

## 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 2018(2019年更新版)に準拠して作成

コリン作動薬  
気道過敏性検査用

メタコリン塩化物吸入液

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

**ケンブラン<sup>®</sup>吸入粉末溶解用100mg**

**KENBRAN<sup>®</sup> POWDER FOR INHALATION SOLUTION**

注)注意一医師等の処方箋により使用すること

剤形	吸入液剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1バイアル中メタコリン塩化物 100mg 含有
一般名	和名:メタコリン塩化物 (JAN) 洋名:Methacholine Chloride (JAN, INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2016年1月22日 薬価基準収載年月日:2016年4月20日 販売開始年月日:2016年5月10日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売(輸入)元:参天製薬株式会社 ライセンス提携:Methapharm Inc.
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 製品情報センター TEL:0120-921-839 06-7664-8624 受付時間:9時~17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.santen.co.jp/medical-channel/">https://www.santen.co.jp/medical-channel/</a>

本IFは2021年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。

これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	16
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16
2. 薬理作用	16
VII. 薬物動態に関する項目	21
1. 血中濃度の推移	21
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 母集団（ポピュレーション）解析	22
4. 吸収	22

5. 分布 .....	23
6. 代謝 .....	23
7. 排泄 .....	24
8. トランスポーターに関する情報 .....	24
9. 透析等による除去率 .....	24
10. 特定の背景を有する患者 .....	24
11. その他 .....	24
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 .....</b>	<b>25</b>
1. 警告内容とその理由 .....	25
2. 禁忌内容とその理由 .....	25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	26
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	26
7. 相互作用 .....	27
8. 副作用 .....	28
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	29
10. 過量投与 .....	29
11. 適用上の注意 .....	30
12. その他の注意 .....	30
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>31</b>
1. 薬理試験 .....	31
2. 毒性試験 .....	32
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>34</b>
1. 規制区分 .....	34
2. 有効期間 .....	34
3. 包装状態での貯法 .....	34
4. 取扱い上の注意 .....	34
5. 患者向け資材 .....	34
6. 同一成分・同効薬 .....	34
7. 国際誕生年月日 .....	34
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 .....	34
9. 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 .....	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....	35
11. 再審査期間 .....	35
12. 投薬期間制限に関する情報 .....	35
13. 各種コード .....	35
14. 保険給付上の注意 .....	35
<b>X I . 文献 .....</b>	<b>36</b>
1. 引用文献 .....	36
2. その他の参考文献 .....	37
<b>X II . 参考資料 .....</b>	<b>38</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	38
2. 海外における臨床支援情報 .....	- 39 -
<b>X III . 備考 .....</b>	<b>41</b>
1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 .....	41
2. その他の関連資料 .....	41

## 略 語 表

FEV <sub>1</sub> (1 秒量)	努力肺活量(FVC)測定時、最初の 1 秒間に呼出される呼気量(L)
%FEV <sub>1</sub> (対標準 1 秒量)	呼吸機能検査で性別、年齢、身長をもとに算出したFEV <sub>1</sub> 予測値(標準値)に対するFEV <sub>1</sub> 実測値の割合( $FEV_1/\text{予測}FEV_1 \times 100\%$ )
FEV <sub>1</sub> % (1 秒率)	FVC に対する FEV <sub>1</sub> の割合( $FEV_1/FVC \times 100\%$ )
PC <sub>20</sub>	気道過敏性検査における FEV <sub>1</sub> がベースライン値より 20%低下するときのメタコリン濃度 (mg/mL)
PD <sub>20</sub>	FEV <sub>1</sub> が 20%低下するまでのメタコリン塩化物の累積吸入量で、1 $\mu$ g/mL を 1 分間吸入した場合を 1 単位として換算(単位)

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

メタコリン塩化物は1911年にTaveau及びHuntにより創製されたとされ<sup>1)</sup>、主に気道過敏性検査に用いられている。海外では、Hoffmann- La Roche Inc.がメタコリン塩化物(現商品名Provocholine<sup>®</sup>)を用いた気道過敏性検査における安全性及び有効性を評価する臨床試験を米国で実施し、1986年に承認を得て発売した。その後、同社はProvocholine<sup>®</sup>をカナダのMethapharm Inc.に譲渡し、Methapharm Inc.が2015年9月現在、米国をはじめ世界7ヵ国で承認を取得し販売している。

本邦においても気道過敏性検査は、主に気管支喘息の診断を目的として1970年代より医療現場で行われてきたが、メタコリン塩化物は本邦で医療用医薬品として製造販売承認を受けておらず、数社から販売されている研究用試薬を用いて検査が行われていた。そのためメタコリン塩化物が医療現場で医療用医薬品として適正に使用されることが望まれ、2012年3月に日本アレルギー学会より厚生労働省に対し、メタコリン塩化物を未承認薬・適応外薬として製薬企業に開発を働き掛けるよう要望書が提出された。この要望を受け、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で検討された結果、医療上の必要性が高い未承認薬と判断され、開発企業が公募された。

このような状況を踏まえ、株式会社三和化学研究所(以下、三和)及び参天製薬株式会社(以下、参天)は、上記開発企業の募集に応じ、両社で本邦での共同開発契約を締結した。2016年1月に三和は「プロボコリン吸入粉末溶解用 100mg」、参天は「ケンブラン吸入粉末溶解用 100mg」の製品名で製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 喘息診断における気道過敏性検査用に開発された、本邦で初めての医療用体内診断薬である。
2. 成人喘息患者での陽性率(感度)\*は 66.7%、健康成人での陰性率(特異度)\*\*は 86.7%であった。(V.5.(5)患者・病態別試験 の項参照)
3. 小児喘息患者に対する陽性率(感度)\*は 70.0%であった。(V.5.(5)患者・病態別試験 の項参照)
4. 重大な副作用として呼吸困難(頻度不明)があらわれるおそれがある。(VIII.8.副作用 の項参照)

\* 陽性率(感度):喘息患者におけるPC<sub>20</sub>が8mg/mL以下の被験者割合

\*\*陰性率(特異度):健康成人におけるPC<sub>20</sub>が8mg/mLより大きい被験者割合

## 3. 製品の製剤学的特性

特になし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向け資料(適正使用ガイド) <a href="#">安全性情報一覧   Santen Medical Channel - Santen</a>
最適使用推進ガイドライン	無	該当資料なし
保険適用上の留意事項通知	無	該当資料なし

(2022年2月5日時点)

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMP」の項参照)

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
呼吸困難	なし	小児への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常 of 医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要 なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常 of リスク最小化活動 添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け情報提供資材の作成及び提供

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページで確認すること。



## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ケンブラン®吸入粉末溶解用 100mg

(2) 洋名

KENBRAN® POWDER FOR INHALATION SOLUTION 100mg

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

メタコリン塩化物 (JAN)

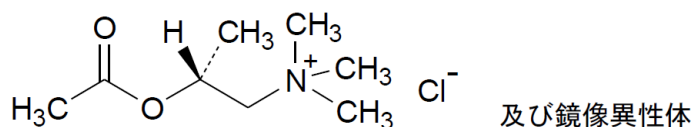
(2) 洋名(命名法)

Methacholine Chloride (JAN, INN)

(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>8</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>

分子量: 195.69

### 5. 化学名(命名法)又は本質

(2*RS*)-2-Acetoxy-*N,N,N*-trimethylpropylaminium chloride (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SK-1211、DE-121

### 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

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	日局の溶解性表現
水	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
エタノール(99.5)	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
クロロホルム	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい

##### (3) 吸湿性

吸湿性である。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 170~173℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	60ヵ月	ポリエチレン袋 アルミ袋 ファイバードラム	60ヵ月目の類縁物質が規格値の限度値であった。その他の測定項目において経時的変化は認めなかった。※1
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月		規格内※2
苛酷試験 (光)	蛍光灯	6ヵ月	透明ガラス瓶 (気密容器)	規格内※3

※1 測定項目: 性状、確認試験、水分、類縁物質、定量

※2 測定項目: 性状、水分、類縁物質、定量

※3 測定項目: 性状、類縁物質

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### <確認試験法>

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 塩化物の定性反応

##### <定量法>

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区分

吸入液剤

(2) 製剤の外観及び性状

白色の結晶性の粉末である。用時溶解希釈して用いる吸入製剤である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ケンブラン吸入粉末溶解用 100mg
有効成分	1 バイアル中メタコリン塩化物 100mg
添加剤	なし

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

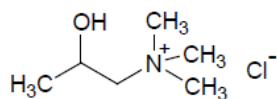
該当しない

### 4. 力価

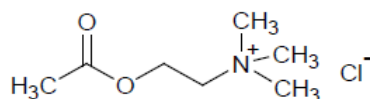
該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

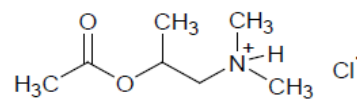
混在する可能性のある分解生成物、類縁物質としては、次の〔1〕～〔3〕がある。



〔1〕MET-I



〔2〕MET-II



〔3〕MET-III

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、60%RH	36ヵ月	褐色ガラス瓶	規格内 <sup>※1</sup>
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	褐色ガラス瓶	規格内 <sup>※2</sup>
苛酷試験 (光)	25℃、D65光源 2000lx	120万lx・hr <sup>*</sup>	透明ガラス瓶	規格内 <sup>※2</sup>

※1 測定項目:性状、乾燥減量、類縁物質、定量

※2 測定項目:性状、確認試験、乾燥減量、類縁物質、定量

\* 総照度として120万lx・hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・hr/m<sup>2</sup>以上

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法: V.4.用法及び用量に関連する注意 の項参照

溶解後の安定性: 該当資料なし

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤は、バイアル入り外用剤であることから、誤って注射してしまうリスクを低減させるために、通知(医薬発第935号)に基づきバイアルラベルには「禁注射」を記載し、注射筒貼付用の「禁注射シール」を添付している。

### (2) 包装

100mg×1 バイアル

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

容器: 褐色ガラス瓶、中栓: プロモブチルゴム、キャップ: アルミニウム+ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

気道過敏性検査

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能・効果に関連する注意

5.1 本剤は検査専用の気管支収縮薬であり、気道過敏性検査にのみ使用すること。

5.2 本剤による気道過敏性検査は、非典型的な臨床像を呈する場合の気管支喘息の確定診断、職業喘息の可能性がある場合の確定診断、喘息治療のモニタリング、喘息重症度の客観的な評価等の際に実施を検討する。

5.3 本剤を使用する際には、適応症例、薬剤濃度及び薬剤投与方法などについて、国内外の各種学会ガイドライン等、最新の情報を参考にすること<sup>2),3)</sup>。

〈解説〉

5.1、5.2 本邦における気道過敏性検査には、日本アレルギー学会標準法とアストグラフ法があり、以下に示すように呼吸機能の指標が異なるが、結果が類似することが報告されている<sup>4,5,6)</sup>。国内第Ⅲ相臨床試験は、国内で一般的に実施されていると考えられる日本アレルギー学会標準法を用い実施し、その結果、本剤の有効性及び安全性が確認された。

なお、本剤による気道過敏性検査の臨床的位置づけは、①非典型的な臨床像を呈する場合の気管支喘息の確定診断(喘息を疑う症状であるが肺機能検査が正常の場合、喘息と推定し治療したが治療効果が不十分の場合、慢性咳嗽など非典型的な症状の場合等)、②職業喘息の可能性がある場合の確定診断、③喘息治療のモニタリング、④喘息重症度の客観的な評価に有用であるとされており<sup>7)</sup>、国内の臨床現場でもそのように用いられていることから、効能・効果は「喘息の診断」よりも「気道過敏性検査」とすることが適切と考え設定した。

