

貯法：室温保存
有効期間：4年

ポリペプチド系抗生物質製剤
注射用コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム

日本標準商品分類番号
876125

オールドレブ 点滴静注用150mg

ALDREB for Injection 150mg



規制区分：

劇薬、
処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋
により使用すること

承認番号 22700AMX00663
販売開始 2015年5月

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。

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オールドレブ点滴静注用150mg
有効成分	1バイアル中 コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムをコリスチン（別名：ポリミキシンE）として172.5mg ^{注)} （力価）
添加剤	なし

注) 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。

3.2 製剤の性状

販売名	オールドレブ点滴静注用150mg
剤形・性状	白色～淡黄色の塊（凍結乾燥ケーキ）
pH	6.5～8.5（1w/v%水溶液）

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

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。

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。

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、プロピ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

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

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¹⁾。

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²⁾。

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。

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]

10. 相互作用

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	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。
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 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	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。
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。

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。

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)

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

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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人に2.5mg (力価) /kg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時の血漿中コリスチンメタン

及びコリスチンの薬物動態パラメータを表1及び表2に、血漿中コリスチン濃度推移を図1に示す。また、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³⁾。

表1 健康成人に2.5mg (力価) /kgを静脈内投与した時の血漿中コリスチンメタン

	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)
単回投与	18.0±3.7	20.8±5.9	0.7±0.3
反復投与	17.2±2.5	16.1±4.6	0.5±0.2

平均値±標準偏差 (単回投与14例、反復投与13例)

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

	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	t _{1/2} (hr)
単回投与	2.6±1.3	17.6±6.8	4.0±0.7
反復投与	4.4±1.6	29.0±8.3	5.0±1.0

平均値±標準偏差 (単回投与14例、反復投与13例)

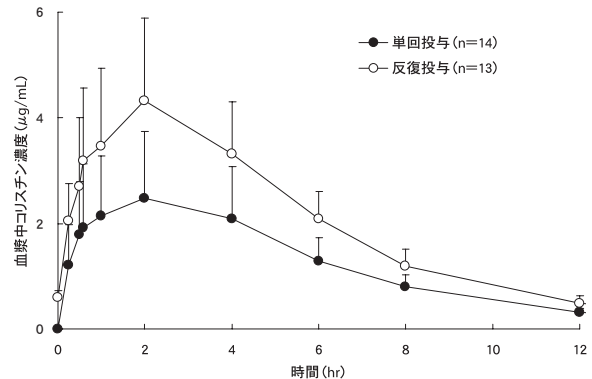


図1 健康成人に2.5mg (力価) /kgを静脈内投与した時の血漿中コリスチン濃度推移 (平均値+標準偏差)

16.1.2 感染症患者

(1) 多剤耐性グラム陰性桿菌による敗血症の成人患者14例に4mg (力価) /kg⁽³⁾を静脈内投与した時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⁴⁾ (外国人データ)。

(2) 多剤耐性グラム陰性桿菌による重症感染症患者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

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

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⁶⁾ (外国人データ)。

16.3.2 体液・組織内移行

(1) 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

(2) 多剤耐性アシネトバクター・バウマニによる髄膜炎の小児患者⁽³⁾1例にコリスチンメタン

16.4 代謝

静脈内投与後のコリスチンメタン

16.5 排泄

16.5.1 コリスチンメタン

16.5.2 健康成人に2.5mg (力価) /kgを0.5時間かけて単回静脈内投与した時の投与24時間後までの尿中にコリスチンメタン

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

多剤耐性グラム陰性桿菌による重症感染症患者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スルホン酸ナトリウムの約200~1093mg/日を8~24時間ごと^(注)に静脈内投与した時のコリスチンメタンスルホン酸の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スルホン酸の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スルホン酸の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^(注)(外国人データ)。^[7.2, 9.2参照]

注) 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外臨床試験

多剤耐性緑膿菌及び多剤耐性アシネトバクター・パウマニ感染症患者を対象とした非盲検、非対照試験⁽¹¹⁾において、コリスチン2.5~5.0mg/kg/日を1日2~3回^(注)静脈内投与した結果、臨床効果の有効率は58%(35/60例)であった。主な有害事象は、腎機能障害37%(22/60例)であった。

17.1.2 海外臨床試験

多剤耐性緑膿菌重症感染症患者を対象とした非盲検、非対照試験⁽¹²⁾において、コリスチン5.0mg/kg/日を1日2回^(注)静脈内投与した結果、臨床効果の有効率は61%(14/23例)であった。主な副作用は、筋力低下4.3%(1/23例)であった。

17.1.3 海外臨床試験

多剤耐性アシネトバクター・パウマニによる人工呼吸器関連肺炎患者を対象とした実薬対照、非盲検試験⁽¹³⁾において、コリスチン2.5~5.0mg/kg/日を1日3回^(注)静脈内投与した結果、臨床効果の有効率は57%(12/21例)であった。主な有害事象は、腎機能障害24%(5/21例)であった。

17.1.4 海外臨床試験

多剤耐性緑膿菌及び多剤耐性アシネトバクター・パウマニによる院内感染症患者を対象としたプロスペクティブ、非対照試験⁽¹⁴⁾において、コリスチン2.5~5mg/kg/日を1日3回^(注)静脈内投与した結果、臨床効果の有効率は76.9%(60/78例)であった。主な有害事象は、急性腎障害13.5%(7/52例、治療開始時に腎機能が異常であった症例を除く)、びまん性筋力低下1.3%(1/78例)であった。

