

## 効能・効果を裏付ける薬理作用及び作用機序<sup>4),5)</sup>

インスリン グラルギンの注射剤である本剤は、約pH4の無色澄明な溶液で、皮下に投与すると直ちに生理的pH(中性のpH領域)により微細な沈殿物を形成するように設計されている。皮下に滞留したこの沈殿物からインスリン グラルギンが緩徐に溶解し、皮下から血中に移行することから、24時間にわたりほぼ一定の濃度で明らかなピークを示さない血中濃度推移を示す。

インスリン グラルギンは膵臓ホルモン剤で、インスリン及びインスリン グラルギンを含むインスリンアナログ製剤は、インスリン感受性のある肝臓、筋肉や脂肪組織などで細胞膜上のインスリン受容体に結合し、グルコースの細胞内への取り込み、エネルギー利用や貯蔵、蛋白質の合成、細胞増殖などを促進する。また、肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。

*In vitro* 試験におけるグルコース取り込み作用、細胞増殖活性は、本剤と標準製剤で類似していた。

## 非臨床試験

### ① インスリン受容体への結合能(*in vitro*)<sup>4)</sup>

ヒト肝がん由来細胞株であるHepG2細胞を用いて、本剤及び標準製剤のインスリン受容体結合能を<sup>125</sup>I-ヒトインスリンとの競合による放射性リガンド結合試験によって評価した結果、本剤のEC<sub>50</sub>値は0.26~0.33nM、標準製剤のEC<sub>50</sub>値は0.25~0.39nMであった。

### ② IGF-1受容体への結合能(*in vitro*)<sup>4)</sup>

Biacore法により結合速度定数と解離速度定数を算出し、その比である平衡解離定数から本剤及び標準製剤のIGF-1受容体結合能を評価した結果、本剤の平衡解離定数は0.26~0.30 $\mu$ M、標準製剤の平衡解離定数は0.26~0.38 $\mu$ Mであった。

### ③ グルコース取り込み作用(*in vitro*)<sup>4)</sup>

マウス線維芽細胞由来細胞株である3T3-L1細胞を分化誘導した脂肪細胞を用いて、本剤及び標準製剤のグルコース取り込み作用をグルコースオキシダーゼ-ペルオキシダーゼ法により評価した結果、標準製剤を基準とした本剤の効力比は0.86~1.16であり、本剤のグルコース取り込み作用は標準製剤と類似していた。

### ④ 細胞増殖活性(*in vitro*)<sup>4)</sup>

ヒト骨芽細胞様骨肉腫細胞株であるSaos-2細胞を用いて、本剤と標準製剤の細胞増殖活性を評価した結果、本剤の標準製剤を基準とした効力比は0.82~1.20であり、本剤の細胞増殖活性は標準製剤と類似していた。

### ⑤ 血糖値に及ぼす影響(*in vivo*)<sup>5)</sup>

本剤及び標準製剤をマウスに静脈内投与し(n=6)、血糖降下作用を比較した結果、標準製剤を基準とした本剤の効力比(95%信頼区間)は、1.063%(0.780, 1.455)であり本剤の血糖降下作用は標準製剤と類似していた。

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 安全性薬理試験

該当資料なし。

## 毒性試験

### ① 単回投与毒性試験(マウス、ラット、ウサギ)〈参考〉<sup>6)</sup>

動物種	投与経路	性 投与量(U/kg)	死亡数	成績
マウス	皮下	♂ ♀ 2.75、8.25、27.49	♂ 0/5 ♀ 0/5	・毒性所見なし ・概略の致死量 >27.49U/kg
ラット	皮下	♂ ♀ 4.95、16.49、49.48	♂ 0/5 ♀ 0/5	・毒性所見なし ・概略の致死量 >49.48U/kg
ウサギ	皮下	♂ 0.25、0.49、1.24、2.47	♂ 0/2	・毒性所見なし ・概略の致死量 >2.47 U/kg

### ② 反復投与毒性試験(ラット、ウサギ)<sup>7)</sup>

動物種	投与経路 投与期間	性 投与量(U/kg/日)	成績
ラット	皮下 28日間	♂ ♀ 2.20、4.40、10.45	・10.45 U/kg/日の雌で低血糖に起因する死亡例が認められた。 ・投与部位に炎症、線維化及び出血病変が観察された。 ・無毒性量：♂ 10.45 U/kg/日、♀ 4.40 U/kg/日
ラット	皮下 90日間	♂ ♀ 0.82、1.92、4.12	・投与部位に慢性炎症が観察された。 ・無毒性量：♂ ♀ 4.12 U/kg/日
ウサギ	皮下 90日間	♂ ♀ 0.25、0.49、1.24	・1.24 U/kg/日の雌で低血糖に起因する死亡例が認められた。 ・無毒性量：♂ 1.24 U/kg/日、♀ 0.49 U/kg/日

### ③ その他の毒性試験<sup>7)</sup>

#### 1) 局所刺激性試験(ラット、ウサギ)

反復皮下投与毒性試験において投与部位への影響を検討したところ、ラットでは投与部位に出血、炎症及び線維化等の病理組織学的変化が観察されたが、溶媒の低いpH(約pH4.3)及び投与手法に起因する変化と考えられた。ウサギでは投与部位の変化は認められなかった。

#### 2) 免疫原性試験(ラット、ウサギ)

本剤の免疫原性を検討するため、ラット及びウサギの反復投与毒性試験において抗インスリン グラルギン抗体の産生を確認したところ、ラットの28日間反復投与毒性試験では、出現頻度は低く、中和抗体は検出されなかった。また、ラットの90日間反復投与毒性試験では、一部の検体で陽性は認められたが、投与終了4週後には陽性が認められなかったことから、一時的な産生と考えられた。ウサギの90日間反復投与毒性試験では、抗体は検出されなかった。

# 有効成分に関する理化学的知見

## 有効成分に関する理化学的知見

一般名：インスリン グラルギン(遺伝子組換え) [インスリン グラルギン後続2]

Insulin Glargine(Genetical Recombination) [Insulin Glargine Biosimilar 2]

構造式： Chain A

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21  
Gly-Ile-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Tyr-Gln-Leu-Glu-Asn-Tyr-Cys-Gly

Chain B

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21  
Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Gly-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-  
22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32  
Arg-Gly-Phe-Phe-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr-Arg-Arg

分子式： $C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$

分子量：6062.89

性状：白色又はほとんど白色の粉末。

0.1mol/L 塩酸試液にやや溶けやすい。

等電点：約7.1