

# 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

処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

## グルタチオン製剤 タチオン<sup>®</sup>注射用100mg タチオン<sup>®</sup>注射用200mg

Tathion<sup>®</sup> 100mg・200mg for Injection  
(注射用グルタチオン)

剤形	注射剤	
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	注射用 100mg：1 管中 日局 グルタチオン 100mg を含有 注射用 200mg：1 管中 日局 グルタチオン 200mg を含有	
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	注射用 100mg	製造販売承認年月日：2006年7月24日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2006年12月8日 (販売名変更による) 発売年月日：1965年9月10日
	注射用 200mg	製造販売承認年月日：2006年7月24日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日：2006年12月8日 (販売名変更による) 発売年月日：1967年6月1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： <a href="http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html">http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html</a>	

本 IF は 2014 年 10 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. 注射剤の調製法…………… 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…………… 13
6. 溶解後の安定性…………… 14
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 15
8. 生物学的試験法…………… 15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 15
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 15
11. 力価…………… 15
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 15
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 15
14. その他…………… 15

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 16
2. 用法及び用量…………… 16
3. 臨床成績…………… 17

## 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…………… 19
2. 薬理作用…………… 19

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 28
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 28
3. 吸収…………… 29
4. 分布…………… 29
5. 代謝…………… 29
6. 排泄…………… 30
7. トランスポーターに関する情報…………… 30
8. 透析等による除去率…………… 30

## 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…………… 31
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 31
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 31
5. 慎重投与内容とその理由…………… 31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 31
7. 相互作用…………… 31
8. 副作用…………… 31
9. 高齢者への投与…………… 33
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 33
11. 小児等への投与…………… 33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 33
13. 過量投与…………… 33
14. 適用上の注意…………… 34

15. その他の注意	34
16. その他	34

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	36

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	37
2. 有効期間又は使用期限	37
3. 貯法・保存条件	37
4. 薬剤取扱い上の注意点	37
5. 承認条件等	37
6. 包装	37
7. 容器の材質	38
8. 同一成分・同効薬	38
9. 国際誕生年月日	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
11. 薬価基準収載年月日	38
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	39
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	40
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41

#### XI. 文献

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42

#### XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43

#### XIII. 備考

その他の関連資料	44
----------	----

---

## 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、世界で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る。

山之内製薬株式会社(現：アステラス製薬株式会社)が1965年5月に承認を得て、注射用100mgについては1965年9月にタチオン®注射用(100mg)(溶解液付)として、注射用200mgについては1967年6月にタチオン®注射用(200mg)(溶解液付)として発売に至った。

その後、1966年12月に一部変更承認され、「白内障の進行防止」の効能・効果及び用法・用量が追加され、また、1967年6月に、「放射線療法・抗癌剤投与およびその他の原因による白血球減少の予防および治療、放射線宿酔、放射線による口腔粘膜の炎症、顔面黒皮症(リール黒皮症)、肝斑、種々の原因による色素沈着症、中心性脈絡網膜炎、視神経炎の治療促進及び角膜ヘルペス、表在性角膜炎、角膜潰瘍、点状表層角膜炎、角膜移植後の混濁防止における角膜損傷の治癒促進」の効能・効果が追加された。

更に、1973年7月に従来の日局注射用水の添付をやめる一部変更承認を行い、また、1977年2月に、最小投与量の増量に関する用法・用量の変更を行った。また、本剤は、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9月27日付にて適応の一部について有用性が認められるものとして、更に、1995年9月7日付にて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ものとして2度に渡り再評価結果が公示された。

なお、本剤は販売名変更に伴う再承認を得て、販売名を2006年7月にタチオン®注射用100mg及びタチオン®注射用200mgに変更し、2006年12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。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、肝疾患、急性・慢性湿疹等の皮膚疾患、薬物中毒、妊娠悪阻等に有効な還元型グルタチオン製剤である。
- (2) 副作用の発現症例は、総症例数6,522例(非経口投与4,772例、経口投与1,750例)のうち、副作用が報告されたものは、24例(0.4%)で、食欲不振、悪心・嘔吐、発疹等が主なものであった。なお、静脈内注射時にアナフィラキシー様症状があらわれたとの報告がある<sup>1)</sup>。(〔VIII.8.副作用〕の項参照)

---

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名：

タチオン®注射用 100mg

タチオン®注射用 200mg

(2) 洋名：

Tathion® 100mg for Injection

Tathion® 200mg for Injection

(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)

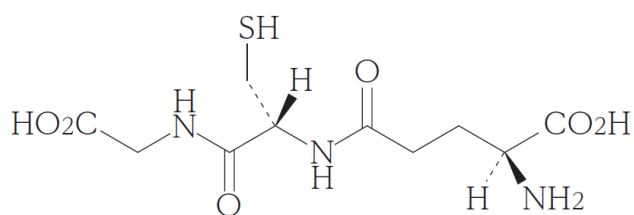
(2) 洋名(命名法)：

Glutathione (JAN)

(3) ステム：

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

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<sub>1</sub> = 2.12, pK<sub>2</sub> = 3.53, pK<sub>3</sub> = 8.65, pK<sub>4</sub> = 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[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> : -15.5 ~ -17.5° (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) 剤形の区別, 外観及び性状 :

区別 : 用時溶解して用いる注射用製剤

性状 : 白色の多孔性の塊

容器 : 無色アンプル

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 :

