

ポリペプチド系抗生物質製剤

# オルドレブ 点滴静注用 150mg

(一般名：コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム)

## 使用成績調査 中間報告 (第3回)

謹啓

先生方におかれましては、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は、格別のご高配を賜り、また、弊社「オルドレブ点滴静注用 150mg」の使用成績調査（全例調査）にご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

今般、本調査に登録され、2021年3月25日までに調査票が回収・固定された276例を対象に中間集計を行いましたので、ご報告申し上げます。

本報告が、日常診療の一助となれば幸甚に存じます。

なお、本調査は、オルドレブ点滴静注用 150mg の承認に際し、厚生労働大臣より承認条件が付されたことを受け、全例調査として実施してまいりました。今般、本調査の集計結果を厚生労働省に提出し、2022年3月8日付にて本剤の承認条件を解除する旨の通知を受領致しましたので、ご報告申し上げます。

本調査にご協力頂きました貴施設及び先生方におかれましては、本調査にご尽力を賜りましたことをあらためて御礼申し上げます。

今後とも「オルドレブ点滴静注用 150mg」の適正使用にご協力頂き、本剤の使用後に有害事象をご経験された場合には、弊社医薬情報担当者まで関連情報をお知らせくださいますようお願い申し上げます。

謹白

グラクソ・スミスクライン株式会社 メディカル・開発本部 PMS 部

2022年3月

本調査結果につきましては、グラクソ・スミスクライン株式会社のホームページで  
随時、情報を公開しております。

<https://gskpro.com/ja-jp/products-info/aldreb>

## 目次

中間集計結果の概略及び適正使用のお願い	3
概要	6
使用成績調査（全例調査）	7
実施状況及び症例構成	8
安全性	9
1.副作用発現状況	9
2.副作用発現に影響を及ぼす要因	10
3.重点調査事項	13
3.1.腎機能障害の発現状況	13
3.2.神経毒性の発現状況	14
4.クレアチニン・クリアランスに応じた用量調節の遵守状況	16
有効性	17
1.有効性評価	17
2.有効性に影響を及ぼす要因	17
薬剤感受性	20
特定の背景を有する患者	21
1.小児（15歳未満）	21
2.高齢者（65歳以上）	21
3.妊産婦	21
4.腎機能障害を有する患者	21
5.肝機能障害を有する患者	22

## 中間集計結果の概略及び適正使用のお願い

- 「オルドレブ点滴静注用 150mg」使用成績調査において、2021年3月25日までに調査票が固定された症例は276例であり、同一症例であった2例を除く274例を安全性解析対象症例とした（本文 P8）。
- 安全性解析対象症例276例中、副作用は90例報告され、副作用発現割合は32.8%（90/274例）であった。報告の多い副作用は、「腎機能障害」67例であった（本文 P9～10）。
- 本調査の重点調査事項は「腎機能障害」及び「神経毒性」の副作用の発現状況とした（本文 P13～15）。
  - ・「腎機能障害」に該当する副作用は75例報告され、発現割合は27.4%（75/274例）であった。内訳は「腎機能障害」67例、「腎障害」5例、「急性腎障害」2例、「腎不全」、「血中クレアチニン増加」、「糸球体濾過率減少」、「無尿」及び「尿量減少」各1例であり、発現時期（中央値）は本剤投与開始5日後であった。転帰は、回復又は軽快53例、死亡10例、未回復10例、不明2例であった（本文 P13～14）。
  - ・「神経毒性」に該当する副作用は6例報告され、発現割合は2.2%（6/274例）であった。内訳は「浮動性めまい」、「錯感覚」及び「耳鳴」各2例、「運動失調」、「構語障害」、「神経毒性」及び「傾眠」各1例であり、発現時期（中央値）は本剤投与開始1日後であった。転帰は、回復又は軽快5例、不明1例であった（本文 P14～15）。
- 添付文書に従って、クレアチニン・クリアランスに応じた用量調節が適切に行われていない症例が32.1%（88/274例）収集された（本文 P16）。
  - ・用量調節が適切に行われていない88例における副作用発現割合は38.6%（34/88例）であり、このうち、腎機能障害の発現割合は30.7%（27/88例）であった。
- コリスチン感受性検査の実施割合は73.3%（187/255例）であった（本文 P20）。
  - ・感受性検査が実施された187例の結果は、Susceptible（感性）184例、Intermediate（中間）3例（緑膿菌2例、大腸菌1例）であり、Resistant（耐性）の菌株に対し、本剤を使用した症例はなかった。
  - ・適応外菌種に使用された症例が19例収集された（本文 P8 欄外注釈）。

公益社団法人日本化学療法学会「コリスチンの適正使用に関する指針」作成委員会より、コリスチン製剤の適正使用に関するお願いが出ております。ご一読の程、よろしくお願い申し上げます。

