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）

2.6.2　非臨床概要　薬理試験の概要文

株式会社三和化学研究所

参天製薬株式会社

2.6.2　薬理試験の概要文

略語一覧

略語	省略していない表現
BG	Basenji-Greyhound
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate（環状アデノシン一リン酸）
Cmax	Maximum concentration（最高濃度）
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
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug（非ステロイド性抗炎症薬）
OVA	Ovalbumin（卵白アルブミン）
PGD_2	Prostaglandin D_2
$PGF_{2\alpha}$	Prostaglandin $F_{2\alpha}$
$t_{1/2}$	Elimination half life（消失半減期）
[^{3}H] QNB	^{3}H-labeled quinuclidinyl benzilate

目次

2.6.2.　薬理試験の概要文 ····· 4
2.6.2.1.　まとめ ····· 4
2.6.2.2.　効力を裏付ける試験 ····· 5
2.6.2.3.　副次的薬理試験 ····· 11
2.6.2.4.　安全性薬理試験 ····· 11
2.6.2.5.　薬力学的薬物相互作用 ····· 11
2.6.2.6.　考察および結論 ····· 12
2.6.2.7.　図表 ····· 15
2.6.2.8.　参考文献 ····· 15

2.6.2. 薬理試験の概要文

2.6.2.1. まとめ

気管支平滑筋の収縮及び気管支分泌物の増加は，副交感神経刺激によりアセチルコリンが気管支平滑筋細胞及び気管支腺のムスカリン受容体に作用することで引き起こされる。メタコリンはアセチルコリンのβ-メチル同族体であり，アセチルコリンと比較してアセチルコリンエステラーゼによる代謝速度が遅く，作用持続性を有している。また，強力なムスカリン受容体刺激作用を有する一方で，ニコチン受容体にはほとんど作用しない[1] [2]。

メタコリンは長年にわたり臨床及び非臨床で使用されており，多くの有効性及び安全性に関するデータが蓄積されている。そこで，米国等の申請資料及び公表文献情報を中心に，メタコリンの薬理作用を評価した。

2.6.2.1.1. 効力を裏付ける試験

(1)　主要な薬理試験

ヒト気管組織を用いた *in vitro* 試験において，メタコリンの気管平滑筋収縮作用及び気道粘液分泌促進作用が認められた。さらに，正常イヌ，サルおよびモルモットを用いた *in vivo* 試験において，メタコリンのエアロゾルでの吸入投与は投与量に依存して気道抵抗を増大させ，動肺コンプライアンスを減少させた。モルモット喘息モデルではメタコリンの気道抵抗増加作用が増強した。また，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。

(2) その他の薬理試験

①　*In vitro* 試験

ラット，モルモット，イヌ，ウサギ，ネコ，ウシの気管組織，気管支組織又は気管平滑筋を用いた *in vitro* 試験において，メタコリンは濃度に依存した気管平滑筋収縮作用を示した。また，メタコリンはヒト気道の器官培養において，粘液糖タンパク質分泌を増加させた。これらの作用は，いずれもアトロピンで阻害されることから，メタコリンの気管平滑筋収縮作用及び粘液糖タンパク質分泌作用は，ムスカリン受容体を介するものと考えられた。

②　*In vivo* 試験

種々動物を用いた *in vivo* 薬理試験において，メタコリンのエアロゾルでの吸入投与は，モルモット（0.1～1 mg/mL），イヌ（0.075～5 mg/mL），サル（20 mg/mL），ヒツジ（10 mg/mL）及びブタ（100 mg/mL）において，投与量に依存した気道抵抗を増大させ，動肺コンプライアンスを減少させた。さらに，喘息モデル動物ではこれらの作用が増強した。また，イヌにおいて，メタコリンは気道粘液分泌促進及び粘弾性増加作用を示した。

2.6.2.1.2. 副次的薬理試験

メタコリンのラット(2～9 μg/body)，モルモット(2～16 μg/kg)及びウサギ(0.05～1 mg/body)への静脈内投与は，いずれも投与量に依存して気管支収縮による気管内圧の上昇，気道抵抗の増大，動肺コンプライアンスの減少あるいは機能的残気量の増加を認めた。さらにラットでは，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。また，イヌ (0.14 mg/kg)への皮下投与では，気管支分泌物増加及びタンパク質分泌促進が認められた。これらの作用