	注射用 100mg	注射用 200mg
pH	5.0 ~ 7.0 (本品 1g を注射用水 50mL に溶解)	
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	1.0 ~ 1.2 [本品 1 管を溶解液(注射 用水) 2mL に溶解]	1.3 ~ 1.5 [本品 1 管を溶解液(注射 用水) 3mL に溶解]

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

注射用 100mg : 1 管中 日局 グルタチオン 100mg 含有

注射用 200mg : 1 管中 日局 グルタチオン 200mg 含有

(2) 添加物 :

注射用 100mg	注射用 200mg
pH 調整剤	

(3) 電解質の濃度 :

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量 :

該当しない

(5) その他 :

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

用時に、溶解液を加え、静かに円を描くように回して溶解する。(激しく振とうしない)

本品は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

溶解後直ちに使用すること。

### 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

室温における安定性 保存条件：22℃(8～34℃), 湿度 56% (18～90%)

### (1) 注射用 100mg

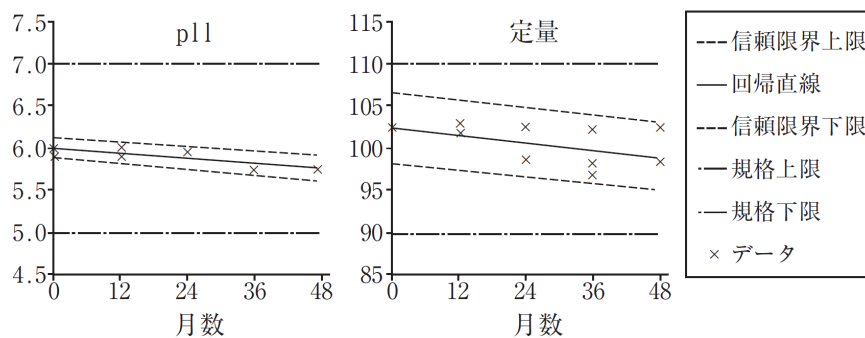
#### 1) 評価に使用したデータ

長期安定性試験 48 ヶ月間データ

外観追跡試験 48 ヶ月間データ

#### 2) データの評価結果

試験項目	結果	製造承認規格
性状	白色多孔性の固体 変化しない	白色多孔性の固体
pH	3年で約 0.2 低下(製造時：約 6)	5.0～7.0
溶状	無色澄明	無色澄明
定量	3年間で 2%低下	90～110%



#### 考察

pH 及び定量が経時的にわずかに変化するものの 3 年間は充分保証できる。

(2) 注射用 200mg

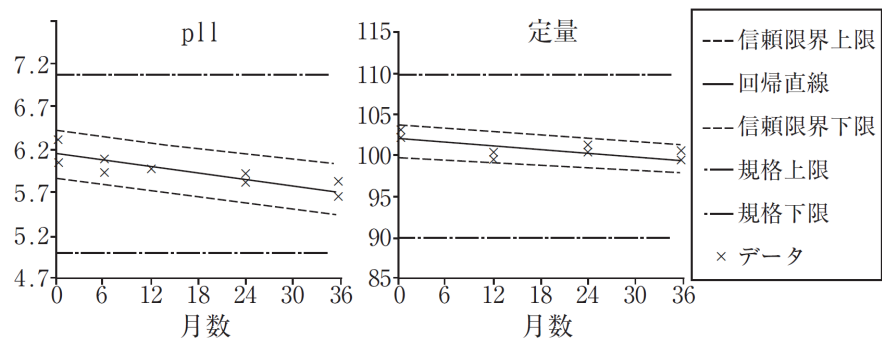
1) 評価に使用したデータ

長期安定性試験 36 カ月間データ

外観追跡試験 48 カ月間データ

2) データの評価結果

試験項目	結果	製造承認規格
性状	白色多孔性の固体 変化しない	白色多孔性の固体
pH	3年で約 0.4 低下(製造時：約 6)	5.0 ~ 7.0
溶状	無色澄明	無色澄明
定量	3年間で 2%低下	90 ~ 110%



考察

定量は3年間で2%低下,又は pH は 0.4 低下するが, 3年間は充分保証できる。

6. 溶解後の安定性

タチオン注射用を注射用水, 生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液に溶解し, 濃度を 50mg/mL として, 25°C, 30°C, 35°Cに放置し, 24 時間及び 48 時間後のグルタチオンの定量を行い, グルタチオンの残存率(%)を求めた。実験結果は次のとおりであった。

グルタチオンの残存率(%)

使用した溶解液	24 時間後			48 時間後		
	25°C	30°C	35°C	25°C	30°C	35°C
注射用水	95.4%	93.3%	91.5%	93.1%	89.1%	82.1%
生理食塩液	96.3%	92.8%	88.7%	95.1%	87.5%	81.5%
5%ブドウ糖注射液	97.1%	93.9%	90.2%	96.3%	86.4%	79.9%

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

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[配合変化試験]参照  
<http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html>

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) アンモニア試液及びニンヒドリン溶液による呈色反応  
加熱するとき、液は赤色～赤だいたい色を呈する。
- (2) 水酸化ナトリウム試液及び酢酸鉛(Ⅱ)試液による沈殿反応  
加熱するとき、黒色の沈殿を生じる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 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

14. その他

該当しない

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

- (1) 薬物中毒, アセトン血性嘔吐症(自家中毒, 周期性嘔吐症)
- (2) 慢性肝疾患における肝機能の改善
- (3) 急性湿疹, 慢性湿疹, 皮膚炎, じんま疹, リール黒皮症, 肝斑, 炎症後の色素沈着
- (4) 妊娠悪阻, 妊娠高血圧症候群
- (5) 角膜損傷の治癒促進
- (6) 放射線療法による白血球減少症, 放射線宿酔, 放射線による口腔粘膜の炎症

