日本標準商品分類番号 876123

総合製品情報概要

アミノグリコシド系抗生物質製剤 薬価基準収載

トービイ® 吸入液 300mg

TOBI® トブラマイシン吸入液

劇薬 処方箋医薬品 注意ー医師等の処方箋により使用すること

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

VIATRIS

Contents

Ⅰ　開発の経緯 …… 1
Ⅱ　製品特性 …… 2
Ⅲ　製品情報 …… 3
1. 禁忌 …… 3
2. 組成・性状 …… 3
3. 効能又は効果 …… 3
4. 効能又は効果に関連する注意 …… 3
5. 用法及び用量 …… 4
6. 用法及び用量に関連する注意 …… 4
7. 重要な基本的注意 …… 4
8. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 5
9. 相互作用 …… 5
10. 副作用 …… 6
11. 過量投与 …… 6
12. 適用上の注意 …… 6
13. その他の注意 …… 6
Ⅳ　臨床成績 …… 7
1. 外国臨床試験（第Ⅲ相/PC-TNDS-002/003試験）（海外データ） …… 7
2. 日本人における臨床使用例 …… 14
3. 副作用 …… 14
Ⅴ　薬物動態 …… 15
1. 吸収（外国人データ） …… 15
2. 分布（外国人データ） …… 18
3. 代謝 …… 18
4. 排泄 …… 18
Ⅵ　薬効薬理 …… 19
1. 作用機序 …… 19
2. 薬効薬理 …… 19
Ⅶ　安全性薬理試験及び毒性試験 …… 25
1. 安全性薬理試験 …… 25
2. 毒性試験 …… 25
Ⅷ　有効成分に関する理化学的知見 …… 28
Ⅸ　製剤学的事項 …… 28
Ⅹ　取扱い上の注意 …… 29
Ⅺ　包装 …… 29
Ⅻ　関連情報 …… 29
XIII　主要文献 …… 30
XIV　製造販売業者の氏名又は名称及び住所 …… 30
参考：吸入方法 …… 31

I 開発の経緯

トービイ®吸入液300mg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合同会社からヴィアトリス製薬株式会社へ製造販売移管した。

嚢胞性線維症は、欧米では重篤な疾患として知られているが、日本では極めて稀な疾患で、最新の疫学調査（2021年時点）での国内推定患者数は47名と推定されている。嚢胞性線維症は、細菌による持続的な呼吸器感染症から引き起こされる呼吸器症状の増悪のコントロールが難しく、患者の生命予後にも影響を及ぼすことから、その代表的起炎菌である緑膿菌の感染治療が特に重要となる。

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。

Ⅱ 製品特性

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す。

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します。

外国の様々な臨床試料から分離された緑膿菌株を用いて緑膿菌に対するトブラマイシンの*in vitro*抗菌活性を評価したところ、トブラマイシンは、ゲンタマイシン耐性緑膿菌株に対しても強い抗菌活性を示しました。[*in vitro*(抗菌活性)]

19～24頁

3 嚢胞性線維症に対し、喀痰中の緑膿菌コロニー形成単位を減少させました[注)]。

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(CFU)の常用対数変換値(Log_{10}CFU)は、トービイ群では投与前値からPC-TNDS-002試験で−0.87、PC-TNDS-003試験で−0.62と減少したのに対し、プラセボ群ではPC-TNDS-002試験では0.30、PC-TNDS-003試験では0.37と増加を示しており、トービイ群でCFUの減少が認められました。[外国臨床試験(第Ⅲ相/PC-TNDS-002/003試験)]

10頁

4 嚢胞性線維症患者の呼吸機能(%FEV_1)を改善しました[注)]。

PC-TNDS-002試験及びPC-TNDS-003試験における投与開始20週目の%FEV_1のベースラインに対する相対変化率は、それぞれ、トービイ群で12.0%及び8.7%、プラセボ群で−0.5%及び−2.7%であり、トービイ群で呼吸機能の改善が認められました。[外国臨床試験(第Ⅲ相/PC-TNDS-002/003試験)]

9頁

5 本剤は、国内臨床試験は実施していません。

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ました。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%)等でした。

(承認時までの集計)

重大な副作用として、急性腎障害(頻度不明)、第8脳神経障害(頻度不明)があります。

電子化された添付文書の副作用 (6頁) 及び臨床成績の安全性の結果 (13頁) を参照してください。

6頁、13頁

注)トービイの承認された「効能又は効果」は以下の通りです。

【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

1. 禁忌

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

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. 組成・性状

販売名	トービイ®吸入液300mg
容量	５mL
有効成分	1管中　トブラマイシン　300.00mg（力価）
添加剤	塩化ナトリウム、pH調節剤
性状	微黄色澄明の液
pH	5.5～6.5

3. 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

4. 効能又は効果に関連する注意

1秒量（FEV_1）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。

5. 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。

6. 用法及び用量に関連する注意

(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。

(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。

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ます。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おりません。ネブライザーはPARI LCプラスネブライザーを使用してください。

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してください。コンプレッサーの選択についてご不明な点は、ヴィアトリス製薬株式会社メディカルインフォメーション部へお問い合わせください。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お問い合わせください。

7. 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ので、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。

8. 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

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。

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ーレ様の作用により、筋力低下が増悪することがある。

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。

(2)腎機能障害患者

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)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。

(4)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。

(5)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。

(6)高齢者

一般に生理機能が低下している。

9. 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		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。

10. 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

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2μg/mL以下に低下するまで本剤の投与を中止すること。

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2μg/mL以下に低下するまで本剤の投与を中止すること。

(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	

11. 過量投与

(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嗄声が考えられる。

(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。

12. 適用上の注意

(1)薬剤投与時の注意

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。

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)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。

4)本剤の希釈又は他剤との混合は避けること。

13. その他の注意

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。

※：臨床試験(外国)で本剤を長期に投与した場合、緑膿菌に対する本剤のMICの上昇が示唆されているので、必要に応じて細菌検査を実施してください。本剤は急性増悪に対して使用することを目的としていないため、急性増悪の場合には本剤以外の治療を適切に行ってください。

2022年12月改訂(第1版)

「禁忌」を含む注意事項等情報は3～6頁をご参照ください。

本剤は第7回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（2011年4月18日開催）の「医療上の必要性が高いとされた品目に係る専門作業班（WG）」の検討状況において、「本疾病の重篤性や、患者数が極端に少ないこと等を踏まえ、欧米での臨床試験データを用いて承認申請資料をとりまとめることを検討すべきである。また、国内の使用症例について、その有効性・安全性の情報を可能な限り収集し活用するべきである。」と報告されています。
このため、承認時参考資料（評価された資料）の外国臨床試験（第Ⅲ相）と国内での使用例について紹介します。

1. 外国臨床試験（第Ⅲ相/PC-TNDS-002/003試験）[1,2]（海外データ）

検証試験

1）社内資料（承認時参考資料［評価された資料］）：外国人嚢胞性線維症患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験1：PC-TNDS-002）（承認年月日：2012.9.28、CTD2.7.6.4.1.1）
2）社内資料（承認時参考資料［評価された資料］）：外国人嚢胞性線維症患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験2：PC-TNDS-003）（承認年月日：2012.9.28、CTD2.7.6.4.1.2）

（1）試験デザイン

■目　　的　緑膿菌感染が認められる嚢胞性線維症患者を対象に、トービイの1サイクル28日間の吸入投与を間欠的に168日間繰り返した際の有効性を検証し、安全性を確認する。

■主要評価項目　①呼吸機能（1秒量（FEV_1）及び努力肺活量（FVC）の予測正常値に対する割合（それぞれ%FEV_1及び%FVC））
②喀痰1g中のコロニー形成単位（CFU）

■副次評価項目　安全性プロファイル、緑膿菌の感受性の変化、入院、抗緑膿菌薬（吸入を除く）の使用、欠勤又は学校欠席日数、治験責任医師による治療に対する評価、及び喀痰産生

