

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

食物アレルギー治療剤

インタール[®]細粒10%

Intal[®]

クロモグリク酸ナトリウム細粒

剤 形	細粒剤
規 格 ・ 含 量	1g 中に日局クロモグリク酸ナトリウム 100mg を含有する
一 般 名	和名：クロモグリク酸ナトリウム 洋名：Sodium Cromoglicate
製造販売承認年月日	承認年月日：2005年(平成17年)11月30日
薬価基準収載 ・ 発売年月日	薬価基準収載年月日：2006年(平成18年)6月9日 発売年月日：1988年(昭和63年)2月15日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
担当者の連絡先 ・ 電話番号・FAX 番号	

本 I F は 2012 年 10 月 作成 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 作 成 し た。

I F 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	11. その他	8
1. 開発の経緯		1
2. 製品の特徴及び有用性		1
II. 名称に関する項目	V. 治療に関する項目	
1. 販売名	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	2. 用法及び用量	9
(2) 洋名	3. 臨床成績	9
(3) 名称の由来	(1) 臨床効果	9
2. 一般名	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	9
(1) 和名(命名法)	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	9
(2) 洋名(命名法)	(4) 検証的試験	9
3. 構造式又は示性式	1) 無作為化並行用量反応試験	9
4. 分子式及び分子量	2) 比較試験	10
5. 化学名(命名法)	3) 安全性試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4) 患者・病態別試験	10
7. CAS登録番号	(5) 治療的使用	10
	1) 使用成績調査・特別調査・市販 後臨床試験	10
	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	10
III. 有効成分に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合 物群	11
2. 物理化学的性質	2. 薬理作用	11
(1) 外観・性状	(1) 作用部位・作用機序	11
(2) 溶解性	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
(3) 吸湿性		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	VII. 薬物動態に関する項目	
(5) 酸塩基解離定数	1. 血中濃度の推移	12
(6) 分配係数	(1) 治療上有効な血中濃度	12
(7) その他の主な示性値	(2) 最高血中濃度到達時間	12
3. 有効成分の各種条件下における安定 性	(3) 通常用量での血中濃度	12
4. 有効成分の確認試験法	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	12
5. 有効成分の定量法	2. 薬物速度論的パラメータ	12
	(1) 吸収速度定数	12
IV. 製剤に関する項目	(2) バイオアベイラビリティ	12
1. 剤形	(3) 消失速度定数	12
(1) 剤形の区別及び性状	(4) クリアランス	12
(2) 製剤の物性	(5) 分布容積	13
2. 製剤の組成	(6) 血漿蛋白結合率	13
(1) 有効成分(活性成分)の含量	3. 吸収	13
(2) 添加物	4. 分布	13
3. 製剤の各種条件下における安定性	(1) 血液-脳関門通過性	13
4. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	(2) 胎児への移行性	13
5. 混入する可能性のある夾雑物	(3) 乳汁中への移行性	13
6. 溶出試験	(4) 髄液への移行性	13
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	(5) その他の組織への移行性	13
8. 製剤中の有効成分の定量法	5. 代謝	14
9. 力価		
10. 容器の材質		

(1) 代謝部位及び代謝経路	14	13. 過量投与	20
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	14	14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14	15. その他の注意	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	14	16. その他	20
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14		
6. 排泄	14	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 排泄部位	14	1. 一般薬理	21
(2) 排泄率	14	2. 毒性	21
(3) 排泄速度	15	(1) 単回投与毒性試験	21
7. 透析等による除去率	15	(2) 反復投与毒性試験	21
(1) 腹膜透析	15	(3) 生殖発生毒性試験	22
(2) 血液透析	15	(4) その他の特殊毒性	22
(3) 直接血液灌流	15		
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		X. 取扱い上の注意等に関する項目	
1. 警告内容とその理由	16	1. 有効期間又は使用期限	23
2. 禁忌内容とその理由	16	2. 貯法・保存条件	23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16	3. 薬剤取扱い上の注意点	23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16	4. 承認条件	23
5. 慎重投与内容とその理由	16	5. 包装	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16	6. 同一成分・同効薬	23
7. 相互作用	16	7. 国際誕生日	23
(1) 併用禁忌とその理由	16	8. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
(2) 併用注意とその理由	16	9. 薬価基準収載年月日	24
8. 副作用	17	10. 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
(1) 副作用の概要	17	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
1) 重大な副作用と初期症状	17	12. 再審査期間	24
2) その他の副作用	17	13. 長期投与の可否	24
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	18	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	24
(3) 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	19	15. 保険給付上の注意	24
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	19		
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	20	1. 引用文献	25
11. 小児等への投与	20	2. その他の参考文献	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20	XII. 参考資料	
		主な外国での発売状況	26
		XIII. 備考	
		その他の関連資料	27

