

ダフクリア錠 200mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス
製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の
営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1 起原又は発見の経緯	2
1.5.2 開発の経緯	3
1.5.3 海外における開発状況	12
1.5.4 有用性及び特徴	12
1.5.5 国内における本剤の臨床的位置付け	12
1.5.6 効能・効果（案）、用法・用量（案）	13
1.5.7 参考文献	13

図

図 1.5- 1 フィダキソマイシン開発の経緯（1/2）	4
図 1.5- 2 フィダキソマイシン開発の経緯（2/2）	5

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

薬剤耐性菌が世界的に増加する一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり、薬剤耐性（AMR）対策は緊急の課題となっている。耐性菌感染症に対する有効な手段の一つは、継続的な新規抗菌薬の上市であり、新規抗菌薬の開発を積極的に進め、治療選択肢を増やすことが非常に重要である。国内では、2014年に抗菌薬開発の必要性を訴えた6学会提言が発表されるなど、新規抗菌薬開発は緊急の課題として取り組まれている〔新規抗菌薬の開発に向けた6学会提言、2014〕。

Clostridium difficile (*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。重篤な症例では、中毒性巨大結腸症、敗血症、消化管穿孔を併発するなど致死的な病態ともなりうる。米国疾病予防管理センター（CDC）では、3カテゴリー上で最も高い「切迫したレベルの脅威のある微生物」に分類されている〔CDC、2013〕。

C. difficile 感染症（CDI）の発症状況について、米国では、2000～2008年にかけて、CDI患者が2.3倍（3.82から8.75症例/1000退院患者）に増加しており〔館田、2016〕、ヨーロッパでは、2008～2009年の調査で、発症率が4.1症例/1万入院患者/日と報告されている〔館田、2016〕。国内では、0.8～3.11症例/1万入院患者/日〔館田、2016〕と、欧米と比較して報告されているCDI発症率は少ないが、CDIと適切に診断されていない症例が存在すると報告されており〔Mori et al, 2015〕、実際のCDI発症率はより高いと考えられる。また、直近5年間（2011～2015年）だけでも、国内で毎年CDIのアウトブレイクが報告されている〔福岡他, 2016; 橋本他, 2016; 奥他, 2016; 若狭, 2015; 佐藤久美他, 2014; 佐藤守彦他, 2014; 森本, 岡崎, 2013; 熊澤, 成瀬, 2012; 鈴木他, 2012〕。

CDI関連死亡率は、ヨーロッパで8.8%〔館田、2016〕、CDI発症後30日以内の全死亡率は、欧米を中心に9%～38%との報告がある〔Mitchell & Gardner, 2012〕。国内のCDI発症後30日以内の全死亡率は6.9%～15.1%〔Mori et al, 2015; Honda et al, 2014; Takahashi et al, 2014〕と報告されている。CDI患者の死亡率は、加齢に伴い増加することが報告されており〔Miller et al, 2010〕、国内の75歳以上における死亡リスクが高い〔Takahashi et al, 2014〕ことを踏まえると、世界で最も高い高齢化率（27.3%，2016年；内閣府）の日本において、CDIは深刻な問題になり得ると考えられる。

*C. difficile*の代表的なリボタイプ（RT）は国・地域ごと、また分離時期により異なる。日本では、RT018の分離頻度が高く、RT018によるアウトブレイクが報告されている〔森, 2015〕。RT018は、binary toxinを産生しないが、toxin産生量が多い、芽胞を形成しやすい、再燃しやすい、伝播しやすい、抗菌薬への抵抗性があるといった特徴を有し、高齢者での感染が多く報告されており〔Barbanti & Spigaglia, 2016; Baldan et al, 2015〕、国内外で問題となっている。

CDIは抗菌薬の使用が誘因となっていることが多いため、まず使用中の抗菌薬を中止することが推奨されている。しかし、重篤な基礎疾患を合併していることが多く、実際の臨床現場では、抗菌薬の中止が困難な場合も多い。CDI治療の抗菌薬としては、国内ではメトロニダゾール及びバンコマイシンが、欧米ではこれらに加え、フィダキソマイシンが承認されている。欧州臨床微

生物感染症学会（ESCMID）のガイドライン（2014年）[Debast et al, 2014]では、初発の非重症例にはメトロニダゾール、初発の重症例にはバンコマイシン、1回目及び2回目以降の再発にはバンコマイシン又はフィダキソマイシンが推奨されている。米国では、米国感染症学会（IDSA）の感染性下痢症に対するガイドライン（2017年）[Shane et al, 2017]で *C. difficile* 感染症（CDI）の治療に際し、初発・再発及び重症度別の区別なく第一選択薬としてバンコマイシン、代替薬としてフィダキソマイシン、第二選択薬としてメトロニダゾールが推奨されている。また、2018年2月に改訂されたIDSA及び米国医療疫学学会（SHEA）の *C. difficile* に対するガイドライン [McDonald et al, 2018]では、初発及び再発（1回目）にはフィダキソマイシン及びバンコマイシンが推奨されている。メトロニダゾールは治癒率において、バンコマイシンに比べ劣っていることが報告されており [Johnson et al, 2014]、副作用として中枢神経系障害やジスルフィラム様反応等が臨床上問題となっている。また、近年、米国では感受性が低下、欧州では治療抵抗性の *C. difficile* が増加し、治療失敗する例が報告されている [Snydman et al, 2015; Kelly & LaMont, 2008]。バンコマイシンは、米国で感受性の低下が報告されており [Snydman et al, 2015]、日本でもまれではあるが、耐性菌が検出されている [Igawa et al, 2016]。バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）等の問題もあり、他の感染症治療も含めてバンコマイシンの適正使用が訴えられるなど、バンコマイシン使用量削減が求められ、治療選択肢として制限されている。さらに、抗菌スペクトルがやや広いため、両薬剤自体が CDI の原因となり得ることや正常腸内細菌叢への回復が遅いことから [Fekety, 1997]、両薬剤ともに再発が多く、根治の難しさがある。現在 CDI 治療に対し日本において上市されているメトロニダゾールやバンコマイシンでは、特に CDI の再発・難治例における十分な治療満足度が得られておらず、AMR や医療経済の観点から課題も多く、医療現場において新たな治療選択肢が求められている。

フィダキソマイシンは *Dactylosporangium aurantiacum* によって産生され、細菌 RNA ポリメラーゼ阻害作用を有する新規クラスの抗菌薬である。フィダキソマイシンの特性として、抗菌スペクトルが狭く、正常な腸内細菌叢を攪乱しにくいくこと [Tannock et al, 2010; Louie et al, 2009]、芽胞形成を阻害すること [Babakhani et al, 2012]、芽胞に接着し、菌体の増殖及び toxin 産生を阻止すること [Chilton et al, 2016]、CDI 初発患者では、治療終了後の後観察時の *C. difficile* の芽胞数が、バンコマイシンと比較して大きく減少すること [Housman et al, 2016]、*C. difficile* による環境汚染を軽減すること [Biswas et al, 2015]、費用対効果が高いこと [Watt et al, 2016; Gallagher et al, 2015] が挙げられる。以上より、フィダキソマイシンは、CDI 治療薬の新たな選択肢として医療への貢献が期待されており、日本でフィダキソマイシンを早期に導入する臨床的意義は高いと考えられる。

フィダキソマイシンは、米国で2011年5月に、欧州で2011年12月にCDIを適応症として承認され、2018年2月現在、55の国と地域で承認されている。

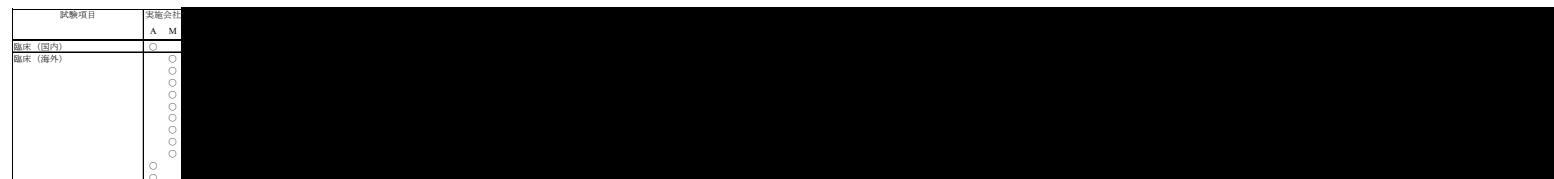
1.5.2 開発の経緯

フィダキソマシンの開発の経緯を図1.5-1及び図1.5-2に示す。

図 1.5- 1 フィダキソマイシン開発の経緯 (1/2)

A: Astellas Pharma Inc., Astellas Pharma Europe BV, Astellas Pharma Global Development, Inc.
M: Merck & Co., Inc., Optimer Pharmaceuticals, Inc., Cubist Pharmaceuticals, LLC

図 1.5-2 フィダキソマイシン開発の経緯 (2/2)



A: Astellas Pharma Inc., Astellas Pharma Europe BV, Astellas Pharma Global Development, Inc.
M: Merck & Co., Inc., Optimer Pharmaceuticals, Inc., Cubist Pharmaceuticals, LLC

1.5.2.1 品質に関する試験

フィダキソマイシン原薬の安定性試験については、平成 15 年 6 月 3 日付医薬品審査会第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定」に基づき、20[] 年 [] 月より長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光照射）を実施した。長期保存試験の結果、本原薬は 36 箇月間安定であった。

製剤は速溶性の錠剤として開発することとし、国内申請製剤の製剤設計及び製造工程の検討を実施した。製剤の安定性試験については、平成 15 年 6 月 3 日付医薬品審査会第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」、並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬品審査会第 422 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき、20[] 年 [] 月より長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度及び光照射）を実施した。長期保存試験の結果、本剤は 36 箇月間安定であった。

1.5.2.2 非臨床に関する試験

1.5.2.2.1 薬理試験

フィダキソマイシンの *in vitro* 微生物学的プロファイルを明らかにするため、20[] 年 [] 月から作用機序解析、抗菌活性試験を行った。その結果、フィダキソマイシンは細菌の RNA ポリメラーゼによる RNA 合成を阻害し、その抗菌スペクトルは狭域であり、*C. difficile* に殺菌的に作用すること、及び *C. difficile* の芽胞形成を阻害することが示された。また、*in vivo* での有効性は、20[] 年 [] 月からハムスター *C. difficile* 感染モデルを用いて評価した。その結果、フィダキソマイシンを経口投与したところ、感染致死に対する防御作用が確認された。

1.5.2.2.2 吸収、分布、代謝、排泄の試験

フィダキソマイシンの薬物動態を明らかにするために、20[] 年 [] 月から放射性標識体及び非標識体を使用して種々の薬物動態試験を実施した。ラット、ウサギ、イヌ及びカニクイザルにおいて、フィダキソマイシン及び活性代謝物である脱イソブチリルフィダキソマイシン (OP-1118) の血漿中濃度を測定し、薬物動態の投与量依存性、反復投与による体内動態への影響及び経口投与したときのフィダキソマイシンの絶対バイオアベイラビリティ (BA) を検討した。また、フィダキソマイシンの毒性試験における曝露量を最大化するため、投与剤型や投与経路についても検討した。さらに、フィダキソマイシンの放射性標識体をイヌに経口投与したときの放射能の尿及び糞への排泄も検討した。また、20[] 年 [] 月からは動物及びヒトの試料を用いた *in vitro* 代謝試験及び代謝物検索を実施して、動物とヒトの間での代謝プロファイルの類似点及び相違点を明らかにした。

その結果、ラット、イヌ及びカニクイザルにおけるフィダキソマイシンの経口吸収性は極めて低く、最も高い曝露が得られたイヌにおいてもフィダキソマイシンの BA は 3% 未満であった。ラッ

ト、ウサギ及びイヌに静脈内投与したときの分布容積は概して体内総水分量よりも小さく、フィダキソマイシンの組織への移行性は低いと考えられた。フィダキソマイシンの主代謝経路は、いずれの動物種においても OP-1118 への加水分解代謝であった。フィダキソマイシンの放射性標識体をイヌに経口投与したとき、投与した放射能の大部分は糞中に排泄された。

1.5.2.2.3 毒性試験

フィダキソマイシンの非臨床における安全性を評価するために、20[■]年[■]月より単回投与毒性試験（経口及び静脈内）、反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、幼若毒性試験及び代謝物の毒性試験を実施した。全ての重要な試験は GLP 適合試験として、医薬品毒性試験法ガイドラインあるいは日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに準拠して実施した。すなわち、海外第 1 相試験開始前（20[■]年[■]月）には、ラット単回投与毒性試験、ラット及びサルにおける 4 週反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験（復帰突然変異、染色体異常及びラット小核試験）が実施され、臨床試験開始の妥当性が確認された。国内第 3 相試験開始前（20[■]年[■]月）までには、そのほかの全ての試験が実施された。

その結果、臨床において本薬による重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

1.5.2.3 海外及び国内における臨床試験の経緯

1.5.2.3.1 第 1 相試験及び臨床薬理試験

1.5.2.3.1.1 海外第 1 相単回投与試験 [OPT-80 1A-SD]

海外の健康成人を対象にフィダキソマイシン 100 mg, 200 mg, 300 mg 及び 450 mg を単回経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討した。

1.5.2.3.1.2 海外第 1 相反復投与試験 [OPT-80 1B-MD]

海外の健康成人を対象にフィダキソマイシン 150 mg, 300 mg 及び 450 mg を反復経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討した。

1.5.2.3.1.3 海外第 1 相単回・反復投与試験 [CL-3001]

日本人及び白人の健康成人男性を対象にフィダキソマイシン 100 mg（日本人のみ）及び 200 mg を単回及び反復経口投与した時の安全性及び薬物動態を検討した。

1.5.2.3.1.4 食事の影響試験 [OPT-80-005]

海外の健康成人を対象にフィダキソマイシン 200 mg を単回投与した時の安全性及び薬物動態を第 1 群で検討した。海外の健康成人を対象にフィダキソマイシン 400 mg を空腹時及び食後に単回投与した時のフィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態に対する食事の影響及び安全性を第 2 群で検討した。

1.5.2.3.1.5 薬物相互作用試験（シクロスボリン）[OPT-80-007]

海外の健康成人男性を対象にフィダキソマイシン（P-糖蛋白 [P-gp] 基質）の薬物動態にシクロスボリン（P-gp 阻害剤）の単回投与が及ぼす影響、安全性を検討した。

1.5.2.3.1.6 薬物相互作用試験（ジゴキシン）[OPT-80-008]

海外の健康成人を対象にジゴキシン（P-gp 基質）の薬物動態にフィダキソマイシンの反復投与が及ぼす影響、安全性を検討した。

1.5.2.3.1.7 薬物相互作用試験（ミダゾラム、オメプラゾール、ワルファリン）[OPT-80-009]

海外の健康成人男性を対象に、ミダゾラム（CYP3A4/5 基質）、オメプラゾール（CYP2C19 基質）及び S-ワルファリン（CYP2C9 基質）の薬物動態に、フィダキソマイシンの反復投与が及ぼす影響、安全性を検討した。

1.5.2.3.1.8 薬物相互作用試験（ロスバスタチン）[CL-2003]

海外の健康成人男性を対象に、ロスバスタチン（乳癌耐性蛋白[BCRP]、多剤耐性関連蛋白[MRP]2、及び有機アニオン輸送ポリペプチド [OATP] 2B1 等の基質）の薬物動態にフィダキソマイシンの反復投与が及ぼす影響、安全性を検討した。

1.5.2.3.2 第2相試験

海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] は、下痢がみられ、*C. difficile* の toxin A 又は toxin B が検出された CDI 患者でのフィダキソマイシンの有効性、安全性を検討した非盲検群間比較試験であり、フィダキソマイシンの適切な臨床用量を検討した。

臨床的治癒がみられた患者は、100 mg/日群 12/16 例（75.0%）、200 mg/日群 13/16 例（81.3%）及び 400 mg/日群の 15/15 例（100.0%）であった。CDI の症状緩和がみられた患者の割合は、100 mg/日群 6/16 例（37.5%）、200 mg/日群 8/16 例（50.0%）、400 mg/日群 13/15 例（86.7%）であり、用量に依存した効果が認められた。フィダキソマイシンは用量が高いほど CDI の症状緩和及び臨床的治癒が認められる患者の割合が高く、下痢消失までの期間が短いことが示された。また、CDI に対するフィダキソマイシンの臨床用量は、400 mg/日（200 mg、12 時間間隔）が最も適していると判断された。

有害事象の発現割合に用量反応性はみられなかった（フィダキソマイシン 100 mg 群：26.7%、200 mg 群：26.7%、400 mg 群：6.3%）。副作用は全ての投与群で発現しなかった。死亡の発現割合は、フィダキソマイシン 200 mg 群で 6.7% であり、100 mg 群、400 mg 群では発現しなかった。重篤な有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 100 mg 群で 13.3%、200 mg 群で 20.0%、400 mg 群では重篤な有害事象は発現しなかった。重篤な副作用は全ての用量群で発現しなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は、フィダキソマイシン 100 mg 群で 6.7%、200 mg 群で 6.7% であり、400 mg 群では発現しなかった。治験薬投与中止に至った副作用は全ての用量群で発現しなかった。

1.5.2.3.3 [REDACTED] 相談 [REDACTED] ([REDACTED] : 平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)

平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に PMDA との [REDACTED] 相談 ([REDACTED]) を、同年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に [REDACTED] を実施し、[REDACTED] [REDACTED] について相談した。相談の結果、[REDACTED] こととした。

1.5.2.3.4 第3相試験

1.5.2.3.4.1 海外第3相試験 [101.1.C.003]

海外第3相試験 [101.1.C.003] は、バンコマイシンを対照に CDI 患者でのフィダキソマイシンの有効性、安全性を検討したランダム化二重盲検群間比較試験であり、投与終了時の CDI の治癒率を主要評価項目としてフィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性を検証した。

治験実施計画書に適合した集団 (PP) での治癒率は、フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 92.2% 及び 89.6% であり、フィダキソマイシン群の治癒率はバンコマイシン群よりやや高かった。治癒率の差 (フィダキソマイシン群-バンコマイシン群) とその 95% 信頼区間は 2.5% (-2.4%, 7.3%) であった。治癒率の差の 95% 信頼区間の下限値は -10% を上回った。Modified Intent-to-Treat 集団 (mITT) でも同様の結果が認められた。これらの結果より、フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性が示された。

再発評価の追跡調査期間に移行した PP (PP-R) での再発率は、フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 13.1% 及び 24.2% であり、フィダキソマイシン群の再発率はバンコマイシン群より低かった。再発率の差 (フィダキソマイシン群-バンコマイシン群) とその 95% 信頼区間は -11.1% (-18.2%, -3.7%) であり、再発率の差の 95% 信頼区間の上限値は 0 を下回った。事後解析の結果、統計的に有意な差が認められた。再発評価の追跡調査期間に移行した mITT (mITT-R) でも同様の結果が認められた。

PP での治癒維持率は、フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 77.6% 及び 67.1% であり、フィダキソマイシン群の治癒維持率はバンコマイシン群より高かった。治癒維持率の差 (フィダキソマイシン群-バンコマイシン群) とその 95% 信頼区間は 10.5% (3.0%, 17.8%) であり、治癒維持率の差の 95% 信頼区間の下限値は 0 を上回った。事後解析の結果、統計的に有意な差が認められた。mITT でも同様の結果が認められた。

フィダキソマイシンは CDI の治癒率においてバンコマイシンに対する非劣性が検証されるとともに、再発率はバンコマイシンより低く、治癒維持率はバンコマイシンより高かった。

有害事象、副作用、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合に投与群間で明らかな差はなかった。

1.5.2.3.4.2 海外第3相試験 [101.1.C.004]

海外第3相試験 [101.1.C.004] は、海外第3相試験 [101.1.C.003] と同じく、バンコマイシンを対照に CDI 患者でのフィダキソマイシンの有効性、安全性を検討したランダム化二重盲検群間比較試験であり、投与終了時の CDI の治癒率を主要評価項目としてフィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性を検証した。

PP での治癒率は、フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 91.7% 及び 90.6% であり、フィダキソマイシン群の治癒率はバンコマイシン群よりやや高かった。治癒率の差（フィダキソマイシン群-バンコマイシン群）とその 95% 信頼区間は 1.1% (-4.2%, 6.4%) であった。治癒率の差の 95% 信頼区間の下限値は -10% を上回った。mITT でも同様の結果が認められた。これらの結果より、フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性が示された。

PP-R での再発率は、フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 12.7% 及び 25.4% であり、フィダキソマイシン群の再発率はバンコマイシン群より低かった。再発率の差（フィダキソマイシン群-バンコマイシン群）とその 95% 信頼区間は -12.7% (-20.6%, -4.6%) であり、再発率の差の 95% 信頼区間の上限値は 0 を下回った。また、フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する優越性が認められた。mITT-R でも同様の結果が認められた。

PP での治癒維持率は、フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 79.7% 及び 65.4% であり、フィダキソマイシン群の治癒維持率はバンコマイシン群より高かった。治癒維持率の差（フィダキソマイシン群-バンコマイシン群）とその 95% 信頼区間は 14.3% (6.1%, 22.3%) であり、治癒維持率の差の 95% 信頼区間の下限値は 0 を上回った。また、フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する優越性が認められた。mITT でも同様の結果が認められた。

フィダキソマイシンは CDI の治癒率においてバンコマイシンに対する非劣性が検証されるとともに、再発率及び治癒維持率においてバンコマイシンに対する優越性が認められた。

有害事象、副作用、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合に投与群間で明らかな差はなかった。

1.5.2.3.4.3 国内第3相試験 [CL-3002]

国内第3相試験 [CL-3002] は、バンコマイシンを対照に CDI 患者でのフィダキソマイシンの有効性、安全性を検討したランダム化二重盲検群間比較試験であり、後観察期終了時の治癒維持率を主要評価項目としてフィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性を検証した。

最大の解析対象集団 (FAS) での治癒維持率は、フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 67.3% 及び 65.7% であった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差（フィダキソマイシン群-バンコマイシン群）とその 95% 信頼区間は 1.2% (-11.3%, 13.7%) であった。治癒維持率はフィダキソマイシンの方が高かったものの、治癒維持率の差の 95% 信頼区間の下限値は -10% を上回っておらず、フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性は検証されなかった。治癒維持率を評価する治験実施計画書に適合した対

象集団 (PPS-G) での治癒維持率は、それぞれ 74.1% 及び 69.5% であった。バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群で高く、CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差とその 95% 信頼区間は 3.9% (-9.1%, 16.8%) であり、95% 信頼区間の下限値は-10% を上回った。

FAS での治癒率は、フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 83.7% 及び 88.0% であり、バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群でやや低かった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差 (フィダキソマイシン群-バンコマイシン群) とその 95% 信頼区間は-4.4% (-13.8%, 5.0%) であった。PPS での治癒率は、それぞれ 89.0% 及び 91.7% であり、FAS の結果と同様、バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群でやや低かった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差とその 95% 信頼区間は-2.6% (-11.3%, 6.0%) であった。

後観察期間までの再発率を評価する最大の解析対象集団 (FAS-R) での再発率は、フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 19.5% 及び 25.3% であり、バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群で低かった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差 (フィダキソマイシン群-バンコマイシン群) とその 95% 信頼区間は-4.9% (-16.7%, 7.0%) であった。PPS-R での再発率は、それぞれ 16.0% 及び 24.1% であり、バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群で低かった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差とその 95% 信頼区間は-6.6% (-18.6%, 5.4%) であった。

本試験では、主要な解析対象集団である FAS では仮説検証に至らなかったものの、PPS-G での治癒維持率の群間差の 95% 信頼区間の下限値は-10% を上回っていた。FAS でのフィダキソマイシンの有効性をバンコマイシンと比較したとき、治癒率は低かったものの、再発率は低く、治癒維持率は高かった。この結果は、海外第 3 相試験 2 試験 (海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 及び海外第 3 相試験 [101.1.C.004]) で確認されているフィダキソマイシンの有効性プロファイルと類似しており、日本人の CDI 患者でのフィダキソマイシンの有効性は示されたと考える。

有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合に投与群間で明らかな差はなかった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群で高かったが、海外第 3 相試験に比べ明らかな差はなかった。

1.5.2.3.5 [REDACTED] 相談 [REDACTED] ([REDACTED] : 平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)

平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に PMDA との [REDACTED] 相談 [REDACTED] を実施し、[REDACTED] について相談した。相談の結果、[REDACTED]

1.5.3 海外における開発状況

欧米では Optimer 社（現、Cubist Pharmaceuticals, LLC [Merck & Co., Inc.の 100%子会社]）により CDI 患者を対象に臨床試験が実施され、米国では 2011 年 5 月に、欧州では 2011 年 12 月に CDI を適応症として製造販売承認が得られ、1 回 200 mg、1 日 2 回の用法・用量で使用されている。2011 年 2 月にアステラス製薬株式会社の子会社である Astellas Pharma Europe Ltd. が欧州、中東、アフリカ、独立国家共同体における、独占的販売権を取得し、2012 年 3 月にアステラス製薬株式会社が Optimer 社（現、Cubist Pharmaceuticals, LLC [Merck & Co., Inc.の 100%子会社]）より日本の独占的開発・販売権を取得し開発を進めた。2018 年 2 月現在では 55 の国と地域で承認されている。

1.5.4 有用性及び特徴

これまでに得られた臨床試験成績から、フィダキソマイシンの特徴は 1.5.4.1 ベネフィット、1.5.4.2 リスクのとおりであり、ベネフィットリスクバランスは良好と考えられ、フィダキソマイシンの有用性が確認された。

なお、これらの特徴及び有用性の根拠については 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論に示した。

1.5.4.1 ベネフィット

- CDI 患者に対する有効性が確認されている
- CDI 患者に対する安全性及び忍容性が確認されている
- CDI 患者に対する再発抑制が確認されている
- CDI 患者に対する新たな治療選択肢となりうる
- 患者及び医療関係者の負担軽減が期待できる
- グローバルでは CDI 治療の選択肢となっている

1.5.4.2 リスク

- 耐性について
- 過敏症反応発現のリスク

1.5.5 国内における本剤の臨床的位置付け

国内で承認されている薬剤がメトロニダゾール及びバンコマイシンの 2 剤に限られており、VRE、VRSA 等の耐性菌の問題もありバンコマイシンの使用量削減が求められている。また、*C. difficile* の両剤に対する感受性の低下やメトロニダゾール治療抵抗性の *C. difficile* が増加し、治療失敗する例が報告され、両薬剤ともに再発が多く、CDI 治療上の課題が多くあり、新たな治療選択肢が求められている。フィダキソマイシンは、*C. difficile* に対して強い殺菌性を持つが、狭域抗

菌スペクトラムのため、他の腸内細菌叢を搅乱させる作用が極めて弱く、芽胞形成を阻害し、病院環境中の汚染を低下させることから、再発及び環境汚染の抑制効果が高いことが期待される。また、臨床試験の成績からも、治療率が高いことに加え、再発率が低く、忍容性が良好である。全ての抗菌薬に共通のリスクとして耐性菌の発現の可能性はあるが、そのリスクは低いと考えられ、リスクよりもベネフィットが上回ると考えられる。

以上より、フィダキソマイシンは、国内で承認されている薬剤がメトロニダゾール及びバンコマイシンの2剤に加えた新たなCDI治療及び再発リスク抑制の選択肢の1つとして位置付けられる。さらに、フィダキソマイシンはCDIの再発抑制効果が高いことから、CDI患者の治療のみならず、院内伝播やアウトブレイクを抑制し、医療経済的にも貢献できる可能性があり、本剤の臨床的意義は非常に高いと考える。これらの特性より、本剤はCDI治療及び再発リスク抑制の第一選択薬として新たなCDI治療薬の選択肢となりうると考えた。

1.5.6 効能・効果（案）、用法・用量（案）

これまでに得られた試験成績から、以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）で医薬品製造販売承認申請を行う。

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）

<効能・効果に関する使用上の注意>

感染性腸炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

用法・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。

<用法・用量に関する使用上の注意>

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認すること。
- (2) 本剤の投与期間は原則として10日間であり、この期間を超えて使用する場合、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こと。

1.5.7 参考文献

Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A, Sears P, Nguyen L, Sonenshein AL. Fidaxomicin Inhibits Spore Production in *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis. 2012;55:S162-9.

Baldan R, Trovato A, Bianchini V, Biancardi A, Cichero P, Mazzotti M, et al. *Clostridium difficile* PCR Ribotype 018, a Successful Epidemic Genotype. *J Clin Microbiol.* 2015;53:2575-80.

Barbanti F, Spigaglia P. Characterization of *Clostridium difficile* PCR-ribotype 018: A problematic emerging type. *Anaerobe.* 2016;42:123-9.

