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
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社三和化学研究所及び参天製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

株式会社三和化学研究所/参天製薬株式会社

メタコリン塩化物

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

第 1 部（モジュール 1）

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 起原又は発見の経緯

メタコリン塩化物（以下，メタコリン）は 1911 年に Taveau 及び Hunt により創製されたとされ[1]，当初は精神科領域やその他領域において自律神経機能を評価する検査（Funkenstein test，メコリール試験）に用いられた[2] [3]が，その後は主に気道過敏性検査に用いられている。メタコリンは国内外で当初は承認された医療用医薬品がなかったため，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のが実情であった。

[redacted]年代に，Hoffmann- La Roche Inc.はメタコリン（現商品名 Provocholine®）（以下，本剤）を用いた気道過敏性検査（Methacholine Challenge Test；以下，MCT）における安全性及び有効性を裏付ける主要な臨床試験（MC-101 試験）をアメリカにおいて実施し，1986 年に承認を得て発売した。その後 Hoffmann- La Roche Inc.は本剤に関する権利を [redacted]年に Methapharm Inc.に承継した。また，同社はカナダでも 1999 年に承認取得し，販売している。さらに，欧州（スペイン）等でも Methapharm Inc.あるいはライセンスを受けた会社が承認を取得し販売している。

1.5.2. 開発の経緯

国内では，1970 年代より MCT が行われているが，依然として研究用試薬を用いて検査が行われているのが実情である。このため，メタコリンが医療現場で医療用医薬品として医療保険適用下で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，本剤について未承認薬・適応外薬に対する要望書（要望番号：II-237 及び II-238）が提出された。この要望を受け，「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，本剤は医療上の必要性が高い未承認薬と判断され，2012 年 4 月より開発会社が公募された。

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）はカナダの Methapharm Inc. とのライセンス契約を [redacted]年 [redacted]月に締結し，[redacted] 年 [redacted]月に三和と参天製薬株式会社（以下，参天）との間で国内での共同開発契約を締結，[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日に厚生労働省に三和は要望番号 II-237 に対して，参天は要望番号 II-238 に対して開発を応募し，本剤の開発に着手した。なお，臨床試験については，成人を対象とした試験を三和が，小児を対象とした試験を参天が分担して行い，非臨床，CMC の各試験については開発の経緯（表 1.5.2-1）に示すよう分担し実施した。

1.5.2.1. 国内における開発の経緯

国内における開発の経緯を表 1.5.2-1 に示す。なお，本表中に記載した非臨床及び臨床試験はすべて三和あるいは参天が実施した試験であり，表中に記載のない試験結果は文献からの引用である。

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5.2-1 国内における開発の経緯

	時期	内容	分担
未承認薬・適応外薬開発要望	2012 年 4 月	第Ⅱ回要望品として，本剤の開発企業の募集開始。	-
ライセンス契約	[redacted]年[redacted]月	三和とカナダの Methapharm Inc.間で，本剤の開発及び販売に関するライセンス契約を締結。	-
開発意思申し出	[redacted]年[redacted]月	II-237：三和 II-238：参天	三和 参天
共同開発契約	[redacted]年[redacted]月	三和と参天が本剤の共同開発契約を締結。	-
対面助言	[redacted]年[redacted]月	独立行政法人医薬品医療機器総合機構と，[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日，薬機審長発第[redacted]号）を実施し，[redacted]について相談した。	三和 参天
CMC 関連試験 ・製剤の光安定性試験 ・分析法バリデーション ・原薬の吸湿性試験	 [redacted]年[redacted]月～[redacted]月 [redacted]年[redacted]月～[redacted]月 [redacted]年[redacted]月～[redacted]月	原薬及び製剤の特性を評価及び分析法のバリデーションを行った。	三和
非臨床試験 ・in vitro 代謝試験 ・遺伝毒性 小核試験 染色体異常試験	 [redacted]年[redacted]月～[redacted]月 [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月 [redacted]年[redacted]月～ [redacted]年[redacted]月	 本剤の代謝プロファイルを確認した。 本剤の遺伝毒性を評価した。	参天
第Ⅲ相臨床試験 （MC1001）	[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	日本人健康成人及び喘息患者を対象とし，有効性，安全性及び薬物動態を評価した。	三和
第Ⅲ相臨床試験 （MC1002）	[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	日本人小児喘息患者を対象とし，有効性及び安全性を評価した。	参天

1.5.2.1.1. 品質に関する試験

本剤は既に欧米を含む 7 か国で承認されていることから，物理化学的性質，製造方法，規格及び試験方法，加速試験及び長期保存試験における安定性も確認されている。そのような背景から，日本向けに追加データとして必要と考えられた本剤の[redacted]，光安定性（25℃，D65 光源 2000 lux の条件で総照度として 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200 W・h/m^2 以上）及び分析法バリデーションの追加検討を実施した。その結果，本剤は[redacted]を有するものの製造工程において適切に管理されており，光に曝露した後も安定であった。また，試験方法の妥当性を確認できた。

1.5.2.1.2. 非臨床試験

(1) 治験相談

[redacted]年[redacted]月[redacted]日開催の治験相談〔区分：[redacted]相談（オーファン以外），議事録通知番号：薬機審長発第[redacted]号〕において，独立行政法人医薬品医療機器総合機構と[redacted]について相談し，[redacted]

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

[redacted]

について合意を得た。

(2) 薬理試験

メタコリンは，ヒトを含む種々の動物の気管及び気管支組織に対して，気管平滑筋収縮作用及び粘液タンパク分泌作用を有することが示された。また，種々の正常動物及び病態モデル動物に対し，エアロゾルで吸入することで投与量に依存した気道抵抗増加作用，動肺コンプライアンス減少作用及び気道粘液物増加作用を示すことが確認され，その作用は抗コリン薬により阻害された。さらに，ウシ気管組織を用いた受容体結合試験において，メタコリンはムスカリン受容体特異的リガンドと組織との結合を阻害し，ムスカリン受容体に特異的に結合することを確認した。以上のことから，メタコリン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，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と考えられた。副次的薬理作用について，種々動物へのメタコリンの静脈内投与及び皮下投与は，気道抵抗の増大及び動肺コンプライアンスの減少及び気管支分泌物を増加させることが報告されている。さらに，全身曝露により心拍数減少など心血管系への作用も認められた。

安全性薬理作用について，心血管系への影響として，静脈内投与した場合，ラット，ウサギ及びイヌで心房細動，房室ブロック及び心拍数の減少，吸入した場合では，イヌで心拍数の減少及び血圧低下がみられた。また，呼吸器系への影響として，吸入した場合にモルモット，イヌ及びカニクイザルで肺抵抗の増加，動肺コンプライアンスの減少，1 回換気量の減少，呼吸数の増加，動脈血 O_2 分圧の減少，動脈血 CO_2 分圧の増加，分時換気量の増加，呼吸インピーダンスの増加，呼吸困難の変化が観察された。

薬力学的相互作用について，交感神経作動薬，ホスホジエステラーゼ阻害薬，カルシウム拮抗薬，ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬，トロンボキサン A_2 合成阻害薬，NSAID はメタコリンの作用を減弱させることが報告されている。

(3) 薬物動態試験

雄性ラットに 0.01，0.03 及び 0.1 mg/kg のメタコリンを単回静脈内投与したときの血液中メタコリン濃度は用量依存的に増加し，いずれの投与量においても約 30 min の $t_{1/2}$ で消失した。ヒト血液とメタコリンを 37°C で 0.25～180 分間インキュベートした場合，インキュベート開始後 0.25 分までに添加したメタコリンの約半量が β-メチルコリンに代謝されたが，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 $t_{1/2}$ は 175 min であった。また，メタコリンはコリンエステラーゼにより加水分解を受け，β-メチルコリンに変換されること，代謝により生成したメチルコリンは速やかに腎排泄されることが知られている[1][4] 。

本剤を吸入投与後，メタコリンは標的部位である気管組織に直接到達するとともに，一部は呼気から排泄され，一部は肺組織から全身循環血液に移行する。体内に吸収されたメタコリンはコリンエステラーゼにより，速やかに加水分解を受け，β-メチルコリンに変換されたのち，速やかに腎より排泄されると推察された。

(4) 毒性試験

メタコリンの急性毒性はマウス，ラット，ウサギ，ネコ，モルモット及びカニクイザルで報告されている。投与経路は吸入，経口，静脈内及び皮下であり，経口，静脈内及び皮下投与による致死量は動物種間で大きな違いはなく，最小致死量又は LD_{50} 値は経口投与で 750～1100 mg/kg，静脈内投与で 15～20 mg/kg，皮下投与で 20～90 mg/kg と考えられた。また，モルモットに 24 mg/mL 溶液を 15 分間吸入した場合の致死率はほぼ 100%であった。一方，カニクイザルに 20 mg/mL 溶液を 2 分間吸入した場合には死亡はみられなかった。

イヌを用いた皮下（10～50 mg/日，2～194 日間）及び筋肉内投与（10～125 mg/日，2～74 日間）による反復投与毒性試験では，ほぼ全例で浅速呼吸，流涎，流涙，吐気，嘔吐，排尿及び排便等の副交感神経性反応が認められ，その多数が死亡した。一方，カニクイザルを用いた吸入による反復投与毒性試験では，20 mg/mL 溶液を 1 回/日，7 日間投与した結果，副交感神経性反応（肺抵抗の増加，浅速呼吸及び呼吸困難）が認められた以外には異常はみられなかった。

メタコリンの遺伝毒性試験として，細菌を用いた復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験を実施したが，メタコリンは遺伝毒性を示さなかった。

がん原性及び生殖発生毒性に関する文献は確認できなかった。メタコリンは気道過敏性の検査薬として，検査日のみに投与され，長期間投与されないため，がん原性試験は実施しなかった。生殖発生毒性試験は，メタコリンが遺伝毒性を示さず，臨床での吸入後の全身曝露が非常に低かったことに加え，海外での臨床試験及び副作用に関する文献調査において生殖発生毒性を示唆する副作用は報告されていないことから，実施しなかった。

その他にメタコリンの臨床試験及び副作用に関する文献調査で重篤な急性毒性，反復投与毒性及び遺伝毒性を示唆する副作用は報告されていない。なお，幼若動物に関する文献についても確認できなかったが，メタコリンは小児において多くの使用実績があり，メタコリンを吸入した小児に重篤な副作用は認められておらず，成人及び小児に対するメタコリンの安全性に明らかな違いは認められなかった。

1.5.2.1.3. 臨床試験

(1) 治験相談

[redacted]について合意を得た。

(2) 海外における臨床試験

アメリカにおいて，成人及び小児の喘息の疑いのある患者計 82 例を対象とした，多施設共同，オープンラベルによる第 III 相試験（MC-101 試験）が実施され，気道過敏性検査における本剤の有効性及び安全性が検討された。25 mg/mL 以下の吸入で FEV_1 が 20%以上低下し

た症例を陽性とした。成人 55 例における陽性率は 84%であった。小児 26 例において陽性率は 88%であった。また，重篤な有害事象は認められず，成人における主な有害事象発現率は，胸部不快感 93%，喘鳴 78%，咳嗽 71%であった。小児における主な有害事象発現率は，咳嗽 88%，咽喉刺激感 81%，胸部不快感 62%であった。本試験結果を用い，欧米を含む 7 か国で承認されている。

(3) 国内における臨床試験

国内において，気道過敏性検査における本剤の有効性及び安全性を検討するため，健康成人及び喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験（MC1001 試験）及び小児の喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験（MC1002 試験）を実施した。

MC1001 試験では，健康成人 15 例及び喘息と診断されている患者 15 例を対象に，本剤による気道過敏性検査を実施した。PC_{20}の閾値を 8 mg/mL とした陽性率は健康成人で 13.3%，喘息患者では 66.7%であった。その場合の感度は 66.7%，特異度は 86.7%であった。また，海外で実施された第 III 相試験（MC-101 試験）と同様の閾値である 25 mg/mL とした場合の感度は 86.7%，特異度は 80.0%であった。有害事象は，喘息患者 1 例に咳嗽，喘鳴，呼吸困難及び酸素飽和度低下の 4 件の有害事象が認められたが，すべて非重篤で軽度な事象であり，気管支拡張剤吸入後に速やかに回復した。また，すべての有害事象は気道過敏性検査に関連する事象であった。健康成人では有害事象は認められなかった。

また，健康成人において測定されたメタコリンの血中濃度から，C_{max}は平均 3.31 ng/mL，$t_{1/2}$は平均 71.4 min であった。

MC1002 試験では，喘息と診断されている小児患者 10 例を対象に，本剤による気道過敏性検査を実施した。感度は 70.0%であった。また，海外で実施された第 III 相試験（MC-101 試験）と同様の閾値である 25 mg/mL での感度も同じく 70.0%であった。7 例に 7 件の有害事象が認められた。内訳は咳嗽 4 例，息詰まり感 1 例，呼吸困難 1 例，呼吸音異常 1 例であり，すべて非重篤で軽度な事象であり，気管支拡張剤吸入後に速やかに回復した。また，すべての有害事象は気道過敏性検査に関連する事象であった。

1.5.2.2. まとめ

現在までに得られた品質，非臨床試験及び臨床試験成績から，本剤の有効性及び安全性が確認されたと判断し，以下の効能・効果及び用法・用量で承認申請を行うこととした。

効能・効果及び用法・用量（案）

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。

1.5.3. ベネフィットとリスク

MCT は喘息診断に用いられる，β_2 刺激薬吸入前後の呼吸機能検査又はピークフローの日内変動の検査と比較し最も感度及び特異度が高いとされている。各検査にはそれぞれ特徴があることから，MCT のみでなく他の検査結果と総合して確実に喘息を診断することで，早期から適切な治療が可能となり，重症難治化を抑制することができる。また，MCT は重症度の評価にも有用である。

また，特に小児喘息患者において薬剤の増量・減量・中止などを考える節目ごとに本検査を実施することにより，患者の長期管理が適切にできると考えられる。

なお，MCT は，低濃度より段階的に吸入濃度を上げていき，被験者の気道狭窄反応をモニターしながら行うので，危険性は低いと考えられているが，負荷試験であることから，本剤を使用する際には，適応症例，薬剤濃度及び薬剤投与法などについて，国内外の各種学会ガイドライン等，最新の情報を参考にし，呼吸困難に対応するための緊急用の備品及び治療薬を準備し，呼吸器の専門の医師の監督のもとで投与することが必要と考える。

1.5.4. 参考文献

[1] Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, ed. Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. 1996:141-160.

[2] Rouleau Y, Coulombe M. Clinical applications of the Funkenstein test to psychiatric patients. Can Med Assoc. J. 1957; 77: 116-121.

[3] 笠井和，阿部栄子，伊村和子. 小児におけるメコリール試験. 東京女子医科大学雑誌. 1961; 31: 348-353

[4] Roef M, Vogel WV. The effects of muscle exercise and bed rest on [18F]methylcholine PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38:526-530.

メタコリン塩化物

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

第 1 部（モジュール 1）

1.6.外国における使用状況等に関する資料

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1. 外国における製造販売承認状況

本剤は気道過敏性検査用薬として，1986 年にアメリカにおいて Provocholine®の商品名で承認されて以降，世界 7 か国で承認を取得している。外国における承認状況を表 1.6.1-1 に示した（2015 年 9 月現在）。

表 1.6.1-1　製造販売承認国及び承認年一覧

国名	販売名	承認年月	含量	剤形	医薬品製造販売承認取得者 （販売会社）
アメリカ	Provocholine®	1986 年 10 月	100 mg	吸入液剤	Methapharm Inc.
カナダ	Provocholine®	1999 年 10 月 2002 年 9 月 2002 年 9 月 2001 年 6 月 2006 年 11 月	100 mg 160 mg 320 mg 1280 mg 1600 mg	吸入液剤	Methapharm Inc.
台湾	Provocholine®	2004 年 5 月 2004 年 5 月	100 mg 1280 mg	吸入液剤	Methapharm Inc. （友華生技医薬股有限公司）
イスラエル	Provocholine®	2006 年 5 月	100mg	吸入液剤	Methapharm Inc. （Biotis Ltd.）
スペイン	Provocholine®	2007 年 9 月	100 mg	吸入液剤	Diater Laboratorios, S.A.
イラン	Provocholine®	2009 年 6 月	100 mg	吸入液剤	Methapharm Inc.
韓国	Provocholine®	2014 年 9 月 2014 年 9 月	100 mg 1600 mg	吸入液剤	Methapharm Inc. （Auskor-Medichem Co Ltd.）

1.6.2 以降には，アメリカ及びカナダの添付文書を掲載した。

1.6.2. 代表的な添付文書（原文と和訳）

1.6.2.1. 米国の添付文書（原文）

PROVOCHOLINE®

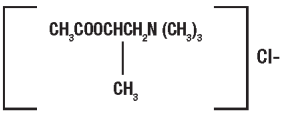
brand of
methacholine chloride
POWDER FOR INHALATION
NOT FOR INJECTION

PROVOCHOLINE® (METHACHOLINE CHLORIDE POWDER FOR INHALATION) IS A BRONCHOCONSTRICTOR AGENT FOR DIAGNOSTIC PURPOSES ONLY AND SHOULD NOT BE USED AS A THERAPEUTIC AGENT. PROVOCHOLINE® INHALATION CHALLENGE SHOULD BE PERFORMED ONLY UNDER THE SUPERVISION OF A PHYSICIAN TRAINED IN AND THOROUGHLY FAMILIAR WITH ALL ASPECTS OF THE TECHNIQUE OF METHACHOLINE CHALLENGE, ALL CONTRAINDICATIONS, WARNINGS AND PRECAUTIONS, AND THE MANAGEMENT OF RESPIRATORY DISTRESS. EMERGENCY EQUIPMENT AND MEDICATION SHOULD BE IMMEDIATELY AVAILABLE TO TREAT ACUTE RESPIRATORY DISTRESS.

PROVOCHOLINE® SHOULD BE ADMINISTERED ONLY BY INHALATION. SEVERE BRONCHOCONSTRICTION AND REDUCTION IN RESPIRATORY FUNCTION CAN RESULT FROM THE ADMINISTRATION OF PROVOCHOLINE®. PATIENTS WITH SEVERE HYPERREACTIVITY OF THE AIRWAYS CAN EXPERIENCE BRONCHOCONSTRICTION AT A DOSAGE AS LOW AS 0.025 MG/ML (0.125 CUMULATIVE UNITS). IF SEVERE BRONCHOCONSTRICTION OCCURS, IT SHOULD BE REVERSED IMMEDIATELY BY THE ADMINISTRATION OF A RAPID ACTING INHALED BRONCHODILATOR AGENT (BETA-AGONIST). BECAUSE OF THE POTENTIAL FOR SEVERE BRONCHOCONSTRICTION, PROVOCHOLINE® CHALLENGE SHOULD NOT BE PERFORMED IN ANY PATIENT WITH CLINICALLY APPARENT ASTHMA, WHEEZING, OR VERY LOW BASELINE PULMONARY FUNCTION TESTS (e.g., FEV_1 LESS THAN 1 TO 1.5 LITER OR LESS THAN 70% OF THE PREDICTED VALUES). PLEASE CONSULT STANDARD NOMOGRAMS FOR PREDICTED VALUES.[1]

DESCRIPTION: Provocholine® (methacholine chloride powder for inhalation) is a parasympathomimetic (cholinergic) bronchoconstrictor agent to be administered in solution only, by inhalation, for diagnostic purposes. Each 20 mL vial contains 100 mg of methacholine chloride powder which is to be reconstituted with 0.9% sodium chloride injection or 0.9% sodium chloride injection containing 0.4% phenol (pH 7.0). See DOSAGE AND ADMINISTRATION for dilution procedures, concentrations and schedule of administration.

Chemically, methacholine chloride (the active ingredient) is 1-propanaminium, 2-(acetyloxy)-*N,N,N*, - trimethyl,-chloride. It is a white to practically white deliquescent compound, soluble in water. Methacholine chloride has an empirical formula of $C_8H_{18}ClNO_2$, a calculated molecular weight of 195.69, and the following structural formula:



CLINICAL PHARMACOLOGY: Methacholine chloride is the ß-methyl homolog of acetylcholine and differs from the latter primarily in its greater duration and selectivity of action. Bronchial smooth muscle contains significant parasympathetic (cholinergic) innervation.

Bronchoconstriction occurs when the vagus nerve is stimulated and acetylcholine is released from the nerve endings. Muscle constriction is essentially confined to the local site of release because acetylcholine is rapidly inactivated by acetylcholinesterase.

Compared with acetylcholine, methacholine chloride is more slowly hydrolyzed by acetylcholinesterase and is almost totally resistant to inactivation by nonspecific cholinesterase or pseudocholinesterase. When a sodium chloride solution containing methacholine chloride is inhaled, subjects with asthma are markedly more sensitive to methacholine-induced bronchoconstriction than are healthy subjects. This difference in response is the pharmacologic basis for the Provocholine® (methacholine chloride powder for inhalation) inhalation diagnostic challenge. However, it should be recognized that methacholine challenge may occasionally be positive after influenza, upper respiratory infections or immunizations, in very young or very old patients, or in patients with chronic lung disease (cystic fibrosis, sarcoidosis, tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease). The challenge may also be positive in patients with allergic rhinitis without asthma, in smokers, in patients after exposure to air pollutants, or in patients who have had or will in the future develop asthma.
There are no metabolic and pharmacokinetic data available on methacholine chloride.

INDICATIONS AND USAGE: Provocholine® (methacholine chloride powder for inhalation) is indicated for the diagnosis of bronchial airway hyperreactivity in subjects who do not have clinically apparent asthma.

CONTRAINDICATIONS: Provocholine® (methacholine chloride powder for inhalation) is contraindicated in patients with known hypersensitivity to this drug or to other parasympathomimetic agents.

Repeated administration of Provocholine® by inhalation other than on the day that a patient undergoes challenge with increasing doses is contraindicated.

Inhalation challenge should not be performed in patients receiving any beta-adrenergic blocking agent because in such patients responses to methacholine chloride can be exaggerated or prolonged, and may not respond as readily to accepted modalities of treatment (see WARNINGS box).

PRECAUTIONS: ***General:*** Administration of Provocholine® (methacholine chloride powder for inhalation) to patients with epilepsy, cardiovascular disease accompanied by bradycardia, vagotonia, peptic ulcer disease, thyroid disease, urinary tract obstruction or other condition that could be adversely affected by a cholinergic agent should be undertaken only if the physician feels benefit to the individual outweighs the potential risks.

Information for Patients: To assure the safe and effective use of Provocholine® inhalation challenge, the following instructions and information should be given to patients:

1. Patients should be instructed regarding symptoms that may occur as a result of the test and how such symptoms can be managed.
2. A female patient should inform her physician if she is pregnant, or the date of her last onset of menses, or the date and result of her last pregnancy test. (See PRECAUTIONS: ***Pregnancy.***)

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: There have been no studies with methacholine chloride that would permit an evaluation of its carcinogenic or mutagenic potential or of its effect on fertility.

Pregnancy: Teratogenic Effects: Pregnancy Category C. Animal reproduction studies have not been conducted with methacholine chloride. It is not known whether methacholine chloride can cause fetal harm when administered to a pregnant patient or affect reproductive capacity. Methacholine chloride should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

IN FEMALES OF CHILDBEARING POTENTIAL, PROVOCHOLINE® INHALATION CHALLENGE SHOULD BE PERFORMED EITHER WITHIN TEN DAYS FOLLOWING THE ONSET OF MENSES OR WITHIN 2 WEEKS OF A NEGATIVE PREGNANCY TEST.

Nursing Mothers: Provocholine® inhalation challenge should not be administered to a nursing mother since it is not known whether methacholine chloride when inhaled is excreted in breast milk.

Pediatric Use: The safety and efficacy of Provocholine® inhalation challenge have not been established in children below the age of 5 years.

ADVERSE REACTIONS: Adverse reactions associated with 153 inhaled methacholine chloride challenges include one occurrence each of headache, throat irritation, lightheadedness and itching.

