

日本標準商品分類番号

876119

2021年6月改訂（第5版）

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

クロストリジウム・ディフィシル感染症治療剤

フィダキシマイシン錠

# ダフクリア<sup>®</sup>錠200mg

## Dafclir<sup>®</sup> Tablets 200mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中にフィダキシマイシン 200mg を含有する。
一般名	和名：フィダキシマイシン (JAN) 洋名：Fidaxomicin (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年7月2日 薬価基準収載年月日：2018年8月29日 販売開始年月日：2018年9月18日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) <a href="https://amn.astellas.jp/">https://amn.astellas.jp/</a>

本IFは2020年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>26</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	26
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	26
3. 製品の製剤学的特性.....	1	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>33</b>
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	2	1. 血中濃度の推移.....	33
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	35
6. RMPの概要.....	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	35
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	4. 吸収.....	36
1. 販売名.....	3	5. 分布.....	36
2. 一般名.....	3	6. 代謝.....	36
3. 構造式又は示性式.....	3	7. 排泄.....	37
4. 分子式及び分子量.....	3	8. トランスポーターに関する情報.....	38
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	9. 透析等による除去率.....	38
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	10. 特定の背景を有する患者.....	38
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	11. その他.....	39
1. 物理化学的性質.....	5	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>40</b>
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	1. 警告内容とその理由.....	40
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	2. 禁忌内容とその理由.....	40
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	40
1. 剤形.....	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	40
2. 製剤の組成.....	7	5. 重要な基本的注意とその理由.....	40
3. 添付溶液の組成及び容量.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	40
4. 力価.....	7	7. 相互作用.....	41
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	8. 副作用.....	41
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	43
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	8	10. 過量投与.....	44
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	8	11. 適用上の注意.....	44
9. 溶出性.....	8	12. その他の注意.....	44
10. 容器・包装.....	9	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>45</b>
11. 別途提供される資材類.....	9	1. 薬理試験.....	45
12. その他.....	9	2. 毒性試験.....	46
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>49</b>
1. 効能又は効果.....	10	1. 規制区分.....	49
2. 効能又は効果に関連する注意.....	10	2. 有効期間.....	49
3. 用法及び用量.....	10	3. 包装状態での貯法.....	49
4. 用法及び用量に関連する注意.....	10	4. 取扱い上の注意.....	49
5. 臨床成績.....	11	5. 患者向け資材.....	49
		6. 同一成分・同効薬.....	49
		7. 国際誕生年月日.....	49

## 目次

---

8.	製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	49
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	49
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	49
11.	再審査期間	49
12.	投薬期間制限に関する情報	49
13.	各種コード	50
14.	保険給付上の注意	50
<b>X I.</b>	<b>文献</b>	<b>51</b>
1.	引用文献	51
2.	その他の参考文献	53
<b>X II.</b>	<b>参考資料</b>	<b>54</b>
1.	主な外国での発売状況	54
2.	海外における臨床支援情報	56
<b>X III.</b>	<b>備考</b>	<b>58</b>
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	58
2.	その他の関連資料	58

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

*Clostridium difficile*(*C. difficile*)感染症(CDI)は、下痢、発熱、腹痛等の臨床症状を呈し、重篤な症例では、中毒性巨大結腸症、敗血症、消化管穿孔を併発する等、致死的な病態ともなりうる。発症の主なリスク因子は、抗菌薬の使用、高齢、背景疾患の重症度、長期入院等とされており、また、CDI再発率の高さ等、CDI治療上の課題が存在するのが現状であり、新たな治療選択肢が求められている。

フィダキソマイシンは、*Dactylosporangium aurantiacum*によって産生され、細菌RNAポリメラーゼ阻害作用を有する新規クラスの抗菌薬である。フィダキソマイシンは、抗菌スペクトルが狭いため、正常な腸内細菌叢を攪乱しにくく<sup>2,3)</sup>、院内感染や抗菌薬関連腸炎の原因として知られている*C. difficile*に対して抗菌作用を示し、また、芽胞形成<sup>4)</sup>及びToxin産生<sup>5)</sup>を阻害するという特性を持っていることから、CDI治療薬として開発された。米国では2011年5月に、欧州では2011年12月に、それぞれ、「*C. difficile*関連下痢症(CDAD)」、「*Clostridium difficile*感染症(CDI) [別称：*C. difficile*関連下痢症(CDAD)]」を適応症として承認された。

CDI治療の抗菌薬としては、国内ではメトロニダゾール及びバンコマイシンが、欧米ではこれらに加え、フィダキソマイシンが承認されている。欧州臨床微生物感染症学会(ESCMID)のガイドライン(2014年)<sup>6)</sup>では、初発の非重症例にはメトロニダゾール、初発の重症例にはバンコマイシン、1回目及び2回目以降の再発にはバンコマイシン又はフィダキソマイシンが推奨されている。また、2018年2月に改訂されたIDSA及び米国医療疫学学会(SHEA)の*C. difficile*に対するガイドライン<sup>7)</sup>では、初発及び再発(1回目)にはフィダキソマイシン及びバンコマイシンが推奨されている。2018年2月現在、55の国と地域で承認されており、CDI治療の選択肢の一つとなっている。このような状況の中、アステラス製薬株式会社が国内での開発を進め、ダフクリア錠200mgが、「適応菌種：本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル、適応症：感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む)」を効能又は効果として、2018年7月に製造販売承認された。

## 2. 製品の治療学的特性

(1)18員環のマクロライド骨格を持つ新しいクラスの抗菌薬で、細菌のRNAポリメラーゼ阻害作用を示す。  
(「VII. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2)1日2回投与で、*C. difficile*による感染性腸炎患者に対し高い治癒率と治癒維持率を示す。  
(「V. 5. (4)検証的試験」の項参照)

(3)経口投与後の吸収は極めて低く消化管内で作用すると考えられる。  
(「VII. 1. (2)3)反復投与(日本人CDI患者データ)」、「VII. 4. 吸収」及び「VII. 5. 分布」の項参照)

(4)抗菌スペクトルは狭域で、*C. difficile*に対し殺菌的に作用し、ほとんどのグラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さない。  
(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験」の項参照)

(5)*C. difficile*の芽胞形成を阻害する(*in vitro*)。  
(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験」の項参照)

(6)国内第Ⅲ相試験において、104例中9例(8.65%)に15件の副作用が認められた。発現した副作用は、貧血、心室細動、腹部膨満、下痢、痔核、悪心、嘔吐、浮動性めまい、妄想、発疹、発熱、口腔カンジダ症、抱合ビリルビン増加、痛風、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症(各1例)であり、いずれの副作用も発現頻度は0.96%であった。  
(承認時)

なお、重大な副作用として海外の市販後の使用経験によりアナフィラキシー(発疹、そう痒症、血管浮腫、呼吸困難等)<sup>注)</sup>が報告されている。

注)頻度不明  
(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	「6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「6. RMP の概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項										
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】								
アナフィラキシーを含む過敏症反応										
有効性に関する検討事項										
薬剤耐性										
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <tr> <td>医薬品安全性監視計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動 該当なし</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画の概要</td> </tr> <tr> <td>特定使用成績調査</td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動 該当なし	有効性に関する調査・試験の計画の概要	特定使用成績調査	<table border="1"> <tr> <td>リスク最小化計画の概要</td> </tr> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動 該当なし</td> </tr> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動 該当なし
医薬品安全性監視計画の概要										
通常の医薬品安全性監視活動										
追加の医薬品安全性監視活動 該当なし										
有効性に関する調査・試験の計画の概要										
特定使用成績調査										
リスク最小化計画の概要										
通常のリスク最小化活動										
追加のリスク最小化活動 該当なし										

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ダフクリア錠 200mg

#### (2) 洋名

Dafclir Tablets 200mg

#### (3) 名称の由来

difficile を clear する意味を込めて命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

フィダキシマイシン (JAN)

#### (2) 洋名（命名法）

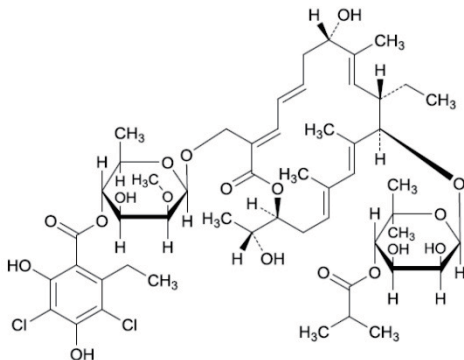
Fidaxomicin (JAN)

fidaxomicin (INN)

#### (3) ステム (stem)

*Micromonospora* 属の微生物が産生する抗生物質：-micin

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>52</sub>H<sub>74</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>18</sub>

分子量：1058.04

### 5. 化学名（命名法）又は本質

化学名(IUPAC)

(日本名)

(3*E*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,12*R*,13*E*,15*E*,18*S*)-3-({[6-デオキシ-4-*O*-(3,5-ジクロロ-2-エチル-4,6-ジヒドロキシベンゾイル)-2-*O*-メチル-β-*D*-マンノピラノシル]オキシ}メチル)-12-{{[6-デオキシ-5-*C*-メチル-4-*O*-(2-メチルプロパノイル)-β-*D*-lyxo-ヘキソピラノシル]オキシ}-11-エチル-8-ヒドロキシ-18-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-9,13,15-トリメチルオキサシクロオクタデカ-3,5,9,13,15-ペンタエン-2-オン

(英名)

(3*E*,5*E*,8*S*,9*E*,11*S*,12*R*,13*E*,15*E*,18*S*)-3-({[6-Deoxy-4-*O*-(3,5-dichloro-2-ethyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-*O*-methyl-β-*D*-mannopyranosyl]oxy}methyl)-12-{{[6-deoxy-5-*C*-methyl-4-*O*-(2-methylpropanoyl)-β-*D*-lyxo-hexopyranosyl]oxy}-11-ethyl-8-hydroxy-18-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-9,13,15-trimethyloxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-pentaen-2-one



## II. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：OPT-80、PAR-101、OPT-40、OP-1441、ASP2819

別名：Difimicin、Lipiarmycin A<sub>3</sub>、Clostomicin B<sub>1</sub>、Tiacumicin B

略号：FDX

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶解性(室温 20±5°C)

テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド及びメタノールに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、酢酸エチル、エタノール(99.5)、ジクロロメタン及びアセトニトリルにやや溶けにくく、イソプロパノールに溶けにくく、Britton-Robinson 緩衝液(pH8)に極めて溶けにくく、Britton-Robinson 緩衝液(pH4、6 及び 7)にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

相対湿度 0～95%の各湿度において吸湿性を示さない。(動的な水蒸気吸脱着測定)

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：177～180°C

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：9.31(室温)

##### (6) 分配係数

LogP=3.7(1-オクタノール/水)

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$ ：+20～+37° (脱水物に換算したもの 0.5g、ジメチルスルホキシド、50mL、100mm)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		2～8℃	低密度ポリエチレン2重袋/ シリカゲル/ アルミニウム袋/ 高密度ポリエチレンドラム	36箇月	類縁物質の増加が認められたが、本項目も含め、規格の範囲内であった。
加速試験		25℃、60% RH	低密度ポリエチレン2重袋/ シリカゲル/ アルミニウム袋/ 高密度ポリエチレンドラム	6箇月	類縁物質の増加が認められたが、本項目も含め、規格の範囲内であった。
苛酷試験	湿度	25℃、75% RH	ボトル、開放	3箇月	類縁物質の増加が認められたが、本項目も含め、規格の範囲内であった。
	熱	50℃	ボトル、開放	2箇月	経時的に着色し、15%定量値の低下がみられ、規格外となった。類縁物質に増加傾向を認め、規格外となった。旋光度に低下傾向を認めたが、規格内であった。その他の項目に変化は認めず、規格内であった。
	光	光分解 <sup>a)</sup>	シャーレ開放(光照射) シャーレ開放+アルミ箱(暗対照)	2箇月	経時的に着色し、20%定量値の低下がみられ、規格外となった。類縁物質に増加傾向を認め、規格外となった。旋光度に低下傾向を認めたが、規格内であった。その他の項目に変化は認めず、規格内であった。

測定項目：性状、定量、類縁物質、旋光度、水分、微生物限度(長期保存試験、加速試験)、粉末X線回折(苛酷試験)

a)ICH Q1Bガイドラインに従い、試料を総照度として120万lx・hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m<sup>2</sup>以上の光に曝して試験を行った。

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1)紫外可視吸光度測定法
- (2)赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3)粉末 X 線回折測定法

定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

剤形	色	外形・大きさ・重量		
		表	裏	側面
フィルムコーティング錠	淡黄赤色			
		直径	厚さ	重量
		長径：約 13.1mm 短径：約 7.0mm	約 5.1mm	約 360mg

#### (3) 識別コード

★320

#### (4) 製剤の物性

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」（平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発 712 号）並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」（平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号）に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

有効成分(1 錠中)	添加剤
フィダキソマイシン 200mg	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、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当資料なし

#### IV. 製剤に関する項目

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物

全て原薬で認められる発酵由来不純物、発酵以外の原薬工程由来不純物及び分解により生成する不純物であり、製剤化に伴う新たな不純物の生成は認められなかった。なお、発酵由来不純物及び発酵以外の原薬工程由来不純物は製剤中では増加しない。

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH (暗所)	PTP (両面アルミ)	36箇月	類縁物質の増加が認められたが、本項目も含め、規格の範囲内であった。	
加速試験	40℃、75%RH (暗所)	PTP (両面アルミ)	6箇月	類縁物質の増加及び定量値の低下が認められたが、本項目も含め、規格の範囲内であった。	
苛酷試験	温度	50℃ (暗所)	ボトル、開放 <sup>b)</sup>	3箇月	類縁物質の増加及び定量値の低下がみられ、1箇月では規格に適合したが、3箇月で定量値が規格外以下(約12%低下)となり、いずれも規格外となった。また、溶出性の低下を認めたが、規格内であった。その他の項目に変化は認めず、規格内であった。
	湿度	25℃、75%RH (暗所)	ボトル、開放 <sup>b)</sup>	6箇月	類縁物質の増加が認められたが、本項目も含め、規格内であった。また、参考測定項目である水分の増加が認められた。
	光	D65 (1000lx <sup>a)</sup> )	シャーレ (光照射 <sup>c)</sup> ) シャーレ/アルミ箔 (暗対照 <sup>d)</sup> )	60日	類縁物質及び参考測定項目である水分の増加を認めたが、暗対照試料の結果と差は認められなかった。すべての項目が規格内であった。