[http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/colistin\\_guideline\\_news2.html](http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/colistin_guideline_news2.html)

本剤使用時には、本剤の添付文書【効能・効果】、【用法・用量】及び関連する使用上の注意を熟読の上、適切にご使用頂きますようお願い申し上げます。

### 用法・用量遵守のお願い

添付文書【用法・用量】及び【用法・用量に関連する使用上の注意】に記載のとおり、本剤の用法・用量を遵守の上、適正にご使用頂きますようお願い申し上げます。

<参考（本剤の添付文書）>

#### 【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】

- 1.、2.（略）
3. 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。

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

#### 【慎重投与】

- (1) 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。）
- (2) 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。）
- (3) 高齢者

#### 【重要な基本的注意】

- (1)（略）
- (2) 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。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。

#### 【副作用】

- (1) 重大な副作用
  - 1) 腎不全、腎機能障害（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。
- 2)、3)（略）

## 感受性検査 実施のお願い

添付文書【効能・効果】及び【効能・効果に関連する使用上の注意】に記載のとおり、本剤及び3系統（ $\beta$ -ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系）の抗菌薬に対する感受性を確認の上、本剤の適応菌種に対し、適正にご使用頂きますようお願い申し上げます。

### <参考（本剤の添付文書）>

#### 【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

#### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

1.  $\beta$ -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。
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。
3. 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。

## 概要

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、福島県伊達郡の土壌中の有芽細胞菌から分離精製された。コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム (CMS-Na) は、1960～1970年代にかけてグラム陰性桿菌由来の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、安全性が高く有効なβ-ラクタム系やアミノグリコシド系等の抗菌薬の開発により、1980年代以降は世界的にも CMS-Na 注射剤の使用は減少し、本邦では1997年3月に薬価削除され、2004年6月に承認整理された。

近年、既存の抗菌薬では効果が期待できない多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター属等の多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症が国内外から報告されていること、国内外の成書及び診療ガイドラインでは、コリスチンは多剤耐性グラム陰性桿菌に対する治療薬として使用が推奨されていること、海外ではコリスチンを有効成分とする注射剤が製造販売されていること等から、公益社団法人日本化学療法学会より、CMS-Na 注射剤の多剤耐性グラム陰性桿菌による各種感染症に対する使用について開発の要望書が提出された。当該要望は、厚生労働省の第3回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」でも支持されたことから国内開発企業が公募され、グラクソ・スミスクライン株式会社が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日に製造販売承認を取得した。

なお、コリスチンは希少疾病用医薬品として、2010年11月10日付で指定を受けている。

### 「オールドレブ点滴静注用 150mg」について

製品名	オールドレブ点滴静注用 150mg
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
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。
承認条件	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。

## 使用成績調査（全例調査）

使用成績調査の調査概要を以下に示す。本調査は、2015年5月より全例調査方式で開始し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の了承のもと、調査票回収対象症例は2017年10月31日までに本調査に登録された全症例とし、2017年11月1日以降は、登録は承認条件解除日まで継続するが、調査票の回収は必要に応じて実施する体制で継続している。

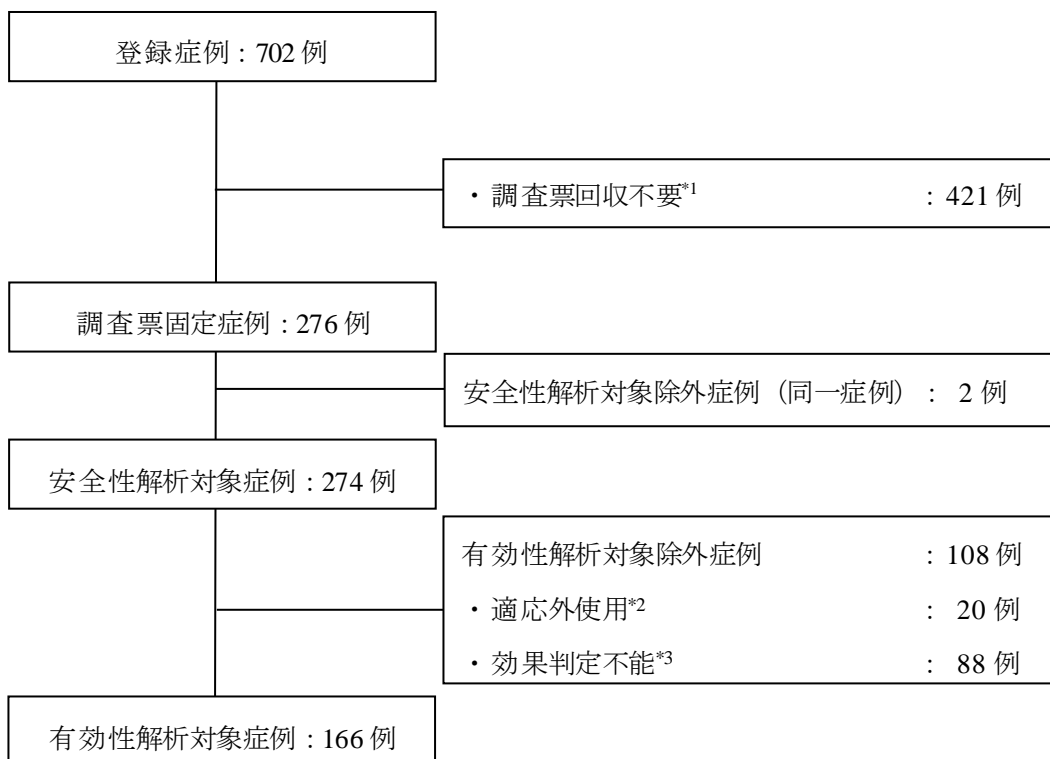
今般、2021年3月25日までに調査票が回収・固定された症例を対象に集計を行った。

