

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-529506

(P2019-529506A)

(43) 公表日 令和1年10月17日 (2019. 10. 17)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/28 (2006. 01)	A 6 1 K 38/28	4 B 0 6 4
A 6 1 P 3/10 (2006. 01)	A 6 1 P 3/10	4 C 0 7 6
A 6 1 P 5/50 (2006. 01)	A 6 1 P 5/50	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 H 0 4 5
A 6 1 K 9/08 (2006. 01)	A 6 1 K 9/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 76 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-517968 (P2019-517968)	(71) 出願人	519111280
(86) (22) 出願日	平成29年9月29日 (2017. 9. 29)		アレコル リミテッド
(85) 翻訳文提出日	令和1年5月22日 (2019. 5. 22)		英国 シービー１０ １エックスエル サ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2017/052941		フロン ウォルデン リトル チェスター
(87) 国際公開番号	W02018/060736		フォード チェスターフォード リサーチ
(87) 国際公開日	平成30年4月5日 (2018. 4. 5)		パーク
(31) 優先権主張番号	1616509. 4	(74) 代理人	100097456
(32) 優先日	平成28年9月29日 (2016. 9. 29)		弁理士 石川 徹
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)	(72) 発明者	デビッド ジェリング
(31) 優先権主張番号	1617866. 7		英国 シービー１０ １エックスエル サ
(32) 優先日	平成28年10月21日 (2016. 10. 21)		フロン ウォルデン リトル チェスター
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英国 (GB)		フォード チェスターフォード リサーチ
			パーク シー／オー アレコル リミテ
			ッド
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規の製剤

(57) 【要約】

特に、(i)500～1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、及び(iv)非イオン性界面活性剤を含む水性液体医薬製剤であって；該製剤がETA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、水性液体医薬製剤が提供される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i)500～1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、及び(iv)非イオン性界面活性剤を含む水性液体医薬製剤であって；該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、前記水性液体医薬製剤。

【請求項 2】

前記製剤のイオン強度が40mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 1】

$$I_a: I = 0.5 \times \sum_{X=1}^n c_x z_x^2$$

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、前記亜鉛結合種及び前記インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、請求項1記載の製剤。

【請求項 3】

式Iaを用いた前記製剤のイオン強度が、30mM未満、例えば、20mM未満又は10mM未満である、請求項2記載の製剤。

【請求項 4】

前記非イオン性界面活性剤がポリソルベート80以外のものである、請求項1～3のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 5】

前記インスリン化合物がインスリングルルギンではない、請求項1～4のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 6】

前記インスリン化合物がインスリンリスプロである、請求項1～4のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 7】

前記インスリン化合物がインスリンアスパルトである、請求項1～4のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 8】

前記インスリン化合物がインスリングルリジンである、請求項1～4のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 9】

前記インスリン化合物が組換えヒトインスリンである、請求項1～4のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 10】

前記インスリン化合物が、>500～1000U/ml、例えば、600～1000U/ml、>600～1000U/ml、700～1000U/ml、>700～1000U/ml、750～1000U/ml、>750～1000U/ml、800～1000U/ml、>800～1000U/ml、900～1000U/ml、又は>900～1000U/mlの濃度で存在する、請求項1～9のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 11】

前記インスリン化合物が1000U/mlの濃度で存在する、請求項10記載の製剤。

【請求項 12】

前記イオン性亜鉛が前記製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で0.05%超の濃度で存在する、請求項1～11のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 13】

前記イオン性亜鉛が前記製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で0.5%超の濃度で存在する、請求項12記載の製剤。

10

20

30

40

50

【請求項 14】

前記イオン性亜鉛が前記製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で0.5～1%の濃度で存在する、請求項13記載の製剤。

【請求項 15】

前記亜鉛イオン結合に関するlogKが4.5～12.3の範囲である亜鉛結合種が、クエン酸塩、ピロリン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、システイン、シスチン、グルタチオン、エチレンジアミン、ヒスチジン、DETA、及びTETAから選択される、請求項1～14のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 16】

前記亜鉛結合種がクエン酸塩である、請求項15記載の製剤。

10

【請求項 17】

前記クエン酸塩の源がクエン酸である、請求項16記載の製剤。

【請求項 18】

前記亜鉛イオン結合に関するlogKが4.5～12.3の範囲である亜鉛結合種が1～50mMの濃度で存在する、請求項1～17のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 19】

前記亜鉛イオン結合に関するlogKが4.5～12.3の範囲である亜鉛結合種が、10～50mM、例えば、20～50mM、25～50mM、30～50mM、又は40～50mMの濃度で存在する、請求項18記載の製剤。

【請求項 20】

イオン性亜鉛と亜鉛結合種のモル比が1:3～1:175である、請求項1～19のいずれか一項記載の製剤。

20

【請求項 21】

前記亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種が、亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～10の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種である、請求項1～14のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 22】

亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で10～12.3である亜鉛結合種を実質的に含まない、請求項1～14のいずれか一項記載の製剤。

30

【請求項 23】

前記非イオン性界面活性剤がアルキルグリコシドである、請求項1～22のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 24】

前記アルキルグリコシドが、ドデシルマルトシド、ドデシルグルコシド、オクチルグルコシド、オクチルマルトシド、デシルグルコシド、デシルマルトシド、デシルグルコピラノシド、トリデシルグルコシド、トリデシルマルトシド、テトラデシルグルコシド、テトラデシルマルトシド、ヘキサデシルグルコシド、ヘキサデシルマルトシド、モノオクタン酸スクロース、モノデカン酸スクロース、モノドデカン酸スクロース、モノトリデカン酸スクロース、モノテトラデカン酸スクロース、及びモノヘキサデカン酸スクロースからなる群から選択される、請求項23記載の製剤。

