

審議結果報告書

平成 27 年 3 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] 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
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 8 月 13 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 3 月 5 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

平成 27 年 2 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	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
[申 請 者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 8 月 13 日
[剤形・含量]	1 バイアル中に注射剤用コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムをコリスチンとして 172.5mg（力価）含有する用時溶解注射剤 ¹⁾
[申 請 区 分]	(3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（指定番号：(22 薬) 第 236 号＜平成 22 年 11 月 10 日付け薬食審査発 1110 第 2 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知＞）
[審査担当部]	新薬審査第四部

¹⁾ 市販用バイアル製剤には、調製時の損失を考慮し、表示量に対して 15%過量充てんされている。

審査結果

平成 27 年 2 月 23 日

[販 売 名] オルドレブ点滴静注用 150mg
[一 般 名] コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 8 月 13 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、複数の抗菌薬に耐性のグラム陰性桿菌を原因菌とする各種感染症に対する本剤の有効性は示唆され、期待される本剤のベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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] 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。

審査報告 (1)

平成 27 年 1 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名]	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
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 8 月 13 日
[剤形・含量]	1 バイアル中に注射剤用コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムをコリスチンとして 172.5mg (力価) 含有する用時溶解注射剤 ²⁾
[申請時効能・効果]	(適応菌種) コリスチンに感性の多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性桿菌 (適応症) 上記適応菌種による各種感染症
[申請時用法・用量]	通常、成人には、コリスチンとして 1 日 2.5～5mg (力価) /kg を 2 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

コリスチンは、1946 年にライオン製薬株式会社小林細菌研究所の小山、黒沢らによって福島県伊達郡掛田町（現、伊達市）の土壤中から *Bacillus polymyxa* var. *Colistin* が産生する物質として見出されたポリペプチド系抗菌薬であり、*Pseudomonas aeruginosa*、*Acinetobacter* 属、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Citrobacter* 属等のグラム陰性桿菌に対して抗菌活性を示す。

本邦では、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム（以下、「本薬」）を有効成分とする注射剤として、株式会社 科薬抗生物質研究所より筋注用製剤（販売名：無痛性コリマイシン³⁾）が 1958 年から販売され、グラム陰性桿菌感染症の治療に使用されていた。しかしながら、腎毒性や神経毒性の発現割合が高いこと⁴⁾、β-ラクタム系抗菌薬やアミノグリコシド系抗菌薬といった抗菌薬が新たに開発されたこと等により注射剤の国内使用量は減少し、2004 年 6 月に承認整理された。現在、本邦では、本薬を含有する医薬品として経口剤⁵⁾、眼軟膏剤⁶⁾ 及び点眼剤⁷⁾、並びにコリスチン硫酸塩を含有する医薬品として外用

²⁾ 市販用バイアル製剤には、調製時の損失を考慮し、表示量に対して 15%過量充てんされている。

³⁾ 効能・効果は以下のとおり。

有効菌種：緑膿菌、他の抗生剤に耐性で本剤に感性の次の菌種：大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター

適応症：膀胱炎、腎盂腎炎、肺炎、肺化膿症、膿胸、腹膜炎、髄膜炎、創傷・熱傷及び手術後の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎、角膜潰瘍

⁴⁾ Brown JM et al, *Med J Aust*, 2: 923-924, 1970

⁵⁾ コリマイシン散 200 万単位/g、メタコリマイシンカプセル 300 万単位、メタコリマイシン顆粒 200 万単位/g 及びコリマイシン S 散

⁶⁾ エコリシン眼軟膏及びエリコリ眼軟膏 T (エリスロマイシンラクトビオン酸塩と本薬との配合剤)

⁷⁾ エコリシン点眼液、点眼用エリコリ T (エリスロマイシンラクトビオン酸塩と本薬との配合剤)、コリマイ C 点眼液、オフサロン点眼液及びコリナコール点眼液 (クロラムフェニコールと本薬との配合剤)

剤が承認されている。

近年、既存の抗菌薬では効果が期待できない *Pseudomonas aeruginosa*⁸⁾、*Acinetobacter baumannii* 等の多剤耐性の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⁹⁾、国内外の成書及び診療ガイドラインでは、本薬は多剤耐性の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¹⁰⁾、海外では本薬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、本薬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。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」において、本薬注射剤は「医療上の必要性が高い」と評価され、その後平成22年5月より国内開発企業が公募され、申請者から厚生労働省に対して開発意思の申し出が行われた。

申請者は、本薬を含有する粉末充てん製剤の日本人健康成人を対象とした臨床試験成績、国内外における公表文献等を基に、今般、本薬の凍結乾燥製剤¹¹⁾の製造販売承認申請を行った。

なお、本薬注射剤は、平成26年12月現在、米国及び欧州を含む多くの国又は地域で承認されている。

米国においては、本薬の凍結乾燥製剤¹²⁾が「コリスチンに感性のグラム陰性桿菌（特に *Pseudomonas aeruginosa*）による急性又は慢性の感染症」に対して、2.5～5mg/kg/日（分2～4）の用法・用量で承認されている。また、英国においては、本薬の粉末充てん製剤¹³⁾が「コリスチンに感性の好気性グラム陰性菌が原因とされる院内肺炎（HAP）、複雑性尿路感染症（一般的に使用される抗菌薬がそれぞれの患者又は原因菌に適さないと判断される場合に選択することを推奨）」に対して、体重60kg以下の場合は5～7.5万IU/kg/日（分3）、体重60kg超の場合は300～600万IU/日（分3）の用法・用量で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬である「注射剤用コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム」は、Xellia Pharmaceuticals ApS により原薬等登録原簿（MF登録番号221MF10198）に登録されている。

1) 特性

原薬は白色～ほぼ白色の粉末であり、物理的・化学的特性として、性状（外観）、溶解性及びpHが検討されている。

また、原薬は、コリスチンAメタンサルホン酸ナトリウム及び末端側鎖の炭素数がこれより1つ少ないコリスチンBメタンサルホン酸ナトリウムからなる混合物である。

2) 製造方法

別添のとおりである。

⁸⁾ カルバペネム系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬及びフルオロキノロン系抗菌薬の全てに耐性を示す。

⁹⁾ Kumarasamy KK et al, *Lancet Infect Dis*, 10: 597-602, 2010、朝野和典, *総合臨床*, 57: 2703-2706, 2008、国立感染症研究所, 感染症発生動向調査年別報告数一覧, <http://www.nih.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/5152-report-jb2013.html> <2014年12月>

¹⁰⁾ ワシントンマニュアル（第12版）, 542, 2011、ハリソン内科学（第4版）, 1104, 2013、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, *日化療会誌*, 60: 446-468, 2012、*Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th Ed, 2856-2857

¹¹⁾ 国内第I相試験で使用された本薬の粉末充てん製剤と、1mgあたりのコリスチンの力価は同等であることが確認されている。

¹²⁾ 非無菌原薬から調製した薬液をろ過滅菌し、バイアルに充てん後、凍結乾燥したもの。

¹³⁾ 無菌原薬を、滅菌したバイアルに充てんし、密封したもの。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル及び薄層クロマトグラフィー）、pH、純度試験（重金属及び遊離コリスチン）、乾燥減量、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（微生物学的力価試験法）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	60 カ月	アルミニウム製容器 に入れ、プラスチック 栓で密閉
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	6 カ月	

以上より、原薬の有効期間は、アルミニウム製容器に入れて 25℃以下で保存するとき、60 カ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル中に原薬をコリスチンとして 172.5mg¹⁴⁾（力価）含有する凍結乾燥注射剤であり、用時、注射用水又は生理食塩液 2.0mL に溶解して用いる。添加剤は使用されていない。

2) 製造方法

製剤は薬液の調製、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、巻き締め、包装・表示、試験及び保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル及び薄層クロマトグラフィー）、pH、純度試験（溶状及び遊離コリスチン）、乾燥減量、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（微生物学的力価試験法）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存期間	保存形態
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	24 カ月	無色ガラスバイアル/ クロロブチル製ゴム 栓
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH	6 カ月	

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日

¹⁴⁾ 調製時の損失を考慮し、15.0%過量充てんされている。

付け医薬審発第 0603004 号) に基づき、クロロブチルゴム製のゴム栓により密封された無色ガラスバイアルで室温保存するとき、■ カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■ カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

原薬の規格及び試験方法について

「コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム」は日本薬局方収載品であるが、本製品は注射剤であることから、その品質特性を考慮して、本製品の原薬である「注射剤用コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム」にはエンドトキシン試験及び微生物限度試験が設定されている。なお、力価の単位について、日本薬局方では国際単位 (IU) が、原薬では mg 単位が使用されている¹⁵⁾。

機構は、提出された資料から、原薬である「注射剤用コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム」の力価の表示に mg 単位を使用することに特段の問題はなく、設定された原薬の規格及び試験方法により、品質を担保することは可能であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム (以下、「本薬」) を有効成分とする注射剤 (以下、「本剤」) は、新投与経路医薬品としての申請であり、効力を裏付ける試験、静脈内投与時の吸収・分布・代謝・排泄に関する試験成績、及び静脈内又は腹腔内投与時の毒性試験成績が参考資料として提出された。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、グラム陰性菌臨床分離株のコリスチンに対する感受性、及び *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 感染マウスモデルにおけるコリスチンの有効性が検討された公表論文が参考資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① *P. aeruginosa* に対する抗菌作用 (参考 4.2.1.1.1、参考 4.2.1.1.3、参考 4.2.1.1.4)

国内において 2007~2008 年に臨床分離された *P. aeruginosa* (多剤耐性¹⁶⁾ 株を含む) の各被験薬に対する感受性 (最少発育阻止濃度: 以下、「MIC」) が、Clinical and Laboratory Standards Institute (以下、「CLSI」) の方法に準じた微量液体希釈法により測定された。結果は表 3 及び表 4 のとおりであった¹⁷⁾。

¹⁵⁾ コリスチンとして 1mg (力価) は概ね 30,000IU であるとされている。

¹⁶⁾ CLSI M100-S17 (2007) が参照され、イミペネム、アミカシン及びシプロフロキサシンの MIC がそれぞれ ≥ 16 、 ≥ 32 及び $\geq 4\mu\text{g/mL}$ と定義。

¹⁷⁾ 金山明子ら, 日化療会誌, 58: 7-13, 2010

表3 国内において2007～2008年に臨床分離された *P. aeruginosa* の感受性

被験薬	分離組織	株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	感受性率 (%)
コリスチン	血液	83	0.25 - 4	2	96.4
	血液以外	35	0.5 - 4	2	97.1
ピペラシリン/ タゾバクタム ^{a)}	血液	139	1 - >128	128	84.2
	血液以外	49	4 - >128	128	83.7
セフトラジジム	血液	139	0.5 - >128	64	80.6
	血液以外	49	1 - >128	64	77.6
イミペネム	血液	139	0.5 - >128	32	79.1
	血液以外	49	0.25 - >128	32	63.3
シプロフロキサシン	血液	139	≤0.06 - 128	8	78.4
	血液以外	49	≤0.06 - 64	16	69.4
アミカシン	血液	139	0.25 - >128	8	95.7
	血液以外	49	0.5 - >128	16	93.9

MIC 範囲：各菌株における MIC の範囲

MIC₉₀：測定に用いられた 90%の菌株において、発育を阻止する最小濃度

感受性率：測定に用いられた菌株において、MIC として、コリスチン ≤ 2μg/mL、ピペラシリン/タゾバクタム ≤ 64/4μg/mL、セフトラジジム ≤ 8μg/mL、イミペネム ≤ 4μg/mL、シプロフロキサシン ≤ 1μg/mL、アミカシン ≤ 16μg/mL を示す菌株の割合

a) MIC 及び MIC₉₀ はピペラシリンの濃度を示す。

表4 国内において2007～2008年に臨床分離された多剤耐性¹⁶⁾ *P. aeruginosa* の感受性

被験薬	症例番号						
	07-25		07-41	08-5		08-10	
	血液	CVC ^{b)}	血液	血液	尿	血液	尿
コリスチン	NT	NT	1	1	1	1	2
ピペラシリン/タゾバクタム ^{a)}	32	32	16	>128	>128	>128	>128
セフトラジジム	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
イミペネム	64	128	>128	128	128	128	>128
シプロフロキサシン	16	32	32	32	32	64	64
アミカシン	128	128	32	>128	>128	128	>128

MIC (μg/mL)

NT：検討されず

a) MIC はピペラシリンの濃度を示す。

b) 中心静脈カテーテル

海外において2005年に臨床分離された多剤耐性¹⁸⁾ *P. aeruginosa* の各被験薬に対する感受性が、Epsilometer test（以下、「E test」）により検討された。結果は、表5のとおりであった¹⁹⁾。

表5 海外において2005年に臨床分離された多剤耐性¹⁸⁾ *P. aeruginosa* の感受性

被験薬	分離菌番号					
	123-1299 ^{c)}	118-1299	168-1411	180-0879 ^{c)}	170-0380	192-1150
コリスチン	2	0.5	2	2	0.5	2
ピペラシリン/タゾバクタム ^{a)}	>256	>256	>256	>256	>256	>256
アンピシリン/スルバクタム ^{b)}	>256	>256	>256	>256	64	>256
チゲサイクリン	64	16	32	32	8	32
アズトレオナム	8	>256	8	8	>256	8

MIC (μg/mL)

a) MIC はピペラシリンの濃度を示す。

b) MIC はアンピシリンの濃度を示す。

c) メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌

また、2004～2006年に海外で臨床分離されたメタロ-β-ラクタマーゼ産生 *P. aeruginosa*（55株）のコリスチンに対する感受性が E test により検討され、MIC₉₀ は 2μg/mL であった²⁰⁾。

¹⁸⁾ CLSI M100-S15（2005）が参照され、チカルシリン/クラブラン酸及び第三世代セファロスポリンに加えて、フルオロキノロン系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬又はカルバペネム系抗菌薬の薬剤1種類以上に耐性と定義。

¹⁹⁾ Ratnam I et al, *Pathology*, 39: 586-588, 2007

²⁰⁾ Galani I et al, *Int J Antimicrob Agents*, 31: 434-439, 2008

② その他のグラム陰性菌に対する抗菌作用(参考 4.2.1.1.3、参考 4.2.1.1.5、参考 4.2.1.1.6、参考 4.2.1.1.7)

海外において 1998～2006 年に臨床分離された多剤耐性²¹⁾ *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) (30 株) の各被験薬に対する感受性が CLSI の方法に準じた微量液体希釈法により測定された。結果は、表 6 のとおりであった²²⁾。

表 6 海外において 1998～2006 年に臨床分離された多剤耐性²¹⁾ *A. baumannii* の感受性

被験薬	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	感受性率 (%)
コリスチン	0.5 - 128	1	96.7
ピペラシリン/タゾバクタム ^{a)}	>64	>64	0
セフトジジム	≥16	>16	0
イミペネム	0.5 - >8	>8	36.7
シプロフロキサシン	0.25 - >4	>4	3.3
アミカシン	≤4 - >32	>32	20

感受性率：測定に用いられた菌株において、MIC として、コリスチン≤2μg/mL、ピペラシリン/タゾバクタム≤16/4μg/mL、セフトジジム≤8μg/mL、イミペネム≤4μg/mL、シプロフロキサシン≤1μg/mL、アミカシン≤16μg/mL を示す菌株の割合

a) MIC 範囲及び MIC₉₀ はピペラシリンの濃度を示す。

海外において 2005 年に臨床分離された多剤耐性¹⁸⁾ *A. baumannii* 及び多剤耐性¹⁸⁾ *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) のコリスチンに対する感受性が E test により測定された。その結果、多剤耐性¹⁸⁾ *A. baumannii* 及び多剤耐性¹⁸⁾ *E. cloacae* のコリスチンに対する MIC は、それぞれ 10/11 株で 2μg/mL 以下及び 6/7 株で 0.5μg/mL 以下であった^{19, 23)}。

海外において 2007～2008 年に臨床分離された *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) カルバペネマーゼ（以下、「KPC」）産生の多剤耐性²⁴⁾ *K. pneumoniae* のコリスチンに対する感受性が E test により測定された結果、コリスチンに対する MIC は 5/7 株で 0.5～1μg/mL であった^{25, 26)}。

海外において 2008～2009 年に臨床分離されたニューデリー・メタロ-β-ラクタマーゼ-1（以下、「NDM-1」）産生グラム陰性菌²⁷⁾ の各被験薬に対する感受性が、微量液体希釈法、寒天平板希釈法又はディスク拡散法により測定された。結果は、表 7 のとおりであった²⁸⁾。

²¹⁾ CLSI M100-S18 (2008) が参照され、具体的な定義は示されていないが、イミペネム、アミカシン及びシプロフロキサシンに加えて、ペニシリン系抗菌薬及びセファロスポリン系抗菌薬の薬剤に対する耐性株が用いられた。

²²⁾ Yau W et al, *J Infect*, 58: 138-144, 2009

²³⁾ *A. baumannii* 及び *E. cloacae* のいずれも、コリスチン MIC≤2μg/mL をコリスチン感受性と定義。

²⁴⁾ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（以下、「EUCAST」）が参照され、具体的な定義は示されていないが、5/7 株がイミペネム感受性、3/7 株がアミカシン感受性であり、シプロフロキサシン、ペニシリン系抗菌薬、セファロスポリン系抗菌薬及びモノバクタム系抗菌薬の全ての薬剤に耐性であった株が用いられた。

²⁵⁾ コリスチン MIC≤2μg/mL をコリスチン感受性と定義。

²⁶⁾ Samuelsen Ø et al, *J Antimicrob Chemother*, 63: 654-658, 2009

²⁷⁾ British Society for Antimicrobial Chemotherapy（以下、「BSAC」）及び EUCAST が参照され、イミペネム、アミカシン及びシプロフロキサシンの MIC がそれぞれ>8、>16 及び>1μg/mL であり、ペニシリン系抗菌薬及びセファロスポリン系抗菌薬の全ての薬剤に耐性であることから「多剤耐性」に分類された。

²⁸⁾ Kumarasamy KK et al, *Lancet Infect Dis*, 10: 597-602, 2010

表 7 海外において 2008～2009 年に臨床分離された NDM-1 産生グラム陰性菌の感受性

被験薬	<i>K. pneumoniae</i> 21 株、 <i>E. coli</i> 7 株、 <i>Enterobacter</i> 属 5 株及びその他の菌種 4 株		<i>E. coli</i> 19 株、 <i>K. pneumoniae</i> 14 株、 <i>E. cloacae</i> 7 株及びその他の菌種 4 株		<i>K. pneumoniae</i> 26 株	
	MIC ₉₀ (μg/mL)	感受性率 (%)	MIC ₉₀ (μg/mL)	感受性率 (%)	MIC ₉₀ (μg/mL)	感受性率 (%)
コリスチン	8	89	32	94	2	100
ピペラシリン/タゾバクタム ^{a)}	>64	0	>64	0	>64	0
セフトジジム	>256	0	>256	0	>256	0
イミペネム	128	0	128	0	128	0
シプロフロキサシン	>8	8	>8	8	>8	8
アミカシン	>64	0	>64	0	>64	0
チゲサイクリン	4	64	8	56	2	67

感受性率：測定に用いられた菌株において、MIC として、コリスチン $\leq 2\mu\text{g/mL}$ 、ピペラシリン/タゾバクタム $\leq 8\mu\text{g/mL}$ 、セフトジジム $\leq 1\mu\text{g/mL}$ 、イミペネム $\leq 2\mu\text{g/mL}$ 、シプロフロキサシン $\leq 0.5\mu\text{g/mL}$ 、アミカシン $\leq 8\mu\text{g/mL}$ 、チゲサイクリン $\leq 1\mu\text{g/mL}$ を示す菌株の割合

a) MIC 及び MIC₉₀ はピペラシリンの濃度を示す。

また、1994～2006 年にギリシャで臨床分離された *Citrobacter* 属 38 株 [*Citrobacter freundii* (*C. freundii*) 29 株、*Citrobacter koseri* 6 株及び *Citrobacter braakii* 3 株]²⁹⁾ 及び 2009～2010 年にスペインで臨床分離された KPC 産生 *C. freundii* 3 株³⁰⁾ のいずれにおいてもコリスチンに対する感受性が確認された。

国内において、2010 年及び 2011 年に臨床分離された NDM-1 産生の多剤耐性 *K. pneumoniae* 1 株³¹⁾ 及び NDM-1 産生の多剤耐性 *A. baumannii* 1 株³²⁾ のコリスチンに対する MIC は、それぞれ 2 及び $<1\mu\text{g/mL}$ であった。

