

インスリン製剤の変遷をたどる

第8回

持効型溶解インスリン製剤の誕生

●栗田 卓也 (埼玉医科大学内分泌・糖尿病内科)

新たな持続性製剤の必要性

第3回(2011年DITN 11月号)で紹介したように、塩基性タンパクであるプロタミンを含むNPH製剤や亜鉛懸濁製剤であるレンテ型インスリンなどが、生理的なインスリン基礎分泌を補充する目的で長らく使われてきた。

しかし、NPH製剤では持続時間が比較的短く作用にピークがある。さらに、懸濁製剤であるために入念な混和が必要であり、皮下からの吸収に個体内および個体間での変動が大きい。この傾向は、結晶サイズがNPH製剤より大きなレンテ型製剤でさらに顕著であり、持続型インスリンと呼ばれていたウルトラレンテ型製剤の吸収は特に不安定であった。こうした問題点を解決するために、再懸濁を必要としない溶解型で作用持続時間が十分に長いインスリン製剤の開発が望まれていた。

プロインスリン製剤への期待と挫折

プロインスリン製剤の副産物としてプロインスリンが得られていた頃から、プロインスリンの製剤化は考えられていた。プロインスリンは86個のアミノ酸から成るインスリンの前駆物質であり、図1に示すように、N末端側からB鎖、Cペプチド、A鎖がつながった構造をとるが、B鎖とCペプチドの間およびCペプチドとA鎖の間には2個の塩基性アミノ酸が介在している(それぞれ、Arg31-Arg32、Lys64-Arg65)。

プロインスリンは膵β細胞の分泌顆粒内で、2種類の転化酵素とカルボキシペプチダーゼによりインスリンとCペプチドに分解されるが、プロインスリンあるいは中間体も血液中に少し分泌される。特に、2型糖尿病などで膵β細胞に負荷が加わった場合に、その割合が増加する。

プロインスリンは分子量が大きいために、インスリンと比べて皮下吸収が緩徐であり、血中のプロインスリンは主として腎臓で代謝され、半減期はインスリンの数倍であるため、プロインスリン製剤の持続効果が期待された。

イーライリリー社は、1984年に遺伝子組み換えヒトプロインスリン製剤の多施設での臨床試験を開始した。上述したように、生体にも存在する分子であることも魅力的であった。しかし、NPH製剤に対する明確な臨床的優位性は認められず、プロインスリン使用患者で心筋梗塞が多く発生し、プロインスリンの動脈硬化促進効果が懸念されたことなどから1987年に開発は中止された。

最初の持効型溶解インスリン製剤

タンパク質を構成するアミノ酸側鎖やアミノ末端、カルボキシル末端の電荷の総和がゼロになるpHである等電点では、極性を持つ水への溶解度は最小になる。ヒトインスリンの等電点は酸性(pH5.4)であるため、原理的にはインスリン分子の修飾により等電点を中性の方に移すことで、生理的pHでは難溶性となるインスリンを作ることができる。1980年代には、酸性、中性アミノ酸をそれぞれ中性あるいはアルカリ性アミノ酸で置換したり、末端のカルボキシル基を除いたインスリンアナログが作成された(Gln^{B13}, Arg^{B27}, Thr^{B30}-NH₂など)。しかし、持続性は認められたものの血糖降下作用が弱く実用化には至らなかった。

B鎖のC末端に2個のアルギニンが結合したジアルギニルインスリンは、プロインスリンからインスリンへの中間体の1つであり、微量ではあるが血液にも存在する。ジアルギニルインスリンも中性では難溶性であるが、皮下に投与すると大部

分が吸収される前に分解されてしまう。そのため、ジアルギニルインスリンのA鎖21位のアスパラギンをグリシンに置換したインスリンが開発された(図2)。

この置換によりアスパラギン側鎖の脱アミド化が抑制され、安定性が著しく改善した。ヘキスト社(現サノフィ社)により開発されたこのインスリンは、グリシン(glycine)とアルギニン(arginine)で修飾したインスリンアナログであることから、インスリン グラルギン(glargine)と名付けられ(商品名ランタス[®])、2000年に初の持効型溶解インスリン製剤として発売されることとなった(図3)。

グラルギンは酸性(pH4)の製剤中では無色透明に溶解しているが、中性の皮下では不溶性の等電点沈殿を生じ緩徐に溶解吸収されるために持続的なインスリン作用を示す。なお、皮下および血中において、注射されたグラルギンの一部はB鎖C末端の2個のアルギニンが除かれた中間代謝物M1およびB鎖30位のトレオニンま

で除かれた中間代謝物M2などとなり、これらも活性を持つことが知られている。

さらなる持続性製剤

インスリン グラルギンは、NPHインスリンと比較して、より生理的な基礎分泌の補充が可能となったことによる血糖コントロールの改善と低血糖の減少のみならず、注射時間の自由度とインスリン製剤混和が不要になった点などによる患者QOLの改善をもたらすこととなった。しかし、皮下における不溶性沈殿にもとづくインスリン作用の不安定性は残存しており、皮下でも可溶性の持続性インスリン製剤がその後実現することになる。

参考文献

- 葛谷健編:インスリン 分子メカニズムから臨床へ。講談社、1996。
- 河盛隆造:インスリン治療の新時代—グラルギン登場がもたらす新たな展望—。エムティエス株式会社、2003。
- 栗田卓也:インスリンアナログ製剤の薬理学的特徴と有効性、安全性。月刊糖尿病2010; Vol.2 No.6: 21-32。
- 戸塚康男:晩現象とSomogyi効果。カラー版 糖尿病学基礎と臨床(門脇孝ら編)。pp636-639。西村書店、2007。

