

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本アレルギー学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	1位 (全 1 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	塩化メサコリン
	販売名	Provocholine
	会社名	Methapharm 社
	国内関連学会	日本小児アレルギー学会 日本呼吸器学会
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	気管支喘息の診断
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	0.049~25mg/mL の希釈系列を低濃度の薬液から吸入しながら呼吸機能検査を実施する
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 5歳以下の小児に関しては、Provocholine を用いた吸入試験の安全性と有効性は確立されていない。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>気管支喘息は確実に診断できれば、早期から適切な治療が可能となり、重症化を抑制することができる。しかし、診断が困難なまま早期治療が行えない場合は、気流制限が不可逆的となり、息切れや呼吸困難により運動を含む日常生活での活動に著しく制限を来す疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>現在、国内において気管支喘息の気道過敏性試験用吸入試薬として承認されている医薬品はない。</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Provocholine (Methapharm 社) ¹⁾²⁾</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>臨床的に明らかな喘息とは確定できない症例における気道過敏性の診断</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>0.025, 0.25, 2.5, 10, 25 mg/mL の希釈系列を、低濃度の薬液から吸入しながら呼吸機能検査を実施する</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>5 歳以下の小児では、Provocholine を用いた吸入試験の安全性と有効性は確立されていない。</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)	Provocholine (Methapharm 社) ¹⁾²⁾	効能・効果	臨床的に明らかな喘息とは確定できない症例における気道過敏性の診断	用法・用量	0.025, 0.25, 2.5, 10, 25 mg/mL の希釈系列を、低濃度の薬液から吸入しながら呼吸機能検査を実施する	備考	5 歳以下の小児では、Provocholine を用いた吸入試験の安全性と有効性は確立されていない。	英国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	承認なし	効能・効果	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																										
米国	販売名 (企業名)	Provocholine (Methapharm 社) ¹⁾²⁾																									
	効能・効果	臨床的に明らかな喘息とは確定できない症例における気道過敏性の診断																									
	用法・用量	0.025, 0.25, 2.5, 10, 25 mg/mL の希釈系列を、低濃度の薬液から吸入しながら呼吸機能検査を実施する																									
	備考	5 歳以下の小児では、Provocholine を用いた吸入試験の安全性と有効性は確立されていない。																									
英国	販売名 (企業名)	承認なし																									
	効能・効果																										
	用法・用量																										
	備考																										
独国	販売名 (企業名)	承認なし																									
	効能・効果																										

		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	Provocholine（Methapharm 社） ¹⁾²⁾
		効能・効果	臨床的に明らかな喘息とは確定できない症例における気道過敏性の診断
		用法・用量	0.025, 0.25, 2.5, 10, 25 mg/mL の希釈系列を、低濃度の薬液から吸入しながら呼吸機能検査を実施する
		備考	5 歳以下の小児では、Provocholine を用いた吸入試験の安全性と有効性は確立されていない。
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況
 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇			

		所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

メサコリンを用いた気道過敏性検査は 1945 年に Tiffeneau らに提唱され³⁾、多くの無作為化比較試験において用いられてきた。そのため PubMed で、「asthma」、「methacholine」及び「randomized trial」をキーワードとして検索した結果、1972 年から 2011 年までの期間で 779 報の文献が得られた。その中から以下の基準に該当する論文が選定された。

- ・喘息診断におけるメサコリンの妥当性、有効性及び安全性等を検証したもの
- ・国内外の喘息ガイドラインにおいて紹介されており、一般臨床において実践されている気道過敏性の標準測定法（Dosimeter 法、Tidal Breathing 法、日本アレルギー学会標準法、アストグラフ法、）を確立または検証したもの

