



OPT-80 群及び VCM 群の各投与群が同定できないように二重盲検化した。OPT-80 錠、OPT-80 錠プラセボ、塩酸 VCM 散及び VCM プラセボを用い、OPT-80 群は、OPT-80 錠及び VCM プラセボ、VCM 群は、OPT-80 錠プラセボ及び塩酸 VCM 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 (目標、登録及び解析対象) :

目標例数

210 例 (OPT-80 群, VCM 群 各 105 例)

治験薬投与例数

212 例 (OPT-80 群 104 例, VCM 群 108 例)

診断及び主要な組み入れ基準 :

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 (VCM, メトロニダゾール [metronidazole : MTZ] 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 MTZ 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  $> 30 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , 体温  $> 40^\circ\text{C}$ , 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
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 (VCM, MTZ 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 MTZ 及び VCM 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. VCM に対する過敏症を有する患者
13. OPT-80 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（Contract Research Organization : CRO）、治験施設支援機関（Site Management Organization : SMO）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相当と判断した患者

#### 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬は、OPT-80 錠 200 mg 及び OPT-80 錠プラセボから構成された。

OPT-80 群に割り付けられた患者には OPT-80 錠（400 mg/日）を、VCM 群に割り付けられた患者には OPT-80 錠プラセボを、1回1錠1日2回経口投与した（患者の状況に応じた投与間隔とするが、目安として12時間間隔とした）。

製造ロット番号

OPT-80 錠 200 mg : ■■■■, ■■■■  
OPT-80 錠プラセボ : ■■■■, ■■■■

#### 治療期間：

10日間

治験薬初回投与は、OPT-80 群は OPT-80 錠及び VCM プラセボ、VCM 群は OPT-80 錠プラセボ及び VCM 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。

OPT-80 群			VCM 群		
	OPT-80 錠	VCM プラセボ		OPT-80 錠プラセボ	VCM 散
1 回目	●	△	1 回目	○	▲
2 回目		△	2 回目		▲
3 回目	●	△	3 回目	○	▲
4 回目		△	4 回目		▲

**対照薬, 用量及び投与方法, ロット番号 :**

対照薬は, 塩酸 VCM 散 0.5 g 及び VCM プラセボ用の空バイアルから構成された。VCM プラセボは, 実施医療機関の一般診療で VCM 散の溶解に使用している溶解液を使用した。また, VCM 散及び VCM プラセボはシロップ等で必ず矯味した。

OPT-80 群に割り付けられた患者には VCM プラセボを, VCM 群に割り付けられた患者には VCM 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, 目安として 6 時間間隔とした)。

製造ロット番号

塩酸 VCM 散 0.5 g : ■■■, ■■■, ■■■

VCM プラセボ : ■■■, ■■■

**評価基準 :**

**有効性評価項目**

**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)

**薬物動態評価項目**

OPT-80 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

**安全性評価項目**

有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 12 誘導心電図 (QT 評価)

**統計手法 :**

## 有効性

### 主要評価項目

主要な解析として、Full Analysis Set (FAS) を対象に、OPT-80 群及び VCM 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 (OPT-80 群-VCM 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、OPT-80 群の VCM 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

OPT-80 群及び VCM 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 (OPT-80 群-VCM 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

OPT-80 群及び VCM 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 (OPT-80 群-VCM 群) とその 95%信頼区間を算出した。

- CDAD 再発までの期間

OPT-80 群及び VCM 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 パーセント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

OPT-80 群及び VCM 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 パーセント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

OPT-80 群及び VCM 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。

### 薬物動態

評価時期別に OPT-80 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 OPT-80 及び OP-1118 濃度の影響を検討した。

## 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。

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。

## 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 (OPT-80 錠又は OPT-80 錠プラセボを 6 回以上、VCM プラセボ又は VCM 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「OPT-80 錠又は OPT-80 錠プラセボを 6 回以上、VCM プラセボ又は VCM 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 MTZ 無効判定の最低服薬日数及び Per Protocol Set (PPS) の無効判定の最低服薬回数として規定しているとおおり、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 OPT-80 錠又は OPT-80 錠プラセボ 6 回未満、VCM プラセボ又は VCM 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。