2) in vivo 試験

感染モデルを用いた試験（参考 4.2.1.1.8、参考 4.2.1.1.9）

マウス（1 群 10 例）に、2006～2007 年に臨床分離された多剤耐性 *P. aeruginosa* 株（MIC：コリスチン $2\mu\text{g/mL}$ 、イミペネム $128\mu\text{g/mL}$ 及びリファンピシン $8\mu\text{g/mL}$ ）を鼻腔内に接種し、多剤耐性 *P. aeruginosa* 感染マウス肺炎モデルが作成された。菌接種 2 時間後からコリスチン硫酸塩 10mg/kg/回 [コリスチン（遊離塩基）として 3.8mg/kg/回] を皮下又は 5mg/kg/回 [コリスチン（遊離塩基）として 1.9mg/kg/回] を鼻腔内に 12 時間間隔で計 4 回反復投与し、菌接種 4 日後まで観察された。コリスチン硫酸塩との併用作用の検討として、接種 2 時間後から、イミペネム（ 30mg/kg/回 、皮下）が 12 時間間隔で、リファンピシン（ 25mg/kg/回 、経口）が 24 時間間隔で投与された。その結果、対照群及びコリスチン硫酸塩の皮下投与群では菌接種後 3 日目までに全例が死亡し、コリスチン硫酸塩の鼻腔内投与群の菌接種後 3 日目における生存率は 20%を上回り、リファンピシン又はイミペネムとコリスチン硫酸塩（鼻腔内投与）併用時の生存率は 90%以上であった³³⁾。

また、マウス（1 群 20 例）に臨床分離された多剤耐性 *P. aeruginosa*（MIC：コリスチン $8\mu\text{g/mL}$ 、イミペネム $32\mu\text{g/mL}$ ）を静脈内に接種し、多剤耐性 *P. aeruginosa* 感染マウス敗血症モデルが作成された。菌接種直後にコリスチン 1mg/kg 及びイミペネム 20mg/kg をそれぞれ単独又は併用で静脈内投与し、菌接種 72 時間後まで観察された。各投与群における死亡率及び血中 *P. aeruginosa* の菌量

²⁹⁾ Samonis G et al, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 28: 61-68, 2009（コリスチン MIC $\leq 2\mu\text{g/mL}$ をコリスチン感受性と定義）

³⁰⁾ Gomez-Gil MR et al, *J Antimicrob Chemother*, 65: 2695-2697 2010（コリスチン感受性の定義に関する記載なし）

³¹⁾ Yamamoto T et al, *J Infect Chemother*, 19: 118-127, 2013

³²⁾ Nakazawa Y et al, *J Infect Chemother*, 19: 330-332, 2013

³³⁾ Aoki N et al, *J Antimicrob Chemother*, 63: 534-542, 2009

は表 8 のとおりであった³⁴⁾。

表 8 多剤耐性 *P. aeruginosa* 感染マウス敗血症モデルにおける死亡率及び血中菌量

投与群	死亡例数/評価例数 (死亡率)	血中 <i>P. aeruginosa</i> の菌量 (菌接種 24 時間後) (cfu/mL)
対照 (生理食塩水)	20/20 (100%)	7.9×10^7
コリスチン硫酸塩	6/20 (30%)	1.4×10^3
イミペネム	16/20 (80%)	8.7×10^6
コリスチン硫酸塩及びイミペネム	3/20 (15%)	52

平均値

3) PK-PD モデルを用いた検討

① *in vitro* PK-PD モデル (参考 4.2.1.1.10)

P. aeruginosa (ATCC27853 株及び臨床分離 19056 株)³⁵⁾ を灌流培養液中において培養し、8 時間間隔 (初回量 0.3mg 及び維持量 0.23mg)、12 時間間隔 (初回量 0.45mg 及び維持量 0.39mg) 又は 24 時間間隔 (初回量 0.9mg 及び維持量 0.89mg) の条件³⁶⁾ で灌流液中にコリスチン硫酸塩が添加された。その結果、8、12 及び 24 時間間隔の各条件におけるコリスチン濃度の $C_{\max}$ はそれぞれ 3.44、4.63 及び $9.30 \mu\text{g/mL}$ であり、添加間隔 8、12 及び 24 時間のいずれにおいても *P. aeruginosa* の生菌数は初回添加 2 時間以内に検出限界 (20cfu/mL) まで減少し、臨床分離 19056 株では培養 72 時間後においても増殖は抑制された。12 又は 24 時間間隔の注入では、8 時間間隔と比較して、コリスチンに対する感受性が低下した *P. aeruginosa* が多く認められた³⁷⁾。

② *in vivo* PK-PD モデル (参考 4.2.1.1.11)

シクロホスファミド投与により好中球減少症を誘発させたマウスに、*P. aeruginosa* (ATCC27853 株) を大腿筋肉内又は鼻腔内接種し、大腿筋感染マウス及び肺感染マウスが作成された。菌接種 2 時間後から、コリスチン硫酸塩 (5、10、20 又は 40mg/kg) が、大腿筋感染マウスでは 3、6、8、12 又は 24 時間及び肺感染マウスでは 6、8、12 又は 24 時間の投与間隔でそれぞれ反復皮下投与され、投与開始 24 時間後の後大腿筋及び肺における *P. aeruginosa* のコロニー数が測定された。大腿筋感染マウスにコリスチン硫酸塩 (5、10、20 及び 40mg/kg) が単回投与され、高速液体クロマトグラフィー法で測定された血漿中非結合型コリスチン濃度を用いた PK-PD 解析により、投与開始 24 時間後の *P. aeruginosa* のコロニー数と PK-PD パラメータ [$C_{\max}/\text{MIC}$ 、濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC」) /MIC 又はコリスチンの MIC ($1 \mu\text{g/mL}$) 以上の濃度を維持する時間 ($T > \text{MIC}$)] との関連が検討された。その結果、投与開始 24 時間後の *P. aeruginosa* のコロニー数と $C_{\max}/\text{MIC}$ 、AUC/MIC 及び $T > \text{MIC}$ との決定係数 (R^2) は、大腿筋感染マウスにおいてそれぞれ 0.66、0.87 及び 0.84 であり、肺感染マウスにおいてそれぞれ 0.71、0.89 及び 0.88 であった³⁸⁾。

(2) 副次的薬理試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

³⁴⁾ Cirioni O et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 51: 2005-2010, 2007

³⁵⁾ ATCC27853 株及び臨床分離 19056 株に対するコリスチンの MIC は、それぞれ $1 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.5 \mu\text{g/mL}$ であった。

³⁶⁾ 8 時間間隔の条件は、培養液におけるコリスチンの濃度推移が、正常な腎機能の嚢胞性線維症患者に本剤 [コリスチン (遊離塩基) として 5mg/kg/日 、8 時間間隔] を投与したときの血漿中非結合型コリスチンの濃度推移 [最高血漿中濃度 (以下、「 $C_{\max}$ 」) ($3 \mu\text{g/mL}$)、最小血漿中濃度 ($0.75 \mu\text{g/mL}$) 及び消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) (4 時間)] と同様となる条件として設定された。また、12 及び 24 時間間隔の条件は、投与間隔に比例した高い $C_{\max}$ が得られるような添加量として設定された。

³⁷⁾ Bergen PJ et al, *J Antimicrob Chemother*, 61: 636-642, 2008

³⁸⁾ Dudhani RV et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 54: 1117-1124, 2010

(3) 安全性薬理試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 多剤耐性菌に対するコリスチンの抗菌活性について

機構は、提出された資料から、CLSI、EUCAST 又は BSAC の定義に準じた「多剤耐性」の *P. aeruginosa*、*A. baumannii*、*Enterobacter* 属、*K. pneumoniae*、*Citrobacter* 属及び *E. coli* の国内又は海外臨床分離株に対するコリスチンの抗菌活性は期待できると考える。なお、多剤耐性菌による感染症患者における本剤の有効性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (3) 有効性について」の項に記載する。

(2) コリスチンに対する耐性について

申請者は、コリスチンに対する耐性について、以下のように説明している。

ポリミキシン類（コリスチン及びポリミキシン B）に対する耐性発現機序の一つとして、コリスチン耐性 *A. baumannii*（MIC 64µg/mL）では細菌の情報伝達に参与するセンサーキナーゼ *pmrB* 遺伝子に変異しており、その結果、リポ多糖の構成成分 lipid A の修飾により細菌外膜のポリミキシン B 結合能が低下して耐性化することが示唆され³⁹⁾、また複数の臨床分離株においても *pmrB* 遺伝子変異が認められたことが報告されている⁴⁰⁾。

海外において、ギリシャの 1 施設よりコリスチン耐性のグラム陰性菌は 2002～2007 年に 30 株（*P. aeruginosa* 及び *Acinetobacter* 属各 4 株、*K. pneumoniae* 22 株）分離され、2008～2009 年に臨床分離されたカルバペネム耐性の KPC-2 産生 *K. pneumoniae* の 8/9 株がコリスチン耐性を示したとの報告がなされた⁴¹⁾。しかしながら、2006～2009 年に海外 31 カ国で臨床分離されたグラム陰性菌に対する感受性モニタリングによると、*P. aeruginosa*（計 9130 株）、*Acinetobacter* 属（計 4686 株）及び *Klebsiella* 属（計 9774 株）のコリスチンに対する感受性（MIC ≤ 2µg/mL）率は、それぞれ 99.2～100%、97.5～99.6%及び 97.0～99.5%の範囲にあり⁴²⁾、特段の変化は認められなかった。なお、国内における感受性データについて、*P. aeruginosa* 以外の情報は限られているが、コリスチンに対する耐性化は特段認められていない（「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、1) *in vitro* 試験」の項参照）。

コリスチンと他の薬剤との交差耐性について、コリスチンと同様の作用機序を示すポリミキシン B の誘導体 CB-182,804 は、ポリミキシン B 耐性のグラム陰性菌に殺菌作用を示さず⁴³⁾、コリスチンと同じ標的（リポ多糖）に作用するカチオン性抗菌物質 LL37 及びリゾチームは、コリスチン耐性株について交差耐性を示した⁴⁴⁾ との報告があるが、ポリミキシン類（コリスチン及びポリミキシン B）と標的部（作用機序）が異なる他の抗菌薬との交差耐性に関する報告はなかった。

³⁹⁾ Lopez-Rojas R et al, *J Infect Dis*, 203: 545-548, 2011

⁴⁰⁾ Kim Y et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 79: 362-366, 2014（コリスチン MIC ≥ 4µg/mL をコリスチン耐性と定義）

⁴¹⁾ Samonis G et al, *Clin Infect Dis*, 50: 1689-1691, 2010、Toth A et al, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 29: 765-769, 2010（*P. aeruginosa* : コリスチン MIC ≥ 8µg/mL、*K. pneumoniae* : コリスチン MIC > 2µg/mL 及び *Acinetobacter* 属 : コリスチン MIC ≥ 4µg/mL をコリスチン耐性と定義）

⁴²⁾ Gales AC et al, *J Antimicrob Chemother*, 66: 2070-2074, 2011

⁴³⁾ Quale J et al, *Microbial Drug Resist*, 18: 132-136, 2012

⁴⁴⁾ Napier BA et al, *mBio*, 4: e00021-13, 2013

機構は、以下のように考える。

現時点では、国内において臨床分離された *P. aeruginosa*、*A. baumannii* 及び *K. pneumoniae* のコリスチンの MIC は 0.25～4µg/mL であり、*Enterobacter* 属及び *E. coli* を含む海外臨床分離株についても、コリスチンに対する明らかな耐性化は認められていないと考える。ただし、ギリシャにおいて 2002～2007 年及び 2008～2009 年に臨床分離された *P. aeruginosa*、*K. pneumoniae* 及び *Acinetobacter* 属においてコリスチン耐性が示されたことを踏まえ、本邦におけるコリスチンの耐性化に関する情報は製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合、医療現場に速やかに情報提供する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット及びウサギに対し、本薬又はコリスチン硫酸塩を、静脈内投与したときの本薬及びコリスチンの薬物動態が検討された公表論文が参考資料として提出された。生体試料中のコリスチンメタンスルホン酸（以下、「CMS」）又はコリスチン濃度は蛍光高速液体クロマトグラフィー（定量下限 血漿中 CMS : 0.33µg/mL、尿中 CMS : 0.25µg/mL）及び液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（定量下限 血漿中コリスチン A : 0.024µg/mL、血漿中コリスチン B : 0.015µg/mL）^{45, 46)} により測定されている。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示している。

(1) 吸収（参考 4.2.2.2.1⁴⁷⁾）

ラット（雄各 3 例）に本薬 5～120mg/kg を単回静脈内投与したときの CMS 及びコリスチンの血漿中薬物動態が検討された。結果は表 9 のとおりであった。CMS 及びコリスチンの $t_{1/2}$ は、それぞれ 21～26 分及び 32～45 分であった。定常状態における CMS の分布容積は 224～380mL/kg であった。CMS 及びコリスチンは速やかに血漿中より消失することが示されたことから、反復投与による蓄積性はないと申請者は説明している。

表 9 単回投与後の CMS 及びコリスチンの薬物動態

投与量 (mg/kg)	CMS		コリスチン	
	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} ^{a)} (µg·min/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} ^{a)} (µg·min/mL)
5	15.3 ± 4.1	2526 ± 687	0.71 ± 0.16	219 ± 15
15	38.6 ± 3.6	2383 ± 512	3.17 ± 0.24	318 ± 58
30	100 ± 18.2	3184 ± 297	3.54 ± 1.39	226 ± 88
60	175 ± 36.7	2032 ± 213	9.77 ± 0.45	275 ± 17
120	291 ± 59.6	2230 ± 816	16.7 ± 1.0	251 ± 20

平均値 ± 標準偏差

AUC_{inf} : 投与開始から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

a) 15mg/kg 投与に換算した値。

⁴⁵⁾ コリスチンは、コリスチン A と末端側鎖の炭素数がこれより 1 つ少ないコリスチン B の混合物である。

⁴⁶⁾ 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法による CMS 濃度は、試料を硫酸でコリスチンに加水分解し、加水分解前後のコリスチン濃度の差により算出された。

⁴⁷⁾ Marchand S et al, *J Antimicrob Chemother*, 65: 1753-1758, 2010

(2) 分布

1) タンパク結合 (参考 4.2.2.3.4⁴⁸⁾、参考 4.2.2.3.5⁴⁹⁾、参考 5.4.1⁵⁰⁾)

CMS 及びコリスチンのイヌ血漿タンパク結合率は、図 1 のとおりであり、コリスチンの血漿タンパク結合率は、濃度の増加に伴い低下した。

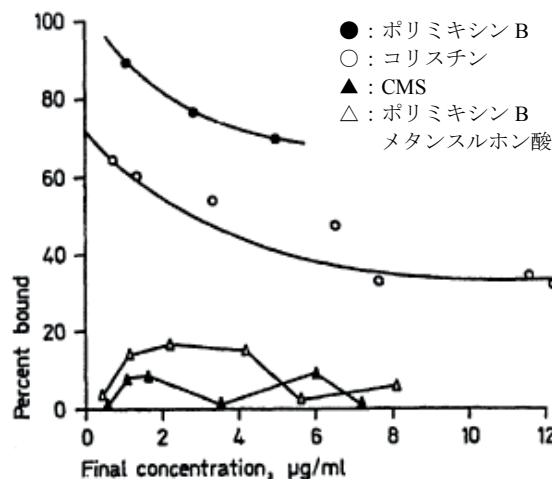


図 1 イヌ血漿における CMS 及びコリスチンの血漿タンパク結合率 (%)

コリスチン A 及びコリスチン B⁴⁵⁾ (1.5~6.0µg/mL) のラット血漿タンパク結合率は、それぞれ 64~65%及び 47~49%であった。

CMS を投与された多剤耐性グラム陰性菌感染症患者⁵¹⁾ 由来の血漿におけるコリスチンの血漿タンパク結合率は、66%であった。

2) 組織分布 (参考 4.2.2.3.1⁵²⁾、参考 4.2.2.3.2⁵³⁾、参考 4.2.2.3.3⁵⁴⁾)

ラット (雄各 5 例/時点) に本薬 10 及び 30mg/kg を単回静脈内投与したときのコリスチン関連化合物の組織分布がバイオアッセイ法により検討された。本薬 30mg/kg 投与 30 分後における組織中濃度は、血清、腎臓、肺、肝臓、脾臓、小腸、小腸内容物及び心臓の順に高値であり、脳への移行はいずれの投与量でも検出されなかった。

マウス (雄各 4 例/時点) にコリスチン硫酸塩 5mg/kg を単回静脈内投与したとき、コリスチンは脳から低濃度で検出された (脳/血漿中濃度比 0.02~0.06)。また、コリスチンの脳中濃度は、リポ多糖⁵⁵⁾ の存在下で増加し、P-糖タンパク (以下、「P-gp」) 阻害作用を有する PSC833 及び GF120918 の併用では変化しなかった。

⁴⁸⁾ Al-Khayyat AA et al, *Chemotherapy*, 19: 82-97, 1973

⁴⁹⁾ Li J et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 47: 1766-1770, 2003

⁵⁰⁾ Mohamed AF et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 56: 4241-4249, 2012

⁵¹⁾ CMS を負荷用量として 480mg を投与された後、維持用量として 80~240mg を 8 時間ごとに投与された。

⁵²⁾ Jin L et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 53: 4247-4251, 2009

⁵³⁾ Jin L et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55: 502-507, 2011

⁵⁴⁾ 山田重男ら, *Jpn J Antibiotics*, 27: 8-14, 1974

⁵⁵⁾ リポ多糖は血液-脳関門を破壊し、中枢移行性を増加させることが報告されている (Banks WA et al, *Endocrinology*, 149: 1514-1523, 2008、Minami T et al, *Toxicology*, 130: 107-113, 1998)。

(3) 代謝 (参考 4.2.2.4.1⁵⁶⁾、参考 4.2.2.4.2⁵⁷⁾)

ラット (雄 5 例) 及びウサギ (雄 3 例) に本薬 (ラット: 15mg/kg 及びウサギ: 100mg/kg) を単回静脈内投与したとき、ラットの血漿中及び尿中からは、CMS 及びコリスチンが認められ、ウサギの尿中及び胆汁中からは、CMS 及びコリスチン-*N*-グルクロン酸抱合体が認められた。

(4) 排泄 (参考 4.2.2.5.1⁵⁸⁾、参考 4.2.2.5.2⁵⁶⁾、参考 4.2.2.5.3⁴⁹⁾、参考 4.2.2.5.4⁵⁷⁾)

ラット (雄 5 例) に本薬 15mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 24 時間後までの尿中排泄率は、投与量の 28.5% (CMS) 及び 32.6% (コリスチン) であった。

ラット (雄 5 例) にコリスチン硫酸塩 1mg/kg を単回静脈内投与したときのコリスチンの投与 12 時間後までの尿中排泄率は、投与量の 0.18% であった。

ウサギ (雄 3 例) に本薬 100mg/kg を単回静脈内投与したときの、投与 24 時間後までの尿中及び胆汁中排泄率は、CMS でそれぞれ投与量の 75% 及び 0.12% であり、コリスチン-*N*-グルクロン酸抱合体でそれぞれ投与量の 1.7% 及び 6.7% であった。

ラットの摘出腎臓にコリスチン硫酸塩溶液 2µg/mL を灌流し、腎における消失とトランスポーターの関与が検討された。コリスチンの腎クリアランス (以下、「CL_r」) は、0.028~0.040mL/min であり、クリアランス比 (以下、「CR」: CL_r/非結合型コリスチンの糸球体ろ過速度) は、0.1 未満であったことから、コリスチンは尿細管で再吸収されることが示唆された。また、テトラエチルアンモニウム [有機カチオントランスポーター (以下、「OCTN1」) の基質、500µmol/L] 及びグリシン-グリシン [ペプチドトランスポーター (以下、「PEPT」) の基質及び阻害薬、833µmol/L] の存在下で、CL_r 及び CR の増加が認められたことから、コリスチンは OCTN1 及び PEPT の基質であることが示唆された。また、塩酸 (2.5~10mmol/L) の存在下でも、CL_r 及び CR の増加が認められたことから、コリスチンの尿細管再吸収には、OCTN1 のような pH 依存性のトランスポーターが関与することが示唆された。

なお、申請者は、コリスチンのような分子量の大きな化合物について、PEPT を介した輸送は報告されていないことから、グリシン-グリシンとコリスチンがイオンペアを形成し、コリスチンが再吸収されなかったことにより、コリスチンの CL_r が上昇した可能性も考えられると説明している。

(5) 薬物動態学的相互作用

「(2) 分布、2) 組織分布」及び、「(4) 排泄」の項における検討から、コリスチンは P-gp の基質ではなく、OCTN1 及び PEPT の基質であることが示唆された。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬を含有する筋注用製剤及び経口剤は本邦で既に承認されていることから、全身暴露に対する一般毒性については評価済みである。本申請に際し、経口投与と比較してより高い本薬の全身暴露が得られ

