mITTのうち治験薬投与終了時点で臨床的治癒を達成した被験者集団を対象として算出

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動含む）の発現割合は、本剤群62.3%（187/300例）及びVCM群60.4%（195/323例）であり、副作用<sup>34)</sup>の発現割合は本剤群9.7%（29/300例）及びVCM群9.0%（29/323例）であった。いずれかの群で3%以上に認められた有害事象及び副作用を表30のとおりであった。

<sup>30)</sup> 本試験における主な選択基準は以下のとおり。

- ・無作為化前24時間以内に3回超の無形便の排便（経直腸的な回収装置を使用している場合は200mL超の無形便）が認められ、無作為化前48時間以内に便中に*C. difficile*のToxin A又はToxin Bが検出された被験者
- ・メトロニダゾールによる治療を行った患者の場合は、メトロニダゾールによる治療を3日間以上受けるも効果が得られず、下痢について顕著な臨床的な改善がみられず、本試験の下痢の定義に合致し、Toxinが陽性の患者

<sup>31)</sup> CDIの発症（初発、過去3カ月間に発症したCDIの初回再発）を層別因子として無作為化された（本剤群とVCM群の割付け比は1:1）。

<sup>32)</sup> 本剤群に割付けられた被験者（5例）に対して、VCMが誤投与され、VCM群に割付けられた被験者（1例）に対して、本剤が誤投与された。治験総括報告書では、実際に投与された治験薬に基づき投与群が構成され、有効性及び安全性が評価された。

<sup>33)</sup> mITT集団より以下の全ての基準を満たした患者：1) 臨床的にCDIと確定診断された患者、2) 全ての選択基準を満たし、除外基準に抵触しなかった患者、3) 十分に治験薬を投与された患者、4) 治験薬最終投与日に臨床的な評価を受けた患者、5) 重大な治験実施計画書からの逸脱がない患者

<sup>34)</sup> 治験薬との関連性が否定できない有害事象（有害事象と治験薬との因果関係は6段階〔「関連の疑いなし」「否定できる」「おそらく関連なし」、「関連の疑いあり」、「関連あるかもしれない」、「関連あり」〕で評価され、「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と判定された事象を治験薬との関連性が否定できない有害事象と判定）。

表 30 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群 (300 例)	VCM 群 (323 例)	本剤群 (300 例)	VCM 群 (323 例)
全体	187 (62.3)	195 (60.4)	29 (9.7)	29 (9.0)
悪心	31 (10.3)	28 (8.7)	7 (2.3)	10 (3.1)
低カリウム血症	22 (7.3)	24 (7.4)	0	1 (0.3)
頭痛	20 (6.7)	14 (4.3)	3 (1.0)	3 (0.9)
嘔吐	18 (6.0)	14 (4.3)	3 (1.0)	4 (1.2)
発熱	16 (5.3)	16 (5.0)	0	1 (0.3)
末梢性浮腫	13 (4.3)	17 (5.3)	1 (0.3)	0
尿路感染	12 (4.0)	12 (3.7)	0	0
浮動性めまい	12 (4.0)	4 (1.2)	4 (1.3)	0
呼吸困難	11 (3.7)	9 (2.8)	0	0
貧血	10 (3.3)	7 (2.2)	0	0
便秘	10 (3.3)	4 (1.2)	4 (1.3)	1 (0.3)
下痢	9 (3.0)	12 (3.7)	0	1 (0.3)
腹痛	9 (3.0)	7 (2.2)	0	1 (0.3)
高カリウム血症	9 (3.0)	6 (1.9)	0	0
発疹	9 (3.0)	2 (0.6)	0	0

例数 (%)

死亡は本剤群 5.3% (16/300 例) 及び VCM 群 6.5% (21/323 例) に認められ、その内訳は表 31 のとおりであった。いずれも治験薬との関連は否定された。

表 31 死亡に至った有害事象の内訳

本剤群 (300 例)	16 例 (肺炎 2 例、急性骨髄性白血病、多臓器不全、敗血症症候群、転移性副腎癌、慢性閉塞性肺疾患、腎細胞癌、胃腸出血、菌血症、移植血管閉塞、うっ血性心不全、呼吸不全、敗血症、嚥下性肺炎及び急性腎不全各 1 例)
VCM 群 (323 例)	21 例 (敗血症 3 例、心原性ショック、呼吸不全及び心筋梗塞各 2 例、転移性肺癌、大腸菌性敗血症、心停止、敗血症性ショック、尿路性敗血症、大腸穿孔、栄養障害、成長障害、子宮内膜癌、腹膜炎、脱水及び腹水各 1 例)

重篤な有害事象は、本剤群 25.0% (75/300 例) 及び VCM 群 24.1% (78/323 例) に認められ、その内訳は表 32 のとおりであった。本剤群 4 例 [尿酸値上昇、低ナトリウム血症、腎不全、偶発的過量投与、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 1 例 (重複含む)] 及び VCM 群 1 例 (精神状態変化) は治験薬との関連は否定できないと判定され、VCM 群 1 例 (精神状態変化) の転帰は後遺症あり、その他の転帰は回復であった。

表 32 重篤な有害事象の内訳

本剤群 (300 例)	75 例 (貧血、うっ血性心不全、胃腸出血、肺炎及び急性腎不全各 4 例、心房細動、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、敗血症、血中尿酸増加、低血糖症及び低リン酸血症各 3 例、下痢、巨大結腸、菌血症、白血球数減少、低ナトリウム血症、高カリウム血症、呼吸不全、深部静脈血栓症及び低血圧各 2 例等)
VCM 群 (323 例)	78 例 (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 6 例、肺炎 5 例、低カリウム血症 4 例、敗血症、脱水、高血糖、低ナトリウム血症、精神状態変化、腎不全、呼吸困難及び呼吸不全各 3 例、血小板減少症、うっ血性心不全、心原性ショック、心筋梗塞、下痢、大腸穿孔、ブドウ球菌性菌血症、ブドウ球菌性敗血症、尿路性敗血症、創し開、高尿酸血症、嚥下性肺炎、肺水腫及び深部静脈血栓各 2 例等)

中止に至った有害事象は、本剤群 7.7% (23/300 例) 及び VCM 群 9.0% (29/323 例) に認められ、その内訳は表 33 のとおりであった。本剤群 2 例 (偶発的過量投与及び腎不全各 1 例) 及び VCM 群 1 例 (精神状態変化) は治験薬との関連は否定できないと判定され、VCM 群 1 例 (精神状態変化) は後遺症あり、その他の転帰は回復であった。

表 33 中止に至った有害事象の内訳

本剤群 (300 例)	23 例 [肺炎 3 例、巨大結腸及び嘔吐各 2 例、下痢、大腸炎、嚥下障害、血便排泄、敗血症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、偶発的過量投与、血中ナトリウム減少、急性骨髄性白血病、転移性副腎癌、リンパ増殖性障害、腎細胞癌、腎不全、急性腎不全、呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患及び低血圧各 1 例 (重複含む)]
VCM 群 (323 例)	29 例 [呼吸不全 4 例、敗血症 3 例、心筋梗塞、創し開、脱水、錯乱状態及び精神状態変化各 2 例、白血球減少症、腹水、下痢、イレウス、倦怠感、大腸菌性敗血症、髄膜炎、肺炎、術後創感染、胃腸吻合部位漏出、低ナトリウム血症、栄養障害、転移性肺癌、構語障害及び呼吸困難各 1 例 (重複含む)]

### 7.2.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 101.1.C.004 試験<2007 年 4 月~2009 年 12 月>)

16 歳以上の CDI 患者<sup>35)</sup> (目標例数 664 例 [各群 332 例]<sup>36)</sup> を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験<sup>31)</sup> が、米国、カナダ、英国等の 9 カ国 86 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 mg BID 又は VCM 125 mg QID を 10 日間経口投与することと設定された。

