プロボコリン吸入粉末溶解用100mgに係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は株式会社三和化学研究所にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

株式会社三和化学研究所

プロボコリン吸入粉末溶解用 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	プロボコリン吸入粉末溶解用100mg	有効成分	メタコリン塩化物
製造販売業者	株式会社三和化学研究所	薬効分類	87729
提出年月		令和2年8月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
呼吸困難	3	なし		小児への投与時の安全性	4

1.2. 有効性に関する検討事項			
なし			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	5
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	5
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	**頁**
なし	

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	7
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（プロボコリン吸入粉末溶解用100mg 適正使用ガイド）の作成及び提供	7

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

（別紙様式）

医薬品リスク管理計画書

令和２年８月２７日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長　殿

住 所 ：名古屋市東区東外堀町 35 番地
氏 名 ：株式会社三和化学研究所
代表取締役社長　磯野　修作　　印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016 年 1 月 22 日	薬効分類	87729
再審査期間	8 年	承認番号	22800AMX00026000
国際誕生日	1986 年 10 月 31 日		
販売名	プロボコリン吸入粉末溶解用 100mg		
有効成分	メタコリン塩化物		
含量及び剤型	1 バイアル中にメタコリン塩化物 100mg を含有する、用時溶解希釈して用いる吸入製剤		
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。		
効能又は効果	気道過敏性検査		
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	共同開発品目名：ケンブラン吸入粉末溶解用 100mg 共同開発会社名：参天製薬株式会社		

変更の履歴
前回提出日：令和2年4月6日
変更内容の概要： 1.「追加のリスク最小化活動」の「医療従事者向け資材（プロボコリン吸入粉末溶解用100mg適正使用ガイド）」の改訂（軽微変更）
変更理由： 1.製品写真の差し替え、日本標準商品分類番号の追加、社名及び資料請求先ロゴの変更。

1．　医薬品リスク管理計画の概要

1．1　安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
呼吸困難	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・国内の臨床試験において、呼吸困難が成人喘息患者で 6.7%（1/15 例）、小児喘息患者で 10.0%（1/10 例）に認められている。また、外国で実施された臨床試験において、成人喘息患者で 58.9%（33/56 例）、小児喘息患者で 34.6%（9/26 例）に認められている。 ・本剤による気管支収縮作用が過度に生じた場合、重篤な呼吸困難が発現し、致命的な転帰をたどる可能性がある。 ・海外の市販後において、重篤な呼吸困難が 1 件認められている。 以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 【選択理由】 本邦における当該副作用の発現状況及び発現した際の要因を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、提供を実施する。 【選択理由】 医療関係者に対し適正使用に関する理解を促し、当該副作用の発現を最小化し、安全性の確保を図るため。

重要な潜在的リスク
該当なし

重要な不足情報	
小児への投与時の安全性	
	重要な不足情報とした理由： ・国内の臨床試験での小児使用例は 10 例であり、海外を含めても成人と比較して小児の情報が少ない。 ・市販後において、小児への使用（成人：小児＝2：1）が想定される。 以上の理由により、重要な不足情報とした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、使用成績調査を実施する。 【選択理由】 小児への投与時の副作用発現状況、特に過度の気管支収縮の発現状況について把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現時点で特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討する。

１．２　有効性に関する検討事項

有効性に関する検討事項
該当なし

２．医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
使用成績調査
【安全性検討事項】 呼吸困難、小児への投与時の安全性 【目的】 気道過敏性検査における本剤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。 【実施計画】 調査期間：2016 年 12 月 1 日～2018 年 12 月 31 日 調査対象：承認に係る効能・効果及び用法・用量に従って本剤を使用する喘息が疑われる患者及び喘息患者 調査予定症例数：200 例（小児として 50 例）（ケンブラン吸入粉末溶解用とあわせて） 調査の方法：連続調査方式により実施する。 観察期間：気道過敏性を実施した検査日 1 日。ただし、検査後、1 ヵ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。 重点調査項目：呼吸困難の発現状況、小児における安全性 【実施計画の根拠】 症例数の設定根拠 本剤の作用機序及び臨床試験等の結果から、主な副作用は呼吸器、胸郭及び縦隔障害と想定される。また、小児については、国内の臨床試験では 10 例のみの投与経験であり、海外での報告を含め、成人に比べ安全性に関する情報が少ない。 そこで、呼吸器、胸郭及び縦隔障害に関する副作用症例及び小児の症例ともに 50 例以上収集し、①呼吸器、胸郭及び縦隔障害の発現率や前駆症状の有無・種類等の検討、②患者背景要因別（性、年齢（小児、高齢者）、体重、喘息治療の有無、合併症の有無とその内容等）の検討、③コリン作動性作用によると考えられる潮紅、頭痛、めまいの発現率の検討を行い、実臨床における安全性プロファイルについて、臨床試験等と比較検討するこ

	ととした。 呼吸器、胸郭及び縦隔障害に関する副作用については、国内の臨床試験では、成人喘息患者 15 例及び小児喘息患者 10 例において、当該副作用が 32%（8/25 例）認められている。よって、95%の信頼度で、発現率 32%の副作用症例を 50 例以上収集するためには 188 例以上（二項分布による）が必要である。 また、小児の症例については、日本アレルギー学会の試算及び日本小児アレルギー学会アンケート調査報告より、成人で 6,000 件／年、小児で約 3,100 件／年と、成人：小児＝2：1 の比率で気道過敏性検査における使用があると予測している。よって、小児の症例を 50 例以上収集するためには 150 例以上が必要である。 以上の理由から調査予定症例数を 200 例とした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 ・調査終了時（最終解析）：全症例の観察期間が終了し、データ固定した時点で最終解析を実施するため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定事項】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・安全性検討事項の見直しも含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。

3．有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

４．リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（プロボコリン吸入粉末溶解用 100mg 適正使用ガイド）の作成及び提供	
	【安全性検討項目】 呼吸困難 【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 【具体的な方法】 MR が新規納入時に医療従事者へ提供し、説明する。 【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告作成時に呼吸困難の報告状況を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合は、リスク管理計画を改訂するとともに資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。 【報告の予定時期】 安全性定期報告書提出時

５．医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

５．１　医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2016年12月提出）
使用成績調査	200例（小児として50例）	安全性定期報告時 調査終了時（最終解析）	実施中	調査終了から1年以内（最終解析）

５．２　有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

５．３　リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：販売開始から6ヵ月後 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内	終了
医療従事者向け資材（プロボコリン吸入粉末溶解用100mg適正使用ガイド）の作成及び提供	実施時期：新規納入時 評価、報告の予定時期：安全性定期報告書提出時	実施中