メタコリン塩化物

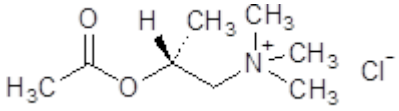
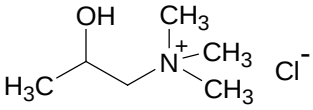
プロボコリン吸入粉末溶解用 100 mg
ケンブラン吸入粉末溶解用 100 mg

第 2 部（モジュール 2）
2.5. 臨床に関する概括評価

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

2.5. 臨床に関する概括評価

メタコリン塩化物及び代謝物の構造一覧表

メタコリン塩化物	 及び鏡像異性体
β-メチルコリン	

略号一覧表

略号	略号内容
ATS	American Thoracic Society
COPD	慢性閉塞性肺疾患，Chronic Obstructive Pulmonary Diseae
Dmin	アストグラフ法で Rrs が上昇し始める（Grs［呼吸コンダクタンス，Rrs の逆数］が低下し始める）時点までに吸入した累積投与量
FEV_1	1 秒量，最大努力呼気の際に呼出開始から最初の 1 秒間に呼出される肺気量
FEV_1%	1 秒率，FEV_1/FVC×100
%FEV_1	対標準 1 秒量，性別，年齢をもとにした FEV_1 予測値（標準値）に対する割合
FVC	努力性肺活量，Forced Vital Capacity
Grs	呼吸コンダクタンス，Rrs の逆数
JGL2012	喘息予防・管理ガイドライン 2012
JPGL2012	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012
MCT	メタコリンによる気道過敏性検査 メタコリン負荷試験，Methacholine Challenge Test
NIAID AADC	アメリカ National Institute of Allergy and Infectious Diseases に設置された Asthma and Allergic Disease Center
NSAIDs	非炎症性ステロイド薬，Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
PC_{20}	FEV_1 を 20%低下させるためのメタコリン濃度，Provocative Concentration 20
PD_{20}	FEV_1 を 20%低下させるためのメタコリンの累積投与量，Provocative Dose 20
PEF	ピークフロー，Peak Expiratory Flow
PPS	Per Protocol Set
ROC 曲線	Receiver Operating Characteristic curve
Rrs	呼吸抵抗
SaO_2	動脈血酸素飽和度
SK-1211	Provocholine®の開発コード番号
$tcPO_2$	経皮酸素分圧

2.5. 臨床に関する概括評価

目次

2.5.1. 製品開発の根拠及び開発の経緯 7
2.5.1.1. 本剤の薬理学的分類 8
2.5.1.2. 気道過敏性検査の対象となる疾患：気管支喘息の臨床的/病態生理学的側面 9
2.5.1.2.1. 気管支喘息の定義 9
2.5.1.2.2. 喘息の診断と重症度 9
2.5.1.2.3. 呼吸機能の評価 11
2.5.1.3. 気道過敏性検査 14
2.5.1.3.1. 気道過敏性検査の意義 14
2.5.1.3.2. 気道過敏性検査の気道収縮刺激 14
2.5.1.3.3. 気道過敏性検査の種類 14
2.5.1.3.4. 評価指標と検査間の相関性 17
2.5.1.4. 臨床開発計画 18
2.5.1.4.1. 治験相談 18
2.5.1.4.2. 臨床データパッケージ 18
2.5.1.4.3. 国内第 III 相試験の概要 20
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 22
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 23
2.5.3.1. 薬物動態 23
2.5.3.1.1. ヒト生体材料を用いた *in vitro* 代謝試験[資料 4.2.2.4-1, 4.2.2.4-2] 23
2.5.3.1.2. 健康成人における血液中薬物濃度測定（MC1001 試験）[資料 5.3.5.1-1] 23
2.5.3.2. 薬力学的評価 24
2.5.3.2.1. 検査に影響を与える薬剤 24
2.5.3.2.2. 検査に影響を与える要因 24
2.5.3.2.3. QT/QTc 間隔延長及び催不整脈リスクについて 26
2.5.4. 有効性の概括評価 27
2.5.4.1. 成人を対象とした臨床試験 27
2.5.4.1.1. 国内で実施された第 III 相試験（MC1001 試験）（評価資料）[資料 5.3.5.1-1] 27
2.5.4.1.2. 海外で実施された第 III 相試験（MC-101 試験）（参考資料）[資料 5.3.5.2-2] 27
2.5.4.2. 小児を対象とした臨床試験 28

2.5.4.2.1. 国内で実施された第 III 相試験（MC1002 試験）（評価資料）[資料 5.3.5.2-1]····· 28
2.5.4.2.2. 海外で実施された第 III 相試験（MC-101 試験）（参考資料）[資料 5.3.5.2-3]····· 28
2.5.4.3. 国内外で実施された臨床研究（参考文献）····· 28
2.5.4.4. 有効性の評価方法····· 32
2.5.4.4.1. 対象となった患者集団の特性····· 32
2.5.4.4.2. 検査方法····· 32
2.5.4.4.3. ネブライザー及びコンプレッサー····· 33
2.5.4.4.4. 希釈系列····· 33
2.5.4.4.5. 気道過敏性の有無の評価基準····· 34
2.5.4.4.6. 研究報告との結果の比較方法····· 35
2.5.4.5. 全試験を通しての結果の比較と解析····· 36
2.5.4.5.1. 全試験を通しての有効性評価····· 36
2.5.4.5.2. ROC 曲線による結果の類似性の検討 ····· 39
2.5.5. 安全性の概括評価 ····· 41
2.5.5.1. 曝露の程度····· 41
2.5.5.2. 安全性の評価方法····· 42
2.5.5.3. 有害事象····· 43
2.5.5.3.1. 有害事象発現頻度····· 43
2.5.5.3.2. 有害事象が報告がされているその他の臨床研究（参考文献） ····· 46
2.5.5.4. 特別な被験者集団での安全性····· 47
2.5.5.4.1. 小児における安全性····· 47
2.5.5.4.2. 高齢者における安全性····· 47
2.5.5.4.3. 性別における安全性····· 47
2.5.5.4.4. 肺機能レベルからみた安全性····· 47
2.5.5.4.5. 心臓及び循環動態への影響····· 48
2.5.5.5. 市販後データ（海外）····· 49
2.5.5.5.1. 本剤の有害事象報告[資料 5.3.6-1] ····· 49
2.5.5.5.2. AERS に報告された有害事象[資料 5.3.6-2]····· 49
2.5.5.6. 安全性に関するその他の事項····· 50
2.5.5.6.1. 過量投与····· 50
2.5.5.6.2. 乱用を誘発する可能性····· 50
2.5.5.6.3. 離脱症状及び反跳現象····· 50
2.5.5.6.4. 妊娠，出産，及び授乳····· 50
2.5.5.6.5. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ····· 51
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論····· 52

2.5.6.1. MCT のベネフィット ····· 52
2.5.6.1.1. 喘息の確定診断 ····· 52
2.5.6.1.2. 喘息の重症度判定 ····· 52
2.5.6.1.3. 小児喘息の長期管理 ····· 52
2.5.6.2. MCT のリスク ····· 54
2.5.6.3. ベネフィットとリスクのまとめ ····· 55
2.5.7. 参考文献 ····· 56

2.5. 臨床に関する概括評価

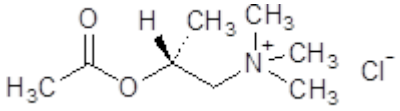
2.5.1. 製品開発の根拠及び開発の経緯

SK-1211（以下，本剤，海外販売名：Provocholine®）は，アメリカにおいて Hoffmann-La Roche Inc.がメタコリン塩化物（以下，メタコリン）を用いた気道過敏性検査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 [redacted]年～[redacted]年に実施し，1986 年に承認を得ている。その後，[redacted]年に Methapharm Inc.に承継され，アメリカで販売，カナダ及び欧州（スペイン）等で承認取得及び販売されている。（1.6.1 参照）。

日本においては，メタコリンは主に気管支喘息の診断を目的とした気道過敏性検査の負荷薬として 1970 年代より医療現場で用いられている。しかしながら現在，メタコリンは日本で医療用医薬品として承認されていないため，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るのが実情である。このような状況から，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[1]及び II-238[2]）が提出された（効能・効果：「気管支喘息の診断（成人）」及び「気管支喘息の診断（小児）」）。この要望を受け，厚生労働省による「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で，メタコリンは医療上の必要性が高い未承認薬と判断され，開発会社が公募された。この公募に対して，株式会社三和化学研究所と参天製薬株式会社は応募し本剤の製品開発に着手したものである。

2.5.1.1. 本剤の薬理学的分類

本剤は, 20 mL の褐色ガラスバイアル中にメタコリン塩化物(Methacholine Chloride, USP35, 図 2.5.1-1）末 100 mg を窒素置換下で充てん，施栓した製剤であり，溶液として吸入投与される副交感神経作動性（コリン作動性）の診断用の気管支収縮薬である。本剤と試薬として用いられているメタコリンには構造的及び臨床上の違いはない[3]。



及び鏡像異性体

図 2.5.1-1 Provocholine®（メタコリン塩化物）の化学構造式

メタコリンはアセチルコリンの β-メチル同族体であるが，アセチルコリンに対して作用の持続期間が長く，選択性が高い点で異なっている。

気管支平滑筋は，著明な副交感神経（コリン作動性）支配を受けており，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受容体に作用することで生じる。メタコリンは直接アセチルコリン受容体に作用することで気管支平滑筋を収縮させる。

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による気道過敏性検査（Methacholine Challenge Test, 以下，MCT）の薬理学的根拠となっている。

2.5.1.2. 気道過敏性検査の対象となる疾患：気管支喘息の臨床的/病態生理学的側面

2.5.1.2.1. 気管支喘息の定義

「喘息予防・管理ガイドライン 2012（以下，JGL2012）」[4]において，気管支喘息（以下，喘息）は，臨床的には繰り返し起こる咳，喘鳴，呼吸困難，生理学的には可逆性の気道狭窄と気道過敏性の亢進が特徴的な疾患であり，気道が過敏なほど喘息症状が著しい傾向があるが，喘息症状がなくとも気道過敏性の亢進は認められるとされている。

図 2.5.1-2 に喘息の発症・増悪メカニズムを示した。喘息は気道の慢性炎症が気道過敏性の亢進を誘導し，喘息の症状を引き起こすと考えられている。

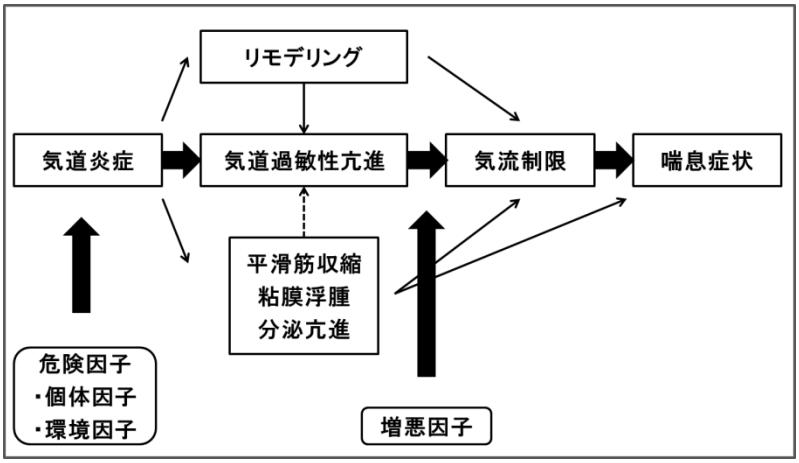


図 2.5.1-2 喘息の発症・増悪メカニズム[4]

また，「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012（以下，JPGL2012）」[5]において，小児気管支喘息（以下，小児喘息）の基本病態は気道の慢性アレルギー性炎症であり，主に炎症の結果，気道過敏性を生じ，これにさまざまな誘発・悪化因子が作用すると気管支平滑筋の収縮，気道粘膜の浮腫，気道分泌亢進による気流制限が引き起こされて喘息症状に至るとされている[5]。

2.5.1.2.2. 喘息の診断と重症度

現状では，喘息の診断基準は確立されていない。しかしながら，一般に喘息は，①発作性の呼吸困難，喘鳴，胸苦しさ，咳などの症状の反復，②可逆性の気流制限，③他の心肺疾患などの除外により，臨床診断され[4]ており，診断の目安が示されている。JGL2012 及び JPGL2012 における，診断の目安を表 2.5.1-1 及び表 2.5.1-2 に示した。

2.5. 臨床に関する概括評価

表 2.5.1-1　成人喘息での診断の目安[4]

1. 発作性の呼吸困難，喘鳴，咳（夜間，早朝に出現しやすい）の反復	
2. 可逆性気流制限	：自然に，あるいは治療により寛解する。PEF 値の日内変動 20%以上，β_2 刺激薬吸入により 1 秒量が 12%以上増加かつ絶対量で 200 mL 以上増加
3. 気道過敏性の亢進	：アセチルコリン，ヒスタミン，メサコリンに対する気道収縮反応の亢進
4. アトピー素因	：環境アレルゲンに対する IgE 抗体の存在
5. 気道炎症の存在	：喀痰，末梢血中の好酸球数の増加，ECP 高値，クレオラ体の証明，呼気中 NO 濃度上昇
6. 鑑別診断疾患の除外	：症状が他の心肺疾患によらない