## 結果の要約／結論：

### 試験対象：

治験参加に同意した 227 例のうち、215 例が OPT-80 群又は VCM 群に無作為に割り付けられ、OPT-80 群の 104 例及び VCM 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、OPT-80 群 92 例及び VCM 群 100 例であり、OPT-80 群 12 例及び VCM 群 8 例が投与期間中に治験を中止した。中止理由は、OPT-80 群では有害事象 (6 例, 5.8%)、VCM 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 VCM 群と比べて OPT-80 群で多かった。

治験薬の投与を完了した患者のうち、OPT-80 群の 83 例及び VCM 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、OPT-80 群 68 例及び VCM 群 70 例であり、OPT-80 群 15 例及び VCM 群 23 例が後観察期間に治験を中止した [図 1]。

OPT-80 群及び VCM 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 1]。PPS からは、OPT-80 群 13 例及び VCM 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、VCM 群(7例, 6.5%)と比べて OPT-80 群 (10 例, 9.6%) でやや多かった。

#### 人口統計学的及び他のベースラインの特性

FAS での人口統計学的及び他の基準値を [表 2] に示す。年齢の平均値は、OPT-80 群 74.0 歳及び VCM 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、OPT-80 群 58.7%及び VCM 群 68.5%であり、VCM 群と比べて OPT-80 群で低かった。体格指数 (Body Mass Index : BMI) の平均値は、OPT-80 群 21.45 kg/m<sup>2</sup> 及び VCM 群 20.83 kg/m<sup>2</sup> であった。CDAD の重症度は、OPT-80 群では軽度・中等度 76.0%及び重度 24.0%, VCM 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、OPT-80 群 13.5%及び VCM 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。

スクリーニング時に培養された 191 株の *C. difficile* に対する OPT-80 の MIC は  $\leq 0.004 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ 、90%最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration 90% : MIC<sub>90</sub>) は  $0.12 \mu\text{g/mL}$  であった。MIC<sub>90</sub> の算出は追加解析として実施した。

#### 有効性／薬物動態の結果：

##### 有効性

##### 主要評価項目

- CDAD 治癒維持率について、OPT-80 群の VCM 群に対する非劣性は検証されなかった。しかし、CDAD 治癒維持率は、VCM 群よりも OPT-80 群で高く、PPS-G での群間差 (OPT-80 群-VCM 群) の 95%信頼下限は-10%を上回った。
  - 主たる解析対象集団である FAS での CDAD 治癒維持率は、OPT-80 群 67.3%及び VCM 群 65.7%であった。群間差 (OPT-80 群-VCM 群) 及び 95%信頼区間は 1.2% (-11.3%, 13.7%) であり、差の 95%信頼下限が非劣性マージンの-10%を上回らなかった。
  - PPS-G での CDAD 治癒維持率は、OPT-80 群 74.1%及び VCM 群 69.5%であった。群間差 (OPT-80 群-VCM 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 3]。
  - 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 OPT-80 錠又は OPT-80 錠プラセボ 6 回未満、VCM プラセボ又は VCM 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 VCM 群より OPT-80 群で多かった。mFAS での CDAD 治癒維持率は、OPT-80 群 72.2%及び VCM 群 67.0%であった。群間差 (OPT-80 群-VCM 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 4)。

