

アミノグリコシド系抗生物質製剤

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

日本薬局方

トブラマイシン注射液

**トブラシン<sup>®</sup>注60mg**

**トブラシン<sup>®</sup>注90mg**

**トブラシン<sup>®</sup>注小児用10mg**

TOBRACIN<sup>®</sup> INJECTION 60mg / INJECTION 90mg /  
INJECTION FOR PEDIATRIC 10mg

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	注60mg	注90mg	注小児用10mg
承認番号	21300AMZ00176	16100EMZ01693	21300AMZ00177
販売開始	1977年3月	1986年12月	1977年3月

2. 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パシト  
ラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 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
有効成分	1管 (1.5mL) 中 日局 トブラマイシン ………60mg(力価)	1管 (1.5mL) 中 日局 トブラマイシン ………90mg(力価)	1管 (1mL) 中 日局 トブラマイシン ………10mg(力価)
添加剤	亜硫酸水素ナトリウム ……4.8mg 等張化剤、pH調節剤	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調節剤	亜硫酸水素ナトリウム ……3.2mg 等張化剤、pH調節剤

3.2 製剤の性状

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	無色～ごくうすい黄色の澄明な液である。		
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

4. 効能又は効果

〈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、プロピデンシア属、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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈急性気管支炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>1)</sup>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。

6. 用法及び用量

〈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。

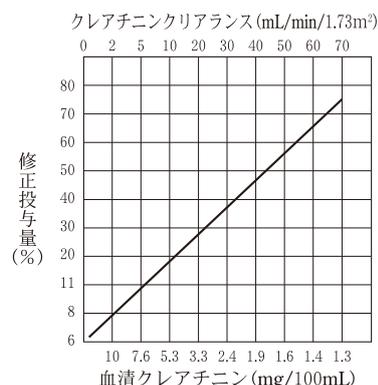
なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。[8. 3、9. 2、16. 6. 1参照]

7.1 1回投与量を調節する方法

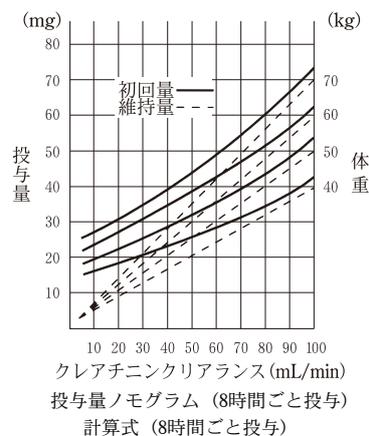
7.1.1 初回は通常量を投与し、以降の維持量は下の計算図から求め  
た用量を、通常投与間隔で投与する。<sup>2)</sup>



修正投与量：腎機能正常者の通常1回量を100%とした場合  
投与量ノモグラム（通常投与間隔）

7.1.2 初回量、維持量共に調節する方法

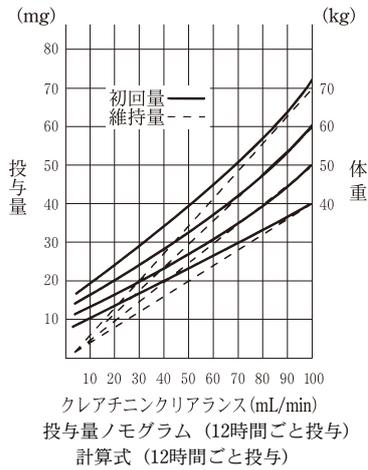
体重及びクレアチニンクリアランスを用い、下図又は計算式から  
求めた初回量及び維持量を筋注する。<sup>3)</sup>



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

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)	$\frac{D \times W}{4.4 \times 10^4} [(Ccr + 126)^2 - 6000]$
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: クレアチニンクリアランス

## 7.2 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。<sup>4)</sup>

## 8. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。[11.1.1参照]
  - 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。[7.、9.1.1、9.1.4、9.2、9.8.1、11.1.3参照]
- 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うこと。[9.2、11.1.2参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
  - 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。[8.3参照]
  - 重症筋無力症の患者  
神経筋遮断作用がある。
  - 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  
観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。
  - 大量投与患者及び長期間投与患者  
血中濃度を測定して投与量や投与間隔を調整することが望ましい。[8.3、16.8.1参照]
- 腎機能障害患者  
投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。血中濃度を測定することが望ましい。血中濃度の半減期が継続し、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。[7.、8.3、8.4、16.6.1、16.8.1参照]
- 肝機能障害患者  
肝障害を悪化させるおそれがある。