Provocholine® (methacholine chloride powder for inhalation) is to be administered only by inhalation. When administered orally or by injection, methacholine chloride is reported to be associated with nausea and vomiting, substernal pain or pressure, hypotension, fainting and transient complete heart block. (See OVERDOSAGE.)

OVERDOSAGE: Provocholine® (methacholine chloride powder for inhalation) is to be administered only by inhalation. When administered orally or by injection, overdosage with methacholine chloride can result in a syncopal reaction, with cardiac arrest and loss of consciousness. Serious toxic reactions should be treated with 0.5 mg to 1 mg of atropine sulfate, administered IM or IV.

The acute (24 hour) oral LD_{50} of methacholine chloride and related compounds is 1100 mg/kg in the mouse and 750 mg/kg in the rat.

Cynomolgus monkeys were exposed to a 2% (20 mg/mL) aerosol of methacholine chloride in acute (10 minute) and subchronic (7 day) inhalation toxicity studies. In the former study, animals exposed to the aerosol for up to 10 minutes demonstrated an increase in respiratory rate and decrease in tidal volume after 30 seconds. These changes peaked at 2 minutes and were followed by a rise in pulmonary resistance and a decrease in compliance. Pulmonary function returned to normal 20 to 25 minutes after exposure ended. In the 7 day study, monkeys were given daily inhalations equivalent to the maximum and roughly five times the maximum standard human dose. Although the typical pulmonary response/recovery sequence was observed, distinct changes in airway resistance were noted at the end of the study. These changes were not rapidly reversed in the maximum equivalent standard dose group, which was observed for 9 weeks.

DOSAGE AND ADMINISTRATION: Before Provocholine® (methacholine chloride powder for inhalation) inhalation challenge is begun, baseline pulmonary function tests must be performed. A subject to be challenged must have an FEV_1 of at least 70% of the predicted value.

The target level for a positive challenge is a 20% reduction in the FEV_1 compared with the baseline value after inhalation of the control sodium chloride solution (Note: Use the same diluent that the Provocholine® powder has been reconstituted with for the baseline spirometry). This target value should be calculated and recorded before Provocholine® challenge is started.

Dilutions: (Note: Do not inhale powder. Do not handle this material if you have asthma or hay fever.) All dilutions should be made with 0.9% sodium chloride injection or 0.9% sodium chloride injection containing 0.4% phenol (pH 7.0) using sterile, empty USP Type I borosilicate glass vials. After adding the sodium chloride solution, shake each vial to obtain a clear solution (Note: When preparing dilutions, use only the same kind of diluent to prepare all concentrations).

DILUTION SEQUENCE-MULTIPLE PATIENT TESTING (2-5 PATIENTS)

[REQUIRES 2 VIALS OF PROVOCHOLINE®]

Vials		Concentrations
A_1 & A_2	Add 4 mL of 0.9% sodium chloride injection or 0.9% sodium chloride injection containing 0.4% phenol (pH 7.0) to each of two 20 mL vials containing 100 mg of Provocholine® (methacholine chloride powder for inhalation). These will be designated vials A_1 and A_2.	25 mg/mL
B	Remove 3 mL from vial A_1, transfer to another vial and add 4.5 mL of 0.9% sodium chloride injection or 0.9% sodium chloride injection containing 0.4% phenol (pH 7.0). This is vial B.	10 mg/mL
C	Remove 1 mL from vial A_2, transfer to another vial and add 9 mL of 0.9% sodium chloride injection or 0.9% sodium chloride injection containing 0.4% phenol (pH 7.0). This is vial C.	2.5 mg/mL
D	Remove 1 mL from vial C, transfer to another vial and add 9 mL of 0.9% sodium chloride injection or 0.9% sodium chloride injection containing 0.4% phenol (pH 7.0). This is vial D.	0.25 mg/mL
E	Remove 1 mL from vial D, transfer to another vial and add 9 mL of 0.9% sodium chloride injection or 0.9% sodium chloride injection containing 0.4% phenol (pH 7.0). This is vial E. Vial E must be prepared on the day of challenge.	0.025 mg/mL

DILUTION SEQUENCE-SINGLE PATIENT TESTING

Vials		Concentrations
A	Add 4 mL of 0.9% sodium chloride injection or 0.9% sodium chloride injection containing 0.4% phenol (pH 7.0) to the 20 mL vial containing 100 mg of Provocholine®(methacholine chloride powder for inhalation). This is vial A.	25 mg/mL
B	Remove 1 mL from vial A, transfer to another vial and add 1.5 mL of 0.9% sodium chloride injection or 0.9% sodium chloride injection containing 0.4% phenol (pH 7.0). This is vial B.	10 mg/mL
C	Remove 1 mL from vial A, transfer to another vial and add 9 mL of 0.9% sodium chloride injection or 0.9% sodium chloride injection containing 0.4% phenol (pH 7.0). This is vial C.	2.5 mg/mL
D	Remove 1 mL from vial C, transfer to another vial and add 9 mL of 0.9% sodium chloride injection or 0.9% sodium chloride injection containing 0.4% phenol (pH 7.0). This is vial D.	0.25 mg/mL
E	Remove 1 mL from vial D, transfer to another vial and add 9 mL of 0.9% sodium chloride injection or 0.9% sodium chloride injection containing 0.4% phenol (pH 7.0). This is vial E. Vial E must be prepared on the day of the challenge.	0.025 mg/mL

Dilutions A through D should be stored at 36° to 46°F (2° to 8°C) in a refrigerator and can be stored for not more than 2 weeks. [The unreconstituted powder should be stored at 59°F to 86°F (15° to 30°C)]. After this time, discard the vials and prepare new dilutions. Freezing does not affect the stability of dilutions A through D. Vial E must be prepared on the day of challenge.

A sterile bacterial-retentive filter (porosity 0.22 µm) should be used when transferring a solution from each vial (at least 2 mL) to a nebulizer.

Procedure: A standardized procedure for inhalation has been developed.

The challenge is performed by giving a subject ascending serial concentrations of Provocholine®. At each concentration, five breaths are administered by a nebulizer that permits intermittent delivery time of 0.6 seconds by a breath-actuated timing device (dosimeter).

At each of five inhalations of a serial concentration, the subject begins at functional residual capacity (FRC) and slowly and completely inhales the dose delivered. Within 5 minutes, FEV_1 values are determined. The procedure ends either when there is a 20% or greater reduction in the FEV_1 compared with the baseline sodium chloride solution value (i.e., a positive response) or if 188.88 total cumulative units have been administered (see table below) and the FEV_1 has been reduced by 14% or less (i.e., a negative response). If there is a reduction of 15% to 19% in the FEV_1 compared with baseline, either the challenge may be repeated at that concentration or a higher concentration may be given as long as the dosage administered does not result in total cumulative units exceeding 188.88.

The following is a suggested schedule for the administration of Provocholine® (methacholine chloride powder for inhalation) challenge. Cumulative units are calculated by multiplying the number of breaths by the concentration administered.
Total cumulative units is the sum of cumulative units for each concentration administered.

Serial Concentration	Number of Breathe	Cumulative Units per Concentration	Total Cumulative Units
0.025 mg/mL	5	0.125	0.125
0.25 mg/mL	5	1.25	1.375
2.5 mg/mL	5	12.5	13.88
10.0 mg/mL	5	50.0	63.88
25.0 mg/mL	5	125.0	188.88

An inhaled beta-agonist may be administered after Provocholine® challenge to expedite the return of the FEV_1 to baseline and to relieve the discomfort of the subject. Most patients revert to normal pulmonary function within 5 minutes following bronchodilators or within 30 to 45 minutes without any bronchodilator.

HOW SUPPLIED: 20 mL amber vials containing 100 mg of methacholine chloride powder which is to be reconstituted with 0.9% sodium chloride injection or 0.9% sodium chloride injection containing 0.4% phenol (pH 7.0) - boxes of 12 (NDC 64281-100-12) or boxes of 6 (NDC 64281-100-06). Store the powder at 59° to 86°F (15° to 30°C). Refrigerate the reconstituted solutions (dilutions A-D) at 36° to 46°F (2° to 8°C) for not more than 2 weeks. Dilution E must be prepared on the day of the challenge.

REFERENCE: 1. Morris JF, Koski WA, Johnson LC. Spirometric standards for healthy non-smoking adults. *Am Rev Resp Dis.* Jan 1971; 103: 57-67.

methapharm

Methapharm Inc.
81 Sinclair Boulevard
Brantford, Ontario, Canada N3S 7X6
Toll Free: 800.287.7686
Tel: 519.751.3602
Fax: 519.751.9149
Email: sales@methapharm.com
Web: www.methapharm.com

January 2008 – PP/R-04

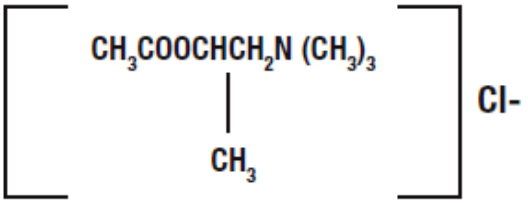
1.6.2.2. 米国の添付文書（和訳）

Provocholine®
メタコリン塩化物商標名
原末吸入用
注射厳禁

Provocholine®（メタコリン塩化物　原末吸入用）は，気管支喘息の診断目的のみに用いられる気管支収縮剤であり，治療目的では使用しないこと。Provocholine®吸入負荷試験は，当該試験に十分な経験を有し，禁忌，警告及び慎重投与，及び呼吸窮迫に対する処置を理解する医師の指導のもとでのみ実施すること。急な呼吸窮迫に備え，緊急用の機器及び薬剤をあらかじめ準備しておくこと。 Provocholine®は吸入以外で投与を行わないこと。Provocholine®の投与により，重度の気管支収縮又は呼吸機能低下が生じるおそれがある。重度の気道過敏性の既往がある患者は，0.025 mg/mL（0.125 累積ユニット）より低い濃度から検査を開始すること。もし重度の気管支収縮が生じた場合は，直ちに速効型吸入気管支拡張薬（β-アゴニスト）を投与して回復させること。Provocholine®は重度の気管支収縮を発現させる可能性があることから，喘息と診断された患者，喘鳴症状のある患者又は，肺機能検査においてベースライン値が非常に低い患者（例：FEV_1 が 1～1.5 L 未満又は予測値の 70%未満）には Provocholine®負荷試験を行わないこと。標準予測値については文献 1 を参照すること。

説明：Provocholine®（メタコリン塩化物　原末吸入用）は副交感神経作動性（コリン作動性）の気管支収縮剤で，溶解させた後吸入し，診断目的でのみ投与する。20 mL のバイアルには 100 mg のメタコリン塩化物の粉末が充填され，0.9%の生理食塩水又は 0.9%の生理食塩水に 0.4%のフェノール（pH 7.0）を加えた溶媒を用いて溶解する。詳細な希釈の手順や濃度については用法及び用量の項を参照すること。

メタコリン塩化物は，1-propanaminium, 2-(acetyloxy)-*N*,*N*,*N*, - trimethyl,-chloride である。白色又は白みを帯びた潮解性の化合物であり，水に溶ける。メタコリン塩化物は $C_8H_{18}ClNO_2$ で表され，分子量は 195.69 である。以下に構造式を掲載する。



臨床薬理：メタコリン塩化物はアセチルコリンの β-メチル同族体で，アセチルコリンと比べて，作用の持続性と選択性がより高いことが特徴である。気管支平滑筋は著明な副交感神経支配を受ける（コリン作動性）。

気管支の収縮は迷走神経が刺激され，神経終末節からアセチルコリンが分泌されることにより起こる。アセチルコリンはアセチルコリンエステラーゼによる分解をうけ急速に分解されるため，筋肉は局所で産生されたアセチルコリンにより収縮する。

アセチルコリンと比して，メタコリン塩化物はより緩徐にアセチルコリンエステラーゼによる加水分解を受け，非特異的なコリンエステラーゼ又は偽コリンエステラーゼによる不活化に対してはほとんど反応しない。メタコリン塩化物を含む生理食塩水を吸入すると，喘息患者は健常人と比してメタコリン塩化物に対する気道収縮反応が顕著である。この反応性の差が，Provocholine®（メタコリン塩化物　原末吸入用）吸入診断検査の薬理学的根拠となっている。しかしながら，メタコリン負荷試験は，インフルエンザ，上気道炎症又は予防接種時，小児又は高齢の患者，慢性呼吸器疾患（嚢胞性肺繊維症，肉芽腫，肺結核，

慢性閉塞性肺疾患）の患者では陽性反応となる場合がある。さらに，非喘息性アレルギー性鼻炎，喫煙者，汚染空気への曝露，喘息の既往がある患者又は喘息と診断されていないが喘息類似症状のある患者においても陽性反応となる。

メタコリン塩化物に関する代謝及び薬物動態成績はない。

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。

禁忌： Provocholine®（メタコリン塩化物　原末吸入用）は，本剤又は他の副交感神経作動薬に対して過敏症の既往がある患者には禁忌である。

用量を漸増しながら行う Provocholine®の吸入負荷以外で，1 日に複数回吸入を実施しないこと。

β-アドレナリン遮断薬を使用している患者にはメタコリン負荷試験を実施しないこと。上記患者では，メタコリン塩化物の反応性が亢進又は遷延する，又は収縮させた気管支に対する処置に反応しなくなる可能性がある（「警告」項参照）。

使用上の注意：全般的注意：Provocholine®（メタコリン塩化物　原末吸入用）は，てんかん，叙脈を伴う循環器疾患，迷走神経亢進症，消化器潰瘍，甲状腺疾患，尿路閉塞又はコリン作動性に基づく副作用が起こる可能性がある患者に対しては，考えられるリスクをベネフィットが上回ると医師が判断した場合にのみ用いること。

患者に対しての情報：Provocholine®吸入負荷を安全かつ効果的に行うため，患者に対して以下の指示と説明をする：

1. 患者は，負荷試験を行うことにより発現する可能性がある症状について及び発現した症状の管理方法について説明をうけること。
2. 女性患者は医師に妊娠しているかどうか又は直前の月経開始時期又は直近で実施した妊娠検査の結果と検査日について医師に情報提供を行うこと。（「使用上の注意　妊娠中の婦人への投与」項参照）

発がん性，変異原性，生殖異常について：発癌性又は変異原性の可能性もしくは生殖能力に及ぼす影響について評価可能なメタコリン塩化物を用いた試験は行われていない。

妊娠中の婦人への投与：催奇形性：妊娠カテゴリーC に該当する。メタコリン塩化物を用いた動物における生殖試験は実施されていない。妊娠中の患者に投与した場合にメタコリン塩化物の胎児への影響又は生殖能への影響は確立していない。メタコリン塩化物を妊娠中の婦人に投与する時には必要性が明確な場合に限定すること。

妊娠の可能性がある婦人に対する Provocholine®吸入負荷試験は，月経開始 10 日以内又は陰性の妊娠検査結果が得られてから 2 週間以内に限って実施すること。

授乳中の婦人への投与：Provocholine®吸入負荷は，授乳中の婦人には投与しないこと。メタコリン塩化物の乳汁移行性については確立していない。

小児への投与：Provocholine®吸入負荷の 5 歳未満の小児における有効性及び安全性は確立していない。

副作用：メタコリン塩化物負荷投与 153 件における副作用は頭痛，咽喉刺激感，浮動性めまい及びそう痒症でそれぞれ 1 件ずつ発現した。Provocholine®（メタコリン塩化物　原末吸入用）は吸入投与によりのみ用いる。メタコリン塩化物の経口又は注射投与により，吐き気，嘔吐，胸骨下痛又は圧感，血圧低下，失神及び一過性の房室ブロックが報告されている（「過量投与」項参照）。

過量投与：Provocholine®（メタコリン塩化物　原末吸入用）は，吸入投与によりのみ用いる。メタコリン塩化物の経口又注射投与した場合，過量投与は，失神，心停止又は意識喪失を起こすことがある。重大な副作用が発現した場合は，0.5～1 mg のアトロピン硫酸塩水和物を筋肉内又は静脈内に投与すること。

メタコリン塩化物と類縁化合物の急性毒性（24 時間）試験において，マウス又はラット

の LD_{50} はそれぞれ 1100 mg/kg 又は 750 mg/kg であった。

カニクイザルを対象とし，2%（20 mg/mL）のメタコリン塩化物を用い，急性（10 分）及び亜急性（7 日間）毒性試験を行った。急性毒性試験では，10 分間曝露した後 30 秒後に，呼吸速度（呼吸数）の上昇及び 1 回換気量の減少が認められた。これらの変化は 2 分後にピークを迎え，それに伴い肺抵抗の増加とコンプライアンスの低下が認められた。肺機能は曝露が終了した後 20～25 分間で正常値に戻った。亜急性毒性試験では，サルに最大投与量に相当する量を毎日吸入投与させた。この投与量は，ヒトにおける標準投与量の 5 倍相当量であった。典型的な肺反応／回復の経過が認められたが，試験終了時に明らかな気道抵抗性が認められた。これらの変化は，最大量相当の投与群で 9 週間持続し，早期に回復しなかった。

用法及び用量：Provocholine®（メタコリン塩化物　原末吸入用）吸入負荷を実施する前に，ベースラインの肺機能テストを実施し，FEV_1 が予測値の 70%以上であることを確認すること。

負荷試験における陽性反応の目標基準は，塩化ナトリウム溶液を吸入させた時のベースライン値と比較し，FEV_1 が 20%減少した場合とする（注：ベースラインの肺活量測定には Provocholine®原末の溶解に用いたものと同じ溶液を用いること）。目標値は Provocholine®負荷を開始する前に算出し記録しておくこと。

希釈方法：（注：粉末を吸入しないこと。喘息又は枯草熱を有する者は本物質を取り扱わないこと。）全ての希釈溶液は注射用 0.9%生理食塩水又は 0.4%フェノールを含んだ注射用生理食塩水（pH 7.0）を，滅菌された USP Type I のガラスバイアルを用いて調製する。塩化ナトリウム溶液を加え透明になるまで混和させる（注：希釈液を調製する際は，同じ種類の溶媒を用いてすべての濃度を調製すること）。

希釈系列の作成方法（2～5 名用溶液作成用）-Provocholine®2 バイアルを使用

バイアル		濃度（mg/mL）
A_1 及び A_2	0.9%の生理食塩水又は 0.4%のフェノール(pH 7.0)を含む生理食塩水 4 mL を，Provocholine®（メタコリン塩化物　原末吸入用）100 mg が入った 20 mL バイアル 2 本にそれぞれ加え，A_1 及び A_2 とラベルする。	25
B	バイアル A_1 から 3 mL の溶液を分取し，準備した別のバイアルに移す。そのバイアルに，4.5 mL の 0.9%の生理食塩水又は 0.4%のフェノール(pH 7.0)を含む生理食塩水を加える。このバイアルを B とラベルする。	10
C	バイアル A2 から 1 mL の溶液を別のバイアルに移す。そのバイアルに 9 mL の 0.9%の生理食塩水又は 0.4%のフェノール(pH 7.0)を含む生理食塩水を加える。このバイアルと C とラベルする。	2.5
D	バイアル C から 1 mL の溶液を別のバイアルに移す。そのバイアルに 9 mL の 0.9%の生理食塩水又は 0.4%のフェノール(pH 7.0)を含む生理食塩水を加える。このバイアルと D とラベルする。	0.25
E	バイアル D から 1 mL の溶液を別のバイアルに移す。そのバイアルに 9 mL の 0.9%の生理食塩水又は 0.4%のフェノール(pH 7.0)を含む生理食塩水を加える。このバイアルと E とラベルする。バイアル E は，検査実施日に調剤する	0.025

希釈系列の作成方法（1 名用溶液作成用）-Provocholine®1 バイアルを使用

バイアル		濃度（mg/mL）
A	0.9%の生理食塩水又は 0.4%のフェノール(pH 7.0)を含む生理食塩水 4 mL を，Provocholine®（メタコリン塩化物　原末吸入用）100 mg が入った 20 mL バイアルに加え，A とラベルする。	25
B	バイアル A から 1 mL の溶液を分取し，準備した別のバイアルに移す。そのバイアルに，1.5 mL の 0.9%の生理食塩水又は 0.4%のフェノール(pH 7.0)を含む生理食塩水を加える。このバイアルを B とラベルする。	10
C	バイアル A から 1 mL の溶液を別のバイアルに移す。そのバイアルに 9 mL の 0.9%の生理食塩水又は 0.4%のフェノール(pH 7.0)を含む生理食塩水を加える。このバイアルと C とラベルする。	2.5
D	バイアル C から 1 mL の溶液を別のバイアルに移す。そのバイアルに 9 mL の 0.9%の生理食塩水又は 0.4%のフェノール(pH 7.0)を含む生理食塩水を加える。このバイアルと D とラベルする。	0.25
E	バイアル D から 1 mL の溶液を別のバイアルに移す。そのバイアルに 9 mL の 0.9%の生理食塩水又は 0.4%のフェノール(pH 7.0)を含む生理食塩水を加える。このバイアルと E とラベルする。バイアル E は，検査実施日に調剤する。	0.025

希釈溶液 A～D は 36～46°F（2～8°C）の冷蔵庫内で，2 週間を超えない期間保存できる（溶解前の粉末は 59～86°F（15～30°C）で保存する）。当該期間を経過したバイアルは廃棄し，新たに希釈溶液を調製すること。冷凍は希釈溶液 A～D の安定性に影響しない。バイアル E は使用当日に調製すること。

各バイアルからネブライザーに希釈溶液（2 mL 以上）を移す際は，滅菌済みの除菌フィルター（孔径 0.22 μm）を用いること。

手順：吸入による負荷試験法は確立されている。
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（ドシメーター）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_1 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_1 が低下した時（陽性反応），又は 188.88 総累積単位（下記参照）が投与されても FEV_1 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_1 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。
Provocholine®（メタコリン塩化物　原末吸入用）負荷試験の投与スケジュール例を以下に示す。累積単位は，投与量に吸入回数を乗じて算出した。総累積単位は，投与された各濃度の累積単位の総和である。

濃度（mg/mL）	吸入回数	各濃度における累積単位	総累積単位
0.025	5	0.125	0.125
0.25	5	1.25	1.375
2.5	5	12.5	13.88
10	5	50.0	63.88
25.0	5	125.0	188.88

Provocholine®負荷試験の実施後は，β-アゴニストを吸入させ，ベースラインの FEV_1 値に速やかに戻し，被験者の負担を減らすこと。大部分の被験者の肺機能は，気管支拡張剤を用いた場合には 5 分以内に，無処置の場合は 30 分から 45 分以内に回復する。

供給方法：メタコリン塩化物 100 mg は粉末製剤であり，20 mL の褐色バイアルに封入されている。0.9%の生理食塩水又は 0.9%の生理食塩水に 0.4%のフェノール（pH 7.0）を加えたものを用いて溶解する。12 本（NDC 64281-100-12）又は 6 本（NDC 64281-100-06）入りで販売している。粉末は，59°～86°F（15°から 30°C）で保管する。溶解後の液（溶解液 A～D）は，36°～46°F（2°から 8°C）の冷蔵保存により 2 週間以内に使用すること。溶解液 E は検査当日に調製すること。

参考文献：1. Morris JF, Koski WA, Johnson LC. Spirometric standards for healthy non-smoking adults. Am Rev Resp Dis. Jan 1971; 103: 57-67

Methapharm Inc.
81 Sinclair Boulevard
Brantford, Ontario, Canada N3S 7X6
Toll Free: 800.287.7686
Tel: 519.751.3602
FAX: 519.751.9149
Email: sales@methapharm.com
Web: www.methapharm.com
January 2008-PR/R-04

1.6.2.3. カナダ添付文書（原文）

Pr PROVOCHOLINE®
methacholine chloride powder USP
100 mg,160 mg, 320 mg, 1280, and 1600 mg

THERAPEUTIC CLASSIFICATION
Cholinergic / Diagnostic Aid (Bronchial Asthma)

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Non-Medicinal Ingredients
Inhalation	Powder: 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg and 1600 mg	• N/A

INDICATIONS AND CLINICAL USE
Provocholine® (methacholine chloride powder USP) is indicated for:

• Diagnosis of asthma (bronchial airway hyperresponsiveness)

Provocholine® is indicated for the diagnosis of bronchial airway hyperresponsiveness in subjects suspected of having asthma. The methacholine challenge test with Provocholine® provides a measure of the severity of asthma. The methacholine challenge test with Provocholine® may be used to confirm occupational asthma.