### 2. 用法及び用量

通常成人には, グルタチオンとして 1 回 100 ~ 200mg を溶解液にて溶解し 1 日 1 回筋肉内又は静脈内に注射する。

なお, 年齢, 症状により適宜増減する。



### 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：

国内で実施された臨床試験成績の概要は下記の通りである。

(国内発表文献集計による。)

疾患名		有効率(やや有効以上)
中毒(薬物中毒, 自家中毒, 農薬中毒, 金属中毒等)		90.6% (174/192)
肝疾患	慢性肝炎等	76.8% (929/1,210)
	極性肝疾患に対する比較試験 <sup>2)</sup> の結果, 肝機能改善効果が認められた。	
皮膚疾患	急・慢性湿疹, 蕁麻疹, 皮膚炎等アレルギー性皮膚炎	78.8% (510/647)
	肝斑など色素沈着症	59.6% (87/146)
妊娠中毒(妊娠悪阻, 晩期妊娠中毒症)		84.9% (214/252)
眼疾患(角膜疾患)		86.5% (96/111)
放射線障害 比較試験の結果, 子宮頸癌 <sup>3)</sup> , 頭頸部腫瘍 <sup>4)</sup> における放射線療法の副作用を防止する効果が認められた。		

2) 鈴木 宏 他：肝臓,14(12)：738,1973

3) 須川 侖 他：癌の臨床,21(11)：910-920,1975

4) 山本 馨 他：癌の臨床,20(11)：958-970,1974

(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<sup>5)</sup>：

グルタチオンの生物学的な活性は、作用機序の面から SH 基の酸化還元反応が関与する反応と、酸化還元反応とは無関係に関与する反応とに大別され、後者は、助酵素的な役割を果たす反応、メルカプトール酸の生成及び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あるいは活性化、細胞分裂・細胞の増殖等における何らかの役割を果たすとされている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 1) ヒトの各種中毒に対する解毒作用

グルタチオンは、解毒作用により、鉛等の金属中毒及び晩期妊娠中毒や妊娠悪阻を改善する。

##### ① ヒトの鉛中毒<sup>6)</sup>

[試験成績]

鉛暴露作業者を 10 名作業場より離し、5 名にグルタチオン 200mg/日を 30 日間注射し、5 名を対照として、ALA dehydratase 活性を測定した。ALA dehydratase 活性は、GSH 投与群は対照群に比し、有意な増加を示した。(p < 0.05)

##### ② 晩期妊娠中毒<sup>7)</sup>

[対象]

晩期妊娠中毒症 7 例(年齢 21 ~ 29 才)。経産者 4 名、未経産 3 名、妊娠週数は 8 ~ 36 週。

[投与方法]

グルタチオン 100 ~ 200mg 3 ~ 10 回、筋肉内注射。

[併用薬剤]

7 例中 3 例に Dichlotride, 1 例に Diamox 併用。

[臨床成績]

7 例中 5 例に自覚症状の消失、軽減がみられ、検査成績の改善がみられた。ことに中毒症の主症状である浮腫、高血圧、尿蛋白につき、消失、軽減の傾向がみられた。1 例不変、1 例無効。

[副作用] 7 例全例なし

## 2) 動物での作用

各種中毒に対する解毒作用

### ① グルタチオンの解毒作用により、各種の中毒を改善する。

#### i. ラットのメチル水銀中毒<sup>8)</sup>

[試験成績]

放射性水銀(<sup>203</sup>Hg)を標識した塩化メチル水銀を合成し、ラットを用い、諸種薬物を投与して、<sup>203</sup>Hgの対外排除、中毒治療効果を実験的に検討した。実験の結果、薬物投与の影響は7日間の実験で、<sup>203</sup>Hgの排除に最も有効であったのは $\alpha$ -Thiola (25mg×6)で、またグルタチオン(GSH)の大量(200mg×6)も有効であった。DL-Penicillamine, Mercaptoaceticacidもやや劣るが、有効であった。BAL, DTPAは排除効果がなかった。メチル水銀投与による体重減少の回復には、グルタチオン(GSH)が最も有効で、次いで $\alpha$ -Thiolaが有効であった。

#### ii. マウス及びラットの亜硫酸ガス中毒に対する解毒作用<sup>9)</sup>

[試験成績]

マウスならびにラットを使用し、低濃度SO<sub>2</sub>の慢性暴露に対するグルタチオン(GSH)の効果にて動物実験を行った。

実験の結果、低濃度SO<sub>2</sub>慢性暴露に対するグルタチオン(GSH)の効果は、マウスに対し体重減少の抑制、死亡数が減少したが、病理組織学的にはグルタチオン(GSH)含有群と非含有群との間に明らかな差はみられなかったがグルタチオン(GSH)含有群は非含有群に比し、肺組織のうっ血および間質のびまん性炎症性細胞の浸潤および脾臓、肝臓ならびに心臓のうっ血の程度が軽度であった。

### ② 肝障害に対する肝機能改善作用

グルタチオンは、ラットの四塩化炭素肝障害<sup>10)</sup>及びエチオナミド脂肝<sup>11)</sup>を改善し、マウスのアセトアミノフェノン肝障害<sup>12)</sup>及び家兎のハローセン肝障害<sup>13)</sup>を改善することが報告されている。

