2.6.1　緒言

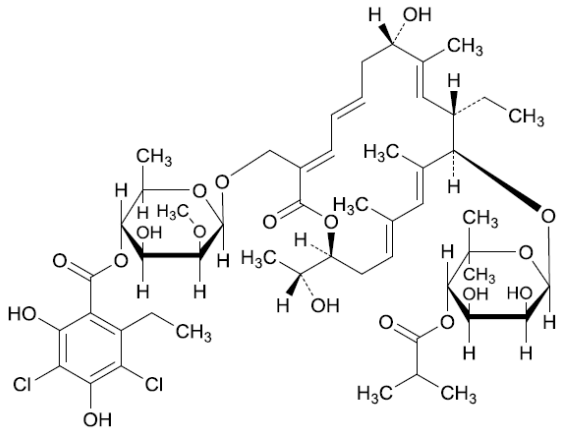
2.6.1.1　名称及び化学構造式

フィダキソマイシンの名称及び化学構造式を表 2.6.1- 1 及び図 2.6.1- 1 に示す。

表 2.6.1- 1　フィダキソマイシンの命名体系

JAN	（日本名）：フィダキソマイシン，（英名）：Fidaxomicin
INN	fidaxomicin
化学名	(3*E*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,12*R*,13*E*,15*E*,18*S*)-3-({[6-Deoxy-4-*O*-(3,5-dichloro-2-ethyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-*O*-methyl-β-D-mannopyranosyl]oxy}methyl)-12-{[6-deoxy-5-*C*-methyl-4-*O*-(2-methylpropanoyl)-β-D-*lyxo*-hexopyranosyl]oxy}-11-ethyl-8-hydroxy-18-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyloxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one
CAS 登録番号	873857-62-6
分子式	$C_{52}H_{74}Cl_2O_{18}$
分子量	1058.04

図 2.6.1- 1　フィダキソマイシンの化学構造



2.6.1.2　フィダキソマイシンの薬理作用

フィダキソマイシンは，細菌の RNA ポリメラーゼを阻害する抗菌薬であるが，その抗菌スペクトルは狭域である。クロストリジウム・ディフィシルに対して殺菌的に作用し，また芽胞形成を阻害する。

2.6.1.3　効能・効果

<適応菌種>

本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル

<適応症>

感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）

2.6.1.4　用法・用量

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

目次

2.6.2　薬理試験の概要文 3
2.6.2.1　まとめ 4
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 4
2.6.2.2.1　抗菌活性 4
2.6.2.2.2　殺菌活性 9
2.6.2.2.3　Post-Antibiotic 効果 9
2.6.2.2.4　*C. difficile* の芽胞形成に対する阻害活性 9
2.6.2.2.5　作用機序 10
2.6.2.2.6　耐性発現 10
2.6.2.2.7　耐性発現機序 11
2.6.2.2.8　交差耐性 12
2.6.2.2.9　ヒト糞便存在下での MIC 13
2.6.2.2.10　カチオン濃度が MIC に及ぼす影響 13
2.6.2.2.11　接種菌量が MIC に及ぼす影響 14
2.6.2.2.12　pH が MIC に及ぼす影響 14
2.6.2.2.13　添加物が MIC に及ぼす影響 14
2.6.2.2.14　ハムスター*C. difficile* 感染モデルにおける作用 15
2.6.2.3　副次的薬理試験 15
2.6.2.4　安全性薬理試験 15
2.6.2.4.1　In Vitro 安全性薬理試験 15
2.6.2.4.2　In Vivo 安全性薬理試験 16
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 20
2.6.2.6　考察及び結論 21
2.6.2.7　図表 22
2.6.2.8　参考文献 22

表

表 2.6.2- 1　略号及び用語の定義一覧 3
表 2.6.2- 2　グラム陽性菌・陰性菌（ATCC 株）に対するフィダキソマイシンの抗菌活性 4

表 2.6.2- 3　各種細菌 ATCC 株に対する OP-1118 の抗菌活性 5
表 2.6.2- 4　愛知医科大学病院で分離された *C. difficile* の感受性 6
表 2.6.2- 5　長崎大学病院で分離された *Clostridium* 属の感受性 7
表 2.6.2- 6　フィダキソマイシン低感受性 *C. difficile* 株におけるアミノ酸変異 11
表 2.6.2- 7　フィダキソマイシン低感受性 *C. difficile* 株及びマクロライド低感受性 *C. difficile* 株に対する各種抗菌薬の MIC 12
表 2.6.2- 8　抗菌薬耐性株に対するフィダキソマイシンの活性 13
表 2.6.2- 9　安全性薬理試験一覧 15
表 2.6.2- 10 フィダキソマイシン及び OP-1118 と各種抗菌薬併用時（48 時間培養）の FIC index 及び相互作用判定 21

2.6.2　薬理試験の概要文

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.6.2- 1 に示す。

表 2.6.2- 1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
ATCC	American Type Culture Collection
AUC_{last}	最終測定可能時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積
C. difficile	*Clostridium difficile*
CFU	コロニー形成単位
DMSO	ジメチルスルホキシド
ED_{50}	50%防御用量
FIC index	フラクション阻害濃度指標
FOB	機能観察総合評価法
FSR	自然耐性発生頻度
HEK293 細胞	ヒト胎児腎臓由来細胞
hERG	ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子
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
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
OP-1118	フィダキソマイシンの主代謝物（脱イソブチリルフィダキソマイシン）
OPT-80	フィダキソマイシンの開発コード
PAE	Post-antibiotic 効果
PAR-101	フィダキソマイシンの開発コード
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
REA	制限酵素解析
RNA	リボ核酸
TK	トキシコキネティクス
t_{max}	最高血中濃度到達時間

2.6.2.1 まとめ

フィダキソマイシンは，細菌の RNA ポリメラーゼを標的とする大環状抗菌薬である。その抗菌スペクトルは狭域で，*Clostridium difficile*（*C. difficile*）に殺菌的に作用する。ハムスターを用いた *C. difficile* 感染モデルにおいて，フィダキソマイシンを経口投与したところ，感染致死に対する防御作用が確認された。

イヌを用いた静脈内投与による心血管系のテレメトリー試験では，投与直後に一過性の低血圧及びこれに起因すると考えられる症状が観察されたが，添加剤として用いた Solutol® HS 15 によるものと考えられた。フィダキソマイシンを経口投与したテレメトリー試験では，静脈内投与を上回る血漿中薬物濃度が確認されたが，心拍数，心電図，血圧及び体温のいずれにおいても有害な作用は認められなかった。呼吸系及び中枢神経系に対する影響を評価するため，ラットにフィダキソマイシンを静脈内投与した試験では，投与による影響は認められなかった。フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 は，ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子（hERG）チャネルを介するカリウム電流に影響を示さなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 抗菌活性

添付資料 4.2.1.1-2，4.2.1.1-6，4.2.1.1-1，4.2.1.1-15

C. difficile を含む各種細菌 American Type Culture Collection（ATCC）株に対するフィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の最小発育阻止濃度（MIC）を表 2.6.2- 2 及び表 2.6.2- 3 に示した（2819-PH-0003，2819-PH-0007）。フィダキソマイシン及び OP-1118 の *C. difficile* に対する MIC はそれぞれ 0.031～0.5 μg/mL 及び 2～4 μg/mL であった。フィダキソマイシンの抗菌スペクトルは狭域で，*C. difficile* をはじめとする一部のグラム陽性菌に抗菌活性を示し，ほとんどのグラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さなかった。また，両化合物の抗菌スペクトルはほぼ同等であったが，OP-1118 の活性はフィダキソマイシンより低かった。

表 2.6.2- 2　グラム陽性菌・陰性菌（ATCC 株）に対するフィダキソマイシンの抗菌活性

グラム陰性菌		グラム陽性菌	
試験菌種（株数）	MIC (μg/mL)	試験菌種（株数）	MIC (μg/mL)
Acinetobacter baumannii (1)	>32	*Bacillus cereus* (2)	1
Acinetobacter calcoaceticus (1)	1	*Clostridium difficile* (3)	0.031 - 0.125
Bacteroides distasonis (1)	>32	*Clostridium perfringens* (1)	≤0.016 - 0.031
Bacteroides fragilis (2)	>32	*Enterococcus faecalis* (1)	4
Bacteroides ovatus (1)	>32	*Enterococcus faecium* (3)	4
Bacteroides uniformis (1)	>32	*Finegoldia magna* (1)	0.5
Campylobacter jejuni (3)	64 - >64	*Lactobacillus acidophilus* (1)	>32
Citrobacter braakii (1)	>64	*Lactobacillus casei* (1)	1