<海外における報告状況>

- 1) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, Sheffler AL, Spector SL, Townley RG. Standardization of bronchial

inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56: 323-327⁴⁾

米国の Asthma and Allergic Disease Center (AADC)は dosimeter を用いたメサコリンなどの吸入誘発試験の標準化案を発表している。この論文で紹介された dosimeter 法には多くの変法があるが、世界的に広く用いられている測定法である。この方法では、吸入開始に同期して 0.6 秒間のみ電磁弁が開く dosimeter を De Vilbiss No. 42 のネブライザーに結合し、20psi(pounds per square inch)の圧縮空気で薬液を霧化する。薬液は安静呼気位(FRC)から全肺気量位(TLC)まで 5 回吸入する。吸入終了 60~90 秒以内にスパイロメトリーを測定し、1 秒量がコントロール値よりも 20%以上低下するまで測定を繰り返す。この論文では、1 秒量を 20%低下させるのに必要な吸入刺激の累積量を気道過敏性の閾値とすることが提唱された。また気道過敏性検査に用いる薬液濃度の範囲として、メサコリン溶液では、0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0mg/mL のものを、ヒスタミン溶液では、0.03, 0.06, 0.12, 0.25, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0mg/mL のものを用いることが妥当であることが報告された。

2) Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF, Dolovich J. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 347-355⁵⁾

Dosimeter 法を簡便化した、安静換気で薬物吸入負荷を行う方法 (Tidal Breathing 法)が報告された。Wright ネブライザーを用い 8L/min の圧搾空気で発生させたエロゾルを、2 分間安静換気で吸入させる。生理食塩水吸入後にコントロール値の 1 秒量を測定する。メサコリンまたはヒスタミンの薬液を吸入し、吸入終了 30 秒、90 秒後にスパイロメトリーを測定し、1 秒量がコントロール値よりも 20%以上低下するまで測定を繰り返す。この論文では、1 秒量を 20%低下する時の薬液濃度を気道過敏性の閾値とすることが提唱された。0.03~8mg/mL のメサコリンおよびヒスタミンを用いて、Tidal Breathing 法で測定された気道過敏性閾値は、従来の Dosimeter 法で測定されたものと同等で、再現性に問題がなく、体格による肺容量の違いの影響も受けない妥当な検査法であることが報告された。またこの方法でメサコリンとヒスタミンを用いて測定された気道過敏性閾値は良好に相関することが示された。安全性の点からは、ヒスタミン吸入では 8mg/mL 以上の濃度で頭痛や顔面紅潮が認められる症例があったことから、メサコリンの方が優ることが報告された。さらに、臨床的な有効性として気道過敏性の閾値が喘息の重症度 (喘息の症状コントロールに必要な薬物療法の程度、ピークフロー日内変動率、気管支拡張薬による気流閉塞の変化の程度) などと関連した。気道過敏性検査が喘息の診断のみならず、喘息の重症度判定、治療効果の判定にも臨床応用できる可能性が示された。

3) Takishima T, Hida W, Sasaki H, Suzuki S, Sasaki T. Direct-writing recorder of the dose-response curves of the airway to methacholine. Clinical application. Chest 1981; 80: 600-606⁶⁾

従来の気道過敏性検査では、1秒量が15%から20%減少するまで、メサコリンなどの気道収縮物質のエアロゾル吸入ごとにスパイロメトリーを行わなければならない、検査が煩雑かつ非連続的であった。さらに、スパイロメトリーをとること自体が気道平滑筋の緊張に影響を与える問題点がある。これを改善したのがTakishimaらのアストグラフ法であり、本邦において幅広く用いられている。この論文は、メサコリン吸入時にオッシレーション法により呼吸抵抗を連続演算する新たな気道過敏性測定法（アストグラフ法）の妥当性、有効性及び安全性を検討した。0.049~25mg/mLのメサコリンの吸入刺激に対して呼吸抵抗が上昇を始める反応域値（気道感受性）と時間変化に対する呼吸抵抗の変化（気道反応性）が安静換気下で連続的に測定された。メサコリンに対する累積用量反応曲線から気道過敏性の閾値が算出可能であった。また同一患者による再現性も確認された。さらに呼吸抵抗の上昇ならびに上昇した呼吸抵抗が気管支拡張薬によりコントロールレベルまで低下することがリアルタイムでモニターできることから、気道過敏性検査を極めて安全に実施できた。メサコリン濃度25mg/mLまでの吸入刺激により、正常者(n=10)では呼吸抵抗の上昇がみられず、喘息患者(n=60)では全例で呼吸抵抗が上昇することが確認された。

<日本における報告状況>

1) 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、中島重徳. 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: 1074-1076⁷⁾

