

## 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

アレルギー性鼻炎治療剤  
**インタール<sup>®</sup>点鼻液2%**  
**Intal<sup>®</sup>**  
クロモグリク酸ナトリウム点鼻液

剤形	外用液剤（鼻用定量噴霧式吸入剤）
規格・含量	1mL 中に日局クロモグリク酸ナトリウム 20mg（1容器 9.5mL）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：2008年（平成20年）12月18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）3月24日 発売年月日：1981年（昭和56年）2月10日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売（輸入）：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

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

## 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…………… 9
    - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 9
    - 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. 薬理学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…………… 11
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 11
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 11
  - (3) 通常用量での血中濃度…………… 11
  - (4) 中毒症状を発現する血中濃度…………… 11
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 11
  - (1) 吸収速度定数…………… 11
  - (2) バイオアベイラビリティ…………… 11
  - (3) 消失速度定数…………… 11
  - (4) クリアランス…………… 12
  - (5) 分布容積…………… 12
  - (6) 血漿蛋白結合率…………… 12
3. 吸収…………… 12
4. 分布…………… 13
  - (1) 血液-脳関門通過性…………… 13
  - (2) 胎児への移行性…………… 13
  - (3) 乳汁中への移行性…………… 13
  - (4) 髄液への移行性…………… 13
  - (5) その他の組織への移行性…………… 13
5. 代謝…………… 13
  - (1) 代謝部位及び代謝経路…………… 13

(2) 代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種	13
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	14
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14
6. 排泄	14
(1) 排泄部位	14
(2) 排泄率	14
(3) 排泄速度	14
7. 透析等による除去率	15
(1) 腹膜透析	15
(2) 血液透析	15
(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

1. 警告内容とその理由	16
2. 禁忌内容とその理由	16
3. 効能又は効果に關連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法及び用量に關連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
7. 相互作用	16
(1) 併用禁忌とその理由	16
(2) 併用注意とその理由	16
8. 副作用	17
(1) 副作用の概要	17
1) 重大な副作用と初期症状	17
2) その他の副作用	17
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	17
(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	18
(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
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	19
11. 小児等への投与	19
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	19

13. 過量投与	19
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
15. その他の注意	20
16. その他	20

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	21
2. 毒性	21
(1) 単回投与毒性試験	21
(2) 反復投与毒性試験	21
(3) 生殖発生毒性試験	21
(4) その他の特殊毒性	22

#### 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	23
2. 貯法・保存条件	23
3. 薬剤取扱い上の注意点	23
4. 承認条件	23
5. 包装	23
6. 同一成分・同効薬	23
7. 国際誕生年月日	23
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
9. 薬価基準収載年月日	24
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
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
12. 再審査期間	24
13. 長期投与の可否	24
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	24
15. 保険給付上の注意	24

#### XI. 文献

1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25

#### 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。

本邦においては1975年12月にアレルギー性鼻炎の適応に対して粉剤（カプセル）が承認されているが、更に携帯性、吸入操作の簡便性を考慮し、服薬率と幼児への使用性の向上をはかるべく、インタール点鼻液が開発され、1980年2月に承認を得た。本剤は専用の鼻用定量噴霧器を用いて噴霧吸入する必要があったが、薬液容器と定量噴霧器との一体化をはかり、2000年3月には承認事項の一部変更承認を得た。

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2008年12月に取得し、新販売名を「インタール点鼻液2%」とした。

## 2. 製品の特徴及び有用性

1. アレルギー性鼻炎に対してカプセル剤同様に治療効果がある。
2. 鼻閉症状に対する効果が認められている。
3. 操作が簡単で使いやすく、携帯に便利である。
4. 5歳以下の小児にも投与が可能である。

## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

インタール点鼻液2%

(2) 洋名

Intal 2% Nasal 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）

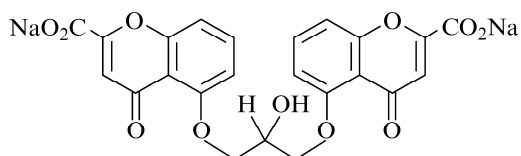
クロモグリク酸ナトリウム（JAN）

(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<sub>23</sub>H<sub>14</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>11</sub>