無作為化された 535 例<sup>37)</sup> のうち、治験薬が投与された 524 例 (本剤群 264 例及び VCM 群 260 例) が安全性解析対象集団であった。このうち 15 例 (下痢の定義非該当 8 例及び *C. difficile* の Toxin 陰性 7 例) を除いた 509 例 (本剤群 252 例及び VCM 群 257 例) が mITT 集団とされた。mITT 集団から 58 例 (治験薬投与期間不十分 36 例、その他の除外事項該当 10 例及び併用禁止薬使用 12 例) を除いた 451 例 (本剤群 216 例及び VCM 群 235 例) が PP 集団<sup>38)</sup> であり、PP 集団が主要評価項目における主たる有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目は治験薬投与終了日 (±2 日) 又は試験中止時における治癒率と設定され (有効性の主な評価項目の定義は 10.1 参照)、PP 集団における本剤群及び VCM 群の治癒率はそれぞれ 91.7% (198/216 例) 及び 90.6% (213/235 例) であり、本剤群と VCM 群との群間差 [95%信頼区間] は 1.0% [-4.3, 6.3] であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、VCM に対する本剤の非劣性が検証された。なお、mITT 集団における結果は表 34 のとおりであった。

表 34 治験薬投与終了時の治癒率 (mITT 集団)

	本剤群 (252 例)	VCM 群 (257 例)	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
治癒率	221/252 (87.7)	223/257 (86.8)	0.9 [-4.9, 6.7]
再発率 <sup>b)</sup>	28/221 (12.7)	60/223 (26.9)	-14.2 [-21.4, -6.8]
治癒維持率 例数 (%)	193/252 (76.6)	163/257 (63.4)	13.2 [5.2, 20.9]

a) Agresti and Caffo (Amer Statistician 2000; 54: 280-8) の方法

b) 再発率は、mITT のうち治験薬投与終了時点で臨床的治癒を達成した被験者集団を対象として算出

<sup>35)</sup> 本試験における主な選択基準は以下のとおり。

- ・無作為化前 24 時間以内に 3 回超の無形便の排便 (経直腸的な回収装置を使用している場合は 200ml 超の無形便) が認められ、CDI 治療を 24 時間以内に行った患者では無作為化前 96 時間以内に (MNZ 無効例ではランダム化前 48 時間以内に)、便中に *C. difficile* の Toxin A 又は Toxin B が検出された患者。
- ・MNZ による治療を行った患者の場合は、MNZ による治療を 3 日間以上受けるも効果が得られず、下痢について顕著な臨床的な改善がみられず、本試験の下痢の基準に合致し、Toxin 陽性の患者

<sup>36)</sup> 本試験のデータベースロック及び開鍵前に、盲検下で海外臨床試験 (101.1.C.003 試験) の結果に基づき、本剤群と VCM 群の治癒率に関する対比較において 90%の検出力を担保するためには、評価可能例数として約 483 例が必要と算出され、2009 年の 11 月に本試験の組入れが終了となった。

<sup>37)</sup> 本剤群に割付けられた被験者 (1 例) に対して、VCM が誤投与された。治験総括報告書では、実際に投与された治験薬に基づき投与群が構成され、有効性及び安全性が評価された。

<sup>38)</sup> mITT 集団より以下の全ての基準を満たした患者：1) Toxin 検査結果陽性で CDI と確定診断された患者、2) 全ての選択基準を満たし、除外基準に抵触しなかった患者、3) 十分に治験薬を投与された患者、4) 治験薬最終投与日に臨床的な評価を受けた患者、5) 重大な治験実施計画書からの逸脱がない患者

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動含む）の発現割合は、本剤群 70.5%（186/264 例）及び VCM 群 68.1%（177/260 例）であり、副作用<sup>34)</sup>の発現割合は、本剤群 11.7%（31/264 例）及び VCM 群 13.8%（36/260 例）であった。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象及び副作用は表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群 (264 例)	VCM 群 (260 例)	本剤群 (264 例)	VCM 群 (260 例)
全体	186 (70.5)	177 (68.1)	31 (11.7)	36 (13.8)
悪心	25 (9.5)	30 (11.5)	8 (3.0)	10 (3.8)
腹痛	23 (8.7)	11 (4.2)	1 (0.4)	0
低カリウム血症	18 (6.8)	11 (4.2)	0	3 (1.2)
嘔吐	16 (6.1)	20 (7.7)	4 (1.5)	4 (1.5)
頭痛	15 (5.7)	11 (4.2)	0	1 (0.4)
便秘	11 (4.2)	6 (2.3)	3 (1.1)	2 (0.8)
疲労	9 (3.4)	12 (4.6)	0	0
腹部膨満	9 (3.4)	5 (1.9)	2 (0.8)	0
下痢	8 (3.0)	14 (5.4)	1 (0.4)	0
発熱	6 (2.3)	10 (3.8)	0	1 (0.4)
肺炎	6 (2.3)	8 (3.1)	0	0
そう痒症	4 (1.5)	8 (3.1)	1 (0.4)	4 (1.5)
上腹部痛	3 (1.1)	9 (3.5)	0	1 (0.4)

例数 (%)

死亡は本剤群 7.6%（20/264 例）及び VCM 群 6.5%（17/260 例）に認められ、その内訳は表 36 のとおりであった。いずれも治験薬との関連は否定された。

表 36 死亡に至った有害事象の内訳

本剤群 (264 例)	20 例（呼吸不全 3 例、腎不全及び敗血症各 2 例、腹膜炎、胆嚢癌、消化管穿孔、末梢性虚血、結腸癌、好中球減少性敗血症、気管支肺アスペルギルス症、敗血症性ショック、心筋梗塞、呼吸停止、慢性閉塞性肺疾患、肺炎及び呼吸窮迫各 1 例）
VCM 群 (260 例)	17 例（多臓器不全 3 例、小腸閉塞、心肺停止及び肺炎各 2 例、尿路性敗血症、脳梗塞、安楽死、敗血症、肺の悪性新生物、敗血症性ショック、頻呼吸及び腸閉塞各 1 例）

重篤な有害事象は、本剤群 26.5%（70/264 例）及び VCM 群 22.3%（58/260 例）に認められ、その内訳は表 37 のとおりであった。本剤群 2 例（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び幻覚各 1 例）及び VCM 群 3 例〔心電図 QT 延長、低カリウム血症、トルサード ド ポアント及び急性呼吸不全各 1 例（重複含む）〕は治験薬との関連は否定できないと判定され、これらの転帰はいずれも回復であった。

表 37 重篤な有害事象の内訳

本剤群 (264 例)	70 例（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 5 例、好中球減少症、心筋梗塞、肺炎、敗血症及び低ナトリウム血症各 4 例、白血球減少症、血小板減少症、腸閉塞、腹痛、リンパ球数減少、高カリウム血症、腎不全及び呼吸不全各 3 例、リンパ球減少症、血性下痢、発熱、血中尿酸増加、高血糖、低カリウム血症、脱水、低リン酸血症及び呼吸窮迫各 2 例等）
VCM 群 (260 例)	58 例（肺炎 5 例、小腸閉塞、嘔吐、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、高血糖及び呼吸不全各 3 例、心肺停止、多臓器不全、発熱、クロストリジウム感染、大腸菌性敗血症、敗血症、尿路性敗血症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、高尿酸血症、低カリウム血症、急性腎不全、急性呼吸不全及び肺水腫各 2 例等）

中止に至った有害事象は、本剤群 8.3%（22/264 例）及び VCM 群 7.7%（20/260 例）に認められ、その内訳は表 38 のとおりであった。本剤群 2 例（幻覚及び尿路痛各 1 例）及び VCM 群 7 例〔悪心 2 例、トルサード ド ポアント、嘔吐、浮腫、心電図 QT 延長、低カリウム血症、急性呼吸不全、紅斑、そう痒

症及び斑状皮疹各 1 例（重複含む）] は治験薬との因果関係が否定できないと判定され、VCM 群 1 例（斑状皮疹）の転帰は回復中、その他の転帰は回復であった。

表 38 中止に至った有害事象の内訳

本剤群 (264 例)	22 例（腹痛各 2 例、心筋梗塞、嘔吐、腸閉塞、大腸炎、大腿ヘルニア、肺炎、β 溶血性レンサ球菌感染、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、ウイルス性胃腸炎、好中球減少性敗血症、肝機能検査異常、白血球数増加、脱水、四肢痛、結腸癌、胆嚢癌、幻覚、腎不全、尿路痛、慢性閉塞性肺疾患及び呼吸不全各 1 例（重複含む）]
VCM 群 (260 例)	20 例〔嘔吐 3 例、心肺停止及び悪心各 2 例、トルサード ド ボアント、腹壁反跳痛、下痢、麻痺性イレウス、腸閉塞、浮腫、発熱、クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症、大腸菌性敗血症、肺炎、股関節部骨折、心電図 QT 延長、低カリウム血症、肺の悪性新生物、脳梗塞、急性呼吸不全、紅斑、そう痒症及び斑状皮疹各 1 例（重複含む）]

