審議結果報告書

平成 27 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局審査管理課

［販　売　名］　①プロボコリン吸入粉末溶解用100 mg、②ケンブラン吸入粉末溶解用100 mg
［一　般　名］　メタコリン塩化物
［申 請 者 名］　①株式会社三和化学研究所、②参天製薬株式会社
［申 請 年 月 日］　平成 27 年３月 23 日

［審 議 結 果］
平成 27 年 11 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は８年、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

［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。

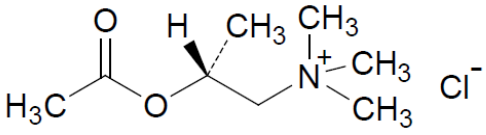
審査報告書

平成 27 年 11 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　①プロボコリン吸入粉末溶解用 100 mg、②ケンブラン吸入粉末溶解用 100 mg
［一　般　名］　メタコリン塩化物
［申 請 者 名］　①株式会社三和化学研究所、②参天製薬株式会社
［申請年月日］　平成 27 年 3 月 23 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にメタコリン塩化物 100 mg を含有し、用時溶解して用いる吸入剤
［化 学 構 造］
構造式：



及び鏡像異性体

分子式：　$C_8H_{18}ClNO_2$
分子量：　195.69
化学名：
（日本名）　塩化(2*RS*)-2-アセトキシ-*N*,*N*,*N*-トリメチルプロピルアミニウム
（英名）　(2*RS*)-2-Acetoxy-*N*,*N*,*N*-trimethylpropylaminium chloride
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第二部

審査結果

平成 27 年 11 月 13 日

［販　売　名］　①プロボコリン吸入粉末溶解用 100 mg、②ケンブラン吸入粉末溶解用 100 mg
［一　般　名］　メタコリン塩化物
［申 請 者 名］　①株式会社三和化学研究所、②参天製薬株式会社
［申請年月日］　平成 27 年 3 月 23 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、本剤の気道過敏性検査における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、呼吸困難等の本剤による過度の気管支収縮に関連した副作用の発現状況や小児における安全性に関しては、製造販売後調査等において検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　気道過敏性検査
［用法・用量］　メタコリン塩化物 100 mg（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。

［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。

審査報告（1）

平成 27 年 9 月 17 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	①プロボコリン原末吸入液用 100 mg、②ケンブラン原末吸入液用 100 mg （①プロボコリン吸入粉末溶解用 100 mg、②ケンブラン吸入粉末溶解用 100 mg に変更予定）
［一　般　名］	メタコリン塩化物
［申 請 者 名］	①株式会社三和化学研究所、②参天製薬株式会社
［申請年月日］	平成 27 年 3 月 23 日
［剤形・含量］	1 バイアル中にメタコリン塩化物 100 mg を含有し、用時溶解して用いる吸入剤
［申請時効能・効果］	気道過敏性検査
［申請時用法・用量］	メタコリン塩化物 100 mg（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。

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

メタコリン塩化物（以下、「本薬」）は、1911 年に Taveau 及び Hunt により創製されたとされるコリン作動薬であり（Brown JH and Taylor P, Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th ed.* 141-60, 1996）、近年では主に気道過敏性検査（Methacholine Challenge Test：MCT）に用いられてきた。気道過敏性検査は、気道収縮物質を吸入投与することにより、喘息の呼吸生理学的特徴の一つである気道過敏性の有無及び程度を客観的に評価する検査である（「喘息予防・管理ガイドライン 2012」作成委員, 1 喘息の管理目標, 定義, 病型, 診断, 重症度. *喘息予防・管理ガイドライン 2012* 1-16, 協和企画, 2012）。当初、本薬は国内外で医療用医薬品としては承認されていなかったため、研究用試薬を調製して検査が行われていたが、Hoffmann-La Roche Inc.が 1986 年に米国で本薬 100 mg を含有する吸入液調製用粉末製剤の承認を取得して以来、2015 年 9 月現在、世界 7 ヵ国で承認されている。本邦においても、1970 年代より本薬を用いた気道過敏性検査が研究用試薬を用いて行われている。このような状況から、日本アレルギー学会より本薬の吸入液調製用粉末製剤の開発要望が「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出され、気管支喘息の診断薬として、厚生労働省により本薬の吸入液調製用粉末製剤の開発企業が募集された（平成 24 年 4 月 6 日付　医政研発 0406 第 2 号及び薬食審査発 0406 第 2 号）。株式会社三和化学研究所及び参天製薬株式会社は、[redacted] 年 [redacted] 月に上記開発企業の募集に応じ、[redacted] 年 [redacted] 月に両社で国内での共同開発契約を締結し、プロボコリン原末吸入液用 100 mg 及びケンブラン原末吸入液用 100 mg（以下、本剤」）の共同開発に着手した。今般、第Ⅲ相試験等に基づき、本剤の製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

（1）原薬

1）特性

原薬は白色の結晶性粉末であり、性状、融点、溶解性、結晶多形、光学活性、吸湿性について検討されている。原薬は、2 種の光学異性体の等量混合物である。

原薬の化学構造は、精密質量分析、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトルにより確認されている。

2）製造方法

原薬は、[redacted]及び[redacted]を出発物質として[redacted]工程により合成される。第[redacted]工程が重要工程とされている。

3）原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験［IR、定性反応（塩化物）］、融点、純度試験［重金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））］、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

4）原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1：原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	25℃	60%RH	[redacted]	60 ヵ月
加速試験		40℃	75%RH	[redacted]	6 ヵ月

原薬の有効期間は、原薬の安定性試験の結果に基づき、[redacted]に入れ、さらに[redacted]に入れて室温保存するとき[redacted]ヵ月と設定された。

（2）製剤

1）製剤及び処方並びに製剤設計

製剤には、1 バイアル中に原薬 100 mg が吸入剤の溶解用粉末として充填されている。

2）製造方法

製剤は、受入試験、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び包装工程により製造される。[redacted]工程が重要工程とされ、[redacted]及び[redacted]工程に工程管理及び工程管理値が設定されている。

3）製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（IR）、純度試験［類縁物質（HPLC）］、乾燥減量、製剤均一性（質量偏差試験）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4）製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2：製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール 3 ロット	25℃	60%RH	褐色ガラスバイアル+ ブロモブチルゴム製 ライナー付金属キャップ	36 ヵ月
加速試験	パイロットスケール 3 ロット	40℃	75%RH		6 ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、褐色ガラスバイアル及びブロモブチルゴム製ライナー付金属キャップで室温保存するとき 36 ヵ月と設定された。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び照会事項に対する回答を検討した結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。主な審査上の論点は以下のとおりである。

原薬の光安定性について

機構は、原薬の光安定性試験の試験条件の詳細を説明した上で、「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付　薬審第 422 号、以下、「ICH Q1B ガイドライン」）に基づき、原薬の光安定性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。原薬の光安定性試験は実施時期が古く、総照度、総近紫外放射エネルギー等の詳細な試験条件に関する情報はない。しかしながら、[redacted]原薬の光安定性を評価可能と考えた。原薬は[redacted]、無包装状態での曝光は困難であるため、[redacted]、ICH Q1B ガイドラインに基づき実施した。その結果、[redacted]、原薬も光に安定であると判断した。

機構は、製剤が原薬を充填したものであり、原薬及び製剤の光安定性試験結果並びに申請者の説明を踏まえると、原薬は光に安定であると判断することは妥当と考える。

3. 非臨床に関する資料

（ｉ）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

メタコリンの効力を裏付ける薬理作用及び安全性薬理については、すでに多くの成書及び公表論文等で報告されているため、申請者は、試験は実施せずに、既存の情報を用いて説明した（＜審査の概略＞の項参照）。

＜審査の概略＞

(1) 効力を裏付ける薬理作用について

申請者は、メタコリン塩化物（以下、「本薬」）の効力を裏付ける薬理作用について、以下のとおり既存の文献報告から説明している。

In vitro 試験では、ウシ気管平滑筋より作成した細胞膜標本を用いた試験において、メタコリンが、既知のムスカリン受容体リガンドである quinuclidinyl benzilate のムスカリン受容体への結合を濃度依存的に阻害することが示されている（Cheng JB and Townley RG, *Life Sciences* 30: 2079-86, 1982）。また、メタコリンは、ヒト気管平滑筋標本を用いた試験において、気管平滑筋標本の張力を濃度依存的に増加させること、及びヒト気管組織標本を用いた試験において、気管組織からの粘液糖タンパク質の分泌を増加させることが示されている（Jones TR et al., *Can J Physiol Pharmacol* 60: 638-43, 1982、Shelhamer JH et al., *J Clin Invest* 66: 1400-8, 1980）。

In vivo 試験では、イヌを用いた試験において、メタコリンの吸入投与により気道抵抗が用量依存的に増加し、動肺コンプライアンスが用量依存的に減少することが示されており（Hirshman CA et al., *J Appl Physiol* 51: 1423-7, 1981）、サルを用いた試験においても、メタコリンの吸入投与により気道抵抗が用量依存的に増加することが示されている（石原ら, *アレルギー* 31: 970-6, 1982）。また、ovalbumin（以下、「OVA」）の投与により免疫反応を惹起したモルモット気道過敏性亢進モデルを用いた試験において、メタコリンの吸入投与により気道抵抗が用量依存的に増加し、OVA 非感作群と比較して OVA 感作群で気道抵抗が有意に増加することが示されている（Riley JP et al., *Clin Sci* 125: 533-42, 2013）。

以上の文献報告より、本薬は気管支平滑筋及び気管支腺のムスカリン受容体に作用し、平滑筋の収縮及び気管支からの粘液分泌を増加させることで、気道閉塞を惹起するものと考える。

機構は、以下のように考える。メタコリンを用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験において、メタコリンのムスカリン受容体への結合による気管平滑筋収縮作用及び気道粘液分泌促進作用が確認されていること、及び複数の動物種においてメタコリンの気道抵抗増加作用及び動肺コンプライアンス減少作用が認められ、モルモットの気道過敏性亢進モデルにおいても気道抵抗増加作用が認められていることを踏まえると、気道過敏性検査に寄与する本薬の薬理作用は示されている。