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、微生物限度(長期保存試験)、定量法

参考測定項目：水分

a)D65蛍光ランプを用い、1000lxになるように調光し、連続照射した(総照度として120万lx・hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m<sup>2</sup>以上となる光に曝した)。

b)ボトルを紙箱及びアルミ袋から取り出し、キャップを外して保存した。

c)ボトルを紙箱及びアルミ袋から取り出した後、ボトルから錠剤を取り出し、シャーレ等の容器内に1層に錠剤を並べ、透明フィルム(サランラップ等)で蓋をして光照射した。

d)ボトルを紙箱及びアルミ袋から取り出した後、ボトルから錠剤を取り出し、シャーレ等の容器内に1層に錠剤を並べ、透明フィルム(サランラップ等)で蓋をし、さらにアルミホイル等で遮光した状態で光照射した。

##### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

##### 9. 溶出性

方 法：日局 溶出試験法(パドル法)

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

(2) 包装  
錠 200mg : 20 錠(10 錠×2)

(3) 予備容量  
該当しない

(4) 容器の材質  
〔PTP 包装〕  
PTP : 表-アルミニウム・ポリ塩化ビニルラミネートフィルム 裏-アルミニウム

##### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

##### 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### <適応菌種>

本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル

#### <適応症>

感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む)

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む)への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>8)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

(解説)

薬生安発 0327 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知(平成 30 年 3 月 27 日付)「抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について」に従い、設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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

(解説)

健康成人を対象にフィダキソマイシン 400mg 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主代謝物 OP-1118 の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、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、用法及び用量に関して食事に関する特別な制限を設ける必要はないと考えられた<sup>9)</sup>。(「VII. 1. (4)1 食事の影響(外国人データ)」の項参照)

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

CDI 患者を対象として実施した海外第Ⅱ相試験 [OPT-80-Phase 2A] では 100mg/日群(1 回 50mg、1 日 2 回)、200mg/日群(1 回 100mg、1 日 2 回)又は 400mg/日群(1 回 200mg、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、100mg/日群 12/16 例(75.0%)、200mg/日群 13/16 例(81.3%)及び 400mg/日群の 15/15 例(100.0%)であり、用量に依存した効果が認められた。また、治験薬投与終了時に CDI の症状緩和がみられた患者の割合は、100mg/日群 37.5%、200mg/日群 50.0%、400mg/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、100mg/日群で 5.5 日、200mg/日群で 3.5 日、400mg/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Ⅲ相試験 [101.1.C.003] 及び海外第Ⅲ相試験 [101.1.C.004] ではフィダキソマイシン 400mg/日(1 回 200mg、1 日 2 回)を 10 日間投与した際の有効性について、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Ⅲ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<sup>10)</sup>。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の投与期間は原則として 10 日間であり、この期間を超えて使用する場合、ベネフィット・リスクを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。

(解説)

海外第Ⅲ相試験<sup>11,12)</sup>及び国内第Ⅲ相試験<sup>13)</sup>で規定した投与期間は 10 日間であり、10 日未満及び 10 日を超える投与経験は少ないことから設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

分類	地域	試験名 試験番号	対象例数	試験デザイン	試験目的
第Ⅲ相	国内	国内第Ⅲ相試験 [CL-3002] <sup>13-15)</sup>	CDI 患者 212 例 FDX 群 104 例 VCM 群 108 例	多施設共同 ランダム化 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	有効性(VCM に対する非劣性の検証) 安全性 薬物動態
第Ⅰ相	海外	海外第Ⅰ相単回・反復投与試験 [CL-3001] <sup>16,17)</sup>	日本人健康成人 24 例、 白人健康成人 12 例	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 用量漸増	安全性 薬物動態 民族差
		食事の影響試験 [OPT-80-005] <sup>9)</sup>	健康成人 34 例	ランダム化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー	安全性 薬物動態
		薬物相互作用試験 [OPT-80-007] <sup>18)</sup>	健康成人 14 例	ランダム化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー	シクロスポリンが FDX の薬物動態に及ぼす影響 安全性
		薬物相互作用試験 [OPT-80-008] <sup>19)</sup>	健康成人 14 例	非盲検 単群クロスオーバー	FDX がジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響 安全性
		薬物相互作用試験 [OPT-80-009] <sup>20)</sup>	健康成人 24 例	非盲検 単群クロスオーバー	FDX がワルファリン、オメプラゾール及びミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響 安全性
		薬物相互作用試験 [CL-2003] <sup>21)</sup>	健康成人 26 例	ランダム化 非盲検 2 群 2 期クロスオーバー	FDX がロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響 安全性
第Ⅱ相		海外第Ⅱ相試験 [OPT-80-Phase 2A] <sup>22)</sup>	CDI 患者 48 例	多施設共同 ランダム化 非盲検 3 用量並行群間比較	有効性 安全性 薬物動態 用量の設定
第Ⅲ相		海外第Ⅲ相試験 [101.1.C.003] <sup>11,23,24)</sup>	CDI 患者 629 例 FDX 群 306 例 VCM 群 323 例	国際多施設共同 ランダム化 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	有効性(VCM に対する非劣性の検証) 安全性
		海外第Ⅲ相試験 [101.1.C.004] <sup>12,24,25)</sup>	CDI 患者 535 例 FDX 群 271 例 VCM 群 264 例	国際多施設共同 ランダム化 実薬対照 二重盲検 並行群間比較	有効性(VCM に対する非劣性の検証) 安全性

FDX : フィダキソマイシン

VCM : バンコマイシン



## V. 治療に関する項目

### 参考資料

分類	地域	試験名 試験番号	対象例数	試験デザイン	試験目的
第 I 相	海外	海外第 I 相単回投与 試験 [OPT-80 1A-SD] <sup>26)</sup>	健康成人 16 例 FDX 群 12 例 プラセボ群 4 例	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	安全性 薬物動態
		海外第 I 相反復投与 試験 [OPT-80 1B-MD] <sup>26)</sup>	健康成人 24 例 FDX 群 18 例 プラセボ群 6 例	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	安全性 薬物動態

FDX : フィダキソマイシン

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

日本人健康成人男性 9 例にフィダキソマイシン 100mg 又は 200mg 又は同 6 例にプラセボを、白人健康成人男性 9 例にフィダキソマイシン 200mg 又は同 3 例にプラセボを、食後単回経口投与したとき、有害事象として便秘(日本人フィダキソマイシン 100mg 群)、下痢(日本人プラセボ群)及び接触性皮膚炎(白人フィダキソマイシン 200mg 群)が見られ、これらのうち、下痢が副作用と判断された。

また、日本人健康成人男性 9 例にフィダキソマイシン 100mg 又は 200mg 又は同 6 例にプラセボを、白人健康成人男性 9 例にフィダキソマイシン 200mg 又は同 3 例にプラセボを 1 日 2 回食後に反復経口投与したとき、有害事象として過眠症(日本人フィダキソマイシン 100mg 群及び日本人プラセボ群)及び熱感(日本人フィダキソマイシン 200mg 群)が見られ、いずれも副作用と判断された。すべての有害事象はいずれも軽度であり、フィダキソマイシン 100mg 又は 200mg 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<sup>16,17)</sup>。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィダキソマイシンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

### 2) QT/QTc 評価試験

該当資料なし

<参考>

*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主代謝物 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<sup>27)</sup>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、国内において健康成人を対象とした Thorough QT 試験は実施せず、国内第 III 相試験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( $\Delta$ QTcF)との関係性を探索的に検討した。その結果、 $\Delta$ QTcF 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<sup>28)</sup>。

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。

V. 治療に関する項目

(3) 用量反応探索試験

海外第Ⅱ相試験 [OPT-80 Phase 2A] <sup>22,29)</sup> [海外データ]

目的	CDI患者を対象に有効性、安全性及び用量設定に関する予備的な臨床的評価を行う。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検試験
対象	軽度から中等度の CDI 患者 48 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・以下の定義に合致する軽度から中等度の CDI に罹患しており、入院又は外来での治療の可能性のある 18 歳超の男女</li> <li>・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</li> <li>・便中に <i>C. difficile</i> の Toxin A 又は Toxin B が検出されること</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重度又は生命を脅かす CDI に罹患している患者</li> <li>・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</li> <li>・以下の薬剤を使用している患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・バンコマイシン、メトロニダゾール、バシトラシン(国内未承認)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。</li> <li>・CDI の治療を目的とした薬剤</li> <li>・その他の抗生物質</li> </ul> </li> <li>・潰瘍性大腸炎又はクローン病の既往を有する患者</li> <li>・過去 3 カ月以内に、複数回 CDI を再発したことがある患者(1 回の再発は許容)</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	フィダキソマイシン 100mg/日群(50mg を 12 時間ごと)、200mg/日群(100mg を 12 時間ごと)及び 400mg/日群(1 回 200mg 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。(使用製剤：フィダキソマイシン 50mg カプセル)
主要評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・臨床的治癒 治験担当医師による治癒か無効かの判定</li> <li>・CDI の症状の緩和 フィダキソマイシン投与後 10 日目までに発熱、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。</li> </ul>
副次評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・フィダキソマイシン投与後 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 <i>C. difficile</i> 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。</li> <li>・下痢消失までの期間</li> <li>・腸内細菌叢への影響</li> </ul> <p>&lt;安全性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul>

## V. 治療に関する項目

---

### [試験結果]

#### <有効性>

##### (主要評価項目)

###### ・臨床的治癒

100mg/日群 12/16 例(75.0%)、200mg/日群 13/16 例(81.3%)及び 400mg/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。

###### ・CDI の症状の緩和

緩和ありと判定された患者は、100mg/日群で 6/16 例(37.5%)、200mg/日群で 8/16 例(50.0%)及び 400mg/日群で 13/15 例(86.7%)であった。最も効果がみられたのは 400mg/日群であり、用量に依存した効果が認められた。

##### (副次評価項目)

###### ・臨床的再発

100mg/日群で 10 日目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、200mg/日群で再発がみられた患者はいなかった。また、400mg/日群で再発がみられたのは 1 例(7.7%)のみであった。

###### ・下痢消失までの期間

下痢消失までの期間の中央値は、100mg/日群で 5.5 日、200mg/日群で 3.5 日、400mg/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、統計学的に有意な差はみられなかった( $p=0.1912$ 、一般化 Wilcoxon 検定)。

###### ・腸内細菌叢への影響

フィダキソマイシン最終投与日に無効と判定された 4 例のうち、200mg/日群の 1 例で *C. difficile* Toxin が陽性で、200mg/日群の 1 例及び 100mg/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、フィダキソマイシン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、フィダキソマイシン投与前に採取された糞中から *C. difficile* が検出されたが、10 日目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。

#### <安全性>

本試験では副作用は発現しなかった。

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、100mg/日群で 25.0% (4/16 例)、200mg/日群で 25.0%(4/16 例)、400mg/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。CDI 患者にフィダキソマイシンを 100mg/日、200mg/日又は 400mg/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。

注)本剤の承認された剤形は「1錠中にフィダキソマイシン 200mg を含有するフィルムコーティング錠」であり、承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィダキソマイシンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相試験 [CL-3002] <sup>14,15)</sup>

目的	Toxin 陽性かつ下痢を伴う CDI 患者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。
試験デザイン	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
対象	Toxin 陽性かつ下痢を伴う CDI 患者 212 例(フィダキソマイシン群 104 例、バンコマイシン群 108 例)(目標例数 210 例 [各群 105 例] )
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 20 歳以上の患者</li> <li>・ 以下の定義に合致する CDI の症状を有する入院患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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&gt;200mL の液状便)の下痢がみられること</li> <li>・ 無作為化前 96 時間以内に便中で Toxin 検出キットにより <i>C. difficile</i> の Toxin A 又は Toxin B がみられること</li> </ul> </li> <li>・ 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</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生命を脅かす CDI 又は劇症型 CDI の患者</li> <li>・ 麻痺性イレウス又は中毒性巨大結腸症の患者</li> <li>・ 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、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。)</li> <li>・ 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</li> <li>・ 治験期間中に、止瀉薬(ロペラミド等)の使用が必要な患者</li> <li>・ 治験期間中にアヘン剤の用法・用量の変更が必要な患者</li> <li>・ 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</li> <li>・ 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</li> <li>・ 同意取得前 3 カ月以内に 2 回以上の CDI(今回の発症は除く)を発症した患者</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法 (次ページに続く)	<p>治験薬の投与量及び投与方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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(200mg)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)。</li> <li>・ 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(125mg)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)。</li> </ul>

V. 治療に関する項目

<p>試験方法 (つづき)</p>	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2">FDX 群</th> <th colspan="2">VCM 群</th> </tr> <tr> <th>FDX 錠</th> <th>VCM プラセボ</th> <th>FDX 錠プラセボ</th> <th>VCM 散</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1回目</td> <td>●</td> <td>○</td> <td>▲</td> </tr> <tr> <td>2回目</td> <td></td> <td></td> <td>▲</td> </tr> <tr> <td>3回目</td> <td>●</td> <td>○</td> <td>▲</td> </tr> <tr> <td>4回目</td> <td></td> <td></td> <td>▲</td> </tr> </tbody> </table> <p>FDX : フィダキソマイシン VCM : バンコマイシン</p> <p>試験薬投与期間は 10 日間とした。</p>	FDX 群		VCM 群		FDX 錠	VCM プラセボ	FDX 錠プラセボ	VCM 散	1回目	●	○	▲	2回目			▲	3回目	●	○	▲	4回目			▲
FDX 群		VCM 群																							
FDX 錠	VCM プラセボ	FDX 錠プラセボ	VCM 散																						
1回目	●	○	▲																						
2回目			▲																						
3回目	●	○	▲																						
4回目			▲																						
<p>評価項目</p>	<p>&lt;有効性&gt; (主要評価項目) CDI の治癒維持率 試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</p> <p>(副次評価項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与終了時点の CDI 治癒率 試験薬投与終了時に治癒した患者の割合</li> <li>・後観察期間中の CDI 再発率 試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</li> <li>・CDI 再発までの期間 試験薬投与最終日から再発するまでの日数</li> <li>・下痢消失までの期間 試験薬投与開始から下痢が消失するまでの日数</li> <li>・微生物学的効果 投与前後の <i>C. difficile</i> の菌推移</li> </ul> <p>&lt;薬物動態&gt; フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の血漿中薬物濃度及び糞中薬物濃度</p> <p>&lt;安全性&gt; 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図(QT 評価)</p>																								

[結果]

<有効性>

(主要評価項目)

- ・ CDI の治癒維持率(FAS 及び治癒維持率を評価する PPS(PPS-G))
  - －FAS での CDI 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(95%CI)は 1.2%(-11.3%～13.7%)であった。CDI 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%CI の下限値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 CDI 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%CI は 3.9%(-9.1%～16.8%)であり、95%CI の下限値は-10%を上回った。

## V. 治療に関する項目

CDI 治癒維持率 (FAS 及び PPS-G)

	FDX 群	VCM 群	群間差(FDX 群-VCM 群) <sup>a)</sup>
FAS	70/104(67.3%)	71/108(65.7%)	1.2%
95%CI(%)	(58.3%~76.3%)	(56.8%~74.7%)	(-11.3%~13.7%)
PPS-G	63/85(74.1%)	66/95(69.5%)	3.9%
95%CI(%)	(64.8%~83.4%)	(60.2%~78.7%)	(-9.1%~16.8%)

