# 目次

2.6.6　毒性試験の概要文 ..... 2
2.6.6.1　まとめ ..... 3
2.6.6.2　単回投与毒性試験 ..... 9
2.6.6.3　反復投与毒性試験 ..... 12
2.6.6.4　遺伝毒性試験 ..... 21
2.6.6.5　がん原性試験 ..... 26
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 ..... 27
2.6.6.7　局所刺激性試験 ..... 33
2.6.6.8　その他の毒性試験 ..... 34
2.6.6.9　考察及び結論 ..... 35

# 表

表 2.6.6- 1　略号及び用語の定義一覧 ..... 2
表 2.6.6- 2　非臨床毒性試験の一覧 ..... 7
表 2.6.6- 3　毒性試験における NOAEL/NOEL 及び血漿中濃度とヒトでの臨床用量における血漿中濃度の比較 ..... 37

## 2.6.6　毒性試験の概要文

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.6.6- 1 に示す。

**表 2.6.6- 1　　略号及び用語の定義一覧**

| 略号及び用語 | 定義 |
|---|---|
| Ames 試験 | 細菌を用いた復帰突然変異試験 |
| $AUC_{last}$ | 最終測定可能時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積 |
| *C. difficile* | *Clostridium difficile* |
| CHO 細胞 | 培養チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 |
| $C_{max}$ | 最高血漿中濃度 |
| DMSO | ジメチルスルフォキシド |
| GLP | Good Laboratory Practice |
| Labrafac WL1349 | 中鎖トリグリセリド |
| Labrafil M1944CS | オレオイルポリオキシル-6 グリセリド |
| Labrasol® | カプリロカプロイルポリオキシル-8 グリセリド |
| NOAEL | 無毒性量 |
| NOEL | 無影響量 |
| OP-1118 | フィダキソマイシンの主代謝物（脱イソブチリルフィダキソマイシン） |
| OPT-80 | フィダキソマイシンの開発コード |
| PAR-101 | フィダキソマイシンの開発コード |
| Plurol Oleique CC497 | ポリグリセリル–3 ジオレエート |
| S9 | Aroclor 誘導ラット肝 S9 |
| SD | Sprague Dawley |
| Solutol HS15 | ポリエチレングリコール(15)-ヒドロキシステアリン酸 |
| TK | トキシコキネティクス |
| $t_{max}$ | 最高血中濃度到達時間 |

## 2.6.6.1　まとめ

フィダキソマイシンの安全性を評価するため，一般毒性試験はラット，イヌ及びカニクイザルにおいて実施し，最長 3 カ月の反復投与毒性試験にはイヌを用いた。さらに，遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。非臨床毒性試験において，全体としてフィダキソマイシンの血漿中及び糞中の曝露量は臨床用量をヒトに投与した際の曝露量よりも大幅に高かったが，フィダキソマイシンに関連した毒性は認められなかった。重要な毒性試験の無毒性量（NOAEL）におけるフィダキソマイシンの曝露量は，$C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ ともに，ヒトでの臨床用量における曝露量と比較して 100 倍以上（イヌ 3 カ月間毒性試験）あるいは 30 倍以上（ラット及びウサギの生殖発生毒性試験）であった。すなわち，非臨床試験において十分に広い安全域が認められたことから，臨床における安全性の懸念はないものと考えられた。

フィダキソマイシンは，経口投与したときの吸収性が極めて低いために，血漿中薬物濃度はおおむね ng/mL のレベルで低いが，腸管内の薬物濃度は血漿中よりも顕著に高く，糞中濃度は mg/g レベルとなる。このような薬物動態プロファイルは，腸管内での *Clostridium difficile*（*C. difficile*）感染の治療を意図した本薬にとっては好都合である。しかし，非臨床毒性試験においては全身曝露による毒性を評価することも不可欠で，重要な試験においては全身の曝露量が最大となるような投与経路と媒体について検討した。これらの検討の結果，重要な毒性試験の投与方法はラット及びウサギでは静脈内投与，イヌでは大量経口投与で，極めて高い曝露量が達成することができた全身曝露の指標となる血漿中薬物濃度は μg/mL レベルにまで増加した。すなわち，臨床での血漿中薬物濃度（食事の影響に関する試験 OPT-80-005 で 200 mg を投与したときのフィダキソマイシンの $C_{max}$ は 9.88 ng/mL）に対し，極めて高い曝露量を達成することができた。

### 毒性試験のデザイン

毒性試験において全身曝露を最大にすることを目的として，媒体及び投与経路について検討した。

ラットにおける単回投与ファーマコキネティクス試験（014584）では，可溶化溶媒である Labrasol®を用いた場合もフィダキソマイシンの経口投与による吸収は極めて悪かった。一方で，非水性溶媒系の 70%PEG 400／20%エタノール／10%ジメチルアセトアミドを用いてラットに静脈内投与した（015386）が，フィダキソマイシンの 200 mg/mL 投与液を，200 mg/kg 投与した際には，投与後 1 時間までに動物が死亡した。生理的な pH におけるフィダキソマイシンの水への溶解度は約 10～20 μg/mL であるため，血管内においてフィダキソマイシンの析出が生じたためと考えられた。反復投与試験（1003-2571）では，媒体を投与した対照群を含め全群で死亡が認められ，媒体の反復投与での毒性が明らかとなった。その後の試験（1176-003，1069-005，1069-006）では，Solutol HS 15 や Tween 80 などのミセル形成界面活性剤を含む媒体を用いて静脈内投与を検討したが，Solutol HS 15（1%）のほうが Tween 80（0.2%）よりも忍容性が良好であることが明らかとなった。生殖発生毒性試験においては Solutol HS 15 の無影響量（NOEL）は高く，生殖発生

毒性試験において特に有用と考えられた。また，イヌでの試験においてSolutol HS 15を含む媒体を用いた場合も，フィダキソマイシンの25 mg/kgまで静脈内投与が可能で，Cremophor Elなどの他の可溶化溶媒よりも高用量を投与できると考えられた。すなわち，ラット及びウサギを用いた重要な試験並びにイヌを用いた探索的な試験においては，Solutol HS 15を含む媒体を選択した。

しかし，Solutol HS 15を含む媒体を用いてイヌに静脈内投与を実施したところ，ラット及びウサギでは認められなかった運動性低下，流涎，振戦，常同行動，腫脹，皮膚の変色，呼吸困難，流涙及び粘液便などの症状が認められた（1176-012）。イヌを用いた心血管系の安全性薬理試験で同じ媒体を使用したところ，一過性であるものの顕著な血圧低下及びヒスタミン様の症状が認められた（1176-020）。次に，イヌにおける経口吸収を向上させるために，消化管内での微小エマルジョン形成を意図した自己乳化型ドラッグデリバリーシステムLT-2を用いて検討した（1069-019, [redacted]-609001[redacted]-609002）。LT-2を用いてイヌにおける3カ月反復経口投与毒性試験（[redacted]-609003）に着手したが，投与を開始してから最初の2週間で媒体を投与した対照群を含む全投与群で，顔面の腫脹，低血圧，低体温，努力呼吸あるいは投与直後の死亡等の重篤な症状が現れた。これらの症状は，本媒体の構成成分であるTween 80（約30%含有する）に起因すると考えられた。一方で，大量の臨床製剤（約1 g/kg）をイヌに経口投与すると，嘔吐及び便色調変化はみられるが，血漿中薬物濃度は，200 mgをヒトに投与したときの$C_{max}$（9.88 ng/mL）を十分に上回る約4000 ng/mLに達することが判明した（[redacted]-609007）。すなわち，イヌでは媒体の忍容性からフィダキソマイシンの静脈内投与には限界があり，一方で大量の臨床製剤を経口投与することで高い血漿中濃度が達成できることから，臨床製剤を用いて重要な反復投与毒性試験を実施した。

**一般毒性**

フィダキソマイシンのin vitro代謝プロファイルはヒトとイヌで類似しており（MC04107, XT100005），同じ製剤を同用量で経口投与した場合にはサルに比較してイヌにおいてフィダキソマイシンの高曝露が達成された（2002-4923，1069-019）。ラット及びサルでは経口吸収が悪く（015352，2002-4923），ラットでは腸管においてフィダキソマイシンの代謝が急速であること（014584，MC04107）から，ラット及びサルでは反復経口投与時に高い血漿中濃度を達成することはできなかった。そこで，イヌにフィダキソマイシンを3カ月間，臨床投与経路である経口投与した（[redacted]-609006）。その際のフィダキソマイシンの曝露量（$C_{max}$及び$AUC_{last}$）は，ヒトの曝露量と比較したとき100倍以上で，全身の高曝露による潜在的な毒性の評価を含めた一般毒性評価を行った。

フィダキソマイシンの毒性試験において，忍容性が良好であった媒体を使用したときは，十分な曝露が得られたにも関わらず，毒性は認められなかった。ラットには最大1000 mg/kgを単回経口投与し，ラット及びカニクイザルには最大90 mg/kgを反復経口投与したが，いずれの投与量においてもフィダキソマイシン投与に関連した毒性は認められなかった。加えて，イヌに3カ月間経口投与した場合には，最大9600 mg/匹/day（平均体重で換算すると，雄では942 mg/kg/day，雌では1190 mg/kg/dayに相当）まで，フィダキソマイシン投与に起因する毒性は認められなかった。

9600 mg/匹/day を投与した際の $C_{max}$ はフィダキソマイシンが 3010～4670 ng/mL 及び主代謝物 OP-1118 が 361～566 ng/mL で, $AUC_{last}$ はフィダキソマイシンが 8160～23300 ng·h/mL 及び OP-1118 が 945～1890 ng·h/mL であった（各々全測定日の雌雄別平均値の最小値と最大値）。投与 86 日の高用量群でのフィダキソマイシンの糞中濃度は 81000 ± 66000 µg/g で, OP-1118 の糞中濃度は 620 ± 360 µg/g であった。以上のように，フィダキソマイシンを高濃度曝露できる条件下で最長 3 カ月間，イヌに反復経口投与したが，毒性は認められなかった。臨床の曝露量及び投与期間を大幅に上回っていたことから，フィダキソマイシンの全身曝露による一般毒性に関して臨床の安全性を担保できる結果が得られた。

フィダキソマイシンを経口投与した際には，糞中には高濃度の未変化体及び代謝物が検出された。消化管は薬剤に高濃度で直接曝露されるにも関わらず，最大 90 mg/kg/day を 28 日間投与したラット試験（015352）又はサル試験（2002-4923）並びに最大 9600 mg/匹/day を 3 カ月間投与したイヌ試験（[redacted]-609006）において，剖検及び病理組織学的検査では消化管には何ら変化は認められなかった。ラット及びサルでは，摂餌量及び体重に有害な作用は認められず，一般状態の観察において消化管の機能異常を示す証拠はみつからなかった。イヌにおいてみられた高用量群の嘔吐及び便色調変化は，投与した量が 1 日摂餌量の 5～7%と極めて大量であったことに起因する。すなわち, 非臨床試験のいずれの動物種においても消化管に形態及び機能的な異常は認められず, mg/g レベルの高いフィダキソマイシンの糞中濃度であっても毒性の懸念はないものと考えられた。

**遺伝毒性**

フィダキソマイシンの遺伝毒性評価のために，in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験（AA64WW.503.BTL）及びほ乳類培養細胞（培養チャイニーズ・ハムスター卵巣[CHO]細胞）を用いた染色体異常試験（AA64WW.331.BTL）を，in vivo 試験としてラットを用いた小核試験（AA64WW.125M.BTL）及びコメットアッセイ（AC29MW.423.BTL）を実施した。さらに，主代謝物 OP-1118 についても in vitro の細菌を用いた復帰突然変異試験（AC29ME.503.BTL）及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験（AC29ME.331.BTL）を実施した。

細菌を用いた復帰突然変異試験では，フィダキソマイシンは陰性であった。CHO 細胞にフィダキソマイシンを代謝活性化非存在下で高濃度曝露した際にのみ, 染色体に構造異常が誘発された。ただし，作用が認められたフィダキソマイシンの濃度は，ヒトでの曝露量（臨床用量 200 mg 投薬時の $C_{max}$）の 10000 倍以上であった。

小核試験では，高用量に最大耐量である 75 mg/kg を選択して，ラットに静脈内投与し骨髄での小核の誘発について検討した。その結果，小核を有する細胞の発現頻度に生物学的に意義のある増加は認められなかった。なお，当該試験ではトキシコキネティクス（TK）測定は実施しなかったが，静脈内投与による単回投与毒性試験（015386）の結果から，高用量群の $C_{max}$ は，臨床用量投与時のヒトでの $C_{max}$［9.88 ng/mL（OPT-80-005)］の 300 倍以上と推定された。コメットアッセイでは，フィダキソマイシンの投与可能な最大用量である 2000 mg/kg を高用量に選択して雄ラットに 2 日間経口投与した。最終投与終了後 3～4 時間に十二指腸及び肝臓を採取して, 細胞の DNA

損傷について検討した。その結果，肝細胞並びに曝露量が非常に高い十二指腸細胞において DNA 損傷を増加させることはなかった。2000 mg/kg を投与したときの投与後 2 時間の腸管のフィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 濃度は，それぞれ 5.6 ± 3.6 mg/g 及び 0.9 ± 0.1 mg/g であった。

以上の結果を総合すると，フィダキソマイシンには遺伝毒性の懸念はないものと考えられた。

フィダキソマイシンの主代謝物 OP-1118 について，in vitro での細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験を行ったところ，陰性結果が得られた。OP-1118 を投与した in vivo 遺伝毒性試験は実施していないが，ラットにおいて本代謝物は十分に生成されることからフィダキソマイシンを投与した小核試験において評価されたものと判断された。すなわち，以上の結果から OP-1118 にも遺伝毒性の懸念はないものと考えられた。

**生殖発生毒性（幼若動物における毒性を含む）**

媒体として Solutol HS 15 を用いてフィダキソマイシンを静脈内投与し，ラットにおいて受胎能及び初期胚発生についての影響（1069-013）及びラット及びウサギにおいて胚・胎児発生に関する影響（1069-007，1069-018）を検討した。同媒体を用いたフィダキソマイシンの静脈内での投与量の上限はラットで 15 mg/kg/day，ウサギで 7.5 mg/kg/day であったが，フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 とも μg/mL の血漿中濃度が達成された。すなわち，$C_{max}$ はラットで 30800～58600 ng/mL（1069-007）及びウサギで 7590～11600 ng/mL（1069-018）で，$AUC_{last}$ は，ラットで 16700 及び 9330 ng·h/mL（妊娠 6 日及び 17 日）並びにウサギで 2280 及び 3170 ng·h/mL（妊娠 6 日及び 18 日）であった。OP-1118 の $C_{max}$ は 16300 及び 13200 ng/mL（ラットでの妊娠 6 日及び 17 日）並びに 56300 及び 54400 ng/mL（ウサギでの妊娠 6 日及び 18 日）で，$AUC_{last}$ は 6320 及び 6680 ng·h/mL（ラットでの妊娠 6 日及び 17 日）並びに 21600 及び 25200 ng·h/mL（ウサギでの妊娠 6 日及び 18 日）であった。その結果，検討した最高投与量においても雌雄の生殖能への影響，あるいは母体及び胚・胎児発生に対する毒性は認められなかった。

上記，生殖発生毒性試験においてフィダキソマイシンの曝露量は十分であったが投与による影響は認められなかったこと，臨床使用は短期間であることから，周産期及び授乳期に投与した試験は実施していない。一方で，将来の小児における臨床試験を想定して，ビーグル犬に 4 日齢から 28 日間フィダキソマイシンを経口投与して毒性を検討した。その結果，最高用量の 200 mg/kg/day においても毒性を示唆する変化は認められなかった。

全体として，実施した毒性試験において極めて広い安全域が認められ，ヒトの安全性に対して懸念となるような所見は認められなかった。In vivo での重要な試験では，フィダキソマイシンの静脈内投与（生殖発生毒性試験及び遺伝毒性試験）又はフィダキソマイシンの大量の経口投与（一般毒性試験）によって，フィダキソマイシンの血漿中濃度は μg/mL レベルに到達し，十分な安全性評価が可能であった。臨床試験（OPT-80-005）において 200 mg を単回投与したときのフィダキソマイシンの $AUC_{last}$ である 69.5 ng·h/mL と比較すると，ラット（1069-007），ウサギ（1069-018）及びイヌ（[redacted]-609006）に単回又は反復投与したときのフィダキソマイシンの $AUC_{last}$ はそれぞれ

134 倍，33 倍及び 117／206（雄／雌）倍であった。主代謝物 OP-1118 については，臨床の $AUC_{last}$ である 136 ng·h/mL と比較すると，ラット（1069-007），ウサギ（1069-018）及びイヌ（[redacted]-609006）に単回又は反復投与したときの $AUC_{last}$ はそれぞれ 46 倍，159 倍及び 7／12（雄／雌）倍であった。したがって，フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 のいずれの曝露量も臨床での曝露量を上回っており，十分な安全性評価がなされたものと判断される。

本薬について実施した非臨床毒性試験の一覧を表 2.6.6- 2 に示す。全ての主要な試験は GLP を遵守して実施された。各試験の概要を，以降に述べる。

**表 2.6.6- 2　　非臨床毒性試験の一覧**

| Study Number | Species and Strain | Method of Administration | Duration of Dosing | Nominal Dose | GLP status |
|---|---|---|---|---|---|
| Single dose toxicity | | | | | |
| 015353 | SD rats | Oral gavage | Single dose | 0, 167, 500, 1000 mg/kg | GLP |
| 015386 | SD rats | Intravenous | Single dose | 0, 20, 62.5, 200 mg/kg | GLP |
| [redacted]-609001 | Beagle dogs | Oral gavage | Single dose | 10, 30, 120 mg/kg | Non-GLP |
| 1176-012 | Beagle dogs | Intravenous | Single dose | 1, 4, 7.5 mg/kg | Non-GLP |
| Repeated dose toxicity | | | | | |
| 015352 | SD rats | Oral gavage | 28 days | 0, 10, 30, 90 mg/kg/day | GLP |
| 1176-003 | SD rats | Intravenous | 14 days | 0, 4 mg/kg/day | Non-GLP |
| 1003-2571 | SD rats | Intravenous | 14 days (intended) | 0, 4, 20, 75 mg/kg/day | GLP |
| 1004-0901 | SD rats | Intravenous (continuous) | 14 days | 0, 19.2 mg/kg/day | GLP |
| [redacted]-609002 | Beagle dogs | Oral gavage | 14 days | 0, 30, 60, 120 mg/kg/day | GLP |
| [redacted]-609003 | Beagle dogs | Oral gavage | 3 months (intended) | 0, 10, 30, 120 mg/kg/day | GLP |
| [redacted]-609005 | Beagle dogs | Oral capsule (tablets) | 14 days | 0, 400, 1000, 3200 mg/dog/day | Non-GLP |
| [redacted]-609007 | Beagle dogs | Oral capsule (tablets) | 14 days | 0, 6400, 9600 mg/dog/day | Non-GLP |
| [redacted]-609006 | Beagle dogs | Oral capsule (tablets) | 3 months | 0, 1000, 3200, 9600 mg/dog/day | GLP |
| 2002-4923 | Cynomolgus monkeys | Oral gavage | 28 days | 0, 10, 30, 90 mg/kg/day | GLP |

| Study Number | Species and Strain | Method of Administration | Duration of Dosing | Nominal Dose | GLP status |
|---|---|---|---|---|---|
| Genotoxicity | | | | | |
| AA64WW.503.BTL | *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* | In Vitro | Single dose | Up to 5000 µg/plate | GLP |
| AC29MW.503.BTL | *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* | In Vitro | Single dose | Up to 5000 µg/plate | GLP |
| AA64WW.331.BTL | CHO cells | In Vitro | Single dose | Up to 140 µg/ml (non-activated) Up to150 µg/mL (activated) | GLP |
| AA64WW.125M.BTL | SD rats | Intravenous | Single dose | Up to 75 mg/kg | GLP |
| AC29MW.125NGLP.BTL | SD rats | Oral gavage | Two doses | Up to 2000 mg/kg | Non-GLP |
| AC29MW.423.BTL | SD rats | Oral gavage | Two doses | Up to 2000 mg/kg | GLP |
| AC29ME.503.BTL | *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* | In Vitro | Single dose | OP-1118: up to 5000 µg/plate | GLP |
| AC29ME.331.BTL | CHO cells | In Vitro | Single dose | OP-1118: up to 1500 µg/mL (non-activated; 4h) up to 900 µg/mL (activated; 4h, non-activated; 20h) | GLP |
| Reproductive and Developmental Toxicity | | | | | |
| 1069-013 | SD rats | Intravenous | Males: 28 days prior to mating until euthanasia Females: 14 days prior to mating to GD 7 | 0, 1, 4, 7.5 mg/kg/day | GLP |
| 1069-005 | SD rats | Intravenous | GD 6-17 | 0, 2, 4, 8, 15 mg/kg/day | GLP |
| 1069-007 | SD rats | Intravenous | GD 6-17 | 0, 4, 8, 15 mg/kg/day | GLP |
| 1069-006 | New Zealand White Rabbits | Intravenous | GD 6-18 | 0, 1, 2, 4, 7.5 mg/kg/day | GLP |
| 1069-018 | New Zealand White Rabbits | Intravenous | GD 6-18 | 0, 2, 4, 7.5 mg/kg/day | GLP |
| 2819-TX-0003 | Beagle dogs | Oral gavage | 14 days from PND 4 | 0, 50, 100, 200 mg/kg/day | Non-GLP |
| 2819-TX-0004 | Beagle dogs | Oral gavage | 28 days from PND 4 | 0, 50, 100, 200 mg/kg/day | GLP |

GLP – Good Laboratory Practice; SD – Sprague-Dawley; GD – gestation day; PND – postnatal day;
OP-1118 – main metabolite of fidaxomicin

## 2.6.6.2　単回投与毒性試験

ラットにおいて，経口及び静脈内投与による単回投与毒性試験を実施した。イヌにおいて，漸増経口あるいは静脈内投与による非 GLP の単回投与毒性試験を実施した。

### ラット

### 2.6.6.2.1　ラット経口投与

添付資料 4.2.3.1-1

**試験表題**：ラットにおける OPT-80 の単回経口投与毒性試験（試験番号：015353）

**目的**：本試験の目的は，フィダキソマイシンをラットに単回経口投与したときの急性毒性を評価することであった。

**方法**：SD 系ラット（各群雌雄各 5 匹，約 8 週齢）に，Labrasol を媒体としてフィダキソマイシンの 0（媒体），167，500 及び 1000 mg/kg を，10 mL/kg の投与容量にて単回強制経口投与した。投与後 14 日間の一般状態観察の後，安楽死させ剖検した。観察期間中，一般状態の観察を 1 日 1 回以上行い，体重を 1 週間に 1 回測定した。投与液の分析で，全ての投与液の濃度は，設定濃度から± 10%であることが確認された。

**結果**：死亡はなかった。一般状態の観察において，鮮黄色の尿，鼻又は眼周囲の着色，排便の減少若しくは無便，前肢の脱毛並びに肛門生殖器，胸部，前肢及び鼻の汚れが観察された。しかし，いずれも散発的かつ軽微でストレスに関連したものも含まれ，フィダキソマイシンの投与との直接の関連は考えられなかった。体重には影響はなく，剖検時，フィダキソマイシン投与に関連した肉眼所見は認められなかった。

**結論**：フィダキソマイシンを雌雄ラットに単回経口投与したとき，検討した最高用量の 1000 mg/kg までフィダキソマイシン投与に関連した影響は認められなかった。

### 2.6.6.2.2　ラット静脈内投与

添付資料 4.2.3.1-2

**試験表題**：ラットにおける OPT-80 の単回静脈内投与毒性試験（試験番号：015386）

**目的**：本試験の目的は，フィダキソマイシンをラットに静脈内投与したときの，急性毒性及び TK を評価することであった。

**方法**：SD 系ラット（各群雌雄各 5 匹，8 週齢）に 70% PEG 400／20%エタノール／10% ジメチルアセトアミド溶液を媒体として，フィダキソマイシンの 0（媒体），20，62.5 及び 200 mg/kg を，1 mL/kg の投与容量にて単回静脈内投与した。動物の生死及び一般状態を 1 日 1 回以上観察し，体重について 1 週間に 1 回測定した。14 日間の観察期間後に，安楽死させ剖検した。投与液の分析において，全ての濃度で設定から± 10%であった。20，62.5 及び 200 mg/kg のサテライト群（各群雌雄各 6 匹）について，投与前，投与後 30 分，1，4，8 及び 24 時間に血漿中濃度測定用の血液試料を採取した。しかし，フィダキソマイシンの $t_{max}$ は投与後 30 分より前であることから，さ

らに雌雄各 3 匹にフィダキソマイシンの 20 mg/kg を投与し，投与後 2，5，10，20，30 分，1，2，4 及び 8 時間に血液試料を採取した。

**結果**：200 mg/kg 群の雄 3 匹及び雌 2 匹が，投与後 1 時間以内に死亡した。200 mg/kg 群の雌 1 匹では，努力呼吸，円背位及び低体温が投与日に認められた。

主に 200 mg/kg で，投与部位の変化として尾に痛み，黒色又は青色化，自傷及び欠落が認められた。20 及び 62.5 mg/kg 群で尿色調の変化（赤色，赤褐色又は赤黄色）が，62.5 及び 200 mg/kg 群では鮮黄色尿に加えて肛門生殖器の汚れが認められた。以上の所見の発現頻度は各投与群間でおおむね同程度で，用量反応関係は認められなかった。所見は投与後 3 日までにおおむね消失した。体重に投与による影響は認められなかった。剖検時の肉眼所見にも投与による影響は認められなかった。

フィダキソマイシンについて，最低用量群（20 mg/kg）では，投与後 2 分に $C_{max}$（雄：2600 ng/mL，雌：6500 ng/mL）に達し，血漿中濃度は投与後 2 時間までには定量下限の 500 ng/mL 未満となった。全ての投与群において，フィダキソマイシンの血漿中濃度は投与後 24 時間までに定量下限未満となった。62.5 mg/kg 群の投与後 30 分の血漿中濃度は 3000～10200 ng/mL であった。代謝物 OP-1118 の測定は行わなかった。

**結論**：フィダキソマイシンの 200 mg/kg を雌雄ラットに単回静脈内投与したとき半数の動物が投与直後に死亡したが，水に難溶のフィダキソマイシンが血管内で析出したためと考えられた。62.5 mg/kg 以下の投与では重篤な変化は認められなかった。

### イヌ

## 2.6.6.2.3 イヌ経口投与

添付資料 4.2.2.2-6，4.2.3.1-3（参）

**試験表題**：ビーグル犬における PAR-101 の漸増経口投与によるトキシコキネティクス及び毒性試験（試験番号：[redacted]-609001）並びに TK 報告（TK-[redacted]609001）

**目的**：非 GLP である本試験の目的は，自己乳化型ドラッグデリバリーシステム LT-2（Labrafac WL1349[9.16%]，Labrasol[24.27%]，Labrafil M1944CS[13.65%]，Tween 80[32.92%]，Plurol Oleique CC497[10.0%]，精製水[10.0%]）を用いてフィダキソマイシンをイヌに単回漸増経口投与したときの毒性並びに TK を検討することであった。

**方法**：ビーグル犬（雌雄各 3 匹，約 8～10 カ月齢）に，LT-2 に調製したフィダキソマイシンの 10，30 及び 120 mg/kg を強制経口投与した。LT-2 は約 30%の Tween 80 を含み，3 mL/kg を投与すると嘔吐が全例に認められたことから，投与容量は 1 mL/kg とした。各投与の間には 1 週間の休薬期間を設けた。投与液の分析において，全ての濃度は設定から± 10%の範囲内であった。生死及び瀕死の確認を 1 日 2 回行った。一般状態の観察を 1 日 1 回，詳細な身体観察を投与ごとに行った。各投与時に体重を測定した。摂餌量は 1 日 1 回記録した。血液学的及び血液生化学検査を，

