

メプチン[®]およびカウンター装備加圧 噴霧式定量吸入剤 (pMDI) の開発

大塚製薬 (株) プロダクトマネジメントグループ メプチン担当 五十里良信

■メプチンの開発の歴史

メプチンの有効成分であるプロカテロール塩酸塩水和物は、1973年大塚製薬において新しい骨格である2 (1H) -キノリノンの種々の誘導体を検討し合成されたβ₂刺激薬である。

メプチンの特徴としては、

- (1) 微量で強い気管支拡張作用を発揮する。
- (2) 効果発現は速やかで長時間持続する。
- (3) 気管支平滑筋のβ₂受容体への選択性が高い (イヌ, ネコ, モルモット)。
- (4) 抗アレルギー作用を有する。
- (5) 耐性が認められていない。
- (6) インフルエンザCウイルス接種による気道過敏性亢進を抑制する (イヌ)。

を有しており、当時第一～第二世代の薬剤が主流であったが、初めて第三世代のβ₂刺激薬に分類されていた。

当初は、成人を対象に開発を開始し、1980年に最初の製剤であるメプチン錠が「気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫」の効能・効果で発売された。

本薬はまた、小児に対する有用性も期待されることから、メプチンミニ錠、顆粒およびシロップの開発に着手し1984年に販売を開始し、1990年にはこれらの製剤について「急性気管支炎」の効能・効果が追加された。

その後、プロカテロール塩酸塩水和物の吸入剤としては1987年にメプチンエアー、メプチンキッドエアー、メプチン吸入液が発売され、2002年にはメプチン吸入液の1回使用タイプの製剤として「メプチン吸入液ユニット0.3ml・0.5ml」が承認された。さらに、2004年にはメプチンドライシロップ0.005%が発売された。

また、メプチンエアー、メプチンキッドエアーは特定フロンを含有する製剤であったため、代替フロ

ンを噴射剤とする「メプチンエアー10μg」, 「メプチンキッドエアー5μg」が開発され2003年に承認された。

さらに、2005年にはドライパウダー式吸入剤である「メプチンクリックヘラー10μg」が承認された。すなわち、メプチンの開発の歴史とは剤形追加の歴史である。

■固有活性による分類

喘息管理・治療のガイドラインでは、β₂刺激薬は、長時間作用性β₂刺激薬 (LABA) を長期管理薬、短時間作用性β₂刺激薬 (SABA) を発作治療薬と作用持続時間で分類されており、これに作用発現時間を考慮して使用されている。ただし、β₂刺激薬は作用発現時間や効果持続時間以外にも薬理学的特性を有している。従来は、薬剤の親和性 (Affinity)、効力 (Potency) により薬剤の効果を評価されていた。近年は、これに加えて固有活性 (Efficacy) による分類がされるようになってきた。

薬剤は、薬物濃度を上げていくと効果も増強するが、ある程度の量に達すると効果の頭打ち、いわゆる天井効果がみられる。固有活性は薬物の濃度に関係なく、最大効果発現能力である。固有活性の値は、β₂受容体の数、収縮の程度によって影響を受けるが、固有活性が高い薬剤は、少ない受容体と結合するだけで本来有する能力を発揮することができ、また固有活性の低い薬剤はβ₂受容体数の影響を多く受けると考えられている。

メプチンはβ₂受容体に対しては固有活性が高い薬剤であり、喘息発作治療薬としては有用と考えられる。ただし、β₂刺激薬の使用において循環器への影響は無視できないため、β₁受容体への固有活性も考慮する必要がある。メプチンでは、循環器への影響を検討したが他のβ₂受容体への固有活性が

表1 定量噴霧式吸入薬についてのアンケート¹⁾

定量噴霧式の缶はいつ変えればよいのか？

■ 吸入した回数を数える……………	5人
■ 使った日数を数える……………	25人
■ 噴霧して霧が出なくなったら……………	85人
■ 缶をふって音がしなくなったら……………	52人
■ 水に浮かせて……………	4人
■ 適当に……………	4人

対象:MDIを定期的を使用している気管支喘息患者134名
 年齢:3歳~28歳(平均14.1歳)
 複数回答あり

(文献1より一部改変)

高い薬剤と比較して固有活性が低く安全性が高いことが示唆されている。

■メプチンの吸入剤の剤形追加

メプチンは、発売以来、乳幼児から高齢者までより多くの患者が服薬できるよう経口剤から吸入剤まで多くの剤形を発売してきた。なかでも気管支喘息は気道を主な病変部位とする疾患であり、薬剤も有効性と安全性を考慮して、近年では加圧噴霧式定量吸入剤(pMDI)、粉末吸入剤(DPI)、吸入液などの吸入剤が多く使用されている。

大塚製薬では、1987年にpMDIのメプチンエアー、キッドエアー、およびメプチン吸入液を発売し、その後、pMDIは、噴射剤にオゾン層破壊の原因であるCFCを使用していたことから、代替フロン(HFA227)に変更してきた。ただし、pMDIの課題として、噴射剤のHFAも地球温暖化ガスに指定されており、現在、排出削減が求められている。また、pMDIは、薬剤の噴射と患者の吸気とタイミングを合わせる必要があるが、この同調ができない患者も少なくない。