5.3 本剤は重度の気管支収縮及び呼吸機能低下を生じるおそれがあり、医師の監督のもと、最新の情報を参考にし使用されることが必要であるため設定した。

〈参考〉日本アレルギー学会標準法について

日本アレルギー学会標準法では、気道収縮の指標として、スパイロメトリーを用いて測定する1秒量(FEV<sub>1</sub>:最大努力呼気の際に呼出開始から最初の1秒間に呼出される肺気量)を用いる。気管支収縮薬を低濃度から2分間ずつ安静吸入させ、吸入後のFEV<sub>1</sub>がテスト前値に比べて20%以上低下したとき、気道可逆性検査に準じて気管支拡張薬を使用し、FEV<sub>1</sub>が増加していることを確認して検査を終了する。

FEV<sub>1</sub>減少率が20%になったときの薬剤濃度を閾値とし、FEV<sub>1</sub>を20%低下させるのに要する薬物濃度PC<sub>20</sub>を気道過敏性の評価指標として用いる。

〈参考〉アストグラフ法について

アストグラフ法では、気道抵抗(Respiratory resistances:Rrs)を指標とし、Rrsを連続測定しながら、気管支収縮薬を低濃度から1分間ずつ吸入させ、倍々に吸入濃度を上げていく。Rrsが初期抵抗の2倍になったときに、気管支拡張薬を最低2分間吸入させ、呼吸抵抗がほぼ初期抵抗に戻ることを確認して一連の測定を終了する。

呼吸抵抗が上昇し始めるとき(Rrsの逆数であるコンダクタンスGrsが低下する変曲点)の累積投与量を反応閾値Dmin(unit)とする。1unitは1mg/mLを1分間吸入した量である。低下するGrsの傾きSGrsが反応性の指標とされ、気道過敏性はDmin、SGrsから評価する。Dminが小さいほど、気道過敏性が亢進していると判断する。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

メタコリン塩化物 100mg (1バイアル) に日局生理食塩液を加え溶解及び希釈し、通常 0.039～25mg/mL の範囲の適切な希釈系列の希釈液を調製する。成人及び小児ともに、調製した希釈系列を低濃度よりネブライザーを用いて吸入し、気道過敏性検査を実施する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

日本で用いられている気道過敏性検査法は、主に日本アレルギー学会標準法(以下、標準法)及びアストグラフ法であり、これらの代表的な希釈系列はそれぞれ 0.039～20mg/mL 及び 0.049～25mg/mL である。

国内開発を行うにあたり、日本における臨床現場での使用状況を踏まえ、両方法での希釈系列をカバーする「0.039～25mg/mL」を予定する用量として国内での第Ⅲ相試験を実施した。

日本人喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験において実施した気道過敏性検査において、喘息診断における PC<sub>20</sub> の基準値を 8mg/mL と設定し、感度及び特異度により本剤の有効性を評価した。その結果、成人喘息患者及び健康成人を対象とした試験において、これまでに報告された臨床研究の結果と類似した結果が得られたことから、本剤の有効性が確認できたと判断した。

PC<sub>20</sub> の平均値 (Mean±SD) は成人喘息患者で 8.3017±10.5789mg/mL 及び小児喘息患者で 8.0674±11.7127mg/mL であり、最小値は成人喘息患者で 0.076mg/mL 及び小児喘息患者で 0.1029mg/mL であり、最低濃度である 0.039mg/mL の希釈液の吸入で、基準 FEV<sub>1</sub> と比較して 20%以上低下した症例は認められなかった。第Ⅲ相試験は軽症な喘息患者を対象としたものの、臨床現場において選択される気道過敏性検査の対象となる被験者集団と相違ないと考えられることから、気道過敏性を評価するにあたり、本剤を用いた気道過敏性検査の開始濃度の下限として 0.039mg/mL を設定することは妥当と考えた。

また、同様に第Ⅲ相試験において一部の気管支喘息患者及び健康成人において、最高濃度である 25mg/mL を吸入した結果における安全性についても問題ないことを確認した。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法・用量に関連する注意

7.1 本剤の薬理効果には若干の蓄積性あるいは高用量における効果の減弱が認められると考えられることから、再検査を実施する場合には実施間隔を1日以上空けること。

7.2 気道過敏性検査における本剤の投与方法は、日本アレルギー学会標準法、アストグラフ法等を参考にすること<sup>2)</sup>。

7.3 希釈系列の例示を参考に、適切な希釈液を調製すること<sup>2)</sup>。

〈日本アレルギー学会標準法〉

希釈液	調製方法	濃度
A	本剤100mg (1バイアル) に日局生理食塩液5mLを加え、溶解する。	20mg/mL
B	Aから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	10mg/mL
C	Bから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	5mg/mL
D	Cから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	2.5mg/mL
E	Dから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	1.25mg/mL
F	Eから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	0.625mg/mL
G	Fから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	0.313mg/mL
H	Gから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	0.156mg/mL
I	Hから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	0.078mg/mL
J	Iから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	0.039mg/mL

〈アストグラフ法〉

希釈液	調製方法	濃度
A	本剤100mg(1バイアル)に日局生理食塩液4mLを加え、溶解する。	25mg/mL
B	Aから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	12.5mg/mL
C	Bから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	6.25mg/mL
D	Cから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	3.125mg/mL
E	Dから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	1.563mg/mL
F	Eから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	0.781mg/mL
G	Fから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	0.391mg/mL
H	Gから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	0.195mg/mL
I	Hから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	0.098mg/mL
J	Iから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	0.049mg/mL

〈解説〉

7.1 気道過敏性検査の繰り返し実施により、薬理効果の若干の蓄積性があったとの報告<sup>8)</sup>、あるいは本剤の効果の減弱(タキフィラキシー)の発現、及び検査後24時間にわたり効果の減弱が持続したとの報告<sup>9)10)</sup>があることから、同日の検査は検査結果に影響を与える可能性があるため設定した。

7.2 日本において実施されている代表的な測定方法は、日本アレルギー学会標準法及びアストグラフ法であり、本剤希釈系列はそれぞれ0.039~20mg/mL及び0.049~25mg/mLである<sup>2)</sup>。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

〈評価資料〉 国内臨床試験一覧

試験名	試験目的	デザイン	検査方法、用法用量	対象	
第Ⅲ相	成人気管支喘息患者における気道過敏性の評価(MC1001試験) <sup>11)</sup>	有効性、安全性の確認	非盲検 単施設	日本アレルギー学会標準法に準じた方法 0.039~25mg/mL (10mg/mL以下2倍希釈、10段階)	健康成人15例 成人喘息患者15例 (20歳以上65歳未満)
	小児気管支喘息患者における気道過敏性の評価(MC1002試験) <sup>11)</sup>	有効性、安全性の確認	非盲検 非対照 多施設共同	日本アレルギー学会標準法に準じた方法 0.039~25mg/mL (10mg/mL以下2倍希釈、10段階)	小児喘息患者10例 (6歳以上15歳以下)

〈参考資料〉 海外臨床試験一覧

試験名	試験目的	デザイン	検査方法、用法用量	対象	
第Ⅲ相	成人及び小児の喘息診断における吸入試験(MC-101試験) <sup>12)13)</sup> (アメリカ)	有効性、安全性の検討	非盲検 非対照 多施設共同	Dosimeter法 0.025、0.25、2.5、10、 25mg/mL (5段階)	成人の喘息様症状のある患者56例 (14歳から65歳) 小児の喘息様症状のある患者26例 (5歳から13歳)

### (2) 臨床薬理試験

日本人健康成人13例に本剤0.039~25mg/mLを漸増吸入し、最高濃度である25mg/mLまで吸入した結果、有害事象は認められず、忍容性は良好であった<sup>11)</sup>。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

① 国内第Ⅲ相試験(成人気管支喘息患者における気道過敏性の評価 MC1001 試験)<sup>11)</sup>他

試験の目的	健康成人及び喘息患者(吸入ステロイド剤で治療中の患者を含む)を対象として、本剤(メタコリン塩化物)による気道過敏性検査の有効性及び安全性について確認する。
試験デザイン	単施設、非盲検試験
対象	健康成人 15 例及び喘息患者 15 例* ※:(喘息患者)吸入ステロイド剤で治療中 11 例、73.3%
主な登録基準	<共通> (1) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上 65 歳未満の者 (2) 登録日に 1 秒率 (FEV <sub>1</sub> %) が 70%以上の者 (3) 生理食塩液吸入後の FEV <sub>1</sub> 低下率が、生理食塩液吸入前の FEV <sub>1</sub> と比較して 10%未満の者 等 <喘息患者> (1) 喘息と診断されている患者 (2) 気道過敏性検査前の所定期間に併用禁止薬(β <sub>2</sub> 刺激薬、抗コリン薬、経口気管支拡張薬、クロモグリク酸ナトリウム、抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬)を使用中止できる患者
主な除外基準	<共通> (1) 薬物アレルギーの既往を有する者 (2) 気胸等の呼吸器疾患及び結核等の感染症疾患を合併している者 (3) コリン作用薬投与に影響を受ける疾患(てんかん、徐脈、冠動脈閉塞、迷走神経緊張症、甲状腺疾患、不整脈、消化性潰瘍、尿路障害等)を合併している者 (4) 登録日に中等度以上の気道閉塞を有する者 (FEV <sub>1</sub> <予測値の 60%あるいは 1.5L) (5) 現喫煙者、スクリーニング検査時の禁煙継続期間が 1 年未満の者及び 10 pack years 以上の喫煙歴を有する者 等 <健康成人> (1) 登録前 2 週以内に何らかの薬剤を使用した者 (2) 本人及び両親、兄弟がアレルギー疾患(アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、慢性蕁麻疹、食物アレルギー等)を有する者 (3) 慢性副鼻腔炎を有する者 (4) 登録前 6 週以内に上気道炎、急性副鼻腔炎等の感染症関連の症状があった、又は治療を行った者 等 <喘息患者> (1) 登録前 12 週以内に喘息悪化により入院した患者 (2) 本剤の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすと考えられる呼吸器疾患(COPD 等)を合併している患者
試験方法	日本アレルギー学会標準法に準じた方法 (使用機器:吸入用コンプレッサー及びデビルピスネブライザー) 登録前にFEV <sub>1</sub> を測定し、基準FEV <sub>1</sub> とした。生理食塩液吸入終了直後のFEV <sub>1</sub> を測定し、基準FEV <sub>1</sub> に比べて10%以上低下していないことを確認した。生理食塩液で調製した本剤の希釈系列*を、安静換気下2分間ずつ低濃度(0.039mg/mL)より吸入させ、吸入終了直後にFEV <sub>1</sub> を測定した。測定したFEV <sub>1</sub> が基準FEV <sub>1</sub> より20%以上低下するまで、又は最高濃度(25mg/mL)の吸入液が吸入されるまで順次吸入液濃度を上げながら検査を繰り返した。  *希釈系列:0.039、0.078、0.156、0.313、0.625、1.25、2.5、5、10、25mg/mL(10段階)



主要評価項目	FEV <sub>1</sub> を20%低下させるためのメタコリン濃度(PC <sub>20</sub> )が8mg/mLにおける感度及び特異度 感度:喘息患者におけるPC <sub>20</sub> が8mg/mL以下の被験者の割合 特異度:健康成人におけるPC <sub>20</sub> が8mg/mLより大きい被験者の割合
副次評価項目	(1) PC <sub>20</sub> の要約統計量 (2) 各PC <sub>20</sub> における陽性的中率及び陰性的中率 等

結果

主要評価項目

PC<sub>20</sub>が8mg/mLにおける陽性率(感度)は、66.7%(10/15例、両側95%信頼区間:42.8%~90.5%)、陰性率(特異度)は86.7%(13/15例、両側95%信頼区間:69.5%~100.0%)であった。