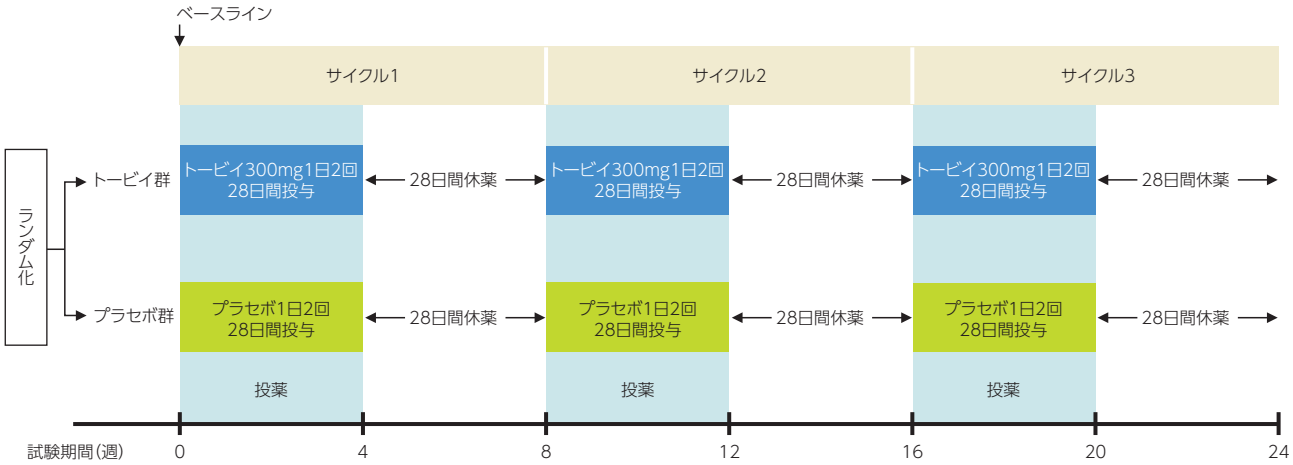
■解 析 計 画　検定方法として分散分析及び繰り返しのある分散分析、Wilcoxon順位和検定、Fisherの正確検定、Cochran-Mantel-Haenszel検定を採用した。すべての検定において、両側有意水準0.05を採用した。

■試 験 方 法　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

■対　　象　緑膿菌が検出される6歳以上の嚢胞性線維症患者
●経口及び静注抗緑膿菌治療、β_2作動薬、クロモリン、吸入ステロイド及び気道浄化法を含め嚢胞性線維症患者に推奨される標準治療を実施中の患者
●1秒量（FEV_1）が予測正常値の25%以上75%以下の患者
PC-TNDS-002試験：223例※（トービイ群109例、プラセボ群114例）
PC-TNDS-003試験：297例※（トービイ群149例、プラセボ群148例）
※：ITT（Intent-to-Treat）集団＝治験薬を1回以上投与された患者

■投 与 方 法　トービイ300mg又はプラセボを1日2回、28日間投与後、28日間休薬し、これを1サイクルとして計3サイクル（168日間）投与した。吸入にはコンプレッサーに接続したPARI LCプラスネブライザーを使用した。

■試験デザイン



【用法及び用量に関連する注意】（抜粋）
（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。

(2)患者背景

	PC-TNDS-002試験			PC-TNDS-003試験		
	トービイ群 (n=109)	プラセボ群 (n=114)	p値[a]	トービイ群 (n=149)	プラセボ群 (n=148)	p値[a]
性別[b]			0.419			0.163
男性	63(57.8)	59(51.8)		86(57.7)	73(49.3)	
女性	46(42.2)	55(48.2)		63(42.3)	75(50.7)	
年齢(歳)						
平均値±標準偏差	20.50±9.33	19.84±10.16		20.95±9.59	21.18±9.84	
中央値	18.00	16.00		19.00	20.00	
最小値～最大値	6-43	6-56		6-48	6-63	
年齢(カテゴリー別)[b]			0.324			0.961
6歳以上13歳未満	26(23.9)	30(26.3)		29(19.5)	31(20.9)	
13歳以上18歳未満	24(22.0)	32(28.1)		39(26.2)	35(23.6)	
18歳以上	59(54.1)	52(45.6)		81(54.4)	82(55.4)	
人種[b]			1.000			0.541
白人	105(96.3)	109(95.6)		145(97.3)	142(95.9)	
黒人	0(0.0)	2(1.8)		1(0.7)	5(3.4)	
ヒスパニック	3(2.8)	2(1.8)		3(2.0)	0(0.0)	
アジア人[c]	1(0.9)	1(0.9)		0(0.0)	0(0.0)	
米国インディアン[d]	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	0(0.0)	
その他	0(0.0)	0(0.0)		0(0.0)	1(0.7)	
$\%FEV_1$						
平均値±標準偏差	51.34±15.32	52.90±15.88		51.37±15.52	51.70±15.93	
中央値	51.30	50.90		50.30	50.65	
最小値～最大値	23-82	25-89		24-84	24-81	
$\%FEV_1$(カテゴリー別)[b]			0.687			1.000
50%未満	50(45.9)	56(49.1)		72(48.3)	72(48.6)	
50%以上	59(54.1)	58(50.9)		77(51.7)	76(51.4)	
rhDNase療法[b]			0.888			0.605
なし	37(33.9)	40(35.1)		44(29.5)	39(26.4)	
あり	72(66.1)	74(64.9)		105(70.5)	109(73.6)	
喀痰産生[b]			0.876			0.099
なし	11(10.1)	17(14.9)		12(8.1)	21(14.2)	
あり	98(89.9)	97(85.1)		137(91.9)	127(85.8)	
トブラマイシンに対するMIC(カテゴリー別)[b]			0.557			0.754
8μg/mL未満	95(87.2)	100(87.7)		123(82.6)	125(84.5)	
8μg/mL以上	14(12.8)	14(12.5)		26(17.4)	23(15.5)	

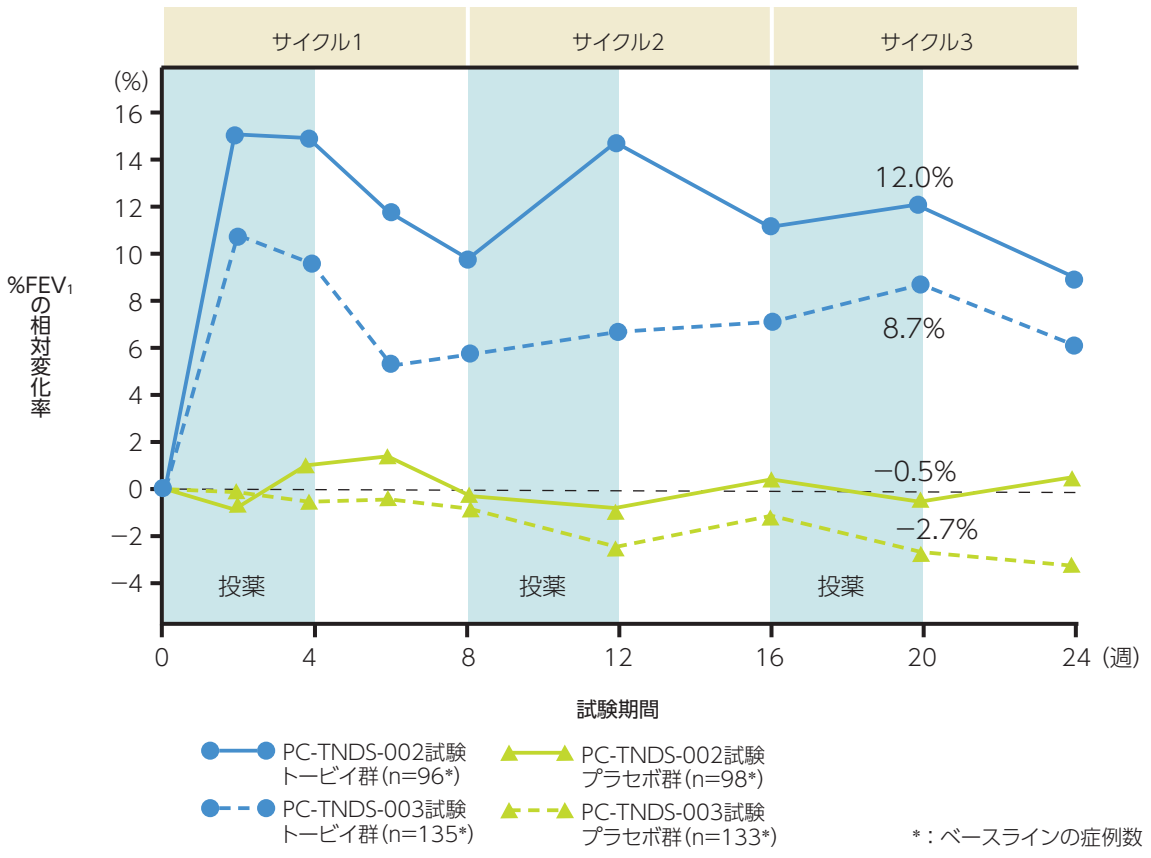
a：性別、人種(白人及びそれ以外)、$\%FEV_1$(カテゴリー別)、rhDNase療法、喀痰産生及びトブラマイシンのMIC(カテゴリー別)についてはFisherの正確検定、年齢(カテゴリー別)についてはCochran-Mantel-Haenszel検定を用いた。
b：例数(%)
c：アジア人及び太平洋諸島民を含む。
d：米国インディアン及びアラスカ先住民を含む。

