

貯法：室温保存
有効期間：3年

コリン作動薬
気道過敏性検査用
メタコリン塩化物吸入液
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

承認番号	販売開始
22800AMX00026000	2016年 5月

プロボコリン[®]吸入粉末溶解用100mg

PROVOCHOLINE[®] Powder for Inhalation Solution



注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

- 1.1 本剤を使用する際は、呼吸器疾患や喘息の診断・治療に十分な経験のある医師の監督のもとで投与すること。
- 1.2 重度の気管支収縮及び呼吸機能低下を生じるおそれがあるので、使用に際して以下の点に留意すること。
 - 11.1.1 参照
 - 急性の呼吸困難に対応するための緊急用の備品及び治療薬を使用可能な状態で準備すること。必要に応じ、検査前に血管確保も検討すること。
 - 重度の気管支収縮及び呼吸困難が生じた場合は、直ちに速効型吸入用気管支拡張薬(吸入 β_2 刺激薬)の投与を行い、必要に応じ、その他の呼吸困難に対する緊急処置も行うこと。なお、 β 遮断薬を使用している患者では、吸入 β_2 刺激薬による処置に反応しない可能性があることに留意すること。
 - 本剤による検査終了後は、原則として吸入 β_2 刺激薬を投与し、速やかに1秒量(FEV₁)を回復させること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 気流制限が高度の場合(対標準1秒量(%FEV₁)が50%未満又は1秒量が1L未満)及び明らかな呼吸困難や喘鳴の症状がある患者[重度の気管支収縮を発現する可能性がある。][11.1.1 参照]
- 2.3 3ヵ月以内に心筋梗塞又は脳梗塞を発症した患者、コントロール不良の高血圧患者、脳動脈瘤又は大動脈瘤がある患者[心血管イベントを誘発する可能性がある。]
- 2.4 同日に気道過敏性検査を実施した患者[本剤の作用が増強される可能性がある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プロボコリン吸入粉末溶解用100mg
有効成分	1バイアル中 メタコリン塩化物 100mg

3.2 製剤の性状

販売名	プロボコリン吸入粉末溶解用100mg
性状	白色の結晶性の粉末

4. 効能又は効果 気道過敏性検査

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は検査専用の気管支収縮薬であり、気道過敏性検査にのみ使用すること。
- 5.2 本剤による気道過敏性検査は、非典型的な臨床像を呈する場合の気管支喘息の確定診断、職業喘息の可能性がある場合の確定診断、喘息治療のモニタリング、喘息重症度の客観的な評価等の際に実施を検討する。
- 5.3 本剤を使用する際には、適応症例、薬剤濃度及び薬剤投与方法などについて、国内外の各種学会ガイドライン等、最新の情報を参考にすること^{1),2)}。

6. 用法及び用量

メタコリン塩化物100mg(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0.039~25mg/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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤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ることから、再検査を実施する場合には実施間隔を1日以上空けること。

7.2 気道過敏性検査における本剤の投与方法は、日本アレルギー学会標準法、アストグラフ法等を参考にすること¹⁾。

7.3 希釈系列の例示を参考に、適切な希釈液を調製すること¹⁾。

(日本アレルギー学会標準法)

希釈液	調製方法	濃度
A	本剤100mg(1バイアル)に日局生理食塩液5mLを加え、溶解する。	20mg/mL
B	Aから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	10mg/mL
C	Bから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	5mg/mL
D	Cから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	2.5mg/mL
E	Dから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	1.25mg/mL
F	Eから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	0.625mg/mL
G	Fから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	0.313mg/mL
H	Gから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	0.156mg/mL
I	Hから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	0.078mg/mL
J	Iから3mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液3mLを加え、希釈する。	0.039mg/mL

(アストグラフ法)

希釈液	調製方法	濃度
A	本剤100mg(1バイアル)に日局生理食塩液4mLを加え、溶解する。	25mg/mL
B	Aから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	12.5mg/mL
C	Bから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	6.25mg/mL
D	Cから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	3.125mg/mL
E	Dから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	1.563mg/mL
F	Eから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	0.781mg/mL
G	Fから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	0.391mg/mL
H	Gから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	0.195mg/mL
I	Hから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	0.098mg/mL
J	Iから2mLを別の容器に取り分け、日局生理食塩液2mLを加え、希釈する。	0.049mg/mL

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 甲状腺機能亢進症の患者

心血管系に作用して不整脈を起こすおそれがある。

9.1.2 徐脈を伴う心血管系疾患のある患者

心拍数、心拍出量の減少により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 消化性潰瘍疾患のある患者

消化管運動の促進及び胃酸分泌作用により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.4 アジソン病の患者

