目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 2
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観 3
2.7.1.1.2 分析法の概観 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.1.2.1 In Vitro 溶出データ 13
2.7.1.2.2 食事の影響試験［OPT-80-005］ 16
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.1.3.1 製剤及び処方変更の影響 17
2.7.1.3.2 食事の影響 18

表

表 2.7.1- 1 略号及び用語の定義一覧 2
表 2.7.1- 2 臨床試験に用いた製剤の成分及び分量 4
表 2.7.1- 3 申請製剤の成分及び分量 6
表 2.7.1- 4 血漿中フィダキソマイシン濃度測定法バリデーション 7
表 2.7.1- 5 血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度同時測定法バリデーション 9
表 2.7.1- 6 尿中フィダキソマイシン濃度測定法並びに尿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度同時測定法バリデーション 10
表 2.7.1- 7 糞中フィダキソマイシン濃度測定法並びに糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度同時測定法バリデーション 12
表 2.7.1- 8 臨床試験番号一覧及び各製剤の in vitro 溶出試験の要約 13
表 2.7.1- 9 海外第 3 相試験[101.1.C.003]に用いた両製剤の溶出試験結果(平均溶出率) 14
表 2.7.1- 10 海外上市製剤と申請製剤の溶出試験結果（平均溶出率） 16
表 2.7.1- 11 海外上市製剤と申請製剤の溶出試験結果（個々値） 16
表 2.7.1- 12 空腹時及び食後単回投与時の薬物動態パラメータ 17
表 2.7.1- 13 空腹時単回投与に対する食後単回投与の薬物動態パラメータの比較 17
表 2.7.1- 14 海外第 3 相試験［101.1.C.003］におけるフィダキソマイシンの製剤ごとの血漿中濃度 18

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.1- 1 に示す。

表 2.7.1- 1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
AUC_{last}	最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutics Classification System
[redacted]	[redacted]
CDI	*Clostridium difficile* 感染症
C. difficile	*Clostridium difficile*
CI	信頼区間
C_{max}	最高血漿中濃度
FDX	フィダキソマイシン
IS	内部標準物質
ISR	実サンプルの再分析
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィーータンデムマススペクトロメトリー
OPT-80	フィダキソマイシンの開発コード名
OP-1118	フィダキソマイシンの主代謝物（脱イソブチリルフィダキソマイシン）
OP-1393	フィダキソマイシン及び OP-1118 の内部標準物質（メチルフィダキソマイシン）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

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

欧米では米国 Optimer 社（現，Cubist Pharmaceuticals, LLC［Merck & Co., Inc.の 100%子会社］）により *Clostridium difficile* 感染症（CDI）患者を対象に臨床試験が実施され，米国では 2011 年 5 月に，欧州では 2011 年 12 月に CDI を適応症として製造販売が承認され，1 回 200 mg，1 日 2 回の用法・用量で使用されている。米国上市製剤である DIFICID®と欧州上市製剤である DIFICLIR®は同じ製剤である。

臨床試験に用いた製剤開発過程の概観について以下に記載する。

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

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

海外第 3 相試験［101.1.C.003］には，[redacted] から 200 mg [redacted] に変更し，その [redacted] を [redacted] に [redacted] した 200 mg 製剤を用いた。海外第 3 相試験［101.1.C.003］の実施期間中に，[redacted] の [redacted] の変更を含む製剤処方の変更を実施し，200 mg フィルムコーティング錠とした。製剤処方変更後の海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，200 mg フィルムコーティング錠を [redacted] に [redacted] した 200 mg 製剤を用いた。なお，[redacted] は製剤の [redacted] に [redacted] を [redacted] ことを確認している。

食事の影響試験［OPT-80-005］，薬物相互作用試験［OPT-80-007］，［OPT-80-008］及び［OPT-80-009］には，200 mg フィルムコーティング錠を用いた。

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

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

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

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

臨床試験に用いた製剤の成分及び分量の一覧を表 2.7.1- 2，申請製剤の成分及び分量を表 2.7.1- 3 に示す［2.3.P.2.2.1 製剤設計］。

表 2.7.1- 2　　臨床試験に用いた製剤の成分及び分量

用途 ［臨床試験番号］	［OPT-80 1A-SD］	［OPT-80 1B-MD］ ［OPT-80-Phase 2A］	［101.1.C.003］	［101.1.C.003］ ［101.1.C.004］	［OPT-80-005］ ［OPT-80-007］ ［OPT-80-008］ ［OPT-80-009］ ［CL-2003］
成分及び分量 (mg)	50 mg [redacted]	50 mg [redacted]	200 mg[redacted] [redacted]	200 mg[redacted] [redacted]	200 mg 錠
【内核】					
フィダキソマイシン	50	50	200	200	200
[redacted]					

用途 ［臨床試験番号］	［CL-3001］		［CL-3002］
成分及び分量 (mg)	100 mg 錠	200 mg 錠	200 mg 錠
【内核】			
フィダキソマイシン	100.0	200.0	200.0
[redacted]			

表 2.7.1- 3　　申請製剤の成分及び分量

用途	申請製剤
成分及び分量 (mg)	200 mg 錠
【内核】	
フィダキソマイシン	200.0
結晶セルロース 部分アルファー化デンプン ヒドロキシプロピルセルロース デンプングリコール酸ナトリウム ステアリン酸マグネシウム	[redacted]
小計 (mg)	
【フィルム層】	
ヒプロメロース マクロゴール[redacted] 酸化チタン タルク 三二酸化鉄 黄色三二酸化鉄	
合計 (mg)	

2.7.1.1.2　分析法の概観

2.7.1.1.2.1　溶出試験法のバリデーション

溶出試験法（日局一般試験法の溶出試験法第 2 法，液体クロマトグラフィー）は，試験法の妥当性が確認されている［5.3.1.4-11］。

2.7.1.1.2.2　生物学的分析法の概要

フィダキソマイシンの開発過程において, 各種ヒト試料中濃度測定法（液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー［LC-MS/MS］法）を開発し, バリデーション試験を実施した。臨床計画の進展に伴って，高感度化（血漿中濃度測定法），内部標準物質（IS）として類縁物質（OP-1393）の使用，主代謝物 OP-1118 の同時定量及び試料中測定対象物質の安定化などの改良を行った。

2.7.1.1.2.3 生物学的分析法のバリデーション

2.7.1.1.2.3.1 血漿中フィダキソマイシン濃度測定法のバリデーション

添付資料 5.3.1.4-1，5.3.1.4-2

血漿中フィダキソマイシン濃度測定法（FB-2003-110 及び MC04186）は内部標準法を用いた LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲はそれぞれ 5～5000 ng/mL 及び 5～1000 ng/mL である。本法は測定内及び測定間で実試料の測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。血漿中フィダキソマイシン濃度測定法のバリデーション結果を表 2.7.1- 4 に示す。FB-2003-110 及び MC04186 試験の各測定法を用いてそれぞれ海外第 1 相単回投与試験［OPT-80 1A-SD］及び海外第 1 相反復投与試験［OPT-80 1B-MD］の測定を実施した。

表 2.7.1- 4　　血漿中フィダキソマイシン濃度測定法バリデーション

試験番号	FB-2003-110	MC04186
測定対象物質	FDX	FDX
内部標準物質	ジクロフェナク	OP-1393
前処理法	除蛋白	除蛋白＋固相抽出
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーション結果		
定量下限（ng/mL）	5	5
試料使用量（μL）	100	100
濃度範囲（ng/mL）	5～5000	5～1000
測定内真度（%）	-14.0～11.0	-9.3～17.0
測定間真度（%）	-5.5～2.0	-2.7～9.6
測定内精度（%）	2.3～10.7	1.9～3.3
測定間精度（%）	7.7～12.5	1.9～8.5
血漿中安定性		
室温保存	NA	4.5 時間
冷蔵保存 （保存時の温度）	24 時間 （0～4ºC）	NA
凍結保存 （保存時の温度）	21 週間 （-80ºC）	NA
凍結／融解 （凍結／融解時の温度）	3 回 （-80ºC／室温）[a]	NA
測定施設	[redacted]	[redacted]
該当する臨床試験	OPT-80 1A-SD	OPT-80 1B-MD
添付資料番号	5.3.1.4-1	5.3.1.4-2

NA：未検討。
a：室温で融解後，氷冷下でおよそ 1.5 時間放置してから凍結。

2.7.1.1.2.3.2 血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度同時測定法のバリデーション

添付資料 5.3.1.4-3，5.3.1.4-4

血漿中フィダキソマイシン及び代謝物である OP-1118 濃度同時測定法（MC05071 及び TSLR06-123）は内部標準法を用いた LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲はそれぞれ 5～1000 ng/mL 及び 0.2～100 ng/mL である。本法は測定内及び測定間で実試料の測定に十分な精度及

び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。血漿中未変化体及び OP-1118 濃度同時測定法のバリデーション結果を表 2.7.1- 5 に示す。MC05071 試験の測定法を用いて海外第 1 相反復投与試験［OPT-80 1B-MD］の再測定及び海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の測定を実施した。以降の臨床試験では TSLR06-123 試験の測定法を用いて測定を実施した。

食事の影響試験［OPT-80-005］の血漿試料で Incurred Sample Reanalysis（ISR）を実施した結果，OP-1118 の ISR は合格基準（再測定値の 3 分の 2 以上で初回測定値と再測定値の差が初回測定値と再測定値の平均値の±25%の範囲内）を満たした。一方，フィダキソマイシンの ISR では合格基準（再測定値の 3 分の 2 以上で初回測定値と再測定値の差が初回測定値と再測定値の平均値の±20%の範囲内）を超える試料数で負の乖離が認められ，不合格であった。63 本の ISR 試料のうち 32 本で 20%を超える負の乖離が認められ，ほとんどの試料で−20%～−30%（最大で−42.1%）であった。その後の検討で，血漿試料は室温下で 5 時間放置，あるいは，室温下で凍結融解処理を 3 回繰り返すと初回測定値より 20%以上低値を示すが，氷冷下で取り扱った場合には分解が抑えられることが判明した。このことから，TSLR06-123 試験の測定法を一部改良し，血漿試料を氷冷下で融解及び抽出処理することとした。2 回目の ISR において，一度も融解していないバックアップ試料を氷冷下で処理して得られた測定値と，室温下で処理した初回測定値を比較した結果，ほとんどの試料で±20%の範囲内であり，ISR の合格基準を満たしたため，初回測定値を全て採用した。海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］の血漿試料については，室温下で 3 回以上凍結融解処理を行った試料はなく，測定値に問題は無かったと考えられる。海外第 3 相試験［101.1.C.003］については，室温下で 3 回以上凍結融解処理を行った試料は 2 検体のみであった。海外第 3 相試験［101.1.C.004］以降に実施した臨床試験（［OPT-80-007］，［CL-2003］，［CL-3001］及び［CL-3002］）では，変更後の測定法を使用しており，ISR はいずれの試験においても合格基準を満たしたため，測定値は全て採用した。

表 2.7.1- 5　　血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度同時測定法バリデーション

試験番号	MC05071		TSLR06-123	
測定対象物質	FDX	OP-1118	FDX	OP-1118
内部標準物質	OP-1393	OP-1393	OP-1393	OP-1393
前処理法	除蛋白＋固相抽出	除蛋白＋固相抽出	除蛋白＋固相抽出	除蛋白＋固相抽出
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーション結果				
定量下限（ng/mL）	5	5	0.2	0.2
試料使用量（μL）	200	200	200	200
濃度範囲（ng/mL）	5～1000	5～1000	0.2～100	0.2～100
測定内真度（%）	0.7～8.8	-2.5～4.0	-13.1～7.2	-5.0～12.8
測定間真度（%）	-2.7～1.7	-0.7～1.6	-4.5～4.4	2.0～8.8
測定内精度（%）	2.5～3.3	2.4～6.8	2.3～11.1	1.3～11.4
測定間精度（%）	1.1～4.3	2.7～5.9	7.0～10.9	5.3～10.8
血漿中安定性				
室温保存	4 時間	24 時間	5 時間	6 時間
冷蔵保存 （保存時の温度）	NA	NA	6 時間 （1～8ºC）	6 時間 （1～8ºC）
凍結保存 （保存時の温度）	370 日 （-70ºC）	370 日 （-70ºC）	32 日 （-20ºC）	32 日 （-20ºC）
			838 日 （-70ºC）	1133 日 （-70ºC）
凍結／融解 （凍結／融解時の温度）	3 回 （-70ºC／室温）	3 回 （-70ºC／室温）	8 回 [a] （-70ºC／室温）	8 回 [a] （-70ºC／室温）
	NA	NA	6 回 [a] （-70ºC／5ºC）	6 回 [a] （-70ºC／5ºC）
測定施設	[redacted]		[redacted]	
該当する臨床試験	OPT-80 1B-MD OPT-80-Phase 2A		101.C.003 101.C.004 OPT-80-005 OPT-80-007 CL-2003 CL-3001 CL-3002	
添付資料番号	5.3.1.4-3		5.3.1.4-4	

NA：未検討。
a：凍結融解（-70°C／室温）は 8 回まで安定であった。その後，OPT-80-005 試験で ISR が不合格となった際の検討で，血漿試料は室温下で凍結融解処理を 3 回繰り返すと初回測定値より 20%以上低値を示すが，氷冷下では分解が抑えられることが判明した。このため，凍結融解（-70°C／5ºC）での安定性を追加し，6 回まで安定であることが確認された。

2.7.1.1.2.3.3 尿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度測定法のバリデーション

添付資料 5.3.1.4-5，5.3.1.4-6，5.3.1.4-9

尿中フィダキソマイシン濃度測定法（MC04248）は内部標準法を用いた LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲は 5～1000 ng/mL である。また，尿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度同時測定法（MC09B-0192）は内部標準法を用いた LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲はいずれも 5～1000 ng/mL である。これらの測定法は測定内及び測定間で実試料の測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。尿中フィダキソマイシン濃度測定法並びに尿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度同時測定法のバリデーション結果を表 2.7.1- 6 に示す。

表 2.7.1- 6　尿中フィダキソマイシン濃度測定法並びに尿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度同時測定法バリデーション

試験番号	MC04248	MC09B-0192	
測定対象物質	FDX	FDX	OP-1118
内部標準物質	OP-1393	OP-1393	OP-1393
前処理法	固相抽出	固相抽出	固相抽出
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーション結果			
定量下限（ng/mL）	5	5	5
試料使用量（μL）	200	200	200
濃度範囲（ng/mL）	5～1000	5～1000	5～1000
測定内真度（%）	-2.8～6.8	-6.4～8.4	-8.0～9.3
測定間真度（%）	-0.6～1.3	1.3～2.7	2.0～4.7
測定内精度（%）	5.1～6.4	1.0～7.3	1.6～9.7
測定間精度（%）	2.0～4.9	4.0～5.9	5.9～7.0
尿中安定性 [a]			
室温保存	24 時間	26 時間	26 時間
凍結保存（保存時の温度）	33 日（-20ºC）	371 日（-20ºC）	372 日（-20ºC）
		32 日（-70ºC）	32 日（-70ºC）
凍結／融解（凍結／融解時の温度）	3 回（-20ºC／室温）	4 回（-20ºC／室温）	4 回（-20ºC／室温）
測定施設	[redacted]	[redacted]	
該当する臨床試験	OPT-80 1B-MD	OPT-80-005 CL-3001	
添付資料番号	5.3.1.4-5	5.3.1.4-6 5.3.1.4-9	

a：アセトニトリル/酢酸溶液（9:1，v/v）を添加した尿中での安定性。

,

2.7.1.1.2.3.4　糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度測定法のバリデーション

添付資料 5.3.1.4-7，5.3.1.4-8，5.3.1.4-10

糞中フィダキソマイシン濃度測定法（FB-2003-115）は内部標準法を用いた LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲は 0.1～500 µg/g である。本法は測定内及び測定間で実試料の測定に十分な精度及び真度を一部満たしておらず，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されていない。また，ブランク試料の一部のロットでマトリックス効果による影響が認められた。このため，本測定法を用いて得られた海外第 1 相単回投与試験［OPT-80 1A-SD］の測定結果は参考値扱いとした。

糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度同時測定法（MC04249）は内部標準法を用いた LC-MS/MS 法であり，検量線濃度範囲はそれぞれ 2～400 µg/g 及び 10～2000 µg/g である。本法は測定内及び測定間で実試料の測定に十分な精度及び真度を有し，かつ目的とする測定対象物質に特異的な測定法であることが確認されている。本測定法を用いて海外第 1 相単回投与試験［OPT-80 1A-SD］の再測定，及び，以降の臨床試験の測定を実施した。食事の影響試験［OPT-80-005］において ISR を実施した結果，合格基準（再測定値の 3 分の 2 以上で初回測定値と再測定値の差が初回測定値と再測定値の平均値の±25%の範囲内）を満たした。糞中フィダキソマイシン濃度測定法並びに糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度同時測定法のバリデーション結果を表 2.7.1- 7 に示す。

表 2.7.1- 7　　糞中フィダキソマイシン濃度測定法並びに糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度同時測定法バリデーション

試験番号	FB-2003-115	MC04249	
測定対象物質	FDX	FDX	OP-1118
内部標準物質	ジクロフェナク	OP-1393	OP-1393
前処理法	固液抽出	固相抽出 [a]	固相抽出 [a]
分析機器及び検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーション結果			
定量下限（μg/g）	0.1	2	10
試料使用量	200 mg	100 μL	100 μL
濃度範囲（μg/g）	0.1～500	2～400	10～2000
測定内真度（%）	-15.0～18.3[b]	-3.2～3.7	-8.1～1.7
測定間真度（%）	-6.5～11.7	-3.3～2.6	-10.1～4.9
測定内精度（%）	1.2～28.6[b]	2.1～8.9	2.7～4.8
測定間精度（%）	4.7～21.1[b]	1.3～5.3	2.5～5.5
糞中安定性			
室温保存	48 時間	24 時間 [c]	24 時間 [c]
凍結保存 （保存時の温度）	NA	406 日 [c] （-20ºC）	406 日 [c] （-20ºC）
凍結保存 （保存時の温度）	NA	93 日 （-70ºC）	31 日 （-70ºC）
凍結／融解 （凍結／融解時の温度）	NA	3 回 [c] （-20ºC／室温）	3 回 [c] （-20ºC／室温）
測定施設	[redacted]	[redacted]	
該当する臨床試験	OPT-80 1A-SD[d]	OPT-80 1A-SD[d] OPT-80 1B-MD OPT-80-Phase 2A 101.C.003 101.C.004 OPT-80-005 CL-3001 CL-3002	
添付資料番号	5.3.1.4-7	5.3.1.4-8 5.3.1.4-10	

NA：未検討。
a：アセトニトリル/酢酸溶液（9:1，v/v）で希釈した糞ホモジネートを固相抽出。
b：精度及び真度の合格基準（それぞれ 15%以内及び±15%以内）を満たさなかった。
c：糞ホモジネート中での安定性。
d：FB-2003-115 による糞中濃度測定結果は参考値。MC04249 を用いて再測定した結果を採用した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　In Vitro 溶出データ

臨床試験に使用した製剤の in vitro 溶出試験結果を表 2.7.1- 8 に要約した。臨床試験に用いた各製剤は，溶出試験における規格値を満たした。

表 2.7.1- 8　　臨床試験番号一覧及び各製剤の in vitro 溶出試験の要約

用途［臨床試験番号］	表示含量	製剤ロット番号	溶出性（%）	溶出試験条件
海外第 1 相単回投与試験 ［OPT-80 1A-SD］	50 mg	[redacted]		
海外第 1 相反復投与試験 ［OPT-80 1B-MD］	50 mg			
海外第 2 相試験 ［OPT-80-Phase 2A］	50 mg			
海外第 3 相試験 ［101.1.C.003］	200 mg			
海外第 3 相試験 ［101.1.C.003］ ［101.1.C.004］	200 mg			
食事の影響試験 ［OPT-80-005］	200 mg			
薬物相互作用試験 ［OPT-80-007］				
薬物相互作用試験 ［OPT-80-008］				
薬物相互作用試験 ［OPT-80-009］				
薬物相互作用試験 ［CL-2003］	200 mg			
海外第 1 相単回・反復投与試験 ［CL-3001］	100 mg 200 mg			

用途［臨床試験番号］	表示含量	製剤ロット番号	溶出性（%）	溶出試験条件
国内第 3 相試験 ［CL-3002］	200 mg	[redacted]		

(1) [redacted], mL, , 毎分 回転, 分値

(2) , mL, 法, 毎分 回転, 分値

(3) , mL, 法, 毎分 回転, 分値

a 最小値 – 最大値

b 平均値

c [redacted]

海外第 3 相試験［101.1.C.003］に用いた 200 mg 及び 200 mg フィルムコーティング錠の溶出性比較

海外第 3 相試験［101.1.C.003］は 200 mg を用いて開始したが，本試験中に製剤処方を変更した 200 mg フィルムコーティング錠に切り替え海外第 3 相試験［101.1.C.003］の残りの大部分と，もう一つの海外第 3 相試験［101.1.C.004］にはこのフィルムコーティング錠を使用した。なお，このフィルムコーティング錠は海外上市製剤と同一処方である。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］に用いた両製剤の溶出挙動の比較を，海外上市製剤の規格及び試験方法に設定されている試験条件（, mL, , 毎分 回転）で実施した。表 2.7.1- 9 に示すように，溶出率から算出された f2 値は であり，両製剤の溶出挙動は同等と判定された。

表 2.7.1- 9　　海外第 3 相試験［101.1.C.003］に用いた両製剤の溶出試験結果（平均溶出率）

時間 （分）	平均溶出率[a]（%）		f2
	海外第 3 相試験 ［101.1.C.003］ 200 mg フィルムコーティング錠	海外第 3 相試験 ［101.1.C.003］ 200 mg	

a 試験条件：, mL, , 毎分 回転

海外上市製剤と申請製剤の溶出性比較

海外上市製剤（海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］に用いた 200 mg 錠と同一処方）と申請製剤（国内第 3 相試験［CL-3002］に用いた 200 mg 錠と同一処方）の生物学的同等性の保証を目的として，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試

験ガイドライン等の一部改正について」別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして溶出挙動の同等性を評価した。

申請製剤と，海外上市製剤の処方変更点は以下の 2 つである。

1 点目として，海外上市製剤に配合していた [redacted] を [redacted] に [redacted] している。この変更は, [redacted] であることより，[redacted] 水準に該当する。

2 点目として，[redacted] の処方を変更している。[redacted] として用いた [redacted] である [redacted] はガイドラインに規定されたいずれの溶出試験条件でも平均 [redacted]%以上溶出しなかったため, ガイドラインに準拠し, [redacted] として [redacted] を [redacted] した [redacted] を [redacted] し, [redacted] の [redacted] を評価するための溶出挙動同等性試験を実施した。溶出試験第 1 液, 薄めた McIlvaine の緩衝液 (pH[redacted]), 溶出試験第 2 液, 水のすべての試験液で [redacted] が製剤の [redacted] に [redacted] せず, [redacted] の [redacted] であることが示された。したがって，[redacted] の処方変更は，[redacted] 水準に該当し，また要求される試験は [redacted] 水準に規定される試験となる。

以上を踏まえ，海外上市製剤と申請製剤の処方変更に伴う溶出挙動の同等性を，[redacted] 水準に規定されている [redacted] の規格及び試験方法に設定されている試験条件 ([redacted] [redacted] [redacted], [redacted] mL，[redacted]，毎分 [redacted] 回転）で評価した。[redacted] である [redacted] を [redacted]，[redacted] を [redacted] として溶出試験を行い，その結果を表 2.7.1- 10 及び表 2.7.1- 11 に示す。

［平均溶出率］

標準製剤の平均溶出率が [redacted]%及び [redacted]%付近の適当な 2 時点としてそれぞれ [redacted] 分値，[redacted] 分値を採用した結果，試験製剤と標準製剤の平均溶出率の差はそれぞれ [redacted]%及び [redacted]%であり，ガイドライン判定基準である「試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲にある」に適合した。

［個々の溶出率］

最終比較時点である [redacted] 分値において，試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものはなく，ガイドライン判定基準に適合した。

以上の結果のとおり，平均溶出率及び個々の溶出率はガイドラインの基準を満たしたことから，海外上市製剤と申請製剤の溶出挙動の同等性が示された。このことから海外上市製剤と申請製剤は生物学的に同等であると判断された［2.3.P.2.2.3 物理的化学的及び生物学的性質］。

表 2.7.1- 10　　海外上市製剤と申請製剤の溶出試験結果（平均溶出率）

時間（分）	平均溶出率[a]（%）		平均溶出率の差（%）
	標準製剤	試験製剤	
[redacted][b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted][b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a 試験条件：[redacted]，[redacted] mL，[redacted]，毎分[redacted]回転

b 溶出率比較時点：標準製剤の平均溶出率が[redacted]%及び[redacted]%付近の適当な 2 時点

表 2.7.1- 11　　海外上市製剤と申請製剤の溶出試験結果（個々値）

最終比較時点（分）	標準製剤の平均溶出率（%）	試験製剤の平均溶出率[a]（%）	
		個々の値	平均値
[redacted]	[redacted]	[redacted]~[redacted]	[redacted]

a 試験条件：[redacted]，[redacted] mL，[redacted]，毎分[redacted]回転

2.7.1.2.2　食事の影響試験［OPT-80-005］

添付資料 5.3.1.1-1

本臨床薬理試験の主要目的は，健康成人を対象として，フィダキソマイシン及びその主代謝物 OP-1118 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討することであった。健康成人（28 例）を対象とする無作為化単回投与 2 期 2 元配置クロスオーバー試験とし，フィダキソマイシン 400 mg を空腹時及び高脂肪の朝食後 30 分以内に単回経口投与したときのフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中薬物濃度を測定した。薬物動態評価用血液試料は，各期間中の Day 1 及び Day 8 の投与後 24 時間にわたって採取した。高脂肪の朝食は

『the US Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies』（2002 年 12 月）に従った。なお，フィダキソマイシン 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態の結果は［2.7.2.2.2.4 食事の影響試験］に示した。

結果：本試験に組み入れられた全ての被験者が予定通り試験を完了した。表 2.7.1- 12 に，フィダキソマイシン 400 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときのフィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態パラメータを示す。フィダキソマイシン及び OP-1118 は速やかに血漿中に認められ，t_{max} の中央値は，空腹時投与及び食後投与の各用法で 1.00 時間，2.00 時間であった。

表 2.7.1- 13 に，食事の影響に関する比較の結果を示す。空腹時投与に対する食後投与の最高血漿中濃度（C_{max}）の最小二乗幾何平均比は，フィダキソマイシン及び OP-1118 でそれぞれ 78.5%（90%信頼区間（CI）：67.26%～91.69%）及び 66.6%（90% CI：58.37%～75.97%）であり，食後投与のほうが低かった。フィダキソマイシン及び OP-1118 の空腹時の AUC_{last} の空腹時投与に対する食後投与の最小二乗幾何平均比は，それぞれ 96.7%（90%CI：87.04%～107.43%）及び 89.7%（90% CI：82.46%～97.65%）であり，同程度であった。

表 2.7.1- 12　　空腹時及び食後単回投与時の薬物動態パラメータ

		FDX N=27		OP-1118 N=27	
パラメータ	統計量	空腹時投与	食後投与	空腹時投与	食後投与
C_{max} (ng/mL)	平均値 (標準偏差)	10.6 (6.47)	7.52 (2.89)	25.5 (15.5)	15.7 (5.86)
t_{max} (h)	中央値 (最小値, 最大値)	1.00 (0.500, 8.02)	2.00 (0.500, 8.00)	1.00 (1.00, 8.05)	2.00 (0.500, 8.00)
AUC_{last} (ng.h/mL)	平均値 (標準偏差)	81.2 (36.4)	78.6 (35.6)	172 (52.0)	156 (55.6)

Source：食事の影響試験［OPT-80-005］(5.3.1.1-1) Table 11-2, Table 11-6

表 2.7.1- 13　　空腹時単回投与に対する食後単回投与の薬物動態パラメータの比較

	パラメータ	食後 N=27	空腹時 N=28	食後／空腹時	
		幾何平均	幾何平均	幾何平均比 (%)	90%信頼区間 (%)
FDX	C_{max} (ng/mL)	7.02	8.94	78.5	(67.26, 91.69)
	AUC_{last} (ng.h/mL)	70.6	73.0	96.7	(87.04 , 107.43)
OP-1118	C_{max} (ng/mL)	14.9	22.4	66.6	(58.37 , 75.97)
	AUC_{last} (ng.h/mL)	146	162	89.7	(82.46 , 97.65)

Source：食事の影響試験［OPT-80-005］(5.3.1.1-1) Table 11-4, Table 11-8

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　製剤及び処方変更の影響

臨床試験に使用した製剤の in vitro 溶出試験結果を表 2.7.1- 8 に要約した。臨床試験に用いた各製剤は，溶出試験における規格値を満たした。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］は 200 mg[redacted]を用いて開始したが，本試験中に製剤処方を変更した 200 mg フィルムコーティング錠に切り替え，海外第 3 相試験［101.1.C.003］の残りの大部分と，もう一つの海外第 3 相試験［101.1.C.004］にはこのフィルムコーティング錠を使用した。なお, このフィルムコーティング錠は海外上市製剤と同一処方である。海外第 3 相試験［101.1.C.003］に用いた両製剤の溶出挙動の比較を，海外上市製剤の規格及び試験方法に設定されている試験条件（[redacted]）で実施した。結果，両製剤の溶出挙動は同等と判定された（表 2.7.1- 9）。

さらにこの変更が実薬の薬物動態に影響を及ぼしたかどうかを評価するため，2 つの製剤間で血漿中濃度を比較した（表 2.7.1- 14）。その結果, フィダキソマイシンと OP-1118 の両者について，2 つの製剤における血漿中薬物濃度は同程度だった。

表 2.7.1- 14　　海外第 3 相試験［101.1.C.003］におけるフィダキソマイシンの製剤ごとの血漿中濃度

パラメータ	統計量	海外第 3 相試験［101.1.C.003］200 mg フィルムコーティング錠		海外第 3 相試験［101.1.C.003］200 mg [redacted]	
		FDX	OP-1118	FDX	OP-1118
血漿中濃度 (Day 1, 3-5 hours) ng/mL	例数	107	106	57	57
	平均値（標準偏差）	21.78 (27.22)	39.51 (46.71)	24.66 (25.21)	49.68 (58.87)
	［最大値，最小値］	[0.4, 185.0]	[0.3, 321.0]	[1.1, 102.0]	[1.9, 363.0]
血漿中濃度 (Day 10, 3-5 hours) ng/mL	例数	38	38	21	21
	平均値（標準偏差）	25.28 (33.25)	68.99 (83.10)	28.40 (27.16)	72.68 (77.36)
	［最大値，最小値］	[2.4, 191.0]	[3.0, 370.0]	[1.9, 99.7]	[4.7, 264.0]

Source：海外第 3 相試験［101.1.C.003］（5.3.5.1-2）14.2.5.1.1，14.2.5.1.2

海外上市製剤（海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］に用いた 200 mg 錠と同一処方）と申請製剤（国内第 3 相試験［CL-3002］に用いた 200 mg 錠と同一処方）の溶出性比較については，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして溶出挙動の同等性を評価した。結果，平均溶出率及び個々の溶出率はガイドラインの基準を満たしたことから，海外上市製剤と申請製剤の溶出挙動の同等性が示された（表 2.7.1- 10，表 2.7.1- 11）。このことから海外上市製剤と申請製剤は生物学的に同等であると判断された。

2.7.1.3.2　食事の影響

健康成人を対象にフィダキソマイシン 400 mg を空腹時及び食後に単回経口投与し，フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果，フィダキソマイシン及び OP-1118 の C_{max} は，空腹時と比較して，食後のほうがそれぞれ 21.5%及び 33.4%低かったが，AUC_{last} は空腹時と食後で用法による影響は見られなかった。以上の結果から，高脂肪食がフィダキソマイシン及び OP-1118 の全身曝露に及ぼす影響は大きくないことが示され，フィダキソマイシンの用法・用量に関して食事に関する特別な制限を設ける必要は無いと考えられた。

目次

2.7.2　臨床薬理試験 3
2.7.2.1　背景及び概観 5
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 37
2.7.2.4　参考文献 47

表

表 2.7.2- 1　略号及び用語の定義一覧 3
表 2.7.2- 2　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧 5
表 2.7.2- 3　フィダキソマイシンの薬物動態データが得られた臨床試験の要約 6
表 2.7.2- 4　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 8
表 2.7.2- 5　CYP 分子種に対するフィダキソマイシン及び OP-1118 の阻害作用 14
表 2.7.2- 6　ヒト肝細胞における CYP 分子種に対するフィダキソマイシン及び OP-1118 の誘導作用 15
表 2.7.2- 7　Caco-2 細胞単層膜におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の経細胞輸送 16
表 2.7.2- 8　Caco-2 及び CPT-B1 細胞単層膜におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の経細胞輸送 17
表 2.7.2- 9　Caco-2 及び CPT-M1 細胞単層膜におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の経細胞輸送 18
表 2.7.2- 10 OATP2B1 発現 MDCKII 細胞及びコントロール細胞によるフィダキソマイシン及び OP-1118 の細胞内への取り込み 19
表 2.7.2- 11 フィダキソマイシン及び OP-1118 の BCS クラス分類評価 20
表 2.7.2- 12 単回及び反復投与時の日本人及び白人の薬物動態パラメータ（フィダキソマイシン） 23
表 2.7.2- 13 200 mg 投与時の白人に対する日本人の薬物動態パラメータの比較（フィダキソマイシン） 24
表 2.7.2- 14 単回及び反復投与時の日本人及び白人の薬物動態パラメータ（OP-1118） 25
表 2.7.2- 15 200 mg 投与時の白人に対する日本人の薬物動態パラメータの比較（OP-1118） 25
表 2.7.2- 16 単回投与時の累積糞中排泄率 26
表 2.7.2- 17 反復投与後の日本人及び白人の糞中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118） 26
表 2.7.2- 18 反復投与後の糞中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118） 27

表 2.7.2- 19 空腹時及び食後単回投与時の薬物動態パラメータ
（フィダキソマイシン，OP-1118） 28
表 2.7.2- 20 フィダキソマイシン単独投与時及びシクロスポリンと併用投与時の
薬物動態パラメータ（フィダキソマイシン，OP-1118） 30
表 2.7.2- 21 シクロスポリンがフィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態に及ぼす影
響....30
表 2.7.2- 22 ジゴキシン単独投与時及びフィダキソマイシン併用投与時の
薬物動態パラメータ（ジゴキシン） 31
表 2.7.2- 23 フィダキソマイシンがジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響 31
表 2.7.2- 24 単独投与時及びフィダキソマイシン併用投与時の薬物動態パラメータ
（ミダゾラム，オメプラゾール，*S*-ワルファリン） 32
表 2.7.2- 25 フィダキソマイシンがミダゾラム，オメプラゾール及び *S*-ワルファリンの薬
物動態に及ぼす影響 33
表 2.7.2- 26 単独投与時及びフィダキソマイシン併用投与時の薬物動態パラメータ
（ロスバスタチン） 34
表 2.7.2- 27 フィダキソマイシンがロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響 34
表 2.7.2- 28 血漿中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118） 35
表 2.7.2- 29 糞中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118） 35
表 2.7.2- 30 血漿中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118） 36
表 2.7.2- 31 糞中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118） 36
表 2.7.2- 32 血漿中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118） 37
表 2.7.2- 33 糞中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118） 37
表 2.7.2- 34 フィダキソマイシンの物理化学的特性 38
表 2.7.2- 35 フィダキソマイシンの溶解性....38
表 2.7.2- 36 フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度の ΔQTcF 間隔への影響....40
表 2.7.2- 37 非高齢 CDI 患者及び高齢 CDI 患者における血漿中濃度
（フィダキソマイシン，OP-1118） 41
表 2.7.2- 38 日本人 CDI 患者及び外国人 CDI 患者の血漿中濃度（フィダキソマイシン） 42
表 2.7.2- 39 日本人 CDI 患者及び外国人 CDI 患者の血漿中濃度（OP-1118） 42
表 2.7.2- 40 男性 CDI 患者及び女性 CDI 患者における血漿中濃度
（フィダキソマイシン，OP-1118） 43
表 2.7.2- 41 高齢腎機能正常 CDI 患者及び高齢腎機能低下 CDI 患者における血漿中濃度
（フィダキソマイシン，OP-1118） 44
表 2.7.2- 42 Grade 1 以下及び Grade 2 以上の CDI 患者における血漿中濃度
（フィダキソマイシン，OP-1118） 45

2.7.2 臨床薬理試験

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.2- 1 に示す。

表 2.7.2- 1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{12h}	時間 0 から投与後 12 時間までの AUC
AUC_{inf}	時間 0 から無限時間まで外挿した AUC
AUC_{last}	時間 0 から血漿中濃度定量可能最終時点までの AUC
BCRP	乳癌耐性蛋白
BCS	Biopharmaceutics Classification System
CDCF	5(6)-carboxy-2’,7’-dichlorofluorescein
CDI	*Clostridium difficile* 感染症
CL/F	みかけの経口クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
DMSO	ジメチルスルホキシド
Efflux ratio	膜透過係数比
eGFR	糸球体濾過量推算式から推定される GFR 値
FDX	フィダキソマイシン
GFR	糸球体濾過量
HALT	プロテアーゼ阻害剤カクテル
hERG	ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子
IC_{50}	50%阻害濃度
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー-タンデムマススペクトロメトリー
LLOQ	定量下限
MRP	多剤耐性関連蛋白
Ms	ミクロソーム
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OPT-80	フィダキソマイシンの開発コード名
OP-1118	フィダキソマイシンの主代謝物（脱イソブチリルフィダキソマイシン）
P_{app}	膜透過係数
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
P-gp	P-糖蛋白
QTcF	Fridericia 補正式で補正した QT
R_{ac}（AUC）	AUC により算出された蓄積率
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
T-Bil	総ビリルビン

VCM	バンコマイシン

2.7.2.1 背景及び概観

フィダキソマイシン並びにフィダキソマイシンの主代謝物（OP-1118）の血漿蛋白結合率，代謝経路及び併用薬との薬物間相互作用の可能性を検討するため，ヒト生体試料を用いた in vitro 試験（臨床試験で採取した試料を用いた試験も含む）を実施した。実施した試験の一覧を表 2.7.2- 2 に示す。

表 2.7.2- 2　　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

試験番号	試験の内容
MC11M-0001	血漿蛋白結合率の測定
MC04107	肝及び小腸ミクロソームにおける代謝物プロファイルの検討
XT100005	肝ミクロソーム及び肝細胞における代謝物プロファイルの検討
MC04212	CYP 阻害剤のフィダキソマイシン代謝への影響
XT065019	CYP 阻害作用の評価
XT095062	CYP3A4/5 阻害作用の評価（OP-1118 高濃度）
XT063006	CYP 誘導作用の評価
9OPTIP3	P-gp に対する基質性及び阻害作用の評価
11OPTIP1R1	BCRP 及び MRP2 に対する基質性及び阻害作用の評価
[redacted]-Optimer-01-[redacted]	OATP2B1 に対する基質性及び阻害作用の評価
10OPTIP1R1	BCS クラス分類の評価
XT100016	血漿，糞及び尿中代謝物プロファイルの検討
TSLDR09-144	血漿中アシル基転移体の同定並びに血漿・肝ミクロソームにおけるアシル基転移体の生成検討
PK-OPT-80-005	血漿中アシル基転移体チアクマイシン C 及び F 濃度の測定

フィダキソマイシンの薬物動態データが得られた臨床試験を表 2.7.2- 3 に示す。フィダキソマイシンの単回あるいは反復投与時の健康成人男性における薬物動態及び薬物動態の民族差を検討するため，日本人及び白人健康成人男性を対象に海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］を実施した。*Clostridium difficil*e 感染症（CDI）患者を対象とした海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］，海外第 3 相試験 2 試験（［101.1.C.003］，［101.1.C.004］）及び国内第 3 相試験［CL-3002］から得られたデータからフィダキソマイシン及び OP-1118 の CDI 患者における薬物動態を検討した。

海外で健康成人を対象とした薬物相互作用試験 4 試験（［OPT-80-007］（シクロスポリン），［OPT-80-008］（ジゴキシン），［OPT-80-009］（ワルファリン，オメプラゾール，ミダゾラム），［CL-2003］（ロスバスタチン）を実施した。

また，第 3 相試験 3 試験（［101.1.C.003］，［101.1.C.004］，［CL-3002］）から得られたデータからフィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態に及ぼす民族差の影響を検討した。国内第 3 相試験［CL-3002］において，日本人 CDI 患者のフィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態に及ぼす年齢，性別，腎機能の低下及び肝機能障害の影響を検討した。

表 2.7.2- 3　　フィダキソマイシンの薬物動態データが得られた臨床試験の要約

試験番号 （試験 フェーズ）	試験目的 （試験デザイン）	実施地域 対象 被験者数 （男性／女性）	剤型と用法・用量
CL-3001 （第 1 相）	安全性，忍容性，薬物動態，民族差 （プラセボ対照，無作為化，二重盲検，用量漸増）	米国 健康成人 36（36/0）	剤型：錠剤（100，200 mg） 用法:食後単回及び 1 日 2 回 10 日間食後反復経口投与（最終投与のみ 1 日 1 回投与） 用量：FDX 100，200 mg 又はプラセボ
OPT-80 1A-SD （第 1 相）	安全性，忍容性，薬物動態 （プラセボ対照，無作為化，二重盲検，用量漸増）	米国 健康成人 16（8/8）	剤型：カプセル（50 mg） 用法：食後単回経口投与 用量：FDX 100，200，300，450 mg 又はプラセボ
OPT-80 1B-MD （第 1 相）	安全性，忍容性，薬物動態 （プラセボ対照，無作為化，二重盲検，用量漸増）	米国 健康成人 24（12/12）	剤型：カプセル（50 mg） 用法： 1 日 1 回 10 日間食後反復経口投与 用量：FDX 150，300，450 mg 又はプラセボ
OPT-80-005 （第 1 相）	薬物動態，食事の影響 （第一群：非盲検 第二群：無作為化，非盲検，クロスオーバー）	米国 健康成人 第一群 6（3/3） 第二群 28（14/14）	第一群 剤型：錠剤（200 mg） 用法：空腹時単回経口投与 用量：FDX 200 mg 第二群 剤型：錠剤（200 mg） 用法：空腹時単回経口投与及び食後単回経口投与 用量：FDX 400 mg
OPT-80-007 （第 1 相）	シクロスポリンとの薬物相互作用 (無作為化，非盲検，クロスオーバー)	米国 健康成人 14（14/0）	剤型：FDX：錠剤（200 mg），シクロスポリン：カプセル（100 mg） 用法：FDX 空腹時単回経口投与×1 回及びシクロスポリン空腹時単回経口投与×2 回 用量：FDX 200 mg，シクロスポリン 200 mg
OPT-80-008 （第 1 相）	ジゴキシンとの薬物相互作用 (非盲検，単群シークエンス，クロスオーバー)	米国 健康成人 14（7/7）	剤型：FDX：錠剤（200 mg），ジゴキシン：錠剤（0.25 mg） 用法:FDX 1 日 2 回 11 日間空腹時反復経口投与及びジゴキシン空腹時単回経口投与×2 回 用量：FDX 200 mg，ジゴキシン 0.5 mg
OPT-80-009 （第 1 相）	ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラムとの薬物相互作用 (非盲検，単群シークエンス，クロスオーバー)	米国 健康成人 24（24/0）	剤型：FDX：錠剤（200 mg），ワルファリン：錠剤（10 mg），オメプラゾール：錠剤（20 mg），ミダゾラム：液剤 用法：FDX 1 日 2 回 7 日間空腹時反復経口投与，ワルファリン空腹時単回経口投与×2 回，オメプラゾール空腹時単回経口投与×2 回，ワルファリン空腹時単回経口投与×2 回 用量：FDX 200 mg，ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg，ミダゾラム 5 mg

試験番号 （試験 フェーズ）	試験目的 （試験デザイン）	実施地域 対象 被験者数 （男性／女性）	剤型と用法・用量
CL-2003 （第 1 相）	ロスバスタチンとの 薬物相互作用 （無作為化，非盲検， クロスオーバー）	ドイツ 健康成人 26（26/0）	剤型：FDX：錠剤（200 mg），ロスバスタチン：錠剤（10 mg） 用法：FDX 1 日 2 回 10 日間反復経口投与（ロスバスタチンとの併用時のみ空腹時投与），ロスバスタチン空腹時単回経口投与×2 回 用量：FDX 200 mg，ロスバスタチン 10 mg
OPT-80- Phase 2A （第 2 相）	用量設定試験 （無作為化，非盲検，）	米国・カナダ CDI 患者 48（30/18）	剤型：カプセル（50 mg） 用法：FDX 1 日 2 回 10 日間食後反復経口投与 用量：FDX 100 mg/日，200 mg/日，又は 400 mg/日
CL-3002 （第 3 相）	VCM を対照とした比較試験（無作為化，二重盲検，並行群間比較）	日本 CDI 患者 212 （102/110）	剤型：FDX：錠剤（200 mg），VCM：散剤（500 mg） 用法：FDX：1 日 2 回 10 日間反復経口投与， VCM 1 日 4 回 10 日間反復経口投与 用量：FDX 400 mg/日，VCM 500 mg/日
101.1.C.003 （第 3 相）	VCM を対照とした比較試験（無作為化，二重盲検，並行群間比較）	米国・カナダ CDI 患者 596 （263/333）[a]	剤型：FDX：オーバーカプセル化された錠剤（200 mg），VCM：オーバーカプセル化されたカプセル（125 mg） 用法：FDX：1 日 2 回 10 日間反復経口投与， VCM 1 日 4 回 10 日間反復経口投与 用量：FDX 400 mg/日，VCM 500 mg/日
101.1.C.004 （第 3 相）	VCM を対照とした比較試験（無作為化，二重盲検，並行群間比較）	ベルギー，フランス，ドイツ，イタリア，スペイン，スウェーデン，英国，米国及びカナダ CDI 患者 509 （199/310）[a]	剤型：FDX：オーバーカプセル化された錠剤（200 mg），VCM：オーバーカプセル化されたカプセル（125 mg） 用法：FDX：1 日 2 回 10 日間反復経口投与， VCM 1 日 4 回 10 日間反復経口投与 用量：FDX 400 mg/日，VCM 500 mg/日

a：modified intent-to treat (mITT) population

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた試験の概要表を表 2.7.2- 4 に示す。

表 2.7.2- 4　　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

試験項目	試験番号（添付資料番号）	被験物質	試験内容	試験系	濃度	結果の要約
In vitro 蛋白結合	MC11M-0001（4.2.2.3-1）	FDX OP-1118	血漿蛋白結合率の測定	血漿	FDX（0.1～100 μg/mL） OP-1118（0.1～100 μg/mL）	・FDX 及び OP-1118 の結合率は，それぞれ 97.4%～98.3%及び 95.6%～96.4%であった。
In vitro 代謝	MC04107（4.2.2.4-2）	FDX	小腸及び肝 Ms を用いた代謝物プロファイル	肝 Ms 小腸 Ms	FDX（1 μmol/L）	・いずれのマトリックスにおいても OP-1118 が主代謝物であった。
	XT100005（4.2.2.4-3）	FDX OP-1118	肝 Ms 及び肝細胞中における代謝物プロファイル	肝 Ms 肝細胞	FDX（10 μmol/L） OP-1118（10 μmol/L）	・OP-1118 が主代謝物として生成した。 ・加えて，比較的マイナーな代謝物として，水酸化体，アシル基転移体，OP-1118 の硫酸抱合体が検出された。
	MC04212（5.3.2.2-1）	FDX	代謝に関与する酵素	肝 Ms 小腸 Ms	FDX（1 μmol/L）	・OP-1118 の生成は，CYP 阻害剤により阻害されなかった。

試験項目	試験番号（添付資料番号）	被験物質	試験内容	試験系	濃度	結果の要約
In vitro 代謝（相互作用）	XT065019（5.3.2.2-2）	FDX OP-1118	ヒト肝 Ms における CYP 阻害作用評価	肝 Ms	FDX（0.01～10 μg/mL） OP-1118（0.01～10 μg/mL）	・FDX は CYP2C9 を阻害（IC_{50}：7.2 μg/mL）したが，他の CYP に対する作用は弱かった（阻害率は 43%以下）。 ・FDX は CYP2B6 及び 3A4/5 に対して時間依存的な阻害作用を示した。 ・OP-1118 は，検討した CYP 分子種に対して阻害作用をほとんど示さなかった（阻害率 17%以下）。
	XT095062（5.3.2.2-3）	OP-1118	高濃度における OP-1118 の CYP3A4/5 阻害作用評価	肝 Ms	OP-1118（5～1000 μg/mL）	・プレインキュベーションなし及びありでの IC_{50} は，テストステロン 6β-水酸化に対してはそれぞれ 620 及び 78 μg/mL，ミダゾラム 1’-水酸化に対してはそれぞれ 42 及び 16 μg/mL であり，時間依存的な阻害が認められた。
	XT063006（5.3.2.2-4）	FDX OP-1118	CYP 誘導作用評価	肝細胞	FDX（0.1～10 μg/mL） OP-1118（0.1～10 μg/mL）	・FDX 及び OP-1118 は検討した濃度範囲で CYP1A2，2B6，2C9，2C19 及び 3A4/5 に対する誘導作用を示さなかった。

試験項目	試験番号（添付資料番号）	被験物質	試験内容	試験系	濃度	結果の要約
In vitro トランスポーター	9OPTIP3（5.3.2.2-5）	FDX OP-1118	P-gp に対する基質性及び阻害作用評価	Caco-2 細胞	基質性試験 FDX（1～10 μmol/L） OP-1118（1.25～125 μmol/L） 阻害試験 FDX（0.05～10 μmol/L） OP-1118（125 μmol/L）	・FDX 及び OP-1118 は P-gp の基質と考えられた。 ・FDX 及び OP-1118 の P-gp に対する IC_{50} はそれぞれ 2.59 及び>125 μmol/L であった。
	11OPTIP1R1（5.3.2.2-6）	FDX OP-1118	BCRP 及び MRP2 に対する基質性及び阻害作用評価	Caco-2 細胞	基質性試験 FDX（5 μmol/L） OP-1118（125 μmol/L） 阻害試験 FDX（0.03～10 μmol/L） OP-1118（0.51～125 μmol/L）	・FDX 及び OP-1118 は BCRP 並びに MRP2 の基質ではないと考えられた。 ・FDX 及び OP-1118 の BCRP に対する IC_{50} はそれぞれ 3.9 及び 17.3 μmol/L であった。 ・FDX 及び OP-1118 の MRP2 に対する IC_{50} はそれぞれ 2.1 及び 47 μmol/L であった。
	[redacted]-Optimer-01-[redacted]（5.3.2.2-7）	FDX OP-1118	OATP2B1 に対する基質性及び阻害作用評価	OATP2B1 発現 MDCKII 細胞	基質性試験 FDX（10 μmol/L） OP-1118（10 μmol/L） 阻害試験 FDX（0.01～10 μmol/L） OP-1118（1.37～1000 μmol/L）	・FDX 及び OP-1118 は OATP2B1 の基質ではないと考えられた。 ・FDX の OATP2B1 に対する IC_{50} は，0.9 μmol/L であった。 ・OP-1118 も OATP2B1 を阻害し，検討した最低濃度である 1.37 μmol/L での阻害率は 73%であった。

試験項目	試験番号（添付資料番号）	被験物質	試験内容	試験系	濃度	結果の要約
In vitro 溶解性及び膜透過	10OPTIP1R1（5.3.2.3-1）	FDX OP-1118	BCS クラス分類	Caco-2 細胞	FDX（10 μmol/L） OP- 1118（125 μmol/L）	・フィダキソマイシン及び OP-1118 は BCS クラスで IV に分類された（低溶解性，低膜透過性）。
Ex vivo 代謝	XT100016（4.2.2.4-1）	FDX	血漿，糞及び尿中代謝物検索・同定	OPT-80-005 試験の血漿，糞及び尿試料	該当せず	・FDX の代謝物として OP-1118 が血漿，尿及び糞中に認められた。
	TSLDR09-144（4.2.2.4-4）	FDX	アシル基転移体の同定及び生成メカニズムの検討	Ex vivo 101.1.C.004 試験の血漿試料 In vitro 血漿 肝 Ms	FDX (0.09～10 μg/mL)	・ヒト血漿中でマイナーな代謝物としてチアクマイシン F（アシル基転移体）が同定された。一方，チアクマイシン C は検出されなかった。 ・チアクマイシン C 及び F は，フィダキソマイシンから非酵素的に生成すると考えられた。
	PK-OPT-80-005（5.3.2.3-2）	FDX	血漿中チアクマイシン C 及び F 濃度の測定	OPT-80-005 試験の血漿試料	該当せず	・ヒト血漿中（FDX を 400 mg 経口投与）にチアクマイシン C は検出されなかった（定量下限 0.2 ng/mL） ・一方，チアクマイシン F は僅かに検出された（C_{max}：0.743 ± 0.301 ng/mL）。

2.7.2.2.1.1　In vitro 血漿蛋白結合（MC11M-0001）

添付資料 4.2.2.3-1

ヒト及び動物（ラット，ウサギ並びにイヌ）の血漿中におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿蛋白結合率を測定した。フィダキソマイシン又は OP-1118（0.1，1，10 及び 100 μg/mL）を血漿に添加し室温で 10 分間インキュベートした後，限外ろ過法により蛋白結合率を評価した。血漿及びろ液中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度は液体クロマトグラフィー-タンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）を用いて定量した。なお，ラット及びウサギ血漿にはフィダキソマイシンの代謝を抑制するため，プロテアーゼ阻害剤カクテル（HALT）を添加した。また，ろ液中での限外ろ過装置への非特異的結合率を測定し，蛋白結合率の補正に使用した。

フィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿蛋白結合率はいずれの動物種においても高く 90%以上であった［2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白との結合］。非特異的結合率（33.8%～47.5%）で補正したフィダキソマイシンのヒト血漿蛋白結合率は 97.4%～98.3%であり，検討した濃度範囲におい

て血漿蛋白結合率の飽和は認められなかった。非特異的結合率（12.1%～26.0%）で補正した OP-1118 のヒト血漿蛋白結合率は 95.6%～96.4%であった。

2.7.2.2.1.2　肝及び小腸ミクロソームにおける代謝（MC04107）

添付資料 4.2.2.4-2

ラット, イヌ, サル及びヒト肝並びに小腸ミクロソームにおけるフィダキソマイシン（1 μmol/L）の代謝を評価した。フィダキソマイシンは，いずれの動物種においても小腸及び肝ミクロソームで代謝され，加水分解体である OP-1118 が主代謝物として検出された。加えて複数の微量代謝物も検出されたが，ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

2.7.2.2.1.3　肝ミクロソーム及び凍結肝細胞における代謝物プロファイル（XT100005）

添付資料 4.2.2.4-3

フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 のイヌ及びヒト肝ミクロソーム並びに凍結肝細胞における in vitro 代謝プロファイルを検討した。フィダキソマイシン（10 μmol/L）は，イヌ及びヒト肝ミクロソーム中で，還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）の有無にかかわらず代謝された。また，イヌ及びヒト肝ミクロソーム並びに凍結肝細胞におけるフィダキソマイシンの主要な代謝経路は，OP-1118 への加水分解であった。これらの結果から，フィダキソマイシンのヒト肝における代謝には酸化代謝の寄与は少なく，チトクローム P450（CYP）以外の酵素（エステラーゼ）が関与すると考えられた。一方で，OP-1118 のイヌ及びヒト肝ミクロソームにおける代謝は遅く，NADPH 存在下でのみ代謝された。

ヒト肝ミクロソーム及び凍結肝細胞におけるフィダキソマイシンの主要な代謝経路は, OP-1118 への加水分解であったが，加えてフィダキソマイシンの水酸化体（C5），フィダキソマイシンのアシル基転移体であるチアクマイシン C 及び F, OP-1118 がさらに代謝された水酸化体（C2 及び C4）と硫酸抱合体（C3）が検出された。これらの代謝物はイヌ試料中でも検出され，ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

フィダキソマイシンの in vitro での代謝経路を［図 2.4-1］に示す。

2.7.2.2.1.4　ヒト肝ミクロソーム中でのフィダキソマイシン代謝における CYP の寄与（MC04212）

添付資料 5.3.2.2-1

ヒト肝ミクロソームにおけるフィダキソマイシンの in vitro 代謝に対する CYP 阻害剤の影響を検討した。フィダキソマイシン（1 μmol/L）を CYP 阻害剤であるフラフィリン（CYP1A2），スルファフェナゾール（CYP2C9），n-ベンジルニルバノール及びオメプラゾール（CYP2C19），キニジン（CYP2D6），ケトコナゾール（CYP3A4/5）及びアザムリン（CYP3A4/5）の存在下及び非存在下にヒト肝ミクロソームとインキュベートした。フィダキソマイシンの代謝及び OP-1118 の生成

はいずれの CYP 阻害剤によっても顕著な阻害を受けなかったことから，フィダキソマイシンの代謝及び OP-1118 の生成に CYP は関与しないと考えられた。

2.7.2.2.1.5　ヒト肝ミクロソームにおける CYP 阻害試験（XT065019 及び XT095062）

添付資料 5.3.2.2-2，5.3.2.2-3

フィダキソマイシン及び OP-1118 のヒト肝ミクロソームにおける CYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1 及び 3A4/5 活性への阻害作用を評価した（XT065019）（表 2.7.2- 5）。フィダキソマイシンは CYP2C9 を阻害し，50%阻害濃度（IC_{50}）値は 7.2 μg/mL であった。一方，その他の CYP 分子種に対する阻害作用は弱く，検討した最高濃度 10 μg/mL での阻害率は 43%以下であった。また，CYP1A2，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 2E1 に対する時間依存的な代謝阻害は認められなかったが，CYP2B6 及び 3A4/5 では，フィダキソマイシンの最高濃度である 10 μg/mL において 2 倍を超える阻害率の増加が認められ，時間依存的な阻害が示唆された。一方で，OP-1118 は，いずれの CYP 分子種に対しても直接的な阻害作用をほとんど示さなかった（検討した最高濃度 10 μg/mL で 17%以下の阻害）。

ヒト血漿中 OP-1118 の全身循環における濃度は極めて低い（臨床推奨用量のフィダキソマイシンを投与した際に 36.3 ng/mL 以下； 2.7.2.2.2.1 海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］）が，消化管ではより高くなる可能性が考えられる。代謝物 OP-1118 はフィダキソマイシンよりも溶解性が良好なため，より高濃度（最大 1000 μg/mL）での検討が可能であった。そこで，より高濃度の OP-1118 がヒト消化管内で発現量の多い CYP3A4/5 を阻害するか否かを追加で検討した（XT095062）。OP-1118 は高濃度では CYP3A4/5 を直接阻害し（テストステロンの 6β-水酸化及びミダゾラムの 1’-水酸化を指標に測定），IC_{50} 値はそれぞれ 620 μg/mL 及び 42 μg/mL であった。OP-1118 を NADPH 及びヒト肝ミクロソームとともにプレインキュベーションしたとき，IC_{50} 値は，テストステロン 6β-水酸化については 620 μg/mL から 78 μg/mL へ，ミダゾラム 1’-水酸化については 42 μg/mL から 16 μg/mL へ低下した。以上より，OP-1118 はヒト消化管内で CYP3A4/5 に対して時間依存的な阻害能を有すると考えられた。

以上の通り，フィダキソマイシン及び OP-1118 は弱い CYP3A4/5 阻害作用を示した。臨床推奨用量（1 回 200 mg）を投与した際に想定される最高消化管内濃度（投与量を 250 mL で除した値；800 μg/mL）においては，CYP3A4/5 基質と薬物相互作用を引き起こす可能性が考えられたが，CYP3A4/5 の典型的な基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験［OPT-80-009］において，フィダキソマイシン（200 mg 1 日 2 回 反復経口投与）はミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.7）。また，フィダキソマイシンは CYP2C9 に対して阻害作用を示し，IC_{50} 値は 7.2 μg/mL であったが，フィダキソマイシンの最高平均血漿中濃度と考えられる 54.68 ng/mL（Day 10-11 の投与 3～5 時間後）を大きく上回っていることから（国内第 3 相試験［CL-3002］），CYP2C9 阻害による薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。実際，CYP2C9 の基質である *S*-ワルファリンとの薬物相互作用試験［OPT-80-009］において，フィダキソマイシン（200 mg 1 日 2 回 反復経口投与）は *S*-ワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.7）。

表 2.7.2- 5　　CYP 分子種に対するフィダキソマイシン及び OP-1118 の阻害作用

CYP 分子種（代謝活性）	FDX				OP-1118	
	直接阻害		時間依存的阻害 [a]		直接阻害	
	IC_{50} (μg/mL)	最高濃度 [b] での阻害率	IC_{50} (μg/mL)	最高濃度 [b] での阻害率	IC_{50} (μg/mL)	最高濃度 [b] での阻害率
CYP1A2 (Phenacetin *O*-deethylation)	> 10	12%	> 10	16%	> 10	2.1%
CYP2B6 (Bupropion hydroxylation)	> 10	15%	> 10	32%	> 10	5.0%
CYP2C8 (Paclitaxel 6α-hydroxylation)	> 10	25%	> 10	39%	> 10	NA
CYP2C9 (Diclofenac 4′-hydroxylation)	7.2	58%	9.9	51%	> 10	17%
CYP2C19 (*S*-Mephenytoin 4′-hydroxylation)	> 10	19%	> 10	24%	> 10	8.9%
CYP2D6 (Dextromethorphan *O*-demethylation)	> 10	21%	> 10	27%	> 10	2.2%
CYP2E1 (Chlorzoxazone 6-hydroxylation)	> 10	3.8%	> 10	9.0%	> 10	NA
CYP3A4/5 (Testosterone 6β-hydroxylation)	> 10	NA	> 10	20%	> 10	NA
CYP3A4/5 (Midazolam 1′-hydroxylation)	> 10	8.3%	> 10	32%	> 10	NA
CYP3A4/5 (Nifedipine oxidation)	> 10	13%	> 10	43%	> 10	NA

a：被験物質を NADPH 存在下に肝ミクロソーム中で 30 分プレインキュベーション

b：最高濃度 10 μg/mL

NA：阻害せず

2.7.2.2.1.6　ヒト肝細胞における CYP 誘導試験（XT063006）

添付資料 5.3.2.2-4

ヒト初代培養肝細胞において，フィダキソマイシン及び OP-1118 の CYP への誘導作用を評価した（表 2.7.2- 6）。3 例の肝臓から個体別に調製したヒト肝細胞を 3 日間，ジメチルスルホキシド（DMSO）(0.1% v/v)，フィダキソマイシン(0.1, 1 及び 10 μg/mL)，OP-1118(0.1, 1 及び 10 μg/mL)，あるいは典型的な CYP 誘導剤（オメプラゾール［100 μmol/L］，フェノバルビタール［750 μmol/L］又はリファンピン［10 μmol/L］）と反応させた。反応後，ミクロソームを調製し，CYP1A2，2B6，2C9，2C19 及び 3A4/5 活性を測定した。

フィダキソマイシン及び OP-1118 は，ヒト肝細胞において，検討した最高濃度まで CYP 分子種（CYP1A2，2B6，2C9，2C19 又は 3A4/5）活性にほとんど影響を与えなかった。フィダキソマイシン及び OP-1118 は，ヒト CYP に対する誘導作用がほとんどないと考えられた。

表 2.7.2- 6　　ヒト肝細胞における CYP 分子種に対するフィダキソマイシン及び OP-1118 の誘導作用

被験物質	濃度	CYP 活性（DMSO 処理群に対する比率）				
		CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A4/5
DMSO	0.1% (v/v)	1.00 ± 0.50	1.00 ± 0.41	1.00 ± 0.51	1.00 ± 0.68	1.00 ± 0.64
FDX	0.1 μg/mL	1.12 ± 0.21	1.06 ± 0.23	1.14 ± 0.06	1.01 ± 0.18	1.05 ± 0.20
	1 μg/mL	1.16 ± 0.16	1.01 ± 0.15	1.12 ± 0.12	1.03 ± 0.22	0.923 ± 0.026
	10 μg/mL	0.994 ± 0.125	0.828 ± 0.056	1.10 ± 0.12	0.934 ± 0.042	0.942 ± 0.008
OP-1118	0.1 μg/mL	1.03 ± 0.16	0.934 ± 0.175	1.05 ± 0.06	0.998 ± 0.182	1.03 ± 0.14
	1 μg/mL	1.05 ± 0.08	0.926 ± 0.040	1.04 ± 0.10	0.867 ± 0.100	0.962 ± 0.071
	10 μg/mL	1.05 ± 0.24	0.836 ± 0.088	0.948 ± 0.046	0.896 ± 0.143	0.932 ± 0.139
オメプラゾール	100 μmol/L	20.6 ± 4.2	8.15 ± 1.48	1.55 ± 0.16	1.30 ± 0.88	2.31 ± 0.68
フェノバルビタール	750 μmol/L	2.31 ± 0.56	16.1 ± 3.9	1.86 ± 0.19	2.61 ± 0.34	6.16 ± 3.70
リファンピン	10 μmol/L	2.30 ± 0.45	9.69 ± 0.55	2.24 ± 0.35	9.81 ± 2.77	6.11 ± 4.36

3 例の平均値±標準偏差

2.7.2.2.1.7　P-gp 基質性の検討（9OPTIP3）

添付資料 5.3.2.2-5

P-糖蛋白（P-gp）の発現が確認されている Caco-2 細胞単層膜を用いて，フィダキソマイシン及び OP-1118 の経細胞輸送活性を測定し，P-gp に対する基質性を検討した（表 2.7.2- 7）。

フィダキソマイシン（5 μmol/L）の Caco-2 細胞単層膜における頂端膜から側底膜（AP-to-BL）方向への膜透過係数（$P_{app\ (AP\text{-}to\text{-}BL)}$）は低く，$0.349 \pm 0.29 \times 10^{-6}$ cm/秒であった。一方，側底膜から頂端膜（BL-to-AP）方向の膜透過係数（$P_{app\ (BL\text{-}to\text{-}AP)}$）は高く，$25.8 \pm 1.6 \times 10^{-6}$ cm/秒であった。フィダキソマイシンの膜透過係数比（Efflux ratio = $P_{app\ (BL\text{-}to\text{-}AP)}$／$P_{app\ (AP\text{-}to\text{-}BL)}$）は 73.9 であった。また，フィダキソマイシン（5 μmol/L）の膜透過係数比は，P-gp の典型的阻害剤であるシクロスポリン A 及びケトコナゾールの添加で大きく低下した。以上の結果から，フィダキソマイシンは P-gp の基質であると考えられた。

OP-1118（125 μmol/L）の Caco-2 細胞単層膜における膜透過性は双方向とも低かったが，側底膜から頂端膜方向の膜透過係数の方が頂端膜から側底膜方向に比べて高く，膜透過係数比は 15.7 であった。また，OP-1118 の膜透過係数比は，シクロスポリン A 及びケトコナゾールの添加で大きく低下した。以上の結果から，OP-1118 は P-gp の基質であると考えられた。

上記の通り，フィダキソマイシン及び OP-1118 はともに P-gp の基質であることから，P-gp 阻害剤により薬物相互作用を受ける可能性が考えられた。実際に，P-gp の典型的な阻害剤であるシクロスポリンとの薬物相互作用試験［OPT-80-007］において，シクロスポリンの併用投与によりフィダキソマイシン及び OP-1118 の血中曝露が増加することが確認されている（2.7.2.2.2.5）。

表 2.7.2- 7　　Caco-2 細胞単層膜におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の経細胞輸送

被験物質（添加濃度）	阻害剤 (μmol/L)	P_{app} ($\times 10^{-6}$cm/秒)		Efflux ratio
		AP-to-BL	BL-to-AP	
FDX（5 μmol/L）	なし	0.349 ± 0.29	25.8 ± 1.6	73.9
FDX（5 μmol/L）	シクロスポリン A（5 μmol/L）	3.60 ± 0.44	6.79 ± 0.66	1.88
FDX（5 μmol/L）	ケトコナゾール（20 μmol/L）	1.91 ± 0.12	16.3	8.52
OP-1118（125 μmol/L）	なし	0.117 ± 0.03	1.84 ± 0.25	15.7
OP-1118（125 μmol/L）	シクロスポリン A（5 μmol/L）	0.166 ± 0.02	1.53 ± 0.19	9.21
OP-1118（125 μmol/L）	ケトコナゾール（20 μmol/L）	0.476	1.27 ± 0.32	2.67

P_{app}：膜透過係数（3 例の平均値±標準偏差又は 2 例の平均値）
AP-to-BL：頂端膜側から側底膜側方向
BL-to-AP：側底膜側から頂端膜側方向
Efflux ratio = $P_{app\ (BL\text{-}to\text{-}AP)}$平均値／$P_{app\ (AP\text{-}to\text{-}BL)}$平均値

2.7.2.2.1.8　P-gp に対する阻害作用の検討（9OPTIP3）

添付資料 5.3.2.2-5

P-gp の発現が確認されている Caco-2 細胞単層膜を用いて, P-gp の代表的な基質であるジゴキシンの経細胞輸送に対するフィダキソマイシン及び OP-1118 の阻害作用を評価した。フィダキソマイシンは P-gp によるジゴキシンの経細胞輸送を濃度依存的に阻害し，IC_{50} は 2.59 μmol/L（2.74 μg/mL）であった。一方，OP-1118 はジゴキシンの輸送を阻害したが，検討した最高濃度である 125 μmol/L（123 μg/mL）での阻害率は 43.1%であった。これらの濃度は, 臨床推奨用量（1 回 200 mg）を投与した際に想定される最高消化管内濃度（投与量を 250 mL で除した値；800 μg/mL）と比べて低かった。したがって，フィダキソマイシン及び OP-1118 は P-gp の基質と相互作用を引き起こす可能性が考えられたが, P-gp の代表的基質であるジゴキシンとの薬物相互作用試験［OPT-80-008］において，フィダキソマイシン（200 mg 1 日 2 回 反復経口投与）はジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.6）。

2.7.2.2.1.9　BCRP に対する基質性の検討（11OPTIP1R1）

添付資料 5.3.2.2-6

乳癌耐性蛋白（BCRP）の発現が確認されている Caco-2 細胞単層膜及び BCRP をノックダウンした Caco-2（CPT-B1）細胞単層膜におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の経細胞輸送を測定し, BCRP に対する基質性を評価した（表 2.7.2- 8）。フィダキソマイシン及び OP-1118 の Efflux ratio には，BCRP 発現細胞（Caco-2）と BCRP ノックダウン細胞（CPT-B1）間で大きな差が認められないことから，フィダキソマイシン及び OP-1118 は BCRP の基質ではないと考えられた。

表 2.7.2- 8　Caco-2 及び CPT-B1 細胞単層膜におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の経細胞輸送

被験物質（添加濃度）	細胞	P_{app} ($\times 10^{-6}$cm/秒)		Efflux ratio
		AP-to-BL	BL-to-AP	
FDX（5 μmol/L）	Caco-2	1.74 ± 0.66	48.4 ± 15	27.9
	CPT-B1	0.423 ± 0.051	17.5	41.3
FDX[a]（5 μmol/L）	Caco-2	0.271	20.7 ± 2.7	76.2
	CPT-B1	< 0.207	23.5 ± 4.2	> 114
OP-1118（125 μmol/L）	Caco-2	0.0425 ± 0.048	0.775 ± 0.35	18.2
	CPT-B1	0.038	0.734	19.2

a：再試験結果

P_{app}：膜透過係数（3 例の平均値±標準偏差又は 2 例の平均値）

AP-to-BL：頂端膜側から側底膜側方向

BL-to-AP：側底膜側から頂端膜側方向

Efflux ratio = $P_{app\ (BL\text{-}to\text{-}AP)}$平均値／$P_{app\ (AP\text{-}to\text{-}BL)}$平均値

2.7.2.2.1.10 BCRP に対する阻害作用の検討（11OPTIP1R1）

添付資料 5.3.2.2-6

BCRP の発現が確認されている P-gp をノックダウンした Caco-2（CPT-P1）細胞単層膜を用いて，BCRP の代表的な基質であるクラドリビンの経細胞輸送に対するフィダキソマイシン及び OP-1118 の阻害作用を評価した。フィダキソマイシン及び OP-1118 は BCRP によるクラドリビンの経細胞輸送を濃度依存的に阻害し，IC_{50} はそれぞれ 3.9 μmol/L（4.13 μg/mL）及び 17.3 μmol/L（17.1 μg/mL）であった。これらの IC_{50} 値は，臨床推奨用量（1 回 200 mg）を投与した際に想定される最高消化管内濃度（投与量を 250 mL で除した値 ; 800 μg/mL）と比べて低かった。したがって，フィダキソマイシン及び OP-1118 は BCRP の基質と薬物相互作用を引き起こす可能性が考えられたが, BCRP の代表的基質であるロスバスタチンとの薬物相互作用試験［CL-2003］において，フィダキソマイシン（200 mg 1 日 2 回 反復経口投与）はロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.8）。

2.7.2.2.1.11 MRP2 に対する基質性の検討（11OPTIP1R1）

添付資料 5.3.2.2-6

多剤耐性関連蛋白（MRP）2 の発現が確認されている Caco-2 細胞単層膜及び MRP2 をノックダウンした Caco-2（CPT-M1）細胞単層膜におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の経細胞輸送を測定し，MRP2 に対する基質性を評価した（表 2.7.2- 9）。フィダキソマイシン及び OP-1118 の Efflux ratio は，MRP2 発現細胞（Caco-2）と MRP2 ノックダウン細胞（CPT-M1）との間で大きな差が認められないか, MRP2 発現細胞（Caco-2）の方が小さいことから，フィダキソマイシン及び OP-1118 は MRP2 の基質ではないと考えられた。

表 2.7.2- 9　Caco-2 及び CPT-M1 細胞単層膜におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の経細胞輸送

被験物質（添加濃度）	細胞	P_{app} ($\times 10^{-6}$cm/秒)		Efflux ratio
		AP-to-BL	BL-to-AP	
FDX（5 μmol/L）	Caco-2	1.74 ± 0.66	48.4 ± 15	27.9
	CPT-M1	0.455 ± 0.33	42.8 ± 3.9	94.1
OP-1118（125 μmol/L）	Caco-2	0.0425 ± 0.048	0.775 ± 0.35	18.2
	CPT-M1	0.0501 ± 0.019	1.02 ± 0.22	20.5

P_{app}：膜透過係数（3 例の平均値±標準偏差）

AP-to-BL：頂端膜側から側底膜側方向

BL-to-AP：側底膜側から頂端膜側方向

Efflux ratio = $P_{app\ (BL\text{-}to\text{-}AP)}$平均値／$P_{app\ (AP\text{-}to\text{-}BL)}$平均値

2.7.2.2.1.12 MRP2 に対する阻害作用の検討（11OPTIP1R1）

添付資料 5.3.2.2-6

MRP2 の発現が確認されている Caco-2 細胞単層膜及び MRP2 の代表的な基質である 5(6)-carboxy-2',7'-dichlorofluorescein（CDCF）の経細胞輸送に対するフィダキソマイシン及び OP-1118 の阻害作用を評価した。フィダキソマイシン及び OP-1118 は CDCF の経細胞輸送を濃度依存的に阻害し，IC_{50} はそれぞれ 2.1 μmol/L（2.22 μg/mL）及び 47 μmol/L（46.4 μg/mL）であった。これらの IC_{50} 値は，臨床推奨用量（1 回 200 mg）を投与した際に想定される最高消化管内濃度（投与量を 250 mL で除した値；800 μg/mL）と比べて低かった。したがって，フィダキソマイシン及び OP-1118 は MRP2 の基質と薬物相互作用を引き起こす可能性が考えられたが MRP2 の基質であるロスバスタチンとの薬物相互作用試験［CL-2003］において，フィダキソマイシン（200 mg 1 日 2 回 反復経口投与）はロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.8）。

2.7.2.2.1.13 OATP2B1 に対する基質性の検討（[redacted]-Optimer-01-[redacted]）

添付資料 5.3.2.2-7

有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）2B1 を発現させたイヌ尿細管上皮細胞由来の MDCKII 細胞及びコントロール細胞におけるフィダキソマイシン並びに OP-1118 の細胞内取り込み活性を測定し，フィダキソマイシン及び OP-1118 の OATP2B1 に対する基質性を検討した（表 2.7.2- 10）。OATP2B1 発現細胞における取り込み量のコントロール細胞に対する比率は，フィダキソマイシンで 0.27～1.47，OP-1118 で 0.36～2.27 であり，両細胞間で大きな差は認められなかった。したがって，フィダキソマイシン及び OP-1118 は OATP2B1 の基質ではないと考えられた。

表 2.7.2- 10　OATP2B1 発現 MDCKII 細胞及びコントロール細胞によるフィダキソマイシン及び OP-1118 の細胞内への取り込み

被験物質（添加濃度）	実施日	インキュベーション時間（min）	OATP2B1 発現細胞による取り込み量（pmol/mg）	コントロール細胞による取り込み量（pmol/mg）	取り込み量の比
FDX (10 μmol/L)	13Sep2011	2	119.18 ± 24.83	435.18 ± 5.93	0.27
	13Sep2011	20	284.77 ± 21.98	1056.58 ± 300.03	0.27
	27Sep2011	2	181.79 ± 27.89	255.90 ± 95.74	0.71
	27Sep2011	20	394.36 ± 74.01	497.08 ± 31.19	0.79
	9Feb2012	2	565.65 ± 227.23	384.96 ± 99.18	1.47
	9Feb2012	20	512.99 ± 17.20	444.51 ± 63.26	1.15
OP-1118 (10 μmol/L)	13Sep2011	2	67.00 ± 11.63	185.84 ± 41.84	0.36
	13Sep2011	20	145.26 ± 48.87	368.83 ± 176.99	0.39
	27Sep2011	2	328.16 ± 45.39	144.73 ± 25.96	2.27
	27Sep2011	20	384.63 ± 201.79	174.60 ± 15.48	2.2
	9Feb2012	2	185.86 ± 50.06	204.60 ± 11.46	0.91
	9Feb2012	20	223.19 ± 36.67	200.93 ± 25.85	1.11

取り込み量の比 ＝OATP2B1 発現細胞による取り込み量平均値／コントロール細胞による取り込み量平均値

2.7.2.2.1.14 OATP2B1 に対する阻害作用の検討（[redacted]-Optimer-01-[redacted]）

添付資料 5.3.2.2-7

OATP2B1 を発現させたイヌ尿細管上皮細胞由来の MDCKII 細胞を用いて，OATP2B1 の代表的な基質であるエストロン-3-硫酸抱合体の取り込みに対するフィダキソマイシン及び OP-1118 の影響を検討した。フィダキソマイシンは OATP2B1 によるエストロン-3-硫酸抱合体（1 μmol/L）の細胞内取り込み活性を阻害し，IC_{50} は 0.9 μmol/L（0.95 μg/mL）であった。OP-1118 もエストロン-3-硫酸抱合体の取り込みを阻害し，検討した最低濃度である 1.37 μmol/L での阻害率は 73%であった。OP-1118 の OATP2B1 に対する IC_{50} は 1.37 μmol/L（1.35 μg/mL）未満と考えられた。これらの IC_{50} 値は，臨床推奨用量（1 回 200 mg）を投与した際に想定される最高消化管内濃度（投与量を 250 mL で除した値；800 μg/mL）と比べて低かった。したがって，フィダキソマイシン及び OP-1118 は OATP2B1 の基質と薬物相互作用を引き起こす可能性が考えられたが，OATP2B1 の代表的基質であるロスバスタチンとの薬物相互作用試験［CL-2003］において，フィダキソマイシン（200 mg 1 日 2 回 反復経口投与）はロスバスタチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.8）。

2.7.2.2.1.15 BCS クラス分類のための溶解性及び膜透過性の検討（10OPTIP1R1）

添付資料 5.3.2.3-1

フィダキソマイシン及び OP-1118 の Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラスを評価した。フィダキソマイシン及び OP-1118 の溶解度を，pH[redacted] 及び [redacted] の緩衝液中で評価するとともに，Caco-2 細胞単層膜における頂端膜から側底膜方向への膜透過性を評価した（表 2.7.2- 11）。

pH[redacted] におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の溶解度はそれぞれ，[redacted] μg/mL 及び [redacted] μg/mL であり，pH[redacted] では両化合物とも[redacted]であった。したがっ

て，フィダキソマイシン及び OP-1118（ともに 200 mg）は，いずれの緩衝液 250 mL にも完全には溶解しないと考えられ，両化合物ともに低溶解性化合物と判断された。

フィダキソマイシンの Caco-2 細胞単層膜における頂端膜から側底膜方向への膜透過係数（P_{app}）は，高膜透過性の対照化合物であるミノキシジル（5.96～6.73 × 10^{-6} cm/秒）よりも大幅に低かった。同様に，OP-1118 の P_{app} は 0.499 ± 0.3 × 10^{-6} cm/秒であり，ミノキシジルの P_{app}（5.28～7.73 × 10^{-6} cm/秒）と比較して大幅に低かった。したがって，フィダキソマイシン及び OP-1118 は低膜透過性化合物と考えられた。

以上の結果から，フィダキソマイシン及び OP-1118 は BCS クラス IV（低溶解性かつ低膜透過性）の化合物と判断された。

表 2.7.2- 11　　フィダキソマイシン及び OP-1118 の BCS クラス分類評価

化合物名	緩衝液への溶解度（μg/mL）		Caco-2 における P_{app}（× 10^{-6} cm/秒）
	pH[redacted]	pH[redacted]	
FDX	[redacted]	[redacted]	< 0.092
OP-1118	[redacted]	[redacted]	0.499 ± 0.3
ミノキシジル	NA	NA	5.28～7.73[a]

P_{app}：頂端膜から側底膜方向へ膜透過係数，NA：該当せず
3 例あるいは 4 例の平均値±標準偏差
a：8 例の範囲

2.7.2.2.1.16 In vivo 代謝物検索・同定（XT100016）

添付資料 4.2.2.4-1

食事の影響試験［OPT-80-005］で採取された血漿，尿及び糞試料を用いて，これらの試料中に存在する代謝物を LC-MS を用いて分析した。ヒト血漿，尿及び糞中では未変化体及び加水分解代謝物である OP-1118 が検出された。しかしながら，その他の代謝物（in vitro 代謝物検索試験 XT100005 で検出された代謝物等）は検出されなかった。

2.7.2.2.1.17 フィダキソマイシンのアシル基転移に関する検討（TSLDR09-144）

添付資料 4.2.2.4-4

海外第 3 相試験［101.1.C.004］の血漿中薬物濃度測定において，フィダキソマイシンと同一の質量数を有するが保持時間がわずかに早いピークが認められた。そこで，本ピークの化学構造を同定するとともに，本ピークが生成する条件（pH7.4 のリン酸緩衝生理食塩水（PBS），血漿及び肝ミクロソーム中でのフィダキソマイシンの代謝）を検討した。

フィダキソマイシンを投与されたヒトの血漿で認められたフィダキソマイシンと同一の質量数を有するが保持時間がわずかに早いピークは，標準品との質量数及び保持時間との比較からチアクマイシン F と同定された。一方，ヒト血漿中にチアクマイシン C は検出されなかった。In vitro

での検討から，フィダキソマイシンは PBS（pH7.4），血漿及び肝ミクロソームと 37°C でインキュベートすることにより，チアクマイシン C 及び F へと変換された。

以上の検討から，チアクマイシン F はフィダキソマイシンのマイナーな血漿中代謝物であり，非酵素的に生成すると考えられた。

2.7.2.2.1.18 ヒト血漿中チアクマイシン C 及び F 濃度の測定（PK-OPT-80-005）

添付資料 5.3.2.3-2

食事の影響試験［OPT-80-005］で採取された血漿試料を用いて，フィダキソマイシンの in vivo でのアシル基転移の程度について定量的に検討した。食事の影響試験（400 mg の空腹時投与後）でフィダキソマイシンの C_{max} が高かった 8 例の被験者から採取された血漿試料におけるチアクマイシン C 及び F 濃度を LC-MS/MS 法（定量下限［LLOQ］は 0.2 ng/mL）を用いて測定した。

いずれの試料においてもチアクマイシン C は検出されなかった。一方，チアクマイシン F は検出されたが，低値（C_{max}：0.743 ± 0.301 ng/mL，AUC_{last}：6.18 ± 4.68 ng·h/mL）であり，フィダキソマイシン由来物質の総曝露量（フィダキソマイシン［AUC_{last}：81.2 ng·h/mL］，OP-1118［AUC_{last}：184 ng eq·h/mL］及びチアクマイシン F［AUC_{last}：6.18 ng eq·h/mL］の合計）に対する割合はわずか（3%未満）であった。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］

添付資料 5.3.3.1-1

本試験は，日本人及び白人の健康成人男性 36 例を対象として，フィダキソマイシンの安全性，忍容性，薬物動態及びそれらの民族差の影響を評価することを目的とした，第 1 相，プラセボ対照，無作為化，二重盲検試験である。以下に示す用量群に応じて日本人及び白人健康成人男性 36 例にフィダキソマイシン及びプラセボを単回及び反復投与した。フィダキソマイシン及びOP-1118 の薬物動態プロファイルを検討するため，単回投与後 5 日間，また反復投与時の最終投与後 48 時間までにわたって，血液，尿及び糞を採取した。

第 1 群（日本人，12 例）：Day 1 に 100 mg のフィダキソマイシン（9 例）若しくはプラセボ（3 例）を食後単回経口投与，Day 6-15 に 200 mg（100 mg，1 日 2 回）のフィダキソマイシン若しくはプラセボを食後反復経口投与

第 2 群（日本人，12 例）：Day 1 に 200 mg のフィダキソマイシン（9 例）若しくはプラセボ（3 例）を食後単回経口投与，Day 6-15 に 400 mg（200 mg，1 日 2 回）のフィダキソマイシン若しくはプラセボを食後反復経口投与

第 3 群（白人，12 例）：第 2 群と同じ

結果：本試験に組み入れられた 36 例のうち，35 例が予定どおり試験を完了した。単回及び反復投与時の各群でのフィダキソマイシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2- 12 に示す。単回及び反復投与時の血漿中フィダキソマイシン濃度は投与後速やかに上昇し，各群の t_{max} の中央値は 2～4 時間の範囲であり群間及び単回投与時・反復投与時の違いは認められなかった。単回及び反復投与時の C_{max} の平均値は第 1 群で 4.477 ng/mL 及び 5.322 ng/mL，第 2 群では 8.260 ng/mL 及び 8.691 ng/mL，第 3 群では 4.476 ng/mL 及び 6.981 ng/mL であり，同じ用量を反復投与した際の C_{max} は白人に比べ日本人では 21%高かった。単回投与時の AUC_{inf} 及び反復投与時の AUC_{12h} の平均値は第 1 群で 40.55 ng·h/mL 及び 32.77 ng·h/mL，第 2 群では 55.62 ng·h/mL 及び 58.50 ng·h/mL，第 3 群では 57.45 ng·h/mL 及び 37.63 ng·h/mL であり，同じ用量を反復投与した際の AUC_{12h} は白人に比べ日本人では 42%高かった（表 2.7.2- 13）。また反復投与による蓄積が認められ各群の AUC により算出された蓄積率（R_{ac}（AUC））の平均値は 1.298～1.611 の範囲であった。単回投与時の $t_{1/2}$ の平均値は 6.990～13.91 時間の範囲であった。また，単回投与時及び反復投与時の CL/F の平均値は，2791～4464 L/h 及び 3877～6265 L/h であった。

表 2.7.2- 12　単回及び反復投与時の日本人及び白人の薬物動態パラメータ（フィダキソマイシン）

		日本人		白人
パラメータ	統計量	100 mg	200 mg	200 mg
単回投与				
t_{max} (h)	例数 中央値 最小値 - 最大値	9 3 1.00 - 4.07	9 2 1.00 - 6.00	8 2 1.00 - 4.00
C_{max} (ng/mL)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	9 4.477 (2.383) 1.98 - 7.74	9 8.260 (4.514) 3.33 - 17.9	9 4.476 (3.408) 0 - 11.3
AUC_{inf} (ng·h/mL)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	8 40.55 (15.80) 26.1 - 61.2	7 55.62 (26.35) 23.7 - 93.4	8 57.45 (30.04) 23.3 - 97.4
$t_{1/2}$ (h)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	8 6.990 (3.521) 1.65 - 13.6	7 10.57 (8.103) 4.69 - 28.6	8 13.91 (5.803) 7.32 - 21.5
CL/F (L/h)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	8 2791 (963.8) 1635 - 3832	7 4464 (2291) 2141 - 8423	8 4459 (2288) 2054 - 8577
反復投与				
t_{max} (h)	例数 中央値 最小値 - 最大値	9 2 1.00 - 6.00	8 3 1.00 - 8.00	9 4 1.00 - 4.00
C_{max} (ng/mL)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	9 5.322 (2.883) 2.28 - 11.3	8 8.691 (5.344) 2.74 - 18.9	9 6.981 (3.671) 2.11 - 14.1
AUC_{12h} (ng·h/mL)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	9 32.77 (20.48) 15.8 - 81.2	8 58.50 (36.69) 21.4 - 122	9 37.63 (15.73) 15.7 - 67.7
R_{ac}	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	9 1.298 (0.4412) 0.590 - 1.95	8 1.370 (0.4796) 0.765 - 2.26	8 1.611 (0.7906) 0.488 - 2.95
$t_{1/2}$ (h)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	5 11.69 (6.092) 2.52 - 19.3	6 7.807 (1.802) 6.11 - 10.9	7 13.94 (3.548) 9.78 - 18.7
CL/F (L/h)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	9 3877 (1699) 1232 - 6342	8 4734 (2636) 1645 - 9339	9 6265 (2896) 2953 - 12761

Source：海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］（5.3.3.1-1） Table 3

表 2.7.2- 13　　200 mg 投与時の白人に対する日本人の薬物動態パラメータの比較（フィダキソマイシン）

	パラメータ	日本人		白人		日本人／白人	
		N	幾何平均	N	幾何平均	幾何平均比（%）	90%信頼区間（%）
単回投与	AUC_{inf} (ng·h/mL)	7	50.06	8	50.70	99	(61, 160)
	AUC_{last} (ng·h/mL)	9	51.69	8	40.32	128	(79, 209)
	C_{max} (ng/mL)	9	7.278	8	4.287	169.8	(104.7, 275.2)
反復投与	AUC_{12h} (ng·h/mL)	8	49.36	9	34.76	142	(91, 223)
	$C_{max\ ss}$ (ng/mL)	8	7.417	9	6.112	121.4	(73.6, 200.0)

Source：海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］（5.3.3.1-1）Table 9

単回及び反復投与時の各群での OP-1118 の薬物動態パラメータを表 2.7.2- 14 に示す。単回及び反復投与時の血漿中 OP-1118 濃度はフィダキソマイシン投与後速やかに上昇し，各群の t_{max} の中央値は 2～3 時間の範囲であり群間及び単回投与時・反復投与時の違いは認められなかった。単回及び反復投与時の C_{max} の平均値は第 1 群で 8.613 ng/mL 及び 10.24 ng/mL, 第 2 群では 18.04 ng/mL 及び 19.81 ng/mL，第 3 群では 10.06 ng/mL 及び 14.66 ng/mL であり，同じ用量を反復投与した際の C_{max} は白人に比べ日本人では 31%高かった。単回投与時の AUC_{inf} 及び反復投与時の AUC_{12h} の平均値は第 1 群で 92.68 ng·h/mL 及び 67.56 ng·h/mL, 第 2 群では 154.2 ng·h/mL 及び 144.2 ng·h/mL, 第 3 群では 129.9 ng·h/mL 及び 86.81 ng·h/mL であり，同じ用量を反復投与した際の AUC_{12h} は白人に比べ日本人では 51%高かった（表 2.7.2- 15）。また反復投与した時の各群の R_{ac}（AUC）の平均値は 1.255～1.671 の範囲であった。単回投与時の $t_{1/2}$ の平均値は 8.836～16.68 時間の範囲であった。

表 2.7.2- 14　　単回及び反復投与時の日本人及び白人の薬物動態パラメータ（OP-1118）

		日本人		白人
パラメータ	統計量	100 mg	200 mg	200 mg
単回投与				
t_{max} (h)	例数 中央値 最小値 - 最大値	9 3 1.00 - 6.00	9 3 1.00 - 6.00	8 2 1.00 - 4.00
C_{max} (ng/mL)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	9 8.613 (4.015) 4.09 - 13.9	9 18.04 (7.590) 10.9 - 35.2	9 10.06 (5.850) 0 - 18.3
AUC_{inf} (ng·h/mL)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	8 92.68 (40.30) 36.3 - 151	7 154.2 (48.45) 102 - 227	8 129.9 (49.55) 89.3 - 236
$t_{1/2}$ (h)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	8 8.836 (3.149) 4.66 - 14.5	7 11.46 (7.613) 6.57 - 28.3	8 16.68 (6.995) 6.98 - 28.7
反復投与				
t_{max} (h)	例数 中央値 最小値 - 最大値	9 2 1.00 - 6.00	8 3 1.00 - 8.00	9 3 1.00 - 4.00
C_{max} (ng/mL)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	9 10.24 (4.816) 4.05 - 18.4	8 19.81 (8.895) 9.84 - 36.3	9 14.66 (5.510) 7.39 - 24.4
AUC_{12h} (ng·h/mL)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	9 67.56 (31.88) 31.8 - 135	8 144.2 (74.90) 73.9 - 268	9 86.81 (18.91) 58.2 - 116
R_{ac}	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	9 1.255 (0.3320) 0.654 - 1.69	8 1.374 (0.5001) 0.834 - 2.34	8 1.671 (0.7067) 0.665 - 2.64
$t_{1/2}$ (h)	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	8 10.42 (4.593) 2.82 - 17.3	6 8.280 (1.479) 6.77 - 10.6	9 13.70 (6.263) 7.25 - 26.6

Source：海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］（5.3.3.1-1）Table 4

表 2.7.2- 15　　200 mg 投与時の白人に対する日本人の薬物動態パラメータの比較（OP-1118）

	パラメータ	日本人		白人		日本人／白人	
		N	幾何平均	N	幾何平均	幾何平均比 (%)	90%信頼区間 (%)
単回投与	AUC_{inf} (ng·h/mL)	7	148.03	8	123.24	120	(90, 161)
	AUC_{last} (ng·h/mL)	9	146.91	8	112.52	131	(95, 180)
	C_{max} (ng/mL)	9	16.921	8	10.445	162.0	(115.6, 227.1)
反復投与	AUC_{12h} (ng·h/mL)	8	127.91	9	84.85	151	(108, 211)
	$C_{max\ ss}$ (ng/mL)	8	18.096	9	13.788	131.2	(92.1, 187.0)

Source：海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］（5.3.3.1-1）Table 10

尿検体からフィダキソマイシンは検出されず，OP-1118 の尿中排泄率は 0.0104%以下であった。

単回投与後 120 時間までの糞中におけるフィダキソマイシンと OP-1118 を合算した排泄率を表 2.7.2- 16 に示す。各群の平均糞中排泄率（範囲）は第 1 群で 53.50%（0%～105.1%），第 2 群で 54.87%（0%～102.0%），第 3 群で 62.25%（0%～92.7%）であった。反復投与後のフィダキソマイシン及び OP-1118 の糞中濃度（最終投与後の 1 時点）を表 2.7.2- 17 に示す。平均糞中濃度はフィダキソマイシン及び OP-1118 ともに用量に伴って増加した［Oshima et al, 2015］。

表 2.7.2- 16　　単回投与時の累積糞中排泄率

	統計量	日本人		白人
		100 mg	200 mg	200 mg
累積糞中排泄率 [a]（%）	例数 平均値（標準偏差） 中央値 最小値 - 最大値	9 53.50 (28.46) 54.44 0 - 105.1	9 54.87 (43.38) 78.61 0 - 102.0	9 62.25 (30.93) 70.65 0 - 92.7

a：フィダキソマイシンと OP-1118 の総和

Source：海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］（5.3.3.1-1）Table 12.4.9.1

表 2.7.2- 17　　反復投与後の日本人及び白人の糞中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118）

	統計量	日本人		白人
		100 mg	200 mg	200 mg
FDX（μg/g）	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	9 906.8 (312.8) 241.0 - 1272.7	8 2669.2 (1023.5) 1127.0 - 3952.5	9 2180.9 (688.9) 1039.6 - 3113.8
OP-1118（μg/g）	例数 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	9 746.0 (357.4) 200.8 - 1266.8	8 960.9 (388.6) 397.4 - 1482.9	9 1163.3 (569.7) 368.1 - 1976.7

Source：海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］（5.3.3.1-1）Table 7，Table 8

2.7.2.2.2.2　海外第 1 相単回投与試験［OPT-80 1A-SD］

添付資料 5.3.3.1-2

本試験は，海外の健康成人 16 例を対象として，フィダキソマイシンの安全性，忍容性及び薬物動態を評価することを目的とした，第 1 相，プラセボ対照，無作為化，二重盲検試験である。以下に示すように各群の被験者を 8 例とし，そのうち 2 例にプラセボ，6 例にフィダキソマイシンを投与した。

第 1 群（8 例）：100 mg 及び 300 mg

第 2 群（8 例）：200 mg 及び 450 mg

フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態プロファイルを検討するため投与後 5 日間までにわたって血液，尿，及び糞を採取した。次の用量の治験薬の投与までに 1 週間以上の間隔を空けた。

結果：本試験に組み入れられた 16 例のうち，15 例が予定どおり試験を完了した。単回経口投与後のフィダキソマイシンの血漿中濃度は，多くが LLOQ（5 ng/mL）未満であった。100 mg 及び 200 mg の用量では被験者 6 例から得られた試料の中の 7 時点からそれぞれ得られた（0.5～2 時間の間に）試料でのみ血漿中濃度が検出可能であった。300 mg の用量では 6 例から得られた試料の中の 10 時点，450 mg の用量では 5 例から得られた試料の中の 23 時点で血漿中濃度が検出可能であった。

450 mg を投与され，濃度の経時的変化が十分得られた被験者（4 例）を対象に，薬物動態パラメータを算出した。これら 4 例の被験者では，t_{max} は，0.5～3 時間の範囲であり，C_{max} 値の平均値は 26.475 ng/mL，AUC_{inf} の平均値は 76.178 ng·h/mL であった。

200 mg 及び 300 mg の用量における，糞中排泄率フィダキソマイシンと OP-1118 を合算の平均値（範囲）は 92.56%（24.03%～149.93%）であった。

2.7.2.2.2.3　海外第 1 相反復投与試験［OPT-80 1B-MD］

添付資料 5.3.3.1-3

本試験は，海外の健康成人 24 例を対象として，フィダキソマイシンの安全性，忍容性及び薬物動態を評価することを目的とした，第 1 相，プラセボ対照，無作為化，二重盲検試験である。健康成人 24 例を 8 例（実薬 6 例，プラセボ 2 例）ごとの 3 群とし，150 mg，300 mg 又は 450 mg を 1 日 1 回，10 日間反復投与した。フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態プロファイルを検討するため，反復投与時の初回及び最終投与後 24 時間にわたって血液を，最終投与後 24 時間までにわたって糞を採取した。また初回及び最終投与後の 4～8 時間の尿を採取した。

結果：本試験に組み入れられた 24 例のうち，23 例が予定どおり試験を完了した。検討した用量範囲全体を通じて，反復経口投与後のフィダキソマイシンの血漿中濃度は，多くが LLOQ（5 ng/mL）未満であった。被験者 6 例から得られた 12 点の試料でのみ，血漿中濃度が検出可能であったため，薬物動態解析は行わなかった。

尿中ではフィダキソマイシンは検出されなかった。フィダキソマイシン及び OP-1118 の糞中濃度範囲は 430.7 μg/g～1554.1 μg/g 及び 125.3 μg/g～770.3 μg/g（150 mg 群），1124.5 μg/g～2909.2 μg/g 及び 240.5 μg/g～1142.3 μg/g（300 mg 群），415.1 μg/g～5306.8 μg/g 及び 153.2 μg/g～834.4 μg/g（450 mg 群）であった（表 2.7.2- 18）。

表 2.7.2- 18　　反復投与後の糞中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118）

	統計量	150 mg	300 mg	450 mg
FDX （μg/g）	例数 最小値 - 最大値	6 430.7 - 1554.1	6 1124.5 - 2909.2	6 415.1 - 5306.8
OP-1118 （μg/g）	例数 最小値 - 最大値	5 125.3 - 770.3	6 240.5 - 1142.3	6 153.2 - 834.4

Source：海外第 1 相反復投与試験［OPT-80 1B-MD］（5.3.3.1-3）Table 9

2.7.2.2.2.4　食事の影響試験［OPT-80-005］

添付資料 5.3.1.1-1

本試験は，海外の健康成人を対象としてフィダキソマイシンの薬物動態を評価することを目的とした第 1 群と，フィダキソマイシンの薬物動態及び，薬物動態への食事の影響を評価することを目的とした，第 2 群から構成されている。第 1 群は非盲検試験，第 2 群は非盲検，無作為化，2 期クロスオーバー試験である。各群の詳細を以下に示す。

第 1 群（6 例）: Day 1 にフィダキソマイシン 200 mg を空腹時経口投与
第 2 群（28 例）: フィダキソマイシン 400 mg をそれぞれ空腹時（Day 1）及び食後（Day 8）経口投与（14 例），またはフィダキソマイシン 400 mg をそれぞれ食後（Day 1）及び空腹時（Day 8）経口投与（14 例）

フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態プロファイルを検討するため，血液は Day 1 及び Day 8（第 2 群のみ）の投与後 24 時間まで，糞及び尿は Day 1 の投与後 5 日間にわたり採取した。
結果：本試験に組み入れられた全ての被験者が予定通り試験を完了した。各群でのフィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態パラメータを表 2.7.2- 19 に示す。フィダキソマイシン及び OP-1118 の t_{max} の中央値は, 第 1 群で 1.75 時間, 第 2 群で 1.00 時間から 2.00 時間の範囲であった。第 1 群及び第 2 群の空腹時投与時のフィダキソマイシンの C_{max} の平均値はそれぞれ 9.88 ng/mL 及び 10.6 ng/mL，AUC_{24h} の平均値は 69.4 ng·h/mL 及び 81.7 ng·h/mL，OP-1118 の C_{max} の平均値は 17.6 ng/mL 及び 25.5 ng/mL，AUC_{24h} の平均値は 136 ng·h/mL 及び 172 ng·h/mL であり，いずれも用量に比例した上昇は認められなかった。フィダキソマイシン 400 mg を単回経口投与した際の食事の影響に関しては［2.7.1.2.2 食事の影響試験］に記載した。

表 2.7.2- 19　　空腹時及び食後単回投与時の薬物動態パラメータ（フィダキソマイシン，OP-1118）

		FDX			OP-1118		
		空腹時投与		食後投与	空腹時投与		食後投与
パラメータ	統計量	200 mg	400 mg	400 mg	200 mg	400 mg	400 mg
C_{max} (ng/mL)	例数 平均値 (標準偏差)	6 9.88 (3.96)	27 10.6 (6.47)	27 7.52 (2.89)	6 17.6 (4.73)	27 25.5 (15.5)	27 15.7 (5.86)
t_{max} (h)	例数 中央値 最小値-最大値	6 1.75 1.00 - 8.00	27 1.00 0.500 - 8.02	27 2.00 0.500 - 8.00	6 1.75 1.00 - 8.00	27 1.00 1.00 - 8.05	27 2.00 0.500 - 8.00
AUC_{24h} (ng.h/mL)	例数 平均値 (標準偏差)	6 69.4 (18.2)	26 81.7 (37.0)	27 78.6 (35.6)	6 136 (26.1)	26 172 (53.0)	27 156 (55.6)

Source: 食事の影響試験［OPT-80-005］(5.3.1.1-1) Table 11-2, Table 11-6, Table 14.2.2-1a, Table 14.2.2-1b, Table 14.2.2-1.1, Table 14.2.2-2a, Table 14.2.2-2b, Table 14.2.2-2.2

尿中にはフィダキソマイシンは検出されなかった。OP-1118 の尿中排泄率は第 1 群で 0.594%，第 2 群で 0.315%であった。

第 1 群のフィダキソマイシン及び OP-1118 の最高糞中濃度は 391 μg/g から 1240 μg/g 及び 229 μg/g から 947 μg/g の範囲であった。第 2 群の最高糞中濃度は食後及び空腹時ともに 2000 μg/g を越え，第 1 群より高値であった。糞中排泄率（フィダキソマイシンと OP-1118 の総和）は総投与量の 0.455%から 95.1%（第 1 群）及び 0.00%から 144%（第 2 群）の範囲であり，平均糞中排泄率は第 1 群及び第 2 群でそれぞれ 62.2%及び 51.2%であった。糞中排泄率は糞検体採取期間中の排便回数が少ない等の要因でほとんど回収されなかった被験者が存在するが，それでもなお高い平均値がいずれの群においても認められた。

2.7.2.2.2.5　薬物相互作用試験（シクロスポリン）［OPT-80-007］

添付資料 5.3.3.4-1

本試験は，海外の健康成人男性 14 例を対象として，フィダキソマイシン（P-gp 基質）の薬物動態にシクロスポリン（P-gp 阻害剤）の単回投与が及ぼす影響，安全性及び忍容性を検討することを目的とした，第 1 相，無作為化，非盲検，2 群 2 期クロスオーバー試験である。各群の詳細を以下に示す。

第 1 群：フィダキソマイシン 200 mg を空腹時単回経口投与。7 日間のウォッシュアウト後，シクロスポリン 200 mg の空腹時単回経口投与 1 時間後にフィダキソマイシン 200 mg を単回経口投与（n=7）

第 2 群：シクロスポリン 200 mg の空腹時単回経口投与 1 時間後にフィダキソマイシン 200 mg を単回経口投与。7 日間のウォッシュアウト後，フィダキソマイシン 200 mg を空腹時単回経口投与（n=7）

フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態プロファイルを検討するため，フィダキソマイシン投与後 36 時間にわたり血液を採取した。

結果：本試験に組み入れられた全ての被験者が予定どおり試験を完了した。フィダキソマイシンを単独投与あるいはシクロスポリンと併用投与したときのフィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態パラメータを表 2.7.2- 20 に，フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態に及ぼすシクロスポリン併用投与の影響を表 2.7.2- 21 に示した。フィダキソマイシン単独投与時に対するフィダキソマイシンとシクロスポリン併用投与時のフィダキソマイシンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 414.77%（323.33% - 532.07%）及び 191.69%（139.36% - 263.66%）であり，OP-1118 の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 951.02%（693.15% - 1304.84%）及び 411.42%（305.97% - 553.21%）であった。

表 2.7.2- 20　　フィダキソマイシン単独投与時及びシクロスポリンと併用投与時の薬物動態パラメータ（フィダキソマイシン，OP-1118）

		FDX		OP-1118	
パラメータ	統計量	単独投与時	シクロスポリン併用時	単独投与時	シクロスポリン併用時
C_{max} (ng/mL)	例数 平均値（標準偏差）	14 5.20 (2.81)	14 26.9 (24.0)	14 12.0 (6.06)	14 132 (92.1)
t_{max} (h)	例数 中央値 最小値 - 最大値	14 2.00 1.00 - 5.00	14 2.32 1.00 - 6.00	14 1.02 1.00 - 5.00	14 2.00 1.00 - 3.00
AUC_{last} (ng.h/mL)	例数 平均値（標準偏差）	14 48.3 (18.4)	14 141 (110)	14 103 (39.4)	14 519 (374)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	例数 平均値（標準偏差）	9 62.9 (19.5)	8 155 (106)	10 118 (43.3)	12 561 (401)
$t_{1/2}$ (h)	例数 平均値（標準偏差）	9 11.7 (4.80)	8 10.2 (2.61)	10 11.2 (3.01)	12 10.4 (3.93)

Source：薬物相互作用試験［OPT-80-007］（5.3.3.4-1）Table 11-2, Table 11-4, Table 14.2.2-1, Table 14.2.2-2, Table 14.2.2-3, Table 14.2.2-4

表 2.7.2- 21　　シクロスポリンがフィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態に及ぼす影響

		シクロスポリン併用時		単独投与時		シクロスポリン併用時／単独投与時	
	パラメータ	N	幾何平均	N	幾何平均	幾何平均比 (%)	90%信頼区間 (%)
FDX	C_{max} (ng/mL)	14	19.4	14	4.67	414.77	(323.33, 532.07)
	AUC_{inf} (ng.h/mL)	8	114	9	59.5	191.69	(139.36, 263.66)
	AUC_{last} (ng.h/mL)	14	111	14	45.3	244.84	(196.20, 305.53)
OP-1118	C_{max} (ng/mL)	14	100	14	10.6	951.02	(693.15, 1304.84)
	AUC_{inf} (ng.h/mL)	12	438	10	106	411.42	(305.97, 553.21)
	AUC_{last} (ng.h/mL)	14	408	14	95.6	426.97	(341.15, 534.37)

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

2.7.2.2.2.6　薬物相互作用試験（ジゴキシン）［OPT-80-008］

添付資料 5.3.3.4-2

本試験は健康成人 14 例を対象とし，ジゴキシン（P-gp 基質）の薬物動態に，フィダキソマイシンの反復投与が及ぼす影響，安全性及び忍容性を検討することを目的とした，第 1 相，非盲検，単群クロスオーバー，薬物相互作用試験である。

Day 1 及び Day 13 に 0.5 mg のジゴキシンを単回経口投与, Day 8 から Day 18 に 400 mg（200 mg，1 日 2 回）のフィダキソマイシンを反復経口投与した。ジゴキシンの薬物動態プロファイルを検討するため，ジゴキシンを投与後 6 日間にわたって血液を採取した。

結果：本試験に組み入れられた全ての被験者が予定どおり試験を完了した。ジゴキシンを単独投与あるいはフィダキソマイシンと併用投与したときのジゴキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2- 22 に，ジゴキシンの薬物動態に及ぼすフィダキソマイシン併用投与の影響を表 2.7.2- 23 に

示した。ジゴキシン単独投与時に対するフィダキソマイシン併用投与時のジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 114.00%（98.98% - 131.30%），111.73%（102.67% - 121.58%）であった。

表 2.7.2- 22　　ジゴキシン単独投与時及びフィダキソマイシン併用投与時の薬物動態パラメータ（ジゴキシン）

パラメータ	統計量	単独投与時 N=14	FDX 併用時 N=14
C_{max} (ng/mL)	平均値（標準偏差）	1.52 (0.459)	1.79 (0.736)
t_{max} (h)	中央値 最小値 - 最大値	1.00 0.750 - 1.50	1.00 0.750 - 2.00
AUC_{last} (ng.h/mL)	平均値（標準偏差）	26.9 (6.63)	30.4 (9.22)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	平均値（標準偏差）	30.8 (7.14)	34.6 (8.99)
$t_{1/2}$ (h)	平均値（標準偏差）	38.8 (10.9)	41.6 (9.16)

Source：薬物相互作用試験［OPT-80-008］（5.3.3.4-2）Table 11-3

表 2.7.2- 23　　フィダキソマイシンがジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響

	FDX 併用時		単独投与時		FDX 併用時 ／単独投与時	
パラメータ	N	幾何平均	N	幾何平均	幾何平均比 (%)	90%信頼区間 (%)
C_{max} (ng/mL)	14	1.66	14	1.46	114.00	(98.98, 131.30)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	14	33.6	14	30	111.73	(102.67, 121.58)
AUC_{last} (ng.h/mL)	14	29.1	14	26.1	111.48	(101.44, 122.52)

Source：薬物相互作用試験［OPT-80-008］（5.3.3.4-2）Table 11-4

2.7.2.2.2.7　薬物相互作用試験（ミダゾラム，オメプラゾール及びワルファリン）［OPT-80-009］）

添付資料 5.3.3.4-3

本試験は健康成人男性 24 例を対象とし，ミダゾラム（CYP3A4/5 基質），オメプラゾール（CYP2C19 基質）及び *S*-ワルファリン（CYP2C9 基質）の薬物動態に，フィダキソマイシンの反復投与が及ぼす影響，安全性及び忍容性を検討することを目的とした，第 1 相，非盲検，単群クロスオーバー，薬物相互作用試験である。

Day 1 及び Day 21 にミダゾラム（5 mg），オメプラゾール（40 mg）及びワルファリン（10 mg）を同時に単回経口投与，Day 18 から Day 24 に 400 mg（200 mg，1 日 2 回）のフィダキソマイシンを反復経口投与した。フィダキソマイシンを除く 3 剤の薬物動態プロファイルを検討するため，ミダゾラム，オメプラゾール及びワルファリンの投与後 13 日間にわたり血液を採取した。

結果：本試験に組み入れられた 24 例のうち，22 例が予定どおり試験を完了した。単独投与あるいはフィダキソマイシンと併用投与したときのミダゾラム，オメプラゾール及び *S*-ワルファリ

ンの薬物動態パラメータを表 2.7.2- 24 に，3 剤の薬物動態に及ぼすフィダキソマイシン併用投与の影響を表 2.7.2- 25 に示した。単独投与時に対するフィダキソマイシン併用投与時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 91.55%（82.54% - 101.53%）及び 96.48%（88.15% - 105.61%），オメプラゾールの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 93.04%（82.00% - 105.56%）及び 102.85%（93.00% - 113.74%），*S*-ワルファリンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 109.35%（104.01% - 114.96%）及び 113.06%（109.53% - 116.70%）であった。

表 2.7.2- 24　　単独投与時及びフィダキソマイシン併用投与時の薬物動態パラメータ（ミダゾラム，オメプラゾール，S-ワルファリン）

		ミダゾラム		オメプラゾール		*S*-ワルファリン	
パラメータ	統計量	単独投与時 N=24	併用時 N=23	単独投与時 N=24	併用時 N=23[a]	単独投与時 N=24	併用時 N=23[b]
C_{max} (ng/mL)	平均値（標準偏差）	29.5 (13.2)	26.9 (12.6)	689 (367)	661 (402)	624 (133)	684 (147)
t_{max} (h)	中央値 最小値-最大値	0.500 0.250 - 1.00	0.500 0.500 - 1.00	2.00 1.00 - 4.00	2.00 1.00 - 4.00	1.50 0.500 - 4.00	1.00 0.300 - 4.00
AUC_{last} (ng.h/mL)	平均値（標準偏差）	68.6 (27.4)	67.8 (38.0)	1336 (893)	1381 (965)	20260 (5828)	23063 (7002)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	平均値（標準偏差）	70.4 (28.1)	70.0 (39.1)	1340 (895)	1424 (975)	21313 (6279)	24026 (8225)
$t_{1/2}$ (h)	平均値（標準偏差）	5.16 (1.62)	5.27 (1.52)	1.02 (0.175)	1.18 (0.242)	91.2 (24.1)	97.3 (32.7)

a：N=22 (AUC_{inf}, $t_{1/2}$)，b：N=21 (AUC_{inf}, $t_{1/2}$)

Source：薬物相互作用試験［OPT-80-009］（5.3.3.4-3）Table 11-4, Table 11-6, Table 11-10, Table 14.2.2-2, Table 14.2.2-3, Table 14.2.2-5, Table 14.2.2-8, Table 14.2.2-9, Table 14.2.2-11

表 2.7.2- 25　フィダキソマイシンがミダゾラム，オメプラゾール及び *S*-ワルファリンの薬物動態に及ぼす影響

		FDX 併用時		単独投与時		FDX 併用時／単独投与時	
	パラメータ	N	幾何平均	N	幾何平均	幾何平均比 (%)	90%信頼区間 (%)
ミダゾラム	C_{max} (ng/mL)	23	25.1	24	27.4	91.55	(82.54, 101.53)
	AUC_{inf} (ng.h/mL)	23	63.9	24	66.2	96.48	(88.15, 105.61)
	AUC_{last} (ng.h/mL)	23	61.8	24	64.5	95.88	(87.49, 105.08)
オメプラゾール	C_{max} (ng/mL)	23	561	24	603	93.04	(82.00, 105.56)
	AUC_{inf} (ng.h/mL)	22	1132	24	1100	102.85	(93.00, 113.74)
	AUC_{last} (ng.h/mL)	23	1131	24	1097	103.11	(93.57, 113.62)
S-ワルファリン	C_{max} (ng/mL)	23	668	24	611	109.35	(104.01, 114.96)
	AUC_{inf} (ng.h/mL)	21	23171	24	20495	113.06	(109.53, 116.70)
	AUC_{last} (ng.h/mL)	23	21959	24	19515	112.53	(109.57, 115.56)

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

2.7.2.2.2.8　薬物相互作用試験（ロスバスタチン）［CL-2003］

添付資料 5.3.3.4-4

本試験は健康成人男性 26 例を対象とし，ロスバスタチン（BCRP，MRP2，及び OATP2B1 の基質）の薬物動態にフィダキソマイシンの反復投与が及ぼす影響，安全性及び忍容性を検討することを目的とした，第 1 相，非盲検，無作為化，2 群 2 期クロスオーバー，薬物相互作用試験である。被験者は以下に示した 2 群に割り付けられた。

第 1 群：Day 1 及び Day 13 に 10 mg のロスバスタチンを単回経口投与，Day 8 から Day 17 に 400 mg（200 mg，1 日 2 回）のフィダキソマイシンを反復経口投与（n=13）
第 2 群：Day 1 から Day 10 に 400 mg（200 mg，1 日 2 回）のフィダキソマイシンを反復経口投与，Day 6 及び Day 14 に 10 mg のロスバスタチンを単回経口投与（n=13）

ロスバスタチンの薬物動態プロファイルを検討するため，ロスバスタチン投与後 6 日間にわたって血液を採取した。

結果：本試験に組み入れられた 26 例のうち，25 例が予定どおり試験を完了した。ロスバスタチンを単独投与あるいはフィダキソマイシンと併用投与したときのロスバスタチンの薬物動態パラメータを表 2.7.2- 26 に，ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすフィダキソマイシン併用投与の影響を表 2.7.2- 27 に示した。ロスバスタチン単独投与時に対するフィダキソマイシン併用投与時の

ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ 117.27%（106.49%‐129.15%）及び 109.69%（98.99%‐121.56%）であった。

表 2.7.2- 26　　単独投与時及びフィダキソマイシン併用投与時の薬物動態パラメータ（ロスバスタチン）

パラメータ	統計量	単独投与時 N=25[a]	FDX 併用時 N=26[b]
C_{max} (ng/mL)	平均値（標準偏差）	3.439 (1.458)	3.908 (1.499)
t_{max} (h)	中央値（最小値 ‐ 最大値）	4 (2.00 ‐ 5.03)	5 (1.50 ‐ 5.05)
AUC_{last} (ng.h/mL)	平均値（標準偏差）	28.33 (12.10)	31.44 (14.65)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	平均値（標準偏差）	34.09 (11.23)	35.91 (14.85)
$t_{1/2}$ (h)	平均値（標準偏差）	6.265 (1.675)	7.115 (2.812)

a：N=21 (AUC_{inf}, $t_{1/2}$)，b：N=24 (AUC_{inf}, $t_{1/2}$)

Source：薬物相互作用試験［CL-2003］（5.3.3.4-4）Table 3

表 2.7.2- 27　　フィダキソマイシンがロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響

	FDX 併用時		単独投与時		FDX 併用時／単独投与時	
パラメータ	N	幾何平均	N	幾何平均	幾何平均比（%）	90%信頼区間（%）
C_{max} (ng/mL)	26	3.609	25	3.078	117.27	(106.49, 129.15)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	24	31.29	21	28.52	109.69	(98.99, 121.56)

Source：薬物相互作用試験［CL-2003］（5.3.3.4-4）Table 12.4.4

2.7.2.2.2.9　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］

添付資料 5.3.5.1-1

本試験は軽度～中等度の CDI 患者 49 例を対象として，フィダキソマイシン経口投与後の有効性，安全性及び薬物動態を検討することを目的とした，第 2 相，多施設共同，無作為化，非盲検，用量設定試験である。

CDI 患者に，フィダキソマイシン錠を 100 mg（50 mg，1 日 2 回），200 mg（100 mg，1 日 2 回）及び 400 mg（200 mg，1 日 2 回）の用量で 10 日間投与した。フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態を評価するため，初回投与日及び最終投与日において投与前及び投与 2 時間後に血液，最終投与日において糞の採取を行った。

結果：本試験に組み入れられた 49 例のうち，48 例に治験薬が投与され，41 例が予定どおりに試験を終了した。初回投与日及び最終投与日のフィダキソマイシンの血漿中濃度はほとんど LLOQ 未満であった。LLOQ 以上であったフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中濃度範囲は 100 mg 投与群で 9.45～12.3 ng/mL 及び 5.23～77.2 ng/mL，200 mg 投与群で 5.12～93.7 ng/mL 及び 5.12～154.3 ng/mL, 400 mg 投与群で 5.32～84.9 ng/mL 及び 5.92～402.3 ng/mL であった。また LLOQ

以上であったフィダキソマイシン及びOP-1118の糞中濃度範囲は100 mg投与群で81.9～558.3 μg/g及び140.8～1050.6 μg/g, 200 mg投与群で11.7～786.7 μg/g及び16.3～937.8 μg/g, 400 mg投与群で389.0～3974.8 μg/g及び211.0～1535.2 μg/gであった。

2.7.2.2.2.10 国内第3相試験［CL-3002］

添付資料 5.3.5.1-4

本試験は，CDI患者を対象に，フィダキソマイシン400 mg/日（200 mg，1日2回）とバンコマイシン500 mg/日（125 mg，1日4回）を10日間投与したときの安全性及び有効性を比較することを目的とした，非劣性デザインを用いた多施設共同，二重盲検，無作為化，並行群間比較試験である。

フィダキソマイシン及びOP-1118の薬物動態を評価するため，初回投与後及び最終投与後の3～5時間後に採血，最終投与後24時間以内の最初の糞検体を採取した。

結果：合計215例がフィダキソマイシン群又はバンコマイシン群に無作為に割り付けられ，フィダキソマイシン群の104例及びバンコマイシン群の108例が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を完了した患者は，フィダキソマイシン群92例及びバンコマイシン群100例であり，フィダキソマイシン群12例及びバンコマイシン群8例が投与期間中に治験を中止した。

