

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 2008 に準拠して作成（一部2018に準拠）

アミノグリコシド系抗生物質製剤
トブラマイシン吸入液トーバイ®吸入液 300mg
TOBI® Inhalation solution

剤形	吸入液剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品
規格・含量	1管中 トブラマイシン 300.00mg（力価）を含有
一般名	和名：トブラマイシン（JAN） 洋名：Tobramycin（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2012年9月28日 薬価基準収載年月日：2012年11月22日 発売年月日：2013年1月9日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatrixis-e-channel.com/

本 IF は 2024 年 7 月改訂の電子化された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 <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

I F 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな I F 記載要領が策定された。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 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。
- ② I F 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「I F 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。

【I F の作成】

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F 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「I F 記載要領 2008」により作成された I F 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。

【I F の発行】

- ①「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 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、「I F 記載要領 2008」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 I F が改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してよいこととした。

電子媒体の I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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、その取り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

I F 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。I F 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、I F 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。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	IV-15 刺激性	5
I-1 開発の経緯	1	IV-16 その他	5
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	6
II-1 販売名	2	V-1 効能又は効果	6
(1) 和名	2	V-2 効能又は効果に関連する注意	6
(2) 洋名	2	V-3 用法及び用量	6
(3) 名称の由来	2	V-4 用法及び用量に関連する注意	6
II-2 一般名	2	V-5 臨床成績	7
(1) 和名（命名法）	2	(1) 臨床データパッケージ	7
(2) 洋名（命名法）	2	(2) 臨床薬理試験	7
(3) ステム	2	(3) 用量反応探索試験	8
II-3 構造式又は示性式	2	(4) 検証的試験	9
II-4 分子式及び分子量	2	1) 有効性検証試験	9
II-5 化学名（命名法）	2	2) 安全性試験	13
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(5) 患者・病態別試験	16
II-7 CAS登録番号	2	(6) 治療の使用	16
		1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定 使用成績調査、使用成績比較調査）、製造 販売後データベース調査、製造販売後臨床 試験の内容	16
III. 有効成分に関する項目	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施 した試験の調査・概要	16
III-1 物理化学的性質	3	(7) その他	18
(1) 外観・性状	3		
(2) 溶解性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	19
(3) 吸湿性	3	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	VI-2 薬理作用	19
(5) 酸塩基解離定数	3	(1) 作用部位・作用機序	19
(6) 分配係数	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(7) その他の主な示性値	3	(3) 作用発現時間・持続時間	20
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	3		
III-3 有効成分の確認試験法	3	VII. 薬物動態に関する項目	21
III-4 有効成分の定量法	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	21
		(1) 治療上有効な血中濃度	21
IV. 製剤に関する項目	4	(2) 最高血中濃度到達時間	21
IV-1 剤形	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	21
(1) 投与経路	4	(4) 中毒域	24
(2) 剤形の区別、規格及び性状	4	(5) 食事・併用薬の影響	24
(3) 製剤の物性	4	(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	24
(4) 識別コード	4	VII-2 薬物速度論的パラメータ	24
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	4	(1) コンパートメントモデル	24
(6) 無菌の有無	4	(2) 吸収速度定数	24
IV-2 製剤の組成	4	(3) バイオアベイラビリティ	24
(1) 有効成分（活性成分）の含量	4	(4) 消失速度定数	24
(2) 添加物	4	(5) クリアランス	24
(3) 添付溶解液の組成及び容量	4	(6) 分布容積	24
IV-3 用時溶解して使用する製剤の調製法	4	(7) 血漿蛋白結合率	24
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	VII-3 吸収	24
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	4	VII-4 分布	24
IV-6 溶解後の安定性	4	(1) 血液－脳関門通過性	24
IV-7 他剤との配合変化（物理化学的变化）	4	(2) 血液－胎盤関門通過性	24
IV-8 溶出性	5	(3) 乳汁への移行性	24
IV-9 生物学的試験法	5	(4) 髄液への移行性	24
IV-10 製剤中の有効成分の確認試験法	5	(5) その他の組織への移行性	24
IV-11 製剤中の有効成分の定量法	5		
IV-12 力価	5		
IV-13 混入する可能性のある夾雑物	5		
IV-14 治療上注意が必要な容器に関する情報	5		

VII-5	代謝	25	X.	管理的事項に関する項目	37
	(1)代謝部位及び代謝経路	25	X-1	規制区分	37
	(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種	25	X-2	有効期間又は使用期限	37
	(3)初回通過効果の有無及びその割合	25	X-3	貯法・保存条件	37
	(4)代謝物の活性の有無及び比率	25	X-4	薬剤取扱い上の注意点	37
	(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	25	X-5	承認条件等	37
VII-6	排泄	25	X-6	包装	37
	(1)排泄部位及び経路	25	X-7	容器の材質	37
	(2)排泄率	25	X-8	同一成分・同効薬	37
	(3)排泄速度	25	X-9	国際誕生年月日	37
VII-7	透析等による除去率	25	X-10	製造販売承認年月日及び承認番号	37
			X-11	薬価基準収載年月日	37
VIII.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	26	X-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	37
VIII-1	警告内容とその理由	26	X-13	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
VIII-2	禁忌内容とその理由	26	X-14	再審査期間	37
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	26	X-15	投薬期間制限医薬品に関する情報	37
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	26	X-16	各種コード	37
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	26	X-17	保険給付上の注意	37
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	27	X I.	文献	38
	(1)合併症・既往歴等のある患者	27	X I-1	引用文献	38
	(2)腎機能障害患者	27	X I-2	その他の参考文献	38
	(3)肝機能障害患者	27			
	(4)生殖能を有する者	27	X II.	参考資料	39
	(5)妊婦	27	X II-1	主な外国での発売状況	39
	(6)授乳婦	28	X II-2	海外における臨床支援情報	39
	(7)小児等	28			
	(8)高齢者	28	X III.	備考	40
VIII-7	相互作用	28	X III-1	その他の関連資料	40
	(1)併用禁忌とその理由	28			
	(2)併用注意とその理由	29			
VIII-8	副作用	29			
	(1)重大な副作用と初期症状	30			
	(2)その他の副作用	30			
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	32			
VIII-10	過量投与	32			
VIII-11	適用上の注意	32			
VIII-12	その他の注意	33			
	(1)臨床使用に基づく情報	33			
	(2)非臨床試験に基づく情報	33			
IX.	非臨床試験に関する項目	34			
IX-1	薬理試験	34			
	(1)薬効薬理試験	34			
	(2)副次的薬理試験	34			
	(3)安全性薬理試験	34			
	(4)その他の薬理試験	34			
IX-2	毒性試験	34			
	(1)単回投与毒性試験	34			
	(2)反復投与毒性試験	34			
	(3)生殖発生毒性試験	35			
	(4)その他の特殊毒性	36			

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

トービイ®吸入液はトブラマイシンを有効成分とする吸入液である。トブラマイシンはアミノグリコシド系抗生物質で、1967年米国 Eli Lilly社によってメキシコの土壌から分離された放線菌 *Streptomyces tenebrarius* の培養により産生された抗生物質複合体 nebramycin に由来する。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。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。

日本国内においては、1976年8月に塩野義製薬がトブラシン®注、トブラシン®注小児用の販売名でトブラマイシンを有効成分とする注射剤の承認を取得し、1981年12月には同社がトブラシン®点眼液の承認を取得した。現在、注射剤、点眼液の製造販売承認は他社により承継されている。

トービイ®吸入液が発売されるまでは、嚢胞性線維症 (Cystic fibrosis, CF) における緑膿菌感染の治療には、抗生物質の静注が行われていたが、静注による高い血中濃度を回避し、適切な濃度の抗生物質を感染部位に直接送達することにより効率的に、有効かつ持続的な阻害又は殺菌効果を発揮すること、静注と比較して非侵襲的投与、自宅療法を可能とすることを目的として、吸入液であるトービイ®吸入液が開発された。

トービイ®吸入液は米国 Pathogenesis 社が開発し、TOBI®の販売名で 1997年12月に米国で初めて承認された。1999年12月に英国、2000年12月にフランス、2001年3月にドイツで承認を取得し、その後、マイランEPDが製造販売を継承し、2022年12月、マイランEPD 合同会社 (現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社) からヴィアトリス製薬株式会社 (現、ヴィアトリス製薬合同会社) へ製造販売移管した。

トービイ®吸入液は、2010年「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での評価に基づき厚生労働省より開発要請を受け、2011年8月に承認申請を行い、2012年9月に「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」を適応症として、製造販売承認を取得した。

6年間の再審査期間を経て2018年12月に再審査を申請し、2019年9月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハ (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果通知を得た。

I-2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 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ある。
(「IV-2. 製剤の組成」の項参照)
2. 細菌の蛋白合成を阻害することで殺菌的に作用し、緑膿菌に対して優れた抗菌活性を示す。(「VI-2. 薬理作用」の項参照)
3. 嚢胞性線維症に対し、緑膿菌の感染増悪を抑制する^{注1}。(「V-5. 臨床成績」の項参照)
4. 嚢胞性線維症患者の呼吸機能を改善した。(「V-5. 臨床成績」の項参照)
5. 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、咽頭炎、鼻炎、胸痛、喀血、喀痰増加、味覚異常、肺機能検査値低下、発声障害、肺障害 (ラ音)、無力症等であった。
重大な副作用として、注射用アミノグリコシド系抗生物質^{注2}を投与した患者において報告されている急性腎障害、第8脳神経障害がある。
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

注1：本剤の承認された効能又は効果は、「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」である。

注2：本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

Ⅱ．名称に関する項目

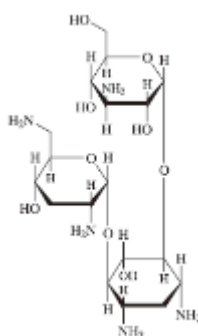
Ⅱ-1. 販売名

- | | |
|-----------|---|
| (1) 和名 | トービイ®吸入液 300mg |
| (2) 洋名 | TOBI® Inhalation solution |
| (3) 名称の由来 | TobramycinのTOB、及び吸引を意味するInhalationのIの文字からTOBIと命名した。 |

Ⅱ-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、 γ -INN) |
| (3) ステム | アミノグリコシド系抗生物質：-mycin |

Ⅱ-3. 構造式又は示性式



Ⅱ-4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{18}H_{37}N_5O_9$
分子量：467.51

Ⅱ-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)]-2-deoxy-D-streptamine

Ⅱ-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

TBM100

Ⅱ-7. CAS登録番号

32986-56-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-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

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。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(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 10mL に溶かした液の pH は 9.5～11.5 である。

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25° C/60%RH	ポリエチレン袋及びアルミニウムラミネート袋（シリカゲル）	60ヵ月	安定であった
加速試験	40° C/75%RH	ポリエチレン袋及びアルミニウムラミネート袋（シリカゲル）	6ヵ月	安定であった

評価項目：性状、類縁物質、水分、含量など。

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

Ⅲ-4. 有効成分の定量法

抗生物質の微生物学的力価試験法

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

- (1) 投与経路 吸入（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。）
- (2) 剤形の区別、規格及び性状 区別：吸入液剤
規格：1管（5mL）中トブラマイシン300.00mg（力価）を含有する。
性状：微黄色澄明の液
- (3) 製剤の物性 患部に薬剤を沈着させるためには、エアロゾル化した薬剤の粒子径が1～5 μ mであることが重要である。臨床試験で使用した吸入機器（PARI LCプラスネブライザー及びコンプレッサー）を使用して粒子径が2 μ m未満及び5 μ m未満のエアロゾル粒子の割合を測定した結果、2～5 μ mの粒子径を有するエアロゾル粒子が高い割合で発生した。
- (4) 識別コード 該当しない
- (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 pH：5.5～6.5
- (6) 無菌の有無 本剤は無菌製剤である。

IV-2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量 1管（5mL）中トブラマイシン300.00mg（力価）を含有する。
- (2) 添加物 塩化ナトリウム、pH調節剤
- (3) 添付溶解液の組成及び容量 該当しない

IV-3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

IV-4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	5° C	ポリエチレンアン プル及びアルミニ ウム袋	36 ヶ月	安定であった
加速試験	25° C/60% RH	ポリエチレンアン プル及びアルミニ ウム袋	6 ヶ月	安定であった
光安定性試験	光照射	ポリエチレンアン プル	4 週間	光照射による変色 及び類縁物質の増 加が認められた