Biswas JS, Patel A, Otter JA, Wade P, Newsholme W, Kleef EV, et al. Reduction in *Clostridium difficile* environmental contamination by hospitalized patients treated with fidaxomicin. *J Hosp Infect.* 2015;90:267-70.

Centers for Disease Control and Prevention. ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013. 2013;1-112.

Chilton CH, Crowther GS, Ashwin H, Longshaw CM, Wilcox MH. Association of Fidaxomicin with *C. difficile* Spores: Effects of Persistence on Subsequent Spore Recovery, Outgrowth and Toxin Production. *PLoS ONE.* 2016;11:1-13.

Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl.2):1-26.

Fekety R. Guidelines for the Diagnosis and Management of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea and Colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:739-50.

福岡 夕紀, 饒平名 学, 椎木 創一. *Clostridium difficile* 関連腸炎アウトブレイクをきっかけに行った端末清掃の効果. *日本環境感染学会誌.* 2016;31(suppl.):417.

Gallagher JC, Reilly JP, Navalkele B, Downham G, Haynes K, Trivedi M. Clinical and Economic Benefits of Fidaxomicin Compared to Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:7007-10.

橋本 昌宜, 古川 大輔, 小澤 豊一, 浅井 さとみ, 梅澤 和夫, 宮地 勇人, 他. トレンド分析による抗菌薬使用適正化～*Clostridium difficile* アウトブレイクを契機として～. *日本環境感染学会誌.* 2016;31(suppl.):253.

Honda H, Yamazaki A, Sato Y, Dubberke ER. Incidence and mortality associated with *Clostridium difficile* infection at a Japanese tertiary care center. *Anaerobe.* 2014;25:5-10.

Housman ST, Thabit AK, Kuti JL, Quintiliani R, Nicolau DP. Assessment of *Clostridium difficile* Burden in Patients Over Time With First Episode Infection Following Fidaxomicin or Vancomycin. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37:215-8.

Igawa G, Casey M, Sawabe E, Nukui Y, Okugawa S, Moriya K, et al. Comparison of agar dilution and broth microdilution methods for *Clostridium difficile* antimicrobial susceptibility testing. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016;43-5.

Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamer for *Clostridium difficile* Infection: Results From Two Multinational, Randomized, Controlled Trials. *Clin Infect Dis.* 2014;59:345-54.

Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* — More Difficult Than Ever. *N Engl J Med.* 2008;359:1932-40.

熊澤 史織, 成瀬 国男. クロストリジウム ディフィシルによるアウトブレイクへの取り組み. *日本環境感染学会誌.* 2012;27(suppl.):314.

Louie TJ, Emery J, Krulicki W, Byrne B, Mah M. OPT-80 Eliminates *Clostridium difficile* and Is Sparing of *Bacteroides* Species during Treatment of *C. difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:261-3.

McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018. [Epub ahead of print]

Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A, et al. Health Care-Associated *Clostridium difficile* Infection in Canada: Patient Age and Infecting Strain Type Are Highly Predictive of Severe Outcome and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2010;50:194-201.

Mitchell BG, Gardner A. Mortality and *Clostridium difficile* infection: a review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012;1:1-6.

森 伸晃. クロストリジウム・ディフィシル感染症の疫学. 化学療法の領域. 2015;31:26-31.

Mori N, Yoshizawa S, Saga T, Ishii Y, Murakami H, Iwata M, et al. Incorrect diagnosis of *Clostridium difficile* infection in a university hospital in Japan. *J Infect Chemother*. 2015;21:718-22.

森本 景子, 岡崎 千絵. 当院における CDAD アウトブレイクへの対応. 日本化学療法学会雑誌. 2013;61:100-1.

奥 由美, 藤井 奨, 倉澤 正子, 吉澤 彩, 細渕 達. クロストリディウム ディフィシル関連腸炎サーベイランス構築～アウトブレイクを経験して～. 日本環境感染学会誌. 2016;31(suppl.):416.

佐藤 久美, 結城 秀樹, 中村 守男, 三田村 敬子. 地域中核病院における *Clostridium difficile* 関連下痢症のアウトブレイク対応. 日本化学療法学会雑誌. 2014;62(suppl.A):238.

佐藤 守彦, 三好 良太郎, 若林 奈々, 小野 祐太郎, 萬 淳史, 坂井 かつ江, 他. クロストリディウム・ディフィシル感染の大規模アウトブレイク. 日本環境感染学会誌. 2014;29(suppl.):271.

Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017;65:e45-e80.

新規抗菌薬の開発に向けた 6 学会提言. 2014.

Snydman DR, McDermott LA, Jacobus NV, Thorpe C, Stone S, Jenkins SG, et al. U.S.-Based National Sentinel Surveillance Study for the Epidemiology of *Clostridium difficile*-Associated Diarrheal Isolates and Their Susceptibility to Fidaxomicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:6437-43.

鈴木 奈緒子, 早川 恒江, 加藤 千景, 森山 誠, 片山 雅夫. 診療科体制の統合再編に伴い発生した *Clostridium difficile* 感染集団発生と ICT による早期把握と感染対策介入について. 感染症学雑誌. 2012;86:345.

Takahashi M, Mori N, Bito S. Multi-institution case-control and cohort study of risk factors for the development and mortality of *Clostridium difficile* infections in Japan. *BMJ Open*. 2014;4:1-9.

Tannock GW, Munro K, Taylor C, Lawley B, Young W, Byrne B, et al. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin. *Microbiology*. 2010;156:3354-9.

館田 一博. クロストリジウム・ディフィシル感染症. 2016.

若狭 征一郎. *Clostridium difficile* 関連下痢症アウトブレイクへの取り組みと課題. 日本環境感染学会誌. 2015;30(suppl.):335.

Watt M, McCrea C, Johal S, Posnett J, Nazir J. A cost-effectiveness and budget impact analysis of first-line fidaxomicin for patients with *Clostridium difficile* infection (CDI) in Germany. Infection. 2016;44:599-606.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤は、米国では2011年5月に、ヨーロッパでは2011年12月に承認取得し、2018年2月現在55の国と地域で承認されている。海外における承認状況を表1.6-1に示す。

表1.6-1 海外での承認国及び承認日

国名	承認日	国名	承認日
米国	2011年5月27日	スイス	2014年5月1日
欧州（オーストリア、 ベルギー、ブルガリア、 クロアチア、キプロス、 チェコ共和国、デンマーク、 エストニア、フィンランド、 フランス、ドイツ、ギリシャ、 ハンガリー、アイスランド、 アイルランド、イタリア、 ラトビア、リヒテンシュタイン、 リトアニア、ルクセンブルク、 マルタ、オランダ、ノルウェー、 ポーランド、ポルトガル、 ルーマニア、スロバキア、 スロベニア、スペイン、 スウェーデン、英国）	2011年12月5日	ジョージア トルクメニスタン モルドバ アゼルバイジャン タジキスタン キルギスタン アルメニア カザフスタン ウズベキスタン ウクライナ メキシコ コロンビア ベラルーシ イスラエル アルゼンチン	2014年6月11日 2014年7月2日 2014年8月20日 2014年9月17日 2014年10月8日 2014年10月31日 2014年12月29日 2015年1月16日 2015年4月30日 2015年8月20日 2016年1月8日 2016年1月13日 2016年3月2日 2016年3月8日 2016年7月11日
カナダ	2012年6月21日	サウジアラビア	2017年10月23日
台湾	2012年9月7日	南アフリカ共和国	2017年11月23日
オーストラリア	2013年4月23日	トルコ	2017年12月12日
ニュージーランド	2014年4月10日		

1.6.1.1 米国における承認状況

米国ではOptimer社（現、Cubist Pharmaceuticals, LLC [Merck & Co., Inc.の100%子会社]）により*C. difficile*感染症(CDI)患者を対象に臨床試験が実施され、2011年5月27日に、CDIを適応症として製造販売承認が得られ、1回200mg、1日2回の用法・用量で販売名DIFICID®として販売されている。

1.6.1.2 EUにおける承認状況

EUではOptimer社（現、Cubist Pharmaceuticals, LLC [Merck & Co., Inc.の100%子会社]）により*C. difficile*感染症(CDI)患者を対象に臨床試験が実施され、2011年12月5日に、CDIを適応症として製造販売承認が得られ、1回200mg、1日2回の用法・用量で販売名DIFICLIR®として販売されている。2011年2月にアステラス製薬株式会社の子会社であるアステラスファーマヨーロッパLtd.が欧州、中東、アフリカ、独立国家共同体(CIS)における、独占的販売権を取得し、本剤を販売している。

1.6.2 外国の添付文書

米国における添付文書（US-PI）の原文及び翻訳、欧州連合における製品情報概要（SmPC）の原文及び翻訳を以下に示した。

1.6.3 企業中核データシート（CCDS）

企業中核データシート（CCDS）の原文を以下に示した。

米国添付文書（PI）

－原文－

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use DIFICID® safely and effectively. See full prescribing information for DIFICID.

DIFICID (fidaxomicin) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2011

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of DIFICID and other antibacterial drugs, DIFICID should be used only to treat infections that are proven or strongly suspected to be caused by *Clostridium difficile*.

INDICATIONS AND USAGE

DIFICID is a macrolide antibacterial drug indicated in adults (≥18 years of age) for treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. (1.1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

One 200 mg tablet orally twice daily for 10 days with or without food (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Film-coated tablets: 200 mg (3)

CONTRAINdicATIONS

Hypersensitivity to fidaxomicin (4)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE**

1.1 *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS****4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

5.1 Not for Systemic Infections

5.2 Hypersensitivity Reactions

5.3 Development of Drug-Resistant Bacteria

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

6.2 Post Marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Cyclosporine

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES**15 REFERENCES****16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

16.1 How Supplied

16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Administration with Food

17.2 Antibacterial Resistance

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Revised: 12/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION**1 INDICATIONS AND USAGE**

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of DIFICID® and other antibacterial drugs, DIFICID should be used only to treat infections that are proven or strongly suspected to be caused by *Clostridium difficile*.

1.1 *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea

DIFICID is a macrolide antibacterial drug indicated in adults (≥18 years of age) for treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose is one 200 mg DIFICID tablet orally twice daily for 10 days with or without food.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

200 mg white to off-white film-coated, oblong tablets; each tablet is debossed with "FDX" on one side and "200" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to fidaxomicin.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**5.1 Not for Systemic Infections**

Since there is minimal systemic absorption of fidaxomicin, DIFICID is not effective for treatment of systemic infections.

5.2 Hypersensitivity Reactions

Acute hypersensitivity reactions, including dyspnea, rash pruritus, and angioedema of the mouth, throat, and face have been reported with fidaxomicin. If a severe hypersensitivity reaction occurs, DIFICID® should be discontinued and appropriate therapy should be instituted.

Some patients with hypersensitivity reactions also reported a history of allergy to other macrolides. Physicians prescribing DIFICID to patients with a known macrolide allergy should be aware of the possibility of hypersensitivity reactions.

5.3 Development of Drug-Resistant Bacteria

Prescribing DIFICID in the absence of a proven or strongly suspected *C. difficile* infection is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

6 ADVERSE REACTIONS**6.1 Clinical Trials Experience**

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of DIFICID 200 mg tablets taken twice a day for 10 days was evaluated in 564 patients with CDAD in two active- comparator controlled trials with 86.7% of patients receiving a full course of treatment.

Thirty-three patients receiving DIFICID (5.9%) withdrew from trials as a result of adverse reactions (AR). The types of AR resulting in withdrawal from the study varied considerably. Vomiting was the primary adverse reaction leading to discontinuation of dosing; this occurred at an incidence of 0.5% in both the fidaxomicin and vancomycin patients in Phase 3 studies.

Table 1: Selected Adverse Reactions with an Incidence of $\geq 2\%$ Reported in DIFICID Patients in Controlled Trials

System Organ Class Preferred Term	DIFICID (N=564)	Vancomycin (N=583)
	n (%)	n (%)
Blood and Lymphatic System Disorders		
Anemia	14 (2%)	12 (2%)
Neutropenia	14 (2%)	6 (1%)
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	62 (11%)	66 (11%)
Vomiting	41 (7%)	37 (6%)
Abdominal Pain	33 (6%)	23 (4%)
Gastrointestinal Hemorrhage	20 (4%)	12 (2%)

The following adverse reactions were reported in $<2\%$ of patients taking DIFICID tablets in controlled trials:

Gastrointestinal Disorders: abdominal distension, abdominal tenderness, dyspepsia, dysphagia, flatulence, intestinal obstruction, megacolon

Investigations: increased blood alkaline phosphatase, decreased blood bicarbonate, increased hepatic enzymes, decreased platelet count

Metabolism and Nutrition Disorders: hyperglycemia, metabolic acidosis

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: drug eruption, pruritus, rash

6.2 Post Marketing Experience

Adverse reactions reported in the post marketing setting arise from a population of unknown size and are voluntary in nature. As such, reliability in estimating their frequency or in establishing a causal relationship to drug exposure is not always possible.

Hypersensitivity reactions (dyspnea, angioedema, rash, and pruritus) have been reported.

7 DRUG INTERACTIONS

Fidaxomicin and its main metabolite, OP-1118, are substrates of the efflux transporter, P-glycoprotein (P-gp), which is expressed in the gastrointestinal tract.

7.1 Cyclosporine

Cyclosporine is an inhibitor of multiple transporters, including P-gp. When cyclosporine was co-administered with DIFICID, plasma concentrations of fidaxomicin and OP-1118 were significantly increased but remained in the ng/mL range [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Concentrations of fidaxomicin and OP-1118 may also be decreased at the site of action (i.e., gastrointestinal tract) via P-gp inhibition; however, concomitant P-gp inhibitor use had no attributable effect on safety or treatment outcome of fidaxomicin-treated patients in controlled clinical trials. Based on these results, fidaxomicin may be co-administered with P-gp inhibitors and no dose adjustment is recommended.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B. Reproduction studies have been performed in rats and rabbits by the intravenous route at doses up to 12.6 and 7 mg/kg, respectively. The plasma exposures (AUC_{0-t}) at these doses were approximately 200- and 66-fold that in humans, respectively, and have revealed no evidence of harm to the fetus due to fidaxomicin. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether fidaxomicin is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when DIFICID is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of DIFICID in patients <18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of patients in controlled trials of DIFICID®, 50% were 65 years of age and over, while 31% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness of fidaxomicin compared to vancomycin were observed between these subjects and younger subjects.

In controlled trials, elderly patients (≥ 65 years of age) had higher plasma concentrations of fidaxomicin and its main metabolite, OP-1118, versus non-elderly patients (< 65 years of age) [see Clinical Pharmacology (12.3)]. However, greater exposures in elderly patients were not considered to be clinically significant. No dose adjustment is recommended for elderly patients.

10 OVERDOSAGE

No cases of acute overdose have been reported in humans. No drug-related adverse effects were seen in dogs dosed with fidaxomicin tablets at 9600 mg/day (over 100 times the human dose, scaled by weight) for 3 months.

11 DESCRIPTION

DIFICID (fidaxomicin) is a macrolide antibacterial drug for oral administration. Its CAS chemical name is Oxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one, 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-methyl-1-oxopropyl)- β -D-lyxohexopyranosyl]oxy]-11-ethyl-8-hydroxy-18-[(1R)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyl-, (3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-. The structural formula of fidaxomicin is shown in Figure 1.

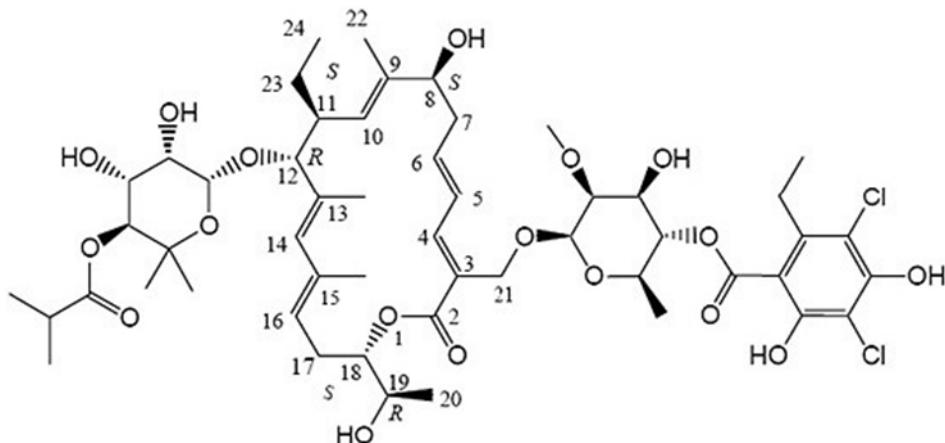


Figure 1: Structural Formula of Fidaxomicin

DIFICID tablets (200 mg) are film-coated and contain the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, hydroxypropyl cellulose, butylated hydroxytoluene, sodium starch glycolate, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide, talc, polyethylene glycol, and lecithin (soy).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Fidaxomicin is an antibacterial drug [see Clinical Pharmacology (12.4)].

12.2 Pharmacodynamics

Fidaxomicin acts locally in the gastrointestinal tract on *C. difficile*. In a dose-ranging trial (N=48) of fidaxomicin using 50 mg, 100 mg, and 200 mg twice daily for 10 days, a dose-response relationship was observed for efficacy.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic parameters of fidaxomicin and its main metabolite OP-1118 following a single dose of 200 mg in healthy adult males (N=14) are summarized in Table 2.

Table 2: Mean (± Standard Deviation) Pharmacokinetic Parameters of Fidaxomicin 200 mg in Healthy Adult Males

Parameter	Fidaxomicin		OP-1118	
	N	Value	N	Value
C _{max} (ng/mL)	14	5.20 ± 2.81	14	12.0 ± 6.06
T _{max} (h)*	14	2.00 (1.00-5.00)	14	1.02 (1.00-5.00)
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	14	48.3 ± 18.4	14	103 ± 39.4
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	9	62.9 ± 19.5	10	118 ± 43.3
t _{1/2} (h)	9	11.7 ± 4.80	10	11.2 ± 3.01

* T_{max}, reported as median (range).

C_{max}, maximum observed concentration; T_{max}, time to maximum observed concentration; AUC_{0-t}, area under the concentration-time curve from time 0 to the last measured concentration; AUC_{0-∞}, area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; t_{1/2}, elimination half-life

Absorption

Fidaxomicin has minimal systemic absorption following oral administration, with plasma concentrations of fidaxomicin and OP-1118 in the ng/mL range at the therapeutic dose. In fidaxomicin-treated patients from controlled trials, plasma concentrations of fidaxomicin and OP-1118 obtained within the T_{max} window (1-5 hours) were approximately 2- to 6-fold higher than C_{max} values in healthy adults. Following administration of DIFICID 200 mg twice daily for 10 days, OP-1118 plasma concentrations within the T_{max} window were approximately 50%-80% higher than on Day 1, while concentrations of fidaxomicin were similar on Days 1 and 10.

In a food-effect study involving administration of DIFICID to healthy adults (N=28) with a high-fat meal versus under fasting conditions, C_{max} of fidaxomicin and OP-1118 decreased by 21.5% and 33.4%, respectively, while AUC_{0-t} remained unchanged. This decrease in C_{max} is not considered clinically significant, and thus, DIFICID may be administered with or without food.

Distribution

Fidaxomicin is mainly confined to the gastrointestinal tract following oral administration. In selected patients (N=8) treated with DIFICID 200 mg twice daily for 10 days from controlled trials, fecal concentrations of fidaxomicin and OP-1118 obtained within 24 hours of the last dose ranged from 639-2710 µg/g and 213-1210 µg/g, respectively. In contrast, plasma concentrations of fidaxomicin and OP-1118 within the T_{max} window (1-5 hours) ranged 2-179 ng/mL and 10-829 ng/mL, respectively.

Metabolism

Fidaxomicin is primarily transformed by hydrolysis at the isobutyryl ester to form its main and microbiologically active metabolite, OP-1118. Metabolism of fidaxomicin and formation of OP-1118 are not dependent on cytochrome P450 (CYP) enzymes.

At the therapeutic dose, OP-1118 was the predominant circulating compound in healthy adults, followed by fidaxomicin.

Excretion

Fidaxomicin is mainly excreted in feces. In one trial of healthy adults (N=11), more than 92% of the dose was recovered in the stool as fidaxomicin and OP-1118 following single doses of 200 mg and 300 mg. In another trial of healthy adults (N=6), 0.59% of the dose was recovered in urine as OP-1118 only following a single dose of 200 mg.

Specific Populations

Geriatric

In controlled trials of patients treated with DIFICID® 200 mg twice daily for 10 days, mean and median values of fidaxomicin and OP-1118 plasma concentrations within the T_{max} window (1-5 hours) were approximately 2- to 4-fold higher in elderly patients (≥65 years of age) versus non-elderly patients (<65 years of age). Despite greater exposures in elderly patients, fidaxomicin and OP-1118 plasma concentrations remained in the ng/mL range [see Use in Specific Populations (8.5)].

Gender

Plasma concentrations of fidaxomicin and OP-1118 within the T_{max} window (1-5 hours) did not vary by gender in patients treated with DIFICID 200 mg twice daily for 10 days from controlled trials. No dose adjustment is recommended based on gender.

Renal Impairment

In controlled trials of patients treated with DIFICID 200 mg twice daily for 10 days, plasma concentrations of fidaxomicin and OP-1118 within the T_{max} window (1-5 hours) did not vary by severity of renal impairment (based on creatinine clearance) between mild (51-79 mL/min), moderate (31-50 mL/min), and severe (≤ 30 mL/min) categories. No dose adjustment is recommended based on renal function.

Hepatic Impairment

The impact of hepatic impairment on the pharmacokinetics of fidaxomicin has not been evaluated. Because fidaxomicin and OP-1118 do not appear to undergo significant hepatic metabolism, elimination of fidaxomicin and OP-1118 is not expected to be significantly affected by hepatic impairment.

Drug Interactions

In vivo studies were conducted to evaluate intestinal drug-drug interactions of fidaxomicin as a P-gp substrate, P-gp inhibitor, and inhibitor of major CYP enzymes expressed in the gastrointestinal tract (CYP3A4, CYP2C9, and CYP2C19).

Table 3 summarizes the impact of a co-administered drug (P-gp inhibitor) on the pharmacokinetics of fidaxomicin [see *Drug Interactions* (7.1)].

Table 3: Pharmacokinetic Parameters of Fidaxomicin and OP-1118 in the Presence of a Co-Administered Drug

Parameter	Cyclosporine 200 mg + Fidaxomicin 200 mg* (N=14)		Fidaxomicin 200 mg Alone (N=14)		Mean Ratio of Parameters With/Without Co-Administered Drug (90% CI †) No Effect = 1.00
	N	Mean	N	Mean	
Fidaxomicin					
C _{max} (ng/mL)	14	19.4	14	4.67	4.15 (3.23-5.32)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	8	114	9	59.5	1.92 (1.39-2.64)
OP-1118					
C _{max} (ng/mL)	14	100	14	10.6	9.51 (6.93-13.05)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	12	438	10	106	4.11 (3.06-5.53)

* Cyclosporine was administered 1 hour before fidaxomicin.

† CI - confidence interval

Fidaxomicin had no significant impact on the pharmacokinetics of the following co-administered drugs: digoxin (P-gp substrate), midazolam (CYP3A4 substrate), warfarin (CYP2C9 substrate), and omeprazole (CYP2C19 substrate). No dose adjustment is warranted when fidaxomicin is co-administered with substrates of P-gp or CYP enzymes.

12.4 Microbiology

Spectrum of Activity

Fidaxomicin is a fermentation product obtained from the Actinomycete *Dactylosporangium aurantiacum*. *In vitro*, fidaxomicin is active primarily against species of clostridia, including *Clostridium difficile*.

Mechanism of Action

Fidaxomicin is bactericidal against *C. difficile* *in vitro*, inhibiting RNA synthesis by RNA polymerases.

Mechanism of Decreased Susceptibility to Fidaxomicin

In vitro studies indicate a low frequency of spontaneous resistance to fidaxomicin in *C. difficile* (ranging from $<1.4 \times 10^{-9}$ to 12.8×10^{-9}). A specific mutation (Val-1143-Gly) in the beta subunit of RNA polymerase is associated with reduced susceptibility to fidaxomicin. This mutation was created in the laboratory and seen during clinical trials in a

C. difficile isolate obtained from a subject treated with DIFICID who had recurrence of CDAD. The *C. difficile* isolate from the treated subject went from a fidaxomicin baseline minimal inhibitory concentration (MIC) of 0.06 µg/mL to 16 µg/mL.

Cross-Resistance/Synergy/Post-Antibiotic Effect

Fidaxomicin demonstrates no *in vitro* cross-resistance with other classes of antibacterial drugs. Fidaxomicin and its main metabolite OP-1118 do not exhibit any antagonistic interaction with other classes of antibacterial drugs. *In vitro* synergistic interactions of fidaxomicin and OP-1118 have been observed *in vitro* with rifampin and rifaximin against *C. difficile* (FIC values \leq 0.5). Fidaxomicin demonstrates a post-antibiotic effect vs. *C. difficile* of 6-10 hrs.

Susceptibility Testing

The clinical microbiology laboratory should provide cumulative results of the *in vitro* susceptibility test results for antimicrobial drugs used in local hospitals and practice areas to the physician as periodic reports that describe the susceptibility profile of nosocomial and community-acquired pathogens. These reports should aid the physician in selecting appropriate antimicrobial drug therapy.

Dilution Techniques

Quantitative anaerobic *in vitro* methods can be used to determine the MIC of fidaxomicin needed to inhibit the growth of the *C. difficile* isolates. The MIC provides an estimate of the susceptibility of *C. difficile* isolate to fidaxomicin. The MIC should be determined using standardized procedures.^{1} Standardized methods are based on an agar dilution method or equivalent with standardized inoculum concentrations and standardized concentration of fidaxomicin powder.

Susceptibility Test Interpretive Criteria

In vitro susceptibility test interpretive criteria for fidaxomicin have not been determined. The relation of the *in vitro* fidaxomicin MIC to clinical efficacy of fidaxomicin against *C. difficile* isolates can be monitored using *in vitro* susceptibility results obtained from standardized anaerobe susceptibility testing methods.

Quality Control Parameters for Susceptibility Testing

In vitro susceptibility test quality control parameters were developed for fidaxomicin so that laboratories determining the susceptibility of *C. difficile* isolates to fidaxomicin can ascertain whether the susceptibility test is performing correctly. Standardized dilution techniques require the use of laboratory control microorganisms to monitor the technical aspects of the laboratory procedures. Standardized fidaxomicin powder should provide the MIC with the indicated quality control strain shown in Table 4.

Table 4: Acceptable Quality Control Ranges for Fidaxomicin

Microorganism	MIC Range (µg/mL)
<i>C. difficile</i> (ATCC 700057)	0.03-0.25

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term carcinogenicity studies have not been conducted to evaluate the carcinogenic potential of fidaxomicin.

Neither fidaxomicin nor OP-1118 was mutagenic in the Ames assay. Fidaxomicin was also negative in the rat micronucleus assay. However, fidaxomicin was clastogenic in Chinese hamster ovary cells.

Fidaxomicin did not affect the fertility of male and female rats at intravenous doses of 6.3 mg/kg. The exposure (AUC_{0-t}) was approximately 100 times that in humans.

14 CLINICAL STUDIES

In two randomized, double-blinded trials, a non-inferiority design was utilized to demonstrate the efficacy of DIFICID® (200 mg twice daily for 10 days) compared to vancomycin (125 mg four times daily for 10 days) in adults with *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD).

Enrolled patients were 18 years of age or older, and received no more than 24 hours of pretreatment with vancomycin or metronidazole. CDAD was defined by >3 unformed bowel movements (or >200 mL of unformed stool for subjects having rectal collection devices) in the 24 hours before randomization, and presence of either *C. difficile* toxin A or B in the stool within 48 hours of randomization. Enrolled patients had either no prior CDAD history or only one prior CDAD episode in the past three months. Subjects with life-threatening/fulminant infection, hypotension, septic shock, peritoneal signs, significant dehydration, or toxic megacolon were excluded.

The demographic profile and baseline CDAD characteristics of enrolled subjects were similar in the two trials. Patients had a median age of 64 years, were mainly white (90%), female (58%), and inpatients (63%). The median number of bowel movements per day was 6, and 37% of subjects had severe CDAD (defined as 10 or more unformed bowel movements per day or WBC $\geq 15000/\text{mm}^3$). Diarrhea alone was reported in 45% of patients and 84% of subjects had no prior CDAD episode.

