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）
2.7.1. 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

2.7.1. 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

略号一覧表

略号	略号内容
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry

目次

2.7.1. 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1. 背景及び概観 4
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.2.1. ヒト血液中メタコリン濃度測定バリデーション［資料 5.3.1.4-1］ 4
2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 4
2.7.1.4. 付録 4

2.7.1. 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1. 背景及び概観

本剤は原薬と製剤に違いがなく，本剤と試薬としてのメタコリンも違いはない。

成人を対象とした国内第 III 相試験（MC1001 試験）において，最高吸入濃度である 25 mg/mL まで吸入したときの血液中薬物濃度測定を実施することとしたため，ヒト血液中メタコリン濃度の測定法についてバリデーションを行い，適切に測定可能であることを確認した。

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1. ヒト血液中メタコリン濃度測定バリデーション［資料 5.3.1.4-1］

ヒト血液中メタコリン濃度の測定は，ヒト血液を 2 倍容量のアセトニトリルで除タンパクした試料に，酢酸アンモニウムを加え希釈したのち，LC-MS/MS を用いて行った。血液中メタコリン濃度の定量下限値は 0.45 ng/mL とした。

測定法は，特異性，検量線，真度，精度，回収率，マトリックス効果，キャリーオーバー及び安定性についてバリデーションを行い，いずれも評価基準を満たした。測定法のバリデーション結果を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1　ヒト血液中メタコリン濃度測定バリデーション結果

バリデーション項目	結果
特異性	メタコリン及び内標準物質の保持時間付近に妨害ピークは確認されなかった
直線性（重み付け：$1/X^2$）	真度：-2.4～3.3%，精度：<2.5%
日内再現性	真度：-1.1～11.3%，精度：1.6～6.4%
日間再現性	真度：-2.2～5.3%，精度：2.6～7.0%
回収率	92.2～95.7%
キャリーオーバー	メタコリン及び内標準物質の保持時間付近に妨害ピークは確認されなかった
マトリックス効果	精度：1.0～2.5%
オートサンプラー中安定性	48 時間
室温保存安定性	24 時間
凍結保存安定性	59 日間（-20°C 及び-80°C）
凍結融解安定性	4 サイクル
標準溶液安定性 （メタコリン及び内標準物質）	24 時間（室温），35 日間（4°C）

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当せず。

2.7.1.4. 付録

該当せず。

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）
2.7.2. 臨床薬理の概要

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

2.7.2. 臨床薬理の概要

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 Disease
C_{max}	最高濃度，Maximum concentration
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
FVC	努力肺活量，Forced Vital Capacity
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，Forced Expiratory Volume in 1 second
FEV_1%	1 秒率，$FEV_1/FVC \times 100$
%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，FEV_1/FEV_1 予測値×100
I_{KACh}	アセチルコリン感受性カリウムチャネル
I_{kr}	心筋カリウムチャネル
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
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
PO_2	酸素分圧
V_{25}	肺活量の 25%が呼出されたときの気流速度
V_{50}	肺活量の 50%が呼出されたときの気流速度

目次

2.7.2. 臨床薬理の概要 ····· 4
2.7.2.1. 背景及び概観 ····· 4
2.7.2.2. 個々の試験結果の要約 ····· 5
2.7.2.2.1. 薬物動態 ····· 5
2.7.2.2.2. 薬力学的評価 ····· 6
2.7.2.2.3. QT/QTc 間隔延長及び催不整脈リスクについて ····· 9
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ····· 12
2.7.2.3.1. 薬物動態 ····· 12
2.7.2.3.2. 薬力学的評価 ····· 12
2.7.2.4. 特別な試験 ····· 12
2.7.2.5. 付録 ····· 12

2.7.2. 臨床薬理の概要

2.7.2.1. 背景及び概観

本剤は気管支喘息（以下，喘息）の診断に有用であるメタコリンによる気道過敏性検査（メタコリン負荷試験，以下，MCT）に用いる体内診断薬である。

本剤の有効成分であるメタコリンはコリンエステラーゼに親和性を示すことから[1]，生体内で加水分解を受け，β-メチルコリンに変換されると考えられた。そこで，本剤の開発に当たりヒト血液を用いた *in vitro* 代謝試験を実施した。

また成人を対象とした国内第 III 相試験（MC1001 試験）において，最高吸入濃度である 25 mg/mL まで吸入したときの血液中薬物濃度測定を実施した。

薬力学評価については文献報告をもとに，検査結果に影響を与える要因として，薬剤，肺機能レベル，慢性副鼻腔炎，アレルギー性鼻炎及び喘息の既往，年齢，性別，人種，食事について検討した。

QT/QTc 間隔延長及び催不整脈リスクについては文献報告をもとに検討した。

2.7.2.2. 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1. 薬物動態

（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）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 13 例について，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。

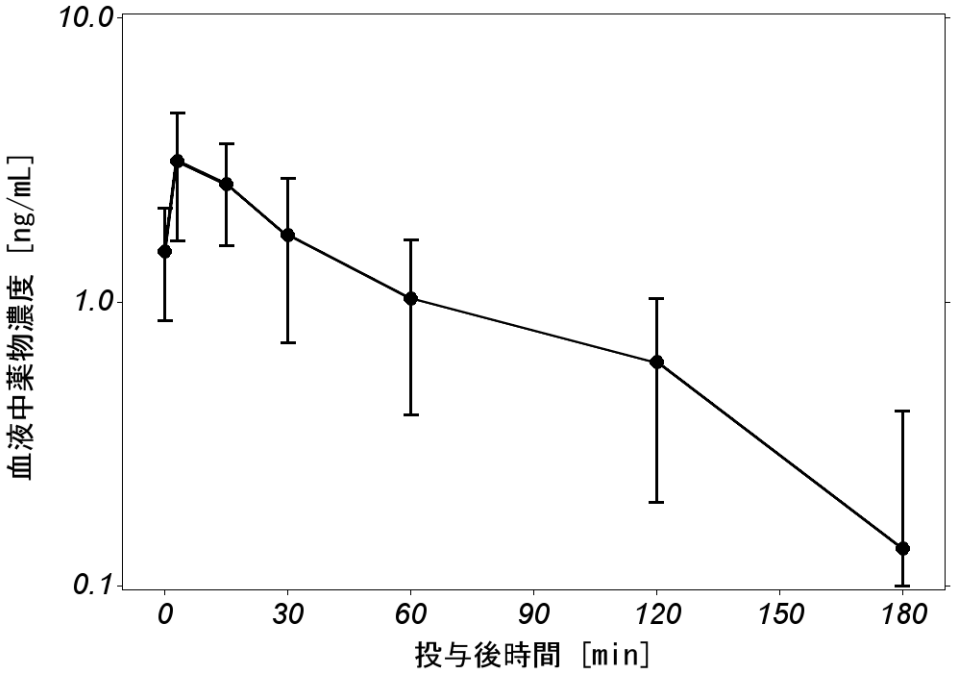


図 2.7.2.2-1　血液中薬物濃度の経時推移

血液中メタコリン濃度の C_{max} は平均 3.31 ng/mL（1.18～5.16 ng/mL），$t_{1/2}$ は平均 71.4 min（28.1～175 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[2]，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。

2.7.2.2.2. 薬力学的評価

(1) 薬剤による影響

薬物動態学的な薬物相互作用については検討されていないが，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（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）使用中の患者では，メタコリンの効果が低下すると考えられる。このため，検査の前に薬剤の作用持続時間を考慮し一定期間使用を控える必要があることが報告されており[3][4]，本剤についても表 2.7.2.2-1 に示すような休薬期間が必要と考える。

また，アメリカ添付文書には禁忌として，β アドレナリン遮断薬を使用している患者では，本剤の反応性が亢進あるいは遷延する，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と記載されている。

日本呼吸器学会編集の成書では吸入ステロイドについて 12 時間の中止が求められている[4]。しかしながら， American Thoracic Society （以下，ATS）ガイドラインにはステロイドについては影響が認められるものの必ずしも中止する必要はないと記載されており[3]，MCT 時のステロイドの中止については定まった見解はない。従って，必ずしも中止する必要はないと考える。

表 2.7.2.2-1　気道反応性を減弱させる因子[3]

因子	休薬期間
医薬品	
短時間作用型吸入気管支拡張薬；イソプロテレノール，イソエタリン，メタプロテレノール，アルブテロール，テルブタリン	8 時間
中間作用型気管支拡張薬；イプラトロピウム	24 時間
長時間作用型吸入気管支拡張薬；サルメテロール，ホルモテロール，チオトロピウム（チオトロピウムは 1 週間）	48 時間
経口薬	
液体テオフィリン薬	12 時間
中間作用型テオフィリン薬	24 時間
長時間作用型テオフィリン薬	48 時間
標準 β_2-刺激錠	12 時間
長時間作用型 β_2-刺激錠	24 時間
クロモグリク酸ナトリウム	8 時間
ネドクロミル	48 時間
ヒドロキシジン，セチリジン	3 日
ロイコトリエン調節剤	24 時間
食品	
コーヒー，紅茶，コーラ，チョコレート	検査日

注：経口あるいは吸入ステロイド剤は抗炎症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しない。吸入ステロイド剤の中止の可否は問診により判断することができる。

（2）肺機能レベルの影響

Sparrow らは，The Normative Aging Study に参加した健康な被験者において，MCT に関連するデータ収集が可能であった%FEV_1 が 60%以上の 41～86 歳の男性 914 例を対象に，%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た。メタコリン用量反応曲線の傾き（Slope）と%FEV_1 の間に有意な負の相関を認めた（$p<0.001$）（図 2.7.2.2-2）[5]。

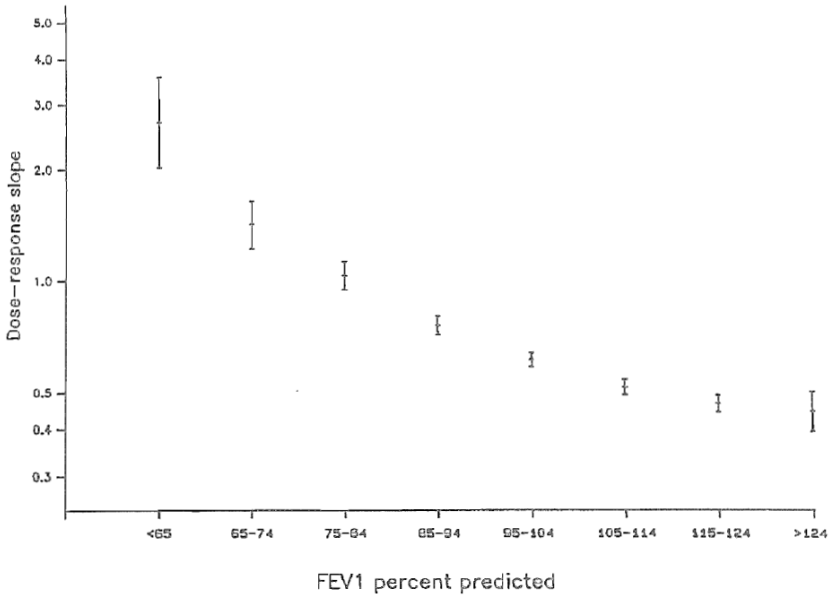


図 2.7.2.2-2 %FEV_1 と Slope の関係

星野らは，FEV_1%が 70%以上で明らかな閉塞性障害を認めない 17 歳～67 歳の喘息患者 30 例（男女各 15 例）及び 19 歳～25 歳の健康者 20 例（男女各 10 例）を対象として，MCT を行い，末梢の気流制限の程度を示す V_{50}（肺活量の 50%が呼出されたときの気流速度）及び V_{25}（肺活量の 25%が呼出されたときの気流速度）と Dmin の関係について検討した[6]。その結果，喘息患者，健康者とも V_{50} 及び V_{25} の両者で Dmin との間に正の相関が認められた。

また，Fujimura らは，喘息患者 82 例，副鼻腔気管支症候群患者 54 例及び健康人 57 例を対象に MCT を行い，PC_{20} と検査開始時の肺機能との関係を検討した[7]。その結果，喘息患者と副鼻腔気管支症候群患者では，開始時肺機能（%FEV_1，FEV_1%）と有意な相関が認められた。

Wongtim らは，非喫煙健康者 20 例，慢性咳嗽患者 20 例，アレルギー性鼻炎患者 20 例，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 20 例及び軽症喘息患者 20 例に対して MCT を行い気道過敏性について検討した[8]。すべての疾患で健康者に比べて気道過敏性が亢進していることが報告され，特に COPD 及び喘息で気道過敏

性の亢進が顕著であった。

Tashkin らは，喫煙歴があり軽度から中等度の気流制限のある被験者（FEV_1%が 70%以下でかつ%FEV_1 が 55～90%，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を実施した[9]。結果，気流制限の程度（%FEV_1 及び FEV_1%）が気道過敏性と強く相関していた。

これらのことから，喘息の有無に関係なく肺機能レベルと気道過敏性亢進が相関すると考えられる。

（3）慢性副鼻腔炎，アレルギー性鼻炎及び喘息の既往の影響

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[10]。

大塚らは，下気道症状及び喫煙歴がなく，慢性副鼻腔炎と診断された患者 25 例（男性 16 例，女性 9 例）及び健康者 25 例（男性 13 例，女性 12 例）を対象として，MCT を実施した。健康者では全例 log（Dmin）が 1.0 以上であったのに対し，慢性副鼻腔炎患者では 25 例中 7 例が 1.0 以下であった[11]。

Wongtim らは，非喫煙健康者 20 例，慢性咳嗽患者 20 例，アレルギー性鼻炎患者 20 例，FEV_1%が 70%未満で気道可逆性のない COPD 患者 20 例及び軽症喘息患者 20 例に対して MCT を行い気道過敏性について検討した[8]。すべての疾患で健康者に比べて気道過敏性が亢進していることが報告された。

横田らは，健康人 85 例，アレルギー疾患既往者 35 例，喘息患者 133 例及び喘息既往者 6 例を対象に MCT を実施した[12]。喘息患者及び喘息既往者で気道過敏性が亢進していた。

したがって，副鼻腔炎患者，アレルギー性鼻炎患者又は喘息の既往のある被験者の気道過敏性は亢進していることが示唆された。

（4）年齢の影響

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[13]。

Malo らは（RM13 報告），年齢 20～60 歳の非喫煙で呼吸器症状，鼻炎，アトピーの既往歴又は喘息の家族歴を認めない者 100 例を対象として，メタコリンの気道過敏性検査を実施した[14]。その結果，logPC_{20} と年齢に相関を認めなかった（r=0.10）。

以上より，気道過敏性に対する年齢の影響はないものと考えられた。

（5）性別の影響

Sumino らは（RM01 報告），治療中の喘息患者 126 例及び健康人 93 例を対象にして MCT を実施し，性別は感度に影響しなかったことを報告した[15]。

福居ら（RM04 報告）は，18～35 歳の日本人の無症候者（自覚症状，喘息などの呼吸器疾患や感染症の既往がなく，スパイログラムの異常もない者）141 例（男性 101 例，女性 40 例）において，MCT を実施し，Dmin と性差の関係について検討した[16]。その結果，男性の Dmin は女性に比較して有意に低かったが（$p<0.01$），その差は小さく，多変量分散分析では性別は有意な因子として検出されなかった。

Mochizuki らは，1～5 歳の日本人喘息児 137 例（男子 82 例，女子 55 例）を対象に，メタコリン吸入後の Dmin-PO_2 の性差について検討し，性差を認めなかった[17]。

一方，松野らは，6～19 歳の日本人喘息患者 383 例（男子 263 例，女子 120 例）を対象に MCT を実施した結果，14～19 歳の各年代において，女子の Dmin は男子に比較して有意に低かった（$p<0.05$）ことを報告した[18]。

これらのことから，性差があったとする報告も認められるものの影響は一定しておらず，性別による影響は明確になっていないと考えられた。

（6）人種差の影響

日本人とその他人種の気道反応性を比較した報告はない。

Sumino らは（RM01 報告），治療中の喘息患者 126 例及び健康人 93 例を対象にして MCT を実施し，アフリカ系アメリカ人に比較し白人で感度が低かったことを報告した[15]。

一方，Sherman らは，黒人の方が白人に比較し喘息の罹病率及び重症度が高いことが知られていることから，気道過敏性の違いについて検討した。20～35 歳の黒人女性 62 例及び白人女性 238 例を対象に MCT を実施した結果，PD_{20} が有意に黒人女性で低かったが（$p<0.02$），各種影響因子（喫煙，血清 IgE，FEV_1 等）で調整後には有意な差は見られなくなったことを報告した[19]。

以上より，既報では人種差があることは明確になっていないと考えられた。

（7）食事の影響

ATS ガイドラインにおいて，MCT 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いる[3]。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。

2.7.2.2.3. QT/QTc間隔延長及び催不整脈リスクについて

メタコリンの非臨床安全性薬理に関する試験成績では，心血管系の影響として，メタコリンをウサギでは 0.12 及び 0.2 mg/body, イヌでは 0.25～2 mg/body で静脈内投与した場合，心房細動及び房室ブロックがみられた[20]。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，この減少はアトロピンによって抑制されたため，メタコリンのムス

カリン受容体刺激作用による変化と推測された[21]。

吸入投与時の非臨床試験では，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[22]。また，カニクイザルへ 20 mg/mL を 1 回/日，7 日間吸入させた場合，心電図に異常を認めなかった[23]。

心拍数の低下は QT 延長を引き起こすが，心拍数の影響を除いた QTc による評価はなされていないため詳細は不明である。薬物性 QT 延長症候群の原因は心筋のカリウムチャネル（I_{kr}）遮断が原因とされているが[24]，メタコリンが I_{Kr} を阻害するとの報告は見つからない。一方，洞房結節，心房，房室結節及び心室に存在するムスカリン受容体の刺激により，アセチルコリン感受性カリウムチャネル（I_{KACh}）の活性化が起こるため[25][26]，メタコリンはカリウムチャネルを活性化させる。I_{KACh} の活性化は心筋の自動能の抑制や心房活動電位の持続時間短縮，静止膜電位の過分極を引き起こすが，I_{KACh} の活性化によって QT 延長を直接引き起こす可能性は低いと考える。

臨床においては，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る[27]。この報告では，気道過敏性検査の適応となった 46 例に対して不整脈の発生を検査前，ベースライン肺機能検査時，気道過敏性検査時及び検査後に評価している。その結果，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を報告し，心疾患のない被験者に対しては不整脈のリスクを上昇させるリスクは低いと述べている。

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で QT 延長に関連すると考えられ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 例報告された以外にはない。また，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 例のみ報告されている。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。

なお，本剤はアセチルコリン類縁体でありアセチルコリン受容体に作用して薬理作用を示すことから，アセチルコリンの QT 延長リスクについて検討した。

アセチルコリンの臨床における QT 延長リスクに関する報告としては，QT 延長症候群 5 例と対照群 10 例に対してアセチルコリン負荷試験時における QT 間隔を評価した報告がある[28]。アセチルコリン負荷試験は冠動脈攣縮性狭心症の診断を行うための試験で，アセチルコリンを心冠動脈に心臓カテーテルを介して 25～100 μg の投与量で直接投与し，冠動脈が攣縮するかどうかを評価する試験である。この報告では，対照群では QT 間隔の変化を認めなかったことが報告されている。しかしながら， QT 延長症候群患者においては投与量に依存して QT 間隔の延長が認められ，100 μg において有意に QTc の延長が認められた。この負荷試験に用いたアセチルコリン投与量における薬物濃度は不明であるが，本剤の最高用量である 25 mg/mL を吸入した時の C_{max} 3.31 ng/mL に比べ極めて高濃度が心臓局所で存在した結果の作用であると考えられた。これらのことから，アセチルコリンにおいては高

濃度の薬液を直接心臓局所に投与した場合には，QT 延長症候群のような特殊な患者においては QT 延長作用を示す報告は認められるものの，本薬の臨床用量での吸入投与において QT 延長作用を示す可能性は極めて低いと考えられる。

以上より，QT/QTc 評価試験を実施しなくても本剤の QT 延長リスクは適切に評価できており，そのリスクは小さいと判断した。

2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1. 薬物動態

文献情報に加え，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* 代謝試験の結果より，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，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[29]，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る。

第 III 相試験において，本剤は吸入後血液中に移行することが確認されたものの，速やかに代謝及び排泄されるものと考えられる。

2.7.2.3.2. 薬力学的評価

MCT においては薬剤，アレルギー性鼻炎等の疾患，肺機能レベル等が結果に影響することが判明しており，検査実施は休薬等を実施するなど，併用薬や全身状態を考慮し検査を実施することが必要であると考える。

2.7.2.4. 特別な試験

該当せず。

2.7.2.5. 付録

該当せず。

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）
2.7.3. 臨床的有効性の概要

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

2.7.3. 臨床的有効性の概要

略号一覧表

略号	略号内容
標準法	日本アレルギー学会標準法
AADC	Asthma and Allergic Disease Center
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
FVC	努力肺活量，Forced Vital Capacity
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，Forced Expiratory Volume in 1 second
FEV_1%	1 秒率，$FEV_1/FVC \times 100$
%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，FEV_1/FEV_1 予測値×100
Grs	呼吸コンダクタンス，Rrs の逆数
ITT	Intent To Treat
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	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
NPV	陰性適中率，Negative Predictive Value 検査で陰性と判断された者の中で，真に健康な者の割合
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
PD_{35} Grs	Grs を 35%低下させるためのメタコリンの累積投与量
PD_{35} SGaw	SGaw を 35%低下させるためのメタコリンの累積投与量
PEF	ピークフロー，Peak Exporatory Flow
PPS	Per Protocol Set
PPV	陽性適中率，Positive Predictive Value 検査で陽性と判断された者の中で真に疾病を有する割合
ROC 曲線	Receiver Operating Characteristic curve
Rrs	呼吸抵抗
SGaw	気道コンダクタンス
SK-1211	Provocholine®の開発コード番号

目次

2.7.3. 臨床的有効性の概要 ····· 4
2.7.3.1. 背景及び概観 ····· 4
2.7.3.1.1. 臨床パッケージ（評価資料，参考資料及び参考文献） ····· 4
2.7.3.1.2. 評価資料及び参考資料の試験方法 ····· 10
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約 ····· 18
2.7.3.2.1. 国内で実施された第 III 相試験（成人）（MC1001 試験）[資料 5.3.5.1-1] ····· 18
2.7.3.2.2. 国内で実施された第 III 相試験（小児）（MC1002 試験）[資料 5.3.5.2-1] ····· 20
2.7.3.2.3. 海外で実施された第 III 相試験（成人）（MC-101 試験）[資料 5.3.5.2-2] ····· 21
2.7.3.2.4. 海外で実施された第 III 相試験（小児）（MC-101 試験）[資料 5.3.5.2-3] ····· 23
2.7.3.2.5. 本剤を用いた臨床研究の文献報告 ····· 24
2.7.3.2.6. 国内で実施された MCT の診断能を検討した研究 ····· 28
2.7.3.2.7. 海外で実施された MCT の診断能を検討した研究 ····· 40
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ····· 46
2.7.3.3.1. 試験対象集団 ····· 46
2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 ····· 47
2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較 ····· 53
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ····· 54
2.7.3.4.1. 効果の持続，耐薬性 ····· 54
2.7.3.4.2. 日本人小児の用法・用量 ····· 54

2.7.3. 臨床的有効性の概要

2.7.3.1. 背景及び概観

2.7.3.1.1. 臨床パッケージ（評価資料，参考資料及び参考文献）

本剤は，1986 年にアメリカにおいて，Hoffmann- La Roche Inc.により実施された，臨床試験（MC-101 試験）をもとに，メタコリンによる気道過敏性検査（以下，MCT）に用いる医薬品として承認を取得し，現在まで販売されている。[redacted]年以降は，Methapharm Inc.により，アメリカに加え，カナダ及び欧州（スペイン）等でも承認を取得し販売されている。

海外においては，古くから承認及び販売されている状況であり使用経験は豊富にあることが臨床報告により確認できる。また，国内においては医薬品として承認されていないものの，試薬等を用いた日本人を対象とした臨床研究は多く報告されている。このような状況から，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，開発に着手した。

本剤の国内開発にあたり，[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）において，[redacted]との助言を得た。

以上を踏まえ，本剤を用いて国内で実施された臨床試験である MC1001 試験（成人）及び MC1002 試験（小児）を評価資料とし，本剤を用いて海外で実施された MC-101 試験を参考資料とした（表 2.7.3.1-1）。

その他，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 試験の公表文献を用いて評価した（表 2.7.3.1-2）。

2.7.3. 臨床的有効性の概要

表 2.7.3.1-1　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）

実施国	試験名等 評価	デザイン	検査方法 用法用量	対象（目標被験者数）	試験期間 実施会社	評価 参考
日本	成人 第 III 相試験 MC1001 試験 有効性，安全性	非盲検	標準法 0.039~10 及び 25 mg/mL （20 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] ㈱三和化学研究所	評価資料
日本	小児 第 III 相試験 MC1002 試験 有効性，安全性	非盲検 非対照	標準法 0.039~10 及び 25 mg/mL （20 mg/mL まで 2 倍希釈, 10 段階）	小児喘息患者（10 例）	[redacted]～[redacted] 参天製薬㈱	評価資料
アメリカ	成人・小児 MC-101 試験 有効性，安全性	非盲検 非対照 多施設共同	Dosimeter 法 本剤 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] Hoffmann-La Roch Inc.	参考資料

表 2.7.3.1-2 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）

実施国	試験名等 選択理由 評価	デザイン	検査方法 薬剤 用法用量	対象疾患 （実施例数） （年齢）	文献発表年 著者	試験の概略	文献番号
アメリカ	成人（小児含む） Methacholine Bronchoprovocation Study ①，② 有効性	多施設共同 クロスセクショナル コホートコントロール	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）	2012 年 SuminoK ら	・本剤を用いたアメリカ肺協会協賛の臨床研究（NCT00705341） ・医師が喘息と診断し治療中の患者と健康人を対象に MCT の診断能を評価	RM01 報告 [15]
アメリカ	成人（小児含む） A305 study ①，②，③ 有効性，安全性	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）	2009 年 Anderson SD ら	・本剤を対照薬としたマンニトール（Aridol）の第 III 相比較試験（NCT0025229）	RM02 報告 [30]
日本	成人 臨床研究 ② 有効性	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患者（54 例） 非アトピー健康成人（57 例）	1993 年 Fujimura M ら	・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	RM03 報告 [7]
日本	成人 臨床研究 ② 有効性	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）	2004 年 福居ら	・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の検討	RM04 報告 [16]

*：①本剤を用いて行われた試験，②海外又は日本で実施され，MCT の診断能や有用性を検討した試験，③安全性が評価されている試験

（続く）

表 2.7.3.1.2　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）

実施国	試験名等 選択理由* 評価	デザイン	検査方法 薬剤 用法用量	対象疾患 （実施例数） （年齢）	文献発表年 著者	試験の概略	文献番号
日本	成人（小児含む） 臨床研究 ② 有効性	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）	1983 年 平田	・標準法による MCT と運動誘発気道収縮を比較検討	RM05 報告 [31]
日本	成人 臨床研究 ② 有効性	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）	1987 年 横田ら	・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。	RM06 報告 [12]
日本	成人 臨床研究 ②，③ 有効性，安全性	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）	1983 年 田中ら	・アストグラフ法の喘息診断に対する有用性を検討。	RM07 報告 [32]
日本	成人 臨床研究 ② 有効性	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） アトピー素因者（アトピー既往又は家族アトピー既往健康人）（36 例）	1993 年 Fujimura M ら	・標準法による MCT の健康人における分布を検討	RM08 報告 [33]
日本	成人 臨床研究 ③ 安全性	非盲検 非対照	アストグラフ法 メタコリン 濃度不明	喘息患者（155 例及び 289 例）	1997 年 藤ら	・MCT を安全に実施するための気管支拡張薬の吸入時期と種類について検討。	RM09 報告 [34]

*：①本剤を用いて行われた試験，②海外又は日本で実施され，MCT の診断能や有用性を検討した試験，③安全性が評価されている試験

（続く）

表 2.7.3.1 2　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）

実施国	試験名等 選択理由* 評価	デザイン	検査方法 薬剤 用法用量	対象疾患 （実施例数） （年齢）	文献発表年 著者	試験の概略	文献番号
スペイン	成人 臨床研究 ② 有効性	非盲検	Tidal Breathing 法 メタコリン 0.1～40 mg/mL （詳細不明）	喘息患者（106 例） 慢性気管支炎患者（30 例） 鼻炎患者（36 例） 健康成人（128 例）	1993 年 Perpina M ら	・MCT の喘息に対する診断能を喘息患者と非喘息被験者でベイズ分析によって検討	RM10 報告 [35]
アメリカ	成人（小児含む） 臨床研究 ② 有効性	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）	1992 年 Palmeiro EM ら	・ベイズ理論を適用して喘息診断に MCT を組み込んだ場合の診断能を検討	RM11 報告 [36]
アメリカ	成人（小児含む） 臨床研究 ② 有効性	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）	2001 Goldstein MF ら	・喘息の疑いのある患者に対して MCT, ピークフロー（PEF）変動，気道可逆性検査の各診断能について検討	RM12 報告 [37]
カナダ	成人 臨床試験 ② 有効性	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）	非喫煙健康成人（100 例） （20～60 歳）	1983 年 Malo JL ら	・MCT の健康成人における PC_{20} の参照値を検討	RM13 報告 [14]
アメリカ	成人・小児 後ろ向き臨床試験 ③ 安全性	非盲検 非対照	Dosimeter 法 メタコリン 0.025, 0.25, 2.5, 10, 25 mg/mL （5 段階）又は 0.1～60 mg/mL （8 段階）	成人の喘息様症状のある患者 （55 例）（14～46 歳） 小児の喘息様症状のある患者 （16 例）（5～13 歳）	1983 年 Hoffmann-La Roch Inc.	・アメリカ申請資料 ・MCT の有効性及び安全性を評価。 ・最高用量以下で FEV_1 が 20%以上低下したものを陽性と判断。	RM14 報告 [38]
カナダ	成人 臨床研究 ③ 安全性	非盲検	Tidal Breathing 法 メタコリン 0.03～16 mg/mL （2 倍希釈，10 段階）	喘息患者（33 例） 健康成人（14 例）	1978 年 Juniper EF ら	・メタコリンとヒスタミンによる気道過敏性検査の比較検討。	RM15 報告 [39]

*：①本剤を用いて行われた試験，②海外又は日本で実施され，MCT の診断能や有用性を検討した試験，③安全性が評価されている試験

（続く）

表 2.7.3.1 2　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）

実施国	試験名等 選択理由 評価	デザイン	検査方法 薬剤 用法用量	対象疾患 （実施例数） （年齢）	文献発表年 著者	試験の概略	文献番号
タイ	成人 臨床研究 ③ 安全性	非盲検	リザーバーを用いて一定量を吸入する方法 メタコリン 0.5, 1, 5, 10, 25 mg/mL	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） COPD（20 例） 軽度喘息（20 例）	1994 年 Wongtim S ら	・リザーバー法により MCT を各種健康成人及び各種患者グループで実施し気道過敏性を検討。	RM16 報告 [8]
アメリカ ／ カナダ	成人 Lung Health Study ③ 安全性	多施設共同 非盲検 非対照	Dosimeter 法 メタコリン 1, 5, 10, 25 mg/mL（4 段階）	喫煙，気流制限のある者 （5877 例） （35～59 歳）	1992 年 Tashkin DP ら	・約 6000 例の大規模な気流制限のある喫煙者に対し MCT を多施設共同で実施し, MCT の実行可能性及び安全性について検討	RM17 報告 [9]
カナダ	成人 臨床研究 ③ 安全性	非盲検 非対照	Tidal Breathing 法 メタコリン 0.5～256 mg/mL（2 倍希釈，10 段階）	非喘息非喫煙成人（12 例）	1985 年 Sterk PJ ら	・メタコリンに対する用量反応性に頭打ちがあることについて，肺の膨張に続く気道拡張によって説明しうるかを検討。	RM18 報告 [40]