評価項目：性状、類縁物質、pH、エンドトキシン、無菌、含量など。

IV-6. 溶解後の安定性

該当しない

IV-7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

IV-8. 溶出性

該当しない

IV-9. 生物学的試験法

該当しない

IV-10. 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

IV-11. 製剤中の有効成分の定量法

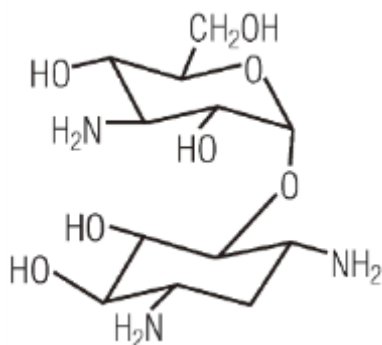
液体クロマトグラフィー

IV-12. 力価

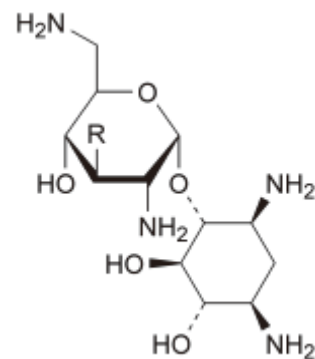
トブラマイシン($C_{18}H_{37}N_5O_9$)としての量を質量(力価)で表す。

IV-13. 混入する可能性のある夾雑物

分解物である類縁物質D及び類縁物質Xが混入する可能性がある。
類縁物質D



類縁物質X



R=H

IV-14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

IV-15. 刺激性

該当資料なし

IV-16. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 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

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
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・セバ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。

[解説]

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・セバシア感染を合併している患者における臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は確立していない。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 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。
7.2 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。

[解説]

- 7.1 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。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、高い血中濃度の持続と関連するといわれているので、投与間隔は少なくとも6時間以上あけること。
7.2 本剤の吸入によって薬剤を患部に到達、沈着させるためには、エアロゾル化した薬剤の粒子径が1～5μmであることが重要とされている。ネブライザーについては、PARI LCプラスネブライザー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。ネブライザーはPARI LCプラスネブライザーを使用すること。
コンプレッサーについては、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が得られるものを使用すること。コンプレッサーの選択について不明な点は、ヴィアトリス製薬合同会社メディカルインフォメーション部へ問い合わせること。コンプレッサーの製品情報詳細については製造販売業者へ問い合わせること。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージの概要（国内申請時に評価資料もしくは参考資料として用いた試験及び症例報告）

試験区分	試験番号	対象	概要
第I相試験	TPI-0011) (海外)	嚢胞性線維症患者	安全性、薬物動態、単回吸入投与
第II相試験	PC-TNDS-0012) (海外)	嚢胞性線維症患者	ネブライザーの比較検討、安全性、有効性、薬物動態、単回吸入投与
第III相試験	PC-TNDS-0023) (海外)	嚢胞性線維症患者	有効性、安全性、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較、3サイクル*投与
第III相試験	PC-TNDS-0034) (海外)	嚢胞性線維症患者	有効性、安全性、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較、3サイクル*投与
長期投与試験	PC-TNDS-0045) (海外)	嚢胞性線維症患者	有効性、安全性、オープンラベル試験、PC-TNDS-002 又はPC-TNDS-003終了後3サイクル又は6サイクル*投与
長期投与試験	PC-TNDS-0076) (海外)	嚢胞性線維症患者	有効性、安全性、オープンラベル試験、PC-TNDS-004 終了後3サイクル*投与

* トービイ（あるいはプラセボ）28日間投与+28日間休薬を1サイクルとする。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験（TPI-001試験1）

嚢胞性線維症患者（20例）を対象に、トブラマイシン300mgを単回噴霧吸入投与し、安全性及び薬物動態の検討を行った。
有害事象は20例中6例（30％）に報告され、副作用は、20例中2例（10％）に報告された。胸部不快感、単純ヘルペス、好酸球数増加、咽喉乾燥、咽頭炎、喀痰増加、高粘稠性気管支分泌物が治験薬との関連を否定できない有害事象と判断された。いずれの有害事象も複数例での発現は認められなかった。

注：本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

<参考>

用量の選択

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点を考慮し用量を選択した。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 μ g/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⁷⁾。緑膿菌の増殖抑制を得る濃度として128 μ g/mL以上の濃度とすることが必要と設定し、PC-TNDS-001試験²⁾において1回300mg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1800mg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、FEV₁に平均17%の相対的な改善が示されていた^{8, 9)}のに対して、80mg1日2回又は3回1日160～240mg) 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^{10, 11)}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300mg、1日2回投与（1日600mg）を検証試験における用量として選択した。

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FEV₁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¹²⁾。一方で、トブラマイシン600mg 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⁸⁾。

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⁹⁾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ヵ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、通常の嚢胞性線維症の通院サイクルとも一致すると考えた。

注：本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

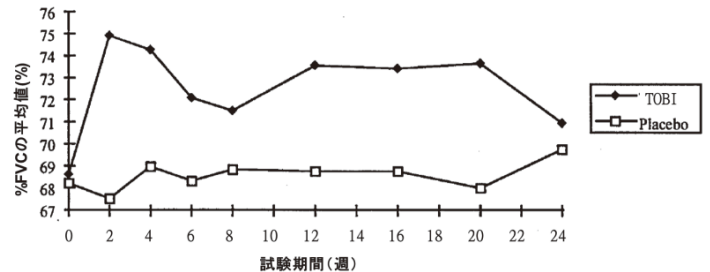
(4) 検証的試験
1) 有効性検証試験

1) 緑膿菌感染が認められる嚢胞性線維症患者を対象とした海外第III相二重盲検比較試験 (PC-TNDS-002試験³⁾)

目的	囊胞性線維症患者を対象に、トービイを1サイクル28日間の短期吸入投与を間欠的に168日間繰り返した際の安全性と有効性を評価する。																																										
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験																																										
対象	緑膿菌が検出される6歳以上の囊胞性線維症患者(トービイ群 109例、プラセボ群 114例)																																										
主な登録基準	・6歳以上の患者 ・定量的ピロカルピンイオン導入試験による汗中クロライド濃度が60mEq/L以上又はΔF508遺伝子変異のホモ接合性(若しくは特徴の明らかな変異が2箇所存在するヘテロ接合性)に関する文書記録があり、かつ2種類の臨床所見が囊胞性線維症に一致することが確認されている患者 ・FEV₁が、性別、年齢、及び身長に基づく予測値の25%以上75%以下である患者 ・スクリーニング前6ヵ月以内及び少なくとも1回のスクリーニング時に喀痰／咽頭培養で緑膿菌が検出されている患者																																										
主な除外基準	・治験薬初回投与前30日以内に60mL以上の咯血を認めた患者 ・アミノグリコシド系抗生物質に対して局所性又は全身性過敏症が既知の患者 ・血清クレアチニンが2mg/dL以上、血中尿素窒素(BUN)が40mg/dL以上、又は尿検査値異常(尿たん白 2+以上)の患者 ・グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6PD)欠損症の患者 ・過去2年間に喀痰培養又は咽頭スワブ培養でセパシア菌が検出された、及び／又はスクリーニング時の喀痰／咽頭スワブ培養でセパシア菌が検出された患者																																										
試験方法	トブラマイシン吸入液5mL(トブラマイシン300mg)又はプラセボ5mLをPARI LCプラスネブライザー及びコンプレッサーを用いて1日2回吸入投与する。28日間投与及び28日間休薬を1サイクルとし、3サイクル繰り返す。																																										
主要評価項目	呼吸機能検査(%FEV ₁ 、%FVC)、喀痰中緑膿菌数[コロニー形成単位(CFU)]の経時的变化																																										
結果	[主要評価項目] %FEV₁の相対変化の平均値は、試験期間を通じてトービイ群(109例)でプラセボ群(114例)と比較して有意な改善を示した(p<0.001)。第20週でのベースライン(0週)に対する%FEV₁の相対変化は平均12.02%増加した。プラセボ群は標準的な囊胞性線維症治療を継続したが、ベースラインと比べて平均0.52%減少した(p<0.001)。トービイ群では28日間の休薬期間中に%FEV₁の相対変化の平均値は若干減少したが、ベースラインを上回っていた。 %FEV₁の平均値の推移 <table><caption>%FEV₁の平均値の推移 (推定値)</caption><thead><tr><th>試験期間(週)</th><th>TOBI (%FEV₁の平均値)</th><th>Placebo (%FEV₁の平均値)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>50.5</td><td>50.5</td></tr><tr><td>2</td><td>57.5</td><td>50.2</td></tr><tr><td>4</td><td>56.5</td><td>51.5</td></tr><tr><td>6</td><td>55.5</td><td>51.8</td></tr><tr><td>8</td><td>54.5</td><td>51.5</td></tr><tr><td>10</td><td>56.5</td><td>51.2</td></tr><tr><td>12</td><td>57.5</td><td>51.0</td></tr><tr><td>14</td><td>56.5</td><td>51.5</td></tr><tr><td>16</td><td>55.5</td><td>51.8</td></tr><tr><td>18</td><td>56.5</td><td>52.0</td></tr><tr><td>20</td><td>57.5</td><td>52.2</td></tr><tr><td>22</td><td>56.5</td><td>52.5</td></tr><tr><td>24</td><td>54.5</td><td>52.5</td></tr></tbody></table>	試験期間(週)	TOBI (%FEV ₁ の平均値)	Placebo (%FEV ₁ の平均値)	0	50.5	50.5	2	57.5	50.2	4	56.5	51.5	6	55.5	51.8	8	54.5	51.5	10	56.5	51.2	12	57.5	51.0	14	56.5	51.5	16	55.5	51.8	18	56.5	52.0	20	57.5	52.2	22	56.5	52.5	24	54.5	52.5
試験期間(週)	TOBI (%FEV ₁ の平均値)	Placebo (%FEV ₁ の平均値)																																									
0	50.5	50.5																																									
2	57.5	50.2																																									
4	56.5	51.5																																									
6	55.5	51.8																																									
8	54.5	51.5																																									
10	56.5	51.2																																									
12	57.5	51.0																																									
14	56.5	51.5																																									
16	55.5	51.8																																									
18	56.5	52.0																																									
20	57.5	52.2																																									
22	56.5	52.5																																									
24	54.5	52.5																																									

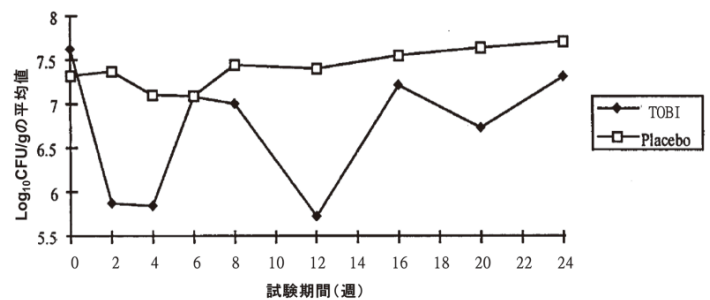
%FVCの相対変化の平均値は、試験期間を通じてトービイ群でプラセボ群と比較して有意な改善を示した ($p=0.001$)。トービイ群ではベースラインと比較して第20週に%FVCの相対変化が平均8.72%増加したのに対し、プラセボ群では平均0.89%の減少が認められた ($p=0.001$)。

%FVCの平均値の推移



CFUの平均変化量は、試験期間を通じてトービイ群でプラセボ群と比較して有意な改善を示した ($p<0.001$)。20週後における投与開始前からの $\text{Log}_{10}\text{CFU}$ の変化量はトービイ群で-0.87、プラセボ群で0.30であった (群間差-1.17、 $p<0.001$)。

CFUの平均値の推移

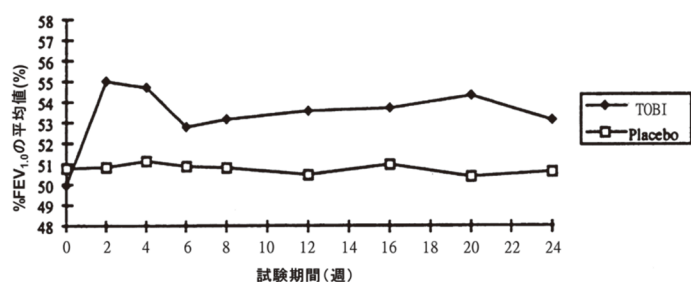


[安全性]

