

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2013に準拠して作成

グルタチオン製剤

タチオン[®]点眼用2%

Tathion[®] 2% for Ophthalmic

(点眼用グルタチオン)

剤形	用時溶解型点眼剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	凍結乾燥剤：1バイアル中 日局 グルタチオン 100mg を含有 溶解液：5mL 中 ベンザルコニウム塩化物及びホウ酸を含有（添加物）
一般名	和名：グルタチオン 洋名：Glutathione
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：2007年1月17日 （販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日 （販売名変更による） 発売年月日：1967年1月7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：日本ジェネリック株式会社 製造販売元：長生堂製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html

本IFは2019年3月改訂の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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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、IF と略す)の位置付け並びに IF 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 IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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 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、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。

[IF の様式]

- ①規格は A4 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。
- ②IF 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「IF 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。

[IF の作成]

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF 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「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下, 「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF 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。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は, 平成 25 年 10 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, 「IF 記載要領 2013」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 IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては, 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ある。

電子媒体の IF については, PMDA 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, 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薬剤師等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, 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, IF の使用にあたっては, 最新の添付文書を PMDA 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があり, その取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。IF 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, IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり, 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。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 9
3. 有効成分の確認試験法…………… 10
4. 有効成分の定量法…………… 10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 11
2. 製剤の組成…………… 11
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法…………… 12
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 12
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 12
6. 溶解後の安定性…………… 13
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 13
8. 溶出性…………… 13
9. 生物学的試験法…………… 13
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 14
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 14
12. 力価…………… 14
13. 混入する可能性のある夾雑物…………… 14

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 14
15. 刺激性…………… 14
16. その他…………… 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 15
2. 用法及び用量…………… 15
3. 臨床成績…………… 15

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…………… 17
2. 薬理作用…………… 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 19
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 19
3. 吸収…………… 20
4. 分布…………… 20
5. 代謝…………… 20
6. 排泄…………… 21
7. トランスポーターに関する情報…………… 21
8. 透析等による除去率…………… 21

VIII. 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…………… 22
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 22
5. 慎重投与内容とその理由…………… 22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 22
7. 相互作用…………… 22
8. 副作用…………… 22

9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	24
14. 適用上の注意	24
15. その他の注意	24
16. その他	24

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	25
2. 毒性試験	26

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	27
2. 有効期間又は使用期限	27
3. 貯法・保存条件	27
4. 薬剤取扱い上の注意点	27
5. 承認条件等	27
6. 包装	27
7. 容器の材質	28
8. 同一成分・同効薬	28
9. 国際誕生年月日	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
11. 薬価基準収載年月日	28
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	28
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	28
14. 再審査期間	29
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
16. 各種コード	29
17. 保険給付上の注意	29

X I. 文献

1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31

X III. 備考

その他の関連資料	32
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

還元型グルタチオンは、グルタミン酸、システイン、グリシンからなるトリペプチドで、1921年にHopkinsによって発見され、その重要性は広く認められている。

本剤は、山之内製薬株式会社(現：アステラス製薬株式会社)研究陣によって、世界的に初めて工業的合成法で得られた還元型グルタチオン製剤であり、山之内製薬株式会社(現：アステラス製薬株式会社)が1966年10月にタチオン[®]点眼用として承認を得て、1967年1月発売に至った。

その後、有効性再評価の指定を受け再評価申請を行った結果、1984年6月1日付にて有用性が認められるものとして再評価結果が公示された。

また、本剤は販売名変更に伴う再承認を得て、販売名を2007年1月にタチオン[®]点眼用2%に変更し、2007年6月に変更銘柄名で薬価基準に収載された。

その後、2012年4月に長生堂製薬株式会社がアステラス製薬株式会社より承継を受け、製造販売を行っている。

なお、本剤は2019年3月に凍結乾燥バイアル品への仕様変更を行った。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、初期老人性白内障、角膜潰瘍等の眼疾患に有効な点眼還元型グルタチオン製剤である。
- (2) 初期老人性白内障の進行を防止し¹⁾、その有用性が認められている²⁾。
- (3) 副作用の発現症例は、総症例数1,598例のうち、30例(1.9%)であり、その主なものは点眼時の刺激感、そう痒感、結膜充血等であった。([VIII.8. (1) 副作用の概要]の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

