

※ 2021年11月改訂（第4版 承認条件削除等）
 ※ 2019年9月改訂

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
 （注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯法：

遮光し、凍結を避け、2～8℃
 に保存（【取扱い上の注意】参照）

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用
 すること

トーバイ® 吸入液 300mg

TOBI® Inhalation solution 300mg

トブラマイシン吸入液

承認番号	22400AMX01384000
薬価収載	2012年11月
販売開始	2013年1月
国際誕生	1997年12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

【組成・性状】

品名	トーバイ吸入液300mg
成分・含量	1管（5mL）中トブラマイシン300mg（力価）
添加物	塩化ナトリウム、硫酸、水酸化ナトリウム
性状	微黄色澄明の液
pH	5.5～6.5

【効能又は効果】

囊胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状の改善

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

- 6歳未満の小児における有効性及び安全性は確立していない。
- 1秒量（FEV₁）が予測正常値に対し<25%又は>75%の患者、パークホルデリア・セパシア感染を合併している患者における有効性及び安全性は確立していない。

【用法及び用量】

1回300mgを1日2回28日間噴霧吸入する。その後28日間休業する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。

※※〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- 本剤を吸入以外の経路で投与しないこと。
- 可能な限り12時間間隔で投与し、少なくとも投与間隔を6時間以上あけること。
- 本剤の投与には、PARI LCプラスネブライザー及びコンプレッサーを使用すること。なお、コンプレッサーは、PARI LCプラスネブライザーに装着した際に、流量4～6L/分又は圧力110～217kPaが得られるコンプレッサーを使用すること。〔外国の臨床試験においては、PARI LCプラスネブライザーが使用されており、これ以外のネブライザーを使用した場合の有効性及び安全性は確認されていない。〕
- 患者が気管支拡張薬等の吸入及び肺理学療法を必要とする場合は、本剤の呼吸器における作用を確実にするために、これらの治療を行った後に本剤を投与することが望ましい。

※※【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 第8脳神経障害のある患者又は第8脳神経障害が疑われる患者〔第8脳神経障害が発現又は増悪するおそれがある。〕
- 腎機能障害のある患者又は腎機能障害が疑われる患者〔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。〕
- パーキンソン病や重症筋無力症等の神経筋障害のある患者又はこれらの障害が疑われる患者〔アミノグリコシド系抗生物質製剤の神経筋機能に対するクラール様の作用により、筋力低下が増悪することがある。〕

2. 重要な基本的注意

- 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発される可能性があるため、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。
- 注射用アミノグリコシド系抗生物質製剤を投与した患者において、**眩暈、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害**が発現したとの報告があるので、第8脳神経障害が疑われる患者又は発現する可能性が高い患者には、**聴覚検査**を実施することが望ましい。
- 第8脳神経障害又は腎機能障害**が認められた場合には、**血中濃度が2μg/mL以下**に低下するまで本剤の投与を中止すること。
- 注射用アミノグリコシド系抗生物質製剤と併用する場合には、トブラマイシンの血清中トラフ値をモニタリングすることが望ましい。

3. 相互作用

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又は悪化するおそれがある。	機序は不明であるが、共に腎毒性、聴器毒性を有する。
ループ利尿剤 フロセミド等 マンニトール	腎障害及び聴器障害が発現又は悪化するおそれがある。	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ふ報告がある。
腎毒性を有する薬剤 シクロスロリン タクロリムス水和物 アムホテリシンB セファロチンナトリウム ポリミキシンB等	腎障害が発現又は悪化するおそれがある。	機序は不明であるが、共に腎毒性を有する。
筋弛緩剤 A型ボツリヌス毒素等	呼吸抑制があらわれるおそれがある。	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。

4. 副作用

本剤は、国内臨床試験は実施していない。
外国で実施された第Ⅲ相臨床試験において、本剤投与258例中121例(46.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、咳嗽61例(23.6%)、咽頭炎31例(12.0%)、鼻炎27例(10.5%)、胸痛18例(7.0%)、咯血17例(6.6%)、喀痰増加17例(6.6%)、味覚異常16例(6.2%)、肺機能検査値低下16例(6.2%)、発声障害15例(5.8%)、肺障害(ラ音)13例(5.0%)、無力症13例(5.0%)等であった。
(承認時までの集計)

