

トービイ吸入液 300mg

1.7 同種同効品一覧表
**(嚢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)**

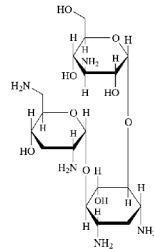
目 次

目 次	2
1 トービイ吸入液 300mg（申請品目：トブラマイシン吸入液）	3
2 トブラシン注 60mg, 90mg, 小児用 10mg（トブラマイシン注射液）	6
3 トブラシン点眼液 0.3%（トブラマイシン点眼液）	12

CTD 1.7 同種同効品一覧表

1 トービイ吸入液 300mg（申請品目：トブラマイシン吸入液）

申請品目

一般的名称	トブラマイシン
製造販売元	ノバルティス ファーマ株式会社
販売名	トービイ吸入液 300mg
化学構造式	一般名：トブラマイシン（Tobramycin） 化学名：3-Amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1$\rightarrow$6)-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxy-α-D-ribo-hexopyranosyl-(1$\rightarrow$4)]-2-deoxy-D-streptamine 分子式：C₁₈H₃₇N₅O₉ 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。 
剤形（含量）	1 管（5 mL）中トブラマイシン 300 mg（力価）
効能・効果	嚢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> （1）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。 （2）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・用量	1 回 300 mg を 1 日 2 回 28 日間噴霧吸入する。その後 28 日間休薬する。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> （1）本剤を吸入以外の経路で投与しないこと。 （2）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。 （3）本剤の投与には、原則としてパリ・LC プラスネブライザー及びプロモエイドコンプレッサーを使用する。なお、コンプレッサーは、パリ・LC プラスネブライザーに装着した際に、流量 4～6 L/分又は圧力 110～217 kPa が得られるコンプレッサーを使用することも可能である。〔外国の臨床試験においては、パリ・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。〕 （4）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	【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 （赤枠） 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）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〕 （2）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。〕 （3）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レ様の作用により、筋力低下が増悪することがある。〕

CTD 1.7 同種同効品一覧表

申請品目

使用上の注意
(つづき)

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) **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2 μ g/mL以下**に低下するまで本剤の**投与を中止**すること。
- (4) 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、 Tobramycin の血清中トブラム値をモニタリングすることが望ましい。

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う報告がある。
腎毒性を有する薬剤 シクロスポリン、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) 急性腎不全（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、急性腎不全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。

CTD 1.7 同種同効品一覧表

申請品目

使用上の注意
(つづき)

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}	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、喀血、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1) 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、パリ・LC プラスネブライザーに移し、プロモエイド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回で使い切ること。開封後のアンプルを保管して再利用しないこと。

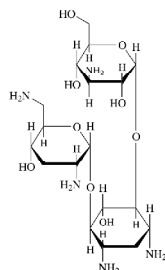
10. その他の注意

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。

CTD 1.7 同種同効品一覧表

2 トブラシン注 60mg, 90mg, 小児用 10mg (トブラマイシン注射液)

トブラマイシン注射液

一般的名称	トブラマイシン																										
製造販売元	東和薬品株式会社																										
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																								
承認年月日	1976 年 8 月 20 日	1986 年 3 月 1 日	1976 年 8 月 20 日																								
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																								
薬効分類名	アミノグリコシド系抗生物質製剤																										
基準名	日本薬局方 トブラマイシン注射液																										
規制区分	劇薬, 処方せん医薬品																										
化学構造式	一般名 : トブラマイシン (Tobramycin) 化学名 : 3-Amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1$\rightarrow$6)-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxy-α-D-ribo-hexopyranosyl-(1$\rightarrow$4)]-2-deoxy-D-streptamine 分子式 : $C_{18}H_{37}N_5O_9$ 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。 																										
組成・性状	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th><th>トブラシン注 60mg</th><th>トブラシン注 90mg</th><th>トブラシン注小児用 10mg</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成分・含量</td><td>1 管 (1.5mL) 中トブラマイシン (日局) 60mg (力価)</td><td>1 管 (1.5mL) 中トブラマイシン (日局) 90mg (力価)</td><td>1 管 (1mL) 中トブラマイシン (日局) 10mg (力価)</td></tr> <tr> <td>添加物</td><td>亜硫酸水素ナトリウム 4.8mg, 等張化剤, pH 調整剤</td><td>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</td><td>亜硫酸水素ナトリウム 3.2mg, 等張化剤, pH 調整剤</td></tr> <tr> <td>性状・剤形</td><td>無色～ごくうすい黄色の澄明な液である。(注射剤)</td><td>無色～ごくうすい黄色の澄明な液である。(注射剤)</td><td>無色～ごくうすい黄色の澄明な液である。(注射剤)</td></tr> <tr> <td>pH</td><td>5.0～7.0</td><td>5.0～7.0</td><td>5.0～7.0</td></tr> <tr> <td>浸透圧比〔生理食塩液に対する比〕</td><td>0.85～1.5</td><td>0.9～1.1</td><td>0.85～1.5</td></tr> </tbody> </table>			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	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
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																								
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, プロビデンス属, 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																										
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, その他の感染症には, 1 日 180mg (力価) を 2～3 回, それぞれ分割して, 筋肉内注射また																										

CTD 1.7 同種同効品一覧表

トブラマイシン注射液

	は点滴静注する。
用法・用量 (つづき)	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。
使用上の注意	【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 (赤枠) 【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。] (赤枠) <用法及び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。[「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照] 1. 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。（「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）] (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。] (4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] (5) 低出生体重児、新生児 [「小児等への投与」の項参照] (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。] 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状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。

CTD 1.7 同種同効品一覧表

トブラマイシン注射液

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

CTD 1.7 同種同効品一覧表

トブラマイシン注射液

使用上の注意
(つづき)

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, 近位尿細管上皮の空胞変性が生じるといふ報告がある。
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ふ報告がある。
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	呼吸抑制があらわれるおそれがある。 呼吸抑制があらわれた場合には, 必要に応じ, コリンエステラーゼ阻害剤, カルシウム製剤の投与等の適切な処置を行うこと。	両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。¹⁾

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。²⁾

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。²⁾

(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) **急性腎不全 (0.1%未満)：**急性腎不全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。

CTD 1.7 同種同効品一覧表

トブラマイシン注射液

使用上の注意
(つづき)

(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。

トブラマイシン注射液

CTD 1.7 同種同効品一覧表

使用上の注意 (つづき)	9. 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) カルペニシリン、スルベニシリン、チカルシリン、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。
添付文書の作 成年月日	2011 年 4 月

3 トブラシン点眼液 0.3% (トブラマイシン点眼液)

トブラマイシン点眼液

一般の名称	トブラマイシン														
製造販売元	日東メディック株式会社														
販売名	トブラシン点眼液 0.3%														
承認年月日	1981 年 12 月 7 日														
再審査結果	1989 年 9 月														
再評価結果	2004 年 9 月														
薬効分類名	眼科用抗生物質製剤														
規制区分	劇薬、処方せん医薬品														
化学構造式	(注射液に同じ)														
組成・性状	<table border="1"> <tr> <td>販売名</td><td>トブラシン点眼液 0.3%</td></tr> <tr> <td>成分・含量</td><td>1mL 中トブラマイシン (日局) 3mg (力価)</td></tr> <tr> <td>添加物</td><td>ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH 調整剤</td></tr> <tr> <td>剤形</td><td>水性点眼剤 (無菌製剤)</td></tr> <tr> <td>pH</td><td>6.5～8.0</td></tr> <tr> <td>浸透圧比 [生理食塩液に対する比]</td><td>約 1</td></tr> <tr> <td>性状</td><td>無職～微黄色の液</td></tr> </table>	販売名	トブラシン点眼液 0.3%	成分・含量	1mL 中トブラマイシン (日局) 3mg (力価)	添加物	ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH 調整剤	剤形	水性点眼剤 (無菌製剤)	pH	6.5～8.0	浸透圧比 [生理食塩液に対する比]	約 1	性状	無職～微黄色の液
販売名	トブラシン点眼液 0.3%														
成分・含量	1mL 中トブラマイシン (日局) 3mg (力価)														
添加物	ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH 調整剤														
剤形	水性点眼剤 (無菌製剤)														
pH	6.5～8.0														
浸透圧比 [生理食塩液に対する比]	約 1														
性状	無職～微黄色の液														
効能・効果	＜適応菌種＞ 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、セラクセラ・ラクナータ (セラール・アクセンフェルト菌)、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス (コッホ・ウィーグス菌)、緑膿菌 ＜適応症＞ 眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、角膜炎 (角膜潰瘍を含む)														
用法・用量	通常、1 回 1～2 滴、1 日 4～5 回点眼する。 なお、症状により適宜回数を増減する。														
使用上の注意	【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 ＜用法及び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。 1. 重要な基本的注意 長期間連用しないこと。														

CTD 1.7 同種同効品一覧表

トブラマイシン点眼液

使用上の注意 (つづき)	2. 副作用 承認時における安全性評価対象例 377 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 13 例（3.4%）に認められた。 再審査終了時における安全性評価対象例 11747 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 163 例（1.39%）に認められた。 1) 過敏症（0.1～5%未満）：眼瞼の腫脹・発赤，結膜の腫脹・充血，瘙痒感等があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。 2) その他（0.1～5%未満）：刺激痛，刺激感等を起こすことがある。 3. 適用上の注意 使用部位：眼科用のみに使用すること。
添付文書の 作成年月日	2009 年 10 月

トービイ吸入液 300 mg

1.8.1 添付文書（案）
**（嚢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）**

最新の添付文書を参照する。

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

アミノグリコシド系抗生物質製剤

トービイ® 吸入液 300mg

TOBI Inhalation solution 300mg

トブラマイシン吸入液

日本標準商品分類番号
876123

承認番号	
薬価収載	
販売開始	

 NOVARTIS

【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	トービイ吸入液 300mg
成分・含量	1 管（5 mL）中トブラマイシン 300 mg（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】

嚢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＞

- (1) 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。
- (2) 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日間休薬する。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＞