有害事象を発現した患者の割合は、トービイ群100.0% (109例中109例)、プラセボ群97.4% (114例中111例)であった。トービイ群で発現割合が50%を超えた有害事象は咳嗽、鼻炎及び喀痰増加であり、プラセボ群でも同程度の発現がみられた。多くの患者で特定の有害事象が複数回発現し、咳嗽は、トービイ群で102例中282件、プラセボ群で99例中280件報告された。また、トービイ群で発現割合が1%以上であった有害事象のうちプラセボ群よりもトービイ群で有意に発現割合が高い有害事象は耳鳴であり、トービイ群の5例 (4.6%)で報告されたが、プラセボ群で報告はなかった。死亡例はプラセボ群の2例であった。死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、トービイ群29.4% (109例中32例)であり、プラセボ群の45.6% (114例中52例)よりも低かった。腎毒性や難聴は認めなかった。

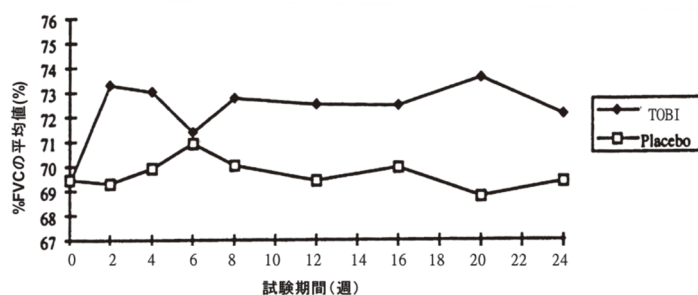
2) 緑膿菌感染が認められる嚢胞性線維症患者を対象とした海外第III相二重盲検比較試験 (PC-TNDS-003試験⁴⁾)注

注：PC-TNDS-002試験及びPC-TNDS-003試験は、同一デザインの第III相試験である。

目的	嚢胞性線維症患者を対象に、トービイを1サイクル28日間の短期吸入投与を間欠的に168日間繰り返した際の安全性と有効性を評価する。																																										
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験																																										
対象	緑膿菌が検出される6歳以上の嚢胞性線維症患者(トービイ群149例、プラセボ群148例)																																										
主な登録基準	・6歳以上の患者 ・定量的ピロカルピンイオン導入試験による汗中クロライド濃度が60mEq/L以上又はΔF508遺伝子変異のホモ接合性(若しくは特徴の明らかな変異が2箇所存在するヘテロ接合性)に関する文書記録があり、かつ2種類の臨床所見が嚢胞性線維症に一致することが確認されている患者 ・FEV₁が、性別、年齢、及び身長に基づく予測値の25%以上75%以下である患者 ・スクリーニング前6ヵ月以内及び少なくとも1回のスクリーニング時に喀痰／咽頭培養で緑膿菌が検出されている患者																																										
主な除外基準	・治験薬初回投与前30日以内に60mL以上の喀血を認めた患者 ・アミノグリコシド系抗生物質に対して局所性又は全身性過敏症が既知の患者 ・血清クレアチニンが2mg/dL以上、血中尿素窒素(BUN)が40mg/dL以上、又は尿検査値異常(尿たん白 2+以上)の患者 ・グルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6PD)欠損症の患者 ・過去2年間に喀痰培養又は咽喉スワブ培養でセパシア菌が検出された、及び／又はスクリーニング時の喀痰／咽頭スワブ培養でセパシア菌が検出された患者																																										
試験方法	トブラマイシン吸入液5mL(トブラマイシン300mg)又はプラセボ5mLをPARI LCプラスネブライザー及びコンプレッサーを用いて1日2回吸入投与する。28日間投与及び28日間休薬を1サイクルとし、3サイクル繰り返す。																																										
主要評価項目	呼吸機能検査(%FEV ₁ 、%FVC)、喀痰中緑膿菌数(CFU)の経時的変化																																										
結果	[主要評価項目] %FEV₁の相対変化の平均値は、試験期間を通じてトービイ群(149例)でプラセボ群(148例)と比較して有意な改善を示した(p<0.001)。 トービイ群で第20週に投与前値から平均8.70%(135例)増加したのに対し、プラセボ群では平均2.72%(133例)減少した(p<0.001)。 %FEV₁の平均値の推移  <table><caption>%FEV₁の平均値の推移 (推定値)</caption><thead><tr><th>試験期間(週)</th><th>TOBI (%FEV₁の平均値)</th><th>Placebo (%FEV₁の平均値)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>50.0</td><td>50.0</td></tr><tr><td>2</td><td>55.5</td><td>50.5</td></tr><tr><td>4</td><td>55.0</td><td>50.8</td></tr><tr><td>6</td><td>53.0</td><td>50.5</td></tr><tr><td>8</td><td>53.5</td><td>50.5</td></tr><tr><td>10</td><td>54.0</td><td>50.2</td></tr><tr><td>12</td><td>54.0</td><td>50.2</td></tr><tr><td>14</td><td>54.2</td><td>50.5</td></tr><tr><td>16</td><td>54.0</td><td>50.8</td></tr><tr><td>18</td><td>54.5</td><td>50.5</td></tr><tr><td>20</td><td>55.0</td><td>50.2</td></tr><tr><td>22</td><td>54.5</td><td>50.5</td></tr><tr><td>24</td><td>53.5</td><td>50.5</td></tr></tbody></table>	試験期間(週)	TOBI (%FEV ₁ の平均値)	Placebo (%FEV ₁ の平均値)	0	50.0	50.0	2	55.5	50.5	4	55.0	50.8	6	53.0	50.5	8	53.5	50.5	10	54.0	50.2	12	54.0	50.2	14	54.2	50.5	16	54.0	50.8	18	54.5	50.5	20	55.0	50.2	22	54.5	50.5	24	53.5	50.5
試験期間(週)	TOBI (%FEV ₁ の平均値)	Placebo (%FEV ₁ の平均値)																																									
0	50.0	50.0																																									
2	55.5	50.5																																									
4	55.0	50.8																																									
6	53.0	50.5																																									
8	53.5	50.5																																									
10	54.0	50.2																																									
12	54.0	50.2																																									
14	54.2	50.5																																									
16	54.0	50.8																																									
18	54.5	50.5																																									
20	55.0	50.2																																									
22	54.5	50.5																																									
24	53.5	50.5																																									

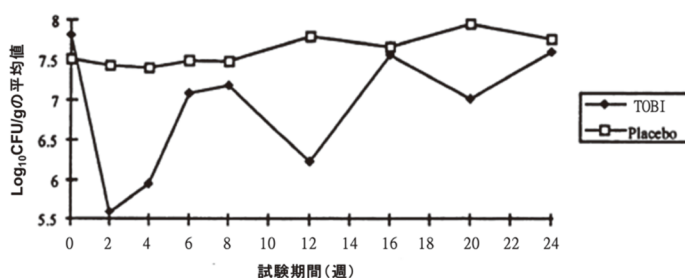
%FVCの相対変化の平均値は、試験期間を通じてトービイ群でプラセボ群と比較して有意な改善を示した ($p=0.001$)。
 トービイ群は第20週に%FVCが平均7.07%増加したのに対し、プラセボ群では平均1.55%の減少であった ($p<0.001$)。

%FVCの平均値の推移



CFUの平均変化量は、試験期間を通じてトービイ群でプラセボ群と比較して有意な改善を示した ($p<0.001$)。
 20週後における投与開始前からの $\text{Log}_{10}\text{CFU}$ の変化量はトービイ群で-0.62、プラセボ群で0.37であった (群間差-0.99, $p<0.001$)。

CFUの平均値の推移



[安全性]

有害事象を発現した患者の割合は、トービイ群100.0% (149例中149例)、プラセボ群98.6% (148例中146例)であった。トービイ群で発現割合が50%を超えた有害事象は咳嗽、鼻炎及び喀痰増加であり、プラセボ群でも同程度の発現がみられた。多くの患者で特定の有害事象が複数回発現し、咳嗽は、トービイ群の131例で337件、プラセボ群の132例で368件報告された。また、トービイ群で発現割合が1%以上の有害事象のうち、プラセボ群よりもトービイ群で有意に発現割合が高い有害事象は、発声障害及び咽頭炎であり、それぞれトービイ群及びプラセボ群で14.1%及び6.1%、5.4%及び0.7%であった。

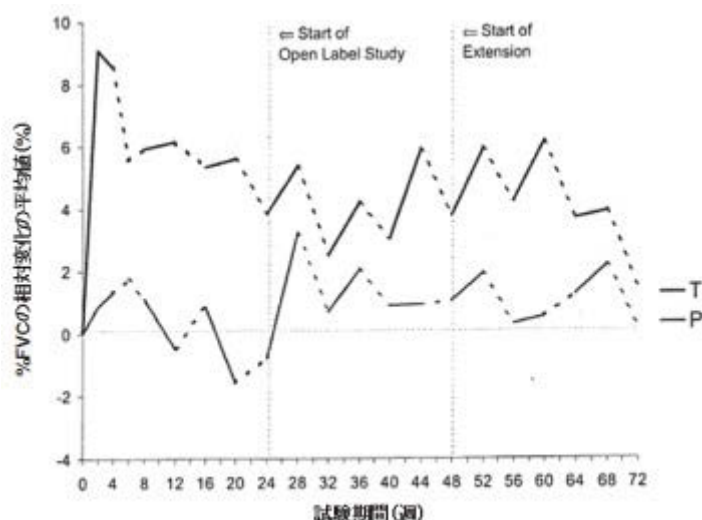
死亡例はプラセボ群の2例であった。死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、トービイ群43.0% (149例中64例)でありプラセボ群の46.6% (148例中69例)と同程度であった。腎毒性や難聴は認めなかった。

2) 安全性試験

1) 緑膿菌感染が認められる嚢胞性線維症患者を対象とした海外長期投与試験 (PC-TNDS-004試験⁵⁾)

目的	嚢胞性線維症患者を対象に、トービイを最大9サイクル (18ヵ月、72週) 投与した際の安全性プロファイル及びトブラマイシンに対して高抵抗性の緑膿菌株の出現割合を評価することによりトービイの安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象	PC-TNDS-002試験又はPC-TNDS-003試験を終了した嚢胞性線維症患者 (396例)
主な登録基準	PC-TNDS-002/003試験を完了した患者
試験方法	トブラマイシン吸入液5mL (トブラマイシン300mg) をPARI LCプラスネブライザー及びコンプレッサーを用いて1日2回吸入投与する。28日間投与及び28日間休薬を1サイクルとし、3サイクル又は6サイクル投与 [PC-TNDS-002/003試験からの継続で合計6サイクル (48週) 又は9サイクル (72週) 投与]。
主要評価項目	%FEV ₁ 及び %FVC の変化。 (有効性及び安全性ともにPC-TNDS-002/003試験の開始時を起点として集計・解析した。)
結果	[主要評価項目] PC-TNDS-002/003試験 (試験期間0-24週) におけるトービイ群 (192例) で、%FEV₁ の相対変化の平均値は、投与72週間後でもプラセボ投与時に比して高かった。また、PC-TNDS-002/003試験のプラセボ群 (204例) ではPC-TNDS-004試験でプラセボからトービイ投与に切り替えた後に%FEV₁ 及び %FVC が大きく改善した。トービイの72週間投与により、%FEV₁ 及び %FVC の悪化が抑制された。 %FEV₁ の0週 (PC-TNDS-002/003試験開始時) からの相対変化 T : PC-TNDS-002/003試験でトービイ群の被験者 P : PC-TNDS-002/003試験でプラセボ群に割付けられ、PC-TNDS-004試験でトービイを投与した被験者 注：破線は休薬期間を表わす。

%FVCの0週 (PC-TNDS-002/003試験開始時)
からの相対変化



T : PC-TNDS-002/003試験でトービイ群の被験者

P : PC-TNDS-002/003試験でプラセボ群に割付けられ、PC-TNDS-004試験でトービイを投与した被験者

注：破線は休業期間を表わす。

[安全性]

