

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

喘息治療剤

インタール[®]吸入液1%

Intal[®]

クロモグリク酸ナトリウム吸入液

剤	形	外用液（吸入用）
規 格 ・ 含 量		1 アンプル 2mL 中に日局クロモグリク酸ナトリウム 20mg 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：2009年（平成21年）6月26日
薬価基準収載 ・ 発売年月日		薬価基準収載年月日：2009年（平成21年）9月25日 発売年月日：1982年（昭和57年）11月22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		

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

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

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

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 4
2. 物理化学的性質…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 4
 - (7) その他の主な示性値…………… 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
4. 有効成分の確認試験法…………… 5
5. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 投与経路…………… 6
 - (2) 剤形の区別、規格及び性状…………… 6
 - (3) 製剤の物性…………… 6
 - (4) 無菌の有無…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 6
3. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
4. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 6
5. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 7
6. 製剤中の有効成分の定量法…………… 7
7. 容器の材質…………… 7
8. 刺激性…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 8
 - (1) 臨床効果…………… 8
 - (2) 臨床薬理試験：忍容性試験…………… 8
 - (3) 探索的試験：用量反応探索試験…………… 8
 - (4) 検証的試験…………… 8
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 8
 - 2) 比較試験…………… 9
 - 3) 安全性試験…………… 9
 - 4) 患者・病態別試験…………… 9
 - (5) 治療的使用…………… 9
 - 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験…………… 9
 - 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…………… 9

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…………… 10
2. 薬理作用…………… 10
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 10
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 10

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 13
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 13
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 13
 - (3) 通常用量での血中濃度…………… 13
 - (4) 中毒症状を発現する血中濃度…………… 13
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 14
 - (1) 吸収速度定数…………… 14
 - (2) バイオアベイラビリティ…………… 14
 - (3) 消失速度定数…………… 14
 - (4) クリアランス…………… 14
 - (5) 分布容積…………… 14
 - (6) 血漿蛋白結合率…………… 14
3. 吸収…………… 15
4. 分布…………… 15
 - (1) 血液-脳関門通過性…………… 15
 - (2) 胎児への移行性…………… 15
 - (3) 乳汁中への移行性…………… 15
 - (4) 髄液への移行性…………… 15
 - (5) その他の組織への移行性…………… 15
5. 代謝…………… 16
 - (1) 代謝部位及び代謝経路…………… 16
 - (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種…………… 16

(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16
6. 排泄	17
(1) 排泄部位	17
(2) 排泄率	17
(3) 排泄速度	17
7. 透析等による除去率	17
(1) 腹膜透析	17
(2) 血液透析	17
(3) 直接血液灌流	17

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	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	19
(1) 併用禁忌とその理由	19
(2) 併用注意とその理由	19
8. 副作用	19
(1) 副作用の概要	19
1) 重大な副作用と初期症状	19
2) その他の副作用	19
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	20
(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	20
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20
9. 高齢者への投与	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21

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)	21
15. その他の注意	22
16. その他	22

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	23
2. 毒性	23
(1) 単回投与毒性試験	23
(2) 反復投与毒性試験	23
(3) 生殖発生毒性試験	24
(4) その他の特殊毒性	24

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	25
2. 貯法・保存条件	25
3. 薬剤取扱い上の注意点	25
4. 承認条件	25
5. 包装	25
6. 同一成分・同効薬	25
7. 国際誕生年月日	25
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
9. 薬価基準収載年月日	26
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	26
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
12. 再審査期間	26
13. 長期投与の可否	26
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	26
15. 保険給付上の注意	26

XI. 文献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

XII. 参考資料

主な外国での発売状況	28
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	29
----------	----

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。

本邦においては、気管支喘息の適応に対して1971年3月に粉剤（カプセル）が承認されているが、更に吸気力の弱い乳幼児や高齢者への使用性の向上を目指すべく、インタール吸入液が開発され、1982年3月に承認された。

一方、非等張の吸入液剤を吸入した場合、気道の刺激に起因する咳や喘息が誘発される可能性が懸念されていた。従来のインタール吸入液において気道の刺激性が特に問題となっていた訳ではないが、浸透圧が低張（浸透圧比：0.14）であったことから、より安全性を高めるため、塩化ナトリウムを添加した等張化品（浸透圧比：0.9～1.1）の開発に着手し、両製剤の生物学的同等性が認められ、2003年3月に一部変更承認が得られた。