（2）安全性薬理について

申請者は、本薬の安全性薬理について、以下のとおり既存の非臨床及び臨床に関する文献報告から考察している。

非臨床及び臨床において、メタコリンの投与により、心血管系への影響として心房細動、房室ブロック、心係数の減少、心拍数の減少又は増加、血圧低下及び末梢血管抵抗の増加（Salonen RO and Mattila MJ, *Acta Pharmacol Toxicol* 48: 193-8, 1981、Grieco MH and Pierson RN, *J Allergy* 45:195-207, 1970、Iglauer A et al., *Am Heart J* 22: 47-55, 1941、Rubinfeld AR et al., *Am Rev Respir Dis* 118: 525-36, 1978）、呼吸系への影響として気管支平滑筋の収縮及び気管支分泌物の増加に伴う気管抵抗の増大、並びに動肺コンプライアンスの減少等（Hirshman CA et al., *J Appl Physiol* 51: 1423-7, 1981、Hirshman CA et al., *J Appl Physiol* 49: 953-7, 1980、Binns R et al., *Toxicology* 4: 117-32, 1975、他 6 報）が認められている。これらはヒトの生命維持に直結する作用であり、臨床上問題となる可能性があることから、徐脈を伴う心血管系疾患を有する患者を慎重投与とし、重要な基本的注意として呼吸系への影響に対する準備及び緊急対応の方法を添付文書に記載し、注意喚起を行う。なお、中枢神経系への影響に関しては、本薬をマウスに脳室内投与した際に、うつ症状等が認められたことが報告されているが（Haley TJ and Mccormick WG, *Brit J Pharmacol* 12: 12-5, 1957）、投与量や本薬の化学構造を考慮すると、ヒトに臨床用量を投与した際に中枢神経系への作用が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本申請にあたり、本薬の安全性薬理試験は実施されていないが、非臨床及び臨床に関する文献報告において、メタコリンが中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす作用は既に示されており、臨床に関する文献報告において、非臨床では検討されていない新たな懸念は認められていないことから、新たに本薬の安全性薬理試験を実施する必要はないものと判断した。なお、提示されたメタコリンの非臨床及び臨床に関する文献報告からは、本薬の吸入投与により、徐脈や気道閉塞による呼吸困難等の副作用が生じる可能性が懸念されることから、本薬の適正使用のための注意喚起が必要であり、申請者が提示した注意喚起の適切性については、臨床試験の成績も踏まえて検討する必要がある（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（3）安全性について」の項参照）。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

参考資料として、ラットに本薬を静脈内投与した際の血液中メタコリン濃度を測定した試験が提出された。当該試験において、ラット血液中のメタコリン濃度は液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定され、定量下限は 0.45 ng/mL であった。

なお、薬物動態パラメータは平均値で記す。

（1）吸収

ラット単回投与（4.2.2.2-1、参考資料）

雄性ラットに本薬 0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg を単回静脈内投与した（n=3）とき、静脈内投与後の血液中メタコリン濃度は、投与 2 分後には 4.96、18.4 及び 55.6 ng/mL であり、投与 60 分後には 0.707、1.82 及び 9.88 ng/mL であった。0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg 群における消失半減期は 28.9、24.5 及び 33.0 分であり、投与開始から無限大時間までの血液中濃度-時間曲線下面積は 129、393 及び 1710 ng· min/mL であった。なお、全身クリアランス及び定常状態における分布容積について、投与量間で大きな差は認められなかった。

（2）分布

本申請にあたり、試験は実施されていない。

（3）代謝

本申請にあたり、試験は実施されていない。

（4）排泄

本申請にあたり、試験は実施されていない。

＜審査の概略＞

機構は、本薬を吸入投与した際の非臨床薬物動態試験を実施しなかった理由及び妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。一般的に吸入投与された薬物は、気管を含む肺組織に直接到達するとともに、一部は呼気中に排泄され、一部は肺組織から全身循環血液に移行することから（橋田，*虜*

川物理薬科学実験講座 第6 巻：薬物動態学及び薬物速度論 II 3-16, 株式会社廣川書店, 1995、中島, *薬の生体内運命* 87-9, 有限会社ネオメディカル, 2009 等）、メタコリンについても同様であると考える。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（Brown JH and Taylor P, Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, ed. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th ed.* 141-60, 1996）。メタコリンの代謝物であるβ-メチルコリンの ^{18}F-標識体（以下、「^{18}F-メチルコリン」）をヒトに静脈内投与したときの陽電子放出断層撮影（PET）画像から、^{18}F-メチルコリン由来物質は主に肝臓及び腎臓に分布することが報告されている（Roef M and Vogel WV, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38: 526-30, 2011）。また、β-メチルコリンは速やかに腎臓より排泄されることが報告されている（Roef M and Vogel WV, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38: 526-30, 2011）。

本薬を有効成分とする吸入液調製用粉末製剤（以下、「本剤」）の申請用法・用量では、本剤 100 mg を希釈し、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こととしているが、ヒトに本剤 0.039～25 mg/mL を漸増吸入させ、最高濃度（25 mg/mL）を吸入したときのメタコリン最高血液中濃度（以下、「C_{max}」）（個別値の範囲：1.18～5.16 ng/mL）は、*in vitro* でヒト気管平滑筋収縮作用を示したメタコリン濃度 10^{-6}～10^{-4} mol/L（200～20000 ng/mL に相当）の 40 分の 1 未満であることから（「4. 臨床に関する資料（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、本剤の吸入投与後に全身組織・臓器に分布するメタコリン及びメタコリン由来物質の濃度はわずかであると推測しており、安全性に問題はないと考える。

以上のように、吸入投与後の本薬の薬物動態は既存の情報より推測可能であること、及び全身組織・臓器に分布するメタコリン及びメタコリン由来物質の濃度は安全性上問題となるレベルではないと考えたことから、本薬を吸入投与した際の薬物動態に関する非臨床試験の実施は不要と判断した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、吸入投与後の本薬の薬物動態は既存の情報より推測可能であり、本薬を吸入投与した際の非臨床薬物動態試験を実施しなかったことは妥当と考える。ヒトにおける本薬の薬物動態については、「4. 臨床に関する資料（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要」の項で引き続き検討する。

（ⅲ）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本薬の毒性試験として、遺伝毒性試験が実施された。本薬は長年にわたり臨床で使用されており、ヒトでの安全性に関する情報が集積されていることを踏まえ、申請者は、その他の毒性試験については文献情報により評価した。

（1）単回投与毒性試験（Molitor H, *J Pharmacol Exp Therap* 58: 337-60, 1936、Simonart A, *J Pharmacol Exp Therap* 46: 157-93, 1932、Fellows EJ and Livingston AE, *J Pharmacol Exp Therap* 68: 231-46, 1940、Hambourger WE et al., *J Pharmacol Exp Therap* 94: 367-71, 1948、Binns R et al., *Toxicology* 4: 117-32, 1975、参考資料）

本薬をマウスに経口、皮下及び静脈内投与したときの LD_{50} は、1100、90 及び 15 mg/kg（Molitor H, *J Pharmacol Exp Therap* 58: 337-60, 1936）、マウスに皮下投与したときの概略の致死量は 50～75 mg/kg（Simonart A, *J Pharmacol Exp Therap* 46: 157-93, 1932）、ラットに経口、皮下及び静脈内投与したときの

LD_{50}は、それぞれ 750、75 及び 20 mg/kg（Molitor H, *J Pharmacol Exp Therap* 58: 337-60, 1936、Fellows EJ and Livingston AE, *J Pharmacol Exp Therap* 68: 231-46, 1940）、ウサギ及びネコに皮下投与したときの概略の致死量はいずれも 20 mg/kg（Simonart A, *J Pharmacol Exp Therap* 46: 157-93, 1932）であった。また、モルモットに本薬 24 mg/mL を 15 分間吸入投与したときにほぼ全例が死亡し（Hambourger WE et al., *J Pharmacol Exp Therap* 94: 367-71, 1948）、カニクイザルに本薬 20 mg/mL を 2 分間吸入投与したときに死亡はみられなかった（Binns R et al., *Toxicology* 4: 117-32, 1975）。

（2）反復投与毒性試験

以下のように、イヌ皮下及び筋肉内投与毒性試験並びにサル吸入投与毒性試験の文献報告から、本薬の反復投与毒性が評価された。本薬の毒性の主な標的臓器は消化管（イヌ）であり、ムスカリン受容体を介した作用によるものと申請者は判断した。サル 7 日間反復吸入投与時の無毒性量（0.4 mg/kg/日）における本薬の推定C_{max}は、ヒトに臨床最高濃度（25 mg/mL）を吸入投与したときのC_{max}の約 2.5 倍であった。

1）イヌ 2～194 日間反復皮下投与毒性試験（Wener J et al., *Gastroenterol* 11: 904-22, 1948、参考資料）

イヌに、メタコリン 0.6～4.9 mg/kg/日を 2～194 日間皮下投与したとき、ほぼ全例で浅速呼吸、流涎、流涙、吐き気、嘔吐、排便、排尿が認められ、嘔吐物及び便には血液がみられた（n=29）。これらの症状はアトロピン投与により軽減した。29 例中 25 例が安楽死処分されるか又は死亡し、これらの個体において、胃又は十二指腸の潰瘍、びらん又は出血、結腸のびらん、出血又は急性結腸炎が認められた。生存例において、胃又は十二指腸の潰瘍又はびらん、結腸の急性結腸炎が認められた。主な死因は消化器障害と著者らは推定している。本試験において無毒性量は得られなかった。

2）イヌ 2～74 日間反復筋肉内投与毒性試験（Wener J et al., *Gastroenterol* 12: 637-47, 1949、参考資料）

イヌに、メタコリン 2.0～12.9 mg/kg/日を 2～74 日間筋肉内投与したとき、ほぼ全例で浅速呼吸、流涎、流涙、吐き気、嘔吐、排便、排尿が認められ、嘔吐物及び便には血液がみられた（n=19）。これらの症状はアトロピン投与により軽減した。19 例全例が安楽死処分されるか又は死亡し、そのうち 10 例において、胃又は十二指腸のびらん又は出血、結腸の潰瘍、びらん又は急性結腸炎が認められた。主な死因は消化器障害と著者らは推定している。本試験において無毒性量は得られなかった。

3）サル 7 日間反復吸入投与毒性試験（Binns R et al., *Toxicology* 4: 117-32, 1975、参考資料）

雌雄カニクイザルに本薬 0（媒体：生理食塩液）、0.02、0.08 及び 0.4 mg/kg/日を 7 日間吸入投与したとき、0.02 mg/kg 以上の群の雌雄で肺抵抗の増加、0.08 mg/kg 以上の群の雌雄で浅速呼吸及び呼吸困難が認められたが、浅速呼吸及び呼吸困難は投与終了後 5 分以内に回復した。0.08 mg/kg/日群に 8 週間の休薬期間を設定した結果、肺抵抗の変化に回復性が認められた。

申請者は、上記の呼吸器に認められた本薬の影響は、本薬のムスカリン受容体アゴニスト作用によるものと考察している。以上より、申請者は、無毒性量を 0.4 mg/kg と判断した。

（3）遺伝毒性試験（M4.2.3.3.1-1～2、M4.2.3.3.2-1、評価資料）

本薬の遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株）を用いる染色体異常試験及びラット骨髄を用いる小核試験が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった。

（4）生殖発生毒性試験

本申請にあたり、試験は実施されていない。

（5）局所刺激性試験

カニクイザル 7 日間反復吸入投与毒性試験（「（2）反復投与毒性試験 3）サル 7 日間反復吸入投与毒性試験」の項参照）で実施された病理組織学的検査において呼吸系に影響は認められておらず、申請者は、本薬は局所刺激性を示さないと判断した。

