

目次

2.5	臨床に関する概括評価	2
2.5.1	製品開発の根拠.....	4
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価.....	19
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	21
2.5.4	有効性の概括評価	27
2.5.5	安全性の概括評価	47
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	62
2.5.7	参考文献.....	66

表

表 2.5- 1	略号及び用語の定義一覧	2
表 2.5- 2	米国での脅威となっている抗菌薬耐性菌.....	6
表 2.5- 3	フィダキソマイシンの国内及び海外で実施した臨床試験一覧.....	12
表 2.5- 4	フィダキソマイシンの臨床データパッケージ	14
表 2.5- 5	日本人 CDI 患者及び外国人 CDI 患者の血漿中薬物濃度（Day 10-11 投与後 3-5 時間）	23
表 2.5- 6	非高齢 CDI 患者及び高齢 CDI 患者における血漿中薬物濃度.....	23
表 2.5- 7	フィダキソマイシンによる併用薬への影響	25
表 2.5- 8	併用薬によるフィダキソマイシンへの影響	26
表 2.5- 9	主要な有効性成績の要約	31

図

図 2.5- 1	フィダキソマイシンの化学構造	4
----------	----------------------	---

2.5 臨床に関する概括評価

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.5- 1 に示す。

表 2.5- 1 略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMR	薬剤耐性
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	時間 0 から無限時間まで外挿した AUC
AUC _{last}	時間 0 から血漿中濃度定量可能最終時点までの AUC
BCRP	乳癌耐性蛋白
BCS	Biopharmaceutics Classification System
CA-CDI	市中発症型 <i>Clostridium difficile</i> 感染症
CDC	米国疾病予防管理センター
CDI	<i>Clostridium difficile</i> 感染症
C _{max}	最高血漿中濃度
CRE	カルバペネム系耐性腸内細菌
CYP	チトクローム P450
eGFR	推算糸球体濾過量
ESBL	基質特異性拡張型 β ラクターマーゼ
ESCMID	欧州臨床微生物感染症学会
FAS	最大の解析対象集団
FDX	フィダキソマイシン
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
HAI	医療関連感染症
IC ₅₀	50%阻害濃度
IDSA	米国感染症学会
JAID	日本感染症学会
JANIS	院内感染対策サーベイランス
JSC	日本化学療法学会
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
mITT	Modified Intention-to-Treat 解析対象集団
MRP	多剤耐性関連蛋白質
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OPT-80	フィダキソマイシンの開発コード名
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）

略号及び用語	定義
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
PP	Per protocol 解析対象集団
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
P-gp	P-糖蛋白質
QOL	生活の質
QT	QT 間隔
QTc	補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RNA	リボ核酸
RT	リボタイプ
TQT	thorough QT/QTc
T-Bil	総ビリルビン
VCM	バンコマイシン
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌
VRSA	バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌
WHO	世界保健機関

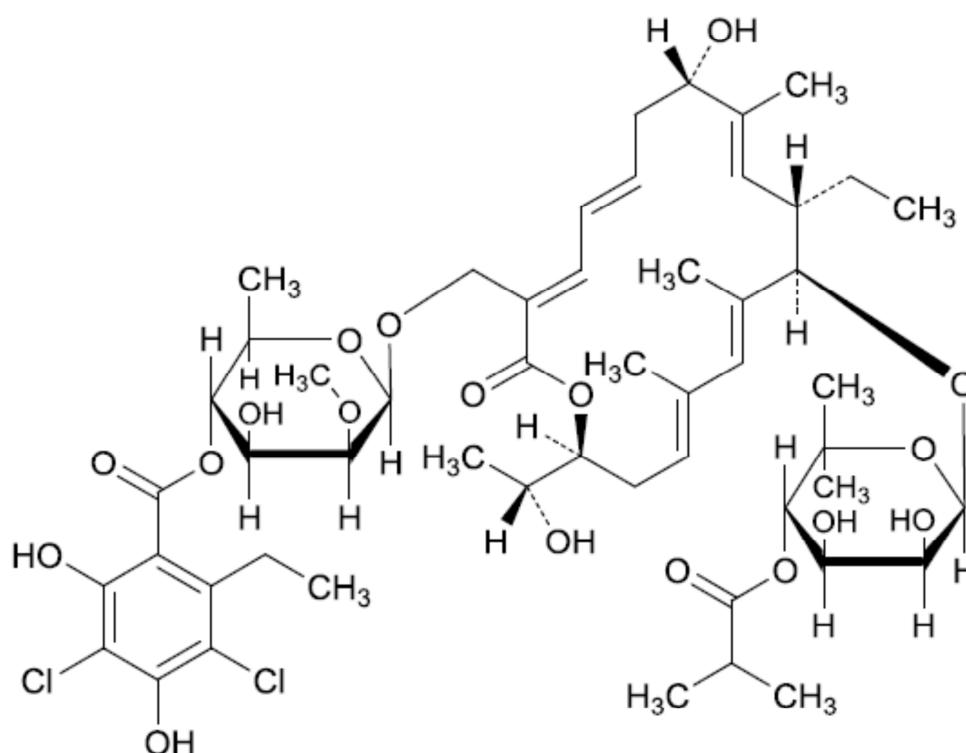
2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

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 $C_{52}H_{74}Cl_2O_{18}$ (図 2.5- 1) 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。

図 2.5- 1 フィダキソマイシンの化学構造



2.5.1.2 製品開発の臨床的・科学的背景

2.5.1.2.1 新規抗菌薬の必要性

抗菌薬の不適切な使用を背景として、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、国際社会で大きな課題となっている。2015 年 5 月に世界保健機関 (WHO) 総会で薬剤耐性 (AMR) に関する国際行動計画が採択されたことを受け、加盟各国は自国の行動

計画策定を求められた。日本においても AMR 対策アクションプランがまとめられ、普及啓発・教育、動向調査・監視、感染予防・管理、抗菌薬の適正使用、研究開発・創薬、国際協力の 6 分野に関する目標が設定され、2020 年には抗菌薬の使用量を 3 分の 2 に、耐性菌をおよそ半分から 3 分の 1 程度に減らす成果指標が掲げられた [薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン, 2016]。2016 年 5 月の G7 伊勢志摩サミット、同年 11 月の AMR 対策推進国民啓発会議をはじめとして、AMR 対策が検討されており、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る。しかしながら、投資に対する収益性の低さ等から、多くの製薬企業は抗菌薬開発から撤退しており、新規抗菌薬の開発は非常に困難な状況にある [新規抗菌薬の開発に向けた 6 学会提言, 2014]。新しい耐性菌の出現や新薬への耐性化、耐性菌感染による死亡者数増加に対しては、適正使用推進とともに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。

米国においては、耐性菌に有効な抗菌薬を 2020 年までに 10 薬剤開発することを目標に掲げ、米国感染症学会 (IDSA) を中心に産官学が一体となって新薬開発に取り組んでいる。さらに、これをサポートする行政施策として、Generating Antibiotic Incentives Now Act (GAIN 法) が施行され、優先承認審査や市場独占期間の延長等が認められている [舘田, 2013]。

国内においても、2013 年に日本化学療法学会に創薬促進検討委員会が設置され、その後、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]。

2.5.1.2.2 CDI の病態

C. difficile は、嫌気性グラム陽性芽胞形成桿菌であり、院内感染や抗菌薬関連腸炎の原因として知られている。CDI 発症の主なリスク因子は、抗菌薬の使用、高齢、背景疾患の重症度、長期入院等であり、下痢、発熱、腹痛等の臨床症状を呈する [舘田, 2016]。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、カルバペネム系耐性腸内細菌 (CRE) や薬剤耐性淋菌と並び 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 (表 2.5-2) [CDC, 2013]。米国全体の 2011 年の調査では、CDI は約 50 万人が発症、約 2.9 万人の死亡に関連したと報告されている [Lessa et al, 2015]。また、65 歳以上の CDI 患者の 11 分の 1 は CDI 発症から 1 カ月以内に死亡することから、deadly diarrhea として脅威となっていることが CDC から示されている。国内においても、CDI は主要な医療関連感染症 (HAI) として、AMR 対策アクションプランに規定された薬剤耐性に関する動向調査の収集対象となっており [薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン, 2016]、警鐘が鳴らされている。

表 2.5-2 米国での脅威となっている抗菌薬耐性菌

切迫したレベルの脅威のある微生物	重篤なレベルの脅威のある微生物	
クロストリジウム・ディフィシル	多剤耐性アシネトバクター	薬剤耐性非チフス性サルモネラ
カルバペネム系耐性腸内細菌科	薬剤耐性キャンピロバクター	薬剤耐性チフス菌
薬剤耐性淋菌	フルコナゾール耐性カンジダ	薬剤耐性赤痢菌
	基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌科	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
	バンコマイシン耐性腸球菌	薬剤耐性肺炎球菌
	多剤耐性緑膿菌	薬剤耐性結核菌

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 [舘田, 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 [舘田, 2016]。国内では、0.8～3.11 症例/1 万入院患者/日 [舘田, 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可能性がある [2.5.1.2.3 CDI の診断] ことから、実際の CDI 発症率はより高いと考えられる。個々の医療機関に着目すると、2010 年にさいたま市立病院での CDI 集団感染が新聞等で報道されて世間を賑わせたほか、直近 5 年間 (2011～2015 年) だけでも、毎年いずれかの医療機関で CDI のアウトブレイクが報告されており [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], 海外と同様に CDI への対策を講じる必要がある。

CDI の死亡率については、CDI が直接の死因であると特定することが難しいため、報告例は少ないが、CDI 関連死亡率は、ヨーロッパで 8.8% [舘田, 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 関連死亡率は不明であるが、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] と高いことを踏まえると、CDI は長期的な予後や生活の質 (QOL) を低下させる重篤な疾患であり、適切な治療が必要である。さらに、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。

CDI の疫学は様々な国や地域から報告されており、分離される代表的なリボタイプ (RT) は国や地域ごとに異なる。米国では、RT027 (BI/NAP1/027 株) が 24.2% (2011 年) を占める一方、ヨーロッパでは、RT027 は 5%程度にすぎず、主に分離された RT は 014/020 (16%), 001 (9%), 078 (8%) (2008～2009 年) と報告されている [舘田, 2016]。日本では、RT027 の分離は散発的であるが、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]。

RT027 は、2000 年代はじめにカナダのケベック州でアウトブレイクした株であり、toxin A, toxin B に加え、binary toxin を産生する。北米やヨーロッパ各地にてアウトブレイクを起こし、重症例や死亡例の増加の一因になったと考えられている [舘田, 2016]。一方、国内で分離頻度の高い 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。これまで, RT027 や RT078 等の binary toxin 産生株における CDI 重症化が問題視される傾向にあった。しかし, 最近では, toxin 産生性のみならず, 患者の CDI 以外の基礎疾患や白血球数, アルブミン値等が CDI 重症化に関連することが国内外で報告されており, 株の種類を問わず注意が必要である [松本他, 2016; Walk et al, 2012]。

また, 2000 年以降, CDI の発生頻度の増加とともに死亡例, 重症例, 再発例が増え, 小児や周産期患者, 市中発症患者が報告されるようになった。北米やヨーロッパでは, CDI の 20%~27% が市中発症型 CDI (CA-CDI) で, 人口 10 万人あたり 20~30 人の発症率と報告されている [舘田, 2016]。日本では, 欧米に比べ比較的少ないものの CA-CDI が確認されており, 注意が必要である [Mori & Aoki, 2015]。CA-CDI の増加の要因として, 食品や動物の関与が考えられており [舘田, 2016], ヨーロッパで増加している RT078 は, 牛や豚等の食肉から検出され, 台湾では豚で高頻度に分離されている [Wu et al, 2016]。近年, 台湾において RT078 ファミリーがヒトで分離されており [Hung et al, 2016], 今後, 国内でもヒトへの伝播が危惧されることから, CDI は人畜共通感染症としての認識も必要となる。

2.5.1.2.3 CDI の診断

CDI は, 下痢を主とした臨床症状及び *C. difficile* が産生する toxin を検出することにより確定診断されることが多い。Toxin の検出には迅速検査キットが用いられ, toxin のみを検出するものと, toxin に加え *C. difficile* の抗原を同時に検出するものがあり, 国内では, 後者の toxin 及び抗原を同時に検出するキットが最も使用されている [山岸, 三鴨, 2015]。その他に, ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 法による toxin 遺伝子検出法もあるが, 高価な機器が必要であることから, 国内では大学病院等の一部の医療機関又は施設で実施されているのみである。また, 分離培養による検出方法があるが, 感度は高い (約 90%) もの, 嫌気培養設備が必要であること, 結果の判定に 2~3 日必要となること, 培養により菌が検出されても, toxin 産生株と非産生株の判断がつかない問題がある。

CDI において早期の診断は, 当該患者へ速やかに適切な治療を実施することで重症化や死亡を防ぐと同時に, 同一施設又は病棟内での医療従事者や他の患者への感染拡大を防ぐために重要であるが, 国内の大学病院における 2010 年の調査では, 下痢便から *C. difficile* toxin が検出された症例のうち, 検査法の感度の問題 (44.8%) 及び臨床的に CDI を疑わなかった (24.1%) が要因で, 本来検出されるべき症例の約 69.0% が CDI と診断されていなかったと報告されている [Mori et al, 2015]。また, 日本化学療法学会実施の *C. difficile* 感染症 “1 日” 多施設共同研究では, 全便検体のうち toxin 迅速検出キットによる toxin 陽性が 7.7%, PCR 法による toxin B 遺伝子陽性が 14.8% であり [舘田他, 2017], 本報告からも検査法による検出頻度の違いが明らかとなっている。山岸らの大規模調査によると, 一病院全体での年間の CDI 患者数は 5 例以下の施設が多かった一方で,

101 例以上の施設も 3.1%あり、各施設で患者数が異なる可能性と同時に、各施設での toxin 検査や便培養検査の実施数の差が起因している可能性が示唆されている [山岸, 三鴨, 2015]。

2.5.1.2.4 CDI の治療

CDI では、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。フィダキソマイシンは、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。日本感染症学会 (JAID) 及び日本化学療法学会 (JSC) の感染症治療ガイドライン 2015 では、軽症から中等症までの初発及び 1 回目の再発ではメトロニダゾール、重症例又は 2 回目以降の再発にはバンコマイシンが推奨されている [JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 – 腸管感染症 –, 2016]。海外のガイドラインに関しては、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] において、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。複数回の再発例に対しては、バンコマイシンの漸減投与及びパルス療法や糞便注腸法が抗菌薬との併用で推奨されている。また、正常な細菌叢の回復を目的にプロバイオティクス製剤が用いられることがあるが、十分な無作為化比較試験によるエビデンスがなく、ESCMID のガイドライン上の推奨度が低い。米国では、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、*Bacteroides* 属をはじめとする様々な嫌気性菌に対し幅広く強い抗菌活性を示す薬剤で、*C. difficile* に作用すると同時に正常な腸内細菌叢も攪乱する。そのため一旦治癒するもの、高い再発率につながる可能性があり、当初はメトロニダゾール治療が有効であった被験者の 50%で治療終了後に再発が認められることが報告されている [Kyne et al, 2001]。また、メトロニダゾールはバンコマイシンに比べ治癒率において劣っていることが報告されており

[Johnson et al, 2014]、無効率は 22%から 38%と報告されている [Kuipers & Surawicz, 2008]。また近年、米国で *C. difficile* のメトロニダゾールに対する感受性が低下していることが報告され

[Snydman et al, 2015]、欧州で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ている [Kelly & LaMont, 2008]。また、バンコマイシンと比較して安価であるが、一旦血中に吸収されるという特性から、中枢神経系障害やアルコール摂取下での使用に伴うジスルフィラム様反応等の副作用の懸念も抱えている。

バンコマイシンは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）治療において最も重要な薬剤であり、その作用機序は細菌の細胞壁合成阻害である。メトロニダゾール同様、近年、米国で *C. difficile* のバンコマイシンに対する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]。また、バンコマイシンは多剤耐性菌であるバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）の選択的な増加に最も影響する薬剤であり、その使用又は使用量の増加の影響を受け、VRE が各国で分離されている。欧米においては、VRE による重症院内感染や敗血症が報告され、アジアにおいても VRE の医療施設での伝播が起きている [富田他, 2016]。これまで日本において VRE は少ないといわれてきたものの、最近では VRE による感染症が増加傾向にあり [富田他, 2016]、2015 年の院内感染対策サーベイランス（JANIS）検査部門では、分離患者数が 465 人と報告されている [JANIS, 2016]。個々の医療機関においても VRE のアウトブレイクが報告され [夏目他, 2016; 塚田他, 2016; 高橋他, 2015; 森川他, 2014; 柴原他, 2014; 須釜他, 2013; 吉田他, 2013; 浅沼他, 2012; 鳥取他, 2012]、問題となっている。また、海外では VRE から耐性伝播したバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）が報告されている。国内外のガイドラインでは非重症例の CDI 治療にメトロニダゾールが第一選択として推奨されている理由の一つとして、VRE 等の耐性菌の蔓延を防ぐことが挙げられている。そのため、他の感染症治療も含めてバンコマイシンの適正使用が学会で提言されるなど、バンコマイシン使用量削減が求められ代替治療薬の必要性が課題となっている。また、バンコマイシンは苦味のある散剤であるため、服薬時患者への負担があり、薬剤師等による用時溶解及び矯味が必要である。

さらに、メトロニダゾール及びバンコマイシン共通の問題点として、25%前後の CDI 患者で初回治療から 30 日以内に再発することや、一度再発した患者のうち、約 40%～60%もの患者が再発を繰り返すという根治の難しさがある [McFarland et al, 2002; McFarland et al, 1994]。これは治療薬である両薬剤の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が挙げられる [Fekety, 1997]。実際、医療現場でもメトロニダゾール及びバンコマイシン使用で再発・難治例に対する治療に難渋する症例がみられており、バンコマイシン治療後に再発を繰り返しても、日本では同じ薬剤であるバンコマイシンしか選択肢がないという状況である。さらに、投与方法がいずれの薬剤も服用回数が 1 日当たり 3～4 回と多いことから、服薬アドヒアランス上の課題もあり、新たな治療選択肢が求められている。

2.5.1.2.5 フィダキソマイシンの臨床的意義

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り、他のクラスの抗菌薬との交差耐性はない。*C. difficile* をはじめとする一部のグラム陽性菌に対して活性を示し、ほとんどのグラム陰性菌には活性を示さない [2.6.2.2.1 抗菌活性]。すなわち、フィダキソマイシンの抗菌スペクトルは狭く、腸内細菌叢を構成する *Bacteroides* 属等には活性が弱いことから、正常な腸内細菌叢を攪乱しにくく [Tannock et al, 2010; Louie et al, 2009]、結果として攪乱された腸内細菌叢の回復を促す可能性が考えられる。AMR 対策の観点からも、広域スペクトルの抗菌薬を長く使用すると耐性菌が増加す

るため、狭域スペクトルの抗菌薬による治療意義は高い。実際、CDI 患者のフィダキソマイシン又はバンコマイシン治療後の糞便サンプルから VRE の検出を評価した結果、フィダキソマイシン群は 7%、バンコマイシン群は 31% から VRE が検出され、フィダキソマイシン群における VRE 検出率が低かったと報告されている [Nerandzic et al, 2012]。

C. difficile は芽胞を形成するため、通常の抗菌薬や消毒剤には抵抗性を示し、院内環境に長期間生存し病室内環境を汚染する。フィダキソマイシンは芽胞形成を阻害すること [Babakhani et al, 2012] 及び芽胞に接着し、菌体の増殖及び toxin 産生を阻止することが in vitro 試験で示されている [Chilton et al, 2016]。また、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フィダキソマイシンで大きく減少することが報告されている

