目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.3 吸収及び薬物動態 12
2.6.4.4 分布 19
2.6.4.5 代謝 20
2.6.4.6 排泄 25
2.6.4.7 薬物動態学的相互作用 27
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 27
2.6.4.9 考察及び結論 27
2.6.4.10 図表 28
2.6.4.11 参考文献 28

表

表 2.6.4-1 略号及び用語の定義一覧 3
表 2.6.4-2 生体試料中薬物濃度測定法のバリデーションに関する要約 7
表 2.6.4-3 フィダキソマイシンの物理化学的特性 12
表 2.6.4-4 フィダキソマイシンを単回静脈内投与したときのフィダキソマイシンの薬物動態パラメータ 14
表 2.6.4-5 フィダキソマイシンを単回静脈内投与したときの OP-1118 の薬物動態パラメータ 15
表 2.6.4-6 SEDDS 溶媒の組成（各成分の重量百分率を記載） 16
表 2.6.4-7 フィダキソマイシンを SEDDS のプロトタイプ 4 種又は Labrasol®に溶解して雄のビーグル犬に単回経口投与（90 mg/kg）したときのフィダキソマイシンの薬物動態パラメータ 16
表 2.6.4-8 フィダキソマイシンの臨床試験用錠剤をビーグル犬に単回（Day 0）及び反復（3 カ月間, Day 86）経口投与したときのフィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態パラメータ 18
表 2.6.4-9 フィダキソマイシンをカニクイザルに単回及び反復経口投与したときのフィダキソマイシンの薬物動態パラメータ 19
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 20

表 2.6.4-11 代謝物 OP-1118 曝露量の動物種間の比較 24
表 2.6.4-12 イヌ及びヒトにおけるチアクマイシン C 及び F 曝露量の比較.....25
表 2.6.4-13 [^{3}H]フィダキソマイシンを雌雄のビーグル犬に単回経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄率.....26
表 2.6.4-14 フィダキソマイシンの 400 mg/kg を胆管カニュレーションを施したビーグル犬に単回経口投与したときのフィダキソマイシン及び OP-1118 の糞及び胆汁中排泄率 26

図

図 2.6.4-1　トリチウム標識フィダキソマイシン.....5
図 2.6.4-2　フィダキソマイシンの推定代謝経路.....23

2.6.4　薬物動態試験の概要文

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
ACN	アセトニトリル
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	絶対バイオアベイラビリティ
BCS	Biopharmaceutics Classification System
CL_{tot}	全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクロム P450
FDX	フィダキソマイシン
HPLC-UV	高速液体クロマトグラフィー－紫外線検出
ISR	実試料の再測定
LC	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー－タンデムマススペクトロメトリー
LC-UV-MS	液体クロマトグラフィー－紫外線及びマススペクトロメトリー検出
LLOQ	定量下限
MS	マススペクトロメトリー
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NZW	New Zealand White
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）
OP-1393	フィダキソマイシン及び OP-1118 の内部標準物質
OPT-80	フィダキソマイシンの開発コード
PBS	Phosphate-buffered saline
P-gp	P-糖蛋白
RAD	放射能検出器
SD	Sprague-Dawley
SEDDS	自己乳化型ドラッグデリバリーシステム
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
UV	紫外線
V_{ss}	定常状態の分布容積

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 分析法

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

2.6.4.1.2 吸収及び血漿中濃度

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

2.6.4.1.3 分布

フィダキソマイシンは経口投与したとき，ほとんど吸収されないことから，ラットにおける放射性標識体を用いた分布試験は実施していないが，フィダキソマイシンをラット，ウサギ及びイヌに静脈内投与したときの定常状態の分布容積（V_{ss}）は概して体内総水分量より小さく，組織移行性は低いと考えられた。ラット, ウサギ, イヌ及びヒトにおけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿蛋白結合率は高く，それぞれ 96.4%～98.7%及び 90.6%～98.1%であった。

2.6.4.1.4 代謝

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

2.6.4.1.5 排泄

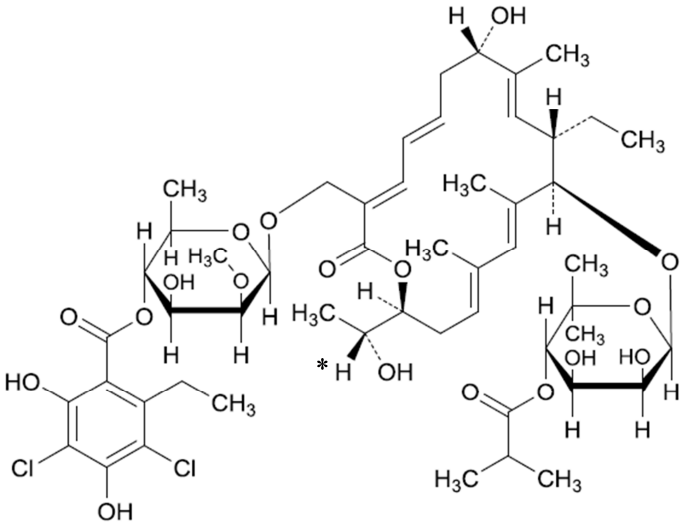
イヌにフィダキソマイシンの放射性標識体を経口投与したときの投与後 168 時間までの糞及び尿中放射能排泄率は，それぞれ投与量の 86.18%及び 0.29%であった。経口投与されたフィダキソマイシンの大部分は糞中に排泄されると考えられた。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 放射能の測定法

トリチウム標識フィダキソマイシン（[^{3}H]フィダキソマイシン；図 2.6.4-1）をイヌに経口投与したときの血漿及び尿などの液体試料については，液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を直接測定した。糞及び固形組織試料については，燃焼処理後，液体シンチレーションカウンターで測定した。骨は溶解後，液体シンチレーションカウンターで測定した。糞試料及び尿試料の代謝プロファイリングには，液体クロマトグラフィー（LC）と紫外線（UV）検出器，マススペクトロメトリー（MS）並びに放射能検出器（RAD）を組み合わせて用いた。

図 2.6.4-1 トリチウム標識フィダキソマイシン



*はトリチウム標識位置

2.6.4.2.2 高速液体クロマトグラフィー法

血漿中のフィダキソマイシン濃度を定量するため，HPLC-UV 法を最初に開発し，初期の試験に使用した。その後，フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 を定量するために複数の測定施設で LC-MS/MS 法を開発した。これらの測定法では，逆相クロマトグラフィーを使用し，固相抽出，液-液抽出又は除タンパク法によって試料を調製した。測定法の概略を表 2.6.4-2 に記載した。フィ

ダキソマイシンは血漿中で OP-1118 に加水分解されることから，凍結融解の回数や室温での処理時間を極力少なくする必要があった。また，初期の血漿中 OP-1118 濃度測定法では，精度・真度が許容範囲を僅かに超えていた。内部標準物質の回収率が OP-1118 と大きく異なることがバラツキの原因と考えられた。したがって，一部の濃度測定値には多少の誤差が含まれるが，毒性試験時の血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度は，ヒトでの曝露量を大きく上回っており，安全性を評価する上では問題とはならないと考えられた（2.6.4.5.3 代謝物曝露量の動物種間の比較）。

表 2.6.4-2　生体試料中薬物濃度測定法のバリデーションに関する要約

試験番号 （測定施設）	マトリックス， 分析対象物質	前処理法	クロマトグラフィー法	検出方法	検量線範囲 （μg/mL）	対象の非臨床試験
015351-1 （[redacted]社）	ラット血漿 FDX	液液抽出 （酢酸エチル）	C_8，逆相	UV （230 nm）	FDX：0.5～272.7	015386，015352
1176-001 （[redacted]社）	ラット血漿 FDX 及び OP-1118	液液抽出 （MTBE：ACN＝9：1）	PEG，逆相	MS/MS	FDX 及び OP-1118： 0.01～1.5	1176-003, 1176-008, 1069-005, 1069-007, 1069-013
1176-016 （[redacted]社）	ラット血漿 OP-1118	除タンパク （メタノール）	C_{18}，逆相	MS/MS	OP-1118：0.005～5	該当なし
TSLR08-453 （[redacted]社）	ラット血漿 FDX 及び OP-1118	液液抽出 （MTBE）	C_{18}，逆相	MS/MS	FDX 及び OP-1118： 0.02～10	[redacted]-609008，[redacted]-609009， AC29MW.125.NGLP.BTL，AC29MW.423.BTL
MC11B-0017 （[redacted]社）	ラット消化管内容物 FDX 及び OP-1118	固相抽出	CN，逆相	MS/MS	FDX 及び OP-1118： 0.05～5	AC29MW.423.BTL
1069-003 （[redacted]社）	ウサギ血漿 FDX 及び OP-1118	液液抽出 （MTBE：ACN＝9：1）	PEG，逆相	MS/MS	FDX 及び OP-1118： 0.01～1.5	1069-006，1069-018（FDX）
1069-015 （[redacted]社）	ウサギ血漿 OP-1118	除タンパク （メタノール）	C_{18}，逆相	MS/MS	OP-1118：0.005～5	1069-018（OP-1118）
1069-004 （[redacted]社）	イヌ血漿 FDX 及び OP-1118	液液抽出 （MTBE：ACN＝9：1）	PEG，逆相	MS/MS	FDX 及び OP-1118： 0.01～1.5	1176-012，1176-020（FDX），1069-019
1069-014 （[redacted]社）	イヌ血漿 OP-1118	除タンパク （メタノール）	C_{18}，逆相	MS/MS	OP-1118：0.005～5	1176-020（OP-1118）
TSLR07-117 （[redacted]社）	イヌ血漿 FDX 及び OP-1118	除タンパク （ACN）	C_{18}，逆相	MS/MS	FDX 及び OP-1118： 0.01～5	[redacted]-609001，[redacted]-609002，[redacted]-609003， [redacted]-609005，[redacted]-609006，[redacted]-609007
102867 （[redacted]社）	イヌ血漿 FDX 及び OP-1118	除タンパク （ACN 及びメタノール）	C_{18}，逆相	MS/MS	FDX 及び OP-1118： 0.01～5	2819-TX-0003，2819-TX-0004
MC07B-0195 （[redacted]社）	イヌ糞 FDX 及び OP-1118	可溶化	C_{18}，逆相	MS/MS	FDX：0.01～2.0 OP-1118：0.05～10	[redacted]-609005，[redacted]-609006，[redacted]-609007
015351-1 （[redacted]社）	サル血漿 FDX	液液抽出 （酢酸エチル）	C_8，逆相	UV （230 nm）	FDX：0.5～272.7	2002-4923
FB-2003-92 （[redacted]社）	サル血漿 FDX	除タンパク （メタノール）	C_{18}，逆相	MS/MS	FDX：0.005～5.0	2002-4923（再測定）

ACN：アセトニトリル，　FDX：フィダキソマイシン，　MS/MS：タンデムマススペクトロメトリー，MTBE：t-ブチルメチルエーテル，UV：紫外線

[redacted]

2.6.4.2.2.1　ラット血漿中濃度測定法

添付資料 4.2.2.1-1，4.2.2.1-2，4.2.2.1-3（参），4.2.2.1-4，4.2.1.3-5，4.2.3.3.2-3

ラット血漿中フィダキソマイシン濃度測定法（015351-1）は，HPLC-UV 法であり，検量線濃度範囲は 0.5～272.7 µg/mL である。本法は測定内及び測定間で実試料の測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。バリデーション試験結果を概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験に示す。本法を用いて，ラット血漿におけるフィダキソマイシンの安定性を評価した。-20°C で 1 カ月間冷凍保存したときのフィダキソマイシン濃度は保存開始時点の濃度の 86.9%～89.7%であった。凍結融解（室温で融解）1 及び 3 回後のフィダキソマイシン濃度は，それぞれ凍結前の 92.6%～119.3%及び 75.6%～78.9%であった。室温で 6 時間保存したときのフィダキソマイシン濃度は保存開始前の 53.4%～56.3%であった。以上の結果より，凍結融解（室温で融解）は 1 回までとし，融解後は速やかに前処理操作を行う必要があると考えられた。

ラット血漿中フィダキソマイシン及び代謝物 OP-1118 濃度測定法（1176-001）は，LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲はフィダキソマイシン及び OP-1118 ともに 0.01～1.5 µg/mL である。本法は，フィダキソマイシンについては実試料の測定に十分な精度及び真度を有していた。一方，OP-1118 については，精度及び真度ともに一部で僅かに許容範囲を上回っていた。バリデーション試験結果を概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験に示す。本法を用いて，ラット血漿におけるフィダキソマイシンの安定性を評価したところ，凍結保存（-70°C）3 カ月間，室温 2 時間及び凍結融解 2 回までの安定性が確認された。一方，OP-1118 については，室温 2 時間の安定性は確認されたものの，凍結保存（-70°C）3 カ月間及び凍結融解（室温で融解）2 回以上の安定性の基準（保存開始前の濃度に対する乖離［% DEV］が±15%以内）を満たさなかった。-70°C で 3 カ月間保存後の%DEV は-4.8%～34.7%であり，凍結融解 2 回後の%DEV は-27.5%～-18.8%であった。%DEV がマイナス及びプラスの両方に外れていることから，OP-1118 の安定性に問題があると言うよりは，むしろ OP-1118 の定量性のバラツキにより，安定性の基準を満たさなかった可能性が高いと考えられた。OP-1118 の前処理時の回収率が 17.6%～21.5%であるのに対し，内部標準物質である OP-1393 の回収率が 63.5%～72.1%と大きく異なることが，本法におけるバラツキの原因と考えられた。

ラット血漿中代謝物 OP-1118 濃度測定法（1176-016）は，LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲は 0.005～5 µg/mL である。バリデーション試験を実施し，本法の特異性，直線性，日内・日間精度及び真度等を検討したが，1 バッチで検量線の直線性が許容条件を満たさないなど頑健性に問題があることが判明した。バリデーション試験結果を概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験に示す。本法はラット血漿中 OP-1118 濃度の測定には使用しなかった。

ラット血漿中フィダキソマイシン及び代謝物 OP-1118 濃度測定法（TSLR08-453）は，LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲はフィダキソマイシン及び OP-1118 ともに 0.02～10 µg/mL である。本法は，測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。バリデーション試験結果を概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試

験に示す。本法を用いて，ラット血漿におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の安定性を評価したところ，氷冷保存 6 時間，凍結保存（-70℃）171 日間及び凍結融解（氷上で融解）4 回までの安定性が確認された。本バリデーション試験では，検量線試料や QC 試料はフィダキソマイシンと OP-1118 の濃度比を 1 : 1 として調製している。そこで，これら化合物の濃度比を変化させた場合の影響について確認した。その結果，フィダキソマイシン：OP-1118 濃度比が 1 : 1 あるいは 2 : 1 の場合には，フィダキソマイシンの OP-1118 測定値への影響は認められなかったが，5 : 1 以上では，OP-1118 測定値への影響が認められた（理論値に対する% : 115.5% ［5 : 1］，131.5% ［10 : 1］，193.5% ［25 : 1］）。また，本法については，呼吸器系安全性薬理試験（[redacted]-609008）において実試料の再測定（ISR 測定）を実施した。その結果，OP-1118 については基準を満たしたが，フィダキソマイシンについては 12 試料中 9 試料で初回測定値に対して 20%以上低かった（-69.6%～-22.5%）。バリデーション試験では安定性は基準内に収まっていたものの，ISR 測定ではフィダキソマイシン濃度の低下が認められたことから，フィダキソマイシンはラット血漿中で不安定であると推察された。したがって，繰り返し分析は避け，融解後は速やかに前処理操作をする必要があると考えられた。これらの点に注意し，コメットアッセイ（AC29MW.423.BTL）において，ISR 測定を実施したところ，結果は合格基準を満たした。

2.6.4.2.2.2　ラット消化管内容物中濃度測定法

添付資料 4.2.2.1-5

ラット消化管内容物中フィダキソマイシン及び代謝物 OP-1118 濃度測定法（MC11B-0017）は，LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲はフィダキソマイシン及び OP-1118 ともに 0.05～5 μg/mL である。本法は実試料の測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。バリデーション試験結果を概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験に示す。本法を用いて，ラット消化管内容物中におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の安定性を評価したところ，凍結保存（-20℃ 及び-70℃）30 日間，室温 25 時間及び凍結融解 4 回までの安定性が確認された。

2.6.4.2.2.3　ウサギ血漿中濃度測定法

添付資料 4.2.2.1-6，4.2.2.1-7

ウサギ血漿中フィダキソマイシン及び代謝物 OP-1118 濃度測定法（1069-003）は，LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲はフィダキソマイシン及び OP-1118 ともに 0.01～1.5 μg/mL である。本法は，ラット濃度測定法（1176-001）を基にした測定法であることから，部分バリデーション試験を実施した。結果を概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験に示す。フィダキソマイシンについては，実試料の測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認された。また，凍結保存（-70℃）6 週間，室温 3.5 時間及び凍結融解（室温で融解）3 回までの安定性が確認された。一方，OP-1118 については，特異性，直線性及

び精度は許容範囲内であったものの真度は僅かに許容範囲を上回っていた。また，室温 3 時間の安定性は確認できたものの，凍結保存（-70°C）6 週間及び凍結融解（室温で融解）3 回については安定性の基準を満たさなかった。-70°C で 6 週間保存後の OP-1118 濃度の保存開始前の濃度に対する乖離（%DEV）は 20.4%～26.3%と濃度が増加していることから，OP-1118 の安定性に問題があると言うよりは，むしろ OP-1118 の定量性のバラツキにより，安定性の基準を満たさなかった可能性が高いと考えられた。

ウサギ血漿中代謝物 OP-1118 濃度測定法（1069-015）は，LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲は 0.005～5 μg/mL である。本法は，ラット測定法（1176-016）を基にした測定法であることから，部分バリデーション試験を実施した。バリデーション試験結果を概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験に示す。本法の特異性，直線性，日内精度及び真度は許容基準を満たしていた。また，室温保存 1 時間，凍結保存（-70°C）59 日間及び凍結融解（室温で融解）3 回までの安定性は許容基準を満たしていた。しかしながら，本法はラット測定法を基にしており，ラット測定法と同様に頑健性には問題があると考えられた。

2.6.4.2.2.4　イヌ血漿中濃度測定法

添付資料 4.2.2.1-8，4.2.2.1-9（参），4.2.2.1-10，4.2.2.1-11

イヌ血漿中フィダキソマイシン及び代謝物 OP-1118 濃度測定法（1069-004）は，LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲はフィダキソマイシン及び OP-1118 ともに 0.01～1.5 μg/mL である。本法は，ラット濃度測定法（1176-001）を基にした測定法であることから，部分バリデーション試験を実施した。結果を概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験に示す。フィダキソマイシンについては，実試料の測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認された。また，凍結保存（-70°C）3.5 カ月間，室温 4 時間及び凍結融解（室温で融解）3 回までの安定性が確認された。一方，OP-1118 については，特異性，直線性及び測定内精度・真度は許容範囲内であったものの，室温 2 時間，凍結保存（-70°C）3.5 カ月及び凍結融解（室温で融解）3 回は許容基準を満たさなかった。本定量法は，先に記載したラット（1176-001）及びウサギ（1069-003）と同一の方法であり，OP-1118 の定量性には若干の課題を有する定量法であると考えられた。

イヌ血漿中代謝物 OP-1118 濃度測定法（1069-014）は，LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲は 0.005～5 μg/mL である。本法は，ラット測定法（1176-016）を基にした測定法であることから，部分バリデーション試験を実施したが，本試験内で許容可能な測定法を開発できなかったため，試験は中止された。

イヌ血漿中フィダキソマイシン及び代謝物 OP-1118 濃度測定法（TSLR07-117）は，LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲はフィダキソマイシン及び OP-1118 ともに 0.01～5 μg/mL である。本法は，測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。バリデーション試験結果を概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験に示す。本法を用いて，イヌ血漿におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の安定性を評価し

たところ，室温保存 6 時間，凍結保存（-70°C）341 日間及び凍結融解（氷上で融解）6 回までの安定性が確認された。本法については，イヌ 3 カ月間毒性試験（[redacted]-609006）における実試料を用いた ISR 測定を実施した。その結果, フィダキソマイシン及び OP-1118 ともに基準を満たした。

幼若イヌ血漿中フィダキソマイシン及び代謝物 OP-1118 濃度測定法（102867）は，LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲はフィダキソマイシン及び OP-1118 ともに 0.01～5 μg/mL である。本法は，測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。バリデーション試験結果を概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験に示す。本法を用いて，幼若イヌ毒性試験（2819-TX-0004）における実試料を用いた ISR 測定を実施した（フィダキソマイシンのみ。OP-1118 は ISR 測定可能な試料数不足のため実施せず）。その結果，フィダキソマイシンは基準を満たした。

