

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

オキシグルタチオン眼灌流・洗浄液

ビーエスエスプラス[®]500眼灌流液0.0184%

BSS PLUS[®]500 Intraocular irrigating solution 0.0184%

剤形	眼灌流・洗浄液
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	オキシグルタチオン溶液 1mL中オキシグルタチオン4.6mg(7.5mmol/L)含有 希釈後の液 1mL中オキシグルタチオン0.184mg(0.3mmol/L)含有
一般名	和名:オキシグルタチオン(JAN) 洋名:oxiglutatione(JAN、INN)
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:2008年3月7日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2008年6月20日(販売名変更による) 発売年月日:1992年1月22日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元(輸入元):日本アルコン株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	日本アルコン株式会社 メディカル統括部 学術情報部 TEL:0120-825-266 FAX:03-6257-3647 受付時間 9:00~17:30(土、日、祝日、社休日を除く) 医療関係者向けホームページ: http://www.alcon.co.jp

本IFは2018年2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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>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の作成の経緯

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IF記載要領が策定された。

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、添付文書で赤字・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 IF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]

- ① IF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 IF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2008」(以下、「IF記載要領2008」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2008」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、「IF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IFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF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IT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もよいこととした。

電子媒体のIF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、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、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. 開発の経緯	1		
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
		13. 混入する可能性のある夾雑物	8
		14. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
		15. 刺激性	8
		16. その他	8
II. 名称に関する項目			
1. 販売名	2	V. 治療に関する項目	
2. 一般名	2	1. 効能又は効果	9
3. 構造式又は示性式	2	2. 用法及び用量	9
4. 分子式及び分子量	2	3. 臨床成績	9
5. 化学名(命名法)	2	VI. 薬効薬理に関する項目	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
7. CAS登録番号	2	2. 薬理作用	12
III. 有効成分に関する項目		VII. 薬物動態に関する項目	
1. 物理化学的性質	3	1. 血中濃度の推移・測定法	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 有効成分の確認試験法	4	3. 吸収	14
4. 有効成分の定量法	4	4. 分布	15
		5. 代謝	16
		6. 排泄	16
		7. 透析等による除去率	16
IV. 製剤に関する項目		VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
1. 剤形	5	1. 警告内容とその理由	17
2. 製剤の組成	5	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	17
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 溶解後の安定性	8	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		
8. 溶出性	8		
9. 生物学的試験法	8		
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8		
11. 製剤中の有効成分の定量法	8		
12. 力価	8		

目次

7. 相互作用	17	17. 保険給付上の注意	25
8. 副作用	17		
9. 高齢者への投与	19	XI. 文献	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19	1. 引用文献	26
11. 小児等への投与	19	2. その他の参考文献	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19	XII. 参考資料	
13. 過量投与	19	1. 主な外国での発売状況	27
14. 適用上の注意	19	2. 海外における臨床支援情報	27
15. その他の注意	20	XIII. 備考	
16. その他	20	その他の関連資料	28
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	21		
2. 毒性試験	21		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	23		
2. 有効期間又は使用期限	23		
3. 貯法・保存条件	23		
4. 薬剤取扱い上の注意点	23		
5. 承認条件等	23		
6. 包装	23		
7. 容器の材質	23		
8. 同一成分・同効薬	24		
9. 国際誕生年月日	24		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24		
11. 薬価基準記載年月日	24		
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	24		
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	24		
14. 再審査期間	24		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24		
16. 各種コード	25		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

全身のすべての組織に分布するグルタチオンは酸化還元系に関与する補酵素として細胞障害を防御することが知られており、眼組織に対する保護効果も示されている。米国アルコンラボラトリーズ社ではこのグルタチオンのうち、酸化型で溶液中で安定であるオキシグルタチオンを房水組成に近い等張緩衝液に溶解したオキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を開発し、販売名BSS PLUS[®]として米国で1981年に承認された。

日本においてもオキシグルタチオンの薬理作用の証明、臨床効果及び安全性の確認が行われた結果、オキシグルタチオン眼灌流・洗浄液は白内障、硝子体、緑内障のいずれの眼科手術においても眼組織を手術侵襲から保護することに有効で、安全性も高いことが認められ、1991年10月に承認され発売に至り、1999年3月に再審査結果が通知された。また、2008年3月には医療事故防止の観点から、販売名を「ビーエスエスプラス[®]500眼灌流液0.0184%」に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. オキシグルタチオンの働きにより、角膜内皮を保護する(ネコ・ヒト)^{1)~3)}。
2. 眼科手術侵襲からの眼組織保護作用が認められた。(9~11ページ参照)
3. 臨床試験における有効率は98.4%(2,026/2,058例)であった。(9~11ページ参照)
4. 国内において実施された臨床試験で副作用の発現は認められなかった(0/2,091例 承認時)。市販後に実施された使用成績調査における副作用発現率は0.16%である(5/3,127例 再審査終了時)。(17~19ページ参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ビーエスエスプラス® 500眼灌流液0.0184%
(2) 洋名	BSS PLUS® 500 Intraocular irrigating solution 0.0184%
(3) 名称の由来	BSS(Balanced Salt Solution)をさらに改良し、効果をプラスしたとの意味でPLUSをつけた。
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	オキシグルタチオン(JAN)
(2) 洋名(命名法)	oxiglutatione(JAN、INN)
(3) ステム	不明
3. 構造式又は示性式	$\left[\begin{array}{c} \text{H} & & \text{CH}_2\text{S} \\ & & \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-\text{C}-\text{CONHCH}_2\text{COOH} \\ & & \\ \text{COOH} & & \text{H} \end{array} \right]_2$
4. 分子式及び分子量	分子式：C ₂₀ H ₃₂ N ₆ O ₁₂ S ₂ 分子量：612.64
5. 化学名(命名法)	化学名：N-(N-γ-glutamyl-cysteinyl) glycine-(2 → 2')-disulfide (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	慣用名：酸化型グルタチオン(oxidized glutatione) 略号：GSSG 治験番号：DE-057
7. CAS登録番号	CAS No.：27025-41-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末で、においはなく、味はわずかに酸味がある。