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	無色透明ガラス瓶 密栓	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

点鼻（経鼻腔）

#### (2) 剤形の区別、規格及び性状

#### (3) 製剤の物性

インターナル点鼻液は薬液容器と定量噴霧器を一体にしたものである。

表IV-1

剤形	色・形状	pH	噴霧回数/1容器
外用液剤	無色～微黄色の澄明な液	4.0～7.0	約60回（1容器9.5mL）

1回噴霧量：クロモグリク酸ナトリウムとして2.6mg

#### (4) 無菌の有無

無菌ではない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1mL中に日局クロモグリク酸ナトリウム20mgを含有する。

#### (2) 添加物

エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、pH、含量、薄層クロマトグラフィー

表IV-2

保存条件	保存形態	保存期間	結果
人工気象装置 (テムコン)	透明ポリエチレン容器	9日	外観は徐々に黄色が増し、pHは上昇傾向にある以外はほとんど変化を認めない。
45℃	不透明ポリエチレン容器	3ヵ月	各項目ともほとんど変化を認めず安定である。
25℃	噴霧用ポンプを装着した 不透明ポリエチレン容器	36ヵ月	含量の変化を認める以外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)

## 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. 紫外可視吸光度測定法（極大吸収波長：325～329nm）
2. 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 付近）

### 7. 容器の材質

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

アクチュエーター（定量噴霧器）：ポリプロピレン

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

アレルギー性鼻炎

### 2. 用法及び用量

1日6回（起床時、日中約3時間ごとに4回、就寝前）、1回各鼻腔に1噴霧（クロモグリク酸ナトリウムとして2.6mg）ずつ噴霧吸入する。症状の緩解が得られれば、その後の経過を観察しながら減量すること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

インターナル点鼻液において、二重盲検試験及び一般臨床試験として収集された391例のアレルギー性鼻炎に対する有効率は67.5%（有効以上264例）であった。本剤によりくしゃみ発作、鼻汁、発作時の鼻閉、普段の鼻閉、嗅覚異常、日常生活の支障度等の自覚症状が改善され、鼻粘膜腫脹、鼻粘膜色調、水性分泌、鼻汁の性状、鼻誘発反応、鼻汁中好酸球数等の他覚所見が改善された<sup>1)</sup>。

表V-1. 臨床試験の概要

試験の種類	比較試験		一般臨床試験	合計
	プラセボとの比較 <sup>1)</sup>	粉剤との比較 <sup>2)</sup>		
症例数	79	65	272	416
投与期間(日)	28	14	1~122	1~122
有効以上 (有効率)	35/60 (58.3%)	46/65 (70.8%)	183/266 (68.8%)	264/391 (67.5%)

(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

ハウスダストを主抗原とするアレルギー性鼻炎患者46例を対象として、インターナル点鼻液の至適1回用量を検討するため、1鼻腔あたり1噴霧、2噴霧、4噴霧の3用量について反応抑制効果を比較検討した。その結果、1鼻腔あたり1噴霧、2噴霧、4噴霧した結果の改善率はそれぞれ6/15（40.0%）、5/16（33.3%）、7/15（46.7%）であり、3群の間に反応抑制度の差が認められなかった。そのため、1回使用量として1鼻腔あたり1噴霧が適当と考えられた<sup>2)</sup>。

[奥田 稔 他：耳鼻咽喉科臨床 71(10)：1297-1327, 1978]

(注)本剤の承認された用法・用量は「1日6回、1回各鼻腔に1噴霧ずつ噴霧吸入」である。

## V. 治療に関する項目

---

### (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

#### 2) 比較試験

6歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者160例を対象として、二重盲検群間比較試験を実施した<sup>1)</sup>。インター点鼻液とプラセボを1鼻腔あたり1噴霧、1日6回、4週間投与後の全般改善度（改善以上）は、それぞれ35/60（58.3%）、6/67（9.0%）で有意に優れていた（ $P < 0.01$ ）。また、各自他覚所見別にも、くしゃみ、水性鼻汁、鼻閉、粘膜腫脹、色調、鼻汁性状、鼻誘発反応、鼻汁中好酸球数に対しても改善がみられた。効果は半数以上が1週間以内にあらわれ、投与終了後2週間の観察でも効果の持続が認められた。