*：①本剤を用いて行われた試験，②海外又は日本で実施され，MCT の診断能や有用性を検討した試験，③安全性が評価されている試験

（続く）

2.7.3.1.2. 評価資料及び参考資料の試験方法

(1) 試験の概略

MC1001 試験は，健康成人 15 例及び喘息患者 15 例（現在治療中であるかどうかは問わなかった）を対象にし，日本アレルギー学会標準法（以下，標準法）により気道過敏性検査を行い，気道過敏性の陽性又は陰性を判定し，感度及び特異度を評価した試験である。

MC1002 試験は，喘息小児 10 例（現在治療中であるかどうかは問わなかった）を対象に，標準法で気道過敏性検査を行い，8 mg/mL を閾値とした気道過敏性の有無を評価した試験である。

MC-101 試験は，喘息の疑いのある成人及び小児を対象に，Dosimeter 法で気道過敏性検査を行い，気道過敏性の有無を評価した試験である。

(2) 気道過敏性検査の方法

MC1001 試験及び MC1002 試験では標準法を用い，MC-101 試験では Dosimeter 法で気道過敏性検査を実施した。以下に気道過敏性検査の方法について述べる。

気道過敏性検査の主な方法には，古くからアメリカを中心に広く行われてきた薬剤を深呼吸で吸引する Dosimeter 法，カナダのグループを中心に薬剤を安静換気で吸引する Tidal Breathing 法，Tidal Breathing 法の変法である標準法及び安静換気下で連続的に薬剤を吸入し呼吸抵抗を評価するアストグラフ法がある（表 2.7.3.1-3）。

表 2.7.3.1-3　各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	文献
日本アレルギー学会標準法	日本	（Tidal Breathing 法の変法） ネブライザーを使用し，2 分間安静換気で刺激薬を吸入→終了後直ちに FEV_1 を測定 ⇒FEV_1 が基準値より 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 ・スパイロメータ	[4] [41]
アストグラフ法	日本	安静換気下に漸増濃度の刺激薬を連続吸入（各濃度 1 分）させながら同時にオシレーション法にて Rrs を連続的に測定 ⇒Rrs が基準値の 2 倍に達すると検査中止	Rrs，Grs Dmin PD_{35}-Grs	・エアロゾル発生装置（ネブライザー，電磁弁，コンプレッサーを搭載）（アストグラフ，Chest 社製）	[4] [42] [43]
Dosimeter 法	欧米	Dosimeter と接続したネブライザーを用いて 5 回深呼吸→60～90 秒後に FEV_1 を測定（Dosimeter が呼吸に合わせて刺激薬を噴霧する） ⇒FEV_1 が基準値より 20%以上低下した濃度で検査を中止	FEV_1 PD_{20} (PC_{20})	・ネブライザー ・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	[4] [44]
Tidal Breathing 法	欧米	ネブライザーを使用し，2 分間安静換気で刺激薬を吸入→30，90 秒後に FEV_1 を測定 ⇒FEV_1 が基準値より 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 ・スパイロメータ	[4] [45]

2.7.3. 臨床的有効性の概要

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 施設において実施されると推定しており[46]，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 70.6%，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[47]。

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。

以下に気道過敏性試験の各方法についての詳細を記載する。

1）日本アレルギー学会標準法（標準法）（日本）

標準法は Tidal Breathing 法の変法であり，日本アレルギー学会により吸入試験の標準法とされている方法である[4][41]。

DeVilbiss 646 相当のネブライザーを用い 5 L/min の圧搾空気で発生させたエアロゾルを，安静換気で 2 分間吸入させた後に FEV_1 を評価する方法である。検査直前に FEV_1 を測定し基準値とする。その後生理食塩液のエアロゾルを吸入後に FEV_1 を測定し 10%以上低下しないことを確認する。次に薬液を 0.039 mg/mL から吸入させ FEV_1 を測定し，基準値に対して 20%低下するまで順次吸入濃度を増加させて繰り返す。FEV_1 が 20%低下した時点での薬液の吸入濃度（PC_{20}）を気道過敏性の指標とする。

なお，PC_{20} の計算式を以下に示す[3]。

$PC_{20}=\text{antilog}\{\log C_1 + (\log C_2-\log C_1)(20-R_1)/(R_2-R_1)\}$

C_1：最後から 2 番目までのメタコリン濃度

C_2：最後のメタコリン濃度

R_1：C_1 後の FEV_1 低下率

R_2：C_2 後の FEV_1 低下率

2）アストグラフ法（日本）

Dosimeter 法や Tidal Breathing 法は測定が不連続的になること，手間と時間がかかるという欠点があることから開発された方法がアストグラフ法であり日本において開発された方法である[4][42][43]。本法はアストグラフ装置（Chest 社製）を使用して安静換気下に 0.15 mL/min で発生するエアロゾルを連続吸入し，オシレーション法で吸入中の呼吸抵抗（Rrs）を連続的に測定する方法である。エアロゾル発生装置は 12 個のバードネブライザー（パリ社製）が装着されており[10]，生理食塩液，10 段階の 2 倍希釈系列の薬液及び気管支拡張薬を各ネブライザーに注入する。何も吸入しない状態で安静換気が安定したことを確認後，生理食塩液を吸入して基準値を測定する。その後薬液を低濃度側から 1 分間ずつ吸入し，Rrs が基準値の 2 倍になるまで吸入を継続する。2 倍になった時点又は最高濃度の薬液吸入後に気管支拡張薬を吸入し，Rrs が基準値に回復したことを確認して終了とする。

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（Dmin）を気道過敏性の指標とする。Dmin はメタコリン 1 mg/mL を 1 分間吸入した時を 1 unit として評価する。また，Grs が基準値より 35%低下した時点までの累積投与量（PD_{35}-Grs）も指標とすることがある。

表 2.7.3.1-4 にアストグラフ法による薬剤濃度（mg/mL）と薬剤累積量（units）の関係を示した。

表 2.7.3.1-4　アストグラフ法によるメタコリン濃度（mg/mL）と薬剤累積量（units）の関係

メタコリン濃度（mg/mL）	累積量（units）
0.049	0.049
0.098	0.147
0.195	0.342
0.39	0.732
0.781	1.513
1.563	3.076
3.125	6.201
6.25	12.451
12.5	24.951
25	49.951

3）Dosimeter 法（海外）

アメリカ National Institute of Allergic and Infection Diseases（NIAID）により設置された 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[44]。

DeVilbiss No.42 相当のネブライザーに結合した Dosimeter（吸入開始に同期して 0.6 秒間のみ電磁弁が開く）を用いる方法であり，安静呼気位から最大吸気位までの深吸気呼吸を 5 回行い薬剤を吸入させる。吸入後の 60 秒から 90 秒後に FEV_1 を評価する。最初に生理食塩液を吸入させ FEV_1 を測定し基準値とする。FEV_1 が基準値より 20%以上低下していなければ，

順次高濃度の溶液を同様に吸入させる。FEV_1が基準値より 20%以上低下した時点で検査を終了する。

FEV_1を 20%低下させるのに必要な累積量を PD_{20}とし，気道過敏性の指標として表す。

なお，American Thoracic Society （以下，ATS）のガイドライン[3]では PD_{20}は複雑な評価指標であり議論の余地があるとされ，評価指標としては FEV_1が基準値より 20%低下する薬剤濃度（PC_{20}）を評価指標として推奨している。

表 2.7.3.1-5 に薬剤濃度（mg/mL）と吸入単位（units）の関係を示した。

表 2.7.3.1-5 Dosimeter 法による薬剤濃度（mg/mL）と吸入単位（units）の関係[44]

メタコリン濃度（mg/mL）	累積吸入回数	吸入単位/吸入（units）	吸入単位/5 吸入（units）	累積吸入単位/5 吸入†（units）
0.075	5	0.075	0.375	0.375
0.15	10	0.15	0.750	1.125
0.31	15	0.31	1.55	2.68
0.62	20	0.62	3.10	5.78
1.25	25	1.25	6.25	12.0
2.50	30	2.50	12.50	24.5
5.00	35	5.00	25.00	49.5
10.00	40	10.00	50.00	99.5
25.00	45	25.00	125.00	225.0

1 吸入単位（unit）＝1 mg/mL を 1 吸入

† 最終吸入が 5 回吸入以外の場合（例えば 0.62 mg/mL を 8 回，計 23 回吸入），累積単位は 3×0.62＝1.86 を 5.78 に加えて（7.64）と計算する。

4）Tidal Breathing 法（海外）

Hargreave らにより報告された安静換気で薬物吸入負荷を行う方法で[45]，Wright 相当のネブライザーを用い 8 L/min の圧搾空気で発生させたエアロゾルを 2 分間安静換気で吸入させた後の 30 秒後及び 90 秒後に FEV_1を評価する方法である。最初に生理食塩液を吸入して FEV_1を測定し基準値とする。続いて 2 倍希釈系列の薬液を，5 分間隔で低濃度側から吸入して同様に FEV_1を測定する。FEV_1が基準値より 20%低下する濃度を閾値（PC_{20}）とし，気道過敏性の指標として表す。

(3) 希釈系列

MC1001 試験及び MC1002 試験では 0.039 mg/mL から 10 mg/mL までの 2 倍希釈及び 25 mg/mL の 10 段階の希釈系列を用いて評価を行った。

希釈系列の設定は，検査を標準法で行うため，この方法で推奨されている 0.039 mg/mL から 20 mg/mL までの 10 段階の 2 倍希釈系列を基本的に用いることとした。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。

MCT では多くの異なった希釈系列が用いられている。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）も用いられているが，2 倍段階希釈が最も多く用いられており（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），ATS ガイドラインにおいても気道過敏性を正確に評価するためには 2 倍段階希釈が適切としている[3]とされていることから，第 III 相試験において 2 倍段階希釈を用いた。

開始濃度及び最高濃度については標準法及びアストグラフ法で推奨されている濃度範囲を含む範囲の濃度を設定することが適切と考えた。ATS ガイドラインでは Tidal Breathing 法の開始濃度は 0.031 mg/mL を推奨しており[3]，今回の第 III 相試験で用いた 0.039 mg/mL より低用量からの開始を推奨している。しかしながら，今回の試験結果及びこれまでに報告された，喘息患者を対象に Tidal Breathing 法を用いて 0.1 mg/mL 又は 0.25 mg/mL の開始濃度で実施された臨床研究の報告[35][37]においても，特に安全性は問題となっていない。これらのことから，開始濃度を 0.039 mg/mL と設定することは適切と考えた。

表 2.7.3.1-6　各種気道過敏性検査の希釈系列

検査法	主な地域	メタコリンを用いる場合の希釈系列
標準法	日本	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）[4]
アストグラフ法	日本	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）[4]
Dosimeter 法	欧米	【NIAID AADC】[44] 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】[3] 0.0625, 0.25, 1, 4, 16 mg/mL，5 段階
Tidal Breathing 法	欧米	【カナダの Provocholine®添付文書】 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） （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】[3] 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）

(4) 気道過敏性検査の評価基準

MC1001 試験における感度（喘息患者における陽性率）及び特異度（健康人における陰性率）の評価については，閾値を 8 mg/mL と設定し，PC_{20} が 8 mg/mL 以下であった場合を気道過敏性陽性，8 mg/mL より高値であった場合を気道過敏性陰性として，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のように分類することとしている[3]。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[48]。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 超とされている[49]。

第 III 相試験においてはこの基準に従い閾値を 8 mg/mL と設定した。

表 2.7.3.1-7　気管支反応性の分類[3]

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。

(5) 各方法による検査結果の比較

以下に述べるように，各方法による検査結果は類似性があると報告されており，どの試験方法を用いても気道過敏性の検出に問題はないと考える。

1) Tidal Breathing 法と Dosimeter 法との比較（海外）

Wubbel らは，喘息症状の安定した被験者 12 例を対象として，Tidal Breathing 法及び Dosimeter 法により MCT を実施し，それぞれ算出された PC_{20} について比較検討した[50]。Tidal Breathing 法で得られた PC_{20} の幾何平均値は 1.8 mg/mL で，Dosimeter 法の幾何平均値は 1.6 mg/mL であり，差は認められなかった（p=0.2）。また，メタコリン吸入による FEV_1 投与前値からの最大低下率の平均は，Tidal Breathing 法で 27.8%，Dosimeter 法で 27.9%であり，差は認められなかった（p=0.88）。

Ryan らは，ヒスタミンを用いた検査ではあるが，両方法の PC_{20} の相関係数が 0.93 であったと報告している[51]。

Sears らは，9 歳の小児を対象とした臨床研究の中においてメタコリンに反応した 23 例を対象として Dosimeter 法と Tidal Breathing 法で測定した PC_{20} を比較検討した[52]。結果は，Dosimeter 法で測定した PC_{20} と Tidal Breathing 法で測定した PC_{20} の比は 1.02 （95%信頼区間：0.6-1.73）であり，差は認められなかった。

したがって，両法により気道過敏性は同程度に検出可能と考えられた。

2）Tidal Breathing 法とアストグラフ法の比較（日本）

Ishii らは，健康者 5 人及び喘息患者 10 人を対象として，Tidal Breathing 法及びアストグラフ法で MCT を実施し，それぞれ気道狭窄の指標となる SGaw（気道コンダクタンス）及び Grs（呼吸コンダクタンス）を計測した[53]。メタコリンの累積投与量として PD_{35} SGaw（SGaw を 35%以上低下させる累積投与量），PD_{35} Grs（Grs を 35%以上低下させる累積投与量）及び Dmin を算出した。Tidal Breathing 法により測定した PD_{35} SGaw とアストグラフ法により測定した PD_{35} Grs，Tidal Breathing 法により測定した PD_{35} SGaw とアストグラフ法により測定した Dmin をそれぞれ比較したところ，高い相関が認められた（各々r=0.98 [p<0.001], r=0.94 [p<0.001]）。

したがって，Tidal Breathing 法及びアストグラフ法によっても気道過敏性は同様に検出可能であると考えられた。

3）アストグラフ法と Dosimeter 法の比較（日本）

石井らは，喘息患者 30 例を対象として，アストグラフ法及び Dosimeter 法において MCT を実施し，PD_{35} Grs，Dmin 及び PD_{20} を算出して比較した[54]。両法における PD_{35} Grs については有意な相関が認められた（r=0.501，p<0.01）。一方，Dmin と PD_{20} の間には有意な相関は認められなかった。

大熊らは，呼吸器科に通院中の患者（喘息 19 例，気管支炎 5 例，好酸球増多性肺浸潤症候群等 6 例）又は呼吸器疾患及びアレルギー疾患のない健康者 20 例で，アストグラフ法により測定した Dmin と Dosimeter 法により測定した PD_{20} を比較検討した[55]。その結果，r=0.6213 と有意な相関が認められた。

したがって，両法により気道過敏性は同程度に検出可能と考えられた。

（6）参考文献（臨床研究報告）の結果との比較方法

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。そのため閾値を変化させて感度と偽陽性率（1－特異度）をプロットした ROC 曲線を作成し，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。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

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

項　目	内　容
実施国	日本
試験名等	MC1001 試験
デザイン	単施設，非盲検
目的	健康成人及び喘息患者を対象として，SK-1211 による気道過敏性検査の有効性及び安全性について確認する
対　象	喘息患者：喘息と診断されており，FEV_1% ≥ 70 の患者：15 例（男性 5 例／女性 10 例，23～47 歳，　36.7±7.2 歳*） 健康成人：評価に影響を及ぼすと判断される現病歴・既往歴を有さず，アレルギー疾患及び慢性副鼻腔炎を有さない，FEV_1% ≥ 70%の被験者 15 例（男性 7 例／女性 8 例，20～58 歳，34.3±14.1 歳*） *Mean±SD
検査方法	標準法 使用機器：日商式吸入用コンプレッサー及び DeVilbiss 646 ネブライザー
希釈系列	0.039，0.078，0.156，0.313，0.625，1.25，2.5，5，10，25 mg/mL（10 段階）
主な評価項目	1)　PC_{20} が 8 mg における感度及び特異度 感度：喘息患者における PC_{20} が 8 mg 以下の被験者割合 特異度：健康成人における PC_{20} が 8 mg より大きい被験者割合 2)　PC_{20} の要約統計量 3)　各 PC_{20} における陽性的中率及び陰性的中率 4)　各 PC_{20} における感度及び特異度

【結果】

各対象の検査結果を表 2.7.3.2-1 に示した。

表 2.7.3.2-1　気道過敏性検査結果

	喘息患者	健康成人	計
気道過敏性　陽性例数	10	2	12
気道過敏性　陰性例数	5	13	18
計	15	15	―

1)　PC_{20} 8mg/mL を閾値にした場合の各対象の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）であり，感度は 66.7%，特異度は 86.7%であった。

2)　PC_{20} は喘息患者で 8.3017±10.5789（Mean±SD）mg/mL であり，健康成人で 21.4557±7.8069（Mean±SD）mg/mL であった。

3) PC_{20} 8mg/mL を閾値にした場合の陽性的中率は 83.3%（10/12），陰性的中率は 72.2%（13/18）であった
4) PC_{20} 25mg/mL を閾値にした場合の感度は 86.7%，特異度は 80.0%であった。

各 PC_{20} における感度及び特異度から作成した ROC 曲線を図 2.7.3.2-1 に示す。

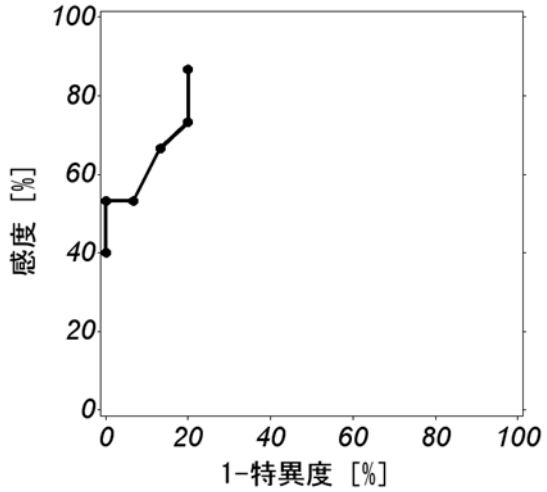


図 2.7.3.2-1　ROC 曲線（MC1001 試験）

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

項　目	内　容
実施国	日本
試験名等	MC1002 試験
デザイン	多施設，非盲検，非対照
目的	小児喘息患者を対象として，SK-1211 による気道過敏性検査の有効性及び安全性について確認する
対　象	小児喘息患者：喘息と診断されており，FEV_1% ≥ 70 の患者：10 例（男性 6 例／女性 4 例，6～15 歳，10.7±2.4 歳*） *Mean±SD
検査方法	標準法 使用機器：日商式吸入用コンプレッサー及び DeVilbiss 646 ネブライザー
希釈系列	0.039，0.078，0.156，0.313，0.625，1.25，2.5，5，10，25 mg/mL（10 段階）
主な評価項目	1) 陽性率（PC_{20} が 8mg 以下の被験者の割合） 2) 希釈系列の最高濃度（25 mg/mL）までに FEV_1 が基準 FEV_1 と比較して 20%以下に低下した被験者の割合 3) PC_{20} の要約統計量

【結果】

1) 陽性率は 70%（7/10 例）であった。
2) 希釈系列の最高濃度（25 mg/mL）までに FEV_1 が基準 FEV_1 と比較して 20%以下に低下した被験者は 7 例であり，総被験者に対する割合は 70.0%（7/10 例）であった。
3) PC_{20} の平均及び標準偏差（Mean±SD）は 8.0674±11.7127 mg/mL であった。

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

項　目	内　容
実施国	アメリカ
試験名等	MC-101 試験（アメリカ申請の評価資料）
デザイン	多施設共同，非盲検，非対照
目的	気道過敏性及び喘息を客観的に評価するための本剤負荷試験の安全性及び感度を評価する
対　象	喘息様症状を有し，%FEV_1 ≥ 70 の被験者：56 例*（男性 42 例／女性 14 例），14～53 歳，25.1±9.84 歳**） *有効性評価対象は 55 例（1 例はプロトコール違反で除外），**Mean±SD
検査方法	Dosimeter 法
希釈系列	0.025，0.25，2.5，10，25 mg/mL（5 段階） 一部被験者は 0.075～25 mg/mL（25 mg/mL からの 2 倍希釈系列 9 段階）で実施 FEV_1 が 15%から 19%の減少した場合，累積吸入量が 188.88 単位を超えない範囲で同じ用量の吸入を繰り返す
評価項目	1) 陽性率（25 mg/mL 以下の吸入で FEV_1 が 20%以上低下した被験者の割合） 2) FEV_1 減少率 3) PD_{20}（FEV_1 が 20%以上低下するまでの累積吸入量，1 mg/mL を 1 回吸入した場合が 1 単位）

【結果】

1) 陽性率

84%（46/55 例）であった（3 例は臨床症状も含めて陽性と判断された）。本剤吸入により陽性を示した被験者の内訳を表 2.7.3.2-2 に示した。陽性となった被験者はすべて喘息と診断された。

また，76%（42/55 例）は吸入濃度が 10 mg/mL（PD_{20} 63.88 単位）以下で FEV_1 が 20%以上低下した。

2) FEV_1 減少率

陽性と判断された 46 例の FEV_1 減少率は 16～57%で，平均 29.6%であった（4 例は FEV_1 減少率が 16～19%であった）。

3) 累積量

陽性と判断された 46 例の PD_{20} は 0.025～188.88 単位で平均 40.4 単位であった。

表 2.7.3.2-2　本剤吸入により陽性を示した被験者の内訳

陽性被験者数	PD_{20} （単位）	最高濃度 (mg/mL)
3	0.125	0.025
7	1.375 to 2.705	0.310
20	8.88 to 13.88	2.5
12	33.88 to 63.88	10.0
4	174.58 to 188.88	25.0

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

項　目	内　容
実施国	アメリカ
試験名等	MC-101 試験（アメリカ申請の評価資料）
目的	気道過敏性及び喘息を客観的に評価するための本剤負荷試験の安全性及び感度を評価する
デザイン	多施設共同，非盲検，非対照
対　象	喘息様症状を有し，%FEV_1 ≥ 70 の小児被験者：26 例（男性 15 例／女性 11 例，5～13 歳，8.5±2.67 歳*） *Mean±SD
検査方法	Dosimeter 法
希釈系列	0.025，0.25，2.5，10，25 mg/mL（5 段階）
評価項目	1) 陽性率（25 mg/mL 以下の吸入で FEV_1 が 20%以上低下した被験者の割合） 2) FEV_1 減少率 3) PD_{20}（FEV_1 が 20%以上低下するまでの累積吸入量，1 mg/mL を 1 回吸入した場合が 1 単位）

【結果】

1)　陽性率

88%（23/26 例）であった（1 例は臨床症状も含めて陽性と判断された）。本剤吸入により陽性を示した被験者の内訳を表 2.7.3.2-3 に示した。

また，69%（18/26 例）は 10 mg/mL（PD_{20} 63.88 単位）以下で FEV_1 が 20%以上低下した。

2)　FEV_1 減少率

陽性と判断された 23 例の FEV_1 減少率は 18～55%で，平均 30.3%であった（1 例は FEV_1 減少率が 18%であった）。

3)　累積量

陽性と判断された 23 例の PD_{20} は 0.125～188.88 単位で平均 67.1 単位であった。

表 2.7.3.2-3　本剤吸入により陽性を示した被験者の内訳

陽性被験者数	PD_{20} （単位）	最高濃度 (mg/mL)
1	0.125	0.025
1	1.375	0.25
8	8.88 to 13.88	2.5
8	33.88 to 63.88	10.0
5	188.88	25.0

2.7.3.2.5. 本剤を用いた臨床研究の文献報告

（1）Sumino K らの報告（NCT00705341）（RM01 報告）[15]

項　目	内　容
実施国	アメリカ
試験名等	Methacholine Bronchoprovocation Study（アメリカ肺協会協賛試験）（NCT00705341）
目的	MCT により，喘息治療中の患者で喘息と非喘息が区別できるか検討（横断的前向き研究）
デザイン	多施設共同，クロスセクショナル，コホートコントロール
対　象	・喘息群：治療中喘息患者 126 例*（男性 42 例／女性 84 例，12～69 歳，38.3±15 歳**） ・非喘息群：健康人 93 例*（男性 37 例／女性 56 例，12～69 歳，32.9±12.8 歳**） *喘息患者 1 例と健康人 1 例は PC_{20} を測定できなかった。**Mean±SD
検査方法	Dosimeter 法
希釈系列	0.03125～32 mg/mL（32 mg/mL からの 2 倍希釈系列，11 段階）
評価項目	1) PC_{20}（FEV_1 がベースライン値より 20%低下する濃度）の閾値を基にした感度及び特異度 2) 被験者背景が気道過敏性検査に及ぼす影響

【結果】

1)　感度及び特異度

本剤の気道過敏性検査における閾値と感度及び特異度の関係を図 2.7.3.2-2 に示した。PC_{20} の基準値を 8 mg/mL とした場合，感度は 77%，特異度は 96%であった。

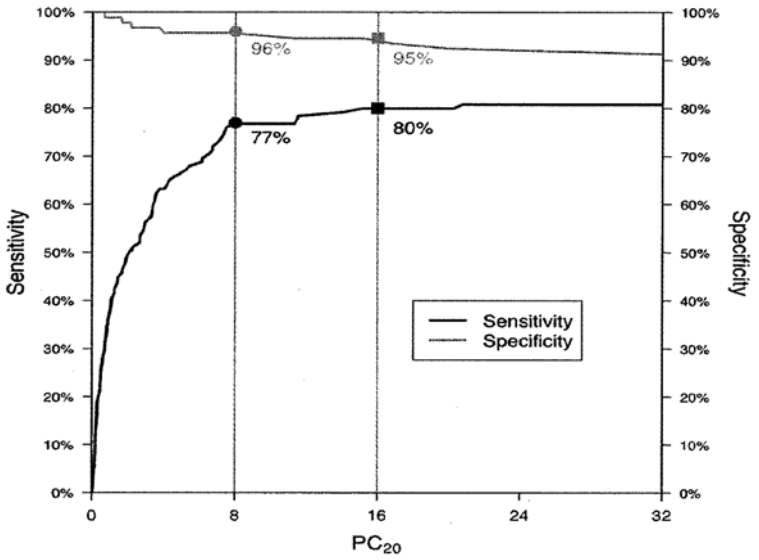


図 2.7.3.2-2　気道過敏性閾値と感度及び特異度

2)　被験者背景が気道過敏性検査に及ぼす影響

主な被験者背景別の感度及び特異度を表 2.7.3.2-4 に示した。白人の感度はアフリカ系アメリカ人に比べて有意に低かった（Fisher 直接確率検定，p=0.015）。また，アトピーのある被験者の感度はアトピーのない被験者に比べて有意に高かった（p=0.005）。

表 2.7.3.2-4　医師による喘息診断に対する MCT の背景別の感度及び特異度

	No.	感度	特異度	PPV	NPV
全体	217*	77% (68% to 84%)	96% (89% to 99%)	96% (90% to 99%)	75% (66% to 83%)
人種					
白人	139	69% (57% to 79%)	95% (86% to 99%)	95% (85% to 99%)	71% (60% to 81%)
黒人	48	91% (76% to 99%)	93% (66% to 100%)	97% (83% to 100%)	81% (54% to 96%)
性					
女性	138	73% (62% to 83%)	98% (90% to 100%)	98% (91% to 100%)	71% (59% to 81%)
男性	79	83% (68% to 94%)	92% (78% to 99%)	92% (78% to 99%)	83% (67% to 93%)
アトピー†					
無	72	52% (30% to 74%)	94% (83% to 99%)	80% (51% to 96%)	81% (68% to 90%)
有	145	82% (73% to 90%)	98% (87% to 100%)	99% (93% to 100%)	70% (56% to 82%)

値は%（95% CIs），PC_{20} が 8 mg/mL 以下を陽性とした
NPV, Negative predictive value（陰性的中率） PPV, Positive predictive value（陽性的中率）
*：喘息群 1 例と非喘息群 1 例は検査を完了できなかった
†：アレルギー皮膚反応陰性をアトピー無，1 個以上のアレルギー皮膚テスト陽性をアトピー有とした

（2）Anderson SD らの報告（NCT0025229）（RMO2 報告）[30]

項　目	内　容
実施国	アメリカ
試験名等	A305 study（Aridol の第 III 相試験）（NCT0025229）
目的	本剤を対照薬としたマンニトールの運動誘発気管支収縮試験（EIB）との一致性及び喘息臨床診断との一致性についての比較検討
デザイン	多施設共同，単盲検，クロスオーバー
対　象	喘息を示唆する徴候や症状を有する患者 登録：510 例，安全性：436 例，ITT：391 例，PPS：375 例（小児 96 例／成人 279 例，6 歳～50 歳，呼吸器医師は visit 1 で 145 例を 50%以上の確率で喘息と診断）
検査方法	1) 運動誘発気管支収縮試験 医療用のドライエアーを吸入しながらトレッドミルによるランニングによる運動負荷 2) マンニトールを用いた気道過敏性検査 市販のマンニトール検査キットを使用し，通常の検査プロトコールで実施 3) 本剤を用いた気道過敏性検査 Dosimeter 法 4) 喘息臨床診断（Visit 5 に実施） 気道過敏性検査結果以外の，病歴，運動誘発気管支収縮試験，気道可逆性検査，スキンテスト等の結果により診断 （実施順は，Visit 2：運動誘発→Visit 3：運動誘発→Visit 4：マンニトール又は本剤（薬剤選択は無作為に決定）→Visit 5：本剤又はマンニトール）
希釈系列	・マンニトール：5，10，20，40，80，160，160，160 mg（8 段階） ・本剤：0.0312～16 mg/mL（16 mg/mL からの 2 倍希釈系列，10 段階）
評価項目	1) 気道過敏性陽性率 ・運動誘発：少なくとも 1 回の試験で FEV_1 が 10%低下した場合を陽性 ・マンニトール：全量吸入するまでに FEV_1 が 15%低下するか，連続する 2 段階の吸入で FEV_1 が 10%以上低下した場合を陽性 ・本剤：PC_{20} が 16 mg/mL 以下を陽性 2) 喘息臨床診断に対する感度及び特異度

【結果】

1) 気道過敏性陽性率

PPS 375 例で，陽性率は各試験でほぼ同様であり，運動誘発は 43.5%，本剤は 41.6%，マンニトールは 44.8%であった。

2) 喘息臨床診断に対する感度・特異度

2.7.3. 臨床的有効性の概要

運動誘発気管支収縮試験結果等を参考に visit 5 で喘息と診断された患者は 240 例, 診断されなかった患者は 135 例であった。この診断に対する感度及び特異度は本剤で 51%及び 75%であり，マンニトールで 55%及び 73%であった。

2.7.3.2.6. 国内で実施されたMCTの診断能を検討した研究

（1）Fujimura M ら（RMO3 報告）[7]

