

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2020.08.18 初版

有効成分	クロモグリク酸ナトリウム																		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	アルギノン点眼液 2%	東亜薬品																
	2	クモロール点眼液 2%	ニッテン																
	3	クールウェイ点眼液 2%	高田製薬																
	4	クロモリーク点眼液 2%	テイカ製薬																
	5	#クロモグリク酸Na点眼液 2%「科研」	科研製薬																
	6	クロモフェロン点眼液 2%	千寿製薬																
	7	#シズレミン点眼液 2%	コーアイセイ																
	8	#クロモグリク酸Na点眼液 2%「日新」	日新製薬（山形）																
	9	クロモグリク酸Na点眼液 2%「ファイザー」	マイラン製薬																
	10	クロモグリク酸Na点眼液 2%「わかもと」	わかもと製薬																
	11	#クロモグリク酸Na点眼液 2%「トーワ」	東和薬品																
	12	クロモグリク酸Na・PF点眼液 2%「日点」	日本点眼薬研究所																
	13	#クロモグリク酸Na点眼液 2%「杏林」	キョーリンリメデイオ																
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	#インターール点眼液 2%	サノフィ																
	②	#インターール点眼液UD 2%	サノフィ																
効能・効果	http://www.bbdb.jp																		
用法・用量	http://www.bbdb.jp																		
添加物	http://www.bbdb.jp																		
解離定数 ¹⁾	pKa：約 2.2																		
溶解度 ¹⁾	水 8mL（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）、溶けやすい（日本薬局方の溶解性の表現）。																		
原薬の安定性 ¹⁾	水	なし																	
	液性(pH)	なし																	
	光	試験項目：性状、水分、含量																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>室内散光</td> <td>6ヵ月</td> <td>無色透明ガラス瓶 密栓</td> <td>表面が黄色を帯びる以外ほとんど変化を認めない。</td> </tr> </tbody> </table>			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。							
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。																
その他	試験項目：性状、水分、含量																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>55℃</td> <td>12ヵ月</td> <td>無色透明ガラス瓶 密栓</td> <td>各項目ともほとんど変化を認めず安定である。</td> </tr> <tr> <td>35℃/75%RH</td> <td>2ヵ月</td> <td>無色透明ガラス瓶 開栓</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>室温</td> <td>60ヵ月</td> <td>無色透明ガラス瓶 密栓</td> <td>各項目ともほとんど変化を認めず安定である。</td> </tr> </tbody> </table>			保存条件	保存期間	保存形態	結果	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。
	保存条件	保存期間	保存形態	結果															
	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。																

膜透過性	なし
BCS・Biowaiver option	なし
薬効分類	無印：131 眼科用剤 #：131 眼科用剤 449 その他のアレルギー用薬
規格単位	100mg 5mL 1瓶

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質再評価	純度	検査
1	アルギノン点眼液2%	東亜薬品	○+	記載対象外		
2	クモロール点眼液2%	ニッテン	○			
3	クールウェイ点眼液2%	高田製薬				
4	クロモリーク点眼液2%	テイカ製薬	○+			
5	クロモグリク酸Na点眼液2%「科研」	科研製薬	○+			
6	クロモフェロン点眼液2%	千寿製薬	○+			
7	シズレミン点眼液2%	コーアイセイ	○+			
8	クロモグリク酸Na点眼液2%「日新」	日新製薬（山形）	○+			
9	クロモグリク酸Na点眼液2%「ファイザー」	マイラン製薬	○+			
10	クロモグリク酸Na点眼液2%「わかもと」	わかもと製薬	○+			
11	クロモグリク酸Na点眼液2%「トーワ」	東和薬品	○+			
12	クロモグリク酸Na・PF点眼液2%「日点」	日本点眼薬研究所	○+			
13	クロモグリク酸Na点眼液2%「杏林」	キョーリンリメディオ	○+			

注)「BE」は、生物学的同等性(BE)試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。○印の右に+印がついているものは動物試験のデータ。【4~9 ページ】

注)「品質再評価」は品質再評価結果通知が発出されている品目を示す。品質再評価は、内用固形製剤の溶出性を溶出試験で確認したものであり、外用剤は検討対象外である。【10 ページ】

注)「純度」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での純度試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である(上記表中の番号は、本情報集に掲載された純度試験結果中の番号と対応している。)。全品目で空欄となっている場合は、純度試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【11 ページ】