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」に基づく販売名の製造承認を2009年6月に取得し、新販売名を「インタール吸入液1%」とした。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 本剤は既に起こっている喘息発作を抑える薬剤ではなく、抗原抗体反応に伴って起こるマスト細胞からの化学伝達物質（ヒスタミン等）の遊離を抑制することに基づき、発作などの喘息症状の発現を防止する。また好酸球などの炎症性細胞の活性化に対して抑制作用をもつ。
2. 気管支喘息患者におけるクロモグリク酸ナトリウムの有効性、安全性は、既に広く臨床応用されているインタール粉剤（カプセル外用20mg）で確認されている。すなわち、気道への直接投与であるため確実な薬効が期待でき、また局所投与であることから経口抗アレルギー剤に比して投与量は少なく、従って全身的な副作用も少ないといえる。また、吸収されても生体内で代謝を受けずに排泄され、組織への蓄積もみられない。インタール吸入液は更に下記の特長を兼ね備えた製剤であり、インタール粉剤による気管支喘息治療に支障のある患者にも有用な薬剤であると考えられる。
 - (1) スピンヘラーやイーヘラーなどの吸入器具の操作、あるいはこれらの器具による吸入が困難な5歳以下の幼児や60歳以上の老人においても容易に吸入できる。
 - (2) 粉剤に比し咽喉頭部への刺激が少ない。
3. 本剤は等張化製剤であることから、気道への刺激性の点でより高い安全性が期待できる。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

インタール吸入液1%

(2) 洋名

Intal 1% Nebuliser Solution

(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)

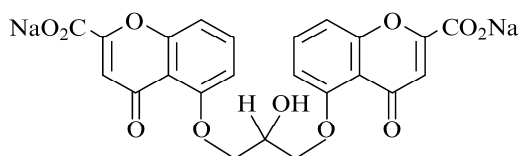
クロモグリク酸ナトリウム (JAN)

(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

分子式 : $C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$

分子量 : 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

慣用略号 : 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

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時間で水分約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： $E_{1cm}^{1\%}$ (239nm)：600 (水溶液)

$E_{1cm}^{1\%}$ (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	保存期間	保存形態	結果
室内散光	6ヵ月	ガラス製シャーレ	表面が黄色を帯びる以外、ほとんど変化を認めない。
55℃	12ヵ月	無色透明ガラス瓶 密栓	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
35℃/75%RH	2ヵ月	無色透明ガラス瓶 開栓	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	60ヵ月	無色透明ガラス瓶 密栓	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) 投与経路

吸入（気管支）

(2) 剤形の区別、規格及び性状

(3) 製剤の物性

(4) 無菌の有無

表IV－1

剤形	色・形状	物性
外用液剤	無色～微黄色澄明な無菌の液（外用液剤）	pH：4.0～7.0

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1アンプル2mL中に日局クロモグリク酸ナトリウムを20mgを含有する。

(2) 添加物

等張化剤

3. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、pH、無菌試験、含量、類縁物質、質量変化

表IV－2

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40°C/75%RH	6ヵ月	プラスチックアンプル 紙箱	経日により、水分の損失に伴う内容量のわずかな減少を認める他は変化を認めない。

4. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

1. ブロムヘキシシン塩酸塩及び dl-イソプレナリン塩酸塩との配合では白濁又は沈殿を生じるため、配合は避けること。
2. アセチルシステインとの配合では、時間の経過とともに沈殿を生じるため、配合後は速やかに吸入すること。

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 呈色反応
2. 紫外吸収スペクトル
3. 薄層クロマトグラフィー

6. 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）

7. 容器の材質

アンプル：ポリエチレン

8. 刺激性

粉剤に比し、吸入時の咽喉頭部への刺激感は少ない^{1,2)}。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

気管支喘息

2. 用法及び用量

朝、昼及び就寝前ないしは朝、昼、夕及び就寝前1回1アンプル（クロモグリク酸ナトリウムとして20mg）ずつ、1日3～4アンプルを電動式ネブライザーを用いて吸入する。症状の緩解が得られれば、その後の経過を観察しながら1日2～3アンプルに減量すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

インタール粉剤との交叉比較試験及び一般臨床試験の総計327例の気管支喘息患者に対する有効率は73.5%（効果判定症例325例中有効以上239例）であった。

表 V - 1. 臨床試験の概要

対象	小児気管支喘息			成人気管支喘息	合計
	交叉比較試験	一般臨床試験	小児臨床試験 (小計)	一般臨床試験	
試験の種類					
試験数 (施設数)	1 (4)	11 (21)	12 (25)	2 (3)	14 (28)
症例数	41	249	290	37	327
投与期間 (日)	28	14～511	14～511	14～224	14～511
有効以上 (有効率)	32/41 (78.0%)	184/249 (73.9%)	216/290 (74.5%)	23/35 (65.7%)	239/325 (73.5%)

