

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 2018 (2019年更新版) に準拠して作成

眼科用抗生物質製剤
トブラマイシン点眼液**トブラシン[®]点眼液0.3%**
Tobracin[®] Ophthalmic Solution 0.3%

| | |
|-----------------------------|---|
| 剤形 | 水性点眼剤 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意－医師等の処方箋により使用すること |
| 規格・含量 | 1mL中 日局トブラマイシン 3mg(力価)含有 |
| 一般名 | 和名:トブラマイシン(JAN) 洋名:Tobramycin(JAN,INN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日 | 製造販売承認年月日:2007年9月14日 薬価基準収載年月日:2007年12月21日 販売開始年月日:1982年1月18日 |
| 製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元:日東メディック株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 日東メディック株式会社 おくすり相談窓口 TEL:03-3523-0345 FAX:03-6264-4086 医療関係者向けホームページ https://www.nittomedic.co.jp/info/ |

本IFは2023年1月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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

IFを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いただきたい。IFは日

病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

| | | | |
|----------------------|----|--------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 8. トランスポーターに関する情報 | 17 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 9. 透析等による除去率 | 17 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | 10. 特定の背景を有する患者 | 17 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 | 11. その他 | 17 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 | VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 | 18 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | 1. 警告内容とその理由 | 18 |
| 6. RMP の概要 | 2 | 2. 禁忌内容とその理由 | 18 |
| II. 名称に関する項目 | 3 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 18 |
| 1. 販売名 | 3 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 18 |
| 2. 一般名 | 3 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 18 |
| 3. 構造式又は示性式 | 3 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 18 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | 7. 相互作用 | 18 |
| 5. 化学名(命名法)又は本質 | 3 | 8. 副作用 | 18 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 20 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 10. 過量投与 | 20 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 11. 適用上の注意 | 20 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | 12. その他の注意 | 20 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 5 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 21 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 1. 薬理試験 | 21 |
| 1. 剤形 | 6 | 2. 毒性試験 | 22 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | X. 管理的事項に関する項目 | 24 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 6 | 1. 規制区分 | 24 |
| 4. 力価 | 6 | 2. 有効期間 | 24 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 6 | 3. 包装状態での貯法 | 24 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 | 4. 取扱い上の注意 | 24 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 7 | 5. 患者向け資料 | 24 |
| 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 7 | 6. 同一成分・同効薬 | 24 |
| 9. 溶出性 | 8 | 7. 国際誕生年月日 | 24 |
| 10. 容器・包装 | 8 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 24 |
| 11. 別途提供される資料類 | 8 | 9. 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 | 24 |
| 12. その他 | 8 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 24 |
| V. 治療に関する項目 | 9 | 11. 再審査期間 | 25 |
| 1. 効能又は効果 | 9 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 25 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 9 | 13. 各種コード | 25 |
| 3. 用法及び用量 | 9 | 14. 保険給付上の注意 | 25 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 9 | XI. 文献 | 26 |
| 5. 臨床成績 | 9 | 1. 引用文献 | 26 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 11 | 2. その他の参考文献 | 26 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 11 | XII. 参考資料 | 27 |
| 2. 薬理作用 | 11 | 1. 主な外国での発売状況 | 27 |
| 7. 薬物動態に関する項目 | 15 | 2. 海外における臨床支援情報 | 27 |
| 1. 血中濃度の推移 | 15 | XIII. 備考 | 28 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 15 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 28 |
| 3. 母集団(ポピュレーション)解析 | 15 | 2. その他の関連資料 | 28 |
| 4. 吸収 | 15 | | |
| 5. 分布 | 15 | | |
| 6. 代謝 | 17 | | |
| 7. 排泄 | 17 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トブラシン点眼薬はアメリカのインディアナ州で *Streptomyces tenebrarius* の培養液から単離されたアミノグリコシド系抗生物質トブラマイシンの眼科用製剤である。トブラマイシンは、ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に緑膿菌に対しては抗菌力を示すことから、注射剤として市販され、有効性が認められている。一方、眼感染症の治療において、薬剤が有効な治療効果を発揮するためには、投与された薬剤が感染部組織へ有効濃度に達するように移行することが必要であるが、角膜組織や前房水は無血管組織であるため、注射剤などの全身投与によっては薬剤の移行が不良であり、全身投与によりこれらの組織で有効濃度を得るためには極度に高い血中濃度を必要とする。しかし、トブラマイシンを含めたアミノグリコシド系抗生物質では、高い血中濃度を得る目的で全身投与により大量に投与した場合、腎障害や第 8 脳神経障害などの重篤な副作用のおそれがある。

従って、アミノグリコシド系抗生物質については、感染部位に対して局所的に高濃度に薬剤を作用させることができ、かつ全身的な影響も少ないという利点を有した点眼剤の開発が望まれ、緑膿菌をはじめ、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対してすぐれた抗菌作用を有し、水溶液にて安定性の高いトブラシン点眼液として開発した。

本剤は、各種眼感染症の起炎菌として分離頻度の高いブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、緑膿菌、ヘモフィルス属、モラクセラ属等に強い抗菌作用を示し、その作用は殺菌的であり、本邦において、1976 年 11 月より臨床試験を開始した。

その結果、1 回 1～2 滴、1 日 4～5 回で、眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、角膜炎及び角膜潰瘍などに対して臨床効果を示すことが認められ、1981 年 12 月に製造承認を取得し、1982 年 1 月に発売した。

また、「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」(平成 16 年 6 月 2 日付 厚生労働省医薬食品局長通知薬食発 第 0602009 号)を受け、販売名を「トブラシン点眼液 0.3%」として 2007 年 9 月に承認を取得し、2008 年 2 月より発売した。