有害事象の発現割合は、PC-TNDS-002/003試験におけるトービイ群98.4% (192例中189例)、プラセボ群98.0% (204例中200例)であった。最も発現割合が高かった有害事象は、咳嗽 (48.7%) と咽頭炎 (45.7%) であった。咳嗽及び咽頭炎の発現割合は両群間で同程度であり、二重盲検比較試験の発現割合とも同程度であった。次いで発現割合が高かった有害事象は、発熱 (42.7%)、無力症 (41.2%)、及び喀痰増加 (40.9%) であり、両群間で同程度の発現割合であった。難聴は認めなかった。プラセボ対照試験と継続試験における有害事象発現割合の比較からは、トービイ投与継続に伴う有害事象の悪化あるいは発現頻度の増加及び新たな有害事象の発現は認められなかった。死亡例が5例認められたが、治験薬との関連性はすべて否定された。

2) 緑膿菌感染が認められる嚢胞性線維症患者を対象とした海外長期投与試験 (PC-TNDS-007試験⁶⁾)

目的	囊胞性線維症患者を対象に、トービイを最大12サイクル（24ヵ月、96週）投与した際の安全性及び有効性を評価する。																														
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験																														
対象	PC-TNDS-002試験又はPC-TNDS-003試験及びPC-TNDS-004試験を終了した囊胞性線維症患者																														
主な登録基準	PC-TNDS-002/003試験及びPC-TNDS-004試験を完了した患者（258例）																														
試験方法	トブラマイシン吸入液5mL（トブラマイシン300mg）をPARI LCプラスネブライザー及びコンプレッサーを用いて1日2回吸入投与する。28日間投与及び28日間休薬を1サイクルとし、3サイクル投与〔PC-TNDS-002/003試験からの継続で合計9サイクル（72週）又は12サイクル（96週）投与〕。																														
主要評価項目	%FEV ₁ 及び%FVCの変化。																														
結果	〔主要評価項目〕 線形混合効果モデルを用いて%FEV₁の経時的推移を推定したところ、1年あたりの%FEV₁低下率は、プラセボ群の-6.52%に比してトービイ投与では-2.53%と有意に抑制された。%FVCも同様に低下が抑制され、トービイ投与は呼吸機能（%FEV₁及び%FVC）の低下を96週間抑制した。 〔微生物学的検討〕 トービイ投与開始以降、経時的に緑膿菌に対するトブラマイシンのMICの増加傾向がみられた。治験全体（96週間）を通じて、MIC₅₀は1μg/mLから2μg/mLに増加し、MIC₉₀は8μg/mLから32μg/mLに増加した。 トブラマイシンのMICがトービイ投与開始時の値と比べて4倍以上に増加した被験者の割合は、トービイ投与の3サイクルごとに増加した。 しかし、呼吸機能の改善と抗緑膿菌薬の静脈内投与日数が減少したことから判断すると、この感受性の低下は囊胞性線維症患者のトービイ投与に対する反応性に悪影響を及ぼさないと考えられた。 各投与サイクルのトービイ投与終了時における 緑膿菌臨床分離株の最高MIC*変化の分類別の被験者数 （PC-TNDS-002/003/004/007試験） <table><tr><td></td><td>3 サイクル 終了後</td><td>6 サイクル 終了後</td><td>9 サイクル 終了後</td><td>12 サイクル 終了後</td></tr><tr><td></td><td>(N=376)</td><td>(N=288)</td><td>(N=238)</td><td>(N=104)</td></tr><tr><td>最高MIC</td><td>n (%)</td><td>n (%)</td><td>n (%)</td><td>n (%)</td></tr><tr><td>4倍以上増加</td><td>91 (24.2)</td><td>107 (37.2)</td><td>97 (40.8)</td><td>46 (44.2)</td></tr><tr><td>不変(±2倍の変化)</td><td>246 (65.4)</td><td>147 (51.0)</td><td>122 (51.3)</td><td>52 (50.0)</td></tr><tr><td>4倍以上減少</td><td>39 (10.4)</td><td>34 (11.8)</td><td>19 (8.0)</td><td>6 (5.8)</td></tr></table> *各被験者について、トービイ投与開始時及び以降の時点での緑膿菌のMICの最大値を用いて変化を測定した。		3 サイクル 終了後	6 サイクル 終了後	9 サイクル 終了後	12 サイクル 終了後		(N=376)	(N=288)	(N=238)	(N=104)	最高MIC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	4倍以上増加	91 (24.2)	107 (37.2)	97 (40.8)	46 (44.2)	不変(±2倍の変化)	246 (65.4)	147 (51.0)	122 (51.3)	52 (50.0)	4倍以上減少	39 (10.4)	34 (11.8)	19 (8.0)	6 (5.8)
	3 サイクル 終了後	6 サイクル 終了後	9 サイクル 終了後	12 サイクル 終了後																											
	(N=376)	(N=288)	(N=238)	(N=104)																											
最高MIC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)																											
4倍以上増加	91 (24.2)	107 (37.2)	97 (40.8)	46 (44.2)																											
不変(±2倍の変化)	246 (65.4)	147 (51.0)	122 (51.3)	52 (50.0)																											
4倍以上減少	39 (10.4)	34 (11.8)	19 (8.0)	6 (5.8)																											

(5) 患者・病態別試験

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

	[安全性] 投与期間にかかわらず、トービイを吸入したほぼ全例（96.9%（サイクル7～9）～98.7%（サイクル1～3））及びサイクル0群**のほぼ全例（98.1%）で有害事象が報告された。 最も発現割合が高かった有害事象は、咳嗽[42.7%（サイクル4～6）～48.0%（サイクル10～12）、47.9%（サイクル0）]、喀痰増加[34.7%（サイクル1～3）～43.3%（サイクル10～12）、39.8%（サイクル0）]、無力症[29.1%（サイクル10～12）～35.4%（サイクル1～3）、39.5%（サイクル0）]、発熱[26.8%（サイクル10～12）～35.4%（サイクル1～3）、44.1%（サイクル0）]、咽頭炎[26.4%（サイクル7～9）～37.5%（サイクル1～3）、39.1%（サイクル0）]、及び呼吸困難[27.6%（サイクル10～12）～33.6%（サイクル1～3）、38.3%（サイクル0）]であった。 全般的に、トービイ投与期間に伴い有害事象の重症化する傾向は認めなかった。死亡は10例であり、いずれの事象も治験薬との関連性は認めなかった。 **PC-TNDS-002/003試験におけるプラセボ群での3サイクルのデータ
--	--

該当資料なし

該当資料なし

長期使用に関する特定使用成績調査

調査の目的	嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染症に対し本剤が投与されたすべての患者を対象として、使用実態下での長期使用時における安全性及び有効性を確認する。また、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害、肝機能障害を有する患者が組み込まれた場合、これらの特別な背景を有する患者における安全性・有効性について問題点を検討する。
調査方法	中央登録方式
調査対象	本剤を使用した嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染症患者
実施期間	2013（平成25）年1月～2018（平成30）年9月
目標症例数	本剤を投与された全症例
観察期間	販売開始後*3.5年までに投与開始：2年間（96週） 販売開始後*3.5年以降4.5年までに投与開始：1年間（48週） 販売開始後*4.5年以降5年までに投与開始：6カ月（24週）
実施施設数	20施設
収集症例数	21例
安全性解析対象症例数	21例
有効性解析対象症例数	21例
備考	*本剤の販売開始は2013（平成25）年1月9日であった。

[安全性]

安全性解析]対象21例のうち、6例に7件の副作用が認められた。副作用発現割合は28.6%（6/21例）であり、承認時までの海外臨床試験における副作用発現割合46.9%（121/258例）より高くなかった。

特定使用成績調査における副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4	(19.0)
喀血	2	(9.5)
口腔咽頭不快感	1	(4.8)
口腔咽頭痛	1	(4.8)
胃腸障害	1	(4.8)
変色歯	1	(4.8)
皮膚及び皮下組織障害	1	(4.8)
発疹	1	(4.8)
臨床検査	1	(4.8)
β -N アセチルD グルコサミニダーゼ 増加	1	(4.8)

MedDRA/J version 21.0

副作用の発現時期別では、「投与開始後24週以下」、「24週超48週以下」、「48週超72週以下」、「72週超96週以下」及び「96週超」の副作用発現割合はそれぞれ19.0%（4/21例）、6.3%（1/16例）、0%（0/14例）、9.1%（1/11例）及び0%（0/8例）であり、本剤の投与期間の延長に伴い、副作用発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

[有効性]

本剤の有効性に関する医師の総合評価は、「有効」が17例、「無効」が1例、「判定不能」が3例であり、「有効」と判定された症例の割合は、81.0%（17/21例）であった。

また、有効性解析対象21例のうち、本剤投与開始時及び投与後に少なくとも1時点で肺機能検査（%FVC^{注1}、%FEV_{1.0}^{注2}）が実施された7例の結果（投与開始時及び最終測定時）は下表のとおりであった。

症例別の肺機能検査結果

症例	投与開始時		最終測定時	
	%FVC	%FEV _{1.0}	%FVC	%FEV _{1.0}
1	93.7	68.3	89.6	55.5
2	81.4	78.3	81.5	73.1
3	56.4	74.7	75.8	82.1
4	54.6	25.5	61.7	30.0
5	48.0	28.3	36.2	17.1
6	87.0	67.0	95.7	79.0
7	54.9	59.6	95.3	91.3

承認時までの海外臨床試験におけるプラセボ投与群及び本剤投与群の%FEV_{1.0}の低下率はそれぞれ平均6.5%/年及び2.5%/年であったことから、本調査では4.5%/年以内の低下率に抑えられた症例を「有効」とみなし、%FVCについても同様の基準で判定した。%FVC、%FEV_{1.0}ともに当該基準を満たす症例は7例中5例であり、本剤による一定の有効性は確認できたと考える。なお、本剤投与開始時及び投与後の各観察時期に肺機能検査値が得られた症例は2～4例と少なかったことから、肺機能検査値の変化量の推移から本剤の有効性を評価することは困難であった。

注1：予測される努力肺活量（FVC）に対する実測FVCの百分率

注2：対標準1秒量

(7) その他

臨床効果

1) 二重盲検比較試験 (PC-TNDS-002試験³⁾、PC-TNDS-003試験⁴⁾)

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に、トブラマイシン300mg1日2回噴霧吸入あるいはプラセボ1日2回噴霧吸入を28日間継続し、その後28日間休薬することを1サイクルとし、これを3サイクル実施し、呼吸機能[1秒量 (FEV₁)、努力肺活量 (FVC)]検査及び細菌培養検査結果を指標としてトブラマイシンのプラセボに対する優越性を検証した。

プラセボ対照比較試験の各試験においてトービイ投与群の呼吸機能は有意に改善し、喀痰中緑膿菌数は減少した。

呼吸機能及び喀痰中緑膿菌数への影響

試験名	薬剤	例数	第20週でのベースラインからの変化量		
			%FEV ₁ 注1	%FVC 注2	喀痰中緑膿菌数 (常用対数変換値、Log ₁₀ CFU/g)
PC-TNDS-002 試験 注3	トービイ	109	12.02%増加	8.72%増加	-0.87
	プラセボ	114	0.52%減少	0.89%減少	+0.30
PC-TNDS-003 試験 注3	トービイ	149	8.70%増加	7.07%増加	-0.62
	プラセボ	148	2.72%減少	1.55%減少	+0.37

注1：性別、年齢及び身長から予測される予測FEV₁に対する実測FEV₁の百分率 (%)

注2：性別、年齢及び身長から予測される予測FVCに対する実測FVCの百分率 (%)

注3：PC-TNDS-002試験及びPC-TNDS-003試験は、同一デザインの第III相試験である。

2) 長期投与試験 (PC-TNDS-007試験⁶⁾)

緑膿菌感染が認められる6歳以上の嚢胞性線維症患者でPC-TNDS-002試験⁶⁾又はPC-TNDS-003試験⁷⁾及びPC-TNDS-004試験⁵⁾を終了した被験者(258例)を対象に、28日間噴霧吸入投与及び28日間休薬を1サイクルとし、3サイクル投与[プラセボ対照試験からの継続で合計9サイクル(72週)又は12サイクル(96週)投与]した。