(2) 溶解性

▼各種溶媒における溶解度

測定温度：20℃

溶媒	本品1gを溶解する のに要する溶媒量 (mL)	日局の溶解性表現
水	0.7	極めて溶けやすい
メタノール	>10,000	ほとんど溶けない
エタノール	>10,000	ほとんど溶けない
アセトニトリル	>10,000	—
エーテル	>10,000	ほとんど溶けない
クロロホルム	>10,000	—

水に対して、酸性、中性及びアルカリ性のいずれの領域においても極めて溶けやすい。

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(4) 融点(分解点)、 沸点、凝固点

融点：凍結乾燥により得た非結晶性粉末であり、明確な融点を示さない。

(5) 酸塩基解離定数

滴定法により非イオン型の2個のカルボキシル基とイオン型の2個のアミノ基の酸解離定数を求めた。

$$pK_1 = 3.02$$

$$pK_2 = 4.79$$

$$pK_3 = 9.23$$

$$pK_4 = 10.64$$

(6) 分配係数

水-オクタノール系における分配係数

水相のpH	分配係数
1.2	<0.01
3.0	<0.01
5.0	<0.01
7.0	<0.01
9.0	<0.01

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-104～-110°

(脱水物に換算したものの0.2g、水、10mL、100mm)

pH：2.7～3.2(0.2→10)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

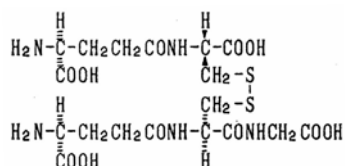
試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
粉末状態	長期保存試験	25℃、75%RH	24ヵ月	褐色ガラス瓶 密栓	類縁物質がわずかに増加した。
	苛酷試験	40℃、75%RH	6ヵ月	褐色ガラス瓶 密栓	類縁物質がわずかに増加した。
		25℃、75%RH	8時間	ビーカー開放	外観が一部無色アメ状に変化した。
		60℃	4週間	褐色ガラス瓶 密栓	経時的に類縁物質が増加し、水分の蒸発により白色の粉末が固化物に変化した。
		1,000lx、5℃	60万lx・hr	無色ガラス瓶 密栓	変化なし
水溶液状態	苛酷試験	7.5mmol/L、60℃ pH3、5、7、9の緩衝液	72時間	無色アンプル	pH9<pH7<pH3<pH5の順に安定であった。
		1,000lx、5℃	60万lx・hr	無色アンプル	変化なし

強制分解による生成物

長期保存試験及び40℃、75%RHでの苛酷試験において生成した主分解物は次の2種の混合ジスルフィドである。

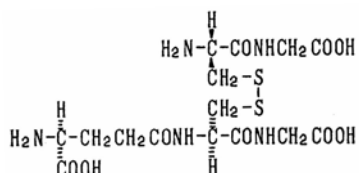
GLT-GC

N-(*N*-γ-glutamyl-cysteinyl) glycine-*N*-γ-glutamyl-cysteine-(2 → 2′)-disulfide



GLT-CG

N-(*N*-γ-glutamyl-cysteinyl) glycine-*N*-cysteinyl-glycine-(2 → 1′)-disulfide



3. 有効成分の確認試験法

- (1) ニンヒドリン反応
- (2) ニトロプルシド反応
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

滴定終点検出法(電位差滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

眼灌流及び洗浄

(2) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：水性眼科用液剤

規格：オキシグルタチオン溶液：1mL中にオキシグルタチオン4.6mg(7.5mmol/L)を含有する。

希釈後の液：1mL中にオキシグルタチオン0.184mg(0.3mmol/L)を含有する。

性状：無色澄明の液である。

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(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

浸透圧比：1.0～1.1(希釈後の液)

pH：7.2～8.2(希釈後の液)

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤である。(希釈後の液)

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

オキシグルタチオン溶液：1mL中にオキシグルタチオン4.6mg(7.5mmol/L)を含有する。

希釈後の液：1mL中にオキシグルタチオン0.184mg(0.3mmol/L)を含有する。

(2) 添加物

オキシグルタチオン溶液

塩化カルシウム水和物、塩化マグネシウム、ブドウ糖、pH調節剤

希釈液

塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸水素ナトリウム水和物、炭酸水素ナトリウム、pH調節剤

