目次

2.4 非臨床試験の概括評価 2
2.4.1 非臨床試験の概括評価....3
2.4.2 薬理試験....3
2.4.3 薬物動態試験 7
2.4.4 毒性試験....11
2.4.5 総括及び結論 20

表

表 2.4- 1 略号及び用語の定義一覧 2
表 2.4- 2 遺伝毒性試験（ラット小核試験[AA64WW.125M.BTL]）における製造工程由来不純物の安全性確認....16
表 2.4- 3 イヌ 3 カ月間反復投与毒性試験（[redacted]-609006）における製造工程由来不純物の安全性確認 16
表 2.4- 4 遺伝毒性試験（ラットコメットアッセイ[AC29MW.423.BTL]）における分解生成物の安全性確認 17
表 2.4- 5 安全性薬理試験及び毒性試験での NOEL 又は NOAEL における薬剤曝露量とヒトとの比較 19

図

図 2.4- 1 フィダキソマイシン（OPT-80）の in vitro 代謝経路....9
図 2.4- 2 フィダキソマイシン（OPT-80）の in vivo 代謝経路 10

2.4　非臨床試験の概括評価

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.4- 1 に示す。

表 2.4- 1　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
ATCC	American Type Culture Collection
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CDI	*Clostridium difficile* 感染症
C. difficile	*Clostridium difficile*
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクロム P450
FOB	機能観察総合評価法
hERG	ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子
HPLC-UV 法	高速液体クロマトグラフィー―紫外線検出法
ISR	実試料の再分析
LC-MS/MS 法	高速液体クロマトグラフィー―タンデム質量分析法
MIC	最小発育阻止濃度
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
OP-1118	フィダキソマイシンの主代謝物（脱イソブチリルフィダキソマイシン）
OPT-80	フィダキソマイシンの開発コード
PAE	Post-antibiotic 効果
PAR-101	フィダキソマイシンの開発コード
RRT	相対保持時間
SD	Sprague Dawley
SEDDS	自己乳化型ドラッグデリバリーシステム

2.4.1　非臨床試験の概括評価

非臨床試験プログラムの目的は，in vitro 並びに in vivo の各種評価系を用いてフィダキソマイシンによる有益性並びに薬物動態及び代謝を明らかにすること，さらにフィダキソマイシンの過剰曝露による毒性を明らかにすることであった。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，抗菌活性試験，作用機序解析，耐性獲得試験を行った。In vivo での有効性は，ハムスター*Clostridium difficile*（*C. difficile*）感染モデルを用いて評価した。

フィダキソマイシンの安全性を評価するために，標準的組み合わせの遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験，染色体異常試験，in vivo 小核試験），安全性薬理試験（呼吸器系試験，in vitro ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子（hERG）試験を含めた心血管系試験，中枢神経系試験），生殖発生毒性試験（受胎能試験及び胚・胎児発生に関する試験）及び一般毒性試験（急性毒性試験及び 3 カ月間反復投与毒性試験）を GLP 規制に従って実施した。毒性試験のほとんどで薬物動態パラメータを評価したほか，各種薬物動態試験においても薬物動態パラメータを評価した。また，非臨床試験に用いた動物種の代謝プロファイルをヒトと比較した。

毒性によって制約される用量まで評価するために，種々の媒体及び静脈内と経口の両方の投与経路を検討して曝露量の増加を試みた。その結果，ラット及びウサギにおいては適切な媒体（1% Solutol® HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液）を用いて最高用量 7.5 mg/kg/day を静脈内投与し，イヌにおいては臨床で用いる錠剤を極めて高用量（9600 mg/匹/day で約 1 g/kg/day に相当）を経口投与し，毒性を評価した。ラットに静脈内投与あるいはイヌに経口投与した際の曝露量は臨床における曝露量に比較して十分に高く，フィダキソマイシンの臨床における安全性リスクを評価するのに十分であった。しかし，本剤の投与経路を考慮すると，非臨床安全性評価にはイヌが最適と考えられた。

フィダキソマイシンの加水分解生成物である OP-1118 は主代謝物であり，非臨床試験で検討した全ての動物種で生成される。このため，OP-1118 を直接投与する試験を実施する必要はなかったが，一方で OP-1118 の特性を十分に検討するために，in vitro 試験においてはフィダキソマイシンとともに OP-1118 も検討した。すなわち，抗菌活性試験，hERG チャネル阻害試験並びに in vitro 遺伝毒性試験においては，フィダキソマイシンのほかに OP-1118 でも評価した。

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1　抗菌活性

フィダキソマイシンは，*C. difficile* をはじめとする一部のグラム陽性菌に抗菌活性を示し，グラム陰性菌にはほとんど抗菌活性を示さない（2.6.2.2.1 抗菌活性）。フィダキソマイシン及び OP-1118 の国内分離 *C. difficile* に対する抗菌活性（MIC 範囲）は，それぞれ 0.015～0.5 μg/mL 及び 0.5～4 μg/mL（2.6.2.2.1 抗菌活性）であった。主代謝物 OP-1118 にもフィダキソマイシンとほぼ同等の

スペクトルの抗菌活性があるが，その活性はフィダキソマイシンより低かった（2.6.2.2.1 抗菌活性）。また，フィダキソマイシンは *C. difficile* に対し殺菌的に作用し（2.6.2.2.2 殺菌活性），同菌種に対し post-antibiotic 効果（PAE）を示した（2.6.2.2.3 Post-Antibiotic 効果）。また，*C. difficile* の芽胞形成に対して阻害作用を示した（2.6.2.2.4 *C. difficile* の芽胞形成に対する阻害活性）。フィダキソマイシンは RNA ポリメラーゼ阻害薬であり，リファンピンをはじめとする他のクラスの抗菌薬に対して交差耐性を示さなかった（2.6.2.2.8 交差耐性）。

2.4.2.1.2 作用機序

フィダキソマイシンは，細菌 RNA ポリメラーゼによる RNA 合成を阻害する。フィダキソマイシンによる転写阻害について，*Clostridium acetobutylicum* American Type Culture Collection（ATCC）株から精製した RNA ポリメラーゼを用い，^{3}H 標識ウリジン三リン酸により酸不溶性 RNA の合成量を測定したところ，その 50%阻害濃度は，1.3 μmol/L であった。また，フィダキソマイシン感受性 *C. difficile*（ATCC）株及び感受性減弱 *C. difficile*（ORG）株から精製された RNA ポリメラーゼを用い，同様にフィダキソマイシン及び OP-1118 の写活性に対する阻害作用を評価したところ，その 50%阻害濃度は，フィダキソマイシン感受性 *C. difficile* 株由来 RNA ポリメラーゼに対しては，それぞれ 0.839 μmol/L 及び 0.805 μmol/L であり，感受性減弱 *C. difficile* 株由来 RNA ポリメラーゼに対しては，それぞれ 3.73 μmol/L 及び 7.89 μmol/L であった（2.6.2.2.5 作用機序）。