[Housman et al, 2016]。CDI 患者の病室内環境を調べた結果、治療終了後に適切な清掃を行ったにもかかわらず、バンコマイシン及び／又はメトロニダゾール群では *C. difficile* が 57.6% 検出されたが、フィダキソマイシン群は 36.8% であり、フィダキソマイシンで環境汚染を軽減する効果が認められた [Biswas et al, 2015]。フィダキソマイシンは *C. difficile* の芽胞形成や環境汚染を抑制するため、CDI の治療のみならず、再発や伝播、アウトブレイクの抑制が期待される。

CDI 患者が発生した場合、院内感染対策として隔離、感染予防、接触予防策が求められ、隔離による患者の精神ストレスや個室利用及び入院期間の延長による医療費増加につながる。国内の医療経済評価（1067 施設 409 例対象）では、CDI を発症すると、医療費 526080 円、入院日数 12.4 日が増加すると推計されている [福田, 2014]。加えて、アウトブレイクが発生した場合、終息までに半年超を要し、さらにそれが繰り返されたという報告もあり [Commission for Healthcare Audit and Inspection, 2006]、その場合、病棟閉鎖により新規患者の受け入れが制限され、従来以上の感染管理を徹底するために医療消耗品費や医療従事者の負担及び人件費が増加することから、CDI の予防と感染管理の質向上が重要となる。

また、フィダキソマイシンはバンコマイシンと比較して費用対効果が高いことが欧米で報告されている。CDI 患者の医療費をフィダキソマイシンとバンコマイシンで比較した結果、米国の研究では、再発率はフィダキソマイシン群で 20.4%、バンコマイシン群で 41.3%、再発入院患者の総滞在期間はフィダキソマイシン群で 87 日、バンコマイシン群で 183 日であり、入院費や薬剤費を考慮するとフィダキソマイシンは 1 患者あたり \$3047 の医療費抑制効果が認められた [Gallagher et al, 2015]。ドイツの研究でも、バンコマイシンと比較してフィダキソマイシンで費用対効果が優れるとの結果が報告されている [Watt et al, 2016]。海外のフィダキソマイシンの薬剤費用はバンコマイシンより高額であるものの、フィダキソマイシンの再発抑制効果が高いことから、再発時に発生する薬剤・入院費等の医療費や患者の QOL 低下が抑制される。その他、治療効果及び医療経済的な観点から、初回治療でフィダキソマイシンの使用を推奨する報告も複数みられている

[Chopra et al, 2016; Fehér et al, 2016; Goldenberg et al, 2016]。フィダキソマイシンを初回治療で使用することで、CDI 治療に要する抗菌薬の使用量が抑えられるため、AMR の観点からも望ましいと考えられる。

上述したとおり、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、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、狭域スペクトルの新規クラスの抗菌薬で、腸内細菌叢を大きく攪乱せず、芽胞形成及び芽胞に接着して菌体の増殖及び toxin 産生を阻止する特徴を有するため、再発・環境汚染の抑制効果が高いと期待される。また、欧米では 2011 年に承認されており、医薬品アクセスの観点においても問題がある。したがって、AMR や医療経済の観点からも有用性が非常に高く、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。

2.5.1.3 臨床開発計画及び関連するガイダンス

フィダキソマイシンは狭域抗菌スペクトルのため正常腸内細菌叢をほとんど攪乱せず、*C. difficile* に対し殺菌的に作用する特長を持つ抗菌薬として開発された。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。

2.5.1.3.1 臨床データパッケージ

本申請に用いた臨床試験一覧を表 2.5-3 に、臨床データパッケージを表 2.5-4 に示した。評価資料は海外及び国内で実施した 10 試験、参考資料は海外で実施した 2 試験とした。

フィダキソマイシンの有効性は、海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A]、海外第 3 相試験 [101.1.C.003]、海外第 3 相試験 [101.1.C.004] 及び国内第 3 相試験 [CL-3002] を評価資料とした。

フィダキソマイシンの有効性に関しては、海外 CDI 患者を対象とした海外第 3 相試験 2 試験（[101.1.C.003] 及び [101.1.C.004]）で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、再発率及び治癒維持率において統計的に有意な差が確認されている。国内 CDI 患者を対象とした国内第 3 相試験 [CL-3002] では、①国内第 3 相試験 [CL-3002] での早期中止例の偏りによる影響、②国内試験と海外試験の対象患者の入院・外来の別による影響の 2 点が主な要因で、主たる解析対象集団である FAS での主要評価項目である治癒維持率においてバンコマイシンに対するフィダキソマイシンの非劣性が検証されなかったが、海外第 3 相試験 2 試験（[101.1.C.003] 及び [101.1.C.004]）及び国内第 3 相試験 [CL-3002] を比較すると、再発率は、フィダキソマイシ

ン群はバンコマイシン群よりも低く、治癒維持率は、フィダキソマイシン群はバンコマイシン群よりも高かったという点で、3試験で同様の傾向が認められた（2.5.4 有効性の概括評価）。以上のことから、海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A]、海外第3相試験 [101.1.C.003]、海外第3相試験 [101.1.C.004] 及び国内第3相試験 [CL-3002] を用いることで、国内 CDI 患者に対する臨床的有用性が説明できると考えた。

フィダキソマイシンの安全性は、海外で実施した第1相単回・反復投与試験 [CL-3001]、食事の影響試験 [OPT-80-005]、薬物相互作用試験4試験 ([OPT-80-007], [OPT-80-008], [OPT-80-009] 及び [CL-2003])、海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A]、海外第3相試験2試験 ([101.1.C.003] 及び [101.1.C.004]) 及び国内で実施した国内第3相試験 [CL-3002] を評価資料とした。また、海外で実施した海外第1相単回投与試験 [OPT-80 1A-SD] 及び海外第1相反復投与試験 [OPT-80 1B-MD] を参考資料とした。

フィダキソマイシンの臨床薬理は、海外で実施した海外第1相単回・反復投与試験 [CL-3001]、食事の影響試験 [OPT-80-005]、薬物相互作用試験4試験 ([OPT-80-007], [OPT-80-008], [OPT-80-009] 及び [CL-2003])、海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A]、海外第3相試験2試験 ([101.1.C.003] 及び [101.1.C.004]) 及び国内で実施した国内第3相試験 [CL-3002] を評価資料とした。また、海外第1相単回投与試験 [OPT-80 1A-SD] 及び海外第1相反復投与試験 [OPT-80 1B-MD] を参考資料とした。

以上の試験成績により、国内 CDI 患者に対するフィダキソマイシンの有効性及び安全性を評価可能と考えたことから、医薬品製造販売承認申請を行った。

表 2.5- 3 フィダキソマイシンの国内及び海外で実施した臨床試験一覧

	試験名 プロトコル番号 実施時期 実施施設数	試験目的 試験デザイン 被験者の対象年齢 FDX の投与期間及び用法・用量	対照薬	投与例数
海外試験 (非日本人対象試験)	海外第1相単回投与試験 [OPT-80 1A-SD] 20 年 月～ 月 1 施設	安全性、薬物動態 ランダム化、二重盲検、用量漸増 18 歳～65 歳 単回投与：100 mg, 200 mg, 300 mg, 450 mg	プラセボ	16 FDX:12 プラセボ:4
	海外第1相反復投与試験 [OPT-80 1B-MD] 20 年 月～ 月 1 施設	安全性、薬物動態 ランダム化、二重盲検、用量漸増 18 歳～65 歳 10 日間：150 mg, 300 mg, 450 mg	プラセボ	24 FDX:18 プラセボ:6
	食事の影響試験 [OPT-80-005] 20 年 月～ 月 1 施設	食事の影響、安全性、薬物動態 ランダム化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー 18 歳～50 歳 単回投与：200 mg, 400 mg	なし	FDX:34
	薬物相互作用試験 [OPT-80-007] 20 年 月 1 施設	薬物相互作用 (フィダキソマイシンの薬物動態にシクロスポリンが及ぼす影響)、安全性 ランダム化、非盲検、2 期クロスオーバー 18 歳～40 歳 単回投与 (計 2 日間)：200 mg	FDX とシクロスポリン 200 mg の併用投与	FDX:14

	試験名 プロトコル番号 実施時期 実施施設数	試験目的 試験デザイン 被験者の対象年齢 FDX の投与期間及び用法・用量	対照薬	投与例数
	薬物相互作用試験 [OPT-80-008] 20 年 月 月 1 施設	薬物相互作用 (ジゴキシンの薬物動態にフィダキソマイシンが及ぼす影響), 安全性 非盲検, 単群クロスオーバー 18 歳~40 歳 11 日間: 200 mg 1 日 2 回	ジゴキシシン 0.5 mg の単独投与又は FDX との併用投与	FDX:14
	薬物相互作用試験 [OPT-80-009] 20 年 月 月 1 施設	薬物相互作用 (ワルファリン, オメプラゾール及びミダゾラムの薬物動態にフィダキソマイシンが及ぼす影響), 安全性 非盲検, 単群クロスオーバー 18 歳~40 歳 7 日間: 200 mg 1 日 2 回	ワルファリン 10 mg オメプラゾール 40 mg ミダゾラム 5 mg; 単回投与又は FDX との併用投与	FDX:24
	薬物相互作用試験 [CL-2003] 20 年 月 月 1 施設	薬物相互作用 (ロスバスタチンの薬物動態にフィダキソマイシンが及ぼす影響), 安全性 ランダム化, 非盲検, 2 群クロスオーバー 18 歳~55 歳 10 日間: 200 mg 1 日 2 回	ロスバスタチン 10 mg の単独投与又は FDX との併用	FDX:26
	海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A] 20 年 月 月~20 年 月 月 5 施設	有効性, 安全性, 用量の設定 ランダム化, 非盲検 18 歳以上 10 日間: 50 mg, 100 mg, 200 mg 1 日 2 回	なし	FDX:48
	海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 2006 年 5 月~2008 年 8 月 102 施設	有効性, 安全性 ランダム化, 二重盲検 16 歳以上 10 日間: 200 mg 1 日 2 回	VCM (経口) 1 回 125 mg 1 日 4 回	623 FDX:300 VCM:323
	海外第 3 相試験 [101.1.C.004] 2007 年 4 月~2009 年 12 月 86 施設	有効性, 安全性 ランダム化, 二重盲検 16 歳以上 10 日間: 200 mg 1 日 2 回	VCM (経口) 1 回 125 mg 1 日 4 回	524 FDX:264 VCM:260
国内試験 ^a (日本人対象試験)	海外第 1 相単回・反復投与試験 [CL-3001] 2013 年 2 月~5 月 1 施設	安全性, 薬物動態 ランダム化, 二重盲検, 用量漸増 20 歳~55 歳 単回投与: 100 mg, 200 mg 反復投与: 100 mg, 200 mg 1 日 2 回 10 日間	プラセボ	36 FDX:27 プラセボ:9
	国内第 3 相試験 [CL-3002] 2014 年 6 月~2016 年 9 月 82 施設	有効性, 安全性, 薬物動態 ランダム化, 二重盲検 20 歳以上 10 日間: 200 mg 1 日 2 回	VCM (経口) 1 回 125 mg 1 日 4 回	212 FDX:104 VCM:108

a: 海外第 1 相単回・反復投与試験 [CL-3001] は米国で実施

表 2.5-4 フィダキソマイシンの臨床データパッケージ

試験区分	国内試験 ^a (日本人対象試験) [試験番号]	海外試験 ^b (非日本人対象試験) [試験番号]
第1相	海外第1相単回・反復投与試験 [CL-3001]	海外第1相単回投与試験 [OPT-80 1A-SD] 海外第1相反復投与試験 [OPT-80 1B-MD] 食事の影響試験 [OPT-80-005] 薬物相互作用試験 ● 薬物相互作用試験 (シクロスポリン) [OPT-80-007] ● 薬物相互作用試験 (ジゴキシン) [OPT-80-008] ● 薬物相互作用試験 (ワルファリン, オメプラゾール及びミダゾラム) [OPT-80-009] ● 薬物相互作用試験 (ロスバスタチン) [CL-2003]
第2相	—	海外第2相試験 [OPT-80-Phase2A]
第3相	国内第3相試験 [CL-3002]	海外第3相試験 [101.1.C.003] (北米) 海外第3相試験 [101.1.C.004] (北米・欧州)

a : 海外第1相単回・反復投与試験 [CL-3001] は米国で海外在住日本人及び白人の健康成人を対象として実施

b : 海外第1相単回投与試験 [OPT-80-1A-SD] 及び海外第1相反復投与試験 [OPT-80-1B-MD] は参考資料

2.5.1.3.2 治験相談

2.5.1.3.2.1 ■■■■■ (■■■■■) (■■■■■ : 平成■■年■■月■■日)

平成■■年■■月■■日に PMDA との■■■■■ (■■■■■) 相談 (■■■■■) を、同年■■月■■日に■■■■■を実施し、■■■■■
■■■■■について相談し、以下の見解及び助言を得た。相談結果を踏まえ、■■■■■

相談事項 1. ■■■■■

- ■■■■■
- 薬物動態に関して、■■■■■
■■■■■について申請資料中で説明する必要がある。
- 毒性に関して、■■■■■ ■■■■■ の安全性について申請資料中で説明する必要がある。

相談事項 2. ■■■■■

- ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■
■■■■■の有効性及び安全性を検討する必要がある。

- [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 今後得られるデータを踏
まえた上で、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] に
ついて説明する必要がある。
- [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

相談事項 3. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

3.1 [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]

3.2 [REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]

3.3 [REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED] 有効性の主要評価項目は、 [REDACTED]
[REDACTED] と考える。

上記相談を踏まえ、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] では、 [REDACTED]
[REDACTED] こととした。

2.5.1.3.2.2 [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]
[REDACTED] について相談し、以下の見解及び助言を得た。

- 相談事項 1. [REDACTED]
- 1-1 [REDACTED]
- 1-2 [REDACTED]
- 1-3 [REDACTED]
- 1-4 [REDACTED]
- 1-5 [REDACTED]
- [REDACTED]

2.5.1.3.3 海外及び国内の臨床試験デザインと設定根拠

2.5.1.3.3.1 有効性評価項目の設定

海外第2相試験〔OPT-80-Phase 2A〕では、フィダキソマイシンの有効性について、投与終了時に医師の判断とCDIの症状が回復しているかという客観的な指標という観点から評価するために、主要評価項目を「臨床的治癒」及び「CDIの症状緩和」とした。またCDIの治療において再発が問題となっていること及び近年実施されたCDIの臨床試験でも評価されていることから、副次評価項目を「再発率」とした。その他、主な有効性を評価する指標として、「下痢消失までの期間」も副次評価項目として設定した。

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、近年実施されたCDIの臨床試験において治癒率が主要評価項目として採用されていること、CDIにおいて臨床転帰と相関する生物学的又は微生物学的マーカーが存在しないことから、当時、最も臨床的に意義のある評価項目である「治癒率」を有効性の主要評価項目とした。その他、フィダキソマイシンの有効性を評価するために、海外第3相試験〔101.1.C.003〕では、副次的評価項目を「再発率」、探索的評価項目を「治癒維持率」及び「下痢消失までの期間」に、海外第3相試験〔101.1.C.004〕では、副次評価項目を「再発率」及び「治癒維持率」、探索的評価項目を「下痢消失までの期間」とした。治癒維持率とは、治癒及び再発なしを含む複合的な評価項目であり、投与終了時点で治癒

と評価され、治験薬投与終了後の後観察期間中に再発が認められなかった被験者の数と定義した。この評価項目は、最初の CDI の症状の解消のみならず、疾患全体の解消について CDI の寛解を評価する上で重要と考えられた。実際に近年の Cochrane のレビューでは、CDI に対する新しい治療法の評価法において重要とみなされている [Nelson, 2007]。また、CDI の治療において再発が問題となっていること及び近年実施された CDI の臨床試験でも評価されていることから、「再発率」を設定した。さらに、両試験では、探索的評価項目として「下痢消失までの期間」も設定した。この評価項目は、治験薬の初回投与から下痢の最も早い消失までの期間と定義した。

国内第 3 相試験 [CL-3002] では、CDI は初発患者の 90%以上で治癒に至るが、再発率が約 25%と高いことが臨床上問題となっていること、治験相談時の PMDA 見解を踏まえ、治癒評価に加え、治癒後の再発も同時に評価することが重要と考えたため、有効性の主要評価項目を「治癒維持率」とした。また、有効性を海外試験と比較するため、副次評価項目として、「治癒率」、「再発率」、「下痢消失までの期間」及び「微生物学的効果」を設定した。「微生物学的効果」の菌消失率については、海外試験では評価項目には含めていないが、国内の抗菌薬の臨床試験で一般的に評価される項目であるため副次評価項目として設定した。

2.5.1.3.3.2 被験者数の設定

海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A] では、統計学的な設計に基づいた被験者数設定は行わなかった（なお、有効率の想定を平均 85%、各群 15 例とした場合、18%以内の群間差は統計学的に有意な差はないと判断される）。

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、治験薬最終投与日（End of therapy）の治癒率についてバンコマイシンに対するフィダキソマイシンの非劣性を検証するために被験者数が設定され、片側 2.5%、検出力 90%、非劣性マージンを 10%と想定した。また、本試験の基準を満たし、確定した CDI 患者集団に対するフィダキソマイシン及びバンコマイシンの治癒率はともに 85%と想定した。これらの想定をもとに Blackwelder の方法及び Makuch, Simon の方法を用いて、フィダキソマイシンの CDI に対する有効性を検出力約 90%で示す被験者数として、530 例（各群 265 例）と算出された。また、評価不能例を 20%と想定し、組み入れ目標は 664 例とした。海外第 3 相試験 [101.1.C.004] では、データベースロック及び開錠前に、海外第 3 相試験 [101.1.C.003] の結果をもとに、フィダキソマイシン及びバンコマイシンの治癒率を 90%、組み入れた患者のうち評価可能な患者の割合を 85%と想定し再設計した。その結果、海外第 3 相試験 [101.1.C.004] の治癒率につい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示すために必要な被験者数は約 483 例と算出された。

国内第 3 相試験 [CL-3002] では、主要評価項目が治癒維持率であり、海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 及び海外第 3 相試験 [101.1.C.004] の併合解析のフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群の治癒維持率は 75.5%（409/542 例）及び 63.8%（359/563 例）であったことから、本試験の患者集団に対する治癒維持率は、それぞれ 75.5%及び 63.8%と仮定した。片側 2.5%、検出力 90%、非劣性マージンを 10%と想定し、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示すために

必要な被験者数は 186 例（各群 93 例）と算出された。また、脱落率を 10%と想定し、組み入れ目標被験者数は 210 例（各群 105 例）とした。

2.5.1.3.4 臨床試験に関するガイダンス

「抗菌薬臨床評価のガイドライン」（平成 10 年 8 月 25 日付医薬審 第 743 号）を参考に、国内試験を実施した。なお、CDI への有効性評価に関しては、これまで国内外で定められたガイダンスはない。

2.5.1.3.5 その他の関連するガイダンス

本申請のデータパッケージに含まれる全ての臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び適用される法律及び規制要件を遵守して実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発過程の概観

フィダキソマイシンは、低膜透過性かつ低水溶解性の化合物であり、Biopharmaceutics Classification System (BCS) クラス 4 に分類される。また、フィダキソマイシンは腸管表面で増殖する *C. difficile* に対し殺菌的に作用する特長を持つ抗菌薬である。そのため、フィダキソマイシンの消化管内での速やかな曝露を目的とし、剤形は速溶性の錠剤とした。

欧米では米国 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。米国上市製剤である DIFICID[®] と欧州上市製剤である DIFICLIR[®] は同じ製剤である。

臨床試験に用いた製剤開発過程の概観について以下に記載する。

海外第 1 相単回投与試験 [OPT-80 1A-SD] には、50 mg [] を用いた。

海外第 1 相反復投与試験 [OPT-80 1B-MD] 及び海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A] には、[] から変更し 50 mg [] を用いた。