線形混合効果モデルを用いて%FEV₁の経時的推移を推定したところ、1年あたりの%FEV₁低下率は、プラセボ群の-6.52%に比してトービイ投与では-2.53%と有意に抑制された。%FVCも同様に低下が抑制され、トービイ投与は呼吸機能(%FEV₁及び%FVC)の低下を96週間、抑制した。

トブラマイシンに対する緑膿菌臨床分離株のMICは、トービイ投与開始後、経時的に上昇する傾向がみられた。96週間の試験期間中、緑膿菌臨床分離株のトブラマイシンMIC₅₀は1 µg/mLから2 µg/mLに上昇し、MIC₉₀は8 µg/mLから32 µg/mLに上昇した。

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理学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

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

トブラマイシンは、*Streptomyces tenebrarius* から得られるアミノグリコシド系抗生物質である。トブラマイシンは、30S リボソームサブユニット及び 50S リボソームサブユニット部位と結合し¹³⁾、細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を発揮する¹⁴⁾。その作用は殺菌的である。この作用機序により、トブラマイシンは緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*、*P. aeruginosa*) 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) 薬効を裏付ける試験成績

1. *In vitro* 抗菌スペクトル¹⁵⁾

トブラマイシンの各種細菌に対する *in vitro* 抗菌活性は、海外の様々な臨床試料から分離された菌株を用いて寒天平板希釈法又は液体希釈法により評価した。トブラマイシンは、一部の好気性グラム陽性菌 (*S. aureus*) に対して抗菌活性を示すとともに、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示した。

臨床分離された各種細菌に対するトブラマイシンの *in vitro* 抗菌活性

菌種	平均MIC (μ g/mL)	4 μ g/mLでの 発育阻止率 (%)	ゲンタマイシン耐 性株に対するMIC (μ g/mL)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.6	95	0.5
Other <i>Pseudomonas</i> *	4.0	50	> 10
<i>Escherichia coli</i>	1.2	90	> 10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.8	95	> 10
<i>Enterobacter species</i>	0.8	95	> 10
<i>Proteus mirabilis</i>	1.2	85	> 10
<i>Proteus vulgaris</i>	1.2	85	> 10
<i>Proteus morganii</i>	1.2	85	> 10
<i>Proteus rettgeri</i>	2.5	60	> 10
<i>Providencia</i>	5.0	40	> 10
<i>Acinetobacter</i>	0.6	95	1.2
<i>Citrobacter</i>	0.6	95	> 10
<i>Serratia marcescens</i>	2.5	70	> 10
<i>Salmonella</i>	1.2	95	N. A.
<i>Shigella</i>	0.6	95	N. A.
<i>Alcaligenes</i>	1.2	70	N. A.
<i>Haemophilus</i>	0.5	75	N. A.
<i>Neisseria</i>	5.0	40	N. A.
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2	95	N. A.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	12.5	15	N. A.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25	5	N. A.
<i>Streptococcus faecalis</i>	25	0	N. A.
<i>Streptococcus viridans</i>	25	0	N. A.

N. A.: Not Available

* 菌種は *polymorpha*、*cepacia*、*diminuta*、*pseudomalli*、及び *acidovorans*

2. *P. aeruginosa* 臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性

1) 国内臨床分離株に対する抗菌活性¹⁶⁾

国内の様々な臨床試料から分離された *P. aeruginosa* (106株) に対する Tobramycin の抗菌活性を評価した。薬剤感受性試験は、臨床検査標準協会 (CLSI) 又は日本化学療法学会の標準法に準じた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法により行った。

Tobramycin の MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 1 µg/mL 及び 4 µg/mL と強い抗菌活性を示した。

2) 海外嚢胞性線維症患者由来 *P. aeruginosa* 臨床分離株に対する抗菌活性¹⁷⁾

海外第III相臨床試験の嚢胞性線維症患者508例から分離した *P. aeruginosa* (1240株) に対する Tobramycin の抗菌活性を評価した。薬剤感受性試験は、CLSIに準じた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法で行った。その結果、Tobramycin の MIC₅₀ は 1 µg/mL であった。

3. バイオフィルムに対する作用

1) *P. aeruginosa* 形成 バイオフィルムに対する作用¹⁸⁾

嚢胞性線維症患者由来気道上皮 (CFBE) 細胞上に *P. aeruginosa* バイオフィルムを形成する細胞培養系を確立し、Tobramycin のバイオフィルムに対する作用を検討した。CFBE細胞培養系に Tobramycin 1000 µg/mL を処置すると、バイオフィルムが消失した。さらに、Tobramycin 1 µg/mL の処置は、*P. aeruginosa* の CFBE 細胞に対する毒性を有意に低下させた。

4. *In vivo* 抗菌活性

1) *P. aeruginosa* 急性肺感染モルモットに対する抗菌活性¹⁹⁾

P. aeruginosa (P-4株) の気管支内接種により急性肺感染を惹起させたモルモットに対する *in vivo* 抗菌活性を、肺内生菌数、生存率、及び生存時間に基づいて検討した。

P. aeruginosa 感染後、直ちに生理食塩液 (0.6mL/body/日、1日3回)、Tobramycin (5mg/kg/日、1日3回)、カルベニシリン (500mg/kg/日、1日1回)、又はゲンタマイシン (5mg/kg/日、1日3回) を単独あるいは併用により筋肉内投与した。

P-4株 5×10⁶CFU*を気管支内接種させた急性肺感染モルモットにおける肺内生菌数を投与3時間後に測定した結果、生理食塩液投与群 (n=4) の肺内生菌数が 37×10³CFU/mL であったのに対し、Tobramycin 投与群 (n=4) では 1.1×10³CFU/mL であった。

また、P-4株 1×10⁸CFUを気管支内接種した急性肺感染モルモットを用い、投与72時間後までの各投与群の生存率及び生存時間を算出した。各群の生存率は、生理食塩液

0.6mL/body/日、1日3回) 投与群 (n=13)、Tobramycin 単独投与群 (n=18)、Tobramycin+カルベニシリン併用投与群 (n=11)、及びゲンタマイシン単独投与群 (n=18) で、それぞれ 0%、67%、73%、及び 39% であった。

生存時間**に関しては、生理食塩液投与群が 2.68時間であったのに対し、Tobramycin 単独投与群では 54.7時間を示し、Tobramycin の投与により急性肺感染モルモットの生存時間は延長した。

*コロニー形成単位

**生存時間の最大値を72時間とした。

2) *P. aeruginosa* 急性肺感染モルモットの炎症性病変に対する軽減作用²⁰⁾

急性肺感染モルモットに対する Tobramycin の *in vivo* 抗菌活性を病理組織学的に評価した。

P. aeruginosa (serotype 3) 1×10⁸CFUを気管支内接種したモルモットに、Tobramycin 溶液 (700 µg/body/日) 又は生理食塩液 (2mL/body/日) をネブライザーを用いて1日3回に分けて1回につき10分間吸入投与した。評価指標として、肺及び気管にみられた4つの所見 (出血、毛細血管うっ血、炎症病巣の数、炎症の程度) をスコア化し*、その合計値**を算出した。

生理食塩液投与群 (n=5) 及び Tobramycin 投与群 (n=5) での非感染モルモットの平均スコアは、それぞれ 1.0 及び 1.4 であった。また、急性肺感染モルモットにおける生理食塩液投与群 (n=5) では肺及び気管支部位に重度の炎症性病変がみられ、そのときの平均スコアは 11.4 であった。急性肺感染モルモットにおける Tobramycin 投与群 (n=8) での平均スコアは 6.6 であり、本モデルでみられた肺及び気管支部位の病理組織学的な変化は、Tobramycin の吸入投与によって軽減した。

*0=異常なし、1=軽度、2=中等度、3=重度

**最小値～最大値；0～12

(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

VII-1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

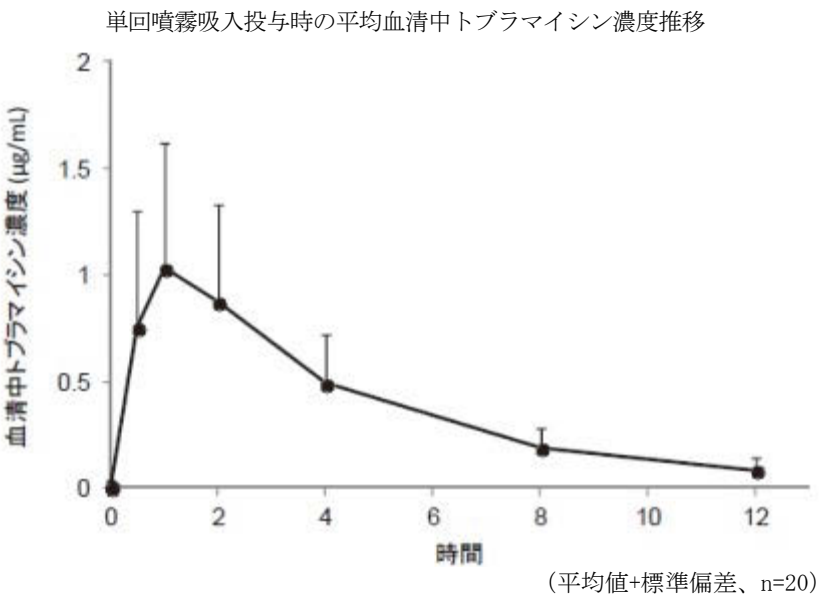
該当資料なし
＜参考＞
喀痰中で緑膿菌を増殖抑制するためには、MICの10倍超の濃度が必要であり、また殺菌作用を得るにはMICの25倍の濃度が必要であった⁷⁾。
PC-TNDS-002/003/004/007試験における緑膿菌のトブラマイシンに対するMIC₉₀は8 μg/mLから32 μg/mLであった。（「V-5. (4)2 安全性試験」の項参照）

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験[外国人データ]^{1), 21)}
嚢胞性線維症患者20例に、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。



単回噴霧吸入投与時の平均血清中トブラマイシン濃度の薬物動態パラメータ

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

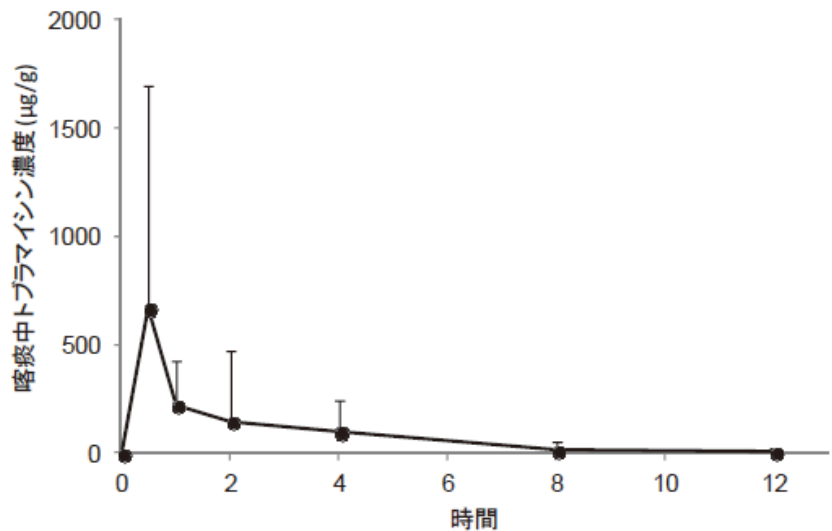
平均値+標準偏差、n=20 ※：中央値（最小値～最大値）

<参考：喀痰中濃度>

単回投与試験[外国人データ]^{1), 21)}

嚢胞性線維症患者20例に、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。

単回噴霧吸入投与時の平均喀痰中トブラマイシン濃度推移



(平均値+標準偏差、n=18~20)

単回噴霧吸入投与時の喀痰中薬物動態パラメータ

$C_{\max}$ (μ g/g)	$T_{\max}$ (hr)	AUC_{0-12h} (μ g hr/g)	AUC_{inf} (μ g hr/g)	$T_{1/2}$ (hr)
737±1028	0.5*(0.5~2)	974±1143	1302±1127	1.7±1.6

