インスリンの非侵襲的送達システム

特集 ホルモン製剤のDDSの基礎と臨床

森下真莉子*

Non-invasive insulin delivery system

There are more than 246 million patients with diabetes mellitus in the world. Approximately 10~15% of them suffer from diabetes mellitus type I, which is characterized by deficit of insulin synthesis in pancreas. Type 1 is lethal unless treated with exogenous insulin. Injection is the traditional and still most common method for administering insulin: jet injection, indwelling catheters. Therefore, the quest to eliminate the needle from insulin delivery and to replace it with non- or less-invasive alternative routes has driven rigorous pharmaceutical research to replace the injectable forms of insulin. Recently, various approaches have been studied involving many strategies using various technologies have shown success in delivering insulin, which are designed to overcome the inherent barriers for insulin uptake across the gastrointestinal tract, mucosal membranes and skin. This review examines some of the many attempts made to develop alternative, more convenient routes for insulin delivery to avoid existing long-term dependence on multiple subcutaneous injections and to improve the pharmacodynamic properties of insulin. In addition, this review summarized the noninvasive technologies and devices that succeeded in commercialization, and also focused on major new milestones in modern insulin delivery for the effective treatment of diabetes.

現在、世界の糖尿病の有病者数は2億4,600万人に急増し、全世界的な社会問題となっている。インスリン治療が不可欠な1型糖尿病患者は全体の10~15%を占めているが、依然として注射剤投与が主流であり、毎日複数回のインスリン自己注射は患者に大きな負担となっている。このような背景のもと、インスリンの非侵襲的送達システム製剤の開発は、常に精力的に研究されてきたものの、なかなか研究の域をぬけず実用化がみえてこなかった。しかし近年、経肺インスリン製剤 Exubera の出現に伴い、注射以外のインスリン投与技術に大きなブレイクスルーが認められる。本稿ではこのような非侵襲的送達システムを導入したインスリン製剤の最新の開発動向について紹介する。

Mariko Morishita*

key words: *Insulin, delivery systems, non-invasive delivery, non-parenteral delivery*

現在、世界の糖尿病の有病者数は2億4,600万人に急増し、この数は西暦2025年までに3億8,000万人に増え、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る。毎年380万人が糖尿病が原因で亡くなっており、糖尿病はいまや後天性免疫不全症候群：エイズにならび21世紀の全世界的な社会問題となった。このような糖尿病人口の著しい増加は医療費に多大な負担を強いており、米国ではすでに現在、全米のhealth care budgetの10%が糖尿病治療に費やされるという深刻な状況に陥っている。20年後には、世界の糖尿病とその合併症

の医療費は3,025億米ドル(約35兆円)を超えるものと試算されている。このように糖尿病は経済的な脅威でもあり、早急な世界的対策が求められている。

このような背景のなか、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であり、それとともにインスリン注射剤のデバイスも大きな進化を遂げてきた。カートリッジ交換型のペン型、注入器とインスリン製剤が一体化しているプレフィルドタイプ、常時カニューレを挿入して使用するポンプ型の注入器、皮膚に圧力をかけて強制的にインスリンを注入するジェット・インジェクターなどである。

一方、注射以外の非侵襲的投与技術についても、大きなブレイクスルーが認められる。2006年、マー

* Department of Pharmaceutics, Hoshi University 星薬科大学薬剂学教室

表1 経肺インスリン製剤

会社 / パートナー	製品名	開発ステージ	製剤の種類	送達技術と特徴
Nektar/Pfizer Inc	Exubera	上市后撤退	Dry powder	懐中電灯のサイズの Passive inhaler, 単回投与のみ
Aradigm Corp/Novo Nordisk	AERx iDMS	Phase III 後に中止	Liquid droplets	小型でバッテリー不要, 用量調節可能な all-mechanical device. 冷蔵保存.
Alkermes, Inc./Eli Lilly and Co	AIR Insulin	Phase III で中止	Dry powder	使い捨て小型で簡単な passive inhaler. Inhaler は毎月交換
MannKind Corp	AFRESA	Phase III	Dry powder	Technosphere particles
BioSante Pharmaceuticals Inc	BioAir	Preclinical	Coated dry particles	BioAir calcium phosphate nanoparticulate delivery system
Baxter Healthcare Corp	PROMAXX	Phase I	Dry powder	Microsphere technology

ケットや研究者からの多大なる期待を背負って登場した経肺インスリン製剤 Exubera は, 残念ながら1年あまりで市場撤退する結果となってしまったが, 類似の経肺製剤が依然として挑戦をつづけている. 経口インスリン製剤も健闘しており, 複数の製剤が臨床試験を展開中である. 経皮インスリン製剤は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る. 本稿ではこのような非侵襲的送達システムを導入したインスリン製剤の最新の開発動向について紹介する.