投与開始前と各投与後の約 24 時間に実施した。TK 分析用の血液試料は，各投与後の 0（投与前），5，15 分及び 0.5，1，2，4，6，24 時間に採取した。

**結果**：観察期間中，死亡はなかった。体重及び臨床検査に，フィダキソマイシン投与による影響は認められなかった。異常便，流涎及び嘔吐が雄あるいは雌で認められ，雄の方が顕著であったが用量反応性はなかった。また，摂餌量の減少が雌雄で投与日から翌日にかけて認められたが，用量反応性は明らかではなくフィダキソマイシン投与に関連したものとは考えられなかった。

フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の TK パラメータはばらつきが極めて大きかったものの，一貫性のある雌雄差は認められなかった。フィダキソマイシンの 120 mg/kg 群の $C_{max}$ は 8100 ± 6230 ng/mL（雄）及び 7590 ± 4740 ng/mL（雌）で，$AUC_{last}$ は 7720 ± 4590 ng·h/mL（雄）及び 8690 ± 5860 ng·h/mL（雌）であった。OP-1118 の血漿中濃度はおおむね親化合物と同様の推移を示したが，親化合物の濃度よりも低く，120 mg/kg の $C_{max}$ は 533 ± 400 ng/mL（雄）及び 1220 ± 875 ng/mL（雌）で，$AUC_{last}$ は 854 ± 723 ng·h/mL（雄）及び 2110 ± 1650 ng·h/mL（雌）であった。

**結論**：LT-2 を媒体としてフィダキソマイシンの 120 mg/kg までを雌雄のビーグル犬に単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

### 2.6.6.2.4 イヌ静脈内投与

添付資料 4.2.2.2-2，4.2.3.1-4（参）

**試験表題**：ビーグル犬における PAR-101（OPT-80）の漸増静脈内投与によるトキシコキネティクス及び忍容性試験（試験番号：1176-012）並びに TK 報告（TK-1176-012）

**目的**：非 GLP である本試験の目的は，1% Solutol HS 15 を含む媒体を用いてフィダキソマイシンをイヌに単回漸増静脈内投与したときの忍容性及び TK プロファイルを明らかにすることであった。

**方法**：ビーグル犬（雌雄各 2 匹，約 6.5～12 カ月齢）に，1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液を媒体としてフィダキソマイシンの 1, 4 及び 7.5 mg/kg（純度で補正した投与量は 0.93, 3.7 及び 7.0 mg/kg）を漸増用法にて静脈内投与した。投与容量は 10 mL/kg として，3～4 分かけて静脈内投与した。各投与間には 1 週間の休薬期間を設け，対照群は設定しなかった。投与液中の濃度を分析した結果，全て設定濃度から± 10%以内であった。

生死及び瀕死，一般状態の異常及び摂餌量を定期的に評価した。投与開始前及び最終投与後 24 時間に体重を測定した。投与の直前及び各投与後 1 時間に採取した血液試料について，血液学的検査を実施した。1 及び 7.5 mg/kg 投与時には投与後 6 時間以上，4 mg/kg 投与時には投与後 26 時間採尿し，尿検査を実施した。各投与後 0.03（2 分），0.08（5 分），0.25，0.5，1，2，4，6，8 及び 24 時間に採取した血漿についてフィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 濃度を測定した。

**結果**：死亡はなかった。いずれの投与においても，体重，摂餌量，血液学的検査及び尿検査に，投与に関連した影響は認められなかった。一般状態として活動性低下，流涎，振戦，常同行動，腫脹，皮膚の変色，皮膚の温感，呼吸困難，流涙及び粘液便が観察されたが，いずれも一過性で

あった。これらの変化とフィダキソマイシン投与との関連は，動物数が限定され対照群を設定していなかったことから不明であった。振戦が中間用量と高用量投与時で各 1 匹，流涙及び常同行動が高用量投与時，1 匹にみられたことを除き，用量反応性はなかった。

フィダキソマイシンの血漿中濃度の $C_{max}$ は投与後速やか（2 分）で，用量に依存して増加した。7.5 mg/kg 投与時の $C_{max}$ は雌雄全体で 24900～113000 ng/mL で，$AUC_{last}$ は雌雄全体で 28100 ± 13100 ng·h/mL であった。フィダキソマイシンの濃度は雌の方が雄よりも僅かに低値であった。主代謝物 OP-1118 の血漿中濃度は投与後 15 分～1 時間に $C_{max}$ に到達し，$C_{max}$ は 1 から 4 mg/kg にかけては増加したが，7.5 mg/kg に増量しても増加しなかった。7.5 mg/kg 投与時の $C_{max}$ は雌雄全体で 1330 ± 270 ng/mL，$AUC_{last}$ は雌雄全体で 2700 ± 868 ng·h/mL であった。

**結論**：フィダキソマイシンを雌雄のビーグル犬に 7.5 mg/kg まで単回静脈内投与した結果，一般状態において一過性の所見が認められたが，忍容性は良好であった。

## 2.6.6.3　反復投与毒性試験

### ラット

経口投与による 28 日間反復投与毒性試験を実施したが，フィダキソマイシンの十分な全身曝露は達成されなかった。このため，ボーラスあるいは持続静脈内投与による 14 日間のパイロット試験を実施した。しかし，結果として十分に高い全身曝露による毒性評価を行うことはできなかった。

### 2.6.6.3.1　ラット 28 日間反復経口投与

添付資料 4.2.3.2-1

**試験表題**：ラットにおける OPT-80 の 28 日間経口投与毒性試験（試験番号：015352）

**目的**：本試験の目的は，フィダキソマイシンをラットに 28 日間反復強制経口投与したときの毒性を評価することであった。

**方法**：SD 系ラット（各群雌雄各 10 匹，約 7 週齢）に，Labrasol を媒体としてフィダキソマイシンの 0（媒体），10，30 及び 90 mg/kg/day を，投与容量を 5 mL/kg として 28 日間強制経口投与した。また，TK 用サテライト動物（各群雌雄各 12 匹）にも，同様に投与した。投与液の分析の結果，全ての濃度で許容範囲内であった。一般状態を毎日観察し，体重及び摂餌量を 1 週間に 1 回測定した。血液学的検査，血液生化学検査，凝固系検査及び尿検査を，剖検前に実施した。眼科学的検査を，投与開始前及び投与終了の前週に実施した。TK 用の血液試料を，投与初日と投与 28 日の投与前並びに投与後 0.5，1，4，8 及び 24 時間に採取した。最終投与の翌日に，動物を安楽死させて剖検，臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

**結果**：投与に関連した死亡並びに一般状態，摂餌量，血液学的検査，血液化学的検査，凝固系検査，尿検査，眼科学的検査，剖検所見，臓器重量，病理組織学的検査及び体重への影響は認められなかった。投与終了時，90 mg/kg/day の雄の平均体重が対照群よりも約 9%低値であったが，

10 匹中 2 匹の低値に起因したもので，フィダキソマイシンの投与に関連したものとは判断されなかった。

全ての血漿試料において，フィダキソマイシンの血漿中濃度は定量下限の 500 ng/mL 未満であった。

**結論**：フィダキソマイシンを雌雄のラットに 28 日間経口投与したときには投与の影響は認められず，90 mg/kg/day が NOEL であった。フィダキソマイシンの血漿中濃度は，全ての投与群のいずれの採血時点においても定量下限（500 ng/mL）未満であった。

### 2.6.6.3.2 ラット 14 日間反復静脈内投与

添付資料 4.2.3.2-2（参），4.2.3.2-3（参），4.2.3.2-4（参）

**試験表題**：ラットにおける OPT-80 の 2 週間静脈内投与毒性試験（試験番号：1176-003）

**目的**：非 GLP である本試験の目的は，フィダキソマイシンを 0.2% Tween 80 を含む 5%ブドウ糖液を媒体としてラットに 14 日間反復静脈内投与したときの忍容性を明らかにすることであった。

**方法**：SD 系ラット（各群雌雄各 3 匹，約 7 週齢）に，0.2% Tween 80 を含む 5%ブドウ糖液を媒体としてフィダキソマイシンの 0（媒体）及び 4 mg/kg/day を，投与容量 20 mL/kg として 3～5 分間かけて 1 日 1 回 14 日間静脈内投与した。投与液の分析では，設定濃度よりも 74～89%低く，濾過により被験物質が消失し，実際の投与量は 0.45～1.1 mg/kg/day であった。死亡及び瀕死を 1 日 2 回，一般状態を 1 日 1 回観察した。体重は，試験開始前と試験開始後は 1 週間に 1 回測定した。摂餌量は 1 週間に 1 回測定した。血液学的検査（凝固系を含む）及び尿検査を実施した。TK 用の血液試料を，最終投与後 24 時間に採取した。剖検及び臓器重量測定を実施した。

**結果**：投与に関連した死亡及び一般症状はなかった。体重，摂餌量，血液学的検査，尿検査及び剖検時の肉眼観察において，投与による影響は認められなかった。胸腺重量の軽微な増加（15%～18%）に，毒性学的な意義はないと判断した。

フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の血漿中濃度は，最終投与後 24 時間において定量下限未満であった。

**結論**：フィダキソマイシンを 0.2% Tween 80 を含む 5%ブドウ糖液を媒体としてラットに 14 日間反復静脈内投与した。投与量は 0.45～1.1 mg/kg/day で，投与による影響は認められなかった。

ラットでは経口投与の全身の曝露量は低かったため，静脈内投与による反復投与毒性試験を試みた。しかし，媒体を含む投与液の問題で，毒性を評価できたのはフィダキソマイシン約 0.45～1.1 mg/kg/day の静脈内投与のみであった。

**試験表題**：ラットにおける OPT-80 の 14 日間静脈内投与毒性試験（試験番号：1003-2571）

**目的**：本試験の目的は，70% PEG 400／20%エタノール／10%ジメチルアセトアミドを媒体としてフィダキソマイシンをラットに 14 日間反復投与したときの，毒性を明らかにすることであった。

**方法**：SD 系ラット（各群雌雄各 10 匹以上，約 9～11 週齢）に，70% PEG 400／20%エタノール／10%ジメチルアセトアミドに溶解したフィダキソマイシンを 1 日 1 回，3 分間以上かけて 14 日

間静脈内投与した。フィダキソマイシンの投与量は 0（媒体），4，20 及び 75 mg/kg/day で，投与容量は投与 1～3 日は 1 mL/kg, 投与 4 日以降は 0.5 mL/kg とした。対照群及び 75 mg/kg/day には，回復性の検討のために各群雌雄各 5 匹を追加した。

生死の確認，一般状態の観察並びに体重及び摂餌量測定を実施した。4 mg/kg/day について，投与初日の投与前，投与後 5，10，20，30，60 分並びに 2 及び 8 時間に，各時点につき雌雄各 3 匹から採血し，血漿中薬物濃度を測定した。投与終了時に動物を安楽死させ，剖検を実施した。

**結果**：投与 3 日までに，対照群を含む全投与群で多くの死亡が認められた。投与 4 日に投与濃度を 2 倍にし，投与容量を半分としたが，死亡が継続して認められた。そのため，投与 6 日に試験を中止した。

死亡は対照群では 36 匹中 8 匹に，フィダキソマイシンの 4，20 及び 75 mg/kg/day 群ではそれぞれ，20 匹中 3 匹，20 匹中 4 匹及び 35 匹中 12 匹に認められた。死因は特定することができなかったが，対照群を含む全ての投与群の死亡の頻度は同程度で，媒体投与に関連したものと考えられた。死亡は投与後 1～75 分以内に認められ，死亡前には重度の活動性低下，努力呼吸，重度の呼吸数減少，あえぎ呼吸，円背位，横臥位，半眼，非協調歩行及び蒼白が認められた。剖検時の肉眼所見として，胸腺に多数の赤色巣，腎臓の淡色陥凹領域，脾臓での少数の淡色領域，肺葉の虚脱を伴わない斑状化，気管内の淡色泡沫状物質，頸部リンパ節腫大，副腎暗赤色領域及び盲腸の拡張が認められた。生存例にも，重度の活動性低下，努力呼吸，重度の呼吸数減少，あえぎ呼吸，円背位，横臥位，半眼，非協調歩行，赤色の尿あるいは液体及び蒼白が認められた。

**結論**：媒体として 70% PEG 400／20% エタノール／10%ジメチルアセトアミドを用いてフィダキソマイシンの 0，4，20 及び 75 mg/kg/day を雌雄ラットに静脈内反復投与した。対照群を含む全投与群で高頻度に死亡が認められたため試験を中止し，本媒体は静脈内投与には適さなかった。

**試験表題**：ラットにおける OPT-80 の 14 日間静脈内持続投与毒性試験（試験番号：1004-0901）

**目的**：本試験の目的は，0.2% Tween 80 を含む 5%ブドウ糖溶液を媒体に用いてフィダキソマイシンを SD ラットに 14 日間静脈内持続投与したときの毒性を検討することであった。

**方法**：SD 系ラット（各群雌雄各 5 匹，約 9～10 週齢）に，媒体（0.2% Tween 80 を含む 5%ブドウ糖溶液）又はフィダキソマイシンの 19.2 mg/kg/day を，1 時間に 4 mL/kg の速度で静脈内持続投与した。フィダキソマイシンの実際の投与液濃度は標的濃度の 74.8%～81%であった。生死及び一般状態の観察を毎日行い，体重及び摂餌量を 1 週間に 1 回測定した。眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学検査，凝固系検査及び尿検査を実施した。投与 15 日に全動物を安楽死させ，剖検に供した。臓器重量を測定し，腎臓，肝臓，脾臓，肺及び心臓並びに肉眼的所見があった臓器について病理組織学的検査を実施した。

**結果**：対照群と投与群の各々3 匹が投与 8～10 日に瀕死となり，安楽死させた。これらの動物では，活動性低下，腹部膨満，右腹部の塊，脱水，立毛，円背位，正向反射遅延，低体温，右後肢足掌の青色化，頭部及び泌尿生殖器周囲の乾燥物質並びに皮膚赤色化及び横臥あるいは腹臥が認められた。病理組織学的検査では全身の炎症が明らかで，カテーテル挿入に伴う感染が原因と

考えられた。剖検及び病理組織学的検査において，フィダキソマイシン投与に関連した全身及び局所の毒性は認められなかった。

生存動物では，対照群の平均値と比較したときの体重増加量は，投与期間の終了時にかけてフィダキソマイシン投与群の雌雄で僅かに減少していた。一般状態，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学検査，凝固系検査，尿検査，臓器重量，剖検及び病理組織学的検査において，フィダキソマイシン投与に関連した変化は認められなかった。

**結論**：フィダキソマイシンの 19.2 mg/kg/day を雌雄の SD ラットに 14 日間静脈内持続投与したとき，薬物投与による顕著な変化は認められなかったが，静脈内持続投与のためのカテーテル挿入に伴う技術上の問題で瀕死が発生し生存数は十分ではなかった。

**イヌ**

### 2.6.6.3.3 イヌ 14 日間反復経口投与

添付資料 4.2.2.2-7，4.2.2.2-8，4.2.3.2-5（参），4.2.3.2-6（参），4.2.3.2-7

イヌにおいて 3 カ月間経口投与による反復投与毒性試験の媒体及び投与量設定のために，14 日間経口投与によるパイロット試験を実施した。

**試験表題**: ビーグル犬における PAR-101 の 14 日間経口反復投与毒性試験（試験番号:[redacted]-609002）

**目的**：本試験の目的は，ビーグル犬に自己乳化型ドラッグデリバリーシステム LT-2 を媒体として用い，フィダキソマイシンを 1 日 1 回，14 日間反復経口投与したときの毒性を検討することであった。

**方法**：ビーグル犬（各群雌雄各 3 匹，約 6 カ月齢）にフィダキソマイシンの 30，60 及び 120 mg/kg/day を，投与容量 1 mL/kg として 14 日間強制経口投与した。対照群には媒体 LT-2 を同様に投与した。媒体 LT-2 の構成成分は，Labrafac WL1349（9.16 %），Labrasol（24.27%），Labrafil M1944CS（13.65%），Tween 80（32.92%），Plurol Oleique CC497（10.0%）及び精製水（10.0%）である。投与液の分析では，全ての被験物質濃度は許容範囲内であった。

全例について，生死及び瀕死の確認を 1 日 2 回行った。一般状態の観察は毎日行い，詳細な身体観察を 1 週間に 1 回実施した。体重を 1 週間に 1 回，摂餌量は 1 日 1 回測定した。血液学的検査，凝固系検査及び血液生化学検査を，投与開始前，初回投与後の約 24 時間及び最終投与後約 24 時間に実施した。初回及び最終投与の投与直前，投与後約 5，15 分並びに 0.5，1，2，4，6，24 時間に TK 用血液試料を採取した。投与終了時に全動物を安楽死させ，剖検に供した。臓器重量を測定し，一部臓器組織については病理組織学的検査を実施した。

**結果**：死亡はなかった。体重，摂餌量，臨床検査，臓器重量，剖検及び病理組織学的検査において，被験物質投与に関連した影響は認められなかった。便の異常と嘔吐が，試験期間全体を通してみられた。嘔吐は 60 mg/kg/day 群の雄と 120 mg/kg/day 群の雌雄で投与後約 0.5 時間に認められた。軟便，粘液便，白色物質を含む便又は下痢が 120 mg/kg/day 群の雌雄でみられた。摂餌量及び体重への影響は認められなかったため，これらの変化は毒性とは判断しなかった。

TK 測定では血漿中薬物濃度の個体間のばらつきが極めて大きかったが，単回投与毒性試験（[redacted]-609001）とおおむね同様の結果であった。120 mg/kg/day 群の最終投与日のフィダキソマイシンの $C_{max}$ は，雄で 12200～16300 ng/mL，雌で 338～3380 ng/mL で，主代謝物 OP-1118 の $C_{max}$ は雄で 359～678 ng/mL，雌で 88.8～311 ng/mL であった。フィダキソマイシンの $AUC_{last}$ は雌雄それぞれ 10100 ng·h/mL 及び 1900 ng·h/mL で，OP-1118 の $AUC_{last}$ は雌雄それぞれ 995 ng·h/mL 及び 273 ng·h/mL であった。フィダキソマイシン及び OP-1118 の曝露について個体間のばらつきが非常に大きかったため，投与量と曝露量の関係を見出すことはできなかったが，性差及び反復投与の影響は認められなかった。

**結論**：ビーグル犬に LT-2 を媒体としてフィダキソマイシンの 30，60 及び 120 mg/kg/day を 14 日間反復経口投与したときに，明らかな毒性は認められなかった。試験におけるフィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の曝露は十分で，NOAEL は 120 mg/kg/day であった。

**試験表題**: ビーグル犬における PAR-101 の 14 日間反復経口投与毒性試験（試験番号:[redacted]-609005）並びに TK 報告（報告書：TK-[redacted]609005）

**目的**：本試験の目的は，フィダキソマイシンの臨床製剤（1 錠剤あたりフィダキソマイシン 200 mg を含む錠剤）をビーグル犬に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の, 毒性及び TK プロファイルを検討することであった。

**方法**：ビーグル犬（各群雌雄各 2 匹，約 5 カ月齢）に，フィダキソマイシンの臨床製剤（1 錠剤あたりフィダキソマイシン 200 mg を含む錠剤）の 0，2，5 及び 16 錠を 1 日 1 回カプセルに充填して強制経口投与した。試験期間全体を通じての平均体重で換算した投与量は，雄で 0，54，140 及び 436 mg/kg/day，雌で 0，62，165 及び 516 mg/kg/day であった。なお，対照群には，高用量と同数の空カプセルを投与した。生死及び瀕死について 1 日 2 回確認した。一般状態の観察を毎日行い，詳細な身体観察を 1 週間に 1 回実施した。体重を 1 週間に 1 回，摂餌量は 1 日 1 回測定した。血液学的検査，凝固系検査，血液生化学検査及び尿検査を投与開始前と投与期間に 1 回実施した。最終投与の投与後 0，15 分並びに 0.5，1，2，4，6，12，24 時間に，TK 用血液試料を採取した。また，投与約 1 週間後に糞を採取し，フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の濃度を測定した。剖検は実施しなかった。

**結果**：死亡はなかった。一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，凝固系検査，血液生化学検査及び尿検査において，被験物質投与に関連した所見又は変化は認められなかった。

フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 は，血漿及び糞中では投与量に従い検出された。16 錠/day 群のフィダキソマイシンの $C_{max}$ は，雄で 800 ng/mL 及び雌で 1010 ng/mL で，OP-1118 の $C_{max}$ は，雄で 60.7 ng/mL 及び雌で 82.2 ng/mL であった。フィダキソマイシンの $AUC_{last}$ は雄で 1830 ng·h/mL 及び雌で 2180 ng·h/mL で，OP-1118 の $AUC_{last}$ は雄で 30.3 ng·h/mL 及び雌で 60.0 ng·h/mL であった。$t_{max}$ は, フィダキソマイシンと OP-1118 はともには投与後 2 時間であった。16 錠/day 群におけるフィダキソマイシンの糞中濃度は, 雄で 13600 µg/g 及び雌で 4670 µg/g であっ

た。OP-1118 の糞中濃度は，雄で 209 μg/g 及び雌で 123 μg/g であった。血漿中には，フィダキソマイシンは全投与量で検出されたが，OP-1118 は高用量（16 錠/day）においてのみ検出された。

**結論**：フィダキソマイシンの臨床製剤をビーグル犬に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際に，検討した最高用量である 16 錠/day（3200 mg，約 436～516 mg/kg/day に相当）においても，投与による影響は認められなかった。

**試験表題**: ビーグル犬における PAR-101 の 14 日間反復経口投与毒性試験（試験番号:[redacted]-609007）並びに TK 報告（報告書：TK-[redacted]609007）

**目的**: 本試験の目的は，フィダキソマイシンの臨床製剤（1 錠あたりフィダキソマイシン 200 mg を含む錠剤）をビーグル犬に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の毒性及び TK プロファイルを検討することで，[redacted]-609005 試験では毒性がみられなかったことからより高い用量について検討した。

**方法**：ビーグル犬（各群雌雄各 2 匹，約 6 カ月齢）に，フィダキソマイシンの臨床製剤（1 錠あたりフィダキソマイシン 200 mg を含む錠剤）の 0（対照群），32 及び 48 錠を 1 日 1 回カプセルに充填して強制経口投与した。試験期間全体を通じての平均体重で換算した投与量は，雄で 0，810 及び 1200 mg/kg/day，雌で 0，965 及び 1378 mg/kg/day であった。なお，対照群には，高用量と同数の空カプセルを投与した。生死及び瀕死を 1 日 2 回確認した。一般状態の観察を 1 日 1 回行い，詳細な身体観察を 1 週間に 1 回実施した。体重を 1 週間に 1 回，摂餌量は 1 日 1 回測定した。血液学的検査，凝固系検査，血液生化学検査及び尿検査を投与開始前と試験期間中に 1 回実施した。最終投与の投与後 0，15 分並びに 0.5，1，2，4，6，12，24 時間に，TK 用血液試料を採取した。また，投与 7 日に糞を採取し，フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の濃度を測定した。剖検は実施しなかった。

**結果**：死亡は認められなかった。体重，血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査において，被験物質投与に関連した変化は認められなかった。被験物質投与に関連した変化として，主に淡色便，軟便及び黄色便が 32 錠/day 及び 48 錠/day 群で用量に相関して認められたが，毒性とは判断しなかった。加えて，被験物質投与群において飼料，白色物質，カプセル材又は錠剤を含む嘔吐が，散発的であったが用量に依存して認められた。また，摂餌量の僅かな低値が 32 錠/day 群の雌雄でみられたが，48 錠/day 群では認められなかった。

糞中及び血漿中のフィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の量は投与量に従い増加した。フィダキソマイシン及び OP-1118 の $t_{max}$ は，投与後 2～3 時間であった。48 錠/day 群におけるフィダキソマイシンの $C_{max}$ は，雄で 2670 ng/mL 及び雌で 5490 ng/mL であった。OP-1118 の $C_{max}$ は，雄で 356 ng/mL 及び雌で 505 ng/mL であった。フィダキソマイシンの $AUC_{last}$ は雄で 9130 ng·h/mL 及び雌で 22800 ng·h/mL で，OP-1118 の $AUC_{last}$ は雄で 1220 ng·h/mL 及び雌で 2280 ng·h/mL であった。48 錠/day 群におけるフィダキソマイシンの糞中濃度は，雄で 16250 μg/g 及び雌で 15920 μg/g，OP-1118 の糞中濃度は，雄で 220 μg/g 及び雌で 352 μg/g であった。

**結論**：フィダキソマイシンの臨床製剤をビーグル犬に，1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。検討した最高用量である 48 錠/day 群（9600 mg，平均体重で換算したときの投与量は雄及び雌それぞれ約 1200 mg/kg/day 及び 1378 mg/kg/day に相当）においても，毒性は認められなかった。イヌにおいて高い全身曝露が達成され忍容性の問題もなかったことから，イヌの 3 カ月間反復投与毒性試験における投与方法を確立することができた。

## 2.6.6.3.4 イヌ 3 カ月間反復経口投与

添付資料 4.2.3.2-8，4.2.3.2-9

媒体として LT-2 を用いて投与する方法及び臨床製剤（錠剤）をカプセルに充填して投与する方法にて経口投与によるイヌ 3 カ月反復投与毒性試験を計画した。しかし，LT-2 は媒体として不適当なことが判明し，試験は早期に中止された。臨床製剤を投与した試験では投与を問題なく完了させることができ，曝露量も十分でフィダキソマイシン投与による毒性を評価することができた。

**試験表題**: ビーグル犬における PAR-101 の 3 カ月間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（試験番号：[redacted]-609003）

**目的**：本試験の目的は，ビーグル犬にフィダキソマイシンを 1 日 1 回，3 カ月間反復経口投与したときの毒性及びその回復性を検討することであった。

**方法**：ビーグル犬（各群雌雄各 4～7 匹，約 11 カ月齢）に，媒体として LT-2 を用いてフィダキソマイシンの 0（媒体），10，30 及び 120 mg/kg/day を，1 日 1 回強制経口投与した。媒体 LT-2 の構成成分は，Labrafac WL1349（9.16%），Labrasol（24.27%），Labrafil M1944CS（13.65%），Tween 80（32.92%），Plurol Oleique CC497（10.0%）及び精製水（10.0%）である。[redacted]-609001 試験において 1 mL/kg を上回る投与容量で嘔吐が認められたため，本試験の投与容量は 1 mL/kg とした。対照群及び 120 mg/kg/day は各群雌雄各 7 匹，10 及び 30 mg/kg/day は各群雌雄各 4 匹とした。投与液の濃度及び均一性は許容範囲内であった。生死及び瀕死を 1 日 2 回確認した。一般状態の観察は毎日，投与前，投与直後並びに投与後約 0.5 及び 2 時間後に観察した。詳細な身体観察を 1 週間に 1 回実施した。体重は，最初の週は 2 回，その後は 1 週間に 1 回測定した。摂餌量は 1 日 1 回測定した。血液学的検査，凝固系検査，血液生化学検査及び尿検査を，試験開始前及び投与 19/20 日に実施した。投与初日の投与時，投与後約 5，15 分並びに 0.5，1，2，4，6，24 時間に，TK 用血液試料を採取した。試験中止のため，投与期間中の眼科学及び心電図検査は実施しなかった。瀕死及び死亡動物と生存動物（3 匹/性/群）について剖検を実施し，臓器重量を測定した。試験中止時に採取した臓器組織を，パラフィンブロックとして保存した。

**結果**: 投与開始から 2 週間の間に，アナフィラキシー様の症状，すなわち顔面の腫脹，低血圧，努力呼吸，皮膚の赤色化，発疹及び低体温がみられ，対照群の 1 匹，10 mg/kg/day 群の 3 匹，120 mg/kg/day 群の 2 匹に瀕死あるいは死亡が認められた。剖検時の肉眼所見として，十二指腸，回腸，空腸，結腸，盲腸及び直腸の粘膜の赤色化並びに肺及びリンパ節の暗赤色化が認められた。

対照群でも認められたことから媒体に起因したものと考えられた。媒体中には，イヌにおいてアナフィラキシー様の症状を誘発することが知られている Tween 80 が含まれた。