40

【請求項 25】

前記アルキルグリコシドがドデシルマルトシド又はデシルグルコピラノシドである、請求項24記載の製剤。

【請求項 26】

前記アルキルグリコシドがドデシルマルトシドである、請求項25記載の製剤。

【請求項 27】

前記非イオン性界面活性剤が、ポリソルベート界面活性剤、例えば、ポリソルベート20である、請求項1～22のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 28】

50

前記非イオン性界面活性剤がポリエチレングリコールのアルキルエーテルである、請求項1～22のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 29】

前記ポリエチレングリコールのアルキルエーテルが、ポリエチレングリコール(2)ドデシルエーテル、ポリエチレングリコール(2)オレイルエーテル、及びポリエチレングリコール(2)ヘキサデシルエーテルから選択される、請求項28記載の製剤。

【請求項 30】

前記非イオン性界面活性剤がポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロックコポリマーである、請求項1～22のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 31】

前記ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロックコポリマーが、ポロキサマー188、ポロキサマー407、ポロキサマー171、又はポロキサマー185である、請求項30記載の製剤。

【請求項 32】

前記非イオン性界面活性剤がポリエチレングリコールのアルキルフェニルエーテルである、請求項1～22のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 33】

前記ポリエチレングリコールのアルキルフェニルエーテルが4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニル-ポリエチレングリコールである、請求項32記載の製剤。

【請求項 34】

前記非イオン性界面活性剤が、1～1000 µg/ml、例えば、5～500 µg/ml、10～200 µg/ml、10～100 µg/ml、又は約50 µg/mlの濃度で存在する、請求項1～33のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 35】

前記非イオン性界面活性剤が、10～400 µg/ml、例えば、20～400 µg/ml、50～400 µg/ml、10～300 µg/ml、20～300 µg/ml、50～300 µg/ml、10～200 µg/ml、20～200 µg/ml、50～200 µg/ml、10～100 µg/ml、20～100 µg/ml、又は50～100 µg/mlの濃度で存在する、請求項34記載の製剤。

【請求項 36】

非荷電性浸透圧調節剤をさらに含む、請求項1～35のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 37】

前記非荷電性浸透圧調節剤が、トレハロース、マンニトール、グリセロール、及び1,2-プロパンジオールからなる群から選択される、請求項36記載の製剤。

【請求項 38】

前記非荷電性浸透圧調節剤がグリセロールである、請求項37記載の製剤。

【請求項 39】

前記製剤が、<10mM、例えば、<9mM、<8mM、<7mM、<6mM、もしくは<5mMの塩化物(例えば、塩化ナトリウム)を含むか、又は塩化物(例えば、塩化ナトリウム)を実質的に含まない、請求項1～38のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 40】

前記組成物が実質的に等張である、請求項1～39のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 41】

pHが5.5～9.0の範囲である、請求項1～40のいずれか一項記載の製剤。

【請求項 42】

前記pHが7.0～7.5の範囲、例えば、7.4である、請求項41記載の製剤。

【請求項 43】

前記pHが7.6～8.0の範囲、例えば、7.8である、請求項41記載の製剤。

【請求項 44】

リン酸緩衝剤、例えば、リン酸ナトリウムを含む、請求項42又は請求項43記載の製剤。

【請求項 45】

防腐剤をさらに含む、請求項1～44のいずれか一項記載の製剤。

【請求項46】

前記防腐剤が、フェノール、m-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、プロピルパラベン、メチルパラベン、塩化ベンザルコニウム、及び塩化ベンゼトニウムからなる群から選択される、請求項45記載の製剤。

【請求項47】

ニコチンアミドをさらに含む、請求項1～46のいずれか一項記載の製剤。

【請求項48】

ニコチン酸又はその塩をさらに含む、請求項1～46のいずれか一項記載の製剤。

【請求項49】

トレプロスチニル又はその塩をさらに含む、請求項1～48のいずれか一項記載の製剤。

【請求項50】

(i)500～1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、(iii)1mM以上の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸塩、及び(iv)非イオン性界面活性剤を含む、請求項1記載の水性液体医薬製剤であって；該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が40mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数2】

$$I_a: I = 0.5 \times \sum_{X=1}^n c_x z_x^2 \quad 20$$

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、前記亜鉛結合種及び前記インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、前記製剤。

【請求項51】

前記クエン酸塩が、30～50mM、例えば、40～50mMの濃度で前記製剤中に存在する、請求項50記載の製剤。

【請求項52】

真性糖尿病に罹患している対象の治療において使用するための、請求項1～51のいずれか一項記載の製剤。

【請求項53】

それを必要としている対象に、有効量の請求項1～51のいずれか一項記載の製剤を投与することを含む、真性糖尿病の治療方法。

【請求項54】

1用量又は複数用量の請求項1～51のいずれか一項記載の製剤を含有する容器。

【請求項55】

1用量又は複数用量の請求項1～51のいずれか一項記載の製剤を注射針とともに含有する容器を含む1回又は複数回使用のための注射器具。

【請求項56】

複数用量の請求項1～51のいずれか一項記載の製剤を含むリザーバー及び自動又は遠隔操作したときに1以上の用量の前記製剤が体内に投与されるように自動又は遠隔操作に適応しているポンプを含む医療器具。