FDX : フィダキソマイシン VCM : バンコマイシン

a)差(FDX 群-VCM 群)の推定値及び95%CIの算出は、CDIの既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いた。

(副次評価項目)

- 投与終了時点の CDI 治癒率

投与終了時点の CDI 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%であり、両投与群ともに 80%を超える高い治癒率であった。

投与終了時点の CDI 治癒率 (FAS 及び PPS)

	FDX 群	VCM 群	群間差(FDX 群-VCM 群) <sup>a)</sup>
FAS	87/104(83.7%)	95/108(88.0%)	-4.4%
95%CI(%)	(76.5%~90.8%)	(81.8%~94.1%)	(-13.8%~5.0%)
PPS	81/91(89.0%)	88/96(91.7%)	-2.6%
95%CI(%)	(82.6%~95.4%)	(86.1%~97.2%)	(-11.3%~6.0%)

FDX : フィダキソマイシン VCM : バンコマイシン

a)差(FDX 群-VCM 群)の推定値及び95%CIの算出は、CDIの既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いた。

- 後観察期間中の CDI 再発率

FAS のうち、投与終了時点で臨床的治癒をしている患者(FAS-R)での後観察期間中の CDI 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。後観察期間までの再発率を評価する PPS(PPS-R)での CDI 再発率はフィダキソマイシン群 16.0%及びバンコマイシン群 24.1%であった。

後観察期間中の CDI 再発率 (FAS-R 及び PPS-R)

	FDX 群	VCM 群	群間差(FDX 群-VCM 群) <sup>a)</sup>
FAS-R	17/87(19.5%)	24/95(25.3%)	-4.9%
95%CI(%)	(11.2%~27.9%)	(16.5%~34.0%)	(-16.7%~7.0%)
PPS-R	12/75(16.0%)	21/87(24.1%)	-6.6%
95%CI(%)	(7.7%~24.3%)	(15.1%~33.1%)	(-18.6%~5.4%)

FDX : フィダキソマイシン VCM : バンコマイシン

a)差(FDX 群-VCM 群)の推定値及び95%CIの算出は、CDIの既往の有無を層とした Mantel-Haenszel タイプの推定量を用いた。

## V. 治療に関する項目

- CDI 再発までの期間<sup>30)</sup>

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。PPS-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 16.0 日及び 8.0 日であった。

- 下痢消失までの期間<sup>30)</sup>

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。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。

- 微生物学的効果<sup>31)</sup>

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%であった。

### <薬物動態>

フィダキソマイシン反復投与後 10~11 日目(最終投与後 3~5 時間)の血漿中フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 濃度の平均値は 54.68ng/mL 及び 135.55ng/mL であった。

糞中フィダキソマイシン及び OP-1118 濃度の平均値は 1984.98µg/g 及び 1458.09µg/g であった。

### <安全性>

- 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。フィダキソマイシン群でみられた副作用は、貧血、心室細動、腹部膨満、下痢、痔核、悪心、嘔吐、浮動性めまい、妄想、発疹、発熱、口腔カンジダ症、抱合ビリルビン増加、痛風、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症(各 1 例、0.96%)であった。
- 重篤な副作用(死亡例を含む)はフィダキソマイシン群に 1 例(心室細動)が認められた。治験薬の投与を中止し、療法及び薬剤治療の結果、事象発現当日に回復したと判断された。
- 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)が認められた。

副作用の要約(SAF)

	FDX 群 (N=104) n(%)	VCM 群 (N=108) n(%)
副作用 <sup>a)</sup>	9 (8.7%)	9 (8.3%)
程度別副作用 <sup>a, b)</sup>		
グレード 1(軽度)	3 (2.9%)	2 (1.9%)
グレード 2(中等度)	3 (2.9%)	6 (5.6%)
グレード 3(高度)	2 (1.9%)	1 (0.9%)
グレード 4(生命を脅かす、又は活動不能/動作不能となる)	1 (1.0%)	0
グレード 5(死亡)	0	0
重篤な副作用 <sup>a)</sup>	1 (1.0%)	0
治験薬投与中止に至った副作用 <sup>a)</sup>	2 (1.9%)	0
投与期間中に発現した副作用 <sup>a)</sup>	8 (7.7%)	8 (7.4%)

FDX : フィダキソマイシン VCM : バンコマイシン

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。

b) 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。

- 各臨床検査値は、投与群間で明らかな差はみられなかった。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。また、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。

V. 治療に関する項目

② 海外第Ⅲ相試験 [101. 1. C. 003] <sup>11, 23, 24, 32)</sup> [海外データ(米国・カナダ)]

目的	<p>&lt;主要目的&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul> <p>&lt;副次目的&gt;</p> <p>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。</p> <p>&lt;探索的評価項目&gt;</p> <p>治癒維持率と下痢消失までの期間を検討する。</p>
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、バンコマイシン対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	CDI 患者 629 例(フィダキソマイシン群：306 例、バンコマイシン群：323 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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&gt;200mL の無形便)がみられること</li> <li>・ランダム化前 48 時間以内に便中に <i>C. difficile</i> の Toxin A 又は Toxin B がみられること</li> <li>・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</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生命を脅かす又は劇症型 CDI に罹患している患者</li> <li>・中毒性巨大結腸症の患者</li> <li>・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</li> <li>・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(国内未承認)、フシジン酸(国内未承認)、リファキシミン、ニタゾキサニド(国内未承認)又はそれらに関連する薬剤を使用している患者。</li> </ul> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・潰瘍性大腸炎又はクローン病の既往を有する患者</li> <li>・過去 3 カ月以内に、複数回 CDI を発現した患者(3 カ月以内の 1 回の再発は許容)</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>治験薬の投与量及び投与方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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 200mg 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。</li> <li>・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 125mg カプセルを 6 時間ごとに 1 日 4 回服用した。</li> <li>・両群とも投与期間は 10 日間とした。</li> </ul>
主要評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>治癒率</p> <p>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治癒又は無効と判定された。</p>



## V. 治療に関する項目

副次評価項目	<p>&lt;有効性&gt; 再発率 後観察時(36日目～40日目)又は後観察前に再発がみられたときに、一定の基準で再発あり又は再発なしと判定された。</p>
探索的評価項目	<p>&lt;有効性&gt; ・治癒維持率 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。</p> <p>&lt;安全性&gt; 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</p>

### [結果]

#### <有効性>

##### (主要評価項目)

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、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。

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)

	FDX 群	VCM 群	群間差(FDX 群-VCM 群)
治癒解析用PP集団	247/268 (92.2%)	251/280(89.6%)	2.5%
95%CI(%)	(88.2%～94.9%)	(85.5%～92.7%)	(-2.4%～7.3%)
治癒解析用mITT集団	255/289 (88.2%)	263/307 (85.7%)	2.6%
95%CI(%) <sup>a)</sup>	(84.0%～91.5%)	(81.3%～89.2%)	(-2.9%～8.0%)

a) Agresti and Caffo (Amer Statistician 2000 ; 54 : 280-288)の方法 FDX : フィダキソマイシン VCM : バンコマイシン

##### (副次評価項目)

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。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。

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)

	FDX 群	VCM 群	群間差 (FDX 群-VCM 群)	p 値 <sup>a)</sup>
再発解析用PP集団	28/213 (13.1%)	53/219 (24.2%)	-11.1%	—
95%CI(%)	(9.2%～18.4%)	(19.0%～30.3%)	(-18.2%～-3.7%)	0.0032
再発解析用mITT集団 <sup>b)</sup>	40/255(15.7%)	66/263 (25.1%)	-9.4%	—
95%CI(%) <sup>c)</sup>	(11.7%～20.7%)	(20.2%～30.7%)	(-16.2%～-2.5%)	0.0080

a) Pearson のカイ二乗検定による p 値 FDX : フィダキソマイシン VCM : バンコマイシン

b)再発率は、mITT 集団のうち治験薬投与終了時点で臨床的治癒を達成した被験者集団を対象として算出

c) Agresti and Caffo (Amer Statistician 2000 ; 54 : 280-288)の方法

## V. 治療に関する項目

(探索的評価項目)

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。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。

治癒維持率：治癒解析用 PP 集団、治癒解析用 mITT 集団

	FDX 群	VCM 群	群間差 (FDX 群-VCM 群)	p 値 <sup>a)</sup>
治癒解析用 PP 集団	208/268 (77.6%)	188/280 (67.1%)	10.5%	-
95%CI(%)	(72.2%~82.2%)	(61.4%~72.4%)	(3.0%~17.8%)	0.0062
治癒解析用 mITT 集団	215/289 (74.4%)	197/307 (64.2%)	10.2%	-
95%CI(%) <sup>b)</sup>	(69.0%~79.1%)	(58.7%~69.3%)	(2.8%~17.5%)	0.0069

a) Pearson のカイ二乗検定による p 値 FDX：フィダキソマイシン VCM：バンコマイシン

b) Agresti and Caffo (Amer Statistician 2000 ; 54 : 280-288)の方法

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。

### <安全性>

- 副作用の発現割合はフィダキソマイシン群で 9.7%(29/300 例)、バンコマイシン群で 9.0%(29/323 例)で、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%以上であった副作用は、悪心(フィダキソマイシン群 2.3%、バンコマイシン群 3.1%、以下同順)、嘔吐(1.0%、1.2%)、便秘(1.3%、0.3%)、食欲不振(1.3%、0%)、頭痛(1.0%、0.9%)及び浮動性めまい(1.3%、0%)であった。
- 重篤な副作用(死亡例を含む)はフィダキソマイシン群に 4 例(偶発的過量投与、低ナトリウム血症、血中尿酸値増加、腎不全、AST 増加/ALT 増加各 1 件)が認められた。副作用の程度は偶発的過量投与、低ナトリウム血症、腎不全については重度、AST 増加/ALT 増加については中等度、血中尿酸値増加は軽度と判断された。  
偶発的過量投与の 1 例は治験薬の投与を中止したが有害な症状の出現はなく、回復したと判断された。低ナトリウム血症及び血中尿酸値増加が発現した 1 例は治験薬投与を完遂し、低ナトリウム血症についても尿酸値増加についても回復したと判断された。腎不全の 1 例は治験薬の投与を中止し、薬剤治療及び療法の結果、回復したと判断された。AST 増加/ALT 増加の 1 例は、治験薬投与完了日に発現し、治験薬投与開始から 77 日目に AST 23U/L、ALT 21U/L であった。回復と判断された。
- 臨床検査値については、臨床的に重要と判断された異常の発現状況に投与群間で明らかな差はなく、バイタルサインの変化、12 誘導心電図でも投与群間で明らかな差はなかった。

※本試験では、ランダム化された薬剤群と異なる薬剤を投与された患者が存在した<sup>33)</sup>。試験概要及び有効性はランダム化された薬剤群について掲載しており、安全性は実際に投与された薬剤群について掲載している。

V. 治療に関する項目

③ 海外第Ⅲ相試験 [101. 1. C. 004] <sup>12, 24, 25, 32, 33)</sup> [海外データ(欧米)]

目的	<p>&lt;主要目的&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul> <p>&lt;副次目的&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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を評価する。</li> </ul>
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、バンコマイシン対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	CDI 患者 535 例(フィダキソマイシン群：271 例、バンコマイシン群：264 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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&gt;200mL の無形便)がみられること</li> <li>・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 <i>C. difficile</i> の Toxin A 又は Toxin B がみられること。</li> <li>・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</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生命を脅かす又は劇症型 CDI に罹患している患者</li> <li>・中毒性巨大結腸症の患者</li> <li>・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</li> <li>・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(国内未承認)、フンジン酸(国内未承認)、リファキシミン、ニタゾキサニド(国内未承認)又はそれらに関連する薬剤を使用している患者。</li> </ul> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・潰瘍性大腸炎又はクローン病の既往を有する患者</li> <li>・過去 3 カ月以内に、複数回 CDI を発現した患者(3 カ月以内の 1 回の再発は許容)</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>治験薬の投与量及び投与方法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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 200mg 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。</li> <li>・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 125mg 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。</li> </ul>
主要評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>治癒率</p> <p>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治癒又は無効と判定された。</p>

## V. 治療に関する項目

副次評価項目	<p>&lt;有効性&gt; 再発率 後観察時(36日目～40日目)又は後観察前の中止時に、一定の基準で再発あり又は再発なしと判定された。</p> <p>治癒維持率 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。</p>
探索的評価項目	<p>&lt;有効性&gt; 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。</p> <p>&lt;安全性&gt; 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</p>

### [結果]

#### <有効性>

##### (主要評価項目)

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、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。

#### 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)

	FDX 群	VCM 群	群間差 (FDX 群-VCM 群)
治癒解析用 PP 集団	199/217 (91.7%)	212/234 (90.6%)	1.1%
95%CI(%)	(87.2%～94.7%)	(86.1%～93.7%)	(-4.2%～6.4%)
治癒解析用 mITT 集団	222/253 (87.7%)	222/256 (86.7%)	1.0%
95%CI(%) <sup>a)</sup>	(83.1%～91.2%)	(82.0%～90.4%)	(-4.8%～6.8%)

a) Agresti and Caffo (Amer Statistician 2000 ; 54 : 280-288)の方法

FDX : フィダキソマイシン VCM : バンコマイシン

##### (副次評価項目)

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。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。

## V. 治療に関する項目

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)

	FDX 群	VCM 群	群間差 (FDX 群-VCM 群)	p 値 <sup>a)</sup>
再発解析用 PP 集団	23/181 (12.7%)	46/181 (25.4%)	-12.7%	-
95%CI(%)	(8.6%~18.4%)	(19.6%~32.3%)	(-20.6%~-4.6%)	0.0021
再発解析用 mITT 集団 <sup>b)</sup>	28/222(12.6%)	60/222(27.0%)	-14.4%	-
95%CI(%) <sup>c)</sup>	(8.9%~17.7%)	(21.6%~33.3%)	(-21.6%~-7.0%)	0.0001

FDX：フィダキソマイシン VCM：バンコマイシン

a) Pearson のカイ二乗検定による p 値

b)再発率は、mITT 集団のうち治験薬投与終了時点で臨床的治癒を達成した被験者集団を対象として算出

c) Agresti and Caffo (Amer Statistician 2000 ; 54 : 280-288)の方法

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。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。

治癒維持率(治癒解析用 PP 集団、治癒解析用 mITT 集団)

	FDX 群	VCM 群	群間差 (FDX 群-VCM 群)	p 値 <sup>a)</sup>
治癒解析用 PP 集団	173/217 (79.7%)	153/234 (65.4%)	14.3%	-
95%CI(%)	(73.8%~84.5%)	(59.1%~71.2%)	(6.1%~22.3%)	0.0007
治癒解析用 mITT 集団	194/253 (76.7%)	162/256 (63.3%)	13.4%	-
95%CI(%) <sup>b)</sup>	(71.1%~81.5%)	(57.2%~68.9%)	(5.4%~21.1%)	0.0010

