

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

アミノグリコシド系抗生物質製剤

日本薬局方 トブラマイシン注射液

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

トブラシン[®]注60mg

トブラシン[®]注90mg

トブラシン[®]注小児用10mg

Tobracin[®]

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	トブラシン注 60mg	トブラシン注 90mg	トブラシン注 小児用 10mg
剤 形	注射液		
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規 格 ・ 含 量	1 管 (1.5mL) 中 トブラマイシン 60mg (力価) 含有	1 管 (1.5mL) 中 トブラマイシン 90mg (力価) 含有	1 管 (1mL) 中 トブラマイシン 10mg (力価) 含有
一 般 名	和 名：トブラマイシン (JAN) 洋 名：Tobramycin (JAN、INN)		
製 造 販 売 承 認 年 月 日	2001 年 3 月 8 日	1986 年 3 月 1 日	2001 年 3 月 8 日
薬 価 基 準 収 載 年 月 日	2001 年 7 月 6 日	1986 年 11 月 28 日	2001 年 7 月 6 日
発 売 年 月 日	1977 年 3 月 8 日	1986 年 12 月 1 日	1977 年 3 月 8 日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	発売：ジェイドルフ製薬株式会社 製造販売元：東和薬品株式会社		
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	電話番号： FAX：		
問 い 合 わ せ 窓 口	ジェイドルフ製薬株式会社 安全性情報部 TEL：06-6907-9611 FAX：06-6900-0681 (受付時間：9時～17時30分(土、日、祝日を除く)) 医療関係者向けホームページ http://www.j-dolph.co.jp/		

本 IF は 2018 年 5 月 改 訂 (第 8 版) の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新 の 添 付 文 書 情 報 は 医 薬 品 医 療 機 器 情 報 提 供 ホ ー ム ペ ー ジ <http://www.info.pmda.go.jp/> に て ご 確 認 く だ さ い。

IF 利用の手引きの概要 ー 日本病院薬剤師会 ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること (e-IF) が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体 (図表は除く) で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	3. 臨床成績	18
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 一般名	2. 薬理作用	20
3. 構造式又は示性式	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移・測定法	28
5. 化学名(命名法)	2. 薬物速度論的パラメータ	33
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3. 吸収	34
7. CAS 登録番号	4. 分布	34
III. 有効成分に関する項目	5. 代謝	37
1. 物理化学的性質	6. 排泄	38
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7. トランスポーターに関する情報	38
3. 有効成分の確認試験法	8. 透析等による除去率	38
4. 有効成分の定量法	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
IV. 製剤に関する項目	1. 警告内容とその理由	39
1. 剤形	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	39
2. 製剤の組成	3. 効能・効果に関連する使用上の注意 とその理由	39
3. 注射剤の調製法	4. 用法・用量に関連する使用上の注意 とその理由	39
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5. 慎重投与内容とその理由	39
5. 製剤の各種条件下における安定性	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	40
6. 溶解後の安定性	7. 相互作用	41
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8. 副作用	43
8. 生物学的試験法	9. 高齢者への投与	48
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	48
10. 製剤中の有効成分の定量法	11. 小児等への投与	48
11. 力価	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
12. 混入する可能性のある夾雑物	13. 過量投与	48
13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な 容器に関する情報	14. 適用上の注意	49
14. その他	15. その他の注意	49
V. 治療に関する項目	16. その他	49
1. 効能・効果	15	
2. 用法・用量	15	

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 50
- 2. 毒性試験 51

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 54
- 2. 有効期間又は使用期限 54
- 3. 貯法・保存条件 54
- 4. 薬剤取扱い上の注意点 54
- 5. 承認条件等 54
- 6. 包装 54
- 7. 容器の材質 54
- 8. 同一成分・同効薬 54
- 9. 国際誕生年月日 54
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 55
- 11. 薬価基準収載年月日 55
- 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更
追加等の年月日及びその内容 55
- 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 55
- 14. 再審査期間 56
- 15. 投与期間制限医薬品に関する情報 56
- 16. 各種コード 56
- 17. 保険給付上の注意 56

XI. 文献

- 1. 引用文献 57
- 2. その他の参考文献 58

XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 59
- 2. 海外における臨床支援情報 59

XIII. 備考

- その他の関連資料 59

略号一覧表

略号	一般名
AMK	アミカシン
AZT	アズトレオナム
CAZ	セフトジジム
CRMN	カルモナム
DKB	ジベカシン
GM	ゲンタマイシン
IPM	イミペネム
MCR	マイクロマイシン
OFLX	オフロキサシン
PIPC	ピペラシリン
SISO	シソマイシン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1967年、米国 Eli Lilly 社研究所において、メキシコの土壌から分離された *Streptomyces tenebrarius* の培養によって産出される nebramycin と呼ばれる一連の抗生物質複合体を発見した。それらの成分のうち、nebramycin factor 6 が最もすぐれた抗菌作用を有することを確認し、tobramycin と命名した。国内では塩野義製薬株式会社が開発を行った。

2000年9月19日 医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき、販売名に含量表示を含めることとし、2001年3月8日に販売名「トブラシン注」を「トブラシン注60mg」に、「トブラシン注小児用」を「トブラシン注小児用10mg」に変更し、それぞれ承認番号「21300AMZ00176」及び「21300AMZ00177」で製造販売承認を取得し、2001年7月6日に薬価収載された。

2004年4月に塩野義製薬株式会社から東和薬品株式会社へ製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

臨床的特性

- (1) 緑膿菌、変形菌、クレブシエラ、大腸菌、エンテロバクターのグラム陰性桿菌に殺菌的に作用する。
- (2) 緑膿菌にすぐれた抗菌力を示す。
- (3) 成人においては一回量60mg(力価)～90mg(力価)の投与で、治療域血中濃度を得ることができる。
- (4) 承認時、用法・用量の追加承認時及び剤型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。
- (5) 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。
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。
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。
- (6) 重大な副作用：ショック、急性腎障害、第8脳神経障害があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トブラシン®注 60mg、トブラシン®注 90mg、トブラシン®注小児用 10mg

(2) 洋名

TOBRACIN® INJECTION 60mg, TOBRACIN® INJECTION 90mg
TOBRACIN® INJECTION FOR PEDIATRIC 10mg

(3) 名称の由来

トブラマイシン (tobramycin)から

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

トブラマイシン(JAN)

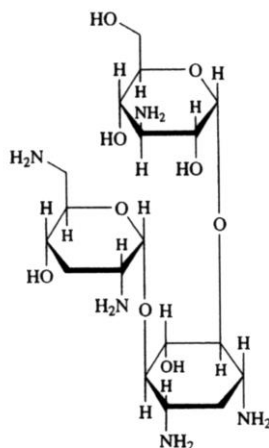
(2) 洋名(命名法)

Tobramycin(JAN、INN)

(3) ステム

アミノグリコシド系抗生物質：-mycin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₃₇N₅O₉

分子量：467.51

5. 化学名(命名法)

3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-[2,6-diamino-2,3,6,-trideoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)]-2deoxy-D-streptamine (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：TOB

7. CAS登録番号

32986-56-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量		溶 解 性
水	1mL 未満		極めて溶けやすい
ホルムアミド	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
メタノール	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい
エタノール(95)	1000mL 以上	10000mL 未満	極めて溶けにくい

(3) 吸 湿 性

吸湿性である。

臨界相対湿度：約 93%

(4) 融点(分解点)・沸点・凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.18(トブラマイシンのアミノ基のすべてが全く同一の解離定数を有すると仮定して測定した。)[滴定法]

(6) 分配係数

クロロホルム又は酢酸エチルと pH2、4、7、10、12 の緩衝液との間の分配比を検討したところ、すべての pH 領域において有機溶媒層への分配はほとんど見られなかった。(測定温度 25℃)

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +138～+148° (脱水物に換算したもの 1g、水、25mL、100mm)

pH : 本品 0.10g を水 100mL に溶かした液の pH は 9.5～11.5 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験

1) 温度・湿度

(1ロット3回繰り返し測定値の平均)

測定項目	開始時	37℃、遮光、湿度 50%		37℃、遮光、湿度 70%		37℃、遮光、湿度 90%	
		6 ヶ月	12 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
外観	極微帯黄 白色粉末	淡黄色 粉末	同左	灰黄褐色 湿潤	黄褐色 湿潤	褐色 湿潤	黒褐色 湿潤
pH	9.83	9.50	9.50	8.98	8.90	8.71	8.22
比旋光度 $[\alpha]_{D}^{25}$ (°)	+141.6	+140.1	+140.0	+119.8	+123.8	+112.3	+60.1
含量 (%)	101.4	98.5	99.7	67.9	67.1	63.4	31.7
力価*1 (%)	100	96.6	96.5	45.8	42.3	43.9	28.5
TLC	NDS*2	NDS	分解物(テ イリング) を認める	分解物(テ イリング) を認める	同左	分解物(テ イリング) を認める	同左

*1 初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法：比濁法

*2 NDS : no decomposed spot (分解物スポットを認めず)

2) 光

(1ロット3回繰り返し測定値の平均)

測定項目	開始時	日光照射、白色ビン、密栓	
		2 ヶ月	3 ヶ月
外観	極微帯黄 白色粉末	同左	同左
pH	9.83	9.92	9.84
比旋光度 $[\alpha]_{D}^{25}$ (°)	+141.6	+140.4	+140.5
含量 (%)	101.4	101.7	100.4
力価*1 (%)	100	97.7	98.1
TLC	NDS*2	NDS	NDS

*1 初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法：比濁法

*2 NDS : no decomposed spot (分解物スポットを認めず)

(2) 長期保存試験

(1ロット3回繰り返し測定値の平均)

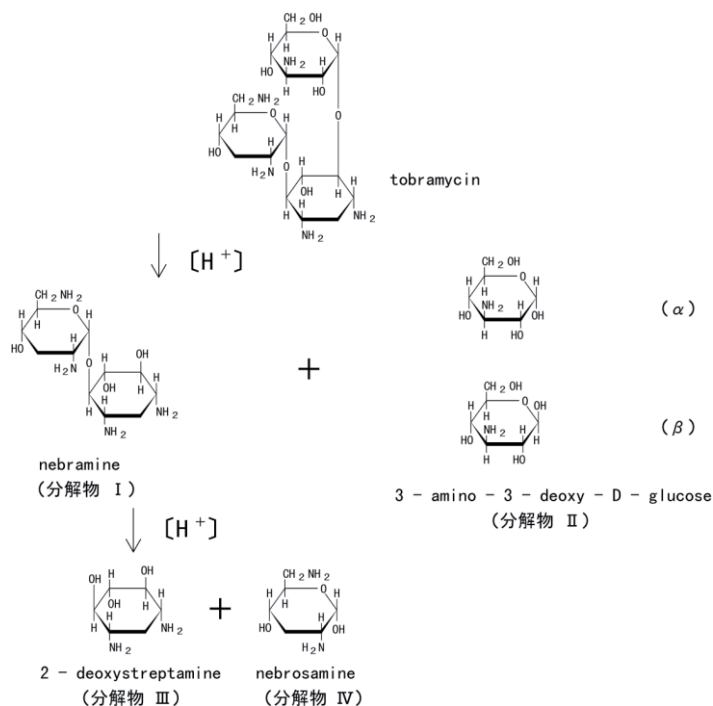
測定項目	開始時	5℃、遮光、密栓		室温、遮光、密栓	
		24ヵ月	30ヵ月	24ヵ月	30ヵ月
外観	極微帯黄色粉末	同左	同左	同左	同左
pH	9.83	9.63	9.73	9.79	9.53
比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ (°)	+141.6	+140.0	+139.0	+141.8	+139.7
含量(%)	101.4	98.4	100.5	100.3	98.4
力価*1(%)	100	95.5	98.3	100.3	98.4
TLC	NDS*2	NDS	NDS	NDS	NDS

*1 初期値に対する残存率(%)で表示、測定法：比濁法

*2 NDS : no decomposed spot (分解物スポットを認めず)

(3) 強制分解による生成物

アルカリ性水溶液中では安定であるが、酸性水溶液中では苛酷な条件下で分解する。



3. 有効成分の確認試験法

- (1) 核磁気共鳴スペクトル測定法
- (2) 薄層クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

抗生物質の微生物学的力価試験法 (円筒平板法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形の区別：注射剤(溶液)

規格：トブラシン注 60mg；1 管(1.5mL)中 トブラマイシン(日局)60mg (力価)を含有する。

トブラシン注 90mg；1 管(1.5mL)中 トブラマイシン(日局)90mg (力価)を含有する。

トブラシン注小児用 10mg；1 管(1mL)中 トブラマイシン(日局)10mg (力価)を含有する。

	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	無色～ごくうすい黄色の澄明な液		
pH	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
容器中の特殊な気体の有無及び種類	窒素ガス	窒素ガス	窒素ガス

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：(1) 剤形の区別、規格及び性状の項を参照

浸透圧比：(1) 剤形の区別、規格及び性状の項を参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

(1) 剤形の区別、規格及び性状の項を参照

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1. (1) 剤形の区別、規格及び性状の項を参照

(2) 添加物

	トブラシン注 60mg	トブラシン注 90mg	トブラシン注小児用 10mg
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

(3) 電解質の濃度

Na 含有量

トブラシン注 60mg : 3.74mg (0.16mEq)

トブラシン注 90mg : 3.89mg (0.17mEq)

トブラシン注小児用 10mg : 2.49mg (0.11mEq)

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

- (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。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験

トブラシン注90mg¹⁾

保存条件：40℃、散光（3ロットの平均値）

保存期間	保存期間中の力価*
2 ヶ月	100.3
4 ヶ月	101.1
6 ヶ月	100.9

* 初期値に対する残存率(%)で表示、測定法：比濁法

トブラシン注 90mg は、40℃、散光条件下で6 ヶ月間安定であった。

(2) 長期保存試験

トブラシン注60mg²⁾

保存条件：2mL アンプル、25℃、60%RH、 3ロット

試験項目	開始時	1年	2年	3年
性状	無色澄明の液	同左	同左	ごくうすい黄色の澄明な液
確認試験(TLC法)	適合	同左	同左	同左
pH	6.06~6.12	6.10~6.18	6.13~6.20	6.12~6.17
浸透圧比	0.87~0.88	0.88	0.87~0.88	0.88~0.90
不溶性異物	適合	同左	同左	同左
不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
力価(%)	99.1~100.0	100.5~101.3	100.2~100.7	100.5~101.3

トブラシン注90mg³⁾

保存条件：2mL アンプル、25℃、60%RH、 3ロット

試験項目	開始時	1年	2年	3年
性状	ごくうすい黄色澄明の液	同左	同左	同左
確認試験(TLC法)	適合	同左	同左	同左
pH	6.64~6.71	6.71~6.76	6.73~6.78	6.74~6.78
浸透圧比	0.99~1.01	1.00~1.01	0.99~1.01	1.00~1.03
不溶性異物	適合	同左	同左	同左
不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
力価(%)	99.4~100.5	100.8~101.4	99.9~100.4	101.0~101.7

トブラシン注小児用10mg⁴⁾

保存条件：1mL アンプル、25℃、60%RH、 3ロット

試験項目	開始時	1年	2年	3年
性状	無色澄明の液	同左	同左	同左
確認試験(TLC法)	適合	同左	同左	同左
pH	5.93~5.97	5.97~6.03	5.99~6.03	5.92~5.97
浸透圧比	0.86~0.87	0.86~0.87	0.86~0.87	0.85~0.86
不溶性異物	適合	同左	同左	同左
不溶性微粒子	適合	同左	同左	同左
力価(%)	99.5~100.6	100.3~101.0	100.3~102.0	100.5~101.1

トブラシン注 60mg、トブラシン注 90mg 及びトブラシン注小児用 10mg は、25℃、60%RH で 3 年間安定であった。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）⁵⁾