項　目	内　容
実施国	日本
試験名等	成人臨床研究
目的	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
デザイン	非盲検
対　象	・喘息患者：82 例（男性 47 例／女性 35 例，45±17 歳*） ・副鼻腔気管支症候群患者：54 例（男性 23 例／女性 31 例，54±14 歳*） ・アトピーのない非喫煙健康成人：57 例（男性 19 例／女性 38 例，21±2 歳*） *Mean±SD
検査方法	気道過敏性検査：標準法（DeVilbiss 646 ネブライザーを使用）
希釈系列	メタコリン：0.04～160 mg/mL（160mg/mL からの 2 倍希釈系列，13 段階）
評価項目	PC_{20}：メタコリン吸入濃度の対数標示を横軸，FEV_1 の変化率を縦軸とした dose response 曲線より，PC_{20} を算出した。

【結果】

1)　PC_{20}

喘息患者，副鼻腔気管支症候群患者及び健康成人における MCT を含む呼吸機能検査の結果を表 2.7.3.2-5 に示した。PC_{20} の幾何平均は喘息患者，副鼻腔気管支症候群患者及び健康成人でそれぞれ，0.48 mg/mL，4.86 mg/mL 及び 35.5 mg/m L であった。

表 2.7.3.2-5　被験者背景及び PC_{20} の結果

	喘息	副鼻腔気管支症候群	健康対照
例数	82	54	57
男：女	47：35	23：31	19：38
年齢（年）	45±17	54±14	21±2
対標準 FVC（%）	106±17	94±22	103±13
対標準 FEV_1（%）	84±21	78±24	102±12
FEV_1/FVC（%）	68±14	71±13	91±5
PC_{20}（mg/mL）	0.48（1.21）	4.86（1.34）	35.5（1.23）
CS：EX：NS	15：17：50	2：9：41	0：0：5

平均±SD，ただし，PC_{20} は幾何平均（幾何標準誤差），CS：現喫煙者，EX：禁煙者，NS：非喫煙者

副鼻腔気管支症候群患者 3 例及び健康成人 10 例では 160 mg/mL の最高濃度でも FEV_1 の 20%以上の低下が認められなかった。これらの 13 例については PC_{20} を 320 mg/mL として統

計処理した。喘息患者，副鼻腔気管支症候群患者及び健康成人における PC_{20} の結果を図 2.7.3.2-3 に示した。

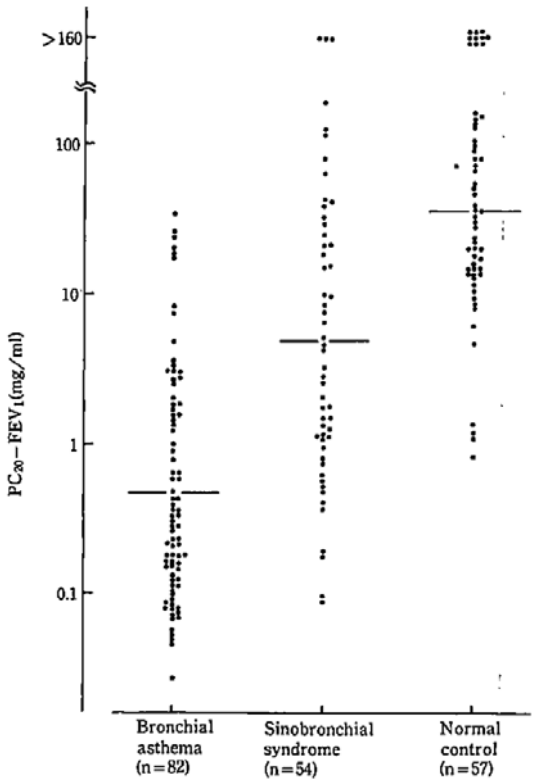


図 2.7.3.2-3　喘息患者，副鼻腔気管支症候群患者及び健康成人における PC_{20}

この PC_{20} の分布図より，閾値を 8 mg/mL とした場合の感度及び特異度を算出したところ，感度は 91.5%（75/82 例），特異度は 65.8%（73/111 例）であった。

2)　PC_{20} と%FEV_1 との関係

PC_{20} と FEV_1 の関係を図 2.7.3.2-4 に示した。喘息患者においても副鼻腔気管支炎症候群患者においても PC_{20} と FEV_1 の間に有意な相関が認められた。

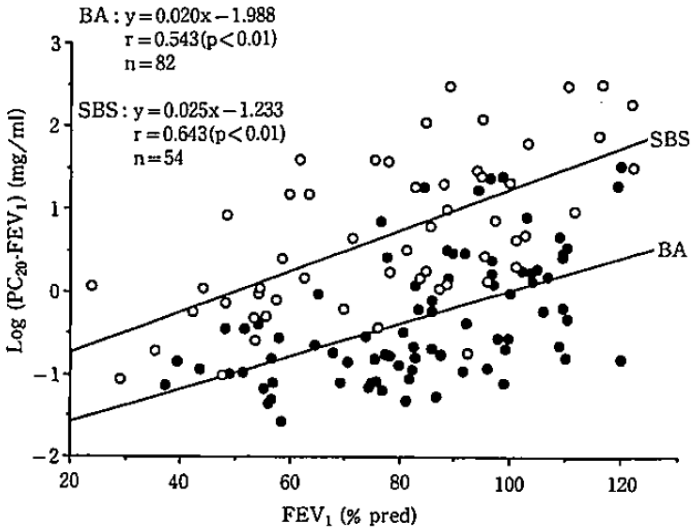


図 2.7.3.2-4 Log(PC$_{20}$)と%FEV$_1$の関係

3) PC$_{20}$の結果をもとに作図したROC曲線を図 2.7.3.2-5 に示した。

感度及び偽陽性率のデータがなかったため，以下の方法により各 PC$_{20}$ 閾値における感度及び偽陽性率を予測した。

まず，喘息患者の分布については，PC$_{20}$の測定結果（幾何平均 0.48，幾何標準誤差 1.21，N=82）より，対数変換後の分布が-0.73±1.73（Mean±SD）の正規分布に従うものと仮定した。次に，健康成人の分布については，PC$_{20}$の測定結果（幾何平均 35.5，幾何標準誤差 1.23，N=57）より，対数変換後の分布が 3.57±1.56（Mean±SD）の正規分布に従うものと仮定した。上記の仮定した分布を用いて，各閾値における下側確率を求めることで感度及び偽陽性（1-特異度）の推測を行った。なお，閾値（PC$_{20}$）は 0.1 から 160 mg/mL まで 0.1 刻みで変化させた。

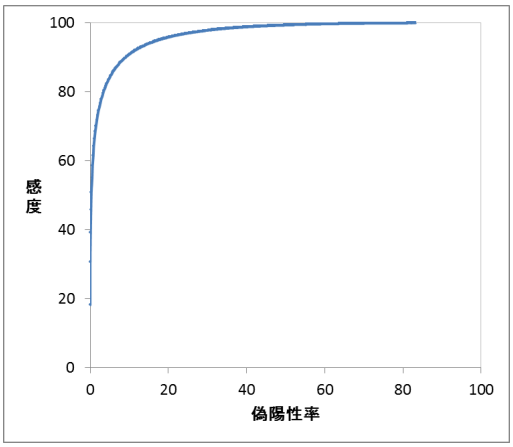


図 2.7.3.2-5 ROC曲線

（2）福居嘉信ほか（RM04 報告）[16]

項　目	内　容
実施国	日本
試験名等	成人臨床研究
目的	喘息患者と若年成人無症候者の気道過敏性の分布及び閾値の検討
デザイン	非盲検
対　象	喘息患者 105 例（男性 49 例／女性 56 例，16～82 歳，平均 44.2 歳） 若年成人無症候者*（以下，無症候者）141 例（男性 101 例／女性 40 例，18～35 歳，平均 24.1 歳） *：自覚症状，喘息などの呼吸器疾患や最近の感染症の既往がなく，スパイログラムの異常もない者
検査方法	アストグラフ法
希釈系列	喘息患者：0.049～25 mg/mL（25mg/mL からの 2 倍希釈系列，10 段階） 無症候者：0.391～400 mg/mL（400mg/mL からの 2 倍希釈系列，11 段階）
評価項目	Dmin（1 mg/mL 濃度液 1 分間吸入量を 1 単位とする）

【結果】

喘息患者の Dmin の範囲は 0.001～28.70 単位，無症候者の Dmin の範囲は 0.28～190 単位であり，分布には明らかな重なりが認められた。

喘息患者の陽性率（感度）及び無症候者の偽陽性率（1－特異度）から作成した ROC 曲線（図 2.7.3.2-6）より，喘息患者の感度と無症候者の特異度の差が最少となる Dmin は 3.3 となり，感度 80.0%，特異度 80.1%であった。

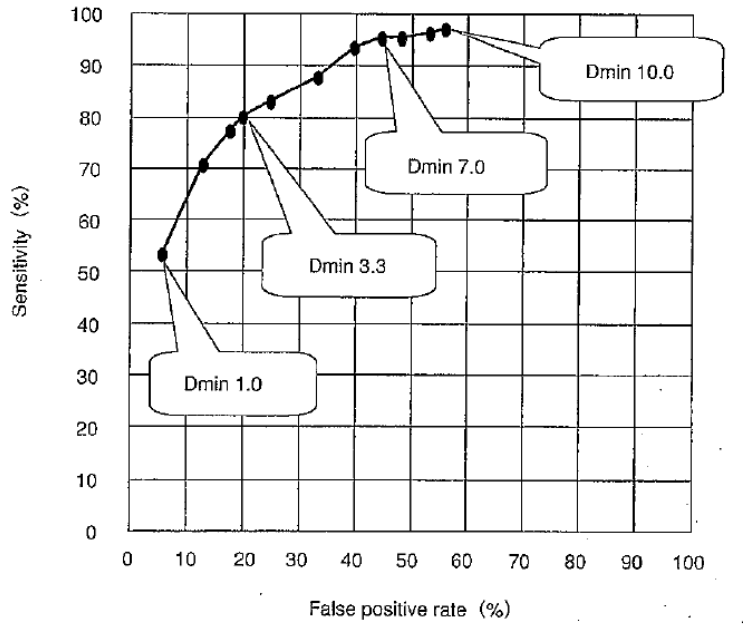


図 2.7.3.2-6　ROC 曲線

（3）平田一人（RM05 報告）[31]

項　目	内　容
実施国	日本
試験名等	成人臨床研究（小児含む）
目的	メタコリン吸入と運動に伴う気道反応を比較し，両誘発法による気道収縮の機序の差異及び運動誘発気道収縮（EIB）の発生機序について検討
デザイン	非盲検
対　象	・無症状期喘息患者（喘息患者）：46 例（男性 18 例／女性 28 例，14～55 歳，25.4±9.8 歳*） ・健康人：22 例（男性 13 例／女性 9 例，18～43 歳，26.5±5.6 歳*） *Mean±SD
検査方法	1) メタコリン吸入誘発試験：吸入試験標準化案に基づいて，日商式コンプレッサーネブライザーを用いて測定した。 2) 運動誘発試験：Eggleston らの方法に基づいて実施した。
希釈系列	0.039～10 mg/mL（10 mg/mL からの 2 倍希釈系列，9 段階）
評価項目	1) PC_{20}（メタコリン吸入誘発試験） 2) $\Delta FEV_1max.$（%）：運動負荷後 FEV_1 最大値／運動負荷前 FEV_1×100（運動誘発試験） 3) PC_{20} と $\Delta FEV_1max.$（%）の関連

【結果】

1)　PC_{20}（メタコリン誘発試験）

喘息患者及び健康人の PC_{20} の結果を図 2.7.3.2-7 に示した。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。

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，感度は 100%（46/46）特異度は 100%（22/22）であった。

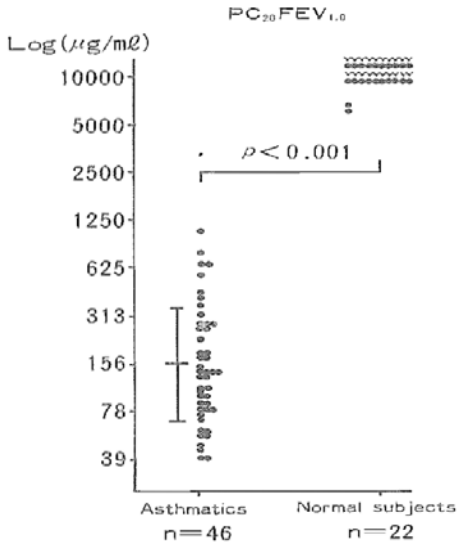


図 2.7.3.2-7　喘息患者及び健康人の $LogPC_{20}$

2)　$\Delta FEV_1max.$（%）（運動誘発試験）

$\Delta FEV_1max.$（%）は喘息患者で 2.0～75.1%（平均 26.7%）低下し，20%以上の低下が 46 例中 29 例(63%)にみられ EIB 陽性と判断された。一方, 健康人では-10.9～6.5%(平均-2.9%)の低下であった。

3)　PC_{20} と $\Delta FEV_1max.$（%）の関連

喘息患者におけるメタコリンの PC_{20} と EIB の強さ（$\Delta FEV_1max.$）との間に相関関係がみられたが，高いものではなかった（r=-0.32）。

（4）横田欣児ら（RM06 報告）[12]

項　目	内　容
実施国	日本
試験名等	成人臨床研究
目的	健康成人，アレルギー疾患既往者，喘息患者，喘息既往者の気道過敏性の程度の分布及び健康成人の気道過敏性に与える因子についての検討
デザイン	非盲検
対　象	・健康人：85 例*（男性 25 例／女性 60 例，19～50 歳，平均 26 歳） ・アレルギー疾患既往者（喘息以外のアレルギー症状の既往を持つが現在は健康である者）：35 例（男性 11 例／女性 24 例，19～50 歳，平均 28 歳） ・喘息患者：133 例（男性 61 例／女性 72 例，18～66 歳，平均 38 歳） ・喘息既往者（小児喘息の既往のある現在は健康である者）：6 例（男性 1 例／女性 5 例，18～23 歳，平均 20 歳） *：図 2.7.3.2-8 で健康人は 83 例分のデータ
検査方法	アストグラフ法
希釈系列	0.049～25 mg/mL（25mg/mL からの 2 倍希釈系列，10 段階）
評価項目	Dmin（0.049mg/mL 濃度液 1 分間吸入量を 2 単位［＝2^1］とする）

【結果】

気道過敏性の指標としての Dmin について，底を 2 として対数変換し（logDmin），ヒストグラムによる標示を図 2.7.3.2-8 に示した。

この Dmin の分布図より，閾値を 128 単位とした場合の感度及び特異度を算出したところ，喘息既往者も含めた感度は 95.7%（133/139），特異度は 90.7%（107/118）であった。

健康人の Dmin は，喘息患者の 36 倍であった。喘息既往者の Dmin は両者の中間にあった。また，アレルギー疾患既往者では，Dmin は健康人と違いがなかった。

喘息の家族歴を有する健康人では，そうでない者より Dmin が有意に低値であったが，健康人と喘息患者との Dmin の差と比べて，この場合の差はわずかだった。

Dmin の変化は，1～3 年の経過では $2^{\pm 2}$ 倍以内であったが，禁煙した 2 例では上昇が認められた。

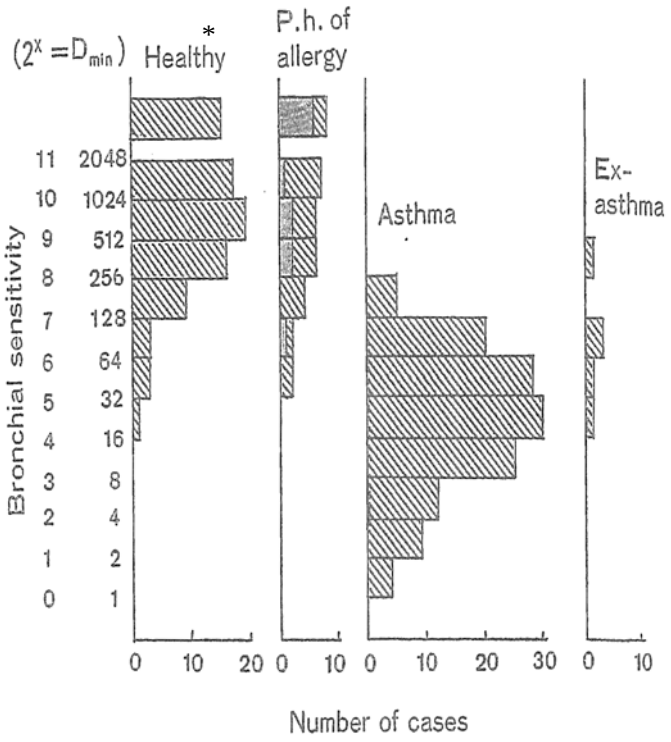


図 2.7.3.2-8　気道過敏性（Dmin）の分布

健康人では，20 歳前後の Dmin は 30～50 歳くらいまでの Dmin より有意に低かった（U 検定，$p<0.05$）。また，19～30 歳では年齢と Dmin の間に正の相関が認められた（Spearman 順位相関，$r=0.33$，$p<0.01$）（図 2.7.3.2-9）。

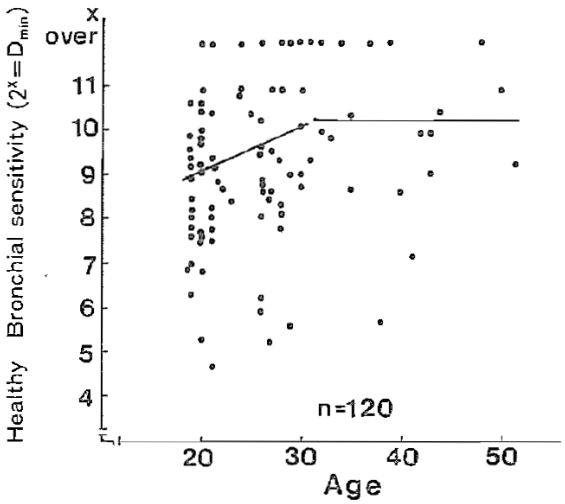


図 2.7.3.2-9　年齢と気道過敏性の関連性

(5) 田中眞ほか（RM07 報告）[32]

項　目	内　容
実施国	日本
試験名等	成人臨床研究
目的	喘息患者，呼吸器疾患患者及び健康成人を対象とした喘息診断に対するアストグラフの有用性の検討
デザイン	非盲検
対　象	・喘息患者：215 例（男性 119 例／女性 96 例） ・急性気管支炎患者：20 例（男性 5 例／女性 15 例） ・慢性気管支炎患者：17 例（男性 11 例／女性 8 例） ・下気道症状を伴わないアレルギー性鼻炎患者：7 例（男性 6 例／女性 1 例） ・健康人（アレルギー歴を持たない健康人）：24 例（男性 22 例／女性 2 例）
検査方法	アストグラフ法
希釈系列	0.049～25 mg/mL（25mg/mL からの 2 倍希釈系列，10 段階）
評価項目	1) Rrs.cont：初期抵抗 2) Dmin：反応閾値に達するまでの累積吸入濃度，1 mg/mL 濃度液 1 分間吸入量を 1 単位とする 3) St：気道反応性，抵抗の上昇度，時間変化に対する抵抗変化 4) Sr：気管支拡張薬による回復程度，時間変化に対する抵抗変化 5) Rrs.e：回復後一定になった時の終了時抵抗 6) 陽性率：25 mg/mL 以下の吸入で呼吸抵抗が上昇

【結果】

アストグラフによるメタコリン吸入試験における解析因子とその解析方法を図 2.7.3.2-10 に，またメタコリン吸入誘発の陽性率とともに，疾患群別の結果を表 2.7.3.2-6 に示した。

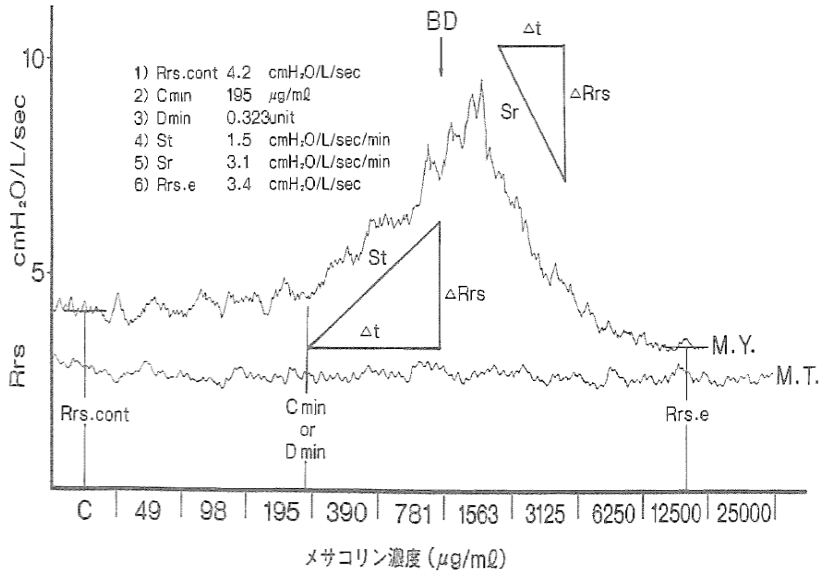


図 2.7.3.2-10　アストグラフによるメタコリン吸入試験における解析因子及び解析方法

表 2.7.3.2-6　疾患群別各解析因子の比較

	陽性率* (n)	Rrs. Cont**	Dmin**	St**	Sr**	Rrs. e**
健康人	50.0 (12/24)	3.17±0.61	15.924±9.83	0.73±0.87	2.04±0.64	3.65±0.82
喘息	99.1 (213/215)	4.91±1.42	2.370±6.113	2.98±3.41	3.34±1.78	5.26±1.51
急性気管支炎	60.0 (12/20)	4.36±1.45	11.952±11.105	1.12±1.13	4.35±2.33	4.88±1.53
慢性気管支炎	70.6 (12/17)	4.17±1.76	10.008±10.346	2.32±2.60	2.62±1.83	4.93±2.22
アレルギー性鼻炎	100.0 (7/7)	3.00±0.65	12.183±8.361	3.55±3.68	1.58±0.41	4.13±1.55

*：%，**：Mean±SD

陽性率は，健康人，喘息患者，急性気管支炎患者，慢性気管支炎患者及びアレルギー性鼻炎患者でそれぞれ，50.0%，99.1%，60.0%，70.6%及び 100.0%であった。健康人で 50.0%と高かったが，喫煙者（1 日 20 本以上）と非喫煙者で陽性率に違いはなかった（それぞれ 55.6%，46.7%）。

Dmin の平均値は，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（t 検定，$p<0.05$）。

気道感受性を表現している Dmin と気道反応性を表す St との間に相関性は認められなかった。

(6) Fujimura M ら（RMO8 報告）[33]

項　目	内　容
実施国	日本
試験名等	成人臨床研究
目的	健康人における非特異的気道反応性の分布の検討
デザイン	非盲検
対　象	・アトピー素因者（アトピー既往又は家族にアトピー既往のある健康人）：36 例（女性 36 例，20.6 ± 0.8 歳*） ・非アトピー健康人：57 例（男性 19 例／女性 38 例，21.5 ± 2.1 歳*) *Mean±SD
検査方法	日本アレルギー学会標準法（DeVilbiss 646 ネブライザーを使用）
希釈系列	0.04～160 mg/mL（160 mg/mL からの 2 倍希釈系列，13 段階）
評価項目	PC_{20}

【結果】

4 例（11.1%）のアトピー素因者及び 10 例（17.5%）の非アトピー健康人は，160 mg/mL 以下の吸入において，20%以上の FEV_1 低下は認められなかった。

アトピー素因者の PC_{20} の幾何平均は 14.1 mg/mL で，非アトピー健康人の 35.6 mg/mL と比較し有意に低値であった（表 2.7.3.2-7）。図 2.7.3.2-11 に各群の PC_{20} の分布を示した。

個々の PC_{20} の分布図より閾値を 10 mg/mL とした場合の健康人全体の陰性率（特異度）を算出したところ 75.3%（70/93）であった。

表 2.7.3.2-7　背景及び結果

	アトピー素因者	非アトピー素因者	全体
年齢（歳）	20.6±0.8	21.5±2.1	21.2±1.8
男性／女性	0 : 36	19 : 38	19 : 74
CS：ES：NS#	0 : 0 : 36	3 : 0 : 54	3 : 0 : 90
FCV（%予測値）	101±10	103±13	103±12
FEV_1（%予測値）	102±11	102±12	102±12
FEV_1/FVC 比（%）	92±5	91±5	91±5
PC_{20}-FEV_1（mg/mL）##	14.1（1.34）	35.6（1.23）**	24.9（1.19）
PC_{35}-MEF_{40}（mg/mL）##	5.81（1.26）	15.6（1.21）**	10.7（1.17）
PC-$_{35}$-PEF_{40}（mg/mL）##	2.41（1.21）	3.74（1.16）	3.16（1.12）

値は平均±SD. #CS, ES, NS は現在の喫煙者,, 過去の喫煙者，非喫煙者を示す。
##値は幾何平均値（平均値の幾何標準誤差），** p<0.01 アトピー素因者と比較
MEF_{40}：expiratory flow at 40% from full forced vital capacity，PEF_{40}：isovolume flow from partial flow-volume curve

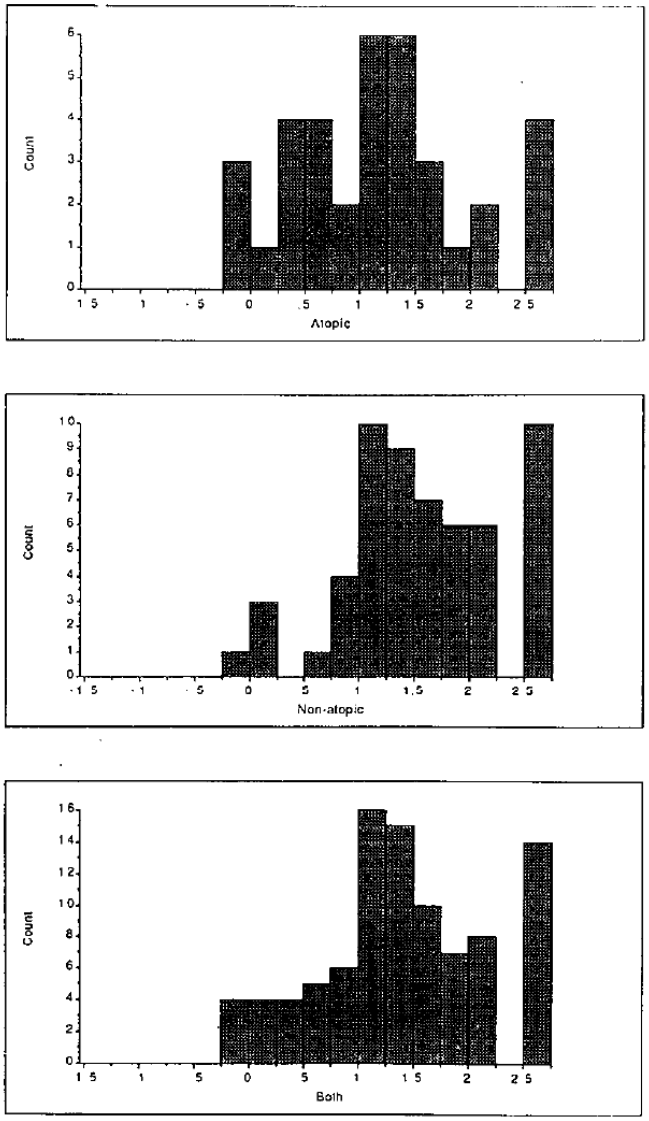


図 2.7.3.2-11　アトピー素因者（上），非アトピー素因者（中）及び全体（下）の PC_{20} の分布（Y 軸は被験者数，X 軸は $LogPC_{20}$）

2.7.3.2.7. 海外で実施されたMCTの診断能を検討した研究

（1）Perpina M ら（RM10 報告）[35]

項　目	内　容
実施国	スペイン
試験名等	成人臨床研究
目的	MCT の診断能についてベイズ分析を用いた検討
デザイン	非盲検
対　象	・症状及び可逆性気流制限を有する喘息患者：106 例（アトピー42 例，非アトピー64 例，男性／女性：1／1，34±14 歳*） ・慢性気管支炎患者：30 例（男性／女性：5／1，55±12 歳*） ・鼻炎患者：36 例（アトピー14 例，非アトピー22 例，男性／女性：3／4，35±12 歳*）） ・健康成人：128 例（喫煙 56 例，非喫煙 72 例，アレルギー既往及び心肺疾患既往なし，男性／女性：1／2，40±14 歳*） *Mean±SD
検査方法	Tidal Breathing 法
希釈系列	0.1～40 mg/mL（詳細不明）
評価項目	1) PC_{20}：FEV_1 がベースライン値（生食吸入時）より 20%低下するまでの累積濃度として算出し，喘息と非喘息に分けて感度，特異度，偽陽性率及び偽陰性率を閾値毎に算出。 2) 閾値：感度と偽陽性率（1－特異度）をプロットした ROC 曲線を作図し最もよい閾値を解析 3) 上記閾値を用いて検査前確率（有病率）と検査後陽性的中率又は検査後陰性的中率についてベイズ理論を基に分析した。

【結果】

PC_{20}（累積濃度）の閾値を 0.50～80 mg/mL（吸入濃度では約 0.31 mg/mL～40 mg/mL）の範囲で変化させると，感度は 100%まで徐々に上昇し，特異度は 0.99 から 0.53 へ低下した。

最も感度及び特異度がよい PC_{20}（累積濃度）の閾値は ROC 曲線から 15 mg/mL（吸入濃度では 5～10 mg/mL の間）であり，その時の感度は 84%，特異度は 86%であった（図 2.7.3.2-12）。また，検査前確率が 48%の場合に最も感度と特異度がよくなることが明らかとなった（図 2.7.3.2-13）。

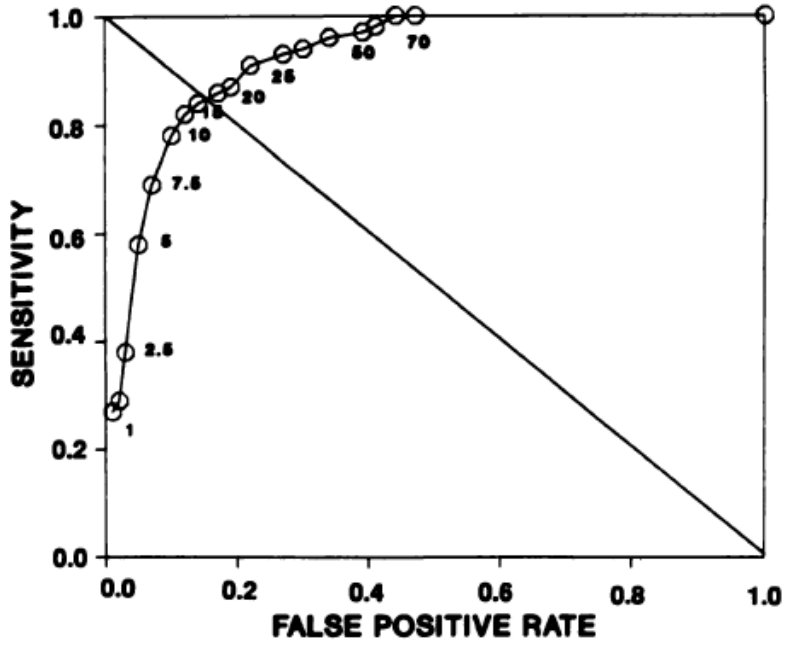


図 2.7.3.2-12　各 PC_{20} 閾値による ROC 曲線

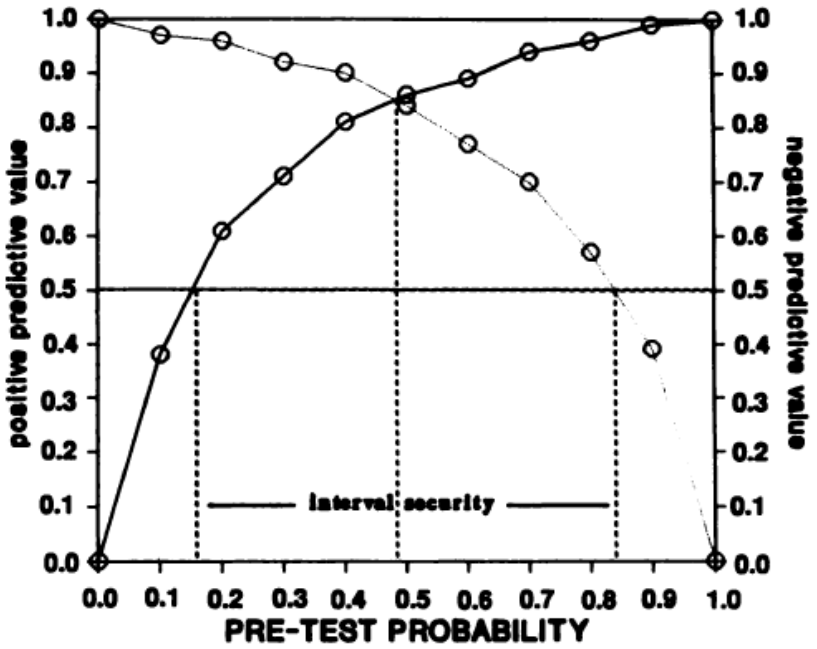


図 2.7.3.2-13　PC_{20} 15mg/mL における検査前確率と検査後確率

(2) Palmeiro EM ら（RM11 報告）[36]