The primary efficacy endpoint was the clinical response rate at the end of treatment, based upon improvement in diarrhea or other symptoms such that, in the investigator's judgment, further CDAD treatment was not needed. An additional efficacy endpoint was sustained clinical response 25 days after the end of treatment. Sustained response was evaluated only for patients who were clinical successes at the end of treatment. Sustained response was defined as clinical response at the end of treatment, and survival without proven or suspected CDAD recurrence through 25 days beyond the end of treatment.

The results for clinical response at the end of treatment in both trials, shown in Table 5, indicate that DIFICID is non-inferior to vancomycin based on the 95% confidence interval (CI) lower limit being greater than the non-inferiority margin of -10%.

The results for sustained clinical response at the end of the follow-up period, also shown in Table 5, indicate that DIFICID is superior to vancomycin on this endpoint. Since clinical success at the end of treatment and mortality rates were similar across treatment arms (approximately 6% in each group), differences in sustained clinical response were due to lower rates of proven or suspected CDAD during the follow-up period in DIFICID patients.

Table 5: Clinical Response Rates at End-of-Treatment and Sustained Response at 25 days Post-Treatment

	Clinical Response at End of Treatment			Sustained Response at 25 days Post Treatment		
	DIFICID % (N)	Vancomycin % (N)	Difference (95% CI)*	DIFICID % (N)	Vancomycin % (N)	Difference (95% CI)*
Trial 1	88% (N=289)	86% (N=307)	2.6% (-2.9%, 8.0%)	70% (N=289)	57% (N=307)	12.7% (4.4%, 20.9%)
Trial 2	88% (N=253)	87% (N=256)	1.0% (-4.8%, 6.8%)	72% (N=253)	57% (N=256)	14.6% (5.8%, 23.3%)

* Confidence interval (CI) was derived using Wilson's score method. Approximately 5%-9% of the data in each trial and treatment arm were missing sustained response information and were imputed using multiple imputation method.

Restriction Endonuclease Analysis (REA) was used to identify *C. difficile* baseline isolates in the BI group, isolates associated with increasing rates and severity of CDAD in the US in the years prior to the clinical trials. Similar rates of clinical response at the end of treatment and proven or suspected CDAD during the follow-up period were seen in fidaxomicin-treated and vancomycin-treated patients infected with a BI isolate. However, DIFICID did not demonstrate superiority in sustained clinical response when compared with vancomycin (Table 6).

Table 6: Sustained Clinical Response at 25 Days after Treatment by *C. difficile* REA Group at Baseline

Trial 1			
Initial <i>C. difficile</i> Group	DIFICID n/N (%)	Vancomycin n/N (%)	Difference (95% CI)*
BI Isolates	44/76 (58%)	52/82 (63%)	-5.5% (-20.3%, 9.5%)
Non-BI Isolates	105/126 (83%)	87/131 (66%)	16.9% (6.3%, 27.0%)
Trial 2			
Initial <i>C. difficile</i> Group	DIFICID n/N (%)	Vancomycin n/N (%)	Difference (95% CI)*
BI Isolates	42/65 (65%)	31/60 (52%)	12.9% (-4.2%, 29.2%)
Non-BI Isolates	109/131 (83%)	77/121 (64%)	19.6% (8.7%, 30.0%)

* Interaction test between the effect on sustained response rate and BI versus non-BI isolates using logistic regression (p-values: trial 1: 0.009; trial 2: 0.29). Approximately 25% of the mITT population were missing data for REA group. Confidence intervals (CI) were derived using Wilson's score method.

15 REFERENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard - 7th edition*. CLSI document M11-A7. CLSI, 940 West Valley Rd., Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, 2007.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

DIFICID® tablets are white to off-white film-coated, oblong tablets containing 200 mg of fidaxomicin; each tablet is debossed with "FDX" on one side and "200" on the other side.

DIFICID tablets are supplied as bottles of 20 tablets (NDC 52015-080-01).

16.2 Storage

Storage: 20°-25°C (68°-77°F); excursions permitted to 15° - 30°C (59° - 86°F).

See USP controlled room temperature.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Administration with Food

Patients should be informed that DIFICID tablets may be taken with or without food.

17.2 Antibacterial Resistance

Patients should be counseled that antibacterial drugs, including DIFICID, should only be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections. Patients should be counseled that DIFICID only treats *Clostridium difficile*-associated diarrhea and should not be used to treat any other infection. When DIFICID tablets are prescribed, patients should be told that, although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be taken exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by DIFICID or other antibacterial drugs in the future.

Manufactured for: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Manufactured by: Patheon Inc.
 Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada

For patent information: www.merck.com/product/patent/home.html

Copyright © 2015 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved.

uspi-mk5119-t-1512r000

米国添付文書（PI）

—翻訳—

処方情報の重要事項

以下の重要事項は、DIFICID®の安全かつ有効な使用に必要な情報を網羅しているわけではない。
DIFICID の完全処方情報を参照のこと。

DIFICID (fidaxomicin) 錠 (経口用)

米国における初回承認：2011 年

薬剤耐性菌の出現を抑制して DIFICID をはじめとする抗菌薬の有効性を維持するために、
DIFICID は *Clostridium difficile* が原因であることが確定しているか強く疑われる感染症の治療に
のみ使用すること。

効能・効果

DIFICID は、成人（18 歳以上）の *Clostridium difficile* 関連下痢症治療を適応とするマクロライド系抗菌薬である。（1.1）

用法及び用量

食事に関係なく 200 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回、10 日間経口投与する。（2）

剤形・含量

フィルムコート錠：200 mg（3）

禁忌

Fidaxomicin に対する過敏症。（4）

警告及び使用上の注意

- DIFICID は全身性感染症には使用しないこと。（5.1）
- 急性過敏症反応（血管浮腫、呼吸困難、そう痒症及び発疹）が報告されている。重度の反応
が発現した場合は、DIFICID の投与を中止する。（5.2）
- 薬剤耐性菌の出現：*C. difficile* が原因であることが確定しているか強く疑われる感染症にのみ
DIFICID を使用する。（5.3）

副作用

主な副作用は、恶心（11%）、嘔吐（7%）、腹痛（6%）、胃腸出血（4%）、貧血（2%）及び好中球減少症（2%）である。（6）

副作用が疑われる場合は、Merck & Co., Inc.の子会社 Merck Sharp & Dohme Corp.

（1-877-888-4231）、又は FDA（1-800-FDA-1088）又は www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

特別な集団への投与

小児等への投与：18歳未満の患者における DIFICID の安全性及び有効性に関する試験は実施していない。（8.4）

患者カウンセリングに関する情報は、17を参照のこと。

改訂：2015年12月

完全処方情報：目次*

1	効能・効果	5
1.1	Clostridium difficile 関連下痢症	5
2	用法及び用量	5
3	剤形・含量	5
4	禁忌	5
5	警告及び使用上の注意	5
5.1	全身性感染症への使用禁止	5
5.2	過敏症反応	5
5.3	薬剤耐性菌の出現	6
6	副作用	6
6.1	臨床試験での使用経験	6
6.2	市販後に認められた事象	7
7	薬物相互作用	7
7.1	シクロスボリン	7
8	特別な集団への投与	7
8.1	妊婦	7
8.3	授乳婦	8
8.4	小児への投与	8
8.5	高齢者への投与	8
10	過量投与	8
11	性状	8
12	薬効薬理	9
12.1	作用機序	9
12.2	薬力学	9
12.3	薬物動態	9
12.4	微生物学	12

13	非臨床毒性試験	14
13.1	がん原性、変異原性及び受胎能の低下	14
14	臨床成績	14
15	引用文献	16
16	供給形態／貯法及び取り扱い	16
16.1	供給形態	16
16.2	貯法	16
17	患者カウンセリングに関する情報	16
17.1	食後投与	16
17.2	抗菌薬耐性	16

*完全処方情報から省略した項目・下位項目は含まれていない。

完全処方情報

1 効能・効果

薬剤耐性菌の出現を抑制して DIFICID®をはじめとする抗菌薬の有効性を維持するために、DIFICID は *Clostridium difficile* が原因であることが確定しているか強く疑われる感染症の治療にのみ使用すること。

1.1 *Clostridium difficile* 関連下痢症

DIFICID は、成人（18 歳以上）の *Clostridium difficile* 関連下痢症（CDAD）治療を適応とするマクロライド系抗菌薬である。

2 用法及び用量

推奨用量は DIFICID 200 mg 錠 1 錠とし、食事に関係なく 1 日 2 回、10 日間経口投与する。

3 効能・効果

白色～微黄白色、だ円型、200 mg フィルムコート錠であり、各錠剤の片面に「FDX」、他面に「200」と刻印されている。

4 禁忌

Fidaxomicin に対する過敏症。

5 警告及び使用上の注意

5.1 全身性感染症への使用禁止

Fidaxomicin の全身吸収性がごく低いため、DIFICID は全身性感染症の治療には有効ではない。

5.2 過敏症反応

Fidaxomicin では、呼吸困難、発疹、そう痒症並びに口、喉及び顔面の血管浮腫等の急性過敏症反応が報告されている。重度の過敏症反応が発現した場合は、DIFICID®の投与を中止し、適切な治療を開始すること。

過敏症反応が発現した患者の一部で他のマクロライド系薬剤に対するアレルギーの既往歴も報告された。マクロライド系薬剤に対し、アレルギーのあることが確認されている患者に DIFICID を処方する医師は、過敏症反応が発現する可能性に注意すること。

5.3 薬剤耐性菌の出現

C. difficile 感染症が確定できない場合又は強く疑われない場合に DIFICID を処方すると、患者にとって有益となる可能性は低く、むしろ薬剤耐性菌の出現リスクを高めることになる。

6 副作用

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は多様な条件のもとで実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められる副作用の発現率は、別の薬剤の臨床試験での発現率とは直接比較できず、医療現場で認められる発現率を反映していない可能性もある。

実薬対照試験 2 試験で CDAD 患者 564 例を対象として DIFICID 200 mg 錠 1 日 2 回 10 日間投与の安全性を検討したところ、投与を完了した患者は 86.7% であった。

DIFICID を投与された 33 例 (5.9%) が副作用 (AR) により試験を中止した。試験中止に至った副作用の項目には大きな差が認められた。投与中止に至った主な副作用は嘔吐であり、第 III 相試験の fidaxomicin 群及びバンコマイシン群の被験者のいずれにおいても発現率が 0.5% であった。

表 1 比較対照試験で DIFICID 群の 2% 以上に認められた主な副作用

器官別大分類 基本語	DIFICID (N=564) n (%)	バンコマイシン (N=583) n (%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	14 (2%)	12 (2%)
好中球減少症	14 (2%)	6 (1%)
胃腸障害		
悪心	62 (11%)	66 (11%)
嘔吐	41 (7%)	37 (6%)
腹痛	33 (6%)	23 (4%)
胃腸出血	20 (4%)	12 (2%)

比較対照試験において DIFICID 錠を投与された患者の 2% 未満に以下の副作用が認められた。

胃腸障害：腹部膨満、腹部圧痛、消化不良、嚥下障害、鼓腸、腸閉塞、巨大結腸

臨床検査：血中アルカリホスファターゼ増加、血中重炭酸塩減少、肝酵素上昇、血小板数減少

代謝および栄養障害：高血糖，代謝性アシドーシス
皮膚および皮下組織障害：薬疹，そう痒症，発疹

6.2 市販後に認められた事象

市販後に報告される副作用は症例数が不明な集団から自発的に報告されたものであるため，確実にその発現頻度を予測することや薬剤の投与との因果関係を明らかにすることは必ずしも可能でない。

過敏症反応（呼吸困難，血管浮腫，発疹及びそう痒症）が報告されている。

7 薬物相互作用

Fidaxomicin 及び主要代謝物 OP-1118 は，消化管に発現する排出トランスポータである P-糖蛋白 (P-gp) の基質である。

7.1 シクロスボリン

シクロスボリンは，P-gp をはじめとする多数のトランスポータの阻害薬である。シクロスボリンを DIFICID と併用投与したとき，fidaxomicin 及び OP-1118 の血漿中濃度は顕著に上昇したが，ng/mL 濃度の範囲内のまま推移した〔薬効薬理 (12.3) 参照〕。Fidaxomicin 及び OP-1118 の濃度は作用部位（例：消化管）では P-gp 阻害により低下する可能性もあるが，比較対照臨床試験においては fidaxomicin 投与患者の安全性又は治療成績に P-gp 阻害薬の併用による影響は認められなかった。以上の結果に基づき，fidaxomicin は P-gp 阻害薬と併用投与してもよく，用量調節は推奨されない。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

胎児危険度分類 B。ラット及びウサギにそれぞれ 12.6 mg/kg 及び 7 mg/kg までの用量を静脈内投与する生殖試験を実施した。これらの用量における血漿中曝露量 (AUC_{0-t}) はそれぞれヒトの約 200 倍及び 66 倍であり，fidaxomicin による胎児への悪影響は認められなかった。しかし，妊娠を対象とした適切な対照を置いた試験は実施していない。動物を用いた生殖試験からは，必ずしもヒトでの影響を予測できないため，fidaxomicin は明らかな必要性がある場合にのみ妊娠に投与すること。

8.3 授乳婦

Fidaxomicin がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。多くの薬剤はヒト乳汁中に移行するため、DIFICID を授乳婦に投与する場合には注意すること。

8.4 小児への投与

18 歳未満の患者における DIFICID の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

DIFICID[®]の比較対照試験の全患者のうち、50%が 65 歳以上、31%が 75 歳以上であった。これらの被験者と 65 歳未満の被験者では、バンコマイシンと比較検討したときの fidaxomicin の安全性及び有効性に全般的に差は認められなかった。

比較対照試験において、高齢患者（65 歳以上）の fidaxomicin 及び主要代謝物 OP-1118 の血漿中濃度は非高齢患者（65 歳未満）より高かった [薬効薬理 (12.3) 参照]。しかし、高齢患者における曝露量の増加は臨床的に重要でないと判断された。高齢患者における用量調節は推奨されない。

10 過量投与

ヒトでは急性過量投与の症例は報告されていない。Fidaxomicin 錠を 9,600 mg/日（体重換算でヒト用量の 100 倍超に相当）の用量で 3 カ月間投与したイヌでも薬物に関連した有害作用は認められなかった。

11 性状

DIFICID (fidaxomicin) は、経口投与用のマクロライド系抗菌薬である。CAS 名は以下のとおりである。

Oxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one, 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-methyl-1-oxopropyl)-β-D-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-11-ethyl-8-hydroxy-18-[(1R)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyl-, (3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-である。Fidaxomicin の構造式を図 1 に示す。

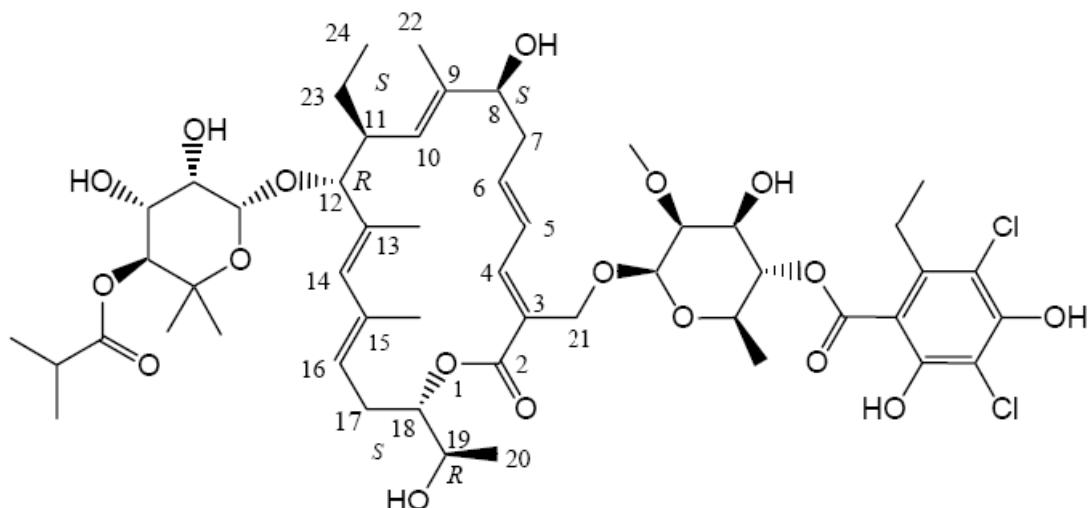


図 1 Fidaxomicin の構造式

DIFICID 錠 (200 mg) はフィルムコート錠であり、添加物として結晶セルロース、アルファーア化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ブチルヒドロキシトルエン、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、ポリビニルアルコール、酸化チタン、タルク、ポリエチレングリコール及び大豆レシチンを含有する。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

Fidaxomicin は抗菌薬である [薬効薬理 (12.4) 参照]。

12.2 薬力学

Fidaxomicin は消化管局所で *C. difficile* に作用する。Fidaxomicin を 50 mg, 100 mg, 200 mg の用量で 1 日 2 回 10 日間投与した用量設定試験 (N=48) において、有効性に用量反応関係が認められた。

12.3 薬物動態

健康成人男性 (N=14) に 200 mg を単回投与したときの fidaxomicin 及び主要代謝物 OP-1118 の薬物動態パラメータの要約を表 2 に示す。

表2 健康成人男性に fidaxomicin 200 mg を投与したときの薬物動態パラメータの平均値
(\pm 標準偏差)

パラメータ	Fidaxomicin		OP-1118	
	N	値	N	値
C _{max} (ng/mL)	14	5.20 \pm 2.81	14	12.0 \pm 6.06
T _{max} (h)*	14	2.00 (1.00-5.00)	14	1.02 (1.00-5.00)
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	14	48.3 \pm 18.4	14	103 \pm 39.4
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	9	62.9 \pm 19.5	10	118 \pm 43.3
t _{1/2} (h)	9	11.7 \pm 4.80	10	11.2 \pm 3.01

* T_{max} は中央値（範囲）を示した。

C_{max}=最高濃度；T_{max}=最高濃度到達時間；AUC_{0-t}=ゼロ時点から測定可能な濃度の最終測定時間までの濃度時間曲線下面積；AUC_{0-∞}=ゼロ時点から無限大時間までの濃度時間曲線下面積；t_{1/2}=消失半減期

吸収

経口投与後の fidaxomicin の全身吸収性はごく低く、治療用量を投与したときの fidaxomicin 及び OP-1118 の血漿中濃度は ng/mL 濃度の範囲内であった。比較対照試験の fidaxomicin 投与患者において、T_{max} の範囲内（1～5 時間）での fidaxomicin 及び OP-1118 の血漿中濃度は健康成人の C_{max} の約 2～6 倍であった。DIFICID 200 mg を 1 日 2 回 10 日間投与したときの T_{max} の範囲内での OP-1118 の血漿中濃度は 1 日目の約 50%～80% であったが、fidaxomicin の濃度は 1 日目と 10 日目で同程度であった。

健康成人（N=28）を対象として高脂肪食摂取後又は空腹時に DIFICID を投与して食事の影響を検討した試験において、fidaxomicin 及び OP-1118 の C_{max} はそれぞれ 21.5% 及び 33.4% 低下したが、AUC_{0-t} に変化はみられなかった。この C_{max} 低下は臨床的に重要でないと判断されるため、DIFICID は食事に関係なく投与することが可能である。

分布

経口投与後、fidaxomicin は主に消化管に分布する。比較対照試験で DIFICID 200 mg を 1 日 2 回 10 日間投与した一部の患者（N=8）において、最終投与後 24 時間以内に測定された fidaxomicin 及び OP-1118 の糞中濃度は、それぞれ 639～2,710 μg/g 及び 213～1,210 μg/g であった。一方、T_{max} の範囲内（1～5 時間）での fidaxomicin 及び OP-1118 の血漿中濃度は、それぞれ 2～179 ng/mL 及び 10～829 ng/mL であった。

代謝

Fidaxomicin は、主にイソブチリルエステルの加水分解により微生物学的活性を有する主要代謝物 OP-1118 へ変換される。Fidaxomicin の代謝及び OP-1118 の生成はチトクロム P450 (CYP) 分子種によるものではない。

健康成人に治療用量を投与したとき、血中の主な成分は OP-1118 であり、次いで fidaxomicin が多かった。

排泄

Fidaxomicin は主に糞中に排泄される。健康成人 (N=11) を対象とした試験で 200 mg 及び 300 mg を単回投与したとき、投与量の 92% 超が fidaxomicin 及び OP-1118 として糞中に回収された。健康成人 (N=6) を対象とした別の試験で 200 mg を単回投与したときは、投与量の 0.59% のみが OP-1118 として尿中に回収された。

特別な患者集団

高齢者

DIFICID® 200 mg を 1 日 2 回 10 日間投与した患者を対象とした比較対照試験において、高齢患者（65 歳以上）の T_{max} の範囲内（1～5 時間）での fidaxomicin 及び OP-1118 の血漿中濃度の平均値及び中央値は非高齢患者（65 歳未満）の約 2～4 倍であった。高齢患者で曝露量が増加したが、fidaxomicin 及び OP-1118 の血漿中濃度は ng/mL 濃度の範囲内で推移した〔特別な集団への投与 (8.5) 参照〕。

性別

比較対照試験で DIFICID 200 mg を 1 日 2 回 10 日間投与した患者において、 T_{max} の範囲内（1～5 時間）での fidaxomicin 及び OP-1118 の血漿中濃度に男女差は認められなかった。性別による用量調節は推奨されない。

腎機能障害

DIFICID 200 mg を 1 日 2 回 10 日間投与した患者を対象とした比較対照試験において、 T_{max} の範囲内（1～5 時間）での fidaxomicin 及び OP-1118 の血漿中濃度には、腎機能障害（クレアチニンクリアランスに基づく）の重症度分類〔軽度（51～79 mL/min）、中等度（31～50 mL/min）、重度（30 mL/min 以下）〕による差は認められなかった。腎機能による用量調節は推奨されない。

肝機能障害

Fidaxomicin の薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討していない。Fidaxomicin 及び OP-1118 は肝臓での顕著な代謝を受けないと考えられるため、肝機能障害が fidaxomicin 及び OP-1118 の消失に著しい影響を及ぼすことはないと予想される。

薬物相互作用

P-gp 基質、P-gp 阻害薬及び消化管に発現する主な CYP 分子種 (CYP3A4, CYP2C9 及び CYP2C19) の阻害薬として、fidaxomicin の腸管での薬物間相互作用を検討する *in vivo* 試験を実施した。

Fidaxomicin の薬物動態に対する併用薬（P-gp 阻害薬）の影響の概要を表 3 に示す〔薬物相互作用 (7.1) 参照〕。

表3 併用薬投与時の fidaxomicin 及び OP-1118 の薬物動態パラメータ

パラメータ	シクロスボリン 200 mg+ fidaxomicin 200 mg 併用投与* (N=14)	Fidaxomicin 200 mg 単独投与 (N=14)	併用投与時／単独投与時の パラメータの比の平均値 (90% CI†) 影響なし=1.00	
	N	平均値	N	平均値
Fidaxomicin				
C _{max} (ng/mL)	14	19.4	14	4.67
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	8	114	9	59.5
OP-1118				
C _{max} (ng/mL)	14	100	14	10.6
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	12	438	10	106

* fidaxomicin 投与の 1 時間前にシクロスボリンを投与した。

† CI=信頼区間

Fidaxomicin は、下記の併用薬の薬物動態に著しい影響を及ぼさなかった：ジゴキシン (P-gp 基質)，ミダゾラム (CYP3A4 基質)，ワルファリン (CYP2C9 基質) 及びオメプラゾール (CYP2C19 基質)。Fidaxomicin を P-gp 又は CYP 分子種の基質と併用投与する場合には用量調節は必要ない。

12.4 微生物学

活性スペクトル

Fidaxomicin は、放線菌 *Dactylosporangium aurantiacum* の発酵生成物であり、*in vitro* では主に *Clostridium difficile* をはじめとする *clostridium* 属菌に対して活性を示す。

作用機序

Fidaxomicin は、*in vitro* では RNA ポリメラーゼによる RNA 合成を阻害して *C. difficile* に殺菌作用を示す。

Fidaxomicin 感受性低下の機序

In vitro 試験により、fidaxomicin に対する *C. difficile* の自然耐性菌出現頻度が低い ($<1.4 \times 10^{-9}$ ~ 12.8×10^{-9}) ことが示されている。RNA ポリメラーゼの β -サブユニットの特定の変異 (Val-1143-Gly) が fidaxomicin に対する感受性の低下と関連している。この変異は、実験室で作製され、臨床試験中には CDAD の再発が認められたことのある DIFICID 投与例からの *C. difficile* 分離株で検出された。この投与例からの *C. difficile* 分離株は、fidaxomicin の最小発育阻止濃度 (MIC) がベースライン時は $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、 $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ まで上昇した。

交差耐性／相乗作用／Post-Antibiotic Effect

Fidaxomicin は、*in vitro* において他のクラスの抗菌薬との交差耐性がない。Fidaxomicin 及び主要代謝物 OP-1118 は、他のクラスの抗菌薬の作用に対して拮抗しない。*In vitro* において、*C. difficile* に対する fidaxomicin 及び OP-1118 とリファンピン及び rifaximin の相乗作用が認められている (FIC 値 : 0.5 以下)。*C. difficile* に対する fidaxomicin の post-antibiotic effect は 6~10 時間である。

感受性試験

臨床微生物検査施設は、各地域の病院及び診療区域で使用される抗菌薬の *in vitro* 感受性試験の累積結果を院内及び市中感染病原体の感受性プロファイルを記載した定期報告書として医師に提供するべきである。このような報告書は医師が適切な抗菌薬療法を選択する際に役立つと考えられる。

希釈方法

C. difficile 分離株の発育を阻止するために必要な fidaxomicin の MIC を測定するためには、嫌気性菌を対象とした定量的な *in vitro* 法を用いることができる。MIC は、fidaxomicin に対する *C. difficile* 分離株の感受性の推定値となる。MIC の測定には標準化された手法を用いること{1}。標準化された方法には、標準化された接種菌濃度及び標準化された fidaxomicin 粉末の濃度を用いた寒天希釈法又はそれと同等の方法が利用されている。

感受性試験の判定基準

Fidaxomicin の *in vitro* 感受性試験の判定基準は定められていない。*In vitro* における fidaxomicin の MIC と *C. difficile* 分離株に対する fidaxomicin の臨床効果の関係については、標準化された嫌気性菌の感受性試験法から得られる *in vitro* 感受性試験結果を用いてモニタリングすることができる。

感受性試験の精度管理パラメータ

C. difficile 分離株の fidaxomicin 感受性を測定する検査施設が感受性試験について適切に実施されているか否かを確認できるよう、fidaxomicin に対して *in vitro* 感受性試験精度管理パラメータを開発した。標準化された希釈法では、検査手順の技術的側面をモニタリングするために、検査精度管理用微生物を使用する必要がある。標準化された fidaxomicin 粉末は、表 4 に記載の精度管理株で同表の MIC を示すと考えられる。

表 4 Fidaxomicin の許容精度管理範囲

微生物	MIC の範囲 (μg/mL)
<i>C. difficile</i> (ATCC 700057)	0.03-0.25

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性及び受胎能の低下

Fidaxomicin のがん原性を検討する長期がん原性試験は実施していない。

Fidaxomicin 及び OP-1118 は、いずれも Ames 試験で変異原性を示さなかった。Fidaxomicin については、ラット小核試験でも陰性であった。ただし、fidaxomicin はチャイニーズハムスター卵巣細胞で染色体異常誘発性を示した。

雌雄ラットに 6.3 mg/kg を静脈内投与したとき、fidaxomicin は受胎能に影響を及ぼさなかった。曝露量 (AUC_{0-t}) はヒト曝露量の約 100 倍であった。

14 臨床成績

無作為化二重盲検試験 2 試験において、CDAD の成人患者を対象として非劣性試験デザインにより DIFICID® (200 mg 1 日 2 回 10 日間) の有効性をバンコマイシン (125 mg 1 日 4 回 10 日間) と比較検討した。

18 歳以上で、バンコマイシン又はメトロニダゾールの前投与期間が 24 時間以下の患者を組み入れた。無作為割付け前の 24 時間で 3 回を超える無形便（又は直腸用採便器具使用者では 200 mL を超える無形便）があり、無作為割付け前の 48 時間以内に *C. difficile* toxin A 又は B のいずれか一方が検出された場合を CDAD と定義した。また、過去 3 カ月以内に CDAD の既往がないか CDAD の症状発現回数が 1 回のみであった患者を組み入れた。生命を脅かす感染症／劇症感染症、低血圧、敗血症性ショック、腹膜刺激症状、顕著な脱水又は中毒性巨大結腸のある患者は対象から除外した。

組み入れられた患者の人口統計学的特性及びベースラインの CDAD の特性は 2 試験で同様であった。患者は、年齢の中央値が 64 歳であり、主に白人 (90%)、女性 (58%)、入院患者 (63%) であった。1 日の排便回数の中央値は 6 回であり、37% の被験者に重度の CDAD (1 日 10 回以上の無形便があるか WBC が 15,000/mm³ 以上の場合と定義) が認められた。45% の患者では下痢のみが報告され、84% の被験者は過去に CDAD の症状が発現したことがなかった。

有効性の主要評価項目は、投与終了時における治癒率とし、治験責任医師により CDAD に対する追加治療が必要ないと判断された下痢等の症状の改善に基づき評価した。また、投与終了後 25 日の治癒維持も有効性の評価項目とした。治癒維持については、投与終了時の治癒例のみを対象として評価した。投与終了時に治癒が認められ、投与終了後 25 日まで CDAD の再発（確定例又は疑い例）を伴わずに生存している状態を治癒維持と定義した。

表 5 に示すとおり、両試験の投与終了時の治癒の成績により、95% 信頼区間 (CI) の下限が非劣性マージン (-10%) を上回っていることから、DIFICID はバンコマイシンに対して非劣性であることが示されている。

同じく表 5 に示すとおり、追跡調査期間終了時の治癒維持の成績により、この評価項目についてはバンコマイシンに対する DIFICID の優越性が示されている。投与終了時の治癒及び死亡率は投与群間で同程度（各群約 6%）であったため、治癒維持の差は追跡調査期間中の CDAD（確定例又は疑い例）の発生率が DIFICID 群で低かったことによるものであった。

表 5 投与終了時の治癒率及び投与終了後 25 日の治癒維持率

	投与終了時の治癒			投与終了後 25 日の治癒維持		
	DIFICID % (N)	バンコマイシン % (N)	差 (95% CI) *	DIFICID % (N)	バンコマイシン % (N)	差 (95% CI) *
試験 1	88% (N=289)	86% (N=307)	2.6% (-2.9%, 8.0%)	70% (N=289)	57% (N=307)	12.7% (4.4%, 20.9%)
試験 2	88% (N=253)	87% (N=256)	1.0% (-4.8%, 6.8%)	72% (N=253)	57% (N=256)	14.6% (5.8%, 23.3%)

* 信頼区間 (CI) は Wilson のスコア法により算出した。各試験、各投与群とも、データの約 5%～9% で治癒維持に関する情報が欠測していたため、多重代入法により補完した。

制限酵素処理解析 (REA) を用いて、臨床試験前の数年間で米国において CDAD の発生率及び重症度の上昇と関連していた分離株である BI グループの *C. difficile* ベースライン分離株を同定した。BI グループの分離株に感染した fidaxomicin 投与患者とバンコマイシン投与患者において、投与終了時の治癒率及び追跡調査期間中の CDAD の発生率(確定例又は疑い例)は同程度であった。しかし、治癒維持に関しては、バンコマイシンに対する DIFICID の優越性は証明されなかった(表 6)。

表 6 投与終了後 25 日の治癒持続 (ベースライン時の REA による *C. difficile* のグループ別)

試験 1			
ベースライン時の <i>C. difficile</i> のグループ	DIFICID n/N (%)	バンコマイシン n/N (%)	差 (95% CI) *
BI グループの分離株	44/76 (58%)	52/82 (63%)	-5.5% (-20.3%, 9.5%)
BI グループ以外の分離株	105/126 (83%)	87/131 (66%)	16.9% (6.3%, 27.0%)
試験 2			
ベースライン時の <i>C. difficile</i> のグループ	DIFICID n/N (%)	バンコマイシン n/N (%)	差 (95% CI) *
BI グループの分離株	42/65 (65%)	31/60 (52%)	12.9% (-4.2%, 29.2%)
BI グループ以外の分離株	109/131 (83%)	77/121 (64%)	19.6% (8.7%, 30.0%)

* ロジスティック回帰を用いた治癒持続率に対する影響と分離株のグループ (BI 又は BI 以外) の交互作用の検定 (p 値: 試験 1, 0.009; 試験 2, 0.29)。mITT 集団の約 25% で REA によるグループに関するデータが欠測していた。信頼区間 (CI) は Wilson のスコア法を用いて算出した。

15 引用文献

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard – 7th edition. CLSI document M11-A7. CLSI, 940 West Valley Rd., Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, 2007.