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、日本人 CDI 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

#### 7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）における有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）の試験計画について、以下のように説明している。

国内開発においては、以下に示す理由により、海外臨床試験成績に基づき、日本人での本剤の有効性を評価することが困難と考えたことから、本邦において、日本人 CDI 患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）を計画・実施した。

- 海外臨床試験において、本剤の薬物動態と有効性との関連は明確になっておらず、PK/PD に基づいて、本剤の有効性を検討することは困難であること。
- 試験開始前には、*C. difficile* の遺伝子型の分離割合には国内外差が認められており、*C. difficile* の遺伝子型により本剤の有効性に影響が生じる可能性が否定できなかったこと。

国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）における本剤の用法・用量は、本剤は殆ど吸収されないという特性を有すること、国内外で分離された *C. difficile* に対する本剤の感受性に差異は認められず、海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験）の成績（表 39）を踏まえ、海外試験と同様に、本薬 200 mg BID 又は VCM 125 mg QID を 10 日間経口投与することと設定することは可能と考えた。また、国内第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目については、CDI は治癒後も一定の割合で再発が認められる疾患であることから、治癒達成後の再発を含めて評価することは重要と考え、治癒と再発の複合評価指標である治癒維持率と設定した。また、海外における診療ガイドライン等を考慮すると本邦における本剤の臨床的位置付けは、初発及び再発の CDI 治療に使用される VCM と同様と考えられたことから、VCM に対する非劣性検証を目的として試験計画を立案することが妥当と考えた。

機構は、本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外臨床試験（101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験）の併合解析における治癒維持率 [本剤群 75.5% (409/542 例) 及び VCM 群 63.8% (359/563 例)] を参考に、国内第Ⅲ相試験における治癒維持率をそれぞれ 75.5% 及び 63.8% と仮定し目標例数を設定したが、国内第Ⅲ相試験における本剤群及び VCM 群の治癒維持率はそれぞれ 67.3% (70/104 例)、65.7% (71/108 例) であり、試験計画時の各投与群における

治癒維持率の想定と実際の結果について乖離が認められ、非劣性が検証されなかった。また、他の慢性疾患の治療薬と比べ、本剤の服薬期間が10日間と短期間であるため、短期間での治験薬投与中止例が有効性の評価に影響を及ぼした可能性があると考え、国内第Ⅲ相試験（CL-3002試験）における投与状況を比較した。その結果、治験薬投与2日目で服薬を中止した被験者は、本剤群3例及びVCM群1例、治験薬投与3日目で服薬を中止した被験者は、本剤群3例及びVCM群1例であり、早期に服薬を中止した患者数について偏りが認められた。そのため、服薬期間3日未満の被験者<sup>39)</sup> [本剤群7例（有害事象による中止3例、治験実施計画書からの逸脱1例、被験者による中止の申出1例及び医師判断による中止2例）及びVCM群2例（治験実施計画書からの逸脱1例及び経口摂取困難1例）]を除いて追加解析を実施したところ、服薬期間3日未満の患者を除いた集団では、本剤群及びVCM群の治癒維持率は72.2%（70/97例）及び67.0%（71/106例）、治癒率は88.7%（86/97例）及び89.6%（95/106例）、再発率は18.6%（16/86例）及び25.3%（24/95例）であり、本剤群とVCM群との治癒維持率の群間差[95%信頼区間]は4.6[-7.9, 17.1]%であり、95%信頼区間の下限値は非劣性マージンである-10%を上回っていた。

国内第Ⅲ相試験（CL-3002試験）における本剤の有効性について、VCMに対する本剤の非劣性は検証されなかったものの、治癒維持率は本剤群で高い傾向が認められ、海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003試験及び101.1.C.004試験）ではいずれの試験においても、主要評価項目と設定された治験薬投与終了日（±2日）又は中止時における治癒率について、VCMに対する本剤の非劣性は検証されており、再発率についてはVCM群に対して本剤群で低く、治癒維持率はVCM群に対して本剤群で高い傾向が認められた。

表 39 国内外第Ⅲ相試験における有効性（mITT 集団/FAS）

	海外第Ⅲ相試験 [101.1.C.003試験] <sup>a)</sup>			海外第Ⅲ相試験 [101.1.C.004試験] <sup>a)</sup>			国内第Ⅲ相試験 [CL-3002試験]		
	本剤群	VCM群	群間差 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	本剤群	VCM群	群間差 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	本剤群	VCM群	群間差 <sup>c)</sup> [95%信頼区間]
治癒率	255/289 (88.2)	263/307 (85.7)	2.6 [-2.9, 8.0]	222/253 (87.7)	222/256 (86.7)	1.0 [-4.8, 6.8]	87/104 (83.7)	95/108 (88.0)	-4.4 [-13.8, 5.0]
再発率	40/255 (15.7)	66/263 (25.1)	-9.4 [-16.2, -2.5]	28/222 (12.6)	60/222 (27.0)	-14.4 [-21.6, -7.0]	17/87 (19.5)	24/95 (25.3)	-4.9 [-16.7, 7.0]
治癒維持率	215/289 (74.4)	197/307 (64.2)	10.2 [2.8, 17.5]	194/253 (76.7)	162/256 (63.3)	13.4 [5.4, 21.1]	70/104 (67.3)	71/108 (65.7)	1.2 [-11.3, 13.7]

例数 (%)

a) 割付表に従って（ITTに基づき）構成される解析対象集団における結果

b) Agresti and Caffo（Amer Statistician 2000;54:280-8）の方法

c) *C. difficile* 感染症の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel 法

以上より、国内第Ⅲ相試験（CL-3002試験）ではVCMに対する本剤の非劣性が検証されなかったものの、国内外第Ⅲ相試験（101.1.C.003試験、101.1.C.004試験及びCL-3002試験）における有効性は大きく異なるものではなく、国内のCDI患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性について、国内第Ⅲ相試験（CL-3002試験）では、VCMに対する本剤の非劣性が検証されなかったものの、主要評価項目とされた治癒維持率について対照とされたVCMとほぼ同様であり、得られた国内試験成績並びに、欧米の診療ガイドラインにおいては、海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003試験及び101.1.C.004試験）の成績に基づき、VCMと同様の臨床的位置付けとして記載されていること（7.R.3

<sup>39)</sup> 本剤又は本剤プラセボの服用回数が6回未満、VCMプラセボ又はVCMの服用回数が12回未満の患者

参照)を踏まえると、日本人 CDI 患者における本剤の有効性については期待できると判断することは可能である。

### 7.R.1.2 *C. difficile* の薬剤感受性及び遺伝子型の異同が有効性に及ぼす影響について

申請者は、*C. difficile* の薬剤感受性及び遺伝子型の異同が本剤の有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

国内外第Ⅲ相試験 (101.1.C.003 試験、101.1.C.004 試験及び CL-3002 試験) において、ベースライン時に分離された *C. difficile* の薬剤感受性と臨床効果の関係は表 40 のとおりであり、本剤又は VCM の臨床効果と *C. difficile* の薬剤感受性との関連は認められなかった。

表 40 ベースライン時に分離された *C. difficile* の薬剤感受性と臨床効果 (mITT 集団/FAS) <sup>a)</sup>

		臨床効果 <sup>b)</sup>	薬剤	MIC <sub>90</sub> [範囲] ( $\mu\text{g/mL}$ )
CL-3002 試験	本剤群	治癒 (76 株)	本剤	0.12 [ $\leq 0.004, 0.25$ ]
			VCM	0.5 [0.25, 1]
			MNZ	1.0 [0.12, 1]
		無効 (14 株)	本剤	0.12 [0.015, 0.12]
			VCM	0.5 [0.25, 2]
			MNZ	1.0 [0.12, 1]
	VCM 群	治癒 (88 株)	本剤	0.12 [0.008, 0.5]
			VCM	0.5 [0.25, 2]
			MNZ	1.0 [0.12, 2]
		無効 (13 株)	本剤	0.12 [0.015, 0.25]
			VCM	1.0 [0.25, 1]
			MNZ	1.0 [0.12, 1]
101.1.C.003 試験 及び 101.1.C.004 試験併合	本剤群	治癒 (352 株)	本剤	0.25 [0.007, 1.0]
			VCM	2.0 [0.25, 4.0]
			MNZ	1.0 [0.05, 4.0]
		無効 (46 株)	本剤	0.25 [0.015, 0.5]
			VCM	4.0 [0.5, 4.0]
			MNZ	2.0 [0.125, 2.0]
	VCM 群	治癒 (342 株)	本剤	0.25 [0.003, 0.5]
			VCM	2.0 [0.25, 8.0]
			MNZ	1.0 [0.02, 4.0]
		無効 (52 株)	本剤	0.25 [0.007, 0.5]
			VCM	2.0 [0.5, 4.0]
			MNZ	2.0 [0.05, 2.0]