グラム陰性菌		グラム陽性菌	
試験菌種（株数）	MIC (μg/mL)	試験菌種（株数）	MIC (μg/mL)
Citrobacter freundii (1)	>64	*Lactobacillus rhamnosus* (1)	16
Enterobacter aerogenes (2)	>64	*Micrococcus luteus* (4)	≤0.06 - ≤0.125
Enterobacter cloacae (2)	>32 - >64	*Micromonas micros* (1)	≤0.06 - 0.125
Escherichia coli (1)	>32	*Peptoniphilus asaccharolytica* (1)	1
Fusobacterium nucleatum (1)	>32	*Peptostreptococcus anaerobius* (1)	≤0.06
Haemophilus influenzae (1)	16	*Propionibacterium acnes* (2)	8
Helicobacter pylori (1)	>32	*Staphylococcus aureus* (3)	8 - 16
Klebsiella oxytoca (2)	>64	*Staphylococcus epidermidis* (2)	1
Klebsiella pneumoniae (3)	>32 - >64	*Staphylococcus intermedius* (1)	4
Moraxella catarrhalis (2)	1 – 2	*Streptococcus agalactiae* (2)	16 - 32
Neisseria meningitidis (1)	64	*Streptococcus pyogenes* (1)	16
Neisseria gonorrhoeae (2)	8 – 32	*Streptococcus pneumoniae* (1)	32 - >32
Neisseria lactamica (1)	32	*Streptococcus sanguinis* (1)	32
Porphyromonas asaccharolytica (1)	32		
Prevotella loescheii (1)	>32		
Proteus mirabilis (2)	>64		
Proteus penneri (1)	>64		
Proteus vulgaris (1)	>64		
Pseudomonas aeruginosa (1)	>32		
Salmonella choleraesuis (2)	>32 - >64		
Serratia marcescens (2)	>32 - >64		
Veillonella parvula (1)	32		

出典：2819-PH-0003

表 2.6.2- 3　　各種細菌 ATCC 株に対する OP-1118 の抗菌活性

試験菌株	MIC (μg/mL)	
	OP-1118	フィダキソマイシン
Bacteroides fragilis ATCC 25285	>16	>16
Bacteroides ovatus ATCC 8483	>16	>16
Bacteroides uniformis ATCC 8492	>16	>16
Bifidiobacterium longum ATCC 15707	1	0.125
Clostridium difficile ATCC 700057	2	0.25
Clostridium difficile ATCC 43255	4	0.5
Clostridium perfringens ATCC 13124	1	0.125
Finegoldia magna ATCC 29328	8	1
Fusobacterium nucleatum ATCC 25586	>16	>16
Lactobacillus acidophilus ATCC 4356	>16	>16
Lactobacillus casei ATCC 393	8	2
Lactobacillus rhamnosus ATCC 7496	>16	8

Micromonas micros ATCC 33270	1	0.125
Peptoniphilus asaccharolyticus ATCC 29743	4	1
Peptostreptococcus anaerobius ATCC 27337	0.25	0.016
Prevotella loescheii ATCC 15930	>16	>16
Veillonella parvula ATCC 10790	>16	>16

出典：2819-PH-0007

愛知医科大学病院で分離された *C. diffici1e* 100 株（2011～2012 年収集）に対する各種抗菌薬の MIC を表 2.6.2- 4 に示した（2819-PH-0001）。*C. difficile* に対するフィダキソマイシンの MIC 範囲は 0.03～0.5 μg/mL であった。

長崎大学病院で分離された *C. difficile* 50 株（2014～2015 年収集）及び *C. difficile* 以外の *Clostridium* 属 48 株（2012～2014 年収集）に対する各種抗菌薬の MIC を表 2.6.2- 5 に示した（2819-PH-0018）。*C. difficile* に対するフィダキソマイシン及び OP-1118 の MIC 範囲は 0.015～0.25 μg/mL 及び 0.5～4 μg/mL であった。フィダキソマイシン及び OP-1118 は *C. ramosum* 以外の *Clostridium* 属に対しても抗菌活性を示した。

表 2.6.2- 4　　愛知医科大学病院で分離された *C. difficile* の感受性

Organism	(Number of Strains)	Drugs	MIC: μg/mL					
			Range			MIC_{50}	MIC_{80}	MIC_{90}
C. difficile	(100)	Fidaxomicin	0.03	-	0.5	0.12	0.25	0.25
		Vancomycin	0.5	-	1	0.5	0.5	0.5
		Metronidazole	0.12	-	1	0.25	0.5	0.5
		Moxifloxacin	1	-	>128	8	32	>128
		Clindamycin	1	-	>128	8	>128	>128
		Meropenem	2	-	4	2	2	2
		Ampicillin	1	-	4	1	2	2

出典：2819-PH-0001

表 2.6.2- 5　　長崎大学病院で分離された *Clostridium* 属の感受性

Organism	(Number of Strains)	Drugs	MIC: μg/mL			
			Range	MIC_{50}	MIC_{80}	MIC_{90}
C. bifermentans	(1)	Fidaxomicin	0.008	-	-	-
		OP-1118	0.03	-	-	-
		Vancomycin	0.5	-	-	-
		Metronidazole	0.25	-	-	-
		Moxifloxacin	1	-	-	-
		Clindamycin	0.25	-	-	-
		Meropenem	0.25	-	-	-
		Ampicillin	0.25	-	-	-
C. bolteae	(1)	Fidaxomicin	8	-	-	-
		OP-1118	32	-	-	-
		Vancomycin	0.5	-	-	-
		Metronidazole	0.12	-	-	-
		Moxifloxacin	8	-	-	-
		Clindamycin	4	-	-	-
		Meropenem	0.12	-	-	-
		Ampicillin	0.5	-	-	-
C. butyricum	(5)	Fidaxomicin	0.015 - 0.03	-	-	-
		OP-1118	0.06 - 0.12	-	-	-
		Vancomycin	0.5	-	-	-
		Metronidazole	0.5	-	-	-
		Moxifloxacin	0.5	-	-	-
		Clindamycin	0.25	-	-	-
		Meropenem	0.12	-	-	-
		Ampicillin	0.25	-	-	-
C. difficile	(50)	Fidaxomicin	0.015 - 0.25	0.12	0.12	0.12
		OP-1118	0.5 - 4	2	4	4
		Vancomycin	0.5	0.5	0.5	0.5
		Metronidazole	0.12 - 0.5	0.25	0.25	0.5
		Moxifloxacin	1 - 128	2	8	16
		Clindamycin	1 - >128	8	>128	>128
		Meropenem	1 - 4	2	2	2
		Ampicillin	0.5 - 4	1	1	2
C. glycolicum	(1)	Fidaxomicin	0.12	-	-	-
		OP-1118	0.5	-	-	-
		Vancomycin	1	-	-	-
		Metronidazole	0.25	-	-	-
		Moxifloxacin	1	-	-	-

Organism	(Number of Strains)	Drugs	MIC: μg/mL			
			Range	MIC_{50}	MIC_{80}	MIC_{90}
		Clindamycin	0.25	-	-	-
		Meropenem	0.5	-	-	-
		Ampicillin	0.5	-	-	-
C. hathewayi	(1)	Fidaxomicin	8	-	-	-
		OP-1118	64	-	-	-
		Vancomycin	0.5	-	-	-
		Metronidazole	0.12	-	-	-
		Moxifloxacin	4	-	-	-
		Clindamycin	0.5	-	-	-
		Meropenem	2	-	-	-
		Ampicillin	1	-	-	-
C. paraputrificum	(3)	Fidaxomicin	0.015	-	-	-
		OP-1118	0.12	-	-	-
		Vancomycin	0.5 - 1	-	-	-
		Metronidazole	0.25 - 1	-	-	-
		Moxifloxacin	0.5 - 32	-	-	-
		Clindamycin	16 - 64	-	-	-
		Meropenem	0.5 - 2	-	-	-
		Ampicillin	1	-	-	-
C. perfringens	(30)	Fidaxomicin	≤0.004 - >64	≤0.004	0.008	0.008
		OP-1118	0.06 - >64	0.12	0.25	0.25
		Vancomycin	0.25 - 4	0.5	0.5	0.5
		Metronidazole	0.5 - 2	1	2	2
		Moxifloxacin	0.25 - 16	0.25	0.5	0.5
		Clindamycin	≤0.06 - >128	1	2	8
		Meropenem	≤0.06 - 1	≤0.06	≤0.06	≤0.06
		Ampicillin	≤0.06 - 0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06
C. ramosum	(6)	Fidaxomicin	>64	-	-	-
		OP-1118	>64	-	-	-
		Vancomycin	4	-	-	-
		Metronidazole	0.5 - 1	-	-	-
		Moxifloxacin	2 - 64	-	-	-
		Clindamycin	4 - >128	-	-	-
		Meropenem	0.5 - 1	-	-	-
		Ampicillin	≤0.06 - 0.12	-	-	-

出典：2819-PH-0018

2.6.2.2.2 殺菌活性

添付資料 4.2.1.1-7

C. difficile 臨床分離株（REA BI 型 ORG 1687 及び ORG 1698），ATCC 株（ATCC 43255）及びフィダキソマイシン低感受性 *C. difficile* 株（実験室作製 ORG 919 及び ORG 1620）に対するフィダキソマイシン及び OP-1118 の殺菌活性を検討した（2819-PH-0009）。各濃度の抗菌薬を含む培養液に細菌浮遊液を接種し，各測定時点の培養液中の菌量（コロニー形成単位［CFU］）を測定したところ，フィダキソマイシン及び OP-1118 は実施した全ての株に対して時間依存的な殺菌活性を示した。