16 供給形態／貯法及び取り扱い

16.1 供給形態

DIFICID®錠は、fidaxomicin 200 mg を含有する白色～微黄白色、だ円型、フィルムコート錠である。各錠剤は、片面に「FDX」、他面に「200」と刻印されている。

DIFICID 錠の供給形態は 20 錠入りボトル (NDC 52015-080-01) である。

16.2 貯法

貯法 : 20°C～25°C (68°F～77°F)。15°C～30°C (59°F～86°F) の変動は許容する。

USP 管理室温を参照のこと。

17 患者カウンセリングに関する情報

17.1 食後投与

DIFICID 錠は食事に関係なく服用することができる患者に説明すること。

17.2 抗菌薬耐性

DIFICID を含め、抗菌薬は細菌性感染症の治療にのみ使用するよう患者に助言すること。抗菌薬ではウイルス性感染症の治療はできない。DIFICID は CDAD の治療にのみ使用するものであり、他の感染症の治療には使用しないよう患者に助言すること。DIFICID 錠を処方する際には、治療経過中の早期に体調が良くなることはよくあるが、治療薬は指示どおり正しく服用するよう患者に伝えること。服用を省いたり、治療を途中でやめたりすると、(1) 直前の治療の効果が減弱し、(2) 細菌が耐性を獲得して、その後 DIFICID をはじめとする抗菌薬での治療が不可能となる可能性が高くなる場合がある。

販売元 : Merck Sharp & Dohme Corp. (Merck & Co., Inc.子会社) (Whitehouse Station, NJ 08889, USA)

製造元 : Patheon, Inc. (Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada)

特許情報について : www.merck.com/product/patent/home.html

Copyright[©] 2015 Merck Sharp & Dohme Corp. (Merck & Co., Inc.子会社)

版権所有

uspi-mk5119-t-1512r000

欧洲連合における製品情報概要 (SmPC)

—原文—

DIFICLIR 200 mg film-coated tablets

Summary of Product Characteristics Updated 07-Sep-2016 | Astellas Pharma Ltd

1. Name of the medicinal product

DIFICLIR 200 mg film-coated tablets

2. Qualitative and quantitative composition

Each film-coated tablet contains 200 mg of fidaxomicin.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Film-coated tablet.

Capsule shaped tablets of 14 mm, white to off-white in colour, debossed with "FDX" on one side and "200" on the other side.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

DIFICLIR is indicated in adults for the treatment of *Clostridium difficile* infections (CDI) also known as *C. difficile*-associated diarrhoea (CDAD) (see section 5.1).

Consideration should be given to official guidelines on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults and elderly (≥65 years of age)

The recommended dose is 200 mg (one tablet) administered twice daily (once every 12 hours) for 10 days.

Special populations

Renal impairment

No dose adjustment is considered necessary. Due to the limited clinical data in this population, DIFICLIR should be used with caution in patients with severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is considered necessary. Due to the limited clinical data in this population, DIFICLIR should be used with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of fidaxomicin in children aged below 18 years has not yet been established. No data are available.

Method of administration

DIFICLIR is intended for oral use.

DIFICLIR can be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity reactions including severe angioedema have been reported (see section 4.8). If a severe allergic reaction occurs during treatment with DIFICLIR, the medicinal product should be discontinued and appropriate measures taken.

Some patients with hypersensitivity reactions reported a history of allergy to macrolides. Fidaxomicin should be used with caution in patients with a known macrolides allergy.

Due to limited clinical data, fidaxomicin should be used with caution in patients with severe renal impairment or moderate to severe hepatic impairment (see section 5.2).

Due to limited clinical data, fidaxomicin should be used with caution in patients with pseudomembranous colitis, fulminant or life threatening CDI.

There are no data in patients with concomitant inflammatory bowel disease. Fidaxomicin should be used with caution in these patients due to the risk of enhanced absorption and potential risk of systemic adverse reactions.

Co-administration of potent P-glycoprotein inhibitors such as cyclosporine, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, verapamil, dronedarone and amiodarone is not recommended (see sections 4.5 and 5.2).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of P-gp inhibitors on fidaxomicin

Fidaxomicin is a substrate of P-gp. Co-administration of single doses of the P-gp inhibitor cyclosporine A and fidaxomicin in healthy volunteers, resulted in a 4- and 2-fold increase in fidaxomicin C_{max} and AUC, respectively and in a 9.5 and 4-fold increase in C_{max} and AUC, respectively, of the main active metabolite OP-1118. As the clinical relevance of this increase in exposure is unclear, co-administration of potent inhibitors of P-gp, such as cyclosporine, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, verapamil, dronedarone and amiodarone is not recommended (see section 4.4 and 5.2).

Effect of fidaxomicin on P-gp substrates

Fidaxomicin may be a mild to moderate inhibitor of intestinal P-gp.

Fidaxomicin (200 mg twice daily) had a small but not clinically relevant effect on digoxin exposure. However, a larger effect on P-gp substrates with lower bioavailability more sensitive to intestinal P-gp inhibition such as dabigatran etexilate cannot be excluded.

Effect of fidaxomicin on other transporters

Fidaxomicin does not have a clinically significant effect on the exposure of rosuvastatin, a substrate for the transporters OATP2B1 and BCRP. Co-administration of 200 mg fidaxomicin twice daily with a single dose of 10 mg rosuvastatin to healthy subjects did not have a clinically significant effect on the AUC_{inf} of rosuvastatin.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data available from the use of fidaxomicin in pregnant women. Animal studies did not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity. As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of DIFICLIR during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether fidaxomicin and its metabolites are excreted in human milk. Although no effects on the breastfed newborns/infants are anticipated since the systemic exposure to fidaxomicin is low, a risk to the newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from DIFICLIR therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Fidaxomicin had no effects on fertility when evaluated in rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

DIFICLIR has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common adverse reactions are vomiting, nausea and constipation.

Tabulated summary of adverse reactions

Table 1 displays adverse reactions associated with twice daily administration of fidaxomicin in the treatment of *C. difficile* infection, reported in at least two patients, presented by system organ class.

The frequency of adverse reactions is defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Summary of adverse reactions by MedDRA system organ class

MedDRA system organ class	Common	Uncommon	Frequency not known
Immune system disorders		rash, pruritus	hypersensitivity reactions (angioedema, dyspnea)
Metabolism and nutrition disorders		decreased appetite	
Nervous system disorders		dizziness, headache, dysgeusia	
Gastrointestinal disorders	vomiting, nausea, constipation	abdominal distention, flatulence, dry mouth	
Hepatobiliary disorders		alanine aminotransferase increased	

Description of selected adverse reactions

Acute hypersensitivity reactions, such as angioedema and dyspnea, have been reported during post-marketing (see section 4.3 and 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

No adverse reactions for acute overdose have been reported during clinical studies or from post-marketing data. However, the potential for adverse reactions cannot be ruled out and general supportive measures are recommended.

5. Pharmacological properties**5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents, antibiotics, ATC code: A07AA12

Mechanism of action

Fidaxomicin is an antibiotic belonging to the macrocyclic class of antibacterials.

Fidaxomicin is bactericidal and inhibits RNA synthesis by bacterial RNA polymerase. It interferes with RNA polymerase at a distinct site from that of rifamycins. Inhibition of the Clostridial RNA polymerase occurs at a concentration 20-fold lower than that for the *E. coli* enzyme (1 µM vs. 20 µM), partly explaining the significant specificity of fidaxomicin activity. Fidaxomicin has been shown to inhibit *C. difficile* sporulation *in vitro*.

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) relationship

Fidaxomicin is a locally acting drug. As a topical agent, systemic PK/PD relationships cannot be established, however *in vitro* data show fidaxomicin to have time-dependent bactericidal activity and suggest time over MIC may be the parameter most predictive of clinical efficacy.

Breakpoints

Fidaxomicin is a topically acting drug that cannot be used to treat systemic infections; therefore the establishment of a clinical breakpoint is not relevant. The epidemiological cut-off value for fidaxomicin and *C. difficile*, distinguishing the wild-type population from isolates with acquired resistance traits, is ≥1.0 mg/L.

Antimicrobial spectrum

Fidaxomicin is a narrow spectrum antimicrobial drug with bactericidal activity against *C. difficile*. Fidaxomicin has an MIC₉₀ of 0.25 mg/L versus *C. difficile*, and its main metabolite, OP-1118, has an MIC₉₀ of 8 mg/L. Gram negative organisms are intrinsically not susceptible to fidaxomicin.

Effect on the intestinal flora

Studies have demonstrated that fidaxomicin treatment did not affect *Bacteroides* concentrations or other major components of the microbiota in the faeces of CDI patients.

Mechanism of resistance

There are no known transferable elements that confer resistance to fidaxomicin. Also no cross-resistance has been discovered with any other antibiotic class including β -lactams, macrolides, metronidazole, quinolones, rifampin, and vancomycin. Specific mutations of RNA polymerase are associated with reduced susceptibility to fidaxomicin.

Clinical efficacy

In the pivotal clinical trials the rate of recurrence in the 30 days following treatment was assessed as a secondary endpoint. The rate of recurrence (including relapses) was significantly lower with fidaxomicin (14.1% versus 26.0% with a 95% CI of [-16.8%, -6.8%]), however these trials were not prospectively designed to prove prevention of reinfection with a new strain.

Description of the patient population in clinical trials

In the two clinical trials of patients with CDI, 47.9% (479/999) of patients (per protocol population) were ≥ 65 years of age and 27.5% (275/999) of patients were treated with concomitant antibiotics during the study period. Twenty-four percent of patients met at least one of the following three criteria at baseline for scoring severity: body temperature $> 38.5^{\circ}\text{C}$, leukocyte count $> 15,000$, or creatinine value ≥ 1.5 mg/dl. Patients with fulminant colitis and patients with multiple episodes (defined as more than one prior episode within the previous 3 months) of CDI were excluded in the studies.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with fidaxomicin in one or more subsets of the paediatric population in enterocolitis caused by *C. difficile* (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The bioavailability in humans is unknown. In healthy adults, C_{max} is approximately 9.88 ng/ml and $\text{AUC}_{0-\text{t}}$ is 69.5 ng \cdot hr/ml following administration of 200 mg fidaxomicin, with a T_{max} of 1.75 hours. In CDI patients, average peak plasma levels of fidaxomicin and its main metabolite OP-1118 tend to be 2- to 6-fold higher than in healthy adults. There was very limited accumulation of fidaxomicin or OP-1118 in plasma following administration of 200 mg fidaxomicin every 12 hours for 10 days.

C_{max} for fidaxomicin and OP-1118 in plasma were 22% and 33% lower following a high fat meal vs fasting, but the extent of exposure ($\text{AUC}_{0-\text{t}}$) was equivalent.

Fidaxomicin and the metabolite OP-1118 are substrates of P-gp.

In vitro studies showed that fidaxomicin and the metabolite OP-1118 are inhibitors of the transporters BCRP, MRP2 and OATP2B1, but were not found to be substrates. Under conditions of clinical use, fidaxomicin has no clinically relevant effect on the exposure of rosuvastatin, a substrate for OATP2B1 and BCRP (see section 4.5). The clinical relevance of MRP2 inhibition is not yet known.

Distribution

The volume of distribution in humans is unknown, due to very limited absorption of fidaxomicin.

Biotransformation

No extensive analysis of metabolites in plasma has been performed, due to low levels of systemic absorption of fidaxomicin. A main metabolite, OP-1118, is formed through hydrolysis of the isobutyryl ester. *In vitro* metabolism studies showed that the formation of OP-1118 is not dependent on CYP450 enzymes. This metabolite also shows antimicrobial activity (see section 5.1).

Fidaxomicin does not induce or inhibit CYP450 enzymes *in vitro*.

Elimination

Following a single dose of 200 mg fidaxomicin, the majority of the administered dose (over 92%) was recovered in the stool as fidaxomicin or its metabolite OP-1118 (66%). The main elimination pathways of systemically available fidaxomicin have not been characterized. Elimination through urine is negligible (<1%). Only very low levels of OP-1118 and no fidaxomicin was detectable in human urine. The half life of fidaxomicin is approximately 8-10 h.

Special populations

Plasma levels appear to be elevated in the elderly (age \geq 65 years). Fidaxomicin and OP-1118 levels were approximately 2 times higher in patients \geq 65 years compared to patients $<$ 65 years. This difference is not considered clinically relevant.

Limited data from patients with an active history of chronic hepatic cirrhosis in the Phase 3 studies showed that median plasma levels of fidaxomicin and OP-1118 may be approximately 2- and 3-fold higher, respectively, than in non-cirrhotic patients.

Limited data suggest that there is no major difference in plasma concentration of fidaxomicin or OP-1118 between patients with reduced renal function (creatinine clearance $<$ 50 ml/min) and patients with normal renal function (creatinine clearance \geq 50 ml/min).

Limited data suggest that gender, weight and race do not have any major influence on the plasma concentration of fidaxomicin or OP-1118.

5.3 Preclinical safety data

Nonclinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeat dose toxicity, genotoxicity, and reproductive toxicity.

Reproductive and fertility parameters showed no statistically significant differences in rats treated with fidaxomicin at doses up to 6.3 mg/kg/day (intravenous).

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Core tablets:

Microcrystalline cellulose

Pregelatinised starch (maize)

Hydroxypropyl cellulose

Butylated hydroxytoluene

Sodium starch glycolate

Magnesium stearate

Coating:

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide (E171)

Talc

Polyethylene glycol

Lecithin (soy)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

100 x 1 film-coated tablet in alu/alu perforated unit dose blisters.

20 x 1 film-coated tablet in alu/alu perforated unit dose blisters.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. Marketing authorisation holder

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
The Netherlands

8. Marketing authorisation number(s)

EU/1/11/733/003-004

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

Date of first authorisation: 05/12/2011

Date of latest renewal: 22/08/2016

10. Date of revision of the text

22/08/2016

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>.

Company Contact Details

Astellas Pharma Ltd

Address

2000 Hillswood Drive, Chertsey, Surrey, KT16 0RS,
UK

Telephone

+44 (0) 203 379 8700

Fax

+44 (0) 203 379 8820

Medical Information Direct Line

0800 783 5018

Medical Information e-mail

medinfo.gb@astellas.com

Stock Availability

+44 (0) 203 379 8721

欧洲連合における製品情報概要 (SmPC)

—翻訳—

DIFICLIR フィルムコート錠 200 mg

製品概要（更新日：2016年9月7日）Astellas Pharma Ltd

1 医薬品名

DIFICLIR フィルムコート錠 200 mg

2 定性的及び定量的組成

フィルムコート錠 1錠中に fidaxomicin 200 mg を含有する。

全添加物の一覧については、第 6.1 項を参照のこと。

3 効型

フィルムコート錠。

白色～微黄白色のカプセル型の 14 mm 錠剤であり、片面に「FDX」、他面に「200」と刻印されている。

4 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

DIFICLIR は、成人の *Clostridium difficile* 感染症 (CDI) [別称：*C. difficile* 関連下痢症 (CDAD)] の治療に用いられる（第 5.1 項参照）。

抗菌薬の適正使用に関する公式ガイドラインを考慮すること。

4.2 用法・用量

用量

成人及び高齢者（65歳以上）

推奨用量は 200 mg（1錠）とし、1日 2 回（12 時間ごとに 1 回）10 日間投与する。

特別な集団

腎機能障害

用量調節は必要ないと考えられる。この患者集団では十分な臨床データが得られていないため、重度の腎機能障害のある患者に DIFICLIR を投与する場合は慎重に行うこと（第 4.4 項及び第 5.2 項参照）。

肝機能障害

用量調節は必要ないと考えられる。この患者集団では十分な臨床データが得られていないため、中等度～重度の肝機能障害のある患者に DIFICLIR を投与する場合は慎重に行うこと（第 4.4 項及び第 5.2 項参照）。

小児患者

18 歳未満の小児における fidaxomicin の安全性及び有効性は確立していない（データがない）。

用法

DIFICLIR は経口投与用である。

DIFICLIR は食事に関係なく投与することが可能である。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は添加物（第 6.1 項記載）のいずれかに対する過敏症。

4.4 警告及び使用上の注意

重度の血管性浮腫を含む過敏症反応が報告されている（第 4.8 項参照）。DIFICLIR 投与中に重度のアレルギー反応が発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

過敏症反応が発現した患者の一部でマクロライド系薬剤に対するアレルギーの既往歴が報告された。マクロライド系薬剤に対しアレルギーのある患者に fidaxomicin を投与する場合は慎重に行うこと。

十分な臨床データがないため、重度の腎機能障害又は中等度～重度の肝機能障害のある患者に fidaxomicin を投与する場合は慎重に行うこと（第 5.2 項参照）。

十分な臨床データがないため、偽膜性大腸炎、劇症型 CDI 又は生命を脅かす CDI のある患者に fidaxomicin を投与する場合は慎重に行うこと。

炎症性腸疾患を合併した患者のデータは得られていない。吸収亢進のリスク及び全身性副作用の潜在的リスクがあるため、これらの患者に fidaxomicin を投与する場合は慎重に行うこと。

強力な P-gp 阻害薬（シクロスボリン、ケトコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ベラパミル、dronedarone、アミオダロンなど）の併用投与は推奨されない（第 4.5 項及び第 5.2 項参照）。

4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

P-gp 阻害薬の fidaxomicin に対する影響

Fidaxomicin は P-gp の基質である。P-gp 阻害薬シクロスボリン A と fidaxomicin（いずれも単回投与）を健康被験者に併用投与したとき、fidaxomicin の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 4 倍及び 2 倍

に上昇し、主要活性代謝物 OP-1118 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 9.5 倍及び 4 倍に上昇した。この曝露量増加の臨床的意義は不明であるため、強力な P-gp 阻害薬（シクロスボリン、ケトコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ベラパミル、dronedarone、アミオダロンなど）の併用投与は推奨されない（第 4.4 項及び第 5.2 項参照）。

Fidaxomicin の P-gp 基質に対する影響

Fidaxomicin は腸管 P-gp に対して軽度～中程度の阻害作用を示す可能性がある。

Fidaxomicin (200 mg 1 日 2 回) は、ジゴキシンの曝露量に対して程度は低いが臨床的に問題となる影響を及ぼした。しかし、さらにバイオアベイラビリティが低く、腸管 P-gp 阻害に対する感受性が高いダビガトランエテキシラートなどの P-gp 基質に対しては、これより大きな影響が生じることは否定できない。

Fidaxomicin の他のトランスポータに対する影響

Fidaxomicin は、ロスバスタチン（トランスポータである OATP2B1 及び BCRP の基質）の曝露量に対して臨床的に重要な影響を及ぼさない。Fidaxomicin (200 mg 1 日 2 回) とロスバスタチン (10 mg 単回投与) を健康被験者に併用投与したとき、ロスバスタチンの AUC_{inf} に臨床的に重要な影響はみられなかった。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

Fidaxomicin の妊婦への投与から得られたデータはない。動物試験では、生殖毒性に関する直接的及び間接的な悪影響は示されなかった。ただし、念のため DIFICLIR の妊婦への投与は避けることが望ましい。

授乳

Fidaxomicin 及びその代謝物がヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。Fidaxomicin の全身曝露量が低いため授乳中の新生児／乳児に影響が生じることはないと考えられるが、新生児／乳児に対する危険性は否定できない。乳児に対する授乳の有益性と母親に対する治療の有益性を考慮して、授乳を中止するか DIFICLIR の投与を中止する／行わないかを決定しなければならない。

受胎能

ラットを用いた試験において fidaxomicin は受胎能に影響を及ぼさなかった（第 5.3 項参照）。

4.7 自動車の運転及び機械操作に対する影響

DIFICLIR は自動車の運転及び機械操作にほとんど影響を及ぼさない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

主な副作用は、嘔吐、恶心及び便秘であった。

副作用の要約表

CDI治療において fidaxomicin の1日2回投与で2例以上の患者に認められた副作用を器官別大分類別で表1に示す。

副作用の発現頻度は以下のように定義した：非常によくみられる（1/10以上），よくみられる（1/100以上，1/10未満），ときみられる（1/1,000以上，1/100未満），まれ（1/10,000以上，1/1,000未満），非常にまれ（1/10,000未満），不明（入手データから推定不可）。各頻度分類内では、重症度の高い順に副作用を記載する。

表1 MedDRA 器官別大分類別の副作用の要約

MedDRA 器官別大分類	よくみられる	ときみられる	不明
免疫系障害		発疹， そう痒症	過敏症反応 (血管浮腫， 呼吸困難)
代謝および栄養障害		食欲減退	
神経系障害		浮動性めまい， 頭痛， 味覚異常	
胃腸障害	嘔吐， 恶心， 便秘	腹部膨満， 鼓腸， 口内乾燥	
肝胆道系障害		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	

特定の副作用について

血管性浮腫や呼吸困難などの急性過敏症反応が市販後に報告されている（第4.3項及び第4.4項参照）。

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これによって本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることが可能となる。医療従事者は、イエローカードスキーム（www.mhra.gov.uk/yellowcard）を通じて、副作用が疑われるすべての事象を報告すること。

4.9 過量投与

臨床試験中又は市販後データにおいて急性過量投与に対する副作用は報告されていない。ただし、副作用の可能性は否定できないため、一般的な対症療法が推奨される。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：止瀉薬，腸内抗炎症薬・抗感染薬，抗菌薬，ATCコード：A07AA12

作用機序

Fidaxomicin は、マクロライド系抗菌薬に属する抗菌薬である。

Fidaxomicin は殺菌作用を示し、細菌 RNA ポリメラーゼによる RNA 合成を阻害する。Fidaxomicin は、リファマイシン系とは異なる部位の RNA ポリメラーゼを阻害する。*Clostridium* 属菌の RNA ポリメラーゼに対する阻害作用は *E. coli* 由来 RNA ポリメラーゼに対する阻害作用に比べて 20 倍低い濃度 (1 μ M 対 20 μ M) で発現することから、fidaxomicin の活性の顕著な特異性がある程度は説明できる。*In vitro* 試験では fidaxomicin が *C. difficile* の芽胞形成を抑制することが示されている。

薬物動態／薬力学 (PK/PD) 関係

Fidaxomicin は局所作用薬である。局所薬であるため、全身における PK/PD 関係を明らかにすることはできないが、*in vitro* データにより、fidaxomicin の殺菌作用は時間依存的であることが示され、MIC を上回る時間が臨床効果の予測に最も有用なパラメータとなる可能性があると推察される。

ブレイクポイント

Fidaxomicin は、全身性感染症の治療に用いることができない局所作用薬である。そのため、臨床的ブレイクポイントを設定するのは適切でない。野生型集団と獲得耐性形質を有する分離株を識別できる fidaxomicin と *C. difficile* の疫学的カットオフ値は 1.0 mg/L 以上である。

抗菌スペクトル

Fidaxomicin は、*C. difficile* に対して殺菌作用を示す狭域スペクトルの抗菌薬である。Fidaxomicin の *C. difficile* に対する MIC₉₀ は 0.25 mg/L、主要代謝物 OP-1118 の MIC₉₀ は 8 mg/L である。本質的にグラム陰性菌は fidaxomicin に感受性を示さない。

腸内細菌叢に対する影響

Fidaxomicin 投与は、CDI 患者の糞中における *Bacteroides* 属菌の濃度又は細菌叢の他の主な構成要素に影響を及ぼさなかったことが様々な試験により明らかになっている。

耐性機序

Fidaxomicin 耐性をもたらす伝達性因子は知られていない。また、 β -ラクタム系、マクロライド系、メトロニダゾール、キノロン系、リファンピン、バンコマイシンなど、他のクラスの抗菌薬

との交差耐性も認められていない。RNA ポリメラーゼの特定の遺伝子変異が fidaxomicin 感受性低下と関連している。

臨床的有効性

主要な臨床試験において、投与終了 30 日後までの再発率を副次評価項目として評価した。再発率（再燃を含む）は fidaxomicin が統計学的に有意に低かったが（14.1% 対 26.0%， 95% CI : -16.8% ～ -6.8%），これらの試験は新たな菌株による再感染の予防効果を証明することを目的とした前向き試験ではなかった。

臨床試験で対象とした患者集団について

CDI 患者を対象とした臨床試験 2 試験において、47.9%（999 例中 479 例）の患者は 65 歳以上であり、27.5%（999 例中 275 例）の患者が試験期間中に抗菌薬の併用投与を受けた。ベースライン時に重症度のスコア評価のための下記 3 項目の基準のいずれか 1 項目に合致した患者の割合は 24% であった：体温 38.5°C 超、白血球数 15,000 超又はクレアチニン値 1.5 mg/dL 以上。これらの試験では、劇症型大腸炎患者及び CDI の症状が複数回発現した患者（過去 3 カ月以内に 2 回以上症状発現がみられた患者と定義）は除外した。