### 使用成績調査の調査概要（実施要綱より抜粋）

調査の目的	オルドレブ点滴静注用150mg（以下、本剤）の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価することを目的とし実施する。
調査を予定する症例数	200例（安全性解析対象症例として） ※厚生労働省医薬食品局審査管理課・安全対策課の事務連絡（平成21年9月7日付）に基づき、調査を予定する症例数に達した後も、一定期間患者登録を継続することがある。
調査対象	本剤が投与された全症例
実施期間	調査期間：2015年5月25日（本剤の発売開始日）～承認条件解除日まで
観察期間	1症例当たりの観察期間は、本剤の投与開始日から投与中止・終了まで
調査項目	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療機関情報：医療機関名、科名、調査担当医師名</li> <li>2. 患者背景：性別、生年、本剤投与開始日、体重、本剤使用理由（感染症名）、基礎疾患・合併症（腎機能障害、肝機能障害、その他）の有無及び疾患名</li> <li>3. 薬剤感受性：原因菌の菌名、原因菌に対するコリスチン感受性（測定方法、感受性結果、MIC測定結果（<math>\mu\text{g/mL}</math>））</li> <li>4. 本剤の投与状況：1回投与量（<math>\text{mg/kg/回}</math>）、1日投与回数（回/日）、投与開始日、投与終了日</li> <li>5. 前治療薬及び併用薬剤（本剤投与開始前1ヵ月間の抗菌薬）</li> <li>6. 併用薬剤（抗菌薬以外）</li> <li>7. 併用療法（透析）</li> <li>8. 臨床検査：最高体温（<math>^{\circ}\text{C}</math>）、白血球数（<math>\mu\text{L}</math>）、CRP（C-反応性蛋白）（<math>\text{mg/dL}</math>）、血清クレアチニン（<math>\text{mg/dL}</math>）、BUN（<math>\text{mg/dL}</math>）及び実施日</li> <li>9. 微生物学的評価（菌量）：微生物学的評価実施の有無、原因菌の菌名、本剤投与開始時及び中止・終了時の菌量</li> <li>10. 有効性総合評価</li> <li>11. 本剤の投与中止・終了理由</li> <li>12. 妊娠</li> <li>13. 有害事象</li> </ol>

## 実施状況及び症例構成

2021年3月25日現在、702例が登録され、このうち、276例の調査票が固定された。同一症例であった2例を除く274例全例を安全性解析対象症例とした。図1に症例構成を示す。



\*1： 2017年11月1日以降に登録された症例（調査票の回収は必要に応じて実施）

\*2： 本剤の適応菌種以外へ使用された症例19例（ステノトロホモナス・マルトフィリア6例、不明3例、グラム陰性桿菌、アルカリゲネス属及びアクロモバクター各2例、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌、クリセオバクテリウム属、黄色ブドウ球菌及び腸球菌各1例）並びに本剤を点滴静注以外の方法で使用した症例1例（肺炎に対し吸入で使用）

\*3： 「患者死亡」、「投与期間が短い」等の理由により調査担当医師が効果判定不能とした症例

### 図1 症例構成

（第8回 安全性定期報告書）



## 安全性

### 1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例 274 例において報告された本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）は 90 例であり、副作用発現割合は 32.8%（90/274 例）であった。報告の多い副作用は、「腎機能障害」67 例であった。

また、重篤な副作用は 76 例であり、発現割合は 27.7%（76/274 例）であった。報告の多い重篤な副作用は、「腎機能障害」67 例、「腎障害」3 例であった。副作用発現状況を表 1 に示す。