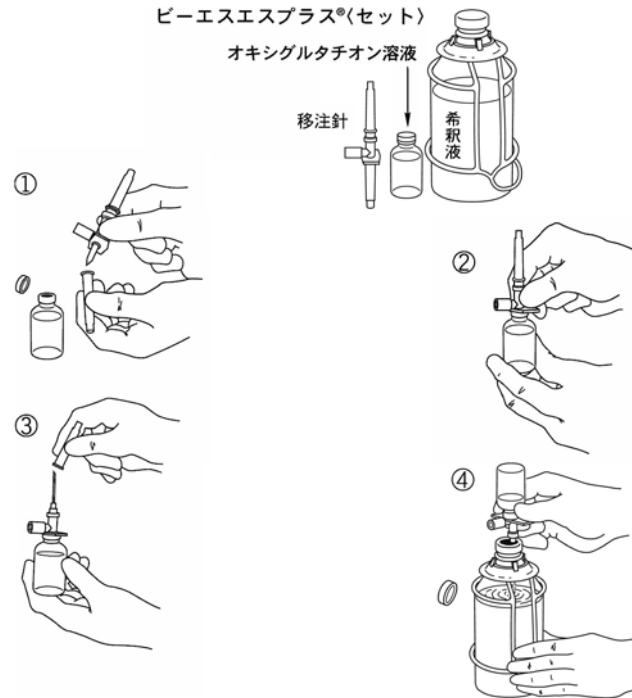
(3) 添付溶解液の組成及び容量

希釈液の容量：480mL

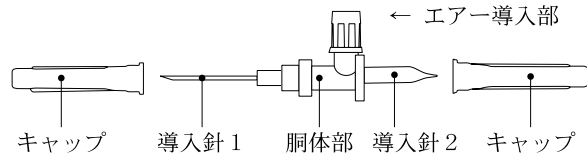
3. 用時溶解して使用する
製剤の調製法

〈ボトルの場合〉*

希釈(①~④の手順)は一連の操作で行ってください。



移注針の形状・構造

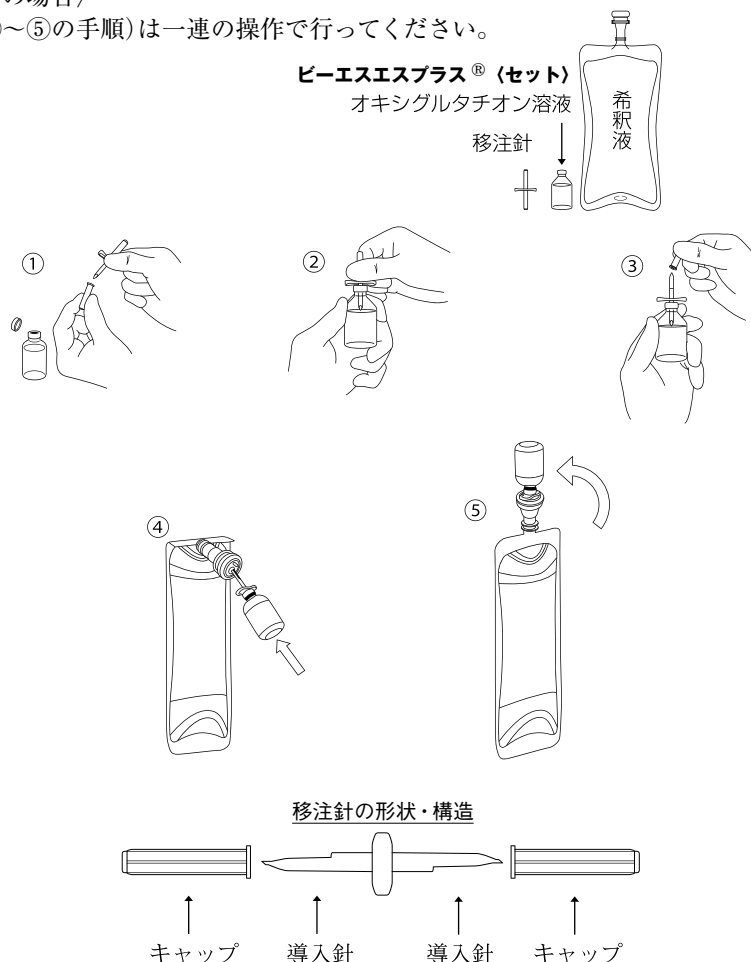


- ①オキシグルタチオン溶液の青いキャップを外し、次に導入針2(樹脂針)のキャップを外し……
- ②図のようにオキシグルタチオン溶液のゴム栓中央に根元まで突き刺します。
- ③導入針1(ステンレス針)のキャップを外し……
- ④青いキャップを外した希釈液のゴム栓へ図のように突き刺すと、希釈液ボトル内の陰圧によってオキシグルタチオン溶液が希釈液ボトルに移注されます。移注後、よく混合してください。

※希釈液ボトル内は陰圧に保たれています。陰圧が保たれていないと、十分な移注が行われなくなるため、オキシグルタチオン溶液と希釈液を混合する前に他の薬液を注入したり、移注針を2回以上刺さないでください。

〈バッグの場合〉*

希釈(①~⑤の手順)は一連の操作で行ってください。



- ①オキシグルタチオン溶液の青いキャップを外し、次に一方の導入針(いずれでも構いません)のキャップを外し……
- ②図のようにオキシグルタチオン溶液のゴム栓中央に根元まで突き刺します。
- ③もう一方の導入針のキャップを外し……
- ④希釈液入りバッグのゴム栓へ図のように斜め下から突き刺します。上から突き刺すと、オキシグルタチオン溶液が導入針から漏れる場合があります。
- ⑤穿刺後、オキシグルタチオン溶液を図のように立ててください。移注がすぐに始まらない場合は、バッグを少し圧迫してバッグ側からオキシグルタチオン溶液側への空気の移行を促してやると移注が始まります。移注後、よく混合してください。

***注意**

- ※この手順を間違えますと希釈されないか、希釈後の濃度が変わりますので、必ずこの手順に従ってください。
- ※希釈時、希釈液ボトル内が陰圧に保たれておらず混合が十分に行われな場合、またはバッグへの移注が不十分な場合は使用しないでください。
- ※ゴム片の混入を防ぐため、移注用の導入針はねじらないように垂直に突き刺してください。
- ※ゴム栓に導入針を2回以上刺したり、同一の導入針を2回以上使用するとゴム片混入のおそれがありますので注意してください。ゴム片が混入した場合は使用しないでください。
- ※移注針をゴム栓に突き刺す前に、ゴム栓表面をアルコール綿で清拭してください。

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

製剤の各種条件下における安定性

〈ボトル〉

試験	種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	オキシグルタチオン溶液 希釈液	室温	36ヵ月	ガラス バイアル瓶	変化 なし
苛酷試験	オキシグルタチオン溶液 希釈液	5℃、1,000lx	60万lx・hr		
加速試験	オキシグルタチオン溶液 希釈液	40℃、75%RH	6ヵ月		

〈バッグ〉

試験	種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	希釈液	40℃、≤25%RH	6ヵ月	プラスチック バッグ	変化 なし

6. 溶解後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
5℃	24時間	ガラスバイアル瓶	変化なし
25℃			
37℃			

希釈後24時間まで変化は認められないが、米国の添付文書にあわせて希釈後の使用を「6時間以内」としている。また、本剤は防腐剤を含有していないため残液が汚染することも考えられるので使用後の残液は廃棄すること。

7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当資料なし

10. 製剤中の有効成分の確認
試験法

(1)ニンヒドリン反応
(2)ニトロプルシド反応

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

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. 治療上注意が必要な容器に
関する情報

該当資料なし

15. 刺激性

IX-2-(4)-2)の項参照

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

眼科手術（白内障、硝子体、緑内障）時の眼灌流及び洗浄

2. 用法及び用量

用時、オキシグルタチオン溶液を希釈液で希釈し、眼科手術時に眼内及び眼外の灌流及び洗浄を目的とし、通常、下記の量を目安として適量を使用する。なお、術式及び手術時間等により適宜増減する。

白内障手術：60～240mL

硝子体手術：90～400mL

緑内障手術：30～260mL

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^{1), 4)～9)}

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

白内障手術、硝子体手術及び緑内障手術を中心に総計2,058例について本剤の臨床成績を集計した結果、眼組織保護作用は98.4% (2,026/2,058例) に認められ、外眼組織（角膜上皮、結膜等）及び内眼組織（虹彩、毛様体等）に対する障害性はなく、手術予後も良好であった。