フィダキソマイシン及びOP-1118の平均血漿中濃度はDay 1（投与後3～5時間）で41.77 ng/mL及び72.77 ng/mL，Day 10-11（投与後3～5時間）で54.68 ng/mL及び135.55 ng/mLであった（表2.7.2- 28）。フィダキソマイシン及びOP-1118の平均糞中濃度（Day 10-11）は2020.43 μg/g及び1484.12 μg/gであった（表2.7.2- 29）。

表2.7.2- 28　　血漿中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118）

	統計量	FDX	OP-1118
Day 1 投与後3-5時間 （ng/mL）	例数[a] 平均値（標準偏差）	102 41.77 (46.27)	102 72.77 (65.49)
Day 10-11 投与後3-5時間 （ng/mL）	例数[a] 平均値（標準偏差）	90 54.68 (73.75)	90 135.55 (199.18)

a：LLOQ以上であった例数

Source：国内第3相試験［CL-3002］（5.3.5.1-4）Table 12.4.1.1.2，Table 12.4.1.2.2

表2.7.2- 29　　糞中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118）

	統計量	FDX	OP-1118
Day 10-11 （μg/g）	例数[a] 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	56 2020.43 (1353.87) 204.70 - 5558.13	56 1484.12 (1124.77) 135.76 - 6050.08

a：LLOQ以上であった例数

Source：国内第3相試験［CL-3002］（5.3.5.1-4）Table 12.4.3.1.2.，Table 12.4.3.2.2

2.7.2.2.2.11 海外第 3 相試験［101.1.C.003］

添付資料 5.3.5.1-2

本試験は，CDI 患者を対象に，フィダキソマイシン 400 mg（200 mg，1 日 2 回）とバンコマイシン 500 mg（125 mg，1 日 4 回）を 10 日間投与したときの安全性及び有効性を比較する，非劣性デザインを用いた多施設共同，二重盲検，無作為化，並行群間比較試験（日本以外）である。

フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態を評価するため，初回投与後及び最終投与後の 3～5 時間後に採血，最終投与後 24 時間以内の最初の糞検体の採取を行った。

結果：合計 629 例の被験者（フィダキソマイシン群 302 例，バンコマイシン群 327 例）が本試験に組み入れられ，623 例が治験薬を投与された。合計 89 例（フィダキソマイシン群 37 例，バンコマイシン群 52 例）が試験を中止した。

LLOQ 以上であったフィダキソマイシン及び OP-1118 の平均血漿中濃度は Day 1（投与後 3～5 時間）で 22.78 ng/mL 及び 43.07 ng/mL, Day 10-11（投与後 3～5 時間）で 26.39 ng/mL 及び 70.30 ng/mL であった（表 2.7.2- 30）。LLOQ 以上であったフィダキソマイシン及び OP-1118 の平均糞中濃度（Day 10-11）は 1225.07 µg/g 及び 809.24 µg/g であった（表 2.7.2- 31）。

表 2.7.2- 30　　血漿中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118）

	統計量	FDX	OP-1118
Day 1 投与後 3-5 時間 （ng/mL）	例数 [a] 平均値（標準偏差）	164 22.78 (26.49)	163 43.07 (51.34)
Day 10-11 投与後 3-5 時間 （ng/mL）	例数 [a] 平均値（標準偏差）	59 26.39 (31.01)	59 70.30 (80.45)

a：LLOQ 以上であった例数

Source：海外第 3 相試験［101.1.C.003］（5.3.5.1-2）Table 29

表 2.7.2- 31　　糞中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118）

	統計量	FDX	OP-1118
Day 10-11 （µg/g）	例数 [a] 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	102 1225.07 (759.04) 31.7 - 4640.0	99 809.24 (650.96) 63.4 - 4170.0

a：LLOQ 以上であった例数

Source：海外第 3 相試験［101.1.C.003］（5.3.5.1-2）Table 32

2.7.2.2.2.12 海外第 3 相試験［101.1.C.004］

添付資料 5.3.5.1-3

本試験は，CDI 患者を対象に，フィダキソマイシン 400 mg（200 mg，1 日 2 回）とバンコマイシン 500 mg（125 mg，1 日 4 回）を 10 日間投与したときの安全性及び有効性を比較する，非劣性デザインを用いた多施設共同，二重盲検，無作為化，並行群間比較試験（日本以外）である。フィ

ダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態を評価するため，初回投与後及び最終投与後の 3～5 時間後に採血，最終投与後 24 時間以内の最初の糞検体の採取を行った。

結果：合計 535 例の被験者（フィダキソマイシン群 270 例，バンコマイシン群 265 例）が本試験に組み入れられ，524 例が治験薬を投与された。合計 108 例（フィダキソマイシン群 57 例，バンコマイシン群 51 例）が試験を中止した。

LLOQ 以上であったフィダキソマイシン及び OP-1118 の平均血漿中濃度は Day 1（投与後 3～5 時間）で 22.95 ng/mL 及び 46.01 ng/mL, Day 10-11（投与後 3～5 時間）で 29.66 ng/mL 及び 98.64 ng/mL であった（表 2.7.2- 32）。LLOQ 以上であったフィダキソマイシン及び OP-1118 の平均糞中濃度（Day 10-11）は 1606.16 µg/g 及び 848.45 µg/g であった（表 2.7.2- 33）。

表 2.7.2- 32　　血漿中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118）

	統計量	FDX	OP-1118
Day 1 投与後 3-5 時間 （ng/mL）	例数 [a] 平均値（標準偏差）	157 22.95 (26.85)	153 46.01 (49.53)
Day 10-11 投与後 3-5 時間 （ng/mL）	例数 [a] 平均値（標準偏差）	59 29.66 (38.03)	60 98.64 (171.63)

a：LLOQ 以上であった例数

Source：海外第 3 相試験［101.1.C.004］（5.3.5.1-3）Table 28

表 2.7.2- 33　　糞中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118）

	統計量	FDX	OP-1118
Day 10-11 （µg/g）	例数 [a] 平均値（標準偏差） 最小値 - 最大値	77 1606.16 (1248.05) 5.0 - 7630.0	76 848.45 (567.51) 99.3 - 2440.0

a：LLOQ 以上であった例数

Source：海外第 3 相試験［101.1.C.004］（5.3.5.1-3）Table 31

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　吸収及び薬物動態

2.7.2.3.1.1　吸収：In silico 特性及び in vitro 特性

フィダキソマイシンは大環状発酵産物である。フィダキソマイシンの物理化学的特性及び溶解性を表 2.7.2- 34 及び表 2.7.2- 35 に示す。

表 2.7.2- 34　　フィダキソマイシンの物理化学的特性

物理学パラメータ	値
分子式	$C_{52}H_{74}Cl_2O_{18}$
分子量	1058.04 g/mol
pKa (phenolic hydroxyl)	9.31
Log P	3.7
H-bond donor 数	7 (as –OH)
H-bond acceptor 数	18 (as –O– or =O)

Source：3-2-s-1-2，3-2-s-1-3 Table 1

表 2.7.2- 35　　フィダキソマイシンの溶解性

溶媒	溶解度（mg/mL）
日本薬局方 [redacted]（pH[redacted]）（溶解後の pH：[redacted]）	[redacted]
日本薬局方 [redacted]（pH[redacted]）（溶解後の pH：[redacted]）	[redacted]
[redacted]（pH[redacted]）（溶解後の pH：[redacted]）	[redacted]
[redacted]（pH[redacted]）（溶解後の pH：[redacted]）	[redacted]
[redacted]（pH[redacted]）（溶解後の pH：[redacted]）	[redacted]

Source：3-2-s-1-3 Table 3.2.S.1.3-1

以上よりフィダキソマイシンは溶解度が低いことが示されている。さらに分子量が大きいこと（1000 g/mol 超），多数の水素結合供与体及び受容体が存在するから，フィダキソマイシンの消化管からの吸収性は高くないと予想された。

フィダキソマイシンの膜透過性を評価する in vitro 試験（10OPTIP1R1）では，フィダキソマイシンの透過性（P_{app}：0.092×10^{-6} cm/秒未満）は，高膜透過性の対照化合物であるミノキシジル（P_{app}：$5.28 \sim 7.73 \times 10^{-6}$ cm/秒）と比較して低いことが示された。また，フィダキソマイシンとその主代謝物 OP-1118 は，P-gp の基質であると考えられた。低い透過性，低い溶解度及び Caco-2 細胞での排出といった特性は全て消化管での吸収性の低い薬剤の特性と一致している。

2.7.2.3.1.2　健康成人における血漿中薬物動態

海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］において，日本人健康成人男性にフィダキソマイシン 100 mg 及び 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の C_{max} の平均値はそれぞれ 5.322 ng/mL 及び 8.691 ng/mL，AUC_{12h} は 32.77 ng·h/mL 及び 58.50 ng·h/mL であり，おおむね用量に比例した増加が認められた。また $t_{1/2}$ の平均値は 11.69 時間及び 7.807 時間であった。R_{ac}（AUC）の平均値は 1.298 及び 1.370 であり，反復投与によるわずかな蓄積が認められた（表 2.7.2- 12）。フィダキソマイシンの主代謝物である OP-1118 も同様の用量に比例した曝露の増加及び反復投与による蓄積が認められた（表 2.7.2- 14）。

2.7.2.3.1.3　CDI 患者における血漿中薬物動態

国内第 3 相試験［CL-3002］において，日本人 CDI 患者にフィダキソマイシン 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の，投与 3～5 時間後（Day 10-11）のフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中濃度の平均値は 54.68 ng/mL 及び 135.55 ng/mL であり，血漿中濃度の平均値は日本人健康成人男性（2.7.2.3.1.2）と比較して高かった（表 2.7.2- 28）。

2.7.2.3.1.4　CDI 患者におけるフィダキソマイシンの糞中濃度

国内第 3 相試験［CL-3002］において，日本人 CDI 患者にフィダキソマイシン 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時のフィダキソマイシン及び OP-1118 の糞中濃度（Day 10-11）の平均値は 2020.43 µg/g 及び 1484.12 µg/g であった（表 2.7.2- 29）。

2.7.2.3.1.5　分布

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

2.7.2.3.1.6　代謝

食事の影響試験［OPT-80-005］で採取された血漿中には，フィダキソマイシンに加え，加水分解代謝物である OP-1118 及びアシル基転移体であるチアクマイシン F が検出された。これら 3 化合物の曝露量の合計に対する割合は，フィダキソマイシンで 29.9%，OP-1118 で 67.8%及びチアクマイシン F で 2.3%であった。食事の影響試験［OPT-80-005］で採取された尿及び糞試料にはフィダキソマイシン及び加水分解代謝物である OP-1118 が検出された。日本人健康成人男性を対象とした海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］では，100 mg 及び 200 mg 単回投与後 120 時間までに投与された薬剤の 28.72%及び 36.33%がフィダキソマイシンとして，24.78%及び 18.55%が OP-1118 として糞中に排泄された（5.3.3.1-1 Table 5，Table 6）。以上の結果から，フィダキソマイシンは，主に加水分解を受け OP-1118 へと代謝されると考えられた。また，フィダキソマイシンのほとんど吸収されない特性を考慮すると，OP-1118 はほとんどが消化管内で生成すると考えられた。

OP-1118 はヒトの肝及び小腸ミクロソーム並びに血漿を用いた in vitro 試験において NADPH 非依存的に生成することが明らかになっており，CYP 以外の酵素であるエステラーゼが本代謝物の生成に関与すると考えられた。また，ヒト血漿中に僅かに検出されたチアクマイシン F は緩衝液中でも生成することから，チアクマイシン F は酵素非依存的に生成すると考えられた。

2.7.2.3.1.7　排泄

海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］においてフィダキソマイシン及び OP-1118 の排泄を評価した結果，累積糞中排泄率（フィダキソマイシンと OP-1118 の総和）の平均値（範囲）は第 1 群で 53.50%（0%～105.1%），第 2 群で 54.87%（0%～102.0%），第 3 群で 62.25%（0%～92.7%）であった。海外第 1 相単回投与試験［OPT-80 1A-SD］での累積糞中排泄率の平均値（範囲）は 200 mg 及び 300 mg の用量において 92.56%（24.03%～149.93%），食事の影響試験［OPT-80-005］での累積糞中排泄率の平均値（範囲）は第 1 群で 62.2%（0.455%～95.1%），第 2 群で 51.2%（0%～144%）であった（2.7.2.2.2.1，2.7.2.2.2.2，2.7.2.2.2.4）。累積糞中排泄率は糞検体採取期間中の排便回数が少ない等の要因でほとんど回収されなかった被験者が存在するが，それでもなお高い累積糞中排泄率の平均値がいずれの試験においても認められた。また海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］及び食事の影響試験［OPT-80-005］においてフィダキソマイシン及び OP-1118 の尿中排泄を評価した結果，尿検体からフィダキソマイシンは検出されず，OP-1118 の尿中排泄率は 0.0104%以下［CL-3001］及び 0.315%～0.594%［OPT-80-005］であった（2.7.2.2.2.1，2.7.2.2.2.4）。以上の結果より，投与されたフィダキソマイシンはほとんどが吸収されず糞中に排泄されると考えられた。

2.7.2.3.2　薬力学解析

2.7.2.3.2.1　濃度-QTc 関係

In vitro 安全性薬理試験の結果から，フィダキソマイシン及び OP-1118 はヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子（hERG）チャネルの阻害活性を示さなかったこと［2.6.2.4.1 In Vitro 安全性薬理試験］及びフィダキソマイシンの吸収は極めて低いと考えられたことから，Thorough QT 試験は実施していない。国内第 3 相試験［CL-3002］の投与期間最終時における血漿中薬物濃度と Fridericia 補正式で補正した QT（QTcF）間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcF）との関係性を探索的に検討した。その結果，ΔQTcF に対する血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度の傾きは，いずれも有意でなかった（表 2.7.2- 36）。以上より，フィダキソマイシン及び OP-1118 の QT 延長リスクは極めて低いと考えられた。

表 2.7.2- 36　　フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度のΔQTcF 間隔への影響

	傾きの推定値	95%信頼区間	P-value
FDX	-0.0188	(-0.113 , 0.0755)	0.692
OP-1118	0.0441	(-0.00751 , 0.0956)	0.093

Source：国内第 3 相試験［CL-3002］（5.3.5.1-4）表 50

2.7.2.3.3 フィダキソマイシンに対する内因性要因の影響

2.7.2.3.3.1 非高齢患者と高齢患者の薬物動態パラメータの比較

フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態に及ぼす年齢の影響を検討するため，国内第 3 相試験［CL-3002］の高齢 CDI 患者（≥65 歳）と非高齢 CDI 患者（<65 歳）の血漿中薬物濃度を比較した結果, フィダキソマイシン及び OP-1118 の Day 1 及び Day 10-11 の服薬後の平均血漿中濃度は非高齢 CDI 患者に比べ高齢 CDI 患者は高かった（表 2.7.2- 37）。なお海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群の各サブグループの有害事象について検討した結果, フィダキソマイシン 400 mg 群の有害事象に年齢による特定の傾向はみられなかった［2.7.4.5.1.1 年齢］。

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

表 2.7.2- 37　非高齢 CDI 患者及び高齢 CDI 患者における血漿中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118）

		統計量	FDX	OP-1118
Day 1 投与後 3-5 時間（ng/mL）	非高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	17 20.90 (17.13)	17 40.33 (36.15)
	高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	85 45.94 (49.11)	85 79.26 (68.21)
Day 10-11 投与後 3-5 時間（ng/mL）	非高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	16 37.51 (36.07)	16 87.85 (89.10)
	高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	74 58.39 (79.28)	74 145.86 (214.78)

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

2.7.2.3.3.2 民族差

日本人健康成人男性と白人健康成人男性にフィダキソマイシン 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の薬物動態を比較した結果，反復投与後のフィダキソマイシン及び OP-1118 の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は白人に比べ日本人で高かった（表 2.7.2- 15）（第 1 相試験［CL-3001］）。また日本人 CDI 患者（国内第 3 相試験［CL-3002］）と外国人 CDI 患者（海外第 3 相試験［101.1.C.003］，［101.1.C.004］）にフィダキソマイシン 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の血漿中薬物濃度を比較した。なお年齢で層別した血中薬物濃度を比較に用いた。Day 1 及び Day 10-11 の服薬後 3-5 時間後のフィダキソマイシン及び OP-1118 の平均血漿中薬物濃度はいずれの年齢層においても一貫して外国人に比べ日本人で高かった（表 2.7.2- 38，表 2.7.2- 39）。なお海外第 3 相試験併合及び

国内第 3 相試験［CL-3002］の各投与群間及び試験間で有害事象の発現割合に明らかな差はなかった［2.7.4.2.1 有害事象の解析］。

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

表 2.7.2- 38　　日本人 CDI 患者及び外国人 CDI 患者の血漿中濃度（フィダキソマイシン）

		統計量	日本人 CDI 患者 [a]	外国人 CDI 患者 [b]	
			CL-3002	101.1.C.003	101.1.C.004
Day 1 投与後 3-5 時間 （ng/mL）	非高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	17 20.90 (17.13)	98 15.43 (14.92)	79 18.25 (31.10)
	高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	85 45.94 (49.11)	66 33.70 (35.01)	78 27.70 (20.88)
Day 10-11 投与後 3-5 時間 （ng/mL）	非高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	16 37.51 (36.07)	36 19.09 (20.31)	23 25.05 (40.99)
	高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	74 58.39 (79.28)	23 37.83 (40.68)	36 32.61 (36.29)

a：高齢 CDI 患者（≥65 歳）　非高齢 CDI 患者（<65 歳）

b：高齢 CDI 患者（>65 歳）　非高齢 CDI 患者（≤65 歳）

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

表 2.7.2- 39　　日本人 CDI 患者及び外国人 CDI 患者の血漿中濃度（OP-1118）

		統計量	日本人 CDI 患者 [a]	外国人 CDI 患者 [b]	
			CL-3002	101.1.C.003	101.1.C.004
Day 1 投与後 3-5 時間 （ng/mL）	非高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	17 40.33 (36.15)	97 30.82 (33.03)	73 33.92 (46.31)
	高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	85 79.26 (68.21)	66 61.07 (66.37)	80 57.04 (50.07)
Day 10-11 投与後 3-5 時間 （ng/mL）	非高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	16 87.85 (89.10)	36 44.69 (49.15)	25 94.41 (207.74)
	高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	74 145.86 (214.78)	23 110.40 (102.30)	35 101.66 (143.63)

a：高齢 CDI 患者（≥65 歳）　非高齢 CDI 患者（<65 歳）

b：高齢 CDI 患者（>65 歳）　非高齢 CDI 患者（≤65 歳）

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

2.7.2.3.3.3　男女の薬物動態パラメータの比較

フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態に及ぼす性差の影響を検討するため，国内第 3 相試験［CL-3002］の男性 CDI 患者と女性 CDI 患者の血漿中薬物濃度を比較した。なお比較においては年齢が交絡因子となるため，年齢及び性別で層別した血漿中薬物濃度を比較に用いた。高齢 CDI 患者において，Day 10-11 の服薬後 3～5 時間の女性 CDI 患者のフィダキソマイシンの平均血漿中濃度は男性患者に比べ高かったが，個体間差に起因するものと考えられた。Day 1 の服薬後 3～5 時間の平均血漿中濃度に大きな違いは見られなかった。非高齢 CDI 患者の Day 1 及び Day 10-11 のフィダキソマイシン平均血漿中濃度において男女で大きな違いは見られなかった。OP-1118 の平均血漿中濃度は投与時期，年齢層に関わらず一貫して女性において高い傾向が認められたものの，その差は大きくなかった。（表 2.7.2- 40）。

表 2.7.2- 40　　男性 CDI 患者及び女性 CDI 患者における血漿中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118）

		統計量	FDX		OP-1118	
			男性	女性	男性	女性
Day 1 投与後 3-5 時間（ng/mL）	非高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	12 22.19 (19.49)	5 17.80 (10.61)	12 38.48 (28.95)	5 44.79 (53.74)
	高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	36 43.70 (45.71)	49 47.59 (51.88)	36 65.92 (50.44)	49 89.06 (77.81)
Day 10-11 投与後 3-5 時間（ng/mL）	非高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	11 38.26 (39.87)	5 35.88 (30.00)	11 85.47 (95.47)	5 93.10 (83.26)
	高齢 CDI 患者	例数 平均値（標準偏差）	29 41.21 (23.18)	45 69.47 (98.83)	29 110.29 (80.33)	45 168.79 (266.56)

Source：2819-PK-0001（5.3.3.2-1）Table 1.1，Table 2.1

2.7.2.3.3.4　腎機能障害を有する CDI 患者における薬物動態パラメータの比較

フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態に及ぼす腎機能の影響を検討するため，国内第 3 相試験［CL-3002］におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中濃度を腎機能低下の重症度別に評価した。腎機能低下の重症度は，糸球体濾過量（GFR）推算式から推定される GFR 値（eGFR）に基づき分類した。なお比較においては年齢が交絡因子となること，さらに中等度及び重度の腎機能不全 CDI 患者のほとんどが高齢であったことから，高齢 CDI 患者（65 歳以上）の血漿中薬物濃度を比較に用いた。Day 1 の平均血漿中フィダキソマイシン濃度は腎機能正常患者に比べ，軽度，中等度及び重度の腎機能低下患者において高かったがその差は大きくなかった。Day 10-11 の平均血漿中フィダキソマイシン濃度は腎機能正常患者と比べ中等度の腎機能低下患者では高かったが，軽度及び重度の腎機能低患者では腎機能正常患者と同程度であった。Day 1 の平均血漿中 OP-1118 濃度は腎機能正常患者と比べ軽度腎機能低下患者は同程度，中等度腎機能低下患者では低く，重度腎機能低下患者では高かった。Day 10-11 の平均血漿中 OP-1118 濃度は腎機能正常患者と比べ軽度腎機能低下患者は低く，中等度腎機能低下患者では高く，重度腎機能低下患者では同程度であっ

た（表 2.7.2- 41）。以上より腎機能で層別した血漿中薬物濃度において変動は見られたものの，腎機能の低下に伴った一貫した増加及び減少は見られなかった。

表 2.7.2- 41　高齢腎機能正常 CDI 患者及び高齢腎機能低下 CDI 患者における血漿中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118）

	統計量	FDX 投与後 3-5 時間（ng/mL）		OP-1118 投与後 3-5 時間（ng/mL）	
		Day 1	Day 10-11	Day 1	Day 10-11
腎機能正常患者	例数 平均値（標準偏差）	18 37.08 (39.85)	18 45.88 (36.07)	18 79.31 (74.67)	18 125.83 (100.39)
腎機能 軽度低下患者	例数 平均値（標準偏差）	30 43.35 (37.37)	23 40.73 (27.40)	30 75.96 (62.14)	23 94.92 (67.21)
腎機能 中等度低下患者	例数 平均値（標準偏差）	23 53.95 (65.01)	22 90.74 (133.38)	23 67.01 (51.86)	22 223.24 (365.34)
腎機能 重度低下患者	例数 平均値（標準偏差）	14 49.74 (54.66)	11 51.07 (36.11)	14 106.41 (92.3)	11 130.39 (96.17)

腎機能低下の重症度は，スクリーニング時の日本人用 GFR 推算式から推定される GFR 値（eGFR）に基づき分類。腎機能正常：90 ≤ eGFR，腎機能軽度低下：60 ≤ eGFR < 90，腎機能中等度低下：30 ≤ eGFR <60，腎機能重度低下：eGFR < 30

Source：2819-PK-0001（5.3.3.2-1）Table 1.4，Table 2.4

2.7.2.3.3.5　肝機能障害を有する CDI 患者における薬物動態パラメータの比較

フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討するため，国内第 3 相試験［CL-3002］におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中濃度を肝機能障害ごとに検討した。肝機能障害を評価するために，Grade 1 以下であった患者と Grade 2 以上であった患者で層別した。治験薬投与開始前に測定された肝機能臨床検査値について，アルカリフォスファターゼ［ALP］>2.5×基準値上限［ULN］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］>3×ULN，アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］>3×ULN，又は，総ビリルビン［T-Bil］>1.5×ULN のいずれかが該当したとき Grade 2 以上とし，それ以外を Grade 1 以下とした（NCI-CTCAE Version 4.03 を使用）。Grade 2 以上の例数が少なかったため，年齢による層別は実施しなかった。肝機能検査の毒性所見が Grade 1 以下であった患者と肝機能検査の毒性所見が Grade 2 以上であった患者の Day 1 及び Day 10-11 の平均血漿中フィダキソマイシン濃度は同程度であった。肝機能検査の毒性所見が Grade 1 以下であった患者と比べ肝機能検査の毒性所見が Grade 2 以上であった患者の Day 1 の平均血漿中 OP-1118 濃度は同程度であり，Day 10-11 では高かったがその差は小さかった（表 2.7.2- 42）。以上より肝機能障害により血漿中 OP-1118 濃度の上昇がみとめられたが，その差は小さく，臨床的意義は無いと考えられた。

表 2.7.2- 42　　Grade 1 以下及び Grade 2 以上の CDI 患者における血漿中濃度（フィダキソマイシン，OP-1118）

	統計量	FDX 投与後 3-5 時間（ng/mL）		OP-1118 投与後 3-5 時間（ng/mL）	
		Day 1	Day 10-11	Day 1	Day 10-11
Grade 1 以下	例数 平均値（標準偏差）	94 42.69 (47.62)	84 54.96 (75.80)	94 73.44 (65.86)	84 132.96 (203.17)
Grade 2 以上	例数 平均値（標準偏差）	8 30.92 (24.66)	6 50.75 (37.78)	8 64.97 (64.67)	6 171.78 (138.64)

Source：国内第 3 相試験［CL-3002］（5.3.5.1-4）表 34

2.7.2.3.4　フィダキソマイシンに対する外因性要因の影響

2.7.2.3.4.1　食事の影響

食事の影響試験［OPT-80-005］の結果から，食事がフィダキソマイシン及び OP-1118 の全身曝露に及ぼす影響は大きくないことが示された［2.7.1.3.2 食事の影響］。

2.7.2.3.4.2　薬物相互作用

2.7.2.3.4.2.1　併用薬がフィダキソマイシンに及ぼす影響

フィダキソマイシンの in vitro 代謝及び OP-1118 の生成に CYP は関与しない（試験 XT100005）ことから CYP 阻害作用若しくは誘導作用を有する薬剤との併用により薬物動態学的な相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

フィダキソマイシン及び OP-1118 は P-gp の基質である。したがって，この排出輸送体の阻害によりフィダキソマイシン及びその代謝物への全身曝露度が上昇する可能性がある。フィダキソマイシンを単剤で，あるいは P-gp 阻害剤であるシクロスポリンと併用した薬物相互作用試験［OPT-80-007］では，シクロスポリンとの併用によりフィダキソマイシン及びその代謝物である OP-1118 の C_{max} 及び AUC の両方が上昇した（表 2.7.2- 21）。ただし，CDI 患者におけるフィダキソマイシンの作用部位は消化管内であることから，この薬物動態的相互作用に臨床的意義はないと考えられ，P-gp 阻害剤と併用投与する際も，フィダキソマイシンの用量調節は不要である。

2.7.2.3.4.2.2　フィダキソマイシンが併用薬に及ぼす影響

In vitro 試験の結果（2.7.2.2.1.5）から，フィダキソマイシン及び OP-1118 は CYP 酵素に対して阻害作用を示すことが明らかとなっている。フィダキソマイシンに対する感受性が最も高い CYP 酵素は，CYP2C9（IC_{50}：7.2 μg/mL）であった。IC_{50} 値がフィダキソマイシンの最高平均血漿中濃度と考えられる 54.68 ng/mL（Day 10-11 の投与 3～5 時間後）を大きく上回っていることから（国内第 3 相試験［CL-3002］）（表 2.7.2- 28），CYP2C9 又はその他いずれかの CYP 酵素によって代謝される薬物の代謝をフィダキソマイシンが直接阻害する可能性は低いことが示唆された。同様に，

OP-1118 も，in vitro でいずれの CYP 酵素に対しても直接的な阻害を示さなかった（検討した最高濃度である 10 μg/mL で 17%以下の阻害）ことから，全身的な CYP の阻害による薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと示唆された。

ただし，フィダキソマイシン及び OP-1118 は in vitro で CYP3A4/5 の時間依存的な阻害剤であることが判明している。すなわち，フィダキソマイシンは，50%以上の阻害は示さなかったものの，検討した最高濃度である 10 μg/mL において，プレインキュベーションにより阻害率が 2 倍以上増加した（IC_{50}：>10 μg/mL）。OP-1118 については，NADPH 依存的代謝により，その IC_{50} 値がテストステロンの 6β-水酸化については 620 μg/mL から 78 μg/mL へ，ミダゾラムの 1'-水酸化については 42 μg/mL から 16 μg/mL へ低下した。これらの IC_{50} 値は OP-1118 の血漿中濃度（投与 3～5 時間後の平均血漿中濃度である 54.68 ng/mL；国内第 3 相試験［CL-3002］）と比較して相対的に高いが，消化管内の CYP3A4/5 は薬剤の代謝において重要な役割を果たしており，フィダキソマイシン及び OP-1118 の消化管内の濃度は血漿中濃度よりも大幅に高くなり得る。薬物相互作用試験［OPT-80-009］を実施してフィダキソマイシンの投与がワルファリン（*S*-ワルファリンが CYP2C9 基質），オメプラゾール（CYP2C19 基質）及びミダゾラム（CYP3A/5 基質）の薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果，フィダキソマイシンとワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラムの間に薬物動態的相互作用は無いと結論付けた（表 2.7.2- 25）。

Caco-2 細胞を用いた in vitro 試験（2.7.2.2.1.8）では，フィダキソマイシンは P-gp が媒介するジゴキシンの排出比を濃度依存的に有意に低下させ，IC_{50} 値は 2.59 μmol/L（2.74 μg/mL）であった。対照的に，検討した最高濃度である 125 μmol/L の OP-1118 の存在下で，P-gp の阻害は 43.1%にとどまった。フィダキソマイシンの P-gp 阻害の IC_{50} 値は，血漿中濃度と比較して相対的に高く（国内第 3 相試験［CL-3002］の Day 10-11 の投与 3～5 時間後の平均血漿中濃度，54.68 ng/mL），P-gp との全身的な相互作用が生じる可能性は低い。ただし，P-gp は消化管内におけるジゴキシンの吸収の制限においても役割を果たし，フィダキソマイシンの消化管内の濃度は大幅に高くなる可能性がある。薬物相互作用試験［OPT-80-008］を実施し，フィダキソマイシンの投与が P-gp の基質であるジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果，フィダキソマイシンの併用によるジゴキシンの薬物動態に対する影響は C_{max} の上昇が認められたものの，ジゴキシンとフィダキソマイシンの間に臨床的に重要な薬物動態的相互作用はないと結論付けた（表 2.7.2- 23）。

In vitro 試験の結果（2.7.2.2.1.10，2.7.2.2.1.12，2.7.2.2.1.14）からフィダキソマイシン及び OP-1118 が BCRP，MRP2 及び OATP2B1 を阻害することが示された。フィダキソマイシン及び OP-1118 の各トランスポーターに対する IC_{50} 値は BCRP に対してそれぞれ 3.9 μmol/L（4.13 μg/mL）及び 17.3 μmol/L（17.1 μg/mL），MRP2 に対しては 2.1 μmol/L（2.22 μg/mL）及び 47 μmol/L（46.4 μg/mL），OATP2B1 に対しては 0.9 μmol/L（0.95 μg/mL）及び 1.37 μmol/L（1.35 μg/mL）未満であった。薬物相互作用試験［CL-2003］を実施し，フィダキソマイシンの投与が BCRP，MRP2 及び OATP2B1 の基質であるロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果，ロスバスタチンとフィダキソマイシンの間に薬物動態的相互作用はないと結論付けた（表 2.7.2- 27）。

2.7.2.4　参考文献

Oshima H, Yamazaki T, Benner L, Miki T, Michon I, Wojtkowski T, et al. Comparison of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of fidaxomicin in healthy Japanese and caucasian subjects. Clin Drug Investig. 2015;35(6):375-84

目次

2.7.3　臨床的有効性 5
2.7.3.1　背景及び概観 6
2.7.3.1.1　臨床的有効性を評価した試験の概要 6
2.7.3.1.2　試験方法 7
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 21
2.7.3.2.1　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］ 21
2.7.3.2.2　海外第 3 相試験［101.1.C.003］ 22
2.7.3.2.3　海外第 3 相試験［101.1.C.004］ 23
2.7.3.2.4　国内第 3 相試験［CL-3002］ 24
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.3.3.1　試験対象集団 26
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 35
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 52
2.7.3.3.4　治験薬の投与期間，服薬率及び投与回数別の有効性 62
2.7.3.3.5　微生物学的効果 68
2.7.3.3.6　国内第 3 相試験［CL-3002］の結果に関する検討 78
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 81
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 82
2.7.3.6　付録 82
2.7.3.7　参考文献 82

表

表 2.7.3- 1　略号及び用語の定義一覧 5
表 2.7.3- 2　フィダキソマイシンの臨床的有効性を検討した臨床試験（評価資料） 6
表 2.7.3- 3　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の被験者選択基準及び除外基準 7
表 2.7.3- 4　海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での被験者選択基準及び除外基準 8
表 2.7.3- 5　併用禁止薬及び併用制限薬 11
表 2.7.3- 6　主な有効性評価項目 12
表 2.7.3- 7　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での患者の内訳及び解析対象集団 26

表 2.7.3- 8 海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］での患者の内訳及び解析対象集団 27
表 2.7.3- 9 国内第 3 相試験［CL-3002］での患者の内訳及び解析対象集団....28
表 2.7.3- 10 海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の人口統計学的特性（安全性評価対象集団） 29
表 2.7.3- 11 海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］のベースラインの CDI の症状（安全性評価対象集団） 30
表 2.7.3- 12 海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］（mITT）及び国内第 3 相試験［CL-3002］（FAS）の人口統計学的特性及び他の基準値 31
表 2.7.3- 13 海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］（mITT）及び国内第 3 相試験［CL-3002］（FAS）のベースラインの CDI の症状 32
表 2.7.3- 14 海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］（mITT）及び国内第 3 相試験［CL-3002］（FAS）での治験薬の投与状況 34
表 2.7.3- 15 海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での治癒率（PP/PPS，mITT/FAS） 36
表 2.7.3- 16 海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での再発率（PP-R/PPS-R，mITT-R/FAS-R） 38
表 2.7.3- 17 海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での再発率（mITT） 38
表 2.7.3- 18 海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での治癒維持率（PP/PPS-G，mITT/FAS） 40
表 2.7.3- 19 海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での下痢消失までの期間（PP/PPS，mITT/FAS） 42
表 2.7.3- 20 海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での下痢消失までの期間（mITT） 46
表 2.7.3- 21 海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験[CL-3002]での CDI 再発までの期間(PP-R/PPS-R, mITT-R/FAS-R) 48
表 2.7.3- 22 海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での CDI の症状緩和（mITT） 52
表 2.7.3- 23 国内第 3 相試験［CL-3002］，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］で実施した主なサブグループ解析 52
表 2.7.3- 24 年齢カテゴリー別の有効性（mITT/FAS） 54
表 2.7.3- 25 男女別の有効性（mITT/FAS） 55
表 2.7.3- 26 身長カテゴリー別の有効性（mITT/FAS） 55
表 2.7.3- 27 体重カテゴリー別の有効性（mITT/FAS） 56
表 2.7.3- 28 BMI カテゴリー別の有効性（mITT/FAS） 57
表 2.7.3- 29 入院／外来別の有効性（mITT/FAS） 58
表 2.7.3- 30 過去 3 カ月以内の CDI 発症の有無別の有効性（mITT/FAS） 58

表 2.7.3- 31 CDI の重症度別の有効性（mITT/FAS）.....59
表 2.7.3- 32 *C. difficile* strain の型別（BI 株／non-BI 株）の有効性（mITT/FAS）.....60
表 2.7.3- 33 治験薬投与期間中の全身性抗菌薬併用の有無別の有効性（mITT/FAS）.....61
表 2.7.3- 34 治験薬投与期間中又は後観察期間中の全身性抗菌薬併用の有無別の有効性（mITT/FAS）.....62
表 2.7.3- 35 治験薬の投与期間，服薬率及び投与回数別の治癒率（mITT/FAS）.....65
表 2.7.3- 36 治験薬の投与期間，服薬率及び投与回数別の再発率（mITT-R/FAS-R）.....66
表 2.7.3- 37 治験薬の投与期間，服薬率及び投与回数別の治癒維持率（mITT/FAS）.....67
表 2.7.3- 38 国内第 3 相試験［CL-3002］での微生物学的効果.....68
表 2.7.3- 39 ベースライン時に分離された *C. difficile* の薬剤感受性（μg/mL）（mITT/FAS）.....69
表 2.7.3- 40 海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］でのベースライン時に分離された *C. difficile* strain の型別の薬剤感受性（μg/mL）（mITT）.....70
表 2.7.3- 41 国内第 3 相試験［CL-3002］における *C. difficile* の菌株の分布：MLST 及び PCR ribotyping による分類（FAS）.....71
表 2.7.3- 42 国内第 3 相試験［CL-3002］でのベースライン時に分離された *C. difficile* のシークエンスタイプ別の薬剤感受性（μg/mL）（FAS）.....72
表 2.7.3- 43 海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］で分離された *C. difficile* の REA グループに対応するリボタイプ.....74
表 2.7.3- 44 海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での *C. difficile* のフィダキソマイシンに対する薬剤感受性：REA 又は MLST による分類（mITT/FAS）.....75
表 2.7.3- 45 海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］併合でのベースライン時に分離された *C. difficile* の薬剤感受性と臨床効果の関係（mITT）.....76
表 2.7.3- 46 国内第 3 相試験［CL-3002］でのベースライン時に分離された *C. difficile* の薬剤感受性と臨床効果の関係（FAS）.....76
表 2.7.3- 47 海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］併合での薬剤感受性及び遺伝子タイプ別の治癒率（mITT）.....77
表 2.7.3- 48 海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での治癒率，再発率及び治癒維持率（PP/PPS, mITT/FAS）.....78
表 2.7.3- 49 国内第 3 相試験［CL-3002］の FAS/FAS-R と服薬期間 3 日未満の患者を除いた集団での有効性の比較.....81

図

図 2.7.3- 1 海外第 3 相試験［101.1.C.003］での下痢消失までの期間の Kaplan-Meier プロット（PP） 43
図 2.7.3- 2 海外第 3 相試験［101.1.C.003］での下痢消失までの期間の Kaplan-Meier プロット（mITT） 43
図 2.7.3- 3 海外第 3 相試験［101.1.C.004］での下痢消失までの期間の Kaplan-Meier プロット（PP） 44
図 2.7.3- 4 海外第 3 相試験［101.1.C.004］での下痢消失までの期間の Kaplan-Meier プロット（mITT） 44
図 2.7.3- 5 国内第 3 相試験［CL-3002］での下痢消失までの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS） 45
図 2.7.3- 6 国内第 3 相試験［CL-3002］での下痢消失までの期間の Kaplan-Meier プロット（PPS） 45
図 2.7.3- 7 海外第 3 相試験［101.1.C.003］での CDI 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（PP-R） 49
図 2.7.3- 8 海外第 3 相試験［101.1.C.003］での CDI 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（mITT-R） 49
図 2.7.3- 9 海外第 3 相試験［101.1.C.004］での CDI 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（PP-R） 50
図 2.7.3- 10 海外第 3 相試験［101.1.C.004］での CDI 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（mITT-R） 50
図 2.7.3- 11 国内第 3 相試験［CL-3002］での CDI 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS-R） 51
図 2.7.3- 12 国内第 3 相試験［CL-3002］での CDI 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（PPS-R） 51

2.7.3 臨床的有効性

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.3- 1 に示す。

表 2.7.3- 1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
CDI	*Clostridium difficile* 感染症
FAS	最大の解析対象集団
FDX	フィダキソマイシン
MIC	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50%最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90%最小発育阻止濃度
mITT	Modified Intention-to-Treat 解析対象集団
MTZ	メトロニダゾール
OPT-80	フィダキソマイシンの開発コード名
OP-1118	フィダキソマイシンの主代謝物（脱イソブチリルフィダキソマイシン）
PP	Per protocol 解析対象集団
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
VCM	バンコマイシン

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 臨床的有効性を評価した試験の概要

フィダキソマイシンの臨床的有効性は，海外で実施した 3 つの臨床試験（海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］）と，国内で実施した 1 つの臨床試験（国内第 3 相試験［CL-3002］）の合計 4 試験で検討した（表 2.7.3- 2）。

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］は，*Clostridium difficile* 感染症（CDI）患者でのフィダキソマイシンの有効性，安全性を検討した非盲検群間比較試験であり，CDI 患者をフィダキソマイシン 100 mg/日群，200 mg/日群又は 400 mg/日群にランダム化し，フィダキソマイシンの適切な臨床用量を検討した。海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］は，いずれもバンコマイシンを対照に CDI 患者でのフィダキソマイシンの有効性，安全性を検討したランダム化二重盲検群間比較試験であり，投与終了時の CDI の治癒率を主要評価項目としてフィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性を検証した。また，国内第 3 相試験［CL-3002］は，バンコマイシンを対照に CDI 患者でのフィダキソマイシンの有効性，安全性を検討したランダム化二重盲検群間比較試験であり，後観察期終了時の治癒維持率を主要評価項目としてフィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性を検証した。

表 2.7.3- 2　　フィダキソマイシンの臨床的有効性を検討した臨床試験（評価資料）

試験名	試験の目的	試験デザイン／対照薬	投与群・投与量	投与期間	対象／被験者数 [a]	添付資料番号
海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］	有効性 安全性 用量設定	ランダム化非盲検群間比較試験 ／対照薬：なし	FDX 100 mg/日群，200 mg/日群，400 mg/日群：FDX 50 mg，100 mg 又は 200 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与	10 日	CDI 患者 ／47 例	5.3.5.1-1
海外第 3 相試験［101.1.C.003］	有効性 安全性	ランダム化二重盲検群間比較試験 ／対照薬：VCM	FDX 群：FDX 200 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与 VCM 群：VCM125 mg を 6 時間間隔で 1 日 4 回経口投与	10 日	CDI 患者 ／596 例	5.3.5.1-2
海外第 3 相試験［101.1.C.004］	有効性 安全性	ランダム化二重盲検群間比較試験 ／対照薬：VCM	FDX 群：FDX 200 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与 VCM 群：VCM125 mg を 6 時間間隔で 1 日 4 回経口投与	10 日	CDI 患者 ／509 例	5.3.5.1-3
国内第 3 相試験［CL-3002］	有効性 安全性	ランダム化二重盲検群間比較試験 ／対照薬：VCM	FDX 群：FDX 200 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与 VCM 群：VCM 125 mg を 6 時間間隔で 1 日 4 回経口投与	10 日	CDI 患者 ／212 例	5.3.5.1-4

FDX：フィダキソマイシン，VCM：バンコマイシン

a：有効性解析対象例数

2.7.3.1.2 試験方法

2.7.3.1.2.1 対象患者

フィダキソマイシンの臨床試験では，治験薬投与前に便中から *C. difficile* の toxin A 又は toxin B が検出され，24 時間に 3 回以上又は 4 回以上の無形便の排便（経直腸的な回収装置を使用している場合には 200 mL を超える量の液状便の排出）がみられた CDI 患者を対象とした。各試験の被験者選択基準及び除外基準を表 2.7.3- 3 及び表 2.7.3- 4 に示す。

表 2.7.3- 3　　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の被験者選択基準及び除外基準

選択基準
● 軽度から中等度の CDI に罹患しており，入院又は外来での治療の可能性がある 18 歳超の男女。 CDI の定義は以下のとおり。 - 下痢：排便習慣が変化し，24 時間以内の無形便の排便回数が 3 回以上又は 36 時間以内の軟便又は水様便の排便回数が 6 回を超えること - 便中に *C. difficile* の toxin A 又は toxin B が検出されること
● 妊娠可能な女性患者は，以下の基準を両方満たさなければならない。 - 妊娠検査で妊娠していないことが確認されており，授乳していないこと - 妊娠可能な年齢の場合，避妊具を用いて治験薬の最終投与後 4 週間の避妊に合意すること
● 文書による同意を取得した患者
除外基準
● 重度又は生命を脅かす CDI（白血球数> 30×10^9/L，体温> 40°C，低血圧及び敗血症性ショック，腹膜刺激症状，重大な脱水又は 24 時間以内の無形便の排便回数が 12 回を超える）に罹患している患者
● CDI に関連がない生命を脅かす又は重篤な疾患に罹患している患者
● 以下の薬剤を使用している患者 - バンコマイシン，メトロニダゾール，バシトラシン又はそれらに関連する薬剤。ただし，治験担当医師が便中 toxin 検査の結果を知る前に治療を開始することが臨床的に必須であると考えた場合には，メトロニダゾール又はバンコマイシンの 3 回未満かつ 24 時間以内の投与は可とした。 - CDI の治療を目的とした薬剤 - その他の抗生物質
● スケジュールに従った治験薬の服用，採血及び便検体の提供など，治験実施計画書を遵守できない又は遵守する意思がない患者
● スクリーニング前 1 カ月又は他の治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い期間以内に，他の臨床試験に参加していた患者
● 潰瘍性大腸炎又はクローン病の既往を有する患者
● 過去 3 カ月以内に，複数回（1 回超）CDI を再発したことがある患者（1 回の再発は許容）

表 2.7.3- 4　　海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での被験者選択基準及び除外基準

海外第 3 相試験［101.1.C.003］	海外第 3 相試験［101.1.C.004］	国内第 3 相試験［CL-3002］
選択基準		
以下の定義に合致する CDI に罹患した 16 歳以上の入院又は外来患者の男女 ・下痢：ランダム化前 24 時間以内に 3 回超の無形便の排便（経直腸的な回収装置を使用している場合には> 200 mL の無形便）がみられること ・ランダム化前 48 時間以内に便中に *C. difficile* の toxin A 又は toxin B がみられること	以下の定義に合致する CDI に罹患した 16 歳以上の入院又は外来患者の男女 ・下痢：ランダム化前 24 時間以内に，3 回超の無形便の排便（経直腸的な回収装置を使用している場合には> 200 mL の無形便）がみられること ・メトロニダゾール無効例の患者ではランダム化前 48 時間以内，CDI 治療を 24 時間以内に行った患者ではランダム化前 96 時間以内に，便中に *C. difficile* の toxin A 又は toxin B がみられること	同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 CDI の症状を有する入院患者。CDI 症状は以下の①, ②を満たした患者と定義する。 ①ランダム化前 24 時間以内に 4 回以上の無形便（経直腸的な回収装置を使用している場合には＞200 mL の液状便）の下痢がみられること ②ランダム化前 96 時間以内に便中で toxin 検出キットにより *C. difficile* の toxin A 又は toxin B がみられること
適切で信頼性の高い避妊法（例：殺精子剤［発泡剤及びジェル］入りのバリア法，子宮内避妊具及びホルモン剤による避妊）に同意した妊娠可能な女性患者，閉経後 1 年以上経過した患者又は治験薬投与期間中及び治験薬の最終投与後 4 週間まで避妊することに同意した患者（男女両方）		-
文書による同意が得られた患者		被験者本人もしくは代諾者から文書による同意が得られている患者
アヘン剤を使用している患者の場合は, ランダム化時に用量が安定しており, 治験薬投与期間中に用量が維持できると考えられる患者（治験薬投与期間中は，1 日の投与量が変わらない場合, アヘン剤の頓用は許容した）	アヘン剤を頓用している患者の場合は, ランダム化時に用量が安定しており, 治験薬投与期間中に用量が維持できると考えられる患者	（アヘン剤に関する規定は除外基準で規定）
メトロニダゾールによる治療を行った患者の場合は，メトロニダゾールによる治療を 3 日間以上受けるも効果がみられず，下痢について顕著な臨床的な改善がみられず，本試験の下痢の定義に合致し，toxin が陽性の患者		同意取得前に当該 CDI の治療を目的とした抗菌薬（バンコマイシン, メトロニダゾール他）が投与されていない患者又は同意取得前に当該 CDI の治療を目的としてメトロニダゾールを 3 日間以上治療されていたが臨床的な改善がみられない患者
除外基準		
生命を脅かす又は劇症型 CDI（白血球数> 30×10^9/L，体温> 40°C，低血圧［収縮期血圧 90 mm Hg 未満］及び敗血症性ショック，腹膜刺激症状又は重大な脱水）に罹患している患者		生命を脅かす CDI 又は劇症型の CDI（劇症型の CDI とは，白血球数> 30×10^3/μL，体温> 40°C，低血圧［収縮期血圧 90 mmHg 未満］, 敗血症性ショック，腹膜刺激症状，著明な脱水のうちいずれかの症状がみられるもの）の患者
中毒性巨大結腸症の患者		麻痺性イレウス又は中毒性巨大結腸症の患者
過去にフィダキソマイシンを投与されたことがある患者		フィダキソマイシンの使用歴がある患者

海外第 3 相試験［101.1.C.003］	海外第 3 相試験［101.1.C.004］	国内第 3 相試験［CL-3002］
妊娠又は授乳中の患者		女性患者のうち，授乳中の患者，妊婦，妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者
何らかの原因により 72 時間以内に死亡しそうな患者		治験終了時まで生存が期待できない患者
経口バンコマイシン，メトロニダゾール，経口バシトラシン，フシジン酸，リファキシミン，ニタゾキサニド又はそれらに関連する薬剤を使用している患者。ただし，治験担当医師が便中 toxin 検査の結果を知る前に治療を開始することが臨床的に必須であると考えた場合には，メトロニダゾール及びバンコマイシンの 4 回以下かつ 24 時間以内の投与は可とした。治療歴（24 時間以内の治療）がある患者の組み入れは許容したが，CDI に対して治療歴のない患者の組み入れを推奨した。治験担当医師は，可能な限り他の治療の開始前に候補患者を特定すること及び可能な限り本試験に治療歴のない患者を組み入れられるように，自身の治験実施施設の患者に注意を払うことに注力することとした。		同意取得以降に CDI の治療を目的とした抗菌薬（バンコマイシン，メトロニダゾール他）を併用している患者（ただし，治験責任医師又は治験分担医師が選択・除外基準に関する検査結果を知る前に治療を開始することが臨床的に必須であると考えた場合には，同意取得以降，ランダム化前にメトロニダゾール及びバンコマイシンの 4 回以下かつ 24 時間以内の投与は可とする。）
治験開始から 7 日間を超えて他の抗菌剤の使用を継続する必要がある患者		同意取得から 7 日を超えて CDI 治療目的以外の抗菌薬の継続が必要と予想される患者
下痢をコントロールする（ロペラミド等）又は蠕動運動に影響を及ぼす他の薬剤が必要であると治験担当医師が判断した患者		治験期間中に，止瀉薬（ロペラミド等）の使用が必要な患者
スケジュールに従った治験薬の服用，採血及び便検体の提供などの治験実施計画書の規定を遵守できない又は遵守する意思がない患者		治験薬の服用（経口），採血及び便検体の提供など，治験実施計画書を遵守できない又は遵守する意思がない患者
スクリーニング前 1 カ月又は他の治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い期間以内に，他の臨床試験に参加し，治験薬を投与された患者		同意取得前 30 日以内又は半減期（他の治験薬）の 5 倍以内のうち，いずれか長い期間に，他の治験又は製造販売後臨床試験において投薬を受けた患者
潰瘍性大腸炎又はクローン病の既往を有する患者		潰瘍性大腸炎又はクローン病の既往又は合併がある患者
過去 3 カ月以内に，複数回（1 回超）CDI を発現した患者（3 カ月以内の 1 回の再発は許容）		同意取得前 3 カ月以内に 2 回以上 CDI（今回の発症は除く）を発症した患者
治験担当医師によって治験参加が不適当と判断された患者（例：バンコマイシンに対する過敏症を有する患者）		バンコマイシンに対する過敏症を有する患者
		その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験参加を不適当と判断した患者
（アヘン剤に関する規定は選択基準で規定）		治験期間中にアヘン剤の用法・用量の変更が必要な患者（ランダム化時に用量が安定しており治験薬投与期間中に用量を維持できると予測される場合には，アヘン剤を使用してよい。）

海外第 3 相試験［101.1.C.003］	海外第 3 相試験［101.1.C.004］	国内第 3 相試験［CL-3002］
-	-	治験期間中にプロバイオティクス製剤の用法･用量の変更が必要な患者
-	-	治験依頼者，本試験に関連する医薬品開発業務受託機関（CRO），治験施設支援機関（SMO）又は実施医療機関に雇用されている患者

2.7.3.1.2.2　治験薬の用法・用量

フィダキソマイシンは，いずれの試験でも 1 日 2 回 10 日間経口投与とした。海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］では，ランダム化された投与群（100 mg/日群，200 mg/日群又は 400 mg/日群）に基づき，1 回 50 mg，100 mg 又は 200 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回 10 日間経口投与した。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］では，CDI 治療薬として最も一般的に使用されているバンコマイシンを対照薬に選択し，バンコマイシン 500 mg/日の有効性と比較した。フィダキソマイシン群にランダム化された患者にはフィダキソマイシン 200 mg を 12 時間ごとに 1 日 2 回 10 日間経口投与し，バンコマイシン群にランダム化された患者にはバンコマイシン 125 mg を 6 時間ごとに 1 日 4 回 10 日間経口投与した。

2.7.3.1.2.3　併用療法

フィダキソマイシンの臨床試験では，治験薬の有効性評価に影響を及ぼす薬剤の併用を同意取得から最終観察終了まで禁止又は制限した。各臨床試験での併用禁止薬及び併用制限薬を表 2.7.3-5 に示す。

表 2.7.3- 5　　併用禁止薬及び併用制限薬

海外第 2 相試験 ［OPT-80-Phase 2A］	海外第 3 相試験 ［101.1.C.003］	海外第 3 相試験 ［101.1.C.004］	国内第 3 相試験 ［CL-3002］
併用禁止薬			
- CDI の治療目的の薬剤（バンコマイシン，メトロニダゾール，バシトラシン及びこれらに関連する薬剤又は他の抗生物質）ただし，治験担当医師が便中 toxin 検査の結果を知る前に治療を開始することが臨床的に必須であると考えた場合には，メトロニダゾール又はバンコマイシンの 3 回未満かつ 24 時間以内の投与を可とした。	- CDI の治療目的の薬剤（経口バンコマイシン，メトロニダゾール，経口バシトラシン，フシジン酸，リファキシミン，ニタゾキサニド又はそれらに関連する薬剤） ただし，治験担当医師が便中 toxin 検査の結果を知る前に治療を開始することが臨床的に必須であると考えた場合には，メトロニダゾール又はバンコマイシンの 4 回以下かつ 24 時間以内の投与を可とした。 - 止瀉薬（ロペラミド等）		- CDI の治療目的の抗菌薬（バンコマイシン，メトロニダゾール他） ただし，治験担当医師が選択・除外基準に関する検査結果を知る前に治療を開始することが臨床的に必須であると考えた場合には，同意取得以降，ランダム化前にメトロニダゾール又はバンコマイシンの 4 回以下かつ 24 時間以内の投与を可とした。 - 止瀉薬（ロペラミド等） - 毒素吸着薬 - 免疫グロブリン
併用制限薬			
—	- 腸の蠕動運動に影響を及ぼす薬剤（ロペラミド及び他のオピオイド系薬剤）の投与は可能な限り避ける。ランダム化前にオピオイド系薬剤の投与を受けていた患者は，同意取得以降，用量を変更しないで継続することを可とするが，治験薬投与期間中に使用が必要でなくなった場合は，オピオイド系薬剤を漸減する。		- アヘン剤（オピオイド系鎮痛剤）の投与は可能な限り避ける。ランダム化前にアヘン剤の投与を受けていた患者には，同意取得以降，用法・用量の変更を不可とする。やむを得ず，治験薬投与期間中にアヘン剤を中止する際は，アヘン剤を漸減する。 - ランダム化前にプロバイオティクス製剤の投与を受けていた患者には，同意取得以降，最終観察終了時まで用法・用量の変更を不可とする。 - CDI 治療以外の抗菌薬の 7 日を超える投与は可能な限り避ける。

2.7.3.1.2.4　有効性評価項目

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］では，主たる有効性評価項目として「臨床的治癒」，「CDI の症状緩和」，「再発率」及び「下痢消失までの期間」を評価した。主要評価項目は，「臨床的治癒」と「CDI の症状緩和」であった。海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］では，主たる有効性評価項目として「治癒率」，「再発率」，「治癒維持率」及び「下痢消失までの期間」を評価した。主要評価項目は，海外第 3 相試験［101.1.C.003］と海外第 3 相試験［101.1.C.004］では「治癒率」，国内第 3 相試験［CL-3002］では「治癒維持率」であった（表 2.7.3- 6）。海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］と，国内第 3 相試験［CL-3002］での有効性の主要評価項目が異なっている理由は「2.5.1.3 臨床開発計画及び関連するガイダンス」に記載した。

表 2.7.3- 6　　主な有効性評価項目

評価項目	海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］	海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］	国内第 3 相試験［CL-3002］
臨床的治癒	◎	-	-
CDI の症状緩和	◎	-	-
治癒率	-	◎	○
再発率	○	○	○
治癒維持率	-	○	◎
下痢消失までの期間	○	○	○
微生物学的効果	-	○	○

◎：主要評価項目，○：副次評価項目

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の有効性評価項目

- 臨床的治癒

治験薬投与終了時に治験担当医師が，CDI 症状の「臨床的治癒」の有無を判定した。投与開始前に認められた症状・所見が完全には回復していない場合でも，CDI 症状の臨床的な改善が認められたときは「臨床的治癒」と判定した。

- CDI の症状緩和

治験薬投与 10 日目（Day 10）までに，発熱（37.7℃ 以上），腹痛又は白血球数上昇などの関連症状が発現することなく，1 日の排便回数が 3 回以下となった場合は「緩和あり」と判定した。緩和ありの基準を満たさない場合は「緩和なし」とし，排便，発熱，腹痛又は白血球数のいずれかが欠測であった場合は「不明」とした。

- 再発率

治験薬投与後 6 週間以内（Day 17～Day 52）に 1 日 3 回以上の無形便（軟便又は水様便）の排便があり，*C. difficile* toxin A 又は toxin B の便検査結果が陽性であった場合は「再発あり」と判定し，再発がみられた患者の割合を再発率として評価した。

- 下痢消失までの期間

患者ごとの治験薬投与開始から下痢消失までの期間を評価した。下痢消失の定義は，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，1 日の無形便の排泄が 3 回以下になり，その状態が投与期間中持続した場合に，投与開始からその下痢消失前の最後の無形便排泄までの時間とした。また，国内第 3 相試験［CL-3002］では，24 時間以内の無形便の排便が 3 回未満になり，その状態が Day 10 までの投与期間中持続した場合に，その 1 日目とした。

海外第３相試験［101.1.C.003］, 海外第３相試験［101.1.C.004］及び国内第３相試験［CL-3002］の有効性評価項目

- 治癒率

以下の基準に従って，治験薬投与終了（Day 10～11 又は Day 10～11 より前の投与中止時）時点に CDI 治癒の有無を判定し，治癒がみられた患者の割合を治癒率として評価した。

治癒
- 下痢や下痢以外の CDI に関連する症状・所見がみられず CDI 治療を必要としないと判断された場合
- 治験薬投与を中止した患者では，投与中止時点よりも前に 2 日続けて無形便が 3 回以下となり良好な状態が維持されていた場合
- 治験薬投与終了時に無形便の回数が著しく減少し，軽度の腹部不快感が残っているが腸の状態が回復していると判断された患者で，CDI に対する新たな抗菌薬を必要としない場合は，投与終了時点で暫定的に治癒とみなした。本基準に該当して暫定的に治癒と判定された患者は，治験薬投与終了後 3 日までに再評価を行い，CDI 治療を必要としないと判断された場合は治癒とし，CDI の症状が悪化した場合は無効とした。
- 経直腸的な回収装置を使用しており，液状便を排泄していた患者では，治験薬投与前日に比べ量（24 時間での量）が 75%を超えて減少した場合又は液状便を排泄しなくなった場合は下痢が消失したとみなした。

無効
- CDI に対するさらなる治療を要すると判断された場合
- 試験開始時に下痢以外の CDI に関連する症状・所見がみられなかった患者では，下痢が継続している場合

なお，下痢以外の CDI に関連する症状・所見とは，38.0℃ を超える発熱，$13 \times 10^3/\mu L$ を超える白血球数増加，1 時間以上持続する中等度以上の腹痛又は中等度以上の腹部圧痛（腹膜刺激症状を含む）とした。

- 再発率

以下の基準に従って，後観察時又は Day 10～11 後の中止時に CDI 再発の有無を判定し，再発がみられた患者の割合を再発率として評価した。

再発あり　- 無形便の排泄の頻度が治験薬最終投与日よりも増加し，便の toxin 検査で toxin A 又は toxin B が検出され，CDI に対する抗菌薬による再治療を要すると判断された場合

なお，国内第 3 相試験［CL-3002］では，便の toxin 検査が陰性でも治験薬最終投与日を超える程度（無形便の排泄の頻度）の下痢があり，便培養等の他の CDI 診断方法で再発と強く疑われた場合は再発としたが，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，便の toxin 検査が陽性でなければ再発としなかった。スクリーニング時検査が迅速検査のため toxin の検出ができなかった場合は，非迅速キットを用いた確認検査を行うこととした。

再発なし　- 後観察期終了時又は治験薬投与終了後の中止時まで下痢のない状態が維持された場合

ただし，CDI 以外の原因で下痢を発症し，便の *C. difficile* の toxin 検査が陰性の場合は，再発とはみなさなかった。国内第 3 相試験［CL-3002］では，便の toxin 検査が陰性の場合に加え，便の toxin 検査以外の診断方法で *C. difficile* が原因ではないと判断された場合も，再発としなかった。

- 治癒維持率

治験薬最終投与時に治癒し，かつ後観察期間中に再発しなかった患者の割合を治癒維持率として評価した。

- 下痢消失までの期間

治験薬投与開始日から最初の下痢消失までの日数を下痢消失までの時間として評価した。最初の下痢消失の定義は，初めて 2 日続けて無形便の排便が 1 日 3 回以下となり，治験薬投与終了時までそれが維持されることと定義した。

経直腸的な回収装置を使用しており，正確に排便時間が測定できない患者では，最初の下痢消失を 24 時間の便の量が 75%以上減少することと定義した。間欠的に経直腸的な回収装置を使用している患者では，60 mL の液状便を 1 回の無形便の排泄とし，最初の下痢消失を，初めて連日で 24 時間あたりの液状便の体積が 180 mL 以下になることとして評価した。

- 微生物学的効果

微生物学的検査用の便検体をスクリーニング時，Day 10～11 及び後観察時（又は中止時）に採取し，培養による *C. difficile* の検出，薬剤感受性試験（最小発育阻止濃度［MIC］測定）及び *C.difficile*

遺伝子タイピングを実施した。下痢の基準を満たし再発と考えられた患者については，再発のための規定外観察時にも便検体を採取した。

また，国内第 3 相試験［CL-3002］では，以下の基準に従って微生物学的効果を判定した。

Day 10～11 時及び Day 10～11 前の中止時における評価基準

スクリーニング時	菌の消長	定義	微生物学的効果
C. difficile が分離培養された患者	消失	治験薬投与によって臨床症状が改善又は消失し，適切に採取された便検体から，治験薬の投与後に *C. difficile* が検出されなかった場合	消失
	推定消失 [a]	治験薬投与によって臨床症状が改善又は消失し，検査に適した便検体が得られなくなった場合，又は適切に採取された便検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合，原因菌は消失したものと推定した。	
	定着 (colonization)	治験薬投与によって明らかに臨床症状が改善又は消失したが，便から *C. difficile* が検出された場合	
	存続	臨床症状の改善がみられず，便から *C. difficile* が検出された場合	存続
	推定存続	臨床症状の改善がみられず，適切に採取された便検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合，*C. difficile* は存続していると推定した	
C. difficile が不明であった患者	判定不能	微生物学的検査は実施されたが，*C. difficile* が分離できなかった。あるいは，種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなどの場合	除外

a：後観察時に定着と判定された場合は推定消失とする場合あり。

再発のための規定外観察時，後観察時及び Day 10～11 後の中止時における評価基準

スクリーニング時	菌の消長	定義	微生物学的効果
C. difficile が分離培養された患者	消失	治験薬投与終了時より臨床症状が悪化せず，適切に採取された便検体から，後観察時に *C. difficile* が検出されなかった場合	消失
	推定消失	治験薬投与終了時より臨床症状が悪化せず，検査に適した便検体が得られなくなった場合，又は検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合，*C.difficile* は消失したものと推定した。	
	定着 (colonization)	治験薬投与終了時より臨床症状が悪化せず，便から *C .difficile* が検出された場合	
	再燃	治験薬投与終了時より臨床症状が悪化し，便から *C. difficile* が検出された場合	存続
	推定存続	治験薬投与終了より臨床症状が悪化し，便から *C. difficile* が検出されなかった場合，又は適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合，*C. difficile* は存続していると推定した。	
C. difficile が不明であった患者	判定不能	微生物学的検査は実施されたが，*C. difficile* が分離できなかった。あるいは，種々の理由により微生物学的検査が実施されなかったなどの場合	除外

2.7.3.1.2.5　統計解析

2.7.3.1.2.5.1　目標被験者数の設定

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］

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

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］の被験者数は，治験薬最終投与日（End of therapy）の治癒率についてバンコマイシンに対するフィダキソマイシンの非劣性を検証することを目的として設定した。第 1 種の過誤（片側）2.5%，検出力 90%，非劣性マージンを 10%，CDI の患者集団に対するフィダキソマイシン及びバンコマイシンの治癒率はともに 85%と想定した。これらの想定を基に Blackwelder の方法及び Makuch, Simon の方法を用いて, フィダキソマイシンの CDI に対する有効性を検出力約 90%で示す被験者数として，530 例（各群 265 例）が算出された。また，評価不能例を 20%と想定し，組み入れ目標は 664 例とした。

なお，海外第 3 相試験［101.1.C.004］の目標被験者数は，海外第 3 相試験［101.1.C.004］実施中に海外第 3 相試験［101.1.C.003］の結果から，フィダキソマイシン及びバンコマイシンの治癒率を 90%，組み入れた患者のうち評価不能例を 15%に変更して再設定を行った。その結果，治癒率についてフィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性を示すために必要な被験者数は約 483 例と算出された。

国内第 3 相試験［CL-3002］

海外で実施された海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］を併合した結果から，フィダキソマイシン及びバンコマイシンの治癒維持率をそれぞれ 75.5%及び 63.8%と仮定した。第 1 種の過誤（片側）2.5%，検出力 90%，割り付け比率=1 : 1，非劣性マージン=10%とした場合，必要被験者数は 1 群 93 例，計 186 例となった。脱落率を 10%と想定し，目標被験者数を 1 群 105 例，計 210 例とした。

非劣性マージンの設定には，*C.difficile* toxin 吸着ポリマーである Tolevamer の成績を参照した。Tolevamer の臨床試験 2 試験での治癒維持率を, 臨床奏効率 (%) × [100 − 再発率 (%)] / 100 で推定したとき, バンコマイシンと Tolevamer の治癒維持率の差は, それぞれ 17.8%及び 26.9%であった。バンコマイシンの Tolevamer に対する効果の 50%はそれぞれ 8.9%及び 13.5%で，さらに各試験を併合した効果の 50%は 11.2%であった。Tolevamer についてはプラセボと直接比較した成績はないものの，再発率においてバンコマイシンに有意に優れており，治癒維持率ではプラセボよりも高い効果が期待された。以上のことから，10%程度の値を用いればバンコマイシンのプラセボに対する効果の 50%を十分に保持することは可能であると考え，非劣性マージンを 10%とした。

2.7.3.1.2.5.2 解析対象集団

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］

有効性の解析対象集団として Modified Intent-to-Treat（mITT）を設定した。mITT は，ランダム化され, 1 回以上治験薬を投与され, ベースライン時に下痢の症状又は既往があり, *C. difficile* toxin 検査結果が陽性の患者を対象とした。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，投与終了時の CDI 治癒に関する解析対象集団として Modified Intent-to-Treat（mITT）と Per Protocol（PP）を設定した。さらに，後観察期間中の CDI 再発に関する解析には，mITT for Recurrence（mITT-R）と PP for Recurrence（PP-R）を設定した。

なお，海外第 3 相試験［101.1.C.003］で 6 例，海外第 3 相試験［101.1.C.004］で 1 例の合計 7 例が，割り付けられた投与群とは異なる薬剤を投与された。本項（2.7.3 項）では，特に明記しない限り，患者が実際に投与された薬剤群ではなく，ランダム化により計画された薬剤群で解析を行った。モジュール 5 に添付した個々の試験の総括報告書（5.3.5.1-2 及び 5.3.5.1-3）は，実際に投与を受けた薬剤群で解析を行っており，「2.7.6 個々の試験のまとめ」は総括報告書の記載に従った。このため，本項と「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び個々の試験の総括報告書に示す有効性成績は一致していない。

Modified Intent-to-Treat（mITT）

ランダム化前 24 時間以内の下痢の回数が 3 回を超え，*C. difficile* toxin 検査結果が陽性で，治験薬が 1 回以上投与された患者を対象とした。

Per Protocol（PP）

mITT のうち，以下の基準に合致した患者を対象とした。

- CDI が臨床的に確定診断された患者
- 選択基準全てに合致し，除外基準に抵触しない患者
- 十分な期間の治験薬投与を受けた患者
  無効例：3 日間以上（フィダキソマイシンを 6 回以上かつバンコマイシンプラセボを 12 回以上又はフィダキソマイシンプラセボを 6 回以上かつバンコマイシンを 12 回以上）
  治癒例：8 日間以上（フィダキソマイシンを 16 回以上かつバンコマイシンプラセボを 32 回以上又はフィダキソマイシンプラセボを 16 回以上かつバンコマイシンを 32 回以上）
- 治験薬投与終了時に有効性の評価を行った患者
- 有効性の評価の交絡因子となる可能性がある CDI の併用療法又は他の薬剤を使用していない患者
- 開鍵前の盲検下評価で，治験実施計画書からの重大な逸脱が認められていない患者

mITT for Recurrence（mITT-R）

mITT のうち，治験薬投与終了時に治癒が得られた患者を対象とした。

PP for Recurrence（PP-R）

PP のうち，以下の基準に合致した患者を対象とした。

- 治験薬投与終了時に治癒と判断された患者
- 治験薬投与後の再発の有無を確認する期間が 25 日を超えた患者及び治験薬投与後 30 日以内に再発がみられた患者
- 再発の評価に影響を与える CDI に対する治療又は他の薬剤を使用しなかった患者

国内第 3 相試験［CL-3002］

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

Full analysis set（FAS）

ランダム化された患者のうち，以下を満たす患者を FAS とした。

- ランダム化前 24 時間以内に 4 回以上の無形便の排便（経直腸的な回収装置を使用している場合には> 200 mL の無形便）が確認されている。
- ランダム化前 96 時間以内に便中で toxin 検出キットにより *C. difficile* の toxin A 又は toxin B がみられている。
- 治験薬が 1 回以上投与されている。
- 治療期に有効性評価項目が 1 項目でも測定されている。

再発率を評価する FAS（FAS-R）

FAS のうち，投与終了時点に臨床的治癒がみられた患者を FAS-R とした。

Per protocol set（PPS）

FAS のうち，以下の基準を全て満たす患者を PPS とした。

- 選択基準に違反していない。
- 除外基準に該当していない。
- 臨床的治癒のそれぞれの判定に対して以下の服薬回数を満たす。

  無効： フィダキソマイシン錠又はフィダキソマイシン錠プラセボを 6 回以上，バンコマイシンプラセボ又はバンコマイシン散を 12 回以上

  治癒： フィダキソマイシン錠又はフィダキソマイシン錠プラセボを 16 回以上，バンコマイシンプラセボ又はバンコマイシン散を 32 回以上

- 投与終了時点で治癒が評価されている。
- 治癒の評価が終わるまでに併用禁止薬剤・療法が使用されていない。
- 治癒の評価が終わるまでに併用制限薬剤・療法が使用されていない，又は使用が条件の範囲内。
- その他，重大なプロトコル逸脱がない。

再発率を評価する PPS（PPS-R）

PPS のうち，投与終了時点に治癒がみられ，かつ以下の基準を満たす患者を PPS-R とした。

- 投与終了から 25 日後から 31 日後までに再発なしと評価されている，又は投与終了後 31 日以内に再発ありと評価されている。
- 再発評価に影響を及ぼす薬剤を服薬していない。

治癒維持率を評価する PPS（PPS-G）

PPS-R の患者及び PPS のうち投与終了時点に治癒がみられない患者を PPS-G とした。

2.7.3.1.2.5.3　有効性解析

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］では，主要評価項目として投与群ごとに CDI の症状緩和が認められた患者の割合を算出し，投与群の差の両側 P 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意であるとみなした。多重性の調整は行わなかった。

副次評価項目とした臨床的再発の解析では，治験薬投与後 6 週間以内（Day 17～Day 52）に 1 日 3 回以上の無形便（軟便又は水様便）の排便があり，*C. difficile* toxin A 又は toxin B の便検査結果が陽性であることを臨床的再発の定義とし，再発あり又は再発なしの患者の数及び割合を投与群別に要約した。

下痢消失までの期間の解析では，下痢消失までの期間の要約統計量を投与群ごとに算出した。要約統計量には，下痢が回復した患者数，打ち切りの患者数，下痢消失までの期間の中央値及びその 95%信頼区間が含まれた。Day 10 までに回復しなかった下痢及び中止例については，Day 10 で打ち切りとした。Kaplan-Meier 法により生存関数を推定し，一般化 Wilcoxon 検定により 3 つの投与群を比較した。また，両側 P 値が 0.05 以下のとき，統計学的に有意であると判断した。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，バンコマイシンと比較したフィダキソマイシンの有効性を実証するために非劣性デザインを使用した。主要評価項目として治癒率を採用し，PP を対象に投与終了時のフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群の治癒率及びその両側 95%信頼区間を算出した。さらに，群間差（フィダキソマイシン群－バンコマイシン群）及び両側 95%信頼区間を算出し，両側 95%信頼区間の下限値が−10%を上回ったとき，

フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性が示されたと判断した。また，両側 95%信頼区間の下限値が 0%を上回ったとき，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する統計学的な優越性が示されたと判断した。また，同様の解析を mITT 解析対象集団で行った。なお，両側 95%信頼区間の算出には Agresti が推奨する方法［Agresti and Caffo, 2000］を用いた。

副次評価項目とした再発率の解析は，治癒と判断された患者を対象に，後観察期間中の再発率を，PP-R と mITT-R の投与群間で比較した。フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群の再発率及び両側 95%信頼区間を算出した。さらに群間差（フィダキソマイシン群－バンコマイシン群）及び両側 95%信頼区間を算出した。

再発までの期間について，再発までの期間を治験薬最終投与日から再発と評価された期間と定義して解析を行った。生存関数について Kaplan-Meier 法を用いて推定し，一般化 Wilcoxon 検定を用いて群間比較を行った。また，各投与群の再発までの期間について，四分位数及び両側 95%信頼区間を算出した。

治癒維持率の解析では，PP と mITT を対象に，治癒維持と判断された患者の割合を投与群間で比較した。フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群の治癒維持率の群間差（フィダキソマイシン群－バンコマイシン群）及び両側 95%信頼区間を算出し，両側 z 検定を用いて群間比較を行った。

下痢消失までの期間の解析では，PP と mITT を対象に，下痢消失までの期間を投与群間で比較した。生存関数について Kaplan-Meier 法を用いて推定し，一般化 Wilcoxon 検定を用いて群間比較を行った。また，各投与群の下痢消失までの期間について，四分位数及び両側 95%信頼区間を算出した。

また，微生物学的効果の解析では，*C. difficile* の初期株ごとの薬剤感受性を，幾何平均値，最小発育阻止濃度（MIC）範囲，50 パーセンタイル（MIC_{50}）及び 90 パーセンタイル（MIC_{90}）を示すことにより要約した。また，薬剤感受性の要約を BI 株と非 BI 株の別，投与群及び臨床治癒又は無効ごとに要約した。本剤に特徴的な MIC の分布及びこれに関連する臨床奏効率を BI 株種及び非 BI 株種別に提示した。

国内第 3 相試験［CL-3002］

主要評価項目として治癒維持率を採用し，FAS を対象にフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で治癒維持率とそれぞれの 95%信頼区間を算出した。さらに，それらの差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間を算出し，差の 95%信頼下限が−10%よりも大きい場合，フィダキソマイシン群のバンコマイシン群に対する非劣性が検証されたとすることとした。なお，本解析では *C. difficile* の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いた。非劣性が検証された場合は，副次的な解析として差の 95%信頼区間下限と 0%を比較してフィダキソマイシン群のバンコマイシン群に対する優越性を検討することとした。FAS を対象に *C. difficile* の既往の有無で調整しない推定量を用いて非劣性の解析と同様の解析を行った。

副次評価項目とした治癒率の解析では，FAS 及び PPS を対象にフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で投与終了時点の治癒率とそれぞれの 95%信頼区間を算出し，それらの差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間を算出した。また，*C. difficile* の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量も同様に算出した。

再発率の解析では，FAS-R 及び PPS-R を対象にフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で再発率とそれぞれの 95%信頼区間を算出し，それらの差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間を算出した。また，*C. difficile* の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量も同様に算出した。

再発までの期間の解析では，FAS-R 及び PPS-R を対象にフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で再発までの期間について，Kaplan-Meier 推定値を作成し，Log-rank 検定を用いて群間比較を行った。また，再発するまでの期間の 10，20，25，50 及び 75 パーセンタイルの推定値とそれらの 95%信頼区間を算出した。

下痢消失までの期間の解析では，FAS 及び PPS を対象にフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で治験薬投与開始日から下痢消失までの期間について，Kaplan-Meier 推定値を作成し，Log-rank 検定を用いて群間比較を行った。また，下痢消失までの期間の 25，50 及び 75 パーセンタイルの推定値とそれらの 95%信頼区間を算出した。

微生物学的効果の解析では，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で微生物学的効果の判定結果について，投与終了時における判定結果は FAS 及び PPS，後観察時における判定結果は FAS-R 及び PPS-R を対象に度数集計を行った。また，各評価時期で菌消失率とその 95%信頼区間を算出した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］は，下痢がみられ，*C. difficile* の toxin A 又は toxin B が検出された CDI 患者でのフィダキソマイシンの有効性,安全性を検討した非盲検群間比較試験であり，CDI 患者をフィダキソマイシン 100 mg/日群（50 mg，12 時間間隔），200 mg/日群（100 mg，12 時間間隔）又は 400 mg/日群（200 mg，12 時間間隔）にランダム化し，フィダキソマイシンを 10 日間投与して適切な臨床用量を検討した。

本試験には 49 例が組み入れられたが，1 例が治験薬投与開始前に試験を中止したため，48 例（100 mg/日群 16 例，200 mg/日群 16 例，400 mg/日群 16 例）に治験薬が投与された。治験薬投与開始後の中止例は 7 例（100 mg/日群 4 例，200 mg/日群 3 例）であり，主な中止理由は，無効であった。400 mg/日群の 1 例が CDI に関する選択基準を満たさなかったために有効性の解析から除外され，mITT は 47 例（100 mg/日群 16 例，200 mg/日群 16 例，400 mg/日群 15 例）であった。

臨床的治癒がみられた患者は，100 mg/日群 12/16 例（75.0%），200 mg/日群 13/16 例（81.3%）及び 400 mg/日群の 15/15 例（100.0%）であった。CDI の症状緩和がみられた患者の割合は，100 mg/

日群 6/16 例（37.5%），200 mg/日群 8/16 例（50.0%），400 mg/日群 13/15 例（86.7%）であり，用量に依存した効果が認められた。Day 10 までに症状緩和が認められた患者のうち再発がみられた患者の割合は，100 mg/日群で 1/6 例（16.7%），400 mg/日群で 1/13 例（7.7%）であり，200 mg/日群で再発がみられた患者はいなかった。

本試験では，用量が高いほど下痢消失までの期間が短くなる傾向がみられた。下痢消失までの期間の中央値は，100 mg/日群で 5.5 日，200 mg/日群で 3.5 日，400 mg/日群で 3.0 日であった。

本試験の結果より，フィダキソマイシンは用量が高いほど CDI の症状緩和及び臨床的治癒が認められる患者の割合が高く，下痢消失までの期間が短いことが示された。また，CDI に対するフィダキソマイシンの臨床用量は，400 mg/日（200 mg，12 時間間隔）が最も適していると判断された。

2.7.3.2.2 海外第 3 相試験［101.1.C.003］

海外第 3 相試験［101.1.C.003］は，バンコマイシンを対照に CDI 患者でのフィダキソマイシンの有効性，安全性を検討したランダム化二重盲検群間比較試験であり，投与終了時の CDI の治癒率を主要評価項目としてフィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性を検証した。下痢がみられ *C. difficile* の toxin A 又は toxin B が検出された患者を対象に，フィダキソマイシン 400 mg/日（200 mg，12 時間間隔）の 10 日間投与の有効性，安全性をバンコマイシン 500 mg/日（125 mg，6 時間間隔）の 10 日間投与と比較した。CDI の初発か，過去 3 カ月間に発症した CDI の初回再発であるかに基づいて患者を層別化し，フィダキソマイシン群又はバンコマイシン群に 1 : 1 となるよう無作為に割り付けした。10 日間の投与期間中，治癒又は無効について患者の臨床評価を行い，治癒と評価された場合は，その後 4 週間にわたって再発の有無を追跡調査した。無効又は下痢が再発した患者については，toxin A 及び toxin B の測定を行った。

本試験には 629 例が組み入れられた。試験を中止した患者は 89 例（フィダキソマイシン群 39 例，バンコマイシン群 50 例）であり，投与群間で明らかな差異はなかった。中止の理由は両群ともに有害事象が最も多く，フィダキソマイシン群 18 例（5.9%）及びバンコマイシン群 23 例（7.1%）であった。有効性解析対象集団の対象例数は，mITT が 596 例（フィダキソマイシン群 289 例，バンコマイシン群 307 例），PP が 548 例（フィダキソマイシン群 268 例，バンコマイシン群 280 例）であった。

PP での治癒率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 92.2%及び 89.6%であり，フィダキソマイシン群の治癒率はバンコマイシン群よりやや高かった。治癒率の差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は 2.5%（−2.4%，7.3%）であり，治癒率の差の 95%信頼区間の下限値は−10%を上回った。また，mITT での治癒率はそれぞれ 88.2%及び 85.7%であり，PP の結果と同様，フィダキソマイシン群の治癒率はバンコマイシン群よりやや高く，治癒率の差の 95%信頼区間の下限値は−10%を上回った。これらの結果より，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性が示された。

PP-R での再発率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 13.1%及び 24.2%であり，フィダキソマイシン群の再発率はバンコマイシン群より低かった。再発率の差（フィダ

キソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は−11.1%（−18.2%，−3.7%）であり，再発率の差の 95%信頼区間の上限値は 0 を下回った。事後解析の結果，統計学的に有意な差が認められた（P=0.0032，Pearson のカイ二乗検定）。mITT-R での再発率はそれぞれ 15.7%及び 25.1%であり，PP-R の結果と同様，フィダキソマイシン群の再発率はバンコマイシン群より低く，再発率の差の 95%信頼区間の上限値は 0 を下回った。事後解析の結果，統計学的に有意な差が認められた（P=0.0080，Pearson のカイ二乗検定）。

PP での治癒維持率は, フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 77.6%及び 67.1%であり，フィダキソマイシン群の治癒維持率はバンコマイシン群より高かった。治癒維持率の差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は 10.5%（3.0%，17.8%）であり，治癒維持率の差の 95%信頼区間の下限値は 0 を上回った。事後解析の結果，統計学的に有意な差が認められた（P=0.0062，Pearson のカイ二乗検定）。mITT での治癒維持率はそれぞれ 74.4%及び 64.2%であり，PP の結果と同様，治癒維持率の差の 95%信頼区間の下限値は 0 を上回った。事後解析の結果，統計学的に有意な差が認められた（P=0.0069，Pearson のカイ二乗検定）。

本試験の結果，フィダキソマイシンは CDI の治癒率においてバンコマイシンに対する非劣性が検証されるとともに, 再発率はバンコマイシンより低く, 治癒維持率はバンコマイシンより高かった。

2.7.3.2.3 海外第 3 相試験［101.1.C.004］

海外第 3 相試験［101.1.C.004］は，海外第 3 相試験［101.1.C.003］と同じく，バンコマイシンを対照に CDI 患者でのフィダキソマイシンの有効性，安全性を検討したランダム化二重盲検群間比較試験であり，投与終了時の CDI の治癒率を主要評価項目としてフィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性を検証した。下痢がみられ *C. difficile* の toxin A 又は toxin B が検出された患者を対象に，フィダキソマイシン 400 mg/日（200 mg，12 時間間隔）の 10 日間投与の有効性，安全性をバンコマイシン 500 mg/日（125 mg，6 時間間隔）の 10 日間投与と比較した。CDI の初発か，過去 3 カ月間に発症した CDI の初回再発であるかに基づいて患者を層別化し，フィダキソマイシン群又はバンコマイシン群に 1：1 となるよう無作為に割り付けした。10 日間の投与期間中，治癒又は無効について患者の臨床評価を行い，治癒と評価された場合は，その後 4 週間にわたって再発の有無を追跡調査した。無効又は下痢が再発した患者については，toxin A 及び toxin B の測定を行った。

PP での治癒率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 91.7%及び 90.6%であり，フィダキソマイシン群の治癒率はバンコマイシン群よりやや高かった。治癒率の差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は 1.1%（−4.2%，6.4%）であり，治癒率の差の 95%信頼区間の下限値は−10%を上回った。また，mITT での治癒率はそれぞれ 87.7%及び 86.7%であり，PP の結果と同様，フィダキソマイシン群の治癒率はバンコマイシン群よりやや高く，治癒率の差の 95%信頼区間の下限値は−10%を上回った。これらの結果より，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性が示された。

PP-R での再発率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 12.7%及び 25.4%であり，フィダキソマイシン群の再発率はバンコマイシン群より低かった。再発率の差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は−12.7%（−20.6%，−4.6%）であり，再発率の差の 95%信頼区間の上限値は 0 を下回った。また，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する優越性が認められた（P=0.0021，Pearson のカイ二乗検定）。mITT-R での再発率はそれぞれ 12.6%及び 27.0%であり，PP-R の結果と同様，フィダキソマイシン群の再発率はバンコマイシン群より低く，再発率の差の 95%信頼区間の上限値は 0 を下回った。また，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する優越性が認められた（P=0.0001，Pearson のカイ二乗検定）。

PP での治癒維持率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 79.7%及び 65.4%であり，フィダキソマイシン群の治癒維持率はバンコマイシン群より高かった。治癒維持率の差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は 14.3%（6.1%，22.3%）であり，治癒維持率の差の 95%信頼区間の下限値は 0 を上回った。また，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する優越性が認められた（P=0.0007，Pearson のカイ二乗検定）。mITT での治癒維持率はそれぞれ 76.7%及び 63.3%であり，PP の結果と同様，治癒維持率の差の 95%信頼区間の下限値は 0 を上回った。また，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する優越性が認められた（P=0.0010，Pearson のカイ二乗検定）。

本試験では，フィダキソマイシンは CDI の治癒率においてバンコマイシンに対する非劣性が検証されるとともに，再発率及び治癒維持率においてバンコマイシンに対する優越性が認められた。

2.7.3.2.4　国内第 3 相試験［CL-3002］

国内第 3 相試験［CL-3002］は，バンコマイシンを対照に CDI 患者でのフィダキソマイシンの有効性，安全性を検討したランダム化二重盲検群間比較試験であり，後観察期終了時の治癒維持率を主要評価項目としてフィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性を検証した。下痢がみられ *C. difficile* の toxin A 又は toxin B が検出された患者を対象に，フィダキソマイシン 400 mg/日（200 mg，12 時間間隔）の 10 日間投与の有効性をバンコマイシン 500 mg/日（125 mg，6 時間間隔）の 10 日間投与と比較した。実施医療機関及び *C. difficile* 感染の既往の有無で患者を層別化し，フィダキソマイシン群又はバンコマイシン群に 1：1 となるよう無作為に割り付けした。10 日間の投与期間中，治癒又は無効について臨床評価を行い，治癒した場合は，その後 4 週間にわたって再発の有無を追跡した。無効又は下痢が再発した患者では toxin 検出検査を行った。

本試験では 215 例がフィダキソマイシン群又はバンコマイシン群に無作為に割り付けられ，212 例（フィダキソマイシン群 104 例，バンコマイシン群 108 例）に治験薬が投与された。治験薬投与が中止された患者は，フィダキソマイシン群 12 例及びバンコマイシン群 8 例であった。投与中止の理由は，フィダキソマイシン群では有害事象（6 例）が，バンコマイシン群では治験実施計画書からの逸脱（4 例）が最も多く，有害事象による中止がバンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群で多かった。また，後観察期間中に試験を中止した患者は，フィダキソマイシン群 15 例及びバンコマイシン群 23 例であった。有効性解析対象集団の対象例数は，FAS が 212 例（フィ

ダキソマイシン群 104 例，バンコマイシン群 108 例），PPS が 187 例（フィダキソマイシン群 91 例，バンコマイシン群 96 例）であった。

FAS での治癒維持率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 67.3%及び 65.7%であった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は 1.2%（−11.3%，13.7%）であった。治癒維持率はフィダキソマイシン群の方が高かったものの，治癒維持率の差の 95%信頼区間の下限値は−10%を上回っておらず，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性は検証されなかった。PPS-G での治癒維持率は，それぞれ 74.1%及び 69.5%であった。バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群で高く，CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差とその 95%信頼区間は 3.9%（−9.1%，16.8%）であり，95%信頼区間の下限値は−10%を上回った。

FAS での治癒率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 83.7%及び 88.0%であり，バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群でやや低かった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は−4.4%（−13.8%，5.0%）であった。PPS での治癒率は，それぞれ 89.0%及び 91.7%であり，FAS の結果と同様，バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群でやや低かった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差とその 95%信頼区間は−2.6%（−11.3%，6.0%）であった。

FAS-R での再発率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 19.5%及び 25.3%であり，バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群で低かった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は−4.9%（−16.7%，7.0%）であった。PPS-R での再発率は，それぞれ 16.0%及び 24.1%であり，バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群で低かった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差とその 95%信頼区間は−6.6%（−18.6%，5.4%）であった。

本試験では，主要な解析対象集団である FAS では仮説検証に至らなかったものの，PPS-G での治癒維持率の群間差の 95%信頼区間の下限値は−10%を上回っていた。FAS でのフィダキソマイシンの有効性をバンコマイシンと比較したとき，治癒率は低かったものの，再発率は低く，治癒維持率は高かった。この結果は，海外第 3 相試験 2 試験（海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］）で確認されているフィダキソマイシンの有効性プロファイルと類似しており，日本人の CDI 患者でのフィダキソマイシンの有効性は示されたと考える。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　患者の内訳及び解析対象集団

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］には 49 例が組み入れられたが，1 例が治験薬投与開始前に試験を中止したため，48 例（100 mg/日群 16 例，200 mg/日群 16 例，400 mg/日群 16 例）に治験薬が投与された。治験薬投与開始後の中止例は 7 例（100 mg/日群 4 例，200 mg/日群 3 例）であり，主な中止理由は，無効であった。400 mg/日群の 1 例が CDI に関する選択基準を満たさなかったために有効性の解析から除外され，mITT は 47 例（100 mg/日群 16 例，200 mg/日群 16 例，400 mg/日群 15 例）であった（表 2.7.3- 7）。

表 2.7.3- 7　　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での患者の内訳及び解析対象集団

項目	100 mg/日群	200 mg/日群	400 mg/日群
治験薬を投与された患者	16	16	16
治験薬投与を中止した患者	4 (25.0%)	3 (18.8%)	0
中止理由 [a]			
同意撤回	1 (6.3%)	-	-
服薬不遵守	1 (6.3%)	-	-
無効	2 (12.5%)	2 (12.5%)	-
その他	1 (6.3%)	1 (6.3%)	-
有効性解析対象集団			
m-ITT	16	16	15

a：複数の理由に該当した患者を含む

Source：OPT-80 Phase 2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 4，Table 5

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］

海外第 3 相試験［101.1.C.003］には 629 例が組み入れられた。試験を中止した患者は 89 例（フィダキソマイシン群 39 例，バンコマイシン群 50 例）であり，投与群間で明らかな差異はなかった。中止の理由は両群ともに有害事象が最も多く，フィダキソマイシン群 18 例（5.9%）及びバンコマイシン群 23 例（7.1%）であった。有効性解析対象集団の対象例数は，mITT が 596 例（フィダキソマイシン群 289 例，バンコマイシン群 307 例），PP が 548 例（フィダキソマイシン群 268 例，バンコマイシン群 280 例）であった（表 2.7.3- 8）。

海外第 3 相試験［101.1.C.004］には 535 例が組み入れられた。試験を中止した患者は 87 例（フィダキソマイシン群 43 例，バンコマイシン群 44 例）であり，投与群間で差異はなかった。中止の理由は両群ともに有害事象が最も多く，フィダキソマイシン群 18 例（6.6%）及びバンコマイシン群 20 例（7.6%）であった。有効性解析対象集団の対象例数は，mITT が 509 例（フィダキソマイシン群 253 例，バンコマイシン群 256 例），PP が 451 例（フィダキソマイシン群 217 例，バンコマイシン群 234 例）であった（表 2.7.3- 8）。

表 2.7.3- 8　　海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］での患者の内訳及び解析対象集団

項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］		海外第 3 相試験［101.1.C.004］	
	FDX	VCM	FDX	VCM
ランダム化された患者	306	323	271	264
試験を中止した患者	39 (12.7%)	50 (15.5%)	43 (15.9%)	44 (16.7%)
試験中止の理由				
有害事象	18 (5.9%)	23 (7.1%)	18 (6.6%)	20 (7.6%)
同意撤回	9 (2.9%)	10 (3.1%)	12 (4.4%)	11 (4.2%)
他の CDI 治療を実施	3 (1.0%)	9 (2.8%)	0	0
治験実施計画書からの逸脱	2 (0.7%)	2 (0.6%)	5 (1.8%)	4 (1.5%)
服薬不良	3 (1.0%)	2 (0.6%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)
追跡不能	3 (1.0%)	4 (1.2%)	1 (0.4%)	6 (2.3%)
無効	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)	0
有効性解析対象集団				
mITT	289	307	253	256
PP	268	280	217	234
mITT-R（mITT for Recurrence）	255	263	222	222
PP-R（PP for Recurrence）	213	219	181	181

例数（ランダム化された患者に対する割合）

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.1.1.3.1，Table 14.2.1.1.1，Table 14.2.1.1.2，Table 14.2.2.1.1，Table 14.2.2.1.2

国内第 3 相試験［CL-3002］

国内第 3 相試験［CL-3002］では 215 例がフィダキソマイシン群又はバンコマイシン群に無作為に割り付けられ，212 例（フィダキソマイシン群 104 例，バンコマイシン群 108 例）に治験薬が投与された。治験薬投与が中止された患者は，フィダキソマイシン群 12 例及びバンコマイシン群 8 例であった。投与中止の理由は，フィダキソマイシン群では有害事象（6 例）が，バンコマイシン群では治験実施計画書からの逸脱（4 例）が最も多く，有害事象による中止がバンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群で多かった。また，後観察期間中に治験を中止した患者は，フィダキソマイシン群 15 例及びバンコマイシン群 23 例であった。有効性解析対象集団の対象例数は，FAS が 212 例（フィダキソマイシン群 104 例，バンコマイシン群 108 例），PPS が 187 例（フィダキソマイシン群 91 例，バンコマイシン群 96 例）であった（表 2.7.3- 9）。

表 2.7.3- 9　　国内第 3 相試験［CL-3002］での患者の内訳及び解析対象集団

項目	FDX	VCM
ランダム化された患者，n (%)[a]	106 (100.0)	109 (100.0)
治験薬を投与された患者，n (%)[a]	104 (98.1)	108 (99.1)
治験薬投与期間を完了した患者，n (%)[b]	92 (88.5)	100 (92.6)
後観察期を実施した患者，n (%)[c]	83 (90.2)	93 (93.0)
試験を完了した患者，n (%)[b]	68 (65.4)	70 (64.8)
治験薬投与期間中に中止した患者，n (%)[b]	12 (11.5)	8 (7.4)
治験薬投与期間中の中止理由，n (%)[b]		
有害事象	6 (5.8)	1 (0.9)
被験者による中止の申し出	1 (1.0)	0
治験実施計画書からの逸脱	3 (2.9)	4 (3.7)
その他	2 (1.9)	3 (2.8)
後観察期間中に中止した患者，n (%)[d]	15 (18.1)	23 (24.7)
後観察期間中の中止理由，n (%)[d]		
観察継続不能	2 (2.4)	1 (1.1)
死に至る	3 (3.6)	2 (2.2)
その他	10 (12.0)	20 (21.5)
有効性解析対象集団，n (%)[a]		
FAS	104 (98.1)	108 (99.1)
再発率を評価する FAS（FAS-R）	87 (82.1)	95 (87.2)
PPS	91 (85.8)	96 (88.1)
再発率を評価する PPS（PPS-R）	75 (70.8)	87 (79.8)
治癒維持率を評価する PPS（PPS-G）	85 (80.2)	95 (87.2)

a：ランダム化された患者に対する割合，b：治験薬を投与された患者に対する割合，
c：治験薬投与期間を完了した患者に対する割合，d：後観察期に移行した患者に対する割合

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.1.1.2，Table 12.1.1.3，Table 12.1.1.4，Table 12.1.1.5，Table 12.1.1.6

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースラインの状況

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.3- 10 に示す。海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］では，女性の割合が 400 mg/日群に比べ 100 mg/日群及び 200 mg/日群で高かった。被験者のほとんどは白人であった。100 mg/日群の身長の平均値が他の投与群と比べて僅かに低かったが，年齢，体重及び BMI の平均値は投与群間で明らかな差はなかった。

表 2.7.3- 10　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の人口統計学的特性（安全性評価対象集団）

項目	100 mg/日群 （N = 16）	200 mg/日群 （N = 16）	400 mg/日群 （N = 16）
性別，例数（割合）			
女性	10 (62.5%)	11 (68.8%)	9 (56.3%)
男性	6 (37.5%)	5 (31.3%)	7 (43.8%)
人種，例数（割合）			
白人	14 (87.5%)	15 (93.8%)	14 (87.5%)
黒人	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0
アジア人	0	0	1 (6.3%)
ヒスパニック	0	0	0
東インド人，アメリカンインディアン	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)
年齢（歳）			
n	16	16	16
平均値（SD）	56.3（17.78）	53.1（22.97）	55.3（17.69）
中央値（最小値，最大値）	54.5（28.0，89.0）	55.5（18.0，88.0）	56.0（18.0，90.0）
体重（kg）			
n	16	15	16
平均値（SD）	69.2（14.00）	68.4（11.46）	67.5（13.56）
中央値（最小値，最大値）	69.3（38.0，89.0）	66.0（52.0，96.0）	65.2（40.0，88.2）
身長（cm）			
n	16	15	16
平均値（SD）	163.8（15.52）	166.4（9.48）	166.2（13.18）
中央値（最小値，最大値）	162.1（122.0，187.5）	170.0（150.0，178.0）	163.8（142.0，193.0）
BMI（kg/m^2）			
n	16	15	16
平均値（SD）	25.8（3.89）	24.9（4.50）	24.3（2.52）
中央値（最小値，最大値）	25.0（17.0，34.0）	24.0（17.0，32.0）	24.5（20.0，28.0）

Source：OPT-80 Phase 2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 6

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］でのベースラインの CDI の症状を表 2.7.3- 11 に示す。一日の排便回数の平均値（SD）は，100 mg/日群で 6.8（2.57）回，200 mg/日群で 6.3（2.62）回，400 mg/日群で 7.1（3.24）回であり，100 mg/日群及び 200 mg/日群と比較して，400 mg/日群で僅かに高かった。*C. difficile* toxin の結果は全ての患者で陽性であった。白血球数の平均値（SD）は，100 mg/日群で 7.9（2.62）$\times 10^9$/L，200 mg/日群で 9.7（5.72）$\times 10^9$/L，400 mg/日群で 8.6（3.10）$\times 10^9$/L であり，100 mg/日群及び 400 mg/日群と比較して，200 mg/日群で僅かに高かった。体温の平均値は投与群間で明らかな差はなかった。

表 2.7.3- 11　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］のベースラインの CDI の症状（安全性評価対象集団）

項目	100 mg/日群	200 mg/日群	400 mg/日群
一日の排便回数			
n	16	16	16
平均値（SD）	6.8（2.57）	6.3（2.62）	7.1（3.24）
中央値（最小値，最大値）	6.5（3.0，10.0）	5.5（3.0，12.0）	7.0（2.0，12.0）
C. difficile toxin，例数（割合）			
陽性	16 (100.0%)	16 (100.0%)	16 (100.0%)
陰性	0	0	0
白血球数（10^9/L）			
n	16	15	16
平均値（SD）	7.9（2.62）	9.7（5.72）	8.6（3.10）
中央値（最小値，最大値）	7.5（3.8，13.8）	8.0（1.4，24.0）	8.6（4.0，13.2）
体温（℃）			
n	16	16	16
平均値（SD）	36.6（0.44）	36.5（0.32）	36.4（0.45）
中央値（最小値，最大値）	36.6（35.9，37.4）	36.5（36.0，37.0）	36.4（35.6，37.5）

Source：OPT-80 Phase 2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 7

海外第３相試験［101.1.C.003］, 海外第３相試験［101.1.C.004］及び国内第３相試験［CL-3002］

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］の被験者の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.3- 12 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］の mITT での年齢の平均値は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 60.3 歳及び 62.9 歳であった。女性患者の割合はそれぞれ 56.7%及び 55.0%であり，いずれの投与群でも男性患者よりも多かった。白人患者の割合はそれぞれ 87.9%及び 86.3%であり，いずれの投与群でも患者の多くは白人であった。身長，体重及び BMI の平均値は投与群間で明らかな差はなかった。入院患者の割合はフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 58.1%及び 60.6%であった。

海外第 3 相試験［101.1.C.004］の mITT での年齢の平均値は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 64.1 歳及び 62.7 歳であった。女性患者の割合はそれぞれ 58.9%及び 62.9%であり，いずれの投与群でも男性患者よりも多かった。白人患者の割合はそれぞれ 92.1%及び 92.6%であり，いずれの投与群でも患者の多くは白人であった。身長，体重及び BMI の平均値は投与群間で明らかな差はなかった。入院患者の割合はフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 69.2%及び 67.2%であった。

国内第 3 相試験［CL-3002］の FAS での年齢の平均値は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 74.0 歳及び 75.0 歳であった。女性患者の割合はそれぞれ 53.8%及び 50.0%であり，いずれの投与群でも男女の割合はほぼ同じであった。身長，体重及び BMI の平均値は投与群間で明らかな差はなかった。国内第 3 相試験［CL-3002］では，入院・外来のデータが記録されていないが, 入院患者のみを対象として実施したため, いずれの投与群も全て入院患者であった。

国内第 3 相試験［CL-3002］と海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］との比較では，国内第 3 相試験では海外第 3 相試験に比べ年齢の平均値が高く，身長，体重及び

BMIにも国内第3相試験と海外第3相試験の間に差異がみられた。また,国内第3相試験[CL-3002]では入院患者のみを対象に試験を実施したが，海外第3相試験［101.1.C.003］及び海外第3相試験［101.1.C.004］ではいずれの投与群でも30%以上の患者が外来患者であった。

表 2.7.3- 12　海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］（mITT）及び国内第 3 相試験［CL-3002］（FAS）の人口統計学的特性及び他の基準値

項目	海外第3相試験［101.1.C.003］		海外第3相試験［101.1.C.004］		国内第3相試験［CL-3002］	
	FDX (N=289)	VCM (N=307)	FDX (N=253)	VCM (N=256)	FDX (N=104)	VCM (N=108)
年齢，歳						
n	289	307	253	256	104	108
平均値（SD）	60.3 (16.87)	62.9 (16.94)	64.1 (18.00)	62.7 (18.28)	74.0 (13.5)	75.0 (12.5)
中央値（最小値，最大値）	61.0 (18, 94)	64.0 (19, 94)	67.0 (18, 94)	65.0 (19, 93)	76.5 (26, 93)	78.0 (21, 92)
性別，n (%)						
男性	125 (43.3)	138 (45.0)	104 (41.1)	95 (37.1)	48 (46.2)	54 (50.0)
女性	164 (56.7)	169 (55.0)	149 (58.9)	161 (62.9)	56 (53.8)	54 (50.0)
人種，n (%)						
白人	254 (87.9)	265 (86.3)	233 (92.1)	237 (92.6)	-	-
黒人又はアフリカ系アメリカ人	30 (10.4)	33 (10.7)	17 (6.7)	17 (6.6)	-	-
アジア人	4 (1.4)	7 (2.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	-	-
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	-	-
身長，cm						
n	289	306	252	255	103	107
平均値（SD）	167.17 (11.106)	166.85 (12.097)	167.01 (9.719)	165.82 (10.921)	155.96 (9.35)	155.92 (10.59)
中央値（最小値，最大値）	167.00 (124.0, 193.0)	167.60 (129.5, 198.0)	166.00 (146.0, 195.6)	165.00 (114.0, 208.0)	155.50 (135.0, 177.6)	156.00 (125.0, 180.5)
体重，kg						
n	289	306	252	256	99	104
平均値（SD）	77.98 (24.078)	76.13 (21.445)	71.38 (20.632)	70.93 (19.794)	52.55 (14.09)	50.74 (11.41)
中央値（最小値，最大値）	74.00 (36.4, 230.6)	73.10 (36.0, 242.3)	68.00 (32.0, 231.6)	67.30 (32.8, 181.4)	52.60 (23.5, 103.7)	50.00 (29.4, 90.8)
BMI，kg/m^2						
n	289	306	252	255	98	104
平均値（SD）	27.87 (8.091)	27.38 (7.437)	25.47 (6.287)	25.74 (6.277)	21.45 (5.00)	20.83 (4.00)
中央値（最小値，最大値）	26.30 (15.9, 79.6)	26.05 (15.4, 83.6)	24.20 (12.5, 63.8)	24.80 (12.8, 51.9)	21.03 (11.8, 39.3)	20.68 (14.4, 32.5)
入院・外来，n (%)						
入院患者	168 (58.1)	186 (60.6)	175 (69.2)	172 (67.2)	-	-
外来患者	121 (41.9)	121 (39.4)	78 (30.8)	84 (32.8)	-	-

- : データなし

Source：海外第3相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.1.1.1.1，Table 14.1.1.2.1，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.1.2.1.1

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］でのベースラインの CDI の症状を表 2.7.3- 13 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］では，過去 3 カ月以内の CDI 発症のない患者の割合はそれぞれ 83.4%及び 82.4%，*C. difficile* strain の型が BI 株の割合はそれぞれ 37.6%及び 38.5%，CDI の重症度が重度の患者の割合はそれぞれ 25.6%及び 26.4%であった。ベースラインの CDI の症状には，いずれの項目でも投与群間に差異はみられなかった。

海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，過去 3 カ月以内の CDI 発症のない患者の割合はそれぞれ 84.2%及び 85.9%，*C. difficile* strain の型が BI 株の割合はそれぞれ 33.2%及び 33.1%，CDI の重症度が重度の患者の割合はそれぞれ 24.9%及び 23.8%であった。ベースラインの CDI の症状には，いずれの項目でも投与群間に差異はみられなかった。

国内第 3 相試験［CL-3002］では，過去 3 カ月以内の CDI 発症のない患者の割合はフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 88.5%及び 88.9%，*C. difficile* strain の型が BI 株の割合はそれぞれ 1.5%及び 0%, CDI の重症度が重度の患者の割合はそれぞれ 24.0%及び 20.4%であった。ベースラインの CDI の症状には，いずれの項目でも投与群間に差異はみられなかった。

国内第 3 相試験［CL-3002］と海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］との比較では，*C. difficile* strain の型は，国内第 3 相試験［CL-3002］では BI 株はフィダキソマイシン群で 1 例にみられただけであったが，海外第 3 相試験［101.1.C.003］ではフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 37.6%及び 38.5%，海外第 3 相試験［101.1.C.004］ではそれぞれ 33.2%及び 33.1%が BI 株であり，国内試験と海外試験で差異が認められた。その他の CDI の症状については，CDI の重症度，過去 3 カ月以内の CDI 発症の有無を含め，有効性評価に影響を及ぼす可能性がある差異はみられなかった。なお, 無形便の排便回数は, 国内第 3 相試験［CL-3002］と海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では測定時期が異なるため，厳密な比較はできなかった。

表 2.7.3- 13　海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］（mITT）及び国内第 3 相試験［CL-3002］（FAS）のベースラインの CDI の症状

項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］		海外第 3 相試験［101.1.C.004］		国内第 3 相試験［CL-3002］	
	FDX (N=289)	VCM (N=307)	FDX (N=253)	VCM (N=256)	FDX (N=104)	VCM (N=108)
過去 3 カ月以内の CDI 発症の有無，n (%)						
発症なし	241 (83.4)	253 (82.4)	213 (84.2)	220 (85.9)	92 (88.5)	96 (88.9)
発症あり	48 (16.6)	54 (17.6)	40 (15.8)	36 (14.1)	12 (11.5)	12 (11.1)
無形便の排便回数 [a]，回						
n	289	307	252	256	100	104
平均値（SD）	8.1 (4.23)	8.3 (5.34)	7.5 (4.36)	7.5 (4.35)	5.8 (6.3)	5.6 (3.9)
中央値（最小値，最大値）	7.0 (4, 32)	6.0 (4, 50)	6.0 (4, 30)	6.0 (3, 30)	4.0 (0, 60)	5.0 (0, 29)
CDI に対する抗菌薬の使用，n (%)						
使用歴あり	112 (38.9)	122 (39.7)	98 (38.7)	97 (37.9)	-	-
使用歴なし	176 (61.1)	185 (60.3)	155 (61.3)	159 (62.1)	-	-

項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］		海外第 3 相試験［101.1.C.004］		国内第 3 相試験［CL-3002］	
	FDX (N=289)	VCM (N=307)	FDX (N=253)	VCM (N=256)	FDX (N=104)	VCM (N=108)
MTZ の使用及び効果 [b]，n (%)						
無効	13 (4.5)	17 (5.5)	12 (4.7)	9 (3.5)	5 (4.8)	3 (2.8)
無効の判断なし	276 (95.5)	290 (94.5)	241 (95.3)	247 (96.5)	99 (95.2)	105 (97.2)
C. difficile strain の型，n (%)						
BI	76 (37.6)	82 (38.5)	65 (33.2)	60 (33.1)	1 (1.5)	0
Non-BI	126 (62.4)	131 (61.5)	131 (66.8)	121 (66.9)	64 (98.5)	75 (100.0)
Missing	-	-	-	-	39	33
ベースラインの CDI の重症度，n (%)						
軽度・中等度	215 (74.4)	226 (73.6)	190 (75.1)	195 (76.2)	79 (76.0)	86 (79.6)
重度	74 (25.6)	81 (26.4)	63 (24.9)	61 (23.8)	25 (24.0)	22 (20.4)

-：データなし

a：無形便の排便回数は，国内第 3 相試験［CL-3002］では登録日，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では CDI 治療前 24 時間

b：無効；国内第 3 相試験［CL-3002］では 3 日間以上治療したが臨床的な改善がみられない場合に該当
無効の判断なし；国内第 3 相試験［CL-3002］では投与されていない患者に該当

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.1.1.2.1，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.1.2.1.1

2.7.3.3.1.3　治験薬の投与状況

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］

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

海外第３相試験[101.1.C.003]，海外第３相試験[101.1.C.004]及び国内第３相試験[CL-3002]

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での治験薬の投与状況を表 2.7.3- 14 に示す。

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

表 2.7.3- 14　海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］（mITT）及び国内第 3 相試験［CL-3002］（FAS）での治験薬の投与状況

項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］		海外第 3 相試験［101.1.C.004］		国内第 3 相試験［CL-3002］	
	FDX (N=289)	VCM (N=307)	FDX (N=253)	VCM (N=256)	FDX (N=104)	VCM (N=108)
投与期間[a]（日）						
平均値（SD）	10.2 (2.2)	10.3 (2.3)	10.2 (2.2)	10.3 (2.4)	10.1 (2.3)	10.4 (1.8)
中央値（最小値，最大値）	11.0 (1, 14)	11.0 (1, 22)	11.0 (1, 12)	11.0 (1, 15)	11.0 (2, 11)	11.0 (2, 11)
投与期間（日）[a]，n (%)						
1	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (1.2)	4 (1.6)	0	0
2	7 (2.4)	5 (1.6)	2 (0.8)	7 (2.7)	3 (2.9)	1 (0.9)
3	5 (1.7)	5 (1.6)	6 (2.4)	3 (1.2)	3 (2.9)	1 (0.9)
4	4 (1.4)	6 (2.0)	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (1.9)	2 (1.9)
5	1 (0.3)	5 (1.6)	3 (1.2)	4 (1.6)	0	1 (0.9)
6	5 (1.7)	3 (1.0)	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (1.0)	3 (2.8)
7	4 (1.4)	5 (1.6)	5 (2.0)	2 (0.8)	1 (1.0)	1 (0.9)
8	3 (1.0)	4 (1.3)	4 (1.6)	2 (0.8)	2 (1.9)	0
9	6 (2.1)	2 (0.7)	5 (2.0)	3 (1.2)	0	0
10	25 (8.7)	35 (11.4)	24 (9.5)	24 (9.4)	12 (11.5)	12 (11.1)
11	218 (75.4)	215 (70.0)	182 (71.9)	182 (71.1)	80 (76.9)	87 (80.6)
12	8 (2.8)	16 (5.2)	13 (5.1)	18 (7.0)	0	0
13	1 (0.3)	2 (0.7)	0	3 (1.2)	0	0
14	1 (0.3)	0	0	0	0	0
15	0	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	0
22	0	1 (0.3)	0	0	0	0
投与期間[a]（日），n (%)						
<3	8 (2.8)	7 (2.3)	5 (2.0)	11 (4.3)	3 (2.9)	1 (0.9)
>=3 to <10	28 (9.7)	30 (9.8)	29 (11.5)	17 (6.6)	9 (8.7)	8 (7.4)
>=10 to <=11	243 (84.1)	250 (81.4)	206 (81.4)	206 (80.5)	92 (88.5)	99 (91.7)
>=12	10 (3.5)	20 (6.5)	13 (5.1)	22 (8.6)	0	0
服薬率[b]，%						
平均値（SD）	91.73 (21.12)	91.34 (21.45)	91.52 (21.55)	92.05 (22.59)	92.02 (22.19)	93.89 (18.39)
中央値（最小値，最大値）	100.00 (5.0, 100.0)	100.00 (5.0, 100.0)	100.00 (5.0, 110.0)	100.00 (2.5, 110.0)	100.00 (10.0, 100.0)	100.00 (10.0, 100.0)
服薬率[b]（%），n (%)						
<20	9 (3.1)	9 (2.9)	5 (2.0)	12 (4.7)	3 (2.9)	1 (0.9)
>=20 to <50	11 (3.8)	15 (4.9)	12 (4.7)	9 (3.5)	6 (5.8)	7 (6.5)
>=50 to <60	4 (1.4)	5 (1.6)	5 (2.0)	0	1 (1.0)	1 (0.9)
>=60 to <80	8 (2.8)	8 (2.6)	10 (4.0)	4 (1.6)	3 (2.9)	1 (0.9)
>=80 to <100	43 (14.9)	71 (23.1)	34 (13.4)	57 (22.3)	2 (1.9)	9 (8.3)
100	214 (74.0)	199 (64.8)	174 (68.8)	161 (62.9)	89 (85.6)	89 (82.4)
>100	0	0	13 (5.1)	13 (5.1)	-	-

-：データなし

a：治験薬投与最終日−治験薬投与開始日+1

b：実服薬回数÷既定服薬回数×100

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 273_03_03_01_01_01，表 273_03_03_01_02_01，CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-4）Table 1.3.1

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 治癒率

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での治癒率の結果を表 2.7.3- 15 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］の PP での治癒率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 92.2%及び 89.6%であり，フィダキソマイシン群の治癒率はバンコマイシン群よりやや高かった。治癒率の差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は 2.5%（−2.4%，7.3%）であり，治癒率の差の 95%信頼区間の下限値は−10%を上回った。mITT での治癒率はそれぞれ 88.2%及び 85.7%であり，PP の結果と同様，フィダキソマイシン群の治癒率はバンコマイシン群よりやや高く，治癒率の差の 95%信頼区間の下限値は−10%を上回った。これらの結果より，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性が示された。

海外第 3 相試験［101.1.C.004］の PP での治癒率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 91.7%及び 90.6%であり，フィダキソマイシン群の治癒率はバンコマイシン群よりやや高かった。治癒率の差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は 1.1%（−4.2%，6.4%）であり，治癒率の差の 95%信頼区間の下限値は−10%を上回った。mITT での治癒率はそれぞれ 87.7%及び 86.7%であり，PP の結果と同様，フィダキソマイシン群の治癒率はバンコマイシン群よりやや高く，治癒率の差の 95%信頼区間の下限値は−10%を上回った。これらの結果より，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性が示された。

国内第 3 相試験［CL-3002］の FAS での治癒率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 83.7%及び 88.0%であり，バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群でやや低かった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は−4.4%（−13.8%，5.0%）であった。PPS での治癒率は，それぞれ 89.0%及び 91.7%であり，FAS の結果と同様，バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群でやや低かった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差とその 95%信頼区間は−2.6%（−11.3%，6.0%）であった。

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

90.6%及び 91.7%であり，いずれの試験でも同程度であった。フィダキソマイシン群の治癒率は，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］ではバンコマイシン群より高く，国内第 3 相試験［CL-3002］ではバンコマイシン群より低かった。海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，治癒率の群間差は mITT と PP で同程度であったが，国内第 3 相試験［CL-3002］では，FAS での治癒率の群間差（−4.4%）は，PPS での群間差（−2.6%）に比べやや広かった。

表 2.7.3- 15　海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での治癒率（PP/PPS，mITT/FAS）

項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］		海外第 3 相試験［101.1.C.004］		国内第 3 相試験［CL-3002］	
	FDX	VCM	FDX	VCM	FDX	VCM
PP/PPS						
治癒率，n/N (%)	247/268 (92.2)	251/280 (89.6)	199/217 (91.7)	212/234 (90.6)	81/91 (89.0)	88/96 (91.7)
治癒率の 95%信頼区間（%）	88.2, 94.9	85.5, 92.7	87.2, 94.7	86.1, 93.7	82.6, 95.4	86.1, 97.2
治癒率の差（%）	2.5		1.1		-2.6	
差の 95%信頼区間（%）	-2.4, 7.3		-4.2, 6.4		-11.3, 6.0	
mITT/FAS						
治癒率，n/N (%)	255/289 (88.2)	263/307 (85.7)	222/253 (87.7)	222/256 (86.7)	87/104 (83.7)	95/108 (88.0)
治癒率の 95%信頼区間（%）	84.0, 91.5	81.3, 89.2	83.1, 91.2	82.0, 90.4	76.5, 90.8	81.8, 94.1
治癒率の差	2.6		1.0		-4.4	
差の 95%信頼区間	-2.9, 8.0		-4.8, 6.8		-13.8, 5.0	

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］の 95%信頼区間は Agresti が推奨する方法による信頼区間を用い，国内第 3 相試験［CL-3002］の治癒率及び 95%信頼区間は，CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いて算出した。

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

2.7.3.3.2.2　再発率

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での再発率の結果を表 2.7.3- 16 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］の PP-R での再発率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 13.1%及び 24.2%であり，フィダキソマイシン群の再発率はバンコマイシン群より低かった。再発率の差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は−11.1%（−18.2%，−3.7%）であり，再発率の差の 95%信頼区間の上限値は 0 を下回った。事後解析の結果，統計学的に有意な差が認められた（P=0.0032，Pearson のカイ二乗検定）。mITT-R での再発率はそれぞれ 15.7%及び 25.1%であり，PP-R の結果と同様，フィダキソマイシン群の再発率はバンコマイシン群より低く，再発率の差の 95%信頼区間の上限値は 0 を下回った。事後解析の結果，統計学的に有意な差が認められた（P=0.0080，Pearson のカイ二乗検定）。

海外第 3 相試験［101.1.C.004］の PP-R での再発率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 12.7%及び 25.4%であり，フィダキソマイシン群の再発率はバンコマイシン群より

低かった。再発率の差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は−12.7%（−20.6%，−4.6%）であり，再発率の差の 95%信頼区間の上限値は 0 を下回った。また，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する優越性が認められた（P=0.0021, Pearson のカイ二乗検定）。mITT-R での再発率はそれぞれ 12.6%及び 27.0%であり，PP-R の結果と同様，フィダキソマイシン群の再発率はバンコマイシン群より低く，再発率の差の 95%信頼区間の上限値は 0 を下回った。また，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する優越性が認められた（P=0.0001，Pearson のカイ二乗検定）。

国内第 3 相試験［CL-3002］の FAS-R での再発率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 19.5%及び 25.3%であり，バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群で低かった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は−4.9%（−16.7%, 7.0%）であった。PPS-R での再発率は，それぞれ 16.0%及び 24.1%であり，バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群で低かった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差とその 95%信頼区間は−6.6%（−18.6%，5.4%）であった。

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

表 2.7.3- 16　　海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での再発率（PP-R/PPS-R，mITT-R/FAS-R）

