

※※2018年 5月改訂(第8版, 効能・効果に関連する使用上の注意の項等)

※2015年 8月改訂

貯法: 室温保存

使用期限: 外箱等に表示(使用期間 3年)

日本標準商品分類番号

876123

アミノグリコシド系抗生物質製剤

劇薬, 処方箋医薬品^{注1)}

日本薬局方 トブラマイシン注射液

トブラシン[®]注60mg^①

トブラシン[®]注90mg^②

トブラシン[®]注小児用10mg^③

Tobracin[®]

	①	②	③
承認番号	21300AMZ00176	16100EMZ01693	21300AMZ00177
薬価収載	2001年7月	1986年11月	2001年7月
販売開始	1977年3月	1986年12月	1977年3月
再審査結果	1988年9月	-	1988年9月
再評価結果	2004年9月	2004年9月	2004年9月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが, 特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

本人又はその血族がアミノグリコシド系抗生物質難聴者又はその他の難聴者〔難聴が発現又は増悪するおそれがある。〕

【用法・用量】

- 成人
通常, トブラマイシンとして, 膀胱炎および腎盂腎炎には, 1日120mg(力価)を2回に, その他の感染症には, 1日180mg(力価)を2~3回に, それぞれ分割して, 筋肉内注射または点滴静注する。
点滴静注においては30分~2時間かけて注入する。
1回90mg投与の場合には, 1時間以上かけて注入することが望ましい。
なお, 年齢, 体重, 症状により適宜増減する。
- 小児
トブラマイシンとして, 1日3mg(力価)/kgを2~3回に分割して, 筋肉内注射または点滴静注する。
点滴静注においては30分~2時間かけて注入する。
なお, 年齢, 体重, 症状により適宜増減する。

【組成・性状】

1. 組成

販売名	トブラシン注 60mg	トブラシン注 90mg	トブラシン注小児用 10mg
成分・含量	1管(1.5mL)中 トブラマイシン(日局)…60mg(力価)	1管(1.5mL)中 トブラマイシン(日局)…90mg(力価)	1管(1mL)中 トブラマイシン(日局)…10mg(力価)
添加物	亜硫酸水素ナトリウム 4.8mg 等張化剤, pH調整剤	亜硫酸水素ナトリウム 1.5mg クエン酸ナトリウム水和物 3mg 等張化剤, pH調整剤	亜硫酸水素ナトリウム 3.2mg 等張化剤, pH調整剤

2. 性状

販売名	トブラシン注 60mg	トブラシン注 90mg	トブラシン注小児用 10mg
性状・剤形	無色~ごくうすい黄色の澄明な液である。(注射剤)	無色~ごくうすい黄色の澄明な液である。(注射剤)	無色~ごくうすい黄色の澄明な液である。(注射剤)
pH	5.0 ~ 7.0	5.0 ~ 7.0	5.0 ~ 7.0
浸透圧比 〔生理食塩液に対する比〕	0.85 ~ 1.5	0.9 ~ 1.1	0.85 ~ 1.5

【効能・効果】

<適応菌種>

本剤に感性の大腸菌, クレブシエラ属, エンテロバクター属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, 緑膿菌

<適応症>

敗血症, 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, 急性気管支炎, 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 腹膜炎

※※<効能・効果に関連する使用上の注意>

急性気管支炎への使用にあたっては, 「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し, 抗菌薬投与の必要性を判断した上で, 本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤の使用にあたっては, 耐性菌の発現等を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 腎障害のある患者には, 投与量を減らすか, 投与間隔をあけて使用すること。〔「1. 慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

※※【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続し, 腎障害が悪化するおそれがあり, また, 第8脳神経障害等の副作用が強くあらわれるおそれがある。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)〕
 - 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
 - 重症筋無力症の患者〔神経筋遮断作用がある。〕
 - 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
 - 低出生体重児, 新生児〔「7. 小児等への投与」の項参照〕
 - 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者, 全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕
- 重要な基本的注意
 - 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, 次の措置をとること。
 - 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお, 抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 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こと。
 - 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, 十分な観察を行うこと。特に, 投与開始直後は注意深く観察すること。
 - 眩暈, 耳鳴, 難聴等の第8脳神経障害があらわれることがあるので慎重に投与すること。特に腎機能障害患者, 高齢者, 長期間投与患者及び大量投与患者等では血中濃度が高くなりやすく, 聴力障害の危険性がより大きくなるので, 聴力検査