はいずれもアトロピン投与によって阻害された。

2.6.2.1.3.　安全性薬理試験

メタコリンを吸入した喘息患者及び健康人の心血管系又は呼吸器系への影響を確認したところ，喘息患者では，心血管系への影響として心係数の減少，心拍数及び末梢抵抗の増加，呼吸器系への影響として分時換気量の増加，1 秒量（FEV_1）及び肺活量の減少がみられた。健康人では，心血管系への影響として心拍数の増加がみられたが，著明な変化ではなく，血圧に異常はみられなかった。また，呼吸器系への影響として FEV_1，肺活量及び動脈血 O_2 分圧の減少がみられた。上記の心血管系および呼吸器系への変化はアトロピンによって抑制されたため，メタコリンのムスカリン受容体を介した作用であると推測された。

メタコリンの非臨床安全性薬理に関する文献調査では，心血管系の影響として，メタコリンを静脈内投与した場合，ウサギ及びイヌで心房細動及び房室ブロックがみられた。ラットの静脈内投与により心拍数が減少した。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が，カニクイザルでは心電図に異常は認められなかった。また，呼吸器系への影響として，メタコリンを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。

2.6.2.1.4.　薬力学的薬物相互作用

アトロピンなどの抗コリン薬に加え，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 合成阻害薬及び非ステロイド性抗炎症薬（以下，NSAID）はメタコリンの作用を阻害した。

2.6.2.2.　効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1.　主要な薬理試験

ヒト気管組織を用いた *in vitro* 試験において，メタコリンの気管平滑筋収縮作用及び気道粘液分泌促進作用が認められた。さらに，正常イヌ，サルおよびモルモットを用いた *in vivo* 試験において，メタコリンのエアロゾルでの吸入投与は投与量に依存して気道抵抗を増大させ，動肺コンプライアンスを減少させた。モルモット喘息モデルではメタコリンの気道抵抗増加作用が増強した。また，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。

（1）ヒト気管組織における気管平滑筋収縮作用[添付資料 4.2.1-1]

摘出ヒト気管組織標本を用い，気管平滑筋の収縮に対するメタコリンの作用を評価した。ヒト気管平滑筋標本を Krebs 溶液中で 120 分間平衡化させた後，メタコリン溶液で段階的に濃度を上げて処理し，標本より発生する張力を等尺性に測定した。その結果，メタコリンは 1～100 μmol/L の適用で濃度に依存した収縮作用を示した（図 2.6.2.2-1）。

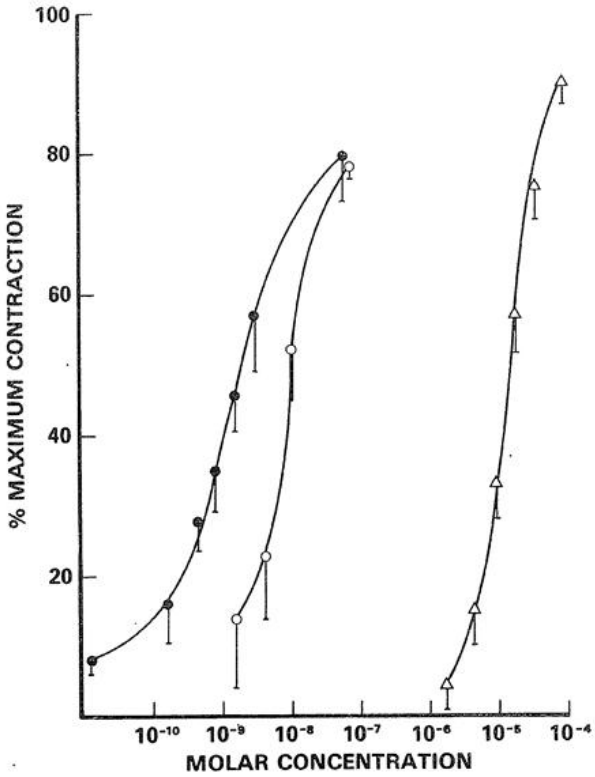


図 2.6.2.2-1　ヒト気管平滑筋収縮に対するメタコリンの影響

メタコリンの最大効果に対する相対値（横軸は薬物濃度；mol/L）
△：メタコリン，●：ロイコトリエン D_4，○：ロイコトリエン C_4
平均値±標準誤差（n=5）

(2) ヒト気道粘液分泌に対する作用[添付資料 4.2.1-2]