平均値+標準偏差、n=14~20、※：中央値（最小値~最大値）

2) 反復投与[外国人データ]²²⁾

嚢胞性線維症患者を対象としたPC-TNDS-002試験及びPC-TDDS-003試験において、トブラマイシン300mg溶液を1日2回、4週間反復吸入投与したのち4週間休薬を1サイクルとし、3回繰り返したときの初回吸入投与後1時間及び最終吸入投与後1時間の血清中トブラマイシン濃度は以下のとおりであった。

初回吸入投与後1時間及び最終吸入投与後1時間の平均血清中トブラマイシン濃度はそれぞれ0.95 μ g/mL[範囲：定量下限（0.18 μ g/mL）未満~3.62 μ g/mL]及び1.05 μ g/mL[範囲：定量下限（0.18 μ g/mL）未満~3.41 μ g/mL]であった。反復投与により、血清中トブラマイシン濃度に蓄積はみられなかった。

トブラマイシン300mg溶液を1日2回反復吸入投与したときの初回投与時及び最終投与時の投与後1時間の血清中トブラマイシン濃度

	血清中トブラマイシン濃度 (μ g/mL)	
	初回投与後(第0週)	最終投与後(第20週)
平均値	0.95	1.05
標準偏差	0.50	0.67
中央値	0.91	0.94
最小値~最大値	定量下限未満~3.62	定量下限未満~3.41
検体を採取した患者数	257例	222例

定量下限：0.18 μ g/mL

＜参考：喀痰中濃度＞

反復投与[外国人データ]²²⁾

嚢胞性線維症患者を対象としたPC-TNDS-002試験及びPC-TDDS-003試験において、トブラマイシン300mg溶液を1日2回、4週間反復吸入投与したのち4週間休薬を1サイクルとし、3回繰り返したときの初回投与後及び最終投与後10分の喀痰中トブラマイシン濃度は以下のとおりであった。

初回吸入投与後10分及び最終吸入投与後10分の喀痰中トブラマイシン濃度の平均値はそれぞれ1237 μ g/g（範囲：35～7414 μ g/g）及び1154 μ g/g[範囲：定量下限（20 μ g/g）未満～8085 μ g/g]であった。初回投与時と最終投与時の喀痰中トブラマイシン濃度に明らかな違いはみられなかった。

トブラマイシン300mg溶液を1日2回反復吸入投与したときの初回投与時及び最終投与時の投与後10分の喀痰中トブラマイシン濃度

	喀痰中トブラマイシン濃度 (μ g/g)	
	初回投与後(第 0 週)	最終投与後(第 20 週)
平均値	1237	1154
標準偏差	1090	1147
中央値	959	818
最小値～最大値	35～7417	定量下限未満～8085
検体を採取した患者数	240 例	201 例

定量下限：20 μ g/g

3) 高齢者における薬物動態試験

該当資料なし

＜参考＞

トブラマイシン全身投与時に、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との報告がある¹⁵⁾。一般に高齢者では年齢とともに糸球体濾過量が低下するため²³⁾、高齢者に本剤を投与する場合には、腎機能の状態を観察しながら慎重に投与する必要がある。

4) 小児における薬物動態試験

嚢胞性線維症患者を対象としたPC-TNDS-002試験及びPC-TNDS-003試験のデータを用いて、喀痰及び血清中トブラマイシン濃度に及ぼす年齢の影響を評価した。試験に組入れられた患者の年齢は6～48歳で、6歳未満の小児における薬物動態は評価していない。吸入投与後10分の喀痰中トブラマイシン濃度及び吸入投与後1時間の血清中トブラマイシン濃度に年齢による明らかな影響はみられなかった。

5) 腎機能障害患者の薬物動態試験

該当資料なし

＜参考＞

トブラマイシンの消失半減期は腎機能に依存するため、腎機能障害者にトブラマイシンを静脈内投与した場合、クレアチニンクリアランスの低下に伴い血清中トブラマイシン濃度が上昇したとの報告がある²⁴⁾。したがって、本剤を吸入投与した場合にも腎機能障害のある患者又は腎機能障害が疑われる患者では、健康人に比べて高い血清中トブラマイシン濃度が持続する可能性が考えられるため、慎重に投与する必要がある。

6) 肝機能障害患者の薬物動態試験

該当資料なし

＜参考＞

トブラマイシン全身投与時に、トブラマイシンは代謝を受けず、主に未変化体のまま尿中に排泄されるとの報告^{15)、25)}があることから、本剤を吸入投与した場合、肝機能障害が本剤の薬物動態に影響は及ぼさないと考えられる。

7) 呼吸機能（FEV₁）の薬物動態への影響

嚢胞性線維症患者を対象としたPC-TNDS-002試験及びPC-TNDS-003試験のデータを用いて、吸入投与後10分の喀痰中トブラマイシン濃度及び吸入投与後1時間の血清中トブラマイシン濃度に及ぼすFEV₁の影響を評価した。FEV₁が50%未満及びFEV₁が50%以上における喀痰及び血清中トブラマイシン濃度に明らかな差はみられなかった。

(4) 中毒域	該当資料なし <参考> トブラマイシン全身投与時に、最高血中トブラマイシン濃度$12\mu\text{g/mL}$以上、最低血中濃度$2\mu\text{g/mL}$以上の推移を繰り返し示すと、第8脳神経障害や腎毒性の発生の可能性が大きくなるとの報告がある。²⁶⁾
(5) 食事・併用薬の影響	本剤は溶液として吸入投与する薬剤であることから、食事の影響の評価は実施していない。 (「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照)
(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
Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) コンパートメントモデル	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) バイオアベイラビリティ	該当資料なし <参考> 本剤を吸入投与したときのバイオアベイラビリティは、母集団薬物動態解析より推定した吸入投与時の見かけのクリアランスと、既に報告されている静脈内投与時の全身クリアランスを用いて算出した結果、11.7%と推定された。
(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	該当資料なし
(6) 分布容積	該当資料なし
(7) 血漿蛋白結合率	トブラマイシンは、<i>in vitro</i>では血清蛋白とほとんど結合しない²⁷⁾。
Ⅶ-3. 吸収	外国人嚢胞性線維症患者20例を対象にトブラマイシン300mg溶液を単回吸入投与した時、トブラマイシンの肺からの吸収は速やかで、血清中トブラマイシンは投与開始後1時間でC_{max} ($1.04 \pm 0.58\mu\text{g/mL}$) に到達した。(TPI-001試験¹⁾)
Ⅶ-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	該当資料なし <参考> ヒトにトブラマイシンを全身投与したとき、トブラマイシンは胎盤を通過することが報告されている^{28, 29)}。したがって、本剤を吸入投与した場合にも、トブラマイシンは胎盤を通過する可能性が考えられる。
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし <参考> ヒトにトブラマイシン80mgを筋肉内注射したとき、乳汁への移行が確認されている³⁰⁾。したがって、本剤を吸入投与した場合にも、トブラマイシンは乳汁中に移行する可能性が考えられる。
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし

VII-5. 代謝

- | | |
|--------------------------------|--|
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | トブラマイシン全身投与時に、トブラマイシンは代謝を受けずに、主に尿中に未変化体として排泄されるとの報告がある ^{15、31)} 。 |
| (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 |

VII-6. 排泄

- | | |
|--------------|--|
| (1) 排泄部位及び経路 | トブラマイシン全身投与時に、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との報告がある ^{15、31)} 。また、プロベネシドとの併用により腎クリアランスが変化しないことから、尿細管分泌の関与はないと考えられる。 |
| (2) 排泄率 | 該当資料なし |
| (3) 排泄速度 | 該当資料なし |

VII-7. 透析等による除去率

トブラマイシンの除去には血液透析が有用であるとの報告がある¹⁵⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

設定されていない

VIII-2. 禁忌内容とその理由

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に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、投与を避けること。

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

【解説】

8.1 吸入薬の一般的な注意事項として記載した。

本剤吸入の際、気管支が刺激され、気管支痙攣が一時的に生じるおそれがある。場合によっては生命を脅かすおそれもあるため、気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8.2 注射用アミノグリコシド系抗生物質との併用により、血中トブラマイシン濃度が上昇し、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、トブラマイシンの血清中トラフ値をモニタリングしながら投与すること。なお、トブラマイシンでは、ピーク値が $12\mu\text{g/mL}$ 以上、トラフ値が $2\mu\text{g/mL}$ 以上が繰り返されると第8脳神経障害や腎機能障害が発現する危険性が大きくなるといわれている²⁶⁾。

Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 第8脳神経障害のある患者や第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

聴覚検査を実施することが望ましい。第8脳神経障害が発現又は増悪するおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.2 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。

9.1.3 気管支拡張薬等の吸入及び肺理学療法を必要とする患者

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。

[解説]

9.1.1 アミノグリコシド系抗生物質における一般的な注意事項として記載した。

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において、副作用として第8脳神経障害があらわれることがあるため、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では、投与前に検査を実施の上、患者の状態を観察しながら投与すること。

9.1.2 アミノグリコシド系抗生物質における一般的な注意事項として記載した。

外国臨床試験において、本剤投与による第8脳神経障害の発現頻度の増加は認められていない。しかしながら、注射用アミノグリコシド系抗生物質の点滴静脈内投与あるいは筋肉内投与において、これらの副作用が報告されているので、これらのリスクを有する患者においては注意が必要である。

9.1.3 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^{32~34)}に基づき記載した。本剤の呼吸器における作用を確実にするために、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投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。[11.1.1参照]

[解説]

「Ⅶ-1. (3) 5) 腎機能障害患者の薬物動態試験」及び「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用」の項参照

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

[解説]

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安全性は確立していない。妊婦にアミノグリコシド系抗生物質を投与した場合、新生児に第8脳神経障害があらわれるおそれがあるため、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。

(6) 授乳婦

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。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。

【解説】

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、トブラマイシンの筋肉内投与により、乳汁中へ移行することが報告されており³⁰⁾、乳児に聴器毒性又は腎毒性などが発現する可能性が否定できないため、授乳中の女性には本剤の投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

6歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】

6歳未満の小児に対する臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

【解説】

高齢者は一般に腎機能、肝機能等の生理機能が低下しているので、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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		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。

【解説】

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。外国臨床試験における併用薬の影響の検討では、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、本剤を吸入投与した場合にも、注射用アミノグリコシド系抗生物質製剤と同様の薬物相互作用が発現する可能性は否定できないため、本剤のCCDS*及びトブラマイシン注射用製剤の記載に基づき記載した。

*CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤のCCDSはマイラン社で作成されている。安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

VIII-8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。症状が認められた場合には、血中濃度が $2\mu\text{g/mL}$ 以下に低下するまで本剤の投与を中止すること。[9.2.1参照]

11.1.2 第8脳神経障害（頻度不明）

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。症状が認められた場合には、血中濃度が $2\mu\text{g/mL}$ 以下に低下するまで本剤の投与を中止すること。[9.1.1参照]

[解説]

11.1.1 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（トラフ値）が繰り返されるほど大きくなるといわれている。そのため、腎機能障害が発現した場合には、血中濃度が $2\mu\text{g/mL}$ 以下に低下するまで本剤の投与は中止すること。

11.1.2 アミノグリコシド系抗生物質における一般的な注意事項として記載した。

外国臨床試験において、本剤投与による第8脳神経障害の発現頻度の増加は認められていない。しかしながら、注射用アミノグリコシド系抗生物質の点滴静脈内投与あるいは筋肉内投与において、これらの副作用が報告されているので、血中濃度の上昇が認められている場合には注意が必要である。特に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しながら投与すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	頻度不明
皮膚			過敏症状、そう痒症、蕁麻疹、発疹
呼吸器	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	口腔咽頭痛
筋骨格系		筋肉痛、背部痛	
感染症	咽頭炎	喉頭炎	
神経系	味覚異常	頭痛、浮動性めまい	失声症
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	

◆項目別副作用発現頻度及び
臨床検査値異常

＜外国臨床試験の副作用発現一覧＞
外国臨床試験PC-TNDS-002、003試験の併合解析
(1%以上の症例に発現した副作用)