＜審査の概略＞

本薬の一般毒性及び生殖発生毒性を提出された文献情報から説明することの妥当性について、申請者は、以下のように説明した。

一般毒性については、イヌ皮下及び筋肉内投与毒性試験では、個体、投与日毎に、脱力及びショック等の臨床症状の発現を指標として設定された忍容量が死亡に至るまで反復投与されており、最小投与量は、ヒトに最高濃度の本薬を吸入投与したときに推定される投与量である 0.037 mg/kg と比較して、それぞれ 16.2 倍及び 54.1 倍であると考えられた。したがって、当該試験における投与量は本薬の毒性を評価する上で十分な用量であり、死亡に至るまでの毒性学的プロファイルが明らかにされているものと考える。また、本薬は気道過敏性検査薬として検査日のみに使用されることから、4 週間を超えるイヌ反復投与毒性試験及びサル 7 日間反復吸入投与毒性試験において認められているムスカリン受容体刺激を介した薬理作用に起因すると考えられる毒性所見が発現する懸念はないものと考える。以上より、本薬を反復投与したときの毒性学的プロファイルは文献情報から引用した毒性試験により明らかにされたと考えており、本薬の一般毒性試験を実施する必要はないと考える。

生殖発生毒性については、本薬と同じムスカリン受容体作動薬であるピロカルピン塩酸塩及びセビメリン塩酸塩水和物のラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、発情休止期の延長が認められ、この変化は、ピロカルピン塩酸塩では中枢神経系に対する薬理作用に起因すると報告されており（Lindström LH and Meyerson BJ, *Psychopharmacologia* 11: 405-13, 1967、Lindström LH, *Eur J Pharmacol* 15: 60-5, 1971、Amado D and Cavalheiro EA, *Epilepsy Res* 32: 266-74, 1998）、セビメリン塩酸塩投与時にも同様の事象が認められたことから、ムスカリン受容体作動薬に共通した作用であり、本薬にも同様の作用がある可能性がある。しかしながら、本薬に遺伝毒性は認められず、また、ヒトに最大臨床濃度（25 mg/mL）の本剤を吸入投与したときの最高血中濃度は、*in vitro* でヒト気管平滑筋収縮作用を示した濃度の 40 分の 1 未満であり、消失半減期は 28.1～175 分であったことから、本薬吸入後に全身曝露を介した作用が現れる可能性は低く、当該変化が本剤の臨床使用にて問題になることはないと考えた。また、ピロカルピン塩酸塩及びセビメリン塩酸塩水和物の生殖発生毒性試験においては、母動物の生殖機能にその他の異常は認められておらず、両化合物を用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験及びピロカルピン塩酸塩を用いたラット胚・胎児発生に関する試験において出生児の出生率の低下及び出生体重の減少が観察されたものの、これらの変化は、親動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少に起因する二次的な影響であるとされた。さらに、ピロカルピン塩酸塩を用いたラット受胎能及び着床ま

での初期胚発生に関する試験において精子運動率のわずかな低値、異常精子率の有意な高値及び受胎率のわずかな低値がみられたが、受胎成績との相関性は認められなかった。本薬の副作用に関する文献では、妊娠期間中にメタコリンを吸入した女性において妊娠期間中の性ホルモンは順調に増加し、産まれた新生児にも異常はみられなかったと報告されている（Juniper EF et al., *Am Rev Respir Dis* 140: 924-31, 1989）。以上より、本薬が生殖発生に影響する可能性は低いと考えており、本薬の生殖発生毒性試験を実施する必要はないと考える。

機構は、提出された文献情報及び申請者の説明を踏まえると、本薬の毒性は既存の情報から評価可能であり、新たな毒性試験を実施する意義は低いと判断した。また、当該情報から、ヒトに臨床最大用量を投与したときに、現時点で予期されない重篤な副作用が発現する可能性は低いと判断した。

4. 臨床に関する資料

（ⅰ）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

ヒト血液中のメタコリン塩化物（以下、「本薬」）濃度は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定され、定量下限は 0.45 ng/mL であった。

なお、本申請にあたり、生物薬剤学試験は実施されていない。

（ⅱ）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血液を用いた *in vitro* 代謝試験（4.2.2.4-1～2、評価資料）

ヒト血液と本薬（添加濃度：50 ng/mL）を 37℃で 0.25～180 分間インキュベートしたのち、メタコリン及びその代謝物である β-メチルコリンの血液中濃度を測定した。メタコリンはインキュベート開始 0.25 分後までに速やかに代謝され、0.25 分後の血液中メタコリン残存率は 52.7%であった。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（以下、「$t_{1/2}$」）は 175 分であった。血液中 β-メチルコリン濃度は、インキュベート開始 0.25 分後までに急激に増加し、その後 180 分まで緩やかな増加を示した。

（2）健康成人における薬物動態

国内第Ⅲ相試験（MC1001 試験）（5.3.5.1-1、評価資料）

日本人健康成人及び気管支喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（MC1001 試験）において、本薬を有効成分とする吸入液調製用粉末製剤（以下、「本剤」）を最高濃度である 25 mg/mL まで吸入した健康成人 13 例を対象に、本剤吸入前及び本剤 25 mg/mL 吸入前、吸入終了時、吸入終了から 3、15、30、60、120 及び 180 分後（計 9 ポイント）の血液中メタコリン濃度を測定した。メタコリンの血液中最高濃度（以下、「C_{max}」）（平均値）［最小値～最大値］は 3.31 ng/mL［1.18～5.16 ng/mL］、$t_{1/2}$（平均値）［最小値～最大値］は 71.4 分［28.1～175 分］であった（図 1）。なお、投与後 180 分には 13 例中 10 例で血液中メタコリン濃度が定量下限（0.45 ng/mL）未満であり、検出された 3 例では 0.450～0.863 ng/mL であった。

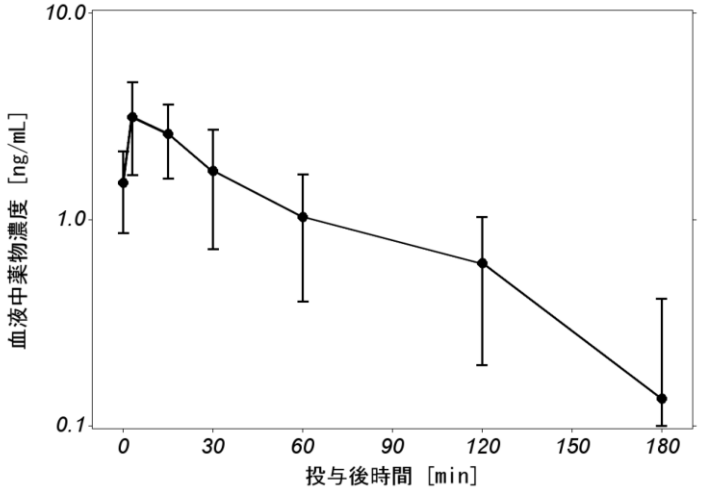


図 1：血液中メタコリン濃度の推移

＜審査の概略＞

小児に対する投与について

機構は、日本人小児の用法・用量を成人と同一とすることの妥当性を、薬物動態学的及び薬力学的観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。成人と小児での本薬の薬物動態については、代謝酵素（コリンエステラーゼ）活性の違い及び本薬の吸入量の違いが影響して異同が生じる可能性がある。コリンエステラーゼ活性については、新生児では生後数週間で成人の 1.3 倍に達し、その後成人に至るまで減少し、加齢とともにさらに減少傾向を示すことが報告されている（笠原及び五味, *medicina* 42: 202-3, 2005）。

本薬の吸入量の違いについては、以下のように考える。ヒトの正常な一回換気量は体重 1 kg あたり約 5～7 mL であり、年齢によらず概ね一定であることが報告されている（American Heart Association, *PALS プロバイダーマニュアル AHA ガイドライン 2010 年準拠* 7, 株式会社シナジー, 2013）。また、ヒトの正常呼吸数は、就学前小児（4～5 歳）で 22～34 回/分、学童（6～12 歳）で 18～30 回/分、青少年（13～18 歳）で 12～16 回/分、成人で 10～15 回/分である（伊藤ら編, *医学書院医学大辞典第 1 版* 851, 株式会社医学書院, 2003）。したがって、成人及び小児（学童を想定）の 1 分間当たりの換気量は、体重 20 kg の小児の場合には 4200 mL（7 mL/kg×20 kg×30 回）、体重 60 kg の成人の場合には 6300 mL（7 mL/kg×60 kg×15 回）と推定され、本剤を投与した場合、一般的な成人と比較して一般的な小児では本薬の吸入量は小さくなると考えられる。しかしながら、メタコリンの標的部位である気管組織の大きさも小児では成人と比較して小さいことから（Griscom NT and Wohl MEB, *Am Roentgen Ray Society* 146: 233-7, 1986）、成人と小児の気管組織中のメタコリン濃度に大きな差はないと考える。

さらに、体重当たりの換気量が成人及び小児でそれぞれ 105 mL/kg（7 mL/kg×15 回）及び 210 mL/kg（7 mL/kg×30 回）と推定されることから、メタコリンの全身曝露は成人と比較して小児で高くなるものの、前述のようにコリンエステラーゼ活性も成人と比較して小児で若干高いこと、及び成人を対象とした MC1001 試験におけるメタコリンの C_{max} は *in vitro* でヒト気管平滑筋収縮作用を示した濃度の 40 分の 1 未満であることを考慮すると、成人と小児で安全性上問題となるようなメタコリンの全身曝露の違いはないと考える。

以上より、成人と小児で同濃度の本薬を吸入した場合、標的部位におけるメタコリン濃度に差はなく、安全性上問題となるような全身曝露の違いもないと考える。なお、本薬の薬力学的作用に関する成人と

小児での異同については、文献調査を行ったが、本薬の気管組織への作用に年齢が影響を及ぼす旨の報告は見当たらなかった。以上を踏まえると、薬物動態学的及び薬力学的観点から、成人と小児で用法・用量を同一とすることは妥当であると考える。

機構は、以下のように考える。気管組織中のメタコリン濃度に成人と小児で大きな差はないとの申請者の説明は、一部の標準的な小児（体重 20 kg）の一回換気量や気管組織の大きさを基に概算した推測に過ぎず、また、本薬の薬力学的作用に関する成人と小児での異同についての情報もないことから、小児においても成人と同様の用法・用量で、同様の有効性及び安全性が得られるかは不明である。したがって、小児において、本剤の投与を 0.039 mg/mL から開始し、最大用量 25 mg/mL まで漸増することの妥当性については、薬物動態学的及び薬力学的観点からは説明が困難と考えることから、成人及び小児を対象とした国内外第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の成績も踏まえ、引き続き小児に対する用量の適切性を検討する必要がある（「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（2）有効性について 2）小児喘息患者について」の項参照）。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請にあたり、評価資料として国内第Ⅲ相試験 2 試験、参考資料として海外第Ⅲ相試験の成績が提出された。

（1）国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1、試験番号 MC1001、＜■■■ 年 ■ 月～■■■ 年 ■ 月＞、評価資料）

日本人の健康成人及び気管支喘息患者を対象として、本剤を用いた気道過敏性検査の有効性及び安全性を確認する目的で、国内 1 施設において非盲検試験（目標症例数：30 例）が実施された。