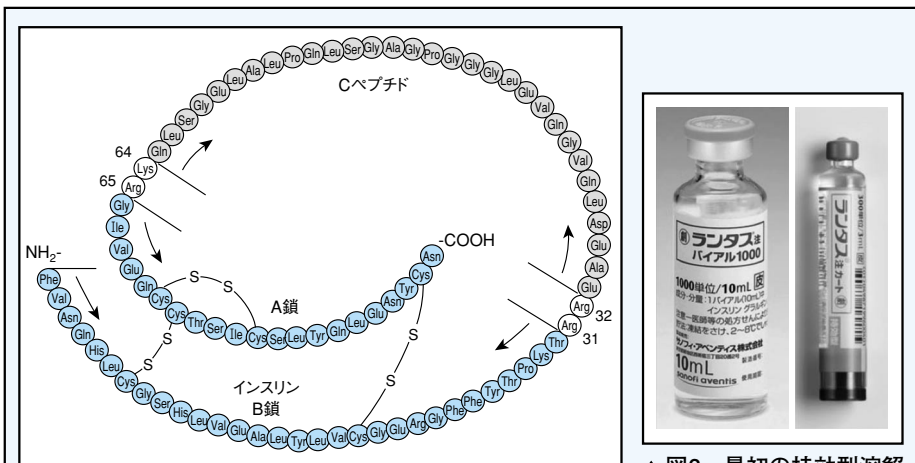
ソモジー効果と晩現象

1型糖尿病など、内因性インスリン分泌が枯渇あるいは極端に低下した糖尿病患者の空腹時血糖制御は重要なテーマであるが、中間型のNPHインスリンや持続型のウルトラレンテインスリンしか使用できなかった時代では非常に困難であった。本文に述べたような製剤の限界とともに、以下の「ソモジー効果」、「晩現象」が立ちはだかっていたからである。

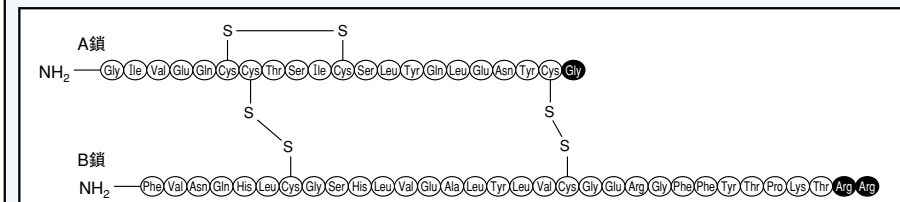
1938年、アメリカのマイケル・ソモジーは、インスリン治療中の患者の一部において、ごく短時間の尿糖陰性のあとにケトン尿すら伴う著しい尿糖排泄が見られることを学会で報告した。すなわち、この現象は低血糖に引き続くアドレナリンなどのインスリン拮抗ホルモンの分泌増加による高血糖を反映するものであり、空腹時高血糖をみ

てインスリンの投与量を増やすこと自体が、低血糖を介したさらなる高血糖をもたらす場合があることを警告した。インスリンの減量により血糖値の変動が安定化するという、一見逆説的な現象が注目を集め、今日までソモジー効果と呼ばれることになる。

一方で、マリア・シュミットは、1型糖尿病患者の血糖値を綿密に測定し、夜間低血糖を伴わなくとも、空腹時血糖値が上昇することを認め、1981年の論文で晩現象と呼ぶことを提唱した(図4)。この現象は、早朝に分泌が増加するインスリン拮抗ホルモン(特に成長ホルモン)による血糖上昇作用を、内因性および外因性のインスリンが十分に代償できないことが主な原因であるものと考えられている。



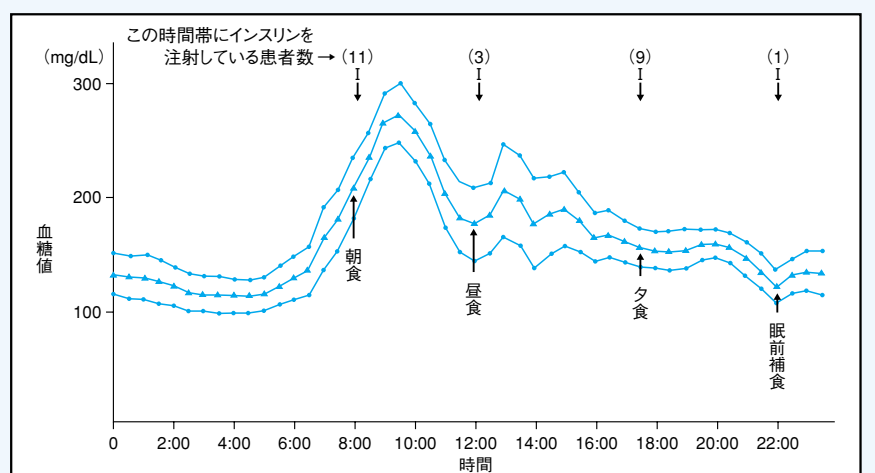
▲図1 プロインスリンの1次構造(アミノ酸配列)



▲図2 インスリン グラルギンの1次構造(アミノ酸配列)



▲図3 最初の持効型溶解インスリン製剤



▲図4 晩現象の最初の報告
1型糖尿病11症例の血糖曲線(平均±標準誤差)。
Diabetes Care 1981; 4: 579-585.