

再審査報告書

令和7年2月5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	プロボコリン吸入粉末溶解用 100 mg
有 効 成 分 名	メタコリン塩化物
申 請 者 名	株式会社三和化学研究所
承 認 の 効 能 ・ 効 果	気道過敏性検査
承 認 の 用 法 ・ 用 量	メタコリン塩化物 100 mg (1 バイアル) に日局生理食塩液を加え溶解及び希釈し、通常 0.039 ~ 25 mg/mL の範囲の適切な希釈系列の希釈液を調製する。成人及び小児ともに、調製した希釈系列を低濃度よりネブライザーを用いて吸入し、気道過敏性検査を実施する。
承 認 年 月 日	平成 28 年 1 月 22 日*
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	※：ケンブラン吸入粉末溶解用 100 mg との共同開発により承認された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

プロボコリン吸入粉末溶解用 100mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 呼吸困難 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 小児への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（本剤適正使用ガイド）の作成及び提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	気道過敏性検査における本剤/ケンブラン吸入粉末溶解用 100mg（以下、「ケンブラン」）の使用実態下での安全性に関する情報を収集し、検討する。また、本剤の検査薬としての有用性を調査する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> <ul style="list-style-type: none"> 呼吸困難 <重要な不足情報> <ul style="list-style-type: none"> 小児への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤又はケンブランによる気道過敏性検査を実施した喘息が疑われる患者及び喘息患者
実施期間	平成 28 年 12 月～平成 31 年 1 月
目標症例数	200 例（小児として 50 例）
観察期間	気道過敏性検査を実施した 1 日。検査後、1 カ月間の後観察期間を設定し、可能な限り次回来院時までの情報を収集する。
実施施設数	19 施設
収集症例数	219 例（小児 55 例）
安全性解析対象症例数	209 例（小児 55 例）
有効性解析対象症例数	205 例（小児 54 例）

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け情報提供資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（本剤適正使用ガイド）の作成及び提供	
目的	医師の監督下で、重度の気管支収縮及び呼吸機能低下に対応できる体制で、本剤を用いた検査を実施するよう注意喚起する。
安全性検討事項	呼吸困難
具体的な方法	医薬情報担当者が新規納入時に医療従事者へ提供し、説明する。
実施期間	平成 28 年 5 月～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 209 例における副作用発現割合は 12.4% (26/209 例) (いずれも非重篤) であり、承認時までの臨床試験 (国内第Ⅲ相試験併合) における副作用発現割合 20.0% (8/40 例) を上回ることはなかった。発現した副作用は咳嗽 16 例、酸素飽和度低下 5 例、呼吸困難 4 例等であった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスクである「呼吸困難」¹⁾の発現割合は 1.9% (4/209 例) であり、承認時までの発現割合 5.0% (2/40 例) を上回らず、いずれの副作用も非重篤であることから、追加の対応が必要となる新たな問題はないと判断した。

重要な不足情報である小児²⁾への投与時の安全性に関して、安全性解析対象症例のうち小児は 55 例であり、その副作用発現割合 29.1% (16/55 例) は、承認時までの副作用発現割合 70.0% (7/10 例) を上回らなかった。使用成績調査における成人の副作用発現割合 6.5% (10/154 例) と比べて小児での副作用発現割合が高かったが、小児に気道過敏性が亢進している患者が多い (喘息患者の割合: 小児 92.7% [51/55 例]、成人 24.7% [38/154 例]) こと、また、成人の喘息患者と比べて小児の喘息患者における副作用発現割合が高いこと³⁾が要因と考えられた。重篤な副作用が発現していないことも踏まえ、現時点において小児への投与時の安全性に問題はないと判断した。

また、承認時に製造販売後調査での検討が必要とされた「過度の気管支収縮に関連した副作用」⁴⁾の発現割合は 2.9% (6/209 例) であり、承認時までの臨床試験における発現割合 5.0% (2/40 例) を上回らなかった。

以上のことから、成人及び小児いずれの患者の安全性についても特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

¹⁾ MedDRA 基本語「呼吸困難」に該当する事象と定義された。

²⁾ 16 歳未満と定義された。

³⁾ 承認時までの臨床試験における副作用発現割合は、成人 (20 歳以上 65 歳未満): 6.7% (1/15 例)、小児 (6 歳以上 15 歳以下): 70.0% (7/10 例)。