表 2.5.1-2　小児喘息での診断の目安となる参考事項[5]

①呼吸機能	：スパイログラム，フローボリューム曲線，ピークフロー（PEF），β_2 刺激薬に対する反応性・可逆性
②気道過敏性試験	：アセチルコリン，メサコリン，ヒスタミン閾値，運動負荷試験
③気道炎症を示す成績	：鼻汁中や喀痰中の好酸球，呼気中の NO 濃度
④IgE	：血清総 IgE 値，特異的 IgE 抗体，即時型皮膚反応，抗原吸入負荷試験
⑤アレルギー疾患の家族歴，既往歴	

表 2.5.1-3 に成人及び小児の未治療の喘息の重症度分類を示した。未治療の喘息の重症度は，喘息症状の強度，頻度，及び日常の PEF 値，1 秒量とその日内変動により判断され，軽症間欠型，軽症持続型，中等症持続型，重症持続型に分類される。治療管理時においては，日常の喘息症状をコントロールするのに要した薬剤の種類と量を加味して喘息重症度を判断される[4]。

表 2.5.1-3　成人及び小児の重症度分類[4] [5]

重症度	成人の重症度分類	小児の重症度分類
間欠型	症状：週 1 回未満，軽度で短い 夜間症状：<2 回/月 PEF：≥80% 変動率：<20%	症状：軽い症状数回/年 短時間作用型 β_2 刺激薬頓用で短期間で改善し，持続しない
軽症持続型	症状：≥週 1 回，毎日ではない 日常生活障害：≥1 回/月 夜間症状：≥2 回/月 PEF：≥80% 変動率：20%～30%	症状：軽い症状 1 回/月～1 回/週 時に呼吸困難，日常生活障害は少ない
中等度持続型	症状：毎日 日常生活や睡眠障害：≥1 回/週 短時間作用型 β_2 刺激薬をほぼ毎日 夜間症状：≥1 回/週 PEF：≥60%，<80% 変動率：>30%	症状：軽い症状 1 回/週～1 回/日 時に大・中発作となり 日常生活が障害される
重症持続型	症状：毎日 日常生活に制限 治療下でもしばしば増悪 夜間症状：しばしば PEF：<60% 変動率：>30%	症状：毎日，週に 1～2 回大・中発作となり 日常生活が障害される 治療下でもしばしば増悪
最重症持続型		重症持続型の治療を行っても症状が持続する しばしば時間外受診し，入退院を繰り返す 日常生活に制限

2.5.1.2.3.　呼吸機能の評価

喘息の呼吸生理学的特徴は，気流制限，気道過敏性，気道可逆性である。これらを客観的に評価する呼吸機能検査は，喘息の診断や治療方針決定，治療経過判定のためのデータとして，極めて重要である。患者の主観的な訴えは，必ずしも呼吸機能の変化に一致しないので，喘息重症度や発作強度の判定には，自覚症状のみならず，これらの呼吸機能検査による客観的評価が取り入れられている[6]。

喘息管理のために実施されている代表的な呼吸機能等の客観的指標の検査を表 2.5.1-4 に示した。

表 2.5.1-4　喘息管理のための代表的な呼吸機能等の客観的指標の検査

検査	概要	結果の判定目安	備考
1) スパイロメトリー	スパイロメータを用いて行う最も基本的な呼吸器検査。 ・努力性肺活量（FVC） ・1 秒量（FEV_1） ・1 秒率（$FEV_1\%=FEV_1/FVC$） ・予測値に対する 1 秒量の率（$\%FEV_1$） が主要な評価項目である。	$FEV_1\%$ 70%以上かつ$\%FEV_1$ 80%以上で正常範囲とする。 ただし，小児では喘息でも FEV_1 が正常範囲（≧80%）の例が多い。 治療を進めても正常値まで回復しない症例は自己最良値の 80%以上を目標とする。	気道可逆性検査や気道過敏性検査における気道収縮の程度の評価に用いられる。 5 歳以上であれば多くは施行可能。
2) 気道可逆性検査	気管支拡張薬（短時間作用型 β_2 刺激薬）の吸入前後に FEV_1 を測定し，その改善の割合を計算することによって気道可逆性の程度を判定する。	成人では FEV_1 が 12%以上かつ 200 mL 以上改善すれば気道可逆性があると判断される。	喘息が疑われ，FEV_1 が低下している場合に行われる。
3) 気道過敏性検査	気道収縮物質を吸入投与することにより生じる気道収縮反応を計測して気道過敏性の有無及び程度を評価する。 一般に低濃度の気管支収縮薬の吸入から開始して，倍々に濃度を上げ，FEV_1 又は呼吸抵抗（アストグラフ法）を測定し気道収縮反応を評価する。 吸入後の FEV_1 を前値に比べて 20%低下させるのに要する薬物濃度を PC_{20}，アストグラフ法における累積濃度を Dmin と呼び気道過敏性の評価項目とする。	アセチルコリンを用いた標準法では健康者と喘息患者の PC_{20} の識別域は 5～10 mg/mL 程度とされ，メタコリンを用いたアストグラフ法では Dmin の識別域は 10～50 unit とされている。 気道過敏性を定量的に評価できることから，喘息の診断の他，重症度の判定及び治療効果の評価にも用いられる。	気道狭窄がある場合 PC_{20} が低値を示すことから，一般に検査前の $FEV_1\%$ が 70%以上の場合に行う。 負荷試験であるため医師の指導の下で実施する。 呼吸機能が測定できない低年齢児においては，経皮酸素分圧（$tcPO_2$）を評価指標として気道過敏性を評価することができる。
4) PEF	ピークフローメータを用いて PEF を測定する。 PEF は，FEV_1 値とともに，気流制限の程度を示す指標として信頼性が高い。 喘息患者の日中，夜間の症状や PEF の変動の程度は，気道過敏性のレベルを示唆している。	予測値に対する PEF が 80%以上で正常範囲内とする。 予測値に対する PEF が 80%未満もしくは PEF 変動率が 20%以上であれば発作を起こしやすい状態（気道過敏性亢進）のため長期管理薬の強化を検討する。 PEF の日内変動が 20%以上ある場合，可逆性気流制限ありと判断できる。	どこでも測定可能なため，喘息の自己管理に有用である。
5) 喀痰中好酸球比率	自発痰あるいは高張食塩水を吸入しながら喀痰を採取する方法（誘発痰）を検体として用いる。	喀痰中の好酸球比率が 2%以上であれば好酸球性気道炎症が存在すると判定する。	診断とモニタリングに有用であるが，評価に時間を要することと，判定方法の標準化がなされていない。

参考文献[6], [7], [8], [9]等の文献を参考に作成

（続く）

表 2.5.1-4　喘息管理のための代表的な呼吸機能等の客観的指標の検査（続き）

検査	概要	結果の判定目安	備考
6) 呼気一酸化窒素（FeNO）濃度測定	呼気を検体とするため簡便かつ非侵襲的に測定が可能で，迅速性と再現性にも優れている気道炎症のマーカーである。	日本人のおおよその正常上限値は 37 ppb である。 気道粘膜の好酸球浸潤，気管支肺胞洗浄液中の好酸球比率と相関する。	呼気流速や肺気量位の影響を受けるため測定条件を統一する必要がある。
7) 血液ガス分析とパルスオキシメータ	動脈血ガス分析により，動脈血酸素分圧（PaO_2），動脈血炭酸ガス分圧（$PaCO_2$），動脈血酸素飽和度（SaO_2）を評価する。 酸素飽和度はパルスオキシメータで簡便に測定できる（SpO_2）。	PaO_2 は喘息発作の程度と相関する。	喘息発作の治療においては動脈血採血による頻回の血液ガス分析は困難な場合が少なくないので，治療方針が確定した後は，パルスオキシメータによる酸素飽和度のモニターが経過観察に適している。

参考文献[6], [7], [8], [9]等の文献を参考に作成

2.5.1.3. 気道過敏性検査

2.5.1.3.1. 気道過敏性検査の意義

喘息の病態評価の指標としては，気道炎症，気流制限，気道過敏性の 3 つがある。治療経過の中で改善するのに要する時間はそれぞれ差があるとされており，それぞれ単独の評価のみでは不十分とされ[10]，これらの指標を適切に組み合わせて病態を評価することが必要である。

気道過敏性は，さまざまな外因性及び内因性刺激に反応して，気流制限を生じる気道の反応性である。気道過敏性検査は，喘息の病態評価のひとつとして重要な役割を持ち，喘息の確定診断が困難なとき，重症度の判定及び治療効果の判定に有用とされている[8]。

喘息の治療は，基本病態である気道炎症の抑制と気流制限の軽減に向けられており，最終的には寛解・治癒を目指すが，日常の治療の目標は，症状のコントロール，呼吸機能の正常化，QOL の改善である。呼吸機能の正常化の指標として，気道過敏性が改善し，運動や冷気等による症状誘発がないことが例にあげられており[11]，気道過敏性検査において改善が認められた場合には治療薬の減量や中止をする等，治療法選択時の判断に用いられている。また，治療・管理により自覚症状が良好となった患者の中でも，気道過敏性が残存する場合が少なくなく[10]，実臨床においては，長期管理における病状の確認に用いられていることも多い。このように，患者の長期管理を行う上で，薬剤の増量・減量・中止などを考える節目ごとに気道過敏性検査を実施することが望ましいとされており[10]，さらに，気道過敏性を治療効果の指標とすることは，症状や呼吸機能のみを指標とするより優れていることも報告されている[12]。

小児喘息の特徴は，乳幼児期の発症から思春期の寛解傾向という一連の経過が見られることである[5]。小児喘息における気道炎症レベルをモニターするには，喀痰分析，呼気分析及び気道過敏性測定などの客観的な手段が考えられるが，これらの中では気道過敏性検査が現時点において最も普及しており利便性が高く，気道過敏性検査は小児喘息の診断の目安となっている[1]。これらのことから，気道過敏性検査は個々の気道の特性を客観的に評価する上で重要な意義があり，小児の患者にとっても有用性の高い検査である。

2.5.1.3.2. 気道過敏性検査の気道収縮刺激

気道過敏性検査に用いる気道収縮刺激物質による刺激は，アレルゲンなどの特異的な刺激と，健康者にも作用するがその程度に差がある非特異的な刺激に分けられる。非特異的な刺激には気道平滑筋の受容体を直接刺激する気道収縮刺激物質（ヒスタミン，メタコリン，アセチルコリンなど）と，間接的に平滑筋収縮を惹起する生理的刺激（運動，過呼吸，浸透圧刺激，冷気など）や気道収縮刺激物質（マンニトール，β 受容体遮断薬，NSAIDs，アデノシンなど）があるが[13]，間接刺激による気道過敏性検査は感受性が低く診断目的には不向きとされ[14]，通常は直接刺激であるメタコリン，ヒスタミン，アセチルコリンを用いるのが一般的である。

2.5.1.3.3. 気道過敏性検査の種類

海外における気道過敏性検査は，Asthma and Allergic Disease Center（AADC）により標準化案として発表された方法である Dosimeter 法[15]と，Hargreave らにより提案された Tidal

Breathing 法[16]が用いられている。

日本においては，Tidal Breathing 法の変法である，日本アレルギー学会が提案した日本アレルギー学会標準法（以下，標準法）[17]，及び Takishima らにより開発されたアストグラフ（Chest 社）という専用機器を用いるアストグラフ法[18] [19]がある。

いずれの検査方法においても，被験者はネブライザーによりエアロゾルにされたメタコリン（又はその他の負荷薬）を吸入するが，大別して安静換気で吸入する方法と最大吸気位までの深呼吸で吸入させる方法に分けられる。表 2.5.1-5 に各方法の概略を示した。

表 2.5.1-5　各種気道過敏性検査の概略

検査法	主な地域	測定方法	評価指標	必要機器	メタコリンを用いる場合の希釈系列
Dosimeter 法	欧米	5 回の深呼吸で薬剤を吸入（Dosimeter が吸入に合わせて刺激薬を噴霧する）→60~90 秒後に FEV_1 を測定 ⇒FEV_1 が基準値（溶解液のみの値）より 20%以上低下した濃度で検査を中止	FEV_1, PC_{20}, PD_{20}	・ネブライザー（DeVilbiss 646） ・Dosimeter（吸入開始に同期して 0.6 秒間のみ電磁弁が開く装置） ・スパイロメータ	【NIAID AADC】[15] 0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5, 10, 25 mg/ml，9 段階 【アメリカの Provocholine®添付文書】 0.025, 0.25, 2.5, 10, 25 mg/mL，5 段階 【ATS ガイドライン】[20] 0.0625, 0.25, 1, 4, 16 mg/mL，5 段階
Tidal Breathing 法	欧米	2 分間安静喚起で刺激薬を吸入→30，90 秒後に FEV_1 を測定 ⇒FEV_1 が基準値（溶解液のみの値）より 20%以上低下した濃度で検査を中止	FEV_1, PC_{20}	・ネブライザー（Wright nebulizer） ・スパイロメータ	【カナダの Provocholine®添付文書】 0.03, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 mg/mL （16 mg/mL からの 2 倍希釈，10 段階） （液剤を使用する場合には 0.031, 0.125, 0.5, 2, 8 mg/mL を省略可） 【ATS ガイドライン】[20] 0.031, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 mg/mL （16 mg/mL からの 2 倍希釈，10 段階）
日本アレルギー学会標準法	日本	Tidal Breathing 法の変法（基準値は吸入前値）	FEV_1, PC_{20}	・ネブライザー（DebVilbiss 646） ・スパイロメータ	0.039, 0.078, 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 mg/mL （20 mg/mL からの 2 倍希釈，10 段階）[8]
アストグラフ法	日本	安静換気で 1 分間ずつ連続して刺激薬を吸入→薬剤を吸入しながら Rrs を測定 ⇒Rrs が基準値（溶解液のみの値）の 2 倍以上になった時点で検査を中止	Rrs, Grs Dmin	アストグラフ（ネブライザー，電磁弁，コンプレッサー，呼吸抵抗測定装置を搭載） （Chest 社製）	0.049, 0.098, 0.195, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25 mg/ml （25 mg/mL からの 2 倍希釈，10 段階）[8]