Tidal Breathing法の変法として、この論文で紹介された日本アレルギー学会の吸入試験標準法がある。これは、DeVilbiss 646ネブライザーを用い、圧搾空気5L/minで発生させたアセチルコリン、メサコリン、ヒスタミンのエロゾルを安静換気で2分間吸入させ、吸入直後にスパイロメトリーを測定し、1秒量が20%低下するまで順次濃度を上げて繰り返すものである。1秒量が20%以上低下した時点での薬液濃度を気道過敏性の指標とすることが、提唱された。この原著論文では、検査に用いる薬液濃度の範囲として、アセチルコリン溶液では、0.039, 0.076, 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0mg/mLのものを、ヒスタミン溶液では、0.02, 0.039, 0.078, 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0mg/mLのものをを用いることが妥当であることが報告された。

また、日本呼吸器学会肺生理委員会編集の「臨床呼吸機能検査第7版」⁸⁾において、気道過敏性検査に用いるメサコリン溶液の濃度範囲として、0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0mg/mLのものをを用いることが推奨されている。

2) 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. 日医新報 1977; 2797: 30-34⁹⁾

吸入負荷を連続的に行いながら、呼吸抵抗を同時にモニタリングすることにより、従来の方法よりも短時間かつ安全に気道過敏性を評価できるアストグラフ法が本邦で開発された。この論文は、先述した 1981 年の *Chest* 誌においてアストグラフ法が国際的に紹介される前に本邦で報告されたものであり、検査法の測定原理や臨床応用における成績について述べられている。使用されたメサコリンの薬液濃度は 0.049~25mg/mL であり、正常者 8 名、非喘息性肺疾患患者 12 名、気管支喘息患者 24 名に検査が行われた。メサコリン刺激による呼吸抵抗の上昇は正常者では認められず、喘息患者では低濃度の刺激で呼吸抵抗が上昇する症例が多かった。非喘息性肺疾患患者と比べて喘息患者では有意に低濃度のメサコリン刺激により呼吸抵抗の上昇が認められた。この方法の開発により、気道過敏性は安静換気時において薬物や抗原エロゾル吸入時の呼吸抵抗変化として把握することができるため、被検者の負担は従来のスパイロメトリーによる方法に比べて著しく軽減され、検査自体も簡潔となった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136: 225-244¹⁰⁾

スパイロメトリーによる肺機能検査は、喘息の診断、重症度判定、治療効果の評価に有用である。スパイロメトリーやピークフローの定期測定は外来患者の管理に有用である。肺機能検査の指標は、喘息が安定期にある場合には正常範囲に留まる可能性がある。もし、喘息の可能性が疑われる場合には、コリン作動薬（メサコリン、アセチルコリン）、ヒスタミン、冷気、特異抗原などを用いた気道負荷試験を行うことにより、健常者では反応しない程度の刺激により気道収縮反応が誘発されることが検証され、診断に有用な場合がある。なお気流閉塞が強度であることが明らかな場合は、この検査を行うべきではない。

2) Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138: 18S-24S¹¹⁾

気道平滑筋の受容体を直接刺激する、メサコリンやヒスタミンを用いた直接気道負荷試験は最も一般的に行われている負荷試験である。検査の判定基準値は喘息の診断における感度と陰性的中率のバランスを考慮し検討されてきた。少なくともここ数日以内に喘息が疑われる症状があっても、メサコリン負荷試験が正常（1秒量が 20%低下するまでのメサコリン累積濃度が 16mg/mL 以上）であれば、その症状の原因は喘息ではないことがほぼ確定できる。直接気道負

荷試験における中等度から高度（1秒量が20%低下するまでのメサコリン累積濃度が1mg/mL未満）の気道過敏性の存在は、喘息の診断における特異度や陽性的中率が高い。累積濃度がこの間にある場合には、喘息の診断が支持されるため喘息の治療を開始する理論的根拠となる。直接気道負荷試験は運動、アデノシン単リン酸、マンニトールなどを用いた間接気道負荷試験よりも特異度は低い、喘息の診断における感度は高い。

3) Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, Blanc PD, Brooks SM, Cowl CT, Darowalla F, Harber P, Lemiere C, Liss GM, Pacheo KA, Redlich CA, Rowe B, Heitzer J.

Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. Chest 2008; 134: 1S-41S¹²⁾

職業関連喘息には、仕事が喘息の原因である職業性喘息（occupational asthma）と職場で悪化する喘息（Work-exacerbated asthma）が含まれる。就労中の者が新たに喘息を発症した場合や症状が悪化した場合には、休職や転職を勧める前に職業性喘息の診断を確定することが重要である。職業性喘息が疑われるときには、職歴や職場環境の詳細な問診と合わせて、ピークフローの継続的なモニタリング、メサコリン負荷テスト、免疫学的検査、誘発喀痰検査、特異的な吸入物質に対する負荷試験などの客観的な検査を行うことで、喘息の診断効率を高めることができる。就労中と休職後2週間以上経過した時点に行われたメサコリン負荷試験の結果を比較することにより、仕事の影響による変化を同定することができる。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

① Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (5th ed., 2010)
p545~548¹³⁾

気道負荷試験は、気道過敏性を評価するために実施される。感受性のある症例を検知するために、気道収縮を惹起する刺激を用いる場合もある。気道負荷試験の重要な目的は気管支喘息の確定診断であるが、喘息の診断が疑わしい場合に臨床的有用性が最も高い。

（気道過敏性検査の適応）

- 1, 非典型的な臨床像を呈する場合の喘息の確定診断のため
 - ・喘息を疑う症状であるが肺機能検査が正常な場合
 - ・喘息と推定し治療したが治療効果が不十分な場合
 - ・慢性咳嗽などの非典型的な症状がみられる場合
- 2, 職業性喘息の可能性のある場合の確定診断のため

- ・職業性喘息の診断において気道過敏性検査の特異度は低いが高感度は高い
- 3, 喘息の誤った診断が社会的に影響ある場合に、その誤診断を除外するため
 - ・兵隊、潜水夫、消防士など、喘息による就労の障害リスクが高い職業
 - 4, 喘息治療のモニタリングのため
 - ・症状や肺機能は正常化していても気道炎症は残存している場合がある。気道過敏性は気道炎症と良好に相関し、気道過敏性を指標とした喘息治療は疾患の予後を改善する可能性がある。
 - 5, 感作されているアレルゲンの同定のため
 - ・喘息発作に関与するアレルゲンを同定するために、まれに特異的な物質に対する負荷試験が行われることもある。
 - 6, 喘息重症度の客観的な評価のため

(気道過敏性検査の禁忌)

- 1, 気流閉塞が強度な場合 (対標準 1 秒量が 50%未満または 1 秒量が 1L 未満)
- 2, 3 か月以内に、急性の冠血管イベントの既往がある場合
- 3, 重症高血圧(収縮期血圧 200mmHg 以上または拡張期血圧 100mmHg 以上)
- 4, 脳動脈瘤または大血管動脈瘤が存在する場合

(気道過敏性検査のカテゴリー)

気道過敏性検査は大きく 3 つのカテゴリーに分類される。気道への刺激は、①メサコリンやヒスタミンなどの非特異的な薬物の吸入による直接刺激、②運動、過換気や冷気、高調食塩水、マンニトール、アデノシン吸入による間接刺激、③職場環境などに特異的に存在する物質を用いた吸入負荷、が存在する。直接刺激では、薬剤による気道平滑筋への直接的な刺激により気道収縮が生じる。一方、間接刺激では、刺激により気道の炎症細胞や神経細胞から放出されたメディエーターやサイトカインにより気道収縮反応が惹起される。環境などに存在する物質を用いた負荷試験は、研究目的や法的必要性がある場合を除いて実施されることは稀であり、広く行われるものではない。

(メサコリン、ヒスタミンによる直接負荷試験)

メサコリン負荷試験は、気道過敏性を測定する方法として最も幅広く行われているものである。メサコリンは気道平滑筋に存在する特異的受容体を刺激し、気道平滑筋を収縮し気道狭窄を起こす。ヒスタミンはメサコリンの代用薬として有用であるが、U.S. Food and Drug Administration (FDA)で承認を受けておらず、頭痛、嘔声、顔面紅潮などが見られることがありメサコリンよりは一般的に使用されない。メサコリンによる気道過敏性検査は喘息の診断において感度 85~90%の感受性の高い検査であり、通常の喘息に加えて、職業性喘息、咳喘息、運動誘発喘息の診断にも有用である。一方で、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、喫煙者、嚢胞性肺線維症、気管支拡張症、最近、呼吸器感