なお、腎機能障害の発現状況については、P13「3.重点調査事項」に詳述した。

表 1 副作用発現状況

	全ての副作用		重篤な副作用	
副作用発現割合	32.8% (90/274 例)		27.7% (76/274 例)	
腎および尿路障害	74	(27.0)	72	(26.3)
腎機能障害	67	(24.5)	67	(24.5)
腎障害	5	(1.8)	3	(1.1)
急性腎障害	2	(0.7)	2	(0.7)
無尿	1	(0.4)	1	(0.4)
多尿	1	(0.4)	1	(0.4)
腎不全	1	(0.4)	1	(0.4)
尿閉	1	(0.4)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	6	(2.2)	2	(0.7)
薬疹	2	(0.7)	0	(0.0)
紅斑	1	(0.4)	0	(0.0)
多形紅斑	1	(0.4)	1	(0.4)
類天疱瘡	1	(0.4)	1	(0.4)
そう痒症	1	(0.4)	0	(0.0)
発疹	1	(0.4)	0	(0.0)
臨床検査	6	(2.2)	3	(1.1)
血中クレアチニン増加	1	(0.4)	0	(0.0)
血圧低下	1	(0.4)	1	(0.4)
血圧上昇	1	(0.4)	0	(0.0)
糸球体濾過率減少	1	(0.4)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(0.4)	1	(0.4)
白血球数減少	1	(0.4)	0	(0.0)
尿量減少	1	(0.4)	1	(0.4)
膵酵素増加	1	(0.4)	1	(0.4)
神経系障害	5	(1.8)	2	(0.7)
浮動性めまい	2	(0.7)	0	(0.0)
錯感覚	2	(0.7)	0	(0.0)
運動失調	1	(0.4)	0	(0.0)
構語障害	1	(0.4)	0	(0.0)
神経毒性	1	(0.4)	1	(0.4)
傾眠	1	(0.4)	1	(0.4)

(MedDRA/J Version 23.1にて集計)

(第8回 安全性定期報告書)

表1 副作用発現状況（続き）

	全ての副作用		重篤な副作用	
副作用発現割合	32.8% (90/274 例)		27.7% (76/274 例)	
胃腸障害	5	(1.8)	0	(0.0)
口の感覚鈍麻	2	(0.7)	0	(0.0)
下痢	1	(0.4)	0	(0.0)
口内炎	1	(0.4)	0	(0.0)
舌の運動障害	1	(0.4)	0	(0.0)
口の錯感覚	1	(0.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(1.8)	2	(0.7)
発熱	2	(0.7)	1	(0.4)
歩行障害	1	(0.4)	0	(0.0)
高体温症	1	(0.4)	0	(0.0)
薬剤耐性	1	(0.4)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	4	(1.5)	2	(0.7)
高カリウム血症	1	(0.4)	1	(0.4)
低アルブミン血症	1	(0.4)	0	(0.0)
低マグネシウム血症	1	(0.4)	0	(0.0)
代謝性アシドーシス	1	(0.4)	1	(0.4)
食欲減退	1	(0.4)	0	(0.0)
耳および迷路障害	3	(1.1)	0	(0.0)
耳鳴	2	(0.7)	0	(0.0)
聴力低下	1	(0.4)	0	(0.0)
肝胆道系障害	3	(1.1)	1	(0.4)
肝機能異常	3	(1.1)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	2	(0.7)	1	(0.4)
下気道感染	1	(0.4)	1	(0.4)
尿路感染	1	(0.4)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	2	(0.7)	1	(0.4)
貧血	2	(0.7)	1	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.7)	1	(0.4)
鼻出血	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸窮迫	1	(0.4)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.7)	0	(0.0)
筋力低下	2	(0.7)	0	(0.0)
心臓障害	1	(0.4)	1	(0.4)
急性心筋梗塞	1	(0.4)	1	(0.4)
血管障害	1	(0.4)	0	(0.0)
潮紅	1	(0.4)	0	(0.0)

(MedDRA/J Version 23.1にて集計)

(第8回 安全性定期報告書)

(第8回 安全性定期報告書)

## 2. 副作用発現に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、患者背景別に副作用発現割合の層別解析を行ったところ、表2に示すとおり、副作用発現割合に有意差を認めた要因があったことから、各層別の副作用の種類、重篤性等について検討した結果、特記すべき傾向は認められなかった。