(1) 重大な副作用

- 1) **急性腎障害** (頻度不明) : 注射用アミノグリコシド系抗生物質製剤を投与した患者において、急性腎障害等の重篤な腎障害が発現したとの報告があるので、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。
- 2) **第8脳神経障害** (頻度不明) : 注射用アミノグリコシド系抗生物質製剤を投与した患者において、眩暈、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害が発現したとの報告があるので、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

	頻度不明 ^{注)}	5%以上	1~5%未満
皮膚	過敏症状、そう痒症、蕁麻疹、発疹	-	-
呼吸器	口腔咽頭痛	ラ音、発声障害、鼻炎、肺機能低下、咳嗽、咯血、喀痰増加	変色痰、気管支痙攣、喘息、呼吸困難
筋骨格系	-	-	筋肉痛、背部痛
感染症	-	咽頭炎	喉頭炎
神経系	失声症	味覚異常	頭痛、浮動性めまい
全身症状	-	胸痛、無力症	けん怠感、発熱、疼痛
消化器	-	-	腹痛、悪心、嘔吐、食欲減退

注) 外国の自発報告でのみ発現した副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔注射剤において、乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

6歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状 : 本剤のヒトにおける最大耐量は確立されていない。本剤の吸入投与による過量投与時にみられる主な症状として重度の嘔声と考えられる。

処置 : 過量投与による急性中毒が認められた場合には、本剤の投与を中止し適切な処置を行うとともに、腎機能検査を実施すること。また、血中濃度のモニタリングが有用と考えられる。

本剤の除去には、血液透析が有用であることが示唆されたとの報告がある。

9. 適用上の注意

- ** (1) 1アンプル全量を、PARI LCプラスネブライザーに移し、コンプレッサーを用いて約15分間かけて吸入する。
- (2) 座位もしくは直立の姿勢で、ネブライザーのマウスピースを歯でくわえて舌の上に置き、通常呼吸をしている状態で吸入する。
- (3) 本剤の希釈又は他剤との混合は避けること。
- (4) アンプルを使用直前に開封し、1回で使い切る。開封後のアンプルを保管して再利用しないこと。

10. その他の注意

ラットに連日長期間吸入投与した試験において、呼吸器系に本薬の刺激性に起因すると考えられる軽度の変性、炎症又は過形成がみられた。より長期間投与したラットの試験では、低用量から過形成の発現が確認された。

【薬物動態】

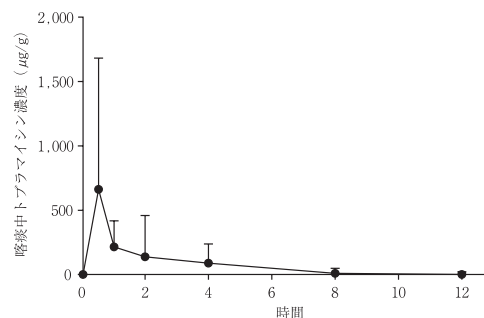
1. 吸収

トブラマイシンは陽イオン性の極性分子であり、上皮細胞膜の透過性は低い。トブラマイシンを経口投与した場合、ほとんど吸収されないため、本剤を噴霧吸入投与したときの全身暴露は経肺吸収に由来すると考えられる。¹⁾ 本剤を噴霧吸入投与したときのバイオアベイラビリティは、ネブライザーの性能や気道の状態により異なることがある。²⁾ (外国人のデータ)

(1) 喀痰中濃度

1) 単回投与³⁾

嚢胞性線維症患者に本剤300mgを単回噴霧吸入投与したとき、喀痰中のトブラマイシンは投与開始後0.5時間(最初の採取時点)で最高濃度を示した。喀痰中からの平均消失半減期は1.7時間であった。(外国人のデータ)



本剤300mgを単回噴霧吸入投与したときの平均喀痰中トブラマイシン濃度推移 (n=18~20、平均値+標準偏差)