小児集団

欧州医薬品庁により、*C. difficile* による腸炎を対象として小児集団の 1 つ以上の部分集団での fidaxomicin に関する試験結果の提出義務を猶予されている（小児等への投与に関する情報は第 4.2 項を参照）。

5.2 薬物動態学的特性

吸收

ヒトにおけるバイオアベイラビリティは不明である。健康成人に fidaxomicin 200 mg を投与したときの C_{max} は約 9.88 ng/mL、 AUC_{0-t} は 69.5 ng·hr/mL、 T_{max} は 1.75 時間である。CDI 患者における fidaxomicin 及び主要代謝物 OP-1118 の平均最高血漿中濃度は、健康成人に比べて 2～6 倍高くなる傾向がある。Fidaxomicin 200 mg を 12 時間ごとに 1 回、10 日間投与したとき、血漿中に fidaxomicin 又は OP-1118 の蓄積はほとんど認められなかった。

Fidaxomicin 及び OP-1118 の血漿中 C_{max} は空腹時に比べて高脂肪食摂取後がそれぞれ 22% 及び 33% 低かったが、曝露量（ AUC_{0-t} ）は同程度であった。

Fidaxomicin 及び代謝物 OP-1118 は P-gp の基質である。

In vitro 試験により、fidaxomicin 及び代謝物 OP-1118 はトランスポータである BCRP、MRP2 及び OATP2B1 に対して阻害作用を示すが、基質ではないことが明らかになった。臨床使用の条件下にて、fidaxomicin はロスバスタチン（OATP2B1 及び BCRP の基質）の曝露量に対して臨床的に問

題となる影響を及ぼさないことが明らかになった（第 4.5 項参照）。MRP2 阻害作用の臨床的意義はまだ不明である。

分布

Fidaxomicin の吸収性が非常に低いため、ヒトにおける分布容積は不明である。

代謝

Fidaxomicin の全身吸収性が低いため、血漿中代謝物についての詳しい分析は実施していない。主要代謝物である OP-1118 は、イソブチリルエステルの加水分解により生成される。In vitro 代謝試験により、OP-1118 の生成は CYP450 酵素によるものではないことが示された。この代謝物も抗菌作用を示す（第 5.1 項参照）。

Fidaxomicin は、in vitro において CYP450 酵素誘導作用及び阻害作用を示さない。

排泄

Fidaxomicin 200 mg を単回投与したとき、投与量の大部分（92%超）が fidaxomicin 又は代謝物 OP-1118（66%）として糞中に回収された。全身に分布した fidaxomicin の主な消失経路は明らかになっていない。尿中排泄率はごくわずか（1%未満）である。ヒト尿中に検出される OP-1118 はごく微量であり、fidaxomicin については検出されない。Fidaxomicin の消失半減期は約 8～10 時間である。

特別な患者集団

高齢者（65 歳以上）では血漿中濃度は上昇すると考えられる。65 歳以上の患者の fidaxomicin 及び OP-1118 の濃度は 65 歳未満の患者の約 2 倍であった。この差は臨床的に問題にならないと判断される。

第 III 相試験において慢性肝硬変を合併した患者から得られたデータは限られているが、そのデータにより、fidaxomicin 及び OP-1118 の血漿中濃度（中央値）は肝硬変のない患者のそれぞれ約 2 倍及び 3 倍となる可能性があることが示された。

限られたデータの範囲内ではあるが、腎機能が低下した患者（クレアチニンクリアランス 50 mL/min 未満）と腎機能が正常な患者（クレアチニンクリアランス 50 mL/min 以上）では fidaxomicin 及び OP-1118 の血漿中濃度に大きな差はないと考えられる。

限られたデータの範囲内ではあるが、性別、体重及び人種は fidaxomicin 及び OP-1118 の血漿中濃度に大きな影響を及ぼさないと考えられる。

5.3 非臨床安全性データ

非臨床試験として、通常の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び生殖毒性試験の成績に基づくと、ヒトに対する特別な危険性は認められなかった。

Fidaxomicin を 6.3 mg/kg/日（静脈内）までの用量で投与したラットにおいて、生殖及び受胎能パラメータに統計学的に有意な差はみられなかった。

6 製剤に関する項目

6.1 添加物一覧

裸錠：

結晶セルロース
アルファー化デンプン（トウモロコシ）
ヒドロキシプロピルセルロース
ブチルヒドロキシトルエン
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

コーティング：

ポリビニルアルコール
酸化チタン（E171）
タルク
ポリエチレングリコール
大豆レシチン

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

3年間。

6.4 貯法上の注意

特別な条件を規定しない。

6.5 容器の性質及び内容

1枚あたりフィルムコート錠 1錠を包装した単回投与用アルミニウム／アルミニウム有孔ブリスター100枚

1枚あたりフィルムコート錠1錠を包装した単回投与用アルミニウム／アルミニウム有孔ブリスター20枚。

一部の包装単位が市販されていない場合がある。

6.6 廃棄等の取扱い上の特別な注意

未使用の製品又は廃棄物は各国の要件に従って廃棄すること。

7 医薬品市販承認取得者

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

The Netherlands

8 医薬品市販承認番号

EU/1/11/733/003-004

9 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2011年12月5日

最新更新日：2016年8月22日

10 本文改訂日

2016年8月22日

本医薬品の詳細情報は欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) で閲覧可能である。

企業連絡先情報

Astellas Pharma Ltd

住所

2000 Hillswood Drive, Chertsey, Surrey, KT16 0RS,
UK

電話

+44 (0) 203 379 8700

Fax

+44 (0) 203 379 8820

Medical Information の直通番号

0800 783 5018

Stock Availability

Medical Information の e-mail
medinfo.gb@astellas.com

+44 (0) 203 379 8721

企業中核データシート (CCDS)

－原文－

COMPANY CORE DATA SHEET (CCDS)
DIFICID™ (fidaxomicin)



1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤、また、現在国内で使用されている主な同種同効品を表 1.7- 1 に示す。

表 1.7- 1 申請する薬剤及び同種同効品一覧

一般的の名称	フィダキソマイシン	パンコマイシン塩酸塩	メトロニダゾール	メトロニダゾール
販売名	ダフクリア錠 200 mg	塩酸パンコマイシン散 0.5 g	フラジール内服錠 250 mg	アネメトロ点滴静注液 500 mg
会社名	アステラス製薬株式会社	塩野義製薬株式会社	塩野義製薬株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	—	1981年	1961年8月22日	2014年7月4日
再評価年月日	—	2001年8月24日	1976年10月28日	—
再審査年月日	—	2008年12月19日	—	—
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式				
剤型・含量	淡黄赤色のフィルムコーティング錠である。1錠中、有効成分としてフィダキソマイシン 200 mg 含有。	白色の塊又は粉末である(無菌製剤)(散剤)。1瓶中、有効成分としてパンコマイシン塩酸塩 0.5 g(力価)含有。	白色の円形の糖衣錠である。1錠中、有効成分としてメトロニダゾール 250 mg 含有。	無色～微黄色透明の注射液で、その溶液の pH は 4.5～6.0、浸透圧比は約 1.0(生理食塩液対比)。1バイアル中、有効成分として日局メトロニダゾール 500 mg 含有。
効能・効果	<p><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) <効能・効果に関連する使用上の注意> 感染性腸炎への使用にあたっては、「微生物薬適正使用の手引</p>	<p>1. 感染性腸炎 <適応菌種> パンコマイシンに感性のメチシリリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、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)</p> <p>2. 骨髄移植時の消化管内殺菌</p>	<p>1. トリコモナス症(腔トリコモナスによる感染症) 2. 嫌気性菌感染症 <適応菌種> 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属 <適応症> ・敗血症 ・深在性皮膚感染症</p>	<p>1. 嫌気性菌感染症 <適応菌種> 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属 <適応症> ・敗血症 ・深在性皮膚感染症</p>

<p>き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。</p>		<ul style="list-style-type: none"> ○深在性皮膚感染症 ○外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ○骨髓炎 ○肺炎、肺膿瘍 ○骨盤内炎症性疾患 ○腹膜炎、腹腔内膿瘍 ○肝膿瘍 ○脳膿瘍 <p>3. 感染性腸炎 <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）</p> <p>4. 細菌性膣症 <適応菌種> 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ・ビビア、モビルンカス属、ガードネラ・バジナリス <適応症> 細菌性膣症</p> <p>5. ヘリコバクター・ピロリ感染症 <適応菌種> 本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ <適応症> 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ・骨髓炎 ・肺炎、肺膿瘍、膿胸 ・骨盤内炎症性疾患 ・腹膜炎、腹腔内膿瘍 ・胆囊炎、肝膿瘍 ・化膿性髄膜炎 ・脳膿瘍 <p>2. 感染性腸炎 <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）</p> <p>3. アメーバ赤痢</p>
---	--	--	--

		<p>ロリ感染胃炎 6. アメーバ赤痢 7. ランブル鞭毛虫感染症</p> <p>＜効能・効果に関する使用上の注意＞ 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エゾメプラゾール又はボノプラザン）、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシン併用による除菌治療が不成功だった患者に適用すること。 2. 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。 3. 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。 4. 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。 5. ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる場合は、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること 	
--	--	---	--

用法・用量	<p>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。</p> <p><用法・用量に関する使用上の注意></p> <p>(1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認すること。</p> <p>(2) 本剤の投与期間は原則として10日間であり、この期間を超えて使用する場合、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こと。</p>	<p>1. 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む） 用時溶解し、通常、成人1回0.125～0.5 c c g（力価）を1日4回経口投与する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p> <p>2. 骨髄移植時の消化管内殺菌 用時溶解し、通常、成人1回0.5 g（力価）を非吸収性の抗菌剤及び抗真菌剤と併用して1日4～6回経口投与する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p> <p><用法・用量に関する使用上の注意></p> <p>1. 腎障害のある患者には、投与量・投与間隔の調節を行い、慎重に投与すること。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕</p> <p>2. 本剤を感染性腸炎に投与するとき、7～10日以内に下痢、腹痛、発熱等の症状改善の兆候が全くみられない場合は投与を中止すること。</p> <p>3. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること。</p> <p>(1) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。</p> <p>(2) 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性を確認すること。</p> <p>(3) 投与期間は、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮</p>	<p>1. トリコモナス症（膣トリコモナスによる感染症） 通常、成人にはメトロニダゾールとして、1クールとして、1回250 mg を1日2回、10日間経口投与する。</p> <p>2. 嫌気性菌感染症 通常、成人にはメトロニダゾールとして1回500 mg を1日3回又は4回経口投与する。</p> <p>3. 感染性腸炎 通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250 mg を1日4回又は1回500 mg を1日3回、10～14日間経口投与する。</p> <p>4. 細菌性膣症 通常、成人にはメトロニダゾールとして、1回250 mg を1日3回又は1回500 mg を1日2回7日間経口投与する。</p> <p>5. ヘリコバクター・ピロリ感染症 アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合 通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250 mg、アモキシシリン水和物として1回750 mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p> <p>6. アメーバ赤痢</p>	<p>通常、成人にはメトロニダゾールとして1回500 mg を1日3回、20分以上かけて点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1回500 mg を1日4回投与できる。</p> <p><用法・用量に関する使用上の注意></p> <p>1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾患の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>2. 本剤は嫌気性菌に対して抗菌活性を有する。したがって、好気性菌等を含む混合感染と診断された場合、又は混合感染が疑われる場合は、適切な薬剤を併用して治療を行うこと。</p> <p>3. クロストリジウム・ディフィシルによる感染性腸炎においては、他の抗菌薬の併用により、治癒の遷延につながる場合があることから、併用の必要性について十分検討すること。</p> <p>4. 本剤は血液透析により除去されるため、血液透析を受けている患者に投与する場合は、透析後に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p>
-------	---	--	--	--

		<p>し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か否か判定し、疾病の治療上必要な最低限の期間の投与にとどめること。</p>	<p>通常、成人にはメトロニダゾールとして1回500 mgを1日3回10日間経口投与する。なお、症状に応じて1回750 mgを1日3回経口投与する。</p> <p>7. ランブル鞭毛虫感染症 通常、成人にはメトロニダゾールとして1回250 mgを1日3回5~7日間経口投与する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 2. 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合、プロトンポンプインヒビターはランソプラゾールとして1回30 mg、オメプラゾールとして1回20 mg、ラベプラゾールナトリウムとして1回10 mg、エソメプラゾールとして1回20 mg 又はボノプラザンとして1回20 mg のいずれか1剤を選択する。 	
警告	—	本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。	—	—
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分によるショックの既往歴のある患者	<ol style="list-style-type: none"> 1. 既往に本剤の成分に対する過敏症を起こした患者 2. 脳、脊髄に器質的疾患のある患者（脳膜炎の患者を除く） 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 脳、脊髄に器質的疾患のある患者（化膿性髄膜炎及び脳膜

			<p>〔中枢神経系症状があらわれることがある。〕</p> <p>3. 妊娠 3 カ月以内の婦人（有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く）〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p>	<p>瘍の患者を除く）〔中枢神経系症状があらわれることがある。〕</p> <p>3. 妊娠 3 カ月以内の婦人（有益性が危険性を上回ると判断される疾患の場合は除く）〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p>						
使用上の注意	<p>1. 副作用</p> <p>国内第 III 相試験において、104 例中 9 例（8.65%）に 15 件の副作用が認められた。発現した副作用は、貧血、心室細動、腹部膨満、下痢、痔核、恶心、嘔吐、浮動性めまい、妄想、発疹、発熱、口腔カンジダ症、抱合ビリルビン増加、痛風、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症（各 1 例）であり、いずれの副作用も発現頻度は 0.96% であった。（承認時：●年●月）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>アナフィラキシー（頻度不明^{注)}）：アナフィラキシー（発疹、そう痒症、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注) 海外の市販後の使用経験により報告されている副作用のため、頻度不明。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="440 1303 777 1381"> <tr> <td></td> <td>1%以上</td> <td>1%未満</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘、悪心、嘔吐</td> <td>腹部膨満、下痢、口内</td> </tr> </table>		1%以上	1%未満	消化器	便秘、悪心、嘔吐	腹部膨満、下痢、口内	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 本剤の成分又はペプチド系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) ペプチド系抗生物質、アミノグリコシド系抗生物質による難聴又はその他の難聴のある患者〔難聴が発現又は増悪するおそれがある。〕</p> <p>(3) 腎障害のある患者〔重度の腸管炎症のある患者では、吸収され、蓄積するおそれがあり、バンコマイシン塩酸塩の静脈内投与で報告されているものと同様な副作用が発現する危険性があるので注意すること。（「副作用（1）重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>偽膜性大腸炎等の腸管病変が重篤かつ高度の腎障害患者（血液透析中等）では、本剤の経口投与により蓄積を起こす可能性があり、バンコマイ</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 血液疾患のある患者〔白血球減少、好中球減少があらわれることがある。〕</p> <p>(2) 脳膜瘍の患者〔中枢神経系症状があらわれることがある。〕</p> <p>(3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤をヘリコバクター・ピロリ感染症に用いる場合は、プロトンポンプインヒビター（ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、エソメプラゾール又はボノプラザン）及びアモキシシリソウ和物の添付文書に記載されている禁忌、慎重投与、重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。</p> <p>(2) 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 血液疾患のある患者〔白血球減少、好中球減少があらわれることがある。〕</p> <p>(2) 脳膜性髄膜炎及び脳膜瘍のある患者〔中枢神経症状があらわれることがある。〕</p> <p>(3) 肝機能障害のある患者〔血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕</p> <p>(4) 本剤には、生理食塩液が含まれるため、次の患者には慎重に投与すること。</p> <p>1) 心臓、循環器系機能障害のある患者〔循環血液量を増やすことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>2) 腎機能障害のある患者〔水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 中枢神経障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、ふらつき、歩行障害、意識障害、</p>
	1%以上	1%未満								
消化器	便秘、悪心、嘔吐	腹部膨満、下痢、口内								

		乾燥、鼓脹 浮動性めまい、味覚異常、頭痛 ALT (GPT) 上昇、食欲減退	発現頻度は、承認時までの国内及び海外第III相試験の結果に基づいている。	<p>精神神経系</p> <p>その他</p> <p>2. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態に注意して投与すること。</p> <p>3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦等：妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 授乳婦：授乳婦へは治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(国内での使用経験がない。)</p> <p>5. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤はPTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入</p>	<p>シン塩酸塩の静脈内投与で報告されているものと同様な副作用が発現する危険性があるので注意すること。[「副作用(1)重大な副作用」、「薬物動態」の項参照]</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コレステラミン</td><td>同時に投与すると本剤の臨床効果が減弱するおそれがあるので、数時間間隔をあけて投与すること。</td><td>コレステラミンは腸管内でパンコマイシンと結合する。</td></tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用 骨髄移植時の消化管内殺菌 承認時における安全性評価 対象例 12 例中 1 例 (8%)、再審査終了時における安全性評価対象例 70 例中 49 例 (70%) に副作用が認められた。 クロストリジウム・ディフィシルによる偽膜性大腸炎 承認時における安全性評価 対象例 41 例中 3 例 (7%)、再審査終了時における安全性評価対象例 257 例中 11 例 (4.3%) に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	コレステラミン	同時に投与すると本剤の臨床効果が減弱するおそれがあるので、数時間間隔をあけて投与すること。	コレステラミンは腸管内でパンコマイシンと結合する。	(3) 中枢神経障害があらわることがあるので、患者の状態を十分に観察し、ふらつき、歩行障害、意識障害、構語障害、四肢のしびれ等の初期症状の発現に注意すること。また、これらの初期症状があらわれ、本剤による脳症が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。 (4) 末梢神経障害、中枢神経障害等の副作用があらわることがあるので、特に 10 日を超えて本剤を投与する場合は、副作用の発現に十分注意すること。	(3) 構語障害、四肢のしびれ等の初期症状の発現に注意すること。また、これらの初期症状があらわれ、本剤による脳症が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。 (2) 中枢神経障害、末梢神経障害等の副作用があらわれることがあるので、特に 10 日を超えて本剤を投与する場合は、副作用の発現に十分注意すること。 (3) 白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察すること。 (4) 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。 3. 相互作用
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
コレステラミン	同時に投与すると本剤の臨床効果が減弱するおそれがあるので、数時間間隔をあけて投与すること。	コレステラミンは腸管内でパンコマイシンと結合する。											

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	腹部の疝痛, 嘔気, 嘔吐, 頭痛, 潮紅があらわれることがある。	機序不明
リトナビル含有製剤（内用液）	ジスルフィラム様反応を起こすおそれがある。	リトナビル含有製剤（内用液）はエタノールを含有するので本剤によりジスルフィラム様反応を起こすおそれがある。
ジスルフィラム	精神症状（錯乱等）があらわれることがある。	機序不明
ワルファリン	ワルファリンの抗凝血作用を増強し, 出血等があらわれることがある。	ワルファリンの抗凝血作用を増強し, 出血等があらわれることがある。
リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し, リチウム中毒があらわれることがある。	リチウムの血中濃度を上昇させることがある。
ブスルファン	ブスルファンの作用が増強されることがある。	ブスルファンの作用が増強されることがある。
5-フルオロウラシル	5-フルオロウラシルの作用が増強される可能性がある。	5-フルオロウラシルの血中濃度を上昇させることがある。
シクロスボリン	シクロスボリンの作用が増強される可能性がある。	シクロスボリンの血中濃度を上昇させることがある。
リチウム	リチウムの血中濃度を上昇させることがある。	機序不明

同種同効品一覽表

		炎		
		<p>注1：症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注2：骨髄移植時の消化管内殺菌における発現頻度</p> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているが、特に腎機能障害が高度（血液透析中等）でかつ偽膜性大腸炎等の腸管病変が高度の患者では、吸収され、排泄が遅延して蓄積を起こす可能性があるので、腎機能等に注意して、慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止すること。[静脈内投与により、ヒト母乳中の移行が認められている。]</p> <p>7. 適用上の注意</p> <p>(1) 調製方法：本剤はバイアル入りの散剤（無菌）である。骨髄移植時の消化管内殺菌を目的とする場合は、注射器を用い5～10mLの溶解液（注射用水等）で溶解する。</p>	<p>意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 急性膵炎（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、腹痛、背部痛、恶心・嘔吐、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 白血球減少、好中球減少（頻度不明）：白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>7) 出血性大腸炎（頻度不明）：ヘリコバクター・ピ</p>	<p>し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>2) 末梢神経障害：末梢神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、四肢のしびれ、異常感等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>3) 無菌性髄膜炎：頸部硬直、発熱、頭痛、恶心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 急性膵炎：急性膵炎があらわれることがあるので、腹痛、背部痛、恶心・嘔吐、血清アミラーゼ値の上昇等の異常が認められた場</p>

同種同効品一覧表

	<p>(2) 調製時：薬剤溶液そのまま服用しにくい場合には、単シロップ等で矯味してもよい。</p> <p>(3) 服用時（骨髄移植時の消化管内殺菌を目的とする場合）：用時溶解液は無菌のものを用い、溶解後は直ちに服用すること。また、服用にあたっては口腔内殺菌のために薬剤溶液で十分含嗽した後飲用することが望ましい。</p>	<p>ロリ感染症に用いた場合、出血性大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、血便、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>1) トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）、嫌気性菌感染症、感染性腸炎、細菌性腔症、アメーバ赤痢、ランブル鞭毛虫感染症</p> <table border="1" data-bbox="1215 647 1551 970"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th><th>5%以上又は頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1}</td><td>発疹</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>舌苔、食欲不振、恶心、胃不快感、下痢、腹痛、味覚異常</td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇</td></tr> <tr> <td>生殖器</td><td><i>Candida albicans</i> の出現</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>暗赤色尿、発熱</td></tr> </tbody> </table> <p>注 1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>2) ヘリコバクター・ピロリ感染症</p> <table border="1" data-bbox="1215 1081 1551 1378"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1}</td><td>発疹、そう痒感</td></tr> <tr> <td>血液^{注2}</td><td>好塩基球增多</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>下痢、胸やけ、恶心、上腹部痛、味覚異常、口腔アフタ、舌炎、鼓腸、黒色便</td></tr> <tr> <td>肝臓^{注3}</td><td>肝機能障害</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>うつ病、頭痛、浮動性めまい、不安定感</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>眼精疲労、疲労、しびれ感</td></tr> </tbody> </table>	種類\頻度	5%以上又は頻度不明	過敏症 ^{注1}	発疹	消化器	舌苔、食欲不振、恶心、胃不快感、下痢、腹痛、味覚異常	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇	生殖器	<i>Candida albicans</i> の出現	その他	暗赤色尿、発熱	種類\頻度	頻度不明	過敏症 ^{注1}	発疹、そう痒感	血液 ^{注2}	好塩基球增多	消化器	下痢、胸やけ、恶心、上腹部痛、味覚異常、口腔アフタ、舌炎、鼓腸、黒色便	肝臓 ^{注3}	肝機能障害	精神神経系	うつ病、頭痛、浮動性めまい、不安定感	その他	眼精疲労、疲労、しびれ感		<p>合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 白血球減少、好中球減少：白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="1574 679 1947 1384"> <thead> <tr> <th></th><th>10%以上</th><th>10%未満</th><th>頻度不明^{注1}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胃腸障害</td><td>下痢 悪心、腹痛、嘔吐</td><td></td><td>舌苔、胃不快感、腹痛、口内炎、舌炎、口内乾燥、胃腸の炎症</td></tr> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td></td><td></td><td>無力症、発熱</td></tr> <tr> <td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td></td><td>カンジダ属の出現、膿疱</td></tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td><td></td><td>AST (GOT) 増加、ALT 上昇、Al-P 上昇</td><td>総ビリルビン上昇、Al-P 上昇</td></tr> </tbody> </table>		10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1}	胃腸障害	下痢 悪心、腹痛、嘔吐		舌苔、胃不快感、腹痛、口内炎、舌炎、口内乾燥、胃腸の炎症	一般・全身障害及び投与部位の状態			無力症、発熱	感染症及び寄生虫症			カンジダ属の出現、膿疱	肝胆道系障害		AST (GOT) 増加、ALT 上昇、Al-P 上昇	総ビリルビン上昇、Al-P 上昇
種類\頻度	5%以上又は頻度不明																																																	
過敏症 ^{注1}	発疹																																																	
消化器	舌苔、食欲不振、恶心、胃不快感、下痢、腹痛、味覚異常																																																	
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇																																																	
生殖器	<i>Candida albicans</i> の出現																																																	
その他	暗赤色尿、発熱																																																	
種類\頻度	頻度不明																																																	
過敏症 ^{注1}	発疹、そう痒感																																																	
血液 ^{注2}	好塩基球增多																																																	
消化器	下痢、胸やけ、恶心、上腹部痛、味覚異常、口腔アフタ、舌炎、鼓腸、黒色便																																																	
肝臓 ^{注3}	肝機能障害																																																	
精神神経系	うつ病、頭痛、浮動性めまい、不安定感																																																	
その他	眼精疲労、疲労、しびれ感																																																	
	10%以上	10%未満	頻度不明 ^{注1}																																															
胃腸障害	下痢 悪心、腹痛、嘔吐		舌苔、胃不快感、腹痛、口内炎、舌炎、口内乾燥、胃腸の炎症																																															
一般・全身障害及び投与部位の状態			無力症、発熱																																															
感染症及び寄生虫症			カンジダ属の出現、膿疱																																															
肝胆道系障害		AST (GOT) 増加、ALT 上昇、Al-P 上昇	総ビリルビン上昇、Al-P 上昇																																															

同種同効品一覧表

		(GPT) 増加, γ -GTP 増加	昇 , LDH 上昇, 黄疸
眼 障 害			複視, 近視
筋 骨 格 及 び 結 組 織 障 害			筋肉痛
血 液 及 び リ ン パ 系 障 害			血小板 減 少 症, 血 液障害
呼 吸 器, 胸 郭 及 び 縦 隔 障 害		咳嗽	
心 臓 障 害		心房細 動, 洞性 頻脈	
神 經 系 障 害		味覚異 常	頭痛, 傾眠, 浮動性 めまい, 運動失 調, 痙 攣
腎 及 び 尿 路 障 害			着色尿
精 神 障 害			幻覚
代 謝 及 び 栄 養 障 害			食欲減 退
皮 膚 及 び 皮 下 組 織		湿疹, 皮 膚乾燥	癰疹, 尋 麻 疹, 血 管浮腫

		<p>服用するよう指導すること。 (PTP シートの誤飲により、 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入 し、更には穿孔を起こして縦 隔洞炎等の重篤な合併症を併 発することが報告されてい る。)</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(1) マウスに長期経口投与した 場合、肺腫瘍が、またラッ トでは乳房腫瘍の発生が報 告されているが、ハムス ターの生涯投与試験では腫 瘍はみられていないとの報 告がある。</p> <p>(2) ヘリコバクター・ピロリの 除菌判定上の注意：ランソ プラゾール等のプロトンポン プインヒビターやアモキ シシリソ水和物及びメトロ ニダゾールの服用中や投与 終了直後では、¹³C-尿素呼気 試験の判定結果が偽陰性に なる可能性があるため、¹³C- 尿素呼気試験による除菌判 定を行う場合には、これら の薬剤の投与終了後 4 週間 以降の時点で実施することが 望ましい。</p> <p>(3) 本薬の注射剤において、メ トロニダゾール 500 mg の單 回点滴静注直後の血液透析 により、投与量の約 45%が 除去されたとの報告があ る。</p>	<table border="1"> <tr> <td>障害</td> <td></td> <td></td> <td>ヤ ー リ ソ ・ ヘルク スハイ マー反 応</td> </tr> <tr> <td>免 疫 系 障 害</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>注：自発報告又は外国での報告のため頻度 不明。</p> <p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が 低下しているので、慎重に投 与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投 与</p> <p>(1) 胎児に対する安全性は確立 していないので、有益性が 危険性を上回ると判断され る疾患の場合を除き、特に 妊娠 3 カ月以内は投与し ないこと。[胎盤閥門を通じて 胎児へ移行することが報 告されている。(「薬物動態」 の項参照)]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与する場 合には授乳を中止させること。 [母乳中へ移行するこ とが報告されている。(「薬物 動態」の項参照)]</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、 幼児又は小児に対する安全 性は確立されていない。[使用 経験がない。]</p> <p>8. 適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：本剤は点滴静注 のみとして使用するこ と。</p>	障害			ヤ ー リ ソ ・ ヘルク スハイ マー反 応	免 疫 系 障 害			
障害			ヤ ー リ ソ ・ ヘルク スハイ マー反 応								
免 疫 系 障 害											