(1) 配合方法

I：トブラシン60 mg(力価)を配合剤の各量に混合した。

II：配合剤を5%ブドウ糖液にて溶解後、トブラシン60 mg(力価)を加え、5%ブドウ糖液で全量500 mLとした。

III：配合剤を生理食塩液にて溶解後、トブラシン60 mg(力価)を加え、生理食塩液で全量100 mLとした。

(2) 保存条件：室温保存

(3) 試験項目：配合直後、1、3、24時間後の外観、配合直後、3、24時間後の pH、力価残存率（配合直後を100%として算出）について検討

分類	配合剤				配合法	外観				pH			残存力価* (%)		
	商品名 (メーカー)	外観	pH	配合量		直後	1 hr 後	3 hr 後	24 hr 後	直後	3 hr 後	24 hr 後	直後	3 hr 後	24 hr 後
対照	注射用水「フソー」 (扶桑)	無色 澄明	5.68	100mL	I	無色 澄明				5.50	5.58	5.50	100.0	101.0	101.2
	生理食塩液 PL「フソー」 (扶桑)	無色 澄明	5.96	100mL	I	無色 澄明				5.59	5.56	5.41	100.0	100.4	100.4
糖 類 剤	5%ブドウ糖 (大塚)	無色 澄明	4.50	100mL	I	無色 澄明				5.52	5.48	5.34	100.0	98.9	95.6
	20%フルクトン 注(大塚)	無色 澄明	3.61	100mL	I	無色 澄明				5.00	4.95	4.96	100.0	99.7	100.5
	10%クリニット (共和クリティ ケア)	無色 澄明	5.78	100mL	I	無色 澄明				5.61	5.61	5.62	100.0	99.5	99.7
	20%マンニトール (陽進堂)	無色 澄明	5.41	100mL	I	無色 澄明		針状 結晶	針状 結晶	5.68	5.63	5.50	100.0	100.3	100.8
ア ミ ノ 酸 製 剤	モリアミン (エイワイファーマ)	無色 澄明	5.86	100mL	I	無色 澄明				5.96	5.81	5.78	100.0	99.7	110.0
血 液 代 用 剤 ・ 電 解 質	リンゲル液 (扶桑)	無色 澄明	6.01	100mL	I	無色 澄明				5.55	5.54	5.28	100.0	99.5	99.3
	ラクテック注 (大塚)	無色 澄明	6.32	100mL	I	無色 澄明				5.76	5.69	5.70	100.0	99.7	100.0
	ソリター-T3 号 (エイワイファーマ)	無色 澄明	5.11	100mL	I	無色 澄明				5.23	5.10	5.22	100.0	101.0	99.5
	アスパラカリウム 10mEq (ニプロ ES フェ ーマ)	無色 澄明	7.26	17.12% -10mL	I	無色 澄明				6.80	6.79	6.81	100.0	100.9	101.2
	塩化カルシウム (大塚)	無色 澄明	5.61	2%- 100mL	I	無色 澄明				5.50	5.34	4.49	100.0	98.9	86.5

* 残存力価は、配合直後の値に対する残存率(%)を示す。 *S.aureus* ATCC 9114による比濁法

分類	配合剤				配合法	外観				pH			残存力価* (%)		
	商品名 (メーカー)	外観	pH	配合量		直後	1 hr 後	3 hr 後	24 hr 後	直後	3 hr 後	24 hr 後	直後	3 hr 後	24 hr 後
血液代用剤・電解質	フィジオゾール3号(大塚)	無色 澄明	/	500mL	I	微黄色 澄明				4.67	4.66	4.67	100.0	100.2	93.0
	ラクテックG(大塚)	無色 澄明	/	500mL	I	無色 澄明				6.01	5.93	5.92	100.0	100.1	103.9
	KN 補液 3B(大塚)	無色 澄明	/	500mL	I	無色 澄明				5.64	5.61	5.59	100.0	97.5	94.5
	ポタコールR(大塚)	無色 澄明	/	500mL	I	無色 澄明				4.96	4.94	4.96	100.0	101.8	98.4
肝臓用剤	タチオン(長生堂)	無色 澄明	6.15	100mg- 2mL	I	無色 澄明				6.12	6.15	6.14	100.0	102.2	102.1
	強力ミノファージェンC(ミノファージェン)	無色 澄明	6.62	20mL	I	白濁	白濁	白濁	無色 澄明	6.20	6.12	6.12	100.0	98.8	97.9
	強力ミノファージェンC(ミノファージェン)	無色 澄明	6.24	5mL	II	無色 澄明				5.40	5.39	5.40	100.0	98.7	89.3
	アデラビン9号(マイラン製薬)	橙色 澄明	5.95	1mL	II	濃黄色 澄明				5.03	5.31	5.76	100.0	98.0	90.7
ビタミン剤	アリナミンF50(武田)	無色 澄明	3.61	50mg- 20mL	I	無色 澄明				5.24	5.18	5.12	100.0	97.5	94.0
	ビドキサール(中外)	極微黄 緑色 澄明	6.35	10mg- 1mL	I	黄緑色 澄明				5.71	5.75	5.90	100.0	99.1	97.8
	パントール(アステラス)	無色 澄明	5.21	50mg- 1mL	I	無色 澄明				6.01	5.95	5.91	100.0	100.6	98.9
	フラビタン(アステラス)	鮮赤黄 色澄明	5.65	5mg- 1mL	I	鮮赤黄 色澄明				5.81	5.80	5.68	100.0	101.0	100.9
	フラビタン(アステラス)	無色 澄明	5.68	20mg- 2mL	I	橙色 濁	橙沈殿 上部澄 明			5.98	5.96	5.92	100.0	102.3	96.2
	シーパラ(高田)	鮮黄色 澄明	4.98	2mL	I	鮮黄色 澄明				5.20	5.11	5.06	100.0	90.6	81.4
	ビスラーゼ(アステラス)	鮮黄赤 色澄明	5.75	20mg- 2mL	I	赤黄色 沈殿	赤黄色 沈殿	赤黄色 沈殿	赤黄色 沈殿	5.50	5.26	5.35	100.0	97.2	98.5
	ビスラーゼ(アステラス)	橙黄色 澄明	5.70	10mg- 1mL	I	橙色 濁	橙沈殿 上部 澄濁		橙沈殿 上部 澄明	5.77	5.70	6.18	100.0	101.1	98.0
	ネオラミン・スリービー液(日本化薬)	暗赤色 澄明	3.58	10mL	I	暗赤色 澄明				4.09	4.25	5.32	100.0	101.1	101.3
	ケイツーN(エーザイ)	黄色 澄明	5.61	10mg- 1mL	I	黄色 澄明				5.96	5.91	5.86	100.0	100.2	99.5

* 残存力価は、配合直後の値に対する残存率(%)を示す。 *S.aureus* ATCC 9114による比濁法

分類	配合剤				配合法	外観				pH			残存力価* (%)		
	商品名 (メーカー)	外観	pH	配合量		直後	1 hr 後	3 hr 後	24 hr 後	直後	3 hr 後	24 hr 後	直後	3 hr 後	24 hr 後
抗悪性腫瘍剤	エンドキサン (シオノギ)	無色 澄明	4.70	100mg -5mL	I	無色 澄明				5.91	5.71	5.00	100.0	100.3	100.8
	5-FU 注協和 (協和発酵キリン)	無色 澄明	8.43	250mg -5mL	I	無色 澄明				8.40	8.30	8.34	100.0	99.9	98.8
	トラフルール (大鵬)	無色 澄明	10.11	400mg -10mL	I	無色 澄明				9.71	9.62	9.88	100.0	100.6	100.2
副腎皮質ホルモン剤	リンデロン注 (シオノギ)	無色 澄明	8.01	20mg -5mL	I	無色 澄明				6.87	6.81	6.80	100.0	99.7	100.6
	水溶性プレド ニン(シオノギ)	無色 澄明	6.91	50mg- 5mL	I	白濁	白濁	白濁	微白濁	6.40	6.23	6.21	100.0	98.6	96.4
	水溶性プレド ニン(シオノギ)	無色 澄明	6.89	50mg- 5mL	II	無色 澄明				6.21	6.27	5.95	100.0	99.4	80.7
	水溶性ハイ ドロコートン (日医工)	極微 黄緑色 澄明	7.39	500mg -10mL	I	白濁	無色 澄明			7.41	7.49	7.42	100.0	97.4	97.8
止血剤	アドナ(AC-17) (ニプロ ES ファ ーマ)	黄赤色 澄明	5.75	50mg- 10mL	I	黄赤色 澄明				5.71	5.70	5.74	100.0	100.7	101.1
	トランサミン (第一三共)	無色 澄明	7.00	5%- 5mL	I	無色 澄明				6.26	6.21	6.16	100.0	97.8	99.7
強心剤	ペルサンチン (日本ベーリン ガー)	鮮黄緑 色澄明	2.68	10mg- 2mL	I	黄緑色 沈殿	鮮黄緑 色澄明			3.98	4.01	3.92	100.0	100.9	100.3
	ネオフィリン (エーザイ)	無色 澄明	9.11	250mg -10mL	I	無色 澄明		針状 結晶	針状 結晶	8.53	8.46	8.50	100.0	100.4	101.0
局所麻酔剤	キンロカイン (アスペンジャ パン)	無色 澄明	5.92	0.5%- 3mL	I	無色 澄明				5.90	5.75	5.61	100.0	100.9	101.4
	オムニカイン (第一三共)	無色 澄明	4.18	0.5%- 1mL	I	無色 澄明				5.89	5.75	5.60	100.0	99.5	101.4
	マーカイン(ア スペンジャパ ン)	無色 澄明	5.40	0.25%- 20mL	I	無色 澄明				5.59	5.48	5.25	100.0	99.8	100.4
鎮咳去痰剤	アロテック (日本ベーリン ガー)	無色 澄明	3.05	1.5mL	I	無色 澄明				6.02	5.90	5.71	100.0	103.1	99.8
	ビソルボン (サノフィ)	無色 澄明	2.82	1.5mL	I	白濁	白濁 振とう 溶解			5.64	5.49	5.12	100.0	100.7	99.7
	ムコフィリン (エーザイ)	無色 澄明	7.83	1.5mL	I	無色 澄明				6.60	6.60	7.10	100.0	97.5	96.8
	アレバール (アルフレッサ ファーマ)	無色 澄明	8.14	1.5mL	I	無色 澄明				6.81	6.89	7.53	100.0	98.7	97.8

* 残存力価は、配合直後の値に対する残存率(%)を示す。 *S.aureus* ATCC 9114 による比濁法

配合剤					配合法	外観				pH			残存力価* (%)		
分類	商品名 (メーカー)	外観	pH	配合量		直後	1 hr 後	3 hr 後	24 hr 後	直後	3 hr 後	24 hr 後	直後	3 hr 後	24 hr 後
その他	ウロナーゼ (持田)	無色 澄明	5.5 0	1200U -2mL	I	無色 澄明				5.82	5.73	5.58	100.0	100.3	100.0
	ヘパリンナトリ ウム(持田)	無色 澄明	6.8 1	5000U -5mL	I	白濁	白濁	白濁	白色 沈殿	5.98	5.92	5.92	100.0	96.8	97.6
	ホリゾン (丸石)	極微 黄緑色 澄明	6.6 1	10mg- 2mL	I	微黄緑 色混濁	極微 黄緑色 澄明			5.92	5.88	5.86	100.0	100.2	99.5
	ウログラフィン (バイエル)	無色 澄明	7.4 6	20mL	I	無色 澄明	白色 結晶	白色 結晶	白色 結晶	6.15	6.91	7.29	100.0	99.2	100.2
	プロスタルモン F(小野)	無色 澄明	7.1 9	2000µg -5mL	II	無色 澄明				5.22	5.24	5.10	100.0	99.7	87.6
	エフオーワイ (小野)	無色 澄明	/	100mg	II	無色 澄明				5.97	5.94	5.43	100.0	98.7	90.0

* 残存力価は、配合直後の値に対する残存率(%)を示す。 *S.aureus* ATCC 9114による比濁法

配合剤					配合法	外観				pH			残存力価** (%)		
分類	商品名 (メーカー)	外観	pH	配合量		直後	1 hr 後	3 hr 後	24 hr 後	直後	3 hr 後	24 hr 後	直後	3 hr 後	24 hr 後
抗 生 物 質	ペントシリン (富山化学)	無色 澄明	4.8 2	5g (力価)	II	無色 澄明				5.48	5.23	4.80	100.0	77.0	51.7
	ピクシリン (MeijiSeika フ アルマ)	無色 澄明	/	2g (力価)	II	無色 澄明				8.12	8.13	7.69	100.0	45.3	9.0
	パンスポリン (武田)	微黄色 澄明	/	2g (力価)	II	微黄色 澄明	黄色 澄明		黄濁	6.13	6.11	6.20	100.0	87.9	35.1
	セファメジン (LTL ファー マ)	無色 澄明	/	2g (力価)	II	無色 澄明				5.03	5.02	5.24	100.0	92.4	78.6
	セファメジン (LTL ファー マ)	微黄色 澄明	/	2g (力価)	III	微黄色 澄明			無色 澄明	5.61	5.62	5.76	100.0	100.7	95.2
	セフメタゾン (第一三共)	無色 澄明	/	2g (力価)	II	無色 澄明				5.03	4.66	4.28	100.0	98.5	98.4
	セフメタゾン (第一三共)	微黄色 澄明	/	2g (力価)	III	微黄色 澄明				5.60	5.11	4.37	100.0	102.1	97.3
	セフォペラゾン (富山化学)	無色 澄明	/	2g (力価)	II	白濁	白濁	白色 沈殿	白色 沈殿	4.68	4.57	4.35	100.0	97.6	89.9

** 残存力価は、配合直後の値に対する残存率(%)を示す。蛍光 post column による高速液体クロマトグラフ法

** 残存力価は、配合直後の値に対する残存率(%)を示す。蛍光 post column による高速液体クロマトグラフ法

分類	配合剤				配合法	外観				pH			残存力価** (%)		
	商品名 (メーカー)	外観	pH	配合量		直後	1 hr 後	3 hr 後	24 hr 後	直後	3 hr 後	24 hr 後	直後	3 hr 後	24 hr 後
抗生物質	クラフォラン (サノフィ)	微黄色 澄明	/	2g (力価)	II	微黄色 澄明				5.08	4.99	4.72	100.0	93.9	78.4
	シオマリン (シオノギ)	微黄色 澄明	/	2g (力価)	II	微黄色 澄明				5.61	5.62	5.48	100.0	78.2	38.6
	シオマリン (シオノギ)	微黄色 澄明	/	1g (力価)	III	微黄色 澄明				5.67	5.80	5.51	100.0	94.7	59.0
	メイセリン (MeijiSeika フ アルマ)	/	/	1g (力価)	III	無色 澄明			微黄色 澄明	5.67	5.34	4.35	100.0	94.7	93.9
	チエナム (MSD)	/	/	0.5g (力価)	III	微黄色 澄明		淡黄色 澄明	黄色 澄明	6.51	6.49	6.01	100.0	85.0	42.6
	モダシン (グラクソスマ スクライン)	/	/	1g (力価)	III	微黄色 澄明				6.08	6.16	6.35	100.0	95.6	89.9
	アザクタム (エーザイ)	/	/	1g (力価)	III	無色 澄明				4.97	5.01	5.03	100.0	99.9	97.3
	ベストコール (武田)	無色 澄明	/	1g (力価)	II	無色 澄明		微黄色 澄明		6.85	6.91	7.18	100.0	89.5	53.9
	ベストコール (武田)	微黄色 澄明	/	1g (力価)	III	微黄色 澄明			無色 澄明	6.86	7.04	7.31	100.0	98.7	79.9
	ミノマイシン (ファイザー)	無色 澄明	/	100mg (力価)	II	無色 澄明				3.78	3.83	3.79	100.0	100.6	98.8
	リンコシン (ファイザー)	無色 澄明	3.95	600mg (力価) -2mL	II	無色 澄明				5.47	5.34	5.30	100.0	95.3	81.4
	ホスミシン S (MeijiSeika フ アルマ)	無色 澄明	/	2g (力価)	II	無色 澄明				7.47	7.44	7.49	100.0	73.4	28.5

[参 考]

pH 変動試験⁶⁾

製品名	一般名又は成分 単位/容量	規格 pH 域	試料 pH	(A) 1/10 mol/L HCl (B) 1/10 mol/L NaOH mL	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化 所見	浸透 圧比
トブラシン注 90 mg	トブラマイシン 90 mg (力価)/1.5 mL	5.0 ~ 7.0	6.70	(A) 10	1.30	5.40	—	約 1
				(B) 10	9.57	2.87	—	

8. 生物学的試験法

本剤の力価は、円筒平板法により、試験菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いて測定する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

次の条件に従い、抗生物質の微生物学的力価試験法の円筒平板法により試験を行う。

(i) 試験菌、培地及び標準溶液は、「トブラマイシン」の定量法を準用する。

(ii) 試料溶液 本品 5mL を正確に量り、1mL 中に「トブラマイシン」1mg(力価)を含む液となるように pH8.0 の 0.1mol/L リン酸塩緩衝液を加える。この液適量を正確に量り、pH8.0 の 0.1mol/L リン酸塩緩衝液を加えて 1mL 中に 8 μ g(力価)及び 2 μ g(力価)を含む液を調製し、高濃度試料溶液及び低濃度試料溶液とする。

11. 力価

本剤の力価はトブラマイシン(C₁₈H₃₇N₅O₉)としての量を質量(力価)で示す。本剤の 1mg は 1mg(力価)を含有する。

12. 混入する可能性のある夾雑物

トブラマイシンの単離と精製はクロマトグラフィー的に行われ、類縁物質は含まれていない。

13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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」⁷⁾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。

2. 用法・用量

(1) 用法・用量

1. 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180 mg(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。

