



# 現在使用可能なインスリン製剤と海外のガイドライン

中村宇大

製鉄記念八幡病院 糖尿病センター

インスリン発見からまもなく100年を迎えようとしているが、技術が進化した現代においても1型糖尿病患者の治療の主体はインスリン療法であり、2型糖尿病患者において良好な血糖コントロールが得られない場合の最終手段にインスリンを使用するのは変わらない。インスリン製剤は剤形や作用時間の違いなどにより数多くの種類が存在し、多様化している現代人の生活スタイルに合うようにインスリンアナログ製剤が主流となっている。インスリン注入器も日々進化しており、インスリン療法を多くの糖尿病患者に受け入れやすくしている。

海外の主要国には糖尿病治療のガイドラインが存在し、どのような基準でどのインスリン製剤から始めるかが記載されているが、国の違いによりインスリンの使用方法は微妙に異なる。

我が国で使用可能なインスリン製剤の特徴を理解し、糖尿病患者に適切に使用することは、患者に良質な血糖コントロールを提供し、利益をもたらすであろう。

## はじめに

1921年にインスリンが発見されてからまもなく100年を迎えようとしている。人類はインスリンを手に入れたことで、糖尿病性ケトアシドーシスや感染症による死亡を回避させることが可能となった。20世紀に発見されたインスリンは、ウシ、ブタからヒトのインスリンと用いられ、21世紀はインスリンアナログが治療の主流となりつつある。現在我が国で使用可能なインスリン製剤は約20種類あり、それらの特徴を使い分けることで、健常者にみられる血中インスリンの変動パターンを模倣し、低血糖リスクの少ない良好な血糖コントロールを患者に提供することが可能になってきている。

本稿では、現在我が国で使用可能なインスリン製剤とその特徴について概説し、さらに海外の糖尿病ガイドライ

ンからみた各国のインスリンの使い方の違いについて紹介する。日常診療の第一線で糖尿病患者の診療にあたる先生方の一助になれば幸いである。

## インスリン製剤の種類

### インスリン製剤の剤形による分類(表1)

インスリン製剤にはバイアル製剤、専用のペン型注入器と組み合わせて使用するカートリッジ製剤、インスリン製剤と注入器が一体となった使い捨てタイプのプレフィルド製剤が存在する。バイアル製剤は持続皮下インスリン注入(continuous subcutaneous insulin infusion; CSII)療法や医療機関で点滴にインスリンを混注する際に用いられるが、使用する際にはインスリン専用のシリンジを用いる。

表1 製薬会社別のカートリッジ製剤、プレフィルド製剤および専用注入器の名称

	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	日本イーライリリー株式会社	サノフィ株式会社
カートリッジ製剤	ベンフィル <sup>®</sup>	カート	カート
プレフィルド製剤	フレックスペン <sup>®</sup> フレックスタッチ <sup>®</sup> インレット <sup>®</sup> *1	ミリオペン <sup>®</sup> ミリオペン <sup>®</sup> HD (0.5単位刻み)*2	ソロスター <sup>®</sup>
専用注入器の名称	ノボペン <sup>®</sup> 4 ノボペン エコー <sup>®</sup> (0.5単位刻み)	ヒューマペン <sup>®</sup> ラグジュラ ヒューマペン <sup>®</sup> ラグジュラHD (0.5単位刻み) ヒューマペン <sup>®</sup> サビオ <sup>®</sup>	イタンゴ <sup>®</sup>

\*1 ノボリン<sup>®</sup>30R注、ノボラピッド<sup>®</sup>注、レベミル<sup>®</sup>注のみ設定\*2 ヒューマログ<sup>®</sup>注、ルムジェブ<sup>®</sup>注のみ設定

カートリッジ製剤は、専用の注入器を使用しなければならないため、製剤と注入器の対応に注意が必要である。プレフィルド製剤はカートリッジ製剤に比べて簡単な操作で使用でき、患者への注射指導にも優れるため主流となつつあるが、コストが高くなることから長期的な患者負担はカートリッジ製剤のほうが優れる。患者背景によりどの剤形が適しているのかを決める。

## インスリン原料の種類とインスリン濃度

これまで臨床用で使用されたインスリン製剤のアミノ酸配列には、ウシ型、ブタ型、ヒト型がある。日本では一時、クジラ、魚からインスリンが製造されていたこともあるが、現在使用可能なインスリンはヒト型とその一部のアミノ酸配列を変えたインスリンアナログである。

製剤中のインスリン濃度については、歴史的には注射液1 ml中に20単位、40単位、100単位（それぞれU20、U40、U100）のインスリンを含む製剤が市販されていたが、現在は1 ml中100単位（U100）に統一されている。カートリッジ製剤とプレフィルド製剤は1本あたり3 ml中に300単位のインスリンを含む。インスリンゲラルギンを濃縮したランタス<sup>®</sup>XR注だけは1 ml中に300単位（U300）のインスリンを含んでおり、1本あたり1.5 ml中に450単位のインスリンを含む。

## ヒトインスリンとインスリンアナログ

### ヒトインスリン

現在使用可能なヒトインスリンは、速効型インスリンと中間型インスリンの2種類である。速効型インスリンは、レギュラーインスリン（regular）とも呼ばれ、製剤名にあるRの由来になっている。皮下注射の他に、筋肉内注射や静脈内注射が可能である。

中間型インスリンは、過去にはNPH製剤と亜鉛懸濁製剤が存在したが、現在使用可能なのはNPH製剤（別名：イソフェンインスリン）のみである。製剤名のNはNPHを表し、創製者のHagedornにちなんで名付けられたNPHインスリン（neutral protamine insulin Hagedorn）は、魚精巢より得たプロタミンを亜鉛の存在下にインスリンと至適比で結晶させた製剤で、これによりインスリンの作用時間を持続させている。しかし、その作用持続時間は18～24時間とやや短いため、基礎分泌を補うには1日1回では足りず、妊娠例などの特殊な状況を除き、最近では使われる機会は少なくなった。

### インスリンアナログ

1990年代後半になると、ヒトインスリンのアミノ酸配列と異なるインスリンアナログ製剤が登場した。我が国では2001年にインスリンB鎖の28位Lysと29位Proを入れ替えたリスプロ<sup>1)</sup>と、B鎖28位をAspに置換したアスパルト<sup>2)</sup>が相次いで発売された。以後インスリンアナログ製剤は我が国におけるインスリン製剤の主流となっている。インスリンアナログには超速効型インスリン、持効型溶解インスリン、混合型インスリン、配合溶解インスリンの4つがある。また、一部のインスリンアナログにはバイオシミラー（BS）製剤があり、患者負担を抑えることに貢献している。

### 作用時間による分類

インスリン製剤は、その作用持続時間の違いに基づき、短いほうから順に超速効型（約3～5時間）、速効型（約5～8時間）、中間型（18～24時間）、持効型溶解（ほぼ1日）に分けられる。生体内のインスリン分泌は、絶食時間にも血糖を一定に保つのに必要な基礎インスリン分泌と食後の血糖上昇を抑制する追加インスリン分泌に分けられ、両者を補う形でインスリン製剤が用いられる。