

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2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

ポリペプチド系抗生物質製剤
注射用コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム

オルドレブ 点滴静注用150mg

ALDREB for Injection 150mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、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バイアル中のコリスチンメタンサルホン酸ナトリウム含量： コリスチン（別名：ポリミキシンE）として172.5mg（力価）
一般名	和名：コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム（JAN） 洋名：Colistin Sodium Methanesulfonate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2015年3月26日 薬価基準収載年月日：2015年5月20日 発売年月日：2015年5月25日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2022年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	11. 力価	9
1. 開発の経緯	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
II. 名称に関する項目	3	14. その他	9
1. 販売名	3	V. 治療に関する項目	10
(1) 和名	3	1. 効能又は効果	10
(2) 洋名	3	2. 用法及び用量	10
(3) 名称の由来	3	3. 臨床成績	11
2. 一般名	3	(1) 臨床データパッケージ	11
(1) 和名(命名法)	3	(2) 臨床効果	11
(2) 洋名(命名法)	3	(3) 臨床薬理試験	12
(3) ステム	3	(4) 探索的試験	12
3. 構造式又は示性式	3	(5) 検証的試験	12
4. 分子式及び分子量	4	(6) 治療的使用	12
5. 化学名(命名法)	4	VI. 薬効薬理に関する項目	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	13
7. CAS登録番号	4	2. 薬理作用	13
III. 有効成分に関する項目	5	(1) 作用部位・作用機序	13
1. 物理化学的性質	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	13
(1) 外観・性状	5	(3) 作用発現時間・持続時間	16
(2) 溶解性	5	VII. 薬物動態に関する項目	17
(3) 吸湿性	5	1. 血中濃度の推移・測定法	17
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(1) 治療上有効な血中濃度	17
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) 最高血中濃度到達時間	17
(6) 分配係数	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	17
(7) その他の主な示性値	5	(4) 中毒域	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(5) 食事・併用薬の影響	19
3. 有効成分の確認試験法	5	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	20
4. 有効成分の定量法	6	2. 薬物速度論的パラメータ	20
IV. 製剤に関する項目	7	(1) 解析方法	20
1. 剤形	7	(2) 吸収速度定数	20
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(3) バイオアベイラビリティ	20
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	7	(4) 消失速度定数	20
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	7	(5) クリアランス	20
2. 製剤の組成	7	(6) 分布容積	20
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	(7) 血漿蛋白結合率	20
(2) 添加物	7	3. 吸収	20
(3) 電解質の濃度	7	4. 分布	21
(4) 添付溶液の組成及び容量	7	(1) 血液-脳関門通過性	21
(5) その他	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	21
3. 注射剤の調製法	7	(3) 乳汁への移行性	21
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(4) 髄液への移行性	21
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	(5) その他の組織への移行性	21
6. 溶解後の安定性	8		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
8. 生物学的試験法	9		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9		
10. 製剤中の有効成分の定量法	9		

5. 代謝	21	(4) その他の特殊毒性	33
(1) 代謝部位及び代謝経路	21		
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	22		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22		
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22		
6. 排泄	22		
(1) 排泄部位及び経路	22		
(2) 排泄率	22		
(3) 排泄速度	22		
7. トランスポーターに関する情報	22		
8. 透析等による除去率	22		
VII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	23		
1. 警告内容とその理由	23		
2. 禁忌内容とその理由	23		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23		
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23		
5. 重要な基本的注意とその理由	24		
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24		
(1) 合併症・既往歴等のある患者	24		
(2) 腎機能障害患者	25		
(3) 肝機能障害患者	25		
(4) 生殖能を有する者	25		
(5) 妊婦	25		
(6) 授乳婦	25		
(7) 小児等	25		
(8) 高齢者	26		
7. 相互作用	26		
(1) 併用禁忌とその理由	26		
(2) 併用注意とその理由	26		
8. 副作用	27		
(1) 重大な副作用と初期症状	27		
(2) その他の副作用	28		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28		
10. 過量投与	29		
11. 適用上の注意	29		
12. その他の注意	29		
(1) 臨床使用に基づく情報	29		
(2) 非臨床試験に基づく情報	29		
VIII. 非臨床試験に関する項目	30		
1. 薬理試験	30		
(1) 薬効薬理試験	30		
(2) 副次的薬理試験	30		
(3) 安全性薬理試験	30		
(4) その他の薬理試験	31		
2. 毒性試験	31		
(1) 単回投与毒性試験	31		
(2) 反復投与毒性試験	32		
(3) 生殖発生毒性試験	32		
IX. 管理的事項に関する項目	34		
1. 規制区分	34		
2. 有効期間又は使用期限	34		
3. 貯法・保存条件	34		
4. 薬剤取扱い上の注意点	34		
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	34		
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	34		
(3) 調剤時の留意点について	34		
5. 承認条件等	35		
6. 包装	35		
7. 容器の材質	35		
8. 同一成分・同効薬	35		
9. 国際誕生年月日	35		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35		
11. 薬価基準収載年月日	35		
12. 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	35		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	36		
14. 再審査期間	36		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36		
16. 各種コード	36		
17. 保険給付上の注意	36		
X I. 文献	37		
1. 引用文献	37		
2. その他の参考文献	38		
X II. 参考資料	39		
1. 主な外国での発売状況	39		
2. 海外における臨床支援情報	40		
(1) 妊婦に関する海外情報	40		
(2) 小児等に関する記載	41		
X III. 備考	42		
その他の関連資料	42		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

コリスチンはサイクリックポリペプチド系の抗菌薬であり、福島県伊達郡掛田町の土壌中の有芽細胞菌から精製された新規の抗生物質として、1950年に小山らにより報告された¹⁾。コリスチンは、当初硫酸塩及び塩酸塩として開発されたが、低毒性の誘導体が検索された結果、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム（CMS-Na）が開発された。その後1960年代から1970年代にかけてグラム陰性桿菌感染症の治療に用いられたが、腎機能障害や神経毒性の頻度が高いこと²⁾、 β -ラクタムやアミノグリコシドなど安全性が高く有効な抗菌薬が新たに開発されたことにより、CMS-Na注射剤は国内市場から姿を消し、経口剤及び外用剤のみが市販されていた。

近年、多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター・バウマニなど多剤耐性グラム陰性桿菌感染症による感染症が増加したことにより、CMS-Na注射剤が治療薬として見直され、他の抗菌薬に耐性を示す菌株による感染症における最終救済薬になるとの評価が得られている。海外の標準的な教科書やガイドラインには、グラム陰性桿菌、とくに多剤耐性緑膿菌感染症及び多剤耐性アシネトバクター・バウマニ感染症の治療に際し、CMS-Na注射剤を用いた治療が推奨されている。また、国内においても呼吸器感染症に関するガイドライン・成人院内肺炎診療ガイドライン及び抗菌薬使用のガイドラインに、本邦未承認であったCMS-Na注射剤が紹介されていた。

このような状況の中、2009年6～8月に「医療上の必要性の高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見募集」が実施され、CMS-Na注射剤については社団法人日本化学療法学会から多剤耐性グラム陰性桿菌による各種感染症を効能又は効果として開発すべき薬剤であるとの要望が提出された。当該要望の内容は第3回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（2010年4月27日開催）においても支持され、2010年5月に開発企業を募集する医薬品の1つとして公表された。グラクソ・スミスクライン株式会社は厚生労働省に対して開発意思の申し出を行い、日本人健康成人男性を対象とした第I相試験を実施後、2015年3月26日に下記の効能又は効果、用法及び用量にて製造販売承認を取得した。

なお、本剤は希少疾病用医薬品として、2010年11月10日付けで指定を受けている。

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

コリスチンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属

ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

〈適応症〉

各種感染症

6. 用法及び用量

通常、成人には、コリスチンとして1回1.25～2.5mg（力価）/kgを1日2回、30分以上かけて点滴静注する。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属のいずれの多剤耐性菌に対しても抗菌力を示したとの報告がある。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照）
2. 海外臨床試験成績から求めた多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクター属など多剤耐性グラム陰性桿菌感染症に対する CMS-Na 注射剤の併合した臨床の有効率は 71%（27 試験）、微生物学的効果の菌消失率は 58%（15 試験）及び致死率は 32%（28 試験）であり CMS-Na 注射剤の臨床の有効性が示された。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）
3. 多剤耐性グラム陰性桿菌患者を対象とした 6 つの海外臨床試験において、主な有害事象（本薬との関連性の有無にかかわらず発現した事象）として腎機能障害、神経系障害が認められた。6 試験を合算した各事象の発現割合は腎機能障害 21%（53/248 例）、神経系障害 2%（6/276 例）であった。また、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの重大な副作用として、腎不全、腎機能障害、呼吸窮迫、無呼吸、偽膜性大腸炎が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan:RMP）について

オールドレブ点滴静注用 150mg は、医薬品リスク管理計画（RMP）が策定されている（2022 年 12 月現在）。概要を下記に示す。

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】												
<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害 ・神経毒性 ・偽膜性大腸炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 												
有効性に関する検討事項														
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における有効性 														
↓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> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> <tr> <td>通常 of 医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討（及び実行） </td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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> <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし </td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常 of 医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討（及び実行） 	追加の医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 	有効性に関する調査・試験の計画の概要	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 	<table border="1"> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> <tr> <td>通常 of リスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・電子添文による情報提供 </td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・該当せず </td> </tr> </table>	リスク最小化計画の概要	通常 of リスク最小化活動	<ul style="list-style-type: none"> ・電子添文による情報提供 	追加のリスク最小化活動	<ul style="list-style-type: none"> ・該当せず
医薬品安全性監視計画の概要														
通常 of 医薬品安全性監視活動														
<ul style="list-style-type: none"> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討（及び実行） 														
追加の医薬品安全性監視活動														
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 														
有効性に関する調査・試験の計画の概要														
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 														
リスク最小化計画の概要														
通常 of リスク最小化活動														
<ul style="list-style-type: none"> ・電子添文による情報提供 														
追加のリスク最小化活動														
<ul style="list-style-type: none"> ・該当せず 														
		提出年月：2022 年 10 月												