感染症に罹患した患者などでは、擬陽性となる場合もあり注意を要する。

② Harrison's Principles of Internal Medicine (17th ed., 2008) p1602¹⁴⁾

気道過敏性の亢進は、通常1秒量を20%低下させるメサコリンやヒスタミンの累積濃度で測定される。典型的な喘息症状を示す場合の有用性は高くないが、慢性咳嗽の鑑別診断や肺機能が正常で喘息の診断が疑わしい場合には、有用な検査である。

③ Asthma and COPD (2nd ed., 2009) p61~62¹⁵⁾

気道過敏性の亢進とは、健常者では収縮が誘発されない刺激に対して気道収縮反応（1秒量の低下）が生じること、または刺激に対して過剰な気道収縮反応が生じることである。前者の代表的な刺激は、運動、冷氣吸入やブラディキニンの吸入であり、後者の代表的な刺激は、ヒスタミンやメサコリンの吸入である。気道過敏性の亢進は、通常気管支喘息の確定診断に用いられる。

<日本における教科書等>

① 内科学 第九版 朝倉書店、2007年、p691~696¹⁶⁾

喘息の診断は特徴的な自覚症状をとらえ、可逆的気流制限・気道過敏性・慢性気道炎症の存在を確認することが重要である。気道過敏性検査は、平滑筋収縮薬を低濃度から漸次濃度を上げて吸入させ、気道収縮反応を測定する。収縮薬としてはメサコリン、アセチルコリン、ヒスタミンなどを用いる。

② 臨床呼吸機能検査 日本呼吸器学会肺生理専門委員会編 メディカルレビュー社、2008年、p181~187⁸⁾

気道過敏性とは、気道が何らかの刺激を受けたときに通常よりも過剰な収縮反応を起こすことをいう。気道過敏性は、喘息の最も特徴的な生理学的異常であり、気道収縮刺激に対する呼吸機能の変化として測定される。通常、化学的刺激であるアセチルコリン、メサコリン、ヒスタミンなどを吸入として用いる。気道過敏性検査に用いるメサコリン溶液およびアセチルコリン溶液の濃度範囲は、0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0mg/mLのものをを用いる。またヒスタミン溶液では、0.03, 0.06, 0.12, 0.25, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0mg/mLのものをを用いる。

(気道過敏性検査前に確認すること)

- ・被検者の同意がとれていること
- ・被検者は呼吸困難や喘鳴を有さないこと
- ・1秒率が70%以上であること
- ・検査前は抗喘息薬（特に気管支拡張薬）の服用は、原則中止すること

(気道過敏性検査の評価)

気道過敏性検査の臨床的な適応としては、喘息が疑われた場合の確定診断のためや、喘息患者の重症度判定のためなどが挙げられる。診断的な意義としては、とくに喘息の初期や咳喘息などの非典型的な症状だけである場合や、呼吸機能正常例などに有用である。これまでに数多くの報告で、健常人に比べて喘息患者では気道過敏性が明らかに高いことが報告されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

① World Health Organization (WHO)/National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)、喘息ガイドライン

Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2006年)¹⁷⁾

気道過敏性は喘息に特徴的な機能的異常であり、正常人であれば何でもない刺激でも、喘息患者は気道狭窄を起こす。この気道狭窄が程度はさまざまではあるが、気流制限や簡欠型の症状につながる。気道過敏性は気道の炎症と修復の両方に関係するとされており、治療しても部分的にしか改善しない。そのメカニズムは完全には解明されていない。喘息を示唆する症状はあるが呼吸機能の正常な患者では、メサコリン、ヒスタミン、マンニトールまたは運動負荷に対する気道過敏性の測定が喘息の確定診断に役立つことがある。気道過敏性は、喘息症状を引き起こす物質に対する気道の感受性を反映し、検査結果は1秒量の低下(通常20%)を生じる、物質の濃度(または量)で表わされる。喘息診断におけるこれらの検査の特異度は低い、感度は高い。