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

地中海沿岸に生息する植物 *Ammivisnaga*（せり科）から抽出された **Khellin** は平滑筋弛緩作用を有することが知られており、この作用を増強することを目的として英国 **Fisons** 社（現サノフィ社、フランス）は約700の **Khellin** 誘導体を合成した。臨床医のロジャー・アルトニアン博士は自らが喘息患者であったことから、自らを被験者としてこれら誘導体を用いて抗原吸入誘発試験を行い、ヒスタミン、メサコリンによる気管支収縮に対して抑制作用を有さないにもかかわらず抗原吸入誘発による気管支収縮を最も強く抑制した物質、すなわちクロモグリク酸ナトリウムを発見した。その後、多くの試験が実施されるに伴い、アレルギー反応に伴うマスト細胞の脱顆粒を抑制するなどクロモグリク酸ナトリウムの作用機序が徐々に解明され、抗アレルギー剤として臨床に供されるに至った。

その後、平成12年9月19日付医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の変更承認を2005年11月に取得し、新販売名を「インタール細粒10%」とした。

2. 製品の特徴及び有用性

食物アレルギーの治療は抗原食物除去療法が基本とされているが、実施に伴う患者、家族の負担、栄養上の問題等により、抗原食物を完全に除去することは極めて困難である。

本剤は単独投与でも効果はみられるが、特に抗原食物除去療法と併用することにより、一層の症状改善が期待し得る。したがって、抗原食物が多岐にわたる患者や抗原食物除去療法ができない患者、あるいは抗原食物除去療法で十分な効果が得られない患者に有用な薬剤であると考えられる。また、対象患者が主に乳幼児であることを考慮し、用時溶解型細粒とし甘味を加えた。

本剤は他の抗アレルギー剤と異なり、体内に吸収されず消化管局所に作用するため、また、吸収された薬物も代謝されず速やかに排泄されるため、全身的副作用が少ない。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

インタール細粒10%

(2) 洋名

Intal 10% Fine Granules

(3) 名称の由来

Interfere Allergy の下線部より Intal と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

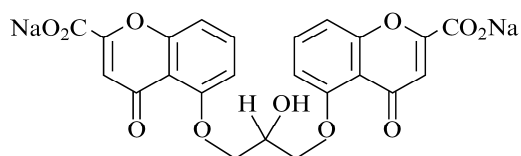
クロモグリク酸ナトリウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Sodium Cromoglicate (JAN)

cromoglicic acid (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$: 512.33

5. 化学名 (命名法)

Disodium 5, 5'- (2-hydroxytrimethylenedioxy) bis (4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-carboxylate)
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : SCG、DSCG

Ⅱ. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

15826-37-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は初めはないが、後にわずかに苦い。吸湿性である。光により徐々に黄色を帯びる。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、プロピレングリコールにやや溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくく、2-プロパノール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

表Ⅲ－1

溶 媒	クロモグリク酸ナトリウム1gを溶解するのに要する溶媒量(mL)	日本薬局方の溶解性の表現
水	8	溶けやすい
プロピレングリコール	—	やや溶けにくい
エタノール（95）	5000	極めて溶けにくい
2-プロパノール	10000以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25℃相対湿度20%24時間で水分9%を含み、25℃相対湿度91%24時間では水分約23%を含む。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約258℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：約2.2