⁵⁶⁾ Li J et al, *J Antimicrob Chemother*, 53: 837-840, 2004

⁵⁷⁾ 安部勝ら, *日化療会誌*, 24: 1592-1596, 1976

⁵⁸⁾ Ma Z et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 53: 2857-2864, 2009

る腹腔内投与による反復投与毒性試験、静脈内投与により実施された生殖発生毒性試験及び投与スケジュールに起因する反復投与毒性への影響を検討した資料が参考資料として提出されている。

(1) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、マウス及びラットを用いた 1 カ月間腹腔内投与試験並びにラットを用いた 6 カ月間腹腔内投与試験が実施された。マウス及びラットを用いた 1 カ月間腹腔内投与試験より、無毒性量は、それぞれ 100 及び 10mg/kg/日と判断された。

1) マウス 1 カ月間腹腔内投与毒性試験 (参考 4.2.3.2.1⁵⁹⁾)

ICR マウス (各群雌雄各 10 例) に、本薬 0 (生理食塩水)、50、100 及び 300mg/kg/日が 1 カ月間反復腹腔内投与された。投与後 6～18 日目に、300mg/kg/日の雌雄各 3/10 例が死亡した。300mg/kg/日で投与 10～30 分後から自発活動及び筋緊張の低下、運動失調等が発現し、その後、呼吸促進、刺激に対する過敏反応、軽度の痙攣等が認められ、死亡例では強直性痙攣及び呼吸困難も認められた。300mg/kg/日で体重減少及び体重増加抑制が認められ、赤血球系パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値) (雄)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」)、尿素窒素 (雄)、及び血清タンパクの低値が認められた。生存例の剖検では、50 及び 100mg/kg/日の雄で肺及び腎臓重量の高値、100 及び 300mg/kg/日の雌で脾臓重量の高値、並びに 300mg/kg/日の雄で肝臓重量の高値が軽度認められた。病理組織学的検査では、主に 300mg/kg/日で肝細胞の核分裂像・大小不同、腎臓の出血巣・凝固タンパク、脾臓の巨核細胞出現等が認められた。いずれも本薬の腹腔内への大量反復投与による軽度の刺激に対する反応性変化と考えられている。以上より、無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

2) ラット 1 カ月間腹腔内投与毒性試験 (参考 4.2.3.2.1⁵⁹⁾)

Wistar ラット (各群雌雄各 10 例) に、本薬 0 (生理食塩水) 5、10、20 及び 60mg/kg/日が 1 カ月間反復腹腔内投与された。投与後 3 日目までに 60mg/kg/日で雌雄全例が死亡した。60mg/kg/日では投与 30 分後以降に自発活動の低下、呼吸促進及び筋緊張の低下、中枢神経系の興奮状態 (刺激に対する過敏反応) 等が観察され、痙攣及び呼吸困難も認められた。20mg/kg/日で刺激に対する軽度の過敏反応、摂餌量の変動を伴った体重増加量の低値が認められ、特に雌で増減の変動が著しかった。血液学的検査では、5mg/kg/日以上雄で白血球数の高値、10 及び 20mg/kg/日の雌でヘモグロビンの低値、20mg/kg/日の雄で赤血球系パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値) の低値が認められた。血液生化学的検査では、5 及び 10mg/kg/日の雄でアルカリホスファターゼ活性の高値、10mg/kg/日の雌及び 20mg/kg/日で血清タンパクの低値、20mg/kg/日の雌で ALT の高値が認められた。5mg/kg/日以上雄で胸腺重量の高値、5mg/kg/日以上雌で胸腺、脾臓及び肝臓重量の低値、10 及び 20mg/kg/日の雄で前立腺重量の低値、20mg/kg/日の雄で脾臓重量の高値が認められた。病理組織学的検査では、20mg/kg/日で肝臓クッパー細胞の活性化及び脾臓大型細胞の浸潤が認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに 10mg/kg/日と判断された。

⁵⁹⁾ 富澤攝夫ら, 応用薬理, 7: 915-928, 1973

3) ラット 6 カ月間腹腔内投与毒性試験 (参考 4.2.3.2.2⁶⁰⁾)

Wistar ラット (各群雌雄各 10 例) に、本薬 0 (生理食塩水)、5、10、20 及び 30mg/kg/日が 6 カ月間反復腹腔内投与された。10mg/kg/日の雄 2 例及び雌 1 例、20mg/kg/日の雄 4 例及び雌 3 例、並びに 30mg/kg/日の雄 6 例及び雌 4 例が死亡し、死亡時期は、投与開始 5 週間前後に多く認められた。10mg/kg/日以上で、自発活動の低下、中枢神経系の興奮状態及び痙攣が認められた。10mg/kg/日以上での雌及び 30mg/kg/日群の雄で体重増加抑制が認められた。10mg/kg/日以上での雄で尿素窒素の軽度な高値、30mg/kg/日以上での雄でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び 30mg/kg/日の雄で ALT の低値、並びに 30mg/kg/日の雌で白血球数の低値及びアルブミン/グロブリン比の高値が認められた。20mg/kg/日以上で尿タンパクは陽性であった。10mg/kg/日以上での雄で肝臓及び脾臓重量の高値傾向が認められ、30mg/kg/日で肝臓のクッパー細胞出現 (活性化)、脾臓の濾胞周辺部における単核細胞・形質細胞の出現、腎尿細管の変性・石灰沈着等が認められた。本試験において認められた尿素窒素の高値、尿タンパクの出現、腎臓の病理所見等は、1 カ月間腹腔内投与試験においては認められていないことから、長期反復高用量投与により腎毒性が発現する可能性があると考えられた。以上より、無毒性量は 5mg/kg/日と判断された。

(2) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、マウス及びラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験、胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が静脈内投与により実施され、胚・胎児発生に関する試験についてはウサギも用いられた。いずれの試験からも催奇形性を示唆する成績は得られておらず、また、投与部位に悪影響を示す所見は報告されていない。

1) マウス受胎能及び初期胚発生に関する試験 (参考 4.2.3.5.1.1⁶¹⁾)

ICR マウス (各群雌雄各 25 例) に、本薬 0 (生理食塩水)、60、125 及び 250mg/kg/日が、交配 63 日前から交配期間中 (雄)、又は交配 14 日前から妊娠 6 日まで (雌) 静脈内投与された。125mg/kg/日以上で投与初期にみられた自発運動の亢進を除き、一般状態、体重、摂餌量、交尾率及び受胎率に影響は認められなかった。125mg/kg/日以上で胎児体重及び胎盤重量の高値が認められたが、着床数、生存胎児数、吸収胚数、性比、胎児の外形異常、内臓異常及び骨格異常の発現並びに骨化進行状態について、いずれも投与による影響は認められなかった。以上より、親動物の一般毒性、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は、いずれも 250mg/kg/日と判断された。

2) ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験 (参考 4.2.3.5.1.2⁶²⁾)

Wistar ラット (各群雌雄各 22 例) に、本薬 0 (生理食塩水)、6.25、12.5 及び 25mg/kg/日が、交配 60 日以上前から交配成立まで (雄)、又は交配 14 日前から妊娠 7 日まで (雌) 静脈内投与された。一般状態、体重、摂餌量、交尾率及び受胎率に影響は認められなかった。25mg/kg/日で頸・尾椎の骨端及び後肢の基節骨の骨化遅延が認められたが、妊娠、胚・胎児の発育・分化に対して投与による明らかな影響は認められなかった。以上より、親動物の一般毒性及び受胎能に対する無毒性量は

⁶⁰⁾ 富澤攝夫ら, 応用薬理, 7: 947-956, 1973

⁶¹⁾ 斎藤太郎ら, 日治療会誌, 29: 1044-1050, 1981

⁶²⁾ 辻谷典彦ら, 日治療会誌, 29: 140-148, 1981

25mg/kg/日、初期胚発生に対する無毒性量は 12.5mg/kg/日と判断された。

3) マウス胚・胎児発生に関する試験（参考 4.2.3.5.2.1⁶³⁾）

妊娠 ICR マウス（各群 30 例）に、本薬 0（生理食塩水）、125、250 及び 500mg/kg/日が妊娠 6 から 15 日目まで静脈内投与された。母動物の一般状態、体重及び摂餌量に影響は認められなかった。また、着床数、生存胎児数、生存胎児体重、性比、吸収胚数、胎盤重量及び胎児の外形異常・内臓異常・骨格異常の発現率に対しても投与による影響は認められなかった。250mg/kg/日以上で頸・尾椎の骨化遅延が認められた。以上より、催奇形性は認められず、母動物の生殖能に対する無毒性量は 500mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 125mg/kg/日と判断された。

4) ラット胚・胎児発生に関する試験（参考 4.2.3.5.2.2⁶⁴⁾）

妊娠 Wistar ラット（各群 30 例）に、本薬 0（生理食塩水）、6.25、12.5 及び 25mg/kg/日が妊娠 7 から 17 日目まで静脈内投与された。母動物の一般状態、体重及び摂餌量に影響は認められなかった。25mg/kg/日群で、母体の分娩率、哺育率及び出生児の離乳後生存率の低下が認められ、胎児においては頸椎歯状突起及び後肢の基節骨の骨化遅延が認められた。以上より、催奇形性は認められず、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 12.5mg/kg/日と判断された。

5) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（参考 4.2.3.5.2.3⁶⁵⁾）

妊娠 NZW ウサギ（各群 10～12 例）に、本薬 0（生理食塩水）、50、63 及び 80mg/kg/日が妊娠 6 から 18 日目まで静脈内投与された。母動物に毒性学的変化及び妊娠に対する影響は認められず、胎児においても投与により異常所見は認められなかった。以上より、催奇形性は認められず、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 80mg/kg/日と判断された。

6) マウス出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（参考 4.2.3.5.3.1⁶⁶⁾）

妊娠 ICR マウス（各群 20 例）に、本薬 0（生理食塩水）、125、250 及び 500mg/kg/日が妊娠 15 日目から分娩後 21 日目まで静脈内投与された。母動物に毒性は認められず、妊娠、分娩及び哺育に異常は認められず、死産児や生存児の外形異常も認められなかった。出生児の発育、行動、機能発達及び生殖能に対して投与による影響は認められなかった。以上より、母動物の生殖機能及び次世代に対する無毒性量は、いずれも 500mg/kg/日と判断された。

7) ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（参考 4.2.3.5.3.2⁶⁷⁾）

妊娠 Wistar ラット（各群 20 例）に、本薬 0（生理食塩水）、6.25、12.5 及び 25mg/kg/日が妊娠 17 日目から分娩後 21 日目まで静脈内投与された。母動物に毒性は認められず、妊娠、分娩及び授乳に異常は認められなかった。また、死産児や生存児の外形異常も認められなかった。出生児の発育・分化、行動、機能発達及び生殖能に対して投与による影響は認められなかった。以上より、母動物の生殖機

⁶³⁾ 斎藤太郎ら、*日化療会誌*, 29: 1051-1061, 1981

⁶⁴⁾ 辻谷典彦ら、*日化療会誌*, 29: 149-163, 1981

⁶⁵⁾ 辻谷典彦ら、*日化療会誌*, 29: 300-305, 1981

⁶⁶⁾ 斎藤太郎ら、*日化療会誌*, 29: 887-896, 1981

⁶⁷⁾ 辻谷典彦ら、*日化療会誌*, 29: 289-299, 1981

能及び次世代に対する無毒性量は、いずれも 25mg/kg/日と判断された。

(3) その他の毒性試験

投与スケジュールの違いによる反復投与毒性への影響に関する試験（参考 4.2.3.7.3.1⁶⁸⁾）

臨床において本薬に特徴的な有害事象として知られている腎毒性及び神経毒性が発現しにくい投与スケジュールを検討するため、SD ラット（各群 8～11 例）に本薬 60mg/kg/日が分 3 又は分 2 で 7 日間静脈内投与された。また、高用量群として、本薬 300mg/kg/日が分 2 で 7 日間静脈内投与された。300mg/kg/日（分 2）では投与後 1 日目の投与直後に筋力低下、運動失調、努力呼吸等の神経毒性が認められたことに加え、口唇、舌の蒼白等が認められたため、切迫屠殺して病理組織学的検査をしたところ、尿細管壊死等の重度の腎毒性が認められた。60mg/kg/日（分 2）群で自発活動の低下が認められたが、その他に顕著な変化は認められなかった。病理組織学的検査では、60mg/kg/日（分 3）及び 60mg/kg/日（分 2）の両群で近位尿細管に細胞性円柱が認められたが、60mg/kg/日（分 2）ではその程度がより強く、近位尿細管壊死、間質性腎炎等のより多様な腎病変が認められた。以上より、腎毒性及び神経毒性の発現を抑制・軽減するためには、分割してより低用量を繰り返し投与することが望ましいと判断された。

<審査の概略>

(1) 本薬の毒性試験パッケージについて

機構は、本薬及びコリスチンの一般毒性に関して、本剤の臨床投与経路（静脈内投与）と異なる腹腔内投与による試験成績により評価することの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬のマウス及びラットの 1 カ月間腹腔内投与試験とマウス及びラットの静脈内投与による受胎能及び初期胚発生に関する試験は投与量が近似していることから、両試験における死亡、一般状態及び体重について比較検討を行った。マウスの腹腔内投与では、300mg/kg/日で死亡、中枢神経及び呼吸症状並びに体重減少又は体重増加抑制が認められ、静脈内投与では 500mg/kg/日で死亡が認められたが、250mg/kg/日では死亡が認められず、一般状態の変化として 125mg/kg/日以上で一過性の自発活動の亢進のみが認められた。ラットの腹腔内投与では、20mg/kg/日以上で過敏反応及び体重増加抑制、60mg/kg/日で死亡、中枢神経への影響による呼吸異常が認められ、静脈内投与では 25mg/kg/日で変化は認められず、50mg/kg/日で死亡が認められた。また、コリスチンの動物用医薬品・飼料添加物評価書⁶⁹⁾において、本薬のラット 35 日間静脈内投与毒性試験（最高用量：40mg/kg/日）で一般状態、体重等に異常は認められていない。

以上を踏まえると、死亡、一般状態及び体重を指標にした場合には、同一の投与量を投与したときの本薬の毒性は、腹腔内投与と比べて静脈内投与で軽度と考えることから、腹腔内投与による毒性試験成績により本薬の一般毒性を評価することは可能と考える。

機構は、非げっ歯類動物における本薬の毒性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

コリスチンの動物用医薬品・飼料添加物評価書⁶⁹⁾において、本薬のイヌ 35 日間静脈内投与毒性試

⁶⁸⁾ Wallace SJ et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 52: 1159-1161, 2008

⁶⁹⁾ 食品安全委員会, 2008 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/dl/s0302-9n.pdf><2014 年 12 月>

験成績が公表されており、最高用量（80mg/kg/日）においても一般症状、体重増加及び眼底所見に影響は認められていない。本薬のラット 21 日間静脈内投与試験⁶²⁾で 50mg/kg/日に死亡が認められていることを踏まえると、イヌにおける本薬及びコリスチンの毒性プロファイルは明らかになっていないが、ラットと比較してその毒性発現は弱いと考える。

機構は、本申請において提出されている毒性試験成績から、本薬の毒性は適切に検討されたものと判断した。

(2) 本薬の腎毒性について

機構は、本薬をヒトに投与したときの腎毒性発現の閾値について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬のラット 6 カ月間腹腔内投与毒性試験では、10mg/kg/日以上で腎臓に対する影響が認められ、5mg/kg/日は無影響量であったことから、腎毒性発現の閾値は存在すると考えられる。投与スケジュールの違いによる反復投与毒性への影響を検討した試験（「＜提出された資料の概略＞（3）その他の毒性試験」の項参照）では、分割してより低用量を繰り返し投与することにより腎毒性を軽減できることが示唆されたが、無影響量は求められていない。

ヒトにおいて、総投与量依存的に、腎毒性発現の可能性が高まること⁷⁰⁾、投与開始 7 日目の時点で血中コリスチン濃度が 3.33µg/mL 以上の患者において腎毒性発現のリスクが高まる⁷¹⁾等の報告はされているが、本薬の血中濃度の個体間変動が大きい等の課題があると考えられ、本薬の腎毒性発現に関する具体的な閾値に関して一致した見解は得られていないと考える。

以上より、非臨床試験成績及び文献報告から、ヒトでの腎毒性発現の閾値は明確になっていないと考える。

機構は、以上の申請者の説明は受け入れ可能と考える。なお、本薬の既知の毒性である腎毒性に関するヒトにおける安全性評価及び臨床現場における管理方法については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（4）安全性について」の項に記載することとする。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、生物薬剤学試験成績は提出されていない。

ヒト血漿中及び尿中のコリスチンメタンスルホン酸（以下、「CMS」）及びコリスチンの濃度測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法が用いられた⁷²⁾。

⁷⁰⁾ Hartzell JD et al, *Clin Infect Dis*, 48: 1724-1728. 2009

⁷¹⁾ Sorli L et al, *BMC Infectious Diseases*, 13: 380, 2013

⁷²⁾ CMS はコリスチンメタンスルホン酸 A と末端側鎖の炭素数がこれより 1 つ少ないコリスチンメタンスルホン酸 B の混合物であり、コリスチンは、コリスチン A と末端側鎖の炭素数がこれより 1 つ少ないコリスチン B の混合物である。コリスチンメタンスルホン酸 A の定量下限は血漿中 34.54ng/mL 及び尿中 69.08ng/mL、コリスチンメタンスルホン酸 B の定量下限は血漿中 15.46ng/mL 及び尿中 30.92ng/mL、コリスチン A の定量下限は血漿中 33.13ng/mL 及び尿中 66.25ng/mL 並びにコリスチン B の定量下限は血漿中 7.82ng/mL 及び尿中 15.63ng/mL。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム（以下、「本薬」）の薬物動態の検討として、国内第Ⅰ相試験 1 試験の成績が提出された。また、外国人健康成人又は患者における CMS 又はコリスチンの薬物動態に関する公表文献が参考資料として提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (2) 分布、1) タンパク結合」の項に記載した。なお、本薬を有効成分とする注射剤（以下、「本剤」）の投与量はコリスチンとしての投与量を記載する。また、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示している。

(1) 国内第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1 : LOC114490 試験<2010 年 10 月～2010 年 12 月>）

健康成人（薬物動態評価例数 14 例）を対象に、本剤 2.5mg/kg（CMS として 3.55mg/kg）を 30 分かけて静脈内投与〔単回及び反復（1 日 2 回、計 5 回）〕したときの CMS 及びコリスチンの薬物動態が検討された。血漿中薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、反復投与後の累積係数は CMS で 0.8、コリスチンで 1.5 であった。反復投与時における投与 24 時間後までの尿中排泄率は、CMS で 28.6%、コリスチンで 7.9%であった。

表 10 日本人健康成人に本剤を静脈内投与した際の CMS 及びコリスチンの血漿中薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ^{a)} (µg·h/mL)	T _{max} ^{b)} (h)	t _{1/2} (h)	CL _r (L/h/kg)
CMS						
単回	14 例	18.0 ± 3.7	20.8 ± 5.9	0.5 [0.5, 0.6]	0.7 ± 0.3	0.08 ± 0.02
反復	13 例	17.2 ± 2.5	16.1 ± 4.6	0.5 [0.5, 0.5]	0.5 ± 0.2	0.09 ± 0.02
コリスチン						
単回	14 例	2.6 ± 1.3	17.6 ± 6.8	2.0 [0.6, 4.0]	4.0 ± 0.7	0.01 ± 0.004
反復	13 例	4.4 ± 1.6	25.7 ± 7.5	2.0 [1.0, 4.0]	5.0 ± 1.0	0.007 ± 0.003