経肺インスリン製剤の動向

肺胞はその数約3億個, 広い表面積($\sim 140 \text{ m}^2$)を有している. また, 肺胞上皮細胞層の厚さは薄く($\sim 1 \mu\text{m}$), 小腸絨毛の吸収表面から毛細血管までの距離 $40 \mu\text{m}$ と比較しても著しく薄い¹⁾. このような形態学的特徴から推測されるように, 肺は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り, 実際, 分子量約5,000のインスリンや分子量約75,000のデキストランなどの大きな物質も消化管にくらべて吸収されやすいことが報告されている²⁾. この性質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いる.

開発の先陣を切っていた Pfizer 社のインスリン粉末吸入剤 Exubera は, 11年の開発期間を経て2006年1月に承認された. Exubera のインスリン粒子サイズは約 $3 \mu\text{m}$ に最適化されており, 2用量(1 mg および 3 mg)のヒトインスリンが, それぞれ

マンニトール, グリシンおよびクエン酸ナトリウムとともに全量 5 mg の製剤としてパッケージされている. Exubera の血糖値のコントロールは経口糖尿病薬より良好であったし, 血糖降下作用は皮下注に匹敵していた. 1型および2型糖尿病患者における患者満足度は皮下注より高く, 販売開始当初は, 年間売上 10~40 億ドルが見込まれていた. しかし実際には, デバイスの使い難さ, 費用の高さや安全性への懸念から医師や患者の支持が得られず2007年9月までで1,200万ドルの売上に留まった. 米国では, 6カ月間の販売期間のなかで全インスリン処方わずか1/500を占めるのみであった. 一方, 市場撤退を決めてから引き上げるのにも10億ドルかかった. 安全性や臨床効果の点で問題のない製剤の幕引きとしては, 過去に例をみない無念な結果であったといえる.

先行する Pfizer 社を追って, アメリカの医療機器メーカーの Aradigm 社は AERx インスリン糖尿病管理システム(iDMS)を開発し, この吸入器具を使い Novo Nordisk 社が第Ⅲ相臨床試験を開始した. このシステムの特徴は, 正確かつ一定の方法でインスリンを吸入することが重要であるという考え方から, 正確な呼吸法を患者が確認できる電子式ブレスチェックシステムを備えているというものである. Single-use のインスリンストリップとペーパーブック程度のモーター付き吸入器で, 患者の使用ミスがないように過剰投与へのアラーム機能もついている. しかしながら, このシステムではインスリン溶液を用いるために冷蔵保存が要求される. これでは, 最近のすぐれたペンタイプ製剤を超えるベネフィットがあるとは言い難く, やはり開発中止がア

表2 経粘膜/経口インスリン製剤

会社 / パートナー	送達経路	製品名	開発ステージ	送達技術と特徴
CPEX Pharmaceuticals, Inc Generex Biotechnology	Nasal	Nasulin	Phase II	CPE-215 による乳化と吸収促進
	Buccal	Oral-lyn	Phase III India, Ecuador, United Arab Emirates などでは承認	Oral insulin spray product in metered dose through RapidMist device
Emisphere Technologies	Oral	Oradel nanoparticle	Phase II	Elingen
Apollo Life Sciences	Oral		Phase II	nanoparticle coated with vitamin B12 molecules
Oramed Pharmaceuticals, Inc Diabetology Ltd	Oral	insulin capsule	Phase II	Enhancing agent
	Oral	Capsulin	Phase II	Axcess Technology

ナウンスされている。Alkermes 社が Eli Lilly 社と共同で開発していた AIR Insulin も開発プログラムが中止となった。

Exubera に続き AERx iDMS や AIR Insulin のこのような開発の失敗は吸入インスリン製剤開発の終焉を意味するのであろうか。実は企業家や研究者はそうは思っていない。先陣の失敗は皮肉なことに、新たな経肺吸入製剤の開発を活発化している側面もある。最近の経肺インスリン開発動向を表1にまとめた。