【請求項57】

再構成の後、(i)500～1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、及び(iv)非イオン性界面活性剤を含む、水性媒体による再構成に好適な乾燥固体医薬組成物であって；該組成物が、EDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、前記乾燥固体医薬組成物。

【請求項58】

請求項1～51のいずれか一項記載の製剤を調製する方法であって、請求項57記載の乾燥

10

20

30

40

50

固体医薬組成物を水性媒体に溶解させることを含む、前記方法。

【請求項 59】

(i)500～1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、及び(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種を含む水性液体医薬製剤であって；該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、前記製剤の貯蔵安定性を改善する方法であって；非イオン性界面活性剤を該製剤に添加することを含む、前記方法。

【請求項 60】

(i)500～1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、及び(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種を含む水性液体医薬製剤であって；該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、前記製剤の貯蔵安定性を改善するための非イオン性界面活性剤の使用。

【請求項 61】

(i)500～1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、及び(iii)非イオン性界面活性剤を含む水性液体医薬製剤の作用開始を加速させる方法であって；該製剤に、亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種を加えることを含む、前記方法。

【請求項 62】

(i)500～1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、及び(iii)非イオン性界面活性剤を含む水性液体医薬製剤であって、該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、前記水性液体医薬製剤の作用開始を加速させるための、亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種の使用。

【請求項 63】

前記製剤のイオン強度が40mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 3】

$$Ia: I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、前記亜鉛結合種及び前記インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、請求項57～62のいずれか一項記載の組成物、方法、又は使用。

【請求項 64】

式Iaを用いて計算される前記イオン強度が、30mM未満、例えば、20mM未満又は10mM未満である、請求項63記載の組成物、方法、又は使用。

【請求項 65】

前記非イオン性界面活性剤がポリソルベート80以外のものである、請求項57～64のいずれか一項記載の組成物、方法、又は使用。

【請求項 66】

前記亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種が、亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～10の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種である、請求項57～65のいずれか一項記載の組成物、方法、又は使用。

【請求項 67】

前記製剤が、亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で10～12.3である亜鉛結合種を実質的に含まない、請求項57～66のいずれか一項記載の組成物、方法、又は使用。

【請求項 68】

前記亜鉛結合種がクエン酸塩である、請求項57～67のいずれか一項記載の組成物、方法、又は使用。

【請求項69】

前記製剤が血管拡張薬を含有しない、例えば、トレプロスチニルも、ニコチンアミドも、ニコチン酸も、これらの塩も含有しない、請求項1～46又は請求項50～68のいずれか一項記載の製剤、組成物、方法、又は使用。

【請求項70】

前記製剤が、例えば、糖尿病の治療において有用な追加の治療活性剤をさらに含む、請求項1～51のいずれか一項記載の製剤。

【請求項71】

前記追加の薬剤が、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる群から選択される、請求項70記載の製剤。

【請求項72】

前記製剤が、長時間作用型インスリン、例えば、インスリングルルギン又はインスリンデグルデクと共投与される、請求項1～51のいずれか一項記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、特に、インスリン及びインスリン類似体の速効型水性液体製剤に関する。そのような組成物は、真性糖尿病、特に、1型真性糖尿病に罹患している対象の治療に好適である。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

真性糖尿病(「糖尿病」)は、低血糖又は高血糖に至る血糖値の制御不全と関連する代謝障害である。未治療の糖尿病は、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、卒中、糖尿病性腎症、ニューロパチー、及び網膜症を含む、重篤な微小血管及び大血管合併症に至ることがある。糖尿病の2つの主要なタイプは、(i)インスリンを産生しない膵臓に起因し、それに対する通常の治療がインスリン補充療法である、1型糖尿病、及び(ii)患者が不十分なインスリンを産生するか又はインスリン抵抗性を有するかのいずれかであり、かつそれに対する治療がインスリン感受性増強剤(例えば、メトホルミン又はピオグリタゾン)、従来のインスリン分泌促進物質(例えば、スルホニルウレア)、腎臓におけるグルコース吸収を低下させ、それにより、グルコース排泄を促進するSGLT2阻害剤(例えば、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、及びエンパグリフロジン)、膵臓β細胞からのインスリン放出を刺激するGLP-1アゴニスト(例えば、エキセナチド及びデュラグルチド)、並びにGLP-1の分解を阻害して、インスリン分泌の増加をもたらすDPP-IV阻害剤(例えば、シタグリプチン又はビルダグリプチン)を含む、2型糖尿病である。2型糖尿病を有する患者は、最終的には、インスリン補充療法を必要とし得る。

【0003】

インスリン補充療法を必要とする患者のために、種々の治療選択肢があり得る。組換えヒトインスリンの使用は、近年、改変された性質を有する、例えば、通常のインスリンよりも作用が長い又は作用が速いインスリン類似体の使用に取って代わられている。したがって、患者に対する一般的なレジメンは、食事時の頃に、速効型インスリンにより補足された長時間作用型の基本インスリンの受容を伴う。

【0004】

インスリンは、ジスルフィド架橋によって連結された2つの鎖(それぞれ、長さが21アミノ酸及び30アミノ酸のA鎖及びB鎖)から形成されるペプチドホルモンである。インスリンは、通常、中性pHでは、6量体の形態で存在し、各々の6量体は、亜鉛イオンで結び付けら

