

colistin sodium methanesulfonate (JP)

## コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム

ポリペプチド系抗生物質

612

【基本電子添文】 散はコリマイシン、顆粒・カプセルはメタコリマイシン2023年7月改訂、点滴静注用はオールドレブ2024年5月改訂

【製品】 規制等：散剤・顆粒・カプセル〔処方〕, 注射〔劇〕〔処方〕

オールドレブ Aldreb 点滴静注用150mg（グラクソ・スミスクライン）

コリマイシン Colimycin 散200万単位/g（サンファーマ）

メタコリマイシン Methacolimycin 顆粒200万単位/g カプセル300万単位（サンファーマ）

【組成】 〔散剤・顆粒〕：1g中200万単位

〔カプセル〕：1カプセル中300万単位

〔注射用〕：1バイアル中コリスチン（別名：ポリミキシンE）として172.5mg（力価）〔調製時の損失を考慮に入れ、1バイアルから150mg（力価）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〕。（1%水溶液）pH：6.5～8.5

300万単位は100mg（力価）に相当

【効能・効果】 〔内服用〕：〈適応菌種〉コリスチンに感性の大腸菌、赤痢菌 〈適応症〉感染性腸炎。効能関連注意：「抗微生物薬適正使用の手引き」を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤が適切と判断される場合に投与する

〔注射用〕：〈適応菌種〉コリスチンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属。ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る 〈適応症〉各種感染症。効能関連注意 ①β-ラクタム系、フルオロキノロン系及びアミノグリコシド系の3系統の抗菌薬に耐性を示す感染症の場合にのみ使用する ②原則としてコリスチン及び前記3系統の抗菌薬に対する感受性を確認した上で使用する

【用法・用量】 〔内服用〕：コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムとして1回300万～600万単位を1日3～4回経口投与（増減）。小児1日30万～40万単位/kgを3～4回に分服（増減）。ただし、小児用量は成人量を上限とする

〔注射用〕：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。用法関連注意 ①グラム陽性菌、ブルセラ属、バークホルデリア属、ナイセリア属、プロテウス属、セラチア属、プロビデンシア属及び嫌気性菌に対しては抗菌活性を示さないため、これらの菌種との重複感染が明らかである場合、これらの菌種に抗菌作用を有する抗菌薬と併用する ②高齢者あるいは腎機能障害患者に投与する場合は、腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら、次を目安として用法・用量の調節を考慮する（重要な基本的注意④、特定背景関連注意②⑥、薬物動態⑤参照）。（参考）腎機能に対応する用法・用量の目安：クレアチニンクリアランス（mL/min） $\geq 80$ の場合1回1.25～2.5mg（力価）/kgを1日2回、50～79の場

合1回1.25～1.9mg（力価）/kgを1日2回、30～49の場合1回1.25mg（力価）/kgを1日2回又は1回2.5mg（力価）/kgを1日1回、10～29の場合1回1.5mg（力価）/kgを36時間ごと

【警告】 〔注射用〕：本剤の耐性菌の発現を防ぐため、効能関連注意及び用法関連注意の項を熟読の上、適正使用に努める

【禁忌】 〔内服用〕：ポリミキシンB又はコリスチンに対する過敏症の既往歴のある患者  
〔注射用〕：本剤の成分又はポリミキシンBに対し過敏症の既往歴のある患者

〔内服用〕：【重要な基本的注意】 使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療に必要な最小限の期間の投与にとどめる 【特定背景関連注意】 ①妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する ②授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ③高齢者：減量するなど注意する。一般に生理機能が低下している

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポツリヌス毒素製剤	過剰な筋弛緩が現れる恐れがあり、閉瞼不全、頸部筋脱力、呼吸困難、嚥下障害等のリスクが高まるおそれがある	本剤及びポツリヌス毒素製剤はともに筋弛緩作用を有するため、作用が増強されるおそれがある
パロモマイシン硫酸塩	腎障害が現れることがある。腎障害が現れた場合には、必要に応じ、中止等の適切な処置を行う	コリスチン※及びパロモマイシン硫酸塩は腎障害を悪化させる作用を有しており、併用によりそれらの作用が増強される可能性がある

※：海外で注射剤において腎障害が現れたとの報告がある

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、痒痒感
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢

【保存等】 室温保存。有効期間：〔散剤・カプセル〕5年、〔顆粒〕3年

〔注射用〕：【重要な基本的注意】 ①本剤の使用は、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行う ②使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か否か判定し、疾病の治療に必要な最小限の期間の投与にとどめる ③本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとる ④事前に既往歴等について十分な問診を行う。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認する ⑤投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておく ⑥投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行う。特に、投与開始直後は注意深く観察する ④本薬に

より腎機能障害が発現し、腎不全に至ったとの報告があるので、投与開始にあたっては、腎機能を評価し、投与期間中は3日ごとを目安に腎機能のモニタリングを行う（用法関連注意②、特定背景関連注意②、重大な副作用④参照）⑤低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症が現れることがあるので、定期的に検査を行う（重大な副作用④参照）【特定背景関連注意】①合併症・既往歴等のある患者 重症筋無力症の患者：本剤の神経筋遮断作用により症状が悪化するおそれがある ②腎機能障害患者：本剤は主に腎排泄されるため高い血中濃度が持続するおそれがある（用法関連注意②、重要な基本的注意④、薬物動態⑤参照）③妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。コリスチンメタンスルホン酸はヒト胎盤を通過することが報告されている ④授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。コリスチンメタンスルホン酸はヒト母乳中へ移行することが報告されている ⑤小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑥高齢者：腎機能に十分注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多い（用法関連注意②参照）

【相互作用】併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ・ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 ・スキサメトニウム塩化物水和物 ・ボツリヌス毒素製剤 筋弛緩作用を有する薬剤 ・アミノグリコシド系抗生物質（ゲンタマイシン硫酸塩、アミカシン、トブラマイシン等） ・ポリミキシンB硫酸塩 ・エーテル	神経系障害を発現するリスクが高まるおそれがあるため、患者の状態を十分に観察するなど注意する	いずれの薬剤も神経筋遮断作用を有しており、併用によりその作用が増強されるおそれがある
バンコマイシン塩酸塩 アミノグリコシド系抗生物質等	腎機能障害が現れることがあるので、併用の必要性については十分に検討する	いずれの薬剤も腎機能障害を悪化させる作用を有しており、併用によりその作用が増強するおそれがある

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用** ③**腎不全、腎機能障害**（いずれも頻度不明）：腎不全等の重篤な腎機能障害が現れることがある（重要な基本的注意④参照） ④**呼吸窮迫、無呼吸**（いずれも頻度不明）：神経系障害として呼吸窮迫、無呼吸が現れることがある ⑤**偽膜性大腸炎**（頻度不明） ⑥**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**（いずれも頻度不明）：（重要な基本的注意⑤参照）

②その他の副作用

	頻度不明
腎臓	尿量減少
精神神経系	錯乱、精神病性障害、運動失調、不明瞭発語、錯感覚、頭痛、浮動性めまい
耳	回転性めまい
眼	視覚障害
筋骨格系	筋力低下

消化器	悪心、嘔吐、下痢
皮膚	痒痒症、全身性痒痒症、蕁麻疹、発疹
全身症状	過敏症反応（皮疹、血管浮腫）、発熱
投与部位	注射部位反応、注射部位刺激感

【過量投与】 症状：過量投与により神経筋接合部が遮断され、筋力低下、無呼吸、場合によっては呼吸停止が引き起こされる可能性がある。また、尿量減少、血清BUN及びクレアチニン濃度の上昇を特徴とする急性腎障害が引き起こされる可能性もある 【適用上の注意】 薬剤調製時の注意 ①調製方法：本剤1バイアルに注射用水又は生理食塩液2mLを加え、泡立たないように穏やかに溶解し溶解液とする〔溶解液の濃度は75mg（力価）/mL〕。この溶解液を生理食塩液等で希釈し、通常50mLの点滴静注用液とする ②調製後：調製後の溶解液は速やかに使用する。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、冷蔵庫（2～8℃）に保存し24時間以内に使用する。希釈した点滴静注用液は速やかに使用し、残液は廃棄する ③本剤を他の薬剤と配合しない 【保存等】 室温保存。有効期間：4年 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

〔内服用〕：【薬効薬理】 ①作用機序：細胞質膜の障害 ②抗菌作用：コリスチンは、グラム陰性桿菌に対し殺菌的に作用（*in vitro*）。各種菌のコリスチン感受性は、緑膿菌：3.13 μg/mLで約71%発育抑制、大腸菌・赤痢菌：1.56 μg/mLで100%発育抑制 ③耐性：耐性を獲得し難く、他種抗生物質と交差耐性がないため他種抗生物質耐性菌にも有効