平均値 ± 標準偏差

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

t_{1/2}：消失半減期、CL_r：腎クリアランス

a) 単回：投与開始から無限時間までの AUC、反復：投与開始から 12 時間までの AUC

b) 中央値〔範囲〕

(2) CMS 又はコリスチンの薬物動態に関する公表文献（5.4.1）

外国人健康成人又は患者における CMS 又はコリスチンの薬物動態に関する公表文献⁷³⁾ の概要は表 11 のとおりであった。

⁷³⁾ 2014 年 3 月時点で EMBASE より「colistin」、「pharmacokinetics」等をキーワードとして検索された。

表 11 CMS 又はコリスチンの薬物動態に関する公表文献

出典	概要
Gobin P et al, <i>Antimicrob Agents Chemother</i> , 54: 1941-1948, 2010	健康成人に本薬 80mg を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの CMS 及びコリスチンの薬物動態について検討された。血漿中 CMS は投与終了直後に最大となり、投与 3 時間後までの血漿中濃度は、コリスチンよりも CMS で高く推移した。また、投与 24 時間後までの尿中排泄率は、CMS で約 43% 及びコリスチンで 18% であった。
Couet W et al, <i>Clinical Pharmacol Ther</i> , 89: 875-879, 2011	健康成人 (12 例) に CMS 80mg を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの CMS 及びコリスチンの薬物動態について検討された。C _{max} は、CMS で 4.8µg/mL 及びコリスチンで 0.83µg/mL であり、分布容積は、CMS で 14.0L 及びコリスチンで 12.4L であった。CMS の尿中排泄率は 70%、CL _r は 103mL/min であり、コリスチンの CL _r は 1.9mL/min であった。CMS は投与量の約 30% がコリスチンに代謝されると推定された。
Garonzik SM et al, <i>Antimicrob Agents Chemother</i> , 55: 3284-3294, 2011	抗菌薬耐性グラム陰性桿菌による重症感染症患者 [105 例 (血液透析患者 12 例及び持続的腎代替療法患者 4 例含む)] に CMS 約 400mg を 8~24 時間ごとに反復静脈内投与したときの定常状態における血漿中コリスチンの投与開始から 24 時間までの AUC は、11.5~225µg·h/mL であった。血漿中の CMS 及びコリスチン濃度はいずれも個人間変動が大きかったが、血漿中 CMS 及びコリスチンの t _{1/2} はクレアチニンクリアランス (以下、「CL _{cr} 」) の低下に伴い延長した。また、血漿中コリスチンの定常状態における平均濃度は CL _{cr} の低下に伴い増加する傾向が認められた。
Markou N et al, <i>Clin Ther</i> , 30: 143-151, 2008	多剤耐性グラム陰性桿菌による敗血症患者 (14 例) に CMS 225mg を 8 又は 12 時間ごとに反復静脈内投与したときの、血漿中コリスチンの定常状態における C _{max} は 2.9µg/mL、AUC は 12.8µg·h/mL、t _{1/2} は 7.4 時間であった。
Imberti R et al, <i>Chest</i> , 138: 1333-1339, 2010	人工呼吸器関連肺炎患者 (13 例) に CMS 174mg を 1 日 3 回反復静脈内投与したときの投与 4.5 日後の血漿コリスチンの C _{max} は 2.2µg/mL、投与開始から 8 時間までの AUC は 11.5µg·h/mL、t _{1/2} は 5.9 時間であった。投与 2 時間後の気管支肺胞洗浄液からコリスチンは検出されなかった。
MacAulay MA et al, <i>Clin Pharmacol Ther</i> , 8: 578-586, 1967	ヒトにおいて、CMS は胎盤を通過した。
Borderon E et al, <i>Med Mal Infect</i> , 5: 373-376, 1975	ヒトにおいて、CMS は母乳中に排泄された。

<審査の概略>

(1) 日本人患者における本剤の薬物動態について

機構は、本剤の薬物動態の人種差及び健康成人と患者における異同を踏まえ、日本人患者における本剤の薬物動態について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本人健康成人に本剤 2.5mg/kg (CMS として 3.55mg/kg) を単回静脈内投与したときの薬物動態 (LOC114490 試験) と、外国人健康成人に本薬 80mg (体重 70kg 換算: 約 1.14mg/kg) を単回静脈内投与したときの薬物動態⁷⁴⁾ を比較した。日本人と外国人の血漿中 CMS 及びコリスチンの C_{max} (投与量補正後) は、CMS でそれぞれ 5.06 及び 4.21µg/mL、コリスチンでそれぞれ 0.72 及び 0.73µg/mL で、いずれも同程度であり、消失半減期は、CMS でそれぞれ 0.73 及び 0.49 時間⁷⁵⁾、コリスチンでそれぞれ 4 及び 3 時間、最高血漿中濃度到達時間は、コリスチンでいずれも 2 時間⁷⁶⁾ であり、明らかな差異は認められなかった。また、日本人における CMS 及びコリスチンの尿中排泄率はそれぞれ 28.6% 及び 7.9%、外国人ではそれぞれ 43% 及び 18%⁷⁷⁾ であり、明らかな差異は認められなかった。

健康成人と患者の薬物動態の異同については、外国人健康成人と患者における母集団薬物動態解析において、健康成人と患者の CMS 及びコリスチンの薬物動態パラメータに本質的な違いはないことが報告されている⁷⁸⁾。

以上、健康成人の薬物動態に人種差は認められず、健康成人と患者の薬物動態に差異はないと考えら

⁷⁴⁾ Couet W et al, *Clinical Pharmacol Ther*, 89: 875-879, 2011

⁷⁵⁾ α 相の消失半減期。β 相の消失半減期は 2.0 時間。

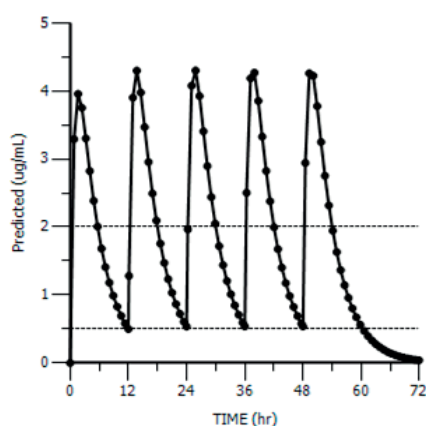
⁷⁶⁾ 外国人健康成人の CMS の最高血漿中濃度到達時間は、本文献においては記載されていない。

⁷⁷⁾ Gobin P et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 54: 1941-1948, 2010

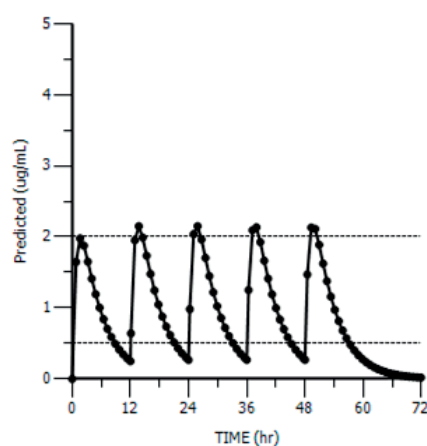
⁷⁸⁾ Couet W et al, *Clinical Microbiol Infect*, 18: 30-39, 2012

れたことから、国内第 I 相試験成績から、米国の承認用法・用量（「2.5～5mg/kg/日（分 2～4）」）に基づき日本人患者に本剤 2.5 又は 5.0mg/kg/日を 2～4 回に分割投与したときの血漿中コリスチン濃度推移を推定した。なお、*A. baumannii* の臨床分離株を用いた報告⁷⁹⁾ において、コリスチンの MIC 範囲は 0.5～2μg/mL、耐性菌出現阻止濃度は 32～>128μg/mL とされていることから、耐性菌選択濃度域は 32μg/mL 未満と考えられるとともに、本推定の指標として *A. baumannii* に対するコリスチンの MIC 範囲である 0.5～2μg/mL を参考とした。結果は図 2 のとおりであり、5mg/kg/日を 2～4 回に分割投与したときの血漿中コリスチン濃度のトラフ値は概ね 0.5μg/mL 以上となった。2.5mg/kg/日を 2 回に分割投与したときの血漿中コリスチン濃度の C_{max} は約 2μg/mL であったが、3 又は 4 回に分割投与したときの C_{max} は 2μg/mL より低かった。また、5mg/kg/日においては、いずれの分割投与回数においても、血漿中コリスチン濃度の C_{max} は 2μg/mL を上回った。

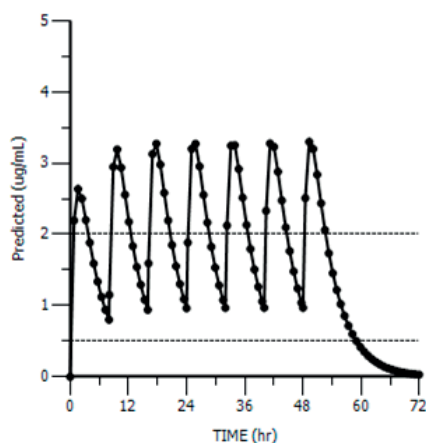
5.0mg/kg/日の 1 日 2 回分割投与



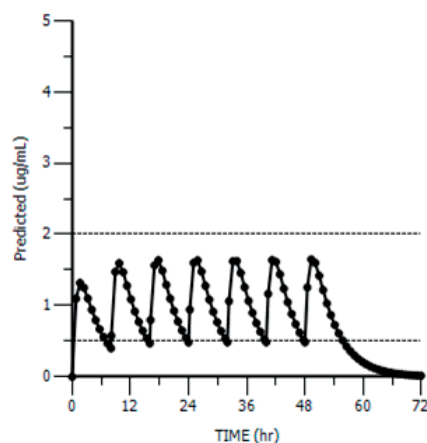
2.5mg/kg/日の 1 日 2 回分割投与



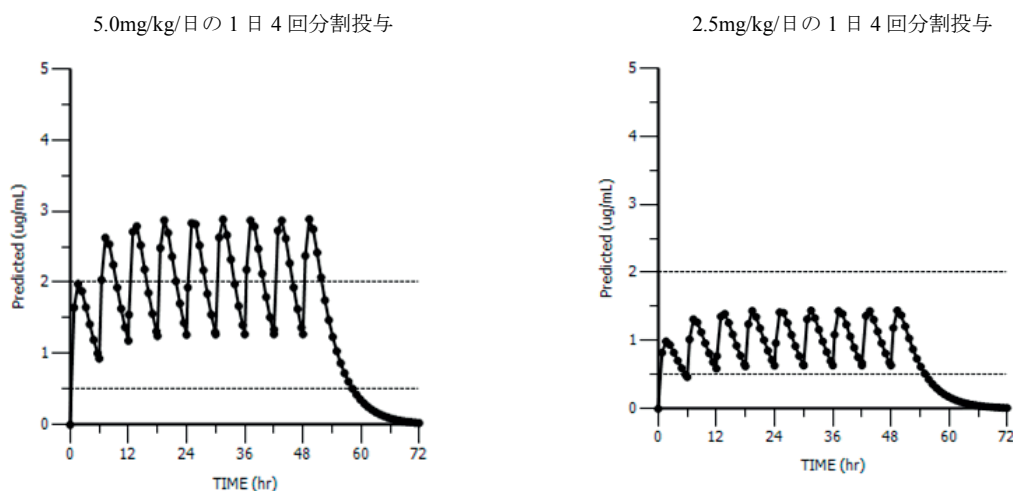
5.0mg/kg/日の 1 日 3 回分割投与



2.5mg/kg/日の 1 日 3 回分割投与



⁷⁹⁾ Cai Y et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 54: 3998-3999, 2010



縦軸：定常状態における血漿中コリスチン濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）、横軸：時間（hr）、破線：MIC 値
 図2 本剤 5.0 又は 2.5mg/kg/日を 2～4 回分割投与したときの定常状態における血漿中コリスチン濃度推移（推定値）

機構は、以下のように考える。

日本人と外国人の薬物動態については、異なる投与量における比較ではあるものの、健康成人において、日本人と外国人の薬物動態パラメータに大きな差異は認められないと考える。また、日本人患者に本剤を 2.5～5mg/kg/日を 2～4 回に分割投与したときの血漿中コリスチン濃度推移の推定値について確認した。コリスチンに対する耐性菌出現阻止濃度は $32 \sim 128 \mu\text{g/mL}$ と報告されており⁷⁹⁾、耐性菌選択濃度域は $32 \mu\text{g/mL}$ 未満と説明されていることを踏まえると、日本人患者に本剤 2.5～5mg/kg/日を 2～4 分割投与したときの血漿中コリスチン濃度推移では、耐性化防止の観点からは、十分ではない可能性が考えられる。したがって、製造販売後は、適応菌種の本薬に対する感受性の経年推移を調査する必要があると考える。なお、用法・用量の適切性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (6) 用法・用量について」の項に記載することとする。

(2) 腎機能障害を伴う患者への使用について

本剤は主に腎排泄により消失することから、血漿中 CMS 及びコリスチンの $t_{1/2}$ は CL_{cr} の低下に伴い延長し、血漿中コリスチンの定常状態における平均濃度は CL_{cr} の低下に伴い増加する傾向が認められている⁸⁰⁾。

機構は、腎機能障害を伴う患者においては、本剤の血漿中濃度が高くなる可能性があり、かつ、本薬の特徴的な副作用の一つとして腎毒性が知られていることから、患者選択に当たっては腎機能を慎重に検討する必要があると考える。腎機能障害を伴う患者に対する用法・用量については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (6) 用法・用量について」の項に記載することとする。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際して、評価資料として、日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 1 試験（LOC114490 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、国内外の診療ガイドライン及び成書、国内外の公表文献が提出された。なお、本剤の投与量はコリスチンとしての投与量を記載する。

⁸⁰⁾ Garonzik SM et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55: 3284-3294, 2011

(1) 国内第 I 相試験 (5.3.3.1.1 : LOC114490 試験<2010 年 10 月～2010 年 12 月>)

日本人健康成人〔目標例数：18 例（本剤群 12 例及びプラセボ群 6 例）〕を対象に、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 1 施設で実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (1) 国内第 I 相試験」の項参照）。

用法・用量は、本剤群は本剤 2.5mg/kg を 30 分以上かけて単回静脈内投与後、7 日以上休薬の後、本剤 2.5mg/kg を 12 時間間隔で 5 回反復静脈内投与することと設定され、プラセボ群は同様の投与スケジュールで生理食塩液を静脈内投与することと設定された。

治験薬が投与された 22 例全例（本剤群 15 例及びプラセボ群 7 例）が安全性解析集団⁸¹⁾であった。

有害事象の発現割合は、単回投与時で本剤群 26.7% (4/15 例) 及びプラセボ群 28.6% (2/7 例)、反復投与時で本剤群 57.1% (8/14 例) 及びプラセボ群 50.0% (3/6 例) であり、認められた全ての事象は表 12 のとおりであった。

表 12 国内第 I 相試験において認められた全ての有害事象

事象名	単回投与		反復投与	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
例数	15	7	14	6
有害事象	4 (26.7)	2 (28.6)	8 (57.1)	3 (50.0)
浮動性めまい	0	0	5 (35.7)	2 (33.3)
頭痛	0	1 (14.3)	3 (21.4)	1 (16.7)
体位性めまい	0	0	0	1 (16.7)
口の錯感覚	0	0	3 (21.4)	1 (16.7)
腹部不快感	0	1 (14.3)	0	0
下痢	0	0	1 (7.1)	0
口唇乾燥	1 (6.7)	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (7.1)	0
筋骨格痛	0	1 (14.3)	1 (7.1)	0
発疹	1 (6.7)	0	1 (7.1)	0
歩行障害	1 (6.7)	0	0	0
ウイルス感染	1 (6.7)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (16.7)

例数 (%)

治験薬と因果関係があると判断された有害事象は、単回投与では本剤群 1 例（歩行障害）に認められ、反復投与では、本剤群 7 例〔浮動性めまい 5 例、口の錯感覚 3 例、頭痛、下痢及び嘔吐各 1 例（重複発現例含む）〕及びプラセボ群 3 例〔浮動性めまい 2 例、頭痛、体位性めまい、口の錯感覚及び口腔咽頭痛各 1 例（重複発現例含む）〕に認められた。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、本剤群で 1 例（ウイルス感染⁸²⁾）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

(2) 国内外の診療ガイドライン及び成書

国内外の診療ガイドライン及び成書における記載の概要は、表 13 のとおりであった。

⁸¹⁾ 反復投与時に本剤が誤投与されたプラセボ群の 1 例はプラセボ群に含められた。

⁸²⁾ 本剤反復投与開始前の臨床検査においてアラニンアミノトランスフェラーゼ上昇が認められ、一過性、非全身性のウイルス感染と判断されたが、事後検査において基準値範囲内に回復したため、ウイルス検査等は実施されていない。

表 13 国内外の診療ガイドライン及び成書における記載

出典	記載の概要
ワシントンマニュアル (第 12 版), p521, p542, 2011	高度の耐性グラム陰性菌 (<i>Acinetobacter</i> 属、 <i>Klebsiella</i> 属、 <i>Pseudomonas</i> 属等) に有効な抗菌薬は限られるが、 β ラクタム系抗菌薬/ β ラクタマーゼ阻害薬とカルバペネム系抗菌薬等の薬物に加え、チゲサイクリン及びコリスチンが有用なことがあるが、コリスチンはプロテウス属、プロビデンス属やセラチアに対しては無効である。コリスチンには強い中枢神経系の副作用や腎毒性があり、異常感覚、不明瞭な発音、末梢知覚鈍麻、刺痛や用量依存性の重大な腎障害がある。特に、腎機能障害患者に過剰投与すると神経筋接合部ブロックによる無呼吸が引き起こされるので、腎機能低下患者に使用する際には、用量を減量調節する必要がある。また、投与開始時及び投与期間中は血清クレアチニンの定期的なチェックが必要であり、アミノグリコシド系抗菌薬等の腎毒性のある薬物、神経筋遮断薬とは可能な限り併用しないこと。
ハリソン内科学 (第 4 版), p1104, p1106-1107, p1094, 2013	コリスチンには深刻な腎毒性や神経毒性があることが報告されているものの、最近では多剤耐性 <i>P. aeruginosa</i> 感染症に対して有望と考えられる。また、カルバペネム系抗菌薬を含む多くの抗菌薬に耐性の <i>A. baumannii</i> が ICU 等において深刻な問題となっており、カルバペネム耐性 <i>A. baumannii</i> 感染症に対しても、コリスチン、チゲサイクリン等の抗菌薬を使う必要がある。コリスチンの用法・用量は、100mg 12 時間ごとの静脈内投与を臨床効果が得られるまで最短期間投与し、腎機能障害のある患者では調節する。
サンフォード感染症治療ガイド 2013 (第 43 版), p129, p160, 2013	コリスチンは、多剤耐性を示す <i>A. baumannii</i> 、 <i>E. coli</i> 、 <i>K. pneumoniae</i> 、又は他の腸内細菌科で ESBL 産生菌、カルバペネマーゼ産生グラム陰性桿菌、 <i>P. aeruginosa</i> に対する第 1 選択薬又は第 2 選択薬として推奨される。副作用として腎毒性があり、腎毒性のある薬剤との併用で増悪するが可逆的である。神経毒性も多く認められ、口周囲の麻痺、めまい、視覚異常、錯乱、運動失調、まれに呼吸困難を伴う神経筋ブロックが出現する。
<i>Principles and Practice of Infectious Diseases</i> , 7th Edition, p470, p2856-2857, 2010	多剤耐性 <i>P. aeruginosa</i> 感染症におけるコリスチンの臨床効果について微生物学的効果は 50% 超であると報告されている。過去には、治療効果はあまり高くなく重篤な腎機能障害と神経毒性をきたすとされていたが、最近では、治療選択肢のない多剤耐性菌に対する治療として推奨される。過去の報告とは対照的に、最近の報告では臨床的に重篤な腎機能障害や神経毒性の発現は稀で、毒性によりコリスチン治療を中断する症例はほとんどないが、用量依存性の可逆的な神経毒性が発現することがあり、神経筋遮断により筋力低下や無呼吸の状態に至ることもある。神経筋遮断は主に過量投与の患者や腎不全の患者に起こり、さらに知覚異常、末梢神経ニューロパシー及び他の神経障害も発現しうる。
日本呼吸器学会, 成人院内肺炎診療ガイドライン, p.48-49, 2008	多剤耐性 <i>P. aeruginosa</i> は、院内感染を引き起こす代表的な細菌の一つであり、本邦では有効な抗菌薬がないため、最も難治な細菌感染症である (海外ではコリスチンが使用されるが本邦では承認されていない)。
日本感染症学会 日本化学療法学会, 抗菌薬使用のガイドライン, p.65, 2005	コリスチン (ポリミキシン E) はグラム陰性菌に優れた抗菌力を有し、特に院内感染症の原因菌である <i>P. aeruginosa</i> 、 <i>A. baumannii</i> 、 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (<i>S. maltophilia</i>) 等に有効である。副作用として、用量依存性の腎毒性があり、腎毒性に注意しながら使用する。
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編, 日化療会誌, 60: 446-468, 2012	コリスチンの適応は、他剤による効果が認められない、本剤に感性の多剤耐性 <i>P. aeruginosa</i> 、多剤耐性 <i>Acinetobacter</i> 属、その他の多剤耐性グラム陰性桿菌等による、各種感染症である。コリスチンの使用にあたり、有効性の向上と耐性菌出現抑制のため、コリスチンと他系統の抗菌薬による併用療法を検討することが望ましい。感染症専門医等の感染症の治療に十分な知識と経験をもつ医師の指導の下で使用し、腎障害の発現には十分注意すること。腎障害は早期に発現することが多いので、投与開始 3 日前後で腎機能検査を実施することが望ましく、腎障害及び神経障害を防ぐため、腎機能検査値 (クレアチニン及び BUN)、尿検査値等を定期的にモニタリングし、eGFR (推算糸球体濾過量) を算定し、その結果に応じて投与中止等を考慮する必要がある。
成人の市中肺炎の管理のためのガイドライン (Mandell LA et al, <i>Clin Infect Dis</i> , 44: S27-S72, 2007)	推奨される抗菌薬： <i>Acinetobacter</i> 属 推奨療法：カルバペネム 代替療法：セファロスポリン/アミノグリコシド、アンピシリンスルバクタム、コリスチン
成人の院内肺炎、人口呼吸器関連肺炎、医療関連肺炎の管理のためのガイドライン (Michael S et al, <i>Am J Respir Crit Care Med</i> , 171: 388-416, 2005)	コリスチンはカルバペネム耐性 <i>Acinetobacter</i> 属による人工呼吸器関連肺炎の患者の治療に考慮されるべきである。
皮膚軟部組織感染症の診断と管理のための診療ガイドライン (Stevens DL et al, <i>Clin Infect Dis</i> , 59: e10-e52, 2014)	多剤耐性菌に対する抗菌薬の標準用量 コリスチン初回負荷 5mg/kg、その後 2.5mg/kg を 12 時間ごと、腎毒性あり、グラム陽性菌、嫌気性菌、 <i>Proteus</i> 属、 <i>Serratia</i> 属及び <i>Burkholderia</i> 属には抗菌活性を示さない。
重症敗血症及び敗血症ショックの管理のためのガイドライン (Dellinger RP et al, <i>Crit Care Med</i> , 41: 580-637, 2013)	カルバペネム、コリスチン、リファンピシン、その他の薬剤を含む複雑な併用治療が高度耐性菌による感染症である状況では必要になるかもしれない。