2.6.2.2.3 Post-Antibiotic 効果

添付資料 4.2.1.1-16

C. difficile 国内臨床分離株（No.0004）に対するフィダキソマイシン及びバンコマイシンの Post-Antibiotic 効果（PAE，薬物を菌に短時間接触した後に持続してみられる増殖抑制効果）を測定した（2819-PH-0019）。培養液中で MIC の 5 倍の濃度（5× MIC）の薬物に菌を 1 時間曝露させた後，薬物を除去し，各測定時点で菌量を測定した。PAE は，薬物を洗浄後の菌量が 1 log 増加するために必要な時間から，対照が 1 log 増加するために必要な時間を差し引いた値として算出した。本試験において，フィダキソマイシン及びバンコマイシンの PAE はそれぞれ 4 時間及び 0 時間であった。*C. difficile* ATCC 株（ATCC 43255，ATCC 9689，ATCC BAA-1382 及び ATCC BAA-1875）及び欧米臨床分離株（LC3 及び NCTC 13366）に対するフィダキソマイシンの PAE は 5.5～20 時間と報告されている［Babakhani, 2011; Corbett, 2015］。本試験でもフィダキソマイシンは PAE を有することが示された。

2.6.2.2.4 *C. difficile* の芽胞形成に対する阻害活性

添付資料 4.2.1.1-14

C. difficile の芽胞形成に対するフィダキソマイシン及び OP-1118 の阻害活性を検討した。フィダキソマイシン及び OP-1118 はいずれも MIC 未満の濃度（それぞれ 1/8 × MIC 及び 1/4 × MIC）で，臨床分離株（REA BI 型強毒株 UK-14）及び ATCC 株（ATCC 43255）の芽胞形成を阻害した（2819-PH-0017）。また，*spo*IIR（前芽胞特異的遺伝子）及び *spo*IIID（mid-stage mother-specific 蛋白質）の mRNA 発現量は，対照薬不使用の場合又はバンコマイシンと比較して，フィダキソマイシン及び OP-1118 の存在下で阻害されることが報告されている［Babakhani, 2012］。以上より，フィダキソマイシン及び OP-1118 は，*C. difficile* の芽胞形成を阻害することが示された。

2.6.2.2.5 作用機序

添付資料 4.2.1.1-8，4.2.1.1-20

Clostridium acetobutylicum（ATCC 824）から精製した RNA ポリメラーゼ及び ^{3}H 標識ウリジン三リン酸を用い，酸不溶性 RNA の合成量を測定することにより，フィダキソマイシンの転写阻害作用を検討した（2819-PH-0011）。フィダキソマイシンは *C. acetobutylicum* RNA ポリメラーゼによる転写を阻害し，その 50%阻害濃度（IC_{50}）値は 1.3 μmol/L であった。

また，フィダキソマイシン感受性 *C. difficile*（ATCC 700057）株及び感受性減弱 *C. difficile*（ORG1629）株から精製した RNA ポリメラーゼを用いて，同様にフィダキソマイシン及び OP-1118 の転写活性に対する阻害作用を評価した（2819-PH-9011）。フィダキソマイシン及び OP-1118 は両株由来 RNA ポリメラーゼの転写活性を阻害し，その IC_{50} 値は，フィダキソマイシン感受性 *C. difficile* 株由来 RNA ポリメラーゼに対しては，それぞれ 0.839 μmol/L 及び 0.805 μmol/L であり，感受性減弱 *C. difficile* 株由来 RNA ポリメラーゼに対しては，それぞれ 3.73 μmol/L 及び 7.89 μmol/L であった。

2.6.2.2.6 耐性発現

添付資料 4.2.1.1-11，4.2.1.1-17，4.2.1.1-9

フィダキソマイシン，バンコマイシン及びリファキシミンに対する自然耐性発生頻度（FSR）を比較した（2819-PH-0014）。*C. difficile* 4 株（ATCC 9689，ATCC 700057 並びに臨床分離株 ORG 911 及び ORG 916）に 8× MIC 又は 4× MIC のフィダキソマイシンあるいはバンコマイシンを添加したところ，それぞれの薬物に対する FSR 値はそれぞれ 1.11×10^{-9} 未満～12.8×10^{-9} 及び 1.11×10^{-9} 未満であり，耐性コロニーはほとんど出現しなかった。一方，リファキシミン（8× MIC）は 4 株全てに対して耐性化を誘導し，その FSR 値は 3.58×10^{-9}～1.73×10^{-7} であった（2819-PH-0014）。また，*C. difficile* 2 株（ATCC 9689 及び臨床分離株 ORG 916）に対するフィダキソマイシン低感受性株出現阻止濃度は 16 μg/mL であった（2819-PH-0020）。

連続継代法により耐性株の発生について検討した（2819-PH-0012）。*C. difficile* ATCC 株（ATCC 42355）を 0.0625 μg/mL のフィダキソマイシンを添加した寒天上で連続継代した。継代ごとに MIC 値を測定した結果，12 代継代後までの MIC 値は継代前の MIC 値（0.25 μg/mL）の 1/2～2 倍希釈（1/2× MIC～2× MIC）の範囲内にとどまっていた。13 代の継代後より MIC 値は上昇し始め，14～16 代の継代後の MIC 値は 2 μg/mL であった。17 代及び 18 代の継代はフィダキソマイシン不含の寒天上で行ったが，MIC 値は 2 μg/mL のままであった。

2.6.2.2.7 耐性発現機序

添付資料 4.2.1.1-12

フィダキソマイシン低感受性 *C. difficile* クローン株の RNA ポリメラーゼコア酵素を構成する遺伝子（*rpoA*，*rpoB* 及び *rpoC*）の塩基配列を確認し，変異を調べた（2819-PH-0015）。野生型株を MIC の 4 倍及び 8 倍の濃度のフィダキソマイシンを添加した培地に播種した後，ニトロソグアニジン処理又は自然発生法により，フィダキソマイシン低感受性クローンを作製した。低感受性クローン及び野生型親株（ATCC 700057 及び ATCC 9689）から分離した DNA セグメントをポリメラーゼ連鎖反応（PCR）により増幅し，配列決定を行った。その結果，*rpoB* の 4 つの残基（Gln1074Lys, Ile1132Arg，Val1143Phe 及び Leu1148Phe）と *rpoC* の 2 つの残基（Asp237Tyr 及び Glu1134Lys）に変異が確認された（表 2.6.2- 6）。

表 2.6.2- 6　　フィダキソマイシン低感受性 *C. difficile* 株におけるアミノ酸変異

Strain	Parental strain	Mutation method	MIC[1] (μg/mL)	*rpoA*	*rpoB*	*rpoC*
ORG 877	ATCC 700057	nitrosoguanidine	0.125, 0.25	NT	Ile1132Arg (T3395G)	None
ORG 878	ORG 877	nitrosoguanidine	2, 4	NT	Ile1132Arg (T3395G)	Glu1134Lys (G3400A)
ORG 879	ORG 877	nitrosoguanidine	2, 4	NT	Ile1132Arg (T3395G)	Glu1134Lys (G3400A)
ORG 922	ORG 879	nitrosoguanidine	8, 16, 32	None	Ile1132Arg (T3395G) Leu1148Phe (C3442T)	Glu1134Lys (G3400A)
ORG 1620	ATCC 9689	spontaneous	1	NT	Gln1074Lys (C3220A)	None
ORG 1629	ATCC 700057	spontaneous	1	NT	None	Asp237Tyr (G709T)
ORG 1667	ATCC 9689	spontaneous	4[2]	NT	Gln1074Lys (C3220A)	None
ORG 1668	ATCC 9689	spontaneous	4[2]	NT	Gln1074Lys (C3220A)	None
ORG 1669	ATCC 9689	spontaneous	1	NT	Gln1074Lys (C3220A)	None
ORG 1671	ATCC 9689	spontaneous	2, 4[2]	NT	Val1143Phe (G3427T)	None

[1]：特にことわりがない限り微量液体希釈法で算出

[2]：寒天希釈法で算出

NT：not tested

出典：2819-PH-0015

2.6.2.2.8 交差耐性

添付資料 4.2.1.1-10

フィダキソマイシンと他の抗菌薬との交差耐性について検討した。フィダキソマイシン低感受性 *C. difficile* 株（ATCC 43255-29C MIC 8 μg/mL，実験室作製）の他の抗菌薬に対する感受性を調べた（2819-PH-0013）。この低感受性株に対するマクロライド系，β ラクタム系，フルオロキノロン系，リファンピン，バンコマイシン及びメトロニダゾールの MIC 値は 1/2～4 倍希釈の範囲内（1/2× MIC～4× MIC）であった（表 2.6.2- 7）。

表 2.6.2- 7　フィダキソマイシン低感受性 *C. difficile* 株及びマクロライド低感受性 *C. difficile* 株に対する各種抗菌薬の MIC