FDX：フィダキソマイシン VCM：バンコマイシン

a) Pearson のカイ二乗検定による p 値

b) Agresti and Caffo (Amer Statistician 2000 ; 54 : 280-288)の方法

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。

### <安全性>

- 副作用の発現割合はフィダキソマイシン群で 11.7%(31/264 例)、バンコマイシン群で 13.8%(36/260 例)で、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%以上であった副作用は、悪心(フィダキソマイシン群 3.0%、バンコマイシン群 3.8%、以下同順)、嘔吐(1.5%、1.5%)、便秘(1.1%、0.8%)、低カリウム血症(0%、1.2%)及びそう痒症(0.4%、1.5%)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。
- 重篤な副作用(死亡例を含む)はフィダキソマイシン群に 2 例(クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、幻覚各 1 件)が認められた。副作用の程度はいずれも重度と判断された。クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎の 1 例は治験薬投与開始から 32 日目に再び *C. difficile* が陽性となり、薬剤治療により回復したと判断された。幻覚の 1 例は、事象発現の翌日に治験薬投与を中止し、その後事象の再発はなく、回復したと判断された。
- 臨床検査値については、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く、バイタルサインの変化、12 誘導心電図でも、投与群間で明らかな差はなかった。

※本試験では、ランダム化された薬剤群と異なる薬剤を投与された患者が存在した<sup>33)</sup>。試験概要及び有効性はランダム化された薬剤群について掲載しており、安全性は実際に投与された薬剤群について掲載している。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

---

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

細菌 RNA ポリメラーゼ阻害薬(リファンピシン、リファブチン、リファキシミン)  
 注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

フィダキソマイシンは、細菌 RNA ポリメラーゼを阻害することにより RNA 合成を阻害し<sup>34,35)</sup>、抗菌活性を示す。

フィダキソマイシンは、*C. difficile* をはじめとする一部のグラム陽性菌に抗菌活性を示し、ほとんどのグラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さない(*in vitro*)<sup>36)</sup>。*C. difficile* に対し殺菌的に作用し<sup>37)</sup>、また、*C. difficile* の芽胞形成を抑制する<sup>38)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) *In vitro* 抗菌活性

##### ① 標準株に対する最小発育阻止濃度(MIC)<sup>36)</sup>

各種細菌 American Type Culture Collection(ATCC)株に対するフィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の MIC を下表に示した。*C. difficile* に対するフィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の MIC は、それぞれ 0.031~0.5 $\mu$ g/mL 及び 2~4 $\mu$ g/mL であった。両化合物の抗菌スペクトルはほぼ同等であったが、OP-1118 の活性はフィダキソマイシンより低かった。

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

グラム陰性菌		グラム陽性菌	
試験菌種(株数)	MIC ( $\mu$ g/mL)	試験菌種(株数)	MIC ( $\mu$ g/mL)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (1)	>32	<i>Bacillus cereus</i> (2)	1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (1)	1	<i>Clostridium difficile</i> (3)	0.031 - 0.125
<i>Bacteroides distasonis</i> (1)	>32	<i>Clostridium perfringens</i> (1)	$\leq$ 0.016 - 0.031
<i>Bacteroides fragilis</i> (2)	>32	<i>Enterococcus faecalis</i> (1)	4
<i>Bacteroides ovatus</i> (1)	>32	<i>Enterococcus faecium</i> (3)	4
<i>Bacteroides uniformis</i> (1)	>32	<i>Finexgoldia magna</i> (1)	0.5
<i>Campylobacter jejuni</i> (3)	64 - >64	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (1)	>32
<i>Citrobacter braakii</i> (1)	>64	<i>Lactobacillus casei</i> (1)	1
<i>Citrobacter freundii</i> (1)	>64	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> (1)	16
<i>Enterobacter aerogenes</i> (2)	>64	<i>Micrococcus luteus</i> (4)	$\leq$ 0.06 - $\leq$ 0.125
<i>Enterobacter cloacae</i> (2)	>32 - >64	<i>Micromonas micros</i> (1)	$\leq$ 0.06 - 0.125
<i>Escherichia coli</i> (1)	>32	<i>Peptoniphilus asaccharolytica</i> (1)	1
<i>Fusobacterium nucleatum</i> (1)	>32	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (1)	$\leq$ 0.06
<i>Haemophilus influenzae</i> (1)	16	<i>Propionibacterium acnes</i> (2)	8
<i>Helicobacter pylori</i> (1)	>32	<i>Staphylococcus aureus</i> (3)	8 - 16
<i>Klebsiella oxytoca</i> (2)	>64	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2)	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (3)	>32 - >64	<i>Staphylococcus intermedius</i> (1)	4
<i>Moraxella catarrhalis</i> (2)	1-2	<i>Streptococcus agalactiae</i> (2)	16 - 32
<i>Neisseria meningitidis</i> (1)	64	<i>Streptococcus pyogenes</i> (1)	16
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (2)	8 - 32	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1)	32 - >32
<i>Neisseria lactamica</i> (1)	32	<i>Streptococcus sanguinis</i> (1)	32
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> (1)	32		
<i>Prevotella loescheii</i> (1)	>32		
<i>Proteus mirabilis</i> (2)	>64		
<i>Proteus penneri</i> (1)	>64		
<i>Proteus vulgaris</i> (1)	>64		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1)	>32		
<i>Salmonella choleraesuis</i> (2)	>32 - >64		
<i>Serratia marcescens</i> (2)	>32 - >64		
<i>Veillonella parvula</i> (1)	32		

注)本剤の承認された適応菌種は *C. difficile* である。

VI. 薬効薬理に関する項目

ii) 各種細菌 ATCC 株に対する OP-1118(フィダキソマイシンの主代謝物)の抗菌活性

試験菌株	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
	OP-1118	フィダキソマイシン
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	>16	>16
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC 8483	>16	>16
<i>Bacteroides uniformis</i> ATCC 8492	>16	>16
<i>Bifidiobacterium longum</i> ATCC 15707	1	0.125
<i>Clostridium difficile</i> ATCC 700057	2	0.25
<i>Clostridium difficile</i> ATCC 43255	4	0.5
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	1	0.125
<i>Finegoldia magna</i> ATCC 29328	8	1
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586	>16	>16
<i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC 4356	>16	>16
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC 393	8	2
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 7496	>16	8
<i>Micromonas micros</i> ATCC 33270	1	0.125
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> ATCC 29743	4	1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	0.25	0.016
<i>Prevotella loeschei</i> ATCC 15930	>16	>16
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	>16	>16

注)本剤の承認された適応菌種は *C. difficile* である。

② 臨床分離株に対する MIC

i) 愛知医科大学病院で分離された *C. difficile* の感受性<sup>36)</sup>

愛知医科大学病院で分離された *C. difficile* 100 株(2011~2012 年収集)に対する各種抗菌薬の MIC を下表に示した。*C. difficile* に対するフィダキソマイシンの MIC 範囲は 0.03~0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

愛知医科大学病院で分離された *C. difficile* の感受性

試験菌株	(試験株数)	薬剤	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
			範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>C. difficile</i>	(100)	フィダキソマイシン	0.03 - 0.5	0.12	0.25	0.25
		バンコマイシン	0.5 - 1	0.5	0.5	0.5
		メトロニダゾール	0.12 - 1	0.25	0.5	0.5
		モキシフロキサシン	1 - >128	8	32	>128
		クリンダマイシン	1 - >128	8	>128	>128
		メロペネム	2 - 4	2	2	2
		アンピシリン	1 - 4	1	2	2



VI. 薬効薬理に関する項目

ii) 長崎大学病院で分離された *Clostridium* 属の感受性<sup>36)</sup>

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

長崎大学病院で分離された *Clostridium* 属の感受性

試験菌株	(試験株数)	薬剤	MIC( $\mu$ g/mL)			
			範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>C. bif fermentans</i>	(1)	フィダキソマイシン	0.008	-	-	-
		OP-1118	0.03	-	-	-
		バンコマイシン	0.5	-	-	-
		メトロニダゾール	0.25	-	-	-
		モキシフロキサシン	1	-	-	-
		クリンダマイシン	0.25	-	-	-
		メロペネム	0.25	-	-	-
		アンピシリン	0.25	-	-	-
<i>C. bolteae</i>	(1)	フィダキソマイシン	8	-	-	-
		OP-1118	32	-	-	-
		バンコマイシン	0.5	-	-	-
		メトロニダゾール	0.12	-	-	-
		モキシフロキサシン	8	-	-	-
		クリンダマイシン	4	-	-	-
		メロペネム	0.12	-	-	-
		アンピシリン	0.5	-	-	-
<i>C. butyricum</i>	(5)	フィダキソマイシン	0.015 - 0.03	-	-	-
		OP-1118	0.06 - 0.12	-	-	-
		バンコマイシン	0.5	-	-	-
		メトロニダゾール	0.5	-	-	-
		モキシフロキサシン	0.5	-	-	-
		クリンダマイシン	0.25	-	-	-
		メロペネム	0.12	-	-	-
		アンピシリン	0.25	-	-	-
<i>C. difficile</i>	(50)	フィダキソマイシン	0.015 - 0.25	0.12	0.12	0.12
		OP-1118	0.5 - 4	2	4	4
		バンコマイシン	0.5	0.5	0.5	0.5
		メトロニダゾール	0.12 - 0.5	0.25	0.25	0.5
		モキシフロキサシン	1 - 128	2	8	16
		クリンダマイシン	1 - >128	8	>128	>128
		メロペネム	1 - 4	2	2	2
		アンピシリン	0.5 - 4	1	1	2
<i>C. glycolicum</i>	(1)	フィダキソマイシン	0.12	-	-	-
		OP-1118	0.5	-	-	-
		バンコマイシン	1	-	-	-
		メトロニダゾール	0.25	-	-	-
		モキシフロキサシン	1	-	-	-
		クリンダマイシン	0.25	-	-	-
		メロペネム	0.5	-	-	-
		アンピシリン	0.5	-	-	-

VI. 薬効薬理に関する項目

試験菌株	(試験株数)	薬剤	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
			範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>C. hathewayi</i>	(1)	フィダキソマイシン	8	-	-	-
		OP-1118	64	-	-	-
		バンコマイシン	0.5	-	-	-
		メトロニダゾール	0.12	-	-	-
		モキシフロキサシン	4	-	-	-
		クリンダマイシン	0.5	-	-	-
		メロペネム	2	-	-	-
		アンピシリン	1	-	-	-
<i>C. paraputrificum</i>	(3)	フィダキソマイシン	0.015	-	-	-
		OP-1118	0.12	-	-	-
		バンコマイシン	0.5 - 1	-	-	-
		メトロニダゾール	0.25 - 1	-	-	-
		モキシフロキサシン	0.5 - 32	-	-	-
		クリンダマイシン	16 - 64	-	-	-
		メロペネム	0.5 - 2	-	-	-
		アンピシリン	1	-	-	-
<i>C. perfringens</i>	(30)	フィダキソマイシン	$\leq 0.004 - >64$	$\leq 0.004$	0.008	0.008
		OP-1118	0.06 - >64	0.12	0.25	0.25
		バンコマイシン	0.25 - 4	0.5	0.5	0.5
		メトロニダゾール	0.5 - 2	1	2	2
		モキシフロキサシン	0.25 - 16	0.25	0.5	0.5
		クリンダマイシン	$\leq 0.06 - >128$	1	2	8
		メロペネム	$\leq 0.06 - 1$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
		アンピシリン	$\leq 0.06 - 0.12$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
<i>C. ramosum</i>	(6)	フィダキソマイシン	>64	-	-	-
		OP-1118	>64	-	-	-
		バンコマイシン	4	-	-	-
		メトロニダゾール	0.5 - 1	-	-	-
		モキシフロキサシン	2 - 64	-	-	-
		クリンダマイシン	4 - >128	-	-	-
		メロペネム	0.5 - 1	-	-	-
		アンピシリン	$\leq 0.06 - 0.12$	-	-	-

注)本剤の承認された適応菌種は *C. difficile* である。

③ 殺菌活性<sup>37)</sup>

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

2) *In vivo* 抗菌活性

ハムスター*C. difficile* 感染モデルにおける作用<sup>39)</sup>

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

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) RNA ポリメラーゼに対する作用 (*in vitro*)<sup>34,35)</sup>

フィダキソマイシンによる転写阻害について、*Clostridium acetobutylicum* ATCC 株から精製した RNA ポリメラーゼ及び<sup>3</sup>H-ウリジン三リン酸を用い、酸不溶性 RNA の合成量を測定したところ、フィダキソマイシンは、細菌 RNA ポリメラーゼによる転写を阻害し、その 50%阻害濃度は、1.3 $\mu$ mol/L であった。また、フィダキソマイシン感受性 *C. difficile*(ATCC 700057)株及び感受性減弱 *C. difficile*(ORG1629)株から精製した RNA ポリメラーゼを用いて、同様にフィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の転写活性に対する阻害作用を評価した。フィダキソマイシン及び OP-1118 は両株由来 RNA ポリメラーゼの転写活性を阻害し、その IC<sub>50</sub> 値は、フィダキソマイシン感受性 *C. difficile* 株由来 RNA ポリメラーゼに対しては、それぞれ 0.839 $\mu$ mol/L 及び 0.805 $\mu$ mol/L であり、感受性減弱 *C. difficile* 株由来 RNA ポリメラーゼに対しては、それぞれ 3.73 $\mu$ mol/L 及び 7.89 $\mu$ mol/L であった。

### 4) Post-Antibiotic 効果 (*in vitro*)

*C. difficile* 国内臨床分離株(No.0004)に対するフィダキソマイシン及びバンコマイシンの Post-Antibiotic 効果(PAE、薬物を菌に短時間接触した後に持続してみられる増殖抑制効果)を測定した<sup>40)</sup>。培養液中で MIC の 5 倍の濃度(5 $\times$ MIC)の薬物に菌を 1 時間曝露させた後、薬物を除去し、各測定時点で菌量を測定した。PAE は、薬物を洗浄後の菌量が 1 log 増加するために必要な時間から、対照が 1 log 増加するために必要な時間を差し引いた値として算出した。本試験の結果、フィダキソマイシン及びバンコマイシンの PAE はそれぞれ 4 時間及び 0 時間であった。*C. difficile* ATCC 株(ATCC 43255、ATCC 9689、ATCC BAA-1382 及び ATCC BAA-1875)及び欧米臨床分離株(LC3 及び NCTC 13366)に対するフィダキソマイシンの PAE は 5.5~20 時間と報告されており<sup>41,42)</sup>、フィダキソマイシンは PAE を有することが示された。