トブラシン注 (2)

を実施することが望ましい。アミノグリコシド系抗生物質の聴力障害は、高周波音に始まり低周波音へと波及するので、障害の早期発見のために、聴力検査の最高周波数である8 KHzでの検査が有用である。

※※(3) 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので慎重に投与すること。

3. 相互作用

(1) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腎障害を起こすおそれのある血液代用剤 デキストラン ヒドロキシエチルデンプン 等	腎障害が発現、悪化することがあるので、併用は避けることが望ましい。 腎障害が発生した場合には投与を中止し、透析療法等適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中への蓄積、近位尿管上皮の空胞変性が生じるという報告がある。
ループ利尿剤 エタクリン酸 フロセミド (特に静注) アブセミド 等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化のおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中濃度の上昇、腎への蓄積が起こるという報告がある。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 バンコマイシン エンビオマイシン 白金含有抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン) 等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化のおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	機序は不明 両薬剤共に腎毒性、聴器毒性を有する。
※ 麻酔剤 筋弛緩剤 ツボクラリン バンクロニウム臭化物 ベクロニウム臭化物 トルペリゾン A型ボツリヌス毒素 等 神経筋遮断作用を有する薬剤 コリスチンメタンシルホン酸ナトリウム 等	神経系障害や呼吸抑制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こと。	各薬剤共に神経筋接合部の遮断作用を有し、併用によりその作用が増強される。
腎毒性を有する薬剤 シクロスポリン アムホテリシン B 等	腎障害が発現、悪化するおそれがある。	機序は不明 両薬剤共に腎毒性を有する。

4. 副作用

筋注：承認時における安全性評価対象例 983 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は、75 例 (7.6%) に認められ、承認後 (1976 年 8 月～1980 年 4 月) における安全性評価対象例 77619 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は、1058 例 (1.36%) に認められた²⁾。

点滴静注：承認時における安全性評価対象例 494 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は、34 例 (6.9%) に認められた³⁾。

筋注及び点滴静注：再審査終了時における安全性評価対象例 10472 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は、112 例 (1.07%) に認められた³⁾。

(1) 重大な副作用

1) ショック (0.1%未満)：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※2) 急性腎障害 (0.1%未満)：急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

3) 第 8 脳神経障害 (0.1～5%未満)：眩暈、耳鳴、難聴等の第 8 脳神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける必要がある場合には慎重に投与すること。

(2) その他の副作用

種類\頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1}		発疹、そう痒、紅斑、発熱等	
腎臓		腎機能障害 ^{注1} (BUN 上昇、クレアチニン上昇)	浮腫、蛋白尿、血尿、尿円柱、カリウム等電解質の異常
肝臓 ^{注1}		肝障害、黄疸	
神経	耳痛 ^{注2} 、耳閉塞感 ^{注2} 、口唇・四肢等のしびれ感 ^{注2}		頭痛、頭重、譫妄、見当識障害等
血液			貧血 (赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)、白血球減少、血小板減少等
消化器			下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、口内炎等
ビタミン欠乏症			ビタミン K 欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
注射部位		注射局所の疼痛又は硬結 (筋注時)	

注1：症状 (異常) が認められた場合には投与を中止すること。

注2：症状があらわれた場合には投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける必要がある場合には慎重に投与すること。

5. 高齢者への投与

高齢者には次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 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ため、高い血中濃度が持続するおそれがあり、第 8 脳神経障害、腎障害等の副作用があらわれやすい。[「薬物動態 6. 血中濃度モニタリング」の項参照]
- (2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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こと。[妊婦に投与すると新生児に第 8 脳神経障害があらわれるおそれがある。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児では腎が発達段階にあるため血中濃度の半減期が延長し、高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるので、投与間隔を延長するなど慎重に投与すること。[「薬物動態 6. 血中濃度モニタリング」の項参照]

8. 過量投与

徴候、症状：腎障害、聴覚障害、前庭障害、神経筋遮断症状、呼吸麻痺があらわれることがある。
処置：血液透析、腹膜透析による薬剤の除去を行う。神経筋遮断症状、呼吸麻痺に対してはコリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与又は機械的呼吸補助を行う。