1) 松田司, 他: 日本眼科紀要, 41(6): 1093-1098, 1990

4) Matsuda M, et al.: Br J Ophthalmol, 75(8): 476-479, 1991

5) 松田司, 他: 日本眼科紀要, 41(7): 1330-1337, 1990

6) 池田恒彦, 他: 眼科臨床医報, 84(10): 2034-2039, 1990

7) 谷原秀信, 他: 眼科臨床医報, 84(10): 2040-2042, 1990

8) 大黒伸行, 他: 眼科臨床医報, 85(6): 1621-1626, 1991

9) 日本アルコン社内資料: 眼科手術における酸化型グルタチオン(GSSG)眼灌流・洗浄液の臨床的有用性評価

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験^{10)～12)}

白内障手術、硝子体手術及び緑内障手術患者（各手術及び濃度 n=5）を対象とし、0.3mmol/L 及び3.0mmol/L オキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を使用し手術を行い、安全性について検討した。各手術における薬剤使用量はそれぞれ85～180mL、400～795mL 及び32～322mL で、眼組織への影響は認められず、臨床検査値の異常や副作用は認められなかった。以上の結果より、3.0mmol/L までの濃度は眼に対する安全性に問題はないことが確認された。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、0.3mmol/L 濃度で白内障手術: 60～240mL、硝子体手術: 90～400mL、緑内障手術: 30～260mL である。

10) 日本アルコン社内資料: 酸化型グルタチオンを含む眼灌流・洗浄液の第I相臨床試験－白内障手術－

11) 日本アルコン社内資料: 酸化型グルタチオンを含む眼灌流・洗浄液の第I相臨床試験－硝子体手術－

12) 日本アルコン社内資料: 酸化型グルタチオンを含む眼灌流・洗浄液の第I相臨床試験－緑内障手術－

(4) 探索的試験:用量
反応探索試験¹⁾

白内障手術患者(n=35, 60眼)を対象とし、オキシグルタチオン眼灌流・洗浄液0mmol/L、0.03mmol/L、0.3mmol/L及び3.0mmol/L濃度間の比較検討を行った。白内障手術(水晶体囊外摘出術)を行い、角膜内皮への影響を角膜内皮の細胞密度、細胞面積の変動係数、六角形細胞出現頻度を基に検討した結果、術後4週間では0.3mmol/L濃度以上において手術前と比較して有意な角膜内皮の形態変化は認められなかった。全眼に副作用は認められなかった。このことより、臨床至適濃度を0.3mmol/Lと決定した。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、0.3mmol/L濃度で白内障手術:60~240mL、硝子体手術:90~400mL、緑内障手術:30~260mLである。

1)松田司, 他:日本眼科紀要, 41(6):1093-1098, 1990

(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

糖尿病患者(白内障手術)⁸⁾

糖尿病の合併症のある白内障手術患者(n=8, 8眼)を対象にして、0.3mmol/Lオキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を使用して手術(水晶体囊外摘出術)を行った結果、術後1ヵ月では手術前に比較して有意な角膜内皮の形態変化(角膜厚、角膜内皮の細胞密度、CV値、六角形細胞率)は認められなかった。副作用は認められなかった。

8)大黒伸行, 他:眼科臨床医報, 85(6):1621-1626, 1991

糖尿病患者(硝子体手術)⁶⁾

増殖糖尿病網膜症患者(n=8, 8眼)を対象にして、0.3mmol/Lオキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を使用し硝子体手術を行った。3眼はそのまま、5眼には薬剤500mLにつき50%グルコース溶液3mLを添加した。薬剤使用量は平均103±35mLで、手術のしやすさ及び術後における角膜障害、全般改善度について問題はなかった。

全眼において水晶体混濁は認められず、副作用も認められなかった。

6)池田恒彦, 他:眼科臨床医報, 84(10):2034-2039, 1990

<参考>

本剤の添付文書には下記の記載がある(Ⅷ-6の項参照)。

重要な基本的注意

糖尿病の合併症のある硝子体手術患者に使用した場合、水晶体混濁を起こすことがあるとの報告があるので注意すること。

<解説>

糖尿病患者の硝子体手術に本剤を使用した場合、水晶体混濁を起こしたとの報告に基づき記載した¹³⁾。

(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)使用成績調査

1991年10月4日～1997年10月3日に本剤の使用成績調査を実施したところ、全国292施設、3,137例の症例が収集できた。安全性解析対象症例中における副作用発現症例率は0.16%(5/3,127例)であった(Ⅷ-8の項参照)。

- 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

<参考>

一般臨床試験

硝子体手術⁶⁾

硝子体手術患者(n=53,54眼)を対象とし、0.3mmol/Lオキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を使用し手術を行った。薬剤使用量は平均 92 ± 78 mLで、術後12週における角膜厚及び角膜内皮細胞密度では手術前と比べて有意な差は認められず、「効果があると思われた」以上を有効とした時の全般有効度は96.3%(52/54眼)で、手術のしやすさについて「非常にしやすい」「ややしやすい」と判定された率は98.1%(53/54眼)であった。全眼で副作用は認められなかった。

6) 池田恒彦, 他: 眼科臨床医報, 84(10): 2034-2039, 1990

緑内障手術⁷⁾

緑内障手術患者(n=21,23眼)を対象とし、0.3mmol/Lオキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を使用し手術を行った。角膜厚(10眼)は術後1週目までに若干厚くなったが、1ヵ月目には手術前と同程度になった。術後3ヵ月における角膜内皮細胞密度(5眼)は手術前に比べて有意な差は認められなかった。全眼で副作用は認められなかった。

7) 谷原秀信, 他: 眼科臨床医報, 84(10): 2040-2042, 1990

眼科手術全般(白内障手術、硝子体手術、緑内障手術、併用手術)⁹⁾

白内障手術(1,668眼)、硝子体手術(167眼)、緑内障手術(8眼)、併用手術(32眼)、その他(2眼)において、0.3mmol/Lオキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を使用した。その結果、有効率は98.8%(1,855/1,877眼)で、手術容易性について「非常にしやすい」「ややしやすい」と判定された率は97.7%(1,833/1,877眼)であった。全眼で副作用は認められなかった。