	MIC, μg/mL		
	C. difficile ATCC 43255 (wt)	*C. difficile* ATCC 43255-29C (fidaxomicin-R)	*C. difficile* ATCC 43597 (macrolide-R)
Azithromycin	16	8	> 64
Telithromycin	1	0.5	> 64
Ampicillin	4	8	2
Aztreonam	> 64	> 64	> 64
Cefotaxime	64	> 64	64
Ciprofloxacin	16	8	16
Vancomycin	0.5	2	0.5
Metronidazole	0.5	1	1
Rifampin	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125
Fidaxomicin	≤ 0.125	8	≤ 0.125

出典：2819-PH-0013

各種抗菌薬に耐性を示す各種菌株のフィダキソマイシンに対する感受性を調べた（2819-PH-0013）。マクロライド耐性，リファンピン耐性，メチシリン耐性及びバンコマイシン耐性菌はいずれもフィダキソマイシンに対して感受性の低下は認められなかった（表 2.6.2- 8）。

表 2.6.2- 8　　抗菌薬耐性株に対するフィダキソマイシンの活性

	MIC, μg/mL			
	Fidaxomicin	Rifampin	Azithromycin	Telithromycin
Staphylococcus aureus ATCC 29213 (Antibiotic sensitive)	4	≤ 0.125	1	≤ 0.125
Staphylococcus aureus ATCC BAA-44 (MRSA, rifampin resistant)	4	1	> 64	> 64
Staphylococcus aureus 96:11480 (Inducible macrolide resistant, *Erm*)	4	≤ 0.125	> 64	≤ 0.125
Staphylococcus aureus RN-4220 E194 (Macrolide resistant, *Msr*A macrolide pump)	4	≤ 0.125	64	2
Staphylococcus aureus ATCC 33591 (MRSA, macrolide resistant)	4	≤ 0.125	>64	> 64
Streptococcus pneumoniae ATCC 49619 (Antibiotic sensitive)	> 32	ND	ND	≤ 0.125
Streptococcus pneumoniae 163 (Macrolide resistant, *Mef*A macrolide pump)	64	≤ 0.125	2	≤ 0.125
Enterococcus faecium ATCC 49032 (Antibiotic sensitive)	4	ND	ND	≤ 0.125
Enterococcus faecium ATCC 700221 (Vancomycin resistant)	4	ND	ND	8

MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

ND：not determined

出典：2819-PH-0013

2.6.2.2.9　ヒト糞便存在下での MIC

添付資料 4.2.1.1-18

ヒト糞便の存在下又は非存在下で，フィダキソマイシン及び OP-1118 の *C. difficile*（ATCC 700057）に対する抗菌活性を測定した（2819-PH-9002）。フィダキソマイシン及び OP-1118 を培養液中で 5%ヒト糞便と混合し，30 分間インキュベートした後，遠心分離後の上清をろ過し，そのろ液を用いて微量液体希釈法により MIC を測定した。その結果，フィダキソマイシン及び OP-1118 の糞便の存在下での MIC 値は，糞便非存在下での MIC 値より高く，それぞれ 2 μg/mL（糞便非存在下の MIC 値の 8 倍）及び 4 μg/mL（糞便非存在下の MIC 値の 4 倍）となった。

2.6.2.2.10　カチオン濃度が MIC に及ぼす影響

添付資料 4.2.1.1-4

フィダキソマイシンの *C. difficile* に対する抗菌活性へのカチオン濃度の影響を検討した（2819-PH-0005）。カルシウムイオン濃度を 2.1，3.1 及び 5.7 mg/dL，マグネシウムイオン濃度を 3.3，4.5 及び 7.5 mg/dL とした培地中で，*C. difficile*（ATCC 9689 及び ATCC 700057）を接種したときの，フィダキソマイシンの MIC を寒天希釈法を用いて測定した。その結果，検討した全ての

カチオン濃度で，フィダキソマイシンの *C. difficile* に対する MIC 値は同一であった（ATCC 9689 MIC：0.063 μg/mL，ATCC 700057 MIC：0.125 μg/mL）。

2.6.2.2.11　接種菌量が MIC に及ぼす影響

添付資料 4.2.1.1-5

フィダキソマイシンの *C. difficile* に対する抗菌活性への接種菌量の影響を検討した（2819-PH-0006）。*C. difficile*（ATCC 9689 及び ATCC 700057）の菌量を 10^5～10^8 CFU/mL（10^2～10^5 CFU/spot）の範囲で接種したときの，フィダキソマイシンの MIC を寒天希釈法を用いて測定した。その結果，フィダキソマイシンの *C. difficile* に対する MIC 値は，それぞれ検討した全ての接種菌量で同一であったが（ATCC 9689：0.063 μg/mL，ATCC 700057：0.125 μg/mL），バンコマイシンの MIC 値は接種菌量の増加に伴い上昇した（0.5～2 μg/mL）。

2.6.2.2.12　pH が MIC に及ぼす影響

添付資料 4.2.1.1-3

フィダキソマイシンの *C. difficile* に対する抗菌活性への pH の影響を検討した（2819-PH-0004）。培地の pH を 5～8.1 の範囲で変化させたときの *C. difficile*（ATCC 9689 及び ATCC 700057）に対するフィダキソマイシンの MIC を微量液体希釈法及び寒天希釈法で測定した。微量液体希釈法では，フィダキソマイシンの MIC 値は pH 6.6 以上で pH の増加に伴い上昇した。寒天希釈法では，*C. difficile* 株に対するフィダキソマイシンの MIC 値は，pH 6.2～7 では変化がなく，pH 7.9 以上で上昇した。

2.6.2.2.13　添加物が MIC に及ぼす影響

添付資料 4.2.1.1-19

フィダキソマイシン錠には添加物として，結晶セルロース，アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース，ブチルヒドロキシトルエン及びステアリン酸マグネシウムが含まれる。フィダキソマイシン及び OP-1118 の抗菌活性に対するこれらの添加物の影響を検討した（2819-PH-9003）。

フィダキソマイシン及び OP-1118 と，アルファー化デンプン，デンプングリコール酸ナトリウム，ヒドロキシプロピルセルロース及びブチルヒドロキシトルエン（最終濃度はそれぞれ 1%, 1%, 1%及び 0.1%）との相互作用を Spiral Gradient Endpoint 試験により，また，5%結晶セルロース又は 1%ステアリン酸マグネシウムとの相互作用を寒天希釈法による感受性試験により検討した。*C. difficile* は 6 株（ATCC 9689，ATCC 43255 及び ATCC 700057 並びに臨床分離株 ORG 314，ORG 915 及び ORG 917）を用いた。

各添加物存在下におけるフィダキソマイシン及びOP-1118のMIC値は添加物非存在下と同じであるか，あるいは4倍差の範囲内であった。

2.6.2.2.14　ハムスター*C. difficile*感染モデルにおける作用

添付資料 4.2.1.1-13

ハムスターを用いた*C. difficile*感染モデルにおけるフィダキソマイシンの作用を検討した（2819-PH-0016）。雄性Golden Syrianハムスターにクリンダマイシン（100 mg/kg）を1日目及び2日目にそれぞれ経口投与した後，5日目に*C. difficile* 43255-M01（マウスを宿主として1回継代させたATCC 43255）を6×10^4 spores/bodyで経口投与することにより感染させた。感染日より7日間にわたり，フィダキソマイシン（0.3，0.8及び2.5 mg/kg），バンコマイシン（5 mg/kg）又はメトロニダゾール（100 mg/kg）を1日1回経口投与した。53日目まで死亡の有無を観察した。その結果，フィダキソマイシン（0.8及び2.5 mg/kg），バンコマイシン（5 mg/kg）及びメトロニダゾール（100 mg/kg）は同等の感染致死防御効果を示した。フィダキソマイシンの50%防御用量（ED_{50}）は0.3 mg/kg未満であった。

2.6.2.3　副次的薬理試験

細菌のRNAポリメラーゼ以外に本薬の標的となる分子は見出されていないため，副次的薬理試験は実施していない。

2.6.2.4　安全性薬理試験

臨床において本剤を経口投与した際のフィダキソマイシン及び代謝物の血漿中濃度は極めて低いと考えられるが，重要な器官系に対する影響を検討するために，表 2.6.2- 9 に示すコアバッテリー試験を実施した。

表 2.6.2- 9　　安全性薬理試験一覧

Type of Study and Test System	GLP Compliance	Study Number
In vitro hERG study	Yes	1176-014
Oral cardiovascular study, dogs	Yes	[redacted]-609004
Intravenous cardiovascular study, dogs	Yes	1176-020
Intravenous CNS study, rats	Yes	[redacted]-609009
Intravenous respiratory study, rats	Yes	[redacted]-609008

2.6.2.4.1　In Vitro 安全性薬理試験

添付資料 4.2.1.3-1

試験表題：HEK293細胞に発現させたhERGチャネルに対するPAR-101及びOP-1118の影響（試験番号：1176-014）

目的：本試験の目的は，hERG チャネルに対するフィダキソマイシン及び OP-1118 の影響を明らかにすることであった。

方法 : hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞（ヒト胎児腎臓由来細胞）において，hERG チャネルを介するカリウム電流（hERG 電流）に対するフィダキソマイシン及び OP-1118 の電気生理学的な影響を，ホールセルパッチクランプ法を用いて評価した。ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解したフィダキソマイシン及び OP-1118 を，灌流液中で 0.01～10 µg/mL（調製濃度）となるように希釈し（DMSO 含有量 : 0.1%），HEK293 細胞に 3.0～6.8 分間曝露させた。0.1% DMSO を陰性対照，シサプリド 0.048 µg/mL を陽性対照とした。被験物質が灌流経路に吸着する可能性があったことから，細胞チャンバーから試料を含む灌流液を採取し，細胞に直接曝露された被験物質濃度を評価した。その結果，実際の被験物質濃度はフィダキソマイシンが 0.005 未満～7.85 µg/mL，OP-1118 が 0.00571～8.37 µg/mL であった。