[奥田 稔 他：耳鼻咽喉科臨床 72(7)：919-941, 1979]

通年性アレルギー性鼻炎患者65例を対象として、インター点鼻液とインター粉剤をcross-over法により投与し、その鼻アレルギーに対する有効性、副作用及び患者の有用性について比較検討した試験において、インター点鼻液はインター粉剤とほぼ同等の有用性を示し、特に鼻閉に対する効果や投与器具の使いやすさなどの点で点鼻液が優ることが認められた<sup>2)</sup>。

[奥田 稔 他：耳鼻咽喉科臨床 71(10)：1297-1327, 1978]

#### 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：鼻腔、気道

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よってアレルギー性鼻炎の発現を防止する<sup>3,4)</sup>。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*)<sup>4-9)</sup>
2. 知覚神経 C-fiber の活性抑制 (イヌ)<sup>10)</sup>
3. IgE 産生抑制作用 (*in vitro*)<sup>11,12)</sup>
4. 好酸球の集積・活性化の抑制 (*in vitro*)<sup>13-16)</sup>
5. 好中球の集積・活性化の抑制 (*in vitro*)<sup>13,14)</sup>
6. T リンパ球の集積抑制 (ヒト気管支粘膜生検)<sup>17)</sup>
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)<sup>16)</sup>
8. マクロファージの活性化抑制 (*in vitro*)<sup>18)</sup>
9. 血小板の活性化抑制 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

抗原鼻誘発試験<sup>19)</sup> (外国人データ)

成人のアレルギー性鼻炎患者10例を対象に、二重盲検法によりインターナル点鼻液又はプラセボ液を片側鼻腔に噴霧（クロモグリク酸ナトリウムとして1.6mg）し、1時間後に抗原鼻誘発を行って誘発前後の鼻腔抵抗値を **cross-over** 比較試験を実施したところ、インターナルはプラセボ液に比し、鼻腔抵抗の増加を有意に抑制した。

## 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<sup>20)</sup>。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

#### (3) 通常用量での血中濃度

点鼻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）

1μg/kg/min で30分間静脈内持続注入時<sup>21)</sup>

AUC：55.9±5.9ng·hr/mL（平均±S.E.）

t<sub>1/2</sub>：13.5min

#### (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

点鼻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）

0.051±0.007min<sup>-1</sup>（平均±S.E.、1μg/kg/min で30分間静脈内持続注入の場合）<sup>21)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

### (4) クリアランス

点鼻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 $\mu$ g/kg/min で30分間静脈内持続注入の場合<sup>21)</sup>

血漿クリアランス：7.9 $\pm$ 0.9mL/min/kg

2. 0.024mg/kg で静脈内投与の場合<sup>22)</sup>

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

### (5) 分布容積

点鼻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 $\pm$ 0.06L/kg（1 $\mu$ g/kg/min で30分間静脈内持続注入）<sup>21)</sup>

### (6) 血漿蛋白結合率

いずれも外国人データ：健康成人<sup>23)</sup>

表VII-1

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

\*DSCG：クロモグリク酸ナトリウム

\*\*平均値 $\pm$ S.D.