2.4.2.1.3 耐性発現

C. difficile 4 株（ATCC 株 2 株及び臨床分離株 2 株）に対するフィダキソマイシンの自然耐性頻度は 1.11×10^{-9} 未満～12.8×10^{-9} でバンコマイシンと同程度であった（2.6.2.2.6 耐性発現）。フィダキソマイシンと他の抗菌薬との交差耐性試験から，マクロライド系，β ラクタム系，フルオロキノロン系，リファンピン，バンコマイシン又はメトロニダゾールに対する交差耐性を示さなかった（2.6.2.2.8 交差耐性）。マクロライドを含む他の抗菌薬に耐性を有する菌に対して，フィダキソマイシンは抗菌活性を示した（2.6.2.2.8 交差耐性）。

また，フィダキソマイシン低感受性 *C. difficile* クローン株を作製し，RNA ポリメラーゼコア酵素を構成する遺伝子（*rpoA*，*rpoB* 及び *rpoC*）の塩基配列を確認したところ，*rpoB* 及び *rpoC* に変異が確認された（2.6.2.2.7 耐性発現機序）。

2.4.2.1.4 抗菌活性に影響を及ぼす因子の検討

フィダキソマイシンの抗菌活性に影響を与える因子を検討した。

糞便の存在下では，フィダキソマイシン及び OP-1118 の MIC 値は，それぞれ 8 倍及び 4 倍増加した（2.6.2.2.9 ヒト糞便存在下での MIC）。

カチオン濃度, 接種菌量及び pH のうち（2.6.2.2.10 カチオン濃度が MIC に及ぼす影響, 2.6.2.2.11 接種菌量が MIC に及ぼす影響及び 2.6.2.2.12 pH が MIC に及ぼす影響），*C. difficile* に対するフィダキソマイシンの活性に影響を及ぼしたのは pH のみであり，pH 値が中性 pH を上回ると MIC が上昇した（2.6.2.2.12）。これはフィダキソマイシンが通常の腸内の pH 値（中性から弱酸性）で活性を保持することを示している。

フィダキソマイシン及び OP-1118 と製剤添加剤との相互作用を検討した結果，いずれの添加物もフィダキソマイシンの抗菌活性に影響しないものと考えられた。（2.6.2.2.13 添加物が MIC に及ぼす影響）。

2.4.2.1.5 In Vivo 薬力学試験

フィダキソマイシンの in vivo 作用についてハムスター*C. difficile* 感染モデルを用いて検討した。その結果，フィダキソマイシンは感染によるハムスターの死亡を抑制し，その 50%防御用量は 0.3 mg/kg 未満であった（2.6.2.2.14 ハムスター*C. difficile* 感染モデルにおける作用）。

2.4.2.2 安全性薬理試験

安全性薬理コアバッテリー試験を実施し，フィダキソマイシンの心血管系，呼吸系及び中枢神経系に対する影響について検討した。一般毒性試験においてヒトの曝露量を超える高用量を反復投与しても，有害な影響が認められなかったため，そのほかの体組織及び機能に対する影響について検討する特定の安全性薬理試験は実施しなかった。また，フィダキソマイシンの副次的な薬理標的の報告はない。フィダキソマイシンの経口投与によるイヌを用いたテレメトリー試験において十分な曝露量が達成されたが，心血管系への有害な影響は認められなかった。呼吸系及び中枢神経系に対する影響について，フィダキソマイシンをラットに静脈内投与したが，作用は認められなかった。フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 は, それぞれ 7.85 µg/mL 及び 8.37 µg/mL まで hERG チャネルを介するカリウム電流に対して阻害作用を示さず，IC_{50} としてはこれらの濃度を上回ると考えられた。

2.4.2.2.1 中枢神経系への影響

フィダキソマイシンを Sprague Dawley（SD）系雄ラットに静脈内投与し，機能観察総合評価法（FOB）によって中枢神経系に及ぼす影響を検討した（2.6.2.4.2.2 中枢神経系への作用，[redacted]-609009）。ラットにおいてフィダキソマイシンは経口吸収性が極めて低いことから，静脈内投与が適切と考えられた。投与可能な最大投与容量（10 mL/kg）及び媒体（1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液）への溶解性から，高用量は 7.5 mg/kg とした。塩酸クロルプロマジン（20 mg/kg）を陽性対照とした。FOB としてケージ観察，ハンドリング観察，オープンフィールド観察，感覚反応及び体温を含む生理学的観察並びに行動評価を行った。投与後 8 時間まで評価

した結果，いずれのパラメータに対しても被験物質投与による影響は認められなかった。一方，陽性対照群ではクロルプロマジンの薬理作用に関連する中枢神経系への影響が観察された。血漿中薬物濃度は，同種同条件で投与された呼吸系安全性薬理試験（[redacted]-609008）から推定された。結論として，フィダキソマイシンを雄ラットに単回静脈内投与した結果，中枢神経系の影響は認められず，無影響量（NOEL）は 7.5 mg/kg であった。

2.4.2.2.2 心血管系への影響

フィダキソマイシン及び OP-1118 の，hERG チャネルを介する遅延整流カリウムイオン電流（hERG 電流）に対する電気生理学的な影響を，ホールセルパッチクランプ法を用いて評価した（2.6.2.4.1 In Vitro 安全性薬理試験）。その結果，フィダキソマイシンは 7.85 μg/mL まで，OP-1118 は 8.37 μg/mL まで，hERG 電流への影響が認められなかった（1176-014）。これらの評価濃度は，健康成人に治療用量 200 mg を投与（OPT-80-005）した際の C_{max} と比較すると，フィダキソマイシン及び OP-1118 でそれぞれ 795 倍及び 476 倍上回るものであった。

フィダキソマイシンが心血管機能に及ぼす影響について，ビーグル犬を用いて検討した（2.6.2.4.2.1 心血管系に対する作用，[redacted]-609004）。フィダキソマイシンの臨床用錠剤をカプセルに充填し，最高用量 9600 mg/匹（平均体重に基づいた投与量は 1129 mg/kg に相当）まで経口投与した結果，心拍数，血圧（収縮期血圧，拡張期血圧及び平均血圧），体温，PR 間隔，RR 間隔，QRS 幅及び QT 間隔に，毒性学的に意義がある変化は認められなかった。脈圧において，対照群との比較で最大で 1000 mg/匹群では 8%，3200 mg/匹群では 7%，9600 mg/匹群では 9%の低下がそれぞれ認められたが，用量反応関係がなく変化の程度も小さいことから，有害な影響ではないと考えられた。無毒性量（NOAEL）は最高用量の 9600 mg/匹/day であり，平均体重で換算すると約 1129 mg/kg/day に相当した。最高用量における血漿中薬物濃度は，臨床用量 200 mg を投与した健康成人の C_{max}（OPT-80-005）と比較すると，フィダキソマイシンは 400 倍以上，OP-1118 は 20 倍以上であった（[redacted]-609006）。

2.4.2.2.3 呼吸系への影響

フィダキソマイシンを SD 系雄ラットに静脈内投与し，呼吸系に及ぼす影響についてプレチスモグラフを用いて検討した（2.6.2.4.2.3 呼吸系に対する作用，[redacted]-609008）。投与可能な最大投与容量（10 mL/kg）及び媒体（1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液）への溶解性から，高用量は 7.5 mg/kg とした。