結果：陰性対照との比較において，フィダキソマイシン又は OP-1118 はいずれも，最高濃度まで hERG 電流を有意あるいは用量依存的に阻害することはなかった。陽性対照（シサプリド）では約 90%抑制され，試験系が十分に機能していたことが示された。

結論：フィダキソマイシンあるいは OP-1118 はそれぞれ 7.85 µg/mL あるいは 8.37 µg/mL まで hERG 電流に影響を及ぼさなかった。これらの濃度は，臨床試験の両化合物の血漿中濃度（200 mg を投与したときの C_{max} はフィダキソマイシンが 9.88 ng/mL, OP-1118 は 17.6 ng/mL［OPT-80-005］）の，それぞれ 795 倍及び 476 倍であった。

2.6.2.4.2 In Vivo 安全性薬理試験

2.6.2.4.2.1 心血管系に対する作用

添付資料 4.2.1.3-2（参），4.2.1.3-3

テレメトリー装置を埋め込んだ覚醒ビーグル犬を用いてフィダキソマイシンによる心血管系への影響を評価する 2 試験を実施した。しかし，先に実施した静脈内投与した試験では，媒体として用いた Solutol® HS 15 によるものと思われる作用が著しく，適切な評価ができなかった。

試験表題：PAR-101（OPT-80）をビーグル犬に静脈内投与したときの心血管系への影響についての安全性薬理試験（試験番号：1176-020）

目的：本試験の目的は，テレメトリー装置を埋め込んだビーグル犬にフィダキソマイシンを静脈内投与したときの心血管機能への影響を評価することであった。

方法：テレメトリー装置を埋め込んだビーグル犬（雌雄各 3 例，10.5～11 カ月齢）に，フィダキソマイシンを約 4 分間かけて静脈内投与した。用量は 0，1，4 及び 7.5 mg/kg に設定し，媒体は 1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液を用い，投与容量を 10 mL/kg とした。各投与間に 7 日間の休薬期間を含む漸増投与デザインとしたが，忍容性の問題で 1 mg/kg の投与後に試験を中止した。投与液中の分析は，本投与液の安定性が保証されている期間内に測定されなかったため，

濃度は設定濃度の 95%であったが，均一性の評価では設定濃度の 79.4%であった。体温，収縮期血圧，拡張期血圧及び平均血圧，心拍数及び心電図の評価項目（QRS 間隔並びに RR，PR 及び QT 間隔）を，投与 2 時間以上前から少なくとも投与終了後 20 時間まで継続的にモニターした。

死亡及び瀕死の有無，一般状態並びに摂餌及び摂水状況について，全動物を対象として 1 日 2 回確認した。症状観察を，投与前並びに投与後約 1 時間と約 20 時間（心血管系評価終了後）に実施した。体重は各投与の前日に測定した。トキシコキネティクス（TK）用動物 2 例について，投与前並びに投与後約 0.08，0.25，0.5，1，2，4，8 及び 24 時間に採血した。

結果：被験物質の 1 mg/kg の投与中及び投与直後に，一過性の顕著な血圧低下（収縮期血圧，拡張期血圧及び平均血圧が約 50～70 mmHg 低下）が認められ, そのほかにヒスタミン様の症状（主に運動性低下，眼の充血，皮膚の褪色，努力／緩徐呼吸及び流延）が観察された。1 例では急速な血圧低下に起因する状態悪化と痙攣が認められた。このため，1 mg/kg を投与した後に試験を中止した。

1 mg/kg 投与において，心拍数，PR 間隔，QRS 軸及び QT/QTc 間隔に対して被験物質投与に関連した有意な影響は認められなかった。PR 間隔の僅かな短縮（約 10 msec）が投与後 1～2 時間にみられたが，全測定時点の全ての PR 間隔は生物学的な変動の範囲内で，有害な影響とは考えられなかった。

TK 評価用動物における 1 mg/kg 静脈内投与直後の血漿中のフィダキソマイシン濃度は，雄及び雌でそれぞれ 1320 及び 866 ng/mL で, OP-1118 濃度は雄及び雌でそれぞれ 81.7 及び 43.0 ng/mL であった。

結論：本試験の結果から，Solutol HS 15 を媒体として使用して静脈内投与による心血管系への影響を検討することは不可能であることが示された。ほぼ同量の媒体をイヌに静脈内投与したときの低血圧が報告されていることと［Lorenz, 1982］，フィダキソマイシンをイヌに経口投与した際には，本試験よりも高い血漿中濃度であったにも関わらず低血圧及びヒスタミン様変化は認められなかったことから（[redacted]-609004），本試験の所見は媒体が要因となった可能性が高いと考えられた。

試験表題：PAR-101 を雌雄覚醒ビーグル犬に経口投与したときの心血管系への影響についてのテレメトリー法を用いた安全性薬理試験（試験番号：[redacted]-609004）

目的：本試験の目的は，テレメトリー装置を埋め込んだビーグル犬にフィダキソマイシンを経口投与したときの心血管機能への影響を評価することであった。

方法：テレメトリー装置を埋め込んだビーグル犬（雌雄各 4 例，9～20 カ月齢）に，フィダキソマイシンの臨床製剤（錠剤）の 0，1000，3200 及び 9600 mg/匹（最高用量は平均体重 8.5 kg として換算すると約 1129 mg/kg）をカプセルに充填して経口投与した。各投与間に 7 日間の休薬期間を含むラテン方格クロスオーバーデザインの変法を用いた。死亡及び瀕死の有無を 1 日 2 回観察した。詳細な身体検査を投与日の午前中に，症状観察を投与後 2 及び 24 時間に実施した。体重を，割り付け時，投与日及び最終投与後約 24 時間に測定した。血液学的検査，凝固系検査，血清

生化学検査及び尿検査を投与開始前に実施した。心拍数，血圧（収縮期，拡張期，平均及び脈圧），体温，及び心電図（PR 間隔，QRS 幅，RR 間隔，QT 間隔及び QTcV 間隔）を，投与開始約 2 時間前から投与後約 24 時間までの間，10 分ごとに 30 秒間記録した。また，曝露量を確認するために，各動物について投与前及び t_{max} に相当する投与後 2 時間に採血を行った。

結果：いずれの用量においても，心拍数，血圧，体温，PR 間隔，RR 間隔，QRS 幅及び QTcV 間隔について，毒性学的に意義のある変化は認められなかった。脈圧の低値（対照群に対して最大で 1000 mg/匹群 8%，3200 mg/匹群 7%及び 9600 mg/匹群 9%低下）がフィダキソマイシン投与後に認められたが，用量反応関係はなく，僅かな変化で有害な影響とは考えられなかった。

投与後 2 時間の血漿中薬物濃度は，錠剤を経口投与した試験（[redacted]-609006）と同等であった。

結論：最高用量においても心血管系への有害な影響は認められなかった。したがって，本試験の無毒性量（NOAEL）は 9600 mg/匹/day（平均体重で換算すると 1129 mg/kg/day）と考えられた。

2.6.2.4.2.2　中枢神経系に対する作用

添付資料 4.2.1.3-4

試験表題: ラットにおける OPT-80 の中枢神経系への影響についての機能観察総合評価法を用いた安全性薬理試験（試験番号：[redacted]-609009）

目的：本試験の目的は，雄ラットにフィダキソマイシンを静脈内投与したときの中枢神経系に対する影響を，機能観察総合評価法（FOB）によって評価することであった。

方法：各群 6 匹の SD 系雄ラット（約 8 週齢）に，1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液を媒体としてフィダキソマイシンを 0，1，4 及び 7.5 mg/kg の投与量，10 mL/kg の投与容量で，毎分約 3 mL の速度で単回静脈内投与した。実際の投与液濃度は，設定値の± 3%の範囲内であった。最高用量は，媒体への溶解性及び許容される最大投与容量により制限された。陽性対照群には, 塩酸クロルプロマジン 20 mg/kg を 5 mL/kg の投与容量で単回経口投与した。全動物について，死亡の有無及び瀕死について 1 日 2 回観察した。体重を投与前に測定した。FOB（ホームケージ観察，ハンドリング観察，オープンフィールド観察，感覚反応及び体温を含む生理学的観察）及び行動評価を，各動物について投与開始前，投与後約 15 分並びに 1，2 及び 8 時間に実施した。血漿中の薬物濃度のプロファイルは他の試験（例えば[redacted]-609008）で得られているため，TK モニター用として投与後 15 分に試料を採取した。