2. 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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 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。

2. 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。

(VIII. 5. 慎重投与内容とその理由の項及びVII. 薬物動態に関する項目を参照)

(2) 高齢者用量

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。[VII. 1. (4) 血中濃度モニタリングの項を参照]

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。

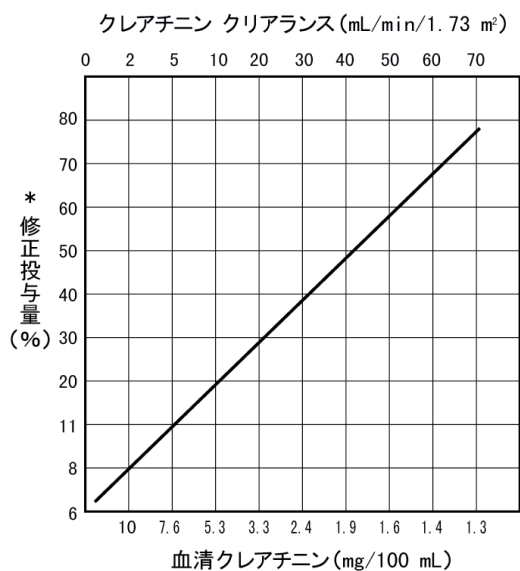
(3) 臓器障害時の投与量

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。⁸⁾



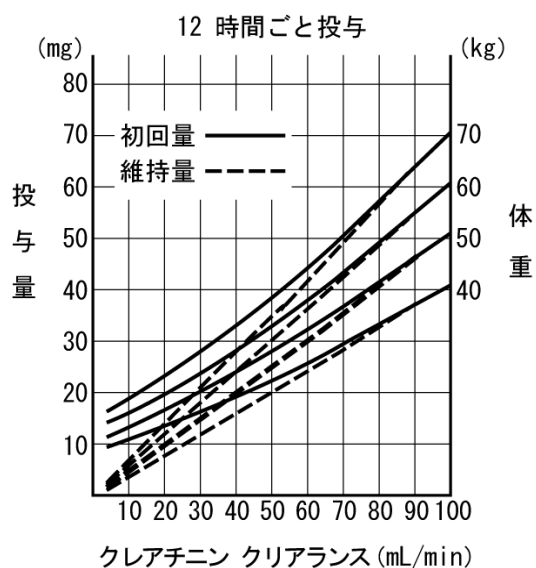
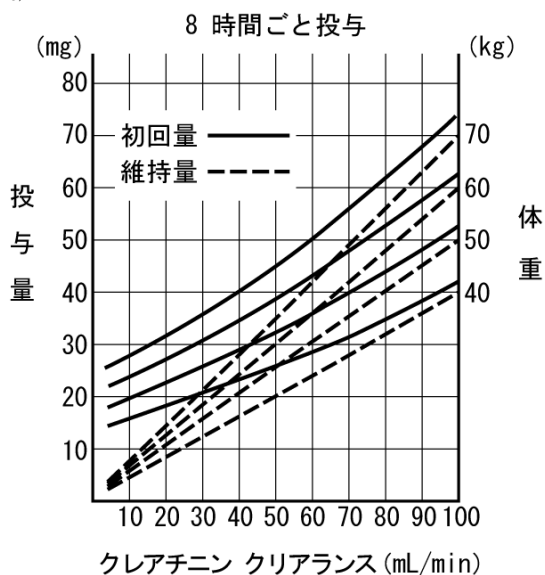
* : 腎機能正常者の通常 1 回量を 100% とした場合

維持量の計算図

② 初回量、維持量共に調節する方法

体重及びクレアチニン 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。

9)



D=腎機能正常者の1回投与量 [mg(力価)/kg]

W=体重(kg)

Ccr=クレアチニン クリアランス

初回量(mg)	$\frac{D \times W}{5.3 \times 10^4} [(Ccr + 140)^2 - 1800]$
維持量(mg)	$\frac{D \times W}{101} (Ccr + 1)$

初回量(mg)	$\frac{D \times W}{4.4 \times 10^4} [(Ccr + 126)^2 - 6000]$
維持量(mg)	$\frac{D \times W}{101} (Ccr + 1)$

初回量、維持量の計算図

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。¹⁰⁾

(4) 透析時の補正投与量

透析終了時に1.0~1.5 mg/kg¹¹⁾

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果¹²⁾

承認時、用法・用量の追加承認時及び剤型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。

疾患別臨床効果

疾 患	有効率(%)*
敗血症	51.6 (16/31)
皮下膿瘍、せつ、蜂巣炎	76.3 (29/38)
術後創傷感染症	58.3 (49/84)
気管支炎、気管支拡張症の感染時、肺炎	65.0 (199/306)
腹膜炎	70.1 (89/127)
腎盂腎炎	68.3 (69/101)
膀胱炎	61.4 (108/176)
総 計	64.8 (559/863)

*：有効率(%)=(有効例数/有効性評価対象例数)×100

原因菌別臨床効果

菌 種	有効率(%)*
緑膿菌	60.4 (227/376)
変形菌	62.2 (56/90)
大腸菌	77.4 (222/287)
クレブシエラ	65.8 (133/202)
エンテロバクター	51.9 (27/52)

*：有効率(%)=(有効例数/有効性評価対象例数)×100

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミノグリコシド系抗生物質

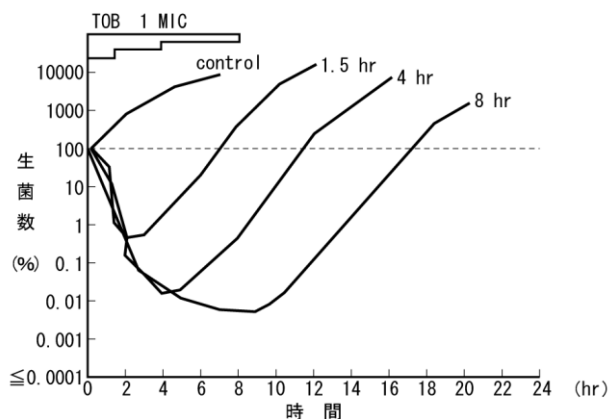
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：細菌のリボソーム

作用機序：他のアミノグリコシド系抗生物質と同様に細菌のたん白合成阻害であり殺菌的に作用する。グラム陽性球菌ではブドウ球菌に対しては抗菌力を示すが、他のアミノグリコシド系抗生物質と同様に、レンサ球菌属や嫌気性菌にはほとんど作用しない。グラム陰性桿菌に対しては極めてすぐれた抗菌力を示し、特に緑膿菌に対する抗菌活性にすぐれている。¹³⁾

① 殺菌作用¹⁴⁾

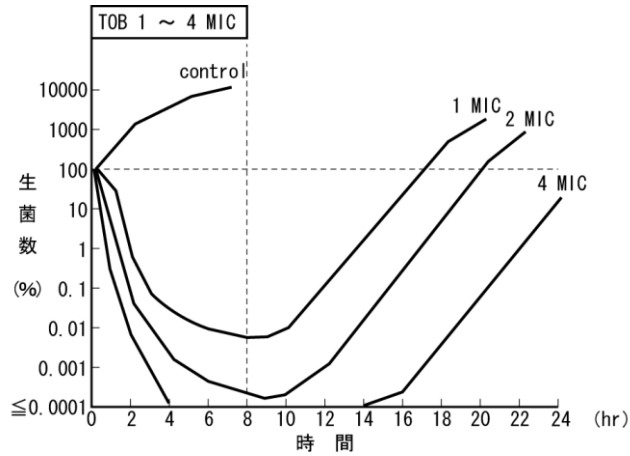


試験菌			緑膿菌		
M	I	C	3.13	1.56	3.13&1.56 μg/mL
株	数		2	5	2&5 株
接種菌量	1.2~3.3×10 ⁶ CFU/mL				
培地	ABM 3				
培地内薬剤濃度	3.13	1.56	3.13&1.56 μg/mL		
作用時間	1.5	4	8時間		

作用時間 (時間)	菌株数 (株)	接種菌量 (平均) (CFU/mL)	生菌数 (%)																		
			0 hr	1 hr	1.5 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	7 hr	8 hr	9 hr	10 hr	12 hr	14 hr	16 hr	18 hr	20 hr	22 hr	
1.5	2	1.6×10 ⁶	100	19.5	1.25	0.60	0.66	1.95	7.2	22.0	91	450	ND	4767	16174	ND	ND	ND	ND	ND	
4	5	2.2×10 ⁶	100	11.7	ND	0.36	0.065	0.021	0.024	0.061	0.20	0.59	ND	12.2	299	1825	7494	*	*	ND	
8	7	1.8×10 ⁶	100	33.6	ND	0.45	0.06	0.025	0.013	0.009	0.007	0.006	0.006	0.012	0.13	1.90	30.4	460	1959	*	

ND：実施せず *：一部の菌しか実施していないため平均せず

トブラマイシン 1.5~8 時間連続作用時及び作用後の生菌数の変化



試験菌	緑膿菌
M I C	3.13&1.56 μ g/mL
株数	2&5株
接種菌	1.2~2.4 $\times 10^6$ CFU/mL
培地	ABM 3

薬剤濃度	菌株数(株)	接種菌量(平均)(CFU/mL)	生菌数 (%)																	
			0hr	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	9hr	10hr	12hr	14hr	16hr	18hr	20hr	22hr	24hr
1 MIC	7	1.8 $\times 10^6$	100	33.6	0.45	0.06	0.025	0.013	0.009	0.007	0.0067	0.0067	0.012	0.13	1.90	30.4	460	1959	**	**
2 MIC	7	1.8 $\times 10^6$	100	1.25	0.04	0.007	0.002	0.0007	0.0004	0.00026	0.0002	0.00015	0.0002	0.001	0.016	0.27	5.8	107	849	**
4 MIC	7	1.8 $\times 10^6$	100	0.22	0.008	0.001	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	*	*	*	*	*1.3	*21

* : 再増殖をみた3株の平均値(他の4株では、薬剤除去後も再増殖をみなかった)

** : 一部の菌しか実施していないため平均せず

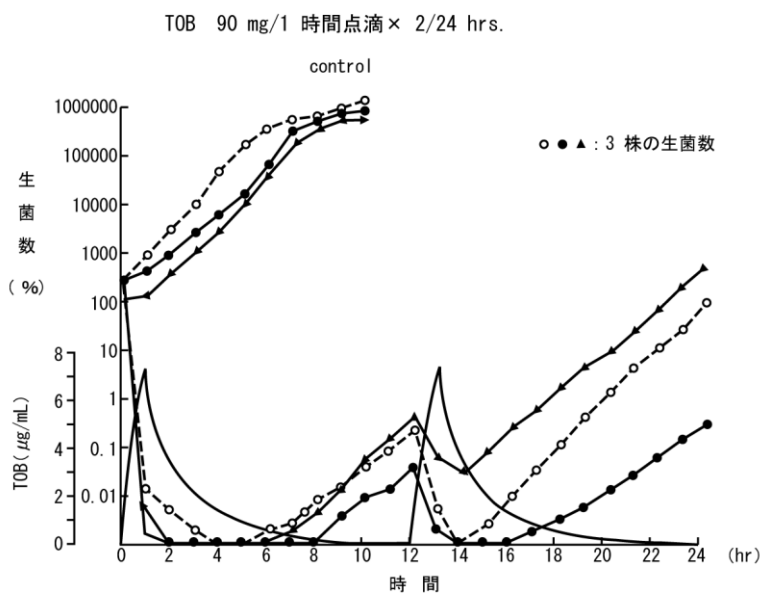
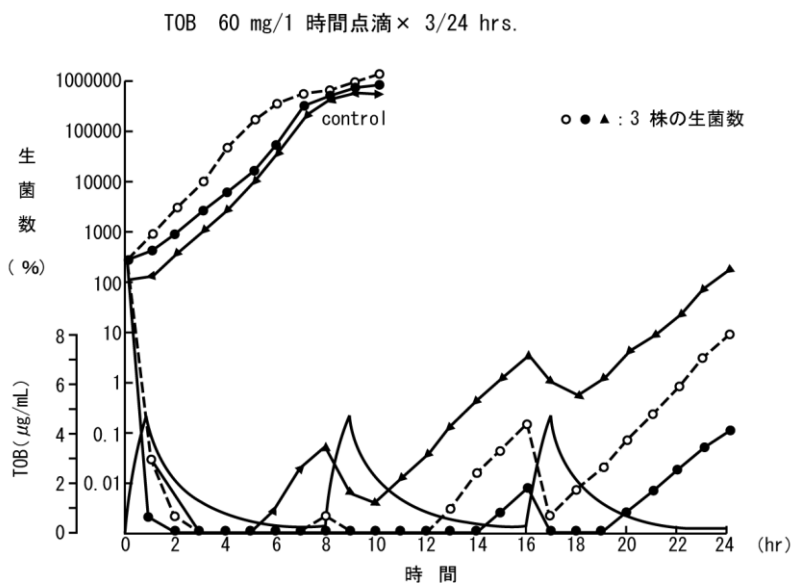
トブラマイシン 1~4MIC 8時間連続作用時及び作用後の生菌数の変化

成人血中濃度Simulation時の生菌数変化¹⁵⁾

実験条件

試験菌	緑膿菌 3株
MIC	0.78 $\mu\text{g/mL}$
接種菌量	$1.0 \sim 2.5 \times 10^5$ CFU/mL
培地	ABM 3
培地内 TOB濃度	成人 60 mg 1時間点滴×3 90 mg 1時間点滴×2 の血中濃度に simulation

実験成績



成人血中濃度 Simulation 時の生菌数変化

② 抗菌スペクトル¹⁶⁾

TOBの抗菌スペクトル

菌種		MIC(μ g/mL)
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC*	0.39
	" Smith*	0.39
	" Terajima*	0.78
	" Neuman*	1.56
	" E-46*	0.78
	" No.80*	1.56
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	0.19
	<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23*	6.25
	" Cook*	6.25
	<i>Streptococcus faecalis</i> * ¹⁾	100
	<i>Streptococcus viridans</i> * ²⁾	100
	<i>Diplococcus pneumoniae</i> type 1* ³⁾	12.5
	" type 2* ³⁾	25
	" type 3* ³⁾	12.5
	<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001*	12.5
	<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219*	0.19
<i>Bacillus anthracis</i> *	0.39	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> *	0.39	
<i>Clostridium tetani</i> *	25	
<i>Clostridium perfringens</i> *	50	
グラム陰性菌	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	6.25
	<i>Neisseria meningitidis</i> *	12.5
	<i>Escherichia coli</i> NIH JC	3.13
	" NIH	1.56
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.78
	<i>Salmonella typhi</i> T-287*	0.78
	" O-901*	0.39
	<i>Salmonella paratyphi</i> A*	1.56
	" B*	3.13
	<i>Salmonella enteritidis</i> *	12.5
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.78
	<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7*	1.56
	<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10*	3.13
	<i>Shigella boydii</i> EW-28*	1.56
	<i>Shigella sonnei</i> EW-33*	1.56
	<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	3.13	
<i>Proteus morganii</i> Kono ⁴⁾	1.56	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	0.39	
" IFO-3445	0.78	