### 5) *C. difficile* の芽胞形成に対する阻害活性 (*in vitro*)

フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 はいずれも MIC 未満の濃度(それぞれ 1/8 $\times$ MIC 及び 1/4 $\times$ MIC)で、臨床分離株(REA BI 型強毒株 UK-14)及び ATCC 株(ATCC 43255)の芽胞形成を阻害した<sup>38)</sup>。また、*spoIIR*(前芽胞特異的遺伝子)及び *spoIIID*(mid-stagemother-specific 蛋白質)の mRNA 発現量は、対照薬不使用の場合又はバンコマイシンと比較して、フィダキソマイシン及び OP-1118 の存在下で阻害されることが報告されている<sup>4)</sup>。以上より、フィダキソマイシン及び OP-1118 は、*C. difficile* の芽胞形成を阻害することが示された。

### 6) 耐性発現 (*in vitro*)

フィダキソマイシン、バンコマイシン及びリファキシミンに対する自然耐性発生頻度(FSR)を比較した。*C. difficile* 4 株(ATCC 9689、ATCC 700057 並びに臨床分離株 ORG 911 及び ORG 916)に 8 $\times$ MIC 又は 4 $\times$ MIC のフィダキソマイシンあるいはバンコマイシンを添加したところ、それぞれの薬物に対する FSR 値はそれぞれ 1.11 $\times$ 10<sup>-9</sup>未満~12.8 $\times$ 10<sup>-9</sup> 及び 1.11 $\times$ 10<sup>-9</sup>未満であり、耐性コロニーはほとんど出現しなかった。一方、リファキシミン(8 $\times$ MIC)は 4 株全てに対して耐性化を誘導し、その FSR 値は 3.58 $\times$ 10<sup>-9</sup>~1.73 $\times$ 10<sup>-7</sup>であった<sup>43)</sup>。また、*C. difficile* 2 株(ATCC 9689 及び臨床分離株 ORG 916)に対するフィダキソマイシン低感受性株出現阻止濃度は 16 $\mu$ g/mL であった<sup>44)</sup>。

連続継代法により耐性株の発生について検討した。*C. difficile* ATCC 株(ATCC 42355)を 0.0625 $\mu$ g/mL のフィダキソマイシンを添加した寒天上で連続継代した。継代ごとに MIC 値を測定した結果、12 代継代後までの MIC 値は継代前の MIC 値(0.25 $\mu$ g/mL)の 1/2~2 倍希釈(1/2 $\times$ MIC~2 $\times$ MIC)の範囲内にとどまっていた。13 代の継代後より MIC 値は上昇し始め、14~16 代の継代後の MIC 値は 2 $\mu$ g/mL であった。17 代及び 18 代の継代はフィダキソマイシン不含の寒天上で行ったが、MIC 値は 2 $\mu$ g/mL のままであった<sup>45)</sup>。

VI. 薬効薬理に関する項目

7) 耐性発現機序 (*in vitro*)<sup>46)</sup>

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

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

株	親株	変異法	MIC <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	<i>rpoA</i>	<i>rpoB</i>	<i>rpoC</i>
ORG 877	ATCC 700057	ニトロソグアニジン	0.125, 0.25	NT	Ile1132Arg (T3395G)	None
ORG 878	ORG 877	ニトロソグアニジン	2, 4	NT	Ile1132Arg (T3395G)	Glu1134Lys (G3400A)
ORG 879	ORG 877	ニトロソグアニジン	2, 4	NT	Ile1132Arg (T3395G)	Glu1134Lys (G3400A)
ORG 922	ORG 879	ニトロソグアニジン	8, 16, 32	None	Ile1132Arg (T3395G) Leu1148Phe (C3442T)	Glu1134Lys (G3400A)
ORG 1620	ATCC 9689	自然発生	1	NT	Gln1074Lys (C3220A)	None
ORG 1629	ATCC 700057	自然発生	1	NT	None	Asp237Tyr (G709T)
ORG 1667	ATCC 9689	自然発生	4 <sup>b)</sup>	NT	Gln1074Lys (C3220A)	None
ORG 1668	ATCC 9689	自然発生	4 <sup>b)</sup>	NT	Gln1074Lys (C3220A)	None
ORG 1669	ATCC 9689	自然発生	1	NT	Gln1074Lys (C3220A)	None
ORG 1671	ATCC 9689	自然発生	2, 4 <sup>b)</sup>	NT	Val1143Phe (G3427T)	None

a)特にことわりがない限り微量液体希釈法で算出 b)寒天希釈法で算出 NT: 未試験

8) 交差耐性 (*in vitro*)<sup>47)</sup>

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

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

	MIC( $\mu\text{g/mL}$ )		
	<i>C. difficile</i> ATCC 43255 (野生型)	<i>C. difficile</i> ATCC 43255-29C (フィダキソマイシン耐性)	<i>C. difficile</i> ATCC 43597 (マクロライド耐性)
アジスロマイシン	16	8	>64
テリスロマイシン	1	0.5	>64
アンピシリン	4	8	2
アズトレオナム	>64	>64	>64
セフトキシム	64	>64	64
シプロフロキサシン	16	8	16
バンコマイシン	0.5	2	0.5
メトロニダゾール	0.5	1	1
リファンピン	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$
フィダキソマイシン	$\leq 0.125$	8	$\leq 0.125$

9) 抗菌活性に影響を及ぼす因子の検討 (*in vitro*)

① ヒト糞便存在下での MIC <sup>48)</sup>

フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 を培養液中で 5% ヒト糞便と混合し、遠心分離後の上清をろ過し、そのろ液を用いて微量液体希釈法により *C. difficile*(ATCC 700057) に対する MIC を測定した。フィダキソマイシン及び OP-1118 の糞便の存在下での MIC 値は、糞便非存在下での MIC 値より高く、それぞれ 2 $\mu$ g/mL(糞便非存在下の MIC 値の 8 倍)及び 4 $\mu$ g/mL(糞便非存在下の MIC 値の 4 倍)となった。

② カチオン濃度が MIC に及ぼす影響 <sup>49)</sup>

カルシウムイオン各濃度(2.1、3.1、5.7mg/dL)、マグネシウムイオン各濃度(3.3、4.5、7.5mg/dL)下での培地中で、*C. difficile*(ATCC 9689 及び ATCC 700057)を接種したときの、フィダキソマイシンの MIC を寒天希釈法により測定した。その結果、検討した全てのカチオン濃度で、フィダキソマイシンの *C. difficile* に対する MIC 値は同一であった。

③ 接種菌量が MIC に及ぼす影響 <sup>50)</sup>

*C. difficile*(ATCC 9689 及び ATCC 700057)の菌量を 10<sup>5</sup>~10<sup>8</sup>CFU/mL(10<sup>2</sup>~10<sup>5</sup>CFU/spot)の範囲で接種したときの、フィダキソマイシンの MIC を寒天希釈法により測定した。その結果、フィダキソマイシンの *C. difficile* に対する MIC 値は、それぞれ検討した全ての接種菌量で同一であったが、バンコマイシンの MIC 値は接種菌量の増加に伴い上昇した(0.5~2 $\mu$ g/mL)。

④ pH が MIC に及ぼす影響 <sup>51)</sup>

培地の pH を 5~8.1 の範囲で変化させたときの *C. difficile*(ATCC 9689 及び ATCC 700057)に対するフィダキソマイシンの MIC を微量液体希釈法及び寒天希釈法で測定した。微量液体希釈法では、フィダキソマイシンの MIC 値は pH6.6 以上で pH の増加に伴い上昇した。寒天希釈法では、*C. difficile* 株に対するフィダキソマイシンの MIC 値は、pH6.2~7 では変化がなく、pH7.9 以上で上昇した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

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、治療上有効な血中濃度は該当しない。

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与（健康成人、日本人データ）<sup>16,17)</sup>

健康成人男性にフィダキソマイシン 100mg 及び 200mg を食後単回経口投与したとき、血漿中フィダキソマイシン濃度は投与後 2～3 時間で最大値に達し、その後速やかに消失した。フィダキソマイシンの主代謝物である OP-1118 の血漿中濃度はフィダキソマイシン投与後 3 時間で最大値を示した。

健康成人男性におけるフィダキソマイシン単回投与時の薬物動態パラメータ

用量(mg)	例数	Cmax(ng/mL)	Tmax(h)	AUCinf(ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
フィダキソマイシン					
100	9	4.5±2.4	3.0(1.0～4.1)	40.6±15.8 <sup>a)</sup>	7.0±3.5 <sup>a)</sup>
200	9	8.3±4.5	2.0(1.0～6.0)	55.6±26.4 <sup>b)</sup>	10.6±8.1 <sup>b)</sup>
OP-1118					
100	9	8.6±4.0	3.0(1.0～6.0)	92.7±40.3 <sup>a)</sup>	8.8±3.1 <sup>a)</sup>
200	9	18.0±7.6	3.0(1.0～6.0)	154.2±48.5 <sup>b)</sup>	11.5±7.6 <sup>b)</sup>

a)8 例、b)7 例

(平均値±標準偏差、Tmax は中央値(範囲))

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィダキソマイシンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

##### 2) 反復投与（健康成人、日本人データ）<sup>16,17)</sup>

健康成人男性にフィダキソマイシン 100mg 及び 200mg を 1 日 2 回食後経口投与したときの 10 日目のフィダキソマイシン及びフィダキソマイシンの主代謝物である OP-1118 の血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりである。

健康成人男性におけるフィダキソマイシン反復投与時の薬物動態パラメータ<sup>16,17)</sup>

用量(mg)	例数	Cmax(ng/mL)	Tmax(h)	AUC <sub>12h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
フィダキソマイシン					
100	9	5.3±2.9	2.0(1.0～6.0)	32.8±20.5	11.7±6.1 <sup>a)</sup>
200	8	8.7±5.3	3.0(1.0～8.0)	58.5±36.7	7.8±1.8 <sup>b)</sup>
OP-1118					
100	9	10.2±4.8	2.0(1.0～6.0)	67.6±31.9	10.4±4.6 <sup>c)</sup>
200	8	19.8±8.9	3.0(1.0～8.0)	144.2±74.9	8.3±1.5 <sup>b)</sup>

a)5 例、b)6 例、c)8 例

(平均値±標準偏差、Tmax は中央値(範囲))

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィダキソマイシンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 3) 反復投与（日本人 CDI 患者データ）<sup>13)</sup>

フィダキソマイシン 1 回 200mg を 1 日 2 回反復経口投与したときのフィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の血漿中濃度は下表のとおりである。

CDI 患者におけるフィダキソマイシン反復投与時の血漿中薬物濃度 (10 日目、投与後 3～5 時間)

	例数	血漿中薬物濃度 (ng/mL)
フィダキソマイシン	90	54.7±73.8
OP-1118	90	135.6±199.2

(平均値±標準偏差)

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響（外国人データ）<sup>9)</sup>

健康成人(27 例)にフィダキソマイシン 400mg を空腹時又は食後単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与のフィダキソマイシンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> の幾何平均比(90%信頼区間)は 79%(67%～92%)及び 97%(87%～107%)、フィダキソマイシンの主代謝物 OP-1118 の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> の幾何平均比(90%信頼区間)は 67%(58%～76%)及び 90%(82%～98%)であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィダキソマイシンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

#### 2) 併用薬の影響

##### ① フィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態に及ぼす併用薬の影響（外国人データ）<sup>18)</sup>

健康成人男性にフィダキソマイシンとシクロスポリン [P-糖蛋白質(P-gp)の阻害剤] を併用したときのフィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の薬物動態に及ぼすシクロスポリンの影響を下表に示した。

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

併用薬	併用薬の 用量	本剤の 用量	例数	フィダキソマイシン		OP-1118	
				幾何平均比(90%信頼区間)(併用投与/単独投与)			
				AUC <sub>inf</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>inf</sub>	C <sub>max</sub>
シクロスポリン (P-gp 阻害剤)	200mg 単回	200mg 単回	14 <sup>a)</sup>	192% (139%～264%)	415% (323%～532%)	411% (306%～553%)	951% (693%～1305%)

a)フィダキソマイシン併用時：AUC<sub>inf</sub>は 8 例、C<sub>max</sub>は 14 例。OP-1118 併用時：AUC<sub>inf</sub>は 12 例、C<sub>max</sub>は 14 例。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィダキソマイシンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

##### ② 併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響（外国人データ）<sup>19-21)</sup>

健康成人に本剤とワルファリン(S-ワルファリンが CYP2C9 基質)、オメプラゾール(CYP2C19 基質)、ミダゾラム(CYP3A 基質)、ジゴキシン(P-gp 基質)及びロスバスタチン [乳癌耐性蛋白(BCRP)、多剤耐性関連蛋白 2(MRP2)、及び有機アニオン輸送ポリペプチド 2B1(OATP2B1)の基質] を併用したときの併用薬の薬物動態に及ぼす本剤の影響を下表に示した。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 本剤が各種併用薬の薬物動態に及ぼす影響

併用薬	併用薬の用量	本剤の用量 投与期間	例数	幾何平均比(90%信頼区間) (併用投与/単独投与)	
				AUCinf	Cmax
ワルファリン <sup>a)</sup> (CYP2C9 基質)	10mg 単回	1 回 200mg 1 日 2 回 7 日間	24 <sup>b)</sup>	113% (110%~117%)	109% (104%~115%)
オメプラゾール (CYP2C19 基質)	40mg 単回			103% (93%~114%)	93% (82%~106%)
ミダゾラム (CYP3A 基質)	5mg 単回			96% (88%~106%)	92% (83%~102%)
ジゴキシン (P-gp 基質)	0.5mg 単回	1 回 200mg 1 日 2 回 11 日間	14 <sup>c)</sup>	112% (103%~122%)	114% (99%~131%)
ロスバスタチン (BCRP、MRP2、 OATP2B1 基質)	10mg 単回	1 回 200mg 1 日 2 回 10 日間	26 <sup>b)</sup>	110% (99%~122%)	117% (106%~129%)

a)S-ワルファリンの濃度を基に算出、b)健康成人男性、c)健康成人

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

モデルによらない解析により薬物動態パラメータを算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

日本人データ<sup>16,17)</sup>

健康成人男性 7 例にフィダキソマイシン 200mg を単回経口投与したときのフィダキソマイシンの見かけの全身クリアランス(平均値±標準偏差)は、4464±2291L/h であった。また、健康成人 8 例にフィダキソマイシン 1 回 200mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの 10 日目のフィダキソマイシンの見かけの全身クリアランス(平均値±標準偏差)は、4734±2636L/h であった。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィダキソマイシンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 4. 吸収

#### (1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考>(イヌ)<sup>52)</sup>

ビーグル犬(雄)：2.87% [絶対バイオアベイラビリティ、90mg/kg 単回経口投与、自己乳化型ドラッグデリバリーシステム使用]

#### (2) 経口投与後の吸収

本薬の消化管管腔内の pH 値(pH 1～7.5)における溶解度及び Caco-2 細胞単層膜における膜透過性は低く<sup>53)</sup>、さらに P-gp の基質であった(*in vitro*)<sup>54)</sup>。ヒトにおける本剤の絶対バイオアベイラビリティは不明であるが、経口投与後の本剤の吸収は極めて低いと考えられる。