				<p>(2) 投与前：本剤は調製不要の使い切り製剤であるため、残液は使用しないこと。</p> <p>(3) 配合変化：配合変化を起こす可能性があるので他の薬剤との混注を避けること。</p> <p>9. その他の注意 マウスに長期経口投与した場合、肺腫瘍が、またラットでは乳腺腫瘍の発生が報告されているが、ハムスターの生涯投与試験では腫瘍はみられていないとの報告がある。</p>
添付文書作成年 月日	—	2014年10月改訂（第16版、薬食安通知に基づく使用上の注意の項等の改訂）	2017年1月改訂（第15版、使用上の注意の項の自主改訂）	2017年1月改訂（第4版）
備考	—	国内第3相試験【CL-3002】の対照薬	—	—

目次

1.8.1	添付文書（案）	2
1.8.2	効能・効果、用法・用量及びその設定根拠.....	8
1.8.3	使用上の注意及びその設定根拠.....	9
1.8.4	参考文献.....	12

1.8.1 添付文書（案）

本剤の添付文書（案）を次頁以降に示す。



日本標準商品分類番号

●●

規制区分 :

クロストリジウム・ディフィシル感染症治療剤
ダフクリア錠200mg
フィダキソマイシン錠

Dafclir Tablets 200mg

貯 法 : 室温保存

使用期限 : ケース等に表示 (製造後3年)

承認番号	●●
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	年 月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

有効成分 (1錠中)	添加物
フィダキソマイシン 200mg	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、デンブ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、酸 化チタン、タルク、三二酸化鉄、黃 色三二酸化鉄

2. 製剤の性状

剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルム コーティ ング錠	淡黄赤色	★320			★320
		直径 長径 : 約13.1mm 短径 : 約7.0mm	厚さ 約5.1mm	重量 約360mg	

【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)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

感染性腸炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

【用法・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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認すること。
- 本剤の投与期間は原則として10日間であり、この期間を超えて使用する場合、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こと。

【使用上の注意】

1. 副作用

国内第III相試験において、104例中9例 (8.65%) に15件の副作用が認められた。発現した副作用は、貧血、心室細動、腹部膨満、下痢、痔核、恶心、嘔吐、浮動性めまい、妄想、発疹、発熱、口腔カンジダ症、抱合ビリルビン増加、痛風、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 (各1例) であり、いずれの副作用も発現頻度は0.96%であった。(承認時 : ●年●月)

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー (頻度不明^{注)}) : アナフィラキシー (発疹、そう痒症、血管浮腫、呼吸困難等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 海外の市販後の使用経験により報告されている副作用のため、頻度不明。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満
消化器	便秘、恶心、嘔吐	腹部膨満、下痢、口内乾燥、鼓腸
精神神経系		浮動性めまい、味覚異常、頭痛
その他		ALT (GPT) 上昇、食欲減退

発現頻度は、承認時までの国内及び海外第III相試験の結果に基づいている。

2. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態に注意して投与すること。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦等 : 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳婦 : 授乳婦へは治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。]

4. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(国内での使用経験がな

い。)

5. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与（健康成人、日本人データ）

健康成人男性に本剤100mg及び200mgを食後単回経口投与したとき、血漿中フィダキソマイシン濃度は投与後2～3時間で最大値に達し、その後速やかに消失した。主代謝物であるOP-1118の血漿中濃度は本剤投与後3時間で最大値を示した²⁾。

(注) 本剤の承認された用法・用量は1回200mg1日2回投与である。

健康成人男性における本剤単回投与時の 薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
フィダキソマイシン					
100	9	4.5±2.4	3.0(1.0～4.1)	40.6±15.8 ^{a)}	7.0±3.5 ^{a)}
200	9	8.3±4.5	2.0(1.0～6.0)	55.6±26.4 ^{b)}	10.6±8.1 ^{b)}
OP-1118					
100	9	8.6±4.0	3.0(1.0～6.0)	92.7±40.3 ^{a)}	8.8±3.1 ^{a)}
200	9	18.0±7.6	3.0(1.0～6.0)	154.2±48.5 ^{b)}	11.5±7.6 ^{b)}

a) 8例、b) 7例 (平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(範囲))

(2) 反復投与（健康成人、日本人データ）

健康成人男性に本剤100mg及び200mgを1日2回食後経口投与したときの10日目のフィダキソマイシン及びOP-1118の血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりである²⁾。

(注) 本剤の承認された用法・用量は1回200mg1日2回投与である。

健康成人男性における本剤反復投与時の 薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{12h} (ng·h/mL)
フィダキソマイシン				
100	9	5.3±2.9	2.0(1.0～6.0)	32.8±20.5
200	8	8.7±5.3	3.0(1.0～8.0)	58.5±36.7
OP-1118				
100	9	10.2±4.8	2.0(1.0～6.0)	67.6±31.9
200	8	19.8±8.9	3.0(1.0～8.0)	144.2±74.9

(平均値±標準偏差、Tmaxは中央値(範囲))

(3) 反復投与（クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者、日本人データ）

クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者に本剤200mgを1日2回経口投与したときのフィダキソマイシン及びOP-1118の血漿中濃度は下表のとおりである³⁾。

クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者における本剤反復投与時の血漿中薬物濃度 (10日目、投与3～5時間後)

	例数	血漿中薬物濃度 (ng/mL)
フィダキソマイシン	90	54.7±73.8
OP-1118	90	135.6±199.2

(平均値±標準偏差)

(4) 食事の影響（外国人データ）

健康成人（27例）に本剤400mgを空腹時又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のフィダキソマイシンのCmax及びAUClastの幾何平均比（90%信頼区間）は79%（67%～92%）及び97%（87%～107%）、OP-1118のCmax及びAUClastの幾何平均比（90%信頼区間）は67%（58%～76%）及び90%（82%～98%）であった⁴⁾。

(注) 本剤の承認された用法・用量は1回200mg1日2回投与である。

2. 吸収

本薬の消化管管腔内のpH値（pH1～7.5）における溶解度及びCaco-2 細胞単層膜における膜透過性は低く⁵⁾、さらにP-糖蛋白質（P-gp）の基質であった⁶⁾。イヌにおける絶対バイオアベイラビリティは3%以下と低値であった⁷⁾。ヒトにおける本剤の絶対バイオアベイラビリティは不明であるが、経口投与後の本剤の吸収は極めて低いと考えられる。

3. 分布

本剤は経口投与後、消化管内に局在する。フィダキソマイシン及びOP-1118の血漿蛋白結合率は、それぞれ97.4%～98.3%及び95.6%～96.4%であった（in vitro試験）⁸⁾。

4. 代謝

フィダキソマイシンは、主にイソブチリルエステル基の加水分解により活性代謝物OP-1118へ代謝される。

5. 排泄

健康成人男性に本剤100mg及び200mgを経口投与したとき、フィダキソマイシン及びOP-1118の尿中への排泄率は非常に低く（0.594%以下）、そのほとんどがフィダキソマイシン及びOP-1118として糞中に排泄される（日本人及び外国人データ）²⁾⁴⁾。

6. 相互作用

(1) In vitro試験

- 1) フィダキソマイシンはCYP2C9に対して阻害作用（IC₅₀値7.2μg/mL）を示した⁹⁾。
- 2) フィダキソマイシン及びOP-1118は、P-gpの基質であった⁶⁾。フィダキソマイシン及びOP-1118は、P-gp（IC₅₀値2.74及び>123μg/mL）、乳癌耐性蛋白（BCRP）（IC₅₀値4.13及び17.1μg/mL）、多剤耐性関連蛋白2（MRP2）（IC₅₀値2.22及び46.4μg/mL）及び有機アニオン輸送ポリペプチド2B1（OATP2B1）（IC₅₀値0.95及び<1.35μg/mL）に対して阻害作用を示した⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

(2) 臨床試験 (外国人データ)

本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の用量	本剤の用量	例数	フィダキソマイシン	OP-1118		
				幾何平均比 (90%信頼区間) (併用投与/単独投与)			
				AUC	Cmax		
シクロスボリン ¹²⁾ (P-gp阻害剤)	200mg 単回	200mg 単回	14 ^{a)}	192% (139%~ 264%)	415% (323%~ 532%)	411% (306%~ 553%)	951% (693%~ 1305%)

a) 健康成人男性

併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響

併用薬	併用薬の用量	本剤の用量	例数	幾何平均比 (90%信頼区間) (併用投与/単独投与)	
				AUC	Cmax
ワルファリン ^{a)13)} (CYP2C9基質)	10mg 単回			113% (110%~117%)	109% (104%~115%)
オメプラゾール ¹³⁾ (CYP2C19基質)	40mg 単回	200mg 1日2回7日間	24 ^{b)}	103% (93%~114%)	93% (82%~106%)
ミダゾラム ¹³⁾ (CYP3A基質)	5mg 単回			96% (88%~106%)	92% (83%~102%)
ジゴキシン ¹⁴⁾ (P-gp基質)	0.5mg 単回	200mg 1日2回11日間	14 ^{c)}	112% (103%~122%)	114% (99%~131%)
ロスバスタチン ¹⁵⁾ (BCRP, MRP2, OATP2B1基質)	10mg 単回	200mg 1日2回10日間	26 ^{b)}	110% (99%~122%)	117% (106%~129%)

a) S-ワルファリンの濃度を基に算出、b) 健康成人男性、c) 健康成人

7. 腎機能障害患者 (日本人データ)

クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者に本剤200mgを1日2回反復経口投与したときの腎機能正常患者、軽度、中等度及び重度の腎機能低下患者の投与3~5時間後の血漿中薬物濃度を比較した結果、腎機能に伴う血漿中フィダキソマイシン及びOP-1118濃度の変動は見られなかった¹⁶⁾。

8. 肝機能障害患者

経口投与されたフィダキソマイシン及びOP-1118の消化管吸収はほとんどないと考えられたことから、肝機能障害患者におけるフィダキソマイシン及びOP-1118の薬物動態については検討していない。

9. 高齢者 (日本人データ)

クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者に本剤200mgを1日2回反復経口投与したときの高齢患者のフィダキソマイシン及びOP-1118の血漿中濃度は非高齢患者に比べ高い傾向を示したが血漿中薬物濃度の差について臨床的意義は無いと考えられた¹⁶⁾。〔高齢者への投与〕の項参照)

【臨床成績】

1. 国内臨床成績¹⁷⁾

20歳以上のクロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者 (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を実施した。主要評価項目は、クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎の治癒維持率と設定し、結果は以下のとおりであった。本剤群とバンコマイシン群との群間差 (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、バンコマイシンに対する本剤の非劣性は検証されなかった。

国内第Ⅲ相試験における有効性 (FAS)

	フィダキソマイシン (104例)	対照薬 (108例)	群間差 ^{a)} (95%信頼区間)
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)
クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎の再発率 ^{b)}	17/87 (19.5)	24/95 (25.3)	-4.9 (-16.7~7.0)

例数 (%)

フィダキソマイシン200mgを1日2回又はバンコマイシン125mgを1日4回10日間経口投与

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

2. 海外臨床成績^{18) 19)}

海外第Ⅲ相試験 (北米試験)

16歳以上のクロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者を対象に、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を実施した。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し、PP集団における本剤群及びバンコマイシン群の治癒率はそれぞれ92.2% (247/268例) 及び89.6% (251/280例)、本剤群とバンコマイシン群との群間差 (95%信頼区間) は2.5 (-2.4~7.3) %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、バンコマイシン群に対する本剤群の非劣性が検証された。

海外第Ⅲ相試験 (欧米試験)

16歳以上のクロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者を対象に、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を実施した。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し、PP集団における本剤群及びバンコマイシン群の治癒率はそれぞれ91.7% (199/217例) 及び90.6% (212/234例)、本剤群とバンコマイシン群との群間差 (95%信頼区間) は1.1 (-4.2~6.4) %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、バンコマイシンに対する本剤の非劣性が検証された。

また、海外第Ⅲ相試験 (北米試験及び欧米試験) のmITT集団における結果は以下のとおりであった。

海外臨床試験における有効性 (mITT集団)

	海外第III相試験 (北米試験)			海外第III相試験 (欧米試験)		
	フィダキソ マイシン	対照薬	群間差 (95%信頼 区間 ^{a)}	フィダキソ マイシン	対照薬	群間差 (95%信頼 区間 ^{a)}
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%)
再発率 ^{b)}	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%)
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%)

例数 (%)

フィダキソマイシン200 mgを1日2回又はバンコマイシン125 mgを1日4回10日間経口投与

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

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

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

フィダキソマイシンは、クロストリジウム・ディフィシルをはじめとする一部のグラム陽性菌に抗菌活性を示し、ほとんどのグラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さない²⁰⁾。

2. 作用機序

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^{21) 22)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

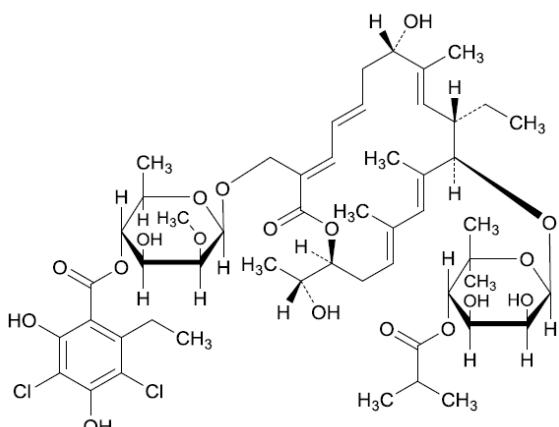
一般名：フィダキソマイシン (Fidaxomicin)

略号：○○○

化 学 名：

(3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-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-[(1R)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyloxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one

構 造 式：



分 子 式：C₅₂H₇₄Cl₂O₁₈

分 子 量：1058.04

融 点：177~180°C

分配係数：3.7

性 状：フィダキソマイシンは白色の粉末である。テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド及びメタノールに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、酢酸エチル、エタノール (99.5)、ジクロロメタン及びアセトニトリルにやや溶けにくく、イソプロパノールに溶けにくく、Britton-Robinson緩衝液 (pH8) に極めて溶けにくく、Britton-Robinson緩衝液 (pH4, 6及び7) にほとんど溶けない。

【包装】

錠 200mg : 20錠 (10錠×2)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 厚生労働省健康局結核感染症課編: 抗微生物薬適正使用の手引き
- Oshima, H. et al.: Clin. Drug Investig. 35 (6):375, 2015
- 社内報告書 (クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・国内第III相試験)
- 社内報告書 (海外健康成人・食事の影響試験)
- 社内報告書 (溶解度及び膜透過性・薬物動態)
- 社内報告書 (P-gp基質性及び阻害作用・薬物動態)
- 社内報告書 (イヌ絶対バイオアベイラビリティ・薬物動態)
- 社内報告書 (血漿蛋白結合率・薬物動態)
- 社内報告書 (CYP阻害作用・薬物動態)
- 社内報告書 (BCRP及びMRP2に対する基質性及び阻害作用・薬物動態)
- 社内報告書 (OATP2B1基質性及び阻害作用・薬物動態)
- 社内報告書 (海外健康成人・薬物相互作用試験 (シクロスボリン))
- 社内報告書 (海外健康成人・薬物相互作用試験 (ワルファリン、オメプラゾール、ミダゾラム))
- 社内報告書 (海外健康成人・薬物相互作用試験 (ジゴキシン))
- 社内報告書 (海外健康成人・薬物相互作用試験 (ロスバスタチン))
- 社内報告書 (クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・国内第III相試験・薬物動態層別解析)
- 社内報告書 (クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・国内第III相試験)
- 社内報告書 (クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・海外第III相試験)
- 社内報告書 (クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・海外第III相試験)
- 社内報告書 (各種細菌に対する抗菌活性・薬理試験)
- 社内報告書 (C. acetobutylicum由来RNAポリメラーゼに対する作用・薬理試験)

- 22) 社内報告書 (*C. difficile*由来RNAポリメラーゼに対する作用・薬理試験)

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記に
ご請求下さい。

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメー
ションセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1
号

☎ 0120-189-371

1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及び用法・用量

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）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

感染性腸炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

用法・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。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認すること。
- (2) 本剤の投与期間は原則として10日間であり、この期間を超えて使用する場合、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こと。

1.8.2.2 効能・効果及び用法・用量の設定根拠

フィダキソマイシンは、放線菌の *Dactylosporangium aurantiacum* によって産生される抗菌薬であり、分子量は1058.04、化学式は $C_{52}H_{74}Cl_2O_{18}$ である。

フィダキソマイシンは、細菌RNAポリメラーゼ阻害薬であり、狭域の抗菌スペクトルを有し、*Clostridium difficile* (*C. difficile*) をはじめとするグラム陽性菌に抗菌活性を示し、ほとんどのグラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さない。また、体内への吸収性が低く、*C. difficile* 感染症 (CDI) の病巣である消化管において作用する。

米国では2011年5月に、欧州では2011年12月に *C. difficile* 感染症 (CDI) を適応症として製造販売承認が得られている。

CDI患者を対象として実施した海外第2相試験[OPT-80-Phase 2A]では100mg/日群(1回50mg、1日2回)、200mg/日群(1回100mg、1日2回)又は400mg/日群(1回200mg、1日2回)にランダム化し、フィダキソマイシンを10日間投与して適切な臨床用量を検討した。治験薬投与終了時に臨床的治癒がみられた患者の割合は、100mg/日群 12/16例 (75.0%)、200mg/日群 13/16例 (81.3%) 及び 400mg/日群の 15/15 例 (100.0%) であり、用量に依存した効果が認められた。また、治験薬投与終了時に CDI の症状緩和がみられた患者の割合は、100mg/日群 37.5%，200mg/日群 50.0%，400mg/日群 86.7% であり、用量に依存した効果が認められた。さらに、下痢消失ま

での期間の中央値は、100 mg/日群で 5.5 日、200 mg/日群で 3.5 日、400 mg/日群で 3.0 日であり、用量が高いほど下痢消失までの期間が短くなる傾向がみられた。

海外第3相試験[101.1.C.003]及び海外第3相試験[101.1.C.004]ではフィダキソマイシン 400 mg/日（1回 200 mg, 1日 2回）を 10 日間投与した際の有効性について、治癒率においてバンコマイシンに対する非劣性が検証され、さらに再発率及び治癒維持率の検討では、バンコマイシンに対する優越性も示された。国内第3相試験[CL-3002]ではバンコマイシンに対する非劣性は検証できなかったが、この用量での有効性はバンコマイシンより治癒維持率が高く、再発率が低かった。また、安全性に問題はなかった。

以上の結果より、CDIに対するフィダキソマイシンの投与量は、400 mg/日（1回 200 mg, 1日 2回）が適切と考えられた。

よって、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）」とした。また、国内外の臨床試験の結果より、用法・用量として「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。」とした。

また、効能・効果に関する使用上の注意として、薬生安発 0327 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（平成 30 年 3 月 27 日付）「抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について」に従い、「感染性腸炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。」と記載した「抗微生物薬適正使用の手引き 第 1 版. 2017」。

1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.3.1 禁忌

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.8.3.1.1 禁忌の設定根拠

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性が高いため、設定した。

1.8.3.2 副作用

副作用

国内第 III 相試験において、104 例中 9 例（8.65%）に 15 件の副作用が認められた。発現した副作用は、貧血、心室細動、腹部膨満、下痢、痔核、恶心、嘔吐、浮動性めまい、妄想、発疹、発熱、口腔カンジダ症、抱合ビリルビン增加、痛風、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症（各 1 例）であり、いずれの副作用も発現頻度は 0.96% であった。（承認時：●年●月）

（1）重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明^{注）}：アナフィラキシー（発疹、そう痒症、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）海外の市販後の使用経験により報告されている副作用のため、頻度不明。

（2）その他の副作用

	1%以上	1%未満
消化器	便秘、恶心、嘔吐	腹部膨満、下痢、口内乾燥、鼓腸
精神神経系		浮動性めまい、味覚異常、頭痛
その他		ALT (GPT) 上昇、食欲減退

発現頻度は、承認時までの国内及び海外第 III 相試験の結果に基づいている。

1.8.3.2.1 副作用の設定根拠

国内第 3 相試験及び海外第 3 相試験の副作用及び海外の市販後の安全性に関する情報に基づき記載した。

1.8.3.3 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態に注意して投与すること。

1.8.3.3.1 高齢者への投与の設定根拠

国内第3相試験の患者のうち、25.0%が65歳以上75歳未満、58.7%が75歳以上であった。年齢別（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上）での有害事象の発現割合に特定の傾向はみられなかった。国内第3相試験において、高齢患者（65歳以上）のフィダキソマイシン及び主要代謝物OP-1118の血漿中濃度は非高齢患者（65歳未満）より高い傾向を示したものの、臨床的意義はないと考え、高齢患者における用量調節は不要と考えた。

高齢者では一般的に生理機能が低下しているので、注意喚起のため、患者の状態に注意して投与すると設定した。

1.8.3.4 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) **妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) **授乳婦**：授乳婦へは治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[授乳婦への投与に関する安全性は確立していない。]

1.8.3.4.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

動物試験では、生殖毒性に関する直接的及び間接的な悪影響は示されておらず、妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。動物を用いた生殖試験からは、必ずしもヒトでの影響を予測できないため、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、設定した。また、授乳婦に関しては、フィダキソマイシンがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明であり、授乳婦に対する使用経験がなく、安全性は確立されていないことから設定した。

1.8.3.5 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（国内での使用経験がない。）

1.8.3.5.1 小児等への投与の設定根拠

小児等への国内での使用経験はないため設定した。

1.8.3.6 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

1.8.3.6.1 適用上の注意の設定根拠

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に従い設定した。

1.8.4 参考文献

厚生労働省健康局結核感染症課. 抗微生物薬適正使用の手引き 第一版. 2017.

1.9 一般的の名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 27 年 10 月 5 日付薬生審査発 1005 第 1 号にて JAN が通知された。本通知を添付する。

JAN :

(日本名) フィダキソマイシン

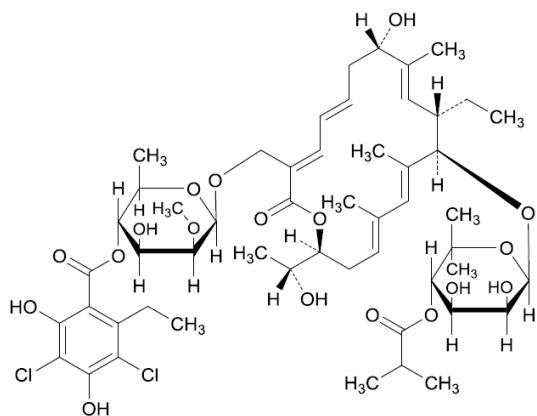
(英名) Fidaxomicin

化学名 :

(日本名) $(3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-3-([6\text{-デオキシ-4-}O\text{-}(\text{3,5-ジクロロ-2-エチル-4,6-ジヒドロキシベンゾイル})-2-O\text{-}メチル-\beta\text{-D-マンノピラノシル}]オキシ\}メチル)-12-([6\text{-デオキシ-5-C-メチル-4-}O\text{-}(2\text{-メチルプロパノイル})-\beta\text{-D-lyxo-ヘキソピラノシル}]オキシ\}-11\text{-エチル-8-ヒドロキシ-18-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-9,13,15-トリメチルオキサクロオクタデカ-3,5,9,13,15-ペンタエン-2-オン}$

(英名) $(3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-3-([6\text{-Deoxy-4-}O\text{-}(\text{3,5-dichloro-2-ethyl-4,6-dihydroxybenzoyl})-2-O\text{-}methyl-\beta\text{-D-mannopyranosyl}]oxy\}methyl)-12-([6\text{-deoxy-5-C-methyl-4-}O\text{-}(2\text{-methylpropanoyl})-\beta\text{-D-lyxo-hexopyranosyl}]oxy\}-11\text{-ethyl-8-hydroxy-18-[(1R)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyloxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one}$

構造式 :



1.9.2 INN

r-INN : fidaxomicin

本薬は、WHO Drug Information 2009 年 23 卷 3 号、r-INN: List 62 及び WHO Drug Information 2013 年 27 卷 3 号、r-INN: List 70 に掲載されている。これらの該当頁を添付する。

薬生審査発 1005 第 1 号
平成 27 年 10 月 5 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
(公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところで
あるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、
新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配
慮願いたい。

(参考)

日本医薬品一般名称データベース : URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
(別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応す
ることとしています。)

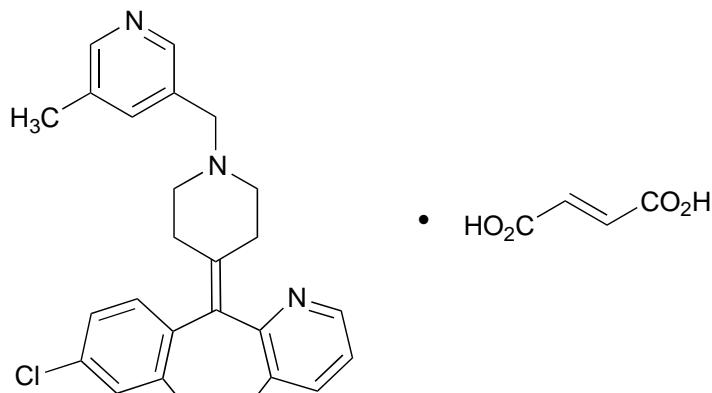
(別表2) INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 26-2-B1

JAN(日本名) : ルパタジンフマル酸塩

JAN(英名) : Rupatadine Fumarate

C₂₆H₂₆ClN₃·C₄H₄O₄

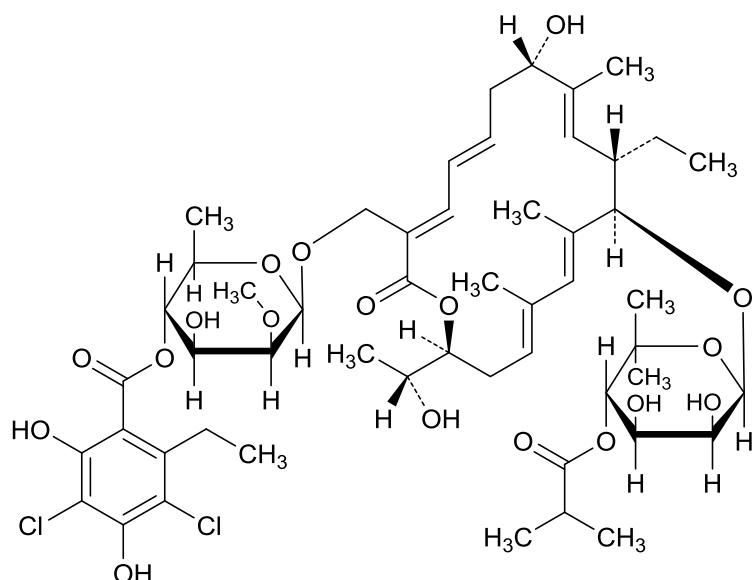
8-クロロ-6,11-ジヒドロ-11-{1-[(5-メチルピリジン-3-イル)メチル]ピペリジン-4-イリデン}-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘpta[1,2-*b*]ピリジン 一フマル酸塩

8-Chloro-6,11-dihydro-11-{1-[(5-methylpyridin-3-yl)methyl]piperidin-4-ylidene}-5Hbenzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridine monofumarate

登録番号 26-2-B3

JAN (日本名) : フィダキソマイシン

JAN (英名) : Fidaxomicin

C₅₂H₇₄Cl₂O₁₈

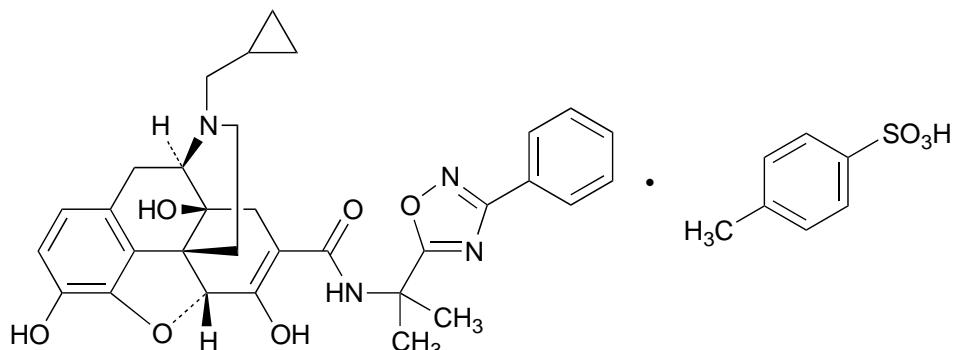
(3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-3-({[6-デオキシ-4-O-(3,5-ジクロロ-2-エチル-4,6-ジヒドロキシベンゾイル)-2-O-メチル-β-D-マンノピラノシリ]オキシ}メチル)-12- {[6-デオキシ-5-C-メチル-4-O-(2-メチルプロパノイル)-β-D-lyxo-ヘキソピラノシリ]オキシ}-11-エチル-8-ヒドロキシ-18-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-9,13,15-トリメチルオキサクロオクタデカ-3,5,9,13,15-ペンタエン-2-オン