## 3. 吸収

健康成人10例にインターナル点鼻液をマイクロフレーターで各鼻腔に4噴霧（クロモグリク酸ナトリウムとして10.4mg）ずつ噴霧吸入した時、吸入後24時間までの尿中排泄率は1.89%であった\*<sup>1)</sup>。

(注)マイクロフレーターとは薬液容器が定量噴霧器と一体になる以前に使用していた鼻用定量噴霧器である。

本剤の承認された1回用量は、通常各鼻腔に1噴霧ずつである。

<参考>

健康成人がインターナ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\*<sup>11)</sup>。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、その比率はおよそ1：1であった<sup>24)</sup>ことから考えると、糞中にほぼ同量（3.45%）排泄されるため、吸収率は吸入量の約6.9%と推測される。



## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 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、ウサギ)

<sup>14</sup>C-クロモグリク酸ナトリウムを鼻腔内に直接投与し、ラットでは全身オートラジオグラフィ、ウサギでは頭部オートラジオグラフィで体内分布を検討したところ、ラットでは鼻内に投与した量の大部分は鼻腔、咽喉及び食道に残存し、微量ではあるが全身循環に吸収され、肝臓及び腎臓にも放射活性がみられ時間経過とともに胃及び腸に移行した。ウサギでは鼻腔内のみに放射活性が認められ、頭部の他の組織への移行はみられなかった。

### 5. 代謝

点鼻液としての該当資料はない。

<参考> (外国人データ)

喘息患者に<sup>14</sup>C-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<sup>24)</sup>。

また、ラットに<sup>3</sup>H-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<sup>25)</sup>。

(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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(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

点鼻液としての該当資料はないが、参考までに喘息患者及び動物でのデータを示す。

<参考> (外国人データ)

喘息患者11例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<sup>24)</sup>。

動物のデータ (ラット)

ラットに<sup>3</sup>H-クロモグリク酸ナトリウムを静脈内投与したとき、最初の1時間で投与量の85%が、6時間後には98%が尿及び胆汁中に排泄された。大部分が胆汁中への排泄で、尿中の3倍であった<sup>25)</sup>。

(2) 排泄率

交叉法により、健康成人10例に本剤を専用の鼻用定量噴霧器 (マイクロフレーター) で各鼻腔に4噴霧 (クロモグリク酸ナトリウムとして10.4mg) ずつ及び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1カプセル (クロモグリク酸ナトリウムとして20mg) 噴霧吸入したとき、吸入後24時間までの尿中排泄率は各々吸入量の $1.89 \pm 0.81\%$ 、 $3.34 \pm 1.26\%$ であった\*<sup>1)</sup>。この相違は吸入方式の違いによるものと考えられた。

(注)マイクロフレーターとは薬液容器が定量噴霧器と一体になる以前に使用していた鼻用定量噴霧器である。本剤の承認された1回用量は、通常各鼻腔に1噴霧ずつである。

(3) 排泄速度

交叉法により、健康成人10例にインタール点鼻液を投与したとき、クロモグリク酸ナトリウムの尿中への排泄のピークは吸入後0.5時間以内の場合がほとんどで、吸入後4時間までに総排泄量のほとんどが排泄された\*<sup>1)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 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

該当しない

### 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7,205例中95例（1.32%）に副作用が認められ、主な副作用は鼻内刺激感79件（1.10%）であった\*2)。

（年次報告終了時：1984年2月）

#### 1) 重大な副作用と初期症状

##### (1) 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。

#### 2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注)</sup>		発疹
鼻腔	鼻内刺激感	鼻出血
その他		頭痛

注) 発現した場合には投与を中止すること。

#### (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. 1984年2月までの国内855施設7,205例における副作用発現頻度

対象 \ 時期	承認時迄の調査	承認時以降の調査	計
調査施設数	26	829	855
評価対象例数	408	6,797	7,205
副作用発現症例数	26	69	95
副作用発現件数	27	74	101
副作用発現症例率 (%)	6.37	1.02	1.32
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
鼻内刺激感	18 (4.41)	61 (0.90)	79 (1.10)
鼻症状誘発	1 (0.25)	8 (0.12)	9 (0.12)
鼻出血	4 (0.98)	1 (0.01)	5 (0.07)
発疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
顔面掻痒感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
頭痛	3 (0.74)	—	3 (0.04)
眠気	1 (0.25)	—	1 (0.01)
咽頭刺激感	—	2 (0.03)	2 (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．承認時以降～1984年2月27日の成績