a) 解析対象集団: 海外第Ⅲ相試験 [101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験] は mITT、国内第Ⅲ相試験 (CL-3002 試験) は FAS。

b) 治癒又は無効の定義は 10.1 参照。

また、*C. difficile* の遺伝子型の分離頻度は国内外で異なることが報告されており (J Med Microbiol 2015; 64: 1226-36)、BI 型株は非 BI 型株と比較して毒性が強く、抗菌薬に耐性を示すことが報告されている (Clin Microbiol Infect 2006; 12 Suppl 6: 2-18)。国内外第Ⅲ相試験 (101.1.C.003 試験、101.1.C.004 試験及び CL-3002 試験) における、*C. difficile* の BI 型別の有効性は表 41 のとおりであった。国内第Ⅲ相試験 (CL-3002 試験) では認められた BI 型株は 1 株のみであり、評価は困難であったものの、海外第Ⅲ相試験 (101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験) では、本剤群及び VCM 群のいずれの投与群においても、BI 型株感染患者は非 BI 型株感染患者と比較して、治癒率及び治癒維持率は低く、本剤群の再発率は高い傾向であった。

表 41 *C. difficile* の遺伝子型別の治癒率、再発率及び治癒維持率 (mITT 集団/FAS)

	海外第Ⅲ相試験 [101.1.C.003 試験]			海外第Ⅲ相試験 [101.1.C.004 試験]			国内第Ⅲ相試験 [CL-3002 試験]		
	本剤群	VCM 群	群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	本剤群	VCM 群	群間差 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	本剤群	VCM 群	群間差 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]
<b>BI 型株</b>									
治癒率	60/76 (78.9)	66/82 (80.5)	-1.5 [-14.0, 10.9]	54/65 (83.1)	50/60 (83.3)	-0.3 [-13.3, 12.9]	1/1 (100)	0/0 (-)	—
再発率	16/60 (26.7)	14/66 (21.2)	5.5 [-9.4, 20.1]	12/54 (22.2)	19/50 (38.0)	-15.8 [-32.3, 1.8]	1/1 (100)	0/0 (-)	—
治癒維持率	44/76 (57.9)	52/82 (63.4)	-5.5 [-20.4, 9.6]	42/65 (64.6)	31/60 (51.7)	12.9 [-4.2, 29.4]	0/1 (0)	0/0 (-)	—
<b>非 BI 型株</b>									
治癒率	118/126 (93.7)	120/131 (91.6)	2.0 [-4.6, 8.5]	120/131 (91.6)	106/121 (87.6)	4.0 [-3.7, 11.6]	53/64 (82.8)	65/75 (86.7)	-3.9 (-15.9, 8.2)
再発率	13/118 (11.0)	33/120 (27.5)	-16.5 [-26.0, -6.4]	11/120 (9.2)	29/106 (27.4)	-18.2 [-27.9, -8.0]	11/53 (20.8)	16/65 (24.6)	-3.9 (-19.0, 11.3)
治癒維持率	105/126 (83.3)	87/131 (66.4)	16.9 [6.3, 27.0]	109/131 (83.2)	77/121 (63.6)	19.6 [8.7, 29.9]	42/64 (65.6)	49/75 (65.3)	0.3 (-15.6, 16.1)

例数 (%)

a) Agresti and Caffo (Amer Statistician 2000;54:280-8) の方法

b) 正規近似

以上より、*C. difficile* の薬剤感受性及び遺伝子型の異同が本剤の有効性に影響を及ぼす一定の傾向は認められなかった。

機構は、国内第Ⅲ相試験においては BI 型株の評価例数が極めて限定的なことから、結果解釈には留意が必要であるが、*C. difficile* の薬剤感受性と本剤の有効性に関連は認められず、また BI 型株と非 BI 型株に有効性の違いは認められたものの、その傾向は VCM と同様であったことを確認した。したがって、*C. difficile* の薬剤感受性及び遺伝子型の異同が本剤の有効性に影響を及ぼす一定の傾向は認められないという申請者の説明は受入れ可能であると判断した。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本剤使用時にはアナフィラキシー等の重篤な過敏症反応に注意が必要であるが、添付文書等において当該事象を注意喚起することにより、CDI 患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

### 7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイル<sup>40)</sup> について、以下のように説明している。

国内外第Ⅲ相試験 (101.1.C.003 試験、101.1.C.004 試験及び CL-3002 試験) における安全性の概要は表 42 のとおりであった。また、いずれかの群で発現割合が 3% 以上であった有害事象及び副作用は表 43 のとおりであった。

<sup>40)</sup> 海外第Ⅲ相試験 (101.1.C.003 試験、101.1.C.004 試験) における本剤の安全性については、実際に投与された薬剤に従って構成される安全性解析対象集団に基づき、評価された。なお、ITT の原則に従い、割付表に従って構成される安全性解析対象集団に基づく評価も行ったが、2つの解析結果の間に、結論に影響を及ぼすような相違は認められなかった。

表 42 安全性の概要（安全性解析対象集団）

	海外第Ⅲ相試験併合 [101.1.C.003 及び 101.1.C.004 試験併合解析]		国内第Ⅲ相試験 [CL-3002 試験]	
	本剤群 (564 例)	VCM 群 (583 例)	本剤群 (104 例)	VCM 群 (108 例)
有害事象	385 (68.3)	382 (65.5)	73 (70.2)	76 (70.4)
副作用	60 (10.6)	65 (11.1)	9 (8.7)	9 (8.3)
死亡	36 (6.4)	38 (6.5)	3 (2.9)	2 (1.9)
重篤な有害事象	145 (25.7)	135 (23.2)	16 (15.4)	14 (13.0)
治験薬投与中止に至った有害事象 例数 (%)	33 (5.9)	40 (6.9)	6 (5.8)	1 (0.9)

表 43 いずれかの群で3%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象	海外第Ⅲ相試験併合 [101.1.C.003 及び 101.1.C.004 試験併合解析]				国内第Ⅲ相試験 [CL-3002 試験]			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	本剤群 (564 例)	VCM 群 (583 例)	本剤群 (564 例)	VCM 群 (583 例)	本剤群 (104 例)	VCM 群 (108 例)	本剤群 (104 例)	VCM 群 (108 例)
全体	385 (68.3)	382 (65.5)	60 (10.6)	65 (11.1)	73 (70.2)	76 (70.4)	9 (8.7)	9 (8.3)
悪心	62 (11.0)	66 (11.3)	15 (2.7)	20 (3.4)	4 (3.8)	2 (1.9)	1 (1.0)	0
低カリウム血症	41 (7.3)	38 (6.5)	0	4 (0.7)	1 (1.0)	0	0	0
嘔吐	41 (7.3)	37 (6.3)	7 (1.2)	8 (1.4)	3 (2.9)	4 (3.7)	1 (1.0)	0
頭痛	37 (6.6)	27 (4.6)	3 (0.5)	4 (0.7)	2 (1.9)	2 (1.9)	0	0
腹痛	33 (5.9)	23 (3.9)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0
下痢	28 (5.0)	39 (6.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (1.9)	3 (2.8)	1 (1.0)	0
便秘	25 (4.4)	12 (2.1)	7 (1.2)	3 (0.5)	6 (5.8)	7 (6.5)	0	1 (0.9)
発熱	24 (4.3)	31 (5.3)	0	2 (0.3)	5 (4.8)	6 (5.6)	1 (1.0)	1 (0.9)
末梢性浮腫	20 (3.5)	27 (4.6)	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (1.0)	0	0	0
尿路感染	20 (3.5)	24 (4.1)	0	0	3 (2.9)	11 (10.2)	0	0
疲労	17 (3.0)	20 (3.4)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
肺炎	13 (2.3)	18 (3.1)	0	0	2 (1.9)	1 (0.9)	0	0
クロストリジウム・ ディフィシレ大腸炎	9 (1.6)	9 (1.5)	1 (0.2)	0	13 (12.5)	21 (19.4)	0	0
背部痛	8 (1.4)	13 (2.2)	0	0	4 (3.8)	1 (0.9)	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	4 (3.8)	3 (2.8)	0	0