出典	記載の概要
好中球減少症の癌患者での抗菌薬投与のための臨床診療ガイドライン (Freifeld AG et al, <i>Clin Infect Dis</i> , 52: e56-e93, 2011)	発熱性好中球減少症患者において、エンピリック治療に適切な抗菌薬： KPC産生菌：コリスチン又はチゲサイクリンの早期からの使用を考慮すること。
複雑性腹腔内感染症のための抗菌薬選択ガイドライン (Solomkin JS et al, <i>Clin Infect Dis</i> , 50: 133-164, 2010)	成人の医療関連感染症： 疑わしい原因菌をエンピリックにカバーするため、グラム陰性好気性及び通性桿菌に幅広い抗菌活性を示す抗菌薬を含む多剤併用治療が必要かもしれない。それらの抗菌薬として、メロペネム、イミペネム/シラスタチン、ドリペネム、ピペラシリン/タゾバクタム、セフトジジム又はセフェピムとメトロニダゾール、アミノグリコシド又はコリスチンの併用が必要かもしれない。
血管内カテーテル関連感染症の管理のためのガイドライン (Mermel LA et al, <i>Clin Infect Dis</i> , 49: 1-45, 2009)	グラム陰性桿菌： β-ラクタマーゼ又はカルバペネマーゼを産生するグラム陰性桿菌の治療薬を評価したランダム化比較試験は実施されておらず、ポリミキシン (コリスチン) 又はアミノグリコシドの治療が必要となる。
血液学上の細菌の耐性について (2011 updates of 4 th European Conference on Infections in Leukemia ⁸³⁾)	耐性腸内細菌科の保菌又は感染歴を有する患者の初回治療： カルバペネマーゼ： コリスチン及びβ-ラクタム系抗菌薬又はチゲサイクリン・アミノグリコシド系抗菌薬・ホスホマイシン 耐性非発酵菌による保菌又は感染歴を持つ患者の初回治療： β-ラクタム耐性 <i>P. aeruginosa</i> ：コリスチン及びβ-ラクタム系抗菌薬又はホスホマイシン β-ラクタム耐性 <i>Acinetobacter</i> 属：コリスチン及びβ-ラクタム系抗菌薬又はチゲサイクリン

ESBL：基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ

KPC： *K. pneumoniae* カルバペネマーゼ

(3) 国内外の公表文献

公表文献 47 報 (海外の臨床試験報告 32 報⁸⁴⁾ 及び国内の症例報告等 15 報⁸⁵⁾) が提出された。(表 14、表 15 及び表 16)。

表 14 海外の公表文献 (多剤耐性 *P. aeruginosa* を含む臨床試験)

文献	著者	タイトル、雑誌 (巻、ページ)	公表年
F1	Levin et al.	Intravenous Colistin as Therapy for Nosocomial Infections Caused by Multidrug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Acinetobacter baumannii</i> . <i>Clin Infect Dis</i> , 28: 1008-1011	1999
F2	Linden et al.	Use of Parenteral Colistin for the Treatment of Serious Infection Due to Antimicrobial-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Clin Infect Dis</i> , 37: e154-e160	2003
F3	Markou et al.	Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. <i>Crit Care</i> , 7: R78-R83	2003
F4	Falagas et al.	Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. <i>BMC Infect Dis</i> , 5: 1	2005
F5	Kasiakou et al.	Combination Therapy with Intravenous Colistin for Management of Infections Due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Patients without Cystic Fibrosis. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> , 49: 3136-3146	2005
F6	Michalopoulos et al.	Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. <i>Clin Microbiol Infect</i> , 11: 115-121	2005
F7	Reina et al.	Safety and efficacy of colistin in <i>Acinetobacter</i> and <i>Pseudomonas</i> infections: a prospective cohort study. <i>Intensive Care Med</i> , 31: 1058-1065	2005
F8	Falagas et al.	Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> , 25: 596-599	2006
F9	Falagas et al.	Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. <i>Clin Microbiol Infect</i> , 12: 1227-1230	2006
F10	Kallel et al.	Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. <i>Int J Antimicrob Agents</i> , 28: 366-369	2006
F11	Kallel et al.	Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator associated pneumonia: a matched case-control study. <i>Intensive Care Med</i> , 33: 1162-1167	2007

⁸³⁾ <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL4%2020211%20Bacterial%20resistance%20in%20Haematology.pdf>
<2014 年 12 月>

⁸⁴⁾ EMBASE より「(“colistin” OR “colistimethane sodium” OR “colistimethate”) AND (“intravenous”)」をキーワードとして検索された。本薬の注射剤を使用していない文献、コリスチン硫酸塩又はコリスチン塩酸塩を使用している文献、有効性のみ又は安全性のみ報告されている文献、総説、症例報告等の臨床報告ではない文献、10 例以下の臨床報告 (ニューデリー・メタロ-β-ラクタマーゼ 1 に関する症例報告を除く)、多剤耐性菌を原因菌としない感染症に対して本薬の注射剤を使用している文献及び英語以外の言語の文献については除外。

⁸⁵⁾ 医中誌 Web より「コリスチン」をキーワードとして検索された。本薬の注射剤を使用していない文献、多剤耐性菌を原因菌としない感染症に対して本薬の注射剤を使用している文献については除外。

文献	著者	タイトル、雑誌 (巻、ページ)	公表年
F12	Koomanachai et al.	Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Acinetobacter baumannii</i> in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. <i>Int J Infect Dis</i> , 11: 402-406	2007
F13	Hachem et al.	Colistin Is Effective in Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in Cancer Patients. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> , 51: 1905-1911	2007
F14	Goverman et al.	Intravenous Colistin for the Treatment of Multi-Drug Resistant, Gram-Negative Infection in the Pediatric Burn Population. <i>J Burn Care Res</i> , 28: 421-426	2007
F15	Pintado et al.	Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. <i>J Infect</i> , 56: 185-190	2008
F16	Falagas et al.	Intravenous colistimethate (colistin) use in critically ill children without cystic fibrosis. <i>Pediatr Infect Dis J</i> , 28: 123-127	2009
F17	Montero et al.	Effectiveness and Safety of Colistin for the Treatment of Multidrug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infections. <i>Infection</i> , 37: 461-465	2009
F18	Rosanova et al.	Use of Colistin in a Pediatric Burn Unit in Argentina. <i>J burn Care Res</i> , 30: 612-615	2009
F19	Celebi et al.	Colistimethate sodium therapy for multidrug-resistant isolates in pediatric patients. <i>Pediatr Int</i> , 52: 410-414	2010
F20	Cheng et al.	Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. <i>Int J Antimicrob Agents</i> , 35: 297-300	2010
F21	Falagas et al.	Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. <i>Int J Antimicrob Agents</i> , 35: 194-199	2010
F22	Kofteridis et al.	Aerosolized plus Intravenous Colistin versus Intravenous Colistin Alone for the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia: A Matched Case-Control Study. <i>Clin Infect Dis</i> , 51: 1238-1244	2010
F23	Durakovic et al.	Efficacy and safety of colistin in the treatment of infections caused by multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in patients with hematologic malignancy: a matched pair analysis. <i>Intern Med</i> , 50: 1009-1013	2011
F24	Cho et al.	Use of parenteral colistin for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative organisms in major burn patients in South Korea. <i>Infection</i> , 40: 27-33	2012
F25	Dalfino et al.	High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. <i>Clin Infect Dis</i> , 54: 1720-1726	2012
F26	Paksu et al.	Old agent, new experience: colistin use in the paediatric Intensive Care Unit – a multicentre study. <i>Int J Antimicrob Agents</i> , 40: 140-144	2012
F27	Turkoglu et al.	Colistin therapy in critically ill patients with chronic renal failure and its effect on development of renal dysfunction. <i>Int J Antimicrob Agents</i> , 39: 142-145	2012

表 15 海外の公表文献 (多剤耐性 *P. aeruginosa* を含まない臨床試験)

文献	著者	タイトル、雑誌 (巻、ページ)	公表年
F28	Garnacho-Montero et al.	Treatment of Multidrug-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) with Intravenous Colistin: A Comparison with Imipenem-Susceptible VAP. <i>Clin Infect Dis</i> , 36: 1111-1118	2003
F29	Berlana et al.	Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. <i>Am J Health Syst Pharm</i> , 62: 39-47	2005
F30	Betrosian et al.	Efficacy and safety of high-dose ampicillin/ sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> ventilator-associated pneumonia. <i>J Infect</i> , 56: 432-436	2008
F31	Spapen et al.	Convulsions and apnoea in a patient infected with New Delhi metallo-β-lactamase-1 <i>Escherichia coli</i> treated with colistin. <i>J Infect</i> , 63: 468-470	2011
F32	Tigen et al.	Impact of the initiation time of colistin treatment for <i>Acinetobacter</i> infections. <i>J Infect Chemother</i> , 19: 703-708	2013

表 16 国内の公表文献等

文献	著者	タイトル、雑誌 (巻、ページ)	公表年
J1	遠藤ら	多剤耐性緑膿菌による慢性気管支炎の増悪に静注用コリスチン製剤が有効であった嚢胞性線維症の1例. <i>感染症学雑誌</i> , 79: 945-950	2005
J2	中嶋ら	コリスチンにより軽快した骨髄移植後の多剤耐性緑膿菌による菌血症の1例. <i>感染症誌</i> , 81: 639	2007
J3	田岡ら	急性前骨髄球性白血病の化学療法中に生じた多剤耐性緑膿菌による敗血症および髄膜炎に対しコリスチン点滴と髄注で救命できた1例. <i>感染症誌</i> , 82: 127	2008
J4	Saito et al.	Successful treatment with intravenous colistin for sinusitis, orbital cellulites, and pneumonia caused by multidrug-resistant metallo-beta-lactamase-producing <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in a patient with acute myeloid leukemia. <i>Int J Hematol</i> , 89: 689-692	2009
J5	和田	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MDRP)による重症肺炎. 別冊新・カラーアトラス微生物検査, 114-115	2009
J6	神田ら	メロペネム・コリスチン併用療法が奏効した同種骨髄移植後の多剤耐性緑膿菌感染症. <i>臨床血液</i> , 52: 118-123	2011
J7	長島ら	海外から移入されたコリスチン低感受性多剤耐性アシネトバクター・バウマニによる脳神経外科術後脳膿瘍の1例. <i>脳神経外科</i> , 40: 151-157	2012
J8	舘田ら	未承認薬を考える - コリスチン -. 第57回日本化学療法学会西日本支部総会	2009
J9	大島ら	当科における薬剤耐性緑膿菌に対するコリスチンの使用経験. 第58回日本化学療法学会西日本支部総会	2010
J10	八板ら	コリスチンにて治癒した多剤耐性緑膿菌による胆管炎、肝膿瘍の1例. 第86回日本感染症学会総会	2012
J11	平川ら	クモ膜下出血術後にニューデリーメタロ β-ラクタマーゼ 1 (NDM-1)産生型肺炎桿菌感染を合併した1例. 第15回日本臨床救急医学会総会	2012

文献	著者	タイトル、雑誌（巻、ページ）	公表年
J12	杉尾ら	非寛解 AML への同種移植後早期発症した MDRP 肺炎／菌血症に対するコリスチン・アズトレオナム併用療法の奏効例. 第 74 回日本血液学会学術集会	2012
J13	南条ら	コリスチンの髄注および静注にて救命し得た <i>Acinetobacter baumannii</i> 髄膜炎の 1 例. 第 87 回日本感染症学会総会	2013
J14	石金ら	Colistin と Meropenem の併用にて治癒した多剤耐性緑膿菌による腎盂腎炎、肺炎および敗血症の 1 例. 第 87 回日本感染症学会総会	2013
J15	平井ら	愛知医科大学病院におけるコリスチンの使用経験. 第 62 回日本感染症学会東日本地方学術集会/第 60 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会	2013

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、多剤耐性菌による感染症の現状、治療上の問題点及び本剤を国内に導入することの意義について、以下のように説明している。

本剤の対象となるグラム陰性桿菌の多くは、常在菌の一種であるが、高齢、基礎疾患、免疫抑制剤の使用等によって易感染状態となった場合、日和見感染を引き起こし、しばしば重篤な感染症を発症する。多剤耐性のグラム陰性桿菌による感染症の現状については、以下のとおりであり、グラム陰性桿菌に対して有効であったカルバペネム系抗菌薬等、複数の抗菌薬に対する耐性菌として基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（以下、「ESBL」）産生菌やメタロ- β -ラクタマーゼ（以下、「MBL」）産生菌が世界的に報告されており、臨床的に問題とされている⁸⁶⁾。

- ESBL に属する *K. pneumoniae* カルバペネマーゼ（以下、「KPC」）産生 *K. pneumoniae* が、カルバペネム系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬及びアミノグリコシド系抗菌薬の 3 系統の抗菌薬に対して耐性を示すことが、世界各地から報告されている^{87, 88)}。
- インド、英国等では、MBL の一つであるニューデリー・メタロ- β -ラクタマーゼ-1（以下、「NDM-1」）産生菌が *K. pneumoniae*、*E. coli* 等の腸内細菌で報告されている⁸⁹⁾。NDM-1 遺伝子は、免疫能が保たれた患者の感染症の原因菌にもなりうる *K. pneumoniae*、*E. coli* 等でも検出されており、英国においてカルバペネマーゼを産生する腸内細菌の中で、NDM-1 産生株は急激に増加している。
- 米国ではセファロスポリン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬、フルオロキノロン系抗菌薬及びアミノグリコシド系抗菌薬のうち 3 系統以上の抗菌薬に耐性を示す *Acinetobacter* 属の多剤耐性化率は、2007 年には約 60%に達しており、その多くがカルバペネム系抗菌薬に耐性を獲得し米国内の医療施設に拡散している⁹⁰⁾。
- 薬剤耐性 *P. aeruginosa* 感染症については、本邦において、年間約 500～600 件報告されている^{91, 92)}。また、国内の複数の病院から多剤耐性 *P. aeruginosa*（以下、「MDRP」）の院内感染の事例が報告されており⁹³⁾、2011 年と 2012 年には MDRP の院内感染による死亡例も報告されている。
- 本邦において、2008 年以降、複数の医療機関から多剤耐性 *A. baumannii* による院内感染症の事例が報告され、2011 年にはその感染との因果関係が否定できない死亡例が 5 例報告されている

⁸⁶⁾ Paterson DL and Bonomo RA, *Clin Microbiol Rev*, 18: 657-686, 2005

⁸⁷⁾ Nordmann P et al, *Lancet Infect Dis*, 9: 228-236, 2009

⁸⁸⁾ 諸熊由子ら, *日臨徴誌*, 19:136, 2009

⁸⁹⁾ Kumarasamy KK et al, *Lancet Infect Dis*, 10: 597-602, 2010

⁹⁰⁾ 国立感染症研究所 米国内での多剤耐性アシネトバクターの状況, 病原微生物検出情報(IASR) Vol.31, <http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/365/inx365-j.html> <2014 年 12 月>

⁹¹⁾ 国立感染症研究所 感染症発生動向調査年別報告数一覧, <http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-idsc.html> <2014 年 12 月>

⁹²⁾ 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス公開情報全入院患者部門, <http://www.nih-janis.jp/index.asp> <2014 年 12 月>

⁹³⁾ 朝野和典, *総合臨床*, 57: 2703-2706, 2008

ため⁹⁴⁾、多剤耐性 *A. baumannii* に対する有効な治療法が求められている⁹⁴⁾。

以上のように、既存の抗菌薬に耐性を示すグラム陰性桿菌感染症に関する報告がされており、これらの菌種が原因となる感染症に対する治療薬の必要性は高い。本邦では複数の抗菌薬に耐性を示すグラム陰性桿菌による感染症治療薬としてチゲサイクリン（販売名：タイガシル点滴静注用 50mg）が承認⁹⁵⁾ されている。しかしながら、チゲサイクリンは *P. aeruginosa* に対する抗菌活性を示さず、既存の抗菌薬に耐性を示す *P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対する新たな治療選択肢が医療上必要とされている。

本剤は、*P. aeruginosa* を含む多くのグラム陰性桿菌に対して抗菌活性を有する。このような特徴から、感染症領域における成書や診療ガイドラインには多剤耐性 *P. aeruginosa*、多剤耐性 *Acinetobacter* 感染症に対する治療薬として記載されており（「＜提出された資料の概略＞（2）国内外の診療ガイドライン及び成書」の項参照）、臨床的位置付けは、他の抗菌薬で効果が得られない多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症に対する最終的な選択肢となる薬剤であり、本邦においても同様の臨床的位置付けになると考えられ、本剤を国内に導入することの意義は高いと考える。

機構は、以下のように考える。

世界的に多剤耐性のグラム陰性桿菌による感染症の問題が浮上していること、本邦においてもこれらの耐性菌を原因とする重篤な感染症の発生が報告されていることを踏まえると、今後、多剤耐性のグラム陰性桿菌による感染症のリスクが増加することが懸念される。

現在、多剤耐性のグラム陰性桿菌に対して有効性が期待できる抗菌薬として、本邦で承認されている薬剤はチゲサイクリンのみであり、治療選択肢は極めて限られている。本剤は、カルバペネム系抗菌薬を含め日常診療下で使用されるほとんどの抗菌薬に対して耐性を示すグラム陰性桿菌に対して、良好な抗菌活性を有している（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、1）*in vitro* 試験」の項参照）ことを踏まえると、「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」での結論と同様、多剤耐性のグラム陰性桿菌による感染症に対する治療選択肢の一つとして本剤の医療上の必要性は高いと考える。

一方、日常診療に用いられる抗菌薬に耐性を示す細菌による感染症が本剤の投与対象と考えられること、及びコリスチンに対する耐性菌の出現が近年報告されていることから⁹⁶⁾、製造販売後においては、本剤に対する耐性菌出現を防止するため、本剤の使用については慎重に判断し、本剤使用の指針を設定する等の対策を行うことにより、適正使用の推進策を講じる必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

⁹⁴⁾ 多剤耐性アシネトバクター感染症に関する四学会からの提言, <http://www.kansensho.or.jp/mrsa/101020teigen.html> <2014 年 12 月>

⁹⁵⁾ 効能・効果は以下のとおり。

（適応菌種）

本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、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）

深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎

⁹⁶⁾ Antoniadou A et al, *J Antimicrob Chemother*, 59: 786-790, 2007、Ko KS et al, *J Antimicrob Chemother*, 60: 1163-1167, 2007、Johansen HK et al, *J Cyst Fibros*, 7: 391-397, 2008、Benoit P et al, *Clin Microbiol Infect*, 12: 497-498, 2006、Marchaim D et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 55: 593-599, 2011、Matthaiou DK, *Crit Care Med*, 36: 807-811, 2008

(2) 審査方針について

機構は、本剤の臨床的位置付けを踏まえると（「（1）本剤の臨床的位置付け」の項参照）、本剤の多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症に対する有効性、安全性等について、国内外の診療ガイドライン、成書、公表文献等に基づき、評価を行うことは可能と判断した。

(3) 有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

海外臨床報告（表 17）について、有効性評価基準は文献により異なるものの、有効率の記載がない報告を除き、各論文の有効とされた該当症例数の総和を該当する全症例数で除して求めた、併合した臨床的有效率は本薬投与症例で 71%（範囲 15～100%、27 試験）、本薬非投与症例で 39%（範囲 17～77%、7 試験）であり、同様に算出した微生物学的効果は本薬投与症例で 58%（範囲 21～100%、15 試験）、本薬非投与症例で 37%（範囲 0～62%、3 試験）であった。

