

ここまで来た！インスリンの世界①

持効型溶解インスリンアナログ製剤 レベミル[®]の持続化機序

ノボノルディスクファーマ(株) メディカル&サイエンスアフェアーズ部
部長 片山泰之

【はじめに】

1型糖尿病に対するインスリン療法は、Basalインスリンを1日1-2回、およびBolusインスリンを食事ごとに補充するBasal-Bolus療法が中心となっている。一方、2型糖尿病では、血糖コントロール状態、インスリン抵抗性の程度、生活習慣などに応じたBasal-Bolus療法を含めたさまざまなインスリン療法が行われているが、膵β細胞の機能が比較的保持され、食後高血糖の程度が低い場合、Basalインスリンを1日1回投与する、Basalインスリン補充療法が有効であると報告されている。

Basalインスリンとしては、中間型インスリン製剤であるNPHが汎用されていたが、NPHは①懸濁製剤であるため、投与前の攪拌・再懸濁が不十分だと実際の投与量は大きく変動する、②作用時間が比較的短く、就寝前に投与すると翌朝まで十分な効果が持続せず、早朝高血糖をきたすことがある、③投与後4-6時間に作用ピークを示すため、早朝高血糖がおこらないような必要量を投与すると、夜間に低血糖発現リスクが増大するといった問題点があった。そこで、ピークが少なく、ほぼ1日にわたり効果が持続する、持続型溶解インスリンアナログ製剤、レベミル[®]が開発された。

【レベミル[®]の構造】

レベミル[®]は、ヒトインスリンのB鎖30位のトレオニン残基が欠損し、B鎖のリジン残基がミリスチン酸（直鎖飽和脂肪酸）によってアシル化された構造を有している。従来のNPHは、インスリン-プロタミン複合体結晶として存在することで吸収を遅

延させるが、レベミル[®]は、インスリンに脂肪酸を付加し、この脂肪酸とアルブミンとの結合を利用することで作用の持続化を図っている。

【レベミル[®]の持続化機序】

通常インスリンは、皮下注射後、組織間液により希釈され、6量体から2量体、さらに単量体に移行する。またレベミル[®]は脂肪酸を有することから、6量体同士が結合（ダイヘキサマーの形成）するほか、アルブミン分子との可逆的な結合も生じる（図）。さらにアルブミン分子は、レベミル[®]の6量体だけでなく、2量体、単量体とも結合・解離を繰り返す。レベミル[®]は、ダイヘキサマーやアルブミンと結合した状態では血液中に移行せず、皮下に長くとどまり、解離した状態でのみ血管壁を通過する。血管内では6量体と2量体はすぐに単量体に移行する。血管内でもまた、レベミル[®]の98%以上は血液中に大量に存在するアルブミンと可逆的に結合し、平衡状態となるため、レベミル[®]の作用が持続化され、安定した作用が得られる。

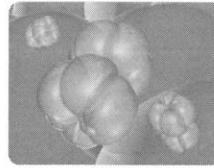
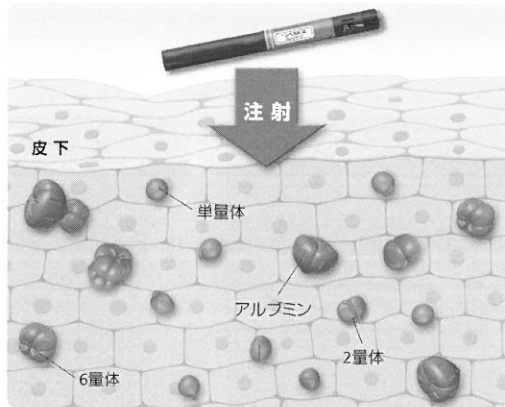
標的組織へと向かうレベミル[®]は、単量体の状態で血管外へ移行する。組織間液中でも再びアルブミンと結合し持続化するが、レベミル[®]はアルブミンよりもインスリン受容体との親和性が高いため、標的組織のインスリン受容体と結合し、作用を発現する。アルブミンとの結合は、レベミル[®]の血中および組織へ緩徐に移行させ、持続的で、ばらつきの少ない安定した作用を発揮する。

レベミル[®]は、溶解型のインスリン製剤であり、投与前の攪拌・再懸濁を必要とせず、投与ごとの薬剤量の均一化が期待できる。このことから、

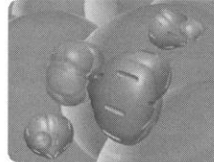
● レベミル®の持続化機序(イメージ図)

STEP 1

皮下注射後インスリン デテミルは、
 [6量体同士の結合によるダイヘキサマーを形成します、
 アルブミンと可逆的に結合します、



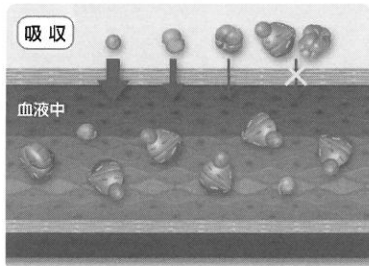
6量体同士の結合による
ダイヘキサマーの形成



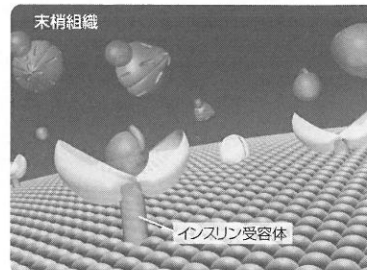
アルブミンとの可逆的な結合

STEP 2

アルブミンと結合しているインスリン デテミル
 およびダイヘキサマーは、血液中に移行しません、



血液中に移行したインスリン デテミルは、98%
 以上がアルブミンと結合して平衡状態となり
 ます、



インスリン受容体との親和性はアルブミンと
 の親和性よりも強いいため、末梢組織において
 インスリン デテミルは受容体と結合し、作用
 を発現します、

Kurtzhals P ; Int J Obes Relat Metab Disord.28 (Suppl 2) :S23-S28,2004

図 レベミルの持続化機序

NPH に比べて吸収の変動が小さく、より安定した 血糖値が得られ、夜間低血糖リスクが低下すること が期待できる。