摘出ヒト気管組織標本を用いた器官培養において，[^{3}H] glucosamine，[^{14}C] glucosamine，[^{3}H] threonine 及び $Na_2[^{35}S]O_4$ をトレーサーに用いて，粘液糖タンパク質分泌に対するメタコリンの作用を検討した。予め摘出ヒト気管組織標本を各トレーサーを含む培養液で 16 時間培養した後，これらを含まないコントロール培地にメタコリンを溶解させた培養液で 4 時間培養した。それぞれの培養上清の放射線量を測定して比を求め，粘液糖タンパク質分泌の指標とした。その結果，メタコリンは 100 μmol/L の濃度で，気管組織の粘液糖タンパク質の分泌をコントロール培地と比較して 62%増加させた。アトロピンは 100 μmol/L の濃度でメタコリンの作用を阻害した（図 2.6.2.2-2）。

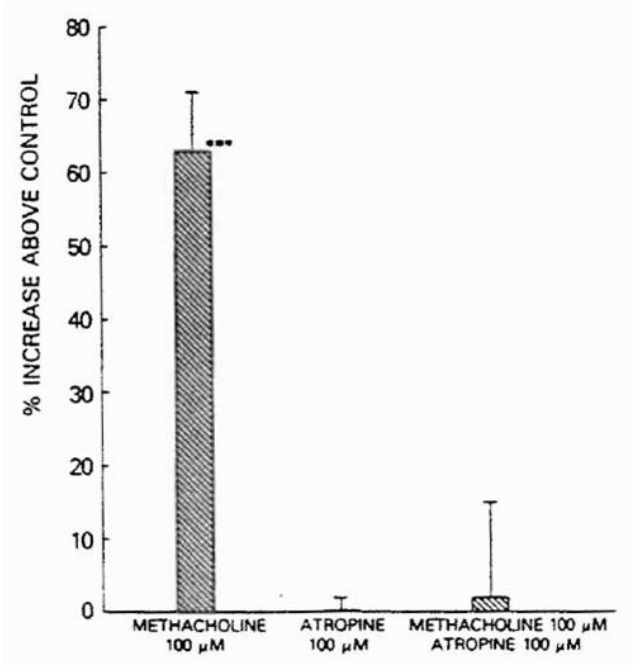


図 2.6.2.2-2　ヒト気管支気道の粘液分泌に対するメタコリンの影響

コントロール培地に対する増加率（%）
平均値±標準誤差（n=10）
***：無処置コントロールとの有意差（p<0.001；t 検定）

（3）イヌの気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対するメタコリン吸入投与の作用[添付資料 4.2.1-3]

体重 16～22 kg，2～4 年齢の BG 犬 5 匹を用いた *in vivo* 試験において，気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対するメタコリン吸入の作用を評価した。メタコリンの投与は，全身麻酔下で 0.025，0.075 及び 0.15 mg/mL の濃度のエアロゾルをそれぞれ 5 回，10 分間の間隔をおいて漸増吸入させた。気道抵抗及び動肺コンプライアンスは食道内圧用バルーンと圧力トランスデューサーを用いて測定した。その結果，メタコリンは吸入濃度に依存して BG 犬の気道抵抗を増加させ，動肺コンプライアンスを減少させた（表 2.6.2.2-1）。

表 2.6.2.2-1　イヌにおける気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対するメタコリンの影響

メタコリン濃度 mg/mL	気道抵抗 cmH_2O･秒/L	動肺コンプライアンス mL/cmH_2O
0.00	0.94 ± 0.25	223 ± 39
0.025	0.98 ± 0.31	190 ± 33
0.075	2.20 ± 0.21	141 ± 14
0.15	5.90 ± 0.64	91 ± 11

平均値±標準誤差（n=5）
系統/年齢/体重：BG 犬/2～4 年齢/16～22 kg

（4）サルの気道抵抵抗に対するメタコリン吸入投与の作用[添付資料 4.2.1-4]

体重 8～14 kg，6～10 年齢の雄性のニホンザル 7 頭に全身麻酔下で，メタコリンを 0.15～

2.5 mg/mL のエアロゾルで気管内チューブより 1 分間自発呼吸により吸入投与し(漸増投与), 気道抵抗に対する作用を検討した。気道抵抗はサルに気管内チューブを挿入し，オシレーション法により測定した。その結果, メタコリンは投与量に依存して気道抵抗を増加させた（表 2.6.2.2-2)。ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬であるジフェンヒドラミンの前投与は，メタコリンによる気道抵抗の増加をわずかに阻害したが, ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬であるメチアミド及びシメチジンは作用を及ぼさなかった。

表 2.6.2.2-2　ニホンザルにおける気道抵抗に対するメタコリンの影響

メタコリン濃度（mg/mL）	気道抵抗（cmH_2O･秒/L）
0	3.64 ± 0.51
0.15	4.57 ± 0.58
0.3	5.71 ± 0.75
0.6	6.17 ± 0.69
1.25	6.9 ± 0.95
2.5	8.4 ± 1.38