その後、販売承継を経て、2009 年 10 月より日東メディック株式会社にて製造販売している。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 眼感染症から分離される各種細菌に抗菌力を示し、耐性菌が少ない。
- (2) 涙液に近い pH7.4 で強い抗菌力を示す。
- (3) 承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は 256 例であり、有効率は 80.1%(205 例/256 例)で、眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、角膜炎で 69.4～100%、角膜潰瘍で 73.3%の有効率を示した。
- (4) 承認時における安全性評価対象例は 377 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 13 例(3.4%)に認められ、その主なものは結膜の充血・うっ血等のアレルギー症状、眼刺激症状であった。再審査終了時における安全性評価対象例 11747 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 163 例(1.39%)に認められ、その主なものは眼瞼の発赤・浮腫等のアレルギー症状、眼刺激症状であった。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 安定な水溶液で、用時溶解の必要がなく簡便に使用できる。
- (2) 無色～微黄色の無菌水性点眼剤である。
- (3) 5 分の 2 回転程度で開閉できる点眼容器である。

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル、参照先 |
|------------------------------|----|----------|
| RMP | 無 | — |
| 追加のリスク最小化活動として作成 されている資材 | 無 | — |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | — |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | — |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トブラシン®点眼液 0.3%

(2) 洋名

Tobracin® Ophthalmic Solution 0.3%

(3) 名称の由来

有効成分の一般名 Tobramycin に由来する

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

トブラマイシン(Tobramycin)

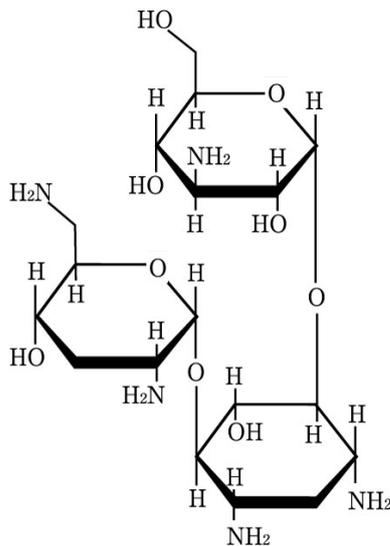
(2) 洋名(命名法)

Tobramycin (JAN, INN)

(3) ステム

アミノグリコシド系抗生物質:-mycin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{18}H_{37}N_5O_9$

分子量: 467.51

5. 化学名(命名法)又は本質

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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: TOB

治験成分記号: S-6441

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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。

| 溶媒 | 溶質 1g を溶かすに要する溶媒量(mL) | 日本薬局方による溶解性の用語 |
|-------|-----------------------|----------------|
| 水 | <1 | 極めて溶けやすい |
| メタノール | 105 | 溶けにくい |
| エタノール | 1090 | 極めて溶けにくい |
| アセトン | ≥10000 | ほとんど溶けない |
| エーテル | ≥10000 | ほとんど溶けない |

(3) 吸湿性

吸湿性である。

臨界相対湿度:93%RH

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:218～225℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.18(トブラマイシンのアミノ基のすべてが全く同一の解離定数を有すると仮定して測定した。)

[滴定法]

(6) 分配係数

クロロホルムまたは酢酸エチルとpH2、4、7、10、12の緩衝液との間の分配比を検討したところ、全てのpH領域において有機溶媒層への分配はほとんど行われなかった。(測定温度 25℃)

(7) その他の主な示性値

比旋光度: $[\alpha]_D^{25}$: +141.1～+141.8°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験

| 測定項目 | 試験開始時 | 5℃、遮光、密栓 | | 室温、遮光、密栓 | |
|----------------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | 24 箇月 | 30 箇月 | 24 箇月 | 30 箇月 |
| 性状 | 極微帯黄色 粉末 | 極微帯黄色 粉末 | 極微帯黄色 粉末 | 極微帯黄色 粉末 | 極微帯黄色 粉末 |
| pH | 9.83 | 9.63 | 9.73 | 9.79 | 9.53 |
| 比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ (°) | +141.6 | +140.0 | +139.0 | +141.8 | +139.7 |
| 含量(%) | 101.4 | 98.4 | 100.5 | 100.3 | 98.4 |
| 力価 ^{※1} (%) | 100 | 95.5 | 98.3 | 100.3 | 98.4 |
| TLC | NDS ^{※2} | NDS | NDS | NDS | NDS |

※1 初期値に対する残存率(%)で表示、測定法:比濁法

(1ロット3回繰り返し測定値の平均)

※2 no decomposed spot (分解物スポットを認めず)

(2) 苛酷試験

1) 湿度

| 測定項目 | 試験開始時 | 37°C、遮光、湿度 50% | | 37°C、遮光、湿度 70% | | 37°C、遮光、湿度 90% | |
|--|-------------------|----------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | | 6 箇月 | 12 箇月 | 6 箇月 | 12 箇月 | 6 箇月 | 12 箇月 |
| 性状 | 極微帯黄 白色粉末 | 淡黄色 粉末 | 淡黄色 粉末 | 灰黄褐色 湿潤 | 黄褐色 湿潤 | 褐色 湿潤 | 黒褐色 湿潤 |
| pH | 9.83 | 9.50 | 9.50 | 8.98 | 8.90 | 8.71 | 8.22 |
| 比旋光度 [α] _D ²⁵ (°) | +141.6 | +140.1 | +140.0 | +119.8 | +123.8 | +112.3 | +60.1 |
| 含量(%) | 101.4 | 98.5 | 99.7 | 67.9 | 67.1 | 63.4 | 31.7 |
| 力価 ^{※1} (%) | 100 | 96.6 | 96.5 | 45.8 | 42.3 | 43.9 | 28.5 |
| TLC | NDS ^{※2} | NDS | 分解物 (ティリング) を認める | 分解物 (ティリング) を認める | 分解物 (ティリング) を認める | 分解物 (ティリング) を認める | 分解物 (ティリング) を認める |

※1 初期値に対する残存率(%)で表示、測定法:比濁法

(1ロット3回繰り返し測定値の平均)

※2 no decomposed spot (分解物スポットを認めず)