2.5.1.3.4. 評価指標と検査間の相関性

気道収縮の評価には，呼吸機能の最も基本的な検査であるスパイロメトリーを用いて測定する 1 秒量（FEV_1；最大努力呼気の際に呼出開始から最初の 1 秒間に呼出される肺気量）を用いることが一般的であり，Tidal Breathing 法，標準法及び Dosimeter 法で用いられている。これらの検査方法は，FEV_1 が基準値に比較して 20%低下する時の薬剤濃度である PC_{20} を気道過敏性の評価指標として用いている。

検査方法について Tidal Breathing 法と Dosimeter 法は表 2.5.1-5 に示したような相違点があるが，American Thoracic Society（以下，ATS）の MCT のガイドラインでは[20]，両検査方法の結果は非常に類似することが報告されている。(2.7.3.1.2.（5）参照)

日本で用いられている標準法について，他の方法を比較した文献はないが，標準法は Tidal Breathing 法とほぼ同じ方法であり，主な違いは推奨使用機器及び基準値の違いであることから（表 2.5.1-5），標準法と Tidal Breathing 法で得られる結果は相関すると想定して問題ないと考える。

よって，これらの各検査間の結果は類似し，比較考察することが可能と考える。

一方で，Tidal Breathing 法，標準法及び Dosimeter 法では測定が不連続になる等の課題があり，国内においてアストグラフ法が開発された。アストグラフ法はアストグラフを用いて，安静換気下で漸増濃度の薬剤を連続的に吸入させ，同時にオシレーション法により呼吸抵抗（Rrs）を連続的に測定する方法である。気道過敏性の評価指標としては Rrs が上昇し始めるまでの累積投与量である Dmin を用いる。このため，アストグラフ法と他の検査法の比較を PC_{20} の指標で行うことはできないが，他の評価指標を用いることによって結果が類似することが報告されている[21] [22] [23]。

以上より，いずれの検査方法を用いても，気道過敏性の確認結果に影響はないと考えられた。

2.5.1.4. 臨床開発計画

2.5.1.4.1. 治験相談

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日（[redacted]）に対面助言を実施し，臨床計画に関して以下[redacted]について相談を行い，助言に基づいて[redacted]した。PMDA からの助言の要約を表 2.5.1-6 に示す（1.13.2 参照）。

[redacted]

表 2.5.1-6 [redacted]相談（薬機審長発第[redacted]号）の要約

[redacted]

2.5.1.4.2. 臨床データパッケージ

本剤は，アメリカにて実施された試験（MC-101 試験）をもとに欧米を含む 6 か国で承認されている。ただし，日本人を対象とした治験は実施されていない。このため，日本人の健康成人及び喘息患者を対象とした国内第 III 相試験（MC1001 試験）及び小児の喘息患者を対象とした国内第 III 相試験（MC1002 試験）を実施し，本剤の有効性及び安全性を確認した。

評価資料は MC1001 試験及び MC1002 試験とし，海外の治験データである海外第 III 相試験（MC-101 試験）を参考資料とした（表 2.5.1-7）。

その他，MCT については日本及び海外において多数報告されている。それらの文献の中から，①本剤を用い行われ有効性又は安全性を検討した研究，②MCT の診断能（感度又は

特異度）を検討した研究，③安全性（有害事象又は副作用）が評価されている研究を参考文献（RM 報告 01～18）として提示する（表 2.5.1-8）。

表 2.5.1-7　製造販売承認申請に用いる臨床データパッケージ（評価資料及び参考資料）

試験名	評価	実施国	デザイン	対象（被験者数）	試験期間	評価参考
MC1001 試験〔国内第 III 相試験〕	有効性 安全性	日本	非盲検	健康成人（15 例） 成人喘息患者（15 例）	[redacted] ~ [redacted]	評価資料
MC1002 試験〔国内第 III 相試験〕	有効性 安全性	日本	非盲検 非対照 多施設共同	小児喘息患者（10 例）	[redacted] ~ [redacted]	評価資料
MC-101 試験〔海外第 III 相試験〕	有効性 安全性	アメリカ	非盲検 非対照 多施設共同	成人の喘息様症状のある患者（56 例）（14~53 歳） 小児の喘息様症状のある患者（26 例）（5~13 歳）	[redacted] ~ [redacted]（Hoffmann-La Roch Inc.）	参考資料

表 2.5.1-8　製造販売承認申請に用いる臨床データパッケージ（参考文献）

文献番号	評価	実施国	成人・小児の別 デザイン	対象（実施例数）	文献発表年 著者 （NCT 番号）
RM01 報告 [24]	有効性	アメリカ	成人（小児含む） 多施設共同 クロスセクショナル	喘息患者（126 例） 健康人（93 例）	2012 年 Sumino K ら （NCT00705341）
RM02 報告 [25]	有効性 安全性	アメリカ	成人（小児含む） 多施設共同 単盲検 クロスオーバー	喘息の兆候を有する患者（510 例）	2009 年 Anderson SD ら （NCT0025229）
RM03 報告 [26]	有効性	日本	成人 非盲検	喘息患者（82 例） 副鼻腔気管支症候群（54 例） 非アトピー健康成人（57 例）	1992 年 Fujimura M ら
RM04 報告 [27]	有効性	日本	成人 非盲検	喘息患者（105 例） 成人無症候者（141 例）	2004 年 福居ら
RM05 報告 [28]	有効性	日本	成人（小児含む） 臨床研究 非盲検	健康人（22 例） 無症状期喘息患者（46 例）	1983 年 平田
RM06 報告 [29]	有効性	日本	成人 非盲検	健康人（85 例） 喘息既往者（6 例） 喘息患者（133 例） アレルギー疾患既往患者（35 例）	1987 年 横田ら
RM07 報告 [30]	有効性 安全性	日本	成人 非盲検	喘息患者（215 例） 急性気管支炎患者（20 例） 慢性気管支炎患者（17 例） アレルギー性鼻炎患者（7 例） 健康成人（24 例）	1983 年 田中ら

（続く）

表 2.5.1-8　製造販売承認申請に用いる臨床データパッケージ（参考文献）　（続き）

文献番号	評価	実施国	成人・小児の別 デザイン	対象（実施例数）	文献発表年 著者 （NCT 番号）
RM08 報告 [31]	有効性	日本	成人 非盲検	非アトピー健康人（57 例） アトピー既往又は家族アトピー既往健康人（アトピー素因者）（36 例）	1993 年 Fujimura M ら
RM09 報告 [32]	安全性	日本	成人 非盲検 非対照	喘息患者（155 例及び 289 例）	1997 年 藤ら
RM10 報告 [33]	有効性	スペイン	成人 非盲検	喘息（106 例） 慢性気管支炎（30 例） 鼻炎（36 例） 健康成人（128 例）	1993 年 Perpina M ら
RM11 報告 [34]	有効性	アメリカ	成人（小児含む） 非盲検	喘息患者（189 例） 非喘息者（916 例）	1992 年 Palmeiro EM ら
RM12 報告 [35]	有効性	アメリカ	成人 非盲検	喘息の疑いのある患者（121 例） （評価対象 57 例）	2001 Goldstein ら
RM13 報告 [36]	有効性	カナダ	成人（小児含む） 非盲検 非対照	健康成人（100 例）	1983 年 Malo JL ら
RM14 報告 [37]	安全性	アメリカ	成人・小児 後ろ向き試験 非盲検 非対照	成人の喘息様症状のある患者 （55 例） 小児の喘息様症状のある患者 （16 例）	1983 年 Hoffmann-La Roch Inc.
RM15 報告 [38]	安全性	カナダ	成人 非盲検	喘息患者（33 例） 健康成人（14 例）	1978 年 Juniper ら
RM16 報告 [39]	安全性	タイ	成人 非盲検	非喫煙健康成人（20 例） 慢性咳嗽（20 例） アレルギー性鼻炎（20 例） 慢性閉塞性肺疾患（20 例） 軽度喘息（20 例）	1994 年 Wongtim ら
RM17 報告 [40]	安全性	アメリカ／カナダ	成人 多施設共同 非盲検 非対照	喫煙，気流制限のある者 （5877 例）	1992 年 Tashkin DP ら
RM18 報告 [41]	安全性	カナダ	成人 非盲検 非対照	非喘息非喫煙成人（12 例）	1985 年 Sterk ら

2.5.1.4.3. 国内第III相試験の概要

本剤を用いた気道過敏性検査において，日本人における有効性及び安全性を確認するため，健康成人及び成人喘息患者を対象とした国内第 III 相試験（MC1001 試験）及び小児喘息患者を対象とした国内第 III 相試験（MC1002 試験）を実施した。

MC1001 試験は健康成人 15 例及び成人喘息患者 15 例を対象に，MC1002 試験では小児の喘息患者 10 例を対象にして，MCT を行い，有効性及び安全性を評価した。

本剤は，投与開始濃度 0.039 mg/mL から 10 mg/mL までの 9 段階の 2 倍希釈系列及び最高濃度 25 mg/mL の計 10 段階の濃度を用いた。

検査方法は国内で一般的に実施されていると考えられる日本アレルギー標準法に準じた

方法とした。

気道過敏性の有無の判定には，FEV_1が基準FEV_1から20%低下する濃度であるPC_{20}を用い，閾値を8 mg/mLとして評価した。MC1001試験では健康成人を気道過敏性なし，及び成人喘息患者を気道過敏性ありとし，MCTの感度及び特異度の評価を行った。MC1002試験ではPC_{20}が8 mg/mL以下であった被験者の割合を算出した。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

該当しない。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

メタコリンの薬物動態及び薬物代謝に関しては，文献情報に加えて，ラット静脈内投与時の血液中メタコリン濃度測定及びヒト血液を用いた *in vitro* 代謝試験結果より，以下のように考える。

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に移行すると考える。その後，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[42]，主に β-メチルコリンに変換される。メチルコリンは腎排泄されることが知られていることから[43]，メタコリンの代謝により生成した β-メチルコリンも速やかに腎より排泄されると考えられる。

また，検査に影響を与える因子として，薬剤（2.5.3.2.1），検査の繰り返し（2.5.3.2.2（1）），肺機能レベル（2.5.3.2.2（2）），慢性副鼻腔炎（2.5.3.2.2（3）），食事の影響等の因子（2.5.3.2.2（4），（5））があることが報告されている。

2.5.3.1. 薬物動態

2.5.3.1.1. ヒト生体材料を用いた *in vitro* 代謝試験［資料 4.2.2.4-1，4.2.2.4-2］

ヒト血液を用いた *in vitro* 代謝試験において，メタコリンは速やかに代謝され，インキュベート開始後 0.25 分における血液中残存率は 52.7%となったが，それ以降の代謝は緩やかであった。また，メタコリンの代謝により β-メチルコリンが生成することが確認された。

2.5.3.1.2. 健康成人における血液中薬物濃度測定（MC1001 試験）［資料 5.3.5.1-1］

日本人健康成人に 0.039～25 mg/mL の本剤を漸増吸入し，最高濃度である 25 mg/mL まで吸入した被験者について，治験薬吸入前及び 25 mg/mL の治験薬吸入前，吸入終了時，吸入終了から 3，15，30，60，120，180 分後（9 ポイント）に採血を行い，血液中メタコリン濃度を測定した。

血液中メタコリン濃度の C_{max} は平均 3.31 ng/mL，$t_{1/2}$ は平均 71.4 min であった。ヒト気管平滑筋を用いた *in vitro* 試験で用量依存的な収縮作用を示したメタコリンの最低濃度は 200 ng/mL であったことから[44]，本剤は吸入後血液中に移行するものの，全身作用はほとんどないと考えられた。

2.5.3.2. 薬力学的評価

薬物動態学的な薬物相互作用に関する検討はしていない。

しかしながら，本剤の薬理作用から，気道過敏性検査の結果に影響を与える併用薬及び被験者因子があることがガイドライン及び既存の文献等で報告されており，検査結果に影響する薬剤及び要因について確認した上で，検査結果を評価する必要がある。

検査結果に影響を与える薬剤及び要因について，以下に示した。

2.5.3.2.1. 検査に影響を与える薬剤

抗コリン薬，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 合成阻害薬及び NSAIDs 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（2.6.2.6.1 及び 2.6.2.6.4 参照）。これらのうち，β_2 刺激薬（交感神経作動薬），抗コリン薬及びテオフィリン（ホスホジエステラーゼ阻害薬）などの抗喘息薬及び抗アレルギー薬（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）については有効性に影響すると考えられるため，検査の前に薬剤の作用時間を考慮し一定期間使用を控える必要がある。また，経口あるいは吸入ステロイド薬及び NSAIDs は抗炎症作用により，カルシウム拮抗剤は平滑筋弛緩作用により気道反応性を減弱させる作用があるが，必ずしも中止することを推奨されていない（2.7.2.2.2.参照）。