平均値±標準誤差（n=7）
系統/年齢/体重：*Macaca fuscata*/6～10 年齢/8～14 kg

（5）モルモット病態モデルにおける気道抵抗に対するメタコリン吸入投与の作用[添付資料 4.2.1-5]

体重約 350 g，5 週齢，雄性のモルモットに OVA を 100 μg の腹腔内投与で感作し，感作後 2 週間に 0.1% OVA のエアロゾルを充満させたチャンバー内で 1 時間自然吸入することにより惹起して喘息モデル動物を作製した。OVA 惹起後 24 時間のモルモットに全身麻酔下で, メタコリンを 0.1，0.3 及び 1 mg/mL の濃度のエアロゾルで 10 秒間吸入器を用いて吸入し, 気道抵抗に対する作用を検討した。気道抵抗は FlexiVent システムを用いたオシレーション法により測定した。さらに，同様に 1% OVA をエアロゾルで 10 秒間吸入させ，20 分間気道抵抗を測定した後，メタコリンを 0.3 mg/mL の濃度のエアロゾルで吸入し，10 分間気道抵抗を測定した。その結果，OVA 感作モルモットの気道抵抗はメタコリン投与で用量依存的に増加し，0.3 mg/mL 以上で非感作正常動物に比べ有意な変化を示した。なお，メタコリンの気道抵抗増大作用は投与後瞬時に現れ，その後速やかに作用が消失した（図 2.6.2.2-3)。

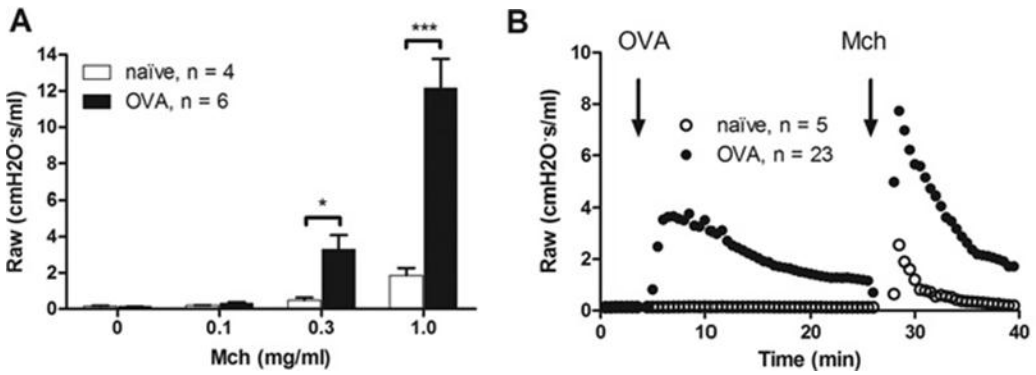


図 2.6.2.2-3　モルモット喘息モデルにおけるメタコリン吸入の影響

A：非感作及び OVA 感作モルモットにおけるメタコリンの用量反応性（横軸：メタコリンの濃度）
B：メタコリン吸入後の気道抵抗の経時的推移（横軸：吸入投与後の時間）
いずれも縦軸は気道抵抗（cmH_2O･秒/mL）
平均値（±標準誤差）
系統/年齢/体重：Hartley/5 週齢/350 g

（6）気管組織におけるムスカリン受容体とリガンドとの結合に対する作用[添付資料 4.2.1-6]

[^{3}H] QNB（放射性同位元素で標識したムスカリン受容体リガンド）を用いて，ウシ気管組織におけるムスカリン受容体と特異リガンドとの結合に対するメタコリンの作用を検討した。気管平滑筋より細胞膜標本を作製し，[^{3}H] QNB とムスカリン受容体との結合性に及ぼす影響を評価した。メタコリンは 0.01～1000 μmol/L の適用で，濃度に依存して[^{3}H] QNB との結合を阻害し，阻害定数（Ki）は 1.88 μmol/L であった。同様の結果は他のコリン作動薬及びコリン遮断薬においても認められたことから，メタコリンは気管平滑筋のムスカリン受容体に特異的に結合していることが示唆された。

2.6.2.2.2.　その他の薬理試験

2.6.2.2.2.1.　*in vitro*試験

様々な動物種の気管及び気管支組織を用いた *in vitro* 試験において，メタコリンの気管平滑筋収縮作用及び気道粘液分泌促進作用が認められた。

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

ラット気管組織片を用いて，管腔内圧に対するメタコリンの作用を評価した[3]。メタコリン 0.1～30 μg の適用は，気管組織の管腔内圧を用量依存的に増加させ，10 μg で最大の作用を示した。また，メタコリンの管腔内圧増加作用はアトロピン処理によって阻害された。