注)本剤の承認されている用法及び用量は、0.3mmol/L濃度で白内障手術:60～240mL、硝子体手術:90～400mL、緑内障手術:30～260mLである。

9) 日本アルコン社内資料:眼科手術における酸化型グルタチオン(GSSG)眼灌流・洗浄液の臨床的有用性評価

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

グルタチオン

眼内あるいは全身のすべての組織に分布するグルタチオンは、酸化還元系に関与する補酵素として種々の物質との共役反応を行うことが広く知られており、この結果、細胞障害を防御する作用を有するとされている。特に角膜内皮の透明性の維持には、ATPase活性が関与している。グルタチオンとその酸化型であるオキシグルタチオンはそのバランスにより、ペントース回路における反応速度を調節し、ATPase活性をコントロールし、内皮細胞層のバリアー機能及びポンプ機能をつかさどっている。その結果、眼科手術における長時間の眼灌流・洗浄からの組織障害を防御する効果が知られている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 角膜内皮保護作用

①角膜内皮バリアー機能破壊抑制作用 (*in vitro*:ウサギ)¹⁴⁾

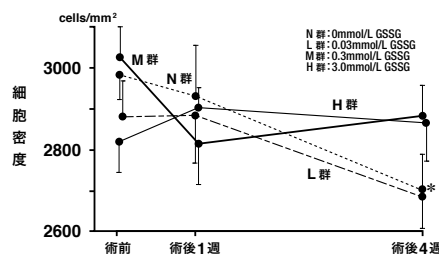
ウサギ摘出角膜を用いた角膜内皮灌流法において、角膜内皮透過性係数を指標として角膜内皮バリアー機能を検討した結果、0.3mmol/L以上のオキシグルタチオンでは基剤に比べて有意な低下が認められ、角膜内皮透過性亢進を抑制した(p<0.01, paired t検定)。

②角膜膨潤抑制作用 (*in vitro*:ヒト)²⁾

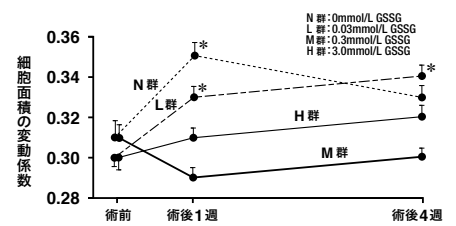
ヒト冷所保存角膜を用いて37°C 2時間灌流すると、オキシグルタチオンはtemperature reversal現象により徐々に角膜厚が減少し膨潤の回復を示した。

③角膜内皮細胞形態維持作用¹⁾

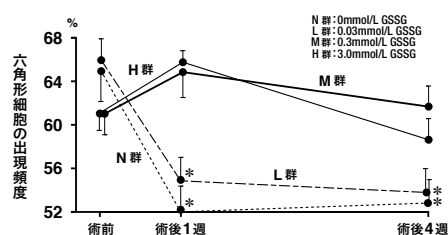
白内障手術患者において、0.3mmol/L以上のオキシグルタチオン眼灌流・洗浄液の使用により有意な角膜内皮の形態変化(角膜内皮の細胞密度、細胞面積の変動係数、六角形細胞出現頻度)は認められなかった。



細胞密度の経時的変化
*p<0.05 (術前値に比較して)



細胞面積の変動係数 (大小不同の程度) の経時的変化
*p<0.05 (術前値に比較して)



六角形細胞の出現頻度 (細胞の多形性の程度) の経時的変化
*p<0.05 (術前値に比較して)

(3) 作用発現時間・
持続時間

2) 血液房水柵破壊抑制作用(ウサギ)¹⁵⁾

血液房水柵への影響をウサギ前房灌流により検討した結果、0.3mmol/L濃度以上のオキシグルタチオン眼灌流・洗浄液は基剤に比べ血液房水柵の破壊による蛋白質の漏出を有意に抑制した(p<0.05、Duncanによる多重比較検定)。

3) 水晶体透明性維持作用(*in vitro*:ラット)¹⁶⁾

ラット摘出水晶体を用いた*in vitro*の実験で、オキシグルタチオンは水晶体の透明性を維持し、Na⁺、K⁺、Mg²⁺及びCa²⁺量を変化させず、15mmol/Lの高濃度では水晶体の透明性に重要な役割を果たしているグルタチオン量を増加させた。

4) 網膜機能維持作用(*in vitro*:ウサギ)¹⁷⁾

網膜機能への影響をウサギ*in vitro* ERGを指標として検討した結果、硝子体の灌流において網膜機能への影響が少なく、網膜機能維持作用に優れていた。

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

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

<参考:ウサギ>¹⁸⁾

0.3mmol/L³⁵S-オキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を白色ウサギ(n=4)の片眼前房内に3mL/hrで1時間灌流した時、血漿中濃度は灌流終了直後(n=1)及び1時間後(n=3)に0.05nmol eq./gを検出したが、6時間後には全例検出限界以下であった。

(3) 臨床試験で確認された
血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒減

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) 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

(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

該当資料なし

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

<参考:ウサギ>

1) 眼組織内分布¹⁸⁾

0.3mmol/L³⁵S-オキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を白色ウサギの片眼前房内に3mL/hrで1時間灌流した時、灌流終了直後の眼組織中濃度は、眼球結膜<虹彩・毛様体<角膜<房水の順に高くなり、灌流終了後0~1時間の間に最高濃度を示した。半減期は、房水0.67時間、角膜1.3時間、虹彩・毛様体1.8時間、前部強膜2.1時間であった。一方、灌流しなかった他眼では放射能の移行はほとんど認められなかった。