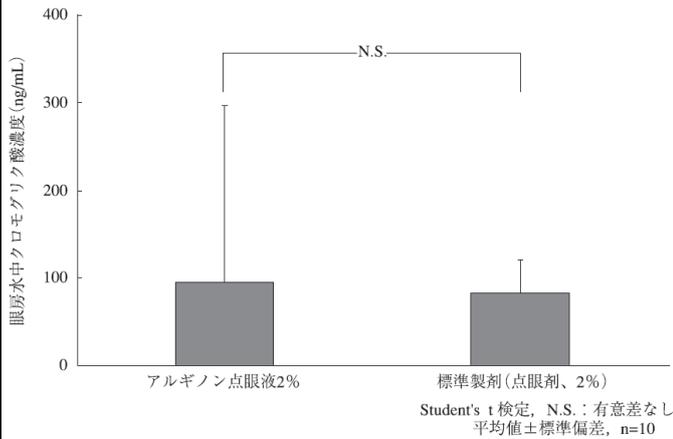
注)「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【12 ページ】

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

1 <参考>

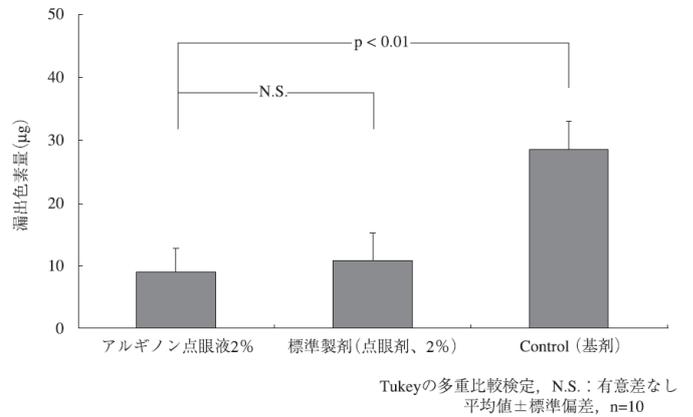
ウサギにおける眼組織内移行

眼房水中クロモグリク酸濃度 (点眼 60 分後)



結膜炎モデルに対する効果

実験的モルモット結膜炎モデルに対する作用



2

3 施設の臨床機関においてアレルギー性結膜炎患者を対象に臨床試験を行い、統計学的手法を用いてクロモール点眼液 2%と標準製剤を比較した結果、両剤に有意差は認められず、生物学的に同等であると判断された。(U 検定)