- (1) 本剤を吸入以外の経路で投与しないこと。
- (2) 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。
- (3) 本剤の投与には、原則としてパリ・LC プラスネブライザー及びプロモエイドコンプレッサーを使用する。なお、コンプレッサーは、パリ・LC プラスネブライザーに装着した際に、流量 4～6 L/分又は圧力 110～217 kPa が得られるコンプレッサーを使用することも可能である。〔外国の臨床試験においては、パリ・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。〕

- (4) 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）

- (1) 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〕
- (2) 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。〕
- (3) 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レ様の作用により、筋力低下が増悪することがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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 2 µg/mL 以下に低下するまで本剤の投与を中止すること。
- (4) 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う報告がある。
腎毒性を有する薬 シクロスポリン、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%）、喀血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) 急性腎不全（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、急性腎不全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1)}	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、喀血、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1) 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

- 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。〕
- 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アンフル全量を、パリ・LC プラスネブライザーに移し、プロモエイド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】

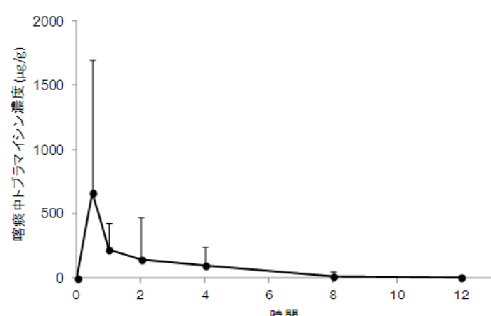
1. 吸収

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 300 mg 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。⁴⁾ (外国人のデータ)



本剤 300 mg 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 300 mg 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)	AUC0-12h (μg·h/g)	AUCinf (μg·h/g)	T1/2 (h)
737 ± 1028	※0.5 (0.5 ~ 2)	974 ± 1143	1302 ± 1127	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⁾

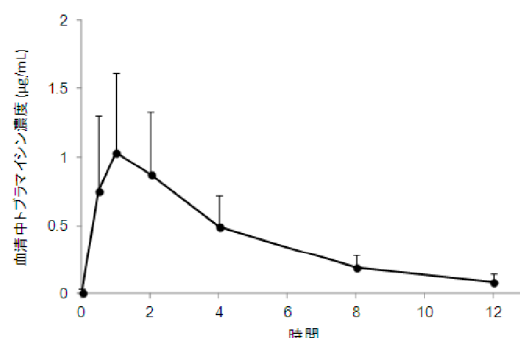
嚢胞性線維症患者に本剤 300 mg 1 日 2 回、4 週間反復噴霧吸入投与したのち 4 週間休薬を 1 サイクルとし、3 回繰り返したとき、初回噴霧吸入投与後 10 分の喀痰

中トブラマイシン濃度の平均値 (n=240) は 1237 μg/g (範囲: 35~7414 μg/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 1154 μg/g (範囲: 定量下限値 (20 μg/g) 未満~8085 μg/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。⁵⁾ (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 300 mg 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。⁶⁾ (外国人のデータ)



本剤 300 mg 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 300 mg 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)	AUC0-12h (μg·h/mL)	AUCinf (μg·h/mL)	T1/2 (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 300 mg 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 0.95 μg/mL (範囲: 定量下限値 (0.18 μg/mL) 未満~3.62 μg/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 1.05 μg/mL (範囲: 定量下限値未満~3.41 μg/mL) であった。⁷⁾ (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

トブラマイシンは代謝を受けない。^{1,5)}

4. 排泄

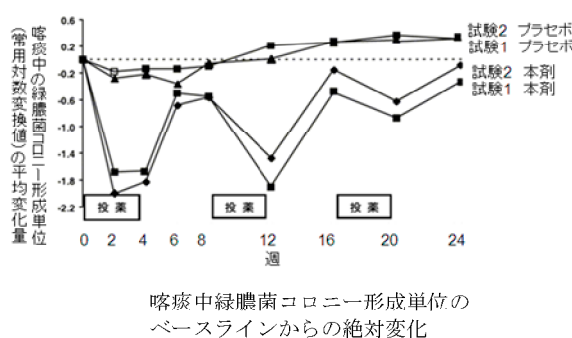
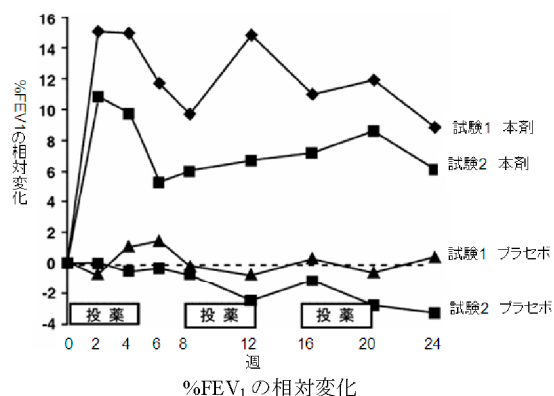
体内に吸収されたトブラマイシンは、主に糸球体濾過により未変化体として尿中に排泄される。^{1,6)}

【臨床成績】

1. 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日継続投与し28日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。



【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗菌作用

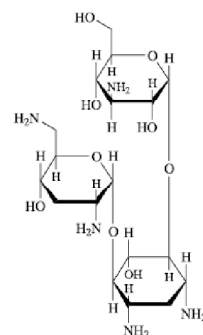
トブラマイシンは、緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し幅広い*in vitro* 抗菌活性を示す。¹⁾

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：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。

【取扱い上の注意】

室温で28日間を超えて保存しないこと。未使用のアンブルは、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：14本（アルミ袋）

【主要文献】

- 1) Neu, H.C.: Tobramycin: an overview. J. Infect Dis; 134 Suppl: S3-S19, 1976 [Ref 6]
- 2) Geller, D.E. et al.: Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. Chest, 122: 219-226., (2002) [Ref 3]
- 3) Geller, D.E. et al.: Novel Tobramycin Inhalation Powder in Cystic Fibrosis Subjects: Pharmacokinetics and Safety. Ped. Pulmonology; 42: 307-313, 10, 2007 [Ref 9]
- 4) Gordon, R.C. et al.: Serum protein binding of the aminoglycoside antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother.; 2(3): 214-6, 1972 [Ref 32]
- 5) 石山俊次ほか：Chemotherapy, 23(3), 1151-1168, 1975
- 6) 山作房之輔ほか：Jpn. J. Antibiot., 34(11), 1429-1435, 1981
- 7) 社内資料：A Phase III Placebo - Controlled Clinical Trial to Study Safety and Efficacy of Tobramycin Solution for Inhalation (TOBI) in Patients with Cystic Fibrosis [PC-TNDS-002]
- 8) 社内資料：A Phase III Placebo - Controlled Clinical Trial to Study Safety and Efficacy of Tobramycin Solution for Inhalation (TOBI) in Patients with Cystic Fibrosis [PC-TNDS-003]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレク
ト
〒106-8618 東京都港区西麻布 4-17-30



製 造 販 売

ノバルティス ファーマ 株式会社
東京都港区西麻布 4-17-30

トービイ吸入液 300 mg

**1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠
(嚢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)**

目 次

目 次	2
1 効能又は効果の案及びその設定根拠.....	4
1.1 効能又は効果の案.....	4
1.2 効能又は効果の設定根拠.....	4
1.3 効能又は効果を支持する臨床試験成績	4
1.3.1 プラセボ対照二重盲検比較試験	4
1.3.2 長期投与試験	5
1.4 効能又は効果に関連する使用上の注意（案）	6
2 用法及び用量の案及びその設定根拠.....	6
2.1 用法及び用量の案.....	6
2.2 用法及び用法の設定根拠.....	6
2.2.1 用量の選択	7
2.2.2 間欠投与の根拠	7
2.2.3 ネブライザーの選択根拠	8
2.2.4 第 III 相臨床試験の成績	8
2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意（案）	9

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
%FVC	forced vital capacity, percent of predicted value	努力肺活量の予測値に対する百分率
%FEV _{1.0}	forced expiratory volume in 1 second, percent of predicted value	1 秒量の予測値に対する百分率
<i>B. cepacia</i>	Burkholderia cepacia	バークホルデリア・セパシア
CF	cystic fibrosis	嚢胞性線維症
CFU	colony forming unit	コロニー形成単位
FEV	Forced expiratory volume	努力呼気量
FEV _{1.0}	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 50% of organisms	50%の菌株の発育を阻止する最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	minimum inhibitory concentration required to inhibit the growth of 90% of organisms	90%の菌株の発育を阻止する最小発育阻止濃度
<i>P. aeruginosa</i>	Pseudomonas aeruginosa	緑膿菌

1 効能又は効果の案及びその設定根拠

1.1 効能又は効果の案

嚢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

1.2 効能又は効果の設定根拠

効能又は効果は、海外と同一とした。

本剤は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において「生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」で「既存の療法が国内にない」と評価され、厚生労働省より開発要請を受けたものである。本剤は 1997 年に米国で発売されて以来、現在世界 40 カ国以上で承認されており、各種ガイドライン等に記載され、嚢胞性線維症患者の緑膿菌による肺感染症に対する標準的治療法となっている。

本剤はアミノグリコシド系抗生物質であるトブラマイシンの吸入用製剤で、気道局所に直接トブラマイシンを到達させ、気道表面における緑膿菌感染を治療することを目的とした製剤である。後述する海外の臨床試験は、嚢胞性線維症と診断され、咽喉あるいは喀痰培養により、緑膿菌感染が確認された患者を対象に実施され、それら試験結果に基づき効能・効果が設定されている。

1.3 効能又は効果を支持する臨床試験成績

嚢胞性線維症患者の緑膿菌感染に対する本剤の有効性評価の対象となった臨床試験は、2 つのプラセボ対照二重盲検比較試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験）、これら 2 試験を完了した被験者を対象とした長期投与試験（PCTNDS-004 試験）、さらに PC-TNDS-004 試験を完了した被験者を対象とした長期投与試験（PCTNDS-007 試験）の 4 試験であり、いずれも海外で実施された。本剤の有効性は主に PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験の結果に基づき評価した。長期投与時の有効性は、4 試験を併合した成績（最大 96 週間）により評価した。