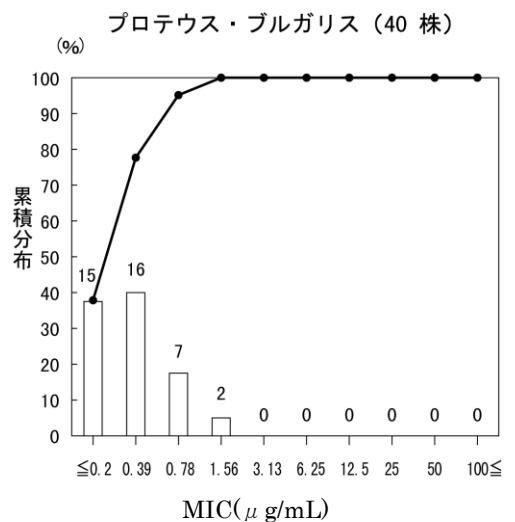
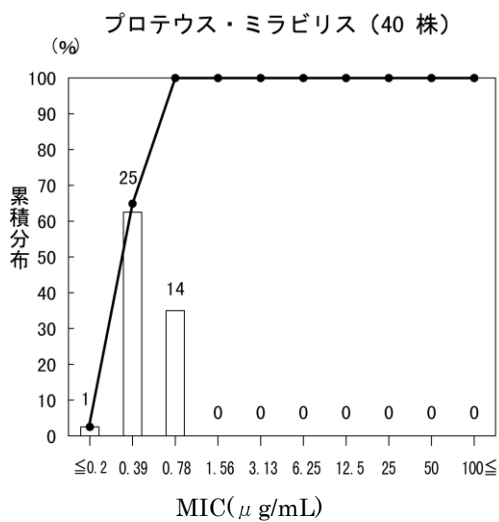
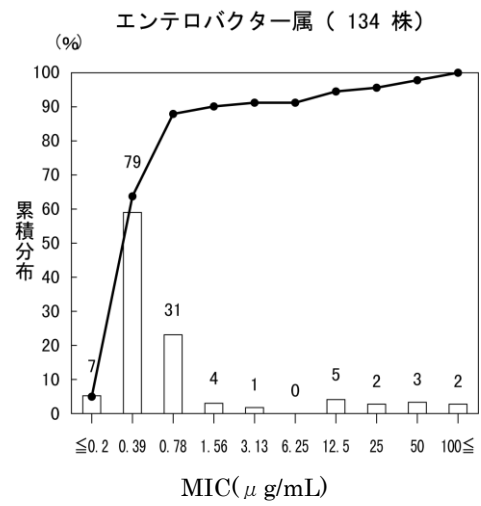
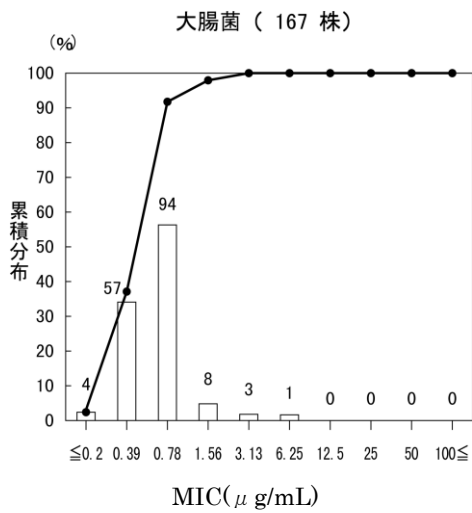
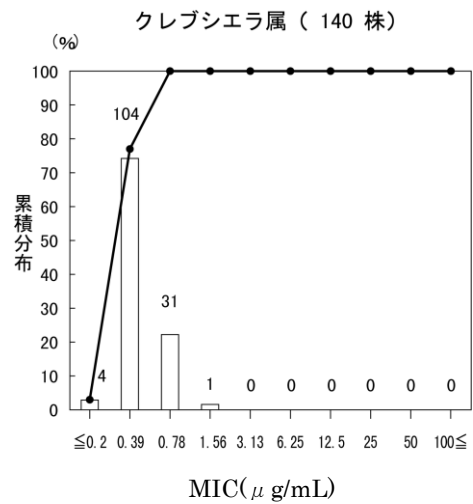
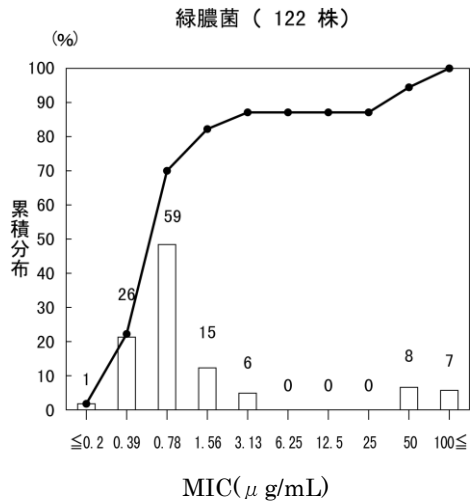
*印：承認外菌種

MIC：日本化学療法学会感受性測定法に準じて測定(接種菌量：10⁶ CFU/mL)

注)International Journal of Systematic Bacteriology(IJSB)では

- 1) *Enterococcus faecalis*
- 2) *Streptococcus mitis*
- 3) *Streptococcus pneumoniae*
- 4) *Morganella morganii*

③ 臨床分離株に対する抗菌力(MIC分布)¹⁷⁾



MIC : 日本化学療法学会標準測定法(接種菌量 : 10⁶CFU/mL)に準じて測定(棒グラフの上の数字は株数を示す)

TOB の MIC 分布

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 感染治療効果(マウス)

各種細菌によるマウス(ICR系)の実験的腹腔内感染に対して、*in vitro* 抗菌力とよく相関する治療効果を示し、特に緑膿菌感染症に対してはトブラマイシンはGMやDKBよりもすぐれた治療効果を示した。¹⁸⁾

マウスにおける実験的腹腔内感染に対する治療効果

細菌	攻撃菌量 (cells/mouse)	ムチン 添加	TOB		GM		DKB	
			MIC	ED ₅₀	MIC	ED ₅₀	MIC	ED ₅₀
<i>S. aureus smith</i> *	4.0×10 ⁵	+	3.13	0.21	1.56	0.15	3.13	0.31
<i>S. pyogenes C-203</i> **	6.7×10 ³	-	25	44.3	12.5	24.6	50.	50.0
<i>S. pneumoniae type-I</i> **	4.8×10 ³	-	50	116	25	39.6	100.	>200
<i>K. pneumoniae</i>	3.9×10 ⁴	-	0.78	0.18	0.39	0.25	0.78	0.61
<i>E. coli EC-14</i> ***	8.6×10 ⁴	+	6.25	0.62	6.25	0.40	6.25	1.30
<i>E. coli 80750</i>	5.2×10 ⁴	+	6.25	0.90	6.25	0.75	12.5	1.09
<i>P. mirabilis PR-4</i>	1.5×10 ⁴	+	25	1.47	12.5	1.14	25	2.83
<i>P. vulgaris CN-329</i>	1.2×10 ⁵	+	25	0.86	12.5	0.94	25	1.17
<i>P. aeruginosa PS-24-S</i>	8.6×10 ⁴	+	1.56	1.24	1.56	4.26	0.78	3.10

* : TOBのみ承認外菌種

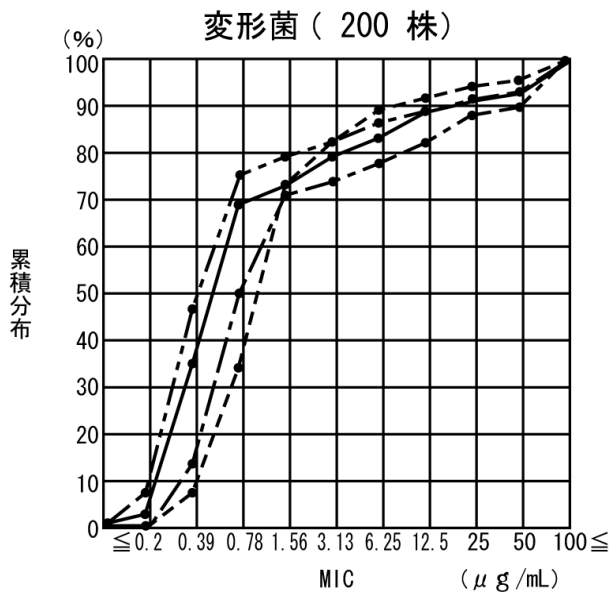
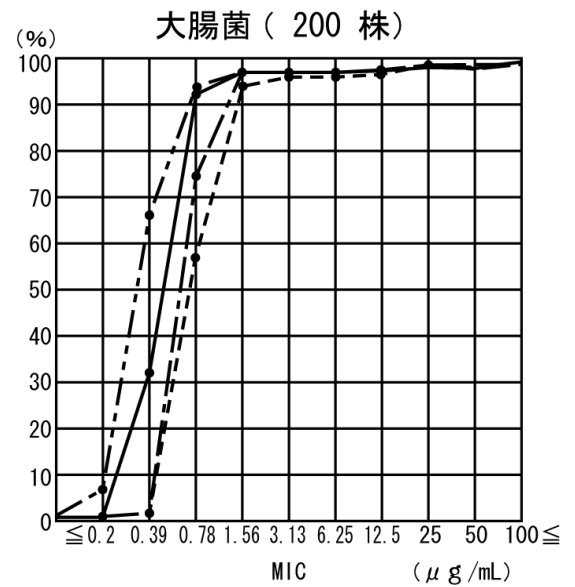
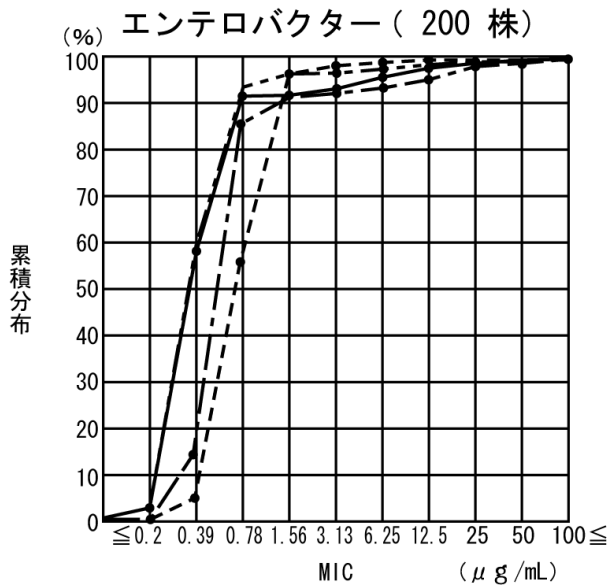
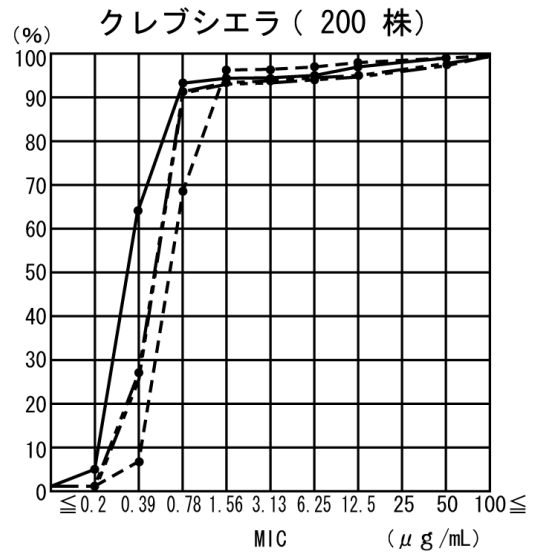
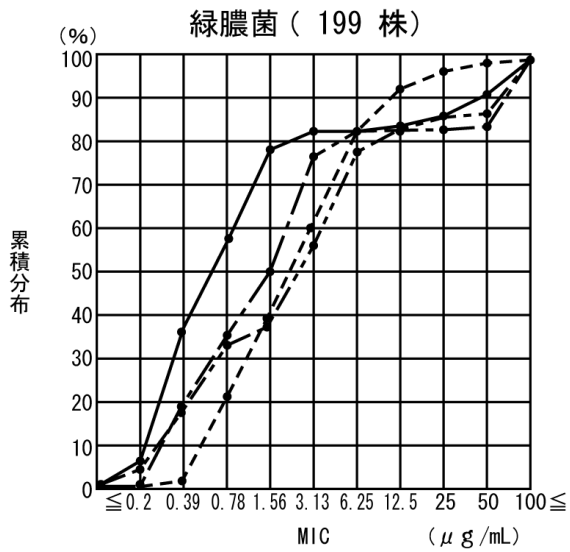
** : TOB、GM、DKBとも承認外菌種

*** : 多剤耐性株

ED₅₀(mg/kg) : 薬剤は菌接種後1及び5時間後の2回皮下注射し、7日後の生存率からProbit法により算出した。

MIC : 日本化学療法学会標準測定法に準じて測定(接種菌量 10⁶ CFU/mL)

2) 他抗生物質との抗菌力の比較¹⁹⁾

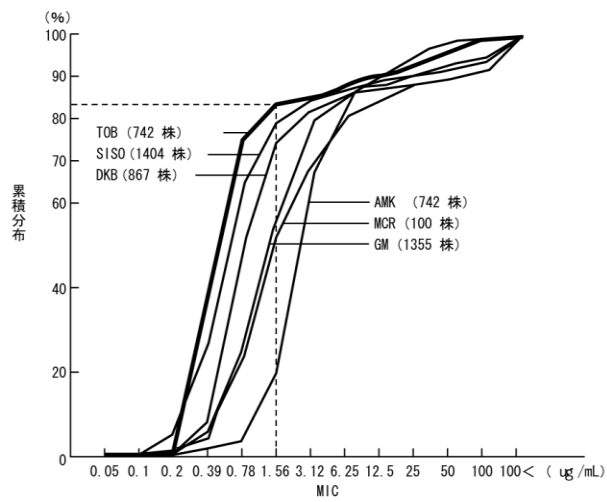


TOB ●——●
 GM ●- - -●
 DKB ●- · -●
 AMK ●- · -●

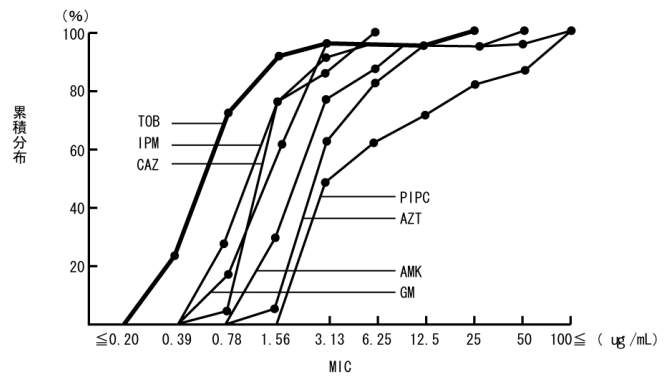
MIC: 日本化学療法学会標準法に準じて測定
 (接種菌量 10⁶ CFU/mL)

他抗生物質との抗菌力の比較

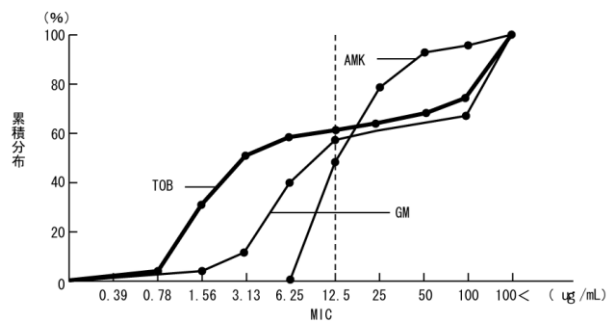
● 緑膿菌に対する抗菌力比較 ²⁰⁾



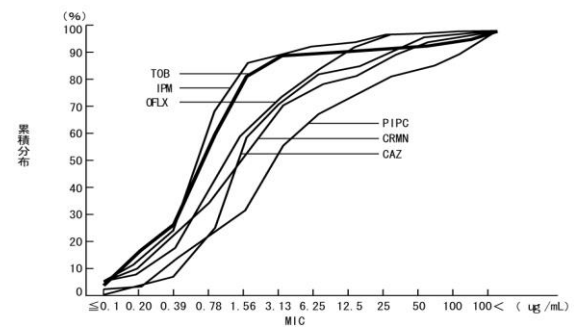
● 血液由来緑膿菌に対する抗菌力 (21株) ²²⁾



● AMK 耐性緑膿菌に対する抗菌力比較 (170 株) ²¹⁾



● 呼吸器由来緑膿菌に対する抗菌力 (202 株) ^{23) 24)}



MIC : 日本化学療法学会標準法に準じて測定(接種菌量 10^6 CFU/mL)

他抗生物質との抗菌力の比較

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度²⁵⁾ (参考：外国人によるデータ)