The product should be administered under the supervision of a qualified health professional who is experienced in the use of inhalation agents and in the management of patients experiencing severe bronchoconstriction. Appropriate management of therapy and complications is only possible when adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.

Geriatrics: No data is available.

Pediatrics (<5 years of age): The safety and efficacy of methacholine challenge tests with Provocholine® have not been established in children below the age of 5 years.

CONTRAINDICATIONS

- Provocholine® (methacholine chloride powder USP) is contraindicated in patients with known hypersensitivity to this drug or to other parasympathomimetic agents.
- A repeat challenge test on the same day is contraindicated.
- β-agonists, anticholinergics and theophylline may be contraindicative (See DRUG INTERACTIONS)

WARNING AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

- Provocholine® is to be administered only by inhalation. **See Warnings and Precautions – General**
- Provocholine® is a bronchoconstrictor agent for diagnostic purposes only, and should not be used as a therapeutic agent. **See Warnings and Precautions – General**
- Patients with severe hyperresponsivness of airways can experience bronchoconstriction at the lowest dosages or with the diluent alone. **See Warnings and Precautions - Respiratory**
- Test should not be performed on any patient with baseline FEV_1 of less than 1.5 litres or 70% of predicted value. **See Warnings and Precautions - Respiratory**
- When administered orally or by injection Provocholine® is associated with nausea, vomiting, substernal pain or pressure, hypotension, fainting and transient complete heart block. **See Adverse Reactions**
- When administered orally or by injection overdosage can result in a syncopal reaction, with cardiac arrest and loss of consciousness. **See Overdosage**
- Baseline spirometry must be accurate. If not, the initial FEV_1 maybe underestimated, and subsequent falls after inhaling Provocholine® solutions may not be detected, resulting in too high a dose and excessive bronchoconstriction. **See Warnings and Precautions - General**

General

Provocholine® (methacholine chloride powder USP) is to be administered only by inhalation. Provocholine® is a bronchoconstrictor agent for diagnostic purposes only, and should not be used as a therapeutic agent.

Administration of Provocholine® to patients with epilepsy, cardiovascular disease accompanied by bradycardia, vagotonia, peptic ulcer disease, thyroid disease, urinary tract obstruction or other condition that could be adversely affected by a cholinergic agent should be undertaken only if the physician feels the benefit to the individual outweighs the potential risks.

It is essential that the baseline spirometry is accurate. If the baseline spirometry is not performed or measured accurately, and the initial FEV_1 is underestimated, subsequent falls after inhaling Provocholine® solutions may not be detected, resulting in too high a dose and excessive bronchoconstriction.

Methacholine challenge test with Provocholine® should be performed only under the supervision of a physician trained in and thoroughly familiar with all aspects of the technique of methacholine challenge, all contraindications, warnings and precautions, and the management of respiratory distress. A physician responsible for the tests must be present in the building when tests are carried out, and available to be contacted quickly if necessary. If the physician is performing the test, another person must be available in the building to give assistance if required. The patient must never be left unattended during the test.

Emergency medication and equipment should be immediately available to treat acute respiratory distress.

Carcinogenesis, Mutagenesis and Impairment of Fertility

There have been no studies with methacholine chloride that would permit an evaluation of its carcinogenic or mutagenic potential or of its effect on fertility.

Cardiovascular

Administration of Provocholine® to patients with cardiovascular disease accompanied by bradycardia, which could be adversely affected by a cholinergic agent, should be undertaken only if the physician feels benefit to the individual outweighs the potential risks.

Endocrine and Metabolism

Administration of Provocholine® to patients with thyroid disease, which could be adversely affected by a cholinergic agent, should be undertaken only if the physician feels benefit to the individual outweighs the potential risks.

Gastrointestinal

Administration of Provocholine® to patients with peptic ulcer disease, which could be adversely affected by a cholinergic agent, should be undertaken only if the physician feels benefit to the individual outweighs the potential risks.

Genitourinary

Administration of Provocholine® to patients with urinary tract obstruction, which could be adversely affected by a cholinergic agent, should be undertaken only if the physician feels benefit to the individual outweighs the potential risks.

Neurological

Administration of Provocholine® to patients with epilepsy, which could be adversely affected by a cholinergic agent, should be undertaken only if the physician feels benefit to the individual outweighs the potential risks.

Respiratory

Severe bronchoconstriction can result from the administration of Provocholine®, if guidelines for careful administration are not followed. Patients with severe hyperresponsiveness of the airways can experience bronchoconstriction at the lowest dosages of Provocholine®, or with the diluent alone. If severe bronchoconstriction occurs, it should be reversed immediately by the administration of a rapid-acting inhaled β-agonist. Because of the potential for severe bronchoconstriction, Provocholine® challenge should not be performed in any patient with low baseline FEV_1 of less than 1.5 litres or less than 70% of the predicted value. Please consult standard nomograms for predicted values.[1]

Special Populations

Pregnancy: Teratogenic Effects - Animal reproduction studies have not been conducted with methacholine chloride. It is not known whether methacholine chloride can cause fetal harm when administered to a pregnant patient or affect reproductive capacity. Provocholine® should be given to a pregnant woman only when the benefits clearly outweigh the risks.

Nursing Mothers: It is not known if methacholine chloride when inhaled is excreted in breast milk. Methacholine challenge test with Provocholine® should be administered to nursing mothers only when the benefits clearly outweigh the risks.

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

Laboratory Personnel: Provocholine® aerosol may cause bronchoconstriction in laboratory personnel and others in the same room as the patient undergoing the test. Laboratory personnel with asthma or hay fever should take appropriate precautions when handling the material. (See SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS)

Information to be Provided to the Patient

To assure the safe and effective use of the methacholine challenge test with Provocholine®, the following instructions and information should be given to patients:

- Patients should be educated in the symptoms that may occur as a result of the test, and instructed to alert the test administrator of these symptoms so that the test can be stopped before pulmonary function is reduced to less than 1.5 litres.
- Women of child-bearing age should be questioned on the possibility of pregnancy (See Special Populations - Pregnancy).

ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions associated with inhaled methacholine challenge tests are rare, and include incidences of headache, throat irritation, light-headedness and itching.

A positive reaction to methacholine challenge may produce symptoms of bronchospasm, such as chest tightness, cough or wheezing.

Incidences of severe bronchoconstriction can be avoided by limiting the challenge test to cases of potentially mild asthma, in those patients with normal or near normal FEV_1, and by cautiously increasing the dosage.

Provocholine® (methacholine chloride powder USP) is to be administered only by inhalation. When administered orally or by injection, Provocholine® is reported to be associated with nausea and vomiting, substernal pain or pressure, hypotension, fainting and transient complete heart block. (See OVERDOSAGE)

DRUG INTERACTIONS

Overview

Provocholine® (methacholine chloride powder USP) is a parasympathomimetic (cholinergic) bronchoconstrictor agent to be administered in solution only, by inhalation. Methacholine chloride is the β-methyl homolog of acetylcholine, is slowly hydrolysed by acetylcholinesterase and almost totally resistant to inactivation by non-specific cholinesterase or pseudocholinesterase.

Drug-Drug Interactions

Precaution should be taken when the inhalation challenge is performed in patients receiving any β-adrenergic blocking agents, as it is possible that bronchoconstriction may not reverse as readily.

The following asthma and hayfever medications inhibit the response of airways to Provocholine®, and should be withheld before the test, for their duration of action: β-agonists, anticholinergics and theophylline. Corticosteroids, cromoglycate and nedocromil, after regular use, may alter Provocholine® responsiveness but they do not do this acutely; thus, they may be continued in their regular dose before any test. The effects of other newer medications have not been investigated.

Drug-Food Interactions

Methacholine chloride can be administered without regards to timing of meals.

Drug-Herb Interactions

The interactions of methacholine chloride with herbal medications or supplements have not been established.

Drug-Laboratory Test Interactions

The interactions of methacholine chloride with laboratory tests have not been established.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recommended Dose and Dosage Adjustments

For Provocholine® (methacholine chloride powder USP), adults and children (5 years or older) are exposed to the following increasing concentrations: 0.03, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 and 16 mg/mL. (See Tables 1A, 1B, 1C, 1D, and 1E).

Preparation of Dilutions:
Provocholine® requires dilution before use. All dilutions using Provocholine® should be made with either 0.9% sodium chloride solution for injection (saline) or 0.9% sodium chloride solution for injection containing 0.4% phenol (saline with 0.4% phenol) or 0.9% sodium chloride solution for injection containing 0.9% benzyl alcohol (saline with 0.9% benzyl), as suggested in Table 1A for Provocholine® 100 mg/vial, Table 1B for Provocholine® 160 mg/vial, Table 1C for Provocholine® 320 mg/vial, Table 1D for Provocholine® 1280 mg/vial, and Table 1E for Provocholine® 1600 mg/vial in sterile USP Type I Glass vials. After adding the 0.9% saline or saline with 0.4% phenol or saline with 0.9% benzyl, shake each vial to obtain a clear solution. Check the date of preparation or expiry before using dilutions that are not freshly prepared. **(Note: When preparing dilutions, use only the same kind of diluent to prepare all concentrations).**

Provocholine® solutions prepared from powder and using aseptic technique may be stored in a refrigerator (2° to 8°C) for up to 2 weeks. After this time, discard the vials and prepare new dilutions. Freezing does not affect the stability of the dilutions. Since the temperature of the solution affects nebulizer output, solutions should be taken out of the refrigerator and allowed to equilibrate to room temperature (approximately 30 minutes) before use.

Tables 1A, 1B, 1C, 1D, and 1E describe methods of producing appropriate dilutions, using a single vial of Provocholine®.

NOTE: The initial dilutions of the 320 mg, 1280 mg, and 1600 mg vials to obtain solutions of 32 mg/mL or 128 mg/mL (1280 mg vial) are NOT to be administered to the patient during the methacholine challenge test with Provocholine®. They are only used in the preparation of the 16 mg/mL and 8 mg/mL dilutions.

When preparing dilutions using Provocholine®, a sterile bacterial-retentive filter (porosity 0.22 µm) should be used when transferring a solution from each vial (at least 2 mL) to a nebulizer.

Table 1A: Preparation of Serial Dilutions Using a Single 100 mg Vial of Provocholine® Powder (methacholine chloride USP)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
100 mg Provocholine®	6.25 mL	16 mg/mL (A)
3 mL of dilution A	3 mL	8 mg/mL (B)
3 mL of dilution B	3 mL	4 mg/mL (C)
3 mL of dilution C	3 mL	2 mg/mL (D)
3 mL of dilution D	3 mL	1 mg/mL (E)
3 mL of dilution E	3 mL	0.5 mg/mL (F)
3 mL of dilution F	3 mL	0.25 mg/mL (G)
3 mL of dilution G	3 mL	0.125 mg/mL (H)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
3 mL of dilution H	3 mL	0.0625 mg/mL (I)
3 mL of dilution I	3 mL	0.03 mg/mL (J)

Table 1B: Preparation of Serial Dilutions Using a Single 160 mg Vial of Provocholine® Powder (methacholine chloride USP)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
160 mg Provocholine®	10 mL	16 mg/mL (A)
3 mL of dilution A	3 mL	8 mg/mL (B)
3 mL of dilution B	3 mL	4 mg/mL (C)
3 mL of dilution C	3 mL	2 mg/mL (D)
3 mL of dilution D	3 mL	1 mg/mL (E)
3 mL of dilution E	3 mL	0.5 mg/mL (F)
3 mL of dilution F	3 mL	0.25 mg/mL (G)
3 mL of dilution G	3 mL	0.125 mg/mL (H)
3 mL of dilution H	3 mL	0.0625 mg/mL (I)
3 mL of dilution I	3 mL	0.03 mg/mL (J)

Table 1C: Preparation of Serial Dilutions Using a Single 320 mg Vial of Provocholine® Powder (methacholine chloride USP)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
320 mg Provocholine®	10 mL	32 mg/mL (A)
3 mL of dilution A	3 mL	16 mg/mL (B)
3 mL of dilution B	3 mL	8 mg/mL (C)
3 mL of dilution C	3 mL	4 mg/mL (D)
3 mL of dilution D	3 mL	2 mg/mL (E)
3 mL of dilution E	3 mL	1 mg/mL (F)
3 mL of dilution F	3 mL	0.5 mg/mL (G)
3 mL of dilution G	3 mL	0.25 mg/mL (H)
3 mL of dilution H	3 mL	0.125 mg/mL (I)
3 mL of dilution I	3 mL	0.0625 mg/mL (J)
3 mL of dilution J	3 mL	0.03 mg/mL (K)

Table 1D: Preparation of Serial Dilutions Using a Single 1280 mg Vial of Provocholine® Powder (methacholine chloride USP)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
1280 mg Provocholine®	10 mL	128 mg/mL (A)
1 mL of dilution A	7 mL	16 mg/mL (B)
1 mL of dilution A	15 mL	8 mg/mL (C)
4 mL of dilution C	4 mL	4 mg/mL (D)
2 mL of dilution C	6 mL	2 mg/mL (E)
1 mL of dilution C	7 mL	1 mg/mL (F)
1 mL of dilution C	15 mL	0.5 mg/mL (G)
4 mL of dilution G	4 mL	0.25 mg/mL (H)
2 mL of dilution G	6 mL	0.125 mg/mL (I)
1 mL of dilution G	7 mL	0.0625 mg/mL (J)
1 mL of dilution G	15 mL	0.03 mg/mL (K)

Table 1E: Preparation of Serial Dilutions Using a Single 1600 mg Vial of Provocholine® Powder (methacholine chloride USP)

TAKE	ADD 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl	OBTAIN DILUTION
1600 mg Provocholine®	50 mL	32 mg/mL (A)
3 mL of dilution A	3 mL	16 mg/mL (B)
3 mL of dilution B	3 mL	8 mg/mL (C)
3 mL of dilution C	3 mL	4 mg/mL (D)
3 mL of dilution D	3 mL	2 mg/mL (E)
3 mL of dilution E	3 mL	1 mg/mL (F)
3 mL of dilution F	3 mL	0.5 mg/mL (G)
3 mL of dilution G	3 mL	0.25 mg/mL (H)
3 mL of dilution H	3 mL	0.125 mg/mL (I)
3 mL of dilution I	3 mL	0.0625 mg/mL (J)
3 mL of dilution J	3 mL	0.03 mg/mL (K)

Administration

General Procedures:
The challenge test must be conducted in a pulmonary function laboratory or clinic, by adequately trained personnel, for safety and accuracy.

The FEV_1 value should be established before and after diluent inhalation. After determination of the post-diluent baseline pulmonary function, the predicted value of a positive response is then calculated from the mean before diluent inhalation.

The methacholine challenge is performed by giving a subject increasing serial concentrations of Provocholine®, after determining baseline FEV_1 with inhaled normal saline control or normal control saline with 0.4% phenol or normal saline control with 0.9% benzyl **(Note: Use the same diluent that the Provocholine® powder has been reconstituted with).** A subject to be challenged must have an FEV_1 of at least 70% of the predicted value. A common error giving inaccurate results is caused by not taking a full inspiratory breath prior to baseline FEV_1 determination. **Consult a physician if the FEV_1 falls below 1.5 litres. Do not leave the patient unattended at any time.**

An inhaled ß-agonist must be administered after a methacholine challenge test with Provocholine® to expedite the return of the FEV_1 to baseline and to relieve any discomfort of the subject. Most patients revert to normal pulmonary function within 10 to 20 minutes following administration of a ß-agonist.

In order to produce interpretable results, it is important to calibrate nebulizers to produce a standard output, and validate the reproducibility of the delivery system. Suitable nebulizers and standard settings are discussed in published sources.

Two methods of administration of the methacholine challenge test with Provocholine® have been widely used in current clinical practice; the tidal breathing method and the dosimeter method. The tidal breathing technique requires the patient to breathe normally, over a two-minute period, a constantly generated aerosol of Provocholine®. By contrast, the dosimeter method requires the patient to take five full breaths of Provocholine® aerosol generated by an appropriate dosimeter to produce a specific dose per breath. Additional delivery devices and methods have been described in the literature. Approved manufacturer's instructions should be followed when using these devices. With all techniques, the test is stopped if the FEV_1 falls by 20% or more from the mean baseline FEV_1. The dose concentration and the percent fall in FEV_1 are then used to calculate either the provocative concentration to cause a fall in FEV_1 of 20% (PC_{20}), or the provocative dose (PD_{20}).

Tidal Breathing Method:
The following method is based on the use of the Wright nebulizer. If using other nebulizer models, consult published sources on methacholine challenge tests for the appropriate operation of alternate nebulizers.

1. Using a 3 mL syringe and needle, draw up 2-3 mL of the diluent (0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl) and place it in the nebulizer vial. Attach the nebulizer and necessary tubing to an appropriate compressed gas source.
2. At this time, the subject should be told that subsequent aerosols may produce mild cough, chest tightness or shortness of breath. Tell the subject that if these symptoms become uncomfortable, to remove the face mask or mouthpiece and to stop inhaling the aerosol immediately. Try to avoid suggesting that these symptoms will definitely develop, as suggestion alone can lower the FEV_1. Remember that perception of airway narrowing can vary considerably between subjects, making it advisable to watch and listen for other signs such as wheeze and an altered pattern of breathing. Instructions to cease inhaling the aerosol if symptoms become troublesome should be repeated before every dose.
3. Instruct the patient to relax and breathe the aerosol quietly (tidal breathing) for 2 minutes.
4. Keeping the nebulizer well away from the patient, adjust the flow meter so that the nebulizer is operating at the calibrated output (0.13 mL/min for the Wright nebulizer).
5. Apply a nose clip and place the face mask loosely over the nose and mouth (or the mouthpiece in the mouth). Start the stopwatch immediately. The nebulizer should be kept vertical. The patient should hold the nebulizer so as to avoid warming the solution, and subsequently altering the output.
6. After exactly two minutes, remove the nebulizer from the patient's mouth, turn off the flow meter, and discard the solution.
7. Measure the FEV_1 30 and 90 seconds after the end of the inhalation. These values may be left at Ambient Temperature Pressure Saturated (ATPS). If the FEV_1 at 90 seconds is the same or lower than that at 30 seconds, the measurement must be repeated at 3 minutes and, if needed, at 2 minute intervals until the FEV_1 starts to rise. To avoid tiring the patient, the FEV_1 should only be measured once on each occasion. If it is not technically satisfactory, it should be repeated after 10 seconds.
8. If the FEV_1 falls by 20% or more from the mean baseline FEV_1 (ATPS) or to less than 1.0 litre, no further inhalations are given. (A physician should be consulted if the FEV_1 falls below 1.5 litres.) If the FEV_1 has fallen by 16% or more from baseline, it is unwise to give further doses. The PC_{20} may be extrapolated from the last two points of the dose response curve.
9. The concentration of the first aerosol of Provocholine® is 0.03 mg/mL. Subsequent doses are given at approximately 5-minute intervals in doubling concentrations. (0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 and 16.0 mg/mL).
10. Repeat steps 1 through 8 with each increasing concentration of Provocholine® until the FEV_1 has fallen by 20% or more from baseline, or the FEV_1 is 1.5 litres or less, or the highest concentration has been given. Do not give any further aerosols of Provocholine®.
11. After the test is completed, give the patient 2 puffs of a ß-agonist. Wait 10 minutes and measure the FEV_1 and VC. Patients should not be allowed to leave the laboratory until their FEV_1 has returned to within 90% of baseline.
12. After the test, reusable nebulizers should be sterilized according to manufacturer's recommendations. Disposable nebulizers should be discarded appropriately.

Dosimeter Method:
The following method is based on the use of a DeVilbiss jet nebulizer attached to a Rosenthal-French dosimeter operating at 20 psi and a period of 0.6 seconds per actuation. If using other nebulizers or dosimeters, consult manufacturer's instructions and published sources on methacholine inhalation challenge for the appropriate operation of alternate nebulizers and dosimeters. The dosimeter should be calibrated to ensure accurate dose delivery and re-calibrated whenever the length of the tubing is changed.

All solutions are delivered from functional residual capacity (FRC) to total lung capacity (TLC). Factors that influence the response to inhalation challenge, and which should be consistent, are nebulizer output and inspiratory time.

The FEV_1 value should be established before and after diluent (0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl) inhalation. After determination of the post-diluent baseline pulmonary function, the predicted value of a positive response is then calculated from the mean before diluent.

1. Solution is put in the nebulizer, and the necessary tubing attached to the dosimeter. The aerosol is generated by the compressed air delivered at 20 psi through the nebulizer. The output is controlled by a solenoid valve that is triggered by the inspiration and is kept open for 0.6 seconds. A nose clip is used. The subjects are instructed to inhale slowly from the functional residual capacity (FRC) to total lung capacity (TLC). During the inhalation, the vent of the nebulizer should be kept open.
2. Baseline pulmonary function is established with five inhalations of diluent and the baseline FEV_1 noted. A subject to be challenged must have an FEV_1 of at least 70% of the predicted value, when tested with the diluent. Spirometry is measured within 5 minutes of the fifth inspiration of the diluent.
3. At this time, the subject should be told that subsequent aerosols may produce mild cough, chest tightness or shortness of breath. Tell the subject that if these symptoms become uncomfortable, to remove the mouthpiece immediately. Try to avoid suggesting that these symptoms will definitely develop, as suggestion alone can lower the FEV_1. Remember that perception of airway narrowing can vary considerably between subjects, making it advisable to watch and listen for other signs such as wheeze and an altered pattern of breathing. Instructions to cease inhaling the aerosol if symptoms become troublesome should be repeated before every step up in concentration.
4. As with the tidal breathing technique, serial concentrations of Provocholine® are administered. Five inhalations of each concentration are taken, followed by measurement of FEV_1 within 5 minutes of the last inhalation at each dosage. One inhalation unit is defined as one inhalation of a solution of Provocholine® containing 1 mg/mL. Because doses are taken in rapid succession, the units are expressed as cumulative units, as shown in Table 2 below.

Table 2: Cumulative Inhalation Units

Serial Concentration	Number of Breaths	Cumulative Units per Concentration	Total Cumulative Units
0.03 mg/mL	5	0.15	0.15
0.0625 mg/mL	5	0.3	0.45
0.125 mg/mL	5	0.625	1.08
0.25 mg/mL	5	1.25	2.33
0.5 mg/mL	5	2.5	4.83
1 mg/mL	5	5	9.83
2 mg/mL	5	10	19.83
4 mg/mL	5	20	39.83
8 mg/mL	5	40	79.83
16 mg/mL	5	80	159.83

5. If the FEV_1 falls by 20% or more from the mean baseline FEV_1 (ATPS) or to less than 1.0 litre, no further inhalations are given. (A physician should be consulted if the FEV_1 falls below 1.5 litres.) Partial doses (fewer than 5 inhalations) may be given if the FEV_1 is between 15% and 20% less than baseline control, in order to protect against an excessive fall in pulmonary function.

6. After the test is completed, give the patient 2 puffs of a ß-agonist. Wait 10 minutes and measure the FEV_1. Patients should not be allowed to leave the laboratory until their FEV_1 has returned to within 90% of baseline.

7. After the test, reusable nebulizers should be sterilized according to manufacturer's recommendations. Disposable nebulizers should be discarded appropriately.