例数 (%)

海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験）の併合解析において、死亡に至った有害事象は本剤群 6.4%（36/564 例）、VCM 群 6.5%（38/583 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 25.7%（145/564 例）、VCM 群 23.2%（135/583 例）であった。中止に至った有害事象、及び治験担当医師により副作用と判断された有害事象の発現割合は本剤群と VCM 群で同程度であった。

なお、国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）における中止に至った有害事象は、本剤群 5.8%（6/104 例）〔肝臓破裂、出血性十二指腸潰瘍、末梢動脈瘤、全身健康状態低下、嘔吐、妄想及び心室細動各 1 例（重複含む）〕及び VCM 群 0.9%（1/108 例）（腠液漏出）と発現割合に偏りが認められた。本剤群 2 例〔嘔吐、妄想及び心室細動各 1 例（重複含む）〕は治験薬との関連性は否定できないと判定され、これらの転帰は回復であった。

本剤は、2011 年 5 月に米国で *C. difficile* 感染症に対する治療薬として承認され、2018 年 2 月時点において 55 の国又は地域で承認・販売されている。最新の PBRER/PSUR（データカットオフ日：2017 年 5 月 26 日）において、2017 年 5 月 26 日までに自発報告された市販後の重篤な有害事象は 553 件であり、このうち報告件数が 20 件以上の事象は、クロストリジウム・ディフィシレ感染 53 件、疾患再発 44 件、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 38 件、下痢 29 件及び死亡 22 件であった。死亡に至った有害事象は 74 件であり、主な事象は、死亡 22 件、クロストリジウム・ディフィシレ感染 5 件、多臓器機能不全症候群 3 件及び疾患進行 3 件であり、本剤と関連ありとされた事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

国内外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 試験、101.1.C.004 試験及び CL-3002 試験）等の結果から、本剤の安全性は許容可能であると判断した。また日本人に特徴的な有害事象は認められず、現時点で日本人 CDI 患者における本剤の安全性に特段の懸念は認められていないことを確認した。

なお、過敏症反応については、以下の項に記載する。

### 7.R.2.2 過敏症反応について

申請者は、本剤による過敏症反応の発現状況<sup>41)</sup>について、以下のように説明している。

国内外第Ⅲ相試験の過敏症反応関連事象<sup>41)</sup>の発現状況は表 44 及び表 45 のとおりであった。

表 44 過敏症反応関連事象の概要

	海外第Ⅲ相試験併合 [101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験併合解析]		国内第Ⅲ相試験 [CL-3002 試験]	
	本剤群 (564 例)	VCM 群(583 例)	本剤群 (104 例)	VCM 群 (108 例)
有害事象	86 (15.2%)	97 (16.6%)	8 (7.7%)	7 (6.5%)
副作用	4 (0.7%)	10 (1.7%)	1 (1.0%)	0
死亡	6 (1.1%)	6 (1.0%)	0	0
重篤な有害事象	13 (2.3%)	16 (2.7%)	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象 例数 (%)	1 (0.2%)	8 (1.4%)	0	0

表 45 いずれかの群で 0.5%以上に認められた過敏症反応関連事象

	海外第Ⅲ相試験併合 [101.1.C.003 及び 101.1.C.004 試験併合解析]		国内第Ⅲ相試験 [CL-3002 試験]	
	本剤群 (564 例)	VCM 群 (583 例)	本剤群 (104 例)	VCM 群 (108 例)
全体	86 (15.2)	97 (16.6)	8 (7.7%)	7 (6.5%)
末梢性浮腫	20 (3.5)	27 (4.6)	1 (1.0)	0
呼吸困難	14 (2.5)	13 (2.2)	0	0
発疹	11 (2.0)	3 (0.5)	1 (1.0)	2 (1.9)
低血圧	11 (2.0)	12 (2.1)	0	0
咳嗽	10 (1.8)	10 (1.7)	1 (1.0)	0
そう痒症	10 (1.8)	14 (2.4)	3 (2.9)	2 (1.9)
呼吸不全	7 (1.2)	9 (1.5)	0	0
紅斑	5 (0.9)	10 (1.7)	3 (2.9)	1 (0.9)
呼吸窮迫	4 (0.7)	0	0	0
浮腫	4 (0.7)	6 (1.0)	0	0
過敏症	1 (0.2)	2 (0.3)	0	1 (0.9)

例数 (%)

海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験）の併合解析において、死亡に至った過敏症反応関連事象は本剤群 6 例（呼吸不全 4 例、呼吸停止及び呼吸窮迫各 1 例）及び VCM 群 6 例（呼吸不全及び心肺停止各 2 例、心停止及び頻呼吸各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。重篤な過敏症反応関連事象は、本剤群 13 例（呼吸不全 5 例、呼吸窮迫 3 例、低血圧 2 例、全身性浮腫、末梢性浮腫、アナフィラキシー反応、呼吸困難、呼吸停止、頻呼吸各 1 例）及び VCM 群 16 例（呼吸不全 6 例、呼吸困難 3 例、心肺停止及び急性呼吸不全各 2 例、心停止、頻呼吸及び低血圧各 1 例）に認められ、VCM 群 1 例（急性呼吸不全）で治験薬との関連性は否定できないと判定され、転帰は回復で

<sup>41)</sup> 過敏症反応関連事象は以下の事象を定義。

好酸球増加症、心停止、心肺停止、チアノーゼ、眼部腫脹、眼瞼浮腫、眼充血、眼そう痒症、胸部不快感、全身性浮腫、浮腫、末梢性浮腫、アナフィラキシー反応、過敏症、性器浮腫、陰囊浮腫、急性呼吸不全、喘息、咳嗽、呼吸困難、呼吸停止、呼吸窮迫、呼吸不全、頻呼吸、喘鳴、薬疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、手掌紅斑、そう痒症、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、全身性そう痒症、低血圧

あった。治験薬投与中止に至った過敏症反応関連事象は、本剤群 1 例（低血圧）及び VCM 群 8 例〔呼吸不全 4 例、浮腫、急性呼吸不全、呼吸困難、紅斑、そう痒症、斑状皮疹各 1 例（重複含む）〕に認められ、VCM 群 3 例〔浮腫、急性呼吸不全、紅斑、そう痒症及び斑状皮疹各 1 例（重複含む）〕で治験薬との関連性は否定できないと判定され、転帰は VCM 群 1 例（斑状皮疹）で回復中、その他は回復であった。その後、海外市販後において、呼吸困難、血管浮腫、発疹、そう痒症等の重篤なアレルギー反応の有害事象が自発報告され、本剤との関連性が否定できない症例が集積されたことから、2013 年 4 月に米国で、2013 年 6 月に欧州で添付文書が改訂され、過敏症反応に関する注意喚起が記載された。

さらに、国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）では、過敏症反応関連事象は本剤群 8 例及び VCM 群 7 例に認められ、本剤群 1 例（発疹）で治験薬との関連は否定できないと判定され、転帰は回復であった。過敏症反応に関連する死亡に至った事象、重篤な事象及び中止に至った事象は認められなかった。

以上より、国内外第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況及び海外市販後の安全性に関する情報に基づき、本邦においても添付文書において過敏症反応に関する注意喚起を行う必要があると考える。

機構は以下のように考える。

国内外第Ⅲ相試験において、本剤投与に関連するアナフィラキシー等の重篤な過敏症反応は確認されていないものの、過敏症反応の徴候と考えられる事象が一定割合で認められており、また海外市販後において呼吸困難、血管浮腫、発疹、そう痒症等の重篤なアレルギー反応が報告されていることから、本剤投与によりアナフィラキシー等の重篤な過敏症反応が発現するリスクがある。

したがって、本剤によるアナフィラキシー等の重篤な過敏症反応について、添付文書において注意喚起する必要がある。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦では *C. difficile* による感染性腸炎に対する治療薬として、MNZ 製剤及び VCM 塩酸塩製剤が承認されているが、*C. difficile* の両剤に対する感受性の低下、メトロニダゾール低感受性の *C. difficile* の臨床分離頻度の上昇に伴う無効例の増加、また両剤ともに、治療後に一定の割合で再発が認められていることが報告されており（Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 6437-43、N Engl J Med 2008; 359: 1932-40）、治療上の課題が多いことから、新たな治療選択肢が求められている。