2.6.4.2.2.5　イヌ糞中濃度測定法

添付資料 4.2.2.1-12

イヌ糞中フィダキソマイシン及び代謝物 OP-1118 濃度測定法（MC07B-0195）は，LC-MS/MS 法であり, 検量線濃度範囲はフィダキソマイシンが 0.01～2 μg/mL 及び OP-1118 が 0.05～10 μg/mL である。本法は，実試料の測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。バリデーション結果を概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験に示す。本法を用いて，イヌ糞及び糞ホモジネートにおけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の安定性を評価したところ，糞中で凍結保存（-70°C）29 日間，糞ホモジネート中で室温保存 25 時間，凍結保存（-20°C）82 日間及び凍結融解（室温で融解）3 回までの安定性が確認された。

2.6.4.2.2.6　サル血漿中濃度測定法

添付資料 4.2.2.1-1，4.2.2.1-13（参）

サル血漿中フィダキソマイシン濃度測定法（015351-1）は，HPLC-UV 法であり，検量線濃度範囲は 0.5～272.7 μg/mL である。本法は実試料の測定に十分な測定内精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。バリデーション試験結果を概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験に示す。本法を用いて，サル血漿におけるフィダキソマイシンの安定性を評価した。-20°C で 60 日間冷凍保存したときのフィダキソマイシン濃度は保存開始時点の濃度の 92.4%～105.8%であった。凍結融解（室温で融解）1 回後のフィダキソマイシン濃度は，凍結前の 80.6%～94.0%であった。室温で 6 時間保存したときのフィダキソマイシン濃度は保存開始前の 45.3%～62.3%であった。以上の結果より，凍結融解は 1 回までとし，融解後は速やかに前処理操作を行う必要があると考えられた。

サル血漿中フィダキソマイシン濃度測定法（FB-2003-92）は，LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲はフィダキソマイシン 0.005～5 μg/mL である。本法の特異性，直線性，日内・日間精度及

び真度並びに凍結保存（-20℃）7 週間，氷冷 6 時間及び凍結融解 2 回までの安定性について検討したところ，いずれも基準を満たした。バリデーション試験結果を概要表 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験に示す。

2.6.4.3 吸収及び薬物動態

フィダキソマイシンは大環状の発酵産物である。フィダキソマイシンの物理化学的特性を表 2.6.4-3 に記載した（3.2.S.1.3 一般特性）。フィダキソマイシンは，分子量が大きく（1000 g/mol 以上），多数の水素結合供与体及び水素結合受容体を有し，消化管の pH 値（pH 7.0 以下）では溶解性が低いことから，消化管から吸収されにくいと考えられる［Lipinski, 2001］。ヒト試料を用いた in vitro 試験において，フィダキソマイシン及び OP-1118 は，Biopharmaceutics Classification System（BCS）のクラス IV（低溶解性かつ低膜透過性）の化合物に分類されるとともに（2.7.2.2.1.15 BCS クラス分類のための溶解性及び膜透過性の検討），P 糖蛋白（P-gp）の基質であることが示唆されている（2.7.2.2.1.7 P-gp 基質性の検討）。これらの in vitro 試験の結果からもフィダキソマイシン及び OP-1118 は消化管から吸収されにくいと考えられる。

表 2.6.4-3 フィダキソマイシンの物理化学的特性

物理学的パラメータ	値
分子式	$C_{52}H_{74}Cl_2O_{18}$
分子量	1058.04
pKa（phenolic hydroxyl）	9.31
Log P	3.7
H-bond donor 数	7（as –OH）
H-bond acceptor 数	18（as –O– or =O）
溶媒	溶解度（mg/mL）
日本薬局方 [redacted]（pH：[redacted]）（溶解後の pH：[redacted]）	[redacted]
日本薬局方 [redacted]（pH：[redacted]）（溶解後の pH：[redacted]）	[redacted]
[redacted]（pH[redacted]）（溶解後の pH：[redacted]）	[redacted]
[redacted]（pH[redacted]）（溶解後の pH：[redacted]）	[redacted]
[redacted]（pH[redacted]）（溶解後の pH：[redacted]）	[redacted]

2.6.4.3.1 静脈内投与時の薬物動態

添付資料 4.2.1.3-5，4.2.2.2-1，4.2.2.2-2，4.2.3.5.1-1，4.2.3.5.2-1（参）
4.2.3.5.2-2，4.2.3.5.2-3（参），4.2.3.5.2-4

フィダキソマイシンを Sprague-Dawley（SD）ラット，New Zealand White（NZW）ウサギ及びビーグル犬に単回静脈内投与したときの薬物動態を検討した。代表的な試験結果を表 2.6.4-4 及び表 2.6.4-5 に，全ての試験の結果を 2.6.5.3 静脈内投与後の血漿中濃度に記載した。

フィダキソマイシンの投与直後の血漿中濃度並びに最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）は，全ての動物種で用量依存的に増加したが，ラット及びイヌでは用量比以上に増加した。代謝物 OP-1118 についても同様の傾向がラット及びウサギで認められた。イヌでは 1～4 mg/kg で用量比以上の曝露量（C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］）の増加が認められたが，4～7.5 mg/kg では曝露量の増加は認められなかった。V_{ss} は概して体内総水分量よりも小さく，フィダキソマイシンは体内水分外にはほとんど分布しないと考えられた。OP-1118 の未変化体に対する比率（AUC 比）は，ウサギで 6.56～10.75，ラットで 0.28～0.41，イヌで 0.09～0.33 であり，ウサギにおける OP-1118 の生成量は他の動物種と比べて多かった。また，ラット及びウサギでは，投与直後の最初の測定時点で OP-1118 が最高濃度を示したが，イヌでは 0.25～0.625 時間に最高濃度に到達した。OP-1118 の生成速度は，ラット及びウサギと比較してイヌで遅いと考えられた。ラット及びイヌでは，フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態パラメータに性差は認められなかったが，妊娠中の雌ラットでは，非妊娠の雌ラットと比較してフィダキソマイシンの全身クリアランス（CL_{tot}）及び V_{ss} が小さく，血漿中濃度が高い傾向が認められた。

ラットでは，フィダキソマイシン及び代謝物 OP-1118 の消失半減期（$t_{1/2}$）は 1 時間未満であり，用量が高いほど $t_{1/2}$ が長く，フィダキソマイシンのクリアランスが小さい傾向が認められた。ウサギでは，フィダキソマイシンの消失が極めて速いため，$t_{1/2}$ はほとんど算出できなかった。OP-1118 のウサギにおける消失は未変化体よりは遅いものの，$t_{1/2}$ は 1 時間未満であった。また，ラットと同様に用量が高いほど $t_{1/2}$ が長い傾向が認められた。イヌにおけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の $t_{1/2}$ はラットやウサギと比較して長く，ともに 1 時間程度であった。イヌ最低用量（1 mg/kg）における OP-1118 の $t_{1/2}$ は数時間から数十時間であったが，本投与量での代謝物濃度は極めて低く定量下限値（10 ng/mL）に近かったことから，$t_{1/2}$ を正確に算出できていないと考えられた。

表 2.6.4-4　フィダキソマイシンを単回静脈内投与したときのフィダキソマイシンの薬物動態パラメータ

動物種	報告書番号	性別	投与量 (mg/kg)	投与直後の濃度 [a] (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	CL_{tot} (mL/min/kg)	V_{ss} [mL/kg (%)[b]]	$t_{1/2}$ (h)
ラット	1069-013	雄	1	971	114	142	730 (109)	0.131
			4	9990	1170	55.8	338 (50.6)	0.321
			7.5	31100	3860	32.3	233 (34.9)	0.598
	1069-013	雌 [c]	1	885	112	145	824 (123)	0.109
			4	7900	959	68.3	438 (65.6)	0.254
			7.5	20900	2620	47.5	457 (68.4)	0.538
	1069-007	雌 [d]	4	9910	2700	24.7	175 (26.2)	0.197
			8	38200	10400	12.8	92.3 (13.8)	0.209
			15	58600	16700	15.0	154 (23.1)	0.456
ウサギ	1069-018	雌 [d]	2	1930 ± 658	495 ± 169	NC	NC	NC
			4	3820 ± 2600	983 ± 662	NC	NC	NC
			7.5	7590 ± 5390	2280 ± 1710	59.5 ± 30.4	608 ± 351 (84.9)	0.234 ± 0.00671
イヌ	TK-1176-012	雄	1	4750	752	23.4	216 (35.8)	0.314
			4	55200	15700	4.35	131 (21.7)	1.55
			7.5	103000	38800	3.26	107 (17.7)	1.00
		雌	1	3200	597	27.6	539 (89.2)	0.564
			4	37400	11800	5.62	180 (29.8)	1.05
			7.5	50900	17500	7.47	308 (51.0)	1.01

平均値又は平均値±標準偏差

ラットでは複数例の平均血漿中濃度を用いて薬物動態パラメータを算出していることから，また，イヌでは雌雄各 2 例であったことから，両動物種においては標準偏差を算出しなかった。

a：静脈内投与 2 分後（1069-013 及び TK-1176-012）あるいは 5 分後（1069-007 及び 1069-018）の血漿中フィダキソマイシン濃度

b：体内総水分量（ラット 668 mL/kg，ウサギ 716 mL/kg，イヌ 604 mL/kg）［Davies, 1993］に対する割合(%)

c：非妊娠

d：妊娠 6 日目

NC：算出できず

表 2.6.4-5　フィダキソマイシンを単回静脈内投与したときの OP-1118 の薬物動態パラメータ

動物種	報告書番号	性別	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC 比 [a]	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	[redacted]-609008	雄	1	335	63.9	NC	0.08	0.141
			4	2450	581	NC	0.08	0.191
			7.5	4350	1380	NC	0.08	0.374
	1069-007	雌 [b]	4	2270	910	0.36	0.08	0.236
			8	6440	2700	0.28	0.08	0.289
			15	16300	6320	0.41	0.08	0.447
ウサギ	1069-018	雌 [b]	2	9850 ± 1370	3030 ± 381	6.56	0.08	0.592 ± 0.0338
			4	31200 ± 5180	9870 ± 1620	10.75	0.08	0.575 ± 0.183
			7.5	56300 ± 14700	21600 ± 5790	10.15	0.08	0.738 ± 0.169
イヌ	TK-1176-012	雄	1	45.3	95.6	0.14	0.250	6.87
			4	1420	2750	0.19	0.375	0.893
			7.5	1480	3160	0.09	0.500	1.10
		雌	1	33.8	183	0.33	0.375	49.4
			4	1420	2540	0.23	0.625	0.915
			7.5	1170	2240	0.14	0.375	1.12

平均値又は平均値±標準偏差

ラットでは複数例の平均血漿中濃度を用いて薬物動態パラメータを算出していることから，また，イヌでは雌雄各 2 例であったことから，両動物種においては標準偏差を算出しなかった。

a : フィダキソマイシンの AUC に対するモル換算した OP-1118 の AUC の比率（OP-1118 の AUC_{last}／フィダキソマイシンの AUC_{last}）×1.0709（フィダキソマイシンの分子量／OP-1118 の分子量）

b : 妊娠 6 日目

NC : 算出できず

2.6.4.3.2　経口投与時の薬物動態

2.6.4.3.2.1　ラット

添付資料 4.2.2.2-3，4.2.3.2-1，4.2.3.3.2-2（参），4.2.3.3.2-3

雌雄の SD ラットにフィダキソマイシンを Labrasol®に溶解して経口投与したときのフィダキソマイシンの薬物動態を検討した。014584 試験では，フィダキソマイシンの 5 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中濃度を測定した。015352 試験では，最高用量 90 mg/kg のフィダキソマイシンを 28 日間反復経口投与し，投与初日及び最終日の血漿中フィダキソマイシン濃度を測定した。これら試験において，血漿中フィダキソマイシン濃度はいずれの時点においても定量下限（500 ng/mL）未満であった。AC29MW.125NGLP.BTL 及び AC29MW.423.BTL 試験では，500～2000 mg/kg のフィダキソマイシンを経口投与し, 2 回目の投与後の血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度を測定した。これら試験において，血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度は投与量が増加しても増加せず，最も高い血漿中濃度はフィダキソマイシンで 367 ng/mL，OP-1118 で 279 ng/mL であった（概要表 2.6.5.4 経口投与後の血漿中濃度）。これらの結果から，フィダキソマイシンはラットではほとんど吸収されないと考えられた。

2.6.4.3.2.2　イヌ

添付資料 4.2.2.2-4，4.2.2.2-5，4.2.2.2-6，4.2.2.2-7，4.2.2.2-8，4.2.3.2-7，4.2.3.2-8，4.2.3.2-9

雌雄のビーグル犬に[^{3}H]フィダキソマイシンの 6.47 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中放射能濃度は，全ての時点で検出限界（約 40 ng eq./mL）未満であった（1176-011）。LC-MS/MS 分析では，投与後 1 及び 2 時間の血漿試料で，低濃度（約 20 ng/mL）の代謝物 OP-1118 が検出されたが，フィダキソマイシンは検出されなかった。投与した放射能の大部分が糞中に排泄されたことから（表 2.6.4-13），フィダキソマイシンはほとんど吸収されずに糞中に排泄されると考えられた。

フィダキソマイシンの吸収を促進させるため， SEDDS［Tang, 2007］を検討した（1069-019）。4 種の SEDDS 溶媒（表 2.6.4-6）について検討し，Labrasol®溶液と比較した。本試験では，絶対バイオアベイラビリティを算出するために，静脈内投与群も設定した。結果を表 2.6.4-7 に示す。検討した SEDDS 処方の中では LT-2 で最も高い血漿中濃度が得られた。本処方での絶対バイオアベイラビリティは 2.87%であったが，Labrasol®処方の 10 倍を超える吸収促進効果が認められた。そこで, 本処方を用いて経口投与毒性試験([redacted]-609001, [redacted]-609002及び[redacted]-609003；概要表 2.6.5.4 経口投与後の血漿中濃度に血漿中濃度データを記載）を実施したが，SEDDS 溶媒の忍容性が不良であったため，以降の毒性試験では本処方は使用しなかった。

表 2.6.4-6　SEDDS 溶媒の組成（各成分の重量百分率を記載）

成分	LT-1	LT-2	MT-1	MT-2
Labrafac WL1349	10.92	9.16	--	--
Labrasol®	23.14	24.27	--	--
Labrafil M 1944CS	13.02	13.65	--	--
Plurol Oleique CC497	10.00	10.0	--	--
Lauroglycol 90	--	--	15.00	11.50
Caproyl PGMC	--	--	30.00	35.12
Gelucire 44/14	--	--	10.00	10.00
Polysorbate-80	32.92	32.92	35.00	33.38
Purified Water	10.00	10.00	10.00	10.00

表 2.6.4-7　フィダキソマイシンを SEDDS のプロトタイプ 4 種又は Labrasol®に溶解して雄のビーグル犬に単回経口投与（90 mg/kg）したときのフィダキソマイシンの薬物動態パラメータ

溶媒	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	BA (%)
LT-1	3550 ± 4120	4990 ± 6420	1.06
LT-2	5930 ± 4010	6510 ± 5120	2.87
MT-1	3430 ± 2470	3540 ± 3440	1.28
MT-2	1610 ± 1110	1240 ± 1370	0.307
Labrasol®	836 ± 1260	1210 ± 2390	0.193

平均値±標準偏差

BA は経口投与及び静脈内投与時の AUC（幾何平均値）より算出した。

雌雄のビーグル犬に臨床試験用錠剤の 1，3.2 及び 9.6 g/day を 3 カ月間反復経口投与した結果を表 2.6.4-8 に示す（[redacted]-609006 試験）。フィダキソマイシン及び OP-1118 の AUC_{last} は用量比以上に増加したが，C_{max} は 1～3.2 g/day では用量比以上に，3.2～9.6 g/day ではおおむね用量に比例して増加した。本試験では雌の曝露量が大きい傾向が認められたが，パイロット試験（TK-[redacted]609005 及び TK-[redacted]609007：概要表 2.6.5.4 経口投与後の血漿中濃度に血漿中濃度データを記載）とは対照的な結果であり，大きな個体差に起因すると考えられた。投与初日と 86 日の血漿中濃度に顕著な差は認められなかったが，上記と同様に，個体差と考えられる事例（低及び中用量群の雌では，投与 86 日の血漿中濃度が高く，標準偏差が大きい）が観察された。フィダキソマイシン及び OP-1118 の t_{max} はおおむね 2～4 時間であり，用量が高いほど t_{max} が遅延する傾向が認められた。フィダキソマイシンの血漿中濃度推移には小さな 2 番目のピークが認められたため，多くの個体で $t_{1/2}$ が算出できなかったが，$t_{1/2}$ は概して 0.6～3.6 時間であった。ビーグル犬で血漿中濃度推移に小さな 2 番目のピークが認められた原因は不明であるが，吸収部位が複数存在する可能性や，胆汁中排泄が僅かにあること（投与量の 1%未満；2.6.4.6.2 胆汁中排泄）から腸肝循環が原因である可能性が考えられた。

イヌにフィダキソマイシンを経口投与したときに認められる大きな個体間及び個体内変動は，静脈内投与時には観察されていないことから（2.6.4.3.1 静脈内投与時の薬物動態），代謝や排泄が原因と言うよりは，むしろ吸収が原因であり，pH に大きく影響を受けるフィダキソマイシンの低い溶解性が一因と考えられた。

2.6.4.3.2.3　カニクイザル

添付資料 4.2.3.2-10（参）

Labrasol®に溶解したフィダキソマイシンの 0，10，30 及び 90 mg/kg/day（実投与量：0，11.3，33.9 及び 101.7 mg/kg/day）を雌雄のカニクイザルに 28 日間反復経口投与したときの投与初日及び投与最終日の血漿中フィダキソマイシン濃度を測定した（2002-4923）。本試験は代謝物 OP-1118 が同定される前に実施したため，フィダキソマイシンのみを定量した。血漿中フィダキソマイシン濃度は，当初，低感度の測定法を用いて測定したが，全て定量下限（LLOQ：500 ng/mL）未満であったため，高感度な LC-MS/MS 法（LLOQ：5 ng/mL）を用いて，用量が高い 2 用量について再測定した。結果を表 2.6.4-9 に示す。

経口投与後の血漿中濃度は低く，投与初日と投与最終日で大きな差は認められなかった。高用量群（90 mg/kg）の雌の C_{max} 及び AUC_{last} では 1 例が高値（C_{max}：525 ng/mL 及び AUC_{last}：1660 ng·h/mL）を示したために投与最終日の方が高値であった。C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加し，性差は認められなかった。本結果と Labrasol®に溶解したフィダキソマイシンの 90 mg/kg をイヌに単回経口投与したときの結果（表 2.6.4-7）を比較すると，イヌにおける C_{max}（0.84 μg/mL）は，カニクイザル（約 0.15 μg/mL）の 5～6 倍であった。そこで，経口投与時の毒性を評価する動物種としてはイヌを選択することにした。

表 2.6.4-8　フィダキソマイシンの臨床試験用錠剤をビーグル犬に単回（Day 0）及び反復（3 カ月間，Day 86）経口投与したときのフィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態パラメータ

投与日	投与量 [a]	測定対象	性別	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
Day 0	1.0 g/day ~0.10 g/kg M, ~0.12 g/kg F	FDX	雄	126 ± 107	122 ± 84.8	2.0 ± 0.0	NC
			雌	114 ± 30.4	203 ± 168	2.0 ± 1.4	NC
		OP-1118	雄	3.58 ± 7.15	1.79 ± 3.58	2.0[b]	NC
			雌	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	NC	NC
Day 0	3.2 g/day ~0.32 g/kg M, ~0.40 g/kg F	FDX	雄	1730 ± 341	2940 ± 1270	3.0 ± 2.0	0.6[b]
			雌	1930 ± 1850	3730 ± 3450	2.0 ± 0.0	0.6[c]
		OP-1118	雄	156 ± 87.1	234 ± 223	3.0 ± 2.0	NC
			雌	171 ± 209	271 ± 338	2.5 ± 1.0	NC
Day 0	9.6 g/day ~0.94 g/kg M, ~1.2 g/kg F	FDX	雄	4260 ± 1510	23300 ± 10800	3.7 ± 1.4	3.6 ± 1.7[d]
			雌	4120 ± 2200	17000 ± 14000	3.3 ± 1.3	2.7 ± 0.6[d]
		OP-1118	雄	407 ± 138	1890 ± 1530	4.3 ± 1.4	NC
			雌	475 ± 304	1440 ± 1050	4.3 ± 1.4	NC
Day 86	1.0 g/day ~0.10 g/kg M, ~0.12 g/kg F	FDX	雄	170 ± 149	136 ± 147	1.4 ± 0.8	NC
			雌	1310 ± 1450	1240 ± 1510	1.0 ± 0.0	1.4[b]
		OP-1118	雄	7.13 ± 8.49	3.12 ± 4.01	1.5[c]	NC
			雌	44.1 ± 54.3	85.3 ± 140	1.7 ± 0.6	NC
Day 86	3.2 g/day ~0.32 g/kg M, ~0.40 g/kg F	FDX	雄	1830 ± 813	2630 ± 805	1.6 ± 0.8	0.7 ± 0.3
			雌	4070 ± 2660	8160 ± 6040	2.8 ± 2.2	0.6[b]
		OP-1118	雄	115 ± 73.1	161 ± 95.2	1.8 ± 0.5	NC
			雌	235 ± 223	438 ± 454	2.0 ± 0.0	NC
Day 86	9.6 g/day ~0.94 g/kg M, ~1.2 g/kg F	FDX	雄	3010 ± 1080	8160 ± 4280	3.0 ± 1.1	0.7[b]
			雌	4670 ± 2100	14300 ± 8220	2.6 ± 1.0	0.7 ± 0.07[d]
		OP-1118	雄	361 ± 184	945 ± 953	3.0 ± 1.1	0.9[b]
			雌	566 ± 206	1590 ± 597	3.7 ± 1.4	NC