さらに、日本人患者 1 例の臨床使用成績も併せて評価した。

1.3.1 プラセボ対照二重盲検比較試験

PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験

PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験は、同一の試験デザインであり、いずれも緑膿菌感染が認められる 6 歳以上の嚢胞性線維症患者を対象として、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を評価することを目的とした多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化、並行群間比較試験である。標準治療を実施中の被験者を本剤 300 mg あるいはプラセボに 1:1 の比でランダム化し、それぞれ「1 日 2 回、28 日間投与後、28 日間休薬」を 1 サイクルとし、計 3 サイクル（168 日間）投与した。被験者は、コンプレッサーに接続したジェット式ネブライザーによって

本剤あるいはプラセボを吸入した。主目的は、呼吸機能（1 秒量の予測値に対する百分率，%FEV_{1.0} 及び努力肺活量の予測値に対する百分率，%FVC）及び喀痰 1 g 中のコロニー形成単位（CFU）に対する本剤の効果を確認することであり，%FEV_{1.0} 及び CFU を指標として，本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証できるようデザインされた。また，本剤群の安全性プロファイル，トブラマイシンに対する感受性，重複感染，喀痰，入院頻度及び期間，抗緑膿菌薬の使用，欠席又は欠勤の日数及び治験責任医師又は治験分担医師による治療の評価についても検討した。[2.7.3-1.1.1.1 項]

1.3.2 長期投与試験

PC-TNDS-004 試験（PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 からの継続試験）

PC-TNDS-004 試験は，PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験を完了した被験者を対象とした，多施設共同，非対照，オープンラベル試験であり，本剤の長期投与時の有効性及び安全性の評価を目的とした継続投与試験である。本剤 300 mg を 1 日 2 回，28 日間投与後，28 日間休薬を 1 サイクルとして計 3 サイクル（6 ヶ月間）投与し，一部の被験者はさらに 3 サイクルの延長投与（計 6 サイクル）を行った。したがって，PC-TNDS-002 及び 003 試験で本剤群の被験者は，PC-TNDS-004 試験の終了時まで最長 18 ヶ月間本剤が投与され，プラセボ群の被験者は，最長 12 ヶ月間，本剤が投与された。主目的は本剤長期投与時の安全性プロファイル及びトブラマイシン耐性緑膿菌の出現頻度の検討であり，副次的に%FEV_{1.0}，%FVC，重複感染，抗緑膿菌薬の使用，入院，体重などについても検討した。

PC-TNDS-007 試験（PC-TNDS-004 試験からの継続試験）

PC-TNDS-007 試験は，PC-TNDS-004 試験を完了した被験者を対象とした多施設共同，非対照，オープンラベル試験であり，本剤長期投与時の有効性及び安全性の評価を目的とした継続投与試験である。本剤 300 mg を 1 日 2 回，28 日間投与，28 日間休薬を 1 サイクルとした計 3 サイクル（6 ヶ月間）投与した。したがって，PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験で本剤群の被験者は，PC-TNDS-007 試験の終了時まで最長 24 ヶ月間，本剤が投与され，プラセボ群の被験者は，最長 18 ヶ月間，本剤が投与された。

主目的は本剤長期投与時の安全性プロファイル及びトブラマイシン耐性緑膿菌の出現頻度の検討であり，主に投与サイクルごとに分類して評価した。その際，プラセボ群の成績を 0 サイクル群として比較対照とした。また，副次的に%FEV_{1.0}，%FVC，重複感染，抗緑膿菌薬の使用，入院，体重などについても検討した。[2.7.3-1.1.1.2 項]

1.4 効能又は効果に関連する使用上の注意（案）

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 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。
- (2) 1秒量（FEV₁）が予測正常値に対し<25%又は>75%の患者、バークホルデリア・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。

設定根拠は以下のとおりである。[1.8.3]

- (1) 6歳未満の小児における使用経験がなく、有効性及び安全性は確立していないことから設定した。
- (2) 外国臨床試験において、1秒量（FEV₁）が予測正常値に対し<25%又は>75%の患者及びバークホルデリア・セパシア感染を合併している患者は含まれておらず、これらの患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

2 用法及び用量の案及びその設定根拠

2.1 用法及び用量の案

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

2.2 用法及び用法の設定根拠

用法及び用量は、海外と同一とした。

本剤は「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で評価を受け、厚生労働省より開発要請を受けたもので、嚢胞性線維症患者の緑膿菌による肺感染症に対する標準的治療法として国内外の各種のガイドライン等に記載されている。

本剤は緑膿菌感染の患部である気管支や肺の表面局所に作用する抗菌薬の吸入製剤であり、体内に吸収されて全身循環に回り効果を発揮するものではない。体内に吸収された場合でも、吸収された Tobramycin は代謝を受けず、主に未変化体として尿中に排泄されることから、薬物代謝の側面から薬物動態の民族差はほとんどないと考えられる。また、本剤を吸入投与する際は、指定されたネブライザー及びコンプレッサーを用い、定められた用法・用量で投与されることから、民族間で気管支や肺の作用部位に到達する薬剤量に差は生じないと考えられる。さらに、本剤の外国の承認用法・用量では、投与量に体重による調整は必要とされておらず、最少適年齢6歳から成人まで同一の用法・用量で投与され、有効性が認められている。また、本剤を~~使用~~している日本人患者も海外の用法・用量で投与している。

このように、本剤は民族的要因による影響を受けにくいと考えられること、日本で長年使用されているトブラマイシン注射剤の静脈内投与と比較し、本剤を吸入した場合の暴露量は低く、安全性の懸念も低いと考えられることから、海外の用法・用量である「1 回 300 mg 1 日 2 回 28 日間噴霧吸入する。その後 28 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す」を日本に適用することは可能と考える。

2.2.1 用量の選択

用量の選択においては、緑膿菌に対する MIC₉₀、喀痰中トブラマイシン濃度、過去の臨床研究成績の 3 点を考慮した。

MIC₉₀ に関しては、嚢胞性線維症患者の緑膿菌分離株の MIC₉₀ は 8~16 µg/mL の範囲であるとのデータが過去の臨床研究から得られていた。

喀痰中トブラマイシン濃度に関しては、嚢胞性線維症の喀痰中にはアミノグリコシドの生物活性を阻害する成分が含まれていることから、喀痰の存在下で緑膿菌の増殖抑制を得るためには MIC の 10 倍のトブラマイシン濃度が必要であり、殺菌活性を得るには MIC の 25 倍の濃度が必要であった。緑膿菌の増殖抑制を得る濃度として 128 µg/mL 以上の濃度とすることが必要と設定し、PC-TNDS-001 試験において 1 回 300 mg の吸入で達成されることが確認された。

過去の臨床研究成績に関しては、緑膿菌が検出される嚢胞性線維症患者に 1 日 2000mg あるいは 1800 mg のエアロゾル化されたトブラマイシンを 30 日間投与した後、FEV_{1.0} に平均 17%の相対的な改善が示されていたのに対して、80 mg 1 日 2 回又は 3 回（1 日 160~240 mg）投与では肺機能の維持又はベースラインよりわずかな改善のみがみられたとの成績が公表されていた。これら過去の研究成績を参考とし、中間の用量である 1 日 600mg 投与が、十分な有効性が得られ、吸入後の副作用及びその頻度が許容できる用量であると考えた。

1 日 2 回の投与回数を選択した根拠は、患者のコンプライアンスであった。米国嚢胞性線維症財団のデータは吸入療法が 1 日 2 回を超えると長期のコンプライアンスが不良であることを示しており、吸入時間が長いと欠勤や学校の欠席につながり生活の質を損ねるおそれがあった。

以上より、1 回 300 mg, 1 日 2 回投与（1 日 600 mg）を検証試験における用量として選択した。

なお、緑膿菌に対する MIC₉₀ に関しては、PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験の対象集団のスクリーニング時点の MIC₉₀ は 8 µg/mL 以下であったことが確認され、前提として考慮した MIC₉₀ との相違はなかった。[\[2.5-4.2.1 項\]](#)

2.2.2 間欠投与の根拠

4 週間のトブラマイシン吸入を行った際、吸入開始後 FEV_{1.0} はベースラインを上回る値を維持し続け、耐性緑膿菌株の発現はプラセボ投与と同等であったとの報告がある。一方で、トブラマイシン 600 mg 1 日 3 回吸入を 12 週間継続した臨床研究では、患者の 73%にトブラマイシン耐性緑膿菌が検出され、吸入開始後 4 週間にみられた呼吸機能改善はその後持続しなかったとの報告もある。

トブラマイシン吸入を無制限に継続することは耐性菌出現の可能性を高めることとなり、休薬期間を置くことは耐性発現を遅らせる上で重要である。投与期間及び休薬期間は、Ramsey らの報告した呼吸機能測定値の推移を踏まえ、28 日間連続投与 28 日間休薬とする間欠投与を選択した。この投薬スケジュールは 1 ヶ月単位のスケジュールとなることから、スケジュールを守りやすく、また、通常の肺嚢胞線維症の通院サイクルとも一致すると考えた。[2.5-4.2.2 項]

2.2.3 ネブライザーの選択根拠

第 II 相試験の PC-TNDS-001 試験では、嚢胞性線維症患者を対象に 3 種類のネブライザー（超音波式ネブライザー、ジェット式の Sidestream 及びパリ・LC ネブライザー）について、吸入投与後 10 分の喀痰中トブラマイシン濃度を指標に、本剤投与に適するネブライザーを検討した。その結果、いずれのネブライザーを用いても緑膿菌の増殖抑制を得る濃度として設定した 128 µg/g 以上の喀痰中トブラマイシン濃度が少なくとも 85% の患者で達成されることが確認された。その後、第 III 相試験では、トブラマイシン送達能を向上させたジェット式ネブライザーのパリ・LC プラスネブライザーを用いて、パリ・LC ネブライザーに比べ約 2 倍高い喀痰中トブラマイシン濃度が得られた。したがって、本剤の吸入投与に用いるネブライザーとして、喀痰中トブラマイシン濃度が最高値を示したパリ・LC プラスネブライザーが選択された。[2.5-4.2.3 項]