モルモット気管組織を用いた評価において，メタコリンは 0.002～30 μg/mL の適用で濃度に依存した気管収縮作用を示した[4] [5]。抗コリン薬であるアトロピン，ジフェマニル及び

イプラトロピウム，β_2受容体作動薬であるイソプロテレノール，NSAID であるインドメタシン及びホスホジエステラーゼ阻害薬であるパパベリンは，いずれもメタコリンの作用を阻害した。

イヌの気管組織を用いた評価において，メタコリンは 0.03 又は 1 μg/mL の適用で細気管支腔閉塞及び組織収縮など，気管平滑筋収縮作用を示した[6] [7]。これらの作用はアトロピン，イソプロテレノール，トロンボキサン A_2 合成阻害薬であるトラピジル並びにホスホジエステラーゼ阻害薬であるテオフィリン及びパパベリンによって阻害された。

その他，メタコリンは，ウサギ，ネコ及びウシの気管又は気管支組織に対して，適用濃度に依存した気管平滑筋収縮作用を示した[8] [9] [10]。また，ネコ気管支組織においてエピネフリンはメタコリンの作用を阻害した。

（2）気道粘液分泌に対する作用

ヒト気管組織を用いた器官培養において，メタコリンは 30 μg/mL の濃度で気管組織の粘液糖タンパク質及びリゾチームの分泌を増加させ，アトロピンはメタコリンの作用を阻害した[11] [12]。

2.6.2.2.2.2.　*in vivo*試験

正常動物及び気道過敏性亢進モデル動物において，メタコリンをエアロゾルで吸入投与することで気道抵抗の増加，動肺コンプライアンス減少及び気道粘液の増加作用が認められた。

（1）正常動物の気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対するメタコリン吸入投与の作用

イヌにメタコリンエアロゾルを吸入投与し，気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対する作用を検討した[13]。BG 犬では，0.075 mg/mL の吸入で作用が認められる一方で，Mongrel 犬では，0.75 又は 2.5 mg/mL の投与において気道抵抗の増加及び動肺コンプライアンスの減少がそれぞれ認められた。カルシウム拮抗薬であるニフェジピン，麻酔薬であるハロタン及びイソフルラン並びに β_2 受容体作動薬であるイソプロテレノールはメタコリンの作用を阻害した[14] [15] [16]。

サルを用いた *in vivo* 試験において，カニクイザルにメタコリンを 20 mg/mL の濃度のエアロゾルで 2 分間吸入投与し，呼吸機能に対する作用を検討した[17]。メタコリンの吸入投与によって，呼吸数の増大，1 回換気量の減少，気道抵抗の増加及び動肺コンプライアンスの減少がそれぞれ認められた。メタコリンの作用は投与後 2 分間から認められた。

その他，モルモット及びブタへのメタコリンの吸入投与は，それぞれ 0.1～1 mg/mL 及び 100 mg/mL の投与量でいずれも気道抵抗を増加あるいは動肺コンプライアンスを減少させた（添付資料 4.2.1-5）　[18]。

（2）病態モデルにおける気道抵抗及び動肺コンプライアンスに対するメタコリン吸入投与の作用

ヒツジを Ascaris suum で感作させたアレルギー性気道炎症モデルを用い，呼吸機能に対するメタコリンの作用を検討した[19]。非感作ヒツジでは，10 mg/mL のメタコリン吸入による変化は認められなかったが，Ascaris suum 感作ヒツジでは，同濃度のメタコリンの投与で，

呼吸抵抗の増加，機能的残気量の増加及び肺コンダクタンスの減少が認められた。いずれの作用も投与後 5 分間で最大となり，投与後 60 分では作用がほとんど消失した。

（3）気道粘液分泌に対する *in vivo* 試験

メタコリンの気道粘液分泌に対する作用を検討する目的で，慢性的気管切開モデルイヌ（Mongrel 犬）を用い，メタコリン投与後の気道粘液の分泌量及び粘弾性を測定した[20]。メタコリン 2～32 mg/mL のエアロゾルでの 1 分間吸入投与は，4 mg/mL 以上の濃度で粘液量を増加させた。粘弾性は 2，4 及び 8 mg/mL では低下したが，16 及び 32 mg/mL の投与では増加が認められた。