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

オルドレブ点滴静注用 150mg

(2) 洋名

ALDREB for Injection 150mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

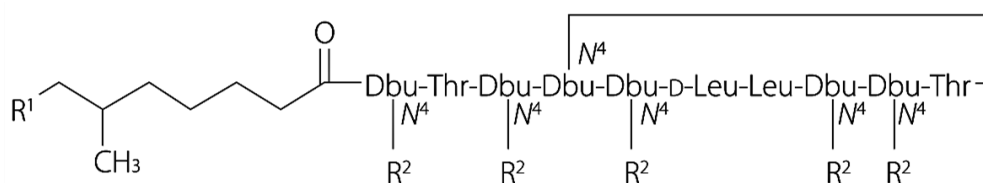
Colistin Sodium Methanesulfonate（JAN）

colistimethate sodium（INN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

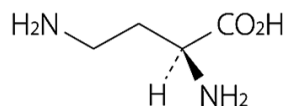


コリスチン A メタンサルホン酸ナトリウム：

$R^1 = \text{CH}_3$

$R^2 = \text{---SO}_3\text{Na}$

Dbu=

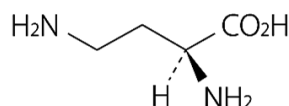


コリスチン B メタンサルホン酸ナトリウム：

$R^1 = \text{H}$

$R^2 = \text{---SO}_3\text{Na}$

Dbu=



本品はコリスチン A メタンサルホン酸ナトリウム及びコリスチン B メタンサルホン酸ナトリウムの混合物である。

Ⅱ. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式：コリスチン A メタンスルホン酸ナトリウム： $C_{58}H_{105}N_{16}O_{28}S_5Na_5$

コリスチン B メタンスルホン酸ナトリウム： $C_{57}H_{103}N_{16}O_{28}S_5Na_5$

分子量：コリスチン A メタンスルホン酸ナトリウム：1749.82

コリスチン B メタンスルホン酸ナトリウム：1735.79

5. 化学名（命名法）

不明

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CL（コリスチン）、CMS、CMS-Na、GW402007

7. CAS 登録番号

8068-28-8

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～ほぼ白色の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール（95）にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品 0.2g を水 20mL に溶かし、30 分間放置したときの pH は 6.5～8.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの安定性（長期保存試験）

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	プラスチック栓で密閉したアルミニウム製容器で保存	60 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、pH、乾燥減量、無菌、発熱性物質、定量

コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの安定性（加速試験）

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃/75%RH	プラスチック栓で密閉したアルミニウム製容器で保存	6 ヶ月	変化なし

試験項目：性状、pH、遊離コリスチン、乾燥減量、無菌、定量

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

薄層クロマトグラフィー

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の定量法

微生物学的力価試験法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：注射剤

外観：バイアル

性状：白色～淡黄色の塊（凍結乾燥ケーキ）である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：6.5～8.5（1w/v%水溶液）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中のコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム含量：コリスチン（別名：ポリミキシン E）として 172.5mg*（力価）

*：調製時の損失を考慮に入れ、1 バイアルから 150mg（力価）（450 万国際単位（IU）に相当）を投与可能な量として確保するため過量充てんされている。

(2) 添加物

該当しない

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

本剤 1 バイアルに注射用水又は生理食塩液 2mL を加え、泡立たないように穏やかに溶解し溶解液とする（溶解液の濃度は 75mg（力価）/mL である）。この溶解液を生理食塩液等で希釈し、通常 50mL の点滴静注用液とする。

本剤を他の薬剤と配合しないこと。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 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°C/60%RH	無色ガラス製バイアル	0、3、6、9、 12、18、24、 36、48 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH		0、1、2、3、 6 ヶ月	変化なし
苛酷試験（光）	曝光 ^{注1）、注2）}	無色ガラス製バイアル	-	変化なし
苛酷試験（高温）	50°Cで7日間保存後、 60°Cで1日間保存	無色ガラス製バイアル	-	変化なし
苛酷試験（凍結融解）	-20°Cで2日間保存後、 40°C/75%RHで2日間 保存	無色ガラス製バイアル	-	変化なし

長期保存試験及び加速試験の試験項目：性状、不溶性微粒子、不溶性異物、再調製時間、溶状、遊離コリスチン、pH、乾燥減量、含量、無菌（長期保存試験の9、18 ヶ月及び加速試験の1、2 ヶ月では実施しない）、エンドトキシン（長期保存試験の9、18 ヶ月及び加速試験の1、2 ヶ月では実施しない）

苛酷試験の試験項目：性状、不溶性微粒子、不溶性異物、再調製時間、溶状、遊離コリスチン、pH、乾燥減量（苛酷試験（光）の溶液状態では実施しない）、含量

注1) 成り行き湿度

注2) 白色蛍光ランプで総照度 120 万 lux・hr 以上及び近紫外光ランプで総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上の光を照射した。

6. 溶解後の安定性

バイアル中の本剤を注射用水 2.0mL 又は生理食塩液 2.0mL に溶かし、倒立状態で 2～8°C 又は 20～25°C で保存し、試験開始時、24 時間後及び 7 日間後の pH、不溶性異物、溶状、不溶性微粒子及び含量を測定した。いずれの測定結果も規格の範囲内であり、本剤を注射用水 2.0mL 又は生理食塩液 2.0mL に溶かした場合でも、2～8°C 又は 20～25°C で 7 日間は安定であった。

以上の試験結果に加え、バイアル中の本剤を注射用水 2.0mL 又は生理食塩液 2.0mL に溶かした液を更に希釈し全量 50mL としたもの（濃度：3mg（力価）/mL）について、20～25°C で保存し、試験開始時及び 24 時間後の pH、不溶性異物、溶状、不溶性微粒子及び含量について測定した。

なお、希釈液には以下を用いた。

- ・ 注射用水
- ・ 生理食塩液
- ・ ブドウ糖を 5% 含有する生理食塩液
- ・ 5% ブドウ糖水溶液
- ・ 乳酸リンゲル液
- ・ 10% 転化糖液
- ・ ソルデム 3a（ブドウ糖-電解質液）

含量においてばらつきが認められたが、希釈による測定への影響と考えられ、許容できる範囲であると判断した。その他の試験項目については経時的な変化は認められなかった。以上のことから、本剤の溶解液を更に希釈液で全量 50mL とした液においても、20～25°C で 24 時間保存した場合、安定であることが確認できた。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤は他の薬剤との配合変化試験を行っていないため、他剤と配合しないこと。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照

8. 生物学的試験法

本剤の力価は、穿孔平板法により試験菌として *Bordetella bronchiseptica* ATCC を用いて測定する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法
薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

微生物学的力価試験法

11. 力価

1 バイアル中コリスチン（別名：ポリミキシンE）として 172.5mg*（力価）

*：調製時の損失を考慮に入れ、1 バイアルから 150mg（力価）（450 万国際単位（IU）に相当）を投与可能な量として確保するため過量充てんされている。

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程でコリスチンメタンサルホン酸ナトリウム由来の夾雑物が混入する可能性がある。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈適応菌種〉

コリスチンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属

ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

〈適応症〉

各種感染症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 β -ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系の3系統の抗菌薬に耐性を示す感染症の場合にのみ本剤を使用すること。

5.2 原則としてコリスチン及び上記3系統の抗菌薬に対する感受性を確認した上で本剤を使用すること。

(解説)

5.1 本剤の適応菌種における耐性の規定に関し、投与対象をより明確にするために設定した。

5.2 本剤の臨床的位置付けと異なる臨床使用を避けるため、感受性を確認した上で本剤を使用することを原則とした。

2. 用法及び用量

通常、成人には、コリスチンとして1回1.25～2.5mg(力価)/kgを1日2回、30分以上かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤はグラム陽性菌、ブルセラ属、バークホルデリア属、ナイセリア属、プロテウス属、セラチア属、プロビデンシア属及び嫌気性菌に対しては抗菌活性を示さないため、これらの菌種との重複感染が明らかである場合、これらの菌種に抗菌作用を有する抗菌薬と併用すること。

7.2 高齢者あるいは腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら、下表を目安として用法及び用量の調節を考慮すること。[8.4、9.2、9.8、16.6.1参照]

参考：腎機能に対応する用法及び用量の目安

クレアチニンクリアランス (mL/min)	用法及び用量
≥80	1回1.25～2.5mg(力価)/kgを1日2回投与
50～79	1回1.25～1.9mg(力価)/kgを1日2回投与
30～49	1回1.25mg(力価)/kgを1日2回又は1回2.5mg(力価)/kgを1日1回投与
10～29	1回1.5mg(力価)/kgを36時間ごとに投与

(解説)

7.1 本剤が抗菌活性を示さない菌種について具体的に列挙し、重複感染が明らかである場合は、これらの菌種に抗菌作用を有する抗菌薬と併用するよう注意喚起が必要なことから設定した。

7.2 本剤は主として腎臓から排泄されるため、特に、腎機能低下患者での血漿中コリスチン濃度は腎機能正常者よりも上昇する可能性がある。高齢者あるいは腎機能障害患者に本剤を投与する際には、用法及び用量を調節する必要があると考えられるため、患者の腎機能に応じた本剤の用法及び用量の目安を設定した。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

Phase	試験番号	試験の目的	治験デザイン	対象	用法及び用量	被験者数
国内 第 I 相	LOC114490	安全性 忍容性 薬物動態	ランダム化、 プラセボ対 照、二重盲検、 単回及び反復 投与試験	日本人 健康成 人	コリスチン 2.5mg/kg (力価)を 0.5 時間か けて単回静脈内投与 及び 12 時間間隔で 5 回静脈内投与	22 例

(2) 臨床効果

海外において実施された、多剤耐性グラム陰性桿菌感染症患者を対象とした試験の結果は以下のとおりである。

海外臨床試験成績

コリスチン 用法及び用量*	症例数	臨床効果
2.5-5mg/kg/日 1 日 2~3 回 ³⁾	60 例	58% (35/60 例)
5mg/kg/日 1 日 2 回 ⁴⁾	23 例	61% (14/23 例)
2.5-5mg/kg/日 1 日 3 回 ⁵⁾	21 例	57% (12/21 例)
2.5-5mg/kg/日 1 日 3 回 ⁶⁾	78 例	77% (60/78 例)
5mg/kg/日 1 日 2~4 回 ⁷⁾	31 例	52% (16/31 例)
5mg/kg/日 — ⁸⁾	115 例	51% (59/115 例)

*：腎機能により調節されている場合、最高用量を記載した。本剤の承認用量は、通常、成人には、コリスチンとして 1 回 1.25~2.5mg (力価) /kg を 1 日 2 回点滴静注である。

—：不明 (文献に記載されていない)

3) Levin AS, et al. : Clin Infect Dis. 1999 ; 28 : 1008-1011.

4) Linden PK, et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 37 : 154-160.

5) Garnacho-Montero J, et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 36 : 1111-1118.

6) Kallel H, et al. : Int J Antimicrob Agents. 2006 ; 28 : 366-369.

7) Hachem RY, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2007 ; 51 : 1905-1911.