#### i. ラットの四塩化炭素肝障害

急性四塩化炭素中毒ダイコクネズミに対するグルタチオン投与の影響<sup>10)</sup>

[試験成績]

ネズミ10～20頭を1群とし、10群を用意する。うち5群を用いCCl<sub>4</sub>を7.8mM/kg、10.4、13.0、15.6、20.8ずつを胃内に投与した。7.8mMのGSHをCCl<sub>4</sub>投与直前、24時間後、48時間後の3回にわけて腹腔内に注射した。死亡数はCCl<sub>4</sub>投与後7日以内の死亡を対象として、LD<sub>50</sub>はLichfield and Wilcoxonの法によって求めた。その成績は下記の表、図のとおりである。これより算出されたLD<sub>50</sub>はCCl<sub>4</sub>群が14.8mM/kgであり、GSHを与えた群は21.4mM/kgであった。この成績より、四塩化炭素中毒ダイコクネズミにグルタチオンを投与して延命効果があることを確認した。

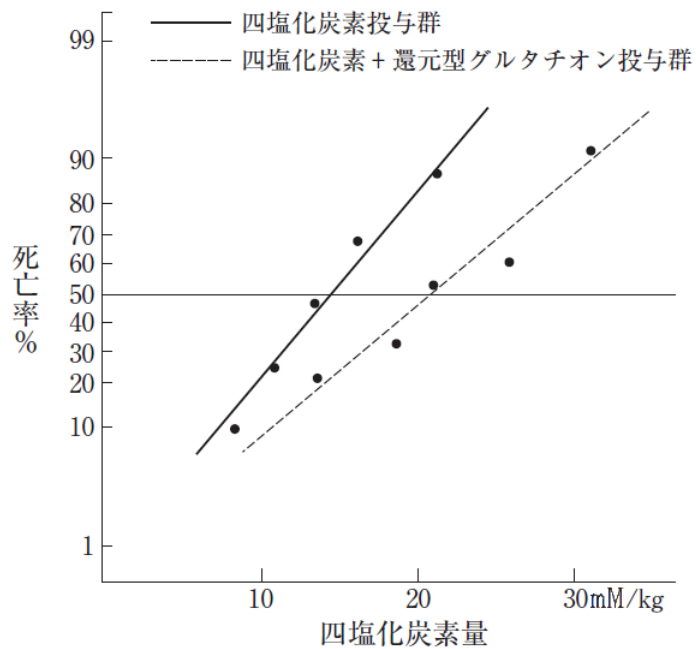
四塩化炭素, グルタチオンを投与したダイコクネズミの死亡率

群	四塩化炭素投与量 mM/kg	死亡率 (7日目)	死亡日と死亡数		LD <sub>50</sub>
			1～2日	3～7日	
1	7.8	1/10	0	1	14.8 mM/kg
2	10.4	3/13	2	1	
3	13.0	9/20	6	3	
4	15.6	9/13	9	0	
5	20.8	12/14	11	1	
6	13.0	2/10	2	0	21.4 mM/kg
7	18.2	3/10	1	2	
8	20.8	5/10	5	0	
9	26.0	6/10	5	1	
10	31.2	9/10	7	2	

1～5群：四塩化炭素投与群

6～10群：四塩化炭素投与と共にグルタチオン 7.2mM/kg を投与した群

四塩化炭素投与量と死亡率



ii. エチオナミド脂肪肝

実験的肝障害におよぼすグルタチオンの影響<sup>11)</sup>

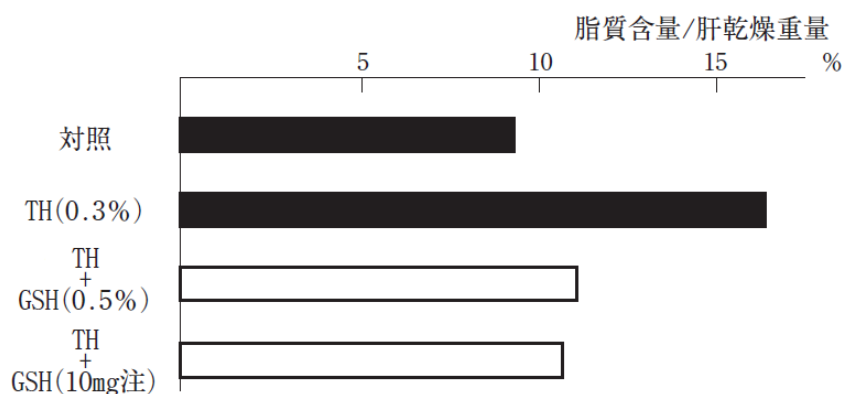
[試験成績]

ラットでエチオナミド(TH)によって脂肪肝を起こし得ることを見出し、脂肪肝の性状とこれに対する薬剤の防禦効果について検討した。グルタチオンを0.5%を下表に示す食餌中に混入した場合及び毎日100mg ずつを腹腔内注射した場合とも、脂肪肝の進展を阻止し得ることを認めた。これらの実験的肝障害がヒトにおける臨床的肝障害と密接な関係があるとはいえないが、グルタチオンは肝機能の低下に有効に働き得るものと推察できる。

ラット脂肪肝誘起実験の条件

ラット……………	離乳直後の北山系	
飼育条件…………	20±2°C	
飼料……………	カゼイン	20%
	ビタミン混合物……………	2%
	塩混合物……………	4%
	セルローズ……………	2%
	タラ肝油……………	0.2%
	大豆油……………	1.8%
	塩酸コリン……………	0.15%
	蔗糖にて100%とする	
飼育期間…………	1～4週間	

