

3

特集 インスリン治療 Up to Date

超速効型インスリン製剤の薬理学的特徴と臨床的有用性

廣峰義久¹⁾，池上博司²⁾

1) 近畿大学 医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科 助教

2) 近畿大学 医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科 主任教授

糖尿病治療の目標は、健常者と変わらない生活の質と寿命を維持することであり、そのためには糖尿病合併症の阻止が不可欠である。糖尿病合併症の発症・進展予防には厳格な血糖コントロールが必要であり、良好な血糖コントロール状態の維持には、正常なインスリン分泌パターンを再現することが重要である。従来は、速効型ヒトインスリンがポーラスインスリンとして、中間型ヒトインスリンがベーサルインスリンとして用いられてきた。速効型ヒトインスリンは、皮下注射後2時間で作用はピークに達し、8時間作用が持続する。しかし、そのピークに達する時間は生理的なインスリン分泌（**図1**）¹⁾と比較すると遅く、食後高血糖を抑制するという点では不十分であり、持続時間も生理的なインスリン分泌と比較すると長く、予期せぬ低血糖が起こる原因となりうる。

近年、遺伝子組み換え技術を応用してヒトインスリンアナログが開発され、臨床利用されている。超速効型インスリンはヒトインスリンアナログ製剤であり、ヒトインスリンの構造を修飾することで皮下注射後速やかに吸収される効果を生み出し、内因性インスリン追加分泌とよく類似した血中薬物動態を示すとともに、食後高血糖を強力に抑制する効果を示している。本稿では、超速効型インスリン製剤の薬理学的特徴と臨床的有用性について解説する。

超速効型インスリンアナログの薬理学的特徴

超速効型インスリンアナログの構造

インスリン分子は、21個の直鎖ペプチド(A鎖)と30個の直鎖ペプチド(B鎖)を2個のS-S結合で連結し、他にもう1個のS-S結合をA鎖内に有して立体構造を保持し、体内では6量体として存在している。速効型ヒトインスリンは、皮下注射された後、6量体から2量体、単量体になって血中に吸収され体内の血流に到達する。超速効型インスリンアナログはヒトインスリンの構造式を修飾することにより、皮下注射後速やかに吸収される効果を持つイ

ンスリン製剤として開発された。超速効型インスリンアナログは、主に2量体の形成を阻害することで6量体から単量体への解離を速やかにし、血中に速やかに吸収されるのが特徴とされている（**図2**）²⁾。それぞれの超速効型インスリンアナログには構造的に相違が存在する。

現在、超速効型インスリンアナログとしてはインスリンリスプロ（ヒューマログ[®]）、インスリンアスパルト（ノボラピッド[®]）、インスリングルリジン（アピドラ[®]）が使用されており（**図3**）^{3,4)}、それぞれのインスリンの構造を**図4**に示す。

1)インスリンリスプロ

インスリンリスプロはヒトインスリンB鎖28位のプロリン(Pro)とB鎖29位のリジン(Lys)を置換したイン

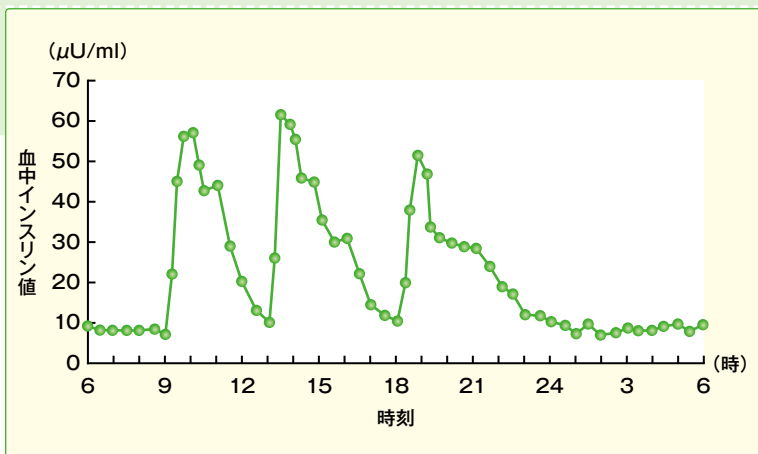


図1 生理的なインスリン分泌パターン(文献1 改変)

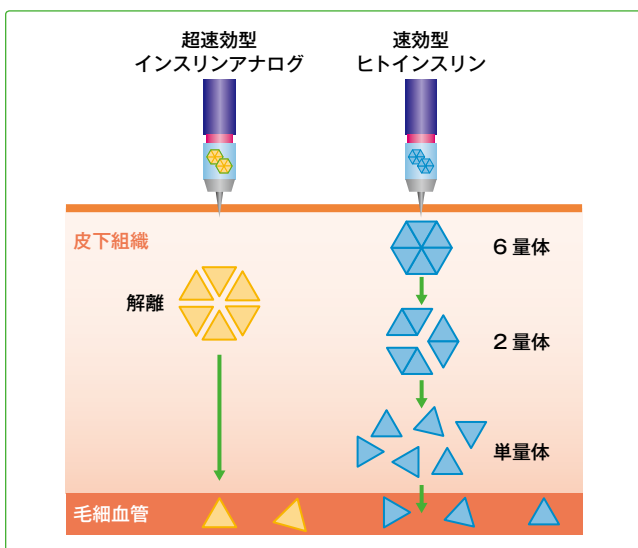


図2 インスリンの皮下からの吸収模式図(文献2 改変)

スリンアナログ製剤である。インスリンのB鎖23～29位はインスリン分子の2量体形成に関わる部位⁵⁾とされている。B鎖28位のプロリン(Pro)とB鎖29位のリジン(Lys)を置換した結果、インスリン分子の会合が阻害されるような分子設計となっているため、製剤中では6量体として存在するが、皮下注射後速やかに単量体へと解離されることで血中に速やかに吸収される。

2)インスリンアスパルト

インスリンアスパルトは、ヒトインスリンのB鎖28位のプロリン(Pro)をアスパラギン酸(Asp)に置き換えたインスリンアナログ製剤である。インスリンリスプロと同様に単量体同士を反撥させる分子設計により2量体形成が阻害され、6量体から単量体へ解離されることで、



図3 超速効型インスリンアナログ製剤
A: インスリンリスプロ/B: インスリンアスパルト/C: インスリングルリジン

血中に速やかに吸収される。

3)インスリングルリジン

インスリングルリジンは、ヒトインスリンのB鎖3位のアスパラギン(Asp)をリジン(Lys)に、B鎖29位のリジン(Lys)をグルタミン酸(Glu)に置換したインスリンアナログである。インスリン分子の2量体形成に関わるB鎖29位を置換することにより2量体の形成が阻害され、6量体から単量体へ解離されることで、血中に速やかに吸収される。また、ヒトインスリンのB鎖3位を置換することで6量体の生成を抑制するとされており、インスリンリスプロより皮下注射後の吸収が早いという報告もされている⁶⁾。