投与 20 日で試験は中止された。生存動物には，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，臓器重量及び剖検時の肉眼所見において，被験物質投与に関連した変化は認められなかった。被験物質に関連した変化として，120 mg/kg/day 群の雌雄で投与前及び投与後 2 時間に軟便，粘液便及び下痢が，投与後 0.5 及び 2 時間（雌のみ）に白色物質を含む嘔吐が認められた。

初回投与日，120 mg/kg/day 群のフィダキソマイシンの $C_{max}$ は雄で 7360 ± 5540 ng/mL 及び雌で 5690 ± 3360 ng/mL で，主代謝物 OP-1118 の $C_{max}$ は雄で 404 ± 414 ng/mL 及び雌で 469 ± 347 ng/mL であった。フィダキソマイシンの $AUC_{last}$ は雄で 5890 ± 6140 ng·h/mL 及び雌で 8340 ± 7480 ng·h/mL で，OP-1118 の $AUC_{last}$ は雄で 591 ± 572 ng·h/mL 及び雌で 768 ± 598 ng·h/mL であった。

**結論**：ビーグル犬に LT-2 を媒体としてフィダキソマイシンを反復経口投与したときに，媒体を投与した対照群を含めてアナフィラキシー様症状が認められ，試験は中止された。このため，本媒体を用いてフィダキソマイシンの 3 カ月間反復投与による毒性評価を行うことはできなかった。

**試験表題**: ビーグル犬における PAR-101 の 3 カ月間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（試験番号：[redacted]-609006）

**目的**：本試験の目的は，フィダキソマイシンの臨床製剤をビーグル犬に 3 カ月間反復経口投与したときの毒性及び 28 日間休薬したときの毒性の回復性を検討することであった。

**方法**：ビーグル犬（各群雌雄各 4～7 匹，約 8.5～11 カ月齢）に，フィダキソマイシンの 200 mg 臨床製剤（錠剤）を 0（対照群），5，16 及び 48 錠/day（0，1000，3200 及び 9600 mg/匹/day で，試験期間全体を通じての平均体重で換算したときの投与量は雄で 0, 101, 324 及び 942 mg/kg/day，雌で 0，121，400 及び 1190 mg/kg/day に相当する）をカプセルに充填して，1 日 1 回 91 日間反復して強制経口投与した。対照群には，高用量群と同数の空カプセルを投与した。対照群及び高用量群には各群雌雄各 7 匹，低中間用量群には各群雌雄各 4 匹を割り当てた。投与期間終了時に各群雌雄各 4 匹を，28 日間の休薬期間終了時に対照群及び高用量群の残り雌雄各 3 匹を剖検した。生死及び瀕死の確認を 1 日 2 回行った。一般状態の観察は毎日行い，詳細な身体観察を 1 週間に 1 回実施した。体重は最初の週は 2 回，その後は 1 週間に 1 回測定した。摂餌量は 1 日 1 回測定した。フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 測定用の糞試料を投与 3 及び 86 日に採取した。血液学的検査，凝固系検査，血液生化学検査及び尿検査を，投与開始前と投与 4 及び 12 週に実施した。TK 用血液試料を，投与初日及び投与 86 日の投与後 0，5，15 分並びに 0.5，1，2，4，6，24 時間に採取した。眼科学的検査は，投与開始前及び投与 12 週に実施した。心電図検査は投与開始前と投与 4，12 及び 17 週に実施した。投与及び休薬後に動物を安楽死させ，剖検した。臓器重量を測定し，病理組織学的検査を実施した。

**結果**：死亡は認められなかった。被験物質投与に関連した所見として，淡色あるいは黄色便及び白色あるいは黄色物質を含む便が中間及び高用量群に認められた。加えて，白色物質を含む嘔吐が全ての被験物質投与群において散発的に認められ，高用量群には特に多くみられた。体重，

摂餌量，臨床検査（血液学的検査，凝固系検査，血液生化学的検査及び尿検査），心電図及び臓器重量には被験物質投与に関連した影響は認められなかった。また，眼科学的検査並びに剖検及び病理組織学的検査では，被験物質投与に関連した所見は認められなかった。

フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の曝露量はおおむね投与量の増加に従い増加したが，個体間のばらつきが大きく，個別の曝露量は群間で重複していることが多かった。個体間のばらつきは，被験物質を投与した際の嘔吐も関係していた可能性が考えられた。両測定日の高用量群の雌雄の $C_{max}$ は，フィダキソマイシンが 3010～4670 ng/mL で OP-1118 が 361～566 ng/mL，$AUC_{last}$ は，フィダキソマイシンが 8160～23300 ng·h/mL で OP-1118 が 945～1890 ng·h/mL であった。

フィダキソマイシンの糞中濃度は，高用量群の雄では投与 3 日で 13200～186000 μg/g，投与 86 日で 1970～180000 μg/g であった。同群の雌では投与 3 日で 10300～98000 μg/g, 投与 86 日で 32000～185000 μg/g であった。OP-1118 の糞中濃度は，高用量群の雄では投与 3 日で 146～814 μg/g，投与 86 日で 86.1～1330 μg/g で, 雌では投与 3 日で 277～660 μg/g, 投与 86 日で 352～935 μg/g であった。また, 高用量群の投与 86 日に採取した血漿中の 2 種の微量代謝物であるチアクマイシン F（アシル基転位生成物）及びチアクマイシン C の濃度を測定したところ，高用量群でのチアクマイシン F の雌雄平均の $C_{max}$ は 154 ± 124 ng/mL で，$AUC_{last}$ は 574 ± 504 ng·h/mL，チアクマイシン C の雌雄平均の $C_{max}$ は 56.0 ± 60.2 ng/mL で，$AUC_{last}$ は 174 ± 26 ng·h/mL であった。

**結論**：フィダキソマイシン 200 mg 臨床製剤（錠剤）の 5，16 及び 48 錠/day をビーグル犬に 1 日 1 回 3 カ月間反復経口投与した際に，投与による影響は中間及び高用量でみられた消化管への影響，すなわち淡色あるいは黄色便及び白色物質を含む嘔吐に限定された。NOAEL は最高投与量である 48 錠/day（9600 mg/匹/day, 平均体重で換算したときの投与量としては雄で 942 mg/kg/day, 雌で 1190 mg/kg/day に相当）で，NOEL は 5 錠/day（1000 mg/匹/day）であった。

**サル**

経口投与による 28 日間反復投与毒性試験を実施した。その結果, 投与可能最大量を投与したが，フィダキソマイシンの全身曝露としてはイヌの試験をかなり下回り，毒性所見は認められなかった。

## 2.6.6.3.5　サル 28 日間反復経口投与

添付資料 4.2.3.2-10（参）

**試験表題**：カニクイザルにおける OPT-80 の 28 日間経口投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験（試験番号：2002-4923）

**目的**：本試験の目的は，カニクイザルにフィダキソマイシンを 28 日間反復経口投与したときの毒性並びに TK プロファイルを明らかにすることであった。

**方法**：カニクイザル（各群雌雄各 3 匹，18～58 カ月齢）に，Labrasol を媒体としてフィダキソマイシンの 0（媒体），10，30 及び 90 mg/kg/day を，投与容量を 1 mL/kg として 1 日 1 回 28 日間強制経口投与した。投与液を分析した結果，投与液の濃度及び均一性は許容範囲内であった。

試験期間中，生死の確認，一般状態観察あるいは体重及び摂餌量測定を行った。眼科学的検査及び心電図検査は投与開始前及び投与 4 週に実施した。血液学的検査，凝固系検査，血液生化学検査及び尿検査を投与開始前及び剖検前に実施した。TK 用血液試料を，投与初日及び最終日の投与前並びに投与後 0.5，1，2，4，6，8，12 及び 24 時間に採取した。最終投与日の翌日に全動物を安楽死させ，剖検に供した。臓器重量を測定し，病理組織学的検査を実施した。

**結果**：薬剤投与に関連した死亡はなかった。90 mg/kg/day 群の雌 1 匹及び雄 1 匹がそれぞれ投与 22 及び 26 日の投与中あるいは投与直後に死亡したが，剖検において気管に赤色泡沫状物質と肺全葉の多発性暗赤色部位が認められ，投与過誤による死亡と判断された。

全生存例において，一般状態，体重，摂餌状態，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，凝固系検査，血液生化学検査，尿検査，臓器重量，剖検及び病理組織学的検査では，薬剤投与に関連した影響は認められなかった。

血漿中のフィダキソマイシン濃度を，定量下限が 5 ng/mL の高感度法で測定した。90 mg/kg/day 群では $t_{max}$ は投与後約 2 時間で，両測定日の雌雄の $C_{max}$ は 131～417 ng/mL，$AUC_{last}$ は 288～1180 ng·h/mL であった。TK パラメータに一貫した雌雄差はなかった。主代謝物 OP-1118 の測定は行わなかった。

**結論**: フィダキソマイシンをカニクイザルに 28 日間反復経口投与したときの忍容性は良好であり, 被験物質投与に関連した影響は認められなかった。最高投与量の 90 mg/kg/day が NOEL であった。

## 2.6.6.4　遺伝毒性試験

### In Vitro

### 2.6.6.4.1　復帰突然変異試験

添付資料 4.2.3.3.1-1，4.2.3.3.1-2

**試験表題**：OPT-80 の細菌を用いた復帰突然変異試験（試験番号：AA64WW.503.BTL）

**目的**：本試験の目的は，フィダキソマイシンの遺伝子突然変異誘発について細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）によって検討することであった。

**方法**:フィダキソマイシンを被験物質として, ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535 及び TA1537 並びに大腸菌 WP2 *uvr*A を用いて，Aroclor 誘導ラット肝 S9（S9）の存在下及び非存在下における遺伝子突然変異誘発性を検討した。プレート法にて，2 段階で試験を実施した。すなわち，最初に用量範囲の設定と突然変異誘発性についての予備的評価を行い，引き続いて本試験を行った。媒体にはジメチルスルフォキシド（DMSO）を用い，用量設定試験の用量は 0（DMSO），1.5，5.0，15，50，150，500，1500 及び 5000 µg/plate で，本試験の用量は 0（DMSO），50，150，500，1500 及び 5000 µg/plate であった。なお，用量は被験物質の純度（力価として 88.4%）で補正した。被験物質及び試験菌株を含むプレートを S9 存在下又は非存在下において 37 ± 2 °C で 48～72 時間インキュベーションし，インキュベーション終了後に復帰変異コロニー数を計測した。

**結果**：用量設定試験において，1500 µg/plate 以上の用量で析出が認められたが，顕著な毒性は認められなかった。また，復帰変異コロニー数の増加はいずれの菌株にも認められなかった。これらの結果から，本試験の最高用量は 5000 µg/plate とした。

本試験では，S9 存在下及び非存在下においていずれの試験菌株でも遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった。析出が 5000 µg/plate であったが，顕著な毒性は認められなかった。なお，復帰変異コロニー数の減少が一部の試験条件の 5000 µg/plate で認められた。

**結論**：Ames 試験においてフィダキソマイシンの遺伝子突然変異誘発能を検討した結果，いずれの条件下においても結果は陰性であった。

**試験表題**：フィダキソマイシン保存サンプルの復帰突然変異試験（試験番号：AC29MW.503.BTL）

**目的**：本試験の目的は，フィダキソマイシン保存サンプルの遺伝子変異誘発作用について Ames 試験によって検討することであった。

**方法**：被験物質は約 3.5 年間冷蔵保存したフィダキソマイシンで，分解物を含む。ネズミチフス菌 TA98，TA100，TA1535 及び TA1537 並びに大腸菌 WP2 *uvr*A を用いて，S9 の存在下及び非存在下における遺伝子変異誘発作用を検討した。プレート法にて，2 段階で試験を実施した。すなわち，最初に用量範囲の設定と突然変異誘発性についての予備的評価を行い，引き続いて本試験を行った。用量設定試験の用量は，0（DMSO），0.015，0.050，0.15，0.50，1.5，5.0，15，50，150，500，1500 及び 5000 µg/plate で，本試験の用量は 0（DMSO），15（菌株 TA100 の S9 非存在下のみ）50，150，500，1500 及び 5000 µg/plate であった。用量は被験物質の純度（91.86%）で補正した。被験物質及び試験菌株を含むプレートを S9 存在下又は非存在下において 37 ± 2 ℃ で 48～72 時間インキュベーションし，インキュベーション終了後に復帰変異コロニー数を計測した。

**結果**：用量設定試験において，試験菌株 TA98，TA100，TA1535 及び WP2 *uvr*A については S9 存在下及び非存在下で突然変異誘発作用はなかった。試験菌株 TA1537 では陽性対照が異常値で S9 存在下での評価が不可能となったが，再試験を実施したところ突然変異誘発作用は認められなかった。本試験では，S9 存在下及び非存在下においていずれの試験菌株にも復帰突然変異の増加は認められなかった。析出は 5000 µg/plate で認められた。

**結論**：Ames 試験において長期保存したフィダキソマイシンの遺伝子突然変異誘発作用を検討した結果，いずれの条件下においても結果は陰性であった。

### 2.6.6.4.2　染色体異常試験

添付資料 4.2.3.3.1-3

**試験表題**：OPT-80 の哺乳類細胞を用いた in vitro 染色体異常試験（試験番号：AA64WW.331.BTL）

**目的**：本試験の目的は，CHO 細胞におけるフィダキソマイシンの染色体異常誘発を検討することであった。

**方法**：フィダキソマイシンを被験物質として，S9 存在下及び非存在下で CHO 細胞の染色体異常を検討した。

用量設定試験では，0.08～800 μg/mL について検討した結果，溶媒対照と比較したときの細胞毒性（50%以上の細胞増殖抑制）が，S9 非存在下 4 時間処理では 240 μg/mL 以上，S9 存在下 4 時間処理及び S9 非存在下 20 時間処理では 80 μg/mL 以上の濃度で認められた。この結果から，本試験の処理濃度として S9 非存在下 4 時間あるいは 20 時間処理では 12.5～200 μg/mL，S9 存在下 4 時間処理では 3.125～100 μg/mL を選択した。なお，用量は被験物質の純度（力価として 88.4%）で補正した。

**結果**：本試験では，培養液中の析出が 200 μg/mL で認められ，150 μg/mL 以下では溶解した。S9 非存在下 4 時間処理では，染色体の構造異常を有する細胞が 100 及び 125 μg/mL で有意に増加し（P≦0.01），用量相関も有意であった（P<0.05）。100 μg/mL では 5.5%で背景値（0.0%～5.5%）の範囲内であったが，125 μg/mL では 28%と背景値を上回った。数的異常を有す細胞は，いずれの濃度において増加しなかった。

S9 非存在下 20 時間処理では，構造異常あるいは数的異常を有す細胞は，いずれの用量においても増加しなかった。

S9 存在下 4 時間処理の再試験を，3.125，6.25，12.5，25，50，75，100 及び 150 μg/mL の濃度で実施した。その結果，構造異常を有す細胞は 150 μg/mL で 6.0%と，有意な増加がみられた（P≦0.01）。用量相関も認められた（P<0.05）が，背景値（0.0%～6.5%）の範囲内で，生物学的な意義はないものと考えられた。数的異常は，いずれの処理濃度においても増加しなかった。

S9 非存在下の 4 時間処理についての再試験を，50，75，100，111.9，124 及び 140 μg/mL の濃度で実施した。その結果，構造異常を有す細胞が 100，124 及び 140 μg/mL で各々13.5%，9.0%及び 16.5%で，有意な増加（P≦0.01）と用量相関（P<0.05）が認められた。数的異常を有す細胞は，いずれの濃度においても溶媒対照を有意に上回ることはなかった。

**結論**：CHO 細胞においてフィダキソマイシンによる染色体の構造及び数的異常誘発について検討した。その結果，数的異常誘発作用はなかったものの，代謝活性化非存在下の短時間（4 時間）処理において構造異常誘発作用が認められた。

### In Vivo

### 2.6.6.4.3　小核試験

添付資料 4.2.3.3.2-1

**試験表題**：OPT-80 の哺乳動物を用いた赤血球の小核試験（試験番号：AA64WW.125M.BTL）

**目的**：本試験の目的は，フィダキソマイシンのラット骨髄中の多染性赤血球での小核誘発作用を検討することであった。

**方法**：用量設定試験では，雌雄ラット（各群雌雄各 5 匹）に 70% PEG 400／20%エタノール／10%ジメチルアセトアミドを媒体としてフィダキソマイシンの 25，75，100 及び 150 mg/kg を静脈内投与した。100 mg/kg の雄 5 匹中 1 匹並びに 150 mg/kg の雌雄全例が死亡したが，25 及び 75 mg/kg では毒性は認められなかった。高用量には 75 mg/kg を設定し，毒性の性差がなかったため，本試験は雄ラットのみで実施した。すなわち，各群 5～10 匹の雄ラットにフィダキソマイシンの 0（溶

媒），18.75，37.5 及び 75 mg/kg を単回静脈内投与した。全ての投与液は，目標濃度から 5%以内の範囲内であった。投与後 24 又は 48 時間に動物を安楽死させ，骨髄を採取しスライドに固定した。骨髄細胞，多染性赤血球及び正染性赤血球を鏡検し，2000 個の多染性赤血球について小核の有無を調べた。

**結果**：本試験では，いずれの投与群においても死亡及び一般状態に変化は認められなかった。被験物質投与群において，全赤血球に対する多染性赤血球の割合の低下は認められなかった。小核を有する多染性赤血球数の有意な増加は，投与量及び骨髄の採取時期に関わらず認められなかった。なお，37.5 mg/kg の投与後 24 時間にみられた，小核を有する多染性赤血球数の統計学的に有意な増加（P≤0.05）は背景値の範囲内で，生物学的に意義はないと考えられた。

TK 測定は行わなかったが，ラットにおいて主代謝物 OP-1118 と親化合物の AUC に基づく曝露比はモル換算で 0.28～0.41（2.6.4.3.1 静脈内投与時の薬物動態）と高く，主代謝物についても十分に曝露されていた。

**結論**：雄ラットにフィダキソマイシンの 18.75，37.5 及び 75 mg/kg を単回静脈内投与し，骨髄中の赤血球における小核の誘発を調べた。その結果，小核を有する多染性赤血球数の有意な増加は認められなかったことから，フィダキソマイシンに in vivo での染色体異常誘発作用はなかった。

### 2.6.6.4.4 コメットアッセイ

添付資料 4.2.3.3.2-2（参），4.2.3.3.2-3

**試験表題**：ラットにフィダキソマイシン（OPT-80）を経口投与したときの忍容性及び薬物動態の評価（試験番号：AC29MW.125NGLP.BTL）

**目的**：本試験の目的は，フィダキソマイシンを雌雄ラットに 2 日間反復経口投与したときの最大耐量を明らかにすること，被験物質及び主代謝物 OP-1118 の全身曝露及び腸管内濃度を評価すること及び媒体として用いる Labrasol による肝臓及び十二指腸における DNA 損傷を評価することであった。

**方法**：雌雄ラットに媒体（Labrasol）あるいはフィダキソマイシンの 1000 及び 2000 mg/kg/day を，約 21 時間の投与間隔で 2 日間強制経口投与した。投与液は標的濃度の± 20%以内で，均一性及び正確性が示された。対照群は 2 回目の投与後 1 又は 2 時間に各々雌雄各 2 匹から，被験物質投与群は 2 回目の投与後の 0.5，1，2 又は 4 時間に各々雌雄各 3 匹から採血した。各採血の後あるいは対照群の雌雄各 2 匹は 2 回目の投与後 4 時間に，動物を安楽死させた。血液及び腸管内容物のフィダキソマイシン及び OP-1118 濃度を測定し，対照群の肝臓及び十二指腸の組織についてコメットアッセイを行った。

**結果**：死亡はなかった。2000 mg/kg/day の 2 回目投与後に，雌雄で嗜眠及び立毛が認められた。体重に顕著な変化は認められなかった。

血漿中最高濃度は，フィダキソマイシンが 2000 mg/kg/day 群で 341.9 ng/mL で，OP-1118 が 1000 mg/kg/day 群で 208.4 ng/mL であった。フィダキソマイシンの腸管内濃度は，1000 mg/kg/day 群で 651 µg/g（2 回目投与後 0.5 時間）～3830 µg/g（2 回目投与後 1 時間）及び 2000 mg/kg/day 群

で 954 μg/g（2 回目投与後 0.5 時間）～9180 μg/g（2 回目投与後 2 時間）であった。2000 mg/kg/day 群での OP-1118 の腸管内濃度は，215 μg/g（2 回目投与後 4 時間）～504 μg/g（2 回目投与後 1 時間）であった。

対照群の肝臓及び十二指腸細胞のコメットアッセイの結果は全て背景値の範囲内で，Labrasol による DNA 損傷は認められなかった。

**結論**：雌雄ラットのフィダキソマイシンの経口投与による最大耐量は，投与可能な最大用量である 2000 mg/kg であった。毒性には性差が認められなかったため，コメットアッセイ本試験は雄のみを対象として 2000 mg/kg/day で実施可能である。媒体として使用する Labrasol の投与によって肝臓及び十二指腸の細胞に DNA 損傷は認められなかったため，適切な媒体と判断された。

**試験表題**：フィダキソマイシン（OPT-80）を経口投与したときの肝臓及び十二指腸の細胞についての in vivo コメットアッセイ（試験番号：AC29MW.423.BTL）

**目的**：本試験の目的は，フィダキソマイシンをラットに経口投与した際の肝臓及び十二指腸細胞における DNA 損傷についてコメットアッセイを用いて評価することで, 広範な不純物を含有する長期保存後のフィダキソマイシンを被験物質とした。

**方法**：各群 6 匹の SD 系雄ラットに対照物質（媒体の Labrasol 又は陽性対照のメタンスルホン酸エチル）又はフィダキソマイシンの 500，1000 及び 2000 mg/kg/day を，投与容量を 10 mL/kg として 2 日間反復経口投与した。投与液分析の結果，投与液は正確に調製されていた。投与終了後に動物を安楽死させて解剖し，肝臓及び十二指腸を摘出した。なお，陽性対照群はメタンスルホン酸エチル 200 mg/kg を単回投与し，3～4 時間後に臓器を採取した。

肝臓左葉及び十二指腸のスライド標本を細胞溶解液に浸漬し, 巻き戻し処理後に遮光下 2～10°C のアルカリ緩衝液（pH≥13）中で電気泳動を実施した。各動物 100 細胞について，% tail DNA 量，tail moment 及び tail migration を計測した。肝臓及び十二指腸細胞の% tail DNA 量及び十二指腸細胞の tail migration については統計解析した。

TK 用試料採取のために，被験物質投与群の各群に 9 匹のサテライト動物を追加した。各採血ポイント（2 回目投与の 1 時間前，直前，0.25，0.5，1，2，4，6，10 及び 24 時間）について，3 匹の動物を使用した。対照群には 3 匹を追加し，2 回目の投与前及び投与後 4 時間に採血した。最終採血後に，腸管（消化管内容物を含む）を採取した。血漿及び腸管組織について，フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度を測定した。

**結果**：死亡はなかった。2000 mg/kg/day の数匹で 2 日目の投与前後に嗜眠がみられたが，そのほかの動物には所見はなかった。

被験物質投与群の肝細胞の% tail DNA に，媒体対照群との比較で統計学的に有意な増加や用量相関は認められなかった。被験物質投与群の十二指腸細胞の% tail DNA 量及び tail migration にも，媒体対照群との比較で統計学的に有意な増加は認められなかった。被験物質投与群の十二指腸細胞の% tail DNA 量は，その減少について統計学的に用量相関が示された（$P<0.05$）。しかし，個別値はおおむね背景値の範囲内（2.00%～9.25%）で対照群との有意差はなく，tail migration には変

化がなかったことから，生物学的な意義はないと考えられた。陽性対照群では，肝臓及び十二指腸細胞の% tail DNA 並びに十二指腸細胞の tail migration は，媒体対照群と比較して有意に増加した（P<0.05）。

フィダキソマイシンの $AUC_{last}$ は 500，1000 及び 2000 mg/kg/day 群でそれぞれ 554，479 及び 441 ng·h/mL で，$C_{max}$ はそれぞれ 279，367 及び 183 ng/mL であった。OP-1118 の曝露量は全体としてフィダキソマイシンを上回り，$AUC_{last}$ は 1.90～4.09 倍で，$C_{max}$ は 0.462～1.09 倍であった。

フィダキソマイシンの小腸の最大濃度は, 500, 1000 及び 2000 mg/kg/day 群でそれぞれ 1690 µg/g（投与後 1 時間），2880 µg/g（投与後 2 時間）及び 8300 µg/g（投与後 2 時間）であった。OP-1118 の腸管濃度はフィダキソマイシンよりも明らかに低く，500，1000 及び 2000 mg/kg/day のその最大濃度はそれぞれ 631 µg/g（投与後 2 時間），1060 µg/g（投与後 2 時間）及び 982 µg/g（投与後 2 時間）であった。

**結論**：雄ラットに長期保存後のフィダキソマイシンを経口投与し，コメットアッセイにて肝臓及び十二指腸細胞の DNA 損傷を検討した。フィダキソマイシンの 2000 mg/kg/day 投与においても結果は陰性で，肝臓及び十二指腸細胞において DNA 損傷を増加させなかった。

### 2.6.6.4.5　その他の評価系

その他の評価系を用いた試験は実施しなかった。

## 2.6.6.5　がん原性試験

がん原性試験は，フィダキソマイシンについて実施しなかった。フィダキソマイシンは in vitro での CHO 細胞を用いた染色体異常試験は陽性であったが，Ames 試験では遺伝子突然変異誘発作用はなかった。なお，in vitro 染色体異常誘発作用は，臨床用量投薬時の血漿中濃度とはかけ離れた高濃度（≥100 µg/mL）において認められた。主代謝物である OP-1118 については，Ames 試験及び染色体異常試験で検討したところ，遺伝子突然変異及び染色体異常誘発作用は認められなかった。また，in vivo 染色体異常を検出する小核試験では，フィダキソマイシンはヒトでの臨床用量の血漿中濃度の 100 倍以上でも小核誘発は認められず，生物学的に意義のある染色体異常誘発作用はなかった（AA64WW.125M.BTL）。ラットにフィダキソマイシンを投与して肝臓及び十二指腸のコメットアッセイを行った。結果は陰性で，フィダキソマイシン投与によって DNA 損傷を増加させることはなかった（AC29MW.423.BTL）。これらのデータに基づき，証拠の重みから総合的に評価すると，フィダキソマイシンはヒトに対して遺伝毒性を発現しないと考えられる。

ヒトにおいて遺伝毒性及びがん原性の懸念がないことを示すものとして，経口投与したときのフィダキソマイシンの全身曝露量が低いこと，フィダキソマイシンの水への溶解性は低く細胞内濃度の上昇は限定されること，受胎能及び胚・胎児の発生に対する影響は達成可能な最も高い曝露量においても認められなかったこと，*C. difficile* 感染症の投与期間は 10 日間と短いことが挙げられる。

## 2.6.6.6　生殖発生毒性試験

### 2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料 4.2.3.5.1-1

**試験表題**：ラットにおける PAR-101（OPT-80）の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（試験番号：1069-013）

**目的**：本試験の目的は，雌雄ラットにフィダキソマイシンを投与したときの，雌の性周期，受精，卵管内輸送，着床及び着床前段階の胚発生に及ぼす影響並びに雄の授胎能に対する機能的な影響を検討することであった。

**方法**：各群雌雄各 25 匹（約 8 週齢）の SD 系ラットに，1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液を媒体としてフィダキソマイシンの 0（媒体），1, 4 及び 7.5 mg/kg/day を，投与容量 10 mL/kg として毎分約 3 mL の投与速度で尾静脈から投与した。最高用量については，被験物質の溶解度及び投与可能な容量を考慮した。投与液の分析から，実際の投与量は 0.84，3.4 及び 6.3 mg/kg/day であった。雄には交配前 28 日から交配期間を通じ安楽死まで，雌には交配前 14 日から交配期間を通じ妊娠 7 日まで投与した。

