

オルドレブ点滴静注用 150mg に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

オルドレブ®点滴静注用 150mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	オルドレブ®点滴静注用150mg	有効成分	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	876125
提出年月		平成28年2月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
腎機能障害	3	該当なし		該当なし	
神経毒性	4				
偽膜性大腸炎	5				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性		6頁			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
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）	7
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	7
特定使用成績調査（MICに関する調査）	8
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査	9
特定使用成績調査（MICに関する調査）	9

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	
添付文書による情報提供	10
追加のリスク最小化活動	
該当せず	

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 2 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都渋谷区千駄ヶ谷 4 丁目 6 番 15 号

氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社

代表取締役社長 フィリップ・フォシェ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2015年3月26日	薬効分類	876125
再審査期間	10年	承認番号	22700AMX00663000
国際誕生日	2015年3月26日		
販売名	オールドレブ [®] 点滴静注用 150mg		
有効成分	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム		
含量及び剤型	1 バイアル中コリスチン（別名：ポリミキシシン E）として 172.5mg* （力価）、注射剤 *：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（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。		
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。		
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		

承認条件	<p>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。</p> <p>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。</p>
備考	

変更の履歴
<p>前回提出日： 平成 27 年 7 月 29 日</p>
<p>変更内容の概要：</p> <ol style="list-style-type: none"> 追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化計画の市販直後調査を削除。 安全性検討事項の重要な潜在的リスク及び重要な不足情報の記載方法の整備。
<p>変更理由：</p> <ol style="list-style-type: none"> 市販直後調査が終了したため。 安全性検討事項の重要な潜在的リスク及び重要な不足情報に該当がない旨を追記したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
腎機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外臨床試験のうち、用法・用量が本邦の承認内容に近い試験で報告された腎機能障害の発現割合を合算すると 21% (53/248 例) であった。また、全世界から収集された市販後自発報告の分析において、本剤投与中に腎機能障害が発現することが知られている。通常、正常な腎機能を持つ患者に対し推奨用量よりも高用量で使用した場合、腎機能障害のある患者で用量調節を行わなかった場合、もしくは他の腎毒性を有する薬剤と併用した場合に、腎不全を含む腎臓に関する副作用の発現と関連している可能性が示されている。これらは一般的に可逆的であり、用量依存性があると考えられている。また、合併症として腎機能障害のある患者及び高齢者の患者では、本剤投与により腎毒性を発生するリスクが高いと考えられる。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 使用実態下での腎機能障害の発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集し、危険因子等を分析する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。 <p>1. 添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「併用注意」、「重大な副作用」及び「高齢者への投与」の項への記載。</p>

神経毒性

重要な特定されたリスクとした理由：

海外臨床試験のうち、用法・用量が本邦の承認内容に近い試験で報告された神経毒性の発現割合を合算すると2%（6/276例）であった。また、全世界の市販後自発報告から、本剤投与中に神経毒性が発現することが分かっている。本剤の過量投与、腎機能障害を有する患者に対し本剤の用量調整が適切に行われなかった場合及び併用薬（神経筋遮断薬あるいは神経系に作用する類似の他剤）が、神経系の副作用の発現に関連している可能性が示されている。また本剤の減量により、神経毒性に係る症状が軽減されることが示されている。神経毒性の特に重大な副作用として、呼吸筋への作用による呼吸窮迫、無呼吸があらわれることがある。それ以外にも、一過性感覚障害（例えば、顔の感覚異常や回転性めまいなど）、まれに血管運動性障害、不明瞭発語、視覚障害、錯乱及び精神病がみられることも示されている。また、合併症として重症筋無力症のある患者では、本剤投与により症状の悪化するリスクが高まると考えられる。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

1. 使用成績調査

【選択理由】

1. 使用実態下での神経毒性の発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集し、危険因子等を分析する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。
1. 添付文書の「慎重投与」、「併用注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」及び「過量投与」の項への記載。

偽膜性大腸炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ほぼすべての抗菌剤で、その使用に伴うクロストリジウム・ディフィシル (<i>C. difficile</i>) 関連下痢症 (CDAD) が報告されている。偽膜性大腸炎は <i>C. difficile</i> 感染による臨床病態であり、CDAD は軽度の下痢から致死的な大腸炎にまで重症度が及ぶ可能性がある。抗菌剤を投与すると、正常な結腸細菌叢が変化し、<i>C. difficile</i> の異常増殖に至る。そのため、本剤の投与中又は投与後に下痢を来した患者においては、CDAD の診断について検討し、本剤の投与中止および <i>C. difficile</i> に対する特異的治療薬の投与を検討することが重要である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>1. 使用成績調査</p> <p>【選択理由】</p> <p>1. 使用実態下での偽膜性大腸炎の発現状況について情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。 <p>1. 添付文書の「重大な副作用」の項への記載。</p>
<u>重要な潜在的リスク</u>	
該当なし	
<u>重要な不足情報</u>	
該当なし	