2) 光

| 測定項目 | 試験開始時 | 日光照射、白色ビン、密栓 | |
|--|-------------------|--------------|-------------|
| | | 2 箇月目 | 3 箇月目 |
| 性状 | 極微帯黄 白色粉末 | 極微帯黄白色 粉末 | 極微帯黄色 粉末 |
| pH | 9.83 | 9.92 | 9.84 |
| 比旋光度 [α] _D ²⁵ (°) | +141.6 | +140.4 | +140.5 |
| 含量(%) | 101.4 | 101.7 | 100.4 |
| 力価 ^{※1} (%) | 100 | 97.7 | 98.1 |
| TLC | NDS ^{※2} | NDS | NDS |

※1 初期値に対する残存率(%)で表示、測定法:比濁法

(1ロット3回繰り返し測定値の平均)

※2 no decomposed spot (分解物スポットを認めず)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:日本薬局方「トブラマイシン」の確認試験による。

定量法:日本薬局方「トブラマイシン」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

水性点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色の無菌水性点眼剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH:6.5～8.0

浸透圧比:約 1(生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量および添加剤

| | |
|------|--------------------------|
| 販売名 | トブラシン®点眼液 0.3% |
| 有効成分 | 1mL 中 日局 トブラマイシン 3mg(力価) |
| 添加剤 | ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH 調節剤 |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤 1mL は 3mg(力価)を含有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

トブラマイシンの単離と精製はクロマトグラフィー的に行われ、類縁物質は含まれていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

トブラシン点眼液 0.3%において、各種条件下における安定性は以下であった¹⁾。

(1) 長期保存試験

| 保存条件 | 試験項目 | 開始時 | 試験期間 | | | | | | | |
|---|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--|
| | | | 3 箇月 | 6 箇月 | 9 箇月 | 12 箇月 | 18 箇月 | 24 箇月 | 30 箇月 | |
| 室温・ なりゆき 最終包装 製品 | 性状 | 無色無 臭の澄 明な液 | |
| | 不溶性異物 | 未検出 | |
| | pH | 7.55 | 7.51 | - | 7.50 | 7.50 | 7.44 | 7.50 | | |
| | 浸透圧比 | 0.980 | 0.987 | - | 0.992 | 0.995 | 0.991 | 1.002 | | |
| | 含量 (残存率%) | 100.7 | 101.7 | - | 100.0 | 98.7 | 100.4 | 99.2 | | |
| 室温・ 遮光 プラスチ ック容 器 (5mL) | 性状 | 微黄色 澄明 | 変化 なし | |
| | pH | 7.34 | 7.33 | 7.32 | 7.32 | 7.31 | 7.35 | 7.35 | 7.36 | |
| | 浸透圧比 ^{※1} | 1.01 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | |
| | 力価 ^{※2} (%) | 100 | 101.0 | 101.7 | 100.2 | 102.3 | 100.5 | 98.7 | 101.6 | |
| 室温・ 室内散光 (700lx) プラスチ ック容 器 (5mL) | 性状 | 微黄色 澄明 | 変化 なし | 変化 なし | 変化 なし | 変化 なし | 変化 なし | 微黄色 澄明 | 淡黄色 澄明 | |
| | pH | 7.34 | 7.36 | 7.34 | 7.31 | 7.31 | 7.37 | 7.37 | 7.36 | |
| | 浸透圧比 ^{※1} | 1.01 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.03 | 1.00 | 1.00 | 0.99 | |
| | 力価 ^{※2} (%) | 100 | 100.3 | 98.4 | 96.2 | 94.0 | 89.8 | 85.7 | 79.9 | |

※1 生理食塩液に対する比

(3 ロットの平均値)

※2 初期値に対する残存率(%)で表示、測定法:比濁法

(2) 苛酷試験

1) 温度

| 保存条件 | 試験項目 | 開始時 | 試験期間 | | | |
|----------------------------------|----------------------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|
| | | | 1 箇月 | 2 箇月 | 3 箇月 | 6 箇月 |
| 45°C・ 遮光 プラスチック容器 (5mL) | 性状 | 微黄色 澄明 | 変化 なし | 変化 なし | 微黄色 澄明 | 淡黄色 澄明 |
| | pH | 7.34 | 7.33 | 7.31 | 7.29 | 7.32 |
| | 浸透圧比 ^{※1} | 1.01 | 1.01 | 1.00 | 1.03 | 1.10 |
| | 力価 ^{※2} (%) | 100 | 100.0 | 101.4 | 98.2 | 98.4 |

※1 生理食塩液に対する比

(3 ロットの平均値)

※2 初期値に対する残存率(%)で表示、測定法:比濁法

2) 光

| 保存条件 | 試験項目 | 開始時 | 試験時間 | | | | | |
|--|----------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | | 2 時間 | 4 時間 | 8 時間 | 16 時間 | 32 時間 | 51 時間 |
| 20~30°C 50000lx プラスチック容 器 (5mL) | 性状 | 微黄色 澄明 | 変化 なし | 変化 なし | 変化 なし | 変化 なし | 変化 なし | 変化 なし |
| | pH | 7.34 | 7.35 | 7.34 | 7.35 | 7.31 | 7.31 | 7.27 |
| | 浸透圧比 ^{※1} | 1.01 | 0.99 | 0.99 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 |
| | 力価 ^{※2} (%) | 100 | 99.8 | 99.9 | 100.0 | 100.5 | 100.6 | 100.1 |

※1 生理食塩液に対する比

(3 ロットの平均値)

※2 初期値に対する残存率(%)で表示、測定法:比濁法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

トブラシン点眼液 0.3%とエコリシン点眼液または AZ 点眼液との各 5mL の配合において、それぞれ濁

IV. 製剤に関する項目

りを生じた²⁾。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プラスチック点眼容器:5mL×5本、5mL×10本、5mL×50本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器:低密度ポリエチレン

中栓:低密度ポリエチレン

キャップ:ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

投薬袋

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ・ラクナータ(モラー・アクセンフェルト菌)、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス(コッホ・ウィークス菌)、緑膿菌

〈適応症〉

眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、1回1～2滴、1日4～5回点眼する。

なお、症状により適宜回数を増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 国内第Ⅲ相試験(一般臨床試験)