β 遮断薬は気道過敏性を亢進させるとされていること[45]，副作用として喘息発作を誘発するものもあること，β_2 刺激薬による気管支収縮の回復に影響することが考えられることから，β 遮断薬服用者での MCT には注意が必要である。

2.5.3.2.2. 検査に影響を与える要因

（1）繰り返し検査によるメタコリン耐性の獲得

MCT の繰り返し実施により，健康人においてタキフィラキシーの発現及び，MCT 後 24 時間にわたるタキフィラキシーの持続が報告されている[46] [47]。

しかし，タキフィラキシーは，喘息患者よりも多量のメタコリンを吸入する健康人を対象とした MCT，及び上記報告にみられるように非常に短い時間間隔で行われる研究や疫学調査で実施される MCT において，観察されるものと考えられる。

以上より，薬物の吸入による気道収縮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た。このことから，検査においては薬物の吸入間隔を揃える必要があり，また，同日の検査は検査結果に影響を与える可能性があると考える。

（2）肺機能レベルの影響

気流制限の程度と気道過敏性が関連することについて以下の報告がある。

健康な被験者で%FEV_1 とメタコリンによる FEV_1 の低下の程度の関係について評価し，肺機能レベルが低下すると気道過敏性が亢進する相関を認めたことが報告されている[48]。

また，喘息患者及び健康者を対象として，末梢の気流制限の程度と気道過敏性について検討し，喘息患者，健康者とも気流制限の程度が気道過敏性亢進と相関することを認めたことが報告されている（RM03 報告）[26] [49]。

これらのことから，喘息に関係なく気流制限と気道過敏性亢進が関連すると考えられる。

さらに，FEV_1%が 70%未満で気道可逆性のない慢性閉塞性肺疾患（以下，COPD）患者に対して MCT を行い，気道過敏性が亢進していることが報告されている（RM16 報告）[39]。

また，喫煙しており軽度から中等度の気流制限のある者（FEV_1%が 70%以下でかつ%FEV_1が 50~90%，ほぼ COPD の II 期以下）を対象として気道過敏性を検討した大規模な臨床研究において，気流制限の程度が気道過敏性と強く関連していることが報告されている（RM17 報告）[40]。

これらのことから，肺機能が低下している者及び肺機能が低下している COPD 等の患者における MCT の結果については，気道過敏性が亢進している可能性を考慮する必要があると考える。

（3）慢性副鼻腔炎，アレルギー性鼻炎又は喘息の既往の影響

アレルギー性鼻炎や慢性副鼻腔炎などでは中等度の気道過敏性亢進が認められるとされている[45]。

実際，喘息様症状及び喫煙歴がない慢性副鼻腔炎患者及び健康者を対象として，MCT を実施した研究報告において，慢性副鼻腔炎患者で気道過敏性が亢進していることが報告されている[50]。喘息様症状のないアレルギー性鼻炎患者に対して MCT を実施した研究報告においても，気道過敏性が亢進していることが報告されている（RM16 報告）[39]。また，喘息既往者においても気道過敏性の亢進が報告されている（RM06 報告）[29]。

これらのことより，慢性副鼻腔炎，アレルギー性鼻炎又は喘息の既往がある被験者における MCT の結果については，気道過敏性が亢進している可能性があることを考慮する必要があると考える。

（4）食事の影響

ATS ガイドラインにおいて，気道過敏性検査の結果に影響を与えるため，検査当日は，コーヒー，紅茶，コーラ及びチョコレートを中止する手順が記載されており[20]，カフェイン含有飲食物については，MCT の結果に影響を与える可能性がある。

（5）その他の要因

ATS のガイドラインにおいて，気道過敏性を増強するその他の因子として，アレルゲンへの曝露，職業上の感作物質，気道感染，空気汚染物質及び化学刺激物質が挙げられており[20]，MCT 結果に影響を与える可能性がある。

2.5.3.2.3. QT/QTc間隔延長及び催不整脈リスクについて

メタコリンに関してQT延長リスクを評価した報告はないが，気道過敏性検査実施時に不整脈誘発リスクがあるかどうかをホルター心電計でモニターして評価した報告があり[51]，検査の各時点で上室性及び心室性不整脈の発生数に違いがなかったことが報告されている。また，本剤及びメタコリンにおける，臨床試験及び文献報告による不整脈の有害事象の報告は，心不全患者を対象にした西村らの臨床研究で1例報告され[52]，本剤の海外における市販後の有害事象自発報告には不整脈が 1 例報告されている。これらのことから催不整脈リスクの可能性は低く，臨床上特段の問題となるものではないと考える。

2.5.4. 有効性の概括評価

有効性評価については，国内で実施された第 III 相試験である MC1001 試験（成人）及び MC1002 試験（小児）を評価資料とし，海外で実施された MC-101 試験を参考資料とした（表 2.5.4-1）。

表 2.5.4-1　有効性の評価/参考資料一覧

	試験名	実施国	デザイン	検査方法 用法用量	対象（目標被験者数）	試験期間
評価資料	MC1001 試験 〔国内第 III 相試験〕	日本	非盲検	標準法 0.039~25 mg/mL （10 mg/mL まで 2 倍希釈，10 段階）	健康成人（15 例） 成人喘息患者（15 例）	[redacted]~ [redacted]
	MC1002 試験 〔国内第 III 相試験〕	日本	非盲検 非対照 多施設共同	標準法 0.039~25 mg/mL （10 mg/mL まで 2 倍希釈，10 段階）	小児喘息患者（10 例）	[redacted]~ [redacted]
参考資料	MC-101 試験 〔海外第 III 相試験〕	アメリカ	非盲検 非対照 多施設共同	Dosimeter 法 0.025, 0.25, 2.5, 10, 25 mg/mL （5 段階）	成人の喘息様症状のある患者（56 例）（14~53 歳） 小児の喘息様症状のある患者（26 例）（5~13 歳）	[redacted]~ [redacted]

その他，海外で実施された本剤を用いた臨床研究 2 試験の公表文献，メタコリンを用いて実施された国内外の臨床研究 16 試験の公表文献を参考文献として有効性を評価した（表 2.5.1-8）。

2.5.4.1. 成人を対象とした臨床試験

2.5.4.1.1. 国内で実施された第III相試験（MC1001 試験）（評価資料）［資料 5.3.5.1-1］

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%（2/15 例），喘息患者では 66.7%（10/15 例）であった。その場合の感度は 66.7%（10/15 例），特異度は 86.7%（13/15 例）であった。また，閾値を 25 mg/mL とした場合の感度は 86.7%（13/15 例），特異度は 80.0%（12/15 例）であった。

2.5.4.1.2. 海外で実施された第III相試験（MC-101 試験）（参考資料）［資料 5.3.5.2-2］

喘息の疑いのある成人被験者 56 例を対象として，本剤の気道過敏性検査（Dosimeter 法）における陽性率について，多施設共同，オープン試験で検討した。

有効性評価は 55 例（プロトコール違反で 1 例除外）を対象とした。25 mg/mL 以下で FEV_1 が 20%以上低下したものを気道過敏性陽性とし，陽性率は 84%（46/55 例）であった。また，10 mg/mL 以下で FEV_1 が 20%以上低下した被験者は 76%（42/55 例）であった。これらの被験者はすべて喘息と診断された。

2.5.4.2. 小児を対象とした臨床試験

2.5.4.2.1. 国内で実施された第III相試験（MC1002 試験）（評価資料）[資料 5.3.5.2-1]

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。PC_{20} の閾値を 8 mg/mL とした場合の感度は 70.0%（7/10 例）であった。また，PC_{20} の閾値を 25 mg/mL とした場合の感度も同様に 70.0%（7/10 例）であった。

2.5.4.2.2. 海外で実施された第III相試験（MC-101 試験）（参考資料）[資料 5.3.5.2-3]

喘息の疑いのある小児被験者 26 例（5~13 歳）を対象として，本剤の気道過敏性検査（Dosimeter 法）における感度について，多施設共同，オープン試験で検討した。

25 mg/mL 以下で FEV_1 が 20%以上低下したものを気道過敏性陽性とし，陽性率は 88%（23/26 例）であった。また，10 mg/mL 以下で FEV_1 が 20%以上低下した被験者の割合は 69%（18/26 例）であった。

2.5.4.3. 国内外で実施された臨床研究（参考文献）

有効性評価の参考とした参考文献の方法及び結果の概略を表 2.5.4-2 に示した。

RM01 報告及び RM02 報告は本剤を用いた臨床研究である。文献中に感度及び特異度の記載がなく，図により個々の被験者の検査結果が判明する場合には，その値から感度及び特異度を算出した結果を示した。喘息と診断されていない被験者は非喘息被験者として特異度算出の対象とした。

表 2.5.4-2　有効性評価の参考とした国内外で実施された臨床研究（参考文献）の概略

文献番号	実施国	文献発表年 著者 NCT 番号	成人・小児の別 デザイン	検査方法 薬剤 用法用量	対象（実施例数）	試験の概略
RM01 報告 [24]	アメリカ	2012 年 Sumino K ら NCT00705341	成人（小児含む） 多施設共同 クロスセクショナル	Dosimeter 法 本剤 0.031~32 mg/mL （2 倍希釈，11 段階）	喘息患者（126 例） 健康人（93 例） （選択基準 12~69 歳）	・本剤を用いた臨床研究。 ・治療中の喘息患者と健康者を対象に MCT の診断能を検討した。 ・PC_{20} の閾値を 8 mg/mL とし，感度及び特異度を検討した。 ・感度は 77%（96/125 例），特異度は 96%（88/92 例）であった。
RM02 報告 [25]	アメリカ	2009 年 Anderson SD ら NCT0025229	成人（小児含む） 多施設共同 単盲検 クロスオーバー	Dosimeter 法 本剤 0.031~16 mg/mL （2 倍希釈，10 段階）	喘息の兆候を有する患者 （510 例）（6~50 歳） （終了時に運動負荷試験，病歴，皮膚テスト，気道可逆性により再度診断し，240 例が喘息，135 例は非喘息と診断された）	・本剤を対照薬として用いたマンニトール（Aridol®）の第 III 相試験 ・本剤を対照薬とし，気道過敏性検査及び運動負荷気管支収縮試験を実施した。 ・喘息診断に対する本剤の感度 及び特異度は閾値を 16 mg/mL とし，51%及び 75%であった。
RM03 報告 [26]	日本	1993 年 Fujimura M ら	成人 非盲検	標準法 メタコリン 0.04~160 mg/mL （2 倍希釈，13 段階）	喘息患者（82 例） 副鼻腔気管支症候群（54 例） 非アトピー健康成人（57 例）	・標準法による MCT の反応性とベースライン肺機能レベルの関連について検討した。 ・PC_{20} の幾何平均は喘息患者，気管支炎患者及び健康被験者でそれぞれ，0.48 mg/m，4.86 mg/mL，35.5 mg/m L であった。 ・個々の PC_{20} の分布図より閾値を 8 mg/mL として感度及び特異度を算出したところ，感度 は 91.5%で特異度は 65.8%であった。
RM04 報告 [27]	日本	2004 年 福居ら	成人 非盲検	アストグラフ法 メタコリン 患者群：0.049~25 mg/mL （2 倍希釈，10 段階） 無症候群：0.391~400 mg/mL （2 倍希釈，11 段階）	喘息患者（105 例） （16~82 歳） 成人無症候者（141 例） （18~35 歳）	・アストグラフ法による MCT における気道過敏性亢進診断の閾値を検討した。 ・喘息群の Dmin は 0.001~28.70 単位，無症候群の補正 Dmin は 0.28~190 単位であり，明らかな重なりが認められた。 ・Dmin の閾値を 1.0 から 10.0 単位まで変化させて算出した，喘息患者の陽性率及び無症候者の偽陽性率から作成した ROC 曲線より，喘息患者の感度と若年成人無症候者の特異度の差が最少となる Dmin の閾値は 3.3 単位となり，その場合の感度は 80.0%及び特異度は 80.1%であった。