9. 適用上の注意

- (1) アンブルカット時：アンブルカット時に異物の混入を避けるため、アンブルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。
- (2) 調製時
 - 1) 点滴静注にあたって本剤の希釈には、通常「日局」生理食塩液、5%ブドウ糖注射液を用いる。なお、5%ブドウ糖注射液と配合後はなるべく速やかに使用すること。
 - 2) 20%マンニトールとは配合変化を起こすので、本剤とは混注しないこと。
- ※3) ピペラシリンと混合すると、両剤の反応によりアミドを形成し、本剤の活性低下を来すので、それぞれ別経路で投与すること。
- (3) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織、神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - 1) 同一部位への反復注射はなるべく行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注

意すること。

- 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
なお、注射針を刺入したとき、神経に当たったと思われるような激痛を訴えた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- 3) 注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。
- 4) 硬結を来すことがあるので、注射直後は、局所を十分にもむこと。

10. その他の注意

クエン酸水和物で抗凝固処理した血液を大量輸血された患者にアミノグリコシド系抗生物質を投与すると、投与経路にかかわらず、神経筋遮断症状、呼吸麻痺があらわれることがある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 健康成人⁴⁾(筋注, 点滴静注時の血清中濃度及び薬物動態パラメータ)

- 1) 筋注 (実測値からのシミュレーション値を示す)

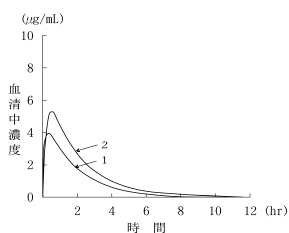


図1 血清中濃度 (健康成人, 筋注)

表 1 薬物動態パラメータ (健康成人, 筋注)

	投与量 [mg (力価)]	n	Cmax (µg/mL)	T _{1/2} (hr)
1	60	13	3.95	1.50
2	90	17	5.28	1.40

(測定法: bioassay) (mean)

- 2) 点滴静注 (実測値からのシミュレーション値を示す)

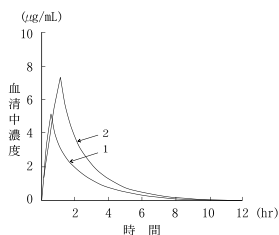


図2 血清中濃度 (健康成人, 点滴静注)

表 2 薬物動態パラメータ (健康成人, 点滴静注)

	投与量 [mg (力価)]	点滴時間 (min)	n	Cmax (µg/mL)	T _{1/2} (hr)
1	60	30	4	5.24	1.62
2	90	60	8	7.40	1.53

(測定法: bioassay) (mean)

- (2) 腎機能正常小児⁵⁾(筋注, 点滴静注時の血清中濃度及び薬物動態パラメータ)

- 1) 1.5mg (力価)/kg 筋注 (実測値からのシミュレーション値を示す)

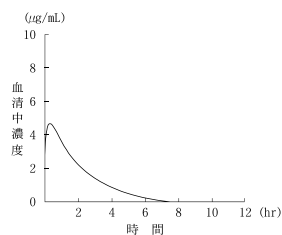


図3 血清中濃度 (腎機能正常小児, 筋注)

表 3 薬物動態パラメータ (腎機能正常小児, 筋注)

n	Cmax (µg/mL)	T _{1/2} (hr)
4	4.80	1.40

(測定法: bioassay) (mean)

- 2) 1.5mg (力価)/kg 点滴静注 (実測値からのシミュレーション値を示す)

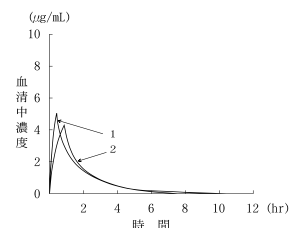


図4 血清中濃度 (腎機能正常小児, 点滴静注)

表 4 薬物動態パラメータ (腎機能正常小児, 点滴静注)

	点滴時間 (min)	n	Cmax (µg/mL)	T _{1/2} (hr)
1	30	7	5.27	1.40
2	60	11	4.45	1.58

(測定法: bioassay) (mean)

- (3) 腎機能障害患者 (筋注時の薬物動態パラメータ)
50mg (力価) を筋注したとき、腎機能障害患者では腎機能正常者と比べ Cmax の上昇、Tmax の遷延、T_{1/2} の延長が認められた⁶⁾。

表 5 薬物動態パラメータ (腎機能障害患者, 筋注)