平均値又は平均値±標準偏差

a：個体ごとの投与量及び試験期間内におけるイヌ平均体重に基づいて算出された体重あたりの投与量

b：1 例の動物から得られたデータ

c：2 例の動物から得られたデータ

d：3 例の動物から得られたデータ

FDX：フィダキソマイシン，LLOQ：定量下限（10 ng/mL），NC：算出できず

表 2.6.4-9　フィダキソマイシンをカニクイザルに単回及び反復経口投与したときのフィダキソマイシンの薬物動態パラメータ

投与日	投与量 (mg/kg)	性別	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	t_{max} (h)
Day 1	30	雄	71.2 ± 15.9	173 ± 71.2	1.67 ± 0.577
		雌	89.2 ± 41.9	173 ± 123	1.67 ± 0.577
Day 1	90	雄	147 ± 121	465 ± 490	1.00 ± 0.00
		雌	158 ± 55.1	717 ± 140	2.33 ± 1.53
Day 28	30	雄	88.5 ± 45.0	267 ± 86.1	1.33 ± 0.577
		雌	65.4 ± 11.3	157 ± 75.3	1.67 ± 0.577
Day 28	90	雄	131[a]	288[a]	2.00[a]
		雌	417[a]	1180[a]	2.00[a]

平均値又は平均値±標準偏差
a：2 例の動物から得られたデータ

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織分布試験

添付資料 4.2.2.2-4

フィダキソマイシンは経口投与したときほとんど吸収されず(2.6.4.3.2 経口投与時の薬物動態)，また，組織移行性も低いと考えられたことから（2.6.4.3.1 静脈内投与時の薬物動態)，ラットにおける放射性標識体を用いた組織分布試験は実施しなかった。

雌雄のビーグル犬に[^{3}H]フィダキソマイシンの 6.47 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 168 時間の組織内濃度を測定したが，大腸，腸管リンパ節及び唾液腺に僅かに放射能が認められたのみであった（概要表 2.6.5.5 組織分布)。

2.6.4.4.2　血漿蛋白結合

添付資料 4.2.2.3-1

フィダキソマイシン及び OP-1118 のラット，ウサギ，イヌ及びヒトにおける血漿蛋白結合率を限外ろ過法を用いて測定した（概要表 2.6.5.6 血漿蛋白との結合)。フィダキソマイシンの血漿蛋白結合率はいずれの動物種でも高く，96.4%～98.7%であった（表 2.6.4-10)。また，いずれの動物種においても検討した濃度範囲（0.1～100 μg/mL）において，血漿蛋白結合率に濃度依存性は認められなかった。OP-1118 の血漿蛋白結合率は，いずれの動物種においてもフィダキソマイシンよりも若干低く，90.6%～98.1%であった。OP-1118 についても検討した濃度範囲（0.1～100 μg/mL）において，血漿蛋白結合率に濃度依存性は認められなかった。

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

1）フィダキソマイシン

動物種	血漿蛋白結合率（%）			
	0.1 μg/mL	1 μg/mL	10 μg/mL	100 μg/mL
ラット	96.4	97.3	96.6	97.0
ウサギ	98.2	98.6	98.7	98.3
イヌ	96.6	98.1	98.2	97.2
ヒト	97.4	98.0	98.3	97.4

2）OP-1118

動物種	血漿蛋白結合率（%）			
	0.1 μg/mL	1 μg/mL	10 μg/mL	100 μg/mL
ラット	94.3	94.7	91.7	93.4
ウサギ	98.0	98.1	97.5	97.1
イヌ	92.6	93.0	91.9	90.6
ヒト	96.4	96.3	96.0	95.6

いずれの動物種においてもプール血漿を使用した。
血漿中濃度の平均値（n = 3）及びろ液中濃度の平均値（n = 3）より算出

2.6.4.4.3　胎盤通過性・乳汁中への移行

フィダキソマイシンを動物及びヒトに経口投与したときのフィダキソマイシン及び OP-1118 の吸収は少ないことから，胎盤通過性及び乳汁中移行は検討しなかった。フィダキソマイシン及び OP-1118 は膜透過性が低く，かつ P-gp の基質であるため，胎盤を通過し難い可能性が考えられた（2.7.2.2.1.7 P-gp 基質性の検討）。

2.6.4.5　代謝

フィダキソマイシンの推定代謝経路を図 2.6.4-2 に示す。

2.6.4.5.1　In vivo での代謝

添付資料 4.2.2.2-4，4.2.2.4-1

[^{3}H]フィダキソマイシンの 6.47 mg/kg を雌雄のビーグル犬に単回経口投与したときの血漿，糞及び尿中代謝物を検討した（1176-011）。本試験において，経口投与後 168 時間までの糞及び尿中放射能排泄率はそれぞれ投与量の 86.18%及び 0.29%であり，大部分が糞中に排泄された（表 2.6.4-13）。糞中に排泄された放射能の大部分はフィダキソマイシンであり，OP-1118 は少なかった（概要表 2.6.5.9 代謝：In vivo）。LC-UV-MS で分析したところ，これら化合物に加えて M2，M2a 及び M4 が認められた。分子量情報から，M2 及び M4 はフィダキソマイシンのアシル基転移体（チアクマイシン C 及びチアクマイシン F），M2a はフィダキソマイシンの脱メチル体と推定された。尿中には投与された放射能の 0.29%が排泄され，大部分は極めて極性の高いピーク M0（構造推定

できず) が占めていた。血漿中代謝物については, 放射能濃度が低く, LC-MS/MS 分析にて OP-1118 が僅かに検出されたのみであった。

XT100016 試験では，イヌ胆汁中排泄試験（[redacted]-609012）で採取した胆汁，糞及び血漿を用いて，フィダキソマイシンのイヌにおける代謝物を検討した（概要表 2.6.5.9 代謝：In vivo）。イヌ胆汁中排泄試験（[redacted]-609012）では，イヌのマスバランス試験（1176-011）で尿中に排泄された放射能がごく微量であったため，尿試料は採取しなかった。血漿及び糞中には，フィダキソマイシン及び OP-1118 が検出された。胆汁中には，フィダキソマイシン及び OP-1118 に加えて，アシル基転移体のチアクマイシン C 及び F（本試験では C6b 及び C6a で表示）並びにフィダキソマイシンの抱合代謝物（硫酸抱合体 2 種類：C4 及び C5，グルクロン酸抱合体 2 種類：C2 及び C3 並びに両方の抱合を受けた抱合体：C1）が認められた。HPLC-UV（λ＝272 nm）分析の結果から，胆汁中の主要な成分はフィダキソマイシン及び OP-1118 であると推察された。本試験では，ヒト試料（食事の影響試験［OPT-80-005］）の尿，血漿及び糞中の代謝物についても検討したが，これらの試料中には，フィダキソマイシン及び OP-1118 のみが検出された。更なる検討の結果，ヒト血漿中にはアシル基転移体であるチアクマイシン F が僅かに存在することも明らかとなっている（2.7.2.2.1.17 フィダキソマイシンのアシル基転移に関する検討, 2.7.2.2.1.18 ヒト血漿中チアクマイシン C 及び F 濃度の測定)。

2.6.4.5.2 In vitro での代謝

添付資料 4.2.2.4-2，4.2.2.4-3，4.2.2.4-4

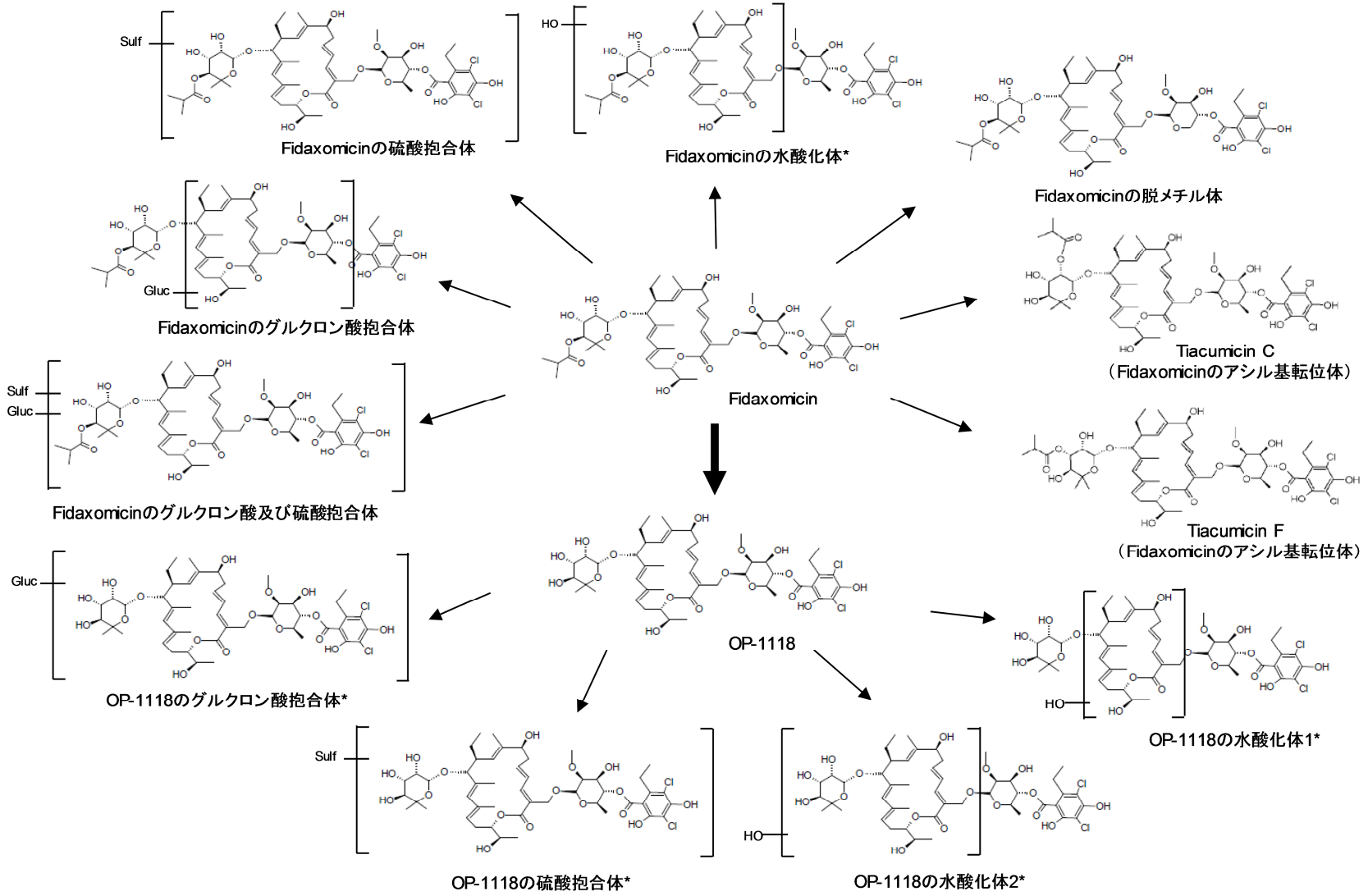
ラット，イヌ，カニクイザル及びヒト肝並びに小腸ミクロソームにおけるフィダキソマイシン（1 μmol/L）の代謝を評価した（MC04107)。いずれの動物種及び試料においても，フィダキソマイシンの加水分解体である OP-1118 が主代謝物として検出された(概要表 2.6.5.10 代謝: In vitro)。加えて複数の微量代謝物も検出されたが, ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。代謝速度は, ラット以外の動物種では小腸ミクロソームよりも肝ミクロソームで速かった。ラット小腸ミクロソームでの代謝は他の動物種と比べて速く，ラット肝ミクロソームと同程度であった。

フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 のイヌ及びヒト肝ミクロソーム並びに凍結肝細胞における in vitro 代謝プロファイルを検討した（XT100005)。フィダキソマイシン（10 μmol/L）は，イヌ及びヒト肝ミクロソーム中で，NADPH の有無にかかわらず代謝された（概要表 2.6.5.10 代謝 : In vitro)。また，イヌ及びヒト肝ミクロソーム並びに凍結肝細胞におけるフィダキソマイシンの主要な代謝経路は，OP-1118 への加水分解であった。これらの結果から，フィダキソマイシンのイヌ及びヒト肝における代謝には酸化代謝の寄与は少なく，CYP 以外の酵素（エステラーゼ）が関与すると考えられた。一方で, OP-1118 のイヌ及びヒト肝ミクロソームにおける代謝は遅く，NADPH 存在下でのみ代謝された。OP-1118 以外の代謝物としては，フィダキソマイシンの水酸化体（C5)，フィダキソマイシンのアシル基転移体であるチアクマイシン C 及び F，OP-1118 が更に代謝された水酸化体（C2 及び C4）及び硫酸抱合体（C3）が検出された。これらの代謝物はイヌ及びヒトの両方で検出され，ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

Phosphate-buffered saline（PBS）溶液（pH7.4）並びにラット，イヌ及びヒトの血漿あるいは肝ミクロソーム中でフィダキソマイシンを 37℃でインキュベートしたときのチアクマイシン C 及び F の生成を検討した（TSLDR09-144）。チアクマイシン C 及び F は PBS 溶液中でも生成したことから，これら代謝物はフィダキソマイシンから非酵素的に生成すると考えられた（概要表 2.6.5.10 代謝：In vitro）。

フィダキソマイシンはラット，イヌ，カニクイザル及びヒトの肝及び小腸ミクロソームによって OP-1118 へ変換された（MC04107）。イヌ及びヒトの糞中には高濃度の OP-1118 が検出されており，加水分解は消化管でも起こると考えられた（[redacted]-609005，[redacted]-609007 及び CL-3001）。さらに，生理的温度及び生理的 pH（37ºC，pH 7.4）の水溶液中で，OP-1118，チアクマイシン C 及びチアクマイシン F が非酵素的に生成した（TSLDR09-144）。これらの結果から，フィダキソマイシンは全身循環に入る前にも代謝を受けると考えられ，そのことが経口投与後の血漿中濃度が低い一因であると推察された。

図 2.6.4-2　フィダキソマイシンの推定代謝経路



*: In vitro試験でのみ検出された代謝物，Gluc：グルクロン酸抱合，Sulf：硫酸抱合

2.6.4.5.3 代謝物曝露量の動物種間の比較

添付資料 4.2.3.5.2-2，4.2.3.5.2-4，4.2.3.2-9，5.3.2.3-2

主代謝物 OP-1118 の健康成人男性あるいは女性における C_{max} 及び AUC_{last}（200 mg 投与時の平均値）はそれぞれ 17.6 ng/mL 及び 136 ng·h/mL であったのに対し，フィダキソマイシンのそれらの値はそれぞれ 9.88 ng/mL 及び 69.5 ng·h/mL であった（2.7.2.2.2.4 食事の影響試験[OPT-80-005]）。OP-1118 のフィダキソマイシンに対する AUC 比（AUC_{last} 比に分子量比 1.0709 を乗じた値）は 2.1 であった。動物における AUC 比は，ラットで 0.28～0.41，ウサギで 6.56～10.75，イヌで 0.09～0.33 であった（2.6.4.3.1 静脈内投与時の薬物動態）。イヌ及びラットでは OP-1118 の AUC 比がヒトよりも小さいが，イヌ及びラットの試験では極めて高用量の経口投与又は静脈内投与で評価したため，イヌ及びラットの OP-1118 の曝露量はヒトより多かった（表 2.6.4-11）。

表 2.6.4-11　代謝物 OP-1118 曝露量の動物種間の比較

動物種（試験番号）	用量／投与経路	性別	C_{max}（ng/mL）	AUC_{last}（ng·h/mL）
ラット[a]（1069-007）	15 mg/kg／静脈内	雌	16300[b]	6320[b]
ウサギ[a]（1069-018）	7.5 mg/kg／静脈内	雌	56300 ± 14700	21600 ± 5790
イヌ[c]（[redacted]-609006）	9600 mg／経口	雄	407 ± 138	1890 ± 1530
		雌	475 ± 304	1440 ± 1050
ヒト[d]（OPT-80-005）	200 mg／経口	男性・女性	17.6 ± 4.73	136 ± 26.2
	400 mg／経口	男性・女性	25.5 ± 15.5	172 ± 52.0

平均値±標準偏差

a：Gestation Day 6 の値

b：薬物動態パラメータは複数動物の平均血漿中濃度から算出したため，標準偏差は算出できず。

c：Day 0 の値

d：絶食時の値

雌雄のビーグル犬及び健康成人男性あるいは女性にフィダキソマイシンを経口投与したときの血漿中のチアクマイシン C 及びチアクマイシン F の血漿中濃度を測定した（表 2.6.4-12）。イヌにおいてはいずれのアシル基転移体も血漿中に検出された。チアクマイシン C 及びチアクマイシン F のフィダキソマイシンに対する AUC 比はそれぞれ 0.94%～1.89%及び 4.71%～5.34%であった。ヒトにおいては血漿中にチアクマイシン F のみ検出され，フィダキソマイシン由来物質の総曝露量（フィダキソマイシン，OP-1118 及びチアクマイシン F の AUC の合計）に対する割合は 3%未満であった。ヒトでのチアクマイシン F の C_{max} 及び AUC_{last} はイヌ毒性試験時の値と比較して低く，チアクマイシン F はヒトに特異的な代謝物ではなく，動物と比較してヒト血漿中に多く存在する代謝物ではないと考えられた。

表 2.6.4-12　　イヌ及びヒトにおけるチアクマイシン C 及び F 曝露量の比較

動物種（試験番号）	用量／投与経路	性別	チアクマイシン C		チアクマイシン F	
			C_{max}（ng/mL）	AUC_{last}（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{last}（ng·h/mL）
イヌ（[redacted]-609006）	9600 mg／経口	雄	27.1 ± 20.5	76.8 ± 45.7	107 ± 62.3	384 ± 297
		雌	84.9 ± 74.0	271 ± 260	202 ± 156	764 ± 615
ヒト（OPT-80-005）	400 mg／経口	男性・女性	ND	ND	0.743 ± 0.301	6.18 ± 4.68

平均値±標準偏差，ND：検出されず

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　尿及び糞中排泄

添付資料 4.2.2.2-3，4.2.2.2-4

雌雄の SD ラットにフィダキソマイシン 5 mg/kg を単回経口投与したときの糞中のフィダキソマイシン濃度を測定した（014584）。しかしながら，投与後 0–24，24–48 及び 48–72 時間に採取した糞中のフィダキソマイシン濃度は極めて低く（0.059 mg 以下），フィダキソマイシンの排泄プロファイルは評価できなかった（概要表 2.6.5.14 排泄）。

雌雄のビーグル犬に[^{3}H]フィダキソマイシンの 6.47 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 168 時間までの放射能排泄率は，糞で 86.18% ± 6.77%であり，尿で 1%未満であった（1176-011；表 2.6.4-13）。また，糞中に排泄された放射能のほとんどは未変化体に由来した（概要表 2.6.5.9 代謝：In vivo）。

健康被験者を対象に海外第 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］，92.6%［OPT-80 1A-SD］，51.2～62.2%［OPT-80-005］であった。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。（2.7.2.3.1.7 排泄）。

以上の結果から，経口投与されたフィダキソマイシンの大部分は糞中に排泄されると考えられた。

表 2.6.4-13　[^{3}H]フィダキソマイシンを雌雄のビーグル犬に単回経口投与したときの尿及び糞中放射能排泄率

時間 (h)	放射能排泄率（投与量に対する%）	
	尿	糞
0–4	0.02 ± 0.02	NA
0–8	NA	0.00[a]
4–8	0.02 ± 0.02	NA
8–24	0.05 ± 0.02	57.64 ± 32.94
24–48	0.05 ± 0.06	25.86 ± 29.79
48–72	0.08 ± 0.08	1.49 ± 1.70
72–96	0.03 ± 0.02	0.73 ± 1.15
96–120	0.02 ± 0.02	0.18 ± 0.24
120–144	0.01 ± 0.01	0.24 ± 0.57
144–168	0.01 ± 0.01	0.03 ± 0.06
小計	0.29 ± 0.19	86.18 ± 6.77
合計	86.68 ± 6.72	