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （239nm）：600（水溶液）

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （328nm）：163（水溶液）

pH：5～6〔水溶液（1→100）〕

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目：性状、水分、含量

表Ⅲ－２

保存条件			結果
室内散光	ガラス製シャーレ	6ヵ月	表面が黄色を帯びる以外、ほとんど変化を認めない。
55℃	無色透明ガラス瓶 密栓	12ヵ月	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
35℃/75%RH	無色透明ガラス瓶 開栓	2ヵ月	著しく吸湿し、水分の増加を認める以外、ほとんど変化を認めない。
室温	無色透明ガラス瓶 密栓	60ヵ月	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。

4. 有効成分の確認試験法

日局「クロモグリク酸ナトリウム」の確認試験法による。

5. 有効成分の定量法

日局「クロモグリク酸ナトリウム」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

1g 中に日局クロモグリク酸ナトリウム100mg を含有する白色の細粒で、味は甘く、においはない。

(2) 製剤の物性

表IV-1

比容 (mL/g)		安息角 (°)	逃飛率 (%)
タッピング前	タッピング後		
約1.7	約1.5	約38	約15

表IV-2

粒 度 分 布			
18号残留	18号～30号	30号～200号	200号通過
なし	1%以下	93%以上	7%以下

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1g 中に日局クロモグリク酸ナトリウム100mg を含有する。

(2) 添加物

白糖

3. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、乾燥減量、溶解試験、定量、TLC

表IV-3

保存条件	保存形態	保存期間	結果
室内散光	シャーレ、開放	3ヵ月	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
40℃	アルミニウム包装及びポリエチレン瓶(密栓)	6ヵ月	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
30℃/75%RH	シャーレ、開放及びポリエチレン瓶(密栓)	3ヵ月	開放品が3ヵ月後に微帯黄白色に変化し、乾燥減量のわずかな増加を認める以外、ほとんど変化を認めない。

IV. 製剤に関する項目

試験項目：性状、溶解試験、溶出性、含量

表IV-4

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25°C/60%RH	アルミニウム包装	36ヵ月	いずれの試験項目もほとんど変化を認めない。

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 溶出試験

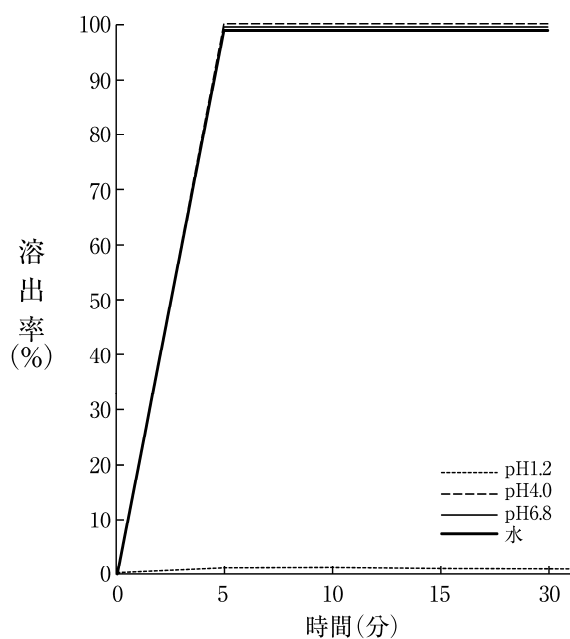
<クロモグリク酸ナトリウム細粒10%>

方法：日局 溶出試験法第2法

条件：回転数 50 rpm

試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

溶出率：15分間で85%以上



図IV-1

IV. 製剤に関する項目

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 呈色反応

炭酸ナトリウム溶液を加え、水浴中で10分間加熱する。冷後、ジアゾ溶液を加えるとき、液は赤色を呈する。

2. 紫外可視吸光度測定法（極大吸収波長：325～329nm）

8. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法（極大吸収波長327nm 付近）

9. 力価

該当しない

10. 容器の材質

分包シート：グラシン紙／アルミ／アルミ（三層構造）

11. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

食物アレルギーに基づくアトピー性皮膚炎

2. 用法及び用量

通常2歳未満の幼児には1回0.5g（クロモグリク酸ナトリウムとして50mg）を、また、2歳以上の小児には1回1g（クロモグリク酸ナトリウムとして100mg）をそれぞれ1日3～4回（毎食前ないし毎食前及び就寝前）経口投与する。

