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）

2.6.3　非臨床概要　薬理試験の概要表

株式会社三和化学研究所

参天製薬株式会社

目次

2.6.3.　薬理試験の概要表 ····· 3

2.6.3. 薬理試験の概要表

被験物質：メタコリン塩化物

試験の種類	試験対象	投与方法	被験物質の用量 又は濃度	結果	記載箇所 [M2.6.2 の 文献番号]
効力を裏付ける試験/主要な薬理試験					
ヒト気管組織における気管平滑筋収縮作用	ヒト気管平滑筋 5 例	*in vitro*	1～100 μmol/L （0.2～20 μg/mL）	用量依存的な収縮作用を示した。	4.2.1-1
ヒト気道粘液分泌に対する作用	ヒト気管支気道組織 10例	*in vitro*	0.1 mmol/L （20 μg/mL）	粘液の糖タンパク質分泌を 62%増加させた。 アトロピンはメタコリンの作用を阻害した。	4.2.1-2
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	イヌ(BG 犬) 5例/群	吸入	0.025～0.15 mg/mL 5 breaths	気道抵抗を増加，動肺コンプライアンスを減少させた。	4.2.1-3
サルの気道抵抗に対するメタコリン吸入投与の作用	ニホンザル 7例	吸入	0.15～2.5 mg/mL 1 分間	用量依存的な気道抵抗増加作用を示した。	4.2.1-4
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	モルモット 6～23例/病態モデル群	吸入	0.1, 0.3 及び 1 mg/mL	0.3 及び 1 mg/mL を吸入した OVA 感作モルモットの気道抵抗は，同濃度を吸入した正常動物と比較して有意に増加した。 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。	4.2.1-5
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	ウシ気管組織 7例	*in vitro*	0.01～1000 μmol/L （0.002～200 μg/mL）	メタコリンは，濃度に依存して[^{3}H] QNB のムスカリン受容体への結合を阻害し，阻害定数（Ki）は 1.88 μmol/L であった。 コリン作動薬及びコリン遮断薬も同様の結果を示した。	4.2.1-6

（続く）

2.6.3.薬理試験の概要表（続き）

被験物質：メタコリン塩化物

試験の種類	試験対象	投与方法	被験物質の用量 又は濃度	結果	記載箇所 [M2.6.2 の 文献番号]
効力を裏付ける試験/その他の薬理試験					
in vitro 試験 ラット，モルモット，イヌ，ウサギ，ネコ，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 5例	*in vitro*	0.1～30 μg	用量依存的な気管内圧増加作用が認められた。 抗コリン薬アトロピンはメタコリンの作用を阻害した。	4.3-5 [3]
	モルモット気管組織 例数：記載なし	*in vitro*	5 μmol/L（1.2 μg/mL）	気管組織収縮作用が認められた。 抗コリン薬アトロピン，ジフェマニル，イプラトピウムはメタコリンの作用を阻害した。	4.3-6 [4]
	モルモット気管組織 6～8 例	*in vitro*	2 ng/mL～30 μg/mL	濃度依存的な気管収縮が認められた。	4.3-7 [5]
	イヌ気管筋 9 例	*in vitro*	0.15 μmol/L（0.03 μg/mL）	気管平滑筋を 50%収縮させた。	4.3-8 [6]
	イヌ気管支組織 8 例	*in vitro*	1 μg/mL	気管支組織収縮作用を示した。	4.3-9 [7]
	ウサギ気管支組織 例数：記載なし ネコ気管支組織 3 例	*in vitro*	1 μg/mL	気管支平滑筋収縮作用による気管支腔の閉塞が認められた。 アトロピンはメタコリンの作用を阻害した。	4.3-10 [8]
	ネコ気管支組織 4 例	*in vitro*	1.02 μmo/L（0.2 μg/mL）	気管支組織収縮作用を示した。	4.3-11 [9]
	ウシ気管組織 3 例	*in vitro*	0.0001～100 μmol/L （0.00002～20 μg/mL）	濃度依存的な気管支平滑筋の収縮作用を示した。	4.3-12 [10]
in vitro 試験 気道粘液分泌に対する作用	ヒト気管組織 6 例	*in vitro*	30 μg/mL	粘液の糖タンパクおよびリゾチーム分泌量を増加させた。 アトロピンはメタコリンの作用を阻害した。	4.3-13 4.3-14 [11, 12]