2.2.4 第 III 相臨床試験の成績

PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験では、用法・用量として「1 回 300 mg, 1 日 2 回（1 日 600 mg）28 日間連続投与、28 日間休薬」を 1 サイクルとして、3 サイクル投与し、プラセボを対照とした検証試験を実施した。

その結果、トブラマイシン投与群では、最終投与時（Week 20）における緑膿菌分離株の MIC₉₀ は 16 µg/mL 以下であり、噴霧吸入投与 10 分後の平均喀痰中濃度（1154 µg/g）は MIC の約 70 倍であった。

PC-TNDS-002 試験及び PC-TNDS-003 試験での最終投与時（Week 20）の %FEV_{1.0} の相対変化は、本剤群が 12.02% 及び 8.70% であり、プラセボ群の -0.52% 及び -2.72% に対して有意な改善を認めた（いずれも $p < 0.001$ ）。%FVC についても同様に有意な改善が認められた。また、喀痰中 CFU の変化量のプラセボ群との差も -1.17 及び -0.99 と有意な減少を認めた（いずれも $p < 0.001$ ）。また、副次的評価項目のうち入院リスクは、PC-TNDS-002/003 試験併合集団では本剤群でプラセボ群より入院の相対リスクが低かった（相対リスク = 0.744, 95% C.I. = 0.567, 0.975, $p = 0.027$ ）。抗緑膿菌薬の使用についても、本剤群ではプラセボ群よりも静注抗緑膿菌薬を投与される相対リスクが低かった（相対リスク = 0.640, C.I. = 0.494, 0.830, $p < 0.001$ ）。[2.7.3-4.1.2 項]

このように本剤は、用法・用量として「1 回 300 mg, 1 日 2 回投与（1 日 600 mg）28 日間連続投与、28 日間休薬」を 1 サイクルとして投与を繰り返すことにより、CF 患者における緑膿菌感染の治療として有効であることが示されている。

なお、日本人での本剤使用例では、

担当医師より、本剤によって感染症のコントロール及び呼吸機能の悪化が阻止されたと報告されている。

2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意（案）

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤を吸入以外の経路で投与しないこと。
- (2) 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。
- (3) 本剤の投与には、原則としてパリ・LC プラスネブライザー及びプロモエイドコンプレッサーを使用する。なお、コンプレッサーは、パリ・LC プラスネブライザーに装着した際に、流量 4～6 L/分又は圧力 110～217 kPa が得られるコンプレッサーを使用することも可能である。〔外国の臨床試験においては、パリ・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。〕
- (4) 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。

設定根拠は以下のとおりである。[1.8.3]

- (1) 本剤の有効性及び安全性は、吸入投与による臨床試験に基づいて評価されており、吸入以外の経路での投与はしないよう注意喚起した。
- (2) 外国臨床試験における本剤の投与は、「およそ 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。」と規定されており、異なる投与間隔による有効性及び安全性は確立していないことから設定した。
- (3) 外国臨床試験においては、ネブライザーとしてパリ・LC プラスネブライザーが、コンプレッサーとしてプロモエイドが使用されており、本剤が適切に投与されるよう使用機器を明記した。なお、欧州の添付文書では、パリ・LC プラスネブライザーに装着した際に一定の流量・圧力が得られるコンプレッサーが使用可能とされていることから、コンプレッサーの選択肢を広げるためこの記載を追加した。
- (4) 嚢胞性線維症の患者では、複数の吸入剤の吸入、肺理学療法の実施が予想されることから、欧米の嚢胞性線維症のコンセンサスレポートや治療に関するガイドラインに基づき、まず他の療法で気道の閉塞を軽減した後に、抗菌剤である本剤を吸入するよう投与の順序について記載した。

トービイ吸入液 300 mg

1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠
(嚢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)

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

目 次

1	禁忌欄	4
1.1	禁忌の案	4
1.2	禁忌の案の設定根拠	4
2	効能又は効果に関連する使用上の注意欄	4
2.1	効能又は効果に関連する使用上の注意の案	4
2.2	効能又は効果に関連する使用上の注意の案の設定根拠	4
3	用法及び用量に関連する使用上の注意欄	4
3.1	用法及び用量に関連する使用上の注意の案	4
3.2	用法及び用量に関連する使用上の注意の案の設定根拠	5
4	慎重投与欄	5
4.1	慎重投与の案	5
4.2	慎重投与の案の設定根拠	5
5	重要な基本的注意欄	6
5.1	重要な基本的注意の案	6
5.2	重要な基本的注意の案の設定根拠	6
6	相互作用欄	6
6.1	相互作用の案	6
6.2	相互作用の案の設定根拠	7
7	副作用欄	7
7.1	副作用の案	7
7.2	副作用の案の設定根拠	8
8	高齢者への投与欄	8
8.1	高齢者への投与の案	8
8.2	高齢者への投与の案の設定根拠	8
9	妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄	8
9.1	妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案	8
9.2	妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案の設定根拠	9
10	小児等への投与欄	9
10.1	小児等への投与の案	9
10.2	小児等への投与の案の設定根拠	9
11	過量投与欄	9
11.1	過量投与の案	9
11.2	過量投与の案の設定根拠	9
12	適用上の注意欄	10
12.1	適用上の注意の案	10

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

12.2	適用上の注意の案の設定根拠	10
13	その他の注意欄	10
13.1	その他の注意の案	10
13.2	その他の注意の案の設定根拠	10

1 禁忌欄

1.1 禁忌の案

【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

1.2 禁忌の案の設定根拠

重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し、本剤の成分、アミノグリコシド系抗生物質及びアミノグリコシド系抗生物質と交差感作を有する可能性があるバシトラシンに対して過敏症状の既往のある患者に対する一般的な注意として設定した。

2 効能又は効果に関連する使用上の注意欄

2.1 効能又は効果に関連する使用上の注意の案

- (1) 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。
- (2) 1秒量（FEV₁）が予測正常値に対し<25%又は>75%の患者、バークホルデリア・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。

2.2 効能又は効果に関連する使用上の注意の案の設定根拠

- (1) 6歳未満の小児における使用経験がなく、有効性及び安全性は確立していないことから設定した。
- (2) 外国臨床試験において、1秒量（FEV₁）が予測正常値に対し<25%又は>75%の患者及びバークホルデリア・セパシア感染を合併している患者は含まれておらず、これらの患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

3 用法及び用量に関連する使用上の注意欄

3.1 用法及び用量に関連する使用上の注意の案

- (1) 本剤を吸入以外の経路で投与しないこと。
- (2) 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。
- (3) 本剤の投与には、原則としてパリ・LCプラスネブライザー及びプロモエイドコンプレッサーを使用する。なお、コンプレッサーは、パリ・LCプラスネブライザーに装着した際に、流量4～6 L/分又は圧力110～217 kPaが得られるコンプレッサーを使用することも可能である。〔外国の臨床試験においては、パリ・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。〕

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

- (4) 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。

3.2 用法及び用量に関連する使用上の注意の案の設定根拠

- (1) 本剤の有効性及び安全性は、吸入投与による臨床試験に基づいて評価されており、吸入以外の経路での投与はしないよう注意喚起した。
- (2) 外国臨床試験における本剤の投与は、「およそ 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。」と規定されており、異なる投与間隔による有効性及び安全性は確立していないことから設定した。
- (3) 外国臨床試験においては、ネブライザーとしてパリ・LC プラスネブライザーが、コンプレッサーとしてプロモエイドが使用されており、本剤が適切に投与されるよう使用機器を明記した。なお、欧州の添付文書では、パリ・LC プラスネブライザーに装着した際に一定の流量・圧力が得られるコンプレッサーが使用可能とされていることから、コンプレッサーの選択肢を広げるためこの記載を追加した。
- (4) 嚢胞性線維症の患者では、複数の吸入剤の吸入、肺理学療法の実施が予想されることから、欧米の嚢胞性線維症のコンセンサスレポートや治療に関するガイドラインに基づき、まず他の療法で気道の閉塞を軽減した後に、抗菌剤である本剤を吸入するよう投与の順序について記載した。

4 慎重投与欄

4.1 慎重投与の案

- (1) 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〕
- (2) 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。〕
- (3) 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レー様の作用により、筋力低下が増悪することがある。〕

4.2 慎重投与の案の設定根拠

外国臨床試験において本剤投与による第 8 脳神経障害、腎機能障害、神経筋障害の発現頻度の増加はみられていないものの、注射用アミノグリコシド系抗生物質の点滴静脈内投与あるいは筋肉内投与で報告されていることから、これらのリスクを有する患者においては慎重に投与する必要があると考えた。

5 重要な基本的注意欄

5.1 重要な基本的注意の案

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) **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。
- (4) 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。

5.2 重要な基本的注意の案の設定根拠

- (1) 薬剤の吸入投与により気管支痙攣が誘発される可能性があり、本剤においても気管支痙攣の副作用が報告されている。吸入薬に対する一般的な注意として設定した。
- (2) 注射用アミノグリコシド系抗生物質の投与により第 8 脳神経障害が報告されており、リスクを有する患者においては、聴覚検査を実施し患者の状態を観察することが望ましいことから、設定した。
- (3) トブラマイシンの血清トラフ値は 2µg/mL 以下（血清ピーク値は 12µg/mL 以下）が推奨されているため、第 8 脳神経障害又は腎機能障害発現時には血中濃度が 2µg/mL 以下に低下するまで投与をしないよう、設定した。
- (4) 注射用アミノグリコシド系抗生物質との併用により、副作用発現のリスクが高くなる可能性が考えられるため、設定した。

6 相互作用欄

6.1 相互作用の案

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	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