結果：媒体対照群及び被験物質投与群において，投与後 8 時間まで，FOB のいずれの観察項目においても，投与による影響は認められなかった。また，被験物質投与による行動への影響は認められなかった。陽性対照群では，クロルプロマジンの薬理作用に関連する変化が観察された。

7.5 mg/kg の用量における投与後 15 分のフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中濃度はそれぞれ 1770～2470 ng/mL 及び 2020～2160 ng/mL であった。

結論：雄ラットにフィダキソマイシンを単回静脈内投与した結果，中枢神経系に対する影響は少なくとも最高用量の 7.5 mg/kg まで認められなかった。したがって, 無影響量（NOEL）は 7.5 mg/kg と考えられた。

2.6.2.4.2.3　呼吸系に対する作用

添付資料 4.2.1.3-5

試験表題: ラットにおける OPT-80 の静脈内投与による呼吸系への影響についての拘束プレチスモグラフを用いた安全性薬理試験（試験番号：[redacted]-609008）

目的：本試験の目的は，雄ラットにフィダキソマイシンを静脈内投与したときの呼吸系への影響を評価することであった。

方法：各群 8 匹の SD 系雄ラット（約 11 週齢）に，1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液を媒体としてフィダキソマイシンを 0，1，4 及び 7.5 mg/kg の投与量で，10 mL/kg の投与容量で，毎分約 3 mL の速度で単回静脈内投与した。実際の投与液濃度は，設定値から± 3%の範囲内であった。最高用量は，媒体への溶解性及び許容される最大投与容量により制限された。投与当日に，チャンバー内に入れた各ラットの頭部を露出させ頸部から包囲した状態でプレチスモグラフにて呼吸機能（呼吸数，1 回換気量及び分時換気量）を，投与の 60 分以上前から少なくとも投与後 5 時間にかけて測定した。また，サテライト動物を用いて投与前及び投与後約 5，15，30 分，1，2，4，8，24 時間に各時点で動物を交互に変えて採血を行い，血漿中薬物濃度の測定を行った。

結果：一般状態の観察では，被験物質投与に関連した所見は認められなかった。呼吸数，1 回換気量及び分時換気量に，被験物質投与による影響は認められなかった。

7.5 mg/kg の投与量では, 投与 5 分後の血漿中濃度はフィダキソマイシンが 14200～30500 ng/mL, OP-1118 が 2740～5250 ng/mL であった。同用量でのフィダキソマイシン及び OP-1118 の AUC_{last} は，それぞれ 4040 ng·h/mL 及び 1380 ng·h/mL であった。

結論 : フィダキソマイシンをラットに静脈内投与した結果，最高用量の 7.5 mg/kg まで呼吸機能への影響は認められなかった。したがって，NOEL は 7.5 mg/kg と考えられた。

2.6.2.4.2.4　腎／泌尿器系に対する作用

腎／泌尿器系に対する作用についての安全性薬理試験は実施していない。ラット毒性試験（015352），カニクイザル毒性試験（2002-4923）及びビーグル犬毒性試験（[redacted]-609006）の中で実施した血液生化学検査及び尿検査において，腎臓の機能障害を示す結果は得られなかった。腎臓の剖検及び病理組織学的検査においても投与による影響は認められなかった。

2.6.2.4.2.5　自律神経系に対する作用

自律神経系に対する作用についての安全性薬理試験は実施していない。

2.6.2.4.2.6　消化管系に対する作用

消化管系に対する作用を評価するための試験は実施していない。ビーグル犬を用いた 3 カ月間反復経口投与毒性試験（[redacted]-609006）では，フィダキソマイシンを大量投与（9600 mg/匹/day）したが，体重及び摂餌量に対する影響は認められなかった。同試験では対照群を含む全投与群で嘔吐及び便色調変化が観察され，発現頻度は用量に依存していたが，投与量が 1 日摂餌量の約 5%～7%に相当する極めて大量であったこと及び投与の経過とともに頻度は減少したことから，投与された大量の被験物質による物理的な影響であることが示唆された。なお，低用量（1 g/匹/day）での嘔吐及び下痢の頻度は，対照群と同等であった（[redacted]-609006）。加えて，SD 系ラット（015352）及びカニクイザル（2002-4923）において最大 90 mg/kg/day を 28 日間投与したが，被験物質投与に関連した消化管への影響は認められなかった。いずれの動物においても消化管系への影響についての NOEL は，臨床用量である約 6.7 mg/kg/day（ヒト体重を 60 kg として換算）を十分に上回っていた。

2.6.2.4.2.7　その他の試験

その他の試験は実施していない。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

添付資料 4.2.1.4-1

C. difficile（ATCC 43255）を用いてフィダキソマイシンあるいは OP-1118 と他のクラスの抗菌薬（アンピシリン，アジスロマイシン，シプロフロキサシン，クリンダマイシン，メトロニダゾール，リファンピン，リファキシミン，テリスロマイシン及びバンコマイシン）との相互作用をチェッカーボード法により検討した（2819-PH-0008）。なお，このチェッカーボード法では，算出されるフラクション阻害濃度指標（FIC index）が 0.5 以下であれば相乗作用，FIC index が 4 以上であれば拮抗作用を示すと判定される。

フィダキソマイシンあるいは OP-1118 と各種の抗菌薬併用時の FIC index 及び相互作用判定を表 2.6.2- 10 に示す。フィダキソマイシンあるいは OP-1118 と拮抗作用を示す抗菌薬はなかった。フィダキソマイシンは，アンピシリン，クリンダマイシン，メトロニダゾール，リファンピン及びリファキシミンと相乗作用を示したが，バンコマイシンとの相乗作用は示さなかった。OP-1118 は，アンピシリン，メトロニダゾール，リファンピン及びリファキシミンと相乗作用を示したが，バンコマイシンとの相乗作用は示さなかった。フィダキソマイシンあるいは OP-1118 とアジスロマイシン及びテリスロマイシンとの相互作用及び OP-1118 とクリンダマイシンの相互作用については，FIC index が 0.5～1 となったため相乗作用の有無について結論できなかった。

表 2.6.2- 10　フィダキソマイシン及び OP-1118 と各種抗菌薬併用時（48 時間培養）の FIC index 及び相互作用判定

	Fidaxomicin		OP-1118	
Combination	FIC index range	Interpretation	FIC index range	Interpretation
Ampicillin	0.5	Synergy	0.5	Synergy
Azithromycin	0.5-1	Indeterminate	0.5-1	Indeterminate
Ciprofloxacin	1	Indifferent	1-2	Indifferent
Clindamycin	0.5	Synergy	0.5-1	Indeterminate
Metronidazole	0.5	Synergy	0.5	Synergy
Rifampin	0.25	Synergy	0.5	Synergy
Rifaximin	0.25-0.5	Synergy	0.25	Synergy
Telithromycin	0.5-1	Indeterminate	0.5-1	Indeterminate
Vancomycin	1	Indifferent	1	Indifferent

出典：2819-PH-0008

2.6.2.6　考察及び結論

フィダキソマイシンは, *C. difficile* に対して殺菌的な作用を示すとともに, PAE 並びに *C. difficile* の芽胞形成抑制作用を示した。ハムスター*C. difficile* 感染モデルを用いた in vivo 有効性試験において，フィダキソマイシンは感染によるハムスターの死亡を抑制し，その ED_{50} は 0.3 mg/kg 未満であった。この結果は，フィダキソマイシンが in vivo でも *C. difficile* に対する抗菌作用を発揮したことを示す。加えて，フィダキソマイシンの抗菌スペクトラムは狭域であるため腸管常在菌への影響は少ないと考えられ，結果として攪乱した腸内細菌叢の回復を促す可能性が考えられる。

また，フィダキソマイシンは，細菌の RNA ポリメラーゼを阻害するが，他の抗菌薬と交差耐性がなく，リファンピン及びリファキシミンと相乗作用があることから，フィダキソマイシンの作用点が，リファンピン及びリファキシミンといった既存の RNA ポリメラーゼ阻害剤とは異なることが示唆される。

安全性薬理試験として，心血管系（1176-014［in vitro hERG 試験］，[redacted]-609004［経口投与］及び 1176-020［静脈内投与］），呼吸系（[redacted]-609008）及び中枢神経系（[redacted]-609009）に及ぼすフィダキソマイシンの影響を評価する試験を，hERG 発現細胞並びにビーグル犬（心血管系）及び SD 系ラット（呼吸系，中枢神経系）を用いて実施した。これらの試験において，各動物における血漿中薬物濃度はヒトで認められた濃度を大幅に上回った。健康成人を対象にした臨床試験（OPT-80-005）では，臨床用量の 200 mg を投与したときのフィダキソマイシン及び OP-1118 の平均最高血漿中濃度はそれぞれ 9.88 ng/mL 及び 17.6 ng/mL であった。また，このときの AUC_{last} の平均値はそれぞれ 69.5 ng·h/mL 及び 136 ng·h/mL であった。一方で [redacted]-609006 試験の結果から，経口投与による心血管系試験の最高用量における最高血漿中濃度は，フィダキソマイシンが 4260 ng/mL（雄）及び 4120 ng/mL（雌）（ヒトの 400 倍超），OP-1118 が 407 ng/mL（雄）及び 475 ng/mL（雌）（ヒトの 20 倍超）に達したと推定された。同様に，AUC_{last} はフィダキソマイシンが 23300 ng·h/mL（雄）及び 17000 ng·h/mL（雌）（ヒトの 200 倍超），OP-1118 が 1890 ng·h/mL（雄）及び 1440 ng·h/mL（雌）（ヒトの 10 倍超）と推定された。ラットに静脈内投与した呼吸系試験