全国 12 施設で外眼部感染症患者を対象に、0.3%トブラマイシン点眼液を点眼し、有効率は 80.1% (205/256)であった。なお、各疾患別臨床効果は下表のとおりであった。

副作用は、377 例中 13 例(3.4%)に認められ、主な副作用は眼刺激 5 件(1.3%)、結膜充血 3 件(0.8%)であった³⁾。

1) 疾患別:承認時における一般臨床試験(国内 12 施設における集計)³⁾

疾患別有効率(承認時)

| 疾患名 | 有効率*(%) |
|------|----------------|
| 眼瞼炎 | 83.3 (10/ 12) |
| 涙嚢炎 | 69.4 (43/ 62) |
| 麦粒腫 | 80.0 (20/ 25) |
| 結膜炎 | 84.4 (114/135) |
| 角膜炎 | 100.0 (7/ 7) |
| 角膜潰瘍 | 73.3 (11/ 15) |
| 合計 | 80.1 (205/256) |

*有効率(%)=「有効」以上の症例数/有効性評価対象例数×100

V. 治療に関する項目

2) 起炎菌別(単独投与症例)³⁾

起炎菌別有効率(承認時)

| 起炎菌 | 有効率※(%) |
|---------------|----------------|
| 緑膿菌 | 66.7 (8/ 12) |
| ブドウ球菌 | 79.6 (117/147) |
| 連鎖球菌 | 78.9 (15/ 19) |
| 肺炎球菌 | 92.9 (13/ 14) |
| インフルエンザ菌 | 77.8 (7/ 9) |
| モラー・アクセンフェルト菌 | 100.0 (1/ 1) |
| 合計 | 79.7 (161/202) |

※有効率(%)=「有効」以上の症例数/有効性評価対象例数×100

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

承認後の有効性に関する調査を 298 施設、11747 例実施した。そのうち有効性評価対象症例は 7019 例であり、以下の表の通りである。

疾患別有効率(再審査時)

| 疾患 | 有効率※(%) | 改善率※※(%) |
|------|------------------|------------------|
| 眼瞼炎 | 77.5 (79/ 102) | 76.9 (30/ 39) |
| 涙嚢炎 | 65.9 (168/ 255) | 63.8 (67/ 105) |
| 麦粒腫 | 87.9 (655/ 745) | 92.3 (300/ 325) |
| 結膜炎 | 82.5 (2517/3050) | 87.6 (1194/1363) |
| 角膜炎 | 79.1 (356/ 450) | 83.3 (165/ 198) |
| 角膜潰瘍 | 90.6 (242/ 267) | 92.5 (111/ 120) |
| 合計 | 82.5 (4017/4869) | 86.8 (1867/2150) |

※ 有効率(%)=「有効」以上の症例数/有効性評価対象例数×100

※※改善率(%)=「著明改善」+「改善」症例数/有効性評価対象例数×100

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

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ゲンタマイシン、ジベカシン、アミカシン、イセパマイシン

注意：関連のある化合物の効能・効果は最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. 作用機序

細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し、作用は殺菌的である⁴⁾。

2. 抗菌作用

トブラマイシンは、試験管内で、ブドウ球菌属(コアグラーゼ陽性及び陰性)、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ・ラクナータ(モラー・アクセンフェルト菌)、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス(コッホ・ウィークス菌)、緑膿菌に抗菌作用を示す^{5),6)}。

VI. 薬効薬理に関する項目

①各菌種に対する MIC⁷⁾

トブラシンの各菌種に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を下表に示す。

トブラマイシンの菌種別 MIC

| | 菌種 | MIC (μg/mL) |
|--------|---|-------------|
| グラム陽性菌 | <i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC | 0.39 |
| | ” Smith | 0.39 |
| | ” Terajima | 0.78 |
| | ” Neumann | 1.56 |
| | ” E-46 | 0.78 |
| | ” No.80 | 1.56 |
| | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 0.19 |
| | <i>Streptococcus pyogenes</i> S-23 | 6.25 |
| | ” Cook | 6.25 |
| | <i>Streptococcus faecalis</i> | 100 |
| | <i>Streptococcus viridans</i> | 100 |
| | <i>Diplococcus pneumoniae</i> type 1 | 12.5 |
| | ” type 2 | 25 |
| | ” type 3 | 12.5 |
| | <i>Sarcina lutea</i> PCI-1001 [*] | 12.5 |
| | <i>Bacillus subtilis</i> PCI-219 [*] | 0.19 |
| | <i>Bacillus anthracis</i> [*] | 0.39 |
| | <i>Corynebacterium diphtheriae</i> [*] | 0.39 |
| | <i>Clostridium tetani</i> [*] | 25 |
| | <i>Clostridium perfringens</i> [*] | 50 |
| グラム陰性菌 | <i>Neisseria gonorrhoeae</i> [*] | 6.25 |
| | <i>Neisseria meningitidis</i> [*] | 12.5 |
| | <i>Escherichia coli</i> NIH JC [*] | 3.13 |
| | ” NIH [*] | 1.56 |
| | <i>Enterobacter aerogenes</i> [*] | 0.78 |
| | <i>Salmonella typhi</i> T-287 [*] | 0.78 |
| | ” O-901 [*] | 0.39 |
| | <i>Salmonella paratyphi</i> A [*] | 1.56 |
| | ” B [*] | 3.123 |
| | <i>Salmonella enteritidis</i> [*] | 12.5 |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> [*] | 0.78 |
| | <i>Shigella dysenteriae</i> EW-7 [*] | 1.56 |
| | <i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10 [*] | 3.123 |
| | <i>Shigella boydii</i> EW-28 [*] | 1.56 |
| | <i>Shigella sonnei</i> EW-33 [*] | 1.56 |
| | <i>Proteus vulgaris</i> OX-19 [*] | 1.56 |
| | <i>Proteus mirabilis</i> 1287 [*] | 3.123 |
| | <i>Proteus morganii</i> Kono | 1.56 |
| | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12 | 0.39 |
| | ” IFO-3445 | 0.78 |