表 2 患者背景別副作用発現状況一覧

背景因子		調査 症例数	副作用発現 症例数	副作用 発現割合 (%)
安全性解析対象症例		274	90	32.8
性別	男	203	67	33.0
	女	71	23	32.4
年齢（歳） 最小：1 最大：95	小児（＜15）	4	1	25.0
	成人（15≦～＜65）	109	34	31.2
	高齢者（65≦）	161	55	34.2
使用理由 （感染症名※1）  重複あり	尿路感染症	50	18	36.0
	肺炎	99	29	29.3
	肺炎以外の呼吸器感染症	14	3	21.4
	消化器系感染	17	9	52.9
	中枢神経系感染	1	0	0.0
	皮膚・軟部組織感染	14	5	35.7
	手術創感染	4	2	50.0
	菌血症	72	17	23.6
	その他の感染症	26	12	46.2
	JANIS 分類に該当せず	90	38	42.2
使用理由 （原因菌名）  重複あり	大腸菌	9	4	44.4
	シトロバクター属	4	2	50.0
	クレブシエラ属	15	5	33.3
	エンテロバクター属	6	3	50.0
	緑膿菌	214	71	33.2
	アシネトバクター属	17	4	23.5
	不明	19	6	31.6
基礎疾患・合併症	無	6	5	83.3
	有	268	85	31.7
基礎疾患・合併症 （腎機能障害）	無	165	60	36.4
	有	109	30	27.5
基礎疾患・合併症 （肝機能障害）	無	218	79	36.2
	有	56	11	19.6

※1：厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（Japan Nosocomial Infections Surveillance, JANIS）の感染症名の内訳と同じ分類とした  
（第 8 回 安全性定期報告書より一部改編）

表 2 患者背景別副作用発現状況一覧（続き）

背景因子		調査 症例数	副作用発現 症例数	副作用 発現割合 (%)
安全性解析対象症例		274	90	32.8
前治療薬 (3系統の抗菌薬)	無	54	23	42.6
	有	220	67	30.5
併用薬剤	無	5	3	60.0
	有	269	87	32.3
併用薬剤 (抗菌薬)	無	37	13	35.1
	有	237	77	32.5
併用薬剤の内訳 (抗菌薬)  重複あり	テトラサイクリン	15	5	33.3
	β-ラクタム系	183	56	30.6
	スルホンアミド、トリメトプリム	32	6	18.8
	マクロライド、リンコサミド、 ストレプトグラミン	16	6	37.5
	アミノ配糖体系	80	23	28.8
	キノロン系	53	16	30.2
	その他の抗菌薬	101	35	34.7
平均1日投与量 (mg/kg/日)  最小：0.10 最大：11.20	<1.25	15	3	20.0
	1.25 ≤ ~ ≤ 2.50	96	27	28.1
	2.50 < ~ ≤ 5.00	140	51	36.4
	5.00 <	17	8	47.1
	不明	6	1	16.7
総投与日数（日）  最小：1 最大：124	≤ 3	55	15	27.3
	3 < ~ ≤ 7	74	25	33.8
	7 < ~ ≤ 14	73	17	23.3
	14 < ~ ≤ 21	29	14	48.3
	21 < ~ ≤ 28	13	7	53.8
	28 <	30	12	40.0

(第8回 安全性定期報告書より一部改編)

### 3. 重点調査事項

本調査では「腎機能障害」及び「神経毒性」の副作用を重点調査事項とした。

#### 3.1. 腎機能障害の発現状況

腎機能障害は、MedDRA SMQ レベル1「急性腎不全」（広域・狭域）に含まれる PT 及び HLGT 分類で「腎症」、「腎障害（腎症を除く）」に含まれる PT とした<sup>1</sup>。

安全性解析対象症例 274 例において、腎機能障害に該当する副作用は 75 例報告され、発現割合は 27.4%（75/274 例）であった。このうち、72 例（発現割合：26.3%）が重篤な事象であった。表 3～4 に、腎機能障害の発現状況及び発現時期を示す。

なお、腎機能障害を有する患者における安全性及び有効性については、P21「特定の背景を有する患者」に詳述した。

**表 3 腎機能障害の発現状況**

	全ての副作用	重篤な副作用
腎機能障害の副作用発現割合	27.4%（75/274 例）	26.3%（72/274 例）
腎機能障害の種類別発現症例数及び発現割合（%）		
無尿	1（0.4）	1（0.4）
腎障害	5（1.8）	3（1.1）
腎不全	1（0.4）	1（0.4）
腎機能障害	67（24.5）	67（24.5）
急性腎障害	2（0.7）	2（0.7）
血中クレアチニン増加	1（0.4）	0（0.0）
糸球体濾過率減少	1（0.4）	0（0.0）
尿量減少	1（0.4）	1（0.4）

（MedDRA/J Version 23.1にて集計）  
（第8回 安全性定期報告書）

<sup>1</sup> MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH 国際医薬用語集)  
器官別大分類 (SOC) /高位グループ語 (HLGT) /高位語 (HLT) /基本語 (PT) /下層語 (LLT) の  
5段階構造