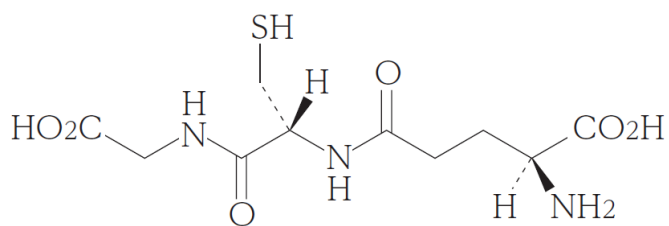
1. 販売名

- (1) 和名：
タチオン[®]点眼用 2%
- (2) 洋名：
Tathion[®] 2% for Ophthalmic
- (3) 名称の由来：
特になし

2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：
グルタチオン(JAN)
- (2) 洋名(命名法)：
Glutathione (JAN)
- (3) ステム：
なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{10}H_{17}N_3O_6S$
分子量：307.32

5. 化学名(命名法)

(2*S*)-2-Amino-4-[1-(carboxymethyl)carbamoyl-(2*R*)-2-sulfanylethylcarbamoyl]butanoic acid (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

7. CAS 登録番号

70-18-8 (Glutathione)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

水に溶けやすく, エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

吸湿により, 硫化水素様臭を発する。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 185°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

pKa : $pK_1 = 2.12$, $pK_2 = 3.53$, $pK_3 = 8.65$, $pK_4 = 9.12$

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-15.5 \sim -17.5^\circ$ (乾燥後, 2g, 水, 50mL, 100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 室温における長期保存試験

長期保存試験(室温保存, 2年)の結果, 外観及び含量の変化は認められず, 安定であった。

保存形態	試験項目	開始時	2年
ファイバードラム	外観	白色の結晶性の粉末	変化なし
	定量(残存率)	100%	100.3%

(2) 水溶液中での安定性

水溶液は酸性では比較的安定であるが、酸化は受けやすい。加熱すれば、構成するアミノ酸に加水分解される。また pH がアルカリ性に傾くと極めて不安定となり、急速に分解する。

加速変化試験による主な生成物

酸化
1) 還元型グルタチオン(GSH) → 酸化型グルタチオン(GS-SG)

加熱
2) 還元型グルタチオン(GSH) → 構成アミノ酸に分解される
(グルタミン酸, システイン, グリシン)

3. 有効成分の確認試験法

日局「グルタチオン」の確認試験による。

赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

日局「グルタチオン」の定量法による。

0.05mol/L ヨウ素液による滴定(指示薬：デンプン試液)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路：

点眼

(2) 剤形の区別, 外観及び性状：

区別：点眼剤

凍結乾燥剤と溶解液からなる用時溶解して用いる点眼剤である。

規格：

凍結乾燥剤：1 バイアル中 日局 グルタチオン 100mg 含有

本剤は有効成分グルタチオンを含む凍結乾燥剤と 5mL 中にベンザルコニウム塩化物及びホウ酸を含有する溶解液からなる用時溶解して用いる点眼剤である。

性状：

凍結乾燥剤：白色の凍結乾燥品(ガラス製バイアルに封入)

溶解液：無色澄明の液(プラスチック製の点眼剤用容器に封入)

(3) 製剤の物性：

溶状：凍結乾燥剤 1 バイアルに溶解液 5mL を加えて溶かすとき無色澄明である。

(4) 識別コード：

なし

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等：

pH 及び安定な pH：

1) タチオン点眼用の溶解液 pH4.5 ～ 6.5

2) 凍結乾燥剤を溶解液に溶かした液 pH4.5 ～ 6.5

3) 酸性側では比較的安定であるが、アルカリ性側に傾くと極めて不安定になり急速に分解する。

浸透圧比：約 1 (生理食塩液に対する比)

(6) 無菌の有無：

凍結乾燥剤, 溶解液, 容器(ガラス製バイアル, プラスチック製の点眼剤用容器)ともに無菌

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

凍結乾燥剤 1 バイアル中 日局 グルタチオン 100mg 含有

(2) 添加物：

「医療用医薬品添加物の記載について」(昭和 63 年 10 月 1 日薬発第 853 号)並びに『「医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ」の実施について』(平成 14 年 3 月 13 日日薬連発第 170 号)に準じ、全添加物について記載した。添加物は以下の通り。

凍結乾燥剤	溶解液
炭酸水素ナトリウム, ベンザルコニウム塩化物, マクロゴール 6000, 亜硫酸水素ナトリウム, エデト酸ナトリウム水和物	ベンザルコニウム塩化物, ホウ酸