6 例の平均値±標準偏差

総排泄率（合計）には，cage rinse（0.18% ± 0.15%），cage wash（0.02% ± 0.02%），cage wipe （0.01% ± 0.02%）及び膀胱尿（0.00% ± 0.00%）を含む。

NA：該当なし

a：1 例の値

2.6.4.6.2　胆汁中排泄

添付資料 4.2.2.5-1

胆管カニュレーションを施した雌雄のビーグル犬にフィダキソマイシン 400 mg/kg（臨床試験用錠剤）を単回経口投与し，胆汁（投与後 48 時間まで）及び糞（投与後 72 時間まで）へのフィダキソマイシン及び OP-1118 の排泄率を測定した（[redacted]-609012；概要表 2.6.5.14 排泄）。投与した薬物の大部分（91.7% ± 9.45% ［雄］及び 91.6% ± 11.4% ［雌］）が糞中に排泄され，胆汁中排泄率は雌雄いずれも 1%未満であった（表 2.6.4-14）。投与した薬物の大部分は吸収されずに糞中に排泄されると考えられた。

表 2.6.4-14　フィダキソマイシンの 400 mg/kg を胆管カニュレーションを施したビーグル犬に単回経口投与したときのフィダキソマイシン及び OP-1118 の糞及び胆汁中排泄率

化合物名	累積排泄率（投与量に対する%）			
	雄		雌	
	糞	胆汁	糞	胆汁
フィダキソマイシン	90.3 ± 9.65	0.140 ± 0.111	90.3 ± 11.7	0.188 ± 0.170
OP-1118	1.28 ± 0.631	0.335 ± 0.0825	1.44 ± 1.55	0.327 ± 0.179
小計	91.7 ± 9.45	0.475 ± 0.185	91.6 ± 11.4	0.514 ± 0.346
合計	92.1 ± 9.32		92.3 ± 11.7	

4 例の平均値±標準偏差

糞：投与後 72 時間までの排泄率

胆汁：投与後 48 時間までの排泄率

2.6.4.7　薬物動態学的相互作用

動物を用いた薬物動態学的相互作用を検討する試験は実施していない。CYP に対する阻害及び誘導作用並びにトランスポーターに対する阻害作用・基質性に関する in vitro 試験については，臨床試験の概要中（2.7.2.2.1.5 ヒト肝ミクロソームにおける CYP 阻害試験～2.7.2.2.1.14 OATP2B1 に対する阻害作用の検討）に記載した。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない。

2.6.4.9　考察及び結論

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

フィダキソマイシンをラット, ウサギ及びイヌに静脈内投与したときの V_{ss} は概して体内総水分量よりも小さく，フィダキソマイシンはほとんど組織に分布しないと考えられた。フィダキソマイシン及び OP-1118 のラット，ウサギ，イヌ及びヒトにおける血漿蛋白結合率はいずれの動物種でも高く，フィダキソマイシンで 96.4%～98.7%，OP-1118 で 90.6%～98.1%であった。

フィダキソマイシンの主代謝物は，脱イソブチリル加水分解生成物 OP-1118 であった。本代謝物はラット，イヌ，カニクイザル及びヒトの肝並びに小腸ミクロソーム，ラット，イヌ及びヒトの血漿で生成した。ミクロソームにおける本代謝物の生成は NADPH 非依存的であることから，本代謝物の生成には CYP ではなく，エステラーゼが関与すると考えられた。ラット，ウサギ，イヌ及びヒトにフィダキソマイシンを静脈内あるいは経口投与したときの血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 の AUC 比はラットで 0.28～0.41，ウサギでは 6.56～10.75，イヌでは 0.09～0.33，ヒトでは 2.1 と種差が認められたが，ラット，ウサギ及びイヌ毒性試験における OP-1118 の曝露量は, フィダキソマイシンの臨床推奨用量をヒトに投与したときの曝露量を十分に上回っていた。

OP-1118 以外の微量代謝物として，イソブチリル基が転移したチアクマイシン C 及びチアクマイシン F が in vivo 及び in vitro で検出された。アシル基転移は生理的温度及び pH の緩衝液中で生じることから，これらの代謝物は非酵素的に生成すると考えられた。フィダキソマイシンをイヌに経口投与したときの血漿中にはチアクマイシン C 及びチアクマイシン F の両方が検出されたが，健康成人ではチアクマイシン F のみ検出された。イヌ毒性試験時のチアクマイシン F の曝露量は

健康成人と比較して十分に高く，チアクマイシン F はイヌと比較してヒトで多く存在する代謝物ではないと考えられた。

イヌに[^{3}H]フィダキソマイシンを経口投与したときの投与後 168 時間までの糞及び尿中放射能排泄率は，それぞれ投与量の 86.18%及び 0.29%であった。本傾向はヒトでも同様であり，フィダキソマイシンを経口投与したとき，大部分はフィダキソマイシンあるいは OP-1118 として糞中に排泄された（2.7.2.3.1.7 排泄）。経口投与されたフィダキソマイシンは大部分が吸収されずに糞中に排泄されると考えられた。

2.6.4.10 図表

図表は各項の本文中の適切な場所に挿入した。

2.6.4.11 参考文献

Davies B. and Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharmaceut. Res. 1993;10:1093-5.

Lipinski CA, Lombardo F., Dominy BW, and Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv. Drug Deliv. Rev. 2001;46:3-26.

Tang J-l, Sun J, and He Z-G. Self-emulsifying drug delivery systems: strategy for improving oral delivery of poorly soluble drugs. Curr. Drug Ther. 2007;2:85-93.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：静脈内投与後の血漿中濃度 13
2.6.5.4 薬物動態試験：経口投与後の血漿中濃度 20
2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布 30
2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白との結合 32
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 34
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 34
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In vivo 35
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro 39
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路（In vitro） 48
2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路（In vivo） 49
2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 50
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄 51
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 54
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 54

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：フィダキソマイシン

Type of study	Test system	Method	Testing facility	Report No.	CTD No.
Bioanalytical method					
Validation for unchanged drug in plasma	Rat	HPLC-UV	[redacted]	015351-1	4.2.2.1-1
Validation for unchanged drug and metabolite in plasma	Rat	LC-MS/MS	[redacted]	1176-001	4.2.2.1-2
Validation for metabolite in plasma	Rat	LC-MS/MS	[redacted]	1176-016	4.2.2.1-3
Validation for unchanged drug and metabolite in plasma	Rat	LC-MS/MS	[redacted]	TSLR08-453	4.2.2.1-4
Validation for unchanged drug and metabolite in intestinal contents	Rat	LC-MS/MS	[redacted]	MC11B-0017	4.2.2.1-5
Validation for unchanged drug and metabolite in plasma	Rabbit	LC-MS/MS	[redacted]	1069-003	4.2.2.1-6
Validation for metabolite in plasma	Rabbit	LC-MS/MS	[redacted]	1069-015	4.2.2.1-7
Validation for unchanged drug and metabolite in plasma	Dog	LC-MS/MS	[redacted]	1069-004	4.2.2.1-8
Validation for metabolite in plasma	Dog	LC-MS/MS	[redacted]	1069-014	4.2.2.1-9
Validation for unchanged drug and metabolite in plasma	Dog	LC-MS/MS	[redacted]	TSLR07-117	4.2.2.1-10
Validation for unchanged drug and metabolite in plasma	Dog	LC-MS/MS	[redacted]	102867	4.2.2.1-11
Validation for unchanged drug and metabolite in feces	Dog	LC-MS/MS	[redacted]	MC07B-0195	4.2.2.1-12
Validation for unchanged drug in plasma	Monkey	HPLC-UV	[redacted]	015351-1	4.2.2.1-1
Validation for unchanged drug in plasma	Monkey	LC-MS/MS	[redacted]	FB-2003-92	4.2.2.1-13

[redacted], HPLC-UV: high performance liquid chromatography with ultraviolet detection, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, [redacted]

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：フィダキソマイシン

Type of study	Test system	Administration	Testing facility	Report No.	CTD No.
Absorption and pharmacokinetics					
Single dose PK	Sprague Dawley rat	IV	[redacted]	1176-008	4.2.2.2-1
Respiratory safety pharmacology	Sprague Dawley rat	IV	[redacted]	[redacted]-609008	4.2.1.3-5
Fertility and early embryonic development	Sprague Dawley rat	IV	[redacted]	1069-013	4.2.3.5.1-1
Range finding embryo-fetal development	Sprague Dawley rat	IV	[redacted]	1069-005	4.2.3.5.2-1
Embryo-fetal development	Sprague Dawley rat	IV	[redacted]	1069-007	4.2.3.5.2-2
Range finding embryo-fetal development	New Zealand White rabbit	IV	[redacted]	1069-006	4.2.3.5.2-3
Embryo-fetal development	New Zealand White rabbit	IV	[redacted]	1069-018	4.2.3.5.2-4
Single escalating dose toxicity	Beagle dog	IV	[redacted]	TK-1176-012	4.2.2.2-2
Single dose PK	Sprague Dawley rat	Oral (Gavage)	[redacted]	014584	4.2.2.2-3
2-Day repeat dose toxicity	Sprague Dawley rat	Oral (Gavage)	[redacted]	AC29MW.125NGLP.BTL	4.2.3.3.2-2
2-Day repeat dose toxicity	Sprague Dawley rat	Oral (Gavage)	[redacted]	AC29MW.423.BTL	4.2.3.3.2-3
28-Day repeat dose toxicity	Sprague Dawley rat	Oral (Gavage)	[redacted]	015352	4.2.3.2-1
PK, tissue distribution, metabolism, and excretion	Beagle dog	Oral (Gavage)	[redacted]	1176-011	4.2.2.2-4
Comparison of single dose PK for oral formulations	Beagle dog	Oral (Gavage) and IV	[redacted]	1069-019	4.2.2.2-5
Single dose toxicity	Beagle dog	Oral (Gavage)	[redacted]	TK-[redacted]609001	4.2.2.2-6
3-Month repeat dose toxicity	Beagle dog	Oral (Gavage)	[redacted]	[redacted]-609003	4.2.3.2-8
14-Day repeat dose toxicity	Beagle dog	Oral (Gavage)	[redacted]	[redacted]-609002	4.2.3.2-7
14-Day repeat dose toxicity	Beagle dog	Oral (Capsule)	[redacted]	TK-[redacted]609005	4.2.2.2-7
14-Day repeat dose toxicity	Beagle dog	Oral (Capsule)	[redacted]	TK-[redacted]609007	4.2.2.2-8
3-Month repeat dose toxicity	Beagle dog	Oral (Capsule)	[redacted]	[redacted]-609006	4.2.3.2-9
28-Day repeat dose toxicity	Cynomolgus monkey	Oral (Gavage)	[redacted]	2002-4923	4.2.3.2-10

IV: intravenous, [redacted], PK: pharmacokinetics, [redacted]:

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：フィダキソマイシン

Type of study	Test system	Administration	Testing facility	Report No.	CTD No.
Distribution					
Fidaxomicin concentration in intestine, intestinal content, and feces	Sprague Dawley rat	Oral (Gavage)	[redacted]	014584	4.2.2.2-3
PK, tissue distribution, metabolism, and excretion	Beagle dog	Oral (Gavage)	[redacted]	1176-011	4.2.2.2-4
Plasma protein binding	Rat, rabbit, dog, and human plasma	In vitro	[redacted]	MC11M-0001	4.2.2.3-1
Metabolism					
PK, tissue distribution, metabolism, and excretion	Beagle dog	Oral (Gavage)	[redacted]	1176-011	4.2.2.2-4
In vivo metabolite profiling	Beagle dog and human	Oral (Capsule)	[redacted]	XT100016	4.2.2.4-1
In vitro metabolic stability and metabolite profiling	Rat, dog, monkey, and human intestinal and liver microsomes	In vitro	[redacted]	MC04107	4.2.2.4-2
In vitro metabolic stability and metabolite profiling	Dog, human hepatocytes and liver microsomes	In vitro	[redacted]	XT100005	4.2.2.4-3
In vitro metabolism study for tiacumicin C and F	Rat, dog, human plasma and liver microsomes	In vitro	[redacted]	TSLDR09-144	4.2.2.4-4
Excretion					
Fidaxomicin concentration in intestine, intestinal content, and feces	Sprague Dawley rat	Oral (Gavage)	[redacted]	014584	4.2.2.2-3
PK, tissue distribution, metabolism, and excretion	Beagle dog	Oral (Gavage)	[redacted]	1176-011	4.2.2.2-4
Excretion into bile and feces	Bile duct cannulated beagle dog	Oral (Capsule)	[redacted]	[redacted]-609012	4.2.2.5-1

[redacted], PK: pharmacokinetics, [redacted]

,

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.		015351-1	1176-001	
CTD No.		4.2.2.1-1	4.2.2.1-2	
Species		Rat	Rat	
Sample		Plasma	Plasma	
Internal standard		not used	OP-1393	
Assay		HPLC-UV	LC-MS/MS	
Volume of sample (mL)		0.2	0.1	
LLOQ (μg/mL)		0.5	0.01	
Calibration range (μg/mL)		0.5 to 272.7	0.01 to 1.5	
Analyte		Fidaxomicin (OPT-80)	Fidaxomicin (OPT-80)	OP-1118
Recovery (%)		98.4 to 108.8	73.2 to 74.8	17.6 to 21.5
Intra-assay accuracy (%) **(Inter-assay accuracy)**		-8.6 to 13.1 (-2.8 to 5.2)	-17.0 to 9.8 (-14.0 to 5.1)	-18.0 to 15.4[#] (-5.1 to 10.1)
Intra-assay precision (%) **(Inter-assay precision)**		7.6 to 12.7 (9.7 to 11.2)	2.9 to 19.6 (7.1 to 15.0)	4.7 to 18.6 (9.6 to 20.3[#])
Stability in matrix	**Room temperature**	Stability for 6 h did not meet acceptance criteria. DEV (%): -43.7 at 1.5 μg/mL, -46.6 at 136.4 μg/mL	2 h	2 h
	-20°C	1 month	NA	NA
	-70°C	NA	3 months	Stability for 3 months did not meet acceptance criteria. DEV (%): -4.8 at 0.03 μg/mL, 34.7 at 1.3 μg/mL
Freeze/thaw stability		1 cycle Stability after 3 cycles did not meet acceptance criteria. DEV (%): -21.1 at 1.5 μg/mL, -24.4 at 136.4 μg/mL	2 cycles Stability after 3 cycles did not meet acceptance criteria[a].	Stability after 2 cycles did not meet acceptance criteria. DEV (%): -18.8 at 0.03 μg/mL, -27.5 at 1.3 μg/mL
Nonclinical studies in which the method was used		015386, 015352	1176-003, 1176-008, 1069-005, 1069-007, 1069-013	
Additional information		None	Recovery for internal standard was 63.5% to 72.1%, which was much different from that for OP-1118.	

#: did not meet acceptance criteria

HPLC-UV: high performance liquid chromatography with ultraviolet detection, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation, NA: not applicable.

DEV (%): (1-measured value after storage / initial value) ×100

a: Data were not shown in the study report.

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.		1176-016	TSLR08-453	
CTD No.		4.2.2.1-3	4.2.2.1-4	
Species		Rat	Rat	
Sample		Plasma	Plasma	
Internal standard		OP-1393	OP-1393	
Assay		LC-MS/MS	LC-MS/MS	
Volume of sample (mL)		0.05	0.05	
LLOQ (μg/mL)		0.005	0.02	
Calibration range (μg/mL)		0.005 to 5	0.02 to 10	
Analyte		OP-1118	Fidaxomicin	OP-1118
Recovery (%)		53.6 to 87.2	64.7 to 70.1	49.4 to 56.7
Intra-assay accuracy (%) **(Inter-assay accuracy)**		-10.4 to 11.3 (-1.3 to -1.6)	-7.0 to 13.0 (-4.3 to 4.0)	-10.2 to 13.0 -3.3 to 7.0
Intra-assay precision (%) **(Inter-assay precision)**		2.3 to 17.5 (5.2 to 12.7)	2.0 to 14.1 (0.0 to 7.7)	1.5 to 13.2 (0.0 to 7.1)
Stability in matrix	**Ice water bath**	1.5 h Stability for 2 h did not meet acceptance criteria. DEV (%): -20.1 at 0.015 μg/mL, -21.8 at 3.75 μg/mL	6 h	6 h
	-70°C	24 weeks	171 days	171 days
Freeze/thaw stability		3 cycles	4 cycles	4 cycles
Nonclinical studies in which the method was used		None	[redacted]-609008, [redacted]-609009, AC29MW.125.NGLP.BTL, AC29MW.423.BTL	
Additional information		Performance of the method was not solid, and validation was unsuccessful.	None	

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation

DEV (%): (1-measured value after storage / initial value) ×100

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.		MC11B-0017	
CTD No.		4.2.2.1-5	
Species		Rat	
Sample		Intestinal content	
Internal standard		OP-1393	
Assay		LC-MS/MS	
Volume of sample (mL)		0.1 of intestinal content homogenate	
LLOQ (µg/mL)		0.05	
Calibration range (µg/mL)		0.05 to 5	
Analyte		Fidaxomicin	OP-1118
Recovery (%)		74.1 to 84.5	60.5 to 71.3
Intra-assay accuracy (%) **(Inter-assay accuracy)**		-5.8 to 2.7 (-2.0 to 0.0)	-10.0 to 5.6 (-5.3 to 1.8)
Intra-assay precision (%) **(Inter-assay precision)**		1.0 to 5.4 (3.4 to 4.6)	2.1 to 7.2 (5.1 to 6.2)
Stability in matrix	**Room temperature**	25 h	25 h
	-20°C	30 days	30 days
	-70°C	30 days	30 days
Freeze/thaw stability		4 cycles	4 cycles
Nonclinical studies in which the method was used		AC29MW.423.BTL	
Additional information: None			

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.		1069-003		1069-015
CTD No.		4.2.2.1-6		4.2.2.1-7
Species		Rabbit		Rabbit
Sample		Plasma		Plasma
Internal standard		OP-1393		OP-1393
Assay		LC-MS/MS		LC-MS/MS
Volume of sample (mL)		0.1		0.05
LLOQ (μg/mL)		0.01		0.005
Calibration range (μg/mL)		0.01 to 1.5		0.005 to 5
Analyte		Fidaxomicin	OP-1118	OP-1118
Recovery (%)		59.8 to 63.2	19.1 to 23.1	109 to 111
Intra-assay accuracy (%) **(Inter-assay accuracy)**		-4.5 to 4.2 (NA)	-15.9 to 3.8[#] (NA)	-5.8 to 9.3 (NA)
Intra-assay precision (%) **(Inter-assay precision)**		2.6 to 10.9 (NA)	3.7 to 7.8 (NA)	3.6 to 12.2 (NA)
Stability in matrix	**Room temperature**	3.5 h	3 h	1 h
	-70°C	6 weeks	Stability for 6 weeks did not meet acceptance criteria. DEV (%): 26.3 at 0.03 μg/mL, 20.4 at 1.2 μg/mL	59 days
Freeze/thaw stability		3 cycles	Stability after 3 cycles did not meet acceptance criteria. (DEV (%) values were not reported)	3 cycles
Nonclinical studies in which the method was used		1069-006, 1069-018 (Fidaxomicin)		1069-018 (OP-1118)
Additional information		Recovery for internal standard was 56.9% to 62.4%, which was much different from that for OP-1118		None

#: did not meet acceptance criteria

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation, NA: not applicable

DEV (%): (1-measured value after storage / initial value) ×100

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.		1069-004		TSLR07-117	
CTD No.		4.2.2.1-8		4.2.2.1-10	
Species		Dog		Dog	
Sample		Plasma		Plasma	
Internal standard		OP-1393		OP-1393	
Assay		LC-MS/MS		LC-MS/MS	
Volume of sample (mL)		0.1		0.05	
LLOQ (μg/mL)		0.01		0.01	
Calibration range (μg/mL)		0.01 to 1.5		0.01 to 5	
Analyte		Fidaxomicin	OP-1118	Fidaxomicin	OP-1118
Recovery (%)		47.0 to 67.3	16.4 to 26.3	98.4 to 110	100 to 111
Intra-assay accuracy (%) **(Inter-assay accuracy)**		-0.9 to 7.1 (NA)	-5.2 to 6.5 (NA)	-16.0 to 0.0 (-12.2 to -7.1)	-12.0 to 10.0 (-5.0 to 0.0)
Intra-assay precision (%) **(Inter-assay precision)**		2.8 to 7.5 (NA)	5.3 to 9.9 (NA)	1.5 to 7.7 (0.9 to 6.9)	1.3 to 15.3 (3.1 to 8.6)
Stability in matrix	**Room temperature**	4 h	Stability for 2 h did not meet acceptance criteria. DEV (%): -25.9 at 0.03 μg/mL, -22.2 at 1.2 μg/mL	6 h	6 h
	-70°C	3.5 months	Stability for 3.5 months did not meet acceptance criteria. DEV (%): 26.0 at 0.03 μg/mL, 24.0 at 1.2 μg/mL	341 days	341 days
Freeze/thaw stability		3 cycles	Stability after 3 cycles did not meet acceptance criteria. DEV (%): -31.9 at 0.03 μg/mL, -22.6 at 1.2 μg/mL	6 cycles	6 cycles
Nonclinical studies in which the method was used		1176-012, 1176-020, 1069-019		[redacted]-609001, [redacted]-609002, [redacted]-609003, [redacted]-609005, [redacted]-609006, [redacted]-609007	
Additional information		Recovery for internal standard was 38.1% to 47.0%, which was much different from that for OP-1118.		None	

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation, NA: not applicable.