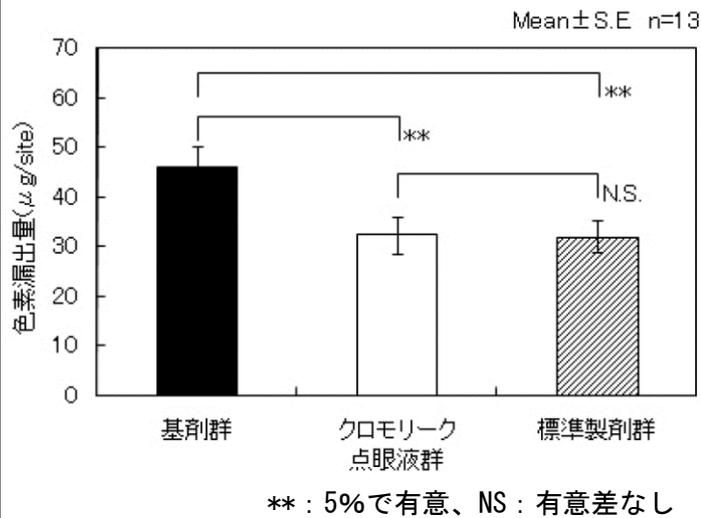
3

なし

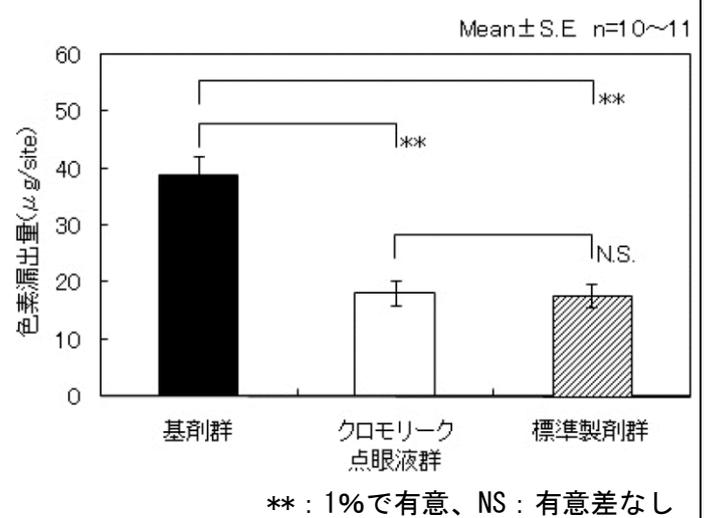
4 <参考>

クロモリーク点眼液 2%

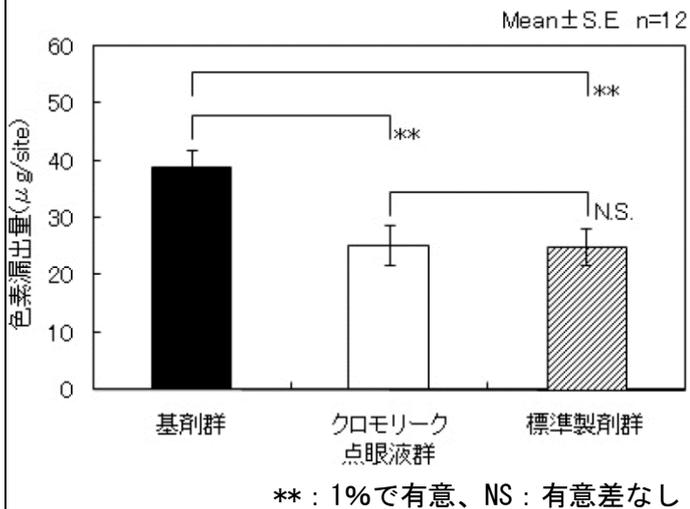
抗卵白アルブミンラット血清



抗アスカリスラット血清



抗スギ花粉モルモット血清



(インタビューフォームより)

5 <参考>

ラットの抗卵白アルブミン血清による実験的アレルギー性結膜炎モデルにおいて、本剤は血管透過性亢進抑制作用及び組織中のヒスタミン含量低下抑制作用を示した。また、これらの薬理効果に関して、本剤と標準製剤の間に有意な差は認められず、両製剤の生物学的同等性が確認された。

6 <参考>

クロモフェロン点眼液 2%

ラットの片眼に compound48/80 溶液を点眼し、結膜炎を惹起すると同時に Evans' blue 溶液を静脈内投与した。30 分後に結膜を含む眼瞼を切り出し、色素を抽出して色素漏出量を測定し、結膜炎の指標とした。本剤あるいは標準製剤は結膜炎惹起の 30、60 及び 120 分前に点眼した。その結果、両製剤間における色素漏出量の平均値の差の 90%信頼性区間は $-0.481 \mu\text{g} \sim 0.699 \mu\text{g}$ であり、標準製剤の平均値に対する割合が $-10\% \sim 14\%$ と許容範囲を $\pm 20\%$ と設定するとき、両剤の生物学的同等性が確認された。

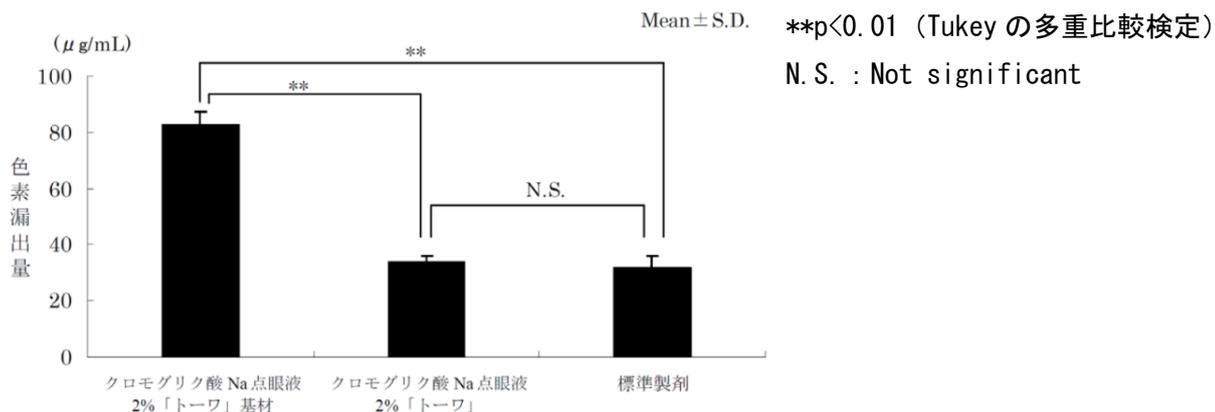
(n=20)