最高用量である 7.5 mg/kg の投与量まで, 呼吸パラメータ（呼吸数, 1 回換気量及び分時換気量）に影響は認められず，NOEL は 7.5 mg/kg と考えられた。この用量での投与直後の血漿中濃度は OP-1118 が 4350 ng/mL，AUC_{last} はフィダキソマイシンが 4040 ng·h/mL，OP-1118 が 1380 ng·h/mL であった。

2.4.2.2.4　その他の安全性薬理試験

その他の安全性薬理試験は実施していない。毒性試験ではヒトの曝露量を明らかに上回る全身曝露が達成されたが，その他の体組織や機能に対しての薬理作用を示唆するような所見はなかった。

2.4.2.2.5　薬力学的薬物相互作用

C. difficile ATCC 株を用いてフィダキソマイシンあるいは OP-1118 と他のクラスの抗菌薬（アンピシリン，アジスロマイシン，シプロフロキサシン，クリンダマイシン，メトロニダゾール，リファンピン，リファキシミン，テリスロマイシン及びバンコマイシン）との薬力学的相互作用をチェッカーボード法により検討した。その結果，フィダキソマイシンあるいは OP-1118 と拮抗作用を示す抗菌薬はなかった。フィダキソマイシンは，アンピシリン，クリンダマイシン，メトロニダゾール，リファンピン及びリファキシミンと相乗作用を示したが，バンコマイシンとの相乗作用は示さなかった。OP-1118 は，アンピシリン，メトロニダゾール，リファンピン及びリファキシミンと相乗作用を示したが，バンコマイシンとの相乗作用は示さなかった（2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験）。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　分析法

ラット，ウサギ，イヌ及びカニクイザルの血漿中フィダキソマイシン並びに主代謝物 OP-1118 濃度は，高速液体クロマトグラフィー―紫外線検出（HPLC-UV）法あるいは高速液体クロマトグラフィー―タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した（2.6.4.2.2 高速液体クロマトグラフィー法）。フィダキソマイシンは血漿中で主代謝物 OP-1118 に加水分解されることから，凍結融解の回数や室温での処理時間を極力少なくする必要があった。ラット及びウサギでは，フィダキソマイシンについては実際の濃度よりも低く，OP-1118 については実際の濃度よりも高い測定値となっている可能性が考えられたが，ラット及びウサギにおける静脈内投与毒性試験時の血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度は，ヒトでの曝露量を大きく上回っており（2.4.4.8 動物，健康成人及び CDI 患者におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の全身曝露量），安全性を評価する上では問題とはならないと考えられた。一方で，イヌについては，実試料の再分析（ISR）の結果から測定値に問題のないことが確認されている。

2.4.3.2　吸収及び血漿中濃度

フィダキソマイシンの 90 mg/kg をカニクイザル及びラットに経口投与したときの血漿中フィダキソマイシン濃度は低く，カニクイザルでは最高血漿中濃度（C_{max}）が最も高い値を示した個体でも 525 ng/mL であり，ラットでは定量下限値（500 ng/mL）未満であった（2.6.4.3.2 経口投与時の薬物動態）。イヌでは，吸収を促進させるため自己乳化型ドラッグデリバリーシステム（SEDDS）も検討したが，経口投与後のバイオアベイラビリティは 3%未満であった。以上より，いずれの動物種においてもフィダキソマイシンはほとんど吸収されないと考えられた。

2.4.3.3　分布

フィダキソマイシンは経口投与したとき，ほとんど吸収されないことから，放射性標識体を用いた分布試験は実施していないが，フィダキソマイシンをラット，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小さく，組織移行性は低いと考えられた（2.6.4.3.1 静脈内投与時の薬物動態）。

ラット，ウサギ，イヌ，及びヒトにおけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿蛋白結合率は高く，それぞれ 96.4%～98.7%及び 90.6%～98.1%であった（2.6.4.4.2 血漿蛋白結合）。

2.4.3.4　代謝

In vitro 及び in vivo で認められた代謝物をそれぞれ図 2.4- 1 及び図 2.4- 2 に示す。フィダキソマイシンの主代謝物は加水分解生成物 OP-1118 であり，検討した全動物種で検出された（2.6.4.5 代謝）。本代謝物は還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）非依存的に生成することから，チトクロム P450（CYP）ではなく，エステラーゼが生成に関与すると考えられた。OP-1118 以外の代謝物としては，イヌ血漿ではアシル基転移体（チアクマイシン C 及びチアクマイシン F）が，ヒト血漿ではチアクマイシン F が検出された。In vitro 試験の結果から，これらアシル基転移体は非酵素的に生成すると考えられた。一連の代謝物に関する検討において，ヒトに特異的な代謝物やヒトで他の動物種より多く存在する代謝物は認められなかった（2.6.4.5.3 代謝物曝露量の動物種間の比較）。

2.4.3.5　排泄

イヌにフィダキソマイシンの放射性標識体を単回経口投与したときの投与後 168 時間までの糞及び尿中放射能排泄率は，それぞれ投与量の 86.18%及び 0.29%であった（2.6.4.6.1 尿及び糞中排泄）。経口投与されたフィダキソマイシンの大部分は糞中に排泄されると考えられた。本傾向はヒトでも同様であり，フィダキソマイシンを経口投与したとき，大部分はフィダキソマイシンあるいは OP-1118 として糞中に排泄された（2.7.2.3.1.7 排泄）。