(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

小児気管支喘息患者41例に対するインタール粉剤を対照とした交叉比較試験 [インタール吸入液は電動式ネブライザーを用い、粉剤はスピンヘラーを用いて、それぞれ1アンプル又は1カプセル (クロモグリク酸ナトリウムとして20mg) を1日3~4回4週間吸入] において、インタール吸入液は粉剤に比べ同等もしくはやや優る有用性が認められた³⁾。

[根本紀夫 他：小児科臨床 34(9)：2183-2190, 1981]

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：気管支、肺

作用機序：抗原抗体反応に伴って起こるマスト細胞からの化学伝達物質（ヒスタミン等）の遊離を抑制することに基づき、アトピー型、混合型、感染型等の種々の病型の気管支喘息の発現を予防する^{4,5)}。また、クロモグリク酸ナトリウムはほとんど吸収されず、局所において以下のような作用を有する。

1. 肥満細胞の膜安定化 (*in vitro*)^{4,6-10)}
2. 知覚神経 C-fiber の活性抑制 (イヌ)¹¹⁾
3. IgE 産生抑制作用 (*in vitro*)^{12,13)}
4. 好酸球の集積・活性化の抑制 (*in vitro*)¹⁴⁻¹⁷⁾
5. 好中球の集積・活性化の抑制 (*in vitro*)^{14,15)}
6. T リンパ球の集積抑制 (ヒト気管支粘膜生検)¹⁸⁾
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)¹⁸⁾
8. マクロファージの活性化抑制 (*in vitro*)¹⁹⁾
9. 血小板の活性化抑制 (*in vitro*)¹⁹⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. ヒトでの試験成績

誘発抑制試験 (インターール粉剤)

成人気管支喘息患者に対し、吸入抗原による誘発抑制試験の前にインターール粉剤を1 カプセル吸入投与し、1秒肺活量 (FEV₁) の低下抑制効果をプラセボ又は生理食塩水を対照として検討したところ、15例中14例及び14例中13例に抑制効果が認められた^{20,21)}。

2. 動物での試験成績

クロモグリク酸ナトリウム (以下 DSCG) は、レアギン様抗体での抗原抗体反応を抑制するが、沈降性抗体での抗原抗体反応には影響しない。また、化学伝達物質の遊離は抑制するが、化学伝達物質の末端での作用を直接抑制するものではない。

(1) 動物でのアナフィラキシー喘息²²⁾

卵白アルブミン、百日咳・ジフテリア混合ワクチン及び incomplete adjuvant の混合エマルジョンで感作したラットで、卵白アルブミンを静脈内投与し惹起した全身アナフィラキシー反応を致死時間を指標として観察した。

DSCG 64mg/kg 以上を静脈内投与すると致死時間の明らかな延長がみられた。また、125mg/kg 以上投与群では24時間後の生存例もみられた。

VI. 薬効薬理に関する項目

表VI-1

	投与量 (mg/kg)	使用 動物数	致死時間						生存 動物数
			0~10 分	~20分	~30分	~60分	1~5 時間	24時間	
DSCG	64	5		1	3	1			0
	125	21		5	6	3	1		6
	250	21	1	4	7	5		1	3
生理食塩水		26	2	15	8		1		0

(2) 受動皮内アナフィラキシー (PCA) 反応²²⁾

卵白アルブミンにより感作したラット血清を用いたラットの PCA 反応は DSCG の一定量以上の静脈内投与で明らかに抑制された。

このラットレアギン様抗体での PCA 反応を抑制した量では、DSCG はモルモットの卵白アルブミン沈降性抗体によって感作されたモルモットでアルブミンの静脈内投与によって惹起した PCA 反応に対して全く抑制作用を示さなかった。

表VI-2

動物種	抗血清	1群の 動物数	抗血清の 希釈倍数	DSCG の投与量 (mg/kg)	PCA 反応 抑制率(%)	ED ₅₀ (mg/kg)
ラット	ラット レアギン様 抗体	5	1 : 10	0.5	-13	8.5
		5		2.0	19	
		5		8.0	49	
		5		16.0	62	
		5	1 : 40	0.5	13	2.0
		5		2.0	49	
5	8.0	86				
モルモット	モルモット 沈降性抗体	5	1 : 10	0.5	-2	—
		5		2.0	-20	
		5		8.0	-4	
		5	1 : 40	0.5	-8	—
		5		2.0	-13	
		5		8.0	9	