DEV (%): (1-measured value after storage / initial value) ×100

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.		102867	
CTD No.		4.2.2.1-11	
Species		Dog	
Sample		Plasma	
Internal standard		OP-1393	
Assay		LC-MS/MS	
Volume of sample (mL)		0.025	
LLOQ (µg/mL)		0.01	
Calibration range (µg/mL)		0.01 to 5	
Analyte		Fidaxomicin	OP-1118
Recovery (%)		81.7 to 89.1	89.4 to 91.8
Intra-assay accuracy (%) **(Inter-assay accuracy)**		-10.7 to 7.5 (-5.1 to 6.1)	-9.0 to 9.7 (-4.9 to 7.4)
Intra-assay precision (%) **(Inter-assay precision)**		1.1 to 5.6 (2.6 to 7.2)	2.1 to 6.0 (3.0 to 7.0)
Stability in matrix (pup plasma)	**Room temperature**	6 h	6 h
Freeze/thaw stability (pup plasma)		1 cycle	1 cycle
Nonclinical studies in which the method was used		2819-TX-0003, 2819-TX-0004	
Additional information: Short-term matrix stability (6 h at ambient room temperature), freeze-thaw matrix stability (six cycles at -70°C), long-term matrix stability (341 days in a freezer set to maintain -70°C) were performed in Tandem Labs Study (Report No. TSLR07-0117).			

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.		MC07B-0195	
CTD No.		4.2.2.1-12	
Species		Dog	
Sample		Feces	
Internal standard		OP-1393	
Assay		LC-MS/MS	
Volume of sample (mL)		0.1 of feces homogenate	
Analyte		Fidaxomicin	OP-1118
LLOQ (μg/mL)		0.01	0.05
Calibration range (μg/mL)		0.01 to 2	0.05 to 10
Recovery (%)		NA	NA
Intra-assay accuracy (%) **(Inter-assay accuracy)**		-1.8 to 8.3 (0.2 to 6.0)	-3.4 to 12.8 (-0.6 to 9.7)
Intra-assay precision (%) **(Inter-assay precision)**		1.3 to 9.9 (1.9 to 4.5)	1.3 to 3.6 (2.7 to 3.8)
Stability in feces homogenate	**Room temperature**	25 h	25 h
	-20°C	82 days	82 days
Stability in feces	**-70°C**	41 days	29 days
Freeze/thaw stability		3 cycles	3 cycles
Nonclinical studies in which the method was used		[redacted]-609005, [redacted]-609006, [redacted]-609007	
Additional information: None			

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation, NA: not applicable

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.		015351-1	FB-2003-92
CTD No.		4.2.2.1-1	4.2.2.1-13
Species		Monkey	Monkey
Sample		Plasma	Plasma
Analyte		Fidaxomicin	Fidaxomicin
Internal standard		not used	Diclofenac or 2'-*O*-Benzoylclarithromycin
Assay		HPLC-UV	LC-MS/MS
Volume of sample (mL)		0.2	0.1
LLOQ (µg/mL)		0.5	0.005
Calibration range (µg/mL)		0.5 to 272.7	0.005 to 5
Recovery (%)		94.8 to 110.2	78.7 to 111.3
Intra-assay accuracy (%) **(Inter-assay accuracy)**		-13.3 to 10.4 (not performed)	-14.6 to 15.4 (-7.5 to 3.4)
Intra-assay precision (%) **(Inter-assay precision)**		3.5 to 9.7 (not performed)	1.7 to 10.1 (6.8 to 15.3)
Stability in matrix	**0 to 4°C**	NA	6 h
	Room temperature	Stability for 6 h did not meet acceptance criteria. DEV (%): -37.7 at 1.5 µg/mL, -54.7 at 136.4 µg/mL	NA
	-20°C	60 days	7 weeks
Freeze/thaw stability		1 cycle	2 cycles
Nonclinical studies in which the method was used		2002-4923	2002-4923 (reanalysis)
Additional information		None	Validation data obtained using 2'-*O*-Benzoylclarithromycin as an internal standard are not shown in this table.

HPLC-UV: high performance liquid chromatography with ultraviolet detection, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation, NA: not applicable
DEV (%): (1-measured value after storage / initial value) ×100

2.6.5.3　薬物動態試験：静脈内投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	[redacted]-609008					
CTD No.	4.2.1.3-5					
Species	Rat					
Number of animals/Sex	3 males/timepoint					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	1% Solutol HS 15/PBS					
Method of administration	Intravenous					
Assay	LC-MS/MS					
Analyte	**Fidaxomicin**			**OP-1118**		
Dose (mg/kg)	**1**	**4**	**7.5**	**1**	**4**	**7.5**
t_{max} (h)	NC	NC	NC	0.083	0.083	0.083
C_{max} (ng/mL)	NC	NC	NC	335	2450	4350
AUC_{last} (ng·h/mL)	222	1620	4040	63.9	581	1380
$t_{1/2}$ (h)	0.0941	0.268	0.452	0.141	0.191	0.374
CL_{tot} (mL/min/kg)	72.4	41.0	30.6	NC	NC	NC
V_{ss} (mL/kg)	616	512	408	NC	NC	NC
Additional information: Plasma concentrations of fidaxomicin and OP-1118 after single intravenous administration of fidaxomicin to rats at 0.4, 1.3 and 4 mg/kg were also measured, but pharmacokinetic parameters were not calculated (Report No. 1176-008).						

Pharmacokinetic parameters were obtained from the mean concentration of three rats at each time point.

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, NC: not calculated, PBS: phosphate buffered saline

2.6.5.3 薬物動態試験：静脈内投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	1069-013					
CTD No.	4.2.3.5.1-1					
Species	Rat					
Gestation day/No. of animals/Sex	Male: 28 Days before mating through Day of mating; Female: 14 Days before mating through GD 7; 3/sex/timepoint					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	1% Solutol HS 15/PBS					
Method of administration	Intravenous					
Dose (mg/kg/day)	1, 4 and 7.5 (nominal; actual, 0.84, 3.4 and 6.3)					
Assay	LC-MS/MS					
Analyte	Fidaxomicin					
Sex	**Male**					
Dose (mg/kg/day)	**1**		**4**		**7.5**	
Timepoint	**Day 1[a]**	**Day 28[b]**	**Day 1[a]**	**Day 28[b]**	**Day 1[a]**	**Day 28[b]**
AUC_{last} (ng·h/mL)	114	465	1170	3040	3860	4750
$t_{1/2}$ (h)	0.131	0.172	0.321	0.512	0.598	0.413
CL_{tot} (mL/min/kg)	142	35.6	55.8	21.9	32.3	26.3
V_{ss} (mL/kg)	730	156	338	120	233	240
Sex	**Female**					
Timepoint	**Day 1[c]**	**GD 7**	**Day 1[c]**	**GD 7**	**Day 1[c]**	**GD 7**
AUC_{last} (ng·h/mL)	112	212	959	1500	2620	5050
$t_{1/2}$ (h)	0.109	0.0495	0.254	0.157	0.538	0.217
CL_{tot} (mL/min/kg)	145	76.8	68.3	44.3	47.5	24.6
V_{ss} (mL/kg)	824	198	438	136	457	74.6
Additional information: None						

Pharmacokinetic parameters were obtained from the mean concentration of three rats at each time point.

GD: gestation day, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, PBS: phosphate buffered saline

a: 28 Days before mating

b: Day of mating

c: 14 Days before mating

2.6.5.3 薬物動態試験：静脈内投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	1069-005							
CTD No.	4.2.3.5.2-1							
Species	Rat							
Gestation day/No. of animals/Sex	GD 6 and GD 17/3 pregnant females/group/timepoint							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/Formulation	1% Solutol HS 15/PBS							
Method of administration	Intravenous							
Dose (mg/kg/day)	2, 4, 8 and 15 (nominal; actual, 1.6, 3.2, 6.3 and 12.0)							
Assay	LC-MS/MS							
Analyte	Fidaxomicin and OP-1118							
	Fidaxomicin							
Dose (mg/kg/day)	**2**		**4**		**8**		**15**	
Timepoint	**GD 6**	**GD 17**	**GD 6**	**GD 17**	**GD 6**	**GD 17**	**GD 6**	**GD 17**
AUC_{last} (ng·h/mL)	384	396	911	1150	1170	3220	5110	9180
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	0.211	NC	0.257	0.252	0.473	0.578
CL_{tot} (mL/min/kg)	NC	NC	73.1	NC	114	41.2	48.9	27.2
V_{ss} (mL/kg)	NC	NC	734	NC	2530	542	790	294
	OP-1118							
Dose (mg/kg/day)	**2**		**4**		**8**		**15**	
Timepoint	**GD 6**	**GD 17**	**GD 6**	**GD 17**	**GD 6**	**GD 17**	**GD 6**	**GD 17**
t_{max} (h)	0.0800	0.0800	0.0800	0.0800	0.0800	0.0800	0.0800	0.0800
C_{max} (ng/mL)	737	930	824	1590	1340	3800	8090	7910
AUC_{last} (ng·h/mL)	200	258	226	805	845	2170	2780	3780
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	0.294	0.540	0.283	0.888	0.480
Additional information: None								

Pharmacokinetic parameters were obtained from the mean concentration of three rats at each time point.

GD: gestation day, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, NC: not calculated, PBS: phosphate buffered saline

2.6.5.3　薬物動態試験：静脈内投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	1069-007					
CTD No.	4.2.3.5.2-2					
Species	Rat					
Gestation day/No. of animals/Sex	GD 6 and GD 17/3 pregnant females/group/timepoint					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	1% Solutol HS 15/PBS					
Method of administration	Intravenous					
Dose (mg/kg/day)	4, 8 and 15 (nominal; actual, 3.4, 6.7 and 12.6)					
Assay	LC-MS/MS					
Analyte	Fidaxomicin and OP-1118					
	Fidaxomicin					
Dose (mg/kg/day)	**4**		**8**		**15**	
Timepoint	**GD 6**	**GD 17**	**GD 6**	**GD 17**	**GD 6**	**GD 17**
AUC_{last} (ng·h/mL)	2700	1140	10400	5110	16700	9330
$t_{1/2}$ (h)	0.197	0.318	0.209	0.302	0.456	0.596
CL_{tot} (mL/min/kg)	24.7	57.5	12.8	25.9	15.0	26.7
V_{ss} (mL/kg)	175	1070	92.3	267	154	450
	OP-1118					
Dose (mg/kg/day)	**4**		**8**		**15**	
Timepoint	**GD 6**	**GD 17**	**GD 6**	**GD 17**	**GD 6**	**GD 17**
t_{max} (h)	0.0800	0.0800	0.0800	0.0800	0.0800	0.0800
C_{max} (ng/mL)	2270	2070	6440	6930	16300	13200
AUC_{last} (ng·h/mL)	910	1280	2700	2760	6320	6680
$t_{1/2}$ (h)	0.236	0.362	0.289	0.371	0.447	0.710
Additional information: None						

Pharmacokinetic parameters were obtained from the mean concentration of three rats at each time point.

GD: gestation day, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, PBS: phosphate buffered saline

2.6.5.3 薬物動態試験：静脈内投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	1069-006							
CTD No.	4.2.3.5.2-3							
Species	Rabbit							
Gestation day/No. of animals/Sex	GD6 and GD18/4 pregnant females/group							
Feeding condition	Fed							
Vehicle/Formulation	1% Solutol HS 15/PBS							
Method of administration	Intravenous							
Dose (mg/kg/day)	1, 2, 4 and 7.5 (nominal; actual, 0.93, 1.9, 3.7 and 7.0)							
Assay	LC-MS/MS							
Analyte	Fidaxomicin and OP-1118							
	Fidaxomicin							
Dose (mg/kg/day)	**1**		**2**		**4**		**7.5**	
Timepoint	**GD 6**	**GD 18**	**GD 6**	**GD 18**	**GD 6**	**GD 18**	**GD 6**	**GD 18**
AUC_{last} (ng·h/mL)	315 ± 219	209 ± 99.4	1010 ± 668	359 ± 229	3800 ± 998	1180 ± 557	5510 ± 609	2340 ± 419
	OP-1118							
Dose (mg/kg/day)	**1**		**2**		**4**		**7.5**	
Timepoint	**GD 6**	**GD 18**	**GD 6**	**GD 18**	**GD 6**	**GD 18**	**GD 6**	**GD 18**
t_{max} (h)	0.0800 ± 0	0.0800 ± 0	0.0800 ± 0	0.0800 ± 0	0.0800 ± 0	0.0800 ± 0	0.0800 ± 0	0.0800 ± 0
C_{max} (ng/mL)	2220 ± 1130	2420 ± 251	7040 ± 613	5530 ± 2560	25400 ± 2380	23600 ± 4420	39600 ± 7810	40400 ± 7610
AUC_{last} (ng·h/mL)	796 ± 256	758 ± 181	2050 ± 372	2050 ± 893	7930 ± 381	6800 ± 1280	15400 ± 3290	15800 ± 3760
$t_{1/2}$ (h)	1.09[a]	0.275[a]	0.267[b]	0.928 ± 0.807	0.812 ± 0.419	0.631 ± 0.0831	0.558 ± 0.242	1.02 ± 0.957
Additional information: None								

Pharmacokinetic parameters are expressed as mean ± standard deviation.

GD: gestation day, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, PBS: phosphate buffered saline

a: n=2, b: n=1

2.6.5.3 薬物動態試験：静脈内投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	1069-018					
CTD No.	4.2.3.5.2-4					
Species	Rabbit					
Gestation day/No. of animals/Sex	GD 6 and GD 18/4 pregnant females/group					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	1% Solutol HS 15/PBS					
Method of administration	Intravenous					
Dose (mg/kg/day)	2, 4 and 7.5 (nominal; actual, 1.9, 3.8 and 7.0)					
Assay	LC-MS/MS					
Analyte	Fidaxomicin and OP-1118					
	Fidaxomicin					
Dose (mg/kg/day)	**2**		**4**		**7.5**	
Timepoint	**GD 6**	**GD 18**	**GD 6**	**GD 18**	**GD 6**	**GD 18**
AUC_{last} (ng·h/mL)	495 ± 169	489 ± 95.3	983 ± 662	1580 ± 613	2280 ± 1710	3170 ± 1810
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	0.285[a]	0.234 ± 0.00671[b]	0.235[a]
CL_{tot} (mL/min/kg)	NC	NC	NC	30.5[a]	59.5 ± 30.4[b]	48.0[a]
V_{ss} (mL/kg)	NC	NC	NC	277[a]	608 ± 351[b]	355[a]
	OP-1118					
Dose (mg/kg/day)	**2**		**4**		**7.5**	
Timepoint	**GD 6**	**GD 18**	**GD 6**	**GD 18**	**GD 6**	**GD 18**
t_{max} (h)	0.080 ± 0	0.080 ± 0	0.080 ± 0	0.080 ± 0	0.080 ± 0	0.080 ± 0
C_{max} (ng/mL)	9850 ± 1370	11200 ± 1420	31200 ± 5180	30500 ± 6080	56300 ± 14700	54400 ± 7540
AUC_{last} (ng·h/mL)	3030 ± 381	4040 ± 803	9870 ± 1620	11200 ± 2630	21600 ± 5790	25200 ± 5320
$t_{1/2}$ (h)	0.592 ± 0.0338	0.823 ± 0.586	0.575 ± 0.183	2.91 ± 4.52	0.738 ± 0.169	0.885 ± 0.352
Additional information: None						

Pharmacokinetic parameters for rabbits are expressed as mean ± standard deviation.

GD: gestation day, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, NC: not calculated, PBS: phosphate buffered saline

a: n=1, b: n=3

2.6.5.3 薬物動態試験：静脈内投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	TK-1176-012											
CTD No.	4.2.2.2-2											
Species	Dog											
Number of animals/Sex	2/sex/group											
Feeding condition	Fed											
Vehicle/Formulation	1 % Solutol HS 15/PBS											
Method of administration	Intravenous											
Assay	LC-MS/MS											
Analyte	**Fidaxomicin**						**OP-1118**					
Dose (mg/kg)	**1**		**4**		**7.5**		**1**		**4**		**7.5**	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
t_{max} (h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.250	0.375	0.375	0.625	0.500	0.375
C_{max} (ng/mL)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	45.3	33.8	1420	1420	1480	1170
AUC_{last} (ng·h/mL)	752	597	15700	11800	38800	17500	95.6	183	2750	2540	3160	2240
$t_{1/2}$ (h)	0.314	0.564	1.55	1.05	1.00	1.01	6.87	49.4	0.893	0.915	1.10	1.12
CL_{tot} (mL/min/kg)	23.4	27.6	4.35	5.62	3.26	7.47	NC	NC	NC	NC	NC	NC
V_{ss} (mL/kg)	216	539	131	180	107	308	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Additional information: None												

Pharmacokinetic parameters are expressed as mean.

F:female, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, M: male, NC: not calculated, PBS: phosphate buffered saline

2.6.5.4　薬物動態試験：経口投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	AC29MW.125NGLP.BTL			
CTD No.	4.2.3.3.2-2			
Species	Rat			
No. of animals/Sex	12/sex/group			
Feeding condition	Fed			
Vehicle/Formulation	Labrasol			
Method of administration	Oral (gavage)			
Assay[a]	LC-MS/MS			
Analyte	Fidaxomicin and OP-1118			
	Fidaxomicin			
Dose (mg/kg/day)	**1000**		**2000**	
Sex	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
t_{max} (h)	0.5	1	0.5	0.5
Peak concentration (ng/mL)	213.87	167.43	271.43	341.90
	OP-1118			
Dose (mg/kg/day)	**1000**		**2000**	
Sex	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**
t_{max} (h)	4	1	2	1
Peak concentration (ng/mL)	198.17	208.37	119.33	172.67
Additional information: Concentrations of fidaxomicin in intestinal contents were also measured in this study. The intestinal concentrations of fidaxomicin ranged from 651 (0.5 h post-second dose) to 3830 μg/g (1 h post-second dose) at the 1000 mg/kg/day and from 954 (0.5 h post-second dose) to 9180 μg/g (2 h post-second dose) at the 2000 mg/kg/day. The intestinal concentrations of OP-1118 ranged from 215 (4 h post-second dose) to 504 μg/g (1 h post-second dose) at the 1000 mg/kg/day and from 271 (1 h post-second dose) to 622 μg/g (4 h post-second dose) at the 2000 mg/kg/day. Plasma concentrations after single oral administration were also measured in the following studies: after single oral administration of fidaxomicin to rats at 5 mg/kg (Report No. 014584) or 10, 30 and 90 mg/kg (Report No. 015352), plasma concentrations of fidaxomicin were below the limit of quantitation (<500 ng/g or mL) at all time points.				

Pharmacokinetic parameters were obtained from the mean concentration of three rats at each time point.

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry

a: Plasma samples were collected following the second dose (i.e., Day 2).

2.6.5.4　薬物動態試験：経口投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	AC29MW.423.BTL		
CTD No.	4.2.3.3.2-3		
Species	Rat		
No. of animals/Sex	9 males/group		
Feeding condition	Fed		
Vehicle/Formulation	Labrasol		
Method of administration	Oral (gavage)		
Assay[a]	LC-MS/MS		
Analyte	Fidaxomicin and OP-1118		
	Fidaxomicin		
Dose (mg/kg/day)	**500**	**1000**	**2000**
t_{max} (h)	0.250	0.250	0.500
C_{max} (ng/mL)	279	367	183
AUC_{last} (ng·h/mL)	554	479	441
	OP-1118		
Dose (mg/kg/day)	**500**	**1000**	**2000**
t_{max} (h)	0.500	0.250	6.00
C_{max} (ng/mL)	279	170	199
AUC_{last} (ng·h/mL)	1050	1960	1250
Additional information: Concentrations of fidaxomicin in intestinal contents were also measured in this study. After administration of 500, 1000 and 2000 mg/kg/day, a dose-dependent increase and time-dependent decrease in the concentrations of fidaxomicin were observed.			

Pharmacokinetic parameters were obtained from the mean concentration of three rats at each time point.

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry

a: Plasma samples were collected following the second dose (i.e., Day 2).