一般状態観察，体重及び摂餌量測定を実施した。TK 評価用として，投与初日及び投与 28 日（雄）あるいは妊娠 7 日（雌）の投与後 0.03（2 分），0.08（5 分），0.25，0.5，1，3，8 及び 24 時間に，各投与群の雌雄各 12 匹から採血時点ごとに動物を交互に変えて血液を採取した。同じ投与群の雌雄を最大 21 日間又は交尾が確認されるまで同居させた。雌については，交配前の期間から交配期間中に交尾が確認されるまで，1 日 1 回発情周期を観察した。交配した雌は妊娠 13 日に安楽死させ，子宮内検査を実施して，生存胚，吸収胚及び着床数を記録した。卵巣の黄体数も記録した。全動物について剖検を行い，臓器を採取し，重量を測定した後に保存した。最終剖検時には精子検査（運動性，濃度及び形態）を実施した。

**結果**：死亡はなかった。一般状態，体重，摂餌量，臓器重量及び剖検所見については，投与による影響は認められなかった。発情周期に投与による影響は認められなかった。生殖及び受胎能に関する検査項目にも，投与による影響は認められなかった。母体及び発生に関する検査項目並びに子宮内検査において，投与による影響はないものと考えられた。同様に精子の運動性，濃度及び形態にもフィダキソマイシン投与による影響は認められなかった。

フィダキソマイシンは，投与直後が $t_{max}$ で，$C_{max}$ は投与量の増加に伴い増加した。投与後 3 時間までに，血漿中濃度は定量下限（10 ng/mL）付近または定量下限未満となった。7.5 mg/kg/day 群のフィダキソマイシンの $C_{max}$ は，投与初日が雄で 31100 ng/mL 及び雌で 20900 ng/mL，雄の最終投与日が 36200 ng/mL，雌の妊娠 7 日が 45500 ng/mL であった。$AUC_{last}$ は，投与初日の雄及び雌でそれぞれ 3860 ng·h/mL 及び 2620 ng·h/mL で，雄の投与 28 日は 4750 ng·h/mL，雌の妊娠 7 日は 5050 ng·h/mL であった。主代謝物 OP-1118 の血漿中濃度は測定しなかったが，1069-007 試験等で参照可能であった。

**結論**：雌雄ラットにフィダキソマイシンを静脈内投与し，雌の性周期，卵管輸送，着床及び胚の着床前段階の発生に対する影響並びに雄の授胎能に対する機能的な影響について検討した。最高用量においても投与の影響は認められなかったため，NOEL は 7.5 mg/kg/day（実際は 6.3 mg/kg/day）であった。

### 2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料 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

#### ラット

**試験表題**：ラットにおける OPT-80 の胚・胎児発生毒性試験のための用量設定試験（試験番号：1069-005）

**目的**：本試験の目的は，ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験の投与量を設定することであった。

**方法**：交配した SD 系雌ラット（各群 5 匹，8～10 週齢）に，フィダキソマイシンの 2，4，8 及び 15 mg/kg/day を妊娠 6～17 日に 1 日 1 回，投与容量の 20 mL/kg を約 3～5 分かけて静脈内投与した。投与液の分析では，投与液濃度は設定濃度の 76.1%～94.7%で，実際の投与量は 1.6，3.2，6.3 及び 12 mg/kg/day に相当した。対照群には，媒体である 1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液を，同様に投与した。また，TK 測定のために，サテライト動物として各群雌 9 匹を追加した。

主試験群について，一般状態の観察を行い，体重及び摂餌量を測定した。血液学的検査を，妊娠 6 及び 17 日の投与後 1 時間に実施した。尿検査を，妊娠 6 及び 17 日の投与後 16 時間以上蓄尿した尿試料について実施した。サテライト動物について，妊娠 6 及び 17 日の投与前，並びに投与後 0.08（5 分），0.5，2，4，8 及び 24 時間に，採血時点ごとに動物を交互に変えて試料採取した。妊娠 20 日に，剖検に供し，着床数，早期及び後期吸収胚数，生存及び死亡胎児数，性別，各胎児の体重並びに黄体数を記録した。子宮重量を記録し，補正後の体重変化（妊娠 0～20 日）を算出した。全胎児について外表の形態異常及び変異を検査した。

**結果**：被験物質投与に関連した死亡及び一般状態所見はなかった。低用量（2 mg/kg/day）群の 1 匹の死亡は，一般状態及び剖検に異常所見は認められず，用量に関係しないことから，被験物質投与に関連しなかった。15 mg/kg/day 群の 1 匹が非妊娠で，妊娠率は 15 mg/kg/day 群で 80%，そのほかの群で 100%であった。母体及び子宮検査に，被験物質投与に関連した影響は認められなかった。被験物質投与群の胎児の性比及び体重は対照群と同程度で，外表の形態異常及び変異は認められなかった。

フィダキソマイシンの血漿中濃度は投与直後に $C_{max}$ となり，15 mg/kg/day 群では妊娠 6 日で 16500 ng/mL 及び妊娠 17 日で 33100 ng/mL であった。血漿中濃度は急速に減少したが，15 mg/kg/day 群では投与後 2～4 時間まで定量可能（定量下限：10 ng/mL）であった。$AUC_{last}$ は，妊娠 6 日で 5110 ng·h/mL 及び妊娠 17 日で 9180 ng·h/mL であった。主代謝物 OP-1118 も，全投与群で投与直

後に $C_{max}$ に到達し，8 及び 15 mg/kg/day 群では投与後 2～4 時間まで検出可能であった（1 匹は投与後 8 時間まで測定可能）。

**結論**：妊娠雌ラットにフィダキソマイシンの 2，4，8 及び 15 mg/kg/day を，妊娠 6～17 日に静脈内投与した。母体及び胎児には，被験物質投与に関連した影響は認められなかったため，投与可能最大量である 15 mg/kg/day を本試験（1069-007）の高用量とした。

**試験表題**：ラットにおける PAR-101（OPT-80）の胚・胎児発生への影響に関する試験（試験番号：1069-007）

**目的**：本試験は，ラットにおけるフィダキソマイシンによる催奇形性を含む胚・胎児発生への影響について検討することを目的とした。

**方法**：交配した SD 系雌ラット（各群 27 匹，8～10 週齢）にフィダキソマイシンの 4，8 及び 15 mg/kg/day を，妊娠 6～17 日に 1 日 1 回，投与容量の 20 mL/kg を約 3～5 分かけて静脈内投与した。対照群には，媒体である 1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液を，同様に投与した。被験物質の純度及び投与液中の濃度測定結果で補正したときの実際の投与量は，4，8 及び 15 mg/kg/day でそれぞれ 3.4，6.7 及び 12.6 mg/kg/day であった。各投与量に 9 匹の TK 用サテライト動物を追加した。主試験群について，一般状態の観察を行い，妊娠中の体重及び体重変化量並びに妊娠中の摂餌量を測定した。TK サテライト動物については，妊娠 6 日及び 17 日の投与前並びに投与後 0.08（5 分），0.5，2，4，8 及び 24 時間に採血した。妊娠 20 日に，主試験の各動物を剖検した。着床数，早期及び後期吸収胚数，生存及び死亡胎児数並びに黄体数を記録し，子宮重量を測定した。全胎児について，体重測定及び性別判定を行い，外表，内臓及び骨格を検査した。

**結果**：被験物質投与に関連した一般状態の所見は認められなかった。4 mg/kg/day 群の 1 匹が死亡したが，剖検では異常所見は認められず，用量に関係しないことから，被験物質投与に関連したものとは判断されなかった。そのほかの動物において，体重及び摂餌量にはフィダキソマイシン投与に関連した影響は認められなかった。剖検においても，投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。

妊娠率は，対照群及び 8 mg/kg/day 群はそれぞれ 1 匹が非妊娠のため 96.3%であったが，4 及び 15 mg/kg/day は 100%であった。母体及び子宮に関するデータは全試験群間で一致し，被験物質群の胎児体重及び性比に，対照群との有意差は認められなかった。投与によると考えられる胎児の形態異常及び変異はなかった。

フィダキソマイシンの血漿中濃度は投与直後に $C_{max}$ に到達し，その後は急速に減少して定量下限（10 ng/mL）未満となった。15 mg/kg/day 群では投与後 4～8 時間までに検出不能となった。15 mg/kg/day 群の $C_{max}$ は，妊娠 6 日で 58600 ng/mL 及び妊娠 17 日で 30800 ng/mL，$AUC_{last}$ は妊娠 6 日で 16700 ng·h/mL 及び妊娠 17 日で 9330 ng·h/mL であった。OP-1118 の血漿中濃度も同様に投与直後に $C_{max}$ に到達し，親化合物よりも低値であったが，親化合物に類似した時間推移で定量下限未満に減少した。15 mg/kg/day 群の OP-1118 の $C_{max}$ は，妊娠 6 日で 16300 ng/mL 及び妊娠 17 日で 13200 ng/mL で，$AUC_{last}$ は妊娠 6 日で 6320 ng·h/mL 及び妊娠 17 日で 6680 ng·h/mL であった。

**結論**：妊娠した雌ラットにフィダキソマイシンを妊娠 6～17 日に静脈内投与した。最高用量の 15 mg/kg/day（実際の投与量は 12.6 mg/kg/day）まで，母体及び胎児に被験物質投与に関連した影響は認められなかった。したがって，母体及び胎児の発生毒性についての NOEL は 15 mg/kg/day であった。

### ウサギ

**試験表題**：ウサギにおける OPT-80 の胚・胎児発生毒性試験のための用量設定試験（試験番号：1069-006）

**目的**：本試験の目的は，ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験の投与量を設定することであった。

**方法**：交配させた約 5 カ月齢の New Zealand White 系雌ウサギ（各群 5 匹）に，フィダキソマイシンの 1, 2, 4 及び 7.5 mg/kg/day（純度で補正した実際の投与量は 0.93, 1.9, 3.7 及び 7.0 mg/kg/day）を，妊娠 6～18 日に 1 日 1 回，投与容量の 10 mL/kg を約 3～5 分かけて静脈内投与した。投与液の分析では，投与液の濃度は設定から± 10%の範囲内であった。最高投与量は，投与可能な容量及び媒体への溶解度により決定された。対照群には，媒体の 1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液を，同様に投与した。対照群を除く各群には，TK 用に各々4 匹のサテライト動物を追加した。主試験群について，一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定を実施した。妊娠 6 日及び 18 日の投与後約 1 時間に血液学的検査を実施し，妊娠 29 日に剖検した。着床数，早期及び後期吸収胚数，生存及び死亡胎児数，胎児体重並びに黄体数を記録し，子宮重量を測定した。全胎児について，外表を検査した。サテライト動物について，妊娠 6 日及び 18 日の投与前並びに投与後 0.08（5 分），0.5，2，4，8 及び 24 時間に採血した。

**結果**：最終剖検時まで死亡はなかった。体重，摂餌量及び血液学的検査に被験物質投与による影響は認められなかった。一般状態では，褐色尿が 4 及び 7.5 mg/kg/day 群で認められた。

母体及び子宮には，いずれの用量においても被験物質投与による影響は認められなかった。妊娠率は，対照群を含めて全群で 100%であった。子宮重量及び妊娠 29 日の補正後の体重には影響は認められなかった。被験物質投与群の胎児体重は対照群と同程度であった。いずれの胎児にも外表の形態異常は認められなかった。

フィダキソマイシンの血漿中濃度は投与直後に最高濃度に到達し，その後急速に減少して投与後 2 時間まで定量下限（10 ng/mL）未満となった。7.5 mg/kg/day 群の $C_{max}$ は妊娠 6 日で 21600 ng/mL 及び妊娠 18 日で 9020 ng/mL，$AUC_{last}$ は妊娠 6 日で 5510 ng·h/mL 及び妊娠 18 日で 2340 ng·h/mL であった。

**結論**：雌ウサギに，フィダキソマイシンの 1，2，4 及び 7.5 mg/kg/day を妊娠 6 日～18 日に静脈内投与した。いずれの投与群においても母体及び胎児に対する毒性は認められなかったため，投与可能最大量である 7.5 mg/kg/day を本試験（1069-018）の高用量とした。

**試験表題**： ウサギにおける PAR-101（OPT-80)の胚・胎児発生への影響に関する試験（試験番号：1069-018）

**目的**：本試験は，フィダキソマイシンの催奇形性作用を含む胚・胎児発生への影響を評価することを目的とした。

**方法**：交配した約 7 カ月齢の New Zealand White 系雌ウサギ（各群 23 匹）に，フィダキソマイシンの 2，4 又は 7.5 mg/kg/day（純度で補正した実際の投与量は 1.9，3.8 及び 7.0 mg/kg/day）を，妊娠 6～18 日に 1 日 1 回，投与容量の 10 mL/kg を約 3～5 分の時間をかけて静脈内投与した。高用量は，投与可能な最大投与容量及び媒体中のフィダキソマイシンの溶解度に基づいた。投与液の分析では，投与液の濃度は設定から± 10%の範囲内であった。対照群（23 匹）には，媒体である 1% Solutol HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液を同様に投与した。さらに，TK 用動物として各群 4 匹を追加した。主試験群の動物について，一般状態の観察を行い，妊娠中の体重及び体重変化量並びに摂餌量を測定した。被験物質及び主代謝物 OP-1118 の血漿中濃度測定用の血液試料を，妊娠 6 及び 18 日の投与前，並びに投与後 0.08（5 分），0.5，2，4，8 及び 24 時間に採取した。妊娠 29 日に主試験の全例を剖検し，着床数，早期及び後期吸収胚数，生存及び死亡胎児数，子宮頸部の位置並びに黄体数を記録し，子宮重量を測定した。全胎児について，体重測定及び性別判定を行い，外表，内臓及び骨格を検査した。

**結果**：4 mg/kg/day の 1 匹が，投与部位である耳静脈の状態悪化により投与困難となり妊娠 13 日に安楽死させた。ほかの全例は計画剖検時まで生存した。7.5 mg/kg/day 群で軟便及び褐色尿が認められ，いずれの所見も被験物質投与に関連したものと考えられたが，有害作用とはみなされなかった。妊娠中の摂餌量及び体重変化量には投与の影響は認められなかった。被験物質に関連する剖検時肉眼所見はなかった。

2 mg/kg/day の 2 匹及び 4 mg/kg/day の 3 匹が妊娠していなかった。このため，妊娠 29 日に評価可能な生存胎児が得られた匹数は，対照群， 2，4 及び 7.5 mg/kg/day 群でそれぞれ 23，21，19 及び 23 匹であった。1 匹あたりの黄体数，着床数，着床前及び着床後胚損失率，生存及び死亡胎児数並びに早期及び後期吸収胚数の平均値については，被験物質群と対照群に有意差は認められなかった。子宮重量，補正後の体重変化量，胎児体重及び性比は，全試験群で一致していた。また，胎児の外表，骨格及び内臓検査には，被験物質投与に関連した形態異常は認められなかった。

フィダキソマイシンの血漿中濃度は投与直後に $C_{max}$ に到達し，その後急速に減少して定量下限（10 ng/mL）未満となった。2 及び 4 mg/kg/day 群では投与後 2 時間まで並びに 7.5 mg/kg/day 群では投与後 4 時間までに，ほぼ全例が検出不能となった。7.5 mg/kg/day 群の $C_{max}$ は妊娠 6 日で 7590 ng/mL 及び妊娠 18 日で 11600 ng/mL，$AUC_{last}$ は妊娠 6 日で 2280 ng·h/mL 及び妊娠 18 日で 3170 ng·h/mL であった。OP-1118 の血漿中濃度はフィダキソマイシンより明らかな高値を示し，投与後の最初の採血時点が $C_{max}$ であった。7.5 mg/kg/day 群の $C_{max}$ は妊娠 6 日で 56300 ng/mL 及び妊娠 18 日で 54400 ng/mL，$AUC_{last}$ は妊娠 6 日で 21600 ng·h/mL 及び妊娠 18 日で 25200 ng·h/mL であった。

**結論**：妊娠雌ウサギにフィダキソマイシンを妊娠 6～18 日に静脈内投与した。最高用量である 7.5 mg/kg/day（実際の投与量は 7.0 mg/kg/day）まで，母体及び胎児に被験物質投与に関連した毒性は認められなかった。NOAEL は，7.5 mg/kg/day であった。

### 2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

出生前及び出生後の発生に関する試験は実施しなかった。受胎能・初期胚発生及び胚・胎児発生に有害作用が認められないこと，臨床使用が短期間であること並びに上記生殖発生毒性試験において達成されたフィダキソマイシンの高い血漿中濃度と比較するとヒトでの血漿中濃度は極めて低いことから，欧米規制当局からは実施の必要はないとされた。

### 2.6.6.6.4 幼若動物試験

添付資料 4.2.3.5.4-1（参），4.2.3.5.4-2

**試験表題**：幼若犬におけるフィダキソマイシン（OPT-80)の 14 日間反復経口投与による用量設定試験（試験番号：2819-TX-0003）

**目的**：本試験では，引き続き実施される幼若犬における反復投与毒性試験の用量設定を行うため，4 日齢のイヌにフィダキソマイシンを 14 日間反復経口投与し，TK と忍容性を確認した。

**方法**:各群雌雄各 4 匹のビーグル犬に, フィダキソマイシンの 0（媒体）, 50, 100 及び 200 mg/kg/day を，生後 4～17 日まで強制経口投与した。媒体は Lμtrol® Micro 68（Poloxamer 188)，Aerosil 200（コロイド状二酸化ケイ素)，ハイドロキシプロピルセルロース，無水クエン酸，クエン酸三ナトリウム無水物，安息香酸ナトリウム，イチゴ香料及びスクラロースを小児用製剤と同様に調製したもので，投与容量は 5 mL/kg とした。検査項目は生死確認，一般状態観察，体重，体重変化量及び血漿中並びに糞中の TK とした。

**結果**：投与による死亡はなかった。生後 17 日に 200 mg/kg/day 群の雌雄の各 2 匹に，水様物あるいは黄色物が混ざった便がみられた。体重減少が 200 mg/kg/day 群の雄 2 匹では生後 10 日から 12 日及び生後 17 日から 18 日にかけて，同群雌 1 匹では生後 8 日から 9 日と生後 17 日から 18 日にかけてみられ，結果として同群の投与期間中の体重増加量が少なかった（対照群に比較して雄で 84%，雌で 88%)。

フィダキソマイシンの血漿中濃度は，全般的に用量比より低い増加で，反復投与により僅かに減少した。フィダキソマイシンの血漿中濃度に性差はみられなかったが，主代謝物 OP-1118 の血漿中濃度は雌よりも雄で高かった。血漿中の OP-1118 と親化合物の比は，6.4%～38.4%の範囲にあった。フィダキソマイシン及び OP-1118 の曝露量は血漿中に比較して糞中で高く，糞中では投与後 24 時間まで定量可能であったことから，フィダキソマイシン及び OP-1118 の糞中からの消失は遅いものと考えられた。

**結論**：フィダキソマイシンの 200 mg/kg/day をビーグル犬に生後 4 日から 17 日まで反復経口投与した際の忍容性は良好で，フィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中及び糞中の濃度も確認さ

れた。これらの結果から本試験の用量（2819-TX-0004）は，50，100 及び 200 mg/kg/day が妥当と考えられた。

**試験表題**：幼若犬におけるフィダキソマイシン（OPT-80)の 28 日間反復経口投与毒性試験及び 56 日間休薬による回復性試験（試験番号：2819-TX-0004）

**目的**：本試験の目的は，フィダキソマイシンをビーグル犬に生後 4 日から 28 日間経口投与した際の毒性と 56 日間の休薬による回復性を検討することであった。

**方法**：雌雄のビーグル犬に，フィダキソマイシンの 0（媒体），50，100 及び 200 mg/kg/day を，生後 4～31 日まで 28 日間強制経口投与した。媒体は Lμtrol® Micro 68（Poloxamer 188），Aerosil 200（コロイド状二酸化ケイ素)，ハイドロキシプロピルセルロース，無水クエン酸，クエン酸三ナトリウム無水物，安息香酸ナトリウム，イチゴ香料及びスクラロースを小児用製剤と同様に調製したもので，投与容量は 5 mL/kg とした。主群には各群雌雄各 5 匹を，対照群及び高用量群には回復試験用に各群雌雄各 3 匹を追加した。さらに，別に TK 採血用として各群雌雄各 1～4 匹を用いた。検査項目は生死確認，一般状態観察，体重，体重変化量，摂餌量，血液学的検査，凝固系検査，生化学的検査，尿検査，剖検，臓器重量，病理組織学的検査及び血漿中並びに糞中の TK とした。

**結果**：投与による死亡，一般状態所見並びに体重及び摂餌量への影響はなかった。血液学的検査，凝固系検査，生化学的検査及び尿検査にも投与による影響は認められなかった。剖検，臓器重量及び病理組織学的検査にも投与に関連した変化は認められなかった。

フィダキソマイシンの $t_{max}$ は，生後 4 日では 2～4 時間の範囲で，生後 31 日では 0.5～2 時間の範囲であった。曝露量の用量との比例関係及び性差に関して，一貫した結果は得られなかったが，生後 4 日の 50 及び 200 mg/kg/day 群の $AUC_{last}$ は，それぞれ 1.8 倍及び 1.9 倍，雌に比べ雄で高かった。生後 31 日と生後 4 日の $AUC_{last}$ 比は 0.0962～0.688 で，反復投与による曝露低下がみられた。

主代謝物 OP-1118 の $t_{max}$ は，生後 4 日では 1～6 時間の範囲で，生後 31 日では 1～2 時間の範囲であった。曝露量と用量との間に一貫した比例関係はなかった。また，生後 4 日の曝露量は雌よりも雄で高かったが，生後 31 日には雌雄差はなかった。生後 31 日と生後 4 日の $AUC_{last}$ 比は 0.0315～0.280 で，生後 31 日には曝露量が低下した。

血漿中の主代謝物 OP-1118 の親化合物に対する割合は，6.1～23.4%の範囲にあった。全般に，フィダキソマイシン及び OP-1118 の曝露量は血漿中に比較して糞中で高かった。

**結論**：フィダキソマイシンの 50，100 及び 200 mg/kg/day を雌雄のビーグル犬に生後 4 日から 31 日まで 28 日間反復して経口投与した。投与による変化は認められなかったことから，NOAEL は 200 mg/kg/day であった。

## 2.6.6.7　局所刺激性試験

該当する試験は実施しなかった。

## 2.6.6.8　その他の毒性試験

### 2.6.6.8.1　抗原性

該当する試験は実施しなかった。

### 2.6.6.8.2　免疫毒性

該当する試験は実施しなかった。

### 2.6.6.8.3　機序解明

該当する試験は実施しなかった。

### 2.6.6.8.4　依存性

該当する試験は実施しなかった。

### 2.6.6.8.5　代謝物に関する試験

添付資料 4.2.3.7.5-1，4.2.3.7.5-2

フィダキソマイシンの主代謝物 OP-1118 について，in vitro の遺伝毒性試験を 2 試験実施した。

**試験表題**：OP-1118 の細菌を用いた復帰突然変異試験（試験番号：AC29ME.503.BTL）

**目的**：本試験の目的は，フィダキソマイシンの主代謝物である OP-1118 の突然変異誘発について Ames 試験によって検討することであった。

**方法**：OP-1118 を被験物質として，ネズミチフス菌の試験菌株である TA98，TA100，TA1535 及び TA1537 並びに大腸菌の試験菌株である WP2 *uvr*A を用いて，S9 の存在下及び非存在下における復帰突然変異誘発作用を検討した。投与液は，純度を考慮して補正率 1.03 として調製した。プレート法にて，2 段階で試験を実施した。すなわち，最初に用量範囲の設定と突然変異誘発についての予備的評価を行い，引き続いて本試験を行った。用量設定試験において，最高用量の 5000 µg/plate で復帰突然変異誘発は認められなかったことから，本試験は，0（DMSO），50，150，500，1500 及び 5000 µg/plate で試験した。被験物質及び試験菌株を含むプレートを S9 の存在下又は非存在下において 37 ± 2 °C で 48～72 時間インキュベーションした。インキュベーション終了後に復帰変異コロニー数を計測した。

**結果**: 用量設定及び本試験の両試験で, S9 存在下及び非存在下においていずれの試験菌株にも，析出，顕著な毒性及び復帰突然変異誘発作用は認められなかった。

**結論**: Ames 試験において OP-1118 の復帰突然変異誘発作用を検討した結果，いずれの条件下においても作用は認められなかった。

**試験表題**: OP-1118 の哺乳類細胞を用いた in vitro 染色体異常試験（試験番号: AC29ME.331.BTL）

**目的**：本試験の目的は，CHO 細胞においてフィダキソマイシンの主代謝物である OP-1118 による染色体異常誘発を検討することであった。

**方法**：OP-1118 を被験物質として，S9 存在下及び非存在下で CHO 細胞の染色体異常誘発を検討した。投与液は，純度を考慮して補正率 1.03 として調製した。

用量設定試験において，被験物質は 5000 μg/mL の濃度で DMSO に溶解した。培養液中の析出が処理開始時には 1500 μg/mL 以上で，処理終了時には 5000 μg/mL で認められた。細胞毒性（50%以上の細胞増殖抑制）は，S9 非存在下 4 時間処理では 5000 μg/mL，S9 存在下 4 時間処理及び非存在下 20 時間処理では 1500 μg/mL 以上で認められた。これらの結果から，S9 非存在下 4 時間処理では 500～4000 μg/mL, S9 存在下 4 時間処理及び S9 非存在下 20 時間処理では, 100～1200 μg/mL を，本試験の用量に設定した。

**結果**：S9 非存在下及び存在下 4 時間処理では，構造異常又は数的異常を有す細胞は，染色体を観察したいずれの用量においても有意に増加しなかった。S9 非存在下 20 時間処理でも，構造異常を有す細胞はいずれの用量においても有意に増加しなかったが，900 μg/mL で数的異常の有意な増加（P≦0.05）と用量相関（P≦0.05）が認められた。しかし，数的異常を有す細胞は 2.5%と僅かで，背景値の範囲内（0.0%～7.5%）であったため，生物学的な意義はない変化と考えられた。

**結論**：CHO 細胞において OP-1118 の染色体の染色体異常誘発作用を検討した結果，染色体の構造及び数的異常誘発作用は認められなかった。

## 2.6.6.8.6　不純物に関する試験

添付資料 4.2.3.7.6-1（参）

主な不純物について，遺伝毒性に関する in silico（Derek）解析を実施した（Derek Analysis Report 2010）。

変異原性のアラートはなかったが，がん原性又は染色体損傷についての構造アラートが検出された。Derek アラート 116 は多ハロゲン化芳香族の構造アラートで，Derek アラート 361 は α，β-不飽和エステルの構造アラートで，フィダキソマイシンにも共通するが，これらの構造アラートは一般的で関連しない化合物にも多くみられることから，ヒトでの遺伝毒性と関連しないと考えられた。

フィダキソマイシンは発酵産物で，ICH M7 ガイドラインには該当しない。

## 2.6.6.9　考察及び結論

フィダキソマイシンの一般毒性（イヌで最長 3 カ月），遺伝毒性及び生殖発生毒性を評価した結果，本薬の臨床における十分な安全性が担保された。心血管系，中枢神経系及び呼吸系に対するフィダキソマイシンの潜在的な薬理作用についても検討したが，臨床での安全性の懸念となる影響は見いだされなかった（2.6.2.4.2 In Vivo 安全性薬理試験）。全ての非臨床試験で曝露量は，フィダキソマイシンの治療濃度を大きく上回り，広い安全域が示された。臨床試験（OPT-80-005）においてヒトの臨床用量 200 mg を単回投与したときのフィダキソマイシンの $AUC_{last}$ である 69.5 ng·h/mL と比較すると，ラット試験（1069-007），ウサギ試験（1069-018）及びイヌ試験

（[redacted]-609006）において単回又は反復投与した際のフィダキソマイシンの $AUC_{last}$ はそれぞれ 134 倍，33 倍及び 117／206（雄／雌）倍であった。主代謝物 OP-1118 の血漿中濃度についても臨床での曝露量（$AUC_{last}$）の 136 ng·h/mL を上回っており，代謝物についても十分な安全性評価がなされた。上記試験において，OP-1118 の $AUC_{last}$ はそれぞれ 46 倍，159 倍及び 7／12（雄／雌）倍であった。

いずれの動物種においても，OP-1118 が主代謝物として同定された。OP-1118 については，主要な毒性試験において，フィダキソマイシンとともに定量した。フィダキソマイシンを経口投与したときの OP-1118 のフィダキソマイシンに対する相対曝露量は 2.6.4.3.2 項（経口投与時の薬物動態）のとおりで，一方で静脈内投与した際の OP-1118 とフィダキソマイシンの $AUC_{last}$ におけるモル比は，ラットで 0.28～0.41，ウサギで 6.56～10.75 及びイヌで 0.09～0.33 であった（2.6.4.3.1 静脈内投与時の薬物動態）。すなわち，$AUC_{last}$ のモル比でみた代謝物 OP-1118 はイヌ及びラットはヒトよりも低値であった。しかし，イヌ及びラットにおける毒性試験ではヒトよりも十分に高い用量のフィダキソマイシンが経口投与又は静脈内投与されたので，これらの試験における OP-1118 の曝露量は臨床用量投薬時のヒトにおける曝露量を上回った。

毒性評価のための非げっ歯類の動物種として，イヌとサルを検討した。イヌにおけるフィダキソマイシンの in vitro 代謝プロファイルはヒトと類似していた（2.6.4.5 代謝, MC04107, XT100005）。また，サルに経口投与できた最高用量 90 mg/kg は，体重換算ではヒトでの 1 日投与量を 10 倍以上上回ったが，$C_{max}$ は 200 ng/mL 程度で十分な全身曝露を達成することはできなかった（2002-4923）。イヌ及びサルに単回経口投与したとき，イヌの血漿中濃度の $C_{max}$ は 836 ng/mL（1069-019）で，サルの血漿中濃度の $C_{max}$ の 153 ng/mL（2002-4923）よりも約 5.5 倍高かった。これらの結果から，経口投与による毒性評価にイヌを使用することは適切であると判断された。

臨床投与経路である経口投与による本薬の毒性評価は，イヌでは可能であったが，ラットでは不可能であった。ラットにおいてフィダキソマイシンは経口吸収性が低く（015352）かつ腸管での代謝がすみやかで（014584，MC04107），ラットに反復経口投与したときには血漿中薬物濃度は低く，曝露量としては僅かであった。ラットには最高 90 mg/kg を経口投与したが，当時の定量下限であった 500 ng/mL を上回るフィダキソマイシンは血漿中に検出できず，十分な全身曝露を達成することはできなった。しかし，ラットにおいては静脈内投与によってフィダキソマイシンの十分な曝露量が確保できたので，静脈内投与によって生殖発生毒性を評価することが可能と判断した。一方で，臨床投与経路である経口投与では，フィダキソマイシンは投与量の 90%が消化管で検出されることから，静脈内投与では消化管への直接的な毒性を評価することはできない。したがって，反復投与毒性試験の重要な試験には静脈内投与を用いることは適当ではないと考えられた。フィダキソマイシンはラットにおいて腸管での代謝がすみやかであることも考慮すると，反復投与毒性の重要な試験はイヌを用いた試験のみとせざるを得なかった。

フィダキソマイシンは水に難溶で，経口投与したときの吸収性は極めて低い（2.6.4.3.2 経口投与時の薬物動態）。このため，薬物の全身曝露を最大にするために，開発プログラムの初期において媒体と投与経路について多くの検討が行われた。この結果, in vivo の重要な毒性試験において，

生殖発生毒性試験及び遺伝毒性試験のラット及びウサギに対しては静脈内投与を，一般毒性試験のイヌに対してはフィダキソマイシンの経口投与を選択した。これらの試験ではフィダキソマイシンの血漿中濃度は μg/mL レベルに達し，非臨床試験における本薬の十分な安全性評価が可能となった。すなわち，フィダキソマイシンが全身曝露された際の臨床でのリスク評価が，より完全なものとなった。

フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の NOAEL と曝露量を，表 2.6.6- 3 にまとめた。生殖発生毒性試験及び一般毒性試験において高い曝露量にも関わらずフィダキソマイシンによる毒性は認められず，いずれの試験においてもヒトでの懸念は見いだされなかった。

**表 2.6.6- 3　　毒性試験における NOAEL/NOEL 及び血漿中濃度とヒトでの臨床用量における血漿中濃度の比較**

| Study Type (Study No.) | NOAEL (Study Duration) | Plasma Exposure at NOAEL[a] | | Exposure Margin to Humans | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $C_{max}$ ng/mL | $AUC_{last}$ ng·h/mL | $C_{max}$ | $AUC_{last}$ |
| Rat iv, Fertility study (1069-013) | 7.5 mg/kg/day (males: 28 days prior to mating to Day 28; females 14 days prior to mating to GD 7) | FDX: NC<br>OP-1118: ND | FDX:<br>M = 3860<br>F = 2620<br>OP-1118: ND | FDX: NC<br>OP-1118: ND | FDX:<br>M = 56×<br>F = 38×<br>OP-1118: ND |
| Rat iv, Embryo- fetal study (1069-007) | 15 mg/kg/day (GD 6-17) | FDX: 30800<br>OP-1118: 13200 | FDX: 9330<br>OP-1118: 6320 | FDX: 3117×<br>OP-1118: 750× | FDX: 134×<br>OP-1118: 46× |
| Rabbit iv, Embryo- fetal study (1069-018) | 7.5 mg/kg/day (GD 6-18) | FDX: NC<br>OP-1118: 54400 | FDX: 2280<br>OP-1118: 21600 | FDX: NC<br>OP-1118: 3091× | FDX: 33×<br>OP-1118: 159× |
| Dog oral, General toxicity study ([redacted]-609006) | 9600 mg/dog/day (3 months) | FDX: 3010<br>OP-1118: 361 | FDX: 8160<br>OP-1118: 945 | FDX: 305×<br>OP-1118: 21× | FDX: 117×<br>OP-1118: 7× |
| Monkey oral, General toxicity study (2002- 4923) | 90 mg/kg/day (28 days) | FDX: 131<br>OP-1118: ND | FDX: 288<br>OP-1118: ND | FDX: 13×<br>OP-1118: ND | FDX: 4×<br>OP-1118: ND |
| Human oral (OPT-80-005) | 200 mg (single dose) | FDX: 9.88<br>OP-1118: 17.6 | FDX: 69.5<br>OP-1118: 136 | - | - |

FDX = フィダキソマイシン，NC = 計算せず，ND = データなし，NOAEL = 無毒性量

[a] TK データは，雌雄全体又は投与日全体のうち，最低値（平均値）となった数値を示した。

一般毒性試験及び生殖発生毒性試験の NOAEL あるいは NOEL におけるフィダキソマイシンの曝露量は，臨床用量投与時におけるヒトでの曝露量を十分に上回っていた。全体として，非臨床試験においては血漿中又は糞中のフィダキソマイシンの曝露量は μg/mL あるいは μg/g レベルであったが，十分な忍容性が認められた。イヌの 3 カ月間反復経口投与毒性試験（[redacted]-609006）における $C_{max}$ は，フィダキソマイシンについては 3010 ng/mL（雄）及び 4670 ng/mL（雌）でヒトとの安全域は 300 倍以上で，主代謝物 OP-1118 については 361 ng/mL（雄）及び 566 ng/mL（雌）でヒトとの安全域は 20 倍以上であった。$AUC_{last}$ は，フィダキソマイシンについて 8160 ng·h/mL（雄）及び 14300 ng·h/mL（雌）でヒトとの安全域は 100 倍以上で，主代謝物 OP-1118 については 945 ng·h/mL（雄）及び 1590 ng·h/mL（雌）でヒトとの安全域は 7～12 倍であった。同試験における糞中濃度は，フィダキソマイシンが 1970～185000 μg/g と 1 試料を除く全試料が 10000 μg/g 以上で，ヒトで認められた糞中濃度を約 5～150 倍上回っていた。一方，OP-1118 の糞中濃度は 86.1～1330 μg/g であり，臨床での糞中曝露量と同程度であった（臨床試験 OPT-80-005 において 200 mg

での最大糞中濃度は，フィダキソマイシンが 391～1240 μg/g 及び OP-1118 が 214～947 μg/g)。すなわち，非臨床試験においてフィダキソマイシンについては十分な糞中濃度が認められたが，直接曝露される消化管については剖検及び病理組織学的検査で精査したところ毒性変化は認められなかった。OP-1118 については，糞中濃度はそれほど高くなく，また消化管の細胞等を用いた直接的な毒性は検討していない。しかし，OP-1118 は染色体異常試験に用いた CHO 細胞に対して，強い細胞毒性を示さなかった。CHO 細胞における 50%以上の細胞増殖抑制を示す濃度は, OP-1118 が 1500～5000 μg/mL であったのに対し(AC29ME.331.BTL), フィダキソマイシンは 80～800 μg/mL であった（AA64WW.331.BTL)。これらを総合すると，OP-1118 についても消化管への直接作用を介して強い毒性を発現する懸念はないものと考えられる。

フィダキソマイシンは，in vitro の CHO 細胞を用いた染色体異常試験では陽性であったが（AA64WW.331.BTL)，細菌を用いた復帰突然変異試験及び 2 種の in vivo 試験（小核試験及びコメットアッセイ）は全て陰性で，バッテリーの評価として遺伝毒性の懸念はないと考えられた。さらに，染色体異常が誘発されたのは 100 μg/mL 以上の処理濃度においてのみで，ヒトの臨床用量での血漿中濃度 (9.88 ng/mL) を大きく上回り, 本変化の生物学的な意義は不明であった。なお, 主代謝物である OP-1118 は, 細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHO 細胞での染色体異常試験において，遺伝子突然変異又は染色体異常誘発作用を示さなかった。

ヒトにおいて遺伝毒性及びがん原性の懸念がないことに関して，フィダキソマイシンを経口投与したときの全身曝露量が少ないこと，フィダキソマイシンは溶解性が低いため細胞内濃度は限定的であること, 十分な曝露量においても受胎能及び胚･胎児発生に対する影響は認められなかったこと並びに *C. difficile* 感染症の適応での治療期間は 10 日間と短期であることが挙げられる。

フィダキソマイシンの出生前及び出生後の発生に関する試験は実施しなかった。受胎能・初期胚発生及び胚・胎児発生に有害作用が認められないこと，治療的使用期間が短期間であること並びに動物を用いた上記生殖発生毒性試験で達成されたフィダキソマイシンの高い血漿中濃度と比較するとヒトでの血漿中濃度は極めて低いことから，欧米規制当局からは実施の必要はないとされた。一方，将来の小児における臨床試験を想定して，ビーグル犬に 4 日齢から 28 日間フィダキソマイシンを経口投与して毒性を検討した。その結果，最高用量の 200 mg/kg/day においても毒性を示唆する変化は認められなかった。

結論として，フィダキソマイシンの毒性評価のために in vitro 及び in vivo の広範囲な試験を実施し検討したところ，試験に用いた投与経路及び投与量においてヒトでの臨床曝露量を十分上回る曝露が達成されたが，本薬に関連した毒性は認められなかった。これらの結果から，フィダキソマイシンにはヒトの臨床用量での毒性及び有害な薬理作用の懸念はないものと判断された。

# 目次

2.6.7 毒性試験概要表....2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表....2
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表....6
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧....7
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧....10
2.6.7.5 単回投与毒性試験....19
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験....20
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験....21
2.6.7.8 in vitro 遺伝毒性試験....25
2.6.7.9 in vivo 遺伝毒性試験....35
2.6.7.10 がん原性試験....37
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験....38
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（重要な試験）....39
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（重要な試験）....42
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（重要な試験）....46
2.6.7.15 幼若動物を用いた試験（重要な試験）....47
2.6.7.16 局所刺激性試験....48
2.6.7.17 その他の毒性試験....48

# 2.6.7　毒性試験概要表

## 2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質：フィダキソマイシン

| Type of Study/Species/Strain | Method of Administration | Duration of Dosing | Nominal Dose (mg/kg)[a] | GLP | Testing Facility | Study Number | CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Single-Dose Toxicity** | | | | | | | |
| Rat/ Sprague Dawley | Oral (gavage) | Single dose | 0, 167, 500, 1000 | Yes | [redacted] | 015353 | 4.2.3.1-1 |
| Rat/ Sprague Dawley | iv | Single dose | 0, 20, 62.5, 200 | Yes | [redacted] | 015386 | 4.2.3.1-2 |
| Dog/ Beagle | Oral (gavage) | Escalating dose | 10, 30, 120 | No | [redacted] | [redacted]-609001 | 4.2.3.1-3 |
| Dog/ Beagle | iv | Escalating dose | 1, 4, 7.5 | No | [redacted] | 1176-012 | 4.2.3.1-4 |
| **Repeated-Dose Toxicity** | | | | | | | |
| Rat/ Sprague Dawley | Oral (gavage) | 28 days | 0, 10, 30, 90 | Yes | [redacted] | 015352 | 4.2.3.2-1 |
| Rat/ Sprague Dawley | iv | 14 days[b] | 0, 4, 20, 75 | Yes | [redacted] Canada | 1003-2571 | 4.2.3.2-2 |
| Rat/ Sprague Dawley | iv continuous | 14 days | 0, 19.2 | Yes | [redacted] Canada | 1004-0901 | 4.2.3.2-3 |
| Rat/ Sprague Dawley | iv | 14 days | 0, 4 | No | [redacted] | 1176-003 | 4.2.3.2-4 |
| Dog/ Beagle | Oral (capsule) | 14 days | 0, 400, 1000, 3200 mg/day[c] | No | [redacted] | [redacted]-609005 | 4.2.3.2-5 |
| Dog/ Beagle | Oral (capsule) | 14 days | 0, 6400, 9600 mg/day[c] | No | [redacted] | [redacted]-609007 | 4.2.3.2-6 |
| Dog/ Beagle | Oral (gavage) | 14 days | 0, 30, 60, 120 | Yes | [redacted] | [redacted]-609002 | 4.2.3.2-7 |
| Dog/ Beagle | Oral (gavage) | 3 months[d] | 0, 10, 30, 120 | Yes | [redacted] | [redacted]-609003 | 4.2.3.2-8 |
| Dog/ Beagle | Oral (capsule) | 3 months | 0, 1000, 3200, 9600 mg/day[c] | Yes | [redacted] | [redacted]-609006 | 4.2.3.2-9 |
| Monkey/ Cynomolgus | Oral (gavage) | 28 days | 0, 10, 30, 90 | Yes | [redacted] Canada | 2002-4923 | 4.2.3.2-10 |

Continued

| Type of Study/Species/Strain | Method of Administration | Duration of Dosing | Nominal Dose (mg/kg)[a] | GLP | Testing Facility | Study Number | CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Genotoxicity** | | | | | | | |
| Ames Assay/ *S. typhimurium* and *E. coli* | In vitro | 48-72 h incubation (+/- S9) | Initial: 1.5-5000 µg/plate Confirmatory: 50-5000 µg/plate | Yes | [redacted] | AA64WW.503.BTL | 4.2.3.3.1-1 |
| Ames Assay/ *S. typhimurium* and *E. coli* | In vitro | 48-72 h incubation (+/- S9) | Initial: 0.015-5000 µg/plate Confirmatory: 15-5000 µg/plate [e] | Yes | [redacted] | AC29MW.503.BTL | 4.2.3.3.1-2 |
| Ames Assay/ *S. typhimurium* and *E. coli* | In vitro | 48-72 h incubation (+/- S9) | OP-1118 Initial: 1.5-5000 µg/plate Confirmatory: 50-5000 µg/plate | Yes | [redacted] | AC29ME.503.BTL | 4.2.3.7.5-1 |
| Chromosomal Aberration Test/ Chinese hamster ovary (CHO) cells | In vitro | 4 and 20 h exposures (+/- S9) | 50-140 µg/mL (-S9; 4 h) 12.5-50 µg/mL (-S9; 20 h) 25-150 µg/mL (+S9; 4 h) | Yes | [redacted] | AA64WW.331.BTL | 4.2.3.3.1-3 |
| Chromosomal Aberration Test/ Chinese hamster ovary (CHO) cells | In vitro | 4 and 20 h exposures (+/- S9) | OP-1118 500-1500 µg/mL (-S9; 4 h) 250-900 µg/mL (+S9; 4 h, -S9; 20 h) | Yes | [redacted] | AC29ME.331.BTL | 4.2.3.7.5-2 |
| Micronucleus Test/ Rat/ Sprague Dawley | iv | Single dose | 0, 18.75, 37.5, 75 | Yes | [redacted] | AA64WW.125 M.BTL | 4.2.3.3.2-1 |
| Comet assay/ Rat/ Sprague Dawley | Oral (gavage) | Two doses, 21 h apart | 0, 1000, 2000 | No | [redacted] | AC29MW.125N GLP.BTL | 4.2.3.3.2-2 |
| Comet assay/ Rat/ Sprague Dawley | Oral (gavage) | Two doses, 21 h apart | 0, 500, 1000, 2000 | Yes | [redacted] | AC29MW.423.BTL | 4.2.3.3.2-3 |

Continued

| Type of Study/Species/Strain | Method of Administration | Duration of Dosing | Nominal Dose (mg/kg)[a] | GLP | Testing Facility | Study Number | CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Reproductive and Developmental Toxicity** | | | | | | | |
| Fertility and Early Embryonic Development/ Rat/ Sprague Dawley | iv | Males: 28 days before mating until euthanasia<br>Females: 14 days before mating to GD 7 | 0, 1, 4, 7.5 | Yes | [redacted] | 1069-013 | 4.2.3.5.1-1 |
| Range-Finding Embryo-Fetal Development/ Rat/ Sprague Dawley | iv | GD 6 to 17 | 0, 2, 4, 8, 15 | Yes | [redacted] | 1069-005 | 4.2.3.5.2-1 |
| Embryo-Fetal Development/ Rat/ Sprague Dawley | iv | GD 6 to 17 | 0, 4, 8, 15 | Yes | [redacted] | 1069-007 | 4.2.3.5.2-2 |
| Range-Finding Embryo-Fetal Development/ Rabbit/ New Zealand White | iv | GD 6 to 18 | 0, 1, 2, 4, 7.5 | Yes | [redacted] | 1069-006 | 4.2.3.5.2-3 |
| Embryo-Fetal Development/ Rabbit/ New Zealand White | iv | GD 6 to 18 | 0, 2, 4, 7.5 | Yes | [redacted] | 1069-018 | 4.2.3.5.2-4 |
| Juvenile Animal Range-Finding/ Dog/ Beagle | Oral (gavage) | 14 days from PND 4 | 0, 50, 100, 200 | No | [redacted] Canada | 2819-TX-0003 | 4.2.3.5.4-1 |
| Juvenile Animal/ Dog/ Beagle | Oral (gavage) | 28 days from PND 4 | 0, 50, 100, 200 | Yes | [redacted] Canada | 2819-TX-0004 | 4.2.3.5.4-2 |
| **Toxicity: Other** | | | | | | | |
| In Silico Evaluation of Impurities | NA | NA | NA | No | [redacted] | Derek Analysis 2010 | 4.2.3.7.6-1 |

[a] Unless otherwise specified. For Repeated-Dose Toxicity, the highest No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) or No Observed Effect Level (NOEL) is underlined.

[b] Study originally planned for 14 days but decreased to 5 days due to early mortality.

[c] Tablets contained 200 mg of fidaxomicin were dosed.

[d] Study originally planned for 3 months, but decreased to 2 weeks due to early mortality.

[e] Fidaxomicin test concentration range for non-activated TA100 was extended to 15-5000 µg/plate

GLP – Good laboratory practice; iv – Intravenous; OP-1118 – Main metabolite of fidaxomicin; GD – Gestation day; PND – Postnatal day; NA – Not applicable

## 2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：フィダキソマイシン

| Type of Study | Test System | Method of Administration | Dose (mg/kg) | GLP | Study Number | CTD |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pilot 2-Day Oral (Gavage) toxicokinetics and tolerability study | Sprague Dawley Rat | Oral | 0, 1000, 2000 | No | AC29MW.125NGLP.BTL | 4.2.3.3.2-2 |
| 2-Day Genotoxicity Comet Assay | Sprague Dawley Rat | Oral | 0, 500, 1000, 2000 | Yes | AC29MW.423.BTL | 4.2.3.3.2-3 |
| Pilot 14-Day Oral (Capsule) Toxicity Study | Beagle Dog | Oral | 0, 400, 1000, 3200 mg/day | No | TK-[redacted]609005 | 4.2.2.2-7 |
| Pilot 14-Day Oral (Capsule) Toxicity Study | Beagle Dog | Oral | 0, 6400, 9600 mg/day | No | TK-[redacted]609007 | 4.2.2.2-8 |
| A 14-Day Oral (Gavage) Toxicity Study | Beagle Dog | Oral | 0, 30, 60, 120 | Yes | [redacted]-609002 | 4.2.3.2-7 |
| 3-Month Oral (Capsule) Toxicity Study | Beagle Dog | Oral | 0, 1000, 3200, 9600 mg/day | Yes | [redacted]-609006 | 4.2.3.2-9 |
| 28-Day Oral (Gavage) Toxicity Study | Cynomolgus Monkey | Oral | 0, 10, 30, 90 | Yes | 2002-4923 | 4.2.3.2-10 |
| Fertility and Early Embryonic Development | Sprague Dawley Rat | iv | 0, 1, 4, 7.5 | Yes | 1069-013 | 4.2.3.5.1-1 |
| Range-Finding Embryo-Fetal Development | Sprague Dawley Rat | iv | 0, 2, 4, 8, 15 | Yes | 1069-005 | 4.2.3.5.2-1 |
| Embryo-Fetal Development | Sprague Dawley Rat | iv | 0, 4, 8, 15 | Yes | 1069-007 | 4.2.3.5.2-2 |
| Range-Finding Embryo-Fetal Development | New Zealand White Rabbit | iv | 0, 1, 2, 4, 7.5 | Yes | 1069-006 | 4.2.3.5.2-3 |
| Embryo-Fetal Development | New Zealand White Rabbit | iv | 0, 2, 4, 7.5 | Yes | 1069-018 | 4.2.3.5.2-4 |
| Juvenile Animal Dose Range | Beagle Dog | Oral | 0, 50, 100, 200 | No | 2819-TX-0003 | 4.2.3.5.4-1 |
| Juvenile Animal Toxicity Study | Beagle Dog | Oral | 0, 50, 100, 200 | Yes | 2819-TX-0004 | 4.2.3.5.4-2 |

GLP – Good laboratory practice; iv – Intravenous.

## 2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：フィダキソマイシン

| Steady State $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Species** | **Rat** | **Rat** | **Rat** | **Rabbit** | **Rabbit** |
| **Method of Administration** | iv | iv | iv | iv | iv |
| **Gender (M/F/group)** | 3 pregnant F | 3 pregnant F | 3M/3 pregnant F | 4 pregnant F | 4 pregnant F |
| **Study No.** | 1069-005 | 1069-007 | 1069-013 | 1069-006 | 1069-018 |
| **CTD No.** | 4.2.3.5.2-1 | 4.2.3.5.2-2 | 4.2.3.5.1-1 | 4.2.3.5.2-3 | 4.2.3.5.2-4 |
| **Dose (mg/kg)** | | | | | |
| **Fidaxomicin** | | | | | |
| 1 | | | M: 465, F: 212 | 209 ± 99.4 | |
| 2 | 396 | | | 359 ± 229 | 489 ± 95.3 |
| 4 | 1150 | 1140 | M:3040, F:1500 | 1180 ± 557 | 1580 ± 613 |
| 7.5 | | | M: 4750, F: 5050 | 2340 ± 419 | 3170 ± 1810 |
| 8 | 3220 | 5110 | | | |
| 15 | 9180 | 9330 | | | |
| **Metabolite OP-1118** | | | | | |
| 1 | | | | 758 ± 181 | |
| 2 | 258 | | | 2050 ± 893 | 4040 ± 803 |
| 4 | 805 | 1280 | | 6800 ± 1280 | 11200 ± 2630 |
| 7.5 | | | | 15800 ± 3760 | 25200 ± 5320 |
| 8 | 2170 | 2760 | | | |
| 15 | 3780 | 6680 | | | |

$AUC_{last}$ – Area under the concentration time curve from time 0 to the last measurable concentration; iv – Intravenous; M – Male; F– Female

被験物質：フィダキソマイシン

| Steady State $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | | | |
|---|---|---|---|
| **Species** | **Dog** | **Dog** | **Dog** |
| **Method of Administration** | Oral (Capsule) | Oral (Capsule) | Oral (Capsule) |
| **Gender (M/F/group)** | 2M/2F | 2M/2F | 4-6M[a]/4-7F[b] |
| **Study No.** | TK-[redacted]609005 | TK-[redacted]609007 | [redacted]-609006 |
| **CTD No.** | 4.2.2.2-7 | 4.2.2.2-8 | 4.2.3.2-9 |
| **Dose (mg/kg)** | | | |
| **Fidaxomicin** | | | |
| 400 mg/day | 90.3 ± 68.7 | | |
| 1000 mg/day | 325 ± 289 | | M: 136 ± 147, F: 1240 ± 1510 |
| 3200 mg/day | 2000 ± 807 | | M: 2630 ± 805, F: 8160 ± 6040 |
| 6400 mg/day | | 4630 ± 2200 | |
| 9600 mg/day | | 16000 ± 7980 | M: 8160 ± 4280, F: 14300 ±8220 |
| **Metabolite OP-1118** | | | |
| 400 mg/day | 0 | | |
| 1000 mg/day | 0 | | M: 3.12 ± 4.01, F: 85.3 ± 140 |
| 3200 mg/day | 45.1 ± 30.9 | | M: 161 ± 95.2, F: 438 ± 454 |
| 6400 mg/day | | 371 ± 488 | |
| 9600 mg/day | | 1750 ± 879 | M: 945 ± 953, F: 1590 ± 597 |

[a] N=4 at 1000 and 3200 mg/day, N=6 at 9600 mg/day

[b] N=7 at 9600 mg/day

$AUC_{last}$ – Area under the concentration time curve from time 0 to the last measurable concentration; M – Male; F – Female

被験物質：フィダキソマイシン

| Steady State $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Species** | **Dog** | **Dog** | **Dog** | **Monkey** |
| **Method of Administration** | Oral (Gavage) | Oral (Gavage) | Oral (Gavage) | Oral (Gavage) |
| **Gender (M/F/group)** | 3M/3F | 4M/4F | 3M/3F | 2-3M/2-3F |
| **Study No.** | [redacted]-609002 | 2819-TX-0003 | 2819-TX-0004 | 2002-4923 |
| **CTD No.** | 4.2.3.2-7 | 4.2.3.5.4-1 | 4.2.3.5.4-2 | 4.2.3.2-10 |
| **Dose (mg/kg)** | | | | |
| **Fidaxomicin** | | | | |
| 30 | M: 4330 ± 1210, F: 455-10800 [a] | | | 212 ± 94.2 |
| 50 | | M: 1500 ± 773, F: 987 ± 210 | M: 311, F: 144 | |
| 60 | M: 972 - 5190[a], F: 1770-11700[a] | | | |
| 90 | | | | 732 ± 645 |
| 100 | | M: 3140 ± 1840, F:1410 ± 656 | M: 404, F:2230 | |
| 120 | M: 10100 ± 2370, F: 1900 ± 1290 | | | |
| 200 | | M: 2790 ± 1050, F: 2690 ± 1310 | M: 1010, F: 1270 | |
| **Metabolite OP-1118** | | | | |
| 30 | M: 499 ± 400, F: 54.2-968 [a] | | | |
| 50 | | M: 169 ± 170, F: 107 ± 72.6 | M: NA, F: NA | |
| 60 | M27.0-505 [a], F: 94.3-553 [a] | | | |
| 100 | | M: 538 ± 310, F: 313 ± 187 | M: 64.9, F: 369 | |
| 120 | M: 995 ± 68.4, F: 273 ± 204 | | | |
| 200 | | M: 1010 ± 749, F: 583 ± 380 | M: 77.4, F: 191 | |

[a] Data represent range. The mean was not calculated because the highest AUC/lowest AUC was > 5

$AUC_{last}$ – Area under the concentration time curve from time 0 to the last measurable concentration; iv – Intravenous; M – Male; F – Female; NA – Not applicable

## 2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：フィダキソマイシン

| Batch or Lot No. | Purity (%) (Clinical spec., [redacted]) | Current Specified Impurities (Current specifications per Section 3.2.S.4.1) | | | | Study Number (CTD) | Type of Study |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Total Impurities (Clinical spec., [redacted]) | | | | | |
| 35-71 | [redacted] | Specified Impurities[a,b] | Synonym[b] | Spec. | Result[a] (%) | 015353 (4.2.3.1-1) | Acute Oral Toxicity in Rats |
| | | 不純物13* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 015386 (4.2.3.1-2) | Acute iv Toxicity in Rats |
| | | 不純物8* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物11* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 015352 (4.2.3.2-1) | 28-Day Oral Toxicity in Rats |
| | | 不純物10* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物1* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | 2002-4923 (4.2.3.2-10) | 28-Day Oral Toxicity in Monkeys |
| | | 不純物6* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物7* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | AA64WW.331.BTL (4.2.3.3.1-3) | In Vitro Chromosome Aberration Test |
| | | 不純物2* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物17* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | AA64WW.503.BTL (4.2.3.3.1-1) | Bacterial Reverse Mutation Assay |
| | | 不純物12* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物20* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物4* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | AA64WW.125M.BTL (4.2.3.3.2-1) | Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test |
| | | 不純物21* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物3* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物9* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| 911219 | [redacted] | [redacted] | | | | 1003-2571 (4.2.3.2-2) 1004-0901 (4.2.3.2-3) | 14-Day iv Toxicity in Rats |
| 94180005 | [redacted] | [redacted] | | | | 1176-003 (4.2.3.2-4) | 2-Week iv Toxicity in Rats |

Continued



＊：新薬承認情報提供時に置き換え

| Batch or Lot No. | Purity (%) (Clinical spec., [redacted]) | Current Specified Impurities (Current specifications per Section 3.2.S.4.1)<br>Total Impurities (Clinical spec., [redacted]) | Study Number (CTD) | Type of Study |
|---|---|---|---|---|
| 94180006 | [redacted] | [redacted] | 1176-012 (4.2.3.1-4) | Single Ascending Dose iv Toxicity in Dogs |
| | | | 1069-005 (4.2.3.5.2-1)<br>1069-006 (4.2.3.5.2-3)<br>1069-007 (4.2.3.5.2-2)<br>1069-013 (4.2.3.5.1-1) | Reproductive Toxicology in Rats and Rabbits (Fertility, Early Embryonic Dev, Embryo-Fetal Dev) |
| PAR# R06-66P29 (Par B# 505745, Biocon B# B-0560063/14439) | [redacted] | [redacted] | 1069-018 (4.2.3.5.2-4) | Reproductive Toxicology (Embryo-fetal Development in Rabbits) |
| PAR# R06-54P81 (Par B# 505745, Biocon B# B-0560063/14439 washed) | [redacted] | [redacted] | [redacted]-609001 (4.2.3.1-3) | Single Ascending-Dose Oral Toxicity in Dogs |

Continued

| Batch or Lot No. | Purity (%) (Clinical spec., [redacted]) | Current Specified Impurities (Current specifications per Section 3.2.S.4.1) | | | | Study Number (CTD) | Type of Study |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Total Impurities (Clinical spec., [redacted]) | | | | | |
| PAR B#508507 (Biocon B# B-0660051/00169) | [redacted] | Specified Impurities[b,e] | Synonym[b] | Spec. | Result (%) | [redacted]-609002 (4.2.3.2-7) | 14-Day Oral (Gavage) Toxicity in Dogs |
| | | 不純物13* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物8* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物11* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物10* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物1* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物6* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物7* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物2* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物17* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物12* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物20* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物4* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物21* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物3* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物9* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | [redacted] | | | | | |

Continued



＊：新薬承認情報提供時に置き換え

| Batch or Lot No. | Purity (%) (Clinical spec., [redacted]) | Current Specified Impurities (Current specifications per Section 3.2.S.4.1) | | | | Study Number (CTD) | Type of Study |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Total Impurities (Clinical spec., [redacted]) | | | | | |
| PAR B# 509789 (Biocon B# B-0660100/00374) | [redacted] | Specified Impurities[b,e] | Synonym[b] | Spec. | Result (%) | [redacted]-609003 (4.2.3.2-8) | 3-Month Oral (Gavage) Toxicity in Dogs |
| | | 不純物13* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物8* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物11* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物10* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物1* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物6* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物7* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物2* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物17* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物12* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物20* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物4* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物21* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物3* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物9* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | [redacted] | | | | | |

Continued



＊：新薬承認情報提供時に置き換え

| Batch or Lot No. | Purity (%) (Clinical spec., [redacted]) | Current Specified Impurities (Current specifications per Section 3.2.S.4.1) | | | | Study Number (CTD) | Type of Study |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Total Impurities (Clinical spec., [redacted]) | | | | | |
| 630601/184732 | [redacted] | Specified Impurities[b,e] | Synonym[b] | Spec. | Result (%) | [redacted]-609005 (4.2.3.2-5)<br>[redacted]-609007 (4.2.3.2-6) | Pilot 14-Day Oral (Capsule) Toxicity in Dogs |
| | | 不純物13* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物8* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物11* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物10* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物1* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物6* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物7* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物2* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物17* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物12* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物20* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物4* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物21* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物3* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物9* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | [redacted] | | | | | |

Continued



＊：新薬承認情報提供時に置き換え

| Batch or Lot No. | Purity (%) (Clinical spec., [redacted]) | Current Specified Impurities (Current specifications per Section 3.2.S.4.1) | | | | Study Number (CTD) | Type of Study |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Total Impurities (Clinical spec., [redacted] | | | | | |
| R0242001 (Tablets) | [redacted] | Specified Impurities[a,b] | Synonym[b] | Spec. | Result[a] (%) | [redacted]-609006 (4.2.3.2-9) | 3-Month Oral (Capsule) Toxicity in Dogs |
| | | 不純物13* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物8* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物11* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物10* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物1* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物6* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物7* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物2* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物17* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物12* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物20* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物4* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物21* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物3* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物9* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |

Continued



＊：新薬承認情報提供時に置き換え

| Batch or Lot No. | Purity (%) (Clinical spec., [redacted]) | Current Specified Impurities (Current specifications per Section 3.2.S.4.1) | | | | Study Number (CTD) | Type of Study |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Total Impurities (Clinical spec., [redacted] | | | | | |
| PAR B# 509789[f] (Biocon B# B-0660100/00374, following 3.5 years storage) | [redacted] | Specified Impurities[b,f] | Synonym[b] | Spec. | Result (%) | AC29MW.503.BTL (4.2.3.3.1-2) | Bacterial Reverse Mutation Assay |
| | | 不純物13* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物11* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物10* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物1* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物5* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物6* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物7* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物16* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物2* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物17* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物18* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物19* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物12* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物20* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物4* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物21* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物3* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物9* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |

Continued



＊：新薬承認情報提供時に置き換え

| Batch or Lot No. | Purity (%) (Clinical spec., [redacted]) | Current Specified Impurities (Current specifications per Section 3.2.S.4.1) | | | | Study Number (CTD) | Type of Study |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Total Impurities (Clinical spec., [redacted] | | | | | |
| PAR B# 509789[g] (Biocon B# B-0660100/00374, following 4 years storage) | [redacted] | Specified Impurities[b,f] | Synonym[b] | Spec. | Result (%) | AC29MW.423.BTL (4.2.3.3.2-3) | Rat Comet Assay |
| | | 不純物13* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物8* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物11* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物10* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物1* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物5* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物6* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物7* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物16* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物2* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物17* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物18* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物19* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物12* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物20* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物4* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物21* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物3* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |
| | | 不純物9* | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | |

Continued



＊：新薬承認情報提供時に置き換え

[a] Reanalysis in [redacted] using current method TM-0024 (lot 35-71) or TM-0025 (lot R0242001); specified impurities that are not also degradants do not increase with time, thus results represent lower limits of the amounts present at the time of study. Degradants (不純物13*,不純物11*,不純物10*and 不純物9*) are not presented where the amounts present at the time of the studies cannot be estimated.

[b] Prior to peak identification, or in cases where peaks cannot be resolved, they are presented by their RRT (relative retention time, compared to fidaxomicin). As RRTs can shift due to system variability, the RRTs are nominal and may not reflect the exact RRT measured in the analysis.

[c] Peak at RRT 0.85 via TM-0024 contains >1 coeluting peak but was originally described as 不純物25*([redacted]).

[d] The tested batch was released for non-clinical use only.

[e] Tested using method TM-0006; several impurities do not resolve well under the conditions (不純物13*,不純物11*,不純物10*, 不純物17*,不純物12*, 不純物20*, 不純物21*, 不純物3*, 不純物9*). These are presented as “NAV”.

[f] This lot was reassayed by method TM-0024 on [redacted] and used in a Bacterial Reverse Mutation assay following approximately 3.5 years of storage (refrigerated), to evaluate the potential genotoxicity of degradation products.

[g] This lot was reassayed by method TM-0024 on [redacted] and used in the rat comet assay following approximately 4 years of storage (refrigerated), to evaluate the potential genotoxicity of degradation products.

NMT – No more than; NAV – No data available; RS – Related substance; Spec – Specification; RRT – Relative retention time; iv – Intravenous; NA – Not applicable



＊：新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：フィダキソマイシン

| Species / Strain | Method of Administration (Vehicle / Formulation) | Doses (mg/kg) | Gender and No. per Group | Observed Maximum Non-lethal Dose (mg/kg) | Approximate Lethal Dose (mg/kg) | Noteworthy Findings | Study Number (CTD) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rat/ Sprague Dawley | Oral (gavage) (Labrasol®) | 0, 167, 500, 1000 | 5/sex/group | 1000 | > 1000 | 167 mg/kg: hair loss on forelegs; few or no feces, colored material around nose or eyes<br>≥ 167 mg/kg: staining of fur<br>167 and 500 mg/kg: bright yellow urine | 015353 (4.2.3.1-1) |
| Rat/ Sprague Dawley | iv (10% dimethyl acetamide, 20% ethanol, 70% PEG 400) | 0, 20[a], 62.5, 200 | 5/sex/group | 62.5 | 200 | 0 and 20 mg/kg: sore on tail (slight to moderate)<br>20 or 62.5 mg/kg: discolored urine (red, red/brown, red/yellow)<br>≥ 62.5 mg/kg: anogenital staining, tail changes (biting, slight to moderate/severe sore); bright yellow urine<br>200 mg/kg: labored breathing, hunched posture, cold to touch, tail changes (blue or black in color, end missing), deaths (3 males and 2 females within 1 h of dosing) | 015386 (4.2.3.1-2) |
| Dog/ Beagle | Oral (gavage) (LT-2[b]) | 10, 30, 120 (7-day interval) | 3/sex | 120 | > 120 | ≥ 10 mg/kg: soft feces, mucoid feces, diarrhea, salivation, emesis | [redacted]-609001 (4.2.3.1-3) |
| Dog/ Beagle | iv (1% Solutol HS 15 in PBS) | 1, 4, 7.5 (7-day interval) | 2/sex | 7.5 | > 7.5 | 1 mg/kg: mucoid feces, swelling, skin warm to touch, discolored skin<br>≥ 1 mg/kg: decreased activity<br>4 mg/kg: difficult breathing<br>≥ 4 mg/kg: salivation, tremors<br>7.5 mg/kg: lacrimation, stereotypy, discolored skin | 1176-012 (4.2.3.1-4) |

[a] Data for initial TK analysis (20-200 mg/kg) were considered incomplete because peak plasma concentrations were attained at times earlier than the initial 30 minute sampling time. Thus, another TK group was added (20 mg/kg).

[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%).

iv – Intravenous; PEG – Polyethylene glycol; PBS – Phosphate buffered saline

## 2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：フィダキソマイシン

| Species / Strain | Method of Administration (Vehicle / Formulation) | Duration of Dosing | Doses (mg/kg) | Gender and No. per Group | No Observed Adverse Effect Level (mg/kg) or No Observed Effect Level (mg/kg) | Noteworthy Findings | Study Number (CTD) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rat/ Sprague Dawley | iv (10% dimethyl acetamide, 20% ethanol, 70% PEG 400) | 14 days (planned) | 0, 4, 20, 75 | 10 to 14/ sex/group | Not Determined | The study was terminated on Day 6 due to following mortality:<br>0 mg/kg: 4 females (+2/sex in recovery group)<br>4 mg/kg: 3 females<br>20 mg/kg: 2 males, 2 females<br>75 mg/kg: 4 males, 4 females (+1 male and 3 females in | 1003-2571 (4.2.3.2-2) |
| Rat/ Sprague Dawley | iv continuous (0.2% Tween 80/5% dextrose solution) | 14 Days | 0, 19.2 | 5/sex/group | Not Determined | Undetermined results due to inadequate catheterization or conditions | 1004-0901 (4.2.3.2-3) |
| Rat/ Sprague Dawley | iv (0.2% Tween 80/5% dextrose solution) | 14 Days | 0, 4 | 3/sex/group | Not Determined | None | 1176-003 (4.2.3.2-4) |
| Dog/ Beagle | Oral (capsule) | 14 Days | 0, 400, 1000, 3200 mg/day | 2/sex/group | Not Determined | None | [redacted]-609005 (4.2.3.2-5) |
| Dog/ Beagle | Oral (capsule) | 14 Days | 0, 6400, 9600 mg/day | 2/sex/group | 9600 mg/day | ≥ 6400 mg/day: pale feces, soft feces, yellow feces. Emesis containing food, white material, capsule material, or tablet material. | [redacted]-609007 (4.2.3.2-6) |
| Dog/ Beagle | Oral (gavage) | 14 Days | 0, 30, 60, 120 | 3/sex/group | 120 mg/kg/day | ≥ 60 mg/kg/day: emesis<br>120 mg/kg: soft feces, mucoid feces, feces containing white material, diarrhea | [redacted]-609002 (4.2.3.2-7) |
| Dog/ Beagle | Oral (gavage) | 3 Months (planned) | 0, 10, 30, 120 | 4 to 7/ sex/group | Not Determined | All animals displayed a severe anaphylactoid reaction and the study was terminated after 14 or 15 times of dosing. | [redacted]-609003 (4.2.3.2-8) |

iv – Intravenous; PEG – Polyethylene glycol

## 2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

被験物質：フィダキソマイシン

| | | |
|---|---|---|
| **Study Title**: OPT-80: A 28-Day Oral Toxicity Study in Rats | | **Study No.** 015352 |
| **Species/ Strain**: Rat/ Sprague Dawley | **Duration of Dosing**: 28 days | **CTD No.** 4.2.3.2-1 |
| **Initial Age**: 55 days | **Duration of Postdose**: None | **GLP Compliance**: Yes |
| **Date of First Dose**: [redacted] 20[redacted] | **Method of Administration**: Oral (gavage) | |
| **Vehicle / Formulation**: Labrasol | | |
| **Special Features**: None | | |
| **No Observed Effect Level**: 90 mg/kg/day | | |

| **Daily Dose (mg/kg/day):** | **0 (Control)** | | **10** | | **30** | | **90** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals[a]:** | **M: 10** | **F: 10** | **M: 10** | **F: 10** | **M: 10** | **F: 10** | **M: 10** | **F: 10** |
| Toxicokinetics: | NA | NA | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Noteworthy Findings | | | | | | | | |
| No. Died or Sacrificed Moribund: | 0 | 2[b] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Body Weight: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Food Consumption: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical Signs: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hematology/ Coagulation: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical Chemistry: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Urinalysis: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ophthalmology: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Organ Weights: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Gross Pathology: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Histopathology: | - | - | - | - | - | - | - | - |

[a] 12/sex for toxicokinetic groups (6/sex at each timepoint)

[b] Two control females died on Day 4 of the study.　The deaths were attributed to aspiration pneumonia.

ND – not determined because no detectable levels of fidaxomicin were found in plasma of rats treated for 28 days

GLP – Good laboratory practice; M – Male; F – Female; NA – Not applicable; - – No noteworthy findings

被験物質：フィダキソマイシン

| | | |
|---|---|---|
| **Study Title:** A 3-Month Repeated-Dose Oral (Capsule) Toxicity Study of PAR-101 in Beagle Dogs with a 28-Day Recovery Period | | **Study No.** [redacted]-609006 |
| **Species/ Strain:** Dog/ Beagle | **Duration of Dosing:** 3 months (91 days) | **CTD No.** 4.2.3.2-9 |
| **Initial Age:** 8.5-11 months | **Duration of Postdose:** 28 days | **GLP Compliance:** Yes |
| **Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted] | **Method of Administration:** Oral (capsule) | |
| **Vehicle / Formulation:** Tablets administered in gelatin capsules (controls received empty capsules) | | |
| **Special Features:** Each tablet contained 200 mg fidaxomicin. Groups received 0, 5, 16 or 48 tablets per day. 3/sex/group in control and high dose were held for a 28 day recovery period. Dosages of 0, 1000, 3200 and 9600 mg/day correspond to 0, 101, 324 and 942 mg/kg/day in the males and 0, 121, 400 and 1190 mg/kg/day in the females based on the average body weights across the duration of the study. | | |
| **No Observed Adverse Effect Level:** 9600 mg/day | | |

| **Daily Dose (mg/day):** | **0 (Control)** | | **1000 mg/day** | | **3200 mg/day** | | **9600 mg/day** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals:** | **M: 7** | **F: 7** | **M: 4** | **F: 4** | **M: 4** | **F: 4** | **M: 7** | **F: 7** |
| Toxicokinetics: Day 0 | | | | | | | | |
| $AUC_{last}$ (ng·h/mL): Fidaxomicin | NA | NA | 122 ± 84.8 | 203 ± 168 | 2940 ± 1270 | 3730 ± 3450 | 23300 ± 10800 | 17000 ± 14000 |
| $AUC_{last}$ (ng·h/mL): OP-1118 | NA | NA | 1.79 ± 3.58 | 0 ± 0 | 234 ± 223 | 271 ± 338 | 1890 ± 1530 | 1440 ± 1050 |
| Toxicokinetics: Day 86 | | | | | | | | |
| $AUC_{last}$ (ng·h/mL): Fidaxomicin | NA | NA | 136 ± 147 | 1240 ± 1510 | 2630 ± 805 | 8160 ± 6040 | 8160± 4280 | 14300 ± 8220 |
| $AUC_{last}$ (ng·h/mL): OP-1118 | NA | NA | 3.12 ± 4.01 | 85.3 ± 140 | 161 ± 95.2 | 438 ± 454 | 945 ± 953 | 1590 ± 597 |
| Noteworthy Findings | | | | | | | | |
| No. Died or Sacrificed Moribund: | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Body Weight: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Food Consumption: | - | - | - | - | - | - | - | - |

Continued

| **Daily Dose (mg/day):** | **0 (Control)** | | **1000 mg/day** | | **3200 mg/day** | | **9600 mg/day** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals:** | **M: 7** | **F: 7** | **M: 4** | **F: 4** | **M: 4** | **F: 4** | **M: 7** | **F: 7** |
| Clinical Observations: | | | | | | | | |
| Pale feces | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 7 | 7 |
| Yellow feces | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 6 | 7 |
| Feces containing white material | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Feces containing yellow material | 0 | 0 | 2 | 0 | 4 | 4 | 7 | 7 |
| Emesis of white material | | | | | | | | |
| 0.5 hours after dosing | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 2 | 4 | 5 |
| 2 hours after dosing | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 6 | 4 |
| Emesis containing fidaxomicin tablets | | | | | | | | |
| Total incidence/no. of animals | 0/0 | | 5/4 | | 11/5 | | 24/7 | |
| Time of dose | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Immediately after dosing | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| 0.5 hours after dosing | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 | 4 | 2 |
| 2 hours after dosing | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 | 1 |
| Ophthalmology: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hematology/ Coagulation: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical Chemistry: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Urinalysis: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Electrocardiogram: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Organ Weights: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Gross Pathology: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Histopathology: | - | - | - | - | - | - | - | - |

GLP – Good laboratory practice; M – Male; F – Female; $AUC_{last}$ – Area under the concentration time curve from time 0 to the last measurable concentration;
NA – Not applicable; - – No noteworthy findings

被験物質：フィダキソマイシン

| | | |
|---|---|---|
| **Study Title**: OPT-80: A 28-Day Oral Toxicity and Toxicokinetics Study in Cynomolgus Monkeys | | **Study No.** 2002-4923 |
| **Species/ Strain**: Monkey/ Cynomolgus | **Duration of Dosing**: 28 Days | **CTD No.** 4.2.3.2-10 |
| **Initial Age**: 18-58 months | **Duration of Postdose**: None | **GLP Compliance**: Yes |
| **Date of First Dose**: [redacted] 20[redacted] | **Method of Administration**: Oral (gavage) | |
| **Vehicle / Formulation**: Labrasol | | |
| **Special Features:** TK reanalysis with a sensitive liquid chromatography/tandem mass spectrometry method (LLOQ of 5 ng/mL) for the 30 and 90 mg/kg groups. | | |
| **No Observed Effect Level**: 90 mg/kg/day | | |

| **Daily Dose: (mg/kg)[a]** | **0 (Control)** | | **10 (11.3)** | | **30 (33.9)** | | **90 (101.7)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals:** | **M: 3** | **F: 3** | **M: 3** | **F: 3** | **M: 3** | **F: 3** | **M: 3** | **F: 3** |
| Toxicokinetics: | | | | | | | | |
| $AUC_{last}$ (ng·h/mL) Day 1 | NA | NA | ND | ND | 173 ± 71.2 | 173 ± 123 | 465 ± 490 | 717 ± 140 |
| $AUC_{last}$ (ng·h/mL) Day 28 | NA | NA | ND | ND | 267 ± 86.1 | 157 ± 75.3 | 288[b] | 1180[b] |
| Noteworthy Findings | | | | | | | | |
| No. Died or Sacrificed Moribund: | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1[c] | 1[c] |
| Body Weight: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Food Consumption: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical Observations: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Ophthalmology: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hematology/ Coagulation: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical Chemistry: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Urinalysis: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Organ Weights: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Gross Pathology: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Histopathology: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Electrocardiogram: | - | - | - | - | - | - | - | - |

[a] Theoretical dose levels provided with the actual dose in parenthesis

[b] 2/sex/group

[c] One female and one male dosed with 90 mg/kg/day died during or immediately following dosing on Days 22 and 26, respectively. Deaths were due to gavage related trauma.

GLP – Good laboratory practice; LLOQ – Lower limit of quantification; M – Male; F – Female;

$AUC_{last}$ – Area under the concentration time curve from time 0 to the last measurable concentration; NA – Not applicable; ND – Not detected; - – No noteworthy findings

## 2.6.7.8　in vitro 遺伝毒性試験

被験物質：フィダキソマイシン

| | | |
|---|---|---|
| **Study Title**: Bacterial Reverse Mutation Assay | | **Study No.** AA64WW.503.BTL |
| **Test for Induction of**: Reverse Mutations | **No. of Independent Assays**: 2 | **CTD No.** 4.2.3.3.1-1 |
| **Strains**: *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, and TA1537.　*E. coli* WP2 *uvrA* | **No. of Replicate Cultures**: 2 for initial assay and 3 for confirmatory assay | **GLP Compliance**: Yes |
| **Metabolizing System**: Aroclor 1254-induced rat liver S9 | **No. of Cells Analyzed/Cultured**: NA | |
| **Vehicles: for Test Article:** DMSO | **for Positive Controls**: DMSO (except for sodium azide which was diluted in water) | |
| **Treatment**: Plate incorporation method with incubation of 48 to 72 hours. | | **Date of Treatment**: [redacted] 20[redacted] |
| **Cytotoxic Effects**: No appreciable toxicity occurred up to 5000 µg/plate, but a decrease in revertant count occurred at 1500 to 5000 µg/plate in the initial and confirmatory mutagenicity assays.　Precipitate was also observed at ≥ 1500 µg/plate. | | |
| **Genotoxic Effects**: None | | |

| **Metabolic Activation** | **Test Article** | **Dose Level or Concentration (µg/plate)** | **Average No. of Revertants Per Plate ± Standard Deviation** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **TA98** | **TA100** | **TA1535** | **TA1537** | **WP2 *uvrA*** |
| **Initial Mutagenicity Assays** | | | | | | | |
| Without Activation | DMSO | 0 | 15 ± 5 | 112 ± 11 | 12 ± 3 | 6 ± 2 | 28 ± 5 |
| | Fidaxomicin | 1.5 | 13 ± 6 | 126 ± 26 | 9 ± 0 | 6 ± 3 | 23 ± 9 |
| | | 5.0 | 11 ± 1 | 136 ± 16 | 16 ± 7 | 4 ± 1 | 23 ± 16 |
| | | 15 | 8 ± 1 | 107 ± 2 | 8 ± 3 | 4 ± 0 | 23 ± 1 |
| | | 50 | 10 ± 3 | 100 ± 15 | 11 ± 0 | 5 ± 1 | 20 ± 2 |
| | | 150 | 14 ± 4 | 125 ± 6 | 8 ± 2 | 5 ± 3 | 22 ± 1 |
| | | 500 | 10 ± 1 | 91 ± 2 | 15 ± 4 | 2 ± 1 | 20 ± 2 |
| | | 1500 | 7 ± 1 | 93 ± 14 | 15 ± 6 | 3 ± 1 | 17 ± 1 |
| | | 5000 | 7 ± 1 | 96 ± 11 | 9 ± 1 | 5 ± 1 | 20 ± 1 |
| | Positive control[a] | | 128 ± 16 | 357 ± 11 | 285 ± 43 | 652 ± 100 | 111 ± 4 |

Continued

| Metabolic Activation | Test Article | Dose Level or Concentration (µg/plate) | Average No. of Revertants Per Plate ± Standard Deviation | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TA98 | TA100 | TA1535 | TA1537 | WP2 *uvrA* |
| With Activation | DMSO | 0 | 20 ± 4 | 168 ± 29 | 16 ± 2 | 7 ± 1 | 13 ± 1 |
| | Fidaxomicin | 1.5 | 16 ± 6 | 159 ± 16 | 14 ± 1 | 5 ± 2 | 15 ± 1 |
| | | 5.0 | 18 ± 7 | 170 ± 11 | 13 ± 0 | 4 ± 1 | 14 ± 1 |
| | | 15 | 19 ± 8 | 174 ± 25 | 13 ± 1 | 3 ± 1 | 14 ± 4 |
| | | 50 | 10 ± 3 | 142 ± 5 | 12 ± 1 | 6 ± 1 | 10 ± 6 |
| | | 150 | 22 ± 5 | 147 ± 18 | 13 ± 2 | 6 ± 1 | 18 ± 6 |
| | | 500 | 19 ± 5 | 145 ± 21 | 12 ±1 | 5 ± 4 | 10 ± 4 |
| | | 1500 | 16 ± 2 | 141 ± 1 | 9 ± 3 | 3 ± 1 | 7 ± 3 |
| | | 5000 | 14 ± 0 | 91 ± 28 | 9 ± 2 | 4 ± 1 | 6 ± 1 |
| | Positive control[a] | | 609 ± 119 | 897 ± 129 | 112 ± 8 | 90 ± 30 | 574 ± 54 |
| **Confirmatory Mutagenicity Assay** | | | | | | | |
| Without Activation | DMSO | 0 | 10 ± 2 | 161 ± 20 | 12 ± 3 | 3 ± 1 | 12 ± 1 |
| | Fidaxomicin | 50 | 10 ± 1 | 147 ± 21 | 8 ± 2 | 3 ± 2 | 11 ± 1 |
| | | 150 | 9 ±2 | 143 ± 6 | 6 ± 2 | 4 ± 2 | 9 ± 2 |
| | | 500 | 7 ±3 | 117 ± 24 | 7 ± 2 | 2 ± 1 | 12 ± 2 |
| | | 1500 | 9 ±3 | 122 ± 8 | 10 ± 2 | 3 ± 1 | 7 ± 4 |
| | | 5000 | 10 ± 2 | 80 ± 5 | 7 ± 1 | 2 ± 2 | 13 ± 5 |
| | Positive control[a] | | 98 ± 13 | 651 ± 32 | 330 ± 55 | 1433 ± 73 | 125 ± 5 |
| With Activation | DMSO | 0 | 17 ± 2 | 176 ± 7 | 11 ± 2 | 5 ± 2 | 13 ± 2 |
| | Fidaxomicin | 50 | 16 ± 5 | 174 ± 10 | 9 ± 4 | 5 ± 1 | 11 ± 2 |
| | | 150 | 13 ± 4 | 179 ± 16 | 13 ± 2 | 6 ± 3 | 11 ± 2 |
| | | 500 | 13 ± 4 | 175 ± 13 | 10 ± 4 | 5 ± 1 | 8 ± 1 |
| | | 1500 | 13 ± 1 | 170 ± 7 | 10 ± 2 | 4 ± 2 | 12 ± 2 |
| | | 5000 | 11 ± 2 | 105 ± 3 | 8 ± 2 | 2 ± 1 | 10 ± 2 |
| | Positive control[a] | | 586 ± 73 | 765 ± 22 | 160 ± 7 | 96 ± 17 | 914 ± 91 |

[a] Positive control articles with activation: WP2 *uvrA*-2-aminoanthracene 10 µg/plate; all *S. typhimurium* strains-1.0 µg/plate. Positive control articles without activation: TA98-2-nitrofluorene 1.0 µg/plate; TA100 and TA1535-sodium azide 1.0 µg/plate; TA1537-9-aminoacridine 75 µg/plate; WP2 *uvrA*-methyl methanesulfonate 1000 µg/plate.
GLP – Good laboratory practice; DMSO – Dimethylsulfoxide; NA – Not applicable

被験物質：フィダキソマイシン経年品

| | | |
|---|---|---|
| **Study Title**: Bacterial Reverse Mutation Assay | | **Study No.** AC29MW.503.BTL |
| **Test for Induction of**: Reverse Mutations | **No. of Independent Assays**: 2 | **CTD No.** 4.2.3.3.1-2 |
| **Strains**: *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, and TA1537. *E. coli* WP2 *uvrA* | **No. of Replicate Cultures**: 2 for initial assay and 3 for confirmatory assay | **GLP Compliance**: Yes |
| **Metabolizing System**: Aroclor1254-induced rat liver S9 | **No. of Cells Analyzed/Cultured**: NA | |
| **Vehicles: for Test Article:** DMSO | **for Positive Controls**: DMSO (except for sodium azide which was diluted in water) | |
| **Treatment**: Plate incorporation method with incubation of approximately 48 to 72 hours. | | **Date of Treatment**: [redacted] 20[redacted] |
| **Comment**: This study used aged (approximately 3.5 years, refrigerated) test article in order to evaluate the potential genotoxicity of a fidaxomicin lot containing degradation products 不純物9*([redacted]),不純物13*([redacted]),不純物14*([redacted]),不純物10*([redacted]) and不純物11*([redacted]). | | |
| **Cytotoxic Effects**: No appreciable toxicity occurred up to 5000 µg/plate, but a decrease in revertant count occurred above 1500 µg/plate in the initial and confirmatory mutagenicity assays for strain TA100 without S9 activation. Precipitate was also observed at 5000 µg/plate. | | |
| **Genotoxic Effects**: None | | |

| Metabolic Activation | Test Article | Dose Level or Concentration (µg/plate) | Average No. of Revertants Per Plate ± Standard Deviation | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TA98 | TA100 | TA1535 | TA1537 | WP2 *uvrA* |
| **Initial Mutagenicity Assays** | | | | | | | |
| Without Activation | DMSO | 0 | 26 ± 2 | 90 ± 11 | 16 ± 1 | 11 ± 8 | 40 ± 9 |
| | Fidaxomicin | 0.015 | 30 ± 8 | 94 ± 6 | 13 ± 3 | 9 ± 6 | 39 ± 8 |
| | | 0.050 | 21 ± 3 | 102 ± 7 | 14 ± 7 | 6 ± 1 | 30 ± 14 |
| | | 0.15 | 14 ± 4 | 85 ± 1 | 22 ± 4 | 8 ± 0 | 49 ± 1 |
| | | 0.50 | 18 ± 2 | 82 ± 17 | 14 ± 1 | 11 ± 0 | 48 ± 4 |
| | | 1.5 | 20 ± 6 | 98 ± 5 | 10 ± 2 | 10 ± 4 | 33 ± 1 |
| | | 5.0 | 37 ± 1 | 106 ± 5 | 19 ± 9 | 8 ± 1 | 26 ± 1 |
| | | 15 | 25 ± 6 | 85 ± 4 | 16 ± 1 | 16 ± 1 | 42 ± 11 |
| | | 50 | 22 ± 3 | 76 ± 6 | 21 ± 5 | 6 ± 4 | 35 ± 2 |
| | | 150 | 17 ± 3 | 87 ± 3 | 18 ± 2 | 10 ± 4 | 33 ± 1 |
| | | 500 | 14 ± 3 | 58 ± 5 | 17 ± 6 | 6 ± 1 | 26 ± 1 |
| | | 1500 | 13 ± 6 | 39 ± 1 | 9 ± 3 | 8 ± 1 | 26 ± 4 |
| | | 5000 | 15 ± 6 | 38 ± 9 | 13 ± 3 | 8 ± 7 | 31 ± 2 |
| | Positive control[a] | | 197 ± 32 | 890 ± 1 | 641 ± 26 | 578 ± 121 | 513 ± 23 |

Continued

＊：新薬承認情報提供時に置き換え

| Metabolic Activation | Test Article | Dose Level or Concentration (µg/plate) | Average No. of Revertants Per Plate ± Standard Deviation | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TA98 | TA100 | TA1535 | TA1537 | WP2 *uvrA* |
| With Activation | DMSO | 0 | 27 ± 2 | 98 ± 18 | 7 ± 3 | 8 ± 0[b] | 30 ± 4 |
| | Fidaxomicin | 0.015 | 26 ± 7 | 93 ± 12 | 12 ± 1 | nt | 39 ± 1 |
| | | 0.050 | 33 ± 11 | 127 ± 6 | 7 ± 0 | nt | 36 ± 4 |
| | | 0.15 | 25 ± 5 | 88 ± 8 | 12 ± 6 | nt | 38 ± 10 |
| | | 0.50 | 34 ± 12 | 82 ± 5 | 11 ± 3 | nt | 33 ± 0 |
| | | 1.5 | 29 ± 17 | 114 ± 7 | 10 ± 8 | nt | 36 ± 9 |
| | | 5.0 | 31 ± 10 | 98 ± 13 | 12 ± 1 | nt | 44 ± 8 |
| | | 15 | 27 ± 8 | 98 ± 22 | 9 ± 3 | nt | 36 ± 21 |
| | | 50 | 26 ± 1 | 78 ± 11 | 8 ± 4 | 10 ± 0[b] | 32 ± 15 |
| | | 150 | 29 ± 7 | 92 ± 8 | 10 ± 1 | 10 ± 4[b] | 30 ± 6 |
| | | 500 | 35 ± 2 | 84 ± 8 | 14 ± 2 | 8 ± 4[b] | 35 ± 5 |
| | | 1500 | 24 ± 5 | 79 ± 19 | 12 ± 1 | 6 ± 1[b] | 35 ± 10 |
| | | 5000 | 28 ± 4 | 60 ± 4 | 13 ± 0 | 5 ± 4[b] | 33 ± 19 |
| | Positive control[a] | | 275 ± 32 | 472 ± 4 | 44 ± 0 | 50 ± 6[b] | 111 ± 3 |
| **Confirmatory Mutagenicity Assay** | | | | | | | |
| Without Activation | DMSO | 0 | 22 ± 5 | 88 ± 6 | 17 ± 7 | 6 ± 2 | 35 ± 3 |
| | Fidaxomicin | 15 | nt | 93 ± 5 | nt | nt | nt |
| | | 50 | 22 ± 6 | 87 ± 11 | 13 ± 7 | 7 ± 4 | 40 ± 4 |
| | | 150 | 33 ± 3 | 76 ± 11 | 14 ± 2 | 6 ± 2 | 39 ± 2 |
| | | 500 | 23 ± 6 | 70 ± 11 | 9 ± 1 | 6 ± 3 | 38 ± 7 |
| | | 1500 | 15 ± 2 | 43 ± 3 | 7 ± 2 | 5 ± 2 | 37 ± 6 |
| | | 5000 | 14 ± 3 | 43 ± 6 | 10 ± 3 | 7 ± 2 | 29 ± 4 |
| | Positive control[a] | | 235 ± 56 | 818 ± 17 | 723 ± 12 | 486 ± 179 | 587 ± 14 |
| With Activation | DMSO | 0 | 27 ± 5 | 94 ± 13 | 6 ± 2 | 7 ± 4 | 39 ± 6 |
| | Fidaxomicin | 50 | 31 ± 1 | 102 ± 9 | 11 ± 2 | 8 ± 1 | 35 ± 3 |
| | | 150 | 28 ± 5 | 101 ± 4 | 10 ± 1 | 8 ± 5 | 32 ± 3 |
| | | 500 | 26 ± 2 | 103 ± 16 | 8 ± 5 | 8 ± 1 | 38 ± 5 |
| | | 1500 | 27 ± 1 | 73 ± 4 | 9 ± 3 | 4 ± 1 | 38 ± 3 |
| | | 5000 | 25 ± 2 | 69 ± 9 | 7 ± 3 | 4 ± 2 | 22 ± 3 |
| | Positive control[a] | | 419 ± 26 | 758 ± 63 | 58 ± 18 | 43 ± 14 | 172 ± 16 |

Continued

[a] Positive control articles with activation: WP2 *uvrA*-2-aminoanthracene 10 µg/plate; TA98, TA1535, and TA1537-2-aminoanthracene 1.0 µg/plate; TA100-2-aminoanthracene 2.0 µg/plate. Positive control articles without activation: TA98-2-nitrofluorene 1.0 µg/plate; TA100 and TA1535- sodium azide 1.0 µg/plate; TA1537-9-aminoacridine 75 µg/plate; WP2 *uvrA*-methyl methanesulfonate 1000 µg/plate.

[b] Results of reassay due to low number of revertants in control plate in initial assay

GLP – Good laboratory practice; DMSO – Dimethylsulfoxide; nt – not tested; NA – Not applicable

被験物質：OP-1118

| | | |
|---|---|---|
| **Study Title**: Bacterial Reverse Mutation Assay | | **Study No.** AC29ME.503.BTL |
| **Test for Induction of**: Reverse Mutations | **No. of Independent Assays**: 2 | **CTD No.** 4.2.3.7.5-1 |
| **Strains**: *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, and TA1537. *E. coli* WP2 *uvrA* | **No. of Replicate Cultures**: 2 for initial and 3 for confirmatory assay | **GLP Compliance**: Yes |
| **Metabolizing System**: Aroclor1254-induced rat liver S9 | **No. of Cells Analyzed/Cultured**: NA | |
| **Vehicles**: **for Test Article**: DMSO | **for Positive Controls**: DMSO (except for sodium azide which was diluted in water) | |
| **Treatment**: Plate incorporation method with incubation of 48 to 72 hours. | | **Date of Treatment**: [redacted] 20[redacted] |
| **Cytotoxic Effects**: No appreciable toxicity occurred up to 5000 µg/plate. | | |
| **Genotoxic Effects**: None | | |

| **Metabolic Activation** | **Test Article** | **Dose Level or Concentration (µg/plate)** | **Average No. of Revertants Per Plate ± Standard Deviation** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **TA98** | **TA100** | **TA1535** | **TA1537** | **WP2 *uvrA*** |
| **Initial Mutagenicity Assays** | | | | | | | |
| Without Activation | DMSO | 0 | 23 ± 6 | 138 ± 12 | 18 ± 1 | 13 ± 0 | 55 ± 1 |
| | OP-1118 | 1.5 | 21 ± 4 | 140 ± 7 | 20 ± 3 | 14 ± 1 | 52 ± 10 |
| | | 5.0 | 25 ± 1 | 102 ± 18 | 14 ± 1 | 8 ± 1 | 56 ± 13 |
| | | 15 | 25 ± 3 | 128 ± 4 | 16 ± 1 | 9 ± 4 | 56 ± 1 |
| | | 50 | 27 ± 3 | 156 ± 4 | 19 ± 2 | 12 ± 1 | 51 ± 8 |
| | | 150 | 23 ± 0 | 164 ± 1 | 16 ± 2 | 12 ± 2 | 56 ± 2 |
| | | 500 | 23 ± 3 | 138 ± 37 | 17 ± 4 | 12 ± 2 | 42 ± 10 |
| | | 1500 | 21 ± 7 | 106 ± 35 | 15 ± 4 | 12 ± 1 | 50 ± 2 |
| | | 5000 | 26 ± 4 | 131 ± 50 | 14 ± 1 | 9 ± 1 | 45 ± 8 |
| | Positive control[a] | | 219 ± 37 | 608 ± 22 | 484 ± 11 | 526 ± 18 | 374 ± 75 |

Continued

| Metabolic Activation | Test Article | Dose Level or Concentration (µg/plate) | Average No. of Revertants Per Plate ± Standard Deviation | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TA98 | TA100 | TA1535 | TA1537 | WP2 *uvrA* |
| With Activation | DMSO | 0 | 36 ± 8 | 163 ± 13 | 14 ± 1 | 16 ± 4 | 58 ± 2 |
| | OP-1118 | 1.5 | 34 ± 4 | 157 ± 3 | 16 ± 3 | 12 ± 1 | 58 ± 6 |
| | | 5.0 | 29 ± 3 | 152 ± 29 | 11 ± 0 | 15 ± 1 | 53 ± 4 |
| | | 15 | 30 ± 11 | 137 ± 48 | 16 ± 1 | 12 ± 0 | 59 ± 6 |
| | | 50 | 28 ± 7 | 147 ± 39 | 16 ± 5 | 9 ± 1 | 58 ± 10 |
| | | 150 | 29 ± 9 | 160 ± 55 | 17 ± 1 | 11 ± 1 | 56 ± 2 |
| | | 500 | 28 ± 4 | 159 ± 11 | 16 ± 4 | 12 ± 1 | 60 ± 6 |
| | | 1500 | 38 ± 1 | 149 ± 16 | 14 ± 2 | 9 ± 1 | 58 ± 8 |
| | | 5000 | 28 ± 2 | 102 ± 0.0 | 17 ± 4 | 10 ± 1 | 70 ± 1 |
| | Positive control[a] | | 520 ± 76 | 828 ± 0.0 | 106 ± 40 | 116 ± 16 | 193 ± 60 |
| **Confirmatory Mutagenicity Assay** | | | | | | | |
| Without Activation | DMSO | 0 | 13 ± 3 | 111 ± 19 | 19 ± 6 | 4 ± 1 | 21 ± 6 |
| | OP-1118 | 50 | 18 ± 3 | 105 ± 13 | 12 ± 1 | 3 ± 2 | 23 ± 3 |
| | | 150 | 20 ± 4 | 120 ± 6 | 14 ± 6 | 5 ± 2 | 25 ± 3 |
| | | 500 | 13 ± 0 | 106 ± 10 | 11 ± 2 | 4 ± 1 | 30 ± 13 |
| | | 1500 | 14 ± 3 | 85 ± 3 | 8 ± 5 | 3 ± 3 | 22 ± 8 |
| | | 5000 | 19 ± 1 | 74 ± 3 | 10 ± 3 | 4 ± 3 | 24 ± 4 |
| | Positive control[a] | | 153 ± 6 | 830 ± 89 | 543 ± 21 | 609 ± 40 | 364 ± 23 |
| With Activation | DMSO | 0 | 25 ± 2 | 109 ± 7 | 11 ± 4 | 8 ± 6 | 37 ± 8 |
| | OP-1118 | 50 | 21 ± 8 | 129 ± 15 | 12 ± 4 | 5 ± 2 | 35 ± 5 |
| | | 150 | 27 ± 7 | 108 ± 8 | 11 ± 2 | 8 ± 4 | 41 ± 6 |
| | | 500 | 21 ± 4 | 108 ± 19 | 12 ± 3 | 7 ± 5 | 41 ± 5 |
| | | 1500 | 31 ± 6 | 88 ± 10 | 20 ± 1 | 4 ± 3 | 29 ± 9 |
| | | 5000 | 29 ± 5 | 91 ± 13 | 11 ± 2 | 5 ± 0 | 33 ± 7 |
| | Positive control[a] | | 665 ± 71 | 1120 ± 68 | 87 ± 11 | 54 ± 9 | 245 ± 38 |

[a] Positive control articles with activation: WP2 *uvrA*-2-aminoanthracene 10 µg/plate; TA98, TA1535, TA1537-2-aminoanthracene 1.0 µg/plate; TA100-2- aminoanthracene 2.0 µg/plate. Positive control articles without activation: TA98-2-nitrofluorene 1.0 µg/plate; TA100 and TA1535-sodium azide 1.0 µg/plate; TA1537-9-aminoacridine 75 µg/plate; WP2 *uvrA*-methyl methanesulfonate 1000 µg/plate.

GLP –Good laboratory practice; DMSO – Dimethylsulfoxide; NA – Not applicable

被験物質：フィダキソマイシン

| | | |
|---|---|---|
| **Study Title:** In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test | | **Study No.** AA64WW.331.BTL |
| **Test for Induction of**: Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary cells | **No. of Independent Assays**: 2 | **CTD No.** 4.2.3.3.1-3 |
| **Strains**: CHO cells | **No. of Replicate Cultures**: 2 | **GLP Compliance**: Yes |
| **Metabolizing System**: Aroclor1254-induced rat liver S9 | **No. of Cells Analyzed/Cultured**: 200 cells | |
| **Vehicles: for Test Article:** DMSO | **for Positive Controls**: Sterile distilled water | |
| **Treatment**: 4 or 20 hour incubation without S9. 4 hour incubation with S9. | | **Experiment Initiation**: [redacted] 20[redacted] |
| **Cytotoxic Effects**: In the preliminary assay without S9, substantial toxicity (at least 50% cell growth inhibition relative to the solvent control) was seen at ≥ 240 µg/mL (4 hour) and at ≥ 80 µg /mL (20 hour). With S9, substantial toxicity was noted at ≥ 80 µg /mL (4 hour). | | |
| **Genotoxic Effects**: Positive for the induction of structural chromosome aberrations without S9. Negative for the induction of structural chromosome aberrations with S9. Negative for the induction of numerical chromosome aberrations. | | |

| Metabolic Activation | Test Article | Concentration (µg/mL) | Treatment time (hours) | Aberrations per cell (mean ± SD) | % Aberrant Cells | | Mean Mitotic Index |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Numerical (%) | Structural (%) | |
| Without Activation | DMSO | 0 | 4 | 0.000 ± 0.000 | 2.0 | 0.0 | 7.2 |
| | Fidaxomicin | 50 | 4 | 0.015 ± 0.122 | 2.5 | 1.5 | 7.8 |
| | | 100 | 4 | 0.060 ± 0.258 | 2.5 | 5.5 [e] | 6.5 |
| | | 125 | 4 | 0.370 ± 0.706 | 1.0 [a] | 28.0 [e] | 2.9 |
| | Mitomycin C | 0.2 | 4 | 0.420 ± 0.781 | 1.5 [a] | 28.0 [e] | 5.8 |
| With Activation | DMSO | 0 | 4 | 0.000 ± 0.000 | 2.5 | 0.0 | 7.4 |
| | Fidaxomicin | 25 | 4 | 0.020 ± 0.172 | 2.5 | 1.5 | 6.2 |
| | | 75 | 4 | 0.000 ± 0.000 | 4.0 | 0.0 | 5.7 |
| | | 150 | 4 | 0.065 ± 0.267 | 3.5 | 6.0 [e] | 3.2 |
| | Cyclophosphamide | 10 | 4 | 0.305 ± 1.113 | 2.5 | 16.0 [e] | 5.8 |
| Without Activation | DMSO | 0 | 20 | 0.015 ± 0.122 | 1.0 | 1.5 | 8.3 |
| | Fidaxomicin | 12.5 | 20 | 0.035 ± 0.184 | 2.5 | 3.5 | 8.3 |
| | | 25 | 20 | 0.035 ± 0.184 | 3.5 | 3.5 | 7.5 |
| | | 50 | 20 | 0.050 ± 0.260 | 3.5 | 4.0 | 3.4 |
| | Mitomycin C | 0.1 | 20 | 0.265 ± 0.535 | 2.5 | 22.5 [e] | 6.9 |

Continued

| **Second Assay** [b] | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Metabolic Activation** | **Test Article** | **Concentration (µg/mL)** | **Treatment time (hours)** | **Aberrations per cell (mean ± SD)** | **% Aberrant Cells** | | **Mean Mitotic Index** |
| | | | | | **Numerical (%)** | **Structural (%)** | |
| Without Activation | DMSO | 0 | 4 | 0.010 ± 0.100 | 2.5 | 1.0 | 12.9 |
| | Fidaxomicin | 100 | 4 | 0.167 ± 0.497 | 3.5 [c] | 13.5 [e] | 11.4 |
| | | 124 | 4 | 0.175 ± 0.835 | 3.0 | 9.0 [e] | 10.8 |
| | | 140 | 4 | 0.245 ± 0.865 | 4.0 | 16.5 [e] | 8.2 |
| | Mitomycin C | 0.2 | 4 | 0.170 ± 0.502 | 2.5 | 12.0 [e] | 11.4 |

[a] 100 cells scored, but numerical aberrations are out of 200 cells scored.

[b] A retest was conducted for the non-activated 4-hour treatment group in order to confirm the biologically significant increase in aberrant cells observed at 125 µg/mL in the non-activated 4-hour exposure group from the first assay.

[c] 150 cells scored but numerical aberrations are out of 200 cells scored.

[d] P≤ 0.05 using Fisher's exact test

[e] P≤ 0.01 using Fisher's exact test

GLP – Good laboratory practice; DMSO – Dimethylsulfoxide; SD – Standard deviation

被験物質：OP-1118

| | | |
|---|---|---|
| **Study Title**: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test | | **Study No.** AC29ME.331.BTL |
| **Test for Induction of**: Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary cells | | **CTD No.** 4.2.3.7.5-2 |
| **Strains**: CHO cells | **No. of Replicate Cultures**: 2 | **No. of Independent Assays**: 2 |
| **Metabolizing System**: Aroclor1254-induced rat liver S9 | **No. of Cells Analyzed/Cultured**: 200 cells | **GLP Compliance**: Yes |
| **Vehicles**: for Test Article: DMSO | **for Positive Controls**: Distilled water | |
| **Treatment**: 4 or 20 hour incubation without S9. 4 hour incubation with S9. | | **Experiment Initiation**: [redacted] 20[redacted] |
| **Cytotoxic Effects**: In the preliminary toxicity assay substantial toxicity (at least 50% cell growth inhibition relative to the solvent control) was noted at 5000 µg/mL (4 hour, -S9) and at ≥ 1500 µg/mL (4 hour, +S9 and 20 hour, -S9). | | |
| **Genotoxic Effects**: Negative for the induction of structural or numerical chromosome aberrations at any conditions. | | |

| **Metabolic Activation** | **Test Article** | **Concentration (µg/mL)** | **Treatment time (hours)** | **Aberrations per cell (mean ± SD)** | **% Aberrant Cells** | | **Mean Mitotic Index** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | **Numerical (%)** | **Structural (%)** | |
| Without Activation | DMSO | 0 | 4 | 0.035 ± 0.272 | 0.5 | 2.0 | 14.2 |
| | OP-1118 | 500 | 4 | 0.030 ± 0.244 | 1.0 | 2.0 | 12.0 |
| | | 1000 | 4 | 0.000 ± 0.000 | 1.0 | 0.0 | 10.2 |
| | | 1500 | 4 | 0.000 ± 0.000 | 0.0 | 0.0 | 6.9 |
| | Mitomycin C | 0.2 | 4 | 0.320 ± 0.709 | 0.0 | 21.0[b] | 6.8 |
| With Activation | DMSO | 0 | 4 | 0.000 ± 0.000 | 0.5 | 0.0 | 14.0 |
| | OP-1118 | 250 | 4 | 0.000 ± 0.000 | 0.0 | 0.0 | 12.6 |
| | | 700 | 4 | 0.000 ± 0.000 | 1.0 | 0.0 | 12.4 |
| | | 900 | 4 | 0.035 ± 0.323 | 3.0 | 1.5 | 11.0 |
| | Cyclophosphamide | 10 | 4 | 0.280 ± 0.587 | 1.0 | 22.0[b] | 3.1 |
| Without Activation | DMSO | 0 | 20 | 0.015 ± 0.122 | 0.0 | 1.5 | 14.9 |
| | OP-1118 | 250 | 20 | 0.025 ± 0.157 | 0.0 | 2.5 | 11.7 |
| | | 700 | 20 | 0.055 ± 0.378 | 2.0 | 3.0 | 9.0 |
| | | 900 | 20 | 0.065 ± 0.376 | 2.5[a] | 3.5 | 6.9 |
| | Mitomycin C | 0.1 | 20 | 0.280 ± 0.604 | 0.0 | 22.0[b] | 5.4 |

[a] P≤ 0.05 using Fisher's exact test

[b] P≤ 0.01 using Fisher's exact test

Average aberrations per cell: severely damaged cells were counted as 10 aberrations.

GLP – Good laboratory practice; DMSO – Dimethylsulfoxide; SD – Standard deviation

## 2.6.7.9　in vivo 遺伝毒性試験

被験物質：フィダキソマイシン

| | | |
|---|---|---|
| **Study Title**: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test | | **Study No.** AA64WW.125M.BTL |
| **Test for Induction of**: Micronucleated polychromatic erythrocytes (PCEs) | | **CTD No.** 4.2.3.3.2-1 |
| **Species / Strain**: Rat/ Sprague Dawley | **Sampling Time**: 24 and/or 48 hours | **Treatment Schedule**: Single dose |
| **Age**: 6-8 weeks | **Method of Administration**: iv | **GLP Compliance**: Yes |
| **No. of Cells Evaluated / Animal**: 2000 PCEs | | **Experiment Initiation**: [redacted] 20[redacted] |
| **Special Features**: None | | |
| **Toxic / Cytotoxic Effects**: In the dose range finding assay, mortality (100 and 150 mg/kg), lethargy (100 mg/kg) and irregular breathing (100 mg/kg) occurred. In the definitive assay, no mortality or clinical signs occurred. | | |
| **Genotoxic Effects**: No biologically significant increase in micronucleated PCEs | | |
| **Evidence of Exposure**: Mortality and clinical signs evidenced at ≥ 100 mg/kg in the dose range finding assay (see above). | | |

| **Test Article** | **Dose Level (mg/kg)** | **No. of Animals** | **Time after dosing (hour)** | **Micronucleated Polychromatic Erythrocytes** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **No. per 1000 PCEs (Mean ± SD)** | **No. per PCEs Scored** |
| Vehicle[a] | 0 | 5 | 24 | 0.5 ± 0.71 | 5/10000 |
| Fidaxomicin | 18.75 | 5 | 24 | 0.7 ± 0.97 | 7/10000 |
| | 37.5 | 5 | 24 | 1.3 ± 0.76 | 13[c]/10000 |
| | 75 | 5 | 24 | 0.8 ± 0.57 | 8/10000 |
| Cyclophosphamide | 40 | 5 | 24 | 16.5 ± 5.62 | 165[b]/10000 |
| Vehicle[a] | 0 | 5 | 48 | 0.5 ± 0.35 | 5/10000 |
| Fidaxomicin | 75 | 5 | 48 | 0.6 ± 0.65 | 6/10000 |

[a] 10% dimethyl acetamide, 20% ethanol, 70% PEG 400

[b] Statistically significant, P≤ 0.05 (Kastenbaum-Bowman Tables)

[c] Statistically significant, P≤ 0.05 (Kastenbaum-Bowman Tables), but not biologically relevant

iv – Intravenous; GLP – Good laboratory practice; SD – Standard deviation

被験物質：フィダキソマイシン経年品

| | | |
|---|---|---|
| **Study Title**: In Vivo Comet Assay in Liver and Duodenal Cells Following Oral Administration of Fidaxomicin (OPT-80) | | **Study No.** AC29MW.423.BTL<br>**CTD No.** 4.2.3.3.2-3 |
| **Test for:** Increase in DNA breakage | **Treatment Schedule**: Two doses, approximately 21 hours apart | |
| **Species / Strain**: Rat/ Sprague Dawley | **Sampling Time**: 3-4 hours after the second dose | **GLP Compliance**: Yes |
| **Age**: 6-8 weeks | **Method of Administration**: Oral (gavage) | |
| **No. of Cells Evaluated / Animal**: 100 cells | | **Experiment Initiation**: [redacted] 20[redacted] |
| **Special Features**: Livers and duodenum tissues were extracted (removed/collected) at 3 to 4 hours post-last dose (Study Day 2) for DNA damage analysis. | | |
| **Toxic / Cytotoxic Effects**: Some of the animals at 2000 mg/kg/day were lethargic prior to (3/6) and after (5/6) dosing on study Day 2. | | |
| **Genotoxic Effects**: No increased DNA breaks were noted at any of the fidaxomicin doses in either liver or duodenal tissue. | | |
| **Evidence of Exposure**: Fidaxomicin and OP-1118 were detectable in plasma and intestinal exposure measurements. Clinical signs were noted at the highest dose tested, 2000 mg/kg (see above). | | |

| **Test Article** | **Dose Level (mg/kg)** | **No. of Animals[a]** | **Time after dosing (hour)** | **Comet Assay Parameter (Mean ± SD)** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **%Tail DNA[b]** | **Tail Migration[c]** | **Tail Moment[d]** |
| Liver Tissue[e] | | | | | | |
| Vehicle (Labrasol) | 0 | 6 | 3-4 | 1.2 ± 0.5 | 14.4 ± 3.3 | 0.2 ± 0.1 |
| Fidaxomicin | 500 | 6 | 3-4 | 1.3 ± 0.5 | 13.1 ± 2.1 | 0.22 ± 0.1 |
| | 1000 | 6 | 3-4 | 0.9 ± 0.5 | 12.2 ± 2.1 | 0.16 ± 0.1 |
| | 2000 | 6 | 3-4 | 1.0 ± 0.3 | 14.2 ± 6.3 | 0.16 ± 0.02 |
| EMS | 200 | 6 | 3-4 | 11.3 ± 2.1* | 49.3 ± 4.0 | 2.2 ± 0.4 |
| Duodenal Tissue[f] | | | | | | |
| Vehicle (Labrasol) | 0 | 6 | 3-4 | 4.2 ± 1.2 | 33.7 ± 8.0 | 1.0 ± 0.4 |
| Fidaxomicin | 500 | 6 | 3-4 | 3.8 ± 1.2** | 27.0 ± 5.2 | 0.9 ± 0.3 |
| | 1000 | 6 | 3-4 | 3.4 ± 1.3** | 27.4 ± 3.2 | 0.9 ± 0.4 |
| | 2000 | 6 | 3-4 | 2.8 ± 1.1** | 24.7 ± 11.6 | 0.7 ± 0.3 |
| EMS | 200 | 6 | 3-4 | 18.8 ± 2.8* | 65.7 ± 4.5* | 4.2 ± 0.7 |

[a] Male rats were used. [b] % Tail DNA: The percentage of DNA fragments present in the tail (also known as % tail intensity).
[c] Comet Tail Migration: The distance from the perimeter of the comet head to the last visible point in the tail.
[d] Tail Moment: The product of the amount of DNA in the tail and the mean distance of migration in the tail.
[e] No statistics performed on Tail Migration and Tail Moment. [f] No statistics performed on Tail Moment
*P<0.05 (paired t-test) in comparison to Vehicle Control; ** P<0.05, dose responsive trend
GLP – Good laboratory practice; EMS – Ethyl methanesulfonate; SD – Standard deviation

## 2.6.7.10 がん原性試験

No carcinogenicity studies were conducted.

## 2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：フィダキソマイシン

| Species/ Strain | Method of Administration (Vehicle / Formulation) | Dosing Period | Doses (mg/kg) | No. Per Group | Noteworthy Findings | Study Number (CTD) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Rat/ Sprague Dawley | iv (1% Solutol HS 15 in PBS) | GD 6 to 17 | 0, 2, 4, 8, 15 | 5F | No treatment related death (1 death at 2 mg/kg), none for maternal evaluation, pregnancy rate, reproductive indices, and fetal evaluation | 1069-005 (4.2.3.5.2-1) |
| Rabbit/ New Zealand White | iv (1% Solutol HS 15 in PBS) | GD 6 to 18 | 0, 1, 2, 4, 7.5 | 5F | ≥ 4 mg/kg: brown discolored urine<br>None for maternal evaluation, pregnancy rate, reproductive indices, and fetal evaluation | 1069-006 (4.2.3.5.2-3) |
| Dog/ Beagle | Oral (gavege) (Clinical oral suspension formulation) | 14 days from PND 4 | 0, 50, 100, 200 | 4M/4F | 200 mg/kg: body weight loss, liquid /yellow feces | 2819-TX-0003 (4.2.3.5.4-1) |

PBS – Phosphate buffered saline; iv – Intravenous; GD – Gestation day; PND – Postnatal day; M – Male; F – Female

## 2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（重要な試験）

被験物質：フィダキソマイシン

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Study Title**: PAR-101 (Formerly OPT-80): A Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats | | | **Study No.** 1069-013<br>**CTD No.** 4.2.3.5.1-1 |
| **Species/ Strain**: Rat/ Sprague Dawley<br>**Initial Age:** ~8 weeks | **Duration of Dosing**: | M: 28 days prior to mating, during mating and continued until euthanasia<br>F: 14 days prior to mating through Day 7 of gestation | |
| **Date of First Dose**: [redacted] 20[redacted] | **Day of Mating**: GD 0 | | **GLP Compliance**: Yes |
| **Special Features**: None | **Day of C-Section**: GD 13 | | **Design Similar to ICH 4.1.1:**:Yes |
| **Basis for High Dose Selection**: the highest achievable dose by iv injection according to the solubility limit in vehicle and the maximum dosing volume | **Method of Administration**: iv | | **Vehicle/Formulation**: 1% Solutol HS 15/PBS |
| **No Observed Effect Level:** F0 Male/F0 Female/F1 Litter: 7.5 (6.3) mg/kg/day | | | |

| **Daily Dose (mg/kg/day): nominal dose (actual dose)[a]** | | **0 (Control)** | **1 (0.84)** | **4 (3.4)** | **7.5 (6.3)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Males** | Toxicokinetics: $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | | | | |
| | Day 1 (28 days prior to mating) | NA | 114 | 1170 | 3860 |
| | Day 28 | NA | 465 | 3040 | 4750 |
| | No. Evaluated: | 25 | 25 | 25 | 25 |
| | No. Died or Sacrificed Moribund: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Clinical Observations: | - | - | - | - |
| | Necropsy Observations: | - | - | - | - |
| | Organ Weights: | - | - | - | - |
| | Body Weight Change (g): | | | | |
| | Days 1-4 (n = 25/group) | 10.3 ± 6.28 | 15.4 ± 6.68[b] | 14.8 ± 6.37[b] | 15.2 ± 4.81[b] |
| | Days 1-29 (n =25/group) | 119.0 ± 24.22 | 116.7 ± 21.81 | 124.7 ± 21.78 | 123.6 ± 24.84 |
| | Days 60-64 (n =12/group) | 4.7 ± 6.15 | 7.4 ± 4.38 | 5.1 ± 7.80 | 9.4 ± 4.80 |
| | Food Consumption ( g/day): | | | | |
| | Weeks 1-2 (n = 24-25/group) | 23.5 ± 2.79 | 23.8 ± 1.43 | 23.3 ± 1.83 | 23.1 ± 1.61 |
| | Weeks 4-5 (n = 24-25/group) | 26.8 ± 2.73 | 26.1 ± 2.05 | 26.5 ± 2.15 | 26.2 ± 2.41 |
| | Weeks 9-10 (n = 12/group) | 26.2 ± 2.38 | 25.0 ± 2.54 | 25.7 ± 2.25 | 24.8 ± 3.05 |

Continued

| Daily Dose (mg/kg/day): nominal dose (actual dose)[a] | | 0 (Control) | 1 (0.84) | 4 (3.4) | 7.5 (6.3) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Males** | No. of Males that Mated: | 24 | 25 | 25 | 25 |
| | No. of Fertile Males: | 24 | 24 | 25 | 24 |
| | Male Fertility Index: | 96.0 | 96.0 | 100.0 | 96.0 |
| | Copulatory Interval (days): | 2.5 ± 1.33 | 2.7 ± 1.23 | 2.5 ± 1.78 | 3.0 ± 1.22 |
| | Sperm Evaluation | | | | |
| | Sperm Motility (% Motility): | 81.7 ± 10.26 | 77.3 ± 8.93 | 79.6 ± 8.01 | 76.4 ± 10.44 |
| | Total Sperm Concentration per Cauda Epididymis × $10^8$: | 2.431 ± 0.402 | 2.407 ± 0.448 | 2.473 ± 0.318 | 2.493 ± 0.343 |
| | Sperm Concentration per gram Cauda Epididymis × $10^8$: | 8.206 ± 0.953 | 8.185 ± 1.400 | 8.257 ± 1.053 | 8.230 ± 0.944 |
| | Percent Abnormal: | 3.76 ± 2.175 | 4.36 ± 3.796 | 3.46 ± 2.327 | 3.92 ± 2.353 |
| **Females** | Toxicokinetics: $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | | | | |
| | Day 1 (14 days prior to mating) | NA | 112 | 959 | 2620 |
| | Gestation Day 7 | NA | 212 | 1500 | 5050 |
| | No. Evaluated: | 25 | 25 | 25 | 25 |
| | No. Died or Sacrificed Moribund: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Clinical Observations: | - | - | - | - |
| | Necropsy Observations: | - | - | - | - |
| | Organ Weights: | - | - | - | - |
| | Premating Body Weight Change (g): | | | | |
| | Days 1-15 (n = 25/group) | 26.0 ± 10.84 | 23.2 ± 6.03 | 26.5 ± 6.77 | 21.1 ± 7.34 |
| | Days 11-15 (n = 25/group) | 5.8 ± 4.52 | 4.3 ± 3.63 | 5.3 ± 3.49 | 3.2[b] ± 3.02 |
| | Gestation Body Weight Change (g): | | | | |
| | GD 4-7 (n = 21-25/group) | 9.8 ± 4.60 | 11.7 ± 5.21 | 11.2 ± 4.22 | 13.2[b] ± 4.89 |
| | GD 0-13 (n = 21-25/group) | 69.3 ± 12.46 | 71.7 ± 10.93 | 71.6 ± 10.21 | 69.7 ± 7.29 |
| | Premating Food Consumption (g/day): | | | | |
| | Weeks 1-2 (n = 24-25/group) | 17.2 ± 1.08 | 16.9 ± 1.21 | 16.9 ± 1.12 | 16.9 ± 1.55 |
| | Weeks 2-3 (n = 25/group) | 18.4 ± 1.48 | 17.7 ± 1.29 | 18.3 ± 1.64 | 18.0 ± 1.40 |

Continued

| Daily Dose (mg/kg/day): nominal dose (actual dose)[a] | | 0 (Control) | 1 (0.84) | 4 (3.4) | 7.5 (6.3) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Females** | Gestation Food Consumption (g/day): | | | | |
| | GD 0-13 (n = 21-25/group) | 22.3 ± 2.13 | 22.5 ± 1.84 | 22.4 ± 1.72 | 22.5 ± 1.53 |
| | Mean No. Estrous Cycles/14 days: | 2.3 ± 0.47 | 2.0 ± 0.64 | 2.1 ± 0.77 | 2.2 ± 0.72 |
| | Mean Cycle Length (days): | 4.6 ± 0.83 | 4.7 ± 1.30 | 4.5 ± 0.78 | 4.3 ± 0.69 |
| | Copulatory Interval (days): | 2.5 ± 1.33 | 2.7 ± 1.23 | 2.5 ± 1.78 | 3.0 ± 1.22 |
| | No. of Females Sperm-Positive: | 21 | 24 | 25 | 25 |
| | No. of Pregnant Females: | 24 | 24 | 25 | 24 |
| | Female Fertility Index: | 96.0 | 96.0 | 100.0 | 96.0 |
| | No. Aborted or with Total Resorption of Litter: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | No. Females with Viable Embryos on GD 13: | 21 | 23 | 25 | 24 |
| | Mean No. Corpora Lutea: | 15.3 ± 1.79 | 16.3 ± 3.26 | 15.9 ± 2.15 | 15.8 ± 1.94 |
| | Mean No. Implantations: | 14.1 ± 3.22 | 14.7 ± 1.89 | 14.0 ± 2.72 | 14.5 ± 2.47 |
| | Mean % Preimplantation Loss: | 8.82 ±20.16 | 8.51 ± 8.12 | 11.00 ± 17.37 | 8.20 ± 12.52 |
| | Mean No. Viable Embryos: | 13.5 ± 3.34 | 14.1 ± 1.77 | 13.4 ± 2.87 | 13.9 ± 2.39 |
| | Mean No. Resorptions: | 0.6 ± 1.36 | 0.6 ± 0.66 | 0.6 ± 0.70 | 0.6 ± 0.65 |
| | Mean % Postimplantation Loss: | 4.15 ±9.07 | 3.76 ± 4.18 | 5.52 ± 7.67 | 3.88 ± 4.28 |

[a] Dose levels corrected for test article purity (93.1%) were 0.93, 3.7, and 7.0 mg/kg/day; Recovery was 84.3-96.2% (not within ±10% specification), thus, the actual delivered doses were approximately 0.84, 3.4, and 6.3 mg/kg/day.

[b] Significantly different from control (P< 0.05)

GD – Gestation day; iv – Intravenous; $AUC_{last}$ – Area under the concentration time curve from time 0 to the last measurable concentration; NA – Not applicable;

PBS – Phosphate buffered saline; - – No treatment related findings

## 2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（重要な試験）

被験物質：フィダキソマイシン

| | | |
|---|---|---|
| **Study Title:** PAR-101 (Formerly OPT-80): Study for Effects on Embryo-Fetal Development in Rats | | **Study No.** 1069-007 |
| **Species/ Strain:** Rat/ Sprague Dawley | **Duration of Dosing:** GD 6 to 17 | **CTD No.** 4.2.3.5.2-2 |
| **Initial Age:** 8-10 weeks | **Day of Mating:** GD 0 [a] | |
| **Date of First Dose:** [redacted] 20[redacted] | **Day of C-Section:** GD 20 | **GLP Compliance:** Yes |
| **Special Features:** None | **Method of Administration:** iv | |
| **Basis for High Dose Selection:** the highest achievable dose by iv injection according to the solubility limit in vehicle and the maximum dosing volume | **Vehicle/Formulation:** 1% Solutol HS 15/ PBS | **Design Similar to ICH 4.1.3:** Yes |
| **No Observed Effect Level:** F0 Females: > 15 (12.6) mg/kg/day, F1 Litters: > 15 (12.6) mg/kg/day | | |

| **Daily Dose (mg/kg/day): nominal dose (actual dose)[b]** | | **0 (Control)** | **4 (3.4)** | **8 (6.7)** | **15 (12.6)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Dams** | Toxicokinetics: $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | | | | |
| | GD 6 (Fidaxomicin) | NA | 2700 | 10400 | 16700 |
| | GD 17 (Fidaxomicin) | NA | 1140 | 5110 | 9330 |
| | GD 6 (OP-1118) | NA | 910 | 2700 | 6320 |
| | GD 17 (OP-1118) | NA | 1280 | 2760 | 6680 |
| | No. Pregnant: | 26 | 27 | 26 | 27 |
| | No. Died or Sacrificed Moribund: | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | No. Aborted or with Total Resorption of Litter: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Pregnancy Index (%): | 96.3 | 100.0 | 96.3 | 100.0 |
| | Clinical Observations: | - | - | - | - |
| | Necropsy Observations: | - | - | - | - |
| | Body Weight Change (g): | - | - | - | - |
| | GD 0-6 | 41.7 ± 5.87 | 40.1 ± 7.49 | 41.4 ± 7.80 | 43.2 ± 6.97 |
| | GD 6-9 | 10.4 ± 8.27 | 9.5 ± 6.89 | 10.3 ± 4.52 | 9.0 ± 4.65 |
| | GD 12-15 | 21.7 ± 4.32 | 21.0 ± 5.82 | 20.6 ± 3.29 | 18.5 ± 3.84* |
| | GD 0-20 | 148.5 ± 17.81 | 145.0 ± 16.40 | 146.5 ± 17.34 | 142.2 ± 18.80 |
| | Food Consumption (g/day): | - | - | - | - |
| | Gravid Uterine Weight (g): | 69.9 ± 13.16 | 71.5 ± 11.22 | 69.7 ± 7.97 | 66.2 ± 14.21 |

Continued

| Daily Dose (mg/kg/day): nominal dose (actual dose)[b] | | 0 (Control) | 4 (3.4) | 8 (6.7) | 15 (12.6) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Dams** | Mean No. Corpora Lutea: | 14.0 ± 2.88 | 14.2 ± 2.05 | 13.8 ± 2.64 | 14.0 ± 1.56 |
| | Mean No. Implantations: | 12.5 ± 2.37 | 12.6 ± 1.55 | 12.5 ± 1.68 | 12.4 ± 1.74 |
| | Mean % Preimplantation Loss: | 9.45 ± 12.29 | 10.07 ± 10.15 | 7.85 ± 8.48 | 10.92 ± 10.95 |
| **Litters** | Litter Size (no. per animal): | 11.5 ± 2.60 | 11.9 ± 2.25 | 11.6 ± 2.23 | 11.0 ± 2.43 |
| | No. Viable Fetuses: | 11.5 ± 2.60 | 11.9 ± 2.25 | 11.6 ± 2.23 | 11.0 ± 2.43 |
| | No. Nonviable Fetuses: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Mean No. Resorptions (Early and Late): | 1.0 ± 1.25 | 0.7 ± 1.43 | 1.0 ± 1.34 | 1.4 ± 1.96 |
| | Mean % Postimplantation Loss: | 7.91 ± 9.29 | 6.04 ± 11.91 | 7.99 ± 12.56 | 10.84 ± 15.45 |
| | Mean Fetal Body Weight (g): | 3.95 ± 0.27 | 3.98 ± 0.22 | 3.85 ± 0.26 | 3.92 ± 0.29 |
| | Fetal Sex Ratios: | 51.2 ± 15.03 | 45.9 ± 18.02 | 45.4 ±19.55 | 55.7 ± 18.35 |
| | Fetal Anomalies: | | | | |
| | Gross External Anomalies: | - | - | - | - |
| | Visceral Anomalies: | - | - | - | - |
| | Skeletal Anomalies: | - | - | - | - |
| | Total Malformations (External, Visceral, Skeletal) | | | | |
| | No. of Fetuses (%): | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 (0.0) | 2 (0.7) |
| | No. of Litters (%): | 1 (3.8) | 1 (3.8) | 0 (0.0) | 2 (7.4) |

[a] Time-mated females were received at the testing facility on GD 0

[b] Doses corrected for purity of test article (93.1%) were 3.7, 7.4, and 14.0 mg/kg. Recovery averaged 90%, thus actual delivered doses were approximately 3.4, 6.7, and 12.6 mg/kg/day.

*P< 0.05

GD – Gestation day; iv – Intravenous; $AUC_{last}$ – Area under the concentration time curve from time 0 to the last measurable concentration;

NA – Not applicable; PBS – Phosphate buffered saline; - No treatment related findings

被験物質：フィダキソマイシン

| | | |
|---|---|---|
| **Study Title**: PAR-101 (OPT-80): Study for Effects on Embryo-Fetal Development in New Zealand White Rabbits | | **Study No.** 1069-018 |
| **Species/ Strain**: Rabbit/ New Zealand White | **Duration of Dosing**: GD 6 to 18 | **CTD No.** 4.2.3.5.2-4 |
| **Initial Age**: 7 months | **Day of Mating**: GD 0 [a] | |
| **Date of First Dose**: [redacted] 20[redacted] | **Day of C-Section**: GD 29 | **GLP Compliance**: Yes |
| **Special Features**: None | **Method of Administration**: iv | |
| **Basis for High Dose Selection:** the highest achievable dose by iv injection according to the solubility limit in vehicle and the maximum dosing volume | **Vehicle/Formulation:** 1% Solutol HS 15/ PBS | **Design Similar to ICH 4.1.3:** Yes |
| **No Observed Adverse Effect Level:** F0 Females: > 7.5 (7.0) mg/kg/day, F1 Litters: > 7.5 (7.0) mg/kg/day | | |

| **Daily Dose (mg/kg/day): nominal dose (actual dose)** [b] | | **0 (Control)** | **2 (1.9)** | **4 (3.8)** | **7.5 (7.0)** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Dams** | Toxicokinetics: $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | | | | |
| | GD 6 (fidaxomicin) | NA | 495 ± 169 | 983 ± 662 | 2280 ± 1710 |
| | GD 18 (fidaxomicin) | NA | 489 ± 95.3 | 1580 ± 613 | 3170 ± 1810 |
| | GD 6 (OP-1118) | NA | 3030 ± 381 | 9870 ± 1620 | 21600 ± 5790 |
| | GD 18 (OP-1118) | NA | 4040 ± 803 | 11200 ± 2630 | 25200 ± 5320 |
| | No. Pregnant: | 23 | 21 | 20 | 23 |
| | No. Died or Sacrificed Moribund: | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | No. Aborted or with Total Resorption of Litter: | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Pregnancy Index (%): | 100.0 | 91.3 | 87.0 | 100.0 |
| | No. Females with Viable Fetuses on GD 29: | 23 | 21 | 19 | 23 |
| | Clinical Observations: | | | | |
| | Soft feces | 0 | 0 | 1 | 7 |
| | Brown discolored urine | 0 | 0 | 1 | 21 |

Continued

| Daily Dose (mg/kg/day): nominal dose (actual dose) [b] | | 0 (Control) | 2 (1.9) | 4 (3.8) | 7.5 (7.0) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Dams** | Necropsy Observations: | - | - | - | - |
| | Body Weight (kg): | - | - | - | - |
| | Body Weight Change (kg): | - | - | - | - |
| | Food Consumption (g/day): | - | - | - | - |
| | Gravid Uterine Weight (kg): | 0.490 ± 0.09 | 0.476 ± 0.07 | 0.507 ± 0.09 | 0.468 ± 0.08 |
| | Mean No. Corpora Lutea: | 10.1 ± 1.36 | 9.9 ± 1.79 | 10.5 ± 2.14 | 10.2 ± 1.67 |
| | Mean No. Implantations: | 9.5 ± 2.13 | 9.1 ± 1.48 | 9.3 ± 1.95 | 8.9 ± 1.70 |
| | Mean % Preimplantation Loss: | 7.34 ± 15.90 | 7.17 ± 10.89 | 10.96 ± 11.60 | 11.63 ± 13.73 |
| **Litters** | Mean Litter Size: | 9.0 ± 1.85 | 8.7 ± 1.79 | 9.1 ± 1.91 | 8.1 ± 1.77 |
| | Mean No. Viable Fetuses: | 8.9 ± 1.86 | 8.7 ± 1.79 | 9.1 ± 1.91 | 8.1 ± 1.77 |
| | Mean No. Resorptions (Early and Late): | 0.5 ± 0.67 | 0.4 ± 0.74 | 0.2 ± 0.42 | 0.8 ± 1.20 |
| | Mean % Postimplantation Loss: | 5.24 ± 6.85 | 4.55 ± 9.11 | 2.16 ± 4.37 | 8.26 ± 12.36 |
| | Mean Fetal Body Weight (g): | 39.33 ± 3.50 | 40.10 ± 3.92 | 40.56 ± 3.78 | 40.82 ± 3.78 |
| | Fetal Sex Ratios (% males/dam): | 57.6 ± 15.54 | 52.9 ± 22.13 | 57.7 ± 12.04 | 48.7 ± 20.80 |
| | Fetal Anomalies: | | | | |
| | Gross External Anomalies: | - | - | - | - |
| | Visceral Anomalies: | - | - | - | - |
| | Skeletal Anomalies: | - | - | - | - |
| | Total Malformations (External, Visceral, Skeletal): | | | | |
| | No. of Fetuses (%): | 24 (11.7) | 9 (4.9) | 18 (10.4) | 15 (8.0) |
| | No. of Litters (%): | 13 (56.5) | 7 (33.3) | 8 (42.1) | 7 (30.4) |

[a] Time-mated females were received at the testing facility on GD 0

[b] Doses corrected for purity of test article (93.9%) as actual dose.

GD – Gestation day; iv – Intravenous; $AUC_{last}$ – Area under the concentration time curve from time 0 to the last measurable concentration;

NA – Not applicable; PBS – Phosphate buffered saline; - – No treatment related findings

## 2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（重要な試験）

No studies were conducted.

## 2.6.7.15 幼若動物を用いた試験（重要な試験）

被験物質：フィダキソマイシン

| | | |
|---|---|---|
| **Study Title**: A 28-day Study by Oral Gavage Administration of Fidaxomicin (OPT-80) in the Juvenile Beagle Dog with a 56-day Recovery Period | | **Study No.** 2819-TX-0004 |
| **Species/ Strain**: Dog/ Beagle | **Duration of Dosing**: 28 Days | **CTD No.** 4.2.3.5.4-2 |
| **Initial Age**: Postnatal Day 4 | **Duration of Postdose**: 56 Days | **GLP Compliance**: Yes |
| **Date of First Dose**: [redacted] 20[redacted] | **Method of Administration**: Oral (gavage) | |
| **Vehicle / Formulation**: Clinical Oral Suspension Formulation | | |
| **Special Features**: None | | |
| **No Observed Adverse Effect Level**: 200 mg/kg/day | | |

| **Daily Dose: (mg/kg)** | **0 (Control)** | | **50** | | **100** | | **200** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Number of Animals:** | **M: 8[a]** | **F: 8[a]** | **M: 5** | **F: 5** | **M: 5** | **F: 5** | **M: 8[a]** | **F: 8[a]** |
| Toxicokinetics: $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | | | | | | | | |
| Day 1 (fidaxomicin) | NA | NA | 1800 | 1010 | 2960 | 3240 | 10500 | 5430 |
| Day 28 (fidaxomicin) | NA | NA | 311 | 144 | 404 | 2230 | 1010 | 1270 |
| Day 1 (OP-1118) | NA | NA | 117 | NC | 262 | 307 | 2460 | 682 |
| Day 28 (OP-1118) | NA | NA | NA | NA | 64.9 | 369 | 77.4 | 191 |
| Noteworthy Findings | | | | | | | | |
| No. Died or Sacrificed Moribund: | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Body Weight: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Food Consumption: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical Observations: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Hematology/ Coagulation: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Clinical Chemistry: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Urinalysis: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Organ Weights: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Gross Pathology: | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Histopathology: | - | - | - | - | - | - | - | - |

[a] 3 animals for recovery
GLP – Good laboratory practice; M – Male; F – Female; $AUC_{last}$ – Area under the concentration time curve from time 0 to the last measurable concentration;
NA – Not applicable; NC – Not calculated; - – No noteworthy findings

## 2.6.7.16 局所刺激性試験

No studies were conducted.

## 2.6.7.17 その他の毒性試験

Metabolite:
OP-1118 (metabolite) genotoxicity (bacterial reverse mutation and chromosomal aberration) is presented in 2.6.7.8.

Impurities:
Bacterial reverse mutation with an aged lot of fidaxomicin is presented in 2.6.7.8.
In vivo comet assay in liver and duodenal cells with an aged lot of fidaxomicin is presented in 2.6.7.9.