PC<sub>20</sub>の閾値を8mg/mLとしたときの感度及び特異度

対象	陽性例数	陰性例数	評価項目	点推定値	両側95%信頼区間 ※
喘息患者 (n=15)	10	5	感度	66.7%	42.8%~90.5%
健康成人 (n=15)	2	13	特異度	86.7%	69.5%~100.0%

※検定法:Wald型

副次評価項目

喘息患者におけるPC<sub>20</sub>は8.3017±10.5789mg/mL(平均値±標準偏差)であり、中央値は1.4590mg/mLであった。健康成人におけるPC<sub>20</sub>は21.4557±7.8069mg/mL(平均値±標準偏差)であり、中央値は25.0000mg/mLであった。また、25mg/mLを閾値としたときの感度は86.7%(13/15例、両側95%信頼区間:69.5%~100.0%)であり、特異度は80.0%(12/15例、両側95%信頼区間:59.8%~100.0%)であった。

PC<sub>20</sub>8mg/mLを閾値にした場合の陽性的中率は83.3%(10/12例、両側95%信頼区間:62.2~100.0%)、陰性的中率は72.2%(13/18例、両側95%信頼区間:51.5~92.9%)であった。

安全性

本剤吸入中の喘息患者に7%(1/15例、4件)(咳嗽、喘鳴、呼吸困難、酸素飽和度低下)の有害事象が発現した。いずれも非重篤な有害事象であり、本剤との因果関係ありと判断された。また、これら有害事象は、すべて気道過敏性検査に伴う気道収縮により通常発現する生体反応と判断された。

健康成人では有害事象は認められなかった。

② 国内第Ⅲ相試験(小児気管支喘息患者における気道過敏性の評価 MC1002 試験)<sup>11)</sup>

試験の目的	小児喘息患者(吸入ステロイド剤で治療中の患者を含む)を対象として、本剤(メタコリン塩化物)による気道過敏性検査の有効性及び安全性について確認する。
試験デザイン	多施設、非盲検、非対照試験
対象	小児喘息患者 10 例 <sup>*</sup> ※:吸入ステロイド剤で治療中 9 例、90.0%
主な登録基準	(1) 6 歳以上 15 歳以下の患者 (2) 1 秒率 (FEV <sub>1</sub> %) が 70%以上の患者 (3) 喘息と診断されている患者 (4) 規定の検査開始前所定期間から検査終了までに併用禁止薬(β <sub>2</sub> 刺激薬、抗コリン薬、経口気管支拡張薬、クロモグリク酸ナトリウム、抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬)を使用中止できる患者 (5) 生理食塩液吸入後の FEV <sub>1</sub> 低下率が、生理食塩液吸入前の FEV <sub>1</sub> と比較して 10%未満の患者 等
主な除外基準	(1) 薬物アレルギーの既往を有する患者 (2) 気胸等の呼吸器疾患及び結核等の感染症疾患を合併している患者 (3) コリン作用薬投与に影響を受ける疾患(てんかん、徐脈、冠動脈閉塞、迷走神経緊張症、甲状腺疾患、不整脈、消化性潰瘍、尿路障害等)を合併している患者 (4) 中等度以上の気道閉塞を有する患者 (FEV <sub>1</sub> < 予測値の 60%) (5) 登録 12 週以内に喘息悪化による入院等の重症喘息発作が認められた患者 (6) 登録 6 週以内に急性上気道感染が認められた患者 等
試験方法	日本アレルギー学会標準法に準じた方法 (使用機器:吸入用コンプレッサー及びデビルビスネブライザー) 検査前にFEV <sub>1</sub> を測定し、基準FEV <sub>1</sub> とした後、生理食塩液吸入終了直後のFEV <sub>1</sub> を測定し、基準FEV <sub>1</sub> に比べて10%以上低下していないことを確認した。生理食塩液で調製した本剤の希釈系列*を、安静換気下2分間ずつ低濃度(0.039mg/mL)より吸入させ、吸入終了直後にFEV <sub>1</sub> を測定した。測定したFEV <sub>1</sub> が基準FEV <sub>1</sub> より20%以上低下するまで、又は最高濃度(25mg/mL)の吸入液が吸入されるまで順次吸入液濃度を上げながら検査を繰り返した。  *希釈系列:0.039、0.078、0.156、0.313、0.625、1.25、2.5、5、10、25mg/mL(10段階)
主要評価項目	PC <sub>20</sub> が 8mg/mL 以下の症例の割合
副次評価項目	(1) 希釈系列の最高濃度(25mg/mL)までに FEV <sub>1</sub> が基準 FEV <sub>1</sub> と比較して 20%以下に低下した症例の割合(測定した FEV <sub>1</sub> が基準 FEV <sub>1</sub> と比較し、20%以上低下した症例の割合) (2) PC <sub>20</sub> の要約統計量 等
結果	
主要評価項目	PC <sub>20</sub> が 8mg/mL 以下の症例は 7 例であり、総症例数に対する割合は 70.0%(7/10 例)であった。
副次評価項目	希釈系列の最高濃度(25mg/mL)までに FEV <sub>1</sub> が基準 FEV <sub>1</sub> と比較して 20%以下に低下した症例(測定した FEV <sub>1</sub> が基準 FEV <sub>1</sub> と比較し、20%以上低下した症例)は 7 例であり、総症例数に対する割合は 70.0%(7/10 例)であった。 PC <sub>20</sub> は 8.0674±11.7127mg/mL(平均値±標準偏差)であり、中央値は 0.7203mg/mL であった。
安全性	有害事象は70%(7/10例、7件)が認められた。すべての有害事象は、本剤との因果関係ありと判断された。また、これら有害事象は、すべて気道過敏性検査に伴う気道収縮により通常発現する生体反応と判断された。 最も高頻度に認められた有害事象は咳嗽40%(4/10例、4件)であり、呼吸音異常、息詰まり感、呼吸困難が各10%(1/10例、1件)に認められた。いずれも気道過敏性検査後の気管支拡張剤吸入後に速やかに回復が確認された。

③ 海外第Ⅲ相試験(成人の喘息診断におけるメタコリン塩化物吸入試験)(MC-101 試験)<sup>12)</sup>

試験の目的	客観的な気道過敏性の評価及び成人における喘息の確認の補助における本剤(メタコリン塩化物)を用いた吸入負荷検査の安全性及び陽性率(感度)を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	喘息が疑われる成人 56 例
主な登録基準	(1) 14 歳から 65 歳の男女 (2) 以下の診断基準に該当の被験者 等 ・呼吸困難、咳嗽、胸部不快感、喘鳴、運動不耐性、過呼吸、頻発する呼吸器症状のうち 1 つ以上の既往を有する被験者 ・肺機能検査で対標準 1 秒量 [%FEV <sub>1</sub> :性別、年齢をもとにした FEV <sub>1</sub> 予測値(標準値)に対する割合] が 70%以上の被験者
主な除外基準	(1) メタコリン又はコリン作動薬に過敏であることが分かっている被験者 (2) てんかん、徐脈、直近の冠動脈閉塞症、迷走神経緊張、甲状腺機能亢進症、不整脈、消化性潰瘍を有する被験者、コリン作用薬により悪影響を受ける可能性のある他の疾患を有する被験者又は既往のある被験者 (3) 登録後、生理食塩液吸入後に FEV <sub>1</sub> が 15%以上低下した被験者 等
試験方法	Dosimeter 法(使用機器:生理食塩液及びメタコリンの吸入が、0.6 秒/1 吸入となるネブライザー) 生理食塩液 1.0mL をコントロールとした。メタコリンは、約 5 分間隔にて、0.025mg/mL、0.25mg/mL、2.5mg/mL、10mg/mL、25mg/mL と順に濃度を上げて、各濃度 5 回ずつ吸入した。連続して吸入したメタコリンの濃度は、累積単位数として記録した。累積単位数は吸入された濃度と吸入回数を乗じることにより算出された。吸入された各濃度の累積単位の総計を総累積単位とした。 医師の裁量として、総累積単位が 188.88 単位を超えない範囲で、投与回数、一連の吸入濃度、吸入回数、さらに、メタコリン吸入試験の吸入間隔については変更可能とした。 治験薬の各用量(生理食塩液及びメタコリン)は FRC(機能的残気量)からゆっくり吸入した。検査は、陽性反応が出た時(FEV <sub>1</sub> がコントロールの生理食塩液吸入時より20%以上減少した時と定義した)、又は総累積単位が 188.88 単位に達しても陽性反応が認められなかった時に終了した。
評価項目	(1) 陽性率(25mg/mL 以下の吸入で FEV <sub>1</sub> が 20%以上低下した症例の割合) (2) 陽性反応を示した時の FEV <sub>1</sub> 減少率 (3) FEV <sub>1</sub> を 20%以上低下させるためのメタコリン塩化物の累積投与量(PD <sub>20</sub> )
結果	
有効性	有効性解析対象 55 例について、25mg/mL 以下の濃度で FEV <sub>1</sub> が 20%以上低下したものを気道過敏性陽性とした場合、陽性率は 84%(46/55 例)であった。また、10mg/mL 以下で FEV <sub>1</sub> が 20%以上低下した被験者は 76%(42/55 例)であった。 陽性と判断された 46 例の FEV <sub>1</sub> 減少率は 16~57%の範囲(平均 29.6%)であった(このうち 3 例は FEV <sub>1</sub> 減少率が 16~19%であったが臨床症状から陽性と判断された)。陽性反応は PD <sub>20</sub> が 0.125~188.88 単位(0.025~25.0mg/mL)の範囲(平均 40.4 単位)で発現した。
安全性	安全性解析対象56例について、因果関係が否定できない有害事象(咽喉刺激感)が2%(1/56例)に認められた。 有効性解析対象の55例において臨床症状の収集を行ったところ、メタコリン負荷中における重度な有害事象として「胸部不快感」、「喘鳴」、「咳嗽」が認められたが、発現率は各2%(1/55例)であった。メタコリン負荷後における有害事象について、重度な事象は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、メタコリン塩化物100mg(1バイアル)に日局生理食塩液を加え溶解及び希釈し、通常0.039~25mg/mLの範囲の適切な希釈系列の希釈液を調製、低濃度よりネブライザーを用いて吸入である。(V.3.用法及び用量 の項参照)