ピーク値：4~10 $\mu\text{g/mL}$ 、次回投与直前：2 $\mu\text{g/mL}$ 以下

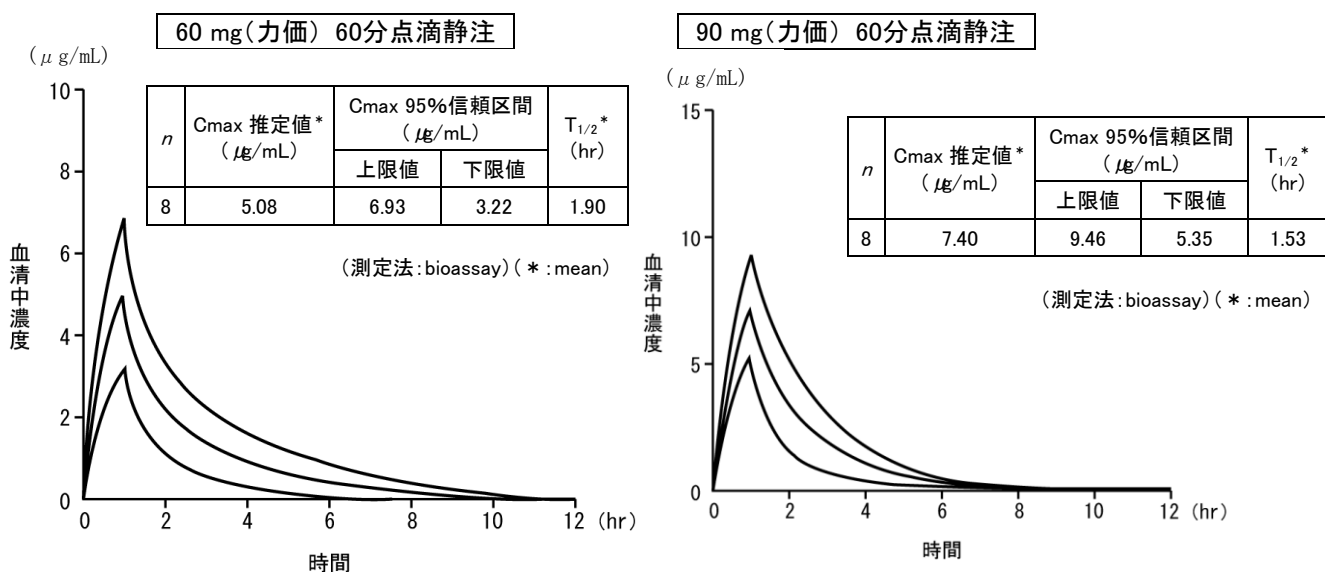
(2) 最高血中濃度到達時間

筋肉内注射後 30~60 分又は点滴静注終了時

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

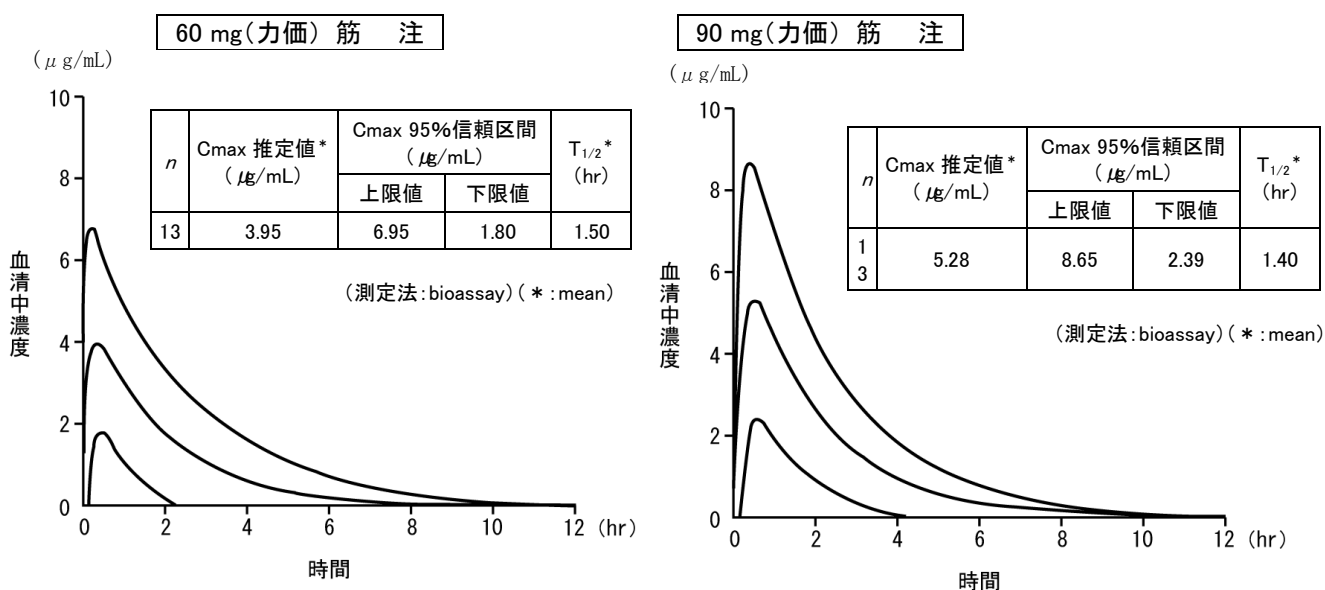
1) 健康成人²⁶⁾

① 点滴静注時



健康成人における点滴静注時の血清中濃度

② 筋肉内注射時

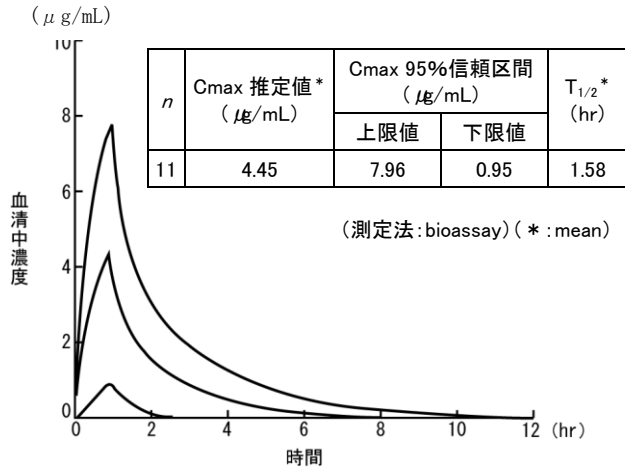


健康成人における筋注時の血清中濃度

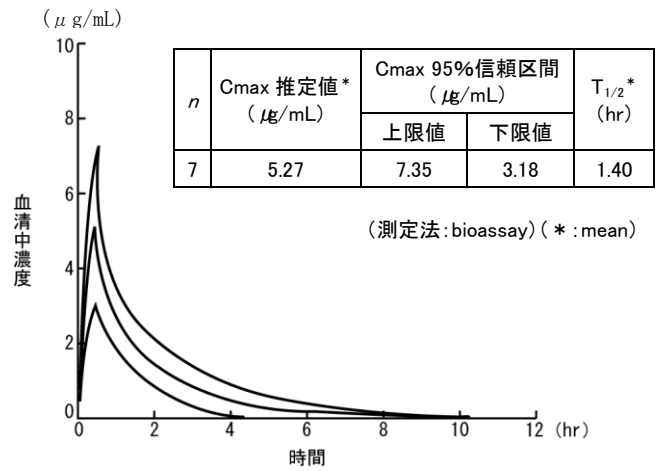
2) 腎機能正常小児²⁷⁾

① 点滴静注時

1.5 mg (力価)/kg 60分点滴静注

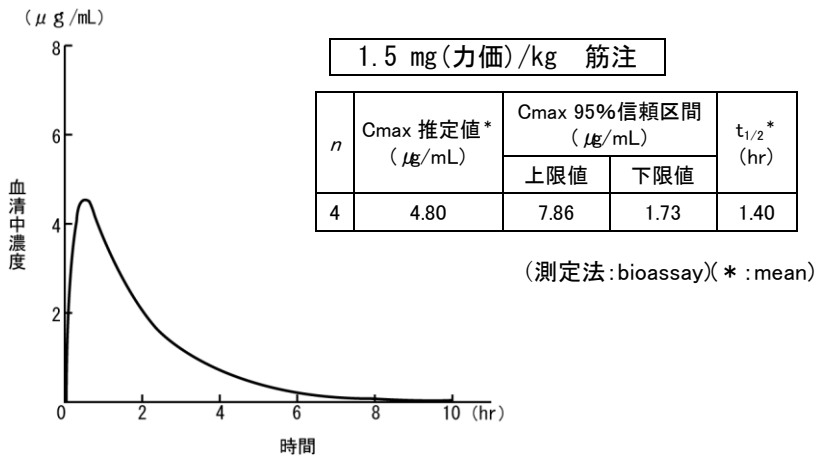


1.5 mg (力価)/kg 30分点滴静注



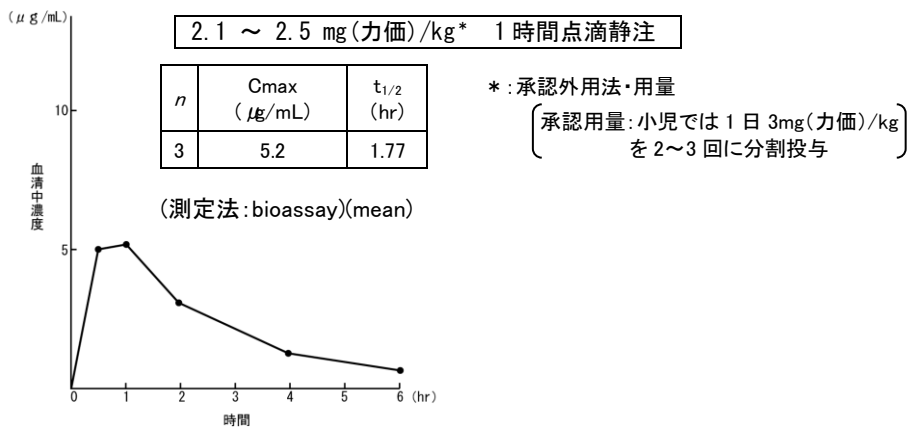
腎機能正常小児における点滴静注時の血清中濃度

② 筋肉内注射時



腎機能正常小児における筋注時の血清中濃度

3) 乳児(2~7ヵ月)²⁸⁾



乳児における点滴静注時の血清中濃度

4) 新生児, 低出生体重児

新生児、低出生体重児での半減期は、成人よりも長く、また体重が少ないほど長くなる傾向が認められた。ただし、1回2 mg(力価)/kg、12時間毎連続10~20回筋注の範囲内では、血中濃度の蓄積傾向は認められなかった。

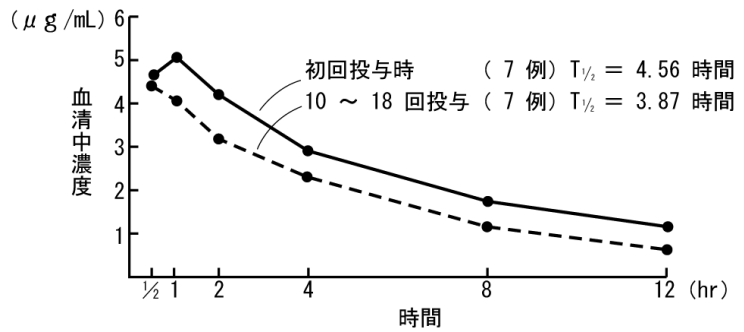
2mg (力価)/kg 12時間ごと筋注 ²⁹⁾ (外国人によるデータ)

* : 承認外用法・用量

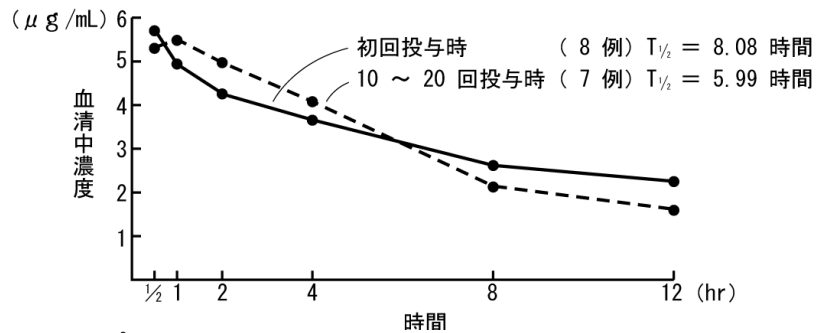
承認用量: 小児では1日3 mg(力価)/kg
を2~3回に分割投与

測定法: *B. subtilis* による Simon and Yin の微量定量法
ヒト血清希釈標準液

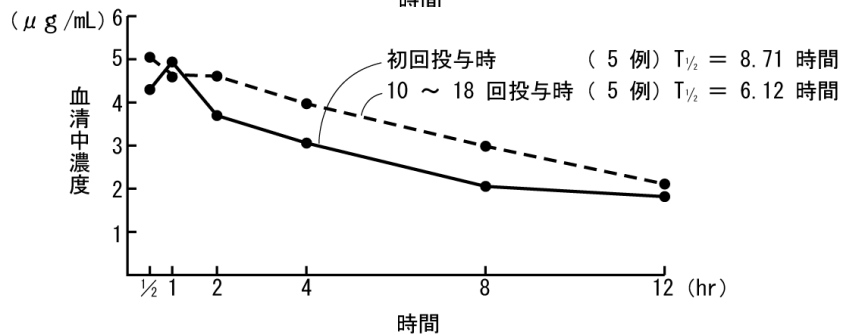
体重 2.5 kg 以上の場合



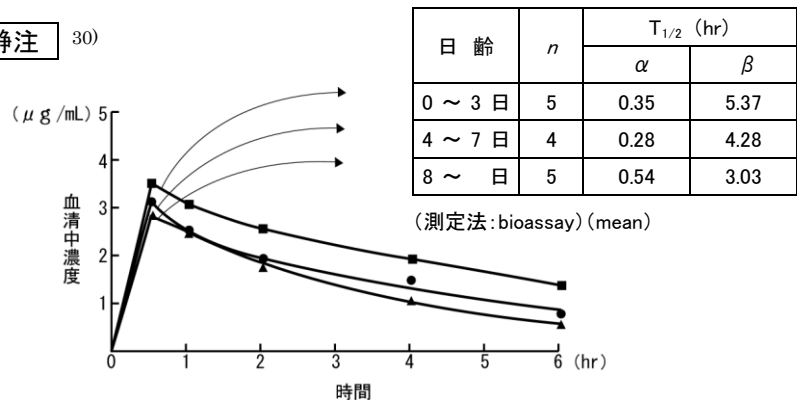
体重 1.5~2.5 kg の場合



体重 1.5 kg 以下の場合



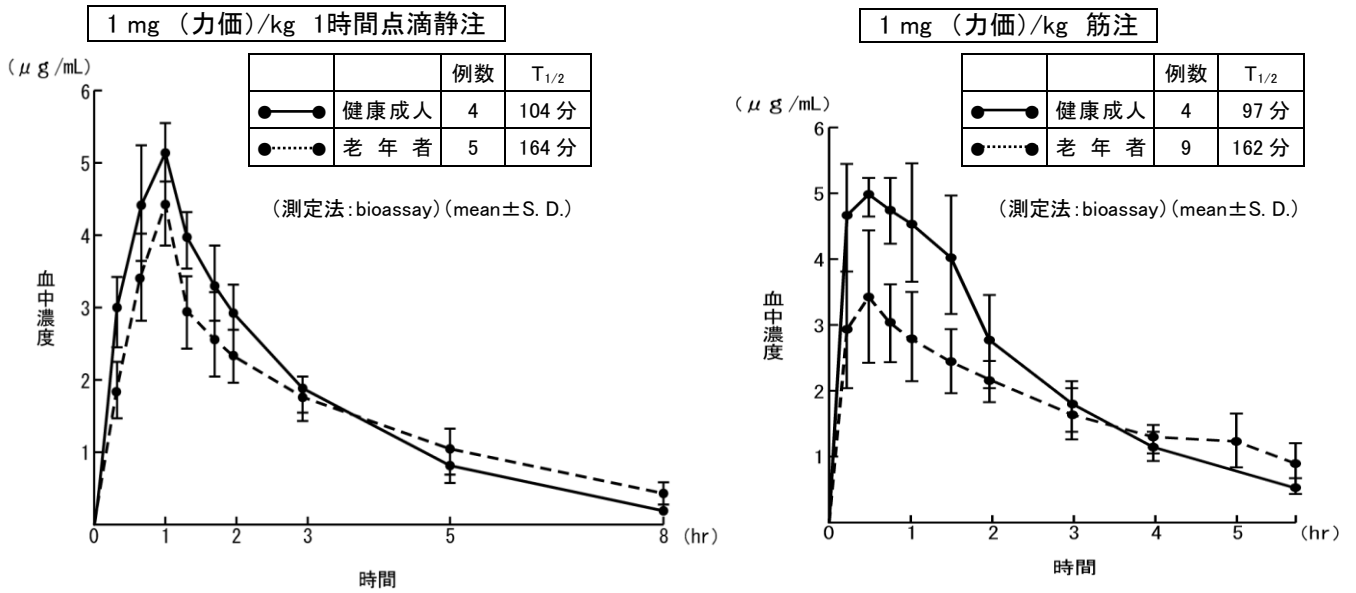
1.5 mg (力価)/kg 30分点滴静注 ³⁰⁾



新生児、低出生体重児における血清中濃度

5) 高齢者

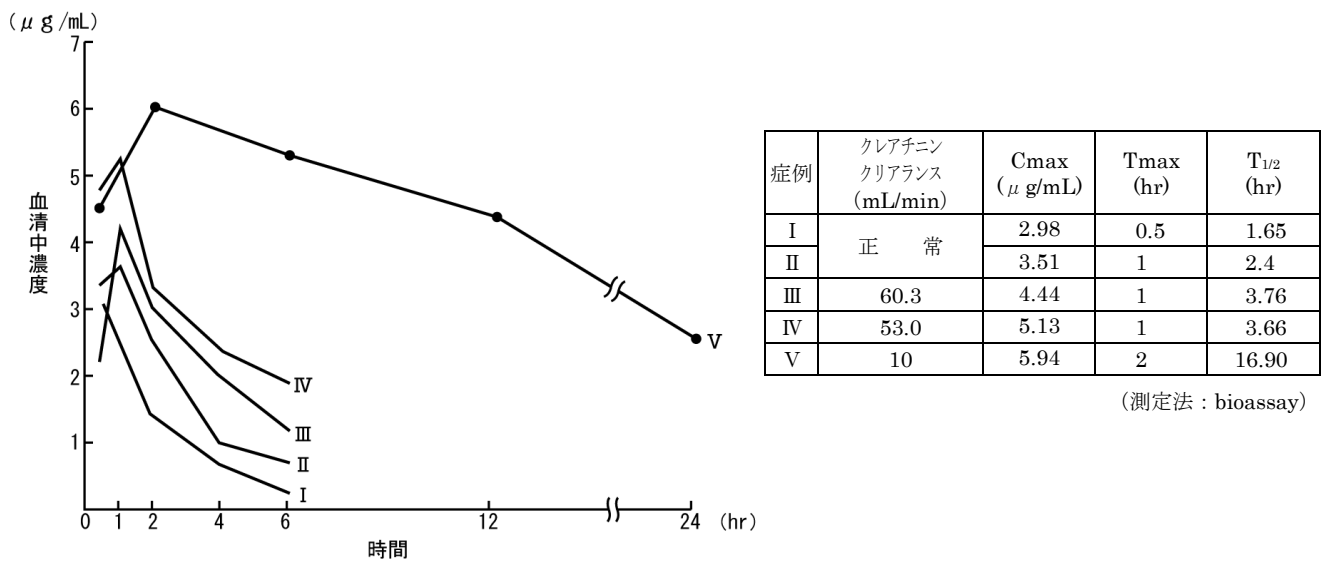
健康成人と比較して高齢者(67~93歳)では半減期($T_{1/2}$)が延長していた³¹⁾。