10

20

30

40

50

れた3つの2量体を含む。インスリン上のヒスチジン残基は、亜鉛イオンとの相互作用に関与することが知られている。インスリンは、体内で6量体形態で貯蔵されるが、単量体形態が活性形態である。伝統的に、インスリンの治療的組成物も、亜鉛イオンの存在下、6量体形態で製剤化されている。典型的には、1つのインスリン6量体当たりおよそ3個の亜鉛カチオンが存在する。6量体形態は、単量体及び2量体形態よりもかなりゆっくりと注射部位から吸収されると理解されている。それゆえ、6量体形態を不安定化し、注射後の皮下空間における亜鉛結合6量体から2量体及び単量体へのより迅速な解離を可能にすれば、より速やかなインスリン作用の開始を達成することができる。この原理を考慮して、3つのインスリン類似体が遺伝子改変されている。1つ目は、B鎖の残基28及び29(それぞれ、Pro及びLys)が逆転しているインスリンリスプロ(Humalog(登録商標))であり、2つ目は、B鎖の残基28、通常ProがAspに置き換えられているインスリンアスパルト(NovoRapid(登録商標))であり、3つ目は、B鎖の残基3、通常AsnがLysに置き換えられ、かつB鎖の残基29、通常LysがGluに置き換えられているインスリングルリジン(Apidra(登録商標))である。

【0005】

既存の速効型インスリン類似体は、より迅速な作用開始を達成することができるが、亜鉛カチオンをインスリンから完全に除去することにより、より一層迅速に作用する(「超速効型」)インスリンを達成できると理解されている。残念なことに、6量体解離の結果は、通常、物理的安定性(例えば、凝集に対する安定性)と化学的安定性(例えば、脱アミド化に対する安定性)の両方に関して、インスリン安定性の相当な障害となる。例えば、作用が迅速に開始される単量体インスリン又はインスリン類似体は凝集し、極めて迅速に物理的に不安定化することが知られているが、それは、不溶性凝集体の形成がインスリンの単量体を介して進行するからである。この問題に対処するための様々なアプローチが当技術分野において記載されている。

【0006】

US5,866,538号(Norup)は、ヒトインスリン又はその類似体もしくは誘導体、グリセロール、並びに/或いはマンニトール及び5mM~100mMのハロゲン化物(例えば、NaCl)を含む化学的安定性に優れたインスリン調製物を記載している。

【0007】

US7,205,276号(Boderke)は、インスリン並びにインスリン誘導体及び類似体の亜鉛不含製剤の調製と関連する安定性の問題に対処し、少なくとも1つのインスリン誘導体、少なくとも1つの界面活性剤、任意に少なくとも1つの防腐剤、並びに任意に、等張化剤、緩衝剤、及び賦形剤のうちの少なくとも1つを含む水性液体製剤(ここで、該製剤は安定であり、亜鉛を含まないか又は製剤のインスリン含有量ベースで0.4重量%未満(例えば、0.2重量%未満)の亜鉛を含む)が記載されている。好ましい界面活性剤は、ポリソルベート20(ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート)であるように思われる。

【0008】

US2008/0194461号(Maggio)は、その成分が凝集及び免疫原性を低下させると考えられているアルキルグリコシドを含有する、インスリンを含むペプチド及びポリペプチドの製剤を記載している。

【0009】

W02012/006283号(Pohl)は、インスリンをエチレンジアミン四酢酸(EDTA)などの亜鉛キレーターとともに含有する製剤を記載している。EDTAの種類及び量を調節することにより、インスリン吸収プロファイルが変化すると考えられている。カルシウムEDTAは、注射部位での疼痛の軽減と関連していると考えられており、かつカルシウムを体内から除去する可能性が低いので、EDTAの好ましい形態である。好ましい製剤は、吸収をさらに増強させ、かつ製剤の化学的安定性を改善すると考えられているクエン酸塩も含有する。

【0010】

US2010/0227795号(Steiner)は、インスリン、解離剤、例えば、クエン酸又はクエン酸ナトリウム、及び亜鉛キレーター、例えば、EDTAを含む組成物(ここで、該製剤は生理的pHを有し、透明な水溶液である)を記載している。該製剤は、安定性が改善され、かつ作用

が迅速に開始されると考えられている。

【0011】

W02015/120457号(Wilson)は、亜鉛キレート、例えば、EDTA、溶解/安定化剤、例えば、クエン酸、マグネシウム塩、亜鉛化合物、及び任意に追加の賦形剤と組み合わせたインスリンを含む安定化された超速効型インスリン製剤を記載している。

【0012】

特定の加速添加剤の使用によるインスリンの吸収及び効果を加速させるためのさらなるアプローチが記載されている：

【0013】

W091/09617号(Jorgensen)は、ニコチンアミドもしくはニコチン酸又はこれらの塩が非経口投与された水性調製物からのインスリンの吸収速度を高めることを報告している。

【0014】

W02010/149772号(Olsen)は、インスリン、ニコチン化合物、及びアルギニンを含む製剤を記載している。アルギニンの存在は、製剤の化学的安定性を改善すると考えられている。

【0015】

W02015/171484号(Christe)は、トレプロスチニルの存在のために、インスリンの作用及び/又は吸収の開始がより速い速効型インスリン製剤を記載している。

【0016】

US2013/0231281号(Soula)は、インスリン又はインスリン類似体及びその平均重合度が3～13であり、かつその多分散指数が1.0を上回る少なくとも1つのオリゴ糖を含む、水性溶液組成物であって、該オリゴ糖が部分置換カルボキシル官能基を有し、非置換カルボキシル官能基が塩形成性である、水性溶液組成物を記載している。そのような製剤は速効性であると考えられている。