MedDRA/J : Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH 国際医薬用語集 日本語版)

SMQ : Standardised MedDRA Query (MedDRA 標準検索式)

HLGT : High Level Group Term (高位グループ語)

PT : Preferred Term (基本語)

表 4 腎機能障害の発現時期

腎機能障害の種類	発現症例数* (発現割合%)	本剤投与開始から腎機能障害発現までの日数 (日)					
		中央値：5、最小値：1、最大値：31					
		≤3	3<~ ≤7	7<~ ≤14	14<~ ≤21	21<~ ≤28	28<
無尿	1 (0.4) [1]	1 [1]	0 [-]	0 [-]	0 [-]	0 [-]	0 [-]
腎障害	5 (1.8) [3]	1 [-]	2 [2]	0 [-]	0 [-]	0 [1]	2 [1]
腎不全	1 (0.4) [1]	1 [1]	0 [-]	0 [-]	0 [-]	0 [-]	0 [-]
腎機能障害	67 (24.5) [67]	11 [11]	34 [34]	16 [16]	3 [3]	0 [-]	3 [3]
急性腎障害	2 (0.7) [2]	1 [1]	0 [-]	1 [1]	0 [-]	0 [-]	0 [-]
血中クレアチニン増加	1 (0.4) [-]	0 [-]	1 [-]	0 [-]	0 [-]	0 [-]	0 [-]
糸球体濾過率減少	1 (0.4) [-]	0 [-]	1 [-]	0 [-]	0 [-]	0 [-]	0 [-]
尿量減少	1 (0.4) [1]	1 [1]	0 [-]	0 [-]	0 [-]	0 [-]	0 [-]
合計	75 (27.4) [72]	14 [13]	36 [35]	17 [17]	3 [3]	0 [-]	5 [4]

\*：重複あり

(MedDRA/J Version 23.1にて集計)

[ ]内は、重篤な腎機能障害

(第8回 安全性定期報告書)

腎機能障害の副作用 75 例の転帰は、死亡 10 例（「腎機能障害」6 例、「急性腎障害」及び「腎障害」各 2 例）、未回復 10 例（「腎機能障害」9 例、「腎障害」、「腎不全」及び「無尿」各 1 例）、不明 2 例（「腎機能障害」2 例）を除き、いずれも回復又は軽快であった。

### 3.2. 神経毒性の発現状況

神経毒性は MedDRA HLGT 分類で「中枢神経系血管障害」、「先天性神経学的障害」、「内耳および第 8 脳神経障害」、「眼球感覚神経障害 NEC」、「眼神経筋障害」、「眼部神経学的障害」、「神経学的障害 NEC」、「神経筋障害」、「脊髄および神経根障害」、「脳神経障害（新生物を除く）」に含まれる PT とした。

安全性解析対象症例 274 例において、神経毒性に該当する副作用は 6 例報告され、発現割合は 2.2% (6/274 例) であった。このうち、2 例（発現割合：0.7%）が重篤な事象であった。表 5～6 に、神経毒性の発現状況及び発現時期を示す。

表 5 神経毒性の発現状況

	全ての副作用	重篤な副作用
神経毒性の副作用発現割合	2.2% (6/274 例)	0.7% (2/274 例)
神経毒性の種類別発現症例数及び発現割合 (%)		
運動失調	1 (0.4)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (0.7)	0 (0.0)
構語障害	1 (0.4)	0 (0.0)
神経毒性	1 (0.4)	1 (0.4)
錯感覚	2 (0.7)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.4)	1 (0.4)
耳鳴	2 (0.7)	0 (0.0)

(MedDRA/J Version 23.1にて集計)

(第8回 安全性定期報告書)

表 6 神経毒性の発現時期

神経毒性の種類	発現症例数* (発現割合%)	本剤投与開始から 神経毒性発現までの日数 (日)		
		≤3	3<~≤7	不明
運動失調	1 (0.4) [-]	1 [-]	0 [-]	0 [-]
浮動性めまい	2 (0.7) [-]	2 [-]	0 [-]	0 [-]
構語障害	1 (0.4) [-]	0 [-]	0 [-]	1 [-]
神経毒性	1 (0.4) [1]	1 [1]	0 [-]	0 [-]
錯感覚	2 (0.7) [-]	2 [-]	0 [-]	0 [-]
傾眠	1 (0.4) [1]	0 [-]	1 [1]	0 [-]
耳鳴	2 (0.7) [-]	2 [-]	0 [-]	0 [-]
合計	6 (2.2) [2]	5 [1]	1 [1]	0 [-]

\*：重複あり

(MedDRA/J Version 23.1 にて集計)