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

本剤は経口投与後、主に消化管内に局在する<sup>55)</sup>。

#### (6) 血漿蛋白結合率

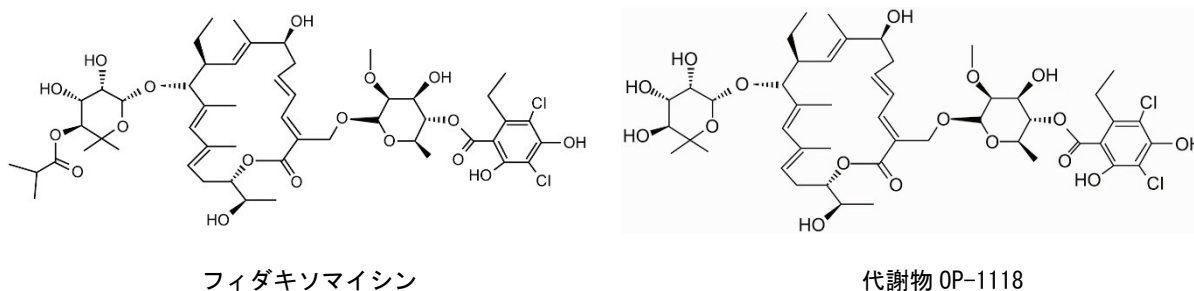
フィダキソマイシン及び主代謝物である OP-1118 の血漿蛋白結合率は、それぞれ 97.4%～98.3%及び 95.6%～96.4%であった(*in vitro*)<sup>56)</sup>。

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

フィダキソマイシンは、主にイソブチリルエステル基の加水分解により活性代謝物 OP-1118 へ代謝される<sup>57)</sup>。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。

フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の構造式<sup>58)</sup>



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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、フィダキソマイシンの主代謝物である OP-1118 は還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH)非依存的に生成すること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 OP-1118 の生成に関与すると考えられた<sup>59)</sup>。

#### 1) CYP 阻害作用 (*in vitro*)<sup>60)</sup>

フィダキソマイシン及び主代謝物 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。フィダキソマイシンは、CYP2C9 を阻害し、50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)値は 7.2µg/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 10µg/mL での阻害率は 43%以下であった。

#### 2) CYP 誘導作用 (*in vitro*)<sup>61)</sup>

フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 は、ヒト肝細胞において、検討した最高濃度(10µg/mL)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。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位、経路及び排泄率<sup>9)</sup>

健康成人男性に本剤 100mg 及び 200mg を経口投与したとき、フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の尿中への排泄率は非常に低く(0.594%以下)、そのほとんどがフィダキソマイシン及び OP-1118 として糞中に排泄される。

海外第 I 相単回・反復投与試験 [CL-3001] (日本人データ及び外国人データ)<sup>62)</sup>

フィダキソマイシン及び主代謝物 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 100mg 投与群(9 例、日本人健康成人)で 53.50%(0~105.1%)、200mg 投与群(9 例、日本人健康成人)で 54.87%(0~102.0%)、200mg 投与群(9 例、外国人健康成人)で 62.25%(0~92.7%)であった。

海外第 I 相単回投与試験 [OPT-80 1A-SD] (外国人データ)<sup>63)</sup>

累積糞中排泄率の平均値(範囲)は 200mg 及び 300mg の用量において 92.56%(24.03~149.93%)であった。

食事の影響試験 [OPT-80-005] (外国人データ)<sup>9)</sup>

累積糞中排泄率の平均値(範囲)は 200mg 投与群(6 例)で 62.2%(0.455~95.1%)、400mg 投与群(28 例)で 51.2%(0~144%)であった。

累積糞中排泄率は糞検体採取期間中の排便回数が少ない等の要因でほとんど回収されなかった被験者が存在するが、それでもなお高い累積糞中排泄率の平均値がいずれの試験においても認められた<sup>62)</sup>。

また、海外第 I 相単回・反復投与試験 [CL-3001] 及び食事の影響試験 [OPT-80-005] においてフィダキソマイシン及び OP-1118 の尿中排泄を評価した結果、尿検体からフィダキソマイシンは検出されず、OP-1118 の尿中排泄率は 0.0104%以下 [CL-3001] 及び 0.315~0.594% [OPT-80-005] であった。

以上の結果より、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。

注)本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはフィダキソマイシンとして 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与する。」である。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 8. トランスポーターに関する情報

フィダキソマイシン及びその主代謝物 OP-1118 は、P-gp の基質であった。また、BCRP、MRP2、OATP2B1 に対する基質性も検討したが、フィダキソマイシン及び OP-1118 は、いずれの基質でもないと考えられた。フィダキソマイシン及び OP-1118 は、P-gp(IC<sub>50</sub> 値 2.74 及び >123µg/mL)、BCRP(IC<sub>50</sub> 値 4.13 及び 17.1µg/mL)、MRP2(IC<sub>50</sub> 値 2.22 及び 46.4µg/mL)及び OATP2B1(IC<sub>50</sub> 値 0.95 及び <1.35µg/mL)に対して阻害作用を示した<sup>54,64,65)</sup>。

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

#### (1) 腎機能障害患者（日本人 CDI 患者データ）<sup>66)</sup>

フィダキソマイシン 1 回 200mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの腎機能正常患者、軽度、中等度及び重度の腎機能低下患者の投与後 3～5 時間の血漿中薬物濃度を比較した結果、腎機能に伴う血漿中フィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 濃度の変動は見られなかった。

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	フィダキソマイシン 投与後 3～5 時間(ng/mL)		OP-1118 投与後 3～5 時間(ng/mL)	
		1 日目	10 日目～11 日目	1 日目	10 日目～11 日目
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

#### (2) 肝機能障害患者

経口投与されたフィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の消化管吸収はほとんどないと考えられたことから、肝機能障害患者におけるフィダキソマイシン及び OP-1118 の薬物動態については検討していない。

#### (3) 高齢者（日本人 CDI 患者データ）<sup>66)</sup>

フィダキソマイシン 1 回 200mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの高齢患者のフィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の血漿中濃度は非高齢者に比べ高い傾向を示したものの、血漿中薬物濃度の差について臨床的意義は無いと考えられた。（「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」の項参照）

反復投与時の高齢 CDI 患者及び非高齢 CDI 患者の血漿中薬物濃度(10 日目)

	例数	フィダキソマイシン 投与後 3～5 時間(ng/mL)	OP-1118 投与後 3～5 時間(ng/mL)
非高齢患者(<65)	16	37.5 ± 36.1	87.9 ± 89.1
高齢患者(≥65)	74	58.4 ± 79.3	145.9 ± 214.8

(平均値 ± 標準偏差)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

一般的な注意事項として記載した。

一般に、ある薬剤の成分が原因で過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがあることから設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認すること。

(解説)

耐性菌の発現等を防ぐ観点から CDI 患者のみに投与するため設定した。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

#### 9. 5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

動物試験では、生殖毒性に関する直接的及び間接的な悪影響は示されておらず、妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。動物を用いた生殖試験からは、必ずしもヒトでの影響を予測できないため、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

フィダキソマイシンがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明であり、授乳婦に対する使用経験がなく、安全性は確立されていないことから設定した。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内において本剤の小児等に対する使用経験がなく、安全性は確立していないことから設定した。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

患者の状態に注意して投与すること。一般に生理機能が低下している。[16.6.3 参照]

(解説)

国内第Ⅲ相試験の患者のうち、25.0%が65歳以上75歳未満、58.7%が75歳以上であった。年齢別(65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上)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。国内第Ⅲ相試験において、高齢患者(65歳以上)のフィダキソマイシン及び主代謝物 OP-1118 の血漿中濃度は非高齢患者(65歳未満)より高い傾向を示したものの、臨床的意義はないと考え<sup>6)</sup>、高齢患者における用量調節は不要と考えた。高齢者では一般的に生理機能が低下していることから、注意喚起のため、患者の状態に注意して投与することと設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

アナフィラキシー(発疹、そう痒症、血管浮腫、呼吸困難等)があらわれることがある。

(解説)

海外の市販後においてアナフィラキシー(発疹、そう痒症、血管浮腫、呼吸困難等)の症例が報告されていることから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1%以上	1%未満
消化器	便秘、悪心、嘔吐	腹部膨満、下痢、口内乾燥、鼓腸
精神神経系		浮動性めまい、味覚異常、頭痛
その他		ALT 上昇、食欲減退

(解説)

CDI 患者を対象とした安全性併合解析(国内第Ⅲ相試験 104 例及び海外第Ⅲ相 2 試験 564 例)で 1%以上の副作用、及び 1%未満かつ 2 例以上の副作用を記載した。

◆副作用頻度一覧表等

1) CDI 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 [CL-3002] における副作用

安全性解析対象例数	104
副作用発現例数(%)	9(8.65)

副作用の種類	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.96)
貧血	1(0.96)
心臓障害	1 (0.96)
心室細動	1(0.96)
胃腸障害	4 (3.85)
腹部膨満	1(0.96)
下痢	1(0.96)
痔核	1(0.96)
悪心	1(0.96)
嘔吐	1(0.96)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.96)
発熱	1(0.96)
感染症および寄生虫症	1 (0.96)
口腔カンジダ症	1(0.96)
臨床検査	1 (0.96)
抱合ビリルビン増加	1(0.96)
代謝および栄養障害	1 (0.96)
痛風	1(0.96)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.96)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1(0.96)
神経系障害	1 (0.96)
浮動性めまい	1(0.96)
精神障害	1 (0.96)
妄想	1(0.96)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.96)
発疹	1(0.96)

MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.19.0 で作成。各副作用は PT(基本語)で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 安全性併合解析(国内第Ⅲ相試験 [CL-3002] 及び海外第Ⅲ相 2 試験 [101.1.C.003] [101.1.C.004] )

安全性解析対象例数	668
副作用発現例数(%)	69(10.33%)

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	1 (0.15)	<b>臨床検査</b>	9 (1.35)
貧血	1(0.15)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(0.60)
<b>心臓障害</b>	1 (0.15)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1(0.15)
心室細動	1(0.15)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.15)
<b>耳および迷路障害</b>	1 (0.15)	抱合ビリルビン増加	1(0.15)
耳鳴	1(0.15)	血中尿酸増加	1(0.15)
回転性めまい	1(0.15)	心電図 QT 延長	1(0.15)
<b>胃腸障害</b>	37 (5.54)	好中球数減少	1(0.15)
腹部不快感	1(0.15)	肝酵素上昇	1(0.15)
腹部膨満	3(0.45)	<b>代謝および栄養障害</b>	6 (0.90)
腹痛	1(0.15)	痛風	1(0.15)
便秘	7(1.05)	低ナトリウム血症	1(0.15)
下痢	2(0.30)	食欲減退	4(0.60)
口内乾燥	2(0.30)	<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	2 (0.30)
消化不良	1(0.15)	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1(0.15)
鼓腸	2(0.30)	筋痙縮	1(0.15)
痔核	1(0.15)	<b>神経系障害</b>	10 (1.50)
悪心	16(2.40)	浮動性めまい	6(0.90)
レッチング	1(0.15)	味覚異常	3(0.45)
舌障害	1(0.15)	頭痛	3(0.45)
嘔吐	8(1.20)	<b>精神障害</b>	4 (0.60)
心窩部不快感	1(0.15)	妄想	1(0.15)
吐き戻し	1(0.15)	幻覚	1(0.15)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	6 (0.90)	不眠症	1(0.15)
無力症	1(0.15)	過覚醒	1(0.15)
胸部不快感	1(0.15)	<b>腎および尿路障害</b>	2 (0.30)
疲労	1(0.15)	腎不全	1(0.15)
末梢性浮腫	1(0.15)	尿路痛	1(0.15)
疼痛	1(0.15)	<b>生殖系および乳房障害</b>	1 (0.15)
発熱	1(0.15)	外陰膣そう痒症	1(0.15)
<b>肝胆道系障害</b>	1 (0.15)	<b>皮膚および皮下組織障害</b>	3 (0.45)
高ビリルビン血症	1(0.15)	脱毛症	1(0.15)
<b>感染症および寄生虫症</b>	5 (0.75)	そう痒症	1(0.15)
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	1(0.15)	発疹	1(0.15)
真菌感染	1(0.15)	全身性そう痒症	1(0.15)
口腔カンジダ症	1(0.15)		
膣感染	1(0.15)		
カンジダ感染	1(0.15)		
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	1 (0.15)		
偶発的過量投与	1(0.15)		

MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.19.0 で作成。各副作用は PT(基本語)で示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 10. 過量投与

設定されていない

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

一般的な留意事項として記載している。

本剤はPTP(Press Through Package)包装の仕様となっていることから、日薬連第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTP誤飲対策について」に従い、設定した。

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されているので、薬剤交付時には、PTPシートから取り出して服用するよう患者へ指導すること。

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験については、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系のコアバッテリー試験を行った。その結果を以下の表に示す。

安全性薬理試験

試験項目	動物種(例数)/ 系統	濃度又は投与量 [投与方法]	試験成績
中枢神経系 <sup>67)</sup> (一般症状及び行動)	ラット(雄: 6例) SD	0、1、4、7.5mg/kg [静脈内]	7.5mg/kg まで影響なし
心血管系 <sup>27,68)</sup> (hERG 電流)	hERG チャンネル発現 HEK293 細胞(N=3 or 4)	フィダキソマイシン 0.005 未満～7.85μg/mL OP-1118 0.00571～8.37μg/mL [in vitro]	フィダキソマイシン 7.85μg/mL まで影響なし OP-1118 8.37μg/mL まで影響なし
心血管系 <sup>69)</sup> (心拍数、血圧、体温、心 電図)	イヌ(雌雄: 各4例) ビーグル	0、1000、3200、9600mg/匹 [経口]	9600mg/匹まで影響なし
呼吸系 <sup>70)</sup> (一般状態、呼吸機能)	ラット(雄: 8例) SD	0、1、4、7.5mg/kg [静脈内]	7.5mg/kg まで影響なし

hERG: ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子、HEK293 細胞: ヒト胎児腎臓由来細胞

#### (3) その他の薬理試験

薬力学的薬物相互作用試験<sup>71)</sup>

*C. difficile* (ATCC 43255)を用いてフィダキソマイシンあるいは主代謝物 OP-1118 と他のクラスの抗菌薬(アンピシリン、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、メトロニダゾール、リファンピン、リファキシミン、テリスロマイシン及びバンコマイシン)との相互作用をチェッカーボード法により検討した。