Shortening the Test Procedure:
Technicians should be well versed on the longer procedure before attempting a shorter version. Shortening the test does run the risk of inadvertently giving the patient too high a dose; always err on the side of safety and give a lower dose when in doubt. If clinical history suggests that the patient may not have asthma or that their asthma is very mild, then the lowest concentration may be omitted, as described below:

1. Starting Concentrations in Adults

As a guide, the first concentration of Provocholine® can be based on the following criteria:

a) If FEV_1/VC >80% AND FEV_1 >70% predicted AND FEV_1 falls <10% after the diluent inhalation AND the patient's symptoms are **well controlled** on the following medications, use these starting concentrations:

Medication	Starting Concentration
Inhaled or ingested corticosterioids	0.125 mg/mL
Daily Bronchodilators	0.25 mg/mL
Occasional broncholdilators (< once/day)	1.0 mg/mL
No Medications	2.0 mg/mL

b) If FEV_1/VC <80% OR FEV_1 <70% predicted AND FEV_1 falls <10% after the diluent inhalation AND the patient's symptoms are **well controlled** on the following medications, use these starting concentrations:

Medication	Starting Concentration
Inhaled or ingested corticosteroids	0.03 mg/mL
Other or no medications	0.125 mg/mL

c) If a patient's FEV_1 falls by 10% or more after the diluent inhalation, or if asthma symptoms do not appear to be well controlled, **DO NOT** omit any concentrations, and start patient at 0.03 mg/mL.

2. Starting Concentrations in Children

a) If FEV_1/VC >80% AND the child's symptoms are **well controlled** on the following medications, use these starting concentrations:

Medication	Starting Concentration
Inhaled or ingested corticosteroids	0.03 mg/mL
Daily or occasional bronchodilators	0.0625 mg/mL
No Medications	0.25 mg/mL

b) If FEV_1/VC <80% OR if asthma symptoms do not appear to be well controlled, **DO NOT** omit any concentrations, and start patient at 0.03 mg/mL.

3. Omission of Concentrations
If, after the first concentration of Provocholine®, there has been no evidence of any significant fall in the FEV_1 (less than 5% from mean baseline) and there is **NO** clinical evidence of any bronchoconstriction (chest tightness, cough or wheezing), the next dose may be omitted. As soon as there is any evidence of symptoms or a fall greater than 5% from mean baseline FEV_1, **DO NOT** omit any further concentrations. If a concentration is omitted, it is important to stress before every subsequent inhalation that the subject should remove the face mask/mouthpiece as soon as they experience any breathing or chest discomfort.

Calculation and Interpretation of Results:
Either the provocative concentration or the provocative dose causing a 20% fall in FEV_1 (PC_{20} or PD_{20}) may be calculated as described below:

1. Calculation of PC_{20}

With either the tidal breathing method or the dosimeter method, airway responsiveness may be expressed as that concentration of Provocholine® provoking a fall in FEV_1 of 20% (PC_{20}). The percent fall in FEV_1 can be calculated using the mean baseline FEV_1, as shown below:

$$\% \text{ fall in } FEV_1 = \frac{\text{mean baseline } FEV_1 - \text{lowest } FEV_1 \text{ post-Provocholine®}}{\text{mean baseline } FEV_1} \times 100$$

The percent fall in is then plotted against the rising concentration of Provocholine® (log scale). The PC_{20} is obtained by linear interpolation between the last two points, as shown in Figure 1.

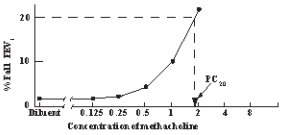


Figure 1: Calculation of PC_{20}

Alternatively, the PC_{20} may be calculated as follows:

$$PC_{20} = \text{antilog}\left[\log C_1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(20 - R_1)}{(R_2 - R_1)}\right]$$

Where:
C_1 = second last concentration (<20% FEV_1 fall)
C_2 = last concentration (>20% FEV_1 fall)
R_1 = % fall FEV_1 after C_1
R_2 = % fall FEV_1 after C_2

2. Calculation of PD_{20}

The FEV_1 from the best spirogram at each dose is plotted on semilog paper (see example Figure 2, below) and a dose response curve constructed. The dose is expressed as cumulative units, either µmoles or breath units, where 1 mg/mL is equal to 0.5 µmoles or 10 breath units. The curve starts at 100%, and the last data point should be at 80% of diluent or lower. From this curve, the PD_{20}, the provocation dose of agonist necessary for a 20% drop in FEV_1, can be interpolated. The PD_{20} is the measure of the sensitivity to Provocholine®. Patients who do not respond to five inhalations of Provocholine® at the 16 mg/mL concentration can be said to have a negative challenge.

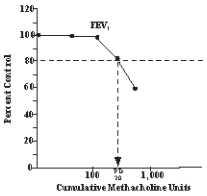


Figure 2: Airway responsiveness to Provocholine® (PD_{20}), expressed as cumulative units (either µmoles or breath units)

3. Interpretation of Results

In clinical trials, most asthmatics had a positive response at the 10 mg/mL concentration or less. Results can be interpreted with respect to the presence or absence of asthma only if the initial FEV_1/VC is >70%. The cut-off point between normal and increased responsiveness is a PC_{20} of 8 mg/mL, or a PD_{20} of 4 cumulative µmoles or 80 cumulative breath units. (Figure 3). Increased responsiveness is arbitrarily graded as borderline if between 4 and 8 mg/mL (2 and 4 µmoles or 40 and 80 breath units), as mild between 2 and <4 mg/mL (1 and <2 µmoles or 20 and 40 breath units), as moderate if between 0.25 and <2 mg/mL (0.125 and <1 µmoles or 5 and <20 breath units), and as severe if <0.25 mg/mL (<0.125 µmoles or <2.5 breath units). Patients with a PC_{20} >16 mg/mL (or a PD_{20} >8 µmoles or >160 cumulative breath units) are unlikely to have current symptoms due to asthma. When the PC_{20} is between 2 and 16 mg/mL, or the PD_{20} is between 1 and 8 µmoles or 20 and 160 cumulative breath units, current symptoms due to asthma are likely to be mild, infrequent or absent. Current symptoms of asthma are usual when the PC_{20} is <2 mg/mL, or the PD_{20} is <1 µmoles or <20 cumulative breath units.

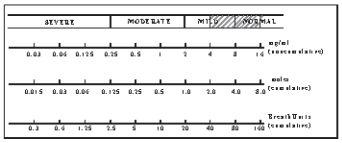


Figure 3: Comparison of Provocholine® airway responsiveness expressed as PC_{20} (mg/mL), using the tidal breathing method, and expressed as PD_{20} (cumulative µmoles and cumulative breath units) using the dosimeter method.

OVERDOSAGE

Provocholine® (methacholine chloride powder USP) is to be administered only by inhalation. When administered orally or by injection, overdosage with Provocholine® can result in a syncopal reaction, with cardiac arrest and loss of consciousness. Serious toxic reactions should be treated with 0.5 mg to 1 mg of atropine sulfate, administered IM or IV.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Provocholine® (methacholine chloride powder USP) is a parasympathomimetic (cholinergic) bronchoconstrictor agent to be administered in solution only, by inhalation, for diagnostic purposes.

Methacholine chloride is the ß-methyl homolog of acetylcholine and differs from the latter primarily in its greater duration and selectivity of action. Bronchial smooth muscle contains significant parasympathetic (cholinergic) innervation. Bronchoconstriction occurs when the vagus nerve is stimulated and acetylcholine is released from the nerve endings. Muscle constriction is essentially confined to the local site of release because acetylcholine is rapidly inactivated by acetylcholinesterase.

Compared with acetylcholine, methacholine chloride is more slowly hydrolysed by acetylcholinesterase and is almost totally resistant to inactivation by non-specific cholinesterase or pseudocholinesterase.

When a solution containing Provocholine® is inhaled, subjects with current asthma are more sensitive to methacholine and bronchoconstrict at lower doses than healthy subjects. This difference in response is the pharmacologic basis for the Provocholine® inhalation diagnostic challenge. The test is most useful diagnostically when there are current symptoms consistent with asthma and when the forced expiratory volume at one second (FEV_1) is normal at >70% predicted. A normal result excludes current asthma (variable airflow limitation), but does not exclude past asthma.

Pharmacodynamics

When there is chronic airflow limitation with an FEV_1/VC of <70%, the test can be abnormal due to other pathophysiological causes such as smoker's bronchitis, emphysema or cystic fibrosis. The challenge may also be positive in patients with allergic rhinitis without symptoms of asthma, or in patients who have had or will in the future develop asthma symptoms.

Certain drugs can affect the pharmacodynamic response to Provocholine® (See Drug-Drug Interactions)

STORAGE AND STABILITY

Temperature:
- Store unopened vials of Provocholine® (methacholine chloride powder USP) at room temperature (15° to 30°C).

Reconstituted Solutions:
- Freezing does not affect the stability of dilutions made with Provocholine® and 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl.
- Provocholine® reconstituted with 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% saline with 0.9% benzyl, using aseptic technique, may be stored under refrigeration (2° to 8°C) for up to 2 weeks.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

Provocholine® (methacholine chloride powder USP) is a potent bronchoconstrictor. Do not inhale the powder. Do not handle this material if you have asthma or hay fever. A low resistance filter should be applied to an expiratory port of any dosing apparatus, as necessary, to prevent Provocholine® aerosol from being released into the air of the room.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

Provocholine® (methacholine chloride powder USP):
- 100 mg – in 20 mL and 50 mL amber glass vials in boxes of 6 and 12 vials
  100 mg in 50 mL vials also available in boxes of 1 vial
- 160 mg – in 20 mL amber glass vials in boxes of 6 and 12 vials
- 320 mg – in 20 mL amber glass vials in boxes of 6 and 12 vials
- 1280 mg – in 20 mL amber glass vials in boxes of 6 and 12 vials
- 1600 mg – in 50 mL amber glass vials in boxes of 1 vial
- 0.9% saline or 0.9% saline with 0.4% phenol or 0.9% ssaline with 0.9% benzyl as preservative must be used to reconstitute the powder
- Administered via inhalation using a nebulizer

REFERENCES

1. Morris JF, Koski WA, Johnson LC. Spirometric standards for healthy non-smoking adults. Am Rev Resp Dis 1971;103:57-67.

Methapharm Inc.
81 Sinclair Boulevard
Brantford, Ontario
N3X 7X6
www.methapharm.com
Telephone: 1.800.287.7686

January 29, 2008
Code: 77A110-R01

1.6.2.4. カナダの添付文書（和訳）

Provocholine®
メタコリン塩化物原末　USP
100 mg，160 mg，320 mg，1280 mg，1600 mg

治療分類
コリン作動性／診断用（気管支喘息）

製剤概要

投与経路	剤形／含量	臨床的に関連のある非薬効成分
吸入	粉末： 100 mg, 160 mg, 320 mg, 1280 mg, 1600 mg	該当なし

適応及び臨床使用
Provocholine®（メタコリン塩化物原末　USP）の適応：
喘息（気道過敏性亢進）の診断

Provocholine®は，喘息が疑われる被験者における気管支気道反応性亢進の診断に使用される。Provocholine®を用いたメタコリン誘発試験により，喘息の重症度の指標が得られる。Provocholine®を用いたメタコリン誘発試験を用いて，職業性喘息を確認することもできる。

本剤は，吸入薬の使用及び重度の気管支収縮の既往がある患者の管理の経験を有する適格な医療専門家の監督下で投与すべきである。治療及び合併症を適切に管理するには，適切な診断及び治療施設がすぐに利用できなければならない。

高齢者：該当データなし。

小児（5 歳未満）：5 歳未満の小児では，Provocholine®を用いたメタコリン誘発試験の安全性及び有効性は確立されていない。

禁忌
- Provocholine®（メタコリン塩化物原末　USP）は，本剤又はその他の副交感神経作動薬に対して過敏症の既往がある患者には禁忌である。
- 同日に誘発試験を繰り返してはならない。
- β 作動薬，抗コリン薬及びテオフィリンは禁忌の場合がある（「薬物相互作用」参照）。

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

警告及び使用上の注意

重大な警告及び使用上の注意
・ Provocholine®の投与経路は吸入のみとする。**「警告及び使用上の注意―全般」参照** ・ Provocholine®は診断専用の気管支収縮薬であり，治療薬として使用しないこと。**「警告及び使用上の注意―全般」参照** ・ 重度の気道反応性亢進を有する患者は，最低用量投与時又は希釈液単独で気管支収縮を起こす可能性がある。**「警告及び使用上の注意―呼吸器系」参照** ・ ベースラインの FEV_1 が 1.5 リットル未満又は予想値の 70%未満の患者には，試験を行うべきではない。**「警告及び使用上の注意―呼吸器系」参照** ・ Provocholine®の経口投与又は注射投与は，悪心，嘔吐，胸骨下痛，胸骨下圧迫，低血圧，失神及び一過性の完全心ブロックの発現に関連している。**「副作用」参照** ・ 経口投与又は注射投与の場合，過量投与により失神反応が生じ，心停止及び意識喪失を伴う恐れがある。**「過量投与」参照** ・ ベースラインの肺活量測定は正確でなければならない。正確でなければ初回 FEV_1 を過小評価し，Provocholine®溶液吸入後の低下に気付かず，結果的に用量が高くなり過ぎ，過度の気管支収縮が生じる場合がある。**「警告及び使用上の注意―全般」参照**

<u>全般</u>

Provocholine®（メタコリン塩化物原末 USP）の投与経路は吸入のみとする。Provocholine®（メタコリン塩化物）は診断専用の気管支収縮薬であり，治療薬として使用しないこと。

てんかん，徐脈を伴う心血管系疾患，迷走神経緊張，消化性潰瘍疾患，甲状腺疾患，尿路閉塞，又はコリン作動薬より有害な影響を受け得るその他の疾患を有する患者に対するProvocholine®の投与については，考えられるリスクよりもベネフィットの方が大きいと医師が判断した場合のみ行うこと。

ベースラインの肺活量測定が正確であることは必須である。ベースラインの肺活量測定が正確に実施又は測定されない場合，また，初回 FEV_1 を過小評価した場合，Provocholine®溶液吸入後の低下に気付かず，結果的に用量が高くなり過ぎ，過度の気管支収縮が生じる場合がある。

Provocholine®を用いたメタコリン誘発試験は，メタコリン誘発試験の手順，すべての禁忌，警告，使用上の注意，呼吸窮迫の管理などあらゆる側面についてトレーニングを受け，精通している医師の監督下で実施する必要がある。試験を担当する医師は，試験が行われている間は建物内で待機し，必要であれば速やかに連絡が取れるようにしなければならない。医師が試験を行う場合は別の者が建物内で待機し，要請があればサポートしなければならない。試験中，決して患者を 1 人にしてはならない。

緊急用の治療薬及び備品は，急性呼吸窮迫の治療に即使用可能な状態でなければならない。

<u>発癌性，変異原性，妊孕性障害</u>

発癌性又は変異原性の可能性もしくは生殖能力に及ぼす影響について評価可能なメタコリン塩化物の試験はない。

<u>心血管系</u>

徐脈を伴う心血管系疾患を有する患者に対する Provocholine®の投与については，コリン作動薬により有害な影響を受ける恐れがあるため，リスクよりもベネフィットの方が大きい

と医師が判断した場合のみ行うこと。

内分泌腺及び代謝
甲状腺疾患を有する患者に対する Provocholine®の投与ついては，コリン作動薬により有害な影響を受ける恐れがあるため，リスクよりもベネフィットの方が大きいと医師が判断した場合のみ行うこと。

消化器系
消化性潰瘍疾患を有する患者に対する Provocholine®の投与については，コリン作動薬により有害な影響を受ける恐れがあるため，リスクよりもベネフィットの方が大きいと医師が判断した場合のみ行うこと。

尿生殖器
尿路閉塞を有する患者に対する Provocholine®の投与については，コリン作動薬により有害な影響を受ける恐れがあるため，リスクよりもベネフィットの方が大きいと医師が判断した場合のみ行うこと。

神経系
てんかんを有する患者に対する Provocholine®の投与については，コリン作動薬により有害な影響を受ける恐れがあるため，リスクよりもベネフィットの方が大きいと医師が判断した場合のみ行うこと。

呼吸器系
慎重に投与を行うためのガイドラインに従わない場合，Provocholine®投与により重度の気管支収縮が生じる恐れがある。重度の気道反応性亢進を有する患者は，最低用量の Provocholine®投与又は希釈溶液の単独投与でも気管支収縮を起こす可能性がある。重度の気管支収縮が生じた場合は，直ちに速効性の吸入 β 作動薬投与により回復させる必要がある。重度の気管支収縮の可能性があるため，ベースラインの FEV_1 が 1.5 リットル未満又は予想値の 70%未満と低値の患者には，Provocholine®誘発試験を実施すべきではない。予想値については，標準的なモノグラムを参照する [1]。

特殊な集団
妊婦：催奇形作用―メタコリン塩化物について，動物生殖試験は行われていない。妊娠中の患者に投与したときにメタコリン塩化物が胎児に害をもたらすか，又は生殖能に影響を及ぼすかは不明である。妊婦に対する Provocholine®投与は，ベネフィットが明らかにリスクを上回る場合のみ行うべきである。

授乳中の婦人：吸入したメタコリン塩化物が母乳中に排泄されるかは不明である。授乳中の女性に対する Provocholine®を用いたメタコリン誘発試験は，ベネフィットが明らかにリスクを上回る場合のみ実施すべきである。

小児への投与：5 歳未満の小児では，Provocholine®を用いたメタコリン誘発試験の安全性及び有効性は確立されていない。

検査スタッフ：Provocholine®エアロゾルは，同じ部屋にいる検査スタッフ及び他の人にも試験が行われている患者と同様の気管支収縮を起こす恐れがある。喘息又は枯草熱のある検査スタッフは，本剤を取り扱う際には適切な予防策を講じる必要がある（「特別な取扱い上の注意」参照）。

患者向けの情報
Provocholine®を用いたメタコリン誘発試験を安全かつ有効に実施するため，以下の指示及び情報を患者に提供する。

- 患者には，試験の結果として起こり得る症状について説明し，これらの症状について試験管理者に注意を促し，肺機能が 1.5 リットル未満に低下するまでに試験を中止させるようにする。
- 妊娠可能年齢の女性には，妊娠の可能性があるか質問する（「特殊な集団―妊娠」参照）。

副作用

メタコリン吸入誘発試験関連の副作用はまれであり，内訳は頭痛，咽喉刺激感，浮動性めまい及びそう痒の発症などである。

メタコリン誘発試験に対する陽性反応として，胸部不快感，咳嗽又は喘鳴等の気管支痙攣症状が生じる場合もある。

重度の気管支収縮発症を回避するためには，本誘発試験を軽度の喘息と考えられる症例で FEV_1 が正常又はほぼ正常の患者に限定し，慎重に増量する。

Provocholine®（メタコリン塩化物原末　USP）の投与経路は吸入のみとする。経口投与又は注射投与の場合，Provocholine®は悪心，嘔吐，胸骨下痛，胸骨下圧迫，低血圧，失神及び一過性の完全心ブロックの発現に関連していると報告されている（「過量投与」参照）。

薬物相互作用

概略
Provocholine®（メタコリン塩化物原末　USP）は，溶液としてのみ吸入投与される副交感神経作動性（コリン作動性）の気管支収縮薬である。メタコリン塩化物は，アセチルコリンの ß メチル同族体であり，アセチルコリンエステラーゼにより緩徐に加水分解され，非特異的なコリンエステラーゼ又は偽コリンエステラーゼによる不活化に対し，ほとんどの場合，抵抗性を示す。

薬物 - 薬物相互作用
気管支収縮はすぐには回復しないと考えられるため，β アドレナリン遮断薬投与中の患者に吸入誘発試験を行う場合は注意が必要である。
β 作動薬，抗コリン作動薬及びテオフィリンといった喘息及び枯草熱治療薬は Provocholine®に対する気道反応性を阻害するものであり，その作用期間により試験前に中止すべきである。副腎皮質ステロイド剤，クロモグリク酸及びネドクロミルを定期的に使用していると Provocholine®に対する反応性は変化すると考えられるが，急激ではない。したがって，試験前に定期的に投与されているときは，継続する場合もある。その他の新規薬剤の作用については，検討されていない。

薬物 - 食品相互作用
メタコリン塩化物は，食事時間を問わず投与可能である。

薬物 - 薬用植物相互作用

メタコリン塩化物と漢方薬又はサプリメントの相互作用は確立されていない。

薬物 - 臨床検査相互作用
メタコリン塩化物と臨床検査の相互作用は確立されていない。

用法・用量

推奨用量及び用量調節
Provocholine®（メタコリン塩化物原末　USP）については，成人及び小児（5 歳以上）に対し，0.03，0.0625，0.125，0.25，0.5，1，2，4，8，16 mg/mL と濃度を上げて曝露させる（表 1A，1B，1C，1D，1E 参照）。

希釈溶液の調製：
Provocholine®は，使用前に希釈する必要がある。Provocholine®を用いた希釈溶液は，0.9%塩化ナトリウム注射用液（生理食塩液），0.4%フェノール含有 0.9%塩化ナトリウム注射用液（0.4%フェノール含有生理食塩液）又は 0.9%ベンジルアルコール含有 0.9%塩化ナトリウム注射用液（0.9%ベンジル含有生理食塩液）を用いて調製する。Provocholine®100 mg/バイアルについては表 1A を，Provocholine®160 mg/バイアルについては表 1B を，Provocholine®320 mg/バイアルについては表 1C を，Provocholine®1280 mg/バイアルについては表 1D を，Provocholine®1600 mg/バイアルについては表 1E を参照（Provocholine®はいずれも滅菌された USP Type I のガラスバイアルに充填）。0.9%生理食塩液，0.4%フェノール含有生理食塩液又は 0.9%ベンジル含有生理食塩液添加後，各バイアルを振盪して透明な溶液を得る。新しく調製したものではない希釈溶液を使用する場合は，使用前に調製日又は使用期限を確認する。**（注：希釈溶液を調製する際は全ての濃度の調製に同じ種類の希釈液を用いること。）**

粉末より無菌操作を用いて調製した Provocholine®溶液は，冷蔵庫（2～8°C）で最長 2 週間保存することができる。その後，バイアルを廃棄し，新しい希釈溶液を調製する。冷凍は希釈溶液の安定性に影響を及ぼさない。溶液の温度はネブライザーの排出量に影響を及ぼすため，使用前に溶液を冷蔵庫から取り出し，室温に戻す（約 30 分間）。

表 1A，1B，1C，1D，1E は，Provocholine®のバイアル 1 本を用いた適切な希釈溶液の調製法を示す。

注：320 mg 及び 1600 mg バイアルの最初の希釈溶液である 32 mg/mL 又は 1280 mg バイアルの最初の希釈溶液である 128 mg/mL 溶液は，Provocholine®を用いたメタコリン誘発試験中，患者に投与してはならない。これらの溶液は，16 mg/mL 及び 8 mg/mL 希釈溶液を調製するためにのみ使用する。

Provocholine®を用いて希釈溶液を調製する際，各バイアルからネブライザーへ溶液（2 mL 以上）を移す際に滅菌済みの除菌フィルター（孔径 0.22 μm）を使用すべきである。

表 1A：Provocholine®原末（メタコリン塩化物 USP）100 mg バイアル 1 本を用いた希釈系列の調製

採取	添加：0.9%生理食塩液，0.4%フェノール含有生理食塩液又は0.9%ベンジル含有生理食塩液	得られる希釈溶液
Provocholine® 100 mg	6.25 mL	16 mg/mL (A)
希釈溶液 A 3 mL	3 mL	8 mg/mL (B)
希釈溶液 B 3 mL	3 mL	4 mg/mL (C)
希釈溶液 C 3 mL	3 mL	2 mg/mL (D)
希釈溶液 D 3 mL	3 mL	1 mg/mL (E)
希釈溶液 E 3 mL	3 mL	0.5 mg/mL (F)
希釈溶液 F 3 mL	3 mL	0.25 mg/mL (G)
希釈溶液 G 3 mL	3 mL	0.125 mg/mL (H)
希釈溶液 H 3 mL	3 mL	0.0625 mg/mL (I)
希釈溶液 I 3 mL	3 mL	0.03 mg/mL (J)