(3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-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-[(1R)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyloxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one

登録番号 26-2-B4

JAN (日本名) : ナルデメジントシリ酸塩

JAN (英名) : Naldemedine Tosilate

C₃₂H₃₄N₄O₆ • C₇H₈O₃S

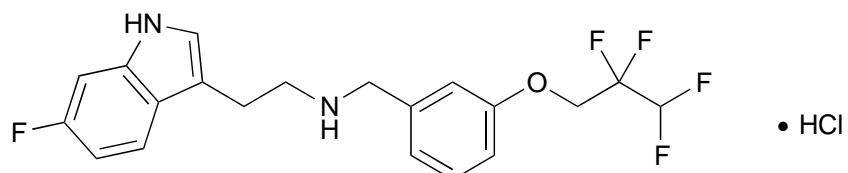
(5*R*)-17-(シクロプロピルメチル)-6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-3,6,14-トリヒドロキシ-*N*-[2-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパン-2-イル]モルヒナン-7-カルボキサミド 一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)

(5*R*)-17-(Cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5-epoxy-3,6,14-trihydroxy-*N*[(2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl)morphinan-7-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

登録番号 26-3-B5

JAN (日本名) : イダロピルジン塩酸塩

JAN (英名) : Idalopirdine Hydrochloride

C₂₀H₁₉F₅N₂O·HCl

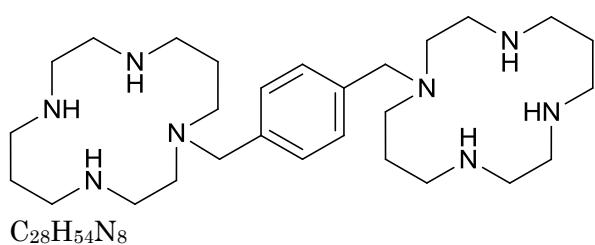
2-(6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-{[3-(2,2,3,3-テトラフルオロプロピルオキシ)フェニル]メチル}エタンアミン 一塩酸塩

2-(6-Fluoro-1*H*indol-3-yl)-*N*-{[3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)phenyl]methyl}ethanamine monohydrochloride

登録番号 26-4-B3

JAN (日本名) : プレリキサホル

JAN (英名) : Plerixafor

C₂₈H₅₄N₈

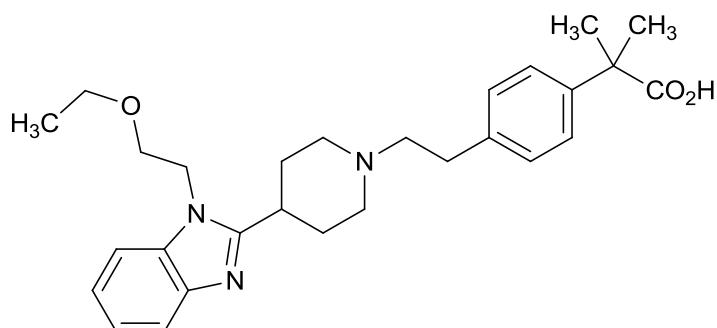
1,1'-(1,4-フェニレンビスマチレン)ビス(1,4,8,11-テトラアザシクロテトラデカン)

1,1'-(1,4-Phenylenebismethylene)bis(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane)

登録番号 26-4-B5

JAN (日本名) : ビラスチン

JAN (英名) : Bilastine

C₂₈H₃₇N₃O₃

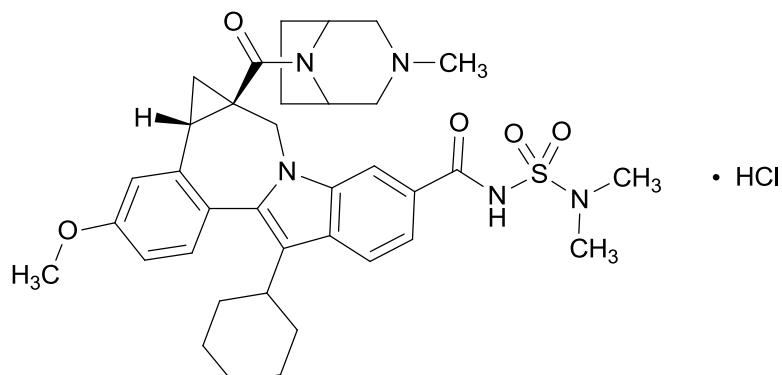
2-[4-(2-{4-[1-(2-エトキシエチル)-1Hベンズイミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-イル}エチル)フェニル]-2-メチルプロパン酸

2-[4-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]piperidin-1-yl}ethyl)phenyl]-2-methylpropanoic acid

登録番号 26-5-B9

JAN (日本名) : ベクラブビル塩酸塩

JAN (英名) : Beclabuvir Hydrochloride

C₃₆H₄₅N₅O₅S·HCl

(4b*S*,5a*R*)-12-シクロヘキシル-*N*(ジメチルスファモイル)-3-メトキシ-5a-[(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)カルボニル]-4b,5,5a,6-テトラヒドロシクロプロパ[*d*]インドロ[2,1-*a*][2]ベンズアゼピン-9-カルボキサミド 一塩酸塩

(4b*S*,5a*R*)-12-Cyclohexyl-*N*(dimethylsulfamoyl)-3-methoxy-5a-[(3-methyl-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-yl)carbonyl]-4b,5,5a,6-tetrahydrocyclopropa[*d*]indolo[2,1-*a*][2]benzazepine-9-carboxamide monohydrochloride

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

fidaxomicinum
fidaxomicin

(3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-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-[(1R)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyloxacycloocta-3,5,9,13,15-pentaen-2-one

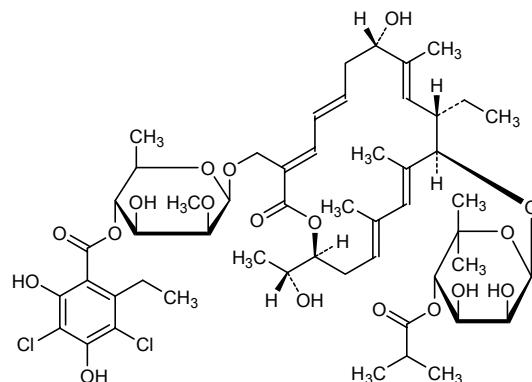
fidaxomicine

(3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-3-{{(6-déoxy-4-O-(3,5-dichloro-2-éthyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-O-méthyl-β-D-mannopyranosyl)oxy}méthyl}-12-{{[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-(2-méthylpropanoyl)-β-D-lyxo-hexopyranosyl]oxy}-11-éthyl-8-hydroxy-18-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-9,13,15-triméthyloxacyclooctadéca-3,5,9,13,15-pentaén-2-one

fidaxomicina

3-{{(6-desoxi-4-O-(3,5-dicloro-2-etyl-4,6-dihidroxibenzoil)-2-O-metil-β-D-manopiranosil)oxi}metil}-12-{{[6-desoxi-5-C-metil-4-O-(2-metilpropanoil)-β-D-lyxo-hexopiranosil]oxi}-11-etyl-8-hidroxi-18-[(1R)-1-hidroxietil]-9,13,15-trimetiloxaclicloocta-3,5,9,13,15-pentaen-2-ona

C₅₂H₇₄Cl₂O₁₈

**figitumumabum #**
figitumumab

immunoglobulin G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R, CD221)], *Homo sapiens* monoclonal antibody;
gamma2 heavy chain (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.18] (1-125) -IGHG2*01, CH3 K130>del (126-450)], (139-214')-disulfide with kappa light chain (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-17*01 (95.80%) -IGKJ2*04) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01] (108'-214'); (227-227":228-228":231-231":234-234")-tetradisulfide dimer

figitumumab

immunoglobuline G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1R, CD221)], *Homo sapiens* anticorps monoclonal;
chaîne lourde gamma2 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.18] (1-125) -IGHG2*01, CH3 K130>del (126-450)], (139-214')-disulfure avec la chaîne légère kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-17*01 (95.80%) -IGKJ2*04) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01] (108'-214'); dimère (227-227":228-228":231-231":234-234")-tétradisulfure

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 36
(Información Farmacéutica OMS, Vol. 10, No. 3, 1996)

p. 147 *suprimáse* fasidotril *insertese* fasidotilo

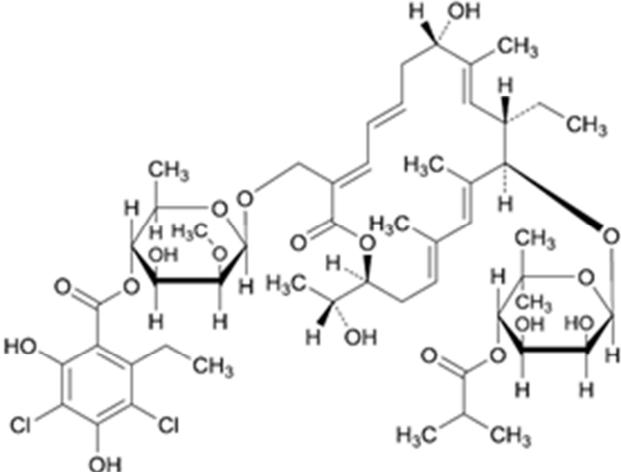
Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 58
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 58
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 58
(WHO Drug Information, Vol. 21, No. 3, 2007)

p. 255 **methylnaltrexonii bromidum**
 methylnaltrexone bromide *replace the chemical name by the following one*
 (17RS)-17-(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -morphinanum bromide

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 62
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 62
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 62
(WHO Drug Information, Vol. 23, No. 3, 2009)

p. 248 **fidaxomicinum**
 fidaxomicin *replace the chemical name by the following one*
 fidaxomicina *sustitúyase el nombre químico por el siguiente*
 (3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-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-[(1R)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyloxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one
 (3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-3-[(6-desoxi-4-O-(3,5-dicloro-2-ethyl-4,6-dihidroxibenzoil)-2-O-metil- β -D-manopiranosil)oxi]metil]-12-[(6-desoxi-5-C-metil-4-O-(2-metilpropanoilo)- β -D-*l*-ixo-hexopiranosil)oxi]-11-ethyl-8-hidroxi-18-[(1R)-1-hidroxietil]-9,13,15-trimetiloxaciclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-ona

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	化学名・別名は、以下のとおりである。 (3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-3-{[6-デオキシ-4-オルト-(3,5-ジクロロ-2-エチル-4,6-ジヒドロキシベンゾイル)-2-オルト-メチル-ベータ-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-オルト-(2-メチルプロパノイル)-ベータ-D- <i>lyxo</i> -ヘキソピラノシル]オキシ}-11-エチル-8-ヒドロキシ-18-[(1R)-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-ペニタエン-2-オン（別名フィダキソマイシン）及びその製剤
構造式	
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	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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：フィダキソマイシン 製剤：ダフクリア錠 200mg（1錠中にフィダキソマイシンとして200mgを含有）

単回投与毒性					
毒性	動物種	性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
	ラット	雄 雌	経口	167, 500, 1000	>1000 >1000
	ラット	雄 雌	静脈内	20, 62.5, 200	200 200
	イヌ	雄 雌	経口	10, 30, 120	>120 >120
	イヌ	雄 雌	静脈内	1, 4, 7.5	>7.5 >7.5
反復投与毒性					
副作用	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量
	ラット	28日	経口	10, 30, 90 mg/kg/日	90 mg/kg/日
	イヌ	91日	経口	1000, 3200, 9600 mg/日	9600 mg/日 (雄: 約 942 mg/kg/日, 雌: 約 1190 mg/kg/日)
	カニク イザル	28日	経口	10, 30, 90 mg/kg/日	90 mg/kg/日
国内第3相試験 [CL-3002] 副作用発現率 (臨床検査異常も含む) , 9/104 (8.65%)					
副作用の種類					
貧血 1例 心室細動 1例 腹部膨満 1例 下痢 1例 痔核 1例 恶心 1例 嘔吐 1例 浮動性めまい 1例 妄想 1例 発疹 1例 発熱 1例 口腔カンジダ症 1例 抱合ビリルビン増加 1例 痛風 1例 ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症 1例					
会社	アステラス製薬株式会社 製剤: 製造販売				

フィダキソマイシン
添付資料一覧

アステラス製薬株式会社

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.1.1	—	フィダキソマイシン原薬 一般情報 名称	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.1.2	—	フィダキソマイシン原薬 一般情報 構造	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.1.3	—	フィダキソマイシン原薬 一般情報 一般特性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社 [REDACTED]	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.2.1	—	フィダキソマイシン原薬 製造 製造業者	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 バイオ技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.2.2	—	フィダキソマイシン原薬 製造 製造方法及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 バイオ技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
3.2.S.2.3	—	フィダキソマイシン原薬 製造 原材料の管理	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED] 製薬技術本部 バイオ技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
3.2.S.2.4	—	フィダキソマイシン原薬 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 バイオ技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
3.2.S.2.5-1	—	フィダキソマイシン原薬 製造 プロセス・バリデーション/プロセス評価	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 バイオ技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
3.2.S.2.5-2	MGR-11-006	Process Validation Report for Fidaxomicin (OPT-80) Drug Substance - Upstream, Resin Separation and Downstream	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
3.2.S.2.5-3	MGR-12-006	Process Validation Batch Report for Fidaxomicin 1.2m Column Bulk Process Validation at Biocon	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料

3.2.S.2.6	—	フィダキソマイシン原薬 製造 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 バイオ技術研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
3.2.S.3.1	—	フィダキソマイシン原薬 特性 構造その他の特性の解明	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社 [REDACTED] Optimer Pharmaceuticals, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.3.2	—	フィダキソマイシン原薬 特性 不純物	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc. [REDACTED]	海外	—	評価資料
3.2.S.4.1	—	フィダキソマイシン原薬 原薬の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.2	—	フィダキソマイシン原薬 原薬の管理 試験方法 (分析方法)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.4.3	—	フィダキソマイシン原薬 原薬の管理 試験方法 (分析方法) のバリデーション	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析科学研究所株式会社 [REDACTED]	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.4.4	—	フィダキソマイシン原薬 原薬の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
3.2.S.4.5	—	フィダキソマイシン原薬 原薬の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社 [REDACTED]	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.5	—	フィダキソマイシン原薬 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.6	—	フィダキソマイシン原薬 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
3.2.S.7.1	—	フィダキソマイシン原薬 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.S.7.2	—	フィダキソマイシン原薬 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.S.7.3	—	フィダキソマイシン原薬 安定性 安定性データ	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

3.2.P 製剤

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.1	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製剤及び処方	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 経口剤 設計研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製剤開発の経緯 製剤成分	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 経口剤 設計研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.2	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製剤開発の経緯 製剤	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 経口剤 設計研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.3	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製剤開発の経緯 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 経口剤 工業化研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.4	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製剤開発の経緯 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 技術本部 製剤研究所 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.5	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製剤開発の経緯 微生物学的観点からみた特徴	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第 3研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.6	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製剤開発の経緯 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第 3研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P.3.1	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製造 製造者	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 経口剤 工業化研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製造 製造処方	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 経口剤 工業化研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.3	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製造 製造工程及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 経口剤 工業化研究室, 包装研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.4	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 経口剤 工業化研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.5	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製造 プロセス・バリデーション/プロセス評価	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 経口剤 工業化研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.1	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第 3研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 添加剤の管理 試験方法 (分析方法)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第 3研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 添加剤の管理 試験方法 (分析方法) のバリデーション	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第 3研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.4	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第 3研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P.4.5	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 添加剤の管理 ヒト又は動物起源の添加剤	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第3研究室 [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.6	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 添加剤の管理 新規添加剤	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第3研究室 [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.1	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製剤の管理 試験方法（分析方法）のバリデーション	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第3研究室 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社 アステラス フーマテック株式会社 [REDACTED]	国内	—	評価資料
3.2.P.5.4	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製剤の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第3研究室 [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス フーマテック株式会社 [REDACTED] [REDACTED]	国内, 海外	—	評価資料
3.2.P.5.5	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製剤の管理 不純物の特性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第3研究室 [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 製剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.6	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第3研究室 [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.7	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P.8.1	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第3研究室 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.2	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第3研究室 [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-1	—	フィダキソマイシン錠 200 mg 安定性 安定性データ	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 分析第3研究室 [REDACTED] [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社 アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-2	ARA170634	最終報告書 OPT-80錠 200 mgの申請用安定性試験 (長期保存試験)	アステラス分析科学研究所株式会社 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-3	ARA160749	最終報告書 OPT-80錠 200 mgの申請用安定性試験 (加速試験)	アステラス分析科学研究所株式会社 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-4	ARA170395	最終報告書 OPT-80錠 200 mgの申請用安定性試験 (苛酷試験)	アステラス分析科学研究所株式会社 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス分析科学研究所株式会社	国内	—	評価資料

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-1	2819-PH-0001	Susceptibility study of <i>Clostridium difficile</i> for ASP2819 (fidaxomicin)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	J Infect Chemother	評価資料
4.2.1.1-2	2819-PH-0003	Profiling of OPT-80 versus anaerobic and aerobic bacteria and yeast	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-3	2819-PH-0004	Effect of pH on <i>Clostridium difficile</i> susceptibility testing with PAR-101 (OPT-80)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	Antimicrob Agents Chemother	評価資料
4.2.1.1-4	2819-PH-0005	Effect of calcium and magnesium concentrations on PAR-101 (OPT-80) susceptibility testing	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	Antimicrob Agents Chemother	評価資料
4.2.1.1-5	2819-PH-0006	Effect of <i>Clostridium difficile</i> inoculum density on PAR-101 (OPT-80) susceptibility testing	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	Antimicrob Agents Chemother	評価資料
4.2.1.1-6	2819-PH-0007	OP-1118 profiling vs gastrointestinal organisms	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-7	2819-PH-0009	Killing kinetics of fidaxomicin and its major metabolite (OP-1118) vs. <i>Clostridium difficile</i>	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	J Med Microbiol	評価資料
4.2.1.1-8	2819-PH-0011	OPT-80 mode of action studies	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-9	2819-PH-0012	Rate of resistance development toward OPT-80	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-10	2819-PH-0013	Cross-resistance studies with OPT-80	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	Antimicrob Agents Chemother	評価資料
4.2.1.1-11	2819-PH-0014	Comparisons of fidaxomicin, rifaximin and vancomycin mutation frequencies in <i>C. difficile</i>	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	Antimicrob Agents Chemother	評価資料
4.2.1.1-12	2819-PH-0015	Sequencing RNA polymerase of <i>C. difficile</i> clones with reduced fidaxomicin susceptibility	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-13	2819-PH-0016	Comparative efficacy of OPT-80, metronidazole, and vancomycin in the hamster model of <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-14	2819-PH-0017	Effect of fidaxomicin and its major metabolite (OP-1118) on sporulation in <i>C. difficile</i>	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	Clin Infect Dis	評価資料
4.2.1.1-15	2819-PH-0018	Susceptibility of <i>Clostridium</i> species to fidaxomicin and its major metabolite OP-1118	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
4.2.1.1-16	2819-PH-0019	Post-antibiotic effect of fidaxomicin against <i>Clostridium difficile</i>	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

4.2.1.1-17	2819-PH-0020	Mutation prevention concentration of fidaxomicin against <i>C. difficile</i>	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-18	2819-PH-9002	Effect of fecal matter on the MIC of fidaxomicin (OPT-80) and its main metabolite, OP-1118	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-19	2819-PH-9003	Evaluation of fidaxomicin and OP-1118 interaction with drug product excipients as measured by <i>Clostridium difficile</i> in vitro susceptibility	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-20	2819-PH-9011	Effect of fidaxomicin and OP-1118 on transcription by wild-type and mutant RNA polymerase	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-1	1176-014	Evaluation of the effects of PAR-101 and OP-1118 on cloned hERG channels expressed in human embryonic kidney (HEK293) cells	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.1.3-2	1176-020	Cardiovascular effects of PAR-101 (OPT-80) administered intravenously in the Beagle dog	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.3-3	[REDACTED] 609004	Cardiovascular assessment of orally administered PAR-101 in conscious radiotelemetry-implanted naïve male and female Beagle dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.1.3-4	[REDACTED] 609009	An acute central nervous system pharmacological and toxicokinetic study of OPT-80 in rats using a functional observational battery	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.1.3-5	[REDACTED] 609008	OPT-80: Respiratory assessment following intravenous administration to plethysmograph-restrained male Sprague Dawley rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.4-1	2819-PH-0008	Examination of OP-1118 and fidaxomicin (OPT-80) interaction with other classes of antimicrobial agents using the checkerboard method	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	Antimicrob Agents Chemother	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-1	015351-1	Method Validation of an Analytical Method for the Determination of OPT-80 in Rat and Monkey Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-2	1176-001	Validation of an LC-MS/MS Assay for OPT-80 and OP-1118 in Rat EDTA Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-3	1176-016	Validation of an LC-MS/MS Assay for OP-1118 in Rat Plasma with K ₃ -EDTA	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.2.1-4	TSLR08-453	Quantitative Determination of OPT-80 and OP-1118 in Rat Plasma by LC/MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-5	MC11B-0017	Validation of a Method for the Determination of Fidaxomicin (PAR-101) and OP-1118 in Rat Intestinal Homogenate using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-6	1069-003	Validation Transfer of an LC-MS/MS Assay for OPT-80 and OP-1118 in Rabbit Plasma with K ₃ EDTA	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-7	1069-015	Validation of an LC-MS/MS Assay for OP-1118 in Rabbit Plasma with K ₃ EDTA	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-8	1069-004	Validation Transfer of an LC-MS/MS Assay for OPT-80 and OP-1118 in Dog EDTA plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-9	1069-014	Validation of an LC-MS/MS Assay for OP-1118 in Dog Plasma with K ₃ -EDTA	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.2.1-10	TSLR07-117	Quantitative Determination of PAR-101 and OP-1118 in Dog Plasma by LC/MS/MS	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-11	102867	Validation of a Method for the Determination of Fidaxomicin (OPT-80, PAR-101) and OP-1118 in Dog Plasma (K ₂ EDTA) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) and Demonstration of the Equivalency of the Bioanalytical Method for Regular and Pup Dog Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-12	MC07B-0195	Validation of a Method for the Determination of PAR-101 and OP-1118 in Dog Feces using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-13	FB-2003-92	Validation of an LC/MS/MS Assay used to Isolate OPT-80 from Monkey Plasma	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料

4.2.2.2 吸收

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
---------	-------	------	----	------	--------	-----------------	-----	-------------

4.2.2.2-1	1176-008	Collection of Samples for the Determination of Pharmacokinetics of OPT-80 in Male Rats Following a Single Intravenous Administration	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.2-2	TK-1176-012	A Pilot Toxicokinetics and Tolerance Study of Escalating Doses of Intravenous PAR-101 (OPT-80) in Beagle Dogs—Toxicokinetic Report	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.2.2-3	014584	Investigation of Pharmacokinetics of OPT-80 in the Rat Following a Single Oral Administration	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.2-4	1176-011	Excretion, Pharmacokinetics, and Tissue Distribution in Dogs Administered a Single Oral Dose of [³ H]-OPT-80	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.2-5	1069-019	A Pilot, Randomized, Incomplete Block Design, Single-dose, Pharmacokinetic Study of Five Prototype Oral Solution Formulations of PAR-101, Compared with an Intravenous Formulation of PAR-101 In Male Beagle Dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.2-6	TK-[REDACTED]609001	A Single Ascending-dose Oral (Gavage) Toxicokinetic and Toxicity Study of PAR-101 in Beagle Dogs—Toxicokinetic Report	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.2.2-7	TK-[REDACTED]609005	A Pilot 14-Day Repeated-dose Oral (Capsule) Toxicity Study of PAR-101 in Beagle Dogs—Toxicokinetic Report	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.2.2-8	TK-[REDACTED]609007	A 14-Day Repeated-dose Oral (Capsule) Toxicity Study of PAR-101 in Beagle Dogs—Toxicokinetic Report	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	海外	—	評価資料

4.2.2.3 分布

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.3-1	MC11M-0001	Protein Binding Study of Fidaxomicin (PAR-101) and OP-1118 in Rat, Rabbit, Dog and Human Plasma by Ultrafiltration	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.2.4 代謝

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-1	XT100016	Characterization of OPT-80 Metabolites in Human and Dog In Vivo Samples	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.4-2	MC04107	Determination of the Potential Metabolites of OPT-80 using Intestinal and Liver Microsomes from Rat, Dog, Monkey and Human	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.2.4-3	XT100005	Characterization of OPT-80 and OP-1118 Metabolites in Human and Dog Microsomes and Hepatocytes	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.4-4	TSLDR09-144	Investigation of the Fidaxomicin "shoulder" peak	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.2.5 排泄

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.5-1	[REDACTED] 609012	A Single-Dose Oral (Capsule) Metabolism and Excretion Study of Fidaxomicin (OPT-80, PAR-101) in Bile Duct Cannulated Beagle Dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.1-1	015353	OPT-80: An acute oral toxicity study in rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.1-2	015386	OPT-80: An acute intravenous toxicity study in rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.1-3	[REDACTED] 609001	A single ascending-dose oral (gavage) toxicokinetic and toxicity study of PAR-101 in Beagle dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.3.1-4	1176-012	A pilot toxicokinetic and tolerance study of escalating doses of intravenous PAR-101 (OPT-80) in Beagle dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-1	015352	OPT-80: A 28-day oral toxicity study in rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.2-2	1003-2571	OPT-80: A 14-day intravenous toxicity study in Sprague Dawley rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] Canada	海外	—	参考資料
4.2.3.2-3	1004-0901	OPT-80: A 14-day intravenous infusion toxicity study in Sprague Dawley rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] Canada	海外	—	参考資料
4.2.3.2-4	1176-003	OPT-80: A 2-week intravenous toxicity study in rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.3.2-5	[REDACTED] 609005	A pilot 14-day repeated-dose oral (capsule) toxicity study of PAR-101 in Beagle dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.3.2-6	[REDACTED] 609007	A 14-day repeated-dose oral (capsule) toxicity study of PAR-101 in Beagle dogs	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料

4.2.3.2-7	■ 609002	A 14-day repeated-dose oral (gavage) toxicity study of PAR-101 in Beagle dogs	■■■■■	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.2-8	■ 609003	A 3-month repeated-dose oral (gavage) toxicity study of PAR-101 in Beagle dogs with a 28-day recovery period	■■■■■	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.2-9	■ 609006	A 3-month repeated-dose oral (capsule) toxicity study of PAR-101 in Beagle dogs with a 28-day recovery period	■■■■■	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.2-10	2002-4923	OPT-80: A 28-day oral toxicity and toxicokinetics study in cynomolgus monkeys	■■■■■	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■ Canada	海外	—	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3.1-1	AA64WW.503. BTL	Bacterial reverse mutation assay	■■■■■	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.3.1-2	AC29MW.503. BTL	Bacterial reverse mutation assay	■■■■■	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.3.1-3	AA64WW.331. BTL	In vitro mammalian chromosome aberration test	■■■■■	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料

4.2.3.3.2 In Vivo試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3.2-1	AA64WW.125 M.BTL	Mammalian erythrocyte micronucleus test	■■■■■	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料
4.2.3.3.2-2	AC29MW.125N GLP.BTL	Evaluation of tolerability and pharmacokinetics in rats following oral administration of fidaxomicin (OPT-80)	■■■■■	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■	海外	—	参考資料
4.2.3.3.2-3	AC29MW.423. BTL	In vivo comet assay in liver and duodenal cells following oral administration of fidaxomicin (OPT-80)	■■■■■	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.1-1	1069-013	PAR-101 (formerly OPT-80): A study of fertility and early embryonic development to implantation in rats	■■■■■	20■年■月～ 20■年■月	■■■■■	海外	—	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.2-1	1069-005	OPT-80: Range-finding study for effects on embryo-fetal development in rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-2	1069-007	PAR-101 (formerly OPT-80): Study for effects on embryo-fetal development in rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.5.2-3	1069-006	OPT-80: A range-finding study for effects on embryo-fetal development in New Zealand White rabbits	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-4	1069-018	PAR-101 (OPT-80): Study for effects on embryo-fetal development in New Zealand White rabbits	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.4-1	2819-TX-0003	A 14 day dose range finding study by oral gavage administration of fidaxomicin (OPT-80) in the juvenile Beagle dog	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] Canada	海外	—	参考資料
4.2.3.5.4-2	2819-TX-0004	A 28-day study by oral gavage administration of fidaxomicin (OPT-80) in the juvenile Beagle dog with a 56-day recovery period	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED] Canada	海外	—	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.5-1	AC29ME.503.B TL	Bacterial reverse mutation assay	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.3.7.5-2	AC29ME.331.B TL	In vitro mammalian chromosome aberration test	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.6-1	Derek Analysis 2010	Derek for Windows consultancy report	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料

4.3 参考文献

著者, 文献名, 発行年, 卷, 頁

Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A, Sears P, Nguyen L, Sonenshein AL. Fidaxomicin inhibits spore production in <i>Clostridium difficile</i> . Clin Infect Dis. 2012;55:S162-9.
Babakhani F, Gomez A, Robert N, Sears P. Postantibiotic effect of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against <i>Clostridium difficile</i> . Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:4427-9.
Corbett D, Wise A, Birchall S, Warn P, Baines SD, Crowther G, et al. In vitro susceptibility of Clostridium difficile to SMT19969 and comparators, as well as the killing kinetics and post-antibiotic effects of SMT19969 and comparators against <i>C. difficile</i> . J Antimicrob Chemother. 2015;70:1751-6.
Davies B and Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharmaceut. Res. 1993;10:1093-5.
Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, and Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv. Drug Deliv. Rev. 2001;46:3- 26.
Lorenz W, Schmal A, Schult H, Lang S, Ohman C, Weber D, et al. Histamine release and hypotensive reactions in dogs by solubilizing agents and fatty acids: Analysis of various components in cremophor EL and development of a compound with reduced toxicity. Agents Actions. 1982;12:64-80.
Tang J-l, Sun J, and He Z-G. Self-emulsifying drug delivery systems: strategy for improving oral delivery of poorly soluble drugs. Curr. Drug Ther. 2007;2:85-93.