【0017】

PCT/GB2017/051254号(Areacor Limited)は、インスリン又はインスリン類似体、イオン性亜鉛、キレート剤、及びポリソルベート80を含む水性液体医薬製剤を記載している。

【0018】

W02016/100042号(Eli Lilly and Company)は、特定の濃度のクエン酸塩、塩化物を含み、場合により、塩化ナトリウム、亜鉛、及び任意に、塩化マグネシウム及び/又は界面活性剤の添加を含み、既存のインスリン類似体産物の市販製剤よりも速い薬物動態及び/又は薬力学作用を有すると考えられている、ヒトインスリン又はインスリン類似体の組成物を記載している。

【0019】

市販の速効型インスリン製剤は、100U/ml製剤(Humalog(登録商標)(インスリンリスプロ)、NovoRapid(登録商標)(別名、NovoLog(登録商標)、インスリンアスパルト)、及びApidra(登録商標)(インスリングルリジン))、並びに200U/ml製剤(Humalog(登録商標))として入手可能である。より高い濃度のインスリン化合物を有する製剤は、例えば、より高いインスリン用量を必要とする患者、例えば、肥満患者又はインスリン抵抗性を発症した患者に望ましい。必要とされる高い用量をより小さい容量で送達することができるので、より高い濃度のインスリンを有する製剤は、結果として、これらのカテゴリーの患者に望ましい。200U/ml Humalog(登録商標)製剤の開発は、上記の状況における患者の利便性に向けての重要な一歩であったが、迅速な作用開始を維持しつつ、かなり高い濃度、例えば、500U/ml又は1000U/mlの速効型インスリンの製剤を開発することが依然として強く必要とされている。

【0020】

しかしながら、より高い濃度のインスリン化合物、特に、速効型インスリン化合物を含有する製剤の使用と関連する既知の問題は、低濃度(又は低強度)製剤、例えば、100U/mlのインスリン化合物で観察される速効作用が低下するということである。したがって、インスリン化合物の濃度を増加させると、同じ用量が送達された場合でも、より遅い作用開

10

20

30

40

50

始をもたらすことが観察されている。例えば、de la Penaらの文献、健康な肥満対象における高用量ヒト正規U-500インスリンとヒト正規U-100インスリンの薬物動態及び薬力学(Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of High-Dose Human Regular U-500 Insulin Versus Human Regular U-100 Insulin in Healthy Obese Subjects)、Diabetes Care, 34, pp 2496-2501, 2011を参照されたい。

【0021】

超速効型であり、したがって、生理的インスリンの活性により厳密に一致するインスリンの類似体又は製剤が利用できるならば、望ましいであろう。速効型でかつ安定であるインスリン及びインスリン類似体のさらなる、好ましくは、改善された製剤を提供することも当技術分野で依然として必要とされている。さらに、インスリン化合物の作用の開始速度が維持されている高濃度のインスリン化合物の製剤を提供することが必要とされている。

10

【発明の概要】

【0022】

(発明の概要)

本発明によれば、(i)500~1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、及び(iv)非イオン性界面活性剤を含む水性液体医薬製剤であって、該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、水性液体医薬製剤(「本発明の製剤」)が提供される。好適には、製剤は、低イオン強度のものであり、例えば、製剤のイオン強度は、本明細書に記載される式Iaを用いて計算して、40mM未満である。

20

【0023】

本発明の製剤は、良好な物理的及び化学的安定性を有する速効型又は超速効型である形態のインスリンを提供する。製剤は、高濃度(又は「高強度」)、すなわち、500~1000U/mlのインスリン化合物を有する。上の背景の考察において述べられているように、6量体インスリン中の亜鉛イオンをキレートするためのEDTAの使用は作用の速度を確かに増加させるが、安定性を大いに低下させるという代償を払う。理論に束縛されるものではないが、本発明者らは、亜鉛を亜鉛との結合があまり強くない種と併用することにより、作用速度に関して同様の効果を達成することができ、非イオン性界面活性剤を使用することにより、その適度に不安定化する効果を低下又は消失させることができることを理解している。本発明者らは、そのような亜鉛結合種の存在が高濃度(高強度)インスリン化合物製剤の作用開始を加速させることをさらに理解している。言い換えると、本発明者らは、そのような亜鉛結合種の添加が、製剤中のインスリン化合物の濃度が増加するときに観察されているインスリンの作用開始に対する遅延効果を緩和することができることを発見した。

30

【0024】

本発明の製剤は、真性糖尿病、特に、1型真性糖尿病に罹患している対象の治療において、特に、食事時の投与のために使用することができる。

【0025】

付随する実施例から分かるように、本発明の製剤は、非イオン性界面活性剤を含まない対応する製剤よりも顕著に安定である。本製剤は、インスリンの迅速な作用速度を達成し、EDTAを含有する従来技術の速効型インスリン製剤よりも安定である。さらに、本発明の製剤は、迅速な作用開始を維持しながら、高濃度のインスリン化合物を含有する。

40

【0026】

(配列表の説明)

配列番号1: ヒトインスリンのA鎖

配列番号2: ヒトインスリンのB鎖

配列番号3: インスリンリスプロのB鎖

配列番号4: インスリンアスパルトのB鎖

配列番号5: インスリングルリジンのB鎖

50

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】検証済みの糖尿病ユカタンミニブタモデルにおける実施例7の製剤7A～7Dの薬力学プロファイル。