- CDAD 治癒維持率の点推定値は、FAS, PPS-G 及び mFAS のいずれでも、VCM 群より OPT-80 群で高かった。

### 副次評価項目

- 投与終了時点の CDAD 治癒率は、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 CDAD 治癒率は、FAS では OPT-80 群 83.7%及び VCM 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%であった (表 5, 表 6)。
  - FAS での投与終了時点の CDAD 治癒率は、VCM 群と比べて OPT-80 群でやや低かった。PPS 及び mFAS でも、VCM 群と比べて OPT-80 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。
- 後観察期間中の CDAD 再発率は、VCM 群よりも OPT-80 群で低かった。
  - FAS-R での後観察期間中の CDAD 再発率は、OPT-80 群 19.5%及び VCM 群 25.3%であった。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 7, 表 8)。
- CDAD 再発までの期間は、VCM 群と比べて OPT-80 群でやや長かった。
  - FAS-R での CDAD 再発までの期間の 10 パーセントイル値は、OPT-80 群で 11.0 日及び VCM 群で 8.0 日であった。PPS-R 及び mFAS-R でも、VCM 群より OPT-80 群で長かった。
- 下痢消失までの期間は、両投与群で同程度であった。
  - FAS での下痢消失までの期間の中央値は、OPT-80 群で 4.0 日、VCM 群で 3.0 日であった。PPS 及び mFAS でも、FAS と同様の結果であった。
- 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。後観察期間中の菌消失率は、VCM 群と比べて OPT-80 群でやや高かった。

### 薬物動態

- OPT-80 反復投与後 Day 10~11 (最終投与後 3~5 時間) の血漿中 OPT-80 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 OPT-80 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 OPT-80 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。

- OPT-80 反復投与後 Day 10~11 (最終投与後 24 時間以内) の糞中 OPT-80 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。

#### 安全性の結果：

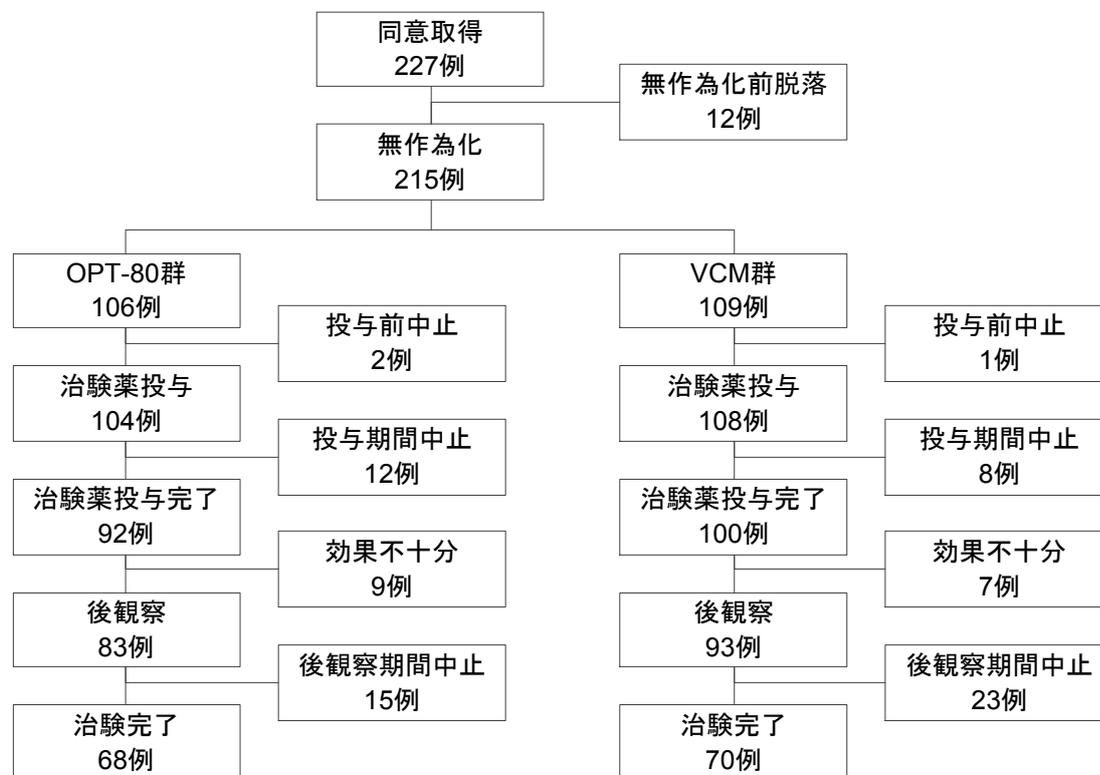
- 有害事象の発現割合は、OPT-80 群 70.2% (73/104 例) 及び VCM 群 70.4% (76/108 例)、副作用の発現割合は、OPT-80 群 8.7% (9/104 例) 及び VCM 群 8.3% (9/108 例) であり、いずれも両投与群で同程度であった。
- いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象のうち、発現割合に 2 倍以上の差があった有害事象は、悪心 (OPT-80 群 3.8%, VCM 群 1.9%, 以下同順)、背部痛 (3.8%, 0.9%), 尿路感染 (2.9%, 10.2%), 挫傷 (2.9%, 0.9%), 紅斑 (2.9%, 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 9**。
- 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、OPT-80 群 15.4% (16/104 例) 及び VCM 群 13.0% (14/108 例) であり、両投与群で同程度であった **表 10**。
- 治験薬投与中止に至った有害事象は、OPT-80 群の 6 例 (5.8%) 及び VCM 群の 1 例 (0.9%) にみられ、発現割合は VCM 群と比べて OPT-80 群で高かった **表 11**。治験薬投与中止に至った副作用は、OPT-80 群の 2 例に 3 件 (嘔吐, 妄想, 心室細動) みられた。
- 臨床検査値, バイタルサイン及び心電図の経時的変化に、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 OPT-80 及び OP-1118 濃度の傾きは、いずれも有意でなかった。