項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］		海外第 3 相試験［101.1.C.004］		国内第 3 相試験［CL-3002］	
	FDX	VCM	FDX	VCM	FDX	VCM
PP-R/PPS-R						
再発率，n/N (%)	28/213 (13.1)	53/219 (24.2)	23/181 (12.7)	46/181 (25.4)	12/75 (16.0)	21/87 (24.1)
再発率の 95%信頼区間（%）	9.2, 18.4	19.0, 30.3	8.6, 18.4	19.6, 32.3	7.7, 24.3	15.1, 33.1
再発率の差（%）	-11.1		-12.7		-6.6	
差の 95%信頼区間（%）	-18.2, -3.7		-20.6, -4.6		-18.6, 5.4	
P 値 [a]	P=0.0032		P=0.0021		-	
mITT-R/FAS-R						
再発率，n/N (%)	40/255 (15.7)	66/263 (25.1)	28/222 (12.6)	60/222 (27.0)	17/87 (19.5)	24/95 (25.3)
再発率の 95%信頼区間（%）	11.7, 20.7	20.2, 30.7	8.9, 17.7	21.6, 33.3	11.2, 27.9	16.5, 34.0
再発率の差（%）	-9.4		-14.4		-4.9	
差の 95%信頼区間（%）	-16.2, -2.5		-21.6, -7.0		-16.7, 7.0	
P 値 [a]	P=0.0080		P=0.0001		-	

-：データなし

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］の 95%信頼区間は Agresti が推奨する方法による信頼区間を用い，国内第 3 相試験［CL-3002］の再発率及び 95%信頼区間は，CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いて算出した。

a：Pearson のカイ二乗検定

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.2.1.1，Table 14.2.2.1.2，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.2.2.1，Table 12.3.2.2.2.2

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］で Day 10 までに CDI の症状緩和が認められた患者を対象として CDI の再発の有無を評価した結果を表 2.7.3- 17 に示す。

症状緩和が認められた患者のうち再発がみられた患者の割合は，100 mg/日群で 16.7%，400 mg/日群で 7.7%であり，200 mg/日群で再発がみられた患者はいなかった。

表 2.7.3- 17　　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での再発率（mITT）

項目	100 mg/日群 (N=6)	200 mg/日群 (N=8)	400 mg/日群 (N=13)
再発なし	5 (83.3)	8 (100.0)	12 (92.3)
再発あり	1 (16.7)	0	1 (7.7)

例数（%）

Source：OPT-80-P2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 9

2.7.3.3.2.3　治癒維持率

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での治癒維持率の結果を表 2.7.3- 18 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］の PP での治癒維持率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 77.6%及び 67.1%であり，フィダキソマイシン群の治癒維持率はバンコマイシン

群より高かった。治癒維持率の差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は 10.5%（3.0%，17.8%）であり，治癒維持率の差の 95%信頼区間の下限値は 0 を上回った。事後解析の結果，統計学的に有意な差が認められた（P=0.0062，Pearson のカイ二乗検定）。mITT での治癒維持率はそれぞれ 74.4%及び 64.2%であり，PP の結果と同様，治癒維持率の差の 95%信頼区間の下限値は 0 を上回った。事後解析の結果，統計学的に有意な差が認められた（P=0.0069，Pearson のカイ二乗検定）。

海外第 3 相試験［101.1.C.004］の PP での治癒維持率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 79.7%及び 65.4%であり，フィダキソマイシン群の治癒維持率はバンコマイシン群より高かった。治癒維持率の差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は 14.3%（6.1%，22.3%）であり，治癒維持率の差の 95%信頼区間の下限値は 0 を上回った。また，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する優越性が認められた（P=0.0007，Pearson のカイ二乗検定）。mITT での治癒維持率はそれぞれ 76.7%及び 63.3%であり，PP の結果と同様，治癒維持率の差の 95%信頼区間の下限値は 0 を上回った。また，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する優越性が認められた（P=0.0010，Pearson のカイ二乗検定）。

国内第 3 相試験［CL-3002］の FAS での治癒維持率は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 67.3%及び 65.7%であった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は 1.2%（−11.3%，13.7%）であった。治癒維持率はフィダキソマイシンの方が高かったものの，治癒維持率の差の 95%信頼区間の下限値は−10%を上回っておらず，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性は検証されなかった。PPS-G での治癒維持率は，それぞれ 74.1%及び 69.5%であり，バンコマイシン群に比べフィダキソマイシン群で高かった。CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いたときの群間差とその 95%信頼区間は 3.9%（−9.1%，16.8%）であり，95%信頼区間の下限値は−10%を上回った。

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

表 2.7.3- 18　海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での治癒維持率（PP/PPS-G，mITT/FAS）

項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］		海外第 3 相試験［101.1.C.004］		国内第 3 相試験［CL-3002］	
	FDX	VCM	FDX	VCM	FDX	VCM
PP/PPS-G						
治癒維持率，n/N (%)	208/268 (77.6)	188/280 (67.1)	173/217 (79.7)	153/234 (65.4)	63/85 (74.1)	66/95 (69.5)
治癒維持率の 95%信頼区間（%）	72.2, 82.2	61.4, 72.4	73.8, 84.5	59.1, 71.2	(64.8, 83.4)	(60.2, 78.7)
治癒維持率の差（%）	10.5		14.3		3.9	
差の 95%信頼区間 [a]（%）	3.0, 17.8		6.1, 22.3		-9.1, 16.8	
P 値 [a]	P=0.0062		P=0.0007		-	
mITT/FAS						
治癒維持率，n/N (%)	215/289 (74.4)	197/307 (64.2)	194/253 (76.7)	162/256 (63.3)	70/104 (67.3)	71/108 (65.7)
治癒維持率の 95%信頼区間（%）	69.0, 79.1	58.7, 69.3	71.1, 81.5	57.2, 68.9	58.3, 76.3	56.8, 74.7
治癒維持率の差（%）	10.2		13.4		1.2	
差の 95%信頼区間（%）	2.8, 17.5		5.4, 21.1		-11.3, 13.7	
P 値 [a]	P=0.0069		P=0.0010		-	

- : データなし

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］の 95%信頼区間は Agresti が推奨する方法による信頼区間を用い，国内第 3 相試験［CL-3002］の治癒維持率及び 95%信頼区間は，CDI の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いて算出した。

a : Pearson のカイ二乗検定

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

2.7.3.3.2.4　下痢消失までの期間

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での下痢消失までの期間を表 2.7.3- 19 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3- 1，図 2.7.3- 2，図 2.7.3- 3，図 2.7.3- 4，図 2.7.3- 5 及び図 2.7.3- 6 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］の PP での下痢消失までの期間の中央値は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で，それぞれ 68.0 時間及び 80.0 時間であった。下痢消失までの期間の中央値は両投与群でほぼ同様であり，投与群間で統計学的に有意な差はなかった（P=0.782，ログランク検定）。Kaplan-Meier 曲線でも，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の下痢消失までの期間に差はみられなかった（図 2.7.3- 1）。mITT での下痢消失までの期間の中央値は，それぞれ 73.0 時間及び 82.0 時間であり，PP の結果と同様，両投与群でほぼ同様であり，投与群間で統計学的に有意な差はなかった（P=0.922，ログランク検定）。Kaplan-Meier 曲線でも，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の下痢消失までの期間に差はみられなかった（図 2.7.3- 2）。

海外第 3 相試験［101.1.C.004］の PP での下痢消失までの期間の中央値は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で，それぞれ 71.5 時間及び 75.0 時間であった。下痢消失までの期間の中

央値は両投与群でほぼ同様であり，投与群間で統計学的に有意な差はなかった（P=0.498，ログランク検定）。Kaplan-Meier 曲線でも，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の下痢消失までの期間に差はみられなかった（図 2.7.3- 3）。mITT での下痢消失までの期間の中央値は，それぞれ 78.0 時間及び 80.0 時間であった。PP の結果と同様，両投与群でほぼ同様であり，投与群間で統計学的に有意な差はなかった（P=0.843，ログランク検定）。Kaplan-Meier 曲線でも，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の下痢消失までの期間に差はみられなかった（図 2.7.3- 4）。

国内第 3 相試験［CL-3002］の FAS での下痢消失までの期間の中央値は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で，それぞれ 4.0 日及び 3.0 日であった。下痢消失までの期間の中央値は両投与群でほぼ同様であり，投与群間で統計学的に有意な差はなかった（P=0.342，ログランク検定）。Kaplan-Meier 曲線でも，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の下痢消失までの期間に差はみられなかった（図 2.7.3- 5）。PPS での下痢消失までの期間の中央値は，それぞれ 4.0 日及び 3.0 日であった。FAS の結果と同様，両投与群でほぼ同様であり，投与群間で統計学的に有意な差はなかった（P=0.362，ログランク検定）。Kaplan-Meier 曲線でも，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の下痢消失までの期間に差はみられなかった（図 2.7.3- 6）。

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

表 2.7.3- 19　海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での下痢消失までの期間（PP/PPS，mITT/FAS）

項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］		海外第 3 相試験［101.1.C.004］		国内第 3 相試験［CL-3002］	
	FDX	VCM	FDX	VCM	FDX	VCM
PP/PPS						
下痢が消失した患者の割合，n/N (%)	186/268 (81.6)	205/280 (84.0)	164/217 (84.5)	168/234 (82.0)	82/91 (90.1)	88/96 (91.7)
下痢消失までの期間（時間/日）[a]						
25 パーセンタイル（95%信頼区間）[b]	33.0 (31.0, 38.0)	38.0 (31.0, 53.0)	34.0 (30.0, 43.0)	32.0 (28.0, 44.0)	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (1.0, 2.0)
50 パーセンタイル（95%信頼区間）[b]	68.0 (57.0, 79.0)	80.0 (69.0, 98.0)	71.5 (54.0, 80.0)	75.0 (57.0, 92.0)	4.0 (3.0, 5.0)	3.0 (2.0, 4.0)
75 パーセンタイル（95%信頼区間）[b]	152 (129, 195)	169 (140, 180)	146 (123, 176)	163 (128, 187)	7.0 (5.0, 8.0)	6.0 (5.0, 7.0)
P 値						
ログランク検定	P=0.782		P=0.498		P=0.362	
Wilcoxon-Gehan 検定	P=0.359		P=0.705		-	
mITT/FAS						
下痢が消失した患者の割合，n/N (%)	188/289 (75.5)	209/307 (77.7)	176/253 (77.2)	174/256 (76.7)	90/104 (86.5)	97/108 (89.8)
下痢消失までの期間（時間/日）[a]						
25 パーセンタイル（95%信頼区間）[b]	34.0 (31.0, 47.0)	48.0 (34.0, 54.0)	36.0 (32.0, 47.0)	33.0 (29.0, 47.0)	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (-, -)
50 パーセンタイル（95%信頼区間）[b]	73.0 (58.0, 84.0)	82.0 (76.0, 104)	78.0 (60.0, 98.0)	80.0 (62.0, 97.0)	4.0 (3.0, 5.0)	3.0 (2.0, 4.0)
75 パーセンタイル（95%信頼区間）[b]	176 (145, 204)	173 (146, 187)	155 (131, 191)	171 (139, 193)	7.0 (5.0, 9.0)	6.0 (5.0, 7.0)
P 値						
ログランク検定	P=0.922		P=0.843		P=0.342	
Wilcoxon-Gehan 検定	P=0.417		P=0.982		-	

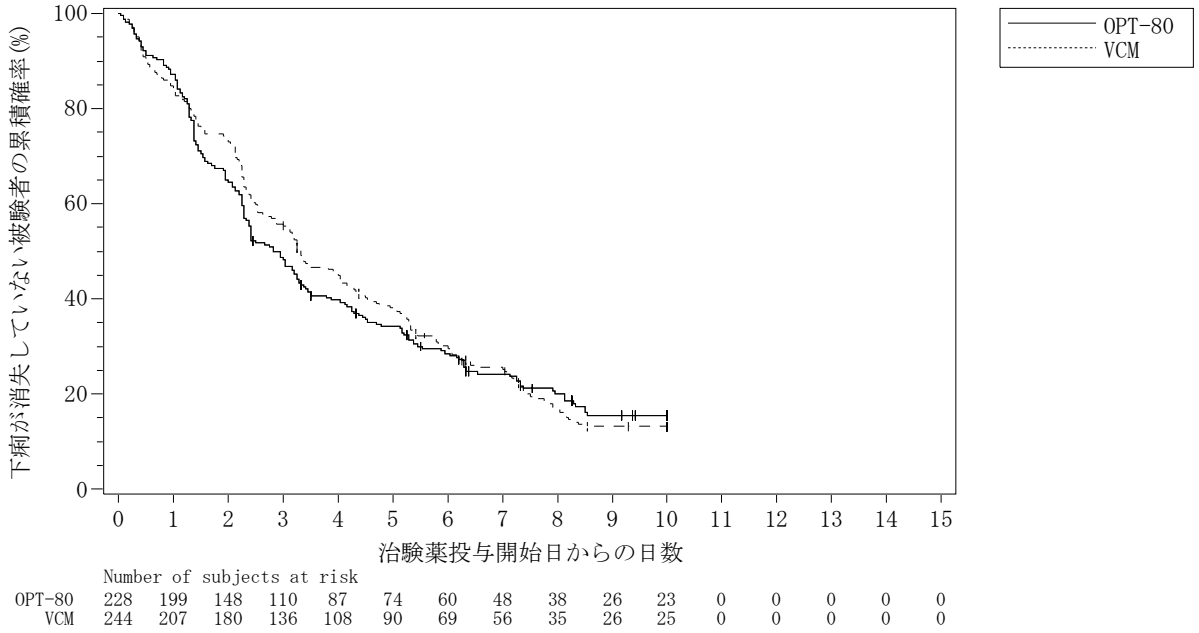
-：データなし

a：海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］の単位は時間，国内第 3 相試験［CL-3002］の単位は日

b：Kaplan- Meier 推定値

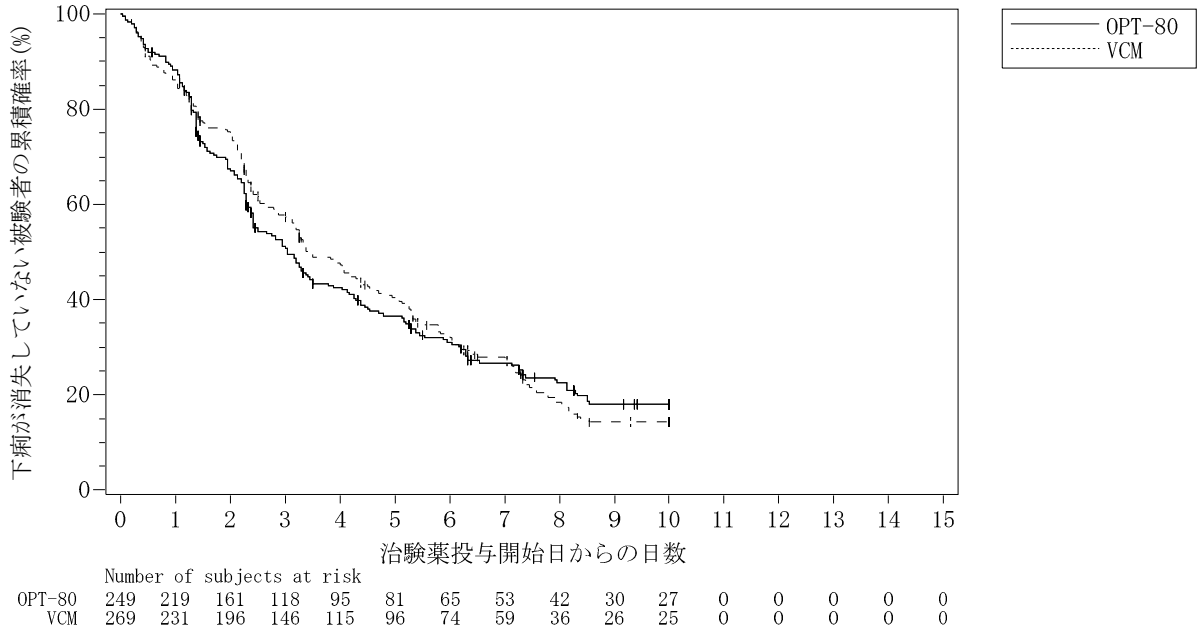
Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.5.1, Table 14.2.5.2, CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.4.1.1，Table 12.3.2.4.1.2，Figure 12.3.2.1，Figure 12.3.2.2

図 2.7.3- 1　　海外第 3 相試験［101.1.C.003］での下痢消失までの期間の Kaplan-Meier プロット（PP）



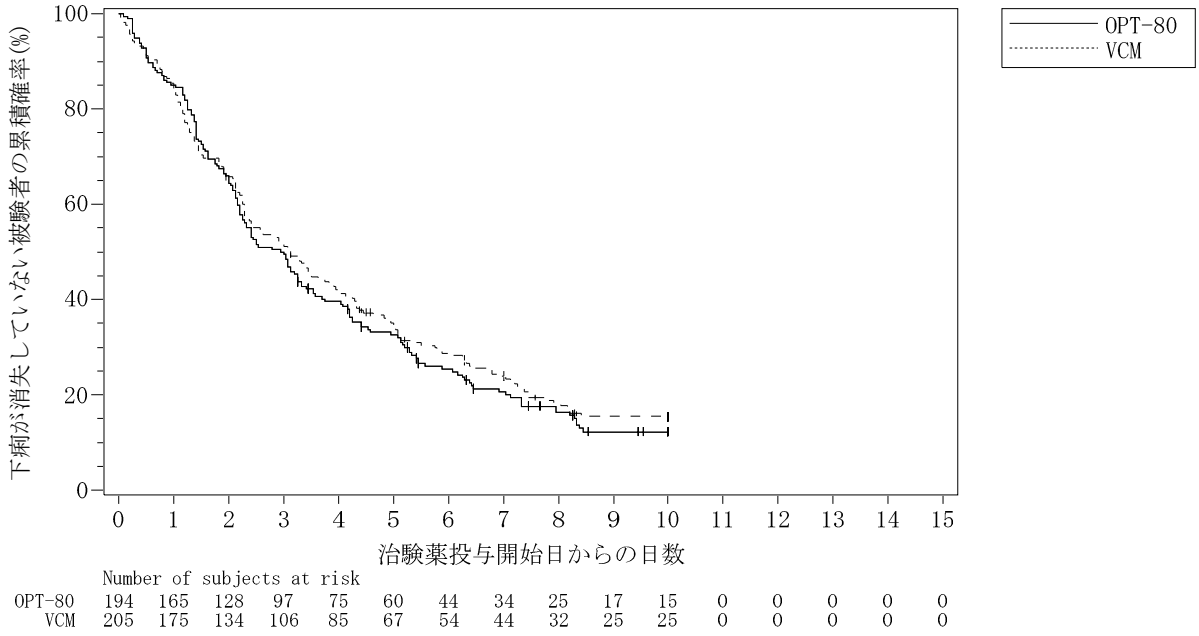
Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-4）Figure 2.1.1.2

図 2.7.3- 2　　海外第 3 相試験［101.1.C.003］での下痢消失までの期間の Kaplan-Meier プロット（mITT）



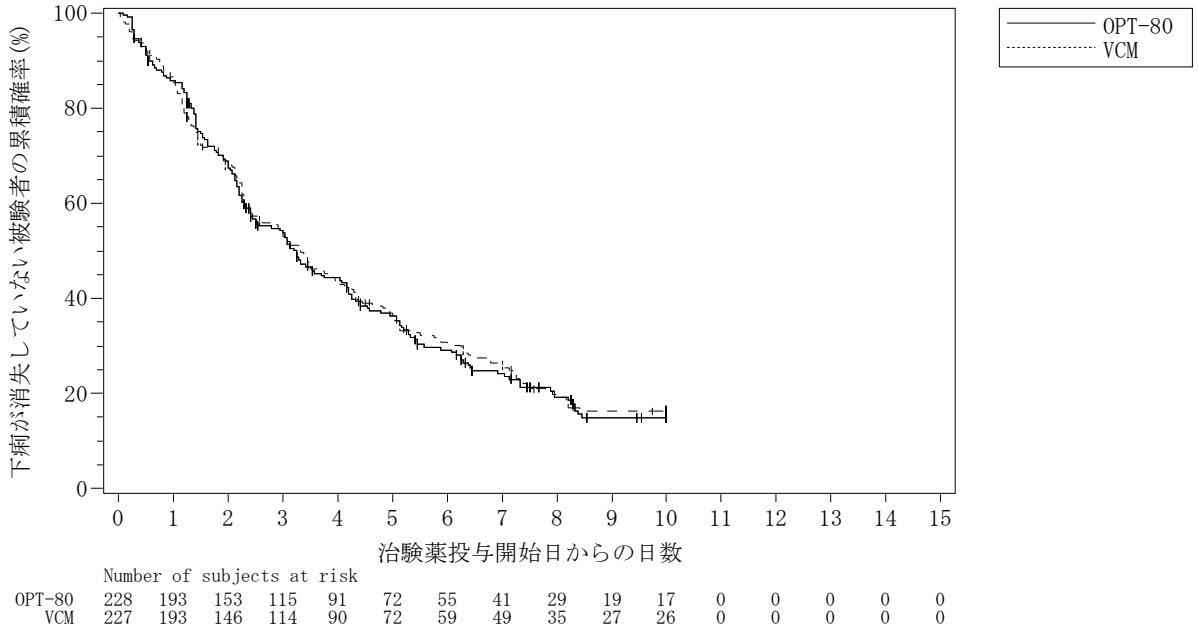
Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-4）Figure 2.1.1.1

図 2.7.3- 3　　海外第 3 相試験［101.1.C.004］での下痢消失までの期間の Kaplan-Meier プロット（PP）



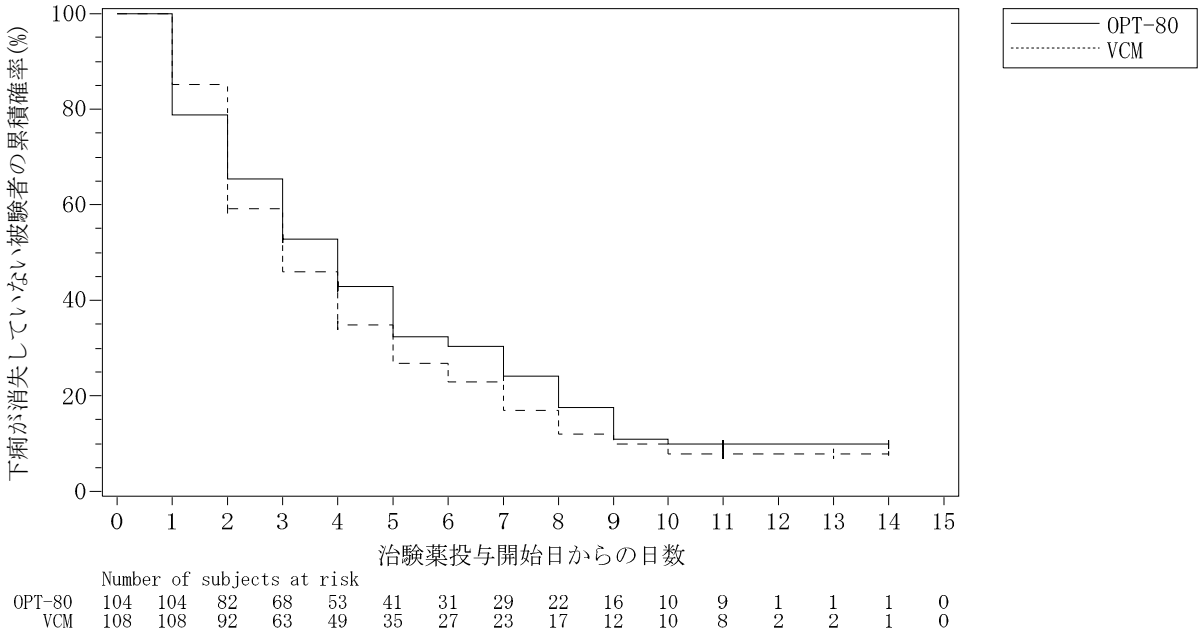
Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-4）Figure 2.1.2.2

図 2.7.3- 4　　海外第 3 相試験［101.1.C.004］での下痢消失までの期間の Kaplan-Meier プロット（mITT）



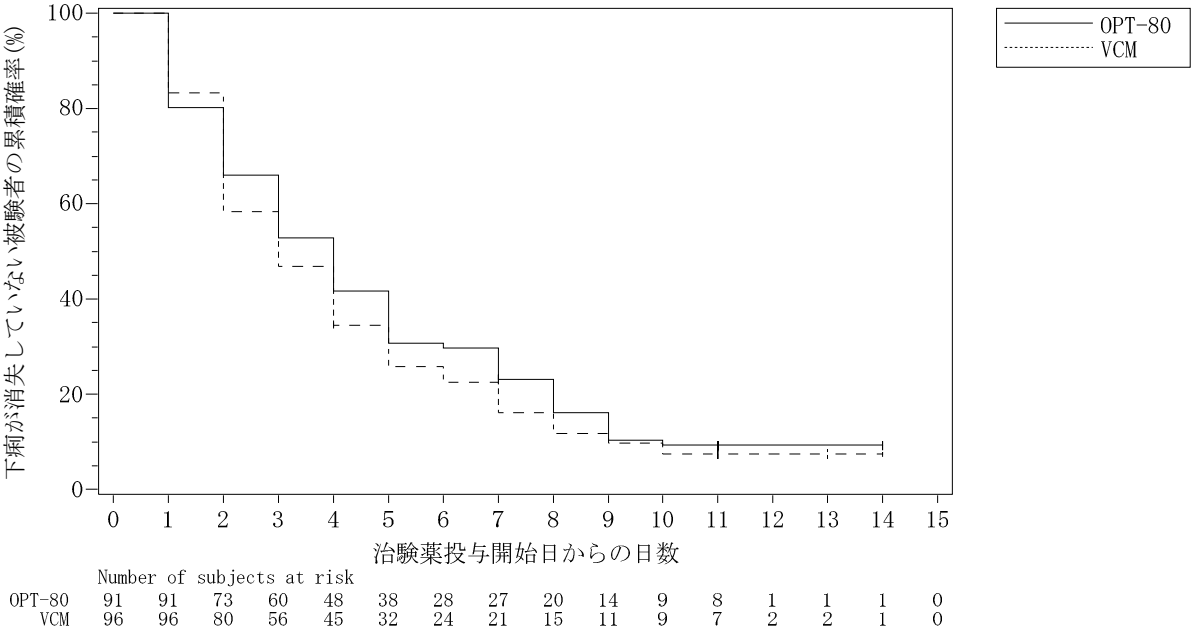
Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-4）Figure 2.1.2.1

図 2.7.3- 5　　国内第 3 相試験［CL-3002］での下痢消失までの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）



Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-4）Figure 1.2.3.1

図 2.7.3- 6　　国内第 3 相試験［CL-3002］での下痢消失までの期間の Kaplan-Meier プロット（PPS）



Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-4）Figure 1.2.3.2

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での下痢消失までの期間

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］では，用量が高いほど下痢消失までの期間が短くなる傾向がみられた。下痢消失までの期間の中央値は，100 mg/日群で 5.5 日，200 mg/日群で 3.5 日，400 mg/日群で 3.0 日であった。一般化 Wilcoxon 検定を行った結果，投与群間に統計学的に有意な差はみられなかった（表 2.7.3- 20）。

表 2.7.3- 20　　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での下痢消失までの期間（mITT）

項目	100 mg/日群（N=16）	200 mg/日群（N=16）	400 mg/日群（N=15）	P 値
下痢消失例数	10	12	14	-
打ち切り例数 [a]	6	4	1	-
中央値（日）[b]	5.5	3.5	3.0	-
中央値の 95%信頼区間（日）[b]	(3.0, -[d])	(2.0, 7.0)	(3.0, 4.0)	-
P 値 [c]	-	-	-	0.1912

a：下痢が回復しなかった患者

b：Kaplan-Meier 推定値

c：一般化 Wilcoxon 検定

d：Day 10 に打ち切り

Source：OPT-80-Phase 2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10

2.7.3.3.2.5　CDI 再発までの期間

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での CDI 再発までの期間を表 2.7.3- 21 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3- 7，図 2.7.3- 8，図 2.7.3- 9，図 2.7.3- 10，図 2.7.3- 11 及び図 2.7.3- 12 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］の PP-R での CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で，それぞれ 23.0 日及び 9.0 日であった。CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，フィダキソマイシン群よりバンコマイシン群で短く，投与群間で統計学的に有意な差がみられた（P=0.002，ログランク検定）。Kaplan-Meier 曲線でも，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の CDI 再発までの期間には明らかな差異が認められた（図 2.7.3- 7）。mITT-R での CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，それぞれ 21.0 日及び 9.0 日であり，PP-R の結果と同様，フィダキソマイシン群よりバンコマイシン群で短く，投与群間で統計学的に有意な差がみられた（P=0.006，ログランク検定）。Kaplan-Meier 曲線でも，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の CDI 再発までの期間には明らかな差異が認められた（図 2.7.3- 8）。

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

2.7.3- 9)。mITT-R での CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，それぞれ 18.0 日及び 8.0 日であった。PP-R の結果と同様，フィダキソマイシン群よりバンコマイシン群で短く，投与群間で統計学的に有意な差がみられた（P=0.000，ログランク検定）。Kaplan-Meier 曲線でも，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の CDI 再発までの期間には明らかな差異が認められた（図 2.7.3- 10）。

国内第 3 相試験［CL-3002］の FAS-R での CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で，それぞれ 11.0 日及び 8.0 日であった。CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，フィダキソマイシン群よりバンコマイシン群で短かったが，投与群間で統計学的に有意な差はなかった（P=0.330，ログランク検定）。Kaplan-Meier 曲線では，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の CDI 再発までの期間には差異が認められた（図 2.7.3- 11）。PPS-R での CDI 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は, それぞれ 16.0 日及び 8.0 日であった。FAS-R の結果と同様，フィダキソマイシン群よりバンコマイシン群で短かったが，投与群間で統計学的に有意な差はなかった（P=0.187，ログランク検定）。Kaplan-Meier 曲線では，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群の CDI 再発までの期間には差異が認められた（図 2.7.3- 12）。

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

表 2.7.3- 21　海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での CDI 再発までの期間（PP-R/PPS-R，mITT-R/FAS-R）

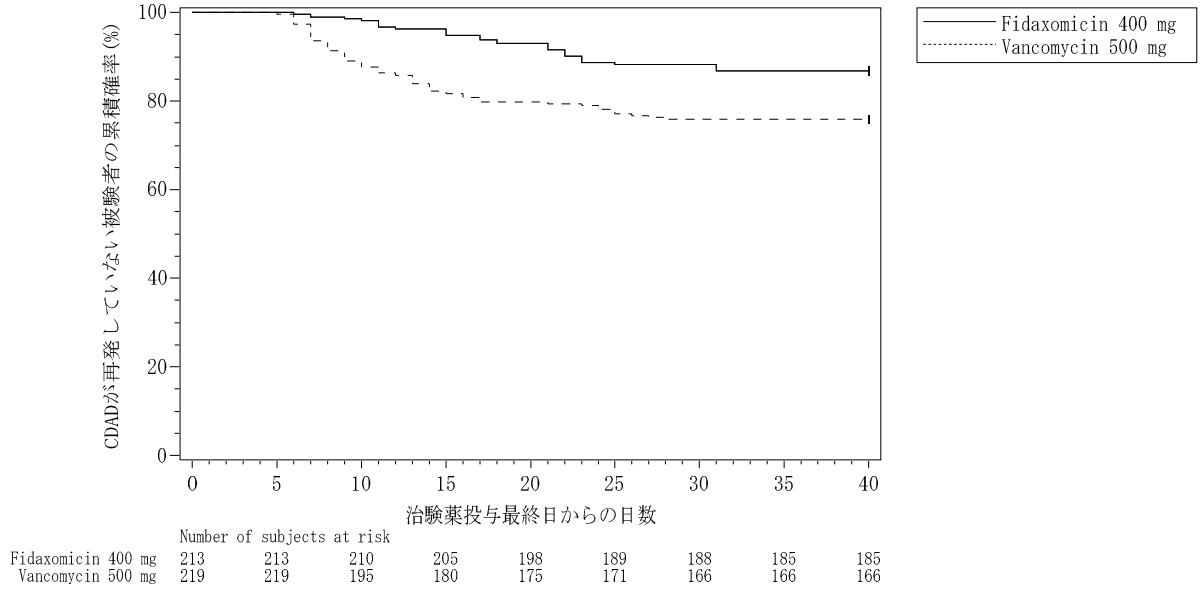
項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］		海外第 3 相試験［101.1.C.004］		国内第 3 相試験［CL-3002］	
	FDX	VCM	FDX	VCM	FDX	VCM
PP-R/PPS-R						
CDI が再発した患者の割合，n/N (%)	28/213 (13.1)	53/219 (24.2)	23/181 (12.7)	46/181 (25.4)	12/75 (16.0)	21/87 (24.1)
CDI 再発までの期間（日）						
10 パーセンタイル（95%信頼区間）[a]	23.0 (17.0, -)	9.0 (7.0, 12.0)	18.0 (13.0, -)	9.0 (7.0, 10.0)	16.0 (2.0, -)	8.0 (5.0 ,16.0)
20 パーセンタイル（95%信頼区間）[a]	-	17.0 (13.0, -)	-	16.0 (10.0, -)	- (16.0, -)	21.0 (9.0, -)
25 パーセンタイル（95%信頼区間）[a]	-	- (17.0, -)	-	26.0 (13.0, -)	- (26.0, -)	29.0 (15.0, -)
50 パーセンタイル（95%信頼区間）[a]	-	-	-	-	-	-
75 パーセンタイル（95%信頼区間）[a]	-	-	-	-	-	-
P 値						
ログランク検定	P=0.002		P=0.001		P=0.187	
Wilcoxon-Gehan 検定	P=0.001		P=0.001		-	
mITT-R/FAS-R						
CDI が再発した患者の割合，n/N (%)	40/255 (15.7)	66/263 (25.1)	28/222 (12.6)	60/222 (27.0)	17/87 (19.5)	24/95 (25.3)
CDI 再発までの期間（日）						
10 パーセンタイル（95%信頼区間）[a]	21.0 (12.0, 25.0)	9.0 (8.0, 10.0)	18.0 (13.0, -)	8.0 (6.0, 10.0)	11.0 (2.0, 20.0)	8.0 (2.0, 13.0)
20 パーセンタイル（95%信頼区間）[a]	- (31.0, -)	16.0 (11.0, 34.0)	-	14.0 (10.0, 24.0)	- (13.0, -)	18.0 (8.0, -)
25 パーセンタイル（95%信頼区間）[a]	-	34.0 (16.0, -)	-	24.0 (13.0, -)	- (19.0, -)	29.0 (10.0, -)
50 パーセンタイル（95%信頼区間）[a]	-	-	-	-	-	-
75 パーセンタイル（95%信頼区間）[a]	-	-	-	-	-	-
P 値						
ログランク検定	P=0.006		P=0.000		P=0.330	
Wilcoxon-Gehan 検定	P=0.004		P=0.000		-	

-：データなし

a：Kaplan- Meier 推定値

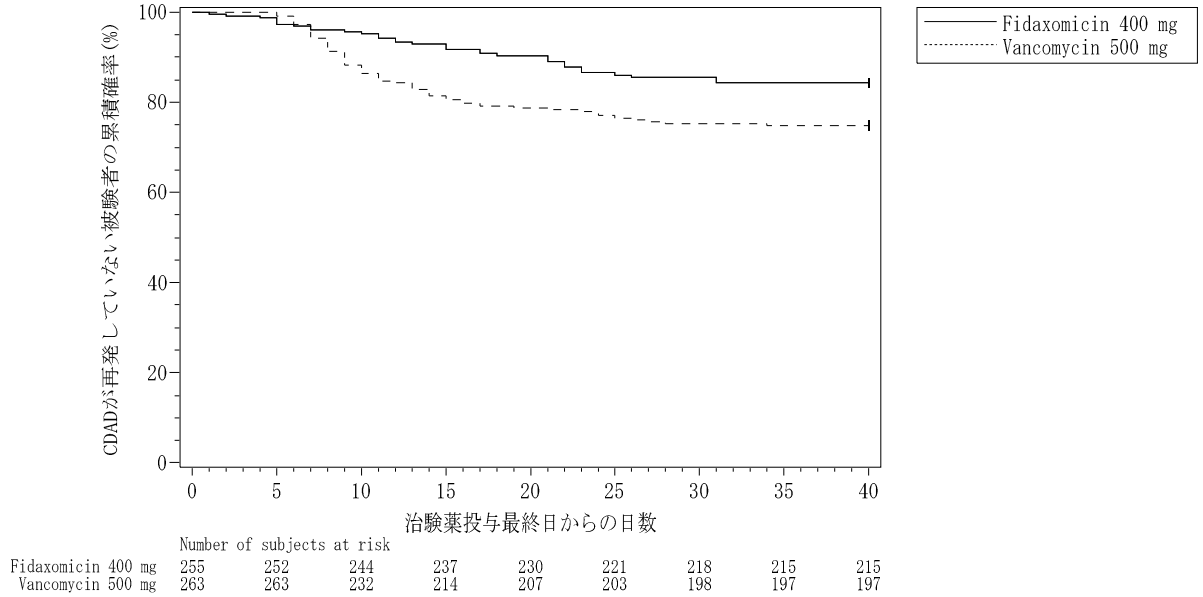
Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.4.1, Table 14.2.4.2, CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.3.1.1，Table 12.3.2.3.1.2，Figure 12.3.1.1，Figure 12.3.1.2

図 2.7.3- 7　　海外第 3 相試験[101.1.C.003]での CDI 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（PP-R）



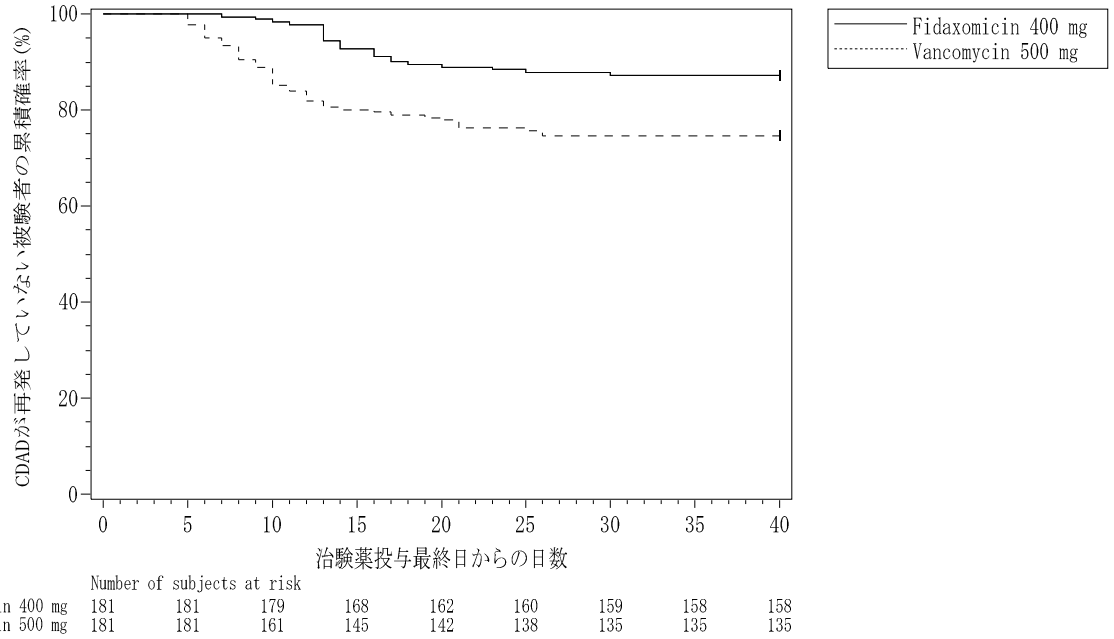
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）図 273_03_02_01_01_02

図 2.7.3- 8　　海外第 3 相試験[101.1.C.003]での CDI 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（mITT-R）



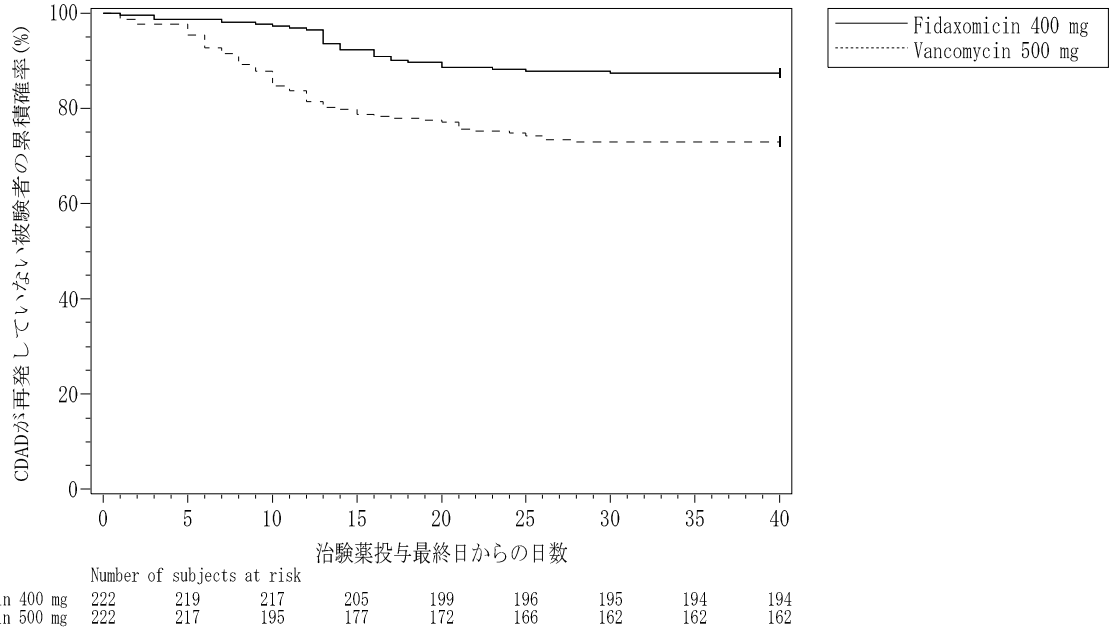
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）図 273_03_02_01_01_01

図 2.7.3- 9　　海外第 3 相試験[101.1.C.004]での CDI 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（PP-R）



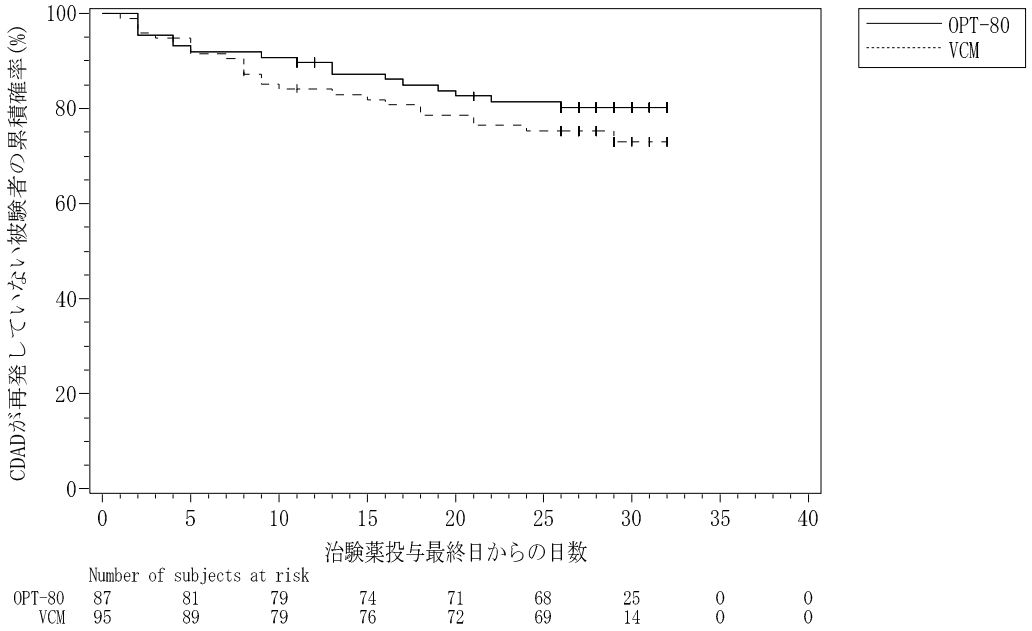
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）図 273_03_02_01_02_02

図 2.7.3- 10　　海外第 3 相試験[101.1.C.004]での CDI 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（mITT-R）



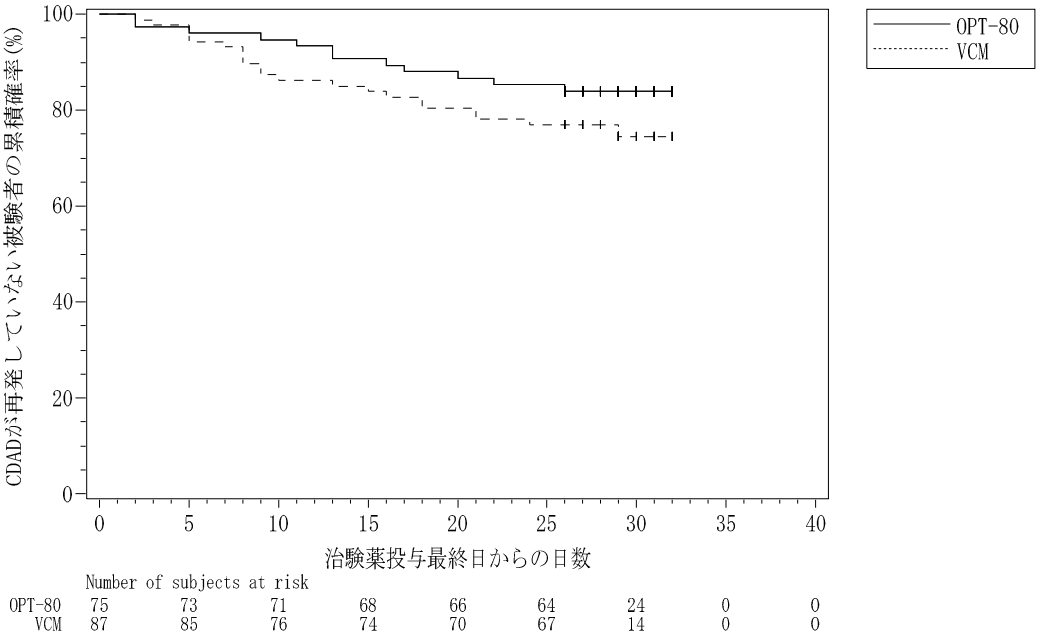
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）図 273_03_02_01_02_01

図 2.7.3- 11　国内第 3 相試験［CL-3002］での CDI 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS-R）



Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-4）Figure 1.1.3.1

図 2.7.3- 12　国内第 3 相試験［CL-3002］での CDI 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（PPS-R）



Source：CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-4）Figure 1.1.3.2

2.7.3.3.2.6　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での臨床的治癒

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］では，100 mg/日群 12/16 例（75.0%），200 mg/日群 13/16 例（81.3%）及び 400 mg/日群の 15/15 例（100.0%）に臨床的治癒がみられ，用量に依存した効果が認められた。

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

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］で CDI の症状緩和がみられた患者の割合は，100 mg/日群 37.5%，200 mg/日群 50.0%，400 mg/日群 86.7%であり，用量に依存した効果が認められた（表 2.7.3-22）。

表 2.7.3- 22　　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での CDI の症状緩和（mITT）

項目	100 mg/日群 （N=16）	200 mg/日群 （N=16）	400 mg/日群 （N=15）
緩和あり	6 (37.5%)	8 (50.0%)	13 (86.7%)
緩和なし	9 (56.3%)	6 (37.5%)	2 (13.3%)
不明	1 (6.3%)	2 (12.5%)	0
緩和なしと判定された患者の割合の群間差（95%信頼区間）（%）			
100 mg/日群 － 200 mg/日群		18.8 (-18.3, 55.8)	
100 mg/日群 － 400 mg/日群		42.9 (9.8, 76.0)	
200 mg/日群 － 400 mg/日群		24.2 (-8.5, 56.8)	

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 4-5

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］で治癒率，再発率及び治癒維持率に対して実施した主なサブグループ解析を表 2.7.3- 23 に示す。本項では，国内第 3 相試験と海外第 3 相試験のサブグループ解析の結果を比較することが可能な，年齢，性別，体重，身長，BMI，入院・外来の別，過去 3 カ月以内の CDI 発症の有無，CDI の重症度，*C. difficile* strain の型及び全身性抗菌薬併用の有無別のサブグループ解析の結果を示す。なお，海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］は被験者数が少ないため，サブグループ解析は実施しなかった。

表 2.7.3- 23　　国内第 3 相試験［CL-3002］，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］で実施した主なサブグループ解析

サブグループ因子	海外第 3 相試験［101.1.C.003］ 海外第 3 相試験［101.1.C.004］	国内第 3 相試験［CL-3002］
年齢（65 歳未満，65～74 歳，75 歳以上）	○	○
年齢（65 歳未満，65 歳以上）	○	○
年齢（75 歳未満，75 歳以上）	-	○
性別	○	○
人種	○	-
身長	○	○

サブグループ因子	海外第 3 相試験［101.1.C.003］ 海外第 3 相試験［101.1.C.004］	国内第 3 相試験［CL-3002］
体重	○	○
BMI	○	○
実施国	○	-
患者区分（入院，外来）	○	-[a]
過去 3 カ月以内の CDI 発症の有無	○	○
CDI の重症度（重度，軽度・中等度）	○	○
C. difficile strain の型	○	○
試験開始前のメトロニダゾールによる治療の有無	○	○
投与期間中の全身性抗菌薬併用の有無	○[b]	○
後観察期間中の全身性抗菌薬併用の有無	-	○[c]
投与期間中又は後観察期間中の全身性抗菌薬併用の有無	○[c]	○[c]
投与期間中及び後観察期間中の全身性抗菌薬併用の有無	-	○[c]
投与期間中のプロバイオティクス併用の有無	-	○
後観察期間中のプロバイオティクス併用の有無	-	○[c]
投与期間中又は後観察期間中のプロバイオティクス併用の有無	-	○[c]
投与期間中及び後観察期間中のプロバイオティクス併用の有無	-	○[c]

○：実施

a：国内第 3 相試験［CL-3002］では入院患者のみを対象とした，b：治癒率のみ，c：再発率・治癒維持率のみ

2.7.3.3.3.1　年齢

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での年齢によるサブグループ解析の結果を表 2.7.3- 24 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群のいずれの投与群でも，患者の年齢層が高くなるほど治癒率と治癒維持率が低くなり，再発率は高くなる傾向がみられた。一方，国内第 3 相試験［CL-3002］では，明らかな傾向は認められなかった。

一般的に，高齢者は免疫反応の低下，基礎疾患等の様々な理由で年齢の上昇とともに有効率が落ちるといわれているが，国内第 3 相試験［CL-3002］では入院患者のみを対象としていることから，若年でも重篤な疾患を持つ患者が組み入れられており，国内第 3 相試験［CL-3002］での年齢カテゴリー別の有効性の結果には，年齢の影響より CDI 以外の基礎疾患の重篤性が影響していると考えた。

表 2.7.3- 24　　年齢カテゴリー別の有効性（mITT/FAS）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[b]（95% 信頼区間）
65 歳未満									
治癒率	151/166 (91.0)	133/156 (85.3)	5.7 (-1.5, 12.8)	101/111 (91.0)	114/125 (91.2)	-0.2 (-7.7, 7.1)	14/17 (82.4)	16/18 (88.9)	-6.5 (-29.8, 16.7)
再発率	19/151 (12.6)	27/133 (20.3)	-7.7 (-16.3, 1.0)	12/101 (11.9)	30/114 (26.3)	-14.4 (-24.4,-3.9)	2/14 (14.3)	1/16 (6.3)	8.0 (-13.8, 29.9)
治癒維持率	132/166 (79.5)	106/156 (67.9)	11.6 (1.9,20.9)	89/111 (80.2)	84/125 (67.2)	13.0 (1.7,23.7)	12/17 (70.6)	15/18 (83.3)	-12.7 (-40.4, 14.9)
65 歳～74 歳									
治癒率	44/48 (91.7)	58/65 (89.2)	2.4 (-9.3, 13.2)	48/55 (87.3)	35/44 (79.5)	7.7 (-7.1, 22.5)	21/26 (80.8)	14/16 (87.5)	-6.7 (-28.9, 15.5)
再発率	7/44 (15.9)	15/58 (25.9)	-10.0 (-24.8, 6.2)	4/48 (8.3)	9/35 (25.7)	-17.4 (-33.4, -0.7)	5/21 (23.8)	3/14 (21.4)	2.4 (-25.8, 30.6)
治癒維持率	37/48 (77.1)	43/65 (66.2)	10.9 (-5.9, 26.6)	44/55 (80.0)	26/44 (59.1)	20.9 (2.7, 37.8)	16/26 (61.5)	11/16 (68.8)	-7.2 (-36.6, 22.2)
75 歳以上									
治癒率	60/75 (80.0)	72/86 (83.7)	-3.7 (-15.7, 8.2)	73/87 (83.9)	73/87 (83.9)	-0.0 (-10.9, 10.9)	52/61 (85.2)	65/74 (87.8)	-2.6 (-14.2, 9.0)
再発率	14/60 (23.3)	24/72 (33.3)	-10.0 (-24.6, 5.5)	12/73 (16.4)	21/73 (28.8)	-12.3 (-25.3, 1.3)	10/52 (19.2)	20/65 (30.8)	-11.5 (-27.1, 4.0)
治癒維持率	46/75 (61.3)	48/86 (55.8)	5.5 (-9.6, 20.3)	61/87 (70.1)	52/87 (59.8)	10.3 (-3.8, 24.0)	42/61 (68.9)	45/74 (60.8)	8.0 (-8.0, 24.1)

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

a：Agresti が推奨する方法による信頼区間

b：正規近似による推定量

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.1.2.1，Table 14.2.2.2.1，Table 14.2.3.2.1，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.1.3.1.3，Table 12.3.2.1.3.1.3，Table 12.3.2.2.3.1.3

2.7.3.3.3.2　性別

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での性別によるサブグループ解析の結果を表 2.7.3- 25 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，いずれの投与群でも治癒率，再発率及び治癒維持率に性別による明らかな差異はみられなかった。一方，国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン群では治癒率と再発率は男性に比べ女性で高く，治癒維持率は男性の方が高かったが，バンコマイシン群では再発率は女性に比べ男性で高く，治癒率と治癒維持率は女性の方が高い結果であった。この結果より，性別によるサブグループ解析では，ばらつきはみられるものの，一定の傾向はないと考えられた。

表 2.7.3- 25　　男女別の有効性（mITT/FAS）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[b]（95% 信頼区間）
男性									
治癒率	107/125 (85.6)	119/138 (86.2)	-0.6 (-9.1, 7.8)	92/104 (88.5)	80/95 (84.2)	4.3 (-5.4, 13.9)	37/48 (77.1)	46/54 (85.2)	-8.1 (-23.3, 7.1)
再発率	17/107 (15.9)	31/119 (26.1)	-10.2 (-20.4, 0.5)	13/92 (14.1)	24/80 (30.0)	-15.9 (-27.8, -3.4)	2/37 (5.4)	13/46 (28.3)	-22.9 (-37.8, -7.9)
治癒維持率	90/125 (72.0)	88/138 (63.8)	8.2 (-3.1, 19.2)	79/104 (76.0)	56/95 (58.9)	17.0 (4.0, 29.4)	35/48 (72.9)	33/54 (61.1)	11.8 (-6.3, 29.9)
女性									
治癒率	148/164 (90.2)	144/169 (85.2)	5.0 (-2.1, 12.0)	130/149 (87.2)	142/161 (88.2)	-1.0 (-8.3, 6.4)	50/56 (89.3)	49/54 (90.7)	-1.5 (-12.7, 9.7)
再発率	23/148 (15.5)	35/144 (24.3)	-8.8 (-17.8, 0.4)	15/130 (11.5)	36/142 (25.4)	-13.8 (-22.6, -4.6)	15/50 (30.0)	11/49 (22.4)	7.6 (-9.7, 24.8)
治癒維持率	125/164 (76.2)	109/169 (64.5)	11.7 (1.9, 21.2)	115/149 (77.2)	106/161 (65.8)	11.3 (1.3, 21.1)	35/56 (62.5)	38/54 (70.4)	-7.9 (-25.5, 9.7)

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

a：Agresti が推奨する方法による信頼区間

b：正規近似による推定量

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.1.3.1，Table 14.2.2.3.1，Table 14.2.3.3.1，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.1.3.2，Table 12.3.2.1.3.2，Table 12.3.2.2.3.2

2.7.3.3.3.3　身長

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での身長によるサブグループ解析の結果を表 2.7.3- 26 に示す。

いずれの試験でも身長によるサブグループ間での有効性の明らかな差異はみられなかった。

表 2.7.3- 26　　身長カテゴリー別の有効性（mITT/FAS）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）
155 cm 未満									
治癒率	30/33 (90.9)	43/52 (82.7)	8.2 (-6.0, 22.4)	25/27 (92.6)	26/30 (86.7)	5.9 (-9.7, 21.6)	44/48 (91.7)	43/48 (89.6)	2.1 (-9.6, 13.7)
再発率	6/30 (20.0)	12/43 (27.9)	-7.9 (-27.5, 11.7)	2/25 (8.0)	4/26 (15.4)	-7.4 (-24.9, 10.1)	11/44 (25.0)	11/43 (25.6)	-0.6 (-18.9, 17.7)
治癒維持率	24/33 (72.7)	31/52 (59.6)	13.1 (-7.1, 33.3)	23/27 (85.2)	22/30 (73.3)	11.9 (-8.9, 32.6)	33/48 (68.8)	32/48 (66.7)	2.1 (-16.6, 20.8)
155 cm 以上，165 cm 未満									
治癒率	71/84 (84.5)	51/61 (83.6)	0.9 (-11.2, 13.0)	67/76 (88.2)	72/83 (86.7)	1.4 (-8.9, 11.7)	27/35 (77.1)	31/37 (83.8)	-6.6 (-24.9, 11.7)
再発率	13/71 (18.3)	14/51 (27.5)	-9.1 (-24.3, 6.1)	8/67 (11.9)	18/72 (25.0)	-13.1 (-25.7, -0.4)	6/27 (22.2)	9/31 (29.0)	-6.8 (-29.2, 15.6)
治癒維持率	58/84 (69.0)	37/61 (60.7)	8.4 (-7.4, 24.1)	59/76 (77.6)	54/83 (65.1)	12.6 (-1.3, 26.5)	21/35 (60.0)	22/37 (59.5)	0.5 (-22.1, 23.2)

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）
165 cm 以上									
治癒率	154/172 (89.5)	168/193 (87.0)	2.5 (-4.1, 9.1)	129/149 (86.6)	123/142 (86.6)	0.0 (-7.9, 7.8)	15/20 (75.0)	20/22 (90.9)	-15.9 (-38.4, 6.6)
再発率	21/154 (13.6)	40/168 (23.8)	-10.2 (-18.6, -1.8)	18/129 (14.0)	38/123 (30.9)	-16.9 (-27.1, -6.8)	0/15 (0.0)	4/20 (20.0)	-20.0 (-37.5, -2.5)
治癒維持率	133/172 (77.3)	128/193 (66.3)	11.0 (1.9, 20.1)	111/149 (74.5)	85/142 (59.9)	14.6 (4.0, 25.3)	15/20 (75.0)	16/22 (72.7)	2.3 (-24.3, 28.9)

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

a：正規近似による推定量

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 273_03_03_02_01_01，表 273_03_03_02_01_02，表 273_03_03_03_01_01，表 273_03_03_03_01_02, 表 273_03_03_04_01_01, 表 273_03_03_04_01_02, CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-4）Table 3.1.1.3，Table 3.2.1.3，Table 3.3.1.3

2.7.3.3.3.4　体重

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での体重によるサブグループ解析の結果を表 2.7.3- 27 に示す。

いずれの試験でも体重によるサブグループ間での有効性の明らかな差異はみられなかった。

表 2.7.3- 27　　体重カテゴリー別の有効性（mITT/FAS）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）
50 kg 未満									
治癒率	17/21 (81.0)	16/20 (80.0)	1.0 (-23.3, 25.2)	20/21 (95.2)	15/18 (83.3)	11.9 (-7.6, 31.4)	36/42 (85.7)	44/50 (88.0)	-2.3 (-16.2, 11.6)
再発率	6/17 (35.3)	5/16 (31.3)	4.0 (-28.1, 36.2)	1/20 (5.0)	5/15 (33.3)	-28.3 (-54.0, -2.6)	11/36 (30.6)	15/44 (34.1)	-3.5 (-24.1, 17.0)
治癒維持率	11/21 (52.4)	11/20 (55.0)	-2.6 (-33.1, 27.9)	19/21 (90.5)	10/18 (55.6)	34.9 (8.8, 61.1)	25/42 (59.5)	29/50 (58.0)	1.5 (-18.7, 21.7)
50 kg 以上，70 kg 未満									
治癒率	75/89 (84.3)	102/116 (87.9)	-3.7 (-13.3, 5.9)	98/114 (86.0)	105/124 (84.7)	1.3 (-7.7, 10.3)	38/47 (80.9)	41/47 (87.2)	-6.4 (-21.1, 8.4)
再発率	11/75 (14.7)	27/102 (26.5)	-11.8 (-23.5, -0.1)	14/98 (14.3)	32/105 (30.5)	-16.2 (-27.4, -5.0)	4/38 (10.5)	8/41 (19.5)	-9.0 (-24.6, 6.6)
治癒維持率	64/89 (71.9)	75/116 (64.7)	7.3 (-5.5, 20.0)	84/114 (73.7)	73/124 (58.9)	14.8 (3.0, 26.7)	34/47 (72.3)	33/47 (70.2)	2.1 (-16.2, 20.4)
70 kg 以上									
治癒率	163/179 (91.1)	144/170 (84.7)	6.4 (-0.5, 13.2)	103/117 (88.0)	102/114 (89.5)	-1.4 (-9.6, 6.7)	9/10 (90.0)	6/7 (85.7)	4.3 (-27.6, 36.2)
再発率	23/163 (14.1)	34/144 (23.6)	-9.5 (-18.3, -0.7)	13/103 (12.6)	23/102 (22.5)	-9.9 (-20.3, 0.4)	1/9 (11.1)	1/6 (16.7)	-5.6 (-41.8, 30.6)
治癒維持率	140/179 (78.2)	110/170 (64.7)	13.5 (4.1, 22.9)	90/117 (76.9)	79/114 (69.3)	7.6 (-3.8, 19.0)	8/10 (80.0)	5/7 (71.4)	8.6 (-33.1, 50.2)

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

a：正規近似による推定量

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 273_03_03_02_02_01，表 273_03_03_02_02_02，表 273_03_03_03_02_01，表 273_03_03_03_02_02, 表 273_03_03_04_02_01, 表 273_03_03_04_02_02, CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-4）Table 3.1.2.3，Table 3.2.2.3，Table 3.3.2.3

2.7.3.3.3.5　BMI

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での BMI によるサブグループ解析の結果を表 2.7.3- 28 に示す。

いずれの試験でも BMI によるサブグループ間での有効性の明らかな差異はみられなかった。

表 2.7.3- 28　　BMI カテゴリー別の有効性（mITT/FAS）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）
20.0 kg/m^2 未満									
治癒率	26/31 (83.9)	28/32 (87.5)	-3.6 (-20.9, 13.7)	28/33 (84.8)	29/36 (80.6)	4.3 (-13.5, 22.1)	33/40 (82.5)	39/44 (88.6)	-6.1 (-21.2, 8.9)
再発率	8/26 (30.8)	7/28 (25.0)	5.8 (-18.1, 29.7)	2/28 (7.1)	10/29 (34.5)	-27.3 (-47.1, -7.6)	11/33 (33.3)	12/39 (30.8)	2.6 (-19.1, 24.2)
治癒維持率	18/31 (58.1)	21/32 (65.6)	-7.6 (-31.5, 16.4)	26/33 (78.8)	19/36 (52.8)	26.0 (4.6, 47.5)	22/40 (55.0)	27/44 (61.4)	-6.4 (-27.5, 14.7)
20.0 kg/m^2 以上，25 kg/m^2 未満									
治癒率	69/83 (83.1)	80/92 (87.0)	-3.8 (-14.4, 6.8)	95/109 (87.2)	81/93 (87.1)	0.1 (-9.2, 9.3)	36/42 (85.7)	38/44 (86.4)	-0.6 (-15.3, 14.0)
再発率	10/69 (14.5)	22/80 (27.5)	-13.0 (-25.8, -0.2)	14/95 (14.7)	26/81 (32.1)	-17.4 (-29.8, -4.9)	3/36 (8.3)	9/38 (23.7)	-15.4 (-31.6, 0.9)
治癒維持率	59/83 (71.1)	58/92 (63.0)	8.0 (-5.8, 21.9)	81/109 (74.3)	55/93 (59.1)	15.2 (2.2, 28.1)	33/42 (78.6)	29/44 (65.9)	12.7 (-6.1, 31.4)
25 kg/m^2 以上									
治癒率	160/175 (91.4)	154/182 (84.6)	6.8 (0.1, 13.5)	98/110 (89.1)	111/126 (88.1)	1.0 (-7.1, 9.1)	13/16 (81.3)	14/16 (87.5)	-6.3 (-31.3, 18.8)
再発率	22/160 (13.8)	37/154 (24.0)	-10.3 (-18.9, -1.7)	12/98 (12.2)	24/111 (21.6)	-9.4 (-19.4, 0.7)	2/13 (15.4)	3/14 (21.4)	-6.0 (-35.1, 23.1)
治癒維持率	138/175 (78.9)	117/182 (64.3)	14.6 (5.3, 23.8)	86/110 (78.2)	87/126 (69.0)	9.1 (-2.0, 20.3)	11/16 (68.8)	11/16 (68.8)	0.0 (-32.1, 32.1)

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

a：正規近似による推定量

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 273_03_03_02_03_01，表 273_03_03_02_03_02，表 273_03_03_03_03_01，表 273_03_03_03_03_02, 表 273_03_03_04_03_01, 表 273_03_03_04_03_02, CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-4）Table 3.1.3.3，Table 3.2.3.3，Table 3.3.3.3

2.7.3.3.3.6　患者区分（入院／外来）

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での入院／外来別のサブグループ解析の結果を表 2.7.3- 29 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，入院患者の方が治癒率と治癒維持率は低く，再発率は高い傾向がみられた。国内第 3 相試験［CL-3002］は入院患者のみを対象として試験を実施したため，入院・外来の別による有効性への影響は評価できなかった。一般的に入院患者は，外来患者に比べ CDI 以外の重篤な基礎疾患を有する患者や CDI のリスクとなる薬剤を併用している患者の割合が高く，院内で *C. difficile* の芽胞に曝露されるリスクが高いことから，入院・外来の別は，有効性に影響を及ぼす可能性があると考えられた。

表 2.7.3- 29　　入院／外来別の有効性（mITT/FAS）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[b]（95% 信頼区間）
入院患者									
治癒率	137/168 (81.5)	145/186 (78.0)	3.6 (-4.8, 11.9)	151/175 (86.3)	142/172 (82.6)	3.7 (-3.9, 11.3)	87/104 (83.7)	95/108 (88.0)	-4.3 (-13.7, 5.1)
再発率	25/137 (18.2)	39/145 (26.9)	-8.6 (-18.2, 1.1)	19/151 (12.6)	36/142 (25.4)	-12.8 (-21.5, -3.7)	17/87 (19.5)	24/95 (25.3)	-5.7 (-17.8, 6.4)
治癒維持率	112/168 (66.7)	106/186 (57.0)	9.7 (-0.4, 19.6)	132/175 (75.4)	106/172 (61.6)	13.8 (4.0, 23.3)	70/104 (67.3)	71/108 (65.7)	1.6 (-11.1, 14.3)
外来患者									
治癒率	118/121 (97.5)	118/121 (97.5)	-0.0 (-4.4, 4.4)	71/78 (91.0)	80/84 (95.2)	-4.2 (-12.4, 4.0)	-	-	-
再発率	15/118 (12.7)	27/118 (22.9)	-10.2 (-19.7, -0.3)	9/71 (12.7)	24/80 (30.0)	-17.3 (-29.4, -4.2)	-	-	-
治癒維持率	103/121 (85.1)	91/121 (75.2)	9.9 (-0.2, 19.7)	62/78 (79.5)	56/84 (66.7)	12.8 (-0.9, 25.8)	-	-	-

-：データなし

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

a：Agresti が推奨する方法による信頼区間

b：正規近似による推定量

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.1.11.1，Table 14.2.2.11.1，Table 14.2.3.11.1，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.1.2.1，Table 12.3.2.1.1.1，Table 12.3.2.2.1.1

2.7.3.3.3.7　過去 3 カ月以内の CDI 発症の有無

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での過去 3 カ月以内の CDI 発症の有無によるサブグループ解析の結果を表 2.7.3- 30 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，フィダキソマイシン群，バンコマイシン群のいずれの投与群でも，過去 3 カ月以内の CDI 発症の有無による治癒率への影響はみられなかったが，CDI 発症ありのグループの方が再発率は高く，治癒維持率は低かった。国内第 3 相試験［CL-3002］のバンコマイシン群では，海外第 3 相試験と同様の傾向がみられたが，フィダキソマイシン群では，治癒率も CDI 発症ありのグループの方が低い傾向がみられた。いずれの試験でも過去 3 カ月以内の CDI 発症ありのグループで再発率が高い結果であり，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群で同様の傾向がみられた。

表 2.7.3- 30　　過去 3 カ月以内の CDI 発症の有無別の有効性（mITT/FAS）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[b]（95% 信頼区間）
過去 3 カ月以内の CDI 発症なし									
治癒率	213/241 (88.4)	215/253 (85.0)	3.4 (-2.6, 9.4)	185/213 (86.9)	190/220 (86.4)	0.5 (-6.0, 6.9)	78/92 (84.8)	84/96 (87.5)	-2.7 (-12.6, 7.2)
再発率	31/213 (14.6)	51/215 (23.7)	-9.2 (-16.5, -1.7)	21/185 (11.4)	49/190 (25.8)	-14.4 (-22.0, -6.6)	12/78 (15.4)	19/84 (22.6)	-7.2 (-19.2, 4.8)
治癒維持率	182/241 (75.5)	164/253 (64.8)	10.7 (2.6, 18.6)	164/213 (77.0)	141/220 (64.1)	12.9 (4.3, 21.2)	66/92 (71.7)	65/96 (67.7)	4.0 (-9.1, 17.2)

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[b]（95% 信頼区間）
過去 3 カ月以内の CDI 発症あり									
治癒率	42/48 (87.5)	48/54 (88.9)	-1.4 (-14.3, 11.3)	37/40 (92.5)	32/36 (88.9)	3.6 (-10.1, 17.4)	9/12 (75.0)	11/12 (91.7)	-16.7 (-45.7, 12.4)
再発率	9/42 (21.4)	15/48 (31.3)	-9.8 (-27.0, 8.4)	7/37 (18.9)	11/32 (34.4)	-15.5 (-35.0, 5.4)	5/9 (55.6)	5/11 (45.5)	10.1 (-33.7, 53.9)
治癒維持率	33/48 (68.8)	33/54 (61.1)	7.6 (-10.7, 25.3))	30/40 (75.0)	21/36 (58.3)	16.7 (-4.4, 36.2)	4/12 (33.3)	6/12 (50.0)	-16.7 (-55.5, 22.2)

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

a：Agresti が推奨する方法による信頼区間

b：正規近似による推定量

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.1.6.1，Table 14.2.2.6.1，Table 14.2.3.6.1，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.1.3.4，Table 12.3.2.1.3.4，Table 12.3.2.2.3.4

2.7.3.3.3.8　CDI の重症度

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での CDI の重症度によるサブグループ解析の結果を表 2.7.3- 31 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群のいずれの投与群でも CDI の重症度が非重度（軽度・中等度）のグループに比べ重度のグループの方が，治癒率と治癒維持率が低く，再発率が高い傾向がみられた。国内第 3 相試験[CL-3002]のフィダキソマイシン群では, 海外第 3 相試験と同様の傾向がみられたが, バンコマイシン群では，CDI の重症度による明らかな差異はみられなかった。

表 2.7.3- 31　　CDI の重症度別の有効性（mITT/FAS）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[b]（95% 信頼区間）
軽度・中等度									
治癒率	199/215 (92.6)	200/226 (88.5)	4.1 (-1.5, 9.5)	174/190 (91.6)	179/195 (91.8)	-0.2 (-5.8, 5.4)	69/79 (87.3)	76/86 (88.4)	-1.0 (-11.0, 9.0)
再発率	29/199 (14.6)	48/200 (24.0)	-9.4 (-17.0, -1.7)	24/174 (13.8)	46/179 (25.7)	-11.9 (-19.9, -3.6)	12/69 (17.4)	19/76 (25.0)	-7.6 (-20.8, 5.6)
治癒維持率	170/215 (79.1)	152/226 (67.3)	11.8 (3.5, 19.8)	150/190 (78.9)	133/195 (68.2)	10.7 (1.9, 19.3)	57/79 (72.2)	57/86 (66.3)	5.9 (-8.2, 19.9)
重度									
治癒率	56/74 (75.7)	63/81 (77.8)	-2.1 (-15.3, 11.1)	48/63 (76.2)	43/61 (70.5)	5.7 (-9.8, 20.9)	18/25 (72.0)	19/22 (86.4)	-14.4 (-37.1, 8.3)
再発率	11/56 (19.6)	18/63 (28.6)	-8.9 (-23.6, 6.5)	4/48 (8.3)	14/43 (32.6)	-24.2 (-39.3, -7.4)	5/18 (27.8)	5/19 (26.3)	1.5 (-27.2, 30.1)
治癒維持率	45/74 (60.8)	45/81 (55.6)	5.3 (-10.1, 20.3)	44/63 (69.8)	29/61 (47.5)	22.3 (5.1, 38.2)	13/25 (52.0)	14/22 (63.6)	-11.6 (-39.7, 16.4)

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

a：Agresti が推奨する方法による信頼区間

b：正規近似による推定量

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.1.10.1，Table 14.2.2.10.1，Table 14.2.3.10.1，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.1.3.5，Table 12.3.2.1.3.5，Table 12.3.2.2.3.5

2.7.3.3.3.9 *C. difficile* strain の型（BI 株，non-BI 株）

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での *C. difficile* strain の型（BI 株, non-BI 株）によるサブグループ解析の結果を表 2.7.3- 32 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群のいずれの投与群でも，*C. difficile* strain が non-BI の患者の方が治癒率と治癒維持率は高く，再発率は低い傾向がみられた。国内第 3 相試験［CL-3002］では，*C. difficile* strain が BI の患者は 1 例のみであったため，試験間の比較は困難であった。2.7.3.3.5 微生物学的効果に示すとおりフィダキソマイシンの *C. difficile* に対する MIC は, 国内･海外ともにいずれの *C. difficile* strain の型でも同程度であり，有効性への影響は少ないと考えられる。

表 2.7.3- 32 *C. difficile* strain の型別（BI 株／non-BI 株）の有効性（mITT/FAS）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[b]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[b]（95% 信頼区間）
BI 株									
治癒率	60/76 (78.9)	66/82 (80.5)	-1.5 (-14.0, 10.9)	54/65 (83.1)	50/60 (83.3)	-0.3 (-13.3, 12.9)	1/1 (100.0)	0/0 (-)	-
再発率	16/60 (26.7)	14/66 (21.2)	5.5 (-9.4,20.1)	12/54 (22.2)	19/50 (38.0)	-15.8 (-32.3, 1.8)	1/1 (100.0)	0/0 (-)	-
治癒維持率	44/76 (57.9)	52/82 (63.4)	-5.5 (-20.4, 9.6)	42/65 (64.6)	31/60 (51.7)	12.9 (-4.2, 29.4)	0/1 (0)	0/0 (-)	-
Non-BI 株									
治癒率	118/126 (93.7)	120/131 (91.6)	2.0 (-4.6, 8.5)	120/131 (91.6)	106/121 (87.6)	4.0 (-3.7, 11.6)	53/64 (82.8)	65/75 (86.7)	-3.9 (-15.9, 8.2)
再発率	13/118 (11.0)	33/120 (27.5)	-16.5 (-26.0,-6.4)	11/120 (9.2)	29/106 (27.4)	-18.2 (-27.9,-8.0)	11/53 (20.8)	16/65 (24.6)	-3.9 (-19.0, 11.3)
治癒維持率	105/126 (83.3)	87/131 (66.4)	16.9 (6.3, 27.0)	109/131 (83.2)	77/121 (63.6)	19.6 (8.7, 29.9)	42/64 (65.6)	49/75 (65.3)	0.3 (-15.6, 16.1)

-：データなし

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

a：Agresti が推奨する方法による信頼区間

b：正規近似による推定量

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.1.12.1，Table 14.2.2.12.1，Table 14.2.3.12.1，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.1.3.6，Table 12.3.2.1.3.6，Table 12.3.2.2.3.6

2.7.3.3.3.10 全身性抗菌薬併用の有無

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での全身性抗菌薬併用の有無によるサブグループ解析の結果を表 2.7.3- 33 及び表 2.7.3- 34 に示す。

治験薬投与期間中の全身性抗菌薬の併用の有無別の治癒率は，海外第 3 相試験［101.1.C.004］のフィダキソマイシン群を除き，全身性抗菌薬の併用なしのグループの方が高かった。海外第 3 相試験［101.1.C.004］のフィダキソマイシン群ではサブグループ間でほぼ同程度であった。

治験薬投与期間中又は後観察期間中の全身性抗菌薬併用の有無別の再発率は，海外第 3 相試験［101.1.C.003］のフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群，海外第 3 相試験［101.1.C.004］のフィダキソマイシン群，国内第 3 相試験［CL-3002］のバンコマイシン群では全身性抗菌薬の併

用なしのグループの方が低く，海外第 3 相試験［101.1.C.004］のバンコマイシン群と国内第 3 相試験[CL-3002]のフィダキソマイシン群では全身性抗菌薬の併用なしのグループの方が高かった。治癒維持率は，海外第 3 相試験［101.1.C.004］のバンコマイシン群と国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン群を除き，全身性抗菌薬の併用なしのグループの方が高かった。海外第 3 相試験［101.1.C.004］のバンコマイシン群及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン群ではサブグループ間でほぼ同程度であった。

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

表 2.7.3- 33　　治験薬投与期間中の全身性抗菌薬併用の有無別の有効性（mITT/FAS）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[b]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[b]（95% 信頼区間）
併用なし									
治癒率	209/233 (89.7)	208/231 (90.0)	-0.3 (-5.9, 5.2)	176/202 (87.1)	189/211 (89.6)	-2.4 (-8.7, 3.8)	60/70 (85.7)	71/77 (92.2)	-6.5 (-16.6, 3.7)
再発率	-	-	-	-	-	-	12/60 (20.0)	17/71 (23.9)	-3.9 (-18.1, 10.2)
治癒維持率	-	-	-	-	-	-	48/70 (68.6)	54/77 (70.1)	-1.6 (-16.5, 13.4)
併用あり									
治癒率	46/56 (82.1)	55/76 (72.4)	9.8 (-4.9, 23.3)	46/51 (90.2)	33/45 (73.3)	16.9 (1.1, 31.6)	27/34 (79.4)	24/31 (77.4)	2.0 (-18.0, 22.0)
再発率	-	-	-	-	-	-	5/27 (18.5)	7/24 (29.2)	-10.6 (-34.0, 12.7)
治癒維持率	-	-	-	-	-	-	22/34 (64.7)	17/31 (54.8)	9.9 (-13.9, 33.6)

- : データなし

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

a：Agresti が推奨する方法による信頼区間

b：正規近似による推定量

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.1.9.2.1，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.1.3.8.2，Table 12.3.2.1.3.8，Table 12.3.2.2.3.8.2

表 2.7.3- 34　　治験薬投与期間中又は後観察期間中の全身性抗菌薬併用の有無別の有効性（mITT/FAS）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[b]（95% 信頼区間）
併用なし									
再発率	27/195 (13.8)	44/188 (23.4)	-9.6 (-17.2, -1.7)	15/148 (10.1)	48/167 (28.7)	-18.6 (-26.7, -9.9)	13/63 (20.6)	14/59 (23.7)	-3.1 (-17.8, 11.7)
治癒維持率	168/216 (77.8)	144/209 (68.9)	8.9 (0.5, 17.1)	133/170 (78.2)	119/187 (63.6)	14.6 (5.2, 23.6)	50/75 (66.7)	45/66 (68.2)	-1.5 (-17.0, 14.0)
併用あり									
再発率	13/60 (21.7)	22/75 (29.3)	-7.7 (-21.8, 7.2)	13/74 (17.6)	12/55 (21.8)	-4.3 (-18.2, 9.5)	4/24 (16.7)	10/36 (27.8)	-11.1 (-32.0, 9.8)
治癒維持率	47/73 (64.4)	53/98 (54.1)	10.3 (-4.5, 24.5)	61/83 (73.5)	43/69 (62.3)	11.2 (-3.7, 25.6)	20/29 (69.0)	26/42 (61.9)	7.1 (-15.3, 29.4)

解析対象集団：海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］の治癒維持率は mITT，再発率は mITT-R，国内第 3 相試験［CL-3002］の治癒維持率は FAS，再発率は FAS-R

a：Agresti が推奨する方法による信頼区間

b：正規近似による推定量

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.2.9.5.1，Table 14.2.3.9.5.1，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.1.3.8.3，Table 12.3.2.2.3.8.3

2.7.3.3.4　治験薬の投与期間，服薬率及び投与回数別の有効性

治験薬の服薬状況が有効性の各項目に与える影響を検討するため，服薬状況別の治癒率を表 2.7.3- 35 に，再発率を表 2.7.3- 36 に，治癒維持率を表 2.7.3- 37 に示した。

治癒率は，いずれの試験でも該当する患者数が多く，比較可能であると考えられる投与期間 10 日以上 12 日未満，服薬率 100%及びフィダキソマイシン投与 6 回以上又はバンコマイシン投与 12 回以上のグループについて比較する。さらに，再発率は，国内第 3 相試験［CL-3002］は，臨床的に治癒し投与期に中止した患者は後観察を実施しておらず，再発評価が欠測となるが，解析上「再発あり」として取り扱っており，実際の臨床的な再発の有無を比較できない。よって，国内第 3 相試験［CL-3002］の治験薬の投与期間別（10 日以上 12 日未満）及び服薬率別（100%）以外のカテゴリーは，投与期に中止した患者や休薬期間のある投与期を完了した患者のいずれもが含まれ，再発率に対する服薬状況の影響を考察することは困難である。そこで，治験薬投与期間を完了したカテゴリーである，治験薬の投与期間別（10 日以上 12 日未満）及び服薬率別（100%）について述べる。治癒維持率も同様の理由で治験薬の投与期間別（10 日以上 12 日未満）及び服薬率別（100%）のみ記述する。

治癒率

治験薬の投与期間別の治癒率は，投与期間 10 日以上 12 日未満のグループでのフィダキソマイシン群で，海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］（以降同順）でそれぞれ 97.9%，96.1%及び 90.2%，バンコマイシン群で，それぞれ 95.2%，95.1%及び 92.9%であった。いずれの試験でも投与期間 3 日未満のグループは該当する患者数が少なかったが，治癒が認められた患者はフィダキソマイシン群，バンコマイシン群ともに 0 又は極少数例

であり, 有効性が得られていないことが示された。投与期間 10 日以上 12 日未満のグループのフィダキソマイシン群において，国内第 3 相試験［CL-3002］では海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］に比べ低く，バンコマイシン群と比較したフィダキソマイシン群の治癒率は，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］ではやや高く，国内第 3 相試験［CL-3002］ではやや低かったが，いずれも 90%を超えていた。

治験薬の服薬率別の治癒率は，服薬率 100%のグループのフィダキソマイシン群で，それぞれ，98.6%，96.0%及び 91.0%，バンコマイシン群で，それぞれ 96.5%，95.7%及び 92.1%であった。服薬率 100%のグループのフィダキソマイシン群において，国内第 3 相試験［CL-3002］では海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］に比べ低かった。バンコマイシン群と比較したフィダキソマイシン群の治癒率は，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］ではやや高く，国内第 3 相試験［CL-3002］ではやや低かったが，いずれも 90%を超えていた。

治験薬の投与回数別の治癒率は，フィダキソマイシン投与 6 回以上又はバンコマイシン投与 12 回以上のグループのフィダキソマイシン群で，それぞれ，92.1%，92.5%及び 86.9%，バンコマイシン群で，それぞれ 89.8%，91.3%及び 89.6%であった。いずれの試験でもフィダキソマイシン投与 6 回未満又はバンコマイシン投与 12 回未満のグループは該当する患者数が少なかったが, 治癒が認められた患者はフィダキソマイシン群，バンコマイシン群ともに 0 又は極少数例であり，有効性が得られていないことが示された。フィダキソマイシン投与 6 回以上又はバンコマイシン投与 12 回以上のグループのフィダキソマイシン群において，国内第 3 相試験［CL-3002］では海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］に比べ低かった。バンコマイシン群と比較したフィダキソマイシン群の治癒率は，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，バンコマイシン群に比べやや高く，国内第 3 相試験［CL-3002］ではやや低かったが，全体集団の結果より高かった。

以上より, 比較可能な投与期間 10 日以上 12 日未満及び服薬率 100%のグループにおける治癒率は，全試験で 90%を超える高い治癒率であった。フィダキソマイシン投与 6 回以上又はバンコマイシン投与 12 回以上のグループでは全体集団の結果より高かった。いずれの試験でも投与期間 3 日未満, 及びフィダキソマイシン投与 6 回未満又はバンコマイシン投与 12 回未満のグループでは, 有効性が得られていないことが示された。

再発率

治験薬の投与期間別の再発率は，投与期間 10 日以上 12 日未満のグループのフィダキソマイシン群で, 海外第 3 相試験［101.1.C.003］, 海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］（以降同順）でそれぞれ 15.1%，12.6%及び 15.7%，バンコマイシン群で，それぞれ 24.8%，25.5%及び 22.8%であった。フィダキソマイシン群の再発率は，海外第 3 相試験［101.1.C.004］は，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び国内第 3 相試験［CL-3002］に比べ低かった。フィダキソマイシン群の再発率は，いずれの試験でもバンコマイシン群より低かった。

治験薬の服薬率別の再発率は，服薬率 100%のグループのフィダキソマイシン群で，それぞれ，16.1%，14.4%及び 16.0%，バンコマイシン群で，それぞれ，25.0%，25.3%及び 23.2%であった。フィダキソマイシン群の再発率は，いずれの試験でもほぼ同程度であった。フィダキソマイシン群の再発率は，いずれの試験でもバンコマイシン群より低かった。

以上より，比較可能な投与期間 10 日以上 12 日未満及び服薬率 100%のグループにおける再発率は，全試験でやや違いが認められたものの，おおむね同程度であった。

治癒維持率

治験薬の投与期間別の治癒維持率は，投与期間 10 日以上 12 日未満のグループのフィダキソマイシン群で，海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］（以降同順）でそれぞれ，83.1%，84.0%及び 76.1%，バンコマイシン群で，それぞれ，71.6%，70.9%及び 71.7%であった。フィダキソマイシン群の治癒維持率は，国内第 3 相試験［CL-3002］では海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］に比べ低かった。フィダキソマイシン群の治癒維持率は，いずれの試験でもバンコマイシン群より高かった。

治験薬の服薬率別の治癒維持率は，服薬率 100%のグループのフィダキソマイシン群で，それぞれ，82.7%，82.2%及び 76.4%で，バンコマイシン群で，それぞれ，72.4%，71.4%及び 70.8%であった。治験薬の服薬率別の治癒維持率は，服薬率 100%のグループのフィダキソマイシン群において，国内第 3 相試験［CL-3002］では海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］に比べ低かった。フィダキソマイシン群の治癒維持率は，いずれの試験でもバンコマイシン群より高かった。

以上より，比較可能な投与期間 10 日以上 12 日未満及び服薬率 100%のグループにおける治癒維持率は，国内第 3 相試験［CL-3002］で低かった。フィダキソマイシン群の治癒維持率は，いずれの試験でもバンコマイシン群より高かった。

表 2.7.3- 35　　治験薬の投与期間，服薬率及び投与回数別の治癒率（mITT/FAS）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）
投与期間別									
3 日未満	0/8 (0.0)	0/7 (0.0)	-	0/5 (0.0)	2/11 (18.2)	-18.2 (-41.0, 4.6)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	33.3 (-20.0, 86.7)
3 日以上 10 日未満	7/28 (25.0)	7/30 (23.3)	1.7 (-20.4, 23.7)	11/29 (37.9)	4/17 (23.5)	14.4 (-12.4, 41.2)	3/9 (33.3)	3/8 (37.5)	-4.2 (-49.7, 41.4)
10 日以上 12 日未満	238/243 (97.9)	238/250 (95.2)	2.7 (-0.5, 5.9)	198/206 (96.1)	196/206 (95.1)	1.0 (-3.0, 4.9)	83/92 (90.2)	92/99 (92.9)	-2.7 (-10.6, 5.2)
12 日以上	10/10 (100.0)	18/20 (90.0)	10.0 (-3.1, 23.1)	13/13 (100.0)	20/22 (90.9)	9.1 (-2.9, 21.1)	0/0	0/0	-
服薬率別									
20%未満	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	-	0/5 (0.0)	2/12 (16.7)	-16.7 (-37.8, 4.4)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	33.3 (-20.0, 86.7)
20%以上 50%未満	1/11 (9.1)	3/15 (20.0)	-10.9 (-37.3, 15.5)	0/12 (0.0)	0/9 (0.0)	-	1/6 (16.7)	3/7 (42.9)	-26.2 (-73.4, 21.1)
50%以上 60%未満	1/4 (25.0)	1/5 (20.0)	5.0 (-50.0, 60.0)	2/5 (40.0)	0/0	-	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)	100.0 (100.0, 100.0)
60%以上 80%未満	3/8 (37.5)	3/8 (37.5)	0.0 (-47.4, 47.4)	7/10 (70.0)	1/4 (25.0)	45.0 (-6.1, 96.1)	1/3 (33.3)	1/1 (100.0)	-66.7 (-100.0, -13.3)
80%以上 100%未満	39/43 (90.7)	64/71 (90.1)	0.6 (-10.6, 11.7)	33/34 (97.1)	52/57 (91.2)	5.8 (-3.5, 15.1)	2/2 (100.0)	9/9 (100.0)	-
100%	211/214 (98.6)	192/199 (96.5)	2.1 (-0.9, 5.1)	167/174 (96.0)	154/161 (95.7)	0.3 (-4.0, 4.6)	81/89 (91.0)	82/89 (92.1)	-1.1 (-9.3, 7.0)
100%超	0/0	0/0	-	13/13 (100.0)	13/13 (100.0)	-	0/0	0/0	-
投与回数別									
FDX 投与 6 回未満又は VCM 投与 12 回未満	0/12 (0.0)	0/14 (0.0)	-	0/13 (0.0)	2/15 (13.3)	-13.3 (-30.5, 3.9)	1/5 (20.0)	0/2 (0.0)	20.0 (-15.1, 55.1)
FDX 投与 6 回以上又は VCM 投与 12 回以上	255/277 (92.1)	263/293 (89.8)	2.3 (-2.4, 7.0)	222/240 (92.5)	220/241 (91.3)	1.2 (-3.7, 6.1)	86/99 (86.9)	95/106 (89.6)	-2.8 (-11.6, 6.1)

a：正規近似による推定量

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 273_03_03_03_05_01，表 273_03_03_03_05_02，表 273_03_03_03_05_03，表 273_03_03_03_06_01，表 273_03_03_03_06_02，表 273_03_03_03_06_03，表 273_03_03_03_08_01，
表 273_03_03_03_08_02，表 273_03_03_03_08_03

表 2.7.3- 36　　治験薬の投与期間，服薬率及び投与回数別の再発率（mITT-R/FAS-R）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）
投与期間別									
3 日未満	0/0	0/0	-	0/0	0/2 (0.0)	-	1/1 (100.0)	0/0	-
3 日以上 10 日未満	1/7 (14.3)	0/7 (0.0)	14.3 (-11.6, 40.2)	3/11 (27.3)	4/4 (100.0)	-72.7 (-99.0, -46.4)	3/3 (100.0)	3/3 (100.0)	-
10 日以上 12 日未満	36/238 (15.1)	59/238 (24.8)	-9.7 (-16.8, -2.5)	25/198 (12.6)	50/196 (25.5)	-12.9 (-20.5, -5.2)	13/83 (15.7)	21/92 (22.8)	-7.2 (-18.8, 4.4)
12 日以上	3/10 (30.0)	7/18 (38.9)	-8.9 (-45.1, 27.4)	0/13 (0.0)	6/20 (30.0)	-30.0 (-50.1, -9.9)	0/0	0/0	-
服薬率別									
20%未満	0/0	0/0	-	0/0	0/2 (0.0)	-	1/1 (100.0)	0/0	-
20%以上 50%未満	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)	-	0/0	0/0	-	1/1 (100.0)	2/3 (66.7)	33.3 (-20.0, 86.7)
50%以上 60%未満	0/1 (0.0)	1/1 (100.0)	-100.0 (-100.0, -100.0)	1/2 (50.0)	0/0	-	1/1 (100.0)	0/0	-
60%以上 80%未満	1/3 (33.3)	0/3 (0.0)	33.3 (-20.0, 86.7)	1/7 (14.3)	1/1 (100.0)	-85.7 (-100.0, -59.8)	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)	-
80%以上 100%未満	5/39 (12.8)	17/64 (26.6)	-13.7 (-28.8, 1.3)	1/33 (3.0)	15/52 (28.8)	-25.8 (-39.4, -12.2)	0/2 (0.0)	2/9 (22.2)	-22.2 (-49.4, 4.9)
100%	34/211 (16.1)	48/192 (25.0)	-8.9 (-16.8, -1.0)	24/167 (14.4)	39/154 (25.3)	-11.0 (-19.6, -2.3)	13/81 (16.0)	19/82 (23.2)	-7.1 (-19.3, 5.0)
100%超	0/0	0/0	-	1/13 (7.7)	5/13 (38.5)	-30.8 (-60.9, -0.6)	0/0	0/0	-
投与回数別									
FDX 投与 6 回未満又は VCM 投与 12 回未満	0/0	0/0	-	0/0	0/2 (0.0)	-	1/1 (100.0)	0/0	-
FDX 投与 6 回以上又は VCM 投与 12 回以上	40/255 (15.7)	66/263 (25.1)	-9.4 (-16.3, -2.5)	28/222 (12.6)	60/220 (27.3)	-14.7 (-22.0, -7.3)	16/86 (18.6)	24/95 (25.3)	-6.7 (-18.7, 5.3)

a：正規近似による推定量

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 273_03_03_04_05_01，表 273_03_03_04_05_02，表 273_03_03_04_06_01，表 273_03_03_04_06_02, 表 273_03_03_04_08_01, 表 273_03_03_04_08_02, CTD 解析報告書 2（5.3.5.3-4）Table 2.2.3, Table 2.4.3， Table 2.3.1.3

表 2.7.3- 37　　治験薬の投与期間，服薬率及び投与回数別の治癒維持率（mITT/FAS）

評価項目	海外第 3 相試験［101.1.C.003］			海外第 3 相試験［101.1.C.004］			国内第 3 相試験［CL-3002］		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差[a]（95% 信頼区間）
投与期間別									
3 日未満	0/8 (0.0)	0/7 (0.0)	-	0/5 (0.0)	2/11 (18.2)	-18.2 (-41.0, 4.6)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	-
3 日以上 10 日未満	6/28 (21.4)	7/30 (23.3)	-1.9 (-23.4, 19.5)	8/29 (27.6)	0/17 (0.0)	27.6 (11.3, 43.9)	0/9 (0.0)	0/8 (0.0)	-
10 日以上 12 日未満	202/243 (83.1)	179/250 (71.6)	11.5 (4.2, 18.8)	173/206 (84.0)	146/206 (70.9)	13.1 (5.1, 21.1)	70/92 (76.1)	71/99 (71.7)	4.4 (-8.1, 16.8)
12 日以上	7/10 (70.0)	11/20 (55.0)	15.0 (-20.8, 50.8)	13/13 (100.0)	14/22 (63.6)	36.4 (16.3, 56.5)	0/0	0/0	-
服薬率別									
20%未満	0/9 (0.0)	0/9 (0.0)	-	0/5 (0.0)	2/12 (16.7)	-16.7 (-37.8, 4.4)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	-
20%以上 50%未満	1/11 (9.1)	3/15 (20.0)	-10.9 (-37.3, 15.5)	0/12 (0.0)	0/9 (0.0)	-	0/6 (0.0)	1/7 (14.3)	-14.3 (-40.2, 11.6)
50%以上 60%未満	1/4 (25.0)	0/5 (0.0)	25.0 (-17.4, 67.4)	1/5 (20.0)	0/0	-	0/1 (0.0)	0/1 (0.0)	-
60%以上 80%未満	2/8 (25.0)	3/8 (37.5)	-12.5 (-57.5, 32.5)	6/10 (60.0)	0/4 (0.0)	60.0 (29.6, 90.4)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	-
80%以上 100%未満	34/43 (79.1)	47/71 (66.2)	12.9 (-3.5, 29.3)	32/34 (94.1)	37/57 (64.9)	29.2 (14.5, 43.9)	2/2 (100.0)	7/9 (77.8)	22.2 (-4.9, 49.4)
100%	177/214 (82.7)	144/199 (72.4)	10.3 (2.3, 18.4)	143/174 (82.2)	115/161 (71.4)	10.8 (1.8, 19.8)	68/89 (76.4)	63/89 (70.8)	5.6 (-7.3, 18.5)
100%超	0/0	0/0	-	12/13 (92.3)	8/13 (61.5)	30.8 (0.6, 60.9)	0/0	0/0	-
投与回数別									
FDX 投与 6 回未満又は VCM 投与 12 回未満	0/12 (0.0)	0/14 (0.0)	-	0/13 (0.0)	2/15 (13.3)	-13.3 (-30.5, 3.9)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)	-
FDX 投与 6 回以上又は VCM 投与 12 回以上	215/277 (77.6)	197/293 (67.2)	10.4 (3.1, 17.7)	194/240 (80.8)	160/241 (66.4)	14.4 (6.7, 22.2)	70/99 (70.7)	71/106 (67.0)	3.7 (-8.9, 16.4)

a：正規近似による推定量

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 273_03_03_02_05_01，表 273_03_03_02_05_02，表 273_03_03_02_05_03，表 273_03_03_02_06_01，表 273_03_03_02_06_02，表 273_03_03_02_06_03，表 273_03_03_02_08_01，表 273_03_03_02_08_02，表 273_03_03_02_08_03

2.7.3.3.5 微生物学的効果

国内第 3 相試験［CL-3002］での菌消失率

FAS での投与期間中の菌消失率は，フィダキソマイシン群 87.8%，バンコマイシン群 90.1%であり，群間差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は，−2.3%（−11.2%，6.6%）であった。PPS での投与期間中の菌消失率は，フィダキソマイシン群では FAS での投与期間中の菌消失率より高くなる傾向がみられたが，FAS 及び PPS のいずれでも，投与期間中の菌消失率に投与群間で大きな違いはみられなかった。FAS-R での後観察期間中の菌消失率は，フィダキソマイシン群 80.8%，バンコマイシン群 77.6%であり，群間差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は，3.2%（−9.5%，15.8%）であった。PPS-R での後観察期間中の菌消失率は，フィダキソマイシン群 80.6%，バンコマイシン群 76.3%であり，群間差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間は，4.3%（−8.9%，17.6%）であった。FAS-R 及び PPS-R のいずれでも，後観察期間中の菌消失率はほぼ同様の結果であった（表 2.7.3- 38）。

表 2.7.3- 38　　国内第 3 相試験［CL-3002］での微生物学的効果

項目	FDX	VCM	FDX	VCM
投与期間中の菌消失				
解析対象集団	FAS		PPS	
菌消失率 n/N (%)	79/90 (87.8)	91/101 (90.1)	72/78 (92.3)	81/89 (91.0)
菌消失率の差 (95%信頼区間)	-2.3% (-11.2%, 6.6%)		1.3% (-7.1%, 9.7%)	
後観察期間中の菌消失				
解析対象集団	FAS-R		PPS-R	
菌消失率 n/N (%)	59/73 (80.8)	66/85 (77.6)	54/67 (80.6)	61/80 (76.3)
菌消失率の差 (95%信頼区間)	3.2% (-9.5%, 15.8%)		4.3% (-8.9%, 17.6%)	

投与期間中の判定は，「消失」，「推定消失」及び「定着」を消失，「存続」及び「推定存続」を存続とした。消失率の算出では「判定不能」とある患者は分母，分子から除いた。

後観察期間中の判定は，「消失」，「推定消失」及び「定着」を消失，「再燃」及び「推定存続」を存続とした。消失率の算出では「判定不能」とある患者は分母，分子から除いた。

菌消失率の差の推定値及び 95%信頼区間の算出は，正規近似による推定量を用いた。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.5.1.1，Table 12.3.2.5.1.2，Table 12.3.2.5.2.1，Table 12.3.2.5.2.2

臨床分離株の薬剤感受性

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］でのベースライン時に分離された *C. difficile* の各種薬剤に対する薬剤感受性を表 2.7.3- 39 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］でのフィダキソマイシンの MIC_{50} はいずれも 0.125 μg/mL，MIC_{90} はいずれも 0.25 μg/mL であった。バンコマイシンの MIC_{50} はいずれも 1 μg/mL，MIC_{90} はいずれも 2 μg/mL であり，フィダキソマイシンに対してより強い薬剤感受性が認められた。国内第 3 相試験［CL-3002］でのフィダキソマイシンの MIC_{50} 及び MIC_{90}

は, それぞれ 0.06 μg/mL 及び 0.12 μg/mL, バンコマイシンの MIC_{50} 及び MIC_{90} はいずれも 0.5 μg/mL であり，海外第 3 相試験での臨床分離株とほぼ同様の薬剤感受性が認められた。

表 2.7.3- 39　ベースライン時に分離された *C. difficile* の薬剤感受性（μg/mL）（mITT/FAS）

試験（株数）	薬剤	幾何平均値 (μg/mL)	範囲（最小値，最大値）(μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
海外第 3 相試験［101.1.C.003］（N=415）	FDX	0.10	0.003, 0.5	0.125	0.25
	VCM	0.80	0.25, 4	1	2
	MTZ	0.47	0.02, 4	0.5	1
	RIF	0.03	0.003, >256	0.015	0.125
海外第 3 相試験［101.1.C.004］（N=376）	FDX	0.11	0.007, 1	0.125	0.25
	VCM	1.23	0.25, 8	1	2
	MTZ	0.50	0.05, 4	0.5	1
	RIF	0.02	0.003, >256	0.015	0.03
国内第 3 相試験［CL-3002］（N=191）	FDX	-	≤0.004, 0.5	0.06	0.12
	VCM	-	0.25, 2	0.5	0.5
	MTZ	-	0.12, 2	0.5	1
	MFLX	-	1, >128	32	>128
	CLDM	-	1, >128	128	>128
	MEPM	-	1, 8	2	4
	ABPC	-	0.5, 8	1	2

-：データなし

FDX：フィダキソマイシン，VCM：バンコマイシン，MTZ：メトロニダゾール，RIF：リファキシミン
MFLX：モキシフロキサシン，CLDM：クリンダマイシン，MEPM：メロペネム，ABPC：アンピシリン

Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.2.6.1，101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.2.6.1，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.6.2.1

C. difficile strain の型別の薬剤感受性

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では, 制限酵素処理解析（REA）を用いて分離された *C. difficile* strain の型を解析した。ベースライン時に分離された *C. difficile* strain の型別の薬剤感受性を表 2.7.3- 40 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，BI 株が最も多く分離された。BI 株に対するフィダキソマイシンの MIC_{50} 及び MIC_{90} は，0.25 μg/mL 及び 0.5 μg/mL であった。Non-BI 株に対するフィダキソマイシンの MIC_{50} は 0.02～0.25 μg/mL, MIC_{90} は 0.125～0.25 μg/mL であり，フィダキソマイシンに対する薬剤感受性はいずれの遺伝子タイプでもほぼ同様であった。

表 2.7.3- 40　海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］でのベースライン時に分離された *C. difficile* strain の型別の薬剤感受性（μg/mL）（mITT）

C. difficile strain の型	株数	薬剤	幾何平均値 (μg/mL)	範囲（最小値，最大値）(μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
BI 株 (ribotype 027)	283	FDX	0.18	0.015, 1.0	0.25	0.5
		VCM	1.03	0.5, 8.0	1.0	2.0
		MTZ	0.87	0.125, 4.0	1.0	2.0
		RIF	0.05	0.003, >256	0.015	>256
BK 株 (ribotype 078)	15	FDX	0.09	0.03, 0.25	0.125	0.125
		VCM	1.10	0.5, 2.0	1.0	2.0
		MTZ	0.44	0.25, 2.0	0.5	1.0
		RIF	0.02	0.003, >256	0.015	0.015
CF 株	9	FDX	0.09	0.015, 0.25	0.125	0.25
		VCM	0.86	0.5, 2.0	1.0	2.0
		MTZ	0.31	0.05, 1.0	0.5	1.0
		RIF	0.04	0.008, >256	0.015	>256
DH 株	6	FDX	0.22	0.125, 0.25	0.25	0.25
		VCM	1.00	1.0, 1.0	1.0	1.0
		MTZ	0.50	0.25, 1.0	0.5	1.0
		RIF	0.01	0.003, 0.015	0.009	0.015
G 株	58	FDX	0.09	0.015, 0.25	0.125	0.25
		VCM	0.96	0.5, 2.0	1.0	2.0
		MTZ	0.32	0.05, 1.0	0.25	0.5
		RIF	0.01	0.003, 0.125	0.008	0.015
J 株 (ribotype 001)	47	FDX	0.02	0.007, 0.125	0.02	0.125
		VCM	1.05	0.5, 4.0	1.0	4.0
		MTZ	0.44	0.05, 2.0	0.5	1.0
		RIF	0.02	0.003, >256	0.008	0.06
K 株	17	FDX	0.07	0.015, 0.25	0.06	0.125
		VCM	1.09	0.5, 4.0	1.0	2.0
		MTZ	0.69	0.125, 4.0	0.5	4.0
		RIF	0.09	0.004, >256	0.015	>256
L 株	1	FDX	0.13	0.125, 0.125	0.125	0.125
		VCM	0.50	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.50	0.5, 0.5	0.5	0.5
		RIF	0.13	0.125, 0.125	0.125	0.125
Y 株	79	FDX	0.10	0.015, 0.5	0.125	0.25
		VCM	0.84	0.25, 2.0	1.0	2.0
		MTZ	0.37	0.06, 2.0	0.25	1.0
		RIF	0.01	0.003, 0.125	0.008	0.015
分類不能	277	FDX	0.08	0.003, 0.5	0.06	0.125
		VCM	0.94	0.25, 4.0	1.0	2.0
		MTZ	0.33	0.02, 2.0	0.25	0.5
		RIF	0.02	0.003, >256	0.008	0.125
合計	792	FDX	0.10	0.003, 1.0	0.125	0.25
		VCM	0.97	0.25, 8.0	1.0	2.0
		MTZ	0.49	0.02, 4.0	0.5	1.0
		RIF	0.03	0.003, >256	0.015	0.125

FDX：フィダキソマイシン，VCM：バンコマイシン，MTZ：メトロニダゾール，RIF：リファキシミン
Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.7.2.1

国内第 3 相試験［CL-3002］では，REA（BI 又は non-BI グループの判別のみを実施）に加え，詳細な菌株の分類が可能な Multilocus sequence typing（MLST）及び PCR ribotyping にて実施した。国内第 3 相試験[CL-3002]で分離された *C. difficile* の詳細な菌株の分布（MLST 及び PCR ribotyping

による分類）を表 2.7.3- 41 に示す。国内第 3 相試験［CL-3002］では最初にシークエンスタイプ（ST）を決定し，その ST の結果からリボタイプ（RT）を最大 4 種類推定した。国内第 3 相試験［CL-3002］で分離された 191 株中 10 株以上分離された ST は，ST17（RT018）61 株，ST8（RT002 又は RT159）27 株，ST2（RT014，RT020，RT076 又は RT220）23 株，ST81（RT は NT）18 株，ST183（RT は NT）13 株であった。

表 2.7.3- 41　国内第 3 相試験［CL-3002］における *C. difficile* の菌株の分布：MLST 及び PCR ribotyping による分類（FAS）

タイプ分類		N（分離された株数）
シークエンスタイプ（ST）	リボタイプ（RT）	
17	018	61
8	002, 159	27
2	014, 020, 076, 220	23
81	NT	18
183	NT	13
55	NT	5
37	017	4
5	023, 063	3
15	010	3
103	NT	3
109	NT	3
3	001, 009, 072, 115	2
14	014	2
48	NT	2
54	012	2
58	NT	2
1	027, 036	1
6	005	1
11	078	1
13	129	1
26	039, 140	1
27	067	1
35	046	1
42	106, 118, 174	1
47	NT	1
49	NT	1
53	103	1
59	NT	1
67	019	1
82	NT	1
98	NT	1
100	NT	1
182	NT	1
NT	NT	1

NT：測定を実施したが，適切に ST 又は RT を特定できず

国内第 3 相試験［CL-3002］でベースライン時に分離された *C. difficile* strain のシークエンスタイプ（ST）別の薬剤感受性を表 2.7.3- 42 に示す。

全ての種類の菌株でフィダキソマイシンの MIC Range は≤ 0.004～0.5 μg/mL であり，MLST 法で分類したいずれのタイプでもほぼ同程度の感受性が認められた。

表 2.7.3- 42　　国内第 3 相試験 [CL-3002] でのベースライン時に分離された *C. difficile* のシークエンスタイプ別の薬剤感受性（μg/mL）（FAS）

MLST によるシークエンスタイプ	株数	薬剤	範囲（最小値，最大値）(μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
ST1	1	FDX	0.12. 0.12	0.12	0.12
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.25, 0.25	0.25	0.25
ST100	1	FDX	0.12. 0.12	0.12	0.12
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.5, 0.5	0.5	0.5
ST103	3	FDX	0.015, 0.06	0.03	0.06
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.25, 1	0.5	1
ST109	3	FDX	0.008, 0.12	0.06	0.12
		VCM	0.25, 1	0.5	1
		MTZ	0.12, 0.5	0.25	0.5
ST11	1	FDX	0.12, 0.12	0.12	0.12
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.25, 0.25	0.25	0.25
ST13	1	FDX	0.25, 0.25	0.25	0.25
		VCM	0.25, 0.25	0.25	0.25
		MTZ	0.5, 0.5	0.5	0.5
ST14	2	FDX	0.06, 0.06	0.06	0.06
		VCM	0.25, 0.5	0.25	0.5
		MTZ	0.25, 1	0.25	1
ST15	3	FDX	0.015, 0.03	0.03	0.03
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.25, 1	0.5	1
ST17	61	FDX	0.008, 0.12	0.03	0.12
		VCM	0.25, 2	0.25	1
		MTZ	0.12, 2	0.5	1
ST182	1	FDX	0.03, 0.03	0.03	0.03
		VCM	1, 1	1	1
		MTZ	1, 1	1	1
ST183	13	FDX	0.015, 0.12	0.06	0.12
		VCM	0.25, 1	0.25	0.5
		MTZ	0.25, 1	0.5	0.5
ST2	23	FDX	0.03, 0.5	0.06	0.25
		VCM	0.25, 1	0.5	0.5
		MTZ	0.12, 1	0.5	1
ST26	1	FDX	0.06, 0.06	0.06	0.06
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	1, 1	1	1
ST27	1	FDX	0.25, 0.25	0.25	0.25
		VCM	0.25, 0.25	0.25	0.25
		MTZ	2, 2	2	2
ST3	2	FDX	0.008, 0.008	0.008	0.008
		VCM	1, 1	1	1
		MTZ	0.5, 0.5	0.5	0.5
ST35	1	FDX	0.03, 0.03	0.03	0.03
		VCM	1, 1	1	1
		MTZ	1, 1	1	1
ST37	4	FDX	0.015, 0.25	0.06	0.25
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.25, 0.5	0.25	0.5
ST42	1	FDX	0.06, 0.06	0.06	0.06
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.5, 0.5	0.5	0.5

MLST による シークエンスタイプ	株数	薬剤	範囲 （最小値，最大値） (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
ST47	1	FDX	0.06, 0.06	0.06	0.06
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.25, 0.25	0.25	0.25
ST48	2	FDX	0.03, 0.06	0.03	0.06
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.25, 0.25	0.25	0.25
ST49	1	FDX	0.25, 0.25	0.25	0.25
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	1, 1	1	1
ST5	3	FDX	≤0.004, 0.12	0.06	0.12
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.25, 1	1	1
ST53	1	FDX	0.06, 0.06	0.06	0.06
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	1, 1	1	1
ST54	2	FDX	0.06, 0.12	0.06	0.12
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.5, 0.5	0.5	0.5
ST55	5	FDX	0.008, 0.06	0.03	0.06
		VCM	0.25, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.12, 0.5	0.25	0.5
ST58	2	FDX	0.03, 0.06	0.03	0.06
		VCM	0.5, 1	0.5	1
		MTZ	1, 1	1	1
ST59	1	FDX	0.03, 0.03	0.03	0.03
		VCM	1, 1	1	1
		MTZ	1, 1	1	1
ST6	1	FDX	0.015, 0.015	0.015	0.015
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.5, 0.5	0.5	0.5
ST67	1	FDX	0.12, 0.12	0.12	0.12
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	1, 1	1	1
ST8	27	FDX	0.015, 0.12	0.03	0.12
		VCM	0.25, 1	0.5	0.5
		MTZ	0.12, 1	0.5	1
ST81	18	FDX	0.015, 0.25	0.12	0.25
		VCM	0.25, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.12, 1	0.5	1
ST82	1	FDX	0.015, 0.015	0.015	0.015
		VCM	0.25, 0.25	0.25	0.25
		MTZ	0.12, 0.12	0.12	0.12
ST98	1	FDX	0.03, 0.03	0.03	0.03
		VCM	0.5, 0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.5, 0.5	0.5	0.5
分類不能	1	FDX	0.12，0.12	0.12	0.12
		VCM	0.5，0.5	0.5	0.5
		MTZ	0.5，0.5	0.5	0.5
合計	191	FDX	≤0.004, 0.5	0.06	0.12
		VCM	0.25, 2	0.5	0.5
		MTZ	0.12, 2	0.5	1

FDX：フィダキソマイシン，VCM：バンコマイシン，MTZ：メトロニダゾール

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.6.2.1

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］で分離された *C. difficile* の REA の分類を国内第 3 相試験［CL-3002］で分離された *C. difficile* と比較するため，複数の論文を参考に各 REA グループに対応するリボタイプを表 2.7.3- 43 に示す。国内第 3 相試験［CL-3002］で比較的多く認められた ST8，ST2 及び ST37 は，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］で認められた G，Y 及び CF グループに対応すると考えられる。

表 2.7.3- 43　　海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］で分離された *C. difficile* の REA グループに対応するリボタイプ

REA グループ	REA グループに対応する RT		
	文献 1	文献 2	文献 3
BI	027	027	-
Y	014, 020, 220, 221	020, 014, 017, 053, 087	006, 014, 020
G	002	002, 104	002
J	001	001, 046, 056	001, 048
K	053, 163	053	-
CF	017	017	017
BK	045, 126	078, 027	066
L	-	-	057, 070
DH	-	106, 002, 046, 053	-
Non-Sp. REA	-	087, 104	-

文献 1：Cheknis et al, 2009
文献 2：Tenover et al, 2011
文献 3：Manzo et al, 2014

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］で分離された G，Y 及び CF グループ及び国内第 3 相試験［CL-3002］で分離された ST8，ST2 及び ST37 のフィダキソマイシンに対する薬剤感受性を表 2.7.3- 44 に示す。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］で分離された G グループのフィダキソマイシンの MIC の範囲（最小値～最大値）は 0.015～0.25 μg/mL，MIC_{90} は 0.25 μg/mL，国内第 3 相試験［CL-3002］で分離された ST8 の MIC の範囲は 0.015～0.12 μg/mL，MIC_{90} は 0.12 μg/mL であった。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］で分離された Y グループのフィダキソマイシンの MIC の範囲は 0.015～0.5 μg/mL，MIC_{90} は 0.25 μg/mL，国内第 3 相試験［CL-3002］で分離された ST2 の MIC の範囲は 0.03～0.5 μg/mL，MIC_{90} は 0.25 μg/mL であった。

同様に，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］で分離された CF グループのフィダキソマイシンの MIC の範囲は 0.015～0.25 μg/mL，MIC_{90} は 0.25 μg/mL，国内第 3 相試験［CL-3002］で分離された ST37 の MIC の範囲は 0.015～0.25 μg/mL，MIC_{90} は 0.25 μg/mL であった。

海外と国内で比較可能な *C. difficile* の型別のフィダキソマイシンに対する薬剤感受性はほぼ同程度であり，海外と国内で差異はみられなかった。

表 2.7.3- 44　海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での *C. difficile* のフィダキソマイシンに対する薬剤感受性：REA 又は MLST による分類（mITT/FAS）

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び 海外第 3 相試験［101.1.C.004］				国内第 3 相試験［CL-3002］			
REA	株数	範囲 （最小値，最大値） (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	ST	株数	範囲 （最小値，最大値） (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
G	58	0.015, 0.25	0.25	ST8	27	0.015, 0.12	0.12
Y	79	0.015, 0.5	0.25	ST2	23	0.03, 0.5	0.25
CF	9	0.015, 0.25	0.25	ST37	4	0.015, 0.25	0.25

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.7.2.1，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.6.2.1

C. difficile の薬剤感受性と臨床効果の関係

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］でのベースライン時に分離された *C. difficile* の薬剤感受性と臨床効果の関係を表 2.7.3- 45 に，国内第 3 相試験［CL-3002］でのベースライン時に分離された *C. difficile* の薬剤感受性と臨床効果の関係を表 2.7.3- 46 に示す。

海外第 3 相試験のフィダキソマイシン群で治癒が得られた患者から分離された *C. difficile* に対するフィダキソマイシンの MIC_{50} 及び MIC_{90} は，それぞれ 0.125 μg/mL 及び 0.25 μg/mL であり，無効であった患者から分離された *C. difficile* に対する MIC_{50} 及び MIC_{90} と同じであった。また，バンコマイシン群で治癒が得られた患者から分離された *C. difficile* に対するバンコマイシンの MIC_{50} 及び MIC_{90} は，それぞれ 1 μg/mL 及び 2 μg/mL であり，無効であった患者から分離された *C. difficile* に対する MIC_{50} 及び MIC_{90} と同じであった。

同様に，国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン群で治癒が得られた患者から分離された *C. difficile* に対するフィダキソマイシンの MIC_{50} 及び MIC_{90} は，それぞれ 0.03 μg/mL 及び 0.12 μg/mL であり，無効であった患者から分離された *C. difficile* に対する MIC_{50} 及び MIC_{90}（それぞれ 0.06 μg/mL 及び 0.12 μg/mL）とほぼ同じであった。また，バンコマイシン群で治癒が得られた患者から分離された *C. difficile* に対するバンコマイシンの MIC_{50} 及び MIC_{90} はいずれも 0.5 μg/mL であり，無効であった患者から分離された株に対する MIC_{50} 及び MIC_{90}（それぞれ 0.5 μg/mL 及び 1 μg/mL）とほぼ同じであった。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］のいずれでも，治癒が得られた患者から分離された *C. difficile* と無効であった患者から分離された *C. difficile* の薬剤感受性に差異はみられなかった。

表 2.7.3- 45　　海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］併合でのベースライン時に分離された *C. difficile* の薬剤感受性と臨床効果の関係（mITT）

投与群	臨床効果	薬剤	N	幾何平均値 (μg/mL)	範囲（最小値，最大値）(μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
FDX	治癒	FDX	352	0.10	0.007, 1.0	0.125	0.25
		VCM	352	0.96	0.25, 4.0	1.0	2.0
		MTZ	352	0.46	0.05, 4.0	0.5	1.0
		RIF	352	0.03	0.003, >256.0	0.015	0.125
	無効	FDX	46	0.13	0.015, 0.5	0.125	0.25
		VCM	46	1.20	0.5, 4.0	1.0	4.0
		MTZ	46	0.72	0.125, 2.0	1.0	2.0
		RIF	46	0.04	0.003, >256.0	0.015	2.0
VCM	治癒	FDX	342	0.10	0.003, 0.5	0.125	0.25
		VCM	342	0.95	0.25, 8.0	1.0	2.0
		MTZ	342	0.47	0.02, 4.0	0.5	1.0
		RIF	342	0.02	0.003, >256.0	0.015	0.125
	無効	FDX	52	0.13	0.007, 0.5	0.125	0.25
		VCM	52	1.04	0.5, 4.0	1.0	2.0
		MTZ	52	0.69	0.05, 2.0	1.0	2.0
		RIF	52	0.03	0.003, >256.0	0.015	0.06

FDX：フィダキソマイシン，VCM：バンコマイシン，MTZ：メトロニダゾール，RIF：リファキシミン

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.7.3.1

表 2.7.3- 46　　国内第 3 相試験［CL-3002］でのベースライン時に分離された *C. difficile* の薬剤感受性と臨床効果の関係（FAS）

投与群	臨床効果	薬剤	N	範囲（最小値，最大値）(μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
FDX	治癒	FDX	76	≤ 0.004, 0.25	0.03	0.12
		VCM	76	0.25, 1	0.5	0.5
		MTZ	76	0.12, 1	0.5	1
		MFLX	76	1, >128	16	>128
		CLDM	76	1, >128	128	>128
		MEPM	76	1, 8	2	4
		ABPC	76	0.5, 4	1	2
	無効	FDX	14	0.015, 0.12	0.06	0.12
		VCM	14	0.25, 2	0.5	0.5
		MTZ	14	0.12, 1	0.25	1
		MFLX	14	1, >128	32	>128
		CLDM	14	2, >128	128	>128
		MEPM	14	1, 8	2	4
		ABPC	14	0.5, 8	2	4

投与群	臨床効果	薬剤	N	範囲（最小値，最大値）(μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
VCM	治癒	FDX	88	0.008, 0.5	0.03	0.12
		VCM	88	0.25, 2	0.5	0.5
		MTZ	88	0.12, 2	0.5	1
		MFLX	88	1, >128	32	>128
		CLDM	88	1, >128	128	>128
		MEPM	88	1, 8	2	4
		ABPC	88	0.5, 4	1	2
	無効	FDX	13	0.015, 0.25	0.06	0.12
		VCM	13	0.25, 1	0.5	1
		MTZ	13	0.12, 1	0.5	1
		MFLX	13	2, 32	2	32
		CLDM	13	8, >128	16	>128
		MEPM	13	2, 4	2	4
		ABPC	13	0.5, 4	1	2

FDX：フィダキソマイシン，VCM：バンコマイシン，MTZ：メトロニダゾール，MFLX：モキシフロキサシン，CLDM：クリンダマイシン，MEPM：メロペネム，ABPC：アンピシリン

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.6.3.1

BI 株と non-BI 株での MIC 別の治癒率

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］での MIC 別の治癒率を遺伝子タイプ別（BI 株／non-BI 株）に表 2.7.3- 47 に示す。いずれの投与群でも薬剤感受性と臨床効果の関連性は明らかではなかった。

表 2.7.3- 47　海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］併合での薬剤感受性及び遺伝子タイプ別の治癒率（mITT）

遺伝子タイプ	MIC（μg/mL）											
	0.007	0.015	0.02	0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8
フィダキソマイシン群（フィダキソマイシンの MIC）												
BI 株 n/N (%)	-	-	-	3/3 (100)	5/7 (71.4)	40/48 (83.3)	54/69 (78.3)	11/13 (84.6)	1/1 (100)	-	-	-
Non-BI 株 n/N (%)	7/7 (100)	15/16 (93.8)	4/5 (80.0)	24/27 (88.9)	83/89 (93.3)	87/92 (94.6)	16/19 (84.2)	2/2 (100)	-	-	-	-
バンコマイシン群（バンコマイシンの MIC）												
BI 株 n/N (%)	-	-	-	-	-	-	-	36/45 (80.0)	53/65 (81.5)	22/24 (91.7)	5/8 (62.5)	1/1 (100)
Non-BI 株 n/N (%)	-	-	-	-	-	-	3/3 (100)	67/72 (93.1)	115/129 (89.1)	36/41 (87.8)	5/7 (71.4)	-

-：データなし

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.7.1.1

代謝物 OP-1118 に対する感受性

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］でランダムサンプリングにより採取した 135 菌株を用いて，フィダキソマイシンの主要代謝物である OP-1118 に対する感受性を評価した。OP-1118 も *C. difficile* に対して活性を示し，*C. difficile* に対する MIC_{90} は 8 μg/mL であった。OP-1118 の糞中濃度はフィダキソマイシンより低値であったが，OP-1118 の *C. difficile*

に対する MIC_{90} は糞中濃度より十分に低いことから，フィダキソマイシン投与時の微生物学的活性に一定の役割を担っていると考えられる。

2.7.3.3.6 国内第 3 相試験［CL-3002］の結果に関する検討

国内第 3 相試験［CL-3002］，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］での治癒率，再発率及び治癒維持率の一覧を表 2.7.3- 48 に示す。

表 2.7.3- 48　海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］での治癒率，再発率及び治癒維持率（PP/PPS，mITT/FAS）

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

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

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

a：Agresti が推奨する方法による信頼区間

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

Source：海外第 3 相試験有効性併合解析報告書（5.3.5.3-1）Table 14.2.1.1.1，Table 14.2.1.1.2，Table 14.2.2.1.1，Table 14.2.2.1.2，Table 14.2.3.1.1，Table 14.2.3.1.2，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.1.1，Table 12.3.1.2.2，Table 12.3.2.1.2.1，Table 12.3.2.1.2.2，Table 12.3.2.2.2.1，Table 12.3.2.2.2.2

海外試験と国内試験の対象患者の人口統計学的特性及びベースラインの状況の差異

年齢の平均値は，国内第 3 相試験［CL-3002］ではフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 74.0 歳及び 75.0 歳であったが，海外第 3 相試験［101.1.C.003］ではそれぞれ 60.3 歳及び 62.9 歳，海外第 3 相試験［101.1.C.004］ではそれぞれ 64.1 歳及び 62.7 歳であり，国内第 3 相試験の方がいずれの投与群でも 10 歳以上高かった。患者の入院・外来の割合は，国内第 3 相試験［CL-3002］では入院患者のみを対象として試験を実施したため全て入院患者であったが，海外第 3 相試験での入院患者の割合は，海外第 3 相試験［101.1.C.003］ではフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群でそれぞれ 58.1%及び 60.6%，海外第 3 相試験［101.1.C.004］ではそれぞれ 69.2%及び 67.2%であり，国内第 3 相試験と海外第 3 相試験の間で大きく異なっていた。その他の人口

統計学的特性及びベースラインの状況には，有効性評価に影響を及ぼしたと考えられる差はみられなかった（表 2.7.3- 12）。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］での年齢別のサブグループ解析では，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群のいずれの投与群でも，患者の年齢層が高くなるほど治癒率と治癒維持率が低くなり，再発率は高くなる傾向がみられた。一方，国内第 3 相試験［CL-3002］では，明らかな傾向は認められなかった。一般的に，高齢者は免疫反応の低下，基礎疾患等の様々な理由で年齢の上昇とともに有効率が落ちるといわれているが，国内第 3 相試験［CL-3002］では入院患者のみを対象としていることから，若年でも重篤な疾患を持つ患者が組み入れられており，国内第 3 相試験［CL-3002］での年齢カテゴリー別の有効性の結果には，年齢の影響より CDI 以外の基礎疾患の重篤性が影響していると考えられ，海外試験と国内試験の対象患者の年齢の違いは有効性評価に影響を及ぼしていないと判断した（表 2.7.3- 24）。

入院・外来の別によるサブグループ解析では，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，入院患者の方が治癒率と治癒維持率は低い傾向がみられた。国内第 3 相試験［CL-3002］は入院患者のみを対象として試験を実施したため，入院・外来の別による有効性への影響は評価できなかった。海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では入院・外来患者の両方を対象としたのに対し，国内第 3 相試験［CL-3002］で入院患者のみを対象として試験を実施した理由は，対照薬に使用したバンコマイシンの剤型の違いが原因であった。海外試験で使用したバンコマイシンはカプセル型であるため外来での投与が可能であったが，国内試験で使用したバンコマイシンはバイアル型の散剤であるため，治験実施施設のスタッフ（薬剤師等）による用時調製が必要であり，外来での試験実施が困難であった。一般的に入院患者は，外来患者に比べ CDI 以外の重篤な基礎疾患を有する患者や CDI のリスクとなる薬剤を併用している患者の割合が高く，院内で *C. difficile* の芽胞に曝露されるリスクが高いことから，入院・外来の別は，有効性評価に影響を及ぼした可能性があると考えられた（表 2.7.3- 29）。

海外試験と国内試験の対象患者のベースラインの CDI の症状の差異

C. difficile strain の型が BI 株の割合は，国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群ではそれぞれ 1.5%及び 0%であったが，海外第 3 相試験［101.1.C.003］ではそれぞれ 37.6%及び 38.5%，海外第 3 相試験［101.1.C.004］ではそれぞれ 33.2%及び 33.1%であり，国内第 3 相試験と海外第 3 相試験の間で大きく異なっていた。CDI の重症度，過去 3 カ月以内の CDI 発症の有無には，国内第 3 相試験［CL-3002］と海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］との間に差異はみられなかった（表 2.7.3- 13）。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］でのサブグループ解析の結果，フィダキソマイシン群では *C. difficile* strain の型が BI 株の患者では，non-BI 株の患者に比べ治癒率及び治癒維持率が低く，再発率が高かった。一方，国内第 3 相試験［CL-3002］では *C. difficile* strain の型が BI 株の患者はほとんどいなかったため，試験間の比較は困難であった（表 2.7.3- 32）。

フィダキソマイシンの *C. difficile* に対する MIC は，国内・海外ともに菌株の種類によらず同程度であることから，*C. difficile* strain の型が有効性評価に及ぼす影響は少ないと考えられた。

国内第 3 相試験［CL-3002］での早期中止例の偏りによる影響

国内第 3 相試験［CL-3002］で治験薬の投与状況をフィダキソマイシン群とバンコマイシン群で比較したところ，治験薬投与 2 日目で服薬を中止した患者は，フィダキソマイシン群で 3 例，バンコマイシン群で 1 例，治験薬投与 3 日目で服薬を中止した患者は，フィダキソマイシン群で 3 例，バンコマイシン群で 1 例であり，フィダキソマイシン群とバンコマイシン群で早期に服薬を中止した患者数に偏りが認められた（CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.2.1.1.1）。感染症は急性疾患であり，発症後の速やかな治療が臨床効果に大きく影響する。また，抗菌薬は他の慢性疾患の治療薬に比べ，総服薬期間が 1〜2 週間程度と短期間であるため，総服薬回数が有効性に大きな影響を与えると考えられることより，短期間での治験薬投与中止は有効性の評価に影響を及ぼしている可能性がある。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］で治験薬の投与期間別又は治験薬の投与回数別の有効性を検討した（表 2.7.3- 35，表 2.7.3- 36，表 2.7.3- 37）。その結果，いずれの試験でも投与期間 3 日未満のグループで治癒が認められた患者は 0 又は極少数例であり，投与期間が 3 日未満では，国内・海外ともに有効性が認められないことが示された。そこで，国内第 3 相試験［CL-3002］で服薬期間 3 日未満の患者を除いて追加解析を実施した。なお，服薬期間 3 日未満の患者を除外した理由は，治験実施計画書における選択基準のメトロニダゾールを無効と判定する最低服薬日数と PPS の無効判定の最低服薬回数として規定している服薬回数がいずれも 3 日であり，治癒評価には 3 日間以上の治療が必要と考えたからである。

追加解析の結果，服薬期間 3 日未満の患者を除いた集団では，いずれの投与群でも FAS/FAS-R に比べ治癒率及び治癒維持率は高くなり，再発率はほとんど変わらなかった。特にフィダキソマイシン群の治癒率は FAS での治癒率に比べ 5.0%も高かった。また，主要評価項目である治癒維持率の差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）の 95%信頼区間の下限は−7.9%であり，非劣性の基準である−10%を上回っていた。この追加解析の結果より，短期間での治験薬投与中止の偏りが，国内第 3 相試験［CL-3002］で非劣性が検証できなかった原因の一つである可能性があると考えられた（表 2.7.3- 49）。

表 2.7.3- 49　国内第 3 相試験［CL-3002］の FAS/FAS-R と服薬期間 3 日未満の患者を除いた集団での有効性の比較

評価項目	FAS/FAS-R			FAS/FAS-R のうち 服薬期間 3 日未満の患者を除いた集団		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差（95%信頼区間）	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	差（95%信頼区間）
治癒率	87/104 (83.7)	95/108 (88.0)	-4.4 (-13.8, 5.0)	86/97 (88.7)	95/106 (89.6)	-1.0 (-9.6, 7.6)
再発率	17/87 (19.5)	24/95 (25.3)	-4.9 (-16.7, 7.0)	16/86 (18.6)	24/95 (25.3)	-5.6 (-17.5, 6.2)
治癒維持率	70/104 (67.3)	71/108 (65.7)	1.2 (-11.3, 13.7)	70/97 (72.2)	71/106 (67.0)	4.6 (-7.9, 17.1)

服薬期間 3 日未満の患者：フィダキソマイシンの服薬回数が 6 回未満又はバンコマイシンプラセボの服薬回数が 12 回未満の患者あるいはフィダキソマイシンプラセボの服薬回数が 6 回未満又はバンコマイシンの服薬回数が 12 回未満の患者

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

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.1.1，Table 12.3.1.5.1，Table 12.3.2.1.2.1，Table 12.3.2.1.5.2，Table 12.3.2.2.2.1，Table 12.3.2.2.5.2

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］では 100 mg/日群（1 回 50 mg，1 日 2 回），200 mg/日群（1 回 100 mg，1 日 2 回）又は 400 mg/日群（1 回 200 mg，1 日 2 回）にランダム化し，フィダキソマイシンを 10 日間投与して適切な臨床用量を検討した。治験薬投与終了時に臨床的治癒がみられた患者の割合は，100 mg/日群 12/16 例（75.0%），200 mg/日群 13/16 例（81.3%）及び 400 mg/日群の 15/15 例（100%）であり，用量に依存した効果が認められた。また，治験薬投与終了時に CDI の症状緩和がみられた患者の割合は，100 mg/日群 37.5%，200 mg/日群 50.0%，400 mg/日群 86.7%であり，用量に依存した効果が認められた。さらに，下痢消失までの期間の中央値は，100 mg/日群で 5.5 日，200 mg/日群で 3.5 日，400 mg/日群で 3.0 日であり，用量が高いほど下痢消失までの期間が短くなる傾向がみられた。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］ではフィダキソマイシン 400 mg/日（1 回 200 mg，1 日 2 回）の有効性について，治癒率においてバンコマイシンに対する非劣性が検証され，さらに再発率及び治癒維持率の検討では，バンコマイシンに対する優越性も示された。国内第 3 相試験［CL-3002］ではバンコマイシンに対する非劣性は検証できなかったが，この用量での有効性はバンコマイシンより治癒維持率が高く，再発率が低かった。また，安全性に問題はなかった。

以上の結果より，CDI に対するフィダキソマイシンの投与量は，400 mg/日（1 回 200 mg，1 日 2 回）が適切と考えられた。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

効果の持続又は耐薬性に関する検討は行っていない。フィダキソマイシンは投与期間が短期間であることより，有効性の減弱又は耐性の発現は考え難い。

2.7.3.6　付録

該当なし

2.7.3.7　参考文献

Agresti A, Caffo B. Simple and effective confidence intervals for proportions and difference of proportions result from adding two successes and two failures. Am Stat. 2000;54:280-288.