海外第 3 相試験 [101.1.C.003] には、[] から 200 mg [] に変更し、その [] を [] に [] した 200 mg 製剤を用いた。海外第 3 相試験 [101.1.C.003] の実施期間中に、[] の [] の変更を含む [] の製剤処方の変更を実施し、200 mg フィルムコーティング錠とした。製剤処方変更後の海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 及び海外第 3 相試験

[101.1.C.004] では、200 mg フィルムコーティング錠を [] に [] した 200 mg 製剤を用いた。なお、[] は製剤の [] に [] を [] ことを確認している。食事の影響試験 [OPT-80-005]、薬物相互作用試験 [OPT-80-007]、[OPT-80-008] 及び [OPT-80-009] には、200 mg フィルムコーティング錠を用いた。

なお、海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 及び海外第 3 相試験 [101.1.C.004] に用いたフィルムコーティング錠と海外上市製剤は同一処方である。

薬物相互作用試験 [CL-2003] には、欧州上市製剤である DIFICLIR を用いた。

日本人及び白人健康成人男性を対象として実施した海外第 1 相単回・反復投与試験 [CL-3001] に用いた 200 mg 錠は、海外上市製剤と同一処方である。また、本試験で用いた 100 mg 錠は 200 mg 錠と同一処方比率である。

国内第 3 相試験 [CL-3002] には、海外第 1 相単回・反復投与試験 [CL-3001] に用いた 200 mg 錠から [] の [] への []、[] の変更を行った 200 mg 錠を用いた。なお、国内第 3 相試験 [CL-3002] に用いた製剤と申請製剤は同一処方である。

海外第3相試験[101.1.C.003]は200 mg []を用いて開始したが、本試験中に製剤処方を変更した200 mg フィルムコーティング錠に切り替え、海外第3相試験[101.1.C.003]の残りの大部分と、もう一つの海外第3相試験[101.1.C.004]にはこのフィルムコーティング錠を使用した。なお、このフィルムコーティング錠と海外上市製剤は同一処方である。海外第3相試験[101.1.C.003]に用いた両製剤の溶出挙動の比較を、海外上市製剤の規格及び試験方法に設定されている試験条件（[] [] []，[] mL，[]，毎分[]回転）で実施した。結果、両製剤の溶出挙動は同等と判定された。

海外上市製剤（海外第1相単回・反復投与試験〔CL-3001〕に用いた200 mg錠と同一処方）と申請製剤（国内第3相試験〔CL-3002〕に用いた200 mg錠と同一処方）の溶出性比較については、平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして溶出挙動の同等性を評価した。結果、平均溶出率及び個々の溶出率はガイドラインの基準を満たしたことから、海外上市製剤と申請製剤の溶出挙動の同等性が示された。このことから海外上市製剤と申請製剤は生物学的に同等であると判断された。

ヒトにおけるフィダキソマイシンの絶対バイオアベイラビリティは不明であるが、経口投与後のフィダキソマイシンの吸収は極めて低いと考えられる。

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経口投与し、フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、フィダキソマイシン及び OP-1118 の C_{max} は、空腹時投与と比較して、食後投与の方がそれぞれ 21.5% 及び 33.4% 低かったが、 AUC_{last} は空腹時投与と食後投与で用法による影響は見られなかった [表 2.7.1-13 空腹時単回投与に対する食後単回投与の薬物動態パラメータの比較]。以上の結果から、高脂肪食がフィダキソマイシン及び OP-1118 の全身曝露に及ぼす影響は大きくないことが示され、本剤の用法・用量に関して食事に関する特別な制限を設ける必要は無いと考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収

フィダキソマイシンは膜透過性及び溶解度が低く、さらに分子量が大きいこと、多数の水素結合供与体及び受容体が存在することから、フィダキソマイシンの消化管からの吸収性は高くないと予想された [2.7.2.3.1.1 吸収：In silico 特性及び in vitro 特性]。

2.5.3.1.2 分布

フィダキソマイシンはほとんど吸収されないため [2.7.2.3.1.1 吸収：In silico 特性及び in vitro 特性]、経口投与後、主に消化管内に局在する。フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の血漿蛋白結合率は高く、フィダキソマイシンで 97.4%～98.3%であり、OP-1118 で 95.6%～96.4%であった [表 2.6.4-10 フィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿蛋白結合率]。

2.5.3.1.3 代謝

食事の影響試験 [OPT-80-005] で採取された血漿中には、フィダキソマイシンに加え、加水分解代謝物である OP-1118 及びアシル基転移体であるチアクマイシン F が検出された。これら 3 化合物の曝露量の合計に対する割合は、フィダキソマイシンで 29.9%、OP-1118 で 67.8%及びチアクマイシン F で 2.3%であった。食事の影響試験 [OPT-80-005] で採取された尿及び糞試料にはフィダキソマイシン及び加水分解代謝物である OP-1118 が検出された。日本人健康成人男性を対象とした海外第 1 相単回・反復投与試験 [CL-3001] では、100 mg 及び 200 mg 単回投与後 120 時間までに投与された薬剤の 28.72%及び 36.33%がフィダキソマイシンとして、24.78%及び 18.55%が OP-1118 として糞中に排泄された。以上の結果から、フィダキソマイシンは、主に加水分解を受け OP-1118 へと代謝されると考えられた。また、フィダキソマイシンのほとんど吸収されない特性を考慮すると、OP-1118 はほとんどが消化管内で生成すると考えられた [2.7.2.3.1.6 代謝]。

2.5.3.1.4 排泄

健康成人を対象に海外第 1 相単回・反復投与試験 [CL-3001]、海外第 1 相単回投与試験 [OPT-80 1A-SD] 及び食事の影響試験 [OPT-80-005] においてフィダキソマイシン及び OP-1118 の排泄を評価した結果、累積糞中排泄率（フィダキソマイシンと OP-1118 の総和）の平均値はそれぞれ 53.50%～62.25% [CL-3001]、92.56% [OPT-80 1A-SD]、51.2%～62.2% [OPT-80-005] であった。累積糞中排泄率は糞検体採取期間中の排便回数が少ない等の要因でほとんど回収されなかった被験者が存在するが、それでもなお高い累積糞中排泄率の平均値がいずれの試験においても認められた。また海外第 1 相単回・反復投与試験 [CL-3001] 及び食事の影響試験 [OPT-80-005] におい

てフィダキソマイシン及び OP-1118 の尿中排泄を評価した結果、尿検体からフィダキソマイシンは検出されず、OP-1118 の尿中排泄率は 0.0104%以下[CL-3001]及び 0.315%~0.594%[OPT-80-005]であった。以上の結果より、フィダキソマイシンの主排泄経路は糞中排泄であることが確認された [2.7.2.3.1.7 排泄]。

2.5.3.2 内因性要因

2.5.3.2.1 健康成人と患者の比較

日本人 CDI 患者にフィダキソマイシン 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時 [CL-3002] の最終投与 (Day 10-11) 3~5 時間後のフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中濃度の平均値は同用量を反復投与した日本人健康成人男性の C_{max} の平均値と比較して高かった [表 2.7.2- 12 単回及び反復投与時の日本人及び白人の薬物動態パラメータ (フィダキソマイシン), 表 2.7.2- 14 単回及び反復投与時の日本人及び白人の薬物動態パラメータ (OP-1118), 表 2.7.2- 28 血漿中濃度 (フィダキソマイシン, OP-1118)]。

2.5.3.2.2 民族間差

日本人健康成人男性と白人健康成人男性にフィダキソマイシン 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の薬物動態を比較した結果、反復投与後のフィダキソマイシン及び OP-1118 の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は白人に比べ日本人で高かった [表 2.7.2- 13 200 mg 投与時の白人に対する日本人の薬物動態パラメータの比較 (フィダキソマイシン), 表 2.7.2- 15 200 mg 投与時の白人に対する日本人の薬物動態パラメータの比較 (OP-1118)] (海外第 1 相単回・反復投与試験 [CL-3001])。また日本人 CDI 患者 (国内第 3 相試験 [CL-3002]) と外国人 CDI 患者 (海外第 3 相試験 [101.1.C.003], [101.1.C.004]) にフィダキソマイシン 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の血漿中薬物濃度を比較した結果、フィダキソマイシン及び OP-1118 の平均血漿中薬物濃度は外国人に比べ日本人で高かった (表 2.5- 5)。

以上より、フィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中パラメータ及び血漿中薬物濃度において外国人に比べ日本人が高い傾向を示したものの、CDI 患者におけるフィダキソマイシンの作用部位は消化管内であること及び海外第 3 相試験併合と国内第 3 相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン群において有害事象の発現割合に明らかな差はなかったことから [2.7.4.2.1 有害事象の解析], 臨床的意義はないと考えられた。

表 2.5- 5 日本人 CDI 患者及び外国人 CDI 患者の血漿中薬物濃度 (Day 10-11 投与後 3-5 時間)

		統計量	日本人 CDI 患者 ^a	外国人 CDI 患者 ^b	
			CL-3002	101.1.C.003	101.1.C.004
FDX (ng/mL)	非高齢 CDI 患者	例数 平均値 (標準偏差)	16 37.51 (36.07)	36 19.09 (20.31)	23 25.05 (40.99)
	高齢 CDI 患者	例数 平均値 (標準偏差)	74 58.39 (79.28)	23 37.83 (40.68)	36 32.61 (36.29)
OP-1118 (ng/mL)	非高齢 CDI 患者	例数 平均値 (標準偏差)	16 87.85 (89.10)	36 44.69 (49.15)	25 94.41 (207.74)
	高齢 CDI 患者	例数 平均値 (標準偏差)	74 145.86 (214.78)	23 110.40 (102.30)	35 101.66 (143.63)

a : 高齢 CDI 患者 (≥65 歳) 非高齢 CDI 患者 (<65 歳)

b : 高齢 CDI 患者 (>65 歳) 非高齢 CDI 患者 (≤65 歳)

Source : 国内第 3 相試験 [CL-3002] (5.3.5.1-4) Table 12.4.2.1.1.2, Table 12.4.2.2.1.2, 海外第 3 相試験 [101.1.C.003] (5.3.5.1-2) Table 14.2.5.3, 海外第 3 相試験 [101.1.C.004] (5.3.5.1-3) Table 14.2.5.3

2.5.3.2.3 性差

国内第 3 相試験 [CL-3002] の男性 CDI 患者と女性 CDI 患者の血漿中薬物濃度を比較した結果、フィダキソマイシン平均血漿中濃度において男女で大きな違いは見られなかった。OP-1118 の平均血漿中濃度は投与時期、年齢層に関わらず一貫して女性において高い傾向が認められたものの、その差は大きくなかった [表 2.7.2- 40 男性 CDI 患者及び女性 CDI 患者における血漿中濃度 (フィダキソマイシン, OP-1118)]。

2.5.3.2.4 加齢の影響

国内第 3 相試験 [CL-3002] の高齢 CDI 患者 (≥65 歳) と非高齢 CDI 患者 (<65 歳) の血漿中薬物濃度を比較した結果、フィダキソマイシン及び OP-1118 の平均血漿中濃度は非高齢 CDI 患者に比べ高齢 CDI 患者は高かった (表 2.5- 6)。

フィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中薬物濃度において非高齢 CDI 患者に比べ高齢 CDI 患者では高い傾向を示したものの、CDI 患者におけるフィダキソマイシンの作用部位は消化管内であること及び有害事象に年齢による特定の傾向がみられなかったこと [2.7.4.5.1.1 年齢] から、臨床的意義はないと考えられた。

表 2.5- 6 非高齢 CDI 患者及び高齢 CDI 患者における血漿中薬物濃度

		統計量	FDX	OP-1118
Day 10-11 投与後 3-5 時間 (ng/mL)	非高齢 CDI 患者	例数 平均値 (標準偏差)	16 37.51 (36.07)	16 87.85 (89.10)
	高齢 CDI 患者	例数 平均値 (標準偏差)	74 58.39 (79.28)	74 145.86 (214.78)

Source : 国内第 3 相試験 [CL-3002] (5.3.5.1-4) Table 12.4.2.1.1.2, Table 12.4.2.2.1.2

2.5.3.2.5 腎機能の影響

国内第3相試験 [CL-3002] におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中濃度を腎機能障害の重症度で層別し、腎機能正常患者（推算糸球体濾過量 [eGFR] : 90 mL/min/1.73m² 以上）と、軽度（eGFR : 60 mL/min/1.73m² 以上, 90 mL/min/1.73m² 未満）、中等度（eGFR : 30 mL/min/1.73m² 以上, 60 mL/min/1.73m² 未満）及び重度（eGFR : 30 mL/min/1.73m² 未満）の腎機能低下患者とを比較した結果、血漿中薬物濃度において変動は見られたものの、腎機能の低下に伴った一貫した増加及び減少は見られなかった [表 2.7.2-41 高齢腎機能正常 CDI 患者及び高齢腎機能低下 CDI 患者における血漿中濃度（フィダキソマイシン, OP-1118）]。

2.5.3.2.6 肝機能障害の影響

ベースラインにおいて肝機能検査項目（アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT], アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST], アルカリフォスファターゼ [ALP] 及び総ビリルビン [T-Bil]）のいずれかの検査値が Grade 2 以上 (NCI-CTCAE Version 4.03 を使用) であった患者と、それ以外の患者（Grade 1 以下）で層別して、国内第3相試験 [CL-3002] におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中濃度を比較した。肝機能検査の毒性所見が Grade 1 以下であった患者に比べ肝機能検査の毒性所見が Grade 2 以上であった患者のフィダキソマイシン反復投与後の平均血漿中 OP-1118 濃度は高かったが、その差は小さく臨床的意義は無いと考えられた [表 2.7.2-42 Grade 1 以下及び Grade 2 以上の CDI 患者における血漿中濃度（フィダキソマイシン, OP-1118）]。

2.5.3.3 外因性要因

2.5.3.3.1 薬物相互作用

2.5.3.3.1.1 フィダキソマイシンによる併用薬への影響

In vitro 試験の結果より、フィダキソマイシンはチトクローム P450 (CYP) 2C9 を阻害し、50% 阻害濃度 (IC₅₀) 値は 7.2 µg/mL であった。一方、その他の CYP 分子種 (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 および 3A4/5) に対する阻害作用は弱く、検討した最高濃度 10 µg/mL での阻害率は 43% 以下であった。また、CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 及び 2E1 に対する時間依存的な代謝阻害は認められなかったが、CYP2B6 及び 3A4/5 では、フィダキソマイシンの最高濃度である 10 µg/mL において2倍を超える阻害率の増加が認められ、時間依存的な阻害が示唆された。OP-1118 は、いずれの CYP 分子種に対しても直接的な阻害作用をほとんど示さなかった（検討した最高濃度 10 µg/mL で 17% 以下の阻害）が 10 µg/mL 以上の濃度において CYP3A4/5 に対して時間依存的な阻害が認められた [2.7.2.2.1.5 ヒト肝ミクロソームにおける CYP 阻害試験]。フィダキソマイシン及び OP-1118 は CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5 に対して誘導作用を示さなかった [2.7.2.2.1.6 ヒト肝細胞における CYP 誘導試験]。臨床試験においてフィダキソ

マイシンは *S*-ワルファリン (CYP2C9 基質), オメプラゾール (CYP2C19 基質), ミダゾラム (CYP3A4/5 基質) に対して影響を及ぼさなかった (薬物相互作用試験 [OPT-80-009]) (表 2.5- 7)。

In vitro 試験の結果より, フィダキソマイシン及び OP-1118 は P-糖蛋白質 (P-gp) (IC_{50} 値 2.74 及び $>123 \mu\text{g/mL}$), 乳癌耐性蛋白 (BCRP) (IC_{50} 値 4.13 及び $17.1 \mu\text{g/mL}$), 多剤耐性関連蛋白 (MRP) 2 (IC_{50} 値 2.22 及び $46.4 \mu\text{g/mL}$), 有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 2B1 (IC_{50} 値 0.95 及び $1.35 \mu\text{g/mL}$) に対して阻害作用を示した [2.7.2.3.4.2.2 フィダキソマイシンが併用薬に及ぼす影響]。

臨床試験においてフィダキソマイシンはロスバスタチン (BCRP, MRP2 及び OATP2B1 の基質) 及びジゴキシン (P-gp の基質) に対して意義のある影響を及ぼさなかった (薬物相互作用試験 [OPT-80-008] 及び [CL-2003]) (表 2.5- 7)。

表 2.5- 7 フィダキソマイシンによる併用薬への影響

併用薬	併用薬の 用量	FDX の用量 投与期間	幾何平均比 (90%信頼区間) (併用投与/単独投与)	
			AUC	$C_{\max}$
ワルファリン ^a	10 mg 単回	200 mg 1 日 2 回 7 日間	113.06% (109.53% - 116.70%)	109.35% (104.01% - 114.96%)
オメプラゾール	40 mg 単回		102.85% (93.00% - 113.74%)	93.04% (82.00% - 105.56%)
ミダゾラム	5 mg 単回		96.48% (88.15% - 105.61%)	91.55% (82.54% - 101.53%)
ジゴキシン	0.5 mg 単回	200mg 1 日 2 回 11 日間	111.73% (102.67% - 121.58%)	114.00% (98.98% - 131.30%)
ロスバスタチン	10 mg 単回	200mg 1 日 2 回 10 日間	109.69% (98.99% - 121.56%)	117.27% (106.49% - 129.15%)

a : *S*-ワルファリンの濃度を基に算出

Source : 薬物相互作用試験 [OPT-80-008] (5.3.3.4-2) Table 11-4, 薬物相互作用試験 [OPT-80-009] (5.3.3.4-3) Table 11-5, Table 11-7, Table 11-11, 薬物相互作用試験 [CL-2003] (5.3.3.4-4) Table 4

2.5.3.3.1.2 併用薬によるフィダキソマイシンへの影響

In vitro 試験の結果より, フィダキソマイシン及び OP-1118 は P-gp の基質であることが示された [2.7.2.2.1.7 P-gp 基質性の検討]。臨床試験においてシクロスポリン (P-gp 阻害剤) との併用によりフィダキソマイシン及びその代謝物である OP-1118 の $C_{\max}$ 及び AUC の両方が上昇した (薬物相互作用試験 [OPT-80-007]) [表 2.7.2- 20 フィダキソマイシン単独投与時及びシクロスポリンと併用投与時の薬物動態パラメータ (フィダキソマイシン, OP-1118)]。しかしフィダキソマイシンは消化管内で薬効を示すことから, この差の臨床的意義は無いと考えられた (表 2.5- 8)。よって, P-gp 阻害剤と併用投与する際も, フィダキソマイシンの用量調節は不要である。

表 2.5- 8 併用薬によるフィダキソマイシンへの影響

併用薬	併用薬の 用量	FDX の 用量	FDX		OP-1118	
			幾何平均比（90%信頼区間）（併用投与/単独投与）			
			AUC	C _{max}	AUC	C _{max}
シクロスポリン	200 mg 単回	200 mg 単回	191.69% （139.36% - 263.66%）	414.77% （323.33% - 532.07%）	411.42% （305.97% - 553.21%）	951.02% （693.15% - 1304.84%）

Source : 薬物相互作用試験 [OPT-80-007] (5.3.3.4-1) Table 11-3, Table 11-5

2.5.3.4 QT/QTc への影響

国内第3相試験 [CL-3002] の投与期間最終時における血漿中薬物濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (Δ QTcF) との関係性を探索的に検討した結果, Δ QTcF に対する血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 の傾きは, いずれも有意でなかった [表 2.7.2- 36 フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度の Δ QTcF 間隔への影響]。以上より, フィダキソマイシン及び OP-1118 の QT 延長リスクは極めて低いと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 臨床的有效性の評価方法

臨床的有效性を評価した臨床試験

フィダキソマイシンの臨床的有效性は、海外で実施した3つの臨床試験（海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A]，海外第3相試験 [101.1.C.003] 及び海外第3相試験 [101.1.C.004]）と、国内で実施した1つの臨床試験（国内第3相試験 [CL-3002]）の合計4試験で検討した。海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] は、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，CDI患者をフィダキソマイシン 100 mg/日群，200 mg/日群又は 400 mg/日群にランダム化し，フィダキソマイシンの適切な臨床用量を検討した。海外第3相試験 [101.1.C.003] 及び海外第3相試験 [101.1.C.004] は，いずれも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。また，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。