本剤300mgを単回噴霧吸入投与したときの喀痰中薬物動態パラメータ

Cmax (µg/g)	Tmax (h)	AUC _{0-12h} (µg·h/g)	AUC _{inf} (µg·h/g)	T _{1/2} (h)
737±1,028	*0.5(0.5~2)	974±1,143	1,302±1,127	1.7±1.6

n=14~20、平均値±標準偏差、※: 中央値(最小値~最大値)

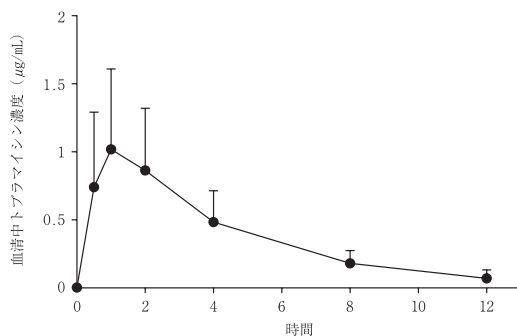
2) 反復投与²⁾

嚢胞性線維症患者に本剤300mg 1日2回、4週間反復噴霧吸入投与したのち4週間休薬を1サイクルとし、3回繰り返したとき、初回噴霧吸入投与後10分の喀痰中トブラマイシン濃度の平均値 (n=240) は1,237µg/g (範囲: 35~7,414µg/g) であった。最終噴霧吸入投与後10分の喀痰中トブラマイシン濃度の平均値 (n=201) は1,154µg/g (範囲: 定量下限値 (20µg/g) 未満~8,085µg/g) であった。喀痰中トブラマイシン濃度のばらつきは大きかった。(外国人のデータ)

(2) 血清中濃度

1) 単回投与³⁾

嚢胞性線維症患者に本剤300mgを単回噴霧吸入投与したとき、肺からのトブラマイシンの吸収は速やかで、血清中のトブラマイシンは投与開始後1時間で最高濃度を示した。平均消失半減期は3時間であった。(外国人のデータ)



本剤300mgを単回噴霧吸入投与したときの平均血清中トブラマイシン濃度推移 (n=20、平均値+標準偏差)

本剤300mgを単回噴霧吸入投与したときの血清中薬物動態パラメータ

Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-12h} (μg·h/mL)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	T _{1/2} (h)
1.04±0.58	* 1 (0.5~2)	4.8±2.5	5.3±2.6	3.0±0.8

n=20、平均値±標準偏差、※：中央値(最小値~最大値)

2) 反復投与²⁾

嚢胞性線維症患者に本剤300mg 1日2回、4週間反復噴霧吸入投与したのち4週間休薬を1サイクルとし、3回繰り返したとき、初回噴霧吸入投与後1時間の血清中トブラマイシン濃度の平均値 (n=257) は0.95μg/mL (範囲：定量下限値(0.18μg/mL)未満~3.62μg/mL)であった。また、最終噴霧吸入投与後1時間の血清中トブラマイシン濃度の平均値 (n=222) は1.05μg/mL (範囲：定量下限値未満~3.41μg/mL)であった。

(外国人のデータ)

2. 分布

本剤を噴霧吸入投与したとき、トブラマイシンは多く気道に留まる。²⁾

トブラマイシンは血清蛋白とほとんど結合しない。⁴⁾

(外国人のデータ)

3. 代謝⁵⁾

トブラマイシンは代謝を受けない。

4. 排泄⁶⁾

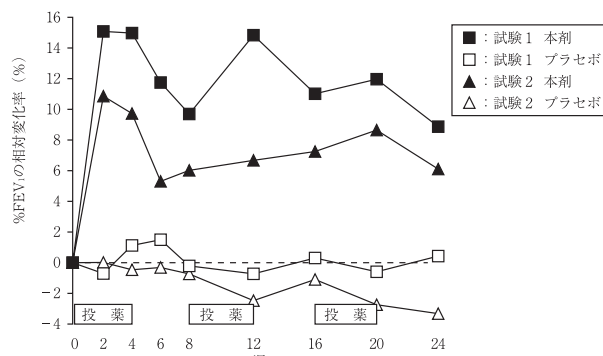
体内に吸収されたトブラマイシンは、主に糸球体濾過により未変化体として尿中に排泄される。