項　目	内　容
実施国	アメリカ
試験名等	成人臨床研究（小児含む）
目的	MCT 結果の解釈のため喘息及び非喘息の被験者で, ベイズ理論を適用して診断能について検討
デザイン	非盲検
対　象	53 の喘息家族 658 例（5～80 歳），26 の喘息歴の 3 代ない非喘息家族 447 例（5～80 歳），計 1105 例 上記の内訳 現喘息：189 例（男性／女性：100 例／89 例，19.1±12.4 歳*） 非喘息：916 例（喘息家族でアトピー有 143 例，非喘息家族でアトピー有 66 例, 喘息家族でアトピー無 326 例, 非喘息家族でアトピー無 381 例，男性／女性：435 例／481 例，24.7±18.1 歳*） *Mean±SEM
検査方法	Dosimeter 法（1979 年を境にメタコリンの濃度を一定にし呼吸数を変える方法から濃度を変えて呼吸数を一定の 5 回にする方法に変更した。両方法は高い相関関係があった。）
希釈系列	0.1，0.2，0.6，2.0，6.0，20，60 mg/mL 最高用量の 60mg/mL では 5 回の吸入で低下がみられない場合, 次に 6 回吸入する
評価項目	PD_{20}（累積投与量）の閾値を 25bu，50bu，100bu，200bu としたときの検査前確率と検査後確率（1 breth unit (bu)は 1mg/mL を 1 回吸入）

【結果】

対象の背景を表 2.7.3.2-8 に示した。

表 2.7.3.2-8　対象患者の背景

		非喘息		
	喘息	全体	喘息家系	非喘息家系
N	189	916	469	447
性別				
男性	100	435	214	221
女性	89	481	255	226
アレルギー性鼻炎				
有	116	209	143	66
無	73	707	326	381
年齢（歳）	19.1±12.4	24.7±18.1	26.8±18.4	22.5±17.5
IgE	389.9±471.1	119.1±260.0	153.3±320.4	86.5±182.3
皮膚テストスコア	12.4±12.2	3.3±7.2	4.6±8.4	2.0±5.3

Mean±SEM

図 2.7.3.2-14 に各閾値における検査前確率と検査後確率を示した。

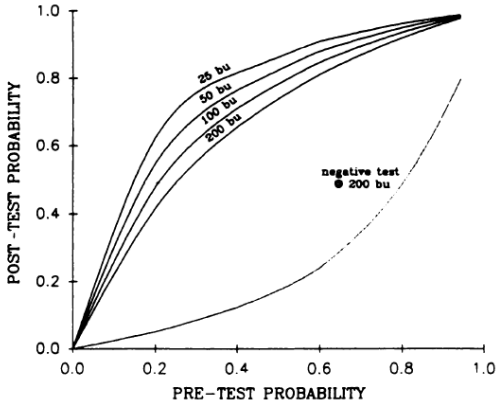


図 2.7.3.2-14　各閾値における検査前確率と検査後確率

表 2.7.3.2-9 に各閾値における偽陽性率及び偽陰性率を示した。偽陰性率は 1－感度であることから感度を算出し，ROC 曲線を作図し，図 2.7.3.2-15 に示した。100bu を閾値とした場合，感度 78.3%，特異度 78.6%であった。

表 2.7.3.2-9　各閾値における偽陽性率及び偽陰性率

bu	偽陽性	偽陰性
25	8.7	41.8
50	14.1	31.7
100	21.4	21.7
200	29.9	14.8

bu：breath unit

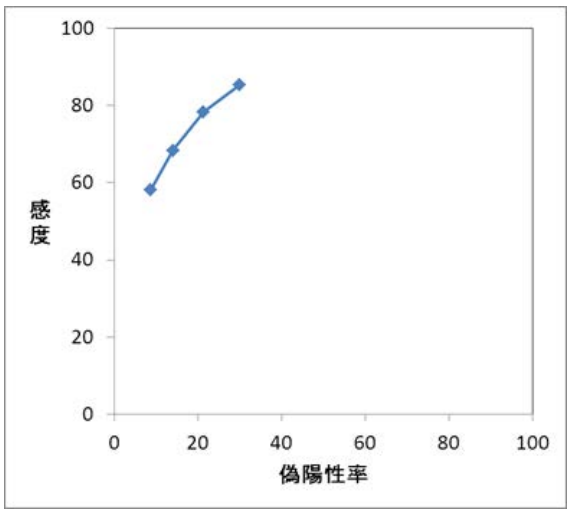


図 2.7.3.2-15　ROC 曲線

(3) Goldstein MF ら（RM12 報告）[37]

項　目	内　容
実施国	アメリカ
試験名等	成人臨床研究（小児含む）
目的	喘息の疑い患者における PEF 変動，気道可逆性（気管支拡張薬投与後 FEV_1 応答），メタコリンによる気道過敏性の比較
デザイン	前向き，非盲検
対　象	喘息の疑いのある患者：121 例（開始時の肺検査，胸部 X 線撮影，スパイロメトリーで異常なし） （解析対象は 57 例，7～18 歳の小児 17 例，18 歳超の成人 40 例）
検査方法	Tidal Breathing 法
希釈系列	0.25，2.5，5，8，10，25 mg/mL
評価項目	以下 3 つの指標で喘息の診断を行い，診断能を比較した。 1) 気道可逆性:気管支拡張薬吸入後に FEV_1 が 12%以上増加した場合に可逆性ありと判断 2) メタコリン気道過敏性：8mg/mL 以下の濃度で FEV_1 が 20%以上低下した場合気道過敏性ありと判断 3) PEF 変動：PEF を 1 日 4 時点（気管支拡張薬投与前の 2 時点，投与後の 2 時点）の結果から 28 の指標を算出し，20%以上の変動を陽性と判断

肺検査，胸部 X 線撮影，スパイロメトリーで異常がない喘息の疑いのある患者 57 例を対象に気道可逆性，メタコリン気道過敏性，PEF 変動について，追加調査期間中に喘息の診断を行い診断能について比較検討した。各指標の感度，特異度，偽陽性率，偽陰性率を表 2.7.3.2-10 に示した。メタコリン気道過敏性の感度は 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メタコリン気道過敏性の診断価値は高かった。

表 2.7.3.2-10　各検査の喘息の診断能の比較

	真の陽性数	真の陰性数	偽陽性数	偽陰性数	感度 %	特異度 %	PPV %	NPV %
MIC	41	9	0	7	85.71	100	100	56.25
Post-BD FEV_1	3	9	0	45	6.12	100	100	16.36
Best mean daily PEFvar（index 11）	4	15	0	38	9.52	100	100	28.30
Best period PEFvar（index 12）	22	12	4	19	53.66	75	84.62	38.71

MIC：メタコリン気道過敏性，post-BD FEV_1：気道可逆性，PEFvar：PEF 変動，Best mean daily PEFvar（index 11）：日内変動幅のその日の最小値に対する割合の期間平均値，Best period PEFvar（index12）：日内変動幅のその日の最小値に対する割合の期間最大値，PPV：陽性適中率，NPV：陰性適中率

(4) Malo JL ら（RM13 報告）[14]

項　目	内　容
実施国	カナダ
試験名等	成人臨床研究
目的	MCT における FEV_1 の 6%又は 20%低下するメタコリン濃度（PC_6 又は PC_{20}）について健康成人の参照値についての検討
デザイン	非盲検，非対照
対　象	非喫煙健康成人：100 例，20～60 歳（20～25 歳，26～30 歳，31～40 歳，41～50 歳，51～60 歳の各年齢層で男女 10 例ずつ）
検査方法	Tidal Breathing 法
希釈系列	2～128 mg/mL（128 mg/mL からの 2 倍希釈系列，7 段階） 最高用量の 128 mg/mL は本試験の 20 例で心機能に有意な反応がなかったことから選択した。
評価項目	PC_6 及び PC_{20}

【結果】

PC_6 及び PC_{20} が 128 mg/mL 未満であった被験者はそれぞれ 81 例及び 34 例であった。

PC_{20} が 16 mg/mL 未満であった被験者は 8 例であり，このうち 3 例は 8 mg/mL 未満であった。

PC_{20} が 16 mg/mL 未満であった 8 例について再度検査を実施した結果の再現性は高かった（r=0.92）。なお，喘息を示唆するような値ではなかった。また，$logPC_6$ 及び $logPC_{20}$ と年齢に相関を認めなかった（r=0.01 及び r=0.10）。

以上の結果より，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%と算出された。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1. 試験対象集団

(1) 国内臨床試験（MC1001 及び MC1002 試験）

MC1001 試験及び MC1002 試験では，喘息患者の選択基準は喘息と診断されている患者とし，診断の確認のための検査等は実施しなかった。健康成人の選択基準は，評価に影響すると考えられる現病歴・既往歴を有さず，アレルギー疾患及び慢性副鼻腔炎を有さない者とした。

(2) 海外臨床試験（MC-101 試験）

MC-101 試験の選択基準は喘息様症状を有している被験者であった。なお，検査前に喘息の診断はされていない。

(3) 喘息又は喘息の疑いのある患者を対象とした臨床研究

臨床研究で喘息と診断された患者を対象とした試験は，Sumino ら（RM01 報告），Fujimura ら（RM03 報告），福居ら（RM04 報告），平田（RM05 報告），横田ら（RM06 報告），田中ら（RM07 報告），Perpina ら（RM10 報告），Palmeiro ら（RM11 報告）の 8 試験であった。このうち，横田ら（RM06 報告）は喘息既往者も対象とした。

また，喘息様の症状を有するあるいは喘息の疑いのある患者を対象としたものが，Anderson ら（RM02 報告）及び Goldstein ら（RM12 報告）の 2 試験であった。ただし，Anderson ら（RM02 報告）及び Goldstein ら（RM12 報告）の 2 試験は試験期間中に喘息の確定診断を行い，喘息と非喘息患者で評価を行っている。

(4) 健康人及び非喘息患者を対象とした臨床研究

健康人又は非喘息患者を対象に含んだ試験は，Sumino ら（RM01 報告），Fujimura らの 2 試験（RM03 報告，RM08 報告），福居ら（RM04 報告），平田（RM05 報告），横田ら（RM06 報告），田中ら（RM07 報告），Perpina ら（RM10 報告），Palmeiro ら（RM11 報告），Malo ら（RM13 報告）の 10 試験であった。

このうち，喘息患者を含んでおらず，健康人（呼吸器疾患がない者）のみを対象とした試験は，Fujimura ら（RM08 報告）及び Malo ら（RM13 報告）の 2 試験であった。また，喘息患者以外に健康人のみを対象にした試験は，Sumino ら（RM01 報告），福居ら（RM04 報告），平田（RM05 報告），横田ら（RM06 報告）及び Palmeiro ら（RM11 報告）の 5 試験であった。ただし，Fujimura ら（RM08 報告）は，非アトピー健康人に加えてアトピー素因者も対象とし，横田ら（RM06 報告）は，健康人であるがアレルギー疾患既往者も対象とした。Palmeiro ら（RM11 報告）は，喘息でない者が対象であるが，アトピーのある者も含んだ。

一方，その他の 3 試験では，Fujimura ら（RM03 報告）は，健康成人の他に副鼻腔気管支症候群患者も非喘息患者として含んだ。田中ら（RM07 報告）は，急性気管支炎患者，慢性

気管支炎患者，下気道症状を伴わないアレルギー性鼻炎患者も非喘息患者として含んだ。Perpina ら（RM10 報告）は，慢性気管支炎患者，鼻炎患者も対象とした。

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

表 2.7.3.3-1 に評価に用いた試験及び臨床研究における対象患者及び結果について示した。

（1）国内臨床試験（MC1001 及び MC1002 試験）と海外臨床試験（MC-101 試験）の比較

日本で行った MC1001 試験の成人喘息患者の陽性率（感度）は 66.7%であり，MC1002 試験の小児喘息患者の陽性率は 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の陽性率は 84%，小児における陽性率は 88%であった。MC-101 試験の閾値は 25 mg/mL であり，この閾値を MC1001 試験及び MC1002 試験に当てはめた場合，成人喘息患者の陽性率は 86.7%，小児における陽性率は 70%であり，MC1001，MC1002 試験及び MC-101 試験における喘息患者の本剤に対する反応性は類似しているものと考えられた。

（2）国内臨床試験（MC1001 試験）と喘息患者又は喘息の疑いのある患者の研究報告の比較

参考とした臨床研究における喘息患者又は喘息の疑い（兆候）のある患者の陽性率（感度）は 41.6%から 100%とばらつきが大きかったが，おおむね 80%前後の値であった（表 2.7.3.3-1）。喘息の兆候を有する患者を対象とした Anderson らの報告では[30]，被験者全体を対象とした陽性率は 41.6%と低かったが，運動誘発気管支収縮試験等の結果を参考に喘息と診断された患者に対する陽性率では，上昇がみられたものの 51%とやや低い値であった。Goldstein らの試験では，被験者全体を対象とした陽性率は 71.93%であったが，確定診断後の陽性率は 85.71%であった[37]。これらの結果から，確定診断後でも陰性となる被験者が認められることが明らかであるが，その要因は不明である。MC1001 試験における感度 66.7%はやや低い値であったものの，これらの研究報告の結果の範囲内であると考える。

（3）国内臨床試験（MC1001 試験）と健康人又は非喘息患者の研究報告の比較

MC1001 試験の健康成人の陽性率は 13.3%（特異度は 86.7%）であった。

参考とした臨床研究における健康人又は非喘息者の陽性率は 0%～100%であった（表 2.7.3.3-1）。これらの試験には，非喘息者として健康人（無症候者，アレルギー疾患既往者及びアトピー者を含む）のみを非喘息者とした試験（RM01，RM04 報告，RM05 報告，RM06 報告，RM08 報告，RM11 報告及び RM13 報告の 7 試験）及びその他の非喘息呼吸器疾患患者も非喘息者として含んだ試験（RM03 報告，RM07 報告及び RM10 報告の 3 試験）がある。健康人のみを対象とした試験の陽性率が 0～24.7%，非喘息呼吸器疾患患者も含んだ試験での陽性率は 0～100%であり，非喘息疾患でも高い陽性率を示す疾患が認められた。ただし，特に田中らの報告[32]における健康人での陽性率が 50%と高かったことは，アストグラフ法

において陽性判定の基準を最高濃度吸引までに呼吸抵抗の上昇が認められたものとしていることが理由と思われた。

MC1001 試験の健康人における陽性率は健康人のみを対象とした試験結果と類似した結果であると考えられた。

表 2.7.3.3-1　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%／－
Sumino ら （RM01 報告）	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%
Anderson ら （RM02 報告）	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%
Fujimura ら （RM03 報告）	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%
福居ら （RM04 報告）	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 2 mg/mL 相当）	80.0% 19.9%	80.0%／80.1%
平田 （RM05 報告）	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%
横田ら （RM06 報告）	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（118 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 2.7.3.3−1　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
田中ら （RM07 報告）	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（1 mg/mL を 1 分間吸入した量を 1 単位とする，最高濃度 25 mg/mL まで吸入に相当）	99.1% 60.0% 70.6% 100% 50%	
Fujimura ら （RM08 報告）	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%
Perpina ら （RM10 報告）	スペイン	症状及び可逆性気流制限を有する喘息患者（106 例） 非喘息（慢性気管支炎 30 例，鼻炎 36 例，健康成人 128 例）	Tidal Breathing 法	PC_{20}（累積濃度）が 15 mg/mL 以下（5〜10 mg/mL の間の吸入濃度に相当）	84% 14%	84%／86%
Palmeiro ら （RM11 報告）	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%
Goldstein ら （RM12 報告）	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%
Malo ら （RM13 報告）	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

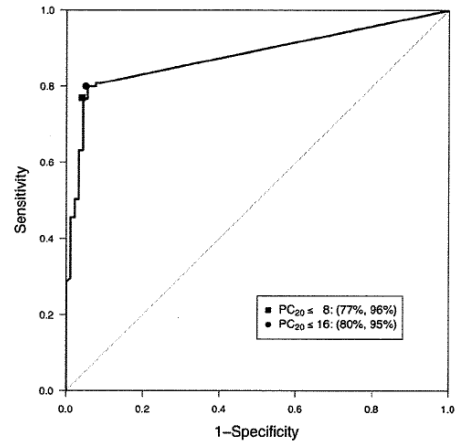
(4) 国内臨床試験（MC1001 試験）と研究報告の ROC 曲線による比較

図 2.7.3.3-1 に各試験における ROC 曲線を示した。

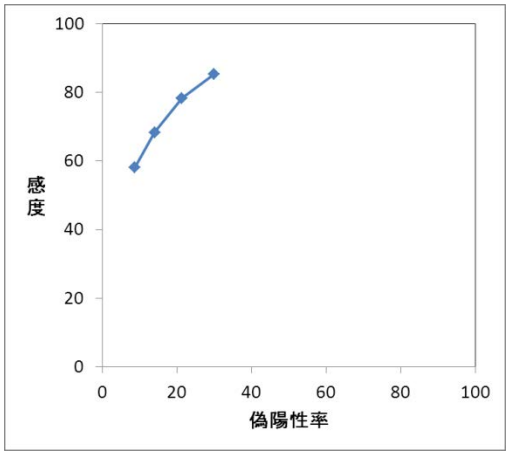
MC1001 試験と参考にした各試験結果による ROC 曲線の形はおおむね類似していると考えられた。

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。

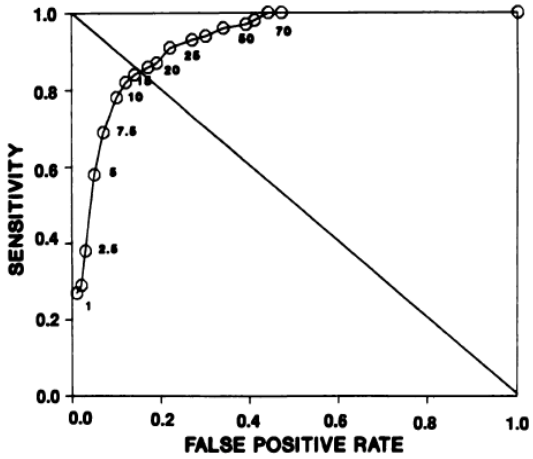
［A］



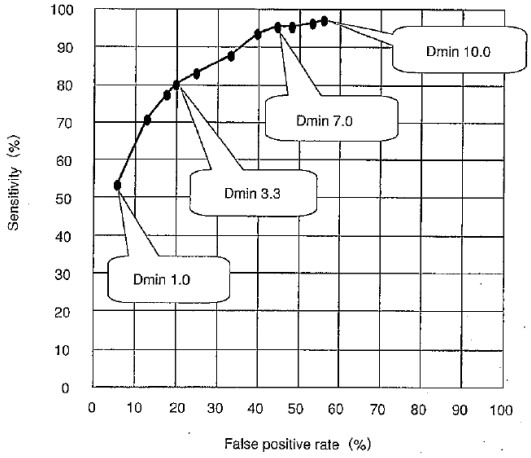
［B］



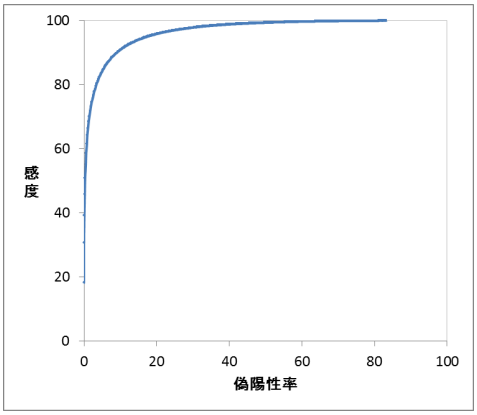
［C］



［D］



［E］



［F］

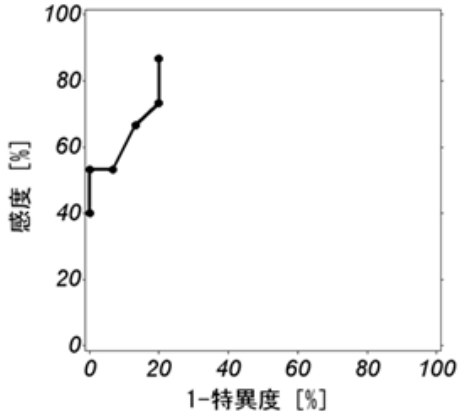


図 2.7.3.3-1　各種方法による ROC 曲線

［A］(Dosimeter 法，RM01 報告[15])，［B］(Dosimeter 法，RM11 報告のデータをもとに作図[36])，［C］(Tidal Breathing 法，RM10 報告[35])，［D］(アストグラフ法，RM04 報告[16])，［E］(標準法，RM03 報告[7]のデータをもとに作図)，[F]MC1001 試験結果

2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

MC1001 試験及び MC1002 試験では部分集団による検討を行っていない。

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1. 効果の持続，耐薬性

Beckett らは，非喘息非喫煙患者 11 例を対象として，1 回目の検査から 4 時間間隔で 12 時間後まで MCT を行ったところ，PD_{20} は徐々に増加し効果の減弱が認められた[56]。24 時間後に再度検査を行ったところ，PD_{20} は低下したが，1 回目に比較してまだ有意に高く耐性の持続が認められた。また，非喘息非喫煙患者 21 例を対象として，メタコリン単回吸入を 1 日間隔で 3 日間実施し気道抵抗の評価を行ったところ，気道抵抗の低下が認められた。著者は，これらの効果の減弱について，非喘息患者において気道反応性が得られるメタコリンの用量は，喘息患者において必要とされる用量よりも高いことから，メタコリンが高用量である場合に認められる現象と考察している。

Stevens らは，非喫煙者の非喘息者 9 例及び喘息患者 9 例を対象として MCT を 3 時間間隔又は 6 時間間隔で 2 回実施し，反復検査による PC_{20} の変化について検討した[57]。その結果，非喘息者では両間隔とも 2 回目の測定で PC_{20} の有意な上昇があり，タキフィラキシーの発現が認められた。一方，喘息患者では PC_{20} の有意な上昇は認められなかった。著者は，PC_{20} の上昇量は初回検査時の PC_{20} 値と正の相関を示し，非喘息者では PC_{20} が高値であったことから，非喘息患者では上昇量が大きくなり有意な変動となったと考察している。

Phagoo らは，6～12 歳の 12 例の喘息患者を対象に MCT を 24 時間間隔で 2 回実施し再現性を評価した。PC_{20} の級内相関係数は 0.78 であり良好な再現性が得られることが示された[58]。

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，検査の実施間隔を 1 日以上あけることが再現性の良い結果を得るためには必要であると考える。

2.7.3.4.2. 日本人小児の用法・用量

本薬の薬物動態に関する成人と小児での異同が生じる可能性については，代謝酵素（コリンエステラーゼ）活性の違い及びメタコリンの吸入量の違いが考えられる。

コリンエステラーゼ活性については，新生児では数週間で成人の 1.3 倍に達し，その後成人に至るまで減少したのち，加齢とともに減少傾向を示すことが知られている[59]。一方，メタコリンの吸入量の違いについては，一回換気量（安静時に 1 回の呼吸で肺に出入りする気体の量）と呼吸数から，以下のように考察することができる。

- ヒトにおける正常な一回換気量は体重に対して約 5～7 mL/kg で，生涯通してほぼ一定であると言われている[60]。
- 正常呼吸数は，就学前小児（4～5 歳）：22～34 回/分，学童（6～12 歳）：18～30 回/

分，青少年（13～18 歳）：12～16 回/分，成人：10～15 回/分[60][61]であり，成人及び小児（学童を想定）の 1 分間当たりの換気量を算出すると，以下の値が推定される。

- ✓ 体重 20 kg の小児の場合：7 mL/kg×20 kg×30 回＝4200 mL
- ✓ 体重 60 kg の成人の場合：7 mL/kg×60 kg×15 回＝6300 mL

したがって，本剤を投与した場合，成人に比べて小児ではメタコリンの吸入量は小さくなる。しかしながら，メタコリンの標的部位である気管組織の大きさも，小児では成人より小さいことから[62]，気管に曝露されるメタコリン濃度は成人と小児で大きな差はないと考えられる。

また，メタコリンの全身曝露については，体重当たりの換気量を算出して，成人及び小児で比較した場合，それぞれ 6300 mL/60 kg=105 mL/kg 及び 4200 mL/20 kg=210 mL/kg と推定され，小児で高くなるものの，前述のようにコリンエステラーゼ活性も成人と比べて小児で若干高いこと，国内第 III 相試験（成人：MC1001 試験）における血液中メタコリン濃度の C_{max} は *in vitro* でヒト気管平滑筋収縮作用を示した濃度の 40 分の 1 未満であることを考慮すると，安全性上問題となるようなメタコリンの全身曝露の違いはないと考えられる。

以上より，成人と小児で同濃度のメタコリンを吸入した場合，標的部位におけるメタコリン濃度に差はなく，安全性上問題となるような全身曝露の違いもないと考えられた。

本薬の薬力学的作用に関する成人と小児での異同について文献調査を行ったところ，メタコリンの気管組織への作用に対して，年齢の影響を報告する文献は見当たらなかった。

気道過敏性検査は，本剤を低濃度から漸増吸入し，呼吸機能の低下を指標に検査を終了する。国内第 III 相試験（成人：MC1001 試験，小児：MC1002 試験）において，0.039～25 mg/mL の本薬を漸増吸入させた結果，成人及び小児ともに最低用量である 0.039 mg/mL の吸入で検査終了となる被験者は認められなかった。また，これらの臨床試験で認められた有害事象は全て非重篤で軽度な事象であった。

以上のことから，成人と小児で用法・用量を同じとすることは妥当であると考える。

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）
2.7.4. 臨床的安全性の概要

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

2.7.4. 臨床的安全性の概要

略号一覧表

略号	略号内容
COPD	慢性閉塞性肺疾患，Chronic Obstructive Pulmonary Diseae
FVC	努力肺活量，Forced Vital Capacity
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，Forced Expiratory Volume in 1 second
FEV_1%	1 秒率，$FEV_1/FVC \times 100$
%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，FEV_1/FEV_1 予測値×100
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
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
PPS	Per Protocol Set
$tcPO_2$	経皮酸素分圧
VC	肺活量，Vital Capacity

目次

2.7.4. 臨床的安全性の概要 ····· 4
2.7.4.1. 医薬品への曝露 ····· 4
2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ····· 4
2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況 ····· 5
2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ····· 6
2.7.4.2. 有害事象 ····· 8
2.7.4.2.1. 有害事象の解析 ····· 8
2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明 ····· 15
2.7.4.3. 臨床検査値の評価 ····· 15
2.7.4.4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ··· 15
2.7.4.4.1. 心臓及び循環動態への影響 ····· 15
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 ····· 17
2.7.4.5.1. 内因性要因 ····· 17
2.7.4.5.2. 外因性要因 ····· 18
2.7.4.5.3. 薬物相互作用（2.7.2.2.2（1）参照） ····· 18
2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用 ····· 19
2.7.4.5.5. 過量投与 ····· 19
2.7.4.5.6. 薬物乱用 ····· 19
2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象 ····· 19
2.7.4.5.8. 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 ····· 19
2.7.4.6. 市販後データ ····· 21
2.7.4.6.1. Methapharm Inc.が入手した本剤の有害事象［資料5.3.6-1］ ··· 21
2.7.4.6.2. AERSに報告された有害事象［資料5.3.6-2］ ····· 25

2.7.4. 臨床的安全性の概要

2.7.4.1. 医薬品への曝露

2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本剤を用いてメタコリンによる気道過敏性検査（以下，MCT）を行った，国内で実施された臨床試験 2 試験（成人及び小児各 1 試験）を評価資料とし，海外で実施された臨床試験 1 試験（成人及び小児）を参考資料とした（表 2.7.4.1-1）。本剤あるいはメタコリンを用いて実施された国内外の臨床研究 8 試験を安全性評価の参考文献とした（表 2.7.4.1-2）。

表 2.7.4.1-1　本剤の安全性を評価した評価資料及び参考資料

実施国	試験名等 評価	検査方法 用法用量	対象（被験者数）	評価 参考
日本	成人 第 III 相試験 MC1001 試験	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）	評価 資料
日本	小児 第 III 相試験 MC1002 試験	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）	評価 資料
アメリカ	成人・小児 MC-101 試験	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） 小児の喘息様症状のある患者 （26 例）	参考 資料

表 2.7.4.1-2　安全性を評価した参考文献

実施国	試験名等 著者	検査方法 用法用量	対象疾患 （実施例数）	文献 番号
アメリカ	成人（小児含む） A305 study Anderson ら	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 （本剤投与 420 例）	RM02 報告 [30]
日本	成人 臨床研究 田中ら	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）	RM07 報告 [32]
日本	成人 臨床研究 藤ら	アストグラフ法 メタコリン 濃度不明	喘息患者（155 例及び 289 例）	RM09 報告 [34]
アメリカ	成人・小児 後ろ向き臨床試験 Hoffmann-La Roch Inc.	Dosimeter 法 メタコリン 0.025, 0.25, 2.5, 10, 25 mg/mL （5 段階）又は 0.1～60 mg/mL（8 段階）	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）	RM14 報告 [38]
カナダ	成人 臨床研究 Juniper ら	Tidal Breathing 法 メタコリン 0.03～16 mg/mL（2 倍希釈, 10 段階）	喘息患者（33 例） 健康成人（14 例）	RM15 報告 [39]
タイ	成人 臨床研究 Wongtim ら	リザーバーを用いて一定量を吸入する方法 メタコリン 0.5, 1, 5, 10, 25 mg/mL	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） COPD（20 例） 軽度喘息（20 例）	RM16 報告 [8]
アメリカ ／カナダ	成人 Lung Health Study Tashkin ら	Dosimeter 法 メタコリン 1, 5, 10, 25 mg/mL（4 段階）	喫煙，気流制限のある者 （5877 例）	RM17 報告 [9]
カナダ	成人 臨床研究 Sterk ら	Tidal Breathing 法 メタコリン 0.5～256 mg/mL（2 倍希釈, 10 段階）	非喘息非喫煙成人（12 例）	RM18 報告 [40]