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
マンニトール		昇，腎への蓄積が起こると いう報告がある。
腎毒性を有する薬剤 シクロスポリン，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。

6.2 相互作用の案の設定根拠

薬物相互作用の評価を目的とした臨床試験は実施していない。また，外国臨床試験において，部分集団解析として併用薬の影響を評価しているものの，注目すべき薬物間相互作用を示唆するデータは得られていない。しかしながら，注射用アミノグリコシド系抗生物質製剤において相互作用が報告されており，本剤においても併用時には注意が必要と考え，トブラマイシンの注射用製剤の記載に基づき設定した。

7 副作用欄

7.1 副作用の案

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%），咯痰増加 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) 急性腎不全（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，急性腎不全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，めまい，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 1)}	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，喀血，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 1) 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。

7.2 副作用の案の設定根拠

国内臨床試験は実施していないため，外国臨床試験及び自発報告に基づき副作用を記載した。

8 高齢者への投与欄

8.1 高齢者への投与の案

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。

8.2 高齢者への投与の案の設定根拠

高齢者に対する薬物動態に関する十分なデータは得られていない。一般に高齢者では腎機能等の生理機能が低下しており注意して投与すべきと考え，設定した。

9 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄

9.1 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案

- (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。〕

9.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案の設定根拠

- (1) 妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず，本剤を吸入した場合のデータは十分には得られていない。妊婦において，アミノグリコシド系抗生物質の血中濃度が上昇した場合，胎児に第 8 脳神経障害等の影響を及ぼす可能性があるため治療上の有益性が上回ると判断される場合のみ投与するよう，設定した。
- (2) 授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず，本剤を吸入した場合の乳汁への移行量は確認されていない。しかしながら，筋肉内投与により乳汁中へ移行することが報告されており，乳児に聴器毒性又は腎毒性が発現する可能性があるため，授乳中の婦人には本剤の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することが推奨されることから設定した。

10 小児等への投与欄

10.1 小児等への投与の案

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〕。

10.2 小児等への投与の案の設定根拠

6 歳未満の小児における使用経験がなく，有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

11 過量投与欄

11.1 過量投与の案

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が考えられる。

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。

11.2 過量投与の案の設定根拠

薬剤の吸入投与による過量投与時の主な局所症状として，重度の嘔声が考えられる。

本剤の吸入治療におけるバイオアベイラビリティは低く，静脈内投与時と比べて全身循環に到達するトブラマイシン量は低い。従って，静脈内投与時と比べると，本剤の過量投与により，全身性の急性中毒を引き起こす可能性は低いと考えられる。また，本剤を誤って経口投与した場合においても，トブラマイシンはほとんど吸収されないことから，全身性の急性中毒が発現するとは考えにくい。しかしながら，最大耐量が確立されておらず，リスクを完全に否定することはできないため，アミノグリコシド系抗生物質による副作用の発現が血中濃度と関連があることが知

られていることから、急性中毒が認められた場合の処置として、腎機能検査及び血中濃度のモニタリングを推奨することとした。また、有効性は確立していないものの、血液透析により除去可能であったとの報告があるため、処置を検討するうえで必要な情報と考え記載した。

12 適用上の注意欄

12.1 適用上の注意の案

- (1) 1 アンプル全量を、パリ・LC プラスネブライザーに移し、プロモエイド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) 本剤の希釈また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 回で使い切ること。開封後のアンプルを保管して再利用しないこと。

12.2 適用上の注意の案の設定根拠

- (1) 本剤が適切に投与されるよう、CCDS の Instructions for use and handling の項の記載に準拠し、設定した。
- (2) 本剤が適切に投与されるよう、CCDS の Instructions for use and handling の項の記載に準拠し、設定した。
- (3) 本剤は配合試験を実施しておらず、本剤の希釈または他剤との混合による影響は確認されていないことから設定した。
- (4) 本剤は 1 回使い切りの保存剤を含有しない無菌製剤で、開封状態における品質は確認されていないため、CCDS の Specialcautions for storage の項の記載に準拠し、記載した。

13 その他の注意欄

13.1 その他の注意の案

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。

13.2 その他の注意の案の設定根拠

ラットを用いた長期の吸入毒性試験（6 ヶ月間試験及び 95 週間がん原性試験）で呼吸器系の炎症性変化が認められたことから設定した。

トービイ吸入液 300mg

1.9 一般的名称に係る文書
(嚢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)

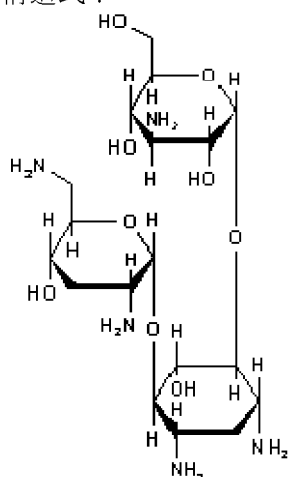
1 医薬品一般的名称（JAN）

国立医薬品食品衛生研究所により公開されている日本医薬品一般名称データベースの検索結果は以下のとおりである。

JAN（日本名）：トブラマイシン

JAN（英 名）：Tobramycin

構造式：



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

分子量：C₁₈H₃₇N₅O₉：467.51

CAS 登録番号：32986-56-4

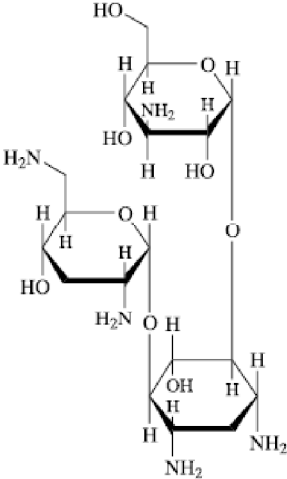
2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

tobramycin (r-INN) Supplement to WHO Chronicle, 1975, vol.29, No.10 (List 15)

トービイ吸入液 300 mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
(嚢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)

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxy- α -D-ribo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)]-2-deoxy-D-streptamine (別名：トブラマイシン)，その製剤																						
構造式																							
効能・効果	嚢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																						
用法・用量	1回 300 mg を1日2回 28日間噴霧吸入する。その後 28日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。																						
劇薬等の指定																							
市販名及び有効成分・分量	原体：トブラマイシン 製剤：トービイ吸入液 300 mg (1管 (5 mL) 中トブラマイシン 300 mg (力価) 含有)																						
毒性	単回投与毒性試験 本剤の製造販売承認申請に際し、単回投与毒性試験は実施していない。 反復投与毒性試験 <table border="1" data-bbox="475 1236 1425 1848"> <thead> <tr> <th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td><td>14日間</td><td>吸入</td><td>雄： 0, 6.8, 13.4, 26.9 雌： 0, 10.3, 20.2, 40.3</td><td>雄：26.9 雌：40.3</td><td>雄： ≥ 6.8 mg/kg/日：肺重量増加</td></tr> <tr> <td>ラット</td><td>14日間</td><td>吸入</td><td>雄： 0, 116, 158 雌： 0, 98, 132</td><td>設定できず*</td><td>雄： 116 mg/kg/日：腎臓重量増加 ≥ 116 mg/kg/日：肺重量増加，鼻腔；嗅上皮壊死・混合炎症細胞浸潤，喉頭；扁平上皮過形成・壊死・混合炎症細胞浸潤，気管；粘膜過形成・混合炎症細胞浸潤，肺；肺胞マクロファージ集簇・終末気管支／細気管支上皮過形成</td></tr> </tbody> </table>					動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	14日間	吸入	雄： 0, 6.8, 13.4, 26.9 雌： 0, 10.3, 20.2, 40.3	雄：26.9 雌：40.3	雄： ≥ 6.8 mg/kg/日：肺重量増加	ラット	14日間	吸入	雄： 0, 116, 158 雌： 0, 98, 132	設定できず*	雄： 116 mg/kg/日：腎臓重量増加 ≥ 116 mg/kg/日：肺重量増加，鼻腔；嗅上皮壊死・混合炎症細胞浸潤，喉頭；扁平上皮過形成・壊死・混合炎症細胞浸潤，気管；粘膜過形成・混合炎症細胞浸潤，肺；肺胞マクロファージ集簇・終末気管支／細気管支上皮過形成
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																		
ラット	14日間	吸入	雄： 0, 6.8, 13.4, 26.9 雌： 0, 10.3, 20.2, 40.3	雄：26.9 雌：40.3	雄： ≥ 6.8 mg/kg/日：肺重量増加																		
ラット	14日間	吸入	雄： 0, 116, 158 雌： 0, 98, 132	設定できず*	雄： 116 mg/kg/日：腎臓重量増加 ≥ 116 mg/kg/日：肺重量増加，鼻腔；嗅上皮壊死・混合炎症細胞浸潤，喉頭；扁平上皮過形成・壊死・混合炎症細胞浸潤，気管；粘膜過形成・混合炎症細胞浸潤，肺；肺胞マクロファージ集簇・終末気管支／細気管支上皮過形成																		

(次頁につづく)