本試験では、吸入用コンプレッサー及びネブライザーを用い、日本アレルギー学会標準法（牧野ら，*アレルギー* 31: 1074-6, 1982）に準じた方法で気道過敏性検査が行われた。登録前に測定した一秒量（以下、「FEV_1」）が基準 FEV_1 とされた。生理食塩液吸入終了直後の FEV_1 を測定し、基準 FEV_1 に比べて 10%以上低下していないことを確認した後、生理食塩液で予め調製した本剤の希釈系列（0.039、0.078、0.156、0.313、0.625、1.25、2.5、5、10、25 mg/mL）を、安静換気下で 2 分間ずつ低濃度（0.039 mg/mL）から吸入させ、吸入終了直後に FEV_1 が測定された。測定した FEV_1 が基準 FEV_1 より 20%以上低下するまで、又は最高濃度（25 mg/mL）の吸入液が吸入されるまで順次吸入濃度を上げながら検査を繰り返し、FEV_1 を 20%低下させるメタコリン濃度（以下、「PC_{20}」）が算出された。本剤吸入後は被験者に気管支拡張薬を吸入させ、呼吸機能の回復を確認することとされた。

健康成人 15 例、気管支喘息患者 15 例に治験薬が投与された。治験薬投与後の中止・脱落は認められず、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団、Full Analysis Set（以下、「FAS」）及び Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、PPS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、PC_{20} の陽性判断基準を 8 mg/mL とし、PC_{20} の値が 8 mg/mL を下回った際に陽性と判断した場合の感度及び特異度とされた。真のスタンダードについては、気管支喘息患者として組み入れられれば真に陽性、健康成人として組み入れられれば真に陰性とされた。その結果、感度［95%信頼区間］は 66.7%［42.8, 90.5］（10/15 例）、特異度［95%信頼区間］は 86.7%［69.5, 100］（13/15 例）であった。

副次評価項目とされた PC_{20} について、平均値±標準偏差（中央値）は、気管支喘息患者において

8.3017±10.5789 mg/mL（1.4590 mg/mL）、健康成人において 21.4557±7.8069 mg/mL（25.0000 mg/mL）であった。

健康成人では有害事象は認められなかった。気管支喘息患者での有害事象の発現割合は 6.7%（1/15 例）であり、発現した有害事象は、酸素飽和度低下、咳嗽、呼吸困難及び喘鳴（各 1 例、6.7%）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

（2）国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1、試験番号 MC1002、＜[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月＞、評価資料）

日本人の小児気管支喘息患者を対象として、本剤を用いた気道過敏性検査の有効性及び安全性を確認する目的で、国内 2 施設において非盲検非対照試験（目標症例数：10 例）が実施された。

本試験での本剤の希釈系列、投与方法及び測定方法は、成人を対象とした MC1001 試験と同一とされた。

小児気管支喘息患者 10 例に治験薬が投与された。治験薬投与後の中止・脱落は認められず、治験薬が投与された被験者 10 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、PC_{20} が 8 mg/mL 以下の症例の割合とされた。PC_{20} が 8 mg/mL 以下の症例の割合は 70.0%（7/10 例）であった。

副次評価項目とされた PC_{20} について、平均値±標準偏差（中央値）は 8.0674±11.7127 mg/mL（0.7203 mg/mL）であった。

有害事象の発現割合は 70.0%（7/10 例）であり、2 例以上発現した有害事象は咳嗽（4 例）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

（3）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.2-2、試験番号 MC-101（成人）、＜総括報告書作成日[redacted]年[redacted]月＞、参考資料）

気管支喘息が疑われる患者を対象として、本剤を用いた気道過敏性検査の有効性及び安全性を確認する目的で、海外 5 施設において非盲検非対照試験（目標症例数：50 例）が実施された。

本試験では、生理食塩液及び本剤の吸入が0.6秒/1吸入となるように調整されたネブライザーが使用された。生理食塩液（コントロール）を吸入させた後、本剤の濃度を0.025 mg/mL、0.25 mg/mL、2.5 mg/mL、10 mg/mL、25 mg/mLと約5分間隔で順に上げ、各濃度につき5回ずつ吸入させた。本剤の投与量は、濃度と吸入回数を乗じることにより累積単位数として算出された。なお、投与回数、吸入濃度、吸入回数及び吸入間隔については、総累積単位が188.88単位（標準的な投与方法にて全量を投与した際の用量）を超えない範囲で、医師の裁量により変更可能とされた。各濃度の治験薬（生理食塩液及び本剤）はFRC（機能的残気量）からゆっくり吸入させ、FEV_1は各濃度投与後3分以内に2回測定された。2回の検査のうち、肺疾患の専門家による評価に基づき、どちらか1回の検査結果が採用された。2回の検査結果の間で15%以上の差が認められた場合、3回目の検査が行われた。検査は、陽性反応が出た場合（FEV_1がコントロールの生理食塩液吸入時より20%以上減少した場合）、又は本剤の投与量（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場合に終了した。

治験薬が投与された被験者56例が安全性解析対象集団とされ、そのうちプロトコルから逸脱した1例を除く55例が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、55例中46例（84%）で陽性反応が認められた。陽性反応は、総累積単位が0.025～188.88単位の範囲（平均値：40.4単位）で発現した。陽性反応を示した46例のうち42例（91%）が63.88単位（10

mg/mL吸引時に相当）に達する前に陽性反応を示した。

安全性について、本剤吸入中及び吸入後における有害事象を表3に示した。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表3：本剤吸入中及び吸入後における有害事象（有効性解析対象集団[1]）

有害事象名	本剤吸入中	本剤吸入後
症例数	55 例	55 例
胸部不快感	51（93%）	13（24%）
喘鳴	43（78%）	4（7%）
咳嗽	39（71%）	11（20%）
呼吸困難	33（60%）	1（2%）
不安	16（29%）	2（4%）
潮紅	9（16%）	3（5%）
咽喉刺激感	6（11%）	1（2%）
頭痛	5（9%）	4（7%）
徐脈	3（5%）	1（2%）
流涎過多	1（2%）	1（2%）

値は症例数（%）

（4）海外第Ⅲ相試験（5.3.5.2-3、試験番号MC-101（小児）、＜総括報告書作成日■■年■月＞、参考資料）

気管支喘息が疑われる小児患者を対象として、本剤を用いた気道過敏性検査の有効性及び安全性を確認する目的で、海外2施設において非盲検非対照試験（目標症例数：25例）が実施された。

本試験での本剤の希釈系列、投与方法及び測定方法は、成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（MC-101試験）と同一とされた。

気管支喘息が疑われる小児被験者26例に治験薬が投与され、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

有効性について、26例中23例（88%）で陽性反応が認められた。陽性反応は、総累積単位が0.125～188.88単位の範囲（平均値：67.1単位）で発現した。陽性反応を示した23例のうち18例（78%）の被験者が63.88単位（10 mg/mL吸引時に相当）に達する前に陽性反応を示した。

安全性について、本剤吸入中及び吸入後における有害事象を表4に示した。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

[1] 本試験を実施した海外企業が、有効性評価の一環として本剤吸入後に発現した臨床症状を収集したため、総括報告書においては有効性解析対象集団での検討結果が示されているが、申請者はこれらの事象について有害事象として取り扱うこととしている。

表4：本剤吸入中及び吸入後における有害事象（有効性解析対象集団）

有害事象名	本剤吸入中	本剤吸入後
症例数	26 例	26 例
咳嗽	23（88%）	8（31%）
咽喉刺激感	21（81%）	9（35%）
胸部不快感	16（62%）	9（35%）
喘鳴	13（50%）	4（15%）
呼吸困難	9（35%）	3（12%）
流涎過多	6（23%）	4（15%）
不安	5（19%）	2（8%）
潮紅	3（12%）	2（8%）
頭痛	2（8%）	3（12%）
徐脈	1（4%）	0（0%）

値は症例数（%）

＜審査の概略＞

（1）本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤を用いた気道過敏性検査の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

気管支喘息は、早期治療が行えない場合は気流制限が不可逆的となり、息切れや呼吸困難により日常生活の活動に著しい制限を来す疾患である。典型的な発作を繰り返す患者では喘息の診断は困難ではないが、発症初期であって症状に喘鳴や呼吸困難を認めない軽度の状態では診断に苦慮することもある。喘息の客観的な診断については気道過敏性の証明が最も感度及び特異度が高いとされており、気道過敏性検査は、喘息の確定診断が困難な場合の診断、重症度の判定及び治療効果の判定に有用とされている（日本呼吸器学会肺生理専門委員会編, *臨床呼吸機能検査 応用編 第7版 6. 気道過敏性* 181-7, メディカルレビュー社, 2008、以下、「臨床呼吸機能検査 第7版」）。また、喘息の治療は、基本病態である気道炎症の抑制と気流制限の軽減に焦点があてられており、最終的には寛解・治癒を目指すが、日常の治療の目標は、症状のコントロール、呼吸機能の正常化、QOLの改善である。呼吸機能の正常化の指標としては、気道過敏性が改善し、運動や冷気等による症状誘発がないことが例にあげられており（日本小児アレルギー学会, *小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2012 第7章 長期管理に関する薬物療法* 112-36, 協和企画, 2011、以下、「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン」）、気道過敏性検査において改善が認められた場合には治療薬の減量や中止をする等、気道過敏性検査は治療法選択時の判断にも用いられている。さらに、治療・管理により自覚症状が良好となった患者でも、気道過敏性が残存する場合は少なくなく、実臨床においては、長期管理における病状の確認にも気道過敏性検査が用いられることも多い。患者の長期管理を行う上で、薬剤の増量・減量・中止などを考慮するタイミングごとに気道過敏性検査を実施することが望ましいとされ、気道過敏性を治療効果の指標とすることは、症状や呼吸機能のみを指標とするより優れていることも報告されている（Sont JK et al., *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1043-51, 1999）。

小児喘息の特徴は、乳幼児期の発症から思春期の寛解傾向という一連の経過がみられることである。小児喘息における気道炎症レベルをモニターするには、喀痰分析、呼気分析、気道過敏性測定等の客観的な手段が考えられるが、現時点ではこれらの中で気道過敏性検査が最も普及しており、利便性が高いことから、小児喘息の診断の目安となっている。気道過敏性検査は個々の気道の特性を客観的に評価する上で重要な意義を有しており、小児の患者にとっても有用性の高い検査である。

このような状況にも関わらず、本邦では気管支喘息の気道過敏性評価に用いる医療用医薬品は承認さ

れておらず、医療現場では、1970 年代より気管支喘息の診断を目的とした気道過敏性検査の負荷薬として、研究用の試薬のメタコリンを用いて検査が行われている。実際に、2014 年に日本呼吸器学会から提案された医療技術評価提案書によれば、気道過敏性検査は、日本アレルギー学会又は日本呼吸器学会認定の約 600 施設で年間およそ 15,000 件実施されているものと推定されている。海外では、本剤はこれまでに 7 つの国と地域（アメリカ、カナダ、イスラエル、スペイン、台湾、イラン及び韓国）で承認され、気道過敏性検査による気管支喘息の診断に使用されている。このような状況を踏まえ、2012 年 3 月には日本アレルギー学会より「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、本薬の吸入液調製用粉末製剤の開発要望が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」により、メタコリン塩化物は医療上の必要性が高いと判断された。以上に加え、実施された MC1001 試験及び MC1002 試験の結果より成人及び小児喘息患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたと判断できることから、本剤により喘息の適切な診断及び治療が可能となるというベネフィットを提供できるものと考える。