2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況

本剤の日本人における投与被験者数は，MC1001 試験において成人 30 例，MC1002 試験において小児 10 例であった。このうち喘息患者は成人 15 例，小児 10 例であった。

日本人以外では，MC-101 試験において成人 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。

さらに，本剤を用いた臨床研究も行われており，Anderson らの報告（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。

その他，安全性は評価されていないが，Sumino らの報告（RM01 報告）では，本剤が喘息患者 126 例，健康人 93 例に投与された。

MC1001 試験及び MC1002 試験の各希釈系列における吸入例数を表 2.7.4.1-3 示した。MC-101 試験は，0.025~25mg/mL を用いて実施された。

表 2.7.4.1-3　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 (%)

本申請において参考とした文献で, 本剤以外のメタコリンの投薬例数は日本人で 727 例, 日本人以外で 6107 例であった。このうち日本人での喘息患者は 659 例，健康成人 24 例，その他の疾患 44 例でった。日本人以外では，喘息あるいは喘息様症状のある成人患者 108 例，小児患者 16 例，気流制限のある被験者 5877 例，健康成人 46 例，その他，60 例であった。

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。

2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

評価対象とした試験及び参考文献における対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-4 に示した。

表 2.7.4.1-4　本剤の安全性を評価した評価資料，参考資料の人口統計学的特性

実施国	成人・小児 試験名等 著者等	対象（実施例数）	人口統計学的特性	参照
日本	成人 MC1001 試験 三和化学	健康成人（15 例） 成人喘息患者（15 例）	男 12：女 18 20～58 歳（平均 35.5 歳）	評価資料
日本	小児 MC1002 試験 参天製薬	小児喘息患者（10 例）	男 6：女 4 6～15 歳（平均 10.7 歳）	評価資料
アメリカ	成人・小児 MC-101 試験 Hoffmann-La Roch Inc.	成人の喘息様症状のある患者（56 例）	男 42：女 13 14～53 歳（平均 25.1 歳） 白人 53：黒人 2	参考資料
		小児の喘息様症状のある患者（26 例）	男 15：女 11 5～13 歳（平均 8.5 歳） 白人 25：黒人 1	
アメリカ	成人（小児含む） A305 study Anderson ら	喘息の兆候を有する患者 （本剤投与 420 例）	PPS　375 例 小児 96：成人（>18 歳）279 6～50 歳（平均 24.3） 女性 51.5% 白人 76.3%: ヒスパニック 8.3%: 黒人 8.5%	RM02 報告 [30]
日本	成人 臨床研究 田中ら	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）	男 119：女 96 男 5：女 15 男 11：女 8 男 6：女 1 男 22：女 2	RM07 報告 [32]
日本	成人 臨床研究 藤ら	喘息患者（155 例及び 289 例）	－	RM09 報告 [34]
アメリカ	成人・小児 後ろ向き臨床試験 Hoffmann-La Roch Inc.	喘息様症状のある患者 （71 例）	小児（≦13 歳）16 例：成人（≧14 歳） 55 例 5～46 歳（平均 21.1）	RM14 報告 [38]
カナダ	成人 臨床研究 Juniper ら	喘息患者（33 例） 健康成人（14 例）	－	RM15 報告 [39]
タイ	成人 臨床研究 Wongtim ら	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） COPD（20 例） 軽度喘息（20 例）	平均年齢　男 38.0 歳：女 34.5 歳 平均年齢　男 35.5 歳：女 32.4 歳 平均年齢　男 34.2 歳：女 37.2 歳 平均年齢　男 64.6 歳：女 58.2 歳 平均年齢　男 37.1 歳：女 39.8 歳	RM16 報告 [8]
アメリカ ／カナダ	成人 Lung Health Study Tashkin ら	喫煙，気流制限のある者 （5877 例）	評価対象 5666 例 男 3572：女 2094 35～59 歳（48.5 歳） 喘息 7.1%：慢性気管支炎：28.8% %FEV_1 75.1%，FEV_1% 65.0%	RM17 報告 [9]
カナダ	成人 臨床研究 Sterk ら	非喘息非喫煙成人（12 例）	男 6：女 6 21～48 歳	RM18 報告 [40]

2.7.4.2. 有害事象

2.7.4.2.1. 有害事象の解析

MC1001 試験及び MC1002 試験では，有害事象について治験薬との因果関係を「なし」又は「あり」の 2 段階で判定した。治験薬との因果関係が「あり」と判定した場合には，さらに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かどうかを判定した。治験薬との因果関係が「あり」と判断された有害事象のうち，「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」と判定されなかった有害事象を副作用とした。

MC-101 試験では副作用（adverse reaction）のみが記録された。また，MC-101 試験では事前に規定した症状（胸部不快感，喘鳴，呼吸困難等の 10 症状）について発現の有無と程度を評価しており，本申請ではこれらの症状を副作用ではない有害事象として扱った。

安全性評価の参考とした文献では，Anderson らの報告では有害事象及び副作用の評価が行われているが（負荷試験に関連ある有害事象と関連のない有害事象に分類），その他の文献では副作用についてのみ評価されている。

2.7.4.2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

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

健康成人 15 例及び喘息患者 15 例を対象に MCT を実施した。

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った。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。

（2）国内で実施された第 III 相試験（小児）（MC1002 試験）［資料 5.3.5.2-1］

小児の喘息患者 10 例を対象に MCT を実施した。

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った。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。

（3）海外で実施された第 III 相試験（成人）（MC-101 試験）［資料 5.3.5.2-2］

安全性評価対象の 56 例において重篤な有害事象は認められなかった。

安全性評価対象の 56 例において担当医師が判断した副作用は咽喉刺激感 1 例であった。

表 2.7.4.2-1 に，本試験で事前に規定した症状の発現の有無と程度を評価したものを，有害事象として示した。なお，本集計は症状として評価されたものに基づいており，本剤との因果関係の有無は判断されていない。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。

表 2.7.4.2-1　有害事象一覧

有害事象名	本剤吸入中				本剤吸入後
	軽度	中等度	重度	全体	軽度
胸部不快感	18 (33%)	32 (58%)	1 (2%)	51 (93%)	13 (24%)
喘鳴	29 (53%)	13 (24%)	1 (2%)	43 (78%)	4 (7%)
呼吸困難	21 (38%)	12 (22%)	0	33 (60%)	1 (2%)
咳嗽	28 (51%)	10 (18%)	1 (2%)	39 (71%)	11 (20%)
不安	11 (20%)	5 (9%)	0	16 (29%)	2(4%)
徐脈	3 (5%)	0	0	3 (5%)	1 (2%)
頭痛	4 (7%)	1 (2%)	0	5 (9%)	4 (7%)
潮紅	8 (15%)	1 (2%)	0	9 (16%)	3 (5%)
流涎過多	1 (2%)	0	0	1 (2%)	1 (2%)
咽喉刺激感	5 (9%)	1 (2%)	0	6 (11%)	1 (2%)

(4) 海外で実施された第 III 相試験（小児）(MC-101 試験) [資料 5.3.5.2-3]

安全性評価対象の 26 例において副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2-2 に，本試験で事前に規定した症状の発現の有無と程度を評価したものを，有害事象として示した。なお，本集計は症状として評価されたものに基づいており，本剤との因果関係の有無は判断されていない。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。

表 2.7.4.2-2　有害事象一覧

有害事象名	本剤吸入中				本剤吸入後		
	軽度	中等度	重度	全体	軽度	中等度	重度
胸部不快感	6 (23%)	8 (31%)	2 (8%)	16 (62%)	8 (31%)	0	1 (4%)
喘鳴	9 (35%)	2 (8%)	2 (8%)	13 (50%)	3 (12%)	1 (4%)	0
呼吸困難	6 (23%)	3 (12%)	0	9 (35%)	3 (12%)	0	0
咳嗽	13 (50%)	9 (35%)	1 (4%)	23 (88%)	7 (27%)	0	1 (4%)
不安	5 (19%)	0	0	5 (19%)	2 (8%)	0	0
徐脈	1 (4%)	0	0	1 (4%)	0	0	0
頭痛	2 (8%)	0	0	2 (8%)	3 (12%)	0	0
潮紅	3 (12%)	0	0	3 (12%)	2 (8%)	0	0
流涎過多	1 (4%)	5 (19%)	0	6 (23%)	3 (12%)	1 (4%)	0
咽喉刺激感	14 (54%)	5 (19%)	2 (8%)	21 (81%)	7 (27%)	1 (4%)	1 (4%)

(5) Anderson SD ら（NCT0025229）（本剤を使用）（RMO2 報告）[30]

重篤な有害事象はいずれの薬剤でも認められなかった。有害事象一覧を表 2.7.4.2-3 に示した。本剤の有害事象発現率は 21.2%（89/420 例）であった。主な有害事象は，呼吸困難 22 例（5.2%），胸部不快感 18 例（4.3%），浮動性めまい 13 例（3.1%），咳嗽 8 例（1.9%），喘鳴 7 例（1.7%），頭痛，鼻閉がいずれも 4 例（1.0%）であった。

表 2.7.4.2-3　有害事象一覧

器官分類	有害事象名	運動負荷 1	運動負荷 2	マンニトール	本剤	無関係の事象*
評価例数		435	429	419	420	436
全体		25 [5.7%]	21 [4.9%]	130 [31.0%]	89 [21.2%]	49 [11.2%]
心臓障害	全体	1 [0.2%]	0	6 [1.4%]	13 [3.1%]	2 [0.5%]
	浮動性めまい	1 [0.2%]		5 [1.2%]	13 [3.1%]	
胃腸障害	全体	1 [0.2%]	1 [0.2%]	14 [3.3%]	0	4 [0.9%]
	悪心		1 [0.2%]	5 [1.2%]		1 [0.2%]
	レッチング	1 [0.2%]		4 [1.0%]		
全身障害および投与局所様態	全体	1 [0.2%]	0	24 [5.7%]	3 [0.7%]	0
	粘膜の灼熱感			9 [2.1%]		
	びくびく感			6 [1.4%]	2 [0.5%]	
神経系障害	全体	4 [0.9%]	2 [0.5%]	6 [1.4%]	4 [1.0%]	4 [0.9%]
	頭痛	2 [0.5%]	1 [0.2%]	5 [1.2%]	4 [1.0%]	4 [0.9%]
呼吸器，胸郭および縦隔障害	全体	12 [2.8%]	11 [2.6%]	73 [17.4%]	66 [15.7%]	23 [5.3%]
	胸部不快感	3 [0.7%]	1 [0.2%]	13 [3.1%]	18 [4.3%]	1 [0.2%]
	咳嗽	2 [0.5%]	1 [0.2%]	9 [2.1%]	8 [1.9%]	4 [0.9%]
	呼吸困難	4 [0.9%]	3 [0.7%]	12 [2.9%]	22 [5.2%]	1 [0.2%]
	鼻閉			1 [0.2%]	4 [1.0%]	3 [0.7%]
	喉頭痛	1 [0.2%]		11 [2.6%]	1 [0.2%]	1 [0.2%]
	可逆性気道閉塞		1 [0.2%]	3 [0.7%]	2 [0.5%]	
	鼻炎			3 [0.7%]	1 [0.2%]	1 [0.2%]
	鼻漏	2 [0.5%]		8 [1.9%]		1 [0.2%]
	喘鳴		1 [0.2%]	6 [1.4%]	7 [1.7%]	1 [0.2%]

発現例数 [発現率]
*：いずれの検査とも無関係の有害事象
Table 9 Adverse events following bronchial provocation and those not related to challenge in the safety population.改変

(6) 田中眞ほか（RM07 報告）[32]

アストグラフを施行した 283 例のうち，咳嗽以外に強い呼吸困難を誘発した被験者は全くなかった。

スパイロメータによる吸入誘発前後の呼吸機能測定の結果，誘発前に対する誘発後の FEV_1%の低下率は最高で 28%であった。しかし，誘発後，必ず気管支拡張薬を吸入するため，ほとんどの被験者で低下傾向は認められず，誘発前に対する誘発後の FEV_1%の低下率の平均は 2.5%であった。

(7) 藤美智子ほか（RM09 報告）[34]

喘息患者 155 例を対象として，メタコリンを用いアストグラフ法で気道過敏性検査を行った。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 群に分類して検討した。

副作用である呼吸困難と頻脈の発現頻度は，I 群で 9.5%（12/126 例）でり，II 群では 6.9%（2/29 例）であった。

（8）アメリカ申請で添付された後ろ向き試験（RM14 報告）[38]

喘息様症状を有する患者 71 例（5～13 歳 16 例，14～46 歳 55 例）に Dosimeter 法で気道過敏性検査を実施した。71 例中 65 例（92%）がメタコリンに対する陽性を示した。

2 例 3 件の副作用が発現したが，重篤な有害事象は認められなかった。

1 例は 1.5 単位（0.2 mg/mL）で軽度の浮動性めまいを訴え，その後 4.5 単位（2 mg/mL）で軽度のそう痒症が認められた。検査は 144.5 単位（20 mg/mL）で陽性となるまで継続された。これらの症状は気管支拡張薬の投与で消失した。

1 例は中等度の頭痛が最初の濃度である 0.5 単位（0.1 mg/mL）の吸入後に発現した。検査は 14.5 単位（2 mg/mL）で陽性となるまで継続された。本症状はアセトアミノフェンと気管支拡張薬の投与で消失した。

（9）Juniper EF ら（RM15 報告）[39]

喘息患者 33 例及び健常人 14 例を対象にメタコリン及びヒスタミンを用い Tidal breathing 法による気道過敏性検査を行った。このうち PC_{20} が 1 mg/mL 以上であった 23 例が検査後に副作用に関する質問表に回答した。

FEV_1 の低下に関連して，両薬剤とも吸入後に呼吸困難，胸部不快感，喘鳴が同程度に発現した。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，その頻度はヒスタミンの方がメタコリンより高かった。

（10）Wongtim S ら（RM016 報告）[8]

軽度の喘息患者，安定した COPD，アレルギー性鼻炎患者，慢性咳嗽患者及び非喫煙の正常者各 20 例を対象としてリザーバーを用いて一定量を吸入する方法による気道過敏性検査を行った。

試験中及び試験後にメタコリンによる重篤な事象は見られなかった。

副作用が 25 例（25%）で報告された。症状の内訳は，咳嗽（100%），呼吸困難（84%），喘鳴（40%），浮動性めまい（16%），頭痛（4%），悪心（4%）であった。

（11）Tashkin DP ら（RM17 報告）[9]

中等度の気流制限を有する喫煙成人（FEV_1%≦70%かつ%FEV_1 が 55～90%）5877 例（35～59 歳）を対象に Dosimeter 法で MCT を実施し，96.4%の被験者が検査を完了した。

自由回答の 4918 例においては，5%（246 例）に何らかの症状が報告されたのみであった。

質問票により症状の確認を行った 969 例においては，37%（356 例）に何らかの症状が出たと報告された。主な副作用は，咳嗽（25%），呼吸困難（21.2%），喘鳴（9.5%），浮動性めまい（5.9%），頭痛（1.9%），悪心（0.3%），その他（4.5%）であったが，頻度には大きな施設間差が認められた。

検査を中止しなければならないような症状又は医師の判断を仰ぐ必要のあるような重度の症状が数例のみではあるが認められた。

（12）Sterk PJ ら（RM18 報告）[40]

21～48 歳の非喘息，非喫煙の成人 12 例（男女各 6 例）を対象として Tidal breathing 法による気道過敏性検査を行った（メタコリン吸入濃度は最高 256 mg/mL）。

咳嗽，胸部不快感，潮紅の副作用を 10 例の被験者に認め，4 例に動悸の副作用が認められた。また，メタコリン 256 mg/mL の吸入後，脈拍数の有意な増加（p<0.01），拡張期血圧の有意な低下（p<0.01）及び唾液の有意な排出（p<0.001）を認めた。

2.7.4.2.1.2. 死亡

メタコリン吸入による死亡例は報告されていない。

2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象

メタコリン吸入による重篤な有害事象は報告されていない。

2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象

Tashkin らの報告（RM17 報告）では，検査を中止あるいは医師の判断を仰ぐ必要があった有害事象が数例に認められたと報告されているが，詳細については記載されていない。

2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

表 2.7.4.2-4 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%，息づまり感が 10%，呼吸音異常が 10%の頻度で発現した。

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。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 13%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。

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，除脈，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 MC-101 試験にのみで発現が認められたことから，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 2.7.4.2-4　有害事象のまとめ

SOC	PT 日本語	MC1001	MC1002	MC-101 成人	MC-101 小児	Anderson ら（RM02）	Hoffman-La Roch Inc.（RM14）	Wongtim ら（RM16）	Tashkin ら（RM17）
		健康成人 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	喘息を示唆する兆候や症状が有る	喘息様症状が有る	軽度喘息，安定 COPD，アレルギー性鼻炎，慢性咳嗽，非喫煙の正常者	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	除脈			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

2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象は報告されていない。他の重要な有害事象として，まれに検査を中止あるいは医師の判断を仰ぐ必要がある有害事象が報告されているが，詳細については記載されていない（2.7.4.2.1.4 参照）。

2.7.4.3. 臨床検査値の評価

MC1001 試験において，本剤吸入前後で臨床検査を実施したが，臨床的に問題となる異常は認められなかった。

2.7.4.4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

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。

これらのことから，本剤のバイタルサイン及び第Ⅱ誘導心電図への影響について，特筆すべき問題はないと考えられた。

2.7.4.4.1. 心臓及び循環動態への影響

Goldman らは，20～39 歳の喘息患者 11 例（男性 6 例，女性 5 例）を対象としてメタコリン吸入による吸気時の収縮期血圧低下（IFSP）への影響について検討した[63]。IFSP は生食吸入時 5.9 ± 1.6 mmHg，メタコリン 0.075 mg/mL 2 分間（0.18 mL/min）吸入後 16.1 ± 1.9 mmHg で，生食吸入時に比べて有意に大きかった。気管支拡張剤 3～5 分吸入後には検査前の値まで回復した。

Pichon らは，18～56 歳の MCT を実施した患者 53 例（男性 38 例，女性 15 例）を対象として，MCT 時の心拍変動への影響について検討した[64]。24 例については気道反応性が陽性であったが（PD_{20} が 467 ± 351 μg），29 例については最高用量（累積 2400μg）まで気道反応性が認められず気道反応性陰性と判断された。

心電図 R-R 間隔は，気道反応性の陽性被験者，陰性被験者とも検査前に比べて検査後に有意に短縮した。また，陽性被験者では陰性被験者に比べて検査前の副交感神経性緊張が有意に高く，気道過敏性検査時の心臓反応性も有意に増加した。陽性被験者のメタコリンの平均累積吸入量は陰性被験者の累積吸入量（2,400 μg）の 1/4 であったが，R-R 間隔変動の短縮の程度は同程度であり，気道過敏性に関与する自律神経系は心臓調節と関連することが示された。

Sterk ら（RM18 報告）は 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報告した[40]。4 例で動悸の発現を認めた。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た。

2.7.4. 臨床的安全性の概要

Grieco らは，25～45 歳の慢性又は間欠性喘息患者 6 例（男性 1 例，女性 5 例），及び 21～59 歳の健康被験者 12 例（男性 6 例，女性 6 例）を対象として，メタコリン 2.5 mg/mL（喘息患者 3 例は 2.5 mg/mL 以下）を 15 分間吸入投与したときの循環動態パラメータへの影響を検討し，以下の結果を得た[65]。なお，メタコリン吸入投与により，喘息患者及び健康被験者の FEV_1 は，それぞれ平均 19.5 及び 18.7%低下した。

・酸素分圧：健康被験者群で有意に低下した。
・動脈血圧：開始時の値が喘息患者群で有意に高かったが，吸入による変化は小さく，両群間で有意な差は認められなかった。
・心拍数：両群でメタコリン吸入に伴う頻脈が発現したが，個体間のばらつきが大きく有意な差としては認められなかった。
・心係数：喘息患者群で有意ではないが低下が認められ，この低下はアトロピンで阻害された。
・末梢血管抵抗：両群で上昇が認められ，特に喘息患者群では有意な上昇を認めた。この上昇はアトロピンで阻害された。

これらの研究結果より，心血管系に異常のある患者に対しては MCT を注意して行う必要があると考えられた。

2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1. 内因性要因

2.7.4.5.1.1. 小児における安全性

小児の喘息患者を対象に，本剤を用いた 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，本剤を用いた 5～13 歳の 26 例の小児を対象とした海外臨床試験において，重篤な有害事象は認められなかった（MC-101 試験）。

さらに，Mochizuki らによると，5 歳以下の喘息幼児 137 例を対象に，5 歳以下の慢性呼吸器疾患を有さない幼児 97 例を対照として MCT を実施した結果，計 234 例のすべての被験者について，安全に MCT が実施されたことが報告されている[17]。

Sears らは New Zealand において 9 歳の小児に対して大規模な気道過敏性の調査を行い，766 例に MCT を実施した[52]。その結果，176 例において PC_{20} が 25 mg/mL 以下であり，特に 4 例においては FEV_1 が半分以上低下したにもかかわらず重篤又は長引く喘鳴は誘発されず，これらの被験者では咳嗽の発現はあったものの，サルブタモールの吸入により回復したことが報告されている。また，酸素及び緊急治療薬は常時使用可能の準備をしていたが，使用されなかったことも報告されている。

Young らは喘鳴の既往を有する 4 歳未満の幼児 39 例に聴診による喘鳴又は $tcPO_2$ を指標に MCT を 3～7 日の間に 2 回実施した[66]。72 回の検査の中で 65 回（90%）喘鳴が 8 mg/mL 以下のメタコリン濃度で発現したが，全体的に忍容性は良好であったことを報告した。有害事象が 1 例に認められたが，この幼児はやや高度の喘息を有していた。SaO_2，$tcPO_2$ ともに有意に低下し，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，他の全幼児と同様に負荷の最終まで実施できた。2 回のどちらの検査後も一般的な開業医や病院への予定外の受診した幼児はいなかった。

以上より，小児に対する MCT の安全性に特段の問題はないと考える。

2.7.4.5.1.2. 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[13]。ただし，年齢の増加に伴って VC，FEV_1 及び FEV_1%が減少するとされており[67]，肺機能の低下した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（2.7.2.2.2（2）参照）。福地らの予測式（FEV_1=4.76-0.037×年齢）[67]から，FEV_1 が MCT の相対禁忌である 1.5 L[3]となる年齢を計算すると 88 歳となる。高齢者はこのように肺機能が低下している可能性があるが，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。

2.7.4.5.1.3. 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，性別に関係なく 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，呼吸器症状の既往又は再発を認める 14～65 歳の被験者 56 例（男性 42 例，女性 14 例）を対象に気道過敏性検査が実施され，重篤あるいは未知の副作用は報告されなかった。

2.7.4.5.1.4. 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（2.7.2.2.2（2）参照），気流の閉塞障害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，気道過敏性検査の実施にあたっては，閉塞障害の指標となる FEV_1%が 70%以上の正常値であることを確認することになっている[4]。

2.7.4.5.1.5. 心不全患者での安全性

西村は，心臓喘息の機序を検討する目的で NYHA（New York Heart Association）分類 II 度以上で症状の安定した僧房弁弁膜症患者 19 例（男性 8 例，女性 11 例），拡張型心筋症患者 15 例（男性 12 例，女性 3 例），健康成人 9 例を対象として MCT を実施した[68]。僧房弁弁膜症患者及び拡張型心筋症患者で気道過敏性の亢進が認められた（それぞれ，14/19 例，5/15 例）。安全性を評価するために検査前，メタコリン吸入中及び気管支拡張剤吸入中に収縮期血圧及び心拍数を測定したが，有意な変動は認められなかった。僧房弁弁膜症患者 1 例で気管支拡張剤吸入中に不整脈を認めたが，一過性のものであった。そのほかの被験者では検査中の心電図に有意な変化は認められなかった。また全例，検査中に呼吸困難や胸痛等の自覚症状はみられなかった。

以上より，心不全患者に対しても特段問題なく MCT は実施可能と考えるが，メタコリンには心臓及び循環系に対する作用が認められる場合もあることから，慎重に検査を行う必要があると考える。

2.7.4.5.1.6. 人種における安全性

人種差の安全性に関する報告はない。

2.7.4.5.2. 外因性要因

2.7.4.5.3. 薬物相互作用（2.7.2.2.2（1）参照）

β 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使用中の患者では，メタコリンの効果が低下するため，気道過敏性検査の前に該当する薬剤の服用を一定時間中止する必要がある。

また，β アドレナリン遮断薬を使用している患者では，本剤による気管支収縮が過大又は長期化する可能性があり，治療に対して抵抗性になる場合があるため，MCT は慎重に行う必要がある。

2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用

Juniper らは，妊娠可能で妊娠を希望する，喘息及び気道過敏性を有する女性 17 例に対して，妊娠前には 3 か月ごと妊娠するまで，妊娠後は第二期，第三期及び出産 1 か月後に 1 回，MCT を実施し，1 例は妊娠第一期の妊娠前に実施した気道過敏性検査の 5 か月後に流産したが，16 例は健康な子供を出産したことを報告した[69]。

以上より，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。

2.7.4.5.5. 過量投与

Sterk ら（RM18 報告）は 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報告した[40]。ほとんどの被験者は咳嗽，胸部不快感，潮紅を発現し，4 例は動悸の発現を認めた。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。

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，非喘息の被験者に 160 mg/mL[7][33]又は 400 mg/mL[16]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は 400 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。

アメリカ添付文書では，本剤の過量投与について以下のように記載されている（1.6.2.1 参照）。

「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，硫酸アトロピン 0.5～1 mg の筋肉内投与または静脈内投与により治療する必要がある。」

2.7.4.5.6. 薬物乱用

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。

2.7.4.5.7. 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。

2.7.4.5.8. 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，新実は，気道過敏性検査の相対的禁忌としてテンかんを挙げており[70]，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（1.6.2.1 参照）。

「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。」

2.7.4.6. 市販後データ

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，Methapharma Inc.が入手している本剤の有害事象及び 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。

2.7.4.6.1. Methapharm Inc.が入手した本剤の有害事象［資料 5.3.6-1］

本剤の海外での有害事象が 76 件 Methapharm Inc.に報告されており，表 2.7.4.6-1 に一覧を示した。

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。

表 2.7.4.6-1　海外での有害事象報告

Case No	発現日	LLT 日本語	LLT 英語	PT 日本語	PT 英語	SOC 日本語	**SAE**	既知/未知	当局報告
890200667001	1988/10/20	失声	Loss of voice	失声症	Aphonia	神経系障害		未知	定期
900200799001	1990/x/x	気管支収縮	Bronchoconstriction	気管支痙攣	Bronchospasm	呼吸器，胸郭および縦隔障害	**Y**	既知	定期
920200524002	1992/2/17	呼吸困難	Dyspnea	呼吸困難	Dyspnoea	呼吸器，胸郭および縦隔障害		既知	定期
920201191001	1992/7/17	喘息	Asthma	喘息	Asthma	呼吸器，胸郭および縦隔障害	**Y**	既知	定期
		頭痛	Headache	頭痛	Headache	神経系障害		既知	定期
920200524001	1992/2/28	脱力	Weakness	無力症	Asthenia	一般・全身障害および投与部位の状態		未知	定期
		潮紅	Flushing	潮紅	Flushing	血管障害		未知	定期
		身震い	Shakiness	振戦	Tremor	神経系障害		未知	定期
		冷湿	Clammy	冷汗	Cold sweat	皮膚および皮下組織障害		未知	定期
940200797001	1994/3/30	血圧上昇	Increased blood pressure	血圧上昇	Blood pressure increased	臨床検査		未知	定期
		動悸	Heart racing	動悸	Palpitations	心臓障害		未知	定期
940201977001	1994/10/5	悪心	Nauseous	悪心	Nausea	胃腸障害		未知	定期
		視覚異常	Abnormal vison	視力障害	Visual impairment	眼障害		未知	定期
		運動失調	Ataxia	運動失調	Ataxia	神経系障害		未知	定期
		頭部圧迫感	Head pressure	頭痛	Headache	神経系障害		既知	定期
		耳がキーンとする感じ	Ear popping sensation	耳不快感	Ear discomfort	耳及び迷路障害		未知	定期
		情動反応	Emotional reaction	情動障害	Emotional disorder	精神障害		未知	定期
		副鼻腔炎に伴う頭痛	Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	Sinus headache	神経系障害		未知	定期
		胸痛	Chest pain	胸痛	Chest pain	一般・全身障害および投与部位の状態		未知	定期
		体温上昇	Body temprature increased	体温上昇	Body temprature increased	臨床検査		未知	定期
		温感	Sensation of warmth	熱感	Feeling hot	一般・全身障害および投与部位の状態		未知	定期
		血圧上昇	Blood pressure increased	血圧上昇	Blood pressure increased	臨床検査		未知	定期
		泣き	Crying	泣き	Crying	一般・全身障害および投与部位の状態		未知	定期
		不整脈，詳細不明	Cardiac dysrythmia, unspecified	不整脈	Arrhythmia	心臓障害		未知	定期
		からだのゆれ	Shaking	振戦	Tremor	神経系障害		未知	定期
		頭部ふらふら感	Lightheadness	浮動性めまい	Dizziness	神経系障害		既知	定期
		失見当識	Disorientation	失見当識	Disorientation	精神障害		未知	定期
		神経過敏	Nervousness	神経過敏	Nervousness	精神障害		未知	定期

表 2.7.4.6 1　海外での有害事象報告（続き）

Case No	発現日	LLT 日本語	LLT 英語	PT 日本語	PT 英語	SOC 日本語	**SAE**	既知/未知	当局報告
940202446001	1995/11/x	充血した眼	Bloodshot eye	眼充血	Ocular hyperaemia	眼障害		未知	定期
1989-09-0893	1998/9/22	振戦	Tremor	振戦	Tremor	神経系障害		未知	なし
		潮紅	Flushing	潮紅	Flushing	血管障害		未知	なし
		不安	Anxiety	不安	Anxiety	精神障害		未知	なし
		皮膚斑	Skin blotches	斑状皮疹	Rash macular	皮膚および皮下組織障害		未知	なし
101248	1999/2/25	咽喉灼熱感	Throat burning sensation of	咽喉刺激感	Throat irritation	呼吸器，胸郭および縦隔障害		既知	なし
		からだのゆれ	Shaking	振戦	Tremor	神経系障害		未知	なし
			?	胸痛	Chest pain	一般・全身障害および投与部位の状態		未知	なし
		集中力障害	Concentration ability impaired	注意力障害	Disturbance in attention	神経系障害		未知	なし
		めまい感	Dizzy	浮動性めまい	Dizziness	神経系障害		既知	なし
101250	1999/2/25	脱力	Weakness	無力症	Asthenia	一般・全身障害および投与部位の状態		未知	なし
		ピリピリ感	Tingling	錯感覚	Paraesthesia	神経系障害		未知	なし
		乾性咳嗽	Cough non-productive	咳嗽	Cough	呼吸器，胸郭および縦隔障害		未知	なし
		悪心	Nausea	悪心	Nausea	胃腸障害		未知	なし
		浮動性めまい感	Felt faint	浮動性めまい	Dizziness	神経系障害		既知	なし
		咽頭灼熱感	Pharynx burning sensation of	咽喉刺激感	Throat irritation	呼吸器，胸郭および縦隔障害		既知	なし
?	2002/1/29	息切れ	Shortness of breath	呼吸困難	Dyspnoea	呼吸器，胸郭および縦隔障害		既知	15 日
		甘味	Taste sweet	味覚異常	Dysgeusia	神経系障害		未知	15 日
733607074	2004/6/25	失神寸前の状態	Near Syncope	失神寸前の状態	Presyncope	神経系障害	**Y**	未知	15 日
		息切れ	Shortness of breath	呼吸困難	Dyspnoea	呼吸器，胸郭および縦隔障害	**Y**	未知	15 日
		脱力	Weakness	無力症	Asthenia	一般・全身障害および投与部位の状態	**Y**	未知	15 日
		浮動性めまい	Dizziness	浮動性めまい	Dizziness	神経系障害	**Y**	既知	15 日
		口内ピリピリ感	Tingling mouth	口の錯感覚	Paraesthesia oral	胃腸障害	**Y**	未知	15 日
?	2004/7/8	鼻詰まり	Nasal stuffiness	鼻閉	Nasal congestion	呼吸器，胸郭および縦隔障害		未知	15 日
		咽喉痛	Sore throat	口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	呼吸器，胸郭および縦隔障害		未知	15 日
		副鼻腔痛（頭痛）	Sinus pain (headache)	副鼻腔炎に伴う頭痛	Sinus headache	神経系障害		未知	15 日
		胸痛	Chest pain	胸痛	Chest pain	一般・全身障害および投与部位の状態		未知	15 日
		呼吸困難	Dyspnea	呼吸困難	Dyspnoea	呼吸器，胸郭および縦隔障害		未知	15 日