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性

有効性に関する検討事項とした理由：

本剤が投与された感染症患者を対象とした国内臨床試験を実施していないことから、使用実態下における有効性に関する情報を収集する必要があると考えたため。敗血症、呼吸器感染症、尿路感染症、腹腔内感染症以外の疾患に対する有効性については海外におけるデータも極めて限られているため。

また、海外で本剤耐性菌が報告されており、本剤に対する感受性の変化をモニタリングすることが重要である。国内において、本剤の MIC (Minimum Inhibitory Concentration : 最小発育阻止濃度) に関する情報は得られていないことから、本剤を含む各種抗菌薬の MIC の経年推移を確認する必要があると考えたため。

有効性に関する調査・試験の名称：

1. 使用成績調査
2. 特定使用成績調査 (MIC に関する調査)

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

1. 使用実態下における有効性の検討を目的とし、安全性に関する評価を行うとともに有効性 (臨床効果) に関する情報も収集する。
2. 国内臨床分離株 (本剤の適応菌種) に対する本剤を含む各種抗菌薬の MIC の経年推移を確認・評価する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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	
使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 腎機能障害、神経毒性、偽膜性大腸炎</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価</p> <p>【実施計画案】 実施期間：本剤の発売日から承認条件解除日まで 目標症例数：200例（安全性解析対象） 実施方法：全例調査方式にて実施。観察期間は、本剤投与終了まで 重点調査事項：腎機能障害、神経毒性</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤が投与された感染症患者を対象とした国内臨床試験を実施していないことから、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し、把握する。 ● 本剤の適応菌種の分離状況や使用予測等から、実施可能性を考慮し、200例とした。なお、海外で実施された本剤の臨床試験において、本剤の重要な特定されたリスクである「神経毒性」の発現割合を約2%と仮定すると、「神経毒性」の有害事象を98%の確率で少なくとも1例検出することが可能である。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 安全性定期報告時 安全性情報について包括的な検討を行うため。 ● 調査終了時 回収された全ての調査票データの固定が終わった段階で得られた集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 腎機能障害、神経毒性又は偽膜性大腸炎について、本剤の副作用としての発現割合、発現時期が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否について検討を行う。 ● 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 	

- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

特定使用成績調査（MIC に関する調査）

【安全性検討事項】

MIC の経年推移

【目的】

国内臨床分離株（本剤の適応菌種）に対する MIC の経年推移の確認

【実施計画案】

実施期間：調査期間は3年間

目標菌株数：緑膿菌 50 株/年、アシネトバクター5 株/年の収集を目標とし、シトロバクター属、エンテロバクター属、大腸菌及びクレブシエラ属は可能な限り収集する。

【実施計画の根拠】

国内において、本剤の MIC に関する情報は得られていないことから、本剤を含む各種抗菌薬の MIC の経年推移を確認する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時
MIC の経年推移について検討を行うため。
- 調査終了時
MIC の経年データが得られた段階で、最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

- MIC の経年推移が検証された場合には、添付文書や資材の改訂要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査を参照。
特定使用成績調査（MICに関する調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（MICに関する調査）を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当せず

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置情報、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6 ヵ月後	終了	作成済（平成 28年1月21 日提出）
使用成績調査	200例	・安全性定期報 告時 ・調査開始約4 年8ヵ月後（最 終報告書作成 時）	実施中	・安全性定期 報告時 ・調査開始約 4年8ヵ月後 （最終報告書 作成時）
特定使用成績調査 （MICに関する調査）	緑膿菌50株/年、 アシネトバクター5 株/年の収集を目標 とし、シトロバク ター属、エンテロ バクター属、大腸 菌及びクレブシエ ラ属は可能な限り 収集する。	・安全性定期報 告時 ・調査開始約4 年7ヵ月後（最 終報告書作成 時）	実施中	・安全性定期 報告時 ・調査開始約 4年7ヵ月後 （最終報告書 作成時）

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定 の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
使用成績調査	200例	・安全性定期報 告時 ・調査開始約4	実施中	・安全性定期 報告時 ・調査開始約

		年 8 ヶ月後（最終報告書作成時）		4 年 8 ヶ月後（最終報告書作成時）
特定使用成績調査 （MIC に関する調査）	緑膿菌 50 株/年、 アシネトバクター 5 株/年の収集を目標 とし、シトロバク ター属、エンテロ バクター属、大腸 菌及びクレブシエ ラ属は可能な限り 収集する。	・安全性定期報 告時 ・調査開始約 4 年 7 ヶ月後（最 終報告書作成 時）	実施中	・安全性定期 報告時 ・調査開始約 4 年 7 ヶ月後 （最終報告書 作成時）

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価の予定時期：販売開始から 8 ヵ月以内 報告の予定時期：販売開始から 8 ヵ月以内	終了