(3) 化学伝達物質による喘息・気管支収縮

1) ヒスタミン喘息抑制効果²²⁾

モルモットにヒスタミンを吸入させて惹起した呼吸困難症状の発現時間は DSCG 250mg/kg の静脈内投与によってもほとんど影響はみられなかった。

表VI-3

	投与量 (mg/kg)	使用動物数	呼吸困難症状 発現時間 (秒)
DSCG	125	5	52.0
	250	5	42.4
生理食塩水		5	57.0

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 気道抵抗抑制効果²²⁾

モルモット及びラットに、ヒスタミン、SRS-A、アセチルコリン、ブラジキニン、セロトニンを静脈内投与すると気道抵抗は増大したが、これらに対して DSCG10、100mg/kg を静脈内投与してもほとんど影響はみられなかった。

表VI-4

動物種	誘起物質	使用動物数	DSCG 10mg/kg (i.v.) による阻害率 (%)								
			~-50	~-40	~-30	~-20	~-10	0~10	~20	~30	~40
モルモット	ヒスタミン	3					1	2			
	SRS-A	3					2	1			
	アセチルコリン	6				1	1	4			
	ブラジキニン	1				1					
ラット	アセチルコリン	2					1		1		
	セロトニン	1					1				

表VI-5

動物種	誘起物質	使用動物数	DSCG 10mg/kg (i.v.) による阻害率 (%)								
			~-50	~-40	~-30	~-20	~-10	0~10	~20	~30	~40
モルモット	ヒスタミン	4					1	3			
	SRS-A	3				1		2			
	アセチルコリン	8	1	1			3	2			1
	ブラジキニン	1					1				
ラット	アセチルコリン	1							1		

(4) 化学伝達物質遊離抑制作用²³⁾

- 1) 卵白アルブミン及び Complete Freund's adjuvant により *in vivo* で感作したラット肺からのアルブミン誘発によるヒスタミンの遊離を DSCG は 10^{-4} g/mL で明らかに抑制した。
- 2) ハウスダスト過敏のヒトレアギン血清で *in vitro* で受動感作したサル肺からの抗原誘発による化学伝達物質の遊離を DSCG は強く抑制した。

表VI-6

動物 No.	DSCG 濃度			
	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	10^{-3} g/mL
1	72.3	106.8	65.9	63.6
2	103.2	109.7	32.3	67.7
3	94.3	94.3	47.2	60.4
4	58.0	49.3	40.6	43.5
5	41.2	25.5	27.5	29.4
平均±標準誤差	73.9±11.40*	77.1±16.85	42.7±6.72*	52.9±7.18*

(注) 数字は対照を100とした遊離量の百分率で、*は $p < 0.01$ で対照に比べ有意を示す。

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

本剤は血中に吸収されて作用を示す薬剤ではないが、参考までに血中濃度と臨床効果を同時に測定したデータを示す。

<参考> 吸入液（ネブライザーで吸入、外国人データ）

運動誘発喘息（EIA）において、抑制効果はクロモグリク酸ナトリウムの血漿中濃度に伴って増加し、約4ng/mL以上の濃度で最高値（66%抑制）を示した²⁴⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間