対象患者

フィダキソマイシンの臨床試験では，治験薬投与前に便中から *C. difficile* の toxin A 又は toxin B が検出され，24 時間に3回以上又は4回以上の無形便の排便（経直腸的な回収装置を使用している場合には 200 mL を超える量の液状便の排出）がみられた CDI患者を対象とした。

治験薬の用法・用量，併用治療

フィダキソマイシンは，いずれの試験でも1日2回10日間経口投与した。海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] では，ランダム化された投与群（100 mg/日群，200 mg/日群又は 400 mg/日群）に基づき，1回 50 mg，100 mg 又は 200 mg を12時間間隔で1日2回10日間経口投与した。海外第3相試験 [101.1.C.003]，海外第3相試験 [101.1.C.004] 及び国内第3相試験 [CL-3002] では，フィダキソマイシン 400 mg/日の有効性をバンコマイシン 500 mg/日を対照として検討するため，フィダキソマイシン群にランダム化された患者にはフィダキソマイシン 200 mg を12時間ごとに1日2回10日間経口投与し，対照薬のバンコマイシン群にランダム化された患者にはバンコマイシン 125 mg を6時間ごとに1日4回10日間経口投与した。治験薬の有効性評価に影響を及ぼす薬剤の併用を同意取得から最終観察終了まで禁止又は制限した。

有効性評価項目

海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] では、主たる有効性評価項目として「臨床的治癒」、「CDIの症状緩和」、「再発率」及び「下痢消失までの期間」を評価した。主要評価項目は、「臨床的治癒」と「CDIの症状緩和」であった。海外第3相試験 [101.1.C.003]、海外第3相試験 [101.1.C.004] 及び国内第3相試験 [CL-3002] では、主たる有効性評価項目として「治癒率」、「再発率」、「治癒維持率」及び「下痢消失までの期間」を評価した。主要評価項目は、海外第3相試験 [101.1.C.003] と海外第3相試験 [101.1.C.004] では「治癒率」、国内第3相試験 [CL-3002] では「治癒維持率」であった。

解析対象集団

海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] では、有効性の解析対象集団として Modified Intent-to-Treat (mITT) を設定した。

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、治癒率に関する解析対象集団として mITT と Per Protocol (PP) を設定した。さらに、再発率に関する解析には、mITT for Recurrence (mITT-R) と PP for Recurrence (PP-R) を設定した。主たる有効性の解析対象集団は、PP 及び PP-R とした。なお、海外第3相試験 [101.1.C.003] で6例、海外第3相試験 [101.1.C.004] で1例の合計7例が、割り付けられた投与群とは異なる薬剤を投与されたが、2.5.4項では特に明記しない限り、患者が実際に投与された薬剤群ではなく、ランダム化により計画された薬剤群に従って解析を行った。

国内第3相試験 [CL-3002] では、有効性の解析対象集団として Full analysis set (FAS) と Per protocol set (PPS) を設定した。さらに、再発率に関する解析には FAS-R 及び PPS-R を、治癒維持率に関する解析には FAS 及び PPS-G を設定した。主たる有効性の解析対象集団は、FAS 及び FAS-R とした。

解析方法

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、バンコマイシンと比較したフィダキソマイシンの有効性を検証するために非劣性デザインを採用した。主要評価項目として治癒率を採用し、PPを対象に投与終了時のフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群の治癒率及びその両側95%信頼区間を算出した。さらに、群間差（フィダキソマイシン群－バンコマイシン群）及び両側95%信頼区間を算出し、両側95%信頼区間の下限値が-10%を上回ったとき、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と判断した。また、両側95%信頼区間の下限値が0%を上回ったとき、フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する統計学的な優越性が示されたと判断した。なお、両側95%信頼区間の算出には Agresti が推奨する方法 [Agresti & Caffo, 2000] を用いた。

国内第3相試験 [CL-3002] では、主要評価項目として治癒維持率を採用し、FASを対象にフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で治癒維持率とそれぞれの95%信頼区間を算出した。さ

らに、それらの差（フィダキソマイシン群-バンコマイシン群）とその95%信頼区間を算出し、差の95%信頼下限が-10%よりも大きい場合、フィダキソマイシン群のバンコマイシン群に対する非劣性が検証されたとすることとした。なお、本解析では *C. difficile* の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いた。非劣性が検証された場合は、副次的な解析として差の95%信頼区間下限と0%を比較してフィダキソマイシン群のバンコマイシン群に対する優越性を検討することとした。

2.5.4.2 試験対象患者

患者の内訳及び解析対象集団

海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] では48例に治験薬が投与された。mITTは47例であった。海外第3相試験 [101.1.C.003] 及び海外第3相試験 [101.1.C.004] にはそれぞれ629例及び535例が組み入れられ、mITTはそれぞれ596例及び509例、PPはそれぞれ548例及び451例であった。また、国内第3相試験 [CL-3002] では212例に治験薬が投与され、FASは212例、PPSは187例であった。

人口統計学的特性及びベースラインの状況

海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A]、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、女性の割合が男性よりやや高く、ほとんどの患者が白人であった。海外第3相試験 [101.1.C.003] のmITTでの年齢の平均値は、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60.3歳及び62.9歳、身長平均値はそれぞれ167.17 cm及び166.85 cm、体重平均値はそれぞれ77.98 kg及び76.13 kg、BMIの平均値はそれぞれ27.87 kg/m²及び27.38 kg/m²であった。入院患者の割合はそれぞれ58.1%及び60.6%、過去3カ月以内のCDI発症のない患者の割合はそれぞれ83.4%及び82.4%、*C. difficile* strainの型がBI株の割合はそれぞれ37.6%及び38.5%、CDIの重症度が重度の患者の割合はそれぞれ25.6%及び26.4%であった。海外第3相試験 [101.1.C.004] のmITTでの年齢の平均値は、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64.1歳及び62.7歳、身長平均値はそれぞれ167.01 cm及び165.82 cm、体重平均値はそれぞれ71.38 kg及び70.93 kg、BMIの平均値はそれぞれ25.47 kg/m²及び25.74 kg/m²であった。入院患者の割合はそれぞれ69.2%及び67.2%、過去3カ月以内のCDI発症のない患者の割合はそれぞれ84.2%及び85.9%、*C. difficile* strainの型がBI株の割合はそれぞれ33.2%及び33.1%、CDIの重症度が重度の患者の割合はそれぞれ24.9%及び23.8%であった。いずれの試験でも人口統計学的特性又はベースラインのCDIの症状に著しい投与群間の偏りはみられなかった。

国内第3相試験 [CL-3002] のFASでの年齢の平均値は、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74.0歳及び75.0歳であった。女性患者の割合はそれぞれ53.8%及び50.0%であり、いずれの投与群でも男女の割合はほぼ同じであった。身長平均値はそれぞれ155.96 cm及び155.92 cm、体重平均値はそれぞれ52.55 kg及び50.74 kg、BMIの平均値はそれぞれ21.45 kg/m²及び20.83 kg/m²であり、いずれの項目でも投与群間に差異はみられなかった。過去3

カ月以内の CDI 発症のない患者の割合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 88.5%及び 88.9%, *C. difficile strain* の型が BI 株の割合はそれぞれ 1.5%及び 0%, CDI の重症度が重度の患者の割合はそれぞれ 24.0%及び 20.4%であった。ベースラインの CDI の症状には、いずれの項目でも投与群間に差異はみられなかった。

海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 及び海外第 3 相試験 [101.1.C.004] と国内第 3 相試験 [CL-3002] の比較では、国内第 3 相試験では海外第 3 相試験に比べ年齢の平均値が高かった。体格（身長、体重及び BMI）にも差異がみられた。国内第 3 相試験 [CL-3002] では入院患者のみを対象に試験を実施したが、海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 及び海外第 3 相試験 [101.1.C.004] ではいずれの投与群でも 30%以上の患者が外来患者であった。また、*C. difficile strain* の型は、国内第 3 相試験 [CL-3002] では BI 株はフィダキソマイシン群で 1 例にみられただけであったが、海外第 3 相試験 [101.1.C.003] で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 37.6%及び 38.5%, 海外第 3 相試験 [101.1.C.004] ではそれぞれ 33.2%及び 33.1%が BI 株であり、国内試験と海外試験で差異が認められた。

治験薬の投与状況

海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A] では、100 mg/日群の 4 例と 200 mg/日群の 3 例が治験薬投与を中止した。最終投与日は、100 mg/日群の 4 例は、1 日目、1 日目、5 日目及び 6 日目、200 mg/日群の 3 例は、1 日目、4 日目及び 8 日目であった。400 mg/日群では治験薬投与を中止した患者はいなかった。

海外第 3 相試験 [101.1.C.003], 海外第 3 相試験 [101.1.C.004] 及び国内第 3 相試験 [CL-3002] での治験薬の投与期間の平均値は、フィダキソマイシン群ではそれぞれ 10.2 日、10.2 日及び 10.1 日、バンコマイシン群ではそれぞれ 10.3 日、10.3 日及び 10.4 日であり、試験間に差異はみられなかった。同様に服薬率の平均値も、フィダキソマイシン群ではそれぞれ 91.73%, 91.52%及び 92.02%, バンコマイシン群ではそれぞれ 91.34%, 92.05%及び 93.89%であり差異はみられなかった。治験薬の投与期間が 3 日未満の患者の割合は、フィダキソマイシン群ではそれぞれ 2.8%, 2.0%及び 2.9%であり差異はみられなかったが、バンコマイシン群ではそれぞれ 2.3%, 4.3%及び 0.9%であり、国内第 3 相試験 [CL-3002] のバンコマイシン群では投与期間 3 日未満の患者の割合が低かった。

2.5.4.3 有効性の結果

表 2.5- 9 主要な有効性成績の要約

評価項目	海外第3相試験 [101.1.C.003]			海外第3相試験 [101.1.C.004]			国内第3相試験 [CL-3002]		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差 ^a (95% 信頼区間)	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差 ^a (95% 信頼区間)	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差 ^b (95% 信頼区間)
解析対象集団：PP/PPS									
治癒率	247/268 (92.2)	251/280 (89.6)	2.5 (-2.4, 7.3)	199/217 (91.7)	212/234 (90.6)	1.1 (-4.2, 6.4)	81/91 (89.0)	88/96 (91.7)	-2.6 (-11.3, 6.0)
再発率	28/213 (13.1)	53/219 (24.2)	-11.1 (-18.2, -3.7)	23/181 (12.7)	46/181 (25.4)	-12.7 (-20.6, -4.6)	12/75 (16.0)	21/87 (24.1)	-6.6 (-18.6, 5.4)
治癒維持率	208/268 (77.6)	188/280 (67.1)	10.5 (3.0, 17.8)	173/217 (79.7)	153/234 (65.4)	14.3 (6.1, 22.3)	63/85 (74.1)	66/95 (69.5)	3.9 (-9.1, 16.8)
解析対象集団：mITT/FAS									
治癒率	255/289 (88.2)	263/307 (85.7)	2.6 (-2.9, 8.0)	222/253 (87.7)	222/256 (86.7)	1.0 (-4.8, 6.8)	87/104 (83.7)	95/108 (88.0)	-4.4 (-13.8, 5.0)
再発率	40/255 (15.7)	66/263 (25.1)	-9.4 (-16.2, -2.5)	28/222 (12.6)	60/222 (27.0)	-14.4 (-21.6, -7.0)	17/87 (19.5)	24/95 (25.3)	-4.9 (-16.7, 7.0)
治癒維持率	215/289 (74.4)	197/307 (64.2)	10.2 (2.8, 17.5)	194/253 (76.7)	162/256 (63.3)	13.4 (5.4, 21.1)	70/104 (67.3)	71/108 (65.7)	1.2 (-11.3, 13.7)

PP/PPS：海外第3相試験 [101.1.C.003] 及び海外第3相試験 [101.1.C.004] の治癒率及び治癒維持率は PP，再発率は PP-R，国内第3相試験 [CL-3002] の治癒率は PPS，再発率は PPS-R，治癒維持率は PPS-G

mITT/FAS：海外第3相試験 [101.1.C.003] 及び海外第3相試験 [101.1.C.004] の治癒率及び治癒維持率は mITT，再発率は mITT-R，国内第3相試験 [CL-3002] の治癒率及び治癒維持率は FAS，再発率は FAS-R

a：Agresti が推奨する方法による信頼区間

b：CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel 法による調整を実施

Source：海外第3相試験有効性併合解析報告書 (5.3.5.3-1) Table 14.2.1.1.1, Table 14.2.1.1.2, Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.1.2, Table 14.2.3.1.1, Table 14.2.3.1.2, CL-3002 総括報告書 (5.3.5.1-4) Table 12.3.1.1, Table 12.3.1.2.2, Table 12.3.2.1.2.1, Table 12.3.2.1.2.2, Table 12.3.2.2.1, Table 12.3.2.2.2

治癒率

海外第3相試験 [101.1.C.003] の 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%) であり、治癒率の差の 95%信頼区間の下限値は-10%を上回った。mITT での治癒率はそれぞれ 88.2%及び 85.7%であり、PP の結果と同様、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く、治癒率の差の 95%信頼区間の下限値は-10%を上回った。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。

海外第3相試験 [101.1.C.004] の 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%) であり、治癒率の差の 95%信頼区間の下限値は-10%を上回った。mITT での治癒率はそれぞれ 87.7%及び 86.7%であり、PP の結果と同様、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く、治癒率の差の 95%信頼区間の下限値は-10%を上回った。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。

国内第3相試験 [CL-3002] の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。

海外第3相試験 [101.1.C.003], 海外第3相試験 [101.1.C.004] 及び国内第3相試験 [CL-3002] の比較では、mITT又はFASでのフィダキソマイシン群の治癒率はそれぞれ88.2%, 87.7%及び83.7%であり、国内第3相試験 [CL-3002] では海外第3相試験 [101.1.C.003] 及び海外第3相試験 [101.1.C.004] に比べやや低かったものの、80%以上の高い治癒率であった。バンコマイシン群の治癒率はそれぞれ85.7%, 86.7%及び88.0%であり、いずれの試験でも同程度であった。バンコマイシン群と比較したフィダキソマイシン群の治癒率は、海外第3相試験 [101.1.C.003] 及び海外第3相試験 [101.1.C.004] ではバンコマイシン群より高く、国内第3相試験 [CL-3002] ではバンコマイシン群より低かった。PP又はPPSでのフィダキソマイシン群の治癒率はそれぞれ92.2%, 91.7%及び89.0%であり、国内第3相試験 [CL-3002] では、海外第3相試験 [101.1.C.003] 及び海外第3相試験 [101.1.C.004] に比べやや低かった。バンコマイシン群の治癒率はそれぞれ89.6%, 90.6%及び91.7%であり、いずれの試験でも同程度であった。フィダキソマイシン群の治癒率は、海外第3相試験 [101.1.C.003] 及び海外第3相試験 [101.1.C.004] ではバンコマイシン群より高く、国内第3相試験 [CL-3002] ではバンコマイシン群より低かった。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、治癒率の群間差はmITTとPPで同程度であったが、国内第3相試験 [CL-3002] では、FASでの治癒率の群間差 (-4.4%) は、PPSでの群間差 (-2.6%) に比べやや広がった。

再発率

海外第3相試験 [101.1.C.003] の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、統計学的に有意な差が認められた ($P=0.0032$, Pearsonのカイ二乗検定)。mITT-Rでの再発率はそれぞれ15.7%及び25.1%であり、PP-Rの結果と同様、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く、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、統計学的に有意な差が認められた ($P=0.0080$, Pearsonのカイ二乗検定)。

海外第3相試験 [101.1.C.004] の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 ($P=0.0021$, Pearson のカイ二乗検定)。mITT-R での再発率はそれぞれ 12.6%及び 27.0%であり、PP-R の結果と同様、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く、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 ($P=0.0001$, Pearson のカイ二乗検定)。

国内第 3 相試験 [CL-3002] の 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。

海外第 3 相試験 [101.1.C.003], 海外第 3 相試験 [101.1.C.004] 及び国内第 3 相試験 [CL-3002] の比較では、mITT-R 又は FAS-R でのフィダキソマイシン群の再発率はそれぞれ 15.7%, 12.6%及び 19.5%であり、国内第 3 相試験 [CL-3002], 海外第 3 相試験 [101.1.C.003], 海外第 3 相試験 [101.1.C.004] の順に高かった。バンコマイシン群の再発率はそれぞれ 25.1%, 27.0%及び 25.3%であり、いずれの試験でも同程度であった。フィダキソマイシン群の再発率は、いずれの試験でもバンコマイシン群に比べ低かった。PP-R 又は PPS-R でのフィダキソマイシン群の再発率はそれぞれ 13.1%, 12.7%及び 16.0%であり、国内第 3 相試験 [CL-3002] では海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 及び海外第 3 相試験 [101.1.C.004] よりやや高かった。バンコマイシン群の再発率はそれぞれ 24.2%, 25.4%及び 24.1%であり、いずれの試験でも同程度であった。フィダキソマイシン群の再発率は、いずれの試験でもバンコマイシン群に比べ低かった。

治癒維持率

海外第 3 相試験 [101.1.C.003] の 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、統計学的に有意な差が認められた ($P=0.0062$, Pearson のカイ二乗検定)。mITT での治癒維持率はそれぞれ 74.4%及び 64.2%であり、PP の結果と同様、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、統計学的に有意な差が認められた ($P=0.0069$, Pearson のカイ二乗検定)。

海外第 3 相試験 [101.1.C.004] の 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 ($P=0.0007$, Pearson のカイ二乗検定)。mITT での治癒維持率はそれぞれ 76.7%及び 63.3%であり、PP の結果と同様、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 ($P=0.0010$, Pearson のカイ二乗検定)。

国内第 3 相試験 [CL-3002] の 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。PPS-G での治癒維持率は、それぞれ 74.1%及び 69.5%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高かった。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 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。

海外第 3 相試験 [101.1.C.003]、海外第 3 相試験 [101.1.C.004] 及び国内第 3 相試験 [CL-3002] の比較では、mITT 又は FAS でのフィダキソマイシン群の治癒維持率はそれぞれ 74.4%, 76.7%及び 67.3%であり、国内第 3 相試験 [CL-3002] では海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 及び海外第 3 相試験 [101.1.C.004] に比べやや低かった。バンコマイシン群の治癒維持率はそれぞれ 64.2%, 63.3%及び 65.7%であり、いずれの試験でも同程度であった。フィダキソマイシン群の治癒維持率は、いずれの試験でもバンコマイシン群に比べ高かった。PP 又は PPS-G でのフィダキソマイシン群での治癒維持率はそれぞれ 77.6%, 79.7%及び 74.1%であり、国内第 3 相試験 [CL-3002] では海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 及び海外第 3 相試験 [101.1.C.004] に比べやや低かった。バンコマイシン群の治癒維持率はそれぞれ 67.1%, 65.4%及び 69.5%であり、いずれの試験でも同程度であった。フィダキソマイシン群の治癒維持率は、いずれの試験でもバンコマイシン群に比べ高かった。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、治癒維持率の群間差は mITT と PP で同程度であったが、国内第 3 相試験 [CL-3002] では、FAS での治癒維持率の群間差 (1.2%) は、PPS での群間差 (3.9%) に比べやや狭かった。

下痢消失までの期間

海外第 3 相試験 [101.1.C.003] の PP での下痢消失までの期間の中央値は、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 68.0 時間及び 80.0 時間であった。下痢消失までの期間の中央値は両投与群でほぼ同様であり、投与群間で統計学的に有意な差はなかった ($P=0.782$, ログラニク検定)。Kaplan-Meier 曲線でも、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の下痢消失までの期間に差はみられなかった。mITT での下痢消失までの期間の中央値は、それぞれ 73.0 時間及び 82.0 時間であり、PP の結果と同様、両投与群でほぼ同様であり、投与群間で統計学的に有意な差