（続く）

表 2.5.4-2　国内外で実施された臨床研究（参考文献）の概略（続き）

文献番号	実施国	文献発表年 著者 NCT 番号	成人・小児の別 デザイン	検査方法 薬剤 用法用量	対象（実施例数）	試験の概略
RM05 報告 [28]	日本	1983 年 平田	成人（小児含む） 非盲検	標準法 メタコリン 0.039~10 mg/mL（9 段階）	健康人（22 例）（18~43 歳） 無症状期喘息患者（46 例） （14~55 歳）	・標準法による MCT と運動誘発気道収縮を比較検討した。 ・喘息患者の PC_{20} は 0.039～1.072 mg/mL（平均 0.156 mg/mL）であるのに対して，健康人はすべて 5 mg/mL 以上であり，喘息患者では著明な気道過敏性の亢進がみられた。 ・個々の PC_{20} の分布図より，閾値を 5 mg/mL とした場合の感度及び特異度を算出したところ，感度 100%，特異度 100%であった。
RM06 報告 [29]	日本	1987 年 横田ら	成人 非盲検	アストグラフ法 メタコリン 0.049~25 mg/mL （2 倍希釈，10 段階）	健康人（85 例）（19~50 歳） 喘息既往者（6 例）（18~23 歳） 喘息患者（133 例）（18~66 歳） アレルギー疾患既往患者 （35 例）（19~50 歳）	・アストグラフ法による MCT における影響因子について検討した。 ・健康人の Dmin は，喘息患者の 35～50 倍であり，喘息既往者は両者の中間にあった。 ・個々の PC_{20} の分布図より，閾値を 128 単位（6.25 mg/mL）とした場合の感度及び特異度を算出したところ，感度 95. 7 %，特異度 90.7%であった。
RM07 報告 [30]	日本	1983 年 田中ら	成人 非盲検	アストグラフ法 メタコリン 0.049~25 mg/mL （2 倍希釈，10 段階）	喘息患者（215 例） 急性気管支炎患者（20 例） 慢性気管支炎患者（17 例） アレルギー性鼻炎患者（7 例） 健康成人（24 例）	・アストグラフ法による MCT の喘息診断に対する有用性を検討した。 ・Dmin は，健康人，喘息患者，気管支炎患者（急性及び慢性）及びアレルギー性鼻炎患者でそれぞれ，15.924，2.370，10.911 及び 12.183 単位であり，喘息患者はその他に比べて有意に低値であった。 ・最高濃度の 25 mg/mL 吸入までに呼吸抵抗の上昇が認められたものを陽性とした陽性率は，健康人及び喘息患者でそれぞれ 50.0%及び 99.1%であった。
RM08 報告 [31]	日本	1993 年 Fujimura M ら	成人 非盲検	標準法 メタコリン 0.04~160 mg/mL （2 倍希釈，13 段階）	非アトピー健康人（57 例） アトピー既往又は家族アトピー既往健康人（アトピー素因者）（36 例）	・標準法による MCT の PC_{20} の健康人における分布を検討した。 ・アトピー素因者の PC_{20} の幾何平均は 14.1 mg/mL で，非アトピー健康成人の 35.6 mg/mL と比較し有意に低値であった。 ・個々の PC_{20} の分布図より閾値を 10 mg/mL とした場合の特異度を算出したところ，75.3%であった。

（続く）

表 2.5.4-2　国内外で実施された臨床研究（参考文献）の概略（続き）

文献番号	実施国	文献発表年 著者 NCT 番号	成人・小児の別 デザイン	検査方法 薬剤 用法用量	対象（実施例数）	試験の概略
RM10 報告 [33]	スペイン	1993 年 Perpina M ら	成人 非盲検	Tidal Breathing 法 メタコリン 0.1~40 mg/mL （詳細不明）	喘息（106 例） 慢性気管支炎（30 例） 鼻炎（36 例） 健康成人（128 例）	・MCT の喘息に対する診断能を喘息患者と非喘息被験者で検討した。 ・最も診断能の高い累積濃度の閾値は 15 mg/mL（吸入濃度では 5～10 mg/mL の間）であり，その場合の感度は 84%，特異度は 86%であった。 ・検査前確率が 48%の場合に最も診断能が高くなったことから，MCT は喘息の確定診断が困難な非典型的な患者の診断に有用と考えられた。
RM11 報告 [34]	アメリカ	1992 年 Palmeiro EM ら	成人（小児含む） 非盲検	Dosimeter 法 メタコリン 0.1, 0.2, 0.6, 2, 6, 20, 60 mg/mL（7 段階）	喘息患者（189 例） 非喘息者（916 例） （5~80 歳）	・喘息診断に MCT を組み込んだ場合の診断能を検討した。 ・被験者の内訳は，53 の喘息家族 658 例（5～80 歳），26 の喘息歴が 3 代ない非喘息家族 447 例（5～80 歳）であった。 ・100bu（累積吸入単位，約 10 mg/mL 相当）を閾値とした場合，感度 78.3%，特異度 78.6%であった。
RM12 報告 [35]	アメリカ	2001 Goldstein MF ら	成人（小児含む） 非盲検	Tidal Breathing 法 メタコリン 0.25，2.5，5，8，10，25 mg/mL	喘息の疑いのある患者(121 例) （評価対象 57 例）	・喘息の疑いのある患者に対して MCT，PEF 変動，気道可逆性検査の各診断能について検討した。 ・閾値を 8 mg/mL とした場合の陽性率は 71.9%であった。 ・MCT 結果も含めて追加調査期間中に喘息の診断を再度い，その診断に対する MCT の感度は 85.71%，特異度は 100%であった。PEF 変動及び気道可逆性に比べて MCT は診断価値が高かった。
RM13 報告 [36]	カナダ	1983 年 Malo JL ら	成人 非盲検 非対照	Tidal Breathing 法 メタコリン 2~128 mg/mL（2 倍希釈，7 段階）	健康成人（100 例） （20~60 歳）	・MCT の健康成人における PC_{20} の参照値を検討した。 ・8 例の PC_{20} が 16 mg/mL 未満であり，そのうち 3 例は 8 mg/mL 未満であった。 ・再現性は良好であった（r=0.92）。 ・閾値を 8 mg/mL とした場合の特異度は 97%であり，閾値を 16 mg/mL とした場合の特異度は 92%であった。

2.5.4.4. 有効性の評価方法

2.5.4.4.1. 対象となった患者集団の特性

MC1001 試験において，本剤の感度及び特異度を評価する対象として，20 歳以上 65 歳未満の性別を問わない成人のうち，過去に喘息と診断された成人喘息患者を陽性の集団とし，健康成人を陰性とする集団として評価を行った。

成人喘息患者は 15 例，年齢 36.7±7.2 歳，男性 5 例（33.3%）及び女性 10 例（66.7%）であった。また，健康成人は 15 例，年齢 34.3±14.1，男性 7 例（46.7%）及び女性 8 例（53.3%）であった。

両集団共通の基準として，検査日に 1 秒率（FEV_1%）が 70%以上の被験者を選択し，中等度以上の気道閉塞（FEV_1 が予測値の 60%未満あるいは 1.5L）を有する被験者は除外とした。

成人喘息患者は，登録前 12 週以内の喘息悪化による入院の既往がある患者及び呼吸器疾患（COPD 等）を合併している患者は除外した。また，健康成人については，アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎及び食物アレルギー等のアレルギー疾患及び慢性副鼻腔炎を有する者，両親や兄弟がアレルギー疾患を有する者を除外した。

MC1002 試験は，6 歳以上 15 歳未満の小児気管支喘息と診断されている患者を対象に評価を行った。小児喘息患者 10 例中，年齢は 10.7±2.4 歳（6~15 歳），男児 6 例（60.0%）及び女児 4 例（40.0%）であった。

重症度で間欠型及び軽症持続型に該当する患者を対象とするため，検査日に 1 秒率（FEV_1%）が 70%以上の被験者を選択し，中等度以上の気道閉塞（FEV_1 が予測値の 60%未満）を有する患者は除外とした。また，登録 1 か月以内に，呼吸困難及び喘息を有した患者及び登録前 12 週以内の喘息悪化による入院の既往がある等の重症喘息発作が認められた患者も除外した。

いずれの試験においても，喘息患者については，治療歴及び現治療の有無は問わないこととし，規定の薬剤を使用している場合においては，一定期間中止して検査を実施した。なお，現在の喘息治療ガイドライン[4] [5]に基づくと，喘息治療においては吸入ステロイドをベースにコントロールされることが推奨されている。しかしながら，本試験計画においては，検査前薬剤の中止規定は ATS ガイドライン[20]に則って規定したこと，吸入ステロイドの気道過敏性検査結果に影響しない期間を明確に定めることはできないこと，吸入ステロイドをベースとした気道過敏性評価を確認することにも一定の意義はあり中止せずに気道過敏性検査を実施しているという臨床現場の意見を踏まえ，吸入ステロイドを使用している場合においても，吸入ステロイドの中止は規定しなかった。本試験では成人で 11 例，小児で 9 例が登録前に吸入ステロイドを使用していた。

2.5.4.4.2. 検査方法

MC1001 試験及び MC1002 試験では，標準法を用いて気道過敏性検査を実施した。

国内における気道過敏性検査の検査方法は，主に標準法又はアストグラフ法が用いられ

ている。

文献等の調査の結果，成人での明確な使用割合を示す報告は確認できなかったものの，[redacted]，標準法は[redacted]通常診療で使用するような既存の検査機器での検査となるため，標準法が広く用いられていると考えられる。また，[redacted]平成 26 年の診療報酬改定に向け日本呼吸器学会から提案された医療技術評価提案書には，気道過敏性検査の普及状況は，日本アレルギー学会又は日本呼吸器学会認定施設の約 600 施設において検査が実施されると推定しており，アストグラフを保有していない大多数の施設においては標準法で実施されているものと考えられる。

小児においては，平成 19 年度に日本小児アレルギー学会社会保険委員会により実施されたアンケート調査報告によれば，学童期以降の小児を対象とした気道過敏性試験（薬剤は問わず）として，標準法が 70.8%，アストグラフ法が 15.2%，複数の方法が 13.9%であり，標準法を用いて実施している施設が最も多かったことが示されている[53]。

以上より，国内で実施した MC1001 試験及び MC1002 試験においては，標準法を用いて気道過敏性検査を実施し，有効性及び安全性を確認することが妥当であると判断した。

2.5.4.4.3. ネブライザー及びコンプレッサー

標準法では圧搾空気 5 L/min で DeVilbiss 646 ネブライザーを用いてエアロゾルを発生させることが規定されていることから[17]，MC1001 試験において既存の論文と比較検討するために同様の機器を選択することがより適切と考え，DeVilbiss 646 ネブライザー及び圧搾空気 5 L/min を発生させる日商式吸入用コンプレッサーを用いて実施した。MC1002 試験についても，MC1001 試験に準じた機器を選択することとし，同一機器を用いて実施した。

2.5.4.4.4. 希釈系列

MC1001 試験及び MC1002 試験では 0.039 mg/mL から 25 mg/mL までの希釈系列を用いて評価を行った。

希釈系列の設定は，標準法の 0.039 mg/mL から 20 mg/mL までの 10 段階の 2 倍希釈系列を用いることとした。ただし，国内で実施されているもう一つの検査方法であるアストグラフ法の最高濃度が 25 mg/mL であることから，安全性を確認するために最高濃度を 20 mg/mL ではなく 25 mg/mL とした。

一方，世界的には MCT に用いられる希釈系列は種々あり（表 2.5.1-5），実施する地域及び医療機関ごとに専門医が判断した希釈系列が用いられている。2 倍段階希釈が多く用いられているが（標準法，アストグラフ法，NIAID AADC の Dosimeter 法［最初のみ 2.5 倍］カナダ添付文書及び ATS ガイドラインの Tidal Breathing 法），4 倍段階希釈（ATS ガイドライ

ンの Dosimeter 法）や低濃度では 10 倍，高濃度では 4 倍及び 2.5 倍となる 5 段階希釈系列（MC-101 試験及びアメリカ添付文書の Dosimeter 法）も用いられている。ATS ガイドラインではより詳細な気道反応性を評価するには 2 倍希釈が望ましいと述べられている[20]。

また, 最高濃度は 25 mg/mL, 20 mg/mL 又は 16 mg/mL が用いられており, 最低濃度は 0.025 mg/mL から 0.075 mg/mL の濃度が用いられている。

以上より，MC1001 試験及び MC1002 試験において用いた希釈系列，最低濃度及び最高濃度は適切であると考える。

2.5.4.4.5. 気道過敏性の有無の評価基準

MC1001 試験における感度及び特異度の評価については，閾値を 8 mg/mL と設定し，PC_{20} が 8 mg/mL 以下であった場合の気道過敏性陽性について評価を行った。MC1002 試験については，MC1001 試験に準じて，PC_{20} が 8 mg/mL 以下であった被験者の割合を算出した。

ATS ガイドライン[20]中では Tidal Breathing 法と Dosimeter 法の区別なく，PC_{20} の値の解釈について表 2.5.4-3 のように分類することとしている。すなわち，PC_{20} が 4.0 mg/mL 未満の場合に気道過敏性あり, PC_{20} が 16 mg/mL より大きい場合に気道過敏性なしとし, 4 mg/mL 以上 16 mg/mL 以下をボーダーラインとしている。カナダ胸部学会（Canadian Thoracic Society）のガイドラインでも同様の基準が示されている[54]。一方，イギリス胸部学会（British Thoracic Society）のガイドラインでは PC_{20} の正常域は> 8 mg/mL とされている[55]。また，8mg/mL 近辺の閾値（5～10 mg/mL）は RM01 報告，RM10 報告，RM11 及び RM12 報告で用いられている。

表 2.5.4-3　気管支反応性の分類[20]

PC_{20}　（mg/mL）	状態*
> 16	正常な気管支の反応
4.0 – 16	ボーダーラインの気道過敏性
1.0 – 4. 0	軽度の気道過敏性
< 1.0	中等度から重度の気道過敏性

* この表の内容を適用するには以下の条件が必要である。(1) 開始時の気道閉塞がない，(2) 呼吸機能検査が良好，(3) 検査後に十分 FEV_1 が回復する。

日本における報告では，標準法を用いた場合，平田らは健康人の PC_{20} はすべて 5 mg/mL 以上であり，喘息患者は 0.039~1.072 mg/mL の範囲であったことを報告している[28]。日本においては MCT の報告の多くはアストグラフ法を用いているため，日本における正常値に関する報告は Dmin で評価しているものが多く，PC_{20} を指標とした報告は少ない。アストグラフ法による検査では喘息患者の Dmin は 0.01～10 単位強の範囲に正規分布し，健康人の Dmin はほぼ 10 単位（25 mg/mL からの 10 段階 2 倍希釈系列で約 6 mg/mL）以上であること