※承認外菌種

MIC: 日本化学療法学会標準測定法に準じて測定 (接種菌量: 10⁶CFU/mL)

②臨床分離株に対する抗菌力(MIC 分布)^{5),6),8)}

トブラシンの臨床分類株に対する MIC 分布を下表に示す。

トブラマイシンの菌種別 MIC 分布

| 薬剤名 | 株数 | MIC (µg/ml) | | | | | | | | | | | |
|--|----|-------------|-----|------|-----|---|----|---|---|----|----|----|------|
| | | <0.05 | 0.1 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128< |
| 黄色ブドウ球菌 ⁸⁾ | 36 | | 1 | 6 | 20 | 6 | 1 | | 1 | | | 1 | |
| 表皮ブドウ球菌 ⁸⁾ | 99 | 13 | 34 | 27 | 8 | 3 | 2 | 4 | 1 | 4 | 2 | | 1 |
| レンサ球菌 ⁸⁾ | 8 | | | 3 | | | | 1 | | 2 | 1 | 1 | |
| 肺炎球菌 ⁸⁾ | 8 | | | | | | | | | 3 | 5 | | |
| ヘモフィルス・エジプチウス (コッホ・ウィークス菌) ⁸⁾ | 23 | | 1 | 1 | | 4 | 17 | | | | | | |

| 薬剤名 | 株数 | MIC (µg/ml) | | | | | | | | | | | |
|------------------------|----|-------------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|--|
| | | ≤0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | |
| インフルエンザ菌 ⁶⁾ | 85 | | 1 | 1 | 56 | 25 | 2 | | | | | | |

| 薬剤名 | 株数 | MIC (µg/ml) | | | | | | | | | | | |
|-------------------|----|-------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|--|--|
| | | ≤0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | | |
| 緑膿菌 ⁵⁾ | 16 | | 5 | 8 | 2 | 1 | | | | | | | |

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1)感染治療効果(モルモット)⁹⁾

緑膿菌による成熟モルモットの実験的角膜炎に対して、0.3%トブラマイシン点眼液を日中1時間ごと、計12回4日間連日点眼し、7日間の角膜病変の経過を観察した。トブラマイシンは、実験的角膜炎に対して優れた治療効果を示した。

モルモットにおける実験的角膜炎に対する治療効果

| | 治療開始時 | 角膜病変指数 | | | | | | |
|---------|-------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 治療経日 | | | | | | |
| | | 1日 | 2日 | 3日 | 4日 | 5日 | 6日 | 7日 |
| 生理食塩液 | 2.3 | 3.2 | 4.0 | 4.2 | 3.8 | 3.3 | 2.8 | 2.7 |
| 0.3%TOB | 2.3 | 2.5 | 2.5 | 1.7 | 1.3 | 1.3 | 1.2 | 1.2 |

菌株:*P. aeruginosa* H₁

各群6眼の平均値

角膜病変指数:病変の大きさ、混濁の程度によりそれぞれ点数をつけた。

| 病変の大きさ | 病変指数 | 混濁の程度 | 病変指数 |
|--------|------|-------|---------|
| 0 | 0 | 角膜片雲 | 0 |
| ~ 33% | +1 | 角膜斑 | +1 |
| ~ 66% | +2 | 角膜白斑 | +2 |
| ~100% | +3 | | 最高指数 +5 |

2)緑膿菌に対する他抗生物質との抗菌力比較⁶⁾

緑膿菌 53 株に対するアミドグリコシド系抗生物質の感受性を下表に示す。その結果、トブラマイシン (TOB)、ゲンタマイシン (GM) がやや強い抗菌力を示し、カナマイシン (KM)、ストレプトマイシン (SM) の抗菌力は弱かった。KM、SM を除く薬剤のうち、アミカシン (AMK) の抗菌力は最も弱かったが、そ

VI. 薬効薬理に関する項目

の他 3 剤すべてに耐性の 1 株は AMK に感性であった。

緑膿菌 53 株に対するアミドグリコシド系抗生物質の感受性

| 薬剤名 | MIC (µg/ml) | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-------------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|-----|-----|------|
| | ≤0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | ≥800 |
| TOB | | | 12 | 22 | 7 | 7 | 2 | 2 | | | | | | 1 |
| GM | | | 2 | 18 | 13 | 12 | 3 | 3 | 1 | | | | 1 | |
| DKB | | | 9 | 23 | 8 | 10 | 1 | 1 | | | | | | 1 |
| AMK | | | | 1 | 19 | 13 | 6 | 11 | 3 | | | | | |
| KM | | | | | 1 | | | | 1 | 7 | 26 | 12 | 4 | 2 |
| SM | | | | | | 1 | 1 | 23 | 8 | 11 | 2 | 1 | | 6 |

TOB:トブラマイシン、GM:ゲンタマイシン、DKB:ジベカシン、AMK:アミカシン、KM:カナマイシン、SM:ストレプトマイシン

(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

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

1. 結膜嚢内濃度

健康成人男子 12 例 16 眼に 0.3%トブラマイシン点眼液を 1 滴点眼し、0.5~8 時間後のトブラマイシンの結膜嚢内濃度を経時的に測定した。点眼後 0.5 時間で 28~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最高値を示し、1 時間後に 7.8~22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度が結膜嚢内に貯留した¹⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

0.3%トブラマイシン点眼液点眼後のヒト結膜嚢内貯留濃度

| 時間(hr) | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 | 8 |
|------------------|--------|--------|----|----|----|----|
| トブラマイシン濃度(μg/mL) | 28~100 | 7.8~22 | 痕跡 | 痕跡 | 痕跡 | 痕跡 |