④ 海外第Ⅲ相試験(小児の喘息診断におけるメタコリン塩化物吸入試験)(MC-101 試験)<sup>13)</sup>

試験の目的	客観的な気道過敏性の評価及び小児における喘息の確認の補助における本剤(メタコリン塩化物)を用いた吸入負荷検査の安全性及び陽性率(感度)を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	喘息が疑われる小児 26 例
主な登録基準	(1) 5 歳から 13 歳の男女 (2) 以下の診断基準に該当の被験者 等 ・呼吸困難、咳嗽、胸部不快感、喘鳴、運動不耐性、過呼吸、頻発する呼吸器症状のうち 1 つ以上の既往を有する被験者 ・肺機能検査で対標準 1 秒量 [%FEV <sub>1</sub> :性別、年齢をもとにした FEV <sub>1</sub> 予測値(標準値)に対する割合] が 70%以上の被験者
主な除外基準	(1) メタコリン又はコリン作動薬に過敏であることが分かっている被験者 (2) てんかん、徐脈、直近の冠動脈閉塞症、迷走神経緊張、甲状腺機能亢進症、不整脈、消化性潰瘍を有する被験者、コリン作用薬により悪影響を受ける可能性のある他の疾患を有する被験者又は既往のある被験者 (3) 登録後、生理食塩液吸入後に FEV <sub>1</sub> が 15%以上低下した被験者 等
試験方法	Dosimeter 法(使用機器:生理食塩液及びメタコリンの吸入が、0.6 秒/1 吸入となるネブライザー) 生理食塩液 1.0mL をコントロールとした。メタコリンは、約 5 分間隔にて、0.025mg/mL、0.25mg/mL、2.5mg/mL、10mg/mL、25mg/mL と順に濃度を上げて、各濃度 5 回ずつ吸入した。連続して吸入したメタコリンの濃度は、累積単位数として記録した。累積単位数は吸入された濃度と吸入回数を乗じることにより算出された。吸入された各濃度の累積単位の総計を総累積単位数とした。 医師の裁量として、総累積単位数が 188.88 単位を超えない範囲で、投与回数、一連の吸入濃度、吸入回数、さらに、メタコリン吸入試験の吸入間隔については変更可能とした。 治験薬の各用量(生理食塩液及びメタコリン)は FRC(機能的残気量)からゆっくり吸入した。検査は、陽性反応が出た時(FEV <sub>1</sub> がコントロールの生理食塩液吸入時より 20%以上減少した時と定義した)、又は総累積単位数が 188.88 単位に達しても陽性反応が認められなかった時に終了した。
評価項目	(1) 陽性率(25mg/mL 以下の吸入で FEV <sub>1</sub> が 20%以上低下した症例の割合) (2) 陽性反応を示した時の FEV <sub>1</sub> 減少率 (3) FEV <sub>1</sub> を 20%以上低下させるためのメタコリン塩化物の累積投与量(PD <sub>20</sub> )
結果	
有効性	有効性解析対象 26 例について、25mg/mL 以下の濃度で FEV <sub>1</sub> が 20%以上低下したものを気道過敏性陽性とした場合、陽性率は 88%(23/26 例)であった。また、10mg/mL 以下で FEV <sub>1</sub> が 20%以上低下した被験者は 69%(18/26 例)であった。 陽性と判断された 23 例の FEV <sub>1</sub> 減少率は 18~55%の範囲(平均 30.3%)であった(このうち 1 例は FEV <sub>1</sub> 減少率が 18%であったが臨床症状から陽性と判断された)。陽性反応は PD <sub>20</sub> が 0.125~188.88 単位(0.025~25.0mg/mL)の範囲(平均 67.1 単位)で発現した。
安全性	安全性解析対象 26 例について、因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。 メタコリン負荷中における重度な有害事象として「胸部不快感」、「喘鳴」、「咽喉刺激感」が各 8%(2/26 例)、「咳嗽」が 4%(1/26 例)に認められた。メタコリン負荷後における重度な有害事象として「胸部不快感」、「咳嗽」、「咽喉刺激感」が各 4%(1/26 例)に認められた。

注) 本剤の承認された用法・用量は、メタコリン塩化物 100mg(1 バイアル)に日局生理食塩液を加え溶解及び希釈し、通常 0.039~25mg/mL の範囲の適切な希釈系列の希釈液を調製、低濃度よりネブライザーを用いて吸入である。(V.3.用法及び用量 の項参照)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、  
製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

特になし

## 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

コリンエステル類(アセチルコリン、ヒスタミン等)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

気管支平滑筋の収縮及び気管支分泌物の増加は、副交感神経(コリン作動性)支配を受けており、迷走神経の刺激によって、神経末端からアセチルコリンが放出され、受容体に作用することで生じる。メタコリンはアセチルコリンのβメチル同族体であり、直接アセチルコリン受容体に作用する<sup>1)</sup>。

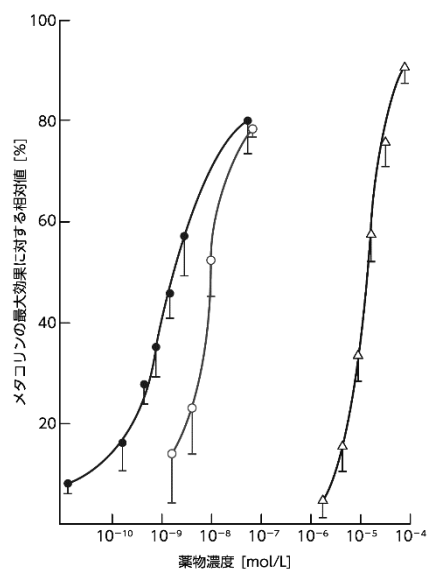
喘息を有する被験者がメタコリンを含む溶液を吸入した場合、健康被験者と比べてメタコリンに対する感受性が高く、より低用量で気管支収縮が生じる。この反応の差がメタコリン負荷試験の薬理的根拠となっている。メタコリンは気管支平滑筋の収縮及び気管支分泌物の増加を引き起こすことにより、気道閉塞に関与する<sup>14)</sup>、<sup>15)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 主要な薬理試験

##### ① ヒト気管組織における気管平滑筋収縮作用 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

摘出ヒト気管組織標本を用い、気管平滑筋の収縮に対するメタコリンの作用を評価した。ヒト気管平滑筋標本をKrebs溶液中で120分間平衡化させた後、メタコリン溶液で段階的に濃度を上げて処理し、標本より発生する張力を等尺性に測定した。その結果、メタコリンは1~100μmol/Lの適用で濃度に依存した収縮作用を示した。



ヒト気管平滑筋収縮に対するメタコリンの影響

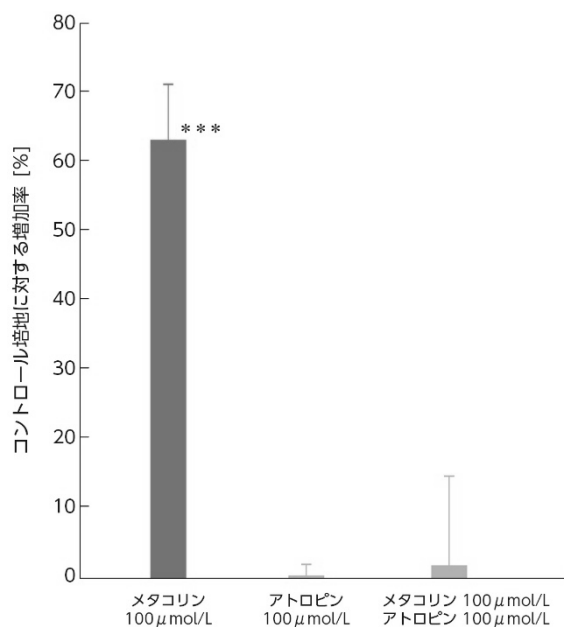
メタコリンの最大効果に対する相対値

△:メタコリン、●:ロイコトリエンD<sub>4</sub>、○:ロイコトリエンC<sub>4</sub>

平均値±標準誤差 (n=5)

## ②ヒト気道粘液分泌に対する作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

摘出ヒト気管組織標本を用いた器官培養において、<sup>3</sup>H]glucosamine、<sup>14</sup>C]glucosamine、<sup>3</sup>H]threonine及びNa<sub>2</sub>[<sup>35</sup>S]O<sub>4</sub>をトレーサーに用いて、粘液糖タンパク質分泌に対するメタコリンの作用を検討した。予め摘出ヒト気管組織標本を各トレーサーを含む培養液で16時間培養した後、これらを含まないコントロール培地にメタコリンを溶解させた培養液で4時間培養した。それぞれの培養上清の放射線量を測定して比を求め、粘液糖タンパク質分泌の指標とした。その結果、メタコリンは100μmol/Lの濃度で、気管組織の粘液糖タンパク質の分泌をコントロール培地と比較して62%増加させた。アトロピンは100μmol/Lの濃度でメタコリンの作用を阻害した。



ヒト気道粘液分泌に対するメタコリンの影響

平均値±標準誤差 (n=10)

\*\*\*: 無処置コントロールとの有意差 (p<0.001; t 検定)

## ③イヌの気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対するメタコリン吸入投与の作用<sup>16)</sup>

体重 16~22kg、2~4 年 齢 の Basenji-Greyhound 犬 (BG 犬) 5 匹 を 用 いた *in vivo* 試 験 に お いて、気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対するメタコリン吸入の作用を評価した。メタコリンの投与は、全身麻酔下で 0.025、0.075 及び 0.15mg/mL の濃度のエアロゾルをそれぞれ 5 回、10 分間の間隔において漸増吸入させた。気道抵抗及び動肺コンプライアンスは食道内圧用バルーンと圧力トランスデューサーを用いて測定した。その結果、メタコリンは吸入濃度に依存して BG 犬の気道抵抗を増加させ、動肺コンプライアンスを減少させた。

イヌにおける気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対するメタコリンの影響

メタコリン濃度 (mg/mL)	気道抵抗 (cmH <sub>2</sub> O・秒/L)	動肺コンプライアンス (mL/cmH <sub>2</sub> O)
0.00	0.94±0.25	223±39
0.025	0.98±0.31	190±33
0.075	2.20±0.21	141±14
0.15	5.90±0.64	91±11

平均値±標準誤差 (n=5)

系統/年齢/体重: BG犬/2~4年 齢 /16~22kg

## ④サル の 気道抵抗に対するメタコリン吸入投与の作用<sup>17)</sup>

体重 8~14kg、6~10 年 齢 の 雄 性 の ニ ホ ン ザ ル 7 頭 に 全 身 麻 酔 下 で、メタコリンを 0.15~2.5mg/mL のエアロゾルで気管内チューブより1分間自発呼吸により吸入投与し(漸増投与)、気道抵抗に対する作用を検討した。気道抵抗はサルに気管内チューブを挿入し、オシレーション法により測定した。その結果、メタコリンは投与量に

依存して気道抵抗を増加させた。ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬であるジフェンヒドラミンの前投与は、メタコリンによる気道抵抗の増加をわずかに阻害したが、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬であるメチアミド(本邦未承認)及びシメチジンは作用を及ぼさなかった。

ニホンザルにおける気道抵抗に対するメタコリンの影響

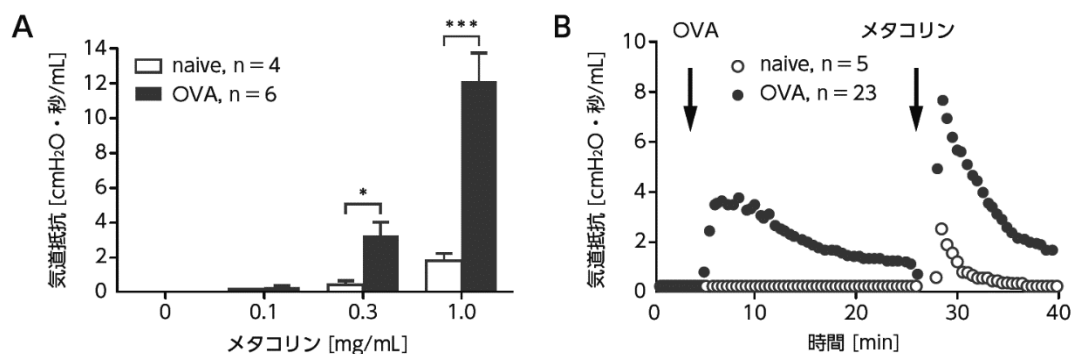
メタコリン濃度 (mg/mL)	気道抵抗 (cmH <sub>2</sub> O・秒/L)
0	3.64±0.51
0.15	4.57±0.58
0.3	5.71±0.75
0.6	6.17±0.69
1.25	6.9±0.95
2.5	8.4±1.38

平均値±標準誤差 (n=7)

系統/年齢/体重: *Macaca fuscata*/6~10年齢/8~14kg

#### ⑤モルモット喘息モデルにおける気道抵抗に対するメタコリン吸入投与の作用<sup>18)</sup>

体重約 350g、5 週齢、雄性のモルモットに卵白アルブミン (OVA) 100μg の腹腔内投与で感作し、感作後 2 週間に 0.1% OVA のエアロゾルを充満させたチャンバー内で 1 時間自然吸入することにより惹起して喘息モデルを作製した。OVA 惹起後 24 時間のモルモットに全身麻酔下で、メタコリンを 0.1、0.3 及び 1mg/mL の濃度のエアロゾルで 10 秒間吸入器を用いて吸入し、気道抵抗に対する作用を検討した。気道抵抗は FlexiVent システムを用いたオシレーション法により測定した。さらに、同様に 1% OVA をエアロゾルで 10 秒間吸入させ、20 分間気道抵抗を測定した後、メタコリンを 0.3mg/mL の濃度のエアロゾルで吸入し、10 分間気道抵抗を測定した。その結果、OVA 感作モルモットの気道抵抗はメタコリン投与で用量依存的に増加し、0.3mg/mL 以上で非感作正常動物に比べ有意な変化を示した。なお、メタコリンの気道抵抗増大作用は投与後瞬時に現れ、その後速やかに作用が消失した。