が報告されている[45]。

海外で用いられている検査方法，国内で用いられている標準法及びアストグラフ法の結果は相関していることから，日本人においても気道過敏性の閾値は諸外国と同様に 4～16 mg/mL であると想定される。

以上より，日本人データ，ATS 及びイギリス胸部学会ガイドライン及び臨床研究を参考にし，MC1001 試験においては閾値を 8 mg/mL と設定した。

2.5.4.4.6. 研究報告との結果の比較方法

本剤の有効性評価を行うにあたり，日本人健康成人及び成人喘息患者を対象とした MC1001 試験において，PC_{20} の 8 mg/mL を閾値と設定した気道過敏性の喘息診断に対する感度と特異度を評価し，臨床研究等で報告されている気道過敏性結果との比較を行うこととした。

診断精度の評価については，一般的に感度及び特異度が用いられているが，文献との比較では各文献によって閾値が一定しておらずそのまま比較することは適切でない場合が多い。そのため感度と偽陽性率（1−特異度）をプロットした ROC 曲線を作成し，既報告の試験結果と比較し，最適な感度及び特異度がほぼ同様の結果となることで類似性を確認することとした。

2.5.4.5. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.5.4.5.1. 全試験を通しての有効性評価

MC1001 試験の成人喘息患者において，PC_{20} が 8 mg/mL を閾値とした陽性率（感度）は 66.7%であった。

また，MC1002 試験の小児喘息患者における PC_{20} が 8 mg/mL を閾値とした陽性率は 70%であった。

海外で実施された MC-101 試験における成人喘息様症状のある患者において，25 mg/mL を閾値とした陽性率は 84%，小児においては 88%であった。

MC1001 試験及び MC1002 試験において，海外で実施された MC-101 試験の陽性判断基準である PC_{20} が 25 mg/mL 以下であった被験者の割合は，成人喘息患者では 86.7%，小児喘息患者では 70%であり，対象集団は異なるものの，MC1001，MC1002 試験及び MC-101 試験における喘息患者の本剤における気道過敏性検査で得られる結果は類似しているものと考えられた。

また，陰性率（特異度）については，MC1001 試験の健康成人の陽性率は 13.3%であったことから，特異度は 86.7%であった。

表 2.5.4-4 に評価に用いた試験及び臨床研究における気道過敏性検査における陽性判定基準，陽性率及び喘息に対する感度／特異度を示した。参考とした臨床研究では閾値が 2～25 mg/mL と異なっているものの，感度は 51%～100%，特異度は 66%～100%であり，おおむね 80%前後の値であった。RM04 報告，RM05 報告，RM06 報告，RM10 報告及び RM11 報告では感度と特異度はほぼ同等であることが報告されているが，RM01 報告，RM02 報告及び RM12 報告では，感度よりも特異度が高い結果が報告されている。また，RM03 報告では特異度が低いが，これは副鼻腔気管支症候群の患者を非喘息被験者に含め，この群の陽性率が高かったことが影響していると考える。

MCT は喘息診断に対して感度が高く特異度が低い検査とされているが[20]，参考とした臨床研究結果では一定の傾向はなかった。

以上より，MC1001 試験の感度及び特異度は，これらの臨床研究の結果の範囲内であると考える。

表 2.5.4-4　評価に用いた試験及び臨床研究における対象患者及び気道過敏性検査結果

試験	国・地域	対象患者	検査方法	陽性判定基準	陽性率	感度／特異度
MC1001	日本	成人喘息患者（15 例） 健康成人（15 例）	標準法	PC_{20} が 8 mg/mL 以下	66.7% 13.3%	66.7%／86.7%
				PC_{20} が 16 mg/mL 以下		73.3%／80.0%
				PC_{20} が 25 mg/mL 以下		86.7%／80.0%
MC1002	日本	小児喘息患者（10 例）	標準法	PC_{20} が 8 mg/mL 以下	70%	70%／－
MC-101（成人）	アメリカ	成人の喘息様症状のある患者（56 例）（14~53 歳）	Dosimeter 法	FEV_1 が 20 %以上低下する濃度が 25 mg/mL 以下	84%	84%／－
MC-101（小児）	アメリカ	小児の喘息様症状のある患者（26 例）（5~13 歳）	Dosimeter 法	FEV_1 が 20%以上低下する濃度が 25mg/mL 以下	88%	88%／－
RM01 報告 [24]	アメリカ	治療中の喘息患者（126 例） 健康人（93 例）　　（選択基準 12~69 歳）	Dosimeter 法	PC_{20} が 8 mg/mL 以下	77% 4%	77%/／96%
RM02 報告 [25]	アメリカ	喘息の兆候を有する患者（510 例，内 PPS 375 例）（6~50 歳） 上記のうち喘息と診断された患者（240 例） 上記のうち喘息と診断されなかった患者（135 例）	Dosimeter 法	PC_{20} が 16 mg/mL 以下	41.6% 51% 25%	51%／75%
RM03 報告 [26]	日本	喘息患者（82 例） 副鼻腔気管支症候群及び非アトピー健康成人（111 例）	標準法	PC_{20} の閾値を 8 mg/mL とした場合	91.5%* 34.2%*	91.5%／65.8%
RM04 報告 [27]	日本	喘息患者（105 例）（16~82 歳） 成人無症候者（141 例）（18~35 歳）	アストグラフ法	Dmin の閾値を 3.3 単位とした場合（約 2mg/mL 相当）	80.0% 19.9%	80%／80.1%
RM05 報告 [28]	日本	無症状期喘息患者（46 例）（14~55 歳） 健康人（22 例）（18~43 歳）	標準法	PC_{20} の閾値を 5 mg/mL とした場合	100% 0%	100%／100%
RM06 報告 [29]	日本	喘息既往者及び喘息患者（139 例）（18~66 歳） アレルギー疾患既往者及び健康人（120 例）（19~50 歳）	アストグラフ法	Dmin の閾値を 128 単位**（3.13 mg/mL）とした場合	95.7%* 9.3%*	95.7%／90.7%

*図から計算
**0.049 mg/mL を 1 分間吸入した量を 2 単位とする（他の Dmin は 1 mg/mL を 1 分間吸入した量を 1 単位とする

（続く）

表 2.5.4-4　評価に用いた試験及び臨床研究における対象患者及び気道過敏性検査結果（続き）

試験	国・地域	対象患者	検査方法	陽性判定基準	陽性率	感度／特異度
RM07 報告 [30]	日本	喘息患者（215 例） 急性気管支炎患者（20 例） 慢性気管支炎患者（17 例） アレルギー性鼻炎患者（7 例） 健康成人（24 例）	アストグラフ法	Dmin の閾値は 50 単位（25mg/mL）	99.1% 60.0% 70.6% 100% 50%	
RM08 報告 [31]	日本	非アトピー健康人及びアトピー素因健康人（93 例）	標準法	PC_{20} の閾値を 10 mg/mL とした場合	24.7%*	－／75.3%
RM10 報告 [33]	スペイン	喘息患者（106 例） 非喘息者（慢性気管支炎 30 例，鼻炎 36 例，健康成人 128 例）	Tidal Breathing 法	PC_{20} が 15 mg/mL 以下	84% 14%	84%／86%
RM11 報告 [34]	アメリカ	喘息患者（189 例） 非喘息者（非アトピー健康人 707 例，アトピー者 209 例）（5~80 歳）	Dosimeter 法	PD_{20} の閾値を 100 単位（約 10 mg/mL 相当）とした場合	78.3% 21.4%	78.3%／78.6%
RM12 報告 [35]	アメリカ	喘息の疑いのある患者（57 例） 上記のうち喘息と診断された患者（48 例） 上記のうち喘息と診断されなかった患者（9 例）	Tidal Breathing 法	FEV_1 が 20 %以上低下する濃度が 8 mg/mL 以下	71.93% 85.71% 0%	85.71%／100%
RM13 報告 [36]	カナダ	健康成人（100 例）（20~60 歳）	Tidal Breathing 法	PC_{20} が 8 mg/mL 未満 PC_{20} が 16 mg/mL 未満	3% 8%	－／97% －／92%

*図から計算

2.5.4.5.2. ROC曲線による結果の類似性の検討

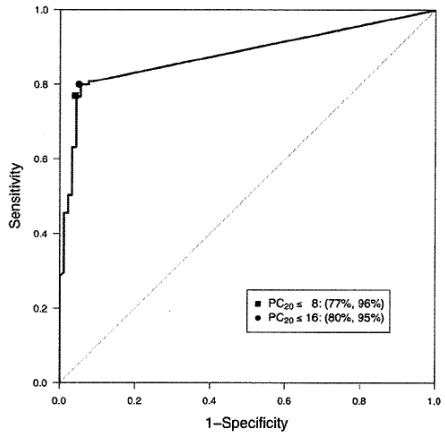
MC1001 試験の結果について，RM01 報告[24]，RM03 報告[26]，RM04 報告[27]，RM10 報告[33]及びRM11 報告[34]の感度及び特異度との類似性をROC 曲線を用いて比較検討した。

図 2.5.4-1 に MC1001 試験及び各報告結果における ROC 曲線グラフを示した。

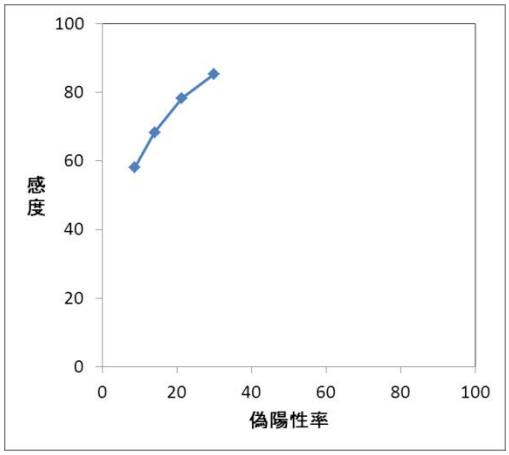
いずれの検査方法においても ROC 曲線の形はおおむね類似しており，また，偽陽性率 20%（特異度 80%）の場合の感度が 80%程度となっていることが示されていることから，既報告の各試験法における診断能と類似していることが示されたと考える。

以上より，本試験結果は MC-101 試験結果と同様の結果であり，さらに，参考とした臨床研究とも類似した結果が得られたことから，本剤の有効性の確認ができたものと考えられた。

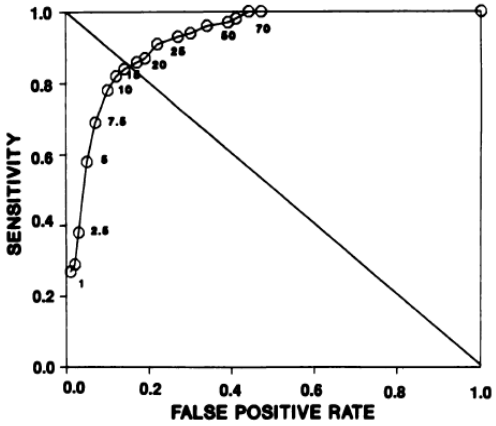
［A］



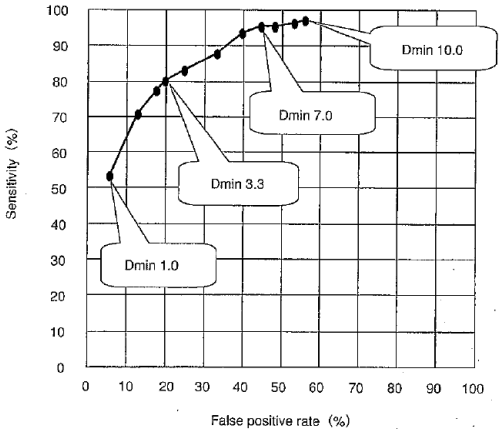
［B］



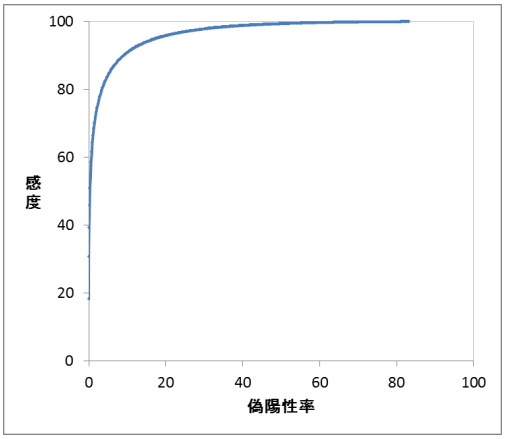
［C］



［D］



［E］



［F］

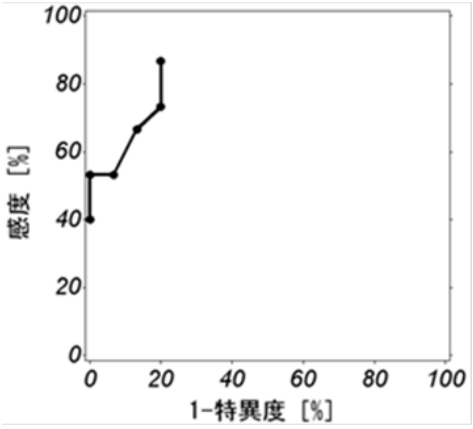


図 2.5.4-1　各種方法による ROC 曲線

［A］(Dosimeter 法，RM01 報告[24])，［B］(Dosimeter 法，RM11 報告[34]のデータをもとに作図)，［C］(Tidal Breathing 法，RM10 報告[33])，［D］(アストグラフ法，RM04 報告[27])，［E］(標準法，(RM03 報告[26]のデータをもとに作図)，［F］MC1001 試験結果