(3) 添付溶解液の組成及び容量：

溶解液 5mL 中にベンザルコニウム塩化物, ホウ酸及び滅菌精製水 5mL を含有する。

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

[V.2.用法及び用量]の項参照

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期安定性試験：試験実施中

(2) 加速試験

試料	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
凍結乾燥剤	40±2°C/ 75±5%RH	ガラス製バイアル	6 ヶ月	性状・確認試験・pH・ 純度試験・製剤均一性 試験・不溶性微粒子・ 無菌・含量	規格内
溶解液	40±2°C/ 75±5%RH	プラスチック 製の点眼剤用 容器	6 ヶ月	性状・確認試験・pH・ 不溶性異物・無菌	規格内

6. 溶解後の安定性

溶解後徐々に含量が低下するが、15℃(遮光)であれば、28日後で90%以上の含量を示す。

保存形態：プラスチック製の点眼剤用容器

保存条件	試験項目	開始時	7日	14日	21日	28日
15℃ 遮光	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	含量(%)	97.5	94.2	93.5	92.9	90.6
	pH	6.24	6.19	6.12	6.13	6.09
15℃ 1000lux (8hr/日)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	含量(%)	97.5	93.4	91.2	88.7	87.1
	pH	6.24	6.12	6.00	5.91	5.81
15℃ 1000lux (24hr/日)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	含量(%)	97.5	91.3	88.2	84.3	81.0
	pH	6.24	6.00	5.70	5.40	5.12
25℃ 60%RH 1000lux (8hr/日)	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	含量(%)	97.5	92.3	86.0	80.3	71.3
	pH	6.24	6.05	5.85	5.53	5.09

保存条件	試験項目	開始時	1日	2日	3日	5日	7日
35℃ 60%RH 遮光	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
	含量(%)	97.5	96.0	93.4	91.5	88.3	84.4
	pH	6.24	6.20	6.14	6.12	6.04	5.94

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) ニンヒドリン試液による呈色反応
加熱するとき、液は青紫色を呈する。
- (2) 紫外可視吸光度測定法
極大吸収波長：303～307nm

11. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

タチオン点眼用 2%の局所刺激について、ウサギの眼瞼を用いて、2%ホウ酸水、生理食塩水と比較検討した実験で、三者間に有意差なく、タチオン点眼用 2%は局所刺激作用が極めて弱いことが認められている。

16. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

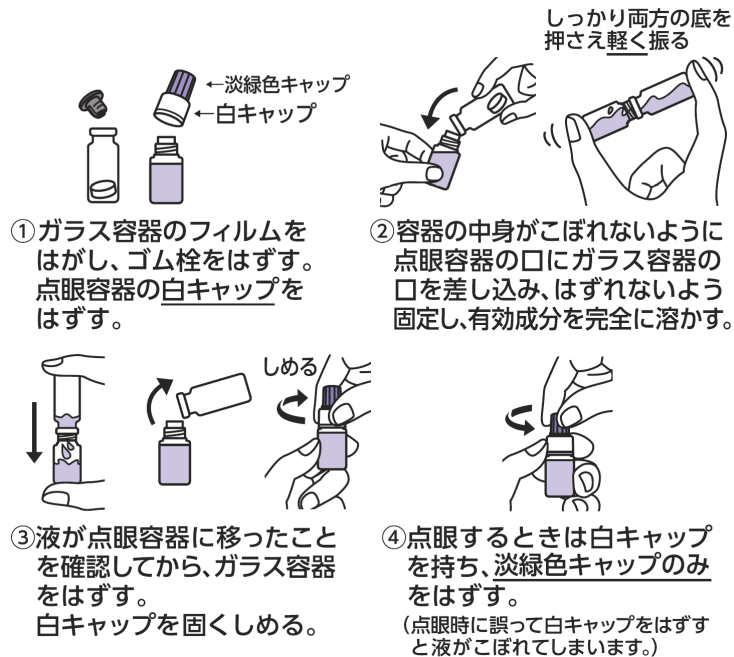
1. 効能又は効果

初期老人性白内障, 角膜潰瘍, 角膜上皮剥離, 角膜炎

2. 用法及び用量

溶解液 5mL 当たり還元型グルタチオンとして 100mg を用時溶解し, 1 回 1 ~ 2 滴を 1 日 3 ~ 5 回点眼する。

溶解方法

- 
- ←淡緑色キャップ
←白キャップ
- ① ガラス容器のフィルムをはがし、ゴム栓をはずす。点眼容器の白キャップをはずす。
- ② 容器の中身がこぼれないように点眼容器の口にガラス容器の口を差し込み、はずれないよう固定し、有効成分を完全に溶かす。
しっかり両方の底を押さえ軽く振る
- ③ 液が点眼容器に移ったことを確認してから、ガラス容器をはずす。白キャップを固くしめる。
- ④ 点眼するときは白キャップを持ち、淡緑色キャップのみをはずす。
(点眼時に誤って白キャップをはずすと液がこぼれてしまいます。)