表 1B：Provocholine®原末（メタコリン塩化物 USP）160 mg バイアル 1 本を用いた希釈系列の調製

採取	添加：0.9%生理食塩液，0.4%フェノール含有生理食塩液又は0.9%ベンジル含有生理食塩液	得られる希釈溶液
Provocholine® 160 mg	10 mL	16 mg/mL (A)
希釈溶液 A 3 mL	3 mL	8 mg/mL (B)
希釈溶液 B 3 mL	3 mL	4 mg/mL (C)
希釈溶液 C 3 mL	3 mL	2 mg/mL (D)
希釈溶液 D 3 mL	3 mL	1 mg/mL (E)
希釈溶液 E 3 mL	3 mL	0.5 mg/mL (F)
希釈溶液 F 3 mL	3 mL	0.25 mg/mL (G)
希釈溶液 G 3 mL	3 mL	0.125 mg/mL (H)
希釈溶液 H 3 mL	3 mL	0.0625 mg/mL (I)
希釈溶液 I 3 mL	3 mL	0.03 mg/mL (J)

表 1C：Provocholine®原末（メタコリン塩化物 USP）320 mg バイアル 1 本を用いた希釈系列の調製

採取	添加：0.9%生理食塩液，0.4%フェノール含有生理食塩液又は0.9%ベンジル含有生理食塩液	得られた希釈溶液
Provocholine® 320 mg	10 mL	32 mg/mL (A)
希釈溶液 A 3 mL	3 mL	16 mg/mL (B)
希釈溶液 B 3 mL	3 mL	8 mg/mL (C)
希釈溶液 C 3 mL	3 mL	4 mg/mL (D)
希釈溶液 D 3 mL	3 mL	2 mg/mL (E)
希釈溶液 E 3 mL	3 mL	1 mg/mL (F)
希釈溶液 F 3 mL	3 mL	0.5 mg/mL (G)
希釈溶液 G 3 mL	3 mL	0.25 mg/mL (H)
希釈溶液 H 3 mL	3 mL	0.125 mg/mL (I)
希釈溶液 I 3 mL	3 mL	0.0625 mg/mL (J)
希釈溶液 J 3 mL	3 mL	0.03 mg/mL (K)

表 1D：Provocholine®原末（メタコリン塩化物 USP）1280 mg バイアル 1 本を用いた希釈系列の調製

採取	添加：0.9%生理食塩液，0.4%フェノール含有生理食塩液又は0.9%ベンジル含有生理食塩液	得られた希釈溶液
Provocholine® 1280 mg	10 mL	128 mg/mL (A)
希釈溶液 A 1 mL	7 mL	16 mg/mL (B)
希釈溶液 A 1 mL	15 mL	8 mg/mL (C)
希釈溶液 C 4 mL	4 mL	4 mg/mL (D)
希釈溶液 C 2 mL	6 mL	2 mg/mL (E)
希釈溶液 C 1 mL	7 mL	1 mg/mL (F)
希釈溶液 C 1 mL	15 mL	0.5 mg/mL (G)
希釈溶液 G 4 mL	4 mL	0.25 mg/mL (H)
希釈溶液 G 2 mL	6 mL	0.125 mg/mL (I)
希釈溶液 G 1 mL	7 mL	0.0625 mg/mL (J)
希釈溶液 G 1 mL	15 mL	0.03 mg/mL (K)

表 1E：Provocholine®原末（メタコリン塩化物 USP）1600 mg バイアル 1 本を用いた希釈系列の調製

採取	添加：0.9%生理食塩液，0.4%フェノール含有生理食塩液又は0.9%ベンジル含有生理食塩液	得られた希釈溶液
Provocholine® 1600 mg	50 mL	32 mg/mL (A)
希釈溶液 A 3 mL	3 mL	16 mg/mL (B)
希釈溶液 B 3 mL	3 mL	8 mg/mL (C)
希釈溶液 C 3 mL	3 mL	4 mg/mL (D)
希釈溶液 D 3 mL	3 mL	2 mg/mL (E)
希釈溶液 E 3 mL	3 mL	1 mg/mL (F)
希釈溶液 F 3 mL	3 mL	0.5 mg/mL (G)
希釈溶液 G 3 mL	3 mL	0.25 mg/mL (H)
希釈溶液 H 3 mL	3 mL	0.125 mg/mL (I)
希釈溶液 I 3 mL	3 mL	0.0625 mg/mL (J)
希釈溶液 J 3 mL	3 mL	0.03 mg/mL (K)

投与

基本手順：
誘発試験は，安全及び正確を期し，肺機能検査室又はクリニックにおいて，十分トレーニングを受けたスタッフが実施する。

希釈液吸入前及び吸入後に FEV_1 値を確認する。希釈液吸入後のベースラインの肺機能を確認した後，希釈液吸入前の平均値より陽性反応の予想値を計算する。

メタコリン誘発試験では，生理食塩液，0.4%フェノール含有生理食塩液又は 0.9%ベンジル含有生理食塩液吸入時のベースラインの FEV_1 を測定した後，Provocholine®の濃度を段階的に上げて被験者に投与する（**注：Provocholine®原末の溶解に使用したものと同じ希釈液を用いる**）。誘発試験を受ける被験者は，FEV_1 が予想値の 70%以上でなければならない。不正確な結果をもたらすよく見られるエラーは，十分吸い込まずにベースラインの FEV_1 を測定したことによるものである。**FEV_1 が 1.5 リットル未満の場合，医師に相談する必要がある。いかなる時も患者を一人にしてはいけない。**

Provocholine®を用いたメタコリン誘発試験後に吸入 ß 作動薬を投与し，速やかに FEV_1 をベースライン値に戻して患者の不快感を軽減しなければならない。ほとんどの患者は，ß 作動薬投与後 10～20 分以内に正常肺機能に回復する。

解釈可能な結果を出すには，ネブライザーを校正して標準的な排出量が出るようにし，送達システムの再現性を確認することが重要である。適切なネブライザー及び標準的な設定環境については，公表されている情報源に提示されている。

Provocholine®を用いたメタコリン誘発試験の 2 種類の投与法は，現在の診療現場で広く使用されている（tidal breathing 法及び dosimeter 法）。

tidal breathing 法では，患者は一定に発生させた Provocholine®エアロゾルを 2 分間にわたり

通常どおりの呼吸で吸う必要がある。一方，dosimeter 法では，患者は適切なドシメーターを用いて発生した Provocholine®エアロゾルを深く 5 回吸い込み，呼吸 1 回あたりの用量は一定にする。その他の送達デバイス及び方法は，文献に示されている。これらのデバイスを使用する際には，承認されている製造会社の取扱い説明書に従うべきである。いずれの方法を用いた場合でも，FEV_1 がベースラインの平均 FEV_1 よりも 20%以上低下したときは試験を終了する。投与濃度及び FEV_1 の低下率を用いて，FEV_1 を 20%低下させる誘発濃度（PC_{20}）又は誘発用量（PD_{20}）のいずれかを計算する。

tidal breathing 法 :
以下の方法は，Wright ネブライザーの使用に基づくものである。その他のネブライザーモデルを使用する場合は，メタコリン誘発試験について公表されている情報源を参照し，代わりのネブライザーを適切に操作する。

1. 3 mL シリンジ及び針を用いて，2～3 mL の希釈液（生理食塩液，0.4%フェノール含有生理食塩液又は 0.9%ベンジル含有生理食塩液）を吸引し，ネブライザーのバイアルに入れる。ネブライザーと必要なチューブ類を適切な圧縮ガス供給装置に取り付ける。

2. この時点で被験者に対し，この後のエアロゾルで軽度の咳嗽，胸部不快感又は呼吸困難が生じる可能性があることを説明する。さらに，これらの症状が不快に感じられるようになったら，直ちに顔面マスク又はマウスピースを外し，エアロゾルの吸入を中止するよう指示する。これらの症状が必ず出ると示唆しないようにする。示唆するだけで FEV_1 が低下する可能性がある。気道狭窄の認識は被験者間でかなり異なるため，喘鳴や呼吸パターンの変化等，その他の徴候を観察するのがよいことを覚えておく。症状が問題となった場合のエアロゾルの吸入中止の指示は，各投与の前に繰り返し行う。

3. 患者に対し，リラックスして 2 分間にわたり静かにエアロゾルを吸入（tidal breathing）するよう指示する。

4. ネブライザーを患者から十分離し，流量メーターを調節し，校正した排出量（Wright ネブライザーで 0.13 mL/分）でネブライザーを操作する。

5. 鼻クリップを付け，鼻と口の周囲に顔面マスクを軽くかける（又はマウスピースをくわえる）。直ちにストップウォッチをスタートさせる。ネブライザーは垂直に保つ。患者はネブライザーを持ち，溶液が温まってその後の排出量が変化するのを防ぐ。

6. 正確に 2 分経ったら患者の口からネブライザーを外し，流量計のスイッチを切り，溶液を廃棄する。

7. 吸入終了 30 秒後及び 90 秒後の FEV_1 を測定する。これらの値を ATPS（室温，大気圧，水蒸気飽和状態）で放置する場合もある。90 秒後の FEV_1 が 30 秒後と同じか下回っている場合は，3 分後に再度測定しなければならない。必要であれば，FEV_1 が上昇し始めるまで 2 分間隔で測定を繰り返す。患者を疲れさせないために，FEV_1 は各セッションで 1 回のみ測定する。技術的に満足できない場合は，10 秒後に再度測定する。

8. FEV_1 が平均ベースライン FEV_1（ATPS）から 20%以上低下したとき，又は 1.0 リットル未満まで低下したときは，それ以上は吸入しない（FEV_1 が 1.5 リットル未満まで低下した場合は医師に相談する）。FEV_1 がベースラインから 16%以上低下した場合，それ以上の投与は賢明ではない。PC_{20} は，用量反応曲線の最後の 2 測定時点から外挿する場合もある。

9. Provocholine®の初回エアロゾル濃度は 0.03 mg/mL である。その後は約 5 分間隔で濃度を倍に上げて投与する（0.0625，0.125，0.25，0.5，1.0，2.0，4.0，8.0，16.0 mg/mL）。

10. Provocholine®の濃度を上げながら，FEV_1 がベースラインから 20%以上低下するまで，又は FEV_1 が 1.5 リットル未満になるまで，又は最高濃度を投与するまでステップ 1～8 を繰り返す。それ以上 Provocholine®エアロゾルを投与しないこと。

11. 試験終了後，患者に ß 作動薬を 2 回噴霧する。10 分間空けて FEV_1 及び VC を測定する。FEV_1 がベースラインの 90%以内に回復するまで，患者を検査室から出さないこと。

12. 試験後，再利用可能なネブライザーについては製造会社の勧告に従って滅菌する。使い捨てのネブライザーは，適宜廃棄する。

dosimeter 法：
以下の方法は，Rosenthal-French ドシメーターに取り付けた，20 psi で 0.6 秒作動する DeVilbiss ジェットネブライザーの使用に基づくものである。その他のネブライザー又はドシメーターを使用する場合は，製造会社の指示及びメタコリン吸入誘発試験について公表されている情報源を参照し，代わりのネブライザー及びドシメーターを適切に操作する。ドシメーターを校正して送達時間を正確にし，チューブ類の長さを変更する場合は，必ず再度校正する。

機能的残気量（FRC）～総肺気量（TLC）まで，すべての溶液を送達する。吸入誘発試験に対する反応に影響を及ぼし，一貫させる必要がある因子は，ネブライザーの排出量と吸気時間である。

希釈液（生理食塩液，0.4%フェノール含有生理食塩液又は 0.9%ベンジル含有生理食塩液）吸入前及び吸入後に FEV_1 値を確認する。希釈液吸入後のベースラインの肺機能を測定した後，希釈液吸入前の平均値より陽性反応の予想値を計算する。

1. 溶液をネブライザーに入れ，必要なチューブ類をドシメーターに取り付ける。ネブライザーから 20 psi で圧縮空気が送達されることで，エアロゾルが発生する。排出量は，吸気により作動して 0.6 秒開いている電磁弁で調節される。鼻クリップを使用する。被験者には，機能的残気量（FRC）～総肺気量（TLC）まで緩徐に吸入するよう指示する。吸入時には，ネブライザーの孔は開けたままにする。

2. 希釈液を 5 回吸入しベースラインの肺機能を確認し，ベースラインの FEV_1 を記録する。誘発試験を受ける被験者は，希釈液を吸入した場合の FEV_1 が予想値の 70%以上でなければならない。スパイロメトリーは，希釈液の 5 回目の吸入から 5 分間以内に測定する。

3. この時点で被験者に対し，この後のエアロゾルで軽度の咳嗽，胸部不快感又は呼吸困難が生じる可能性があることを説明する。さらに，これらの症状が不快に感じられるようになったら，直ちにマウスピースを外すよう指示する。これらの症状が必ず出ると示唆しないようにする。示唆するだけで FEV_1 が低下する可能性がある。気道狭窄の認識は被験者間でかなり異なるため，喘鳴や呼吸パターンの変化等，その他の徴候を観察するのがよいことを覚えておく。症状が問題となった場合のエアロゾルの吸入中止の指示は，各濃度投与の前に繰り返し行う。

4. tidal breathing 法と同様，複数の Provocholine®濃度を連続的に投与する。各濃度で 5

回吸入後，各用量での最終吸入後 5 分以内に FEV_1 を測定する。1 吸入単位は，1 mg/mL 含有 Provocholine®溶液の吸入 1 回と定義する。立て続けに投与するため，下の表 2 に示すとおり，単位は累積単位として表す。

表 2：累積吸入単位

一連の濃度	呼吸回数	濃度あたりの累積単位	総累積単位
0.03 mg/mL*	5	0.15	0.15
0.0625 mg/mL	5	0.3	0.45
0.125 mg/mL	5	0.625	1.08
0.25 mg/mL	5	1.25	2.33
0.5 mg/mL	5	2.5	4.83
1 mg/mL	5	5	9.83
2 mg/mL	5	10	19.83
4 mg/mL	5	20	39.83
8 mg/mL	5	40	79.83
16 mg/mL	5	80	159.83

5. FEV_1 が平均ベースライン FEV_1（ATPS）から 20%以上低下したとき，又は 1.0 リットル未満まで低下したときは，それ以上吸入しない（FEV_1 が 1.5 リットル未満まで低下した場合は医師に相談する）。FEV_1 が 15～20%でベースラインの対照よりも低い場合，吸入の一部（吸入 5 回未満）を投与し，肺機能の過剰な低下を防ぐ。

6. 試験終了後，患者に ß 作動薬を 2 回噴霧する。10 分間空けて FEV_1 を測定する。FEV_1 がベースラインの 90%以内に回復するまで，患者を検査室から出さないこと。

7. 試験後，再利用可能なネブライザーについては製造会社の勧告に従って滅菌する。使い捨てのネブライザーは，適宜廃棄する。

試験手順の短縮：

検査者は，正式な手順に十分精通してから短縮版を試みるべきである。試験を短縮すると，患者に誤って過剰に投与するリスクがある。必ず安全を優先し，疑わしい場合は用量を少なくする。臨床的既往歴により，患者が喘息ではない又は患者の喘息が軽微であることが示唆される場合，下記のとおり，最低濃度を省略する場合もある。

1. 成人における開始濃度

参考として，Provocholine®の初回濃度は，以下の基準に基づくものである。

a) FEV_1/VC > 80%，かつ，FEV_1 > 予測値の70%，かつ，希釈液吸入後のFEV_1低下が < 10%，かつ，患者の症状が以下の薬剤投与で**コントロール良好**である場合，次の開始濃度を使用する。

薬剤	開始濃度
副腎皮質ステロイド剤の吸入又は経口投与	0.125 mg/mL
気管支拡張薬の連日投与	0.25 mg/mL
気管支拡張薬の不定期投与（1日1回未満）	1.0 mg/mL
薬剤なし	2.0 mg/mL

b) FEV_1/VC < 80%又は FEV_1 < 予測値の 70%，かつ，希釈液吸入後の FEV_1 低下が < 10%，かつ，患者の症状が以下の薬剤投与で**コントロール良好**である場合，次の開始濃度を使用する。

薬剤	開始濃度
副腎皮質ステロイド剤の吸入又は経口投与	0.03 mg/mL*
その他の薬剤又は薬剤なし	0.125 mg/mL**

c) 希釈液吸入後に患者の FEV_1 が 10%以上低下した場合，又は喘息症状がコントロール良好ではないと考えられる場合は，どの濃度も省略**せず**，患者は 0.03 mg/mL より開始する。

2. 小児における開始濃度

a) FEV_1/VC > 80%，かつ，小児の症状が以下の薬剤投与で**コントロール良好**である場合，次の開始濃度を使用する。

薬剤	開始濃度
副腎皮質ステロイド剤の吸入又は経口投与	0.03 mg/mL
気管支拡張薬の連日又は不定期投与	0.0625 mg/mL
薬剤なし	0.25 mg/mL

b) FEV_1/VC < 80%又は喘息症状がコントロール良好ではないと考えられる場合は，どの濃度も省略**せず**，患者は 0.03 mg/mL より開始する。

3. 濃度の省略

Provocholine®の初回濃度投与後，FEV_1 の著明な低下（平均ベースライン値より 5%未満）の徴候が認められず，気管支収縮の臨床的徴候（胸部不快感，咳嗽又は喘鳴）が認められ**ない**場合は，次の投与を省略できる。症状又は FEV_1 の平均ベースライン値より 5%以上の低下の証拠が認められた場合は，それ以上の濃度を省略**しない**こと。濃度を省略した場合，その後の吸入では必ず，あらかじめ被験者に呼吸又は胸部の不快感が認められ次第，顔面マスク／マウスピースを外すよう強調することが重要である。

計算及び結果の解釈：

FEV_1 を 20%低下させる誘発濃度又は誘発用量（PC_{20} 又は PD_{20}）は，それぞれ下記のとおり計算する。

1. PC_{20} の計算

tidal breathing 法又は dosimeter 法のいずれかの方法を用いた場合，気道反応性は FEV_1 の 20%低下を誘発する Provocholine®濃度（PC_{20}）として表す。FEV_1 の低下率は，下記のとおり平均ベースライン FEV_1 を用いて計算する。

$$FEV_1\text{の低下率 (\%)} = \frac{\text{平均ベースライン}FEV_1\text{値} - \text{Provocholine®投与後の最低}FEV_1}{\text{平均ベースライン}FEV_1\text{値}} \times 100$$

次に FEV_1 の低下率と上昇する Provocholine®濃度をプロットする（対数スケール）。PC_{20} は図 1 に示すとおり，最後の 2 つの評価時点の線形補間を用いて求める。

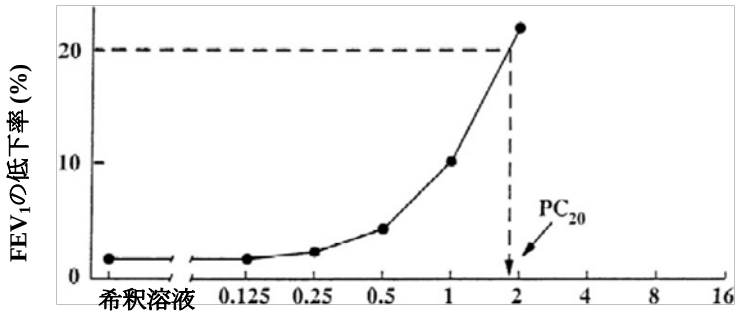


図 1：PC_{20} の計算

別の方法として，以下のとおり PC20 を計算することができる。

$$PC_{20} = \text{antilog}\left[\log C1 + \frac{(\log C_2 - \log C_1)(20 - R_1)}{(R_2 - R_1)}\right]$$

その場合，
C_1＝最後から2番目の濃度（FEV_1低下20%未満）
C_2＝最終濃度（FEV_1低下20%超）
R_1＝C1後のFEV_1の低下率（%）
R_2＝C2後のFEV_1の低下率（%）

2. <u>PD_{20} の計算</u>

各投与量における最良の呼吸曲線の FEV_1 を片対数グラフ用紙にプロットし（下の図 2 の例参照），用量反応曲線を作成する。投与量は累積単位（μmoles 又は呼吸単位。この場合，1 mg/mL は 0.5 μmoles 又は 10 呼吸単位）として表す。曲線は対照の 100%より開始し，最終データは対照の 80%以下とする。この曲線より，PD_{20}（FEV_1 の 20%低下に必要な作動薬の誘発用量）を補間する。PD_{20} は Provocholine®に対する感受性の指標である。16 mg/mL の濃度の Provocholine®5 回の吸入に反応しない患者は，誘発試験陰性といえる。

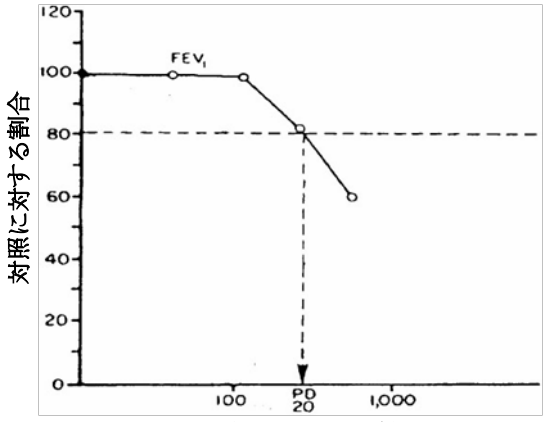


図 2：累積単位で表した Provocholine®に対する気道反応性（PD_{20}）（μmoles 又は呼吸単位）

3. 結果の解釈

臨床試験では，ほとんどの喘息患者は 10 mg/mL 以下の濃度で反応陽性であった。結果は，FEV_1/VC が 70%超の場合の喘息の有無についてのみ解釈できる。正常反応性と反応性亢進の間のカットオフ点は，PC_{20} が 8 mg/mL，PD_{20} が 4 累積 μmoles 又は 80 累積呼吸単位である（図 3）。反応性亢進を任意で分類すると，ボーダーラインは 4～8 mg/mL（2～4 μmoles 又は 40～80 呼吸単位），軽度は 2～4 mg/mL 未満（1～2 μmoles 未満又は 20～40 呼吸単位），中等度は 0.25～2 mg/mL 未満（0.125～1 μmoles 未満又は 5～20 呼吸単位未満），重度は 0.25 mg/mL 未満（0.125 μmoles 未満又は 0.25 呼吸単位未満）となる。PC_{20} が 16 mg/mL 超（又は PD_{20} が 8 μmoles 超又は 160 累積呼吸単位超）の患者は，現在喘息による症状を有している可能性が低い。PC_{20} が 2～16 mg/mL 又は PD_{20} が 1～8 μmoles もしくは 20～160 累積呼吸単位の場合，喘息による現在の症状は軽度であるか，まれか，又は存在しない可能性がある。PC_{20} が 2 mg/mL 未満又は PD_{20} が 1 μmoles 未満もしくは 20 呼吸単位未満の場合，喘息の現在の症状は多い。

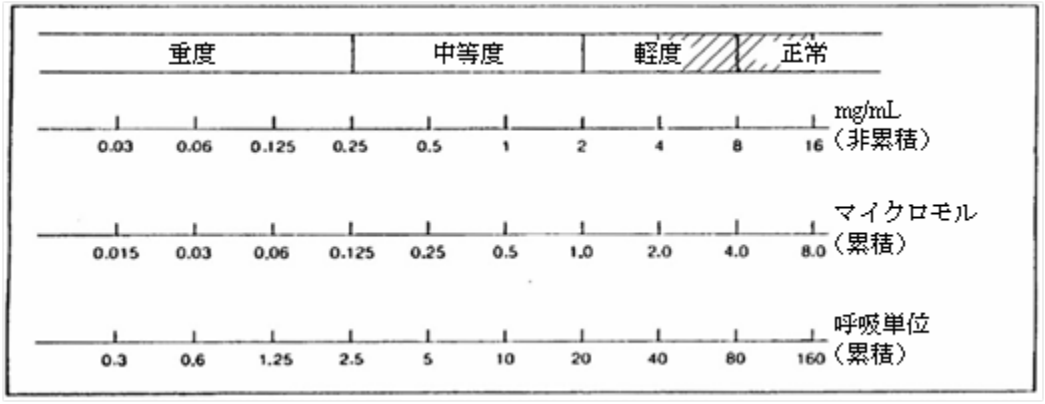


図 3 tidal breathing 法（PC_{20}（mg/mL））と，dosimeter 法（PD_{20}（累積マイクロモル及び累積呼吸単位））における Provocholine®気道反応性の比較

