



編集元  
Team CO-U-ME  
毎月1日発行

こうめちゃんがお届けします。  
—つなげる つながる 医療の輪!!—

薬剤部 DI ファーマ<sup>シー</sup>紙 No. 136

第136号

R4年12月号



# DI ファーマ紙 No.136

医薬品情報管理室では、副作用報告を積極的に行っていきたいと考えています。ご面倒でも、有害事象があった場合は病棟担当薬剤師にご一報いただきますようお願い致します。

## TOPICS

### インスリン製剤の進化

#### 【はじめに】

インスリンが発見されたのは今から約 100 年前のことです。この 100 年の間に、様々なインスリン製剤が開発され、デバイスも進化してきました。最近では手軽に使用できる経口血糖降下薬が注目されがちですが、今回はインスリン製剤の歴史に注目してみたいと思います。

#### 【インスリンの発見】

1921 年、カナダの医師バンティングと助手のベストは、膵臓からの抽出物が血糖値を下げることを発見しました。膵臓抽出物を糖尿病の犬に投与したところ、血糖値が 200mg/dL から 110mg/dL にまで低下したのです。この抽出物はアイレチン（インスリン）と名付けられました。1922 年には、14 歳のカナダ人の糖尿病患者トンプソンが、世界で初めてインスリン投与を受け、ヒトにおいても血糖値の低下が確認されました。

当時不治の病であった糖尿病の治療に希望の光が差しました。後に、バンティングと彼の指導者であるマクラウド教授は、インスリンの発見でノーベル医学生理学賞を受賞しています。



図1. バンティング(右)とベスト(左)

#### 【インスリンの製剤化】

1922 年当時、インスリン製剤の製造には、大量のブタの膵臓が用いられていましたが、そこからわずかに 1 本分のインスリンしか抽出できませんでした(図2)。海外では 1923 年にインスリンが製剤化され発売、同年日本にも輸入され使われ始めました。当時のインスリン製剤は力価が弱く、一度に 5ml 程のインスリンを投与しなければならない場合もありました。また、不純物が多く含まれたため、注射部位が赤く腫れやすく、皮膚がただれる副作用もありました。不純物を少なくする工夫がされると、今度は作用時間が短くなり、血糖コントロールが難



図2. インスリン抽出に使用されたブタの膵臓の山

しくなりました。これらの問題点を解決すべく、様々な改良がなされますが、いずれにせよ動物から抽出したインスリンであることには変わりなく、アレルギー反応や大量生産が困難などの課題があり、次第にヒトインスリン製剤を望む声が強まりました。

#### 【昔の日本でのインスリン事情】

日本は島国であるため、当時輸入インスリンはとても高価で、使えるのは富豪か研究に関わる患者に限られていました。インスリンは「世界一の高貴薬」とも言われていたのです。その後国内での研究が進み、1934年に日本でもウシやブタなど哺乳動物の膵臓からインスリンを工業的に抽出することに成功し、初の国産インスリン製剤が作られました。しかし、結局は高価で生産量も少なかったために、この国産インスリンは広く使われる製剤にはなりませんでした。

1939年に第二次世界大戦が始まる前後より、外交関係の悪化でインスリンの輸入は滞り、日本国内は深刻なインスリン不足に陥ります。そんな中、日本で注目されたのは、魚類のインスリンでした（図3）。廃棄される魚のハラワタからインスリンを抽出する方法は、大規模な工場も高価な設備もいらず、哺乳動物からの抽出方法と比べても簡単でした。しかも、タラ1匹から20単位のインスリンが抽出できる、非常に効率のよい抽出方法だったのです。戦時下の日本では重宝されました。



図3. 魚インスリン  
「イスジリン」

戦後1947年頃からは、魚よりさらに効率の良い鯨由来のインスリン製剤も使われるようになりました。その後ウシやブタ由来のインスリン製剤の海外からの輸入数が回復し始めると、魚や鯨のインスリンは次第に衰退していきました。