はなかった ($P=0.922$, ログランク検定)。Kaplan-Meier 曲線でも、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の下痢消失までの期間に差はみられなかった。

海外第3相試験 [101.1.C.004] の PP での下痢消失までの期間の中央値は、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 71.5 時間及び 75.0 時間であった。下痢消失までの期間の中央値は両投与群でほぼ同様であり、投与群間で統計学的に有意な差はなかった ($P=0.498$, ログランク検定)。Kaplan-Meier 曲線でも、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の下痢消失までの期間に差はみられなかった。mITT での下痢消失までの期間の中央値は、それぞれ 78.0 時間及び 80.0 時間であった。PP の結果と同様、両投与群でほぼ同様であり、投与群間で統計学的に有意な差はなかった ($P=0.843$, ログランク検定)。Kaplan-Meier 曲線でも、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の下痢消失までの期間に差はみられなかった。

国内第3相試験 [CL-3002] の FAS での下痢消失までの期間の中央値は、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 4.0 日及び 3.0 日であった。下痢消失までの期間の中央値は両投与群でほぼ同様であり、投与群間で統計学的に有意な差はなかった ($P=0.342$, ログランク検定)。Kaplan-Meier 曲線でも、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の下痢消失までの期間に差はみられなかった。PPS での下痢消失までの期間の中央値は、それぞれ 4.0 日及び 3.0 日であった。FAS の結果と同様、両投与群でほぼ同様であり、投与群間で統計学的に有意な差はなかった ($P=0.362$, ログランク検定)。Kaplan-Meier 曲線でも、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の下痢消失までの期間に差はみられなかった。

海外第3相試験 [101.1.C.003]、海外第3相試験 [101.1.C.004] 及び国内第3相試験 [CL-3002] の比較では、mITT 又は FAS でのフィダキソマイシン群の下痢消失までの期間の中央値はそれぞれ 73.0 時間、78.0 時間及び 4.0 日であり、いずれの試験でも同程度であった。バンコマイシン群の下痢消失までの期間の中央値はそれぞれ 82.0 時間、80.0 時間及び 3.0 日であり、いずれの試験でも同程度であった。Kaplan-Meier 曲線の比較でも、試験間で明らかな差異はみられなかった。PP 又は PPS での下痢消失までの期間は、mITT 又は FAS での結果とほぼ同様であった。

海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] では、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。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 日であった。各投与群の下痢消失までの期間について一般化 Wilcoxon 検定を行った結果、統計学的に有意な差はみられなかった。

CDI 再発までの期間

海外第3相試験 [101.1.C.003] の PP-R での CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は、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 23.0 日及び 9.0 日であった。CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は、フィダキソマイシン群よりバンコマイシン群で短く、投与群間で統計学的に有意な差がみられた ($P=0.002$, ログランク検定)。Kaplan-Meier 曲線でも、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の CDI 再発までの期間には明らかな差異が認められた。mITT-R での CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は、それぞれ 21.0 日及び 9.0 日であり、

PP-R の結果と同様、フィダキソマイシン群よりバンコマイシン群で短く、投与群間で統計学的に有意な差がみられた ($P=0.006$, ログランク検定)。Kaplan-Meier 曲線でも、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の CDI 再発までの期間には明らかな差異が認められた。

海外第 3 相試験 [101.1.C.004] の PP-R での CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は、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 18.0 日及び 9.0 日であった。CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は、フィダキソマイシン群よりバンコマイシン群で短く、投与群間で統計学的に有意な差がみられた ($P=0.001$, ログランク検定)。Kaplan-Meier 曲線でも、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の CDI 再発までの期間には明らかな差異が認められた。

mITT-R での CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は、それぞれ 18.0 日及び 8.0 日であった。PP-R の結果と同様、フィダキソマイシン群よりバンコマイシン群で短く、投与群間で統計学的に有意な差がみられた ($P=0.000$, ログランク検定)。Kaplan-Meier 曲線でも、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の CDI 再発までの期間には明らかな差異が認められた。

国内第 3 相試験 [CL-3002] の FAS-R での CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は、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 11.0 日及び 8.0 日であった。CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は、フィダキソマイシン群よりバンコマイシン群で短かったが、投与群間で統計学的に有意な差はなかった ($P=0.330$, ログランク検定)。Kaplan-Meier 曲線では、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の CDI 再発までの期間には差異が認められた。PPS-R での CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は、それぞれ 16.0 日及び 8.0 日であった。FAS-R の結果と同様、フィダキソマイシン群よりバンコマイシン群で短かったが、投与群間で統計学的に有意な差はなかった ($P=0.187$, ログランク検定)。Kaplan-Meier 曲線では、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の CDI 再発までの期間には差異が認められた。

海外第 3 相試験 [101.1.C.003], 海外第 3 相試験 [101.1.C.004] 及び国内第 3 相試験 [CL-3002] の比較では、mITT-R 又は FAS-R でのフィダキソマイシン群の CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値はそれぞれ 21.0 日, 18.0 日及び 11.0 日であり, 国内第 3 相試験 [CL-3002] では海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 及び海外第 3 相試験 [101.1.C.004] に比べ短かった。バンコマイシン群の CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値はそれぞれ 9.0 日, 8.0 日及び 8.0 日であり, いずれの試験でも同程度であった。いずれの試験でもフィダキソマイシン群での CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は, バンコマイシン群より長かった。Kaplan-Meier 曲線は, 試験間で明らかな違いはなかった。PP-R 又は PPS-R でのフィダキソマイシン群の CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値はそれぞれ 23.0 日, 18.0 日及び 16.0 日であり, 国内第 3 相試験 [CL-3002] では海外第 3 相試験 [101.1.C.003] より短く, 海外第 3 相試験 [101.1.C.004] とほぼ同様であった。バンコマイシン群の CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値はそれぞれ 9.0 日, 9.0 日及び 8.0 日であり, いずれの試験でも同程度であった。いずれの試験でもフィダキソマイシン群での CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は, バンコマイシン群より長かった。Kaplan-Meier 曲線は, 試験間で明らかな違いはなかった。

海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A] での臨床的治癒

海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A] では、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%) に臨床的治癒がみられ、用量に依存した効果が認められた。

海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A] での CDI の症状緩和

海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A] で CDI の症状緩和がみられた患者の割合は、100 mg/日群 37.5%、200 mg/日群 50.0%、400 mg/日群 86.7%であり、用量に依存した効果が認められた。

2.5.4.4 部分集団における結果の比較

入院・外来の別によるサブグループ解析の結果、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、入院患者の方が治癒率と治癒維持率は低く、再発率は高い傾向がみられた。国内第 3 相試験 [CL-3002] は入院患者のみを対象として試験を実施したため、入院・外来の別による有効性への影響は評価できなかった。一般的に入院患者は、外来患者に比べ CDI 以外の重篤な基礎疾患を有する患者や CDI のリスクとなる薬剤を併用している患者の割合が高く、院内で *C. difficile* の芽胞に曝露されるリスクが高いことから、入院・外来の別は、有効性に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

年齢 (65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上) によるサブグループ解析の結果、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群とバンコマイシン群のいずれの投与群でも、患者の年齢層が高くなるほど治癒率と治癒維持率が低くなり、再発率は高くなる傾向がみられた。一方、国内第 3 相試験 [CL-3002] では、明らかな傾向は認められなかった。一般的に、高齢者は免疫反応の低下、基礎疾患等の様々な理由で年齢の上昇とともに有効率が落ちるといわれているが、国内第 3 相試験 [CL-3002] では入院患者のみを対象としていることから、若年でも重篤な疾患を持つ患者が組み入れられており、国内第 3 相試験 [CL-3002] での年齢カテゴリー別の有効性の結果には、年齢の影響より CDI 以外の基礎疾患の重篤性が影響していると考えた。

全身性抗菌薬併用の有無によるサブグループ解析の結果、全般的に全身性抗菌薬の併用なしのグループで良好な有効性が認められたが、全身性抗菌薬の併用ありの患者は抗菌薬の使用が必要な何らかの基礎疾患があるため、全身性抗菌薬併用の有無による有効性の差異は、CDI 以外の基礎疾患の重篤性が影響していると考えた。

CDI に関連する因子について、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、過去 3 カ月以内の CDI 発症の有無によるサブグループ解析の結果、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群のいずれの投与群でも、過去 3 カ月以内の CDI 発症ありのグループで再発率が高い結果であった。CDI の重症度 (軽度・中等度、重度) によるサブグループ解析の結果、いずれの投与群でも CDI の重症度が重度のグループの方が、治癒率と治癒維持率が低く、再発率が高い傾向がみられた。国内第 3 相試験 [CL-3002] では、CDI の重症度によるサブグループ解析の

バンコマイシン群以外では、海外第3相試験と同様の傾向がみられた。過去3カ月以内のCDI発症がある患者で再発率が高かったことは、以前にCDIが発現した患者には芽胞が存在するためである可能性が考えられる。また、重度のCDI患者で有効性が低かったことは、CDIの重症度が高い患者の方が患者の状態が悪く回復しづらいという疾患の特性に関連した結果であると考えられた。

C. difficile strainの型（BI株，non-BI株）によるサブグループ解析の結果、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群とバンコマイシン群のいずれの投与群でも、*C. difficile* strainがnon-BIの患者の方が治癒率と治癒維持率は高く、再発率は低い傾向がみられた。国内第3相試験[CL-3002]では、*C. difficile* strainがBIの患者は1例のみであったため、試験間の比較は困難であった。フィダキソマイシンの*C. difficile*に対する最小発育阻止濃度（MIC）は、国内・海外ともにいずれの*C. difficile* strainの型でも同程度であり、有効性への影響は少ないと考えられる。

性別、身長、体重及びBMIによるサブグループ解析では、有効性に及ぼす一定の傾向はみられなかった。

2.5.4.5 治験薬の投与期間、服薬率及び投与回数別の有効性

治癒率において、投与期間10日以上12日未満、服薬率100%及びフィダキソマイシン投与6回以上又はバンコマイシン投与12回以上のグループ以外に含まれる患者の割合は少なかった。いずれの試験でも投与期間3日未満のグループは、該当する患者数が少なかったが、投与期間3日未満のグループで治癒が認められた患者は、フィダキソマイシン群、バンコマイシン群ともに0又は極少数例であり、有効性が得られていないことが示された。

治験薬の投与期間別の治癒率は、投与期間10日以上12日未満のグループのフィダキソマイシン群において、国内第3相試験[CL-3002]では海外第3相試験[101.1.C.003]及び海外第3相試験[101.1.C.004]に比べ低く、バンコマイシン群と比較したフィダキソマイシン群の治癒率は、海外第3相試験[101.1.C.003]及び海外第3相試験[101.1.C.004]ではやや高く、国内第3相試験[CL-3002]ではやや低かったが、いずれも90%を超える高い治癒率であった。

治験薬の服薬率別の治癒率は、服薬率100%のグループのフィダキソマイシン群において、国内第3相試験[CL-3002]では海外第3相試験[101.1.C.003]及び海外第3相試験[101.1.C.004]に比べ低かった。バンコマイシン群と比較したフィダキソマイシン群の治癒率は、海外第3相試験[101.1.C.003]及び海外第3相試験[101.1.C.004]ではやや高く、国内第3相試験[CL-3002]ではやや低かったが、いずれも90%を超える高い治癒率であった。

治験薬の投与回数別の治癒率は、フィダキソマイシン投与6回以上又はバンコマイシン投与12回以上のグループのフィダキソマイシン群において、国内第3相試験[CL-3002]では海外第3相試験[101.1.C.003]及び海外第3相試験[101.1.C.004]に比べ低かった。バンコマイシン群と比較したフィダキソマイシン群の治癒率は、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、バンコマイシン群に比べやや高く、国内第3相試験 [CL-3002] ではやや低かったが、全体集団の結果より高かった。

国内第3相試験 [CL-3002] は、臨床的に治癒した投与期中止症例は後観察を実施しておらず、再発評価が欠測となるが、解析上の取扱いで「再発あり」と扱っており、実際の臨床的な再発の有無を比較できない。よって、国内第3相試験 [CL-3002] の治験薬の投与期間別（10日以上12日未満）及び服薬率別（100%）以外のカテゴリーは、投与期中止症例や休薬期間のある投与期完了症例のいずれもが含まれ、再発率に対する服薬状況の影響を試験間で比較することは困難である。そこで、治験薬投与期間を完了したカテゴリーである、治験薬の投与期間別（10日以上12日未満）及び服薬率別（100%）について再発率を試験間で比較した。治癒維持率も同様の理由で治験薬の投与期間別（10日以上12日未満）及び服薬率別（100%）のみ比較した。

治験薬の投与期間別の再発率は、投与期間10日以上12日未満のグループのフィダキソマイシン群において、海外第3相試験 [101.1.C.004] では海外第3相試験 [101.1.C.003] 及び国内第3相試験 [CL-3002] に比べ低かった。フィダキソマイシン群の再発率は、いずれの試験でもバンコマイシン群より低かった。治験薬の服薬率別の再発率は、服薬率100%のグループのフィダキソマイシン群において、いずれの試験でもほぼ同程度であった。フィダキソマイシン群の再発率は、いずれの試験でもバンコマイシン群より低かった。

治験薬の投与期間別の治癒維持率は、投与期間10日以上12日未満のグループのフィダキソマイシン群において、国内第3相試験 [CL-3002] では海外第3相試験 [101.1.C.004] 及び海外第3相試験 [101.1.C.003] に比べ低かった。フィダキソマイシン群の治癒維持率は、いずれの試験でもバンコマイシン群より高かった。治験薬の服薬率別の治癒維持率は、服薬率100%のグループのフィダキソマイシン群において、国内第3相試験 [CL-3002] では海外第3相試験 [101.1.C.004] 及び海外第3相試験 [101.1.C.003] に比べ低かった。フィダキソマイシン群の治癒維持率は、いずれの試験でもバンコマイシン群より高かった。なお、国内第3相試験 [CL-3002] の投与期間10日以上12日未満及び服薬率100%のグループでの治癒維持率の差（フィダキソマイシン群－バンコマイシン群）はそれぞれ4.4%及び5.6%であり、全体集団における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治癒維持率の差1.2%と比較して、差は大きかった。

以上より、比較可能な投与期間10日以上12日未満及び服薬率100%のグループにおける治癒率は、全試験で90%を超える高い治癒率であった。フィダキソマイシン投与6回以上又はバンコマイシン投与12回以上のグループでは全体集団の結果より高かった。いずれの試験でも投与期間3日未満、及びフィダキソマイシン投与6回未満又はバンコマイシン投与12回未満のグループでは、有効性が得られていないことが示された。比較可能な投与期間10日以上12日未満及び服薬率100%のグループにおける再発率は、全試験でやや違いが認められたものの、おおむね同程度であり、治癒維持率は、国内第3相試験 [CL-3002] で低かったものの、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）は、全体集団における差と比較して、大きかった。

2.5.4.6 微生物学的効果

2.5.4.6.1 菌消失率

国内第3相試験[CL-3002]のFASでの投与期間中の菌消失率は、フィダキソマイシン群 87.8%、バンコマイシン群 90.1%であり、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、-2.3%（-11.2%， 6.6%）であった。PPSでの投与期間中の菌消失率は、フィダキソマイシン群ではFASでの投与期間中の菌消失率より高くなる傾向がみられたが、FAS及びPPSのいずれでも、投与期間中の菌消失率に投与群間で大きな違いはみられなかった。FAS-Rでの後観察期間中の菌消失率は、フィダキソマイシン群 80.8%、バンコマイシン群 77.6%であり、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、3.2%（-9.5%， 15.8%）であった。PPS-Rでの後観察期間中の菌消失率は、フィダキソマイシン群 80.6%、バンコマイシン群 76.3%であり、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、4.3%（-8.9%， 17.6%）であった。FAS-R及びPPS-Rのいずれでも、後観察期間中の菌消失率はほぼ同様の結果であった。以上、フィダキソマイシン群の投与期間中の菌消失率はFAS及びPPSのいずれも約90%と高く、また投与終了後の後観察期間時の菌消失率は80%を超える高い菌消失率を維持しており、治癒率及び治癒維持率等のフィダキソマイシンの臨床効果を支持する結果であった。

2.5.4.6.2 薬剤感受性

海外第3相試験[101.1.C.003]及び海外第3相試験[101.1.C.004]での臨床分離株に対するフィダキソマイシンのMIC₅₀はいずれも0.125 µg/mL、MIC₉₀はいずれも0.25 µg/mLであった。バンコマイシンのMIC₅₀はいずれも1 µg/mL、MIC₉₀はいずれも2 µg/mLであり、フィダキソマイシンに対してより強い薬剤感受性が認められた。国内第3相試験[CL-3002]での臨床分離株に対するフィダキソマイシンのMIC₅₀及びMIC₉₀は、それぞれ0.06 µg/mL及び0.12 µg/mL、バンコマイシンのMIC₅₀及びMIC₉₀はいずれも0.5 µg/mLであり、海外第3相試験での臨床分離株とほぼ同様の薬剤感受性が認められた。

*C. difficile*の型別の薬剤感受性は、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、BI株に対するフィダキソマイシンのMIC₅₀及びMIC₉₀は、それぞれ0.25 µg/mL及び0.5 µg/mLであった。non-BI株に対するフィダキソマイシンのMIC₅₀は0.02~0.25 µg/mL、MIC₉₀は0.125~0.25 µg/mLであり、いずれの遺伝子タイプでもほぼ同様であった。国内第3相試験[CL-3002]では、制限酵素処理解析に加え詳細な菌株の分類が可能なMultilocus sequence typing (MLST)にて実施した。全ての種類の菌株でフィダキソマイシンのMICの範囲は≤0.004~0.5 µg/mLであり、MLST法で分類したいずれのタイプでもほぼ同程度の感受性が認められた。また、国内第3相試験[CL-3002]で多く分離された*C. difficile*の型別のフィダキソマイシンに対する薬剤感受性は、海外第3相試験[101.1.C.003]及び海外第3相試験[101.1.C.004]で分離された*C. difficile*での薬剤感受性とほぼ同程度であり、国内外の*C. difficile*に対するフィダキソマイシンの感受性に差異はみられなかった。

以上より、海外第3相試験 [101.1.C.003]、海外第3相試験 [101.1.C.004] 及び国内第3相試験 [CL-3002] での *C. difficile* に対するフィダキソマイシンの感受性は、全ての臨床分離株での結果及び型別のいずれにおいても、同程度であると考えられた。また、いずれの試験でも、治癒が得られた患者から分離された *C. difficile* と無効であった患者から分離された *C. difficile* の薬剤感受性に差異はみられなかった。

2.5.4.7 国内第3相試験 [CL-3002] の有効性に関する考察

国内第3相試験 [CL-3002] で治癒維持率におい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が検証されなかった要因を考察した。その結果、国内第3相試験 [CL-3002] の結果に影響を及ぼす可能性のある要因として、早期中止例の偏りによる影響と海外試験と国内試験の対象患者の入院・外来の別による影響が考えられた。

2.5.4.7.1 国内第3相試験 [CL-3002] の結果からの考察

国内第3相試験 [CL-3002] での早期中止例の偏りによる影響

国内第3相試験 [CL-3002] で治験薬の投与状況をフィダキソマイシン群とバンコマイシン群で比較したところ、治験薬投与2日目で服薬を中止した患者は、フィダキソマイシン群で3例、バンコマイシン群で1例、治験薬投与3日目で服薬を中止した患者は、フィダキソマイシン群で3例、バンコマイシン群で1例であり、フィダキソマイシン群とバンコマイシン群で早期に服薬を中止した患者数に差異が認められた。感染症は急性疾患であり、発症後の速やかな治療が臨床効果に大きく影響する。また、抗菌薬は他の慢性疾患の治療薬に比べ、総服薬期間が1～2週間程度と短期間であるため、総服薬回数が有効性に大きな影響を与えられと考えることより、短期間での治験薬投与中止は有効性の評価に影響を及ぼしている可能性がある。