TH 脂肪肝に及ぼす Glutathione の影響



### ③放射線障害に対する防止作用

グルタチオンは、マウス及びラットにおいて放射線障害を阻止する。  
グルタチオンの放射線防禦作用とその応用<sup>14)</sup>

#### [実験目的]

従来研究されていた放射線障害の科学的防禦薬剤は、化学的不安定であったり、毒性の少ないものばかりで臨床的に使えるものは現在まで見出されていない。私達は毒性の少ない Gultathione (GSH, タチオン)に着目し 1 回照射の他に、分割照射, 更に一種の連続照射と考えられる内部照射の場合の化学的防禦の可能性について検討した。

#### [実験方法]

動物実験は dd/YF 系マウス, 特に断らない限り 60 日令の雄で、一回照射の実験では 25 ~ 30°C, 分割照射および内部照射実験では 23°C 一定の部屋に飼育した。実験方法にもとづいて 3 グループに区別される。

#### [グループ別実験方法と実験成績]

##### i. 第 1 グループ

<方法> X 線 1 回全身照射 : 195KVX 線 700, 1,000, および 1,500R の全身照射を行い, 照射前 15 分に GSH を 700R では 5, 10 および 25mg を 1,000 および 1,500R では 25mg をそれぞれ皮下注射し, 30 日間の死亡率を照射線のみの対照と比較した。

<成績> 700R 照射で死亡率曲線は 15 日間頃まで各群の間に差はないが, その後 GSH10mg および 25mg 前処理のものは死亡例が少なく, 30 日生存率が GSH25mg : 48% GSH10mg : 47% で対照の 34% との間に統計的に差がある。しかし GSH5mg は無効で生存率は 14% で対照群よりかえって小さかった。1,000 および 1,500R では主として腸死の防護を見るため最初の 1 週間の死亡率に着目して行われた。GSH 処置群が 1,000R 群では 7 日頃, 1,500R 群では 3 日後半に僅かに生存率が高かったが有意差は認められなかった。

##### ii. 第 2 グループ

<方法>  $\gamma$  線分割照射 :  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  線 365R (総線量 71R/min) を週一回全身照射し, 動物の死亡するまで継続した。この間, 第 1 群では毎照射の 15 分前に GSH 25mg を腹腔内に投与した。第 2 群では毎照射の他に照射後第 3 および第 5 日に同量の GSH を投与した。第 3 群は対象とし, 照射のみを行った。

<成績>  $\gamma$  線分割照射の結果 : 平均生存日数は対照の 43.56 日に対して, GSH1 回投与群 64.20 日, GSH3 回投与群 69.84 日で統計的に対照との間には有意差はあるが, GSH 処置群の両群の間には有意差は認められなかった。

### iii. 第3グループ

＜方法＞正リン酸  $^{32}\text{P}$  (比放射能  $99\text{Ci/g}$ ) のものを生理食塩液で希釈し、第1実験では  $7\mu\text{Ci/g body-weight}$  の割に尾静脈より注射し、その後70日間にわたり5日毎に体重を測定した。第2実験では40日令の dd/YF 雄マウスを用いた  $5\mu\text{Ci/g body-weight}$  の割に同じ方法で投与し、40日間同様に観察した。GSH の処置としては投与直後から毎週3回の割で  $25\text{mg}$  ずつ腹腔内投与を  $^{32}\text{P}$  注射後30日間行った。

＜成績＞  $^{32}\text{P}$  内部照射の結果：観察期間では当初に予想した死亡例は認めなかった。60日令のものでは  $^{32}\text{P}$  注射で平均体重は殆ど変化せず、むしろ最後に僅かながら低下の傾向が見られた。GSH 処置群では僅かながら平均体重の増加が見られた。しかし GSH の処置をやめてからは、もはや増加の傾向が見られなかった。これらの変化は40日令の場合にはより明瞭であった。すなわち、40日令では、正常動物はかなり著しい体重増加を示しているのに、 $^{32}\text{P}$  注射により体重はゆるやかにではあるが明らかな低下を示した。これに対して GSH 処置を行うと、減少は防がれ、なお僅かながら体重の増加が見られた。

#### [結論]

分割照射は放射線治療の場合の正常組織に対する作用の一つのモデルと考えられるので、GSH の投与より患者の耐容線量を上昇させる効果が期待できる。

#### ④皮膚障害に対するヒスタミン遊離抑制、メラニン生成阻害作用

グルタチオンは *in vitro* においてヒスタミン遊離を抑制し<sup>15)</sup> 家兎の実験的皮膚炎を改善する。また、*in vitro* においてメラニン生成阻害作用<sup>16)</sup> が報告されている。

エンドトキシンによる血小板凝固に伴うヒスタミン、セロトニン遊離に対するグルタチオンの影響<sup>15)</sup>。

#### [実験目的]

エンドトキシンによる血小板凝固に伴う、ヒスタミン及びセロトニン遊離に対する SH 化合物の影響を検討した。

#### [実験方法]

血小板含有の家兎血漿クエン酸液  $1.5\text{mL}$  に  $0.2\text{M}$  の試験薬の中和液を、 $5\text{mM}$ 、 $10\text{mM}$ 、 $20\text{mM}$  の濃度になるように添加した。

試験液は AET, Cystein, Reduced glutathione (GSH), Mercaptoethanol, Thioglycolic acid, Penicillamine, Ascorbic acid である。