(3)%FEV$_1$の相対変化率

主要評価項目

PC-TNDS-002試験及びPC-TNDS-003試験における投与開始20週目の%FEV$_1$のベースラインに対する相対変化率は、それぞれ、トービイ群で12.0%及び8.7%、プラセボ群で−0.5%及び−2.7%であり、トービイ群で呼吸機能の改善が検証された(それぞれ分散分析：$p<0.001$)。

%FEV$_1$のベースラインに対する相対変化率

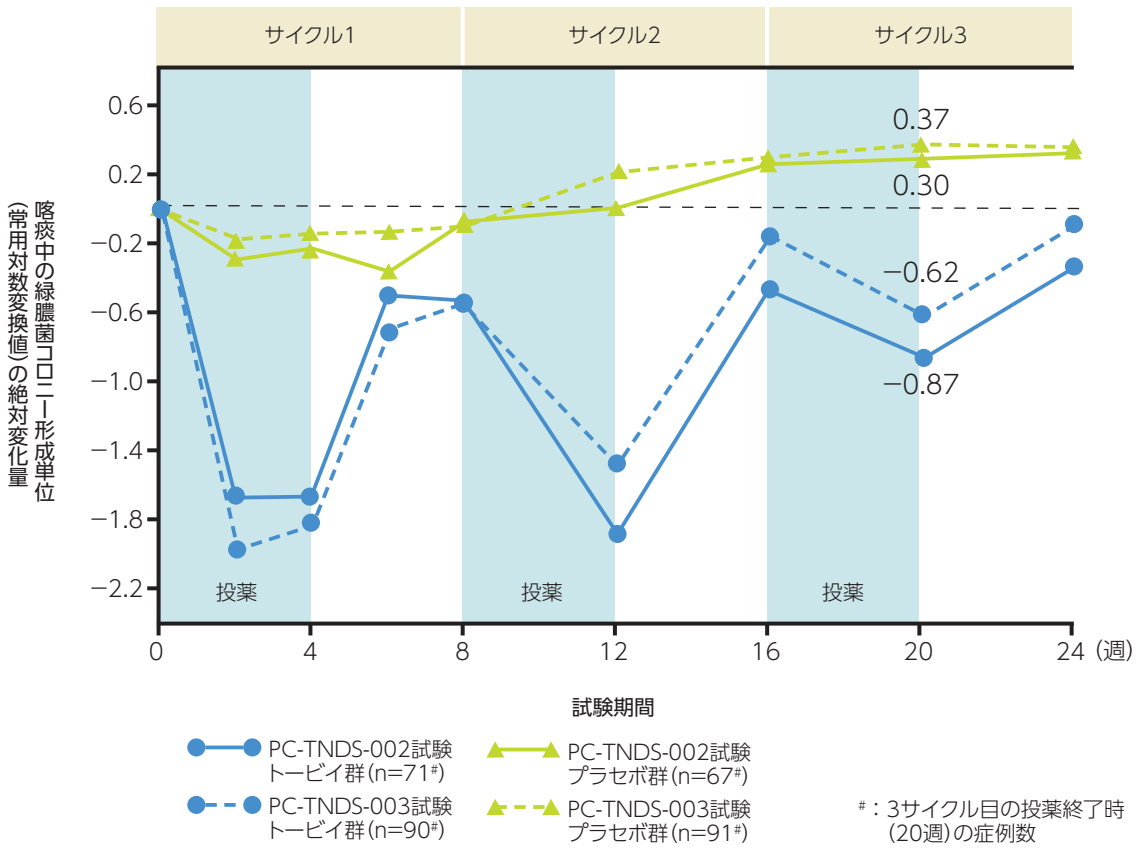


(4)喀痰中緑膿菌コロニー形成単位のベースラインからの絶対変化量

主要評価項目

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(CFU)の常用対数変換値(Log_{10}CFU)は、トービイ群では投与前値からPC-TNDS-002試験で−0.87、PC-TNDS-003試験で−0.62と減少したのに対し、プラセボ群ではPC-TNDS-002試験では0.30、PC-TNDS-003試験では0.37と増加を示しており、トービイ群でCFUの減少が検証された(それぞれ分散分析：$p<0.001$)。

喀痰中緑膿菌コロニー形成単位のベースラインからの絶対変化量

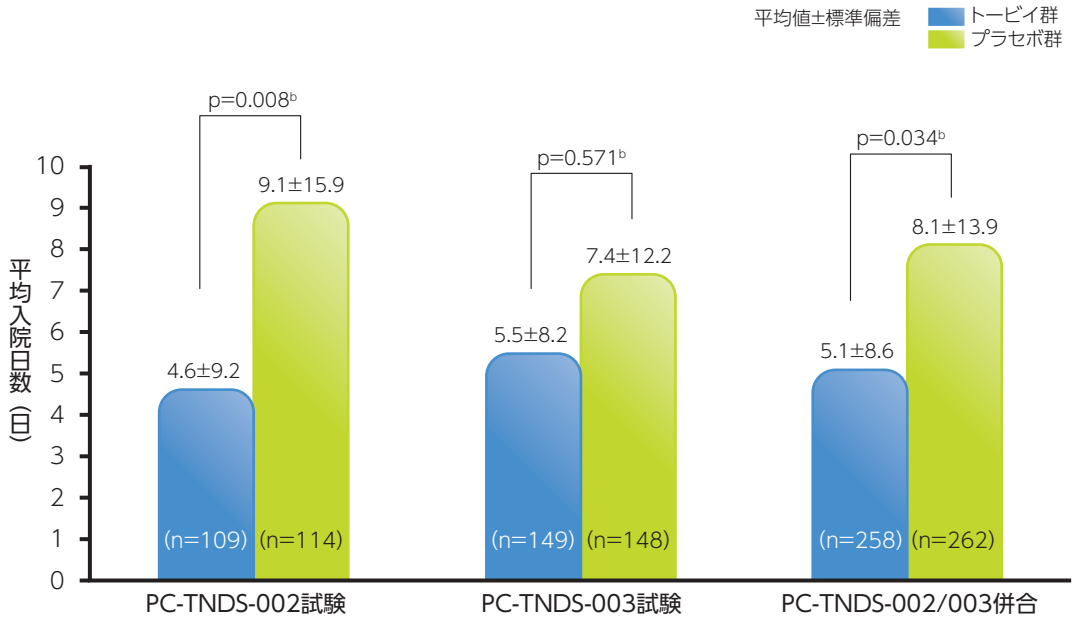


(5)試験期間中の平均入院日数

副次評価項目

PC-TNDS-002/003試験併合集団での試験期間中の平均入院日数は、トービイ群で5.1日、プラセボ群で8.1日であり、入院日数の分布に有意な差が認められた(Wilcoxon順位和検定：p=0.034)。