なお、症状に応じて適宜増減する。ただし、1日投与量はクロモグリク酸ナトリウムとして40mg/kgを超えない範囲とする。

<解説>

抗原食物の侵入前に投与することによって、消化管をコーティングし、抗原食物の侵入を阻止することが期待できるため食前服用としている。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

食物アレルギーの関与が明らかなアトピー性皮膚炎を主症状とする患児を対象にした二重盲検比較試験（プラセボとの比較）において、8週間投与による群間比較では8週全般改善度、効果発現時期、有用性のいずれにおいてもインターナル群はプラセボ群よりも有意に優れた成績が得られた。二重盲検比較試験と一般臨床試験の両試験（総計277例）を通じての改善率は57.8%（効果判定症例211例中改善以上122例）であった¹⁻⁷⁾。

表V-1. 臨床試験の概要（アトピー性皮膚炎）

試験の種類	比較試験	一般臨床試験	合計
改善以上症例数／効果判定症例数	70/125	52/86	122/211
改善率（%）	56	60.5	57.8

（社内集計）

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

実施していない

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

Khellin

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：消化管

作用機序：本剤は吸収されて作用を示す薬剤ではない。消化管におけるマスト細胞の脱顆粒を抑制することにより、腸管内透過性亢進を抑制し、結果として二次的に起こる多量の抗原の血行への流入・免疫複合体の形成を阻止し、消化管のみならず、皮膚・呼吸器のアレルギー反応を抑制する。クロモグリク酸ナトリウムは局所において以下のような作用を有する。

1. マスト細胞の膜安定化 (*in vitro*)⁸⁾
2. 知覚神経 C-fiber の活性抑制 (イヌ)⁹⁾
3. IgE 産生抑制作用 (*in vitro*)¹⁰⁾
4. 好酸球の集積・活性化の抑制 (*in vitro*)¹¹⁻¹⁴⁾
5. 好中球の集積・活性化の抑制 (*in vitro*)^{11,14)}
6. T リンパ球の集積抑制 (ヒト気管支粘膜生検)¹⁵⁾
7. 接着分子 (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) の発現抑制 (ヒト気管支粘膜生検)¹⁵⁾
8. マクロファージの活性化抑制 (*in vitro*)¹⁶⁾
9. 血小板の活性化抑制 (*in vitro*)¹⁶⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 腸管透過性に対する作用試験

食物アレルギー患者に本剤を経口投与した後に高分子物質ラクツロースを与え、更に抗原食物抗原を負荷したところ、本剤非投与時に比して全例でラクツロースの吸収と、症状発現が抑制された¹⁷⁾。

また、卵白アレルギー患者に本剤を経口投与した後、卵白アルブミン (OA) 経口負荷を行ったところ、本剤非投与時と比較して血清中 OA 濃度は著明に低下した¹⁸⁾。

2. 抗原誘発時の免疫複合体形成に対する作用試験

卵アレルギー患者に本剤を経口投与した後、卵による誘発試験を行ったところ、非投与時に比して、症状発現と免疫複合体生成は明らかに抑制された¹⁹⁾。

3. 誘発抑制試験

食物アレルギー患者に本剤を経口投与した後、抗原誘発を行ったところ、本剤非投与例に比して、症状発現が有意に抑制された²⁾。

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

本剤は消化管より吸収され、一定の血中濃度を維持することによって薬効を期待するものではないが、下記の試験成績を得ている。

血中濃度の推移

成人健康者²⁰⁾、年長児（10～12才）および年少児（5～6才）²¹⁾各7例にクロモグリク酸ナトリウムを400mg、200mg、100mg 1回投与した際の平均最高血漿中濃度は22ng/mL、12ng/mL、8ng/mL で平均到達時間は同様に0.86、2.5、1.7時間であった。また、投与6時間後に年長児、年少児の各1例で検出された以外は全例検出限界以下であった。