<p>7 <参考></p> <p>ラット実験的アレルギー性結膜炎モデルにおいて、シズレミン点眼液 2%と標準製剤をそれぞれ結膜に点眼し、その漏出色素量を測定したところ、反応惹起 10 分、20 分、40 分及び 60 分前点眼において、両製剤間に有意差はなく、両製剤ともプラセボに比べ有意に抑制した。その結果、両製剤のラット実験的アレルギー性結膜炎モデルにおける抗アレルギー作用は同等であると推定された。</p> <p>(社内資料より)</p>	<p>8 <参考></p> <p>実験的アレルギー性結膜炎に対する抑制効果</p> <p>クロモグリク酸 Na 点眼液 2%「日新」と標準製剤について、実験的アレルギー性結膜炎を惹起したラット及びモルモットにクロモグリク酸ナトリウムとしてそれぞれ 0.6mg、1.0mg を点眼し、反応惹起 30 分後に毛細血管透過性による漏出色素量を測定したところ、プラセボと比較して、両製剤とも同様に漏出色素量を有意に抑制した。また、統計解析を行った結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。</p>
<p>9 <参考></p> <p>クロモグリク酸 Na 点眼液 2%「ファイザー」</p> <p>実験的ラットアレルギー性結膜炎モデルに及ぼす影響</p> <p>ラットアレルギー性結膜炎モデルにおいて、結膜下に薬剤を直接投与し、眼瞼結膜内への漏出色素量に対する抑制効果を指標として試験したところ、試験製剤と標準品は概ね相同する挙動を示した。さらにコントロール群に対する比較でも同一有意水準に位置し、両薬剤の実験的ラットアレルギー性結膜炎モデルにおける抗アレルギー作用は同等であると推測された。</p> <p>ウサギにおける眼誘発反応に及ぼす影響</p> <p>アレルギー性結膜炎を誘発させたウサギの結膜の薬剤適用による発赤並びに浮腫の抑制効果を指標とし試験したところ、いずれの時点においても試験製剤と標準品は概ね相同する挙動を示した。さらにコントロール群に対する比較でも同一の有意水準に位置し、両薬剤のウサギにおける眼誘発反応の抑制作用は同等であると推測された。</p> <p>(インタビューフォームより)</p>	
<p>10 <参考></p> <p>クロモグリク酸 Na 点眼液 2%「わかもと」</p> <p>ラット実験的アレルギー性結膜炎モデルにおける漏出色素量抑制率、浮腫重量抑制率を結膜炎抑制作用の指標とし、本剤及び標準製剤について得られた漏出色素量、浮腫重量より求めた漏出色素量抑制率、浮腫重量抑制率を Tukey 型多重比較法にて統計解析を行った。その結果、有意な差は認められず、両剤の生物学的同等性が確認された。</p> <p>(n=17)</p>	

11 <参考>

薬力学的試験

1) 結膜組織における抗アレルギー作用 (Wistar 系雄性ラット)



クロモグリク酸 Na 点眼液のラットアレルギー性結膜炎モデルにおける色素漏出量

	検体数	色素漏出量 (μg/mL)	抑制率 (%)	有意差の有無
クロモグリク酸 Na 点眼液 2% 「トーフ」 基剤	20	82.4 ± 4.9		
クロモグリク酸 Na 点眼液 2% 「トーフ」	10	33.8 ± 2.4	59.0 ± 5.0	N.S.
標準製剤	10	31.7 ± 4.1	61.2 ± 5.1	