E.coli 由来のエンドトキシンの最終濃度は、 $100\mu\text{g/mL}$  になるように添加した。最終量  $2\text{mL}$  とした混液は、ポリエチレン管内で、 $37^\circ\text{C}$  90



分 incubate し、それを遠沈し上清及び残渣のヒスタミン及びセロトニンを測定した。

[実験結果]

結果は下表の如くで、Cystein, Mercaptoethanol, Thioglycolic acid 及び AET は 5mM 濃度でヒスタミン遊離を 20 ~ 50% 阻止し、20mM 濃度ではヒスタミン遊離並びに血小板凝固を完全に阻止した。GSH は 10mM 濃度で 20 ~ 30%, 20mM 濃度で 30 ~ 40% ヒスタミン遊離を阻止し、又血小板凝固をも阻止した。これらの薬剤は血小板の形態学的変化も阻止した。又、セロトニン遊離に対しても、同様な効果を示した。

一方、Penicillamine 及び Ascorbic acid では上記効果は認められなかった。

Substances	Inhibition of agglutination	Inhibition of histamine release %		
		5mM	10mM	20mM
Cystein	+	20-30	40-60	80-100
Reduced glutathione	+	-	20-30	30-40
Mercaptoethanol	+	30-50	80-100	100
Thioglycolic acid	+	25-40	60-80	100
AET	+	30-50	80-100	100
Penicillamine	φ	φ	φ	φ
Ascorbic acid	φ	-	-	-

φ : 抑制作用認めず

#### ⑤ 眼障害に対する抗アレルギー作用<sup>17)</sup>

グルタチオンは家兎のアレルギー性角膜炎<sup>17)</sup>を改善することが報告されている。

実験的アレルギー性角膜炎とグルタチオンについて

[目的]

卵白アルブミンで家兎を感作しアレルギー性炎症を惹起させ、グルタチオン(以下 GSH)のアレルギー性角膜炎に対する態度およびアレルギー性角膜炎時の角膜 GSH の消長を定量的に検討し、更に、角膜 ChE 活性の変動を検討した。

[実験方法と結果]

- i. 実験的アレルギー性角膜炎家兔を卵白アルブミン注射により作成。臨床的観察としては角膜混濁程度を三木の分類基準に従い検査。病理組織学的検索としては、対照例、GSH 250mg/kg 投与例のうち典型的な経過をとった眼球を摘出し、ヘマトキシリン-エオジン重染色を行って検鏡。GSH 250mg/kg 注および GSH 点眼に対する比較薬剤はエントラ、トランサミン、リンデロン、リリペンを使用。この結果、臨床的所見では GSH 点眼液頻回点眼および GSH 250mg/kg 投与例は、下表の如くリンデロンに次いで抗アレルギー作用を認めた。また、病理組織学的検索においても GSH 250mg/kg 投与例は対照例に比して炎症症状は軽度であった。

角膜混濁程度の比較

症例	混濁	第 5 日					第 12 日				
		-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++
対照例			12.5%	40%	32.5%	15%	10%	35%	20%	25%	10%
GSH 投与例			52.2	43.5	4.3		43.5	43.5	8.7	4.3	
リンデロン投与例	50%		50				100				
トランサミン投与例			40	30	30		20	50	30		
エントラ投与例			30	30	20	20	10	40	30	10	10
リリペン投与例			16	34	16	34		50	17	17	16

ii. 角膜 GSH の変動

正常白色家兔に GSH 250mg/kg を耳静脈より注射した時、GSH 点眼液頻回点眼時の角膜への移行およびアレルギー性角膜炎時の角膜 GSH 量を測定した。実験の結果、正常白色家兔角膜への移行量は、GSH 点眼液頻回点眼例の方が、GSH 静注 250mg/kg 投与例より大量に移行することがわかった。また、アレルギー性角膜炎 GSH は減少し、GSH 減少率は炎症の極期に著しいこともわかった。

iii. 毛細血管透過性の検討

GSH 250mg/kg 注射例と無処置例の血管透過性をトリパンプルー注射法で行った。この結果、角膜炎症後無処置例の角膜は青に染色し、GSH 注射例は淡青色に染色した。但しこれは GSH 注射例が無処置例に比べて炎症症状が弱く、組織の障害が軽度であったために、2 次的に血管透過性が無処置に比し亢進しなかったためとも考えられる。

iv. 角膜コリンエステラーゼ活性値の検討

アレルギー性角膜炎の Ch-E 活性の変動と *in vitro* における GSH の Ch-E 活性化を検討した。

この結果, アレルギー性角膜炎時には角膜 Ch-E 活性が低下し, *in vitro* ではあるが, GSH が角膜 Ch-E を 20.9 ~ 28.7% 賦活化することがわかった。

(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

<参考>

ラットに  $^{35}\text{S}$ -glutathione ( $^{35}\text{S}$ -GSH) を静脈内投与すると、血液中の放射能活性は投与後 1 及び 5 時間で血漿部分に分布した。24 時間では血漿及び血球部分にほぼ同様に分布しており、7 日目では逆に放射能活性の大部分は血球中に見出された。また、24 時間での血漿中の放射能活性は 90% が蛋白部分に存在した<sup>18)</sup>。

(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

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 :

該当資料なし

<参考>

ラットに  $^{35}\text{S}$ -glutathione ( $^{35}\text{S}$ -GSH) を静脈内投与すると、GSH は短時間に各臓器によく分布し、なかでも肝臓、腎臓、皮膚、脾臓等には高濃度に分布した。心臓、骨格筋、脳では単位重量あたりの放射能活性の分布は少なかったが、経時的減少はゆるやかであった<sup>18)</sup>。