2.6.2.3.　副次的薬理試験

2.6.2.3.1.　吸入投与以外の投与におけるメタコリンの作用

ラットにメタコリンを 2，3 及び 4.5 μg/body の投与量で 2 分間隔で漸増静脈内投与し，気管内圧及び心拍数を測定した[21]。メタコリンは，2 μg/body の投与よりラットの気管内圧を一過性に上昇させ，投与量に依存して作用が増大した。さらに 24%の心拍数減少が認められた。20 分間のインターバルの後，同様に 4，6 及び 9 μg/body を投与した結果，投与量に依存した気管内圧上昇に加え，40%の心拍数減少が認められた。これらの作用の作用時間はいずれも短く，投与後 5 分以内で消失した。また，いずれの作用もアトロピン 1 mg/kg の静脈内投与で阻害された。

OVA 感作モルモットにメタコリンを 2～16 μg/kg の投与量で静脈内投与し，肺機能に対する作用を検討した[22]。メタコリンは用量依存的に OVA 感作モルモットの肺抵抗を増加させ，動肺コンプライアンスを減少させた。アトロピンの前投与は，メタコリンのいずれの作用も阻害した。

麻酔下でウサギにメタコリンを 0.05～1 mg/body の用量で静脈内投与した結果，気管支けいれんを伴って機能的残気量が増加し，動肺コンプライアンスは減少した[23]。動肺コンプライアンスの減少は，気管支収縮の重症度と相関関係にあった。呼吸頻度に変化は認められなかった。

イヌにメタコリンを 0.14 mg/kg の用量で皮下投与した結果，気管支分泌物が 10 分以内に最大で 3 倍以上増加した[24]。その作用は一過性で，50 分後にはベースラインに戻った。総タンパク量も増加し，ムチン量はコントロールの 170%まで増加した。また，アトロピンの前投与は，気管支分泌物に対するメタコリンの作用を阻害した。

2.6.2.4.　安全性薬理試験

メタコリンの安全性薬理作用については，臨床での安全性情報並びに非臨床で実施された安全性薬理に関する文献情報により評価した［2.6.2.6.3］。

2.6.2.5.　薬力学的薬物相互作用

効力を裏付ける試験で評価した公表文献において，以下の薬物はメタコリンの作用に対して減弱作用を示すことが報告されている。

（1）交感神経作動薬

α，β受容体作動薬

エピネフリン[8]

β_2受容体作動薬

イソプロテレノール[4] [5] [6] [16]

（2）ホスホジエステラーゼ阻害薬

パパベリン[5] [7]，テオフィリン[7]

（3）カルシウム拮抗薬

ニフェジピン[15]

（4）ヒスタミンH_1受容体拮抗薬

ジフェンヒドラミン（添付資料 4.2.1-4）

（5）トロンボキサンA_2合成阻害薬

トラピジル[7]

（6）NSAID

インドメタシン[5]

2.6.2.6.　考察および結論

2.6.2.6.1.　効力を裏付ける試験

喘息の最大の特徴は気道閉塞である。気道閉塞は，コリン作動性及びペプチド作動性受容体の作用が亢進し，気道において，気管支平滑筋が異常収縮すること，あるいは気管支分泌物が増加することで引き起こされる。また，炎症は気管組織の腫脹や分泌粘液の増加を引き起こし，気道の内径をさらに縮小させる。

気管支平滑筋の収縮および気管支分泌物の増加は，副交感神経刺激によりアセチルコリンが気管支平滑筋細胞および気管支腺のムスカリン受容体に作用して引き起こされる。メタコリン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較してアセチルコリンエステラーゼによる代謝速度が遅く，作用持続性を有している。また，強力なムスカリン受容体刺激作用を有する一方で，ニコチン受容体にはほとんど作用しない[1] [2]。

上記の試験結果より，メタコリンは，ヒトを含む様々な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（添付資料 4.2.1-1，4.2.1-2）[3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12]。また，様々な種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増加作用等を示すことが確認され（添付資料 4.2.1-3，4.2.1-4，4.2.1-5）[13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20]，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（添

付資料 4.2.1-6)。

以上，メタコリンは気管支平滑筋およ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。

2.6.2.6.2.　副次的薬理試験

神経伝達物質であるアセチルコリンは，副交感神経を刺激する。メタコリンはアセチルコリンの β-メチル同族体であり，アセチルコリンに比べ長い持続時間と作用の選択性を有している。そのため，メタコリンは，アセチルコリン受容体のうち強力にムスカリン受容体に作用し，副交感神経刺激作用を発現すると考えられる。