図 2.4- 1　フィダキソマイシン（OPT-80）の in vitro 代謝経路

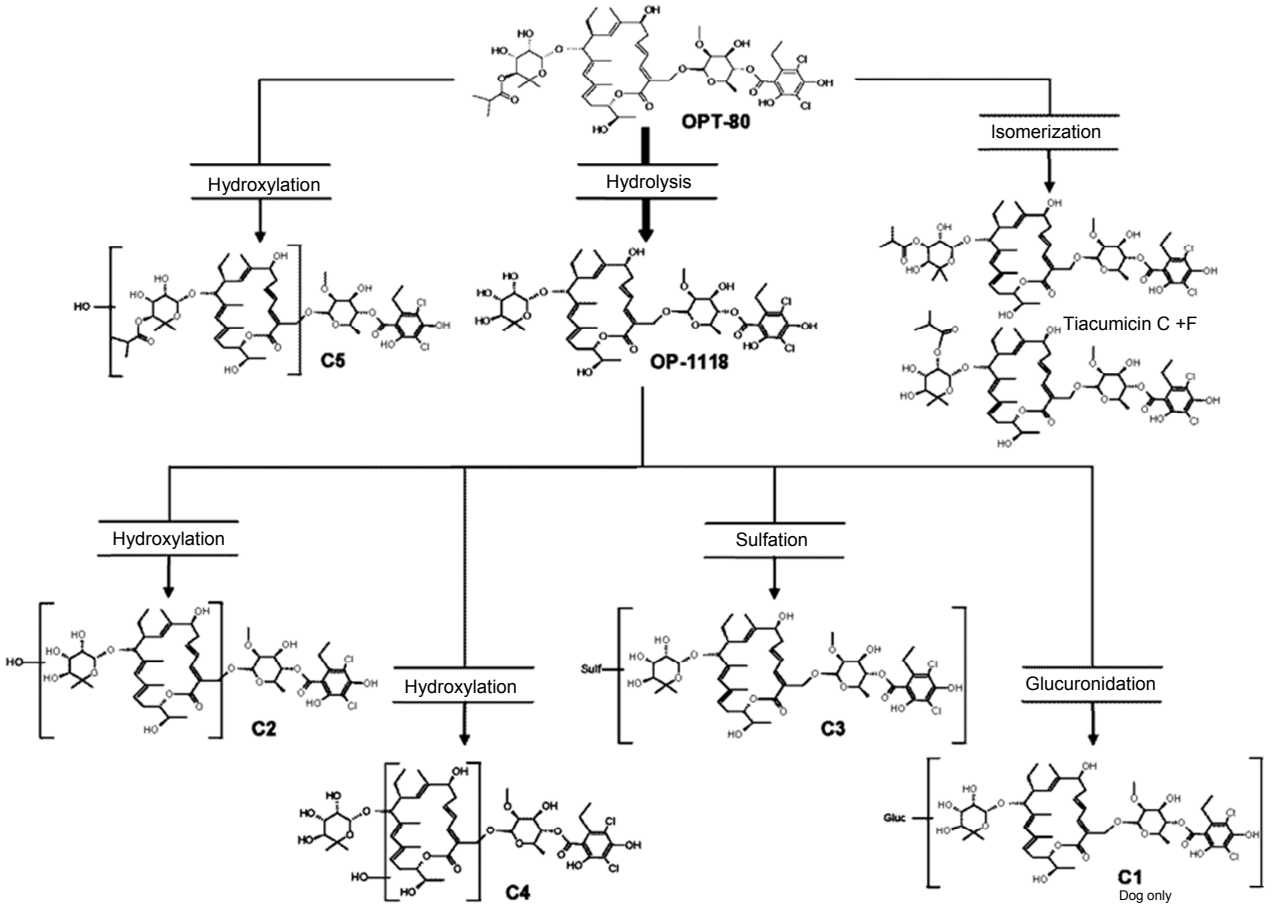
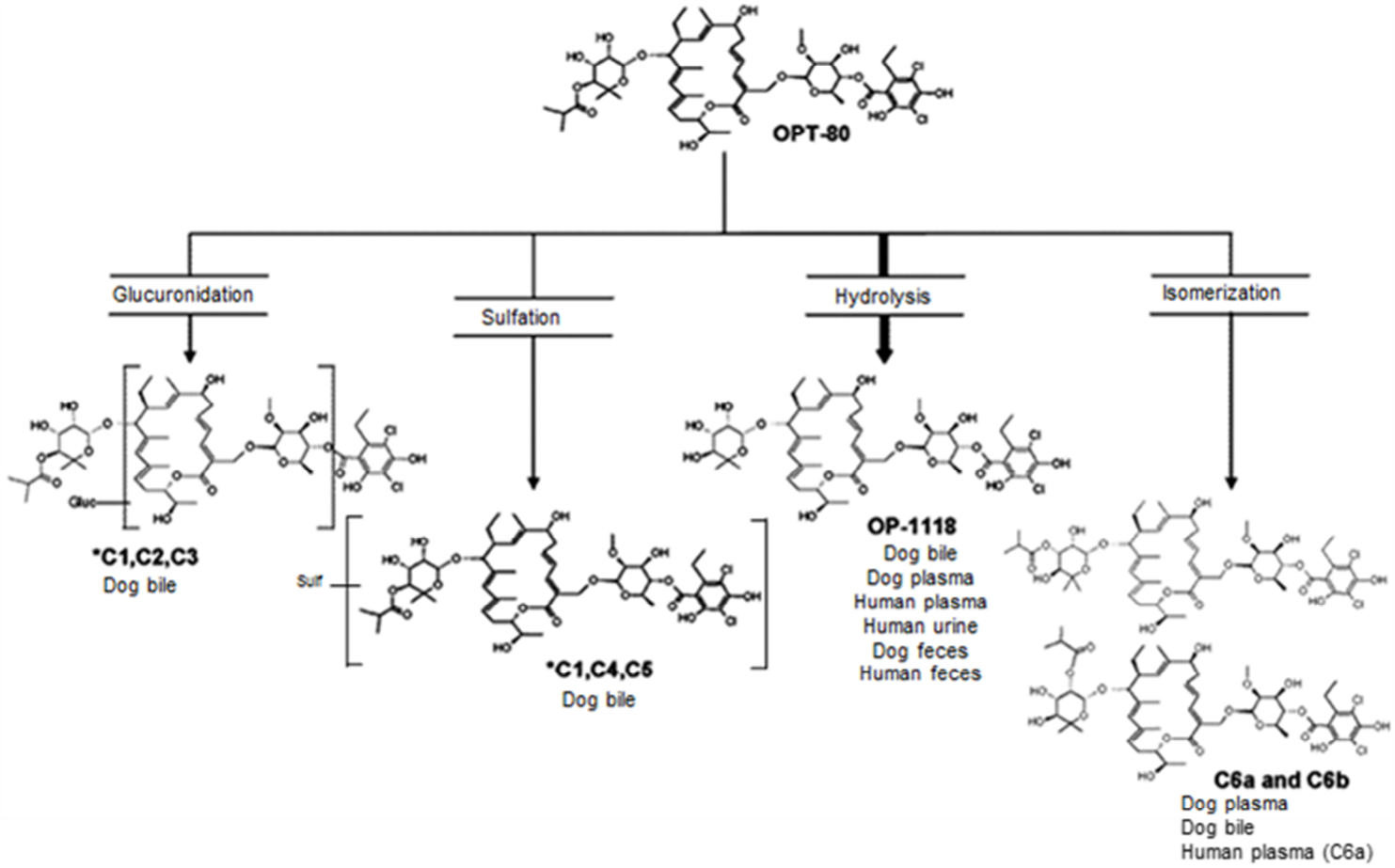


図 2.4- 2　フィダキソマイシン（OPT-80）の in vivo 代謝経路



*：C1 は硫酸及びグルクロン酸の両方の抱合を受けた代謝物，C6a はチアクマイシン F，C6b はチアクマイシン C

2.4.4　毒性試験

2.4.4.1　単回投与毒性試験

フィダキソマイシンの単回投与毒性は，ラットについては Labrasol®を媒体として最大 1000 mg/kg を経口投与（015353）あるいは 70% PEG 400，20%エタノール及び 10%ジメチルアセトアミドを媒体として最大 200 mg/kg を静脈内投与（015386）し，評価した。経口投与では最高用量の 1000 mg/kg 投与群でも，被験物質投与に関連した影響は認められなかった（2.6.6.2.1 ラット経口投与）。静脈内投与では 200 mg/kg が致死量であった（2.6.6.2.2 ラット静脈内投与）。フィダキソマイシンは生理的な pH での水への溶解度は 10～20 μg/mL と極めて低いことから，死亡は血管内で析出したことによる可能性が高い。死亡がみられなかった 62.5 mg/kg の投与後 30 分の血漿中フィダキソマイシン濃度は 3000～10200 ng/mL で，ヒトの C_{max} よりも十分に高かった（OPT-80-005 試験で健康成人に臨床用量 200 mg を投与したときの C_{max} は 9.88 ng/mL）。