本邦（表 18）においても、MDRP や多剤耐性 *Acinetobacter* 感染症及び混合感染患者等に対して本薬の注射剤が使用されている実態があり、ほとんどの症例で有効であることが確認又は推察された。

表 17 海外臨床報告（有効性）

	例数	菌種（例数）	感染症名（例数）	コリスチン又は併用薬の用法・用量 ^{a)}	臨床効果	微生物学的効果
F1	60	<i>A. baumannii</i> (39) <i>P. aeruginosa</i> (21)	肺炎 (20)、尿路感染症 (12)、原発性血流感染症 (9)、中枢神経系感染症 (5)、手術部位感染症 (5)、腹膜炎 (4)、カテーテル関連感染症 (4)、中耳炎 (1)	2.5～5.0mg/kg/日 1 日 2～3 回、 平均 12.6 日間 投与	58% (35/60 例)	93% (27/29 例)
F2	23	<i>P. aeruginosa</i> (23)	肺炎 (18) 等	5.0mg/kg/日 1 日 2 回 平均 17 日間 投与	61% (14/23 例)	不明
F3	26	<i>P. aeruginosa</i> (20) <i>Acinetobacter spp.</i> (6)	敗血症 (26)	9MIU/日 平均 13.5 日間 投与	73% (19/26 例)	53% (8/15 例)
F4	19	<i>P. aeruginosa</i> (12) <i>A. baumannii</i> (5) <i>K. pneumonia</i> (2) <i>E. cloacae</i> (1)	肺炎 (13)、菌血症 (1)、尿路感染症 (2)、髄膜炎 (2)、手術部位感染症 (1)	4.4MIU/日 平均 43.4 日間 投与	74% (14/19 例)	不明
F5	54	<i>A. baumannii</i> (28) <i>P. aeruginosa</i> (23) <i>K. pneumonia</i> (2)	肺炎 (18)、菌血症 (15)、尿路感染症 (6)、腹腔内感染症 (6)、髄膜炎 (3)、カテーテル関連感染症 (2)、手術部位感染症 (2)、皮膚・皮下組織感染症 (1)、感染部位不明 (1)	4.5MIU/日 1 日 2 回 平均 21.3 日間 投与	67% (36/54 例)	不明
F6	43	<i>P. aeruginosa</i> (35) <i>A. baumannii</i> (8)	肺炎 (38、うち 32 例は VAP)、菌血症 (15)、カテーテル関連感染症 (22)、尿路感染症 (10)、軟部組織感染症 (5)、中枢神経系感染症 (1)	9MIU/日 1 日 3 回 平均 18.6 日間 投与	74% (32/43 例)	67% (29/43 例)
F7	55	<i>Acinetobacter spp.</i> (36) <i>P. aeruginosa</i> (19)	VAP (29)、原発性菌血症 (9)、尿路感染症 (10)、その他の感染症 (7)	5mg/kg/日 1 日 3 回 13 日間投与	15% (8/55 例)	不明
	130	<i>Acinetobacter spp.</i> (69) <i>P. aeruginosa</i> (61)	VAP (86)、原発性菌血症 (25)、尿路感染症 (11)、その他の感染症 (8)	コリスチン以外の抗菌薬 13 日間投与	17% (22/130 例)	不明
F8	27	<i>P. aeruginosa</i> (17) <i>A. baumannii</i> (12) <i>K. pneumonia</i> (5) <i>E. coli</i> (4)	VAP (9)、尿路感染症 (7)、手術部位感染症 (4)、腹膜炎 (3)、腹部感染症 (1)、蜂巣炎 (1)、骨髄炎 (1)、カテーテル関連感染症 (1)	6MIU/日 1 日 3 回 平均 13.9 日間 投与	85% (23/27 例)	不明

	例数	菌種 (例数)	感染症名 (例数)	コリスチン又は併用薬の用法・用量 ^{a)}	臨床効果	微生物学的効果
F9	14	<i>A. baumannii</i> (5) <i>P. aeruginosa</i> (9) <i>K. pneumoniae</i> (2) <i>S. maltophilia</i> (1)	肺炎 (6)、尿路感染症 (4)、腹部感染症 (2)、 脊椎椎間板炎 (1)、菌血症 (1)	4.6MIU/日 平均 14.2 日間 投与	86% (12/14 例)	不明
	57	<i>A. baumannii</i> (32) <i>P. aeruginosa</i> (16) <i>K. pneumoniae</i> (7) <i>E. cloacae</i> (1) <i>E. coli</i> (1) None (1)	肺炎 (23)、尿路感染症 (3)、腹部感染症 (5)、脊椎椎間板炎 (1)、手術部位感染症 /皮膚軟部組織感染症 (3)、菌血症 (16)、 カテーテル関連感染症 (5)、エンピリック 投与 (1)	本薬 5.5MIU/ 日及びメロペ ネム 4.8g/日 平均 17.8 日間 投与	68% (39/57 例)	不明
F10	78	<i>A. baumannii</i> (43) <i>P. aeruginosa</i> (35)	肺炎 (61)、尿路感染症 (6)、原発性血流 感染症 (9)、髄膜炎 (2)	7.5-15×10 ⁴ IU /kg/日 1 日 3 回 平均 9.3 日間 投与	77% (60/78 例)	不明
F11	60	<i>A. baumannii</i> (31) <i>P. aeruginosa</i> (29)	VAP (60)	6MIU/日 1 日 3 回 平均 9.5 日間 投与	75% (45/60 例)	不明
	60	<i>A. baumannii</i> (37) <i>P. aeruginosa</i> (23)	VAP (60)	イミペネム 2g/日 1 日 4 回 平均 8.9 日間 投与	72% (43/60 例)	不明
F12	78	<i>A. baumannii</i> (71) <i>P. aeruginosa</i> (7)	肺炎 (54)、菌血症及び又はカテーテル関 連感染症 (9)、腹腔内感染症 (5)、尿路感 染症 (4)、皮膚・軟部組織感染症 (5)、副 鼻腔炎 (1)	2.08mg/kg/日 1 日 2 回 平均 11.9 日間 投与	81% (63/78 例)	95% (74/78 例)
	15	<i>A. baumannii</i> (12) <i>P. aeruginosa</i> (3)	—	コリスチン以 外の抗菌薬	27% (4/15 例)	0% (0/15 例)
F13	31	<i>P. aeruginosa</i> (31)	菌血症 (14)、肺炎 (17)	5mg/kg/日 1 日 2~4 回 20 日間投与	52% (16/31 例)	48% (15/31 例)
	64	<i>P. aeruginosa</i> (64)	菌血症 (22)、肺炎 (30)、尿路感染症 (7)、 創傷感染症 (5)	β-ラクタム又 はキノロン 20 日間投与	34% (22/64 例)	41% (26/64 例)
F14	14	<i>P. aeruginosa</i> (11) <i>A. baumannii</i> (3)	血流感染症 (14)	4.74mg/kg/日 平均 15.8 日間 投与	79% (11/14 例)	不明
F15	60	<i>P. aeruginosa</i> (14) <i>Acinetobacter spp.</i> (30) <i>K. pneumoniae</i> (8) <i>Enterobacter spp.</i> (6) <i>E. coli</i> (1) <i>S. maltophilia</i> (1)	肺炎 (36)、腹腔内感染症 (6)、尿路感染 症 (5)、手術部位感染症 (4)、原発性菌血 症 (3)、カテーテル関連感染症 (2)、気管 気管支炎 (2)、髄膜炎 (1)、軟部組織感染 症 (1)	3-6×10 ⁴ IU/kg/ 日 20 日間投与	72% (43/60 例)	55% (22/40 例)
F16	7	<i>A. baumannii</i> (3) <i>P. aeruginosa</i> (3) <i>K. pneumoniae</i> (2)	下気道感染症 (4)、下気道感染症及び菌血 症 (1)、菌血症 (1)、経験的投与 (1)	6.25×10 ⁴ IU/kg/ 日 1 日 3 回 10 日間投与	100% (7/7 例)	100% (6/6 例)
F17	121	<i>P. aeruginosa</i> (121)	気管支感染症 (59)、肺炎 (20)、菌血症 (16)、 尿路感染症 (13)、皮膚・軟部組織感染症 (11)、耳炎 (1)、関節炎 (1)	3.125-6.25 ×10 ⁴ IU/kg/日 1 日 3 回 15 日間投与	72% (87/121 例)	35% (31/89 例)
F18	45	<i>Acinetobacter spp.</i> (26) <i>Pseudomonas spp.</i> (20)	熱傷膿創 (19)、熱傷創傷感染症 (14)、カ テーテル関連菌血症 (3)、肺炎 (3)、骨髄 炎 (3)、尿路感染症 (2)、菌血症 (1)	5mg/kg/日 1 日 4 回 25 日間投与	98% (44/45 例)	不明
F19	17	<i>P. aeruginosa</i> (10) <i>A. baumannii</i> (7)	VAP (14)、カテーテル関連敗血症 (1)、 皮膚・軟部組織感染症 (2)	5- 7.5×10 ⁴ IU/kg/ 日 1 日 3 回 平均 23.1 日間 投与	76% (13/17 例)	不明

	例数	菌種 (例数)	感染症名 (例数)	コリスチン又は併用薬の用法・用量 ^{a)}	臨床効果	微生物学的効果
F20	115	<i>A. baumannii</i> (85) <i>P. aeruginosa</i> (38) <i>E. coli</i> (8) <i>K. pneumoniae</i> (7)	下気道感染症 (82)、原発性菌血症 (14)、 尿路感染症 (10)、その他の感染症 (9)	5mg/kg/日	51% (59/115 例)	21% (24/115 例)
F21	258	<i>A. baumannii</i> (170) <i>P. aeruginosa</i> (68) <i>K. pneumoniae</i> (18) <i>E. cloacae</i> (1) <i>S. maltophilia</i> (1)	肺炎 (155)、菌血症 (33)、腹腔内感染症 (22)、カテーテル関連感染症 (16)、その 他の感染症 (32)	平均 17.9 日間 投与	79% (204/258 例)	不明
F22	43	<i>A. baumannii</i> (31) <i>K. pneumoniae</i> (7) <i>P. aeruginosa</i> (5)	VAP (43)	9MIU/日 1 日 3 回 (静 注) 平均 10 日間 投与	60% (26/43 例)	50% (17/34 例)
	43	<i>A. baumannii</i> (35) <i>K. pneumoniae</i> (5) <i>P. aeruginosa</i> (3)	VAP (43)	9MIU/日 1 日 3 回 (静 注) 及び 66.7mg/日 1 日 2 回 (吸 入) 13 日間投与	74% (32/43 例)	45% (19/42 例)
F23	26	<i>P. aeruginosa</i> (26)	敗血症 (26)	9MIU/日 1 日 3 回 13 日間投与	77% (20/26 例)	不明
	26	<i>P. aeruginosa</i> (26)	敗血症 (26)	セフェピム、 ピペラシリン/ タゾバクタム 又はメロペネ ム	65% (17/26 例)	不明
F25	28	<i>A. baumannii</i> (13) <i>K. pneumoniae</i> (13) <i>P. aeruginosa</i> (2)	血流感染症 (18)、VAP (10)	初回 : 9MIU 以降 : 4.5MIU 12 時間ごと	82% (23/28 例)	61% (17/28 例)
F26	87	<i>A. baumannii</i> (52) <i>P. aeruginosa</i> (16) <i>A. baumannii</i> + <i>P. aeruginosa</i> or <i>K. pneumoniae</i> (7) <i>K. pneumoniae</i> (1)	VAP (49)、血流感染症 (9)、VAP 及び血 流感染症 (18)、敗血症 (8)、その他の感 染症 (3) [中枢神経系感染症、軟部組織感 染症、腹膜炎]	平均 17.2 日間 投与	80% (70/87 例)	78% (68/87 例)
F27	94	<i>A. baumannii</i> (85) <i>P. aeruginosa</i> (9)	肺炎 (81)、血流感染症 (9)、皮膚・軟 部組織感染症 (2)、腹腔内感染症 (2)	6-9MIU/kg/日	不明	59% (55/94 例)
F28	21	<i>A. baumannii</i> (21)	VAP (21)	2.5~5.0mg/kg/ 日 1 日 3 回 平均 14.7 日間 投与	57% (12/21 例)	不明
	14	<i>A. baumannii</i> (14)	VAP (14)	イミペネム/シ ラストチン 2 ~3g/日 平均 13.2 日間 投与	57% (8/14 例)	不明
F29	12	<i>A. baumannii</i> (12)	不明	92mg/kg/日 平均 10.9 日間 投与	不明	91% (10/11 例)

	例数	菌種 (例数)	感染症名 (例数)	コリスチン又は併用薬の用法・用量 ^{a)}	臨床効果	微生物学的効果
F30	15	<i>A. baumannii</i> (15)	VAP (15)	9MIU/日 1日3回 平均9.2日間投与	73% (11/15 例)	67% (10/15 例)
	13	<i>A. baumannii</i> (13)	VAP (13)	アンピシリン/ スルバクタム 27g/日 1日3回 平均9.9日間投与	77% (10/13 例)	62% (8/13 例)

提出された海外臨床試験報告のうち、臨床効果及び微生物学的効果の記載がないものは除外。

VAP：人工呼吸器関連肺炎

a) コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム 10⁶ IU (MIU) は、コリスチン (力価) として 34mg。

表 18 国内症例報告 (有効性)

論文	症例	菌種	基礎疾患	感染症名	1日投与量 投与方法	有効性
J1	19歳 女性	<i>P. aeruginosa</i>	嚢胞性線維症	慢性気管 支炎	100mg/日、1日 3回、約7日間 投与	有効 (解熱、白血球数低下、C 反 応性タンパク低下) 本剤の中止により再燃するが、再 投与にて軽快、計 11 回投与。
J4	74歳 男性	<i>P. aeruginosa</i>	急性骨髄性白血 病 (発熱性好中 球減少症)	副鼻腔炎、 眼窩蜂巣 炎及び肺 炎 (FN)	150~450mg/日 1日1~3回 (途中減量) 22日間投与	セフェピム、メロペネム等に無効 な肺炎、本剤投与にて肺炎改善、 解熱、C 反応性タンパク低下
J5	68歳 男性	<i>P. aeruginosa</i>	慢性閉塞性肺疾 患及び大腸癌	肺炎	記載なし 7日間投与	肺炎軽快 (解熱、白血球数低下、 C 反応性タンパク低下)
J6	66歳 男性	<i>P. aeruginosa</i>	急性型成人 T 細 胞性白血病	肺炎及び 敗血症	150mg/日 メロペネム併用 10日間投与	肺炎、敗血症改善
J7	49歳 男性	<i>A. baumannii</i>	左被殻出血	術後髄膜 炎、硬膜下 膿瘍、脳膿 瘍	200mg/日静注 10mg/日髄注 10mg/日皮下 29日間投与	有効

提出された国内症例報告のうち、学術講演会抄録については除外。

また、他剤 (アミノグリコシド系抗菌薬、β-ラクタム系抗菌薬、キノロン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬等) と本薬と併用投与時の海外臨床報告において、本剤単独投与時と他剤との併用時の有効率について、差異は認められておらず (表 19)、本剤併用投与及び本剤単独投与において、一定の有効性は期待できると考える。

表 19 単独投与と併用投与における臨床効果 (海外臨床報告)

	本薬単独投与	他剤との併用時
F2	60% (6/10 例)	アミカシン又はβラクタム系抗菌薬 62% (8/13 例)
F9	86% (12/14 例)	メロペネム 68% (39/57 例)
F12	85% (28/33 例)	バンコマイシン、アミノグリコシド系抗菌 薬、メトロニダゾール、 又はカルバペネム系抗菌薬 78% (35/45 例)
F17	73%	アミノグリコシド系抗菌薬 72% βラクタム系抗菌薬 72% キノロン系抗菌薬 75% カルバペネム系抗菌薬 66%
F21	83% (30/36 例)	メロペネム 83% (135/162 例) ピペラシリン/タゾバクタム 65% (11/17 例) アンピシリン/スルバクタム 75% (9/12 例) その他 61% (19/31 例)

なお、海外臨床報告に基づく疾患名ごとの本薬の有効性は、表 20 のとおりであり、敗血症、呼吸器感染症又は腹腔内感染症に対して本剤は良好な成績であったことが報告されている。

表 20 疾患ごとに対する本剤の有効率（海外臨床報告）

海外臨床試験文献で記載された感染症疾患名	通知 ^{a)} に該当する疾患名	有効率 ^{b)}
血流感染症、原発性血流感染症、菌血症、原発性菌血症、カテーテル関連菌血症、敗血症、カテーテル関連敗血症、カテーテル関連感染症	敗血症	71 (110/155)
肺炎、人工呼吸器関連肺炎	肺炎	67 (220/327)
下気道感染症、気管気管支炎、気管支感染症	急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染	60 (85/141)
尿路感染症	腎盂腎炎、膀胱炎	80 (47/59)
腹膜炎、腹腔内感染症、腹部感染症	腹膜炎、腹腔内膿瘍	75 (15/20)
皮膚・皮下組織感染症、軟部組織感染症、皮膚・軟部組織感染症、蜂巣炎	深在性皮膚感染症、慢性膿皮症	73 (11/15)
熱傷、創傷感染症、熱傷創傷感染症、熱傷創創、手術部位感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	73 (8/11)
中枢神経系感染症、髄膜炎	化膿性髄膜炎	80 (8/10)
耳炎、中耳炎	外耳炎、中耳炎	100 (2/2)
関節炎	関節炎	100 (1/1)
骨髄炎、脊椎椎間板炎	骨髄炎	100 (1/1)

% (例数)

a) 「医療用医薬品再評価結果 平成 16 年度（その 3）について」厚生労働省医薬食品局長通知薬食発第 0930002 号（平成 16 年 9 月 30 日付け）

b) 全ての文献で疾患ごとの有効性が算出されていないため、疾患ごとの有効性が確認可能な文献をもとに算出。

これらの結果は、重症感染症患者である多剤耐性のグラム陰性桿菌感染症に対する治療薬としての本剤の有効性を支持する結果と判断した。

以上の国内外の臨床報告及び国内外の成書や診療ガイドラインで MDRP や多剤耐性 *Acinetobacter* 属等の多剤耐性のグラム陰性桿菌感染症に対する治療薬として、本薬の注射剤が推奨されており、報告された成績を踏まえると、本剤の有効性は期待できると考える。

なお、リファンピシン、カルバペネム系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬、スルバクタム製剤等との併用に関して、*in vitro* で他剤との併用により相乗効果が認められることが報告されていることから⁹⁷⁾、医療現場での治療に際しては、原因菌の感受性を確認することで、本剤以外の他系統の抗菌薬との併用療法の可能性を検討し、患者の状態、副作用、複数菌感染の有無等を考慮した上で単独投与か併用投与を選択することが望ましいと考える。

機構は、本剤の多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症に対する有効性について、以下のように考える。

国内外の成書や診療ガイドラインにおいて本薬の使用が推奨されており、国内外における公表文献データによると、検討例数が限定的である疾患も認められるものの、敗血症等の重症感染症に対する本薬注射剤の有効性は示されていること、及び多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症患者に対して本剤の有効性は期待できると考える。

なお、本薬単独投与時と他剤との併用時の有効率に差が認められなかった報告がある一方で、他剤との併用により相乗効果が認められることも報告されていること⁹⁷⁾、及び複数菌感染時では感受性が保持されている他剤との併用が有用な場合も想定されることから、医療現場においては、原因菌に対する本薬及び他剤の感受性を確認した上で、本剤投与の可否や他剤との併用の可能性を検討することが重

⁹⁷⁾ Biswas S et al, *Expert Rev Anti Infect Ther*, 10: 917-934, 2012

要であり、本剤の適正使用に関する方策について、医療現場に周知する必要があると考える。

また、日本人患者に対する本剤投与時の情報は限定的であることから、他剤との併用投与時を含め、本剤の有効性について、製造販売後において情報収集し、得られた情報については速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(4) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下の検討を行った結果、腎毒性及び神経毒性の発現について注意が必要であるものの、医療現場において本剤投与時に適切な患者選択、腎機能に対するモニタリング等が行われることを前提として、本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、日本人の多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症患者に対する投与経験は限られていることから、製造販売後は本剤の安全性についての情報を収集し、医療現場へ適切に情報提供を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

1) 国内第 I 相試験及び国内症例報告に基づく安全性の評価

申請者は、国内第 I 相試験及び国内症例報告を踏まえて、日本人に対する本剤の安全性について、以下のように説明している。

日本人健康成人を対象に実施した第 I 相試験（LOC114490 試験）では、本剤群の 4/15 例（単回投与）及び 8/14 例（反復投与）に有害事象が認められ、このうちそれぞれ 1 例及び 7 例が本剤と因果関係がある事象と判定されたが、全ての事象は軽度であった。また、死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値については、本剤の反復投与により、尿中総タンパク（クレアチニン補正值）及び尿中 β -D-N アセチルグルコサミニダーゼ（以下、「NAG」）（クレアチニン補正值）の増加が認められたが、投与終了後に回復が認められた（表 21 及び表 22）。これらは本剤による腎臓に対する軽度の障害によるもので可逆的な変化であると考ええる。