（続く）

2.6.3.薬理試験の概要表（続き）

被験物質：メタコリン塩化物

試験の種類	試験対象	投与方法	被験物質の用量 又は濃度	結果	記載箇所 [M2.6.2 の 文献番号]
in vivo 試験 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(BG 犬) 8 例 イヌ(Mongrel 犬) 5 例	吸入	0.075, 2.5 mg/mL 5 breaths	BG 犬では，0.075 mg/mL の投与で，気道抵抗が 2.44～13 倍増加し，動肺コンプライアンスが 35～69%減少した。 Mongrel 犬では，0.75 又は 2.5 mg/mL の投与で，気道抵抗が 2～11 倍増加し，動肺コンプライアンスが 42～62%減少した。	4.3-15 [13]
	イヌ(BG 犬) 7 例/群	吸入	0.075～0.3 mg/mL 5 breaths	麻酔薬であるハロタンおよびイソフルラン麻酔は，メタコリンの気道抵抗増加作用及び動肺コンプライアンス減少作用を阻害した。	4.3-16 [14]
	イヌ(BG 犬) 5 例/群	吸入	0.075～0.3 mg/mL	気道抵抗を増加，動肺コンプライアンスを減少させた。	4.3-17 [15]
	イヌ(Mongrel 犬) 9～10 例	吸入	1 or 5 mg/mL	気道抵抗を増加させた。	4.3-18 [16]
in vivo 試験 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	カニクイザル 4 例	吸入	20 mg/mL　2 分間	気道抵抗を増加，動肺コンプライアンスを減少させた。 呼吸回数の増加および 1 回換気量の減少が認められた。	4.3-19 [17]
	モルモット 4～5 例/正常群	吸入	0.1, 0.3 及び 1 mg/mL	用量依存的に気道抵抗が増加した。	4.2.1-5
	ブタ 4例	吸入	100 mg/mL	気道抵抗を増加，動肺コンプライアンスを減少させた。	4.3-20 [18]
in vivo 試験 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 7例	吸入	10 mg/mL	Ascaris suum 感作ヒツジでは，気道抵抗の増加，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 分間では作用がほぼ消失した。	4.3-21 [19]
in vivo 試験 気道粘液分泌に対する *in vivo* 試験	イヌ(Mongrel 犬) 3例/群	吸入	2～32 mg/mL 1 分間	4 mg/mL 以上の濃度で粘液量を増加させた。 2，4 及び 8 mg/mL の投与では粘弾性が低下したが，16 及び 32 mg/mL の投与では増加した。	4.3-22 [20]

（続く）

2.6.3.薬理試験の概要表（続き）

被験物質：メタコリン塩化物

試験の種類	試験対象	投与方法	被験物質の用量 又は濃度	結果	記載箇所 [M2.6.2 の 文献番号]
副次的薬理試験					
in vivo 試験 吸入以外の投与におけるメタコリンの作用	ラット 6 例	静脈内	2～9 µg/body	用量依存的に気管内圧を増加させた。 2, 3, 4.5µg/body 漸増投与では心拍数が 24%減少した。さらに，20 分後の 4, 6, 9 µg/body の漸増投与では心拍数が 40%減少した。 アトロピンの静脈投与は，メタコリンの作用を阻害した。	4.3-23 [21]
	モルモット 8 例	静脈内	2～16 µg/kg,	用量依存的に気道抵抗を増加，動肺コンプライアンスを減少させた。 OVA 感作モルモットではメタコリンの反応が増強した。 アトロピンはメタコリンの作用を阻害した。	4.3-24 [22]
	ウサギ 10 例	静脈内	0.05～1 mg/ body	機能的残気量は気管支けいれんと共に増加した。 動肺コンプライアンスは減少した。	4.3-25 [23]
	イヌ 5-6 例	皮下	0.14 mg/kg	気管支分泌物が 10 分以内に最大で 3 倍以上増加し，50 分後にベースラインに戻った。 総タンパク質量は増加し，ムチン量は 1.7 倍増加した。 アトロピンはメタコリンの作用を阻害した。	4.3-26 [24]

（続く）

2.6.3.薬理試験の概要表（続き）

被験物質：メタコリン塩化物

試験の種類	試験対象	投与方法	被験物質の用量 又は濃度	結果	記載箇所 [M2.6.2 の 文献番号]
薬力学的相互作用					
交感神経作動薬	ネコ気管支組織 3 例	*in vitro*	1 μg/mL	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。	4.3-10 [8]
	モルモット気管組織 例数：記載なし	*in vitro*	5 μmol/L（1.2 μg/mL）	β_2受容体作動薬イソプロテレノールはメタコリンの気管組織収縮作用を阻害した。	4.3-6 [4]
	モルモット気管組織 6～8 例	*in vitro*	2 ng/mL～30 μg/mL	イソプロテレノールはメタコリンの気管収縮作用を阻害した。	4.3-7 [5]
	イヌ気管筋 9 例	*in vitro*	0.15 μmol/L（0.03 μg/mL）	イソプロテレノールは用量依存的にメタコリンの気管平滑筋収縮作用を阻害した。	4.3-8 [6]
	イヌ(Mongrel 犬) 9～10 例	吸入	1 or 5 mg/mL	イソプロテレノールはメタコリンの気道抵抗増加作用を阻害した。	4.3-18 [16]
ホスホジエステラーゼ阻害薬	モルモット気管組織 6～8 例	*in vitro*	2 ng/mL～30 μg/mL	ホスホジエステラーゼ阻害薬パパベリンはメタコリンの気管収縮作用を阻害した。	4.3-7 [5]
	イヌ気管支組織 4～6 例	*in vitro*	1 μg/mL	ホスホジエステラーゼ阻害薬テオフィリン及びパパベリンはメタコリンの気道抵抗増加作用を阻害した。	4.3-9 [7]
カルシウム拮抗薬	イヌ(BG 犬) 5 例/群	吸入	0.075～0.3 mg/mL	カルシウム拮抗薬ニフェジピンはメタコリンの気道抵抗増加作用及び動肺コンプライアンス減少作用を阻害した。	4.3-17 [15]
ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬	ニホンザル 3～7 例	吸入	0.15～2.5 mg/mL 1 分間	ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬ジフェンヒドラミンはメタコリンの気道抵抗増加作用を阻害した。 ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬メチアミドおよびシメチジンは阻害しなかった。	4.2.1-4
トロンボキサン A_2 合成阻害薬	イヌ気管支組織 8 例	*in vitro*	1 μg/mL	トロンボキサン A_2 合成阻害薬トラピジルはメタコリンの気道抵抗増加作用を阻害した。	4.3-9 [7]
NSAID	モルモット気管組織 6～8 例	*in vitro*	2 ng/mL～30 μg/mL	NSAID であるインドメタシンはメタコリンの気管収縮作用を阻害した。	4.3-7 [5]