Baxter Healthcare 社の PROMAXX 微粒子化技術による遺伝子組換え型インスリン粉末剤は、その95%がインスリンとして粒子化され、粒子のサイズ分布は比較的狭い。インスリンの最大濃度は吸入後1.5時間で達成し、効果は6時間持続する。バイオアベイラビリティは約12%と報告されている³⁾。

MannKind 社の TECHNOSPHERE INSULIN SYSTEM では、マイルドな酸性条件下で、pH-sensitive organic molecules が自己組織化して粒子化する。このときインスリンはこの粒子に吸着してトラップされている。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用いる⁴⁾。吸入後、肺組織中の中性条件下ですみやかにインスリンが放出される。大部分のインスリンは粒子からモノマーで放出されるため吸収はすみやかで、吸入後12~14分には最高血中濃度に達する。2009年、米国FDAに承認申請が受理された。

経肺インスリン製剤の欠点としては、作用時間が比較的短いことと、肺疾患患者および喫煙者の場合には使い難いことであろう。喫煙者ではインスリン

の吸収がシャープに上昇することが知られている一方で、インスリンの作用時間は非喫煙者より短い。

経鼻インスリン製剤の動向

鼻腔粘膜は表面積が比較的大きく(150 cm²)、投与が容易であり、また、鼻粘膜下には脈管系が非常に発達して網状をなしているために、薬物の吸収に有利な組織学的特徴を有している⁵⁾。さらに、鼻粘膜に投与された薬物は吸収された後、直接体循環に移行するため、肝臓における初回通過効果を回避することができる。したがって、経鼻投与は消化管や肝臓で代謝されやすい不安定な薬物の投与部位として有用である。しかしながら、一般的には、分子量1,000以上の薬物の経鼻吸収は困難であり、蛋白やペプチドなどの薬物を十分に吸収させるには吸収促進剤の併用が必要である。また、繊毛が粘液を5 mm/min の速度で咽頭部へと移動させるため(mucociliary clearance)、吸収の遅い薬物や局所作用を目的とする場合には、薬物の滞留性を向上させる必要がある。また、蛋白分解酵素(主にアミノペプチダーゼ)やライソザイムも存在している⁵⁾。

これまでも Eli Lilly 社あるいは Novo Nordisk 社が吸収促進剤を併用した製剤で臨床試験を行ったが、いずれも鼻粘膜への刺激が強く開発を断念している。現在では表2に示す Nasulin が臨床試験を進行中である。Nasulin は、鼻にスプレーするエマルジョン製剤である⁶⁾。このエマルジョン製剤には、インスリン(1%)および添加剤として CPE-215(2%)が配合されている。CPE-215 は乳化剤として用いられているが、インスリン吸収促進作用も併せ

持つと考えられている。

経口腔インスリン製剤の動向

口腔粘膜は吸収表面積 $100\sim 200\text{ cm}^2$ 、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よいが、物理的刺激を受ける部位では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ると考えられている⁷⁾。胆汁酸やキレート剤、脂肪酸など一般的な吸収促進剤により吸収は改善するが、注射剤と比較して30%程度の薬理効果が得られるに留まる。また、口腔内に用いる経粘膜製剤は口腔本来の機能を損わず、また多量に分泌される唾液や会話などの際にかかるストレスに耐えられることが要求される。

トロントの Generex Biotechnology 社は、自社開発した口腔内スプレーデバイス RapidMist を用いたインスリンの口腔内投与製剤 Oral-lyn 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ある⁸⁾。このシステムでは、微細なインスリンエアロゾル粒子を高速(80~100 mph)で口腔内に吹き付けるもので、インスリンは口腔内および中咽頭部より吸収されると考えられる。インスリンの吸収はすみやかで、皮下注射より速く、投与10分後に血中に現れる。2型糖尿病患者45名を対象とした臨床治験の結果では、1日4回90日間の連続投与で副作用は認められていない。この製剤に含有される個々の物質名は明らかにされていないが、製剤本体は複数の吸収促進剤を使った混合ミセルで、その中にインスリンを封入した製剤であると報告されている⁹⁾。すでにインドとエクアドルで認可されており、現在は米国、カナダ、ロシア、ウクライナ、ルーマニア、ブルガリア、ポーランドなどでPhase IIIが進行中である。Generex Biotechnology 社は、この技術を用いて、低分子ヘパリン、モルヒネおよびフェンタニルなどの薬物への応用もはじめている。