(2) 最高血中濃度到達時間

上記「(1) 治療上有効な血中濃度」の項を参照すること。

(3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

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

いずれも外国人データ：健康成人

1. 1 μ g/kg/min で30分間静脈内持続注入²²⁾

血漿クリアランス：7.9 \pm 0.9mL/min/kg

2. 0.024mg/kg 静脈内投与²³⁾

血漿クリアランス：7.6mL/min/kg

肝クリアランス：3.9mL/min/kg

腎クリアランス：3.6mL/min/kg

VII. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

定常状態：

$0.32 \pm 0.06 \text{L/kg}$ (外国人データ：健康成人、 $1 \mu\text{g/kg/min}$ で30分間静脈内持続注入)²²⁾

(6) 血漿蛋白結合率

いずれも外国人データ：健康成人²⁴⁾

表VII-1

血漿	測定法	³ H-DSCG*濃度 (mol/L)	蛋白結合率 (%)
プール (男・女)	平衡透析法	1.3×10^{-6}	$66 \pm 7^{**}$ (n=4)
		2.1×10^{-6}	$62 \pm 3^{**}$ (n=4)
		4.2×10^{-6}	$66 \pm 3^{**}$ (n=4)
個別 (男)	平衡透析法	4.2×10^{-6}	62、65、65
個別 (女)	平衡透析法	4.1×10^{-6}	57、60、61
個別 (男・女)	限外濾過法	3.6×10^{-7}	$69 \pm 5^{**}$ (n=6)

*DSCG：クロモグリク酸ナトリウム
**平均値±S.D.

3. 吸収

消化管から吸収され、吸収率は投与量の約1%と推定される^{20,25)}。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

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

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考> 静脈内投与時の代謝 (ラット) ²⁶⁾

ラットに³H-クロモグリク酸ナトリウムを静脈内投与し、その尿、糞、胆汁をラジオクロマトグラフィーで分析したところ、いずれも代謝物は認められず、すべて未変化体であった。

(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

クロモグリク酸ナトリウムを静脈内投与したとき、尿中に34～53%、糞中に32～38%が排泄された²⁷⁾。(外国人データ)

(2) 排泄率

本剤は幼児においても小児の場合と同様に、消化管からの吸収は極めて少なく投与量の約1%程度であり、その排泄は速やかであった。

1. 2歳未満の幼児：4～22ヵ月の幼児8例に本剤1g (クロモグリク酸ナトリウムとして100mg) を1回経口投与した後の8時間までの尿中排泄率は、投与量の0.34%であった²⁵⁾。
2. 小児：10歳以上の年長児7例及び10歳未満の年少児7例に本剤2g 及び1g (クロモグリク酸ナトリウムとして200mg 及び100mg) を1回経口投与した後の最高血漿中濃度はそれぞれ12ng/mL (平均到達時間2.5時間)、8ng/mL (平均到達時間1.7時間) であった。また、投与後24時間までの尿中排泄率は年長児群では投与量の0.27%、年少児群では投与量の0.38%であった²¹⁾。

注) 本剤の承認された1回用量は、通常2歳未満0.5g、2歳以上1g である。

<参考> 静脈内投与時の排泄 (ラット) ²⁶⁾

ラットに静脈内投与したとき、尿中に投与量の27.7%、糞中に62.8%が排泄された。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度

健康成人では投与後3時間までに24時間尿中排泄量の50%が排泄された²⁰⁾。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分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

抗原食物の除去療法を併用している症例においては、本剤投与により症状の改善がみられても、主要な抗原食物の制限は継続することが望ましい。

<解説>

抗原食物の制限を解除することにより、大量の抗原が急激に消化管内へ侵入する。本剤を投与していても、抗原量が多いと体内へ侵入する抗原量も増加し、各種症状も発現する可能性が高くなる。従って、食物制限を継続した方が本剤の効果があらわれやすくなることから記載した。

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例3,163例中59例（1.87％）に副作用が認められ、主な副作用は下痢、食欲不振、腹痛等の消化器症状33例（1.04％）、発疹等の皮膚症状14例（0.44％）であった*1)。

（再審査結果通知：1996年3月）

1) 重大な副作用と初期症状

該当しない

2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}	発疹	
消化器	下痢、腹痛、食欲不振	嘔気
咽頭		咽頭刺激感