試験期間中の平均入院日数[a]



	PC-TNDS-002試験		PC-TNDS-003試験		PC-TNDS-002/003併合	
入院被験者数	31	51	64	66	95	117
入院日数						
75%値	6.0	15.0	10.0	10.0	9.0	12.0
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
25%値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

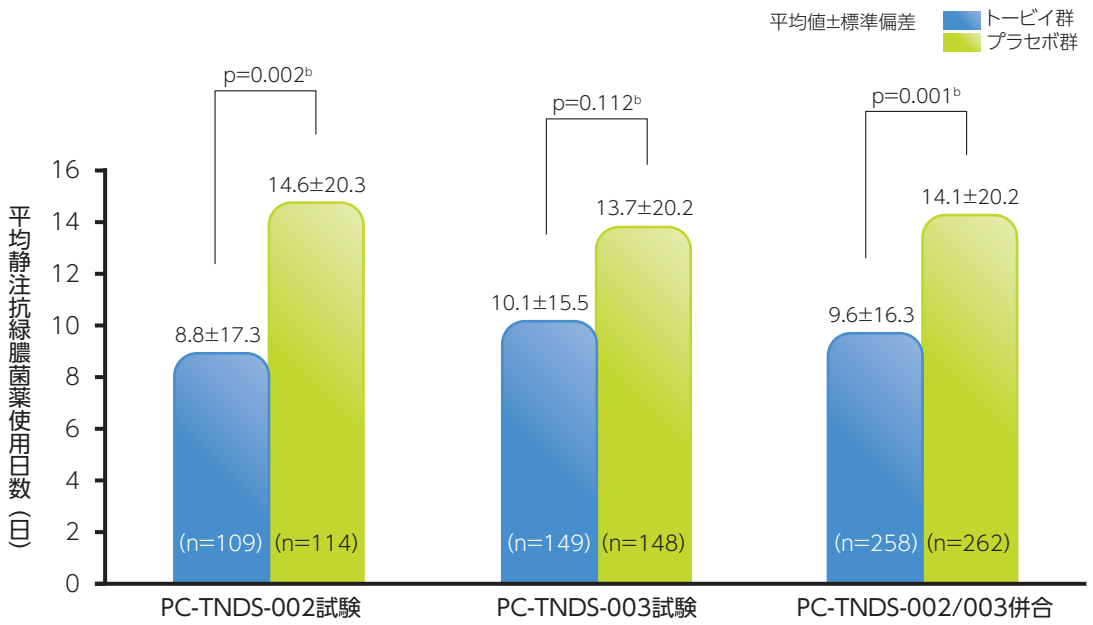
a：治験開始後に入院した日数。入院しなかった被験者の入院日数は0日とした。　b：Wilcoxon順位和検定

(6)追加の抗菌薬の全身投与を要した平均日数

副次評価項目

PC-TNDS-002/003試験併合集団での試験期間中に追加の抗菌薬の全身投与を要した平均日数は、プラセボ群が14.1日であったのに対し、トービイ群は9.6日と有意に短かった(Wilcoxon順位和検定：p=0.001)。

追加の抗菌薬の全身投与を要した平均日数[a]



	PC-TNDS-002試験		PC-TNDS-003試験		PC-TNDS-002/003併合	
静注抗緑膿菌薬使用例数	36	61	64	74	100	135
静注抗緑膿菌薬使用日数						
75%値	14.0	22.0	16.0	22.5	15.0	22.0
中央値	0.0	10.0	0.0	4.0	0.0	5.5
25%値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

a：治験開始後に静注抗緑膿菌薬を使用した日数。使用しなかった被験者の日数は0日とした。　b：Wilcoxon順位和検定

(7)PC-TNDS-002/003試験における副作用

副作用は、トービイ群で258例中121例(46.9%)、プラセボ群で262例中125例(47.7%)に発現した。

治験薬との関連を否定できない有害事象(副作用)(トービイ群の発現率が1%以上)

	トービイ群			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	(%)
感染症および寄生虫症						
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
代謝および栄養障害						
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
耳および迷路障害						
耳鳴	10	3	1.2	0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
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
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	4	3	1.2	0	0	0.0
筋肉痛	3	3	1.2	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態						
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

死亡及びその他の重篤な有害事象

- 死亡

本試験においてトービイ群では死亡は報告されなかった。プラセボ群では4例が下気道感染及び膵嚢胞線維症に起因する呼吸不全で死亡したが、治験薬との因果関係は否定された。

・重篤な有害事象

重篤な有害事象はPC-TNDS-002試験ではトービイ群29.4%(32/109例)、プラセボ群45.6%(52/114例)に認められ、主な重篤な事象(発現率15%以上)はトービイ群では咳嗽21.1%(23/109例)、プラセボ群では咳嗽29.8%(34/114例)、喀痰増加18.4%(21/114例)、呼吸困難16.7%(19/114例)であった。PC-TNDS-003試験ではトービイ群43.0%(64/149例)、プラセボ群46.6%(69/148例)に認められ、主な重篤な事象(発現率15%以上)はトービイ群では咳嗽20.8%(31/149例)、プラセボ群では咳嗽29.1%(43/148例)、呼吸困難25.0%(37/148例)、喀痰増加19.6%(29/148例)であった。

投与中止にいたった有害事象

投与中止にいたった有害事象はトービイ群では咳嗽及び息切れ、咳嗽(中等度～高度)、肺炎及び胸水(PC-TNDS-002試験)、味覚異常、呼吸器症状及びウイルス感染、投与による悪化、嚥下困難及び喀血、喘息増悪の頻度増加、気道攣縮、嘔吐及び空吐き(PC-TNDS-003試験)が各1例、プラセボ群では症状悪化、膵嚢胞線維症による急性呼吸不全、持続性乾性咳嗽、胸部絞扼感、急性気管支痙攣、喀血、感染の増加、臨床状態の悪化(PC-TNDS-002試験)、肺機能30%低下、咳嗽及び息切れの増加、状態悪化、呼吸困難、状態改善せず、喀血及び気管支拡張症/膿瘍、呼吸器症状の悪化、再入院が必要となる状態悪化、急性インフルエンザ様疾患、呼吸不全に続発したもの(PC-TNDS-003試験)が各1例に認められた。

2. 日本人における臨床使用例

国内においてトービイを使用した日本人の嚢胞性線維症患者1例にトービイの使用経験があり、担当医師は感染増悪の抑制及び呼吸機能の悪化阻止に本剤が有効であることを示唆すると評価している。

3. 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

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2μg/mL以下に低下するまで本剤の投与を中止すること。

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2μg/mL以下に低下するまで本剤の投与を中止すること。

(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	

1. 吸収(外国人データ)

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ことから、トービイ300mgを噴霧吸入投与したときのトブラマイシンの全身曝露は、肺に到達したトブラマイシンの経肺吸収に由来すると考えられる[3)]。トービイ300mg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[4)]。