2.6.5.4　薬物動態試験：経口投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	1069-019					
CTD No.	4.2.2.2-5					
Species	Dog					
Feeding condition	Fed					
Assay	LC-MS/MS					
Analyte	Fidaxomicin					
No. of animals/Sex	6 Males	6 Males	6 Males	6 Males	6 Males	15 Males
Vehicle/Formulation	**LT-1**	**LT-2**	**MT-1**	**MT-2**	**Labrasol**	**1% Solutol HS 15/PBS**
Method of administration	**Oral (gavage)**	**Oral (gavage)**	**Oral (gavage)**	**Oral (gavage)**	**Oral (gavage)**	**Intravenous**
Dose (mg/kg)	90	90	90	90	90	4
C_{max} (ng/mL)	3550 ± 4120	5930 ± 4010	3430 ± 2470	1610 ± 1110	836 ± 1260	32500 ± 6950
AUC_{last} (ng·h/mL)	4990 ± 6420	6510 ± 5120	3540 ± 3440	1240 ± 1370	1210 ± 2390	7750 ± 2360
BA (%)	1.06	2.87	1.28	0.307	0.193	NA
Additional information: Composition of vehicles are described in Sec. 2.6.4.3.2.2. After single oral administration of [^{3}H]fidaxomicin to dogs at 6.47 mg/kg, plasma concentrations of fidaxomicin and OP-1118 were measured (Report No. 1176-011). Data are shown in Sec. 2.6.5.9.						

Pharmacokinetic parameters for dogs are expressed as mean ± standard deviation. BA was calculated by using the AUC values after intravenous and oral administration.

$BA = [AUC_{po}/AUC_{iv}] \times [dose_{iv}/dose_{po}] \times 100$

BA: bioavailability, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, NA: not applicable, PBS: phosphate buffered saline

2.6.5.4　薬物動態試験：経口投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	TK-[redacted]609001							
CTD No.	4.2.2.2-6							
Species	Dog							
No. of animals/Sex	3/sex							
Feeding condition	Fed[a]							
Vehicle/Formulation	LT-2[b]							
Method of administration	Oral (gavage)							
Assay	LC-MS/MS							
Analyte	Fidaxomicin and OP-1118							
	Fidaxomicin							
Dose (mg/kg)	**10[c]**		**30[c]**		**30[d]**		**120[c]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
t_{max} (h)	1.42 ± 1.01	0.833 ± 1.01	0.833 ± 1.01	1.42 ± 1.01	1.75 ± 1.98	0.833 ± 1.01	1.58 ± 2.10	0.917 ± 0.946
C_{max} (ng/mL)	50.8 ± 18.2	105 ± 73.1	2740 ± 2170	2670 ± 2860	103 ± 33.4	201 ± 192	8100 ± 6230	7590 ± 4740
AUC_{last} (ng·h/mL)	51.7 ± 19.2	49.6 ± 40.7	1560 ± 422	4610 ± 5200	214 ± 89.5	254 ± 393	7720 ± 4590	8690 ± 5860
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	OP-1118							
Dose (mg/kg)	**10[c]**		**30[c]**		**30[d]**		**120[c]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
t_{max} (h)	NC	1.25[f]	1.67 ± 2.02	1.50 ± 0.866	4.00[e]	2.00[e]	2.00 ± 1.73	1.83 ± 1.89
C_{max} (ng/mL)	0 ± 0	12.9[g]	101 ± 20.6	557 ± 456	6.87[g]	8.73[g]	533 ± 400	1220 ± 875
AUC_{last} (ng·h/mL)	0 ± 0	5.09[g]	111 ± 99.4	934 ± 794	6.87[g]	18.2[g]	854 ± 723	2110 ± 1650
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Additional information: None								

Pharmacokinetic parameters are expressed as mean or mean ± standard deviation.

F: female, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, M, male, NC: not calculated

a: Food was removed from animals approximately 60 min before each dose and returned approximately 4 h post-dose.

b: A self-emulsifying drug delivery system composed of Labrafac WL1349 (9.16%), Labrasol (24.27%), Labrafil M1944CS (13.65%), Tween-80 (32.92%), Plurol Oleique CC497 (10.0%), Purified Water (10.0%).

c: Dose volume of 1 mL/kg, d: Dose volume of 3 mL/kg, e: n=1, f: n=2, g: n=3

2.6.5.4　薬物動態試験：経口投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	[redacted]-609003					
CTD No.	4.2.3.2-8					
Species	Dog					
No. of animals/Sex	4–7/sex					
Feeding condition	Fed[a]					
Vehicle/Formulation	LT-2[b]					
Method of administration	Oral (gavage)					
Assay	LC-MS/MS					
Analyte	Fidaxomicin and OP-1118					
	Fidaxomicin					
Dose (mg/kg)	**10**		**30**		**120**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
t_{max} (h)	1.31 ± 0.851	1.06 ± 0.718	0.875 ± 0.829	0.813 ± 0.375	0.500 ± 0.661	1.11 ± 0.840
C_{max} (ng/mL)	602 ± 510	195 ± 63.8	3280 ± 2970	6690 ± 7130	7360 ± 5540	5690 ± 3360
AUC_{last} (ng·h/mL)	864 ± 760	210 ± 189	4400 ± 7160	13900 ± 17000	5890 ± 6140	8340 ± 7480
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	OP-1118					
Dose (mg/kg)	**10**		**30**		**120**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
t_{max} (h)	1.50 ± 0.577	1.67 ± 0.577	1.00 ± 0.866	1.63 ± 0.750	1.25 ± 1.35	1.36 ± 0.627
C_{max} (ng/mL)	76.9 ± 86.4	15.2 ± 11.7	292 ± 352	556 ± 588	404 ± 414	469 ± 347
AUC_{last} (ng·h/mL)	36.3 ± 50.6	9.98 ± 12.4	660 ± 1180	1240 ± 1540	591 ± 572	768 ± 598
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Additional information: Data represents absorption after a single dose. This 3-month study was terminated early on Day 20 and repeat dose samples were not collected.						

Pharmacokinetic parameters are expressed as mean ± standard deviation.

F: female, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, M, male, NC: not calculated

a: Food was removed from animals approximately 60 min before each dose and returned approximately 2 h post-dose.

b: A self-emulsifying drug delivery system composed of Labrafac WL1349 (9.16%), Labrasol (24.27%), Labrafil M1944CS (13.65%), Tween-80 (32.92%), Plurol Oleique CC497 (10.0%), Purified Water (10.0%).

2.6.5.4 薬物動態試験：経口投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	[redacted]-609002											
CTD No.	4.2.3.2-7											
Species	Dog											
No. of animals/Sex	3/sex/group											
Feeding condition	Fed[a]											
Vehicle/Formulation	LT-2[b]											
Method of administration	Oral (gavage)											
Assay	LC-MS/MS											
Analyte	Fidaxomicin and OP-1118											
	Fidaxomicin											
Dose (mg/kg/day)	**30**				**60**				**120**			
Sex	**M**		**F**		**M**		**F**		**M**		**F**	
Timepoint	**Day 0**	**Day 13**	**Day 0**	**Day 13**	**Day 0**	**Day 13**	**Day 0**	**Day 13**	**Day 0**	**Day 13**	**Day 0**	**Day 13**
t_{max} (h)	1.1 ± 0.88	0.75 ± 0.43	0.75 ± 0.43	0.83 ± 1.0	1.1 ± 0.88	0.50 ± 0.43	0.50 ± 0.43	0.83 ± 1.0	0.25 ± 0.0	0.25 ± 0.0	0.33 ± 0.14	0.92 ± 0.95
C_{max} (ng/mL)	1710 –11600[c]	3610 ± 1080	175 –13800[c]	1180 –9040[c]	1730 –11200[c]	1290 –10400[c]	17000 ± 5330	1190 –18300[c]	7810 ± 5630	14200 ± 2050	5220 ± 2280	338 −3380[c]
AUC_{last} (ng·h/mL)	2010 –16500[c]	4330 ± 1210	159 –22700[c]	455 –10800[c]	2090 –14500[c]	972 –5190[c]	4890 –39300[c]	1770 –11700[c]	4270 ± 1930	10100 ± 2370	2400 ± 1160	1900 ± 1290
$t_{1/2}$ (h)	0.47	0.41	0.39	0.49 ± 0.17	0.62[d]	0.91	0.54 ±0.054	0.72[d]	0.81 ± 0.22	0.62[d]	0.46	1.1 ± 0.51
	OP-1118											
Dose (mg/kg/day)	**30**				**60**				**120**			
Sex	**M**		**F**		**M**		**F**		**M**		**F**	
Timepoint	**Day 0**	**Day 13**	**Day 0**	**Day 13**	**Day 0**	**Day 13**	**Day 0**	**Day 13**	**Day 0**	**Day 13**	**Day 0**	**Day 13**
t_{max} (h)	1.5 ± 0.87	1.2 ± 0.76	1.3	1.0 ± 0.87	1.7 ± 0.58	0.67 ± 0.29	1.0 ± 0.87	1.0 ± 0.87	0.50 ± 0.0	2.0 ± 1.7	0.67 ± 0.29	1.0 ± 0.87
C_{max} (ng/mL)	175 –909[c]	339 ± 189	0.00 –1010[c]	87.2 –816[c]	173 –986[c]	30.5 –589[c]	318 –2060[c]	234 ± 155	71.4 –452[c]	564 ± 178	102 –551[c]	195 ± 111
AUC_{last} (ng·h/mL)	189 –1220[c]	499 ± 400	0.00 –1690[c]	54.2 –968[c]	86.5 –2010[c]	27.0 –505[c]	283 –2920[c]	94.3 –553[c]	242 ± 168	995 ± 68.4	244 ± 130	273 ± 204
$t_{1/2}$ (h)	1.2[d]	0.50[d]	NC	NC	0.61[d]	0.36[d]	0.41	NC	0.69	0.77	0.33	0.59

Pharmacokinetic parameters are expressed as mean of two animals or mean ± standard deviation of three animals. F: female, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, M: male, NC: not calculated

a: Food was removed from animals approximately 60 min before each dose and returned approximately 2 h post-dose.

b: LT-2 vehicle contains Labrafac WL1349 (9.16%), Labrasol (24.27%), Labrafil M1944CS (13.65%), Tween-80 (32.92%), Plurol Oleique CC497 (10.0%), Purified Water (10.0%).

c: Data represents range. The mean was not calculated because the highest AUC_{last}/lowest AUC_{last} was > 5 or the highest C_{max}/lowest C_{max} was > 5.

d: Estimated value from 1 animal

2.6.5.4 薬物動態試験：経口投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	TK-[redacted]609005						TK-[redacted]609007			
CTD No.	4.2.2.2-7						4.2.2.2-8			
Species	Dog						Dog			
No. of animals/Sex	2/sex						2/sex			
Feeding condition	Fed[a]						Fed[a]			
Vehicle/Formulation	Gelatin capsule[b]						Gelatin capsule[b]			
Method of administration	Oral (capsule)						Oral (capsule)			
Assay	LC-MS/MS						LC-MS/MS			
Analyte	Fidaxomicin and OP-1118						Fidaxomicin and OP-1118			
	Fidaxomicin									
Dose (mg/day)	**400**		**1000**		**3200**		**6400**		**9600**	
Timepoint	**Day 13[c]**		**Day 13[c]**		**Day 13[c]**		**Day 13[c]**		**Day13[c]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
t_{max} (h)	1.50	1.00	0.750	0.750	2.00	2.00	2.00	3.00	3.00	2.00
C_{max} (ng/mL)	51.9	64.2	447	183	800	1010	1810	939	2670	5490
AUC_{last} (ng·h/mL)	104	76.1	511	139	1830	2180	6180	3080	9130	22800
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	OP-1118									
Dose (mg/day)	**400**		**1000**		**3200**		**6400**		**9600**	
Timepoint	**Day 13[c]**		**Day 13[c]**		**Day 13[c]**		**Day 13[c]**		**Day13[c]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
t_{max} (h)	NC	NC	NC	NC	2.00	2.00	3.00	3.00	3.00	3.00
C_{max} (ng/mL)	0[d]	0[d]	0[d]	0[d]	60.7	82.2	147	57.9	356	505
AUC_{last} (ng·h/mL)	0[d]	0[d]	0[d]	0[d]	30.3	60.0	648	93.9	1220	2280
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Additional information:	The fecal concentrations at 3200 mg/day dose group were 12000 and 15100 µg/g in the males, and 2600 and 6740 µg/g in the females, and the corresponding values of OP-1118 were 251 and 167 µg/g in the males, and 68.8 and 177 µg/g in the females.						The fecal concentrations at 9600 mg/day dose group were 22200 and 10300 µg/g in the males, and 9840 and 22000 µg/g in the females, and the corresponding values of OP-1118 were 335 and 105 µg/g in the males, and 169 and 535 µg/g in the females.			

Pharmacokinetic parameters for dogs are expressed as mean. F: female, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, M: male, NC: not calculated

a: Food was removed from animals approximately 60 minutes before each dose and returned at approximately 2 hours post dose. b: Fidaxomicin tablets were administered in gelatin capsules. c: In this study, only Day 13 plasma samples were evaluated. d: Plasma concentrations listed as 0 were below the limit of quantification, 10 ng/mL.

2.6.5.4　薬物動態試験：経口投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	[redacted]-609006							
CTD No.	4.2.3.2-9							
Species	Dog							
No. of animals/Sex	4-7/sex							
Feeding condition	Fed[a]							
Vehicle/Formulation	Gelatin Capsule[b]							
Method of administration	Oral (Capsule)							
Assay	LC-MS/MS							
Analyte	Fidaxomicin, OP-1118, tiacumicin F and tiacumicin C							
	Fidaxomicin							
Dose (mg/day)	**1000**				**3200**			
Timepoint	**Day 0**		**Day 86**		**Day 0**		**Day 86**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
t_{max} (h)	2.0 ± 0.0	2.0 ± 1.4	1.4 ± 0.8	1.0 ± 0.0	3.0 ± 2.0	2.0 ± 0.0	1.6 ± 0.8	2.8 ± 2.2
C_{max} (ng/mL)	126 ± 107	114 ± 30.4	170 ± 149	1310 ± 1450	1730 ± 341	1930 ± 1850	1830 ± 813	4070 ± 2660
AUC_{last} (ng·h/mL)	122 ± 84.8	203 ± 168	136 ± 147	1240 ± 1510	2940 ± 1270	3730 ± 3450	2630 ± 805	8160 ± 6040
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	1.4[c]	0.6[c]	0.6[d]	0.7 ± 0.3	0.6[c]

Dose (mg/day)	**9600**			
Timepoint	**Day 0**		**Day 86**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**
t_{max} (h)	3.7 ± 1.4	3.3 ± 1.3	3.0 ± 1.1	2.6 ± 1.0
C_{max} (ng/mL)	4260 ± 1510	4120 ± 2200	3010 ± 1080	4670 ± 2100
AUC_{last} (ng·h/mL)	23300 ± 10800	17000 ± 14000	8160 ± 4280	14300 ± 8220
$t_{1/2}$ (h)	3.6 ± 1.7[e]	2.7 ± 0.6[e]	0.7[c]	0.7 ± 0.07[e]

Pharmacokinetic parameters are expressed as mean or mean ± standard deviation.

F: female, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, M: male, NC: not calculated

a: Food was removed from animals approximately 60 min before each dose and returned at approximately 2 h post dose.

b: Fidaxomicin tablets were administered in gelatin capsules.

c: n=1, d: n=2, e: n=3,

Table continues to next page

2.6.5.4 薬物動態試験：経口投与後の血漿中濃度（続き）

被験物質：フィダキソマイシン

Report No. [redacted]*-609006*								
	OP-1118							
Dose (mg/day)	**1000**				**3200**			
Timepoint	**Day 0**		**Day 86**		**Day 0**		**Day 86**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
t_{max} (h)	2.0[f]	NC	1.5[g]	1.7 ± 0.58	3.0 ± 2.0	2.5 ± 1.0	1.8 ± 0.50	2.0 ± 0.0
C_{max} (ng/mL)	3.58 ± 7.15	0.00 ± 0.00	7.13 ± 8.49	44.1 ± 54.3	156 ± 87.1	171 ± 209	115 ± 73.1	235 ± 223
AUC_{last} (ng·h/mL)	1.79 ± 3.58	0.00 ± 0.00	3.12 ± 4.01	85.3 ± 140	234 ± 223	271 ± 338	161 ± 95.2	438 ± 454
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC[a]

Dose (mg/day)	**9600**			
Timepoint	**Day 0**		**Day 86**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**
t_{max} (h)	4.3 ± 1.4	4.3 ± 1.4	3.0 ± 1.1	3.7 ± 1.4
C_{max} (ng/mL)	407 ± 138	475 ± 304	361 ± 184	566 ± 206
AUC_{last} (ng·h/mL)	1890 ± 1530	1440 ± 1050	945 ± 953	1590 ± 597
$t_{1/2}$ (h)	NC[b]	NC[c]	0.9[d, f]	NC[e]

	Tiacumicin F		**Tiacumicin C**	
Dose (mg/day)	**9600**		**9600**	
Timepoint	**Day 86**		**Day 86**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**
t_{max} (h)	2.43 ± 1.99	3.29 ± 1.25	2.57 ± 1.90	3.86 ± 1.46
C_{max} (ng/mL)	107 ± 62.3	202 ± 156	27.1 ± 20.5	84.9 ± 74.0
AUC_{last} (ng·h/mL)	384 ± 297	764 ± 615	76.8 ± 45.7	271 ± 260
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC

Additional information: The fecal concentrations of fidaxomicin at 9600 mg/day dose group males ranged from 1970 to 180000 µg/g on study day 86, and corresponding values for females ranged from 32000 to 185000 µg/g. The fecal concentrations of OP-1118 for males ranged from 86.1 to 1330 µg/g on study day 86, and corresponding values for females ranged from 352 to 935 µg/g.

Pharmacokinetic parameters are expressed as mean or mean ± standard deviation.

F: female, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, M: male, NC: not calculated. Tiacumicins C and F are minor metabolites of fidaxomicin, acyl (isobutyryl) migration products. LC-MS/MS method for tiacumicins C and F was not validated.

a: Excludes an estimated $t_{1/2}$ value of 11 h for 1 female on Day 86. b: Excludes an estimated $t_{1/2}$ value of 23 h for 1 male on Day 0. c: Excludes an estimated $t_{1/2}$ value of 0.9 h for 1 female on Day 0.

d: Excludes estimated $t_{1/2}$ value of 6.5 h for 1 male on Day 86. e: Excludes estimated $t_{1/2}$ values of 1.0 and 5.6 each for 2 females on Day 86. f: n=1, g: n=2

2.6.5.4　薬物動態試験：経口投与後の血漿中濃度

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	2002-4923							
CTD No.	4.2.3.2-10							
Species	Monkey							
No. of animals/Sex	3/sex							
Feeding condition	Fed[a]							
Vehicle/Formulation	Labrasol							
Method of administration	Oral (gavage)							
Assay	LC-MS/MS							
Analyte	Fidaxomicin							
Dose (mg/kg/day)	**30[b]**				**90[b]**			
Timepoint	**Day 1**		**Day 28**		**Day 1**		**Day 28**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
t_{max} (h)	1.67 ± 0.577	1.67 ± 0.577	1.33 ± 0.577	1.67 ± 0.577	1.00 ± 0	2.33 ± 1.53	2.00[c]	2.00[c]
C_{max} (ng/mL)	71.2 ± 15.9	89.2 ± 41.9	88.5 ± 45.0	65.4 ± 11.3	147 ± 121	158 ± 55.1	131[c]	417[c]
AUC_{last} (ng·h/mL)	173 ± 71.2	173 ± 123	267 ± 86.1	157 ± 75.3	465 ± 490	717 ± 140	288[c]	1180[c]
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Additional information: None								

Pharmacokinetic parameters are expressed as mean or mean ± standard deviation.