高齢者における血中濃度

6) 腎機能障害患者

50 mg(力価)を筋注したとき、腎機能障害の程度に応じて、 C_{max} の上昇、 T_{max} の遷延、 $T_{1/2}$ の延長が認められた。³²⁾



腎機能障害患者における筋注時の血清中濃度

(4) 中毒域

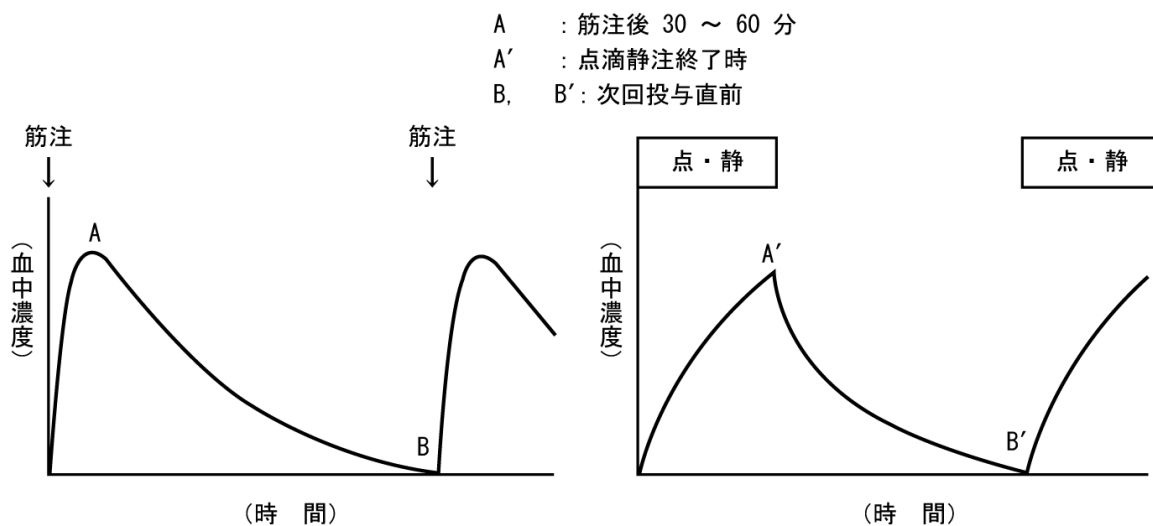
血中濃度モニタリング

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(谷間値一次回投与直前値)が繰り返されるほど大きくなるといわれている。

本剤の場合は、最高血中濃度(A, A')が $12\mu\text{g/mL}$ 以上、最低血中濃度(B, B')が $2\mu\text{g/mL}$ 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。



血中濃度モニタリングの模式図

[参 考]

Neu, H. C. et al. : J. Infect. Dis., 134 (Suppl), S206 (1976)

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル³³⁾

薬物速度論的パラメータ

点滴静注時

	K_{12} (hr ⁻¹)	K_{21} (hr ⁻¹)	K_{10} (hr ⁻¹)	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ (α) (min)	$T_{1/2}$ (β) (min)	V_1 (L)	V_2 (L)	V_{ss} (L)
成人	0.73	1.26	0.80	2.36	0.43	18	97	7.1	4.1	11.2
小児	1.77	1.47	1.08	3.91	0.41	11	101	0.14	0.17	0.31

(2) 吸収速度定数

上記「薬物速度論的パラメータ」参照

(3) バイオアベイラビリティ

腎機能正常成人・小児における AUC(点滴静注時)

	投与量	n	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
成人	60 mg(力価)	8	10.3
	90 mg(力価)	8	15.4
小児	1.5 mg(力価)/kg	11	10.3
	2.5 mg(力価)/kg	10	20.6
	3.0 mg(力価)/kg	3	19.8

(mean)

(4) 消失速度定数

上記「薬物速度論的パラメータ」参照

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

上記「薬物速度論的パラメータ」参照

(7) 血漿蛋白結合率

ほとんど結合しない(限外ろ過法)³⁴⁾。(外国人によるデータ)

3. 吸 収

該当資料なし

[参 考]

各群 6 匹のイヌ(ビーグル)に TOB 3.75 mg/kg を筋注、静注、点滴静注した時の血中濃度を生物学的測定法により測定した。ヒト臨床投与量に近い 3.75 mg/kg を投与した場合、筋注、30 分、60 分点滴静注時の最高血中濃度はそれぞれ 9.4、11.7、10.0 μ g/mL であり、危険域とされている 12 μ g/mL を超えていなかった。³⁵⁾

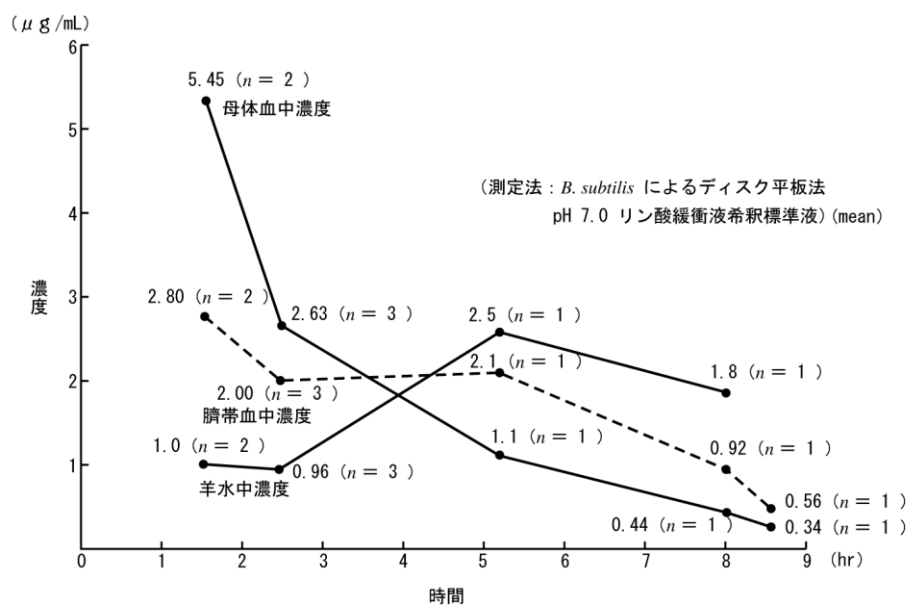
4. 分 布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

トブラマイシン注射液 80 mg(力価)を 1 回筋注したときの、母体血、臍帯血、羊水中濃度は、下図に示すとおりであった。³⁶⁾



妊婦における筋注時の母体血, 臍帯血, 羊水中濃度

(3) 乳汁への移行性

5 例にトブラマイシン注射液 80 mg(力価)を 1 回筋注したときの乳汁中移行は、1 例のみ測定可能であったが(4 時間後 最高濃度 0.52 μ g/mL を示した)、他の 4 例は全経過を通じ trace であった。³⁶⁾

(4) 髄液への移行性^{37) 38)}

小児における筋注時の髄液中濃度

症 例		1 回投与量 (筋注)	測定時期 (投与後)	髄液中濃度 (μ g/mL)	血清中濃度 (μ g/mL)	測 定 法
化膿性 髄膜炎	1歳11ヵ月 男 (11.2 kg)	10 mg (力価) [0.9 mg (力価)/kg]	1 $\frac{1}{4}$ 時間目 (1日目)	< 0.31	1.08	<i>B. subtilis</i> によるカップ法 pH 7.2 リン酸緩衝液希釈標準液
			5時間目 (18日目)	0	< 0.31	
			5時間目 (26日目)	0	< 0.31	
髄膜炎	3週 男 (3.77 kg)	10 mg (力価) [2.7 mg (力価)/kg] *	1時間目	< 0.31	—	<i>B. subtilis</i> によるカップ法 モニトロール血清希釈標準液(血液) pH8.0 リン酸緩衝液希釈標準液(髄液)
			2時間目	0	2.41	

* : 承認外用法・用量 (V. 2. 用法・用量の項参照)

(5) その他の組織への移行性

1) 喀痰中濃度^{39) 40)}

トブラマイシン注射液 80 mg(力価)1回筋注により喀痰への移行が認められた。

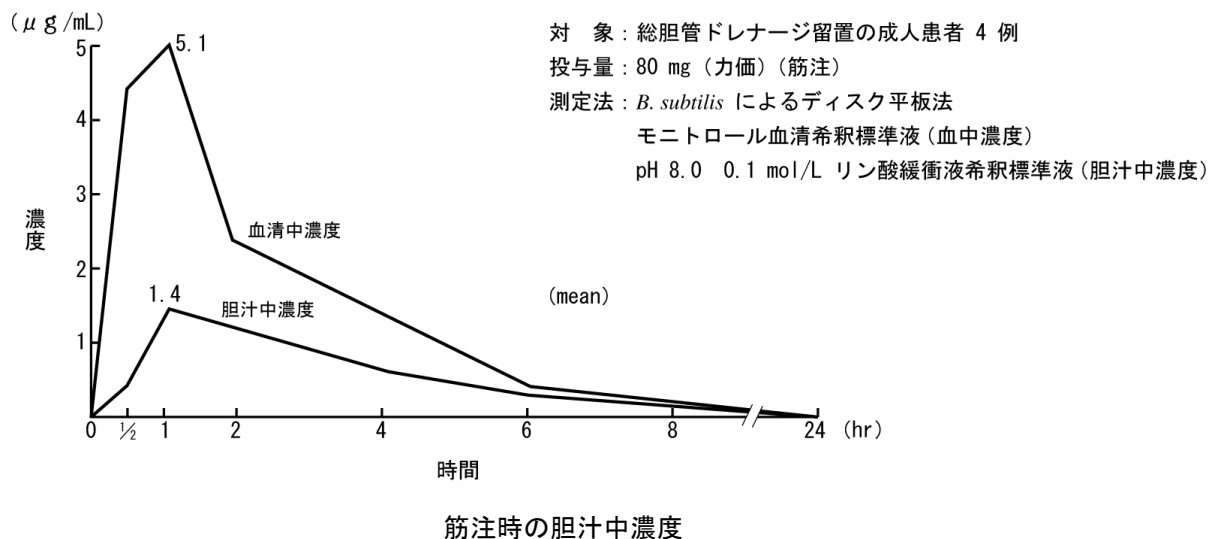
症 例		最高喀痰中濃度	測 定 法
気管支拡張症	48歳、女、44 kg	1.3 μ g/mL	<i>B. subtilis</i> によるカップ法 pH 8.0 リン酸緩衝液希釈標準液
	54歳、女、38 kg	1.3 μ g/mL	
慢性細気管支炎	51歳、男、48 kg	1.6 μ g/mL	<i>B. subtilis</i> による薄層カップ法 pH 7.2 リン酸緩衝液希釈標準液

トブラマイシン注射液 80 mg(力価)筋注 2 時間後の細気道分泌物*中濃度は喀出痰中濃度より高かった。

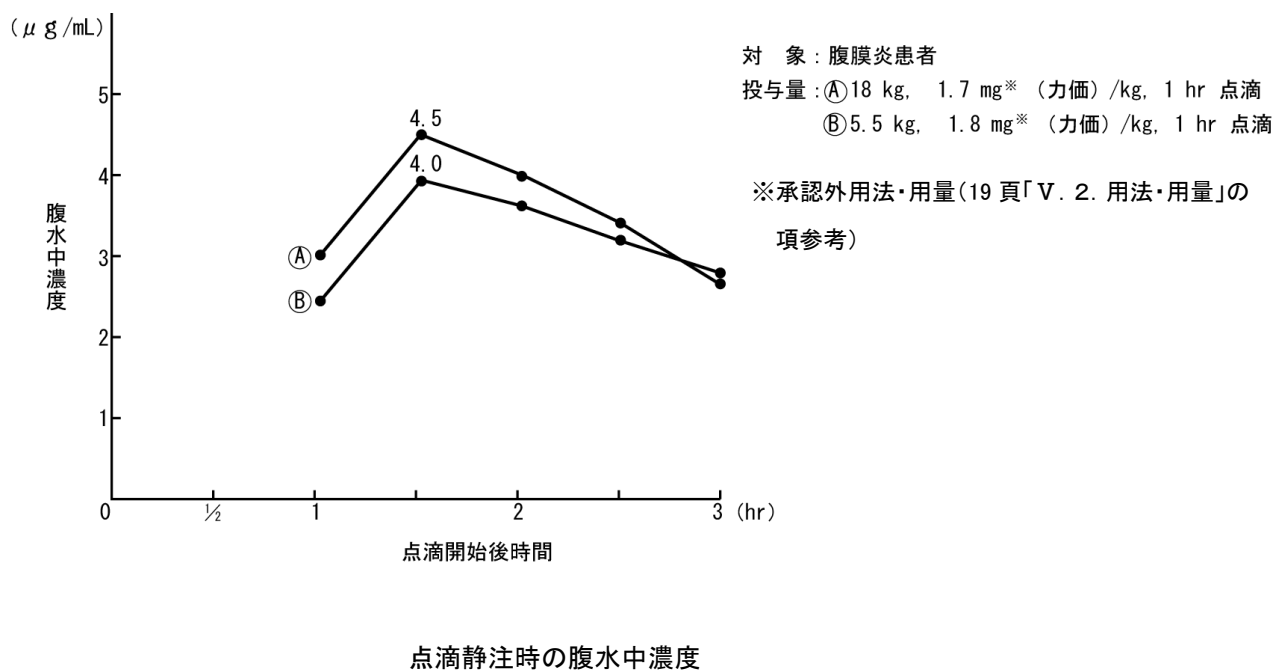
症 例		喀出痰中濃度・細気道分泌物中濃度	測 定 法
慢性細気管支炎	40歳、男、38 kg	2.7 μ g/mL 喀出痰中濃度	<i>B. subtilis</i> による薄層カップ法 pH 7.2 リン酸緩衝液希釈標準液
		5.2 μ g/mL 細気道分泌物中濃度	
	55歳、男、52 kg	1.7 μ g/mL 喀出痰中濃度	
		2.8 μ g/mL 細気道分泌物中濃度	