注) 発現した場合には投与を中止すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－1

	承認時迄の調査	使用成績の調査累計 (平成5年10月1日まで)	合計
調査施設数	101	859	960
調査症例数	277	2,886	3,163
副作用発現症例数	13	46	59
副作用発現件数	17	62	78
副作用発現症例率(%)	4.7	1.59	1.87
副作用の種類	副作用発現件数(%)		
皮膚・皮膚付属器障害			
紅斑	0	1 (0.03)	1 (0.03)
発疹	0	5 (0.17)	5 (0.16)
丘疹	1 (0.4)	0	1 (0.03)
湿疹	1 (0.4)	1 (0.03)	2 (0.06)
湿疹増悪	1 (0.4)	1 (0.03)	2 (0.06)
蕁麻疹	0	2 (0.07)	2 (0.06)
癢痒	1 (0.4)	0	1 (0.03)
化膿性皮膚炎	1 (0.4)	0	1 (0.03)
症状の増悪	0	2 (0.07)	2 (0.06)
自律神経系障害			
皮膚紅潮	0	1 (0.03)	1 (0.03)
発赤	0	1 (0.03)	1 (0.03)
消化管障害			
嘔気	1 (0.4)	2 (0.07)	3 (0.09)
下痢	2 (0.7)	19 (0.66)	21 (0.66)
食欲不振	1 (0.4)	6 (0.21)	7 (0.22)
腹痛	1 (0.4)	5 (0.17)	6 (0.19)
便秘	0	1 (0.03)	1 (0.03)
肝臓・胆管系障害			
血清 AST(GOT)上昇	2 (0.7)	6 (0.21)	8 (0.25)
血清 ALT(GPT)上昇	2 (0.7)	4 (0.14)	6 (0.19)
代謝栄養障害			
Al-P 上昇	0	1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸器系障害			
咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.03)	2 (0.06)
白血球網内系障害			
好中球減少	1 (0.4)	0	1 (0.03)
好中球増多	1 (0.4)	0	1 (0.03)
一般的全身障害			
頭痛	0	1 (0.03)	1 (0.03)
発熱	0	1 (0.03)	1 (0.03)
倦怠感	0	1 (0.03)	1 (0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 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

表Ⅷ－2

背 景		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(%)
性 別	男	1,747	23	29	1.32
	女	1,130	23	33	2.04
年 齢 別	～6ヵ月未満	286	9	10	3.15
	6ヵ月～2歳未満	1,049	16	23	1.53
	2歳～5歳未満	697	4	5	0.57
	5歳～12歳未満	540	11	16	2.04
	12歳以上	314	6	8	1.91
1 日 最 高 投 与 量	～200mg	1,565	28	37	1.79
	201～300mg	797	10	13	1.25
	301～400mg	373	6	8	1.61
	400mg 超	151	2	4	1.32
体 重 当 り 投 与 量	～10mg/kg	439	5	5	1.14
	～20mg/kg	1,508	25	39	1.66
	～30mg/kg	575	10	12	1.74
	～40mg/kg	127	1	1	0.79
	40mg/kg 超	18	0	0	0.00
併 用 薬	なし	462	4	5	0.87
	あり	2,420	42	57	1.74
合 併 症	なし	1,684	26	35	1.54
	あり	1,188	19	24	1.60
アレルギ－ 素 因	なし	1,062	18	25	1.69
	あり	1,822	28	37	1.54

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

過敏症：発疹（0.1～5%未満）

注)発現した場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ウサギ*2）、マウス*3）で母体に毒性があらわれる大量の注射により胎仔毒性（胎仔吸収、体重減少等）の報告がある。〕

11. 小児等への投与

6ヵ月未満の乳児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当しない

<参考> 英国の添付文書には下記の記載がある。

症状を観察する他は、処置は必要ない*4)。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

調製方法：本剤は少量の水又は温湯に溶解後服用させることが望ましい。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いてクロモグリク酸ナトリウムの中
枢神経系、自律神経系・平滑筋、体性神経系、呼吸・循環器系及び泌尿器系に及ぼす影響を検
討した。

マウスで自発運動量の減少を認めたが、最高用量の2,000mg/kg（皮下投与）においても60%の
減少にすぎなかった。またラットの250mg/kg（皮下投与）以上で体温が低下した。