Cheknis AK, Sambol SP, Davidson DM, Nagaro KJ, Mancini MC, Hidalgo-Arroyo GA et al. Distribution of *Clostridium difficile* strains from a North American, European and Australian trial of treatment for *C. difficile* infections: 2005-2007. Anaerobe. 2009;15:230-3.

Manzo CE, Merrigan MM, Johnson S, Gerding DN, Riley TV, Silva Jr. J et al. International typing study of *Clostridium difficile*. Anaerobe. 2014;28:4-7.

Tenover FC, Åkerlund T, Gerding DN, Goering RV, Boström T, Jonsson AM et al. Comparison of strain typing results for *Clostridium difficile* isolates from North America. J Clin Microbiol. 2011;49:1831-7.

目次

2.7.4　臨床的安全性 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 6
2.7.4.1.1.2　臨床的安全性の解析対象集団 10
2.7.4.1.1.3　臨床的安全性の評価方法 11
2.7.4.1.1.4　バイタルサイン 14
2.7.4.1.1.5　心電図 14
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.2　有害事象 20
2.7.4.2.1　有害事象の解析 20
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 22
2.7.4.2.1.2　死亡に至った有害事象 27
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 27
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 31
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 33
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 37
2.7.4.3　臨床検査値の評価 38
2.7.4.3.1　臨床検査値の経時的変化 38
2.7.4.3.2　器官別分類が「臨床検査」の有害事象 39
2.7.4.3.3　臨床的に重要な肝機能異常 40
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 42
2.7.4.4.1　バイタルサイン 42
2.7.4.4.2　心電図 42
2.7.4.4.2.1　12 誘導心電図 42
2.7.4.4.2.2　QT 評価 43
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 44
2.7.4.5.1　内因性要因 44

2.7.4.5.1.1 年齢 44
2.7.4.5.1.2 性別 44
2.7.4.5.1.3 腎機能（eGFR） 45
2.7.4.5.2 外因性要因 45
2.7.4.5.2.1 CDI の重症度 45
2.7.4.5.2.2 同意取得前 3 カ月以内の CDI の発症の有無 46
2.7.4.5.2.3 *C difficile* strain の型 46
2.7.4.5.2.4 投与期間 46
2.7.4.5.3 薬物相互作用 46
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 46
2.7.4.5.5 過量投与 47
2.7.4.5.6 薬物乱用 47
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 47
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 48
2.7.4.6 市販後データ 48
2.7.4.7 付録 48

表

表 2.7.4- 1 略号及び用語の定義一覧 5
表 2.7.4- 2 安全性を評価した試験一覧（評価資料，健康被験者対象） 6
表 2.7.4- 3 安全性を評価した試験一覧（評価資料，CDI 患者対象） 8
表 2.7.4- 4 安全性を評価した試験一覧（参考資料） 9
表 2.7.4- 5 安全性解析対象集団の内訳 10
表 2.7.4- 6 有害事象の程度判定基準（海外試験） 11
表 2.7.4- 7 有害事象の程度判定基準（国内第 3 相試験［CL-3002］） 11
表 2.7.4- 8 有害事象の関連性判定基準（海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］） 12
表 2.7.4- 9 有害事象の関連性判定基準（海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び［101.1.C.004］） 12
表 2.7.4- 10 有害事象の関連性判定基準（国内第 3 相試験［CL-3002］） 13
表 2.7.4- 11 併合解析の関連性判定基準（海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］） 13
表 2.7.4- 12 併合解析の関連性判定基準（国内第 3 相試験［CL-3002］） 13
表 2.7.4- 13 用量別治験薬投与患者数 15
表 2.7.4- 14 海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での治験薬の投与期間：SAF 15
表 2.7.4- 15 海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験の治験薬の投与期間：SAF 16
表 2.7.4- 16 海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での人口統計学的特性：SAF 16
表 2.7.4- 17 海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験の人口統計学的特性：SAF 19
表 2.7.4- 18 海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での有害事象の要約：SAF 20
表 2.7.4- 19 海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験の有害事象の要約：SAF 21
表 2.7.4- 20 海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］で発現した有害事象：SAF 22
表 2.7.4- 21 海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象：SAF 23
表 2.7.4- 22 海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験で発現した主な副作用の発現状況：SAF 25
表 2.7.4- 23 海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］のいずれかの投与群で発現した重篤な有害事象：SAF 29
表 2.7.4- 24 海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験のいずれかの投与群で発現割合が 1%以上の重篤な有害事象：SAF 30
表 2.7.4- 25 海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験で治験薬投与中止に至った有害事象：SAF 31
表 2.7.4- 26 本申請で過敏症反応に関連する有害事象としてグループ化した基本語一覧 34
表 2.7.4- 27 過敏症反応に関連する有害事象の要約：SAF 35

表 2.7.4- 28 フィダキソマイシン 400 mg 群で発現した過敏症反応に関連する有害事象：SAF 36
表 2.7.4- 29 海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験で発現割合が 1%以上の器官別大分類が「臨床検査」の有害事象：SAF 40
表 2.7.4- 30 海外第 3 相試験併合でベースライン時の正常な肝機能検査値が治験薬投与終了時に基準値範囲を上回った患者：SAF 41
表 2.7.4- 31 国内第 3 相試験［CL-3002］で臨床的に重要な肝機能検査値異常を示した患者の割合：SAF 41
表 2.7.4- 32 Fridericia 式による補正 QT（QTcF）の推移：SAF 44

2.7.4　臨床的安全性

本項で使用した略号及び用語の定義一覧を表 2.7.4- 1 に示す。

表 2.7.4- 1　　略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CDI	*Clostridium difficile* 感染症
eGFR	推定糸球体濾過量
FDX	フィダキソマイシン
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
NCI-CTCAE	米国立癌研究所-有害事象共通用語規準
RR	心電図の R 波の間隔
SAF	安全性解析対象集団
VCM	バンコマイシン

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

フィダキソマイシンの安全性を評価した試験の一覧を表 2.7.4- 2，表 2.7.4- 3 及び表 2.7.4- 4 に示す。

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

食事の影響試験［OPT-80-005］，薬物相互作用試験［OPT-80-007］，薬物相互作用試験［OPT-80-008］，薬物相互作用試験［OPT-80-009］，薬物相互作用試験［CL-2003］及び海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］は健康被験者を対象とした試験のため，安全性の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

表 2.7.4- 2　　安全性を評価した試験一覧（評価資料，健康被験者対象）

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量 投与方法	投与期間	例数 [a]	添付資料番号
米国	食事の影響試験［OPT-80-005］	健康被験者	第 1 群：非盲検 第 2 群：無作為化，非盲検，クロスオーバー	第 1 群： FDX 錠 200 mg を経口投与 第 2 群： Treatment A（空腹時投与）： 約 8 時間絶食後に FDX 錠 400 mg (200 mg × 2) を経口投与 Treatment B（食後投与）： FDX 錠 400 mg (200 mg × 2) を食後経口投与	単回投与	34	5.3.1.1-1
米国	海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］	健康男性被験者	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 用量漸増	FDX100 mg： FDX 錠 100 mg を 1 日 2 回約 12 時間間隔で経口投与 FDX200 mg： FDX 錠 200 mg を 1 日 2 回約 12 時間間隔で経口投与 プラセボ： プラセボを 1 日 2 回約 12 時間間隔で経口投与	単回投与及び 10 日間投与	36	5.3.3.1-1

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量 投与方法	投与期間	例数 [a]	添付資料番号
米国	薬物相互作用試験［OPT-80-007］	健康男性被験者	無作為化 非盲検 クロスオーバー	FDX： FDX 錠 200 mg を経口投与 シクロスポリン： シクロスポリンカプセル 100 mg を 2 カプセル経口投与	単回投与	14	5.3.3.4-1
米国	薬物相互作用試験［OPT-80-008］	健康被験者	非盲検 単群シークエンスクロスオーバー	FDX： FDX 錠 200 mg を 12 時間間隔で経口投与 ジゴキシン： ジゴキシン錠 0.25 mg を 2 錠経口投与	FDX：11 日 ジゴキシン：単回投与	14	5.3.3.4-2
米国	薬物相互作用試験［OPT-80-009］	健康男性被験者	非盲検 単群シークエンスクロスオーバー	FDX： FDX 錠 200 mg を 12 時間間隔で経口投与 ワルファリン： ワルファリン錠 10 mg を経口投与 オメプラゾール： オメプラゾール 20 mg 錠を 2 錠経口投与 ミダゾラム： ミダゾラム 2 mg/mL シロップを 5 mg 経口投与	FDX：7 日 ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム：単回投与	24	5.3.3.4-3
ドイツ	薬物相互作用試験［CL-2003］	健康男性被験者	無作為化 非盲検 クロスオーバー	FDX： FDX 錠 200 mg を 12 時間間隔で経口投与 ロスバスタチン： ロスバスタチン錠 10 mg を経口投与	FDX：10 日 ロスバスタチン：単回投与	26	5.3.3.4-4

a：安全性解析対象団に含まれた被験者数

表 2.7.4- 3　　安全性を評価した試験一覧（評価資料，CDI 患者対象）

実施地域	試験名 ［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量 投与方法	投与期間	例数 [a]	添付資料番号
米国及びカナダ	海外第 2 相試験 ［OPT-80-Phase 2A］	CDI 患者	無作為化 非盲検	FDX 100 mg 群： FDX カプセル 50 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与 200 mg 群： FDX カプセル 100 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与 400 mg 群： FDX カプセル 200 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与	10 日	48	5.3.5.1-1
米国及びカナダ	海外第 3 相試験 ［101.1.C.003］	CDI 患者	無作為化 二重盲検 VCM 対照	FDX 群： FDX カプセル 200 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回及びプラセボ 1 日 2 回の合計 4 回経口投与 VCM 群： VCM カプセル 125 mg を 6 時間間隔で 1 日 4 回経口投与	10 日	623	5.3.5.1-2
ベルギー，フランス，ドイツ，イタリア，スペイン，スウェーデン，英国，米国及びカナダ	海外第 3 相試験 ［101.1.C.004］	CDI 患者	無作為化 二重盲検 VCM 対照	FDX 群： FDX カプセル 200 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回及びプラセボ 1 日 2 回の合計 4 回経口投与 VCM 群： VCM カプセル 125 mg を 6 時間間隔で 1 日 4 回経口投与	10 日	524	5.3.5.1-3
日本	国内第 3 相試験 ［CL-3002］	CDI 患者	無作為化 二重盲検 VCM 対照	FDX 群： FDX 錠 200 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回及び VCM プラセボを 6 時間間隔で 1 日 4 回経口投与 VCM 群： プラセボを 12 時間間隔で 1 日 2 回及び VCM 散 125 mg を 6 時間間隔で 1 日 4 回経口投与	10 日	212	5.3.5.1-4

a：安全性解析対象団に含まれた患者数

海外第 1 相単回投与試験［OPT-80 1A-SD］及び海外第 1 相反復投与試験［OPT-80 1B-MD］は，本申請での安全性評価に用いなかったため参考資料とした。参考資料の安全性成績は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

表 2.7.4- 4　　安全性を評価した試験一覧（参考資料）

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量 投与方法	投与期間	例数 [a]	添付資料番号
米国	海外第 1 相 単回投与試験 ［OPT-80 1A-SD］	健康被験者	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 用量漸増	FDX100 mg： FDX カプセル 50 mg を 2 カプセル，プラセボを 7 カプセル経口投与 FDX200 mg： FDX カプセル 50 mg を 4 カプセル，プラセボを 5 カプセル経口投与 FDX300 mg： FDX カプセル 50 mg を 6 カプセル，プラセボを 3 カプセル経口投与 FDX450 mg： FDX カプセル 50 mg を 9 カプセル経口投与 プラセボ： プラセボを 9 カプセル経口投与	単回投与	16	5.3.3.1-2
米国	海外第 1 相 反復投与試験 ［OPT-80 1B-MD］	健康被験者	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 用量漸増	FDX100 mg： FDX カプセル 50 mg を 2 カプセル，プラセボを 7 カプセル経口投与 FDX300 mg： FDX カプセル 50 mg を 6 カプセル，プラセボを 3 カプセル経口投与 FDX450 mg： FDX カプセル 50 mg を 9 カプセル経口投与 プラセボ： プラセボを 9 カプセル経口投与	10 日	24	5.3.3.1-3

a：安全性解析対象団に含まれた被験者数

2.7.4.1.1.2　臨床的安全性の解析対象集団

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

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

安全性の解析対象となった患者数は，海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］のフィダキソマイシン 100 mg 群 15 例，200 mg 群 15 例，400 mg 群 16 例，海外第 3 相試験［101.1.C.003］のフィダキソマイシン 400 mg 群 300 例，バンコマイシン 500 mg 群 323 例，海外第 3 相試験［101.1.C.004］のフィダキソマイシン 400 mg 群 264 例，バンコマイシン 500 mg 群 260 例及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群 104 例, バンコマイシン 500 mg 群 108 例であった（表 2.7.4- 5）。

表 2.7.4- 5　　安全性解析対象集団の内訳

投与群	FDX 100 mg	FDX 200 mg	FDX 400 mg	VCM 500 mg
海外第 2 相試験 ［OPT-80-Phase 2A］	15[a]	15[a]	16	−
海外第 3 相試験 ［101.1.C.003］	−	−	300	323
海外第 3 相試験 ［101.1.C.004］	−	−	264	260
海外第 3 相試験 合計	−	−	564	583
海外第 2 相試験 及び 海外第 3 相試験 合計	15	15	580	583
国内第 3 相試験 ［CL-3002］	−	−	104	108

a : 総括報告書の安全性解析対象集団の定義は「治験薬を 1 回以上投与され安全性の評価項目が測定された患者」，CTD では「治験薬を 1 回以上投与されベースライン後に安全性の評価項目が測定された患者」と定義が異なるため，総括報告書と CTD で患者数が異なる。

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_01_01，表 274_02_01_02，101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 4，101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 11，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.1.1.2

2.7.4.1.1.3　臨床的安全性の評価方法

2.7.4.1.1.3.1　有害事象

有害事象の定義

治験薬投与開始から，無効例では投与終了時，治癒例では後観察終了時までに発現した好ましくない徴候又は症状を有害事象として集計した。

重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象は有害事象のうち，死に至るもの，生命を脅かすもの，入院又は入院期間の延長が必要となるもの，永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの，先天異常を来すもの又は医学的に重要なものを重篤な有害事象として集計した。

有害事象の程度判定基準

海外で実施された試験では，有害事象の程度を各試験で設定した以下の基準に基づき判定した。

表 2.7.4- 6　　有害事象の程度判定基準（海外試験）

程度	海外第 2 相試験 ［OPT-80-Phase 2A］	海外第 3 相試験 ［101.1.C.003］	海外第 3 相試験 ［101.1.C.004］
軽度	被験者に重大な不快感を与えない，又は日常の活動に支障はない場合。被験者に自覚症状はあるが，忍容性が高い場合	症状，徴候，事象があるが，忍容性が高い場合	
中等度	日常の活動に支障があり，不自由又は懸念のある状態であるが，日常の活動は継続できる状態	日常の活動に支障があり，介入的な治療が必要となる可能性がある場合	
重度	日常の活動に重大な支障があり，被験者が日常の活動を継続できない場合	日常の活動が不可能になるか，著しい影響を与え介入的な治療が必要である場合	

国内第 3 相試験［CL-3002］では，有害事象の程度を米国立癌研究所－有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 4.03 に準じて判定した。NCI-CTCAE version 4.03 に規定されていない項目については，以下の基準を用いて判定した。

表 2.7.4- 7　　有害事象の程度判定基準（国内第 3 相試験［CL-3002］）

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	軽症；症状がない，又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2（中等度）	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3（高度）	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4（生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる）	生命を脅かす；急処置を要する
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡

有害事象の関連性判定基準

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］では以下の基準に基づき，治験薬との関連性を判定した。なお，本試験では関連性が否定できない有害事象（以下，副作用）は定義しなかった。

表 2.7.4- 8　　有害事象の関連性判定基準（海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］）

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる （Not related）	治験薬投与と妥当な時間的関係がない。又は別の原因（基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療）で妥当な説明ができる。
関連あるかもしれない （Possible）	治験薬投与と妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過を含む）があり，治験薬が原因である可能性が排除できない（関連が疑われる薬やその薬のアナログで同様の事象の報告がある場合や薬理学的効果と考えられる場合）。しかし，基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療が原因とも考えられる。
たぶん関連あり （Probable）	治験薬投与と妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過を含む）があり，基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療などの他の原因を排除できる。
関連あり （Definite）[a]	治験薬投与と妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過を含む）があり，治験薬投与との因果関係が十分に考えられる。

a：安全性の併合解析では「very likely」と記載

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，以下の基準に基づき，治験薬との関連性を判定し，関連あるかもしれない（Possibly related）又は関連あり（Definitely related）と判定された有害事象を副作用とした。

表 2.7.4- 9　有害事象の関連性判定基準（海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び［101.1.C.004］）

治験薬との関連性	関連性判定基準
関連の疑いなし（Not suspected）[a]：治験薬投与と妥当な時間的関連性がない。他の薬剤，治療及び合併症などの別の原因で十分説明できる。	
否定できる （Not related）	治験薬投与と妥当な時間的関連性がない又は信頼性が低い。別の原因で説明できるような根拠がある。
おそらく関連なし （Unlikely related）	治験薬投与と妥当な時間的関連性はないと考えられ，他の薬剤，治療及び合併症などの別の原因で十分説明できる。
関連の疑いあり（Suspected）[a]：治験薬投与と妥当な時間的関連性があり，他の薬剤，治療及び合併症などの別の原因で十分な説明ができない。	
関連あるかもしれない （Possibly related）	治験薬投与と妥当な時間的関連性がある。しかし，他の薬剤，治療及び合併症などの別の原因で説明できる可能性がある。投与中止に関する情報が不十分又は不明確である。
関連あり （Definitely related）	治験薬投与と時間的関連性が十分ある。他の薬剤，治療及び合併症などの別の原因で説明できない。治験薬の中止により改善がみられる（デチャレンジ）。必要に応じて，確立した方法で再投与した場合，薬理学的又は現象論的に明確に関連性がある。

a：「関連の疑いなし」及び「関連の疑いあり」は，それぞれ「否定できる」，「おそらく関連なし」及び「関連あるかもしれない」，「関連あり」をグループ化した総称であり，有害事象の評価は「否定できる」，「おそらく関連なし」，「関連あるかもしれない」及び「関連あり」の 4 段階で評価

国内第 3 相試験［CL-3002］では以下の基準に基づき，治験薬との関連性を判定し，関連あるかもしれない又はたぶん関連ありと判定された有害事象を副作用とした。

表 2.7.4- 10　　有害事象の関連性判定基準（国内第 3 相試験［CL-3002］）

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患などにより説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

併合解析の関連性の判定基準は以下のとおりとした。

表 2.7.4- 11 併合解析の関連性判定基準（海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］）

各試験の治験薬との関連性			併合解析での関連性判定
海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］	海外第 3 相試験［101.1.C.003］	海外第 3 相試験［101.1.C.004］	
Not Related	Not Related	Not Related	否定できる
−	Unlikely Related	Unlikely Related	
Possible	Possibly related	Possibly related	否定できない
Probable	−	−	
Very likely	−	−	
−	Definitely Related	Definitely Related	

表 2.7.4- 12　　併合解析の関連性判定基準（国内第 3 相試験［CL-3002］）

治験薬との関連性	併合解析での関連性判定
否定できる	否定できる
関連あるかもしれない	否定できない
たぶん関連あり	

有害事象の解析

有害事象の解析には，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）又は MedDRA 日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類（System Organ Class，SOC）及び基本語（Preferred Term，PT）を用いた。

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］, 海外第 3 相試験［101.1.C.003］, 海外第 3 相試験［101.1.C.004］, 国内第 3 相試験［CL-3002］の個々の試験の解析，海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］，海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］の安全性の併合解析のいずれも MedDRA/J version 19.0 を用いて，有害事象の医師記載用語をコード化した。

2.7.4.1.1.3.2　臨床検査

臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）のベースラインからの変動を評価し，臨床的に重要な異常と判定された変動は有害事象とした。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，臨床検査値でみられた異常（アルブミン，コレステロール，グルコース，リン，リンパ球は除く）で，ベースラインと比較して NCI-CTCAE version 3.0 で規定された Grade で，2 Grade 以上高くなった場合，有害事象とした（ただし，アルブミン，コレステロール，グルコース，リン，リンパ球の悪化や，Grade の増加が 2 Grade 未満であっても，治験担当医師が重要と判断した場合，有害事象とした)。

国内第 3 相試験［CL-3002］では，ベースラインと比較して NCI-CTCAE version 4.03 の Grade で重症度が 2 Grade 高くなった場合に有害事象とした。ただし，治験担当医師が重要と判断しない限り，アルブミン，総コレステロール，グルコース，リン，リンパ球は例外とした。

2.7.4.1.1.4　バイタルサイン

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温を測定し，ベースラインのデータと比較して臨床的に重要な異常な変動と判定された場合には有害事象とした。

2.7.4.1.1.5　心電図

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］では，専門医が 12 誘導心電図データを評価した。海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では，中央判定によって 12 誘導心電図データの評価を行った。

QT の評価について，海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］，海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］では QT 間隔のデータより，Bazett 補正式，Fridericia 補正式を用いて QTc 間隔を算出した。国内第 3 相試験［CL-3002］では，Fridericia 補正式を用いて QTc 間隔を算出した。以下に QT 間隔の補正式を示す。

Bazett補正式：$QTcB = QT/RR^{0.5}$
Fridericia補正式：$QTcF = QT/RR^{0.33}$

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

患者数

少なくとも 1 回治験薬を投与された患者数は，フィダキソマイシン 100 mg 群 16 例，フィダキソマイシン 200 mg 群 16 例，フィダキソマイシン 400 mg 群 684 例及びバンコマイシン 500 mg 群 691 例であった（表 2.7.4- 13）。

表 2.7.4- 13　　用量別治験薬投与患者数

投与群	FDX 100 mg	FDX 200 mg	FDX 400 mg	VCM 500 mg
海外第 2 相試験 ［OPT-80-Phase 2A］	16	16	16	−
海外第 3 相試験 ［101.1.C.003］	−	−	300	323
海外第 3 相試験 ［101.1.C.004］	−	−	264	260
国内第 3 相試験 ［CL-3002］	−	−	104	108
合計	16	16	684	691

Source：海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］(5.3.5.1-1) Table 5, 101.1.C.003 総括報告書 (5.3.5.1-2) Table 3, 101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 10，CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.1.1.2

曝露状況

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の治験薬の平均投与期間は，フィダキソマイシン 100 mg 群で 9.3 日，200 mg 群で 9.9 日，400 mg 群で 10.5 日であり明らかな群間差はなく，10 日以上 12 日未満の患者が全ての投与群で最も多かった（表 2.7.4- 14）。

表 2.7.4- 14　　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での治験薬の投与期間：SAF

項目		FDX 100 mg (N=15)	FDX 200 mg (N=15)	FDX 400 mg (N=16)
投与期間（日）	平均値（SD）	9.3 (3.0)	9.9 (1.8)	10.5 (0.5)
	中央値	11.0	10.0	10.5
	最小値，最大値	1，11	4，11	10，11
投与期間カテゴリ（日）	<3	1 (6.7%)	0	0
	>=3 to <10	2 (13.3%)	2 (13.3%)	0
	>=10 to <12	12 (80.0%)	13 (86.7%)	16 (100.0%)
	>=12	0	0	0

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_01_02_02

海外試験でフィダキソマイシンを投与された患者の治験薬の平均投与期間は 10.2 日であった。

海外第 3 相試験併合の治験薬の平均投与期間は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 10.2 日，バンコマイシン 500 mg 群で 10.2 日，国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群で 10.1 日，バンコマイシン 500 mg 群で 10.4 日であり明らかな群間差はなく，10 日以上 12 日未満の患者が全ての投与群で最も多かった（表 2.7.4- 15）。

表 2.7.4- 15　　海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験の治験薬の投与期間：SAF

項目		海外第 2 相，第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験［CL-3002］	
		FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
投与期間（日）	平均値（SD）	10.2 (2.2)	10.2 (2.2)	10.2 (2.4)	10.1 (2.3)	10.4 (1.8)
	中央値	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0
	最小値, 最大値	1，14	1，14	1，22	2，11	2，11
投与期間カテゴリ（日）	<3	17 (2.8%)	16 (2.8%)	18 (3.1%)	3 (2.9%)	1 (0.9%)
	>=3 to <10	63 (10.3%)	59 (10.5%)	53 (9.1%)	9 (8.7%)	8 (7.4%)
	>=10 to <12	504 (82.6%)	463 (82.1%)	469 (80.4%)	92 (88.5%)	99 (91.7%)
	>=12	26 (4.3%)	26 (4.6%)	43 (7.4%)	0	0

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_01_02_01

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の平均年齢はフィダキソマイシン 100 mg 群 57.9 歳，200 mg 群 53.7 歳，400 mg 群 55.3 歳で，投与群間で明らかな差はなかった。

フィダキソマイシン 100 mg 群の男性（割合）は 5 例（33.3%），女性（割合）は 10 例（66.7%），200 mg 群の男性（割合）は 5 例（33.3%），女性（割合）は 10 例（66.7%），400 mg 群の男性（割合）は 7 例（43.8%），女性（割合）は 9 例（56.3%）であり，女性の割合が 400 mg 群と比べて，100 mg 群及び 200 mg 群で高かった。

平均体重及び平均 BMI は投与群間で明らかな差はなかったが, 100 mg 群の平均身長がほかの投与群と比べてやや低かった（表 2.7.4- 16）。

表 2.7.4- 16　　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での人口統計学的特性：SAF

項目		FDX 100 mg (N=15)	FDX 200 mg (N=15)	FDX 400 mg (N=16)
年齢（歳）	平均値（SD）	57.9 (17.1)	53.7 (23.7)	55.3 (17.7)
	中央値	56.0	59.0	56.0
	最小値，最大値	28，89	18，88	18，90
年齢カテゴリ（歳）	<65	11 (73.3%)	9 (60.0%)	12 (75.0%)
	>=65 to <75	2 (13.3%)	3 (20.0%)	2 (12.5%)
	>=75	2 (13.3%)	3 (20.0%)	2 (12.5%)
性別	男性	5 (33.3%)	5 (33.3%)	7 (43.8%)
	女性	10 (66.7%)	10 (66.7%)	9 (56.3%)

項目		FDX 100 mg (N=15)	FDX 200 mg (N=15)	FDX 400 mg (N=16)
身長（cm）	n	15	14	16
	平均値（SD）	162.27 (14.68)	166.33 (9.83)	166.23 (13.18)
	中央値	161.50	170.10	163.80
	最小値，最大値	122.0，183.0	150.0，178.0	142.0，193.0
体重（kg）	n	15	14	16
	平均値（SD）	67.91 (13.43)	68.63 (11.84)	67.52 (13.56)
	中央値	68.10	67.30	65.20
	最小値，最大値	38.0，86.7	52.0，96.0	40.0，88.2
BMI（kg/m^2）	n	15	14	16
	平均値（SD）	25.75 (3.99)	25.00 (4.80)	24.20 (2.52)
	中央値	25.40	24.75	24.55
	最小値，最大値	16.8，33.6	17.0，32.2	19.8，28.2
腎機能（eGFR[a]）（$mL/min/1.73\ m^2$）	<30	1 (7.1%)	3 (23.1%)	1 (6.3%)
	>=30 to <60	7 (50.0%)	2 (15.4%)	8 (50.0%)
	>=60 to <90	2 (14.3%)	6 (46.2%)	6 (37.5%)
	>=90	4 (28.6%)	2 (15.4%)	1 (6.3%)
	Missing[b]	1	2	0

a：eGFR ($mL/min/1.73m^2$) = 194 × 年齢$^{-0.287}$ × クレアチニン$^{-1.094}$（女性はこれに× 0.739）

b：Missing は割合算出時の分母から除外

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_01_03_02

海外試験でフィダキソマイシンを投与された患者の平均年齢は 61.6 歳，性別は，男性（割合）が 259 例（42.5%），女性（割合）が 351 例（57.5%），平均 BMI は 26.60 kg/m^2 であった。CDI の重症度が軽度・中等度の患者（割合）は 422 例（74.8%），重度の患者（割合）は 142 例（25.2%）であった。同意取得前 3 カ月以内の CDI の発症ありの患者（割合）は 93 例（16.5%），発症なしの患者（割合）は 471 例（83.5%）であった。

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

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

海外第 3 相試験併合の平均身長は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 167.23 cm，バンコマイシン 500 mg 群で 166.36 cm，国内第 3 相試験［CL-3002］ではフィダキソマイシン 400 mg 群で 155.96 cm，バンコマイシン 500 mg 群で 155.92 cm であった。海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］

の各投与群では明らかな差はなかったが，試験間では国内第 3 相試験［CL-3002］の患者で低かった。

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

海外第 3 相試験併合の平均 BMI は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 26.74 kg/m^2，バンコマイシン 500 mg 群で 26.56 kg/m^2，国内第 3 相試験［CL-3002］ではフィダキソマイシン 400 mg 群で 21.45 kg/m^2，バンコマイシン 500 mg 群で 20.83 kg/m^2 であった。海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］の各投与群では明らかな差はなかったが，試験間では国内第 3 相試験［CL-3002］の患者で低かった。

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

CDI の重症度，同意取得前に当該 CDI 治療を目的とした抗菌薬の使用，同意取得前 3 カ月以内の CDI の発症の有無に海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］の各投与群及び試験間で明らかな差はなかった（表 2.7.4- 17）。

表 2.7.4- 17　　海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験の人口統計学的特性：SAF

項目		海外第 2 相，第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験［CL-3002］	
		FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
年齢（歳）	平均値（SD）	61.6 (17.6)	62.1 (17.3)	63.1 (17.5)	74.0 (13.5)	75.0 (12.5)
	中央値	64.0	64.0	65.0	76.5	78.0
	最小値，最大値	18，94	18，94	19，94	26，93	21，92
年齢カテゴリ（歳）	<65	324 (53.1%)	292 (51.8%)	288 (49.4%)	17 (16.3%)	18 (16.7%)
	>=65 to <75	113 (18.5%)	106 (18.8%)	113 (19.4%)	26 (25.0%)	16 (14.8%)
	>=75	173 (28.4%)	166 (29.4%)	182 (31.2%)	61 (58.7%)	74 (68.5%)
性別	男性	259 (42.5%)	242 (42.9%)	242 (41.5%)	48 (46.2%)	54 (50.0%)
	女性	351 (57.5%)	322 (57.1%)	341 (58.5%)	56 (53.8%)	54 (50.0%)
身長（cm）	n	608	563	581	103	107
	平均値（SD）	167.06 (10.58)	167.23 (10.40)	166.36 (11.50)	155.96 (9.35)	155.92 (10.59)
	中央値	167.00	167.50	167.00	155.50	156.00
	最小値，最大値	122.0, 195.6	124.0, 195.6	114.0, 208.0	135.0, 177.6	125.0, 180.5
体重（kg）	n	608	563	582	99	104
	平均値（SD）	74.44 (22.06)	74.96 (22.56)	73.55 (20.62)	52.55 (14.09)	50.74 (11.41)
	中央値	71.00	71.80	69.95	52.60	50.00
	最小値，最大値	32.0, 231.6	32.0, 231.6	32.8, 242.3	23.5, 103.7	29.4, 90.8
BMI（kg/m^2）	n	608	563	581	98	104
	平均値（SD）	26.60 (7.16)	26.74 (7.35)	26.56 (6.90)	21.45 (5.00)	20.83 (4.00)
	中央値	25.40	25.40	25.40	21.03	20.68
	最小値，最大値	12.5，79.6	12.5，79.6	12.8，83.6	11.8，39.3	14.4，32.5
CDI の重症度	軽度・中等度	422 (74.8%)	422 (74.8%)	433 (74.3%)	79 (76.0%)	86 (79.6%)
	重度	142 (25.2%)	142 (25.2%)	150 (25.7%)	25 (24.0%)	22 (20.4%)
	Missing[b]	46	0	0	0	0
同意取得前に当該 CDI 治療を目的とした抗菌薬の使用	同意取得前に当該 CDI 治療を目的とした抗菌薬が投与されていない	534 (94.7%)	534 (94.7%)	552 (94.7%)	99 (95.2%)	105 (97.2%)
	メトロニダゾールで 3 日間以上治療したが臨床的な改善がみられない	30 (5.3%)	30 (5.3%)	31 (5.3%)	5 (4.8%)	3 (2.8%)
	Missing[b]	46	0	0	0	0
同意取得前 3 カ月以内の CDI の発症の有無	なし	471 (83.5%)	471 (83.5%)	491 (84.2%)	92 (88.5%)	96 (88.9%)
	あり	93 (16.5%)	93 (16.5%)	92 (15.8%)	12 (11.5%)	12 (11.1%)
	Missing[b]	46	0	0	0	0
C.difficile strain の型別	BI	143 (35.0%)	143 (35.0%)	148 (36.7%)	1 (1.5%)	0
	Non-BI	266 (65.0%)	266 (65.0%)	255 (63.3%)	64 (98.5%)	75 (100.0%)
	Missing[b]	201	155	180	39	33
腎機能（eGFR[a]）（$mL/min/1.73\ m^2$）	<30	69 (12.1%)	64 (12.2%)	73 (13.7%)	16 (15.4%)	18 (16.7%)
	>=30 to <60	206 (36.2%)	189 (35.9%)	184 (34.5%)	24 (23.1%)	27 (25.0%)
	>=60 to <90	226 (39.7%)	212 (40.3%)	205 (38.4%)	39 (37.5%)	35 (32.4%)
	>=90	68 (12.0%)	61 (11.6%)	72 (13.5%)	25 (24.0%)	28 (25.9%)
	Missing[b]	41	38	49	0	0

a：eGFR ($mL/min/1.73m^2$) = 194 × 年齢$^{-0.287}$ × クレアチニン$^{-1.094}$（女性はこれに× 0.739）

b：Missing は割合算出時の分母から除外

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_01_03_01

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

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

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の死亡の発現割合は，フィダキソマイシン 200 mg 群で 6.7%であり，100 mg 群，400 mg 群では発現しなかった。

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の重篤な有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン 100 mg 群で 13.3%，200 mg 群で 20.0%，400 mg 群では重篤な有害事象は発現しなかった。重篤な副作用は全ての用量群で発現しなかった。

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の治験薬投与中止に至った有害事象は，フィダキソマイシン 100 mg 群で 6.7%，200 mg 群で 6.7%であり，400 mg 群では発現しなかった。治験薬投与中止に至った副作用は全ての用量群で発現しなかった（表 2.7.4- 18）。

表 2.7.4- 18　　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］での有害事象の要約：SAF

項目	FDX 100 mg (N=15)	FDX 200 mg (N=15)	FDX 400 mg (N=16)
有害事象	4 (26.7%)	4 (26.7%)	1 (6.3%)
副作用 [a]	0	0	0
死亡	0	1 (6.7%)	0
重篤な有害事象	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
治験薬投与中止に至った副作用 [a]	0	0	0

例数（割合）

a：「関連あるかもしれない」，「たぶん関連あり」，「Possible」，「Probable」，「Very likely」又は「Definitely Related」のいずれかに該当したもの，又は治験薬との関連性が欠測のもの

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_01_02

海外試験でフィダキソマイシンを投与された患者の有害事象の発現割合は 64.6%，副作用の発現割合は 9.8%，死亡の発現割合は 6.1%，重篤な有害事象の発現割合は 24.6%，治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.7%であった。

海外第 3 相試験併合の有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 68.3%，バンコマイシン 500 mg 群で 65.5%，国内第 3 相試験［CL-3002］では，フィダキソマイシン 400 mg 群で 70.2%，バンコマイシン 500 mg 群で 70.4%であった。海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］の各投与群間及び試験間で明らかな差はなかった。

海外第 3 相試験併合の副作用の発現割合は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 10.6%，バンコマイシン 500 mg 群で 11.1%，国内第 3 相試験［CL-3002］では，フィダキソマイシン 400 mg 群で

8.7%, バンコマイシン 500 mg 群で 8.3%であった。海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］の各投与群間及び試験間で明らかな差はなかった。

海外第 3 相試験併合の死亡の発現割合は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 6.4%，バンコマイシン 500 mg 群で 6.5%，国内第 3 相試験［CL-3002］では，フィダキソマイシン 400 mg 群で 2.9%，バンコマイシン 500 mg 群で 1.9%であった。海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］の各投与群間では明らかな差はなかったが，試験間では国内第 3 相試験［CL-3002］の患者で低かった。

海外第 3 相試験併合の重篤な有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 25.7%，バンコマイシン 500 mg 群で 23.2%，国内第 3 相試験［CL-3002］では，フィダキソマイシン 400 mg 群で 15.4%，バンコマイシン 500 mg 群で 13.0%であった。海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］の各投与群間では明らかな差はなかったが，試験間では国内第 3 相試験［CL-3002］の患者で低かった。

海外第 3 相試験併合の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 5.9%，バンコマイシン 500 mg 群で 6.9%，国内第 3 相試験［CL-3002］では，フィダキソマイシン 400 mg 群で 5.8%，バンコマイシン 500 mg 群で 0.9%であった。海外第 3 相試験併合の投与群間では明らかな差はなかったが，国内第 3 相試験［CL-3002］ではバンコマイシン 500 mg 群で低かった。試験間ではフィダキソマイシン 400 mg 群では明らかな差はなく，国内第 3 相試験［CL-3002］のバンコマイシン 500 mg 群で低かった（表 2.7.4- 19）。

表 2.7.4- 19　　海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験の有害事象の要約：SAF

項目	海外第 2 相，第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験［CL-3002］	
	FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
有害事象	394 (64.6%)	385 (68.3%)	382 (65.5%)	73 (70.2%)	76 (70.4%)
副作用 [a]	60 (9.8%)	60 (10.6%)	65 (11.1%)	9 (8.7%)	9 (8.3%)
死亡	37 (6.1%)	36 (6.4%)	38 (6.5%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)
重篤な有害事象	150 (24.6%)	145 (25.7%)	135 (23.2%)	16 (15.4%)	14 (13.0%)
重篤な副作用 [a]	6 (1.0%)	6 (1.1%)	4 (0.7%)	1 (1.0%)	0
治験薬投与中止に至った有害事象	35 (5.7%)	33 (5.9%)	40 (6.9%)	6 (5.8%)	1 (0.9%)
治験薬投与中止に至った副作用 [a]	4 (0.7%)	4 (0.7%)	8 (1.4%)	2 (1.9%)	0

例数（割合）

a：「関連あるかもしれない」，「たぶん関連あり」，「Possible」，「Probable」，「Very likely」又は「Definitely Related」のいずれかに該当したもの，又は治験薬との関連性が欠測のもの

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_01_01

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

本章以降は，海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］，海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］の結果を中心に安全性を評価する。

有害事象

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］のフィダキソマイシン 100 mg 群，200 mg 群又は 400 mg 群で，2 例以上に発現した有害事象はフィダキソマイシン 100 mg 群の低血圧のみであった（表 2.7.4- 20）。副作用は発現しなかった。

表 2.7.4- 20　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］で発現した有害事象：SAF

MedDRA/J version 19.0 SOC PT	FDX 100 mg (N=15)	FDX 200 mg (N=15)	FDX 400 mg (N=16)
全ての有害事象	4 (26.7%)	4 (26.7%)	1 (6.3%)
心臓障害	1 (6.7%)	0	0
うっ血性心不全	1 (6.7%)	0	0
胃腸障害	0	2 (13.3%)	0
胃腸出血	0	1 (6.7%)	0
慢性膵炎	0	1 (6.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
胸痛	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
感染症および寄生虫症	3 (20.0%)	2 (13.3%)	0
気管支炎	1 (6.7%)	0	0
感染	1 (6.7%)	0	0
肺炎	1 (6.7%)	0	0
尿路感染	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (6.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (6.7%)	0
転倒	0	1 (6.7%)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (6.3%)
水分過負荷	0	0	1 (6.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7%)	0	0
四肢痛	1 (6.7%)	0	0
神経系障害	0	1 (6.7%)	0
脳出血	0	1 (6.7%)	0
腎および尿路障害	1 (6.7%)	0	0
腎結石症	1 (6.7%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7%)	0	0
呼吸困難	1 (6.7%)	0	0
血管障害	2 (13.3%)	0	0
低血圧	2 (13.3%)	0	0

例数（割合）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_02_01_01_02

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

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

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

海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が 5%以上の有害事象で，海外第 3 相試験併合フィダキソマイシン 400 mg 群よりも，国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現割合が 2%以上高かった有害事象は，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎であった（表 2.7.4- 21）。

表 2.7.4- 21　海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象：SAF

MedDRA/J version 19.0 SOC PT	海外第 2 相， 第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験 ［CL-3002］	
	FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
全ての有害事象	394 (64.6%)	385 (68.3%)	382 (65.5%)	73 (70.2%)	76 (70.4%)
血液およびリンパ系障害	**37 (6.1%)**	**37 (6.6%)**	**25 (4.3%)**	**5 (4.8%)**	**7 (6.5%)**
貧血	14 (2.3%)	14 (2.5%)	12 (2.1%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)
発熱性好中球減少症	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0	1 (1.0%)	3 (2.8%)
胃腸障害	**179 (29.3%)**	**177 (31.4%)**	**169 (29.0%)**	**22 (21.2%)**	**31 (28.7%)**
腹痛	33 (5.4%)	33 (5.9%)	23 (3.9%)	0	1 (0.9%)
上腹部痛	9 (1.5%)	9 (1.6%)	12 (2.1%)	0	0
便秘	25 (4.1%)	25 (4.4%)	12 (2.1%)	6 (5.8%)	7 (6.5%)
下痢	28 (4.6%)	28 (5.0%)	39 (6.7%)	2 (1.9%)	3 (2.8%)
痔核	3 (0.5%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)
悪心	62 (10.2%)	62 (11.0%)	66 (11.3%)	4 (3.8%)	2 (1.9%)
嘔吐	41 (6.7%)	41 (7.3%)	37 (6.3%)	3 (2.9%)	4 (3.7%)

MedDRA/J version 19.0 SOC PT	海外第 2 相, 第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験 ［CL-3002］	
	FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
一般・全身障害および投与部位の状態	91 (14.9%)	89 (15.8%)	111 (19.0%)	15 (14.4%)	11 (10.2%)
悪寒	3 (0.5%)	3 (0.5%)	14 (2.4%)	0	1 (0.9%)
疲労	17 (2.8%)	17 (3.0%)	20 (3.4%)	0	0
倦怠感	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (1.0%)	4 (3.7%)
末梢性浮腫	20 (3.3%)	20 (3.5%)	27 (4.6%)	1 (1.0%)	0
発熱	24 (3.9%)	24 (4.3%)	31 (5.3%)	5 (4.8%)	6 (5.6%)
肝胆道系障害	5 (0.8%)	5 (0.9%)	6 (1.0%)	2 (1.9%)	4 (3.7%)
肝機能異常	0	0	0	1 (1.0%)	3 (2.8%)
感染症および寄生虫症	134 (22.0%)	129 (22.9%)	122 (20.9%)	28 (26.9%)	39 (36.1%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	9 (1.5%)	9 (1.6%)	9 (1.5%)	13 (12.5%)	21 (19.4%)
肺炎	14 (2.3%)	13 (2.3%)	18 (3.1%)	2 (1.9%)	1 (0.9%)
尿路感染	22 (3.6%)	20 (3.5%)	24 (4.1%)	3 (2.9%)	11 (10.2%)
傷害、中毒および処置合併症	28 (4.6%)	27 (4.8%)	32 (5.5%)	7 (6.7%)	6 (5.6%)
挫傷	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	3 (2.9%)	1 (0.9%)
臨床検査	73 (12.0%)	73 (12.9%)	58 (9.9%)	5 (4.8%)	7 (6.5%)
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	3 (2.8%)
代謝および栄養障害	105 (17.2%)	104 (18.4%)	87 (14.9%)	6 (5.8%)	2 (1.9%)
高カリウム血症	16 (2.6%)	16 (2.8%)	10 (1.7%)	0	0
低カリウム血症	41 (6.7%)	41 (7.3%)	38 (6.5%)	1 (1.0%)	0
低マグネシウム血症	8 (1.3%)	8 (1.4%)	12 (2.1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	45 (7.4%)	44 (7.8%)	40 (6.9%)	5 (4.8%)	4 (3.7%)
背部痛	8 (1.3%)	8 (1.4%)	13 (2.2%)	4 (3.8%)	1 (0.9%)
神経系障害	72 (11.8%)	71 (12.6%)	65 (11.1%)	4 (3.8%)	4 (3.7%)
浮動性めまい	16 (2.6%)	16 (2.8%)	12 (2.1%)	1 (1.0%)	3 (2.8%)
頭痛	37 (6.1%)	37 (6.6%)	27 (4.6%)	2 (1.9%)	2 (1.9%)
精神障害	41 (6.7%)	41 (7.3%)	44 (7.5%)	4 (3.8%)	4 (3.7%)
譫妄	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	3 (2.9%)	2 (1.9%)
不眠症	13 (2.1%)	13 (2.3%)	14 (2.4%)	0	2 (1.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	63 (10.3%)	62 (11.0%)	76 (13.0%)	5 (4.8%)	3 (2.8%)
呼吸困難	15 (2.5%)	14 (2.5%)	13 (2.2%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	54 (8.9%)	54 (9.6%)	55 (9.4%)	16 (15.4%)	14 (13.0%)
接触性皮膚炎	0	0	0	4 (3.8%)	3 (2.8%)
紅斑	5 (0.8%)	5 (0.9%)	10 (1.7%)	3 (2.9%)	1 (0.9%)
そう痒症	10 (1.6%)	10 (1.8%)	14 (2.4%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)
皮膚剥脱	1 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	3 (2.9%)	1 (0.9%)
血管障害	38 (6.2%)	36 (6.4%)	33 (5.7%)	1 (1.0%)	5 (4.6%)
低血圧	13 (2.1%)	11 (2.0%)	12 (2.1%)	0	0

例数（割合）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_02_04_01

副作用

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が 2%以上の副作用は悪心（フィダキソマイシン 400 mg 群 2.7%, バンコマイシン 500 mg 群 3.4%）であった。国内第 3 相試験［CL-3002］では, 発現割合が 2%以上の副作用はなかった（表 2.7.4- 22）。

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

表 2.7.4- 22　海外第 2 相, 海外第 3 相及び国内第 3 相試験で発現した主な副作用の発現状況：SAF

MedDRA/J version 19.0 SOC PT	海外第 2 相, 第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験 ［CL-3002］	
	FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
全ての副作用	60 (9.8%)	60 (10.6%)	65 (11.1%)	9 (8.7%)	9 (8.3%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.2%)	1 (1.0%)	0
貧血	0	0	0	1 (1.0%)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0
胃腸障害	33 (5.4%)	33 (5.9%)	33 (5.7%)	4 (3.8%)	2 (1.9%)
腹痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
上腹部痛	0	0	2 (0.3%)	0	0
便秘	7 (1.1%)	7 (1.2%)	3 (0.5%)	0	1 (0.9%)
下痢	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (1.0%)	0
痔核	0	0	0	1 (1.0%)	0
悪心	15 (2.5%)	15 (2.7%)	20 (3.4%)	1 (1.0%)	0
嘔吐	7 (1.1%)	7 (1.2%)	8 (1.4%)	1 (1.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.8%)	5 (0.9%)	5 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
悪寒	0	0	1 (0.2%)	0	0
疲労	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
発熱	0	0	2 (0.3%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
肝胆道系障害	1(0.2%)	1(0.2%)	0	0	2 (1.9%)
肝機能異常	0	0	0	0	2 (1.9%)
感染症および寄生虫症	4 (0.7%)	4 (0.7%)	2 (0.3%)	1 (1.0%)	1 (0.9%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0
臨床検査	8 (1.3%)	8 (1.4%)	6 (1.0%)	1 (1.0%)	3 (2.8%)
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	2 (1.9%)

MedDRA/J version 19.0 SOC PT	海外第 2 相， 第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験 ［CL-3002］	
	FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
代謝および栄養障害	5 (0.8%)	5 (0.9%)	8 (1.4%)	1 (1.0%)	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	4 (0.7%)	0	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (0.2%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (1.0%)	0
背部痛	0	0	0	0	0
神経系障害	9 (1.5%)	9 (1.6%)	9 (1.5%)	1 (1.0%)	0
浮動性めまい	5 (0.8%)	5 (0.9%)	1 (0.2%)	1 (1.0%)	0
頭痛	3 (0.5%)	3 (0.5%)	4 (0.7%)	0	0
精神障害	3 (0.5%)	3 (0.5%)	2 (0.3%)	1 (1.0%)	0
譫妄	0	0	0	0	0
不眠症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.9%)
呼吸困難	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.3%)	2 (0.4%)	8 (1.4%)	1 (1.0%)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	2 (0.3%)	0	0
そう痒症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	5 (0.9%)	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	1 (0.2%)	0	0
低血圧	0	0	0	0	0

発現割合が 2%以上の有害事象での副作用の発現状況
例数（割合）
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_02_04_01

有害事象の程度

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］のフィダキソマイシン 100 mg 群の有害事象の程度別発現割合は，軽度 0%，中等度 20.0%，重度 6.7%，200 mg 群では軽度 6.7%，中等度 13.3%，重度 6.7%，400 mg 群では軽度 6.3%，中等度 0%，重度 0%であった。海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］で発現した重度の有害事象は 100 mg 群のうっ血性心不全，200 mg 群のブドウ球菌性敗血症及び脳出血で，400 mg 群で重度の有害事象は発現しなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_02_02_02）。

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群での有害事象の程度別発現割合は，軽度 28.4%，中等度 20.7%，重度 19.1%，バンコマイシン 500 mg 群では軽度 29.3%，中等度 19.4%，重度 16.8%であった。国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群での有害事象の程度別発現割合は，軽度 12.5%，中等度 34.6%，重度 23.1%，バンコマイシン 500 mg 群では軽度 10.2%，中等度 35.2%，重度 25.0%であった。

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

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が 2%以上の重度の有害事象は発現しなかった。国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で, 発現割合が 2%以上の重度の有害事象はクロストリジウム･ディフィシレ大腸炎（フィダキソマイシン 400 mg 群 1.0%, バンコマイシン 500 mg 群 4.6%）であった。

海外第 3 相試験併合と国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群の重度の有害事象の個々の発現状況を比較した結果，特定の傾向はみられなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_02_02_01）。

副作用の程度

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群の副作用の程度別発現割合は, 軽度 6.0%, 中等度 3.7%，重度 0.9%，バンコマイシン 500 mg 群では軽度 7.2%，中等度 2.6%，重度 1.4%であった。国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群の副作用の程度別発現割合は，軽度 2.9%，中等度 2.9%，重度 2.9%，バンコマイシン 500 mg 群では軽度 1.9%，中等度 5.6%，重度 0.9%であった。

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

海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が 2%以上の重度の副作用は発現しなかった。

海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群の重度の副作用の個々の発現状況を比較した結果，特定の傾向はみられなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_02_03_01）。

2.7.4.2.1.2　死亡に至った有害事象

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の死亡に至った有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン 100 mg 群で 0%，200 mg 群で 6.7%，400 mg 群で 0%であった。フィダキソマイシン 200 mg 群

で発現した死亡に至った有害事象（脳出血）は治験薬との関連性が否定された（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_03_02）。

海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が 2%以上の死亡に至った有害事象はなかった。海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群の死亡に至った有害事象の個々の発現状況を比較した結果，特定の傾向はみられなかった。

海外第 3 相試験併合又は国内第 3 相試験［CL-3002］で死亡に至った有害事象は全て治験薬との関連性は否定された（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_03_01）。

死亡に至った有害事象の一覧を［CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_03_03］に示す。死亡例の詳細を［OPT-80-Phase 2A 総括報告書（5.3.5.1-1）12.3.2 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events］，［101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）12.3.2 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events］，［101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）12.3.2 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events］及び［CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）別添 1 有害事象の叙述］に示す。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の重篤な有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン 100 mg 群で 13.3%，200 mg 群で 20.0%，400 mg 群で 0%であり，重篤な有害事象の発現に用量反応性はなかった。

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］で 2 例以上に発現した重篤な有害事象はなく，400 mg 群では重篤な有害事象は発現しなかった（表 2.7.4- 23）。海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］で発現した重篤な有害事象は全て治験薬との関連性が否定された。

表 2.7.4- 23　海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］のいずれかの投与群で発現した重篤な有害事象：SAF

MedDRA/J version 19.0 SOC PT	FDX 100 mg (N=15)	FDX 200 mg (N=15)	FDX 400 mg (N=16)
全ての重篤な有害事象	2 (13.3%)	3 (20.0%)	0
心臓障害	1 (6.7%)	0	0
うっ血性心不全	1 (6.7%)	0	0
胃腸障害	0	1 (6.7%)	0
胃腸出血	0	1 (6.7%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.7%)	0
胸痛	0	1 (6.7%)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (6.7%)	0
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (6.7%)	0
神経系障害	0	1 (6.7%)	0
脳出血	0	1 (6.7%)	0
腎および尿路障害	1 (6.7%)	0	0
腎結石症	1 (6.7%)	0	0

例数（割合）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_04_02

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は発現しなかった。国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が 2%以上であった重篤な有害事象はクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（フィダキソマイシン 400 mg 群 1.9%，バンコマイシン 500 mg 群 3.7%）であった（表 2.7.4- 24）。

海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群の重篤な有害事象の個々の発現状況を比較した結果，特定の傾向はみられなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_04_01）。

表 2.7.4- 24　海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験のいずれかの投与群で発現割合が 1%以上の重篤な有害事象：SAF

MedDRA/J version 19.0 SOC PT	海外第 2 相， 第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験 ［CL-3002］	
	FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
全ての重篤な有害事象	150 (24.6%)	145 (25.7%)	135 (23.2%)	16 (15.4%)	14 (13.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (1.6%)	9 (1.6%)	9 (1.5%)	3 (2.9%)	1 (0.9%)
全身健康状態低下	0	0	0	2 (1.9%)	0
感染症および寄生虫症	47 (7.7%)	46 (8.2%)	51 (8.7%)	2 (1.9%)	6 (5.6%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	8 (1.3%)	8 (1.4%)	9 (1.5%)	2 (1.9%)	4 (3.7%)
肺炎	8 (1.3%)	8 (1.4%)	10 (1.7%)	0	0
敗血症	7 (1.1%)	7 (1.2%)	5 (0.9%)	0	0
代謝および栄養障害	27 (4.4%)	27 (4.8%)	28 (4.8%)	1 (1.0%)	0
高血糖	3 (0.5%)	3 (0.5%)	6 (1.0%)	0	0
低カリウム血症	2 (0.3%)	2 (0.4%)	6 (1.0%)	0	0
低ナトリウム血症	6 (1.0%)	6 (1.1%)	3 (0.5%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (1.1%)	7 (1.2%)	5 (0.9%)	5 (4.8%)	1 (0.9%)
肝細胞癌	0	0	0	2 (1.9%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (2.8%)	17 (3.0%)	24 (4.1%)	1 (1.0%)	0
呼吸不全	5 (0.8%)	5 (0.9%)	6 (1.0%)	0	0

例数（割合）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_04_04

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した重篤な副作用は，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎，偶発的過量投与，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中尿酸増加，低ナトリウム血症，幻覚及び腎不全各 1 例で，2 例以上に発現した事象はなかった。国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した重篤な副作用は，心室細動 1 例で，2 例以上に発現した事象はなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_04_01）。心室細動について，治験担当医師は治験薬との関連性が否定できないと判断したが，治験依頼者は，当該患者に治験薬投与開始前からみられていた脱水や，心室性頻脈の患者素因によって発現したと考えられるため，治験薬との関連はないと判断した。

重篤な有害事象の一覧を［CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_04_03］に示す。重篤な有害事象の詳細を［OPT-80-Phase 2A 総括報告書（5.3.5.1-1）12.3.2 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events］，［101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）12.3.2 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events］，［101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）12.3.2 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events］及び［CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）別添 1 有害事象の叙述］に示す。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　治験薬投与中止に至った有害事象

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン 100 mg 群で 6.7%，200 mg 群で 6.7%，400 mg 群で 0%であり，用量反応性はみられなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_05_02）。

海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が 2%以上の治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。

海外第 3 相試験併合と国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群の治験薬投与中止に至った有害事象の個々の発現状況を比較した結果，特定の傾向はみられなかった（表 2.7.4- 25）。

海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した治験薬投与中止に至った副作用は，偶発的過量投与，幻覚，腎不全，尿路痛，心室細動，嘔吐及び妄想各 1 例で，2 例以上の治験薬投与中止に至った副作用はなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_05_01）。国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した心室細動について，治験担当医師は治験薬との関連性が否定できないと判断したが，治験依頼者は当該患者に治験薬投与開始前からみられていた脱水や，心室性頻脈の患者素因によって発現したと考えられるため，治験薬との関連性はないと判断した（CL-3002 総括報告書［5.3.5.1-4］別添 1 有害事象の叙述）。

表 2.7.4- 25　海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験で治験薬投与中止に至った有害事象：SAF

MedDRA/J version 19.0 SOC PT	海外第 2 相，第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験［CL-3002］	
	FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
全ての治験薬投与中止に至った有害事象	35 (5.7%)	33 (5.9%)	40 (6.9%)	6 (5.8%)	1 (0.9%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.2%)	0	0
白血球減少症	0	0	1 (0.2%)	0	0
心臓障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	1 (1.0%)	0
心筋梗塞	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
トルサード　ド　ポアント	0	0	1 (0.2%)	0	0
心室細動	0	0	0	1 (1.0%)	0

MedDRA/J version 19.0 SOC PT	海外第 2 相, 第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験 ［CL-3002］	
	FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
胃腸障害	14 (2.3%)	13 (2.3%)	8 (1.4%)	2 (1.9%)	0
腹痛	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0	0	0
大腸炎	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0	0	0
下痢	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (1.0%)	0
嚥下障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
大腿ヘルニア	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
胃腸出血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
血便排泄	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
イレウス	0	0	1 (0.2%)	0	0
麻痺性イレウス	0	0	1 (0.2%)	0	0
腸閉塞	0	0	1 (0.2%)	0	0
巨大結腸	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0	0	0
悪心	0	0	2 (0.3%)	0	0
慢性膵炎	1 (0.2%)	0	0	0	0
嘔吐	3 (0.5%)	3 (0.5%)	3 (0.5%)	1 (1.0%)	0
腹壁反跳痛	0	0	1 (0.2%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	3 (0.5%)	1 (1.0%)	0
倦怠感	0	0	1 (0.2%)	0	0
浮腫	0	0	1 (0.2%)	0	0
発熱	0	0	1 (0.2%)	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	1 (1.0%)	0
感染症および寄生虫症	8 (1.3%)	7 (1.2%)	9 (1.5%)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0	0	0
大腸菌性敗血症	0	0	2 (0.3%)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
髄膜炎	0	0	1 (0.2%)	0	0
肺炎	3 (0.5%)	2 (0.4%)	2 (0.3%)	0	0
術後創感染	0	0	1 (0.2%)	0	0
敗血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
好中球減少性敗血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
β 溶血性レンサ球菌感染	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
クロストリジウム･ディフィシレ性敗血症	0	0	1 (0.2%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	0	1 (0.9%)
偶発的過量投与	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
股関節部骨折	0	0	1 (0.2%)	0	0
創離開	0	0	2 (0.3%)	0	0
膵液漏出	0	0	0	0	1 (0.9%)
胃腸吻合部漏出	0	0	1 (0.2%)	0	0
臨床検査	3 (0.5%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	1 (0.2%)	0	0
肝機能検査異常	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
白血球数増加	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0

MedDRA/J version 19.0 SOC PT	海外第 2 相， 第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験 ［CL-3002］	
	FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
代謝および栄養障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	0	0
脱水	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (0.2%)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.2%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
四肢痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (1.0%)	0
胆嚢癌	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
遠隔転移を伴う肺癌	0	0	1 (0.2%)	0	0
肝癌破裂	0	0	0	1 (1.0%)	0
リンパ増殖性障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (0.2%)	0	0
構語障害	0	0	1 (0.2%)	0	0
精神障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	1 (1.0%)	0
錯乱状態	0	0	2 (0.3%)	0	0
妄想	0	0	0	1 (1.0%)	0
幻覚	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
精神状態変化	0	0	2 (0.3%)	0	0
腎および尿路障害	3 (0.5%)	3 (0.5%)	0	0	0
腎不全	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
尿路痛	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
急性腎障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	6 (1.0%)	0	0
急性呼吸不全	0	0	1 (0.2%)	0	0
呼吸困難	0	0	1 (0.2%)	0	0
呼吸不全	0	0	4 (0.7%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (0.3%)	0	0
紅斑	0	0	1 (0.2%)	0	0
そう痒症	0	0	1 (0.2%)	0	0
斑状皮疹	0	0	1 (0.2%)	0	0
血管障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (1.0%)	0
低血圧	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
末梢動脈瘤	0	0	0	1 (1.0%)	0

例数（割合）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_05_01

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］で最も発現割合が高かった器官別大分類は，フィダキソマイシン 100 mg 群で「感染症および寄生虫症」，200 mg 群で「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」，400 mg 群で「代謝および栄養障害」であった。海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］のフィダキソマイシン 100 mg 群，200 mg 群又は 400 mg 群で発現割合が 10%以上であった器官別大分類

は「感染症および寄生虫症」,「胃腸障害」及び「血管障害」であった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_02_01_01_02）。

海外第 3 相試験併合で最も発現割合が高かった器官別大分類はフィダキソマイシン 400 mg 群，バンコマイシン 500 mg 群ともに「胃腸障害」であった。フィダキソマイシン 400 mg 群で発現割合が 10%以上であった器官別大分類は「胃腸障害」,「感染症および寄生虫症」,「代謝および栄養障害」,「一般・全身障害および投与部位の状態」,「臨床検査」,「神経系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。

国内第 3 相試験［CL-3002］で最も発現割合が高かった器官別大分類はフィダキソマイシン 400 mg 群，バンコマイシン 500 mg 群ともに「感染症および寄生虫症」であった。フィダキソマイシン 400 mg 群で発現割合が 10%以上であった器官別大分類は「胃腸障害」,「一般・全身障害および投与部位の状態」,「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。

発現割合が 10%以上であった器官別大分類で，海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群よりも，国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現割合が高かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」であった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_02_01_01_01）。

2.7.4.2.1.5.1　過敏症反応

海外で製造販売後に報告され，本申請の医薬品リスク管理計画書（案）で重要な特定されたリスクとされている過敏症反応について検討を行った。本申請では，具体的に以下の基本語を過敏症反応に関連する有害事象としてグループ化して，評価した（表 2.7.4- 26）。

表 2.7.4- 26　　本申請で過敏症反応に関連する有害事象としてグループ化した基本語一覧

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

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

海外第 3 相試験併合の過敏症反応に関連する副作用の発現割合は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 0.7%，バンコマイシン 500 mg 群で 1.7%，国内第 3 相試験［CL-3002］では，フィダキソマイシン 400 mg 群で 1.0%，バンコマイシン 500 mg 群で 0%であった。海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］の各投与群間及び試験間で明らかな差はなかった。

海外第 3 相試験併合の過敏症反応に関連する死亡の発現割合は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 1.1%，バンコマイシン 500 mg 群で 1.0%，国内第 3 相試験［CL-3002］ではフィダキソマイシン 400 mg 群，バンコマイシン 500 mg 群ともに発現しなかった。

海外第 3 相試験併合の過敏症反応に関連する重篤な有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 2.3%，バンコマイシン 500 mg 群で 2.7%，国内第 3 相試験［CL-3002］ではフィダキソマイシン 400 mg 群，バンコマイシン 500 mg 群ともに発現しなかった。

海外第 3 相試験併合の過敏症反応に関連する治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 0.2%，バンコマイシン 500 mg 群で 1.4%，国内第 3 相試験［CL-3002］ではフィダキソマイシン 400 mg 群，バンコマイシン 500 mg 群ともに発現しなかった。（表 2.7.4-27）。

表 2.7.4- 27　　過敏症反応に関連する有害事象の要約：SAF

項目	海外第 2 相，第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験［CL-3002］	
	FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
有害事象	88 (14.4%)	86 (15.2%)	97 (16.6%)	8 (7.7%)	7 (6.5%)
副作用 [a]	4 (0.7%)	4 (0.7%)	10 (1.7%)	1 (1.0%)	0
死亡	6 (1.0%)	6 (1.1%)	6 (1.0%)	0	0
重篤な有害事象	13 (2.1%)	13 (2.3%)	16 (2.7%)	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	1 (0.2%)	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (0.2%)	1 (0.2%)	8 (1.4%)	0	0
治験薬投与中止に至った副作用 [a]	0	0	3 (0.5%)	0	0

例数（割合）

a：「関連あるかもしれない」，「たぶん関連あり」，「Possible」，「Probable」，「Very likely」又は「Definitely Related」のいずれかに該当したもの，又は治験薬との関連性が欠測のもの

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_05_03

海外第 3 相試験併合で，フィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が 2%以上であった過敏症反応に関連する有害事象は，末梢性浮腫（フィダキソマイシン 400 mg 群 3.5%，バンコマイシン 500 mg 群 4.6%，以下同順），呼吸困難（2.5%，2.2%），発疹（2.0%，0.5%），低血圧（2.0%，2.1%）及びそう痒症（1.8%，2.4%）であった。

国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が 2%以上であった過敏症反応に関連する有害事象は紅斑（フィダキソマイシン 400 mg 群 2.9%，バンコマイシン 500 mg 群 0.9%，以下同順）及びそう痒症（2.9%，1.9%）であった。

いずれの事象でも海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］の各投与群間で発現割合に明らかな差はなく，海外第 3 相試験併合と国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群の過敏症反応に関連する有害事象の個々の発現状況を比較した結果，特定の傾向はみられなかった（表 2.7.4- 28）。

海外第 3 相試験併合で，フィダキソマイシン 400 mg 群で発現した過敏症反応に関連する副作用は，胸部不快感，末梢性浮腫，そう痒症及び全身性そう痒症各 1 例であった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_05_04）。国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した過敏症反応に関連する副作用は発疹 1 例（回復）であった（国内第 3 相試験［CL-3002］総括報告書 Appendix 13.2.7.2）。また，2 例以上にみられた過敏症反応に関連する副作用はなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_05_04）。

表 2.7.4- 28　フィダキソマイシン 400 mg 群で発現した過敏症反応に関連する有害事象：SAF

MedDRA/J version 19.0 PT	海外第 2 相， 第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験 ［CL-3002］	
	FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
全ての過敏症反応に関連する有害事象	88 (14.4%)	86 (15.2%)	97 (16.6%)	8 (7.7%)	7 (6.5%)
眼部腫脹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
眼充血	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
胸部不快感	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	0
全身性浮腫	2 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
浮腫	4 (0.7%)	4 (0.7%)	6 (1.0%)	0	0
末梢性浮腫	20 (3.3%)	20 (3.5%)	27 (4.6%)	1 (1.0%)	0
アナフィラキシー反応	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
過敏症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0	1 (0.9%)
性器浮腫	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
咳嗽	10 (1.6%)	10 (1.8%)	10 (1.7%)	1 (1.0%)	0
呼吸困難	15 (2.5%)	14 (2.5%)	13 (2.2%)	0	0
呼吸停止	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
呼吸窮迫	4 (0.7%)	4 (0.7%)	0	0	0
呼吸不全	7 (1.1%)	7 (1.2%)	9 (1.5%)	0	0
頻呼吸	2 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
薬疹	2 (0.3%)	2 (0.4%)	0	0	0
湿疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
紅斑	5 (0.8%)	5 (0.9%)	10 (1.7%)	3 (2.9%)	1 (0.9%)
手掌紅斑	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
そう痒症	10 (1.6%)	10 (1.8%)	14 (2.4%)	3 (2.9%)	2 (1.9%)
発疹	11 (1.8%)	11 (2.0%)	3 (0.5%)	1 (1.0%)	2 (1.9%)
紅斑性皮疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
全身性そう痒症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0	0
低血圧	13 (2.1%)	11 (2.0%)	12 (2.1%)	0	0

例数（割合）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_05_04

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群での過敏症反応に関連する有害事象の程度別発現割合は，軽度 8.3%，中等度 4.8%，重度 2.1%，バンコマイシン 500 mg 群では軽度 9.6%，中等度 4.8%，重度 2.2%であった。国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群

での有害事象の程度別発現割合は，軽度 2.9%，中等度 4.8%，重度 0%，バンコマイシン 500 mg 群では軽度 1.9%，中等度 4.6%，重度 0%であった。

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した重度の過敏症反応に関連する有害事象は，呼吸不全（1.2%），呼吸窮迫（0.5%），アナフィラキシー反応，呼吸停止，頻呼吸，発疹及び低血圧（各 0.2%）であった。国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群で重度の過敏症反応に関連する有害事象は発現しなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_05_05）。

海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］ともに，フィダキソマイシン 400 mg 群で重度の過敏症反応に関連する副作用は発現しなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_05_06）。

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した過敏症反応に関連する死亡に至った有害事象は，呼吸不全（0.7%），呼吸停止及び呼吸窮迫（各 0.2%）であったが，全て治験薬との関連性は否定された。国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群では過敏症反応に関連する死亡に至った有害事象は発現しなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_05_07）。

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した過敏症反応に関連する重篤な有害事象は，呼吸不全（0.9%），呼吸窮迫（0.5%），低血圧（0.4%），全身性浮腫，末梢性浮腫，アナフィラキシー反応，呼吸困難，呼吸停止及び頻呼吸（各 0.2%）であった。これらは，アナフィラキシー反応（併用薬のビタミン K で説明可能）など治験薬と別の原因で説明可能と判断されるか，呼吸困難（治験薬最終投与後に発現）など時間的関連性がないと判断されるなどで，いずれの事象も治験薬との関連性は否定された。国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群では過敏症反応に関連する重篤な有害事象は発現しなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_05_08）。

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で発現した過敏症反応に関連する治験薬投与中止に至った有害事象は，低血圧（0.2%）であったが，治験薬との関連性は否定された。国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群では過敏症反応に関連する治験薬投与中止に至った有害事象は発現しなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_05_09）。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］，海外第 3 相試験［101.1.C.003］，海外第 3 相試験［101.1.C.004］及び国内第 3 相試験［CL-3002］で発現した死亡，重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の文章による説明を［OPT-80-Phase 2A 総括報告書（5.3.5.1-1）12.3.2 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events］，［101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）12.3.2 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events］，［101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）12.3.2 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse

Events, and Certain Other Significant Adverse Events］及び［CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）別添 1 有害事象の叙述］に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の経時的変化

血液学的検査

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の各項目のベースラインから治験薬投与終了時の平均値の変化について，フィダキソマイシン 100 mg 群，200 mg 群及び 400 mg 群で，臨床的に重要な変化及び明らかな群間差はなかった（OPT-80-Phase 2A 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.1.1, Table 14.1.2, Table 14.1.3）。個々の臨床的に重要な異常値は，フィダキソマイシン 100 mg 群で 1 例（ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少），フィダキソマイシン 400 mg 群で 1 例（血小板増加）にみられたが，有害事象とは判断されなかった（OPT-80-Phase 2A 総括報告書［5.3.5.1-1］12.4.2.2 Individual Subject Changes）。

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群及びバンコマイシン 500 mg 群で，各項目のベースラインから治験薬投与終了時の平均値の変化量及び臨床的に重要な異常の発現状況に，投与群間で明らかな差はなかった（海外試験安全性併合解析報告書［5.3.5.3-2］Table 14.3.4.1.2A，Table 14.3.4.3.2A，Table 14.3.4.5.2A）。個々の顕著な異常（NCI-CTCAE version 3.0 で規定された Grade で，ベースラインから 2 Grade 以上悪化した異常値）で，バンコマイシン 500 mg 群よりもフィダキソマイシン 400 mg 群で発現割合が高かった異常は，リンパ球数低値（フィダキソマイシン 400 mg 群 3.9%，バンコマイシン 500 mg 群 2.1%，以下同順），白血球数低値（1.6%，0.8%）及び好中球数低値（1.4%，0.2%）で，そのほかの異常で明らかな群間差はなかった（海外試験安全性併合解析報告書［5.3.5.3-2］Table 14.3.4.7.2A）。

国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群及びバンコマイシン 500 mg 群での各検査項目のベースラインから投与終了時までの平均値の変化は，白血球数及び白血球分画を除き僅かであり，投与群間で明らかな差はみられなかった（CL-3002 総括報告書［5.3.5.1-4］Table 12.6.2.1.1）。

血液生化学的検査

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の各項目のベースラインから治験薬投与終了時の平均値の変化で，フィダキソマイシン 100 mg 群，200 mg 群及び 400 mg 群で，臨床的に重要な変化及び明らかな群間差はなかった（OPT-80-Phase 2A 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.1.1，Table 14.1.2，Table 14.1.3）。個々の臨床的に重要な異常値は，フィダキソマイシン 200 mg 群で 1 例（カルシウム減少及び総蛋白減少），400 mg 群で 1 例（ナトリウム減少及び CO_2 異常［ベースライン値がないため増減は不明］）にみられたが，有害事象とは判断されなかった（OPT-80-Phase 2A 総括報告書［5.3.5.1-1］12.4.2.2 Individual Subject Changes）。

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群及びバンコマイシン 500 mg 群で，各項目のベースラインから治験薬投与終了時の平均値の変化量及び臨床的に重要な異常の発現状況について，投与群間で明らかな差はなかった（海外試験安全性併合解析報告書［5.3.5.3-2］Table 14.3.4.2.2A，Table 14.3.4.4.2A，Table 14.3.4.6.2A）。個々の顕著な異常値（NCI-CTCAE version 3.0 で規定された Grade で，ベースラインから 2 Grade 以上悪化した異常値）の発現割合はフィダキソマイシン 400 mg 群及びバンコマイシン 500 mg 群で明らかな群間差はなかった（海外試験安全性併合解析報告書［5.3.5.3-2］Table 14.3.4.8.2A）。

国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群及びバンコマイシン 500 mg 群での各検査項目のベースラインから投与終了時までの平均値の変化について，投与群間で明らかな差はなかった（CL-3002 総括報告書［5.3.5.1-4］Table 12.6.2.1.2）。

尿検査

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］の各項目のベースラインから治験薬投与終了時の変化について，フィダキソマイシン 100 mg 群，200 mg 群及び 400 mg 群で，臨床的に重要な変化及び明らかな群間差はなかった。フィダキソマイシン 100 mg 群で尿沈渣での白血球増加が 1 例にみられたが，有害事象とは判断されなかった（OPT-80-Phase 2A 総括報告書［5.3.5.1-1］12.4.2.2 Individual Subject Changes）。海外第 3 相試験［101.1.C.003］及び海外第 3 相試験［101.1.C.004］では尿検査を実施しなかった。

国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群及びバンコマイシン 500 mg 群の各検査項目で，基準値外の患者の割合がスクリーニング時と比べて増加する傾向はなかった（CL-3002 総括報告書［5.3.5.1-4］Table 12.6.2.1.3.1，Table 12.6.2.1.3.2）。

2.7.4.3.2　器官別大分類が「臨床検査」の有害事象

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］で器官別大分類が「臨床検査」の有害事象は発現しなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_02_01_01_02）。

海外第 3 相試験併合での器官別大分類が「臨床検査」の有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 12.9%，バンコマイシン 500 mg 群で 9.9%であり，国内第 3 相試験では，フィダキソマイシン 400 mg 群で 4.8%，バンコマイシン 500 mg 群で 6.5%であった。海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］の各投与群間では明らかな差はなかったが，試験間で比較すると国内第 3 相試験［CL-3002］の方が低かった。

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

国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群又はバンコマイシン 500 mg 群で発現割合が 2%以上の器官別大分類が「臨床検査」の有害事象は，肝機能検査値上昇（フィダキソマイシン 400 mg 群 0%，バンコマイシン 500 mg 群 2.8%）であった（表 2.7.4- 29）。

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群で器官別大分類が「臨床検査」の有害事象の個々の発現状況を比較した結果，特定の傾向はみられなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_02_01_01_01）。

表 2.7.4- 29　海外第 2 相，海外第 3 相及び国内第 3 相試験で発現割合が 1%以上の器官別大分類が「臨床検査」の有害事象：SAF

MedDRA/J version 19.0 SOC PT	海外第 2 相， 第 3 相試験併合	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験 ［CL-3002］	
	FDX 100，200，400 mg (N=610)	FDX 400 mg (N=564)	VCM 500 mg (N=583)	FDX 400 mg (N=104)	VCM 500 mg (N=108)
臨床検査	73 (12.0%)	73 (12.9%)	58 (9.9%)	5 (4.8%)	7 (6.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.5%)	9 (1.6%)	6 (1.0%)	0	0
血中尿酸増加	6 (1.0%)	6 (1.1%)	1 (0.2%)	0	0
心電図 QT 延長	8 (1.3%)	8 (1.4%)	3 (0.5%)	1 (1.0%)	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	3 (2.8%)

例数（割合）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-3）表 274_02_02_05_01

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群では，器官別大分類が「臨床検査」の重篤な副作用（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中尿酸増加）が発現した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中尿酸増加の程度は軽度又は中等度で，医師の判断ではなく治験実施計画書の基準に基づき報告されたもので，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は，治験担当医師は重篤ではないとの判断であった。また，いずれの事象も治療なしで回復した（101.1.C.003 総括報告書［5.3.5.1-2］12.3.2 Narratives of Deaths, Other Serious Adverse Events, and Certain Other Significant Adverse Events）。

国内第 3 相試験［CL-3002］では，器官別大分類が「臨床検査」の重篤な有害事象及び重篤な副作用は発現しなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_04_01）。

2.7.4.3.3　臨床的に重要な肝機能異常

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］では，いずれの投与群でも肝機能に関連するパラメータ（アラニンアミノトランスフェラーゼ［以下，ALT］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［以下，AST］，アルカリフォスファターゼ及びビリルビン）に臨床的に重要な異常は発現しなかった（OPT-80-Phase 2A 総括報告書［5.3.5.1-1］12.4.2.2 Individual Subject Changes）。

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群及びバンコマイシン 500 mg 群でいずれの投与群でも，ベースラインと治験薬投与終了時の間に，肝機能に関連するパラメータの平均値に明らかな変化はなかった（海外試験安全性併合解析報告書［5.3.5.3-2］Table 14.3.4.2.2A）。

肝機能に関連するパラメータで，ベースライン時の正常値が治験薬投与終了時に基準値範囲を上回った患者数及び割合に投与群間で明らかな差はなかった（表 2.7.4- 30）。

表 2.7.4- 30 海外第 3 相試験併合でベースライン時の正常な肝機能検査値が治験薬投与終了時に基準値範囲を上回った患者：SAF

パラメータ	FDX 400 mg 群(n/N)	VCM 500 mg 群(n/N)
ALT(U/L)	48/482 (10.0%)	43/478 (9.0%)
AST(U/L)	44/473 (9.3%)	42/459 (9.2%)
アルカリフォスファターゼ(U/L)	24/502 (4.8%)	20/506 (4.0%)
ビリルビン(μmol/L)	6/485 (1.2%)	6/481 (1.2%)

例数（割合）

Source：海外試験安全性併合解析報告書（5.3.5.3-2）Table 14.3.4.2.2A，Table 14.3.4.4.2A

国内第 3 相試験［CL-3002］で，臨床的に重要な肝機能検査値異常を示した患者の割合に，投与群間で明らかな差はなかった。

ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超える異常値を示した患者は, フィダキソマイシン 400 mg 群 3 例（2.9%）及びバンコマイシン 500 mg 群で 4 例（3.7%），総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える異常値を示した患者は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 3 例（2.9%）及びバンコマイシン 500 mg 群で 4 例（3.7%）であり明らかな群間差はなかった。

同一検体で ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超え，かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える異常値を示した患者はフィダキソマイシン 400 mg 群ではみられず，バンコマイシン 500 mg 群で 1 例（0.9%）であった（表 2.7.4- 31）。

フィダキソマイシン 400 mg 群で発現した肝機能検査値に関連する有害事象として, 抱合ビリルビン増加（フィダキソマイシン 400 mg 群 1.0%，バンコマイシン 500 mg 群 0%，以下同順）及び肝酵素上昇（1.0%，0%）が発現した（CL-3002 総括報告書［5.3.5.1-4］Table 12.6.1.2）。

表 2.7.4- 31　国内第 3 相試験［CL-3002］で臨床的に重要な肝機能検査値異常を示した患者の割合：SAF

項目	FDX 400 mg 群 (N=104)	VCM 500 mg 群 (N=108)
ALT		
>3×ULN	0	2/108 (1.9%)
>5×ULN	0	1/108 (0.9%)
>10×ULN	0	0
>20×ULN	0	0
AST		
>3×ULN	3/103 (2.9%)	2/108 (1.9%)
>5×ULN	1/103 (1.0%)	0
>10×ULN	1/103 (1.0%)	0
>20×ULN	0	0
ALT 又は AST		
>3×ULN	3/103 (2.9%)	4/108 (3.7%)

項目	FDX 400 mg 群 (N=104)	VCM 500 mg 群 (N=108)
総ビリルビン		
>2×ULN	3/103 (2.9%)	4/108 (3.7%)
ALP		
>1.5×ULN	14/103 (13.6%)	12/108 (11.1%)
ALT，AST，総ビリルビン [a]		
ALT 及び／又は AST>3×ULN，かつ総ビリルビン>2×ULN	0	1/108 (0.9%)

例数（割合）

各肝機能検査値について，治験薬投与開始以降に測定された最大値を用いた。ULN = 基準範囲上限

a：同一検体の検査値

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.6.2.3

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］ではいずれの投与群でもバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）の平均値に，ベースラインと比較して臨床的に重要な変化及び明らかな群間差はなかった（OPT-80-Phase 2A 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.2.1，Table 14.2.2，Table 14.2.3）。

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群及びバンコマイシン 500 mg 群でのバイタルサインの平均値に，ベースラインと比較して臨床的に重要な変化及び明らかな群間差はなかった（海外試験安全性併合解析報告書［5.3.5.3-2］Table 14.3.6.3.2A）。

国内第 3 相試験［CL-3002］の平均値に，ベースラインと比較して，明らかな変化及び群間差はなかった（CL-3002 総括報告書［5.3.5.1-4］Table 12.6.3.1）。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 12 誘導心電図

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］ではいずれの投与群でも，各心電図パラメータにベースラインと比較して臨床的に重要な変化及び明らかな群間差はなく（OPT-80-Phase 2A 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.4.1，Table 14.4.2，Table 14.4.3），有害事象として報告された心電図異常もなかった。

海外第 3 相試験併合で，12 誘導心電図所見がベースライン時に normal で，治験薬投与後に abnormal に変化した患者の割合は，フィダキソマイシン 400 mg 群で 5.8%，バンコマイシン 500 mg 群で 9.6%であり，バンコマイシン 500 mg 群の方が高かった（海外試験安全性併合解析報告書［5.3.5.3-2］Table 14.3.6.1.2A）。

海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群及びバンコマイシン 500 mg 群で心電図異常の有害事象が各 1 例発現したが，治験薬との関連性は否定された（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_02_01_01_01）。

国内第 3 相試験［CL-3002］では，各心電図パラメータの平均値の変化に，投与群間で明らかな差はなかった（CL-3002 総括報告書［5.3.5.1-4］Table 12.6.4.1）。

2.7.4.4.2.2　QT 評価

海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］で，Fridericia 式による補正 QT（QTcF）の 60 msec 以上の増加がみられた患者（割合）は，400 mg 群の 1 例（6.3%）であった。治験薬投与終了時の QTcF が 500 msec 超となった患者はみられなかった（OPT-80-Phase 2A 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 14.4.5）。

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

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

海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群で QTcF のベースラインから 60 msec 超の増加及び治験薬投与終了時の QTcF が 500 msec 超の発現割合は，国内第 3 相試験［CL-3002］の方がやや高かったが，両群とも発現割合は低かった（表 2.7.4- 32）。

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

国内第 3 相試験［CL-3002］では，フィダキソマイシン 400 mg 群 1 例に心電図 QT 延長が発現したが，治験薬との関連性は否定された（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_02_02_01_01_01］。

表 2.7.4- 32　　Fridericia 式による補正 QT（QTcF）の推移：SAF

	海外第 3 相試験併合		国内第 3 相試験［CL-3002］	
	FDX 400 mg（N=564）	VCM 500 mg（N=583）	FDX 400 mg（N=104）	VCM 500 mg（N=108）
QTcF 間隔（治験薬投与終了時）				
n	501	503	97	105
> 450 msec	43 (8.6%)	54 (10.7%)	23 (23.7%)	17 (16.2%)
> 480 msec	13 (2.6%)	16 (3.2%)	8 (8.2%)	4 (3.8%)
> 500 msec	7 (1.4%)	11 (2.2%)	5 (5.2%)	3 (2.9%)
ベースラインからの変化				
n	501	503	97	105
> 30 msec	37 (7.7%)	35 (7.2%)	11 (11.3%)	11 (10.5%)
> 60 msec	6 (1.2%)	5 (1.0%)	3 (3.1%)	2 (1.9%)

例数（割合）

Source：海外試験安全性併合解析報告書（5.3.5.3-2）Table 14.3.6.2.2A, CL-3002 総括報告書(5.3.5.1-4) Table 12.6.4.2.1, Table 12.6.4.2.2

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

年齢，性別及び腎機能（eGFR）のフィダキソマイシンの安全性への影響を評価するために，有害事象のサブグループ解析を行った。

2.7.4.5.1.1　年齢

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

海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群の各サブグループの有害事象について検討した結果，フィダキソマイシン 400 mg 群の有害事象に年齢による特定の傾向はみられなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_05_01_01_01）。

2.7.4.5.1.2　性別

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

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

試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のバンコマイシン 500 mg 群では，同様の傾向はみられなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_05_01_02_01）。

2.7.4.5.1.3　腎機能（eGFR）

腎機能（eGFR［単位：mL/min/1.73 m^2］）別でサブグループを比較した結果，海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群での有害事象の発現割合に特定の傾向はみられなかった。

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

バンコマイシン 500 mg 群では，国内第 3 相試験［CL-3002］では同様の傾向がみられなかったが，海外第 3 相試験併合では同様の傾向がみられた（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_05_01_03_01）。

2.7.4.5.2　外因性要因

CDI の重症度，同意取得前 3 カ月以内の CDI の発症の有無，*C. difficile* strain の型及び投与期間がフィダキソマイシンの安全性に与える影響を評価するため，有害事象のサブグループ解析を行った。

2.7.4.5.2.1　CDI の重症度

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

海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群の各サブグループの有害事象について検討した結果，海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群の嘔吐（軽度・中等度 5.7%［24/422 例］，重度 12.0%［17/142 例］，以下同順），低カリウム血症（5.5%［23/422 例］，12.7%［18/142 例］）及び尿路感染（2.8%［12/422 例］，5.6%［8/142 例］）の発現割合に差がみられた。CDI の重症度別の発現割合の差は，海外第 3 相試験併合のバンコマイシン 500 mg 群でも同様の傾向がみられた。また，国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイ

シン 400 mg 群では同様の傾向はみられなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_05_02_01_01）。

2.7.4.5.2.2　同意取得前 3 カ月以内の CDI の発症の有無

同意取得前 3 カ月以内の CDI の発症の有無（発症なし，発症あり）でサブグループを比較した結果，海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群で，発症なしでの有害事象の発現割合が高かった(海外第 3 相試験併合:発症なし 69.4%[327/471 例]，発症あり 62.4%［58/93 例］; 国内第 3 相試験［CL-3002］: 発症なし 71.7%［66/92 例］，発症あり 58.3%［7/12 例]）。しかし，国内第 3 相試験のフィダキソマイシン 400 mg 群の発症なしが 92 例，発症ありが 12 例で発症ありの患者数が少なく，有害事象の発現傾向に特定の傾向はみられなかった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_05_02_02_01）。

2.7.4.5.2.3　*C. difficile* strain の型

C. difficile strain の型（BI，non-BI）でサブグループを比較した結果，海外第 3 相試験併合のフィダキソマイシン 400 mg 群で，BI での有害事象の発現割合が高かった（海外第 3 相試験併合：BI 72.7%［104/143 例］，non-BI 64.3%［171/266 例]）。国内第 3 相試験［CL-3002］では，フィダキソマイシン 400 mg 群の BI が 1 例，non-BI が 64 例で，BI の患者数が少なく有害事象の発現傾向の比較が困難であった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_05_02_03_01）。

2.7.4.5.2.4　投与期間

投与期間（3 日未満，3 日以上）でのサブグループは，海外第 3 相試験併合及び国内第 3 相試験［CL-3002］のフィダキソマイシン 400 mg 群で，3 日以上の患者数に比べて 3 日未満の患者数が少なく，有害事象の発現傾向の比較が困難であった（CTD 解析報告書 1［5.3.5.3-3］表 274_05_02_04_01）。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

シクロスポリン，ジゴキシン，ワルファリン，オメプラゾール，ミダゾラム及びロスバスタチンとフィダキソマイシンのそれぞれの薬物相互作用を検討した。各薬物相互作用試験での薬物動態の結果を［2.5.3 臨床薬理に関する概括評価］及び［2.7.2 臨床薬理試験］に示す。

有害事象の発現状況で，フィダキソマイシン単剤投与時と，各薬剤との併用時で明らかな差はなく忍容性は良好で，薬物相互作用に関する安全性の明らかな懸念はみられなかった。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時の使用に関する安全性を検討する臨床試験は行われていない。

CDI 患者を対象とした臨床試験の中で，試験期間中の妊娠例が 1 例報告された。本患者は，海外第 3 相試験［101.1.C.003］に参加したフィダキソマイシン 400 mg 群の 19 歳黒人女性で，前駆 B 細胞リンパ芽球性急性白血病に罹患しており，CDI の診断を受けた時点でビンクリスチン及びメトトレキサートが投与されていた。本患者は治験薬投与後 11 日目（Day 11）に治験薬投与を完了した。

組み入れ 3 週間前及び組み入れ時の妊娠検査は陰性であったが，治験薬投与終了後 14 日目に妊娠が確認された（受胎後 4 週と推定）。治験薬投与終了後 57 日目に 5 児の胎児が確認され，治験薬投与終了後 115 日目に 1 児は自然流産となった。本患者に感染症の徴候，子宮収縮時の疼痛及び子宮底の圧痛が発現し，残り 4 児は早産（約 3.5 カ月）となった。死産児が 1 児，出生児が 3 児で，最終的には全例が死亡した。胎児の死亡と治験薬との関連性はなしと判定された。

口蓋裂及び広範囲の臓器の自己融解が 1 児の胎児にみられたが，残り 4 児の胎児には診断上の異常はみられなかった。口蓋裂についても治験薬との関連性はなしと判定された。

なお，本患者の初回投与日（Day 1）の投与 3.7 時間後に測定したフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中濃度は，それぞれ 2.06 ng/mL 及び 3.74 ng/mL で平均より低く，治験薬投与終了日（Day 11）の投与 2 時間後及び 3.5 時間後のフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中濃度は定量下限（0.2 ng/mL）を下回っていた。

本患者の経過の詳細を［101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）14.4.1 Pregnancy］に示す。市販後での妊娠時の報告は［5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書］に示す。

2.7.4.5.5　過量投与

海外第 3 相試験［101.1.C.003］で 1 例，国内第 3 相試験［CL-3002］で 3 例に予定の用量を超えたフィダキソマイシンが投与された。

海外第 3 相試験［101.1.C.003］では，1 日分のフィダキソマイシン 2 カプセル合計 400 mg を 1 日 2 回に分けてのところを 1 回で投与された患者が 1 例みられた。

国内第 3 相試験［CL-3002］では，1 日 2 回投与のところを 3 回投与となり，フィダキソマイシンを合計で 1 日 600 mg 投与された患者が 1 例，1 回の投与で 2 回分のフィダキソマイシンが投与され，フィダキソマイシンを合計で 1 日 600 mg 投与された患者が 2 例みられた。

しかし，いずれの患者でも本件に関連すると考えられる好ましくない症状や徴候はなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

フィダキソマイシンの薬物依存性を検討する臨床試験は行われていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

フィダキソマイシンによる離脱症状及び反跳現象を検討する臨床試験は行われていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

フィダキソマイシンの自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討する臨床試験は行われていない。

2.7.4.6　市販後データ

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

2.7.4.7　付録

なし

2.7.5　参考文献

参考文献（2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法）

該当なし

参考文献（2.7.2 臨床薬理試験）

［2.7.2 参考文献］参照

参考文献（2.7.3 臨床的有効性）

［2.7.3 参考文献］参照

参考文献（2.7.4 臨床的安全性）

該当なし

2.7.6　個々の試験のまとめ

章	試験名［試験番号］	添付資料番号	頁
2.7.6.1	食事の影響試験［OPT-80-005］	5.3.1.1-1	3
2.7.6.2	海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］	5.3.3.1-1	15
2.7.6.3	海外第 1 相単回投与試験［OPT-80 1A-SD］	5.3.3.1-2（参考資料）	31
2.7.6.4	海外第 1 相反復投与試験［OPT-80 1B-MD］	5.3.3.1-3（参考資料）	39
2.7.6.5	薬物相互作用試験［OPT-80-007］	5.3.3.4-1	46
2.7.6.6	薬物相互作用試験［OPT-80-008］	5.3.3.4-2	56
2.7.6.7	薬物相互作用試験［OPT-80-009］	5.3.3.4-3	67
2.7.6.8	薬物相互作用試験［CL-2003］	5.3.3.4-4	85
2.7.6.9	海外第 2 相試験［OPT-80-Phase 2A］	5.3.5.1-1	97
2.7.6.10	海外第 3 相試験［101.1.C.003］	5.3.5.1-2	110
2.7.6.11	海外第 3 相試験［101.1.C.004］	5.3.5.1-3	150
2.7.6.12	国内第 3 相試験［CL-3002］	5.3.5.1-4	187

略語及び略号の定義一覧

略語・略号	略語・略号の説明
Ae	Amount of drug excreted：薬物排泄量
Ae_{last}	Cumulative amount of drug excreted from the time of dosing up to the collection time of the last measurable concentration：時間 0 から濃度定量可能最終時点までの薬物排泄量
$\%Ae_{last}$	Percent of drug dose excreted from the time of dosing to the collection time of the last measurable concentration : 時間 0 から濃度定量可能最終時点までの薬物排泄率
Ae_{tau}	Amount of drug excreted from the time of dosing to the start of the next dosing interval : 時間 0 から投与間隔までの薬物排泄量
$\%Ae_{tau}$	Percent of drug dose excreted from the time of dosing to the start of the next dosing interval：時間 0 から投与間隔までのまでの薬物排泄率
ALP	alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration – time curve：血漿中未変化体濃度時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC from the time of dosing up to infinity with extrapolation of the terminal phase：時間 0 から無限時間まで外挿した AUC
AUC_{last}	AUC from the time of dosing to the last measurable concentration：時間 0 から濃度定量可能最終時点までの AUC
AUC_{tau}	AUC from the time of dosing to the start of the next dosing interval：時間 0 から投与間隔までの AUC
AUC_{3h}	AUC from the time of dosing to 3h after dosing：時間 0 から投与後 3 時間までの AUC
AUC_{12h}	AUC from the time of dosing to 3h after dosing：時間 0 から投与後 12 時間までの AUC
AUC_{24h}	AUC from the time of dosing to 24h after dosing：時間 0 から投与後 24 時間までの AUC
BMI	body mass index：体格指数
CDAD	*Clostridium difficile*-associated Diarrhea：*Clostridium difficile* 関連下痢
CDI	*Clostridium difficile* infection：*Clostridium difficile* 感染症
CI	confidence interval：信頼区間
CL/F	apparent total clearance：みかけの全身クリアランス
CL_R	Renal clearance：腎クリアランス
C_{max}	maximum concentration：最高血漿中濃度
$C_{max\ ss}$	Maximum Concentration at Steady State：定常状態の最高血漿中濃度
CRO	contract research organization：医薬品開発業務受託機関
C_{trough}	observed trough concentration：血漿中トラフ濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ−グルタミルトランスペプチダーゼ
HAV	hepatitis A virus：A 型肝炎ウイルス
HBs	hepatitis B surface：B 型肝炎表面
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
λ_z	elimination constant：消失速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
M/P ratio	Metabolite to parent ratio：代謝物／未変化体比
MRT	mean residence time：平均滞留時間
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PKAS	pharmacokinetic analysis set：薬物動態解析対象集団
PTR	Peak trough ratio：ピークトラフ比
QTc	QT interval corrected for heart rate：HR で補正した QT 間隔
QTcF	QT Interval Corrected by the Fridericia Correction Formula：QT 補正間隔（Fridericia 補正値）
R_{acc}	Accumulation Ratio：累積比
SAF	safety analysis set：安全性解析対象集団
$t_{1/2}$	apparent terminal elimination half-life：消失半減期
t_{lag}	Lag Time：ラグタイム
t_{max}	time to reach maximum concentration：最高血漿中濃度到達時間
ULN	upper limit of normal：正常値上限
V_z/F	apparent volume of distribution：みかけの分布容積

2.7.6.1　食事の影響試験［OPT-80-005］（添付資料番号 5.3.1.1-1）

2.7.6.1.1　試験方法

試験の標題：A Single Center, Open-Label, Randomized, Two-Period, Cross Over Study to Determine the Pharmacokinetics and the Effect of Food on the Bioavailability of OPT-80 in Healthy Subjects and the Pharmacokinetics of a Lead-in Single Arm of 200 mg OPT-80 in Healthy Subjects

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：なし

試験期間

試験開始日：2009 年 8 月 7 日

試験終了日：2009 年 9 月 21 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主要目的：

- 健康被験者を対象として，空腹時投与及び高脂肪食の食後投与時のフィダキソマシンのバイオアベイラビリティを検討する。

副次目的：

- フィダキソマイシンとその主要代謝物（OP-1118）の血漿, 尿及び糞中濃度を解析し集計する。
- 排泄物からのフィダキソマイシン及び OP-1118 の回収率を算出する。

試験方法

本試験は，非盲検，ランダム化，2 群 2 期クロスオーバー試験として実施した。投与群として Group 1 及び Group 2，さらに Group 2 に Treatment A（空腹時投与）及び Treatment B（食後投与）を設定した。Group 1 では治験薬投与日（Day 1）から Day 6，Group 2 では Day 1 から Day 9 まで入院することとした。

Group 1：

フィダキソマイシン 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態を評価した。被験者 6 例に約 8 時間絶食後，フィダキソマシン 200 mg を水 240 mL とともに単回経口投与し，投与後少なくとも 4 時間は絶食とした。

以下に Group 1 の概要を示す。

表 2.7.6.1- 1　　Group 1 の概要

Period 1	試験終了
Day 1～Day 5	Day 6

治験薬初回投与日を Day 1 とした。

Group 2：

フィダキソマイシン 400 mg を空腹時又は高脂肪の朝食後 30 分以内に単回経口投与したときの安全性及び血漿中薬物動態を，ランダム化，単回投与，2 群 2 期クロスオーバー試験で評価した。Treatment A 又は Treatment B の投与間隔は 7 日以上とした。

Treatment A（空腹時投与）

約 8 時間絶食後に，フィダキソマイシン 400 mg を水 240 mL とともに経口投与し，投与後少なくとも 4 時間は絶食とした。

Treatment B（食後投与）

フィダキソマイシン 400 mg を食事及び水 240 mL とともに経口投与し，投与後少なくとも 4 時間は絶食とした。

以下に Group 2 の概要を示す。

表 2.7.6.1- 2　　Group 2 の概要

Period 1	ウォッシュアウト	Period 2	退院
Treatment A（空腹時投与）	7 日	Treatment B（食後投与）	-
Treatment B（食後投与）	7 日	Treatment A（空腹時投与）	-
Day 1	Day 2～Day 7	Day 8	Day 9

治験薬初回投与日を Day 1 とした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：34 例

解析時：34 例

対象被験者

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 18～50 歳の男女
2. BMI が 18.5～32.0 kg/m^2 の者
3. 病歴，12 誘導心電図及びバイタルサインで，臨床的に重要な所見がなく健康な者
4. 臨床検査（約 10 時間絶食後に検査した Chem-20 [a]，全血算及び尿検査を含む）の結果が，基準値範囲内で治験担当医師より臨床的に重要と判断されていない者
5. 指定された薬物 [b] の乱用に関する検査結果が，スクリーニング（アルコールを含まない）及び入院時検査（アルコールを含む）で，陰性の者
6. スクリーニングで肝炎パネル（HBs 抗原［HBsAg］，HCV 抗体を含む）及び HIV 抗体が陰性の者
7. 妊娠及び授乳をしていない女性は，閉経後 1 年以上経っている又は不妊手術（卵管結紮，子宮摘出）後 90 日以上経っているか，入院前の同意書への署名から試験終了又は退院後 30 日まで，以下の避妊方法のうち 1 種類での避妊に同意した者

避妊方法:殺精子剤入り非ホルモン性子宮内避妊具(IUD),殺精子剤入り女性用コンドーム,殺精子剤入り避妊用スポンジ,避妊リング(NuvaRing®等),殺精子剤入りペッサリー,殺精子剤入り子宮頚部キャップ,男性パートナーによる殺精子剤入り男性用コンドームの使用,男性パートナーの不妊及び禁欲。また,女性被験者は全てスクリーニング及び入院時の妊娠検査で陰性であることとした。

8. 男性は,不妊であるか,入院から試験終了又は退院後 30 日まで,以下の承認された避妊方法のうち 1 種類での避妊に同意した者
   避妊方法:殺精子剤入り男性用コンドーム,パートナーの不妊,殺精子剤入り子宮内避妊具(IUD),殺精子剤入り女性用コンドーム,殺精子剤入り避妊用スポンジ,避妊リング(NuvaRing 等),殺精子剤入りペッサリー,殺精子剤入り子宮頚部キャップ,経口避妊薬,留置避妊薬,経皮避妊薬及び注射避妊薬
9. 試験について理解でき,同意説明文書に署名する意思がある者
   a) ALT,AST, Ca,Cl,Fe,K,Na,P,アルブミン,アルカリフォスファターゼ,血中尿素窒素,コレステロール,クレアチニン,γ-グルタミルトランスフェラーゼ,グルコース,乳酸脱水素酵素,総ビリルビン,総蛋白,トリグリセリド,尿酸
   b) アンフェタミン,バルビツレート,コカイン,ベンゾジアゼピン,カンナビノイド,メサドン,メタンフェタミン,メチレンジオキシメタンフェタミン及びアヘン

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は,本試験の対象から除外した。

1. 臨床的に重要と治験担当医師が判断した代謝,アレルギー,皮膚,肝臓,腎臓,血液,肺,心血管,胃腸,神経,精神に関する症状又はその既往がある者
2. 薬剤,食物及びその他の物質に対して,重要な過敏症やアレルギーがある又は忍容性が低いと治験担当医師に判断されたことがある者
3. 薬剤を経口投与した場合に吸収や排泄に影響があると考えられるような胃腸の切除術又は外科的手術を受けたことがある者(虫垂切除,ヘルニア修復及び胆嚢摘出は許容)
4. 治験担当医師が臨床的に重要と判断した心電図所見上の異常がある又はその既往がある者
5. 入院前 1 年以内にアルコール依存症又は薬物依存の既往を有する者
6. 入院前 6 カ月以内にタバコ又はニコチンを含む製品(タバコ,パイプタバコ,葉巻,カミタバコ,ニコチンパッチ,ニコチン錠剤及びニコチンガム等。ただしこれらに限らない)を使用した者
7. 入院前 30 日以内に他の臨床試験に参加し,他の治験薬を投与された者
8. 入院前 14 日以内に治験担当医師に許可されていない医療用医薬品を使用した者
9. 入院前 7 日以内に治験担当医師に許可されていない一般用医薬品(ビタミン,ミネラル,光線療法,ハーブ又は植物由来製剤を含む)を使用した者

10. 入院前 48 時間以内に治験担当医師に許可されていないアルコール，グレープフルーツ又はカフェインを含有した食物又は飲料を摂取した者
11. 末梢静脈へのアクセスが困難である者
12. スクリーニング前 30 日から退院までに献血を行った者。又はスクリーニングの 2 週間前から試験の終了までに血漿成分献血を行った者
13. 入院前 2 カ月以内に血液製剤を使用した者
14. 治験担当医師に試験への参加や完了が難しいと判断された急性又は慢性疾患に罹患している者

治験薬，ロット番号

フィダキソマイシン 200 mg 錠，R0242001

治験薬の投与量及び投与方法

・Group 1

約 8 時間絶食後に，フィダキソマイシン 200 mg を水 240 mL とともに経口投与し，投与後少なくとも 4 時間は絶食とした。

・Group 2：クロスオーバーデザインにより，被験者に以下の両投与を行った。

Treatment A（空腹時投与）

約 8 時間絶食後に，フィダキソマイシン 400 mg を水 240 mL とともに経口投与し，投与後少なくとも 4 時間は絶食とした。

Treatment B（食後投与）

フィダキソマイシン 400 mg を食事及び水 240 mL とともに経口投与し，投与後少なくとも 4 時間は絶食とした。

また，Treatment A 又は Treatment B の投与間隔は 7 日以上とした。

治験薬投与期間

Group 1：単回投与

Group 2：単回投与 2 回

評価項目

薬物動態

- 血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度
- 尿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度
- 糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度

安全性

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，下記の基準に従って判定した。

- 軽度：症状，徴候，事象があるが，忍容性がある場合
- 中等度：日常の活動に支障があり，介入的な治療が必要となる可能性がある場合
- 重度：日常の活動が不可能になるか，著しい影響を与え介入的な治療が必要である場合

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，下記の基準に従い，治験担当医師の臨床判断に基づいて判定された。

- 関連の疑いなし（Not suspected）
  治験薬投与と時間的関連性がない。他の薬剤，治療及び合併症などの別の原因で十分説明できる。
- 否定できる（Not related）
  治験薬投与と時間的関連性がない又は信頼性が低い。別の原因で説明できるような根拠がある。
- おそらく関連なし（Unlikely related）
  治験薬投与と時間的関連性はないと考えられ，他の薬剤，治療及び合併症などの別の原因で妥当な説明ができる。
- 関連の疑いあり（Suspected）
  治験薬投与と時間的関連性がある可能性があり，他の薬剤，治療及び合併症などの別の原因で十分な説明ができない。
- 関連あるかもしれない（Possibly related）
  治験薬投与と妥当な時間的関係があるが，他の薬剤，治療及び合併症などの別の原因でも説明できる可能性がある。投与中止に関する情報が不十分又は不明確である。
- 関連あり（Definitely related）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性がある。他の薬剤，治療及び合併症などの別の原因で説明できない。治験薬の投与中止により改善がみられる。必要に応じて，確立した方法で再投与した場合，薬理学的又は現象論的に関連性が明確である。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団：

治験薬を 1 回以上投与された被験者

薬物動態解析対象集団

治験薬を 1 回以上投与され，1 つ以上薬物動態パラメータが算出された被験者

薬物動態

フィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中濃度に基づいて，ノンコンパートメント解析法により，以下の PK パラメータを算出した：C_{max}，t_{max}，AUC_{24h}，AUC_{last}，AUC_{inf}，λ_z 及び $t_{1/2}$。

食事の影響について，食後投与及び空腹時投与の $C_{max,}$ AUC_{inf}，AUC_{last} を用いて検討した。各パラメータについて，空腹時投与の平均値に対する食後投与の平均値の比（食後投与／空腹時投与）の 90%信頼区間を算出し，食事の影響を評価した。

安全性

有害事象について，MedDRA/J version 11.0 を用い器官別大分類と基本語に従って分類した。

2.7.6.1.2 試験対象

被験者の内訳

本試験で組み入れられた被験者 34 例（Group 1：6 例，Group 2：28 例）は全例試験を完了した（表 2.7.6.1- 3）。

表 2.7.6.1- 3　　被験者の内訳

	Group 1 (n=6)	Group 2 (n=28)
組み入れ	6 (100.0%)	28 (100.0%)
試験完了	6 (100.0%)	28 (100.0%)
中止	0	0

例数（割合）

Source：OPT-80-005 総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.1-1a，Table 14.1-1b

人口統計学的及び他の基準値

Group 1 の被験者の性別は男性及び女性ともに 3 例で, Group 2 では男性及び女性ともに 14 例であった。年齢の平均値は Group 1 で 35 歳，Group 2 で 32 歳であった。体重の平均値は Group 1 で 80.9 kg，Group 2 で 75.1 kg であった。身長の平均値は Group 1 で 172.7 cm で，Group 2 で 168.8 cm であった。BMI の平均値は Group 1 で 27.0 kg/m^2，Group 2 で 26.2 kg/m^2 であった。本試験の被験者のうち 14 例がヒスパニック又はラテン系で，24 例が白人，10 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった（表 2.7.6.1- 4）。

表 2.7.6.1- 4　　被験者の人口統計学的特性：SAF

パラメータ	Group 1 (n=6)	Group 2 (n=28)
年齢（歳）		
平均値（最小値，最大値）	35 (18，44)	32 (18，48)
体重（kg）		
平均値（最小値，最大値）	80.9 (60.8，94.0)	75.1 (48.9，110.2)
身長（cm）		
平均値（最小値，最大値）	172.7 (156.9，186.3)	168.8 (152.2，191.2)
BMI（kg/m^2）		
平均値（最小値，最大値）	27.0 (24.7，28.3)	26.2 (19.0，31.6)
性別，例数（割合）		
男性	3 (50.0%)	14 (50.0%)
女性	3 (50.0%)	14 (50.0%)
民族，例数（割合）		
ヒスパニック又はラテン系	0	14 (50.0%)
非ヒスパニック又はラテン系	6 (100.0%)	14 (50.0%)
人種，例数（割合）		
白人	1 (16.7%)	23 (82.1%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (83.3%)	5 (17.9%)

Source：OPT-80-005 総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.1-2a，Table 14.1-2b

2.7.6.1.3　薬物動態の結果

血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度

フィダキソマイシンの t_{max} の中央値は，Group 1 及び Group 2 で，1 時間から 2 時間の範囲であった。フィダキソマイシンが最高血中濃度に到達後，Group 2 では $t_{1/2}$ が 9.6 時間で血中濃度が低下した。空腹時投与でフィダキソマイシン 200 mg を 400 mg に増量しても，フィダキソマイシンの C_{max} 及び AUC_{last} に増量に応じた増加はみられなかった（表 2.7.6.1- 5）。

表 2.7.6.1- 5　　血漿中フィダキソマイシンの薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	Group 1 FDX 200 mg 空腹時投与		Group 2[b] Treatment A FDX 400 mg 空腹時投与		Group 2[b] Treatment B FDX 400 mg 食後投与	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
C_{max} (ng/mL)	6	9.88 (3.96)	27	10.6 (6.47)	27	7.52 (2.89)
t_{max} (h)[a]	6	1.75 (1.00, 8.00)	27	1.00 (0.500, 8.02)	27	2.00 (0.500, 8.00)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	6	69.4 (18.2)	26	81.7 (37.0)	27	78.6 (35.6)
AUC_{last} (ng.h/mL)	6	69.5 (18.3)	27	81.2 (36.4)	27	78.6 (35.6)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	1	NC	5	75.9 (33.2)	10	89.7 (50.8)
$t_{1/2}$ (h)	1	NC	5	9.64 (2.56)	10	9.56 (3.28)
λ_z (1/h)	1	NC	5	0.0780 (0.0292)	10	0.0834 (0.0373)

NC：計算せず

a：t_{max} は中央値（最小値，最大値）

b：Period 2 の治験薬投与前が C_{max} の 5%を超えた被験者 1 例を除外した。

Source：OPT-80-005 総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.2.2-1a，Table 14.2.2-1b，Table 14.2.2-1.1

食後投与時のフィダキソマイシンの C_{max} の最小 2 乗平均（7.02 ng/mL）は，空腹時（8.94 ng/mL）と比較して 21.5%低かった。C_{max} の最小 2 乗平均の比（食後投与／空腹時投与）の 90%信頼区間は 67.26%，91.69%で，80%～125%の間に含まれなかった。

食後投与の AUC_{last} の最小 2 乗平均（70.6 ng.h/mL）と空腹時投与の AUC_{last} の最小 2 乗平均（73.0 ng.h/mL）に明らかな差はなかった。AUC_{last} の最小 2 乗平均の比（食後投与／空腹時投与）の 90%信頼区間は 87.04%，107.43%で 80%～125%の間であった（表 2.7.6.1- 6）。

表 2.7.6.1- 6　　フィダキソマイシンの空腹時投与に対する食後投与の薬物動態パラメータの比較：PKAS

パラメータ	FDX 400 mg 食後投与		FDX 400 mg 空腹時投与		食後投与／空腹時投与 (%)	90%信頼区間（%）
	n	最小 2 乗平均	n	最小 2 乗平均		
C_{max} (ng/mL)	27	7.02	28	8.94	78.5	(67.26, 91.69)
AUC_{last} (ng.h/mL)	27	70.6	28	73.0	96.7	(87.04, 107.43)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	10	68.2	5	77.9	87.5	(68.94, 111.16)

Source：OPT-80-005 総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.2.3-1a

OP-1118 の t_{max} の中央値は，Group 1 及び Group 2 で，1 時間から 2 時間の範囲であった。OP-1118 が最高血中濃度に到達後，Group 1 及び Group 2 で $t_{1/2}$ が 8.36 時間から 10.1 時間の範囲で血中濃度が低下した。空腹時投与でフィダキソマイシン 200 mg を 400 mg に増量しても，フィダキソマイシンの C_{max} 及び AUC_{last} に増量に応じた増加はみられなかった（表 2.7.6.1- 7）。

表 2.7.6.1- 7　　血漿中 OP-1118 の薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	Group 1 FDX 200 mg 空腹時投与		Group 2 Treatment A FDX 400 mg 空腹時投与		Group 2 Treatment B FDX 400 mg 食後投与	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
C_{max} (ng/mL)	6	17.6 (4.73)	27	25.5 (15.5)	27	15.7 (5.86)
t_{max} (h)[a]	6	1.75 (1.00, 8.00)	27	1.00 (1.00, 8.05)	27	2.00 (0.500, 8.00)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	6	136 (26.1)	26	172 (53.0)	27	156 (55.6)
AUC_{last} (ng.h/mL)	6	136 (26.2)	27	172 (52.0)	27	156 (55.6)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	3	155 (25.9)	9	206 (57.8)	11	184 (77.3)
$t_{1/2}$ (h)	3	8.36 (2.03)	9	10.1 (1.90)	11	9.47 (2.53)
λ_z (1/h)	3	0.0868 (0.0242)	9	0.0718 (0.0186)	11	0.0795 (0.0267)

a：t_{max} は中央値（最小値，最大値）

Source：OPT-80-005 総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.2.2-2a，Table 14.2.2-2b，Table 14.2.2-2.2

食後投与時の OP-1118 の C_{max} の最小 2 乗平均（14.9 ng/mL）は，空腹時（22.4 ng/mL）と比較して 33.4%低かった。C_{max} の最小 2 乗平均の比（食後投与／空腹時投与）の 90%信頼区間は 58.37%, 75.97%で，80%～125%の間に含まれなかった。

食後投与の AUC_{last} の最小 2 乗平均（146 ng.h/mL）は空腹時投与の AUC_{last} の最小 2 乗平均（162 ng.h/mL）と比較して 10.3%低かった。AUC_{last} の最小 2 乗平均の比（食後投与／空腹時投与）の 90%信頼区間は 82.46%，97.65%で，80%～125%の間であった（表 2.7.6.1- 8）。

表 2.7.6.1- 8　フィダキソマイシンの空腹時投与に対する食後投与の OP-1118 の薬物動態パラメータの比較：PKAS

パラメータ	FDX 400 mg 食後投与		FDX 400 mg 空腹時投与		食後投与／空腹時投与 (%)	90%信頼区間（%）
	n	最小 2 乗平均	n	最小 2 乗平均		
C_{max} (ng/mL)	27	14.9	28	22.4	66.6	(58.37, 75.97)
AUC_{last} (ng.h/mL)	27	146	28	162	89.7	(82.46, 97.65)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	11	169	10	217	78.1	(62.56, 97.58)

Source：OPT-80-005 総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.2.3-1a

尿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度

尿中フィダキソマイシン濃度は全ての被験者の全ての検体で測定できなかった。OP-1118 濃度は測定可能であったが, 全ての測定時点で 25 ng/mL 未満であった。OP-1118 の尿中回収率は Group 1 で 0.594 ± 0.355%，Group 2 で 0.315 ± 0.221%であった。

糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度

フィダキソマイシン 200 mg を単回投与後の最高糞中濃度は, 投与後一度しかサンプルが入手できなかった 1 例を除いて，391 μg/g から 1240 μg/g の範囲であった。OP-1118 の最高糞中濃度は 229 μg/g から 947 μg/g の範囲であった。フィダキソマイシン 400 mg を投与した場合，最高糞中濃度は，空腹時投与及び食後投与ともに 200 mg を投与した場合よりも高く，2000 μg/g を頻繁に超えた。

糞中回収率は Group 1 で 0.455%から 95.1%，Group 2 で 0.00%から 144%の範囲で，糞中回収率の平均値は Group 1 で 62.2 ± 32.7%，Group 2 で 51.2 ± 35.0%であった。

2.7.6.1.4 安全性の結果

有害事象

Group 1 では 4 例に 9 件の有害事象が発現した。そのうち，軽度が 8 件，中等度が 1 件で，重度の有害事象は発現しなかった。副作用は 2 例 4 件に発現した（表 2.7.6.1- 9）。

表 2.7.6.1- 9　　Group 1 の有害事象の要約：SAF

	FDX 200 mg 空腹時投与 （n = 6）
全ての有害事象	9 (4)
軽度	8 (4)
中等度	1 (1)
重度	0
副作用	4 (2)
死亡	0
重篤な有害事象	0
中止に至った有害事象	0

副作用：関連あるかもしれない（Possibly related）又は関連あり（Definitely related）と判定された有害事象
発現件数（例数）
Source：OPT-80-005 総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.3.1-1a

Group 2（空腹時投与）では 4 例に 5 件の有害事象が発現したが，全て軽度であった。副作用は 2 例 2 件に発現した。Group 2（食後投与）では 6 例に 10 件の有害事象が発現したが，全て軽度であった。副作用は 2 例 4 件に発現した（表 2.7.6.1- 10）。

表 2.7.6.1- 10　　Group 2 の有害事象の要約：SAF

	FDX 400 mg 空腹時投与 （n = 28）	FDX 400 mg 食後投与 （n = 28）
全ての有害事象	5 (4)	10 (6)
軽度	5 (4)	10 (6)
中等度	0	0
重度	0	0
副作用	2 (2)	4 (2)
死亡	0	0
重篤な有害事象	0	0
中止に至った有害事象	0	0

副作用：関連あるかもしれない（Possibly related）又は関連あり（Definitely related）と判定された有害事象
発現件数（例数）
Source：OPT-80-005 総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.3.1-1b

Group 1 で最も多く発現した有害事象は，血管穿刺部位疼痛で，3 例（50.0%）に発現した（表 2.7.6.1- 11）。Group 1 で発現した副作用は頭痛 2 例，便秘及び悪心各 1 例であった。

表 2.7.6.1- 11　　Group 1 の器官分類別症状別の有害事象：SAF

MedDRA/J version 11.0 System Organ Class Preferred Term	FDX 200 mg 空腹時投与 （n = 6）
全身障害および投与局所様態	3 (50.0)
血管穿刺部位疼痛	3 (50.0)
胃腸障害	2 (33.3)
便秘	1 (16.7)
悪心	1 (16.7)
神経系障害	2 (33.3)
頭痛	2 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)
背部痛	1 (16.7)

例数（割合）

Source：OPT-80-005 総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.3.1-2a

Group 2（空腹時投与）で最も多く発現した有害事象は，静脈穿刺部位腫脹，腹部膨満，悪心，ざ瘡様皮膚炎及び斑状出血で，各 1 例（3.6%）に発現した。Group 2（食後投与）で最も多く発現した有害事象は，血管穿刺部位疼痛及び頭痛で，各 3 例（10.7%）に発現した（表 2.7.6.1- 12）。

Group 2（空腹時投与）で発現した副作用は，腹部膨満及び悪心各 1 例であった。Group 2（食後投与）で発現した副作用は，腹痛，下痢，熱感及び頭痛各 1 例であった。

表 2.7.6.1- 12　　Group 2 の器官分類別症状別の有害事象：SAF

MedDRA/J version 11.0 System Organ Class Preferred Term	FDX 400 mg 空腹時投与 （n = 28）	FDX 400 mg 食後投与 （n = 28）
全身障害および投与局所様態	1 (3.6)	4 (14.3)
血管穿刺部位疼痛	0	3 (10.7)
熱感	0	1 (3.6)
静脈穿刺部位腫脹	1 (3.6)	0
神経系障害	0	3 (10.7)
頭痛	0	3 (10.7)
胃腸障害	2 (7.1)	1 (3.6)
腹部膨満	1 (3.6)	0
腹痛	0	1 (3.6)
下痢	0	1 (3.6)
悪心	1 (3.6)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (3.6)
上気道感染	0	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.6)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (3.6)	0
斑状出血	1 (3.6)	0

例数（割合）

Source：OPT-80-005 総括報告書（5.3.1.1-1）Table 14.3.1-2b

死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象

本試験では死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

Group 1 及び Group 2 ともに臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化はなかった。

バイタルサイン

Group 1 及び Group 2 ともに臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化及び有害事象として報告された変化はなかった。

12 誘導心電図

Group 1 及び Group 2 ともに臨床的に重要と判断された異常及び有害事象として報告された異常はなかった。QT 間隔について，QTcB 又は QTcF が 450 msec を超えた被験者は Group 2 の 3 例であった。

2.7.6.1.5 結論

- フィダキソマイシン及び OP-1118 の C_{max} 及び AUC_{last} を食後投与及び空腹時投与で比較した結果，食後投与時のフィダキソマイシンの C_{max} の最小 2 乗平均（7.02 ng/mL）は，空腹時（8.94 ng/mL）と比較して 21.5%低く，C_{max} は空腹時投与に対して同等と判断されなかった。C_{max} の最小 2 乗平均の比（食後投与／空腹時投与）の 90%信頼区間は 67.26%, 91.69%で，80%～125%の間に含まれなかった。食後投与の AUC_{last} の最小 2 乗平均（70.6 ng.h/mL）と空腹時投与の AUC_{last} の最小 2 乗平均（73.0 ng.h/mL）に明らかな差はなく，AUC_{last} は同等と判断された。AUC_{last} の最小 2 乗平均の比（食後投与／空腹時投与）の 90%信頼区間は 87.04%, 107.43%で 80%～125%の間であった。C_{max} の差に臨床的意義はないと考えられた。
- OP-1118 の尿中回収率は Group 1 で 0.594 ± 0.355%，Group 2 で 0.315 ± 0.221%であり，糞中回収率の平均値は Group 1 で 62.2 ± 32.7%，Group 2 で 51.2 ± 35.0%であった。この結果から，糞中排泄が主要な経路と考えられ，尿中排泄はわずかであると考えられた。
- 健康被験者にフィダキソマイシンを 200 mg 又は 400 mg 投与したときの安全性及び忍容性は，空腹時投与及び食後投与ともに良好であった。

2.7.6.2　海外第 1 相単回・反復投与試験［CL-3001］（添付資料番号 5.3.3.1-1）

2.7.6.2.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of Fidaxomicin in Healthy Male Japanese and Caucasian Subjects

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：

Oshima H, Yamazaki T, Benner L, Miki T, Michon I, Wojtkowski T et al. Comparison of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Fidaxomicin in Healthy Japanese and Caucasian Subjects. Clin Drug Investig. 2015 Jun;35:375-84.