F: female, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, M: male, NC: not calculated

a: Animals were fed ad libitum on Day 1. From Days 2–28, food was removed from animals at least 60 min before each dose and returned at approximately 2 h post-dose.

b: Actual doses administered were 33.9 and 101.7 mg/kg/day for 30 and 90 mg/kg/day, respectively.

c: n=2

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	014584						
CTD No.	4.2.2.2-3						
Species	Rat						
No. of animals/Sex	3/sex/timepoint						
Feeding condition	Fed						
Vehicle/Formulation	Labrasol						
Method of administration	Oral						
Dose (mg/kg)	5						
Radionuclide	None						
Analyte	Fidaxomicin						
Assay	HPLC-UV						
Tissue	**Concentration of fidaxomicin (mg/g tissue)**						
	0.5 h	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**24 h**	**72 h**
Plasma	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	BLOQ	NS
Cecum contents	BLOQ	BLOQ	BLOQ	0.00264[a]	0.00315[a]	0.00191–0.00403[b]	NS
Colon contents	BLOQ	BLOQ	0.0006[a]	BLOQ	BLOQ	0.0023–0.0069[c]	NS
Stomach/Small intestine	NS	NS	NS	NS	NS	NS	BLOQ
Cecum	NS	NS	NS	NS	NS	NS	BLOQ
Colon	NS	NS	NS	NS	NS	NS	BLOQ
Additional information: None							

BLOQ: below the limit of quantitation (<0.0018 mg/g for cecum content and <0.0005 mg/g for the other matrices), HPLC-UV: high performance liquid chromatography with ultraviolet detection, NS: not sampled

a: Value for 1 female; the values for the other 5 animals at this time point were BLOQ.

b: Range of values for 5 animals; the value for 1 male was BLOQ.

c: Range of values for 6 animals

2.6.5.5　薬物動態試験：組織分布

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	1176-011		
CTD No.	4.2.2.2-4		
Species	Dog		
No. of animals/Sex	3/sex		
Feeding condition	Fasted		
Vehicle/Formulation	Tap water		
Method of administration	Oral		
Dose (mg/kg)	7 (6.47)[a]		
Radionuclide	[^{3}H]fidaxomicin		
Specific activity	11.33 mCi/mg		
Sampling time	168 h post dose		
Analyte/Assay	[^{3}H]/LSC		
Tissue	**Concentration (µg eq./g)**	**Tissue**	**Concentration (µg eq./g)**
Blood	0.0	**Pancreas**	0.0
Plasma	0.0	**Salivary glands**	0.1[b]
Bone	0.0	**Small intestine**	0.0
Brain	0.0	**Spleen**	0.0
Eyes	0.0	**Stomach**	0.0
Fat	0.0	**Testes**	0.0
Heart	0.0	**Thymus**	0.0
Kidneys	0.0	**Thyroid**	0.0
Large intestine	0.1[b]	**Prostate**	0.0
Liver	0.0	**Femur bone marrow**	0.0
Lungs	0.0	**Urinary bladder**	0.0
Mesenteric lymph nodes	0.1[b]	**Adrenal gland**	0.0
Muscle	NA	**Uterus**	0.0
Skin	0.0	**Ovaries**	0.0
Additional information: None			

LSC: liquid scintillation counter, NA: not applicable

a: Nominal dose with actual dose in parenthesis

b: Value for a single animal (values for all other animals were 0.0 µg eq/g)

2.6.5.6　薬物動態試験：血漿蛋白との結合

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	MC11M-0001					
CTD No.	4.2.2.3-1					
Method	Ultrafiltration					
Assay	LC-MS/MS					
Species	**Concentration (ng/mL)**	**Mean pre-filtration concentration* (ng/mL)**	**Mean post-filtration concentration* (ng/mL)**	**Uncorrected protein binding**	**Nonspecific binding**	**Corrected protein binding****
Rat	100	97.1	1.94	98.0%	43.8%	96.4%
	1000	1090	17.5	98.4%	40.6%	97.3%
	10000	8770	196	97.8%	33.8%	96.6%
	100000	110000	1730	98.4%	47.5%	97.0%
Rabbit	100	94.3	0.940	99.0%	43.8%	98.2%
	1000	1010	8.31	99.2%	40.6%	98.6%
	10000	11100	97.3	99.1%	33.8%	98.7%
	100000	112000	1010	99.1%	47.5%	98.3%
Dog	100	100	1.89	98.1%	43.8%	96.6%
	1000	1030	11.9	98.8%	40.6%	98.1%
	10000	9650	118	98.8%	33.8%	98.2%
	100000	103000	1530	98.5%	47.5%	97.2%
Human	100	104	1.52	98.5%	43.8%	97.4%
	1000	1060	12.5	98.8%	40.6%	98.0%
	10000	11200	126	98.9%	33.8%	98.3%
	100000	119000	1640	98.6%	47.5%	97.4%
Additional information: None						

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Protease inhibitor cocktail (HALT; product number 87786, Thermo Fisher Scientific) was added to rat and rabbit plasma to prevent hydrolysis of fidaxomicin.

*: Mean of triplicate determination using pooled plasma

**: Corrected protein binding (%) = (mean pre-filtration concentration - mean post-filtration concentration × 100/(100 - % nonspecific binding)) × 100/mean pre-filtration concentration

2.6.5.6　薬物動態試験：血漿蛋白との結合

被験物質：OP-1118

Report No.	MC11M-0001					
CTD No.	4.2.2.3-1					
Method	Ultrafiltration					
Assay	LC-MS/MS					
Species	**Concentration (ng/mL)**	**Mean pre-filtration concentration* (ng/mL)**	**Mean post-filtration concentration* (ng/mL)**	**Uncorrected protein binding**	**Nonspecific binding**	**Corrected protein binding****
Rat	100	99.0	4.62	95.3%	17.4%	94.3%
	1000	982	45.5	95.4%	12.1%	94.7%
	10000	7350	452	93.9%	26.0%	91.7%
	100000	79900	4240	94.7%	19.3%	93.4%
Rabbit	100	111	1.82	98.4%	17.4%	98.0%
	1000	1140	19.5	98.3%	12.1%	98.1%
	10000	10700	197	98.2%	26.0%	97.5%
	100000	114000	2690	97.6%	19.3%	97.1%
Dog	100	108	6.63	93.9%	17.4%	92.6%
	1000	1170	72.2	93.8%	12.1%	93.0%
	10000	11500	685	94.0%	26.0%	91.9%
	100000	112000	8450	92.5%	19.3%	90.6%
Human	100	122	3.66	97.0%	17.4%	96.4%
	1000	1120	36.7	96.7%	12.1%	96.3%
	10000	12200	360	97.0%	26.0%	96.0%
	100000	123000	4370	96.4%	19.3%	95.6%
Additional information: None						

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry

*: Mean of triplicate determination using pooled plasma

**: Corrected protein binding (%) = (mean pre-filtration concentration - mean post-filtration concentration × 100/(100 - % nonspecific binding)) × 100/mean pre-filtration concentration

.

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

胎盤通過性及び乳汁中移行評価の試験は実施していない。妊娠動物にフィダキソマイシンを投与したときの血漿中濃度については，2.6.5.3 に記載した。

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験は実施していない。

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In vivo

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.		1176-011								
CTD No.		4.2.2.2-4								
Species		Dog								
No. of animals/Sex		3/sex								
Feeding condition		Fasted								
Vehicle/Formulation		Tap water								
Method of administration		Oral								
Dose (mg/kg)		7 (6.47)[a]								
Matrix		Plasma and feces								
Radionuclide		[^{3}H]fidaxomicin								
Specific activity		11.33 mCi/mg								
Assay		LC-MS/MS, HPLC-RAD and LSC								
Matrix	**Sampling time**	**Fidaxomicin (ng/mL)**					**OP-1118 (ng/mL)**			
Plasma	**1 h**	BLQ					18.4 for one male, BLQ for the other animals			
	2 h	BLQ					20.8 for one female, BLQ for the other animals			
Feces	**0–24 h**	**Animal No. (Sex)**	**Sample total**		**M0**	**M1 (OP-1118)**		**M2 and M2a**	**M3 (Fidaxomicin)**		**M4 and M5**
			µCi	**µg eq.**	**µg eq.**	**µCi**	**µg eq.**	**µg eq.**	**µCi**	**µg eq.**	**µg eq.**
		101 (M)	230	41003	ND	ND	ND	ND	230	41003	ND
		102 (M)	217	38831	ND	ND	ND	ND	217	38831	ND
		103 (M)	148	26416	ND	ND	ND	ND	148	26416	ND
		104 (F)	68	12205	ND	ND	ND	ND	68	12205	ND
		105 (F)[b]	14	2561	ND	ND	ND	ND	14	2561	ND
		106 (F)	206	36738	ND	4.11	735	ND	202	36003	ND
Additional information: Profiling of the 0 to 24 h pooled urine was also performed. The predominant peak was M0, which was extremely polar and represented 90% of the total radioactivity in the 0 to 24 h pooled urine.											

BLQ: below the limit of quantitation (10 ng/mL), F: female, HPLC-RAD: high performance liquid chromatography with radioisotope detector, LSC: liquid scintillation counter, M: male, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, ND: not detected

a: Nominal dose with actual dose in parenthesis

b: At 5.8 minutes retention, the HPLC-RAD profile for sample 105 showed a signal spike that is believed to be from electronic noise.

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：In vivo

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.		XT100016								
CTD No.		4.2.2.4-1								
Species		Dog								
No. of animals/Sex		4/sex								
Feeding condition		Fed[a]								
Vehicle/Formulation		Clinical 200 mg tablet								
Method of administration		Oral								
Dose (mg/kg)		400 (single dose)								
Matrix		Plasma, bile and feces								
Assay		LC-UV-MS								
Matrix		**Plasma (pooled across animals)**								
Component	**Proposed transformation**	**Retention time (min)**	**Theoretical m/z**	**Mass shift from fidaxomicin**	**Detected (ion chromatogram peak area)**					
					Pre-dose	**1 h**	**2 h**	**4 h**	**8 h**	**12 h**
C1	Glucuronidation+Sulfation	6	1311.4063	+256.0031	-	-	-	-	-	-
C2	Glucuronidation	6.37	1231.4495	+176.0332	-	-	-	-	-	-
OP-1118	Ester hydrolysis	6.56	985.3755	-70.0401	-	+ (297)	+ (554)	+ (194)	-	-
C3	Glucuronidation	6.74	1231.4495	+176.0343	-	-	-	-	-	-
C4	Sulfation	6.9	1135.3742	+79.9685	-	-	-	-	-	-
C5	Sulfation	7.05	1135.3742	+79.9704	-	-	-	-	-	-
C6a (Tiacumicin F)	Acyl migration	7.59	1055.4174	-0.0081	-	-	-	-	-	-
C6b (Tiacumicin C)	Acyl migration	7.68	1055.4174	+0.0075	-	-	-	-	-	-
Fidaxomicin	None	7.75	1055.4174	+0.0012	-	+ (9140)	+ (8180)	+ (2260)	+ (515)	+ (254)
Additional information: Samples were obtained in the bile duct cannulation study ([redacted]609012). Urine was not examined in this study due to negligible radioactivity detected in urine. Human plasma, fecal and urine samples from study OPT-80-005 were examined; these results are discussed in section 2.7.2 and are not tabulated here.										

+ : detected, - : not detected. LC-UV-MS: liquid chromatography-ultraviolet detector-mass spectrometry

a: Food removed approximately 60 minutes prior to dosing and returned approximately 2 h post-dose.

Table continues to next page

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In vivo（続き）

被験物質：フィダキソマイシン

Report No. XT100016										
Matrix	**Bile (pooled across animals)**									
Component	**Proposed transformation**	**Retention time (min)**	**Experimental m/z**	**Theoretical m/z**	**Mass shift from fidaxomicin**	**Detected (UV peak area)[a]**				
						Pre-dose	**2–4 h**	**4–8 h**	**8–24 h**	**24–48 h**
C1	Glucuronidation +Sulfation	6	1311.4205	1311.4063	+256.0031	-	+ (506.0)	+ (314.1)	+ (110.3)	+ (105.4)
C2	Glucuronidation	6.37	1231.4506	1231.4495	+176.0332	-	+ (1652.9)	+ (1085.9)	+ (451.3)	+ (554.3)
OP-1118	Ester hydrolysis	6.56	985.3773	985.3755	-70.0401	-	+ (8759.8)	+ (7205.5)	+ (2614.3)	+ (4132.8)
C3	Glucuronidation	6.74	1231.4517	1231.4495	+176.0343	-	+ (2353.8)	+ (1223.0)	+ (265.7)	+ (394.7)
C4	Sulfation	6.9	1135.3859	1135.3742	+79.9685	-	+ (1089.6)	+ (657.6)	+ (126.4)	+ (327.1)
C5	Sulfation	7.05	1135.3878	1135.3742	+79.9704	-	+ (483.3)	+ (111.7)	+ (88.0)	+ (88.5)
C6a (Tiacumicin F)	Acyl migration	7.59	1055.4093	1055.4174	-0.0081	-	+ (2451.3)	+ (1421.3)	+ (1060.0)	+ (1443.0)
C6b (Tiacumicin C)	Acyl migration	7.68	1055.4249	1055.4174	+0.0075	-	+ (1293.5)	+ (729.5)	+ (238.1)	+ (405.5)
Fidaxomicin	None	7.75	1055.4186	1055.4174	+0.0012	-	+ (6333.4)	+ (2877.5)	+ (939.7)	+ (1600.2)

+: detected, -: not detected, UV: ultraviolet

a: Peak area measured at 272 nm

Table continues to next page

2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：In vivo（続き）

被験物質：フィダキソマイシン

Report No. XT100016								
Matrix	**Feces (pooled across animals)**							
Component	**Proposed transformation**	**Retention time (min)**	**Theoretical m/z**	**Mass shift from fidaxomicin**	**Detected (ion chromatogram peak area)**			
					Pre-dose	**0–24 h**	**24–48 h**	**48–72 h**
C1	Glucuronidation +Sulfation	6	1311.4063	+256.0031	-	-	-	-
C2	Glucuronidation	6.37	1231.4495	+176.0032	-	-	-	-
OP-1118	Ester hydrolysis	6.56	985.3755	-70.0401	-	+ (255)	+ (2020)	+ (3710)
C3	Glucuronidation	6.74	1231.4495	+176.0343	-	-	-	-
C4	Sulfation	6.9	1135.3742	+79.9685	-	-	-	-
C5	Sulfation	7.05	1135.3742	+79.9704	-	-	-	-
C6a (Tiacumicin F)	Acyl migration	7.59	1055.4174	-0.0081	-	-	-	-
C6b (Tiacumicin C)	Acyl migration	7.68	1055.4174	+0.0075	-	-	-	-
Fidaxomicin	None	7.75	1055.4174	+0.0012	-	+ (233000)	+ (725000)	+ (106000)

+: detected, -: not detected

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	MC04107
CTD No.	4.2.2.4-2
Test system	Microsomes from rat, dog, monkey and human liver and intestine
Method	Fidaxomicin (1 μmol/L) was incubated with liver and intestinal microsomes from rats, dogs, monkeys and humans for 0, 30, 60 and 120 min. Metabolic profiles were evaluated using LC-MS/MS.

Potential fidaxomicin metabolites formed (+: present; -: absent)

Matrix	M1 (OP-1118)				M3				M5				M6				M7			
	0	30	60	120	0	30	60	120	0	30	60	120	0	30	60	120	0	30	60	120
Human liver microsomes	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
Human intestinal microsomes	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Monkey liver microsomes	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Monkey intestinal microsomes	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dog liver microsomes	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+
Dog intestinal microsomes	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Rat liver microsomes	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+
Rat intestinal microsomes	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Degradation of fidaxomicin by liver and intestinal microsomes (% Control)

Matrix	0 min	30 min	60 min	120 min	$t_{1/2}$ (min)
Human liver microsomes	100	19	14	22	21
Human intestinal microsomes	100	92	83	73	270
Monkey liver microsomes	100	40	15	7	22
Monkey intestinal microsomes	100	61	54	39	68
Dog liver microsomes	100	75	45	31	70
Dog intestinal microsomes	100	83	70	77	120
Rat liver microsomes	100	17	11	14	19
Rat intestinal microsomes	100	12	1	3	10

Additional information: The predominant metabolite, formed by both liver and intestinal microsomes from all species tested was M1. Of the 5 possible metabolites, a product ion spectrum could only be collected for M1. M1 was confirmed to be the hydrolysis product of fidaxomicin (OP-1118). Metabolic rates were faster in liver microsomes compared to intestinal microsomes for all species except rats. In terms of the rate of OP-1118 formation, microsomes from dogs formed this metabolite at a rate similar to humans.

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	XT100005
CTD No.	4.2.2.4-3
Test system	Dog and human hepatocytes and liver microsomes
Method	In vitro metabolic stability and metabolite profiles of fidaxomicin and OP-1118 were evaluated using dog and human liver microsomes and hepatocytes. Microsomes were incubated with 10 µmol/L fidaxomicin and OP-1118 at several protein concentrations and timepoints in the presence and absence of NADPH to support CYP-dependent oxidation. Samples were analyzed for changes in substrate concentration and for metabolite profiling and characterization. As a negative control, microsomal incubations were analyzed in the absence of cofactor and after 0 min incubation. Hepatocytes were incubated with 10 µmol/L fidaxomicin and OP-1118 for various incubation times. As a negative control, hepatocyte preparations were incubated for 0 min or with boiled (denatured) hepatocytes. After incubation and processing, supernatant fractions were evaluated using LC-MS/MS.

Metabolic stability of fidaxomicin

Matrix	**Protein conc. (mg/mL)**	**NADPH**	**% Remaining**			
			0 min	**15 min**	**30 min**	**60 min**
Dog liver microsomes	0	+	100	NA	95.3	NA
	1.0	+	100	NA	90.7	NA
		-	100	NA	86.2	NA
	2.0	+	100	86.7	77.3	64.6
		-	100	NA	NA	51.1
	4.0	+	100	NA	92.7	NA
		-	100	NA	55.6	NA
Matrix	**Protein conc. (mg/mL)**	**NADPH**	**% Remaining**			
			0 min	**5 min**	**10 min**	**15 min**
Human liver microsomes	0	+	100	NA	106.9	NA
	0.25	+	100	NA	84.2	NA
		-	100	NA	77.7	NA
	0.5	+	100	88.5	61.9	47.4
		-	100	NA	NA	47.9
	1.0	+	100	NA	41.4	NA
		-	100	NA	36.6	NA

Values are averages of duplicate determinations.+: present, -: absent, LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, NA: not applicable; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

Table continues to next page

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro（続き）

被験物質：OP-1118

Report No. XT100005						
Metabolic stability of OP-1118						
Matrix	**Protein conc. (mg/mL)**	**NADPH**	**% Remaining**			
			0 min	**30 min**	**60 min**	**120 min**
Dog liver microsomes	0	+	100	104.3	NA	NA
	0.5	+	100	85.4	NA	NA
		-	100	104.1	NA	NA
	1.0	+	100	84.3	74.1	57.7
		-	100	NA	NA	92.9
	2.0	+	100	78.7	NA	NA
		-	100	98.4	NA	NA
Matrix	**Protein conc. (mg/mL)**	**NADPH**	**% Remaining**			
			0 min	**30 min**	**60 min**	**120 min**
Human liver microsomes	0	+	100	106.1	NA	NA
	0.5	+	100	97.0	NA	NA
		-	100	105.7	NA	NA
	1.0	+	100	93.2	89.1	74.7
		-	100	NA	NA	91.1
	2.0	+	100	90.5	NA	NA
		-	100	86.2	NA	NA

Values are averages of duplicate determinations.

+: present, -: absent, NA: not applicable, NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

Table continues to next page

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro（続き）

被験物質：フィダキソマイシン及び OP-1118

Report No. XT100005				
Metabolic stability of fidaxomicin				
Matrix	**% Remaining**			
	0 min	**60 min**	**120 min**	**240 min**
Dog hepatocytes	100	80.5	64.0	38.3
Dog hepatocytes (boiled)	100	NA	NA	101.4
Human hepatocytes	100	65.7	57.6	41.5
Human hepatocytes (boiled)	100	NA	NA	115.5
Metabolic stability of OP-1118				
Matrix	**% Remaining**			
	0 min	**60 min**	**120 min**	**240 min**
Dog hepatocytes	100	89.0	90.5	85.4
Dog hepatocytes (boiled)	100	NA	NA	96.5
Human hepatocytes	100	101.8	102.3	103.4
Human hepatocytes (boiled)	100	NA	NA	95.9

Values are averages of duplicate determinations.

NA: not applicable

Table continues to next page

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro（続き）

被験物質：フィダキソマイシン及び OP-1118

Report No. XT100005

Metabolite profiling and characterization data for fidaxomicin (10 µmol/L) incubated with NADPH-fortified liver microsomes from human (0.5 mg/mL) and dog (2 mg/mL) and hepatocytes (1 × 10^6 cells/mL) from human and dog

Component	Proposed biotransformation	Retention time (min)	m/z		Liver microsomes		Hepatocytes	
			Experimental	Theoretical	Dog	Human	Dog	Human
					60 min[a]	15 min[a]	240 min[a]	
C1	Glucuronidation of OP-1118	5.29	1161.4050	1161.4076	NA	NA	+	-
C2	Hydroxylation of OP-1118	5.59	1001.3696	1001.3704	-	-	-	-
C3	Sulfation of OP-1118	5.79	1065.3262	1065.3323	NA	NA	+	+
C4	Hydroxylation of OP-1118	5.97	1001.3665	1001.3704	+[b]	-	+[b]	-
OP-1118	Ester hydrolysis of fidaxomicin	6.49	985.3729	985.3755	+[b]	+[b]	+[b]	+[b]
C5	Fidaxomicin hydroxylation	6.84	1071.4146	1071.4123	+[b]	+[b]	+	+
Tiacumicin F	Fidaxomicin acyl migration isomerization	7.53	1055.4175	1055.4174	-	-	+[b]	+[b]
Tiacumicin C	Fidaxomicin acyl migration isomerization	7.58	1055.4174	1055.4174	-	-	+[b]	+[b]
Fidaxomicin	NA	7.66	1055.4199	1055.4174	+[b]	+[b]	+[b]	+[b]

Metabolite profiling and characterization data for OP-1118 (10 µmol/L) incubated with NADPH-fortified liver microsomes (1 mg/mL) from human and dog and hepatocytes (1 × 10^6 cells/mL) from human and dog

Component	Proposed biotransformation	Retention time (min)	m/z		Liver microsomes		Hepatocytes	
			Experimental	Theoretical	Dog	Human	Dog	Human
					120 min[a]		240 min[a]	
C1	Glucuronidation of OP-1118	5.29	1161.4050	1161.4076	NA	NA	+	-
C2	Hydroxylation of OP-1118	5.59	1001.3696	1001.3704	+[b]	+[b]	-	-
C3	Sulfation of OP-1118	5.79	1065.3262	1065.3323	NA	NA	+	+
C4	Hydroxylation of OP-1118	5.97	1001.3665	1001.3704	+[b]	+[b]	+[b]	-
OP-1118	NA	6.49	985.3729	985.3755	+[b]	+[b]	+[b]	+[b]

Data for negative electrospray ionization mode are shown.