イヌでは，フィダキソマイシンを自己乳化型ドラッグデリバリーシステム LT-2 を用いて 120 mg/kg まで単回経口投与，あるいは 1% Solutol HS 15 を媒体として 7.5 mg/kg まで単回静脈内投与した際の忍容性が確認された（2.6.6.2.3 イヌ経口投与，2.6.6.2.4 イヌ静脈内投与）。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

フィダキソマイシンの反復投与毒性は，ラット（015352）及びサル（2002-4923）においては最大 90 mg/kg/day を 28 日間反復経口投与し，並びにイヌ（[redacted]-609006）においては最大 9600 mg/匹/day（平均体重で換算したとき雄 942 mg/kg/day 及び雌 1190 mg/kg/day に相当）を 3 カ月間反復経口投与し，評価した（2.6.6.3 反復投与毒性試験）。イヌでは，自己乳化型ドラッグデリバリーシステム LT-2 を投与媒体とし最大 120 mg/kg/day の経口投与による 3 カ月間の試験（[redacted]-609003）を計画したが，媒体中に約 30%含まれる Tween 80 によるアナフィラキシー様症状が発現し死亡が認められたため，投与を早期に中断し試験は中止した（2.6.6.3.4 イヌ 3 カ月間反復経口投与）。同様に，ラットにおいて 75 mg/kg/day までの 2 週間静脈内投与試験（1003-2571）を計画したが，投与に用いた媒体（70% PEG 400，20%エタノール及び 10%ジメチルアセトアミド）の毒性により，媒体のみを投与した対照群を含む全群で死亡が認められたため，試験は中止した（2.6.6.3.2 ラット 14 日間静脈内投与）。

ラットでは，Labrasol を媒体として用いてフィダキソマイシンを 90 mg/kg/day まで，28 日間反復経口投与した（2.6.6.3.1 ラット 28 日間反復経口投与）。薬剤投与に関連した死亡はなく，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，凝固系検査，血液生化学検査，尿検査，眼科学的検査，剖検，臓器重量及び病理組織学的検査への影響は認められなかった。すなわち，フィダキソマイシンをラットに 28 日間経口投与したときの NOEL は 90 mg/kg/day であった。

カニクイザルでは，Labrasol を媒体として用いてフィダキソマイシンを 90 mg/kg/day まで，28 日間反復経口投与した（2.6.6.3.5 サル 28 日間反復経口投与）。薬剤投与による死亡はなく，一般

状態，体重，摂餌状態，眼科学的検査，心電図，血液学的検査，凝固系検査，血液生化学検査，尿検査，臓器重量，剖検及び病理組織学的検査には影響は認められなかった。すなわち，最高用量の 90 mg/kg/day が NOEL であった。

重要な反復投与毒性試験はイヌを用いた 3 カ月間反復投与試験で，フィダキソマイシンの臨床製剤（錠剤）を最大 9600 mg/匹/day（48 錠/匹/day）反復経口投与した（2.6.6.3.4 イヌ 3 カ月間反復経口投与）。平均体重で換算した投与量は，雄 942 mg/kg/day 及び雌 1190 mg/kg/day であった。体重，摂餌量，一般状態，剖検，心電図，血液学的検査，凝固系検査，血液生化学検査及び眼科学的検査に，被験物質投与に関連した毒性学的に意義のある影響は認められなかった。一般状態観察で，淡色あるいは黄色便及び白色物質を含む嘔吐が認められた。嘔吐は，カプセルのみを投与した対照群にもみられたが，最高用量で最も多かった。これらの一般状態所見は，投与の継続とともに発現頻度が減少したこと，製剤としての合計量は 1 日あたりの摂餌量の約 5%～7%に相当することから，物理的な影響に起因したもので毒性とは考えられなかった。したがって，NOEL は 5 錠/匹/day（1000 mg/匹/day）で，NOAEL は最高用量の 48 錠/匹/day（9600 mg/匹/day，平均体重換算で雄 942 mg/kg/day，雌 1190 mg/kg/day）であった。NOAEL での，C_{max}（雌雄・期間の最低値）は，フィダキソマイシンが 3010 ng/mL 及び代謝物 OP-1118 が 361 ng/mL で，健康成人での臨床用量での C_{max} のそれぞれ 305 倍及び 21 倍であった。また，同用量の AUC_{last}（雌雄・期間の最低値）は，フィダキソマイシンが 8160 ng·h/mL 及び OP-1118 が 945 ng·h/mL で，健康成人での臨床用量での曝露量のそれぞれ 117 倍及び 7 倍であった。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

フィダキソマイシンの遺伝毒性は，in vitro 試験である細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験並びに in vivo 試験であるラットを用いた小核試験及びコメットアッセイにおいて評価した（2.6.6.4 遺伝毒性試験）。さらに，主代謝物 OP-1118 については 2 種の in vitro 遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験）を実施した（2.6.6.8.5 代謝物に関する試験）。フィダキソマイシンをラットに投与したときには OP-1118 がすみやかに生成され全身曝露されるため，OP-1118 を投与した in vivo 試験は必要ないと判断された。これらの遺伝毒性試験結果を総合的に評価すると，ヒトでの遺伝毒性は想定されなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験では，フィダキソマイシン及び OP-1118 ともに遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった（2.6.6.4.1 復帰突然変異試験，2.6.6.8.5 代謝物に関する試験）。培養チャイニーズ・ハムスター卵巣（CHO）細胞において，OP-1118 は染色体異常を誘発しなかった（2.6.6.8.5 代謝物に関する試験）が，フィダキソマイシンは代謝活性化の非存在下での高濃度処理において染色体異常を誘発した（2.6.6.4.2 染色体異常試験）。作用が認められたフィダキソマイシンの濃度は 100 μg/mL で，健康成人に臨床用量 200 mg を投与した際の C_{max}（OPT-80-005）の約 10000 倍で，ヒトの曝露量を大きく上回った濃度においてのみ作用が認められた。

フィダキソマイシンの in vivo での遺伝毒性については，ラットに投与した際の骨髄赤血球での小核の出現（小核試験）並びに十二指腸及び肝臓での DNA 鎖切断（コメットアッセイ）を指標に評価した。小核試験では，最高用量には最大耐量 75 mg/kg をラットに静脈内投与し，高い血漿中薬物濃度（μg/mL）を達成したが，小核を有する細胞の発現頻度に有意な増加は認められなかった（2.6.6.4.3 小核試験）。コメットアッセイでは，フィダキソマイシンの投与可能な最大量である 2000 mg/kg を最高用量に選択して，雄ラットに 2 日間反復経口投与した（2.6.6.4.4 コメットアッセイ）。投与終了後に採取した十二指腸細胞及び肝細胞の DNA 損傷を検討した結果，フィダキソマイシンのいずれの投与量においても DNA 損傷の増加は認められなかった（AC29MW.423.BTL）。