本剤は、細菌 RNA ポリメラーゼを阻害することにより抗菌活性を示す薬剤であり、既存の CDI 治療薬である MNZ 及び VCM とは異なる作用機序を有する。

欧州臨床微生物学会の CDI 診療ガイドラインでは、初発の非重症例には MNZ、初発の重症例には VCM、再発例には VCM 又は本剤が推奨されている [Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl.2) : 1-26]。また米国感染症学会及び米国医療疫学学会の CDI 治療に対するガイドラインでは、初発・再発及び重症度にかかわらず、VCM 又は FDX が推奨されており（Clin Infect Dis 2018; DOI: 10.1093/cid/cix1085）、本剤は CDI 治療の選択薬の一つとして支持されている。

本剤は、海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験）において、主要評価項目とされた治癒率について、VCM に対する非劣性が検証され、外国人 CDI 患者に対する安全性が確認された（7.2.2 及び 7.2.3 参照）。国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）において、主要評価項目とされた治癒維持率について、本剤群の VCM 群に対する非劣性は検証されなかったものの、点推定値では VCM 群と同程度であり、再発率は低い傾向が認められ、日本人 CDI 患者に対する本剤の安全性が確認された（7.2.1 参照）。

以上より、本剤は本邦においても MNZ 及び VCM に加えて、CDI に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は、既存の CDI 治療薬とは異なる作用機序を有する薬剤であり、7.R.1 及び 7.R.2 における検討から、日本人 CDI 患者に対する本剤の安全性は確認され、有効性が期待されることから、本剤は既存の CDI 治療薬に加え、CDI に対する治療選択肢の一つとなりうる薬剤である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

#### 7.R.4 効能・効果について

機構は、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 における検討から、類薬と同様、本剤の適応菌種を「本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル」、適応症を「感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

#### 7.R.5 用法・用量及び投与期間について

申請者は、本剤の用法・用量及び投与期間について、以下のように説明している。

海外第Ⅱ相試験（OPT-80-Phase 2A 試験）において、本剤 50、100 又は 200 mg を BID 10 日間投与したときの有効性及び安全性が検討され、主要評価項目である各投与群における治験薬投与終了時に臨床的治癒が認められた患者の割合及び *C. difficile* 関連下痢の症状の緩和がみられた患者の割合について、用量依存的に上昇することが認められた（7.1.1 参照）。この結果を踏まえて、海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験）の用法・用量は、本剤 200 mg を BID 10 日間経口投与することと設定し、主要評価項目とされた治癒率（mITT）について、VCM に対する本剤の非劣性が検証された（7.2.2 及び 7.2.3 参照）。また、本剤は殆ど吸収されないという特性を有すること、国内外で分離された *C. difficile* に対する本剤の感受性に差異は認められず、国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）における用法・用量は海外と同様に設定した。国内第Ⅲ相試験では、主要評価項目とされた *C. difficile* 関連下痢症の治癒維持率（FAS）について、本剤群と VCM 群との群間差 [95%信頼区間] は 1.2 [−11.3, 13.7] % であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（−10%）を下回ったことから、VCM に対する本剤の非劣性は検証されなかったものの、VCM と同程度であった。

以上より、本剤の用法・用量は、本剤 200 mg を BID 10 日間経口投与することと設定した。

機構は、本剤が 10 日間を超えて投与された時の有効性及び安全性について、申請者に説明を求め、申請者は以下のように説明している。

国内外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 試験、101.1.C.004 試験及び CL-3002 試験）における本剤の投与期間（平均値）は 10.1～10.2 日であり、多くの被験者の投与期間は本剤 10 日分が投与されたと考えられる 10～11 日間であった。国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）では 11 日間を超えて投与された被験者はいなかったが、海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験併合解析）では、投与期間が 12 日以上であった被験者は 26 例であった。

海外第Ⅲ相試験の 2 試験の併合解析における有効性（mITT）については、治癒率 100%（23/23 例）、再発率 13.0%（3/23 例）及び治癒維持率 87.0%（20/23 例）であった。安全性（安全性解析対象集団）に

については、有害事象 76.9% (20/26 例)、副作用 7.7% (2/26 例) であった。重篤な有害事象は 19.2% (5/26 例) に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。また、死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。以上のことから、本剤の有効性及び安全性について、投与期間が 10 日間であった被験者と投与期間が 12 日以上であった被験者は類似していたものの、10 日間を超えて本剤を投与された場合の有効性及び安全性は確立されていないため、10 日間を超えて本剤を投与しないよう、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.1 及び 7.R.2 における検討から、本剤の用法・用量を「通常、成人にはフィダキソマイシンとして 200 mg を 1 日 2 回経口投与する。」と設定することは可能と判断した。本剤の投与期間については、本剤は 10 日間を超えて投与された際の有効性及び安全性に関する情報が限られていること、また不適正な抗菌薬使用による薬剤耐性菌の発現防止の観点から、本剤は 10 日間を超えて漫然と投与されるべきではない。したがって、添付文書において、本剤の投与期間は原則として 10 日間であること、また 10 日間を超えて本剤を使用する場合にはベネフィット・リスクを考慮して投与の継続を慎重に判断するよう、注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように計画している。

<特定使用成績調査>

- 調査目的：本薬に対する感受性の経年推移の検討
- 目標分離株数：100 株／年  
【設定根拠】臨床分離株の分離状況を考慮し設定。
- 実施期間：5 年間

以上の特定使用成績調査計画（案）の詳細については、専門協議で議論する。

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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（治験薬ではない製剤の投与、重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守）

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は既存の CDI 治療薬と異なる作用機序を有しており、本邦において CDI に対する治療の選択肢の一つとして提供されるものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

## 10. その他

### 10.1 国内外第Ⅲ相臨床試験における有効性の主な評価項目

国内第Ⅲ相試験 (CL-3002 試験)	
主要評価項目：治癒維持率	
治験薬最終投与時に治癒し、かつ後観察期間中に再発しなかった患者の割合と定義	
副次評価項目：治癒率	
以下の基準に従って、治験薬投与終了（投与開始 10～11 日目又は投与開始 10～11 日目より前の投与中止時）時点で CDI 治癒の有無を判定し、治癒がみられた患者の割合を治癒率と定義	
治癒の定義	
治癒	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬投与終了時点で下痢や下痢以外の <i>C. difficile</i> 関連下痢の徴候及び症状 [38.0°C 超の発熱又は <math>13.0 \times 10^3/\mu\text{L}</math> を超える白血球数増加、1 時間以上持続する中等度以上の腹痛、若しくは、中等度以上の腹部圧痛（腹膜刺激症状を含む）] が認められず、治験責任医師等により、<i>C. difficile</i> 関連下痢治療を必要としないと判断された場合。</li> <li>・ 規定よりも前に治験薬投与を中止した場合、投与中止時点よりも前に 2 日続けて無形便が 3 回以下となり、良好な状態が維持されていたと治験責任医師等に判断された場合。</li> <li>・ 治験薬投与終了時に無形便の回数が著しく減少しており、軽度の腹部不快感が残っているが腸の状態が回復していると治験責任医師等が判断した被験者は <i>C. difficile</i> 関連下痢に対する新たな抗菌薬を必要としない限り、その時点で暫定的に治癒とみなし、その場合は、治験薬投与終了後 3 日までに再評価された。</li> <li>・ 経直腸的な回収装置を使用した際に液状便を排泄していた被験者は、治験薬投与前日に比べ排便量（24 時間での量）が 75% 超減少したか又は液状便を排便しなくなっていれば下痢が消失し、治癒したとみなされた。</li> </ul>
無効	治験担当医師により、 <i>C. difficile</i> 関連下痢に対する更なる治療が必要と判断された場合（下痢以外の <i>C. difficile</i> 関連下痢の徴候又は症状がみられない状態で本試験に組み入れた被験者は、本治験実施計画書で定義した下痢が継続していることのみをもって無効と評価された）。
副次評価項目：再発率	
以下の基準に従って、後観察時（投与終了 28 日後±3 日）又は投与開始 10～11 日目後の中止時に CDI 再発の有無を判定し、再発がみられた患者の割合を再発率と定義	
再発の定義	
再発あり	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 無形便の排泄の頻度が治験薬投与終了日よりも増えた場合及び、toxin A 若しくは toxin B が検出され、<i>C. difficile</i> 関連下痢に対する抗菌薬再治療を要すると治験責任医師等が判断した場合。便の toxin 検査が陰性であっても、治験薬投与最終日に記録されたものを超える程度（無形便の排泄の頻度）の下痢があり、便培養等の他の <i>C. difficile</i> 関連下痢診断方法で再発と強く疑われる場合は再発とみなされた。</li> </ul>
再発なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験終了時まで及びその期間を通じて下痢のない状態が維持された場合。下痢を発症した場合でも、便の toxin 検査が陰性もしくは他の <i>C. difficile</i> 関連下痢の診断方法で <i>C. difficile</i> が原因でないと判断された被験者は再発とみなされなかった。</li> </ul>