【図2】検証済みの糖尿病ユカタンミニブタモデルにおける実施例7の製剤7A、7B、及び7Dの薬物動態プロファイル。

【発明を実施するための形態】

【0028】

(発明の詳細な説明)

本明細書で使用される場合、「インスリン化合物」は、インスリン及びインスリン類似体を指す。

【0029】

本明細書で使用される場合、「インスリン」は、配列番号1及び2に示されるA鎖及びB鎖を有し、ネイティブな分子と同様のジスルフィド架橋を含有し、かつそれによって接続されている(Cys A6-Cys A11、Cys B7～Cys A7、及びCys-B19-Cys A20)、ネイティブなヒトインスリンを指す。インスリンは、好適には、組換えインスリンである。

【0030】

「インスリン類似体」は、インスリン受容体アゴニストであり、かつ例えば、A又はB鎖(特に、B鎖)の配列中に1個又は2個のアミノ酸変化を含有する、修飾されたアミノ酸配列を有する、インスリンの類似体を指す。望ましくは、そのようなアミノ酸修飾は、該分子の亜鉛に対する親和性を低下させ、それにより、作用速度を増加させることが意図される。したがって、望ましくは、インスリン類似体は、インスリンの作用速度と同じか又は好ましくはそれを上回る作用速度を有する。インスリン又はインスリン類似体の作用速度は、糖尿病ブタ薬物動態/薬力学モデル(実施例の一般的方法(c)を参照)で決定することができる。例示的なインスリン類似体としては、速効型類似体、例えば、インスリンリスプロ、インスリンアスパルト、及びインスリングルリジンが挙げられる。これらの形態のインスリンは、ヒトインスリンA鎖を有するが、変異体B鎖を有する—配列番号3～5を参照されたい。さらに速効型類似体は、その内容が引用により完全に本明細書中に組み込まれる、EP0214826号、EP0375437号、及びEP0678522号に記載されている。好適には、インスリン化合物は、インスリングルルギンではない。好適には、インスリン化合物は、インスリンデグルデクではない。好適には、インスリン化合物は、速効型インスリン化合物であり、ここで、「速効型」は、例えば、糖尿病ブタ薬物動態/薬力学モデル(実施例の一般的方法(c)を参照)を用いて測定したときに、ネイティブなヒトインスリンの作用速度を上回る作用速度を有する、インスリン化合物と定義される。

【0031】

一実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。別の実施態様において、それは、インスリンリスプロである。別の実施態様において、それは、インスリンアスパルトである。別の実施態様において、それは、インスリングルリジンである。

【0032】

本明細書で使用される「水性液体医薬製剤」という用語は、水性成分が、水、好ましくは、蒸留水、脱イオン水、注射用水、滅菌注射用水、もしくは静菌注射用水であるか、又はそれらを含む、治療的使用に好適な製剤を指す。本発明の水性液体医薬製剤は、全成分が水に溶解している溶液製剤である。

【0033】

製剤中のインスリン化合物の濃度は、500～1000U/mlの範囲、例えば、800～1000U/mlであり、別の例示的な製剤は、1000U/ml(約36mg/ml)の濃度のインスリン化合物を含有する。

【0034】

一実施態様において、製剤中のインスリン化合物の濃度は、500～1000U/ml、例えば、

10

20

30

40

50

>500~1000U/mlである。一実施態様において、製剤中のインスリン化合物の濃度は、600~1000U/ml、例えば、>600~1000U/mlである。一実施態様において、製剤中のインスリン化合物の濃度は、700~1000U/ml、例えば、>700~1000U/mlである。一実施態様において、製剤中のインスリン化合物の濃度は、750~1000U/ml、例えば、>750~1000U/mlである。一実施態様において、製剤中のインスリン化合物の濃度は、800~1000U/ml、例えば、>800~1000U/mlである。一実施態様において、製剤中のインスリン化合物の濃度は、900~1000U/ml、例えば、>900~1000U/mlである。

【0035】

本明細書で使用される「U/ml」は、容量当たりの単位に換算したインスリン化合物の濃度を記載したものであり、ここで、「U」は、インスリン活性の国際単位である(例えば、欧州薬局方5.0、ヒトインスリン(European Pharmacopoeia 5.0, Human Insulin)、pp 1800-1802を参照)。

10

【0036】

本発明の製剤は、イオン性亜鉛、すなわち、 Zn^{2+} イオンを含有する。イオン性亜鉛の源は、通常、水溶性亜鉛塩、例えば、 ZnCl_2 、 ZnO 、 ZnSO_4 、 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 、又は $\text{Zn}(\text{酢酸})_2$ 、最も好適には、 ZnCl_2 又は ZnO である。

【0037】

製剤中のイオン性亜鉛の濃度は、通常、製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で0.05%超、例えば、0.1%超、例えば、0.2%超、0.3%超、又は0.4%超である。したがって、製剤中のイオン性亜鉛の濃度は、製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で0.5%超、例えば、製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で0.5~1%、例えば、0.5~0.75%、例えば、0.5~0.6%であり得る。計算のために、亜鉛に対する対イオンの重量は除外される。

20

【0038】

例えば、1000U/mlのインスリン化合物を含有する製剤において、イオン性亜鉛の濃度は、通常、0.15mM超、例えば、0.3mM超、例えば、0.6mM超、0.9mM超、又は1.2mM超である。したがって、製剤中のイオン性亜鉛の濃度は、1.5mM超、例えば、1.5~6.0mM、例えば、2.0~4.5mM、例えば、2.5~3.5mMであり得る。