2.4.4.4　がん原性試験

フィダキソマイシンは in vivo で遺伝毒性を示さなかったこと，全身曝露は極めて僅かであること（血漿中濃度は ng/mL の範囲内で低い）及び投薬期間は 10 日間と短期間であることから，発がんリスクの可能性は低いものとみなされた（2.6.6.5 がん原性試験）。このため，がん原性試験は実施しなかった。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については，ラットでの受胎能及び着床までの初期胚発生試験並びにラット及びウサギでの胚・胎児発生に関する試験を実施し，評価した。高い曝露量を確保するために，媒体には 1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液を使用して投与液を調製し，静脈内投与した。投与容量は，投与可能な最大容量とされている 10 mL/kg/day としたが，ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験は投与期間が 2 週間未満と短期間であるため，20 mL/kg/day とした。実施した生殖発生毒性試験において，以下に記述するように検討したいずれの項目においてもフィダキソマイシン投与によって有害な影響は認められなかった。

2.4.4.5.1　受胎能及び初期胚発生

雌雄のラットに，フィダキソマイシンを最高用量として 7.5 mg/kg/day，交配前（雄は 28 日間，雌は 14 日間），交配期間中，さらに雌は妊娠 7 日まで雄は安楽死まで投与した（2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期発生に関する試験）。その結果，母動物，雌雄の生殖能及び着床に至るまでの胚発生に対する影響は認められなかった。NOEL は，最高用量の 7.5 mg/kg/day（実際は 6.3 mg/kg/day）であった。最高用量における AUC_{last}（雌雄・期間の最低値）は 2620 ng·h/mL で，臨床試験（OPT-80-005）で健康成人に投与した際の AUC_{last}（69.5 ng·h/mL）よりも 38 倍高値であった。

2.4.4.5.2 胚・胎児発生

妊娠ラットあるいはウサギにフィダキソマイシンを器官形成期を通じて静脈内投与した結果，ラット及びウサギでの最高用量（15 mg/kg/day 及び 7.5 mg/kg/day）においても母動物，生殖能及び胚・胎児発生に対する毒性は認められなかった（2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験）。したがって，NOEL あるいは NOAEL は最高用量で，ラットは 15 mg/kg/day（実際は 12.6 mg/kg/day）及びウサギは 7.5 mg/kg/day（実際は 7.0 mg/kg/day）であった。これらの用量におけるフィダキソマイシンの AUC_{last}（期間の最低値）は，ラットで 9330 ng·h/mL 及びウサギで 2280 ng·h/mL で，ヒトの AUC_{last}（69.5 ng·h/mL［OPT-80-005］）よりも高値であった。OP-1118 については，AUC_{last}（期間の最低値）はラットで 6320 ng·h/mL 及びウサギで 21600 ng·h/mL で，ヒトの AUC_{last}（136 ng·h/mL［OPT-80-005］）よりも高値であった。

2.4.4.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能

出生前及び出生後の発生に関する試験は実施しなかった（2.6.6.6.3 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）。

2.4.4.5.4 幼若動物を用いた試験

フィダキソマイシンの 200 mg/kg/day までを，雌雄のビーグル犬に生後 4 日から 31 日まで 28 日間反復経口投与した（2.6.6.6.4 幼若動物試験）。投与による死亡，一般状態並びに体重及び摂餌量への影響はなかった。血液学的検査，凝固系検査，血液生化学検査及び尿検査にも投与による影響は認められなかった。剖検，臓器重量及び病理組織学的検査にも投与に関連した変化は認められなかった。これらの結果から，NOAEL は 200 mg/kg/day であった。生後 31 日と生後 4 日の AUC_{last} の比はフィダキソマイシン及び OP-1118 で 0.0962～0.688 及び 0.0315～0.280 で，いずれの AUC_{last} も生後 31 日には低下がみられた。血漿中の OP-1118 の親化合物に対する割合は 6.1%～23.4%の範囲にあった。また，全般にフィダキソマイシン及び OP-1118 の曝露量は血漿中に比較して糞中で高かった。

2.4.4.6 局所刺激性試験及びその他の毒性試験

局所刺激性を評価するための試験は実施していない。

臨床において，反復投与後にはフィダキソマイシンの腸管内濃度は糞中濃度として 1000 μg/g を超える（101.1.C.003 ではフィダキソマイシンの最終投与後 24 時間の糞中濃度は 1230 ± 759 μg/g）ことから，主要な曝露部位は腸管である。非臨床では，イヌの 3 カ月間反復投与毒性試験でフィダキソマイシンが最大 9600 mg/匹/day 経口投与され，腸管の曝露は極めて高かった。最高用量における雌雄及び各投与日のフィダキソマイシンの糞中濃度は，34400～102000 μg/g であった。嘔吐及び便色調変化が認められたが，投与量が 1 日摂餌量の 5%～7%と極めて大量であったためで，

投与を継続しても増悪することはなかった。摂餌量及び体重に影響はなく，病理組織学的変化も認められなかったことから，高濃度で曝露される腸管に対しての刺激性及び毒性はないものと考えられた。

2.4.4.7　不純物及び分解生成物の評価

フィダキソマイシンは発酵産物であるため，類似した化合物も多く生成される。その大半は製造工程において除去されるものの，一部が原薬及び製剤中に残存する。主な不純物は不純物1*（[redacted]）で，これより含量の少ない不純物としては不純物2*，不純物3*，不純物4*，不純物5*，不純物6*，不純物7*，不純物8*，不純物9*，不純物10*，不純物11*，不純物12*，不純物13*、不純物14* 及び不純物15*が同定されている。ほかには，相対保持時間（RRT）によって識別される 3 つのピーク（不純物16*，不純物17*，不純物18*，不純物19*，不純物20*，不純物21*，不純物22*）がある。これらのうち，不純物5*，不純物8*，不純物10*，不純物11*，不純物13*，不純物14*，不純物16*，不純物18*，不純物19* 及び不純物22*は分解生成物でもある。そのほかに，理論上の不純物として不純物23*，不純物24*，不純物25*，不純物26*，不純物27*，不純物28*，不純物29*，不純物30*，不純物31*，及び不純物32*あるいは未同定の不純物が想定される。以上の不純物及び分解生成物は，全般に親化合物と極めて類似の化学構造を有す。

主な不純物について，遺伝毒性に関する in silico（Derek）解析を実施した（Derek Analysis Report 2010）。検出されたアラートはヒトでの遺伝毒性と関連しないもので，遺伝毒性の懸念はないものと考えられた。なお，フィダキソマイシンは発酵産物なので，ICH M7 ガイドラインには該当しない。

製造工程由来の不純物又は分解生成物の一部を，本薬の規格とした。そこで，非臨床毒性試験に使用したロットにおける不純物含量を用いて，含量規格の安全性確認を行った。製造工程由来不純物については表 2.4- 2 及び表 2.4- 3 に，分解生成物の不純物については表 2.4- 4 に示す。

製造工程由来不純物の安全性確認は，遺伝毒性試験（AA64WW.125M.BTL）及びイヌの反復投与毒性試験（[redacted]-609006）において行った。イヌの反復投与毒性試験では，フィダキソマイシンの臨床用錠剤が最も高い用量（9600 mg/匹/day）で，最も長期（3 カ月）に投与された。開発期間中に本薬の特性分析法が改良されたため，安全性確認に使用したロットについては再分析を行った（原薬ロット 35-71 については TM0024 及び製剤ロット R0242001 については TM0025）。また，遺伝毒性試験（AC29MW.423.BTL）においては，分解生成物の不純物の安全性確認も行った。