濃度測定法

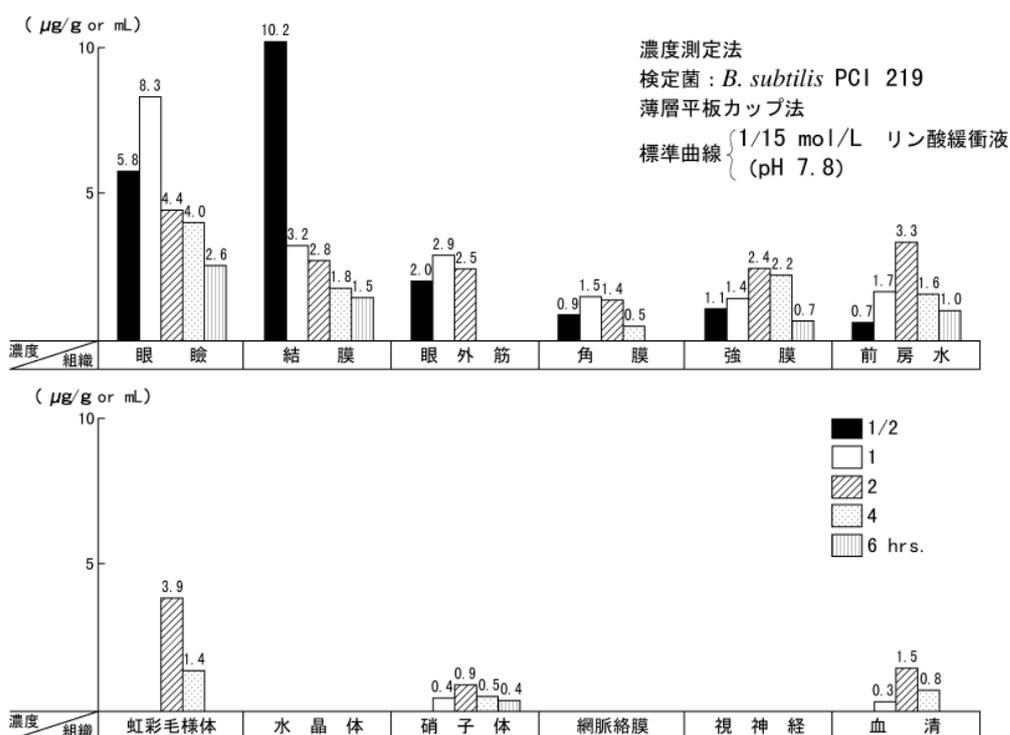
検定菌: *B. subtilis* ATCC 6633

薄層平板ディスク法

標準曲線 リン酸緩衝液(pH 7.4)

2. 眼組織内濃度(ウサギ)

正常ウサギ(白色種)眼に0.3%トブラマイシン点眼液を5分ごと5回点眼したときの最高組織内濃度は、点眼後30分で結膜10.2μg/g、60分後で眼瞼8.3μg/g、角膜1.5μg/gであった。その他の眼組織では、外眼筋、強膜、虹彩毛様体及び硝子体においても0.9~3.9μg/gの濃度を示した¹¹⁾。



3. 房水内移行(ウサギ)

角膜上皮を剥離したウサギ眼に0.3%トブラマイシン点眼液を1分ごと5回(1回1滴)点眼したときの最高房水内濃度は、点眼後30分で11.3μg/mLの濃度を示した¹²⁾。

0.3%トブラマイシン点眼液1分ごと1回1滴計5回点眼した後のウサギ眼での房水内濃度

| 時間(分) | トブラマイシン濃度(μg/mL) |
|-------|------------------|
| 5 | 2.2 |
| 15 | 5.0 |
| 30 | 11.3 |
| 60 | 11.0 |
| 120 | 9.0 |

濃度測定法

5眼の平均値

検定菌: *B. subtilis* PCI 219

薄層カップ法

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

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、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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

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 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の使用にとどめること。

8.2 長期間連用しないこと。

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

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(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

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

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

設定されていない

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

設定されていない

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | | |
|--------------|------------|------------|------------------------|-------|
| | 1.0～1.5%未満 | 0.5～1.0%未満 | 0.1～0.5%未満 | 頻度不明 |
| 眼 | 眼刺激 | 結膜充血 | 眼瞼の腫脹・発赤、眼そう痒、結膜浮腫、違和感 | 結膜の腫脹 |
| 過敏症 | | | 発疹 | |
| その他 | | | | 刺激痛 |

【副作用発現頻度一覧】^{3),13)}

| | 承認時までの調査 (1976.11～1979.12) | 市販後の使用成績調査 (1981.12～1987.12) |
|-----------|-------------------------------|---------------------------------|
| 調査症例数 | 377 例 | 11747 例 |
| 安全性評価対象例数 | 377 例 | 11747 例 |
| 副作用発現例数 | 13 例 | 163 例 |
| 副作用発現率 | 3.4% | 1.39% |
| 副作用発現件数 | 13 件 | 297 件 |

| 副作用の種類 | | 発現件数 | 発現頻度 (%) | 発現件数 | 発現頻度 (%) |
|-------------|-------------|------|----------|------|----------|
| アレルギー 症状 | 眼瞼の発赤・浮腫 | 1 | 0.3 | 104 | 0.89 |
| | 結膜の充血・うっ血 | 3 | 0.8 | 52 | 0.44 |
| | アトロピンカタル様刺激 | 1 | 0.3 | — | — |
| | 首・胸部・手足の発疹 | 1 | 0.3 | 1 | 0.01 |
| | 眼瞼湿疹 | — | — | 2 | 0.02 |
| | 結膜浮腫 | 1 | 0.3 | 14 | 0.12 |
| | 眼の瘙痒感 | 1 | 0.3 | 59 | 0.50 |
| | 眼刺激 症状 | しみる | 4 | 1.1 | 49 |
| 眼脂 | | — | — | 8 | 0.07 |
| 流涙 | | — | — | 3 | 0.03 |
| その他 | バトバトする感じ | 1 | 0.3 | — | — |
| | 糸状角膜炎 | — | — | 2 | 0.02 |
| | 角膜びらん増悪 | — | — | 1 | 0.01 |
| | 目がボーっとする | — | — | 1 | 0.01 |
| | ぼやつく | — | — | 1 | 0.01 |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