	トービー群			プラセボ群		
評価対象例数	258			262		
副作用発現例数	121			125		
副作用の種類	発現 件数	発現 例数	(%)	発現 件数	発現 例数	(%)
感染症及び寄生虫症						
咽頭炎	44	31	12.0	39	32	12.2
鼻炎	36	27	10.5	25	17	6.5
喉頭炎	3	3	1.2	0	0	0.0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	5	4	1.6	9	8	3.1
神経系障害						
味覚異常	22	16	6.2	27	16	6.1
頭痛	18	11	4.3	18	15	5.7
浮動性めまい	4	4	1.6	5	4	1.5
耳及び迷路障害						
耳鳴	10	3	1.2	0	0	0.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
咳嗽	113	61	23.6	98	55	21.0
喀血	24	17	6.6	30	20	7.6
喀痰増加	20	17	6.6	30	23	8.8
発声障害	24	15	5.8	9	8	3.1
肺障害	20	13	5.0	14	12	4.6
喘息	19	12	4.7	22	18	6.9
呼吸困難	17	11	4.3	31	23	8.8
変色痰	6	5	1.9	2	2	0.8
気管支痙攣	6	4	1.6	5	5	1.9
胃腸障害						
腹痛	11	9	3.5	9	9	3.4
嘔吐	10	7	2.7	10	7	2.7
悪心	4	4	1.6	8	7	2.7
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	4	3	1.2	0	0	0.0
筋肉痛	3	3	1.2	0	0	0.0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
胸痛	26	18	7.0	26	18	6.9
無力症	18	13	5.0	19	13	5.0
発熱	10	6	2.3	8	7	2.7
倦怠感	5	4	1.6	2	2	0.8
疼痛	3	3	1.2	5	5	1.9
臨床検査						
肺機能検査値低下	16	16	6.2	15	13	5.0

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

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。

[解説]

吸入薬の過量投与時の主な局所症状として、重度の嘔声と考えられる。

本剤吸入時の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ため、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可能性は低いと考えられる。しかしながら、本剤の最大耐量は確立されておらず、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、本剤の投与を中止し適切な処置を行うとともに、腎機能検査及び血中濃度のモニタリングが推奨される。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¹⁵⁾があるため、血中濃度の上昇が認められた場合には、血液透析の実施も考慮にいれ、適宜、処置を行うこと。

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.1.4 本剤の希釈又は他剤との混合は避けること。

[解説]

14.1.1 本剤は保存剤を含有しない1回使い切りの無菌製剤であり、開封状態における品質は確認されていない。アンプルは使用直前に開封し、1回で使い切ること。また、開封後は保管して再利用せず、廃棄すること。

14.1.2 座位又は直立の姿勢（自然な呼吸ができる姿勢）で、マウスピースをくわえ、口だけで自然に呼吸している状態で吸入すること。鼻クリップを使うと口呼吸を容易にすることができる。

14.1.3 「V-3. 用法及び用量」の項参照。

14.1.4 本剤は配合試験を実施していない。本剤の希釈又は他剤と混合した場合、本剤の安定性及び安全性は確立していないため、本剤は単独で吸入すること。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

[解説]

動物実験（ラット）において、本剤の長期投与により呼吸器系に対する影響が認められたため記載した。「IX-2. (2) 反復投与毒性試験及び(4)2) がん原性試験」の項参照

ラットを用いた6ヵ月間吸入投与毒性試験

本薬の刺激性に起因すると考えられる軽度の組織学的変化として、中用量以上の群で鼻腔の嗅上皮の変性、喉頭の扁平上皮の過形成、及び肺の細気管支上皮の過形成／慢性間質性炎症が認められた。これらの変化は、4週間の休薬により回復もしくは回復傾向がみられた。

推定平均投与量

群	低用量群		中用量群		高用量群	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量 (mg/kg/日)	4.4	5.5	14.1	15.8	51.5	63.9

ラットを用いた95週間吸入投与によるがん原性試験

本薬の刺激性に起因すると考えられる軽度の組織学的変化として、低用量以上の群で肺の細気管支／肺胞上皮の過形成が、中用量以上の群で鼻腔の嗅上皮粘膜腺の過形成及び喉頭の扁平上皮の過形成が、高用量群で鼻腔の呼吸上皮の過形成が認められた。

推定平均投与量

群	低用量群		中用量群		高用量群	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量 (mg/kg/日)	2.67	3.09	7.48	7.78	24.71	26.75

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系及び心血管系に及ぼす影響
該当資料なし

2) 呼吸器系に及ぼす影響

雄性ラットに0（媒体）、2.9、7.9及び24.5mg/kg/日のトブラマイシン、雌性ラットに0（媒体）、3.3、9.7及び30.5mg/kg/日のトブラマイシンを吸入投与した試験において、トブラマイシン投与に関連した呼吸機能（呼吸数、一回換気量、及び分時換気量）の変化は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

動物種／系統	投与経路	投与期間	動物数／群	推定平均投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット ／SD	吸入	14日間	雌雄各10例	雄：0 ^a 、6.8、 13.4、26.9、 5.4 ^b 雌：0 ^a 、10.3、 20.2、40.3、 8.1 ^b	雄 26.9 雌 40.3
ラット ／SD	吸入	14日間	雌雄各10例	雄：0 ^a 、116、 158 雌：0 ^a 、98、 132	設定できず
ラット ／SD	吸入	6カ月間投与 +4週間休薬	雌雄各20例	雄：0 ^a 、4.4、 14.1、51.5 雌：0 ^a 、5.5、 15.8、63.9	雄 4.4 雌 5.5
モルモット／ Hartley	吸入	14日間	雌雄各10例	雄：0 ^a 、8.6、 16.8、33.6、 6.8 ^b 雌：0 ^a 、10.3、 20.2、40.3、 8.1 ^b	雄 8.6 雌 10.3

a=媒体

b=0.124mg/kg/日の硫酸アルブテロールを吸入投与した後、トブラマイシンを吸入投与した

1) ラット

雄に0（媒体）、6.8、13.4及び26.9mg/kg/日のトブラマイシン、並びに5.4mg/kg/日のトブラマイシン及び0.124mg/kg/日の硫酸アルブテロール、雌に0（媒体）10.3、20.2及び40.3mg/kg/日のトブラマイシン、並びに8.1mg/kg/日のトブラマイシン及び0.124mg/kg/日の硫酸アルブテロールを14日間反復吸入投与した試験において、トブラマイシン投与に起因した死亡は認められなかった。一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査において、トブラマイシン投与に関連した変化はみられなかった。器官重量の変化として、トブラマイシンを投与したすべての群の雄で肺重量の増加がみられたが、組織学的変化を伴っていないことから毒性学的意義は低いと考えられた。

以上のことから、本試験のトブラマイシン単独投与における無毒性量は雄で26.9mg/kg/日、雌で40.3mg/kg/日と考えられた。

雄に0（媒体）、116及び158mg/kg/日のトブラマイシン（低用量群及び高用量群）、雌に0（媒体）、98及び132mg/kg/日のトブラマイシン（低用量群及び高用量群）を14日間反復吸入投与した試験において、死亡は認められなかった。一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、及び剖検においてトブラマイシン投与に関連した変化はみられなかった。器官重量の変化として、低用量群及び高用量群の雌雄で肺重量の増加が、低用量群の雄及び高用量群の雌で腎臓重量の増加が、高用量群の雌で副腎重量の増加がみられた。病理組織学的検査では、すべてのトブラマイシン投与群の雄又は雌雄の鼻腔で嗅上皮の壊死が、喉頭で扁平上皮の過形成及び壊死が、気管で粘膜の過形成が、肺で肺泡マクロファージの集簇、並びに終末気管支／細気管支上皮の過形成が認められ、鼻腔、喉頭、及び気管では混合炎症細胞の限局性の浸潤もみられた。

以上のことから、本試験の無毒性量を設定することができなかった。

雄に0（媒体）、4.4、14.1及び51.5mg/kg/日のトブラマイシン（低用量群、中用量群及び高用量群）、雌に0（媒体）、5.5、15.8及び63.9mg/kg/日のトブラマイシン（低用量群、中用量群及び高用量群）を6ヵ月間反復吸入投与した試験において、トブラマイシン投与に起因した死亡はみられなかった。一般状態、血液学的検査及び剖検において、トブラマイシン投与に関連した変化は認められなかった。高用量群の雌雄で体重増加抑制がみられたが、休薬による回復性が認められた。血液生化学的検査において、すべてのトブラマイシン投与群の雄で総蛋白及びグロブリンの低下がみられ、休薬期間終了時にも観察されたが、用量依存的な変化ではなく、関連性を示唆する組織学的変化が認められなかったこと、及び2.67～26.75mg/kg/日の用量でより長期間吸入投与したがん原性試験において、総蛋白及びグロブリンの低下は認められなかったことから毒性学的意義は低いと考えられた。器官重量の変化として、すべてのトブラマイシン投与群の雌雄で肺重量の増加が、高用量群の雌雄で腎臓重量の増加がみられた。低用量及び中用量群の雌雄の肺重量、並びに高用量群の雄の腎臓重量の変化は休薬による回復性が認められた。病理組織学的検査では、すべてのトブラマイシン投与群の雌雄で喉頭の扁平上皮の過形成及び肺の肺泡マクロファージの浸潤が、中用量以上の群の雌あるいは雌雄で鼻腔の嗅上皮の変性、及び肺の細気管支上皮の過形成／慢性間質性炎症が、高用量群の雌あるいは雌雄で喉頭及び気管内腔に粘液性滲出液がみられた。また、中用量群の雌及び高用量群の雌雄の腎臓で慢性腎症の発現頻度が増加した。鼻腔、喉頭、気管、及び肺の組織学的変化は休薬による回復（低用量群）、又は回復若しくは回復傾向（中用量群及び高用量群）が認められた。低用量群でみられた変化に関して、肺重量の増加は肺泡マクロファージの浸潤と関連した変化であり、喉頭の扁平上皮の過形成及び肺の肺泡マクロファージの浸潤は、いずれもごく軽度の変化であり休薬による回復が認められていることから、毒性学的意義は低いと判断した。

以上のことから、本試験の無毒性量は雄で4.4mg/kg/日、雌で5.5mg/kg/日と考えられた。

2) モルモット

雄に0（媒体）、8.6、16.8及び33.6mg/kg/日のトブラマイシン（低用量群、中用量群及び高用量群）、並びに6.8mg/kg/日のトブラマイシン及び0.124mg/kg/日の硫酸アルブテロール（併用投与群）、雌に0（媒体）、10.3、20.2及び40.3mg/kg/日のトブラマイシン（低用量群、中用量群及び高用量群）、並びに8.1mg/kg/日のトブラマイシン及び0.124mg/kg/日の硫酸アルブテロール（併用投与群）を14日間反復吸入投与した試験では、トブラマイシン投与に起因した死亡は認められなかった。一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、及び剖検において、トブラマイシン投与に関連した変化はみられなかった。高用量群の雌で体重増加抑制がみられた。器官重量の変化として、中用量群の雌、並びに高用量群及び併用投与群の雌雄で腎臓重量の増加がみられた。病理組織学的検査において、中用量群、高用量群及び併用投与群の雌雄の気管又は喉頭において粘膜の潰瘍（間質の急性炎症反応、及び気道内腔における滲出液の蓄積を伴う被膜上皮の限局性の剥離）が認められた。

以上のことから、本試験のトブラマイシン単独投与における無毒性量は雄で8.6mg/kg/日、雌で10.3mg/kg/日と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫L5178Y細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた腹腔内投与による小核試験において、遺伝毒性は認められなかった。

2) がん原性試験

雄性ラットに0（媒体）、2.67、7.48及び24.71mg/kg/日のトブラマイシン（低用量群、中用量群及び高用量群）、雌性ラットに：0（媒体）、3.09、7.78及び26.75mg/kg/日のトブラマイシン（低用量群、中用量群及び高用量群）を95週間吸入投与した試験において、トブラマイシン投与に関連した腫瘍性病変の発現頻度の増加はみられなかった。非腫瘍性病変として、すべてのトブラマイシン投与群の雌雄の肺で肺胞マクロファージの浸潤、並びに細気管支／肺胞上皮の過形成が、中用量以上の群の雌雄で鼻腔の嗅上皮粘膜腺の過形成及び喉頭の扁平上皮の過形成が、高用量群の雄で鼻腔の呼吸上皮の過形成が認められた。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分

製剤：トービイ吸入液300mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
 有効成分：日局 トブラマイシン 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
 注) 医師等の処方箋により使用すること