[ ]内は、重篤な神経毒性

(第 8 回 安全性定期報告書)

神経毒性の副作用 6 例の転帰は、不明 1 例（「構語障害」）を除き、いずれも回復又は軽快であった。

#### 4. クレアチニン・クリアランスに応じた用量調節の遵守状況

安全性解析対象症例 274 例において、本剤投与開始前のクレアチニン・クリアランスが算出可能であった 256 例のうち、クレアチニン・クリアランスに応じた用量調節が適切に行われていない症例\*が 88 例収集された。表 7 にクレアチニン・クリアランスに応じた用量調節の遵守状況と適正／不適正別の副作用発現割合を示す。

\*：本剤の添付文書に記載される腎機能に対応する用法・用量の目安よりも、本剤の 1 回投与量が高用量である場合を不適正と定義した。

表 7 用量調節の遵守状況と副作用発現状況

用量調節	調査症例数	副作用発現割合	腎機能障害の発現割合
安全性解析対象症例	274	32.8% (90/274 例)	27.4% (75/274 例)
不適正	88	38.6% (34/88 例)	30.7% (27/88 例)
適正	168	31.5% (53/168 例)	27.4% (46/168 例)
クレアチニン・クリアランス算出不能	18	-	-

(第8回 安全性定期報告書)



## 有効性

有効性に関する情報について、本剤の審査報告書に基づき記載致します。なお、本調査は使用実態下の観察研究であり、臨床試験ではありません。また、今回の結果は中間集計結果であり、最終評価ではありません。本データの取り扱いには、十分ご注意ください。

### 【審査報告書】

本剤の本邦における投与経験は極めて限定的であること、本剤の適応症は「各種感染症」であり、これまでに投与経験のない疾患に対して本剤が投与されることが想定されることから、本剤を使用した全例を対象として製造販売後調査を実施し、本剤の安全性及び有効性に関する情報を迅速に収集するとともに、得られた情報については、申請者のホームページ等を用いて、速やかに医療現場に提供する必要がある。

### 1. 有効性評価

有効性の評価は、本剤の投与中止・終了時に本剤の投与開始から投与中止・終了までの自覚症状の経過及び微生物学的評価等より、調査担当医師が「有効」、「無効」の2段階、「判定不能」を含む3区分で判定した。「有効」に該当した症例を有効例、「無効」に該当した症例を無効例として集計した。

有効性解析対象症例166例における有効例は、125例であった（表8）。

### 2. 有効性に影響を及ぼす要因

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、患者背景別に有効性の層別集計を行った結果を表8に示す。

表 8 患者背景別有効性

背景因子		調査 症例数	有効 症例数	無効 症例数
有効性解析対象症例		166	125	41
性別	男	126	94	32
	女	40	31	9
年齢（歳） 最小：1 最大：95	小児（＜15）	1	1	0
	成人（15≦～＜65）	70	59	11
	高齢者（65≦）	95	65	30
使用理由 （感染症名※1）  重複あり	尿路感染症	34	30	4
	肺炎	59	37	22
	肺炎以外の呼吸器感染症	10	8	2
	消化器系感染	10	7	3
	皮膚・軟部組織感染	11	7	4
	手術創感染	1	1	0
	菌血症	38	27	11
	その他の感染症	18	14	4
	JANIS 分類に該当せず	50	38	12
	使用理由 （原因菌名）  重複あり	大腸菌	6	6
シトロバクター属		2	0	2
クレブシエラ属		12	12	0
エンテロバクター属		2	2	0
緑膿菌		138	100	38
アシネトバクター属		8	6	2
基礎疾患・合併症	無	3	3	0
	有	163	122	41
基礎疾患・合併症 （腎機能障害）	無	105	82	23
	有	61	43	18
基礎疾患・合併症 （肝機能障害）	無	134	102	32
	有	32	23	9
前治療薬 （3系統の抗菌薬）	無	31	24	7
	有	135	101	34
併用薬剤	無	4	3	1
	有	162	122	40
併用薬剤 （抗菌薬）	無	22	13	9
	有	144	112	32
併用薬剤の内訳 （抗菌薬）  重複あり	テトラサイクリン	9	6	3
	β-ラクタム系	109	91	18
	スルホンアミド、 トリメトプリム	22	18	4
	マクロライド、リンコサミド	13	11	2
	ストレプトグラミン			
	アミノ配糖体系	50	39	11
	キノロン系	34	25	9
その他の抗菌薬	61	49	12	

※1：厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（Japan Nosocomial Infections Surveillance, JANIS）の  
感染症名の内訳と同じ分類とした（第8回 安全性定期報告書より一部改編）