② 英国胸部疾患学会、喘息ガイドライン

British Guideline on the Management of Asthma, A National Clinical Guideline (2009年)¹⁸⁾

呼吸機能が正常ないしほぼ正常な場合に、気道過敏性検査は、喘息と他の喘息と紛らわしい疾患(慢性咳嗽、過換気症候群、声帯機能異常、鼻炎、逆流性食道炎、心不全、肺線維症)とを鑑別する検査として有用である。一般的に、メサコリン、ヒスタミン、マンニトールなどの気管支収縮薬を低濃度から吸入しながら、1秒量を測定し、1秒量を20%低下させる薬剤濃度を評価の指標とする。

③ オーストラリア胸部疾患学会、喘息ガイドライン

National Council Asthma Australia, Asthma Management Handbook (2006年)¹⁹⁾

気道過敏性検査は喘息の診断の確定に有用なことがある。特に、職業性喘息

が疑われる場合、診断が不正確な場合、喘息治療の効果が十分に確認できない場合、などには、特に有用性が高い。気道過敏性試験は、高調食塩水、メサコリン、ヒスタミン、マンニトールなどを用いて行うことができる。

<日本におけるガイドライン等>

① 日本アレルギー学会、喘息予防・管理ガイドライン(2009年)²⁰⁾

喘息患者は、健常者では気道が全く反応しない程度の刺激によっても気道収縮反応が起きる。アセチルコリン、ヒスタミン、メサコリンに気道過敏性の亢進は喘息での診断の目安となる。

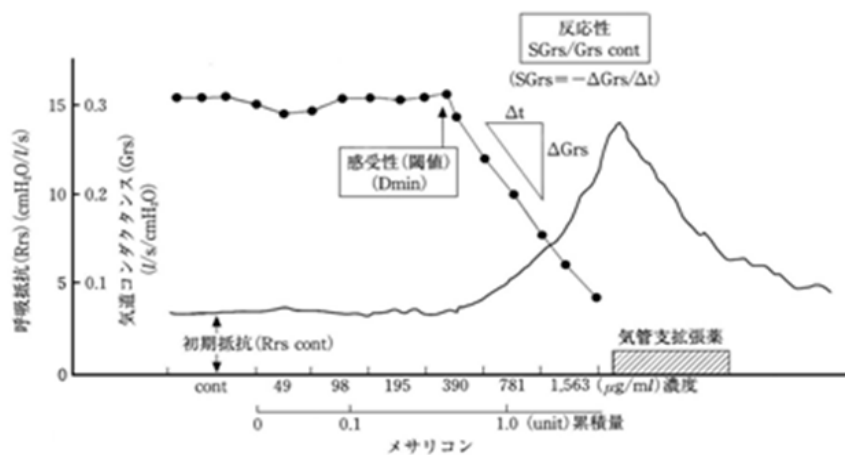
気道過敏性の測定は、一般に症状寛解期で1秒率 70%以上が望ましく、原則として気管支拡張薬の使用を中止後に実施する。

通常使われる定量的な評価法としては、日本アレルギー学会標準法とアストグラフ法がある。前者ではアセチルコリン、メサコリン、あるいはヒスタミンなどの気管支収縮薬を低濃度から2分間吸入させ、1秒量を20%低下させる濃度(PC₂₀)や、そのときの累積濃度(PD₂₀)を指標として気道過敏性を評価する。後者では薬液を低濃度から自動的に濃度を変えて吸入させ、呼吸抵抗が上昇する薬剤濃度(D_{min})を評価の指標とする。これらの検査は負荷試験であるため、呼吸機能の低下がある場合には注意を要する。目安としては1秒率が70%以上であることが望ましい。寛解期で、呼吸機能が正常でも、気道過敏性の亢進は喘息を示唆する。