【臨床成績】

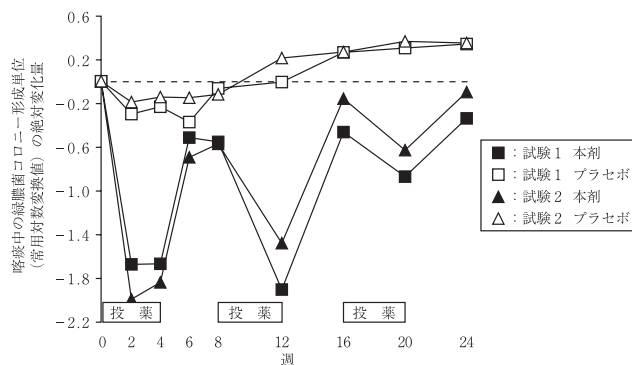
外国における臨床試験結果^{7,8)}

プラセボ対照二重盲検比較試験が2試験(試験1、試験2)実施され、緑膿菌が検出された嚢胞性線維症患者520例を対象に、トブラマイシン300mgあるいはプラセボを1日2回吸入28日間継続投与し28日間休薬する投薬サイクルを3サイクル(計24週)行った(組入れ症例数 試験1：トブラマイシン群109例/プラセボ群114例、試験2：トブラマイシン群149例/プラセボ群148例)。トブラマイシン群では、予測正常値に対する努力性呼出1秒量の割合(%FEV₁)が3サイクル目の投薬終了時(20週)に投与前値から試験1では12.0%(96例)、試験2では8.7%(135例)と増加を示したのに対し、プラセボ群ではそれぞれ-0.5%(98例)、-2.7%(133例)の変化であり、トブラマイシン吸入による呼吸機能の改善が認められた。

また、3サイクル目の投薬終了時(20週)の喀痰中緑膿菌コロニー形成単位(Log₁₀CFU)は、トブラマイシン群では投与前値から試験1で-0.87(71例)、試験2で-0.62(90例)と減少したのに対し、プラセボ群では試験1では0.30(67例)、試験2では0.37(91例)と増加を示しており、トブラマイシン群でCFUの減少が認められた。



%FEV₁のベースラインに対する相対変化率(%)



喀痰中緑膿菌コロニー形成単位のベースラインからの絶対変化量

【薬効薬理】

1. 薬理作用(抗菌作用)¹⁾

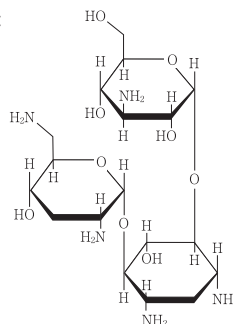
トブラマイシンは、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広い*in vitro*抗菌活性を示す。

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】

構造式：



一般名：トブラマイシン (Tobramycin)

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

性状：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。

【取扱い上の注意】

室温で28日間を超えて保存しないこと。未使用のアンプルは、光を避けるため、必ずアルミ袋に保管すること。



【包装】

トービー吸入液300mg 5mL×14本（アルミ袋）

*【主要文献】

- 1) Neu, H. C. : J. Infect. Dis. 134(Suppl.), S3, 1976
- 2) Geller, D. E. et al. : Chest 122(1), 219, 2002
- 3) Geller, D. E. et al. : Pediatr. Pulmonol. 42(4), 307, 2007
- 4) Gordon, R. C. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2(3), 214, 1972
- 5) 石山俊次ほか : Chemotherapy 23(3), 1151, 1975
- 6) 山作房之輔ほか : Jpn. J. Antibiot. 34(11), 1429, 1981
- 7) 社内資料 : 外国人嚢胞性線維症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (試験1 : PC-TNDS-002)
- 8) 社内資料 : 外国人嚢胞性線維症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (試験2 : PC-TNDS-003)

*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

マイランEPD合同会社 くすり相談室
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-938-837

®登録商標

*製造販売元

マイランEPD合同会社
東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

7418167 Z00000