#### 【ヒトインスリン製剤の開発】

インスリンを構成するアミノ酸の種類と配列、立体構造などが解明され、ヒトインスリンを化学的に合成する研究が進められました。1979年に、ブタインスリンを改変して半合成のヒトインスリンを作ることに成功し、1982年に発売されます。これが世界初のヒトインスリン製剤となりました。しかしこの方法では、ひとりの糖尿病患者さんが1年間に使用するインスリンを製造するのに約70頭のブタを要したため、将来のインスリン資源の不足という問題を根本的には解決できませんでした。そこで、1970年代から飛躍的に進歩していた遺伝子工学や組み換え技術を活用し、ヒトインスリン遺伝子をクローニングした遺伝子組み換えヒトインスリン製剤（ヒューマリン®）が開発され、1983年に発売されます（日本では1985年発売）。

およそ60年もの長い間、動物インスリンに頼ってきましたが、ようやくヒトインスリン製剤が開発され、瞬く間に置き換わっていきました。資源不足を克服でき、大量生産も可能となったことで、当時増えつつあった糖尿病患者の治療のニーズに応えることができるようになったのです。さらに、日本ではこの頃から糖尿病に対するインスリン治療が保険適用となり、ようやく一般の人々の手にも届く薬へと変わっていきました。

### 【インスリンアナログ製剤へ】

初期のヒトインスリン製剤は、生理的なインスリン分泌を再現することが難しく、これが新たな課題となりました。ヒトインスリンの構造を人工的に改変し、作用のピークや持続時間を調整したインスリンアナログ製剤の開発が進んでいきます。1996年にインスリンリスプロ（ヒューマログ<sup>®</sup>）が世界初の超速効型のインスリンアナログ製剤として発売（日本では2001年発売）、2000年には持効型インスリンアナログ製剤であるインスリングラルギン（ランタス<sup>®</sup>）も発売（日本では2003年発売）となりました。超速効型と持効型のインスリンアナログ製剤の登場によって、より生理的なインスリン動態を再現することが可能となり、多くの糖尿病患者の血糖コントロールに役立てられました。その後、混合製剤、配合溶解インスリンなど、さらに様々な性質のインスリン製剤が開発され、治療の選択肢が増えてきています。

### 【インスリンデバイスの進化】

1923年に最初にアイレチンが発売された当初は、ガラス製の注射器と鋼鉄製の針を煮沸消毒して繰り返し使用していました（図4）。1924年には初のインスリン専用注射器が開発され、1925年には「ノボシリンジ<sup>®</sup>」（図5左）が製造されます。これが、現在使用されているペン型注入器の原点とも言えます。その後1954年に使い捨てのガラス製注射器が、1961年には使い捨てのプラスチック製注射器が製造され、面倒な煮沸消毒が不要となりました。



図4. 世界初のインスリン製剤「アイレチン」

そして1985年に、世界初のペン型インスリン注入器「ノボペン<sup>®</sup>」



図5. ノボシリンジ<sup>®</sup>（左）とノボペン<sup>®</sup>（右）

（図5右）が発売されます（日本では1988年発売）。インスリン製剤は取り替え式のカートリッジタイプへ、注射針は使い捨てへと変わり、バイアルから注射器で抜き取ってインスリンを投与する方法と比べると、インスリン注射の手技は非常に簡便になりました。

さらに1989年には、カートリッジ交換の不要なプレフィルドタイプの注入器「ノボレット<sup>®</sup>」が世界で初めて登場、日本でも1994年に発売され、インスリンデバイスの主流となりました。デバイスの進化に伴って携帯性も向上し、苦勞の多かった糖尿病患者の生活の質は徐々に向上していきました。

### 【インスリンポンプ・血糖測定器の進化】

1型糖尿病の患者では、生理的なインスリン分泌を実現するために、持続皮下インスリン注入療法（CSII）が用いられることがあります。CSIIに用いられるインスリンポンプにも歴史があります。1960年代にアメリカでインスリンポンプの開発が始まりましたが、当時はリュックサック程の大きさのポンプを背負うタイプのもので、実用化とは程遠いものでした。その後改良が進み、次第に小型化され、1980年代には広く普及していきました。当時は一定のインスリン注入量しか設定できず、翼状針も毎日交換が必要だったため、ポンプ療法は治療困難な患者に対する高度で管理が難しい治療、という認識があったようです。





図 6. ロサンゼルス Dr. Arnold  
Kadish 発案のインスリンポンプ



図 7. パッチ式インスリンポンプ  
「メディセーフウィズ」(テルモ)

インスリンポンプの改良は続き、現在では注入量を細かく調節できる製品を使って、より質のよいコントロールが可能となっています。最新のものでは、コードレスでパッチ式のインスリンポンプ(図7)も開発されており、より小型化が進んでいます。

血糖測定の技術も進化しています。1969年、光学反射率を利用した血糖測定器が開発されましたが、高価でサイズも大きく、操作も簡単なものではありませんでした。1991年になると、酵素比色法を採用した測定器が発売、1995年には、酵素電極法を採用した測定器が発売されました。その後改良が進むにつれ、採血量は少なく済むようになり、測定時間も大幅に短縮されていきました。さらに1999年になると、皮下組織に留置したセンサーを用いて間質液中のグルコース濃度を連続して測定し、その測定値を示すことができる持続血糖モニター(Continuous Glucose Monitoring: CGM)の機器が開発されました。この間質液中のグルコース濃度の測定値と血糖値との間には乖離が生じますが、補正を行うことでCGM機器は血糖値に近似した値を示すことが可能となります。当初は測定して蓄積したデータを後から患者へフィードバックすることしかできませんでした(レトロスペクティブCGM)、現在では直近の測定値が画面に表示されるリアルタイムCGMが主流となっています。リアルタイムCGMのメリットは、直近の測定値を示せることだけでなく、血糖値の上昇・低下の傾向を示せること、そしてその傾向から高血糖や低血糖を予知するアラームを設定できることにあります。

2016年には、さらに革新的なシステムを搭載した測定機器が日本でも承認されました(図8)。500円玉大の薄型の円形の機器(センサー)で皮下間質液のグルコース濃度を測定し、過去8時間の測定データが蓄積されます。このセンサーは使い捨てとなっており、14日間連続使用が可能です。さらに別に読み取り機があり、皮膚に装着したセンサーにこの読み取り機をかざすと、瞬時に現在の血糖値や過去8時間の血糖値の推移が表示されます。センサーに読み取り機をかざして血糖値を表示させることから、Flash Glucose Monitoring (FGM)と呼ばれています。



図 8. 「フリースタイル リブレ」(アボット)

現在は、リアルタイムCGMとインスリンポンプとが連動し、血糖値が随時ポンプに表示される製品(SAP: Sensor Augmented Pump)も発売されています。今後は、モニタリングされた

血糖値に応じて完全自動でインスリン注入が行われるポンプも開発されていくことでしょう。自動車と同じように、インスリンポンプにも自動運転の時代が来るかもしれません。

#### 【さらに進化を続けるインスリン製剤】

インスリンは1世紀の間に目まぐるしい進化を遂げてきましたが、この先もますます進化を続けていくことと思います。最近では、週1回投与でよいインスリン製剤や、血糖値が高い時にだけ作用する「スマートインスリン」も研究、開発が進められています。さらに、発見から100年経ってもいまだ成しえていない「経口インスリン」についても、研究は進んでいます。実現にはまだまだ高い壁がありますが、動物実験レベルでは前向きな研究結果も出てきているようです。

インスリンを必要とする患者さんが、今よりも簡便に、有効な治療が受けられる日が来ることを望んでやみません。

<文責 薬剤部>

#### 参考文献

- ・ノボルディスクファーマ ホームページ「インスリン発見100周年」  
(<https://www.novonordisk.co.jp/about/insulin-100-years.html>) 2022.10.31 アクセス
- ・日本イーライリリー 糖尿病情報提供サイト「知りたい!糖尿病」  
(<https://www.diabetes.co.jp/>) 2022.10.31 アクセス
- ・栗田 卓也 著「インスリン製剤の変遷をたどる」
- ・朝倉俊成「医療デバイスの進歩～糖尿病治療用注射製剤のペン型注入デバイスの変遷と療養指導の関係～」Drug Delivery System 31-5, 2016
- ・テルモ ホームページ (<https://www.terumo.co.jp/>) 2022.10.31 アクセス
- ・アボット ホームページ (<https://www.abbott.co.jp/>) 2022.10.31 アクセス

【副作用報告件数】 11月 0件

【輸血副作用報告件数】 9月 0件、10月 0件、11月 0件