第5部 臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.2	—	臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	評価資料

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.1-1	OPT-80-005	A SINGLE CENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED, TWO-PERIOD, CROSS OVER STUDY TO DETERMINE THE PHARMACOKINETICS AND THE EFFECT OF FOOD ON THE BIOAVAILABILITY OF OPT-80 IN HEALTHY SUBJECTS AND THE PHARMACOKINETICS OF A LEAD-IN SINGLE ARM OF 200 mg OPT-80 IN HEALTHY SUBJECTS	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	20[■]年[■]月～ 20[■]年[■]月	米国	海外	—	評価資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-1	FB-2003-110	Validation of an LC/MS/MS Assay used to Isolate OPT-80 from Human Plasma	[■■■■■]	20[■]年[■]月～ 20[■]年[■]月	[■■■■■]	海外	—	参考資料
5.3.1.4-2	MC04186	Validation of a Method for the Determination of OPT-80 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric (MS/MS) Detection	[■■■■■]	20[■]年[■]月～ 20[■]年[■]月	[■■■■■]	海外	—	参考資料
5.3.1.4-3	MC05071	Validation of a Method for the Determination of OPT-80 and OP-1118 in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric (MS/MS) Detection	[■■■■■]	20[■]年[■]月～ 20[■]年[■]月	[■■■■■]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-4	TSLR06-123	Quantitative Determination of PAR-101 and OP-1118 in Human Plasma by LC/MS/MS	[■■■■■]	20[■]年[■]月～ 20[■]年[■]月	[■■■■■]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-5	MC04248	Validation of a Method for the Determination of OPT-80 in Human Urine using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric (MS/MS) Detection	[■■■■■]	20[■]年[■]月～ 20[■]年[■]月	[■■■■■]	海外	—	参考資料

5.3.1.4-6	MC09B-0192	Validation of a Method for the Determination of PAR-101 and OP-1118 in Stabilized Human Urine using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-7	FB-2003-115	Validation of an LC/MS/MS Assay used to Isolate OPT-80 from Human Feces	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
5.3.1.4-8	MC04249	Validation of a Method for the Determination of OPT-80 and OP-1118 in Human Feces using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric (MS/MS) Detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-9	MC09B-0302	Evaluation of the Extended Stability of PAR-101 and OP-1118 in Stabilized Human Urine using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-10	MC09B-0022	Evaluation of the Extended Stability of PAR-101 and OP-1118 in Human Fecal Homogenate using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-11	R-PCAR1304970-1/02	OPT-80錠 200 mg (Phase-3製剤) の溶出性の分析法バリデーション	アステラス ファーマ テック株式会社 焼津技術センター 品質管理部 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス ファーマ テック株式会社	国内	—	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.2-1	MC04212	Reaction Phenotyping of OPT-80 using Human Intestinal and Liver Microsomes and CYP450-Specific Chemical Inhibitors	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
5.3.2.2-2	XT065019	In Vitro Evaluation of PAR-101 and OP-1118 as Inhibitors of Human Cytochrome P450 Enzymes	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.2.2-3	XT095062	In Vitro Evaluation of OP-1118 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) 3A4/5 in Human Liver Microsomes	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.2.2-4	XT063006	In vitro Evaluation of PAR-101 and OP-1118 as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.2.2-5	9OPTIP3	P-gp Substrate and Inhibitor Assessment of Fidaxomicin and Main Metabolite (OP-1118)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

5.3.2.2-6	11OPTIP1R1	BCRP and MRP2 Substrate and Inhibitor Assessment of the Customer's Test Compounds, Fidaxomicin and OP-1118, in Cell Monolayer Systems	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.2.2-7	Optimer-01-[REDACTED]	In vitro Interaction Studies of Fidaxomicin and its Metabolite OP-1118 with the Human Uptake Transporter OATP2B1	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.3-1	10OPTIP1R1	BCS Classification of Fidaxomicin and OP-1118 in a Caco-2 Cell Monolayer System	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.2.3-2	PK-OPT-80-005	A Single Center, Open-label, Randomized, Two-period, cross over study to determine the Pharmacokinetics and the Effect of Food on the Bioavailability of OPT-80 in healthy Subjects and the Pharmacokinetics of a Lead-in single Arm of 200 mg OPT-80 in healthy Subjects—Pharmacokinetic Report	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国	海外	—	評価資料

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.1-1	2819-CL-3001	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of Fidaxomicin in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects	Astellas Pharma Global Development, Inc.	2013年2月～ 2013年5月	米国	海外	Clin Drug Investig.	評価資料
5.3.3.1-2	OPT-80 1A-SD	A PHASE 1A, SINGLE DOSE-ESCALATING SAFETY STUDY OF OPT-80 IN HEALTHY VOLUNTEERS	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国	海外	Antimicrob Agents Chemother	参考資料
5.3.3.1-3	OPT-80 1B-MD	A PHASE 1B, MULTIPLE DOSE-ESCALATING SAFETY STUDY OF OPT-80 IN HEALTHY VOLUNTEERS	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	米国	海外	Antimicrob Agents Chemother	参考資料
5.3.3.1-4	MC05085	Determination of OPT-80 and OP-1118 Concentrations in Human Plasma in “A Phase 1B, Multiple Dose-Escalating Safety Study of OPT-80 in Healthy Volunteers”	[REDACTED]	2005年3月～ 2005年4月	[REDACTED]	海外	—	参考資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.2-1	2819-PK-0001	Subgroup Analyses for Pharmacokinetics of Fidaxomicin	アステラス製薬製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.4-1	OPT-80-007	A PHASE I, OPEN-LABEL, TWO-PERIOD, RANDOMIZED CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF A SINGLE DOSE OF CYCLOSPORINE ON THE SINGLE-DOSE PHARMACOKINETIC PROFILE OF FIDAXOMICIN (OPT-80) IN HEALTHY MALE SUBJECTS	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	20[■]年[■]月～ 20[■]年[■]月	米国	海外	—	評価資料
5.3.3.4-2	OPT-80-008	A PHASE I, OPEN-LABEL, MONOSEQUENCE CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE EFFECT OF STEADY-STATE FIDAXOMICIN (OPT-80) TABLETS ON THE SINGLE-DOSE PHARMACOKINETIC PROFILE OF DIGOXIN IN HEALTHY SUBJECTS	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	20[■]年[■]月～ 20[■]年[■]月	米国	海外	—	評価資料
5.3.3.4-3	OPT-80-009	A PHASE I, OPEN-LABEL, MONOSEQUENCE CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE POTENTIAL FOR CYTOCHROME P450-MEDIATED DRUG INTERACTIONS WITH FIDAXOMICIN (OPT-80) IN HEALTHY MALE SUBJECTS	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	20[■]年[■]月～ 20[■]年[■]月	米国	海外	—	評価資料
5.3.3.4-4	2819-CL-2003	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Two-way Crossover Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Fidaxomicin on the Single Dose Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Male Subjects	Astellas Pharma Europe B.V.	20[■]年[■]月～ 20[■]年[■]月	ドイツ	海外	—	評価資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-1	OPT-80-Phase 2A	An Open-Label, Dose Ranging, Randomized Clinical Evaluation of OPT-80 in Patients with <i>Clostridium difficile</i> -associated Diarrhea (CDAD)	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	20[■]年[■]月～ 20[■]年[■]月	米国, カナダ	海外	Antimicrob Agents Chemother	評価資料

5.3.5.1-2	101.1.C.003	A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with <i>Clostridium difficile</i> -Associated Diarrhea	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	2006年5月～2008年8月	米国, カナダ	海外	N Engl J Med, J Infect Dis, J Am Geriatr Soc, Can J Infect Dis Med Microbiol, BMJ Open Gastroenterol, Clin Infect Dis, Am J Nephrol, J Clin Oncol, Antimicrob Agents Chemother	評価資料
5.3.5.1-3	101.1.C.004	A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with <i>Clostridium difficile</i> -Associated Diarrhea	Optimer Pharmaceuticals, Inc.	2007年4月～2009年12月	英國, ベルギー, イタリア, フランス, ドイツ, スペイン, スウェーデン, 米国, カナダ	海外	Lancet Infect Dis, J Infect Dis, J Am Geriatr Soc, Can J Infect Dis Med Microbiol, BMJ Open Gastroenterol, Clin Infect Dis, Am J Nephrol, J Clin Oncol	評価資料
5.3.5.1-4	2819-CL-3002	OPT-80 第3相試験 - <i>Clostridium difficile</i> 関連下痢症患者 (CDAD) を対象としたパンコマイシン (VCM) 対照二重盲検無作為化並行群間比較試験-	アステラス製薬株式会社	2014年6月～2016年9月	日本	国内	—	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.3-1	—	海外第3相試験有効性併合解析報告書	Optimizer Pharmaceuticals, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
5.3.5.3-2	—	海外試験安全性併合解析報告書	Optimizer Pharmaceuticals, Inc.	—	—	海外	—	評価資料
5.3.5.3-3	—	CTD解析報告書1	アステラス製薬製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
5.3.5.3-4	—	CTD解析報告書2	アステラス製薬製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.6-1	—	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 1	Optimizer Pharmaceuticals, Inc. Astellas Pharma Europe B.V.	2011年11月～ 2012年5月	—	海外	—	評価資料
5.3.6-2	—	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 2	Optimizer Pharmaceuticals, Inc. Astellas Pharma Europe B.V.	2012年5月～ 2012年11月	—	海外	—	評価資料
5.3.6-3	—	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT Report Number: 3	Optimizer Pharmaceuticals, Inc. Astellas Pharma Europe B.V.	2012年11月～ 2013年5月	—	海外	—	評価資料
5.3.6-4	—	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT Report Number: 4	Optimizer Pharmaceuticals, Inc.(a wholly owned subsidiary of Cubist Pharmaceuticals, Inc.) Astellas Pharma Europe B.V.	2013年5月～ 2013年11月	—	海外	—	評価資料
5.3.6-5	—	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT Report Number: 5	Optimizer Pharmaceuticals, Inc.(a wholly owned subsidiary of Cubist Pharmaceuticals, Inc.) Astellas Pharma Europe B.V.	2013年11月～ 2014年5月	—	海外	—	評価資料
5.3.6-6	—	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT Report Number: 6	Cubist Pharmaceuticals, Inc. Astellas Pharma Europe B.V.	2014年5月～ 2014年11月	—	海外	—	評価資料
5.3.6-7	—	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT Report Number: 7	Cubist Pharmaceuticals, LLC., A Subsidiary of Merck & Co., Inc. Astellas Pharma Europe B.V.	2014年11月～ 2015年5月	—	海外	—	評価資料
5.3.6-8	—	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT Report Number: 8	Cubist Pharmaceuticals, LLC., A Subsidiary of Merck & Co., Inc. Astellas Pharma Europe B.V.	2015年5月～ 2016年5月	—	海外	—	評価資料
5.3.6-9	—	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT Report Number: 9	Cubist Pharmaceuticals, LLC., A Subsidiary of Merck & Co., Inc. Astellas Pharma Europe B.V.	2016年5月～ 2017年5月	—	海外	—	評価資料

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別

5.3.7	—	患者データー覧表及び症例記録	アステラス製薬株式会社	—	—	—	—	評価資料
-------	---	----------------	-------------	---	---	---	---	------

5.4 参考文献

著者, 文献名, 発行年, 卷, 頁
Agresti A, Caffo B. Simple and Effective Confidence Intervals for Proportions and Differences of Proportions Result from Adding Two Successes and Two Failures. <i>Am Stat.</i> 2000;54:280-8.
浅沼秀臣, 吉崎清美, 岩井中里香, 鈴川紘光, 佐藤正幸. 当院におけるパンコマイシン耐性腸球菌のアウトブレイクへの対応. <i>日本環境感染学会誌.</i> 2012;27:226-33.
Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A, Sears P, Nguyen L, Sonenshein AL. Fidaxomicin Inhibits Spore Production in <i>Clostridium difficile</i> . <i>Clin Infect Dis.</i> 2012;55:S162-9.
Baldan R, Trovato A, Bianchini V, Biancardi A, Cichero P, Mazzotti M, et al. <i>Clostridium difficile</i> PCR Ribotype 018, a Successful Epidemic Genotype. <i>J Clin Microbiol.</i> 2015;53:2575-80.
Barbanti F, Spigaglia P. Characterization of <i>Clostridium difficile</i> PCR-ribotype 018: A problematic emerging type. <i>Anaerobe.</i> 2016;42:123-9.
Biswas JS, Patel A, Otter JA, Wade P, Newsholme W, Kleef EV, et al. Reduction in <i>Clostridium difficile</i> environmental contamination by hospitalized patients treated with fidaxomicin. <i>J Hosp Infect.</i> 2015;90:267-70.
Centers for Disease Control and Prevention. ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States, 2013. 2013;1-112.
Chekni AK, Sambol SP, Davidson DM, Nagar J, Mancini MC, Hidalgo-Arroyo GA, et al. Distribution of <i>Clostridium difficile</i> strains from a North American, European and Australian trial of treatment for <i>C. difficile</i> infections: 2005-2007. <i>Anaerobe.</i> 2009;15:230-3.
Chilton CH, Crowther GS, Ashwin H, Longshaw CM, Wilcox MH. Association of Fidaxomicin with <i>C. difficile</i> Spores: Effects of Persistence on Subsequent Spore Recovery, Outgrowth and Toxin Production. <i>PLoS ONE.</i> 2016;11:1-13.
Chopra T, Goldstein EJC, Gorbach SL. Rethinking Strategies to Select Antibiotic Therapy in <i>Clostridium difficile</i> infection. <i>Pharmacotherapy.</i> 2016;36:1281-9.
Commission for Healthcare Audit and Inspection. Investigation into outbreaks of <i>Clostridium difficile</i> at Stoke Mandeville Hospital, Buckinghamshire Hospitals NHS Trust. 2006.
Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for <i>Clostridium difficile</i> Infection. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2014;20(Suppl.2):1-26.
Fehér C, Rubio EM, Amador PM, Garcia-Campero AD, Salavert M, Merino E, et al. The efficacy of fidaxomicin in the treatment of <i>Clostridium difficile</i> infection in a real-world clinical setting: a Spanish multi-centre retrospective cohort. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis.</i> 2016;1-9.
Fekety R. Guidelines for the Diagnosis and Management of <i>Clostridium difficile</i> -Associated Diarrhea and Colitis. <i>Am J Gastroenterol.</i> 1997;92:739-50.
Food and Drug Administration. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness Guidance for Industry. 2016.
福田治久. 医療関連感染領域の医療経済評価における費用の評価手法. <i>日本環境感染学会誌.</i> 2014;29:387-95.
福岡夕紀, 饒平名学, 植木創一. <i>Clostridium difficile</i> 関連腸炎アウトブレイクをきっかけに行った端末清掃の効果. <i>日本環境感染学会誌.</i> 2016;31(suppl.):417.
Gallagher JC, Reilly JP, Navalkele B, Downham G, Haynes K, Trivedi M. Clinical and Economic Benefits of Fidaxomicin Compared to Vancomycin for <i>Clostridium difficile</i> Infection. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2015;59:7007-10.
Goldenberg SD, Brown S, Edwards L, Gnanarajah D, Howard P, Jenkins D, et al. The impact of the introduction of fidaxomicin on the management of <i>Clostridium difficile</i> infection in seven NHS secondary care hospitals in England: a series of local service evaluations. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis.</i> 2016;35:251-9.
橋本昌宜, 古川大輔, 小澤豊一, 浅井さとみ, 梅澤和夫, 宮地勇人, 他. トレンド分析による抗菌薬使用適正化～ <i>Clostridium difficile</i> アウトブレイクを契機として～. <i>日本環境感染学会誌.</i> 2016;31(suppl.):253.
Honda H, Yamazaki A, Sato Y, Dubberke ER. Incidence and mortality associated with <i>Clostridium difficile</i> infection at a Japanese tertiary care center. <i>Anaerobe.</i> 2014;25:5-10.
Housman ST, Thabit AK, Kuti JL, Quintiliani R, Nicolau DP. Assessment of <i>Clostridium difficile</i> Burden in Patients Over Time With First Episode Infection Following Fidaxomicin or Vancomycin. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2016;37:215-8.
Hung YP, Huang IH, Lin HJ, Tsai BY, Liu HC, Liu HC, et al. Predominance of <i>Clostridium difficile</i> Ribotypes 017 and 078 among Toxigenic Clinical Isolates in Southern Taiwan. <i>PLoS ONE.</i> 2016;11:1-13.
Igawa G, Casey M, Sawabe E, Nukui Y, Okugawa S, Moriya K, et al. Comparison of agar dilution and broth microdilution methods for <i>Clostridium difficile</i> antimicrobial susceptibility testing. <i>J Glob Antimicrob Resist.</i> 2016;43:5.
JAID/JSC感染症治療ガイドライン2015－腸管感染症－. <i>日本化学療法学会雑誌.</i> 2016;64:31-65.
JANIS. 公開情報 2015年1月～12月年報（全集計対象医療機関）院内感染対策サーベイランス 検査部門. 2016.
Johnson S, Louie TJ, Geringer DN, Cormely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, et al. Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamer for <i>Clostridium difficile</i> Infection: Results From Two Multinational, Randomized, Controlled Trials. <i>Clin Infect Dis.</i> 2014;59:345-54.

Kelly CP, LaMont JT. <i>Clostridium difficile</i> — More Difficult Than Ever. <i>N Engl J Med.</i> 2008;359:1932-40.
厚生労働省健康局結核感染症課. 抗微生物薬適正使用の手引き 第一版. 2017.
Kuipers EJ, Surawicz CM. <i>Clostridium difficile</i> infection. <i>Lancet.</i> 2008;371:1486-8.
熊澤 史織, 成瀬 国男. クロストリジウム ディフィシルによるアウトブレイクへの取り組み. 日本環境感染学会誌. 2012;27(suppl.):314.
Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent <i>Clostridium difficile</i> diarrhoea. <i>Lancet.</i> 2001;357:189-93.
Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of <i>Clostridium difficile</i> Infection in the United States. <i>N Engl J Med.</i> 2015;372:825-34.
Louie TJ, Emery J, Krulicki W, Byrne B, Mah M. OPT-80 Eliminates <i>Clostridium difficile</i> and Is Sparing of <i>Bacteroides</i> Species during Treatment of <i>C. difficile</i> Infection. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2009;53:261-3.
Manzo CE, Merrigan MM, Johnson S, Gerding DN, Riley TV, Silva Jr. J, et al. International typing study of <i>Clostridium difficile</i> . <i>Anaerobe.</i> 2014;28:4-7.
松本 麻未, 山岸 由佳, 宮本 健太郎, 岡 健太郎, 高橋 志達, 西山 直哉, 他. 臨床分離binary toxin産生性 <i>Clostridium difficile</i> の細菌学的特徴と臨床的重症度に関する検討. 感染症学雑誌. 2016;90:378.
McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for <i>Clostridium difficile</i> Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). <i>Clin Infect Dis.</i> 2018. [Epub ahead of print]
McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the Cycle: Treatment Strategies for 163 Cases of Recurrent <i>Clostridium difficile</i> Disease. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2002;97:1769-75.
McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of <i>Saccharomyces boulardii</i> in Combination With Standard Antibiotics for <i>Clostridium difficile</i> Disease. <i>JAMA.</i> 1994;271:1913-8.
Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A, et al. Health Care-Associated <i>Clostridium difficile</i> Infection in Canada: Patient Age and Infecting Strain Type Are Highly Predictive of Severe Outcome and Mortality. <i>Clin Infect Dis.</i> 2010;50:194-201.
Mitchell BG, Gardner A. Mortality and <i>Clostridium difficile</i> infection: a review. <i>Antimicrob Resist Infect Control.</i> 2012;1:1-6.
森 伸晃. クロストリジウム・ディフィシル感染症の疫学. 化学療法の領域. 2015;31:26-31.
Mori N, Aoki Y. Clinical characteristics and risk factors for community-acquired <i>Clostridium difficile</i> infection: A retrospective, case-control study in a tertiary care hospital in Japan. <i>J Infect Chemother.</i> 2015;21:864-7.
Mori N, Yoshizawa S, Saga T, Ishii Y, Murakami H, Iwata M, et al. Incorrect diagnosis of <i>Clostridium difficile</i> infection in a university hospital in Japan. <i>J Infect Chemother.</i> 2015;21:718-22.
森川 小百合, 松島 茍里子, 高野 八百子, 杉田 香代子, 藤原 宏, 長谷川 直樹, 他. 当院で発生したVREのアウトブレイクと対策. 日本環境感染学会誌. 2014;29(suppl.):290.
森本 景子, 岡崎 千絵. 当院におけるCDADアウトブレイクへの対応. 日本化学療法学会雑誌. 2013;61:100-1.
夏目 一郎, 豊田 茂雄, 渡邊 秀樹, 川上 千晶, 井上 はるみ, 坂下 知子, 他. 当院におけるVRE (パンコマイシン耐性腸球菌) アウトブレイク. 共済医報. 2016;65(suppl.):114.
Nelson RL. Antibiotic treatment for <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea in adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 2007;Issue 3.
Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhanl F, Donskey CJ. Reduced Acquisition and Overgrowth of Vancomycin-Resistant Enterococci and <i>Candida</i> Species in Patients Treated With Fidaxomicin Versus Vancomycin for <i>Clostridium difficile</i> Infection. <i>Clin Infect Dis.</i> 2012;55(Suppl 2):S121-6.
奥 由美, 藤井 奨, 倉澤 正子, 吉澤 彩, 細渕 達. クロストリディウム ディフィシル関連腸炎サーベイランス構築～アウトブレイクを経験して～. 日本環境感染学会誌. 2016;31(suppl.):416.
Oshima H, Yamazaki T, Benner L, Miki T, Michon I, Wojtkowski T, et al. Comparison of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Fidaxomicin in Healthy Japanese and Caucasian Subjects. <i>Clin Drug Investig.</i> 2015;35(6): 375-384
佐藤 久美, 結城 秀樹, 中村 守男, 三田村 敏子. 地域中核病院における <i>Clostridium difficile</i> 関連下痢症のアウトブレイク対応. 日本化学療法学会雑誌. 2014;62(suppl.A):238.
佐藤 守彦, 三好 良太郎, 若林 奈々, 小野 祐太郎, 萬 淳史, 坂井 かつ江, 他. クロストリディウム・ディフィシル感染の大規模アウトブレイク. 日本環境感染学会誌. 2014;29(suppl.):271.
Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. <i>Clin Infect Dis.</i> 2017;65:e45-80.
柴原 美也子, 吉本 昇, 喜古 康博, 斎藤 記子, 藤本 修平. VREアウトブレイク終息のためのスクリーニング経費—アウトブレイクから現在まで—. 日本環境感染学会誌. 2014;29(suppl.):342.
新規抗菌薬の開発に向けた6学会提言. 2014.
Snydman DR, McDermott LA, Jacobus NV, Thorpe C, Stone S, Jenkins SG, et al. U.S.-Based National Sentinel Surveillance Study for the Epidemiology of <i>Clostridium difficile</i> -Associated Diarrheal Isolates and Their Susceptibility to Fidaxomicin. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2015;59:6437-43.
須釜 規夫, 岡庭 明日生, 金谷 直子, 上原 由紀. 当院における感染対策の取り組みと効果～VREアウトブレイクを経験して～. 日本環境感染学会誌. 2013;28(suppl.):387.

鈴木 奈緒子, 早川 恭江, 加藤 千景, 森山 誠, 片山 雅夫. 診療科体制の統合再編に伴い発生した <i>Clostridium difficile</i> 感染集団発生とICTによる早期把握と感染対策介入について. 感染症学雑誌. 2012;86:345.
Takahashi M, Mori N, Bito S. Multi-institution case-control and cohort study of risk factors for the development and mortality of <i>Clostridium difficile</i> infections in Japan. BMJ Open. 2014;4:1-9.
高橋 並子, 有福 保恵, 米山 彰子. VanA型VREのアウトブレイクとその対応について. 日本環境感染学会誌. 2015;30(suppl.):438.
Tannock GW, Munro K, Taylor C, Lawley B, Young W, Byrne B, et al. A new macrocyclic antibiotic, fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of <i>Clostridium difficile</i> -infected patients than does vancomycin. Microbiology. 2010;156:3354-9.
館田 一博, 石井 良和, 大西 健児, 星野 一樹, 木村 利美, 岩田 敏 他. <i>Clostridium difficile</i> 感染症“1日”多施設共同研究. 日本化学療法学会. 2017;65:1-3.
館田 一博. クロストリジウム・ディフィシル感染症. 2016.
館田 一博. 抗菌薬開発停滞の打破へ向けて. 日本内科学会雑誌. 2013;102:2908-14.
Tenover FC, Åkerlund T, Gerding DN, Goering RV, Boström T, Jonsson AM et al. Comparison of Strain Typing Results for <i>Clostridium difficile</i> Isolates from North America. Journal of Clinical Microbiology. 2011;49:1831-7.
富田 治芳, 谷本 弘一, 久留島 潤, 千葉 菜穂子, 野村 隆浩, 橋本 佑輔. バンコマイシン耐性腸球菌. 臨床検査. 2016;60:68-82.
鳥取 奈美, 諸永 幸子, 山口 征啓, 大城 雄亮, 永原 千絵. VREアウトブレイクにより感染対策に要した費用の報告. 日本環境感染学会誌. 2012;27(suppl.):239.
塚田 由美子, 長尾 博美, 太田 裕介, 寺本 忠弘, 小林 聰子, 廣瀬 麻江, 他. VanB型VREアウトブレイクにおけるICTの対応. 日本環境感染学会誌. 2016;31(suppl.):485.
若狭 征一郎. <i>Clostridium difficile</i> 関連下痢症アウトブレイクへの取り組みと課題. 日本環境感染学会誌. 2015;30(suppl.):335.
Walk ST, Micic D, Jain R, Lo ES, Trivedi I, Liu EW, et al. <i>Clostridium difficile</i> Ribotype Does Not Predict Severe Infection. Clin Infect Dis. 2012;1-8.
Watt M, McCrea C, Johal S, Posnett J, Nazir J. A cost-effectiveness and budget impact analysis of first-line fidaxomicin for patients with <i>Clostridium difficile</i> infection (CDI) in Germany. Infection. 2016;44:599-606.
Wu YC, Lee JJ, Tsai BY, Liu YF, Chen CM, Tien N, et al. Potentially hypervirulent <i>Clostridium difficile</i> PCR ribotype 078 lineage isolates in pigs and possible implications for humans in Taiwan. International J Med Microbiol. 2016;306:115-22.
薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン 2016-2020. 2016;1-71.
山岸 由佳, 三鶴 廣繁. 日本国における <i>Clostridium difficile</i> 感染症の発生状況および治療実態. Jpn J Antibiot. 2015;68:345-58.
吉田 智恵子, 村上 純子, 相原 雅子. VREアウトブレイクから学んだ感染防止対策. 感染症学雑誌. 2013;87(臨増):339.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

4.2.3.4.3 その他の試験

4.2.3.5.3 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

4.2.3.6 局所刺激性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.7 その他の試験

第5部 臨床試験報告書

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.5.2 非対照試験報告書

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書