機構は、以下のように考える。日本の小児気管支喘息治療・管理ガイドラインでは、寛解期で呼吸機能が正常でも、気道過敏性の亢進は喘息を示唆するとされ、気流制限が認められない症例や気道可逆性が検出されない症例の場合には、喘息の診断に気道過敏性検査が必要となるとされている。臨床呼吸機能検査 第 7 版では、気道過敏性の測定は、喘息の確定診断が困難なときのほか、重症度の判定、治療効果の評価等に有用であるとされ、その際に用いられる気管支収縮薬としては、ヒスタミン、アセチルコリンと共に、本薬が挙げられている。上記の日本のガイドライン等の記載内容、海外では本薬は気道過敏性検査に用いる医薬品として承認され、標準的に使用されていると想定されること、及び本邦でも長年にわたり研究用試薬の本薬が気道過敏性検査に用いられていたことを踏まえると、本薬を用いた気道過敏性検査について、非典型的な臨床像を呈する気管支喘息の確定診断や、喘息治療のモニタリング及び喘息重症度の客観的な評価に有用であるという本薬の臨床的意義は、既に確立しているものと考える。MC1001 試験及び MC1002 試験のデザイン及び試験成績を考慮すると、本剤の有効性は確認され、安全性も許容可能と判断できることから、（「（2）有効性について」及び「（3）安全性について」の項参照）、気道過敏性検査に用いる薬剤として本剤を医療現場に提供する意義はあるものと考える。

（2）有効性について

1）成人喘息患者について

申請者は、成人喘息患者における本剤の有効性について、以下のように説明した。MC1001 試験の成人喘息患者において、PC_{20} が 8 mg/mL を下回った場合に陽性としたときの陽性率（感度）は 66.7%、MC-101 試験の成人喘息様症状のある患者において、25 mg/mL を下回った場合に陽性とした陽性率は 84%であった。MC1001 試験において、MC-101 試験の陽性判断基準である 25 mg/mL を用いた場合の陽性率は 86.7%であり、対象集団は異なるものの、MC1001 試験及び MC-101 試験で得られた本剤による気道過敏性検査の陽性判断基準別の結果は類似しているものと考えた。

また、本剤の有効性評価にあたっては、MC1001 試験結果を既存の臨床研究等で報告されている結果とも比較した。各文献によって陽性判断基準が一定ではなく、診断能をそのまま比較することは適切ではない場合が多いことから、MC1001 試験結果と既報告の試験結果については、陽性判断基準を変化させて感度と偽陽性率（1−特異度）をプロットした ROC 曲線を作成して比較し、類似性を確認することと

した。MC1001 試験において、主要評価項目である PC_{20} の陽性判断基準を 8 mg/mL とした場合の感度［95%信頼区間］は 66.7%［42.8, 90.5］、特異度［95%信頼区間］は 86.7%［69.5, 100.0］であった。また、25 mg/mL を陽性判断基準とした場合の感度は 86.7%［69.5, 100.0］、特異度は 80.0%［59.8, 100.0］であり、MC1001 試験の ROC 曲線の形は、既存の文献報告（Sumino K et al., *J Allergy Clin Immunol* 130: 69-75, 2012、Fujimura M et al., *Internal Medicine* 32: 1-5, 1993、福居ら, *アレルギー* 53: 565-74, 2004、Perpina M et al., *Chest* 104: 149-54, 1993、Palmeiro EM et al., *Chest* 101: 630-3, 1992）での ROC 曲線の形と概ね類似しており、さらに偽陽性率 20%（特異度 80%）の場合の感度が 80%程度であることから、MC1001 試験で示された本剤の診断能は既存の報告での診断能と類似していると考える。以上より、本試験結果は MC-101 試験結果と同様であり、さらに、参考とした臨床研究とも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ものと考えた。

機構は、MC1001 試験において、試験計画時には本剤を用いた検査の感度を 92.8%と想定していたのに対し、当該試験の結果では本剤を用いた検査の感度は 66.7%と想定を大きく下回った理由を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Fujimura らの報告（Fujimura M et al., *Internal Medicine* 31: 17-21, 1992）を基に試験計画時に想定した本剤を用いた検査の感度（92.8%）と国内 MC1001 試験における本剤を用いた検査の感度（66.7%）とが異なったことについては、以下のように考える。吸入ステロイド剤（以下、「ICS」）治療は気道過敏性を改善させ、喘息であっても ICS 治療により気道過敏性検査が陰性となる症例が存在することが知られているが（Lundback B et al., *Respiratory Medicine* 103: 348-55, 2009、Van Essen-Zandvliet EE et al., *Monaldi Arch Chest Dis* 50: 201-7, 1995）、MC1001 試験の対象患者の 73%（11/15 例）では ICS 治療がなされていた。また、MC1001 試験の対象患者のうち治験実施時に無治療であった患者 4 例中 3 例は過去に気管支拡張薬で治療されていた。したがって、MC1001 試験の対象患者のほとんどが治療中あるいは既治療の患者であり、その治療の多くは気道過敏性を改善する ICS であったことにより、感度が想定より低くなったと考えた。

機構は、申請者が、MC-101 試験で設定されている PC_{20} の陽性判断基準（25 mg/mL）を MC1001 試験に適応した場合の感度は 86.7%［95%信頼区間：69.5, 100.0］になり、国内外の試験成績は類似していると説明していることについて、国内外のガイドライン等では PC_{20} の陽性判断基準は 4～16 mg/mL と設定されていることを踏まえても、国内外の試験成績は類似していると判断することができるのか、再度説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。MC-101 試験は、PC_{20} の陽性判断基準に関するガイドライン等が提唱されていない 1982 年に実施された試験であり、有効性の評価は最高用量である 25 mg/mL 投与時までに FEV_1 が 20%以上低下した患者を気道過敏性陽性と判断し、特定の陽性判断基準を設定していなかった。一方、MC1001 試験においては、American Thoracic Society のガイドライン（American Thoracic Society, *Am J Respir Crit Care Med* 161: 309-29, 2000、以下、「ATS ガイドライン」）を参考とし、明確な陽性判断基準を提示している British Thoracic Society のガイドライン（Scottish Intercollegiate Guidelines Network and British Thoracic Society, *British Guideline on the Management of Asthma, A National Clinical Guideline*, 2012）の値を引用し、他のガイドラインとも矛盾しない陽性判断基準として 8 mg/mL を設定した。このように、国内外の試験における PC_{20} の陽性判断基準の差異は、試験実施時期の違い、ガイドライン施行等の背景及び国内における医療現場の実情に起因している。以上を踏まえ、国内外の試験成績の類似性について

は、各陽性判断基準での反応性を比較することにより検討することとした。MC-101 試験における本薬の濃度と陽性反応を示した症例数は表 5 のとおりであり、PC_{20} の陽性判断基準として 2.5 mg/mL、10 mg/mL、25 mg/mL の 3 点において海外 MC-101 試験と国内 MC1001 試験の感度を比較した（表 6）。

表5：海外MC-101試験における各濃度での陽性反応を示した症例数（有効性解析対象集団）

N	PD_{20}：総累積単位	最高濃度 （mg/ml）
3	0.125	0.025
7	1.375～2.705	0.310
20	8.88～13.88	2.5
12	33.88～63.88	10.0
4	174.58～188.88	25.0

表 6：国内外の成人を対象とした第Ⅲ相試験における PC_{20} の陽性判断基準別の感度（有効性解析対象集団）

PC_{20}の 陽性判断基準	海外 MC-101試験	国内 MC1001試験
25 mg/mL	84%（46/55例）	86.7%（13/15例）
10 mg/mL	76%（42/55例）	66.7%（10/15例）
2.5 mg/mL	55%（30/55例）	53.3%（8/15例）

その結果、陽性判断基準をいずれに設定しても，国内外の試験における本剤を用いた検査の感度は著しく異なるものではなく、ガイドライン等で設定されている PC_{20} の陽性判断基準は 4～16 mg/mL であることを踏まえても、国内外の試験成績は類似していると解釈することが可能と考える。

MC1001 試験で得られた本剤を用いた検査の感度は 66.7%であり、事前に想定されていた値より低い値であったものの、国内外の各臨床研究での感度の範囲内である旨、申請者が説明していることに関して、機構は、現在までに得られている国内外の本剤使用時の各臨床研究の成績と比較すると、MC1001 試験の感度（66.7%）よりも低かった報告は一報のみ（Anderson SD et al., *Respir Res* 10: 4 doi:10.1186/1465-9921-10-4, 2009 ; 感度 51%）であり、他の複数の報告（MC-101 試験、Sumino K et al., *J Allergy Clin Immunol* 130: 69-75, 2012、Fujimura M et al., *Internal Medicine* 32: 1-5, 1993、福居ら，*アレルギー* 53: 565-74, 2004、平田，*アレルギー* 32: 1029-39, 1983、横田ら，*アレルギー* 36: 22-9, 1987、Perpina M et al., *Chest* 104: 149-54, 1993、Palmeiro EM et al., *Chest* 101: 630-3, 1992、Goldstein MF et al., *Chest* 119: 1001-10, 2001）では感度 77%から 100%と、MC1001 試験よりも高い結果が得られていることを踏まえると、国内第Ⅲ相試験の結果は、現在までに得られているメタコリン使用時の成績に劣ると解釈されないのか説明するように求めた。

申請者は以下のように回答した。MC1001 試験、MC-101 試験、Sumino ら（*J Allergy Clin Immunol* 130: 69-75, 2012）、Fujimura ら（*Internal Medicine* 32: 1-5, 1993）、福居ら（*アレルギー* 53: 565-74, 2004）、平田（*アレルギー* 32: 1029-39, 1983）、横田ら（*アレルギー* 36: 22-9, 1987）、Perpina ら（*Chest* 104: 149-54, 1993）、Palmeiro ら（*Chest* 101: 630-3, 1992）及び Goldstein ら（*Chest* 119: 1001-10, 2001）の報告で得られた感度と報告年の関係を調べたところ、治療環境の違いが感度に影響している可能性が高いと考えた。MC1001 試験は最も新しい試験であるため、上述のように他の試験に比べ感度が低くなったもので

あり、ICS の普及等の試験実施時期に関する影響を考慮した場合、MC1001 試験で得られた感度は、現在までに得られているメタコリン使用時の成績に劣るものではないと考えた。