試験期間

試験開始日：2013 年 2 月 15 日

試験終了日：2013 年 5 月 14 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主要目的：

- 健康日本人を対象に，フィダキソマイシンを単回投与又は反復投与で用量漸増法により投与したときの，薬物動態，安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

- フィダキソマイシン 200 mg を単回投与又は反復投与したときの，安全性，忍容性及び薬物動態を健康日本人と白人で比較する。

試験方法

本試験は，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験として実施し，フィダキソマイシンを健康日本人及び白人に単回又は反復で用量漸増法により投与したときの忍容性，安全性及び薬物動態を評価した。

1 群 12 例のコホートを 3 群設定し，コホート 1（治験薬の用量：100 mg）及び 2（治験薬の用量：200 mg）に日本人被験者を，コホート 3（治験薬の用量：200 mg）に白人被験者を組み入れた。スクリーニング後，各コホートの被験者は治験薬初回投与日（Day 1）に 3:1 の割合でフィダキソマイシン又はプラセボにランダムに割り付けられ，朝食摂取 30 分後に治験薬を投与された。5 日間のウォッシュアウト後, 被験者は Day 6 から Day 14 まで治験薬を 1 日 2 回約 12 時間間隔で，食後 30 分に投与され，Day 15 の朝食 30 分後に治験薬を最終投与された。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：36 例

解析時：36 例

対象被験者

健康日本人又は白人

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 試験に関連する行為の前（必要に応じて併用禁止薬の中止を含む）に，IRB で承認され被験者の母国語で記載された文書で治験参加に対する同意が得られた者
2. スクリーニング及び Day -2 の臨床検査の結果が正常範囲内の者。もし，異常値があった場合，その異常値が臨床的に重要ではないと治験担当医師に判断された者
3. 男性で，被験者及び被験者の妊娠可能な配偶者／パートナーが，スクリーニング開始から試験終了及び治験薬の最終投与後 90 日まで，下記の効果の高い避妊法の 2 種類からなる避妊に同意した者（ただし，1 つはバリア法であること）

   効果の高い避妊法：
   - 承認された経口避妊薬，注射避妊薬又は留置避妊薬
   - 子宮内避妊具（IUD）又は子宮内避妊システム（IUS）

   バリア法：
   - 殺精子剤（発泡剤，ジェル，フィルム，クリーム，坐剤）入りコンドーム
   - 殺精子剤（発泡剤，ジェル，フィルム，クリーム，坐剤）入り避妊用キャップ（ペッサリー，子宮頚部／膣円蓋キャップ）
4. 男性で，スクリーニング開始から試験終了後及び治験薬の最終投与後少なくとも 90 日まで，精子を提供しないことに同意した者
5. 本試験の規定を遵守する意思がある者
6. 定期的な（2 日に 1 回等）排便がある者
7. 英語での読み書きができて，英語を理解できる者
8. 治験期間中に他の臨床試験に参加しないことに同意した者

※日本人被験者の場合，以下の選択基準を追加した。

9. 20～55 歳の健康日本人男性で，食事も含めて日本の生活様式で生活している者
10. 日本で生まれ，父母及び祖父母が全員日本人であり，日本外の生活が 5 年以内である者
11. BMI が 18.0～28.0 kg/m^2 の者

※白人被験者の場合，以下の選択基準を追加した。

12. 20～55 歳の健康白人男性
13. BMI が 18.0～32.0 kg/m^2 の者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は，本試験の対象から除外した。

1. 臨床的に重要な肺，胃腸，心血管（臨床的に重要な不整脈，及び伝達遅延の心電図所見を含む），肝臓，神経，精神，腎臓，泌尿器，内分泌，代謝，皮膚，免疫，血液，悪性腫瘍，その他の重要な疾患の既往がある者
2. CDI に罹患又は既往がある，あるいは治験薬を経口投与した場合に吸収や排泄に影響があると考えられるような胃腸の切除術又は外科的手術を受けたことがある者（虫垂切除，ヘルニア修復及び胆嚢摘出は許容）
3. スクリーニング又は Day -2 の身体所見，心電図及び臨床検査で，治験担当医師が臨床的に重要な異常を有すると判断した者
   a. 肝酵素（ALT，AST，総ビリルビン）の検査値が正常値上限を超えた被験者は除外した。ただし，検査値が正常値上限を超えたものの，正常値上限の 1.5 倍未満の場合は再測定した。1.5 倍を超えた場合は再測定せず除外した。
   b. Fridericia の式を用いて補正した QT 間隔（QTcF）が 430 ms を超えた者。もし QTcF が上限を超えた場合, 追加で 2 回心電図検査を行い 3 回の QTc の平均で, 除外するかを決定した。
4. スクリーニング又は Day -2 の脈拍数（坐位で 5 分間安静後に測定）が 40 bpm 未満又は 90 bpm を超えた者
5. スクリーニング又は Day -2 の時点で高血圧（坐位で測定した収縮期血圧が 140 mm Hg 超，又は拡張期血圧が 90 mm Hg 超）又は低血圧（坐位で測定した収縮期血圧が 90 mm Hg 未満，又は拡張期血圧が 50 mm Hg 未満）の者
6. 原因不明の失神，心停止，原因不明の不整脈又は torsade de pointes，器質的心疾患の既往又は QT 延長症候群の家族歴（近い親戚が若年期に心血管的要因で突然死した場合等）を有する者
7. 入院（Day -2）の 1 週間前以内に，有症状のウイルス性，細菌性（上気道感染を含む）又は真菌性（非皮膚性）感染症に感染した者
8. 慢性的な下痢又は慢性的な便秘の既往を有する者
9. スクリーニング検査で HCV 抗体，HBs 抗原が陽性又は HIV 陽性の既往歴がある者
10. フィダキソマイシン，マクロライド系抗菌剤の製剤の構成成分に対するアレルギー又は過敏症又はその疑いのある，若しくは薬剤や食物に対する複数又は重度のアレルギーを有すると治験担当医師に判断された又は重度のアナフィラキシー反応の既往を有する者
11. スクリーニング前 6 カ月以内に喫煙又はニコチンを含む製剤を使用していた者
12. 治験薬投与前 14 日以内に医療用又は一般用医薬品（ビタミン，生薬，ハーブ製剤［セント・ジョーンズ・ワート］を含む）又は補完，代替目的で医薬品を使用した者（2 g／日までのアセトアミノフェンは許容した）
13. 入院（Day -2）48 時間前から試験終了まで，カフェイン，アルコール，グレープフルーツ，セビリアオレンジ，スターフルーツ又はこれらを含む製品の使用を控えられないと判断された者

14. Day -2 前 30 日又は他の治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い期間以内に，他の治験薬を使用した者
15. 別の試験に参加している又は本試験の別の用量群に参加していた者
16. 入院（Day -2）前 60 日以内に，重大な出血が起きた，450 mL 以上の献血を行った，輸血を受けた又は血液製剤を使用した者。又は入院（Day -2）前 7 日以内に血漿成分献血を行った者
17. 治験薬投与前 3 日以内に激しい運動をした者
18. スクリーニング前 6 カ月以内に 14 単位／週（アルコール 1 単位：ビール 12 オンス，ワイン 4 オンス，スピリッツ／ハードリキュール 1 オンス）を超える飲酒歴又はスクリーニング前 2 年以内にアルコール依存症の既往，薬物，化学物質の乱用歴を有する者，若しくはスクリーニング又は Day -2 のアルコール又は薬物乱用（アンフェタミン，バルビツレート，ベンゾジアゼピン，カンナビノイド，コカイン及びアヘン）の検査で，陽性となった者
19. 治験担当医師に試験への参加が不適当と判断された者
20. アステラス製薬及び関連会社，本試験に関わるベンダーに雇用されている者

治験薬，ロット番号

フィダキソマイシン 100 mg 錠：CLR-89330-002
フィダキソマイシン 200 mg 錠：CLR-89330-004
プラセボ：CLR-89330-001（100 mg 錠と同一），CLR-89330-003（200 mg 錠と同一）

治験薬の投与量及び投与方法

コホート 1：
フィダキソマイシン 100 mg 錠又はプラセボを Day 1 の朝食摂取 30 分後に投与した。5 日間のウォッシュアウト後，Day 6 から Day 14 まで治験薬を 1 日 2 回約 12 時間間隔で食後 30 分に投与し，Day 15 の朝食 30 分後に治験薬の最終投与を行った。
コホート 2 及び 3：
フィダキソマイシン 200 mg 錠又はプラセボを Day 1 の朝食摂取 30 分後に投与した。5 日間のウォッシュアウト後，Day 6 から Day 14 まで治験薬を 1 日 2 回約 12 時間間隔で食後 30 分に投与し，Day 15 の朝食 30 分後に治験薬の最終投与を行った。

治験薬投与期間

11 日間

評価項目

薬物動態

- 血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度
- 尿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度

- 糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度

安全性

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，下記の基準に従って判定した。

- 軽度：日常の活動に支障がないもの
- 中等度：日常の活動に支障があるもの
- 重度：日常の活動が不可能になるもの

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，下記の基準に従い判定された。治験薬と「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。

- 否定できる（Not related）
  治験薬投与と時間的関係がない。他の薬剤や基礎疾患などの治験薬投与と別の原因で十分説明できる。
- 関連あるかもしれない（Possible）
  治験薬投与と妥当な時間的関係があるが，合併症や他の薬剤による説明もできる。投与中止に関する情報が不十分又は不明確である。
- たぶん関連あり（Probable）
  治験薬投与と妥当な時間的関係がある。合併症や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい。治験薬を再投与した場合に再発がみられる，又は治験薬の投与中止により消失又は軽快がみられる。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：

ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された被験者

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

SAF のうち，薬物動態パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な血漿中濃度データが得られた被験者

薬物動態

PKAS を対象に解析を行い，血漿中，尿中，糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度データを用いて以下の PK パラメータを算出し，反復投与時の定常状態及び蓄積性を評価した。

また，200 mg 単回投与時の C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf} について，人種を因子とした分散分析によって解析し，白人と日本人の薬物動態の民族間差を評価した。

血漿中
・単回投与時（Day 1～Day 5）：t_{lag}, t_{max}, C_{max}, AUC_{last}, AUC_{inf}, AUC_{12h}, CL/F, V_z/F, $t_{1/2}$
・Day 6, Day 7, Day 10, Day 12：C_{trough}（朝の投与前）
・Day 15～Day 17：$t_{max\ ss}$, $C_{max\ ss}$, AUC_{tau}, CL/F_{ss}, V_z/F_{ss}, $t_{1/2}$, PTR, R_{acc}, C_{trough}
尿中
・単回投与時（Day 1～Day 5）：Ae_{last}, $\%Ae_{last}$, Ae_{inf}, $\%Ae_{inf}$, CL_R
・Day 15～Day 16：Ae_{tau}, $\%Ae_{tau}$, CL_{Rss}
糞中
・単回投与時（Day 1～Day 5）：累積 Ae_{last}，累積$\%Ae_{last}$
・Day 15～Day 16：Ae, %Ae

<u>安全性</u>

有害事象について，MedDRA/J version 15.1 を用い，器官別大分類と基本語に従って分類した。

2.7.6.2.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

36 例がコホート 1～3 にランダム化され，全例に治験薬が投与された。フィダキソマイシン 200 mg を投与された日本人 1 例が同意の撤回により試験を中止し，35 例が試験を完了した。36 例全例が SAF 及び PKAS の対象とされた（表 2.7.6.2- 1）。

表 2.7.6.2- 1　　被験者の内訳及び解析対象集団

	プラセボ		FDX			合計 (n=36)
	日本人 (n=6)	白人 (n=3)	100 mg 日本人 (n=9)	200 mg 日本人 (n=9)	200 mg 白人 (n=9)	
ランダム化	6 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)
中止	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.8)
SAF	6 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)
PKAS	6 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	36 (100.0)

例数（割合）
Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.1.1.2，Table 12.1.1.3

人口統計学的及び他の基準値

被験者の年齢の平均値は 32.6 歳から 36.7 歳の範囲で，コホート間で明らかな差はなかった。身長及び体重の平均値は，日本人と比較して白人の方が高かった。BMI の平均値は 23.21 kg/m^2 から 25.51 kg/m^2 の範囲で，コホート間で明らかな差はなかった（表 2.7.6.2- 2）。

表 2.7.6.2- 2　　被験者の人口統計学的特性：SAF

パラメータ	プラセボ		FDX			
	日本人 (n=6)	白人 (n=3)	100 mg 日本人 (n=9)	200 mg 日本人 (n=9)	200 mg 白人 (n=9)	FDX 合計 (n=27)
年齢（歳）						
平均値（標準偏差）	34.3 (3.7)	36.7 (13.8)	36.6 (10.6)	34.2 (10.3)	32.6 (8.8)	34.4 (9.7)
中央値	33.5	42.0	34.0	29.0	33.0	33.0
最小値，最大値	29，39	21，47	24，50	20，47	22，47	20，50
性別，例数（割合）						
男性	6 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	27 (100.0)
人種，例数（割合）						
白人	0	3 (100.0)	0	0	9 (100.0)	9 (33.3)
アジア人	6 (100.0)	0	9 (100.0)	9 (100.0)	0	18 (66.7)
身長 (cm)						
平均値（標準偏差）	169.60 (6.57)	177.67 (10.69)	170.81 (7.31)	171.04 (6.62)	176.08 (10.08)	172.64 (8.21)
中央値	169.20	171.90	170.10	172.50	174.00	172.50
最小値，最大値	162.1，178.1	171.1，190.0	161.5，185.1	163.2，180.0	164.2，196.7	161.5，196.7
体重 (kg)						
平均値（標準偏差）	71.73 (8.88)	78.37 (15.80)	67.91 (8.92)	70.83 (9.23)	78.74 (10.79)	72.50 (10.41)
中央値	73.25	76.30	68.00	70.80	79.30	70.80
最小値，最大値	59.6，84.2	63.7，95.1	54.1，83.3	56.6，87.5	64.3，99.2	54.1，99.2
BMI (kg/m^2)						
平均値（標準偏差）	24.88 (2.12)	24.64 (2.51)	23.21 (1.99)	24.18 (2.56)	25.51 (3.75)	24.30 (2.91)
中央値	24.81	25.82	24.11	24.32	27.25	24.31
最小値，最大値	22.0，27.7	21.8，26.3	19.8，25.4	21.2，28.0	20.5，30.5	19.8，30.5

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.1.2.1

2.7.6.2.3　薬物動態の結果

血漿中フィダキソマイシン濃度

t_{max} の中央値は 2 時間から 4 時間，最大値は 4 時間から 8 時間の範囲で，投与頻度や人種間で明らかな差はなかった。

白人にフィダキソマイシン 200 mg を単回投与した際の C_{max} の平均値（標準偏差）は 4.476（3.408） ng/mL で，日本人にフィダキソマイシン 100 mg を単回投与した際の C_{max} である 4.477（2.383）ng/mL に近かった。

白人にフィダキソマイシン 200 mg を単回投与した際の AUC_{inf} の平均値（標準偏差）は 57.45（30.04）ng.h/mL，日本人の AUC_{inf} は 55.62（26.35）ng.h/mL で，人種間で明らかな差はなかった。単回投与時の AUC と反復投与時の AUC を比較し，R_{acc} を算出した結果，日本人にフィダキソマイシン 100 mg を投与した際の R_{acc} の平均値は 1.298，フィダキソマイシン 200 mg を反復投与した際の R_{acc} の平均値は 1.370 で僅かに蓄積性がみられた。蓄積性は白人にもみられ，日本人よりも僅かに高かった（R_{acc} の平均値：1.611）。

日本人にフィダキソマイシン 100 mg を単回又は反復投与した際の $t_{1/2}$ の平均値は 6.990 時間及び 11.69 時間，日本人にフィダキソマイシン 200 mg を単回又は反復投与した際は 10.57 時間及び

7.807 時間，白人にフィダキソマイシン 200 mg を単回又は反復投与した際は 13.91 時間及び 13.94 時間の範囲で，各投与群で投与頻度による明らかな差はなかった（表 2.7.6.2- 3）。

表 2.7.6.2- 3　　血漿中フィダキソマイシンの薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ 統計量	日本人 100 mg 単回投与	日本人 200 mg 単回投与	白人 200 mg 単回投与	日本人 100 mg 反復投与	日本人 200 mg 反復投与	白人 200 mg 反復投与
C_{max} (ng/mL)						
n	9	9	9	9	8	9
平均値	4.477	8.260	4.476	5.322	8.691	6.981
標準偏差	2.383	4.514	3.408	2.883	5.344	3.671
%CV	53.2	54.6	76.1	54.2	61.5	52.6
中央値	3.240	7.160	3.950	4.780	6.870	7.250
最小値, 最大値	1.98，7.74	3.33，17.9	0[a]，11.3	2.28，11.3	2.74，18.9	2.11，14.1
AUC (ng.h/mL)　単回投与：AUC_{inf}，反復投与：AUC_{12h}						
n	8	7	8	9	8	9
平均値	40.55	55.62	57.45	32.77	58.50	37.63
標準偏差	15.80	26.35	30.04	20.48	36.69	15.73
%CV	39.0	47.4	52.3	62.5	62.7	41.8
中央値	32.92	58.24	44.33	25.25	41.21	34.58
最小値, 最大値	26.1，61.2	23.7，93.4	23.3，97.4	15.8，81.2	21.4，122	15.7，67.7
$t_{1/2}$ (h)						
n	8	7	8	5	6	7
平均値	6.990	10.57	13.91	11.69	7.807	13.94
標準偏差	3.521	8.103	5.803	6.092	1.802	3.548
%CV	50.4	76.6	41.7	52.1	23.1	25.5
中央値	7.053	8.683	14.68	11.98	7.471	13.56
最小値, 最大値	1.65，13.6	4.69，28.6	7.32，21.5	2.52，19.3	6.11，10.9	9.78，18.7
CL/F (L/h)						
n	8	7	8	9	8	9
平均値	2791	4464	4459	3877	4734	6265
標準偏差	963.8	2291	2288	1699	2636	2896
%CV	34.5	51.3	51.3	43.8	55.7	46.2
中央値	3056	3434	4580	3960	4886	5784
最小値, 最大値	1635，3832	2141，8423	2054，8577	1232，6342	1645，9339	2953，12761
t_{max} (h)						
n	9	9	8	9	8	9
中央値	3.000	2.000	2.000	2.000	3.000	4.000
最小値, 最大値	1.00，4.07	1.00，6.00	1.00，4.00	1.00，6.00	1.00，8.00	1.00，4.00
R_{acc}						
n	NA	NA	NA	9	8	8
平均値	NA	NA	NA	1.298	1.370	1.611
標準偏差	NA	NA	NA	0.4412	0.4796	0.7906
%CV	NA	NA	NA	34.0	35.0	49.1
中央値	NA	NA	NA	1.329	1.427	1.751
最小値, 最大値	NA	NA	NA	0.590，1.95	0.765，2.26	0.488，2.95

NA：not applicable

a：Subject with all values < LLOQ (0.2 ng/mL) during days 1-5

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.4.2.1，Table 12.4.2.2

血漿中 OP-1118 濃度

t_{max} の中央値は 2 時間から 3 時間，最大値は 4 時間から 8 時間の範囲で，投与頻度や人種間で明らかな差はなかった。

白人にフィダキソマイシン 200 mg を単回投与した際の C_{max} の平均値（標準偏差）は 10.06 （5.850） ng/mL で，日本人にフィダキソマイシン 100 mg を単回投与した際の C_{max} ［8.613 （4.015） ng/mL］に近かった。

単回投与時の AUC_{inf} の平均値の範囲は 92.68 から 154.2 ng.h/mL であった。単回投与時の AUC と反復投与時の AUC を比較し，R_{acc} を算出した結果，日本人にフィダキソマイシン 100 mg を投与した際の R_{acc} の平均値は 1.255, フィダキソマイシン 200 mg を投与した際の R_{acc} の平均値は 1.374 で僅かに蓄積性がみられた。蓄積性は白人にもみられ，日本人よりも僅かに高かった（R_{acc} の平均値：1.671）。

日本人にフィダキソマイシン 100 mg を単回又は反復投与した際の $t_{1/2}$ の平均値は 8.836 時間及び 10.42 時間，日本人にフィダキソマイシン 200 mg を単回又は反復投与した際は 11.46 時間及び 8.280 時間，白人にフィダキソマイシン 200 mg を単回又は反復投与した際は 16.68 時間及び 13.70 時間の範囲で，各投与群で投与頻度による明らかな差はなかった（表 2.7.6.2- 4）。

表 2.7.6.2- 4　　血漿中 OP-1118 の薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ 統計量	日本人 100 mg 単回投与	日本人 200 mg 単回投与	白人 200 mg 単回投与	日本人 100 mg 反復投与	日本人 200 mg 反復投与	白人 200 mg 反復投与
C_{max} (ng/mL)						
n	9	9	9	9	8	9
平均値	8.613	18.04	10.06	10.24	19.81	14.66
標準偏差	4.015	7.590	5.850	4.816	8.895	5.510
%CV	46.6	42.1	58.1	47.1	44.9	37.6
中央値	6.410	15.14	9.180	7.700	19.90	12.76
最小値, 最大値	4.09，13.9	10.9，35.2	0[a]，18.3	4.05，18.4	9.84，36.3	7.39，24.4
AUC (ng.h/mL)	単回投与：AUC_{inf}，反復投与：AUC_{12h}					
n	8	7	8	9	8	9
平均値	92.68	154.2	129.9	67.56	144.2	86.81
標準偏差	40.30	48.45	49.55	31.88	74.90	18.91
%CV	43.5	31.4	38.2	47.2	51.9	21.8
中央値	91.03	150.2	114.0	58.20	125.5	90.04
最小値, 最大値	36.3，151	102，227	89.3，236	31.8，135	73.9，268	58.2，116
$t_{1/2}$ (h)						
n	8	7	8	8	6	9
平均値	8.836	11.46	16.68	10.42	8.280	13.70
標準偏差	3.149	7.613	6.995	4.593	1.479	6.263
%CV	35.6	66.4	41.9	44.1	17.9	45.7
中央値	8.958	8.341	15.33	10.38	7.986	13.19
最小値, 最大値	4.66，14.5	6.57，28.3	6.98，28.7	2.82，17.3	6.77，10.6	7.25，26.6

パラメータ 統計量	日本人 100 mg 単回投与	日本人 200 mg 単回投与	白人 200 mg 単回投与	日本人 100 mg 反復投与	日本人 200 mg 反復投与	白人 200 mg 反復投与
CL/F (L/h)						
n	8	7	8	9	8	9
平均値	1236	1312	1582	1639	1635	2256
標準偏差	655.3	384.6	449.1	679.7	774.8	550.6
%CV	53.0	29.3	28.4	41.5	47.4	24.4
中央値	1026	1243	1638	1604	1635	2074
最小値, 最大値	618，2570	821，1837	790，2092	692，2936	698，2529	1616，3210
t_{max} (h)						
n	9	9	8	9	8	9
中央値	3.000	3.000	2.000	2.000	3.000	3.000
最小値, 最大値	1.00，6.00	1.00，6.00	1.00，4.00	1.00，6.00	1.00，8.00	1.00，4.00
R_{acc}						
n	NA	NA	NA	9	8	8
平均値	NA	NA	NA	1.255	1.374	1.671
標準偏差	NA	NA	NA	0.3320	0.5001	0.7067
%CV	NA	NA	NA	26.4	36.4	42.3
中央値	NA	NA	NA	1.198	1.238	1.789
最小値, 最大値	NA	NA	NA	0.654，1.69	0.834，2.34	0.665，2.64

NA：not applicable

a：Subject with all values < LLOQ (0.2 ng/mL) during days 1-5

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.4.2.3，Table 12.4.2.4

尿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度

尿中フィダキソマイシン濃度は検出限界（5.0 ng/mL）未満で，OP-1118 の尿中排泄率は，0.0104%以下であった。

糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度

フィダキソマイシンの 28.72%から 38.93%が未変化体として糞中に排泄され，18.55%から 24.78%が OP-1118 として糞中に排泄された（表 2.7.6.2- 5 及び表 2.7.6.2- 6）。単回投与時のフィダキソマイシン及び OP-1118 の累積排泄率に，用量及び人種による明らかな差はなかった。

表 2.7.6.2- 5　　糞中フィダキソマイシンの薬物動態パラメータ（単回投与時）：PKAS

	100 mg 日本人		200 mg 日本人		200 mg 白人	
	$A_{e\ last}$ (mg)	$A_{e\ last}$ (%)	$A_{e\ last}$ (mg)	$A_{e\ last}$ (%)	$A_{e\ last}$ (mg)	$A_{e\ last}$ (%)
n	9	9	9	9	9	9
平均値	28.72	28.72	72.66	36.33	77.86	38.93
標準偏差	17.72	17.72	58.38	29.19	47.05	23.53
%CV	61.7	61.7	80.4	80.4	60.4	60.4
中央値	28.85	28.85	103.5	51.76	86.86	43.43
最小値, 最大値	0[a]，67.4	0[a]，67.4	0[a]，149	0[a]，74.7	0[a]，143	0[a]，71.3

a：Subjects with values < LLOQ (10 ng/mL) or missing during days 1-5

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.4.8.1

表 2.7.6.2- 6　　糞中 OP-1118 の薬物動態パラメータ（単回投与時）：PKAS

	100 mg 日本人		200 mg 日本人		200 mg 白人	
	$A_{e\ last}$ (mg)	$A_{e\ last}$ (%)	$A_{e\ last}$ (mg)	$A_{e\ last}$ (%)	$A_{e\ last}$ (mg)	$A_{e\ last}$ (%)
n	9	9	9	9	9	9
平均値	23.14	24.78	34.64	18.55	43.56	23.32
標準偏差	13.18	14.11	28.29	15.15	20.84	11.16
%CV	57.0	57.0	81.7	81.7	47.8	47.8
中央値	23.89	25.59	41.98	22.48	43.08	23.07
最小値，最大値	0[a]，40.8	0[a]，43.7	0[a]，75.3	0[a]，40.3	0[a]，73.9	0[a]，39.6

a：Subject with all values < LLOQ (50 ng/ml) during days 1-5

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.4.8.3

フィダキソマイシンの糞中濃度は 906.803 μg/g から 2669.168 μg/g，OP-1118 の糞中濃度は 746.018 μg/g から 1163.300 μg/g の範囲であった（表 2.7.6.2- 7 及び表 2.7.6.2- 8）。

表 2.7.6.2- 7　　フィダキソマイシンの糞中濃度（反復投与時）：PKAS

	糞中濃度 (μg/g)		
	100 mg 日本人	200 mg 日本人	200 mg 白人
n	9	8	9
平均値	906.803	2669.168	2180.867
標準偏差	312.771	1023.520	688.884
%CV	34.5	38.3	31.6
中央値	857.280	3015.025	2342.790
最小値，最大値	240.96，1272.73	1126.99，3952.51	1039.61，3113.80

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.4.8.2

表 2.7.6.2- 8　　OP-1118 の糞中濃度（反復投与時）：PKAS

	糞中濃度 (μg/g)		
	100 mg 日本人	200 mg 日本人	200 mg 白人
n	9	8	9
平均値	746.018	960.918	1163.300
標準偏差	357.374	388.599	569.724
%CV	47.9	40.4	49.0
中央値	754.800	1053.280	1360.330
最小値，最大値	200.83，1266.80	397.41，1482.88	368.13，1976.66

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.4.8.4

フィダキソマイシンの累積糞中回収率：PKAS

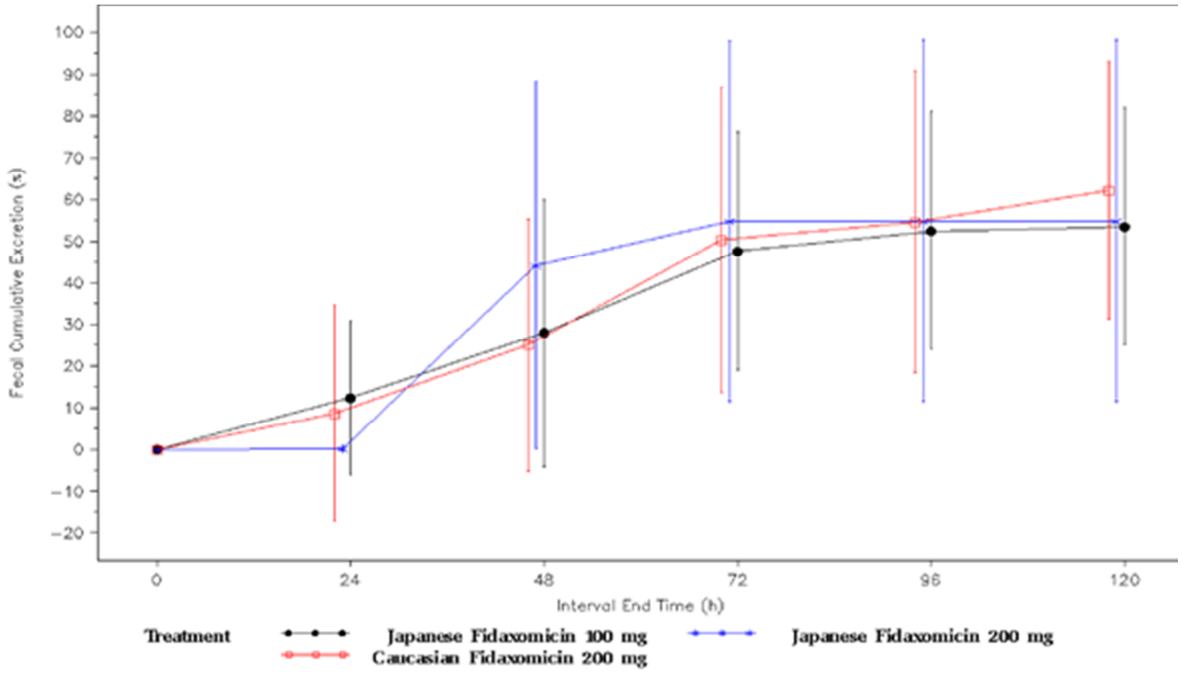
日本人にフィダキソマイシン 100 mg 及び 200 mg を単回投与した際のフィダキソマイシンの投与後 120 時間までの累積糞中回収率の平均値は 53.50%及び 54.87%であり，白人にフィダキソマイシン 200 mg を単回投与した際のフィダキソマイシンの投与後 120 時間までの累積糞中回収率の平均値は 62.25%であった。単回投与後の累積糞中回収率は，全ての群で同様の推移及び割合で回収され，日本人と白人の間に大きな差は見られなかった（表 2.7.6.2- 9 及び図 2.7.6.2 -1）。

表 2.7.6.2- 9　　単回投与時のフィダキソマイシンの累積糞中回収率：PKAS

	累積糞中回収率 (%)														
	100 mg 日本人					200 mg 日本人					200 mg 白人				
時間 (h)	0-24	0-48	0-72	0-96	0-120	0-24	0-48	0-72	0-96	0-120	0-24	0-48	0-72	0-96	0-120
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
平均値	12.31	27.94	47.62	52.49	53.50	0.21	44.24	54.80	54.87	54.87	8.65	25.00	50.32	54.65	62.25
標準偏差	-	32.09	28.55	28.55	28.46	-	44.22	43.28	43.38	43.38	-	30.30	36.63	36.26	30.93
%CV	-	114.9	59.9	54.4	53.2	-	100.0	79.0	79.0	79.0	-	121.2	72.8	66.4	49.7
中央値	0.00	29.51	53.76	53.76	54.44	0.00	23.71	78.61	78.61	78.61	0.00	5.92	70.65	70.65	70.65
最小値, 最大値	0, 41.3	0, 92.9	0, 105.1	0, 105.1	0, 105.1	0, 1.9	0, 97.2	0, 101.3	0, 102.0	0, 102.0	0, 77.9	0, 82.2	0, 92.7	0, 92.7	0, 92.7

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.4.9.1

図 2.7.6.2 -1　　単回投与時のフィダキソマイシンの累積糞中回収率の平均値：PKAS



Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Figure 12.4.8.1

人種差の評価

フィダキソマイシン

フィダキソマイシンを 200 mg 投与したときの C_{max} の幾何平均比（日本人／白人）及び 90%信頼区間は，Day 1 で 1.698（1.047，2.752），Day 15 で 1.214（0.736，2.000）で白人と比較して日本人で高かった。AUC_{last} の幾何平均比（日本人／白人）（90%信頼区間）は 1.28（0.79，2.09），AUC_{tau} の幾何平均比（日本人／白人）（90%信頼区間）は 1.42（0.91，2.23）で白人よりも日本人で曝露量が高かった。AUC_{inf} の幾何平均比（日本人／白人）（90%信頼区間）は 0.99（0.61，1.60）であった（表 2.7.6.2- 10）。フィダキソマイシンの糞中排泄について，フィダキソマイシン 200 mg 単回投与時の糞中排泄率は日本人で 36.33%，白人で 38.93%であり人種間で明らかな差はなかった（表

2.7.6.2- 5)。フィダキソマイシン 200 mg 反復投与時のフィダキソマイシンの糞中濃度は，日本人で 2669.168 μg/g，白人で 2180.867 μg/g であった（表 2.7.6.2- 7)。

表 2.7.6.2- 10　　フィダキソマイシンの人種差の比較（200 mg）：PKAS

		日本人		白人		幾何平均比 日本人／白人	90%信頼区間
	PK パラメータ	n	幾何平均	n	幾何平均		
単回投与（Day 1）	AUC_{inf} (ng.h/mL)	7	50.06	8	50.70	0.99	(0.61, 1.60)
	AUC_{last} (ng.h/mL)	9	51.69	8	40.32	1.28	(0.79, 2.09)
	C_{max} (ng/mL)	9	7.278	8	4.287	1.698	(1.047, 2.752)
反復投与（Day 15）	AUC_{tau} (ng.h/mL)	8	49.36	9	34.76	1.42	(0.91, 2.23)
	$C_{max\ ss}$ (ng/mL)	8	7.417	9	6.112	1.214	(0.736, 2.000)

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.4.4.1，Table 12.4.4.2

OP-1118

OP-1118 の Day 1 の C_{max} の幾何平均比（日本人／白人）は 1.620，Day 15 の $C_{max\ ss}$ は 1.312，Day 1 の AUC_{inf} は 1.20，AUC_{last} は 1.31，Day 15 の AUC_{tau} は 1.51 で，いずれも日本人の方が高かった（表 2.7.6.2- 11)。OP-1118 の糞中排泄について, フィダキソマイシン 200 mg 単回投与時の OP-1118 の糞中排泄率は日本人で 18.55%，白人で 23.32%であった（表 2.7.6.2- 6)。フィダキソマイシン 200 mg 反復投与時の OP-1118 の糞中濃度は，日本人で 960.918 μg/g，白人で 1163.300 μg/g であった（表 2.7.6.2- 8)。

表 2.7.6.2- 11　　OP-1118 の人種差の比較（200 mg）：PKAS

		日本人		白人		幾何平均比 日本人／白人	90%信頼区間
	PK パラメータ	n	幾何平均	n	幾何平均		
単回投与（Day 1）	AUC_{inf} (ng.h/mL)	7	148.03	8	123.24	1.20	(0.90, 1.61)
	AUC_{last} (ng.h/mL)	9	146.91	8	112.52	1.31	(0.95, 1.80)
	C_{max} (ng/mL)	9	16.921	8	10.445	1.620	(1.156, 2.271)
反復投与（Day 15）	AUC_{tau} (ng.h/mL)	8	127.91	9	84.85	1.51	(1.08, 2.11)
	$C_{max\ ss}$ (ng/mL)	8	18.096	9	13.788	1.312	(0.921, 1.870)

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.4.4.3，Table 12.4.4.4

2.7.6.2.4　安全性の結果

有害事象

単回投与時の有害事象は，プラセボを投与された日本人，フィダキソマイシン 100 mg を投与された日本人及びフィダキソマイシン 200 mg を投与された白人各 1 例にみられ, 副作用はプラセボを投与された日本人 1 例にみられた。単回投与時に死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった（表 2.7.6.2- 12)。

表 2.7.6.2- 12　有害事象の要約（単回投与）：SAF

	プラセボ		FDX		
	日本人 (n=6)	白人 (n=3)	100 mg 日本人 (n=9)	200 mg 日本人 (n=9)	200 mg 白人 (n=9)
全ての有害事象	1 (16.7) 1	0	1 (11.1) 1	0	1 (11.1) 1
副作用	1 (16.7) 1	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0

例数（割合）発現件数

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.6.1.1.1

反復投与時の有害事象は，プラセボを投与された日本人，フィダキソマイシン 100 mg 及び 200 mg を投与された日本人各 1 例にみられ，反復投与時の有害事象は全て副作用と判断された。反復投与時にも死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった（表 2.7.6.2- 13）。

表 2.7.6.2- 13　有害事象の要約（反復投与）：SAF

	プラセボ		FDX		
	日本人 (n=6)	白人 (n=3)	100 mg 日本人 (n=9)	200 mg 日本人 (n=9)	200 mg 白人 (n=9)
全ての有害事象	1 (16.7) 1	0	1 (11.1) 1	1 (11.1) 1	0
副作用	1 (16.7) 1	0	1 (11.1) 1	1 (11.1) 1	0
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0

例数（割合）発現件数

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.6.1.1.2

単回投与時にみられた有害事象は便秘，下痢及び接触性皮膚炎で，いずれの事象も軽度であった。下痢はプラセボを投与された日本人にみられ，便秘はフィダキソマイシン 100 mg を投与された日本人にみられ，接触性皮膚炎はフィダキソマイシン 200 mg を投与された白人にみられた（表 2.7.6.2- 14）。これらの事象のうち，下痢が副作用と判断された。

表 2.7.6.2- 14　器官分類別症状別の有害事象（単回投与）：SAF

MedDRA/J version 15.1 System Organ Class Preferred Term	プラセボ		FDX		
	日本人 (n=6)	白人 (n=3)	100 mg 日本人 (n=9)	200 mg 日本人 (n=9)	200 mg 白人 (n=9)
全ての有害事象	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)
胃腸障害	**1 (16.7)**	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**0**
便秘	0	0	1 (11.1)	0	0
下痢	1 (16.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1)**
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (11.1)

例数（割合）

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.6.1.2.1

反復投与時にみられた有害事象は熱感及び過眠症で，いずれの事象も軽度であった。熱感はフィダキソマイシン 200 mg を投与された日本人にみられ，過眠症はプラセボを投与された日本人及びフィダキソマイシン 100 mg を投与された日本人にみられた（表 2.7.6.2- 15）。反復投与時にみられた有害事象は全て副作用と判断された。

表 2.7.6.2- 15　　器官分類別症状別の有害事象（反復投与）：SAF

MedDRA/J version 15.1 System Organ Class Preferred Term	プラセボ		FDX		
	日本人 (n=6)	白人 (n=3)	100 mg 日本人 (n=9)	200 mg 日本人 (n=9)	200 mg 白人 (n=9)
全ての有害事象	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (11.1)	0
熱感	0	0	0	1 (11.1)	0
神経系障害	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	0
過眠症	1 (16.7)	0	1 (11.1)	0	0

例数（割合）

Source：CL-3001 総括報告書（5.3.3.1-1）Table 12.6.1.2.2

死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象

本試験では死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

単回投与時及び反復投与時ともに臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化はなかった。

バイタルサイン

単回投与時及び反復投与時ともに臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化及び有害事象として報告された変化はなかった。

12 誘導心電図

単回投与時及び反復投与時ともに臨床的に重要と判断された異常及び有害事象として報告された異常はなかった。QTcF について，単回投与時及び反復投与時を通して，450 msec 超の QTcF 及び 60 msec 超の QTcF の変化はみられなかった。

2.7.6.2.5　結論

- フィダキソマイシンを 200 mg 投与したときの C_{max} の幾何平均比（日本人／白人）は，Day 1 で 1.698, Day 15 で 1.214 であり，白人と比較して日本人で高かった。AUC_{last} の幾何平均比（日本人／白人）は 1.28，AUC_{tau} の幾何平均比（日本人／白人）は 1.42 で，白人よりも日本人で曝露量が高いことが示唆された。Day 1 の AUC_{inf} の幾何平均比（日本人／白人）は 0.99 であった。

- 尿中フィダキソマイシン濃度は検出限界（5.0 ng/mL）未満であった。
- フィダキソマイシン 200 mg 反復投与時のフィダキソマイシンの糞中濃度は，日本人で 2669.168 μg/g，白人で 2180.867 μg/g であった。
- フィダキソマイシンの 28.72%から 38.93%が未変化体として糞中に排泄され，18.55%から 24.78%が OP-1118 として糞中に排泄された。
- OP-1118 の Day 1 の C_{max} の幾何平均比（日本人／白人）は 1.620，Day 15 の $C_{max\ ss}$ は 1.312，Day 1 の AUC_{inf} は 1.20，AUC_{last} は 1.31，Day 15 の AUC_{tau} は 1.51 で，いずれも日本人の方が高かった。
- OP-1118 の尿中排泄率は，0.0104%以下であった。
- フィダキソマイシン 200 mg 反復投与時の OP-1118 の糞中濃度は，日本人で 960.918 μg/g，白人で 1163.300 μg/g であった。
- 単回投与時のフィダキソマイシン及び OP-1118 の累積糞中排泄率に，用量及び人種による明らかな差はなかった。
- 健康な日本人及び白人男性被験者にフィダキソマイシン 100 mg 又は 200 mg を単回又は反復で投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.3　海外第 1 相単回投与試験［OPT-80 1A-SD］（添付資料番号 5.3.3.1-2）

2.7.6.3.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1a, Single Dose-Escalating Safety Study of OPT-80 in Healthy Volunteers

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：

Shue YK, Sears PS, Shangle S, Walsh RB, Lee C, Gorbach SL et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of OPT-80 in healthy volunteers following single and multiple oral doses. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Apr;52:1391-5.

試験期間

試験開始日：2003 年 10 月 1 日

試験終了日：2003 年 10 月 22 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

- 健康被験者を対象に，フィダキソマイシンを単回経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価する。

試験方法

本試験は，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験として実施し，フィダキソマイシンを健康被験者に単回投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。

16 例の健康被験者を 8 例ずつ 2 つのグループに分け，各グループの被験者はクロスオーバーデザインで 100, 200, 300 及び 450 mg の 4 用量のうち 2 つの用量（100 mg 及び 300 mg 又は 200 mg 及び 450 mg）又はプラセボを投与した。ウォッシュアウト期間は 1～2 週間とした。

各用量コホートでは，無作為化した 8 例の被験者のうち，6 例に実薬，2 例にプラセボを朝食後に単回経口投与した。

以下にクロスオーバーデザインの概要を示す（表 2.7.6.3- 1）。

表 2.7.6.3- 1　　クロスオーバーデザインの概要

用量 (mg)	Group	期間
100	1	1
200	2	1
300	1	2
450	2	2

Source：OPT-80 1A-SD 総括報告書（5.3.3.1-2）Table 1

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：16 例

解析時：16 例

対象被験者

18～65 歳の健康被験者

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 18～65 歳の男性又は女性で，BMI が 19.0～27.0 kg/m^2 の者
2. 文書で治験参加に対する同意能力のある者
3. 本試験の投薬指示，投薬管理に関する規定及びスケジュールを遵守する意思がある者
4. 病歴，身体所見及び臨床検査で，健康な者
5. 女性被験者は，不妊手術（子宮摘出術，両側卵巣摘出術又は卵管結紮術）を受けている者又は閉経後（少なくとも 12 か月間月経がなく、血清 FSH レベルが閉経レベル）である者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は，本試験の対象から除外した。

1. 心血管，呼吸器，肝臓，神経，腎臓，血液の慢性病歴又は再発がある者
2. 治験薬の吸収を阻害したり，正常な消化管の運動に影響がある可能性のある原発性胃腸障害の病歴（腹部の手術及び創傷を含む）のある者
3. 精神疾患又は発作性疾患の病歴のある者
4. マクロライド系抗生物質に対するアレルギー反応の病歴のある者
5. 過去 3 か月間に腸感染症の症状のある者
6. 炎症性腸疾患又は他の慢性胃腸疾患のある者
7. スクリーニング時の血液検査で検査値が正常範囲から外れていた者及び臨床的に重要な異常があった者
8. マクロライド系抗生物質によって悪化する可能性のある心電図の異常、特に QT 間隔の延長のある者
9. 治験薬投与の 30 日以内に献血を行った者
10. 治験薬投与の 30 日以内に本試験の治験薬を投与された者又は他の研究に参加した者
11. 過去 3 か月間に抗生剤を使用した者
12. 治験薬投与の 14 日又は治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い期間以内に他の処方薬を使用した者
13. 治験薬投与の 3 日以内に一般薬を使用した者
14. スクリーニング検査時の薬物の尿検査で，陽性となった者
15. スクリーニング検査で HBs 抗原が陽性又は HIV 陽性である者
16. 1 日 5 本以上のタバコの喫煙歴がある者又は嗅ぎタバコ又は噛みタバコを使用した者

17. 治験薬投与の 2 日以内にアルコールを摂取した者
18. 治験担当医師に試験への参加が不適当と判断された者

治験薬

フィダキソマイシン 50 mg カプセル
フィダキソマイシンプラセボカプセル

治験薬の投与量及び投与方法

以下に示す用量に応じて，各被験者にフィダキソマイシン 50 mg カプセル及びフィダキソマイシンプラセボカプセルを合計 9 カプセル投与した。

用量群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	300 mg 群	450 mg 群
FDX 50 mg カプセル数	0	2	4	6	9
FDX プラセボカプセル数	9	7	5	3	0

各被験者にフィダキソマイシン 50 mg カプセル又はフィダキソマイシンプラセボカプセル合計 9 カプセルを朝食摂取 30 分後に 240 mL の水とともに投与した。1～2 週間のウォッシュアウト期間の後，各被験者にフィダキソマイシン 50 mg カプセル又はフィダキソマイシンプラセボカプセルを投与した。

治験薬投与期間

単回投与 2 回

評価項目

薬物動態

- 血漿中フィダキソマイシン濃度
- 糞中フィダキソマイシン濃度

安全性

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，下記の基準に従って判定した。

- 軽度：症状の認識はあるが，日常の活動に支障がないもの
- 中等度：日常の活動に支障はあるが，日常の活動を続けることができるもの
- 重度：日常の活動が不可能になるもの

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，下記の基準に従い判定した。

- 否定できる（Not related）
  治験薬投与と時間的関係がない。基礎疾患，合併症，併用薬や併用治療などの治験薬投与と別の原因で十分説明できる。
- 関連あるかもしれない（Possible）
  治験薬投与と妥当な時間的関係があり，治験薬投与中止後の経過も含め，治験薬投与との関連性を否定できないが，基礎疾患，合併症，併用薬や併用治療による説明もできる。
- たぶん関連あり（Probable）
  治験薬投与と妥当な時間的関係がある。治験薬投与中止後の経過も含め，基礎疾患，合併症，併用薬や併用療法など他の要因を排除できる可能性がある。
- 関連あり（Definite）
  治験薬投与と妥当な時間的関係が十分ある。治験薬投与中止後の経過も含め，治験薬投与との因果関係がある。

統計手法

薬物動態

血漿中，糞中フィダキソマイシン濃度データを用いて以下の PK パラメータを算出し，集計した。

血漿中

・λ_z，$t_{1/2}$，t_{max}，C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，AUC (%Extrapolated AUC)

糞中

・累積 Ae，累積%Ae

安全性

有害事象について集計した。

2.7.6.3.2 試験対象

被験者の内訳

16 例の被験者を 2 つのグループにランダム化し，全例に治験実施計画書の規定通り治験薬を投与した。1 例の被験者はフィダキソマイシン 200 mg の投与後に有害事象により試験を中止した。

人口統計学的特性及び他の基準値

被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 49.3（9.6）歳で，身長及び体重の平均値（標準偏差）は，166.9 (7.3) cm 及び 72.8 (9.2) kg であった。BMI の平均値（標準偏差）は 26.0 (1.7) kg/m^2 であった（表 2.7.6.3- 2）。

表 2.7.6.3- 2　　被験者の人口統計学的特性

n	16
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	49.3 (9.6)
身長 (cm)	
平均値（標準偏差）	166.9 (7.3)
体重 (kg)	
平均値（標準偏差）	72.8 (9.2)
BMI (kg/m^2)	
平均値（標準偏差）	26.0 (1.7)
性別，例数	
男性	8
女性	8
人種，例数	
白人	1
ヒスパニック	15

Source：OPT-80 1A-SD 総括報告書（5.3.3.1-2）Table 3

2.7.6.3.3　薬物動態の結果

血漿中フィダキソマイシン濃度

フィダキソマイシン 100，200 及び 300 mg を単回投与した際は，定量下限値を超えたサンプルが少なかったため，PK パラメータを算出できなかった。フィダキソマイシン 450 mg を単回投与した際は，4 例の被験者から PK パラメータを算出できた。

PK パラメータを算出できた 4 例の被験者の C_{max} の平均値（標準偏差）は 26.475 (7.792) ng/mL であった。フィダキソマイシンの $t_{1/2}$ は 0.94～2.77 時間で，平均値（標準偏差）は 1.62（0.84）時間であった。AUC_{inf} の平均値（標準偏差）は 76.178 (29.596) h.ng/mL で最小値及び最大値は 52.24 及び 116.42 h.ng/mL であった。AUC_{last} の平均値（標準偏差）は 63.844 (25.389) h.ng/mL であり，最小値及び最大値は 42.79 及び 96.23 h.ng/mL であった。AUC (%Extrapolated AUC)の最小値及び最大値は 10.46%及び 23.21%であった（表 2.7.6.3- 3）。

表 2.7.6.3- 3　　血漿中フィダキソマイシンの薬物動態パラメータ

パラメータ	λ_z (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h.ng/mL)	AUC_{inf} (h.ng/mL)	AUC (%Extrapolated AUC) (%)
n	4	4	4	4	4	4	4
平均値	0.514	1.618	1.375	26.475	63.844	76.178	16.490
標準偏差	0.228	0.842	1.109	7.792	25.389	29.596	5.312
最小値	0.25	0.94	0.50	20.70	42.79	52.24	10.46
中央値	0.53	1.38	1.00	23.70	58.18	68.03	16.14
最大値	0.74	2.77	3.00	37.80	96.23	116.42	23.21
CV%	44.3	52.0	80.6	29.4	39.8	38.9	32.2

Source：OPT-80 1A-SD 総括報告書（5.3.3.1-2）Table 7

糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 の濃度及び回収率

フィダキソマイシンを単回投与した際の，投与後 120 時間までのフィダキソマイシンの糞中回収率について，200 及び 300 mg 群では，約 26%（最小値及び最大値は 12.2%及び 45.4%）が未変化体として糞中に排泄され，投与量の 66%以上がフィダキソマイシン加水分解生成物（OP-1118）として排泄された。したがって，糞中総回収率（フィダキソマイシン及び OP-1118 の総和）の平均値（標準偏差）は 92.56%（42.04%）であった（表 2.7.6.3- 4）。

200 及び 300 mg 群では糞中フィダキソマイシン濃度は 158.4～480.7 μg/g であった。100 mg 用量に標準化した場合は，52.8～160.2 μg/g で，平均値（標準偏差）は 104.39 (34.94) μg/g であった。

表 2.7.6.3- 4　糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 の濃度及び回収率（200 及び 300 mg 群）

項目	100 mg 用量標準化濃度 (μg/g/100 mg 用量)	未変化体回収率 (%)	OP-1118 回収率 (%)	総回収率 (%)
平均値	104.39	26.40	66.16	92.56
標準偏差	34.94	10.59	33.95	42.04

Source：OPT-80 1A-SD 総括報告書（5.3.3.1-2）Table 9
治験薬の取り違えにより，1 例の被験者のデータを除く。

フィダキソマイシンを単回投与した際の，投与後 120 時間までのフィダキソマイシンの糞中回収率について，100 及び 450 mg 群では，約 7%（最小値及び最大値は 1.1%及び 37.1%）が未変化体として糞中に排泄された（表 2.7.6.3- 5）。OP-1118 濃度は糞便試料が不完全であったため正確な測定が行われず，糞中総回収率は算出されなかった。

表 2.7.6.3- 5　　糞中フィダキソマイシン回収率（100 及び 450 mg 群）

項目	未変化体回収率（%）
平均値	7.11
標準偏差	10.70

Source：OPT-80 1A-SD 総括報告書（5.3.3.1-2）Table 10

2.7.6.3.4 安全性の結果

有害事象

単回投与時の有害事象は 3 例 5 件みられた。フィダキソマイシン投与前に 2 例 4 件，100 mg 群に 1 例 1 件みられた。副作用，死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象は 1 例 2 件であった（表 2.7.6.3- 6）。

表 2.7.6.3- 6　　有害事象の要約

n	16
全ての有害事象	3 (5)
副作用	0
死亡	0
重篤な有害事象	0
中止に至った有害事象	1 (2)

例数（発現件数）

Source：OPT-80 1A-SD 総括報告書（5.3.3.1-2）Table 5

本試験中にみられた有害事象は開放性損傷，頭痛，鼻感冒，アミラーゼ値の変化，リパーゼ値の変化が各 1 件であった。開放性損傷の程度は中等度，頭痛及び鼻感冒は軽度と判定され，アミラーゼ値の変化及びリパーゼ値の変化については程度の評価はされなかった。いずれの事象も治験薬との関連性は否定できると判断され，転帰は回復とされた。

死亡，重篤な有害事象

本試験では死亡，重篤な有害事象はみられなかった。

中止に至った有害事象

1 例の被験者に中止に至った有害事象（リパーゼ値の変化，アミラーゼ値の変化）がみられた。本事象について，治験薬との関連性は否定できると判断された。

臨床検査値

被験者 1 例にみられたアミラーゼ値の変化及びリパーゼ値の変化が有害事象とされた。その他臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化はなかった。

バイタルサイン

臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化及び有害事象として報告された変化はなかった。

12 誘導心電図

臨床的に重要と判断された異常及び有害事象として報告された異常はなかった。

2.7.6.3.5 結論

- PK パラメータを算出できた 450 mg 群の 4 例の C_{max} の平均値（標準偏差）は 26.475 (7.792) ng/mL であった。フィダキソマイシンの $t_{1/2}$ は 0.94～2.77 時間で，平均値（標準偏差）は 1.62（0.84）時間であった。AUC_{inf} の平均値（標準偏差）は 76.178 (29.596) h.ng/mL で最小値及び最大値は 52.24 及び 116.42 h.ng/mL であった。AUC_{last} の平均値（標準偏差）は 63.844 (25.389) h.ng/mL であり，最小値及び最大値は 42.79 及び 96.23 h.ng/mL であった。AUC (%Extrapolated AUC)の最小値及び最大値は 10.46%及び 23.21%であった。
- フィダキソマイシンを単回投与した際の，投与後 120 時間までのフィダキソマイシンの糞中回収率について，200 及び 300 mg 群では，約 26%（最小値及び最大値は 12.2%及び 45.4%）が未変化体として糞中に排泄され，投与量の 66%以上がフィダキソマイシン加水分解生成物（OP-1118）として排泄された。したがって，糞中総回収率の平均値（標準偏差）は 92.56%（42.04%）であった。
- 200 及び 300 mg 群では糞中フィダキソマイシン濃度は 158.4～480.7 µg/g であった。100 mg 用量に標準化した場合は，52.8～160.2 µg/g で，平均値（標準偏差）は 104.39（34.94 µg/g）であった。
- フィダキソマイシンを単回投与した際の，投与後 120 時間までのフィダキソマイシンの糞中回収率について，100 及び 450 mg 群では，約 7%（最小値及び最大値は 1.1%及び 37.1%）が未変化体として糞中に排泄された。OP-1118 濃度は糞便試料が不完全であったため正確な測定が行われず，糞中総回収率は算出されなかった。
- 健康被験者にフィダキソマイシン 450 mg までを単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.4　海外第 1 相反復投与試験［OPT-80 1B-MD］（添付資料番号 5.3.3.1-3）

2.7.6.4.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1b, Multiple Dose-Escalating Safety Study of OPT-80 in Healthy Volunteers

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：

Shue YK, Sears PS, Shangle S, Walsh RB, Lee C, Gorbach SL et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetic studies of OPT-80 in healthy volunteers following single and multiple oral doses. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Apr;52:1391-5.

試験期間

試験開始日：2004 年 4 月 30 日

試験終了日：2004 年 6 月 21 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

- フィダキソマイシン単回投与時のフォローアップとして，健康被験者を対象に，フィダキソマイシンを 10 日間反復経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価する。

試験方法

本試験は，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験として実施し，フィダキソマイシンを健康被験者に反復経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価した。

24 例の健康被験者を無作為化し 8 例ずつ 3 つのグループ（150，300 及び 450 mg）に割り付けた。各群では、6 例の被験者に実薬を，2 例の被験者にプラセボを朝食後 10 日間連続で経口投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：24 例

解析時：24 例

対象被験者

18～65 歳の健康被験者

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 18～65 歳の男性又は女性で，BMI が 19.0～27.0 kg/m^2 の者
2. 文書で治験参加に対する同意能力のある者
3. 本試験の投薬指示及び投薬管理に関する規定及びスケジュールを遵守する意思がある者

4. スクリーニング時の病歴，身体所見及び臨床検査で，健康な者
5. 女性被験者は，不妊手術（子宮摘出術，両側卵巣摘出術又は卵管結紮術）を受けている者又は閉経後（少なくとも 12 か月間月経がなく、血清 FSH レベルが閉経レベル）であり妊娠検査で陰性である者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は，本試験の対象から除外した。

1. 心血管，呼吸器，肝臓，神経，腎臓，血液の慢性病歴又は再発がある者
2. 治験薬の吸収を阻害したり，正常な消化管の運動に影響がある可能性のある原発性胃腸障害の病歴（腹部の手術及び創傷を含む）のある者
3. 精神疾患又は発作性疾患の病歴のある者
4. マクロライド系抗生物質に対するアレルギー反応の病歴のある者
5. 過去 3 か月間に腸感染症の症状のある者
6. 炎症性腸疾患又は他の慢性胃腸疾患のある者
7. スクリーニング時の血液検査で検査値が正常範囲から外れていた者及び臨床的に重要な異常があった者
8. マクロライド系抗生物質によって悪化する可能性のある心電図の異常、特に QT 間隔の延長のある者
9. 治験薬投与の 30 日以内に献血を行った者
10. 治験薬投与の 30 日以内に本試験の治験薬を投与された者又は他の研究に参加した者
11. 過去 3 か月間に抗生剤を使用した者
12. 治験薬投与の 14 日又は治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い期間以内に他の処方薬を使用した者
13. 治験薬投与の 3 日以内に一般薬を使用した者
14. スクリーニング検査時の薬物の尿検査で，陽性となった者
15. スクリーニング検査で HBs 抗原が陽性又は HIV 陽性である者
16. 1 日 5 本以上のタバコの喫煙歴がある者又は嗅ぎタバコ又は噛みタバコを使用した者
17. 治験薬投与の 2 日以内にアルコールを摂取した者
18. 治験担当医師に試験への参加が不適当と判断された者

治験薬

フィダキソマイシン 50 mg カプセル
フィダキソマイシンプラセボカプセル

治験薬の投与量及び投与方法

以下に示す用量に応じて，各被験者にフィダキソマイシン 50 mg カプセル及びフィダキソマイシンプラセボカプセルを合計 9 カプセル投与した。

用量群	プラセボ群	150 mg 群	300 mg 群	450 mg 群
FDX 50 mg カプセル数	0	3	6	9
FDX プラセボカプセル数	9	6	3	0

各被験者にフィダキソマイシン 50 mg カプセル又はフィダキソマイシンプラセボカプセルの合計 9 カプセルを朝食摂取後 30 分に 240 mL の水とともに 10 日間経口投与した。

治験薬投与期間

10 日間

評価項目

薬物動態

- 血漿中フィダキソマイシン濃度
- 糞中フィダキソマイシン濃度

安全性

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，下記の基準に従って判定した。

- 軽度：症状の認識はあるが，日常の活動に支障がないもの
- 中等度：日常の活動に支障はあるが，日常の活動を続けることができるもの
- 重度：日常の活動が不可能になるもの

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，下記の基準に従い判定した。

- 否定できる（Not related）
  治験薬投与と時間的関係がない。基礎疾患，合併症，併用薬や併用治療などの治験薬投与と別の原因で十分説明できる。
- 関連あるかもしれない（Possible）
  治験薬投与と妥当な時間的関係があり，治験薬投与中止後の経過も含め，治験薬投与との関連性を否定できないが，基礎疾患，合併症，併用薬や併用治療による説明もできる。
- たぶん関連あり（Probable）
  治験薬投与と妥当な時間的関係がある。治験薬投与中止後の経過も含め，基礎疾患，合併症，併用薬や併用療法など他の要因を排除できる可能性がある。

- 関連あり（Definite）
  治験薬投与と妥当な時間的関係が十分ある。治験薬投与中止後の経過も含め，治験薬投与との因果関係がある。

統計手法

薬物動態

血漿中フィダキソマイシン濃度データを用いて以下の PK パラメータを算出し，集計した。投与時の定常状態を評価した。

・λ_z，$t_{1/2}$，t_{max}，C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，AUC_{ss}

糞中フィダキソマイシン濃度を集計した。

安全性

有害事象について集計した。

2.7.6.4.2 試験対象

被験者の内訳

24 例の被験者を 3 つのグループに無作為化し，全例に治験実施計画書の規定通り治験薬を投与した。23 例が試験を完了したが，1 例の被験者はフィダキソマイシン 300 mg の 2 回目の投与後に有害事象により試験を中止した。

人口統計学的特性及び他の基準値

被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 49.3（8.0）歳で，身長及び体重の平均値（標準偏差）は，165.4 (10.7) cm 及び 70.8 (10.0) kg であった。BMI の平均値（標準偏差）は 25.8 (1.5) kg/m^2 であった（表 2.7.6.4- 1）。

表 2.7.6.4- 1　　被験者の人口統計学的特性

n	24
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	49.3 (8.0)
身長（cm）	
平均値（標準偏差）	165.4 (10.7)
体重（kg）	
平均値（標準偏差）	70.8 (10.0)
BMI（kg/m^2）	
平均値（標準偏差）	25.8 (1.5)
性別，例数	
男性	12
女性	12
人種，例数	
白人	5
ヒスパニック	19

Source：OPT-80 1B-MD 総括報告書（5.3.3.1-3）Table 2

2.7.6.4.3　薬物動態の結果

血漿中フィダキソマイシン濃度

健康被験者にフィダキソマイシン 150，300 及び 450 mg を反復投与した。18 例の被験者では血漿中フィダキソマイシン濃度が検出限界値未満であった。検出限界値を超えた 6 例の被験者でも，ほとんどの被験者で血漿中フィダキソマイシン濃度は僅かに検出限界値を超えたのみであったことから，本試験から薬物動態パラメータを算出することはできなかった。

糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 の濃度及び回収率

健康被験者にフィダキソマイシンを反復投与したときの，投与 10 日目のフィダキソマイシン及び OP-1118 の糞中濃度について，150 mg 用量に標準化した場合，糞中フィダキソマイシン濃度の平均値（標準偏差）は 916.0 (450.2) µg/g であり，糞中 OP-1118 濃度の平均値（標準偏差）は 267.4 (175.2) µg/g であった（表 2.7.6.4- 2）。

表 2.7.6.4- 2　　投与 10 日目の糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度

	糞中 FDX 濃度 (µg/g/150 mg 用量)	糞中 OP-1118 濃度 [a] (µg/g/150 mg 用量)
平均値	916.0	267.4
標準偏差	450.2	175.2
最小値，最大値	138.4，1768.9	51.1，770.3

Source：OPT-80 1B-MD 総括報告書（5.3.3.1-3）Table 9

a：データ未報告により，1 例の被験者のデータを除く。

2.7.6.4.4 安全性の結果

有害事象

反復投与時の有害事象は 9 例 14 件みられた。プラセボ群で 3 例 5 件，150 mg 群で 4 例 7 件，450 mg 群で 2 例 2 件みられた。副作用，死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象は 1 例 2 件であった（表 2.7.6.4- 3）。

表 2.7.6.4- 3　　有害事象の要約

n	24
全ての有害事象	9 (14)
副作用	0
死亡	0
重篤な有害事象	0
中止に至った有害事象	1 (2)

例数（発現件数）

Source：OPT-80 1B-MD 総括報告書（5.3.3.1-3）Table 4

本試験中にみられた有害事象は，プラセボ群で疲労，鼻詰まり，発疹，痒み及び上気道感染が各 1 件，150 mg 群で嚥下困難，咽頭炎，頭痛，虚弱，結膜炎，好酸球増加症及び眩暈が各 1 件，450 mg 群で頭痛及び上気道感染が各 1 件であった。いずれの事象も軽度であり，転帰は回復であった。いずれの事象も治験薬との関連性は否定できると判断された。

死亡，重篤な有害事象

本試験中に死亡，重篤な有害事象はみられなかった。

中止に至った有害事象

プラセボ群で 1 例の被験者に中止に至った有害事象（発疹及び痒み）がみられ，試験を中止した。いずれの事象も治験薬との関連性は否定できると判断された。

臨床検査値

臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化及び有害事象として報告された変化はなかった。

バイタルサイン

臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化及び有害事象として報告された変化はなかった。

12 誘導心電図

臨床的に重要と判断された異常及び有害事象として報告された異常はなかった。

2.7.6.4.5 結論

- フィダキソマイシン 150，300 及び 450 mg を反復投与した。18 例の被験者では血漿中フィダキソマイシン濃度が検出限界値未満であった。検出限界値を超えた 6 例の被験者でも，ほとんどの被験者で血漿中フィダキソマイシン濃度は僅かに検出限界値を超えたのみであったことから，本試験から薬物動態パラメータを算出することはできなかった。
- フィダキソマイシンを反復投与したときの，投与 10 日目のフィダキソマイシン及び OP-1118 の糞中濃度について，150 mg 用量に標準化した場合，糞中フィダキソマイシン濃度の平均値（標準偏差）は 916.0 (450.2) µg/g であり，糞中 OP-1118 濃度の平均値（標準偏差）は 267.4 (175.2) µg/g であった。
- 健康被験者にフィダキソマイシンを 450 mg まで反復経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.5　薬物相互作用試験［OPT-80-007］（添付資料番号 5.3.3.4-1）

2.7.6.5.1　試験方法

試験の標題：A Phase I, Open-Label, Two-Period, Randomized Crossover Study to Evaluate the Effect of a Single Dose of Cyclosporine on the Single-Dose Pharmacokinetic Profile of Fidaxomicin (OPT-80) in Healthy Male Subjects

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：なし

試験期間

試験開始日：2010 年 6 月 1 日

試験終了日：2010 年 6 月 16 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

- 健康男性被験者を対象に，フィダキソマイシンの単回投与時の薬物動態に対して，シクロスポリン単回投与が及ぼす影響を検討する。
- 健康男性被験者を対象に，フィダキソマイシン単回投与時の安全性及び忍容性を，シクロスポリン単回投与との併用時と，フィダキソマイシン単剤投与時で比較する。

試験方法

本試験は, 非盲検, ランダム化, 2 期クロスオーバー試験として実施した。投与群として Treatment A 及び Treatment B を設定し，Treatment A 又は Treatment B のウォッシュアウト期間は 7 日間とした。両投与群で，治験薬投与前日（Day -1）から Day 11 まで入院することとした。

Treatment A：

約 10 時間絶食後，フィダキソマイシン 200 mg を単回経口投与した。

Treatment B：

約 10 時間絶食後，シクロスポリン 200 mg を単回経口投与し，その 1 時間後にフィダキソマイシン 200 mg を単回経口投与した。

以下にクロスオーバー試験の概要を示す。

表 2.7.6.5- 1　　クロスオーバー試験の概要

Period 1	ウォッシュアウト	Period 2	試験終了
Treatment A（FDX 単剤）	7 日	Treatment B（シクロスポリンの投与 1 時間後に FDX 投与）	電話によるフォローアップ
Treatment B（シクロスポリンの投与 1 時間後に FDX 投与）	7 日	Treatment A（FDX 単剤）	
Day 1	Day 2～Day 8	Day 9～Day 11	Day 15 ± 2

治験薬初回投与日を Day 1 とした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：14 例

解析時：14 例

対象被験者

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 18～40 歳の男性
2. BMI が 18.0～30.0 kg/m^2 の者
3. 病歴，12 誘導心電図及びバイタルサインで，臨床的に重要な所見がなく健康な者
4. 臨床検査（約 10 時間絶食後に検査した Chem-20[a)]，全血算及び尿検査を含む）の結果が基準値範囲内で，治験担当医師より臨床的に重要と判断されていない者
5. 指定された薬物[b)]の乱用及びコチニンに関する検査結果が，スクリーニング（アルコールを含まない）及び入院時検査（アルコールを含む）で，陰性の者
6. スクリーニングで肝炎パネル（HBs 抗原，HCV 抗体）及び HIV 抗体が陰性の者
7. 不妊であるか，入院から退院後 30 日まで，以下の承認された避妊方法のうち 1 種類での避妊に同意した者

   承認された避妊方法：殺精子剤入り男性用コンドーム，パートナーの不妊，殺精子剤入り子宮内避妊具（IUD），殺精子剤入り女性用コンドーム，殺精子剤入り避妊用スポンジ，避妊リング（NuvaRing 等），殺精子剤入りペッサリー，殺精子剤入り子宮頚部キャップ，経口避妊薬，留置避妊薬，経皮避妊薬及び注射避妊薬のパートナーによる使用
8. 試験について理解でき，同意説明文書に署名する意思がある者

   a) ALT，AST，Ca，Cl，Fe，K，Na，P，アルブミン，アルカリフォスファターゼ，血中尿素窒素，コレステロール，クレアチニン，γ-グルタミルトランスフェラーゼ，グルコース，乳酸脱水素酵素，総ビリルビン，総蛋白，トリグリセリド，尿酸

   b) アンフェタミン，バルビツレート，コカイン，ベンゾジアゼピン，カンナビノイド，メサドン，メタンフェタミン，メチレンジオキシメタンフェタミン，アヘン及びフェンシクリジン

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は，本試験の対象から除外した。

1. 臨床的に重要と治験担当医師が判断した代謝，アレルギー，皮膚，肝臓，腎臓，血液，肺，心血管，胃腸，神経，精神に関する症状又はその既往がある者
2. CDI に罹患している又は既往がある者
3. 発熱や炎症などの症状を有する感染症に罹患している者
4. 薬剤，化合物，食物及びその他の物質に対して，重要な過敏症やアレルギーがある，又は忍容性が低いと治験担当医師に判断されたことがある者
5. 薬剤を経口投与した場合に吸収や排泄に影響があると考えられるような胃腸の切除術又は外科的手術を受けたことがある者（虫垂切除，ヘルニア修復及び胆嚢摘出は許容）
6. 糖尿病の既往がある者
7. 肝臓又は腎臓に関する重大な疾患の既往がある者
8. 治験担当医師が臨床的に重要と判断した心電図所見上の異常がある又はその既往がある者
9. 入院前 1 年以内にアルコール依存症又は薬物依存の既往を有する者
10. 入院前 6 カ月以内にタバコ又はニコチンを含む製品（タバコ，パイプタバコ，葉巻，カミタバコ，ニコチンパッチ，ニコチン錠剤及びニコチンガム等。ただしこれらに限らない）を使用した者
11. 入院前 30 日以内に他の臨床試験に参加し，他の治験薬を投与された者
12. 入院前 14 日以内に治験担当医師に許可されていない医療用医薬品／製品を使用した者
13. 入院前 30 日以内に P 糖蛋白又はチトクロム P450 に対する強い阻害作用又は誘導作用が知られている薬剤や製品を使用した者
14. 入院前 30 日以内に治験担当医師及び治験依頼者のメディカルモニターに許可されていない一般用医薬品（ビタミン及びミネラルを含む）を使用した者
15. 入院前 30 日以内に治験担当医師及び治験依頼者のメディカルモニターに許可されていない光線療法，ハーブ又は植物由来製剤を使用した者
16. 入院前 48 時間以内に治験担当医師に許可されていないアルコール又はカフェインを含有した食物又は飲料を摂取した者
17. 入院前 7 日以内にグレープフルーツ，グレープフルーツジュース，リンゴジュース及びオレンジジュースを摂取した者
18. 末梢静脈へのアクセスが困難である者
19. スクリーニング前 30 日以内に全血献血又は血小板成分献血を行った，又はスクリーニング前 2 週間以内に血漿成分献血を行った者
20. 入院前 2 カ月以内に血液製剤を使用した者
21. 治験担当医師に試験への参加や完了が難しいと判断された急性又は慢性疾患に罹患している者

治験薬，ロット番号

フィダキソマイシン 200 mg 錠，R0242001
シクロスポリン 100 mg カプセル，F4136

治験薬の投与量及び投与方法

クロスオーバーデザインにより，被験者に以下の両投与を行った。

Treatment A

約 10 時間絶食後，フィダキソマイシン 200 mg を単回経口投与した。

Treatment B

約 10 時間絶食後，シクロスポリン 200 mg を経口投与し，その 1 時間後にフィダキソマイシン 200 mg を単回経口投与した。

治験薬投与期間

2 日（Period 1：1 日及び Period 2：1 日）
Period 1：Treatment A 又は Treatment B
Period 2：Treatment B 又は Treatment A

評価項目

薬物動態

- 血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度

安全性

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，下記の基準に従って判定した。

- 軽度：症状，徴候，事象があるが，忍容性がある場合
- 中等度：日常の活動に支障があり，介入的な治療が必要となる可能性がある場合
- 重度：日常の活動が不可能になるか，著しい影響を与え介入的な治療が必要である場合

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，下記の基準に従い，治験担当医師の臨床判断に基づいて判定された。

- 関連の疑いなし（Not suspected）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性がない。他の薬剤，治療又は合併症などの別の原因で十分説明できる。
- 否定できる（Not related）

治験薬投与と妥当な時間的関連性がない又は信頼性が低い。別の原因で説明できるような根拠がある。

- おそらく関連なし（Unlikely related）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性はないと考えられ，他の薬剤，薬品又は合併症などの別の原因で説明できる。
- 関連の疑いあり（Suspected）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性がある可能性があり，他の薬剤，治療及び合併症などの別の原因で十分説明できない。
- 関連あるかもしれない（Possibly related）
  治験薬投与と妥当な時間的関係があるが，他の薬剤，治療又は合併症などの別の原因でも説明できる可能性がある。投与中止に関する情報が不十分又は不明確である。
- 関連あり（Definitely related）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性が十分ある。他の薬剤，薬品又は合併症などの別の原因で説明できない。治験薬の投与中止により改善がみられる。必要に応じて，確立した方法で再投与した場合，薬理学的又は現象論的に関連性が明確である。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：
　ランダム化され治験薬を投与され，1 つ以上安全性の評価項目が測定された被験者
薬物動態解析対象集団（PKAS）：
　ランダム化され治験薬を投与され，1 つ以上薬物動態パラメータが算出された被験者

薬物動態

　フィダキソマイシン，OP-1118 及びシクロスポリンの血漿中濃度に基づいて，ノンコンパートメント解析法により，以下の PK パラメータを算出した：C_{max}，t_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，λ_z，$t_{1/2}$ 及び MRT。

　フィダキソマイシンとシクロスポリンの薬物相互作用について，フィダキソマイシン単剤投与時に対するシクロスポリン併用時のフィダキソマシシン及び OP-1118 の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の最小 2 乗平均，各パラメータの比（シクロスポリン併用時／フィダキソマイシン単剤投与時）及びその 90%信頼区間を算出した。

安全性

　有害事象について，MedDRA/J version 10.0 を用い器官別大分類と基本語に従って分類した。

2.7.6.5.2 試験対象

被験者の内訳

本試験で組み入れられた被験者 14 例は全例試験を完了した（表 2.7.6.5- 2）。

表 2.7.6.5- 2　　被験者の内訳

組み入れ	14 (100.0%)
試験完了	14 (100.0%)
中止	0

例数（割合）

Source：OPT-80-007 総括報告書（5.3.3.4-1）Table 14.1-1

人口統計学的及び他の基準値

被験者の年齢は 21 歳から 40 歳の範囲であった。体重の平均値は 75.3 kg，身長の平均値は 173.6 cm，BMI の平均値は 25.0 kg/m^2 であった。ヒスパニック又はラテン系及び非ヒスパニック又はラテン系ともに 7 例で，9 例が白人，5 例が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった（表 2.7.6.5-3）。

表 2.7.6.5- 3　　被験者の人口統計学的特性：SAF

パラメータ	被験者 （n = 14）
年齢（歳）	
平均値（最小値，最大値）	30 (21，40)
性別	
男性	14 (100.0%)
体重（kg）	
平均値（最小値，最大値）	75.3 (59.0，91.9)
身長（cm）	
平均値（最小値，最大値）	173.6 (156.8，184.5)
BMI（kg/m^2）	
平均値（最小値，最大値）	25.0 (20.9，28.7)
民族，例数（割合）	
ヒスパニック又はラテン系	7 (50.0%)
非ヒスパニック又はラテン系	7 (50.0%)
人種，例数（割合）	
白人	9 (64.3%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (35.7%)

Source：OPT-80-007 総括報告書（5.3.3.4-1）Table 14.1-2

2.7.6.5.3 薬物動態の結果

フィダキソマイシンの t_{max} の中央値は，Treatment A（フィダキソマイシン 200 mg 単剤）で 2.00 時間，Treatment B（フィダキソマイシン 200 mg 及びシクロスポリン 200 mg 併用）で 2.32 時間で

あった。$t_{1/2}$ の平均値は Treatment A で 11.7 時間，Treatment B で 10.2 時間であった。MRT の平均値は Treatment A で 17.2 時間，Treatment B で 9.77 時間であった（表 2.7.6.5- 4）。

表 2.7.6.5- 4　　血漿中フィダキソマイシンの薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	Treatment A FDX 200 mg 単剤		Treatment B FDX 200 mg シクロスポリン 200 mg 併用	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
C_{max} (ng/mL)	14	5.20 (2.81)	14	26.9 (24.0)
t_{max} (h)[a]	14	2.00 (1.00, 5.00)	14	2.32 (1.00, 6.00)
AUC_{last} (ng.h/mL)	14	48.3 (18.4)	14	141 (110)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	9	62.9 (19.5)	8	155 (106)
$t_{1/2}$ (h)	9	11.7 (4.80)	8	10.2 (2.61)
λ_z (1/h)	9	0.0802 (0.0689)	8	0.0749 (0.0308)
MRT (h)	9	17.2 (5.92)	8	9.77 (2.49)

a：t_{max} は中央値（最小値，最大値）

Source：OPT-80-007 総括報告書（5.3.3.4-1）Table 14.2.2-1，Table 14.2.2-2

Treatment B のフィダキソマイシンの C_{max} の最小 2 乗平均（19.4 ng/mL）は，Treatment A（4.67 ng/mL）の 4.15 倍であった。C_{max} の最小 2 乗平均の比（Treatment B／Treatment A）の 90%信頼区間は 323.33%，532.07%で，80%～125%の間に含まれなかった。

Treatment B のフィダキソマイシンの AUC_{inf} の最小 2 乗平均（114 ng.h/mL）は Treatment A（59.5 ng.h/mL）の 1.92 倍であった。AUC_{inf} の最小 2 乗平均の比（Treatment B／Treatment A）の 90%信頼区間は 139.36%, 263.66%で, 80%～125%の間に含まれなかった。また, AUC_{last} も Treatment B のフィダキソマイシンの AUC_{last} は Treatment A の 2.45 倍であった（表 2.7.6.5- 5）。

表 2.7.6.5- 5　　フィダキソマイシン単剤投与とシクロスポリンとの併用投与でのフィダキソマイシンの薬物動態パラメータの比較：PKAS

パラメータ	Treatment B FDX 200 mg シクロスポリン 200 mg 併用		Treatment A FDX 200 mg 単剤		Treatment B／ Treatment A (%)	90%信頼区間 (%)
	n	最小 2 乗平均	n	最小 2 乗平均		
C_{max} (ng/mL)	14	19.4	14	4.67	414.77	323.33, 532.07
AUC_{inf} (ng.h/mL)	8	114	9	59.5	191.69	139.36, 263.66
AUC_{last} (ng.h/mL)	14	111	14	45.3	244.84	196.20, 305.53

Source：OPT-80-007 総括報告書（5.3.3.4-1）Table 14.2.3-1a

OP-1118 の t_{max} の中央値は, Treatment A（フィダキソマイシン 200 mg 単剤）で 1.02 時間, Treatment B（フィダキソマイシン 200 mg 及びシクロスポリン 200 mg 併用）で 2.00 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値は Treatment A で 11.2 時間，Treatment B で 10.4 時間であった。MRT の平均値は Treatment A で 14.9 時間，Treatment B で 8.34 時間であった（表 2.7.6.5- 6）。

表 2.7.6.5- 6　　血漿中 OP-1118 の薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	Treatment A FDX 200 mg 単剤		Treatment B FDX 200 mg シクロスポリン 200 mg 併用	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
C_{max} (ng/mL)	14	12.0 (6.06)	14	132 (92.1)
t_{max} (h)[a]	14	1.02 (1.00, 5.00)	14	2.00 (1.00, 3.00)
AUC_{last} (ng.h/mL)	14	103 (39.4)	14	519 (374)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	10	118 (43.3)	12	561 (401)
$t_{1/2}$ (h)	10	11.2 (3.01)	12	10.4 (3.93)
λ_z (1/h)	10	0.0680 (0.0261)	12	0.0747 (0.0262)
MRT (h)	10	14.9 (3.77)	12	8.34 (2.65)

a：t_{max} は中央値（最小値，最大値）

Source：OPT-80-007 総括報告書（5.3.3.4-1）Table 14.2.2-3，Table 14.2.2-4

Treatment B の OP-1118 の C_{max} の最小 2 乗平均（100 ng/mL）は，Treatment A（10.6 ng/mL）の 9.51 倍であった。C_{max} の最小 2 乗平均の比（Treatment B／Treatment A）の 90%信頼区間は 693.15%, 1304.84%で，80%～125%の間に含まれなかった。

Treatment B の OP-1118 の AUC_{inf} の最小 2 乗平均（438 ng.h/mL）は Treatment A（106 ng.h/mL）の 4.11 倍であった。AUC_{inf} の最小 2 乗平均の比（Treatment B／Treatment A）の 90%信頼区間は 305.97%, 553.21%で，80%～125%の間に含まれなかった。また，AUC_{last} も Treatment B の OP-1118 の AUC_{last} は Treatment A の 4.27 倍であった（表 2.7.6.5- 7）。

表 2.7.6.5- 7　　フィダキソマイシン単剤投与とシクロスポリンとの併用投与での OP-1118 の薬物動態パラメータの比較：PKAS

パラメータ	Treatment B FDX 200 mg シクロスポリン 200 mg 併用		Treatment A FDX 200 mg 単剤		Treatment B／ Treatment A (%)	90%信頼区間 (%)
	n	最小 2 乗平均	n	最小 2 乗平均		
C_{max} (ng/mL)	14	100	14	10.6	951.02	693.15, 1304.84
AUC_{inf} (ng.h/mL)	12	438	10	106	411.42	305.97, 553.21
AUC_{last} (ng.h/mL)	14	408	14	95.6	426.97	341.15, 534.37

Source：OPT-80-007 総括報告書（5.3.3.4-1）Table 14.2.3-1b

2.7.6.5.4 安全性の結果

有害事象

本試験全体で 4 例に 6 件（Treatment A：1 件，Treatment B：5 件）の有害事象が発現したが，全て軽度であった。副作用は 3 例に 5 件（Treatment A : 1 件，Treatment B : 4 件）発現した（表 2.7.6.5-8）。

表 2.7.6.5- 8　　有害事象の要約：SAF

	Treatment A FDX 200 mg 単剤 （n = 14）	Treatment B FDX 200 mg シクロスポリン 200 mg 併用 （n = 14）	全体 （n = 14）
全ての有害事象	1 (1)	5 (4)	6 (4)
軽度	1 (1)	5 (4)	6 (4)
中等度	0	0	0
重度	0	0	0
副作用	1 (1)	4 (3)	5 (3)
中止に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0

副作用：関連の疑いあり（Suspected），関連あるかもしれない（Possibly related）又は関連あり（Definitely related）と判定された有害事象

発現件数（例数）

Source：OPT-80-007 総括報告書（5.3.3.4-1）Table 14.3.1-1

Treatment A で発現した有害事象は下痢 1 例, Treatment B で発現した有害事象は腹部不快感 2 例, 下痢，胸部不快感及び四肢痛各 1 例であった（表 2.7.6.5- 9）。Treatment A で発現した副作用は下痢 1 例で, Treatment B で発現した副作用は腹部不快感 2 例, 下痢及び胸部不快感各 1 例であった。

表 2.7.6.5- 9　　器官分類別症状別の有害事象：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	Treatment A FDX 200 mg 単剤 （n = 14）	Treatment B FDX 200 mg シクロスポリン 200 mg 併用 （n = 14）	全体 （n = 14）
胃腸障害	1 (7.1)	2 (14.3)	2 (14.3)
腹部不快感	0	2 (14.3)	2 (14.3)
下痢	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)
全身障害および投与局所様態	0	1 (7.1)	1 (7.1)
胸部不快感	0	1 (7.1)	1 (7.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7.1)	1 (7.1)
四肢痛	0	1 (7.1)	1 (7.1)

例数（割合）

Source：OPT-80-007 総括報告書（5.3.3.4-1）Table 14.3.1-2

死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象

本試験では死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

本試験では臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化はなかった。

バイタルサイン

本試験では臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化及び有害事象として報告された変化はなかった。

12 誘導心電図

本試験では臨床的に重要と判断された異常はなかった。

2.7.6.5.5 結論

- P 糖蛋白の基質であるシクロスポリン 200 mg と併用投与したときのフィダキソマイシンの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小 2 乗平均値は，フィダキソマイシン 200 mg を単剤投与したときと比較して，それぞれ 4.15 倍及び 1.92 倍高かった。
- フィダキソマイシン 200 mg をシクロスポリン 200 mg と併用投与したときの OP-1118 の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小 2 乗平均値は, フィダキソマイシンの単剤投与時と比較して, それぞれ 9.51 倍及び 4.11 倍高かった。
- シクロスポリンの併用投与によって，フィダキソマイシン及び OP-1118 の曝露量は増加し，単剤投与と比較して，統計学的に有意な差がみられた。
- フィダキソマイシン及び OP-1118 の C_{max} 及び AUC は増加したが，$t_{1/2}$ はシクロスポリンの影響を受けなかった。
- 健康男性被験者にフィダキソマイシン 200 mg を単回投与したときの安全性について, 本試験中に発現した有害事象は全て軽度であった。忍容性は，フィダキソマイシン単剤投与時及びシクロスポリンとの併用投与時ともに良好であった。

2.7.6.6　薬物相互作用試験［OPT-80-008］（添付資料番号 5.3.3.4-2）

2.7.6.6.1　試験方法

試験の標題：A Phase I, Open-Label, Monosequence Crossover Study to Evaluate the Effect of Steady-State Fidaxomicin (OPT-80) Tablets on the Single-Dose Pharmacokinetic Profile of Digoxin in Healthy Subjects

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：なし

試験期間

試験開始日：2010 年 5 月 26 日

試験終了日：2010 年 7 月 1 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

- 健康被験者を対象に，定常状態のフィダキソマイシンが，ジゴキシン単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討する。
- 健康被験者を対象に，定常状態のフィダキソマイシンの安全性及び忍容性を，ジゴキシン単回投与との併用時と，フィダキソマイシン単剤投与時で比較する。

試験方法

本試験は，フィダキソマイシンとジゴキシンの薬物相互作用を検討するため，非盲検，単群クロスオーバー試験として実施した。本試験では試験期間として，Period 1，Period 2 及び Period 3 を設定した。Day 1 及び Day 13 に，ジゴキシン 0.25 mg 錠 2 錠を単回経口投与した。また，Day 8 から Day 18 まで，全ての被験者にフィダキソマイシン 200 mg 錠を 12 時間ごとに経口投与した。また本試験では，治験薬投与前日（Day -1）から Day 19 まで入院することとした。

Period 1 : 治験薬初回投与日（Day 1）にジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与し, その後 6 日間のウォッシュアウト期間を設定した。

Period 2 : フィダキソマイシン 200 mg 錠を 12 時間ごとに 5 日間（Day 8～Day 12）経口投与した。

Period 3 : Day 13 の朝のフィダキソマイシン 200 mg 錠の投与から 1 時間後に，ジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与し，Day 18 の終了時まで 12 時間ごとのフィダキソマイシン 200 mg 錠の投与を継続した。

以下に試験の概要を示す。

表 2.7.6.6- 1　　試験の概要

Period 1		Period 2	Period 3		退院
ジゴキシン 0.5 mg 単回投与	ウォッシュアウト	FDX 200 mg 12 時間ごと	ジゴキシン 0.5 mg 単回投与及び FDX 200 mg 12 時間ごと	FDX 200 mg 12 時間ごと	治験実施施設からの退院
Day 1	Day 2～Day 7	Day 8～Day 12	Day 13	Day 14～Day 18	Day 19

治験薬初回投与日を Day 1 とした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：14 例

解析時：14 例

対象被験者

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 18～40 歳の男女。（男女がおおむね同数組み入れられるようにした［男性 : 女性が 4:6 は許容した］）。
2. BMI が 18.0～30.0 kg/m^2 の者
3. 病歴，12 誘導心電図及びバイタルサインで，臨床的に重要な所見がなく健康な者
4. 臨床検査（約 10 時間絶食後に検査した Chem-20 [a]　　，全血算及び尿検査を含む）の結果が基準値範囲内で，治験担当医師より臨床的に重要と判断されていない者
5. 指定された薬物 [b]の乱用及びコチニンに関する検査結果が，スクリーニング（アルコールを含まない）及び入院時検査（アルコールを含む）で，陰性の者
6. スクリーニングで肝炎パネル（HBs 抗原，HCV 抗体）及び HIV 抗体が陰性の者
7. 女性は，妊娠及び授乳をしていない女性で，閉経後 1 年以上経っている又は不妊手術（卵管結紮，子宮摘出）後 90 日以上経っているか，同意書への署名から退院後 30 日まで以下の避妊方法のうち 1 種類での避妊に同意した者
   避妊方法 : 殺精子剤入り非ホルモン性子宮内避妊具（IUD），殺精子剤入り女性用コンドーム，殺精子剤入り避妊用スポンジ，殺精子剤入りペッサリー，殺精子剤入り子宮頚部キャップ，男性パートナーによる殺精子剤入り男性用コンドームの使用，男性パートナーの不妊。
   もし，女性被験者が卵管の閉塞を確認するために，子宮卵管造影図検査を行っていた場合，その被験者は両側の卵管閉塞を有していたと判断した。全ての被験者は，スクリーニング及び入院時の妊娠検査結果で陰性であることとした。
8. 男性は，不妊であるか入院から退院後 30 日まで，以下の承認された避妊方法のうち 1 種類での避妊に同意した者
   避妊方法：殺精子剤入り男性用コンドーム，パートナーの不妊，殺精子剤入り子宮内避妊具（IUD），殺精子剤入り女性用コンドーム，殺精子剤入り避妊用スポンジ，避妊リング

（NuvaRing 等），殺精子剤入りペッサリー，殺精子剤入り子宮頚部キャップ，経口避妊薬，留置避妊薬，経皮避妊薬及び注射避妊薬のパートナーによる使用

9. 試験について理解でき，同意説明文書に署名する意思がある者
   a) ALT，AST，Ca，Cl，Fe，K，Na，P，アルブミン，アルカリフォスファターゼ，血中尿素窒素，コレステロール，クレアチニン，γ-グルタミルトランスフェラーゼ，グルコース，乳酸脱水素酵素，総ビリルビン，総蛋白，トリグリセリド，尿酸
   b) アンフェタミン，バルビツレート，コカイン，ベンゾジアゼピン，カンナビノイド，メサドン，メタンフェタミン，メチレンジオキシメタンフェタミン，アヘン及びフェンシクリジン

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は，本試験の対象から除外した。

1. 臨床的に重要と治験担当医師が判断した代謝，アレルギー，皮膚，肝臓，腎臓，血液，肺，心血管，胃腸，神経，精神に関する症状又はその既往がある者
2. CDI に罹患している又は既往がある者
3. 発熱や炎症などの症状を有する感染症に罹患している者
4. 薬剤，化合物，食物及びその他の物質に対して，重要な過敏症やアレルギーがある，又は忍容性が低いと治験担当医師に判断されたことがある者
5. 薬剤を経口投与した場合に吸収や排泄に影響があると考えられるような胃腸の切除術又は外科的手術を受けたことがある者（虫垂切除，ヘルニア修復及び胆嚢摘出は許容）
6. 糖尿病の既往がある者
7. 肝臓又は腎臓に関する重大な疾患の既往がある者
8. 治験担当医師が臨床的に重要と判断した心電図所見上の異常（洞房又は房室伝導障害を含む）がある又はその既往がある者
9. 入院前 1 年以内にアルコール依存症又は薬物依存の既往を有する者
10. 入院前 6 カ月以内にタバコ又はニコチンを含む製品（タバコ，パイプタバコ，葉巻，カミタバコ，ニコチンパッチ，ニコチン錠剤及びニコチンガム等。ただしこれらに限らない）を使用した者
11. 入院前 30 日以内に他の臨床試験に参加し，他の治験薬を投与された者
12. 入院前 14 日以内に治験担当医師に許可されていない医療用医薬品／製品を使用した者
13. 入院前 30 日以内に P 糖蛋白又はチトクロム P450 に対する強い阻害作用又は誘導作用が知られている薬剤や製品を使用した者
14. 入院前 30 日以内に治験担当医師及び治験依頼者のメディカルモニターに許可されていない一般用医薬品（ビタミン及びミネラルを含む）を使用した者
15. 入院前 30 日以内に治験担当医師及び治験依頼者のメディカルモニターに許可されていない光線療法，ハーブ又は植物由来製剤を使用した者

16. 入院前 48 時間以内に治験担当医師に許可されていないアルコール又はカフェインを含有した食物又は飲料を摂取した者
17. 入院前 7 日以内にグレープフルーツ，グレープフルーツジュース，リンゴジュース及びオレンジジュースを摂取した者
18. 末梢静脈へのアクセスが困難である者
19. スクリーニング前 30 日以内に全血献血又は血小板成分献血を行った，又はスクリーニング前 2 週間以内に血漿成分献血を行った者
20. 入院前 2 カ月以内に血液製剤を使用した者
21. 治験担当医師に試験への参加や完了が難しいと判断された急性又は慢性疾患に罹患している者

治験薬，ロット番号

フィダキソマイシン 200 mg 錠，R0242001
ジゴキシン 0.25 mg 錠，8ZP1529

治験薬の投与量及び投与方法

Period 1：Day 1 にジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与し，その後 6 日間ウォッシュアウトを行った。
Period 2：フィダキソマイシン 200 mg 錠を 12 時間ごとに 5 日間（Day 8～Day 12）投与した。
Period 3：Day 13 の朝のフィダキソマイシン 200 mg 錠の投与から 1 時間後に，ジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与し，Day 18 の終了時まで 12 時間ごとのフィダキソマイシン 200 mg 錠の投与を継続した。

投与日の朝の治験薬投与は、10 時間以上絶食後に行った。また，1 日のうち 2 回目のフィダキソマイシン 200 mg 錠の投与前 1 時間と投与後 2 時間は，食事及び水分の摂取を禁止した。

治験薬投与期間

Period 1：ジゴキシン単回投与
Period 2：フィダキソマイシン 5 日間
Period 3：ジゴキシン単回投与，フィダキソマイシン 6 日間

評価項目

薬物動態

- 血漿中ジゴキシン濃度

安全性

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，下記の基準に従って判定した。

- 軽度：症状，徴候，事象があるが，忍容性がある場合
- 中等度：日常の活動に支障があり，介入的な治療が必要となる可能性がある場合
- 重度：日常の活動が不可能になるか，著しい影響を与え介入的な治療が必要である場合

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，下記の基準に従い，治験担当医師の臨床判断に基づいて判定された。

- 関連の疑いなし（Not suspected）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性がない。他の薬剤，治療又は合併症などの別の原因で十分説明できる。
- 否定できる（Not related）
  治験薬投与と時間的関連性がない又は信頼性が低い。別の原因で説明できるような根拠がある。
- おそらく関連なし（Unlikely related）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性はないと考えられ，他の薬剤，薬品又は基礎疾患などの別の原因で説明できる。
- 関連の疑いあり（Suspected）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性がある可能性があり，他の薬剤，治療又は合併症などの別の原因で十分説明できない。
- 関連あるかもしれない（Possibly related）
  治験薬投与と妥当な時間的関係があるが，他の薬剤，薬品又は合併症などの別の原因でも説明できる可能性がある。投与中止に関する情報が不十分又は不明確である。
- 関連あり（Definitely related）
  治験薬投与と時間的関連性が十分ある。他の薬剤，薬品又は合併症などの別の原因で説明できない。治験薬の投与中止により改善がみられる。必要に応じて，確立した方法で再投与した場合，薬理学的又は現象論的に関連性が明確である。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：

治験薬を投与され，1 つ以上安全性の評価項目が測定された被験者

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

治験薬を投与され，1 つ以上薬物動態パラメータが算出された被験者

薬物動態

ジゴキシンの血漿中濃度に基づいて，ノンコンパートメント解析法により，以下の PK パラメータを算出した：C_{max}，t_{max}，AUC_{last}，AUC_{3h}，AUC_{24h}，AUC_{inf}，λ_z，$t_{1/2}$ 及び MRT。

フィダキソマイシンとジゴキシンの薬物相互作用について，ジゴキシン単剤投与時に対するフィダキソマイシン併用時のジゴキシンの C_{max}，AUC_{3h}，AUC_{24h}，AUC_{inf}，AUC_{last} の最小 2 乗平均，各パラメータの比（フィダキソマイシン併用時／ジゴキシン単剤投与時）及びその 90%信頼区間を算出した。

安全性

有害事象について，MedDRA/J version 10.0 を用い器官別大分類と基本語に従って分類した。

2.7.6.6.2 試験対象

被験者の内訳

本試験で組み入れられた被験者 14 例は全例試験を完了した（表 2.7.6.6- 2）。また，14 例全例が安全性及び薬物動態の解析対象集団に含まれた。

表 2.7.6.6- 2　　被験者の内訳：SAF

組み入れ	14 (100.0%)
試験完了	14 (100.0%)
中止	0

例数（割合）

Source：OPT-80-008 総括報告書（5.3.3.4-2）Table 14.1-1

人口統計学的及び他の基準値

被験者の年齢は 21 歳から 40 歳の範囲であった。体重の平均値は 75.0 kg，身長の平均値は 170.7 cm，BMI の平均値は 25.6 kg/m^2 であった。男性，女性ともに 7 例で，ヒスパニック又はラテン系が 6 例，非ヒスパニック又はラテン系が 8 例で，白人，黒人ともに 7 例であった（表 2.7.6.6-3）。

表 2.7.6.6- 3　　被験者の人口統計学的特性：SAF

パラメータ	被験者 （n = 14）
年齢（歳）	
平均値（最小値，最大値）	31 (21，40)
体重（kg）	
平均値（最小値，最大値）	75.0 (54.9，92.8)
身長（cm）	
平均値（最小値，最大値）	170.7 (152.6，194.4)
BMI（kg/m^2）	
平均値（最小値，最大値）	25.6 (22.3，29.5)
性別，例数（割合）	
男性	7 (50.0%)
女性	7 (50.0%)
民族，例数（割合）	
ヒスパニック又はラテン系	6 (42.9%)
非ヒスパニック又はラテン系	8 (57.1%)
人種，例数（割合）	
白人	7 (50.0%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	7 (50.0%)

Source：OPT-80-008 総括報告書（5.3.3.4-2）Table 14.1-2

2.7.6.6.3　薬物動態の結果

ジゴキシン単剤投与時及びフィダキソマイシン併用投与時のジゴキシンの t_{max} の中央値はともに 1.00 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値はジゴキシン単剤投与時で 38.8 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 41.6 時間であった。MRT の平均値はジゴキシン単剤投与時で 52.9 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 56.3 時間であり，ジゴキシンの $t_{1/2}$ 及び MRT はジゴキシン単剤投与時及びフィダキソマイシン併用投与時で明らかな差はなかった（表 2.7.6.6- 4）。

表 2.7.6.6- 4　　血漿中ジゴキシンの薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	ジゴキシン 0.5 mg 単剤		ジゴキシン 0.5 mg 及び FDX 200 mg 併用	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
C_{max} (ng/mL)	14	1.52 (0.459)	14	1.79 (0.736)
t_{max} (h)[a]	14	1.00 (0.750, 1.50)	14	1.00 (0.750, 2.00)
AUC_{last} (ng.h/mL)	14	26.9 (6.63)	14	30.4 (9.22)
AUC_{3h} (ng.h/mL)	14	3.09 (0.706)	14	3.45 (1.18)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	14	11.7 (2.75)	14	12.9 (3.67)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	14	30.8 (7.14)	14	34.6 (8.99)
λ_z (1/h)	14	0.0190 (0.00430)	14	0.0175 (0.00397)
$t_{1/2}$ (h)	14	38.8 (10.9)	14	41.6 (9.16)
MRT (h)	14	52.9 (11.0)	14	56.3 (8.55)

a：t_{max} は中央値（最小値，最大値）

Source：OPT-80-008 総括報告書（5.3.3.4-2）Table 14.2.2-1，Table 14.2.2-2

フィダキソマイシン併用投与時のジゴキシンの C_{max} の最小 2 乗平均（1.66 ng/mL）は，ジゴキシン単剤投与時の C_{max}（1.46 ng/mL）と比較して 14%高かった。C_{max} の最小 2 乗平均の比（フィ

ダキソマイシン併用投与時／ジゴキシン単剤投与時）の 90%信頼区間は 98.98%, 131.30%で，80%～125%の間に含まれなかった。

しかし，AUC_{3h} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ジゴキシン単剤投与時）の 90%信頼区間は 97.58%, 120.26%で 80%～125%の間に含まれた。フィダキソマイシン併用投与時のジゴキシンの AUC_{inf} の最小 2 乗平均（33.6 ng.h/mL）はジゴキシン単剤投与時の AUC_{inf}（30.0 ng.h/mL）と比較して 12%高かった。AUC_{inf} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ジゴキシン単剤投与時）の 90%信頼区間は 102.67%, 121.58%で 80%～125%の間に含まれた。また，AUC_{last} 及び AUC_{24h} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ジゴキシン単剤投与時）の 90%信頼区間も 80%～125%の間に含まれた（表 2.7.6.6- 5）。

表 2.7.6.6- 5　　ジゴキシン単剤投与とフィダキソマイシンとの併用投与でのジゴキシンの薬物動態パラメータの比較：PKAS

パラメータ	ジゴキシン 0.5 mg 及び FDX 200 mg 併用投与		ジゴキシン 0.5 mg 単剤		併用／単剤（%）	90%信頼区間（%）
	n	最小 2 乗平均	n	最小 2 乗平均		
C_{max} (ng/mL)	14	1.66	14	1.46	114.00	98.98, 131.30
AUC_{inf} (ng.h/mL)	14	33.6	14	30.0	111.73	102.67, 121.58
AUC_{last} (ng.h/mL)	14	29.1	14	26.1	111.48	101.44, 122.52
AUC_{3h} (ng.h/mL)	14	3.26	14	3.01	108.33	97.58, 120.26
AUC_{24h} (ng.h/mL)	14	12.4	14	11.4	108.53	101.60, 115.94

Source：OPT-80-008 総括報告書（5.3.3.4-2）Table 14.2.3-1a

2.7.6.6.4　安全性の結果

有害事象

本試験全体で 10 例に 28 件（ジゴキシン単剤：15 件，フィダキソマイシン単剤：12 件，ジゴキシン及びフィダキソマイシン併用：1 件）の有害事象が発現した。28 件の有害事象のうち，軽度が 26 件で，中等度が 2 件で，重度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象はいずれもジゴキシン単剤投与時に発現した。副作用は 6 例に 15 件（ジゴキシン単剤：7 件，フィダキソマイシン単剤：7 件，ジゴキシン及びフィダキソマイシン併用：1 件）に発現した（表 2.7.6.6- 6）。

表 2.7.6.6- 6　　有害事象の要約：SAF

	ジゴキシン単剤 (n = 14)	FDX 単剤 (n = 14)	ジゴキシン及び FDX 併用 (n = 14)	全体 (n = 14)
全ての有害事象	15 (9)	12 (5)	1 (1)	28 (10)
軽度	13 (9)	12 (5)	1 (1)	26 (10)
中等度	2 (1)	0	0	2 (1)
重度	0	0	0	0
副作用	7 (3)	7 (3)	1 (1)	15 (6)
中止に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0

副作用：関連の疑いあり（Suspected），関連あるかもしれない（Possibly related）又は関連あり（Definitely related）と判定された有害事象

発現件数（例数）
Source：OPT-80-008 総括報告書（5.3.3.4-2）Table 14.3.1-1

ジゴキシン単剤投与時に 2 例以上に発現した有害事象は，頭痛 5 例（35.7%），浮動性めまい 3 例（21.4%）及び悪心 2 例（14.3%）であった。フィダキソマイシン単剤投与時に 2 例以上に発現した有害事象は，下痢 2 例（14.3%）であった。ジゴキシン及びフィダキソマイシン併用投与時に 2 例以上発現した有害事象はなかった（表 2.7.6.6- 7）。本試験のジゴキシン単剤投与時に発現した中等度の有害事象は，浮動性めまい及び腹痛であった。

表 2.7.6.6- 7　　器官分類別症状別の有害事象：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	ジゴキシン単剤 （n = 14）	FDX 単剤 （n = 14）	ジゴキシン及び FDX 併用（n = 14）	全体 （n = 14）
神経系障害	6 (42.9)	1 (7.1)	0	6 (42.9)
頭痛	5 (35.7)	1 (7.1)	0	5 (35.7)
浮動性めまい	3 (21.4)	1 (7.1)	0	3 (21.4)
胃腸障害	2 (14.3)	2 (14.3)	1 (7.1)	5 (35.7)
腹痛	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (21.4)
悪心	2 (14.3)	1 (7.1)	0	3 (21.4)
下痢	0	2 (14.3)	0	2 (14.3)
嘔吐	1 (7.1)	1 (7.1)	0	2 (14.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (7.1)	2 (14.3)	0	3 (21.4)
紅斑	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
皮膚変色	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
皮膚病変	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
全身障害および投与局所様態	1 (7.1)	1 (7.1)	0	2 (14.3)
適用部位刺激感	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
胸痛	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
びくびく感	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
感染症および寄生虫症	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
上気道感染	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
生殖系および乳房障害	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
月経困難症	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)