症例	クレアチンクリアランス (mL/min)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
1	正常	2.98	0.5	1.65
2		3.51	1	2.04
3	60.3	4.44	1	3.76
4	53.0	5.13	1	3.66
5	<10	5.94	2	16.90

(測定法: bioassay)

2. 分布

喀痰⁷⁾、腹水⁸⁾に移行し、乳汁⁹⁾へはほとんど移行しない。

3. 代謝

生体内で代謝されない¹⁰⁾。

4. 排泄

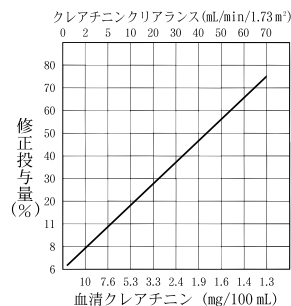
主として腎より排泄される。健康成人に 90mg (力価) 筋注、1 時間点滴静注 (各 4 例) 後の尿中排泄率は、8 時間で約 70% 以上であった¹¹⁾。

5. 腎機能障害患者への投与方法

腎機能障害患者では、血中濃度の半減期が延長し、高い血中濃度が長時間持続して、第 8 脳神経障害又は腎障害があらわれるおそれがあるので、腎機能障害度に応じて、次のような方法により投与量及び投与間隔を調節すべきである。

- (1) 1 回投与量を調節する方法

- 1) 初回は通常量を投与し、以降の維持量は下の計算図から求めた用量を、通常投与間隔で投与する¹²⁾。



修正投与量: 腎機能正常者の通常 1 回量を 100% とした場合

図5 投与量ノモグラム (通常投与間隔)

2) 初回量, 維持量共に調節する方法

体重及びクレアチンクリアランスを用い, 下図又は計算式から求めた初回量及び維持量を筋注する¹³⁾。

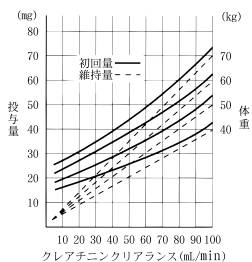


図6 投与量ノモグラム (8時間ごと投与)

表 6 計算式 (8 時間ごと投与)

初回量 (mg)	$\frac{D \times W}{5.3 \times 10^3} [(Ccr + 140)^2 - 1800]$
維持量 (mg)	$\frac{D \times W}{101} (Ccr + 1)$

D: 腎機能正常者の 1 回投与量 (mg (力価)/kg)
W: 体重 (kg), Ccr: クレアチンクリアランス

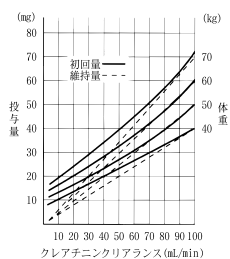


図7 投与量ノモグラム (12時間ごと投与)

表 7 計算式 (12 時間ごと投与)

初回量 (mg)	$\frac{D \times W}{4.4 \times 10^3} [(Ccr + 126)^2 - 6000]$
維持量 (mg)	$\frac{D \times W}{101} (Ccr + 1)$

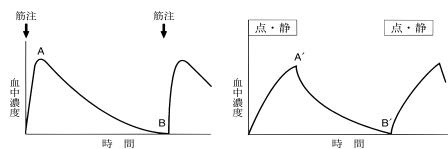
D: 腎機能正常者の 1 回投与量 (mg (力価)/kg)
W: 体重 (kg), Ccr: クレアチンクリアランス

(2) 投与間隔を調節する方法

「血清クレアチニン値 × 6」時間ごとに通常量を投与する¹⁴⁾。

6. 血中濃度モニタリング

アミノグリコシド系抗生物質による副作用発現の危険性は, 一過性であっても異常に高い最高血中濃度 (ピーク値) が繰り返されるほど大きくなり, また, 異常に高い最低血中濃度 (谷間値-次回投与直前値) が繰り返されるほど大きくなるといわれている。トブラマイシン注の場合は, 最高血中濃度 (A, A') が 12µg/mL 以上, 最低血中濃度 (B, B') が 2µg/mL 以上が繰り返されると第 8 脳神経障害や腎障害発生の危険性が大きくなるといわれている。腎機能障害患者, 低出生体重児, 新生児, 高齢者, 長期間投与患者及び大量投与患者等では血中濃度が高くなりやすいので, 特に投与開始時において最高血中濃度 (A, A') と最低血中濃度 (B, B') を測定し, 異常な高値を示す場合には, 投与量や投与間隔を調整することが望ましい。例えば, 異常に高い最高血中濃度が繰り返されている場合は投与量を減量し, 異常に高い最低血中濃度が繰り返されている場合は投与間隔を延長するなど調整を行う。