そのようなpMDIの課題を克服するために、DPIであるメプチンクリックヘラー10 μ gが開発された。

■ドーズカウンター装備加圧噴霧式定量吸入剤の開発

クリックヘラー等のDPIやpMDIは、それぞれ長所・短所があり、今後も患者にあわせて使用されると考えられる。しかし、pMDIは正確な残量の確

認ができないことが課題とされて、残量確認のためのドーズカウンター装備が望まれている。

井上ら¹⁾の報告によると、pMDIを使用している患者の多くは、残量を噴霧の状態や、容器を振って確認しており、なかでも噴霧しなくなったら初めて薬剤がなくなったと判断している患者が多い(表1)。

1) pMDIは、薬剤ボンベの構造上、規程量の薬剤の噴霧後においても、しばらくは薬剤噴霧が規定量以上になっても噴射剤が噴霧され続ける。そのため、ガスが噴霧しなくなるまで使い続けると、1回の噴霧で薬剤が十分量含まれていないことに気がつかずに、使用し続けてしまう危険性がある。向ら²⁾の報告によると、患者が通常のMDIを使用している状態で、薬剤が空になったと判断したMDIを回収して、その時の薬剤の噴霧量を確認した。その結果、噴霧薬剤量が規程量の1/5になるまで使用し続けている患者が多くいた。2) とくに、発作時に使用する短時間作動型 β 刺激薬(SABA)においては、使用時に薬剤が規程量噴霧されないことは避けなければならないが、頓用使用ゆえに使用回数の把握は困難であることから、メプチンエアー10 μ g、キッドエアー5 μ gのカウンター装備品の開発に着手した。

開発のコンセプトは、小さい容器に大きく見やすいカウンター数字と優れた操作性とした。従来のメプチンエアー10 μ gは、非常に小さく携帯性に優れていたために、その特徴を犠牲にすることなくカウンター機構部を組み込む必要があった。また、カウンター部を駆動させるためには、どうしてもボンベ

の押し圧を強くする必要がある。事前の成人および小児への調査で一定の押し圧を超えると「重い」と感じる事がわかり、カウンター動作に薬剤ボンベ内のスプリングを利用することで、押し圧を少なくすることができた。

一番の問題点は、薬剤の噴射とカウンター動作の同調にあった。噴霧しなくても容易にカウンターのみ動作することは、誤作動の危険性がある。それよりさらに、噴霧してもカウンターが動作しないことは、薬剤がなくなってもカウンター残量があることを示すことになり重要な問題となる。これらの機能を小さなMDI製剤に組み込む必要があった。

そして、2009年7月にドーズカウンターを付加した「メプチン10 μ gエア-100吸入」、「メプチンキッド5 μ gエア-100吸入」の承認を得ることができた。

■まとめ

メプチンは、日本で開発され発売後来年で30年を迎えようとしている。その間に、各種剤形を海外9

カ国で発売し、評価されてきた。

喘息やCOPD治療には、薬剤の効果と安全性を考慮して、今後も吸入剤が広く使用されていくと思われる。ただし、経口剤と異なりある程度の吸入手技が必要となるため、使用方法がより簡便であることが重要である。喘息患者は小児から高齢者まで年齢層が幅広く、どのような患者でもより簡便に使用できるデバイス開発が重要であり企業の使命と考え、さらに日本発にてグローバルに提供できることを幸せと思う。

[引用文献]

- 1) 井上壽茂, 土居悟, 高松勇ほか. ハンドネブライザーの缶はいつ交換すればよいのか? アレルギーの臨 1995; 15: 197-200.
- 2) 向佳世, 小野山真一郎, 西島政洋ほか. 携帯用定量式噴霧器 (MDI) の残量調査と残量チェック方法の検討. 薬事 1992; 34: 2155-8.

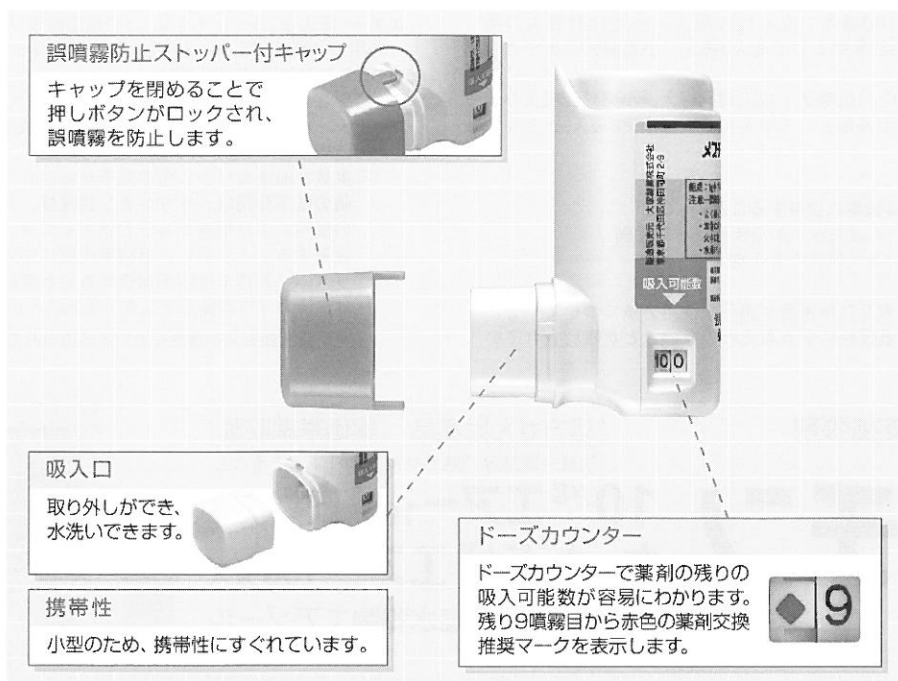


図1 メプチン10 μ g エア-100吸入の特性