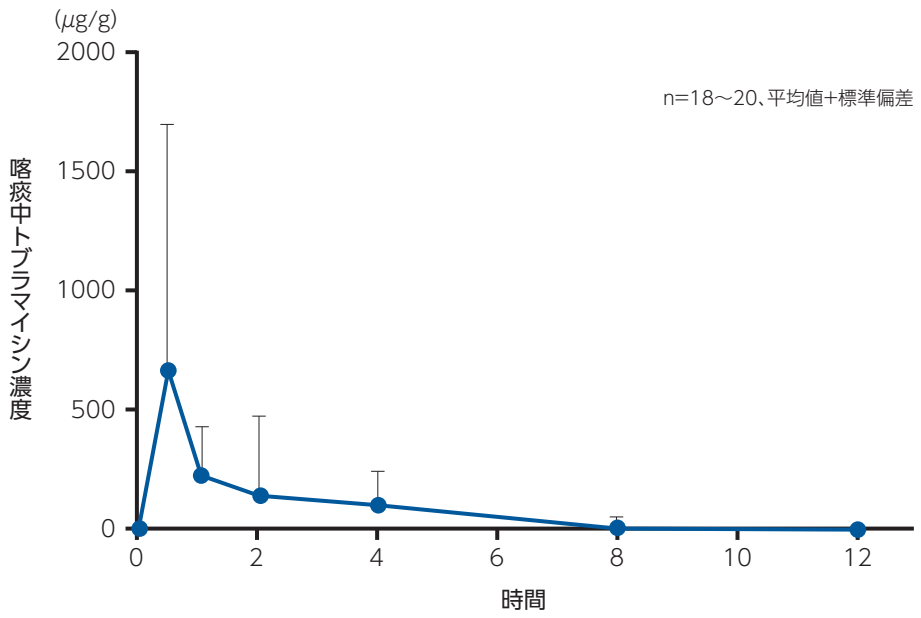
(1)喀痰中濃度

1)単回投与(外国人データ)[5)]

5)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)

嚢胞性線維症患者20例(7～50歳)にトービイ300mgを単回噴霧吸入投与したときの喀痰中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



単回噴霧吸入投与時の喀痰中薬物動態パラメータ

C_{max}(μg/g)	T_{max}(h)	$AUC_{0\text{-}12h}$(μg·h/g)	AUC_{inf}(μg·h/g)	$T_{1/2}$(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)

対象:嚢胞性線維症患者20例

方法:PARI LCプラスネブライザー及びコンプレッサーを用いてトービイ300mgを単回噴霧吸入投与したときの喀痰中トブラマイシンの薬物動態を検討した。

2）反復投与（外国人データ）[1,2)]

1）社内資料（承認時参考資料［評価された資料］）：外国人嚢胞性線維症患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験1：PC-TNDS-002）（承認年月日：2012.9.28、CTD2.7.6.4.1.1）
2）社内資料（承認時参考資料［評価された資料］）：外国人嚢胞性線維症患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験2：PC-TNDS-003）（承認年月日：2012.9.28、CTD2.7.6.4.1.2）

嚢胞性線維症患者（6～63歳）にトービイ300mg1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（0週）10分及び最終吸入投与後（20週）10分の喀痰中トブラマイシン濃度の平均値はそれぞれ1237μg/g（範囲：35～7414μg/g）及び1154μg/g［範囲：定量下限値（20μg/g）未満～8085μg/g］であった。

反復噴霧吸入投与時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（μg/g）	
	初回投与後（0週）	最終投与後（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	定量下限値未満*～8085
検体を採取した患者数（%）	240/258（93）	201/232（87）

定量下限値：20μg/g　*：検体の採取ミスが考えられる

対象：嚢胞性線維症患者（PC-TNDS-002試験：223例、PC-TNDS-003試験：297例）
方法：PARI LCプラスネブライザー及びコンプレッサーを用いてトービイ300mg又はプラセボを1日2回、4週間反復吸入投与後、4週間休薬し、これを1サイクルとして計3サイクル投与したときの喀痰中トブラマイシンの薬物動態を検討した。

【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。

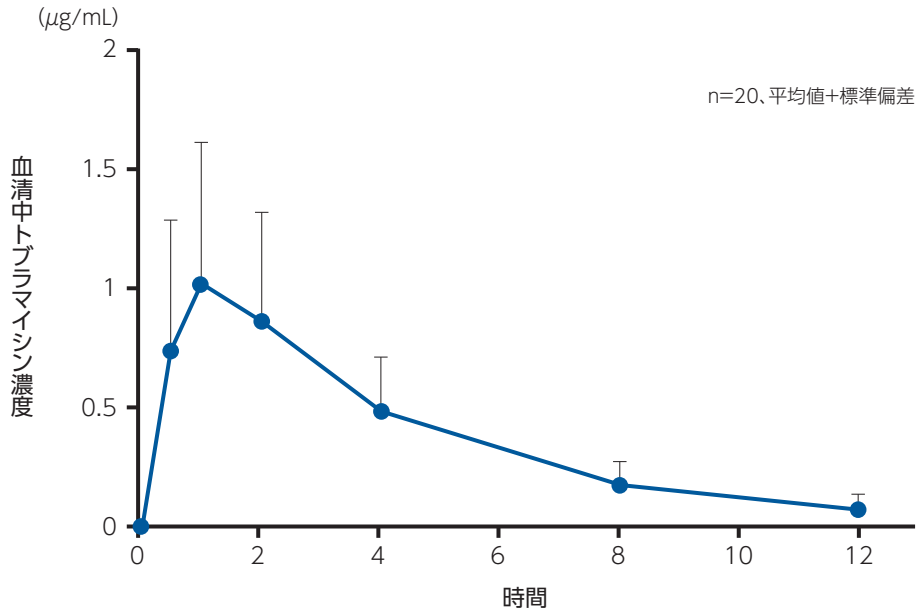
(2)血清中濃度

1)単回投与(外国人データ)[5,6)]

5)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)
6)Geller DE, et al. Pediatr Pulmonol, 42(4), 307-313, 2007

嚢胞性線維症患者20例(7～50歳)にトービイ300mgを単回噴霧吸入投与したときの血清中トブラマイシンは、投与開始後1時間で最高濃度を示した。血清中トブラマイシンの平均消失半減期は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推移



単回噴霧吸入投与時の血清中薬物動態パラメータ

C_{max}(μg/mL)	T_{max}(h)	$AUC_{0\text{-}12h}$(μg·h/mL)	AUC_{inf}(μg·h/mL)	$T_{1/2}$(h)
1.04±0.58	1(0.5～2)※	4.8±2.5	5.3±2.6	3.0±0.8

n=20、平均値±標準偏差　※：中央値(最小値～最大値)

対象：嚢胞性線維症患者20例
方法：PARI LCプラスネブライザー及びコンプレッサーを用いてトービイ300mgを単回噴霧吸入投与したときの血清中トブラマイシンの薬物動態を検討した。

2）反復投与（外国人データ）[1,2]

1）社内資料（承認時参考資料［評価された資料］）：外国人嚢胞性線維症患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験1：PC-TNDS-002）（承認年月日：2012.9.28、CTD2.7.6.4.1.1）
2）社内資料（承認時参考資料［評価された資料］）：外国人嚢胞性線維症患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験2：PC-TNDS-003）（承認年月日：2012.9.28、CTD2.7.6.4.1.2）

嚢胞性線維症患者（6～63歳）にトービイ300mg1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（0週）1時間及び最終吸入投与後（20週）1時間の血清中トブラマイシン濃度の平均値はそれぞれ0.95μg/mL［範囲：定量下限値（0.18μg/mL）未満～3.62μg/mL］及び1.05μg/mL（範囲：定量下限値未満～3.41μg/mL）であった。

反復噴霧吸入投与時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（μg/mL）	
	初回投与後（0週）	最終投与後（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	定量下限値未満～3.62	定量下限値未満～3.41
検体を採取した患者数（%）	257/258（100）	222/232（96）