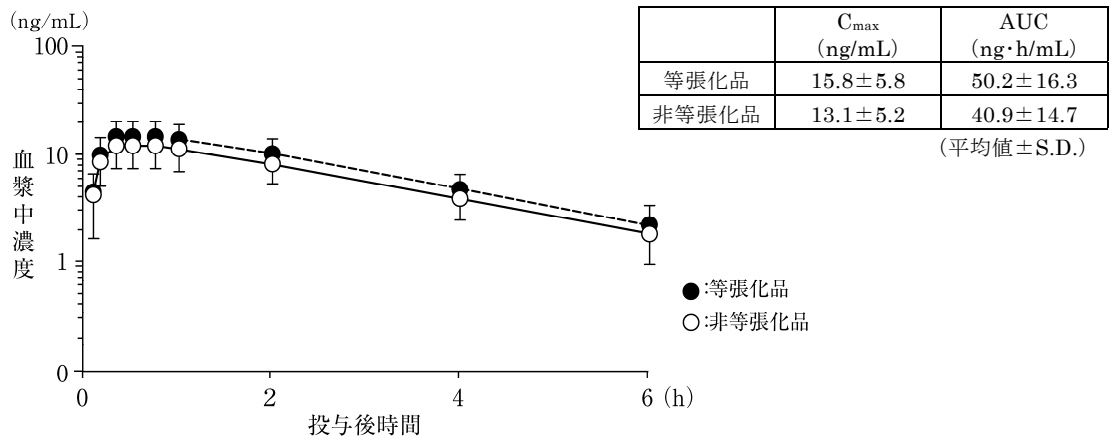
2～5分（外国人データ：健康成人、スピンヘラーで粉剤20mgを単回吸入）²⁵⁾

(3) 通常用量での血中濃度

健康成人男子43例を対象に旧製剤（非等張化品）と本剤（等張化品）を用いた2剤2期のクロスオーバー法で血漿中濃度の比較試験を実施した。その結果、 C_{max} 及びAUCは下表のとおりであり、いずれの製剤においても各個人の吸入技術により薬物の吸入量の変動することによると考えられる個体間変動及び個体内変動がみられた。

しかし、下図に示すように両製剤の血漿中濃度推移は類似しており、両製剤のみかけの消失速度定数（ K_{el} ）を比較すると有意差はなかった。

クロモグリク酸ナトリウムの場合、血漿からのみかけの消失速度定数（ K_{el} ）は気管支上皮からの吸収速度を示すと考えられることから、吸入された薬物が肺内に到達後、血中へ移行する速度に差はないと考えられた²⁶⁾。



図VII-1

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

4.022h^{-1} (ネブライザーで本剤20mgを単回吸入：健康成人男子) *¹⁾。

(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

$K_{el} : 0.3789\text{h}^{-1}$ (ネブライザーで本剤20mgを単回吸入：健康成人男子) *¹⁾。

(4) クリアランス

吸入液としての該当資料はない。

<参考> 静脈内投与 (外国人データ：健康成人)

1. $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で30分間静脈内持続注入の場合²⁵⁾

血漿クリアランス： $7.9\pm 0.9\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$

2. $0.024\text{mg}/\text{kg}$ 静脈内投与の場合²⁶⁾

血漿クリアランス： $7.6\text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$

肝クリアランス： $3.9\text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$

腎クリアランス： $3.6\text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$

(5) 分布容積

吸入液としての該当資料はない。

<参考> 静脈内投与 (外国人データ：健康成人)

$0.32\pm 0.06\text{L}/\text{kg}$ ($1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で30分間静脈内持続注入) ²⁵⁾

(6) 血漿蛋白結合率

いずれも外国人データ：健康成人²⁷⁾

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.

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

吸入液としての該当資料はない。

<参考>

- 健康外国人4例にインタール粉剤をスピンヘラーで1カプセル（クロモグリク酸ナトリウムとして20mg）吸入投与したとき、最高血漿中濃度は5分後に46ng/mL、吸収率は約14%であった²⁵⁾。
- 健康成人がインタール粉剤を専用の鼻用噴霧器（ネーザルインサフレーター）で吸入したとき、吸入量の3.45%が尿中に排泄された*²⁾。
外国人データでクロモグリク酸ナトリウムを静脈内投与したとき、排泄は尿中と糞中で、その比率はおおよそ1:1であった²⁸⁾ことから考えると、糞中にほぼ同量（3.45%）が排泄されるため、吸収率は吸入量の約6.9%と推測される。

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

<参考> 組織移行性（ラット、サル）

- ラットにクロモグリク酸ナトリウムを気道内投与（2mg/kg）したとき、肺に到達した量のほぼ50%が1時間までに消失し、6時間後には肺での残存量は2%以下となった²⁹⁾。

表VII-2. ラットに気道内投与した後の分布（%）及び血漿中濃度（μg/mL）

	投与後時間 (h)				
	1	2	4	6	48
肺	50.5(46.7-54.2)	27.6(20.6-31.8)	2.5(2.1-2.8)	1.9(1.8-2.0)	1.7(1.5-1.8)
肝臓	6.5(6.3-6.9)	2.4(2.2-2.5)	1.5(1.3-1.6)	0.2(0.1-0.2)	0.1
腎臓	1.3(1.2-1.3)	1.4(1.4-1.6)	0.7(0.6-0.7)	0.2(0.1-0.2)	0.5
脾臓	0.1	0.1	0.0	0.0	—
尿	8.5(7.5-10.2)	16.5(14.3-18.7)	20.6(10.5-26.1)	30.3(20.8-46.4)	15.7(11.0-18.2)
胆汁	33.2(30.5-36.7)	48.9(47.0-51.3)	74.7(64.3-82.1)	67.5(50.9-72.4)	—
消化管	—	—	—	—	5.7(1.6-11.0)
糞	—	—	—	—	76.2(60.6-88.0)
血漿中濃度	0.2	0.07	0.05	0.05	—