8) Cheng CY, et al. : Int J Antimicrob Agents. 2010 ; 35 : 297-300.

本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、コリスチンとして1回1.25~2.5mg (力価) /kgを1日2回、30分以上かけて点滴静注する。」である。

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

日本人健康成人 22 例を対象とした第 I 相試験 (LOC114490 試験) でコリスチンの 2.5mg/kg (力価) (以下、本剤) を単回及び 1 日 2 回 2.5 日間静脈内投与した結果、22 例のうち、10 例 18 件 (プラセボ : 3 例 6 件、本剤 : 7 例 12 件) に、本剤と因果関係がある有害事象が認められた。すべての有害事象は軽度で、発現頻度はプラセボ投与例と本剤投与例で同程度であった。バイタルサイン及び 12 誘導心電図に、臨床的に意義のある異常所見及び変動は認められなかった。死亡例及び重篤な有害事象の発現はなかった。

社内資料

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、コリスチンとして 1 回 1.25~2.5mg (力価) /kg を 1 日 2 回、30 分以上かけて点滴静注する。」である。

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

ポリミキシン B

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

コリスチンの抗菌活性の標的は細菌外膜であり、コリスチン（カチオン性ポリペプチド）が細菌外膜に結合すると、グラム陰性菌の外膜に存在するアニオン性のリポポリサッカライド（LPS）分子とコリスチンとの間の静電的相互作用により細菌外膜の安定性が低下する⁹⁾。さらに、コリスチン自体が、負の電荷を持つ LPS において通常分子を安定化させているカルシウムイオン（Ca²⁺）及びマグネシウムイオン（Mg²⁺）に置き換わることで、細菌外膜に局所的な障害を起こす⁹⁾。このようなコリスチンの作用により細菌細胞表層の透過性が上昇し、細胞内物質が流出することで殺菌活性を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗菌作用

いずれも多剤耐性の緑膿菌^{10)、11)}、アシネトバクター・バウマニ¹²⁾、エンテロバクター・クロアカ¹³⁾、シトロボクター属¹⁴⁾並びに肺炎桿菌カルバペネマーゼ産生¹⁵⁾及びニューデリー・メタロ-β-ラクタマーゼ 1 産生¹⁶⁾の肺炎桿菌に対して抗菌力を示したとの報告がある（*in vitro*）。

<臨床で分離された緑膿菌の感受性>

本邦において 2007～2008 年に 139 名の患者から分離された緑膿菌株の各種抗菌薬に対する感受性を測定した結果、血液及びその他の組織からの分離菌それぞれ 83 及び 35 株のコリスチンに対する感受性は、MIC range で 0.25～4μg/mL、MIC₉₀ で 2μg/mL、感受性率（MIC：≤2μg/mL）で 96～97%であり、他に検討した抗菌薬（ピペラシリン/タゾバクタム、セフトジジム、イミペネム及びシプロフロキサシン）に比べて、コリスチンに対してより高い感受性が確認された（表 1）¹⁰⁾。

表 1 本邦において 2007～2008 年に臨床分離された緑膿菌の感受性

抗菌薬	分離組織 (n)	MIC range (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	感受性率 (%)
コリスチン	血液 (83)	0.25 - 4	1	2	96.4
	その他 (35)	0.5 - 4	2	2	97.1
ピペラシリン/タゾバクタム	血液 (139)	1 - >128	8	128	84.2
	その他 (49)	4 - >128	8	128	83.7
セフトジジム	血液 (139)	0.5 - >128	4	64	80.6
	その他 (49)	1 - >128	4	64	77.6
イミペネム	血液 (139)	0.5 - >128	1	32	79.1
	その他 (49)	0.25 - >128	2	32	63.3
シプロフロキサシン	血液 (139)	≤0.06 - 128	0.25	8	78.4
	その他 (49)	≤0.06 - 64	0.25	16	69.4
アミカシン	血液 (139)	0.25 - >128	4	8	95.7
	その他 (49)	0.5 - >128	4	16	93.9

同調査において、3 名の患者から分離された多剤耐性緑膿菌（少なくともイミペネム、アミカシン及びシプロフロキサシンに耐性）は、いずれもコリスチンに対して感受性であった（MIC：≤2μg/mL）¹¹⁾。

2000～2003 年に臨床分離された多剤耐性緑膿菌株（メタロ-β-ラクタマーゼ（MBL）産生 18 株及び非産生 16 株）のコリスチンに対する感受性率はそれぞれ 16.7 及び 31.3%（MIC：≤2μg/mL、Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）の breakpoint）であったが、ほとんどの菌株（MBL 産生菌株の 94.4%及びすべ

ての非産生菌)のMICはその2倍濃度である4 μ g/mLであった¹¹⁾。なお、European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) では緑膿菌のコリスチンに対する感受性の定義 (breakpoint) は MIC \leq 4 μ g/mLである。

海外では、オーストラリアで2005年に臨床分離された多剤耐性緑膿菌6株はすべてコリスチンに対して感受性であり (MIC: \leq 2 μ g/mL)¹³⁾、ギリシャで2004~2006年に臨床分離されたMBL産生の緑膿菌55株中92.7%がコリスチンに対して感受性であった (MIC: \leq 2 μ g/mL)¹⁷⁾。

<その他の多剤耐性グラム陰性菌>

国内における緑膿菌以外の多剤耐性グラム陰性菌の報告は少ない。2010年に1名の患者からニューデリー・メタロ- β -ラクタマーゼ1 (NDM-1)産生、多剤耐性肺炎桿菌株 (*bla*_{NDM-1}陽性肺炎桿菌419)¹⁸⁾が、2011年に別の1名の患者からNDM-1産生、多剤耐性アシネトバクター・バウマニ株¹⁹⁾が分離されている。これらの多剤耐性菌株はいずれもコリスチンに対して感受性であった (MIC: それぞれ2及び<1 μ g/mL)。海外では、東南アジア諸国などで1998~2006年に臨床分離された多剤耐性アシネトバクター・バウマニ30株中29株¹²⁾、オーストラリアで2005年に臨床分離された多剤耐性アシネトバクター属11株中10株及び多剤耐性エンテロバクター・クロアカ7株中6株¹³⁾がいずれもコリスチンに対して感受性であった (それぞれMIC: 0.5~2 μ g/mL、 \leq 2 μ g/mL及び0.5 μ g/mL)。ノルウェー及びスウェーデンで、2007~2008年に臨床分離された肺炎桿菌カルバペネマーゼ (KPC)産生の多剤耐性肺炎桿菌7株中5株がコリスチンに対して感受性であった (MIC: 0.5~1 μ g/mL)¹⁵⁾。2008~2009年にインド及び英国で臨床分離されたNDM-1産生多剤耐性グラム陰性菌 (大腸菌、肺炎桿菌及びエンテロバクター属など)計107株のうち、89~100%がコリスチンに対して感受性であった (MIC: \leq 2 μ g/mL)¹⁶⁾。

2) 動物感染試験

多剤耐性緑膿菌の大腿筋感染及び肺感染マウスを用いた *in vivo* PK-PD モデル²⁰⁾においてfAUC/MICと高い相関性のある抗菌活性を示したとの報告がある。多剤耐性緑膿菌感染マウス肺炎²¹⁾及び敗血症モデル²²⁾において感染防御効果を示したとの報告がある。

<*In vivo* PK-PD モデル (マウス) >²⁰⁾

緑膿菌*標準株2株 (ATCC27853及びPAO1)又は臨床分離された多剤耐性緑膿菌株1株 (19056)の浮遊液 (約10⁷cfu/mL、50 μ L)を、好中球減少症を誘発させた雌Swissマウスの両肢後大腿筋に筋肉内接種し、接種2時間後からコリスチン硫酸塩* (5、10、20又は40mg/kg)を3、6、8、12又は24時間間隔で皮下投与した (5~160mg/kg/日)。

また、上記の緑膿菌*標準株2株又は臨床分離された多剤耐性緑膿菌株1株の浮遊液 (約10⁸cfu/mL、50 μ L)を、好中球減少症を誘発させた雌Swissマウスに鼻腔内接種し、接種2時間後からコリスチン硫酸塩* (5、10、20又は40mg/kg)を6、8、12又は24時間間隔で皮下投与した (5~160mg/kg/日)。

別途、大腿筋感染マウスにコリスチン硫酸塩* (5、10、20又は40mg/kg)を単回皮下投与し、投与10時間後までの6~8時点で血漿中非結合型コリスチン濃度を測定し、得られた血漿中非結合型コリスチン濃度-時間曲線から、各投与群での血漿中非結合型コリスチン濃度-時間曲線を推定し、血漿中非結合型コリスチン濃度のC_{max} (fC_{max})及びAUC (fAUC)を算出し、抑制型シグモイド用量反応モデルを用いてPK-PD分析を行い、抗菌活性とPK-PD指標 (fC_{max}/MIC、fAUC/MIC又はfT>MIC)との相関性を検討した。

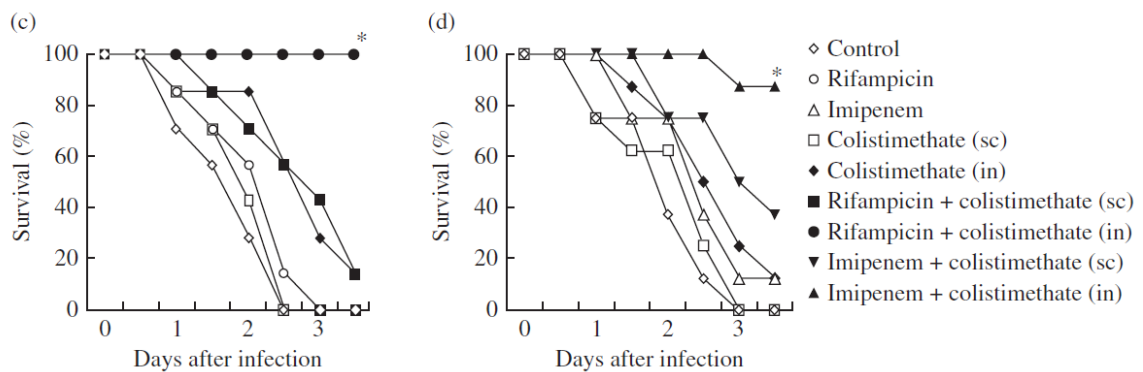
その結果、緑膿菌*標準株 (ATCC27853)の大腿筋感染及び肺感染マウスのいずれにおいても、効力とfAUC/MICとの強い相関がみられた (それぞれR²が87及び89%、非線形回帰分析)ことから、コリスチンの抗菌活性は、用量に依存すると考えられる。また、殺菌活性を示すのに必要なfAUC/MICは、緑膿菌の標準株感染ラットと多剤耐性菌株感染ラットの間で明らかな差はみられなかったことから、コリスチンは同じ用量で、多剤耐性緑膿菌感染症に対して感受性菌と同程度の抗菌活性を示すと考えられる。

