

糖尿病に関するトピックス紹介 by 研究推進委員会 No.10

NPH インスリン注射製剤の混合不足による PK/PD 変動の可能性

執筆担当：伊藤謙（レモン薬局三方原店）

トピックス担当：亀井敬泰（神戸学院大学薬学部）

近年、インスリングルルギンやインスリンデテミル、インスリンデグルデク等の持続型インスリン製剤が 1 型糖尿病治療の主流となる一方で、結晶性中間型インスリン製剤 (Neutral Protamine Hagedorn: NPH インスリン) が現在も 2 型糖尿病患者に汎用されている。NPH インスリン製剤中では、インスリンとプロタミンが不溶性の複合体を形成しており、皮下投与後に複合体から徐々にインスリンが放出されることにより、やや持続した薬効を示すことが可能になる。しかしながら、NPH インスリンの注射前には患者自身の手による混合や攪拌が必要となり、その操作が必ずしも確実に行われているとは限らない。¹⁾最近、結晶 NPH インスリンの攪拌具合が、皮下注射後の吸収に影響し、血糖降下作用が大きく変動するというインスリン製剤の使用において極めて意義深い研究成果が報告されているため、本トピックにて紹介させていただく。²⁾

本研究では、11 名の 1 型糖尿病患者（平均年齢 31.5 ± 12 歳、糖尿病発症から平均 17.5 年経過、BMI 値 22.9 kg/m^2 、A1C 値 7.2%）を対象に、正常血糖クランプ試験が実施された。いずれの患者もインスリングルルギンおよび速攻型インスリン注射から 1 日 4 回（毎食後および就寝前）の注射に切り替えることにより試験開始とし、1~3 週間の間隔で 4 種類の条件で NPH インスリン（ノボノルディスク社、Protaphene FlexPen 0.35 U/kg ）が投与された（再懸濁 (R+)、横向き非懸濁 (R-horizontal)、上向き非懸濁 (R-up)、および、下向き非懸濁 (R-down)）。クランプ試験では、まず血糖値を $90 \sim 100 \text{ mg/dL}$ に調節されるようにインスリン定速静脈内注入した後、4 種の NPH インスリン皮下注射し、さらに正常血糖値 (100 mg/dL) が維持されるようにブドウ糖溶液の注入速度を調節しながら定速静脈内注射された。ブドウ糖注入開始時間を作用開始時点とし、血糖値が 118 mg/dL を超えた時点までの時間を NPH インスリンの作用持続時間と定義した。

4 種類の条件を比較した結果、再懸濁した NPH インスリン (R+) を皮下注射した場合と比較して、2 つの非懸濁 NPH インスリン (R-horizontal および R-up) 投与時の血漿中インスリン濃度の上昇は小さく、もう一つの非懸濁 NPH インスリン (R-down) 投与時には大きくなった。また、血糖値が 110 mg/dL 以上に上昇するタイミングも R+ と比較して、R-

horizontal および R-up 投与時に早まり、R-down 投与時には遅延した。NPH インスリンの作用発現時間も R-down 投与時に早まり、作用終了時間は R-horizontal および R-up で早まる傾向にあった。作用持続時間についても R-down 投与時に延長し、R-horizontal および R-up では短縮した。

このように本研究の結果により、1 型糖尿病患者自身が NPH インスリンを皮下注射する際に、適切に懸濁させるかどうかによって、その PK/PD が大きく変動することが明らかになった。特に、ペン型製剤のチップ部分を下に向けて再懸濁しない状態で注射すると、インスリン結晶を多く含有する白濁部分が優先的に投与されることとなり、その結果、血漿中インスリン濃度、インスリンの作用増強および作用持続がより大きくなる。これまでに報告されてきた NPH インスリンの薬物動態学的な変動は、患者による注射前の混合不足による要因が大きい可能性が示唆された。これに対し、最近主流となっている溶解型インスリン製剤は、投与前の再懸濁が不要であるため、これが薬物動態学および約力学的な変動が小さい理由であることが裏付けられる。³⁾インスリン製剤の販売メーカー（ノボノルディスク、イーライリリー、サノフィなど）はいずれも室温で十分に再懸濁させることを推奨しているが、実際には 30 秒から 1 分程度の手間がかかるため、患者が使用方法を守らなくなってしまう原因となると考えられる。

冒頭に述べたように、NPH インスリンは 1 型糖尿病患者におけるインスリン製剤の主流は溶解型製剤へと移っているが、2 型糖尿病患者では依然として NPH インスリンが一部を占めている。⁴⁾本試験で対象となった 1 型糖尿病患者における NPH インスリンの体内動態は必ずしも 2 型糖尿病患者と一致するとは限らないが、2 型糖尿病患者のインスリン治療を考慮する上でも本研究成果は十分に参考になる情報であると考えられる。また、速効型インスリンと組み合わせた NPH インスリン製剤においても同様の現象が起こりうると予想される。本研究の結論として、NPH インスリン製剤の攪拌・混合状態や静置条件、つまり結晶部分あるいは透明溶液部分を投与しているかによって、皮下投与後の血中インスリン濃度および薬効の変更が生じることが明らかになった。

参考文献

- 1) Jehle PM, et al., Lancet 1999, 354, 1604-1607.
- 2) Lucidi P, et al., Diabetes Care 2015, 38, 2204-2210.
- 3) Gough SC, et al., Diabetes Obes Metab 2013, 15, 301-309.
- 4) Inzucchi SE, et al., Diabetes Care 2015, 38, 140-149.