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒	性	反復投与毒性試験（前頁からのつづき）				
		動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
		ラット	14日間	吸入	雄： 0, 116, 158 雌： 0, 98, 132	設定できず
		主な所見				
		雌： ≥ 98 mg/kg/日：肺重量増加， 鼻腔；嗅上皮壊死・混合炎症細胞浸潤，喉頭；扁平上皮過形成・混合炎症細胞浸潤，気管；混合炎症細胞浸潤，肺；肺泡マクロファージ集簇・終末気管支／細気管支上皮過形成 132 mg/kg/日：腎臓・副腎重量増加，喉頭；扁平上皮壊死，気管；粘膜過形成				
		モルモット	14日間	吸入	雄： 0, 8.6, 16.8, 33.6 雌： 0, 10.3, 20.2, 40.3	雄：8.6 雌：10.3
		雄： ≥ 16.8 mg/kg/日：喉頭；粘膜潰瘍 33.6 mg/kg/日：腎臓重量増加，気管；粘膜潰瘍 雌： ≥ 20.2 mg/kg/日：腎臓重量増加，喉頭；粘膜潰瘍 40.3 mg/kg/日：体重増加抑制				
		ラット	6ヵ月間	吸入	雄： 0, 4.4, 14.1, 51.5 雌： 0, 5.5, 15.8, 63.9	雄：4.4 雌：5.5
		雄： ≥ 4.4 mg/kg/日：総蛋白・グロブリン低下，肺重量増加，喉頭；扁平上皮過形成，肺；肺泡マクロファージ浸潤 ≥ 14.1 mg/kg/日：肺；細気管支上皮過形成／慢性間質性炎症 51.5 mg/kg/日：体重増加抑制，腎臓重量増加，鼻腔；嗅上皮変性，気管；内腔粘液性滲出液，腎臓；慢性腎症 雌： ≥ 5.5 mg/kg/日：肺重量増加，喉頭；扁平上皮過形成，肺；肺泡マクロファージ浸潤 ≥ 15.8 mg/kg/日：鼻腔；嗅上皮変性，肺；細気管支上皮過形成／慢性間質性炎症，腎臓；慢性腎症 63.9 mg/kg/日：体重増加抑制，腎臓重量増加，喉頭；内腔粘液性滲出液，気管；内腔粘液性滲出液				

(次頁につづく)

CTD 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(前頁からのつづき)

副作用	本剤は国内臨床試験を実施していないため、副作用及び臨床検査値異常の発現頻度は不明である。 <table border="0"> <tr> <td data-bbox="459 360 925 488"> 副作用発現率 (参考) 外国プラセボ対照比較試験における担当医師による因果関係評価に基づく発現率を以下に示す。 副作用発現率 121/258=46.9% </td><td data-bbox="925 360 1444 488"> 臨床検査値異常発現率 (参考) 外国プラセボ対照比較試験において、血液学的検査値及び血液生化学的検査値の変動は、プラセボ群との差は認められていない。 </td></tr> <tr> <td data-bbox="459 539 925 763"> 副作用の種類 件数 鼻炎 36 肺機能低下 16 発声障害 24 ラ音 20 変色痰 6 等 </td><td data-bbox="925 539 1444 862"> ベースライン値の得られた 255 例のうち 14 例に以下の臨床的に注目すべき検査値異常がみられた。 <table border="0"> <tr> <td data-bbox="965 629 1244 663">臨床検査値異常の種類</td><td data-bbox="1244 629 1444 663">件数</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 674 1244 707">AST 高値</td><td data-bbox="1244 674 1444 707">5 件</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 719 1244 752">ALT 高値</td><td data-bbox="1244 719 1444 752">5 件</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 763 1244 797">血小板低値</td><td data-bbox="1244 763 1444 797">4 件</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 808 1244 842">CO₂ 低値</td><td data-bbox="1244 808 1444 842">3 件</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 853 1244 887">クレアチニン高値</td><td data-bbox="1244 853 1444 887">1 件</td></tr> </table> </td></tr> </table>	副作用発現率 (参考) 外国プラセボ対照比較試験における担当医師による因果関係評価に基づく発現率を以下に示す。 副作用発現率 121/258=46.9%	臨床検査値異常発現率 (参考) 外国プラセボ対照比較試験において、血液学的検査値及び血液生化学的検査値の変動は、プラセボ群との差は認められていない。	副作用の種類 件数 鼻炎 36 肺機能低下 16 発声障害 24 ラ音 20 変色痰 6 等	ベースライン値の得られた 255 例のうち 14 例に以下の臨床的に注目すべき検査値異常がみられた。 <table border="0"> <tr> <td data-bbox="965 629 1244 663">臨床検査値異常の種類</td><td data-bbox="1244 629 1444 663">件数</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 674 1244 707">AST 高値</td><td data-bbox="1244 674 1444 707">5 件</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 719 1244 752">ALT 高値</td><td data-bbox="1244 719 1444 752">5 件</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 763 1244 797">血小板低値</td><td data-bbox="1244 763 1444 797">4 件</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 808 1244 842">CO₂ 低値</td><td data-bbox="1244 808 1444 842">3 件</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 853 1244 887">クレアチニン高値</td><td data-bbox="1244 853 1444 887">1 件</td></tr> </table>	臨床検査値異常の種類	件数	AST 高値	5 件	ALT 高値	5 件	血小板低値	4 件	CO ₂ 低値	3 件	クレアチニン高値	1 件
副作用発現率 (参考) 外国プラセボ対照比較試験における担当医師による因果関係評価に基づく発現率を以下に示す。 副作用発現率 121/258=46.9%	臨床検査値異常発現率 (参考) 外国プラセボ対照比較試験において、血液学的検査値及び血液生化学的検査値の変動は、プラセボ群との差は認められていない。																
副作用の種類 件数 鼻炎 36 肺機能低下 16 発声障害 24 ラ音 20 変色痰 6 等	ベースライン値の得られた 255 例のうち 14 例に以下の臨床的に注目すべき検査値異常がみられた。 <table border="0"> <tr> <td data-bbox="965 629 1244 663">臨床検査値異常の種類</td><td data-bbox="1244 629 1444 663">件数</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 674 1244 707">AST 高値</td><td data-bbox="1244 674 1444 707">5 件</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 719 1244 752">ALT 高値</td><td data-bbox="1244 719 1444 752">5 件</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 763 1244 797">血小板低値</td><td data-bbox="1244 763 1444 797">4 件</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 808 1244 842">CO₂ 低値</td><td data-bbox="1244 808 1444 842">3 件</td></tr> <tr> <td data-bbox="965 853 1244 887">クレアチニン高値</td><td data-bbox="1244 853 1444 887">1 件</td></tr> </table>	臨床検査値異常の種類	件数	AST 高値	5 件	ALT 高値	5 件	血小板低値	4 件	CO ₂ 低値	3 件	クレアチニン高値	1 件				
臨床検査値異常の種類	件数																
AST 高値	5 件																
ALT 高値	5 件																
血小板低値	4 件																
CO ₂ 低値	3 件																
クレアチニン高値	1 件																
会社	ノバルティス ファーマ株式会社 製剤：輸入																