白色ウサギにおける0.3mmol/L³⁵S-オキシグルタチオン眼灌流・洗浄液灌流終了後の眼組織中濃度

組織	組織中濃度 (nmol eq./g)				
	0hr	1hr	3hr	6h	24h
瞬膜	0.11 ± 0.22	0.15 ± 0.04	0.12 ± 0.01 †	0.10 ± 0.02 †	N.D.
房水	269.31 ± 52.11	106.78 ± 14.94	11.63 ± 1.98	0.70 ± 0.22 †	0.91 †
眼球結膜	1.37 ± 0.18	1.55 ± 0.38	0.57 ± 0.20	0.26 ± 0.08	0.05 †
外眼筋	0.37 ± 0.13	0.54 ± 0.14	0.11 ± 0.02	0.10 ± 0.03	0.05 ± 0.01 †
網脈絡膜	0.26 ± 0.20	0.10 ± 0.02 †	0.10 †	0.03 ± 0.00 †	0.05 ± 0.01 †
後部強膜	0.16 ± 0.07	0.13 ± 0.03	0.12 ± 0.06	0.06 ± 0.02	0.02 †
前部硝子体	0.08 ± 0.04	0.07 ± 0.02	0.02 ± 0.01 †	0.02 ± 0.01 †	0.01 *
虹彩・毛様体	10.77 ± 1.00	6.23 ± 1.20	2.35 ± 0.71	1.11 ± 0.18	0.28 ± 0.06
角膜	48.19 ± 1.52	29.73 ± 3.04	6.14 ± 0.90	2.37 ± 0.29	0.37 ± 0.16
前部強膜	5.66 ± 1.48	4.38 ± 0.45	1.56 ± 0.29	0.78 ± 0.13	0.20 ± 0.06
後部硝子体	N.D.	N.D.	0.01 *	N.D.	N.D.
水晶体	0.18 ± 0.07	0.25 ± 0.05	0.29 ± 0.06	0.22 ± 0.03	0.32 ± 0.09

n=4, (*: 検出例数1例、†: 検出例数2例、‡: 検出例数3例)、mean ± S.E.、N.D.: 検出限界未満

2) 全身組織内分布¹⁸⁾

0.3mmol/L³⁵S-オキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を白色ウサギの片眼前房内に3mL/hrで1時間灌流した時、灌流終了後の全身組織では放射能の移行が認められたが、もっとも高濃度の睪臓でも内因性オキシグルタチオン濃度の0.96%に過ぎなかった。

白色ウサギにおける0.3mmol/L³⁵S-オキシグルタチオン眼灌流・洗浄液灌流終了後の全身組織中濃度

組織	組織中濃度 (nmol eq./g)				
	0hr	1hr	3hr	6h	24h
血漿	0.05 *	0.05 ± 0.01 †	0.04 ± 0.01 †	N.D.	N.D.
睪臓	0.07 †	0.21 ± 0.04	0.47 ± 0.14	0.35 ± 0.07	0.34 ± 0.10
肝臓	N.D.	0.06 *	0.11 †	0.11 †	0.07 ± 0.01 †
顎下腺	N.D.	N.D.	0.17 †	0.21 ± 0.05	0.15 ± 0.04 †
脾臓	0.08 †	0.09 ± 0.03 †	0.15 †	0.18 †	0.07 *
小腸	N.D.	0.05 †	0.14 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.09 ± 0.01 †
肺	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.05 *
腎臓	0.06 *	0.09 ± 0.02	0.15 ± 0.04	0.10 ± 0.02	0.06 *

n=4, (*: 検出例数1例、†: 検出例数2例、‡: 検出例数3例)、mean ± S.E.、N.D.: 検出限界未満

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考:ウサギ>¹⁸⁾

0.3mmol/L³⁵S-オキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を白色ウサギの片眼前房内に3mL/hrで1時間灌流した時、角膜には主にグルタチオンが存在していたことから、オキシグルタチオンは角膜に取り込まれた後、組織中のSH基やグルタチオン還元酵素により還元されグルタチオンになると考えられている。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

VII-5-(1)の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考:ウサギ>¹⁸⁾

0.3mmol/L³⁵S-オキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を白色ウサギの片眼前房内に3mL/hrで1時間灌流した時、房水中の放射能は82~89%がオキシグルタチオンであったが、角膜及び虹彩・毛様体ではそれぞれ63~77%、64~76%がグルタチオンとして存在した。

(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. 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

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

該当しない

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

6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法

重要な基本的注意

糖尿病の合併症のある硝子体手術患者に使用した場合、水晶体混濁を起こすことがあるとの報告があるので注意すること。

<解説>

糖尿病患者の硝子体手術に本剤を使用した際に、水晶体混濁が発現したとの報告に基づき記載した¹³⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内において実施された臨床試験における安全性評価対象症例2,091例中に副作用の発現は認められなかった。(承認時)
市販後に実施された使用成績調査における安全性評価対象症例3,127例中、副作用が報告されたのは5例(0.16%)であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と 初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

種類／頻度	頻度不明
眼	角膜浮腫、角膜混濁

注：自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用一覧表

時期	承認時迄の調査	使用成績調査
調査施設数	43	292
調査症例数	2,091	3,127
副作用発現症例数	0	5
副作用発現件数	0	5
副作用発現症例率(%)	-	0.16
副作用の種類	副作用発現症例・件数(%)	
視覚障害	-	5例(0.16)
白内障*	-	1件(0.03)
水晶体混濁*	-	1件(0.03)
眼圧上昇*	-	1件(0.03)
角膜沈着物*	-	2件(0.06)

*使用上の注意から予測できない副作用

(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

再審査申請時の総症例3,127例における副作用発現率を安全性に影響を与えると考えられる要因について集計・検討を行った。特に安全性に影響を与えると考えられる要因は見出されなかった。なお、副作用症例は3,127例中5例のみと極めてその発現数が少なかったため、統計学的検定は実施しなかった。

背景因子別・副作用の発現頻度一覧表(再審査申請時社内集計)

背景因子	要因	評価 例数	副作用発現			
			例数	率(%)	件数	
性別	男	1,246	3	0.24	3	
	女	1,881	2	0.11	2	
年齢	65歳未満	928	3	0.32	3	
	65歳以上	2,199	2	0.09	2	
使用理由 ・ 使用量別	白内障手術	60mL未満	171	0	-	0
		60~240mL	1,703	3	0.18	3
		241mL以上	799	0	-	0
	硝子体手術	90mL未満	25	2	8.00	2
		90~400mL	204	0	-	0
		401mL以上	78	0	-	0
	緑内障手術	30mL未満	35	0	-	0
		30~260mL	22	0	-	0
261mL以上		9	0	-	0	
灌流時間別	5分未満	691	1	0.14	1	
	5~10分未満	790	2	0.25	2	
	10~15分未満	648	0	-	0	
	15~30分未満	480	0	-	0	
	30分以上	426	2	0.47	2	
	不明・未記載	92	0	-	0	
手術時間別	20分未満	342	0	-	0	
	20~30分未満	569	1	0.18	1	
	30~40分未満	725	1	0.14	1	
	40~50分未満	627	1	0.16	1	
	50~60分未満	245	0	-	0	
	60分以上	619	2	0.32	2	
合併症例別	無	1,502	4	0.27	4	
	有	1,625	1	0.06	1	
併用薬剤別	無	0	-	-	-	
	有	3,127	5	0.16	5	
合計		3,127	5	0.16	5	