表 2.7.4.6 1　海外での有害事象報告（続き）

Case No	発現日	LLT 日本語	LLT 英語	PT 日本語	PT 英語	SOC 日本語	**SAE**	既知/未知	当局報告
N/A	2006/x/x	嗅覚変化	Altered smell sensation	嗅覚錯誤	Parosmia	神経系障害		未知	定期
		眼の赤み	Eyes red	眼充血	Ocular hyperaemia	眼障害		未知	定期
		眼乾燥	Eyes dry	眼乾燥	Dry eye	眼障害		未知	定期
		胸痛	Chest pain	胸痛	Chest pain	一般・全身障害および投与部位の状態		未知	定期
		後鼻漏	Postnasal drip	上気道咳症候群	Upper-airway cough syndrome	呼吸器，胸郭及び縦隔障害		未知	定期
		気管支痙攣	Bronchial spasm	気管支痙攣	Bronchospasm	呼吸器，胸郭および縦隔障害		既知	定期
100	2007/1/12	持続性咳嗽	Persistent cough	咳嗽	Cough	呼吸器，胸郭および縦隔障害	**Y**	未知	15 日
N/A	2007/3/20	頭部ふらふら感	Light headness	浮動性めまい	Dizziness	神経系障害		既知	定期
		血糖増加	Blood sugar increased	血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	臨床検査		未知	定期
N/A	2007/11/6	頭痛	Headache	頭痛	Headache	神経系障害		既知	定期
N/A	2009/7/30	気管支収縮	Bronchoconstriction	気管支痙攣	Bronchospasm	呼吸器，胸郭および縦隔障害		既知	定期
N/A	2009/10/5	気管支収縮	Bronchoconstriction	気管支痙攣	Bronchospasm	呼吸器，胸郭および縦隔障害		既知	定期
N/A	2009/10/6	気管支収縮	Bronchoconstriction	気管支痙攣	Bronchospasm	呼吸器，胸郭および縦隔障害		既知	定期
197	2011/X/X	頻脈	Tachycardia	頻脈	Tachycardia	心臓障害	**Y**	未知	15 日
		気管支収縮	Bronchoconstriction	気管支痙攣	Bronchospasm	呼吸器，胸郭および縦隔障害	**Y**	既知	15 日
N/A	2011/2/28	胸部絞扼感	Chest tightness	胸部不快感	Chest discomfort	一般・全身障害および投与部位の状態		既知	定期
		胸痛	Chest pain	胸痛	Chest pain	一般・全身障害および投与部位の状態		未知	定期
N/A	2011/3/14	咽喉腫脹	Throat swelling	咽頭浮腫	Pharyngeal oedema	呼吸器，胸郭および縦隔障害		既知	なし
		嚥下困難	Swallowing difficult	嚥下障害	Dysphagia	胃腸障害		既知	なし
		喘鳴	Wheeze	喘鳴	Wheezing	呼吸器，胸郭および縦隔障害		既知	なし

2.7.4.6.2. AERSに報告された有害事象［資料5.3.6-2］

Pharmapendium®［Elsevier Properties SA.］を用いて，FDA の AERS に報告された「Methacholine Chloride」の有害事象を検索した（2014 年 2 月 24 日アクセス）。その結果，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。これらの一覧を表 2.7.4.6-2 に示した。

内訳は，性別で男性 3 例，女性 9 例，年齢：20 歳以上 8 例，20 歳未満 1 例（不明 3 例）であった。主な発現症状（2 件以上）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 8 報告であった。

表 2.7.4.6-2 FDA の The Adverse Event Reporting System（AERS）に報告された「Methacholine Chloride」の因果関係の否定できない有害事象報告

報告	有害事象発現日 FDA の報告受領日	AERS Report 番号	症例	性別	年齢	有害事象	状態
1	1999-02-25 1999-04-16	3240797-X	1	女	51	無力症 咳嗽 浮動性めまい 悪心 錯感覚 咽喉刺激感	－
2	1999-02-25 1999-04-16	3240794-4	2	女	45	胸痛 注意力障害 浮動性めまい 咽喉刺激感 振戦	－
3	1998-12-01 1999-08-12	3324183-X	3	男	－	健忘	障害
4	2001-10-04 2001-10-11	3808018-4	4	女	43	血圧低下 痙攣	入院
5	2002-01-29 2002-02-04	3864286-4	5	女	54	味覚異常 呼吸困難	－
6	2004-06-25 2004-08-02	4413865-4	6	男	－	循環虚脱 咳嗽 呼吸困難	入院
7	2006-11-02 2007-02-09	5238855-3	7	男	39	努力呼気量減少 意識消失	－
8	2007-01-12 2007-03-26	5282612-9	8	女	43	咳嗽	－
9	2009-10-06 2009-10-09	6401250-5	9	女	16	薬効低下	入院
10	2009-06-18 2010-05-13	6725288-3	10	女	37	記憶障害 酸素飽和度低下 霧視	－
11	2010-06-24 2011-03-22	7371475-3	11	女	52	嚥下障害 口の錯感覚 咽頭浮腫	生命を脅かす
12	2010-06-24 2011-03-25	7380566-2				嚥下障害 口の錯感覚 咽頭浮腫 咽喉絞扼感	生命を脅かす
13	2011-01-01 2011-05-05	7466305-5	12	女	－	頻脈 評価不能の事象	入院
14	2011-01-01 2011-06-02	7525205-2				頻脈 肺機能負荷試験異常	入院

－：記載なし

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）
2.7.5. 参考文献

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

2.7.5. 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] 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.

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

[4] 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.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 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.

[8] Wongtim S, Mogmud S, Chareonlap P, Phanuphak P. Standardization of methacholine inhalation challenge by a reservoir method. Asian Pac J Allergy Immunol 1994; 12: 131-136.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 福居嘉信，山口悦郎，檜澤伸之他，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.

[17] Mochizuki H, Ohki Y, Nako Y, Morikawa A. Bronchial reactivity to inhaled methacholine in infants

with asthma and age-matched controls. J Asthma 1999; 36: 503-509.

[18] 松野正知．気道過敏性（アストグラフ）．小児科診療. 2010; 73: 1689-1693.

[19] 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.

[20] 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.

[21] 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.

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

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

[24] 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

[25] Tamargo J, Caballero R, Go´mez R, Valenzuela C, Delpo´n E. Pharmacology of cardiac potassium channels. Cardiovascular Research, 2004; 62: 9-33.

[26] Koumi S, Wasserstrom JA. Acetylcholine-sensitive muscarinic K^+ channels in mammalian ventricular myocytes.　Am J Physiol. 1994; 266(Hert Circ Physiol 35): H1812-H1821.

[27] 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.

[28] 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.

[29] 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.

[30] 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.

[31] 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.

[32] 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.

[33] Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Log normal distribution of bronchial responsiveness to methacholine in normal young adults. Jpn J Physiol. 1993; 43: 541-552.

[34] 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.

[35] 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.

[36] Palmeiro EM, Hopp RJ, Biven RE, Bewtra AK, Nair NN, Townley RG. Probability of asthma based

on methacholine challenge. Chest 1992; 101: 630-633.

[37] 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.

[38] 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）

[39] 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.

[40] 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.

[41] 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.

[42] 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.

[43] 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.

[44] 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.

[45] 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.

[46] 平成 26 年度医療技術評価提案書　気道過敏性検査　詳細版

[47] 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: 314-317.

[48] 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.

[49] Scottish Intercollegiate Guidelines Network and British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma, A national clinical guideline. 2012.

[50] 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.

[51] 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.

[52] 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.

[53] Ishii M, Hida W, Suzuki S, Ichinose M, Sasaki H, Takishima T. Comparison of intermittent and continuous inhalation provocation tests. Ann Allergy. 1989; 62: 223-228.

[54] 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.
[55] 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.
[56] Beckett WS, McDonnell WF, Wong ND. Tolerance to methacholine inhalation challenge in nonasthmatic subjects. Am Rev Respir Dis. 1988; 137: 1499-1501.
[57] 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.
[58] Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. Repeatability of methacholine challenge in asthmatic children measured by change in transcutaneous oxygen temsion. Thorax 1992; 47: 804-808.
[59] 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.
[60] 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.
[61] 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.
[62] Griscom NT, Wohl MEB. Dimensions of the growing trachea related to age and gender. JAR. 1986; 146: 233-237.
[63] 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.
[64] 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.
[65] Grieco MH, Pierson Jr RN. Cardiopulmonary effects of methacholine in asthmatic and normal subjects. J Allergy 1970; 45: 195-207
[66] 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.
[67] 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 2008：289-292.
[68] 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.
[69] 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
[70] 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.

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）
2.7.6.個々の試験のまとめ

株式会社三和化学研究所
参天製薬株式会社

2.7.6. 個々の試験のまとめ

略号一覧表

略号	略号内容
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，$FEV_1/FVC \times 100$
%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
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）
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
ROC	受信者操作特性，receiver operating characteristic
SK-1211	Provocholine®の開発コード番号

2.7.6. 個々の試験のまとめ

目次

2.7.6. 個々の試験のまとめ ····· 4
2.7.6.1. 国内で実施された第 III 相試験（成人）（MC1001 試験）[資料 5.3.5.1-1] ····· 4
2.7.6.1.1. 試験方法の概略 ····· 4
2.7.6.1.2. 結果の概略 ····· 8
2.7.6.2. 国内で実施された第 III 相試験（小児）（MC1002 試験）[資料 5.3.5.2-1] ····· 15
2.7.6.2.1. 試験方法の概略 ····· 15
2.7.6.2.2. 結果の概略 ····· 18
2.7.6.3. 海外で実施された第 III 相試験（成人）（MC-101 試験）[資料 5.3.5.2-2]（参考資料） ····· 24
2.7.6.3.1. 試験方法の概略 ····· 24
2.7.6.3.2. 結果の概略 ····· 25
2.7.6.4. 海外で実施された第 III 相試験（小児）（MC-101 試験）[資料 5.3.5.2-3]（参考資料） ····· 29
2.7.6.4.1. 試験方法の概略 ····· 29
2.7.6.4.2. 結果の概略 ····· 30
2.7.6.5. 参考文献 ····· 34

2.7.6. 個々の試験のまとめ

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

2.7.6.1.1. 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略

試験の表題	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 -
目的	健康成人及び気管支喘息患者を対象として，SK-1211 による気道過敏性検査の有効性及び安全性について確認する。
試験の種類	単施設，非盲検試験
開発フェーズ	第Ⅲ相
対象	健康成人及び気管支喘息患者
選択基準	＜共通＞ 1. 同意取得時の年齢が満 20 歳以上 65 歳未満の者 2. 同意の能力を有しており，本人から文書同意の取得が可能な者 3. 登録日に 1 秒率（FEV_1%）が 70%以上の者 4. 生理食塩液吸入後の FEV_1 低下率が，生理食塩液吸入前の FEV_1 と比較して 10%未満の者 【設定根拠】 (1)(2)本人からの同意取得を原則と考え，また安全性を考慮して上限を設定した。 (3)肺機能の低下は気道過敏性検査中の急激な FEV_1 低下の誘因となり，安全性・有効性評価に影響を及ぼすため。 (4)治験薬の希釈に用いた生理食塩液に対して過敏に反応しない者を選択し安全性を確保するとともに，有効性を適切に評価するため。 ＜気管支喘息患者＞ 1. 気管支喘息と診断されている患者 2. 気道過敏性検査前の所定期間に併用禁止薬剤を使用中止できる患者 【設定根拠】 (1)気道過敏性を有する病態として規定するため。 (2)安全性を確保し，有効性を適切に評価するため。
除外基準	＜共通＞ 1. 薬物アレルギーの既往を有する者 2. スパイロメトリーの適切な施行が困難な者 3. 登録 6 か月前までに，胸部又は腹部に外科的治療を受けた者 4. 登録 6 か月前までに，頭蓋内病変・眼科疾患・耳鼻科疾患・呼吸器疾患の外科的治療を受けた者 5. 気胸等の呼吸器疾患及び結核等の感染症疾患を合併している者 6. 登録日に呼吸困難，喘鳴を有する者 7. コリン作用薬投与に影響を受ける疾患（てんかん，徐脈，冠動脈閉塞，迷走神経緊張症，甲状腺疾患，不整脈，消化性潰瘍，尿路障害等）を合併している者 8. 登録日に中等度以上の気道閉塞を有する者（FEV_1<予測値の 60%あるいは 1.5L） 9. 登録 3 か月前までに，心筋梗塞又は脳卒中が認められた者 10. コントロール不良の高血圧（収縮期血圧＞200 mmHg，拡張期血圧＞100 mmHg）を合併している者 11. 薬物依存又はアルコール依存の合併及び既往のある者 12. 安全性上不適格と判断される合併症（重度の循環器疾患，肝・胆道系疾患，消化器疾患，泌尿器疾患，腎疾患，血液疾患，内分泌疾患，免疫疾患及び悪性腫瘍等）を有する者 13. スクリーニング検査時の AST（GOT）又は ALT（GPT）が 100 IU/L 以上の者 14. スクリーニング検査時の血清クレアチニンが男性 1.5 mg/dL 以上，女性 1.3 mg/dL 以上の者 15. 現喫煙者，スクリーニング検査時の禁煙継続期間が 1 年未満の者及び 10 pack years 以上の喫煙歴を有する者 16. 妊婦，妊娠している可能性のある女性，妊娠を希望している女性及び授乳中の女性 17. スクリーニング検査前 12 週以内に他の臨床試験（医療機器の試験及び製造販売後

	臨床試験を含む）に参加した者 18. その他，治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した者 【設定根拠】 (1) (7)~(14)被験者の安全性確保のため。 (2)(15)有効性評価に影響を及ぼすため。 (3)~(6)安全性・有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため。 (16)妊婦等への安全性は確立されていないため。 (17)安全性の確保及び倫理的配慮から設定した。 (18)治験責任医師又は治験分担医師が，上記以外の要因も考慮できるようにするため。 ＜健康成人＞ 1. 治験責任医師又は治験分担医師が，被験者の安全性及び治験薬の評価に影響を及ぼすと判断した現病歴・既往歴を有する者 2. 登録前 2 週以内に何らかの薬剤を使用した者 3. スクリーニング検査時の BMI（体重(kg)/[身長(m)]^2）が 18.5 未満 25.0 以上の者 4. 以下のアレルギー疾患を有する者 5. アレルギー性鼻炎，アトピー性皮膚炎，アレルギー性結膜炎，慢性蕁麻疹，食物アレルギー等 6. 両親や兄弟がアレルギー疾患を有する者 7. 慢性副鼻腔炎を有する者 8. 登録前 6 週以内に上気道炎，急性副鼻腔炎等の感染症関連の症状があった，又は治療を行った者 【設定根拠】 (1)健康対照として適切な被験者を設定するため。 (2)(3)血液中薬物濃度測定に影響を及ぼす可能性があるため。 (4)~(7)有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため。 ＜気管支喘息患者＞ 1. 登録前 12 週以内に喘息悪化により入院した患者 2. SK-1211 の有効性及び安全性評価に影響を及ぼすと考えられる呼吸器疾患（COPD 等）を合併している患者 【設定根拠】 (1)被験者の安全性確保のため。 (2)SK-1211 の有効性及び安全性を適切に評価するため。
被験者数	30 例（健康成人：15 例，気管支喘息患者：15 例） 【設定根拠】 健康成人又は気管支喘息（以下，喘息）患者を対象として，気道過敏性検査が実施された臨床研究論文[1] ,[2] を用いて，本試験の主要評価項目である PC_{20} が 8 mg/mL を閾値とした時の感度及び特異度の期待値を次のように予測した。 まず，喘息患者の分布については，臨床研究論文[1] において得られた PC_{20} の測定結果（幾何平均 0.63, 幾何標準誤差 1.62, N=13）より，対数変換後の分布が-0.46±1.74（MEAN±SD）の正規分布に従うものと仮定した。 次に，健康成人の分布については，臨床研究論文[2] において得られた PC_{20} の測定結果（幾何平均 35.6, 幾何標準誤差 1.23, N=57）より，対数変換後の分布が 3.57±1.56（MEAN±SD）の正規分布に従うものと仮定した。 上記の仮定した分布を用いて，PC_{20} が 8 mg/mL を閾値とした時の感度及び特異度を推測すると，それぞれ 92.8%，83.0%と予測された。 PC_{20} が 8 mg/mL を閾値とした時の感度及び特異度の期待値をそれぞれ 92.8%，83.0%と仮定したとき，その 95%信頼区間の下限が 50%以上という結果が得られる確率を 80%以上とするために必要な症例数として，1 群 15 例を設定した。
治験薬	治験薬コード名：SK-1211（ロット番号：[redacted]） 剤形･含有量:褐色ガラス瓶 1 瓶中に白色の結晶性の粉末であるメタコリン塩化物 100 mg を窒素置換し，充てんした製剤
検査方法	本試験では日商式吸入用コンプレッサー及びデビルビスネブライザーNo.646 を用い，日本アレルギー学会標準法に準じた方法にて，気道過敏性検査を行った。登録前に FEV_1 を測定し，基準 FEV_1 とした。生理食塩液吸入終了直後の FEV_1 を測定し，基準 FEV_1 に比べて 10%以上低下していないことを確認した。生理食塩液で調製した治験薬の希釈系列を，安静換気下 2 分間ずつ低濃度（0.039 mg/mL）より吸入させ，吸入終了直後に FEV_1 を測定した。測定した FEV_1 が基準 FEV_1 より 20%以上低下するまで，又は最高濃度（25

	mg/mL）の吸入液が吸入されるまで順次吸入液濃度を上げながら検査を繰り返した。治験薬吸入後は，気管支拡張薬を吸入させ，呼吸機能の回復を確認した。 希釈系列：0.039，0.078，0.156，0.313，0.625，1.25，2.5，5，10，25 mg/mL
併用禁止薬 及び 併用禁止療法	以下に示す薬剤，制限食及び療法については，規定の検査開始前所定期間から検査終了までの使用を禁止した。 併用禁止薬 1. β_2 刺激薬 ・短時間作用型吸入気管支拡張薬（サルブタモール，プロカテロール等）…… 8 時間 ・長時間作用型吸入気管支拡張薬（サルメテロール，ホルモテロール等）…… 48 時間 ・長時間作用型経皮吸収気管支拡張薬（ツロブテロール）…… 48 時間 2. 抗コリン薬 ・チオトロピウム，グリコピロニウム…… 1 週間 ・オキシトロピウム，イプラトロピウム…… 24 時間 3. 経口気管支拡張薬 ・テオフィリン液 …… 12 時間 ・中間作用型テオフィリン …… 24 時間 ・長時間作用型テオフィリン …… 48 時間 ・標準 β_2 刺激薬…… 12 時間 ・長時間作用型 β_2 刺激薬 …… 24 時間 4. クロモグリク酸ナトリウム…… 8 時間 5. 抗ヒスタミン薬（ヒドロキシジン，セチリジン等）…… 3 日間 6. ロイコトリエン受容体拮抗薬…… 24 時間 制限食 ・コーヒー，紅茶，コーラ，チョコレート等（カフェイン含有食品）……検査当日 併用禁止療法 ・アレルゲン免疫療法……検査当日 【設定根拠】 American Thoracic Society ガイドライン（1999 年）[3] より引用し，有効性評価及び安全性評価に影響を及ぼす可能性があるものを設定した。

2.7.6. 個々の試験のまとめ

検査・観察項目及び実施時期

検査・観察項目 ＼ 実施時期	28～7 日前	
	同意	スクリーニング検査
治験内容説明及び同意取得	○	
診察及び被験者背景		○
血圧，脈拍数		○
心電図（安静時 12 誘導）		○
臨床検査		○
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）		○
スパイロメトリー検査		○

検査・観察項目 ＼ 実施時期	気道過敏性検査日				6～8 日後
	登録	治験薬吸入前	治験薬吸入時	治験薬吸入後	事後調査
診察及び被験者背景	○			○[8)]	
血圧，脈拍数	○		← ○[3)] →	○[9)]	
心電図（第 II 誘導）			← ○[3)] →		
経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）			← ○[3)] →		
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	○				
スパイロメトリー検査	○[1)]		○[4)]	○[4)]	
生理食塩液吸入	○[1)]				
登録	○[2)]				
臨床検査		○		○[9)]	
血液中メタコリン濃度測定（健康成人のみ）		○	○[5)]	← ○[5)]→	
治験薬吸入			○[6)]		
気管支拡張薬吸入				○[10)]	
有害事象			← ○[7)] →		○[11)]

1) : 血圧，脈拍数測定後，スパイロメトリー検査による基準 FEV_1 測定，生理食塩液吸入，スパイロメトリー検査による FEV_1 測定の順に実施する
2) : 全ての適格性確認後に登録する
3) : 継続的に測定する
4) : 治験薬吸入又は気管支拡張薬吸入，スパイロメトリー検査による FEV_1 測定の順に実施する
5) : 25 mg/mL の治験薬吸入終了時を基点として 2 分前，0 分，3 分後，15 分後，30 分後，60 分後，120 分後，180 分後に実施する
6) : 0.039 から 25 mg/mL の濃度に希釈した治験薬を 2 分間ずつ吸入する
7) : 治験薬吸入時から，治験薬吸入後に気管支拡張薬を吸入し呼吸機能回復が確認されるまで収集する
8) : 全ての検査・観察終了後に診察を行い，安全性を確認する
9) : 気管支拡張薬吸入後（気管支拡張薬を吸入しない者は血液中メタコリン濃度測定終了後）に実施する
10) : 呼吸機能が回復するまで 20～30 分おきに吸入を反復する
11) : 被験者に電話等にて有害事象（自覚症状等）の有無を確認し，副作用情報を収集する。

評価項目

＜有効性評価＞
1. 主要評価項目
(1) 1 秒量（FEV_1）を 20%低下させるためのメタコリン濃度（PC_{20}）が 8 mg/mL における感度及び特異度
2. 副次評価項目
(1) 1 秒量（FEV_1）を 20%低下させるためのメタコリン濃度（PC_{20}）
1) 要約統計量
2) 各 PC_{20} における感度及び特異度（1 mg/mL から 25 mg/mL まで 1 mg/mL 刻みで評価）
3) 各 PC_{20} における陽性的中率及び陰性的中率（1 mg/mL から 25 mg/mL まで 1 mg/mL 刻みで評価）
(2) 1 秒量（FEV_1）を 20%低下させるためのメタコリン累積吸入量（PD_{20}）
1) 要約統計量

	(3) 最終吸入時の1秒量（FEV_1）低下率 1) 要約統計量 ＜安全性評価＞ 1. 有害事象，副作用 2. 臨床検査値 3. 血圧，脈拍数 ＜薬物動態評価＞ 1. 血液中メタコリン濃度 2. 薬物動態パラメータ （C_{max}，t_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$，k_{el}，MRT_{0-t}及び$MRT_{0-\infty}$）
統計手法	1. 解析対象集団 有効性評価は主解析としてPPSを対象とし，副次解析としてFASを対象とした。安全性評価は，安全性解析対象集団で検討し，薬物動態評価は，薬物動態解析対象集団で検討した。 2. 人口統計学的データ 分類データについては例数及び百分率を算出した。計量データについては要約統計量を算出した。 3. 有効性評価 (1) 主要評価項目 PPSを対象として，PC_{20}の閾値を8 mg/mLとしたときの感度及び特異度の点推定値及び両側95%信頼区間（Wald型）を算出した。また，FASを対象として同様に算出した。 (2) 副次評価項目 PPSを対象として，PC_{20}の要約統計量を算出した。また，PC_{20}の閾値を1 mg/mLから25 mg/mLまで1 mg/mL刻みで変化させ，各閾値における感度及び特異度並びに陽性的中率及び陰性的中率の点推定値及び両側95%信頼区間（Wald型）をそれぞれ算出した。さらに，各閾値における感度及び1−特異度の関係をROC曲線に図示した。 また，FASを対象として，PC_{20}の要約統計量を算出した。また，PC_{20}の閾値を1 mg/mLから25 mg/mLまで1 mg/mL刻みで変化させ，各閾値における感度及び特異度の点推定値及び両側95%信頼区間（Wald型）をそれぞれ算出した。さらに，各閾値における感度及び1−特異度の関係をROC曲線に図示した。 PPSを対象として，PD_{20}の要約統計量，FEV_1低下率（最終吸入時）の要約統計量を算出した。 4. 安全性評価 有害事象及び副作用について，発現件数，発現例数及び発現率を算出した。 臨床検査値，血圧及び脈拍数について，要約統計量を算出した。また，臨床検査値について治験薬吸入前後の値を散布図にプロットした。 5. 薬物動態評価 薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，AUC_{0-t}，$AUC_{0-\infty}$，$t_{1/2}$，k_{el}，MRT_{0-t}及び$MRT_{0-\infty}$）の要約統計量，幾何平均及び変動係数を算出した。 6. 有意水準 特に記載のない限り両側5%とした。また，推定の際の信頼係数は特に記載のない限り両側95%とした。
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
医学専門家	[redacted]
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.1.2. 結果の概略

2.7.6.1.2.1. 被験者の内訳

健康成人15例，気管支喘息患者15例に治験薬が投与された。治験薬投与後の中止・脱落は認められず，全ての被験者が有効性解析対象又は安全性解析対象とされた。薬物動態解析は健康成人のうち25 mg/mLの治験薬吸入に移行した者のみで行う計画であったため，25 mg/mLの治験薬吸入に移行しなかった2例を除外し13例が薬物動態解析対象となった。

2.7.6. 個々の試験のまとめ

被験者の内訳を表 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-2 被験者の内訳 解析対象集団の採否

		登録例数	採用	不採用
PPS	気管支喘息患者	15	15 (100.0%)	0 (0.0%)
	健康成人	15	15 (100.0%)	0 (0.0%)
FAS	気管支喘息患者	15	15 (100.0%)	0 (0.0%)
	健康成人	15	15 (100.0%)	0 (0.0%)
安全性解析対象	気管支喘息患者	15	15 (100.0%)	0 (0.0%)
	健康成人	15	15 (100.0%)	0 (0.0%)
薬物動態解析対象	健康成人	15	13 (86.7%)	2 (13.3%)

2.7.6.1.2.2. 被験者背景

有効性解析対象（PPS）における人口統計学的データ及びその他の基準値を表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示した。

表 2.7.6.1-3 人口統計学的データ及びその他の基準値 分類データ（PPS）

		気管支喘息患者 (N=15)	健康成人 (N=15)
性別	男	5 (33.3%)	7 (46.7%)
	女	10 (66.7%)	8 (53.3%)
BMI カテゴリ [kg/m^2]	＜25	9 (60.0%)	15 (100.0%)
	25≦	6 (40.0%)	0 (0.0%)
飲酒習慣	無	6 (40.0%)	6 (40.0%)
	有	9 (60.0%)	9 (60.0%)
喫煙習慣	喫煙経験なし	13 (86.7%)	14 (93.3%)
	1 年以上前にやめた	2 (13.3%)	1 (6.7%)
家族歴	無	8 (53.3%)	15 (100.0%)
	有	7 (46.7%)	0 (0.0%)
気管支喘息に対する前治療薬	無	4 (26.7%)	15 (100.0%)
	有	11 (73.3%)	0 (0.0%)
気管支喘息に対する前治療薬(ステロイド)	無	4 (26.7%)	15 (100.0%)
	有	11 (73.3%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.1-4 人口統計学的データ及びその他の基準値 計量データ（PPS）

		N	MEAN	SD	MIN	MEDIAN	MAX
年齢 [歳]	気管支喘息患者	15	36.7	7.2	23	37.0	47
	健康成人	15	34.3	14.1	20	30.0	58
身長 [cm]	気管支喘息患者	15	161.2	8.7	147	159.0	174
	健康成人	15	165.7	11.2	150	162.3	185
体重 [kg]	気管支喘息患者	15	63.03	15.59	40.0	60.20	86.4
	健康成人	15	56.61	8.36	43.7	55.90	72.8
BMI [kg/m^2]	気管支喘息患者	15	23.99	4.71	16.8	22.70	33.5
	健康成人	15	20.48	1.42	18.5	20.50	23.1
気管支喘息罹病期間 [年]	気管支喘息患者	15	16.21	12.17	0.7	15.42	36.4
基準 FEV_1 [L]	気管支喘息患者	15	2.555	0.621	1.74	2.350	3.49
	健康成人	15	3.131	0.824	2.03	3.080	4.72
生理食塩液吸入後 FEV_1 [L]	気管支喘息患者	15	2.504	0.608	1.64	2.400	3.32
	健康成人	15	3.122	0.838	1.98	3.070	4.73

2.7.6.1.2.3. 有効性

(1) 主要評価項目

2.7.6. 個々の試験のまとめ

1）1 秒量（FEV_1）を 20%低下させるためのメタコリン濃度（PC_{20}）が 8 mg/mL における感度及び特異度

PPS における，1 秒量（FEV_1）を 20%低下させるためのメタコリン濃度（PC_{20}）が 8mg/mL における感度及び特異度を表 2.7.6.1-5 に示した。感度は 66.7%（95%CI 42.8%～90.5%）であり，特異度は 86.7%（95%CI 69.5%～100.0%）であった。

表 2.7.6.1-5　PC_{20} の閾値を 8mg/mL としたときの感度及び特異度（PPS）

PC_{20} 閾値	対象	N	陽性例数	陰性例数	評価項目	点推定値	両側 95%CI(a)
8mg/mL	気管支喘息患者	15	10	5	感度	66.7%	42.8% ～ 90.5%
	健康成人	15	2	13	特異度	86.7%	69.5% ～ 100.0%

(a)Wald 型

（2）副次評価項目

1）1 秒量（FEV_1）を 20%低下させるためのメタコリン濃度（PC_{20}）

PPS における，1 秒量（FEV_1）を 20%低下させるためのメタコリン濃度（PC_{20}）の要約統計量を表 2.7.6.1-6 に示した。また，各閾値における感度及び 1-特異度の関係を ROC 曲線として図 2.7.6.1-1 に図示した。さらに，各閾値における陽性的中率及び陰性的中率を表 2.7.6.1-7 に示した。

気管支喘息患者における PC_{20} は 8.3017±10.5789 mg/mL（MEAN±SD）であり，中央値は 1.4590 mg/mL であった。健康成人における PC_{20} は 21.4557±7.8069 mg/mL（MEAN±SD）であり，中央値は 25.0000 mg/mL であった。また，25mg/mL を閾値としたときの感度は 86.7%（95%CI 69.5%～100.0%）であり，特異度は 80.0%（95%CI 59.8%～100.0%）であった。