例数（割合）
Source：OPT-80-008 総括報告書（5.3.3.4-2）Table 14.3.1-2

ジゴキシン単剤投与時に 2 例以上に発現した副作用は，浮動性めまい 2 例（14.3%）であった。フィダキソマイシン単剤投与時に 2 例以上に発現した副作用は，下痢 2 例（14.3%）であった（表 2.7.6.6- 8）。ジゴキシン単剤投与時に発現した浮動性めまい及び腹痛を除き，全ての副作用は軽度であった。

表 2.7.6.6- 8　　器官分類別症状別の副作用：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	ジゴキシン単剤 （n = 14）	FDX 単剤 （n = 14）	ジゴキシン及び FDX 併用（n = 14）	全体 （n = 14）
胃腸障害	1 (7.1)	2 (14.3)	1 (7.1)	4 (28.6)
腹痛	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (21.4)
下痢	0	2 (14.3)	0	2 (14.3)
悪心	1 (7.1)	1 (7.1)	0	2 (14.3)
嘔吐	1 (7.1)	1 (7.1)	0	2 (14.3)
神経系障害	2 (14.3)	0	0	2 (14.3)
浮動性めまい	2 (14.3)	0	0	2 (14.3)
頭痛	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (14.3)	0	2 (14.3)
紅斑	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
皮膚変色	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)
全身障害および投与局所様態	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)
胸痛	1 (7.1)	0	0	1 (7.1)

例数（割合）

Source：OPT-80-008 総括報告書（5.3.3.4-2）Table 14.3.1-3

死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象

本試験では死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

本試験では臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化はなかった。

バイタルサイン

本試験では臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化及び有害事象として報告された変化はなかった。

12 誘導心電図

本試験では臨床的に重要と判断された異常はなかった。

2.7.6.6.5 結論

- フィダキソマイシン併用投与時のジゴキシンの C_{max} の最小 2 乗平均は，ジゴキシン単剤投与時のジゴキシンの C_{max} と比較して 14%高く，C_{max} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ジゴキシン単剤投与時）の 90%信頼区間は 80%～125%の間に含まれなかった。しかし，AUC_{3h} を含む AUC 値（AUC_{3h}，AUC_{inf}，AUC_{last} 及び AUC_{24h}）の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ジゴキシン単剤投与時）の 90%信頼区間は, いずれも 80%～125%の間に含まれ，統計学的に有意な差はなかった。
- 健康被験者にフィダキソマイシンを 12 時間ごとに 200 mg 投与したときの安全性について，本試験中に発現したほとんどの有害事象は軽度であり，本試験中に死亡，重篤な有害事象及び他の注目すべき有害事象はみられなかった。忍容性は，フィダキソマイシン単剤投与時及びジゴキシンとの併用投与時ともに良好であった。

2.7.6.7　薬物相互作用試験［OPT-80-009］（添付資料番号 5.3.3.4-3）

2.7.6.7.1　試験方法

試験の標題：A Phase I, Open-Label, Monosequence Crossover Study to Evaluate the Potential for Cytochrome P450-Mediated Drug Interactions with Fidaxomicin (OPT-80) in Healthy Male Subjects
治験実施施設：米国 1 施設
公表文献：なし
試験期間
試験開始日：2010 年 5 月 24 日
試験終了日：2010 年 7 月 16 日
開発のフェーズ：第 1 相

目的

- 定常状態のフィダキソマイシンがワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラムの単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討する。
- 健康男性被験者を対象に，定常状態のフィダキソマイシンの安全性及び忍容性を，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラムとの併用時と，フィダキソマイシン単剤投与時で比較する。

試験方法

本試験は，フィダキソマイシンとワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラムとの薬物相互作用を検討するため，非盲検，単群クロスオーバー試験として実施した。本試験では投与期間として，Period 1，Period 2 及び Period 3 を設定した。治験薬初回投与日（Day 1）及び Day 21 にワルファリン 10 mg 錠 1 錠，オメプラゾール 20 mg 錠 2 錠及びミダゾラム 5 mg を単回経口投与した。Day 18～Day 24 は, 全ての被験者にフィダキソマイシン 200 mg 錠を 12 時間ごとに経口投与した。また，本試験では，治験薬投与前日（Day -1）から Day 34 まで入院することとした。

Period 1 : Day 1 にワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg 及びミダゾラム 5 mg を単回経口投与した。
Period 2 : Period 1 からのウォッシュアウト期間として 16 日経過後，Day 18 から Day 24 まで，フィダキソマイシン 200 mg 錠を 12 時間ごとに経口投与した。
Period 3 : Day 21 にワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg 及びミダゾラム 5 mg を単回で，その日の 1 回目のフィダキソマイシン 200 mg 錠と併用で, 12 時間ごとに経口投与した。12 時間ごとのフィダキソマイシン 200 mg 錠投与は, Period 2 から Day 24 まで継続した。

以下に試験の概要を示す。

表 2.7.6.7- 1　　試験の概要

Period 1		Period 2	Period 3		退院
ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg 及びミダゾラム 5 mg 単回投与	ウォッシュアウト	FDX 200 mg 12 時間ごと	ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg，ミダゾラム 5 mg（単回投与）及び FDX 200 mg 12 時間ごと	FDX 200 mg 12 時間ごと	治験実施施設からの退院
Day 1	Day 2～Day 17	Day 18～Day 20	Day 21	Day 22～Day 24	Day 34

治験薬初回投与日を Day 1 とした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：24 例

解析時：24 例

対象被験者

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 18～40 歳の男性
2. BMI が 18.0～30.0 kg/m^2 の者
3. 病歴，12 誘導心電図及びバイタルサインで，臨床的に重要な所見がなく健康な者
4. 臨床検査（約 10 時間絶食後に検査した Chem-20 [a]，全血算及び尿検査を含む）の結果が基準値範囲内で，治験担当医師より臨床的に重要と判断されていない者
5. 指定された薬物 [b]の乱用及びコチニンに関する検査結果が，スクリーニング（アルコールを含まない）及び入院時検査（アルコールを含む）で，陰性であった者
6. スクリーニングで肝炎パネル（HBs 抗原，HCV 抗体を含む）及び HIV 抗体が陰性である者
7. 不妊であるか，入院から退院後 30 日まで，以下の承認された避妊方法のうち 1 種類での避妊に同意した者

   避妊方法：殺精子剤入り男性用コンドーム，パートナーの不妊，殺精子剤入り子宮内避妊具（IUD），殺精子剤入り女性用コンドーム，殺精子剤入り避妊用スポンジ，避妊リング（NuvaRing 等），殺精子剤入りペッサリー，殺精子剤入り子宮頚部キャップ，経口避妊薬，留置避妊薬，経皮避妊薬及び注射避妊薬のパートナーによる使用
8. 試験について理解でき，同意説明文書に署名する意思がある者

a) ALT，AST，Ca，Cl，Fe，K，Na，P，アルブミン，アルカリフォスファターゼ，血中尿素窒素，コレステロール，クレアチニン，γ-グルタミルトランスフェラーゼ，グルコース，乳酸脱水素酵素，総ビリルビン，総蛋白，トリグリセリド，尿酸

b) アンフェタミン，バルビツレート，コカイン，ベンゾジアゼピン，カンナビノイド，メサドン，メタンフェタミン，メチレンジオキシメタンフェタミン，アヘン及びフェンシクリジン

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は，本試験の対象から除外した。

1. 臨床的に重要と治験担当医師が判断した代謝，アレルギー，皮膚，肝臓，腎臓，血液，肺，心血管，胃腸，神経，精神に関する症状又はその既往がある者
2. CDI に罹患している又は既往がある者
3. 発熱や炎症などの症状を有する感染症に罹患している者
4. 薬剤，化合物，食物及びその他の物質に対して，重要な過敏症やアレルギーがある又は忍容性が低いと治験担当医師に判断されたことがある者
5. 薬剤を経口投与した場合に吸収や排泄に影響があると考えられるような胃腸の切除術又は外科的手術を受けたことがある者（虫垂切除，ヘルニア修復及び胆嚢摘出は許容）
6. 糖尿病の既往がある者
7. 肝臓又は腎臓に関する重大な疾患の既往がある者
8. 治験担当医師が臨床的に重要と判断した心電図所見上の異常がある又はその既往がある者
9. 入院前 1 年以内にアルコール依存症又は薬物依存の既往を有する者
10. 入院前 6 カ月以内にタバコ又はニコチンを含む製品（タバコ，パイプタバコ，葉巻，カミタバコ，ニコチンパッチ，ニコチン錠剤及びニコチンガム等。ただしこれらに限らない）を使用した者
11. 入院前 30 日以内に他の臨床試験に参加し，他の治験薬を投与された者
12. 入院前 14 日以内に治験担当医師に許可されていない医療用医薬品／製品を使用した者
13. 入院前 30 日以内に P 糖蛋白又はチトクロム P450 に対する強い阻害作用又は誘導作用が知られている薬剤や製品を使用した者
14. 入院前 30 日以内に治験担当医師及び治験依頼者のメディカルモニターに許可されていない一般用医薬品（ビタミン及びミネラルを含む）を使用した者
15. 入院前 30 日以内に治験担当医師及び治験依頼者のメディカルモニターに許可されていない光線療法，ハーブ又は植物由来製剤を使用した者
16. 入院前 48 時間以内に治験担当医師に許可されていないアルコール又はカフェインを含有した食物又は飲料を摂取した者
17. 入院前 7 日以内にグレープフルーツ，グレープフルーツジュース，リンゴジュース及びオレンジジュースを摂取した者
18. CYP2C9，CYP2C19 又は CYP2D6 の代謝能が低いことが，遺伝子型検査で判明している者
19. 末梢静脈へのアクセスが困難である者

20. スクリーニング前 30 日以内に全血献血又は血小板成分献血を行った又はスクリーニング前 2 週間以内に血漿成分献血を行った者
21. 入院前 2 カ月以内に血液製剤を使用した者
22. 治験担当医師に試験への参加や完了が難しいと判断された急性又は慢性疾患に罹患している者

治験薬，ロット番号

フィダキソマイシン 200 mg 錠，R0242001
ワルファリン 10 mg 錠，8G38108A
オメプラゾール 20 mg 錠，0060171972
ミダゾラム 2 mg/mL シロップ，059008A

治験薬の投与量及び投与方法

Period 1：Day 1 にワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg 及びミダゾラム 5 mg を単回経口投与した。
Period 2：Period 1 からのウォッシュアウト期間として 16 日経過後，Day 18 から Day 24 までフィダキソマイシン 200 mg 錠を 12 時間ごとに経口投与した。
Period 3：Day 21 にワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg 及びミダゾラム 5 mg を単回で，その日の 1 回目のフィダキソマイシン 200 mg 錠と併用で 12 時間ごとに経口投与した。12 時間ごとのフィダキソマイシン 200 mg 錠投与は, Period 2 から Day 24 まで継続した。

投与日の朝の治験薬投与は、10 時間以上絶食後に行った。また，1 日の 2 回目のフィダキソマイシンの投与前 1 時間と投与後 2 時間は，食事及び水分の摂取を禁止した。

治験薬投与期間

Period 1：ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単回投与
Period 2：フィダキソマイシン 3 日間
Period 3：ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単回投与，フィダキソマイシン 4 日間

評価項目

薬物動態

- 血漿中ワルファリン R 体及び S 体濃度，血漿中オメプラゾール濃度，血漿中 5-ヒドロキシオメプラゾール濃度，血漿中ミダゾラム濃度，血漿中 1-ヒドロキシミダゾラム濃度

安全性

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，下記の基準に従って判定した。

- 軽度：症状，徴候，事象があるが，忍容性がある場合
- 中等度：日常の活動に支障があり，介入的な治療が必要となる可能性がある場合
- 重度：日常の活動が不可能になるか，著しい影響を与え介入的な治療が必要である場合

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，下記の基準に従い，治験担当医師の臨床判断に基づいて判定された。

- 否定できる（Not related）
  治験薬投与と時間的関連性がない又は信頼性が低い。別の原因で説明できるような根拠がある。
- おそらく関連なし（Unlikely related）
  治験薬投与と時間的関連性はないと考えられ，他の薬剤，薬品又は基礎疾患などの別の原因で十分説明できる。
- 関連あるかもしれない（Possibly related）
  治験薬投与と妥当な時間的関係があるが，他の薬剤，薬品又は合併症などの別の原因でも説明できる可能性がある。投与中止に関する情報が不十分又は不明確である。
- 関連あり（Related）
  治験薬投与と時間的関連性が十分ある。他の薬剤，薬品又は合併症などの別の原因で説明できない。治験薬の投与中止により改善がみられる。必要に応じて，確立した方法で再投与した場合，薬理学的又は現象論的に関連性が明確である。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：

治験薬を投与され，1 つ以上安全性の評価項目が測定された被験者

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

治験薬を投与され，1 つ以上薬物動態パラメータが算出された被験者

薬物動態

ワルファリン R 体及び S 体，オメプラゾール，5-ヒドロキシオメプラゾール，ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度に基づいて，ノンコンパートメント解析法により，以下の PK パラメータを算出した：C_{max}，t_{max}，AUC_{last}，AUC_{24h}，AUC_{inf}，λ_z，$t_{1/2}$，MRT 及び M/P ratio。

フィダキソマイシンとワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラムの薬物相互作用について，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラムの単独投与時に対するフィダキソマイシン併用時

のワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラムの $C_{max,}$ AUC_{24h}，AUC_{inf}，AUC_{last} の最小 2 乗平均，各パラメータの比（フィダキソマイシン併用時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラムの単独投与時）及びその 90%信頼区間を算出した。

安全性

有害事象について，MedDRA/J version 10.0 を用い器官別大分類と基本語に従って分類した。

2.7.6.7.2 試験対象

被験者の内訳

本試験で組み入れられた被験者 24 例のうち，22 例が試験を完了した。試験の中止理由は有害事象（好酸球増加症）が 1 例，同意の撤回が 1 例であった（表 2.7.6.7- 2）。また，24 例全例が SAF 及び PKAS に含まれた。ただし，1 例が Period 2 で試験を中止したため，Period 3 の薬物動態解析から 1 例除外した。

表 2.7.6.7- 2　　被験者の内訳

組み入れ	24 (100.0%)
試験完了	22 (91.7%)
中止	2 (8.3%)
有害事象	1 (4.2%)
同意撤回	1 (4.2%)

例数（割合）

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.1-1

人口統計学的及び他の基準値

被験者の年齢は 20 歳から 40 歳の範囲であった。体重の平均値は 80.7 kg，身長の平均値は 176.6 cm，BMI の平均値は 25.8 kg/m^2 であった。ヒスパニック又はラテン系及び非ヒスパニック又はラテン系がともに 12 例で，白人が 15 例，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 8 例及びアジア人が 1 例であった（表 2.7.6.7- 3）。

表 2.7.6.7- 3　　被験者の人口統計学的特性：SAF

パラメータ	被験者 （n=24）
性別，例数（割合）	
男性	24 (100.0%)
体重（kg）	
平均値（最小値，最大値）	80.7 (56.6，98.7)
身長（cm）	
平均値（最小値，最大値）	176.6 (161.5，186.5)
BMI（kg/m^2）	
平均値（最小値，最大値）	25.8 (19.8，29.6)
年齢（歳）	
平均値（最小値，最大値）	32 (20，40)
民族，例数（割合）	
ヒスパニック又はラテン系	12 (50.0%)
非ヒスパニック又はラテン系	12 (50.0%)
人種，例数（割合）	
白人	15 (62.5%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	8 (33.3%)
アジア人	1 (4.2%)

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.1-2

2.7.6.7.3　薬物動態の結果

ワルファリン R 体

ワルファリン R 体の t_{max} の中央値は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時及びフィダキソマイシン併用投与時ともに 2.00 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値はワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 87.1 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 102 時間であった。MRT の平均値はワルファリン, オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 88.2 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 94.9 時間であった（表 2.7.6.7- 4）。

表 2.7.6.7- 4　　血漿中ワルファリン R 体の薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	Period 1, Day 1		Period 3, Day 21	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
C_{max} (ng/mL)	24	619 (130)	23	676 (142)
t_{max} (h)[a]	24	2.00 (0.267, 4.00)	23	2.00 (0.300, 4.00)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	24	9817 (1600)	23	11123 (1668)
AUC_{last} (ng.h/mL)	24	34854 (7302)	23	39272 (7192)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	24	36606 (7817)	22	41920 (8032)
$t_{1/2}$ (h)	24	87.1 (13.1)	22	102 (20.3)
λ_z (1/h)	24	0.00812 (0.00110)	22	0.00705 (0.00145)
MRT (h)	24	88.2 (11.6)	22	94.9 (13.6)

Period 1, Day 1：ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg 及びミダゾラム 5 mg（単回投与）

Period 3, Day 21：ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg，ミダゾラム 5 mg（単回投与）及びフィダキソマイシン 200 mg（12 時間ごと投与）

a：t_{max} は中央値（最小値，最大値）

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.2.2-1，Table 14.2.2-7

フィダキソマイシン併用投与時のワルファリン R 体の C_{max} の最小 2 乗平均（661 ng/mL）は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時の C_{max}（606 ng/mL）と比較して 9.11%高かった。C_{max} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間は 104.62%, 113.80%で，80%～125%に含まれた。

フィダキソマイシン併用投与時のワルファリン R 体の AUC_{inf} の最小 2 乗平均（40862 ng.h/mL）は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時の AUC_{inf}（35902 ng.h/mL）と比較して 13.82%高かった。AUC_{inf} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン, オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間は 110.64%, 117.08%で 80%～125%に含まれた。また，AUC_{last} 及び AUC_{24h} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間も 80%～125%に含まれた（表 2.7.6.7- 5）。

表 2.7.6.7- 5　ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与とフィダキソマイシンとの併用投与でのワルファリン R 体の薬物動態パラメータの比較：PKAS

パラメータ	FDX との併用投与（Day 21）		ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与（Day 1）		併用投与／単独投与（%）	90%信頼区間（%）
	n	最小 2 乗平均	n	最小 2 乗平均		
C_{max} (ng/mL)	23	661	24	606	109.11	104.62, 113.80
AUC_{inf} (ng.h/mL)	22	40862	24	35902	113.82	110.64, 117.08
AUC_{last} (ng.h/mL)	23	38475	24	34202	112.49	109.49, 115.59
AUC_{24h} (ng.h/mL)	23	10993	24	9700	113.33	110.91, 115.79

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.2.3-1a

ワルファリン S 体

ワルファリン S 体の t_{max} の中央値は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 1.50 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 1.00 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値はワルファリン, オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 91.2 時間, フィダキソマイシン併用投与時で 97.3 時間であった。MRT の平均値はワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 70.2 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 71.8 時間であった（表 2.7.6.7- 6）。

表 2.7.6.7- 6　　血漿中ワルファリン S 体の薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	Period 1, Day 1		Period 3, Day 21	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
C_{max} (ng/mL)	24	624 (133)	23	684 (147)
t_{max} (h)[a]	24	1.50 (0.500, 4.00)	23	1.00 (0.300, 4.00)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	24	7969 (1425)	23	9110 (1439)
AUC_{last} (ng.h/mL)	24	20260 (5828)	23	23063 (7002)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	24	21313 (6279)	21	24026 (8225)
$t_{1/2}$ (h)	24	91.2 (24.1)	21	97.3 (32.7)
λ_z (1/h)	24	0.00820 (0.00248)	21	0.00809 (0.00329)
MRT (h)	24	70.2 (18.4)	21	71.8 (24.1)

Period 1, Day 1：ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg 及びミダゾラム 5 mg（単回投与）

Period 3, Day 21：ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg，ミダゾラム 5 mg（単回投与）及びフィダキソマイシン 200 mg（12 時間ごと投与）

a：t_{max} は中央値（最小値，最大値）

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.2.2-2，Table 14.2.2-8

フィダキソマイシン併用投与時のワルファリン S 体の C_{max} の最小 2 乗平均（668 ng/mL）は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時の C_{max}（611 ng/mL）と比較して 9.35%高かった。C_{max} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間は 104.01%, 114.96%で，80%～125%に含まれた。

フィダキソマイシン併用投与時のワルファリン S 体の AUC_{inf} の最小 2 乗平均（23171 ng.h/mL）は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時の AUC_{inf}（20495 ng.h/mL）と比較して 13.06%高かった。AUC_{inf} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン, オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間は 109.53%, 116.70%で 80%～125%に含まれた。また，AUC_{last} 及び AUC_{24h} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間も 80%～125%に含まれた（表 2.7.6.7- 7）。

表 2.7.6.7- 7　　ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与とフィダキソマイシンとの併用投与でのワルファリン S 体の薬物動態パラメータの比較：PKAS

パラメータ	FDX との併用投与（Day 21）		ワルファリン, オメプラゾール及びミダゾラム単独投与（Day 1）		併用投与／単独投与（%）	90%信頼区間（%）
	n	最小 2 乗平均	n	最小 2 乗平均		
C_{max} (ng/mL)	23	668	24	611	109.35	104.01, 114.96
AUC_{inf} (ng.h/mL)	21	23171	24	20495	113.06	109.53, 116.70
AUC_{last} (ng.h/mL)	23	21959	24	19515	112.53	109.57, 115.56
AUC_{24h} (ng.h/mL)	23	8963	24	7854	114.12	112.08, 116.20

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.2.3-1b

オメプラゾール

オメプラゾールの t_{max} の中央値は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時，フィダキソマイシン併用投与時ともに 2.00 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値はワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 1.02 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 1.18 時間であった。MRT の平均値はワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 3.01 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 3.19 時間であった（表 2.7.6.7- 8）。

表 2.7.6.7- 8　　血漿中オメプラゾールの薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	Period 1, Day 1		Period 3, Day 21	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
C_{max} (ng/mL)	24	689 (367)	23	661 (402)
t_{max} (h)[a]	24	2.00 (1.00, 4.00)	23	2.00 (1.00, 4.00)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	24	1340 (895)	22	1424 (975)
AUC_{last} (ng.h/mL)	24	1336 (893)	23	1381 (965)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	24	1340 (895)	22	1424 (975)
$t_{1/2}$ (h)	24	1.02 (0.175)	22	1.18 (0.242)
λ_z (1/h)	24	0.700 (0.113)	22	0.614 (0.132)
MRT (h)	24	3.01 (0.704)	22	3.19 (0.756)

Period 1, Day 1：ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg 及びミダゾラム 5 mg（単回投与）

Period 3, Day 21：ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg，ミダゾラム 5 mg（単回投与）及びフィダキソマイシン 200 mg（12 時間ごと投与）

a：t_{max} は中央値（最小値，最大値）

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.2.2-3，Table 14.2.2-9

フィダキソマイシン併用投与時のオメプラゾールの C_{max} の最小 2 乗平均（561 ng/mL）は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時の C_{max}（603 ng/mL）と比較して 6.96%低かった。C_{max} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間は 82.00%, 105.56%で，80%～125%に含まれた。

フィダキソマイシン併用投与時のオメプラゾールの AUC_{inf} の最小 2 乗平均（1132 ng.h/mL）は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時の AUC_{inf}（1100 ng.h/mL）と比較して 2.85%高かった。AUC_{inf} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間は 93.00%, 113.74%で 80%～125%に含まれた。また，AUC_{last} 及び AUC_{24h} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間も 80%～125%に含まれた（表 2.7.6.7- 9）。

表 2.7.6.7- 9　　ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与とフィダキソマイシンとの併用投与でのオメプラゾールの薬物動態パラメータの比較：PKAS

パラメータ	FDX との併用投与（Day 21）		ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与（Day 1）		併用投与／単独投与（%）	90%信頼区間（%）
	n	最小 2 乗平均	n	最小 2 乗平均		
C_{max} (ng/mL)	23	561	24	603	93.04	82.00, 105.56
AUC_{inf} (ng.h/mL)	22	1132	24	1100	102.85	93.00, 113.74
AUC_{last} (ng.h/mL)	23	1131	24	1097	103.11	93.57, 113.62
AUC_{24h} (ng.h/mL)	22	1132	24	1100	102.85	93.00, 113.74

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.2.3-1c

5-ヒドロキシオメプラゾール

5-ヒドロキシオメプラゾールの t_{max} の中央値は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時，フィダキソマイシン併用投与時ともに 2.00 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値はワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 1.31 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 1.47 時間であった。MRT の平均値はワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 3.45 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 3.68 時間であった。M/P ratio の平均値は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 0.893，フィダキソマイシン併用投与時で 0.929 であり，5-ヒドロキシオメプラゾールの薬物動態は，フィダキソマイシンによる明らかな影響を受けないと考えられた（表 2.7.6.7- 10）。

表 2.7.6.7- 10　　血漿中 5-ヒドロキシオメプラゾールの薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	Period 1, Day 1		Period 3, Day 21	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
C_{max} (ng/mL)	24	390 (99.1)	23	382 (73.6)
t_{max} (h)[a]	24	2.00 (1.00, 4.00)	23	2.00 (1.00, 4.00)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	24	911 (173)	23	976 (181)
AUC_{last} (ng.h/mL)	24	908 (172)	23	970 (179)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	24	911 (173)	23	976 (181)
$t_{1/2}$ (h)	24	1.31 (0.122)	23	1.47 (0.111)
λ_z (1/h)	24	0.536 (0.0568)	23	0.475 (0.0361)
MRT (h)	24	3.45 (0.667)	23	3.68 (0.747)
M/P Ratio	24	0.893 (0.483)	23	0.929 (0.513)

Period 1, Day 1：ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg 及びミダゾラム 5 mg（単回投与）

Period 3, Day 21：ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg，ミダゾラム 5 mg（単回投与）及びフィダキソマイシン 200 mg（12 時間ごと投与）

a：t_{max} は中央値（最小値，最大値）

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.2.2-4，Table 14.2.2-10

フィダキソマイシン併用投与時の 5-ヒドロキシオメプラゾールの C_{max} の最小 2 乗平均（377 ng/mL）は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時の C_{max}（378 ng/mL）と比較して 0.42%低かった。C_{max} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファ

リン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間は 91.20%, 108.73%で，80%～125%に含まれた。

フィダキソマイシン併用投与時の 5-ヒドロキシオメプラゾールの AUC_{inf} の最小 2 乗平均（961 ng.h/mL）は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時の AUC_{inf}（895 ng.h/mL）と比較して 7.43%高かった。AUC_{inf} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン, オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間は 102.66%, 112.41%で 80%～125%に含まれた。また，AUC_{last} 及び AUC_{24h} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間も 80%～125%に含まれた（表 2.7.6.7- 11）。

表 2.7.6.7- 11　ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与とフィダキソマイシンとの併用投与での 5-ヒドロキシオメプラゾールの薬物動態パラメータの比較：PKAS

パラメータ	FDX との併用投与（Day 21）		ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与（Day 1）		併用投与／単独投与（%）	90%信頼区間（%）
	n	最小 2 乗平均	n	最小 2 乗平均		
C_{max} (ng/mL)	23	377	24	378	99.58	91.20, 108.73
AUC_{inf} (ng.h/mL)	23	961	24	895	107.43	102.66, 112.41
AUC_{last} (ng.h/mL)	23	955	24	892	107.17	102.41, 112.16
AUC_{24h} (ng.h/mL)	23	961	24	895	107.42	102.66, 112.41

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.2.3-1d

ミダゾラム

ミダゾラムの t_{max} の中央値は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時，フィダキソマイシン併用投与時ともに 0.500 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値はワルファリン, オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 5.16 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 5.27 時間であった。MRT の平均値はワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 3.97 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 4.09 時間であった（表 2.7.6.7- 12）。

表 2.7.6.7- 12　血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	Period 1, Day 1		Period 3, Day 21	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
C_{max} (ng/mL)	24	29.5 (13.2)	23	26.9 (12.6)
t_{max} (h)[a]	24	0.500 (0.250, 1.00)	23	0.500 (0.500, 1.00)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	24	69.1 (27.5)	23	68.4 (37.8)
AUC_{last} (ng.h/mL)	24	68.6 (27.4)	23	67.8 (38.0)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	24	70.4 (28.1)	23	70.0 (39.1)
$t_{1/2}$ (h)	24	5.16 (1.62)	23	5.27 (1.52)
λ_z (1/h)	24	0.152 (0.0602)	23	0.145 (0.0491)
MRT (h)	24	3.97 (0.896)	23	4.09 (0.956)

Period 1, Day 1：ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg 及びミダゾラム 5 mg（単回投与）

Period 3, Day 21：ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg，ミダゾラム 5 mg（単回投与）及びフィダキソマイシン 200 mg（12 時間ごと投与）

a：t_{max} は中央値（最小値，最大値）

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.2.2-5，Table 14.2.2-11

フィダキソマイシン併用投与時のミダゾラムの C_{max} の最小 2 乗平均（25.1 ng/mL）は，ワルファリン, オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時の C_{max}（27.4 ng/mL）と比較して 8.45%低かった。C_{max} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間は 82.54%, 101.53%で，80%～125%に含まれた。

フィダキソマイシン併用投与時のミダゾラムの AUC_{inf} の最小 2 乗平均（63.9 ng.h/mL）は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時の AUC_{inf}（66.2 ng.h/mL）と比較して 3.52%低かった。AUC_{inf} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間は 88.15%, 105.61%で 80%～125%に含まれた。また，AUC_{last} 及び AUC_{24h} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間も 80%～125%に含まれた（表 2.7.6.7- 13）。

表 2.7.6.7- 13　ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与とフィダキソマイシンとの併用投与でのミダゾラムの薬物動態パラメータの比較：PKAS

パラメータ	FDX との併用投与（Day 21）		ワルファリン, オメプラゾール及びミダゾラム単独投与（Day 1）		併用投与／単独投与（%）	90%信頼区間（%）
	n	最小 2 乗平均	n	最小 2 乗平均		
C_{max} (ng/mL)	23	25.1	24	27.4	91.55	82.54, 101.53
AUC_{inf} (ng.h/mL)	23	63.9	24	66.2	96.48	88.15, 105.61
AUC_{last} (ng.h/mL)	23	61.8	24	64.5	95.88	87.49, 105.08
AUC_{24h} (ng.h/mL)	23	62.6	24	65.0	96.27	88.09, 105.20

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.2.3-1e

1-ヒドロキシミダゾラム

1-ヒドロキシミダゾラムの t_{max} の中央値は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 0.500 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 0.533 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値はワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 6.29 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 6.72 時間であった。MRT の平均値はワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 4.56 時間，フィダキソマイシン併用投与時で 5.19 時間であった。M/P ratio の平均値は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で 0.469，フィダキソマイシン併用投与時で 0.551 であり，1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{inf} は，フィダキソマイシンの併用投与で僅かに増加すると考えられた（表 2.7.6.7- 14）。

表 2.7.6.7- 14　血漿中 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	Period 1, Day 1		Period 3, Day 21	
	n	平均値（標準偏差）	n	平均値（標準偏差）
C_{max} (ng/mL)	24	15.1 (9.72)	23	14.9 (7.21)
t_{max} (h)[a]	24	0.500 (0.250, 1.00)	23	0.533 (0.500, 1.00)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	21	34.0 (13.7)	18	39.1 (14.3)
AUC_{last} (ng.h/mL)	24	31.7 (14.0)	23	35.4 (14.8)
AUC_{inf} (ng.h/mL)	19	32.2 (11.1)	18	40.7 (15.4)
$t_{1/2}$ (h)	19	6.29 (2.88)	18	6.72 (2.18)
λ_z (1/h)	19	0.135 (0.0612)	18	0.113 (0.0355)
MRT (h)	19	4.56 (1.26)	18	5.19 (1.11)
M/P Ratio	24	0.469 (0.164)	23	0.551 (0.195)

Period 1, Day 1：ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg 及びミダゾラム 5 mg（単回投与）

Period 3, Day 21：ワルファリン 10 mg，オメプラゾール 40 mg，ミダゾラム 5 mg（単回投与）及びフィダキソマイシン 200 mg（12 時間ごと投与）

a：tmax は中央値（最小値，最大値）

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.2.2-6，Table 14.2.2-12

フィダキソマイシン併用投与時の 1-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} の最小 2 乗平均（13.4 ng/mL）は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時の C_{max}（13.0 ng/mL）と比較して 2.77%高かった。C_{max} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間は 90.70%, 116.44%で，80%～125%の間に含まれた。

フィダキソマイシン併用投与時の 1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{inf} の最小 2 乗平均（36.2 ng.h/mL）は，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時の AUC_{inf}（31.0 ng.h/mL）と比較して 16.81%高かった。AUC_{inf} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間は 106.69%, 127.88%で 80%～125%に含まれなかった。このことから，1-ヒドロキシミダゾラムの曝露量は，フィダキソマイシン併用投与時とワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時で，統計学的に有意な差があると考えられた。一方で，AUC_{last} 及び AUC_{24h} の最小 2 乗平均の比（フィダキソマイシン併用投与時／ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与時）の 90%信頼区間は 80%～125%の間に含まれた（表 2.7.6.7- 15）。

表 2.7.6.7- 15　ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与とフィダキソマイシンとの併用投与での 1-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータの比較：PKAS

パラメータ	FDX との併用投与（Day 21）		ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム単独投与（Day 1）		併用投与／単独投与（%）	90%信頼区間（%）
	n	最小 2 乗平均	n	最小 2 乗平均		
C_{max} (ng/mL)	23	13.4	24	13.0	102.77	90.70, 116.44
AUC_{inf} (ng.h/mL)	18	36.2	19	31.0	116.81	106.69, 127.88
AUC_{last} (ng.h/mL)	23	32.5	24	29.0	112.04	103.90, 120.82
AUC_{24h} (ng.h/mL)	18	34.7	21	31.1	111.57	101.37, 122.80

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.2.3-1f

2.7.6.7.4 安全性の結果

有害事象

本試験全体で 14 例に 23 件（ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム：6 件，フィダキソマイシン単剤：5 件，ワルファリン，オメプラゾール，ミダゾラム及びフィダキソマイシン併用：12 件）の有害事象が発現した。23 件の有害事象のうち，軽度が 22 件で，中等度が 1 件，重度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象（好酸球増加症）はフィダキソマイシン単剤投与時に発現した。副作用は 9 例に 11 件（ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム：4 件，フィダキソマイシン単剤：3 件，ワルファリン，オメプラゾール，ミダゾラム及びフィダキソマイシン併用：4 件）に発現した。フィダキソマイシン単剤投与時に中止に至った有害事象（好酸球増加症）が 1 例発現した（表 2.7.6.7- 16）。

表 2.7.6.7- 16　　有害事象の要約：SAF

	ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム（n=24）	FDX 単剤（n=24）	ワルファリン，オメプラゾール，ミダゾラム及び FDX 併用（n=23）	全体（n=24）
全ての有害事象	6 (5)	5 (4)	12 (8)	23 (14)
軽度	6 (5)	4 (3)	12 (8)	22 (13)
中等度	0	1 (1)	0	1 (1)
重度	0	0	0	0
副作用	4 (3)	3 (3)	4 (4)	11 (9)
中止に至った有害事象	0	1 (1)	0	1 (1)
重篤な有害事象	0	0	0	0

副作用：関連あるかもしれない（Possibly related）又は関連あり（Related）と判定された有害事象
発現件数（例数）
Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.3.1-1

フィダキソマイシン単剤投与時に 2 例以上に発現した有害事象は，胸部不快感 2 例（8.3%）で，ワルファリン，オメプラゾール，ミダゾラム及びフィダキソマイシン併用投与時に 2 例以上に発現した有害事象は，浮動性めまい 2 例（8.7%）であった（表 2.7.6.7- 17）。フィダキソマイシン単剤投与時に発現した中等度の有害事象は，好酸球増加症であった。

表 2.7.6.7- 17　器官分類別症状別の有害事象：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム （n=24）	FDX 単剤 （n=24）	ワルファリン，オメプラゾール，ミダゾラム及び FDX 併用 （n=23）	全体 （n=24）
全身障害および投与局所様態	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.7)	5 (20.8)
胸部不快感	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
無力症	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
熱感	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
血管穿刺部位疼痛	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
神経系障害	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.7)	4 (16.7)
浮動性めまい	1 (4.2)	0	2 (8.7)	3 (12.5)
頭痛	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
錯感覚	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
胃腸障害	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.3)	3 (12.5)
下痢	1 (4.2)	0	1 (4.3)	2 (8.3)
鼓腸	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)	0	0	2 (8.3)
背部痛	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
筋痛	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (8.7)	2 (8.3)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
咽喉刺激感	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
血液およびリンパ系障害	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
好酸球増加症	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
咽頭炎	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
上気道感染	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
擦過傷	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
精神障害	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
不眠症	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
皮膚刺激	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)

例数（割合）

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.3.1-2

フィダキソマイシン単剤投与時に 2 例以上に発現した副作用は，胸部不快感 2 例（8.3%）で，ワルファリン，オメプラゾール，ミダゾラム及びフィダキソマイシン併用投与時に 2 例以上に発現した副作用は，浮動性めまい 2 例（8.7%）であった（表 2.7.6.7- 18）。副作用は全て軽度であった。

表 2.7.6.7- 18　器官分類別症状別の副作用：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラム （n=24）	FDX 単剤 （n=24）	ワルファリン，オメプラゾール，ミダゾラム及び FDX 併用 （n=23）	全体 （n=24）
全身障害および投与局所様態	1 (4.2)	2 (8.3)	0	3 (12.5)
胸部不快感	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
熱感	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
神経系障害	1 (4.2)	0	2 (8.7)	3 (12.5)
浮動性めまい	1 (4.2)	0	2 (8.7)	3 (12.5)
胃腸障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	2 (8.3)
下痢	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
鼓腸	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
咽頭炎	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
筋痛	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
咽喉刺激感	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)

例数（割合）

Source：OPT-80-009 総括報告書（5.3.3.4-3）Table 14.3.1-3

死亡，重篤な有害事象

本試験では死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

中止に至った有害事象

フィダキソマイシン単剤投与時に，中止に至った有害事象（好酸球増加症）が 1 例発現した。本事象の程度は中等度で，治験薬との関連性はおそらく関連なしと判定された。

臨床検査値

1 例に臨床的に重要と判断された好酸球の絶対数及び割合の増加がみられ，有害事象として報告されたが，治験薬との関連性は，おそらく関連なしと判定された。その他，臨床的に重要と判断された臨床検査値の異常はなかった。

バイタルサイン

本試験では臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化及び有害事象として報告された変化はなかった。

12 誘導心電図

本試験では臨床的に重要と判断された異常はなかった。

2.7.6.7.5 結論

- フィダキソマイシンの定常状態下で，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラムを単回投与した結果，フィダキソマイシンとワルファリンの同位体，オメプラゾール，オメプラゾールの代謝物（5-ヒドロキシオメプラゾール）及びミダゾラムの間に薬物相互作用はみられなかった。
- フィダキソマイシンの定常状態下で，ワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラムを単回投与した結果，1-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{inf} がやや上昇したが，ミダゾラム未変化体の AUC_{inf} の増加は認められなかった。
- 健康男性被験者にフィダキソマイシンを 12 時間ごとに 200 mg 投与したときの安全性について，本試験中に発現したほとんどの有害事象は軽度であり，中等度が 1 件，重度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象（好酸球増加症）はフィダキソマイシン単剤投与時に発現した。フィダキソマイシン単剤投与時に中止に至った有害事象（好酸球増加症）が 1 例発現した。忍容性は，フィダキソマイシン単剤投与時及びワルファリン，オメプラゾール及びミダゾラムとの併用投与時ともに良好であった。

2.7.6.8　薬物相互作用試験［CL-2003］（添付資料番号 5.3.3.4-4）

2.7.6.8.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1, Open-label, Randomized, Two-way Crossover Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Fidaxomicin on the Single Dose Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Male Subjects

治験実施施設：ドイツ 1 施設

公表文献：なし

試験期間

試験開始日：2013 年 1 月 17 日

試験終了日：2013 年 3 月 27 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主要目的：

- 健康男性被験者を対象に，フィダキソマイシンの腸管トランスポーターの基質であるロスバスタチン単回投与時の薬物動態に対して，フィダキソマイシンの反復投与が及ぼす影響を検討する。

副次目的：

- 健康男性被験者を対象に，ロスバスタチン単回投与と併用時のフィダキソマイシン反復投与時の安全性及び忍容性を検討する。
- フィダキソマイシン反復投与時のフィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態を検討する。

試験方法

本試験は非盲検，ランダム化，2 群クロスオーバー試験として実施した。Treatment Sequence 1 及び Treatment Sequence 2 を設定し，被験者をいずれかに割り付けた。Treatment Sequence 1 では，治験薬投与前日（Day -1）から Day 18 まで入院することとし，Treatment Sequence 2 では，Day -1 から Day 19 まで入院することとした。

Treatment Sequence 1

Period 1：治験薬初回投与日（Day 1）にロスバスタチン 10 mg を単回経口投与した後，5 日間の薬物動態試料の採取期間を設定した。

Period 2：フィダキソマイシン 200 mg を 1 日 2 回 5 日間（Day 8～Day 12）経口投与した。Day 13 の朝に，ロスバスタチン 10 mg 及びフィダキソマイシン 200 mg を同時に単回経口投与した。フィダキソマイシン 200 mg の 1 日 2 回の経口投与は，Day 17 の終了時まで継続した。Day 18 に，全ての評価を実施し入院を延長する医学的理由がなくなった後，被験者を治験実施施設から退院させた。

Treatment Sequence 2

Period 1：フィダキソマイシン 200 mg を 1 日 2 回 5 日間（Day 1～Day 5）経口投与した。Day 6 の朝に，ロスバスタチン 10 mg 及びフィダキソマイシン 200 mg を同時に単回経口投与した。Day 10 の終了時までフィダキソマイシン 200 mg の 1 日 2 回の経口投与を継続した。

Period 2：Day 14 にロスバスタチン 10 mg を単回経口投与した後，5 日間の薬物動態試料の採取期間を設定した。Day 19 に，全ての評価を実施し入院を延長する医学的理由がなくなった後，被験者を治験実施施設から退院させた。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：26 例

解析時：26 例

対象被験者

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 試験に関連する行為の前（必要に応じて併用禁止薬の中止を含む）に，IRB/IEC で承認され，被験者の母国語で記載され，各国の規制（例えば，米国の医療保険のポータビリティと説明責任に関する法律）に則った文書で治験参加に対する同意が得られた者
2. スクリーニング時点で 18～55 歳の健康男性
3. スクリーニング時に BMI が 18.5～30.0 kg/m^2 の者，スクリーニング時に体重が 50 kg 以上の者
4. 被験者及び被験者の妊娠可能な配偶者／パートナーが，スクリーニング開始から試験終了及び治験薬の最終投与後 90 日まで，下記の効果の高い避妊法の 2 種類からなる避妊（1 種類はバリア法）に同意した者

   効果の高い避妊法：
   - 承認された経口，注射又は留置ホルモン剤による避妊
   - 子宮内避妊具（IUD）又は子宮内避妊システム（IUS）

   バリア法：
   - 殺精子剤（発泡剤，ジェル，フィルム，クリーム，坐剤）入りコンドーム又は避妊用キャップ（ペッサリー，子宮頚部／膣円蓋キャップ）
5. スクリーニング開始から試験終了及び治験薬の最終投与後 90 日まで，精子を提供しないことに同意した者
6. 治験薬投与期間中に他の臨床試験に参加しないことに同意した者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は，本試験の対象から除外した。

1. CDI に罹患している又は既往がある者
2. 薬剤を経口投与した場合に吸収や排泄に影響があると考えられるような胃腸の切除術又は外科的手術を受けたことがある者
3. 排便が 1 日 1 回未満で，排便習慣が不定期である者
4. フィダキソマイシン，ロスバスタチン及びその製剤の構成成分に対して過敏症を有する又はその疑いのある者
5. 入院時（Day -1）の検査で，肝酵素（ALT，AST，ALP，γ-GTP，TBL）の検査値が正常値上限を超えた被験者。ただし，実際に超えた場合，再検査を 1 回許容した。
6. 臨床的に重要なアレルギー症状（薬物アレルギー，喘息，湿疹又はアナフィラキシーショックを含む。ただし，治験薬投与時点で症状がない又は治療歴のない季節性アレルギーは許容した）の既往を有する者
7. 臨床的に重要な心血管，胃腸，内分泌，血液，肝臓，免疫，代謝，泌尿器，肺，神経，皮膚，精神，腎臓，悪性腫瘍，その他の重要な疾患の症状又は既往があると治験担当医師に判断された者
8. 入院（Day -1）前 1 週間以内に，有症状のウイルス性，細菌性（上気道感染を含む），真菌性（非皮膚性）感染症又は発熱性疾患に罹患した者
9. 入院（Day -1）時の身体所見，心電図及び治験実施計画書で規定された臨床検査で，治験担当医師が臨床的に重要な異常を有すると判断した者
10. 入院（Day -1）時の脈拍数が 50 bpm 未満又は 90 bpm 超の者，収縮期血圧の平均値が 140 mm Hg 超，又は拡張期血圧の平均値が 90 mm Hg 超の者（血圧は臥位での 5 分間安静後に 3 回測定した平均値，脈拍数は自動測定）
11. 入院（Day -1）時の Fridericia の式を用いて補正した QT 間隔（QTcF）の平均値が 430 ms を超えた者。もし QTcF の平均値が上限を超えた場合，再度 triplicate で心電図検査を行い，その検査でも上限を超えた場合，その被験者は除外することとした。
12. 入院（Day -1）前 2 週間以内に医療用又は一般用医薬品（ビタミン，ハーブ製剤，サプリメント食品）を使用した者（2 g／日までのアセトアミノフェンの頓用は許容した）
13. 入院（Day -1）前 3 カ月以内に 1 日 10 本超（これに相当するタバコ）の喫煙歴を有する者
14. 入院（Day -1）前 3 カ月以内に 21 単位／週（アルコール 1 単位：純アルコール 10 g，ビール［5%］250 mL，スピリッツ［35%］35 mL 又はワイン［12%］100 mL）を超える飲酒歴を有する者
15. 入院（Day -1）前 3 カ月以内に薬物の乱用歴を有する者
16. 入院（Day -1）前 3 カ月以内に代謝酵素の誘導作用を有する薬剤（バルビツール酸系薬剤，リファンピシン等）を常用していた者

17. 入院（Day -1）前 60 日以内に，重大な出血が起きた，450 mL 以上の献血を行った，輸血を受けた又は血液製剤を使用した者。又は入院（Day -1）前 7 日以内に血漿成分献血を行った者
18. 血清学的検査で HBs 抗原，IgM 型 HAV 抗体，HCV 抗体，1 型又は 2 型 HIV 抗体が陽性の者
19. スクリーニング検査前 30 日又は他の治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い期間以内に，他の臨床試験に参加したか，治験薬を投与された者
20. 治験担当医師に試験への参加が不適当と判断された者
21. アステラス製薬及び関連会社，本試験に関わる CRO に雇用されている者
22. 社会的な弱者（例えば，拘留されている者）

治験薬，ロット番号

フィダキソマイシン 200 mg 錠，12D23/70
ロスバスタチン 10 mg 錠，0G7653A1

治験薬の投与量及び投与方法

Treatment Sequence 1：Period 1 の Day 1 及び Period 2 の Day 13 にロスバスタチン 10 mg を経口投与し，Period 2 の Day 8～Day 17 にフィダキソマイシン 200 mg を 1 日 2 回経口投与した。
Treatment Sequence 2：Period 1 の Day 6 及び Period 2 の Day 14 にロスバスタチン 10 mg を経口投与し，Period 1 の Day 1～Day 10 にフィダキソマイシン 200 mg を 1 日 2 回 10 日間経口投与した。

Treatment Sequence 1 の Day 1 及び Day 13，Treatment Sequence 2 の Day 6 及び Day 14 の治験薬投与前 10 時間は絶食とした。治験薬投与前 1 時間及び投与後 2 時間は水分の摂取を禁止した。

治験薬投与期間

Treatment Sequence 1：Period 1 ロスバスタチン単回投与
Period 2 ロスバスタチン単回投与，フィダキソマイシン 10 日間
Treatment Sequence 2：Period 1 ロスバスタチン単回投与，フィダキソマイシン 10 日間
Period 2 ロスバスタチン単回投与

評価項目

薬物動態

- 血漿中ロスバスタチン濃度，血漿中フィダキソマイシン濃度，血漿中 OP-1118 濃度

安全性

- 有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，下記の基準に従って判定した。

- 軽度：日常の活動に支障がないもの
- 中等度：日常の活動に支障があるもの
- 重度：日常の活動が不可能になるもの

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，下記の基準に従い判定された。治験薬と「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。

- 否定できる（Not related）
  治験薬投与と時間的関係がない。他の薬剤や合併症・基礎疾患などの治験薬投与と別の原因で十分説明できる。
- 関連あるかもしれない（Possible）
  治験薬投与と妥当な時間的関係があるが，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる又は投与中止に関する情報が不十分又は不明確である。
- たぶん関連あり（Probable）
  治験薬投与と妥当な時間的関係がある。合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい。治験薬を再投与した場合に再発が認められる，又は治験薬の投与中止又は投与量の減量により消失又は軽快がみられる。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：

治験薬を 1 回以上投与された被験者

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

SAF のうち，1 つ以上の薬物動態パラメータの算出に十分な血漿中濃度データが得られた被験者

薬物動態

ロスバスタチン，フィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中濃度に基づいて，以下の PK パラメータを算出した。

ロスバスタチン：AUC_{inf}，C_{max}，AUC_{last}，t_{max}，$t_{1/2}$，V_z/F，CL/F

フィダキソマイシン及び OP-1118：AUC_{tau}，t_{max}，C_{max}，$t_{1/2}$，V_z/F，CL/F，C_{trough}

安全性

有害事象について，MedDRA/J version 14.1 を用い器官別大分類と基本語に従って分類した。

2.7.6.8.2 試験対象

被験者の内訳

本試験では，26 例が Treatment sequence 1 又は Treatment sequence 2 に組み入れられた。Treatment sequence 2 にランダム化された被験者 1 例が同意の撤回により試験を中止した（表 2.7.6.8- 1）。また，組み入れられた 26 例全例が SAF 及び PKAS の対象とされた（表 2.7.6.8- 2）。

表 2.7.6.8- 1　　被験者の内訳

	Treatment sequence 1 （n=13）	Treatment sequence 2 （n=13）	合計 （n=26）
ランダム化	13 (100%)	13 (100%)	26 (100%)
中止	0	1 (7.7%)	1 (3.8%)
同意の撤回	0	1 (7.7%)	1 (3.8%)
完了	13 (100%)	12 (92.3%)	25 (96.2%)

例数（割合）

Source：CL-2003 総括報告書（5.3.3.4-4）Table 12.1.1.1，Table 12.1.1.2，Table 12.1.1.3，Table 12.1.1.4

表 2.7.6.8- 2　　解析対象集団

	ロスバスタチン単剤	FDX 単剤	ロスバスタチン， FDX 併用	合計
SAF	25 (96.2%)	26 (100%)	26 (100%)	26 (100%)
PKAS	25 (96.2%)	26 (100%)	26 (100%)	26 (100%)

例数（割合）

Source：CL-2003 総括報告書（5.3.3.4-4）Table 12.1.1.1

人口統計学的及び他の基準値

被験者の年齢の平均値は 39.9 歳であった。体重の平均値は 81.50 kg, 身長の平均値は 178.8 cm, BMI の平均値は 25.50 kg/m^2 であった（表 2.7.6.8- 3）。

表 2.7.6.8- 3　　被験者の人口統計学的特性：SAF

パラメータ	Treatment Sequence 1 （n=13）	Treatment Sequence 2 （n=13）	合計 （n=26）
年齢（歳）			
平均値（SD）	39.1 (7.9)	40.7 (10.2)	39.9 (9.0)
最小値，最大値	26，49	24，53	24，53
性別，例数（割合）			
男性	13 (100.0)	13 (100.0)	26 (100.0)
体重（kg）			
平均値（SD）	78.62 (10.33)	84.38 (10.28)	81.50 (10.52)
最小値，最大値	50.9，92.3	67.1，99.2	50.9，99.2
身長（cm）			
平均値（SD）	176.5 (8.3)	181.1 (6.4)	178.8 (7.6)
最小値，最大値	159，189	167，189	159，189
BMI（kg/m^2）			
平均値（SD）	25.28 (3.29)	25.72 (2.68)	25.50 (2.95)
最小値，最大値	20.1，29.7	21.4，29.7	20.1，29.7

Source：CL-2003 総括報告書（5.3.3.4-4）Table 12.1.2.1，Table 12.1.2.2

2.7.6.8.3　薬物動態の結果

ロスバスタチンの薬物動態

ロスバスタチン及びフィダキソマイシン併用投与時のロスバスタチンの t_{max}，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値は，ロスバスタチン単剤投与時と比較して僅かに増加した。一方で，$t_{1/2}$ の中央値，CL/F 及び V_Z/F の平均値には明らかな差はなかった（表 2.7.6.8- 4）。

表 2.7.6.8- 4　　血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng.h/mL)	AUC_{inf} (ng.h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_Z/F (L)
ロスバスタチン単剤							
n	25	25	25	21	21	21	21
平均値	4.044	3.439	28.33	34.09	6.265	341.8	2891
SD，%CV	1.013，NC	1.458，42.4	12.10，42.7	11.23，32.9	1.675，26.7	173.0，50.6	1002，34.7
最小値，最大値	2.00，5.03	1.36，6.08	8.15，52.6	11.2，54.9	2.80，9.56	182，896	1446，5032
中央値	4.000	3.100	30.48	34.03	6.509	293.8	2808
ロスバスタチン，FDX 併用							
n	26	26	26	24	24	24	24
平均値	4.398	3.908	31.44	35.91	7.115	355.1	3061
SD，%CV	0.9554, NC	1.499, 38.3	14.65, 46.6	14.85, 41.3	2.812, 39.5	242.0, 68.1	938.4, 30.7
最小値，最大値	1.50，5.05	1.22，7.36	6.49，64.0	7.89，68.6	2.15，15.1	146，1268	1515，4555
中央値	5.000	3.745	30.84	34.74	6.764	288.0	2871

NC：not calculable

Source：CL-2003 総括報告書（5.3.3.4-4）Table 12.4.2.1

ロスバスタチン単剤投与時及びロスバスタチン，フィダキソマイシン併用投与時の AUC_{inf} について，調整平均の比（フィダキソマイシン併用／ロスバスタチン単剤）（90%信頼区間）は，1.0969

（0.9899，1.2156）で 90%信頼区間が 1 を含み，0.80～1.25 に含まれた。このことからフィダキソマイシンはロスバスタチンの AUC_{inf} に影響を与えず，薬物相互作用もないと考えられた。

ロスバスタチン単剤及びロスバスタチン，フィダキソマイシン併用の C_{max} について，調整平均の比（フィダキソマイシン併用／ロスバスタチン単剤）(90%信頼区間) は, 1.1727 (1.0649, 1.2915) で 90%信頼区間が 1 を含まず, また, 90%信頼区間が 0.80～1.25 に含まれなかった（表 2.7.6.8- 5）。

表 2.7.6.8- 5　　ロスバスタチンの薬物動態パラメータのロスバスタチン単剤投与時とフィダキソマイシンとの併用投与時での比較：PKAS

パラメータ	ロスバスタチン単剤		ロスバスタチン，FDX 併用		併用／単剤	90%信頼区間
	n	調整平均	n	調整平均		
AUC_{inf} (ng.h/mL)	21	28.52	24	31.29	1.0969	0.9899, 1.2156
C_{max} (ng/mL)	25	3.078	26	3.609	1.1727	1.0649, 1.2915

Source：CL-2003 総括報告書（5.3.3.4-4）Table 12.4.4

フィダキソマイシンの薬物動態

ロスバスタチン，フィダキソマイシン併用投与時のフィダキソマイシンの C_{max} の平均値がフィダキソマイシン単剤投与時と比較して，僅かに増加した。一方で，t_{max}，AUC_{tau} 及び CL/F の平均値には明らかな差はなかった（表 2.7.6.8- 6）。

表 2.7.6.8- 6　　血漿中フィダキソマイシンの薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng.h/mL)	CL/F (L/h)
FDX 単剤				
n	26	26	22	22
平均値	2.600	5.638	38.69	6288
SD，%CV	1.672, NC	2.642, 46.9	22.84, 59.0	2294, 36.5
最小値，最大値	0.500，6.00	1.85，13.7	19.0，118	1697，10527
中央値	2.010	5.225	30.16	6634
ロスバスタチン，FDX 併用				
n	26	26	26	26
平均値	1.937	6.347	38.91	6445
SD，%CV	1.743, NC	3.279, 51.7	21.87, 56.2	2955, 45.8
最小値，最大値	0.500，5.03	2.22，16.4	15.0，115	1746，13364
中央値	1.020	5.265	30.89	6474

NC：not calculable

Source：CL-2003 総括報告書（5.3.3.4-4）Table 12.4.3.3

OP-1118 の薬物動態

ロスバスタチン，フィダキソマイシン併用投与時の OP-1118 の C_{max} の平均値がフィダキソマイシン単剤投与時と比較して，僅かに増加した。一方で，t_{max}（平均値及び中央値），AUC_{tau}，CL/F の平均値には明らかな差はなかった（表 2.7.6.8- 7）。

表 2.7.6.8- 7　　血漿中 OP-1118 の薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{tau} (ng.h/mL)	CL/F (L/h)
FDX 単剤				
n	26	26	23	23
平均値	2.889	12.92	90.64	2345
SD, %CV	1.557, NC	5.381, 41.6	39.43, 43.5	825.1, 35.2
最小値，最大値	1.00，6.00	4.78，28.6	38.6，233	800，4841
中央値	2.510	11.60	83.25	2243
ロスバスタチン，FDX 併用				
n	26	26	25	25
平均値	2.032	13.81	89.32	2376
SD, %CV	1.552, NC	4.894, 35.4	34.28, 38.4	886.5, 37.3
最小値，最大値	0.520，6.02	5.69，26.2	41.0，199	937，4551
中央値	1.510	13.40	82.54	2263

NC：not calculable

Source：CL-2003 総括報告書（5.3.3.4-4）Table 12.4.3.5

2.7.6.8.4　安全性の結果

有害事象

試験全体で 14 例に 30 件（ロスバスタチン単剤：3 例 6 件，フィダキソマイシン単剤：10 例 20 件，ロスバスタチン，フィダキソマイシン併用：3 例 4 件）の有害事象が発現した。30 件の有害事象のうち軽度が 28 件で，中等度が 2 件（挫傷及び失神，いずれもロスバスタチン単剤投与時に発現）であったが，中等度の有害事象はともに治験薬との関連性が否定された。副作用は 12 例に 23 件（ロスバスタチン単剤：1 例 1 件，フィダキソマイシン単剤：10 例 20 件，ロスバスタチン，フィダキソマイシン併用：2 例 2 件）に発現した。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は発現しなかった（表 2.7.6.8- 8）。

表 2.7.6.8- 8　　有害事象の要約：SAF

	ロスバスタチン単剤 (n=25)	FDX 単剤 (n=26)	ロスバスタチン, FDX 併用 (n=26)	合計 (n=26)
全ての有害事象	3 (12.0) 6	10 (38.5) 20	3 (11.5) 4	14 (53.8) 30
軽度	2 (8.0) 4	10 (38.5) 20	3 (11.5) 4	13 (50.0) 28
中等度	1 (4.0) 2	0	0	1 (3.8) 2
重度	0	0	0	0
副作用	1 (4.0) 1	10 (38.5) 20	2 (7.7) 2	12 (46.2) 23
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0
中止に至った副作用	0	0	0	0

例数（割合）件数

Source：CL-2003 総括報告書（5.3.3.4-4）Table 12.6.1.1，Table 12.6.1.4

ロスバスタチン単剤，フィダキソマイシン単剤又はロスバスタチン，フィダキソマイシン併用のいずれかで2例以上に発現した有害事象は，腹部不快感（フィダキソマイシン単剤：6例［23.1%］），便秘（ロスバスタチン単剤：1例［4.0%］，フィダキソマイシン単剤：2例［7.7%］），鼓腸（フィダキソマイシン単剤：3例［11.5%］）及び無力症（フィダキソマイシン単剤：2例［7.7%］）であった（表 2.7.6.8- 9）。

表 2.7.6.8- 9　　器官分類別症状別の有害事象：SAF

MedDRA/J version 14.1 System Organ Class Preferred Term	ロスバスタチン単剤 （n=25）	FDX 単剤 （n=26）	ロスバスタチン，FDX 併用 （n=26）	合計 （n=26）
胃腸障害	2 (8.0)	10 (38.5)	0	12 (46.2)
腹部不快感	0	6 (23.1)	0	6 (23.1)
腹痛	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)
便秘	1 (4.0)	2 (7.7)	0	3 (11.5)
おくび	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)
鼓腸	0	3 (11.5)	0	3 (11.5)
悪心	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (7.7)	0	2 (7.7)
無力症	0	2 (7.7)	0	2 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
挫傷	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)
頚部痛	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)
神経系障害	1 (4.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (11.5)
浮動性めまい	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
頭痛	0	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (7.7)
失神	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
精神障害	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
気分変化	1 (4.0)	0	0	1 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)
口腔咽頭痛	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (7.7)
紅斑	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)
丘疹性皮疹	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)

例数（割合）

Source：CL-2003 総括報告書（5.3.3.4-4）Table 12.6.1.2

ロスバスタチン単剤，フィダキソマイシン単剤又はロスバスタチン，フィダキソマイシン併用のいずれかで2例以上に発現した副作用は，腹部不快感（フィダキソマイシン単剤：6例［23.1%］），便秘（ロスバスタチン単剤：1例［4.0%］，フィダキソマイシン単剤：2例［7.7%］），鼓腸（フィダキソマイシン単剤：3例［11.5%］）及び無力症（フィダキソマイシン単剤：2例［7.7%］）であった（表 2.7.6.8- 10）。

表 2.7.6.8- 10　　器官分類別症状別の副作用：SAF

MedDRA/J version 14.1 System Organ Class Preferred Term	ロスバスタチン単剤 (n=25)	FDX 単剤 (n=26)	ロスバスタチン，FDX 併用 (n=26)	合計 (n=26)
胃腸障害	1 (4.0)	10 (38.5)	0	11 (42.3)
腹部不快感	0	6 (23.1)	0	6 (23.1)
腹痛	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)
便秘	1 (4.0)	2 (7.7)	0	3 (11.5)
おくび	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)
鼓腸	0	3 (11.5)	0	3 (11.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (7.7)	0	2 (7.7)
無力症	0	2 (7.7)	0	2 (7.7)
神経系障害	0	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (7.7)
頭痛	0	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (7.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (7.7)
紅斑	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)
丘疹性皮疹	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)

例数（割合）

Source：CL-2003 総括報告書（5.3.3.4-4）Table 12.6.1.3

死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象

本試験では死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

本試験では臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化はなかった。

バイタルサイン

本試験では臨床的に重要と判断されたベースラインからの変化はなかった。

12 誘導心電図

本試験では臨床的に重要と判断された異常はなかった。

2.7.6.8.5　結論

- フィダキソマイシン 200 mg を 1 日 2 回投与との併用下で，フィダキソマイシンの腸管トランスポーターの基質であるロスバスタチン 10 mg を単回投与したとき，フィダキソマイシンはロスバスタチンの AUC_{inf} に影響を及ぼさなかったが，C_{max} を僅かに増加させた。
- ロスバスタチンの t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F 及び V_Z/F はロスバスタチン単剤投与時とフィダキソマイシンとの併用投与時で明らかな差はなかった。
- フィダキソマイシン及び OP-1118 の PK パラメータは，フィダキソマイシン単剤投与時とロスバスタチン 10 mg 単回投与との併用投与時で明らかな差はなかった。

- 健康男性被験者にフィダキソマイシンを反復投与したときの安全性及び忍容性は，ロスバスタチン単回投与との併用投与時でも良好であった。

2.7.6.9　海外第 2 相試験［OPT-80 Phase 2A］（添付資料番号 5.3.5.1-1）

2.7.6.9.1　試験方法

試験の標題：An Open-Label, Dose Ranging, Randomized Clinical Evaluation of OPT-80 in Patients with *Clostridium difficile*-associated Diarrhea (CDAD)

治験実施施設：米国及びカナダ 5 施設

公表文献：

- Louie T, Miller M, Donskey C, Mullane K, Goldstein EJ. Clinical outcomes, safety, and pharmacokinetics of OPT-80 in a phase 2 trial with patients with Clostridium difficile infection. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jan;53:223-8.
- Louie TJ, Emery J, Krulicki W, Byrne B, Mah M. OPT-80 eliminates Clostridium difficile and is sparing of bacteroides species during treatment of C. difficile infection. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Jan;53:261-3.

試験期間

試験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的

- proof of principle 試験として，軽度から中等度の *C difficile* 関連下痢（CDAD）患者を対象として，フィダキソマイシンの安全性を検討し，予備的に臨床的評価を行う。

試験方法

本試験は非盲検，ランダム化，多施設共同試験として実施した。100 mg/日群（50 mg を 12 時間ごと），200 mg/日群（100 mg を 12 時間ごと）及び 400 mg/日群（200 mg を 12 時間ごと）を設定し，患者をいずれかの投与群にランダムに割り付け，10 日間投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：45 例

解析時：48 例

被験者数設定の根拠

本試験では正式に統計学的な設計に基づいた被験者数設定は行わなかった（ただし，有効率の平均を 85%と想定し，群間差が 18%以内であった場合，統計学的に有意な差はないと判断すると想定し，各群 15 例とした）。

対象被験者

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 軽度から中等度の CDAD に罹患しており，入院又は外来での治療の可能性がある 18 歳超の男女

   CDAD の定義は以下のとおり。

   - 下痢：排便習慣が変化し，24 時間以内の無形便の排便回数が 3 回以上又は 36 時間以内の軟便又は水様便の排便回数が 6 回を超えること
   - 便中に *C. difficile* の Toxin A 又は Toxin B が検出されること
2. 妊娠可能な女性患者は，以下の基準を両方満たさなければならないこととした。
   - 妊娠検査で妊娠していないことが確認されており，授乳していないこと
   - 妊娠可能な年齢の場合，避妊具を用いて治験薬の最終投与後 4 週間の避妊に合意すること
3. 文書による同意を取得した患者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は，本試験の対象から除外した。

1. 重度又は生命を脅かす CDAD（白血球数> 30×10^9/L，体温> 40°C，低血圧及び敗血症性ショック，腹膜刺激症状，重大な脱水又は 24 時間以内の無形便の排便回数が 12 回を超える）に罹患している患者
2. CDAD に関連がない生命を脅かす又は重篤な疾患に罹患している患者
3. 以下の薬剤を使用している患者
   - バンコマイシン，メトロニダゾール，バシトラシン又はそれらに関連する薬剤。ただし，治験担当医師が便中 Toxin 検査の結果を知る前に治療を開始することが臨床的に必須であると考えた場合には，メトロニダゾール又はバンコマイシンの 3 回未満かつ 24 時間以内の投与は可とした。
   - CDAD の治療を目的とした薬剤
   - その他の抗生物質
4. スケジュールに従った治験薬の服用，採血及び便検体の提供など，治験実施計画書を遵守できない又は遵守する意思がない患者
5. スクリーニング前 1 カ月又は他の治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い期間以内に，他の臨床試験に参加していた患者
6. 潰瘍性大腸炎又はクローン病の既往を有する患者
7. 過去 3 カ月以内に，複数回（1 回超）CDAD を再発したことがある患者（1 回の再発は許容）

治験薬，ロット番号

フィダキソマイシン 50 mg カプセル，04J40

治験薬の投与量及び投与方法

割り付けられた投与群（100 mg/日群［50 mg を 12 時間ごと］，200 mg/日群［100 mg を 12 時間ごと］又は 400 mg/日［200 mg を 12 時間ごと］）に基づき，フィダキソマイシンを 1 日 2 回 10 日間投与した。

治験薬投与期間

10 日間

評価項目

有効性

主要評価項目

- 臨床的治癒：治験担当医師による治癒か無効かの判定
- CDAD の症状の緩和：治験薬投与後 10 日目（Day 10）までに発熱，腹痛及び白血球数上昇などの他の徴候／症状が発現することなく，1 日の排便回数が 3 回以下となることと定義した。

副次評価項目

- 治験薬投与後 6 週間以内の臨床的再発：1 日 3 回以上の無形便（軟便又は水様便）の排便かつ *C. difficile* Toxin A 又は Toxin B の便検査結果が陽性であることと定義した。
- 下痢消失までの期間
- 腸内細菌叢への影響

薬物動態

- 血漿中フィダキソマイシン濃度，血漿中 OP-1118 濃度
- 糞中フィダキソマイシン濃度，糞中 OP-1118 濃度

安全性

- 有害事象，臨床検査値，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，下記の基準に従って判定した。

- 軽度：被験者に重大な不快感を与えない又は日常の活動に支障はない場合。被験者に自覚症状はあるが，忍容性がある場合
- 中等度：日常の活動に支障があり，不自由又は懸念のある状態であるが，日常の活動は継続できる状態
- 重度：日常の活動に重大な支障があり，被験者が日常の活動を継続できない場合

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，下記の基準に従い，治験担当医師の臨床判断に基づいて判定された。

- 否定できる（Not related）
  治験薬投与と妥当な時間的関係がない。又は別の原因（基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療）で妥当な説明ができる。
- 関連あるかもしれない（Possible）
  治験薬投与と妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過を含む）があり，治験薬が原因である可能性が排除できない（関連が疑われる薬やその薬のアナログで同様の事象の報告がある場合や薬理学的効果と考えられる場合）。しかし，基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療が原因とも考えられる。
- たぶん関連あり（Probable）
  治験薬投与と妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過を含む）があり，基礎疾患，合併症，併用薬又は併用治療などの他の原因を排除できる。
- 関連あり（Definite）
  治験薬投与と妥当な時間的関係（治験薬の投与中止後の経過を含む）があり，治験薬投与との因果関係が十分に考えられる。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：

ランダム化され 1 回以上治験薬を投与され，安全性の評価項目が測定された患者

Modified Intent-to-Treat（mITT）集団：

ランダム化され 1 回以上治験薬を投与され，ベースライン時に下痢の症状又は既往があり，*C. difficile* Toxin 検査結果が陽性の患者

有効性

主要評価項目

- 臨床的治癒：

治験薬投与終了時に治験担当医師が臨床的治癒か無効かを判定した（治験薬投与前に発現していた症状及び徴候の全てが回復していなくても治癒と判断した）。

- CDAD の症状の緩和：

症状の緩和を治験薬投与後 10 日目（Day 10）までに発熱（37.7℃ 以上），腹痛及び白血球数の正常範囲を超えた上昇などの他の兆候／症状が発現することなく，1 日の排便回数が 3 回以下となることと定義し，この定義に合致した場合「緩和あり」とした。症状の緩和の定義に合致しない場合「緩和なし」とした。1 つでもパラメータ（排便，発熱，腹痛又は白血球数）が欠測であっ

た場合は「不明」とした。各分類（緩和あり，緩和なし又は不明）にあてはまる被験者の数及び割合を投与群別に要約した。「緩和なし」と判定された被験者の割合の群間差（低用量 – 高用量）の両側 95%信頼区間を算出した。

副次評価項目

- 臨床的再発：

臨床的再発を，治験薬投与後 6 週間以内（Day 17～Day 52）に 1 日 3 回以上の無形便（軟便又は水様便）の排便があるかつ *C. difficile* Toxin A 又は Toxin B の便検査結果が陽性であることと定義し，この定義に合致した場合「再発あり」とし，合致しない場合は「再発なし」とした。各分類（再発あり又は再発なし）にあてはまる被験者の数及び割合を投与群別に要約した。

- 下痢消失までの期間：

下痢消失までの期間の要約統計量を投与群ごとに算出した。要約統計量には，下痢が回復した被験者数, 打ち切りの被験者数, 下痢消失までの期間の中央値及びその 95%信頼区間が含まれた。Day 10 までに回復しなかった下痢及び中止例については, Day 10 で打ち切りとした。Kaplan-Meier 法により生存関数を推定し，一般化 Wilcoxon 検定により 3 つの投与群を比較した。また，両側 P 値が 0.05 以下のとき，統計学的に有意であると判断した。

- 腸内細菌叢への効果：

無効例又は臨床再発例の *C. difficile* 毒素と培養に関する結果を示した。

薬物動態

- 血漿中フィダキソマイシン濃度，血漿中 OP-1118 濃度

測定可能であった血漿中フィダキソマイシン濃度，血漿中 OP-1118 濃度に関するデータを提示した。

- 糞中フィダキソマイシン濃度，糞中 OP-1118 濃度

糞中フィダキソマイシン濃度，糞中 OP-1118 濃度に関するデータを提示した。

安全性

有害事象について，MedDRA/J version 7.1 を用い器官別大分類と基本語に従って分類した。

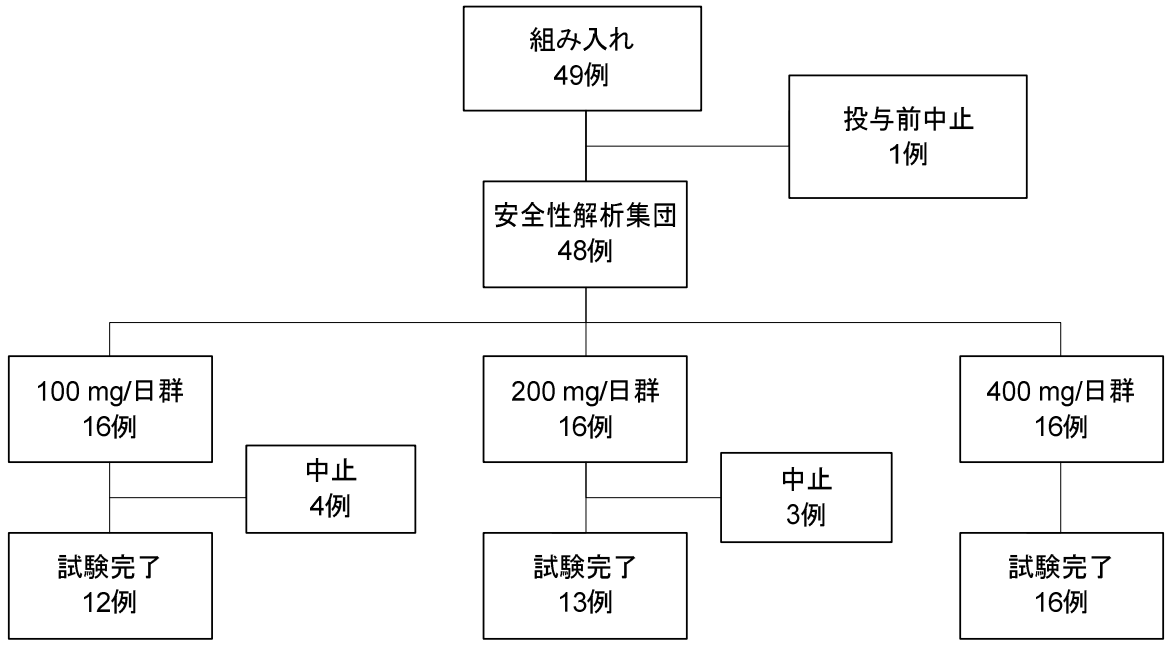
2.7.6.9.2 試験対象

被験者の内訳

本試験では 49 例が 100 mg/日，200 mg/日，400 mg/日のいずれかの投与群にランダムに割り付けられた。400 mg/日群の 1 例が治験薬投与前に中止となり，48 例（100 mg/日群，200 mg/日群，400 mg/日群，各 16 例）が治験薬を投与された。100 mg/日群では 4 例が中止（同意撤回 1 例，服薬不遵守及び効果不十分 1 例，効果不十分 1 例，その他 1 例）となり，12 例が試験を完了した。200 mg/日群では 3 例が中止（効果不十分 2 例，その他 1 例）となり，13 例が試験を完了した。400 mg/日群では中止例はなく，16 例全例が試験を完了した（図 2.7.6.9- 1）。

100 mg/日群及び 200 mg/日群では 16 例全例が SAF 及び mITT 集団に含まれた。400 mg/日群では，治験薬投与前に中止した 1 例を除いた 16 例が安全性解析対象集団に含まれ，mITT 集団では，治験薬投与前に中止した 1 例に加えて，CDAD に関する選択基準を満たさなかった 1 例を除いた 15 例が含まれた（表 2.7.6.9- 1）。

図 2.7.6.9- 1　　被験者の内訳



Source：OPT-80-P2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 1

表 2.7.6.9- 1　　解析対象集団

	100 mg/日群 （n=16）	200 mg/日群 （n=16）	400 mg/日群 （n=17）
安全性解析対象集団	16 (100.0%)	16 (100.0%)	16 (94.1%)
mITT 集団	16 (100.0%)	16 (100.0%)	15 (88.2%)

例数（割合）

Source：OPT-80-P2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 5

人口統計学的特性

患者の多くは女性であった。女性の割合は 400 mg/日群と比べて，100 mg/日群及び 200 mg/日群で高かった。患者のほとんどは白人であった。年齢，体重及び BMI の平均値は投与群間で明らかな差はなかったが，100 mg/日群の身長の平均値が他の投与群と比べて僅かに低かった（表 2.7.6.9-2）。

表 2.7.6.9- 2　　被験者の人口統計学的特性：SAF

パラメータ	100 mg/日群 （n=16）	200 mg/日群 （n=16）	400 mg/日群 （n=16）
性別，例数（割合）			
女性	10 (62.5%)	11 (68.8%)	9 (56.3%)
男性	6 (37.5%)	5 (31.3%)	7 (43.8%)
人種，例数（割合）			
白人	14 (87.5%)	15 (93.8%)	14 (87.5%)
黒人	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0
アジア人	0	0	1 (6.3%)
ヒスパニック	0	0	0
東インド人，アメリカンインディアン	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)
年齢（歳）			
n	16	16	16
平均値（SD）	56.3 (17.78)	53.1 (22.97)	55.3 (17.69)
中央値（最小値，最大値）	54.5 (28.0，89.0)	55.5 (18.0，88.0)	56.0 (18.0，90.0)
体重（kg）			
n	16	15	16
平均値（SD）	69.2 (14.00)	68.4 (11.46)	67.5 (13.56)
中央値（最小値，最大値）	69.3 (38.0，89.0)	66.0 (52.0，96.0)	65.2 (40.0，88.2)
身長（cm）			
n	16	15	16
平均値（SD）	163.8 (15.52)	166.4 (9.48)	166.2 (13.18)
中央値（最小値，最大値）	162.1 (122.0，187.5)	170.0 (150.0，178.0)	163.8 (142.0，193.0)
BMI（kg/m^2）			
n	16	15	16
平均値（SD）	25.8 (3.89)	24.9 (4.50)	24.3 (2.52)
中央値（最小値，最大値）	25.0 (17.0，34.0)	24.0 (17.0，32.0)	24.5 (20.0，28.0)

Source：OPT-80-P2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 6

ベースライン値の特性

一日の排便回数の平均値（SD）は，100 mg/日群で 6.8（2.57）回，200 mg/日群で 6.3（2.62）回，400 mg/日群で 7.1（3.24）回であり，100 mg/日群及び 200 mg/日群と比較して，400 mg/日群で僅かに高かった。*C. difficile* Toxin の結果は全ての患者で陽性であった。白血球数の平均値（SD）は，100 mg/日群で 7.9（2.62）× 10^9/L，200 mg/日群で 9.7（5.72）× 10^9/L，400 mg/日群で 8.6（3.10）× 10^9/L であり，100 mg/日群及び 400 mg/日群と比較して，200 mg/日群で僅かに高かった。体温の平均値は投与群間で明らかな差はなかった（表 2.7.6.9- 3）。

表 2.7.6.9- 3　　ベースライン値の特性：SAF

パラメータ	100 mg/日群	200 mg/日群	400 mg/日群
一日の排便回数			
n	16	16	16
平均値（SD）	6.8 (2.57)	6.3 (2.62)	7.1 (3.24)
中央値（最小値，最大値）	6.5 (3.0，10.0)	5.5 (3.0，12.0)	7.0 (2.0，12.0)
C. difficile Toxin，例数（割合）			
陽性	16 (100.0%)	16 (100.0%)	16 (100.0%)
陰性	0	0	0
白血球数（10^9/L）			
n	16	15	16
平均値（SD）	7.9 (2.62)	9.7 (5.72)	8.6 (3.10)
中央値（最小値，最大値）	7.5 (3.8，13.8)	8.0 (1.4，24.0)	8.6 (4.0，13.2)
体温（℃）			
n	16	16	16
平均値（SD）	36.6 (0.44)	36.5 (0.32)	36. (0.45)
中央値（最小値，最大値）	36.6 (35.9，37.4)	36.5 (36.0，37.0)	36.4 (35.6，37.5)

Source：OPT-80-P2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 7

2.7.6.9.3　有効性の結果

主要評価項目

臨床的治癒

組み入れられた 49 例のうち，4 例が投与前又は 1 回の投与のみで中止したため，治療終了時に臨床的治癒が評価可能であった患者は 45 例であった。45 例のうち，100 mg/日群及び 200 mg/日群で 2 例ずつ無効例がみられ，200 mg/日群の 1 例では *C. difficile* Toxin が陽性で，残り 3 例では陰性であった。また，400 mg/日群の患者では無効例はみられなかった。

CDAD の症状の緩和

緩和ありと判定された患者は，100 mg/日群で 6 例（37.5%），200 mg/日群で 8 例（50.0%）及び 400 mg/日群で 13 例（86.7%）であり，最も効果がみられたのは 400 mg/日群であった。また，治療効果に用量反応性がみられた（表 2.7.6.9- 4）。

表 2.7.6.9- 4　　CDAD の症状の緩和：mITT 集団

	100 mg/日群 （n=16）	200 mg/日群 （n=16）	400 mg/日群 （n=15）
緩和あり	6 (37.5%)	8 (50.0%)	13 (86.7%)
緩和なし	9 (56.3%)	6 (37.5%)	2 (13.3%)
不明	1 (6.3%)	2 (12.5%)	0
緩和なしと判定された患者の割合の群間差（95%信頼区間）			
100 mg/日群 －200 mg/日群		18.8% (-18.3%, 55.8%)	
100 mg/日群 －400 mg/日群		42.9% (9.8%, 76.0%)	
200 mg/日群 －400 mg/日群		24.2% (-8.5%, 56.8%)	

Source：OPT-80-P2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 8

副次評価項目

臨床的再発

100 mg/日群で Day 10 までに緩和ありと判定された患者のうち, 再発がみられたのは 1 例（16.7%）のみで，残りの患者 5 例（83.3%）では再発はみられなかった。200 mg/日群で Day 10 までに緩和ありと判定された患者のうち，再発がみられた患者はいなかった。400 mg/日群で Day 10 までに緩和ありと判定された患者のうち, 再発がみられたのは 1 例（7.7%）のみで, 多くの患者 12 例（92.3%）で再発はみられなかった（表 2.7.6.9- 5）。なお，統計解析計画書上では CDAD の症状の緩和ありの患者のみを解析の対象としたが，臨床的治癒と判定された患者全例でも臨床的再発の有無を確認するため，治験薬最終投与後 6 週間の観察を行った。その結果，臨床的治癒と判定されたが Day 10 までに緩和ありと判定されなかった患者で，臨床的再発はみられなかった。

表 2.7.6.9- 5　　臨床的再発：mITT 集団で Day 10 までに緩和ありと判定された患者

	100 mg/日群	200 mg/日群	400 mg/日群
再発なし	5 (83.3)	8 (100.0)	12 (92.3)
再発あり	1 (16.7)	0	1 (7.7)

例数（割合）

Source：OPT-80-P2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 9

下痢消失までの期間

下痢消失までの期間の中央値は，100 mg/日群で 5.5 日，200 mg/日群で 3.5 日，400 mg/日群で 3.0 日であり，用量の増加に伴って減少する傾向がみられた。各投与群の下痢消失までの期間について一般化 Wilcoxon 検定を行った結果，統計学的に有意な差はみられなかった（表 2.7.6.9- 6）。

表 2.7.6.9- 6　　下痢消失までの期間：mITT 集団

	100 mg/日群（n=16）	200 mg/日群（n=16）	400 mg/日群（n=15）	P 値
下痢消失例数	10	12	14	-
打ち切り例数 [a]	6	4	1	-
中央値（日）[b]	5.5	3.5	3.0	-
中央値の 95%信頼区間（日）[b]	(3.0，-[c])	(2.0, 7.0)	(3.0, 4.0)	-
P 値	-	-	-	0.1912

a：下痢が回復しなかった患者

b：Kaplan-Meier 推定値

c：Day 10 に打ち切り

Source：OPT-80-P2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 10

腸内細菌叢への影響

1 施設でフィダキソマイシンが正常細菌叢に与える影響を検討するため，糞中の細菌叢の評価を行った。治験薬最終投与日に無効と判定された 4 例のうち, 200 mg/日群の 1 例で *C. difficile* Toxin が陽性で, 200 mg/日群の 1 例及び 100 mg/日群の 2 例で *C. difficile* Toxin が陰性であった。*C. difficile*

Toxin 陽性であった患者では，治験薬投与前に採取された糞中から *C.difficile* が検出されたが，3 回目の投与後に採取された糞中から *C.difficile* は検出されなかった。*C. difficile* Toxin が陰性であった患者 3 例では，無効と判断された日に採取された糞中から *C.difficile* は検出されなかった。

再発がみられた 2 例では，治験薬投与前に採取された糞中から *C.difficile* が検出されたが，Day 10 に採取された糞中から *C.difficile* は検出されなかった。しかし，再発時に採取された糞中からは *C.difficile* が検出された。

2.7.6.9.4 薬物動態の結果

血漿中フィダキソマイシン濃度，血漿中 OP-1118 濃度

反復投与後の血漿中フィダキソマイシン濃度の多くは検出限界未満であったが，測定可能であった血漿中濃度データを有する患者の割合は，用量の増加に伴い増加した。Day 1 及び Day 10 で測定可能であった血漿中フィダキソマイシン濃度の範囲は，100 mg/日群で 9.45～12.3 ng/mL，200 mg/日群で 5.12～93.7 ng/mL 及び 400 mg/日群で 5.32～84.9 ng/mL であった。測定可能であった血漿中 OP-1118 濃度データも，用量の増加に伴い増加した。Day 1 及び Day 10 で測定可能であった血漿中 OP-1118 濃度の範囲は，100 mg/日群で 5.23～77.2 ng/mL，200 mg/日群で 5.12～154.3 ng/mL 及び 400 mg/日群で 5.92 ～402.3 ng/mL であった。

糞中フィダキソマイシン濃度，糞中 OP-1118 濃度

Day 10 のフィダキソマイシンの糞中濃度の範囲は，100 mg/日群で 81.9～558.3 μg/g，200 mg/日群で 11.7 ～786.7 μg/g 及び 400 mg/日群で 389.0～3974.8 μg/g であった。Day 10 の OP-1118 の糞中濃度の範囲は，100 mg/日群で 140.8 ～1050.6 μg/g，200 mg/日群で 16.3～937.8 μg/g 及び 400 mg/日群で 211.0 ～1535.2 μg/g であった。糞中濃度が 1000 μg/g 以上の患者（いずれも 400 mg/日群）で，有害事象はみられなかった。

2.7.6.9.5 安全性の結果

有害事象

試験全体で，9 例に 21 件の有害事象が発現した。各投与群の有害事象の発現割合は，100 mg/日群で 25.0%（4/16 例），200 mg/日群で 25.0%（4/16 例），400 mg/日群で 6.3%（1/16 例）で，有害事象の発現に用量反応性はみられなかった。多くの有害事象の程度は軽度又は中等度で，重度の有害事象は 2 例にのみ発現した。本試験では副作用は発現しなかった。

試験全体で 2 例以上に発現した有害事象は，胸痛 2 例（100 mg/日群及び 200 mg/日群：各 1 例），尿路感染 2 例（100 mg/日群及び 200 mg/日群：各 1 例）及び低血圧 2 例（ともに 100 mg/日群）で，その他の有害事象は 1 例のみの発現であった（表 2.7.6.9- 7）。

表 2.7.6.9- 7　　器官分類別症状別の有害事象：SAF

MedDRA/J version 7.1 System Organ Class Preferred Term	100 mg/日群 （n=16）	200 mg/日群 （n=16）	400 mg/日群 （n=16）
全ての有害事象	4 (25.0)	4 (25.0)	1 (6.3)
心臓障害	1 (6.3)	0	0
うっ血性心不全	1 (6.3)	0	0
胃腸障害	0	2 (12.5)	0
胃腸出血	0	1 (6.3)	0
慢性膵炎	0	1 (6.3)	0
全身障害および投与局所様態	1 (6.3)	1 (6.3)	0
胸痛	1 (6.3)	1 (6.3)	0
感染症および寄生虫症	3 (18.8)	2 (12.5)	0
気管支炎	1 (6.3)	0	0
感染	1 (6.3)	0	0
肺炎	1 (6.3)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (6.3)	0
尿路感染	1 (6.3)	1 (6.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (6.3)	0
転倒	0	1 (6.3)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (6.3)
水分過負荷	0	0	1 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	0	0
四肢痛	1 (6.3)	0	0
神経系障害	0	1 (6.3)	0
脳出血	0	1 (6.3)	0
腎および尿路障害	1 (6.3)	0	0
腎結石症	1 (6.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	0	0
呼吸困難	1 (6.3)	0	0
血管障害	2 (12.5)	0	0
低血圧	2 (12.5)	0	0

例数（割合）

Source：OPT-80-P2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11

死亡

本試験では200 mg/日群の1例が死亡した。本患者は85歳の白人女性で2004年12月11日（Day 10）にブドウ球菌性敗血症及び脳出血を発現し，2004 年 12 月 17 日（Day 16）に死亡した。ブドウ球菌性敗血症及び脳出血の程度はともに重度と判定され，治験薬との関連性は否定できると判定された（表 2.7.6.9- 8）。本患者の詳細を［OPT-80-P2A 総括報告書 12.3.2.1 Deaths (Narratives)］に示す。

表 2.7.6.9- 8　　死亡例：SAF

被験者番号	人種／性別	年齢	投与群	事象名（基本語）MedDRA/J version 7.1	発現日／終了日	程度	重篤／非重篤	関連性
[redacted]	白人／女性	[redacted] 歳	200 mg/日群	ブドウ球菌性敗血症	2004 年 12 月 11 日／2004 年 12 月 17 日	重度	重篤	否定できる
				脳出血	2004 年 12 月 11 日／2004 年 12 月 17 日	重度	重篤	否定できる

Source：OPT-80-P2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12，Appendix 16.2.12

重篤な有害事象

本試験では 5 例に重篤な有害事象（死亡を含む）が発現した。100 mg/日群では，中等度の下痢（後に腎結石症と診断）及び重度のうっ血性心不全の悪化（基本語ではうっ血性心不全）が各 1 例に発現した。200 mg/日群では，重度のブドウ球菌性敗血症及び脳出血，中等度の胃腸出血及び胸痛が各 1 例に発現した（ブドウ球菌性敗血症及び脳出血は同一患者で発現）。400 mg/日群では，重篤な有害事象は発現しなかった。また，いずれの有害事象も治験薬との関連性は否定できると判定された（表 2.7.6.9- 9）。重篤な有害事象が発現した患者の詳細を［OPT-80-P2A 総括報告書 12.3.2.2 Other Serious Adverse Events (Narratives)］に示す。

表 2.7.6.9- 9　　重篤な有害事象（死亡例含む）：SAF

被験者番号	人種／性別	年齢	投与群	事象名（基本語）MedDRA/J version 7.1	発現日／終了日	程度	関連性	転帰
[redacted]	白人／男性	[redacted] 歳	100 mg/日群	下痢 [a]	2005 年 3 月 20 日／2005 年 3 月 22 日	中等度	否定できる	回復
[redacted]	黒人／男性	[redacted] 歳	100 mg/日群	うっ血性心不全	2005 年 4 月 25 日／2005 年 5 月 6 日	重度	否定できる	回復
[redacted]	白人／女性	[redacted] 歳	200 mg/日群	ブドウ球菌性敗血症	2004 年 12 月 11 日／2004 年 12 月 17 日	重度	否定できる	死亡
				脳出血	2004 年 12 月 11 日／2004 年 12 月 17 日	重度	否定できる	死亡
[redacted]	白人／女性	[redacted] 歳	200 mg/日群	胃腸出血	2005 年 5 月 25 日／2005 年 6 月 7 日	中等度	否定できる	回復
[redacted]	白人／女性	[redacted] 歳	200 mg/日群	胸痛	2005 年 2 月 8 日／2005 年 2 月 13 日	中等度	否定できる	回復

a：有害事象名としては腎結石症として一覧表に記載されているが，重篤な有害事象としては下痢と記載。本患者は 1 日 3 回の軟便が 2 日間みられたため，*C.difficile* 検査のため入院した。その際腎結石症への罹患が判明した。

Source：OPT-80-P2A 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 13，Appendix 16.2.13

中止に至った有害事象

本試験では中止に至った有害事象は発現しなかった。

臨床検査値

スクリーニングから治験薬最終投与日までに臨床的に重要と判断された変化はなかった。

バイタルサイン

スクリーニングから治験薬最終投与日までに臨床的に重要と判断された変化はなかった。

12 誘導心電図

スクリーニングから治験薬最終投与日までに臨床的に重要と判断された異常及び有害事象として報告された異常はなかった。

2.7.6.9.6 結論

- 臨床的治癒が評価可能であった 45 例のうち，100 mg/日群及び 200 mg/日群で 2 例ずつ無効例がみられたが，400 mg/日群の患者では無効例はみられなかった。
- フィダキソマイシンの投与によって CDAD の症状の緩和がみられ，緩和がみられた患者の割合は用量の増加に伴い増加した。また，下痢消失までの期間は用量の増加に伴い短縮した。
- CDAD の症状が緩和ありと判定された患者で, 治験薬投与後 10 日目までに再発がみられたのは，100 mg/日群及び 400 mg/日群の各 1 例のみであった。
- 血漿中フィダキソマイシン濃度の多くは検出限界未満であったが，測定可能であった血漿中濃度データを有する患者の割合は，用量の増加に伴い増加した。糞中フィダキソマイシン濃度も用量の増加に伴い増加した。
- CDAD 患者にフィダキソマイシンを 100 mg/日，200 mg/日又は 400 mg/日を 10 日間投与したときの忍容性は，いずれの投与量でも良好であった。

2.7.6.10 海外第 3 相試験［101.1.C.003］（添付資料番号 5.3.5.1-2）

2.7.6.10.1 試験方法

試験の標題：A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea

治験実施施設：米国及びカナダ，102 施設

公表文献：

- Eyre DW, Babakhani F, Griffiths D, Seddon J, Del Ojo Elias C, Gorbach S et al. Whole-genome sequencing demonstrates that fidaxomicin is superior to vancomycin for preventing reinfection and relapse of infection with Clostridium difficile. J Infect Dis. 2014 May 1;209:1446-51.
- Louie TJ, Miller MA, Crook DW, Lentnek A, Bernard L, High KP et al. Effect of age on treatment outcomes in Clostridium difficile infection. J Am Geriatr Soc. 2013 Feb;61:222-30.
- Lee C, Louie TJ, Weiss K, Valiquette L, Gerson M, Arnott W et al. Fidaxomicin versus Vancomycin in the Treatment of Clostridium difficile Infection: Canadian Outcomes. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2016;2016:8048757.
- Weiss K, Louie T, Miller MA, Mullane K, Crook DW, Gorbach SL. Effects of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on response to fidaxomicin or vancomycin in patients with Clostridium difficile-associated diarrhoea. BMJ Open Gastroenterol. 2015;Mar;2:e000028.
- D'Agostino RB Sr, Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S. Risk estimation for recurrent Clostridium difficile infection based on clinical factors. Clin Infect Dis. 2014 May;58:1386-93.
- Mullane KM, Cornely OA, Crook DW, Golan Y, Louie TJ, Miller MA et al. Renal impairment and clinical outcomes of Clostridium difficile infection in two randomized trials. Am J Nephrol. 2013;38:1-11.
- Cornely OA, Miller MA, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Resolution of Clostridium difficile-associated diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. J Clin Oncol. 2013 Jul 1;31:2493-9.
- Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 (Suppl 2):S93-103.
- Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 (Suppl 2):S154-61.
- Louie TJ, Cannon K, Byrne B, Emery J, Ward L, Eyben M et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of Clostridium difficile infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 (Suppl 2):S132-42.
- Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhani F, Donskey CJ. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and Candida species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 (Suppl 2):S121-6.

- Sears P, Crook DW, Louie TJ, Miller MA, Weiss K. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 (Suppl 2):S116-20.
- Weiss K, Allgren RL, Sellers S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for Clostridium difficile infections. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 (Suppl 2):S110-5.
- Figueroa I, Johnson S, Sambol SP, Goldstein EJ, Citron DM, Gerding DN. Relapse versus reinfection: recurrent Clostridium difficile infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 (Suppl 2):S104-9.
- Goldstein EJ, Citron DM, Sears P, Babakhani F, Sambol SP, Gerding DN. Comparative susceptibilities to fidaxomicin (OPT-80) of isolates collected at baseline, recurrence, and failure from patients in two phase III trials of fidaxomicin against Clostridium difficile infection. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Nov;55:5194-9.
- Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis. 2011 Sep;53:440-7.
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011 Feb 3;364:422-31.

試験期間

試験開始日：2006 年 5 月 9 日

試験終了日：2008 年 8 月 21 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的

主要目的

- フィダキソマイシンを投与したときの CDI の治癒率について，バンコマイシンを対照に非劣性を検証する。
- CDI 患者にフィダキソマイシンを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- フィダキソマイシンを投与したときの CDI の再発について，バンコマイシンと比較検討を行う。

その他，探索的評価項目として治癒維持率（global cure rate）と下痢消失までの期間を検討する。

試験方法

本試験は二重盲検，ランダム化，並行群間比較試験として実施した。患者は，フィダキソマイシン群（フィダキソマイシンカプセル 200 mg を 1 日 2 回投与）又はバンコマイシン群（バンコマイシンカプセル 125 mg を 1 日 4 回投与）にランダムに割り付けられ，治験薬を 10 日間投与された。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：664 例

解析時：623 例

被験者数設定の根拠

本試験の被験者数は，治験薬最終投与日（End of therapy）の治癒率についてバンコマイシンに対するフィダキソマイシンの非劣性の検証に基づき設定された。第 1 種の過誤（片側）2.5%，検出力 90%，非劣性マージンを 10%と想定した。また，本試験の基準を満たし，確定した CDI の患者集団に対するフィダキソマイシン及びバンコマイシンの治癒率はともに 85%と想定した。これらの想定をもとに Blackwelder の方法及び Makuch, Simon の方法を用いて，フィダキソマイシンの CDI に対する有効性を検出力約 90%で示す被験者数として，530 例（各群 265 例）が算出された。また，評価不能例を 20%と想定し，組み入れ目標は 664 例とした。

対象被験者

選択基準

以下の基準を全て満たした者を，本試験の対象とした。

1. 以下の定義に合致する CDI に罹患した 16 歳以上の入院又は外来患者の男女
   - 下痢：ランダム化前 24 時間以内に 3 回超の無形便の排便（経直腸的な回収装置を使用している場合には> 200 mL の無形便）がみられること
   - ランダム化前 48 時間以内に便中に *C. difficile* の Toxin A 又は Toxin B がみられること
2. 適切で信頼性の高い避妊法（例：殺精子剤［発泡剤及びジェル］入りのバリア法，子宮内避妊具［IUD］及びホルモン剤による避妊）に同意した妊娠可能な女性患者，閉経後 1 年以上経過した患者又は治験薬投与期間中及び治験薬の最終投与後 4 週間まで避妊することに同意した患者（男女両方）
3. 文書による同意が得られた患者
4. アヘン剤を使用している患者の場合は，ランダム化時に用量が安定しており，治験薬投与期間中に用量が維持できると考えられる患者（治験薬投与期間中は，1 日の投与量が変わらない場合，アヘン剤の頓用は許容した）
5. メトロニダゾールによる治療を行った患者の場合は，メトロニダゾールによる治療を 3 日間以上受けるも効果がみられず，下痢について顕著な臨床的な改善がみられず，本試験の下痢の定義に合致し，Toxin が陽性の患者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当した者は，本試験の対象から除外した。

1. 生命を脅かす又は劇症型 CDI（白血球数> 30×10^9/L，体温> 40°C，低血圧［収縮期血圧 90 mm Hg 未満］及び敗血症性ショック，腹膜刺激症状又は重大な脱水）に罹患している患者
2. 中毒性巨大結腸症の患者
3. 過去にフィダキソマイシンを投与されたことがある患者
4. 妊娠又は授乳中の患者
5. 何らかの原因により 72 時間以内に死亡しそうな患者
6. 経口バンコマイシン，メトロニダゾール，経口バシトラシン，フシジン酸，リファキシミン，ニタゾキサニド又はそれらに関連する薬剤を使用している患者。ただし，治験担当医師が便中 Toxin 検査の結果を知る前に治療を開始することが臨床的に必須であると考えた場合には，メトロニダゾール及びバンコマイシンの 4 回以下かつ 24 時間以内の投与は可とした。治療歴（24 時間以内の治療）がある患者の組み入れは許容したが，CDI に対して治療歴のない患者の組み入れを推奨した。治験担当医師は，可能な限り他の治療の開始前に候補患者を特定すること及び可能な限り本試験に治療歴のない患者を組み入れられるように，自身の治験実施施設の患者に注意を払うことに注力することとした。
7. 治験開始から 7 日間を超えて他の抗菌剤の使用を継続する必要がある患者
8. 下痢をコントロールする（ロペラミド等）又は蠕動運動に影響を及ぼす他の薬剤が必要であると治験担当医師が判断した患者
9. スケジュールに従った治験薬の服用，採血及び便検体の提供などの治験実施計画書の規定を遵守できない又は遵守する意思がない患者
10. スクリーニング前 1 カ月又は他の治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い期間以内に，他の臨床試験に参加し，治験薬を投与された患者
11. 潰瘍性大腸炎又はクローン病の既往を有する患者
12. 過去 3 カ月以内に，複数回（1 回超）CDI を発現した患者（3 カ月以内の 1 回の再発は許容）
13. 治験担当医師によって治験参加が不適当と判断された患者（例：バンコマイシンに対する過敏症を有する患者）

治験薬，ロット番号

フィダキソマイシン 200 mg カプセル，181338，183194，184834，C1236001
バンコマイシン 125 mg カプセル，181160，183026，183600，C1238001
プラセボ，180851，183027，183601

治験薬の投与量及び投与方法

フィダキソマイシン群に割り付けられた患者は，フィダキソマイシン 200 mg カプセルを 12 時間ごとに 1 日 2 回，プラセボを 1 日 2 回の合計 1 日 4 カプセルを服用した。

バンコマイシン群に割り付けられた患者は，バンコマイシン 125 mg カプセルを 6 時間ごとに 1 日 4 回服用した。また，両群とも投与期間は 10 日間とした。

治験薬投与期間

10 日間

評価項目

有効性

主要評価項目

治癒率

治験薬最終投与日（± 2 日）又は試験中止時に，治験担当医師により以下の基準を用いて治癒又は無効と判断された。

治癒

- 治験薬投与終了 2 日後までに，CDI に対する治療が不要と治験担当医師に判断された場合。治験薬投与を中止した患者で，投与中止時よりも前に 2 日続けて無形便の排便が 3 回以下となり良好な状態が維持されていた場合。
- 治験薬投与終了時に無形便の排便回数が著しく減少しており，かつ軽度の腹部不快感が残っているが腸の状態が回復していると治験担当医師が判定した患者は，CDI に対する抗菌薬による新たな治療を必要としない限り，その時点で治癒とみなした。CDI の症状及び徴候の改善に基づき治癒とみなされた患者は，治験薬投与終了後 2～3 日までに再評価した。CDI の症状及び徴候が悪化した場合は無効とみなした。症状が安定し，状態の維持に更なる CDI に対する治療が不要と判断された場合，治癒とみなし再発の有無について追跡調査を実施した。
- 経直腸的な回収装置を使用しており，定期的に液状便を排便していた患者について，試験参加時に比べ，排便量（24 時間での量）が 75%減少したか又は液状便を排便しなくなっていれば，下痢が消失したとみなした。

無効

- 治験担当医師によって，CDI に対する更なる治療が必要と判断されたとき，無効と判断された。治験担当医師は，CDI に対する追加の治療の必要性を，被験者の CDI の状態，下痢及び以下のような CDI の症状及び徴候の有無に基づいて判断した。
  - ・明らかに別の原因（肺炎等）ではない 38.0°C を超える発熱
  - ・明らかに別の原因（肺炎等）ではない $13 \times 10^3/\mu L$ を超える白血球数増加
  - ・1 時間以上持続する中等度以上の腹痛又は中等度以上の腹部圧痛（腹膜刺激症状を含む）

組み入れ時に下痢以外に CDI の症状及び徴候がなかった患者は，治験実施計画書の定義に合致する下痢の継続のみで無効とみなした。

副次評価項目

再発率

後観察時（Day 36～Day 40）又は後観察前に再発がみられたときに，以下の基準を用いて再発あり又は再発なしと判断された。

再発あり

- 無形便の排便頻度が治験薬最終投与日よりも増え，C. difficile の Toxin A，Toxin B のいずれか又はその両方が検出され，CDI に対して抗菌薬による再治療を要すると治験担当医師によって判断された場合。再発ありと判断される場合，便の Toxin 検査が陽性でなければならないとした。迅速検査で Toxin の検出ができなかった場合，非迅速キットを用いた確認検査を行うこととした。

再発なし

- 後観察期間を通して下痢のない状態が維持された場合。CDAD 以外の原因で下痢を発症し，便の C. difficile の Toxin 検査が陰性の場合，再発とはみなさなかった。

探索的評価項目

治癒維持率（global cure rate）

治験薬最終投与時に治癒と判断され，再発がなかった患者の割合と定義した。

下痢消失までの期間

治験薬投与開始日から最初の下痢消失までの日数と定義した。最初の下痢消失は，初めて 2 日続けて無形便の排便が 1 日 3 回以下となり，治験薬投与終了時までそれが維持されることと定義した。経直腸的な回収装置を使用しており正確に排便時間が測定できない患者では，最初の下痢消失を 24 時間の便の量が 75%以上減少することと定義した。間欠的に経直腸的な回収装置を使用している患者では，60 mL の液状便を 1 回の無形便の排泄（1UBM）とし，最初の下痢消失を，初めて連日で 24 時間あたりの液状便の体積が 180 mL 以下になることとして評価した。

微生物学的効果

ベースライン，無効と判断されたとき又は再発がみられたときの該当患者の便サンプルについて，*C. difficile* の培養を行い，感受性試験（最小発育阻止濃度，MIC）及び制限酵素解析（REA）を行った。

薬物動態

- 血漿中フィダキソマイシン濃度，血漿中 OP-1118 濃度
- 糞中フィダキソマイシン濃度，糞中 OP-1118 濃度

安全性

- 有害事象，身体所見，バイタルサイン，臨床検査，12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，下記の基準に従って判定した。

- 軽度：症状，徴候，事象があるが，忍容性がある場合
- 中等度：日常の活動に支障があり，介入的な治療が必要となる可能性がある場合
- 重度：日常の活動が不可能になるか，著しい影響を与え介入的な治療が必要である場合

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，下記の基準に従い，治験担当医師の臨床判断に基づいて判定された。

- 関連の疑いなし（Not suspected）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性がない。他の薬剤，治療又は合併症などの別の原因で十分説明できる。
- 否定できる（Not related）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性がない又は信頼性が低い。別の原因で説明できるような根拠がある。
- おそらく関連なし（Unlikely related）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性はないと考えられ，他の薬剤，薬品又は基礎疾患などの別の原因で十分説明できる。
- 関連の疑いあり（Suspected）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性がある可能性があり，他の薬剤，治療又は合併症などの別の原因で十分な説明ができない。
- 関連あるかもしれない（Possibly related）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性があるが，他の薬剤又は薬品などの別の原因でも説明できる可能性がある。投与中止に関する情報が不十分又は不明確である。
- 関連あり（Definitely related）
  治験薬投与と時間的関連性が十分ある。合併症，他の薬剤又は薬品などの別の原因で説明できない。治験薬の中止により改善がみられる。必要に応じて，確立した方法で再投与した場合，薬理学的又は現象論的に明確に関連性がある。

統計手法

解析対象集団

組み入れ対象集団（Enrolled Population）：

文書による同意が得られた患者

安全性解析対象集団（SAF）：

1 回以上治験薬を投与され，1 つ以上安全性の評価項目が測定された患者

治癒解析用 Modified Intent-to-Treat（mITT）集団（mITT Population for Cure）：

1 回以上治験薬を投与され，Toxin 検査結果が陽性で CDI であることが確認された患者。CDI は以下の 2 つの基準に合致する場合と定義した。

－下痢：ランダム化前 24 時間以内に 3 回超の無形便の排便がみられた場合

－ランダム化前 48 時間以内に便中に *C. difficile* の Toxin A 又は Toxin B がみられた場合

再発解析用 mITT 集団（mITT Population for Recurrence）：

治癒解析用 mITT 集団のなかで，治験薬最終投与日に治癒と判断された患者

治癒解析用 PP 集団（PP Population for Cure）：

治癒解析用 mITT 集団のなかで，以下の基準を満たした患者

－ 臨床的に CDI と確定診断された患者

－ 全ての選択基準を満たし，除外基準に抵触しなかった患者

－ 十分に治験薬を投与された患者：無効例の場合 3 日以上（フィダキソマイシンであれば 6 回以上，バンコマイシンでは 12 回以上）投与されていること。治癒例の場合 8 日以上（フィダキソマイシンであれば 16 回以上，バンコマイシンでは 32 回以上）投与されていること。

－ 治験薬最終投与日に臨床的な評価を受けた患者

－ 以下のような重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった患者

・有効性の評価に影響を与える CDI に対する他の治療又は薬剤の使用

・開鍵前の盲検下での評価で，重大と判断されたその他の治験実施計画書からの逸脱

再発解析用 PP 集団（PP Population for Recurrence）：

治癒解析用 PP 集団のなかで，以下の基準を満たした患者

－ 治験薬投与最終日に治癒と判断された患者

－ 治験薬投与終了後，再発の有無を確認する期間が 25 日を超えた患者又は治験薬投与終了後 30 日以内に再発がみられた患者

－ 再発の評価に影響を与える CDI に対する治療又は他の薬剤を使用しなかった患者

なお，ランダム化前 96 時間以内に Toxin 検査が陽性であった患者は，CDI に対する治療が 24 時間未満であり，他の選択基準を満たしている場合は，mITT 及び PP 集団に含めた。CDI に対する治療が 24 時間を超えた患者（例：メトロニダゾール無効例）は，ランダム化前 48 時間内に Toxin 検査が陽性であることを要件とした。

有効性

主要評価項目

- 治癒率：

治癒解析用 PP 集団を対象に，投与終了時のフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群の治癒率及びその両側 95%信頼区間を算出した。さらに，群間差（フィダキソマイシン群 － バンコマイシン群）及び両側 95%信頼区間を算出し，両側 95%信頼区間の下限値が−10%を上回ったとき，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性が示されたと判断した。また，両側 95%信頼区

間の下限値が 0%を上回ったとき，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する統計学的な優越性が示されたと判断した。また，同様の解析を治癒解析用 mITT 集団で行った。

副次評価項目

- 再発率：

治癒と判断された患者を対象に，後観察期間中の再発率を，再発解析用 PP 集団と再発解析用 mITT 集団の投与群間で比較した。フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群の再発率及び両側 95%信頼区間を算出した。さらに群間差（フィダキソマイシン群 － バンコマイシン群）及び両側 95%信頼区間を算出した。

再発までの期間について，再発までの期間を治験薬最終投与日から再発と評価された期間と定義して解析を行った。生存関数について Kaplan-Meier 法を用いて推定し，一般化 Wilcoxon 検定を用いて群間比較を行った。また，各投与群の再発までの期間について，四分位数及び両側 95%信頼区間を算出した。

探索的評価項目

- 治癒維持率（global cure rate）：

治癒解析用 PP 集団と治癒解析用 mITT 集団を対象に，治癒維持と判断された患者の割合を投与群間で比較した。フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群の治癒維持率の群間差（フィダキソマイシン群 － バンコマイシン群）及び両側 95%信頼区間を算出し，両側 z 検定を用いて群間比較を行った。

- 下痢消失までの期間：

治癒解析用 PP 集団と治癒解析用 mITT 集団を対象に，下痢消失までの期間を投与群間で比較した。生存関数について Kaplan-Meier 法を用いて推定し，一般化 Wilcoxon 検定を用いて群間比較を行った。また，各投与群の下痢消失までの期間について，四分位数及び両側 95%信頼区間を算出した。

<u>微生物学効果</u>

感受性試験及び制限酵素解析のデータを患者及びサンプル採取日ごとに示した。

<u>薬物動態</u>

- 血漿中フィダキソマイシン濃度，血漿中 OP-1118 濃度

血漿中フィダキソマイシン濃度，血漿中 OP-1118 濃度の要約統計量を測定時期ごとに示した。

- 糞中フィダキソマイシン濃度，糞中 OP-1118 濃度

治験薬投与終了から 24 時間以内に採取した便検体について，糞中フィダキソマイシン濃度，糞中 OP-1118 濃度の要約統計量を示した。

安全性

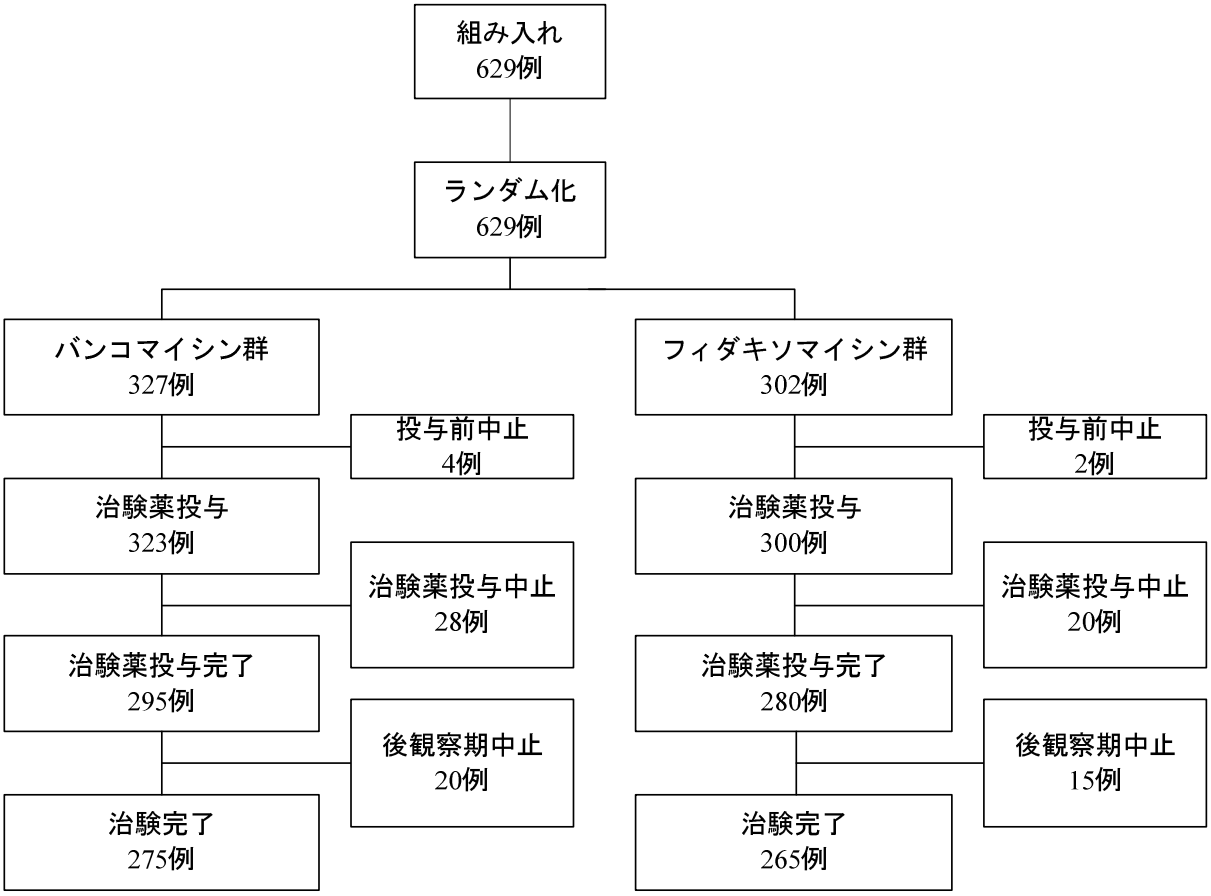
有害事象について，MedDRA/J version 10.0 を用い器官別大分類と基本語に従って分類した。

2.7.6.10.2　試験対象

被験者の内訳

629 例が組み入れられ，623 例（バンコマイシン群 323 例，フィダキソマイシン群 300 例）に治験薬が投与された。試験を完了した患者はバンコマイシン群で 275 例（84.1%），フィダキソマイシン群で 265 例 (87.7%) であり，試験を完了した患者の割合に投与群に明らかな差はなかった (図 2.7.6.10- 1)。

図 2.7.6.10- 1　　被験者の内訳



Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 3，Appendix 16.2.1.1，Appendix 16.2.1.2，Appendix 16.2.9.7

治験薬投与期間中の中止理由は，両群ともに有害事象が最も多かった。バンコマイシン群で治験薬投与期間中に有害事象で中止した患者は 15 例(4.6%)，フィダキソマイシン群で 12 例(4.0%)であり投与群間で明らかな差はなかった。後観察期間中の中止理由も両群ともに有害事象が最も多かった。バンコマイシン群で後観察期間中に有害事象で中止した患者は 8 例（2.4%），フィダキソマイシン群で 6 例（2.0%）であり投与群間で明らかな差はなかった（表 2.7.6.10- 1）。

表 2.7.6.10- 1　　中止例及び中止理由：組み入れ対象集団（Enrolled Population）

	VCM 群（n=327）	FDX 群（n=302）
治験薬投与期間中に中止した患者	32	22
中止理由		
有害事象	15 (4.6)	12 (4.0)
同意撤回	7 (2.1)	6 (2.0)
無効（治療期間が 3 日未満）	0	1 (0.3)
追跡不能	1 (0.3)	1 (0.3)
その他		
治験実施計画書からの逸脱	3 (0.9)	0
他の CDI 治療	5 (1.5)	0
不遵守	1 (0.3)	2 (0.7)
後観察期間中に中止した患者	20	15
中止理由		
有害事象	8 (2.4)	6 (2.0)
同意撤回	3 (0.9)	3 (1.0)
追跡不能	3 (0.9)	0
その他		
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (0.3)
他の CDI 治療	4 (1.2)	3 (1.0)
不遵守	1 (0.3)	1 (0.3)
不明	1 (0.3)	1 (0.3)

例数（割合）

Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.1.1.1

ランダム化された患者の多くが，治癒解析用 mITT 集団及び治癒解析用 PP 集団の対象となった（表 2.7.6.10- 2）。

表 2.7.6.10- 2　　解析対象集団：組み入れ対象集団（Enrolled Population）

	VCM 群（n=327）	FDX 群（n=302）
安全性解析対象集団（SAF）	323 (98.8)	300 (99.3)
治癒解析用 mITT 集団（mITT Population for Cure）	309 (94.5)	287 (95.0)
治癒解析用 PP 集団（PP Population for Cure）	283 (86.5)	265 (87.7)
再発解析用 mITT 集団（mITT Population for Recurrence）	265 (81.0)	253 (83.8)
再発解析用 PP 集団（PP Population for Recurrence）	221 (67.6)	211 (69.9)

例数（割合）

Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 4

人口統計学的及び他の基準値

治癒解析用 mITT 集団の年齢の平均値は, バンコマイシン群 62.9 歳, フィダキソマイシン群 60.3 歳であった。女性患者の割合はバンコマイシン群 54.7%，フィダキソマイシン群 57.1%であり，両投与群で男性患者の割合よりも高かった。白人患者の割合はバンコマイシン群 86.4%，フィダキソマイシン群 87.8%で，本試験の患者の多くは白人であった。入院患者の割合はバンコマイシン群 60.5%，フィダキソマイシン群 58.2%であり，両投与群で外来患者の割合より高かった。

CDI の状態について，再発歴のない患者の割合はバンコマイシン群 82.5%，フィダキソマイシン群 83.3%であり，両投与群で再発歴（1 回）のある患者の割合より高く，投与群間で明らかな差はなかった。CDI の程度について, バンコマイシン群では軽度 25.9%, 中等度 34.3%及び重度 39.8%, フィダキソマイシン群では軽度 22.3%，中等度 38.7%及び重度 39.0%で，両投与群とも中等度又は重度の患者が多く，重度の患者の割合が最も高かった（表 2.7.6.10- 3）。

表 2.7.6.10- 3　人口統計学的特性及び他の基準値：治癒解析用 mITT 集団

パラメータ	VCM 群（n=309）	FDX 群（n=287）
年齢（歳）		
n	309	287
平均値（SD）	62.9 (16.9)	60.3 (16.9)
中央値（最小値，最大値）	64.0 (19, 94)	61.0 (18, 94)
年齢グループ，例数（割合）		
16 歳～39 歳	33 (10.7)	34 (11.8)
40 歳～64 歳	124 (40.1)	131 (45.6)
65 歳～74 歳	66 (21.4)	47 (16.4)
75 歳以上	86 (27.8)	75 (26.1)
性別，例数（割合）		
男性	140 (45.3)	123 (42.9)
女性	169 (54.7)	164 (57.1)
人種，例数（割合）		
白人	267 (86.4)	252 (87.8)
黒人	33 (10.7)	30 (10.5)
アジア人	7 (2.3)	4 (1.4)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	2 (0.6)	1 (0.3)
民族，例数（割合）		
ヒスパニック又はラテン系	5 (1.6)	12 (4.2)
非ヒスパニック又はラテン系	304 (98.4)	275 (95.8)
体重（kg）		
n	308	287
平均値（SD）	76 (21.3)	78.1 (24.2)
中央値（最小値，最大値）	73.0 (36, 242.3)	74.1 (36.36, 230.6)
身長（cm）		
n	308	287
平均値（SD）	166.9 (12.1)	167.1 (11.1)
中央値（最小値，最大値）	167.6 (129.54, 198)	167.0 (124, 193)