*: 本剤の適応菌種は、コリスチンに感性的な多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性桿菌である。

*: 本剤は、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムである。

<多剤耐性緑膿菌感染マウス肺炎モデル>²¹⁾

雌 Balb/c マウス (1 群 10 匹) に、コリスチン感受性 (MIC : 2 μ g/mL) の多剤耐性緑膿菌株 (MIC : イミペネム ; 128 μ g/mL、リファンピシン ; 8 μ g/mL) を麻酔下で鼻腔内に接種し、2 時間後から 12 時間ごとに 48 時間後まで本薬の 10mg/kg/回を皮下又は 5mg/kg/回を鼻腔内 (コリスチン (遊離塩基) としてそれぞれ 3.8mg/kg/回又は 1.9mg/kg/回) に反復投与し、マウスの生存を接種後 4 日間 1 日 2 回観察した。なお、肺炎による死亡を誘発させるためマウスを接種 48 時間後まで 80% の高酸素環境下に置いた。また、イミペネム (30mg/kg/回、皮下) を接種 2 時間後から 12 時間ごとに、又はリファンピシン (25mg/kg/回、経口) を 24 時間ごとに投与して本薬との併用による作用を検討した。その結果、多剤耐性緑膿菌株 (1~1.5 $\times 10^6$ cfu/匹) 接種マウスでは、本薬の鼻腔内投与群で対照群に比べて生存率の低下を抑制する傾向が認められ (図 1(c))、さらに、単独ではほとんど効果を示さないリファンピシン又はイミペネムを併用投与することで、生存率は 90~100% に維持された (図 1(c) 及び 1(d))。なお、本薬の皮下投与群は鼻腔内投与群に比べて効果が弱かった。



(c) * : p < 0.01 vs リファンピシンもしくは本薬 (皮下) の単独投与群又はリファンピシン及び本薬 (皮下) の併用投与群 (log-rank test)

(d) * : p < 0.01 vs イミペネム又は本薬 (鼻腔内) の単独投与群 (log-rank test)

図 1 多剤耐性緑膿菌感染マウス肺炎モデルにおける本薬の効果

<多剤耐性緑膿菌感染マウス敗血症モデル>²²⁾

雄 Balb/c マウス (1 群 20 匹) にコリスチンに耐性 (MIC : 8 μ g/mL) の多剤耐性緑膿菌 (イミペネムの MIC : 32 μ g/mL) を麻酔下で尾静脈内に接種し、その直後にコリスチン (1mg/kg) 又はイミペネム (20mg/kg) をそれぞれ単独又は併用で尾静脈内投与して接種 72 時間後までマウスを観察した。その結果、コリスチン投与により、接種 24 時間後の血中緑膿菌レベルは対照群の 1/10000 以下に低下し、72 時間後のマウスの死亡率は対照群の 100% に対して、コリスチン投与群では 30% であり、多剤耐性緑膿菌感染による死亡に対して有意な防御効果を示した (表 2)。さらに、単独投与で有意な効果を示さなかったイミペネムにコリスチンを併用することにより、コリスチン単独投与群よりも有意に高い防御効果を示した。

表 2 多剤耐性緑膿菌感染マウス敗血症モデルにおけるコリスチンの効果

投与群	死亡数/動物数 (死亡率)	血中緑膿菌レベル(接種 24 時間後) (cfu/mL、mean \pm SD)
対照 (生理食塩液)	20/20 (100%)	(7.9 \pm 2.2) $\times 10^7$
コリスチン	6/20 ^a (30%)	(1.4 \pm 8.6) $\times 10^3$ ^a
イミペネム	16/20 (80%)	(8.7 \pm 2.9) $\times 10^6$
コリスチン+イミペネム	3/20 ^{a, b} (15%)	(5.2 \pm 1.5) $\times 10$ ^{a, b}

a : p < 0.05 (Fisher's test 又は Bonferroni's test) vs 対照群

b : p < 0.05 (Fisher's test 又は Bonferroni's test) vs コリスチン又はイミペネム投与群

<耐性>

コリスチンの作用により細菌は短時間で殺菌されるため、耐性菌が出現する可能性は低いと考えられている²³⁾。しかし、近年、コリスチンに耐性を示すグラム陰性菌の臨床分離株の出現が報告されている。ギリシャでは、ある病院において2002～2007年に入院した患者から分離されたグラム陰性菌の中で30株（緑膿菌4株、肺炎桿菌22株、アシネトバクター属4株）がコリスチンに耐性を示しており²⁴⁾、ハンガリーでは2008～2009年に臨床分離されたカルバペネム耐性のKPC-2産生肺炎桿菌の9株中8株がコリスチン耐性であった²⁵⁾。しかし、2006～2009年に世界中（米国、欧州14ヵ国、ラテンアメリカ4ヵ国及びアジア太平洋地域12ヵ国）で臨床分離されたグラム陰性菌に対する大規模な感受性モニタリング（SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09)）²⁶⁾によると、緑膿菌（計9130株）のコリスチンに対する感受性率（MIC： $\leq 2\mu\text{g/mL}$ ）は、いずれの地域においても99.2～100%の範囲にあり年ごとに低下する傾向は認められなかった。アシネトバクター属（計4686株）及び肺炎桿菌（計9774株）に対しても、感受性率は、いずれの地域においてもそれぞれ97.5～99.6%及び97.0～99.5%の範囲にあり、年ごとに低下する傾向は認められなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間²⁷⁾

In vitro PK-PDモデルにおいて緑膿菌を培養し、正常な腎機能を持つ患者に投与したときの血漿中非結合型コリスチンの濃度推移を再現するような条件などで本薬を灌流液中に間隔をおいて注入したところ、注入間隔にかかわらず緑膿菌はそのほとんどが2時間以内に死滅し、臨床分離多剤耐性株では培養72時間後においても増殖は顕著に抑制された。また、12又は24時間間隔での注入では、8時間間隔に比べて、コリスチンに対して感受性の低下した緑膿菌が出現する傾向が強かった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

<日本人データ>²⁸⁾

健康成人に 2.5mg (力価) /kg のコリスチンを 0.5 時間かけて単回静脈内投与及び 12 時間間隔で 5 回反復静脈内投与したときの血漿中コリスチンメタンスルホン酸及びコリスチン濃度推移を図 1 及び 2 に、血漿中コリスチンメタンスルホン酸及びコリスチンの薬物動態パラメータを表 1 及び 2 に示す。血漿中コリスチン濃度は 5 回の反復静脈内投与で定常状態に到達した。

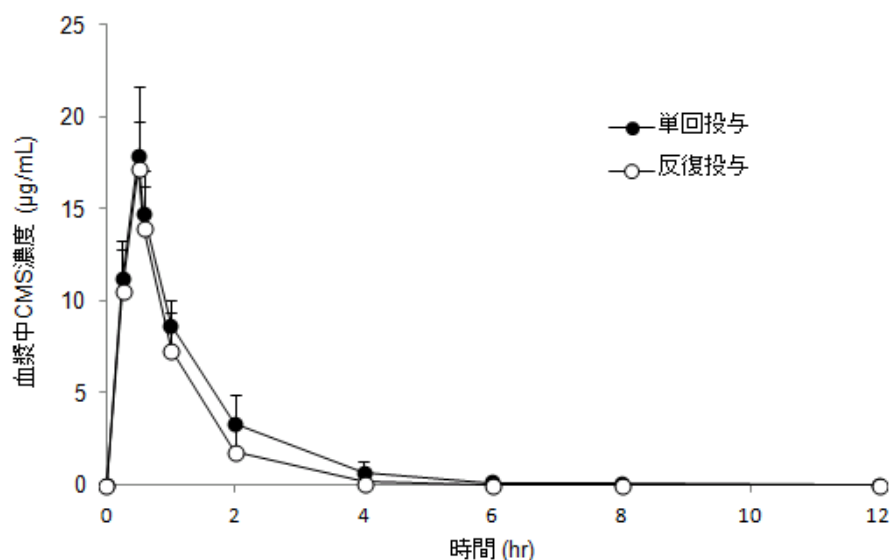


図 1 健康成人に 2.5mg (力価) /kg のコリスチンを静脈内投与したときの血漿中コリスチンメタンスルホン酸濃度推移 (平均値+標準偏差)

単回投与：0.5 時間かけて単回静脈内投与

反復投与：12 時間間隔で 5 回反復静脈内投与

本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、コリスチンとして1回1.25～2.5mg (力価) /kgを1日2回、30分以上かけて点滴静注する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

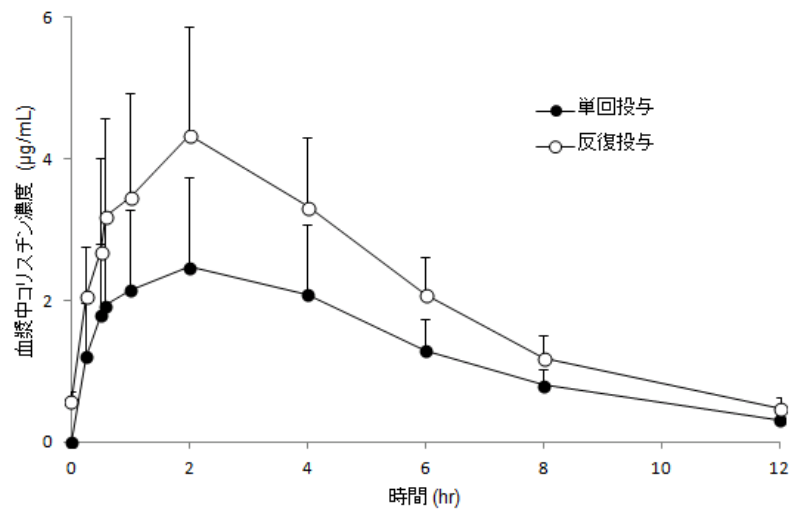


図2 健康成人に2.5mg（力価）/kgのコリスチンを静脈内投与したときの血漿中コリスチン濃度推移（平均値＋標準偏差）

単回投与：0.5時間かけて単回静脈内投与
 反復投与：12時間間隔で5回反復静脈内投与

表1 健康成人に2.5mg（力価）/kgのコリスチンを静脈内投与したときの血漿中コリスチンメタンシルホン酸の薬物動態パラメータ

投与	Cmax (µg/mL)	tmax (hr)	AUC _{0-inf} (µg·hr/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	CLr (L/hr/kg)	t _{1/2} (hr)	累積係数 [95%CI]	
							Ro	Rs
単回	18.0 ± 3.7	0.5 (0.48 - 0.58)	20.8 ± 5.9	20.8 ± 5.8	0.08 ± 0.02	0.7 ± 0.3	0.79 [0.74-0.84]	0.77 [0.72-0.83]
反復 (第3日)	17.2 ± 2.5	0.5 (0.48 - 0.50)	16.1 ± 4.6	16.1 ± 4.6	0.09 ± 0.02	0.5 ± 0.2		