⁴⁾ MedDRA 基本語「呼吸困難」、「喘鳴」又は「気管支痙攣」に該当する事象と定義された。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用について、重篤な副作用はなく、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は表5のとおりであった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表5 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数
合計	3	3	3	3
胃腸障害	1	1	1	1
変色歯	1	1	1	1
神経系障害	1	1	1	1
頭痛	1	1	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1	1
口腔咽頭不快感	1	1	1	1

MedDRA/J version 26.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 205 例のうち、日本アレルギー学会標準法（以下、「標準法」）又はアストグラフ法を用いた測定による気道過敏性の陽性率⁵⁾は表6のとおりであった。小児（16歳未満）では標準法に対しアストグラフ法による陽性率が高かったが、中等症以上の喘息患者の割合がアストグラフ法で高い（アストグラフ法：46.7% [7/15例]、標準法：25.0% [8/32例]）ことによると考え、検査法による陽性率の差は、方法による差よりも検査対象症例の背景の差によるものと考えた。承認時までの臨床試験と同様に、標準法によるPC₂₀⁶⁾の閾値を8 mg/mLとした場合の喘息患者の気道過敏性の陽性率は表7のとおりであった。使用成績調査と承認時までの臨床試験の陽性率の差は、組み入れられた患者及びその患者背景が異なることの影響を考慮した場合に著しく異なるものではなく、医師の評価による本剤及びケンブランの有用率⁷⁾が96.6%（198/205例）と高いことも踏まえ、本剤の使用実態下における有効性に特段の問題はないと考えた。

表6 気道過敏性検査の陽性率

評価対象検査法	気道過敏性 解析対象例数	気道過敏性の判定 [*]			陽性率 (%) [95%信頼区間]
		陰性	陽性	判定不能	
全体	205	102	99	4	48.3 [41.3, 55.4]
標準法	102	57	44	1	43.1 [33.4, 53.3]
小児（16歳未満）	32	11	21	0	65.6 [46.8, 81.4]
成人（16歳以上）	70	46	23	1	32.9 [22.1, 45.1]
アストグラフ法	94	40	52	2	55.3 [44.7, 65.6]
小児（16歳未満）	15	0	15	0	100 [78.2, 100]
成人（16歳以上）	79	40	37	2	46.8 [35.5, 58.4]

※：調査担当医師が「陰性」、「陽性」及び「判定不能」のいずれかで判定した。

⁵⁾ 気道過敏性の判定「陽性」 / (「陰性」 + 「陽性」 + 「判定不能」) × 100

⁶⁾ 1秒量（努力肺活量測定の最初の1秒間の呼出肺気量）を20%低下させるメタコリン濃度

⁷⁾ 医師が本剤の有用性を主観的に「無」、「有」、「判定不能」で評価し、「有」 / (「有」 + 「無」 + 「判定不能」) × 100を有用率とした。

表7 喘息患者における気道過敏性検査の陽性率

解析対象	調査症例数	気道過敏性の判定※			陽性率 (%) [95%信頼区間]
		陰性	陽性	判定不能	
全症例	50	21	27	2	54.0 [39.3, 68.2]
小児 (16歳未満)	33	11	20	2	60.6 [42.1, 77.1]
成人 (16歳以上)	17	10	7	0	41.2 [18.4, 67.1]
承認時までの臨床試験 (MC1001 試験 [成人対象] 及び MC1002 試験 [小児対象])					
小児 (6歳以上 15歳以下)	10	3	7		70.0 [41.6, 98.4]
成人 (20歳以上 65歳未満)	15	5	10		66.7 [42.8, 90.5]

※: PC₂₀ ≤ 8 mg/mL を「陽性」、8 mg/mL < PC₂₀ を「陰性」、使用成績調査において調査担当医師が判定不能とした場合を「判定不能」とした。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は1件であり、研究報告はなかった（表8）。措置報告の情報入手時点で添付文書改訂の要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表8 措置報告の概要

措置報告	メタコリン塩化物の海外製品（プロボコリン）の添付文書の Boxed warning 等の改訂（使用を禁忌とするベースラインの%FEV ₁ 値の緩和、ベースライン FEV ₁ の測定が不正確な場合に不必要な投与及び気管支収縮過剰のリスクが増加する旨の追記）（米国、令和元年11月）
------	--

%FEV₁: 予測1秒量（年齢、性別、身長を基に予め算出された健常者のFEV₁）に対する比率、FEV₁: 1秒量（1秒間の努力呼気量）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上