パラメータ	VCM 群（n=309）	FDX 群（n=287）
BMI（kg/m^2）		
n	308	287
平均値（SD）	27.3 (7.4)	27.9 (8.1)
中央値（最小値，最大値）	26.0 (15.4, 83.6)	26.3 (15.9, 79.6)
患者の状態，例数（割合）		
入院患者	187 (60.5)	167 (58.2)
外来患者	122 (39.5)	120 (41.8)
ランダム化層，例数（割合）		
再発歴なし	255 (82.5)	239 (83.3)
再発歴あり（1 回）	54 (17.5)	48 (16.7)
CDI 治療前 24 時間の排便回数		
n	309	287
平均値（SD）	8.3 (5.4)	8.1 (4.2)
中央値（最小値，最大値）	6.0 (4, 50)	7.0 (4, 32)
無形便の排便回数グループ，例数（割合）		
4 回～5 回	111 (35.9)	86 (30.0)
6 回～9 回	104 (33.7)	118 (41.1)
10 回以上	94 (30.4)	83 (28.9)
ベースラインの CDI の程度 [a]，例数（割合）		
軽度	80 (25.9)	64 (22.3)
中等度	106 (34.3)	111 (38.7)
重度	123 (39.8)	112 (39.0)
C. difficile Toxin，例数（割合）		
陽性	309 (100.0)	287 (100.0)
陰性	0	0
CDI の症状，例数（割合）		
下痢のみ	68 (22.0)	49 (17.1)
下痢及びその他の症状あり	241 (78.0)	238 (82.9)
CDI に対する抗菌剤の使用，例数（割合）		
使用歴あり	139 (45.0)	128 (44.6)
使用歴なし	170 (55.0)	159 (55.4)
メトロニダゾールの効果，例数（割合）		
無効	17 (5.5)	13 (4.5)
無効の判断なし	292 (94.5)	274 (95.5)

a：軽度，1 日 4 回～5 回の無形便の排便又は白血球数≤ 12000/mm^3；中等度，1 日 6 回～9 回の無形便の排便又は白血球数 12001~15000/mm^3；重度，1 日 10 回以上の無形便の排便又は白血球数≥ 15001/mm^3

Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.1.2.1

2.7.6.10.3 有効性の結果

主要評価項目

治癒率

治癒解析用 PP 集団での投与終了時の治癒率は，バンコマイシン群で 89.8%，フィダキソマイシン群で 92.1%であった。治癒率の群間差（フィダキソマイシン群 − バンコマイシン群）及び 95%信頼区間は 2.3%（−2.6%，7.1%）であり，95%信頼区間の下限値が非劣性マージンの−10%を上回った。

治癒解析用 mITT 集団での投与終了時の治癒率は，バンコマイシン群で 85.8%，フィダキソマイシン群で 88.2%であった。治癒率の群間差及び 95%信頼区間は 2.4%（−3.1%，7.8%）で，95%信頼区間の下限値が非劣性マージンの−10%を上回った。治癒解析用 PP 集団及び治癒解析用 mITT 集団の両方で，群間差の 95%信頼区間の下限値が非劣性マージンを上回ったことから，治癒率について，バンコマイシンに対するフィダキソマイシンの非劣性が示された（表 2.7.6.10- 4）。

表 2.7.6.10- 4　投与終了時の治癒率：治癒解析用 PP 集団，治癒解析用 mITT 集団

	VCM 群	FDX 群	群間差（FDX 群−VCM 群）
治癒解析用 PP 集団	254/283 (89.8%)	244/265 (92.1%)	2.3%
95%信頼区間	(85.6%, 92.8%)	(88.1%, 94.8%)	(-2.6%, 7.1%)
治癒解析用 mITT 集団	265/309 (85.8%)	253/287 (88.2%)	2.4%
95%信頼区間	(81.4%, 89.2%)	(83.8%, 91.4%)	(-3.1%, 7.8%)

Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.2.1.1

副次評価項目

再発率

再発解析用 PP 集団での後観察期間中の再発率は，バンコマイシン群で 24.0%，フィダキソマイシン群で 13.3%であった。再発解析用 mITT 集団での後観察期間中の再発率は，バンコマイシン群で 25.3%，フィダキソマイシン群で 15.4%であった。

再発率の群間差（フィダキソマイシン群 − バンコマイシン群）及び 95%信頼区間は，再発解析用 PP 集団で−10.7%（−17.9%，−3.3%），再発解析用 mITT 集団で−9.9%（−16.6%，−2.9%）であり，両解析集団で算出した 95%信頼区間は 0 を含まなかった。この結果より，再発率について，バンコマイシンに対するフィダキソマイシンの優越性が示された。また，事後解析の結果，再発率に統計学的に有意な差がみられた（再発解析用 PP 集団の P 値：0.004，再発解析用 mITT 集団の P 値：0.005）。また，再発率の明らかな群間差は，臨床的にも明らかであることが示唆された（表 2.7.6.10- 5）。

表 2.7.6.10- 5　後観察期間中の再発率：再発解析用 PP 集団，再発解析用 mITT 集団

	VCM 群	FDX 群	群間差（FDX 群−VCM 群）	P 値[a]
再発解析用 PP 集団	53/221 (24.0%)	28/211 (13.3%)	-10.7%	0.004
95%信頼区間	(18.8%, 30.1%)	(9.3%, 18.6%)	(-17.9%, -3.3%)	−
再発解析用 mITT 集団	67/265 (25.3%)	39/253 (15.4%)	-9.9%	0.005
95%信頼区間	(20.4%, 30.9%)	(11.5%, 20.4%)	(-16.6%, -2.9%)	−

a：両側 z 検定による P 値

Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.2.2.1

再発解析用 PP 集団の再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，バンコマイシン群で投与終了後 8 日，フィダキソマイシン群で投与終了後 22 日であった。再発解析用 mITT 集団の再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，バンコマイシン群で投与終了後 8 日，フィダキソマイシン群で投与終了後 20 日であった。再発までの期間を投与群で比較した結果，両解析対象集団でフィダキソマイシン群の方がバンコマイシン群に比べて長く，一般化 Wilcoxon 検定の結果，統計学的に有意な差がみられた（再発解析用 PP 集団：P=0.001，再発解析用 mITT 集団：P=0.003）（表 2.7.6.10- 6）。各解析対象集団の再発までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10- 2 及び図 2.7.6.10- 3 に示す。

表 2.7.6.10- 6　再発までの期間：再発解析用 PP 集団，再発解析用 mITT 集団

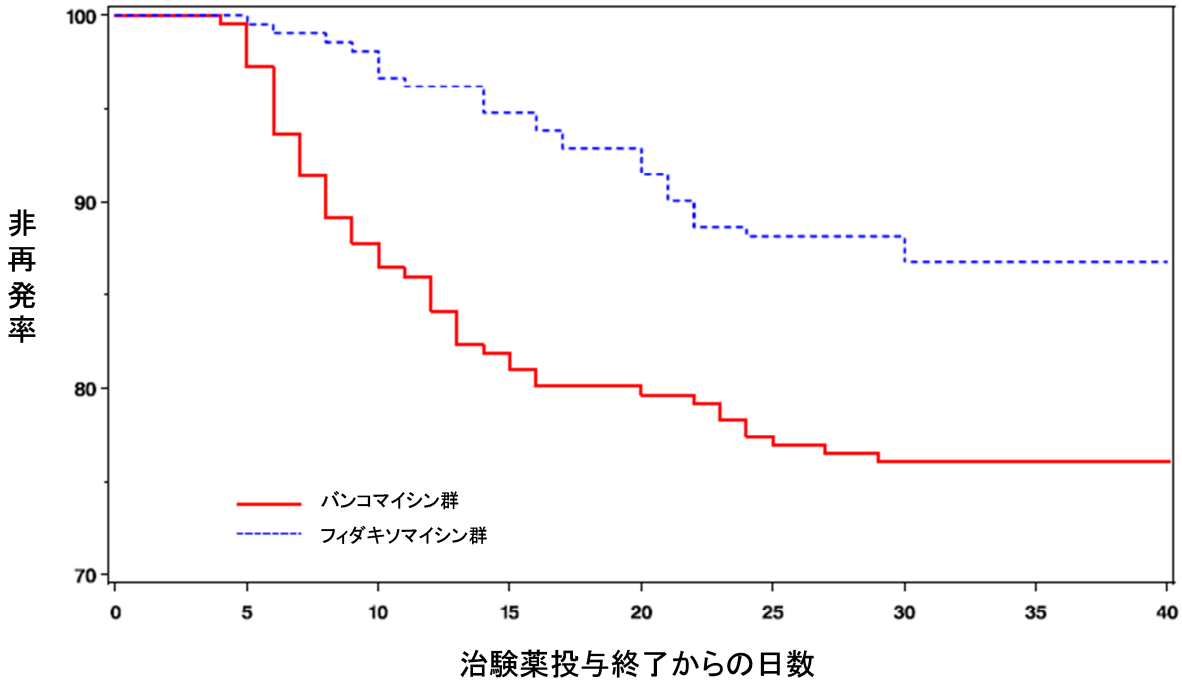
	VCM 群	FDX 群
再発解析用 PP 集団		
例数	221	211
再発例	53	28
打ち切り例（非再発例）	168	183
10 パーセンタイル値（95%信頼区間）[a]（日）	8 (6, 11)	22 (16, NA)
20 パーセンタイル値（95%信頼区間）[a]（日）	20 (12, NA)	−
P 値（ログランク検定）	0.002	
P 値（一般化 Wilcoxon 検定）	0.001	
再発解析用 mITT 集団		
例数	265	253
再発例	67	39
打ち切り例（非再発例）	198	214
10 パーセンタイル値（95%信頼区間）[a]（日）	8 (7, 10)	20 (11, 24)
20 パーセンタイル値（95%信頼区間）[a]（日）	15 (10, 29)	NA (30, NA)
P 値（ログランク検定）	0.004	
P 値（一般化 Wilcoxon 検定）	0.003	

a：Kaplan-Meier 推定値

NA：該当せず（信頼区間の限界が計算不可能）

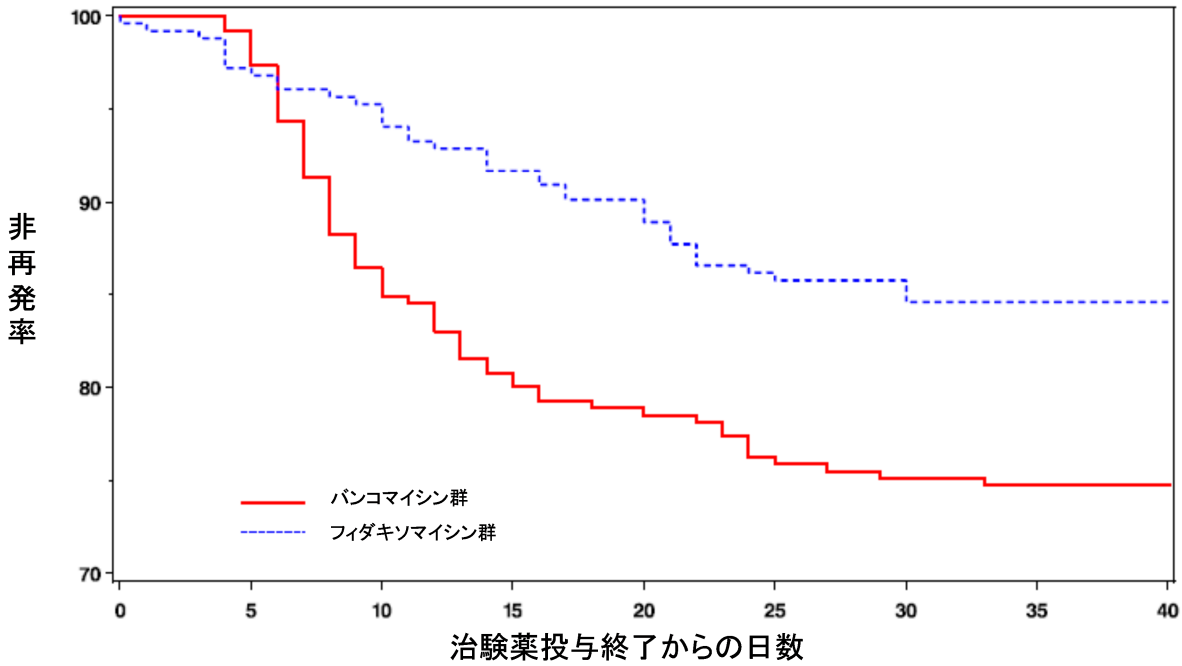
Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.2.2.2，Table 14.2.2.3

図 2.7.6.10- 2　再発までの期間：再発解析用 PP 集団



Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 2

図 2.7.6.10- 3　再発までの期間：再発解析用 mITT 集団



Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 1

探索的評価項目

治癒維持率（global cure rate）

治癒解析用 PP 集団での治癒維持率は，バンコマイシン群で 67.1%，フィダキソマイシン群で 77.7%であった。治癒解析用 mITT 集団での治癒維持率は，バンコマイシン群で 64.1%，フィダキソマイシン群で 74.6%であった。

治癒維持率の群間差（フィダキソマイシン群 − バンコマイシン群）及び 95%信頼区間は，治癒解析用 PP 集団で 10.6%（3.1%，17.9%），治癒解析用 mITT 集団で 10.5%（3.1%，17.7%）であり，両解析対象集団で算出した 95%信頼区間は 0 を含まなかった。この結果より，治癒維持率についてバンコマイシンに対するフィダキソマイシンの優越性が示された。また，両側 z 検定の結果，治癒維持率に統計学的に有意な差がみられた（治癒解析用 PP 集団の P 値：0.006，治癒解析用 mITT 集団の P 値：0.006）（表 2.7.6.10- 7）。

表 2.7.6.10- 7　治癒維持率（global cure rate）：治癒解析用 PP 集団，治癒解析用 mITT 集団

	VCM 群	FDX 群	群間差（FDX 群−VCM 群）	P 値 [a]
治癒解析用 PP 集団	190/283 (67.1%)	206/265 (77.7%)	10.6%	0.006
95%信頼区間	(61.5%, 72.3%)	(72.3%, 82.3%)	(3.1%, 17.9%)	−
治癒解析用 mITT 集団	198/309 (64.1%)	214/287 (74.6%)	10.5%	0.006
95%信頼区間	(58.6%, 69.2%)	(69.2%, 79.3%)	(3.1%, 17.7%)	−

a：両側 z 検定による P 値

Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.2.4.1

下痢消失までの期間

治癒解析用 PP 集団での下痢消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は，バンコマイシン群で 69 時間（56.0 時間，80.0 時間），フィダキソマイシン群で 55 時間（47.0 時間，60.0 時間）であり，フィダキソマイシン群の下痢消失までの期間はバンコマイシン群より約半日短かった。また，投与群間に統計学的に有意な差はなかった。

治癒解析用 mITT 集団での下痢消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は，バンコマイシン群で 78 時間（60.0 時間，95.0 時間），フィダキソマイシン群で 58 時間（54.0 時間，73.0 時間）であり，フィダキソマイシン群の下痢消失までの期間はバンコマイシン群より約 20 時間短かった。また，投与群間に統計学的に有意な差はなかった（表 2.7.6.10- 8）。各解析対象集団の下痢消失までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.10- 4 及び図 2.7.6.10- 5 に示す。

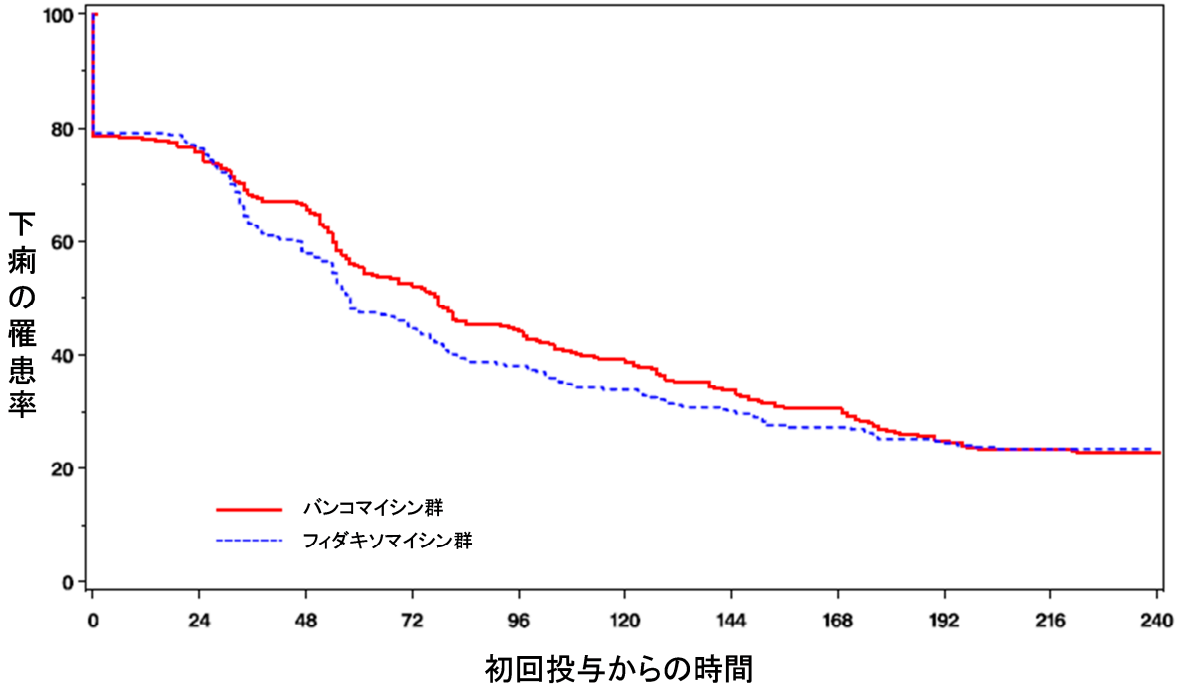
表 2.7.6.10- 8　　下痢消失までの期間：治癒解析用 PP 集団，治癒解析用 mITT 集団

	VCM 群	FDX 群
治癒解析用 PP 集団		
例数	283	265
下痢回復例	234	217
打ち切り例（下痢が回復しなかった患者）	49	48
中央値（時間）[a]	69	55
25 パーセンタイル値，75 パーセンタイル値（時間）[a]	23，169	23，145
95%信頼区間（時間）[a]	56.0，80.0	47.0，60.0
P 値（一般化 Wilcoxon 検定）	0.232	
治癒解析用 mITT 集団		
例数	309	287
下痢回復例	239	220
打ち切り例（下痢が回復しなかった患者）	70	67
中央値（時間）[a]	78	58
25 パーセンタイル値，75 パーセンタイル値（時間）[a]	25，190	26，190
95%信頼区間（時間）[a]	60.0，95.0	54.0，73.0
P 値（一般化 Wilcoxon 検定）	0.323	

a：Kaplan-Meier 推定値

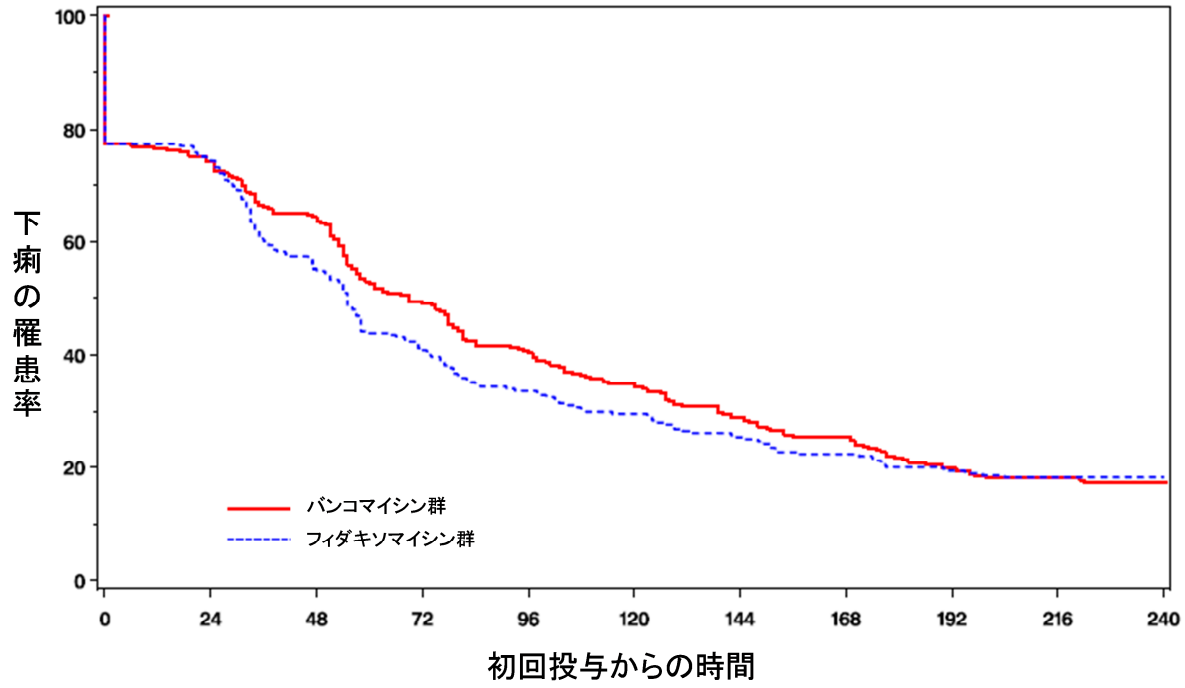
Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.2.3.1.1，Table 14.2.3.1.2

図 2.7.6.10- 4　　下痢消失までの期間：治癒解析用 PP 集団



Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 4

図 2.7.6.10- 5　　下痢消失までの期間：治癒解析用 mITT 集団



Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Figure 3

<u>微生物学的効果</u>

ベースライン，無効と判断されたとき又は再発がみられたときに採取された便検体から同定された株の多くは，REA で分類できなかった。REA で分類できた株のうち，最も多く同定されたのは BI 型であった。全ての株に対する MIC_{90} は 0.25 μg/mL と算出された。

治癒解析用 mITT 集団で無効と判断された患者のうち 10 例（バンコマイシン群 8 例，フィダキソマイシン群 2 例）で，ベースライン時及び中止時の便検体から *C. difficile* が同定された。再発解析用 mITT 集団で再発と判断された患者のうち 47 例（バンコマイシン群 33 例，フィダキソマイシン群 14 例）で，ベースライン時及び再発時の便検体から *C. difficile* が同定された。

2.7.6.10.4　薬物動態の結果

血漿中フィダキソマイシン濃度，血漿中 OP-1118 濃度

血漿中フィダキソマイシン濃度の平均値は Day 1（3～5 時間）では 151/168 例（89.9%）が 50 ng/mL 以下であり，平均値（SD）は 22.78（26.49） ng/mL であった。投与終了時（Day 10）（3～5 時間）では，53/61 例（86.9%）が 50 ng/mL 以下であり，平均値（SD）は 26.39（31.01） ng/mL であり，ともに約 20 ng/mL であった。血漿中 OP-1118 濃度の平均値（SD）は Day 1（3～5 時間）で 43.07（51.34） ng/mL，投与終了時（Day 10）（3～5 時間）で 70.30（80.45） ng/mL であり，フィダキ

ソマイシン濃度の約 2 倍であった。Day 1 及び投与終了時（Day 10）の結果からフィダキソマイシン及び OP-1118 には蓄積性の可能性が低いと考えられた。

糞中フィダキソマイシン濃度，糞中 OP-1118 濃度

投与終了時の糞中フィダキソマイシン濃度の平均値（SD）は 1225.07（759.04） μg/g で，MIC を大きく上回った。糞中 OP-1118 濃度の平均値（SD）は 809.24（650.96） μg/g で，糞中 OP-1118 濃度は糞中フィダキソマイシン濃度の約 2/3 であった。

2.7.6.10.5 安全性の結果

有害事象

有害事象の発現割合は，バンコマイシン群で 60.4%（195/323 例），フィダキソマイシン群で 62.3%（187/300 例）であり投与群間で明らかな差はなかった。有害事象の程度はバンコマイシン群で軽度 24.8%（80/323 例），中等度 18.3%（59/323 例）及び重度 17.3%（56/323 例），フィダキソマイシン群で軽度 25.7%（77/300 例），中等度 18.3%（55/300 例）及び重度 18.3%（55/300 例）であり，有害事象の程度に投与群間で明らかな差はなかった。副作用の発現割合はバンコマイシン群で 9.0%（29/323 例），フィダキソマイシン群で 9.7%（29/300 例），重篤な有害事象の発現割合はバンコマイシン群で 24.1%（78/323 例），フィダキソマイシン群で 25.0%（75/300 例），中止に至った有害事象の発現割合はバンコマイシン群で 9.0%（29/323 例），フィダキソマイシン群で 7.7%（23/300 例）で，いずれも投与群間で明らかな差はなかった（表 2.7.6.10- 9）。

表 2.7.6.10- 9　　有害事象の要約：SAF

	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
全ての有害事象	195 (60.4)	187 (62.3)
軽度	80 (24.8)	77 (25.7)
中等度	59 (18.3)	55 (18.3)
重度	56 (17.3)	55 (18.3)
副作用 [a]	29 (9.0)	29 (9.7)
重篤な有害事象	78 (24.1)	75 (25.0)
減量又は休薬に至った有害事象	3 (0.9)	2 (0.7)
中止に至った有害事象	29 (9.0)	23 (7.7)

a：関連あるかもしれない（Possibly related）又は関連あり（Definitely related）と判断された有害事象

例数（割合）

Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.1, Table 14.3.2.2, Table 14.3.2.4, Table 14.3.2.6, Table 14.3.2.7, Table 14.3.2.8

いずれかの投与群で発現割合が 5%を超えた有害事象は，悪心（バンコマイシン群 8.7%，フィダキソマイシン群 10.3%，以下同順），嘔吐（4.3%，6.0%），末梢性浮腫（5.3%，4.3%），発熱（5.0%，5.3%），低カリウム血症（7.4%，7.3%）及び頭痛（4.3%，6.7%）であった。

発現割合が 2%以上の有害事象のなかで，発現割合に 2 倍以上の差があった有害事象は，悪寒（バンコマイシン群 2.5%，フィダキソマイシン群 0.3%，以下同順），咳嗽（2.2%，0.7%），便秘（1.2%，

3.3%），低血糖症（1.2%，2.7%），関節痛（0.6%，2.0%），浮動性めまい（1.2%，4.0%），急性腎不全（0.6%，2.0%）及び発疹（0.6%，3.0%）であった（表 2.7.6.10- 10）。

表 2.7.6.10- 10　器官分類別症状別の有害事象：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
全ての有害事象	195 (60.4)	187 (62.3)
血液およびリンパ系障害	**17 (5.3)**	**21 (7.0)**
貧血	7 (2.2)	10 (3.3)
白血球減少症	4 (1.2)	3 (1.0)
血小板減少症	4 (1.2)	1 (0.3)
凝血異常	3 (0.9)	0
脾腫	2 (0.6)	0
顆粒球減少症	1 (0.3)	0
出血性貧血	1 (0.3)	0
凝固亢進	1 (0.3)	0
類白血病反応	1 (0.3)	0
白血球増加症	1 (0.3)	3 (1.0)
リンパ節症	1 (0.3)	0
リンパ球減少症	1 (0.3)	2 (0.7)
発熱性好中球減少症	0	2 (0.7)
低プロトロンビン血症	0	1 (0.3)
好中球減少症	0	1 (0.3)
心臓障害	**21 (6.5)**	**13 (4.3)**
頻脈	3 (0.9)	3 (1.0)
心房細動	2 (0.6)	4 (1.3)
心房粗動	2 (0.6)	0
徐脈	2 (0.6)	0
うっ血性心不全	2 (0.6)	4 (1.3)
心原性ショック	2 (0.6)	0
心筋梗塞	2 (0.6)	0
狭心症	1 (0.3)	0
上室性不整脈	1 (0.3)	0
心房頻脈	1 (0.3)	0
心停止	1 (0.3)	0
心拡大	1 (0.3)	0
肺性心	1 (0.3)	0
洞性頻脈	1 (0.3)	0
上室性頻脈	1 (0.3)	0
心室性期外収縮	1 (0.3)	0
心室性頻脈	1 (0.3)	1 (0.3)
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.3)
動悸	0	1 (0.3)
心膜炎	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	**5 (1.5)**	**2 (0.7)**
耳不快感	2 (0.6)	0
耳鳴	2 (0.6)	1 (0.3)
難聴	1 (0.3)	0
回転性めまい	1 (0.3)	2 (0.7)
内分泌障害	**0**	**1 (0.3)**
甲状腺機能低下症	0	1 (0.3)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
眼障害	5 (1.5)	7 (2.3)
眼乾燥	1 (0.3)	1 (0.3)
眼そう痒症	1 (0.3)	0
眼部腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)
眼瞼浮腫	1 (0.3)	0
流涙増加	1 (0.3)	0
結膜出血	0	1 (0.3)
眼充血	0	1 (0.3)
霧視	0	1 (0.3)
視覚障害	0	1 (0.3)
硝子体剥離	0	1 (0.3)
胃腸障害	72 (22.3)	75 (25.0)
悪心	28 (8.7)	31 (10.3)
嘔吐	14 (4.3)	18 (6.0)
下痢	12 (3.7)	9 (3.0)
腹痛	7 (2.2)	9 (3.0)
便秘	4 (1.2)	10 (3.3)
腹部膨満	2 (0.6)	0
上腹部痛	2 (0.6)	4 (1.3)
口内乾燥	2 (0.6)	1 (0.3)
消化不良	2 (0.6)	5 (1.7)
胃食道逆流性疾患	2 (0.6)	3 (1.0)
胃排出不全	2 (0.6)	0
大腸穿孔	2 (0.6)	0
肛門周囲痛	2 (0.6)	1 (0.3)
腹部不快感	1 (0.3)	2 (0.7)
腹部圧痛	1 (0.3)	1 (0.3)
肛門不快感	1 (0.3)	1 (0.3)
腹水	1 (0.3)	1 (0.3)
虚血性大腸炎	1 (0.3)	0
変色便	1 (0.3)	0
鼓腸	1 (0.3)	1 (0.3)
胃穿孔	1 (0.3)	0
胃腸出血	1 (0.3)	5 (1.7)
痔核	1 (0.3)	1 (0.3)
イレウス	1 (0.3)	0
閉塞性臍径ヘルニア	1 (0.3)	0
腸閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)
過敏性腸症候群	1 (0.3)	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.3)	0
口腔内痛	1 (0.3)	0
排便痛	1 (0.3)	0
膵萎縮	1 (0.3)	0
腹膜炎	1 (0.3)	0
直腸出血	1 (0.3)	0
流涎過多	1 (0.3)	0
歯痛	1 (0.3)	0
下腹部痛	0	1 (0.3)
大腸炎	0	1 (0.3)
血性下痢	0	1 (0.3)
嚥下障害	0	2 (0.7)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
心窩部不快感	0	1 (0.3)
おくび	0	1 (0.3)
血便排泄	0	4 (1.3)
限局性腹腔内液貯留	0	1 (0.3)
巨大結腸	0	2 (0.7)
膵炎	0	1 (0.3)
急性膵炎	0	1 (0.3)
歯の知覚過敏	0	1 (0.3)
小腸閉塞	0	1 (0.3)
胃不快感	0	1 (0.3)
舌苔	0	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態	**54 (16.7)**	**46 (15.3)**
末梢性浮腫	17 (5.3)	13 (4.3)
発熱	16 (5.0)	16 (5.3)
悪寒	8 (2.5)	1 (0.3)
胸痛	6 (1.9)	3 (1.0)
疲労	6 (1.9)	6 (2.0)
無力症	5 (1.5)	2 (0.7)
疼痛	5 (1.5)	6 (2.0)
胸部不快感	1 (0.3)	0
冷感	1 (0.3)	0
全身性浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)
注入部位反応	1 (0.3)	0
倦怠感	1 (0.3)	1 (0.3)
圧痕浮腫	1 (0.3)	0
創壊死	1 (0.3)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	2 (0.7)
異常感	0	1 (0.3)
低体温	0	1 (0.3)
治癒不良	0	1 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.3)
注射部位静脈炎	0	1 (0.3)
粘膜の炎症	0	2 (0.7)
多臓器不全	0	1 (0.3)
浮腫	0	1 (0.3)
圧痛	0	1 (0.3)
静脈穿刺部位腫脹	0	1 (0.3)
血管穿刺部位血腫	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	**3 (0.9)**	**2 (0.7)**
急性胆嚢炎	1 (0.3)	0
胆石症	1 (0.3)	0
肝硬変	1 (0.3)	0
高ビリルビン血症	0	1 (0.3)
肝障害	0	1 (0.3)
免疫系障害	**2 (0.6)**	**3 (1.0)**
過敏症	2 (0.6)	1 (0.3)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.3)
生着症候群	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	**63 (19.5)**	**64 (21.3)**
尿路感染	12 (3.7)	12 (4.0)
肺炎	8 (2.5)	6 (2.0)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	6 (1.9)	3 (1.0)
敗血症	4 (1.2)	3 (1.0)
術後創感染	3 (0.9)	2 (0.7)
カンジダ症	2 (0.6)	1 (0.3)
蜂巣炎	2 (0.6)	3 (1.0)
膀胱炎	2 (0.6)	0
帯状疱疹	2 (0.6)	0
ブドウ球菌性菌血症	2 (0.6)	1 (0.3)
ブドウ球菌性敗血症	2 (0.6)	1 (0.3)
上気道感染	2 (0.6)	2 (0.7)
尿路性敗血症	2 (0.6)	1 (0.3)
外陰腟真菌感染	2 (0.6)	1 (0.3)
腹部膿瘍	1 (0.3)	1 (0.3)
アスペルギルス症	1 (0.3)	0
菌血症	1 (0.3)	2 (0.7)
気管支炎	1 (0.3)	0
ウイルス性気管支炎	1 (0.3)	0
細菌性心内膜炎	1 (0.3)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.3)	0
大腸菌性菌血症	1 (0.3)	0
大腸菌性敗血症	1 (0.3)	0
真菌感染	1 (0.3)	2 (0.7)
真菌性皮疹	1 (0.3)	2 (0.7)
陰部ヘルペス	1 (0.3)	0
肛径部感染	1 (0.3)	0
単純ヘルペス	1 (0.3)	1 (0.3)
髄膜炎	1 (0.3)	0
口腔カンジダ症	1 (0.3)	1 (0.3)
シュードモナス性敗血症	1 (0.3)	0
化膿性分泌物	1 (0.3)	0
腎盂膀胱炎	1 (0.3)	0
鼻炎	1 (0.3)	0
敗血症性ショック	1 (0.3)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.3)	1 (0.3)
全身性カンジダ	1 (0.3)	0
股部白癬	1 (0.3)	0
トリコモナス性外陰部腟炎	1 (0.3)	0
創部膿瘍	1 (0.3)	0
創傷感染	1 (0.3)	2 (0.7)
ブドウ球菌性創感染	1 (0.3)	0
腹部敗血症	0	1 (0.3)
膿瘍	0	2 (0.7)
四肢膿瘍	0	1 (0.3)
慢性副鼻腔炎	0	1 (0.3)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.3)
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.3)
胃腸炎	0	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.3)
切開部位感染	0	1 (0.3)
感染性皮脂嚢腫	0	1 (0.3)
インフルエンザ	0	1 (0.3)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
限局性感染	0	2 (0.7)
下気道感染	0	1 (0.3)
鼻咽頭炎	0	2 (0.7)
食道カンジダ症	0	1 (0.3)
口腔真菌感染	0	1 (0.3)
直腸周囲膿瘍	0	1 (0.3)
細菌性腹膜炎	0	1 (0.3)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.3)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.3)
敗血症症候群	0	1 (0.3)
シャント感染	0	1 (0.3)
副鼻腔炎	0	2 (0.7)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.3)
腟カンジダ症	0	1 (0.3)
腟感染	0	3 (1.0)
ウイルス感染	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	20 (6.2)	17 (5.7)
転倒	5 (1.5)	6 (2.0)
挫傷	2 (0.6)	0
擦過傷	2 (0.6)	0
皮膚裂傷	2 (0.6)	1 (0.3)
創し開	2 (0.6)	0
動物による引っかき傷	1 (0.3)	0
動脈損傷	1 (0.3)	0
動静脈瘻血栓症	1 (0.3)	0
背部損傷	1 (0.3)	0
第 2 度熱傷	1 (0.3)	0
大腿骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸吻合部漏出	1 (0.3)	0
移植部位出血	1 (0.3)	0
切開部位紅斑	1 (0.3)	0
切開部位痛	1 (0.3)	1 (0.3)
筋挫傷	1 (0.3)	0
爪裂離	1 (0.3)	0
処置による疼痛	1 (0.3)	0
偶発的過量投与	0	1 (0.3)
節足動物咬傷	0	1 (0.3)
手骨折	0	1 (0.3)
股関節部骨折	0	1 (0.3)
眼窩周囲血腫	0	1 (0.3)
肋骨骨折	0	1 (0.3)
輸血反応	0	1 (0.3)
創傷	0	1 (0.3)
臨床検査	23 (7.1)	44 (14.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	4 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.6)	0
血中リン減少	2 (0.6)	0
血中カリウム増加	2 (0.6)	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	2 (0.6)	4 (1.3)
白血球数増加	2 (0.6)	2 (0.7)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
活性化部分トロンボプラスチン時間	1 (0.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0
血中ブドウ糖異常	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ブドウ糖減少	1 (0.3)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0
血中尿素増加	1 (0.3)	1 (0.3)
血中尿酸増加	1 (0.3)	4 (1.3)
二酸化炭素減少	1 (0.3)	0
心電図異常	1 (0.3)	1 (0.3)
心音異常	1 (0.3)	0
肝機能検査異常	1 (0.3)	1 (0.3)
リンパ球数減少	1 (0.3)	2 (0.7)
好中球形態異常	1 (0.3)	0
潜血陽性	1 (0.3)	0
体重減少	1 (0.3)	0
血中アルブミン減少	0	2 (0.7)
血中アミラーゼ増加	0	1 (0.3)
血中重炭酸塩減少	0	1 (0.3)
血中重炭酸塩増加	0	1 (0.3)
血中カルシウム減少	0	1 (0.3)
血中カルシウム増加	0	1 (0.3)
血中コレステロール増加	0	1 (0.3)
血中マグネシウム減少	0	1 (0.3)
血中リン異常	0	1 (0.3)
血中カリウム減少	0	1 (0.3)
血圧上昇	0	2 (0.7)
血中ナトリウム減少	0	1 (0.3)
血中尿素異常	0	1 (0.3)
血中尿素減少	0	1 (0.3)
血中尿酸異常	0	1 (0.3)
体温上昇	0	1 (0.3)
呼吸音異常	0	1 (0.3)
心雑音	0	1 (0.3)
薬物濃度増加	0	1 (0.3)
ヘマトクリット減少	0	3 (1.0)
肝酵素上昇	0	2 (0.7)
INR 増加	0	2 (0.7)
リパーゼ増加	0	1 (0.3)
リンパ球数増加	0	1 (0.3)
好中球数減少	0	3 (1.0)
好中球数増加	0	1 (0.3)
血小板数減少	0	3 (1.0)
血小板数増加	0	1 (0.3)
プロトロンビン量増加	0	1 (0.3)
プロトロンビン時間延長	0	1 (0.3)
赤血球数減少	0	1 (0.3)
ビタミン B12 増加	0	1 (0.3)
ビタミン D 減少	0	1 (0.3)
白血球数減少	0	2 (0.7)
代謝および栄養障害	54 (16.7)	56 (18.7)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
低カリウム血症	24 (7.4)	22 (7.3)
脱水	9 (2.8)	6 (2.0)
低マグネシウム血症	9 (2.8)	5 (1.7)
高カリウム血症	6 (1.9)	9 (3.0)
低ナトリウム血症	5 (1.5)	7 (2.3)
低血糖症	4 (1.2)	8 (2.7)
高血糖	3 (0.9)	4 (1.3)
低リン酸血症	3 (0.9)	4 (1.3)
高尿酸血症	2 (0.6)	1 (0.3)
食欲不振	1 (0.3)	4 (1.3)
食欲減退	1 (0.3)	1 (0.3)
電解質失調	1 (0.3)	0
成長障害	1 (0.3)	2 (0.7)
水分過負荷	1 (0.3)	1 (0.3)
痛風	1 (0.3)	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	1 (0.3)	0
低カルシウム血症	1 (0.3)	2 (0.7)
栄養障害	1 (0.3)	1 (0.3)
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	1 (0.3)
経口摂取減少	1 (0.3)	0
悪液質	0	1 (0.3)
高カルシウム血症	0	1 (0.3)
高ナトリウム血症	0	1 (0.3)
高リン酸塩血症	0	1 (0.3)
低アルブミン血症	0	2 (0.7)
代謝性アルカローシス	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	24 (7.4)	21 (7.0)
背部痛	6 (1.9)	4 (1.3)
四肢痛	6 (1.9)	4 (1.3)
関節痛	2 (0.6)	6 (2.0)
帋径部痛	2 (0.6)	0
筋痙縮	2 (0.6)	2 (0.7)
筋痛	2 (0.6)	0
筋膜炎	1 (0.3)	0
椎間板変性症	1 (0.3)	0
関節硬直	1 (0.3)	0
関節腫脹	1 (0.3)	1 (0.3)
腱炎	1 (0.3)	0
筋緊張	0	1 (0.3)
筋力低下	0	1 (0.3)
筋骨格不快感	0	1 (0.3)
筋骨格痛	0	1 (0.3)
筋骨格硬直	0	2 (0.7)
頚部痛	0	1 (0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.9)	5 (1.7)
子宮内膜癌	1 (0.3)	0
肝新生物	1 (0.3)	0
転移性肺癌	1 (0.3)	0
急性骨髄性白血病	0	1 (0.3)
転移性副腎癌	0	1 (0.3)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
リンパ増殖性障害	0	1 (0.3)
転移性腎細胞癌	0	1 (0.3)
腎細胞癌、病期不明	0	1 (0.3)
子宮癌	0	1 (0.3)
神経系障害	32 (9.9)	39 (13.0)
頭痛	14 (4.3)	20 (6.7)
浮動性めまい	4 (1.2)	12 (4.0)
錯感覚	3 (0.9)	3 (1.0)
構語障害	2 (0.6)	0
味覚異常	2 (0.6)	2 (0.7)
意識消失	2 (0.6)	0
健忘	1 (0.3)	1 (0.3)
平衡障害	1 (0.3)	0
昏睡	1 (0.3)	0
ジスキネジー	1 (0.3)	0
嗜眠	1 (0.3)	3 (1.0)
神経痛	1 (0.3)	0
不全麻痺	1 (0.3)	0
下肢静止不能症候群	1 (0.3)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.3)	2 (0.7)
傾眠	1 (0.3)	1 (0.3)
失神	1 (0.3)	1 (0.3)
振戦	1 (0.3)	1 (0.3)
脳血管発作	0	1 (0.3)
痙攣	0	1 (0.3)
肝性脳症	0	1 (0.3)
頭蓋内圧上昇	0	1 (0.3)
ニューロパシー	0	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.3)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	1 (0.3)
妊娠	0	1 (0.3)
精神障害	24 (7.4)	14 (4.7)
不眠症	9 (2.8)	5 (1.7)
錯乱状態	6 (1.9)	1 (0.3)
激越	4 (1.2)	1 (0.3)
不安	3 (0.9)	2 (0.7)
うつ病	3 (0.9)	3 (1.0)
精神状態変化	3 (0.9)	2 (0.7)
異常な夢	1 (0.3)	0
幻覚	1 (0.3)	0
異常行動	0	1 (0.3)
感情障害	0	1 (0.3)
幻視	0	1 (0.3)
過覚醒	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	15 (4.6)	15 (5.0)
腎不全	3 (0.9)	3 (1.0)
尿閉	3 (0.9)	0
血尿	2 (0.6)	2 (0.7)
急性腎不全	2 (0.6)	6 (2.0)
着色尿	1 (0.3)	0
排尿困難	1 (0.3)	4 (1.3)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
尿意切迫	1 (0.3)	0
腎結石症	1 (0.3)	0
頻尿	1 (0.3)	0
尿失禁	1 (0.3)	1 (0.3)
高窒素血症	0	1 (0.3)
多尿	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	2 (0.6)	9 (3.0)
陰嚢過敏	1 (0.3)	0
陰嚢痛	1 (0.3)	0
月経困難症	0	1 (0.3)
性器浮腫	0	1 (0.3)
骨盤痛	0	1 (0.3)
閉経後出血	0	1 (0.3)
前立腺症	0	1 (0.3)
陰嚢紅斑	0	1 (0.3)
精巣痛	0	1 (0.3)
外陰腟不快感	0	1 (0.3)
外陰腟そう痒症	0	3 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 (13.0)	31 (10.3)
呼吸困難	9 (2.8)	11 (3.7)
咳嗽	7 (2.2)	2 (0.7)
呼吸不全	5 (1.5)	2 (0.7)
無気肺	3 (0.9)	2 (0.7)
鼻出血	2 (0.6)	1 (0.3)
鼻閉	2 (0.6)	1 (0.3)
嚥下性肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)
肺水腫	2 (0.6)	1 (0.3)
喘息	1 (0.3)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	2 (0.7)
発声障害	1 (0.3)	0
しゃっくり	1 (0.3)	1 (0.3)
高炭酸ガス血症	1 (0.3)	0
低炭酸症	1 (0.3)	0
低酸素症	1 (0.3)	3 (1.0)
肺浸潤	1 (0.3)	1 (0.3)
鼻乾燥	1 (0.3)	0
咽喉頭疼痛	1 (0.3)	1 (0.3)
胸水	1 (0.3)	4 (1.3)
肺うっ血	1 (0.3)	0
呼吸障害	1 (0.3)	0
気道刺激症状	1 (0.3)	0
鼻漏	1 (0.3)	0
喘鳴	1 (0.3)	0
労作性呼吸困難	0	1 (0.3)
血気胸	0	1 (0.3)
呼吸時疼痛	0	1 (0.3)
胸膜痛	0	1 (0.3)
肺塞栓症	0	1 (0.3)
呼吸窮迫	0	2 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	25 (7.7)	28 (9.3)
そう痒症	6 (1.9)	5 (1.7)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
褥瘡性潰瘍	5 (1.5)	0
紅斑	5 (1.5)	1 (0.3)
斑状出血	3 (0.9)	0
発疹	2 (0.6)	9 (3.0)
皮膚刺激	2 (0.6)	3 (1.0)
皮膚潰瘍	2 (0.6)	1 (0.3)
脱毛症	1 (0.3)	1 (0.3)
水疱	1 (0.3)	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0
顔のやせ	1 (0.3)	0
多汗症	1 (0.3)	2 (0.7)
顔面感覚鈍麻	1 (0.3)	0
皮膚剥脱	1 (0.3)	0
皮膚病変	1 (0.3)	1 (0.3)
薬疹	0	1 (0.3)
皮膚乾燥	0	2 (0.7)
手掌紅斑	0	1 (0.3)
全身性そう痒症	0	1 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (0.3)
そう痒性皮疹	0	1 (0.3)
皮膚障害	0	1 (0.3)
血管障害	18 (5.6)	17 (5.7)
低血圧	6 (1.9)	7 (2.3)
高血圧	4 (1.2)	0
深部静脈血栓症	3 (0.9)	4 (1.3)
出血	3 (0.9)	0
大動脈石灰化	1 (0.3)	0
血腫	1 (0.3)	0
ほてり	1 (0.3)	0
蒼白	1 (0.3)	1 (0.3)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)	1 (0.3)
動脈閉塞性疾患	0	1 (0.3)
リンパ嚢腫	0	1 (0.3)
起立性高血圧	0	1 (0.3)
大静脈血栓症	0	1 (0.3)

例数（割合）

Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.1

いずれかの投与群で発現割合が 1%以上であった副作用は，悪心（バンコマイシン群 3.1%，フィダキソマイシン群 2.3%，以下同順），嘔吐（1.2%，1.0%），便秘（0.3%，1.3%），食欲不振（0%，1.3%），頭痛（0.9%，1.0%）及び浮動性めまい（0%，1.3%）であった（表 2.7.6.10- 11）。

表 2.7.6.10- 11　器官分類別症状別の副作用：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
全ての副作用	29 (9.0)	29 (9.7)
耳および迷路障害	1 (0.3)	1 (0.3)
耳鳴	0	1 (0.3)
難聴	1 (0.3)	0
回転性めまい	0	1 (0.3)
胃腸障害	15 (4.6)	13 (4.3)
悪心	10 (3.1)	7 (2.3)
嘔吐	4 (1.2)	3 (1.0)
下痢	1 (0.3)	0
腹痛	1 (0.3)	0
便秘	1 (0.3)	4 (1.3)
腹部膨満	1 (0.3)	0
上腹部痛	1 (0.3)	0
消化不良	0	1 (0.3)
排便痛	1 (0.3)	0
心窩部不快感	0	1 (0.3)
胃不快感	0	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態	1 (0.3)	3 (1.0)
末梢性浮腫	0	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)	0
疲労	0	1 (0.3)
疼痛	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	0	1 (0.3)
高ビリルビン血症	0	1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.3)	0
過敏症	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	2 (0.7)
外陰腟真菌感染	1 (0.3)	0
真菌感染	0	1 (0.3)
腟感染	0	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (0.3)
偶発的過量投与	0	1 (0.3)
臨床検査	3 (0.9)	4 (1.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	0
血中尿酸増加	0	1 (0.3)
肝酵素上昇	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	3 (0.9)	5 (1.7)
低カリウム血症	1 (0.3)	0
脱水	1 (0.3)	0
低マグネシウム血症	1 (0.3)	0
低ナトリウム血症	0	1 (0.3)
食欲不振	0	4 (1.3)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
神経系障害	6 (1.9)	8 (2.7)
頭痛	3 (0.9)	3 (1.0)
浮動性めまい	0	4 (1.3)
味覚異常	2 (0.6)	2 (0.7)
傾眠	1 (0.3)	0
精神障害	2 (0.6)	1 (0.3)
激越	1 (0.3)	0
精神状態変化	1 (0.3)	0
過覚醒	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	1 (0.3)
腎不全	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6)	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.3)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0
全身性そう痒症	0	1 (0.3)

例数（割合）

Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.4

死亡

死亡は，バンコマイシン群の 21 例（6.5%），フィダキソマイシン群の 16 例（5.3%）にみられた。バンコマイシン群の 4 例及びフィダキソマイシン群の 1 例を除き，治験薬との関連性は否定できると判定された。否定できると判定されなかった患者も，治験薬との関連性はおそらく関連なしと判定された。死亡例の詳細を［101.1.C.003 総括報告書 14.4.3 Deaths (Narratives)］に示す。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は，バンコマイシン群の 78 例（24.1%），フィダキソマイシン群の 75 例（25.0%）に発現した。発現割合に投与群間で明らかな差はなかった。いずれかの投与群で，発現割合が 2%以上であった器官別大分類は，血液およびリンパ系障害（バンコマイシン群 1.9%，フィダキソマイシン群 2.3%，以下同順），心臓障害（3.1%，2.3%），胃腸障害（3.4%，4.3%），全身障害および投与局所様態（0.9%，2.0%），感染症および寄生虫症（9.3%，7.0%），臨床検査（1.2%，4.7%），代謝および栄養障害（5.6%，3.7%），呼吸器、胸郭および縦隔障害（4.0%，3.3%）及び血管障害（0.9%，2.0%）であった（表 2.7.6.10- 12）。重篤な有害事象が発現した患者の詳細を［101.1.C.003 総括報告書 14.4.4 Other Serious Adverse Events (Narratives)］に示す。

表 2.7.6.10- 12　重篤な有害事象：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
全ての重篤な有害事象	78 (24.1)	75 (25.0)
血液およびリンパ系障害	6 (1.9)	7 (2.3)
血小板減少症	2 (0.6)	0
貧血	1 (0.3)	4 (1.3)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
顆粒球減少症	1 (0.3)	0
白血球増加症	1 (0.3)	0
白血球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
リンパ節症	1 (0.3)	0
リンパ球減少症	1 (0.3)	1 (0.3)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.3)
心臓障害	10 (3.1)	7 (2.3)
うっ血性心不全	2 (0.6)	4 (1.3)
心原性ショック	2 (0.6)	0
心筋梗塞	2 (0.6)	0
心房細動	1 (0.3)	3 (1.0)
心房粗動	1 (0.3)	0
心停止	1 (0.3)	0
肺性心	1 (0.3)	0
上室性頻脈	1 (0.3)	0
心室性頻脈	1 (0.3)	0
先天性，家族性および遺伝性障害	0	1 (0.3)
口蓋裂	0	1 (0.3)
胃腸障害	11 (3.4)	13 (4.3)
下痢	2 (0.6)	2 (0.7)
大腸穿孔	2 (0.6)	0
腹痛	1 (0.3)	1 (0.3)
腹水	1 (0.3)	1 (0.3)
虚血性大腸炎	1 (0.3)	0
胃腸出血	1 (0.3)	4 (1.3)
イレウス	1 (0.3)	0
閉塞性臍径ヘルニア	1 (0.3)	0
腹膜炎	1 (0.3)	0
大腸炎	0	1 (0.3)
腸閉塞	0	1 (0.3)
巨大結腸	0	2 (0.7)
小腸閉塞	0	1 (0.3)
嘔吐	0	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態	3 (0.9)	6 (2.0)
胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.3)	0
発熱	1 (0.3)	1 (0.3)
全身性浮腫	0	1 (0.3)
低体温	0	1 (0.3)
治癒不良	0	1 (0.3)
多臓器不全	0	1 (0.3)
末梢性浮腫	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	2 (0.6)	1 (0.3)
急性胆嚢炎	1 (0.3)	0
胆石症	1 (0.3)	0
肝障害	0	1 (0.3)
免疫系障害	0	1 (0.3)
アナフィラキシー反応	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	30 (9.3)	21 (7.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	6 (1.9)	3 (1.0)
肺炎	5 (1.5)	4 (1.3)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
敗血症	3 (0.9)	3 (1.0)
ブドウ球菌性菌血症	2 (0.6)	1 (0.3)
ブドウ球菌性敗血症	2 (0.6)	1 (0.3)
尿路性敗血症	2 (0.6)	1 (0.3)
アスペルギルス症	1 (0.3)	0
菌血症	1 (0.3)	2 (0.7)
細菌性心内膜炎	1 (0.3)	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.3)	0
大腸菌性菌血症	1 (0.3)	0
大腸菌性敗血症	1 (0.3)	0
髄膜炎	1 (0.3)	0
術後創感染	1 (0.3)	0
シュードモナス性敗血症	1 (0.3)	0
腎盂膀胱炎	1 (0.3)	0
敗血症性ショック	1 (0.3)	0
全身性カンジダ	1 (0.3)	0
ブドウ球菌性創感染	1 (0.3)	0
腹部膿瘍	0	1 (0.3)
腹部敗血症	0	1 (0.3)
蜂巣炎	0	1 (0.3)
真菌血症	0	1 (0.3)
急性腎盂腎炎	0	1 (0.3)
敗血症症候群	0	1 (0.3)
シャント感染	0	1 (0.3)
副鼻腔炎	0	1 (0.3)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	6 (1.9)	3 (1.0)
創し開	2 (0.6)	0
大腿骨骨折	1 (0.3)	0
胃腸吻合部漏出	1 (0.3)	0
移植部位出血	1 (0.3)	0
筋挫傷	1 (0.3)	0
偶発的過量投与	0	1 (0.3)
股関節部骨折	0	1 (0.3)
移植血管閉塞	0	1 (0.3)
臨床検査	4 (1.2)	14 (4.7)
血中ブドウ糖異常	1 (0.3)	1 (0.3)
血中リン減少	1 (0.3)	0
血中尿酸増加	1 (0.3)	3 (1.0)
リンパ球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.3)	2 (0.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.3)
血中カルシウム減少	0	1 (0.3)
血中カルシウム増加	0	1 (0.3)
血中リン異常	0	1 (0.3)
血中ナトリウム減少	0	1 (0.3)
血中尿素異常	0	1 (0.3)
血中尿酸異常	0	1 (0.3)
INR 増加	0	1 (0.3)
肝機能検査異常	0	1 (0.3)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
好中球数減少	0	1 (0.3)
血小板数減少	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	18 (5.6)	11 (3.7)
低カリウム血症	4 (1.2)	0
脱水	3 (0.9)	0
高血糖	3 (0.9)	1 (0.3)
低ナトリウム血症	3 (0.9)	2 (0.7)
高尿酸血症	2 (0.6)	1 (0.3)
成長障害	1 (0.3)	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.3)	2 (0.7)
低カルシウム血症	1 (0.3)	0
栄養障害	1 (0.3)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.3)	0
低血糖症	0	3 (1.0)
低リン酸血症	0	3 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	0
四肢痛	1 (0.3)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.6)	4 (1.3)
子宮内膜癌	1 (0.3)	0
転移性肺癌	1 (0.3)	0
急性骨髄性白血病	0	1 (0.3)
転移性副腎癌	0	1 (0.3)
リンパ増殖性障害	0	1 (0.3)
腎細胞癌、病期不明	0	1 (0.3)
神経系障害	2 (0.6)	2 (0.7)
昏睡	1 (0.3)	0
失神	1 (0.3)	0
脳血管発作	0	1 (0.3)
痙攣	0	1 (0.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	0	1 (0.3)
子宮内胎児死亡	0	1 (0.3)
妊娠	0	1 (0.3)
精神障害	4 (1.2)	1 (0.3)
精神状態変化	3 (0.9)	0
錯乱状態	1 (0.3)	0
感情障害	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	4 (1.2)	5 (1.7)
腎不全	3 (0.9)	1 (0.3)
急性腎不全	1 (0.3)	4 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (4.0)	10 (3.3)
呼吸困難	3 (0.9)	1 (0.3)
呼吸不全	3 (0.9)	2 (0.7)
嚥下性肺炎	2 (0.6)	1 (0.3)
肺水腫	2 (0.6)	1 (0.3)
低酸素症	1 (0.3)	1 (0.3)
胸水	1 (0.3)	0
呼吸障害	1 (0.3)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.3)
血気胸	0	1 (0.3)
肺塞栓症	0	1 (0.3)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
呼吸窮迫	0	1 (0.3)
血管障害	3 (0.9)	6 (2.0)
深部静脈血栓症	2 (0.6)	2 (0.7)
出血	1 (0.3)	0
動脈閉塞性疾患	0	1 (0.3)
低血圧	0	2 (0.7)
大静脈血栓症	0	1 (0.3)

例数（割合）

Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.7

減量又は投与中断に至った有害事象

減量又は投与中断に至った有害事象は，バンコマイシン群の 3 例（0.9%），フィダキソマイシン群の 2 例（0.7%）に発現した。発現割合に投与群間で明らかな差はなく，また，発現割合が両投与群とも 1%未満であった（表 2.7.6.10- 13）。

表 2.7.6.10- 13　減量又は投与中断に至った有害事象：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
全ての減量又は投与中断に至った有害事象	3 (0.9)	2 (0.7)
心臓障害	1 (0.3)	0
徐脈	1 (0.3)	0
胃腸障害	1 (0.3)	2 (0.7)
悪心	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.3)	2 (0.7)
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.3)	0
動静脈瘻血栓症	1 (0.3)	0

例数（割合）

Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.8

中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は，バンコマイシン群の 29 例（9.0%），フィダキソマイシン群の 23 例（7.7%）に発現した。発現割合に投与群間で明らかな差はなかった。発現割合が 5%超の器官別大分類はなく，いずれかの投与群で発現割合が 1%以上であった器官別大分類は，胃腸障害（バンコマイシン群 0.9%，フィダキソマイシン群 2.7%，以下同順），感染症および寄生虫症（2.2%，1.3%），代謝および栄養障害（1.2%，0%），良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（0.3%，1.3%），精神障害（1.2%，0%）及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（1.5%，0.7%）であった（表 2.7.6.10- 14）。

表 2.7.6.10- 14　中止に至った有害事象：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
全ての中止に至った有害事象	29 (9.0)	23 (7.7)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)	0
白血球減少症	1 (0.3)	0
心臓障害	2 (0.6)	0
心筋梗塞	2 (0.6)	0
胃腸障害	3 (0.9)	8 (2.7)
腹水	1 (0.3)	0
下痢	1 (0.3)	1 (0.3)
イレウス	1 (0.3)	0
大腸炎	0	1 (0.3)
嚥下障害	0	1 (0.3)
胃腸出血	0	1 (0.3)
血便排泄	0	1 (0.3)
巨大結腸	0	2 (0.7)
嘔吐	0	2 (0.7)
全身障害および投与局所様態	1 (0.3)	0
倦怠感	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	7 (2.2)	4 (1.3)
敗血症	3 (0.9)	1 (0.3)
大腸菌性敗血症	1 (0.3)	0
髄膜炎	1 (0.3)	0
肺炎	1 (0.3)	3 (1.0)
術後創感染	1 (0.3)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	3 (0.9)	1 (0.3)
創し開	2 (0.6)	0
胃腸吻合部漏出	1 (0.3)	0
偶発的過量投与	0	1 (0.3)
臨床検査	0	1 (0.3)
血中ナトリウム減少	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	4 (1.2)	0
脱水	2 (0.6)	0
低ナトリウム血症	1 (0.3)	0
栄養障害	1 (0.3)	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	4 (1.3)
転移性肺癌	1 (0.3)	0
急性骨髄性白血病	0	1 (0.3)
転移性副腎癌	0	1 (0.3)
リンパ増殖性障害	0	1 (0.3)
腎細胞癌、病期不明	0	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.3)	0
構語障害	1 (0.3)	0
精神障害	4 (1.2)	0
錯乱状態	2 (0.6)	0
精神状態変化	2 (0.6)	0
腎および尿路障害	0	2 (0.7)
腎不全	0	1 (0.3)
急性腎不全	0	1 (0.3)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=323）	FDX 群（n=300）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (1.5)	2 (0.7)
呼吸不全	4 (1.2)	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.3)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.3)
血管障害	0	1 (0.3)
低血圧	0	1 (0.3)

例数（割合）

Source：101.1.C.003 総括報告書（5.3.5.1-2）Table 14.3.2.6

臨床検査値

ベースラインから治験薬最終投与日までの各検査項目の平均値の変化は両投与群ともわずかで，投与群間で明らかな差はなかった。臨床的に重要と判断された異常の発現状況も，投与群間で明らかな差はなかった。

血液学検査で臨床的に重要と判断された異常で，フィダキソマイシン群で 2 件以上発現し，バンコマイシン群と比較して 2 倍以上の患者に発現した異常は，ヘモグロビン低値（フィダキソマイシン群 3 例［1.3%］，バンコマイシン群 0 例［0%］，以下同順），好中球数低値（4 例［1.7%］，1 例［0.4%］）及びリンパ球数低値（10 例［4.3%］，4 例［1.7%］）であった。生化学検査で臨床的に重要と判断された異常で，フィダキソマイシン群で 2 件以上発現し，バンコマイシン群と比較して 2 倍以上の患者に発現した異常は，重炭酸低値（フィダキソマイシン群 6 例［2.3%］，バンコマイシン群 1 例［0.4%］，以下同順），AST 高値（2 例［0.8%］，1 例［0.4%］），コレステロール高値（2 例［0.7%］，0 例［0%］）及びリン低値（5 例［1.9%］，2 例［0.7%］）であった。

バンコマイシン群で 2 件以上発現し，フィダキソマイシン群と比較して 2 倍以上の患者に発現した異常は，カリウム低値（フィダキソマイシン群 0 例［0%］，バンコマイシン群 3 例［1.1%］，以下同順），クレアチニン高値（0 例［0%］，2 例［0.7%］），グルコース低値（0 例［0%］，2 例［0.7%］）及びアルブミン低値（1 例［0.4%］，3 例［1.1%］）であった。

バンコマイシン群及びフィダキソマイシン群の各 3 例で，臨床的に重要な肝機能検査値の異常がみられた。

バイタルサイン

ベースラインから最終観察までのバイタルサインの変化に，投与群間で明らかな差はなかった。

12 誘導心電図

ベースラインから治験薬最終投与日までの各パラメータの平均値の変化に，投与群間で明らかな差はなかった。ベースラインから治験薬最終投与日までの，QT 間隔（QTc）の平均値の変化に，投与群間で明らかな差はなかった。

2.7.6.10.6 結論

- 治癒率について, 治癒解析用 PP 集団での投与終了時の治癒率は, バンコマイシン群で 89.8%, フィダキソマイシン群で 92.1%であった。治癒解析用 mITT 集団での投与終了時の治癒率は, バンコマイシン群で 85.8%，フィダキソマイシン群で 88.2%であった。治癒解析用 PP 集団及び治癒解析用 mITT 集団の両方で，バンコマイシンに対するフィダキソマイシンの非劣性が示された。
- 再発率について, 再発解析用 PP 集団での後観察期間中の再発率は, バンコマイシン群で 24.0%, フィダキソマイシン群で 13.3%であった。再発解析用 mITT 集団での後観察期間中の再発率は, バンコマイシン群で 25.3%，フィダキソマイシン群で 15.4%であった。再発解析用 PP 集団及び再発解析用 mITT 集団の両方で，バンコマイシンに対するフィダキソマイシンの優越性が示された。
- 再発までの期間について，再発解析用 PP 集団の再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，バンコマイシン群で投与終了後 8 日，フィダキソマイシン群で投与終了後 22 日であった。再発解析用 mITT 集団の再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，バンコマイシン群で投与終了後 8 日，フィダキソマイシン群で投与終了後 20 日であった。再発解析用 PP 集団及び再発解析用 mITT 集団の両方で，フィダキソマイシン群の方がバンコマイシン群に比べて長く，統計学的に有意な差がみられた。
- 治癒維持率について, 治癒解析用 PP 集団での治癒維持率は, バンコマイシン群で 67.1%, フィダキソマイシン群で 77.7%であった。治癒解析用 mITT 集団での治癒維持率は，バンコマイシン群で 64.1%，フィダキソマイシン群で 74.6%であった。治癒解析用 PP 集団及び治癒解析用 mITT 集団の両方で，バンコマイシンに対するフィダキソマイシンの優越性が示された。
- 下痢消失までの期間について，治癒解析用 PP 集団での下痢消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は，バンコマイシン群で 69 時間（56.0 時間，80.0 時間），フィダキソマイシン群で 55 時間（47.0 時間，60.0 時間）であり，フィダキソマイシン群の下痢消失までの期間はバンコマイシン群より約半日短かった。治癒解析用 mITT 集団での下痢消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は，バンコマイシン群で 78 時間（60.0 時間，95.0 時間），フィダキソマイシン群で 58 時間（54.0 時間，73.0 時間）であり，フィダキソマイシン群の下痢消失までの期間はバンコマイシン群より約 20 時間短かった。治癒解析用 PP 集団及び治癒解析用 mITT 集団の両方で，フィダキソマイシン群は，バンコマイシン群より短かった。治癒解析用 PP 集団及び治癒解析用 mITT 集団の両方で，投与群間に統計学的に有意な差はなかった。
- 血漿中フィダキソマイシン濃度の平均値は Day 1（3～5 時間）では 151/168 例（89.9%）が 50 ng/mL 以下であり，平均値（SD）は 22.78（26.49）ng/mL であった。投与終了時（Day 10）（3～5 時間）では, 53/61 例（86.9%）が 50 ng/mL 以下であり, 平均値（SD）は 26.39（31.01）ng/mL であり，ともに約 20 ng/mL であった。血漿中 OP-1118 濃度の平均値（SD）は Day 1（3～5 時間）で 43.07（51.34） ng/mL，投与終了時（Day 10）（3～5 時間）で 70.30（80.45） ng/mL

であり，Day 1 及び投与終了時（Day 10）の結果から，蓄積性の可能性は低いと考えられた。糞中フィダキソマイシン濃度の平均値は 1000 μg/g を超えており，MIC を大きく上回った。

- CDI 患者にバンコマイシン 500 mg 又はフィダキソマイシン 400 mg を投与したときの有害事象の発現割合は，バンコマイシン群で 60.4%（195/323 例），フィダキソマイシン群で 62.3%（187/300 例）であり投与群間で明らかな差はなかった。有害事象の程度はバンコマイシン群で軽度 24.8%（80/323 例），中等度 18.3%（59/323 例）及び重度 17.3%（56/323 例），フィダキソマイシン群で軽度 25.7%（77/300 例），中等度 18.3%（55/300 例）及び重度 18.3%（55/300 例）であり，有害事象の程度に投与群間で明らかな差はなかった。副作用の発現割合はバンコマイシン群で 9.0%（29/323 例），フィダキソマイシン群で 9.7%（29/300 例），重篤な有害事象の発現割合はバンコマイシン群で 24.1%（78/323 例），フィダキソマイシン群で 25.0%（75/300 例），中止に至った有害事象の発現割合はバンコマイシン群で 9.0%（29/323 例），フィダキソマイシン群で 7.7%（23/300 例）で，いずれも投与群間で明らかな差はなかった。

2.7.6.11　海外第 3 相試験［101.1.C.004］（添付資料番号 5.3.5.1-3）

2.7.6.11.1　試験方法

試験の標題：A Multi-National, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Compare the Safety and Efficacy of 200 mg PAR-101 Taken q12h with 125 mg Vancomycin Taken q6h for Ten Days in Subjects with *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea

治験実施施設：英国，ベルギー，イタリア，フランス，ドイツ，スペイン，スウェーデン，米国及びカナダ，86 施設

公表文献：

- Eyre DW, Babakhani F, Griffiths D, Seddon J, Del Ojo Elias C, Gorbach SL et al. Whole-genome sequencing demonstrates that fidaxomicin is superior to vancomycin for preventing reinfection and relapse of infection with Clostridium difficile. J Infect Dis. 2014 May 1;209:1446-51.
- Louie TJ, Miller MA, Crook DW, Lentnek A, Bernard L, High KP et al. Effect of age on treatment outcomes in Clostridium difficile infection. J Am Geriatr Soc. 2013 Feb;61:222-30.
- Lee C, Louie TJ, Weiss K, Valiquette L, Gerson M, Arnott W et al. Fidaxomicin versus Vancomycin in the Treatment of Clostridium difficile Infection: Canadian Outcomes. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2016;2016:8048757.
- Weiss K, Louie T, Miller MA, Mullane K, Crook DW, Gorbach SL. Effects of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists on response to fidaxomicin or vancomycin in patients with Clostridium difficile-associated diarrhoea. BMJ Open Gastroenterol. 2015 Mar;2:e000028.
- D'Agostino RB Sr, Collins SH, Pencina KM, Kean Y, Gorbach S. Risk estimation for recurrent Clostridium difficile infection based on clinical factors. Clin Infect Dis. 2014 May;58:1386-93.
- Mullane KM, Cornely OA, Crook DW, Golan Y, Louie TJ, Miller MA et al. Renal impairment and clinical outcomes of Clostridium difficile infection in two randomized trials. Am J Nephrol. 2013;38:1-11.
- Cornely OA, Miller MA, Fantin B, Mullane K, Kean Y, Gorbach S. Resolution of Clostridium difficile-associated diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. J Clin Oncol. 2013 Jul 1;31:2493-9.
- Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 (Suppl 2):S93-103.
- Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 (Suppl 2):S154-61.
- Sears P, Crook DW, Louie TJ, Miller MA, Weiss K. Fidaxomicin attains high fecal concentrations with minimal plasma concentrations following oral administration in patients with Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 (Suppl 2):S116-20.
- Weiss K, Allgren RL, Sellers S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for Clostridium difficile infections. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 (Suppl 2):S110-5.

- Figueroa I, Johnson S, Sambol SP, Goldstein EJ, Citron DM, Gerding DN. Relapse versus reinfection: recurrent Clostridium difficile infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. Clin Infect Dis. 2012 Aug;55 (Suppl 2):S104-9.
- Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2012 Apr;12:281-9.
- Goldstein EJ, Citron DM, Sears P, Babakhani F, Sambol SP, Gerding DN. Comparative susceptibilities to fidaxomicin (OPT-80) of isolates collected at baseline, recurrence, and failure from patients in two phase III trials of fidaxomicin against Clostridium difficile infection. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Nov;55:5194-9.
- Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis. 2011 Sep;53:440-7.

試験期間

試験開始日：2007 年 4 月 19 日

試験終了日：2009 年 12 月 11 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的

主要目的

- フィダキソマイシンを投与したときの CDI の治癒率について，バンコマイシンを対照に非劣性を検証する。
- CDI 患者にフィダキソマイシンを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- フィダキソマイシンを投与したときの CDI の再発率及び治癒維持率（global cure rate）を評価する。

試験方法

本試験は，二重盲検，ランダム化，並行群間比較試験として実施した。患者は，フィダキソマイシン群（フィダキソマイシンカプセル 200 mg を 1 日 2 回投与）又はバンコマイシン群（バンコマイシンカプセル 125 mg を 1 日 4 回投与）にランダムに割り付けられ，治験薬を 10 日間投与された。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：664 例

解析時：524 例

被験者数設定の根拠

本試験の被験者数は，治験薬最終投与日（End of therapy）の治癒率のバンコマイシンに対するフィダキソマイシンの非劣性を検証するために設定された。第 1 種の過誤（片側）2.5%，検出力 90%，非劣性マージンを−10%と想定した。また，本試験の基準を満たし，確定した CDI の患者に対するフィダキソマイシン及びバンコマイシンの治癒率を 85%と想定した。これらの想定をもとに Blackwelder の方法及び Makuch, Simon の方法を用いて, フィダキソマイシンの CDI に対する有効性を検出力約 90%で示す被験者数として，530 例（各群 265 例）が算出された。また，評価可能例を約 530 例確保するために，組み入れ目標は 664 例とした。

本試験のデータベースロック及び開鍵前に，101.1.C.003 試験の結果を基に，フィダキソマイシン及びバンコマイシンの治癒率を 90%，組み入れた患者のうち評価可能な患者の割合を 85%と想定し直した。その結果，治癒率についてフィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性を示すために必要な被験者数は約 483 例と算出された。

対象被験者

選択基準

以下の基準を全て満たした者を，本試験の対象とした。

1. 以下の定義に合致する CDI に罹患した 16 歳以上の入院又は外来患者の男女
   - 下痢：ランダム化前 24 時間以内に，3 回超の無形便の排便（経直腸的な回収装置を使用している場合には> 200 mL の無形便）がみられること
   - メトロニダゾール無効例の患者ではランダム化前 48 時間以内，CDI に対する治療を 24 時間以内に

   行った患者ではランダム化前 96 時間以内に，便中に *C. difficile* の Toxin A 又は Toxin B がみられること。
2. 適切で信頼性の高い避妊法（例：殺精子剤［発泡剤及びジェル］入りのバリア法，子宮内避妊具［IUD］及びホルモン剤による避妊）に同意した妊娠可能な女性患者，閉経後 1 年以上経過した患者又は治験薬投与期間中及び治験薬最終投与後 4 週間まで避妊することに同意した患者（男女両方）
3. 文書による同意が得られた患者
4. アヘン剤を頓用している患者の場合は，ランダム化時に用量が安定しており，治験薬投与期間中に用量が維持できると考えられる患者
5. メトロニダゾールによる治療を行った患者の場合は，メトロニダゾールによる治療を 3 日間以上受けるも効果がみられず，下痢について顕著な臨床的な改善がみられず，本試験の下痢の定義に合致し，Toxin が陽性の患者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当した者は，本試験の対象から除外した。

1. 生命を脅かす又は劇症型 CDI（白血球数> 30×10^9/L，体温> 40°C，低血圧［収縮期血圧 90 mm Hg 未満］及び敗血症性ショック，腹膜刺激症状又は重大な脱水）に罹患している患者
2. 中毒性巨大結腸症の患者
3. 過去にフィダキソマイシンを投与されたことがある患者
4. 妊娠又は授乳中の患者
5. 何らかの原因により 72 時間以内に死亡しそうな患者
6. 経口バンコマイシン，メトロニダゾール，経口バシトラシン，フシジン酸，リファキシミン，ニタゾキサニド又はそれらに関連する薬剤を使用している患者。ただし，治験担当医師が便中 Toxin 検査の結果を知る前に治療を開始することが臨床的に必須であると考えた場合には，メトロニダゾール及びバンコマイシンの 4 回以下かつ 24 時間以内の投与は可とした。治療歴（24 時間以内の治療）がある患者の組み入れは許容したが，CDI に対して治療歴のない患者の組み入れを推奨した。
7. 治験開始から 7 日間を超えて他の抗菌剤の使用を継続する必要がある患者
8. 下痢をコントロール（ロペラミド等）する又は蠕動運動に影響を及ぼす他の薬剤が必要であると治験担当医師が判断した患者
9. スケジュールに従った治験薬の服用，採血及び便検体の提供などの治験実施計画書の規定を遵守できない又は遵守する意思がない患者
10. スクリーニング前 1 カ月又は他の治験薬の半減期の 5 倍のいずれか長い期間以内に，他の臨床試験に参加し，治験薬を投与された患者
11. 潰瘍性大腸炎又はクローン病の既往を有する患者
12. 過去 3 カ月以内に，複数回（1 回超）CDI を発現した患者（3 カ月以内の 1 回の再発は許容）
13. 治験担当医師によって治験参加が不適当と判断された患者（例：バンコマイシンに対する過敏症を有する患者）

治験薬，ロット番号

フィダキソマイシン 200 mg カプセル，184943，C1236001，C1589001，C1707001
バンコマイシン 125 mg カプセル，184944，C1238001，C1590001，C1590002
プラセボ，183601，C1706001

治験薬の投与量及び投与方法

フィダキソマイシン群に割り付けられた患者は，フィダキソマイシン 200 mg カプセルを 12 時間ごとに 1 日 2 回，プラセボを 1 日 2 回の合計 1 日 4 カプセルを服用した。

バンコマイシン群に割り付けられた患者は，バンコマイシン 125 mg カプセルを 6 時間ごとに 1 日 4 回服用した。また，両群とも投与期間は 10 日間とした。

治験薬投与期間

10 日間

評価項目

有効性

主要評価項目

治癒率

治験薬最終投与日（± 2 日）又は試験中止時に，治験担当医師により以下の基準を用いて治癒又は無効と判断された。

治癒

- 治験薬投与終了 2 日後までに CDI に対する治療が不要と治験担当医師が判断した場合。治験薬投与を規定より前に中止した患者で，投与中止時よりも前に 2 日続けて無形便の排便が 3 回以下となり良好な状態が維持されていた場合
- 治験薬投与終了時に無形便の排便回数が著しく減少しており，かつ軽度の腹部不快感が残っているが腸の状態が回復していると治験担当医師が判定した患者は，CDI に対する抗菌剤による新たな治療を必要としない限り，その時点で治癒とみなした。CDI の症状及び徴候の改善に基づき治癒したとみなされた患者は，治験薬投与終了後 2～3 日までに再評価した。CDI の症状及び徴候が悪化した場合は無効とみなした。症状が安定し，状態の維持に更なる CDI に対する治療が不要と判断された場合，治癒とみなし再発の有無について追跡調査を実施した。
- 経直腸的な回収装置を使用しており，定期的に液状便を排便していた患者について，試験参加時に比べ，排便量（24 時間での量）が 75%減少したか又は液状便を排泄しなくなっていれば，下痢が消失したとみなした。

無効

- 治験担当医師によって，CDI に対する更なる治療が必要と判断されたとき，無効と判断された。治験担当医師は，CDI に対する追加の治療の必要性を，患者の CDI の状態，下痢及び以下のような症状及び徴候の有無に基づいて判断した。
  - ・明らかに別の原因（肺炎等）ではない 38.0°C を超える発熱
  - ・明らかに別の原因（肺炎等）ではない $13 \times 10^3/\mu L$ を超える白血球数増加
  - ・1 時間以上持続する中等度以上の腹痛又は中等度以上の腹部圧痛（腹膜刺激症状を含む）

組み入れ時に下痢以外に CDI の症状及び徴候がなかった患者は，治験実施計画書の定義に合致する下痢の継続のみで無効とみなした。

副次評価項目

再発率

後観察時（Day 36～Day 40）又は後観察前の中止時に，以下の基準を用いて再発あり又は再発なしと判断された。

再発あり

- 無形便の排便頻度が治験薬最終投与日よりも増え，C. difficile の Toxin A，Toxin B のいずれか又はその両方が検出された場合。再発ありと判断される場合，CDI に対して抗菌薬による再治療を要すると治験担当医師によって判断されなければならないとし，便の Toxin 検査が陽性でなければならないとした。迅速検査で Toxin の検出ができなかった場合，非迅速キットを用いた確認検査を行うこととした。

再発なし

- 後観察期間を通して下痢のない状態が維持された場合。CDI 以外の原因で下痢を発症し，便の C. difficile の Toxin 検査が陰性の場合，再発とはみなさなかった。

治癒維持率（global cure rate）

治験薬最終投与時に治癒と判断され，再発がなかった患者の割合と定義した。

探索的評価項目

- 下痢消失までの期間：

治験薬投与開始日から最初の下痢消失までの日数と定義した。最初の下痢消失は，初めて 2 日続けて無形便の排便が 3 回以下となり，治験薬投与終了時までそれが維持されることと定義した。経直腸的な回収装置を使用しており正確に排便時間が測定できない患者では，最初の下痢消失を 24 時間の便の量が試験参加時と比較して 75%以上減少し治験薬投与終了時までそれが維持されること又は液状便の排便がなくなることと定義した。間欠的に経直腸的な回収装置を使用している患者では，60 mL の液状便を 1 回の無形便の排便（1UBM）とし，最初の下痢消失を，初めて連日で 24 時間あたりの液状便の体積が 180 mL 以下になることとして評価した。

微生物学的効果

試験参加時，無効と判断された又は再発がみられた患者の便サンプルについて，*C. difficile* の培養を行い，感受性試験（最小発育阻止濃度，MIC）及び制限酵素解析（REA）を行った。

薬物動態

- 血漿中フィダキソマイシン濃度，血漿中 OP-1118 濃度
- 糞中フィダキソマイシン濃度，糞中 OP-1118 濃度

安全性

- 有害事象，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図，臨床検査

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，下記の基準に従って判定した。

- 軽度：症状，徴候，事象があるが，忍容性がある場合
- 中等度：日常の活動に支障があり，介入的な治療が必要となる可能性がある場合
- 重度：日常の活動が不可能になるか，著しい影響を与え介入的な治療が必要である場合

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，下記の基準に従い，治験担当医師の臨床判断に基づいて判定された。

- 関連の疑いなし（Not suspected）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性がない。他の薬剤，治療又は合併症などの別の原因で十分説明できる。
- 否定できる（Not related）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性がない又は信頼性が低い。別の原因で説明できるような根拠がある。
- おそらく関連なし（Unlikely related）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性はないと考えられ，他の薬剤，薬品又は基礎疾患などの別の原因で十分説明できる。
- 関連の疑いあり（Suspected）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性がある可能性があり，他の薬剤，治療又は合併症などの別の原因で十分な説明ができない。
- 関連あるかもしれない（Possibly related）
  治験薬投与と妥当な時間的関連性があるが，他の薬剤又は薬品などの別の原因でも説明できる可能性がある。投与中止に関する情報が不十分又は不明確である。
- 関連あり（Definitely related）
  治験薬投与と時間的関連性が十分ある。合併症，他の薬剤又は薬品などの別の原因で説明できない。治験薬の中止により改善がみられる。必要に応じて，確立した方法で再投与した場合，薬理学的又は現象論的に関連性が明確である。

統計手法

解析対象集団

組み入れ対象集団（Enrolled Population）：

文書による同意が得られた患者

安全性解析対象集団（SAF）：

1 回以上治験薬を投与され，1 つ以上安全性の評価項目が測定された患者

治癒解析用 Modified Intent-to-Treat（mITT）集団（mITT Population for Cure）：

1 回以上治験薬を投与され，Toxin 検査結果が陽性であることで CDI であることが確認された患者。CDI は以下の基準に合致する場合と定義した。

－ 下痢：ランダム化前 24 時間以内に 3 回超の無形便の排便がみられる場合

再発解析用 mITT 集団（mITT Population for Recurrence）：

治癒解析用 mITT 集団のなかで，治験薬最終投与日に治癒と判断された患者

治癒解析用 PP 集団（PP Population for Cure）：

治癒解析用 mITT 集団のなかで，以下の基準を満たした患者

－ Toxin 検査結果が陽性で CDI と確定診断された患者
－ 全ての選択基準を満たし，除外基準に抵触しなかった患者
－ 十分に治験薬を投与された患者：無効例の場合 3 日以上（フィダキソマイシンであれば 6 回以上，バンコマイシンでは 12 回以上）投与されていること。治癒例の場合 8 日以上（フィダキソマイシンであれば 16 回以上，バンコマイシンでは 32 回以上）投与されていること。
－ 治験薬最終投与日に臨床的な評価を受けた患者
－ 有効性の評価に影響を与える CDI に対する他の治療又は薬剤の使用による治験実施計画書からの逸脱や，開鍵前に盲検下での評価で重大と判断されたその他の逸脱等，重大な治験実施計画書からの逸脱がなかった患者

再発解析用 PP 集団（PP Population for Recurrence）：

治癒解析用 PP 集団のなかで，以下の基準を満たした患者

－ 治験薬投与最終日に治癒と判断された患者
－ 治験薬投与終了後，再発の有無を確認する期間が 25 日を超えて再発がみられなかった患者又は治験薬投与終了後，30 日以内に再発がみられた患者
－ 再発の評価に影響を与える CDI に対する治療又は他の薬剤を使用しなかった患者

なお，ランダム化前 96 時間以内に Toxin 検査が陽性であった患者は，CDI に対する治療が 24 時間以内であり，他の選択基準を満たしている場合は，mITT 及び PP 集団に含めた。CDI に対する治療が 24 時間を超えた患者（例：メトロニダゾール無効例）は，ランダム化前 48 時間内に Toxin 検査が陽性であることを要件とした。

有効性

主要評価項目

- 治癒率：

治癒解析用 PP 集団を対象に，投与終了時のフィダキソマイシン群及びバンコマイシン群の治癒率及びその両側 95%信頼区間を算出した。さらに，群間差（フィダキソマイシン群 － バンコマイシン群）及び両側 95%信頼区間を算出し，両側 95%信頼区間の下限値が−10%を上回ったとき，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性が示されたと判断した。また，両側 95%信頼区間の下限値が 0%を上回ったとき，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する統計学的な優越性が示されたと判断した。また，同様の解析を治癒解析用 mITT 集団で行った。

副次評価項目

- 再発率：

治癒と判断された患者を対象に，後観察期間中の再発率を，再発解析用 PP 集団と再発解析用 mITT 集団の投与群間で評価した。フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群の再発率及び両側 95%信頼区間を算出した。さらに，群間差（フィダキソマイシン群 － バンコマイシン群）及び両側 95%信頼区間を算出した。

再発までの期間について，再発までの期間を治験薬最終投与日から再発と評価された期間と定義して解析を行った。生存関数について，Kaplan-Meier 法を用いて推定し，一般化 Wilcoxon 検定を用いて群間比較を行った。また，各投与群の再発までの期間について，10 パーセンタイル値，20 パーセンタイル値及び 95%信頼区間を算出した。

- 治癒維持率（global cure rate）：

治癒解析用 PP 集団と治癒解析用 mITT 集団を対象に，治癒維持と判断された患者の割合を投与群間で比較した。フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群の治癒維持率の群間差（フィダキソマイシン群 － バンコマイシン群）及び両側 95%信頼区間を算出し，カイ 2 乗検定を用いて群間比較を行った。

探索的評価項目

- 下痢消失までの期間

治癒解析用 PP 集団と治癒解析用 mITT 集団を対象に，下痢消失までの期間を投与群間で比較した。生存関数について Kaplan-Meier 法を用いて推定し，一般化 Wilcoxon 検定を用いて群間比較を行った。また，各投与群の下痢消失までの期間について，四分位数及び両側 95%信頼区間を算出した。

微生物学効果

感受性試験及び制限酵素解析のデータを患者及びサンプル採取日ごとに示した。

薬物動態

- 血漿中フィダキソマイシン濃度，血漿中 OP-1118 濃度

血漿中フィダキソマイシン濃度，血漿中 OP-1118 濃度の要約統計量を測定時期ごとに示した。

- 糞中フィダキソマイシン濃度，糞中 OP-1118 濃度

治験薬投与終了から 24 時間以内に採取した便検体について，糞中フィダキソマイシン濃度，糞中 OP-1118 濃度を測定し，要約統計量を示した。

安全性

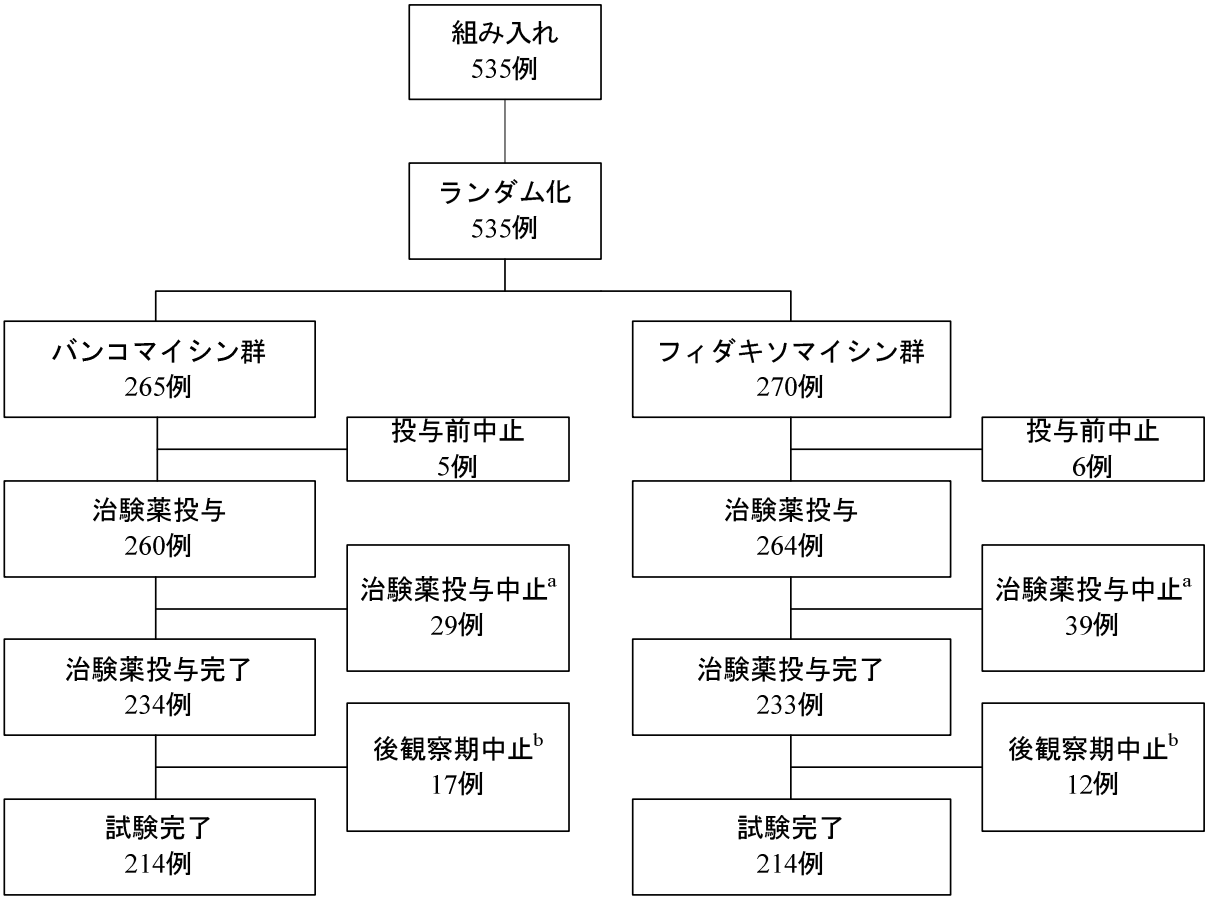
有害事象について，MedDRA/J version 10.0 を用い器官別大分類と基本語に従って分類した。

2.7.6.11.2 試験対象

被験者の内訳

535 例が組み入れられ，524 例（バンコマイシン群 260 例，フィダキソマイシン群 264 例）に治験薬が投与された。試験を完了した患者はバンコマイシン群及びフィダキソマイシン群ともに 214 例であった（図 2.7.6.11- 1）。

図 2.7.6.11- 1　　被験者の内訳



a：バンコマイシン群の 3 例，フィダキソマイシン群の 8 例で，3 日以上投与して無効であった患者（Clinical failure）を含む

b：フィダキソマイシン群の 1 例で，投与期間が 3 日未満で無効であったが後観察期に移行した患者（Treatment failure）を含む

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.1.1.1，Appendices 16.2.3.1

治験薬投与期間中の中止理由は，両群ともに有害事象が最も多かった。バンコマイシン群で治験薬投与期間中に有害事象で中止した患者は 16 例(6.0%)，フィダキソマイシン群で 15 例(5.6%)であり投与群間で明らかな差はなかった。後観察期間中の中止理由も両群ともに有害事象が最も多かった。バンコマイシン群で後観察期間中に有害事象で中止した患者は 7 例（2.6%），フィダキソマイシン群で 8 例（3.0%）であり投与群間で明らかな差はなかった（表 2.7.6.11- 1）。

表 2.7.6.11- 1　　中止例及び中止理由：組み入れ対象集団（Enrolled Population）

	VCM 群（n=265）	FDX 群（n=270）
治験薬投与期間中に中止した患者	34	45
中止理由		
無効	3 (1.1)	8 (3.0)
有害事象	16 (6.0)	15 (5.6)
同意撤回	10 (3.8)	10 (3.7)
その他		
治験実施計画書からの逸脱	2 (0.8)	3 (1.1)
不遵守	3 (1.1)	8 (3.0)
効果不十分	0	1 (0.4)
後観察期間中に中止した患者	17	12
中止理由		
有害事象	7 (2.6)	8 (3.0)
同意撤回	2 (0.8)	1 (0.4)
無効（治療期間が 3 日未満）	0	1 (0.4)
追跡不能	6 (2.3)	1 (0.4)
その他		
治験実施計画書からの逸脱	2 (0.8)	1 (0.4)

例数（割合）

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.1.1.1

ランダム化された患者の多くが，治癒解析用 mITT 集団及び治癒解析用 PP 集団の対象となった（表 2.7.6.11- 2）。

表 2.7.6.11- 2　　解析対象集団：組み入れ対象集団（Enrolled Population）

	VCM 群（n=265）	FDX 群（n=270）
安全性解析対象集団（SAF）	260 (98.1)	264 (97.8)
治癒解析用 mITT 集団（mITT Population for Cure）	257 (97.0)	252 (93.3)
治癒解析用 PP 集団（PP Population for Cure）	235 (88.7)	216 (80.0)
再発解析用 mITT 集団（mITT Population for Recurrence）	223 (84.2)	221 (81.9)
再発解析用 PP 集団（PP Population for Recurrence）	182 (68.7)	180 (66.7)

例数（割合）

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 11

人口統計学的及び他の基準値

治癒解析用 mITT 集団の人口統計学的特性及び他の基準値に投与群間で明らかな差はなかったが，年齢の平均値が，フィダキソマイシン群で約 2 歳高かった（バンコマイシン群 62.5 歳，フィダキソマイシン群 64.3 歳）。女性患者の割合はバンコマイシン群 63.0%，フィダキソマイシン群 58.7%であり，両投与群で男性患者の割合よりも高かった。白人患者の割合はバンコマイシン群 92.6%，フィダキソマイシン群 92.1%で，本試験の患者の多くは白人であった。入院患者の割合はバンコマイシン群 67.3%，フィダキソマイシン群 69.0%であり，両投与群で外来患者の割合より高かった。

CDI の状態について，再発歴のない患者の割合はバンコマイシン群 86.0%，フィダキソマイシン群 84.1%であり，両投与群で再発歴（1 回）のある患者の割合より高かった。CDI の程度について，バンコマイシン群では軽度 37.0%，中等度 28.4%及び重度 34.2%，フィダキソマイシン群では軽度 30.6%，中等度 32.5%及び重度 35.7%で，バンコマイシン群で軽度の患者が多く，フィダキソマイシン群では中等度又は重度の患者が多かった（表 2.7.6.11- 3）。

表 2.7.6.11- 3　　人口統計学的特性及び他の基準値：治癒解析用 mITT 集団

パラメータ	VCM 群（n=257）	FDX 群（n=252）
年齢（歳）		
n	257	252
平均値（SD）	62.5 (18.4)	64.3 (17.9)
中央値（最小値，最大値）	65.0 (19, 93)	67.5 (18, 94)
年齢グループ，例数（割合）		
16 歳～39 歳	35 (13.6)	30 (11.9)
40 歳～64 歳	91 (35.4)	80 (31.7)
65 歳～74 歳	44 (17.1)	55 (21.8)
75 歳以上	87 (33.9)	87 (34.5)
性別，例数（割合）		
男性	95 (37.0)	104 (41.3)
女性	162 (63.0)	148 (58.7)
人種，例数（割合）		
白人	238 (92.6)	232 (92.1)
黒人	17 (6.6)	17 (6.7)
アジア人	1 (0.4)	2 (0.8)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1 (0.4)	1 (0.4)
民族，例数（割合）		
ヒスパニック	20 (7.8)	18 (7.1)
非ヒスパニック又はラテン系	237 (92.2)	234 (92.9)
体重（kg）		
n	257	251
平均値（SD）	70.88 (19.78)	71.44 (20.65)
中央値（最小値，最大値）	67.00 (32.8, 181.4)	68.00 (32.0, 231.6)
身長（cm）		
n	256	251
平均値（SD）	165.76 (10.94)	167.07 (9.68)
中央値（最小値，最大値）	165.00 (114.0, 208.0)	166.00 (146.0, 195.6)

パラメータ	VCM 群（n=257）	FDX 群（n=252）
BMI（kg/m^2）		
n	256	251
平均値（SD）	25.74 (6.26)	25.48 (6.30)
中央値（最小値，最大値）	24.88 (12.8, 51.9)	24.22 (12.5, 63.8)
患者の状態，例数（割合）		
入院患者	173 (67.3)	174 (69.0)
外来患者	84 (32.7)	78 (31.0)
ランダム化層，例数（割合）		
再発歴なし	221 (86.0)	212 (84.1)
再発歴あり（1 回）	36 (14.0)	40 (15.9)
CDI 治療前 24 時間の排便回数		
n	257	251
平均値（SD）	7.5 (4.3)	7.5 (4.4)
中央値（最小値，最大値）	6.0 (4, 30)	6.0 (4, 30)
無形便の排便回数グループ，例数（割合）		
4 回～5 回	115 (44.7)	109 (43.3)
6 回～9 回	76 (29.6)	83 (32.9)
10 回以上	66 (25.7)	59 (23.4)
記載なし	0	1 (0.4)
ベースラインの CDI の程度 [a]，例数（割合）		
軽度	95 (37.0)	77 (30.6)
中等度	73 (28.4)	82 (32.5)
重度	88 (34.2)	90 (35.7)
記載なし	1 (0.4)	3 (1.2)
C. difficile Toxin，例数（割合）		
陽性	257 (100.0)	252 (100.0)
陰性	0	0
CDI の症状，例数（割合）		
下痢のみ	192 (74.7)	188 (74.6)
下痢及びその他の症状あり	65 (25.3)	64 (25.4)
CDI に対する抗菌剤の使用，例数（割合）		
使用歴あり	220 (85.6)	225 (89.3)
使用歴なし	37 (14.4)	27 (10.7)
メトロニダゾールの効果，例数（割合）		
無効	8 (3.1)	12 (4.8)
無効の判断なし	249 (96.9)	240 (95.2)

a：軽度，1 日 4 回～5 回の無形便の排便又は白血球数≤ 12000/mm^3；中等度，1 日 6 回～9 回の無形便の排便又は白血球数 12001～15000/mm^3；重度，1 日 10 回以上の無形便の排便又は白血球数≥ 15001/mm^3

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.1.2.1

2.7.6.11.3 有効性の結果

主要評価項目

治癒率

治癒解析用 PP 集団での投与終了時の治癒率は，バンコマイシン群で 90.6%，フィダキソマイシン群で 91.7%であった。治癒率の群間差（フィダキソマイシン群 − バンコマイシン群）及び 95%信頼区間は 1.0%（−4.3%，6.3%）であり，95%信頼区間の下限値が−10%を上回った。

治癒解析用 mITT 集団での投与終了時の治癒率は，バンコマイシン群で 86.8%，フィダキソマイシン群で 87.7%であった。治癒率の群間差及び 95%信頼区間は 0.9%（−4.9%，6.7%）で，95%信頼区間の下限値が−10%を上回った。PP 集団及び mITT 集団の両方で，群間差の 95%信頼区間の下限値が非劣性マージンを上回ったことから，治癒率について，バンコマイシンに対するフィダキソマイシンの非劣性が示された（表 2.7.6.11- 4）。

表 2.7.6.11- 4　　投与終了時の治癒率：治癒解析用 PP 集団，治癒解析用 mITT 集団

	VCM 群	FDX 群	群間差（FDX 群−VCM 群）
治癒解析用 PP 集団	213/235 (90.6%)	198/216 (91.7%)	1.0%
95%信頼区間	(86.1%，93.8%)	(87.1%，94.7%)	(−4.3%，6.3%)
治癒解析用 mITT 集団	223/257 (86.8%)	221/252 (87.7%)	0.9%
95%信頼区間	(82.0%，90.4%)	(83.0%，91.2%)	(−4.9%，6.7%)

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.2.1.1

副次評価項目

再発率

再発解析用 PP 集団での後観察期間中の再発率は，バンコマイシン群で 25.3%，フィダキソマイシン群で 12.8%であった。再発解析用 mITT 集団での後観察期間中の再発率は，バンコマイシン群で 26.9%，フィダキソマイシン群で 12.7%であった。

再発率の群間差（フィダキソマイシン群 − バンコマイシン群）及び 95%信頼区間は，再発解析用 PP 集団で−12.5%（−20.3%，−4.4%），再発解析用 mITT 集団で−14.2%（−21.4%，−6.8%）であった。再発率の群間差について，カイ 2 乗検定を行った結果，統計学的に有意な差がみられた（再発解析用 PP 集団の P 値：0.002，再発解析用 mITT 集団の P 値：<0.001）。この結果より，再発率についてバンコマイシンに対するフィダキソマイシンの優越性が示され，また，本群間差は臨床的にも重要で，フィダキソマイシンの投与が CDI の再発防止の根拠となると考えられた（表 2.7.6.11- 5）。

表 2.7.6.11- 5　後観察期間中の再発率：再発解析用 PP 集団，再発解析用 mITT 集団

	VCM 群	FDX 群	群間差（FDX 群−VCM 群）	P 値 [a]
再発解析用 PP 集団	46/182 (25.3%)	23/180 (12.8%)	−12.5%	−
95%信頼区間	(19.5%，32.1%)	(8.6%，18.5%)	(−20.3%，−4.4%)	0.002
再発解析用 mITT 集団	60/223 (26.9%)	28/221 (12.7%)	−14.2%	−
95%信頼区間	(21.5%，33.1%)	(8.9%，17.8%)	(−21.4%，−6.8%)	<0.001

a：カイ二乗検定による P 値

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.2.2.1

再発解析用 PP 集団の再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，バンコマイシン群で投与終了後 9 日，フィダキソマイシン群で投与終了後 17 日であった。再発解析用 mITT 集団の再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，バンコマイシン群で投与終了後 8 日，フィダキソマイシン群で投与終了後 18 日であった。再発までの期間を投与群で比較した結果，両解析対象集団でフィダキソマイシン群の方が再発までの期間がバンコマイシン群に比べて長く，一般化 Wilcoxon 検定の結果，統計学的に有意な差がみられた（再発解析用 PP 集団：P=0.0007，再発解析用 mITT 集団：P=<0.0001）（表 2.7.6.11- 6）。各解析対象集団の再発までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.11- 2 及び図 2.7.6.11- 3 に示す。

表 2.7.6.11- 6　再発までの期間：再発解析用 PP 集団，再発解析用 mITT 集団

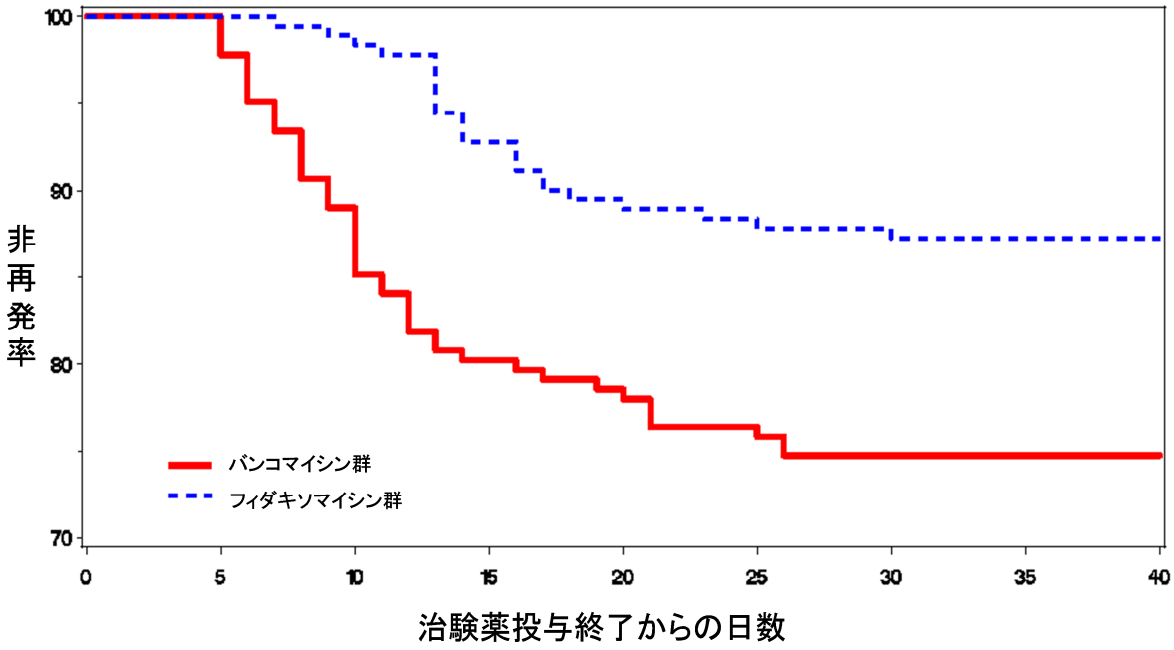
	VCM 群	FDX 群
再発解析用 PP 集団		
例数	182	180
再発例	46	23
打ち切り例（非再発例）	136	157
10 パーセンタイル値（95%信頼区間）[a]（日）	9 (7，10)	17 (13，NA)
20 パーセンタイル値（95%信頼区間）[a]（日）	16 (10，NA)	−
P 値（ログランク検定）	0.0013	
P 値（一般化 Wilcoxon 検定）	0.0007	
再発解析用 mITT 集団		
例数	223	221
再発例	60	28
打ち切り例（非再発例）	163	193
10 パーセンタイル値（95%信頼区間）[a]（日）	8 (6，10)	18 (13，NA)
20 パーセンタイル値（95%信頼区間）[a]（日）	14 (10，25)	−
P 値（ログランク検定）	< 0.0001	
P 値（一般化 Wilcoxon 検定）	< 0.0001	

a：Kaplan-Meier 推定値

NA：該当せず（信頼区間の限界が計算不可能）

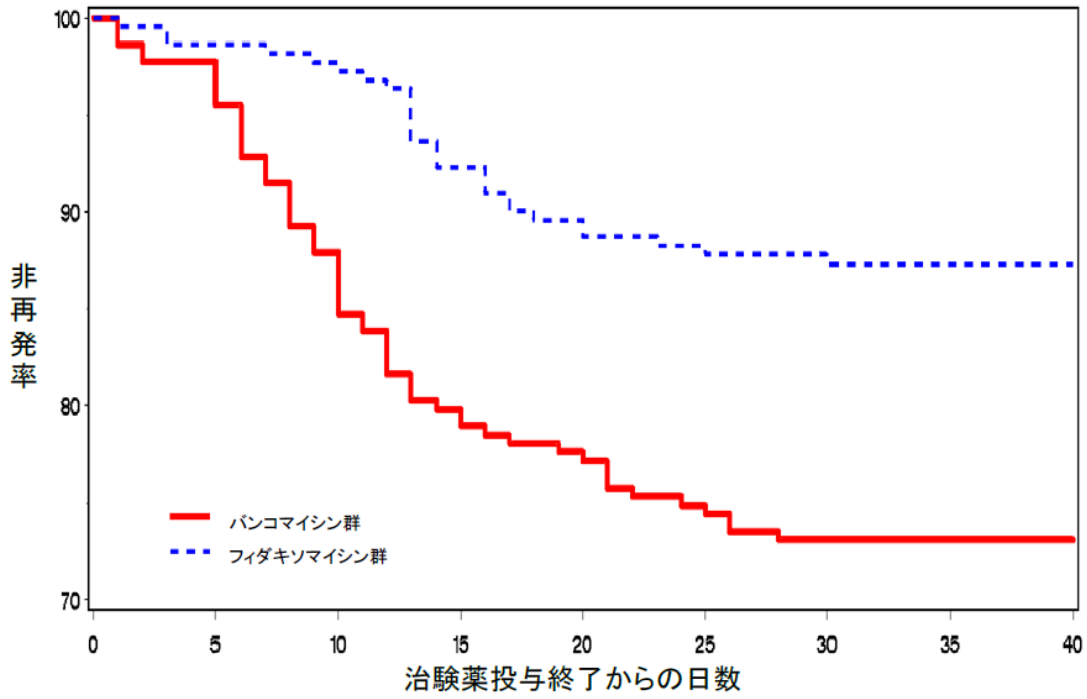
Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.2.2.2，Table 14.2.2.3

図 2.7.6.11- 2　　再発までの期間：再発解析用 PP 集団



Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Figure 2

図 2.7.6.11- 3　　再発までの期間：再発解析用 mITT 集団



Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Figure 1

治癒維持率（global cure rate）

治癒解析用 PP 集団での治癒維持率は，バンコマイシン群で 65.5%，フィダキソマイシン群で 79.6%であった。治癒解析用 mITT 集団での治癒維持率は，バンコマイシン群で 63.4%，フィダキソマイシン群で 76.6%であった。

治癒維持率の群間差（フィダキソマイシン群 − バンコマイシン群）及び 95%信頼区間は，再発解析用 PP 集団で 14.1%（5.9%，22.1%），再発解析用 mITT 集団で 13.2%（5.2%，20.9%）であり，治癒維持率の群間差についてカイ 2 乗検定を行った結果，治癒維持率に統計学的に有意な差がみられた（再発解析用 PP 集団の P 値：<0.001，再発解析用 mITT 集団の P 値：0.001）。この結果より，治癒維持率についてバンコマイシンに対するフィダキソマイシンの優越性が示された（表 2.7.6.11- 7）。

表 2.7.6.11- 7 治癒維持率（global cure rate）：治癒解析用 PP 集団，治癒解析用 mITT 集団

	VCM 群	FDX 群	群間差（FDX 群−VCM 群）	P 値 [a]
治癒解析用 PP 集団	154/235 (65.5%)	172/216 (79.6%)	14.1	−
95%信頼区間（%）	(59.2%，71.3%)	(73.7%，84.5%)	(5.9%，22.1%)	< 0.001
治癒解析用 mITT 集団	163/257 (63.4%)	193/252 (76.6%)	13.2	−
95%信頼区間（%）	(57.4%，69.1%)	(71.0%，81.4%)	(5.2%，20.9%)	0.001

a：カイ二乗検定による P 値

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.2.4.1

探索的評価項目

下痢消失までの期間

治癒解析用 PP 集団での下痢消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は，バンコマイシン群で 34 時間（28.0 時間，56.0 時間），フィダキソマイシン群で 34 時間（27.0 時間，51.0 時間）で，投与群間に統計学的に有意な差はなかった。

治癒解析用 mITT 集団での下痢消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は，バンコマイシン群で 48 時間（31.0 時間，63.0 時間），フィダキソマイシン群で 50 時間（30.0 時間，66.0 時間）であり，投与群間に統計学的に有意な差はなかった（表 2.7.6.11- 8）。治癒解析用 mITT 集団の下痢消失までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.11- 4 に示す。

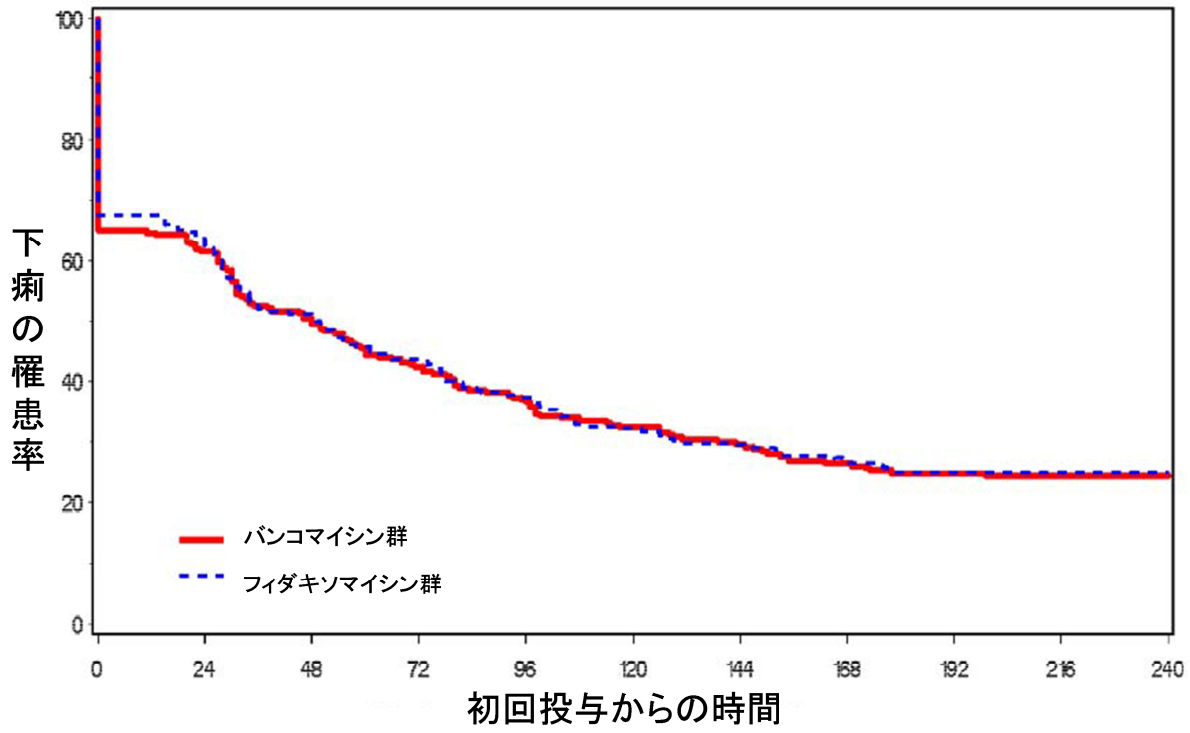
表 2.7.6.11- 8　　下痢消失までの期間：治癒解析用 mITT 集団，治癒解析用 PP 集団

	VCM 群	FDX 群
治癒解析用 PP 集団		
例数	235	216
下痢回復例	188	175
打ち切り例（下痢が回復しなかった患者）	47	41
中央値（時間）[a]	34	34
25 パーセンタイル値，75 パーセンタイル値（時間）[a]	0, 145	0, 128
95%信頼区間（時間）[a]	28.0, 56.0	27.0, 51.0
P 値（一般化 Wilcoxon 検定）	0.952	
治癒解析用 mITT 集団		
例数	257	252
下痢回復例	194	189
打ち切り例（下痢が回復しなかった患者）	63	63
中央値（時間）[a]	48	50
25 パーセンタイル値，75 パーセンタイル値（時間）[a]	0, 178	0, NA
95%信頼区間（時間）[a]	31.0, 63.0	30.0, 66.0
P 値（一般化 Wilcoxon 検定）	0.796	

a：Kaplan-Meier 推定値

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.2.3.1.1，Table 14.2.3.1.2

図 2.7.6.11- 4　　下痢消失までの期間：治癒解析用 mITT 集団



Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Figure 3

微生物学的効果

ベースライン，無効と判断されたとき又は再発がみられたときに採取された便検体から同定された株の多くは，制限酵素解析で分類できなかった。制限酵素解析で分類できた株のうち，最も多く同定されたのは BI 型であった。全ての株に対する MIC_{90} は 0.25 μg/mL と算出された。

2.7.6.11.4 薬物動態の結果

血漿中フィダキソマイシン濃度，血漿中 OP-1118 濃度

血漿中フィダキソマイシン濃度の平均値（SD）は Day 1（3～5 時間）で 22.95 （26.85）ng/mL，投与終了時（Day 10）（3～5 時間）で 29.66（38.03） ng/mL であった。血漿中 OP-1118 濃度の平均値（SD）は Day 1（3～5 時間）で 46.01（49.53） ng/mL，投与終了時（Day 10）（3～5 時間）で 98.64（171.63） ng/mL であり，フィダキソマイシン濃度の約 2～3 倍であった。Day 1 及び投与終了時（Day 10）の結果からフィダキソマイシンに蓄積性の可能性が低いと考えられた。血漿中 OP-1118 濃度の平均値は Day 1 から投与終了時（Day 10）で約 2 倍に増えたが，中央値に明らかな差はなかった。

糞中フィダキソマイシン濃度，糞中 OP-1118 濃度

投与終了時の糞中フィダキソマイシン濃度の平均値（SD）は 1606.16（1248.05）μg/g で 1000 μg/g を超え，MIC を大きく上回った。また，糞中 OP-1118 濃度の平均値（SD）は 848.45（567.51） μg/g で，糞中フィダキソマイシン濃度の約半分であった。

2.7.6.11.5 安全性の結果

有害事象

有害事象の発現割合は，バンコマイシン群で 68.1%（177/260 例），フィダキソマイシン群で 70.5%（186/264 例）であり投与群間で明らかな差はなかった。有害事象の程度はバンコマイシン群で軽度 33.5%（87/260 例），中等度 18.5%（48/260 例）及び重度 16.2%（42/260 例），フィダキソマイシン群で軽度 29.5%（78/264 例），中等度 21.2%（56/264 例）及び重度 19.7%（52/264 例）であり，有害事象の程度に投与群間で明らかな差はなかった。副作用の発現割合はバンコマイシン群で 13.8%（36/260 例），フィダキソマイシン群で 11.7%（31/264 例），重篤な有害事象の発現割合はバンコマイシン群で 22.3%（58/260 例），フィダキソマイシン群で 26.5%（70/264 例），中止に至った有害事象の発現割合はバンコマイシン群で 7.7%（20/260 例），フィダキソマイシン群で 8.3%（22/264 例）で，いずれも投与群間で明らかな差はなかった（表 2.7.6.11- 9）。

表 2.7.6.11- 9　有害事象の要約：SAF

	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
全ての有害事象	177 (68.1)	186 (70.5)
軽度	87 (33.5)	78 (29.5)
中等度	48 (18.5)	56 (21.2)
重度	42 (16.2)	52 (19.7)
副作用 [a]	36 (13.8)	31 (11.7)
重篤な有害事象	58 (22.3)	70 (26.5)
減量又は休薬に至った有害事象	5 (1.9)	0
中止に至った有害事象	20 (7.7)	22 (8.3)

a：関連あるかもしれない（Possibly related）又は関連あり（Definitely related）と判断された有害事象
例数（割合）

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.3.2.1, Table 14.3.2.2, Table 14.3.2.4, Table 14.3.2.6, Table 14.3.2.7, Table 14.3.2.8

いずれかの投与群で発現割合が 5%を超えた有害事象は，腹痛（バンコマイシン群 4.2%，フィダキソマイシン群 8.7%，以下同順），悪心（11.5%，9.5%），嘔吐（7.7%，6.1%），下痢（5.4%，3.0%），低カリウム血症（4.2%，6.8%）及び頭痛（4.2%，5.7%）であった。

発現割合が 2%以上の有害事象の中で，発現割合に 2 倍以上の差があった有害事象は，上腹部痛（バンコマイシン群 3.5%，フィダキソマイシン群 1.1%，以下同順），そう痒症（3.1%，1.5%），背部痛（2.7%，1.1%），浮動性めまい（2.7%，1.1%），消化不良（2.3%，0.8%），腹痛（4.2%，8.7%），咳嗽（0.8%，2.7%），心電図 QT 延長（1.2%，2.7%），敗血症（0.8%，2.3%）及び四肢痛（0.4%，2.3%）であった（表 2.7.6.11- 10）。