【0039】

本発明の製剤は、亜鉛結合種を含有する。亜鉛結合種は、イオン性亜鉛を錯体にすることができるときであり、25℃で決定したとき、亜鉛イオン結合に関する金属結合安定度定数logKが4.5~12.3である。アメリカ国立標準技術研究所(National Institute of Standards and Technology)の参照データベース46(金属錯体の厳しく選択された安定度定数)に掲載されている金属結合安定度定数を使用することができる。このデータベースは、通常、25℃で決定されたlogK定数を掲載している。それゆえ、本発明に対する亜鉛結合種の好適性は、25℃で測定される及び該データベースに引用されている、亜鉛結合に関するその金属結合安定度定数logKに基づいて決定することができる。亜鉛結合種は、本発明による製剤中の「加速剤」と記載されてもよい。例示的な亜鉛結合種としては、多座有機アニオンが挙げられる。したがって、好ましい亜鉛結合種は、例えば、クエン酸三ナトリウムとして利用することができるクエン酸塩(logK=4.93)である。さらなる例としては、ピロリン酸塩(logK=8.71)、アスパラギン酸塩(logK=5.87)、グルタミン酸塩(logK=4.62)、システイン(logK=9.11)、シスチン(logK=6.67)、及びグルタチオン(logK=7.98)が挙げられる。他の考えられる亜鉛結合種としては、イオン性亜鉛との相互作用のための孤立電子対又は電子密度に寄与し得る物質、例えば、エチレンジアミン(logK=5.69)、ジエチレントリアミン(DETA、logK=8.88)、及びトリエチレントトラミン(TETA、logK=11.95)を含む、多座アミン;並びに孤立電子対に寄与し得る芳香族又はヘテロ芳香族物質、特に、イミダゾール部分を含むもの、例えば、ヒスチジン(logK=6.51)が挙げられる。したがって、一実施態様において、亜鉛イオン結合に関するlogKが4.5~12.3の範囲である亜鉛結合種は、クエン酸塩、ピロリン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、システイン、シスチン、グルタチオン、エチレンジアミン、ヒスチジン、DETA、及びTETAから選択される

30

40

50

。

【0040】

一実施態様において、亜鉛結合種は、亜鉛イオン結合に関する金属結合安定度定数logKが25℃で4.5～10である。

【0041】

亜鉛結合種の最も好適な濃度は、薬剤とそのlogK値によって決まり、通常、1～100mMの範囲である。亜鉛結合種の濃度は、所望の加速効果をもたらすために、組成物中に存在するインスリン化合物の特定の濃度に従って調整することができる。

【0042】

例えば、製剤中の亜鉛結合種の濃度は、通常、1～50mMの範囲であり得る。好適には、製剤中の亜鉛結合種の濃度は、該亜鉛結合種がインスリン化合物1000U/ml製剤用のクエン酸塩又はヒスチジンであるとき、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50mM、より好ましくは、約44mMである。

10

【0043】

一実施態様において、亜鉛結合種の濃度は、10mM以上である。別の実施態様において、亜鉛結合種の濃度は、5～50mM、例えば、10～50mM、20～50mM、25～50mM、30～50mM、又は40～50mMである。

【0044】

アニオン性亜鉛結合種は、遊離酸又は塩形態、例えば、ナトリウムもしくはカルシウムイオン、特に、ナトリウムイオンとの塩形態として利用することができる。

20

【0045】

亜鉛結合種の混合物を利用することができるが、単一の亜鉛結合種が好ましい。

【0046】

好適には、製剤中のイオン性亜鉛と亜鉛結合種のモル比は、1:1～1:1000の範囲、例えば、1:1～1:500、例えば、1:1～1:250、又は1:3～1:500、例えば、1:3～1:175である。

【0047】

特に、亜鉛結合種としてのクエン酸塩又はヒスチジンの場合、以下の範囲が特に対象となる：1:10～1:500、例えば、1:10～1:200、例えば、1:10～1:100、例えば、1:10～1:50、例えば、1:10～1:30、例えば、1:10～1:20(特に、インスリン化合物1000U/ml製剤の場合)。

30

【0048】

例えば、1000U/mlのインスリン化合物を含有する製剤は、約3mMのイオン性亜鉛(すなわち、約197μg/mlのイオン性亜鉛、すなわち、製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で約0.54%)及び約30～60mM、例えば、40～60mMの亜鉛結合種(特に、クエン酸塩)を含有し得る。

【0049】

一実施態様において、製剤中のインスリン化合物濃度(U/ml)と亜鉛結合種(mM)の比は、100:1～2:1の範囲、例えば、50:1～2:1、例えば、40:1～2:1である。

【0050】

本発明の製剤は、25℃で決定したとき、亜鉛結合に関する金属結合安定度定数logKが12.3を上回る亜鉛結合種を実質的に含まない。具体的に、本発明の製剤は、EDTA(logK=14.5)を実質的に含まない。避けられるべき亜鉛結合に関する金属結合安定度定数logKが12.3を上回る亜鉛結合種のさらなる例としては、EGTA(logK=12.6)が挙げられる。一般に、本発明の製剤は、四座配位子又は配位座数がより大きい配位子を実質的に含まない。ある実施態様において、本発明の製剤はまた、25℃で決定したとき、亜鉛イオン結合に関する金属結合安定度定数logKが10～12.3である亜鉛結合種を実質的に含まない。「実質的に含まない」とは、指定されているような亜鉛結合に関する金属結合安定度定数logKを有する亜鉛結合種(例えば、EDTA)の濃度が、0.1mM未満、例えば、0.05mM未満、例えば、0.04mM未満、又は0.01mM未満であることを意味する。