麻酔イヌの500mg/kg（静脈内投与）でノルアドレナリン昇圧反応及びアセチルコリンとヒスタ
ミン降圧反応が抑制された。

麻酔イヌの1,000mg/kg（静脈内投与）で血圧の一過性下降後の上昇、心拍数の軽度減少、血流
量の一過性増加を、また麻酔ネコの250mg/kg（静脈内投与）で昇圧と心拍数の増加を認めた。

ラットの2,000mg/kg（皮下投与）で尿量とCl⁻排泄量の減少及びNa⁺排泄量の増加を認めた*5)。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅹ-1. クロモグリク酸ナトリウムの急性毒性LD₅₀ (g/kg) ²⁸⁾

投与経路	動物種		マウス		ラット		ウサギ	イヌ
	性		雄	雌	雄	雌	雄	雄・雌
静脈内			4.4	3.3	>4	>4	2	>1.6
腹腔内			4.5	4.1	>4	>4	—	—
皮下			4.7	4.4	6	7	—	—
経口			>11	>11	>11	>11	>8	>4

(2) 反復投与毒性試験

1. 亜急性毒性試験

5日齢のCR/R&D系ラットにクロモグリク酸ナトリウム100、300および1,000mg/kgを
21日齢まで連続経口投与した試験では、1,000mg/kg投与群15匹中4匹が死亡したが死因
は不明^{注)}であった。1,000mg/kg投与群の生存動物および100、300mg/kg投与群では薬
物投与によると思われる異常所見は認められなかった。

注) 死後の経過時間が長く、共喰いや死後変化が強いため十分な検査ができなかった。

2. 慢性毒性試験

SD系ラットにクロモグリク酸ナトリウム100、300および1,000mg/kgを6ヵ月間連続経
口投与した試験では、300および1,000mg/kg投与群で前胃部粘膜の角化増進および噴門
部の基底細胞増殖がみられたが、30日間の回復期間終了時にはこれらの所見は認められ
なかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

ICR 系マウス及び SD 系ラットの妊娠感受期にクロモグリク酸ナトリウム125～500mg/kg を皮下投与した試験では、催奇形作用は認められていない²⁸⁾。

また、CD-1系マウスに皮下投与した試験^{*3)}及び Benger bred Dutch ウサギに静脈内投与した試験^{*2)}でも、催奇形作用は認められていないが、母体に毒性があらわれる大量投与（500mg/kg 以上）によりマウスでは胎仔体重の低下が、ウサギでは胎仔吸収がみられている。

(4) その他の特殊毒性

遺伝毒性

細菌を用いた復帰変異試験^{*6)}及び哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験^{*7)}の結果、ともに代謝活性化の有無にかかわらず、クロモグリク酸ナトリウムは遺伝子突然変異あるいは染色体異常を誘発しなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

特になし

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

0.5g：100包、1g：100包

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：インタールカプセル外用20mg、インタール吸入液1%、インタールエアロゾル1mg、
インタール点眼液2%、インタール点眼液 UD2%、インタール点鼻液2%

同効薬：トラニラスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ペミロラストカリウム等

7. 国際誕生年月日

1969年2月1日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
インタール細粒10%	2005年11月30日	21700AMX00147000
(旧製品名) インタール内服用	1987年10月 2日※	16200AMZ01448000

※製造承認年月日

X. 取扱い上の注意等に関する項目

9. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
インタール細粒10%	2006年 6月 9日
(旧製品名) インタール内服用	1987年11月25日

10. 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

11. 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：1996年3月7日（旧販売名：インタール内服用での再審査）