([redacted]-609008)における，投与直後のフィダキソマイシンの血漿中濃度は 14200～30500 ng/mL（ヒトの 1000 倍超）で，OP-1118 の血漿中濃度は 4350 ng/mL（ヒトの 200 倍超）であった。また，AUC_{last} はフィダキソマイシンが 4040 ng·h/mL，OP-1118 が 1380 ng·h/mL で，それぞれヒトの 58 倍及び 10 倍であった。

臨床よりも高曝露において，呼吸系及び中枢神経系に対する影響は認められなかった。心血管系の試験において静脈内投与時に見られた顕著な血圧低下（50～70 mmHg）は使用した媒体に含まれる界面活性剤によるものと考えられた。一方で高用量（9600 mg/匹）を経口投与した試験においては，より高いフィダキソマイシン及び代謝物の血漿中濃度を達成できたが，同様の血圧低下は認められなかった。また，in vitro 試験において，フィダキソマイシン及び OP-1118 には hERG チャネルを介するカリウム電流に影響は認められなかった。すなわち，フィダキソマイシンには，臨床よりもはるかに高曝露においても，心血管系に対する有害な作用はないと結論された。

ヒトでは全身循環における曝露量が極めて低い一方で，毒性試験では比較的高い曝露量が達成された。これらの毒性試験では，薬物投与による肉眼及び病理組織学的の病変はなく，臨床検査値，摂餌量及び体重あるいは一般状態において臨床における有害事象と関連するような変化は認められなかった。

以上より，フィダキソマイシンは標的に対して良好な薬理活性を示す一方で，曝露が多くなった場合においても，意図しない作用により全身の臓器組織及び機能に対しての有害な影響を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.6.2.7　図表

表は本文中に記載した。

2.6.2.8　参考文献

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

Babakhani F, Gomez A, Robert N, Sears P. Postantibiotic effect of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against *Clostridium difficile*. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:4427-9.

Corbett D, Wise A, Birchall S, Warn P, Baines SD, Crowther G, et al. In vitro susceptibility of *Clostridium difficile* to SMT19969 and comparators, as well as the killing kinetics and post-antibiotic effects of SMT19969 and comparators against *C. difficile*. J Antimicrob Chemother. 2015;70:1751-6

Lorenz W, Schmal A, Schult H, Lang S, Ohman C, Weber D, et al. Histamine release and hypotensive reactions in dogs by solubilizing agents and fatty acids: Analysis of various components in cremophor El and development of a compound with reduced toxicity. Agents Actions. 1982;12:64-80.

目次

2.6.3 薬理試験概要表.....2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表.....2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験.....5
2.6.3.3 副次的薬理試験.....8
2.6.3.4 安全性薬理試験.....9
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験.....10

2.6.3　薬理試験概要表

2.6.3.1　薬理試験：一覧表

被験物質：フィダキソマイシン，OP-1118

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
効力を裏付ける試験					
各種細菌に対する抗菌活性	各種細菌	in vitro	Optimer	2819-PH-0003	4.2.1.1-2
各種腸内細菌に対する抗菌活性	各種細菌	in vitro	Optimer	2819-PH-0007	4.2.1.1-6
国内臨床分離 *C. difficile* に対する抗菌活性	*C. difficile*	in vitro	[redacted]	2819-PH-0001	4.2.1.1-1
国内臨床分離 *Clostridium* 属細菌に対する抗菌活性	*Clostridium* 属細菌	in vitro	[redacted]	2819-PH-0018	4.2.1.1-15
殺菌活性	*C. difficile*	in vitro	Optimer	2819-PH-0009	4.2.1.1-7
Post-antibiotic 効果	*C. difficile*	in vitro	[redacted]	2819-PH-0019	4.2.1.1-16
芽胞形成に対する作用	*C. difficile*	in vitro	Optimer	2819-PH-0017	4.2.1.1-14
C. acetobutylicum 由来 RNA ポリメラーゼに対する作用	*C. acetobutylicum*	in vitro	Optimer	2819-PH-0011	4.2.1.1-8
C. difficile 由来 RNA ポリメラーゼに対する作用	*C. difficile*	in vitro	Optimer	2819-PH-9011	4.2.1.1-20

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
自然耐性発生頻度	*C. difficile*	in vitro	Optimer	2819-PH-0014	4.2.1.1-11
耐性阻止濃度	*C. difficile*	in vitro	Optimer	2819-PH-0020	4.2.1.1-17
連続継代による耐性獲得	*C. difficile*	in vitro	Optimer	2819-PH-0012	4.2.1.1-9
低感受性株のシークエンス解析	*C. difficile* 変異株	in vitro	Optimer	2819-PH-0015	4.2.1.1-12
交差耐性	*C. difficile* 変異株	in vitro	Optimer	2819-PH-0013	4.2.1.1-10
糞便組成物の影響	*C. difficile*	in vitro	Optimer	2819-PH-9002	4.2.1.1-18
カチオンの影響	*C. difficile*	in vitro	Optimer	2819-PH-0005	4.2.1.1-4
接種菌量の影響	*C. difficile*	in vitro	Optimer	2819-PH-0006	4.2.1.1-5
pH の影響	*C. difficile*	in vitro	Optimer	2819-PH-0004	4.2.1.1-3
製剤添加物の影響	*C. difficile*	in vitro	Optimer	2819-PH-9003	4.2.1.1-19
ハムスター*C. difficile* 感染モデルにおける作用	ハムスター	po	Optimer	2819-PH-0016	4.2.1.1-13
副次的薬理試験	該当試験なし				

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	添付資料番号
安全性薬理試験					
hERG 試験（OPT-80 及び OP-1118）	hERG チャネル発現 HEK293 細胞	in vitro	[redacted]	1176-014	4.2.1.3-1
心血管系に対する作用	覚醒ビーグル犬 テレメトリー	iv	[redacted]	1176-020	4.2.1.3-2
心血管系に対する作用	覚醒ビーグル犬 テレメトリー	po	[redacted]	[redacted]-609004	4.2.1.3-3
呼吸系に対する作用	雄性 Sprague Dawley 系ラット プレチスモグラフィ	iv	[redacted]	[redacted]-609008	4.2.1.3-5
中枢神経系に対する作用	雄性 Sprague Dawley 系ラット	iv	[redacted]	[redacted]-609009	4.2.1.3-4
薬力学的薬物相互作用試験					
他クラスの抗菌薬との併用効果	*C. difficile*	in vitro	Optimer	2819-PH-0008	4.2.1.4-1

C. difficile：*Clostridium difficile*，*C. acetobutylicum*：*Clostridium acetobutylicum*，po：経口投与，iv：静脈内投与，HEK293 細胞：ヒト胎児腎臓由来細胞，hERG：ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子，Optimer：現　MSD International GmbH；Lucerne，Switzerland，[redacted]，Japan，[redacted]，Japan，[redacted]，United States，[redacted]，United States

2.6.3.2　効力を裏付ける試験

試験項目	動物/標本	濃度/用量	試験成績	添付資料番号 （報告書番号）
In vitro 抗菌活性				
各種細菌に対する抗菌活性	各種細菌 ATCC 株	フィダキソマイシン 各種細菌に適切な濃度 ≤0.016～64 μg/mL	*C. difficile* に対する MIC 値は 0.031～0.125 μg/mL であった。 多くのグラム陽性菌に抗菌活性を示すが，ほとんどのグラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さなかった。	4.2.1.1-2 （2819-PH-0003）
各種腸内細菌に対する抗菌活性	各種細菌 ATCC 株	フィダキソマイシン及び OP-1118 0.016～16 μg/mL	フィダキソマイシン及び OP-1118 の *C.difficile* に対する MIC 値はそれぞれ 0.25～0.5 μg/mL 及び 2～4 μg/mL であった。 OP-1118 の抗菌スペクトルはフィダキソマイシンと同様であった。	4.2.1.1-6 （2819-PH-0007）
国内臨床分離 *C. difficile* に対する抗菌活性	臨床分離 *C. difficile*	フィダキソマイシン 0.004～8 μg/mL	MIC は 0.03～0.5 μg/mL であった。	4.2.1.1-1 （2819-PH-0001）
国内臨床分離 *Clostridium* 属細菌に対する抗菌活性	臨床分離 *Clostridium* 属細菌	フィダキソマイシン及び OP-1118 0.004～64 μg/mL	フィダキソマイシン及び OP-1118 の *C.difficile* に対する MIC 値はそれぞれ 0.015～0.25 μg/mL 及び 0.5～4 μg/mL であった。 フィダキソマイシン及びOP-1118 はいずれも *C. ramosum* 以外の *Clostridium* 属に抗菌活性を示した。	4.2.1.1-15 （2819-PH-0018）
殺菌活性	*C. difficile* ATCC 株，臨床分離強毒株及びフィダキソマイシン低感受性株	フィダキソマイシン及び OP-1118 1/4～32× MIC	フィダキソマイシン及びOP-1118 はいずれも殺菌的に作用した。	4.2.1.1-7 （2819-PH-0009）
Post-antibiotic 効果	臨床分離 *C. difficile*	フィダキソマイシン 5× MIC	PAE は 4 時間であった。	4.2.1.1-16 （2819-PH-0019）
芽胞形成に対する作用	*C. difficile* ATCC 株及び臨床分離強毒株	フィダキソマイシン 1/8～1/4×MIC，及び OP-1118 1/8～1/2×MIC	フィダキソマイシン及び OP-1118 はいずれも MIC 未満の濃度で芽胞形成を阻害した。	4.2.1.1-14 （2819-PH-0017）