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ :

該当しない

(2) 臨床効果：

疾患名	有効率(有効以上)
初期老人性白内障	82.3% (555/674)
	比較対照試験の結果 ⁴⁾ , 有用性が認められている。なお, 白内障の経過についての定量的解析に基づく臨床評価法により客観的な判定が試みられて, 有用性がみとめられている ¹⁾ 。
角膜疾患 (角膜潰瘍, 角上皮剥離, 角膜炎)	66.3% (612/923)

1) 河原 哲夫 他：あたらしい眼科，1 (6)：864-867, 1984

4) 戸張 幾生 他：眼科臨床医報，76 (1)：1779-1787, 1982

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験
(市販後臨床試験)：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

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

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

水晶体, 角膜, 網膜, 視神経等の視覚器

1) 生化学的作用²⁾

グルタチオンには, 生化学的作用として, 酸化還元反応への関与, 補酵素としての作用, メルカプトール酸生成その他の解毒機構への関与, SH 酵素又はその他の細胞成分の保護作用等が報告されている。

2) 視覚器とグルタチオン

正常眼組織中のグルタチオン分布³⁾

哺乳類を始めとして魚類に至るまで, 脊椎動物は共通的に眼, 特に, 水晶体中のグルタチオン濃度が極めて高く, 血液中の数十倍, 肝臓中の約 2 倍に達するといわれている。眼球内組織毎のグルタチオン分布について, グルタチオンと銅の錯塩の発する蛍光強度の程度に応じて (+++)~(-) に区別して表示すると下表に掲げるとおりである。水晶体や角膜にグルタチオンが高濃度に存在する意義については, その両組織の透明性の維持にあると言われている。

部位別		分布
水晶体	皮膚	+++
	核	++
角膜	上皮	++
	実質	+
毛様体上皮		++
房 水		-
硝 子 体		-
網膜内層		++
視 束		+++

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) ヒトでの作用

プラセボとの二重盲検試験で「初期老人性白内障」に対して有用性が認められている⁴⁾。

[V.3 (2) 臨床効果]の項参照

2) 動物での作用

① 白内障に対する作用

水晶体の混濁を主症状とする白内障の成因とグルタチオンは重大な関係を有しており、いずれの実験的白内障(兔のナフタリン白内障⁵⁾, ラットのガラクトース白内障⁶⁾, 幼鶏のジニトロフェノール白内障⁷⁾, 牛の β -ナフトキノン白内障⁸⁾, ラットの放射線白内障⁹⁾, など)においても、白内障の発症に先立って水晶体中のグルタチオン量の減少や、水晶体中でのグルタチオン合成酵素の活性低下が立証されており、グルタチオンの投与により発症を防止したり、進行を防止出来ることが報告されている。

② 角膜に対する作用

角膜におけるコラーゲンの合成の促進と、コラーゲンを分解する酵素コラーゼの活性阻止にグルタチオンが関与しているとされている。角膜潰瘍の発生因子としてコラーゼが指摘されていることから、角膜中のグルタチオン量の低下は、角膜機能の低下を示すものと考えられる。実験的に発症させた角膜障害等(卵白アルブミンによる家兎アレルギー性角膜炎¹⁰⁾, 農薬による眼障害¹¹⁾, 放射線性角膜炎¹²⁾)において角膜中グルタチオン量の低下と角膜障害の程度並びに経過の関係が明らかになり、グルタチオンの投与が障害を軽減させたり、回復を促進することが報告されている。

(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・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度：
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間：
該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度：
該当資料なし
- (4) 中毒域：
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響：
該当資料なし
- (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

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) バイオアベイラビリティ：
該当資料なし
- (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：
該当資料なし

3. 吸収

吸収部位, 経路 : 眼の角膜表層

<参考>

吸収, 分布, 代謝, 排泄(動物)