機構は、以下のように考える。MC1001 試験における本薬の有効性に関し、本剤を用いた検査の感度が事前の想定値に比べて低かったこと、及び既存の国内外の試験成績に比べても低かったことについて、被験者が受けた ICS を中心とした治療によって気道過敏性が低下していることが結果に影響を及ぼした可能性があるとの申請者の主張は理解できること、及び喘息予防・管理ガイドライン 2012 において、喘息の長期管理の薬物療法では、ICS が第一選択薬として位置づけられていることを踏まえると、それらによる治療歴を有する患者を組み入れざるを得ないと判断されることから、MC1001 試験で得られた感度が想定より低くなったことはやむを得ない結果であったと考える。MC1001 試験と MC-101 試験における PC_{20} の陽性判断基準別の感度の比較（表 6）からは、MC-101 試験と同様に、MC1001 試験においても、PC_{20} の陽性判断基準の設定を低値から高値に変更することに伴って感度も上昇することが示されている。このことから本剤を用いた検査は、陽性判断基準が低く設定される場合にはより重症な喘息患者に限定して検出されるが、陽性判断基準が高く設定される場合にはより軽症な喘息患者を検出していると考えられる。両試験の PC_{20} の陽性判断基準別の感度の結果も両試験で大きく異なる結果ではなく、日本人においても、本剤により、海外試験と同程度の気道過敏性の評価が可能なことが示唆されているものと考える。また、既存の文献との比較に関しても、各研究及び国内第Ⅲ相試験の実施時期に違いがあり、ステロイド治療等の治療実態等が変化したことに伴い、国内第Ⅲ相試験と各臨床研究の感度に差が生じた可能性が考えられ、各臨床研究に比較し国内第Ⅲ相試験で感度が低かったことは本薬の有効性が海外と比較して低いことを示唆するものではないと考える。既に試薬として本薬が医療現場で用いられ、有用であるとされていることも踏まえると、提出された資料により日本人の成人喘息患者における本剤の有効性は示されているものと判断する。

2）小児喘息患者について

機構は、小児を対象とした国内外の第Ⅲ相試験（MC1002 試験及び MC-101 試験）において、PC_{20} の陽性判断基準を 25 mg/mL としたとき、本剤を用いた検査の感度は MC1002 試験で MC-101 試験に比較して低い値を示していることを踏まえても、日本人小児患者でも本剤の有効性は期待できるのか、成人と小児との比較も含め説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。小児を対象とした MC-101 試験においては、PC_{20} の陽性判断基準を 10 mg/mL 及び 25 mg/mL までとした場合の感度は 69.2%及び 88.5%であり、MC1002 試験において、PC_{20} の陽性判断基準を 8 mg/mL 及び 25 mg/mL とした場合の感度はいずれも 70.0%であったが、MC1002 試験の症例数は 10 例と限られていたこと、及び MC1002 試験では 9/10 例で ICS が投与されており、既に治療がなされていた患者が組み入れられていたのに対し、MC-101 試験では「喘息様症状のある患者（喘息と診断されていない患者）」が組入れ基準とされ、適切な治療が行われていない患者を対象としていることが推察されることから、両試験結果の比較には限界がある。小児では臨床症状から比較的容易に気管支喘息の診断がなされ、喘息治療が開始されることがほとんどであり、気道過敏性検査はすでに診断・治療管理されている患者の重症度及び治療効果の判定時に用いられることが多く、MC1002 試験と同様の比較的症状がコントロールされた被験者で用いられることが想定される。したがって、国内 MC1002 試験において低濃度で反応する患者の割合が低かったことは、本剤製造販売後の本邦の小児医療の現場で想定されうる結果である。

成人と小児との比較に関して、喘息の病態は個体因子と環境因子とが複雑に絡み合って形成されるが、これら危険因子の中には年齢により曝露される量や確率が明らかに異なるものも存在し、これらの差異が気管支喘息の病態の差異を生むことは否定できない。また、成人と小児では、鑑別すべき疾患が異なる（例えば成人は成人特有の COPD との鑑別）等の差異もあることから、国内においては成人と小児で異なるガイドラインが作成されているものと考える。しかしながら、気道過敏性検査で評価される気道過敏性の成立機序については、成人及び小児共に喘息の基本病態である気道炎症の影響が大きいと考えられている点は同様である。小児と成人での気道炎症及び気道炎症に関連する病態生理の異同については、小児に関する報告が限られていることから不明な点もあるものの、過敏性が亢進した気道が様々な外因性及び内因性の刺激に反応して、容易に狭窄し気流制限を引き起こすことは成人及び小児で同一である。本剤は、気管支平滑筋及び気管支腺のムスカリン受容体に作用して気管支平滑筋の収縮及び気管支分泌物の増加により気道閉塞を惹起する作用を有するため、成人と小児の別に拘わらず、気道炎症を有し気道過敏性が亢進している喘息患者であれば本剤の吸入により同一の気道収縮反応が引き起こされると考えられる。実際に、海外 MC-101 試験では、陽性判断基準を 25 mg/mL とした場合の感度は、成人及び小児で 84%及び 88%であり類似している。本邦でも、成人を対象とした MC1001 試験及び小児を対象とした MC1002 試験において、陽性判断基準を PC_{20} が 8 mg/mL 以下とした場合の感度はそれぞれ 66.7%及び 70.0%と同程度であり、日本人小児喘息患者でも成人と同様の有効性が期待できるものと考える。

機構は以下のように考える。国内で小児を対象とした MC1002 試験において、陽性判断基準を 25 mg/mL とした場合、本剤を用いた検査の感度が、海外で小児を対象とした MC-101 試験と比較して低かったことについては、成人と同様に被験者が受けた ICS を中心とした治療によって気道過敏性が低下していることが結果に影響を及ぼした可能性があると考えられ、当該結果は、海外に比較し本邦において本剤の有効性が劣ることを示すものではないと判断する。また、申請者の説明するように、海外 MC-101 試験での成人と小児の結果は類似しており、患者数は限られるものの、国内での成人を対象とした MC1001 試験と小児を対象とした MC1002 試験の結果も大きくは異ならないこと、及び気道過敏性の成立機序は成人と小児で同様であり、気道炎症を有し気道過敏性が亢進している喘息患者であれば成人と小児共に有効性が期待されるとの申請者の説明を踏まえると、提出された資料により日本人の小児喘息患者における本剤の有効性は示唆されていると考える。

（3）安全性について

1）国内外の臨床試験における本剤の安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明した。成人を対象とした国内 MC1001 試験において、有害事象は、喘息患者で 3.3%（1/30 例）に咳嗽、喘鳴、呼吸困難及び酸素飽和度低下の 4 件が認められたが、いずれも非重篤で、気管支拡張剤吸入後に速やかに回復した。成人を対象とした海外 MC-101 試験において、有害事象は、胸部不快感 93%（51/55 例）、喘鳴 78%（43/55 例）、咳嗽 71%（39/55 例）、呼吸困難 60%（33/55 例）、不安 29%（16/55 例）、潮紅 16%（9/55 例）、頭痛 9%（5/55 例），徐脈 5%（3/55 例），流涎過多 2%（1/55 例）が認められたが、すべて非重篤であり、一過性に回復した。これらの事象は、すべて気道過敏性検査に伴う生体反応と判断しており、成人での安全性は許容可能と判断した。また、小児を対象とした国内 MC1002 試験において、有害事象は、咳嗽 40.0%（4/10 例）、息詰まり感、呼吸困難及び呼吸音異常各 10.0%（1/10 例）の 7 件が認められたが、いずれも非重篤で、

気管支拡張剤吸入後に速やかに回復した。小児を対象とした海外 MC-101 試験において、呼吸器症状に関する主な有害事象は、咳嗽 88%（23/26 例）、咽喉刺激感 81%（21/26 例）、胸部不快感 62%（16/26 例）、流涎過多 23%（6/26 例）、不安 19%（5/26 例）、潮紅 12%（3/26 例）、頭痛 8%（2/26 例）、徐脈 4%（1/26 例）が認められたが、すべて非重篤で一過性に回復した。以上より、小児喘息患者での安全性に特段の問題はないと判断した。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、コリン作動性作用に基づくと考えられる呼吸器症状、全身症状が有害事象として認められていたものの、すべて非重篤であり、成人及び小児喘息患者において、特段の安全性上の懸念は示されていないものと考える。一方で、国内外の本剤の臨床試験の結果からは、臨床的に許容できないような重篤な有害事象の発現は認められていないものの、本邦での臨床試験における本剤の投与経験は、特に小児において限られており、製造販売後にも継続して安全性について情報収集を行うことが必要である。また、MC1001 試験では、本剤吸入時に、咳嗽、喘鳴、呼吸困難、酸素飽和度低下をきたし、FEV_1 の低下が認められた症例もあり、このような本剤で誘発される気道収縮に基づく呼吸困難等の呼吸器関連の有害事象の発現可能性についても、十分に留意する必要がある。呼吸器関連の有害事象については、「2）気管支収縮に基づく呼吸器関連の有害事象の発現リスク及びその対策について」の項で議論する。

2）気管支収縮に基づく呼吸器関連の有害事象の発現リスク及びその対策について

機構は、本剤を用いた気道過敏性検査施行時の、気管支収縮に基づく呼吸器関連の有害事象の発現リスクについて、以下のように考える。本剤の国内外の臨床試験においては、気管支拡張薬の吸入により、呼吸器症状が誘発されたいずれの症例の症状も回復し、臨床的に許容できないような重篤な呼吸器関連の有害事象の発現は認められていなかった。しかしながら、海外では、製造販売後に、重度の呼吸困難が報告されていた点は軽視できないものと考える。本剤を用いた気道過敏性検査は、気管支収縮を誘発することを目的とした負荷試験であり、医療現場での気道過敏性検査においては、想定外の気道閉塞から呼吸困難を生じる可能性も否定できないため、医師の監督のもとで、緊急時の対応が十分にとれる体制で検査を実施する必要がある。したがって、対象患者の選択、及び気道閉塞に基づく重度の呼吸困難を生じた場合の対策を十分立てた上で本剤を用いた気道過敏性検査を実施するよう、添付文書において注意喚起する必要がある。

以上を踏まえ、機構は、申請時には「重要な基本的注意」の項に記載されている、本剤を用いた検査は医師の監督のもとで重度の気管支収縮及び呼吸機能低下に対する対応がとれる体制で実施する必要がある旨の注意喚起については、「警告」欄を新設し記載すべきと考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、「警告」欄を新設し、以下のように記載する旨回答した。

（1） 本剤を使用する際は、呼吸器に精通した医師の監督のもとで投与すること。
（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ので、使用に際して次の点に留意すること。
　1） 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。
　2） 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 β_2 刺激薬）を投与して回復させること。

3） 本剤による検査終了後は、原則として吸入 β_2 刺激薬を投与し、速やかに 1 秒量（FEV_1）を回復させること。

機構は、上記の申請者の対応は適切と考えるが、本剤で誘発される呼吸器症状に関する注意喚起の適切性については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

3）気流制限のある患者における本剤の投与について

機構は、「慎重投与」の項に「気流制限が中等度な場合（対標準 1 秒量（$\%FEV_1$）が 60%未満又は 1 秒量が 1.5 L 未満）の患者」と記載されていることに関して、ATS ガイドラインでは「The level of lung function at which MCT is contraindicated is controversial.」と記載され、投与すべきではないとする$\%FEV_1$の基準として、60%未満の他に、65%未満、70%未満との値が示されている（American Thoracic Society, *Am J Respir Crit Care Med* 161: 309-29, 2000）こと、国内試験（MC1001 試験、MC1002 試験）及び海外試験（MC-101 試験、成人及び小児）において、$\%FEV_1$が 70%以上の患者が組入れ基準であったこと、及び喘息予防・管理ガイドライン 2012 で「気道過敏性の測定は、症状寛解期で$\%FEV_1$が 70%以上であることが望ましい」との記載があることを踏まえると、$\%FEV_1$が 70%未満の患者を慎重投与とすることが適切と考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、「慎重投与」の対象患者として「気流制限が中等度の場合（対標準 1 秒量（$\%FEV_1$）が 70%未満又は 1 秒量が 1.5 L 未満）の患者」に修正すると回答した。