平均値±標準偏差（単回投与14例、反復投与13例）
 単回投与：0.5時間かけて単回静脈内投与
 反復投与：12時間間隔で5回反復静脈内投与
 tmax：中央値（範囲）、CLr：CLr(0-2)を代表値として算出した
 Ro：AUC₀₋₁₂（反復投与第3日）/AUC₀₋₁₂（単回投与）の点推定値及び95%CI
 Rs：AUC₀₋₁₂（反復投与第3日）/AUC_{0-inf}（単回投与）の点推定値及び95%CI

本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、コリスチンとして1回1.25～2.5mg（力価）/kgを1日2回、30分以上かけて点滴静注する。」である。

表2 健康成人に2.5mg(力価)/kgのコリスチンを静脈内投与したときの血漿中コリスチンの薬物動態パラメータ

投与	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	tmax (hr)	AUC _{0-inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	CLr (L/hr/kg)	t _{1/2} (hr)	累積係数 [95% CI]	
							Ro	Rs
単回	2.6 ± 1.3	2.0 (0.58 - 4.00)	17.6 ± 6.8	15.8 ± 6.5	0.010 ± 0.004	4.0 ± 0.7	1.53 [1.35- 1.70]	1.49 [1.33- 1.65]
反復 (第3日)	4.4 ± 1.6	2.0 (1.00 - 4.00)	29.0 ± 8.3	25.7 ± 7.5	0.007 ± 0.003	5.0 ± 1.0		

平均値±標準偏差(単回投与14例、反復投与13例)

単回投与：0.5時間かけて単回静脈内投与

反復投与：12時間間隔で5回反復静脈内投与

tmax：中央値(範囲)、CLr：CLr(4-6)及びCLr(6-12)の平均値を代表値として算出した

Ro：AUC₀₋₁₂(反復投与第3日)/AUC₀₋₁₂(単回投与)の点推定値及び95%CI

Rs：AUC₀₋₁₂(反復投与第3日)/AUC_{0-inf}(単回投与)の点推定値及び95%CI

2) 多剤耐性グラム陰性桿菌による敗血症

<外国人データ>²⁹⁾

多剤耐性グラム陰性桿菌による敗血症の外国人の成人患者14例に4mg(力価)/kgを静脈内投与したときの定常状態における血漿中コリスチンのCmax(平均値±標準偏差)は約2.9±1.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUCは12.8±5.1 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、t_{1/2}は7.4±1.7時間であった。

3) 腎障害患者

<母集団薬物動態解析：外国人データ>³⁰⁾

多剤耐性グラム陰性桿菌による外国人重症感染症患者105例(透析患者12例及び継続的な腎代替療法を受けている患者4例を含む)にコリスチンメタンシルホン酸ナトリウムの約200~1093mg/日を8~24時間ごとに静脈内投与したときの定常状態における血漿中のコリスチンメタンシルホン酸及びコリスチン濃度はいずれも個人間変動が大きかった。定常状態における血漿中コリスチンのAUC₀₋₂₄は11.5~225 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、血漿中コリスチン濃度は2.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (中央値)であった。腎代替療法を受けていない患者でのクレアチニンクリアランス(CLcr)は3~169mL/min/1.73m²と変動が大きかったものの、血漿中のコリスチンメタンシルホン酸及びコリスチンのt_{1/2}はCLcrの低下に伴い延長した。

<母集団薬物動態解析：外国人データ>³⁰⁾

多剤耐性グラム陰性桿菌による外国人重症感染症患者105例でCLcrが10mL/min/1.73m²未満の患者20例にコリスチンメタンシルホン酸ナトリウムの約200~1093mg/日を8~24時間ごとに静脈内投与したときのコリスチンメタンシルホン酸のt_{1/2}(中央値)は11時間であり、コリスチンのt_{1/2}(中央値)は13時間であった。CLcrが11~69mL/min/1.73m²の患者62例でのコリスチンメタンシルホン酸のt_{1/2}(中央値)は5.6時間、コリスチンのt_{1/2}(中央値)は13時間であった。CLcrが70mL/min/1.73m²超の患者19例でのコリスチンメタンシルホン酸のt_{1/2}(中央値)は4.6時間、コリスチンのt_{1/2}(中央値)は9.1時間であった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、コリスチンとして1回1.25~2.5mg(力価)/kgを1日2回、30分以上かけて点滴静注する。」である。

- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項(3) 腎障害患者参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

母集団薬物動態解析ではコリスチンメタンスルホン酸及びコリスチンをそれぞれ線形性のある 2 コンパートメントモデル及び 1 コンパートメントモデルにて解析した³⁰⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

コリスチンメタンスルホン酸：11.5L（中央コンパートメント）、18.7L（末梢コンパートメント）
コリスチン：45.1L³⁰⁾

(7) 血漿蛋白結合率

<外国人データ>

重症患者におけるコリスチンの血漿蛋白結合率は 66%である³¹⁾。また、コリスチンはヒト血清アルブミン及び α₁-酸性糖蛋白に結合すると考えられた。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

雄ラットにコリスチンメタンサルホン酸ナトリウムの 10 及び 30mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 6 時間後までの脳内濃度を *E. coli* NIHJ に対する抗菌活性を用いて測定したが、コリスチンメタンサルホン酸及びコリスチンはいずれも検出されなかった³²⁾。

雄マウスにコリスチン硫酸塩の 5mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 60 分後までの脳内に低濃度のコリスチンが検出されたが、脳内では血管内に存在し、脳実質細胞内にはほとんど移行しないと考えられた³³⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

<外国人データ>³⁴⁾

コリスチンメタンサルホン酸はヒト胎盤を通過することが報告されている。

(3) 乳汁への移行性

<外国人データ>³⁵⁾

コリスチンメタンサルホン酸はヒト母乳中へ移行することが報告されている。

(4) 髄液への移行性

<外国人データ>³⁶⁾

多剤耐性アシネトバクター・パウマニによる髄膜炎の外国人小児患者 1 例にコリスチンメタンサルホン酸ナトリウムの 5mg/kg/日を 1 日 4 回静脈内投与したときの血清中コリスチンの C_{max} は 5µg/mL、AUC は約 23µg・hr/mL、t_{1/2} は約 2.8 時間であった。投与 1 時間後の髄液中コリスチン濃度は 1.25µg/mL であり、髄液移行率（血清中濃度との比）は 25%であった。

(5) その他の組織への移行性

<外国人データ>³⁷⁾

外国人成人の人工呼吸器関連肺炎患者 13 例にコリスチンメタンサルホン酸の 174mg を 8 時間ごとに 1 日 3 回静脈内投与したときの投与 4.5 日後の血漿中コリスチンの C_{max} (平均値±標準偏差) は約 2.2±1.1µg/mL、AUC₀₋₈ は約 11.5±6.2µg・hr/mL、t_{1/2} は 5.9±2.6 時間であり、投与 2 時間後の気管支肺胞洗浄液からコリスチンは検出されなかった。

<参考>

雄ラットにコリスチンメタンサルホン酸ナトリウムの 10 及び 30mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 6 時間後までの組織内濃度を *E. coli* NIHJ に対する抗菌活性を用いて測定した。その結果、コリスチンメタンサルホン酸及びコリスチンは、投与 30 分後の腎臓で最も高く、次いで 10mg/kg 群では脾臓、小腸、肺、肝臓、30mg/kg 群では肺、肝臓、脾臓の順であった。組織内濃度は、投与 30 分又は 1 時間後に最高値となり、その後は経時的に減少し、投与 6 時間後には多くの組織で痕跡程度又は検出されなかった³²⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

静脈内投与後のコリスチンメタンサルホン酸の約 30%はコリスチンに変換される³⁸⁾。なお、コリスチンメタンサルホン酸は非酵素的な加水分解によりコリスチンに変換される³⁹⁾。

本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、コリスチンとして1回1.25～2.5mg（力価）/kgを1日2回、30分以上かけて点滴静注する。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種
該当資料なし

(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比率
該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ
該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

コリスチンメタンスルホン酸の大部分は腎排泄されるが、コリスチンは再吸収された後に腎以外の経路で排泄される³⁹⁾。

(2) 排泄率

<日本人データ>²⁸⁾

日本人健康成人 14 例に 2.5mg（力価）/kg のコリスチンを 0.5 時間かけて単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの尿中に排泄され、コリスチンメタンスルホン酸が 30.4%、コリスチンが 7.9%回収された。

(3) 排泄速度

<日本人データ>²⁸⁾

日本人健康成人 14 例に 2.5mg（力価）/kg のコリスチンを 0.5 時間かけて単回静脈内投与したときのコリスチンメタンスルホン酸及びコリスチンの腎クリアランス（平均値±標準偏差）はそれぞれ 0.08±0.02 及び 0.010±0.004L/hr/kg であった。

7. トランスポーターに関する情報

<参考>

ラット摘出腎臓を用いた試験において、Organic cation transporter（OCTN）1 の基質であるテトラエチルアンモニウム（500μM）存在下でコリスチンの腎クリアランス及びクリアランス比（腎クリアランス/非結合型コリスチンの糸球体ろ過速度）が増加したことから、コリスチンは OCTN1 の基質であると考えられた⁴⁰⁾。

雄マウスにコリスチン硫酸塩の 5mg/kg を単回静脈内投与したときの脳内コリスチン濃度は、P-糖蛋白質阻害薬である PSC833 又は GF120918 を併用投与しても影響を受けなかったことから、コリスチンは P-糖蛋白質の基質ではないと考えられた⁴¹⁾。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人には、コリスチンとして1回1.25～2.5mg（力価）/kgを1日2回、30分以上かけて点滴静注する。」である。

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

1. 警告

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「5. 効能又は効果に関連する注意」及び「7. 用法及び用量に関連する注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

（解説）

本剤の臨床的位置付けと異なる臨床使用を避けるために設定した。

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）

本剤の成分又はポリミキシン B に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分又はポリミキシン B に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症状を発現するおそれがある。