トービイ吸入液 300 mg

1.12 添付資料一覧
**(嚢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)**

目 次

目 次	2
1 第 3 部	3
2 第 4 部	7
3 第 5 部	12

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.2 データ又は報告書							
3.2.S 原薬							
3.2.S.1 一般情報							
3.2.S.1.1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.S.1.2	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.S.1.3	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2 製造							
3.2.S.2.1	Tobramycin Manufacturer	■	—	—	海外	—	評価
3.2.S.2.2	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.3	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.4	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.5	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.S.2.6	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.S.3.2	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1	Tobramycin Specification	■	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.2	Tobramycin Analytical Procedures	■	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.3	Tobramycin Validation of Analytical Procedures	■	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.4	Tobramycin Drug Substance Batch Analyses	■	—	—	海外	—	評価
3.2.S.4.5	Tobramycin Drug Substance Justification of Specification	■	—	—	海外	—	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6	Tobramycin Drug Substance Container Closure System		—	—	海外	—	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1-1	Tobramycin Stability Summary and Conclusions		—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.1-2	TOBRAMYCIN BASE DRUG SUBSTANCE ANNUAL STABILITY REPORT 2010	—	—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.2	Tobramycin Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment		—	—	海外	—	評価
3.2.S.7.3	Tobramycin Stability Data		—	—	海外	—	評価
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1	TOBI 300 mg/ 5 ml Nebuliser solution Description and Composition of the Drug Product		—	—	海外	—	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1	TOBI 300 mg/ 5 ml Nebuliser solution Drug Product Manufacturers		—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.2	TOBI 300 mg/ 5 ml Nebuliser solution Drug Product Batch Formula		—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.3	TOBI 300 mg/ 5 ml Nebuliser solution Drug Product Description of Manufacturing Process and Process Controls		—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.4	TOBI 300 mg/ 5 ml Nebuliser solution Drug Product Controls of Critical Steps and Intermediates		—	—	海外	—	評価
3.2.P.3.5	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.2	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.4.3	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.4	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.5	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.P.4.6	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1-1	TOBI 300 mg/ 5 ml Nebuliser solution Drug Product Specifications	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.1-2	Tobi 300mg/5ml solution for inhalation Testing Monograph	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.2	TOBI 300 mg/ 5 ml Nebuliser solution Drug Product Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-1	TOBI 300 mg/ 5 ml Nebuliser solution Drug Product Validation of Analytical Procedures	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-2	VALIDATION REPORT: STERILITY TEST FOR TOBRAMYCIN AMPOULES (300MG/5ML) ACCORDING TO THE PHEUR 7TH EDITION AND THE USP 34	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-3	Bacterial Endotoxin Method Validation Tobramycin	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-4	VALIDATION OF ANALYTICAL METHODOLOGY FOR TOBRAMYCIN IMPURITIES (LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD TM005.4)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.3-5	VALIDATION OF ANALYTICAL METHODOLOGY FOR THE DETERMINATION AND IDENTIFICATION OF TOBRAMYCIN DRUG SUBSTANCE AND FINISHED PRODUCT (LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD TM002.6)	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.4	TOBI 300 mg/ 5ml Nebuliser solution Drug Product Batch Analyses	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.5	TOBI 300 mg/ 5ml Nebuliser solution Drug product Characterization of impurities	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.5.6	TOBI 300 mg/ 5 ml Nebuliser solution Drug Product Justification of Specifications	—	—	—	海外	—	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6	TOBI 300 mg/ 5 ml Nebuliser solution Drug Product Reference Standards or Materials	—	—	—	海外	—	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7	TOBI 300mg/5 mL Nebuliser solution Drug product Container closure system		—	—	海外	—	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1-1	TOBI 300 mg/ 5 ml Nebuliser solution Drug Product Stability Summary and Conclusion		—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.1-2	Tobi 300 mg/5 ml Nebuliser solution Stability commitment report: Summary and conclusion		—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.2	TOBI 300 mg/5 ml Nebuliser solution Drug product Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment		—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-1	TOBI 300 mg/ 5 ml Nebulizer solution Drug Product Stability Data		—	—	海外	—	評価
3.2.P.8.3-2	Tobi 300 mg/5 ml Nebuliser solution Stability commitment report: Data tables		—	—	海外	—	評価
3.2.A その他							
3.2.A.1	該当資料なし		—	—	—	—	—
3.2.A.2	TOBI 300 mg/ 5 ml Nebuliser solution Adventitious Agents Safety Evaluation		—	—	海外	—	評価
3.2.A.3	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.2.R 各極の要求資料							
3.2.R.1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
3.3 参考文献							
3.3-1	欧州申請資料-PART IIA	—	—	—	海外	—	参考
3.3-2	欧州申請資料-PART IIB	—	—	—	海外	—	参考
3.3-3	欧州申請資料-PART IIC	—	—	—	海外	—	参考
3.3-4	欧州申請資料-PART IID	—	—	—	海外	—	参考
3.3-5	欧州申請資料-PART IIE	—	—	—	海外	—	参考
3.3-6	欧州申請資料-PART IIF1	—	—	—	海外	—	参考
3.3-7	欧州申請資料-PART IIF2	—	—	—	海外	—	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.2 試験報告書							
4.2.1 薬理試験							
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	Tobramycin: an overview	Neu HC	—	—	海外	J Infect Dis; 134 Suppl:S3-19 (1976)	参考
4.2.1.1-2	各種抗菌薬に対する2006年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス	吉田勇, 他	—	—	国内	Jpn J Antibiot; 63(6):457-79 (2010)	参考
4.2.1.1-3	Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of Pseudomonas aeruginosa infections in patients with cystic fibrosis	Cheer SM, et al	—	—	海外	Drugs; 63(22):2501-20 (2003)	参考
4.2.1.1-4	In vitro analysis of tobramycin-treated Pseudomonas aeruginosa biofilms on cystic fibrosis-derived airway epithelial cells	Anderson GG, et al	—	—	海外	Infect Immun; 76(4):1423-33 (2008)	参考
4.2.1.1-5	Comparison of antibiotic regimens for treatment of experimental pneumonia due to Pseudomonas	Pennington JE, et al	—	—	海外	J Infect Dis; 140(6):881-9 (1979)	参考
4.2.1.1-6	Antibiotic treatment of experimental Pseudomonas aeruginosa pneumonia in guinea pigs: comparison of aerosol and systemic administration	Makhoul IR, et al	—	—	海外	J Infect Dis; 168(5):1296-9 (1993)	参考
4.2.1.1-7	Aerosolization of low phase transition temperature liposomal tobramycin as a dry powder in an animal model of chronic pulmonary infection caused by Pseudomonas aeruginosa	Beaulac C, et al	—	—	海外	J Drug Target; 7(1):33- 41 (1999)	参考
4.2.1.2 副次的薬理試験【該当資料なし】							
4.2.1.3 安全性薬理試験【4.2.3.4.1-1 参照】							
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験【該当資料なし】							
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	Determination of Tobramycin in Rat Serum by High Performance Liquid Chromatography Addendum 01	██████ et al	1996年4月26日	PathoGenesis Corporation, USA	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.2.2.1-2	Determination of Tobramycin in Rat Lung by High Performance Liquid Chromatography Addendum 01 Addendum 02	■■■■■ et al	1998年1月28日	PathoGenesis Corporation, USA	海外	社内報告書	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics study of inhaled and intravenous tobramycin in the rat	■■■■■ et al	1999年1月18日	■■■■■ USA	海外	社内報告書	評価
4.2.2.3 分布【4.2.2.2-1 参照】							
4.2.2.4 代謝【4.2.2.2-1 参照】							
4.2.2.5 排泄【4.2.2.2-1 参照】							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)【該当資料なし】							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験【該当資料なし】							
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験【該当資料なし】							
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	14-DAY INHALATION TOXICITY STUDY OF TOBRAMYCIN IN THE RAT AND GUINEA PIG AMENDMENT	■■■■■	1995年2月14日～ 1995年6月13日	■■■■■ USA	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-2	14-DAY INHALATION TOXICITY STUDY OF TOBRAMYCIN IN THE RAT AMENDMENT	■■■■■	1995年7月25日～ 1995年12月1日	■■■■■ USA	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-3	6-MONTH INHALATION TOXICITY STUDY OF TOBRAMYCIN IN THE RAT AMENDMENT	■■■■■	1996年4月8日～ 1997年3月18日	■■■■■ USA	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考	
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験								
4.2.3.3.1-1	MUTAGENICITY TEST WITH Tobramycin IN THE <i>SALMONELLA-ESCHERICHIA COLI</i> /MAMMALIAN-MICROSOME REVERSE MUTATION ASSAY WITH A CONFIRMATORY ASSAY		1996年2月13日～ 1996年10月16日		USA	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.1-2	MUTAGENICITY TEST ON Tobramycin IN THE L51784 TK +/- MOUSE LYMPHOMA FORWARD MUTATION ASSAY WITH A CONFIRMATORY ASSAY AMENDMENT		1996年2月13日～ 1996年5月30日		USA	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.1-3	MUTAGENICITY TEST ON TOBRAMYCIN CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN CHINESE HAMSTER OVARY (CHO) CELLS WITH AND WITHOUT METABOLIC ACTIVATION WITH A CONFIRMATORY ASSAY WITH MULTIPLE HARVESTS AMENDMENT AMENDMENT 2		1996年2月13日～ 1996年6月5日		USA	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.1-4	MUTAGENICITY TEST ON TOBRAMYCIN CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN CHINESE HAMSTER OVARY (CHO) CELLS WITH AND WITHOUT METABOLIC ACTIVATION WITH A CONFIRMATORY ASSAY WITH MULTIPLE HARVESTS AMENDMENT 1		1996年10月29日～ 1997年1月8日		USA	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験								
4.2.3.3.2-1	MUTAGENICITY TEST ON Tobramycin IN AN <i>IN VIVO</i> MOUSE MICRONUCLEUS ASSAY AMENDMENT		1996年2月13日～ 1996年6月5日		USA	海外	社内報告書	評価

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	CHRONIC INHALATION CARCINOGENICITY STUDY OF TOBRAMYCIN IN THE RAT AMENDMENT	■■■■■	1998年2月13日～ 2001年9月12日	■■■■■ USA	海外	社内報告書	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験【該当資料なし】							
4.2.3.4.3 その他の試験【該当資料なし】							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験【該当資料なし】							
4.2.3.6 局所刺激性試験【4.2.3.2-1, 4.2.3.2-2, 4.2.3.2-3, 4.2.3.4.1-1 参照】							
4.2.3.7 その他の毒性試験【該当資料なし】							
4.3 参考文献							
4.3-1	In vitro analysis of tobramycin-treated Pseudomonas aeruginosa biofilms on cystic fibrosis-derived airway epithelial cells	Anderson GG, et al	—	—	海外	Infect Immun; 76(4):1423-33 (2008)	参考
4.3-2	Aerosolization of low phase transition temperature liposomal tobramycin as a dry powder in an animal model of chronic pulmonary infection caused by Pseudomonas aeruginosa	Beaulac C, et al	—	—	海外	J Drug Target; 7(1):33-41 (1999)	参考
4.3-3	SadB is required for the transition from reversible to irreversible attachment during biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa PA14	Caiazza NC, et al	—	—	海外	J Bacteriol; 186(14):4476-85 (2004)	参考
4.3-4	Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of Pseudomonas aeruginosa infections in patients with cystic fibrosis	Cheer SM, et al	—	—	海外	Drugs; 63(22):2501-20 (2003)	参考
4.3-5	Binding of tobramycin to Escherichia coli ribosomes: characteristics and equilibrium of the reaction	Goffic FL, et al	—	—	海外	J Antibiot; 32(12):1288-92 (1979)	参考
4.3-6	Antibiotic treatment of experimental Pseudomonas aeruginosa pneumonia in guinea pigs: comparison of aerosol and systemic administration	Makhoul IR, et al	—	—	海外	J Infect Dis; 168(5):1296-9 (1993)	参考
4.3-7	Tobramycin: an overview	Neu HC	—	—	海外	J Infect Dis; 134 Suppl:S3-19 (1976)	参考
4.3-8	Comparison of antibiotic regimens for treatment of experimental pneumonia due to Pseudomonas	Pennington JE, et al	—	—	海外	J Infect Dis; 140(6):881-9 (1979)	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
4.3-9	VIII 化学療法薬45 アミノグリコシド	Trevor AJ, et al	—	—	海外	カッティング・コア薬理学 原書7版 丸善株式会 社;383-85 (2006)	参考
4.3-10	呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について(2005年)	後藤 元, 他	—	—	国内	Jpn J Antibiot; 61(4):209-40 (2008)	参考
4.3-11	各種抗菌薬に対する2006年臨床分離好気性グラム陰性菌の感 受性サーベイランス	吉田 勇, 他	—	—	国内	Jpn J Antibiot; 63(6):457-79 (2010)	参考
4.3-12	マウス, ラットでのTobramycinの毒性に関する研究	倉本昌明, 他	—	—	国内	Chemotherapy; 23(3):1470-93 (1975)	参考
4.3-13	ビーグル犬におけるTobramycinの亜急性毒性試験およびその 回復試験	波多野宗利, 他	—	—	国内	基礎と臨床; 15(8):3587-627 (1981)	参考
4.3-14	ビーグル犬によるTobramycinの亜急性毒性試験およびその回 復試験	原田喜男, 他	—	—	国内	Chemotherapy; 23(3):1494-521 (1975)	参考