VII. 薬物動態に関する項目

2. サルにクロモグリク酸ナトリウム10mg を吸入させたとき、投与後初期の肺からの消失は遅かったが、22時間後の肺の残存量は2.2%であった²⁹⁾。

表VII-3. サルに吸入投与後の分布 (%)

	投与後時間 (h)				
	1	3	4	5	22
肺	41.0	35.2	14.1	7.5	2.2
肝臓	11.2	27.4	7.2	4.0	1.5
腎臓	3.6	0.7	1.3	1.5	1.4
消化管	28.8	14.2	36.5	—	—
胆汁	—	—	—	37.3	94.9
尿	15.2	22.4	40.8	49.6	94.9

5. 代謝

喘息患者に¹⁴C-クロモグリク酸ナトリウムを吸入、経口投与あるいは静脈内投与して得られた尿・糞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、全て未変化体であった²⁸⁾ (外国人データ)。

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝を受けない

(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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位

喘息患者に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²⁸⁾ (外国人データ)。

(2) 排泄率

交叉法により、健康成人10例にインタール粉剤をスピンヘラーで1カプセル (クロモグリク酸ナトリウムとして20mg) 及び本剤を電動式ネブライザーで1アンプル (クロモグリク酸ナトリウムとして20mg/2mL) 吸入投与したとき、吸入後24時間までの尿中排泄率は各々投与量の7.92%、4.83%であった*³⁾。この相違は吸入方式の違いによるものと考えられた。

(3) 排泄速度

健康成人10例に本剤 (非等張化品) を電動式ネブライザーで1アンプル (クロモグリク酸ナトリウムとして20mg/2mL) 吸入投与したとき、尿中への排泄速度は吸入後0.5～1時間に最高値を示した*³⁾。

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

<解説>

一般に、ある薬剤の成分により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じるおそれがある。

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

- (1)本剤は既に起こっている喘息発作を抑える薬剤ではないので、発作発現時は対症療法が必要であることを患者又は保護者に十分説明しておくこと。
- (2)長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤吸入によりステロイドの減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。
- (3)本剤の使用により、ステロイド維持量を減量し得た患者で本剤吸入療法を中止する場合は原疾患再発のおそれがあるので、減量前のステロイド維持量に戻すこと。

<解説>

- (1)本剤は非発作時に使用することで喘息症状の発現を少なくしたり、症状の程度を軽くする効果が期待できるが、気管支拡張作用はなく既に起こっている発作を抑える薬剤ではないので、発作発現時には対症療法が必要であることを患者又は保護者に十分説明しておく必要がある。
- (2)長期にステロイドの投与を受けている喘息患者では、副腎皮質の機能が低下していることが多い。そのため、ステロイドを急に減量すると、突然重篤な喘息発作が起こったり、手術、外傷、重い病気などのストレスに対抗し得ないこと（急性死）が起こりうる。従ってステロイドの減量に際しては、十分な管理下で徐々に行う必要がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3)本剤の使用によりステロイド維持量を減量できた場合、本剤を中止すると減量したステロイド維持量では喘息発作を抑えきれない可能性があり、減量前のステロイド維持量に戻す必要がある。

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

総症例327例中4例（1.2％）に副作用が認められ、主な副作用は咽頭刺激感4件（1.2％）であった。

（承認時：1982年3月）

1) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) 気管支痙攣：吸入中又は直後に、重篤な気管支痙攣（0.1%未満）があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) PIE 症候群：PIE 症候群（好酸球増多を伴う肺浸潤；発熱、咳嗽、喀痰を伴うことが多い）（0.1%未満）があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止し、必要であればステロイド剤等を投与すること。
- 3) アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹等）（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	0.1～5%未満
過敏症 ^{注)}	発疹
咽喉頭	刺激感
その他	悪心

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．国内327症例における副作用発現頻度
(承認時：1982年3月)

調 査 症 例 数	327
発 現 症 例 数	4 (1.2%)
発 現 件 数	5
咽頭刺激感 (咳・発作の誘発)	4 (1.2%)
口内の荒れ	1 (0.3%)