本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分又はポリミキシン B に対して過敏症の既往歴のある場合には、本剤を投与しないこと。

本剤の組成については、「Ⅳ. 製剤に関する項目 2. 製剤の組成」の項を参照すること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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

- 8.1 本剤の使用は、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。
- 8.2 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か否か判定し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 8.3 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 8.3.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 8.3.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 8.3.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- 8.4 本薬の投与により腎機能障害が発現し、腎不全に至ったとの報告があるので、投与開始にあたっては、腎機能を評価し、投与期間中は3日ごとを目安に腎機能のモニタリングを行うこと。[7.2、9.2、11.1.1参照]

（解説）

- 8.1 本剤の使用に際しては、医師の知識・経験に基づく医学的な判断が重要になることから設定した。
- 8.2 本剤に対する耐性菌の発現等を防ぐためには、投与継続の必要性について適切な判断を行い、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめることが重要であることから設定した。
- 8.3 抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン（2004年版）を参考に記載した⁴²⁾。
- 8.4 海外で本薬（コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム注射剤）の投与により腎機能障害が発現し腎不全に至ったとの報告があり⁴³⁾、注意喚起が必要なことから記載した。
本剤はクレアチニンクリアランスを参考に投与量を減量することで、腎機能障害の発現リスクを低下することが可能であることが知られている。腎機能障害を早期に発見するために、本剤の投与開始時に腎機能を評価するとともに、投与期間中は3日ごとを目安に腎機能のモニタリングを行うこと。
腎機能に応じた用法及び用量の目安については、「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項の7. 用法及び用量に関連する注意を参照すること。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重症筋無力症の患者

本剤の神経筋遮断作用により症状が悪化するおそれがある。

（解説）

本剤はシナプス前神経筋接合部からのアセチルコリン放出量を減少させることが知られている。重症筋無力症を有する患者では、この神経筋遮断作用により症状が悪化するおそれがあることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤は主に腎排泄されるため高い血中濃度が持続するおそれがある。 [7.2、8.4、16.6.1 参照]

(解説)

本剤は主として腎臓から排泄されるため、腎機能障害のある患者では排泄遅延により高い血中濃度が持続するおそれがあることから設定した。腎機能障害のある患者に投与する場合には、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

腎機能に応じた用法及び用量の目安については、「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項の 7. 用法及び用量に関連する注意を参照すること。

(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。コリスチンメタンスルホン酸はヒト胎盤を通過することが報告されている³⁴⁾。

(解説)

コリスチンメタンスルホン酸はヒト胎盤を通過することが報告されている³⁴⁾。妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、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。

(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。コリスチンメタンスルホン酸はヒト母乳中へ移行することが報告されている³⁵⁾。

(解説)

コリスチンメタンスルホン酸はヒト母乳中へ移行することが報告されている³⁵⁾。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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児を対象とした国内臨床試験は実施しておらず、安全性が確立されていない。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

9.8 高齢者

腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多い。 [7.2 参照]

(解説)

高齢者では腎機能が低下していることが多いため、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

腎機能に応じた用法及び用量の目安については、「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項の 7. 用法及び用量に関連する注意を参照すること。

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 スキサメトニウム塩化物水和物 ボツリヌス毒素製剤 筋弛緩作用を有する薬剤 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、アミカ シン、トブラマイシン等 ポリミキシン B 硫酸塩 エーテル	神経系障害を発現するリスクが高まるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	いずれの薬剤も神経筋遮断作用を有しており、併用によりその作用が増強されるおそれがある。
バンコマイシン塩酸塩 アミノグリコシド系抗生物質 等	腎機能障害があらわれることがあるので、併用の必要性については十分に検討すること。	いずれの薬剤も腎機能障害を悪化させる作用を有しており、併用によりその作用が増強するおそれがある。

(解説)

<筋弛緩剤、筋弛緩作用を有する薬剤>

本剤は神経筋遮断作用を有しており、他の神経筋遮断作用を有する薬剤との併用により神経系障害を発現するリスクが高まる可能性が考えられる。これらの薬剤と併用する場合は、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。

<バンコマイシン塩酸塩、アミノグリコシド系抗生物質等>

本剤は腎機能障害を悪化させる作用を有しており、他の腎機能障害を悪化させる薬剤との併用によりその作用が増強する可能性が考えられる。これらの薬剤との併用は、その必要性について十分検討すること。

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。

副作用の概要

多剤耐性グラム陰性桿菌患者を対象とした6つの海外臨床試験において、主な有害事象（本薬との関連性の有無にかかわらず発現した事象）として腎機能障害、神経系障害が認められた。6試験を合算した各事象の発現割合は腎機能障害21%（53/248例）、神経系障害2%（6/276例）であった^{3)~8)}。

（解説）

本薬（コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム注射剤）における海外臨床試験のうち、用法及び用量が本邦の承認内容に近い6試験を合算し、本剤の重要な特定されたリスクである腎機能障害及び神経系障害の発現割合を記載した^{3)~8)}。なお、本剤は国内第I相臨床試験を除いて臨床試験を実施していない。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 腎不全、腎機能障害（いずれも頻度不明）

腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがある。〔8.4参照〕

11.1.2 呼吸窮迫、無呼吸（いずれも頻度不明）

神経系障害として呼吸窮迫、無呼吸があらわれることがある。

11.1.3 偽膜性大腸炎（頻度不明）

（解説）

海外におけるコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム注射剤及び国内類薬の情報を基に設定した^{44)~46)}。本剤は国内第I相臨床試験を除き、副作用発現頻度が明確となる試験を実施していないため、頻度は不明とした。

11.1.1 本剤の投与により、腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれるおそれがある。腎機能障害を早期に発見するために、本剤の投与開始時に腎機能を評価するとともに、投与期間中は3日ごとを目安に腎機能のモニタリングを行うなど観察を十分に行うこと。また、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。（重篤副作用疾患別対応マニュアル「急性腎不全」（厚生労働省）もあわせて参照すること⁴⁷⁾。）

11.1.2 本剤の投与により、神経系障害として呼吸窮迫、無呼吸があらわれるおそれがある。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。

11.1.3 偽膜性大腸炎は、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム注射剤を含むほぼすべての抗菌剤で報告されており、重症度は軽度の下痢から致死的な腸炎までと多様である。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。（重篤副作用疾患別対応マニュアル「偽膜性大腸炎」（厚生労働省）もあわせて参照すること⁴⁸⁾。）

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	
	頻度不明
腎臓	尿量減少
精神神経系	錯乱、精神病性障害、運動失調、不明瞭発語、錯感覚、頭痛、浮動性めまい
耳	回転性めまい
眼	視覚障害
筋骨格系	筋力低下
消化器	悪心、嘔吐、下痢
皮膚	痒痒症、全身性痒痒症、蕁麻疹、発疹
全身症状	過敏症反応（皮疹、血管性浮腫）、発熱
投与部位	注射部位反応、注射部位刺激感

（解説）

海外におけるコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム注射剤及び国内類薬の情報を基に設定した^{44)~46)}。本剤は国内第Ⅰ相臨床試験を除き、副作用発現頻度が明確となる試験を実施していないため、頻度は不明とした。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

＜国内第Ⅰ相臨床試験において認められた副作用一覧＞

	単回投与	反復投与
被験者数	15	14
因果関係がある全有害事象発現例数 (%)	1 (7)	7 (50)
有害事象発現例数	1	7
有害事象発現件数	1	11
有害事象項目	発現例数 (%)	
神経系障害		
浮動性めまい	0 (0)	5 (36)
頭痛	0 (0)	1 (7)
体位性めまい	0 (0)	0 (0)
胃腸障害		
口の錯感覚	0 (0)	3 (21)
下痢	0 (0)	1 (7)
嘔吐	0 (0)	1 (7)
全身障害および投与局所様態		
歩行障害	1 (7)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
口腔咽頭痛	0 (0)	0 (0)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により神経筋接合部が遮断され、筋力低下、無呼吸、場合によっては呼吸停止が引き起こされる可能性がある。また、尿量減少、血清 BUN 及びクレアチニン濃度の上昇を特徴とする急性腎障害が引き起こされる可能性もある。

（解説）

本剤は神経筋遮断作用を有しており、過量投与により筋力低下、無呼吸、場合によっては呼吸停止が引き起こされる可能性がある。また、本剤は腎機能障害を悪化させる作用も有しており、過量投与により急性腎障害が引き起こされる可能性もある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製方法

本剤 1 バイアルに注射用水又は生理食塩液 2mL を加え、泡立たないように穏やかに溶解し溶解液とする（溶解液の濃度は 75mg（力価）/mL である）。この溶解液を生理食塩液等で希釈し、通常 50mL の点滴静注用液とする。

14.1.2 調製後

調製後の溶解液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、冷蔵庫（2～8℃）に保存し 24 時間以内に使用すること。希釈した点滴静注用液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。

14.1.3 本剤を他の薬剤と配合しないこと。

（解説）

14.1.1、14.1.2 本手順に従い調製し、使用すること。

14.1.3 他の薬剤と混合した場合の安定性は確認していないので、本剤の点滴静注に際しては、他剤を希釈液中に混合したり、同時に投与したりしないこと。

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

Ⅸ. 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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理試験として実施