内容：薬事法第14条の第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

12. 再審査期間

6年間：1987年10月2日～1993年10月1日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

4490001C1056

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 三河春樹 他 : 小児科臨床 **39**(3) : 627-640, 1986 [ITL0038]
- 2) 塩田浩政 他 : 小児内科 **17**(4) : 613-620, 1985 [ITL0039]
- 3) 北嶋征男 他 : 診療と新薬 **22**(6) : 1457-1473, 1985 [ITL0040]
- 4) 有田昌彦 他 : 小児科臨床 **39**(5) : 1152-1164, 1986 [ITL0041]
- 5) 黒坂文武 他 : 診療と新薬 **23**(1) : 161-168, 1986 [ITL0042]
- 6) 松延正之 他 : 小児科臨床 **39**(6) : 1475-1484, 1986 [ITL0043]
- 7) 吉田彦太郎 他 : 診療と新薬 **23**(2) : 297-309, 1986 [ITL0044]
- 8) Leung K. B. P., et al. : Eur. J. Respir. Dis. **69**(Suppl.147) : 223-226, 1986 [ITL0101]
- 9) Dixon M., et al. : Br. J. Pharmacol. **70**(1) : 11-13, 1980 [ITL0077]
- 10) Loh R. K. S., et al. : J. Exp. Med. **180**(2) : 663-671, 1994 [ITL0127]
- 11) Bruijnzeel P. L. B., et al. : Br. J. Pharmacol. **99**(4) : 798-802, 1990 [ITL0108]
- 12) Diaz P., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. **74**(1) : 41-48, 1984 [ITL0094]
- 13) Palczynski C., et al. : Arch. Immunol. Ther. Exp. **37**(1-2) : 157-160, 1989 [ITL0132]
- 14) Kay A. B., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. **80**(1) : 1-8, 1987 [ITL0004]
- 15) 星野 誠 他 : アレルギー **44**(6) : 593-601, 1995 [ITL0129]
- 16) Tsicopoulos A., et al. : Int. J. Immunopharmacol. **10**(3) : 227-236, 1988 [ITL0104]
- 17) Andre C., et al. Ann. Allergy. **59**(5) : 127-130, 1987 [ITL0045]
- 18) Danneaus A., et al. Clinical Allergy **9**(3) : 263-270, 1979 [ITL0046]
- 19) Brostoff J., et al. The Mast Cell, Its Role In Health And Disease (Proc. Int. Symp. Davos Switzerland) , 380-393, 1979 [ITL0047]
- 20) 小林絢三 他 : 薬理と治療 **8**(1) : 80-91, 1980 [ITL0072]
- 21) 岩崎栄作 他 : 薬理と治療 **10**(5) : 2919-2925, 1982 [ITL0037]
- 22) Neale M. G., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **22**(4) : 373-382, 1986 [ITL0001]
- 23) Clark B., et al. : J. Pharm. Pharmacol. **33**(11) : 744-745, 1981 [ITL0084]
- 24) Clark B., et al. : J. Pharm. Pharmacol. **30**(6) : 386-387, 1978 [ITL0065]
- 25) 馬場 実 他 : 薬理と治療 **11**(10) : 4313-4317, 1983 [ITL0036]
- 26) Moss G. F., et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. **17**(3) : 691-698, 1970 [ITL0049]
- 27) Walker S. R., et al. : J. Pharm. Pharmacol. **24**(7) : 525-531, 1972 [ITL0051]
- 28) 渡辺信夫 他 : 基礎と臨床 **4**(2) : 189-201, 1970 [ITL0061]

2. その他の参考文献

- 1) Cox J. S. G. : Disodium Cromoglycate in Allergic Airways Disease (Pepys, J. and Frankland A. W., eds.) Butterworths, London, 1970 [ITL0003]

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

イギリス、ドイツ、カナダ、デンマーク、スウェーデン、イタリア、アメリカを含む11カ国以上で発売されている。

XII. 備 考

その他の関連資料

<社内資料引用一覧>

- * 1) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報別冊 平成7年度新医薬品等の副作用のまとめ, 1997
- * 2) 社内資料：ウサギにおける催奇形性試験 [ITL-01]
- * 3) 社内資料：妊娠マウスにおける胎仔毒性 [ITL-02]
- * 4) ABPI Data Sheet Compendium 585, 1995-1996
- * 5) 社内資料：クロモグリク酸ナトリウムの一般薬理作用 [ITL-09]
- * 6) 社内資料：クロモグリク酸ナトリウムの変異原性試験 [ITL-12]
- * 7) 社内資料：クロモグリク酸ナトリウムの変異原性試験 - 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 [ITL-13]