経口インスリン製剤の動向

消化管からインスリンが吸収された場合には、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抹消における高インスリン血症をも起こしにくい利点を有している¹⁰⁾。しかしながら、インスリンを経粘膜的に投与する場合の最大の難関はその生体膜透過性の低さにあり、特に消化管における吸収性は著しく低い¹¹⁾。

ニューヨークの Emisphere Technologies 社は、自社開発した Delivery agent を用いて、経口カルシトニン、インスリン、ヒト副甲状腺ホルモンおよびヒト成長ホルモン製剤の開発を展開し、この分野でトップを走っている。彼らの開発した技術は、分子量300~400程度の両親媒性の低分子を蛋白・ペプチド性医薬品と共存させ、消化管粘膜を受動拡散によって透過させようとするコンセプトに基づく^{12,13)}。この Delivery agent は、薬物と弱く結合し、蛋白質の3次元構造を部分的に伸ばす(unfolding)ために、疎水性の side chain が現れて薬物が脂質二重膜を通りやすくなると考えられている。Delivery agent の薬物への結合力が弱いために循環血液中に入ったあとは、蛋白質は再びもとの3次元構造に戻り、活性を発揮する。この技術は、従来検討されてきたような方法、すなわち、蛋白質に化学的修飾を施す、あるいは生体膜の構造変化を伴う吸収促進技術などを用いることなく、高分子の薬物を吸収させることができるという画期的な方法であり、phase I で有効性が認められた。しかし、2型糖尿病を対象とした phase II 臨床試験では、メトフォルミンと組み合わせた場合、メトフォルミン単独投与と比較して、それ以上の有効性を示すことに失敗している¹⁴⁾。

世界で最も糖尿病有病者数の多いインド最大のバイオ企業 Biocon 社は、インスリンアナログ IN-105 の錠剤を開発し、Phase I を終了し、現在 Phase II として、dose-range-finding study を展開中である¹⁵⁾。IN-105 は室温で安定な錠剤である。

Apollo Life Sciences 社の Oradel technology はナノパーティクルを錠剤化している。このナノパーティクルの毒性試験は2007年に成功に終わっている。この Oradel ナノパーティクルは、vitamin B12 分子でコートされた sugar-based (carbohydrate)

表3 経皮インスリン製剤

会社 / パートナー	製品名	開発ステージ	送達技術と特徴
Dermisonics	U-strip	Phase II	Iontophoresis/Sonophoresis
Altea Therapeutics	PassPort Patch	Phase I	Microporation technology
TransPharma Medical Ltd	ViaDerm	Phase I	RF-MicroChannel technology
Valeritas Inc	V-Go	under review by the FDA	h-Patch technology
Zosano Pharm Inc	Macroflux	Phase I	microprojection

図1
TransPharma Medical 社が開発した RF-MicroChannel microelectrode array. このデバイスには数百の microelectrodes が埋め込まれている。RF energy により数秒で皮膚に無数のチャネルが形成される。
<http://zosanopharma.com/index.php>

図2
Zosano Pharm 社が開発したパッチ。薄いチタン性の micro-projection array に薬物がドライコートされている。
<http://www.zosanopharma.com/>

protective polymer である。インスリンはナノパーティクルの機能により酵素からの分解を回避し、小腸で生体が本来有する vitamin B12 の特異的取込み経路により取込まれると期待されている¹⁶⁾。

イスラエルの Oramed Pharmaceuticals 社は経口インスリンカプセルを開発しており、現在、Phase IIA を 2008 に終えて Phase IIB に移行中である¹⁷⁾。この経口インスリンカプセルは、1 カプセル当たり 8mg のインスリンと、独自に開発した“enhancing agents”が配合されている。

Diabetology 社は、インスリンの小腸からの吸収を上昇させる添加剤を用いて(Access delivery technology)開発した Capsulin で 2 型糖尿病患者を対象に Phase II 臨床試験を展開中である¹⁸⁾。

経皮インスリン製剤の動向

経皮吸収製剤は、適用面積が大きいことと、使用が簡単なことから期待される投与形態である。吸収の最大障壁となる角層バリアを克服するために、化

学的、物理的あるいは電気生理学的な技術を基盤とするさまざまな送達法が検討されている。なかでも最も多いのが、イオントフォoresisや低周波超音波を利用したデバイスであろう。表3に最近の開発動向をまとめた。