本ガイドラインに紹介されている、気管支喘息の典型的なメサコリン刺激による用量-反応曲線とその解析法(アストグラフ法)を図に示す。

気管支喘息の典型的メサコリン用量-反応曲線とその解析法

気道収縮物質を低濃度より順次高濃度まで吸入する。気道狭窄の程度を表わす呼吸抵抗をモニターしながら検査を行ない、メサコリンの反応域値を求める。



② 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(2008年)²¹⁾

気道過敏性試験は小児喘息の診断の目安となり、アセチルコリン、メサコリン、ヒスタミンの反応域値や運動負荷試験で評価する。小児喘息における気道炎症レベルをモニターするには、喀痰分析、呼気分析、そして気道過敏性測定などの手段が考えられるが、この中では気道過敏性測定が現時点において最も普及しており利便性は高い。メサコリンは代表的な気道過敏性測定に用いられる薬物である。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

日本アレルギー学会では、代議員が所属する施設における年間の気道過敏性検査の実施数を調査したが、2010年度で約6,000件が実施されている。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

(効能・効果)

気管支喘息の診断

(設定の根拠)

- ・ 米国、加国での塩化メサコリンの効能・効果は、「臨床的に明らかな喘息とは確定できない症例における気道過敏性の診断」となっているが、気道過敏性とは病態を表わすものであり疾患名ではない。また喘息を疑う症状があっても、本検査で気道過敏性の亢進がなければ喘息を否定することができ、逆に、気道過敏性の亢進があれば喘息の診断が強く支持されることから、要望効能・効果は「気管支喘息の診断」と設定した。
- ・ なお、塩化メサコリンを用いる気道過敏性検査は負荷試験のため十分な観察が必要であるが、低濃度より連続的に気道狭窄反応をモニターしながら行うので危険性は極めて低い。塩化メサコリンを用いた気道過敏性検査が一般臨床で実施されるようになり約30年が経過したが、本検査は喘息の診断に苦慮する症例に対し日本アレルギー学会、日本呼吸器学会、日本小児アレルギー学会の専門医の監督下で行われているのが実態である。「用法・用量に関する注意事項」の中で「ガイドライン等の最新の情報を参考にしながら医師の監督のもとで投与する」旨を記載することで、適正使用が図られると考える。

<要望用法・用量について>

(用法・用量)

0.049~25mg/mL の希釈系列を低濃度の薬液から吸入しながら呼吸機能検査を

実施する

(設定の根拠)

・気道過敏性検査を実施する際の塩化メサコリンの用法については、これまでの無作為比較試験や国内外のガイドラインにおいて、段階的に希釈された低濃度からの薬液を吸入しながら、スパイロメトリーまたは連続呼吸抵抗測定装置により気道狭窄反応を計測する旨が記載されている。それらの記載に準じて、要望用法は、「希釈系列を低濃度の薬液から吸入しながら呼吸機能検査を実施する」、と設定した。

・気道過敏性検査に用いる塩化メサコリンの最低濃度は、これまでの無作為比較試験や国内外のガイドラインでは 0.025 から 0.075 mg/mL の範囲で設定することが推奨されている。一方、塩化メサコリンの最高濃度は 25mg/mL とすることで見解がほぼ一致している。本検査は負荷試験であり、安全かつ有効に検査を実施するためには、これらの濃度設定を遵守することが不可欠である。国内での一般臨床における使用実態では、0.049~25mg/mL が用いられていることから、要望用量は「0.049~25mg/mL の希釈系列」と設定した。この設定濃度の安全性や有効性に関しては、エビデンスに不足はないと考える。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

気道過敏性検査が負荷試験であることから、「使用上の注意」において、国内外の学会ガイドライン等を参考にするとという記載を行い注意喚起することとした。

用法・用量に関連する使用上の注意

気道過敏性検査において本剤を使用する際には、適応症例、薬剤濃度および薬剤投与法などについて、国内外の各種学会ガイドライン^{1)~3)}等、最新の情報を参考にし、医師の監督のもとで投与すること。

- 1) 日本アレルギー学会、喘息予防・管理ガイドライン (2009年)
- 2) 臨床呼吸機能検査 日本呼吸器学会肺生理専門委員会編 (2008年)
- 3) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (5th ed., 2010)

(設定の根拠)

塩化メサコリンを用いた気道過敏性検査を安全かつ有効に行うために遵守すべき適応症例、薬剤濃度、薬剤投与法等を網羅している文献を引用し、適正使用に関する注意を喚起することとした。検査の技術は十分に確立されているため肺機能検査に習熟していれば測定は平易であるが、負荷試験のため医師による十分な観察のもとで行われること、と設定した。