³⁵S-標識のグルタチオン点眼の家兎眼への移行を, 無処置群, 角膜損傷群, 実験的白内障群について検討した成績は, オートラジオグラフにより各群とも, 角膜, 前房, 虹彩, 強膜に強い放射活性を認め, 特に角膜損傷群で強い活性を示した。水晶体前囊には各群とも弱いながらも活性が認められた。また, 部位により多少の変動はあるが, 点眼 15 ~ 30 分で最高活性を示し, 以後漸減した。この放射性物質は, カラムクロマトグラフィーでグルタチオンそのものであって, 代謝産物でないことが認められた。水晶体への移行量は, 実験的白内障群及び角膜損傷群で無処理群より高い値が得られた¹³⁾。

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

(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 :

該当資料なし

<参考>

[3.吸収]の項参照

5. 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(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

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

(2) 排泄率：

該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 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

該当しない(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

該当しない(現段階では定められていない)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない(現段階では定められていない)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない(現段階では定められていない)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由 :

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由 :

該当しない(現段階では定められていない)

8. 副作用

(1) 副作用の概要 :

総症例 1,598 例中, 本剤との関連が疑われる副作用発現症例数は 30 例 (1.9%) であった。その主なものは点眼時の刺激感, そう痒感, 結膜充血等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状 :

該当しない(現段階では定められていない)

(3) その他の副作用：

	0.1～5%未満	0.1%未満
眼 ^{注)}	刺激感	そう痒感, 結膜充血, 一過性の霧視等

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

	総症例数
症 例 数(%)	1,598 例
副作用発現症例数	30 例(1.9%)
刺 激 感	23 (1.44%)
瘙 痒 感	3 (0.19%)
結 膜 充 血	1 (0.063%)
異 物 感	1 (0.063%)
苦 味 感	1 (0.063%)
口 唇 の 荒 れ	1 (0.063%)

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：
該当資料なし

9. 高齢者への投与

該当しない(現段階では定められていない)

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

該当しない(現段階では定められていない)

11. 小児等への投与

該当しない(現段階では定められていない)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- | |
|---|
| <p>(1) 点眼用にのみ使用すること。
(2) 溶解後は出来るだけ速やかに使用すること。(4 週間以内)</p> |
|---|

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当しない

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]参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

ネコ, ウサギ, モルモット, ラットおよびマウスの呼吸器・循環器系, 泌尿・生殖器系, 消化器系に対する作用について検討した結果, 特に問題となる作用は認められなかった¹⁴⁾。

1) 呼吸器・循環器系

① モルモット摘出心臓に対する作用は 1mg で弱い一過性の振幅作用を示し 3 ~ 30mg で振幅を抑制後増大し, 再び抑制した後に回復させた。冠流量は 1 ~ 30mg で増大, 心拍数は 30mg で減少した。

② ウサギの耳介に対して 0.1mg で血管収縮作用を示し, 1 ~ 10mg で拡張作用を示した。また 0.1 ~ 1mg/mL で norepinephrine による血管収縮作用を増強した。

③ 麻酔ネコの呼吸および血圧に対する作用では 10.8mg/kg i.v.により軽度の血圧上昇を示し, 1,075mg/kg i.v.で血圧の降下を認めた。呼吸には変化はなかった。

④ ウサギの背部皮膚を用いた毛細血管透過性の実験では 10 ~ 100mg/mL で亢進作用を示したが, その作用は弱かった。

2) 泌尿・生殖器系

ラットの摘出子宮に対する作用は発情期の子宮では 1 ~ 3mg/mL で収縮振幅を抑制し, 10mg/mL で自動運動を停止させたが洗浄により回復した。発情間期の子宮では 0.1mg/mL で収縮振幅を抑制し, 0.3 ~ 1mg/mL で運動を停止させたが洗浄により回復した。

3) 消化器系

ウサギの摘出腸管に対する作用は 0.32mg/mL 以下でほとんど作用を示さず, 1.07 ~ 3.22mg/mL で軽度の自動運動増大を, 10.7mg/mL で自動運動の減弱を示した。

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁴⁾ :

MLD 値 (mg/kg)

動物	性別	経口	皮下	静脈内
マウス	♂	> 10,000	> 10,000	> 5,000

(2) 反復投与毒性試験¹⁵⁾ :