機構は、本剤は喘息治療のモニタリングや喘息重症度の客観的な評価の際にも使用される可能性があるが、本剤投与後に重篤な呼吸困難を生じる可能性が否定できないことから、喘息患者では、本剤投与前の気流制限の状態について十分考慮する必要があり、気流制限が中等度の場合として、$\%FEV_1$が 70%未満又は 1 秒量が 1.5 L 未満の患者を慎重投与とすることが適切と考える。

4）ムスカリン受容体への作用に伴うリスクについて

本剤は、吸入剤であり、全身的な有害事象の発現リスクは比較的少ないことが想定されるが、コリン作動薬であることから、心拍数低下、血管拡張、消化管運動亢進、及び膀胱収縮等にもとづく有害事象の発現リスクは、特に基礎疾患を有する患者においては完全には否定できない。そのため、機構は、海外添付文書に記載されている､迷走神経亢進症及び尿路閉塞がある患者に関する使用上の注意について、本邦での添付文書案に記載しなかった理由を説明した上で、添付文書に記載する必要性について再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。迷走神経亢進症（副交感神経緊張症）に関しては徐脈が主な症状であることから添付文書案に記載しなかったが、徐脈以外にも種々の症状があることから「慎重投与」の項に「迷走神経亢進状態の患者［症状が悪化するおそれがある。］」と記載することとする。尿路閉塞がある患者に関しては、類薬であるアセチルコリン注射剤（販売名：オビソート注射用 0.1 mg）の添付文書の記載を参考にし「慎重投与」の項に「膀胱頸部に閉塞のある患者」を記載していたが、「尿路閉塞がある患者」の方がより広い対象となることから、海外添付文書を参考とし「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。］」に修正する。

機構は、申請者の変更は妥当と判断した。

（4）効能・効果について

機構は、本剤を用いた気道過敏性検査の有用性は確立しており、国内臨床試験等においてその有効性が示唆され、安全性は許容可能と判断できることを踏まえると、本剤の効能・効果は、申請時効能・効果と同様に、以下のとおりとすることが妥当と考える。

［効能・効果］
「気道過敏性検査」

また、本剤を用いた気道過敏性検査は、気管支収縮を誘発する負荷試験であり、気道閉塞に基づく重度の呼吸困難等の気管支収縮に基づく呼吸器関連の有害事象の発現リスクがある検査であることから、申請者が提示したとおり、添付文書、「効能・効果に関連する使用上の注意の項」において、本剤の使用目的及び投与対象を明確にする以下の注意喚起を行うことが適切と考える。

［効能・効果に関連する使用上の注意］
（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に使用すること。
（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）用法・用量について

1）希釈系列について

機構は、希釈系列として、日本アレルギー学会標準法とアストグラフ法は共に本剤を用いた日本人患者での検査時に用いることは可能なのか、MC1001 試験及び MC1002 試験の結果等に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験、日本アレルギー学会標準法及びアストグラフ法での希釈系列は以下の表 7 のとおりである。

表 7：希釈系列一覧

希釈系列	濃度（mg/mL）									
国内第Ⅲ相試験における希釈系列	0.039	0.078	0.156	0.313	0.625	1.25	2.5	5	10	25
日本アレルギー学会標準法	0.039	0.078	0.156	0.313	0.625	1.25	2.5	5	10	20
アストグラフ法	0.049	0.098	0.195	0.391	0.781	1.563	3.125	6.25	12.5	25

①日本アレルギー学会標準法について

気道過敏性の有無の評価にあたり，ATSガイドラインではPC_{20}が4.0 mg/mL未満の場合に気道過敏性あり、PC_{20}が16 mg/mLより大きい場合に気道過敏性なしと評価している。また、カナダ胸部学会（Canadian Thoracic Society）のガイドラインでも同様の基準が示されている。上記ガイドラインに沿った気道過敏性の評価は，最高用量が16 mg/mL以上であれば可能であり、最高用量が25 mg/mLか20 mg/mLかの差異は，気道過敏性検査の評価に影響を及ぼさない。

MC1001試験及びMC1002試験において用いた希釈系列は、最高用量以外は日本アレルギー学会標準法と同一である。日本アレルギー学会標準法の希釈系列の最高用量は20 mg/mLであり、MC1001試験及び

MC1002試験で用いた最高用量の25 mg/mLよりも低い濃度である。また両試験で認められた全ての有害事象はいずれも軽度で当日中に回復し、事後調査においても遅発性の有害事象は確認されず、安全性における懸念はない。

以上より、日本アレルギー学会標準法の希釈系列はMC1001試験及びMC1002試験で用いた希釈系列と有効性及び安全性とも同等と考えられるため、市販後の使用例として希釈系列の作製方法を例示することは妥当と考える。

②アストグラフ法について

アストグラフ法の希釈系列は、吸入方法、呼吸機能の指標等が日本アレルギー学会標準法とは異なるものの、MC1001試験及びMC1002試験と同じ2倍の希釈系列であること、最低・最高用量については国内MC1001試験及びMC1002試験において用いた希釈系列の範囲内であること、MC1001試験及びMC1002試験において最低用量である0.039 mg/mLの吸入で終了となる被験者及び有害事象を発現した被験者は認められかったこと、標準法とはいずれの方法も低用量から吸入を行う点、1秒量又は呼吸抵抗を測定しながら一定の反応性が確認されたところで検査終了し、その後速やかに気管支拡張剤を吸入して収縮した気管支を拡張させる点で共通しており、比較的よく見られる有害事象も咳嗽や呼吸困難などの気道閉塞に伴う事象であり（田中ら，*アレルギー* 32 :183-92, 1983、藤美ら，*医学検査* 46: 1360-4, 1997）、2つの方法の安全性に違いはないと考えられることから、安全性に関する懸念はないと考えられる。さらに、MC1001試験とアストグラフ法を用いた既存の文献報告のROC曲線の結果は、左上部を通る曲線であり、視覚的に類似していること、ROC曲線の曲線下面積（以下、「AUC」）は同程度（補助線を加えた場合、MC1001試験（標準法）のAUCとアストグラフ法を用いた既存の文献でのAUCは、それぞれ0.869、0.870）であること、偽陽性率20%（特異度80%）の場合の感度が80%程度となっていることから、類似していると判断でき、アストグラフ法による気道過敏性検査で得られた結果の妥当性は、多くの研究報告により確認されていることも踏まえると、アストグラフ法も本剤を用いた気道過敏性の評価に用いることは可能と考えられる。

機構は、以下のように考える。MC1001試験においては、日本アレルギー学会標準法に準じた希釈系列が用いられており、有効性が示され、安全性も許容可能と考えられる（最高用量については次項参照）。また、既存の文献報告でのROC曲線を用いた比較より、アストグラフ法については、有効性は既存の文献と比較し日本アレルギー学会標準法を用いた場合と大きな差はないと判断でき、安全性についても低用量から実施し、呼吸抵抗を測定しながら検査を実施することを踏まえると、日本アレルギー学会標準法と比較して特段の問題はないものと考える。以上より、日本アレルギー学会標準法及びアストグラフ法は共に本邦の医療現場において使用可能であり、両者の希釈系列を添付文書において情報提供することが適切と判断する。

2）最高用量について

機構は、国内試験において、本剤の最高用量である25 mg/mLを投与された被験者は、MC1001試験の成人喘息患者で5/15例、健康成人で13/15例、MC1002試験の小児喘息患者で3/10例と、症例数が限られていたことを踏まえ、本剤の最高用量である25 mg/mLを投与しても安全性は許容可能と考えられるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。最高用量25 mg/mLが投与された被験者のうち、有害事象が発現し

た症例は、MC1001試験では成人喘息患者、健康成人ともに認められていない。MC1002試験では小児喘息患者で2/3例で有害事象が認められたが、いずれも軽度で、検査後の気管支拡張薬の吸入によって発現日当日に回復した。MC1001試験及びMC1002試験において25 mg/mLが投与されたいずれの被験者においても、事後調査で遅発性の有害事象は確認されなかった。MC1001試験において、最高用量である25 mg/mLまで吸入した日本人健康成人男性13例の血液中メタコリン濃度のC_{max}は平均3.31 ng/mL（1.18~5.16 ng/mL）であり、ヒト平滑筋を用いた*in vitro*試験で収縮作用を示したメタコリンの最低濃度200 ng/mLに対して40分の1未満であることから、本剤吸入後に全身曝露を介した作用を示す可能性は非常に低いと考えた。また、MC1001試験及びMC1002試験においても、全身作用による有害事象は認められなかった。気道過敏性検査は、連続的に気道狭窄反応をモニターすることで、被験者に危険性が及ぶ前に検査終了できること、及び最高用量である25 mg/mLの吸入に至るまで気道過敏性検査が継続できる被験者は、気道過敏性が非常に亢進している可能性は低く、実際にMC1001試験及びMC1002試験においても安全性上の問題はなかったことも踏まえると、最高用量である25 mg/mLを投与しても安全性は許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。気道過敏性検査は気道収縮を起こす負荷試験であるため、特により高用量吸入時には気管支喘息患者では気道収縮を生じる可能性が高まる点に留意が必要であるものの、呼吸困難等を生じた場合に適切な対応がとれるよう十分な準備をした上であれば、最高用量を 25 mg/mL とすることは可能であり、用法・用量を申請時用法・用量と同様に以下のとおりとすること、及び希釈系列について用法・用量に関連する使用上の注意にて情報提供することが適切と考える。

［用法・用量］

「メタコリン塩化物 100 mg（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。」

（6）製造販売後の検討事項について

機構は、呼吸困難等の本剤による過度の気管支収縮に関連した副作用や小児における安全性について情報収集できるように本剤の製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤を使用する喘息が疑われる患者及び喘息患者 200 例を対象に、製造販売後調査を実施する。患者背景、気道過敏性検査結果（本剤吸入前の 1 秒量等の測定値、希釈系列、有害事象の有無、総曝露量、気道過敏性の判定結果等）について情報収集し、呼吸困難の発現状況及び小児における安全性については、重点調査項目に設定する。観察期間は、気道過敏性検査を実施した検査日 1 日とするが、可能な限り次回来院時までの情報を収集することとする。目標症例数に関して、本剤は吸入用の体内診断薬であり、その作用機序から、主な副作用は呼吸器、胸郭及び縦隔障害と想定され、また、小児については国内第Ⅲ相試験では 10 例のみの投与経験であり、海外での報告を含め、成人に比べ安全性に関する情報が少ないことから、小児患者への投与時の安全性に関する情報を収集する必要がある。そこで、呼吸器、胸郭及び縦隔障害に関する副作用発現例の背景等を検討できるように、当該副作用発現例を 50 例以上収集することとし、さらに、小児症例については 50 例程度を収集して安全性を検討する。医療現場において、臨床試験等と同程度に副作用が発現すると仮定した場合、上記の症例数において、咳嗽、呼吸困難、喘鳴、胸部不快感及び咽喉刺激感は、それぞれ 29～52 例、24～45 例、