<臨床的位置づけについて>

(適応用件)

- ・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のため

- ・職業性喘息の可能性がある場合の確定診断のため
- ・喘息治療のモニタリングのため
- ・喘息重症度の客観的な評価のため
(禁忌用件)
- ・気流閉塞が強度な場合 (対標準 1 秒量が 50%未満または 1 秒量が 1L 未満)
(設定の根拠)

塩化メサコリンを用いた気道過敏性検査は 30 年以上臨床で実施されている気管支喘息の確定診断のための基本検査である。日本アンチ・ドーピング機構による治療目的使用に係る除外処置の申請にも喘息診断のための必須検査となっている。現在では、専門医のいる全国の医療施設で実施可能となっている。

健常者と喘息患者の鑑別に極めて有用であり、喘息を確実に診断することで、早期から適切な治療が可能となり、重症難治化を抑制することができる。職業性喘息の確定診断においても必須検査と位置づけられている¹²⁾。さらに気道過敏性を指標とした治療は症状や呼吸機能のみを判定基準とした治療より優れていることが報告されている²²⁾。国内外における喘息ガイドラインでも喘息の診断および治療効果判定の手段として気道過敏性検査は記載されている^{17)~21)}。負荷検査であり、気流閉塞が強度な患者や、重度の気道過敏性を有する患者では、過度の気道狭窄がおこる可能性があるが、低濃度より連続的に気道狭窄反応をモニターしながら行うので危険性は極めて低い。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

塩化メサコリンを用いた気道過敏性検査の有効性および安全性に関連するエビデンスに不足はないと考えられる。新たな試験は不要と考える。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) Methapharm 社. Provocholine. 2008, Jan. [添付文書、原文]
- 2) Methapharm 社. Provocholine. 2010, Mar. [安全情報、原文]
- 3) Tiffeneau R, Beauvallet M. Epreuve de bronchoconstriction et de bronchodilation par aerosols. Bull Acad de Med. 1945; 129: 165-168.
- 4) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, Sheffler AL, Spector SL, Townley RG. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J Allergy Clin Immunol 1975; 56: 323-327.
- 5) Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF, Dolovich J. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. J Allergy Clin

- Immunol 1981; 68: 347-355.
- 6) Takishima T, Hida W, Sasaki H, Suzuki S, Sasaki T. Direct-writing recorder of the dose-response curves of the airway to methacholine. Clinical application. Chest 1981; 80: 600-606.
 - 7) 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、中島重徳. 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.
 - 8) 臨床呼吸機能検査 日本呼吸器学会肺生理専門委員会編 メディカルレビュー社、2008年, p181~187.
 - 9) 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. 日医新報 1977; 2797: 30-34.
 - 10) American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis. 1987; 136: 225-244.
 - 11) Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. Chest 2010; 138: 18S-24S.
 - 12) Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, Blanc PD, Brooks SM, Cowl CT, Darowalla F, Harber P, Lemiere C, Liss GM, Pacheo KA, Redlich CA, Rowe B, Heitzer J.
Diagnosis and management of work-related asthma: American College of Chest Physicians Consensus Statement. Chest 2008; 134: 1S-41S.
 - 13) Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (5th ed., 2010) p545~548.
 - 14) Harrison's Principles of Internal Medicine (17th ed., 2008) p1602
 - 15) Asthma and COPD (2nd ed., 2009) p61~62.
 - 16) 内科学 第九版 朝倉書店、2007年, p691~696.
 - 17) World Health Organization (WHO)/National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)、喘息ガイドライン
Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2006年).
 - 18) 英国胸部疾患学会、喘息ガイドライン
British Guideline on the Management of Asthma, A National Clinical Guideline (2009年).
 - 19) オーストラリア胸部疾患学会、喘息ガイドライン
National Council Asthma Australia, Asthma Management Handbook (2006年).
 - 20) 日本アレルギー学会、喘息予防・管理ガイドライン(2009年)
 - 21) 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(2008

年)

2 2) Sont JK. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1043-1051, 1999