フィダキソマイシンあるいは OP-1118 と拮抗作用を示す抗菌薬はなかった。フィダキソマイシンは、アンピシリン、クリンダマイシン、メトロニダゾール、リファンピン及びリファキシミンと相乗作用を示したが、バンコマイシンとの相乗作用は示さなかった。OP-1118 は、アンピシリン、メトロニダゾール、リファンピン及びリファキシミンと相乗作用を示したが、バンコマイシンとの相乗作用は示さなかった。フィダキソマイシンあるいは OP-1118 とアジスロマイシン及びテリスロマイシンとの相互作用及び OP-1118 とクリンダマイシンの相互作用については、相乗作用の有無について結論できなかった。

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

併用薬	フィダキソマイシン		OP-1118	
	FIC index 範囲	判定	FIC index 範囲	判定
アンピシリン	0.5	相乗作用	0.5	相乗作用
アジスロマイシン	0.5-1	判定不能	0.5-1	判定不能
シプロフロキサシン	1	不関	1-2	不関
クリンダマイシン	0.5	相乗作用	0.5-1	判定不能
メトロニダゾール	0.5	相乗作用	0.5	相乗作用
リファンピン	0.25	相乗作用	0.5	相乗作用
リファキシミン	0.25-0.5	相乗作用	0.25	相乗作用
テリスロマイシン	0.5-1	判定不能	0.5-1	判定不能
バンコマイシン	1	不関	1	不関

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>72)</sup>

動物種/ 系統	投与 経路	投与量 (mg/kg)	性別/例数	観察された 最大非致死量 (mg/kg)	概略の 致死量 (mg/kg)	主な所見
ラット <sup>73)</sup> SD	経口	0、167、 500、1000	雌雄 各 5 例/群	1000	> 1000	167mg/kg：前脚の脱毛、排便減少あるいは無排便、鼻及び眼周囲の色素沈着 ≥167mg/kg：被毛の着色 167及び500mg/kg：鮮黄色尿
ラット <sup>74)</sup> SD	静脈内	0、20 <sup>a)</sup> 、 62.5、200	雌雄 各 5 例/群	62.5	200	0及び20mg/kg：尾に痛み(軽度～中等度) 20又は62.5mg/kg：変色尿(赤、赤褐色、赤黄色) ≥62.5mg/kg：肛門生殖器の汚れ、尾部の変化(咬傷、軽度～重度の痛み)、鮮黄色尿 200mg/kg：努力呼吸、円背位、低体温、尾の変化(青色あるいは黒色化、先端の欠落)、死亡(雄3、雌2、投与から1時間以内)
イヌ <sup>75)</sup> ビーグル	経口	10、30、120 各投与の間に休薬7日	雌雄 各 3 例	120	> 120	≥10mg/kg：軟便、粘液便、下痢、流涎、嘔吐
イヌ <sup>76)</sup> ビーグル	静脈内	1、4、7.5 各投与の間に休薬7日	雌雄 各 2 例	7.5	> 7.5	1mg/kg：粘液便、腫脹、皮膚の温感、皮膚変色 ≥1mg/kg：活動性低下 4mg/kg：呼吸困難 ≥4mg/kg：流涎、振戦 7.5mg/kg：流涎、常同行動、皮膚変色

a)初期 TK 分析(20～200mg/kg)のデータは最初の 30 分間のサンプリング時間より早く最高血中濃度に達し、不完全なデータと考えられたため、別の TK 群を追加した(20mg/kg)。

TK：トキシコキネティクス

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 28 日間反復経口投与<sup>77)</sup>

SD 系ラット(各群雌雄各 10 匹、約 7 週齢)に、Labrasol®を媒体としてフィダキソマイシンの 0(媒体)、10、30 及び 90mg/kg/日を、投与容量を 5mL/kg として 28 日間強制経口投与したとき、投与に関連した死亡並びに一般状態、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査、凝固系検査、尿検査、眼科学的検査、剖検所見、臓器重量、病理組織学的検査及び体重への影響は認められず、90mg/kg/日が無影響量(NOEL)であった。フィダキソマイシンの血漿中濃度は、全ての投与群のいずれの採血時点においても定量下限(500ng/mL)未満であった。

2) イヌ 3 カ月間反復経口投与<sup>78)</sup>

ビーグル犬(各群雌雄各 4～7 匹、約 8.5～11 カ月齢)に、フィダキソマイシンの 200mg 臨床製剤(錠剤)を 0(対照群)、5、16 及び 48 錠/日(0、1000、3200 及び 9600mg/匹/日)で、試験期間全体を通じての平均体重で換算したときの投与量は雄で 0、101、324 及び 942mg/kg/日、雌で 0、121、400 及び 1190mg/kg/日に相当する)をカプセルに充填して、1 日 1 回 91 日間反復して強制経口投与した。対照群には、高用量群と同数の空カプセルを投与した。対照群及び高用量群には各群雌雄各 7 匹、低中間用量群には各群雌雄各 4 匹を割り当てた。フィダキソマイシン 200mg 臨床製剤(錠剤)の 5、16 及び 48 錠/日をビーグル犬に 1 日 1 回 3 カ月間反復経口投与した際に、投与による影響は中間及び高用量でみられた消化管への影響、すなわち淡色あるいは黄色便及び白色物質を含む嘔吐に限定された。無毒性量(NOEL)は最高投与量である 48 錠/日(9600mg/匹/日、平均体重で換算したときの投与量としては雄で 942mg/kg/日、雌で 1190mg/kg/日に相当)で、NOEL は 5 錠/日(1000mg/匹/日)であった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (3) 遺伝毒性試験

#### 1) 復帰突然変異試験 (*in vitro*)<sup>79)</sup>

フィダキソマイシンの遺伝子突然変異誘発について細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames 試験)によって検討した。ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに大腸菌 WP2 *uvrA* を用いて、Aroclor 誘導ラット肝 S9(S9)の存在下及び非存在下における遺伝子突然変異誘発性を検討した結果、いずれの条件下においても結果は陰性であった。

#### 2) 染色体異常試験 (*in vitro*)<sup>80)</sup>

S9 存在下及び非存在下で培養チャイニーズ・ハムスター卵巣(CHO)細胞の染色体異常を検討した結果、数的異常誘発作用はなかったものの、代謝活性化非存在下の短時間(4 時間)処理において構造異常誘発作用が認められた。

#### 3) 小核試験 (*in vivo*)<sup>81)</sup>

各群 5~10 匹の雄ラットにフィダキソマイシンの 0(溶媒)、18.75、37.5 及び 75mg/kg を単回静脈内投与した。骨髄中の赤血球における小核の誘発を調べた。その結果、小核を有する多染性赤血球数の有意な増加は認められなかったことから、フィダキソマイシンに *in vivo* での染色体異常誘発作用はなかった。

#### 4) コメットアッセイ (*in vivo*)<sup>82)</sup>

各群 6 匹の SD 系雄ラットに対照物質(媒体の Labrasol<sup>®</sup>又は陽性対照のメタンスルホン酸エチル)又はフィダキソマイシンの 500、1000 及び 2000mg/kg/日を、投与容量を 10mL/kg として 2 日間反復経口投与し、コメットアッセイにて肝臓及び十二指腸細胞の DNA 損傷を検討した。フィダキソマイシンの 2000mg/kg/日投与においても結果は陰性で、肝臓及び十二指腸細胞において DNA 損傷を増加させなかった。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

フィダキソマイシンは、上記 *in vivo* 試験<sup>81,82)</sup>で遺伝毒性を示さなかったこと、全身曝露は極めてわずかであること(血漿中濃度は ng/mL の範囲内で低い)及び投薬期間は 10 日間と短期間であることから、発がんリスクの可能性は低いものとみなされた。このため、がん原性試験は実施しなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験<sup>83)</sup>

各群雌雄各 25 匹(約 8 週齢)の SD 系ラットに、1% Solutol<sup>®</sup> HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液を媒体としてフィダキソマイシンの 0(媒体)、1、4 及び 7.5mg/kg/日を、投与容量 10mL/kg として毎分約 3mL の投与速度で尾静脈から投与した。最高用量については、フィダキソマイシンの溶解度及び投与可能な容量を考慮した。投与液の分析から、実際の投与量は 0.84、3.4 及び 6.3mg/kg/日であった。雄には交配前 28 日から交配期間を通じ安楽死まで、雌には交配前 14 日から交配期間を通じ妊娠 7 日まで投与した。雌の性周期、卵管輸送、着床及び胚の着床前段階の発生に対する影響並びに雄の授胎能に対する機能的な影響について、最高用量においても投与の影響は認められなかったため、NOEL は 7.5mg/kg/日(実際は 6.3mg/kg/日)であった。

#### 2) 胚・胎児発生に関する試験

##### ① ラット<sup>84)</sup>

交配した SD 系雌ラット(各群 27 匹、8~10 週齢)にフィダキソマイシンの 4、8 及び 15mg/kg/日を、妊娠 6~17 日に 1 日 1 回、投与容量の 20mL/kg を約 3~5 分かけて静脈内投与した。対照群には、媒体である 1% Solutol<sup>®</sup> HS 15 を含むリン酸緩衝生理食塩液を、同様に投与した。最高用量の 15mg/kg/日(実際の投与量は 12.6mg/kg/日)まで、母体及び胎児にフィダキソマイシン投与に関連した影響は認められなかった。従って、母体及び胎児の発生毒性についての NOEL は 15mg/kg/日であった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### ② ウサギ<sup>85)</sup>

交配した約7カ月齢のNew Zealand White系雌ウサギ(各群23匹)に、フィダキソマイシンの2、4又は7.5mg/kg/日(純度で補正した実際の投与量は1.9、3.8及び7.0mg/kg/日)を、妊娠6～18日に1日1回、投与容量の10mL/kgを約3～5分の時間をかけて静脈内投与した。高用量は、投与可能な最大投与容量及び媒体中のフィダキソマイシンの溶解度に基づいた。最高用量である7.5mg/kg/日(実際の投与量は7.0mg/kg/日)まで、母体及び胎児にフィダキソマイシン投与に関連した毒性は認められなかった。NOAELは、7.5mg/kg/日であった。

### 3) 幼若動物を用いた試験<sup>86)</sup>

雌雄のビーグル犬(各群5匹、4日齢)に、フィダキソマイシンの0(媒体)、50、100及び200mg/kg/日を、生後4～31日まで28日間強制経口投与した。媒体はLutrol<sup>®</sup> Micro 68(Poloxamer 188)、Aerosil 200(コロイド状二酸化ケイ素)、ハイドロキシプロピルセルロース、無水クエン酸、クエン酸三ナトリウム無水物、安息香酸ナトリウム、イチゴ香料及びスクラロースを小児用製剤と同様に調製したもので、投与容量は5mL/kgとした。投与による死亡、一般状態所見並びに体重及び摂餌量への影響はなかった。血液学的検査、凝固系検査、生化学的検査及び尿検査にも投与による影響は認められなかった。剖検、臓器重量及び病理組織学的検査にも投与に関連した変化は認められなかったことから、NOAELは200mg/kg/日であった。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

<参考>

臨床において、反復投与後にはフィダキソマイシンの腸管内濃度は糞中濃度として1000 $\mu$ g/gを超える([101.1.C.003]ではフィダキソマイシンの最終投与後24時間の糞中濃度は1230 $\pm$ 759 $\mu$ g/g)ことから、主要な曝露部位は腸管である。非臨床では、イヌの3カ月間反復経口投与毒性試験<sup>78)</sup>でフィダキソマイシンが最大9600mg/匹/日経口投与され、腸管の曝露は極めて高かった。最高用量における雌雄及び各投与日のフィダキソマイシンの糞中濃度は、34400～102000 $\mu$ g/gであった。嘔吐及び便色調変化が認められたが、投与量が1日摂餌量の5～7%と極めて大量であったため、フィダキソマイシン投与を継続しても増悪することはなかった。摂餌量及び体重に影響はなく、病理組織学的変化も認められなかったことから、高濃度で曝露される腸管に対しての刺激性及び毒性はないものと考えられた<sup>87)</sup>。

### (7) その他の特殊毒性

#### 1) 代謝物に関する試験

- ・フィダキソマイシンの主代謝物であるOP-1118の突然変異誘発についてAmes試験によって検討した。ネズミチフス菌の試験菌株であるTA98、TA100、TA1535及びTA1537並びに大腸菌の試験菌株であるWP2 *uvrA*を用いて、S9の存在下及び非存在下における復帰突然変異誘発作用を検討した結果、いずれの条件下においても作用は認められなかった<sup>88)</sup>。
- ・フィダキソマイシンの主代謝物であるOP-1118を被験物質として、S9存在下及び非存在下でCHO細胞の染色体異常誘発を検討した結果、染色体の構造及び数値的異常誘発作用は認められなかった<sup>89)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製 剤：ダフクリア錠 200mg  
処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)  
有効成分：フィダキソマイシン  
該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし  
くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし  
同 効 薬：バンコマイシン塩酸塩、メトロニダゾール

### 7. 国際誕生年月日

2011年5月27日(米国)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ダフクリア錠 200mg	2018年7月2日	23000AMX00480	2018年8月29日	2018年9月18日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8年間：2018年7月2日～2026年7月1日

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

---

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ダフクリア錠 200mg	6119001F1025	6119001F1025	126464701	622646401