過量投与

Provocholine®（メタコリン塩化物原末　USP）の投与経路は吸入のみとする。経口投与又は注射投与の場合，Provocholine®の過量投与により失神反応が生じ，心停止及び意識喪失を伴う恐れがある。重篤な中毒反応については，硫酸アトロピン 0.5～1 mg の筋肉内投与又は静脈内投与により治療する必要がある。

作用及び臨床薬理

作用機序

Provocholine®（メタコリン塩化物原末　USP）は副交感神経作動性（コリン作動性）の気管支収縮薬であり，診断用として溶液で吸入投与される。

メタコリン塩化物は，アセチルコリンの β-メチル同族体であり，主に作用の持続期間が長く，選択性が高い点でアセチルコリンと異なっている。気管支平滑筋は，著明な副交感神経（コリン作動性）支配を受けている。気管支収縮は，迷走神経が刺激され，神経末端からアセチルコリンが放出されるときに生じる。アセチルコリンはアセチルコリンエステラーゼにより急速に不活化されるため，筋収縮は基本的に局所の放出部位に限定される。

アセチルコリンと比して，メタコリン塩化物はより緩徐にアセチルコリンエステラーゼによる加水分解を受け，非特異的なコリンエステラーゼ又は偽コリンエステラーゼによる不活化に対してはほとんど反応しない。

現在喘息を有する被験者が Provocholine®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。この反応の差こそ，Provocholine®診断用吸入誘発試験の薬理学的根拠である。本試験は，喘息に一致する症状があり，1 秒間の努力呼気量（FEV_1）が予想値の 70%超にて正常であるときに，もっとも有効な診断法である。結果が正常であれば現在の喘息（さまざまな気流制限）は除外できるが，過去の喘息は除外できない。

薬力学

FEV_1/VC が 70%未満の慢性の気流制限がある場合，喫煙者の気管支炎，肺気腫又は嚢胞性線維症等，その他の病態生理学的原因により，本試験で異常となる可能性がある。誘発試験では，喘息症状のないアレルギー性鼻炎を有する患者又は喘息症状を有していた患者又は将来喘息症状を発症し得る患者でも陽性が出ることがある。

特定の薬剤は，Provocholine®に対する薬力学的反応に影響を及ぼす可能性がある（「薬物 - 薬物相互作用」参照）。

保存及び安定性

温度：

- Provocholine®（メタコリン塩化物原末　USP）の未開封のバイアルは室温（15～30°C）で保存する。

溶解液：

- Provocholine®を 0.9%生理食塩液，0.4%フェノール含有生理食塩液又は 0.9%ベンジル含有生理食塩液で希釈した溶液を凍結しても安定性には影響を及ぼさない。
- Provocholine®を 0.9%生理食塩液，0.4%フェノール含有生理食塩液又は 0.9%ベンジル含有生理食塩液を用いて，無菌操作にて溶解した溶液については，冷蔵下（2～8°C）で最長 2 週間保存できる。

取扱い上の特別な注意

Provocholine®（メタコリン塩化物原末　USP）は強力な気管支収縮作用を有するため，粉末は吸入しないこと。喘息又は枯草熱を有する者は，本物質を取り扱わないこと。低抵抗フィルターを必要に応じて投与装置の呼気口に適用し，Provocholine®エアロゾルが室内の大気に混じるのを防ぐ必要がある。

剤型・成分・包装

Provocholine®（メタコリン塩化物原末　USP）：

- 100 mg－20 mL 及び 50 mL の褐色ガラスバイアルに充填し，一箱 6 及び 12 本入り 50 mL バイアル入りの 100 mg 製剤は一箱 1 本入りもあり
- 160 mg－20 mL の褐色ガラスバイアルで，一箱 6 及び 12 本入り
- 320 mg－20 mL の褐色のガラスバイアルで，一箱 6 及び 12 本入り
- 1280 mg－20 mL の褐色のガラスバイアルで，一箱 6 及び 12 本入り
- 1600 mg－50 mL の褐色のガラスバイアルで，一箱 1 本入り
- 0.9%生理食塩液，0.4%フェノール含有生理食塩液又は 0.9%ベンジル含有生理食塩液を用いて，粉末を溶解する
- ネブライザーを用いて吸入投与する

参考文献

1. Morris JF, Koski WA, Johnson LC. Spirometric standards for healthy non-smoking adults. Am Rev Resp Dis 1971;103:57-67.

Methapharm Inc.
81 Sinclair Boulevard
Brantford, Ontario, Canada
N3S 7X6
www.methapharm.com
Telephone: 1.800.287.7686

January 29, 2008
Code: 77A110-R01

メタコリン塩化物

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

第 1 部（モジュール 1）

1.7. 同種同効品一覧

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

1.7. 同種同効品一覧

国内において「気道過敏性検査」の効能を有する同種同効品はない。

メタコリン塩化物

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

第 1 部（モジュール 1）

1.8. 添付文書（案）

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

1.8. 添付文書（案）

本剤の添付文書（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号），「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日付薬安第 59 号），「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号）に準拠して作成した。また，アメリカ及びカナダにおける本剤の添付文書も参考に作成した。

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 の添付文書（案）を次頁以降に示す。

XXXX 年 X 月作成（第1版）

日本標準商品分類番号	

■貯　　法■：気密容器・室温保存

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1986 年 10 月

■使用期限■：製造後 3 年（外装に表示の使用期限内に使用すること）

コリン作動薬

気道過敏性検査用

劇薬，処方箋医薬品注)

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

PROVOCHOLINE® POWDER FOR INHALATION SOLUTION 100 mg /KENBRAN® POWDER FOR INHALATION SOLUTION 100 mg

（メタコリン塩化物吸入液）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

■警告■

(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。

(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。必要に応じ，検査前に血管確保も検討すること。

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）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，β 遮断薬を使用している患者では，吸入 β_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。

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。

■禁忌（次の患者には投与しないこと）■

(1) 気流制限が高度の場合（対標準 1 秒量（%FEV_1）が 50%未満又は 1 秒量が 1 L 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。］

(2) 3 か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。］

(3) 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者

(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。］

■組成・性状■

1.　組成

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 は，1 バイアル中に下記の成分・分量を含有する製剤である。

メタコリン塩化物・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・100 mg

2.製剤の性状

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 は，白色の結晶性の粉末である。本剤は用時溶解希釈して用いる吸入製剤である。

■効能・効果■

気道過敏性検査

＜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。

■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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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 [1]を参考にすること。

＜希釈系列の例示 [1]＞

(1) 日本アレルギー学会標準法

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

(2) アストグラフ法

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

	液 2 mL を加え，希釈する。	
J	I から 2 mL を別の容器に取り分け，日局生理食塩液 2 mL を加え，希釈する。	0.049 mg/mL

■使用上の注意■

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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。]

(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。]

(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。]

(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。]

(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。]

(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。]

(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。]

(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) 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) 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[重度の気管支収縮を発現する可能性がある。]

(11) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

2.重要な基本的注意

(1) 本剤を使用する際には，適応症例，薬剤濃度及び薬剤投与法などについて，国内外の各種学会ガイドライン等 [1)2)]，最新の情報を参考にすること。

(2) 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_1%）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。

(3) 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。

3.相互作用

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
β遮断薬	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，コリンエステラーゼ阻害薬	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。
β_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，パパベリンを含む製剤，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		抗炎症作用があり，検査結果に影響するおそれがある。

4.副作用

国内で実施された成人 30 例及び小児 10 例の合計 40 例を対象とした臨床試験において，8 例（20.0%）に副作用が認められた。副作用は，咳嗽 5 例（12.5%），呼吸困難 2 例（5.0%），喘鳴，酸素飽和度低下，呼吸音異常，息詰まり感各 1 例（2.5%）であった。[承認時]

(1) **重大な副作用**

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るおそれがあるので，このような場合には直ちに速効型吸入用気管支拡張薬（吸入 β_2 刺激薬）を投与するなど適切な処置を行うこと。

(2)**その他の副作用**

種類＼頻度	5%以上	0.1～5%未満
呼吸器	咳嗽	喘鳴，酸素飽和度低下，呼吸音異常，息詰まり感

5.高齢者への投与

一般に高齢者では呼吸機能が低下しているので，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。

6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7.小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児又は 6 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8.過量投与

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。

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

9.適用上の注意

(1) **投与経路**：本剤は吸入投与にのみ使用すること。

(2))**調製時**：

1)本剤は用時調製し，速やかに使用すること。

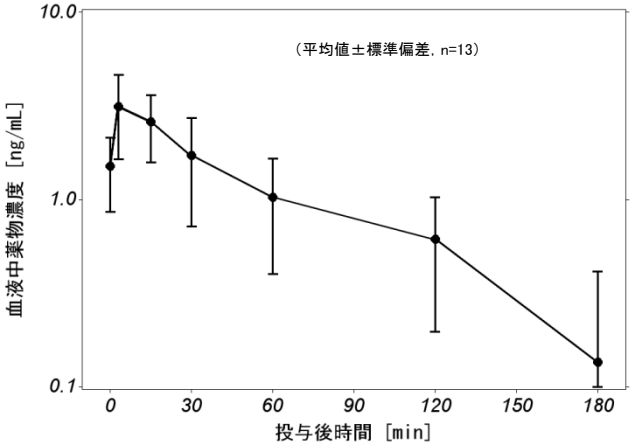
2）本剤の溶解には消毒又は滅菌された機器を用い，希釈操作は清潔な環境で行うこと。

(3) **検査後**：残液は適切な方法で廃棄すること。

■薬物動態■

1. 血液中濃度

健康成人（13 例）に 0.039～25 mg/mL の本剤を漸増吸入して気道過敏性検査を実施し，最高濃度 25 mg/mL を吸入投与した後の血液中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す [3)]。



吸入濃度	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (min)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·min/mL)	$t_{1/2}$ (min)
25 mg/mL	3.31	8.5	234	71.4

（平均値，n=13）

2. 代謝（*in vitro* における成績）

ヒト血液中においてメタコリンは速やかに代謝され，インキュベート後 15 秒における血液中残存率は 52.7%であったが，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 $t_{1/2}$ は 175 分であった [4)]。

■臨床成績■

1. 国内で実施された臨床試験

(1)成人

成人喘息患者 15 例（吸入ステロイド剤で治療中 11 例，73.3%），健康成人 15 例に本剤による気道過敏性検査を実施し，PC_{20}（FEV_1 がベースライン値より 20%低下する濃度）を測定した。PC_{20} の基準値を 8 mg/mL とした場合，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 [3)]。

(2)小児

小児喘息患者 10 例（吸入ステロイド剤で治療中 9 例，90.0%）に本剤による気道過敏性検査を実施し，PC_{20} を測定した。PC_{20} が 8 mg/mL 以下であった症例の割合は 70.0%であった [5)]。

■薬効薬理■

1. 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[6]。

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学的根拠となっている。

2. 薬理作用

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[7),8)]。

■有効成分に関する理化学的知見■

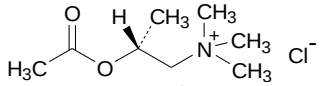
一般名：Methacholine Chloride　メタコリン塩化物

化学名：(2*RS*)-2-Acetoxy-*N*,*N*,*N*-trimethylpropylaminium chloride

分子式：$C_8H_{18}ClNO_2$

分子量：195.69

構造式：



及び鏡像異性体

性　状：本品は白色の結晶性の粉末である。

融　点：170～173℃

溶解性：本品は水，エタノール（99.5）及びクロロホルムに溶けやすい。

■取扱上の注意■

本剤を取扱う場合，本剤に暴露しないよう注意すること。

■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。

■包装■

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：100 mg ×1 瓶

■主要文献■

1) 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 2008：181-187.
2) American Thoracic Society (ATS)：Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 309-329.
3) 社内資料（第Ⅲ相試験　成人）
4) 社内資料（in vitro 代謝試験）
5) 社内資料（第Ⅲ相試験　小児）
6) Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., 1996: 141-160.
7) Jones TR, Davis C, Daniel EE. Pharmacological study of the contractile activity of leukotriene C4 and D4 on isolated human airway smooth muscle. Can J Physiol Pharmacol. 1982; 60: 638-643.
8) Shelhamer JH, Marom Z, Kaliner M. Immunologic and neuropharmacologic stimulation of mucous glycoprotein release from human airways in vitro. J Clin Invest. 1980; 66: 1400-1408.

■文献請求先■

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

（参天あるいは三和の問い合わせ先）

製造販売元
（参天あるいは三和の会社名，住所）

ライセンス提携
Methapharm Inc.

®：Methapharm Inc.登録商標

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 効能・効果

気道過敏性検査

【設定根拠】

日本アレルギー学会から出された未承認薬・適応外薬の要望（要望番号：Ⅱ-237，Ⅱ-238，以下，要望書）において，要望する効能・効果は「気管支喘息の診断」とされている。また，アメリカの適応は「臨床的に明白な喘息を有していない被験者における気道過敏性の診断」及びカナダにおいては「喘息の診断（気道過敏性）」とされている。

日本人での第Ⅲ相試験において，本剤を用いた気道過敏性検査の喘息診断に対する有用性を検討し，有効性（感度及び特異度）と安全性が，これまでに報告されたメタコリンを用いた気道過敏性検査の臨床研究の結果と類似していることを確認し，本剤の喘息診断に対する有用性が確認できたと判断した。

しかしながら，要望書又はカナダの添付文書における本剤の臨床的位置づけとして，「気管支喘息の診断」のほか，喘息治療のモニタリング，喘息重症度の客観的評価等にも使用されることが記載されており，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た。

以上より，本剤の予定する効能・効果を「気道過敏性検査」と設定した。

1.8.1.1. 効能・効果に関する使用上の注意

(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。

【設定根拠】

(1)については，本剤は気道過敏性検査専用のコリン作動性の気管支収縮薬であり，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ことから設定した。

(2)については，要望書や呼吸器内科の教科書において，メタコリン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及び④喘息重症度の客観的な評価に有用であるとされている[1]。また，カナダの添付文書にも同様のことが記載されていることから，本剤の適用を明確にするために設定した。

1.8.2. 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。

【設定根拠】

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 0.039～20 mg/mL 及び 0.049～25 mg/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「0.039～25 mg/mL」を予定する用量として国内での治験を実施した。

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_{20} の基準値を 8 mg/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_{20} の平均値（Mean±SD）は成人喘息患者で 8.3017±10.5789 mg/mL 及び小児喘息患者で 8.0674±11.7127 mg/mL であり，最小値は成人喘息患者で 0.076 mg/mL 及び小児喘息患者で 0.1029 mg/mL であり，最低濃度である 0.039 mg/mL の希釈液の吸入で，基準 FEV_1 と比較して 20%以上低下した症例は認められなかった。

本治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 0.039 mg/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 25 mg/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。

1.8.2.1. 用法・用量に関する使用上の注意

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[1)]を参考にすること。

【設定根拠】

気道過敏性検査については多くの測定方法があるが，日本において実施されている代表的な測定方法である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の両法を参考にすることを示した。

1.8.2.2. 希釈系列の例示

(1) 日本アレルギー学会標準法

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

(2) アストグラフ法

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

【設定根拠】

各医療機関にて適切に希釈し使用できるようにするため，日本で用いられる主な気道過敏性検査法である標準法及びアストグラフ法における本剤の希釈系列の調製方法を例示した。

1.8.3. 使用上の注意

使用上の注意	設定根拠
警告 (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。 (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。必要に応じ，検査前に血管確保も検討すること。 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）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，β遮断薬を使用している患者では，吸入β_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。 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。	(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り，緊急の対応が必要な場合があるため。
禁忌（次の患者には投与しないこと） (1) 気流制限が高度の場合（対標準1秒量（$\%FEV_1$）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。］ (2) 3か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。］ (3) 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者 (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。］	(1) 肺機能の低下した被験者では気道過敏性が亢進していると推定され（2.5.3.2.2.（2）参照），高度の気流制限を有する被験者の場合，低濃度のメタコリン吸入でも重度の気管支収縮を発現する可能性がある。したがって，重度の気管支収縮の危険性を避けるために，要望書及びATSガイドライン[2]では高度の気流制限（$\%FEV_1$が<50%あるいはFEV_1が<1.0 L）は禁忌とされている。 (2) 心血管イベントを誘発する可能性があり，ATSガイドラインで禁忌とされている。 (3) 本剤によりショックを起こす可能性があるため。 (4) 本剤の効果が増強される可能性があるため。
慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 甲状腺機能亢進症の患者［心血管系に作用し	(1)～(9) コリン作動薬により有害な影響を受ける

て不整脈を起こすおそれがある。］ (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。］ (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。］ (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。］ (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。］ (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。］ (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。］ (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) 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) 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［重度の気管支収縮を発現する可能性がある。］ (11) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］	可能性があるため。 (10) 肺機能の低下した被験者では気道過敏性が亢進していると推定され（2.5.3.2.2.（2）参照），中等度の気流制限を有する被験者の場合においても，低濃度のメタコリン吸入をした場合に，重度の気管支収縮を発現する可能性がある。したがって，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[2]では中等度の気流制限（%FEV_1が<60%あるいは FEV_1が<1.5 L）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 2012 [3]で気道過敏性の測定は，%FEV_1 70%以上が望ましいとの記載があるため。 (11) メタコリンの胎児への影響に関する情報がなく安全性が確立されていないため。
重要な基本的注意 (1) 本剤を使用する際には，適応症例，薬剤濃度及び薬剤投与法などについて，国内外の各種学会ガイドライン等 [1)2)]，最新の情報を参考にすること。 (2) 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_1%）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	(1) 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。 (2) 肺機能の低下した被験者では気道過敏性が亢進していると推定され（2.5.3.2.2.（2）参照），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喘息の既往歴のある患者等でも陽性となる可能性があるため。 (3) 本剤においてタキフィラキシーの発現及び，検査後 24 時間にわたるタキフィラキシーの持続が

<table>
<tr>
<td>者でも陽性となる可能性がある。
(3) 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。</td>
<td>報告されており（2.5.3.2.2.（1）参照），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。</td>
</tr>
<tr>
<td>相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>β遮断薬</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>コリン作動薬，コリンエステラーゼ阻害薬</td><td>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。</td><td>双方のコリン作動性作用が増強されるおそれがある。</td></tr>
<tr><td>β_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，パパベリンを含む製剤，カフェインを含む飲食物</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>吸入ステロイド薬</td><td></td><td>抗炎症作用があり，検査結果に影響するおそれがある。</td></tr>
</table>
</td>
<td>β遮断薬により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ため。

コリン作動薬等については，双方のコリン作動性作用が増強されるおそれがあり，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。

β_2 刺激薬等については，その気管支拡張作用により本剤の効果が低下するため。

吸入ステロイド薬については，抗炎症作用により検査結果に影響するおそれがあるため。</td>
</tr>
<tr>
<td>副作用
国内で実施された成人 30 例及び小児 10 例の合計 40 例を対象とした臨床試験において，8 例（20.0%）に副作用が認められた。副作用は，咳嗽 5 例（12.5%），呼吸困難 2 例（5.0%），喘鳴，酸素飽和度低下，呼吸音異常，息詰まり感各 1 例（2.5%）であった。［承認時］

(1) 重大な副作用
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るおそれがあるので，このような場合には直ちに速効型吸入用気管支拡張薬（吸入β_2刺激薬）を投与するなど適切な処置を行うこと。</td>
<td>本剤の国内臨床試験で因果関係が否定できない有害事象の例数に基づき記載した。

(1) 国内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，重度の呼吸困難は海外で市販後の報告があること，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。</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>(2) その他の副作用

<table><tr><th>頻度
種類</th><th>5%以上</th><th>0.1～5%未満</th></tr><tr><td>呼吸器</td><td>咳嗽</td><td>喘鳴，酸素飽和度低下，呼吸音異常，息詰まり感</td></tr></table></td>
<td>(2) 本剤の国内臨床試験成績に基づき設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>高齢者への投与
一般に高齢者では呼吸機能が低下しているので，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。</td>
<td>年齢の増加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ため。</td>
</tr>
<tr>
<td>妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが，やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］</td>
<td>メタコリンの胎児への影響及び乳汁移行性に関する情報がなく安全性が確立されていないため。</td>
</tr>
<tr>
<td>小児等への投与
低出生体重児，新生児，乳児又は 6 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</td>
<td>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。</td>
</tr>
<tr>
<td>過量投与
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。
処置：重篤な中毒反応については，アトロピン硫酸塩 0.5～1 mg を筋肉内又は静脈内投与する。</td>
<td>経口投与又は注射投与の場合，メタコリン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。</td>
</tr>
<tr>
<td>適用上の注意
(1) 投与経路：本剤は吸入投与にのみ使用すること。
(2) 調製時：
1）本剤は用時調製し，速やかに使用すること。
2）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。
(3) 検査後：残液は適切な方法で廃棄すること。</td>
<td>(1) 経口投与又は注射投与の場合，メタコリン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。
(2)
1) 本剤は無菌製剤でないため。
2) 本剤の溶解，希釈操作時の汚染を防ぐため。
(3) 本剤は強力な気管支収縮薬であるため。</td>
</tr>
</table>

1.8.4. 取扱い上の注意

本剤を取扱う場合，本剤に暴露しないよう注意すること。

【設定根拠】

本剤は強力な気管支収縮薬であるため，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おそれがあるため。

1.8.5. 参考文献

[1] Hegewald MJ and Crapo RO, 24 Pulmonary function testing, In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE Jr., Schraufnagel DE, Murray JF, Nadel JA, editors. Murray & Nadel's Textbook of respiratory medishine. 5th editon Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc.; 2010.p522-553

[2] American Thoracic Society (ATS). Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 309-329.

[3] 「喘息予防・管理ガイドライン 2012」作成委員．4 病態生理．喘息予防・管理ガイドライン 2012：52-75.

メタコリン塩化物

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

第 1 部（モジュール 1）

1.9. 一般名称に係る文書

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

1.9. 一般名称に係る文書

1.9.1. JAN

平成 26 年 11 月 26 日付薬食審査発 1126 第 1 号により通知された。

JAN
（日本名）：メタコリン塩化物
（英名）：Methacholine Chloride

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

1.9.2. INN

INN：methacholine chloride

根拠資料：WHO Drug Information, Vol. 28, No 1, 2014

薬食審査発 1126 第 1 号
平成 26 年 11 月 26 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添 1 のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

また、「医薬品の一般的名称について」（平成 24 年 11 月 2 日薬食審査発 1102 第 2 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「旧通知」という。）の別添中、登録番号 22-4-A1 及び 22-4-A3 の記載内容について、国際一般名（INN）との整合性を図り、別添 2 のとおり新たに定めたので、今後の各申請及び届出に際しては当該 JAN を用いるよう、併せて御周知願いたい。なお、本通知の適用の際現にある旧通知に基づく JAN が記載された書類等については、今後、新しく定めた JAN へ読み替えた上で、なお有効とする。

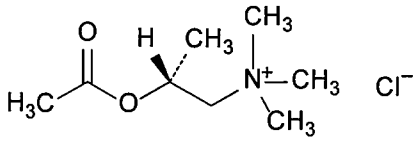
さらに、「医薬品の一般的名称について」（平成 26 年 1 月 9 日薬食審査発 0109 第 1 号及び平成 26 年 4 月 25 日薬食審査発 0425 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）の別添中、登録番号 24-5-B7 及び 25-1-A3 の記載内容について、別添 3 のとおり変更するので、併せて御留意願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　25-1-B4

JAN（日本名）：メタコリン塩化物

JAN（英　名）：Methacholine Chloride



及び鏡像異性体

$C_8H_{18}ClNO_2$

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

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

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 71

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–109) and Recommended (1–70) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 15, 2013* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 71

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–109) et recommandées (1–70) dans la *Liste récapitulative No. 15, 2013* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 71

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–109) y Recomendadas (1–70) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 15, 2013* (disponible sólo en CD-ROM).