### 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

<参考>

ラットへの  $^{35}\text{S}$ -glutathione ( $^{35}\text{S}$ -GSH) 静脈内投与において, 尿中へは, 7 日後までに投与された放射能活性の  $24 \pm 4.2\%$  が排泄された<sup>18)</sup>。

(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 :

総症例数 6,522 例(非経口投与 4,772 例, 経口投与 1,750 例)のうち, 副作用が報告されたものは, 24 例(0.4%)で, 食欲不振, 悪心・嘔吐, 発疹等が主なものであった。なお, 静脈内注射時にアナフィラキシー様症状があらわれたとの報告がある<sup>1)</sup>。

(2) 重大な副作用と初期症状：

アナフィラキシー様症状(0.1%未満)：アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、顔面蒼白、血圧低下、脈拍の異常等の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

(3) その他の副作用：

	0.1%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹等
消化器	食欲不振, 悪心・嘔吐等

注1) 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：

副作用・感染症の発現状況

	市販後
調査症例数	6,522*
副作用等の発現症例数	24
副作用等の発現率(%)	0.37

※非経口投与, 経口投与の合算

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数)(率(%))
胃痛	3 (0.05)
悪心	2 (0.03)
嘔吐	2 (0.03)
嘔気	1 (0.02)
食欲不振	1 (0.02)
胃部膨満感	1 (0.02)
不快感	2 (0.03)
悪寒	1 (0.02)
湿疹	1 (0.02)
皮膚疹	2 (0.03)



副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数)(率(%))
皮膚の荒れ	2 (0.03)
顔面紅潮	1 (0.02)
顔面蒼白	1 (0.02)
注射部疼痛	1 (0.02)
注射部そう痒感	1 (0.02)
てんかん様痙れん	1 (0.02)
全身倦怠感	1 (0.02)

(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 :  
〔8.副作用〕の項参照

#### 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

- (1) **筋肉内注射時**：筋肉内注射にあたっては組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
- 1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
  - 2) 繰返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど、注射部位をかえて行うこと。
  - 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- (2) **調製時**：
- 1) 本品は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。
  - 2) 溶解後直ちに使用すること。

#### 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<sup>19)</sup>。

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 ウサギの耳介血管に対して 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.で血圧の下降を認めた。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<sup>19)</sup> :

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<sup>20)</sup> :

慢性毒性：グルタチオン 30mg/kg, 100mg/kg, 300mg/kg を雄雌ビーグル犬に 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<sup>20)</sup> :

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 :

該当資料なし

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

(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

(溶解後は直ちに使用すること。)

### 4. 薬剤取り扱い上の注意点

(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)：

該当資料なし

(3) 調剤時の留意点について：

[Ⅷ.14.適用上の注意]の項参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

注射用 100mg

50 管

注射用 200mg

50 管

## 7. 容器の材質

注射用 100mg  
ガラス製容器＋紙箱  
注射用 200mg  
ガラス製容器＋紙箱

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：タチオン<sup>®</sup>錠 50mg, タチオン<sup>®</sup>錠 100mg, タチオン<sup>®</sup>散 20%, タチオン<sup>®</sup>点眼用 2%  
同効薬：なし

## 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
タチオン注射用 100mg	2006年7月24日 (販売名変更による)	21800AMX10590000
タチオン注射用 200mg	2006年7月24日 (販売名変更による)	21800AMX10591000

## 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
タチオン注射用 100mg	2006年12月8日 (販売名変更による)	—
タチオン注射用 200mg	2006年12月8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

効能・効果及び用法・用量変更承認年月日：1966年12月23日

内容：

	変更前	変更後
効能・効果	各種肝疾患, 薬物中毒, 自家中毒, 各種アレルギー性疾患, 妊娠中毒, 小児消化不良	各種肝疾患, 薬物中毒, 自家中毒, 各種アレルギー性疾患, 妊娠中毒, 小児消化不良, 白内障の進行防止
用法・用量	グルタチオンとして1～5%となるように添付の溶解液で溶解し, 通常成人1回当り, グルタチオンとして20～100mgを筋肉内又は静脈内に注射する。 尚, 年令, 症状により適宜増減する。	グルタチオンとして, 1～7%となるように添付の溶解液で溶解し, 通常成人1回当り, グルタチオンとして20～200mgを筋肉内又は静脈内に注射する。 尚, 年令, 症状により適宜増減する。

効能・効果追加承認年月日：1967年6月30日

内容：「放射線療法・抗癌剤投与およびその他の原因による白血球減少症の予防および治療, 放射線宿酔, 放射線による口腔粘膜の炎症, 顔面黒皮症(リール黒皮症), 肝斑, 種々の原因による色素沈着症, 中心性脈絡網膜炎, 視神経炎の治療促進」及び「角膜ヘルペス, 表在性角膜炎, 角膜潰瘍, 点状表層角膜炎, 角膜移植後の混濁防止の角膜損傷の治癒促進」の効能・効果の追加

用法・用量変更承認年月日：1973年7月30日

内容：添付溶解液の削除に伴う用法・用量の記載整備(添付の溶解液→日局注射用蒸留水に変更)