試験項目	動物種	方法/ 観察 項目	投与 方法	投与量 (mg/kg 又は mg/mL (in vitro))	試験結果
中枢神経系	マウス	一般症 状	腹腔内	コリスチンメタ ンスルホン酸ナ トリウム： 200～700 コリスチン硫酸 塩：15～30	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム 200～300：30分後から、徐々に自発運動の低下、鎮静状態、 筋緊張減退、反射の消失及び呼吸の著明抑制、6時間後に1 例死亡。 400～500：投与10分後から、自発運動の軽度亢進及び刺激に 対する過敏反応、30分後から、自発運動低下及び鎮静状態を 経て、呼吸抑制～呼吸困難、死亡例あり。 600～700：投与5分後から、呼吸促進及び自発運動亢進、30 分後から自発運動低下、歩行困難、反射の消失及び呼吸緩徐、 3時間以後に1例を除き全例死亡。 コリスチン硫酸塩 15：投与5分後から軽度の呼吸促進、不穏状態及び軽度の痙攣。 20～25：投与1分後から、呼吸促進及び強直性痙攣、15分後 から呼吸困難、全身の筋弛緩、歩行不能及び反射機能の消失、 死亡例あり。 30：投与直後に強直性痙攣を起こし全例死亡。
心血管系	イヌ	血圧	動脈内	コリスチン硫酸 塩：5	投与直後から60分後まで可逆性に血圧低下。 投与後に血中ヒスタミン濃度が上昇し、その上昇の程度と降 圧の程度に関連性あり。
同上	イヌ	血圧	静脈内	コリスチンメタ ンスルホン酸ナ トリウム： 100、120 コリスチン硫酸 塩：0.5～8	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム 120：血圧は投与直後一過性に軽度の低下、その後上昇。 コリスチン硫酸塩 1～4：血圧は用量依存的に低下し、持続時間も用量に応じて 延長。 5：血圧最大低下時の血中ヒスタミン濃度は対照の約10～15 倍であり、時間の経過とともに低下。 3：3回の反復投与で、血圧低下作用は投与ごとに減弱し、 tachyphylaxis が認められた。
呼吸及び心 血管系	イヌ	呼吸及 び血圧	同上	コリスチン硫酸 塩：0.5～2	0.5～1：血圧の低下（最小有効量） 1～2：投与直後に呼吸数のわずかな一過性の増加、血圧も直 ちに低下した後徐々に回復。
心血管系	イヌ	血圧	同上	コリスチン（遊離 塩基）：3	血圧は投与直後に73%低下し、30分間持続。 ジフェンヒドラミン（2.0 mg/kg）の前投与により血圧の低下 は約17%に抑制。
同上	ネコ	血圧	同上	コリスチン（遊離 塩基）：1.5、2	血圧は1.5で43%、2で64%低下し60分後まで持続。
同上	モル モット	血圧	同上	コリスチン（遊離 塩基）：0.5～4	1～4：血圧は用量依存的に低下し、持続時間も用量に応じて 延長。

試験項目	動物種	方法/ 観察 項目	投与 方法	投与量 (mg/kg 又は mg/mL (<i>in vitro</i>))	試験結果
同上	カエル 心臓	摘出心 臓灌流 標本	<i>in vitro</i>	コリスチンメタ ンスルホン酸ナ トリウム： 1~10 コリスチン硫酸 塩：≤0.002~5	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム 5：心幅の増大及び拍動数の増加。 10：心幅の縮小及び拍動数の減少。 コリスチン硫酸塩 0.005：軽度の心幅増大、アドレナリン (5×10^{-8}) 存在下でアドレナリンの作用（心幅増大及び拍動数増加）を増強。 0.05：一過性の心幅縮小及び拍動数減少。 0.5~1：さらに大きな心幅縮小、拍動数減少及び軽度の緊張上昇。 5：灌流直後から心幅縮小、拍動数減少及び著明な緊張上昇、3分後に心運動停止。
同上	ウサギ 耳介血 管、カエ ル後肢 血管	摘出血 管灌流 標本	同上	コリスチンメタ ンスルホン酸ナ トリウム：50 コリスチン硫酸 塩：50	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム いずれの血管も可逆的な血管流量の増加。 コリスチン硫酸塩 いずれの血管も可逆的な血管流量の低下。
自律神経系	モル モット 腸管	摘出腸 管灌流 標本	同上	コリスチン硫酸 塩：1	単独及びヒスタミン (10^{-7}) 収縮に対していずれも影響なし。
同上	ウサギ 腸管	同上	同上	コリスチンメタ ンスルホン酸ナ トリウム： ≤0.5~30 コリスチン硫酸 塩：0.02~1	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム 1~10：一過性の振幅増大、緊張上昇。 30：一過性の振幅増大、緊張上昇、その後振幅・運動量は減少、緊張は下降、腸管運動は徐々に停止。 コリスチン硫酸塩 0.05：軽度の振幅縮小。 0.3：顕著な振幅縮小、軽度の運動数低下。 1：灌流直後から振幅は顕著に縮小し腸管運動は停止。
同上	モル モット 腸管	同上	同上	コリスチンメタ ンスルホン酸ナ トリウム： 1~20 コリスチン硫酸 塩：0.1~5	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム ヒスタミン (0.0001)、アセチルコリン (0.0001) 及び BaCl ₂ (1) によって収縮した標本を 10、5 及び 10 以上でそれぞれ濃度依存的に弛緩。 コリスチン硫酸塩 ヒスタミン及び BaCl ₂ によって収縮した標本を 0.5 及び 1 以上でそれぞれ濃度依存的に弛緩、アセチルコリンで収縮した標本を 5 で弛緩。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス	静脈内	222.33
マウス	腹腔内	126.50
マウス	皮下	138.00

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路 /期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/日)
マウス	腹腔内/1 ヶ月	50、100、300	100
ラット	腹腔内/1 ヶ月	5、10、20、60	10
ラット	腹腔内/6 ヶ月	5、10、20、30	5

1 ヶ月間腹腔内投与試験ではマウス及びラットでそれぞれ300及び60mg/kg/日の投与により死亡例が認められ、自発運動及び筋緊張の低下、呼吸促進、中枢興奮症状、軽度な痙攣などの、主に中枢神経系及び呼吸系に関連すると考えられる一般状態の変化がみられた。ラットでは 20mg/kg/日群に刺激に対する軽度な過敏反応及び体重増加量の低値も観察された。マウス、ラットともに赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）及び血清蛋白の低値がみられ、ラットでは白血球数の高値も認められた。病理組織学的検査では、マウスにおいて肝細胞の核分裂像・大小不同、脾臓の巨核細胞出現並びに腎臓の出血巣及び凝固蛋白がみられ、ラットでも肝臓クッパー細胞の活性化、脾臓の大型細胞浸潤が観察された。

ラットの6 ヶ月間腹腔内投与試験においても 10mg/kg/日以上群で死亡例がみられ、1 ヶ月間腹腔内投与試験と同様の一般状態の変化及び体重への影響が観察された。臨床検査では、白血球数の低値、尿素窒素の軽度な高値、尿蛋白陽性などが認められ、10mg/kg/日以上群の雄では肝臓及び脾臓重量の高値傾向、30mg/kg/日群に肝臓のクッパー細胞出現（活性化）、脾臓の濾胞周辺部における単核細胞・形質細胞出現、腎尿細管の変性・石灰沈着などが観察された。

これらのことから、マウス1 ヶ月間投与毒性試験の無毒性量は 100mg/kg/日、ラットの1 及び6 ヶ月間投与毒性試験の無毒性量はそれぞれ 10 及び 5mg/kg/日と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

静脈内投与によるマウス及びラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験において、マウスでは 125mg/kg/日以上群で胎児体重及び胎盤重量の増加が認められた。また、ラットでは 25mg/kg/日群で頸・尾椎の骨端及び後肢の基節骨の骨化遅延が認められた。しかし、いずれの動物種においても親動物の生殖能に影響は認められず、マウス及びラットにおける親動物の一般毒性及び受胎能に対する無毒性量は、それぞれ 250 及び 25mg/kg/日、初期胚発生に対する無毒性量はそれぞれ 250 及び 12.5mg/kg/日と推定された。

静脈内投与によるマウス、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では、マウスの 250mg/kg/日以上群に頸・尾椎の骨化遅延及び出生児の自発運動低下が、ラットの 25mg/kg/日群に頸椎歯状突起及び後肢の基節骨の骨化遅延、母体の分娩率・哺育率並びに出生児の離乳後生存率低下が観察されたが、ウサギでは投与による影響は観察されなかった。いずれの動物種においても母動物の一般毒性及び妊娠に影響は認められなかった。これらのことから、マウス、ラット及びウサギにおける静脈内投与時の母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は、それぞれ 500、25（ラットの母動物生殖能に対する無毒性量は 12.5）及び 80mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は、それぞれ 125、12.5 及び 80mg/kg/日と推定された。また、これらの胚・胎児発生に関する試験では、いずれの動物種においても催奇形性は認められなかった。

静脈内投与によるマウス及びラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、いずれの動物種においても本薬投与による母動物及び出生児への悪影響は認められなかった。これらのことから、母動物の一般毒性及び生殖能並びに次世代に対する無毒性量は、マウス及びラットにおいてそれぞれ 500 及び 25mg/kg/日と推定された。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

In vitro 試験としての細菌又は哺乳類細胞を用いる復帰突然変異試験、DNA 損傷・修復試験、前進突然変異試験及び染色体異常試験、さらに *in vivo* 試験としてのマウスを用いた骨髄小核試験の結果から、本薬は臨床使用においてヒトで遺伝毒性を示す可能性はないものと考えられた。

2) 局所刺激性

本薬の静脈に対する局所刺激性を評価するための特別な試験は実施されていないが、静脈内及び腹腔内投与により実施された毒性試験において、著しい刺激性を示す所見は報告されていないことから、本薬は臨床使用においてヒトで危惧されるような刺激性を有していないと考えられた。

3) 投与スケジュールの違いによる反復投与毒性への影響

臨床において腎毒性及び神経毒性の発現が問題となったことから、静脈内投与によりラットを用いてこれらの副作用が発現しにくい投与スケジュールを検討した。その結果、1日2回12時間ごとに150mg/kgを投与することにより神経毒性が発現したが、8時間ごとに1日3回20mg/kg又は12時間ごとに1日2回30mg/kgの投与では同様の変化は認められなかった。また、1日当たりの総投与量を60mg/kgとして、8時間ごとに1日3回20mg/kgの投与では腎臓に細胞性円柱が観察されたのみであったが、12時間ごとの1日2回30mg/kgの投与では近位尿管細管壊死、間質性腎炎などの腎病変が認められた。これらのことから、腎毒性及び神経毒性の発現を抑制・軽減するためには、1日用量を分割して、より低用量を繰り返し投与することが望ましいと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：オルドレブ点滴静注用 150mg 劇薬、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：コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：4年（包装に使用期限を表示、安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製方法

本剤1バイアルに注射用水又は生理食塩液2mLを加え、泡立たないように穏やかに溶解し溶解液とする（溶解液の濃度は75mg（力価）/mLである）。この溶解液を生理食塩液等で希釈し、通常50mLの点滴静注用液とする。

14.1.2 調製後

調製後の溶解液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、冷蔵庫（2～8℃）に保存し24時間以内に使用すること。希釈した点滴静注用液は速やかに使用し、残液は廃棄すること。

14.1.3 本剤を他の薬剤と配合しないこと。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

本剤は希少疾病用医薬品として指定されている。

本剤は、平成 24 年 4 月 11 日付薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号に基づく医薬品リスク管理計画書の策定対象医薬品である。

本剤の医薬品リスク管理計画については、「I. 概要に関する項目 2. 製品の治療学的・製剤学的特性」の項の後に記載している「医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan：RMP）について」を参照すること。

6. 包装

150mg [1 バイアル]