アセチルコリンは末梢において，副交感神経終末の後節のムスカリン受容体に作用し，様々な効果を示す。すなわち，気管支平滑筋収縮及び気管支分泌物の分泌促進のほか，瞳孔括約筋の収縮，涙液，唾液及び消化液等の分泌促進，血圧及び心拍数の低下並びに消化管蠕動運動の促進等の薬理作用がアセチルコリンのムスカリン受容体を介した作用として挙げられる [1] [2]。

2.6.2.3.1 に示したとおり，メタコリンは吸入投与のみでなく，静脈内投与及び皮下投与においても薬理作用を発揮する。その作用は，気道抵抗の増加又は動肺コンプライアンスの減少などの呼吸機能に加え，心拍数減少など心血管系への作用も全身曝露によって認められた [21] [22] [23] [24]。

臨床における最高濃度（25 mg/mL）のメタコリンをヒトに吸入させたときの血中濃度は，吸入後 5 分に C_{max} 1.18～5.16 ng/mL を示し，$t_{1/2}$ 28.1～175 分で減少した（2.7.2.2.1 参照）。この時の最高血中濃度は，*in vitro* でヒト気管平滑筋収縮作用を示した濃度 10^{-6}～10^{-4} mol/L（200～20000 ng/mL に相当）の 40 分の 1 未満であった（添付資料 4.2.1-1）。したがって，臨床においてメタコリンが吸入投与によって全身曝露を介した他の作用を示す可能性は非常に低いと考えられた。

2.6.2.6.3.　安全性薬理試験

メタコリンは長年にわたり臨床で使用されており，多くの安全性に関する情報が集積されているため，臨床での安全性情報並びに非臨床で実施された安全性薬理に関する文献情報によりメタコリンの安全性薬理作用を評価した。

0.025～2.5 mg/mL のメタコリンを吸入した喘息患者，2.5 mg/mL のメタコリンを吸入した健康人の心血管系への影響を確認するために血圧，心拍数，心係数及び末梢血管抵抗を測定した。その結果，喘息患者では，心係数の減少，心拍数及び末梢血管抵抗の増加が認められた。健康人では，心拍数の増加がみられたが著明な変化ではなく，血圧には異常が認められなかった。さらに，呼吸器系への影響を確認するために，呼吸数，分時換気量，1 秒量（FEV_1），肺活量，動脈血 pH，動脈血 O_2 分圧及び CO_2 分圧を測定した結果，喘息患者では，分時換気量の増加，FEV_1 及び肺活量の減少がみられた。健康人では，FEV_1，肺活量及び動脈血 O_2 分圧の減少がみられた。上記の心血管系および呼吸器系の変化はアトロピンによって抑制されたため，メタコリンのムスカリン受容体を介した作用による変化と推測された [25]。

メタコリンの非臨床安全性薬理に関する文献調査では，心血管系の影響として，メタコリンを静脈内投与した場合，ウサギでは 0.12 及び 0.2 mg/body，イヌでは 0.25～2 mg/body で心

房細動及び房室ブロックがみられた[26]。また，ラットでは 2～9 μg/body の静脈内投与により心拍数が減少した[21]。一方，吸入した場合にはイヌでは 5 mg/mL 投与によって心拍数の減少及び血圧低下がみられた[27]。カニクイザルへ 20 mg/mL を 1 回／日，7 日間吸入した場合，心電図に異常を認めなかった[17]。なお，ラットにおける心拍数の減少はアトロピンによって抑制されたため，メタコリンのコリン作用による変化と推測された[21]。呼吸器系への影響として，メタコリンを吸入した場合に肺抵抗の増加（イヌ：0.075 mg/mL 以上，カニクイザル：20 mg/mL），動肺コンプライアンスの減少（イヌ：0.075 mg/mL 以上，カニクイザル：20 mg/mL），1 回換気量の減少（イヌ：4 mg/mL 以上，カニクイザル：20 mg/mL），呼吸数の増加（イヌ：0.2 mg/mL 以上，カニクイザル：20 mg/mL），動脈血 O_2 分圧の減少（イヌ：1 mg/mL 以上），動脈血 CO_2 分圧の増加（イヌ：5 mg/mL），分時換気量の増加（イヌ：0.2 mg/mL 以上），呼吸インピーダンスの増加（カニクイザル：5 mg/mL 以上），呼吸困難（モルモット：0.1 mg/mL，カニクイザル：20 mg/mL）が観察された（添付資料 4.2.1-3）[13] [17] [27] [28] [29] [30] [31]。