2.5.5. 安全性の概括評価

本剤を用いて国内で実施した 2 試験（成人：MC1001 試験及び小児：MC1002 試験）を安全性評価の評価資料とし，海外で実施された成人及び小児を対象とした試験（MC-101 試験）を参考資料とした（表 2.5.1-7）。

また，本剤を用いた海外で実施された臨床研究 1 試験の公表文献及びメタコリンを用いて国内外で実施された臨床研究 7 試験の公表文献を参考文献とした（表 2.5.1-8）。

2.5.5.1. 曝露の程度

MC1001 試験及び MC1002 試験の各希釈系列における吸入例数を表 2.5.5-1 に示した。MC-101 試験は，0.025～25 mg/mL を用いて実施された。公表文献 8 試験においての投与濃度は，最低が 0.025 mg/mL であり最高は 256 mg/mL であった。

表 2.5.5-1. 治験薬の吸入状況

濃度	MC1001 試験 喘息患者	MC1001 試験 健康成人	MC1002 試験 小児喘息患者
0.039 mg/mL	15 (100)	15 (100)	10 (100)
0.078 mg/mL	15 (100)	15 (100)	10 (100)
0.156 mg/mL	14 (93.3)	15 (100)	10 (100)
0.313 mg/mL	14 (93.3)	15 (100)	9 (90.0)
0.625 mg/mL	14 (93.3)	15 (100)	8 (80.0)
1.25 mg/mL	11 (73.3)	15 (100)	5 (50.0)
2.5 mg/mL	8 (53.3)	15 (100)	4 (40.0)
5 mg/mL	7 (46.7)	15 (100)	4 (40.0)
10 mg/mL	5 (33.3)	13 (86.7)	3 (30.0)
25 mg/mL	5 (33.3)	13 (86.7)	3 (30.0)

例数 (%)

2.5.5.2. 安全性の評価方法

気道過敏性検査は，本剤（又は負荷薬）を吸入することにより気道収縮を誘発し，気管支喘息患者の気道過敏性を評価するため，軽度の有害事象が高頻度で発現することが想定される。

本剤の安全性評価を行うにあたり，国内第 III 相試験においては，すべての有害事象を収集するとともに，本剤も含めてどのような負荷及び負荷薬を用いても発現しうる有害事象と，本剤にのみ起因する有害事象（副作用）を区別可能にするため，有害事象の因果関係判定においては，「気道過敏性検査に伴う気道収縮により通常発現する生体反応」と「それ以外」を，気道過敏性検査に精通した担当医により判断することとした。

海外で実施された MC-101 試験においては，事前に症状を規定し，その症状の発現の有無と程度を収集及び評価している。

2.5.5.3. 有害事象

国内第 III 相試験における本剤の日本人投与被験者数は，成人 30 例（喘息患者 15 例，健康成人 15 例），小児の喘息患者 10 例であった。

有害事象は，成人喘息患者 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。健康成人では有害事象は認められなかった。小児喘息患者では，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。いずれの有害事象も，気道過敏性検査に伴う気道収縮により通常発現する生体反応と判断された。

海外で実施された MC-101 試験における投与被験者数は成人 56 例，小児 26 例であり，何れも喘息様症状のある患者であった。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は，胸部不快感 93%（51/55 例），喘鳴 78%（43/55 例），咳嗽 71%（39/55 例）であった。小児における主な有害事象は，咳嗽 88%（23/26 例），咽喉刺激感 81%（21/26 例），胸部不快感 62%（16/26 例）であった。

本剤を用いた臨床研究において，RM02 報告では，本剤が 420 例の喘息の兆候を有する患者に投与され安全性が評価されたが，重篤な有害事象は認められなかった。有害事象発現率は 21.2%（89/420 例）であり，5%以上に発現した有害事象は，呼吸困難 22 例（5.2%）であった[25]。

公表文献 7 試験において（RM07 報告[30]，RM09 報告[32]，RM14 報告[37]，RM15 報告[38]，RM16 報告[39]，RM17 報告[40]及び RM18 報告[41]），メタコリンの投与例数は日本人で 727 例（喘息 659 例，健康成人 24 例，その他疾患 44 例），日本人以外で 6107 例（喘息あるいは喘息様症状のある成人患者 108 例及び小児患者 16 例，気流制限のあるもの 5877 例，健康成人 46 例，その他 60 例）であった。重篤な有害事象は発現しなかった。有害事象の多くは気道収縮に伴う咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状であった。

2.5.5.3.1. 有害事象発現頻度

表 2.5.5-2 に有害事象の頻度を評価可能な 8 試験（MC1001 試験，MC1002 試験，MC-101 試験，RM02 報告，RM14 報告，RM16 報告，RM17 報告）における有害事象を器官別にまとめて示した。

MC1001 試験では，咳嗽，呼吸困難，喘鳴，酸素飽和度低下がそれぞれ 3.3%の頻度で発現した。MC1002 試験では，咳嗽が 40%，呼吸困難が 10%，息詰まり感が 10%，呼吸音異常が 10%の頻度で発現した。

MC-101 試験の成人では，呼吸器症状である胸部不快感が 93%，喘鳴が 78%，咳嗽が 71%，呼吸困難が 60%及び咽喉刺激感が 11%に認められた。この他，不安が 29%，潮紅が 16%，

頭痛が 9%，徐脈が 5%，流涎過多が 2%の頻度で認められた。MC-101 試験の小児では，呼吸器症状である咳嗽が 88%，咽喉刺激感が 81%，胸部不快感が 62%，喘鳴が 50%及び呼吸困難が 35%に認められた。この他，流涎過多が 23%，不安が 19%，潮紅が 12%，頭痛が 8%，徐脈が 4%の頻度で認められた。MC-101 試験では，胸部不快感，喘鳴，呼吸困難，咳嗽及び咽喉刺激感の呼吸器症状の他，不安，徐脈，頭痛，潮紅及び流涎過多の各症状の有無と程度を評価している。本資料ではこれらについても有害事象として扱ったため，これらの症状については他の試験又は報告に比べて発生頻度が高くなっていると推察される。

これらの結果から，有害事象としては，咳嗽，呼吸困難，喘鳴等の呼吸器症状が高頻度で認められたが，これらの事象は，本剤が気管支収縮作用を示すことから発現したものと考えられた。また，徐脈，流涎過多，潮紅が認められているが，これらの事象は本剤がコリン作動薬であることから発現したものと考えられた。ただし，これらの事象は上に述べたように，MC-101 試験において，有害事象の評価ではなく，有効性評価の一部として設定された症状の有無と程度の評価であり，本資料において有害事象として扱った事象であることから，通常の有害事象の評価では有害事象と認められないような事象と考えられる。その他の全身的な有害事象として，頭痛，浮動性めまいの発現が認められた。

参考にした文献報告においても呼吸器症状が主な有害事象であった。評価資料及び参考資料で認められず，複数の文献で報告された呼吸器以外の有害事象としては，浮動性めまいが 1.4～5.9%の頻度で，悪心が 0.3～1.0%の頻度で認められた。

表 2.5.5-2　有害事象のまとめ

SOC	PT 日本語	MC1001 試験	MC1002 試験	MC-101 試験		RM02 報告 [25]	RM14 報告 [37]	RM16 報告 [39]	RM17 報告 [40]
希釈系列		0.039~25 mg/mL		0.025~25 mg/mL		0.031~16mg/mL	0.025~25mg/mL 又は 0.1~60 mg/mL	0.5~25 mg/mL	1~25 mg/mL
対象		健康成人及び成人喘息	小児喘息	喘息様症状のある成人	喘息様症状のある小児	喘息の徴候を有する成人及び小児	喘息様症状が有る成人及び小児	非喫煙健康成人，慢性咳嗽，アレルギー性鼻炎，COPD，軽度喘息	喫煙をし気流制限がある成人
		n=30	n=10	n=55	n=26	n=420	n=71	n=100	n=969
全体		3%	70%			21.2%		25.0%	36.7%
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	咳嗽	3%	40%	71%	88%	1.9%		25.0%	25.0%
	呼吸困難	3%	10%	60%	35%	5.2%		21.0%	21.2%
	喘鳴	3%		78%	50%	1.7%		10.0%	9.5%
	胸部不快感			93%	62%	4.3%			
	咽喉刺激感			11%*	81%				
	息詰まり感		10%						
	鼻閉					1.0%			
	喉頭痛					0.2%			
	可逆性気道閉塞					0.5%			
	鼻炎					0.2%			
	その他					0.7%			
臨床検査	酸素飽和度低下	3%							
	呼吸音異常		10%						
精神障害	不安			29%	19%				
神経系障害	頭痛			9%	8%	1.0%	1.4%	1.0%	1.9%
	浮動性めまい					3.1%	1.4%	4.0%	5.9%
心臓障害	徐脈			5%	4%				
胃腸障害	流涎過多			2%	23%				
	悪心							1.0%	0.3%
一般・全身障害および投与部位の状態	びくびく感					0.5%			
	その他					0.2%			
血管障害	潮紅			16%	12%				
皮膚および皮下組織障害	そう痒症						1.4%		
その他	その他					0.7%			4.5%

*：6 例（11%）のうち 1 例（2%）が副作用と判定された

2.5.5.3.2. 有害事象が報告がされているその他の臨床研究（参考文献）

気道過敏性検査を実施した際の有害事象に関する報告がされている参考文献から，文献の記載内容を以下に示した。

（1）国内で実施されたアストグラフ法による研究報告（RM07 報告）[30]

アストグラフ法にて MCT を実施した喘息患者 215 例を含む 283 例において，強い発作を誘発した被験者は全くなかった。

（2）国内で実施されたアストグラフ法による研究報告（RM09 報告）[32]

喘息患者 155 例を対象として，アストグラフ法で MCT を実施した。メタコリン吸入後，呼吸抵抗が初期値の 2 倍で気管支拡張薬に切り換えた患者を I 群（従来法群），初期値の 1.7 倍で切り換えた患者を II 群に分類し，安全性を検討した。I 群では，副作用である呼吸困難と頻脈が 9.5%（12/126 例），II 群では 6.9%（2/29 例）であり，II 群の方が I 群より呼吸抵抗の上昇率が低く抑えられ，患者の負担も少なく，検査をより安全に実施できると思われた。

（3）海外で実施された Tidal Breathing 法による研究報告（RM15 報告）[38]

喘息患者 33 例及び健常人 14 例を対象に Tidal Breathing 法により MCT を実施した。PC20 が 1 mg/mL 以上であった 23 例が副作用に関する質問表に回答し，FEV_1 の低下に関連して，呼吸困難，胸部不快感，喘鳴が発現した。また，咽喉刺激感及び咳嗽が単独あるいは頭痛又は潮紅に伴って発現した。

（4）海外で実施された Tidal Breathing 法による研究報告（RM18 報告）[41]

非喘息，非喫煙の成人 12 例を対象として MCT を実施，10 例に咳嗽，胸部不快感，潮紅を認め，4 例に動悸が認められた。また， 256 mg/mL の高濃度のメタコリンを吸入後，脈拍数の有意な増加，拡張期血圧の有意な低下及び唾液の有意な排出を認めた。

2.5.5.4. 特別な被験者集団での安全性

2.5.5.4.1. 小児における安全性

6 歳以上 15 歳未満の小児喘息患者を対象とした MC1002 試験において，MCT が安全に実施されたことを確認した。また，海外における本剤を用いた小児を対象とした MC-101 試験において，重篤な有害事象は認められなかった。

評価資料，参考資料及びパッケージに示した参考文献以外で，5 歳以下の小児における安全性が検討されている文献報告の結果を以下に示した。

4 歳未満の喘鳴の既往を有する外国人幼児 39 例に MCT を 3～7 日の間に 2 回実施し，1 例にチアノーゼが認められたが，β_2 作動薬の吸入に速やかに反応し回復した[56]。

5 歳以下の日本人喘息幼児 137 例及び 5 歳以下の慢性呼吸器疾患を有さない年齢対照幼児 97 例，計 234 例の全ての被験者について，安全に MCT が実施された[57]。

以上より，5 歳以下の小児に対して MCT の安全性に問題はないとする報告があるものの十分な安全性は確立されていない。

2.5.5.4.2. 高齢者における安全性

年齢と気道過敏性との間には関連は見られないと考えられている[58]。ただし，年齢の増加に伴って肺機能が低下するため[59]，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（2.5.3.2.2（2）参照）。このため，事前に FEV_1 又は FEV_1%を測定し呼吸機能を確認し呼吸機能が低下した被験者を除外すること及び検査時には慎重に投与することで，高齢者における MCT も安全に実施できるものと考える。

