

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

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	コリスチンメタンサルホン 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
提出年月日		令和6年5月30日	

1.1. 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】
腎機能障害	該当なし	該当なし
神経毒性		
偽膜性大腸炎		
低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシス		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
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）
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
通常のリスク最小化活動
電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：グラクソ・スミスクライン株式会社

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 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	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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： <u>2023 年 12 月 11 日</u>
変更内容の概要： 1. <u>「1.1. 安全性検討事項」重要な特定されたリスクに「低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシス」を追記。</u>
変更理由： 1. <u>静注用コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムと低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシスとの因果関係が否定できない重篤症例が報告されており、重要なリスクとして特定したため。</u>

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	
	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。
	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 【選択理由】 使用成績調査において収集した使用実態下での「腎機能障害」の発現率、重篤性及び転帰についての詳細情報から危険因子等は認められなかったため、引き続き通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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. 電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「併用注意」及び「重大な副作用」の項への記載。

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 【選択理由】 使用成績調査において収集した使用実態下での「神経毒性」の発現率、重篤性及び転帰についての詳細情報から危険因子等は認められなかったため、引き続き通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。 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. 電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「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	
	重要な特定されたリスクとした理由： 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、本剤の投与中止及び <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。
	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 【選択理由】 使用成績調査において収集した使用実態下での「偽膜性大腸炎」の発現率、重篤性及び転帰についての詳細情報から危険因子等は認められなかったため、引き続き通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。
	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. 電子添文の「重大な副作用」の項への記載。
低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシス	
	重要な特定されたリスクとした理由： <u>静注用コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムと低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、代謝性アルカローシスとの因果関係が否定できない重篤症例が報告されている。なお、当該症例の中には、偽性バーター症候群として報告されている症例もあるが、偽性バーター症候群の明確な定義や診断基準はないことを考慮し、重要な特定されたリスクには、主な症状として認められる具体的な事象を設定した。</u>
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • <u>通常の医薬品安全性監視活動</u> 【選択理由】 <u>当該事象に関する情報を収集し、発現状況を監視する。</u>
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • <u>通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。</u> 1. <u>電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項への記載。</u>

重要な潜在的リスク
該当なし
重要な不足情報
該当なし

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 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
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全性対策 of 検討（及び実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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： 電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

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（2016 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 ヶ月後（最終報告書作成時）	終了	作成済（2023 年 6 月 21 日 提出）
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）	終了	作成済（2019 年 6 月 21 日 提出）

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	終了	作成済（2023 年 6 月 21 日 提出）

		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）	終了	作成済（2019 年 6 月 21 日 提出）

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
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