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 1
(Chron. Wld Hlth Org., Vol. 9, No 6, 1955)

p. 190	*delete*	*insert*
	methacholinii chloridum	**methacholini chloridum**
	methacholinium chloride	methacholine chloride

Dénominations communes internationales recommandées (DCI rec.): Liste 1
(Chron. Org. mond. Santé, Vol. 9, No 6, 1955)

p. 206	*supprimer*	*insérer*
	methacholinii chloridum	**methacholini chloridum**
	chlorure de méthacholinium	chlorure de méthacholine

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 1
(Crón. Org. mund. Salud, Vol. 9, No 6, 1955)

p. 209	*suprimáse*	*insertese*
	methacholinii chloridum	**methacholini chloridum**
	cloruro de metacolinio	cloruro de metacolina

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 3
(Chron. Wld Hlth Org., Vol. 13, No. 12, 1959)

p. 463	*delete*	*insert*
	acetylcholinii chloridum	**acetylcholini chloridum**
p. 465	*delete*	*insert*
	cholinii chloridum	**cholini chloridum**
p. 470	*delete*	*insert*
	nitricholinii perchloras	**nitricholini perchloras**
	nitricholinium perchlorate	nitricholine perchlorate

Dénominations communes internationales recommandées (DCI rec.): Liste 3
(Chron. Org. mond. Santé, Vol. 13, No. 12, 1959)

p. 482	*supprimer*	*insérer*
	acetylcholinii chloridum	**acetylcholini chloridum**

Reprinted from
Chronicle of the World Health Organization, 1955, 9, 185-194

International Non-Proprietary Names

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Non-Proprietary Names for Pharmaceutical Preparations,[1] notice is hereby given that the following are selected as recommended international non-proprietary names.

The inclusion of a name in this list does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

RECOMMENDED INTERNATIONAL NON-PROPRIETARY NAMES (*Rec. I.N.N.*): LIST 1

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
acebrocholum acebrochol	acetodibromodihydrocholesterol
acetaminosalolum acetaminosalol	acetyl-4-aminophenyl salicylate
acidum aminoaceticum amino-acetic acid	amino-acetic acid, glycocoll
acidum dehydrocholicum dehydrocholic acid	
acidum gentisicum gentisic acid	5-hydroxysalicylic acid
acidum glutamicum glutamic acid	glutamic acid
acidum iopanoicum iopanoic acid	3-(3-amino-2, 4, 6-triiodophenyl)-2-ethylpropanoic acid
acriflavinii chloridum acriflavinium chloride	mixture of the hydrochlorides of 3,6-diamino-10-methylacridinium chloride and 3,6-diamino-acridine
aethacridinum ethacridine	2-ethoxy-6,9-diaminoacridine
aethinyloestradiolum ethinyloestradiol	17-ethinyl-3,17-dihydroxy-Δ-1,3,5-oestratriene
aethoxazorutosidum ethoxazorutoside	monomorpholylethylrutoside
alcoholum benzylicum benzyl alcohol	phenylcarbinol
aldesulfonum natricum aldesulfone sodium	disodium salt of 4,4'- diaminodiphenylsulfone formaldehydesulfoxylic acid
allobarbitalum allobarbital	5,5-diallylbarbituric acid
allocupreidum natricum allocupreide sodium	sodium cuproallylthioureidobenzoate
allomethadionum allomethadione	3-allyl-5-methyloxazolidine-2,4-dione

[1] See *Off. Rec. Wld Hlth Org.*, 1955, 60, 55.

Recommended International Non-Proprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description*
mercuderamidum mercuderamide	hydroxymercuripropanolamide of *o*-carboxyphenoxyacetic acid
mercurobutolum mercurobutol	4-*tert*-butyl-2-chloromercuriphenol
mercurophyllinum mercurophylline	mixture of the sodium salt of the β-methoxy-γ-hydroxymercuripropylamide of trimethylcyclopentanedicarboxylic acid and theophylline
metaraminoli bitartras metaraminol bitartrate	(—) 1-*m*-hydroxyphenyl-2-amino-1-propanol hydrogen (+) tartrate
methacholinii chloridum methacholinium chloride	acetyl-β-methylcholinium chloride
methandriolum methandriol	17α-methyl-3β,17β-dihydroxyandrostene-5
methaphenilenum methaphenilene	*N*,*N*-dimethyl-*N*-phenyl-*N*-(2-thienylmethyl) ethylenediamine
methapyrilenum methapyrilene	*N*,*N*-dimethyl-*N'*-(2-pyridyl)-*N'*-(2-thienyl) ethylenediamine
metharbitalum metharbital	5,5-diethyl-1-methyl barbituric acid
methenaminii tetraiodidum methenaminium tetraiodide	hexamethylenetetraminium tetraiodide
methenaminum methenamine	hexamethylenetetramine
methestroli dipropionas methestrol dipropionate	4,4'-(1,2-diethylethylene)di-*o*-cresol dipropionate
methiodalum natricum methiodal sodium	sodium iodomethanesulfonate
methylbenzethonii chloridum methylbenzethonium chloride	benzyldimethyl-2-[2-(*p*-1,1,3,3-tetramethyl-butyl-cresoxy) ethoxy] ethylammonium chloride
methylergometrinii tartras methylergometrinium tartrate	D-lysergic acid 2-butanolamide tartrate
methylphenobarbitalum methylphenobarbital	*N*-methyl-5-ethyl-5-phenylbarbituric acid
methylrosanilinii chloridum methylrosanilinium chloride	crystal violet
methylthioninii chloridum methylthioninium chloride	tetramethylthioninium chloride
methylthiouracilum methylthiouracil	4-methyl-2-thiouracil
monoaethanolaminii oleas monoethanolaminium oleate	
nalorphinum nalorphine	*N*-allylnormorphine
naphazolinum naphazoline	2-(1-naphthylmethyl) imidazoline

メタコリン塩化物

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

第 1 部（モジュール 1）

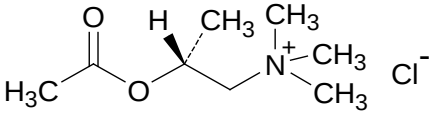
1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」（H10.3.18 医薬審第 268 号）にしたがい表 1.10-1 に示した。

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="5">(2RS)-2-アセトキシ-N,N,N-トリメチルプロピルアミニウム（別名：メタコリン），その塩類及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="5">
及び鏡像異性体</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="5">気道過敏性検査</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="5">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。</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="5">原体：メタコリン塩化物
製剤：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
（1 バイアル中にメタコリン塩化物を 100 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="15">毒性</td><td colspan="5">単回投与毒性（急性毒性）</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td colspan="2">投与経路</td><td colspan="2">概略の致死量（mg/kg）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">マウス</td><td colspan="2">経口</td><td colspan="2">LD_{50}：1100</td></tr>
<tr><td colspan="2">静脈内</td><td colspan="2">LD_{50}：15</td></tr>
<tr><td colspan="2">皮下</td><td colspan="2">LD_{50}：90</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ラット</td><td colspan="2">経口</td><td colspan="2">LD_{50}：750</td></tr>
<tr><td colspan="2">静脈内</td><td colspan="2">LD_{50}：20</td></tr>
<tr><td colspan="2">皮下</td><td colspan="2">LD_{50}：75</td></tr>
<tr><td>ウサギ</td><td colspan="2">皮下</td><td colspan="2">最小致死量：20</td></tr>
<tr><td>ネコ</td><td colspan="2">皮下</td><td colspan="2">最小致死量：20</td></tr>
<tr><td>モルモット</td><td colspan="2">吸入（24 mg/mL，15 分間）</td><td colspan="2">ほぼ全例死亡</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td colspan="2">吸入（20 mg/mL，2 分間）</td><td colspan="2">死亡なし</td></tr>
<tr><td colspan="5">反復投与毒性（亜急性及び慢性毒性）</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td rowspan="2">イヌ</td><td>2～194 日間</td><td>皮下</td><td>10～50（mg/日）</td><td>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</td></tr>
<tr><td>2～74 日間</td><td>筋肉内</td><td>10～125（mg/日）</td><td>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</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>7 日間</td><td>吸入</td><td>0.02，0.08，0.4（mg/kg/日）</td><td>0.02 以上：肺抵抗の増加
0.08 以上：浅速呼吸，呼吸困難</td></tr>
</table>

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（続き）

副作用	（健康成人又は成人喘息患者） 副作用発現率：健康人　0/15＝0.0%，喘息患者　0/15＝0.0%
	（小児喘息患者） 副作用発現率：0/10＝0.0%
会社	株式会社三和化学研究所　製剤：製造 参天製薬株式会社　製剤：製造

メタコリン塩化物

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

第 1 部（モジュール 1）

1.12. 添付資料一覧

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

1.12. 添付資料一覧

第 3 部（モジュール 3）：品質に関する文書

データ又は報告書

3.2.S　原薬（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

3.2.S.1.　一般情報（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

3.2.S.1.1　名称（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.1.1-1	-	名称	海外	評価
3.2.S.1.1-2	-	Nomenclature	海外	評価
3.2.S.1.1-3	-	医薬品一般的名称届出書	国内	評価

3.2.S.1.2　構造（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.1.2-1	-	構造	海外	評価
3.2.S.1.2-2	-	Structure	海外	評価

3.2.S.1.3　一般特性（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.1.3-1	-	一般特性	海外	評価
3.2.S.1.3-2	-	General Properties	海外	評価
3.2.S.1.3-3	1406301	メタコリン塩化物の吸湿特性評価	国内	評価

3.2.S.2.　製造（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

3.2.S.2.1　製造業者（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.2.1-1	-	製造業者	海外	評価
3.2.S.2.1-2	-	Manufacturer	海外	評価

3.2.S.2.2　製造方法及びプロセスコントロール（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.2.2-1	-	製造方法及びプロセスコントロール	海外	評価
3.2.S.2.2-2	-	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	評価

3.2.S.2.3　原材料の管理（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.2.3-1	-	原材料の管理	海外	評価
3.2.S.2.3-2	-	Control of Materials	海外	評価
3.2.S.2.3-3	-	Specification and Certificate of Analysis	海外	評価

3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.2.4-1	-	重要工程及び重要中間体の管理	海外	評価
3.2.S.2.4-2	-	Control of Critical Steps and Intermediates	海外	評価

1.12. 添付資料一覧

3.2.S.2.5　プロセスバリデーション/プロセス評価（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.2.5-1	-	プロセスバリデーション/プロセス評価	海外	評価
3.2.S.2.5-2	-	Process Validation and/or Evaluation	海外	評価

3.2.S.2.6　製造工程の開発の経緯（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.2.6-1	-	製造工程の開発の経緯	海外	評価
3.2.S.2.6-2	-	Manufacturing Process Development	海外	評価

3.2.S.3.　特性（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

3.2.S.3.1　構造その他の特性の解明（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.3.1-1	-	構造その他の特性の解明	海外	評価
3.2.S.3.1-2	-	Elucidation of Structure and Other Characteristics	海外	評価
3.2.S.3.1-3	-	IR spectrum of METFB013013	海外	評価

3.2.S.3.2　不純物（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.3.2-1	-	不純物	海外	評価
3.2.S.3.2-2	-	Impurities	海外	評価

3.2.S.4.　原薬の管理（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

3.2.S.4.1　規格及び試験方法（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表 題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.4.1-1	-	規格及び試験方法	海外	評価
3.2.S.4.1-2	-	Specification	海外	評価

3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.4.2-1	-	試験方法(分析方法)	海外	評価
3.2.S.4.2-2	-	Analytical Procedures	海外	評価

3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.4.3-1	-	試験方法(分析方法)のバリデーション	海外	評価
3.2.S.4.3-2	-	Validation of Analytical Procedures	海外	評価

3.2.S.4.4　ロット分析（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.4.4-1	-	ロット分析	海外	評価
3.2.S.4.4-2	-	Batch Analyses	海外	評価

1.12. 添付資料一覧

3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.4.5-1	-	規格及び試験方法の妥当性	海外	評価
3.2.S.4.5-2	-	Justification of Specification	海外	評価

3.2.S.5.　標準品又は標準物質（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.5.1-1	-	メタコリン塩化物標準物質	海外	評価
3.2.S.5.1-2	-	Reference Standard, Methacholine Chloride USP	海外	評価
3.2.S.5.2-1	-	MET-II(アセチルコリン塩化物)	海外	評価
3.2.S.5.2-2	-	Reference Standard, MET-II, Secondary Impurity Reference Standard	海外	評価
3.2.S.5.3-1	-	MET-III	海外	評価
3.2.S.5.3-2	-	Reference Standard, MET-III, Secondary Impurity Reference Standard	海外	評価

3.2.S.6.　容器及び施栓系（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.6-1	-	容器及び施栓系	海外	評価
3.2.S.6-2	-	Container Closure System	海外	評価

3.2.S.7.　安定性（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

3.2.S.7.1　安定性試験のまとめ及び結論（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.7.1-1	-	安定性試験のまとめ及び結論	海外	評価
3.2.S.7.1-2	-	Stability Summary and Conclusions	海外	評価

3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.7.2-1	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	評価
3.2.S.7.2-2	-	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	評価

3.2.S.7.3　安定性データ（メタコリン塩化物，Apotex Pharmachem Inc.）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.S.7.3-1	-	安定性データ	海外	評価
3.2.S.7.3-2	-	Stability Data	海外	評価

1.12. 添付資料一覧

3.2.P　製剤（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）

3.2.P.1.　製剤及び処方（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.1-1	-	製剤及び処方	海外	評価

3.2.P.2.　製剤開発の経緯（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

3.2.P.2.1　製剤成分（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.2.1-1	-	製剤成分	海外	評価

3.2.P.2.2　製剤（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.2.2-1	-	製剤	海外	評価

3.2.P.2.3　製造工程開発の経緯（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.2.3-1	-	製造工程開発の経緯	海外	評価

3.2.P.2.4　容器及び施栓系（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.2.4-1	-	容器及び施栓系	海外	評価

3.2.P.2.5　微生物学的観点から見た特徴（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.2.5-1	-	微生物学的観点から見た特徴	海外	評価

3.2.P.2.6　溶解液や使用時の容器／用具との適合性（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.2.6-1	-	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	海外	評価

3.2.P.3.　製造（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

3.2.P.3.1　製造者（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.3.1-1	-	製造者	海外	評価

3.2.P.3.2　製造処方（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.3.2-1	-	製造処方	海外	評価

1.12. 添付資料一覧

3.2.P.3.3　製造工程及びプロセスコントロール（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.3.3-1	-	製造工程及びプロセスコントロール	海外	評価
3.2.P.3.3-2	-	Methacholine Chrolide USP Specification and Test Methods	海外	評価
3.2.P.3.3-3	-	Methacholine Chrolide USP Specification and Test Methods, Specifications	海外	評価

3.2.P.3.4　重要工程及び重要中間体の管理（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.3.4-1	-	重要工程及び重要中間体の管理	海外	評価

3.2.P.3.5　プロセスバリデーション／プロセス評価（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.3.5-1	-	プロセスバリデーション／プロセス評価	海外	評価

3.2.P.4.　添加剤の管理（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.4-1	-	添加剤の管理	海外	評価

3.2.P.5.　製剤の管理（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

3.2.P.5.1　規格及び試験方法（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.5.1-1	-	規格及び試験方法	海外	評価
3.2.P.5.1-2	-	Provocholine Specifications and Test Methods, Specifications	海外	評価

3.2.P.5.2　試験方法（分析方法）（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.5.2-1	-	試験方法（分析方法）	海外	評価
3.2.P.5.2-2	-	Provocholine Specifications and Test Methods	海外	評価

3.2.P.5.3　試験方法（分析方法）のバリデーション（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.5.3-1	-	試験方法（分析方法）のバリデーション	国内	評価
3.2.P.5.3-2	1407231	プロボコリンの分析法バリデーション	国内	評価

1.12. 添付資料一覧

3.2.P.5.4　ロット分析（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.5.4-1	-	ロット分析	海外	評価
3.2.P.5.4-2	-	試験成績書（ロット番号：P7020）	海外	評価
3.2.P.5.4-3	-	試験成績書（ロット番号：P7021）	海外	評価
3.2.P.5.4-4	-	試験成績書（ロット番号：P7022）	海外	評価
3.2.P.5.4-5	-	試験成績書（ロット番号：P7191）	海外	評価
3.2.P.5.4-6	-	試験成績書（ロット番号：P8095A）	海外	評価
3.2.P.5.4-7	-	試験成績書（ロット番号：P9089B）	海外	評価
3.2.P.5.4-8	-	試験成績書（ロット番号：P1034D）	海外	評価
3.2.P.5.4-9	-	試験成績書（ロット番号：P1060D）	海外	評価
3.2.P.5.4-10	-	試験成績書（ロット番号：P1063D）	海外	評価
3.2.P.5.4-11	-	試験成績書（ロット番号：P2012E）	海外	評価
3.2.P.5.4-12	-	試験成績書（ロット番号：P2021E）	海外	評価
3.2.P.5.4-13	-	試験成績書（ロット番号：P2030E）	海外	評価
3.2.P.5.4-14	-	試験成績書（ロット番号：P2045E）	海外	評価
3.2.P.5.4-15	-	試験成績書（ロット番号：P2047E）	海外	評価
3.2.P.5.4-16	-	試験成績書（ロット番号：P2057E）	海外	評価
3.2.P.5.4-17	-	試験成績書（ロット番号：P2060E）	海外	評価
3.2.P.5.4-18	-	試験成績書（ロット番号：P1028D-A）	海外	評価
3.2.P.5.4-19	-	試験成績書（ロット番号：P3044F）	海外	評価

3.2.P.5.5　不純物の特性（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.5.5-1	-	不純物の特性	海外	評価

3.2.P.5.6　規格及び試験方法の妥当性（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.5.6-1	-	規格及び試験方法の妥当性	海外	評価

3.2.P.6.　標準品／標準物質（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.6-1	-	標準品/標準物質	海外	評価

3.2.P.7.　容器及び施栓系（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.7-1	-	容器及び施栓系	海外	評価
3.2.P.7-2	-	Nipro Vial Drawing	海外	評価
3.2.P.7-3	-	West Cap Drawing	海外	評価
3.2.P.7-4	-	Formulation Characteristics	海外	評価

3.2.P.8　安定性（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

3.2.P.8.1　安定性試験のまとめ及び結論（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.8.1-1	-	安定性試験のまとめ及び結論	海外	評価

3.2.P.8.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.8.2-1	-	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	評価

3.2.P.8.3　安定性データ（プロボコリン／ケンブラン，吸入液剤）

添付資料番号	試験番号	表題	実施場所（国内／海外）	評価／参考
3.2.P.8.3-1	-	安定性データ	海外	評価
3.2.P.8.3-2	-	Quality Control Laboratory Finished Product Specification Sheet	海外	評価
3.2.P.8.3-3	-	長期保存試験結果一覧	海外	評価
3.2.P.8.3-4	-	加速試験結果一覧	海外	評価
3.2.P.8.3-5	1407141	メタコリン塩化物の光安定性試験	国内	評価

3.2.A その他
該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料
該当資料なし

3.3　参考文献
該当資料なし

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評 価 ／ 参考
4.2.1-1	-	Jones TR, Davis C, Daniel EE Pharmacological study of the contractile activity of leukotriene C_4 and D_4 on isolated human airway smooth muscle. Can J Physiol Pharmacol. 1982;60:638-643.	-	海外	参考
4.2.1-2	-	Shelhamer JH, Marom Z, Kaliner M Immunologic and neuropharmacologic stimulation of mucous glycoprotein release from human airways in vitro. J Clin Invest. 1980;66:1400-1408.	-	海外	参考
4.2.1-3	-	Hirshman CA, Downes H, Leon DA, Peters JE Basenji-Greyhound dog model of asthma: pulmonary responses after β- adrenergic blockade. J Appl Physiol. 1981;51:1423-1427.	-	海外	参考
4.2.1-4	-	Ishihara T, Mue S, Ohmi T, Tamura Y, Sekizawa K, Fuyuki T, et al. Studies of an experimental model of asthma in monkeys. The effect of H1 and H2 histamine antagonists on bronchoconstriction induced by histamine and methacholine aerosol challenge. アレルギー. 1982;31:970-976.	-	国内	参考
4.2.1-5	-	Riley JP, Fuchs B, Sjoberg L, Nilsson GP, Karlsson L, Dahlen SE, et al. Mast cell mediators cause early allergic bronchoconstriction in guinea-pigs in vivo: a model of relevance to asthma. Clin Sci. 2013;125:533-542.	-	海外	参考
4.2.1-6	-	Cheng JB, Townley RG Comparison of muscarinic and beta-adrenergic receptors between bovine peripheral lung and tracheal smooth muscles: a striking difference in the receptor concentration. Life Sciences. 1982;30:2079-2086.	-	海外	参考

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

該当資料なし

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評 価 ／ 参考
4.2.2.2-1	[redacted]	Determination of Methacholine in Whole Blood after Single Intravenous Administration to Rats [Ⅱ]	[redacted]～	国内	参考

4.2.2.3 分布

該当資料なし

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評価／参考
4.2.2.4-1	[redacted]	*In Vitro* Metabolism Study of Methacholine in Human Blood	[redacted]～	国内	評価
4.2.2.4-2	[redacted]	Determination of Concentrations of β-Methylcholine in Samples from "*In Vitro* Metabolism Study of Methacholine in Human Blood"	[redacted]～	国内	参考

4.2.2.5 排泄
該当資料なし

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験
該当資料なし

4.2.3 毒性試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験
該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験
該当資料なし

4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評 価 ／ 参考
4.2.3.3.1-1	[redacted]	Testing of methacholine chloride USP with bacterial reverse mutation assay	[redacted]～	海外	評価
4.2.3.3.1-2	[redacted]	Chromosomal Aberration Study of SK-1211 in Cultured Mammalian Cells	[redacted]～	国内	評価

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評価／参考
4.2.3.3.2-1	[redacted]	Micronucleus Test of SK-1211 with Rat Bone Marrow Cells	[redacted]～	国内	評価

4.2.3.4 がん原性試験
該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験
該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験
該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験
該当資料なし

4.3 参考文献

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-1	「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.
4.3-2	Brown JH, Taylor P	Muscarinic receptor agonists and antagonists.	Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Hardman JG, ed. 9th ed. 1996:141-160.
4.3-3	Rouleau Y, Coulombe M.	Clinical applications of the Funkenstein test to psychiatric patients.	Can Med Assoc. J. 1957; 77: 116-121.
4.3-4	笠井和，阿部栄子，伊村和子	小児におけるメコリール試験	東京女子医科大学雑誌. 1961; 31: 348-353.
4.3-5	Burns JW, Doe JE	A comparison of drug-induced responses on rat tracheal, bronchial and lung strip *in vitro* preparations.	Br J Pharmacol. 1978;64:71-74.
4.3-6	Diamond L, O'Donnell M	A comparative study of two parasympatholytic bronchodilator agents: ipratropium bromide and diphemanil methylsulfate.	J Pharmacol Exp Therap. 1981;216:1-5.
4.3-7	Farmer JB, Farrar DG, Wilson J	Antagonism of tone and prostaglandin-mediated responses in a tracheal preparation by indomethacin and SC-19220.	Br J Pharmacol. 1974;52:559-565.
4.3-8	Rinard GA, Rubinfeld AR, Brunton LL, Mayer SE	Depressed cyclic AMP levels in airway smooth muscle from asthmatic dogs.	Proc Natl Acad Sci. 1979;76:1472-1476.
4.3-9	Sakanashi M, Takeo S, Miyamoto Y, Higuchi M	Relaxant effect of trapidil on isolated dog bronchus.	Arch Int Pharmacodyn. 1982;259:134-143.
4.3-10	Sollmann T, Gilbert AJ	Microscopic observations of bronchiolar reactions.	J Pharmacol Exp Therap. 1937;61:272-285.
4.3-11	Duckles SP, Rayner MD, Nadel JA	Effects of CO_2 and pH on drug-induced contractions of airway smooth muscle.	J Pharmacol Exp Therap. 1974;190:472-481.
4.3-12	Cheng JB, Townley RG	Comparison of muscarinic and beta-adrenergic receptors between bovine peripheral lung and tracheal smooth muscles: a striking difference in the receptor concentration.	Life Sciences. 1982;30:2079-2086.
4.3-13	Boat TF, Kleinerman JI	Human respiratory tract secretions. 2. Effect of cholinergic and adrenergic agents on in vitro release of protein and mucous glycoprotein.	Chest. 1975(Suppl.);67:32S-43S.
4.3-14	Boat TF, Kleinerman JI, Fanaroff AA, Stern RC	Human tracheobronchial secretions: development of mucous glycoprotein and lysozyme- secreting systems.	Pediatr Res. 1977;11:977-980.
4.3-15	Hirshman CA, Malley A, Downes H	Basenji-Greyhound dog model of asthma: reactivity to Ascaris suum, citric acid, and methacholine.	J Appl Physiol. 1980;49:953-957.
4.3-16	Hirshman CA, Edelstein G, Peetz S, Wayne R, Downes H	Mechanism of action of inhalational anesthesia on airways.	Anesthesiol. 1982;56:107-111.
4.3-17	Brugman TM, Darnell ML, Hirshman CA	Nifedipine aerosol attenuates airway constriction in dogs with hyperreactive airways.	Am Rev Respir Dis. 1983;127:14-17.
4.3-18	Stephan WC, Chick TW, Avner BP, Jenne JW	Tachyphylaxis to inhaled isoproterenol and the effect of methylprednisolone in dogs.	J Allergy Clin Immunol. 1980;65:105-109.
4.3-19	Binns R, Clark GC, Hardy CJ	Methacholine: A 7-day inhalation toxicity study with primates.	Toxicology. 1975;4:117-132.
4.3-20	Kelly S, Pavia M, Engel LA	Bronchoconstriction and gas mixing in canine and pig lungs.	Bull Europ Physiopath Resp. 1982;18:229-237.
4.3-21	Wanner A, Reinhart ME	Respiratory mechanics in conscious sheep: response to methacholine.	J Appl Physiol. 1978;44:479-482.