(6) 薬物アレルギーに対する 注意及び試験法	該当しない
9. 高齢者への投与	<p>該当しない</p> <p><参考></p> <p>使用成績調査では安全性解析対象症例3,127例中65歳以上の高齢者は2,199例であった。副作用発現症例率は0.09% (2/2,199例)であり、65歳未満の副作用発現症例率0.32% (3/928例)と比較し、高齢者に対して副作用発現率が高くなる要因は認められなかった。</p>
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への 投与	<p>該当しない</p> <p><参考></p> <p>使用成績調査では妊産婦の症例はなかった。</p>
11. 小児等への投与	<p>該当しない</p> <p><参考></p> <p>使用成績調査では安全性解析対象症例3,127例中15歳未満の小児は、出生後4週未満 0例、4週～1歳未満 1例、1～7歳未満 8例、7～15歳未満 8例であった。小児においては副作用の発現は認められなかった。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす 影響	該当しない
13. 過量投与	該当しない
14. 適用上の注意	<p>1) 投与経路：眼科手術時の眼灌流及び洗浄のみに使用すること。</p> <p>2) 調製時：(1) 本製品セットに同梱されているビーエスエスプラス[®]眼灌流液0.0184%用移注針(以下、移注針)は再使用しないこと。[ディスポーザブル製品であるため]</p> <p>(2) 移注針はビーエスエスプラス[®]眼灌流液0.0184%専用である。その他の目的には使用しないこと。</p> <p>(3) 移注針の包装が破損、汚損している場合や、移注針に破損などの異常が認められる場合は使用しないこと。</p> <p>(4) 移注針は開封後、直ちに使用すること。</p> <p>(5) 移注針の導入針には直接手で触れないこと。</p> <p>3) 使用時：(1) 用時、オキシグルタチオン溶液を希釈液に移注し、希釈後使用すること。但し、希釈液ボトル内が陰圧に保たれておらず混合が十分に行われな い場合、またはバッグへの移注が不十分な場合は使用しないこと。</p> <p>(2) 希釈後6時間以内に使用すること。</p> <p>4) 使用后：使用は1回限りとし、残液は廃棄すること(本剤は保存液を含有しないので、二次汚染のおそれがある)。</p>

<解説>

- 1) 一般的な適用上の注意であることから記載した。本剤は眼灌流・洗浄液であるので、その他の目的で用いないようにすること。
- 2) (1) 用時希釈製剤の一般的な注意であることから記載した。本剤は、用時オキシグルタチオン溶液を希釈液で希釈後使用すること。また、混合時に希釈液ボトル内が陰圧に保たれておらず混合が十分に行われない場合は使用しないこと。
(2) 本剤はオキシグルタチオンの安定性確保のため用時希釈製剤となっている。希釈後の液を5℃、25℃、37℃に保存し、24時間まで安定性試験を行った結果では、いずれの保存温度においても、外観、pH、浸透圧、不溶性異物試験の各項目に変化はなく、オキシグルタチオン含有量も変化しなかったが、米国の添付文書にあわせて希釈後の使用を「6時間以内」としている。
- 3) 本剤は防腐剤を含有していないため残液が汚染することも考えられるので、使用は1回限りとし、使用後の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

該当しない

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

(3) 安全性薬理試験

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

オキシグルタチオンは生体内に広く分布しており、古くから医薬品として使用されている。眼組織内へ吸収されたオキシグルタチオンはグルタチオン還元酵素により還元型グルタチオンへ変換される¹⁸⁾。グルタチオンの一般薬理試験では特に問題となる作用はみられなかったこと、0.3mmol/Lオキシグルタチオン眼灌流・洗浄液の全身への移行が極めて少なかったことから、オキシグルタチオンはグルタチオンと同様に、問題となる全身作用を発現しないものとし一般薬理試験を実施していない。

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁹⁾

動物種		LD ₅₀ (mg/kg)		
		経口	静脈内	皮下
マウス (STD)	♂ ♀	>5,000	>2,000	>2,000
ラット (Wistar)	♂ ♀	>5,000	>2,000	>2,000

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(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) 変異原性¹⁹⁾

復帰突然変異試験では、*Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) 及び *Escherichia coli* (WP2uvrA) でプレインキュベーション法による復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。また、マウスを用いた小核試験 (200~800mg/kg) でも小核を有する赤血球の増加は認められなかった。染色体異常試験ではチャイニーズハムスター肺由来のCHL/IU細胞を用いた直接法及び代謝活性化法で有意な染色体異常は認められなかった。

2) 眼刺激性

白色ウサギ前房内に基剤、0.3mmol/L及び15mmol/Lオキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を1mL 1分間灌流した結果、6時間後各群において一過性の前眼部刺激症状及び前房内フレアが認められた以外、灌流7日後一般状態、角膜厚及び角膜内皮細胞、病理組織学的検査に変化は認められなかった²⁰⁾。

白色ウサギ前房内に基剤、0.3mmol/Lオキシグルタチオン眼灌流・洗浄液及び加速試験終了品 (40℃・75%RH、6ヵ月間保存後使用時に希釈) を500mL 2時間灌流した結果、灌流7日後一般症状、前眼部刺激症状、前房フレア、角膜厚及び角膜内皮細胞、眼底検査、病理組織学的検査に変化は認められなかった²¹⁾。

3) 角膜内皮に及ぼす影響 (*in vitro*)

白色ウサギ及びヒト角膜を用いて、片方に0.3mmol/Lオキシグルタチオン眼灌流・洗浄液、他方に乳酸リングルまたはPlasma-lyte148を37℃、15mmHg、3時間灌流した結果、角膜の膨潤はみられず、走査型電子顕微鏡による観察では角膜内皮の微細構造の正常形態を維持していた。一方、乳酸リングル及びPlasma-lyte148では角膜膨潤と内皮の微細構造に変化がみられた。