11～28 例、4～18 例、0～8 例が、小児における咳嗽、呼吸困難、喘鳴、胸部不快感及び咽喉刺激感はそれぞれ 29～42 例、7～20 例、11～25 例、15～29 例、21～35 例が収集されると予測され、ある程度の精度を以って臨床試験での発現状況と比較可能と考える。呼吸器、胸郭及び縦隔障害に関する副作用については、国内臨床試験では、成人喘息患者 15 例及び小児喘息患者 10 例において、32%（8/25 例）認められていたことから、製造販売後の当該副作用の発現率を 32%と仮定し、95%の確率で、当該副作用症例を 50 例以上収集するためには 188 例以上が必要となる。また、小児の症例については日本アレルギー学会の試算及び日本小児アレルギー学会アンケート調査報告より、成人で 6,000 件/年（未承認薬・適応外薬の要望（要望番号；II-237））、小児で約 3,100 件/年（望月ら, 平成 19 年度　気道過敏性試験の診療実態に関するアンケート調査報告. *日本小児アレルギー学会誌*　第 2 巻第 2 号: 314～7, 2008）の気道過敏性検査における使用があると予測しており、小児に限定せずに調査を実施した場合、成人と小児の症例数の比は 2：1 となると想定されることから、小児の症例を 50 例以上収集するためには、150 例以上が必要となる。以上より、調査症例数を 200 例とした。

機構は、以下のように考える。これまでに得られている臨床試験等では、本剤の使用により大きな安全性上の問題が生じる懸念は大きくないものの、本邦では、メタコリン使用時の安全性情報が大規模に調査された成績等はないこと、本剤による気道過敏性検査の実施経験は限られていること、及び本剤は気管支収縮を誘発する検査に用いる薬剤であることから、本剤で誘発された呼吸困難等の呼吸器症状の発現状況、及び発現後の回復状況等については、十分に情報収集する必要があり、申請者が提示した調査項目は妥当と考える。また、小児については、特に臨床試験での投与経験が少ないことから、小児における安全性についても情報収集を行う必要があり、申請者が提示した計画は適切と考える。製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

（7）販売名称について

機構は、「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」（平成12年9月19日付、医薬発第935号）に基づき、本剤の販売名を再検討することを求めたところ、申請者より「プロボコリン吸入粉末溶解用100 mg」、「ケンブラン吸入粉末溶解用100 mg」に販売名を変更するとの回答が得られたことから、機構はこれらの対応は妥当と判断した。

Ⅲ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

Ⅳ．総合評価

機構は、提出された資料から、本剤の気管支喘息患者における気道過敏性検査に関する有効性は示唆され、本剤で得られるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能であり、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や、喘息治療のモニタリング及び喘息重症度の客観的診断の評価等に際し

て、気道過敏性検査に用いる薬剤として本剤を臨床に提供する意義はあると考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 27 年 11 月 10 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　①プロボコリン吸入粉末溶解用 100 mg、②ケンブラン吸入粉末溶解用 100 mg
［一　般　名］　メタコリン塩化物
［申 請 者 名］　①株式会社三和化学研究所、②参天製薬株式会社
［申請年月日］　平成 27 年 3 月 23 日

Ⅱ．審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付　20 達第 8 号）の規定により指名した。

1．臨床的位置付けについて

本邦におけるガイドライン等において、気管支収縮薬を用いた気道過敏性検査は、喘息の確定診断、重症度の判定、治療効果の評価等に有用であるとされ、用いる気管支収縮薬として、メタコリン塩化物（以下、「本薬」）がヒスタミン、アセチルコリンと共に挙げられていること、海外では本薬の吸入液調製用粉末製剤は気道過敏性検査に用いる医薬品として承認されていること、及び本邦でも長年にわたり研究用試薬の本薬が気道過敏性検査に用いられてきたことを踏まえると、プロボコリン吸入粉末溶解用 100 mg 及びケンブラン吸入粉末溶解用 100 mg（以下、「本剤」）を用いた気道過敏性検査の臨床的意義は、既に確立している。さらに、国内第Ⅲ相試験（MC1001 試験及び MC1002 試験）の結果から、本剤の有効性及び安全性は確認されており、気道過敏性検査に用いる薬剤として本剤を医療現場に提供する意義はあるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

2．有効性について

（1）成人喘息患者について

成人を対象とした国内 MC1001 試験では、本剤を用いた気道過敏性検査の感度は、1980 年代に実施された臨床試験等と比較して低かったが、近年の吸入ステロイド剤（以下、「ICS」）の普及状況を踏まえるとやむを得ず、陽性判断基準別の国内 MC1001 試験における感度と海外 MC-101 試験における陽性率の結果は大きく異なるものではなかったことから、日本人の成人喘息患者における本剤の有効性は示されているとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、喘息の診断や治療効果の評価といった検査目的に応じて（患者背景に応じて）評価が適切に行われるよう、臨床試験における ICS の使用状況を情報提供する必要があるとの意見が出され、機構は、申請者に対応を求めた。それに対し、申請者より、添付文書で情報提供を行うとの回答が得られ、機構はこれを了承した。

（2）小児喘息患者について

小児を対象とした国内 MC1002 試験でも、本剤を用いた気道過敏性検査の感度は、1980 年代に実施された海外 MC-101 試験での陽性率と比較して低い傾向が認められたものの、成人と同様に被験者が受けた ICS を中心とした治療の普及による影響である可能性がある。海外 MC-101 試験の成人と小児での結果、及び国内での成人を対象とした国内 MC1001 試験と小児を対象とした国内 MC1002 試験の結果は、それぞれ大きくは異ならないこと、並びに気道過敏性の成立機序は成人と小児で同様であり、本剤の有効性も成人と小児でともに期待されることを踏まえ、小児も本剤を用いた検査の対象とすることは可能であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

3．安全性について

（1）国内外の臨床試験における本剤の安全性について

国内外の臨床試験においては、コリン作動性作用に基づくと考えられる呼吸器症状、全身症状の有害事象が認められたものの、すべて非重篤であり、成人及び小児喘息患者において特段の安全性上の懸念は示されていないとした機構の判断、本邦での本剤の使用経験は、特に小児において限られており、患者背景が臨床試験時より広範となる製造販売後にも継続して安全性について情報収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

（2）気管支収縮に基づく呼吸器関連の有害事象の発現リスク及びその対策について

本剤を用いた気道過敏性検査は、気管支収縮を誘発する負荷試験であり、過度の気道閉塞から呼吸困難を生じる可能性が否定できず、実際に海外では製造販売後に重度の呼吸困難が報告されていたことも考慮し、本剤を用いた気道過敏性検査は、医師の監督のもとで、緊急時の対応が十分にとれる体制で実施する必要がある旨、添付文書の「警告」にて注意喚起する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

（3）気流制限のある患者への注意喚起について

気流制限を有する患者への注意喚起として、国内外のガイドラインや臨床試験での除外基準に合わせ、%FEV_1が 70%未満の患者を慎重投与とすることが適切とした機構の判断、及びコリン作動薬である本剤による心拍数低下、血管拡張、消化管運動亢進、膀胱収縮等の有害事象の発現リスクが、特に基礎疾患を有する患者においては完全には否定できないため、海外添付文書に準じて迷走神経亢進症及び尿路閉塞がある患者を慎重投与とすることが適切とした機構の判断は、専門委員より支持された。

4．効能・効果について

本剤を用いた気道過敏性検査の有用性は確立しており、国内臨床試験等においてその有効性が示唆され、安全性は許容可能と判断できることを踏まえ、本剤の効能・効果は、申請時効能・効果と同様、以下のとおりとすることが妥当とした機構の判断は、専門委員より支持された。

［効能・効果］

気道過敏性検査

また、本剤による気管支収縮に基づく呼吸器関連の副作用の発現リスクを考慮し、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」にて、本剤の使用目的及び投与対象を明確にする注意喚起を行うことが適切とした機構の判断は、専門委員より支持された。

5. 用法・用量について

日本アレルギー学会標準法に準じた希釈系列が用いられた国内臨床試験（MC1001 試験）において、本剤の有効性が示され、安全性も許容可能であると判断されたが、アストグラフ法を用いた場合の有効性も、既存の文献報告での ROC 曲線を用いた比較から、日本アレルギー学会標準法を用いた場合と大差ないと判断でき、呼吸抵抗を測定しながら低用量から検査を実施することを踏まえると、安全性についても日本アレルギー学会標準法と比較して特段の問題はなく、ともに本邦の医療現場において使用可能であり、両者の希釈系列を添付文書において情報提供することが適切とした機構の判断は専門委員より支持された。また、本剤により、呼吸困難等を生じた場合に適切な対応がとれるよう十分な準備をした上であれば、最高用量を臨床試験での規定と同じ 25 mg/mL とすることは可能であり、用法・用量を申請時用法・用量と同様に以下のとおりとすること、及び希釈系列について「用法・用量に関連する使用上の注意」にて情報提供することは適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

［用法・用量］

メタコリン塩化物 100 mg（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。

6. 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「Ⅱ．4. （iii）＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は専門委員より支持された。また、専門委員より、喘息を疑われる患者と喘息患者では本剤を用いた気道過敏性検査の目的が異なること、及び ICS の使用状況によって本剤に対する反応性が異なると想定されることから、これらの患者集団ごとに本剤への反応性や副作用発現状況を検討できる計画にする必要があるとの意見が出された。機構は、申請者に対応を求めたところ、申請者より適切な製造販売後調査の計画（案）（表 8）が提出された。

表 8　使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での安全性及び有用性を検討する。
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤を用いた気道過敏性検査が実施される喘息が疑われる患者及び喘息患者
観察期間	検査日 1 日（可能な限り次回来院時までの情報を収集）
予定症例数	200 例
主な調査項目	・患者背景（合併症、既往歴、喘息治療の有無等） ・併用薬の使用状況 ・気道過敏性検査の指標（PC_{20} 等）、吸入した希釈系列、気道過敏性の判定、有用性の有無） ・有害事象

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 9 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表 10 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク

最小化活動を実施することが適切と判断し、申請者より表 9 及び 10 を踏まえた医薬品リスク管理計画（案）が提出された。

表 9　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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		

表 10　医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向けの資材の作成と提供

Ⅲ．審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
17	31	陽性率（感度）は 66.7%、	感度は 66.7%、
17	33～34	陽性率は 86.7%であり、	感度は 86.7%であり、
19	3	感度を比較した（表 6）。	感度（海外 MC101 試験では陽性率、以下同様）を比較した（表 6）。

Ⅳ．機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1．適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅴ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は、新有効成分含有医薬品に該当し、再審査期間は 8 年と設定することが適切と判断する。また、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

［効能・効果］　気道過敏性検査

［用法・用量］　メタコリン塩化物 100 mg（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。

［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。