## 9.5 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。

## 9.6 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こと。<sup>5)</sup>

## 9.7 小児等

### 〈低出生体重児、新生児〉

血中濃度を測定して投与量や投与間隔を調整することが望ましい。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。[16.8.1参照]

## 9.8 高齢者

次の点に注意し、血中濃度を測定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。

- 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。[8.3、16.6.1、16.8.1参照]
- 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. 相互作用

### 10.2 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） アゾセミド 等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化することがあるので、併用は避けることが望ましい。	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。
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、悪化することがあるので、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 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 等 神経筋遮断作用を有する薬剤 コリスチンメタンサ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。

## 11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

- ショック (0.1%未満)  
[8.2参照]
- 急性腎障害 (0.1~5%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。[8.4参照]
- 第8脳神経障害 (0.1~5%未満)  
眩暈、耳鳴、難聴等があらわれることがある。[8.3参照]

## 11.2 その他の副作用

種類\頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	そう痒	紅斑、発熱
腎臓	腎機能障害 (BUN上昇、 クレアチニン 上昇)、蛋白 尿、尿円柱		浮腫、血尿、カリウム 等電解質の異常
肝臓	肝障害		黄疸
神経		耳痛、耳閉塞 感、口唇・四肢 等のしびれ感	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、食欲不振	悪心、嘔吐、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)		

## 13. 過量投与

### 13.1 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。

### 13.2 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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤調製時の注意

〈投与経路共通〉

- 14.1.1 20%マンニトールと配合変化を起こすので、混注しないこと。  
 14.1.2 ビ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。  
 〈点滴静注〉  
 14.1.3 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。

### 14.2 薬剤投与時の注意

〈筋肉内注射〉

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。

- 14.2.1 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。  
 14.2.2 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。  
 14.2.3 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。  
 14.2.4 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

### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 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。

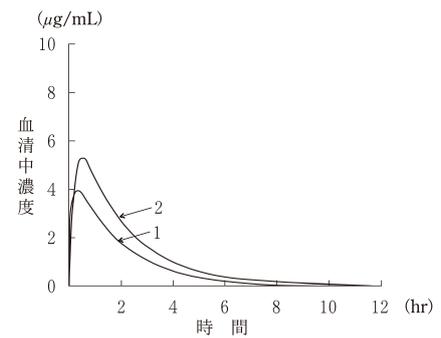
\* 15.1.2 本剤は添加剤として亜硫酸塩を含有している。喘息患者では非喘息患者よりも亜硫酸塩に対する過敏症が多く認められるとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 健康成人<sup>6)</sup>(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)

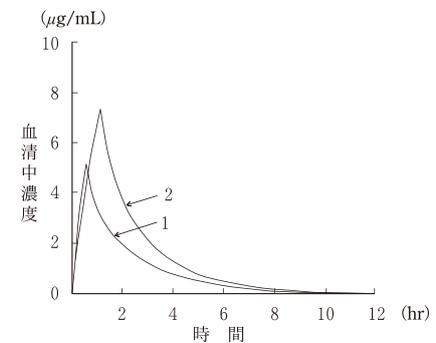


血清中濃度(健康成人、筋注)  
薬物動態パラメータ(健康成人、筋注)

	投与量 (mg (力価))	n	Cmax (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (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)



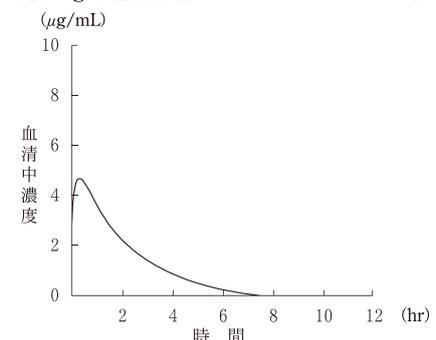
血清中濃度(健康成人、点滴静注)  
薬物動態パラメータ(健康成人、点滴静注)

	投与量 (mg (力価))	点滴時間 (min)	n	Cmax (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
1	60	30	4	5.24	1.62
2	90	60	8	7.40	1.53

(測定法: bioassay) (mean)

#### 16.1.2 腎機能正常小児<sup>7)</sup>(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)

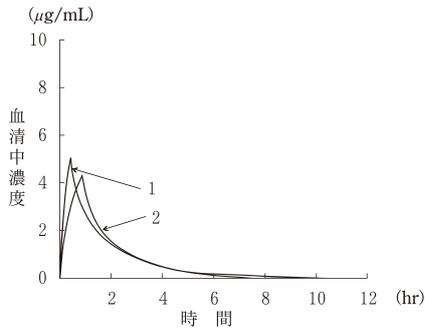


血清中濃度(腎機能正常小児、筋注)  
薬物動態パラメータ(腎機能正常小児、筋注)

n	Cmax (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (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)