定量下限値：0.18μg/mL

対象：嚢胞性線維症患者（PC-TNDS-002試験：223例、PC-TNDS-003試験：297例）
方法：PARI LCプラスネブライザー及びコンプレッサーを用いてトービイ300mg又はプラセボを1日2回、4週間反復吸入投与後、4週間休薬し、これを1サイクルとして計3サイクル投与したときの血清中トブラマイシンの薬物動態を検討した。

2. 分布（外国人データ）

トービイ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[4]。
トブラマイシンは、*in vitro*では血清蛋白とほとんど結合しない[7]。

3. 代謝

トブラマイシンは代謝を受けない[8]。

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[3,9]。

【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。

1. 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[10]、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が、その作用は殺菌的である[11]。
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[3]。

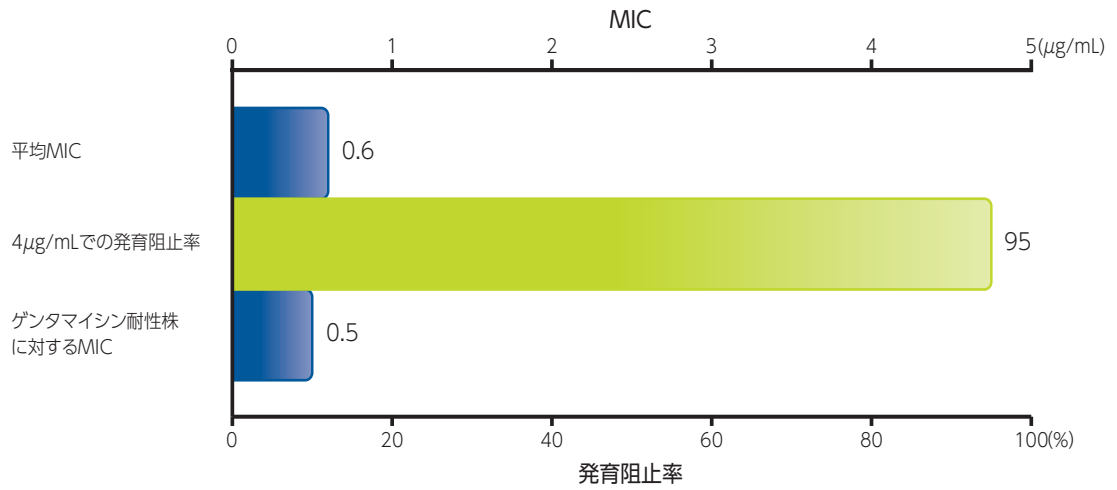
2. 薬効薬理

(1)*in vitro*抗菌活性

1)抗菌スペクトル(*in vitro*)[3]

外国の様々な臨床試料から分離された緑膿菌株を用いて緑膿菌に対するトブラマイシンの*in vitro*抗菌活性を評価した。
トブラマイシンは、ゲンタマイシン耐性緑膿菌株に対しても強い抗菌活性を示した。

臨床分離された緑膿菌に対するトブラマイシンの*in vitro*抗菌活性



MIC(minimum inhibitory concentration、最小発育阻止濃度)

試験方法：緑膿菌に対するトブラマイシンの*in vitro*抗菌活性を寒天平板希釈法又は液体希釈法により評価した。

2)緑膿菌国内臨床株に対する抗菌活性(*in vitro*)[12)]

国内の種々の臨床試料から分離された緑膿菌(106株)に対するトブラマイシンの抗菌活性を評価した。トブラマイシンは緑膿菌株に対して強い抗菌活性を示した。

国内で分離された日本人由来緑膿菌106株に対する各種抗生物質の*in vitro*抗菌活性

抗生物質	MIC(μg/mL)		
	範囲	MIC_{50}	MIC_{90}
トブラマイシン	**0.25～>64**	**1**	**4**
ピペラシリン	1～>64	8	>64
セフタジジム	0.5～>64	2	16
セフピロム	0.5～>64	8	64
セフォゾプラン	0.25～>64	2	16
セフェピム	0.5～>64	4	16
スルバクタム/セフォペラゾン	1～>64	8	32
ドリペネム	≦0.063～>64	0.25	4
メロペネム	≦0.063～>64	1	8
イミペネム	0.5～>64	2	32
パニペネム	0.5～>64	8	32
ビアペネム	0.125～>64	1	16
アズトレオナム	0.25～>64	8	32
アミカシン	0.5～>64	4	16
シプロフロキサシン	≦0.063～>64	0.25	4
ミノサイクリン	2～>64	64	>64
ホスホマイシン	4～>64	64	>64

MIC(minimum inhibitory concentration、最小発育阻止濃度)

トブラマイシンに対する緑膿菌国内臨床分離株の耐性菌出現率は8.5%と低かった。

緑膿菌国内臨床分離株の耐性菌出現率

抗生物質	ブレイクポイント(μg/mL)[a)]	耐性株数(n)	耐性菌出現率(%)[b)]
トブラマイシン	**≧16**	**9**	**8.5**
ピペラシリン	≧64	17	16.0
セフタジジム	≧32	9	8.5
セフピロム	≧32	16	15.1
スルバクタム/セフォペラゾン	≧64	9	8.5
イミペネム	≧16	26	24.5
アズトレオナム	≧32	22	20.8
アミカシン	≧64	4	3.8
シプロフロキサシン	≧4	14	13.2

a)CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute、臨床・検査標準協会)で設定したブレイクポイント
b)2006年に国内で分離された緑膿菌(106株)に対する耐性菌出現率

試験方法：薬剤感受性試験は、CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute、臨床・検査標準協会)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。

(2)*in vivo*抗菌活性

1)緑膿菌急性肺感染モルモットに対する抗菌活性(モルモット)[13)]

急性肺感染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評価した。各投与群の肺内生菌数は、生理食塩液投与群が37×10^3CFU/mL、カルベニシリン投与群4.2×10^3CFU/mL、ゲンタマイシン投与群2.3×10^3CFU/mLであったのに対し、トブラマイシン投与群は1.1×10^3CFU/mLであり、強力な抗菌活性を有することが示された。

緑膿菌急性肺感染モルモットにおける肺内生菌数

処置	接種菌数		p値 (Student の t 検定)
	5×10^6 a)	2×10^8 b)	
生理食塩液	37 ±13	1495±324	–
カルベニシリン	4.2± 1.4	269± 61	0.01[c)]
ゲンタマイシン	2.3± 0.6	72± 32	0.02[d)]
トブラマイシン	**1.1± 0.3**	**13± 3**	**0.08[e)]**

a) 肺内生菌数は、肺ホモジネート液中の平均CFU(×10^3/mL)±標準誤差(n=4)で示した。
b) 肺内生菌数は、肺ホモジネート液中の平均CFU(×10^3/mL)±標準誤差(n=6)で示した。
c) vs 生理食塩液、d) vs カルベニシリン、e) vs ゲンタマイシン

試験方法：モルモット気管支内に緑膿菌P-4株(5×10^6CFU又は2×10^8CFU)を接種し、肺感染症モデルを作製後、直ちに生理食塩液(0.6mL/body/日、1日3回)、トブラマイシン(5mg/kg/日、1日3回)、ゲンタマイシン(5mg/kg/日、1日3回)又はカルベニシリン(500mg/kg/日、1日1回)を単回筋肉内投与した。投与3時間後に摘出した右肺から肺ホモジネート液を調製し、寒天平板希釈法にて肺ホモジネート液中の生菌数を測定した。

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、トブラマイシン投与群では54.7時間、ゲンタマイシン投与群では32.2時間を示し、両アミノグリコシド系抗生物質の投与により生存時間は延長し、トブラマイシン投与群はゲンタマイシン投与群に比べ有意に延長した(Studentのt検定：$p<0.05$)。