製造工程由来不純物については，評価対象の安全性試験である in vivo 遺伝毒性試験及びイヌにおける 3 カ月間反復投与毒性試験での想定曝露量あるいは投与量と，ヒトの 1 日あたり 400 mg 投薬に基づく想定曝露量あるいは投与量を比較することによって，曝露量比あるいは投与量比を計算した（表 2.4- 2 及び表 2.4- 3）。この結果，評価試験において投与された製造工程由来不純物は，臨床で想定される最大の曝露量あるいは投与量を上回っていることから，安全性確認がなされた。

＊：新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.4- 2　遺伝毒性試験（ラット小核試験[AA64WW.125M.BTL]）における製造工程由来不純物の安全性確認

Impurity	Synonym	Proposed Spec.	Theoretical plasma conc. (ng/mL) at 400 mg dose[a]	% Impurity in Genotox Lot (35-71)	Theoretical plasma conc. in rats (ng/mL)[b]	Margin
不純物1*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
不純物6*						
不純物7*						
不純物2*						
不純物4*						
不純物3*						
不純物12*						
不純物17*						
不純物20*						
不純物21*						

[a] Multiplies mean C_{max} in humans (study OPT-80-005 at 400 mg, double the therapeutic dose), i.e., 10.6 ng/mL, by max % impurity allowable

[b] TK from study rat iv study 015386, 62.5 mg/kg dose, used to estimate TK at 75 mg/kg in the micronucleus study; multiplies lowest mean fidaxomicin plasma concentration at 30 minutes post-dose by % impurity to estimate plasma concentration of impurity.

表 2.4- 3　イヌ 3 カ月間反復投与毒性試験（[redacted]-609006）における製造工程由来不純物の安全性確認

Impurity	Synonym	Proposed Spec.	Highest human dose (mg/m^2)[a]	% Impurity in 3 mo. dog study lot (R0242001)	Dog dose at NOAEL (mg/m^2)[b]	Margin
不純物1*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
不純物6*						
不純物7*						
不純物2*						
不純物4*						
不純物3*						
不純物12*						
不純物17*						
不純物20*						
不純物21*						

[a] 400 mg daily dose, divided by 50 kg weight and multiplied by 37 kg/m^2 (NCI surface area conversion) = 296 mg/m^2. This was multiplied by % impurity.

[b] NOAEL dose, 1066 mg/kg (average across males and females) multiplied by 20 kg/m^2 (NCI surface area conversion) = 21320 mg/m^2. This was multiplied by % impurity.

フィダキソマイシンの長期（約 3.5 年）保存ロット（Par lot 509789/Biocon lot B-0660100）は，規格化した分解生成物の全てを含む。このロットについて，in vitro の細菌を用いた復帰突然変異試験（AC29MW.503.BTL）及び in vivo コメットアッセイ（AC29MW.423.BTL）を実施した。結果は両試験とも陰性で，分解生成物についても遺伝子突然変異及び染色体異常誘発作用はないものと考えられた。

分解生成物について，ラットにおけるコメットアッセイでの投与量とヒトの 1 日あたり 400 mg 投薬時の投与量を比較した（表 2.4- 4）。In vivo コメットアッセイの NOAEL である 2000 mg/kg と

＊：新薬承認情報提供時に置き換え

フィダキソマイシンの長期保存ロットにおける分解生成物の含有率（%）から動物への分解生成物の投与量を計算した。一方，臨床での 1 日総投薬量と製剤における分解生成物の含有率（%）規格値からヒトへの投与量を想定した。加えて，小腸の表面積で標準化し，動物種間の補正を行った。In vivo 遺伝毒性試験において投与された分解生成物は，臨床で想定される最大の投与量を上回っていることから，安全性確認がなされた。

表 2.4- 4　遺伝毒性試験（ラットコメットアッセイ[AC29MW.423.BTL]）における分解生成物の安全性確認

Degradant Impurity (OP#)	Proposed specifications	Highest Human Dose (ng/cm^2) [a, b]	% Impurity in Comet Study	Rat Dose at NOAEL (ng/cm^2) [c]	Margin
不純物13*					
不純物8*					
不純物14*					
不純物11*					
不純物10*					
不純物5*					
不純物9*					
不純物16*					
不純物18*					
不純物19*					
不純物22*					

[a] Human dose, (400 mg /1.2×10^6 cm^2, human small intestine surface area) = 0.333 µg/cm^2

[b] Lowest value was used in the above calculations. Estimates of human small intestine surface area ranged from 120 - 200 m^2 (Casteleyn et al., 2010; DeSesso and Jacobson, 2001)

[c] Rat dose, (500 mg /1×10^4 cm^2, rat small intestine surface area) = 50 µg/cm^2

遺伝毒性及び反復投与毒性試験において，製造工程あるいは分解に由来する不純物が投与，曝露された。その量は，規格値の上限から想定される臨床の曝露量あるいは投与量よりも十分に高いものであった。したがって，原薬又は製剤中において含量が 0.15%を超える不純物については，毒性試験において安全性確認がなされたものと結論した。

2.4.4.8　動物，健康成人及び CDI 患者におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の全身曝露量

健康成人において詳細な薬物動態プロファイルが得られ C_{max} 及び AUC が容易に利用できたため，全体を通じて健康成人（白人）の薬物動態パラメータを用いて各種毒性試験での曝露量の比較を行った。全身曝露量を増やすために静脈内投与（ラット，ウサギ）又は約 1 g/kg までの極めて高用量の経口投与（イヌ）を行ったところ，表 2.4- 5 に示すようにヒトを上回る曝露量が達成された。また，日本人について同様の比較を行ったが，評価に違いは生じなかった。

一方で，第 3 相試験（101.1.C.003 及び 101.1.C.004）では，*C. difficile* 感染症患者の血漿中濃度は健康成人よりもほぼ 2～6 倍高値であることが示された。両試験の評価日全体での投与後 3～5

＊：新薬承認情報提供時に置き換え

時間の平均血漿中濃度は，フィダキソマイシンが 22.8～29.7 ng/mL 及び OP-1118 が 43.1～98.6 ng/mL であった。これらの数値は健康成人より高値であったが，低い濃度範囲であることは変わらず，毒性試験の血漿中濃度よりも十分に低かった。本邦における第 3 相試験（CL-3002）での患者の曝露量と比較した場合にも，結論は変わらなかった。

ヒト血漿中で検出された OP-1118 以外の代謝物は，酵素反応を介さないアシル基転移反応により生成されるチアクマイシン F のみで，イヌでは検出された（2.4.3.4）。フィダキソマイシン 9600 mg を経口投与したイヌにおけるチアクマイシン F の曝露量はヒトよりも極めて高く（AUC_{last} はヒトで 6.18 ± 4.68 ng·h/mL，イヌで 574 ± 504 ng·h/mL［OPT-80-005］），イヌを用いた毒性試験においてチアクマイシン F の毒性は十分に評価されたと考えられる。