海外第3相試験 [101.1.C.003]、海外第3相試験 [101.1.C.004] 及び国内第3相試験 [CL-3002] で治験薬の投与期間別又は治験薬の投与回数別の有効性を検討した結果、いずれの試験でも投与期間3日未満のグループで治癒が認められた患者は0又は極少数例であり、投与期間が3日未満では、国内・海外ともに有効性が認められないことが示された。そこで国内第3相試験 [CL-3002] で服薬期間3日未満の患者（フィダキソマイシン群7例、バンコマイシン群2例）を除いて追加解析を実施したところ、服薬期間3日未満の患者を除いた集団では、いずれの投与群でも FAS/FAS-R に比べ治癒率及び治癒維持率は高くなり、再発率はほとんど変わらなかった。特にフィダキソマイシン群の治癒率は、服薬期間3日未満の症例を除いた集団では FAS に比べて 5.0% 高く、バンコマイシン群の治癒率と同程度であった。また、主要評価項目である治癒維持率の差（フィダキソマイシン群－バンコマイシン群）の 95% 信頼区間の下限は -7.9% であり、非劣性の基準である -10% を上回っていた。この追加解析の結果より、短期間での治験薬投与中止の偏りが、国内第3相試験 [CL-3002] で非劣性が検証されなかった一つの要因と考えられた。

海外試験と国内試験の対象患者の入院・外来の別による影響

国内第3相試験[CL-3002]では入院患者のみを対象として試験を実施したため全て入院患者であったが、海外第3相試験での入院患者の割合は、海外第3相試験[101.1.C.003]で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58.1%及び60.6%、海外第3相試験[101.1.C.004]ではそれぞれ69.2%及び67.2%であり、国内第3相試験と海外第3相試験の間に大きく異なっていた。

海外第3相試験[101.1.C.003]及び海外第3相試験[101.1.C.004]でのサブグループ解析の結果、フィダキソマイシン群、バンコマイシン群のいずれの投与群でも、入院患者では外来患者に比べ治癒率及び治癒維持率が低く、再発率が高かった。一般的に入院患者は、CDI以外の重篤な基礎疾患を有する割合やCDIのリスクとなる薬剤を併用している割合が外来患者に比べ高く、院内で芽胞に曝露され再感染するリスクも高い。国内第3相試験[CL-3002]で入院患者のみを対象としたことが、国内第3相試験[CL-3002]で非劣性が検証されなかった一つの要因と考えられた。

2.5.4.7.2 国内第3相試験[CL-3002]の被験者数の設定及び解析方法からの考察

サンプルサイズに関する考察

国内第3相試験[CL-3002]の治癒維持率を海外第3相試験の入院患者での治癒維持率と比較した。フィダキソマイシン群の入院患者での治癒維持率は、国内第3相試験[CL-3002]、海外第3相試験[101.1.C.003]、海外第3相試験[101.1.C.004]及び海外第3相試験併合で、それぞれ67.3%、66.7%、75.4%及び71.1%であった。治癒維持率は海外第3相試験[101.1.C.004]でその他の試験に比べ高かったが、海外第3相試験[101.1.C.003]と国内第3相試験[CL-3002]は同程度であった。一方で、バンコマイシン群の治癒維持率は、それぞれ65.7%、57.0%、61.6%及び59.2%であり、国内第3相試験で海外第3相試験に比べ高かった。国内第3相試験[CL-3002]のサンプルサイズ設計時には、海外試験成績の点推定値を参照しており、ばらつきを考慮していなかった点、国内第3相試験[CL-3002]のバンコマイシン群での治癒維持率が、結果的に海外第3相試験に比べ高かった点を踏まえて、バンコマイシン群の治癒維持率を保守的に仮定した場合のサンプルサイズ及び検出力への影響を検討した。海外第3相試験の併合した入院患者での成績を参照し、フィダキソマイシン群の治癒維持率を71.1%と仮定し、バンコマイシン群の治癒維持率を、海外第3相試験より高くなる可能性を考慮し信頼区間上限である64.2%と保守的に仮定した場合、検出力90%を満たすサンプルサイズは各群161例となった。このとき、国内第3相試験[CL-3002]の目標被験者数である各群105例での検出力は74.5%でありやや低かったと考える。本疾患での国内臨床試験を実施するにあたり、CDI患者が重篤な原疾患を合併し多くの診療科で発症すること、高齢であり認知機能が低下していることも多いこと、及びCDI治療の緊急性からtoxin陽性判明後、速やかに治療を開始する医療現場の治療実態等から、臨床試験に組み入れることができる被験者は実際のCDI患者数に比べ、非常に限定されることが予想された。当初は、210例を50施設、19カ月で実施する予定であったが、322例の場合は、1.5倍を超える規模となり、国内での臨床試

験の実現可能性を考えた場合、サンプルサイズ設計時にバンコマイシン群の有効性を保守的に仮定することは困難であった。実際、国内第3相試験〔CL-3002〕では、当初の約1.5倍以上に治験実施施設を拡大し、可能な限り多くの診療科での実施を試みたが、総治験実施施設数は約80施設、予定実施期間を二度、計15カ月延長し、総実施期間は27カ月となった結果から考えても、322例規模の試験を実施することは困難であった。国内での臨床試験の実現可能性を考え、治癒維持率を保守的に仮定した場合のサンプルサイズに設定できなかったことは、非劣性が検証されなかった一因になった可能性があると考ええる。

非劣性マージンの設定に関する考察

国内第3相試験〔CL-3002〕の非劣性マージンは、proprietary toxin binding polymer である Tolevamer の成績を参照して、バンコマイシンと Tolevamer の差 17.8%及び 26.9%の 50%程度の値として-10%に設定した。一方で、FDA のガイドライン〔FDA, 2016〕によれば、プラセボと比較して極めて高い有効性を示す抗菌薬の臨床試験では、非劣性マージンは 10～15%が一般に選択されるとしており、-15%の非劣性マージンでもバンコマイシンに対する非劣性を示すことが妥当であるかを検討した。GD3-170-301 試験及び GD3-170-302 試験での Global Cure Rate のバンコマイシンと Tolevamer の差は 17.8%及び 26.9%であり、併合リスク差の推定値及び信頼区間は 22.4%

(15.2%, 29.5%) であった。バンコマイシンの Tolevamer に対する効果について、推定値のばらつきを考慮して、参考にした2試験のうち小さい方の差が 17.8%、併合リスク差の 95%信頼区間の下限値が 15.2%であること、Tolevamer は治癒維持率においてプラセボよりも高い効果が期待されることから、15%を非劣性マージンとすることも可能であると考ええる。国内第3相試験〔CL-3002〕の主要評価項目である FAS での治癒維持率の差及び信頼区間は 1.2% (-11.3%, 13.7%) であったことから、非劣性マージン-15%を適用すると、95%信頼区間の下限値は-15%を上回っていた。

2.5.4.7.3 国内第3相試験〔CL-3002〕の考察のまとめ

治験薬の早期中止例の偏りによる影響に関して、一般的に抗菌薬は総服薬期間が有効性に大きな影響を与えると考えられることより、国内第3相試験〔CL-3002〕において、服薬期間3日未満の患者を除いて追加解析を実施した。主要評価項目である治癒維持率の差（フィダキソマイシン群－バンコマイシン群）の 95%信頼区間の下限は-7.9%であり、非劣性の基準である-10%を上回っていたことから、国内第3相試験〔CL-3002〕で非劣性が検証されなかった一つの要因と考えられた。

また、国内試験と海外試験の対象患者の入院・外来の別による影響に関して、海外第3相試験2試験でのサブグループ解析の結果、フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群のいずれでも、入院患者で有効性が低かった。一般的に入院患者は、CDI 以外の重篤な基礎疾患を有する割合や CDI のリスクとなる薬剤を併用している割合が外来患者に比べ高く、院内で芽胞に曝露され再感染するリスクも高いことから、国内第3相試験〔CL-3002〕で非劣性が検証されなかった一つの要因と考えられた。

サンプルサイズの設定において、治癒維持率を保守的に仮定した場合のサンプルサイズに設定できなかったことは、非劣性が検証されなかった一因になった可能性があると考ええる。

また、-10%の非劣性マージンでは非劣性が検証されなかったものの、FDA のガイドライン及び tolevamer の臨床試験成績より、-15%の非劣性マージンを設定することも可能であると考えられ、それを適用すると、治癒維持率の差の 95%信頼区間の下限値は-15%を上回っていた。

海外第 3 相試験 2 試験と国内第 3 相試験を比較すると、治癒率においてフィダキソマイシン群でやや違いが認められたものの、全試験で 80%を超える高い治癒率であった。また、再発率についてフィダキソマイシン群はバンコマイシン群よりも低く、治癒維持率についてフィダキソマイシン群はバンコマイシン群よりも高かった。また、下痢消失までの期間及び CDI 再発までの期間についての Kaplan-Meier 曲線は全試験で大きな違いがなく、全試験で同様の有効性の傾向が示された。また、国内第 3 相試験 [CL-3002] で評価した菌消失率においてもフィダキソマイシン群の投与期間中の菌消失率は約 90%と高く、また投与終了後の後観察期間時の菌消失率も 80%を超えており、微生物学的効果からも治癒率及び治癒維持率等の臨床効果を支持する結果が示されている。国内第 3 相試験 [CL-3002] の治癒率が海外第 3 相試験 2 試験と比較してやや低かった原因としては、先に述べたとおり、国内試験と海外試験の対象患者の入院・外来の別による影響が考えられた。

海外第 3 相試験 2 試験の治癒率及び治癒維持率の群間差は mITT 及び PP で同程度であったのに対し、国内第 3 相試験 [CL-3002] では FAS の治癒率の群間差は PPS と比べてやや広く、FAS の治癒維持率の群間差は PPS と比べてやや狭かった。これらの原因としては、先に述べたとおり、試験薬の早期中止例の偏りによる影響があったと考えている。実際に、国内第 3 相試験 [CL-3002] の FAS のうち服薬期間 3 日未満の症例を除いて追加解析した結果、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）の 95%信頼区間の下限は-7.9%であり、非劣性の基準である-10%を上回っていた。

さらに、服薬状況において比較可能なカテゴリー（投与期間 10 日以上 12 日未満及び服薬率 100%）で比較した場合、国内第 3 相試験 [CL-3002] と海外第 3 相試験 2 試験では、フィダキソマイシン群の治癒率は全試験で 90%を超える高い治癒率であった。比較可能な投与期間 10 日以上 12 日未満及び服薬率 100%のグループにおける再発率は、全試験でやや違いが認められたものの、おおむね同程度であった。FAS-R 又は mITT の再発率に関しては、FDX 群の方が VCM 群に比べ全試験で再発率が低かったが、国内第 3 相試験 [CL-3002]、海外第 3 相試験 [101.1.C.003]、海外第 3 相試験 [101.1.C.004] の順に高かった。しかしながら、服薬状況において比較可能な服薬率のカテゴリー（服薬率 100%）で比較した場合、FDX 群の国内第 3 相試験 [CL-3002] と海外第 3 相試験 2 試験で再発率に差は認められなかった。つまり、国内 CDI 治療におけるアンメットメディカルニーズである CDI 再発の抑制に対する有効性が確認されたと考える。

以上より、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されなかったものの、国内の CDI 患者に対するフィダキソマイシンの有効性は示されたと考える。

2.5.4.8 用法・用量の設定

海外第2相試験[OPT-80-Phase 2A]では100 mg/日群（1回50 mg，1日2回），200 mg/日群（1回100 mg，1日2回）又は400 mg/日群（1回200 mg，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，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，100 mg/日群 37.5%，200 mg/日群 50.0%，400 mg/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）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。

2.5.4.9 有効性の結論

- 海外第2相試験[OPT-80-Phase 2A]で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，100 mg/日群で37.5%，200 mg/日群で50.0%，400 mg/日群で86.7%であり，用量に依存した効果が認められた。また，下痢消失までの期間の中央値は，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]でバンコマイシン 500 mg/日を対照に投与終了時の治癒率におけるフィダキソマイシン 400 mg/日の非劣性を検証した結果，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検証された。さらに再発率及び治癒維持率についてフィダキソマイシンの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]でバンコマイシン 500 mg/日を対照に治癒維持率におけるフィダキソマイシン 400 mg/日の非劣性を検証した結果，主要な有効性解析対象集団である FAS では，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することはできなかったものの，副次的な有効性解析対象集団である PPS-G では，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）の95%信頼区間の下限値は-9.1%であり，非劣性マージンに設定した-10%を上回った。再発率と治癒維持率は海外第3相試験の結果と同様の傾向を示していた。

- 国内第3相試験〔CL-3002〕で非劣性が検証できなかった理由を検討した結果、国内第3相試験は入院患者のみを対象として試験を実施した影響、国内第3相試験で治験薬投与開始から3日以内に試験を中止した患者の数が投与群間で偏っていた影響が考えられた。なお、国内第3相試験〔CL-3002〕で服薬3日未満の患者を除いて追加解析を実施したところ、主要評価項目である治癒維持率の差（フィダキソマイシン群－バンコマイシン群）の95%信頼区間の下限値は-7.9%であり、非劣性マージンに設定した-10%を上回った。
- 海外第3相試験〔101.1.C.003〕、海外第3相試験〔101.1.C.004〕及び国内第3相試験〔CL-3002〕のいずれの試験でも、フィダキソマイシン群での下痢消失までの期間はバンコマイシン群とほぼ同様であり、効果発現までの期間に差はみられなかった。
- 海外第3相試験〔101.1.C.003〕、海外第3相試験〔101.1.C.004〕及び国内第3相試験〔CL-3002〕のいずれの試験でも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も低く、治癒維持率はバンコマイシン群よりも高かった。また、下痢消失までの期間についてのKaplan-Meier曲線は全試験で大きな違いがなく、全試験でほぼ同様の有効性が示された。さらに、国内第3相試験〔CL-3002〕での副次的な有効性解析対象集団であるPPS-G、服薬3日未満の患者を除いた集団のいずれでも、治癒維持率の群間差（フィダキソマイシン群－バンコマイシン群）の95%信頼区間の下限値は-10%を上回っていた。これらのことより、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されなかったものの、CDI患者に対するフィダキソマイシンの有効性は示されたと考える。

2.5.5 安全性の概括評価

フィダキソマイシンの主要な安全性評価は、海外で CDI 患者を対象に実施した海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A]、海外第 3 相試験 [101.1.C.003]、海外第 3 相試験 [101.1.C.004] 及び国内で CDI 患者を対象に実施した国内第 3 相試験 [CL-3002] で行った。

安全性の解析対象集団を、海外で実施された試験では 1 回以上治験薬が投与され、ベースライン後に 1 つ以上安全性の評価項目が測定された患者と定義し、国内で実施された試験では 1 回以上治験薬が投与された患者と定義した。

安全性の評価には各試験の成績に加えて、試験デザイン及び対象集団が類似していたため、海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A]、海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 及び海外第 3 相試験 [101.1.C.004] の 3 試験を併合したデータ、海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 及び海外第 3 相試験 [101.1.C.004] の 2 試験を併合したデータ（以下、海外第 3 相試験併合）を用いた。

安全性の解析対象となった患者数は、海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A] のフィダキソマイシン 100 mg 群 15 例、200 mg 群 15 例、400 mg 群 16 例、海外第 3 相試験併合でのフィダキソマイシン 400 mg 群 564 例、バンコマイシン 500 mg 群 583 例及び国内第 3 相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群 104 例、バンコマイシン 500 mg 群 108 例であった。

2.5.5.1 全般的な曝露状況

2.5.5.1.1 投与期間

海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A] の治験薬の平均投与期間は、フィダキソマイシン 100 mg 群で 9.3 日、200 mg 群で 9.9 日、400 mg 群で 10.5 日であり明らかな群間差はなかった。

海外第 3 相試験併合の治験薬の平均投与期間は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 10.2 日、バンコマイシン 500 mg 群で 10.2 日であり明らかな群間差はなかった。

国内第 3 相試験 [CL-3002] の治験薬の平均投与期間は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 10.1 日、バンコマイシン 500 mg 群で 10.4 日であり明らかな群間差はなかった。

2.5.5.2 人口統計学的特性及びその他の特性

海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A] の平均年齢は、フィダキソマイシン 100 mg 群 57.9 歳、200 mg 群 53.7 歳、400 mg 群 55.3 歳で、投与群間で明らかな差はなかった。フィダキソマイシン 100 mg 群の男性（割合）は 5 例（33.3%）、女性は 10 例（66.7%）、200 mg 群の男性（割合）は 5 例（33.3%）、女性は 10 例（66.7%）、400 mg 群の男性（割合）は 7 例（43.8%）、女性は 9 例（56.3%）であり、女性の割合が 400 mg 群と比べて、100 mg 群及び 200 mg 群で高かった。

平均体重及び平均 BMI は投与群間で明らかな差はなかったが、100 mg 群の身長の前平均値が他の投与群と比べてやや低かった。

海外第3相試験併合の平均年齢は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 62.1 歳、バンコマイシン 500 mg 群で 63.1 歳、国内第3相試験 [CL-3002] ではフィダキソマイシン 400 mg 群で 74.0 歳、バンコマイシン 500 mg 群で 75.0 歳であった。海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の各投与群では明らかな差はなかったが、試験間では国内第3相試験 [CL-3002] の患者で高かった。

海外第3相試験併合の性別は、フィダキソマイシン 400 mg 群で男性（割合）が 242 例（42.9%）、女性（割合）が 322 例（57.1%）、バンコマイシン 500 mg 群で男性（割合）が 242 例（41.5%）、女性（割合）が 341 例（58.5%）、国内第3相試験 [CL-3002] ではフィダキソマイシン 400 mg 群で男性（割合）が 48 例（46.2%）、女性（割合）が 56 例（53.8%）、バンコマイシン 500 mg 群の男性（割合）が 54 例（50.0%）、女性（割合）が 54 例（50.0%）であった。海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の男女比に、各投与群間及び試験間で明らかな差はなかった。

海外第3相試験併合の平均身長は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 167.23 cm、バンコマイシン 500 mg 群で 166.36 cm、国内第3相試験 [CL-3002] ではフィダキソマイシン 400 mg 群で 155.96 cm、バンコマイシン 500 mg 群で 155.92 cm であった。海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の各投与群では明らかな差はなかったが、試験間では国内第3相試験 [CL-3002] の患者で低かった。

海外第3相試験併合の平均体重は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 74.96 kg、バンコマイシン 500 mg 群で 73.55 kg、国内第3相試験 [CL-3002] ではフィダキソマイシン 400 mg 群で 52.55 kg、バンコマイシン 500 mg 群で 50.74 kg であった。海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の各投与群では明らかな差はなかったが、試験間では国内第3相試験 [CL-3002] の患者で低かった。

海外第3相試験併合の平均 BMI は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 26.74 kg/m²、バンコマイシン 500 mg 群で 26.56 kg/m²、国内第3相試験 [CL-3002] ではフィダキソマイシン 400 mg 群で 21.45 kg/m²、バンコマイシン 500 mg 群で 20.83 kg/m² であった。海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の各投与群では明らかな差はなかったが、試験間では国内第3相試験 [CL-3002] の患者で低かった。

海外第3相試験併合の *C. difficile* strain の型は、フィダキソマイシン 400 mg 群で BI の患者（割合）が 143 例（35.0%）、non-BI の患者（割合）が 266 例（65.0%）、バンコマイシン 500 mg 群で BI の患者（割合）が 148 例（36.7%）、non-BI の患者（割合）が 255 例（63.3%）、国内第3相試験 [CL-3002] では、フィダキソマイシン 400 mg 群で BI の患者（割合）が 1 例（1.5%）、non-BI の患者（割合）が 64 例（98.5%）、バンコマイシン 500 mg 群では全例が non-BI であった。海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の各投与群では明らかな差はなかったが、試験間では国内第3相試験 [CL-3002] の方が BI の患者が少なかった。