要因		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	男	3,608	34	36	0.94	
	女	3,141	35	38	1.11	
	不明	48	—	—	—	
年齢（歳）	～5	271	2	2	0.74	
	6～12	1,753	9	10	0.51	
	13～19	833	10	12	1.20	
	20～39	2,507	31	33	1.24	
	40～64	1,258	16	16	1.27	
	65～	106	1	1	0.94	
	不明	69	—	—	—	
合併症の 有無	なし	3,651	33	35	0.90	
	あり	2,952	33	36	1.12	
	不明	194	3	3	1.55	
合併症の 種 類	アレルギー性 疾患	気管支喘息	1,027	12	14	1.17
		そ の 他	956	9	10	0.94
	アレルギー性 疾患以外の疾患	耳鼻・呼吸器系	1,321	19	19	1.44
		そ の 他	350	4	4	1.14
1日投与回数 （回）	≤2回/日	314	3	3	0.96	
	≤4回/日	2,760	23	23	0.83	
	≤6回/日	4,513	38	43	0.84	
	>6回/日	25	1	1	4.00	
	不明	99	4	4	4.04	
投与期間 （週）	≤1週	6,132	43	46	0.70	
	≤2週	5,897	3	3	0.05	
	≤4週	5,243	0	0	0	
	≤8週	3,663	2	2	0.05	
	>8週	1,743	2	2	0.11	
	不明	665	20	21	3.01	
併用薬剤の 有無	なし	1,470	15	17	1.02	
	あり	4,399	44	47	1.00	
	不明	928	10	10	1.08	
併用薬剤の 種類	減感作療法（①）	676	7	7	1.04	
	対症療法剤（②）	2,473	25	27	1.01	
	その他薬剤（③）	145	3	3	2.07	
	①+②	489	6	7	1.23	
	①+③	44	0	0	0	
	②+③	473	3	3	0.63	
	①+②+③	99	0	0	0	

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (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%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\*<sup>3</sup>、マウス\*<sup>4</sup>）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

### 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\*<sup>5</sup>。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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）

#### 適用上の注意

- (1) 投与方法：本剤は使用説明書の図に従って噴霧吸入させること。内服しても効果はみられない。
- (2) 投与経路：鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。

### 15. その他の注意

#### ●噴霧吸入の方法

下記の手順につきまして、患者さんにご指導ください。



●この方法で1日6回(起床時1回、日中約3時間毎に4回、就寝前1回)投与を繰り返す。

#### ●取扱い上の注意点

1. 本品は1容器で約60回噴霧吸入できますが、使い始めて1ヵ月たったら、薬液が残っていても使用しないこと。
2. 添付の袋に入れ、日の当たる場所は避けて室温で保存してください。

### 16. その他



## 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<sup>-</sup>排泄量の減少及び Na<sup>+</sup>排泄量の増加を認めた\*<sup>6)</sup>。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験

表Ⅹ-1. 単回投与毒性 LD<sub>50</sub> (g/kg) <sup>26)</sup>

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

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カ  
月間及び6ヵ月間吸入させた試験では、全身状態、体重増加、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\*<sup>7)</sup>\*<sup>8)</sup>。

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見られていない<sup>26)</sup>。

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<sup>26)</sup>。

#### (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<sup>26)</sup>。

また、CD-1系マウスに皮下投与した試験\*<sup>4)</sup>及び Benger bred Dutch ウサギに静脈内投与した  
試験\*<sup>3)</sup>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。

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

### (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\*<sup>9)</sup>及び哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験\*<sup>10)</sup>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

注意：開封後1ヵ月たった残液は使用しないこと。

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

1容器 9.5mL：10本

### 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%、インタール細粒10%

同効薬：トラニラスト、アンレキサノクス、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
インタール点鼻液2%	2008年12月18日	22000AMX02438000
(旧製品名) インタール点鼻液	1980年 2月27日※	15500AMY00014000

※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
インタール点鼻液2%	2009年 3月24日
(旧製品名) インタール点鼻液	1980年12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