表 2.4- 5　安全性薬理試験及び毒性試験での NOEL 又は NOAEL における薬剤曝露量とヒトとの比較

Study Type (Study No.)	NOAEL/NOEL (Study Duration)	Plasma Exposure at NOAEL/NOEL[a]				Exposure Margin to Humans[b]			
		FDX $C_{max,}$ ng/mL	OP-1118 $C_{max,}$ ng/mL	FDX AUC_{last} ng·h/mL	OP-1118 AUC_{last} ng·h/mL	FDX C_{max}	OP-1118 C_{max}	FDX AUC_{last}	OP-1118 AUC_{last}
Rat iv, Fertility (1069-013)	7.5 mg/kg/day (males: 28 days; females ≥ 22 days)	NC	ND	M = 3860 F = 2620	ND	NC	ND	M = ×56 F = ×38	ND
Rabbit iv, Embryofetal dev. (1069-018)	7.5 mg/kg/day (13 days)	NC	54400	2280	21600	NC	×3091	×33	×159
Dog oral, General toxicity ([redacted]-609006)	9600 mg/dog/day (3 months)	3010	361	8160	945	×305	×21	×117	×7
Monkey oral, General toxicity (2002-4923)	90 mg/kg/day (28 days)	131	ND	288	ND	×13	ND	×4	ND
Dog oral, Cardiovascular safety pharm. ([redacted]-609004)[c]	9600 mg/dog/day (single dose)	4120	407	17000	1440	×417	×23	×245	×11
Rat iv Resp. and CNS safety pharm. ([redacted]-609008, [redacted]-609009)[d]	7.5 mg/kg (single dose)	NC	4350	4040	1380	NC	×247	×58	×10
Human oral (OPT-80-005)	Therapeutic dose: 200 mg	9.88	17.6	69.5	136	NA	NA	NA	NA

NC = not calculated (C_{max} of fidaxomicin not calculated for iv dosing), ND = not determined; NOAEL = No observed adverse effect level; NOEL = No observed effect level;

FDX = fidaxomicin; iv = intravenous; NA = not applicable

[a] TK data reported as the lowest (mean) number across gender or day of dosing

[b] Margin calculated as PK metric in animals/PK metric in healthy humans (OPT-80-005, presented in the last row)

[c] TK data from day 0, study [redacted]-609006

[d] TK data from study [redacted]-609008

2.4.5　総括及び結論

フィダキソマイシン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。*C. difficile* 感染動物モデルを用いた in vivo 有効性試験において，本薬の抗菌作用が in vivo でも発現することが確認された。この有効性は，*C. difficile* 感染症患者を対象とした臨床試験で確認されている（2.7.3 臨床的有効性）。

ラット，イヌ及びカニクイザルに経口投与したとき，血漿中フィダキソマイシン濃度は低く，ほとんど吸収されないと考えられた。フィダキソマイシンの放射性標識体をイヌに単回経口投与したとき，放射能の大部分は吸収されずに糞中に排泄されると考えられた。投与されたフィダキソマイシンのほとんどが消化管内に留まることから，フィダキソマイシンは *C.difficile* 感染症薬（感染が結腸に限定されるため局所作用薬が望ましい）に適した特性を有すると考えられた。フィダキソマイシンをラット，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小さく，組織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物は加水分解生成物 OP-1118 であり，検討した全動物種で検出された。本代謝物は NADPH 非依存的に生成することから，CYP ではなくエステラーゼが生成に関与すると考えられた。微量代謝物であるアシル基転移体（チアクマイシン C 及びチアクマイシン F）は非酵素的に生成した。ラット，ウサギ及びイヌにおける OP-1118 の曝露量は，健康成人にフィダキソマイシン 200 mg（臨床推奨用量）を経口投与したときの曝露量を上回っており，各種毒性試験において OP-1118 の毒性を適切に評価できていると考えられた。また，ヒト血漿中で僅かに認められたチアクマイシン F も同様にイヌで十分な曝露が確認されているため，毒性を評価できていると考えられた。

非臨床毒性については，遺伝毒性試験，安全性薬理試験，一般毒性試験（イヌにおいて最長 3 カ月間）及び生殖発生毒性試験においてフィダキソマイシンを評価し，臨床使用の安全性を担保した。

全身曝露量を増やすために静脈内投与（ラット，ウサギ）又は約 1 g/kg までの極めて高用量の経口投与（イヌ）を行ったところ，表 2.4- 5 に示すようにヒトを上回る曝露量が達成された。フィダキソマイシンを反復投与したラット（015352），サル（2002-4923）及びイヌ（[redacted]-609006）の NOEL あるいは NOAEL は全て，試験した最高用量であった。ラット及びサルには最高 90 mg/kg/day を 28 日間（015352，2002-4923），並びにビーグル犬には 942～1190 mg/kg/day を最長 3 カ月間（[redacted]-609006）経口投与した結果，消化管は高濃度の薬物に長期間曝露された。投与終了後に消化管組織について肉眼観察及び病理組織学検査を実施したが，いずれの動物種にも所見はみられなかった。また，ラット及びサルでは，摂餌量及び体重への影響をはじめとする消化器系の障害を示す所見はなかった。イヌの高用量で認められた嘔吐及び便色調変化は，1 日摂餌量の 5%～7% に相当する極めて大量の製剤が投与されたためで，投与を継続しても増悪しなかった。すなわち，非臨床毒性試験に用いた動物種の全てにおいて，糞便で高いフィダキソマイシン濃度（最高 mg/g レベル）が長期間維持されたが，消化器毒性を示唆する所見は認められなかった。生殖発生毒性試験では，フィダキソマイシン及び代謝物 OP-1118 とも高い血漿中濃度であったが，最高用量で

も母動物及び胎児への毒性は認められなかったため, 同用量がNOELあるいはNOAELとなった。ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験（1069-018）でのNOAELのC_{max}の最低値は，フィダキソマイシンが7590 ng/mL及び代謝物OP-1118が54,400 ng/mLで，患者における最高値をそれぞれ250倍及び500倍以上上回っていた。ラット（1069-007）では，NOELにおけるC_{max}の最低値はフィダキソマイシンが30,800 ng/mL及びOP-1118が13,200 ng/mLで，患者の最高値をそれぞれ1000倍及び100倍以上上回っていた。

遺伝毒性は，in vitro試験（細菌を用いた復帰突然変異試験及び染色体異常試験）及びin vivo試験（ラット小核試験及びコメットアッセイ）でフィダキソマイシンの遺伝毒性を評価した。さらに，OP-1118の遺伝毒性をin vitro試験（細菌を用いた復帰突然変異試験及び染色体異常試験）で評価した。この結果, in vitro試験はフィダキソマイシンの染色体異常試験を除いた全ての試験で，陰性結果が得られた。小核試験では，最大耐量である75 mg/kgのフィダキソマイシンをラットに静脈内投与し，血漿中のフィダキソマイシンの濃度はμg/mLレベルに達したが，小核細胞の出現頻度に有意な増加は認められなかった。コメットアッセイでは，経口投与での投与可能最大量であるフィダキソマイシン2000 mg/kgを，雄ラットに2日間反復経口投与した。投与動物の肝細胞及び十二指腸細胞についてDNA損傷を検討した結果，DNA切断の増加は認められなかった（AC29MW.423.BTL）。以上の結果から，エビデンスの重みを考慮し，フィダキソマイシンが遺伝毒性を示すことはないと考えられた。

以上より，ヒトにおいて臨床用量のフィダキソマイシンが投与された際の安全性のリスクは低いものと考えられた。