【背景別副作用発現頻度】

市販後の使用成績調査(1981.12~1987.12)

| | | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現件数 | 副作用発現 症例率(%) |
|--------|-----|-------|--------------|---------|-----------------|
| 合併症の有無 | あり | 2177 | 49 | 100 | 2.25 |
| | なし | 9557 | 114 | 197 | 1.19 |
| | 不明 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | 未記載 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 重症度 | 軽症 | 1397 | 20 | 40 | 1.43 |
| | 中等症 | 1982 | 20 | 49 | 1.01 |
| | 重症 | 200 | 2 | 2 | 1.0 |
| | 不明 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 計 | | 11747 | 163 | 297 | 1.39 |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開瞼して結膜囊内に点眼し、1~5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

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

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」を参照すること。

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

| 試験項目 | | 動物種 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績 | 文献番号 | |
|-------|------------------|----------------------------|------|---|---|---|----|
| 中枢神経系 | 体温下降作用 | マウス | 筋肉内 | 25、50、100、150 | 100mg/kg 以上:有意な体温下降 | 14 | |
| | 自発運動 | マウス | 筋肉内 | 25、50、100、150 | 100mg/kg 以上:有意な運動量の減少 | | |
| | 鎮痛作用 | マウス | 筋肉内 | 150 | 抑制作用なし (酢酸 Writhing 法、Haffner 変法) | | |
| | 抗痙攣作用 | マウス | 筋肉内 | 150 | 電撃による強直伸展性痙攣、Pentetrazol による間代性痙攣に対する拮抗作用は認められなかった。 | | |
| 呼吸 | 呼吸数 血圧 心電図 | ネコ | 静脈内 | 1、5、10、25 | 呼吸数、心拍数、血圧:10mg/kg 以上で有意な低下 心電図:25mg/kg で軽度なQT 間隔の延長、T 波の高さの減少 | 15 | |
| | | | 筋肉内 | 25、100 | 呼吸数、心拍数、血圧:穏やかな低下 | | |
| 循環系 | 摘出右心房律動に対する作用 | モルモット | | 2.5×10^{-4} 、 5×10^{-4} 、 10^{-3} 、 2×10^{-3} (g/mL) | 収縮力、拍動数:抑制 | 15 | |
| | 摘出心臓律動に対する作用 | モルモット | | 0.4、1、2.5、5 (mg) | 心収縮力、心拍動数:抑制 (Langendorff 法) | | |
| 筋接合部 | 運動神経 | 生体坐骨神経刺激による腓腹筋の単収縮反応に対する作用 | ラット | 静脈内 | 40、50、60 | 坐骨神経刺激による腓腹筋の単収縮反応に対して抑制的に作用し、投与量が多いほど作用の持続時間が延長した。 | 15 |
| 交感神経節 | 頸部交感神経節に対する作用 | ネコ | 静脈内 | 25 | 頸部交感節前神経刺激による瞬膜の収縮作用は影響されなかった。 神経節及び交感神経系に対して作用を有さないと考えられる。 | 15 | |
| 臓器 | 平滑筋 | 子宮運動 | ウサギ | 静脈内 筋肉内 | 25 100 | 影響なし | 15 |
| 利尿作用 | | ラット | 筋肉内 | 20 100 | 影響なし | 15 | |

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁶⁾

| 動物種 | 性 | n | 投与経路 | | |
|------------------|---|----|-------|-------|---------|
| | | | 静脈内 | 筋肉内 | 経口 |
| マウス (dd系) | 雄 | 10 | 70.4 | 456.2 | > 11500 |
| | 雌 | 10 | 71.7 | 439.9 | > 11500 |
| ラット (Wistar系) | 雄 | 10 | 115.7 | 946.4 | > 7500 |
| | 雌 | 10 | 122.2 | 929.3 | > 7500 |

(LD₅₀, mg/kg)

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

| 動物種 | 投与期間 (回復期間) | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 試験成績 | 文献 番号 |
|-----------------------------------|----------------|----------|-------------------|--|----------|
| ラット (Wistar系) 雌雄各10匹 | 28日 | 筋肉内 | 30、60、 120、240 | 60mg/kg/日以上:雄:赤血球、Hb減少 120mg/kg/日以上:雌:赤血球、Hb減少 240mg/kg/日:雌雄:体重増加の抑制、 雄:途中死亡率の変化(1匹死亡) 腎組織学的所見の変化:雌雄:用量相関 的に出現頻度と程度の増加がみられた。 毒性:雌雄:60mg/kg/日以下の投与量では 顕著な毒性的影響は認められなかった。 | 16 |
| ラット (Wistar系) 雌雄 各10~15匹 | 30日 (30日) | 筋肉内 | 7.5、15、 30、120 | 30mg/kg/日以上:雌雄:腎尿管の変化、 雄:体重増加の抑制、赤血球、Ht減少、腎 重量の増加 120mg/kg/日以上:雄:体重増加の抑制、 赤血球、Ht減少、雌:腎重量の増加 最大無作用量:雌雄:7.5mg/kg/日 | 17 |
| イヌ (ビーグル) 雌雄2~4匹 | 35日 (35日) | 静脈内 | 7.5、15、30 | 15mg/kg/日以上:雌雄:腎組織学的所見の 変化、腎機能障害 30mg/kg/日:雌雄:体重増加の抑制、耳介 反射の低下(9400Hz) | 18 |
| イヌ (ビーグル) 雌雄2~3匹 | 35日 (35日) | 筋肉内 | 7.5、15、30 | 15mg/kg/日以上:雌雄:腎組織学的所見の 変化、腎機能障害 30mg/kg/日:雌雄:体重増加の抑制、耳介 反射の低下(9400Hz) | 18 |