表 21 尿中総タンパク（クレアチニン補正值）

	反復投与					投与終了後			
	第 1 日目		第 2 日目		第 3 日目				
	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	12 時間	24 時間	36 時間	48 時間
プラセボ (6 例)	5.56 ±1.71	6.25 ±1.06	8.68 ±4.35	5.20 ±0.99	6.30 ±1.69	7.20 ±2.43	8.93 ±5.56	7.04 ±3.87	7.18 ±1.71
本剤 (14 例)	5.50 ±2.03	16.79 ±11.51	7.62 ±3.21	29.83 ±30.79	31.59 ±45.88	31.91 ±35.41	13.80 ±11.29	17.04 ±8.88	12.40 ±15.00

平均値 ± 標準偏差

表 22 尿中 NAG 値（クレアチニン補正值）

	反復投与					投与終了後			
	第 1 日目		第 2 日目		第 3 日目				
	1 回目	2 回目	1 回目	2 回目	1 回目	12 時間	24 時間	36 時間	48 時間
プラセボ (6 例)	1.46 ±0.74	0.65 ±0.27	0.70 ±0.37	0.86 ±0.42	0.79 ±0.45	0.77 ±0.49	1.11 ±0.75	0.60 ±0.45	0.97 ±0.47
本剤 (14 例)	1.14 ±0.73	0.63 ±0.18	0.86 ±0.57	2.62 ±3.34	4.03 ±5.03	3.04 ±2.77	2.74 ±1.71	3.50 ±6.71	1.95 ±1.15

平均値 ± 標準偏差

また、国内報告における本薬の安全性は、表 23 のとおりであった。いずれも海外でも報告されてい

る事象であり、他に新たな有害事象は報告されていない。

表 23 国内症例報告（安全性）

文献	本剤の用法・用量	認められた事象（例数）	転帰
J1	100mg/日、1日3回、約7日間投与	腎機能障害及び神経毒性はなし	—
J2	100mg/日、1日3回、13日間投与	記載なし	—
J3	用量不明、筋注及び髄注	記載なし	—
J4	150～450mg/日、1日1～3回（途中減量）、22日間投与	クレアチニン値上昇（2.0mg/dL）	回復
J5	用量の記載なし、7日間投与	記載なし	—
J6	150mg/日、10日間	クレアチニン値上昇	回復
J7	200mg/日静注、10mg/日髄注、10mg/日皮下注、29日間投与	BUN（41.7mg/dL）及びクレアチニン値上昇（2.34mg/dL）	記載なし
J9	記載なし	腎機能障害及び神経毒性はなし（2）	—
J10	150～300mg/日、1日2回、28日間投与	クレアチニン値上昇（1.19mg/dL）	記載なし
J11	記載なし	記載なし	—
J12	150mg/日、5日間投与	記載なし	—
J13	140mg/日静注、10mg/日髄注、14日間投与	腎機能障害及び神経毒性はなし	—
J14	300mg/日、1日2回、14日間投与	腎機能障害及び神経毒性はなし	—
J15	2.5mg/kg/日、1日2～3回	BUN及びクレアチニン値上昇（1）、味覚障害（1）	ともに回復

なお、本薬に特徴的な事象である腎機能障害及び神経毒性以外の事象として、米国及び英国の添付文書において、消化器不調、全身性そう痒、蕁麻疹、発疹、呼吸窮迫、無呼吸、発熱、過敏性反応（皮疹等）、注射部位反応等の発現について注意喚起されていることから、本邦においても同様に添付文書で注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅰ相試験（LOC114490試験）において認められた事象はいずれも軽度であり、特段の問題はないことを確認した。ただし、腎機能障害を示唆する臨床検査値の変動（尿中総タンパクの増加及び尿中NAGの増加）が認められていること、及び国内報告においてもコリスチンに特徴的な腎機能障害が認められていることから、以降の項において海外臨床試験報告等の情報も含めて本剤投与時の腎機能障害及び神経毒性について検討することとする。なお、海外添付文書で記載されている他の事象についても注意喚起するとの対応について特段の問題はないと考える。

2) 腎機能障害について

申請者は、本薬を投与したときの腎機能障害の発現について、以下のように説明している。

海外では、多剤耐性 *P. aeruginosa* 及び多剤耐性 *A. baumannii* 感染症患者に対して本薬が投与された報告（表 14, F10）において、13.5%（7/52 例）に腎機能障害⁹⁸⁾が認められ、多剤耐性 *P. aeruginosa* 及び *A. baumannii* 感染症患者に対して本薬が投与された報告（表 14, F27）において、投与開始時に腎機能が正常であった患者の 23.6%（13/55 例）に腎機能障害が認められたものの、致死率と慢性腎不全又は腎機能障害の有無に関連は認められなかった。さらに、血清クレアチニン値が経時的に測定された報告（表 14, F24）では、入院時、本薬投与前及び本薬投与終了後の血清クレアチニン値（平均値）は、それぞれ 1.33mg/dL、1.04mg/dL 及び 1.34mg/dL であり、本薬投与による血清クレアチニン値の上昇は認められなかったが、本薬を 4 週間以上投与した報告（表 14, F4）では、本薬投与中の血清クレアチニン値の最大値（中央値）は 0.85mg/dL で、治療開始前に比べて高かった。

⁹⁸⁾ クレアチニン>150μmol/L、又は BUN>10mmol/L

一方、他剤と比較した報告として、イミペネム/シラスタチンとの比較（表 14, F28）において、腎機能障害発現割合は本薬群 24%（5/21 例）、イミペネム/シラスタチン投与群 42%（6/14 例）であり、多剤耐性 *P. aeruginosa* 及び多剤耐性 *A. baumannii* 感染症患者 78 例における報告（表 14, F12）では、腎機能障害は本薬投与患者で 30.8%（24/78 例）、本薬以外の抗菌薬治療患者で 66.7%（10/15 例）に認められており、本薬投与患者の方が腎機能障害の発現割合が低く、これらの腎機能障害は全て軽度かつ可逆的であった。

なお、比較的多くの本薬投与例が集積（258 例）された報告（表 14, F21）では、本薬の平均投与量は明確ではないが最高 300mg/日が投与されており、腎機能障害の発現割合は 10%（26/251 例）であったが、本薬の 1 日平均投与量や総投与量等と腎機能障害の発現との関連は報告されていない。

1960～1970 年代は本薬投与時の腎機能障害の発現割合は高く（20～30%）⁹⁹⁾、これまでに多くの国内外の診療ガイドライン及び成書において副作用として腎機能障害が記載されている（「＜提出された資料の概略＞（2）国内外の診療ガイドライン及び成書」の項参照）。腎機能障害の発現割合が高かった要因として、1970 年代に実施された試験における本薬の用量は、1.1～17mg/kg/日であり、投与量は腎不全患者においても調節されていなかったこと、及び腎機能障害が発現した後も投与は中止されなかったことが報告されている¹⁰⁰⁾。しかしながら、近年では、本薬の用法・用量に関して、投与前及び投与中に腎機能に応じた投与量の調節や頻回な腎機能のモニタリングが実施されていること、入院重症感染症患者に対する補液等の支持療法の改善がなされていること等により、腎機能障害の発現が減少していることも報告されており¹⁰¹⁾、これらの対策を行うことにより、腎機能障害発現のリスクを低下させ、本剤を使用することは可能と考える。なお、本申請に用いた海外臨床試験の報告論文の併合データにおける腎機能障害の発現割合（範囲）は 14%（0～46%）であり、腎機能障害の定義が各論文で統一されておらず発現割合にばらつきはあるものの、全体的に過去の報告に比べ低い値であった。

医療現場における本剤投与時の腎機能障害の早期発見及び対策について、コリスチンの適正使用に関する指針¹⁰²⁾においては、「腎障害の発現には十分配慮すること。3～5 日ごとに、クレアチニン、血中尿素窒素、尿検査等を実施し、eGFR（推算糸球体濾過量）を算出し判断すること。」と記載されており、本剤投与中では腎機能に関する検査を 3～5 日ごとに実施することが望ましいこと、及び腎機能異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮することを本剤の添付文書において注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

腎機能障害について、近年、発現割合は低下傾向にあるものの、海外の報告においてこれらの発現頻度が高く、多くの国内外のガイドラインや成書において副作用として記載されていることから、本剤の投与により腎機能障害が発現することについて適切に注意喚起を行い、投与中は腎機能に関する検査を頻回に実施し、腎機能障害の発現を注意深く観察し、発現時には減量等の適切な処置を行う必要があると考える。また、「（3）有効性について」の項で検討したように、本剤と他剤との併用投与

⁹⁹⁾ Fekety FR Jr et al, *Ann Intern Med*, 57: 214-229, 1962、Olesen S and Madsen PO, *Curr Ther Res Clin Exp*, 9: 283-287, 1967、Baines RD Jr and Rifkind D, *JAMA*, 190: 278-281, 1964、Koch-Weser et al, *Ann Intern Med*, 72: 857-868, 1970

¹⁰⁰⁾ Falagas ME and Kasiakou SK, *Crit Care*, 10: R27, 2006

¹⁰¹⁾ Arnold TM et al, *Am J Health Syst Pharm*, 64: 819-826, 2007、Falagas ME and Kasiakou SK, *Clin Infect Dis*, 40: 1333-1341, 2005、Falagas ME and Kasiakou SK, *Crit Care*, 10: R27, 2006、Kwa AL et al, *Ann Acad Med Singapore*, 37: 870-883, 2008

¹⁰²⁾ 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編, *日化療会誌*, 60: 446-468, 2012

も想定されるが、アミノグリコシド系抗菌薬は腎機能障害が特徴的な有害事象であることから、アミノグリコシド系抗菌薬との併用投与の判断は慎重に行う必要がある等、本剤及び併用薬剤の安全性プロファイルを十分に理解した上で投与することが重要であり、医療現場に対する注意喚起及び適正使用の推進が必要と考える。

なお、腎機能障害患者に対する用法・用量については、「(6) 用法・用量について」の項で議論する。

3) 神経毒性について

申請者は、本剤投与による神経毒性の発現について、以下のように説明している。

多剤耐性 *P. aeruginosa* 及び多剤耐性 *A. baumannii* 感染症患者 78 例に対して本薬が投与された海外報告（表 14, F10）において、神経毒性としてびまん性の筋力低下が 1.3%（1/78 例）に認められたが、退院後 1 カ月以内に回復した。また、電気生理学的検査が実施された報告（表 14, F28）において、本薬が投与された 50%（6/12 例）の患者に重症疾患多発ニューロパチーの徴候が認められたが、神経筋遮断に至った症例は認められず、イミペネム/シラスタチン投与患者でも 40%（2/5 例）に重症疾患多発ニューロパチーの徴候が認められたとの海外報告がある。なお、電気生理学的検査を実施した報告（表 14, F28）を除いて、本申請に用いた海外臨床試験を併合した本薬投与における神経毒性の発現割合（範囲）は 1%（0～5%）であり、その多くは軽度かつ可逆的であった。

国内外の成書及び診療ガイドラインにおいて、本薬投与時の神経毒性として、重症疾患多発ニューロパチー、四肢知覚異常、視力低下、難聴、めまい、運動失調等が副作用として記載されているが、これらの事象の多くは可逆的であること、重大な神経毒性は神経筋遮断によるもので、呼吸筋に作用して呼吸不全、無呼吸に至ることもあるとの記載がある¹⁰³⁾。

神経毒性については、1970 年代に実施された臨床試験では、本薬の用量は現在の推奨用量より高く（1.1～17mg/kg/日）、投与量は腎不全時においても調節されていなかったこと、腎機能障害の発現後も投与は中止されなかったと考えられること、神経毒性を引き起こす神経筋遮断作用のあるジブカイン塩酸塩¹⁰⁴⁾ や筋弛緩薬、麻薬、鎮静剤、麻酔薬又はコルチコステロイドの併用が、神経毒性の発現頻度が高かった要因と考えられる¹⁰⁵⁾。

以上より、腎機能が低下した場合には腎排泄能低下によりコリスチンの血中濃度が上昇し、神経毒性を起こす可能性が高くなることから、腎機能障害患者に対して減量を考慮する等の投与量を適切に設定することにより、神経毒性発現のリスクを低下させることが可能と考える。

機構は、以下のように考える。

神経毒性について、近年、発現割合は低下傾向にあることは理解するが、神経毒性は重篤な場合に呼吸不全や無呼吸に至ることもあること、並びに多くの国内外の診療ガイドライン及び成書においても注意喚起がなされていることから、神経毒性の発現について適切に注意喚起を行う必要があると考える。なお、腎機能の低下によりコリスチンの血中濃度が上昇し、神経毒性を起こす可能性が高まることは否定できないと考えることから、腎機能障害に関する対応と同様に、投与前及び投与中の腎機能検査並びに腎機能障害発現時における適切な処置が重要と考える。

¹⁰³⁾ ワシントンマニュアル（第 12 版）, 542, 2011、*Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition*, 470, 2010

¹⁰⁴⁾ Fekety FR Jr et al, *Ann Intern Med*, 57: 214-229, 1962

¹⁰⁵⁾ Falagas ME and Kasiakou SK, *Crit Care*, 10: R27, 2006

(5) 効能・効果について

機構は、国内外の診療ガイドライン、成書、公表文献等において、本薬の有効性及び安全性が示されたと判断することは可能と考えること（「(3) 有効性について」及び「(4) 安全性について」の項参照）、類薬における効能・効果、並びに以下の検討を踏まえ、本剤の効能・効果を下記のとおり設定することが適切と判断した。

(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、多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性桿菌
ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

(適応症)

~~上記適応菌種による各種感染症~~

(申請時から下線部追加、取り消し線部削除)

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

1) 適応菌種について

本申請における本剤の適応菌種は「コリスチンに感性の多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性桿菌」である。

申請者は、「多剤耐性」の定義について、以下のように説明している。

国内において、「多剤耐性」の定義は、表 24 のとおり提唱されている。

表 24 国内における「多剤耐性」の定義

出典	記載の概要
国立感染症研究所 ¹⁰⁶⁾	シプロフロキサシンやレボフロキサシン等のフルオロキノロン系抗菌薬やイミペネム等のカルバペネム系抗菌薬、アミカシン等のアミノ配糖体系抗菌薬の三系統の抗菌薬に耐性を獲得した株を「多剤耐性緑膿菌」とする場合が多い。
日本感染症学会 ¹⁰⁷⁾	多剤耐性 <i>Acinetobacter</i> について、MIC がイミペネム $\geq 16\mu\text{g/mL}$ 、かつアミカシン $\geq 32\mu\text{g/mL}$ 、かつシプロフロキサシン $\geq 4\mu\text{g/mL}$ であるもの（ただし、上記と異なるカルバペネム系抗菌薬、あるいはフルオロキノロン系抗菌薬において同様に耐性を示す結果が得られた場合にも多剤耐性 <i>Acinetobacter</i> と判断する）。
感染症法	薬剤耐性 <i>P. aeruginosa</i> 感染症及び薬剤耐性 <i>Acinetobacter</i> 感染症を 5 類感染症として報告対象としているが、いずれも「広域 β -ラクタム剤、アミノ配糖体、フルオロキノロンの 3 系統の薬剤に対して耐性を示す」菌株と定義。
厚生労働省の院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) ¹⁰⁸⁾	多剤耐性 <i>P. aeruginosa</i> 及び多剤耐性 <i>Acinetobacter</i> 属について、カルバペネム系抗菌薬 ¹⁰⁹⁾ が耐性、アミノグリコシド系抗菌薬が微量液体希釈法で耐性、又はディスク拡散法で耐性、及びフルオロキノロン系抗菌薬 ¹¹⁰⁾ が耐性の全ての基準を満たす菌株と定義。

¹⁰⁶⁾ <http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/433-mdr-pa.html> <2014 年 12 月>

¹⁰⁷⁾ http://www.kansensho.or.jp/mrsa/pdf/110318_mdra.pdf <2014 年 12 月>

¹⁰⁸⁾ http://www.nih-janis.jp/section/standard/drugresistancestandard_ver3.0_20141215.pdf <2015 年 1 月>

¹⁰⁹⁾ イミペネム/シラスタチン、メロペネムのいずれか

¹¹⁰⁾ ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、シプロフロキサシン及びガチフロキサシンのいずれか。

海外においては、European Center for Disease prevention and Control (ECDC) 及び Centers for Disease Control and Prevention (CDC) が「多剤耐性」に関して、multidrug-resistant (MDR)、extensively drug-resistant (XDR) 及び pandrug-resistant (PDR) の3種類の分類を提唱している¹¹¹⁾。

機構は、「多剤耐性」について、現時点では、一致した定義は存在しておらず、医療現場において本剤の使用を考慮する判断基準が明確ではないと考える。また、コリスチンに自然耐性を示すグラム陰性桿菌として、*Burkholderia* 属、*Neisseria* 属、*Proteus* 属、*Serratia* 属、*Providencia* 属等が知られている¹⁰²⁾ ことを踏まえると、適応菌種として「その他の多剤耐性グラム陰性桿菌」と記載した場合、本剤の投与対象が適切に選択されない可能性もあることから、本剤の適応菌種について再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

適応菌種について、国内外の診療ガイドライン及び成書において、多剤耐性 *P. aeruginosa* 感染症及び多剤耐性 *A. baumannii* 感染症の治療薬として本薬の使用が推奨されている（「＜提出された資料の概略＞（2）国内外の診療ガイドライン及び成書」の項参照）。

また、*P. aeruginosa*、*Acinetobacter* 属のコリスチンに対する感受性は、国内外の感受性試験で確認されており、主に海外において KPC、NDM-1 又は MBL 産生菌を含め *E. coli*、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、*Citrobacter* 属のコリスチンに対する感受性についても確認されている（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、1）*in vitro* 試験」の項参照）。

海外における臨床報告に基づく、*P. aeruginosa*、*Acinetobacter* 属、*E. coli*、*Klebsiella* 属及び *Enterobacter* 属に対する本剤の有効性については、以下のように考える。

多剤耐性 *P. aeruginosa*（混合感染を含む）に関する報告では、本薬の有効率は 71%（1023/1446 例）（25 試験を併合）、微生物学的効果は 57%（393/689 例）（13 試験を併合）であり¹¹²⁾、多剤耐性 *Acinetobacter* 属では有効率は 64%（23/36 例）（2 試験を併合）、微生物学的効果は 77%（20/26 例）（2 試験を併合）であった¹¹²⁾。また、*E. coli* 感染症については 4 報告（表 14, F8、F9、F15、F20）で患者 14 例に本薬が投与され、そのうち 1 報（F20）では *E. coli* 感染症患者 2 例が有効、6 例が効果不良と報告されている。*Klebsiella* 属については、混合感染を除く 11 報告（表 14, F4、F5、F8、F9、F15、F16、F20、F21、F22、F25、F26）で *K. pneumoniae* 感染症患者 79 例に本薬が投与されており、そのうち 1 報（表 14, F5）では *K. pneumoniae* に対する本薬の臨床効果が 50%（1/2 例で有効）、もう 1 報（表 14, F20）では *K. pneumoniae* 感染症患者 6/7 例が有効と報告されている。*Enterobacter* 属による感染症について、*Enterobacter* 属に限定した臨床効果は確認できなかったが、4 報告（表 14, F4、F9、F15、F21）で計 9 例に本薬が投与されており一定の臨床効果は確認されていると考える。また、その他の海外臨床報告で NDM 産生 *E. cloacae* 及び MBL 産生 *E. cloacae* による感染症に対する本薬の有効性が確認されている¹¹³⁾。*Citrobacter* 属について、臨床報告は十分ではないものの、*Citrobacter* 属に対する本薬の

¹¹¹⁾ 定義は以下のとおり（Magiorakos AP et al, *Clin Microbiol Infect*, 18: 268-281, 2012）。

MDR：3 系統以上の抗菌薬に対して、それぞれ 1 剤以上に耐性を示す

XDR：1 又は 2 系統以外の全ての抗菌薬に対してそれぞれ 1 剤以上に耐性を示す

PDR：全ての抗菌薬に対して耐性を示す

¹¹²⁾ 提出された資料（表 14）において、原因菌に関して、多くの場合混合感染しており、それらの菌種別解析は実施されていないことから、MDRP を含む報告とそれ以外の報告（*Acinetobacter* 属）に分けて、有効率を算出したと申請者より説明されている。

¹¹³⁾ Rogers BA et al, *Microbial Drug Resistance*, 19: 100-103, 2013、Tascini C et al, *MINERVA ANESTESIOLOGICA*, 74: 47-49, 2008