副腎皮質機能低下による症状が悪化するおそれがある。

9.1.5 消化管又は尿路閉塞のある患者

消化管又は排尿筋を収縮、緊張させ、閉塞状態が悪化するおそれがある。

9.1.6 てんかんの患者

痙攣を起こし、症状が悪化するおそれがある。

9.1.7 パーキンソニズムの患者

ドパミン作動性神経系とコリン作動性神経系に不均衡を生じ、症状が悪化するおそれがある。

9.1.8 迷走神経亢進状態の患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.9 コリンエステラーゼ阻害薬を常用する重症筋無力症患者

症状が悪化するおそれがある。[10.2 参照]

9.1.10 気流制限が中等度の場合(対標準1秒量(%FEV₁)が70%未満又は1秒量が1.5L未満)の患者

重度の気管支収縮を発現する可能性がある。[11.1.1 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に呼吸機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β遮断薬 ビソプロロール アテノロール メトプロロール等 [11.1.1 参照]	本剤による気管支収縮が増強又は持続する可能性がある。	双方の気管支平滑筋収縮作用が増強されるおそれがある。
コリン作動薬 アセチルコリン塩化物等 コリンエステラーゼ阻害薬 ネオスチグミン臭化物等 [9.1.9 参照]	本剤のコリン作動性作用に基づく副作用を増強させるおそれがある。	双方のコリン作動性作用が増強されるおそれがある。
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、パバペリンを含む製剤、カフェインを含む飲食物	本剤による検査において、正確な検査結果が得られない可能性がある。	気管支拡張作用があり、本剤の作用と拮抗するおそれがある。
吸入ステロイド薬 フルチカゾンプロピオン酸エステル ブデソニド フルチカゾンフランカルボン酸エステル等		抗炎症作用があり、検査結果に影響するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 呼吸困難(頻度不明)

重度の気管支収縮及び呼吸困難があらわれた場合は、直ちに速効型吸入用気管支拡張薬(吸入β₂刺激薬)を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.2、2.2、9.1.10、10.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満
呼吸器	咳嗽(12.5%)	喘鳴、酸素飽和度低下、呼吸音異常、息詰まり感

13. 過量投与

13.1 徴候・症状

経口投与又は注射投与の場合、心停止及び意識消失を伴うおそれがある。

13.2 処置

重篤な中毒反応については、アトロピン硫酸塩0.5~1mgを筋肉内又は静脈内投与する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を取扱う場合、本剤に暴露しないよう注意すること。

14.1.2 本剤は用時調製し、速やかに使用すること。

14.1.3 本剤の溶解には消毒又は滅菌された機器を用い、希釈操作は清潔な環境で行うこと。

14.2 検査後の注意

残液は適切な方法で廃棄すること。

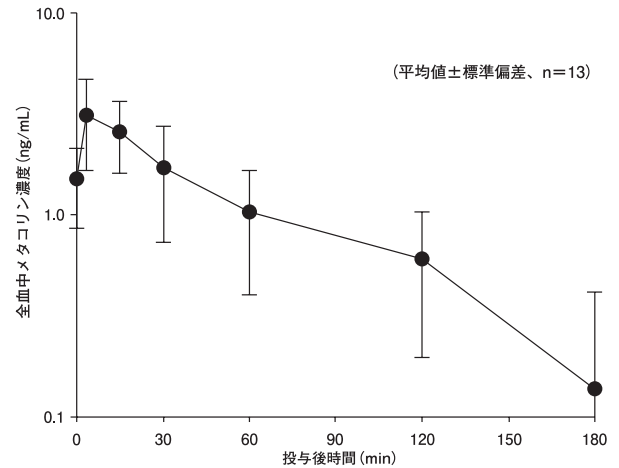
14.3 診断上の注意

喫煙者の慢性閉塞性肺疾患又はその他の病態生理学的原因により、1秒率(FEV₁%)が70%未満の慢性の気流制限がある場合、気道過敏性検査で陽性となる可能性がある。また、喘息症状のないアレルギー性鼻炎を有する患者又は将来喘息症状を発症し得る被験者でも陽性となる可能性がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人(男女13例)に0.039~25mg/mLの本剤を漸増吸入して気道過敏性検査を実施し、最高濃度25mg/mLを吸入投与した後の全血中メタコリン濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す³⁾。



吸入濃度	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)	AUC _{0-∞} (ng·min/mL)	t _{1/2} (min)
25mg/mL	3.31 ± 1.43	8.5 (3.0-15.0)	234 ± 116	71.4 ± 37.2

(各値は平均値±標準偏差、ただしTmaxは中央値(最小値-最大値)、n=13)

16.4 代謝

メタコリンはアセチルコリンエステラーゼにより加水分解される⁴⁾。ヒト血液においてメタコリンは速やかに代謝され、インキュベート後15秒における血液中残存率は52.7%であったが、それ以降の代謝は緩やかとなり、終末相におけるメタコリンのt_{1/2}は175分であった⁵⁾ (in vitro)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人)