+: detected, -: not detected. NA: not applicable, NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

a: Incubation time

b: Also detected in positive ionization mode as $[M+NH_4]^+$ ions.

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	TSLDR09-144
CTD No.	4.2.2.4-4
Test system	Rat, dog and human plasma and liver microsomes
Method	This study was conducted to identify and determine the physiological relevance of the shoulder peak observed prior to the elution of fidaxomicin in LC-MS/MS analysis (acyl resolving method) of human plasma samples. Fidaxomicin (0.1, 1 and 10 µg/mL) was incubated (0, 2 and 6 h for plasma; 0, 10, 30, 60 and 120 min for microsomes) at physiological pH (7.4) and temperature (37ºC) with 1) buffer (PBS), 2) rat dog, and human plasma and 3) rat, dog and human liver microsomes. In each experiment, after incubation and appropriate sample preparation (i.e. plasma extraction), samples were assayed semi-quantitatively (no internal standard) for fidaxomicin, tiacumicin C, and tiacumicin F using a resolving LC-MS/MS method. The fidaxomicin metabolite, OP-1118, was assayed in a different chromatographic run using the original validated gradient method and instrument since it was not retained on the column with acyl resolving method.

Sample	**Incubation time (h)**	**Average peak area (n=3) for fidaxomicin, Tia C, and Tia F following incubation of fidaxomicin in plasma**								
		0.1 µg/mL[a]			**1 µg/mL[a]**			**10 µg/mL[a]**		
		Fidaxomicin	**Tia C**	**Tia F**	**Fidaxomicin**	**Tia C**	**Tia F**	**Fidaxomicin**	**Tia C**	**Tia F**
Control (PBS)	0	1765	0	0	8036	0	380	3581047	25	244747
	2	998	0	295	14220	339	12318	2804547	104586	877560
	6	546	66	473	6323	1852	15062	1611633	494806	1352528
Rat plasma	0	4524	0	243	46528	3716	2540	346907	14725	19408
	2	523	568	0	3063	3964	948	30339	43348	9828
	6	120	0	0	0	311	0	1419	4601	1006
Dog plasma	0	3910	8	148	51919	41	2172	513756	132	24988
	2	2589	1174	488	28289	15011	7181	278332	160351	70948
	6	1002	2113	393	11006	27262	6204	112936	281291	61959
Human plasma	0	160505	0	1391	1626611	0	14948	10673750	0	132629
	2	81681	28414	22692	751630	264843	216620	5652711	2719938	1785089
	6	26630	46128	25662	261415	467764	250725	2057372	4236399	1823016
Additional information: None										

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, PBS: phosphate buffered saline, Tia C: tiacumicin C (2-*O*-isobutyryl fidaxomicin), Tia F: tiacumicin F (3-*O*-isobutyryl fidaxomicin)

a: Fidaxomicin concentration

Table continues to next page

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro（続き）

被験物質：フィダキソマイシン

Report No. TSLDR09-144				
Sample	**Incubation time (h)**	**Average peak area (n=3) for OP-1118 formed following fidaxomicin incubation in plasma**		
		0.1 µg/mL[a]	**1 µg/mL[a]**	**10 µg/mL[a]**
Control (PBS)	0	0	5134	165154
	2	0	10433	173159
	6	0	8961	185700
Rat plasma	0	792	3612	39189
	2	587	2249	33387
	6	0	0	3146
Dog plasma	0	0	329	3617
	2	444	3009	26991
	6	840	6939	68044
Human plasma	0	289	5142	41470
	2	5469	55460	437239
	6	9875	89522	1038914
Additional information: Because OP-1118 was assayed in a different run using a different instrument and method (with half the injection volume), the peak areas in this table can not be directly comparable to those in the table above (for fidaxomicin, tiacumicin F and tiacumicin C).				

PBS: phosphate buffered saline

a: Fidaxomicin concentration

Table continues to next page

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro（続き）

被験物質：フィダキソマイシン

Report No. TSLDR09-144

Sample	Incubation time (min)	Peak area (n=1) for fidaxomicin, Tia C and Tia F following incubation of fidaxomicin with rat, dog and human liver microsomes								
		0.1 µg/mL[a]			1 µg/mL[a]			10 µg/mL[a]		
		Fidaxomicin	Tia C	Tia F	Fidaxomicin	Tia C	Tia F	Fidaxomicin	Tia C	Tia F
Rat liver microsomes	0	76856	0	5176	967660	0	61378	9222444	0	634236
	10	87094	0	8948	851820	0	58769	8300465	0	601819
	30	37221	0	2883	339346	0	30225	6523627	137699	653018
	60	21584	0	2765	122098	5245	19545	3243193	103358	504595
	120	120292	3380	12362	14120	5133	9489	837703	197420	382367
Dog liver microsomes	0	6253	0	0	66324	0	0	662043	0	14985
	10	5464	0	0	71494	0	0	702440	0	19684
	30	4790	0	0	57197	0	2404	591524	0	27037
	60	2920	0	0	45341	0	3849	620265	0	55874
	120	1251	0	0	20131	0	2980	462402	0	56190
Human liver microsomes	0	786	0	0	10258	0	0	473728	0	5358
	10	0	0	0	2909	0	0	274103	0	6776
	30	0	0	0	0	0	0	48599	0	6761
	60	0	0	0	0	0	0	10814	0	7873
	120	0	0	0	0	0	0	867	0	3995

Additional information: None

Tia C: tiacumicin C (2-*O*-isobutyryl fidaxomicin), Tia F: tiacumicin F (3-*O*-isobutyryl fidaxomicin)

a: Fidaxomicin concentration

Table continues to next page

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：In vitro（続き）

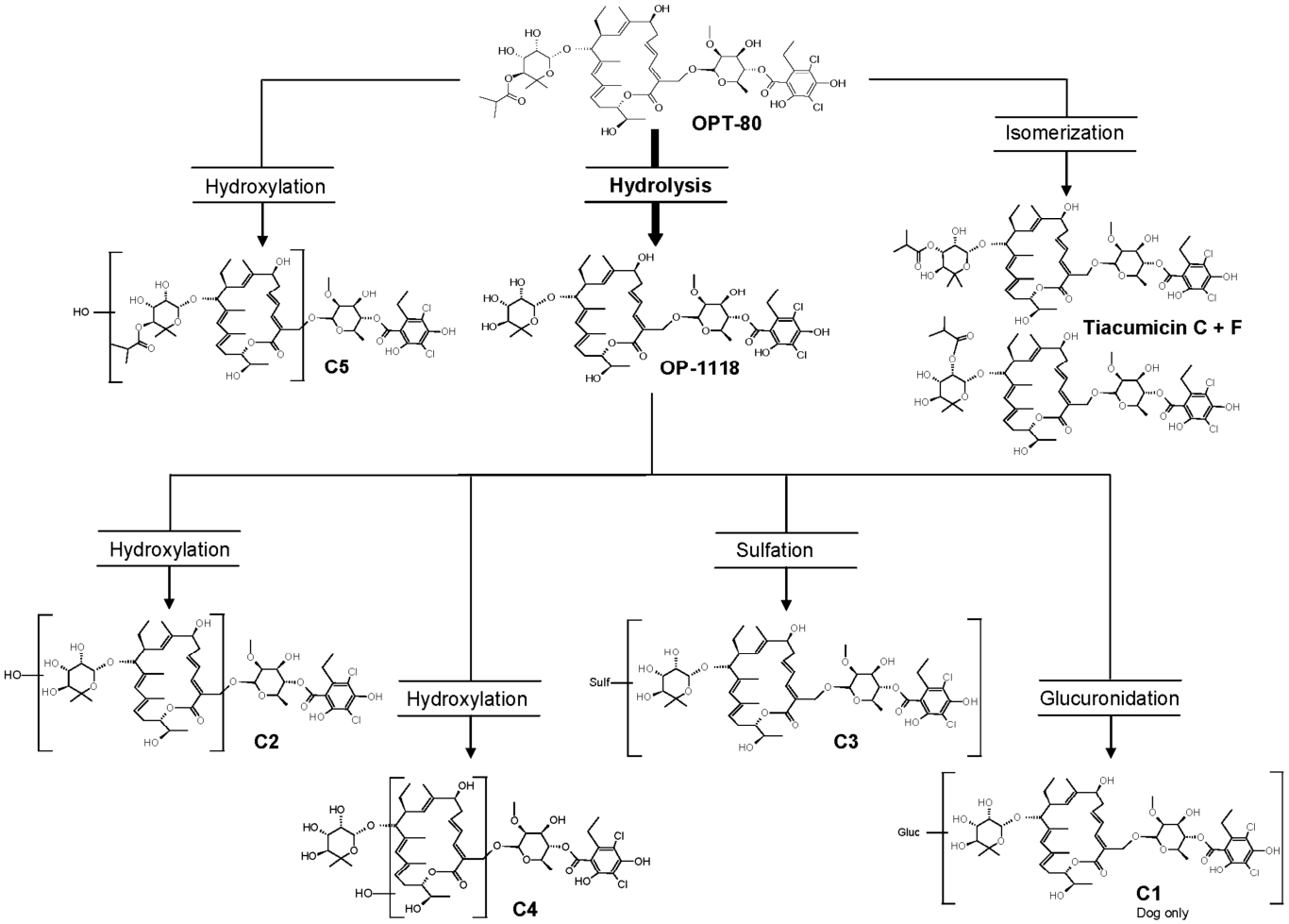
被験物質：フィダキソマイシン

Report No. TSLDR09-144				
Sample	**Incubation time (min)**	**Peak area (n=1) of OP-1118 formed following fidaxomicin incubation with rat, dog and human liver microsomes**		
		0.1 µg/mL[a]	**1 µg/mL[a]**	**10 µg/mL[a]**
Rat liver microsomes	0	27068	351663	1465624
	10	127752	503421	2345773
	30	74979	843755	5254963
	60	130708	1178457	7687623
	120	238487	1222129	9699435
Dog liver microsomes	0	14220	93859	282128
	10	20547	132529	353408
	30	50965	324882	947180
	60	78346	578532	1973172
	120	101955	819052	3539409
Human liver microsomes	0	74658	867013	5975811
	10	77157	1061219	7170138
	30	90278	1070193	9366218
	60	97352	998235	9190398
	120	97548	1066708	9608256
Additional information: Because OP-1118 was assayed in a different run using a different instrument and method (with half the injection volume), the peak areas in this table can not be directly comparable to those in the table above (for fidaxomicin, tiacumicin F and tiacumicin C).				

a: Fidaxomicin concentration

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路（In vitro）

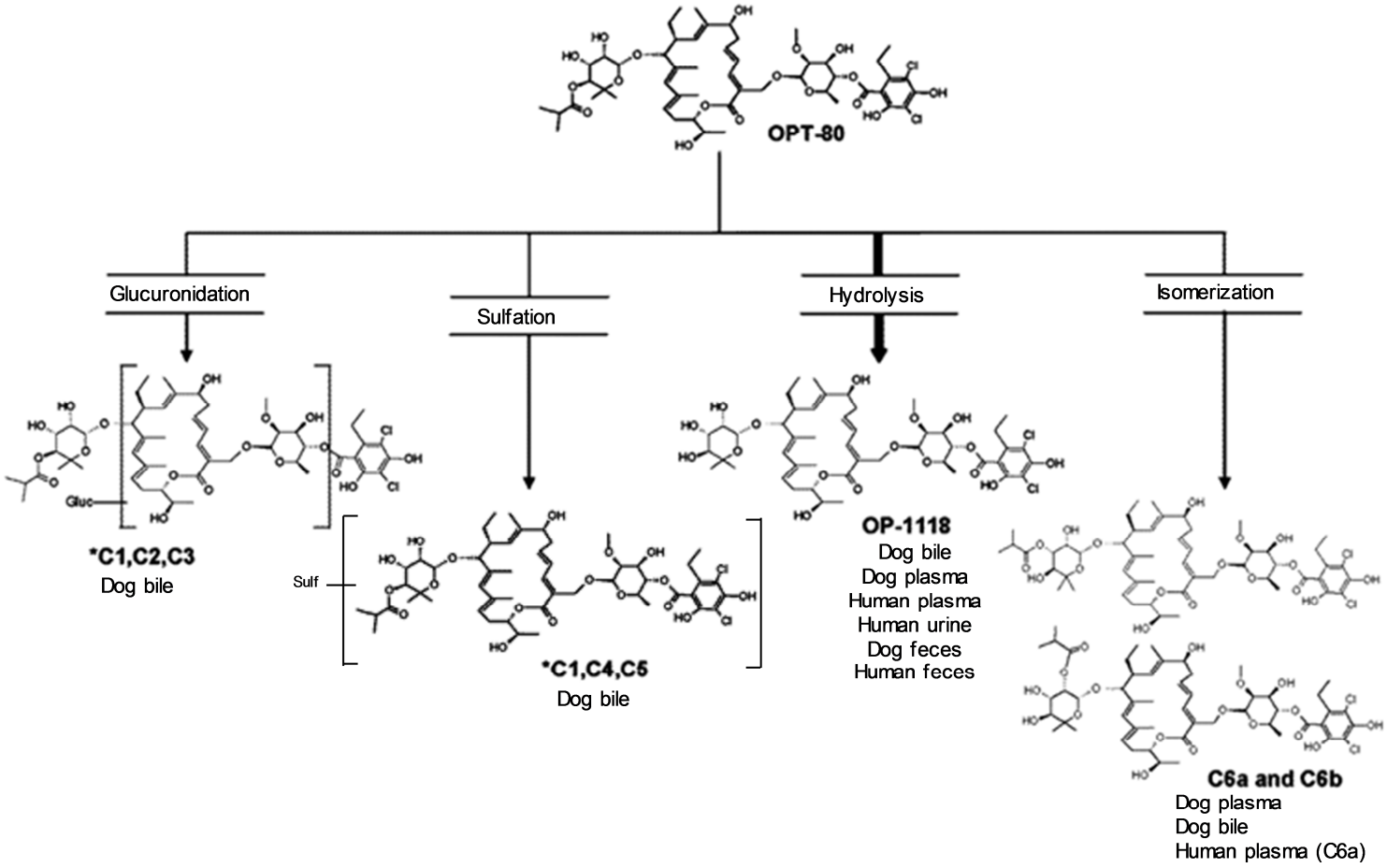
被験物質：フィダキソマイシン



OPT-80: fidaxomicin

2.6.5.12 薬物動態試験：推定代謝経路（In vivo）

被験物質：フィダキソマイシン



OPT-80: fidaxomicin
*C1: Formed by a combination of glucuronidation and sulfation conjugation

2.6.5.13 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

CYP に対する阻害及び誘導作用を評価した試験については，臨床薬理の概要中（2.7.2.2.1.5 及び 2.7.2.2.1.6）に記載した。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	014584					
CTD No.	4.2.2.2-3					
Species	Rat					
No. of animals/Sex	3/sex					
Feeding condition	Fed					
Vehicle/Formulation	Labrasol					
Method of administration	Oral					
Dose (mg/kg)	5					
Analyte	Fidaxomicin					
Assay	HPLC-UV					
Sex	**Fecal concentration of fidaxomicin (Range of values for 3 animals)**					
	0–24 h		**24–48 h**		**48–72 h**	
	mg/g	**mg**	**mg/g**	**mg**	**mg/g**	**mg**
Male	0.0008–0.0017	0.0134–0.0451	0.0015–0.0019	0.0476–0.0590	BLOQ	BLOQ
Female	BLOQ–0.0023	BLOQ–0.0483	0.0011–0.0016	0.0372–0.0547	BLOQ	BLOQ
Additional information: None						

BLOQ: below the limit of quantitation (<0.0005 mg/g), HPLC-UV: high performance liquid chromatography with ultraviolet detection

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	1176-011	
CTD No.	4.2.2.2-4	
Species	Dog	
No. of animals/Sex	3/sex	
Feeding condition	Fasted	
Vehicle/Formulation	Tap water	
Method of administration	Oral	
Dose (mg/kg)	7 (6.47)[a]	
Analyte	[^{3}H]fidaxomicin	
Assay	LSC	
Time (h)	**% of administered radioactivity**	
	Urine	**Feces**
0–4	0.02 ± 0.02	NA
0–8	NA	0.00[b]
4–8	0.02 ± 0.02	NA
8–24	0.05 ± 0.02	57.64 ± 32.94
24–48	0.05 ± 0.06	25.86 ± 29.79
48–72	0.08 ± 0.08	1.49 ± 1.70
72–96	0.03 ± 0.02	0.73 ± 1.15
96–120	0.02 ± 0.02	0.18 ± 0.24
120–144	0.01 ± 0.01	0.24 ± 0.57
144–168	0.01 ± 0.01	0.03 ± 0.06
Subtotal	0.29 ± 0.19	86.18 ± 6.77
Total	86.68 ± 6.72	
Additional information: Total value includes radioactivity found in cage rinse (0.18 ± 0.15); cage wash (0.02 ± 0.02); cage wipe (0.01 ± 0.02) and urine from bladder (0.00 ± 0.00).		

Values represent the mean ± standard deviation of 6 animals.

LSC: liquid scintillation counter, NA: not applicable

a: Nominal dose with actual dose in parenthesis.

b: n=1

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄

被験物質：フィダキソマイシン

Report No.	[redacted]-609012					
CTD No.	4.2.2.5-1					
Species	Dog					
Number of animals/Sex	4/sex					
Feeding condition	Fed[a]					
Vehicle/Formulation	Clinical 200 mg tablet					
Method of administration	Oral					
Assay	LC-MS/MS					
Dose (mg/kg)	400 (single dose)					
Matrix	**Plasma**					
Analyte	**Fidaxomicin**		**OP-1118[b]**		**Tiacumicins C and F[b]**	
Sex	**Male**	**Female**	**Male**	**Female**	**Male[e]**	**Female**
t_{max} (h)[c]	1–48 (1)	1–48 (2)	NC	NC	NC	ND
C_{max} (ng/mL)[d]	12.1–318 (158)	57.6–413 (196)	NC	NC	NC	ND
AUC_{last} (ng·h/mL)[d]	29.5–3643 (1525)	378–799 (537)	NC	NC	NC	ND
Matrix	**Feces**					
Analyte	**Fidaxomicin**		**OP-1118[f]**		**Total**	
Cumulative % excretion, 0–72 h	90.3 ± 9.65	90.3 ± 11.7	1.28 ± 0.631	1.44 ± 1.55	91.7 ± 9.45	91.6 ± 11.4
Peak concentration (range in µg/g)	13100–43200	23800–37700	168–321	55.9–304	NA	NA
Matrix	**Bile**					
Analyte	**Fidaxomicin**		**OP-1118[f]**		**Total**	
Cumulative % excretion, 0–48 h	0.140 ± 0.111	0.188 ± 0.170	0.335 ± 0.0825	0.327 ± 0.179	0.475 ± 0.185	0.514 ± 0.346
Peak concentration (range in ng/mL)	44300–172000	23100–355000	180000–298000	112000–618000	NA	NA
Additional information: None						

LC-MS/MS: liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LLOQ: lower limit of quantitation, NA: not applicable, NC: not calculated, ND: not detected

a: Food was removed from animals approximately 60 min before each dose and returned approximately 2 h post-dose.

b: Too few time points above LLOQ (10 ng/mL) to calculate pharmacokinetic parameters.

c: Range (mode) presented.

d: Range (mean) presented due to wide range of values observed.

e: A single animal had a single timepoint that was above LLOQ (LLOQ, 10 ng/mL; level detected, 10.7 ng/mL).

f: Fraction of OP-1118 excreted is adjusted for molecular weight, i.e; mass excreted × molecular weight of fidaxomicin (1058)/molecular weight of OP-1118 (988).

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験はない。CYP に対する阻害・誘導試験並びにトランスポータに対する阻害・基質性試験については, 臨床薬理の概要中（2.7.2.2.1.5～2.7.2.2.1.14）に記載した。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。