



※2016年 5月改訂(第2版)  
2016年 1月作成

- 貯法■ : 気密容器・室温保存
- 使用期限■ : 製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

コリン作動薬  
気道過敏性検査用  
●劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# プロボコリン<sup>®</sup>吸入粉末溶解用100mg

## PROVOCHOLINE<sup>®</sup>

(メタコリン塩化物吸入液)

日本標準商品分類番号	87729
承認番号	22800AMX00026000
薬価収載	2016年 4月
販売開始	2016年 5月
国際誕生	1986年 10月

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

### ■警告■

- 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。
- 本剤の投与により、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、使用に際して次の点に留意すること。
  - 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 $\beta_2$ 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、 $\beta$ 遮断薬を使用している患者では、吸入 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 刺激薬を投与し、速やかに1秒量(FEV<sub>1</sub>)を回復させること。

### ■禁忌(次の患者には投与しないこと)■

- 気流制限が高度の場合(対標準1秒量(%FEV<sub>1</sub>)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。]
- 3カ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。]
- 本剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- 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。]

### ■組成・性状■

#### 1.組成

プロボコリン吸入粉末溶解用100mgは、1バイアル中に下記の成分・分量を含有する製剤である。

メタコリン塩化物・・・・・・・・・・・・・・・・・・100mg

#### 2.製剤の性状

プロボコリン吸入粉末溶解用100mgは、白色の結晶性の粉末である。本剤は用時溶解希釈して用いる吸入製剤である。

### ■効能・効果■

#### 気道過敏性検査

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

- 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。
- 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。

### ■用法・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。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

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<sup>1)</sup>を参考にすること。

#### <希釈系列の例示><sup>1)</sup>

(1)日本アレルギー学会標準法

希釈液		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

(2)アストグラフ法

希釈液		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

■使用上の注意■

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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。]
- (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) 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) 気流制限が中等度の場合(対標準1秒量(% FEV<sub>1</sub>)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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

2.重要な基本的注意

- (1) 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<sup>1,2)</sup>、最新の情報を参考にすること。
- (2) 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(FEV<sub>1</sub>%)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。
- (3) 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。

3.相互作用

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	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、コリンエステラーゼ阻害薬	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 <sub>2</sub> 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、パパベリンを含む製剤、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		抗炎症作用があり、検査結果に影響するおそれがある。

4.副作用

国内で実施された成人30例及び小児10例の合計40例を対象とした臨床試験において、8例(20.0%)に副作用が認められた。副作用は、咳嗽5例(12.5%)、呼吸困難2例(5.0%)、喘鳴、酸素飽和度低下、呼吸音異常、息詰まり感各1例(2.5%)であった。[承認時]

(1) 重大な副作用

**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るおそれがあるので、このような場合には直ちに速効型吸入用気管支拡張薬(吸入β<sub>2</sub>刺激薬)を投与するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満
呼吸器	咳嗽	喘鳴、酸素飽和度低下、呼吸音異常、息詰まり感

5.高齢者への投与

一般に高齢者では呼吸機能が低下しているため、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。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8.過量投与

**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。

**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。

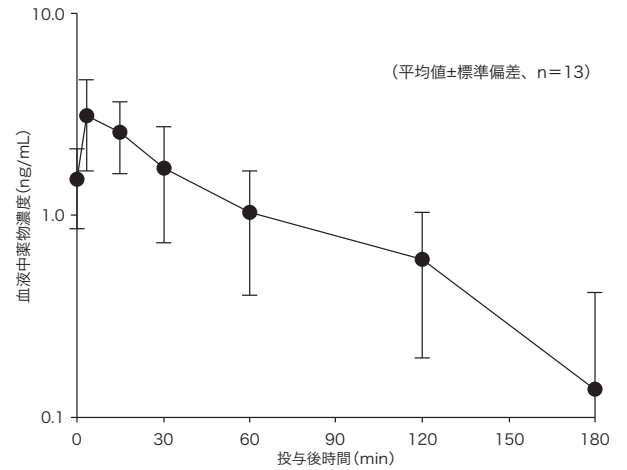
9.適用上の注意

- (1) **投与経路**：本剤は吸入投与にのみ使用すること。
- (2) **調製時**：
  - 1) 本剤は用時調製し、速やかに使用すること。
  - 2) 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。
- (3) **検査後**：残液は適切な方法で廃棄すること。

■薬物動態■

1.血液中濃度

健康成人(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血液中薬物濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す<sup>3)</sup>。



吸入濃度	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (min)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·min/mL)	t <sub>1/2</sub> (min)
25mg/mL	3.31	8.5	234	71.4

(平均値、n=13)

2.代謝(in vitroにおける成績)

ヒト血液中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<sub>1/2</sub>は175分であった<sup>4)</sup>。

■臨床成績■

国内で実施された臨床試験

1.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例に本剤による気道過敏性検査を実施し、PC<sub>20</sub>(FEV<sub>1</sub>がベースライン値より20%低下する濃度)を測定した。PC<sub>20</sub>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<sup>3)</sup>。

## 2.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%)に本剤による気道過敏性検査を実施し、PC<sub>20</sub>を測定した。PC<sub>20</sub>が8mg/mL以下であった症例の割合は70.0%であった<sup>3)</sup>。

### ■薬効薬理■

#### 1.作用機序

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<sup>5)</sup>。

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。

#### 2.薬理作用

メタコリンは気管支平滑筋の収縮及び気管支分泌物の増加を引き起こすことにより、気道閉塞に関与する<sup>6,7)</sup>。

### ■有効成分に関する理化学的知見■

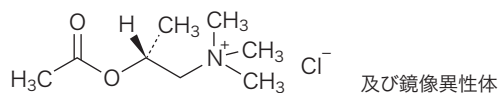
一般名：Methacholine Chloride メタコリン塩化物

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

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>

分子量：195.69

構造式：



性状：メタコリン塩化物は白色の結晶性の粉末である。

水、エタノール(99.5)及びクロロホルムに溶けやすい。

融点：170～173℃

### ■取扱い上の注意■

本剤を取扱う場合、本剤に暴露しないよう注意すること。

### ■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。

### ■包装■

1バイアル

### ■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)：181, 2008

2)American Thoracic Society (ATS)：Am J Respir Crit Care Med 161：309, 2000

※3)相良博典 他：アレルギー 65：32, 2016

4)(株)三和化学研究所 社内資料(*in vitro* 代謝試験)

5)Brown JH ,et al：Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed.：141, 1996

6)Jones TR ,et al：Can J Physiol Pharmacol 60：638, 1982

7)Shelhamer JH ,et al：J Clin Invest 66：1400, 1980


### ■文献請求先■

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

 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  
® : Methapharm Inc. 登録商標

ライセンス提携  
  
**Methapharm**  
Specialty Pharmaceuticals