X-2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

X-3. 貯法・保存条件

2～8℃に保存

X-4. 薬剤取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

20.1 室温で28日間を超えて保存しないこと。

20.2 未使用のアンブルは、光を避けて必ずアルミ袋に保管し、アルミ袋開封後はすみやかに使用すること。

患者向医薬品ガイド：無し
 くすりのしおり：有り
 その他の患者向け資材：無し

X-5. 承認条件等

該当しない

X-6. 包装

5mL×14管（アルミ袋）

X-7. 容器の材質

ポリエチレン

X-8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：トブラシン[®]注60mg、90mg、小児用10mg（トブラマイシン注射液）
 トブラシン[®]点眼液0.3%（トブラマイシン点眼液）
 同効薬：シプロフロキサシン

X-9. 国際誕生年月日

1997年12月22日（米国）

X-10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2012年9月28日
 承認番号：22400AMX01384

X-11. 薬価基準収載年月日

薬価基準収載年月日：2012年11月22日

X-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

該当しない

X-13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2019年9月19日
 再審査結果：
 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

X-14. 再審査期間

6年（2012年9月28日～2018年9月27日、満了）

X-15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に対する制限を定められていない。

X-16. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	レセプト電算処理 システム用コード	HOT 番号
6123700G1026	6123700G1026	622213301	1221336030201

X-17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- 1) Geller DE, et al. Pediatr Pulmonol, 42(4), 307-313, 2007
- 2) 社内資料：外国人嚢胞性線維症患者を対象とした第Ⅱ相試験 (PC-TNDS-001)
- 3) 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 (承認年月日：2012.9.28、CTD2.7.6.4.1.1)
- 4) 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 (承認年月日：2012.9.28、CTD2.7.6.4.1.2)
- 5) 社内資料：外国人嚢胞性線維症患者を対象とした長期投与試験 (PC-TNDS-004)
- 6) 社内資料：外国人嚢胞性線維症患者を対象とした長期投与試験 (PC-TNDS-007)
- 7) Mendelman PM, et al. Am Rev Respir Dis, 132(4), 761-765, 1985
- 8) Smith AL, et al. Pediatr Pulmonol, 7(4), 265-271, 1989
- 9) Ramsey BW, et al. N Engl J Med, 328(24), 1740-1746, 1993
- 10) Steinkamp G, et al. Pediatr Pulmonol, 6(2), 91-98, 1989
- 11) MacLusky IB, et al. Pediatr Pulmonol, 7(1), 42-48, 1989
- 12) Ashby BL, et al. N Engl J Med, 329(22), 1659-1660, 1993
- 13) Goffic FL, et al. J Antibiot, 32(12), 1288-1292, 1979
- 14) Trevor AJ, Katzung BG, Master SB (2006) VIII 化学療法薬 45 アミノグリコシド. カッツング・コア 薬理学 原書7版 丸善株式会社, 383-385
- 15) Neu HC. J Infect Dis, 134 (Suppl), S3-S19, 1976
- 16) 吉田 勇ほか Jpn J Antibiot, 63(6), 457-479, 2010
- 17) Cheer SM, et al. Drugs, 63(22), 2501-2520, 2003
- 18) Anderson GG, et al. Infect Immun, 76(4), 1423-1433, 2008
- 19) Pennington JE, et al. J Infect Dis, 140(6), 881-889, 1979
- 20) Makhoul IR, et al. J Infect Dis, 168(5), 1296-1299, 1993
- 21) 社内資料：外国人嚢胞性線維症患者を対象とした単回投与試験 (承認年月日：2012.9.28、CTD2.7.2.2.1.1)
- 22) Geller DE, et al. : Chest. 2002 ; 122 (1) : 219-226
- 23) Lindeman RD, et al. J Am Geriatr Soc, 33(4), 278-285, 1985
- 24) Pechere JC, et al. J Infect Dis, 134(Suppl), S118-S124, 1976
- 25) 石山俊次ほか Chemotherapy, 23(3), 1151-1168, 1975
- 26) Neu HC. et al. : J Infect Dis, 134(Suppl), S206-S218, 1976
- 27) Gordon RC, et al. Antimicrob Agents Chemother, 2(3), 214- 216, 1972
- 28) Bernard B, et al. Antimicrob Agents Chemother, 11(4), 688- 694, 1977
- 29) Bourget P, et al. J Clin Pharm Ther, 16(3), 167-176, 1991
- 30) 高瀬善次郎ほか Chemotherapy, 23(3), 1399-1402, 1975
- 31) 山作房之輔ほか The Japanese Journal of Antibiotics, 34(11), 1429-1435, 1981
- 32) Flume PA et al. Am J Respir Crit Care Med, 176(10), 957- 969, 2007
- 33) Campbell III PW et al. Chest, 116(3), 775-788, 1999
- 34) Heijerman H et al. J Cyst Fibros, 8(5), 295-315, 2009

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2011年7月現在、本剤は、北米、中南米、欧州、大洋州等の40カ国以上で承認を取得している。いずれも嚢胞性線維症に伴う緑膿菌感染症の管理を適応としている。

国名	米国
販売名	TOBI PODHALER-tobramycin capsule
承認年月	1997年12月22日
剤型・含量	3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS Inhalation powder: 28 mg: clear, colorless hypromellose capsule with “MYL TPH” in blue radial imprint on one part of the capsule and the Mylan logo in blue radial imprint on the other part of the capsule.
効能又は効果	1 INDICATIONS AND USAGE TOBI Podhaler is indicated for the management of cystic fibrosis patients with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Safety and efficacy have not been demonstrated in patients under the age of 6 years, patients with forced expiratory volume in 1 second (FEV ₁) <25% or >80% predicted, or patients colonized with <i>Burkholderia cepacia</i> .
用法及び用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION DO NOT SWALLOW TOBI PODHALER CAPSULES FOR USE WITH THE PODHALER DEVICE ONLY FOR ORAL INHALATION ONLY TOBI Podhaler capsules must not be swallowed as the intended effects in the lungs will not be obtained. The contents of TOBI Podhaler capsules are only for oral inhalation and should only be used with the Podhaler device. The recommended dosage of TOBI Podhaler for both adults and pediatric patients 6 years of age and older is the inhalation of the contents of four 28 mg TOBI Podhaler capsules twice-daily for 28 days using the Podhaler device. Refer to the Instructions For Use (IFU) for full administration information. Dosage is not adjusted by weight. Each dose of four capsules should be taken as close to 12 hours apart as possible; each dose should not be taken less than 6 hours apart. TOBI Podhaler is administered twice-daily in alternating periods of 28 days. After 28 days of therapy, patients should stop TOBI Podhaler therapy for the next 28 days, and then resume therapy for the next 28-day on and 28-day off cycle. TOBI Podhaler capsules should always be stored in the blister and each capsule should only be removed IMMEDIATELY BEFORE USE. For patients taking several different inhaled medications and/or performing chest physiotherapy, the order of therapies should follow the physician's recommendation. It is recommended that TOBI Podhaler is taken last.

X II-2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。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。

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Aminoglycosides can cause fetal harm. Published literature reports that use of streptomycin, an aminoglycoside, can cause total, irreversible, bilateral congenital deafness when administered to a pregnant woman. Although there are no available data on TOBI Podhaler use in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes, systemic absorption of tobramycin following inhaled administration is expected to be minima. There are risks to the mother associated with cystic fibrosis in pregnancy. In animal reproduction studies with subcutaneous administration of tobramycin in pregnant rats and rabbits during organogenesis there were no adverse developmental outcomes; however, ototoxicity was not evaluated in the offspring from these studies (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Cystic fibrosis may increase the risk for preterm delivery.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of tobramycin following administration of TOBI Podhaler in either human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Limited published data on other formulations of tobramycin in lactating women indicate that tobramycin is present in human milk. However, systemic absorption of tobramycin following inhaled administration is expected to be minimal. Tobramycin may cause alteration in the intestinal flora of the breastfeeding infant (see Clinical Considerations). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TOBI Podhaler and any potential adverse effects on the breastfed infant from TOBI Podhaler or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

Tobramycin may cause intestinal flora alteration. Advise a woman to monitor the breastfed infant for loose or bloody stools and candidiasis (thrush, diaper rash).

XIII. 備考

XIII-1. その他の関連資料

トーバイ®吸入液300mgを使用される患者さんへ

安全にご使用いただくために

本剤を適正にご使用いただくために、以下に記載された事項をお守りください。

使用時の注意

- 医師に指示された用法・用量を守って吸入してください。
- ネブライザーによる吸入以外の方法で使用しないでください。
- 吸入には原則としてPARI LCプラスネブライザーおよびコンプレッサーを使用してください。
- ネブライザーおよびコンプレッサーは各製品の取扱説明書に従って使用し、適切に管理してください。
- トーバイの吸入間隔はできる限り12時間、少なくとも6時間以上あけてください。
- 気管支を拡張するお薬等の吸入、肺理学療法を行う場合は、これらのお薬の吸入・療法のあとで、トーバイを吸入してください。
- アンプルは使用直前に開封し、1回で使い切ってください。開封したアンプルは再利用しないで捨ててください。

保管上の注意

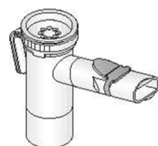
- 冷蔵庫(2~8℃)で保管してください。
- 未使用のアンプルは、光を避けるため、必ずアルミ袋に保管してください。
- 小さなお子様の手の届かない所に保管してください。
- 薬液ににごりや異物がある場合は使用しないでください。
- 室温(25℃以下)で28日以上保管したものやアンプルに印字された使用期限が過ぎたものは使用しないでください。

使用方法

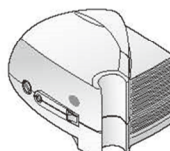
1.吸入に必要なもの



トーバイ®吸入液300mg



PARI LCプラスネブライザー



コンプレッサー



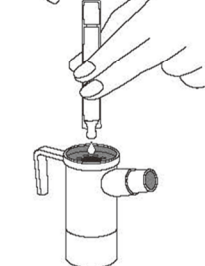
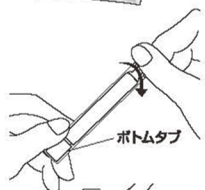
送気ホース



鼻クリップ(任意)

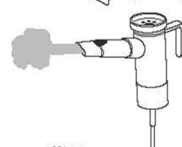
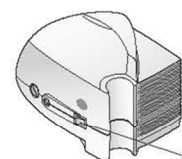
2.吸入の準備

- 1 石鹸と水で十分に手を洗います。
- 2 アルミパックを開封し、1回分のアンプルを取り出します。
- 3 アンプルの上部をねじり切って開封します。
薬液がこぼれる可能性があるためアンプルを強く押さないように注意してください。
- 4 ネブライザーにアンプル内の薬液を全て搾り出します。
ネブライザーの取扱説明書に従って使用してください。
- 5 コンプレッサーを準備し、ネブライザーとコンプレッサーを接続します。
コンプレッサーの取扱説明書に従って使用してください。



3.吸入方法

- 1 コンプレッサーのスイッチを入れ、マウスピースから霧状の薬液が出ていることをしっかり確認します。
霧状の薬液が出てこない場合は、接続やコンプレッサーの作動を確認してください。
- 2 自然な呼吸ができる姿勢をとります。
座位または直立の姿勢で吸入してください。
- 3 マウスピースをくわえ、口だけで自然に呼吸します。
鼻クリップを使うと口呼吸を容易にすることができます。
ネブライザーの取扱説明書に従って使用してください。
- 4 霧状になった薬液がネブライザーから出なくなるまで約15分かけて吸入します。



4.洗浄と保管

吸入後のネブライザーとコンプレッサーの洗浄・消毒については、各製品の取扱説明書を参照してください。

トーバイQ&A

Q 吸入し忘れてしまったらどうしたらよいですか？

A 次の吸入の6時間以上前ならすぐに吸入しましょう。そうでなければ次の吸入時間まで待ち、吸入し忘れた分は追加せずに、1回分を吸入しましょう。

Q 他にも吸入するお薬が処方されていますが、混ぜて吸入してもよいですか？

A 混ぜずに吸入してください。

●疑問点や質問等がある場合には医師または薬剤師にご相談ください。

ヴィアトリス製薬合同会社

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号
フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス製薬合同会社
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