17.1.5 海外臨床試験

多剤耐性緑膿菌重症感染症に罹患した癌患者を対象としたレトロスペクティブ、実薬対照試験⁽¹⁵⁾において、コリスチン5mg/kg/日を1日2~4回^(注)静脈内投与した結果、臨床効果の有効率は52%(16/31例)であった。主な有害事象は、腎機能障害23%(7/31例)であった。

17.1.6 海外臨床試験

多剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象としたレトロスペクティブ試験⁽¹⁶⁾において、コリスチン5.0mg/kg/日^(注)を静脈内投与した結果、臨床効果の有効率は51%(59/115例)であった。主な有害事象は、腎機能障害14%(12/84例、治療開始前に腎代償療法を実施していた症例を除く)、四肢の局所痙攣(3例)、異常な精神状態(1例)であった。注) 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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

コリスチンの標的は細菌外膜であり、グラム陰性菌のリポポリサッカライド分子との静電的相互作用により細菌外膜の安定性を低下させ、細菌外膜に局所的な障害を起こす結果、細胞内物質を流出させ殺菌活性を發揮する⁽¹⁷⁾。

18.2 抗菌作用

いずれも多剤耐性の緑膿菌⁽¹⁸⁾、アシネトバクター・パウマニ⁽²⁰⁾、エンテロバクター・クロアカ⁽²¹⁾、シトロバクター属⁽²²⁾ならびに肺炎桿菌カルバペネマーゼ産生⁽²³⁾及びニューデリー・メタロ-β-ラクタマーゼ1産生⁽²⁴⁾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*)。

18.3 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⁽²⁵⁾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⁽²⁶⁾及び敗血症モデル⁽²⁷⁾において感染防御効果を示したとの報告がある。

* 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム (Colistin Sodium Methanesulfonate)

分子式：コリスチンAメタンスルホン酸ナトリウム：



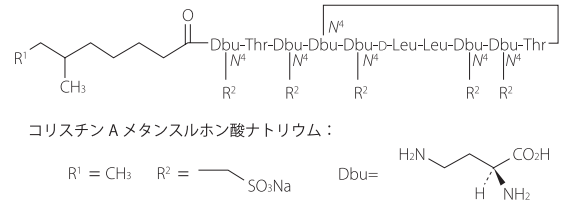
コリスチンBメタンスルホン酸ナトリウム：



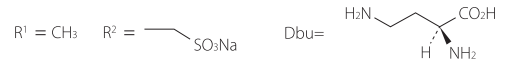
分子量：コリスチンAメタンスルホン酸ナトリウム：1749.82

コリスチンBメタンスルホン酸ナトリウム：1735.79

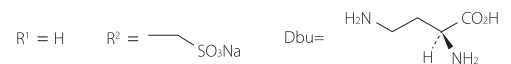
化学構造式：



コリスチン A メタンスルホン酸ナトリウム：



コリスチン B メタンスルホン酸ナトリウム：



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

性状：白色～ほぼ白色の粉末である。

* 21. 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。

22. 包装

150mg [1バイアル]

23. 主要文献

- 1) MacAulay MA, et al. : Clin Pharmacol Ther. 1967; 8 (4) : 578-586
- 2) Borderon E, et al. : Med Mal Infect. 1975; 5 : 373-376
- 3) Mizuyachi K, et al. : Curr Med Res Opin. 2011; 27 (12) : 2261-2270
- 4) Markou N, et al. : Clin Ther. 2008; 30 : 143-151
- 5) Garoznik SM, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55 (7) : 3284-3294
- 6) Mohamed AF, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56 : 4241-4249
- 7) Imberti R, et al. : Chest. 2010; 138 : 1333-1339
- 8) Jimenez-Mejias ME, et al. : Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002; 21 : 212-214
- 9) Couet W, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2011; 89 (6) : 875-879
- 10) Li J, et al. : Lancet Infect Dis. 2006; 6 : 589-601
- 11) Levin AS, et al. : Clin Infect Dis. 1999; 28 : 1008-1011
- 12) Linden PK, et al. : Clin Infect Dis. 2003; 37 : 154-160
- 13) Garnacho-Montero J, et al. : Clin Infect Dis. 2003; 36 : 1111-1118
- 14) Kalle H, et al. : Int J Antimicrob Agents. 2006; 28 : 366-369
- 15) Hachem RY, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51 : 1905-1911
- 16) Cheng CY, et al. : Int J Antimicrob Agents. 2010; 35 : 297-300
- 17) Falagas ME, et al. : Clin Infect Dis. 2005; 40 : 1333-1341
- 18) 金山明子ほか：日本化学療法学会雑誌。2010; 58 : 7-13
- 19) 村谷哲郎ほか：化学療法の領域。2008; 24 : 100-110
- 20) Yau W, et al. : J Infect. 2009; 58 : 138-144
- 21) Ratnam I, et al. : Pathology. 2007; 39 : 586-588
- 22) Chen S, et al. : Am J Infect Control. 2011; 39 : 55-60
- 23) Samuelsen O, et al. : J Antimicrob Chemother. 2009; 63 : 654-658
- 24) Kumarasamy KK, et al. : Lancet Infect Dis. 2010; 10 : 597-602
- 25) Dudhani RV, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54 : 1117-1124
- 26) Aoki N, et al. : J Antimicrob Chemother. 2009; 63 : 534-542
- 27) Cirioni O, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2007; 51 : 2005-2010

<参考資料>

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

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)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

http://jp.gsk.com