緑膿菌急性肺感染モルモットの生存率及び平均生存時間

処置	生存個体数/感染個体数	生存率(%)	平均生存時間(h)[a)]
生理食塩液	0/13	0	2.68±0.2
*β*ラクタム系抗生物質 カルベニシリン	0/11	0	3.23±0.3
アミノグリコシド系抗生物質(合計)	19/36	53	43.4±7
ゲンタマイシン	7/18	39	32.2±9
トブラマイシン	**12/18**	**67**	**54.7±9[b)]**

a) 生存時間の最大値を72時間とした。
b) $p<0.05$：vs ゲンタマイシン(Student の t 検定)

平均値±標準誤差

試験方法：モルモット気管支内に緑膿菌P-4株1×10^8CFUを接種し、肺感染症モデルを作製後、直ちに生理食塩液(0.6mL/body/日、1日3回)、トブラマイシン(5mg/kg/日、1日3回)、ゲンタマイシン(5mg/kg/日、1日3回)又はカルベニシリン(500mg/kg/日、1日1回)を反復筋肉内投与(投与は初回から最大72時間まで)した。

2）緑膿菌急性肺感染モルモットの炎症性病変に対する軽減作用（モルモット）[14)]

急性肺感染モルモットに対するトブラマイシンの*in vivo*抗菌活性を病理組織学的に評価した。

トブラマイシンは、緑膿菌急性肺感染モルモットモデルにおける肺及び気管支部位の炎症性病変を軽減した。

緑膿菌急性肺感染モルモットでみられる肺及び気管支部位の病理組織学的変化に対するトブラマイシンの軽減作用

実験群	非感染モルモット	感染モルモット
生理食塩液吸入投与群	1.0±0.6 （n=5）	11.4±0.5 （n=5）
トブラマイシン吸入投与群	**1.4±0.8 （n=5）**	**6.6±2.4 （n=8）**

平均値±標準偏差

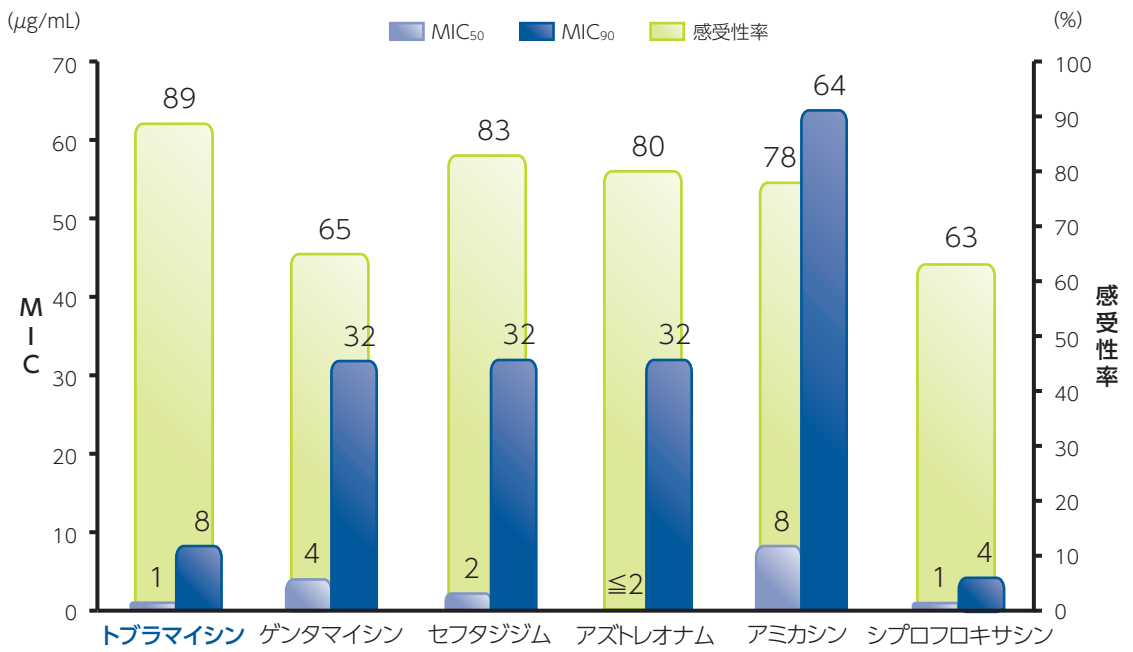
試験方法：モルモット気管支内に緑膿菌（serotype 3）1×10^{8}CFUを接種し、肺感染症モデルを作製した。トブラマイシンは、700μg/body/日の用量を1日3回に分け1回につき10分間ネブライザーを用いて吸入投与した。評価の指標として、肺及び気管にみられた4つの所見（出血、毛細血管うっ血、炎症病巣の数及び炎症の程度）をスコア化（0=異常なし、1=軽度、2=中等度、3=重度）し、その合計スコア（最小値～最大値：0～12）を算出した。

(3)外国嚢胞性線維症患者由来の緑膿菌臨床株に対する抗菌活性(*in vitro*)[15)]

外国第Ⅲ相臨床試験の嚢胞性線維症患者508例から分離した緑膿菌(1240株)に対するトブラマイシンの抗菌活性を評価した。

トブラマイシンは外国臨床分離株に対して、国内臨床分離株と同程度の抗菌活性を示した。

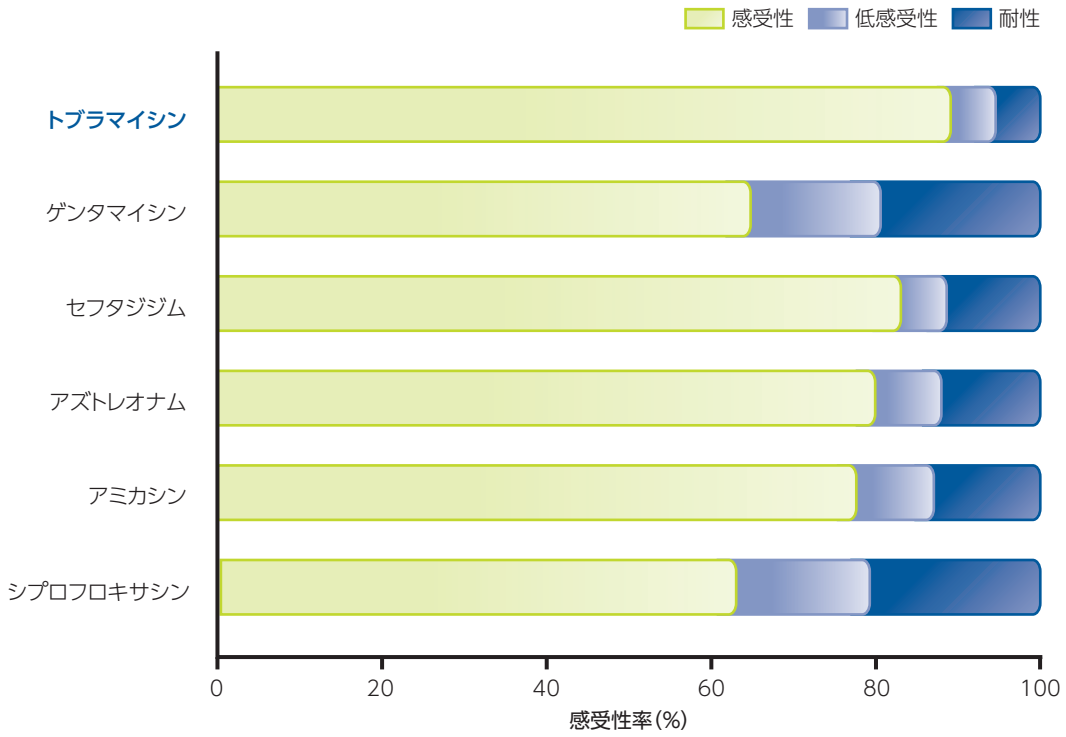
外国嚢胞性線維症患者由来の緑膿菌臨床分離株に対する各種抗生物質の*in vitro*抗菌活性



MIC(minimum inhibitory concentration、最小発育阻止濃度)