用法・用量変更承認年月日：1977年2月17日

内容：

	変更前	変更後
用法・用量	グルタチオンとして, 1～7%となるように日局注射用蒸留水に溶解し, 通常成人1回グルタチオンとして20～200mgを筋肉内又は静脈内に注射する。 尚, 年令, 症状により適宜増減する。	グルタチオンとして, 5～7%となるように添付の溶解液に溶解し, 通常成人1回グルタチオンとして100～200mgを筋肉内又は静脈内に注射する。なお, 年令, 症状により適宜増減する。なお, グルタチオンの成人での通常の用法・用量は1～7%となるように日本薬局方注射用蒸留水に溶解し1回20～200mgを筋肉内又は静脈内に注射する。

### 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9月27日

内容：「適応の一部について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	各種肝疾患,薬物中毒,自家中毒,各種アレルギー性疾患,妊娠中毒,小児消化不良,白内障の進行防止,放射線療法・抗癌剤投与およびその他の原因による白血球減少症の予防および治療,放射線宿酔,放射線による口腔粘膜の炎症,顔面黒皮症(リール黒皮症),肝斑,種々の原因による色素沈着症,中心性脈絡網膜炎,視神経炎の治療促進, 下記疾患の角膜損傷の治療促進 角膜ヘルペス,表在性角膜炎,角膜潰瘍,点状表層角膜炎,角膜移植後の混濁防止	薬物中毒,アセトン血性嘔吐症(自家中毒,周期性嘔吐症) 慢性肝疾患における肝機能の改善,急性湿疹,慢性湿疹,皮膚炎,蕁麻疹,リール黒皮症,肝斑,炎症後の色素沈着,妊娠悪阻,晩期妊娠中毒,角膜損傷の治療促進,放射線療法・抗癌剤投与およびその他の原因による白血球減少症の予防および治療,放射線宿酔,放射線による口腔粘膜の炎症
用法・用量	グルタチオンとして,5~7%になるように添付の溶解液に溶解し,通常成人1回グルタチオンとして100~200mgを筋肉内又は静脈内に注射する。なお,年齢,症状により適宜増減する。なお,グルタチオンの成人での通常の用法・用量は1~7%となるように日本薬局方注射用蒸留水に溶解し1回20~200mgを筋肉内又は静脈内に注射する。	還元型グルタチオンとして,通常成人1日1回100~200mgを溶解液に溶かし,筋肉内又は静脈内注射する。 なお,年齢,症状により適宜増減する。

再評価結果公表年月日：1995年9月7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。」と判定された。

	変更前	変更後
効能・効果	薬物中毒,アセトン血性嘔吐症(自家中毒,周期性嘔吐症) 慢性肝疾患における肝機能の改善,急性湿疹,慢性湿疹,皮膚炎,蕁麻疹,リール黒皮症,肝斑,炎症後の色素沈着,妊娠悪阻,晩期妊娠中毒,角膜損傷の治療促進,放射線療法・抗癌剤投与およびその他の原因による白血球減少症の予防および治療,放射線宿酔,放射線による口腔粘膜の炎症	①薬物中毒,アセトン血性嘔吐症(自家中毒,周期性嘔吐症)②慢性肝疾患における肝機能の改善③急性湿疹,慢性湿疹,皮膚炎,じんま疹,リール黒皮症,肝斑,炎症後の色素沈着④妊娠悪阻,妊娠高血圧症候群⑤角膜損傷の治療促進⑥放射線療法による白血球減少症,放射線宿酔,放射線による口腔粘膜の炎症
用法・用量	還元型グルタチオンとして,通常成人1日1回100~200mgを溶解液に溶かし,筋肉内又は静脈内注射する。 なお,年齢,症状により適宜増減する。	通常成人には,グルタチオンとして1回100~200mgを溶解液にて溶解し1日1回筋肉内又は静脈内に注射する。 なお,年齢,症状により適宜増減する。



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
タチオン注射用 100mg	113202103	3922400D1060	620004702
タチオン注射用 200mg	113203803	3922400D3128	620004703

17.保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 山田 成一郎 : ぎふ県医ニュース, 387 : 12, 1984
- 2) 鈴木 宏 他 : 肝臓, 14(12) : 738, 1973
- 3) 須川 侖 他 : 癌の臨床, 21(11) : 910-920, 1975
- 4) 山本 馨 他 : 癌の臨床, 20(11) : 958-970, 1974
- 5) 早石 修 他 : グルタチオン研究の進歩. 診断と治療社 : 1-37, 1969
- 6) Nakao K., et al., : Clin.Chim.Acta., 19 : 319-325, 1968
- 7) 赤須 文男 他 : 新薬と治療, 90 : 27-28, 1966
- 8) 小川 栄一 他 : 災害医学, 15(3) : 222-228, 1972
- 9) 大島 秀彦 他 : 診療と新薬, 7(8) : 1487-1490, 1970
- 10) 荒島 真一郎 : 医学のあゆみ, 70(10) : 481-482, 1969
- 11) 山村 雄一 他 : 総合臨床, 15(9) : 1450-1453, 1966
- 12) Benedetti, M.S., : J.pharm.pharmac., 27 : 629-632, 1975
- 13) 岩井 浩 他 : 薬理と治療, 2(1) : 23-38, 1974
- 14) 永田 弘治 : 日本医学放射線学会雑誌, 26(8) : 975-978, 1966
- 15) Jokay, I. et al., : Experientia, 20 : 315-316, 1964
- 16) 清寺 真 : グルタチオン研究の進歩 : 191, 1969
- 17) 本多 捷郎 : 臨床眼科, 25(1) : 101-115, 1971
- 18) 塩原 有一 他 : Glutathione in Medicine. 診断と治療社 : 93-105, 1972
- 19) 野崎 順久 他 : 基礎と臨床, 6(11) : 2384-2392, 1972
- 20) 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