抗菌活性が報告されていること（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験、1）*in vitro* 試験」の項参照）、英国の効能・効果において本薬に対する感受性菌に含まれていること¹¹⁴⁾、MBL 産生 *C. freundii* による感染症に対する投与経験が報告されている¹¹⁵⁾ こと等から、本剤の有効性は期待できると考える。

以上より、多剤に耐性を示す *P. aeruginosa*、*Acinetobacter* 属、*E. coli*、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属及び *Citrobacter* 属による感染症に対する本剤の有効性は期待できると考える。

なお、承認申請時には、本剤の適応菌種を限定するため、申請効能・効果として「多剤耐性」と記載したが、国内外では必ずしも定義が一致していないこと、及び「多剤耐性」という用語に対する定義・認識が今後変化する可能性も否定できないことから、適応菌種の記載から削除するとともに、他剤で治療可能であるにもかかわらず本剤を使用する等、本剤の臨床的位置付けと異なる臨床使用を避けるため、「ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る」との注意書きを追記する。以上を踏まえ、本剤の適応菌種を以下のように修正する。

（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

（申請時から下線部追加）

機構は、以下のように考える。

国内外の診療ガイドライン、成書、公表文献及び本薬に対する感受性の情報をもとに、他の抗菌薬に耐性を示した「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」とすることは可能と考える。ただし、「他の抗菌薬に耐性を示した菌株」に関する具体的な注意喚起内容を効能・効果に関連する使用上の注意の項等に記載するとともに、適切に医療現場に情報提供を行い、周知していく必要があると考える。

2) 適応症について

申請者は、本剤の適応症について、以下のように説明している。

「各種感染症」を適応症とした意義について、*P. aeruginosa* や *Acinetobacter* 属等のグラム陰性桿菌による感染症は、一般的には日和見感染症であり、患者の基礎疾患が著しく悪化した場合や免疫抑制剤使用時等、免疫力が低下した場合に発症する。このように患者の状態が極めて不良な場合、様々な感染症を発症する可能性がある。本剤を投与した海外の公表文献から、種々の感染症に対する使用実績と本剤の有効性が確認され、国内の症例報告の情報は限られているものの、いずれも「有効」又は臨床経過から「有効と推察されるもの」であった（「（3）有効性について」の項参照）。

本剤は他の既存薬による治療効果が期待できない耐性菌による感染症を対象とした治療薬として位置付けられることから（「（1）本剤の臨床的位置付け」の項参照）、対象となる疾患を限定することなく、いかなる感染症に対しても投与可能となるように適応症を「上記適応菌種による各種感染症」とすることが適切であると考ええる。

¹¹⁴⁾ 「一般的な感受性菌」として、*Acinetobacter* 属、*Citrobacter* 属、*E. coli*、*Haemophilus influenzae*、*P. aeruginosa* が記載されている。

¹¹⁵⁾ Weile J et al, *Scand J Infect Dis*, 39: 264-266, 2007

機構は、以下のように考える。

「(1) 本剤の臨床的位置付け」の項で議論したとおり、国内外の成書等において、多剤耐性となったグラム陰性桿菌による感染症に対する最終的な選択肢となる薬剤として、本薬が位置付けられていることを踏まえると、様々な感染症に対して本剤を使用可能とすることは公衆衛生上の意義があると考えることから、適応症については「各種感染症」とすることは可能と考える。

ただし、菌血症、敗血症等に対しては、本剤投与の遅れが予後に直結するため可能な限り早い開始が望ましいとされていること¹⁰²⁾等を踏まえると、疾患又は患者の状態に応じて本剤を適切に使用する必要があると考えられ、各疾患に対する使用に関する留意点は医療現場に適切に情報提供が必要であると考ええる。

なお、国内外において本剤の有効性及び安全性に関する情報は限られていること、投与経験が確認されている疾患も限られていることから、製造販売後において本剤の使用経験を幅広く情報収集するとともに、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情報提供し、適正使用の推進を図る必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(6) 用法・用量について

申請用法・用量は「通常、成人には、コリスチンとして1日2.5～5mg（力価）/kgを2回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。」である。

申請者は、本剤の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

日本人健康成人と外国人健康成人において、本剤の薬物動態に明らかな差異は認められていないこと、及び外国人健康成人と外国人患者において、本剤の薬物動態には特段の差異は認められなかったこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(1) 日本人患者における本剤の薬物動態について」の項参照）、並びにコリスチンに対する感受性に国内外で明らかな耐性化は認められていないことから（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(2) コリスチンに対する耐性について」の項参照）、海外の承認用法・用量と同様の用法・用量を本邦においても設定することで、外国人患者で報告されている有効性及び安全性が日本人患者でも期待できると考える。

また、米国における本薬注射剤（販売名：Coly-Mycin M）の承認用量は「2.5～5mg/kg/日」であり、海外における臨床報告では、本剤高用量治療が生存期間延長の因子であると報告されている（表14, F21）一方、国内の公表文献（表14, J1、J2）では2.5mg/kg/日でも有効性が認められていることが報告されている。

以上より、米国の承認用法・用量及び国内第Ⅰ相臨床試験の結果を踏まえ、本剤の用量は「2.5～5mg（力価）/kg/日」とし、投与間隔に関しては、国内第Ⅰ相臨床試験で投与経験のある「1日2回に分割して投与」を推奨することが適切と考えた。

なお、国内外の診療ガイドライン及び成書では、本薬の投与に際し、用量依存的に腎毒性及び神経毒性が発現する可能性が指摘されており（「＜提出された資料の概略＞(2) 国内外の診療ガイドライン及び成書」の項参照）、本薬は主に腎排泄により消失することから、腎機能障害を伴う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（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(2) 腎機能障害を伴う患者への使用について」の項参照）、腎機能障害を伴う患者に本剤

を投与する際には、本剤の用法・用量を調節する必要があると考える。したがって、日本人健康成人と外国人健康成人における本剤の薬物動態に明らかな差異が認められておらず（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）日本人患者における本剤の薬物動態について」の項参照）、米国における本薬注射剤（販売名：Coly-Mycin M）の添付文書に記載されている CL_{cr} に応じた用法・用量の目安に基づき、日本人の腎機能障害患者における本剤の用法・用量の目安（表 25）として設定することは可能と考える。

表 25 日本人の腎機能障害患者における本剤の用法・用量の目安

CL_{cr} (mL/min)	用法・用量
≥ 80	1 日 2.5～5mg（力価）/kg を 2 回に分割して投与
50～79	1 日 2.5～3.8mg（力価）/kg を 2 回に分割して投与
30～49	1 日 2.5mg（力価）/kg を 1 回又は 2 回に分割して投与
10～29	1 回 1.5mg（力価）/kg を 36 時間ごとに投与

機構は、以下のように考える。

1 日用量について、日本人健康成人と外国人健康成人、外国人健康成人と外国人患者において、本剤の薬物動態に明らかな差異は認められなかったこと（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）日本人患者における本剤の薬物動態について」の項参照）、及びコリスチンに対する感受性について、国内外で明らかな耐性化は認められていないことから（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）コリスチンに対する耐性について」の項参照）、米国の承認用量と同様の 1 日用量（2.5～5mg/kg）を本邦においても設定することは可能と考える。また、英国、ドイツ及びフランスにおける 1 日用量とも大きく異ならないこと¹¹⁶⁾を確認した。

用法について、国内第 I 相試験成績をもとに、日本人患者に本剤 2.5 又は 5.0mg/kg/日を 2～4 回に分割投与したときの血漿中コリスチン濃度を推定した結果では、2.5mg/kg/日を分 2 投与したときの血漿中コリスチン濃度の C_{max} は約 2 μ g/mL であったが、分 3 又は分 4 投与したときの C_{max} は 2 μ g/mL より低く（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）日本人患者における本剤の薬物動態について」の項参照）、コリスチンの有効性と関連する PK-PD パラメータに関して統一した見解は得られていないものの¹⁰²⁾、2.5mg/kg/日を分 3 又は分 4 投与したとき、本剤の適応菌種の一つである *A. baumannii* に対するコリスチンの MIC 範囲（0.5～2 μ g/mL）¹¹⁷⁾を超えないことから有効性が示されない可能性が否定できないと考える。また、分割してより低用量を繰り返し投与することにより腎毒性を軽減できることが毒性試験において示唆されているが（「3. 非臨床に関する資料、（iii）毒性試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）本薬の腎毒性について」の項参照）、臨床用法・用量との関連が不明確であることから、分割回数を増やすことの意義については明らかになっていないと考える。

以上より、本邦における本剤の用法・用量は、2.5～5mg/kg/日を 2 回に分割して静脈内投与と設定することが適切である。日本人の腎機能障害患者における本剤の投与量の目安については、米国の添付文書における用法・用量の設定根拠が不明であるものの、腎機能障害を伴う患者において、本剤の血漿中濃度が高くなる可能性があることを踏まえると、投与量の調節は必要であると考えられ、米国添付文書の目安に基づき設定することは可能と考える。日本人感染症患者に対する本剤の投与量は、患者の腎機

¹¹⁶⁾ 英国の添付文書では「体重 60kg 以下の場合は 5～7.5 万 IU/kg/日（分 3）、体重 60kg 超の場合は 300～600 万 IU/日（分 3）」、ドイツの添付文書では 6～7.5 万 IU/kg（分 2～3）」、及びフランスの添付文書では「5 万 IU/kg（分 2～3）」と記載されている。力価の表示において、米国では mg 単位での記載であるが、欧州では IU で表示されている。一般的にコリスチンとして 1mg（力価）は 30,000 IU と同等であるとされている。

¹¹⁷⁾ Cai Y et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 54: 3998-3999, 2010

能、疾患の重症度、原因菌のコリスチンに対する感受性等を踏まえ、感染症治療の知識・経験を有する医師のもとで慎重に判断されるべきと考える。

なお、本剤の用法・用量と有効性及び安全性に関する情報は十分ではないと考えること、並びに腎機能障害を伴う患者における本剤投与時の有効性及び安全性については十分に検討されていないことから、製造販売後にはこれらの患者における安全性及び有効性に関する情報を収集する必要があると考える。また、2.5～5mg/kg/日を2回に分割して静脈内投与したときの血漿中コリスチン濃度推移の推定値から、本剤の投与量は耐性化防止の観点から十分ではない可能性があること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(1) 日本人患者における本剤の薬物動態について」の項参照）、及び海外ではコリスチン耐性菌も確認されていることから（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(2) コリスチンに対する耐性について」の項参照）、本邦におけるコリスチンの耐性化に関する情報は製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に速やかに情報提供する必要があると考える。さらに、欧州においては、本薬注射剤の用法・用量として、既承認用量を超える用量の必要性、負荷用量の必要性等が議論されていること¹¹⁸⁾から、今後、本剤の使用方法について新たな注意喚起、又は用法・用量の変更の必要性が生じた場合、開発の可否を含めて適切に検討を行う必要があると考える。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量を申請のとおりとすることが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請の製造販売後の使用成績調査及び特定使用成績調査について、以下のように計画している。

＜使用成績調査＞

- 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
- 調査例数：300 例

【設定根拠】海外で実施された本剤の臨床試験において認められた、本調査の重点調査事項である「腎機能障害」の発現割合は 14%、「神経毒性」の発現割合は 1%であることから、1%以上の頻度で発現する有害事象を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出可能な例数として、300 例と設定した。

- 観察期間：本剤投与終了まで
- 調査期間：3 年 1 カ月間（予定）

＜特定使用成績調査（MIC に関する調査）＞

- 目的：国内臨床分離株に対する MIC の経年推移の確認
- 目標菌株数：P. aeruginosa 50 株/年、Acinetobacter 属 5 株/年とし、Citrobacter 属、Enterobacter 属、E. coli 及び Klebsiella 属は可能な限り収集する（β ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノ配糖体系抗菌薬の 3 系統の抗菌薬に耐性を示した菌株）。
- 調査期間：3 年間（予定）

¹¹⁸⁾ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Polymyxin_31/WC500179664.pdf <2015 年 1 月>

また、申請者は、適正使用を推進するための方策について、以下のように説明している。

本剤は、多剤耐性のグラム陰性桿菌による感染症に対する最終的な選択肢となる薬剤として位置付けられていると考えており、本剤の代替薬となり得る薬剤は現在のところない。また、本剤の安全性プロファイルを踏まえると、本剤についての特性を十分に理解した上で使用されることが望まれる。このため、今後、適正使用を推進し、最終的な選択肢となる薬剤としての位置付けを浸透させることが重要であるとする。その仕組みとして、原則として、感染症専門医及び感染対策チームから情報を浸透させ、院内及び地域関連病院への適正使用情報の普及を徹底することを考えている。また、デジタルツール等の活用により情報が必要時にいつでもアクセスできる環境を構築したいと考えている。以上を達成するため、適正使用情報提供に関する取組について、関連学会と協力して進めたいと考えている。

機構は、以下のように考える。

本剤は、他剤に耐性を有する菌種を適応菌種としていることから、本剤に対する耐性菌発現を抑制することも重要であり、本剤の使用の可否は他の治療法を含めて慎重に判断する必要があると考える。また、海外における本剤の使用経験より一定の有効性及び安全性情報は収集されているものの、日本人患者における情報は乏しいことから、本剤の使用の適否について十分に検討した上で、感染症治療の知識・経験を有する医師のもとで本剤の投与が行われるべきであるとする。

また、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と考える。

なお、製造販売後においては、以下の点について情報収集する必要があると考える。

- 日本人患者における安全性及び有効性について
- 他の抗菌薬との併用時の安全性及び有効性について
- 腎機能障害を伴う患者における安全性及び有効性について
- 腎機能障害及び神経毒性の発現状況について
- 本剤の用法・用量と安全性及び有効性の関連について
- 本剤の適応菌種に対するコリスチンの感受性について

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。

その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 原資料（心電図チャート）の一部の保存不備
- ・ 一部の被験者が選択基準（BMI が、 18.5kg/m^2 以上かつ 25kg/m^2 以下の者）に合致していないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた
- ・ 治験実施計画書からの逸脱（治験薬の誤投与、治験薬の投与開始に係る規定の不遵守）

治験依頼者

- ・ 治験実施計画書の改訂に際し、治験責任医師から適切な時期に合意を得ていなかった

IV. 総合評価

提出された資料から、複数の抗菌薬に耐性のグラム陰性桿菌を原因菌とする各種感染症に対する本剤の有効性は期待され、期待されるベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と考える。なお、機構は、以下の点について、専門協議において議論したいと考える。

- 本剤の臨床的位置付けについて
- 有効性について
- 安全性について
- 効能・効果について
- 用法・用量について
- 製造販売後の検討事項について

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 27 年 2 月 20 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	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
〔申 請 者〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 26 年 8 月 13 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、下記の点については、追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）効能・効果について

効能・効果に関する機構の判断について（「審査報告（1）」、II. 4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（5）効能・効果について」の項参照）、専門委員から支持された。また、オルドレブ点滴静注用 150mg（以下、「本剤」）の適応菌種における耐性の規定について、申請者から提出されている添付文書（案）では効能・効果に関連する使用上の注意の項において「 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した菌株であるか、もしくは 3 系統を含む他の抗菌薬の効果が認められない場合にのみ使用すること」とされていることについて、以下のような意見が出された。

- *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) については、 β -ラクタム系及びフルオロキノロン系に対しては耐性であっても、アミノ配糖体系抗菌薬に対しては、MIC としては感性を示すことがある。この場合でも、実際には、アミノ配糖体系抗菌薬の投与による臨床効果が認められないこともあり、このような患者に対して本剤の投与は推奨される。このため、「3 系統の抗菌薬に耐性を示した菌株であること」を本剤の使用条件としてしまうと、本剤が使用されるべき患者に対して適切に投与できず、本剤が、治療の選択肢として十分に機能しないおそれがある。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、以下のような検討を行い、専門委員の了解を得た。

本剤の適応菌種における耐性の規定について、「3 系統の抗菌薬に耐性を示した菌株であること」とした場合、アミノ配糖体系抗菌薬に感性であるものの、臨床効果が認められない場合には、「他の抗菌薬の効果が認められない場合にのみ使用すること」に従い、他の 2 系統の抗菌薬の臨床効果を検討した上で本剤を投与することとなり、本剤が必要な患者への投与が適切に行われない懸念があることから、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項における適応菌種の耐性の規定を「 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うち 2 系統以上の抗菌薬に耐性を示した菌株であり、抗菌活性を示す他剤が使用できない場合にのみ本剤を使用すること。」とするよう申請者に指示し、申請者は了解した。

(2) 用法・用量について

用法・用量に関する機構の判断について（「審査報告（1）、Ⅱ．4．臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（6）用法・用量について」の項参照）、専門委員から、以下のような意見が述べられた。

- 本剤に特徴的な有害事象である腎機能障害及び神経障害の用量依存的な発現も想定される中で、本剤 2.5 又は 5.0mg/kg/日を 2～4 回に分割投与したときの推定血漿中コリスチン濃度より、分 3 又は分 4 の用法では有効性が示されない可能性が否定できないとし、本剤の用量・用法を「2.5～5mg/kg/日を 2 回に分割」することが適切とした機構の判断について、本剤の臨床的位置付けを踏まえると適切な判断であると考ええる。
- 海外におけるコリスチンメタンスルホン酸ナトリウム（以下、「本薬」）注射剤の用法・用量は、米国においては「コリスチンとして 2.5～5mg/kg/日を 1 日 2～4 回に分けて静脈内投与する。」とされており、英国においては「コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムとして、300～600 万単位を 1 日 3 回に分けて点滴静注する。」とされているが、本剤の用法はこれらと異なることから、本剤が適正使用されるよう十分に情報提供する必要があると考える。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、以下のような検討を行い、専門委員の了解を得た。

本薬注射剤は複数の医療機関において個人輸入され、備蓄又は使用されている¹¹⁹⁾現状を踏まえると、本剤の用法・用量を適切に情報提供することは重要であると考えることから、臨床推奨用量として適切である 1 回の投与量を記載するとともに、1 日の投与回数を明記することが適切と考え、本剤の用法・用量は以下のとおり整備するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

通常、成人には、コリスチンとして 1 日 2.5～5mg 1 回 1.25～2.5mg（力価）/kg を 1 日 2 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。

（申請時から下線部追加、取り消し線部削除）

(3) 医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の製造販売後の検討事項に対する機構の判断について（「審査報告（1）、Ⅱ．4．臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（7）製造販売後の検討事項について」の項参照）、専門委員から支持された。

機構は、本邦における本剤の投与経験は限定的であること、及び本剤の適応症は「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必要があると考える。また、以下の点については、製造販売後に情報収集し、得られた情報は、申請者のホームページ等を用いて、速やかに医療現場へ情報提供する必要があると考える。

¹¹⁹⁾ 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編、*日化療会誌*, 60: 446-468, 2012

- 日本人患者における安全性及び有効性について
- 他の抗菌薬との併用時の安全性及び有効性について
- 腎機能障害を伴う患者における安全性及び有効性について
- 腎機能障害及び神経毒性の発現状況について
- 本剤の用法・用量と安全性及び有効性の関連について
- 本剤の適応菌種に対するコリスチンの感受性について

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 26 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 27 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、使用成績調査及び特定使用成績調査計画の骨子（案）は表 28 のとおり提出された。

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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 ・神経毒性 ・偽膜性大腸炎	なし	なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 27 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査（全例調査） ・特定使用成績調査（MIC に関する調査）	・市販直後調査

表 28 製造販売後調査計画の骨子（案）

使用成績調査	
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
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された感染症患者
観察期間	投与開始日から投与終了又は中止時まで
予定症例数	200 例 ¹²⁰⁾ （安全性解析対象として）
主な調査項目	重点調査事項：腎機能障害及び神経毒性 その他の調査項目：日本人患者における安全性及び有効性、他の抗菌薬との併用時の安全性及び有効性、腎機能障害を伴う患者における安全性及び有効性、腎機能障害及び神経毒性の発現状況、本剤の用法・用量と安全性及び有効性の関連、本剤の適応菌種に対するコリスチンの感受性等
特定使用成績調査（MIC に関する調査）	
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
調査期間	3 年
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。
主な調査項目	国内臨床分離株の MIC

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう
に整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は

¹²⁰⁾ 本調査の目標症例数は、調査開始から約 3 年間で本剤が投与されると想定される 200 例と設定された。海外で実施された本剤の臨床試験をもとに、本剤の重点調査事項である「神経毒性」の発現割合を 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 例検出可能。

10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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、多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性桿菌

ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る

＜(適応症)＞

上記適応菌種による各種感染症

(申請時から下線部追加、取り消し線部削除)

[用法・用量]

通常、成人には、コリスチンとして 1 日 2.5～5mg 1 回 1.25～2.5mg (力価) /kg を 1 日 2 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。

(申請時から下線部追加、取り消し線部削除)

[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。