慢性毒性

| 動物種 | 投与期間 (回復期間) | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 試験成績 | 文献 番号 |
|----------------------------|----------------|----------|--------------------|--|----------|
| ラット (Wistar系) 雌雄各10匹 | 6ヵ月 | 筋肉内 | 5、10、25、 50、100 | 10mg/kg/日以上:雄:赤血球、Hb減少 25mg/kg/日以上:雄雌:Ht減少、 雌:Hb減少、雄:腎重量の増加 50mg/kg/日以上:雌:腎重量の増加 100mg/kg/日:雌雄:体重増加の抑制 腎組織学的所見の変化:雌雄:用量相関 的に出現頻度と程度の増加がみられた。 | 16 |

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg/日) | 投与期間 | 試験成績 | 文献 番号 |
|------------------|----------------------|------|------------------|----------------|--|----------|
| 胎児の 器官 形成期 | マウス (ICR系) | 筋肉内 | 25,50,100 | 妊娠7～12 日目まで | 胎仔及び3週齢哺乳児の生存性、体重、外部形態、内臓臓器、化骨性・骨格系に対する影響、催奇形性は認められなかった。哺乳児の聴覚の有無、歩行状態、姿勢等についても異常児は認められなかった。 | 19 |
| | ラット (SD系) | 筋肉内 | 25,50,100 | 妊娠9～14 日目まで | | 19 |
| | ラット (Harlan 系) | 皮下 | 50,100 | 妊娠6～15 日目まで | 母体及び胎仔の発達や生存率に対する影響は認められなかった。 | 20 |
| | ウサギ | 皮下 | 20,40 | 妊娠6～18 日目まで | 母動物に軽度の修復性ネフローシスや中等度の腎皮質尿細管壊死等の腎障害が認められたが、催奇形性作用は認められなかった。 | 20 |

(6) 局所刺激性試験

眼粘膜刺激性試験

ウサギ(日本白色種)の正常結膜へ10分毎7時間点眼し、眼組織障害度をDraize法で評価した結果、角膜及び虹彩に障害を起こさず、結膜の発赤、浮腫及び分泌物、涙の増加も極めて軽度である。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤:トブラシン®点眼液 0.3% 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注)注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分:トブラマイシン 劇薬

2. 有効期間

有効期間:2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド:無
くすりのしおり:有
その他の患者向け資料:無

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬:トブラシン®注 60 mg、トブラシン®注 90 mg、トブラシン®注小児用 10 mg
同 効 薬:アミノグリコシド系抗生物質:ゲンタマイシン硫酸塩、ジベカシン硫酸塩

7. 国際誕生年月日

1973年10月29日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|----------------------------|------------------------|------------------|-------------|------------|
| 旧販売名 トブラシン®点眼液* | 1981年12月7日 | 56EM第1452号 | 1981年12月28日 | 1982年1月18日 |
| 製造販売承認承継 | 2000年11月1日 (承継日) | 〃 | 〃 | |
| 販売名変更 トブラシン®点眼液 0.3% | 2007年9月14日 (代替新規承認) | 21900AMX01447000 | 2007年12月21日 | |

*:薬食発第0602009号通知(平成16年6月2日)に基づく医療事故防止のための販売名変更

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日:1989年9月1日
再評価結果通知年月日:2004年9月30日

内容:製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

| | 再評価前の承認内容 | 再評価結果 |
|-------|--|--|
| 効能・効果 | トブラマイシン感性の緑膿菌、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、ヘモフィルス属（インフルエンザ菌、コッホ・ウィークス菌）、モラクセラ属（モラー・アクセンフェルト菌）による下記感染症 眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、角膜炎、角膜潰瘍 | ＜適応菌種＞ 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ・ラクナータ（モラー・アクセンフェルト菌）、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス（コッホ・ウィークス菌）、緑膿菌 ＜適応菌種＞ 眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む） |
| 用法・用量 | 通常、1回1～2滴、1日4～5回点眼する。なお、症状により適宜回数を増減する。 | 承認内容と同じ |

11. 再審査期間

1982年1月18日～1987年12月6日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

本剤は抗菌剤であり、用法・用量に関連する使用上の注意の項に「疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること」の記載もあることから、長期投与には注意が必要である。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」の「4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由」の項を参照すること。

13. 各種コード

| 販売名 | 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) | HOT(9桁)番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|-------------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| トブラシン®点眼液 0.3% | 1317708Q1037 | 1317708Q1037 | 102069404 | 620006457 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料:トブラシン点眼液の安定性に関する資料
- 2) 鈴木広幸ほか:JJSH. 1986;22(4):367-369
- 3) 社内資料:一般臨床試験(1981年12月7日承認、製造承認申請書添付資料概要)
- 4) 植手鉄男:抗生物質 選択と臨床の実際 改訂8版, 医薬ジャーナル社. 1992;66-81
- 5) 大石正夫ほか:眼科臨床医報. 1978;72(1):70-75
- 6) 小酒井望ほか:CHEMOTHERAPY. 1977;25(7):1819-1827
- 7) 井口博史ほか:Chemotherapy. 1975;23(3), 843-858
- 8) 真鍋禮三ほか:日本眼科紀要. 1981;32(4), 1041-1065
- 9) 大石正夫ほか:日本眼科学会雑誌. 1977;81(11), 1783-86
- 10) 永田裕二ほか:眼科臨床医報. 1978;72(2):175-179
- 11) 大石正夫ほか:日本眼科学会雑誌. 1977;81(11):1777-1782
- 12) 葉田野博ほか:眼科臨床医報. 1977;71(10):1264-1268
- 13) 厚生省薬務局発表:医薬品副作用情報, pp.108-109, 薬務公報社, 東京(1992)
- 14) 山本研一ほか:Chemotherapy, 23(3), 1460, 1975
- 15) 武田 寛ほか:Chemotherapy, 23(3), 1440, 1975
- 16) 倉本昌明ほか:Chemotherapy, 23(3), 1470, 1975
- 17) 倉本昌明ほか:J. Antibiotics, 28(6), 767, 1975
- 18) 波多野宗利ほか:基礎と臨床, 15(8), 3587, 1981
- 19) 長谷川靖彦ほか:Chemotherapy, 23(3), 1544, 1975
- 20) Welles, J.S., et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol, 25, 398, 1973

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意:本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