〔注射用〕：【薬物動態】 〔#：承認用量は、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回点滴静注〕 ①血中濃度 ②健康成人：2.5mg/kgを0.5時間かけて単回静注及び12時間間隔で5回反復静注時の血漿中コリスチンメタンスルホン酸及びコリスチンの薬物動態パラメータは次表のとおり、血漿中コリスチン濃度推移は電子添文参照。血漿中コリスチン濃度は5回の反復静注で定常状態に到達

《血漿中コリスチンメタンスルホン酸》

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
単回投与 (14例)	18.0±3.7	20.8±5.9	0.7±0.3
反復投与 (13例)	17.2±2.5	16.1±4.6	0.5±0.2

《血漿中コリスチン》

	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
単回投与 (14例)	2.6±1.3	17.6±6.8	4.0±0.7
反復投与 (13例)	4.4±1.6	29.0±8.3	5.0±1.0

⑥感染症患者（外国人データ） ⑦多剤耐性グラム陰性桿菌による敗血症の成人患者14例に4mg/kg<sup>#</sup>を静注時の定常状態における血漿中コリスチンのC<sub>max</sub>は約2.9±1.2 μg/mL、AUCは12.8±5.1 μg・hr/mL、t<sub>1/2</sub>は7.4±1.7時間 ⑧多剤耐性グラム陰性桿菌による重症感染症患者105例（透析患者12例及び継続的な腎代替療法を受けている患者4例を含む）に約200～1,093mg/日を8～24時間ごと<sup>#</sup>に静注時の定常状態における血漿中のコリスチンメタンスルホン酸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。定常状態における血漿中コリスチンのAUC<sub>0-24</sub>は11.5～225 μg・hr/mLであり、血漿中コリスチン濃度は2.36 μg/mL（中央値）。腎代替療法を受けていない患者でのクレアチニンクリアランス（CLcr）は3～169mL/min/1.73m<sup>2</sup>と変動が大きかったものの、血漿中のコリスチンメタンスルホン酸及びコリスチンのt<sub>1/2</sub>はCLcrの低下

に伴い延長 ②分布 (外国人データ) ③血漿蛋白結合率:重症患者におけるコリスチンの血漿蛋白結合率は66% ④体液・組織内移行 ⑤成人の人工呼吸器関連肺炎患者13例にコリスチンメタンスルホン酸の174mgを8時間ごとに1日3回<sup>#</sup>静注時の投与4.5日後の血漿中コリスチンの $C_{max}$ は約 $2.2 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ ,  $AUC_{0-8}$ は約 $11.5 \pm 6.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ,  $t_{1/2}$ は $5.9 \pm 2.6$ 時間であり, 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 ⑥多剤耐性アシネトバクター・バウマニによる髄膜炎の小児患者<sup>#</sup>1例に5mg/kg/日を1日4回<sup>#</sup>静注時の血清中コリスチンの $C_{max}$ は $5 \mu\text{g/mL}$ ,  $AUC$ は約 $23 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ,  $t_{1/2}$ は約2.8時間。投与1時間後の髄液中コリスチン濃度は $1.25 \mu\text{g/mL}$ であり, 髄液移行率 (血清中濃度との比) は25%

③代謝 (外国人データ): 静注後のコリスチンメタンスルホン酸の一部は生体内でコリスチンに変換され, 抗菌活性を發揮。コリスチンメタンスルホン酸の約30%はコリスチンに変換 ④排泄 ⑤コリスチンメタンスルホン酸の大部分は腎排泄されるが, コリスチンは再吸収された後に腎以外の経路で排泄 ⑥健康成人に2.5mg/kgを0.5時間かけて単回静注時の投与24時間後までの尿中にコリスチンメタンスルホン酸が30.4%, コリスチンが7.9%回収 ⑦特定の背景を有する患者 腎機能障害患者 (外国人データ): 多剤耐性グラム陰性桿菌による重症感染症患者105例でCLcrが $10\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満の患者20例に約200~1,093mg/日を8~24時間ごと<sup>#</sup>に静注時のコリスチンメタンスルホン酸の $t_{1/2}$  (中央値) は11時間であり, コリスチンの $t_{1/2}$  (中央値) は13時間。CLcrが $11 \sim 69\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ の患者62例でのコリスチンメタンスルホン酸の $t_{1/2}$  (中央値) は5.6時間, コリスチンの $t_{1/2}$  (中央値) は13時間。CLcrが $70\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 超の患者19例でのコリスチンメタンスルホン酸の $t_{1/2}$  (中央値) は4.6時間, コリスチンの $t_{1/2}$  (中央値) は9.1時間 (用法関連注意②, 特定背景関連注意②参照)