モルモット喘息モデルにおけるメタコリン吸入の影響

A: 非感作及びOVA感作モルモットにおけるメタコリンの用量反応性

B: メタコリン吸入後の気道抵抗の経時的推移

平均値±標準誤差

\*\*\*:  $p < 0.001$ , \*:  $p < 0.05$  (対応のないt検定)

系統/年齢/体重: *Hartley*/5週齢/350g

#### ⑥ウシ気管組織におけるムスカリン受容体とリガンドとの結合に対する作用 (*in vitro*)<sup>19)</sup>

[<sup>3</sup>H]QNB (Quinuclidinyl benzilate: 放射性同位元素で標識したムスカリン受容体リガンド)を用いて、ウシ気管組織におけるムスカリン受容体と特異リガンドとの結合に対するメタコリンの作用を検討した。気管平滑筋より細胞膜標本を作製し、[<sup>3</sup>H]QNB とムスカリン受容体との結合性に及ぼす影響を評価した。メタコリンは 0.01~1000μmol/L の適用で、濃度に依存して[<sup>3</sup>H]QNB との結合を阻害し、阻害定数 (K<sub>i</sub>)は 1.88μmol/L であった。



## 2)その他の薬理試験

### ①ラット、モルモット、イヌ、ウサギ、ネコ及びウシ気管及び気管支組織における気管平滑筋収縮作用 (*in vitro*)

ラット気管組織片を用いて、管腔内圧に対するメタコリンの作用を評価した<sup>20)</sup>。メタコリン0.1~30 $\mu$ gの適用は、気管組織の管腔内圧を用量依存的に増加させ、10 $\mu$ gで最大の作用を示した。また、メタコリンの管腔内圧増加作用はアトロピン処理によって阻害された。

モルモット気管組織を用いた評価において、メタコリンは0.002~30 $\mu$ g/mLの適用で濃度に依存した気管収縮作用を示した<sup>21,22)</sup>。抗コリン薬であるアトロピン、ジフェマニール及びイプラトロピウム、 $\beta_2$ 受容体作動薬であるイソプロテレンール、非ステロイド性抗炎症薬であるインドメタシン及びホスホジエステラーゼ阻害薬であるパパペリンは、いずれもメタコリンの作用を阻害した。

イヌの気管組織を用いた評価において、メタコリンは0.03又は1 $\mu$ g/mLの適用で細気管支腔閉塞及び組織収縮など、気管平滑筋収縮作用を示した<sup>23,24)</sup>。これらの作用はアトロピン、イソプロテレンール、トロンボキサンA<sub>2</sub>合成阻害薬であるトラピジル並びにホスホジエステラーゼ阻害薬であるテオフィリン及びパパペリンによって阻害された。

その他、メタコリンは、ウサギ、ネコ及びウシの気管又は気管支組織に対して、適用濃度に依存した気管平滑筋収縮作用を示した<sup>19),25),26)</sup>。また、ネコ気管支組織においてエピネフリンはメタコリンの作用を阻害した。

### ②ヒト気道粘液分泌に対する作用 (*in vitro*)<sup>27),28)</sup>

ヒト気管組織を用いた器官培養において、メタコリンは30 $\mu$ g/mLの濃度で気管組織の粘液糖タンパク質及びリゾチームの分泌を増加させ、アトロピンはメタコリンの作用を阻害した。

### ② 正常動物(イヌ、サル、モルモット、ブタ)の気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対するメタコリン吸入投与の作用

イヌにメタコリンエアロゾルを吸入投与し、気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対する作用を検討した<sup>29)</sup>。BG犬では、0.075mg/mLの吸入で作用が認められる一方で、Mongrel犬では、0.75又は2.5mg/mLの投与において気道抵抗の増加及び動肺コンプライアンスの減少がそれぞれ認められた。カルシウム拮抗薬であるニフェジピン、麻酔薬であるハロタン及びイソフルラン並びに $\beta_2$ 受容体作動薬であるイソプロテレンールはメタコリンの作用を阻害した<sup>30~32)</sup>。

サルを用いた*in vivo*試験において、カニクイザルにメタコリンを20mg/mLの濃度のエアロゾルで2分間吸入投与し、呼吸機能に対する作用を検討した<sup>33)</sup>。メタコリンの吸入投与によって、呼吸数の増大、1回換気量の減少、気道抵抗の増加及び動肺コンプライアンスの減少がそれぞれ認められた。メタコリンの作用は投与後2分から認められた。

その他、モルモット及びブタへのメタコリンの吸入投与は、それぞれ0.1~1mg/mL及び100mg/mLの投与量でいずれも気道抵抗を増加あるいは動肺コンプライアンスを減少させた<sup>18,34)</sup>。

### ④ヒツジのアレルギー性気道炎症モデルにおける気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対するメタコリン吸入投与の作用<sup>35)</sup>

ヒツジを*Ascaris suum*で感作させたアレルギー性気道炎症モデルを用い、呼吸機能に対するメタコリンの作用を検討した。非感作ヒツジでは、10mg/mLのメタコリン吸入による変化は認められなかったが、*Ascaris suum*感作ヒツジでは、同濃度のメタコリンの投与で、呼吸抵抗の増加、機能的残気量の増加及び肺コンダクタンスの減少が認められた。いずれの作用も投与後5分で最大となり、投与後60分では作用がほとんど消失した。

### ⑤イヌ気道粘液分泌に対する *in vivo* 試験<sup>36)</sup>

メタコリンの気道粘液分泌に対する作用を検討する目的で、慢性的気管切開モデルイヌ(Mongrel 犬)を用い、メタコリン投与後の気道粘液の分泌量及び粘弾性を測定した。メタコリン 2~32mg/mL のエアロゾルでの1分間吸入投与は、4mg/mL以上の濃度で粘液量を増加させた。粘弾性は2、4及び8mg/mLでは低下したが、

16 及び 32mg/mL の投与では増加が認められた。

(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

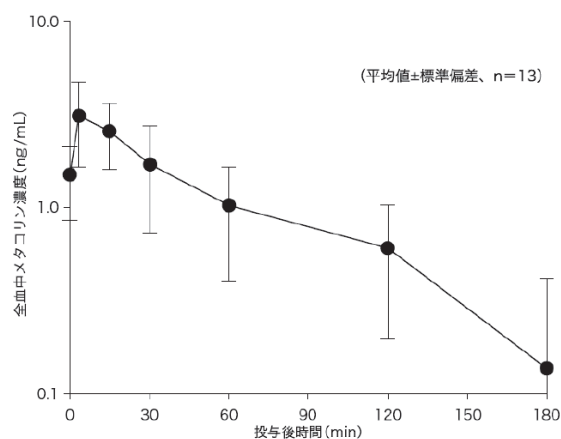
### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>11)</sup>

日本人健康成人(13例)に0.039~25mg/mLのメタコリン塩化物を漸増吸入して気道過敏性検査を実施し、最高濃度25mg/mLを吸入投与した後の全血中メタコリン濃度を測定したところ、吸入終了後8.5分で最高血中濃度3.31ng/mLに達し、消失半減期は71.4分であった。



全血中メタコリン濃度推移

#### 薬物動態パラメータ

吸入濃度	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (min)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・min/mL)	t <sub>1/2</sub> (min)
25mg/mL	3.31±1.43	8.5 (3.0-15.0)	234±116	71.4±37.2

(各値は平均値±標準偏差、ただしT<sub>max</sub>は中央値(最小値-最大値)、n=13)

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

VIII.7.相互作用 の項参照

### 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) 消失速度定数<sup>11)</sup>

日本人健康成人(13例)に0.039~25mg/mLのメタコリン塩化物を漸増吸入し、最高濃度25mg/mLを吸入投与した後の全血中メタコリン濃度を測定したところ、消失速度定数は0.0119±0.00539min<sup>-1</sup>(平均値±標準偏差)であった。

#### (4) クリアランス

(参考:ラット)<sup>37)</sup>

雄性SDラットに0.01、0.03及び0.1mg/kgのメタコリン塩化物を単回静脈内投与したときの血液中メタコリン濃度より全身クリアランスを算出した結果、それぞれ78.7±11.4、77.5±11.0及び59.2±8.8mL/min/kg(平均値±標準偏差)であり、投与量間で大きな差は認められなかった。

#### (5) 分布容積

〈参考:ラット)<sup>37)</sup>

雄性SDラットに0.01、0.03及び0.1mg/kgのメタコリン塩化物を単回静脈内投与したときの血液中メタコリン濃度より、定常状態における分布容積を算出した結果、それぞれ2930±430、2280±300及び2470±530mL/kg(平均値±標準偏差)であり、投与量間で大きな差は認められなかった。

#### (6) その他

特になし

### 3. 母集団(ポピュレーション)解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

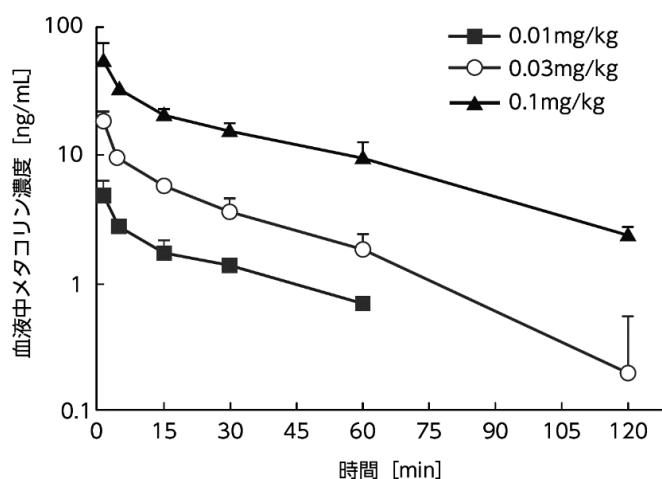
該当資料なし

### 4. 吸収

〈参考:ラット)<sup>37)</sup>

雄性SDラットに0.01、0.03及び0.1mg/kgのメタコリン塩化物を単回静脈内投与したときの血液中メタコリン濃度を測定した。

静脈内投与後の血液中メタコリン濃度は、0.01、0.03及び0.1mg/kgの投与量において、最初の測定時点である投与後2分にそれぞれ4.96、18.4及び55.6ng/mLを示し、投与後1時間では0.707、1.82及び9.88ng/mLまで低下した。消失半減期はそれぞれ28.9、24.5及び33.0分であった。また、AUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ129、393及び1710ng・min/mLであり、投与量に伴って増加した。



ラットにメタコリン塩化物を単回静脈内投与したときの血液中メタコリン濃度推移  
平均値+標準偏差 (n=2~3)

## 5. 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

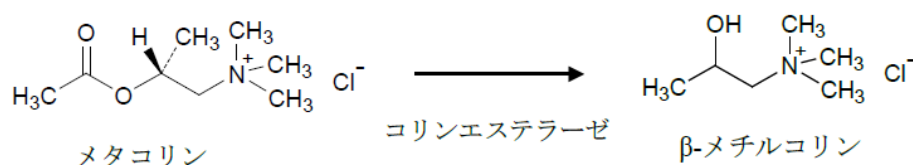
### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