慢性毒性：グルタチオン 30mg/kg, 100mg/kg, 300mg/kg をビーグル犬雄雌に 26 週間, 連日静脈投与した。100mg/kg までは薬物投与の影響を認めなかったが, 300mg/kg では 6 例中 4 例が 26 週間の間に数回嘔吐を示した。体重, 飼料摂取量, 剖検所見, 臓器重量, 血液像, 臨床生化学及び病理組織学的所見には, 各投与群とも異常を認めなかった。

(3) 生殖発生毒性試験¹⁵⁾ :

マウス(最高投与量 1,000mg/kg/日)及びウサギ(最高投与量 300mg/kg/日)の器官形成期に静脈内投与したところ, 母体並びに胎仔に異常は認められず, 催奇形成及び胎仔毒性は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性 :

刺激性

タチオン点眼用の局所刺激について, ウサギの眼瞼を用いて, 2%ホウ酸水, 生理食塩水と比較検討した実験で, 三者間に有意差なく, タチオン点眼用は局所刺激作用が極めて弱いことが認められている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：該当しない
- (2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 3 年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存[溶解後は冷所(1～15℃)保存]

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

溶解後は徐々に含量が低下することから、薬剤交付時には「溶解後の注意」として以下の内容を患者に伝えること。

- ・ 冷蔵庫などの冷所(1～15℃)に保管し、4 週間以内に使用すること。
- ・ 光によって変化しやすいため、必ず添付の点眼袋(遮光袋)に入れて保管すること。

患者指導箋：有り

日本ジェネリック医療関係者向けホームページ：製品情報ページ[患者指導箋]参照
<http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html>

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

(凍結乾燥剤 1 バイアル, 溶解液 5mL) × 10

7. 容器の材質

ガラス製バイアル：無色ガラスバイアル, ゴム栓(ブチルゴム), プラスチック製フィルム
点眼剤用容器：ポリプロピレン製容器, ポリエチレン製中栓, ポリプロピレン製キャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：タチオン[®]錠 50mg, タチオン[®]錠 100mg, タチオン[®]散 20%, タチオン[®]注射用 100mg, タチオン[®]注射用 200mg

同効薬：ピレノキシシ

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
タチオン点眼用 2%	2007年1月17日 (販売名変更による)	21900AMX00007000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日	薬価基準経過措置期限
タチオン点眼用 2%	2007年6月15日 (販売名変更による)	—

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

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1984年6月1日

内容：「有用性が認められるもの」と判定された。

	変更前	変更後
効能・効果	① 下記疾患時の角膜損傷の治癒促進 角膜潰瘍, 角膜ヘルペス, 流行性角結膜炎, 表在性角膜炎, 点状表層角膜炎, 角膜損傷 ② 白内障の進行防止	初期老人性白内障, 角膜潰瘍, 角膜上皮剥離, 角膜炎
用法・用量	溶解液 5mL 中に錠剤 1 錠を入れ溶解し, 1 回 1 ~ 2 滴宛, 1 日 4 ~ 8 回点眼する。	溶解液 5mL 当たり還元型グルタチオンとして 100mg を用時溶解し, 1 回 1 ~ 2 滴を 1 日 3 ~ 5 回点眼する。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9 桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
タチオン点眼用 2%	102123303	1319708Q1090	620005272

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 河原 哲夫 他：あたらしい眼科,1(6)：864-867,1984
- 2) 早石 修 他：グルタチオン研究の進歩：1-37,1969 (診断と治療社)
- 3) 小口 昌美 他：日本眼科学会誌,66(12)：1488-1492,1962
- 4) 戸張 幾生 他：眼科臨床医報,76(1)：1779-1787,1982
- 5) 赤羽 純生：日本医科大学雑誌,33(2)：86-93,1966
- 6) 内山 幸昌：日本眼科学会誌,70(9)：1118-1129,1966
- 7) 宮田 昭男：日本眼科学会誌,72(11)：2307-2324,1968
- 8) 弓削 経夫：日本眼科学会誌,66(11)：1135-1144,1962
- 9) 堀内 淳一 他：日本医学放射線学会雑誌,27(3)：265-271,1967
- 10) 本多 捷郎：臨床眼科,25(1)：101-115,1971
- 11) 塩崎 英一：臨床眼科,21(2)：111-122,1967
- 12) 関 公：日本眼科学会誌,71(8)：1079-1094,1967
- 13) 増田 寛次郎：日本眼科学会誌,79(7),800,1975
- 14) 野崎 順久 他：基礎と臨床,6(11)：2384-2392,1972
- 15) 鈴木 弘 他：基礎と臨床,6(11)：2393-2408,1972

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし