Key words ● インスリン，経口製剤，経肺製剤

インスリンの非注射製剤に関する最新の話題

神戸学院大学　薬学部　武田（旧姓 森下）真莉子

はじめに　現在，世界の糖尿病の有病者数は 2 億 4,600 万人に急増していますが，さらに西暦 2025 年にはこの数が 3 億 8,000 万人までに増え，有病率は成人人口の 7%に及ぶと国際糖尿病連合は警告しています．毎年 380 万人が糖尿病が原因で亡くなっており，糖尿病は今やエイズに並び 21 世紀の全世界的な社会問題であり，早急な世界的対策が求められています．このような背景の中，新規作用メカニズムに基づく経口血糖降下薬の開発が盛んとなっています．また，100 年近い歴史を持つインスリンについても，注射剤のみならず，非侵襲的製剤化の研究開発が盛んに行われており，本稿ではその最新の開発動向について紹介します．

経肺製剤　肺はその形態学的特徴から，ガス交換の場のみならず高分子を含めた薬物の吸収部位としても有利であることが報告されています [1]．この特徴を利用してインスリンを吸入させる経肺インスリン送達システムの完成に数社がしのぎを削ってきました．今現在は MannKind Corporation（USA）の Technosphere® insulin system：AFREZZA® が臨床試験の最終段階に入っています [2]．AFREZZA® は，超速効型インスリン製剤であり，Technosphere®insulin 粉末を充填したカートリッジを手のひらサイズの吸入器に装着して使用します [2]．

経鼻製剤　鼻腔粘膜は表面積が比較的大きく（150cm^2），投与が容易であり，さらに薬物吸収に有利な血管組織学的特徴 [3] を有しているため数社が開発を進めて来ましたが，いずれの製剤も鼻粘膜刺激が強く開発を断念しています．

口腔製剤　口腔粘膜は吸収表面積 100 ～ 200cm^2，粘膜としては比較的薄く，多数の血管が存在するため吸収部位としての条件は良いですが，部分的な角質層の形成が知られており高分子の透過は著しく制限を受けます．しかし，Generex Biotechnology 社（カナダ）は，自社開発した口腔内スプレーデバイス RapidMistTM を用いたインスリンの超速効型口腔内投与製剤 Oral-lynTM を開発，現在1型および2型糖尿病患者での臨床治験を展開中です [4]．既にインドとエクアドルでは認可されており，現在は米国他数カ国で Phase III が進行中です．

経口製剤　経口から吸収されたインスリンは，生理的に膵臓から分泌される内因性インスリンと同様の経路を通り，また，注射投与でしばしば問題となる末梢における高インスリン血症をおこしにくいという利点を有しています [5]．しかしながら，インスリンの生体膜透過性および消化管における安定性は著しく低く，経口製剤化は難しいと考えられています [5]．それでも Emisphere Technologies 社（USA）は，自社開発した Delivery agent―分子量 300 ～ 400 程度の両親媒性の低分子―を共存させることでインスリンを経口吸収させることに成功し，Phase I での有効性を報告しています．また，インド最大のバイオ企業 Biocon Limited は，室温で安定なインスリンコンジュゲート IN-105 錠剤を開発し，現在 Phase III を展開中です [6]．Oramed Pharmaceuticals, Inc.（イスラエル）は経口インスリンカプセルを開発しており，Phase IIa を 2008 年に終えて 現在 Phase IIb に移行中です [7]．Diabetology Ltd.（イギリス）は，インスリンの小腸吸収促進剤を用いた CapsulinTM（AxcessTM delivery technology）で2型糖尿病患者を対象に Phase IIa 臨床試験に入っています [8]．

おわりに　今回は字数の制限から取り上げませんでしたが，経皮インスリン製剤もイオントフォレシス，ソノフォレシスおよびマイクロニードルなどの技術を基盤として活発に開発されています．患者さんの QOL の改善を目指して，今後もインスリン製剤・機器開発が益々進展することを期待します．

【参考文献】

1）Enna S J and Schanker L S, Am J Physiol 1972; 222: 409-414.
2）Available at http://www.mannkindcorp.com/technosphere_insulin.aspx
3）Khafagy E S et al., Advanced Drug delivery Reviews 2007; 59: 1521-1546.
4）Available at http://www.generex.com/
5）Morishita M and Peppas N A, Drug Discovery Today 2006; 11: 905-910.
6）Available at http://www.biocon.com/
7）Available at http://www.oramed.com/
8）Available at http://www.diabetology.co.uk/