* : 局所採痰法により採取した。

2) 胆汁中濃度⁴¹⁾

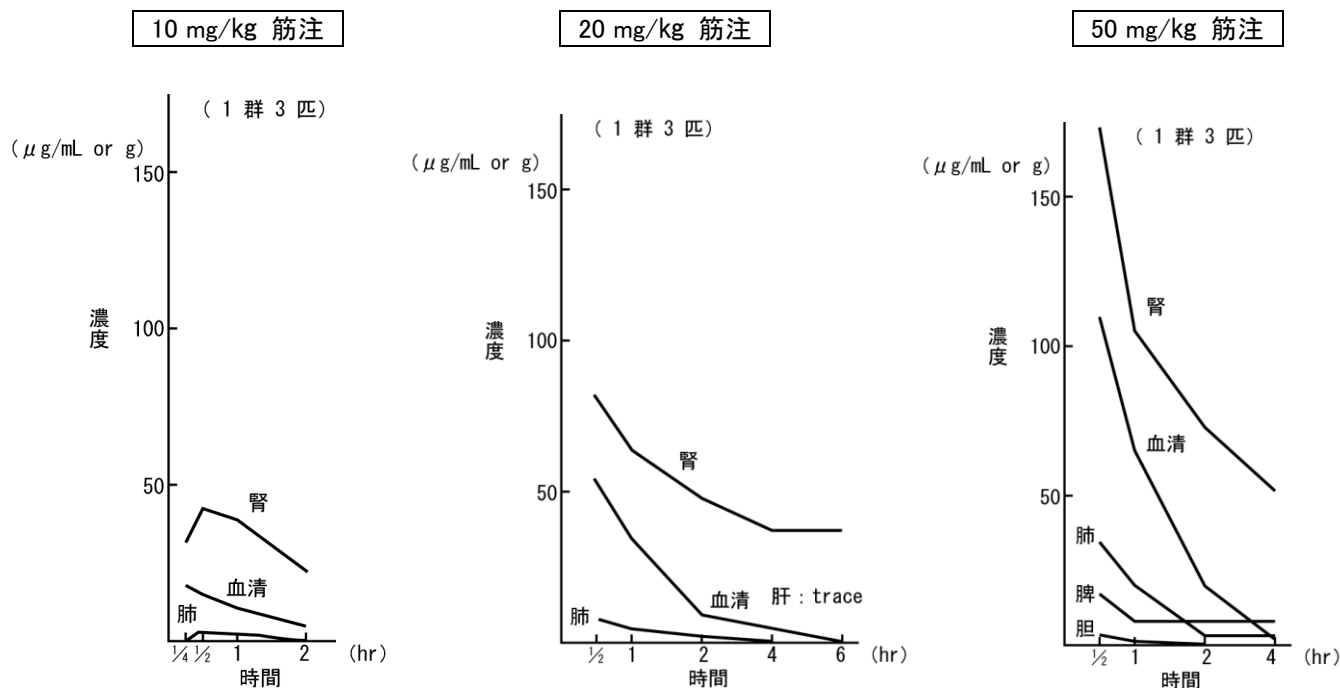


3) 腹水中濃度⁴²⁾



[参 考]

TOB の 10、20 及び 50mg/kg をそれぞれラット(Wistar 系)に 1 回筋注した場合の臓器内分布は、腎に最も高濃度であり、臓器別には腎>血液>肺>脾>肝の順に分布し、投与量と臓器内濃度の間には明瞭な dose response が認められた。^{32) 39) 43)}



ラットにおけるTOBの臓器内分布

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

生体内で代謝をうけず、そのまま尿中に排泄される。^{44) 45)}

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

[参 考]

ラット(Wistar 系)に ¹⁴C-標識トブラマイシンの 22.4 mg/kg を 1 回筋注あるいは 30 mg/kg を 1 回静注したとき、24 時間までの尿中に、代謝物は全く検出されなかった。^{46) 47)}

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎排泄型で、大部分が糸球体ろ過によって尿中に排泄される。⁴⁸⁾

(2) 排泄率

健康成人では、投与後 8 時間以内に投与量の約 70～85%が尿中に排泄される。⁴⁸⁾

90 mg (力価)筋注 (n=4)					採尿時間	90mg(力価)・1時間点滴静注 (n = 4)				
累積尿中排泄率(%)						累積尿中排泄率(%)				
100	80	60	40	20		20	40	60	80	100
				8.8	0 ~ 1/2		23.0			
			34.8		~ 1 1/2		45.3			
	65.0				~ 4		69.9			
	74.1				~ 6		80.7			
78.0					~ 8		84.8			

健康成人における累積尿中排泄率

(3) 排泄速度

いずれの投与経路においても投与後 8 時間以内に投与量の約 70～85%が尿中に排泄される。⁴⁸⁾

[参 考]

ラット(Wistar系)にTOBの30 mg/kgを1回静注したとき、投与後2時間までの尿中排泄率は80～90%であった。また、胆汁中排泄率は24時間以内で0.12%と極めて低率であった。⁴⁶⁾

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析

筋肉内注射時 除去率 62.2%(5時間)⁴⁹⁾

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【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

(解説)

本剤の再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがある。

【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。〕

(解説)

難聴が発現又は増悪するおそれがある。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

V. 1. 効能・効果に関連する使用上の注意の項を参照

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

V. 2. 用法・用量に関連する使用上の注意の項を参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 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。(「V. 2 (2) 用法・用量に関連する使用上の注意」及び「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照)〕

(解説)

本剤は主として腎臓から排泄される。腎機能に障害がある場合、排泄機能が低下し、高い血中濃度が持続し、副作用が発現する可能性が高くなる。

(2) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕

(3) 重症筋無力症の患者〔神経筋遮断作用がある。〕

(解説)

アミノグリコシド系薬は高濃度下で非脱分極性の神経筋遮断作用を惹起させるが、重症筋無力症の患者では特に発現しやすい⁵⁰⁾。

(4) 高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照]

(解説)

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る。

(5) 低出生体重児、新生児 [「11. 小児等への投与」の項参照]

(解説)

低出生体重児、新生児では腎臓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。

(6) 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。]

(解説)

ビタミン K は主に食物から摂取され、同時に腸内細菌の合成により補われている。そのため、経口摂取不良な患者や非経口栄養の患者等では、抗生物質による腸内細菌抑制のためビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 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。

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。

(2) 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 8kHz での検査が有用である。

(解説)

アミノグリコシド系薬では、副作用として第 8 脳神経障害による内耳毒性があらわれることがあるが、高い血中濃度が持続すると発現の可能性が高くなる。

(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。

(解説)

アミノグリコシド系薬では、副作用として近位尿細管障害による腎毒性があらわれることがあるが、高い血中濃度が持続すると発現の可能性が高くなる。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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、近位尿細管上皮の空胞変性が生じるという報告がある。

(解説)

併用によりアミノグリコシド系薬の高度の蓄積が認められ、尿細管に壊死ないし崩壊、空胞変性、萎縮が認められるという報告がある。

[参 考]

仲川義人編：医薬品相互作用第2版，p. 928，医薬ジャーナル社，大阪(1998)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ループ利尿剤 エタクリン酸 フロセミド(特に静注) アゾセミド 等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるので、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報告がある。

(解説)

利尿剤による体液の減少がアミノグリコシド系薬の毒性を高め、近位尿細管の変性、壊死を起こすという報告がある。また内耳障害増強については、利尿剤によるアミノグリコシド系薬の血中濃度の上昇が重要な因子であるとの報告がある。

[参 考]

仲川義人編：医薬品相互作用第2版，p. 928，医薬ジャーナル社，大阪(1998)

大谷 巖ほか：Chemotherapy, 25(8), 2348(1977)

中浜 肇：大阪大学医学雑誌, 41(8), 593(1989)

厚生省薬務局企画課監修：医薬品相互作用ハンドブック，p. 35，薬業時報社，東京(1992)

Hansten. P. D.：薬物相互作用第V版(関口慶二ほか監訳)，p. 211，医歯薬出版，東京(1987)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、悪化するおそれがあるので、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。

(解説)

相互作用の機序は不明であるが、いずれの薬剤も腎障害、第8脳神経障害を起こす可能性がある。バンコマイシンとの併用により、ラットにおいて近位尿細管壊死が本剤単独群より併用群で多くみられたという報告があり、モルモットにおいて蝸牛外有毛細胞消失率が併用群で増大したとの報告がある。

シスプラチンとの併用により、アミノグリコシド系薬の排泄遅延の可能性があると報告がある。

[参 考]

Wood, C. A. : Antimicrob. Agents Chemother., 30(1), 20(1986)

Tatro, D. S. : Drug Interaction Facts, 3rd ed., p. 29, A Wolters Kluwer Company, St. Louis(1993)

Brummett, R. E. et al. : Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 116(1), 61(1990)

Christensen, M. L. et al. : Ther. Drug Monit., 11(6), 631(1989)

Riggs, L. C. et al. : Laryngoscope., 106, 401(1996)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麻酔剤 筋弛緩剤 ツボクラリン パ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 神経筋遮断作用を有する薬剤 コリスチンメタンス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。

[参 考]

仲川義人編：医薬品相互作用第2版，p. 928，医薬ジャーナル社，大阪(1998)

Waterman, P. M. et al. : Anesth. Analg., 56(4), 587(1977)

厚生省薬務局企画課監修：医薬品相互作用ハンドブック，p. 43, p. 116，薬業時報社，東京(1992)

Hansten, P. D. : 薬物相互作用第V版（関口慶二ほか監訳），p. 211，医歯薬出版，東京(1987)

橋本保彦ほか：東北医学会雑誌，100, 227(1987)

Wang, Y. et al. : Appl. Environ. Microbiol., 48, 951(1984)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

相互作用の機序は不明であるが、いずれの薬剤も腎障害を起こす可能性がある。

シクロスポリンと本剤との併用により、相加的に腎毒性が増強されたとの報告がある。

[参 考]

Hows, J. M. et al. : Br. J. Haematol., 54, 69 (1983)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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⁵¹⁾。

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⁵²⁾。

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⁵²⁾。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) 重大な副作用と初期症状

- 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、定期的な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。

(3) 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	
腎臓		腎機能障害 ^{注3)} (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
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
消化器			下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、口内炎
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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 承認時の副作用の発現状況及び臨床検査値の異常変動

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⁵¹⁾、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。⁵²⁾

承認時の副作用の発現状況及び臨床検査値の異常変動

対象	筋注承認時	点滴静注承認時
安全性評価対象例数	983 例	494 例
副作用発現例数 [発現率(%)]	75 例 [7.6%]	34 例 [6.9%]
副作用発現延件数	78 件	37 件

副作用の種類		筋注承認時 発現件数 [発現件数率(%)]	点滴静注承認時 発現件数 [発現件数率(%)]
第 8 脳神経障害	聴力障害	11 (1.1)	2 (0.4)
	耳閉塞感、耳痛等	2 (0.2)	—
腎障害	急性腎不全	1 (0.1)	2 (0.4)
	BUN、血清クレアチニンの上昇	7 (0.7)	5 (1.0)
	尿蛋白、尿中顆粒・尿円柱出現等	3 (0.3)	—
肝機能障害	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 ビリルビンの上昇	7 (1.7)	19 (3.8)
皮膚症状	発疹	9 (0.9)	3 (0.6)
	そう痒感	—	1 (0.2)
胃腸症状	食欲不振・悪心	1 (0.1)	1 (0.2)
	下痢	1 (0.1)	—
注射局所障害	局所疼痛	20 (2.0)	—
	局所硬結	3 (0.3)	—
その他	全身性アレルギー様症状	—	1 (0.2)
	呼吸困難	—	1 (0.2)
	胸部圧迫感	1 (0.1)	—
	口唇しびれ感	1 (0.1)	—
	頭のふらふら感	—	1 (0.2)
	血清カリウム増加	—	1 (0.2)
	嘔声	1 (0.1)	—

2) 筋注承認時以降の調査における副作用の発現状況及び臨床検査値の異常変動

筋注承認後(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。⁵¹⁾

筋注承認時以降の副作用の発現状況及び臨床検査値の異常変動

安全性評価対象例数	77619 例
副作用発現例数 [発現率(%)]	1058 例 (1.36%)
副作用発現延件数	1100 件

副作用の種類		発現件数 [発現件数率(%)]
神経	聴力障害	78 (0.10)
	耳鳴	48 (0.06)
	めまい	20 (0.03)
	耳痛	16 (0.02)
	しびれ感(口唇、腕、下半身、手足)	13 (0.02)
	その他 ^{※1}	20 (0.03)
腎	BUN、SCrの上昇、Ccr、PSPの低下	165 (0.21)
	尿量減少	137 (0.18)
	尿蛋白出現	45 (0.06)
	尿円柱上皮出現	23 (0.03)
	腎障害	20 (0.03)
	その他 ^{※2}	35 (0.05)
肝	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDHの上昇	84 (0.11)
	その他 ^{※3}	15 (0.02)
皮膚	発疹	149 (0.19)
	その他 ^{※4}	7 (0.01)
筋注局所	局所疼痛	198 (0.26)
	局所硬結	23 (0.03)
消化器	悪心、嘔気、嘔吐	23 (0.03)
	食欲不振	14 (0.02)
	その他 ^{※5}	20 (0.03)
その他	発熱	17 (0.02)
	その他 ^{※6}	19 (0.02)

※1 頭痛、頭重、耳鳴+聴力障害、耳閉塞感、第8脳神経障害、全身痛(筋肉痛)、耳がっ
つぱった感じ、眼振、舌の異常感、眠気

※2 尿中赤血球出現、浮腫、急性腎不全、尿中顆粒・円柱出現、尿中白血球出現、血清Kの
低下

※3 肝機能異常、黄疸、血清ビリルビンの上昇

※4 そう痒感、紅斑

※5 下痢、胃部不快感、胸やけ、口内炎

※6 白血球減少、胸部圧迫感、ショック、悪感、嘔声、発汗

3) 再審査終了時における副作用の発現状況及び臨床検査値の異常変動

再審査終了時(筋注及び点滴静注)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。⁵²⁾

再審査終了時における副作用の発現状況及び臨床検査値の異常変動

安全性評価対象例数	10472 例
副作用発現例数〔発現率(%)〕	112 例(1.07%)
副作用発現延件数	132 件

副作用の種類		発現件数〔件数率(%)〕
泌尿器系障害	腎障害	10 (0.10)
	腎機能低下	5 (0.05)
	腎不全	3 (0.03)
	その他 ^{※1}	9 (0.09)
代謝栄養障害	LDH 上昇	2 (0.02)
	その他 ^{※2}	2 (0.02)
肝臓胆管系障害	肝機能障害	25 (0.24)
	肝障害	10 (0.10)
	肝機能異常	8 (0.08)
	その他 ^{※3}	7 (0.07)
心・血管障害	浮腫	1 (0.01)
皮膚付属器官障害	発疹	7 (0.07)
	皮疹	4 (0.04)
	その他 ^{※4}	3 (0.03)
胃腸系障害	嘔吐	4 (0.04)
	嘔気	3 (0.03)
	その他 ^{※5}	6 (0.06)
聴覚前庭障害	難聴	1 (0.01)
	その他 ^{※6}	3 (0.03)
中枢末梢神経障害	めまい	1 (0.01)
赤血球障害	貧血	3 (0.03)
血小板出血凝血障害	血小板減少	4 (0.04)
自律神経系障害	動悸	3 (0.03)
一般的全身障害	頭痛	2 (0.02)
	気分不快	2 (0.02)
白血球網内系障害	白血球減少	3 (0.03)
	好酸球増多	1 (0.01)

※1 BUN 上昇、腎機能障害、乏尿、SCr の上昇、蛋白尿、尿量減少、非乏尿性腎不全

※2 血清 K 上昇、低クロール血

※3 AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、肝炎、黄疸

※4 薬疹、中毒疹

※5 悪心、食欲不振、腹部不快感、吐き気、下痢

※6 耳鳴り、耳閉感、聴力消失

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
再審査時(1983.5～1987.5)

背景別副作用発現率

		症例数	副作用発現例数	副作用発現件数	副作用発現 症例率(%)
合併症の有無	あり	4770	69	81	1.45
	なし	5655	43	51	0.76
	不明	0	—	—	—
	記載なし	47	0	0	0
合併症の 疾病分類	肝疾患	229	7	7	3.1
	腎疾患	98	2	2	2.0
	血液疾患	310	11	13	3.6

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 一部抜粋

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

重要な基本的注意とその理由及び処置方法 一部抜粋

- (1) 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。
- 1) 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。
 - 2) 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。
 - 3) 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。

副作用 一部抜粋

(2) 重大な副作用と初期症状

- 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。

(3) 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	

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。

9. 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。

〔「VII. 薬物動態に関する項目」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。

10. 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。〕

11. 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。〔「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 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。

〔参 考〕

Cujec, B. et al. : Peritoneal Dial. Bull., 4(4), 266(1984)

Lu, C. M. C. et al. : Am. J. Kidney Dis., 28(5), 767(1996)

USP DI ; Vol. I, Drug Information for the Health Care Professional, 19th ed., p69, Micromedex Inc., Englewood, Colorado(1999)

14. 適用上の注意

- (1) **アンプルカット時**：アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプ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。