A: 筋注後 30 ~ 60 分, A': 点滴静注終了時, B, B': 次回投与直前

図8 血中濃度モニタリングの模式図

7. その他

血清蛋白結合率: 血清蛋白とほとんど結合しない (限外過法)¹⁵⁾。(外国人によるデータ)

【臨床成績】

承認時, 用法・用量の追加承認時及び剤形追加承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は 863 例 (筋注, 点滴静注を含む) であり, 有効率は 64.8% (559例) であった¹⁶⁾。

表 8 臨床成績

疾患名	有効例数 / 有効性評価対象例数	有効率 (%)
敗血症	16/31	51.6
皮下膿瘍, せつ, 蜂巣炎	29/38	76.3
術後創傷感染症	49/84	58.3
気管支炎, 気管支拡張症の感染時, 肺炎	199/306	65.0
腹膜炎	89/127	70.1
腎盂腎炎	69/101	68.3
膀胱炎	108/176	61.4

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗菌作用

トブラマイシンは試験管内で緑膿菌, 変形菌 (インドール陽性及び陰性), 大腸菌, クレブシエラ, エンテロバクターに抗菌作用を示す。

2. 作用機序

細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し, その作用は殺菌的である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: トブラマイシン (JAN) [日局]

Tobramycin

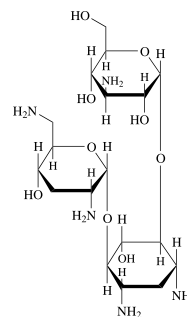
略号: TOB

化学名: 3-Amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→6)-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxy-α-D-ribo-hexopyranosyl-(1→4)]-2-deoxy-D-streptamine

分子式: C₁₈H₃₇N₅O₉

分子量: 467.51

化学構造式:



性状: トブラマイシンは白色~微黄白色の粉末である。

水に極めて溶けやすく, ホルムアミドに溶けやすく, メタノールに溶けにくく, エタノール (95) に極めて溶けにくい。吸湿性である。

【包装】

10mg (力価) 注射液: 1mL×10 管

60mg (力価) 注射液: 1.5mL×10 管

90mg (力価) 注射液: 1.5mL×10 管


※※【主要文献及び文献請求先】

- ※※1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報，No. 49, 229(1981)
 - 3) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報，No. 93, 62(1988)
 - 4) 塩野義製薬集計；稲松孝思ほか：Chemotherapy, **30**(2), 119 (1982) を含む計 6 文献
 - 5) 塩野義製薬集計；砂川慶介ほか：感染症学雑誌, **55**(7), 524 (1981) を含む計 4 文献
 - 6) 上田泰ほか：Chemotherapy, **23**(3), 956(1975)
 - 7) 那須勝ほか：Chemotherapy, **23**(3), 1066(1975)
 - 8) 石井哲也ほか：臨床外科, **34**(9), 1369(1979)
 - 9) 高瀬善次郎ほか：Chemotherapy, **23**(3), 1399(1975)
 - 10) 石山俊次ほか：Chemotherapy, **23**(3), 1151(1975)
 - 11) 山作房之輔ほか：Jpn. J. Antibiot., **34**(11), 1429(1981)
 - 12) Burkle, W. S. : Drug Intell. Clin. Pharm., **10**, 43(1976)
 - 13) 山路武久ほか：臨床と細菌, **7**(4), 457(1980)
 - 14) Naber, K. G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **3**(4), 469 (1973)
 - 15) Gordon, R. C. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **2**(3), 214 (1972)
 - 16) 塩野義製薬集計；真下啓明ほか：Chemotherapy, **23**(3), 965 (1975) 文献ほか

文献請求先

ジェイドルフ製薬株式会社 安全性情報部
〒 571-0030 大阪府門真市末広町 31 番 8 号
サンコオア第 3 ビル
TEL : 06-6907-9611 FAX : 06-6900-0681

発売

 **ジェイドルフ製薬株式会社**
滋賀県甲賀市土山町北土山2739

製造販売元

 **東和薬品株式会社**
大阪府門真市新橋町2番11号

® : 東和薬品株式会社登録商標