成人喘息患者15例(吸入ステロイド剤で治療中11例、73.3%)、健康成人15例を対象に、本剤^{注)}による気道過敏性検査を実施し、PC₂₀(FEV₁がベースライン値より20%低下する濃度)を測定した。PC₂₀の基準値を8mg/mLとした場合、喘息患者での陽性率(感度)は66.7%、健康成人での陰性率(特異度)は86.7%であった。喘息患者において本剤との因果関係ありと判断された有害事象が15例中1例(6.7%)で4件(咳嗽、喘鳴、呼吸困難及び酸素飽和度低下が各1件)認められたが、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。健康成人では有害事象は認められなかった³⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(小児)

小児喘息患者10例(吸入ステロイド剤で治療中9例、90.0%)を対象に、本剤^{注)}による気道過敏性検査を実施し、PC₂₀を測定した。PC₂₀が8mg/mL以下であった症例の割合は70.0%であった。本剤との因果関係ありと判断された有害事象が10例中7例(70%)で7件(主な事象は咳嗽4件、40%)認められたが、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³⁾。

注) 希釈系列は0.039、0.078、0.156、0.313、0.625、1.25、2.5、5、10、25mg/mLとし、低濃度からネプライザーを用いて吸入。

18. 薬効薬理

18.1 測定法

気管支平滑筋の収縮及び気管支分泌物の増加は、副交感神経(コリン作動性)支配を受けており、迷走神経の刺激によって、神経末端からアセチルコリンが放出され、受容体に作用することで生じる。メタコリンはアセチルコリンのβメチル同族体であり、直接アセチルコリン受容体に作用する⁴⁾。

喘息を有する被験者がメタコリンを含む溶液を吸入した場合、健康被験者と比べてメタコリンに対する感受性が高く、より低用量で気管支収縮が生じる。この反応の差がメタコリン負荷試験の薬理学的根拠となっている。

18.2 気管支平滑筋収縮作用

摘出ヒト気管組織標本を用い、気管平滑筋の収縮に対するメタコリンの作用を評価した。ヒト気管平滑筋標本をKrebs溶液中で120分間平衡化させた後、メタコリン溶液で段階的に濃度を上げて処理し、標本より発生する張力を等尺性に測定した。その結果、メタコリンは1~100 μmol/Lの適用で濃度に依存した収縮作用を示した⁶⁾ (*in vitro*)。

18.3 気道粘液分泌に対する作用

摘出ヒト気管組織標本を用いた器官培養において、³H]glucosamine、¹⁴C]glucosamine、³H]threonine及び³⁵S]O₄をトレーサーに用いて、粘液糖タンパク質分泌に対するメタコリンの作用を検討した。予め摘出ヒト気管組織標本を各トレーサーを含む培養液で16時間培養した後、これらを含まないコントロール培地にメタコリンを溶解させた培養液で4時間培養した。それぞれの培養上清の放射線量を測定して比を求め、粘液糖タンパク質分泌の指標とした。その結果、メタコリンは100 μmol/Lの濃度で、気管組織の粘液糖タンパク質の分泌をコントロール培地と比較して62%増加させた。アトロピンは100 μmol/Lの濃度でメタコリンの作用を阻害した⁷⁾ (*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：メタコリン塩化物(Methacholine Chloride)

化学名：(2RS)-2-Acetoxy-N,N,N-trimethylpropylammonium chloride

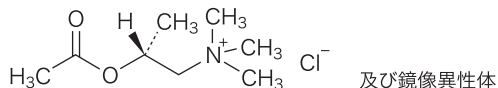
分子式：C₈H₁₈ClNO₂

分子量：195.69

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は水、エタノール(99.5)及びクロロホルムに溶けやすい。

構造式：



融点：170~173°C

21. 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。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

- 1) 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、メディカルレビュー社。2008；181-187
- 2) Crapo RO, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2000；161：309-329
- 3) 相良博典 他：アレルギー。2016；65：32-40
- 4) Brown JH, et al. : Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed. 1996；141-160
- 5) 社内資料：in vitro 代謝試験(承認年月日：2016年1月22日、CTD2.6.4.5.1)
- 6) Jones TR, et al. : Can J Physiol Pharmacol. 1982；60：638-643
- 7) Shelhamer JH, et al. : J Clin Invest. 1980；66：1400-1408

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター

〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地

TEL 0120-19-8130 FAX (052)950-1305

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売(輸入)元

 **株式会社 三和化学研究所**
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631

26.2 ライセンス提携


methapharm
Specialty Pharmaceuticals

®：Methapharm Inc. 登録商標