15. 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。

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

一般薬理

試験項目	動物種*	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	文献	
中枢神経系	体温下降作用	マウス (雄、各8匹)	筋肉内	25、50、 100、150	100mg/kg以上：有意な体温下降	53
	自発運動	マウス (雄、各10匹)	筋肉内	25、50、 100、150	100mg/kg 以上：有意な運動量の減少	
	鎮痛作用	マウス (雄、各10匹)	筋肉内	150	抑制作用なし (酢酸Writhing法, Haffner変法)	
	抗痙攣作用	マウス (雄、各10匹)	筋肉内	150	電撃による強直伸展性痙攣、 Pentetrazolによる間代性痙攣に対する拮抗作用は認められなかった。	
呼吸	呼吸数 血圧 心電図	ペントバル ビタール麻 酔下 ネコ (各4匹)	静脈内	1、5、10、 25	呼吸数、心拍数、血圧：10mg/kg以上で有意な低下 心電図：25mg/kgで軽度なQT間隔の延長、T波の高さの減少	54
			筋肉内	25、100	呼吸数、心拍数、血圧：100mg/kgで穏やかな低下	
循環系	摘出右心房律動に対する作用	モルモット摘出右心房 標本 (各4匹)		2.5×10^{-4} 5×10^{-4} 、 10^{-3} 、 2×10^{-3} (g/mL)	収縮力、拍動数：抑制	54
	摘出心臓律動に対する作用	モルモット摘出心臓 (雌、各4~5匹)		0.4、1、 2.5、 5(mg)	心収縮力、心拍動数：抑制 (Langendorff法)	
重動神経系	生体坐骨神経刺激による腓腹筋の単収縮反応に対する作用	ラット坐骨 神経腓腹筋 標本 (各1匹)	静脈内	40、50、60	坐骨神経刺激による腓腹筋の単収縮反応に対して抑制的に作用し、投与量が多いほど作用の持続時間が延長した。	54
交感神経節	頸部交感神経節に対する作用	ネコ (3匹)	静脈内	25	頸部交感神経節前神経刺激による瞬膜の収縮作用は影響されなかった。 神経節及び交感神経系に対して作用を有さないと考えられる。	54
平滑筋臓器	子宮運動	ウサギ	静脈内 筋肉内	25 100	影響なし	54
	利尿作用	ラット (雄、各6匹)	筋肉内	20 100	影響なし	54

*：系統；マウス(DS)、ラット(Wistar)、モルモット(系統不明)、ウサギ(系統不明)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁵⁾

急性毒性

LD₅₀ (mg/kg)

動物	投与経路	7日間観察	
		雄(各10匹)	雌(各10匹)
マウス (dd系)	静脈内	70.4(63.2~78.4)	71.7(64.5~79.6)
	筋肉内	456.2(416.6~499.5)	439.9(401.7~481.6)
	経口	>11500	>11500
ラット (Wistar系)	静脈内	115.7(106.4~125.7)	122.2(111.8~133.6)
	筋肉内	946.4(882.9~1014.5)	929.3(849.4~1016.3)
	経口	>7500	>7500

()は実測値の範囲

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性^{55) 56) 57)}

亜急性毒性

動物種	投与期間 (回復期間)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	成績
ラット (Wistar系) 雌雄 各10匹	28日	筋肉内	30、60、120、 240	60mg/kg/日以上：雄；赤血球、Hb減少 120mg/kg/日以上：雌；赤血球、Hb減少 240mg/kg/日：雌雄；体重増加の抑制、 雄；途中死亡率の変化(1匹死亡) 腎組織学的所見の変化：雌雄；用量相関的に出現頻 度と程度の増加がみられた。 最大無影響量：雌雄；60mg/kg/日
ラット (Wistar系) 雌雄 各10~15匹	30日 (30日)	筋肉内	7.5、15、30、 120	30mg/kg/日以上：雌雄；体重増加の抑制、 腎重量の増加、腎尿細管の変化 120mg/kg/日以上：雄；赤血球、Ht減少 最大無作用量：雌雄；7.5mg/kg/日

イヌ (ビーグル) 雌雄 2～4匹	35日 (35日)	静脈内	7.5、15、30	15mg/kg/日以上：雌雄；腎組織学的所見の変化、腎機能障害 30mg/kg/日：雌雄；体重増加の抑制、耳介反射の低下(9400Hz)
イヌ (ビーグル) 雌雄 2～3匹	35日 (35日)	筋肉内	7.5、15、30	15mg/kg/日以上：雌雄；腎組織学的所見の変化、腎機能障害 30mg/kg/日：雌雄；体重増加の抑制、耳介反射の低下(9400Hz)

2) 慢性毒性⁵⁵⁾

慢性毒性

動物種	投与期間 (回復期間)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	成績
ラット (Wistar系) 雌雄各10匹	6ヵ月	筋肉内	5、10、25、 50、100	10mg/kg/日以上：雄；赤血球、Hb減少 25mg/kg/日以上：雄雌；Ht減少 雌；Hb減少 雄；腎重量の増加 50mg/kg/日以上：雌；腎重量の増加 100mg/kg/日：雌雄；体重増加の抑制 腎組織学的所見の変化：雌雄；用量相関的に出現頻度と程度の増加がみられた。

(3) 生殖発生毒性試験^{58) 59)}

生殖試験

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	成績
胎児の器官 形成期	マウス (ICR系) (各10匹)	筋肉内	25、50、 100	妊娠7～ 12日目まで	胎児及び3週齢哺乳児の生存性、体重、外部形態、内臓臓器、化骨性・骨格系に対する影響、催奇形性は認められなかった。哺乳児の聴覚の有無、歩行状態、姿勢等についても異常児は認められなかった。
	ラット (SD系) (各10匹)	筋肉内	25、50、 100	妊娠9～ 14日目まで	
	ラット (Harlan系) (各25匹)	皮下	50、100	妊娠6～ 15日目まで	母動物に軽度～中等度の修復性ネフローシスがみられた以外に、母体及び胎児に影響は認められず、催奇形性作用も認められなかった。
	ウサギ 〔 Deutch Belted 〕 (各15匹)	皮下	20、40	妊娠6～ 18日目まで	母動物に著明な毒性(食欲減退、体重減少、腎障害)があらわれるほどの大量投与においても催奇形性作用は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 第8脳神経障害^{60) 61) 62)}

モルモット(Hartley系)に40、50、100、150 mg/kg/日を28~30日間筋注、静注又は点滴静注した場合に聴力障害が、また、ネコに25、35、50 mg/kg/日を65日間筋注又は静注した場合に前庭機能障害が認められた。

聴力障害は筋注時と静注時と点滴静注時いずれの場合も同等であったが、前庭機能障害は筋注時より静注時の方が早期に発現する傾向が認められた。

なお、妊娠モルモットに50、100 mg/kg/日を筋注したとき、母モルモット聴器より軽度ではあったが、胎児聴器への影響が認められた。

2) 血管局所刺激性⁶³⁾

ウサギ(Rabiton種)静脈内貯留法を用いた血管局所刺激性試験において、TOB 0.06%, 0.12%(生理食塩液100 mL中TOB 60 mg又は120 mg、1時間点滴静注)の局所刺激性は、生理食塩液のそれと同等であった。

3) 腎毒性⁶⁴⁾

TOBとGMの8.12~260 mg/kgをラット(Wistar系)に7日間皮下注射して腎毒性を比較したが、TOBの腎毒性はGMより弱いものであった。

腎毒性試験

薬剤	投与量 (mg/kg/日)	ラット (匹/群)	腎の病理組織学的所見			
			近位ネフロン の膨潤	遠位ネフロン の膨潤	尿細管上皮 細胞の壊死	硝子様変性
対照群	生理食塩液	6	—	—	—	—
TOB群	260.0	6	++(6)*	—	—	—
	130.0	6	++(6)	—	—	—
	65.0	6	+(6)	—	—	—
	32.5	6	±(2)	—	—	—
	16.25	6	—	—	—	—
	8.12	6	—	—	—	—
GM群	260.0	6	+++ (6)	+++ (6)	+++ (6)	+++ (6)
	130.0	6	+++ (6)	++ (6)	++ (6)	+(6)
	65.0	6	++ (6)	—	—	—
	32.5	6	± (6)	—	—	—
	16.25	6	—	—	—	—
	8.12	6	—	—	—	—

+++ 著明な変化、++ 中等度の変化、+ 軽度の変化、± 極く軽度の変化

* 所見の観察された動物数

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬、処方箋医薬品

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(外箱等に表示)

IV. 5. 製剤の各種条件下における安定性の項を参照

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 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

7. 容器の材質

ガラス

8. 同一成分・同効薬

同一成分：トブラシン点眼液 0.3%（トブラマイシン点眼液）、トービイ吸入液 300mg（トブラマイシン吸入液）

同効薬：ゲンタマイシン硫酸塩、ジベカシン硫酸塩、アミカシン硫酸塩、シソマイシン硫酸塩、ミノマイシン硫酸塩等のアミノグリコシド系抗生物質

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

トブラシン注 60mg

製造販売承認年月日	承認番号	備考
2001年3月8日	21300AMZ00176000	販売名変更による
製造販売一部変更承認年月日	/	備考
2011年3月29日		使用期限延長による

トブラシン注 90mg

製造販売承認年月日	承認番号	備考
1986年3月1日	16100EMZ01693000	
製造販売一部変更承認年月日	/	備考
2011年3月29日		使用期限延長による

トブラシン注小児用 10mg

製造販売承認年月日	承認番号	備考
2001年3月8日	21300AMZ00176000	販売名変更による
製造販売一部変更承認年月日	/	備考
2011年3月29日		使用期限延長による

11. 薬価基準収載年月日

トブラシン注 60mg : 2001年 7月 6日

トブラシン注 90mg : 1986年 11月 28日

トブラシン注小児用 10mg : 2001年 7月 6日

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果、用法・用量変更等の年月日：2005年1月12日

内容：V. 1. 効能・効果、2. 用法・用量に示す変更を行った。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

トブラシン注 60mg

トブラシン注小児用 10mg

再審査結果公表年月日：1988年9月6日

内容：薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

トブラシン注 60mg

トブラシン注 90mg

トブラシン注小児用 10mg

抗菌薬再評価結果公表年月日：2004年9月30日

内容：製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの結果を得て、「12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容」に示す変更を行った。

14. 再審査期間

トブラシン注 60mg : 4 年

トブラシン注小児用 10mg : 4 年

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

トブラシン注 60mg

包装単位	HOT 番号	厚生労働省薬価基準収 載医薬品コード	レセプト電算 コード
1.5mL×10 管	1106862020101	6123401A2038	640453140

トブラシン注 90mg

包装単位	HOT 番号	厚生労働省薬価基準収 載医薬品コード	レセプト電算 コード
1.5mL×10 管	1106879020101	6123401A3026	646120062

トブラシン注小児用 10mg

包装単位	HOT 番号	厚生労働省薬価基準収 載医薬品コード	レセプト電算 コード
1mL×10 管	1106855020101	6123401A1031	640453139

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 東和薬品株式会社社内資料：苛酷試験(トブラシン注 90mg)
- 2) 東和薬品株式会社社内資料：長期保存試験(トブラシン注 60mg)
- 3) 東和薬品株式会社社内資料：長期保存試験(トブラシン注 90mg)
- 4) 東和薬品株式会社社内資料：長期保存試験(トブラシン注小児用 10mg)
- 5) 東和薬品株式会社社内資料：配合変化試験(トブラシン注 60mg)
- 6) 幸保文治：輸液中における注射剤の配合変化Ⅲ, p. 179, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1987
- 7) 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
- 8) Burkle, W. S. : Drug Intell. Clin. Pharm. 10, 43, 1976
- 9) 山路武久ほか：臨床と細菌, 7 (4), 457, 1980
- 10) Naber, K. G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 3 (4), 469, 1973
- 11) 柴 孝也ほか：アミノ配糖体薬(上田 泰編), pp. 366~370, 南江堂, 東京, 1985
- 12) 塩野義製薬集計；真下啓明ほか：Chemotherapy, 23 (3), 965, 1975 文献ほか
- 13) 第十五改正日本薬局方解説書, C-2733~C-2738, 廣川書店 (2006)
- 14) 真山三賀雄ほか：Jpn. J. Antibiot., 31 (3), 153, 1978
- 15) 加藤 博ほか：塩野義製薬製造部部内報告, 1983
- 16) 井口博史ほか：Chemotherapy, 23 (3), 843, 1975
- 17) 長野 馨ほか：日本化学療法学会雑誌, 44 (8), 610, 1996
- 18) 松浦真三ほか：Chemotherapy, 23 (3), 881, 1975
- 19) 加藤 博ほか：塩野義製薬製造部部内報告, 1981
- 20) 上田 泰：Chemotherapy, 26 (S-3), 1, 1978
- 21) 佐藤 清ほか：Jpn. J. Antibiot., 35 (5), 1240, 1982
- 22) 小林芳夫：第 25 回緑膿菌研究会講演記録, 64, 1991
- 23) 池本秀雄ほか：Jpn. J. Antibiot., 43 (1), 147, 1990
- 24) 池本秀雄ほか：Jpn. J. Antibiot., 44 (7), 770, 1991
- 25) Jackson, G. G. : Clinical. Therapeutics, 1 (3), 200, 1977
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 砂川慶介ほか：感染症学雑誌, 55 (7), 524, 1981
- 29) Kaplan, J. M. et al. : Am. J. Dis. Child, 125, 656, 1973
- 30) 豊永義清ほか：Jpn. J. Antibiot., 36 (10), 2856, 1983
- 31) 島田 馨ほか：最新医学, 36 (5), 1006, 1981
- 32) 上田 泰ほか：Chemotherapy, 23 (3), 956, 1975
- 33) 塩野義製薬集計；稲松孝思ほか：Chemotherapy, 30 (2), 119, 1982 文献ほか
- 34) Gordon, R. C. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2 (3), 214, 1973
- 35) 尾熊隆嘉ほか：基礎と臨床, 15 (10), 4766, 1981

-
- 36) 高瀬善次郎ほか：Chemotherapy, 23 (3), 1399, 1975
 - 37) 宍戸春美ほか：小児科臨床, 29 (5), 190, 1976
 - 38) 岡本健治ほか：Chemotherapy, 23 (3), 1121, 1975
 - 39) 那須 勝ほか：Chemotherapy, 23 (3), 1066, 1975
 - 40) 松本慶蔵ほか：Chemotherapy, 23 (3), 915, 1975
 - 41) 許斐泰四ほか：Chemotherapy, 23 (3), 1233, 1975
 - 42) 石井哲也ほか：臨床外科, 34 (9), 1369, 1979
 - 43) 斉藤 玲ほか：Chemotherapy, 23 (3), 908, 1975
 - 44) 藤井千穂ほか：Chemotherapy, 23 (3), 1201, 1975
 - 45) 石山俊次ほか：Chemotherapy, 23 (3), 1151, 1975
 - 46) 山田秀雄ほか：Chemotherapy, 23 (3), 900, 1975
 - 47) 山田秀雄ほか：Chemotherapy, 23 (3), 894, 1975
 - 48) 山作房之輔ほか：Jpn. J. Antibiot., 34 (11), 1429, 1981
 - 49) 青木 正ほか：腎と透析, 18 (2), 293, 1985
 - 50) 嶋田甚五郎：アミノ配糖体薬（上田 泰編），pp. 371～385, 南江堂，東京，1985
 - 51) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報，No. 49, 229, 1981
 - 52) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報，No. 93, 62, 1988
 - 53) 山本研一ほか：Chemotherapy, 23 (3), 1460, 1975
 - 54) 武田 寛ほか：Chemotherapy, 23 (3), 1440, 1975
 - 55) 倉本昌明ほか：Chemotherapy, 23 (3), 1470, 1975
 - 56) 倉本昌明ほか：Jpn. J. Antibiot., 28 (6), 767, 1975
 - 57) 波多野宗利ほか：基礎と臨床, 15 (8), 3587, 1981
 - 58) Welles, J. S. et al.:Toxicol. Appl. Pharmacol., 25, 398, 1973
 - 59) 長谷川靖彦ほか：Chemotherapy, 23 (3), 1544, 1975
 - 60) 秋吉正豊ほか：Chemotherapy, 23 (3), 1522, 1975
 - 61) 西森司雄ほか：基礎と臨床, 15 (8), 3629, 1981
 - 62) 秋吉正豊ほか：基礎と臨床, 15 (11), 5189, 1981
 - 63) 原田喜男ほか：基礎と臨床, 15 (10), 4753, 1981
 - 64) Rosa, F. DE et al. :J. Int. Med. Res., 2, 100, 1974

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な外国での発売状況

販売名	販売会社	国名	発売年
Nebcin	Eli Lilly and Company	アメリカ	1975
Nebcin	Lilly Industries Ltd.	イギリス	1976
Nebcin	Eli Lilly and Company	オーストラリア	1976
Obracin	Eli Lilly and Company	オランダ	1975
Nebcin	Eli Lilly and Company	カナダ	1975
Obracin	Eli Lilly and Company	スイス	1974
Nebcina	Eli Lilly and Company	スウェーデン	1977
Gernebcin	Eli Lilly and Company	ドイツ	1974
Nebcin	Eli Lilly and Company	ニュージーランド	1976
Nebcina	Eli Lilly and Company	ノルウェー	1976
Nebcine	Eli Lilly and Company	フランス	1974
Obracin	Eli Lilly and Company	ベルギー	1975

(2004年2月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