海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験）	
主要評価項目：治癒率	
以下の基準を用いて、治験薬最終投与日（±2日）又は試験中止時に CDI 治癒の有無を判定し、治癒がみられた患者の割合を治癒率と定義	
治癒の定義	
治癒	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬投与終了2日後までに、CDI に対する治療が不要と治験担当医師に判断された場合。治験薬投与を中止した被験者で、投与中止時よりも前に2日続けて無形便の排便が3回以下となり良好な状態が維持していた場合。</li> <li>・ 治験薬投与終了時に無形便の排便回数が著しく減少しており、かつ軽度の腹部不快感が残っているが腸の状態が回復していると治験担当医師が判定した被験者は、CDI に対する抗菌薬による新たな治療を必要としない限り、その時点で治癒とみなされた。CDI の症状及び徴候の改善に基づき治癒とみなされた被験者は、治験薬投与終了後2～3日までに再評価した。CDI の症状及び徴候が悪化した場合は無効とみなされた。症状が安定し、状態の維持に更なる CDI に対する治療が不要と判断された場合、治癒とみなし再発の有無について追跡調査を実施された。</li> <li>・ 経直腸的な回収装置を使用し、定期的に液状便を排便していた被験者については、試験参加時に比べ排便量（24時間での量）が75%減少したか又は液状便を排便しなくなっていれば下痢が消失したとみなされた。</li> </ul>
無効	<p>治験担当医師により、<i>C. difficile</i> 感染症に対する更なる治療が必要と判断された場合。更なる治療の必要性は以下の症状及び徴候に基づき判断された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 明らかに別の原因（肺炎等）ではない 38.0℃を超える発熱</li> <li>・ 明らかに別の原因（肺炎等）ではない <math>13.0 \times 10^3 / \mu\text{L}</math> を超える白血球数増加</li> <li>・ 1時間以上持続する中等度以上の腹痛又は中等度以上の腹部圧痛（腹膜刺激症状を含む）</li> </ul>
副次評価項目：再発率	
以下の基準を用いて、後観察時（投与開始36～40日目まで）又は後観察前の中止時に、CDI 再発の有無を判定し、再発がみられた患者の割合を再発率と定義	
再発の定義	
再発あり	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 無形便の排便頻度が治験薬最終投与日より増え、<i>C. difficile</i> の Toxin A 又は Toxin B のいずれか又はその両方が検出され、CDI に対して抗菌薬による再治療を要すると治験担当医師により判断された場合。再発ありと判断される場合、便の Toxin 検査が陽性でなくてはならず、陽性でない場合は、非迅速キットを用いた確認検査を行うこととされた。</li> </ul>
再発なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 後観察期間を通して下痢のない症状が維持された場合。CDI 以外の原因で下痢を発症し、便の <i>C. difficile</i> の Toxin 検査が陰性の場合、再発とはみなされなかった。</li> </ul>
探索的評価項目（101.1.C.003 試験）又は副次評価項目（101.1.C.004 試験）：治癒維持率	
治験薬最終投与時に治癒と判断され、再発がなかった患者の割合と定義	

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 4 月 27 日

### 申請品目

[販 売 名]                   ダフクリア錠 200 mg  
[一 般 名]                   フィダキソマイシン  
[申 請 者]                   アステラス製薬株式会社  
[申請年月日]               平成 29 年 7 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量及び投与期間について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

一方で、本剤の有効性及び医薬品リスク管理計画については、専門委員より以下のような意見があり、機構は、追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 有効性について

専門協議では、審査報告 (1) 「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は、専門委員から概ね支持されたが、本剤の有効性について、以下のような意見が出された。

- 国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）では、VCM に対する本剤の非劣性は検証されなかったものの、本剤群の治癒率及び治癒維持率は VCM 群と同程度であり、再発率は VCM 群よりも低い傾向であることを踏まえると、本剤の CDI に対する有効性は期待できるとの機構の判断は理解できる。
- 本剤は CDI に対する治療の選択肢の一つとすることは可能と考えるが、国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）では、VCM に対する非劣性は示されておらず、日本人において VCM と同等の有効性があると結論するには根拠が乏しいと考える。
- 国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）及び海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験）では統計解析方法が異なることから、同一の解析法での結果も確認しておく必要がある。
- 国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）では、CDI の既往の有無が割付因子とされており、試験計画時において治療効果に影響する重要な因子として認識されていたことを踏まえると、CDI の既往の有無が国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）において VCM に対する本剤の非劣性が示されなかった要因となった可能性について検討する必要がある。

機構は専門協議での議論を踏まえ、国内外第Ⅲ相試験で用いられた統計解析方法の違いが、試験成績の結果解釈に与えた影響について、申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）及び海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験）における同一の統計解析方法を用いたときの有効性は表 46 のとおりであり、統計解析方法の違いにより、本剤の有効性解釈に与える影響は認められていないと考える。

表 46 国内外第Ⅲ相試験における CDI の既往の有無で調整した層別解析結果を踏まえた有効性（mITT 集団/FAS）

臨床試験	評価項目	本剤群	VCM 群	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
海外第Ⅲ相試験 (101.1.C.003 試験)	治癒率	255/289 (88.2)	263/307 (85.7)	2.6 [-2.9, 8.0]	2.6 [-2.8, 8.0]
	再発率	40/255 (15.7)	66/263 (25.1)	-9.4 [-16.2, -2.5]	-9.3 [-16.2, -2.4]
	治癒維持率	215/289 (74.4)	197/307 (64.2)	10.2 [2.8, 17.5]	10.2 [2.8, 17.5]
海外第Ⅲ相試験 (101.1.C.004 試験)	治癒率	222/253 (87.7)	222/256 (86.7)	1.0 [-4.8, 6.8]	1.0 [-4.8, 6.8]
	再発率	28/222 (12.6)	60/222 (27.0)	-14.4 [-21.6, -7.0]	-14.6 [-21.9, -7.3]
	治癒維持率	194/253 (76.7)	162/256 (63.3)	13.4 [5.4, 21.1]	13.5 [5.6, 21.3]
国内第Ⅲ相試験 (CL-3002 試験)	治癒率	87/104 (83.7)	95/108 (88.0)	-4.3 [-13.7, 5.2]	-4.3 [-13.7, 5.1]
	再発率	17/87 (19.5)	24/95 (25.3)	-5.7 [-17.6, 6.5]	-5.3 [-17.1, 6.4]
	治癒維持率	70/104 (67.3)	71/108 (65.7)	1.6 [-11.1, 14.1]	1.7 [-10.8, 14.2]

例数 (%)

解析対象集団：海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験）の治癒率及び治癒維持率は mITT、再発率は mITT-R、国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）の治癒率及び治癒維持率は FAS、再発率は FAS-R

a) Agresti and Caffo (Amer Statistician 2000;54:280-8) の方法、b) 過去 3 カ月以内の CDI 発症の有無を層とした Mantel-Haenszel 法

また機構は、CDI の既往の有無が本剤の有効性に及ぼす影響について、説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験における、CDI の既往の有無で調整した層別解析結果及び CDI の既往の有無別のサブグループ解析結果は表 47 のとおりであった。

過去 3 カ月以内の CDI 発症の有無によるサブグループ解析の結果、海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験）では、治癒率に対する影響は認められなかったが、本剤群、VCM 群いずれの投与群でも CDI 既往ありのグループの方が再発率は高く、治癒維持率は低かった。国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）においても海外第Ⅲ相試験と同様の傾向が認められ、さらに本剤群では治癒率も CDI 既往ありのグループの方が低い傾向がみられた。CDI の既往がある患者で再発率が高かったことは、以前に CDI を発症した患者では体内に *C. difficile* の芽胞が残存していた可能性があり、CDI の既往の有無は本剤の有効性に影響を及ぼしたものと考えられる。