メタコリンはコリンエステラーゼに親和性を示すことから、生体内で加水分解を受け、β-メチルコリンに変換されると考えられたり。

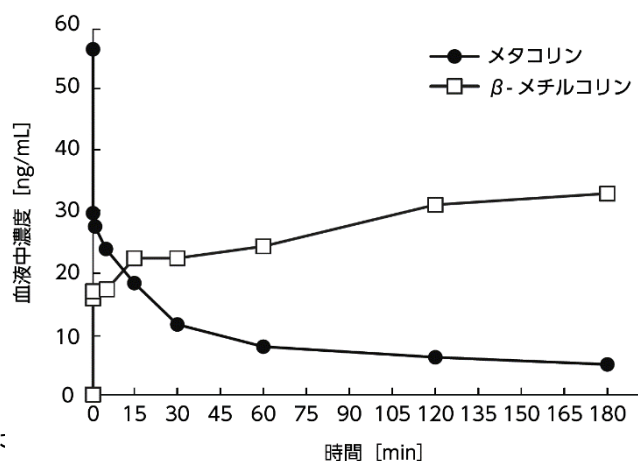


メタコリンのヒトにおける推定代謝経路

〈参考: *in vitro*〉<sup>38,39)</sup>

ヒト血液とメタコリン(添加濃度:50ng/mL)を37℃で0.25~180分間インキュベートしたのち、血液中メタコリン及び代謝物であるβ-メチルコリン濃度を測定した。

その結果、ヒト血液中においてメタコリンは速やかに代謝され、インキュベート開始後15秒における血液中残存率は52.7%となったが、それ以降の代謝は緩やかとなり、終末相におけるメタコリンの消失半減期は175分であった。また、代謝物であるβ-メチルコリン濃度は経時的な増加を示したことから、メタコリンの代謝によりβ-メチルコリンが生成することが確認された。



メタコリンをヒト血液でインキュベートしたときの血液中メタコリン及びβ-メチルコリン濃度推移  
平均値+標準偏差 (n=3)

### (2) 代謝に

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活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

メタコリンの代謝により生成するメチルコリンは、速やかに腎排泄される<sup>40)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

特になし

## 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

#### 1. 警告

1.1 本剤を使用する際は、呼吸器疾患や喘息の診断・治療に十分な経験のある医師の監督のもとで投与すること。

1.2 重度の気管支収縮及び呼吸機能低下を生じるおそれがあるので、使用に際して以下の点に留意すること。

[11.1.1 参照]

- ・ 急性の呼吸困難に対応するための緊急用の備品及び治療薬を使用可能な状態で準備すること。必要に応じ、検査前に血管確保も検討すること。
- ・ 重度の気管支収縮及び呼吸困難が生じた場合は、直ちに速効型吸入用気管支拡張薬(吸入 $\beta_2$ 刺激薬)の投与を行い、必要に応じ、その他の呼吸困難に対する緊急処置も行うこと。なお、 $\beta$ 遮断薬を使用している患者では、吸入 $\beta_2$ 刺激薬による処置に反応しない可能性があることに留意すること。
- ・ 本剤による検査終了後は、原則として吸入 $\beta_2$ 刺激薬を投与し、速やかに1秒量(FEV<sub>1</sub>)を回復させること。

(解説)

1.1、1.2 本剤の投与により、重度の気管支収縮及び呼吸機能低下を生じるおそれがあるため、使用に際しては十分な経験のある医師の監督のもとで行うこと、また緊急の対応の準備が必要であることから設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

2.2 気流制限が高度の場合(対標準1秒量(%FEV<sub>1</sub>)が50%未満又は1秒量が1L未満)及び明らかな呼吸困難や喘鳴の症状がある患者[重度の気管支収縮を発現する可能性がある。][11.1.1 参照]

2.3 3ヵ月以内に心筋梗塞又は脳梗塞を発症した患者、コントロール不良の高血圧患者、脳動脈瘤又は大動脈瘤がある患者[心血管イベントを誘発する可能性がある。]

2.4 同日に気道過敏性検査を実施した患者[本剤の作用が増強される可能性がある。]

(解説)

2.1 再度過敏症を起こす可能性が高いと考えられるため設定した。

2.2 肺機能の低下した患者では気道過敏性が亢進していると推定され、このような患者の場合、低濃度の本剤吸入でも重度の気管支収縮を発現する可能性があるために設定した。米国胸部学会ガイドライン(以下、ATSガイドライン)<sup>3)</sup>では気道過敏性検査において高度の気流制限(%FEV<sub>1</sub>が<50%あるいはFEV<sub>1</sub>が<1.0L)のある患者は禁忌とされている。

2.3 心血管イベントを誘発する可能性があるため設定した。ATSガイドライン<sup>3)</sup>では、気道過敏性検査において最近3ヵ月以内に心筋梗塞及び脳梗塞を発症した患者、コントロール不良の高血圧患者、大動脈瘤のある患者が禁忌とされている。

2.4 気道過敏性が亢進し、本剤の作用が増強される可能性があるため設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

V.2 効能又は効果に関連する注意 の項参照

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V.4 用法及び用量に関連する注意 の項参照

## 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 甲状腺機能亢進症の患者

心血管系に作用して不整脈を起こすおそれがある。

##### 9.1.2 徐脈を伴う心血管系疾患のある患者

心拍数、心拍出量の減少により、症状が悪化するおそれがある。

##### 9.1.3 消化性潰瘍疾患のある患者

消化管運動の促進及び胃酸分泌作用により、症状が悪化するおそれがある。

##### 9.1.4 アジソン病の患者

副腎皮質機能低下による症状が悪化するおそれがある。

##### 9.1.5 消化管又は尿路閉塞のある患者

消化管又は排尿筋を収縮、緊張させ、閉塞状態が悪化するおそれがある。

##### 9.1.6 てんかんの患者

痙攣を起こし、症状が悪化するおそれがある。

##### 9.1.7 パーキンソニズムの患者

ドパミン作動性神経系とコリン作動性神経系に不均衡を生じ、症状が悪化するおそれがある。

##### 9.1.8 迷走神経亢進状態の患者

症状が悪化するおそれがある。

##### 9.1.9 コリンエステラーゼ阻害薬を常用する重症筋無力症患者

症状が悪化するおそれがある。[10.2 参照]

##### 9.1.10 気流制限が中等度の場合(対標準 1 秒量(%FEV<sub>1</sub>)が 70%未満又は 1 秒量が 1.5L 未満)の患者

重度の気管支収縮を発現する可能性がある。[11.1.1 参照]

〈解説〉

9.1.1～9.1.9 本剤のコリン作動性作用により有害な影響を受ける可能性があるため設定した。

9.1.10 肺機能の低下した患者では気道過敏性が亢進していると推定され、中等度の気流制限を有する患者の場合、低濃度の本剤吸入でも重度の気管支収縮を発現する可能性があるため設定した。重度の気管支収縮の危険性を避けるために、ATS ガイドライン<sup>3)</sup>では、気道過敏性検査において中等度の気流制限(%FEV<sub>1</sub>が<60%あるいは FEV<sub>1</sub>が<1.5L)のある患者は相対的禁忌とされていること、喘息予防・管理ガイドライン 2015<sup>4)</sup>では気道過敏性の測定は、%FEV<sub>1</sub>70%以上が望ましいとされている。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない



## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断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。

〈解説〉

本剤は生殖発生毒性試験を実施しておらず、胎児への影響に関する情報がないため設定した。

〈参考〉 XII.2 海外における臨床支援情報 の項参照

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

〈解説〉

本剤は生殖発生毒性試験を実施しておらず、乳汁移行性及び哺乳児への影響に関する情報がないため設定した。

〈参考〉 XII.2 海外における臨床支援情報 の項参照

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

国内第Ⅲ相臨床試験の選択基準は「6歳以上」であり、6歳未満の患者には使用経験がないため設定した。

〈参考〉 XII.2 海外における臨床支援情報 の項参照

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に呼吸機能が低下している。

〈解説〉

加齢に伴って肺機能が低下するため、高齢者では気道過敏性が亢進していることが推定されることから設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
$\beta$ 遮断薬 ビソプロロール アテノロール メトプロロール等 [11.1.1参照]	本剤による気管支収縮が増強又は持続する可能性がある。	双方の気管支平滑筋収縮作用が増強されるおそれがある。
コリン作動薬 アセチルコリン塩化物等 コリンエステラーゼ阻害薬 ネオスチグミン臭化物等 [9.1.9参照]	本剤のコリン作動性作用に基づく副作用を増強させるおそれがある。	双方のコリン作動性作用が増強されるおそれがある。
$\beta_2$ 刺激薬、抗コリン薬及びテオフィリンなどの抗喘息薬及び抗アレルギー薬、パパバリンを含む製剤、カフェインを含む飲食物	本剤による検査において、正確な検査結果が得られない可能性がある。	気管支拡張作用があり、本剤の作用と拮抗するおそれがある。
吸入ステロイド薬 フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド フルチカゾンフランカルボン酸エステル等		抗炎症作用があり、検査結果に影響するおそれがある。

〈解説〉

・β遮断薬

双方が気管支平滑筋収縮作用を有するため、併用により気管支収縮が増強又は持続する可能性があるため設定した。

・コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬

双方がコリン作動性作用を有するため、併用によりコリン作動性作用に基づく副作用を増強させるおそれがあるため設定した。

・β<sub>2</sub>刺激薬、抗コリン薬及びテオフィリンなどの抗喘息薬及び抗アレルギー薬、パパベリンを含む製剤、カフェインを含む飲食物

β<sub>2</sub>刺激薬等の気管支拡張作用により、本剤による気道反応性を減弱させるおそれがあるため設定した。

・吸入ステロイド薬

吸入ステロイド薬の抗炎症作用により、本剤による気道反応性を減弱させるおそれがあるため設定した。

〈参考〉 併用医薬品、食品の休薬期間

以下の医薬品又は食品を使用中の患者では、本剤による気道反応性が減弱するおそれがある。このため、検査の前に薬剤又は食品中の成分の作用持続時間を考慮し一定期間使用を控える必要があることが報告されている<sup>2,3)</sup>。以下に示すような休薬期間を考慮すること。

なお、経口あるいは吸入ステロイド剤は、抗炎症作用により本剤による気道反応性を減弱させるおそれがあるが、問診により休薬の可否を判断すること。

American Thoracic Society (ATS). Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999 <sup>3)</sup> より	
因子	休薬期間
<b>医薬品</b>	
短時間作用型吸入気管支拡張薬: イソプロテレンール、イソエタリン*、メタプロテレンール (オルシプレナリン)*、アルブテロール(サルブタモール)、テルブタリン**	8時間
中間作用型気管支拡張薬: イプラトロピウム	24時間
長時間作用型吸入気管支拡張薬: サルメテロール、ホルモテロール、チオトロピウム	48時間 (チオトロピウムは1週間)
<b>経口気管支拡張薬</b>	
液体テオフィリン薬	12時間
中間作用型テオフィリン薬	24時間
長時間作用型テオフィリン薬	48時間
標準 β <sub>2</sub> -刺激薬(錠剤)	12時間
長時間作用型 β <sub>2</sub> -刺激薬(錠剤)	24時間
クロモグリク酸ナトリウム	8時間
ネドクロミル*	48時間
ヒドロキシジン、セチリジン	3日
ロイコトリエン調節剤	24時間
<b>食品</b>	
コーヒー、紅茶、コーラ、チョコレート等(カフェイン含有食品)	検査日

\* :国内未承認または販売中止

\*\* :吸入薬は国内未承認

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

## (1) 重大な副作用と初期症状

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 呼吸困難(頻度不明)

重度の気管支収縮及び呼吸困難があらわれた場合は、直ちに速効型吸入用気管支拡張薬(吸入 $\beta_2$ 刺激薬)を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.2、2.2、9.1.10、10.2参照]