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

1329700Q1210

### 15. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

---

## 1. 引用文献

- 1) 奥田 稔 他 : 耳鼻咽喉科臨床 **72**(7) : 919-941, 1979 [ITL0034]
- 2) 奥田 稔 他 : 耳鼻咽喉科臨床 **71**(10) : 1297-1327, 1978 [ITL0035]
- 3) Cox J. S. G. : Disodium Cromoglycate in Allergic Airways Disease(Pepys J. and Frankland A. W., eds)Butterworths, London, 1970 [ITL0003]
- 4) Cox J. S. G. : Nature **216**(5122) : 1328-1329, 1967 [ITL0002]
- 5) Lavin N., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. **57**(1) : 80-88, 1976 [ITL0056]
- 6) Foreman J. C., et al. : Brit. Med. J. **1**(6013) : 820-821, 1976 [ITL0057]
- 7) Theoharides T. C., et al. : Science **207**(4426) : 80-82, 1980 [ITL0073]
- 8) Mazurek N., et al. : Nature **286**(5774) : 722-723, 1980 [ITL0076]
- 9) Read G. W., et al. : Eur. J. Pharmacol. **42**(2) : 171-177, 1977 [ITL0062]
- 10) Dixon M., et al. : Br. J. Pharmacol. **70**(1) : 11-13, 1980 [ITL0077]
- 11) Loh R. K. S., et al. : J. Exp. Med. **180**(2) : 663-671, 1994 [ITL0127]
- 12) Kimata H., et al. : Clin. Exp. Immunol. **84**(3) : 395-399, 1991 [ITL0110]
- 13) Kay A. B., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. **80**(1) : 1-8, 1987 [ITL0004]
- 14) Bruijnzeel P. L. B., et al. : Br. J. Pharmacol. **99**(4) : 798-802, 1990 [ITL0108]
- 15) Diaz P., et al. : J. Allergy Clin. Immunol. **74**(1) : 41-48, 1984 [ITL0094]
- 16) Palczynski C., et al. : Arch. Immunol. Ther. Exp. **37**(1-2) : 57-160, 1989 [ITL0132]
- 17) 星野 誠 他 : アレルギー **44**(6) : 593-601, 1995 [ITL0129]
- 18) Tsicopoulos A., et al. : Int. J. Immunopharmacol. **10**(3) : 227-236, 1988 [ITL0104]
- 19) Jenssen A. O., et al. : Clin. Allergy **3** : 277-282, 1973 [ITL0066]
- 20) Patel K. R., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **21**(2) : 231-233, 1986 [ITL0097]
- 21) Neale M. G., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. **22**(4) : 373-382, 1986 [ITL0001]
- 22) Clark B., et al. : J. Pharm. Pharmacol. **33**(11) : 744-745, 1981 [ITL0084]
- 23) Clark B., et al. : J. Pharm. Pharmacol. **30**(6) : 386-387, 1978 [ITL0065]
- 24) Walker S. R., et al. : J. Pharm. Pharmacol. **24**(7) : 525-531, 1972 [ITL0051]
- 25) Moss G. F., et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. **17**(3) : 691-698, 1970 [ITL0049]
- 26) 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

下記を含む80ヵ国以上で発売されている。(2006年12月時点)

○2%点鼻液

LOMUPREN : ドイツ

LOMUSOL : オランダ

RYNACROM : オーストラリア

○4%点鼻液

LOMUSOL : フランス

LOMUDAL : イタリア

RYNACROM : イギリス

## XII. 備 考

---

### その他の関連資料

<社内資料引用一覧>

- \* 1) 社内資料：健康成人に点鼻用液剤及び粉剤を吸入させた場合の尿中排泄 [ITL-08]
- \* 2) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報 No.67, 1984
- \* 3) 社内資料：ウサギにおける催奇形性試験 [ITL-01]
- \* 4) 社内資料：妊娠マウスにおける胎仔毒性 [ITL-02]
- \* 5) ABPI Data Sheet Compendium 586, 1995-1996
- \* 6) 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]
- \* 7) 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]
- \* 8) 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]
- \* 9) 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]
- \* 10) 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]
- \* 11) 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]