#### 結論：

- CDAD 患者に OPT-80 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、OPT-80 の VCM 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 (OPT-80 群-VCM 群) の 95%信頼下限は非劣性マージンの-10%を上回った。
- OPT-80 の有効性を VCM 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、OPT-80 が日本人の CDAD 患者で有効であることが示唆された。
- OPT-80 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的大きな問題はみられなかった。

報告書の日付：2017 年 06 月 28 日

図 1 患者の内訳



Source: 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 1 解析対象集団の内訳 (無作為化された症例)

	OPT-80 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 <sup>a</sup>	104 (98.1)	108 (99.1)
FAS <sup>b</sup>	104 (98.1)	108 (99.1)
後観察期間までの再発率を評価する FAS (FAS-R) <sup>c</sup>	87 (82.1)	95 (87.2)
PPS <sup>d</sup>	91 (85.8)	96 (88.1)
後観察期間までの再発率を評価する PPS (PPS-R) <sup>e</sup>	75 (70.8)	87 (79.8)
治癒維持率を評価する PPS (PPS-G) <sup>f</sup>	85 (80.2)	95 (87.2)
PKAS <sup>g</sup>	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: OPT-80 錠又は OPT-80 錠プラセボを 6 回以上, VCM プラセボ又は VCM 散を 12 回以上 治癒: OPT-80 錠又は OPT-80 錠プラセボを 16 回以上, VCM プラセボ又は VCM 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: Table 12.1.1.2

表 2 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)

	OPT-80 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 <sup>a</sup> , kg/m <sup>2</sup>			
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)
MTZ 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
平均値 (SD)	5.8 (6.3)	5.6 (3.9)	5.7 (5.2)

	OPT-80 群 (N=104)	VCM 群 (N=108)	合計 (N=212)
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 <sup>b</sup> , 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 <sup>c</sup> , 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 <sup>d</sup> , mL/min/1.73m <sup>2</sup> ), 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 <sup>e</sup> , 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 <sup>f</sup> ), 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<sup>2</sup>) = 体重(kg) ÷ [身長(cm) ÷ 100]<sup>2</sup>

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<sup>2</sup>) = 194 × 年齢<sup>-0.287</sup> × クレアチニン<sup>-1.094</sup> (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: Table 12.1.2.1.1

表 3 CDAD 治癒維持率 (FAS 及び PPS-G)

	FAS		PPS-G	
	OPT-80 群 (N=104)	VCM 群 (N=108)	OPT-80 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 <sup>a</sup>	1.2%		3.9%	
CDAD 治癒維持率の差の95%信頼区間 <sup>a</sup>	(-11.3%, 13.7%)		(-9.1%, 16.8%)	

a: 差(OPT-80 群-VCM 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: Table 12.3.1.1, Table 12.3.1.2.2

表 4 CDAD 治癒維持率 (mFAS)

