

ポリペプチド系抗生物質製剤

オルドレブ®点滴静注用150mg

ALDREB® for Injection 150mg



規制区分：

劇薬、

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋
により使用すること)

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

注射用コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム

承認番号	22700AMX00663
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	

【警 告】

本剤の耐性菌の発現を防ぐため、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を熟読の上、適正使用に努めること。

【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

【組成・性状】

販売名	オルドレブ点滴静注用150mg
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)
添加物	なし
性 状	白色～淡黄色の塊(凍結乾燥ケーキ)である。
pH	6.5～8.5(1w/v%水溶液)

*：調製時の損失を考慮に入れ、1バイアルから150mg(力価)(450万国単位(U)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。

【効能・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

効能・効果に関連する使用上の注意

- β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系の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。
- 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。
- 本剤はグラム陽性菌、プルセラ属、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。

【用法・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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 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。
- 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。
- 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・用量の調節を考慮すること。(「慎重投与」、「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照)

＜参考：腎機能に対応する用法・用量の目安＞

クレアチニンクリアランス(mL/min)	用法・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

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 腎機能障害のある患者[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。](「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照)
 - 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。]
 - 高齢者[「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「高齢者への投与」の項参照]
- 重要な基本的注意
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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、腎機能の評価し、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。腎機能に異常が認められた場合には、本剤を減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照)

3. 相互作用

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 スキサメトニウム 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、アミカシン、トブラマイシン等) ポリミキシンB 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 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。

4. 副作用

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^{1)~6)}。

(1) 重大な副作用

- 腎不全、腎機能障害(頻度不明^{注1)}): 腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 呼吸窮迫、無呼吸(頻度不明^{注1)}): 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し、適切な処置を行うこと。
- 偽膜性大腸炎(頻度不明^{注1)}): 偽膜性大腸炎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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}
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、血管浮腫) ^{注2)} 、発熱
投与部位	注射部位反応、注射部位刺激感

注1)患者を対象とした国内臨床試験を実施していない。

注2)このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[コリスチンメタンシルホン酸はヒト胎盤を通過することが報告されている⁷⁾。]
- 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[コリスチンメタンシ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⁸⁾。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(国内における使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候・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不全が引き起こされる可能性もある。

処置: 本剤の過量投与が疑われた場合は、投与を中止するなど、適切な対症療法を行うこと。本剤を除去する処置(マンニトールによる浸透圧利尿の誘発、腹膜透析、長時間血液透析等)の有用性は不明である。

9. 適用上の注意

- 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。
- 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。
- 本剤を他の薬剤と配合しないこと。

【薬物動態】

1. 血中濃度

<日本人>⁹⁾

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ときの血漿中コリスチンメタンシ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、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。

表-1 健康成人に2.5mg(力価)/kg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

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	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を静脈内投与したときの血漿中コリスチンの薬物動態パラメータ

	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	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)

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

オルドレブ点滴静注用150mg：1バイアル

【主要文献】

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

<参考資料>

コリスチンの適正使用に関する指針：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, **60**, 446-468 (2012)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047 (24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://glaxosmithkline.co.jp>