表 2.7.6.1-6　PC_{20}　要約統計量（PPS）

	N	MEAN	SD	MIN	MEDIAN	MAX
気管支喘息患者	15	8.3017	10.5789	0.076	1.4590	25.000
健康成人	15	21.4557	7.8069	2.788	25.0000	25.000

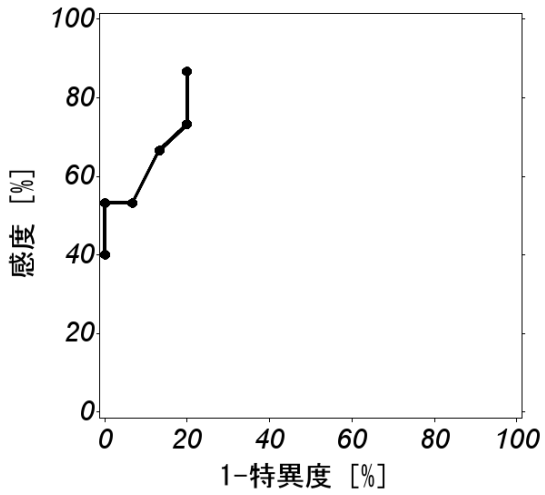


図 2.7.6.1-1　各閾値における感度及び特異度に基づく ROC 曲線（PPS）

2.7.6. 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.1-7　各閾値における陽性的中率及び陰性的中率（PPS）

PC_{20} 閾値	対象	N	陽性例数	陰性例数	評価項目	点推定値	両側 95%CI(a)
1mg/mL	気管支喘息患者	15	6	9	陽性的中率	100.0%	100.0% ～ 100.0%
	健康成人	15	0	15	陰性的中率	62.5%	43.1% ～ 81.9%
2mg/mL	気管支喘息患者	15	8	7	陽性的中率	100.0%	100.0% ～ 100.0%
	健康成人	15	0	15	陰性的中率	68.2%	48.7% ～ 87.6%
3mg/mL	気管支喘息患者	15	8	7	陽性的中率	88.9%	68.4% ～ 100.0%
	健康成人	15	1	14	陰性的中率	66.7%	46.5% ～ 86.8%
4mg/mL	気管支喘息患者	15	10	5	陽性的中率	83.3%	62.2% ～ 100.0%
	健康成人	15	2	13	陰性的中率	72.2%	51.5% ～ 92.9%
5mg/mL	気管支喘息患者	15	10	5	陽性的中率	83.3%	62.2% ～ 100.0%
	健康成人	15	2	13	陰性的中率	72.2%	51.5% ～ 92.9%
6mg/mL	気管支喘息患者	15	10	5	陽性的中率	83.3%	62.2% ～ 100.0%
	健康成人	15	2	13	陰性的中率	72.2%	51.5% ～ 92.9%
7mg/mL	気管支喘息患者	15	10	5	陽性的中率	83.3%	62.2% ～ 100.0%
	健康成人	15	2	13	陰性的中率	72.2%	51.5% ～ 92.9%
8mg/mL	気管支喘息患者	15	10	5	陽性的中率	83.3%	62.2% ～ 100.0%
	健康成人	15	2	13	陰性的中率	72.2%	51.5% ～ 92.9%
9mg/mL	気管支喘息患者	15	10	5	陽性的中率	83.3%	62.2% ～ 100.0%
	健康成人	15	2	13	陰性的中率	72.2%	51.5% ～ 92.9%
10mg/mL	気管支喘息患者	15	10	5	陽性的中率	83.3%	62.2% ～ 100.0%
	健康成人	15	2	13	陰性的中率	72.2%	51.5% ～ 92.9%
11mg/mL	気管支喘息患者	15	10	5	陽性的中率	83.3%	62.2% ～ 100.0%
	健康成人	15	2	13	陰性的中率	72.2%	51.5% ～ 92.9%
12mg/mL	気管支喘息患者	15	10	5	陽性的中率	83.3%	62.2% ～ 100.0%
	健康成人	15	2	13	陰性的中率	72.2%	51.5% ～ 92.9%
13mg/mL	気管支喘息患者	15	10	5	陽性的中率	83.3%	62.2% ～ 100.0%
	健康成人	15	2	13	陰性的中率	72.2%	51.5% ～ 92.9%
14mg/mL	気管支喘息患者	15	10	5	陽性的中率	83.3%	62.2% ～ 100.0%
	健康成人	15	2	13	陰性的中率	72.2%	51.5% ～ 92.9%
15mg/mL	気管支喘息患者	15	10	5	陽性的中率	83.3%	62.2% ～ 100.0%
	健康成人	15	2	13	陰性的中率	72.2%	51.5% ～ 92.9%
16mg/mL	気管支喘息患者	15	11	4	陽性的中率	78.6%	57.1% ～ 100.0%
	健康成人	15	3	12	陰性的中率	75.0%	53.8% ～ 96.2%
17mg/mL	気管支喘息患者	15	11	4	陽性的中率	78.6%	57.1% ～ 100.0%
	健康成人	15	3	12	陰性的中率	75.0%	53.8% ～ 96.2%
18mg/mL	気管支喘息患者	15	11	4	陽性的中率	78.6%	57.1% ～ 100.0%
	健康成人	15	3	12	陰性的中率	75.0%	53.8% ～ 96.2%
19mg/mL	気管支喘息患者	15	11	4	陽性的中率	78.6%	57.1% ～ 100.0%
	健康成人	15	3	12	陰性的中率	75.0%	53.8% ～ 96.2%
20mg/mL	気管支喘息患者	15	11	4	陽性的中率	78.6%	57.1% ～ 100.0%
	健康成人	15	3	12	陰性的中率	75.0%	53.8% ～ 96.2%
21mg/mL	気管支喘息患者	15	11	4	陽性的中率	78.6%	57.1% ～ 100.0%
	健康成人	15	3	12	陰性的中率	75.0%	53.8% ～ 96.2%
22mg/mL	気管支喘息患者	15	11	4	陽性的中率	78.6%	57.1% ～ 100.0%
	健康成人	15	3	12	陰性的中率	75.0%	53.8% ～ 96.2%
23mg/mL	気管支喘息患者	15	11	4	陽性的中率	78.6%	57.1% ～ 100.0%
	健康成人	15	3	12	陰性的中率	75.0%	53.8% ～ 96.2%
24mg/mL	気管支喘息患者	15	13	2	陽性的中率	81.3%	62.1% ～ 100.0%
	健康成人	15	3	12	陰性的中率	85.7%	67.4% ～ 100.0%
25mg/mL	気管支喘息患者	15	13	2	陽性的中率	81.3%	62.1% ～ 100.0%
	健康成人	15	3	12	陰性的中率	85.7%	67.4% ～ 100.0%

(a)Wald 型

2）1 秒量（FEV_1）を 20%低下させるためのメタコリン累積吸入量（PD_{20}）

PPS における，1 秒量（FEV_1）を 20%低下させるためのメタコリン累積吸入量（PD_{20}）を表 2.7.6.1-8 に示した。

表 2.7.6.1-8 PD_{20} 要約統計量（PPS）

	N	MEAN	SD	MIN	MEDIAN	MAX
気管支喘息患者	15	30446.2	38176.9	222	5755.2	89922
健康成人	15	77544.7	27511.0	11071	89922.0	89922

単位：unit メタコリン 1 μg/mL を 1 分間吸入したときを 1unit とした。
最高濃度(25 mg/mL)までに FEV_1 が 20%低下しなかった症例は，PD_{20} を 89922units として扱った。

3）最終吸入時の 1 秒量（FEV_1）低下率

PPS における，最終吸入時の 1 秒量（FEV_1）低下率を表 2.7.6.1-9 に示した。

喘息患者における最終吸入時の FEV_1 低下率は 22.8±6.1%（MEAN±SD）であり，中央値は 24.2%であった。また，健康成人における最終吸入時の FEV_1 低下率は 14.3±7.5%（MEAN±SD）であり，中央値は 11.8%であった。

表 2.7.6.1-9 最終吸入時の 1 秒量（FEV_1）低下率（PPS）

	N	MEAN	SD	MIN	MEDIAN	MAX
気管支喘息患者	15	22.8	6.1	10.0	24.2	31.5
健康成人	15	14.3	7.5	3.3	11.8	29.2

単位：%

2.7.6.1.2.4. 安全性

（1）有害事象

本治験で 30 例の被験者に治験薬を投与したところ，治験薬吸入中に 1 例 4 件の有害事象が発現した。いずれも非重篤で軽度な有害事象であり，治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬との因果関係ありのうち，副作用と判断された有害事象は認められず，すべて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。

なお，事後調査中に治験薬との因果関係が認められる事象は発現しなかった。

有害事象及び副作用の発現例数及び発現件数を表 2.7.6.1-10，表 2.7.6.1-11 に示した。

表 2.7.6.1-10 有害事象及び副作用発現例数

	有害事象		副作用	
	気管支喘息患者	健康成人	気管支喘息患者	健康成人
有害事象名 (SOC/PT)	(N=15)	(N=15)	(N=15)	(N=15)
合計	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
酸素飽和度低下	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咳嗽	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸困難	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
喘鳴	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

2.7.6. 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.1-11　有害事象及び副作用発現件数

有害事象名 (SOC/PT)	有害事象 気管支喘息患者 (N=15)	有害事象 健康成人 (N=15)	副作用 気管支喘息患者 (N=15)	副作用 健康成人 (N=15)
合計	4	0	0	0
臨床検査	1	0	0	0
酸素飽和度低下	1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	0	0	0
咳嗽	1	0	0	0
呼吸困難	1	0	0	0
喘鳴	1	0	0	0

(2) 死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象は発現しなかった。

(3) 臨床検査値，血圧，脈拍数

各臨床検査項目について，治験薬吸入前後で大きな変化は認められなかった。

収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数について，治験薬吸入後に脈拍数の平均値が低下する傾向が認められたが，医学的に問題ない正常範囲内での変動であり，個別の症例評価においても有害事象と判定されるほどの変動を示した症例はなかった。

2.7.6.1.2.5. 薬物動態

薬物動態解析対象について血液中薬物濃度を測定し，表 2.7.6.1-12，表 2.7.6.1-13，図 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-12　血液中メタコリン濃度

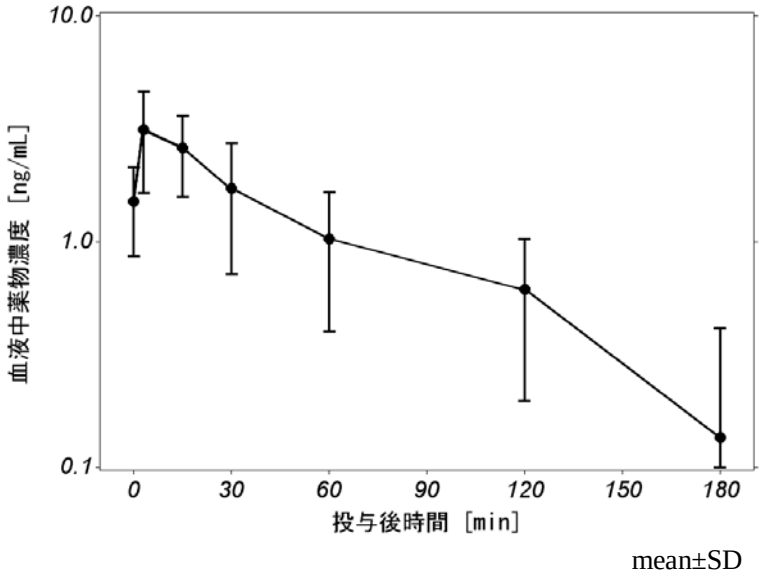
	N	MEAN	SD	MIN	MEDIAN	MAX	GM	CV [%]	定量下限未満を示した被験者数
0 分	13	1.50	0.644	0.549	1.58	2.51	1.36	42.9	0
3 分後	13	3.13	1.50	1.16	3.29	5.16	2.76	47.8	0
15 分後	13	2.60	1.02	0.965	2.70	4.96	2.41	39.3	0
30 分後	13	1.72	1.00	0.610	1.49	4.69	1.53	58.3	0
60 分後	13	1.03	0.629	0.00	0.896	2.78	1.03	61.1	1
120 分後	13	0.613	0.416	0.00	0.613	1.71	0.676	67.9	2
180 分後	13	0.136	0.275	0.00	0.00	0.863	0.559	203.1	10

単位：ng/mL

表 2.7.6.1-13　薬物動態パラメータ

	N	MEAN	SD	MIN	MEDIAN	MAX	GM	CV [%]
C_{max} [ng/mL]	13	3.31	1.43	1.18	3.29	5.16	2.99	43.1
t_{max} [min]	13	8.5	6.2	3.0	3.0	15.0	-	-
AUC_{0-t} [ng・min/mL]	13	173	102	27.6	168	462	146	59.0
$AUC_{0-\infty}$ [ng・min/mL]	13	234	116	52.3	229	543	208	49.5
$t_{1/2}$ [min]	13	71.4	37.2	28.1	65.0	175	64.3	52.2
k_{el} [1/min]	13	0.0119	0.00539	0.00395	0.0107	0.0247	0.0108	45.5
MRT_{0-t} [min]	13	42.1	13.8	13.0	41.3	66.1	39.5	32.8
$MRT_{0-\infty}$ [min]	13	94.8	40.0	40.1	93.8	197	88.0	42.2

2.7.6. 個々の試験のまとめ



mean±SD

図 2.7.6.1-2　血液中薬物濃度

2.7.6.1.2.6. まとめ

SK-1211 を用いた気道過敏性検査について，安全性に特別の懸念はなく，気道過敏性の確認に有用な検査であると考えられた。

2.7.6. 個々の試験のまとめ

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

2.7.6.2.1. 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略（MC1002 試験）

試験の表題	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－
目的	小児気管支喘息患者を対象として，SK-1211 による気道過敏性検査の安全性及び有効性について確認する。
試験の種類	多施設，非盲検非対照試験
開発フェーズ	第Ⅲ相
対象	小児気管支喘息患者
選択基準	1. 6 歳以上 15 歳以下の患者 2. 代諾者（法的保護者）からの文書同意，及び，本人からのアセント（法的規制を受けない小児患者からの同意）が取得できる患者 3. 性別：不問 4. 入院・外来の別：不問 5. 気管支喘息と診断されている患者 6. 規定の検査開始前所定期間から検査終了までに併用禁止薬を使用中止できる患者 7. 1 秒率 (FEV_1%) が 70%以上の患者 8. 医師の指示に従い，検査を問題なく実施できる患者 9. 生理食塩液吸入後の FEV_1 低下率が，生理食塩液吸入前の FEV_1 と比較して 10%未満の患者 【設定根拠】 1. 下限は日本アレルギー学会標準法にて評価を行うため，スパイロメトリーを適切に実施できる 6 歳とし，上限は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012[4] に基づき評価するため，15 歳とした。 2. 原則として小児の患者から法的に定めた同意を得ることはできないため，代諾者（法的保護者）が責任を負うことを前提とした。また，本試験の対象年齢は，治験への参加を理解できると考え，代諾者とは別に本人からのアセントを取得することとした。 3. 気管支喘息は性別に関わらず発症するため。 4. 本治験の対象として入院患者及び外来患者共に候補症例となる可能性があるため。 5. 本治験の対象となる被験者の病態を規定するため。 6. 安全性を確保し有効性を適切に評価するため。 7. 肺機能の低下は気道過敏性検査中の急激な FEV_1 低下の誘因となり，安全性・有効性評価に影響を及ぼすため。 8. 本治験ではスパイロメーターとネブライザーの使用方法が安全性・有効性評価に大きな影響を及ぼすため。 9. 治験薬の希釈に用いた生理食塩液に対して過敏に反応しない者を選択し安全性を確保するとともに，有効性を適切に評価するため。
除外基準	1. 薬物アレルギーの既往を有する患者 2. スパイロメトリーの適切な施行が困難な患者 3. 胸部又は腹部に外科的治療を受けた患者 4. 頭蓋内病変・眼科疾患・耳鼻科疾患・呼吸器疾患の外科的治療を受けた患者 5. 気胸等の呼吸器疾患及び結核等の感染症疾患を合併している患者 6. 登録 1 か月以内に，呼吸困難，喘鳴を有した患者 7. コリン作用薬投与に影響を受ける疾患（てんかん，徐脈，冠動脈閉塞，迷走神経緊張症，甲状腺疾患，不整脈，消化性潰瘍，尿路障害等）を合併している患者 8. 中等度以上の気道閉塞（FEV_1＜予測値の 60%）を有する患者 9. 登録 12 週以内に喘息悪化による入院等の重症喘息発作が認められた患者 10. 登録 3 か月以内に心筋梗塞又は脳卒中が認められた患者 11. 登録 6 週以内に急性上気道感染が認められた患者 12. コントロール不良の高血圧（収縮期圧＞200 mmHg，拡張期圧＞100 mmHg）を有する患者 13. 大動脈瘤を有する患者 14. 登録 12 週以内に他の臨床試験（医療機器の試験及び製造販売後臨床試験を含む）に参加した患者 15. 薬物依存症，アルコール依存症を合併している患者又は既往歴のある患者

2.7.6. 個々の試験のまとめ

	16. 安全性上不適格と判断される合併症（重度の循環器疾患，肝・胆道系疾患，消化器疾患，泌尿器疾患，腎疾患，血液疾患，内分泌疾患，免疫疾患及び悪性腫瘍等）を有する患者 17. 登録時に実施する検査・観察で臨床的に問題となる異常が認められた患者 18. 治験責任医師・治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者 【設定根拠】 1. 被験者の安全性確保のため。 2. 有効性評価に影響を及ぼすため。 3.～6. 安全性・有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため。 7.～10. 被験者の安全性確保のため。 11. 安全性・有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため。 12.～13. 被験者の安全性確保のため。 14. 安全性・有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため。 15.～17. 被験者の安全性確保のため。 18. 治験責任医師・治験分担医師が，上記以外の要因も考慮できるようにするため。
被験者数	10 例 【設定根拠】 発現率 20%の有害事象を，約 90%の確率で少なくとも 1 例を収集可能な症例数として設定した。
治験薬	治験薬コード名：SK-1211（ロット番号：[redacted]） 剤型･含有量:褐色ガラス瓶 1 瓶中に白色の結晶性の粉末であるメタコリン塩化物 100 mg を窒素置換し，充てんした製剤である。
検査方法	本試験では日商式吸入用コンプレッサー及びデビルビスネブライザーNo.646 を用い，日本アレルギー学会標準法に準じた方法にて，気道過敏性検査を行った。検査前に FEV_1 を測定し，基準 FEV_1 とした後，生理食塩液吸入終了直後の FEV_1 を測定し，基準 FEV_1 に比べて 10%以上低下していないことを確認した。生理食塩液で調製した SK-1211 の希釈系列*を，安静換気下 2 分間ずつ低濃度 (0.039 mg/mL) より吸入させ，吸入終了直後に FEV_1 を測定した。測定した FEV_1 が基準 FEV_1 より 20%以上低下するまで，又は最高濃度 (25 mg/mL) の吸入液が吸入されるまで順次吸入液濃度を上げながら検査を繰り返した。検査後は，気管支拡張薬を吸入させ，呼吸機能の回復を確認した。 *希釈系列：0.039，0.078，0.156，0.313，0.625，1.25，2.5，5，10，25 mg/mL
併用禁止薬 及び 併用禁止療法	以下に示す薬剤，制限食及び療法については，規定の検査開始前所定期間から検査終了までの使用を禁止した。 <u>併用禁止薬</u> 1. β_2 刺激薬 ・短時間作用型吸入気管支拡張薬（サルブタモール，プロカテロール等）……8 時間 ・長時間作用型吸入気管支拡張薬（サルメテロール，ホルモテロール等）……48 時間 ・長時間作用型経皮吸収気管支拡張薬（ツロブテロール）……48 時間 2. 抗コリン薬 ・チオトロピウム，グリコピロニウム……1 週間 ・オキシトロピウム，イプラトロピウム……24 時間 3. 経口気管支拡張薬 ・テオフィリン液……12 時間 ・中間作用型テオフィリン……24 時間 ・長時間作用型テオフィリン……48 時間 ・標準 β_2 刺激薬……12 時間 ・長時間作用型 β_2 刺激薬……24 時間 4. クロモグリク酸ナトリウム……8 時間 5. 抗ヒスタミン薬（ヒドロキシジン，セチリジン等）……3 日間 6. ロイコトリエン受容体拮抗薬……24 時間 <u>制限食</u> ・コーヒー，紅茶，コーラ，チョコレート等（カフェイン含有食品）…… 検査当日 <u>併用禁止療法</u> ・アレルゲン免疫療法…… 検査当日 【設定根拠】 American Thoracic Society ガイドライン（1999 年）[3] より引用し，有効性評価及び安全性評価に影響を及ぼす可能性があるものを設定した。

2.7.6. 個々の試験のまとめ

検査・観察項目及び実施時期

観察項目	-30～0日	試験当日			+7±1日
	同意	検査前	検査時	検査後/中止時	事後調査
被験者背景及び適格性の確認					
文書同意の取得	○				
被験者背景の確認	○	○			
心電図		○[1)]			
身長，体重		○[1)]			
血圧，脈拍数		○[1)]			
生理食塩液吸入		○[1)]			
スパイロメトリー検査		○[1)]			
症例登録		○[2)]			
気道過敏性検査					
SK-1211 吸入			○		
気管支拡張薬吸入				○[4)]	
スパイロメトリー検査			○	○[4)]	
安全性確認					
血圧，脈拍数				○[4)]	
経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2)		← ○[3)] →			
有害事象			← ○ →		○[5)]

1) 心電図，身長・体重及び血圧・脈拍数測定，スパイロメトリー検査による基準 FEV_1 測定，生理食塩液吸入，スパイロメトリー検査による FEV_1 測定の順に実施した。
2) すべての適格性確認後に実施した。
3) 生理食塩液吸入前から初回の気管支拡張薬吸入後/中止時まで継続的に測定した。
4) 気管支拡張薬吸入，スパイロメトリー検査による FEV_1 測定，血圧・脈拍数測定の順に実施した。
5) 自覚症状の有無及び内容を確認し，副作用情報を収集した。

評価項目

＜有効性評価項目＞

1. 主要評価項目

FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 濃度 (PC_{20}) が 8 mg/mL 以下の症例の割合

【設定根拠】

日本における小児喘息患者の診断基準となる PC_{20} の一般的な数値は提唱されていないものの，臨床現場で通常用いられている小児喘息患者の閾値とイギリス胸部学会（British Thoracic Society，BTS）ガイドライン[5] における PC_{20} の値（8 mg/mL）とはほぼ同値であることから，本試験の主要評価項目における PC_{20} の閾値は 8 mg/mL とした。

2. 副次評価項目

(1) 希釈系列の最高濃度 (25 mg/mL) までに FEV_1 が基準 FEV_1 と比較して 20%以下に低下した症例の割合
(2) FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 濃度 (PC_{20}) の要約統計量
(3) FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 累積吸入量 (PD_{20}) の要約統計量
(4) 最終吸入時の FEV_1 低下率の要約統計量

＜安全性評価項目＞

1. 有害事象，副作用
2. 血圧，脈拍数

統計手法

解析対象集団

最大の解析対象集団 (FAS) を主たる有効性解析対象集団とした。なお，治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) についても解析した。安全性評価は，安全性解析対象集団で検討した。

有効性

最大の解析対象集団 (FAS) を有効性の検討に採用した。また，治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) についても解析した。

1. 主要評価項目

・ FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 濃度 (PC_{20}) が 8 mg/mL 以下の症例の割合

	PC_{20} が 8 mg/mL 以下の症例の割合を算出した。 PC_{20} の算出には以下の算出式を用いた。 PC_{20}＝antilog{logC_1＋(logC_2－logC_1)(20－R_1) /(R_2－R_1)} C_1：最後から 2 番目の治験薬濃度（FEV_1 低下率 20%未満） C_2：最後の治験薬濃度（FEV_1 低下率 20%以上） R_1：C_1 吸入後の FEV_1 低下率 (%)　　R_2：C_2 吸入後の FEV_1 低下率 (%) 2. 副次評価項目 (1) 希釈系列の最高濃度 (25 mg/mL) までに FEV_1 が基準 FEV_1 と比較して 20 %以下に低下した症例の割合 希釈系列の最高濃度 (25 mg/mL) までに FEV_1 が基準 FEV_1 と比較して 20 %以下に低下した症例の割合を算出した。 (2) FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 濃度 (PC_{20}) の要約統計量 PC_{20} の例数，平均，標準偏差，最小，中央値，最大を算出し，分布を示した。 (3) FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 累積吸入量 (PD_{20}) の要約統計量 PD_{20} の例数，平均，標準偏差，最小，中央値，最大を算出し，分布を示した。 (4) 最終吸入時の FEV_1 低下率の要約統計量 最終吸入時の FEV_1 低下率の例数，平均，標準偏差，最小，中央値，最大を算出した。 安全性 1. 有害事象及び副作用 ・ 治験薬との因果関係をありと判定した場合は，さらに，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かどうか判定した。 ・ 本試験において副作用は治験薬との因果関係ありと判定した有害事象のうち「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」と判定されたものを除いた事象とした。 ・ 安全性解析対象集団において検査時及び検査後に発現した有害事象及び副作用について，以下の集計及び発現率を算出した。更に，事後調査時に発現した副作用について，同様の解析を行った。 - 有害事象（全体，因果関係あり），副作用，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定された有害事象，有害事象による中止，死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象（重症度が中等度以上の有害事象あるいは中止の原因となった有害事象のうち重篤な有害事象を除いた事象）について発現例数と発現率を算出した。有害事象及び副作用について，各症状の重症度・因果関係別の発現例数及び発現率を算出した。なお，同一被験者で同じ有害事象が発現した場合は，1 つの事象として集計し，重症度はより高度な事象，重篤度はより重篤な事象として取扱った。また，症例報告書に記載されたすべての有害事象は最新版の MedDRA (Ver.17.0) の適切な下層語 (LLT) により読み替え，事象の表示は基本語 (PT) で行った。器官別大分類は SOC を使用した。 2. 血圧，脈拍数 検査前及び初回の気管支拡張薬吸入後/中止時の血圧及び脈拍数について，実測値の例数，平均，標準偏差，最小，中央値，最大を算出した。
治験責任医師	[redacted] 他計 2 名
治験実施施設	[redacted] 他計 2 医療機関
医学専門家	[redacted]
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.2.2. 結果の概略

2.7.6.2.2.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2-1 に示した。また，有効性及び安全性の解析対象集団の内訳を図 2.7.6.2-2 に示した。

メタコリンの吸入負荷検査を行った被験者は 10 例であった。組み入れ後に中止した被験者及び治験実施計画書から逸脱した被験者はなかった。また，本試験において治験薬が投与された被験者 10 例全例が有効性解析対象集団 (FAS)，有効性解析対象集団 (PPS) 及び安全性解析対象集団であった。

2.7.6. 個々の試験のまとめ

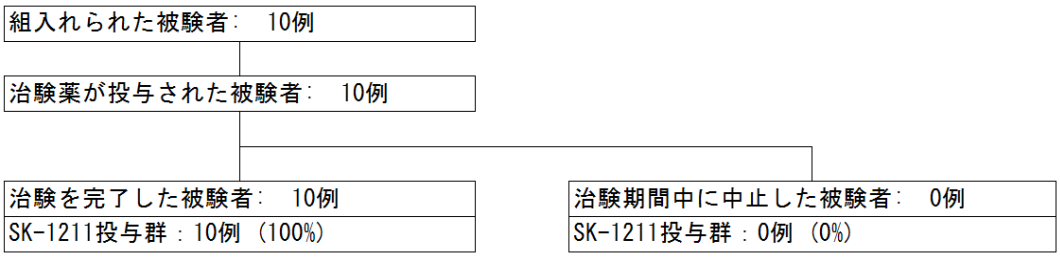


図 2.7.6.2-1 被験者の内訳

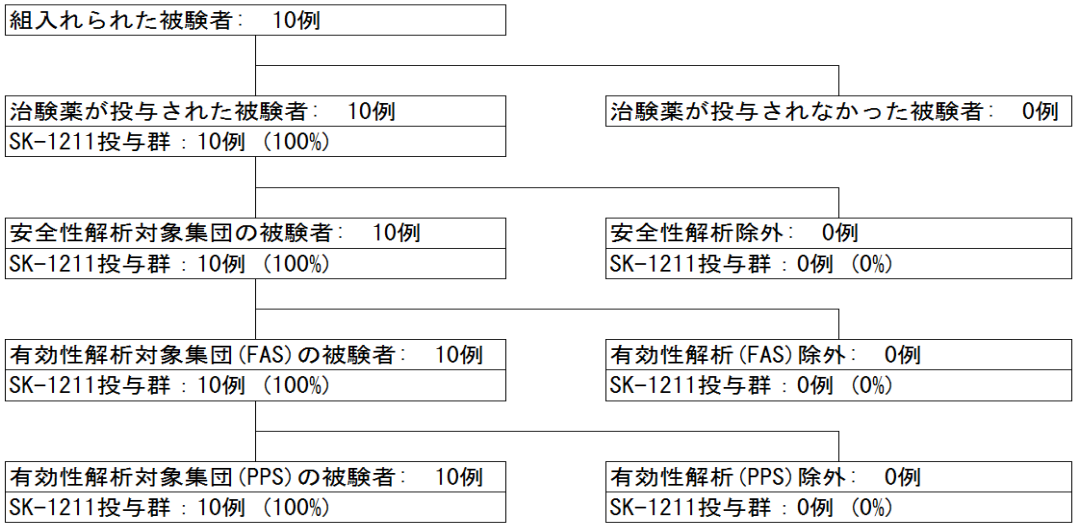


図 2.7.6.2-2 有効性及び安全性の解析対象集団の内訳（組入れられた被験者集団）

2.7.6.2.2.2. 被験者背景

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性（被験者背景）を表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)

		症例数
総症例数		10
性別	男	6 (60.0)
	女	4 (40.0)
年齢（歳）	Minimum-Maximum	6 - 15
	Mean±SD	10.7±2.4
	Median	10.5
年齢区分（歳）	12 未満	7 (70.0)
	12 以上	3 (30.0)
身長 (cm)	Minimum-Maximum	110.3 - 153.5
	Mean±SD	137.45±13.04
	Median	138.75
体重 (kg)	Minimum-Maximum	19.0 - 55.0
	Mean±SD	36.54±10.57
	Median	35.60
気管支喘息の罹病期間 (年)	Minimum-Maximum	0.36 - 13.29
	Mean±SD	5.61±4.59
	Median	4.06

		症例数
家族歴	なし	2 (20.0)
	あり	8 (80.0)
気管支喘息に対する前治療薬	なし	1 (10.0)
	あり	9 (90.0)
気管支喘息に対する前治療薬（ステロイド）	なし	1 (10.0)
	あり	9 (90.0)
検査前の基準 FEV_1 (L)	Minimum-Maximum	1.35 - 2.71
	Mean±SD	1.974±0.410
	Median	2.000
生理食塩液吸入後の FEV_1 (L)	Minimum-Maximum	1.36 - 2.69
	Mean±SD	1.992±0.427
	Median	1.970

例数 (%)

2.7.6.2.2.3. 有効性

(1) 主要評価項目

1) FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 濃度（PC_{20}）が 8 mg/mL 以下の症例の割合

FAS における FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 濃度 (PC_{20}) が 8 mg/mL 以下の症例の割合を表 2.7.6.2-3 に示した。