CDI の重症度、同意取得前に当該 CDI 治療を目的とした抗菌薬の使用、同意取得前 3 カ月以内の CDI の発症の有無に海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の各投与群及び試験間で明らかな差はなかった。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の全般的な発現状況

海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] の有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 100 mg 群で 26.7%, 200 mg 群で 26.7%, 400 mg 群で 6.3%であり、400 mg 群で低く有害事象の発現に用量反応性はみられなかった。

海外第3相試験併合の有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 68.3%, バンコマイシン 500 mg 群で 65.5%であった。国内第3相試験 [CL-3002] の有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 70.2%, バンコマイシン 500 mg 群で 70.4%であった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の各投与群間及び試験間で明らかな差はなかった。

2.5.5.3.2 比較的良好にみられる有害事象

海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] のフィダキソマイシン 100 mg 群, 200 mg 群又は 400 mg 群で、2例以上に発現した有害事象はフィダキソマイシン 100 mg 群の低血圧のみであった。

海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が5%以上の有害事象は、悪心（フィダキソマイシン 400 mg 群 11.0%, バンコマイシン 500 mg 群 11.3%, 以下同順）、嘔吐（7.3%, 6.3%）、低カリウム血症（7.3%, 6.5%）、頭痛（6.6%, 4.6%）、腹痛（5.9%, 3.9%）、下痢（5.0%, 6.7%）及び発熱（4.3%, 5.3%）であった。

海外第3相試験併合で発現割合が5%以上の有害事象のなかで、フィダキソマイシン 400 mg 群での発現割合がバンコマイシン 500 mg 群よりも2%以上高かった有害事象は頭痛及び腹痛で、そのほかの事象の発現割合に明らかな差はなかった。

国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が5%以上の有害事象は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（フィダキソマイシン 400 mg 群 12.5%, バンコマイシン 500 mg 群 19.4%, 以下同順）、便秘（5.8%, 6.5%）、発熱（4.8%, 5.6%）及び尿路感染（2.9%, 10.2%）であった。国内第3相試験 [CL-3002] で発現割合が5%以上の有害事象で、フィダキソマイシン 400 mg 群での発現割合がバンコマイシン 500 mg 群よりも2%以上高かった有害事象はなかった。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び尿路感染がバンコマイシン 500 mg 群で高く、そのほかの事象の発現割合に明らかな差はなかった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が5%以上の有害事象で、海外第3相試験併合フィダキソマイシン 400 mg 群よりも、国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現割合が2%以上高かった有害事象は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎であった。

2.5.5.3.3 有害事象の程度

海外第2相試験[OPT-80-Phase 2A]の有害事象の程度別発現割合は、フィダキソマイシン 100 mg 群で軽度 0%, 中等度 20.0%, 重度 6.7%, 200 mg 群で軽度 6.7%, 中等度 13.3%, 重度 6.7%, 400 mg 群で軽度 6.3%, 中等度 0%, 重度 0%であった。

海外第3相試験併合の有害事象の程度別発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で軽度 28.4%, 中等度 20.7%, 重度 19.1%, バンコマイシン 500 mg 群で軽度 29.3%, 中等度 19.4%, 重度 16.8%であった。海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が2%以上の重度の有害事象は発現しなかった。

国内第3相試験[CL-3002]の有害事象の程度別発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で軽度 12.5%, 中等度 34.6%, 重度 23.1%, バンコマイシン 500 mg 群で軽度 10.2%, 中等度 35.2%, 重度 25.0%であった。国内第3相試験[CL-3002]のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で、発現割合が2%以上の重度の有害事象はクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（フィダキソマイシン 400 mg 群 1.0%, バンコマイシン 500 mg 群 4.6%）であった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験[CL-3002]の各投与群間で、程度別発現割合に明らかな差はなかった。試験間ではフィダキソマイシン 400 mg 群の軽度の有害事象の発現割合が国内第3相試験[CL-3002]の患者で低く、中等度では高く、重度では明らかな差はなかった。バンコマイシン 500 mg 群の軽度の有害事象の発現割合は、国内第3相試験[CL-3002]の患者で低く、中等度及び重度では高かった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験[CL-3002]のフィダキソマイシン 400 mg 群で、重度の有害事象の個々の発現状況を比較した結果、特定の傾向はみられなかった。

2.5.5.3.4 副作用

海外第2相試験[OPT-80-Phase 2A]では、副作用は全ての投与群で発現しなかった。

海外第3相試験併合の副作用の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 10.6%, バンコマイシン 500 mg 群で 11.1%であった。海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が2%以上の副作用は悪心（フィダキソマイシン 400 mg 群 2.7%, バンコマイシン 500 mg 群 3.4%）であった。

国内第3相試験[CL-3002]の副作用の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 8.7%, バンコマイシン 500 mg 群で 8.3%であった。国内第3相試験[CL-3002]のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が2%以上の副作用はなかった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験[CL-3002]の各投与群間及び試験間で明らかな差はなかった。

海外第3相試験併合と国内第3相試験[CL-3002]のフィダキソマイシン 400 mg 群で個々の副作用の発現状況を比較した結果、特定の傾向はみられなかった。

2.5.5.3.5 副作用の程度

海外第3相試験併合の副作用の程度別発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で軽度 6.0%、中等度 3.7%、重度 0.9%、バンコマイシン 500 mg 群では軽度 7.2%、中等度 2.6%、重度 1.4%であった。海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が2%以上の重度の副作用は発現しなかった。

国内第3相試験 [CL-3002] の副作用の程度別発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群の軽度 2.9%、中等度 2.9%、重度 2.9%、バンコマイシン 500 mg 群では軽度 1.9%、中等度 5.6%、重度 0.9%であった。国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が2%以上の重度の副作用は発現しなかった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の各投与群間の発現割合の比較では、海外第3相試験併合では明らかな差はなかったが、国内第3相試験 [CL-3002] では重度の副作用がフィダキソマイシン 400 mg 群で高かった。試験間ではフィダキソマイシン 400 mg 群の軽度の副作用が国内第3相試験 [CL-3002] の患者で低く、中等度の副作用は明らかな差がなく、重度の副作用が高かった。バンコマイシン 500 mg 群では軽度の副作用が国内第3相試験 [CL-3002] の患者で低く、中等度の副作用が高く、重度の副作用は明らかな差がなかった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群の重度の副作用の個々の発現状況を比較した結果、特定の傾向はみられなかった。

2.5.5.3.6 死亡に至った有害事象

海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] の死亡に至った有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 100 mg 群で0%、200 mg 群で6.7%、400 mg 群で0%であり、死亡に至った有害事象は全て治験薬との関連性が否定された。

海外第3相試験併合で死亡に至った有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で6.4%、バンコマイシン 500 mg 群で6.5%であった。海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が2%以上の死亡に至った有害事象はなく、全て治験薬との関連性は否定された。

国内第3相試験 [CL-3002] で死亡に至った有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で2.9%、バンコマイシン 500 mg 群で1.9%であった。国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が2%以上の死亡に至った有害事象はなく、全て治験薬との関連性は否定された。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の各投与群では死亡に至った有害事象の発現割合に明らかな差はなかったが、試験間では国内第3相試験 [CL-3002] の患者で低かった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群の死亡に至った有害事象の個々の発現状況を比較した結果、特定の傾向はみられなかった。

2.5.5.3.7 重篤な有害事象

海外第2相試験[OPT-80-Phase 2A]の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 0%であり、重篤な有害事象の発現に用量反応性はなかった。2例以上に発現した重篤な有害事象はなく、400 mg 群で重篤な有害事象は発現しなかった。海外第2相試験[OPT-80-Phase 2A]で発現した重篤な有害事象は全て治験薬との関連性を否定された。

海外第3相試験併合の重篤な有害事象の発現割合はフィダキソマイシン 400 mg 群で 25.7%, バンコマイシン 500 mg 群で 23.2%であった。海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が2%以上の重篤な有害事象は発現しなかった。

国内第3相試験[CL-3002]の重篤な有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 15.4%, バンコマイシン 500 mg 群で 13.0%であった。国内第3相試験[CL-3002]のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が2%以上の重篤な有害事象はクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（フィダキソマイシン 400 mg 群 1.9%, バンコマイシン 500 mg 群 3.7%）であった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験[CL-3002]の各投与群では重篤な有害事象の発現割合に明らかな差はなかったが、試験間では国内第3相試験[CL-3002]の患者で低かった。海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群と国内第3相試験[CL-3002]のフィダキソマイシン 400 mg 群の重篤な有害事象の個々の発現状況を比較した結果、特定の傾向はみられなかった。

海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した重篤な副作用は、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、偶発的過量投与、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加、低ナトリウム血症、幻覚及び腎不全各1例で、2例以上に発現した事象はなかった。

国内第3相試験[CL-3002]のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した重篤な副作用は、心室細動1例で、2例以上に発現した事象はなかった。心室細動について、治験担当医師は治験薬との関連性が否定できないと判断したが、治験依頼者は、当該患者に治験薬投与開始前からみられていた脱水や、心室性頻脈の患者素因によって発現したと考えられるため、治験薬との関連はないと判断した。

2.5.5.3.8 治験薬投与中止に至った有害事象

海外第2相試験[OPT-80-Phase 2A]の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 100 mg 群で 6.7%, 200 mg 群で 6.7%, 400 mg 群で 0%であり、治験薬投与中止に至った有害事象の発現に用量反応性はみられなかった。400 mg 群で治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

海外第3相試験併合の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 5.9%, バンコマイシン 500 mg 群で 6.9%であった。海外第3相試験併合でフィダキソ

マイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が2%以上の治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

国内第3相試験 [CL-3002] の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 5.8%、バンコマイシン 500 mg 群で 0.9%であった。国内第3相試験 [CL-3002] でフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が2%以上の治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

海外第3相試験併合の投与群間では治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合に明らかな差はなかった。国内第3相試験 [CL-3002] では、フィダキソマイシン 400 mg 群の発現割合が高かったが、心室細動、嘔吐及び妄想各1例を除き、ほとんどの事象で治験薬との関連性が否定された。試験間ではフィダキソマイシン 400 mg 群では明らかな差はなく、国内第3相試験 [CL-3002] のバンコマイシン 500 mg 群で低かった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群の治験薬投与中止に至った有害事象の個々の発現状況を比較した結果、特定の傾向はみられなかった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した治験薬投与中止に至った副作用は、偶発的過量投与、幻覚、腎不全、尿路痛、心室細動、嘔吐及び妄想各1例で、2例以上にみられた治験薬投与中止に至った副作用はなかった。国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した心室細動について、治験担当医師は治験薬との関連性が否定できないと判断したが、治験依頼者は、当該患者に治験薬投与開始前からみられていた脱水や、心室性頻脈の患者素因によって発現したと考えられるため、治験薬との関連はないと判断した。

2.5.5.3.9 同クラスの他の抗菌薬との有害事象プロファイルの比較

フィダキソマイシンは新しいクラスの抗菌薬であるため、比較対象となる有害事象プロファイルを持つ薬剤は存在しない。

2.5.5.3.10 注目すべき有害事象

海外で製造販売後に報告され、本申請の医薬品リスク管理計画書（案）で重要な特定されたりスクとされている過敏症反応について検討を行った。本申請では、具体的に以下の基本語を過敏症反応に関連する有害事象としてグループ化して、評価した。

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

海外第3相試験併合の過敏症反応に関連する有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 15.2%、バンコマイシン 500 mg 群で 16.6%、国内第3相試験 [CL-3002] では、フィダキソマイシン 400 mg 群で 7.7%、バンコマイシン 500 mg 群で 6.5%であった。海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の各投与群では明らかな差はなかったが、試験間では国内第3相試験 [CL-3002] の患者で低かった。

海外第3相試験併合で、フィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が2%以上であった過敏症反応に関連する有害事象は、末梢性浮腫（フィダキソマイシン 400 mg 群 3.5%、バンコマイシン 500 mg 群 4.6%、以下同順）、呼吸困難（2.5%、2.2%）、発疹（2.0%、0.5%）、低血圧（2.0%、2.1%）及びそう痒症（1.8%、2.4%）であった。国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が2%以上であった過敏症反応に関連する有害事象は紅斑（フィダキソマイシン 400 mg 群 2.9%、バンコマイシン 500 mg 群 0.9%、以下同順）及びそう痒症（2.9%、1.9%）であった。いずれの事象でも海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の各投与群間で発現割合に明らかな差はなく、海外第3相試験併合と国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群の過敏症反応に関連する有害事象の個々の発現状況を比較した結果、特定の傾向はみられなかった。

海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群での過敏症反応に関連する有害事象の程度別発現割合は、軽度 8.3%、中等度 4.8%、重度 2.1%、バンコマイシン 500 mg 群では軽度 9.6%、中等度 4.8%、重度 2.2%であった。国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群での有害事象の程度別発現割合は、軽度 2.9%、中等度 4.8%、重度 0%、バンコマイシン 500 mg 群では軽度 1.9%、中等度 4.6%、重度 0%であった。海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した重度の過敏症反応に関連する有害事象は、呼吸不全（1.2%）、呼吸窮迫（0.5%）、アナフィラキシー反応、呼吸停止、頻呼吸、発疹及び低血圧（各 0.2%）であった。国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群で重度の過敏症反応に関連する有害事象は発現しなかった。

海外第3相試験併合の過敏症反応に関連する副作用の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 0.7%、バンコマイシン 500 mg 群で 1.7%、国内第3相試験 [CL-3002] では、フィダキソマ

イシン 400 mg 群で 1.0%, バンコマイシン 500 mg 群で 0%であった。海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験 [CL-3002] の各投与群及び試験間で明らかな差はなかった。

海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験 [CL-3002] とともに、フィダキソマイシン 400 mg 群で重度の過敏症反応に関連する副作用は発現しなかった。

海外第 3 相試験併合の過敏症反応に関連する死亡に至った有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 1.1%, バンコマイシン 500 mg 群で 1.0%, 国内第 3 相試験 [CL-3002] ではフィダキソマイシン 400 mg 群, バンコマイシン 500 mg 群ともに発現しなかった。海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した過敏症反応に関連する死亡に至った有害事象は、全て治験薬との関連性が否定された。

海外第 3 相試験併合の過敏症反応に関連する重篤な有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 2.3%, バンコマイシン 500 mg 群で 2.7%, 国内第 3 相試験 [CL-3002] ではフィダキソマイシン 400 mg 群, バンコマイシン 500 mg 群ともに発現しなかった。海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した過敏症反応に関連する重篤な有害事象は、アナフィラキシー反応（併用薬のビタミン K で説明可能）など治験薬と別の原因で説明可能と判断されるか、呼吸困難（治験薬最終投与後に発現）など時間的関連性がないと判断されるなどで、いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。

海外第 3 相試験併合の過敏症反応に関連する治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 0.2%, バンコマイシン 500 mg 群で 1.4%, 国内第 3 相試験 [CL-3002] ではフィダキソマイシン 400 mg 群, バンコマイシン 500 mg 群ともに発現しなかった。海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した過敏症反応に関連する治験薬投与中止に至った有害事象は、全て治験薬との関連性が否定された。

過敏症反応に関連する有害事象の発現状況は、海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験 [CL-3002] の各投与群間で明らかな差がなく、海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した過敏症反応に関連する死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は全て関連性が否定され、国内第 3 相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群では過敏症反応に関連する死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。以上の結果から、海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群で、フィダキソマイシンの安全性プロファイルに影響を及ぼすような新しい重大な知見となる過敏症反応は認められなかった。

2.5.5.4 臨床検査

2.5.5.4.1 器官別大分類が「臨床検査」の有害事象

海外第 2 相試験 [OPT-80-Phase 2A] で器官別大分類が「臨床検査」の有害事象は発現しなかった。

海外第3相試験併合での器官別大分類が「臨床検査」の有害事象の発現割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 12.9%, バンコマイシン 500 mg 群で 9.9%であった。海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が 2%以上の器官別大分類が「臨床検査」の有害事象は発現しなかった。

国内第3相試験 [CL-3002] では、フィダキソマイシン 400 mg 群で 4.8%, バンコマイシン 500 mg 群で 6.5%であった。国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が 2%以上の器官別大分類が「臨床検査」の有害事象は、肝機能検査値上昇（フィダキソマイシン 400 mg 群 0%, バンコマイシン 500 mg 群 2.8%）であった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験の各投与群間では器官別大分類が「臨床検査」の有害事象の発現割合に明らかな差はなかったが、試験間で比較すると国内第3相試験 [CL-3002] の方が低かった。海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群で器官別大分類が「臨床検査」の有害事象の発現状況を比較した結果、特定の傾向はみられなかった。

海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で、器官別大分類が「臨床検査」の重篤な副作用（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中尿酸増加）が発現した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中尿酸増加の程度は軽度又は中等度で、治験実施計画書の基準に基づき報告されたもので、いずれの事象も治療なしで回復した。

国内第3相試験 [CL-3002] では、器官別大分類が「臨床検査」の重篤な有害事象及び重篤な副作用は発現しなかった。

2.5.5.4.2 臨床的に重要な肝機能異常

海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] では、いずれの投与群でも肝機能に関連するパラメータ (ALT, AST, ALP 及びビリルビン) に臨床的に重要な異常は発現しなかった。

海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群及びバンコマイシン 500 mg 群で、いずれの投与群でもベースラインと治験薬投与終了時の間に、肝機能に関連するパラメータの平均値に明らかな変化はなかった。肝機能に関連するパラメータで、ベースライン時の正常値が治験薬投与終了時に基準値範囲を超える値に上昇した患者数及び割合に投与群間で明らかな差はなかった。

国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群及びバンコマイシン 500 mg 群で、臨床的に重要な肝機能検査値異常を示した患者の割合に、投与群間で明らかな差はなかった。ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超える異常値を示した患者は、フィダキソマイシン 400 mg 群 3 例 (2.9%) 及びバンコマイシン 500 mg 群で 4 例 (3.7%), 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える異常値を示した患者は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 3 例 (2.9%) 及びバンコマイシン 500 mg 群で 4 例 (3.7%) であり明らかな群間差はなかった。同一検体で ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超え、かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える異常値を示した患者はフィダキソマイシン 400 mg 群ではみられず、バンコマイシン 500 mg 群で 1 例 (0.9%) であった。

国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群に発現した肝機能検査値に関連する有害事象として、抱合ビリルビン増加（フィダキソマイシン 400 mg 群 1.0%, バンコマイシン 500 mg 群 0%, 以下同順）及び肝酵素上昇（1.0%, 0%）が発現し、肝酵素上昇は治験薬との関連性が否定された。

以上の結果から、フィダキソマイシンは肝機能に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.5.5 バイタルサイン

海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] ではいずれの投与群でもバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）の平均値に、ベースラインと比較して臨床的に重要な変化及び明らかな群間差はなかった。

海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群及びバンコマイシン 500 mg 群でのバイタルサインの平均値では、ベースラインと比較して臨床的に重要な変化及び明らかな群間差はなかった。

国内第3相試験 [CL-3002] の平均値に、ベースラインと比較して、明らかな変化及び群間差はなかった。

以上の結果から、フィダキソマイシンはバイタルサインに明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.5.6 心電図

2.5.5.6.1 12誘導心電図

海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] ではいずれの投与群でも、各心電図パラメータにベースラインと比較して臨床的に重要な変化及び明らかな群間差はなく、有害事象として報告された心電図異常もなかった。

海外第3相試験併合で、12誘導心電図所見がベースライン時に normal で、治験薬投与後に abnormal に変化した患者の割合は、フィダキソマイシン 400 mg 群で 5.8%, バンコマイシン 500 mg 群で 9.6%であり、バンコマイシン 500 mg 群の方が高かった。海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群及びバンコマイシン 500 mg 群で心電図異常の有害事象が各1例発現したが、治験薬との関連性は否定された。