表 47 CDI 既往の有無別の有効性（mITT 集団/FAS）

過去 3 カ月以内の CDI 発症なし					
臨床試験	評価項目	本剤群	VCM 群	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	
海外第Ⅲ相試験 (101.1.C.003 試験)	治癒率	213/241 (88.4)	215/253 (85.0)	3.4 [-2.6, 9.4]	
	再発率	31/213 (14.6)	51/215 (23.7)	-9.2 [-16.5, -1.7]	
	治癒維持率	182/241 (75.5)	164/253 (64.8)	10.7 [2.6, 18.6]	
海外第Ⅲ相試験 (101.1.C.004 試験)	治癒率	185/213 (86.9)	190/220 (86.4)	0.5 [-6.0, 6.9]	
	再発率	21/185 (11.4)	49/190 (25.8)	-14.4 [-22.0, -6.6]	
	治癒維持率	164/213 (77.0)	141/220 (64.1)	12.9 [4.3, 21.2]	
国内第Ⅲ相試験 (CL-3002 試験)	治癒率	78/92 (84.8)	84/96 (87.5)	-2.7 [-12.7, 7.3]	
	再発率	12/78 (15.4)	19/84 (22.6)	-7.2 [-19.1, 5.0]	
	治癒維持率	66/92 (71.7)	65/96 (67.7)	4.0 [-9.1, 17.0]	

過去3カ月以内のCDI発症あり				
臨床試験	評価項目	本剤群	VCM群	群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
海外第Ⅲ相試験 (101.1.C.003 試験)	治癒率	42/48 (87.5)	48/54 (88.9)	-1.4 [-14.3, 11.3]
	再発率	9/42 (21.4)	15/48 (31.3)	-9.8 [-27.0, 8.4]
	治癒維持率	33/48 (68.8)	33/54 (61.1)	7.6 [-10.7, 25.3]
海外第Ⅲ相試験 (101.1.C.004 試験)	治癒率	37/40 (92.5)	32/36 (88.9)	3.6 [-10.1, 17.4]
	再発率	7/37 (18.9)	11/32 (34.4)	-15.5 [-35.0, 5.4]
	治癒維持率	30/40 (75.0)	21/36 (58.3)	16.7 [-4.4, 36.2]
国内第Ⅲ相試験 (CL-3002 試験)	治癒率	9/12 (75.0)	11/12 (91.7)	-16.7 [-44.2, 15.6]
	再発率	5/9 (55.6)	5/11 (45.5)	10.1 [-31.6, 48.4]
	治癒維持率	4/12 (33.3)	6/12 (50.0)	-16.7 [-50.6, 22.0]

例数 (%)

解析対象集団：海外第Ⅲ相試験（101.1.C.003 及び 101.1.C.004 試験）の治癒率及び治癒維持率は mITT、再発率は mITT-R、国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）の治癒率及び治癒維持率は FAS、再発率は FAS-R

a) Agresti and Caffo (Amer Statistician 2000;54:280-8) の方法

機構は、日本人 CDI 患者における本剤の有効性について、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）では、VCM に対する本剤の非劣性は検証されなかったものの、FAS における本剤群及び VCM 群の治癒維持率はそれぞれ 67.3%（70/104 例）及び 65.7%（71/108 例）であり、ほぼ同程度であったこと、また副次評価項目の治癒率及び再発率（表 46）、並びに *in vitro* 試験において、本薬は、*C. difficile* の遺伝子型にかかわらず、抗菌活性が確認されていること（3.1.1 参照）等を踏まえると、日本人 CDI 患者における本剤の有効性は期待できる。また、現在国内で CDI に対して使用可能な薬剤は、メトロニダゾール製剤及びバンコマイシン製剤のみであること、米国疾病予防管理センター（CDC）では、*C. difficile* は切迫したレベルの脅威のある微生物に分類されており、海外では強毒性株（BI 株）によるアウトブレイクが報告されていること等の背景を踏まえ、国内臨床成績のみならず、本薬の非臨床試験成績や最新の海外状況等を総合的に検討した結果、現時点までに得られている情報を基にして、本邦においても、CDI に対する治療の選択肢の一つとして、既存の CDI 治療薬とは異なる作用機序を有する本剤を早期に医療現場に導入する意義はある。以上の追加の検討に基づく機構の判断は、専門委員から支持された。

また、国内第Ⅲ相試験（CL-3002 試験）において、VCM に対する本剤の非劣性を検証できなかった要因について、過去3カ月以内の CDI の既往の有無別の本剤の有効性への影響を検討した結果、当該試験では、海外試験とは異なる傾向が認められたことを確認した。ただし、国内第Ⅲ相試験の CDI の既往のある被験者数は限られていることから、評価には限界があるが、CDI の既往の有無が有効性評価に影響を与え、国内第Ⅲ相試験において VCM に対する本剤の非劣性が示されなかった要因となった可能性は否定できない。そのため、CDI の既往の有無と本剤の有効性との関連については、製造販売後において、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に提供するように、申請者に指示したところ、申請者は了承した。

## 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように考える。

本剤の安全性について、審査報告（1）7.R.2 項の検討を踏まえると、日本人 CDI 患者における安全性に特段の懸念は認められないことから、安全性に関する製造販売後調査等は実施することなく、通常の安全性監視活動下で情報収集することで管理可能である。

本剤の有効性について、本薬に対する感受性の経年推移、本剤投与患者における有効性及び *C. difficile* のリボタイプに関する情報は重要であることから、特定使用成績調査において、本薬に対する感受性の経年推移を検討することに加え、本剤投与患者における有効性及び *C. difficile* のリボタイプに関する情報を収集することが可能となるよう、調査計画の再検討する必要がある。

以上の機構の判断について、専門委員より、以下のような意見が出された。

- 過敏症反応については添付文書等での注意喚起をする必要があるものの、過敏症反応以外には特段の安全性上の懸念が認められないことから、安全性に関する製造販売後調査等は不要である。
- 今後、国内で分離される菌株が変化する可能性もあり、本薬に対する感受性の経年推移、リボタイプの情報、本剤投与患者における有効性の情報を収集する必要がある。

機構は、審査報告（2）1.1 項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、特定使用成績調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- CDI の既往の有無別の有効性について

機構は、以上の点について特定使用成績調査で検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 48 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 49 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者から提示されている表 50 に示す特定使用成績調査計画の骨子（案）を了承した。

表 48 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・アナフィラキシーを含む過敏症反応	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
・薬剤耐性		

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

表 50 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	<i>C. difficile</i> の本薬に対する感受性の経時変化を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	<i>C. difficile</i> による感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）に対して本剤を投与する患者
登録期間（観察期間）	5 年間（本剤投与終了時まで）
目標収集菌株数（想定症例数）	150 株（180 例）
主な調査項目	最小発育阻止濃度（MIC）、 <i>C. difficile</i> 遺伝子タイピング、患者背景、本剤の投与状況、有効性（ <i>C. difficile</i> 感染症の治癒率）

## 2. 総合評価

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

[効能・効果]

<適応菌種>

本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル

<適応症>

感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

[用法・用量]（申請時より下線部追記）

通常、成人にはフィダキソマイシンとして 1回 200 mg を1日2回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ATCC	American Type Culture Collection	
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	AUC up to infinity	投与開始時から無限大までの AUC
AUC <sub>last</sub>	AUC up to the last time point with a measurable concentration after dosing	投与開始時から最終測定可能時点までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BID	bis in die	1日2回
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>	クロストリジウム・ディフィシル
CDI	<i>Clostridium difficile</i> infection	クロストリジウム・ディフィシル感染症
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
CHO 細胞	Chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL	Total clearance	全身クリアランス
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	米国臨床検査標準協会
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
efflux 比	Basal-to-apical versus apical-to-basal ratio	頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
hERG	Human <i>ether-a-go-go</i> related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MDCK II 細胞	Madin Darby canine kidney cell II	メイデイン・ダービーイヌ由来腎臓細胞 II
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC <sub>90</sub>	Minimum inhibitory concentration to inhibit the growth of 90% of isolates	90%の株の発育が阻止される濃度
MNZ	Metronidazole	メトロニダゾール
mITT	Modified Intent-to-Treat	
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OP-1118		本薬の主代謝物（脱イソブチリルフィダキソマイシン）
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PP	Per protocol	
QID	Quarter in die	1日4回
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
t <sub>1/2</sub>	Estimate of the terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
t <sub>max</sub>	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間

VCM	Vancomycin	バンコマイシン
$V_{ss}$	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ダフクリア錠 200 mg
本薬	fidaxomicin	フィダキソマイシン