14. 保険給付上の注意

該当しない

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 森伸晃 : クロストリジウム・ディフィシル感染症 I 疫学 Page:8-13 医薬ジャーナル社 2016 (R-07705)
- 2) Tannock, G.W. et al. : Microbiology 2010 ; 156(Pt.11) : 3354-3359 (PMID : 20724385) (DAF-00073)
- 3) Louie, T.J. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2009 ; 53(1) : 261-263 (PMID : 18955523) (DAF-00077)
- 4) Babakhani, F. et al. : Clin. Infect. Dis. 2012 ; 55(Suppl 2) : S162-S169 (PMID : 22752866) (DAF-00099)
- 5) Chilton, C.H. et al. : PLoS ONE 2016 ; 11(8) : 1-13 (PMID : 27556739) (DAF-00171)
- 6) Debast, S.B. et al. : Clin. Microbiol. Infect. 2014 ; 20(Suppl.2) : 1-26 (PMID : 24118601) (DAF-00165)
- 7) McDonald, L.C. et al. : Clin. Infect. Dis. 2018 ; 66(7) : 987-994 (PMID : 29562266) (DAF-00166)
- 8) 厚生労働省健康局結核感染症課編 : 抗微生物薬適正使用の手引き 第一版. 2017 (R-07700)
- 9) 社内報告書 : 海外健康成人・食事の影響試験(2018年7月2日承認 CTD2.7.1.2.2、CTD2.7.2.2.2.4) (DIR180011)
- 10) 社内報告書 : 効能・効果及び用法用量の設定根拠(2018年7月2日承認 CTD1.8.2.2) (DIR210022)
- 11) 社内報告書 : クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・海外第Ⅲ相試験(2018年7月2日承認 CTD2.7.3.2.2) (DIR180025)
- 12) 社内報告書 : クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・海外第Ⅲ相試験(2018年7月2日承認 CTD2.7.3.2.3) (DIR180026)
- 13) 社内報告書 : クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・国内第Ⅲ相試験(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.2.10) (DIR180010)
- 14) 社内報告書 : クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・国内第Ⅲ相試験(2018年7月2日承認 CTD2.7.6.12) (DIR180042)
- 15) 社内報告書 : クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・国内第Ⅲ相試験(2018年7月2日承認 CTD2.7.3.2.4) (DIR180024)
- 16) 社内報告書(海外第Ⅰ相単回・反復投与試験(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.2.1) (DIR180145)
- 17) Oshima, H. et al. : Clin. Drug Investig. 2015 ; 35(6) : 375-384 (PMID : 25972286) (DAF-00009)
- 18) 社内報告書 : 海外健康成人・薬物相互作用試験(シクロスポリン) (2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.2.5) (DIR180019)
- 19) 社内報告書 : 海外健康成人・薬物相互作用試験(ジゴキシン) (2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.2.6) (DIR180021)
- 20) 社内報告書 : 海外健康成人・薬物相互作用試験(ワルファリン、オメプラゾール、ミダゾラム) (2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.2.7) (DIR180020)
- 21) 社内報告書 : 海外健康成人・薬物相互作用試験(ロスバスタチン) (2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.2.8) (DIR180022)
- 22) 社内報告書 : 海外第Ⅱ相試験(2018年7月2日承認 CTD2.7.6.9) (DIR180043)
- 23) 社内報告書 : クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・海外第Ⅲ相試験(2018年7月2日承認 CTD2.7.6.10) (DIR180044)
- 24) 社内報告書 : 患者の内訳及び解析対象集団(2018年7月2日承認 CTD2.7.3.3.1.1) (DIR180334)
- 25) 社内報告書 : クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・海外第Ⅲ相試験(2018年7月2日承認 CTD2.7.6.11) (DIR180045)
- 26) 社内報告書 : フィダキソマイシンの国内及び海外で実施した臨床試験一覧(2018年7月2日承認 CTD表2.5-3) (DIR210030)
- 27) 社内報告書 : *In Vitro*安全性薬理試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.4.1) (DIR180046)
- 28) 社内報告書 : 濃度-QTc関係(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.3.2.1) (DIR210029)
- 29) 社内報告書 : 海外第Ⅱ相試験 [OPT-80-Phase2A] (2018年7月2日承認 CTD2.7.3.2.1) (DIR210020)
- 30) 社内報告書 : 有効性の結果(2018年7月2日承認 CTD2.5.4.3) (DIR DIR210039)
- 31) 社内報告書 : 菌消失率(2018年7月2日承認 CTD2.5.4.6.1) (DIR DIR210040)
- 32) 社内報告書 : 全有効性試験の結果の比較検討(2018年7月2日承認 CTD2.7.3.3.2) (DIR180116)
- 33) 社内報告書 : 解析対象集団(2018年7月2日承認 CTD2.7.3.1.2.5.2) (DIR180333)
- 34) 社内報告書 : *C. acetobutylicum*由来RNAポリメラーゼに対する作用・薬理試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.5) (DIR180028)
- 35) 社内報告書 : *C. difficile*由来RNAポリメラーゼに対する作用・薬理試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.5) (DIR180029)
- 36) 社内報告書 : 各種細菌に対する抗菌活性・薬理試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.1) (DIR180027)
- 37) 社内報告書 : 殺菌活性・薬理試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.2) (DIR180047)



## X I . 文 献

---

- 38) 社内報告書：芽胞形成に対する作用(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.4) (DIR180048)
- 39) 社内報告書：ハムスター*C. difficile*感染モデルにおける作用(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.14) (DIR180051)
- 40) 社内報告書：Post-Antibiotic効果(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.3) (DIR180052)
- 41) Babakhani, F. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2011 ; 55(9) : 4427-4429 (PMID : 21709084) (DAF-00118)
- 42) Corbett, D. et al. : J. Antimicrob. Chemother. 2015 ; 70(6) : 1751-1756 (PMID : 25652750) (DAF-00172)
- 43) 社内報告書：自然耐性発生頻度(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.6) (DIR180053)
- 44) 社内報告書：耐性阻止濃度(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.6) (DIR180054)
- 45) 社内報告書：耐性発現(連続継代法) (2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.6) (DIR180055)
- 46) 社内報告書：耐性発現機序(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.7) (DIR180056)
- 47) 社内報告書：交差耐性(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.8) (DIR180057)
- 48) 社内報告書：糞便組成物の影響(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.9) (DIR180058)
- 49) 社内報告書：カチオンの影響(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.10) (DIR180059)
- 50) 社内報告書：接種菌量の影響(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.11) (DIR180060)
- 51) 社内報告書：pHの影響(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.2.12) (DIR180061)
- 52) 社内報告書：イヌ絶対バイオアベイラビリティ・薬物動態(2018年7月2日承認 CTD2.6.4.3.2.2) (DIR180014)
- 53) 社内報告書：溶解度及び膜透過性・薬物動態(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.1.15) (DIR180012)
- 54) 社内報告書：P-gp基質性及び阻害作用・薬物動態(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.1.7、CTD2.7.2.2.1.8) (DIR180013)
- 55) 社内報告書：分布(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.3.1.5) (DIR210026)
- 56) 社内報告書：血漿蛋白結合率・薬物動態(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.1.1) (DIR180015)
- 57) 社内報告書：代謝・薬物動態(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.3.1.6) (DIR180141)
- 58) 社内報告書：代謝経路図(2018年7月2日承認 CTD2.4.3.4) (DIR180063)
- 59) 社内報告書：代謝(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.3.1.6) (DIR210027)
- 60) 社内報告書：CYP阻害作用・薬物動態(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.1.5) (DIR180016)
- 61) 社内報告書：CYP誘導作用・薬物動態(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.1.6) (DIR180066)
- 62) 社内報告書：排泄(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.3.1.7) (DIR210028)
- 63) 社内報告書：海外第 I 相単回投与試験 [OPT-80 1A-SD] (2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.2.2) (DIR210025)
- 64) 社内報告書：BCRP及びMRP2に対する基質性及び阻害作用・薬物動態(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.1.9～CTD2.7.2.2.1.12) (DIR180017)
- 65) 社内報告書：OATP2B1基質性及び阻害作用・薬物動態(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.2.1.13、CTD2.7.2.2.1.14) (DIR180018)
- 66) 社内報告書：クロストリジウム・ディフィシルによる腸炎患者・国内第Ⅲ相試験・薬物動態層別解析(2018年7月2日承認 CTD2.7.2.3.3.1、2.7.2.3.3.4) (DIR180023)
- 67) 社内報告書：安全性薬理試験 中枢神経系に対する作用 ラット(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.4.2.2) (DIR180070)
- 68) 社内報告書：安全性薬理試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.3.4) (DIR210024)
- 69) 社内報告書：安全性薬理試験 *In Vitro*安全性薬理試験 心血管系に対する作用(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.4.2.1) (DIR180071)
- 70) 社内報告書：安全性薬理試験 *In Vitro*安全性薬理試験 呼吸系に対する作用(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.4.2.3) (DIR180072)
- 71) 社内報告書：薬力学的薬物相互作用試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.2.5) (DIR180073)
- 72) 社内報告書：単回投与毒性試験 ラット(経口投与、静脈内投与)イヌ(経口投与、静脈内投与)/単回投与毒性試験(一覧表) (2018年7月2日承認 CTD2.6.6.2、CTD2.6.7.5) (DIR210021)
- 73) 社内報告書：単回投与毒性試験 ラット経口投与(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.2.1) (DIR180074)
- 74) 社内報告書：単回投与毒性試験 ラット静脈内投与(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.2.2) (DIR180075)
- 75) 社内報告書：単回投与毒性試験 イヌ経口投与(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.2.3) (DIR180076)
- 76) 社内報告書：単回投与毒性試験 イヌ静脈内投与(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.2.4) (DIR180077)
- 77) 社内報告書：反復投与毒性試験 ラット28日間反復経口投与(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.3.1) (DIR180078)
- 78) 社内報告書：反復投与毒性試験 イヌ3カ月反復経口投与(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.3.4) (DIR180079)

## X I . 文献

---

- 79) 社内報告書：復帰突然変異試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.4.1) (DIR180084)
- 80) 社内報告書：染色体異常試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.4.2) (DIR180085)
- 81) 社内報告書：小核試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.4.3) (DIR180086)
- 82) 社内報告書：コメットアッセイ(肝臓及び十二指腸細胞におけるDNA損傷について) (2018年7月2日承認 CTD2.6.6.4.4) (DIR180087)
- 83) 社内報告書：生殖発生毒性試験 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.6.1) (DIR180080)
- 84) 社内報告書：生殖発生毒性試験 胚・胎児発生に関する試験 ラット(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.6.2) (DIR180081)
- 85) 社内報告書：生殖発生毒性試験 胚・胎児発生に関する試験 ウサギ(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.6.2) (DIR180082)
- 86) 社内報告書：幼若動物試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.6.4) (DIR180083)
- 87) 社内報告書：局所刺激性試験及びその他の毒性試験(2018年7月2日承認 CTD2.4.4.6) (DIR210023)
- 88) 社内報告書：代謝物に関する試験 OP-1118を用いた復帰突然変異試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.8.5) (DIR180088)
- 89) 社内報告書：代謝物に関する試験 OP-1118の哺乳類細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験(2018年7月2日承認 CTD2.6.6.8.5) (DIR180089)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国では2011年5月に、ヨーロッパでは2011年12月に承認取得し、2020年6月現在58の国と地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の添付文書の文言とは異なる。

### 4. 効能又は効果

#### <適応菌種>

本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル

#### <適応症>

感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む)

### 6. 用法及び用量

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

外国における発売状況(2020年6月現在)

国名	米国
会社名	Merck & Co., Inc.
販売名	DIFICID®
剤形・規格	フィルムコート錠：200mg
承認年月	2011年5月27日
効能又は効果	DIFICIDは、成人及び小児(6ヵ月以上)の <i>Clostridium difficile</i> 関連下痢症(CDAD)治療を適応とするマクロライド系抗菌薬である。
用法及び用量	食事に関係なく10日間経口投与する。  成人 200mg錠1錠を1日2回、10日間経口投与する。  小児(6ヵ月以上18歳未満) 体重12.5kg以上の小児：200mg錠1錠を1日2回、10日間経口投与する。

注)本項は翻訳した内容を記載した。詳細は原文を参照すること。

X II. 参考資料

外国における発売状況(2020年6月現在)(続き)

地域名	EU
会社名	Astellas Pharma Europe B.V.
販売名	DIFICLIR®
剤形・規格	フィルムコート錠。 白色～微黄白色のカプセル型の14mm錠剤であり、片面に「FDX」、他面に「200」と刻印されている。
承認年月	2011年12月5日
効能又は効果	DIFICLIRは、成人及び体重12.5kg以上の小児の <i>Clostridium difficile</i> 感染症(CDI)〔別称： <i>C. difficile</i> 関連下痢症(CDAD)〕の治療に用いられる。抗菌薬の適正使用に関する公式ガイドラインを考慮すること。
用法及び用量	<p><u>用量</u> 成人 推奨用量は200mg(1錠)とし、1日2回(12時間ごとに1回)10日間投与する。</p> <p><u>特別な集団</u> <u>高齢者</u> 用量調節は必要ないと考えられる。 <u>腎機能障害</u> 用量調節は必要ないと考えられる。この患者集団では十分な臨床データが得られていないため、重度の腎機能障害のある患者にDIFICLIRを投与する場合は慎重に行うこと。 <u>肝機能障害</u> 用量調節は必要ないと考えられる。この患者集団では十分な臨床データが得られていないため、中等度～重度の肝機能障害のある患者にDIFICLIRを投与する場合は慎重に行うこと。</p> <p><u>小児患者</u> 体重12.5kg以上の小児患者の推奨用量は200mgとし、1日2回(12時間ごとに1回)10日間投与する。</p> <p><u>用法</u> DIFICLIRは経口投与用である。 かみ砕かず水で服用すること。 食事に関係なく投与することが可能である。</p>

注)本項は翻訳した内容を記載した。詳細は原文を参照すること。

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

## 2. 海外における臨床支援情報

## (1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年5月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>The limited available data on use of DIFICID in pregnant women are insufficient to inform any drug-associated risk for major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Embryo-fetal reproduction studies in rats and rabbits dosed intravenously during organogenesis revealed no evidence of harm to the fetus at fidaxomicin and OP-1118 (its main metabolite) exposures 65-fold or higher than the clinical exposure at the DIFICID recommended dose [see Data].</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>In pregnant rats, fidaxomicin was administered intravenously at doses of 4, 8, and 15 mg/kg/day from gestation day 6 through 17 (during the period of organogenesis). No embryo/fetal effects were noted in this study at exposures (AUC) 193-fold higher for fidaxomicin, and 65-fold higher for OP-1118 than the clinical exposure at the DIFICID recommended dose.</p> <p>In pregnant rabbits, fidaxomicin was administered intravenously at doses of 2, 4, and 7.5 mg/kg/day from gestation day 6 through 18 (during the period of organogenesis). No embryo/fetal effects were noted in this study at exposures 66-fold higher for fidaxomicin, and 245-fold higher for OP-1118 than the clinical exposure at the DIFICID recommended dose.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information on the presence of fidaxomicin or its main metabolite, OP-1118, in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for DIFICID and any potential adverse effects on the breastfed infant from DIFICID or from the underlying maternal condition.</p>

## X II. 参考資料

出典	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B <sub>1</sub> (2020年9月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B<sub>1</sub> : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

### (2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年5月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>The safety and effectiveness of DIFICID for the treatment of CDAD have been established in pediatric patients 6 months to less than 18 years of age. Use of DIFICID in these age groups is supported by evidence from adequate and well-controlled trials of DIFICID in adults with CDAD and pharmacokinetic, safety and efficacy data from pediatric trials. No new safety signals associated with the use of DIFICID in pediatric patients were identified in the pediatric trials.</p> <p>The safety and effectiveness of DIFICID have not been established in pediatric patients younger than 6 months of age.</p>

出典	記載内容
EUの添付文書 (2021年3月)	<p><b>Paediatric population</b></p> <p>Only one paediatric patient below 6 months of age has been exposed to fidaxomicin in clinical trials. Therefore, patients below 6 months of age should be treated with caution.</p> <p>Testing for <i>C. difficile</i> colonization or toxin is not recommended in children younger than 1 year due to high rate of asymptomatic colonisation unless severe diarrhoea is present in infants with risk factors for stasis such as Hirschsprung disease, operated anal atresia or other severe motility disorders.</p> <p>Alternative aetiologies should always be sought and <i>C. difficile</i> enterocolitis be proven.</p>

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

#### (1) 粉碎

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照  
<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>  
キーワード：粉碎

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照  
<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>  
キーワード：経管

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売

**アステラス製薬株式会社**

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号