PC_{20} が 8 mg/mL 以下の症例は 7 例であり，総症例数に対する割合は 70.0%（7/10 例）であった。

表 2.7.6.2-3 FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 濃度（PC_{20}）が 8 mg/mL 以下の症例の割合（FAS）

総症例数	10
PC_{20} が 8 mg/mL 以下の割合	7 (70.0)

例数 (%)

(2) 副次評価項目

1) 希釈系列の最高濃度（25 mg/mL）までに FEV_1 が基準 FEV_1 と比較して 20%以下に低下した症例の割合

FAS における希釈系列の最高濃度 (25 mg/mL) までに FEV_1 が基準 FEV_1 と比較して 20%以下に低下した症例の割合を表 2.7.6.2-4 に示した。

希釈系列の最高濃度 (25 mg/mL) までに FEV_1 が基準 FEV_1 と比較して 20%以下に低下した症例は 7 例であり，総症例に対する割合は 70.0%（7/10 例）であった。

表 2.7.6.2-4 最高濃度（25 mg/mL）までに FEV_1 が基準 FEV_1 と比較して 20%以下に低下した症例の割合（FAS）

総症例数	10
最高濃度 (25 mg/mL) までの FEV_1 低下率が 20%以下の割合	7 (70.0)

例数 (%)

2) FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 濃度（PC_{20}）の要約統計量

FAS における PC_{20} の要約統計量を表 2.7.6.2-5 に示した。

PC_{20} の最大値及び最小値は，25 mg/mL 及び 0.1029 mg/mL であった。平均及び標準

偏差 (Mean±SD) は8.0674±11.7127 mg/mL であり, 中央値は0.7203 mg/mL であった。

表 2.7.6.2-5 FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 濃度 (PC_{20}) (FAS)

総症例数		10
PC_{20} (mg/mL)	Minimum - Maximum	0.1029 - 25.0000
	Mean±SD	8.0674±11.7127
	Median	0.7203

3) FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 累積吸入量 (PD_{20}) の要約統計量

FAS における PD_{20} の要約統計量を表 2.7.6.2-6 に示した。

PD_{20} の最大値及び最小値は，89922.0 unit 及び 328.4 unit であった。平均及び標準偏差 (Mean±SD) は 29188.2±42035.5 unit であり，中央値は 2797.7 unit であった。

表 2.7.6.2-6 FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 累積吸入量 (PD_{20}) (FAS)

総症例数		10
PD_{20} (unit)	Minimum - Maximum	328.4 - 89922.0
	Mean±SD	29188.2±42035.5
	Median	2797.7

4) 最終吸入時の FEV_1 低下率の要約統計量

FAS における最終吸入時の FEV_1 低下率 (FAS) の要約統計量を表 2.7.6.2-7 に示した。

最終吸入時の FEV_1 低下率の最大値及び最小値は，30.6%及び 8.3% であった。平均及び標準偏差 (Mean±SD) は 22.1±7.7% であり，中央値は 22.6% であった。

表 2.7.6.2-7 最終吸入時の FEV_1 低下率 (FAS)

総症例数		10
最終吸入時の FEV_1 低下率 (%)	Minimum - Maximum	8.3 - 30.6
	Mean±SD	22.1±7.7
	Median	22.6

(3) 有効性の結論

FAS において，主要評価項目である PC_{20} が 8 mg/mL 以下であった症例の割合は 70.0%（7/10 例）であった。

副次評価項目において，最高濃度 (25 mg/mL) までに FEV_1 が基準 FEV_1 と比較して 20%以下に低下した症例の割合は 70.0%（7/10 例）であった。

FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 濃度 (PC_{20})は, 平均及び標準偏差(Mean±SD)は 8.0674±11.7127 mg/mL であり，中央値は 0.7203 mg/mL であった。FEV_1 を 20%低下させるための SK-1211 累積吸入量 (PD_{20}) は，平均及び標準偏差 (Mean±SD) は 29188.2±42035.5 unit であり，中央値は 2797.7 unit であった。また，最終吸入時の FEV_1 低下率は，平均及び標準偏差 (Mean±SD) は 22.1±7.7%であり，中央値は 22.6%であった。

2.7.6.2.2.4. 安全性

(1) 有害事象

検査時及び検査後に認められた有害事象及び副作用の発現頻度（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2-8 に示した。また，因果関係別の検査時及び検査後に認められた有害事象（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.2-9 に示した。重症度別の検査時及び検査後に認められた有害事象（安全性解析対象集団）については表 2.7.6.2-10 に示した。

有害事象は 7 例 7 件が認められ，いずれも軽度であった。すべての有害事象は，治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬との因果関係ありのうち，副作用と判断された有害事象は認められず，すべて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。

最も高頻度に認められた有害事象は咳嗽で 40%（4/10 例，4 件）で，呼吸音異常，息詰まり感，呼吸困難は各 1 例ずつに認められた。いずれも気道過敏性検査後の気管支拡張剤吸入後に速やかに回復が確認された。

表 2.7.6.2-8 検査時及び検査後に認められた有害事象及び副作用の発現頻度（安全性解析対象集団）

	発現例数 (%)
総症例数	10
有害事象	7 (70.0)
有害事象（因果関係あり）	7 (70.0)
副作用	0 (0)
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定された有害事象	7 (70.0)
有害事象による中止	0 (0)
死亡	0 (0)
その他の重篤な有害事象	0 (0)
その他の重要な有害事象	0 (0)

表 2.7.6.2-9 検査時及び検査後に認められた有害事象（因果関係別）（安全性解析対象集団）

		発現率: 7/10 (70.0)				
		因果関係				
		あり	あり（検査により通常発現する生体反応）	あり（それ以外）	なし	合計
器官大分類 (SOC)	基本語 (PT)					
臨床検査	呼吸音異常	1 (10.0)	1 (10.0)	-	-	1 (10.0)
	小計	1 (10.0)	1 (10.0)	-	-	1 (10.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	息詰まり感	1 (10.0)	1 (10.0)	-	-	1 (10.0)
	咳嗽	4 (40.0)	4 (40.0)	-	-	4 (40.0)
	呼吸困難	1 (10.0)	1 (10.0)	-	-	1 (10.0)
	小計	6 (60.0)	6 (60.0)	-	-	6 (60.0)
合計（件数）		7	7	-	-	7

例数 (%)
MedDRA ver.17.0
検査により通常発現する生体反応: 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

表 2.7.6.2-10 検査時及び検査後に認められた有害事象（重症度別）
（安全性解析対象集団）

		発現率: 7/10 (70.0)			
		重症度			
		軽度	中等度	高度	合計
器官大分類 (SOC)	基本語 (PT)				
臨床検査	呼吸音異常	1 (10.0)	-	-	1 (10.0)
	小計	1 (10.0)	-	-	1 (10.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	息詰まり感	1 (10.0)	-	-	1 (10.0)
	咳嗽	4 (40.0)	-	-	4 (40.0)
	呼吸困難	1 (10.0)	-	-	1 (10.0)
	小計	6 (60.0)	-	-	6 (60.0)
合計（件数）		7	-	-	7

例数 (%)
MedDRA ver.17.0

（2）死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象

死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は，認められなかった。

（3）血圧・脈拍数

検査前及び初回の気管支拡張薬吸入後/中止時の血圧及び脈拍数の推移について表 2.7.6.2-11 に示した。

表 2.7.6.2-11 バイタルサイン（安全性解析対象集団）

	検査前		初回の気管支拡張薬吸入後/中止時	
	Mean±SD (N)	Median (Minimum～Maximum)	Mean±SD (N)	Median (Minimum～Maximum)
収縮期血圧 (mmHg)	113.6±7.1 (10)	113.5 (104～126)	106.8±12.1 (10)	107.5 (88～124)
拡張期血圧 (mmHg)	62.1±7.6 (10)	61.5 (52～73)	61.3±6.8 (10)	62.5 (52～73)
脈拍数（拍/分）	79.4±15.2 (10)	79.0 (55～110)	85.0±17.7 (10)	80.5 (68～127)

（4）安全性の結論

有害事象は 7 例 7 件が認められ，いずれも軽度であった。

すべての有害事象は，治験薬との因果関係ありと判断された。治験薬との因果関係ありのうち，副作用と判断された有害事象は認められず，すべて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。

最も高頻度に認められた有害事象は咳嗽で 40%（4/10 例，4 件）で，呼吸音異常，息詰まり感，呼吸困難は各 1 例ずつに認められた。いずれも気道過敏性検査後の気管支拡張剤吸入後に速やかに回復が確認された。

2.7.6.2.2.5. まとめ

SK-1211 は小児気管支喘息患者に対し，気道過敏性検査において，安全性及び気道過敏性の評価に問題ないことを示した。

2.7.6. 個々の試験のまとめ

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

2.7.6.3.1. 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の表題	成人の喘息診断におけるプロボコリン吸入試験
目的	客観的な気道過敏性の評価及び成人における気管支喘息の確認の補助における本剤を用いた吸入負荷検査の安全性及び感度を検討する。
試験の種類	多施設共同，非盲検非対照試験
開発フェーズ	第Ⅲ相
対象	気管支喘息が疑われる被験者
選択基準	1. 14 歳から 65 歳の男女 2. 対象となる症状以外は健康な外来被験者 3. 月経の開始から 10 日以内の女性 4. 診断基準 ・呼吸困難，咳嗽，胸部不快感，喘鳴，運動不耐性，過呼吸，頻発する呼吸器症状のうち 1 つ以上の既往を有する被験者 ・肺機能検査で%FEV_1が 70%以上の被験者
除外基準	1. 同意能力のない被験者又は治験責任医師に協力できない被験者 2. 14 歳に満たない者又は 65 歳を超える被験者 3. メタコリン又はコリン作動薬に過敏であることが分かっている被験者 4. 妊娠又は授乳中の被験者 5. てんかん，徐脈，直近の冠動脈閉塞症，迷走神経緊張，甲状腺機能亢進症，不整脈，消化性潰瘍を有する被験者，コリン作用薬により悪影響を受ける可能性のある他の疾患を有する被験者又は既往のある被験者 6. アミノグリコシド系抗生物質又は抗不整脈薬のような神経筋伝達を阻害する薬剤を使用した被験者 7. 登録後，生理食塩液吸入後に FEV_1が 15%以上低下した被験者
被験者数	56 例
治験薬	本薬（5 mL のバイアル瓶に 100 mg 含有）
検査方法	＜用法・用量＞ 1. 投与方法 ・ 本治験では生理食塩液及び本剤の吸入が，0.6 秒／1 吸入となるように調整されたネブライザーを使用した。 2. 投与スケジュール ・ 生理食塩液 1.0 mL をコントロールとした。 ・ 本剤は，約 5 分間隔にて，0.025 mg/mL, 0.25 mg/mL, 2.5 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL と順に濃度を上げて投与された。各濃度の吸入は 5 回ずつであった。 ・ 連続して吸入した本剤の濃度は，累積単位数として記録した。累積単位は吸入された濃度と吸入回数を乗じることにより算出された。吸入された各濃度の累積単位の総計を総累積単位とした。 ・ 医師の裁量として，総累積単位が 188.88 単位を超えない範囲で，投与回数，一連の吸入濃度，吸入回数，さらに，本剤吸入試験の吸入間隔については変更可能とした。 ＜投与期間＞ 治験薬の各用量（生理食塩液及び本剤）は FRC（機能的残気量）からゆっくり吸入させ，FEV_1は 2 回記録した。2 回の検査のうち，良い結果（肺疾患の専門家による評価）を使用した。2 回の検査結果で 15%以上の差が認められた場合，3 回目の検査を行った。検査は，陽性反応が出た時（FEV_1がコントロールの生理食塩液吸入時より 20%以上減少した時と定義した），又は総累積単位が 188.88 単位に達しても陽性反応が認められなかった時に終了した。

2.7.6. 個々の試験のまとめ

項目	内容
検査・観察項目	・ 詳細な既往及び診察結果を確認した。 ・ 肺機能検査（FEV_1）について，予測値の 70%以上であることを確認した。
評価項目	＜有効性評価＞ ・ 5 回の生理食塩液吸入 3 分以内に FEV_1 を測定した。陽性反応（ベースラインから 15%以上低下）を示した被験者は検査対象から除外した。 ・ 生理食塩液吸入で陽性反応を示さなかった被験者について，順次本剤の用量毎に FEV_1 を測定した。吸入負荷試験は陽性反応（コントロールの生理食塩液吸入時と比べて FEV_1 が 20%以上低下）がある場合，又は総累積単位が 188.88 単位に達しても陽性反応がない場合のいずれかで終了した。FEV_1 について，15%から 19%の減少が認められた場合，総累積単位が 188.88 単位を超えない範囲で同じ用量の吸入を繰り返した。 ・ 陽性反応について，FEV_1 を 20%以上低下させる総累積単位を PD_{20}（誘発用量，20%）とした。 ＜安全性評価＞ ・ 被験者は検査方法について指示を受け，検査中及び本剤の最終用量吸入後から少なくとも 15 分，又は肺機能がベースラインに戻るまでの間，詳細に観察を行った。 ・ 喘鳴又はその他の症状が本剤最終用量吸入後 15 分以上持続する場合，被験者は気管支収縮を戻すために気管支拡張薬（β 受容体作動薬）を使用できるようにした。
解析方法	・ 本試験では統計解析は計画しなかった。 ・ 各被験者の生理食塩液吸入後の FEV_1 はその被験者自身のコントロールとして用いた。 ・ 陽性反応のための FEV_1 の減少割合は，コントロール FEV_1 から陽性反応を認めた際の FEV_1 を減じた値をコントロールの FEV_1 値で除して計算した。
治験責任医師	[redacted] 他計 5 名
治験実施施設	[redacted] 他計 5 医療機関
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.3.2. 結果の概略

2.7.6.3.2.1. 被験者の内訳

メタコリンの吸入負荷検査を行った被験者は56例であった。このうち1例が計画書逸脱（本剤の累積用量が 313.88 単位）により有効性解析対象外となった。

中止・脱落は認められなかった。

2.7.6.3.2.2. 被験者背景

有効性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.6.3-2 に示した。

男女の比率はそれぞれ 76.4%（42/55 例），23.6%（13/55 例），年齢は 25.1±9.84 歳，本剤の累積用量は 63.3±74.16 単位（いずれも Mean±SD）であった。

2.7.6. 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.3-2　被験者背景（有効性解析対象集団）

		N=55
性別（%）	男	42 (76.4)
	女	13 (23.6)
年齢（歳）	mean（SD）	25.1 (9.84)
	range	14～53
身長（インチ）	mean（SD）	68.7 (3.70)
	range	61～78
体重（ポンド）	mean（SD）	159.3 (32.00)
	range	90～248
人種	白人	53
	黒人	2
本剤の用量		
累積単位	mean（SD）	63.3 (74.16)
	range	0.125～188.88
最大濃度（mg/mL）	range	0.025～25.0

MC-101（成人）（資料 5.3.5.2-2）　Table 1 から引用・改変

年齢の構成を表 2.7.6.3-3 に示した。

男性 42 例のうち 20～29 歳が 22 例で最も多く，次いで 14～19 歳の 13 例であった。女性 13 例のうち 14～19 歳が 4 例で最も多く，次いで 30～39 歳の 3 例であった。

表 2.7.6.3-3　年齢の構成（有効性解析対象集団）

年齢（歳）	男	女
N	42	13
< 14	0	0
14～19	13	4
20～29	22	2
30～39	5	3
40～49	2	2
50～59	0	2
60～69	0	0
> 69	0	0

MC-101（成人）（資料 5.3.5.2-2）　Table 2 から引用

2.7.6.3.2.3. 有効性

有効性解析対象は 55 例であった。

試験の組み入れ時には，大多数の被験者（96%）が気管支喘息の疑いという一次診断を受けていた（表 2.7.6.3-4）。

表 2.7.6.3-4 成人の被験者における主な診断

診断	N
気管支喘息の疑い	34
以下の疑い	
小児気管支喘息	7
不安定な気管支喘息	3
小児/不安定な気管支喘息	1
季節性気管支喘息	3
季節性/不安定な気管支喘息	1
職業的な気管支喘息	1
アトピー性気管支喘息	1
動物誘発の気管支喘息	1
気管支痙攣：運動誘発及びアレルギー性	1
アレルギー性鼻炎	1

MC-101（成人）（資料 5.3.5.2-2） Table 3 から引用

本剤吸入に陽性反応を示した被験者は 84%（46/55 例）であった。これらの被験者における総累積単位及び被験者数の概要を表 2.7.6.3-5 に示した。陽性反応は総累積単位が 0.025～188.88 単位の範囲（平均 40.4）で発現した。ほとんどの被験者（42 例又は 91%）が 63.88 単位（≤10 mg/mL）に達する前に陽性反応を示した。

表 2.7.6.3-5 本剤の陽性反応を示した成人の概要

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

MC-101（成人）（資料 5.3.5.2-2） Table 10 から引用

陽性反応を示した時の FEV_1 減少率は 16～57%の範囲（平均 29.6%）であった（このうち 3 例は FEV_1 減少率が 16-19%であったが臨床症状から陽性と判断された）。

2.7.6.3.2.4. 安全性

安全性解析対象は 56 例であった。

(1) 有害事象

本剤との因果関係が否定できない有害事象（咽喉刺激感）が 1 例に認められた。

44 歳・女性で，累積単位が 1.375（0.25 mg/mL）の負荷後，喉部に軽度の灼熱感が認められた。喉部の刺激は本剤濃度の上昇中も継続した。この被験者は最終的に総累積単位 188.88 まで投与されたが，陰性反応であった。喉部の刺激は一時的であり，気管支拡張薬（β 受容体作動薬）の投与後に消失した。

なお，本治験では，有効性評価の一環として有効性解析対象の 55 例において本剤吸入後に発現した臨床症状の収集を行った。本項では，これらの症状を有害事象として取り扱い，本剤負荷中及び負荷後における有害事象を表 2.7.6.3-6 に示した。

重度な事象として「胸部不快感」「喘鳴」「咳嗽」が認められたが，発現率はいずれも 2%（1/55 例）であった。

表 2.7.6.3-6　本剤吸入中及び吸入後における有害事象（成人）

有害事象名	本剤吸入中				本剤吸入後
	軽度	中等度	重度	全体	軽度
胸部不快感	18 (33%)	32 (58%)	1 (2%)	51 (93%)	13 (24%)
喘鳴	29 (53%)	13 (24%)	1 (2%)	43 (78%)	4 (7%)
呼吸困難	21 (38%)	12 (22%)	0	33 (60%)	1 (2%)
咳嗽	28 (51%)	10 (18%)	1 (2%)	39 (71%)	11 (20%)
不安	11 (20%)	5 (9%)	0	16 (29%)	2 (4%)
除脈	3 (5%)	0	0	3 (5%)	1 (2%)
頭痛	4 (7%)	1 (2%)	0	5 (9%)	4 (7%)
潮紅	8 (15%)	1 (2%)	0	9 (16%)	3 (5%)
流涎過多	1 (2%)	0	0	1 (2%)	1 (2%)
咽喉刺激感	5 (9%)	1 (2%)	0	6 (11%)	1 (2%)

被験者数（発現率）
MC-101（成人）（資料 5.3.5.2-2）　Table 11 から引用・改変

(2) 死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象

1) 死亡

本治験で死亡例は認められなかった。

2) その他の重篤な有害事象

本治験で重篤例は認められなかった。

3) 他の重要な有害事象

本治験で重要な有害事象（治験薬との因果関係の有無に関わらず治験薬の投与を中止した被験者）は認められなかった。

2.7.6.3.2.5. まとめ

本剤吸入は気道過敏性を客観的に評価するための感度の良い検査法であり，呼吸器障害を伴う患者の管理に有用な診断補助となる。

2.7.6. 個々の試験のまとめ

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

2.7.6.4.1. 試験方法の概略

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1　試験方法の概略

項目	内容
試験の表題	小児の喘息診断におけるプロボコリン吸入試験
目的	客観的な気道過敏性の評価及び小児における気管支喘息の確認の補助における本剤を用いた吸入負荷検査の安全性及び感度を検討する。
試験の種類	多施設共同，非盲検非対照試験
開発フェーズ	第Ⅲ相
対象	気管支喘息が疑われる被験者
選択基準	1. 5 歳から 13 歳の男女 2. 対象となる症状以外は健康な外来被験者 3. 月経の開始から 10 日以内の女性 4. 診断基準 ・ 呼吸困難，咳嗽，胸部不快感，喘鳴，運動不耐性，過呼吸，頻発する呼吸器症状のうち 1 つ以上の既往を有する被験者 ・ 肺機能検査で%FEV_1が 70%以上の被験者
除外基準	1. 同意能力のない被験者又は治験責任医師に協力できない被験者 2. 5 歳に満たない者又は 13 歳を超える被験者 3. メタコリン又はコリン作動薬に過敏であることが分かっている被験者 4. 妊娠又は授乳中の被験者 5. てんかん，徐脈，直近の冠動脈閉塞症，迷走神経緊張，甲状腺機能亢進症，不整脈，消化性潰瘍を有する被験者，コリン作用薬により悪影響を受ける可能性のある他の疾患を有する被験者又は既往のある被験者 6. アミノグリコシド系抗生物質又は抗不整脈薬のような神経筋伝達を阻害する薬剤を使用した被験者 7. 登録後，生理食塩液吸入後に FEV_1が 15%以上低下した被験者
被験者数	26 例
治験薬	本剤（5 mL のバイアル瓶に 100 mg 含有）
検査方法	＜用法・用量＞ 1. 投与方法 ・ 本試験では生理食塩液及び本剤の吸入が，0.6 秒／1 吸入となるように調整されたネブライザーを使用した。 2. 投与スケジュール用量管理 ・ 生理食塩液 1.0 mL をコントロールとした。 ・ 本剤は，約 5 分間隔にて，0.025 mg/mL, 0.25 mg/mL, 2.5 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL と順に濃度を上げて投与された。各濃度の吸入は 5 回ずつであった。 ・ 連続して吸入した本剤の濃度は，累積単位数として記録した。累積単位は吸入された濃度と吸入回数を乗じることにより算出された。吸入された各濃度の累積単位の総計を総累積単位とした。 ・ 医師の裁量として，総累積単位が 188.88 単位を超えない範囲で，投与回数，一連の吸入濃度，吸入回数，さらに，本剤吸入試験の吸入間隔については変更可能とした。 ＜投与期間＞ 治験薬の各用量（生理食塩液及び本剤）は FRC（機能的残気量）からゆっくり吸入させ，FEV_1は 2 回記録した。2 回の検査のうち，良い結果（肺疾患の専門家による評価）を使用した。2 回の検査結果で 15%以上の差が認められた場合，3 回目の検査を行った。検査は，陽性反応が出た時（FEV_1がコントロールの生理食塩液吸入時より 20%以上減少した時と定義した），又は総累積単位が 188.88 単位に達しても陽性反応が認められなかった時に終了した。

2.7.6. 個々の試験のまとめ

項目	内容
検査・観察項目	・ 詳細な既往及び診察結果を確認した。 ・ 肺機能検査（FEV_1）について，予測値の 70%以上であることを確認した。
評価項目	＜有効性評価＞ ・ 5 回の生理食塩液吸入 3 分以内に FEV_1 を測定した。陽性反応（ベースラインから 15%以上低下）を示した被験者は検査対象から除外した。 ・ 生理食塩液吸入で陽性反応を示さなかった被験者について，順次本剤の用量毎に FEV_1 を測定した。吸入負荷試験は陽性反応（コントロールの生理食塩液吸入時と比べて FEV_1 が 20%以上低下）がある場合か，又は総累積単位が 188.88 単位に達しても陽性反応がない場合のいずれかで終了した。FEV_1 について，15%から 19%の減少が認められた場合，総累積単位が 188.88 単位を超えない範囲で同じ用量の吸入を繰り返した。 ・ 陽性反応について，FEV_1 を 20%以上低下させる総累積単位を PD_{20}（誘発用量, 20%）とした。 ＜安全性評価＞ ・ 被験者は検査方法について指示を受け，検査中及び本剤の最終用量吸入後から少なくとも 15 分，又は肺機能がベースラインに戻るまでの間，詳細に観察を行った。 ・ 喘鳴又はその他の症状が本剤最終用量吸入後 15 分以上持続する場合，被験者は気管支収縮を戻すために気管支拡張薬（β 受容体作動薬）を使用できるようにした。
解析方法	・ 本試験試験では統計解析は計画しなかった。 ・ 各被験者の生理食塩液吸入後の FEV_1 はその被験者自身のコントロールとして用いた。 ・ 陽性反応のための FEV_1 の減少割合は，コントロール FEV_1 から陽性反応を認めた際の FEV_1 を減じた値をコントロールの FEV_1 値で除して計算した。
治験責任医師	[redacted] 他計 2 名
治験実施施設	[redacted] 他計 2 医療機関
報告書作成日	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.4.2. 結果の概略

2.7.6.4.2.1. 被験者の内訳

メタコリンの吸入負荷検査を行った被験者は 26 例であった。解析対象外の被験者は認められなかった。

中止・脱落は認められなかった。

2.7.6.4.2.2. 被験者背景

有効性解析対象集団における被験者背景を表 2.7.6.4-2 に示した。

男女の比率がそれぞれ 57.7%（15/26 例），42.3%（11/26 例），年齢は 8.5±2.67 歳，本剤の累積用量は 81.1±76.47 単位（いずれも Mean±SD）であった。

表 2.7.6.4-2　被験者背景（有効性解析対象集団）

		N=26
性別（%）	男	15 (57.7)
	女	11 (42.3)
年齢（歳）	mean（SD）	8.5 (2.67)
	range	5～13
身長（インチ）	mean（SD）	51.7 (9.24)
	range	21～68
体重（ポンド）	mean（SD）	72.5 (28.50)
	range	37～150
人種	白人	25
	黒人	1
本剤の用量		
累積単位	mean（SD）	81.1 (76.47)
	range	0.125～188.88
最大濃度（mg/mL）	range	0.025～25.0

MC-101（小児）（資料 5.3.5.2-3）　Table 1 から引用・改変

年齢の構成を表 2.7.6.4-3 に示した。

男性 15 例のうち 6 歳及び 7 歳がいずれも 3 例で最も多かった。女性 11 例のうち 11 歳が 3 例で最も多かった。

表 2.7.6.4-3　年齢の構成（有効性解析対象集団）

年齢（歳）	男	女
N	15	11
＜5	0	0
5	2	1
6	3	2
7	3	1
8	1	1
9	1	1
10	2	0
11	0	3
12	1	2
13	2	0
＞13	0	0

MC-101（小児）（資料 5.3.5.2-3）　Table 2 から引用

2.7.6.4.2.3. 有効性

有効性解析対象は 26 例であった。

試験の組み入れ時には，大多数の被験者（18 例，69%）が一次診断又は二次診断で気管支喘息の疑いと診断を受けていた（表 2.7.6.4-4）。

表 2.7.6.4-4　小児の被験者における主な診断

診断	N
喘息性疾患	9
気管支喘息の疑い	5
不安定な気管支喘息の疑い	1
外因性の気管支喘息の可能性	1
閉塞性気道疾患	1
激しい運動後の喘鳴	1
喘息性疾患を伴うアレルギー性鼻炎	9
気管支喘息の疑い	5
潜在的な気管支喘息の疑い	4
気管支喘息の症状の既往を伴う他の診断	8
アレルギー性鼻炎	4
アトピー性鼻炎	1
アトピー性蕁麻疹	1
咳	2

MC-101（小児）（資料 5.3.5.2-3）　Table 3 から引用

本剤吸入に陽性反応を示した被験者は 88%（23/26 例）であった。これらの被験者における総累積単位及び被験者数の概要を表 2.7.6.4-5 に示した。陽性反応は総累積単位が 0.125～188.88 単位の範囲（平均 67.1）で発現した。ほとんどの被験者（18 例又は 78%）が 63.88 単位（≤10 mg/mL）に達する前に陽性反応を示した。

表 2.7.6.4-5　本剤の陽性反応を示した小児の概要

N	PD_{20}：総累積単位	最高濃度（mg/mL）
1	0.125	0.025
1	1.375	0.25
8	8.88～13.88	2.5
8	43.88～63.88	10.0
5	188.88	25.0

MC-101（小児）（資料 5.3.5.2-3）　Table 10 から引用

陽性反応を示した時の FEV_1 減少率は 18～55%の範囲（平均 30.3%）であった（このうち 1 例は FEV_1 減少率が 18%であったが臨床症状から陽性と判断された）。

2.7.6.4.2.4. 安全性

安全性解析対象は 26 例であった。

(1) 有害事象

本剤との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

なお，本治験では，有効性評価の一環として本剤吸入後に発現した臨床症状の収集を行った。本項では，これらの症状を有害事象として取り扱い，本剤負荷中及び負荷後における有害事象を表 2.7.6.4-6 に示した。

2.7.6. 個々の試験のまとめ

重度な事象として「胸部不快感」「喘鳴」「咳嗽」「咽喉刺激感」が認められたが，発現率は 4～8%（1～2/26 例）であった。

表 2.7.6.4-6　本剤吸入中及び吸入後における有害事象（小児）

有害事象名	本剤吸入中				本剤吸入後		
	軽度	中等度	重度	全体	軽度	中等度	重度
胸部不快感	6 (23%)	8 (31%)	2 (8%)	16 (62%)	8 (31%)	0	1 (4%)
喘鳴	9 (35%)	2 (8%)	2 (8%)	13 (50%)	3 (12%)	1 (4%)	0
呼吸困難	6 (23%)	3 (12%)	0	9 (35%)	3 (12%)	0	0
咳嗽	13 (50%)	9 (35%)	1 (4%)	23 (88%)	7 (27%)	0	1 (4%)
不安	5 (19%)	0	0	5 (19%)	2 (8%)	0	0
除脈	1 (4%)	0	0	1 (4%)	0	0	0
頭痛	2 (8%)	0	0	2 (8%)	3 (12%)	0	0
潮紅	3 (12%)	0	0	3 (12%)	2 (8%)	0	0
流涎過多	1 (4%)	5 (19%)	0	6 (23%)	3 (12%)	1 (4%)	0
咽喉刺激感	14 (54%)	5 (19%)	2 (8%)	21 (81%)	7 (27%)	1 (4%)	1 (4%)

被験者数（発現率）
MC-101（小児）（資料 5.3.5.2-3）　Table 11 から引用・改変

(2) 死亡，その他の重篤な有害事象，他の重要な有害事象

1) 死亡

本治験で死亡例は認められなかった。

2) その他の重篤な有害事象

本治験で重篤例は認められなかった。

3) 他の重要な有害事象

本治験で重要な有害事象（治験薬との因果関係の有無に関わらず治験薬の投与を中止した被験者）は認められなかった。

2.7.6.4.2.5. まとめ

本剤吸入は気道過敏性を客観的に評価するための感度の良い検査法であり，呼吸器障害を伴う患者の管理に有用な診断補助となる。

2.7.6.5. 参考文献

[1] Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Saito M, Miyake Y, Yasui M, Matsuda T. Cough threshold to inhaled tartaric acid and bronchial responsiveness to methacholine in patients with asthma and sino-bronchial syndrome. Internal Medicine. 1992; 31(1): 17-21.

[2] Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Log normal distribution of bronchial responsiveness to methacholine in normal young adults. Japanese Journal of Physiology. 1993; 43(4): 541-552.

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

[4] 日本小児アレルギー学会. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012. 第 1 版. 東京:協和企画. 2011.

[5] Scottish Intercollegiate Guidelines Network and British Thoracic Society. British Guideline on the Management of Asthma, A national clinical guideline. 2012.