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報 種 類	掲載誌	評価/ 参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス ファーマ 株式会社	—	—	国内	社内報告書	評価
5.3 試験報告書及び関連情報							
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書【該当資料なし】							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書【該当資料なし】							
5.3.1.3 <i>In Vitro</i> - <i>In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書【該当資料なし】							
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Determination of Tobramycin in Human Serum by Fluorescence Polarization Immunoassay	██████ et al	2003年7月8日	Chiron Corporation,USA	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-2	Final Report Amendment 2 Validation of the Abbott TDxFLx [®] Assay for the Quantitative Determination of Tobramycin in Human Serum	██████	2003年5月22日	Chiron Corporation,USA	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-3	Determination of Tobramycin in Human Sputum by High-Performance Liquid Chromatography Addendum01 Addendum02	██████ et al	1994年11月18日	PathoGenesis Corporation、 USA	海外	社内報告書	評価
5.3.1.4-4	Determination of Tobramycin in Human Sputum by High-Performance Liquid Chromatography Addendum01	██████ et al	1996年9月19日	PathoGenesis Corporation、 USA	海外	社内報告書	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書【該当資料なし】							

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	A Phase I Single-dose, Dose-escalation Trial Comparing Safety, Pharmacokinetics, and Delivery Time of Tobramycin Powder for Inhalation (TPI Powder) Administered by the Nektar T-326 Dry Powder Inhaler Device (T-326 Inhaler) to Tobramycin Solution for Inhalation (TOBI® at 300 mg/5 mL) Administered by a PARI LCPLUSTM Jet Nebulizer/De Vilbiss PulmoAide™ Compressor in Cystic Fibrosis (CF) Patients	■■■■ et al.	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	Nemours Children's Clinic 他全15実施医療機関 (USA)	海外	社内報告書	評価
5.3.3.2-2	A phase II clinical trial to compare safety, efficacy and pharmacokinetics of an aminoglycoside (tobramycin) formulation administrated by three different nebulizer delivery systems to patients with cystic fibrosis (CF)	■■■■	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■他9実施医療機関 (USA)	海外	社内報告書	参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書【該当資料なし】							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	Pharmacokinetic Analysis of Tobramycin in Cystic Fibrosis Patients Using a Population Approach (From PathoGenesis Protocols PC-TNDS-002 and -003)	■■■■	19■■年■■月■■日	■■■■ (USA)	海外	社内報告書	評価
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書【該当資料なし】							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	A Phase III Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Tobramycin Solution for Inhalation (TOBI) in Patients with Cystic Fibrosis (PC-TNDS-002試験)	PathoGenesis Corporation	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■他, 計29実 施医療機関(米国)	海外	社内報告書	参考
5.3.5.1-2	A Phase III Placebo-Controlled Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of Tobramycin Solution for Inhalation (TOBI) in Patients with Cystic Fibrosis (PC-TNDS-003試験)	PathoGenesis Corporation	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■他, 計40実 施医療機関(米国)	海外	社内報告書	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	Analysis of 12 to 18 Month Safety, Efficacy, and Microbiology Data for Tobramycin Solution for Inhalation (TOBI) Administered to Patients with Cystic Fibrosis (PC-TNDS-004試験)	PathoGenesis Corporation	19■■年■■月■■日～ 19■■年■■月■■日	■■■■他, 計67実 施医療機関(米国)	海外	社内報告書	参考

[illegible]

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
5.4 参考文献							
5.4-1	Evaluation of Bronchial Constriction in Children With Cystic Fibrosis After Inhaling Two Different Preparations of Tobramycin	Alothman GA et al	—	—	海外	Chest; 122(3):930-4 (2002)	参考
5.4-2	Tobramycin: maternal-fetal pharmacology	Bernard B et al	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother; 11(4):688-94 (1977)	参考
5.4-3	Chapter 393 Cystic Fibrosis	Boat TF	—	—	海外	Nelson Textbook of pediatrics. 17th ed; Philadelphia:Pa WB Saunders, p. 1437-50 (2004)	参考
5.4-4	Pharmacokinetics of tobramycin in pregnant women. Safety and efficacy of a once-daily dose regimen	Bourget P et al	—	—	海外	J Clin Pharm Ther; 16(3):167-76 (1991)	参考
5.4-5	Chapter 46 ANTIMICROBIAL AGENTS: The aminoglycosides	Chambers HF et al	—	—	海外	Goodman & Gilman's The PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. Ninth Edition, p. 1103-31(1996)	参考
5.4-6	Bronchial response to nebulized antibiotics in children with cystic fibrosis	Chua HL et al	—	—	海外	Eur Respir J; 3:1114-6 (1990)	参考
5.4-7	<i>Staphylococcus aureus</i> and MRSA	Conway S et al	—	—	海外	Cystic Fibrosis in the 21st Century; Basel:Karger, p. 153-9 (2006)	参考
5.4-8	GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CYSTIC FIBROSIS	de Abreu e Silva FA et al	—	—	海外	WORLD HEALTH ORGANIZATION (1996)	参考
5.4-9	Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus	Döring G et al	—	—	海外	J Cyst Fibros; 3:67-91(2004)	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
5.4-10	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health	Flume PA et al.	—	—	海外	Am J Respir Crit Care Med; 176(10):957-69 (2007)	参考
5.4-11	Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: Pharmacokinetics and safety	Geller DE et al	—	—	海外	Pediatr Pulmonol; 42:307-13 (2007)	参考
5.4-12	Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis	Geller DE et al	—	—	海外	Chest; 122(1): 219-26 (2002)	参考
5.4-13	Serum protein binding of the aminoglycoside antibiotics	Gordon RC et al	—	—	海外	Antimicrob Agents Chemother; 2(3):214-6 (1972)	参考
5.4-14	Infection and inflammation in cystic fibrosis: a short review	Heijerman H	—	—	海外	J Cyst Fibros; 4:3-5 (2005)	参考
5.4-15	Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus	Heijerman H et al	—	—	海外	J Cyst Fibros; 8:295-315 (2009)	参考
5.4-16	Cystic fibrosis and airway submucosal glands	Inglis SK et al	—	—	海外	Pediatr Pulmonol; 40:279-84 (2005)	参考
5.4-17	Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis	Kerem E et al	—	—	海外	N Engl J Med; 326(18):1187-91 (1992)	参考
5.4-18	Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age	Lindeman RD et al	—	—	海外	J Am Geriatr Soc; 33(4):278-85 (1985)	参考
5.4-19	Long-term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MacLusky IB et al	—	—	海外	Pediatr Pulmonol; 7(1):42-8 (1989)	参考
5.4-20	Aminoglycoside penetration, inactivation, and efficacy in cystic fibrosis sputum	Mendelman PM et al	—	—	海外	Am Rev Respir Dis; 132(4):761-5 (1985)	参考
5.4-21	Tobramycin: an overview	Neu HC	—	—	海外	J Infect Dis; 134 Suppl:S3-S19 (1976)	参考
5.4-22	Bronchial constriction after nebulized tobramycin preparations and saline in patients with cystic fibrosis	Nikolaizik WH et al	—	—	海外	Eur J Pediatr; 155(7):608-11(1996)	参考
5.4-23	Pharmacokinetics of intravenously administered tobramycin in normal volunteers and in renal-impaired and hemodialyzed patients	Péchére JC et al	—	—	海外	J Infect Dis; 134(Suppl):S118-24 (1976)	参考
5.4-24	Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis	Ramsey BW et al	—	—	海外	N Engl J Med; 328(24):1740-6 (1993)	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/ 参考
5.4-25	Aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis letter to the editor	Ramsey EW et al	—	—	海外	N Engl J Med; 329(22):1659-60 (1993)	参考
5.4-26	Spirometry and chest roentgenographic appearance in adults with cystic fibrosis	Rosenberg SM et al	—	—	海外	Chest; 101(4):961-4 (1992)	参考
5.4-27	Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis	Smith AL et al	—	—	海外	Pediatr Plumonol; 7:265-71 (1989)	参考
5.4-28	Long-term tobramycin aerosol therapy in cystic fibrosis	Steinkamp G et al	—	—	海外	Pediatr Pulmonol; 6(2):91-8 (1989)	参考
5.4-29	Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis	Touw DJ et al	—	—	海外	Eur Respir J; 8:1594– 604 (1995)	参考
5.4-30	Acute Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis	Wientzen R et al.	—	—	海外	Am J Dis Child; 134: 1134-8 (1980)	参考
5.4-31	The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan	Yamashiro Y et al	—	—	海外	J Pediatr Gastr Nutr; 24(5):544-7 (1997)	参考
5.4-32	外科におけるTobramycinの抗菌力及び吸収, 排泄, 代謝と臨床応用	石山俊次 他	—	—	国内	Chemotherapy; 23(3):1151-68 (1975)	参考
5.4-33	腭嚢胞線維症の診療の手引き	大槻眞 他	—	—	国内	厚生労働科学研究費 補助金難治性疾患克 服研究事業 難治性腭 疾患に関する調査研究 班; 東京:株式会社 アークメディア (2008)	参考
5.4-34	嚢胞線維症の全国調査	小川道雄 他	—	—	国内	厚生省特定疾患対策 研究事業 難治性腭疾 患に関する調査研究 班. 平成11年度研究報 告書:p. 66-8 (2000)	参考
5.4-35	産婦人科領域におけるTobramycinの基礎的, 臨床的検討	高瀬善次郎 他	—	—	国内	Chemotherapy; 23(3):1399-402 (1975)	参考

CTD 1.12 添付資料一覧

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報 種 類	掲載誌	評価/ 参考
5.4-36	第3回腭嚢胞線維症全国疫学調査（個人調査票の解析）	成瀬達	—	—	国内	厚生労働科学研究費 補助金難治性疾患克 服研究事業 難治性疾 患に関する調査研究 平成18年度総括・分担 研究報告書:p. 139-51 (2007)	参考
5.4-37	第4回腭嚢胞線維症全国疫学調査（一次調査の集計）	成瀬達	—	—	国内	厚生労働科学研究費 補助金難治性疾患克 服研究事業 難治性疾 患に関する調査研究 平成22年度総括・分担 研究報告書:p. 297- 304 (2011)	参考
5.4-38	Tobramycinの静脈内持続注入時の薬動学的研究	山作房之輔 他	—	—	国内	The Japanese Journal of Antibiotics; 34(11):1429-35 (1981)	参考