血清中濃度(腎機能正常小児、点滴静注)  
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 <sub>1/2</sub> (hr)
1	30	7	5.27	1.40
2	60	11	4.45	1.58

(測定法: bioassay) (mean)

### 16.3 分布

#### 16.3.1 体組織への分布

喀痰、腹水に移行し、乳汁へはほとんど移行しない。<sup>5), 8), 9)</sup>

#### 16.3.2 蛋白結合率

血清蛋白結合率: 血清蛋白とほとんど結合しない(限外超過法)(外国人によるデータ)。<sup>10)</sup>

### 16.4 代謝

生体内で代謝されない。<sup>11)</sup>

### 16.5 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。<sup>12)</sup>

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 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<sub>1/2</sub>の延長が認められた。<sup>13)</sup> [7.、9.2、9.8.1参照]

薬物動態パラメータ(腎機能障害患者、筋注)

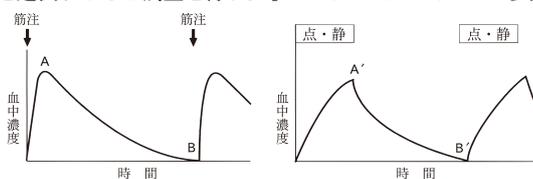
症例	クレアチンクリアランス (mL/min)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
1	正常	2.98	0.5	1.65
		3.51		
2	60.3	4.44	1	3.76
3	53.0	5.13	1	3.66
4	<10	5.94	2	16.90

(測定法: bioassay)

### 16.8 その他

#### 16.8.1 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。[9.1.4、9.2、9.7、9.8.1参照]



A: 筋注後30~60分、A': 点滴静注終了時、B、B': 次回投与直前  
血中濃度モニタリングの模式図

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内二重盲検比較試験

泌尿器感染症成人患者を対象とし、本剤(トブラシンとして60mg、1日2回筋注)又はゲンタマイシンを投与した二重盲検比較試験で本剤の有用性が認められた。<sup>14)</sup>

臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率(%)
尿路感染症(腎盂腎炎、膀胱炎、膿腎症)	46/86	53.5%

副作用発現頻度は、本剤投与群で18.6%(18/97例)であった。主な副作用は注射部痛11.3%(11/97例)、ALT・AST上昇6.2%(6/97例)、ALP上昇1.0%(1/97例)であった。

#### 17.1.2 国内一般臨床試験

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。<sup>15)</sup>

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

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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。

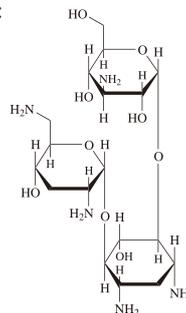
### 18.2 薬理作用

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。

## 19. 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-streptomine

分子式: C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>

分子量: 467.51

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。

## 22. 包装

〈トブラシン注60mg〉

1.5mL×10管

〈トブラシン注90mg〉

1.5mL×10管

〈トブラシン注小児用10mg〉

1mL×10管

## 23. 主要文献

- 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
- Burke, W. S.: Drug Intell. Clin. Pharm. 1976; 10: 43-47
- 山路武久ほか: 臨床と細菌. 1980; 7(4): 457-461
- Naber, K. G. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1973; 3(4): 469-473
- 高瀬善次郎ほか: Chemotherapy. 1975; 23(3): 1399-1402

- 6) 塩野義製薬集計；稲松孝思ほか：Chemotherapy. 1982；30(2)：119-124を含む計6文献
- 7) 塩野義製薬集計；砂川慶介ほか：感染症学雑誌. 1981；55(7)：524-532を含む計4文献
- 8) 那須勝ほか：Chemotherapy. 1975；23(3)：1066-1076
- 9) 石井哲也ほか：臨床外科. 1979；34(9)：1369-1375
- 10) Gordon, R. C. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1972；2(3)：214-216
- 11) 石山俊次ほか：Chemotherapy. 1975；23(3)：1151-1168
- 12) 山作房之輔ほか：Jpn. J. Antibiot. 1981；34(11)：1429-1435
- 13) 上田泰ほか：Chemotherapy. 1975；23(3)：956-964
- 14) 石神襄次ほか：泌尿記要. 1975；21(8)：781-797
- 15) 塩野義製薬集計；真下啓明ほか：Chemotherapy. 1975；23(3)：965-969文献ほか

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター  
〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号  
TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 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