〈解説〉

11.1.1 本剤の国内第Ⅲ相臨床試験で認められた呼吸困難はいずれも軽度の事象であった。しかし、海外で重度の呼吸困難の報告があること、及び本剤が過度に作用し、重度の気管支収縮及び呼吸困難が発現する可能性があることから設定した。なお、国内第Ⅲ相臨床試験では重度の呼吸困難が認められていないことから頻度不明とした。

## (2) その他の副作用

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満
呼吸器	咳嗽(12.5%)	喘鳴、酸素飽和度低下、呼吸音異常、息詰まり感

〈解説〉

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験成績に基づき記載した。

### ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧(承認時)

対象症例数	40
副作用発現症例数	8(20.0%)

副作用の種類	発現例数(%)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	7(17.5)
咳嗽	5(12.5)
呼吸困難	2(5.0)
喘鳴	1(2.5)
息詰まり感	1(2.5)

副作用の種類	発現例数(%)
【臨床検査】	2(5.0)
酸素飽和度低下	1(2.5)
呼吸音異常	1(2.5)

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver.17.0)の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)で集計した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 徴候・症状

経口投与又は注射投与の場合、心停止及び意識消失を伴うおそれがある。

#### 13.2 処置

重篤な中毒反応については、アトロピン硫酸塩0.5~1mgを筋肉内又は静脈内投与する。

〈解説〉

経口投与又は注射投与の場合、本剤の過量投与により失神反応が生じ、心停止及び意識消失を伴うおそれがあるため設定した。なお、アトロピン硫酸塩は、メタコリンに対して競合的拮抗作用(抗コリン作用)をあらわすことから処

置として設定した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を取扱う場合、本剤に暴露しないよう注意すること。

14.1.2 本剤は用時調製し、速やかに使用すること。

14.1.3 本剤の溶解には消毒又は滅菌された機器を用い、希釈操作は清潔な環境で行うこと。

#### 14.2 検査後の注意

残液は適切な方法で廃棄すること。

#### 14.3 診断上の注意

喫煙者の慢性閉塞性肺疾患又はその他の病態生理学的原因により、1秒率 (FEV<sub>1</sub>%) が70%未満の慢性の気流制限がある場合、気道過敏性検査で陽性となる可能性がある。また、喘息症状のないアレルギー性鼻炎を有する患者又は将来喘息症状を発症し得る被験者でも陽性となる可能性がある。

〈解説〉

14.1.1 本剤は強力な気管支収縮薬であり、誤って本剤を吸入した場合、重度の気管支収縮及び呼吸機能低下を生じる恐れがあるため。

14.1.2 本剤は無菌製剤でないことから設定した。

14.1.3 本剤の溶解、希釈操作時の汚染を防ぐため設定した。

14.2 本剤は強力な気管支収縮薬であるため、残液の飛散により気管支収縮が生じるおそれがあり、適切な方法で廃棄する必要があるため設定した。

14.3 肺機能の低下した患者では気道過敏性が亢進していると推定され、気流制限を有する患者 (慢性閉塞性肺疾患等) の場合、喘息でなくとも検査結果が陽性となる可能性がある。またアレルギー性鼻炎や将来喘息症状を発症し得る患者でも陽性となる可能性があるため設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 心血管系への影響

メタコリンを静脈内投与した場合、ウサギでは0.12及び0.2mg/body、イヌでは0.25～2 mg/bodyで心房細動及び房室ブロックがみられた<sup>42)</sup>。また、ラットでは2～9µg/bodyの静脈内投与により心拍数が減少した<sup>43)</sup>。一方、吸入した場合にはイヌでは5mg/mL投与によって心拍数の減少及び血圧低下がみられた<sup>44)</sup>。カニクイザルへ20mg/mLを1回/日、7日間吸入させた場合、心電図に異常を認めなかった<sup>33)</sup>。なお、ラットにおける心拍数の減少はアトロピンによって抑制されたため、メタコリンのコリン作用による変化と推測された<sup>43)</sup>。

##### 2) 呼吸器系への影響 <sup>16,29,33,44～48)</sup>

メタコリンを吸入した場合に肺抵抗の増加(イヌ:0.075mg/mL以上、カニクイザル:20mg/mL)、動肺コンプライアンスの減少(イヌ:0.075mg/mL以上、カニクイザル:20mg/mL)、1回換気量の減少(イヌ:4mg/mL以上、カニクイザル:20mg/mL)、呼吸数の増加(イヌ:0.2mg/mL以上、カニクイザル:20mg/mL)、動脈血 O<sub>2</sub> 分圧の減少(イヌ:1mg/mL以上)、動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧の増加(イヌ:5mg/mL)、分時換気量の増加(イヌ:0.2mg/mL以上)、呼吸インピーダンスの増加(カニクイザル:5mg/mL以上)、呼吸困難(モルモット:0.1mg/mL、カニクイザル:20mg/mL)が観察された。

#### (3) その他の薬理試験

吸入以外の投与経路におけるメタコリンの作用

ラットにメタコリンを2、3及び4.5µg/bodyの投与量で2分間隔で漸増静脈内投与し、気管内圧及び心拍数を測定した<sup>43)</sup>。メタコリンは、2µg/bodyの投与よりラットの気管内圧を一過性に上昇させ、投与量に依存して作用が増大した。さらに24%の心拍数減少が認められた。20分間のインターバルの後、同様に4、6及び9µg/bodyを投与した結果、投与量に依存した気管内圧上昇に加え、40%の心拍数減少が認められた。これらの作用の作用時間はいずれも短く、投与後5分以内で消失した。また、いずれの作用もアトロピン1mg/kgの静脈内投与で阻害された。

卵白アルブミン(OVA)感作モルモットにメタコリンを2～16µg/kgの投与量で静脈内投与し、肺機能に対する作用を検討した<sup>49)</sup>。メタコリンは用量依存的にOVA感作モルモットの肺抵抗を増加させ、動肺コンプライアンスを減少させた。アトロピンの前投与は、メタコリンのいずれの作用も阻害した。

麻酔下でウサギにメタコリンを0.05～1mg/bodyの用量で静脈内投与した結果、気管支けいれんを伴って機能的残気量が増加し、動肺コンプライアンスは減少した<sup>50)</sup>。動肺コンプライアンスの減少は、気管支収縮の重症度と相関関係にあった。呼吸頻度に変化は認められなかった。

イヌにメタコリンを0.14mg/kgの用量で皮下投与した結果、気管支分泌物が10分以内に最大で3倍以上増加した<sup>51)</sup>。その作用は一過性で、50分後にはベースラインに戻った。総タンパク量も増加し、ムチン量はコントロールの170%まで増加した。また、アトロピンの前投与は、気管支分泌物に対するメタコリンの作用を阻害した。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>33,52~55)</sup>

動物種	投与方法	概略の致死量
マウス	経口	LD <sub>50</sub> : 1100mg/kg
	静脈内	LD <sub>50</sub> : 15mg/kg
	皮下	LD <sub>50</sub> : 90mg/kg 最小致死量: 50~75mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub> : 750mg/kg
	静脈内	LD <sub>50</sub> : 20mg/kg
	皮下	LD <sub>50</sub> : 75mg/kg
ウサギ	皮下	最小致死量: 20mg/kg
ネコ	皮下	最小致死量: 20mg/kg
モルモット	吸入 (24mg/mL, 15分間)	ほぼ全例死亡
カニクイザル	吸入 (20mg/mL, 2分間)	死亡なし

### (2) 反復投与毒性試験<sup>33,56,57)</sup>

動物種	投与期間	投与経路	投与量	主な所見
イヌ	2~194日間	皮下	10~50 (mg/日)	切迫屠殺又は死亡 (29例中25例)、浅速呼吸、流涎、流涙、吐気、嘔吐、排尿、排便、胃・十二指腸の血管拡張・粘膜内出血・粘膜壊死・急性炎症細胞浸潤・びらん・潰瘍、結腸の充血・粘膜内出血・粘膜壊死・急性炎症細胞浸潤
	2~74日間	筋肉内	10~125 (mg/日)	切迫屠殺又は死亡 (19例全例)、浅速呼吸、流涎、流涙、吐気、嘔吐、排尿、排便、胃・十二指腸の血管拡張・粘膜内出血・粘膜壊死・急性炎症細胞浸潤・びらん、結腸の充血・粘膜内出血・粘膜壊死・急性炎症細胞浸潤・潰瘍
カニクイザル	7日間	吸入	0.02、0.08、0.4 (mg/kg/日)	0.02 (mg/kg/日) 以上: 肺抵抗の増加 0.08 (mg/kg/日) 以上: 浅速呼吸、呼吸困難

### (3) 遺伝毒性試験

#### 1) 細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)<sup>58)</sup>

ネズミチフス菌 (TA98及びTA100株) を用いて、19.53~5000 $\mu$ g/プレートの用量で用量設定試験を実施した後、ネズミチフス菌のTA98、TA100、TA1535及びTA1537株、大腸菌のWP2 *uvrA*株を使用し、51.2~5000 $\mu$ g/プレートの用量で、本試験を実施した。用量設定試験はプレート法、本試験はプレート法及びブレインキュベーション法により実施した。

試験の結果、代謝活性化の有無に関わらず、いずれの条件下でも復帰変異コロニー数の増加は認められず、陰性と判定した。

#### 2) ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)<sup>59)</sup>

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いて、7.81~500 $\mu$ g/mL の濃度で実施した細胞増殖抑制試験では、細胞の増殖抑制及び被験物質の沈殿がみられなかったことから、本試験の短時間処理 (6 時間処理、直接法及び代謝活性化法) 及び連続処理 (24 時間処理、直接法) を 125、250 及び 500 $\mu$ g/mL の濃度で実施した。その結果、代謝活性化の有無に関わらず、いずれの条件下でも染色体異常を有する細胞の増加は認められず、陰性と判定した。

3) ラットを用いた小核試験 (*in vivo*)<sup>60)</sup>

雄性 SD ラットに、2.5、5 及び 10mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、2 日間静脈内投与し、最終投与後 24 時間に骨髄を採取、骨髄塗抹標本を作製し、小核誘発作用の有無を検討した。その結果、いずれの用量においても小核誘発作用は認められず、陰性と判定した。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

カニクイザルを用いた局所刺激性試験 (*in vivo*)<sup>33)</sup>

メタコリン吸入時の局所刺激性は吸入経路でのカニクイザル反復投与毒性試験 (カニクイザルの雌雄に 20mg/mL 溶液 (用量: 0.02、0.08 及び 0.4mg/kg/日) を 1 日 1 回、7 日間吸入) にて検討され、呼吸器系にメタコリンの刺激性を示唆する所見は認められなかった。

(7) 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

製 剤:劇薬、処方箋医薬品(注意一医師等の処方箋により使用すること)

有効成分:毒薬

### 2. 有効期間

3年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

本剤は、バイアル入り外用剤であることから、誤って注射してしまうリスクを低減させるために、通知(医薬発第935号)に基づきバイアルラベルには「禁注射」を記載し、注射筒貼付用の「禁注射シール」を添付している。

### 5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド : なし

・くすりのしおり : あり

### 6. 同一成分・同効薬

一物二名称の製品:プロボコリン吸入粉末溶解用 100mg

### 7. 国際誕生年月日

1986年10月31日(米国)

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

承認年月日:2016年1月22日

承認番号:22800AMX00027000

薬価基準収載年月日:2016年4月20日

販売開始年月日:2016年5月10日

### 9. 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



## 10. 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

## 11. 再審査期間

8年:2016年1月22日～2024年1月21日

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
7290708G1033	7290708G1033	124719001	622471901