2.6.2.6.4.　薬力学的薬物相互作用試験

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 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（添付資料 4.2.1-4）[4] [5] [6] [7] [8] [15]。

交感神経作動薬はアドレナリン受容体（α 又は β 受容体）に作用し，交感神経を刺激する。β_2 受容体作動薬は喘息において長期管理薬（コントローラー）又は発作治療薬（リリーバー）として汎用されている。β_2 受容体は交感神経の β 受容体のサブタイプであり，交感神経が興奮し，気管支に存在する β_2 受容体を刺激することで気管支が拡張する。

テオフィリン製剤に代表されるホスホジエステラーゼ阻害薬は，平滑筋細胞のホスホジエステラーゼ活性を阻害することにより，細胞内の cAMP 濃度を増加させる。cAMP 存在下において cAMP 依存性キナーゼはミオシン軽鎖キナーゼをリン酸化する。ミオシン軽鎖キナーゼは Ca^{2+}・カルモジュリン複合体の存在下で活性型となり，ミオシンをリン酸化することでアクチンと相互作用する。リン酸化されたミオシン軽鎖キナーゼは Ca^{2+}・カルモジュリン複合体との相互作用が低下するため，平滑筋の収縮は阻害される。カルシウム拮抗薬は，膜電位依存性 Ca チャネルに結合することで細胞内への Ca イオンの流入を抑制し，Ca^{2+}・カルモジュリン複合体の形成を阻害することで，平滑筋を弛緩させる。トロンボキサン A_2 合成阻害薬はトロンボキサン A_2 の合成を阻害するほか，cAMP 含量を増加させることで気管支収縮作用を抑制すると考えられた。

ジフェンヒドラミン等の第一世代抗ヒスタミン薬の多くはアセチルコリン受容体にも結合するため，抗コリン作用として気管支収縮を抑制したと考えられた。

また，NSAID はシクロオキシゲナーゼ阻害によってプロスタグランジンとトロンボキサンの合成を阻害することによって抗炎症作用を発揮する。PGD_2 や $PGF_{2\alpha}$ など一部のプロスタグランジンには気管支収縮作用や粘液分泌亢進作用が報告されており，これらの合成を阻害することにより気管支収縮を抑制したと考えられた。

2.6.2.7.　図表

図表は本文中に記載。

2.6.2.8.　参考文献

[1] Simonart A. On the action of certain derivatives of choline. J Pharmacol Exp Therap. 1932;46:157-193.

[2] 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.

[3] 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] 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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] Sakanashi M, Takeo S, Miyamoto Y, Higuchi M. Relaxant effect of trapidil on isolated dog bronchus. Arch Int Pharmacodyn. 1982;259:134-143.

[8] Sollmann T, Gilbert AJ. Microscopic observations of bronchiolar reactions. J Pharmacol Exp Therap. 1937;61:272-285.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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-34S.

[12] 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.

[13] 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.

[14] Hirshman CA, Edelstein G, Peetz S, Wayne R, Downes H. Mechanism of action of inhalational anesthesia on airways. Anesthesiol. 1982;56:107-111.

[15] Brugman TM, Darnell ML, Hirshman CA. Nifedipine aerosol attenuates airway constriction in dogs with hyperreactive airways. Am Rev Respir Dis. 1983;127:14-17.

[16] 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.

[17] Binns R, Clark GC, Hardy CJ. Methacholine: A 7-day inhalation toxicity study with primates. Toxicology. 1975;4:117-132.

[18] Kelly S, Pavia M, Engel LA. Bronchoconstriction and gas mixing in canine and pig lungs. Bull Europ Physiopath Resp. 1982;18:229-237.

[19] Wanner A, Reinhart ME. Respiratory mechanics in conscious sheep: response to methacholine. J Appl Physiol. 1978;44:479-482.

[20] King M, Viires N. Effect of methacholine chloride on rheology and transport of canine tracheal mucus. J Appl Physiol. 1979;47:26-31.

[21] 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.

[22] 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 Pharmacol. 1981;74:601-609.

[23] Anthonisen NR. Changes in compliance in rabbits subjected to acute bronchoconstriction. J Appl Physiol. 1963;18:539-543.

[24] 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.

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

[26] 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.

[27] Rubinfeld AR, Wagner PD, West JB,Matthews RC. Gas exchange during acute experimental canine asthma. Am Rev Respir Dis. 1978;118:525-536.

[28] 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.

[29] 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.

[30] 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.

[31] Savoy J, Arnup ME, Anthonisen NR. Response to external inspiratory resistive loading and bronchospasm in anesthetized dogs. J Appl Physiol. 1982;53:355-360.