(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 該当資料なし

(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

重大な副作用

アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血管浮腫、蕁麻疹等）（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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*4）、マウス*5）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

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

<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*6)。

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）

重要な基本的注意

(1) 本剤は既に起こっている喘息発作を抑える薬剤ではないので、発作発現時は対症療法が必要であることを患者又は保護者に十分説明しておくこと。

適用上の注意

(1) 投与方法：本剤は電動式ネブライザーを用いて吸入させること。なお、患者又は保護者にその使用法をよく指導し、習熟させること。内服しても効果はみられない。

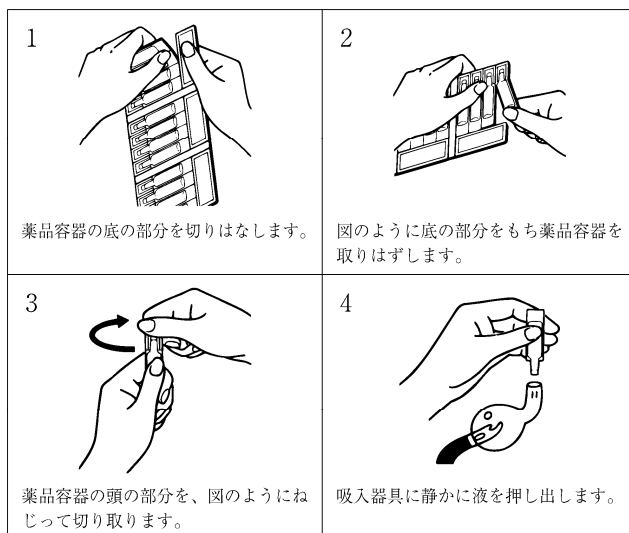
(2) 投与时：吸入時には新しいアンプル1本を使用し、既に開管したアンプルの残液は使用しないこと。また、吸入後ネブライザー内に残った液は捨てること。

(3) 配合変化

1) ブロムヘキシシン塩酸塩及び d1-塩酸イソプロテレノールとの配合では白濁又は沈殿を生じるため、配合は避けること。

2) アセチルシステインとの配合では、時間の経過とともに沈殿を生じるため、配合後は速やかに吸入すること。

使用方法



VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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樞神経系、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*7)。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅹ-1. 単回投与毒性LD₅₀ (g/kg)³⁰⁾

投与経路	動物種 性	マウス		ラット		ウサギ	イヌ
		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

SD系ラットにクロモグリク酸ナトリウムの粉末約1mg/Lを含む空気を1日15～60分間、3ヵ月間吸入させた試験では、全身状態、体重、血液生化学検査、尿検査、血液学的検査、病理組織学的検査などにおいて薬物によると思われる異常所見はみられていない*8)。

また、SD系ラットに本品を50～2,000mg/kg 1ヵ月間皮下投与した試験では、250mg/kg以上で腎障害がみられたが、その他の臓器には薬物によると思われる病変はみられていない³⁰⁾。

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の粉末約1mg/Lを含む空気を1日15～60分間、6ヵ月間吸入させた試験では、全身状態、体重、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査、病理組織学的検査などにおいて薬物によると思われる異常所見はみられていない*9)。

また、SD系ラットに本品を12.5～500mg/kg 6ヵ月間皮下投与した試験では、50mg/kg以上で腎障害がみられたが、その他の臓器には薬物によると思われる病変はみられていない³⁰⁾。

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³⁰⁾。

また、CD-1系マウスに皮下投与した試験^{*5)}及び Benger bred Dutch ウサギに静脈内投与した試験^{*4)}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児体重の低下が、ウサギでは胎児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^{*10)}及び哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験^{*11)}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

遮光して室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

該当しない

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

2mL：60本（12本×5）

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%、インタール細粒10%

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

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
インタール吸入液1% (旧製品名)	2009年6月26日	22100AMX01282000
インタール吸入液	1982年3月26日※	15700AMY00033000

※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
インタール吸入液1%	2009年9月25日
(旧製品名) インタール吸入液	2000年7月 7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