表 8 患者背景別有効性（続き）

背景因子		調査 症例数	有効 症例数	無効 症例数
有効性解析対象症例		166	125	41
平均 1 日投与量 (mg/kg/日)  最小：0.10 最大：11.20	< 1.25	8	3	5
	1.25 ≤ ~ ≤ 2.50	57	43	14
	2.50 < ~ ≤ 5.00	88	69	19
	5.00 <	8	8	0
	不明	5	2	3
総投与日数（日）  最小：1 最大：124	≤ 3	15	9	6
	3 < ~ ≤ 7	39	28	11
	7 < ~ ≤ 14	50	35	15
	14 < ~ ≤ 21	27	22	5
	21 < ~ ≤ 28	9	9	0
	28 <	26	22	4

（第 8 回 安全性定期報告書より一部改編）

## 薬剤感受性

安全性解析対象症例 274 例のうち、本剤の適応外菌種に使用された 19 例を除く 255 例において、本剤投与前にコリスチンに対する感受性検査が実施された症例は 187 例であり、感受性検査の実施割合は 73.3% (187/255 例) であった。感受性検査が実施された 187 例の感受性結果を表 9 に、MIC の分布を表 10 に示す。

感受性結果は、Susceptible (感性) 184 例、Intermediate (中間) 3 例であり、Resistant (耐性) の菌株に対し、本剤を使用した症例はなかった。

なお、コリスチンに対する感受性検査を実施しなかった主な理由は、「薬剤感受性キットにコリスチンが含まれていない」等であった。

表 9 適応菌種に対するコリスチン感受性結果

原因菌	症例数* <sup>1</sup>	感受性結果 (症例数及び症例割合* <sup>2</sup> )			
		Susceptible (感性)	Intermediate (中間)	Resistant (耐性)	不明
大腸菌	9	1 (50.0%)	1 (50.0%)	-	7
シトロバクター属	4	2 (100.0%)	-	-	2
クレブシエラ属	15	12 (100.0%)	-	-	3
エンテロバクター属	6	3 (100.0%)	-	-	3
緑膿菌	214	152 (98.7%)	2 (1.3%)	-	60
アシネトバクター属	17	14 (100.0%)	-	-	3

\*<sup>1</sup>: 重複あり

\*<sup>2</sup>: 感受性結果「不明」を除いた症例数で算出

(第 8 回 安全性定期報告書)

表 10 適応菌種に対するコリスチン MIC (µg/mL)

原因菌	症例数*	MIC (µg/mL)										
		0.125 以下	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64 以上	不明
大腸菌	9			1			1					7
シトロバクター属	4					1						3
クレブシエラ属	15			1	5	5						4
エンテロバクター属	6					3						3
緑膿菌	214			10	17	102	1					84
アシネトバクター属	17				1	9						7

\*: 重複あり

(第 8 回 安全性定期報告書)

## 特定の背景を有する患者

### 1. 小児（15歳未満）\*

安全性解析対象症例において、小児への使用例は4例（1～13歳）収集され、副作用発現割合は25.0%（1/4例）であった。報告された事象は、重篤な「腎機能障害」1例であり、転帰は不明であった。

有効性解析対象症例において、小児への使用例は1例収集され、当該症例の有効性総合評価は、有効であった。

（\*：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。）

### 2. 高齢者（65歳以上）

本剤は主として腎臓から排泄されるため、高齢者に本剤を投与する際には、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら、用法・用量の調節を考慮頂きますようお願い申し上げます。

安全性解析対象症例において、高齢者への使用例は161例（65～95歳）収集され、副作用発現割合は34.2%（55/161例）であった。報告された事象は「腎機能障害」44例、「肝機能異常」及び「腎障害」各3例等であった。

有効性解析対象症例において、高齢者への使用例は95例収集され、有効性総合評価は、有効65例、無効30例であった。

### 3. 妊産婦

妊産婦への使用例は収集されなかった。

### 4. 腎機能障害を有する患者

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ります。腎機能障害患者に本剤を投与する際には、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら、用法・用量の調節を考慮頂きますようお願い申し上げます。

安全性解析対象症例において、腎機能障害を有する患者への使用例は109例収集され、副作用発現割合は27.5%（30/109例）であった。報告された事象は「腎機能障害」21例、「肝機能異常」及び「発熱」各2例等であった。

有効性解析対象症例において、腎機能障害を有する患者への使用例が61例収集され、有効性総合評価は、有効43例、無効18例であった。

## 5. 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例において、肝機能障害を有する患者への使用例は 56 例収集され、副作用発現割合は 19.6% (11/56 例) であった。報告された事象は「腎機能障害」8 例等であった。

有効性解析対象症例において、肝機能障害を有する患者への使用例は 32 例収集され、有効性総合評価は、有効 23 例、無効 9 例であった。

電子添文