	OPT-80 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 <sup>a</sup>	4.6%	
CDAD 治癒維持率の差の95%信頼区間 <sup>a</sup>	(-7.9%, 17.1%)	

a: 差(OPT-80 群-VCM 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: Table 12.3.1.5.1

表 5 投与終了時点の CDAD 治癒率 (FAS 及び PPS)

	FAS		PPS	
	OPT-80 群 (N=104)	VCM 群 (N=108)	OPT-80 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 <sup>a</sup>	-4.4%		-2.6%	
投与終了時点の CDAD 治癒率の差の95%信頼区間 <sup>a</sup>	(-13.8%, 5.0%)		(-11.3%, 6.0%)	

a: 差(OPT-80 群-VCM 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: Table 12.3.2.1.2.1, Table 12.3.2.1.2.2

表 6 投与終了時点の CDAD 治癒率 (mFAS)

	OPT-80 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 <sup>a</sup>	-1.0%	
投与終了時点の CDAD 治癒率の差の 95%信頼区間 <sup>a</sup>	(-9.6%, 7.6%)	

a: 差(OPT-80 群-VCM 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: Table 12.3.2.1.5.2

表 7 後観察期間中の CDAD 再発率 (FAS-R 及び PPS-R)

	FAS-R		PPS-R	
	OPT-80 群 (N=87)	VCM 群 (N=95)	OPT-80 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 <sup>a</sup>	-4.9%		-6.6%	
後観察期間中の CDAD 再発率の差の 95%信頼区間 <sup>a</sup>	(-16.7%, 7.0%)		(-18.6%, 5.4%)	

a: 差(OPT-80 群-VCM 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: Table 12.3.2.2.2.1, Table 12.3.2.2.2.2

表 8 後観察期間中の CDAD 再発率 (mFAS-R)

	OPT-80 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 <sup>a</sup>	-5.6%	
後観察期間中の CDAD 再発率の差の 95%信頼区間 <sup>a</sup>	(-17.5%, 6.2%)	

a: 差(OPT-80 群-VCM 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: Table 12.3.2.2.5.2

表 9 器官分類別症状別有害事象／いずれかの投与群において 2%以上の症例で発現した有害事象 (SAF)

MedDRA/J v16.1 器官別大分類 基本語	OPT-80 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)
発熱性好中球減少症	1 (1.0)	3 (2.8)
胃腸障害	22 (21.2)	31 (28.7)
便秘	6 (5.8)	7 (6.5)
下痢	2 (1.9)	3 (2.8)
痔核	3 (2.9)	2 (1.9)
悪心	4 (3.8)	2 (1.9)
嘔吐	3 (2.9)	4 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (14.4)	11 (10.2)
倦怠感	1 (1.0)	4 (3.7)
発熱	5 (4.8)	6 (5.6)
肝胆道系障害	2 (1.9)	4 (3.7)
肝機能異常	1 (1.0)	3 (2.8)
感染症および寄生虫症	28 (26.9)	39 (36.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	13 (12.5)	21 (19.4)
尿路感染	3 (2.9)	11 (10.2)
傷害、中毒および処置合併症	7 (6.7)	6 (5.6)
挫傷	3 (2.9)	1 (0.9)
臨床検査	5 (4.8)	7 (6.5)
肝機能検査異常	0 (0.0)	3 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	5 (4.8)	4 (3.7)
背部痛	4 (3.8)	1 (0.9)
神経系障害	4 (3.8)	4 (3.7)
浮動性めまい	1 (1.0)	3 (2.8)
精神障害	4 (3.8)	4 (3.7)
譫妄	3 (2.9)	2 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	16 (15.4)	14 (13.0)
接触性皮膚炎	4 (3.8)	3 (2.8)
紅斑	3 (2.9)	1 (0.9)
そう痒症	3 (2.9)	2 (1.9)
皮膚剥脱	3 (2.9)	1 (0.9)

Source: Table 12.6.1.10

表 10 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	OPT-80 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: Table 12.6.1.6

表 11 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	OPT-80 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)
腠液漏出	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: Table 12.6.1.8