【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験: 海外臨床試験 [※: 腎機能により調節されている場合, 最高用量を記載。承認用量は, コリスチンとして1回1.25~2.5mg (力価) /kgを1日2回点滴静注] ①多剤耐性緑膿菌及び多剤耐性アシネトバクター・バウマニ感染症患者を対象とした非盲検, 非対照試験で, コリスチン2.5~5.0mg/kg/日を1日2~3回<sup>\*</sup>静注 ②臨床効果の有効率は58% (35/60例) ③主な有害事象は, 腎機能障害37% (22/60例) ④多剤耐性緑膿菌重症感染症患者を対象とし

た非盲検, 非対照試験で, コリスチン5.0mg/kg/日を1日2回<sup>\*</sup>静注 ⑤臨床効果の有効率は61% (14/23例) ⑥主な副作用は, 筋力低下4.3% (1/23例) ⑦多剤耐性アシネトバクター・バウマニによる人工呼吸器関連肺炎患者を対象とした実薬対照, 非盲検試験で, コリスチン2.5~5.0mg/kg/日を1日3回<sup>\*</sup>静注 ⑧臨床効果の有効率は57% (12/21例) ⑨主な有害事象は, 腎機能障害24% (5/21例) ⑩多剤耐性緑膿菌及び多剤耐性アシネトバクター・バウマニによる院内感染症患者を対象としたプロスペクティブ, 非対照試験で, コリスチン2.5~5.0mg/kg/日を1日3回<sup>\*</sup>静注 ⑪臨床効果の有効率は76.9% (60/78例) ⑫主な有害事象は, 急性腎障害13.5% (7/52例, 治療開始時に腎機能が異常であった症例を除く), びまん性筋力低下1.3% (1/78例) ⑬多剤耐性緑膿菌重症感染症に罹患した癌患者を対象としたレトロスペクティブ, 実薬対照試験で, コリスチン5mg/kg/日を1日2~4回<sup>\*</sup>静注 ⑭臨床効果の有効率は52% (16/31例) ⑮主な有害事象は, 腎機能障害23% (7/31例) ⑯多剤耐性グラム陰性菌感染症患者を対象としたレトロスペクティブ試験で, コリスチン5.0mg/kg/日<sup>\*</sup>静注 ⑰臨床効果の有効率は51% (59/115例) ⑱主な有害事象は, 腎機能障害14% (12/84例, 治療開始前に腎代償療法を実施していた症例を除く), 四肢の局所痙攣 (3例), 異常な精神状態 (1例) 【薬効薬理】 ①作用機序: コリスチンの標的は細菌外膜であり, グラム陰性菌のリポポリサッカライド分子との静電的相互作用により細菌外膜の安定性を低下させ, 細菌外膜に局所的な障害を起こす結果, 細胞内物質を流出させ殺菌活性を發揮 ②抗菌作用: いずれも多剤耐性の緑膿菌, アシネトバクター・バウマニ, エンテロバクター・クロアカ, シトロバクター属並びに肺炎桿菌カルバペネマーゼ産生及びニューデリー・メタロ-β-ラクタマーゼ1産生の肺炎桿菌に対して抗菌力を示したとの報告がある (*in vitro*) ③動物感染試験: 多剤耐性緑膿菌の大腿筋感染及び肺感染マウスを用いた*in vivo* PK-PDモデルでfAUC/MICと高い相関性のある抗菌活性を示したとの報告がある。多剤耐性緑膿菌感染マウス肺炎及び敗血症モデルで感染防御効果を示したとの報告がある

【性状】 コリスチンメタンスルホン酸ナトリウムは白色~淡黄白色の粉末である。水に溶けやすく, エタノール (95) にほとんど溶けない。融点:  $290 \sim 295^\circ\text{C}$  (分解)

【備考】 再審査期間中 (オールドレブ点滴静注用について2015年3月26日から10年)