試験項目	動物/標本	濃度/用量	試験成績	添付資料番号 （報告書番号）
RNA ポリメラーゼに対する作用	*C. acetobutylicum* ATCC 株から精製した RNA ポリメラーゼ	フィダキソマイシン 0.01～33 μmol/L	IC_{50} 値は 1.3 μmol/L であった。	4.2.1.1-8 （2819-PH-0011）
RNA ポリメラーゼに対する作用	*C. difficile* ATCC 株及び感受性減弱 *C. difficile* ORG 株から精製した RNA ポリメラーゼ	フィダキソマイシン 0.1～30 μmol/L, 及び OP-1118 0.1～100 μmol/L	フィダキソマイシン及び OP-1118 の IC_{50} 値は，フィダキソマイシン感受性 *C. difficile* 株由来 RNA ポリメラーゼに対しては，それぞれ 0.839 μmol/L 及び 0.805 μmol/L であり，感受性減弱 *C. difficile* 株由来 RNA ポリメラーゼに対しては，それぞれ 3.73 μmol/L 及び 7.89 μmol/L であった。	4.2.1.1-20 (2819-PH-9011)
耐性出現				
自然耐性発生頻度	*C. difficile* ATCC 株及び臨床分離株	フィダキソマイシン 4～8× MIC	フィダキソマイシンに対する自然耐性発生頻度は 1.11×10^{-9} 未満～12.8×10^{-9} であった。	4.2.1.1-11 （2819-PH-0014）
耐性阻止濃度	*C. difficile* ATCC 株及び臨床分離株	フィダキソマイシン 2～32 μg/mL	耐性発生阻止濃度は 16 μg/mL であった。	4.2.1.1-17 （2819-PH-0020）
連続継代による耐性獲得	*C. difficile* ATCC 株	フィダキソマイシン 0.0625 μg/mL	13 代の継代により MIC 値は上昇したが，14 代以降は 2 μg/mL でプラトーに達した。	4.2.1.1-9 （2819-PH-0012）
低感受性株のシークエンス解析	フィダキソマイシン低感受性 *C. difficile*	-	*rpoB* 及び *rpoC* に変異を確認した。	4.2.1.1-12 （2819-PH-0015）
交差耐性	フィダキソマイシン低感受性 *C. difficile* 株 マクロライド耐性，リファンピン耐性，メチシリン耐性及びバンコマイシン耐性の各種菌株	フィダキソマイシン 0.125～64 μg/mL	フィダキソマイシン低感受性 *C. difficile* 株に対する他薬物の MIC 値は 1/2～4 倍希釈の範囲内（1/2 × MIC～4 × MIC）であった。また，他薬物低感受性各種菌株は，いずれもフィダキソマイシンに対して感受性の低下を示さなかった。	4.2.1.1-10 （2819-PH-0013）
抗菌活性に影響を及ぼす因子の検討				

試験項目	動物/標本	濃度/用量	試験成績	添付資料番号 （報告書番号）
糞便組成物の影響	*C. difficile* ATCC 株	フィダキソマイシン 0.016～16 μg/mL OP-1118 0.125～128 μg/mL	ヒト糞便添加（5%）により，フィダキソマイシン及び OP-1118 の MIC 値はそれぞれ 2 μg/mL 及び 4 μg/mL に上昇した。	4.2.1.1-18 （2819-PH-9002）
カチオンの影響	*C. difficile* ATCC 株	フィダキソマイシン 0.016～0.5 μg/mL	カルシウム及びマグネシウム濃度は MIC 値に影響しなかった。	4.2.1.1-4 （2819-PH-0005）
接種菌量の影響	*C. difficile* ATCC 株	フィダキソマイシン 0.016～4 μg/mL	接種菌量は MIC 値に影響しなかった。	4.2.1.1-5 （2819-PH-0006）
pH の影響	*C. difficile* ATCC 株	フィダキソマイシン 0.016～8 μg/mL	微量液体希釈法：pH 6.5 以上で MIC 値が上昇した。 寒天希釈法：pH 7.9 以上で MIC 値が上昇した。	4.2.1.1-3 （2819-PH-0004）
製剤添加物の影響	*C. difficile* ATCC 株 及び臨床分離株	フィダキソマイシン 0.016～4 μg/mL OP-1118 0.25～32 μg/mL	フィダキソマイシン錠に含まれる添加物はいずれも MIC 値に影響しなかった。	4.2.1.1-19 （2819-PH-9003）
In vivo 薬力学試験				
ハムスター*C. difficile* 感染モデルにおける作用	ハムスター	フィダキソマイシン 0.3，0.8 及び 2.5 mg/kg 1 日 1 回，7 日間投与	*C. difficile* 感染による死亡を抑制し，その ED_{50} 値は 0.3 mg/kg 未満であった。	4.2.1.1-13 （2819-PH-0016）

ATCC：American Type Culture Collection，*C. difficile*：*Clostridium difficile*，*C. acetobutylicum*：*Clostridium acetobutylicum*，ED_{50}：50%防御用量，IC_{50}：50%阻害濃度，MIC：最小発育阻止濃度，RNA：リボ核酸

2.6.3.3　副次的薬理試験

副次的薬理実験に該当する試験は実施しなかった。

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：フィダキソマイシン，OP-1118

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Administration	Dose	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP	Report Number (CTD)
Cardiovascular	HEK293 Cells expressing hERG channel	In vitro	Fidaxomicin 0 and 0.01-10 µg/mL OP-1118 0.01-10 µg/mL	N=3 or 4	No significant or dose-related inhibition of the hERG current at doses up to 10 µg/mL (nominal; actual, 7.85 and 8.37 µg/mL, fidaxomicin and OP-1118, respectively)	Yes	1176-014 (4.2.1.3-1)
Cardiovascular	Dog/ Beagle	Intravenous	0, 1 mg/kg Discontinued	3M/3F	Decreased blood pressure (50-70 mmHg) and histamine-like effects including decreased activity, redness of the eyes, skin discoloration, prostration, labored or slow respiration, and salivation were likely related to formulation (1% Solutol® HS 15 in phosphate buffered saline).	Yes	1176-020 (4.2.1.3-2)
Cardiovascular	Dog/ Beagle	Oral (capsule)	0, 1000, 3200, 9600 mg/dog	4M/4F	No pharmacologically relevant effects on heart rate, blood pressure (systolic, diastolic, pulse and mean), body temperature, PR interval, RR interval, QRS complex and QTcV interval. Not adverse lower pulse pressure at all doses. NOAEL: 9600 mg/dog (~1129 mg/kg based on average body weight)	Yes	[redacted]-609004 (4.2.1.3-3)
Respiratory	Rat/ Sprague Dawley	Intravenous	0, 1, 4, 7.5 mg/kg	8M	No effect on respiratory parameters (respiratory frequency, tidal volume and minute volume). NOEL: 7.5 mg/kg	Yes	[redacted]-609008 (4.2.1.3-5)
Central Nervous System	Rat/ Sprague Dawley	Intravenous	0, 1, 4, 7.5 mg/kg	6M	No test article related effects on home cage, handling, open field, sensory, or physiological parameters as well as unaffected activity. NOEL: 7.5 mg/kg	Yes	[redacted]-609009 (4.2.1.3-4)

GLP – Good laboratory practice; NOAEL – No Observed Adverse Effect Level; NOEL – No Observed Effect Level; M – Male; F – Female

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

被験物質：フィダキソマイシン，OP-1118

試験項目	標本	濃度	試験成績	添付資料番号 （報告書番号）
他クラスの抗菌薬との併用効果	*C. difficile* ATCC 株	フィダキソマイシン 0.008～1 μg/mL OP-1118 0.125～16 μg/mL	フィダキソマイシンは，アンピシリン，クリンダマイシン，メトロニダゾール，リファンピン及びリファキシミンと相乗作用を示したが，バンコマイシンとの相乗作用は示さなかった。 OP-1118 は，アンピシリン，メトロニダゾール，リファンピン及びリファキシミンと相乗作用を示したが，バンコマイシンとの相乗作用は示さなかった。 フィダキソマイシンあるいは OP-1118 と拮抗作用を示す抗菌薬はなかった。	4.2.1.4-1 （2819-PH-0008）

C. difficile：*Clostridium difficile*，ATCC：American Type Culture Collection