Dermisonics 社が開発した超音波による経皮適用パッチは製品名を U-strip という。超音波を使って皮膚にインスリンが通れるほどの細孔を開けると考えられている¹⁹⁾。

Altea Therapeutics 社の PassPort Patch は、電気と温度エネルギーで角層にマイクロチャネルを開ける²⁰⁾。即効性でかつ作用が13時間続いたと報告されている。

TransPharma Medical 社の ViaDerm は、RF-MicroChannel technology とよばれる独自の技術で血管や神経終末がまったくないところに深さ約100 μm 程度のマイクロチャネルを形成し角層バリアを突破する(図1)²¹⁾。

Valeritas 社の V-Go は、持続的なインスリン皮下送達をする h-Patch technology による²²⁾。デバイスは1日1回使用の使い捨てタイプである。

Zosano Pharm 社が開発したパッチ Macroflux は、薄いチタン性の microprojection array に薬物がドライコートされている(図2)²³⁾。Array が血管や神経終末がない深さまで入り、薬物は拡散により吸収される。

一方、これらの送達技術による皮膚への傷害性に関する評価や、充分量のインスリンが実際に送達できるかは、これからの検討課題である。

おわりに

Exubera の開発の成功と失敗は、インスリンの非侵襲的送達システムの研究と開発に携わる者に、多くのことを学ばせた。いま、いえることは、Exubera の功績は確かにあった、ということだろ

うと思う。Exubera は、夢物語だと囁かれていたインスリンの非侵襲的送達システム開発の可能性を鮮やかに証明したのである。現在、グローバルのインスリン市場は \$5.4 billion, 2014 年には \$30 billion に達すると予測されている。ブロックバスターとなる次の非侵襲的送達システムの誕生はそう遠くないはずである。

文 献

- 1) Sakagami M : *In vivo*, *in vitro* and *ex vivo* models to assess pulmonary absorption and disposition of inhaled therapeutics for systemic delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 58 : 1030-1060, 2006.
- 2) Enna SJ, Schanker LS : Absorption of saccharide and urea from the rat lung. *Am J Physiol* 222 : 409-414, 1972.
- 3) Available at http://www.baxter.com/about_baxter/news_room/news_releases/2007/04-20-07-promaxx.html
- 4) Available at http://www.mannkindcorp.com/technosphere_insulin.aspx
- 5) Khafagy ES et al. : Current Challenges in Noninvasive Insulin Delivery Systems : A Comparative Review. *Advanced Drug delivery Reviews* 59 : 1521-1546, 2007.
- 6) Available at <http://www.cpexpharm.com>
- 7) Morishita M et al. : Pluronic® F-127 gels incorporating highly purified unsaturated fatty acids for buccal delivery of insulin. *Int J Pharm* 212, 289-293, 2001.
- 8) Available at <http://www.generex.com/>
- 9) Modi P et al. : The evolving role of oral insulin in the treatment of diabetes using a novel RapidMist™ System. *Diabetes Metab Res Rev* 18 : S38-S42, 2002.
- 10) Morishita M, Peppas NA : Is the oral route possible for peptide and protein drug delivery? *Drug Discovery Today* 11 : 905-910, 2006.
- 11) Morishita M et al. : A novel approach using functional peptides for efficient intestinal absorption of insulin. *J Control Release* 118 : 177-184, 2007.
- 12) Milstein SJ et al. : Partially unfolded proteins efficiently penetrate cell membranes - implications for oral drug delivery. *J Controlled Res* 53 : 259-267, 1998.
- 13) Leone-Bay A et al. : Oral delivery of biologically active parathyroid hormone. *Pharm Res* 18 : 964-970, 2001.
- 14) Hoffman A, Qadri B : Eligen insulin—a system for the oral delivery of insulin for diabetes. *IDrugs* 11 : 433-441, 2008.
- 15) Available at <http://www.biocon.com/>
- 16) Available at <http://www.apollolifesciences.com/>
- 17) Available at <http://www.oramed.com/>
- 18) Available at <http://www.diabetology.co.uk/>
- 19) Available at <http://www.dermisonics.com/transdermalsystem.html>
- 20) Available at <http://www.alteatherapeutics.com/>
- 21) Available at <http://www.transpharma-medical.com/>
- 22) Available at <http://www.valeritas.com/>
- 23) Available at <http://zosanopharma.com/index.php>