4) 網膜電位図に及ぼす影響²²⁾

ウサギ硝子体内に0.9及び1.9%オキシグルタチオン眼灌流・洗浄液を注入し網膜機能に対する影響を網膜電位図を指標に検討した結果、表面麻酔と注射穿針のみを行った擬処置眼との間に有意差は認められず、網膜への影響は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱及び容器又はラベルに表示(2年)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意
(患者等に留意すべき
必須事項等)

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〈ボトル〉

500mL	オキシグルタチオン溶液 20mL 希釈液 480mL 移注針	×1
-------	--------------------------------------	----

〈バッグ〉

500mL	オキシグルタチオン溶液 20mL 希釈液 480mL 移注針	×6
-------	--------------------------------------	----

7. 容器の材質

〈ボトル〉

種類	部位	材質
オキシグルタチオン 溶液	バイアル	ガラス
	キャップ	ポリプロピレン／アルミニウム
	栓	ブチルゴム
	ラベル	紙
希釈液	バイアル	ガラス
	栓	ブチルゴム
	キャップ	アルミニウム
	吊具	ポリエチレン
	ラベル	紙
移注針	首かけ	紙
	導入針1	ステンレス
	導入針2	ABS樹脂
	エアー導入部	エチレン・プロピレン共重合体
	エアーフィルター	セルロース
	袋(透明部)	ポリエチレン／エチレン・酢酸 ビニルコポリマー
	袋(不透明部)	ポリエチレン
包装	キャップ	ポリエチレン
	箱	紙
	仕切り	紙

〈バッグ〉

種類	部位	材質
オキシグルタチオン 溶液	バイアル	ガラス
	キャップ	ポリプロピレン／アルミニウム
	栓	ブチルゴム
	ラベル	紙
希釈液	バッグ本体	ポリエチレン
	栓	ブチルゴム
	栓の周辺の金属部	アルミニウム
	栓と本体の接合部	ポリプロピレン
移注針	導入針	ABS樹脂
	袋(透明部)	ポリエチレン／ナイロン
	袋(不透明部)	ポリエチレン
	キャップ	ポリエチレン
包装	箱	紙
	仕切り	紙

- 8. 同一成分・同効薬** 同一成分薬：オペガードネオキット眼灌流液0.0184%、オペアクア
同効薬：オペガードMA眼灌流液
- 9. 国際誕生年月日** 1981年10月28日(米国)
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号** 製造販売承認年月 承認番号
ビーエスエスプラス[®]500眼灌流液0.0184% 2008年3月7日 22000AMX00581000
(旧販売名)ビーエスエスプラス[®](500mL) 1991年10月4日
- 11. 薬価基準収載年月日** ビーエスエスプラス[®]500眼灌流液0.0184% 2008年6月20日
(旧販売名)ビーエスエスプラス[®](500mL) 1991年11月29日
- 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** 再審査結果公表年月日：1999年3月3日
カテゴリーI(効能又は効果、用法及び用量ともに承認時と変更なし)
- 14. 再審査期間** 1991年10月4日～1997年10月3日(終了)
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報** 該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準記載 医薬品コード	レセプト電算 コード
ビーエスエスプラス [®] 500 眼灌流液0.0184%	102236002	1319731Q2045	620007736

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 松田司, 他: 日本眼科紀要, 41(6): 1093-1098, 1990
- 2) 松田司, 他: 眼科手術, 1(1): 113-121, 1988
- 3) 日本アルコン社内資料: オキシグルタチオンのネコ角膜内皮細胞の形態変化に対する保護作用
- 4) Matsuda M, et al.: Br J Ophthalmol, 75(8): 476-479, 1991
- 5) 松田司, 他: 日本眼科紀要, 41(7): 1330-1337, 1990
- 6) 池田恒彦, 他: 眼科臨床医報, 84(10): 2034-2039, 1990
- 7) 谷原秀信, 他: 眼科臨床医報, 84(10): 2040-2042, 1990
- 8) 大黒伸行, 他: 眼科臨床医報, 85(6): 1621-1626, 1991
- 9) 日本アルコン社内資料: 眼科手術における酸化型グルタチオン(GSSG)眼灌流・洗浄液の臨床的有用性評価
- 10) 日本アルコン社内資料: 酸化型グルタチオンを含む眼灌流・洗浄液の第I相臨床試験 - 白内障手術 -
- 11) 日本アルコン社内資料: 酸化型グルタチオンを含む眼灌流・洗浄液の第I相臨床試験 - 硝子体手術 -
- 12) 日本アルコン社内資料: 酸化型グルタチオンを含む眼灌流・洗浄液の第I相臨床試験 - 緑内障手術 -
- 13) Haimann MH, et al.: Ophthalmology 91(2): 116-121, 1984
- 14) Araie M, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci, 29(12): 1884-1887, 1988
- 15) 大橋ときえ, 他: あたらしい眼科, 6(3): 406-408, 1989
- 16) 堀川嘉美, 他: あたらしい眼科, 6(3): 396-398, 1989
- 17) 日本アルコン社内資料: オキシグルタチオン眼内灌流・洗浄液のウサギ *in vitro* ERGに及ぼす影響
- 18) 松岡秀仁, 他: あたらしい眼科, 7(4): 569-572, 1990
- 19) 生頼敏己, 他: 基礎と臨床, 23(17): 6793-6799, 1989
- 20) 中野勉, 他: あたらしい眼科, 6(4): 600-603, 1989
- 21) 中野勉, 他: あたらしい眼科, 7(5): 743-746, 1990
- 22) 日本アルコン社内資料: DE-057のウサギERGへの影響 - 酸化型グルタチオン(GSSG)の影響 -

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

BSS PLUS®は1981年にアルコンラボラトリーズ社が米国で承認を取得して以来、欧米各国で発売されている。

国名	会社名	発売年	効能又は効果
米国	Alcon Laboratories Inc.	1981	眼科手術時の眼灌流
フランス	Laboratories Alcon S.A.	1994	
ドイツ	Alcon Pharma GMBH	1990	
カナダ	Alcon Canada Inc.	1982	
英国	Alcon Laboratories, Ltd.	1989	

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