表 2.7.6.11- 10　器官分類別症状別の有害事象：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
全ての有害事象	177 (68.1)	186 (70.5)
血液およびリンパ系障害	**8 (3.1)**	**13 (4.9)**
貧血	5 (1.9)	2 (0.8)
好酸球増加症	1 (0.4)	0
リンパ球減少症	1 (0.4)	2 (0.8)
血小板減少症	1 (0.4)	4 (1.5)
白血球障害	1 (0.4)	0
白血球増加症	0	2 (0.8)
白血球減少症	0	5 (1.9)
好中球減少症	0	4 (1.5)
汎血球減少症	0	1 (0.4)
血小板血症	0	1 (0.4)
心臓障害	**14 (5.4)**	**11 (4.2)**
動悸	3 (1.2)	0
心肺停止	2 (0.8)	0
頻脈	2 (0.8)	1 (0.4)
不整脈	1 (0.4)	1 (0.4)
心房粗動	1 (0.4)	0
第一度房室ブロック	1 (0.4)	0
うっ血性心不全	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
チアノーゼ	1 (0.4)	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.4)	0
トルサード　ド　ポアン	1 (0.4)	0
心室性期外収縮	1 (0.4)	1 (0.4)
狭心症	0	1 (0.4)
心房細動	0	3 (1.1)
徐脈	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	4 (1.5)
洞性徐脈	0	1 (0.4)
頻脈性不整脈	0	1 (0.4)
心室性頻脈	0	2 (0.8)
耳および迷路障害	3 (1.2)	1 (0.4)
回転性めまい	3 (1.2)	1 (0.4)
眼障害	3 (1.2)	2 (0.8)
眼乾燥	1 (0.4)	0
光輪視	1 (0.4)	0
眼充血	1 (0.4)	0
霧視	0	2 (0.8)
胃腸障害	88 (33.8)	85 (32.2)
悪心	30 (11.5)	25 (9.5)
嘔吐	20 (7.7)	16 (6.1)
下痢	14 (5.4)	8 (3.0)
腹痛	11 (4.2)	23 (8.7)
上腹部痛	9 (3.5)	3 (1.1)
便秘	6 (2.3)	11 (4.2)
消化不良	6 (2.3)	2 (0.8)
腹部膨満	5 (1.9)	9 (3.4)
鼓腸	3 (1.2)	6 (2.3)
小腸閉塞	3 (1.2)	0
胃炎	2 (0.8)	0
肛門周囲痛	2 (0.8)	2 (0.8)
下腹部痛	1 (0.4)	0
腹壁反跳痛	1 (0.4)	0
裂肛	1 (0.4)	0
アフタ性口内炎	1 (0.4)	0
口内乾燥	1 (0.4)	3 (1.1)
嚥下障害	1 (0.4)	3 (1.1)
便失禁	1 (0.4)	0
吐糞症	1 (0.4)	0
排便回数増加	1 (0.4)	0
胃障害	1 (0.4)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.4)	2 (0.8)
血便排泄	1 (0.4)	3 (1.1)
痔出血	1 (0.4)	0
裂孔ヘルニア	1 (0.4)	0
麻痺性イレウス	1 (0.4)	0
腸閉塞	1 (0.4)	3 (1.1)
食道静脈瘤出血	1 (0.4)	0
口腔内痛	1 (0.4)	1 (0.4)
直腸出血	1 (0.4)	1 (0.4)
直腸脱	1 (0.4)	0

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
口内炎	1 (0.4)	1 (0.4)
歯痛	1 (0.4)	1 (0.4)
上部消化管出血	1 (0.4)	0
腹部不快感	0	1 (0.4)
腹部ヘルニア	0	1 (0.4)
腹部圧痛	0	2 (0.8)
腹水	0	1 (0.4)
大腸炎	0	1 (0.4)
クローン病	0	1 (0.4)
血性下痢	0	3 (1.1)
大腿ヘルニア	0	1 (0.4)
胃潰瘍	0	1 (0.4)
消化管穿孔	0	1 (0.4)
舌痛	0	1 (0.4)
痔核	0	1 (0.4)
巨大結腸	0	1 (0.4)
口腔内軟組織障害	0	1 (0.4)
排便痛	0	1 (0.4)
口の錯感覚	0	1 (0.4)
腹膜炎	0	1 (0.4)
肛門周囲そう痒症	0	1 (0.4)
逆流性胃炎	0	1 (0.4)
吐き戻し	0	1 (0.4)
レッチング	0	1 (0.4)
流涎過多	0	1 (0.4)
舌障害	0	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態	47 (18.1)	37 (14.0)
疲労	12 (4.6)	9 (3.4)
発熱	10 (3.8)	6 (2.3)
末梢性浮腫	7 (2.7)	4 (1.5)
浮腫	5 (1.9)	1 (0.4)
悪寒	4 (1.5)	2 (0.8)
無力症	3 (1.2)	3 (1.1)
胸痛	3 (1.2)	3 (1.1)
多臓器不全	2 (0.8)	0
末梢冷感	2 (0.8)	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.4)	0
胸部不快感	1 (0.4)	1 (0.4)
安楽死	1 (0.4)	0
冷感	1 (0.4)	0
ヘパリン起因性血小板減少症	1 (0.4)	0
高熱	1 (0.4)	2 (0.8)
注射部位内出血	1 (0.4)	0
疼痛	1 (0.4)	1 (0.4)
穿刺部位疼痛	1 (0.4)	0
分泌物分泌	1 (0.4)	0
不活発	1 (0.4)	0
全身健康状態低下	0	1 (0.4)
全身性浮腫	0	1 (0.4)
ヘルニア	0	1 (0.4)
粘膜乾燥	0	1 (0.4)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
粘膜の炎症	0	1 (0.4)
非心臓性胸痛	0	1 (0.4)
圧痕浮腫	0	1 (0.4)
圧痛	0	1 (0.4)
口渇	0	1 (0.4)
タバコ離脱症状	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	3 (1.2)	3 (1.1)
肝硬変	1 (0.4)	0
高ビリルビン血症	1 (0.4)	1 (0.4)
門脈血栓症	1 (0.4)	0
胆汁うっ滞	0	1 (0.4)
肝臓痛	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	45 (17.3)	52 (19.7)
肺炎	8 (3.1)	6 (2.3)
尿路感染	5 (1.9)	6 (2.3)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3 (1.2)	6 (2.3)
尿路性敗血症	3 (1.2)	1 (0.4)
クロストリジウム感染	2 (0.8)	1 (0.4)
大腸菌性敗血症	2 (0.8)	0
口腔カンジダ症	2 (0.8)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	2 (0.8)	1 (0.4)
真菌性肺炎	2 (0.8)	0
鼻炎	2 (0.8)	0
敗血症	2 (0.8)	6 (2.3)
細菌尿	1 (0.4)	0
カンジダ症	1 (0.4)	1 (0.4)
カンジダ尿	1 (0.4)	0
蜂巣炎	1 (0.4)	0
クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症	1 (0.4)	0
心内膜炎	1 (0.4)	0
毛包炎	1 (0.4)	0
真菌性皮疹	1 (0.4)	0
ヘモフィルス感染	1 (0.4)	0
インフルエンザ	1 (0.4)	1 (0.4)
喉頭炎	1 (0.4)	2 (0.8)
限局性感染	1 (0.4)	0
鼻咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)
口腔感染	1 (0.4)	0
骨髄炎	1 (0.4)	0
耳下腺炎	1 (0.4)	1 (0.4)
処置後感染	1 (0.4)	0
術後創感染	1 (0.4)	2 (0.8)
敗血症性ショック	1 (0.4)	0
副鼻腔炎	1 (0.4)	0
ブドウ球菌感染	1 (0.4)	4 (1.5)
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4)	0
全身性カンジダ	1 (0.4)	0
足部白癬	1 (0.4)	1 (0.4)
上気道感染	1 (0.4)	1 (0.4)
外陰腟真菌感染	1 (0.4)	1 (0.4)
β 溶血性レンサ球菌感染	0	1 (0.4)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (0.4)
コリネバクテリウム感染	0	1 (0.4)
耳感染	0	1 (0.4)
腸球菌性菌血症	0	1 (0.4)
腸球菌感染	0	1 (0.4)
丹毒	0	1 (0.4)
皮膚真菌感染	0	2 (0.8)
せつ	0	2 (0.8)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)
鼡径部感染	0	1 (0.4)
喉頭気管炎	0	1 (0.4)
肝膿瘍	0	1 (0.4)
肺感染	0	1 (0.4)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4)
口腔真菌感染	0	1 (0.4)
精巣炎	0	1 (0.4)
クレブシエラ菌性肺炎	0	1 (0.4)
皮膚カンジダ	0	1 (0.4)
亜急性心内膜炎	0	1 (0.4)
重複感染	0	1 (0.4)
腸球菌性尿路感染	0	1 (0.4)
ブドウ球菌性創感染	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	8 (3.1)	7 (2.7)
転倒	4 (1.5)	3 (1.1)
股関節部骨折	1 (0.4)	1 (0.4)
切開部位痛	1 (0.4)	0
損傷	1 (0.4)	0
サンバーン	1 (0.4)	0
創部分泌	1 (0.4)	0
挫傷	0	1 (0.4)
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.4)
関節脱臼	0	1 (0.4)
処置による悪心	0	1 (0.4)
皮膚裂傷	0	1 (0.4)
腱断裂	0	1 (0.4)
臨床検査	35 (13.5)	28 (10.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.5)	5 (1.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (1.2)	0
血中カリウム減少	3 (1.2)	1 (0.4)
心電図 QT 延長	3 (1.2)	7 (2.7)
肝機能検査異常	3 (1.2)	2 (0.8)
血中クレアチニン増加	2 (0.8)	1 (0.4)
血中ブドウ糖増加	2 (0.8)	0
ヘモグロビン減少	2 (0.8)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1 (0.4)
芽球細胞陽性	1 (0.4)	0
血中アルブミン減少	1 (0.4)	0
血中重炭酸塩減少	1 (0.4)	2 (0.8)
血中カルシウム減少	1 (0.4)	2 (0.8)
血中カルシウム増加	1 (0.4)	0
血中コレステロール増加	1 (0.4)	0

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
血中マグネシウム減少	1 (0.4)	0
血中リン異常	1 (0.4)	0
血中リン減少	1 (0.4)	1 (0.4)
血中カリウム増加	1 (0.4)	0
血中ナトリウム減少	1 (0.4)	1 (0.4)
血中尿素増加	1 (0.4)	0
体温低下	1 (0.4)	0
呼吸音異常	1 (0.4)	0
心雑音	1 (0.4)	0
肝酵素上昇	1 (0.4)	1 (0.4)
リパーゼ増加	1 (0.4)	0
リンパ球数異常	1 (0.4)	0
リンパ球数減少	1 (0.4)	3 (1.1)
血小板数増加	1 (0.4)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0
白血球数減少	1 (0.4)	0
白血球数増加	1 (0.4)	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (0.8)
血中クロール減少	0	1 (0.4)
血中ナトリウム増加	0	1 (0.4)
血中尿酸増加	0	2 (0.8)
心電図 QT 補正間隔延長	0	1 (0.4)
INR 増加	0	3 (1.1)
好中球数減少	0	2 (0.8)
尿量減少	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	29 (11.2)	45 (17.0)
低カリウム血症	11 (4.2)	18 (6.8)
高血糖	4 (1.5)	2 (0.8)
高カリウム血症	4 (1.5)	6 (2.3)
高尿酸血症	3 (1.2)	1 (0.4)
食欲不振	2 (0.8)	5 (1.9)
脱水	2 (0.8)	5 (1.9)
低マグネシウム血症	2 (0.8)	3 (1.1)
低リン酸血症	2 (0.8)	3 (1.1)
悪液質	1 (0.4)	0
体液貯留	1 (0.4)	1 (0.4)
痛風	1 (0.4)	1 (0.4)
高マグネシウム血症	1 (0.4)	0
高リン酸塩血症	1 (0.4)	0
低蛋白血症	1 (0.4)	0
栄養障害	1 (0.4)	1 (0.4)
代謝性アシドーシス	1 (0.4)	2 (0.8)
アシドーシス	0	1 (0.4)
低アルブミン血症	0	2 (0.8)
低カルシウム血症	0	1 (0.4)
低血糖症	0	3 (1.1)
低ナトリウム血症	0	4 (1.5)
代謝性アルカローシス	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	15 (5.8)	21 (8.0)
背部痛	7 (2.7)	3 (1.1)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
筋骨格痛	3 (1.2)	1 (0.4)
筋骨格硬直	2 (0.8)	1 (0.4)
筋痛	2 (0.8)	2 (0.8)
関節痛	1 (0.4)	1 (0.4)
四肢痛	1 (0.4)	6 (2.3)
顎痛	1 (0.4)	0
骨痛	0	1 (0.4)
滑液包炎	0	1 (0.4)
軟骨石灰化症	0	1 (0.4)
筋痙縮	0	3 (1.1)
筋骨格不快感	0	1 (0.4)
頚部痛	0	2 (0.8)
顎関節症候群	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.2)	4 (1.5)
肺の悪性新生物	1 (0.4)	0
リンパ系新生物	1 (0.4)	0
T 細胞性リンパ腫	1 (0.4)	0
結腸癌	0	1 (0.4)
胆嚢癌	0	1 (0.4)
転移	0	1 (0.4)
パラプロテイン血症	0	1 (0.4)
神経系障害	27 (10.4)	26 (9.8)
頭痛	11 (4.2)	15 (5.7)
浮動性めまい	7 (2.7)	3 (1.1)
失神	2 (0.8)	1 (0.4)
血管迷走神経性失神	2 (0.8)	0
脳梗塞	1 (0.4)	0
認知障害	1 (0.4)	0
味覚異常	1 (0.4)	2 (0.8)
嗜眠	1 (0.4)	0
片頭痛	1 (0.4)	0
錯感覚	1 (0.4)	0
振戦	1 (0.4)	1 (0.4)
意識変容状態	0	1 (0.4)
灼熱感	0	1 (0.4)
痙攣	0	1 (0.4)
運動低下	0	1 (0.4)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.4)
傾眠	0	1 (0.4)
精神障害	17 (6.5)	22 (8.3)
不眠症	5 (1.9)	7 (2.7)
うつ病	3 (1.2)	2 (0.8)
精神状態変化	2 (0.8)	2 (0.8)
悪夢	2 (0.8)	0
攻撃性	1 (0.4)	1 (0.4)
激越	1 (0.4)	1 (0.4)
アルコール症	1 (0.4)	0
不安	1 (0.4)	3 (1.1)
錯乱状態	1 (0.4)	2 (0.8)
幻覚	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
パニック発作	1 (0.4)	0
落ち着きのなさ	1 (0.4)	0
感情障害	0	1 (0.4)
譫妄	0	1 (0.4)
抑うつ気分	0	1 (0.4)
睡眠障害	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	**11 (4.2)**	**13 (4.9)**
血尿	3 (1.2)	0
腎不全	3 (1.2)	5 (1.9)
急性腎不全	2 (0.8)	0
尿閉	2 (0.8)	1 (0.4)
夜間頻尿	1 (0.4)	0
蛋白尿	1 (0.4)	1 (0.4)
尿失禁	1 (0.4)	0
膀胱痛	0	1 (0.4)
排尿困難	0	1 (0.4)
腎結石症	0	2 (0.8)
頻尿	0	2 (0.8)
腎機能障害	0	1 (0.4)
腎臓痛	0	1 (0.4)
尿路痛	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	**5 (1.9)**	**3 (1.1)**
良性前立腺肥大症	1 (0.4)	0
骨盤不快感	1 (0.4)	0
陰嚢浮腫	1 (0.4)	0
外陰腟不快感	1 (0.4)	0
外陰腟そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)
骨盤痛	0	1 (0.4)
前立腺炎	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**28 (10.8)**	**27 (10.2)**
喘息	3 (1.2)	0
呼吸困難	3 (1.2)	2 (0.8)
呼吸不全	3 (1.2)	5 (1.9)
急性呼吸不全	2 (0.8)	0
咳嗽	2 (0.8)	7 (2.7)
鼻出血	2 (0.8)	1 (0.4)
咽喉頭疼痛	2 (0.8)	4 (1.5)
胸水	2 (0.8)	3 (1.1)
湿性咳嗽	2 (0.8)	0
肺水腫	2 (0.8)	3 (1.1)
鼻漏	2 (0.8)	0
無気肺	1 (0.4)	1 (0.4)
気管支分泌物貯留	1 (0.4)	0
喀血	1 (0.4)	0
しゃっくり	1 (0.4)	0
低換気	1 (0.4)	0
鼻閉	1 (0.4)	1 (0.4)
嚥下性肺炎	1 (0.4)	0
頻呼吸	1 (0.4)	1 (0.4)
急性肺水腫	0	1 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	3 (1.1)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
横隔膜障害	0	1 (0.4)
発声障害	0	3 (1.1)
低酸素症	0	2 (0.8)
肺浸潤	0	1 (0.4)
肺うっ血	0	1 (0.4)
ラ音	0	1 (0.4)
呼吸停止	0	1 (0.4)
呼吸窮迫	0	2 (0.8)
変色痰	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	28 (10.8)	21 (8.0)
そう痒症	8 (3.1)	4 (1.5)
紅斑	5 (1.9)	3 (1.1)
皮膚乾燥	3 (1.2)	1 (0.4)
褥瘡性潰瘍	2 (0.8)	2 (0.8)
斑状出血	2 (0.8)	2 (0.8)
斑状皮疹	2 (0.8)	0
皮膚剥脱	2 (0.8)	0
脱毛症	1 (0.4)	1 (0.4)
おむつ皮膚炎	1 (0.4)	0
寝汗	1 (0.4)	1 (0.4)
手掌紅斑	1 (0.4)	0
点状出血	1 (0.4)	1 (0.4)
発疹	1 (0.4)	2 (0.8)
皮膚障害	1 (0.4)	0
皮膚刺激	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚病変	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚潰瘍	1 (0.4)	1 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)
薬疹	0	1 (0.4)
湿疹	0	1 (0.4)
紅色汗疹	0	1 (0.4)
丘疹	0	1 (0.4)
皮膚変色	0	1 (0.4)
外科および内科処置	1 (0.4)	0
結腸切除	1 (0.4)	0
血管障害	10 (3.8)	16 (6.1)
低血圧	4 (1.5)	4 (1.5)
高血圧	3 (1.2)	3 (1.1)
ほてり	2 (0.8)	2 (0.8)
血腫	1 (0.4)	1 (0.4)
表在性静脈炎	1 (0.4)	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.4)	0
大動脈瘤	0	1 (0.4)
深部静脈血栓症	0	1 (0.4)
高血圧性クリーゼ	0	1 (0.4)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.4)
末梢血管塞栓症	0	1 (0.4)
末梢性虚血	0	1 (0.4)

例数（割合）

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.3.2.1

いずれかの投与群で発現割合が 1%以上であった副作用は，悪心（バンコマイシン群 3.8%，フィダキソマイシン群 3.0%，以下同順），嘔吐（1.5%，1.5%），便秘（0.8%，1.1%），低カリウム血症（1.2%，0%）及びそう痒症（1.5%，0.4%）であった。また，発現割合に明らかな差のみられた副作用はなかった（表 2.7.6.11- 11）。

表 2.7.6.11- 11　器官分類別症状別の副作用：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
全ての副作用	36 (13.8)	31 (11.7)
血液およびリンパ系障害	**1 (0.4)**	**0**
好酸球増加症	1 (0.4)	0
心臓障害	**2 (0.8)**	**0**
トルサード　ド　ポアン	1 (0.4)	0
心室性期外収縮	1 (0.4)	0
眼障害	**2 (0.8)**	**0**
眼乾燥	1 (0.4)	0
光輪視	1 (0.4)	0
胃腸障害	**18 (6.9)**	**20 (7.6)**
悪心	10 (3.8)	8 (3.0)
嘔吐	4 (1.5)	4 (1.5)
下痢	0	1 (0.4)
腹痛	0	1 (0.4)
上腹部痛	1 (0.4)	0
腹部膨満	0	2 (0.8)
便秘	2 (0.8)	3 (1.1)
鼓腸	0	2 (0.8)
胃炎	1 (0.4)	0
口内乾燥	1 (0.4)	2 (0.8)
血便排泄	1 (0.4)	0
吐き戻し	0	1 (0.4)
レッチング	0	1 (0.4)
舌障害	0	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態	**4 (1.5)**	**2 (0.8)**
発熱	1 (0.4)	0
末梢性浮腫	2 (0.8)	0
浮腫	1 (0.4)	0
無力症	0	1 (0.4)
悪寒	1 (0.4)	0
胸部不快感	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	**1 (0.4)**	**2 (0.8)**
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (0.4)
カンジダ症	0	1 (0.4)
口腔カンジダ症	1 (0.4)	0
臨床検査	**3 (1.2)**	**4 (1.5)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.8)
心電図 QT 延長	1 (0.4)	1 (0.4)
肝機能検査異常	1 (0.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.4)
好中球数減少	0	1 (0.4)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	0
代謝および栄養障害	**5 (1.9)**	**0**
低カリウム血症	3 (1.2)	0
食欲不振	1 (0.4)	0
悪液質	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (0.4)**
筋痙縮	0	1 (0.4)
神経系障害	**3 (1.2)**	**1 (0.4)**
頭痛	1 (0.4)	0
浮動性めまい	1 (0.4)	1 (0.4)
味覚異常	1 (0.4)	1 (0.4)
精神障害	**0**	**2 (0.8)**
不眠症	0	1 (0.4)
幻覚	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	**0**	**1 (0.4)**
尿路痛	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**
外陰腟そう痒症	0	1 (0.4)
外陰腟不快感	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.4)**	**0**
急性呼吸不全	1 (0.4)	0
皮膚および皮下組織障害	**6 (2.3)**	**1 (0.4)**
そう痒症	4 (1.5)	1 (0.4)
紅斑	2 (0.8)	0
脱毛症	0	1 (0.4)
斑状皮疹	1 (0.4)	0
寝汗	1 (0.4)	0
点状出血	1 (0.4)	0
血管障害	**1 (0.4)**	**0**
ほてり	1 (0.4)	0

例数（割合）

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.3.2.4

死亡

死亡は，バンコマイシン群の 17 例（6.5%），フィダキソマイシン群の 20 例（7.6%）にみられた。バンコマイシン群の 2 例及びフィダキソマイシン群の 4 例を除き，治験薬との関連性は否定できると判定された。否定できると判定されなかった患者も，治験薬との関連性はおそらく関連なしと判定された。死亡例の詳細を［101.1.C.004 総括報告書 14.4.1 Deaths (Narratives)］に示す。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は，バンコマイシン群の 58 例（22.3%），フィダキソマイシン群の 70 例（26.5%）に発現した。発現割合に投与群間で明らかな差はなかった。いずれかの投与群で，発現割合が 2% 以上であった器官別大分類は，血液およびリンパ系障害（バンコマイシン群 0.8%，フィダキソマイシン群 2.3%，以下同順），胃腸障害（5.0%，4.9%），感染症および寄生虫症（7.7%，8.7%），臨

床検査（3.1%，3.8%），代謝および栄養障害（3.8%，6.1%），腎および尿路障害（1.2%，2.3%）及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（4.2%，3.0%）であった（表 2.7.6.11- 12）。重篤な有害事象が発現した患者の詳細を［101.1.C.004 総括報告書 14.4.2 Serious Adverse Events (Narratives)］に示す。

表 2.7.6.11- 12　重篤な有害事象：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
全ての重篤な有害事象	58 (22.3)	70 (26.5)
血液およびリンパ系障害	**2 (0.8)**	**6 (2.3)**
貧血	1 (0.4)	0
リンパ球減少症	1 (0.4)	2 (0.8)
白血球減少症	0	3 (1.1)
好中球減少症	0	4 (1.5)
血小板減少症	0	3 (1.1)
心臓障害	**4 (1.5)**	**5 (1.9)**
心肺停止	2 (0.8)	0
うっ血性心不全	1 (0.4)	1 (0.4)
トルサード　ド　ポアン	1 (0.4)	0
心房細動	0	1 (0.4)
心筋梗塞	0	4 (1.5)
胃腸障害	**13 (5.0)**	**13 (4.9)**
小腸閉塞	3 (1.2)	0
嘔吐	3 (1.2)	1 (0.4)
腹壁反跳痛	1 (0.4)	0
裂肛	1 (0.4)	0
下痢	1 (0.4)	1 (0.4)
吐糞症	1 (0.4)	0
麻痺性イレウス	1 (0.4)	0
腸閉塞	1 (0.4)	3 (1.1)
食道静脈瘤出血	1 (0.4)	0
上部消化管出血	1 (0.4)	0
腹痛	0	3 (1.1)
大腸炎	0	1 (0.4)
クローン病	0	1 (0.4)
血性下痢	0	2 (0.8)
大腿ヘルニア	0	1 (0.4)
消化管穿孔	0	1 (0.4)
巨大結腸	0	1 (0.4)
悪心	0	1 (0.4)
腹膜炎	0	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態	**5 (1.9)**	**3 (1.1)**
多臓器不全	2 (0.8)	0
発熱	2 (0.8)	2 (0.8)
安楽死	1 (0.4)	0
胸痛	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	**2 (0.8)**	**1 (0.4)**
肝硬変	1 (0.4)	0
高ビリルビン血症	1 (0.4)	0
胆汁うっ滞	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	**20 (7.7)**	**23 (8.7)**
肺炎	5 (1.9)	4 (1.5)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3 (1.2)	5 (1.9)
クロストリジウム感染	2 (0.8)	1 (0.4)
大腸菌性敗血症	2 (0.8)	0
敗血症	2 (0.8)	4 (1.5)
尿路性敗血症	2 (0.8)	1 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症	1 (0.4)	0
心内膜炎	1 (0.4)	0
インフルエンザ	1 (0.4)	0
限局性感染	1 (0.4)	0
骨髄炎	1 (0.4)	0
真菌性肺炎	1 (0.4)	0
敗血症性ショック	1 (0.4)	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.4)	0
全身性カンジダ	1 (0.4)	0
β 溶血性レンサ球菌感染	0	1 (0.4)
気管支肺アスペルギルス症	0	1 (0.4)
耳感染	0	1 (0.4)
丹毒	0	1 (0.4)
肝膿瘍	0	1 (0.4)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4)
クレブシエラ菌性肺炎	0	1 (0.4)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.4)
亜急性心内膜炎	0	1 (0.4)
尿路感染	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	4 (1.5)
股関節部骨折	1 (0.4)	1 (0.4)
損傷	1 (0.4)	0
転倒	0	1 (0.4)
大腿骨頚部骨折	0	1 (0.4)
関節脱臼	0	1 (0.4)
臨床検査	8 (3.1)	10 (3.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	0
血中リン異常	1 (0.4)	0
血中カリウム減少	1 (0.4)	0
心電図 QT 延長	1 (0.4)	0
肝酵素上昇	1 (0.4)	1 (0.4)
リパーゼ増加	1 (0.4)	0
肝機能検査異常	1 (0.4)	1 (0.4)
リンパ球数異常	1 (0.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)
血中重炭酸塩減少	0	1 (0.4)
血中尿酸増加	0	2 (0.8)
リンパ球数減少	0	3 (1.1)
好中球数減少	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	10 (3.8)	16 (6.1)
高血糖	3 (1.2)	2 (0.8)
高尿酸血症	2 (0.8)	1 (0.4)
低カリウム血症	2 (0.8)	2 (0.8)
脱水	1 (0.4)	2 (0.8)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
高カリウム血症	1 (0.4)	3 (1.1)
栄養障害	1 (0.4)	0
低ナトリウム血症	0	4 (1.5)
低リン酸血症	0	2 (0.8)
代謝性アシドーシス	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.2)	3 (1.1)
肺の悪性新生物	1 (0.4)	0
リンパ系新生物	1 (0.4)	0
T 細胞性リンパ腫	1 (0.4)	0
結腸癌	0	1 (0.4)
胆嚢癌	0	1 (0.4)
転移	0	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.4)	1 (0.4)
脳梗塞	1 (0.4)	0
失神	0	1 (0.4)
精神障害	1 (0.4)	1 (0.4)
アルコール症	1 (0.4)	0
幻覚	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	3 (1.2)	6 (2.3)
急性腎不全	2 (0.8)	0
腎不全	1 (0.4)	3 (1.1)
腎結石症	0	1 (0.4)
腎機能障害	0	1 (0.4)
尿閉	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4)
前立腺炎	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (4.2)	8 (3.0)
呼吸不全	3 (1.2)	3 (1.1)
急性呼吸不全	2 (0.8)	0
肺水腫	2 (0.8)	1 (0.4)
鼻出血	1 (0.4)	0
胸水	1 (0.4)	1 (0.4)
嚥下性肺炎	1 (0.4)	0
頻呼吸	1 (0.4)	1 (0.4)
急性肺水腫	0	1 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.4)
低酸素症	0	1 (0.4)
呼吸停止	0	1 (0.4)
呼吸窮迫	0	2 (0.8)
血管障害	1 (0.4)	4 (1.5)
低血圧	1 (0.4)	0
高血圧性クリーゼ	0	1 (0.4)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.4)
末梢血管塞栓症	0	1 (0.4)
末梢性虚血	0	1 (0.4)

例数（割合）

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.3.2.7

減量又は投与中断に至った有害事象

減量又は投与中断に至った有害事象は，バンコマイシン群で 5 例（1.9%）に発現し，フィダキソマイシン群では発現しなかった（表 2.7.6.11- 13）。

表 2.7.6.11- 13　減量又は投与中断に至った有害事象：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
全ての減量又は投与中断に至った有害事象	5 (1.9)	0
血液およびリンパ系障害	**1 (0.4)**	**0**
貧血	1 (0.4)	0
胃腸障害	**1 (0.4)**	**0**
上腹部痛	1 (0.4)	0
全身障害および投与局所様態	**1 (0.4)**	**0**
発熱	1 (0.4)	0
精神障害	**1 (0.4)**	**0**
パニック発作	1 (0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.4)**	**0**
急性呼吸不全	1 (0.4)	0
血管障害	**1 (0.4)**	**0**
低血圧	1 (0.4)	0

例数（割合）

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.3.2.8

中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は，バンコマイシン群の 20 例（7.7%），フィダキソマイシン群の 22 例（8.3%）に発現した。発現割合に投与群間で明らかな差はなかった。いずれかの投与群で発現割合が 1%以上であった器官別大分類は，心臓障害（バンコマイシン群 1.2%，フィダキソマイシン群 0.4%，以下同順），胃腸障害（2.7%，2.3%）及び感染症および寄生虫症（1.2%，1.9%）であった（表 2.7.6.11-14）。

表 2.7.6.11- 14　中止に至った有害事象：SAF

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
全ての中止に至った有害事象	20 (7.7)	22 (8.3)
心臓障害	**3 (1.2)**	**1 (0.4)**
心肺停止	2 (0.8)	0
トルサード　ド　ポアン	1 (0.4)	0
心筋梗塞	0	1 (0.4)
胃腸障害	**7 (2.7)**	**6 (2.3)**
嘔吐	3 (1.2)	1 (0.4)
悪心	2 (0.8)	0
腹壁反跳痛	1 (0.4)	0
下痢	1 (0.4)	0
麻痺性イレウス	1 (0.4)	0
腸閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)

MedDRA/J v10.0 System Organ Class Preferred Term	VCM 群（n=260）	FDX 群（n=264）
腹痛	0	2 (0.8)
大腸炎	0	1 (0.4)
大腿ヘルニア	0	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態	**2 (0.8)**	**0**
浮腫	1 (0.4)	0
発熱	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	**3 (1.2)**	**5 (1.9)**
クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症	1 (0.4)	0
大腸菌性敗血症	1 (0.4)	0
肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)
β 溶血性レンサ球菌感染	0	1 (0.4)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (0.4)**	**0**
股関節部骨折	1 (0.4)	0
臨床検査	**1 (0.4)**	**2 (0.8)**
心電図 QT 延長	1 (0.4)	0
肝機能検査異常	0	1 (0.4)
白血球数増加	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	**1 (0.4)**	**1 (0.4)**
低カリウム血症	1 (0.4)	0
脱水	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (0.4)**
四肢痛	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (0.4)**	**2 (0.8)**
肺の悪性新生物	1 (0.4)	0
結腸癌	0	1 (0.4)
胆嚢癌	0	1 (0.4)
神経系障害	**1 (0.4)**	**0**
脳梗塞	1 (0.4)	0
精神障害	**0**	**1 (0.4)**
幻覚	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	**0**	**2 (0.8)**
腎不全	0	1 (0.4)
尿路痛	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.4)**	**2 (0.8)**
急性呼吸不全	1 (0.4)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.4)
呼吸不全	0	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	**2 (0.8)**	**0**
紅斑	1 (0.4)	0
そう痒症	1 (0.4)	0
斑状皮疹	1 (0.4)	0

例数（割合）

Source：101.1.C.004 総括報告書（5.3.5.1-3）Table 14.3.2.6

臨床検査値

ベースラインから治験薬最終投与日までの各検査項目の平均値の変化は両投与群ともわずかで，投与群間で明らかな差はなかった。臨床的に重要と判断された異常の発現状況も，投与群間で明らかな差はなかった。臨床的に重要と判断された異常で，フィダキソマイシン群で 2 件以上発現し，バンコマイシン群と比較して 2 倍以上の患者に発現した異常は，白血球数低値（フィダキソマイシン群 4 例［1.8%］，バンコマイシン群 1 例［0.5%］，以下同順），ALT 高値（5 例［2.2%］，1 例［0.5%］），アルブミン低値（4 例［1.8%］，1 例［0.5%］），好中球数低値（3 例［1.4%］，0 例［0%］）及び尿酸高値（3 例［1.3%］，1 例［0.5%］）であった。バンコマイシン群で 2 件以上発現し，フィダキソマイシン群と比較して 2 倍以上の患者に発現した異常は，ヘモグロビン低値（フィダキソマイシン群 0 例［0%］，バンコマイシン群 3 例［1.5%］）であった。

バンコマイシン群の 11 例，フィダキソマイシン群の 15 例で，肝機能検査値の異常がみられた。そのうち，バンコマイシン群の 3 例，フィダキソマイシン群の 10 例で臨床的に重要な異常と判断された。

バイタルサイン

ベースラインから最終観察までのバイタルサインの変化に，投与群間で明らかな差はなかった。

12 誘導心電図

ベースラインから治験薬最終投与日までの各パラメータの平均値の変化に，投与群間で明らかな差はなかった。ベースラインから治験薬最終投与日までの QT 間隔（QTc）の平均値の変化に，投与群間で明らかな差はなかった。また，本試験ではバンコマイシン群の 1 例に，心室頻拍（トルサード　ド　ポアン）が発現した。

2.7.6.11.6　結論

- 治癒率について，治癒解析用 PP 集団での投与終了時の治癒率は，バンコマイシン群で 90.6%，フィダキソマイシン群で 91.7%であった。治癒解析用 mITT 集団での投与終了時の治癒率は，バンコマイシン群で 86.8%，フィダキソマイシン群で 87.7%であった。治癒解析用 PP 集団及び治癒解析用 mITT 集団の両方で，バンコマイシンに対するフィダキソマイシンの非劣性が示された。
- 再発率について，再発解析用 PP 集団での後観察期間中の再発率は，バンコマイシン群で 25.3%，フィダキソマイシン群で 12.8%であった。再発解析用 mITT 集団での後観察期間中の再発率は，バンコマイシン群で 26.9%，フィダキソマイシン群で 12.7%であった。再発解析用 PP 集団及び再発解析用 mITT 集団の両方で，バンコマイシンに対するフィダキソマイシンの優越性が示された。
- 再発までの期間について，再発解析用 PP 集団の再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，バンコマイシン群で投与終了後 9 日，フィダキソマイシン群で投与終了後 17 日であった。再

発解析用 mITT 集団の再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，バンコマイシン群で投与終了後 8 日，フィダキソマイシン群で投与終了後 18 日であった。再発解析用 PP 集団及び再発解析用及び mITT 集団の両方で，フィダキソマイシン群の方がバンコマイシン群に比べて長く，統計学的に有意な差がみられた。

- 治癒維持率について, 治癒解析用 PP 集団での治癒維持率は, バンコマイシン群で 65.5%, フィダキソマイシン群で 79.6%であった。治癒解析用 mITT 集団での治癒維持率は，バンコマイシン群で 63.4%，フィダキソマイシン群で 76.6%であった。治癒解析用 PP 集団及び治癒解析用 mITT 集団の両方で，バンコマイシンに対するフィダキソマイシンの優越性が示された。
- 下痢消失までの期間について，治癒解析用 PP 集団での下痢消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は，バンコマイシン群で 34 時間（28.0 時間，56.0 時間），フィダキソマイシン群で 34 時間（27.0 時間，51.0 時間）であった。治癒解析用 mITT 集団での下痢消失までの期間の中央値（95%信頼区間）は，バンコマイシン群で 48 時間（31.0 時間，63.0 時間），フィダキソマイシン群で 50 時間（30.0 時間，66.0 時間）で，治癒解析用 PP 集団及び治癒解析用 mITT 集団の両方で，フィダキソマイシン群は，バンコマイシン群より短かった。治癒解析用 PP 集団及び治癒解析用 mITT 集団の両方で投与群間に統計学的に有意な差はなかった。
- 血漿中フィダキソマイシン濃度の平均値（SD）は Day 1（3～5 時間）で 22.95（26.85）ng/mL, 投与終了時（Day 10）（3～5 時間）で 29.66（38.03） ng/mL であった。血漿中 OP-1118 濃度の平均値（SD）は Day 1（3～5 時間）で 46.01（49.53） ng/mL，投与終了時（Day 10）（3～5 時間）で 98.64（171.63） ng/mL であり，フィダキソマイシン濃度の約 2～3 倍であった。Day 1 及び投与終了時（Day 10）の結果からフィダキソマイシンに蓄積性の可能性が低いと考えられた。投与終了時の糞中フィダキソマイシン濃度の平均値（SD）は 1606.16（1248.05） μg/g で 1000 μg/g を超え，MIC を大きく上回った。
- CDI 患者にバンコマイシン 500 mg 又はフィダキソマイシン 400 mg を投与したときの有害事象の発現割合は，バンコマイシン群で 68.1%（177/260 例），フィダキソマイシン群で 70.5%（186/264 例）であり，投与群間で明らかな差はなかった。有害事象の程度はバンコマイシン群で軽度 33.5%（87/260 例），中等度 18.5%（48/260 例）及び重度 16.2%（42/260 例），フィダキソマイシン群で軽度 29.5%（78/264 例），中等度 21.2%（56/264 例）及び重度 19.7%（52/264 例）であり，有害事象の程度に投与群間で明らかな差はなかった。副作用の発現割合はバンコマイシン群で 13.8%（36/260 例），フィダキソマイシン群で 11.7%（31/264 例），重篤な有害事象の発現割合はバンコマイシン群で 22.3%（58/260 例），フィダキソマイシン群で 26.5%（70/264 例）, 中止に至った有害事象の発現割合はバンコマイシン群で 7.7%（20/260 例）, フィダキソマイシン群で 8.3%（22/264 例）で，いずれも投与群間で明らかな差はなかった。

2.7.6.12 国内第 3 相試験［CL-3002］（添付資料番号 5.3.5.1-4）

2.7.6.12.1 試験方法

試験の標題：OPT-80 第 3 相試験
－*Clostridium difficile* 関連下痢症患者（CDAD）を対象としたバンコマイシン（VCM）対照二重盲検無作為化並行群間比較試験－

治験実施施設：日本，82 施設

公表文献：未公表

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2014 年 06 月 23 日

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 09 月 08 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的

Toxin 陽性かつ下痢を伴う *Clostridium difficile* 感染症患者（*C. difficile*-associated diarrhea：CDAD）に対するフィダキソマイシンの有効性についてバンコマイシンを対照に二重盲検並行群間比較法により非劣性を検証する。また，安全性及び薬物動態について検討する。

試験方法

本試験は，多施設共同，無作為化，バンコマイシン対照，二重盲検，並行群間比較試験として実施した。選択基準を満たし除外基準に該当しない症例について無作為割り付けを行い，フィダキソマイシン錠 200 mg を 1 日 2 回又はバンコマイシン散 125 mg を 1 日 4 回 10 日間経口投与した。治験薬投与終了後，28 日（± 3 日）に後観察検査を実施した。

盲検化の方法：

フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群の各投与群が同定できないように二重盲検化した。フィダキソマイシン錠，フィダキソマイシン錠プラセボ，塩酸バンコマイシン散及びバンコマイシンプラセボを用い，フィダキソマイシン群は，フィダキソマイシン錠及びバンコマイシンプラセボ，バンコマイシン群は，フィダキソマイシン錠プラセボ及び塩酸バンコマイシン散の組み合わせで投与するダブルダミー法を用い，評価者に対する盲検性を確保した（薬剤調製者等は非盲検となる）。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：210 例（フィダキソマイシン群，バンコマイシン群　各 105 例）

解析時：212 例（フィダキソマイシン群 104 例，バンコマイシン群 108 例）

被験者数設定の根拠

表 2.7.6.12- 1 に示すように海外第 3 相試験 2 試験［101.1.C.003，101.1.C.004］を併合した結果，フィダキソマイシン及びバンコマイシンの治癒維持率は 75.5%（409/542 例）及び 63.8%（359/563 例）であった。

表 2.7.6.12- 1　　海外第 3 相試験の治癒維持率

	101.1.C.003			101.1.C.004			Pooled 003 and 004		
	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	Difference 95% CI [a] p-value [b]	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	Difference 95% CI [a] p-value [b]	FDX n/N (%)	VCM n/N (%)	Difference 95% CI [a] p-value [b]
mITT population	215/289 (74.4)	197/307 (64.2)	10.2 (2.8, 17.5) P=0.007	194/253 (76.7)	162/256 (63.3)	13.4 (5.4, 21.1) P=0.001	409/542 (75.5)	359/563 (63.8)	11.7 (6.3, 17.0) P<0.001
95% CI around PE [a]	(69.0, 79.1)	(58.7, 69.3)		(71.1, 81.5)	(57.2, 68.9)		(71.7, 78.9)	(59.7, 67.6)	

a：2-sided 95% CI using method recommended by Agresti, 2000

b：p-value using Pearson's exact chi-square test

101.1.C.003 試験及び 101.1.C.004 試験を併合した成績を参照し，フィダキソマイシン及びバンコマイシンの治癒維持率をそれぞれ 75.5%及び 63.8%と仮定した。片側 α=0.025，検出力=90%，割り付け比率（フィダキソマイシン：バンコマイシン）=1：1，非劣性マージン=10%とした場合，必要被験者数は 1 群 93 例，計 186 例となった。脱落率を 10%と想定し，目標被験者数を 1 群 105 例，計 210 例とした。

非劣性マージンは *C. difficile* toxin 吸着ポリマーである tolevamer の成績を参照して設定した。治癒維持率は論文中で示されていなかったため，臨床奏効率 (%) × [100 − 再発率 (%)] / 100 で推定すると表 2.7.6.12- 2 のとおりとなった。

表 2.7.6.12- 2　　Tolevamer 第 3 相試験における治癒維持率の推定値

試験	薬剤	治癒維持率 (%)
GD3-170-301	Tolevamer (n=266)	44.6
	VCM (n=134)	62.4
	効果の差	17.8
GD3-170-302	Tolevamer (n=268)	39.5
	VCM (n=125)	66.4
	効果の差	26.9

GD3-170-301 試験及び GD3-170-302 試験での治癒維持率のバンコマイシンと tolevamer の差は 17.8%及び 26.9%であった。バンコマイシンの tolevamer に対する効果の 50%は 8.9%及び 13.5%で，さらに各試験を併合した効果の 50%は 11.2%であった。Tolevamer についてはプラセボと直接比較した成績はないものの，再発率においてバンコマイシンに有意に優れており，治癒維持率ではプラセボよりも高い効果が期待された。以上のことから，10%程度の値を用いればバンコマイシン

のプラセボに対する効果の 50%を十分に保持することは可能であると考え，非劣性マージンを 10%とした。

対象被験者

Toxin 陽性かつ下痢を伴う *C. difficile* 感染症患者

選択基準

以下の基準を全て満たす場合，本試験の対象とした。

1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
2. CDAD の症状を有する入院患者。CDAD 症状は以下の①，②を満たした患者と定義した。
   ① 無作為化前 24 時間以内に 4 回以上の無形便（経直腸的な回収装置を使用している場合には> 200 mL の液状便）の下痢がみられること。
   ② 無作為化前 96 時間以内に便中で toxin 検出キットにより *C. difficile* の toxin A 又は toxin B がみられること。
3. 同意取得前に当該 CDAD の治療を目的とした抗菌薬（バンコマイシン, メトロニダゾール他）が投与されていない患者又は同意取得前に当該 CDAD の治療を目的としてメトロニダゾールで 3 日間以上治療されていたが臨床的な改善がみられない患者
4. 被験者本人若しくは代諾者から文書による同意が得られている患者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する場合，本試験の対象としなかった。

1. 生命を脅かす CDAD 又は劇症型の CDAD（劇症型の CDAD とは，白血球数 $> 30 \times 10^3$ /μL，体温 ＞40℃，低血圧［収縮期血圧 90 mmHg 未満］，敗血症性ショック，腹膜刺激症状，著明な脱水のうちいずれかの症状がみられるもの）の患者
2. 麻痺性イレウス又は中毒性巨大結腸症の患者
3. 治験終了時まで生存が期待できない患者
4. 同意取得以降に CDAD の治療を目的とした抗菌薬（バンコマイシン，メトロニダゾール他）を併用している患者（ただし，治験責任医師又は治験分担医師が選択・除外基準に関する検査結果を知る前に治療を開始することが臨床的に必須であると考えた場合には，同意取得以降，無作為化前にメトロニダゾール及びバンコマイシンの 4 回以下かつ 24 時間以内の投与は可とした。）
5. 同意取得から 7 日を超えて CDAD 治療目的以外の抗菌薬の継続が必要と予想される患者
6. 治験期間中に，止瀉薬（ロペラミド等）の使用が必要な患者
7. 治験期間中にアヘン剤の用法・用量の変更が必要な患者（無作為化時に用量が安定しており治験薬投与期間中に用量を維持できると予測される場合には，アヘン剤を使用してよい。）
8. 治験期間中にプロバイオティクス製剤の用法・用量の変更が必要な患者

9. 治験薬の服用（経口），採血及び便検体の提供など，治験実施計画書を遵守できない又は遵守する意思がない患者
10. 潰瘍性大腸炎又はクローン病の既往又は合併がある患者
11. 同意取得前 3 カ月以内に 2 回以上 CDAD（今回の発症は除く）を発症した患者
12. バンコマイシンに対する過敏症を有する患者
13. フィダキソマイシンの使用歴がある患者
14. 女性患者のうち，授乳中の患者，妊婦，妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に妊娠を希望する患者
15. 同意取得前 30 日以内又は半減期（他の治験薬）の 5 倍以内のうち，いずれか長い期間に，他の治験又は製造販売後臨床試験において投薬を受けた患者
16. 治験依頼者，本試験に関連する医薬品開発業務受託機関，治験施設支援機関又は実施医療機関に雇用されている患者
17. その他，治験責任医師又は治験分担医師が治験参加を不適当と判断した患者

治験薬，ロット番号

フィダキソマイシン錠 200 mg　：13084，13084F
フィダキソマイシン錠プラセボ　：13083，13083D
塩酸バンコマイシン散 0.5 g　：14018，15032，15170
バンコマイシンプラセボ　：14017，14141A

治験薬の用法・用量

フィダキソマイシン群に割り付けられた患者には，フィダキソマイシン錠（400 mg/日）を 1 回 1 錠 1 日 2 回経口投与及びバンコマイシンプラセボを 1 日 4 回経口投与した（患者の状況に応じた投与間隔とするが，フィダキソマイシン錠は目安として 12 時間間隔，バンコマイシンプラセボは目安として 6 時間間隔とした）。

バンコマイシン群に割り付けられた患者には，フィダキソマイシン錠プラセボを 1 回 1 錠 1 日 2 回経口投与及びバンコマイシン散（500 mg/日）を 1 日 4 回経口投与した（患者の状況に応じた投与間隔とするが，フィダキソマイシン錠プラセボは目安として 12 時間間隔，バンコマイシン散は目安として 6 時間間隔とした）。

FDX 群

	FDX 錠	VCM プラセボ
1 回目	●	△
2 回目		△
3 回目	●	△
4 回目		△

VCM 群

	FDX 錠プラセボ	VCM 散
1 回目	○	▲
2 回目		▲
3 回目	○	▲
4 回目		▲

治験薬投与期間

10 日間

治験薬初回投与は，フィダキソマイシン群はフィダキソマイシン錠及びバンコマイシンプラセボ，バンコマイシン群はフィダキソマイシン錠プラセボ及びバンコマイシン散をほぼ同時に投与することとした。目安として，午前中に治験薬初回投与の場合は，Day 1 に 4 回投与し，午後に治験薬初回投与の場合は，Day 1 は 2 回投与することとし，Day 11 も 2 回投与した。

評価項目

1. 有効性

主要評価項目

CDAD の治癒維持率（治験薬投与終了時に治癒し，かつ後観察中再発しなかった患者の割合）

副次評価項目

- 投与終了時点の CDAD 治癒率（治験薬投与終了時に治癒した患者の割合）
- 後観察期間中の CDAD 再発率(治験薬投与終了時に治癒, 後観察期間中再発した患者の割合)
- CDAD 再発までの期間（治験薬投与最終日から再発するまでの日数）
- 下痢消失までの期間（治験薬投与開始から下痢が消失するまでの日数）
- 微生物学的効果（投与前後の *C. difficile* の菌推移）

2. 薬物動態

フィダキソマイシン及びその主要代謝物 OP-1118 の血漿中薬物濃度及び糞中薬物濃度

3. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図（QT 評価）

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度の判定は, NCI の CTCAE version 4.03（日本臨床腫瘍研究グループ［JCOG］, 2011）に準じて行った。上記の基準に規定されていない項目については, 以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	軽症；症状がない,又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2（中等度）	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3（高度）	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4（生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる）	生命を脅かす；急処置を要する
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡

(3) 治験薬との関連性の判定基準

「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

Full Analysis Set（FAS）

無作為化された被験者のうち，以下を満たす被験者を FAS とした。

- 無作為化前 24 時間以内に 4 回以上の無形便の排便（経直腸的な回収装置を使用している場合には> 200 mL の無形便）が確認されている。
- 無作為化前 96 時間以内に便中で toxin 検出キットにより *C. difficile* の toxin A 又は toxin B がみられている。
- 治験薬が 1 回以上投与されている。
- 治療期に有効性評価項目が 1 項目でも測定されている。

後観察期間までの再発率を評価する FAS（FAS-R）

FAS のうち，投与終了時点で臨床的治癒をしている被験者を，FAS-R とした。

Per Protocol Set（PPS）

FAS のうち，PPS は以下の基準を全て満たす被験者とした。

- 選択基準に違反していない。
- 除外基準に該当していない。
- 臨床的治癒のそれぞれの判定に対して以下の服薬回数を満たす。
  - 無効：フィダキソマイシン錠又はフィダキソマイシン錠プラセボを 6 回以上，バンコマイシンプラセボ又はバンコマイシン散を 12 回以上
  - 治癒：フィダキソマイシン錠又はフィダキソマイシン錠プラセボを 16 回以上，バンコマイシンプラセボ又はバンコマイシン散を 32 回以上
- 投与終了時点で治癒が評価されている。
- 治癒の評価が終わるまでに併用禁止薬剤・療法が使用されていない。
- 治癒の評価が終わるまでに併用制限薬剤・療法が使用されていない，又は使用が条件の範囲内。
- その他，重大なプロトコル逸脱がない。

後観察期間までの再発率を評価する PPS（PPS-R）

PPS のうち, 投与終了時点で治癒をしており, かつ以下の基準を満たす被験者を PPS-R とした。

- 投与終了から 25 日後から 31 日後までに再発なしと評価されている，又は投与終了後 31 日以内に再発ありと評価されている。
- 再発評価に影響を及ぼす薬剤を服薬していない。

治癒維持率を評価する PPS（PPS-G）

PPS-R の被験者，又は PPS のうち治癒していない被験者とした。

安全性解析対象集団 Safety analysis set（SAF）

治験薬を 1 回以上服用した被験者を SAF とした。

薬物動態解析対象集団 Pharmacokinetic Analysis Set（PKAS）

治験薬投与例で，かつ薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取されている被験者を PKAS とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

群別及び全体で，計数値項目について度数集計を行い，計量値項目について要約統計量を算出した。前治療薬及び併用薬の集計では，医薬情報研究所医薬品名データファイル（2013 年 10 月版）を利用した。

3. 有効性

主要評価項目

主要な解析として，FAS を対象に，フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で CDAD 治癒維持率とそれぞれの 95%信頼区間を算出した。さらに，それらの差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間を算出した。差の 95%信頼下限が−10%よりも大きい場合，フィダキソマイシン群のバンコマイシン群に対する非劣性が検証されたとすることとした。*C. difficile* の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いた。

副次評価項目

- 投与終了時点の CDAD 治癒率

フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で投与終了時点の CDAD 治癒率とそれぞれの 95%信頼区間を算出した。さらに，それらの差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間を算出した。

- 後観察期間中の CDAD 再発率

フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で後観察期間中の CDAD 再発率とそれぞれの 95%信頼区間を算出した。さらに，それらの差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）とその 95%信頼区間を算出した。

- CDAD 再発までの期間

フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で CDAD 再発までの期間について，Kaplan-Meier 推定値を図示し，Log-rank 検定を用いて群間比較を行った。また，再発するまでの期間の 10，20，25，50 及び 75 パーセンタイルの推定値とそれらの 95%信頼区間を算出した。

- 下痢消失までの期間

フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で治験薬投与開始日から下痢消失までの期間について，Kaplan-Meier 推定値を図示し，Log-rank 検定を用いて群間比較を行った。また，下痢消失までの期間の 25，50，75 パーセンタイルの推定値とそれらの 95%信頼区間を算出した。

- 微生物学的効果

フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群で微生物学的効果の判定結果について，度数集計を行った。

各評価時期で菌消失率とその 95%信頼区間を算出した。また，それらの群間差とその 95%信頼区間を算出した。

4. 薬物動態

評価時期別にフィダキソマイシン及び OP-1118 の血漿中及び糞中濃度の要約統計量を算出した。また，探索的解析として，補正 QT 間隔（Corrected QT interval : QTc 間隔）のベースラインからの変化量に及ぼす血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度の影響を検討した。

5. 安全性

有害事象及び副作用について，被験者数及びその割合を算出した。また，被験者数及びその割合を，器官分類（SOC），症状（PT）別，程度別に算出した。SOC，PT 別の集計では，ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version : MedDRA/J）version 16.1 を利用した。

臨床検査値，バイタルサインでは，計量値項目について，各評価時期で実測値及び変化量の要約統計量を算出し，計数値項目について，各評価時点で被験者数及びその割合を算出した。ベースラインから各評価時期で参照範囲のシフトテーブルを作成した。

12 誘導心電図では，測定項目の各評価時期の平均値について，実測値及び変化量の要約統計量を算出した。各評価時期の最大 QTc 間隔について，カテゴリ別に被験者数及びその割合を算出した。

6. 解析計画の変更

解析計画書の最終化以降，開鍵後に以下の追加解析を実施した。

- 以下の被験者を対象とした治癒維持率，治癒率，再発率，下痢消失までの期間，再発までの期間，微生物学的効果に関する解析
  1. FAS（又は FAS-R）のうち，PPS の基準に規定した服薬回数を満たす被験者
  2. FAS（又は FAS-R）のうち，規定（フィダキソマイシン錠又はフィダキソマイシン錠プラセボを 6 回以上，バンコマイシンプラセボ又はバンコマイシン散を 12 回以上）の服薬回数を満たす被験者
- スクリーニング時の薬剤感受性試験結果の解析

上記 2.で「フィダキソマイシン錠又はフィダキソマイシン錠プラセボを 6 回以上，バンコマイシンプラセボ又はバンコマイシン散を 12 回以上」を規定の服薬回数とした理由は，選択基準のメトロニダゾール無効判定の最低服薬日数及び PPS の無効判定の最低服薬回数として規定しているとおり，治癒評価には 3 日間以上の治療が必要と考えているためである。以降，FAS 及び FAS-R のうち，服薬期間が 3 日未満（服薬回数がフィダキソマイシン錠又はフィダキソマイシン錠プラセボ 6 回未満，バンコマイシンプラセボ又はバンコマイシン散 12 回未満）の被験者を除いた集団を modified FAS（mFAS）及び modified FAS-R（mFAS-R）と記載する。

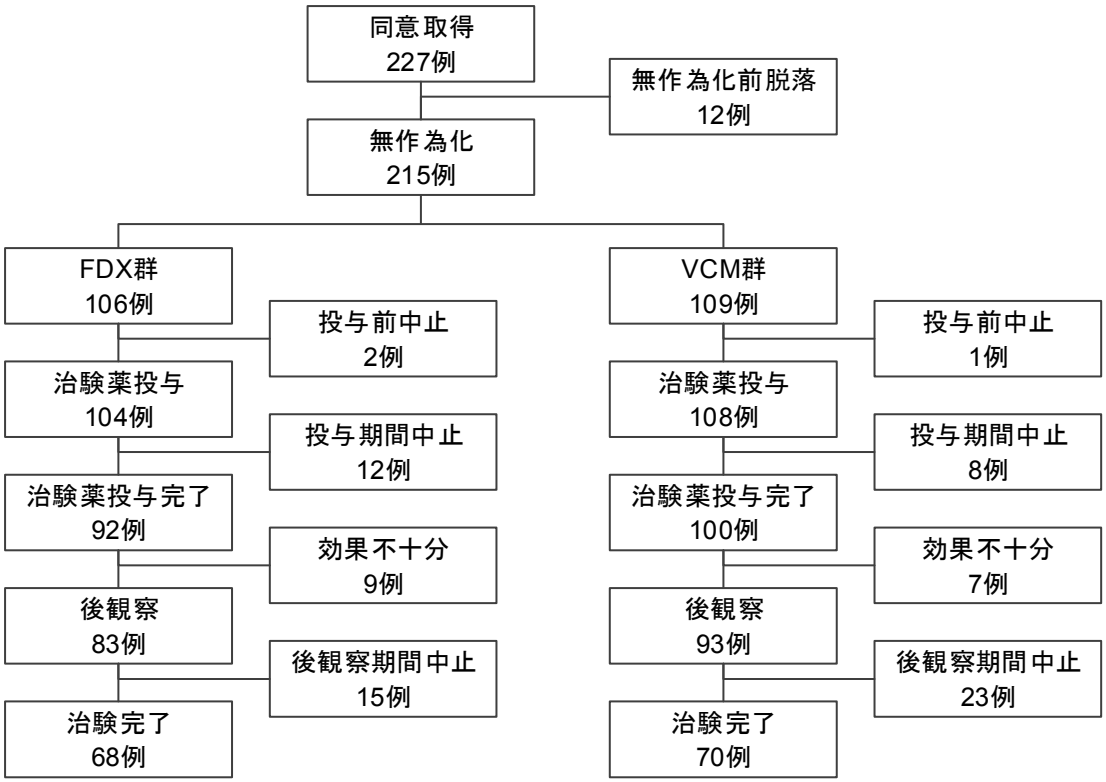
2.7.6.12.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

治験参加に同意した 227 例のうち，215 例がフィダキソマイシン群又はバンコマイシン群に無作為に割り付けられ，フィダキソマイシン群の 104 例及びバンコマイシン群の 108 例が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与を完了した患者は，フィダキソマイシン群 92 例及びバンコマイシン群 100 例であり，フィダキソマイシン群 12 例及びバンコマイシン群 8 例が投与期間中に治験を中止した。中止理由は，フィダキソマイシン群では有害事象（6 例，5.8%），バンコマイシン群では治験実施計画書からの逸脱（4 例，3.7%）が最も多く，有害事象による中止がバンコマイシン群と比べてフィダキソマイシン群で多かった（図 2.7.6.12- 1，表 2.7.6.12- 3）。

治験薬の投与を完了した患者のうち，フィダキソマイシン群の 83 例及びバンコマイシン群の 93 例が投与終了時点で臨床的治癒と判定され，後観察を実施した。治験を完了した患者は，フィダキソマイシン群 68 例及びバンコマイシン群 70 例であり，フィダキソマイシン群 15 例及びバンコマイシン群 23 例が後観察期間に治験を中止した（表 2.7.6.12- 4）。

図 2.7.6.12- 1　　患者の内訳



Source : CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.1.1.1, Table 12.1.1.2, Table 12.1.1.3, Table 12.1.1.4, Table 12.1.1.5, Table 12.1.1.6

表 2.7.6.12- 3　投与期間の中止理由（治験薬投与例）

	FDX 群 (N=104) n (%)	VCM 群 (N=108) n (%)
投与期間に中止した患者	12 (11.5)	8 (7.4)
主な中止理由 [a]		
有害事象	6 (5.8)	1 (0.9)
被験者による中止の申し出	1 (1.0)	0
観察継続不能	0	0
治験実施計画書からの逸脱	3 (2.9)	4 (3.7)
死に至る	0	0
効果不十分	0	0
代諾者による中止の申し出	0	0
その他	2 (1.9)	3 (2.8)

a：主な理由のみ収集された。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.1.1.4

表 2.7.6.12- 4　後観察期間の中止理由（投与期間を完了し投与終了時点で臨床的治癒をした症例）

	FDX 群 (N=83) n (%)	VCM 群 (N=93) n (%)
後観察期間に中止した患者	15 (18.1)	23 (24.7)
主な中止理由 [a]		
有害事象	0	0
被験者による中止の申し出	0	0
観察継続不能	2 (2.4)	1 (1.1)
治験実施計画書からの逸脱	0	0
死に至る	3 (3.6)	2 (2.2)
代諾者による中止の申し出	0	0
その他	10 (12.0)	20 (21.5)

a：主な理由のみ収集された。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.1.1.6

フィダキソマイシン群及びバンコマイシン群ともに，治験薬を投与された全例が SAF，FAS 及び PKAS に含まれた（表 2.7.6.12- 5）。PPS からは，フィダキソマイシン群 13 例及びバンコマイシン群 12 例が除外された。除外理由は，両投与群ともに「臨床的治癒のそれぞれの判定に対して服薬回数を満たさない」が最も多く，バンコマイシン群（7 例，6.5%）と比べてフィダキソマイシン群（10 例，9.6%）でやや多かった。

表 2.7.6.12- 5　解析対象集団の内訳（無作為化された症例）

	FDX 群 (N=106) n (%)	VCM 群 (N=109) n (%)
無作為化された症例	106 (100.0)	109 (100.0)
治験薬投与例	104 (98.1)	108 (99.1)
SAF [a]	104 (98.1)	108 (99.1)
FAS [b]	104 (98.1)	108 (99.1)
後観察期期間までの再発率を評価する FAS (FAS-R) [c]	87 (82.1)	95 (87.2)
PPS [d]	91 (85.8)	96 (88.1)
後観察期期間までの再発率を評価する PPS (PPS-R) [e]	75 (70.8)	87 (79.8)
治癒維持率を評価する PPS (PPS-G) [f]	85 (80.2)	95 (87.2)
PKAS [g]	104 (98.1)	108 (99.1)

a：治験薬を 1 回以上服用した被験者

b：無作為化された被験者のうち，以下の基準を満たす被験者：無作為化前 24 時間以内に 4 回以上の無形便の排便（経直腸的な回収装置を使用している場合には> 200 mL の無形便）が確認されている被験者，無作為化前 96 時間以内に便中で toxin 検出キットにより *C. difficile* の toxin A 又は toxin B がみられている被験者，治験薬が 1 回以上投与されている被験者，治療期に有効性評価項目が 1 項目でも測定されている被験者

c：FAS のうち，投与終了時点で臨床的治癒をしている被験者

d：FAS のうち，以下の基準を満たす被験者：選択基準に違反していない被験者，除外基準に該当していない被験者，臨床的治癒のそれぞれの判定に対して既定の服薬回数（無効：フィダキソマイシン錠又はフィダキソマイシン錠プラセボを 6 回以上，バンコマイシンプラセボ又はバンコマイシン散を 12 回以上　治癒：フィダキソマイシン錠又はフィダキソマイシン錠プラセボを 16 回以上，バンコマイシンプラセボ又はバンコマイシン散を 32 回以上）を満たす被験者，投与終了時点で治癒が評価されている被験者，治癒の評価が終わるまでに併用禁止薬剤・療法が使用されていない被験者，治癒の評価が終わるまでに併用制限薬剤・療法が使用されていない，又は使用が条件の範囲内の被験者，その他，重大なプロトコル逸脱がない被験者

e：PPS のうち，投与終了時点で治癒をしており，かつ以下の基準を満たす被験者：投与終了から 25 日後から 31 日後までに再発なしと評価されている，又は投与終了後 31 日以内に再発ありと評価されている被験者，再発評価に影響を及ぼす薬剤を服薬していない被験者

f：PPS-R の被験者，又は PPS のうち治癒していない被験者

g：治験薬投与例で，かつ薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取されている被験者

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.1.1.2

2. 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS での人口統計学的及び他の基準値を表 2.7.6.12- 6 に示す。年齢の平均値は，フィダキソマイシン群 74.0 歳及びバンコマイシン群 75.0 歳でほぼ同様であったが, 75 歳以上の患者の割合は, フィダキソマイシン群 58.7%及びバンコマイシン群 68.5%であり, バンコマイシン群と比べてフィダキソマイシン群で低かった。体格指数（Body Mass Index：BMI）の平均値は，フィダキソマイシン群 21.45 kg/m^2 及びバンコマイシン群 20.83 kg/m^2 であった。CDAD の重症度は，フィダキソマイシン群では軽度・中等度 76.0%及び重度 24.0%，バンコマイシン群では軽度・中等度 79.6%及び重度 20.4%であった。CDAD の既往のある患者の割合は，フィダキソマイシン群 13.5%及びバンコマイシン群 14.8%であり，両投与群ともに CDAD の既往のない患者が多かった。75 歳以上の患者の割合を除き，人口統計学的及び他の基準値に投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.12- 6　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

	FDX 群 (N=104)	VCM 群 (N=108)	合計 (N=212)
年齢，歳			
n	104	108	212
平均値（SD）	74.0 (13.5)	75.0 (12.5)	74.5 (13.0)
中央値（最小値，最大値）	76.5 (26, 93)	78.0 (21, 92)	77.0 (21, 93)
年齢層（歳），n (%)			
<65	17 (16.3)	18 (16.7)	35 (16.5)
>=65 to <75	26 (25.0)	16 (14.8)	42 (19.8)
>=75	61 (58.7)	74 (68.5)	135 (63.7)
性別，n (%)			
男性	48 (46.2)	54 (50.0)	102 (48.1)
女性	56 (53.8)	54 (50.0)	110 (51.9)
身長，cm			
n	103	107	210
平均値（SD）	155.96 (9.35)	155.92 (10.59)	155.94 (9.98)
中央値（最小値，最大値）	155.50 (135.0, 177.6)	156.00 (125.0, 180.5)	156.00 (125.0, 180.5)
体重，kg			
n	99	104	203
平均値（SD）	52.55 (14.09)	50.74 (11.41)	51.63 (12.79)
中央値（最小値，最大値）	52.60 (23.5, 103.7)	50.00 (29.4, 90.8)	50.70 (23.5, 103.7)
BMI [a]，kg/m^2			
n	98	104	202
平均値（SD）	21.45 (5.00)	20.83 (4.00)	21.14 (4.51)
中央値（最小値，最大値）	21.03 (11.8, 39.3)	20.68 (14.4, 32.5)	20.82 (11.8, 39.3)
CDAD の重症度，n (%)			
軽度・中等度	79 (76.0)	86 (79.6)	165 (77.8)
重度	25 (24.0)	22 (20.4)	47 (22.2)
同意取得前に当該 CDAD 治療を目的とした抗菌薬の使用，n (%)			
投与されていない	99 (95.2)	105 (97.2)	204 (96.2)
メトロニダゾールで 3 日間以上治療したが臨床的な改善がみられない	5 (4.8)	3 (2.8)	8 (3.8)
CDAD の既往の有無，n (%)			
なし	90 (86.5)	92 (85.2)	182 (85.8)
あり	14 (13.5)	16 (14.8)	30 (14.2)
同意取得前 3 カ月以内の CDAD の発症の有無，n (%)			
なし	92 (88.5)	96 (88.9)	188 (88.7)
あり	12 (11.5)	12 (11.1)	24 (11.3)
C. difficile toxin A 又は B の有無，n (%)			
なし	0	0	0
あり	104 (100.0)	108 (100.0)	212 (100.0)
微生物学的検査，n (%)			
陰性	10 (10.0)	7 (6.5)	17 (8.2)
陽性	90 (90.0)	101 (93.5)	191 (91.8)
Missing	4	0	4
登録日の無形便の排便回数，回			
n	100	104	204

	FDX 群 (N=104)	VCM 群 (N=108)	合計 (N=212)
平均値（SD）	5.8 (6.3)	5.6 (3.9)	5.7 (5.2)
中央値（最小値，最大値）	4.0 (0, 60)	5.0 (0, 29)	5.0 (0, 60)
登録日の無形便の排便回数（回），n (%)			
<=3	30 (30.0)	27 (26.0)	57 (27.9)
>=4 to <6	30 (30.0)	32 (30.8)	62 (30.4)
>=6 to <10	26 (26.0)	35 (33.7)	61 (29.9)
>=10	14 (14.0)	10 (9.6)	24 (11.8)
Missing	4	4	8
C. difficile strain の型，n (%)			
BI	1 (1.5)	0	1 (0.7)
Non-BI	64 (98.5)	75 (100.0)	139 (99.3)
Missing	39	33	72
既往症 [b]，n (%)			
なし	85 (81.7)	83 (76.9)	168 (79.2)
あり	19 (18.3)	25 (23.1)	44 (20.8)
合併症 [c]，n (%)			
なし	1 (1.0)	0	1 (0.5)
あり	103 (99.0)	108 (100.0)	211 (99.5)
腎機能（eGFR [d]，mL/min/1.73m^2），n (%)			
>=90	25 (24.0)	28 (25.9)	53 (25.0)
>=60 to <90	39 (37.5)	35 (32.4)	74 (34.9)
>=30 to <60	24 (23.1)	27 (25.0)	51 (24.1)
<30	16 (15.4)	18 (16.7)	34 (16.0)
腎機能（eCCL [e]，mL/min），n (%)			
>=80	23 (23.5)	21 (20.2)	44 (21.8)
>=50 to <80	34 (34.7)	39 (37.5)	73 (36.1)
>=30 to <50	19 (19.4)	25 (24.0)	44 (21.8)
<30	22 (22.4)	19 (18.3)	41 (20.3)
Missing	6	4	10
肝機能（NCI-CTCAE Grade [f]），n (%)			
Grade 1 以下	96 (92.3)	101 (93.5)	197 (92.9)
Grade 2 以上	8 (7.7)	7 (6.5)	15 (7.1)

a：BMI (kg/m^2) = 体重(kg) ÷ [身長(cm) ÷ 100]^2

b：既往症は，治験薬投与開始までに治癒した疾患とし，同意取得前 28 日以降に手術を実施し治癒した既往症を調査した。

c：合併症は，治験薬投与開始時に継続している疾患とした。

d：eGFR (mL/min/1.73m^2) = 194 × 年齢$^{-0.287}$ × クレアチニン$^{-1.094}$（女性はこれに× 0.739）

e：eCCL (mL/min) = [(140 − 年齢) × 体重(kg)] / [72 × クレアチニン]（女性はこれに× 0.85）

f: 肝機能検査値に関する NCI-CTCAE version 4.03 を用いた。治験薬投与開始前に測定された臨床検査値について，ALP>2.5×基準値上限（ULN），AST>3×ULN，ALT>3×ULN，又は，総ビリルビン>1.5×ULN のとき，「Grade 2 以上」とした。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.1.2.1.1

スクリーニング時に培養された 191 株の *C. difficile* に対するフィダキソマイシンの MIC は <=0.004～0.5 μg/mL，90%最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration 90%：MIC_{90}）は 0.12 μg/mL であった（表 2.7.6.12- 7）。MIC_{90} の算出は追加解析として実施した。

表 2.7.6.12- 7　スクリーニング時に培養された *C. difficile* の薬剤感受性試験結果（FAS）

	FDX 群 (N=104)	VCM 群 (N=108)	合計 (N=212)
FDX，μg/mL			
n	90	101	191
最小値，最大値	<=0.004, 0.25	0.008, 0.5	<=0.004, 0.5
MIC_{50}	0.06	0.06	0.06
MIC_{90}	0.12	0.12	0.12
VCM，μg/mL			
n	90	101	191
最小値，最大値	0.25, 2	0.25, 2	0.25, 2
MIC_{50}	0.5	0.5	0.5
MIC_{90}	0.5	0.5	0.5

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.6.2.1

2.7.6.12.3 治験薬の曝露

SAF での治験薬の投与期間の平均値は，フィダキソマイシン群 10.1 日及びバンコマイシン群 10.4 日，服薬率の平均値は，フィダキソマイシン群 92.02%及びバンコマイシン群 93.89%でほぼ同様であり，治験薬の投与状況は両投与群で良好であった。

フィダキソマイシン錠を 6 回以上又はバンコマイシン散を 12 回以上服用した患者の割合は，フィダキソマイシン群 95.2%及びバンコマイシン群 98.1%，フィダキソマイシン錠を 16 回以上又はバンコマイシン散を 32 回以上服用した患者の割合は，フィダキソマイシン群 87.5%及びバンコマイシン群 90.7%であり，バンコマイシン群と比べてフィダキソマイシン群でやや低かった。投与日数別にみると，治験薬投与 2 日目に服薬中止した患者が，フィダキソマイシン群で 3 例（2.9%）及びバンコマイシン群で 1 例（0.9%），治験薬投与 3 日目に服薬中止した患者が，フィダキソマイシン群で 3 例（2.9%）及びバンコマイシン群で 1 例（0.9%）みられ，早期に服薬中止となった患者がバンコマイシン群よりフィダキソマイシン群で多かった（表 2.7.6.12- 8）。

表 2.7.6.12- 8　治験薬の投与状況（SAF）

	FDX 群 (N=104)	VCM 群 (N=108)
投与期間 [a]，日		
n	104	108
平均値（SD）	10.1 (2.3)	10.4 (1.8)
中央値（最小値，最大値）	11.0 (2, 11)	11.0 (2, 11)
投与期間 [a]（日），n (%)		
1	0	0
2	3 (2.9)	1 (0.9)
3	3 (2.9)	1 (0.9)
4	2 (1.9)	2 (1.9)
5	0	1 (0.9)
6	1 (1.0)	3 (2.8)
7	1 (1.0)	1 (0.9)
8	2 (1.9)	0
9	0	0
10	12 (11.5)	12 (11.1)
11	80 (76.9)	87 (80.6)
投与期間 [a]（日），n (%)		
<3	3 (2.9)	1 (0.9)
>=3 to <10	9 (8.7)	8 (7.4)
>=10 to <=11	92 (88.5)	99 (91.7)
実服薬回数，n (%)		
FDX 錠を 6 回以上又は VCM 散を 12 回以上	99 (95.2)	106 (98.1)
FDX 錠を 16 回以上又は VCM 散を 32 回以上	91 (87.5)	98 (90.7)
服薬率 [b]，%		
n	104	108
平均値（SD）	92.02 (22.19)	93.89 (18.39)
中央値（最小値，最大値）	100.00 (10.0, 100.0)	100.00 (10.0, 100.0)
服薬率 [b]（%），n (%)		
<80	13 (12.5)	10 (9.3)
>=80	91 (87.5)	98 (90.7)

a：治験薬投与最終日−治験薬投与開始日+1

b：実服薬回数÷既定服薬回数×100

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.2.1.3

2.7.6.12.4 有効性

1. 主要評価項目

主たる解析対象集団である FAS での CDAD 治癒維持率は，フィダキソマイシン群 67.3%及びバンコマイシン群 65.7%であり，群間差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）及び 95%信頼区間は 1.2%（−11.3%，13.7%）であった。CDAD 治癒維持率の点推定値はバンコマイシン群よりフィダキソマイシン群で高かったものの，差の 95%信頼下限が非劣性マージンの−10%を上回っておらず，フィダキソマイシン群のバンコマイシン群に対する非劣性は検証されなかった。

PPS-G での CDAD 治癒維持率は，フィダキソマイシン群 74.1%及びバンコマイシン群 69.5%であった。群間差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）及び 95%信頼区間は 3.9%（−9.1%, 16.8%）であり，95%信頼区間の下限値は−10%を上回った（表 2.7.6.12- 9）。

表 2.7.6.12- 9　CDAD 治癒維持率（FAS 及び PPS-G）

	FAS		PPS-G	
	FDX 群 (N=104)	VCM 群 (N=108)	FDX 群 (N=85)	VCM 群 (N=95)
CDAD 治癒維持率，n (%)	70 (67.3%)	71 (65.7%)	63 (74.1%)	66 (69.5%)
CDAD 治癒維持率の 95%信頼区間	(58.3%, 76.3%)	(56.8%, 74.7%)	(64.8%, 83.4%)	(60.2%, 78.7%)
CDAD 治癒維持率の差 [a]	1.2%		3.9%	
CDAD 治癒維持率の差の 95%信頼区間 [a]	(−11.3%, 13.7%)		(−9.1%, 16.8%)	

a : 差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）の推定値及び 95%信頼区間の算出は，*C. difficile* の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いた。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.1.1, Table 12.3.1.2.2

CDAD の治癒評価には 3 日間以上の治療が必要と考えられることから, FAS 及び FAS-R のうち，服薬期間が 3 日未満（服薬回数がフィダキソマイシン錠又はフィダキソマイシン錠プラセボ 6 回未満，バンコマイシンプラセボ又はバンコマイシン散 12 回未満）の患者を除いた mFAS 及び mFAS-R を対象とする有効性の追加解析を実施した。早期に服薬中止となった患者がバンコマイシン群よりフィダキソマイシン群で多かった。

mFAS での CDAD 治癒維持率は，フィダキソマイシン群 72.2%及びバンコマイシン群 67.0%であった。群間差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）及び 95%信頼区間は 4.6%（−7.9%, 17.1%）であり，95%信頼区間の下限値は−10%を上回った（表 2.7.6.12- 10）。

表 2.7.6.12- 10　CDAD 治癒維持率（mFAS）

	FDX 群 (N=97)	VCM 群 (N=106)
CDAD 治癒維持率，n (%)	70 (72.2%)	71 (67.0%)
CDAD 治癒維持率の 95%信頼区間	(63.2%, 81.1%)	(58.0%, 75.9%)
CDAD 治癒維持率の差 [a]	4.6%	
CDAD 治癒維持率の差の 95%信頼区間 [a]	(−7.9%, 17.1%)	

a : 差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）の推定値及び 95%信頼区間の算出は，*C. difficile* の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いた。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.1.5.1

2. 副次評価項目

投与終了時点の CDAD 治癒率

投与終了時点の CDAD 治癒率は，FAS ではフィダキソマイシン群 83.7%及びバンコマイシン群 88.0%（以下，同順），PPS では 89.0%及び 91.7%，mFAS では 88.7%及び 89.6%であり，両投与群ともに 80%を超える高い治癒率であった（表 2.7.6.12- 11，表 2.7.6.12- 12）。

FAS での投与終了時点の CDAD 治癒率は，バンコマイシン群と比べてフィダキソマイシン群でやや低かった。PPS 及び mFAS でも，バンコマイシン群と比べてフィダキソマイシン群でやや低かったが，その差は FAS での群間差より小さかった。

表 2.7.6.12- 11　投与終了時点の CDAD 治癒率（FAS 及び PPS）

	FAS		PPS	
	FDX 群 (N=104)	VCM 群 (N=108)	FDX 群 (N=91)	VCM 群 (N=96)
投与終了時点の CDAD 治癒率, n (%)	87 (83.7%)	95 (88.0%)	81 (89.0%)	88 (91.7%)
投与終了時点の CDAD 治癒率の 95%信頼区間	(76.5%, 90.8%)	(81.8%, 94.1%)	(82.6%, 95.4%)	(86.1%, 97.2%)
投与終了時点の CDAD 治癒率の差 [a]	−4.4%		−2.6%	
投与終了時点の CDAD 治癒率の差の 95%信頼区間 [a]	(−13.8%, 5.0%)		(−11.3%, 6.0%)	

a：差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）の推定値及び 95%信頼区間の算出は，*C. difficile* の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いた。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.1.2.1, Table 12.3.2.1.2.2

表 2.7.6.12- 12　投与終了時点の CDAD 治癒率（mFAS）

	FDX 群 (N=97)	VCM 群 (N=106)
投与終了時点の CDAD 治癒率，n (%)	86 (88.7%)	95 (89.6%)
投与終了時点の CDAD 治癒率の 95%信頼区間	(82.3%, 95.0%)	(83.8%, 95.4%)
投与終了時点の CDAD 治癒率の差 [a]	−1.0%	
投与終了時点の CDAD 治癒率の差の 95%信頼区間 [a]	(−9.6%, 7.6%)	

a：差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）の推定値及び 95%信頼区間の算出は，*C. difficile* の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いた。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.1.5.2

後観察期間中の CDAD 再発率

FAS-R での後観察期間中の CDAD 再発率は，フィダキソマイシン群 19.5%及びバンコマイシン群 25.3%であり，バンコマイシン群よりもフィダキソマイシン群で低かった。PPS-R 及び mFAS-R でも，FAS-R での結果と大きな違いはなかった（表 2.7.6.12- 13，表 2.7.6.12- 14）。

表 2.7.6.12- 13　後観察期間中の CDAD 再発率（FAS-R 及び PPS-R）

	FAS-R		PPS-R	
	FDX 群 (N=87)	VCM 群 (N=95)	FDX 群 (N=75)	VCM 群 (N=87)
後観察期間中の CDAD 再発率, n (%)	17 (19.5%)	24 (25.3%)	12 (16.0%)	21 (24.1%)
後観察期間中の CDAD 再発率の 95%信頼区間	(11.2%, 27.9%)	(16.5%, 34.0%)	(7.7%, 24.3%)	(15.1%, 33.1%)
後観察期間中の CDAD 再発率の差 [a]	−4.9%		−6.6%	
後観察期間中の CDAD 再発率の差の 95%信頼区間 [a]	(−16.7%, 7.0%)		(−18.6%, 5.4%)	

a : 差（フィダキソマイシン群–バンコマイシン群）の推定値及び 95%信頼区間の算出は，*C. difficile* の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いた。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.2.2.1, Table 12.3.2.2.2.2

表 2.7.6.12- 14　後観察期間中の CDAD 再発率（mFAS-R）

	FDX 群 (N=86)	VCM 群 (N=95)
後観察期間中の CDAD 再発率，n (%)	16 (18.6%)	24 (25.3%)
後観察期間中の CDAD 再発率の 95%信頼区間	(10.4%, 26.8%)	(16.5%, 34.0%)
後観察期間中の CDAD 再発率の差 [a]	−5.6%	
後観察期間中の CDAD 再発率の差の 95%信頼区間 [a]	(−17.5%, 6.2%)	

a : 差（フィダキソマイシン群–バンコマイシン群）の推定値及び 95%信頼区間の算出は，*C. difficile* の既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いた。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.2.5.2

CDAD 再発までの期間

FAS-R での CDAD 再発までの期間の 10 パーセンタイル値は，フィダキソマイシン群で 11.0 日及びバンコマイシン群で 8.0 日であり，バンコマイシン群と比べてフィダキソマイシン群でやや長かった（表 2.7.6.12- 15，図 2.7.6.12- 2）。PPS-R 及び mFAS-R でも，バンコマイシン群よりフィダキソマイシン群で長かった。

表 2.7.6.12- 15　CDAD 再発までの期間（FAS-R）

	FDX 群 (N=87)	VCM 群 (N=95)
CDAD 再発の有無，n (%)		
なし [a]	70 (80.5)	71 (74.7)
あり	17 (19.5)	24 (25.3)
CDAD 再発までの期間 [b]，日		
10 パーセンタイル（95%信頼区間）[c]	11.0 (2.0, 20.0)	8.0 (2.0, 13.0)
20 パーセンタイル（95%信頼区間）[c]	- (13.0, -)	18.0 (8.0, -)
25 パーセンタイル（95%信頼区間）[c]	- (19.0, -)	29.0 (10.0, -)

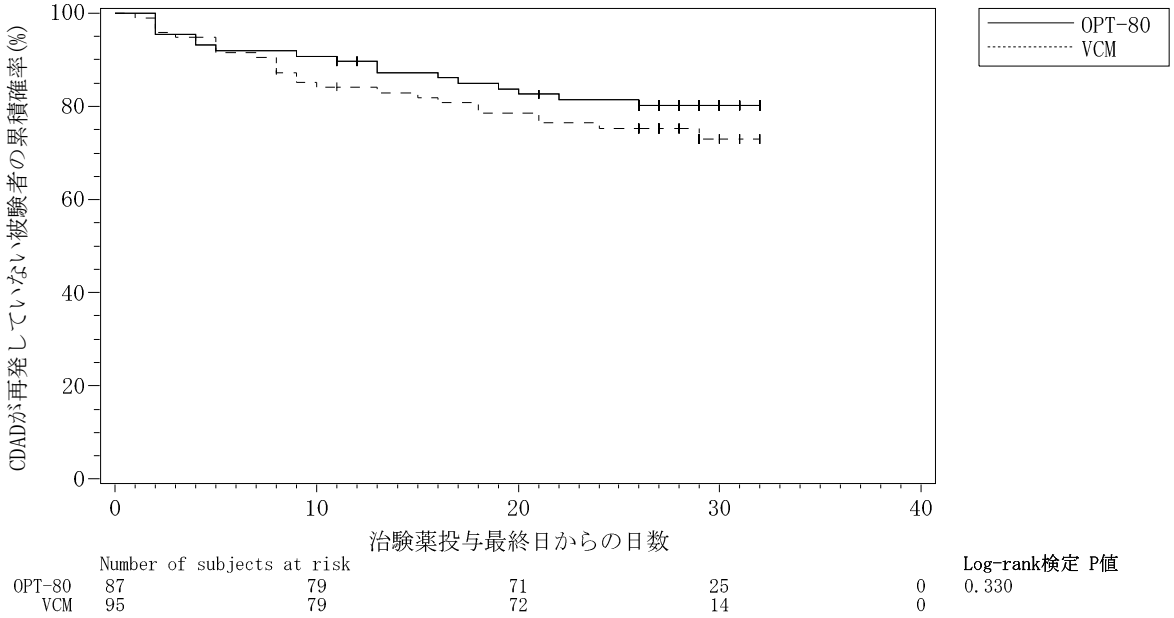
a：打ち切り例

b：再発した日−治験薬投与最終日+1

c：Kaplan-Meier 推定値

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.3.1.1

図 2.7.6.12- 2　CDAD 再発までの期間についての Kaplan-Meier プロット（FAS-R）



Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Figure 12.3.1.1

下痢消失までの期間

FAS での下痢消失までの期間の中央値は，フィダキソマイシン群で 4.0 日，バンコマイシン群で 3.0 日であり，両投与群で同程度であった（表 2.7.6.12- 16，図 2.7.6.12- 3）。PPS 及び mFAS でも，FAS と同様の結果であった。

表 2.7.6.12- 16　下痢消失までの期間（FAS）

	FDX 群 (N=104)	VCM 群 (N=108)
下痢消失の有無，n (%)		
なし [a]	14 (13.5)	11 (10.2)
あり	90 (86.5)	97 (89.8)
下痢消失までの期間 [b]，日		
25 パーセンタイル（95%信頼区間）[c]	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (-, -)
50 パーセンタイル（95%信頼区間）[c]	4.0 (3.0, 5.0)	3.0 (2.0, 4.0)
75 パーセンタイル（95%信頼区間）[c]	7.0 (5.0, 9.0)	6.0 (5.0, 7.0)

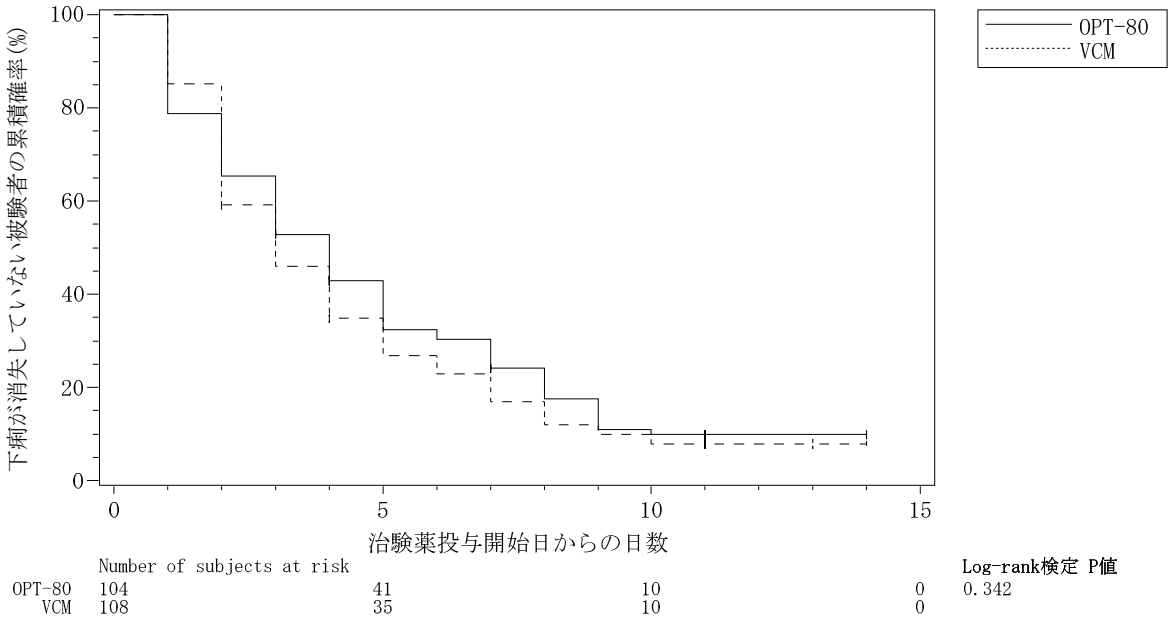
a：打ち切り例

b：下痢が消失した日−治験薬投与開始日+1

c：Kaplan-Meier 推定値

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.4.1.1

図 2.7.6.12- 3　　下痢消失までの期間についての Kaplan-Meier プロット（FAS）



Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Figure 12.3.2.1

<u>微生物学的効果</u>

投与期間中の菌消失率に投与群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.6.12- 17，表 2.7.6.12- 18）。後観察期間中の菌消失率は，バンコマイシン群と比べてフィダキソマイシン群でやや高かった（表 2.7.6.12- 19，表 2.7.6.12- 20）。

表 2.7.6.12- 17　微生物学的効果／投与期間（FAS 及び PPS）

	FAS		PPS	
	FDX 群 (N=104)	VCM 群 (N=108)	FDX 群 (N=91)	VCM 群 (N=96)
判定結果，n (%)				
消失	56 (53.8)	77 (71.3)	52 (57.1)	71 (74.0)
推定消失	17 (16.3)	13 (12.0)	15 (16.5)	9 (9.4)
定着	6 (5.8)	1 (0.9)	5 (5.5)	1 (1.0)
存続	1 (1.0)	3 (2.8)	1 (1.1)	2 (2.1)
推定存続	10 (9.6)	7 (6.5)	5 (5.5)	6 (6.3)
判定不能	14 (13.5)	7 (6.5)	13 (14.3)	7 (7.3)
菌消失 [a]				
菌消失率	79/90 (87.8%)	91/101 (90.1%)	72/78 (92.3%)	81/89 (91.0%)
菌消失率の 95%信頼区間	(81.0%, 94.5%)	(84.3%, 95.9%)	(86.4%, 98.2%)	(85.1%, 97.0%)
菌消失率の差 [b]	−2.3%		1.3%	
菌消失率の差の 95%信頼区間 [b]	(−11.2%, 6.6%)		(−7.1%, 9.7%)	

a：判定結果の「消失」,「推定消失」及び「定着」を消失,「存続」及び「推定存続」を存続とした。消失率の算出では「判定不能」とある被験者は分母，分子から除いた。

b：差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）の推定値及び 95%信頼区間の算出は，正規近似による推定量を用いた。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.5.1.1, Table 12.3.2.5.1.2

表 2.7.6.12- 18　微生物学的効果／投与期間（mFAS）

	FDX 群 (N=97)	VCM 群 (N=106)
判定結果，n (%)		
消失	55 (56.7)	77 (72.6)
推定消失	16 (16.5)	12 (11.3)
定着	5 (5.2)	1 (0.9)
存続	1 (1.0)	2 (1.9)
推定存続	6 (6.2)	7 (6.6)
判定不能	14 (14.4)	7 (6.6)
菌消失 [a]		
菌消失率	76/83 (91.6%)	90/99 (90.9%)
菌消失率の 95%信頼区間	(85.6%, 97.5%)	(85.2%, 96.6%)
菌消失率の差 [b]	0.7%	
菌消失率の差の 95%信頼区間 [b]	(−7.6%, 8.9%)	

a：判定結果の「消失」,「推定消失」及び「定着」を消失,「存続」及び「推定存続」を存続とした。消失率の算出では「判定不能」とある被験者は分母，分子から除いた。

b：差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）の推定値及び 95%信頼区間の算出は，正規近似による推定量を用いた。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.5.3.2

表 2.7.6.12- 19　微生物学的効果／後観察期間（FAS-R 及び PPS-R）

	FAS-R		PPS-R	
	FDX 群 (N=87)	VCM 群 (N=95)	FDX (N=75)	VCM 群 (N=87)
判定結果，n (%)				
消失	25 (30.1)	21 (22.8)	25 (33.3)	19 (21.8)
推定消失	3 (3.6)	4 (4.3)	1 (1.3)	2 (2.3)
定着	31 (37.3)	41 (44.6)	28 (37.3)	40 (46.0)
再燃	10 (12.0)	14 (15.2)	10 (13.3)	14 (16.1)
推定存続	4 (4.8)	5 (5.4)	3 (4.0)	5 (5.7)
判定不能	10 (12.0)	7 (7.6)	8 (10.7)	7 (8.0)
菌消失 [a]				
菌消失率	59/73 (80.8%)	66/85 (77.6%)	54/67 (80.6%)	61/80 (76.3%)
菌消失率の 95%信頼区間	(71.8%, 89.9%)	(68.8%, 86.5%)	(71.1%, 90.1%)	(66.9%, 85.6%)
菌消失率の差 [b]	3.2%		4.3%	
菌消失率の差の 95%信頼区間 [b]	(−9.5%, 15.8%)		(−8.9%, 17.6%)	

a：判定結果の「消失」,「推定消失」及び「定着」を消失,「再燃」及び「推定存続」を存続とした。消失率の算出では「判定不能」とある被験者は分母，分子から除いた。

b：差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）の推定値及び 95%信頼区間の算出は，正規近似による推定量を用いた。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.5.2.1, Table 12.3.2.5.2.2

表 2.7.6.12- 20　微生物学的効果／後観察期間（mFAS-R）

	FDX 群 (N=86)	VCM 群 (N=95)
判定結果，n (%)		
消失	25 (30.1)	21 (22.8)
推定消失	3 (3.6)	4 (4.3)
定着	31 (37.3)	41 (44.6)
再燃	10 (12.0)	14 (15.2)
推定存続	4 (4.8)	5 (5.4)
判定不能	10 (12.0)	7 (7.6)
菌消失 [a]		
菌消失率	59/73 (80.8%)	66/85 (77.6%)
菌消失率の 95%信頼区間	(71.8%, 89.9%)	(68.8%, 86.5%)
菌消失率の差 [b]	3.2%	
菌消失率の差の 95%信頼区間 [b]	(−9.5%, 15.8%)	

a：判定結果の「消失」,「推定消失」及び「定着」を消失,「再燃」及び「推定存続」を存続とした。消失率の算出では「判定不能」とある被験者は分母，分子から除いた。

b：差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）の推定値及び 95%信頼区間の算出は，正規近似による推定量を用いた。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.3.2.5.4.2

2.7.6.12.5 薬物動態

1. 血漿中薬物濃度

フィダキソマイシン反復投与後 Day 10～11（最終投与後 3～5 時間）の血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度の平均値は 54.68 ng/mL 及び 135.55 ng/mL であった。

サブグループ解析の結果, 年齢では非高齢者と比べて高齢者で, 性別では男性と比べて女性で, 血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度は高かった。腎機能の程度別では，腎機能の低下に伴った血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度の一貫した増加及び減少はみられなかった。肝機能の程度別（NCI-CTCAE version 4.03 を使用）では，血漿中 OP-1118 濃度が，Day 10～11（最終投与後 3～5 時間）で Grade 1 以下の患者と比べて Grade 2 以上の患者で高かったが，その差は小さかった。

2. 糞中薬物濃度

フィダキソマイシン反復投与後 Day 10～11（最終投与後 24 時間以内）の糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度の平均値は 1984.98 μg/g 及び 1458.09 μg/g であった。

2.7.6.12.6 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の要約を表 2.7.6.12- 21 に示す。有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン群 70.2%（73/104 例）及びバンコマイシン群 70.4%（76/108 例），副作用の発現割合は，フィダキソマイシン群 8.7%（9/104 例）及びバンコマイシン群 8.3%（9/108 例）であり，いずれも両投与群で同程度であった。

程度別の有害事象の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。また，重篤な有害事象（死亡例を含む）の発現割合は, フィダキソマイシン群 15.4%（16/104 例）及びバンコマイシン群 13.0%（14/108 例）であり，両投与群で同程度であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン群 5.8%（6/104 例）及びバンコマイシン群 0.9%（1/108 例）であり，バンコマイシン群と比べてフィダキソマイシン群で高かった。投与期間中の有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン群 51.9%（54/104 例）及びバンコマイシン群 46.3%（50/108 例）であった。

表 2.7.6.12- 21　有害事象の要約（SAF）

	FDX 群 (N=104) n (%)	VCM 群 (N=108) n (%)
有害事象	73 (70.2)	76 (70.4)
程度別有害事象 [a]		
グレード 1	13 (12.5)	11 (10.2)
グレード 2	36 (34.6)	38 (35.2)
グレード 3	15 (14.4)	22 (20.4)
グレード 4	6 (5.8)	3 (2.8)
グレード 5	3 (2.9)	2 (1.9)
副作用 [b]	9 (8.7)	9 (8.3)
程度別副作用 [b, c]		
グレード 1	3 (2.9)	2 (1.9)
グレード 2	3 (2.9)	6 (5.6)
グレード 3	2 (1.9)	1 (0.9)
グレード 4	1 (1.0)	0
グレード 5	0	0
死亡	3 (2.9)	2 (1.9)
重篤な有害事象	16 (15.4)	14 (13.0)
重篤な副作用 [b]	1 (1.0)	0
治験薬投与中止に至った有害事象	6 (5.8)	1 (0.9)
治験薬投与中止に至った副作用 [b]	2 (1.9)	0
投与期間中に発現した有害事象	54 (51.9)	50 (46.3)
投与期間中に発現した副作用 [b]	8 (7.7)	8 (7.4)

a：同じ有害事象を複数回，異なる程度で発現していた場合は，最も高いグレードで 1 例として集計した。

b：「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したもの，又は治験薬との関連性が欠測のものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

c：同じ副作用を複数回，異なる程度で発現していた場合は，最も高いグレードで 1 例として集計した。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.6.1.1, Table 12.6.1.4, Table 12.6.1.5, Table 12.6.1.16, Table 12.6.1.17

2. 有害事象及び副作用

有害事象の発現割合は，フィダキソマイシン群 70.2%及びバンコマイシン群 70.4%であり，両投与群で同程度であった。いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった有害事象は，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（フィダキソマイシン群 12.5%, バンコマイシン群 19.4%, 以下同順），便秘（5.8%，6.5%），発熱（4.8%，5.6%）及び尿路感染（2.9%，10.2%）であった。

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象のうち，発現割合に 2 倍以上の差があった有害事象は，悪心（フィダキソマイシン群 3.8%，バンコマイシン群 1.9%，以下同順），背部痛（3.8%，0.9%），尿路感染（2.9%，10.2%），挫傷（2.9%，0.9%），紅斑（2.9%，0.9%），皮膚剥脱（2.9%，0.9%），倦怠感（1.0%，3.7%），発熱性好中球減少症（1.0%，2.8%），肝機能異常（1.0%，2.8%），浮動性めまい（1.0%，2.8%）及び肝機能検査異常（0%，2.8%）であった（表 2.7.6.12- 22）。

表 2.7.6.12- 22　器官分類別症状別有害事象（SAF）

MedDRA/J v16.1 器官別大分類 　基本語	FDX 群 (N=104) n (%)	VCM 群 (N=108) n (%)
全ての有害事象	73 (70.2)	76 (70.4)
血液およびリンパ系障害	5 (4.8)	7 (6.5)
貧血	2 (1.9)	2 (1.9)
播種性血管内凝固	0	1 (0.9)
発熱性好中球減少症	1 (1.0)	3 (2.8)
好中球減少症	1 (1.0)	0
汎血球減少症	0	1 (0.9)
血小板減少症	0	1 (0.9)
腎性貧血	1 (1.0)	1 (0.9)
心臓障害	2 (1.9)	1 (0.9)
狭心症	1 (1.0)	0
心不全	1 (1.0)	0
動悸	0	1 (0.9)
心室細動	1 (1.0)	0
耳および迷路障害	1 (1.0)	0
回転性めまい	1 (1.0)	0
内分泌障害	1 (1.0)	0
甲状腺機能低下症	1 (1.0)	0
眼障害	0	1 (0.9)
角膜落屑	0	1 (0.9)
胃腸障害	22 (21.2)	31 (28.7)
腹部不快感	2 (1.9)	1 (0.9)
腹部膨満	1 (1.0)	2 (1.9)
腹痛	0	1 (0.9)
腹水	0	1 (0.9)
口唇炎	0	1 (0.9)
便秘	6 (5.8)	7 (6.5)
下痢	2 (1.9)	3 (2.8)
十二指腸潰瘍	1 (1.0)	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (1.0)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0
血便排泄	0	2 (1.9)
痔核	3 (2.9)	2 (1.9)
イレウス	1 (1.0)	2 (1.9)
悪心	4 (3.8)	2 (1.9)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.9)
肛門周囲炎	1 (1.0)	1 (0.9)
直腸脱	0	1 (0.9)
直腸潰瘍	0	1 (0.9)
小腸穿孔	0	1 (0.9)
口内炎	2 (1.9)	2 (1.9)
嘔吐	3 (2.9)	4 (3.7)
肛門出血	0	2 (1.9)
大腸ポリープ	0	1 (0.9)

MedDRA/J v16.1 器官別大分類 基本語	FDX 群 (N=104) n (%)	VCM 群 (N=108) n (%)
肛門周囲紅斑	1 (1.0)	1 (0.9)
肛門びらん	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (14.4)	11 (10.2)
適用部位紅斑	1 (1.0)	0
カテーテル留置部位関連反応	0	1 (0.9)
胸痛	1 (1.0)	0
悪寒	0	1 (0.9)
異常感	1 (1.0)	0
注射部位疼痛	1 (1.0)	0
倦怠感	1 (1.0)	4 (3.7)
末梢性浮腫	1 (1.0)	0
疼痛	1 (1.0)	1 (0.9)
発熱	5 (4.8)	6 (5.6)
全身健康状態低下	2 (1.9)	0
穿刺部位疼痛	2 (1.9)	0
カテーテル留置部位腫脹	0	1 (0.9)
滴下投与部位腫脹	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	2 (1.9)	4 (3.7)
肝硬変	1 (1.0)	0
肝臓うっ血	0	1 (0.9)
肝機能異常	1 (1.0)	3 (2.8)
免疫系障害	0	1 (0.9)
過敏症	0	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	28 (26.9)	39 (36.1)
蜂巣炎	0	2 (1.9)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	13 (12.5)	21 (19.4)
膀胱炎	2 (1.9)	1 (0.9)
真菌血症	0	1 (0.9)
真菌感染	0	1 (0.9)
胃腸炎	0	1 (0.9)
性器カンジダ症	0	1 (0.9)
インフルエンザ	1 (1.0)	1 (0.9)
鼻咽頭炎	1 (1.0)	2 (1.9)
口腔カンジダ症	1 (1.0)	0
中耳炎	1 (1.0)	0
急性中耳炎	1 (1.0)	0
咽頭炎	1 (1.0)	0
肺炎	2 (1.9)	1 (0.9)
敗血症	1 (1.0)	0
尿路感染	3 (2.9)	11 (10.2)
外陰部炎	2 (1.9)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (1.0)	0
創傷感染	1 (1.0)	0
術後膿瘍	0	1 (0.9)
ブドウ球菌感染	0	1 (0.9)

MedDRA/J v16.1 器官別大分類 基本語	FDX 群 (N=104) n (%)	VCM 群 (N=108) n (%)
白癬感染	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (6.7)	6 (5.6)
転倒	1 (1.0)	1 (0.9)
瘢痕ヘルニア	0	1 (0.9)
胃手術後症候群	1 (1.0)	0
皮下血腫	1 (1.0)	0
擦過傷	1 (1.0)	0
腰椎骨折	1 (1.0)	0
挫傷	3 (2.9)	1 (0.9)
創傷	0	1 (0.9)
創合併症	0	1 (0.9)
膵液漏出	0	1 (0.9)
処置による疼痛	1 (1.0)	2 (1.9)
アレルギー性輸血反応	1 (1.0)	0
臨床検査	5 (4.8)	7 (6.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.9)
抱合ビリルビン増加	1 (1.0)	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.9)
心電図ＱＴ延長	1 (1.0)	0
肝機能検査異常	0	3 (2.8)
体重減少	0	1 (0.9)
白血球数減少	1 (1.0)	1 (0.9)
白血球数増加	1 (1.0)	0
肝酵素上昇	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	6 (5.8)	2 (1.9)
脱水	1 (1.0)	0
痛風	1 (1.0)	0
高血糖	0	1 (0.9)
低アルブミン血症	2 (1.9)	1 (0.9)
低血糖症	1 (1.0)	1 (0.9)
低カリウム血症	1 (1.0)	0
低ナトリウム血症	1 (1.0)	0
食欲減退	0	1 (0.9)
高アミラーゼ血症	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (4.8)	4 (3.7)
関節痛	1 (1.0)	0
関節炎	0	1 (0.9)
背部痛	4 (3.8)	1 (0.9)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (1.0)	0
頚部痛	1 (1.0)	2 (1.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (4.8)	1 (0.9)
結腸癌	1 (1.0)	0
胃癌	1 (1.0)	0

MedDRA/J v16.1 器官別大分類 基本語	FDX 群 (N=104) n (%)	VCM 群 (N=108) n (%)
肝転移	1 (1.0)	0
リンパ節転移	1 (1.0)	0
肺扁平上皮癌	0	1 (0.9)
肝癌破裂	1 (1.0)	0
腹膜転移	1 (1.0)	0
肝細胞癌	2 (1.9)	0
神経系障害	4 (3.8)	4 (3.7)
浮動性めまい	1 (1.0)	3 (2.8)
味覚異常	1 (1.0)	0
頭痛	2 (1.9)	2 (1.9)
精神障害	4 (3.8)	4 (3.7)
譫妄	3 (2.9)	2 (1.9)
妄想	1 (1.0)	0
不眠症	0	2 (1.9)
腎および尿路障害	2 (1.9)	3 (2.8)
排尿困難	0	1 (0.9)
血尿	0	1 (0.9)
急性腎不全	0	1 (0.9)
尿閉	2 (1.9)	0
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	1 (0.9)
亀頭包皮炎	1 (1.0)	0
良性前立腺肥大症	0	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.8)	3 (2.8)
咳嗽	1 (1.0)	0
低換気	0	1 (0.9)
胸水	1 (1.0)	0
誤嚥性肺炎	1 (1.0)	0
気胸	1 (1.0)	0
肺動脈血栓症	0	1 (0.9)
肺出血	0	1 (0.9)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (0.9)
口腔咽頭痛	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	16 (15.4)	14 (13.0)
脱毛症	0	1 (0.9)
褥瘡性潰瘍	2 (1.9)	1 (0.9)
接触性皮膚炎	4 (3.8)	3 (2.8)
おむつ皮膚炎	1 (1.0)	0
皮膚乾燥	1 (1.0)	0
紅斑	3 (2.9)	1 (0.9)
多形紅斑	0	1 (0.9)
そう痒症	3 (2.9)	2 (1.9)
発疹	1 (1.0)	2 (1.9)
老人性そう痒症	0	1 (0.9)
皮膚びらん	1 (1.0)	1 (0.9)
皮膚剥脱	3 (2.9)	1 (0.9)

MedDRA/J v16.1 器官別大分類 基本語	FDX 群 (N=104) n (%)	VCM 群 (N=108) n (%)
乾皮症	1 (1.0)	0
皮膚出血	0	1 (0.9)
社会環境	1 (1.0)	0
日常生活動作障害者	1 (1.0)	0
血管障害	1 (1.0)	5 (4.6)
静脈塞栓症	0	1 (0.9)
血栓性静脈炎	0	1 (0.9)
深部静脈血栓症	0	2 (1.9)
末梢動脈瘤	1 (1.0)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.9)

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.6.1.2

副作用の発現割合は，フィダキソマイシン群 8.7%及びバンコマイシン群 8.3%であり，両投与群で同程度であった。いずれかの投与群で 2 例以上にみられた副作用は，バンコマイシン群の肝機能異常（2 例，1.9%）及び肝機能検査異常（2 例，1.9%）であり，投与群間で発現割合に明らかな差がみられた副作用はなかった（表 2.7.6.12- 23）。

表 2.7.6.12- 23　器官分類別症状別副作用（SAF）

MedDRA/J v16.1 器官別大分類 　基本語	FDX 群 (N=104) n (%)	VCM 群 (N=108) n (%)
全ての副作用 [a]	9 (8.7)	9 (8.3)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	0
貧血	1 (1.0)	0
心臓障害	1 (1.0)	0
心室細動	1 (1.0)	0
胃腸障害	4 (3.8)	2 (1.9)
腹部膨満	1 (1.0)	1 (0.9)
便秘	0	1 (0.9)
下痢	1 (1.0)	0
痔核	1 (1.0)	0
悪心	1 (1.0)	0
嘔吐	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	1 (0.9)
発熱	1 (1.0)	1 (0.9)
肝胆道系障害	0	2 (1.9)
肝機能異常	0	2 (1.9)
感染症および寄生虫症	1 (1.0)	1 (0.9)
蜂巣炎	0	1 (0.9)
口腔カンジダ症	1 (1.0)	0
臨床検査	1 (1.0)	3 (2.8)
抱合ビリルビン増加	1 (1.0)	0
肝機能検査異常	0	2 (1.9)
白血球数減少	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (1.0)	0
痛風	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (1.0)	0
神経系障害	1 (1.0)	0
浮動性めまい	1 (1.0)	0
精神障害	1 (1.0)	0
妄想	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.9)
血尿	0	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.9)
肺出血	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	0
発疹	1 (1.0)	0

a :「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したもの，又は治験薬との関連性が欠測のものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

フィダキソマイシン群の 3 例及びバンコマイシン群の 2 例に死亡がみられた。いずれも治験薬との関連性は否定された（表 2.7.6.12- 24）。

表 2.7.6.12- 24　死亡例の一覧（治験薬投与例）

症例番号/被験者番号	年齢(歳)/性別	治験薬最終投与日[a]	MedDRA/J v16.1 基本語	発現日/終了日[a]	程度	転帰	治験薬との関連性	治験薬の処置
FDX 群								
[redacted]	[redacted]/女性	11	肝細胞癌	30/31	グレード 5	死亡	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/女性	11	全身健康状態低下	21/21	グレード 5	死亡	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/男性	11	肝硬変	22/22	グレード 5	死亡	否定できる	該当せず
			肝細胞癌	22/22	グレード 5	死亡	否定できる	該当せず
VCM 群								
[redacted]	[redacted]/男性	11	食道静脈瘤出血	13/14	グレード 5	死亡	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/男性	11	肺扁平上皮癌	21/21	グレード 5	死亡	否定できる	該当せず

a：治験薬投与開始日を day 1 とした。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Appendix 13.2.7.3

重篤な有害事象（死亡例を含む）は，フィダキソマイシン群の 16 例（15.4%）及びバンコマイシン群の 14 例（13.0%）にみられ，発現割合は両投与群で同程度であった。いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった器官別大分類は，「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（フィダキソマイシン群 4.8%，バンコマイシン群 0.9%，以下同順），「一般・全身障害および投与部位の状態」（2.9%，0.9%），「感染症および寄生虫症」（1.9%，5.6%）及び「胃腸障害」（1.9%，3.7%）であった（表 2.7.6.12- 25）。フィダキソマイシン群の心室細動の 1 例を除き，いずれも治験薬との関連性は否定された（表 2.7.6.12- 26）。

死亡例及び重篤な有害事象の詳細を［CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）別添 1 叙述］に示す。

表 2.7.6.12- 25　器官分類別症状別重篤な有害事象（死亡例を含む）（SAF）

MedDRA/J v16.1 器官別大分類 　基本語	FDX 群 (N=104) n (%)	VCM 群 (N=108) n (%)
全ての重篤な有害事象	16 (15.4)	14 (13.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.9)
汎血球減少症	0	1 (0.9)
心臓障害	1 (1.0)	0
心室細動	1 (1.0)	0
胃腸障害	2 (1.9)	4 (3.7)
腹水	0	1 (0.9)
下痢	0	1 (0.9)
出血性十二指腸潰瘍	1 (1.0)	0
血便排泄	0	1 (0.9)
イレウス	1 (1.0)	1 (0.9)
食道静脈瘤出血	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.9)	1 (0.9)
発熱	1 (1.0)	1 (0.9)
全身健康状態低下	2 (1.9)	0
肝胆道系障害	1 (1.0)	0
肝硬変	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	2 (1.9)	6 (5.6)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (1.9)	4 (3.7)
胃腸炎	0	1 (0.9)
尿路感染	0	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)	0
腰椎骨折	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	1 (1.0)	0
低アルブミン血症	1 (1.0)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (4.8)	1 (0.9)
結腸癌	1 (1.0)	0
胃癌	1 (1.0)	0
肝転移	1 (1.0)	0
リンパ節転移	1 (1.0)	0
肺扁平上皮癌	0	1 (0.9)
肝癌破裂	1 (1.0)	0
腹膜転移	1 (1.0)	0
肝細胞癌	2 (1.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	0
胸水	1 (1.0)	0
血管障害	1 (1.0)	2 (1.9)
深部静脈血栓症	0	1 (0.9)
末梢動脈瘤	1 (1.0)	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (0.9)

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.6.1.6

表 2.7.6.12- 26　重篤な有害事象の一覧（死亡例を含む）（治験薬投与例）

症例番号/被験者番号	年齢(歳)/性別	治験薬最終投与日 [a]	MedDRA/J v16.1 基本語	発現日/終了日 [a]	程度	転帰	治験薬との関連性	治験薬の処置
FDX 群								
[redacted]	[redacted]/女性	7	肝癌破裂	7/	グレード 4	未回復	否定できる	中止
[redacted]	[redacted]/女性	11	胃癌	32/	グレード 3	未回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/女性	11	イレウス	33/	グレード 4	未回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/女性	11	肝細胞癌	30/31	グレード 5	死亡	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/男性	3	出血性十二指腸潰瘍	3/	グレード 3	未回復	否定できる	中止
[redacted]	[redacted]/女性	11	リンパ節転移	10/	グレード 3	未回復	否定できる	変更なし
			肝転移	10/	グレード 3	未回復	否定できる	変更なし
			結腸癌	10/	グレード 3	未回復	否定できる	変更なし
			腹膜転移	20/	グレード 3	未回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/男性	8	末梢動脈瘤	8/	グレード 4	未回復	否定できる	中止
[redacted]	[redacted]/女性	11	全身健康状態低下	21/21	グレード 5	死亡	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/男性	3	全身健康状態低下	3/	グレード 3	未回復	否定できる	中止
[redacted]	[redacted]/女性	11	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	15/	グレード 3	未回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/女性	11	低アルブミン血症	3/31	グレード 3	回復	否定できる	変更なし
[redacted]	[redacted]/女性	11	腰椎骨折	18/	グレード 3	未回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/男性	2	心室細動	2/2	グレード 4	回復	関連あるかもしれない	中止
[redacted]	[redacted]/女性	10	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	26/	グレード 2	未回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/男性	10	発熱	16/	グレード 3	未回復	否定できる	該当せず
			胸水	32/36	グレード 3	回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/男性	11	肝硬変	22/22	グレード 5	死亡	否定できる	該当せず
			肝細胞癌	22/22	グレード 5	死亡	否定できる	該当せず
VCM 群								
[redacted]	[redacted]/女性	11	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	19/	グレード 3	未回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/女性	11	胃腸炎	23/38	グレード 2	回復	否定できる	該当せず

症例番号/被験者番号	年齢(歳)/性別	治験薬最終投与日 [a]	MedDRA/J v16.1 基本語	発現日/終了日 [a]	程度	転帰	治験薬との関連性	治験薬の処置
[redacted]	[redacted]/男性	11	イレウス	26/	グレード 3	軽快	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/男性	11	腹水	5/	グレード 3	未回復	否定できる	変更なし
			食道静脈瘤出血	13/14	グレード 5	死亡	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/男性	10	血便排泄	31/	グレード 3	軽快	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/女性	11	汎血球減少症	3/15	グレード 4	回復	否定できる	変更なし
[redacted]	[redacted]/男性	11	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	18/	グレード 3	未回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/女性	11	下痢	18/22	グレード 3	回復	否定できる	該当せず
			末梢動脈閉塞性疾患	28/36	グレード 3	回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/女性	10	発熱	14/35	グレード 1	回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/男性	11	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	18/	グレード 3	未回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/女性	11	深部静脈血栓症	14/22	グレード 2	回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/女性	11	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	17/	グレード 3	未回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/女性	11	尿路感染	12/39	グレード 3	回復	否定できる	該当せず
[redacted]	[redacted]/男性	11	肺扁平上皮癌	21/21	グレード 5	死亡	否定できる	該当せず

a：治験薬投与開始日を day 1 とした。
Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Appendix 13.2.7.4

4. 投与中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象は，フィダキソマイシン群の 6 例（5.8%）及びバンコマイシン群の 1 例（0.9%）にみられ，発現割合はバンコマイシン群と比べてフィダキソマイシン群で高かった（表 2.7.6.12- 27）。治験薬投与中止に至った副作用は，フィダキソマイシン群の 2 例に 3 件（嘔吐，妄想，心室細動）みられた（表 2.7.6.12- 28）。

表 2.7.6.12- 27　器官分類別症状別治験薬投与中止に至った有害事象（SAF）

MedDRA/J v16.1 器官別大分類 　基本語	FDX 群 (N=104) n (%)	VCM 群 (N=108) n (%)
全ての治験薬投与中止に至った有害事象	6 (5.8)	1 (0.9)
心臓障害	1 (1.0)	0
心室細動	1 (1.0)	0
胃腸障害	2 (1.9)	0
出血性十二指腸潰瘍	1 (1.0)	0
嘔吐	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	0
全身健康状態低下	1 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.9)
膵液漏出	0	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	0
肝癌破裂	1 (1.0)	0
精神障害	1 (1.0)	0
妄想	1 (1.0)	0
血管障害	1 (1.0)	0
末梢動脈瘤	1 (1.0)	0

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Table 12.6.1.8

表 2.7.6.12- 28　治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（治験薬投与例）

症例番号/ 被験者番号	年齢 (歳)/ 性別	治験薬 最終投 与日 [a]	MedDRA/J v16.1 基本語	発現日/ 終了日 [a]	重篤/ 程度	転帰	治験薬との 関連性	治験薬の 処置
FDX 群								
[redacted]	[redacted]/ 女性	7	肝癌破裂	7/	はい/ グレード 4	未回復	否定できる	中止
[redacted]	[redacted]/ 男性	3	出血性十二指 腸潰瘍	3/	はい/ グレード 3	未回復	否定できる	中止
[redacted]	[redacted]/ 男性	8	末梢動脈瘤	8/	はい/ グレード 4	未回復	否定できる	中止
[redacted]	[redacted]/ 男性	3	全身健康状態 低下	3/	はい/ グレード 3	未回復	否定できる	中止
[redacted]	[redacted]/ 女性	6	嘔吐	3/ 9	いいえ/ グレード 1	回復	たぶん関連 あり	中止
			妄想	8/ 9	いいえ/ グレード 2	回復	たぶん関連 あり	中止
[redacted]	[redacted]/ 男性	2	心室細動	2/ 2	はい/ グレード 4	回復	関連あるか もしれない	中止
VCM 群								
[redacted]	[redacted]/ 男性	4	膵液漏出	4/	いいえ/ グレード 3	未回復	否定できる	中止

a：治験薬投与開始日を day 1 とした。

Source：CL-3002 総括報告書（5.3.5.1-4）Appendix 13.2.7.5

5. 臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学的検査の各検査項目について，スクリーニング検査時から投与期間最終時までの平均値の変化は，両投与群ともに白血球数及び白血球分画を除き僅かであり，投与群間で明らかな差はみられなかった。白血球数の減少は，*C. difficile* 感染症の改善による変化と考えられた。また，尿検査の各検査項目について，基準値外の患者の割合が，スクリーニング時と比べて増加する傾向はみられなかった。

臨床的に重要な肝機能検査値異常を示した患者の割合に，投与群間で大きな違いはなかった。

6. バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体温）の平均値に大きな変化はなく，投与群間で明らかな差はみられなかった。

各心電図パラメータの平均値の変化に，投与群間で明らかな差はみられなかった。両投与群ともに，QTc 間隔が延長する傾向はみられなかった。また，QTc 間隔の変化量に対する血漿中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度の傾きは，いずれも有意でなかった。

2.7.6.12.7 結論

- CDAD 患者にフィダキソマイシン錠 200 mg を 1 日 2 回 10 日間投与したとき, FAS での CDAD 治癒維持率について，フィダキソマイシンのバンコマイシンに対する非劣性は検証されなかった。PPS-G での CDAD 治癒維持率の群間差（フィダキソマイシン群−バンコマイシン群）の 95%信頼下限は非劣性マージンの−10%を上回った。
- フィダキソマイシンの有効性をバンコマイシンと比較したとき，投与終了時点の CDAD 治癒率は低かったものの，後観察期間中の CDAD 再発率は低く，CDAD 治癒維持率は高かった。この結果は，海外第 3 相試験 2 試験［101.1.C.003，101.1.C.004］で確認されている，CDAD の再発抑制を特徴とする本薬の有効性プロファイルに一致し，フィダキソマイシンが日本人の CDAD 患者で有効であることが示唆された。
- フィダキソマイシン錠 200 mg を 1 日 2 回 10 日間投与したとき，安全性及び忍容性に臨床上大きな問題はみられなかった。