該当しない

12. 再審査期間

該当しない

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

2259701G1063

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 渡辺勝之延 : 診療と新薬 **19**(2) : 291-304, 1982 [ITL0086]
- 2) 早川 浩 他 : 診療と新薬 **19**(2) : 305-310, 1982 [ITL0087]
- 3) 根本紀夫 他 : 小児科臨床 **34**(9) : 2183-2190, 1981 [ITL0083]
- 4) Cox J. S. G. : Nature **216**(5122) : 1328-1329, 1967 [ITL0002]
- 5) Cox J. S. G. : Disodium Cromoglycate in Allergic Airways Disease
(Pepys J. and Frankland A. W., eds.) Butterworths, London, 1970 [ITL0003]
- 6) Lavin N., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. **57**(1) : 80-88, 1976 [ITL0056]
- 7) Foreman J. C., et al. : Brit. Med. J. **1**(6013) : 820-821, 1976 [ITL0057]
- 8) Theoharides T. C., et al. : Science **207**(4426) : 80-82, 1980 [ITL0073]
- 9) Mazurek N., et al. : Nature **286**(5774) : 722-723, 1980 [ITL0076]
- 10) Read G. W., et al. : Eur. J. Pharmacol. **42**(2) : 171-177, 1977 [ITL0062]
- 11) Dixon M., et al. : Br. J. Pharmacol. **70**(1) : 11-13, 1980 [ITL0077]
- 12) Kimata H., et al. : Clin. Exp. Immunol. **84**(3) : 395-399, 1991 [ITL0110]
- 13) Loh R. K. S., et al. : J. Exp. Med. **180**(2) : 663-671, 1994 [ITL0127]
- 14) Kay A. B., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. **80**(1) : 1-8, 1987 [ITL0004]
- 15) Bruijnzeel P. L. B., et al. : Br. J. Pharmacol. **99**(4) : 798-802, 1990 [ITL0108]
- 16) Diaz P., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. **74**(1) : 41-48, 1984 [ITL0094]
- 17) Palczynski C., et al. : Arch. Immunol. Ther. Exp. **37**(1-2) : 157-160, 1989 [ITL0132]
- 18) 星野 誠 他 : アレルギー **44**(6) : 593-601, 1995 [ITL0129]
- 19) Tsicopoulos A., et al. : Int. J. Immunopharmac. **10**(3) : 227-236, 1988 [ITL0104]
- 20) 宮本昭正 他 : アレルギー **18**(9) : 792-796, 1969 [ITL0058]
- 21) 中島重徳 他 : アレルギー **19**(5) : 385-389, 1970 [ITL0069]
- 22) 小野隆治 他 : 基礎と臨床 **4**(2) : 202-207, 1970 [ITL0060]
- 23) 江田昭英 他 : アレルギー **19**(8) : 597-604, 1970 [ITL0070]
- 24) Patel K. R., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **21**(2) : 231-233, 1986 [ITL0097]
- 25) Neale M. G., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **22**(4) : 373-382, 1986 [ITL0001]
- 26) Clark B., et al. : J. Pharm. Pharmacol. **33**(11) : 744-745, 1981 [ITL0084]
- 27) Clark B., et al. : J. Pharm. Pharmacol. **30**(6) : 386-387, 1978 [ITL0065]
- 28) Walker S. R., et al. : J. Pharm. Pharmacol. **24**(7) : 525-531, 1972 [ITL0051]
- 29) Moss G. F., et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. **17**(3) : 699-707, 1970 [ITL0050]
- 30) 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

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

アメリカ、イギリス、イタリア、オーストラリア、オランダ、カナダ、スイス、スウェーデン、スペイン、デンマーク、ドイツ、フィンランド、フランス、ベルギーを含む40カ国以上で発売されている（2006年12月時点）。

XII. 備 考

その他の関連資料

<社内資料引用一覧>

- * 1) 社内資料：クロモグリク酸ナトリウム等張吸入液の体内動態についての薬物速度論的考察 [ITL-14]
- * 2) 社内資料：健康成人における鼻腔内投与時の尿中排泄 [ITL-04]
- * 3) 社内資料：健康成人に吸入液及びカプセルを吸入させた場合の尿中排泄 [ITL-03]
- * 4) 社内資料：ウサギにおける催奇形性試験 [ITL-01]
- * 5) 社内資料：妊娠マウスにおける胎仔毒性 [ITL-02]
- * 6) ABPI Data Sheet Compendium 1285, 1999-2000
- * 7) 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]
- * 8) 社内資料：クロモグリク酸ナトリウムの亜急性・慢性毒性試験 [ITL-10]
- * 9) 社内資料：クロモグリク酸ナトリウムの慢性毒性試験 [ITL-11]
- * 10) 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]
- * 11) 社内資料：クロモグリク酸ナトリウムの変異原性試験 ー哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験 [ITL-13]