国内第3相試験 [CL-3002] では、各心電図パラメータの平均値の変化に、投与群間で明らかな差はなかった。

以上の結果より、フィダキソマイシンは心電図パラメータに明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.5.6.2 QT 評価

海外第2相試験 [OPT-80-Phase 2A] で、Fridericia 式による補正 QT (QTcF) に 60 msec 以上の増加がみられた患者（割合）は、400 mg 群の1例（6.3%）であった。治験薬投与終了時の QTcF が 500 msec 超となった患者はみられなかった。

海外第3相試験併合で、QTcF のベースラインから 60 msec 超の増加がみられた患者（割合）はフィダキソマイシン 400 mg 群では6例（1.2%）、バンコマイシン 500 mg 群では5例（1.0%）で明らかな群間差はなかった。治験薬投与終了時の QTcF が 500 msec 超となった患者（割合）は、フィダキソマイシン 400 mg 群では7例（1.4%）、バンコマイシン 500 mg 群では11例（2.2%）で明らかな群間差はなかった。

国内第3相試験 [CL-3002] で、QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた患者（割合）は、フィダキソマイシン 400 mg 群3例（3.1%）及びバンコマイシン 500 mg 群2例（1.9%）で明らかな群間差はなかった。治験薬投与終了時の QTcF が 500 msec を超えた患者（割合）は、フィダキソマイシン 400 mg 群5例（5.2%）及びバンコマイシン 500 mg 群3例（2.9%）で明らかな群間差はなかった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群で QTcF のベースラインから 60 msec 超の増加及び治験薬投与終了時の QTcF が 500 msec 超の発現割合は、国内第3相試験 [CL-3002] の方がやや高かったが、両群とも発現割合は低かった。

海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群8例及びバンコマイシン 500 mg 群3例に心電図 QT 延長、バンコマイシン 500 mg 群1例にトルサード・ド・ポアントが発現したが、フィダキソマイシン 400 mg 群の心電図 QT 延長の1例、バンコマイシン 500 mg 群のトルサード・ド・ポアント及び心電図 QT 延長の各1例を除き、治験薬との関連性が否定された。

国内第3相試験 [CL-3002] では、フィダキソマイシン 400 mg 群1例に心電図 QT 延長が発現したが、治験薬との関連性は否定された。

以上の結果より、フィダキソマイシンは QT 間隔に明らかな影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.5.7 安全性に影響を及ぼす因子の検討

2.5.5.7.1 内因性要因

年齢

年齢別（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上）でサブグループを比較した結果、海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群の有害事象の発現割合に特定の傾向はみられなかった。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群の各サブグループの有害事象について検討した結果、フィダキソマイシン 400 mg 群の有害事象に年齢による特定の傾向はみられなかった。

性別

性別でサブグループを比較した結果、海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群に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 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群では、女性での有害事象の発現割合が高かった（男性 62.5% [30/48 例]，女性 76.8% [43/56 例]）。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群の各サブグループの有害事象について検討した結果、国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群のクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎の発現割合に差がみられた（男性 2.1% [1/48 例]，女性 21.4% [12/56 例]）。海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群，海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のバンコマイシン 500 mg 群では，同様の傾向はみられなかった。

腎機能（eGFR）

腎機能（eGFR [単位：mL/min/1.73 m²]）別でサブグループを比較した結果、海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群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。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群の各サブグループの有害事象について検討した結果、尿路感染で腎機能（eGFR）の低下に伴い発現割合が上昇する傾向がみられた（海外第3相試験併合：<30 9.4% [6/64 例]，≥30 to <60 3.7% [7/189 例]，≥60 to <90 2.4% [5/212 例] 及び ≥90 1.6% [1/61 例]；国内第3相試験 [CL-3002]：<30 6.3% [1/16 例]，≥30 to <60 4.2% [1/24 例]，≥60 to <90 2.6% [1/39 例] 及び ≥90 0%）。海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した尿路感染は全て治験薬との関連性は否定された。

尿路感染の腎機能の低下に伴う発現割合の上昇傾向は、海外第3相試験併合のバンコマイシン 500 mg 群でもみられたことから、フィダキソマイシンによるものではないと考えられ、腎機能の低下した患者は一般的に高齢者で、生理機能が低下している場合が多いことが一因と考えられた。

2.5.5.7.2 外因性要因

CDI の重症度

CDI の重症度別（軽度・中等度，重度）でサブグループを比較した結果、海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群の重度での有害事象の発現割合が高かった（フィダキソマイシン 400 mg 群：軽度・中等度 64.2% [271/422 例]，重度 80.3% [114/142 例]）。国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群の CDI の重症度別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。

海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群の各サブグループの有害事象について検討した結果、海外第3相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群

の嘔吐（軽度・中等度 5.7% [24/422 例]，重度 12.0% [17/142 例]，以下同順），低カリウム血症（5.5% [23/422 例]，12.7% [18/142 例]）及び尿路感染（2.8% [12/422 例]，5.6% [8/142 例]）の発現割合に差がみられた。

海外第 3 相試験併合のバンコマイシン 500 mg 群でも同様の傾向がみられた。よって，上記事象の CDI の重症度別の発現割合の差は，フィダキソマイシンによるものではないと考えられ，重度の CDI に罹患している患者の素因（重篤な基礎疾患を有していること，免疫機能や生理機能が低下していること）が一因と考えられた。国内第 3 相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群では同様の傾向はみられなかった。

同意取得前 3 カ月以内の CDI の発症の有無

同意取得前 3 カ月以内の CDI の発症の有無（発症なし，発症あり）でサブグループを比較した結果，海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群で，発症なしでの有害事象の発現割合が高かった（海外第 3 相試験併合：発症なし 69.4% [327/471 例]，発症あり 62.4% [58/93 例]；国内第 3 相試験 [CL-3002]：発症なし 71.7% [66/92 例]，発症あり 58.3% [7/12 例]）。しかし，国内第 3 相試験のフィダキソマイシン 400 mg 群の発症なしが 92 例，発症ありが 12 例で発症ありの患者数が少なく，有害事象の発現傾向に特定の傾向はみられなかった。

C. difficile strain の型

C. difficile strain の型（BI，non-BI）でサブグループを比較した結果，海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で，BI での有害事象の発現割合が高かった（海外第 3 相試験併合：BI 72.7% [104/143 例]，non-BI 64.3% [171/266 例]）。国内第 3 相試験 [CL-3002] では，フィダキソマイシン 400 mg 群の BI が 1 例，non-BI が 64 例で，BI の患者数が少なく有害事象の発現傾向の比較が困難であった。

投与期間

投与期間（3 日未満，3 日以上）でのサブグループは，海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群で，3 日以上患者数に比べて 3 日未満患者数が少なく，有害事象の発現傾向の比較が困難であった。

2.5.5.8 製造販売後の使用経験

フィダキソマイシンは 2011 年 5 月に米国で承認され，2018 年 2 月時点で，55 の国と地域で承認されている。最新の市販後データを [5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書] に示す。

2.5.5.9 安全性の結論

- 海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の各投与群及び試験間で、有害事象及び副作用の発現割合に明らかな差はなかった。海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキシマイシン 400 mg 群の有害事象及び副作用の個々の発現状況を比較した結果、特定の傾向はみられなかった。
- 海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] の各投与群では死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に明らかな差はなかったが、試験間では国内第3相試験 [CL-3002] の患者で低かった。海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキシマイシン 400 mg 群の死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の個々の発現状況を比較した結果、特定の傾向はみられず、死亡に至った有害事象は全て治験薬との関連性が否定された。海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキシマイシン 400 mg 群で発現した重篤な副作用の発現例数は全て1例で、2例以上に発現した事象はなかった。
- 海外第3相試験併合の投与群間では治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合に明らかな差はなかった。国内第3相試験 [CL-3002] ではフィダキシマイシン 400 mg 群が高かったがほとんどの事象は、治験薬との関連性が否定された。試験間ではフィダキシマイシン 400 mg 群では明らかな差はなく、国内第3相試験 [CL-3002] のバンコマイシン 500 mg 群で低かった。海外第3相試験併合及び国内第3相試験 [CL-3002] のフィダキシマイシン 400 mg 群の治験薬投与中止に至った有害事象の個々の発現状況を比較した結果、特定の傾向はみられなかった。
- 注目すべき有害事象として過敏症反応について検討を行った結果、フィダキシマイシンの安全性プロファイルに影響を及ぼすような新しい重大な知見となる過敏症反応は認められなかった。安全性に影響を及ぼす因子の検討として、内因性要因（年齢、性別及び腎機能）及び外因性要因（CDIの重症度、同意取得前3カ月以内のCDIの発症の有無、*C difficile* strainの型及び投与期間）のフィダキシマイシンに及ぼす影響を評価したが、いずれの因子でも、明らかな影響は示唆されなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

フィダキソマイシンのベネフィットを以下にまとめた。

- 臨床試験で CDI 患者に対する有効性が確認されている

北米で実施した海外第 3 相試験 [101.1.C.003] 及び欧米で実施した海外第 3 相試験 [101.1.C.004] のそれぞれで、治癒率においてバンコマイシンに対するフィダキソマイシンの非劣性が検証された。再発率及び治癒維持率においても統計的に有意な差が認められた。

国内第 3 相試験 [CL-3002] においても、治癒維持率において FAS でのバンコマイシンに対するフィダキソマイシンの非劣性は検証できなかったが、PPS-G で信頼区間の下限が-10%を上回った。また、FAS/FAS-R の点推定値でバンコマイシンに対するフィダキソマイシンの再発率が低く（フィダキソマイシン群 19.5%，バンコマイシン群 25.3%；以下同順）、治癒維持率が高かった（67.3%，65.7%）点において、海外第 3 相試験 2 試験と同様の傾向が認められた。

- 臨床試験で CDI 患者に対する安全性及び忍容性が確認されている

海外第 3 相試験併合において、フィダキソマイシンの安全性をバンコマイシンと比較すると、大きな差は認められず、海外 CDI 患者におけるフィダキソマイシンの安全性が確認された。国内第 3 相試験 [CL-3002] においては、治験薬中止に至った有害事象の発現割合がフィダキソマイシン群で高かった（フィダキソマイシン群で 5.8%，バンコマイシン群で 0.9%；以下同順）ことを除き、大きな違いは認められなかった。国内第 3 相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン群の治験薬中止に至った有害事象の発現割合は、海外第 3 相試験併合とほぼ同程度（5.9%，6.9%）であり、国内 CDI 患者におけるフィダキソマイシンの安全性が確認された。

したがって、海外 CDI 患者及び国内 CDI 患者におけるフィダキソマイシンの安全性に大きな問題は認められず、忍容性は良好であると考えられた。

- CDI 患者に対する再発抑制が確認されている

フィダキソマイシンは狭域スペクトルを有するため、*C. difficile* に対して選択的に作用し、腸内細菌叢を攪乱しにくく、芽胞形成を阻害すること及び芽胞に接着して菌体の増殖及び toxin 産生を阻止する特徴を有するため、再発・環境汚染の抑制効果が高いと期待される。海外第 3 相試験 [101.1.C.003]、海外第 3 相試験 [101.1.C.004] 及び国内第 3 相試験 [CL-3002] での mITT 又は FAS-R 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それぞれ、15.7%及び 25.1%，12.6%及び 27.0%，19.5%及び 25.3%であり、国内のアンメットメディカルニーズである CDI の再発抑制が確認された。

また、論文報告では CDI 患者の治療終了後の *C. difficile* の芽胞数が、バンコマイシン群と比較してフィダキソマイシン群で大きく減少することや、治療終了後に CDI 患者の病室内環境から、バンコマイシン及び／又はメトロニダゾール群では *C. difficile* が 57.6%検出されたが、フィダキソマイシン群は 36.8%であり、フィダキソマイシンによる環境汚染の抑制効果が報告されている。

さらに、別の論文報告では、CDI 患者の医療費をフィダキソマイシンとバンコマイシンで比較した結果、米国の研究では、再発率はフィダキソマイシン群で 20.4%、バンコマイシン群で 41.3%、再発入院患者の総滞在期間はフィダキソマイシン群で 87 日、バンコマイシン群で 183 日であり、入院費や薬剤費を考慮するとフィダキソマイシンは 1 患者あたり \$3047 の医療費抑制効果が認められた。ドイツの研究でも、バンコマイシンと比較してフィダキソマイシンで費用対効果が優れるとの結果が報告されている。そのため、海外のフィダキソマイシンの薬剤費用はバンコマイシンより高額であるものの、治療効果及び医療経済的な観点から、初回治療でフィダキソマイシンの使用を推奨する報告も複数みられている。

- CDI 患者に対する新たな治療選択肢となりうる

国内で承認されている薬剤はメトロニダゾール及びバンコマイシンの 2 剤であるが、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、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。さらに、近年、欧米で感受性が低下や治療抵抗性の *C. difficile* が増加し、治療失敗する例が報告されている。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、日本でもまれではあるが、耐性菌が検出されている。VRE、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、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、両剤と異なる作用機序の CDI 治療薬であり、両剤治療後に再発が多い国内 CDI 治療において、新たな治療選択肢となると考えられる。

- 患者及び医療関係者の負担軽減が期待できる

バンコマイシン散剤は 1 日 4 回投与、メトロニダゾール錠剤は 1 日 3 回又は 4 回投与でありアドヒアランス上の課題もあるが、フィダキソマイシンは、投与回数が少なく (1 日 2 回)、高齢であることが多い CDI 患者の負担軽減及びアドヒアランスの向上が期待できる。また、バンコマイシンは苦味のある散剤であるため、服薬時に患者への負担があり、薬剤師等によ

る用時溶解及び矯味が必要であることから、フィダキソマイシンは、バンコマイシンに比べて、患者及び医療関係者の負担が軽減できる。

また、フィダキソマイシンは、再発率が低く、環境汚染の抑制効果があることから、CDI発症時の隔離による患者の精神ストレスや医療費増加の可能性が減らせ、感染予防管理に掛かる医療関係者の負担が軽減できる。

- グローバルでは CDI 治療の選択肢となっている

フィダキソマイシンは 2011 年 5 月に米国で、2011 年 12 月に欧州で、その後も中南米、中東、アジア等でも承認され、2018 年 2 月時点で、55 の国と地域で承認され、市販後の有効性及び安全性が確認されている。

2.5.6.2 リスク

フィダキソマイシンのリスクを以下にまとめた。

- 耐性について

フィダキソマイシンは、非臨床試験で自然耐性率が低いこと、他のクラスの抗菌薬との交差耐性がないこと、海外第 3 相試験 [101.1.C.004] のフィダキソマイシン群の 1 例を除き低い MIC がフィダキソマイシン投与終了後も維持されていること、予定適応菌種を *C. difficile* のみに限定していることから、耐性菌の発現のリスクは低いと考えられるが、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ため、添付文書（案）の用法・用量に関する使用上の注意に「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。」と記載した。また、製造販売後に十分留意する必要がある。

- 過敏症反応発現のリスク

海外の製造販売後において、呼吸困難、血管浮腫、発疹、そう痒症等の重篤なアレルギー反応が報告されている。

過敏症反応に関連する有害事象の発現状況は、海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験 [CL-3002] の各投与群間で明らかな差がなく、海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した過敏症反応に関連する死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は全て関連性が否定され、国内第 3 相試験 [CL-3002] のフィダキソマイシン 400 mg 群では過敏症反応に関連する死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった。以上の結果から、海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験 [CL-3002] フィダキソマイシン 400 mg 群で、フィダキソマイシンの安全性プロファイルに影響を及ぼすような新しい重大な知見となる過敏症反応は認められなかった。

海外で製造販売後に重篤なアレルギー反応が報告されていることから、添付文書（案）の「禁忌」及び「重大な副作用」の項に記載した。また、製造販売後に十分留意する必要がある。

2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価

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ている。さらに、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、他の腸内細菌叢を攪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、安全性及び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メトロニダゾール及びバンコマイシンの2剤に加え、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。

2.5.7 参考文献

- Agresti A, Caffo B. Simple and Effective Confidence Intervals for Proportions and Differences of Proportions Result from Adding Two Successes and Two Failures. *Am Stat*. 2000;54:280-8.
- 浅沼 秀臣, 吉崎 清美, 岩井中 里香, 卸川 絃光, 佐藤 正幸. 当院におけるバンコマイシン耐性腸球菌のアウトブレイクへの対応. *日本環境感染学会誌*. 2012;27:226-33.
- 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.
- Chopra T, Goldstein EJC, Gorbach SL. Rethinking Strategies to Select Antibiotic Therapy in *Clostridium difficile* infection. *Pharmacotherapy*. 2016;36:1281-9.
- Commission for Healthcare Audit and Inspection. Investigation into outbreaks of *Clostridium difficile* 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 *Clostridium difficile* Infection. *Clin Microbiol Infect*. 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 *Clostridium difficile* infection in a real-world clinical setting: a Spanish multi-centre retrospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;1-9.
- Fekety R. Guidelines for the Diagnosis and Management of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea and Colitis. *Am J Gastroenterol*. 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. *日本環境感染学会誌*. 2014;29:387-95.
- 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.
- 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 *Clostridium difficile* infection in seven NHS secondary care hospitals in England: a series of local service evaluations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 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～*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.
- Hung YP, Huang IH, Lin HJ, Tsai BY, Liu HC, Liu HC, et al. Predominance of *Clostridium difficile* Ribotypes 017 and 078 among Toxigenic Clinical Isolates in Southern Taiwan. *PLoS ONE*. 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 *Clostridium difficile* antimicrobial susceptibility testing. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016;43-5.
- JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015 ―腸管感染症―. *日本化学療法学会雑誌*. 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, 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.
- Kuipers EJ, Surawicz CM. *Clostridium difficile* infection. *Lancet*. 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 *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet*. 2001;357:189-93.
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372:825-34.
- 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.

- 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 *Clostridium difficile* 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 *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]
- McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the Cycle: Treatment Strategies for 163 Cases of Recurrent *Clostridium difficile* Disease. Am J Gastroenterol. 2002;97:1769-75.
- McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of *Saccharomyces boulardii* in Combination With Standard Antibiotics for *Clostridium difficile* Disease. JAMA. 1994;271:1913-8.
- 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, Aoki Y. Clinical characteristics and risk factors for community-acquired *Clostridium difficile* infection: A retrospective, case-control study in a tertiary care hospital in Japan. J Infect Chemother. 2015;21:864-7.
- 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.
- 森川 小百合, 松島 栄里子, 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 (バ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 *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;Issue 3.
- Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhani F, Donskey CJ. Reduced Acquisition and Overgrowth of Vancomycin-Resistant Enterococci and *Candida* Species in Patients Treated With Fidaxomicin Versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. Clin Infect Dis. 2012;55(Suppl 2):S121-6.
- 奥 由美, 藤井 奨, 倉澤 正子, 吉澤 彩, 細渕 達. クロストリジウム 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:e45-80.
- 柴原 美也子, 吉本 昇, 喜古 康博, 斉藤 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 *Clostridium difficile*-Associated Diarrheal Isolates and Their Susceptibility to Fidaxomicin. Antimicrob Agents Chemother. 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 *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.
- 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 *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin. Microbiology. 2010;156:3354-9.
- 舘田 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.
- 舘田 一博. クロストリジウム・ディフィシル感染症. 2016.
- 舘田 一博, 石井 良和, 大西 健児, 星野 一樹, 木村 利美, 岩田 敏 他. *Clostridium difficile* 感染症 “1 日” 多施設共同研究. 日本化学療法学会. 2017;65:1-3.
- 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 聡子, 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. *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.

Walk ST, Micic D, Jain R, Lo ES, Trivedi I, Liu EW, et al. *Clostridium difficile* 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 *Clostridium difficile* 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 *Clostridium difficile* 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, 三嶋 廣繁. 日本国内における *Clostridium difficile* 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.