(Mean±S.D.)
N.S. : Not significant

2) 眼誘発反応に及ぼす防御効果

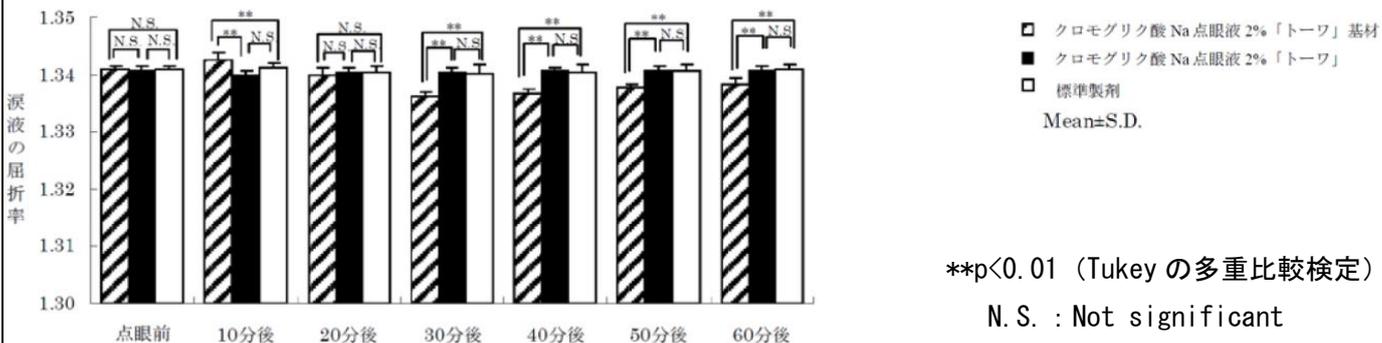
雄性カイウサギ実験的アレルギー性角膜炎モデル(1群 10羽)におけるクロモグリク酸 Na 点眼液 2% 「トーフ」 基剤(以下、基剤)、クロモグリク酸 Na 点眼液 2% 「トーフ」(以下、本剤)及び標準製剤(点眼剤、100 μL×2回)の結膜病変抑制効果及び涙液の屈折率変化を指標として比較検討した。本剤及び標準製剤は、基剤群と比較していずれも有意に眼誘発反応防御効果を示し、両製剤に有意差は認められなかった。よって、両製剤は生物学的に同等であると推定された。

① 結膜病変抑制効果

抗原液点眼前、点眼後 10、20、30、40、50 及び 60 分後に結膜における発赤及び浮腫の程度を以下に示す Draize の判定基準に従い観察評価を行った。試験結果は、各群についての評点評価の観察時点毎の結膜の発赤及び浮腫並びに両者の合計評点につき、Mann-Whitney の U-検定により群間比較を行った。

観察したいずれの時点においても、本剤群及び標準製剤群は概ね相同する挙動を示した。しかも、各観察時点での両製剤間の合計評点の差は 20%以内であり、Mann-Whitney の U-検定を用いて有意差検定を行ったところ、基剤群に対して本剤群と標準製剤群は同一の有意水準に位置した。また、本剤群と標準製剤群の両製剤間に有意差は認められなかった。

② 涙液の屈折率



3) 眼粘膜刺激抑制効果

雄性カイウサギ(1群5羽)におけるクロモグリク酸Na点眼液2%「トーフ」基剤(以下、基剤)、クロモグリク酸Na点眼液2%「トーフ」(以下、本剤)及び標準製剤(点眼剤、100 μ L \times 4回 \times 7日間)の眼粘膜への刺激性及び角膜損傷を指標として比較検討した。

眼粘膜への刺激性の評価については以下の Draize の評価基準に従って評価し、各観察時点における合計評点から本剤及び標準製剤を比較検討した。

Draize の評価基準を用いた結果、基剤、本剤及び標準製剤の7日間累積点眼による眼粘膜刺激性の評点は、いずれの観察時点においても3群ともに“0”であり、“刺激性なし”に分類され、“無刺激性物質”であると判定された。