## 14. 保険給付上の注意

設定されていない

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Brown JH, et al.: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed. 1996:141-160 [64945]
- 2) 日本呼吸器学会 肺生理専門委員会 編:臨床呼吸機能検査 第7版,メディカルレビュー社. 2008;181-187 [64940]
- 3) Crapo RO, et al.: Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161:309-329 [64941]
- 4) Ishii M, et al: Annals of Allergy. 1989;62(3):223-228 [65054]
- 5) 石井宗彦 他:臨床検査. 1982;26(10):1130-1136 [65055]
- 6) 大熊昭晴 他:日大医誌. 1986;45(10):823-829 [65056]
- 7) Hegewald MJ, et al: Murray & Nadel's Textbook of respiratory medicine, 5th ed. 2010;522-553 [65027]
- 8) Juniper EF, et al: Thorax. 1978;33(6):705-710 [65101]
- 9) Beckett WS, et al: Am Rev Respir Dis. 1988;137(6):1499-1501 [65057]
- 10) Stevens WH, et al: J Appl Physiol. 1990;69(3):875-879 [65058]
- 11) 相良博典 他:アレルギー. 2016;65(1):32-40 [65094]
- 12) 社内資料:成人の喘息診断におけるプロボコリン吸入試験(海外第Ⅲ相試験)(2016年1月22日承認、CTD2.7.6.1) [64981]
- 13) 社内資料:小児の喘息診断におけるプロボコリン吸入試験(海外第Ⅲ相試験)(2016年1月22日承認、CTD2.7.6.3) [65067]
- 14) Jones TR, et al: Can J Physiol Pharmacol. 1982;60(5):638-643 [64946]
- 15) Shelhamer JH, et al: J Clin Invest. 1980;66(6):1400-1408 [64947]
- 16) Hirshman CA, et al: J Appl Physiol. 1981;51(6):1423-1427 [64985]
- 17) 石原俊晴 他:アレルギー. 1982;31(9):970-976 [64986]
- 18) Riley JP, et al: Clin Sci. 2013;125(11):533-542 [64987]
- 19) Cheng JB, et al: Life Sciences. 1982;30(24):2079-2086 [64988]
- 20) Burns JW, et al: Br J Pharmacol. 1978;64(1):71-74 [64989]
- 21) Diamond L, et al: J Pharmacol Exp Therap. 1981;216(1):1-5 [64990]
- 22) Farmer JB, et al: Br J Pharmacol. 52(4):559-565 [64991]
- 23) Rinard GA, et al: Proc Natl Acad Sci. 1979;76(3):1472-1476 [64992]
- 24) Sakanashi M, et al: Arch Int Pharmacodyn. 1982;259(1):134-143 [64993]
- 25) Sollmann T, et al: J Pharmacol Exp Therap. 1937;61(3):272-285 [64994]
- 26) Duckles SP, et al: J Pharmacol Exp Therap. 1974;190(3):472-481 [64995]
- 27) Boat TF, et al: Chest. 1975;67(2 Suppl.):32S-34S [64996]
- 28) Boat TF, et al: Pediatr Res. 1977;11:977-980 [64997]
- 29) Hirshman CA, et al: J Appl Physiol. 1980;49(6):953-957 [64998]
- 30) Hirshman CA, et al: Anesthesiol. 1982;56(2):107-111 [64999]
- 31) Brugman TM, et al: Am Rev Respir Dis. 1983;127(1):14-17 [65000]
- 32) Stephan WC, et al: J Allergy Clin Immunol. 1980;65(2):105-109 [65001]
- 33) Binns R, et al: Toxicology. 1975;4(1):117-132 [65002]
- 34) Kelly S, et al: Bull Europ Physiopath Resp. 1982;18(2):229-237 [65003]
- 35) Wanner A, et al: J Appl Physiol. 1978;44(3):479-482 [65004]
- 36) King M, et al: J Appl Physiol. 1979;47(1):26-31 [65005]
- 37) 社内資料:ラット単回静脈内投与後の血中濃度(2016年1月22日承認、CTD2.6.4.3) [64982]
- 38) 社内資料:ヒト血液における *in vitro* 代謝試験①(2016年1月22日承認、CTD2.6.4.5) [64983]
- 39) 社内資料:ヒト血液における *in vitro* 代謝試験②(2016年1月22日承認、CTD2.6.4.5) [64943]

- 40) Roef M, et al: Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38(3):526-530 [64984]
- 41) 日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会監修:喘息予防・管理ガイドライン(協和企画) 2015;56-79 [65028]
- 42) Iglauer A, et al: Am Heart J. 1941;22(1):47-55 [65010]
- 43) Salonen RO, et al: Acta Pharmacol Toxicol. 1981;48(3):193-198 [65006]
- 44) Rubinfeld AR, et al: Am Rev Respir Dis. 1978;118(3):525-536 [65011]
- 45) Mue S, et al: J Allergy Clin Immunol. 1980;65(5):338-345 [65012]
- 46) Deal EC, et al: Am Rev Respir Dis. 1983;127(3):310-315 [65013]
- 47) Nakazawa H, et al: Ann Allergy. 1976;36(2):77-85 [65014]
- 48) Savoy J, et al: J Appl Physiol. 1982;53(2):355-360 [65015]
- 49) Andersson P, et al: Br J Pharmacol. 1981;74(3):601-609 [65007]
- 50) Anthonisen NR, et al: J Appl Physiol. 1963;18(3):539-543 [65008]
- 51) Reasor MJ, et al: J Appl Physiol. 1978;45(2):190-194 [65009]
- 52) Molitor H, et al: J Pharmacol Exp Therap. 1936;58(3):337-360 [65016]
- 53) Simonart A, et al: J Pharmacol Exp Therap. 1932;46(2):157-193 [65017]
- 54) Fellows EJ, et al: J Pharmacol Exp Therap. 1940;68(2):231-246 [65018]
- 55) Hamburger WE, et al: J Pharmacol Exp Therap. 1948;94(4):367-371 [65019]
- 56) Wener J, et al: Gastroenterol. 1948;11(6):904-922 [65020]
- 57) Wener J, et al: Gastroenterol. 1949;12(4):637-647 [65021]
- 58) 社内資料:細菌を用いた復帰突然変異試験(2016年1月22日承認、CTD2.6.6.4) [65022]
- 59) 社内資料:ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験(2016年1月22日承認、CTD2.6.6.4) [65023]
- 60) 社内資料:ラットを用いた小核試験(2016年1月22日承認、CTD2.6.6.4) [65024]

## 2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない(発売していない)

海外では、Methapharm Inc.により、Provocholine®の製品名で発売されている。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

〔効能・効果〕 気道過敏性検査

〔用法・用量〕 メタコリン塩化物 100mg(1 バイアル)に日局生理食塩液を加え溶解及び希釈し、通常 0.039～25 mg/mL の範囲の適切な希釈系列の希釈液を調製する。成人及び小児ともに、調製した希釈系列を低濃度よりネブライザーを用いて吸入し、気道過敏性検査を実施する。

外国での発売状況(2022年6月現在)

国名	米国
製品名	Provocholine® powder for inhalation solution、Provocholine® solution for inhalation Kit
会社名	Methapharm Inc.
承認年月	1986年10月(吸入液剤は2022年3月より発売)
剤形	吸入液剤(粉末、溶液)
含量	粉末:100mg 溶液:0mg/3mL、0.1875mg/3mL、0.75mg/3mL、3mg/3mL、12mg/3mL、48mg/3mL
効能・効果	Provocholine®(メタコリン塩化物 原末吸入用)は、臨床的に明らかな喘息症状のない患者における気管支気道過敏性の診断目的に用いられる。
用法・用量 (抜粋)	負荷試験はProvocholine®の希釈系列を低濃度から順番に投与して行われる。それぞれの濃度の薬液を呼吸に同調して断続的に0.6秒間隔で噴霧させる機器(dosimeter)で、被験者に5回ずつ吸入させる。各濃度を5回吸入する各吸入時は、機能残気量(FRC)から吸入を始め、ゆっくりと完全に薬剤を吸入する。FEV <sub>1</sub> は吸入後5分以内に計測する。ベースラインから20%以上FEV <sub>1</sub> が低下した時(陽性反応)、又は188.88総累積単位が投与されてもFEV <sub>1</sub> の低下率が14%以内の時(陰性反応)、検査を終了する。ベースラインと比較して、FEV <sub>1</sub> の低下が15～19%の時には、同濃度で継続投与するか、あるいは総累積単位が188.88を超えなければ、それより高い濃度を用いてもよい。
国名	カナダ
製品名	Provocholine®, Provocholine® inhalation solution
会社名	Methapharm Inc.
承認年月	1999年10月(100mg)、2002年9月(160mg、320mg)、2001年6月(1280mg)、2006年11月(1600mg)、2021年11月(溶液)
剤形	吸入液剤(粉末、溶液)
含量	粉末:100mg、160mg、320mg、1280mg、1600mg 溶液:0mg/mL、0.0625mg/mL、0.25mg/mL、1mg/mL、4mg/mL、16mg/mL
効能・効果	喘息(気道過敏性亢進)の診断
用法・用量 (抜粋)	推奨用量及び用量調節 Provocholine®粉末(メタコリン塩化物原末USP)を使った負荷試験では、成人及び小児(5歳以上)に対し、2倍または4倍濃度のいずれかの噴霧化させたメタコリン塩化物溶液を使って濃度を上げて暴露させる。 Provocholine®吸入溶液を使った負荷試験では、成人及び小児(5歳以上)に対し、4倍濃度の噴霧化させたメタコリン塩化物溶液を使って濃度を上げて暴露させる。

その他、以下の各国において承認されている。

国名	製品名	会社名(販売会社名)	承認年月	剤形	含量
台湾	Provocholine®	Methapharm Inc. (友華生技医薬有限公司)	2004年5月 2004年5月	吸入液剤	100mg 1280mg
イスラエル	Provocholine®	Methapharm Inc. (Biotis Ltd.)	2006年5月	吸入液剤	100mg
スペイン	Provocholine®	Diater Laboratorios, S.A.	2007年9月	吸入液剤	100mg

イラン	Provocholine®	Methapharm Inc.	2009年6月	吸入液剤	100mg
韓国	Provocholine®	Methapharm Inc. (Auskor-Medichem Co Ltd.)	2014年9月 2014年9月	吸入液剤	100mg 1600mg

## 2. 海外における臨床支援情報

### ・妊娠に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断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。

##### 9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

#### 米国の添付文書 (2022 年 7 月)

#### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

##### 8.1 Pregnancy

###### Risk Summary

The available data from published literature on Provocholine use in pregnant women are insufficient to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Animal reproduction studies evaluating effects of methacholine chloride on embryofetal development have not been conducted. Diagnosis of bronchial airway hyperreactivity with bronchoprovocation challenge is not recommended for pregnant women because of the potential for hypoxia in the fetus. If bronchial airway hyperreactivity is suspected, consider trial of empiric treatment.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the United States general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

##### 8.2 Lactation

###### Risk Summary

There are no available data on the presence of methacholine chloride in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effect on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Provocholine and any potential adverse effects on the breastfed infant from Provocholine or from the underlying maternal condition.

#### オーストラリア分類

該当資料なし

### ・小児等に関する記載

本邦の添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書およびカナダの添付文書とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 米国の添付文書 (2022 年 7 月)

#### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

##### 8.4 Pediatric Use

Provocholine is used in a methacholine challenge test for the diagnosis of bronchial airway hyperreactivity in pediatric patients 5 years of age and older who do not have clinically apparent asthma. The safety and effectiveness of Provocholine have not been established in pediatric patients below the age of 5 years.

カナダの添付文書（2022年10月）

7.1 Special Populations

7.1.3 Pediatrics

The safety and efficacy of methacholine challenge tests with Provocholine have not been established in children below the age of 5 years.

### XⅢ. 備考

#### 1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

#### 2. その他の関連資料

該当資料なし