トブラマイシンに対する外国臨床分離株の耐性菌出現率は国内臨床分離株と同程度であった。

外国嚢胞性線維症患者由来の緑膿菌臨床分離株の薬剤感受性



CLSIに基づき以下の3つのカテゴリーに分類し緑膿菌分離株の各抗生物質に対する感受性を評価した。
感受性：MIC≦4μg/mL　低感受性：MIC=8μg/mL　耐性：MIC≧16μg/mL

試験方法：感受性率(%)はCLSIで定めたブレイクポイントを基に算出した。
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。

(4)緑膿菌形成バイオフィルムに対する作用(*in vitro*)[16)]

薬剤透過性を低下させ、抗生物質の薬効を減弱させる原因となる緑膿菌形成バイオフィルムに対するトブラマイシンの作用について、嚢胞性線維症気道上皮(CFBE)細胞培養系を用いて検討した。
トブラマイシンはCFBE細胞上での緑膿菌によるバイオフィルム形成を阻止し、さらに緑膿菌のCFBE細胞に対する毒性を抑制した。

1. 安全性薬理試験

(1)中枢神経系及び心血管系

該当資料なし

(2)呼吸器系(ラット)[17)]

ラットに2.9～30.5mg/kg/日(雄：2.9、7.9及び24.5mg/kg/日、雌：3.3、9.7及び30.5mg/kg/日)の用量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。

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(ラット、モルモット)[18)]

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ヵ月間投与 +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

[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、肺で肺胞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胞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、肺重量の増加は肺胞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胞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。

［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

＜遺伝毒性試験(*in vitro*、マウス)＞[19)]

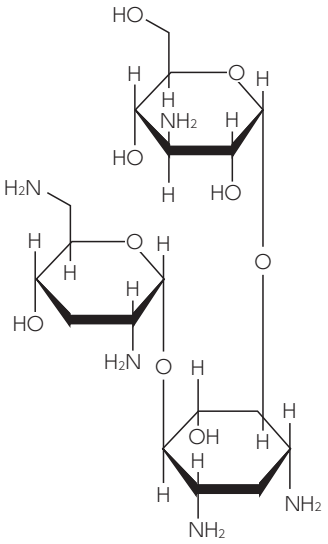
ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫L5178Y細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた腹腔内投与による小核試験において、遺伝毒性は認められなかった。

＜がん原性試験(ラット)＞[20)]

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。

Ⅷ 有効成分に関する理化学的知見

化学構造式：



一般的名称：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：$C_{18}H_{37}N_5O_9$
分　子　量：467.51
性　　状：白色～微黄白色の粉末である。
水に極めて溶けやすく、ホルムアミドに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくい。吸湿性である。

Ⅸ 製剤学的事項

1. 製剤の各種条件下における安定性[21)]

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ヵ月	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ヵ月	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

測定項目：性状、類縁物質、pH、エンドトキシン、無菌、含量など

X 取扱い上の注意

1. 規　制　区　分：劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
2. 貯　　法：2～8℃に保存
3. 有　効　期　間：3年
4. 取扱い上の注意

(1)室温で28日間を超えて保存しないこと。
(2)未使用のアンプルは、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。

XI 包装

トービイ®吸入液300mg：5mL×14管（アルミ袋）

XII 関連情報

承　認　番　号：22400AMX01384
承　認　年　月　日：2012年9月28日
国際誕生年月：1997年12月
薬価基準収載年月：2012年11月22日
販売開始年月：2013年1月9日
再審査期間満了年月：2018年9月（6年）

本資材は「医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領」に則り作成しています。

XIII 主要文献

1）社内資料（承認時参考資料［評価された資料］）：外国人嚢胞性線維症患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験1：PC-TNDS-002）（承認年月日：2012.9.28、CTD2.7.6.4.1.1）
2）社内資料（承認時参考資料［評価された資料］）：外国人嚢胞性線維症患者を対象とした第Ⅲ相試験（試験2：PC-TNDS-003）（承認年月日：2012.9.28、CTD2.7.6.4.1.2）
3）Neu HC. J Infect Dis, 134 (Suppl), S3-S19, 1976
4）Geller DE, et al. Chest, 122(1), 219-226, 2002
5）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）
6）Geller DE, et al. Pediatr Pulmonol, 42(4), 307-313, 2007
7）Gordon RC, et al. Antimicrob Agents Chemother, 2(3), 214-216, 1972
8）石山俊次 ほか Chemotherapy, 23(3), 1151-1168, 1975
9）山作房之輔 ほか Jpn J Antibiot, 34(11), 1429-1435, 1981
10）Goffic FL, et al. J Antibiot, 32(12), 1288-1292, 1979
11）Trevor AJ, et al. ガッツング・コア薬理学 原書7版 丸善株式会社, 383-385, 2006
12）吉田勇 ほか Jpn J Antibiot, 63(6), 457-479, 2010
13）Pennington JE, et al. J Infect Dis, 140(6), 881-889, 1979
14）Makhoul IR, et al. J Infect Dis, 168(5), 1296-1299, 1993
15）Cheer SM, et al. Drugs, 63(22), 2501-2520, 2003
16）Anderson GG, et al. Infect Immun, 76(4), 1423-1433, 2008
17）社内資料：安全性薬理試験
18）社内資料：反復投与毒性試験
19）社内資料：遺伝毒性試験
20）社内資料：がん原性試験
21）社内資料：製剤の各種条件下における安定性

XIV 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

製造販売元
ヴィアトリス製薬株式会社

お問い合わせ先
ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-419-043

トービイ®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。
◎トービ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、トービ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。

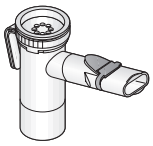
保管上の注意

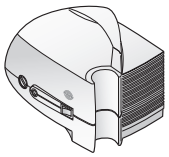
◎冷蔵庫（2～8℃）で保管してください。
◎未使用のアンプルは、光を避けるため、必ずアルミ袋に保管してください。
◎小さなお子様の手の届かない所に保管してください。
◎薬液ににごりや異物がある場合は使用しないでください。
◎室温（25℃以下）で28日以上保管したものやアンプルに印字された使用期限が過ぎたものは使用しないでください。

使用方法

1.吸入に必要なもの

トービイ®吸入液300mg


PARI LCプラスネブライザー


コンプレッサー

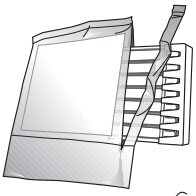
送気ホース

鼻クリップ（任意）

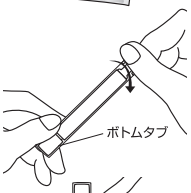
2.吸入の準備

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。

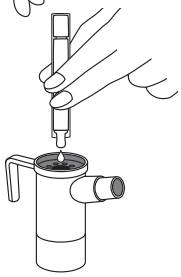


3 アンプルの上部をねじり切って開封します。
薬液がこぼれる可能性があるためアンプルを強く押さないように注意してください。



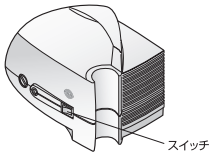
4 ネブライザーにアンプル内の薬液を全て搾り出します。
ネブライザーの取扱説明書に従いご使用ください。

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いご使用ください。

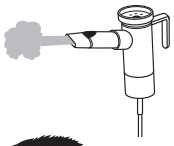


3.吸入方法

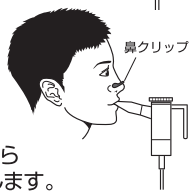
1 コンプレッサーのスイッチを入れ、マウスピースから霧状の薬液が出ていることをしっかり確認します。
霧状の薬液が出てこない場合は、接続やコンプレッサーの作動を確認してください。



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いご使用ください。



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。

トービイ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。

ヴィアトリス製薬株式会社

V001

TOBI®™

製造販売元
ヴィアトリス製薬株式会社

お問い合わせ先
ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-419-043

2022年12月作成
TOB65L001B