また、7日間に亙る累積点眼によっても、角膜に損傷は何ら与えなかった。

従って、本剤及び標準製剤は、いずれも角膜・虹彩・結膜に対する刺激性反応及び角膜損傷を認めず、両製剤は生物学的に同等であると推定された。

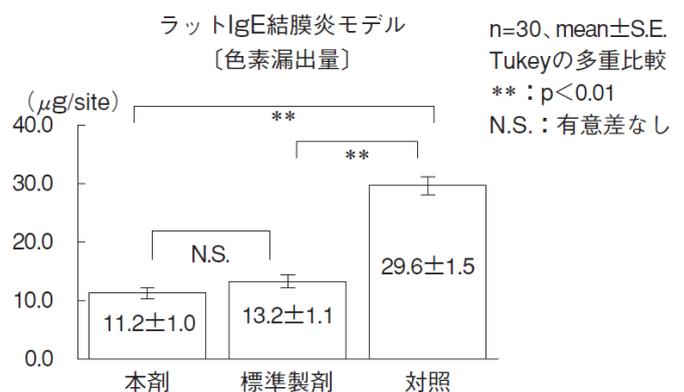
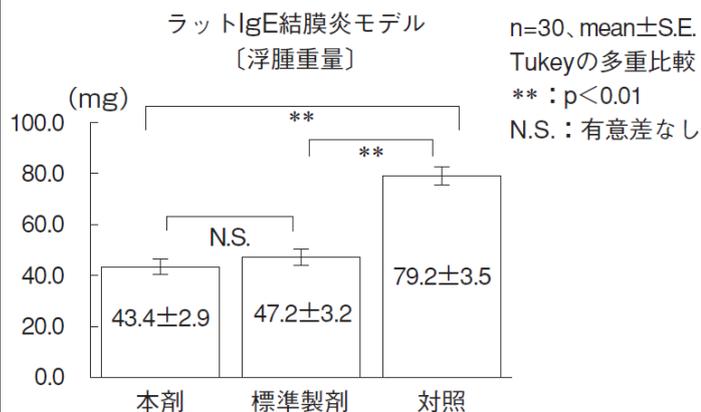
1) 2) 3)の試験結果より、クロモグリク酸Na点眼液2%「トーフ」と標準製剤は、生物学的に同等と判断された。

(インタビューフォームより)

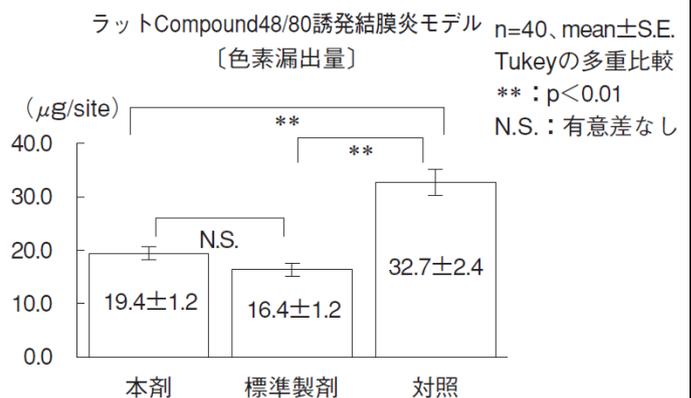
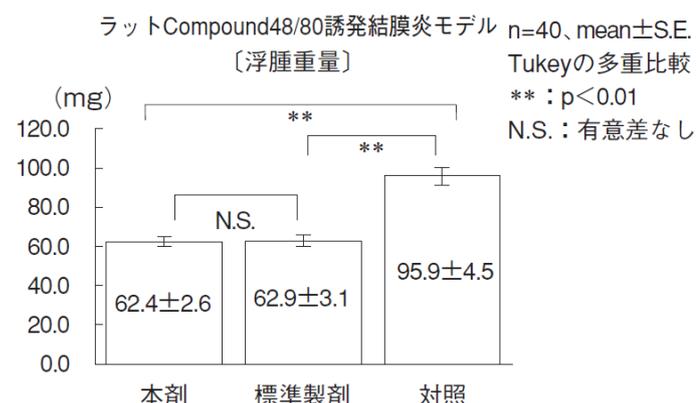
12 <参考>

クロモグリク酸Na・PF点眼液2%「日点」

ラットIgE結膜炎モデルに対する効果



ラットCompound48/80誘発結膜炎モデルに対する効果



13 <参考>

ラット及びモルモットを用いた実験的アレルギー性結膜炎に対する効果として、抗原惹起による結膜部位の漏出色素量の抑制率を比較した。クロモグリク酸 Na 点眼液 2%「杏林」、標準製剤（点眼剤、2%）及び対照群としてクロモグリク酸 Na 点眼液 2%「杏林」基剤を抗原惹起 30 分前、10 分前及び直前の 3 回点眼し、漏出色素量について t 検定を行った結果、本剤及び標準製剤の漏出色素量は対照群と比較して有意な低値を示し、また分散分析を行った結果、両製剤間に有意な差は認められなかったことより、生物学的な同等性が確認された。

ラット (n=15)

モルモット (n=15)

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】

記載対象外

【純度試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】

なし

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

なし

【分析法（純度試験）】

なし

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) インタール点眼液 2%／点眼液 UD2%（製造販売元：サノフィ株式会社）医薬品インタビューフォーム（2015年10月改訂、第8版）