2.5.5.4.3. 性別における安全性

本剤を用いた MC1001 試験及び MC1002 試験においては男女ともに対象とされているが，全例 MCT が安全に実施されたことを確認した。また，本剤を用いた MC-101 試験においても MCT が実施され，重篤あるいは未知の副作用は報告されなかった。

以上より，本剤を用いた気道過敏性検査は性別に関係なく安全に実施できると考える。

2.5.5.4.4. 肺機能レベルからみた安全性

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），このような被験者の場合，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，ATS ガイドライン[20]では高度の気流制限（%FEV_1 が<50%あるいは FEV_1 が<1.0 L）は絶対的禁忌とされている。

2.5.5.4.5. 心臓及び循環動態への影響

MC1001 試験において，本剤吸入中に血圧，脈拍数及び第Ⅱ誘導心電図を経時的に測定した。脈拍数が低下する傾向が認められたものの，臨床的に問題となる異常は認められなかった。

RM18 報告[41]及び評価資料，参考資料及びパッケージに示した参考文献以外の報告[60] [61] [62]において，喘息患者における本剤投与の心臓及び循環動態への影響について検討され，心拍数の上昇（頻脈），血圧の低下及び末梢血管抵抗の上昇が報告されている。

コリン作動薬は徐脈，血圧低下が副作用として考えられるが，これらの報告における頻脈の発生と MC1001 試験の脈拍数低下傾向は異なっていること，薬剤の影響とスパイロメトリー検査は体力的に負担が大きな検査であることによる影響も考えられることから，本剤の心臓及び循環動態への影響は明らかではないと考える。

また，評価資料，参考資料及びパッケージに示した参考文献以外で，心不全患者に対する MCT で心血管系への影響について安全性が検討され，収縮期血圧及び心拍数に対する影響はなかったことが報告されている[52]。

これらのことから，本剤の心臓及び循環動態への影響は少ないものと考える。

2.5.5.5. 市販後データ（海外）

1986 年に最初にアメリカで販売されて以降に収集された安全性に関する情報について，本剤の有害事象報告及び FDA の The Adverse Event Reporting System（AERS）の報告に由来するメタコリン塩化物の有害事象報告を基に，以下に記載した。

2.5.5.5.1. 本剤の有害事象報告[資料 5.3.6-1]

有害事象 76 件中，重篤な事象が 10 件報告されており，内訳は「気管支痙攣」，「喘息」，「失神寸前の状態」，「呼吸困難」，「無力症」，「浮動性めまい」，「口の錯感覚」，「咳嗽」，「頻脈」，「気管支痙攣」であった。

76 件のうち，SOC の「神経系障害」が 21 件，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」が 20 件，「一般・全身障害および投与部位の状態」が 11 件であった。

2.5.5.5.2. AERSに報告された有害事象[資料 5.3.6-2]

FDA の AERS に 1999 年 4 月から 2011 年 6 月までに 14 件（12 例）の因果関係の否定できない有害事象が報告された。主な発現症状（2 件以上，同一症例での同一事象は 1 件とする）は，「咳嗽」が 3 件，「浮動性めまい」，「呼吸困難」，「咽喉刺激感」がいずれも 2 件であった。また，14 報告のうち状態が重篤であった報告は 6 例 8 報告であり，「肺機能負荷試験異常，頻脈」及び「頻脈，評価不能の事象」，「嚥下障害，口の錯感覚，咽頭浮腫，咽喉絞扼感」及び「嚥下障害，口の錯感覚，咽頭浮腫」，「薬効低下」，「循環虚脱，咳嗽，呼吸困難」，「血圧低下，痙攣」，「健忘」であった。

2.5.5.6. 安全性に関するその他の事項

評価資料，参考資料，パッケージに示した参考文献及びその他の文献を基に，安全性に関する下記の事項について検討した。

2.5.5.6.1. 過量投与

臨床研究（RM18 報告）において，12 名の非喘息，非喫煙者を対象に最高濃度 256 mg/mL のメタコリンを吸入した場合の副作用について検討され，256 mg/mL を吸入した場合には若干ではあるが心拍数が有意に増加し，拡張期圧が有意に減少し，唾液量が 3 倍になったことが報告されている[41]。一方，別の臨床研究においては，安全性の詳細な評価は記載されていないものの 160 mg/mL[26] [31]又は 400 mg/mL[27]まで投与されているが，重大な副作用は報告されていない。

これらのことから，気道過敏性のない被験者に対して 256 mg/mL までの濃度の吸入を行っても重大な安全性の問題はないと考える。

なお，アメリカ添付文書では，本剤の過量投与について経口投与又は注射投与された場合を考え以下のように記載されており，本剤が経口投与等により過量投与が行われた場合は同様の処置が必要である。

「本剤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，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恐れがある。重篤な中毒反応については，アトロピン硫酸塩 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。」

2.5.5.6.2. 乱用を誘発する可能性

これまでに収集された本剤の安全性に関する情報について，薬物乱用を示唆する所見は得られていない。

2.5.5.6.3. 離脱症状及び反跳現象

これまでに収集された本剤の安全性に関する情報について，離脱症状及び反跳現象を示唆する所見は得られていない。

2.5.5.6.4. 妊娠，出産，及び授乳

喘息の既往及び気道過敏性を有する 16 名の女性が受胎までは 3 か月毎，第 2 期及び第 3 期にそれぞれ 1 回，出産 1 か月後に 1 回，0.02～0.15 mg/mL のメタコリンの吸入を受けた。その結果，妊娠期間中，妊婦の性ホルモンはメタコリンの影響を受けず順調に増加し，産まれた胎児にも異常はみられなかった[63]。

妊婦，産婦，授乳婦等への投与に関しては特に安全性の問題はないと考えられるが，被験者数も少ないことから安全性の確立はできていないと考える。

2.5.5.6.5. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

これまでに収集された本剤の安全性に関する情報について，自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆する所見は得られていない。

ただし，気道過敏性検査の相対的禁忌としてテンカンが挙げられており[14]，また，アメリカ添付文書には以下のように記載されている。

「コリン作動薬による副作用が発現する可能性のあるてんかん患者への本剤の投与は，ベネフィットが潜在的なリスクを上回ると医師が判断した場合のみ行う。」

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1. MCTのベネフィット

2.5.6.1.1. 喘息の確定診断

喘息の診断の遅れは治療・管理の遅れの原因となり，喘息の慢性化，重症化の原因となるとされている。また，喘息を早期から診断し，適切な治療を開始することで，重症難治化を抑制することが可能となる[1]。

喘息の診断は典型的な発作を繰り返す患者においては困難ではないが，発症初期で症状に喘鳴や呼吸困難を認めない軽度な状態では診断に苦慮することも少なくない。喘息の客観的な診断には，気道過敏性の証明（MCT），可逆性気流制限の証明（PEF 変動，気道可逆性試験）が用いられることが多く，MCT が最も感度及び特異度が高いことが報告されており[32]，MCT は喘息の確定診断のための検査として 30 年以上臨床現場で実施されている。また，喘息診断においては他の呼吸器疾患との鑑別診断も重要である。他の疾患との鑑別診断時においては，喘息の典型的病態である気道可逆性検査や喀痰検査等の検査と併せて判断することで，より精度の高い喘息の確定診断を行うことが可能である。

また，喘息治療薬はオリンピック等の国際大会におけるドーピング対象の薬剤にあたることから，MCT は，国際オリンピック委員会による治療目的の喘息治療薬使用に係る除外処置の申請のための喘息診断の検査の一つとして気道可逆性試験とともに規定されている[64]。これは，メタコリンを用いた気道過敏性検査が，国際的にも認められている重要な喘息診断の検査であることを示している。

一方，気道可逆性試験は FEV_1 が低下している患者にしか行うことができない検査であり，気道過敏性検査とは対象が異なる検査である。

これらのことから，ハリソン内科学には，MCT は肺機能が正常で喘息の診断が疑わしい場合や慢性咳嗽の鑑別診断に有用な検査であると記載されている[65]。

2.5.6.1.2. 喘息の重症度判定

現在到達しうる管理・治療の目標は，気道炎症と気流制限を惹起する因子の回避・除去，そして薬物療法による炎症の抑制と気道拡張により，気道過敏性と気流制限を軽減ないし寛解することである。

薬剤によるコントロール良好を維持するために，重症度に応じた適切な喘息治療薬を選択する必要がある。そのため，喘息の治療・長期管理には重症度を適切に判断することが重要である。

気道過敏性検査と喘息の重症度は相関することが報告されていることから，MCT は喘息の重症度評価に有用とされている[8]。

2.5.6.1.3. 小児喘息の長期管理

JPGL2012 に規定されている，小児喘息の予後の判定基準について表 2.5.6-1 に示した。

表 2.5.6-1　小児喘息の予後（転帰）判定基準[5]

予後	付帯事項	説明
機能的治癒 臨床的治癒	5 年以上続いて，無治療・無症状で，呼吸機能，**気道過敏性**が正常の場合を機能的治癒，5 年以上続いて無治療・無症状の場合を臨床的治癒と便宜上，考える。	恒久的な治癒は喘息治療における最終目標である。成人期に引き継がれる症例も多いため，その確認は難しい。
寛解 （~年目）	無投薬で症状がなくなってからの年数を付記，呼吸機能も付記（正常，V_{50}低下など） （**気道過敏性**を測定した場合は結果を付記）	無投薬で症状がない状態
治療が必要な状態	JPGL 重症度（成人は JGL を付記）	
持続	JPGL2012　（成人　JGL2009） 間欠型　（コントロールされた状態） 軽症持続型　（軽症間欠型相当） 中等症持続型　（軽症持続型相当） 重症持続型　（中等症持続型相当） 重症持続型　（重症持続型相当）	持続：喘息が持続して，薬物治療を必要とする。
再燃		再燃：小児喘息が一旦寛解したが，再度症状が出現して，薬物治療を必要とする。

死亡（喘息死・それ以外）：初診時喘息重症度，死亡前喘息重症度，治療ステップを記載

小児に関しては，長期管理のステップアップ，ステップダウンが的確になされ，良好なコントロールが得られれば，予後は改善されると考えられているため，適切に診断された重症度による治療管理が重要である。

また，自覚症状が良好となった喘息患者の中にも気道過敏性が残存するものが少なくなく，当該患者の薬剤の増量・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[10]。

呼吸機能を正確に計測できない乳幼児においても，メタコリン吸入後の経皮酸素分圧を指標とする $tcPO_2$ 法による喘息の確定診断が可能と考えられ，乳幼児患者の長期管理にも有用と考えられる[56] [57]。

2.5.6.2. MCTのリスク

MCT は，負荷試験であるため，重大な有害事象が発現する可能性は否定できないが，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。

また，本剤はコリン作動薬であるため，てんかん，徐脈を伴う心血管疾患等コリン作動薬により有害な影響を受けうる疾患を有する患者に対しては，リスクを伴うため，リスクよりもベネフィットが大きいと医師が判断した場合にのみ，本薬を投与することが必要と考える。

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，医師の監督のもとで投与することが必要である[1]。

なお，被験者の確認及び重大な副作用への対応等，被験者の安全性を確保する対策として，過度の気道狭窄が生じた場合には，直ちに速効性の吸入 β 作動薬を投与する等を行い狭窄を回復させる必要があること，急性の呼吸困難に対応するための緊急の備品及び治療薬を使用可能な状態で準備しておく必要があること等を添付文書に記載し，MCT のリスクに対し注意喚起する。

2.5.6.3. ベネフィットとリスクのまとめ

MCT は喘息診断の検査の中で最も感度及び特異度が高いとされている。他の検査結果と総合し，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，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，医師の監督のもとで投与することが必要と考える[1]。

2.5.7. 参考文献

[1] 未承認薬・適応外薬の要望書. 要望番号 II-237

[2] 未承認薬・適応外薬の要望書. 要望番号 II-238

[3] Sherman CB, Kern DG, Corwin RW, Andrus B. A clinical and structural comparison of industrial methacholine and provocholine. Chest. 1994; 105:1095-1097.

[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] 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.

[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.

[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.

[8] 日本呼吸器学会肺生理専門委員会編. 応用編 6. 気道過敏性. 臨床呼吸機能検査 第 7 版 2008：181-187.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

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

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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ー．アレルギー 1983; 32: 183-192.

[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.

[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.

[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.

[34] Palmeiro EM, Hopp RJ, Biven RE, Bewtra AK, Nair NN, Townley RG. Probability of asthma based on methacholine challenge. Chest 1992; 101: 630-633.

[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.

[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.

[37] 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）

[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.

[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.

[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.

[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.

[42] 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.

[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.

[44] 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.

[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.

[46] Beckett WS, McDonnell WF, Wong ND. Tolerance to methacholine inhalation challenge in nonasthmatic subjects. Am Rev Respir Dis. 1988; 137: 1499-1501.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[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.

[55] Scottish Intercollegiate Guidelines Network and British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma, A national clinical guideline. 2012. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf

[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.

[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.

[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.

[59] 日本呼吸器学会　肺生理専門委員会編．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.

[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 1994; 151: 743-750.

[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.

[62] Grieco MH, Pierson Jr RN. Cardiopulmonary effects of methacholine in asthmatic and normal subjects. J Allergy 1970; 45: 195-207

[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

[64] 大庭治雄，山澤文裕．5.気道過敏性検査（メサコリン試験）．臨床スポーツ医学 2004; 21: 235-241

[65] Harrison’s Principles of Internal Medicine (18th ed., 2011) Chapter 254. Asthma