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
4.3-22	King M, Viires N	Effect of methacholine chloride on rheology and transport of canine tracheal mucus.	J Appl Physiol. 1979;47:26-31.
4.3-23	Salonen RO, Mattila MJ	Dose-related bronchoconstriction with methacholine in rats, as modified by terbutaline alone and in combination with theophylline.	Acta Pharmacol Toxicol. 1981;48:193-198.
4.3-24	Andersson P, Bergstrand H	Antigen-induced bronchial anaphylaxis in actively sensitized guinea-pigs:effect of long-term treatment with sodium cromoglycate and aminophylline.	Br J Pharmac. 1981;74:601-609.
4.3-25	Anthonisen NR	Changes in compliance in rabbits subject to acute bronchoconstriction.	J Appl Physiol. 1963;18:539-543.
4.3-26	Reasor MJ, Cohen D, Proctor DF, Rubin RJ	Tracheobronchial secretions collected from intact dogs. II. Effects of cholinomimetic stimulation.	J Appl Physiol. 1978;45:190-194.
4.3-27	Grieco MH, Pierson RN	Cardiopulmonary effects of methacholine in asthmatic and normal subjects.	J Allergy. 1970;45:195-207.
4.3-28	Iglauer A, Davis D, Altschule MD	Auricular fibrillation in normal, intact animals after the intravenous injection of mecholyl (Acetyl-ß-methylcholine).	Am Heart J. 1941;22:47-55.
4.3-29	Rubinfeld AR, Wagner PD, West JB,Matthews RC	Gas exchange during acute experimental canine asthma.	Am Rev Respir Dis. 1978;118:525-536.
4.3-30	Mue S, Shibahara S, Suzuki S, Takahashi M, Hida W, Yamauchi K, et al.	Bronchial response to methacholine and histamine in monkeys with beta adrenergic blockade.	J Allergy Clin Immunol. 1980;65:338-345.
4.3-31	Deal EC, Jr, Kelsen SG, Eberlin LB, Salamone JA, Cherniack NS	Respiratory effects of bronchoconstriction in anesthetized dogs.	Am Rev Respir Dis. 1983;127:310-315.
4.3-32	Nakazawa H, Townley R	The effects of propranolol on the bronchoconstriction by histamine, acetyl-beta-methylcholine and anaphylaxis in inbred guinea pigs in vivo.	Ann Allergy. 1976;36:77-85.
4.3-33	Savoy J, Arnup ME, Anthonisen NR	Response to external inspiratory resistive loading and bronchospasm in anesthetized dogs.	J Appl Physiol. 1982;53:355-360.
4.3-34	Roef M, Vogel WV	The effects of muscle exercise and bed rest on [^{18}F]methylcholine PET/CT.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38:526-530.
4.3-35	エーザイ株式会社	医薬品インタビューフォーム，ベサコリン® 散 5%	第 6 版, 2010
4.3-36	Molitor H	A comparative study of the effects of five choline compounds used in therapeutics: acetylcholine chloride, acetyl beta-methylcholine chloride, carbaminoyl choline, ethyl ether beta-methylcholine chloride, carbaminoyl beta-methylcholine chloride.	J Pharmacol Exp Therap. 1936;58:337-360.
4.3-37	Simonart A	On the action of certain derivatives of choline.	J Pharmacol Exp Therap. 1932;46:157-193.
4.3-38	Fellows EJ, Livingston AE.	The pharmacology of certain furfuryl and tetrahydro-furfuryl ammonium iodides.	J Pharmacol Exp Therap. 1940;68:231-246
4.3-39	Hambourger WE, Freese HB, Winbury MM, Michiels PM	Protective action of combinations of diphenhydramine and aminophylline in fatal bronchospasm in guinea pigs due to mecholyl aerosol.	J Pharmacol Exp Therap. 1948;94:367-371.
4.3-40	Wener J, Hoff HE, Simon MA.	Production of gastric and duodenal ulcers by the prolonged administration of mecholyl	Gastroenterol. 1948;11:904-922.
4.3-41	Wener J, Hoff HE,	Production of ulcerative colitis in dogs by the	Gastroenterol. 1949;12:637-

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
	Simon MA.	prolonged administration of mecholyl.	647.
4.3-42	Juniper EF, Daniel EE, Roberts RS, Kline PA, Hargreave FE, Newhouse MT	Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy.	Am Rev Respir Dis. 1989;140:924-931.

1.12. 添付資料一覧

第 5 部（モジュール 5）：臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

添付資料番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評価／参考
5.2	全臨床試験一覧表			

5.3 臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評価／参考
5.3.1.4-1	[redacted]	Validation of an Analytical Method for the Determination of Methacholine in Human Whole Blood by LC/MS/MS	[redacted]～	国内	評価

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料なし

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評価／参考
5.3.3.1-1	[redacted]	Determination of Concentrations of Methacholine in Human Blood from “SK-1211 Phase III study - evaluation of airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma - (Clinical Study No. MC1001)”	[redacted]～	国内	評価

5.3.3.2　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書

該当資料なし

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評価／参考
5.3.5.1-1	MC1001	SK-1211 第 III 相試験 ―気管支喘息患者における気道過敏性の評価―	[redacted]～	国内	評価

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評価／参考
5.3.5.2-1	MC1002	SK-1211 第 III 相臨床試験 ―小児気管支喘息患者における気道過敏性の評価―	[redacted]～	国内	評価
5.3.5.2-2	MC-101	Prospective, Pooled, Multicenter, Study of the Provocholine Inhalation Challenge Test for the Diagnosis of Asthma in Adults	[redacted]～	海外	参考
5.3.5.2-3	MC-101	Prospective, Pooled, Multicenter, Study of the Provocholine Inhalation Challenge Test for the Diagnosis of Asthma in Children	[redacted]～	海外	参考

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評価／参考
5.3.6-1		Provocholine AE log		海外	
5.3.6-2		Pharmpendium AERS report		海外	

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評価／参考
5.3.7.1		用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表		国内	

5.3.7.2 患者ごとの副作用一覧表

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評価／参考
5.3.7.2		有害事象が観察された症例の一覧表		国内	

5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評価／参考
5.3.7.3		重篤な有害事象が観察された症例の一覧表		国内	

5.3.7.4　臨床検査値異常変動一覧表

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評価／参考
5.3.7.4		臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表		国内	

5.3.7.5　臨床検査値変動図

添付資料番号	試験番号	表 題	実施期間	実施場所（国内／海外）	評価／参考
5.3.7.5		臨床検査値の変動を適切に示した図		国内	

5.4　参考文献

添付資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-1	日本アレルギー学会	未承認薬・適応外薬の要望書．要望番号 II-237	
5.4-2	日本アレルギー学会	未承認薬・適応外薬の要望書．要望番号 II-238	
5.4-3	Sherman CB, Kern DG, Corwin RW, Andrus B	A clinical and structural comparison of industrial methacholine and provocholine.	Chest. 1994; 105:1095-1097.
5.4-4	「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.
5.4-5	日本小児アレルギー学会	第 2 章 定義，病態生理，診断，重症度分類	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012：12-30.
5.4-6	「喘息予防・管理ガイドライン 2012」作成委員	4 病態生理	喘息予防・管理ガイドライン 2012：52-75.
5.4-7	「喘息予防・管理ガイドライン 2012」作成委員	7 薬物によるコントロール	喘息予防・管理ガイドライン 2012：110-190.
5.4-8	日本呼吸器学会肺生理専門委員会	応用編 6. 気道過敏性	臨床呼吸機能検査　第 7 版 2008：181-187.
5.4-9	日本小児アレルギー学会	第 5 章 呼吸機能と客観的指標	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012：70-86.
5.4-10	手塚純一郎	標準法による気道過敏性の測定	日本小児呼吸器疾患学会雑誌 2010; 21: 23-27.
5.4-11	日本小児アレルギー学会	第 7 章 長期管理に関する薬物療法	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012：112-136.
5.4-12	Sont JK, Willems LNA, Bel EH, van Kriekeken JHJM, Vandenbroucke JP, Dterk PJ, et al.	Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment.	Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1043-1051.
5.4-13	関谷潔史，谷口正実，秋山一男	アレルギー検査法（6）1．検査の実際 in vivo 2．呼吸器検査　③気道過敏性検査	アレルギー・免疫．2009; 16: 1804-1811.
5.4-14	新実彰男	II 生理検査など 3. 気道過敏性検査	日本胸部臨床．2008; 67: 75-82.
5.4-15	Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al.	Standardization of bronchial inhalation challenge procedures.	J Allergy Clin Immunol. 1975; 56: 323-327.

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-16	Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF, et al.	Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance.	J Allergy Clin Immunol. 1981; 68: 347-355.
5.4-17	牧野荘平，小林節雄，宮本昭正，信太隆夫，高橋昭三，可部順三郎，他	気管支喘息および過敏性肺臓炎における吸入試験の標準法	アレルギー．1982; 31: 1074-1076.
5.4-18	滝島　任，飛田渉，鈴木俊介，佐々木孝夫	気道過敏性検出のための新しい試み	日本医事新報．1977; 2797: 30-34.
5.4-19	Takishima T, Hida W, Sasaki H, Suzuki S, Sasaki T	Direct-writing recorder of the dose-response curves of the airway to methacholine.	Chest. 1981; 80: 600-606.
5.4-20	American Thoracic Society (ATS)	Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing-1999.	Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 309-329.
5.4-21	Ishii M, Hida W, Suzuki S, Ichinose M, Sasaki H, Takishima T	Comparison of intermittent and continuous inhalation provocation tests.	Annals of Allergy. 1989; 62: 223-228.
5.4-22	石井宗彦，佐々木英忠，滝島任	気道過敏性検査	臨床検査．1982; 26: 1130-1136.
5.4-23	大熊昭晴，安部幹雄，金高真人，杉山比，赤柴恒人，細川芳文，他	気道過敏性検査における dosimeter 法とアストグラフ法との比較	日大医誌．1986; 45: 823-829.
5.4-24	Sumino K, Sugar EA, Irvin CG, Kaminsky DA, Shade D, Wei CY, et al.	Methacholine challenge test: Diagnostic characteristics in asthmatic patients receiving controller medications.	J Allergy Clin Immnol 2012; 130: 69-75.
5.4-25	Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS, et al.	Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma.	Respiratory Research 2009; 10:4. Doi: 10.1186/1465-9921-10-4.
5.4-26	Fujimura M, Kamino Y, Hashimoto T, Matsuda T	Correlation of nonspecific bronchial responsiveness to baseline pulmonary function in patients with asthma and sinobronchial syndrome.	Internal Medicine. 1993;32:1-5.
5.4-27	福居嘉信，山口悦郎，檜澤伸之，前田由起子，高橋大輔，今野哲，他	気管支喘息患者と若年成人無症候者におけるアストグラフ®法による気道過敏性の検討	アレルギー 2004; 53: 565-574.
5.4-28	平田一人	成人気管支喘息患者における運動及びメサコリン吸入による気道反応に関する研究	アレルギー 1983; 32: 1029-1039.
5.4-29	横田欣児，中野博，川村治子，西間三馨，井上虎甘夫，長野準	アストグラフ法にて測定した健康者の気道過敏性について	アレルギー 1987; 36: 22-29.
5.4-30	田中眞，富岡玖夫，岩本逸夫，熊谷朗，斎藤陽久，吉田象二，他	Oscillation 法による気道過敏性試験の検討－成人気管支喘息を中心として－	アレルギー 1983; 32: 183-192.
5.4-31	Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T	Log normal distribution of bronchial responsiveness to methacholine in normal young adults.	Japanese Jounal of Physiol. 1993; 43: 541-552.

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-32	藤美智子，森田恵子，吉川由美，司茂幸英，古谷信滋，内村英正，他	アストグラフ法における気管支拡張薬の吸入時期および吸入薬の種類による検討	医学検査 1997; 46: 1360-1364.
5.4-33	Perpina M, Pellicer C, De Diego A, Compte L, Macian V	Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. A bayesian analysis approach.	Chest 1993; 104: 149-154.
5.4-34	Palmerio EM, Hopp RJ, Biven RE, Bewtra AK, Nair NN, Townley RG	Probability of asthma based on methacholine challenge.	Chest 1992; 101: 630-633.
5.4-35	Goldstein MF, Veza BA, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Haralabatos IC	Comparisons of Peak Diurnal Expiratory Flow Variation, Postbronchodilator FEV_1 Responses, and Methacholine Inhalation Challenges in the Evaluation of Suspected Asthma.	Chest 2001; 119:1001–1010.
5.4-36	Malo JL, Pineau L, Cartier A, Martin RR	Reference values of the provocative concentrations of methacholine that cause 6% and 20% changes in forced expiratory volume in one second in a normal population.	Am Rev Respir Dis 1983; 128: 8-11.
5.4-37	Hoffman-La Roch Inc.	Retrospective, pooled, multicenter study of the methacholine inhalation challenge test for the diagnosis of asthma in children and adults. （後ろ向き試験報告書）	社内資料
5.4-38	Juniper EF, Frith PA, Dunnett C, Cockcroft DW, Hargreave FE	Reproducibility and comparison of responses to inhaled histamine and methacholine.	Thorax 1978; 33: 705-710.
5.4-39	Wongtim S, Mogmud S, Chareonlap P, Phanuphak P	Standardization of methacholine inhalation challenge by a reservoir method.	Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology 1994; 12: 131-136.
5.4-40	Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, et al.	The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation.	Am Rev Respir Dis. 1992; 145: 301-310.
5.4-41	Sterk PJ, Daniel EE, Zamel N, Hargreave FE	Limited bronchoconstriction to methacholine using partial flow-volume curves in nonasthmatic subjects.	Am Rev Respir Dis 1985; 132: 272-277.
5.4-42	Brown JH, Taylor P	Muscarinic receptor agonists and antagonists.	Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics, Hardman JG, ed. 9th ed., 1996: 141-160.
5.4-43	Roef M, Vogel WV.	The effects of muscle exercise and bed rest on [^{18}F] methylcholine PET/CT.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38:526-530.
5.4-44	Jones TR, Davis C, Daniel EE	Pharmacological study of the contractile activity of leukotriene C_4 and D_4 on isolated human airway smooth muscle.	Can J Physiol Pharmacol. 1982; 60: 638-643.
5.4-45	岡山道子，瀧島任	気道過敏性とそのテスト	最新内科学体系 62　呼吸器疾患　気管支喘息　アレルギー性肺疾患　（井村裕夫，尾形悦郎，高久史麿，垂井清一郎編）．中山書店．62-73.
5.4-46	Beckett WS, McDonnell WF, Wong ND	Tolerance to methacholine inhalation challenge in nonasthmatic subjects.	Am Rev Respir Dis. 1988; 137: 1499-1501.
5.4-47	Stevens WH, Manning PJ, Watson RM, O'Byrne PM	Tachyphylaxis to inhaled methacholine in normal but not asthmatic subjects.	J Appl Physiol 1990; 69: 875-879.

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-48	Sparrow D, O'Connor GT, Rosner B, Segal MR, Weiss ST	The influence of age and level of pulmonary function on nonspecific airway responsiveness. The Normative Aging Study.	Am Rev Respir Dis 1991; 143: 978-982.
5.4-49	星野重幸	気管支喘息と慢性気管支炎における末梢気道障害と気道過敏性に関する研究	アレルギー 1986; 35: 1079-1087.
5.4-50	大塚健蔵，金高真人，山口道也，堀江孝至，岡安大仁，小山英明	非喫煙慢性副鼻腔炎患者の末梢気道病変の検討	日気食会報 1989; 40: 55-60.
5.4-51	Malerba M, Radaeli A, Politi A, Ceriani L, Zulli R, Grassi V	Cardiac arrhythmia monitoring during bronchial provocation test with methacholine.	Chest. 2003; 124: 813-818.
5.4-52	西村善博	慢性心不全患者における気道過敏性	神戸大学医学部紀要 1990; 51: 1-11.
5.4-53	望月博之，海老澤元宏，五十嵐隆夫，岩田　力，小田嶋安平，松井猛彦	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. 2008; 22(2): 314-317.
5.4-54	Lougheed MD, Lemière C, Dell SD, Ducharme FM, Fitzgerald JM, Leigh R, et.al.	Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum – 2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults.	Can Respir J. 2010; 17: 15-24.
5.4-55	Scottish Intercollegiate Guidelines Network and British Thoracic Society	British Guideline on the Management of Asthma, A national clinical guideline. 2012.	
5.4-56	Yong SC, Smith CM, Wach R, Kurian M, Primhak RA	Methacholine challenge in preschool children: methacholine-induced wheeze versus transcutaneous oximetry.	Eur Respir J. 1999; 14: 1175-1178.
5.4-57	Mochizuki H, Ohki Y, Nako Y, Morikawa A	Bronchial reactivity to inhaled methacholine in infants with asthma and age-matched controls.	Jounal of Asthma 1999; 36: 503-509.
5.4-58	牧野荘平	薬物吸入誘発試験	気道過敏性の基礎と臨床（滝島任，宮本昭正編），東京，文光堂．1985; 136-162.
5.4-59	日本呼吸器学会　肺生理専門委員会	応用編 18. 加齢と呼吸機能	臨床呼吸機能検査　第 7 版 2008：289-292.
5.4-60	Goldman MD, Mathieu M, Montely JM, Goldberg R, Fry JM, Bernard JL, et al.	Inspiratory fall in systolic pressure in normal and asthmatic subjects.	Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 743-750.
5.4-61	Pichon A, de Bisschop C, Diaz V, Denjean A	Parasympathetic airway response and heart rate variability before and at the end of methacholine challenge.	Chest 2005; 127: 23-29.
5.4-62	Grieco MH, Pierson Jr RN	Cardiopulmonary effects of methacholine in asthmatic and normal subjects.	J Allergy 1970; 45: 195-207
5.4-63	Juniper EF, Daniel EE, Roberts RS, Kline PA, Hargreave FE, Newhouse MT	Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy. A prospective study.	Am Rev Respir Dis 1989; 140: 924-931
5.4-64	大庭治雄，山澤文裕	5.気道過敏性試験（メサコリン試験）	臨床スポーツ医学 2004; 21: 235-241
5.4-65		Asthma	Harrison’s Principles of Internal Medicine (18th ed., 2011) Chapter 254.

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-66	松野正知	気道過敏性（アストグラフ）	小児科診療. 2010; 73: 1689-1693.
5.4-67	Sherman CB, Tollerrud DJ, Heffner LJ, Speizer FE, Weiss ST	Airway responsiveness in young black and white women.	Am Rev Respir Dis 1993; 148: 98-102.
5.4-68	Iglauer A, Davis D, Altschule MD	Auricular fibrillation in normal, intact animals after the intravenous injection of mecholyl (Acetyl-ß-methylcholine).	Am Heart J. 1941; 22: 47-55.
5.4-69	Salonen RO, Mattila MJ	Dose-related bronchoconstriction with methacholine in rats, as modified by terbutaline alone and in combination with theophylline.	Acta Pharmacol et Toxicol. 1981; 48: 193-198.
5.4-70	Rubinfeld AR, Wagner PD, West JB, Matthews RC	Gas exchange during acute experimental canine asthma.	Am Rev Respir Dis. 1978; 118: 525-536.
5.4-71	Binns R, Clark GC, Hardy CJ	Methacholine: A 7-day inhalation toxicity study with primates.	Toxicology. 1975; 4: 117-132.
5.4-72	杉山　篤	代表的な QT 延長薬の非臨床試験における成績.	日薬理誌. 2009, 133, 4～7
5.4-73	Tamargo J, Caballero R, Go´mez R, Valenzuela C, Delpo´n E	Pharmacology of cardiac potassium channels.	Cardiovascular Research, 2004; 62: 9-33.
5.4-74	Koumi S, Wasserstrom JA	Acetylcholine-sensitive muscarinic K^+ channels in mammalian ventricular myocytes.	Am J Physiol. 1994; 266(5 Pt 2): H1812-21.
5.4-75	相澤義房，田辺靖貴，鷲塚　隆，池主雅臣	QT 延長症候群におけるアセチルコリンの役割.	心臓. 1996; 28: 337-342.
5.4-76	日本呼吸器学会	平成 26 年度医療技術評価提案書　気道過敏性検査　詳細版	
5.4-77	Wubbel C, Asmus MJ, Stevens G, Chesrown SE, Hendeles L	Methacholine challenge testing: comparison of the two American Thoracic Society-recommended methods.	Chest. 2004; 125: 453-458.
5.4-78	Ryan G, Dolovich MB, Roberts RS, Frith PA, Juniper EF, Hargreave FE, et al.	Standardization of inhalation provocation tests: Two techniques of aerosol generation and inhalation compared.	Am Rev Respir Dis. 1981; 123: 195-199.
5.4-79	Sears MR, Jones DT, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Herbison GP, et al.	Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children.	Thorax. 1986; 41: 283-289.
5.4-80	Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M	Repeatability of methacholine challenge in asthmatic children measured by change in transcutaneous oxygen tension.	Thorax 1992; 47: 804-808.
5.4-81	笠原靖，五味邦英	血液生化学検査/酵素及び関連物質 コリンエステラーゼ（ChE）.	medicina. 2005; 42: 202-203.
5.4-82	American Heart Association	重病または重傷の小児に対する体系的なアプローチ.	PALS プロバイダーマニュアル AHA ガイドライン 2010 年準拠.株式会社シナジー. 東京. 2013. p.7-29.
5.4-83	伊藤正男，井村裕夫，高久史麿編	呼吸数	医学書院 医学大辞典 第 1 版. 株式会社医学書院. 東京. 2003. p.851.
5.4-84	Griscom NT, Wohl MEB	Dimensions of the growing trachea related to age and gender.	AJR. 1986; 146: 233-237.

1.12. 添付資料一覧

添付資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-85	Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Saito M, Miyake Y, Yasui M, et al.	Cough threshold to inhaled tartaric acid and bronchial responsiveness to methacholine in patients with asthma and sino-bronchial syndrome.	Intern Med 1992; 31: 17-21.
5.4-86	日本小児アレルギー学会	第 1 章 改訂にあたって	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012：1-9.