7. 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：クロロブチルゴム

フリップオフキャップ付アルミニウムシール：アルミニウム/ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：コリマイシン散、メタコリマイシン

同 効 薬：チゲサイクリン

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2015 年 3 月 26 日

承認番号：22700AMX00663

11. 薬価基準収載年月日

2015 年 5 月 20 日

12. 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

X. 管理的事項に関する項目

13. 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

14. 再審査期間

10年（2015年3月26日～2025年3月25日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード	GS1コード （販売包装単位）
オルドレブ 点滴静注用 150mg	124157001	6125400D4029	622415701	14987246762011

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 小山康夫ほか : J Antibiotics. 1950 ; 3 : 457-458.
- 2) Brown JM, et al. : Med J Aust. 1970 ; 2 : 923-924.
- 3) Levin AS, et al. : Clin Infect Dis. 1999 ; 28 : 1008-1011.
- 4) Linden PK, et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 37 : 154-160.
- 5) Garnacho-Montero J, et al. : Clin Infect Dis. 2003 ; 36 : 1111-1118.
- 6) Kalle H, et al. : Int J Antimicrob Agents. 2006 ; 28 : 366-369.
- 7) Hachem RY, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2007 ; 51 : 1905-1911.
- 8) Cheng CY, et al. : Int J Antimicrob Agents. 2010 ; 35 : 297-300.
- 9) Falagas ME, et al. : Clin Infect Dis. 2005 ; 40 : 1333-1341.
- 10) 金山明子ほか : 日本化学療法学会雑誌. 2010 ; 58 : 7-13.
- 11) 村谷哲郎ほか : 化学療法の領域. 2008 ; 24 : 100-110.
- 12) Yau W, et al. : J Infect. 2009 ; 58 : 138-144.
- 13) Ratnam I, et al. : Pathology. 2007 ; 39 : 586-588.
- 14) Chen S, et al. : Am J Infect Control. 2011 ; 39 : 55-60.
- 15) Samuelsen Ø, et al. : J Antimicrob Chemother. 2009 ; 63 : 654-658.
- 16) Kumarasamy KK, et al. : Lancet Infect Dis. 2010 ; 10 : 597-602.
- 17) Galani I, et al. : Int J Antimicrob Agents. 2008 ; 31 : 434-439.
- 18) Yamamoto T, et al. : J Infect Chemother. 2013 ; 19 : 118-127.
- 19) Nakazawa Y, et al. : J Infect Chemother. 2013 ; 19 : 330-332.
- 20) Dudhani RV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54 : 1117-1124.
- 21) Aoki N, et al. : J Antimicrob Chemother. 2009 ; 63 : 534-542.
- 22) Cirioni O, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2007 ; 51 : 2005-2010.
- 23) Clausell A, et al. : J Phys Chem B. 2007 ; 111 : 551-563.
- 24) Samonis G, et al. : Clin Infect Dis. 2010 ; 50 : 1689-1691.
- 25) Toth A, et al. : Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010 ; 29 : 765-769.
- 26) Gales AC, et al. : J Antimicrob Chemother. 2011 ; 66 : 2070-2074.
- 27) Bergen PJ, et al. : J Antimicrob Chemother. 2008 ; 61 : 636-642.
- 28) Mizuyachi K, et al. : Curr Med Res Opin. 2011 ; 27 (12) : 2261-2270.
- 29) Markou N, et al. : Clin Ther. 2008 ; 30 : 143-151.
- 30) Garonzik SM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 (7) : 3284-3294.
- 31) Mohamed AF, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2012 ; 56 : 4241-4249.
- 32) 山田重男ほか : Jap J Antibiotics. 1974 ; 27 : 8-14.
- 33) Jin L, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53 : 4247-4251.
- 34) MacAulay MA, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1967 ; 8 (4) : 578-586.
- 35) Borderon E, et al. : Med Mal Infect. 1975 ; 5 : 373-376.
- 36) Jimenez-Mejias ME, et al. : Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002 ; 21 : 212-214.
- 37) Imberti R, et al. : Chest. 2010 ; 138 : 1333-1339.
- 38) Couet W, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2011 ; 89 (6) : 875-879.
- 39) Li J, et al. : Lancet Infect Dis. 2006 ; 6 : 589-601.
- 40) Ma Z, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53 : 2857-2864.
- 41) Jin L, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011 ; 55 : 502-507.
- 42) 抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン (2004年版)
- 43) Falagas ME, et al. : Crit Care. 2006 ; 10 : R27.
- 44) 米国添付文書 : Coly-Mycin M Parenteral (Par Sterile Products社) (2013年3月改訂版)
- 45) 英国添付文書 : Promixin (Profile Pharma社) (2014年7月改訂版)

- 46) 英国添付文書：Colomycin Injection（Forest Laboratories社）（2012年8月改訂版）
- 47) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎不全（厚生労働省）
- 48) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 偽膜性大腸炎（厚生労働省）

2. その他の参考文献

コリスチンの適正使用に関する指針－改訂版－：コリスチンの適正使用に関する指針作成委員会：日本化学療法学会雑誌. 2015；63：289-329.

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

コリスチン注射剤は、米国においてコリスチン感受性のグラム陰性桿菌による急性又は慢性感染症の治療薬として、Par Pharmaceutical 社の「Coly-Mycin® M Parenteral」を含め数社より発売されているほか、英国、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアなど多数の国々で古くは 1960 年代より販売されている。

国名	米国
販売名	Coly-Mycin® M Parenteral
承認取得者；承認年月	Par Pharmaceutical；1970 年 6 月

国名	英国
販売名	Colomycin 1 million / 2 million International Units (IU) Powder for solution for injection, infusion or inhalation
承認取得者；承認年月	Teva UK Ltd； 1986 年 6 月（100 万単位/バイアル） 2003 年 6 月（200 万単位/バイアル）

本邦、英国及び米国における効能又は効果、用法及び用量の比較^{注1)}

国名	本邦	英国 ^{注2)}	米国 ^{注2)}
販売名	オールドレブ点滴静注用 150mg	COLOMYCIN 1 million / 2 million International Units (IU) Powder for solution for injection, infusion or inhalation	Coly-Mycin® M Parenteral
効能又は効果	<p>〈適応菌種〉 コリスチンに感性的の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属 ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る 〈適応症〉 各種感染症</p>	<p>静脈内投与：成人及び新生児を含む小児の好気性グラム陰性菌による重篤な感染症で治療選択肢が限られる患者 吸入：嚢胞性線維症の成人及び小児患者の緑膿菌による慢性肺感染症の管理 抗菌薬の適正使用ガイドラインに従うこと</p>	コリスチンに感性的のグラム陰性桿菌（特に緑膿菌）による急性又は慢性の感染症

<p>用法及び用量^{注1)}</p>	<p>通常、成人には、コリスチンとして 1 回 1.25～2.5mg (力価) /kg を 1 日 2 回、30 分以上かけて点滴静注する。</p>	<p>全身投与の場合 ・成人及び青少年 維持用量 900 万単位/日を 2～3 回に分けて投与する。 ・小児 40kg 以下：75,000～150,000 単位/kg/日を 3 回に分けて投与する。 40kg 超：成人に対する投与量を考慮する。</p> <p>投与量及び投与期間は、感染の重症度、患者の臨床効果を考慮すること。</p>	<p>重症度に応じてコリスチンとして 2.5～5mg/kg/日を 2～4 回に分けて筋肉内あるいは静脈内投与する。</p>
-----------------------------	--	--	---

(2022 年 5 月)

(2017 年 4 月)

注 1) 表中の記載は抜粋であり、腎機能障害患者に対する投与も含めた詳細は原文を参照のこと。

注 2) 米国ではコリスチン塩基として、英国ではコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムとして用量が記載されている。コリスチン 1mg は国際単位として 3 万単位に相当する。コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム 1mg は国際単位として 1.25 万単位に相当する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の SPC 及びオーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。コリスチンメタンスルホン酸はヒト胎盤を通過することが報告されている³⁴⁾。

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。コリスチンメタンスルホン酸はヒト母乳中へ移行することが報告されている³⁵⁾。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2017 年 4 月)</p>	<p>Pregnancy - Teratogenic Effects Colistimethate sodium given intramuscularly during organogenesis to rabbits at 4.15 and 9.3 mg/kg resulted in talipes varus in 2.6% and 2.9% of fetuses, respectively. These doses are 0.25 and 0.55 times the maximum daily human dose based on mg/m². In addition, increased resorption occurred at 9.3 mg/kg. Colistimethate sodium was not teratogenic in rats at 4.15 or 9.3 mg/kg. These doses are 0.13 and 0.30 times the maximum daily human dose based on mg/m². There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Since colistimethate sodium is transferred across the placental barrier in humans, it should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>Nursing Mothers It is not known whether colistimethate sodium is excreted in human breast milk. However, colistin sulphate is excreted in human breast milk. Therefore, caution should be exercised when colistimethate sodium is administered to nursing women.</p>

出典	記載内容
英国の SPC (2022 年 5 月)	<p>Fertility, pregnancy and lactation</p> <p>There are no adequate data from the use of colistimethate sodium in pregnant women. Single dose studies in human pregnancy show that colistimethate sodium crosses the placental barrier and there may be a risk of foetal toxicity if repeated doses are given to pregnant patients. Animal studies are insufficient with respect to the effect of colistimethate sodium on reproduction and development. Colistimethate sodium should be used in pregnancy only if the benefit to the mother outweighs the potential risk to the fetus.</p> <p>Colistimethate sodium is secreted in breast milk. Colistimethate sodium should be administered to breastfeeding women only when clearly needed.</p>
オーストラリア の分類： The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	<p>B2 (2022 年 12 月※ TGA* database)</p> <p>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.</p> <p>Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.</p>

※確認した年月

* Therapeutic Goods Administration

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象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 (2017 年 4 月)	<p>Pediatric Use</p> <p>In clinical studies, colistimethate sodium was administered to the pediatric population (neonates, infants, children and adolescents). Although adverse reactions appear to be similar in the adult and pediatric populations, subjective symptoms of toxicity may not be reported by pediatric patients. Close clinical monitoring of pediatric patients is recommended.</p>
英国の添付文書 (2022 年 5 月)	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>The data supporting the dose regimen in paediatric patients are very limited. Renal maturity should be taken into consideration when selecting the dose. The dose should be based on lean body weight.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

コリスチンの適正使用に関する指針－改訂版－：コリスチンの適正使用に関する指針作成委員会：日本化学療法学会雑誌. 2015；63：289-329.

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987246762011

(オルドレブ点滴静注用150mg)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1