40

【0051】

50

酸形態を有する亜鉛イオン結合種(例えば、クエン酸)を、本発明の水性製剤中に、酸の塩、例えば、ナトリウム塩(例えば、クエン酸三ナトリウム)の形態で導入することができる。或いは、それらを酸の形態で導入し、その後、pHを必要とされるレベルに調整することができる。本発明者らは、ある状況において、酸形態(例えば、クエン酸)を塩形態(例えば、クエン酸三ナトリウム)の代わりに製剤中に導入すると、優れた化学的及び物理的安定性がもたらされるという点で利点を有し得ることを見出した。したがって、ある実施態様において、亜鉛イオン結合種としてのクエン酸塩の源は、クエン酸である。

【0052】

一実施態様において、(i)500~1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、(iii)1mM以上の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸塩、及び(iv)非イオン性界面活性剤を含む水性液体医薬製剤であって;該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が40mM未満であり、該イオン強度が、次式:

【数1】

$$I_a: I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤が提供される。好適には、クエン酸塩は、製剤中に、30~50mM、例えば、40~50mMの濃度で存在する。

【0053】

本発明の製剤は、非イオン性界面活性剤を含有する。

【0054】

好適なクラスの非イオン性界面活性剤は、アルキルグリコシド、特に、ドデシルマルトシドである。一実施態様において、アルキルグリコシドは、デシルグルコピラノシドである。他のアルキルグリコシドとしては、ドデシルグルコシド、オクチルグルコシド、オクチルマルトシド、デシルグルコシド、デシルマルトシド、トリデシルグルコシド、トリデシルマルトシド、テトラデシルグルコシド、テトラデシルマルトシド、ヘキサデシルグルコシド、ヘキサデシルマルトシド、モノオクタン酸スクロース、モノデカン酸スクロース、モノドデカン酸スクロース、モノトリデカン酸スクロース、モノテトラデカン酸スクロース、及びモノヘキサデカン酸スクロースが挙げられる。

【0055】

別の好適なクラスの非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート(エトキシ化ソルビタンの脂肪酸エステル)、例えば、ポリソルベート20又はポリソルベート80である。ポリソルベート20は、ラウリン酸及び20という数字が分子中のオキシエチレン基の数を示すポリオキシエチレン(20)ソルビタンから形成されるモノエステルである。ポリソルベート80は、オレイン酸及び20という数字が分子中のオキシエチレン基の数を示すポリオキシエチレン(20)ソルビタンから形成されるモノエステルである。ポリソルベート20は、特に、Tween 20及び同じくAlkest TW 20を含む、様々な商標名で知られている。ポリソルベート80は、特に、Tween 80及び同じくAlkest TW 80を含む、様々な商標名で知られている。他の好適なポリソルベートとしては、ポリソルベート40及びポリソルベート60が挙げられる。一実施態様において、非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート80以外のものである。一実施態様において、非イオン性界面活性剤は、ポリソルベート20以外のものである。

【0056】

別の好適なクラスの非イオン性界面活性剤は、ポロキサマー、特に、ポロキサマー188、ポロキサマー407、ポロキサマー171、及びポロキサマー185としても知られる、ポリエチレングリコールとポリプロピレングリコールのブロックコポリマーである。ポロキサマーは、Pluronic又はKoliphorsという商標名でも知られている。例えば、ポロキサマー18

10

20

30

40

50

8は、Pluronic F-68として市販されている。

【0057】

別の好適なクラスの非イオン性界面活性剤は、ポリエチレングリコールのアルキルエーテル、特に、例えば、ポリエチレングリコール(2)ヘキサデシルエーテル(Brij 52)、ポリエチレングリコール(2)オレイルエーテル(Brij 93)、及びポリエチレングリコール(2)ドデシルエーテル(Brij L4)から選択される、Brijという商標名で知られているものである。他の好適なBrij界面活性剤としては、ポリエチレングリコール(4)ラウリルエーテル(Brij 30)、ポリエチレングリコール(10)ラウリルエーテル(Brij 35)、ポリエチレングリコール(20)ヘキサデシルエーテル(Brij 58)、及びポリエチレングリコール(10)ステアリルエーテル(Brij 78)が挙げられる。

10

【0058】

別の好適なクラスの非イオン性界面活性剤は、ポリエチレングリコールのアルキルフェニルエーテル、特に、Triton X-100という商標名でも知られている、4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニル-ポリエチレングリコールである。

【0059】

特に好適なのは、1000g/モル未満、特に、600g/モル未満の分子量を有する非イオン性界面活性剤、例えば、4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェニル-ポリエチレングリコール(Triton X-100)(647g/モル)、ドデシルマルトシド(511g/モル)、オクチルグルコシド(292g/モル)、ポリエチレングリコール(2)ドデシルエーテル(Brij L4)(362g/モル)、ポリエチレングリコール(2)オレイルエーテル(Brij 93)(357g/モル)、及びポリエチレングリコール(2)ヘキサデシルエーテル(Brij 52)(330g/モル)である。

20

【0060】

製剤中の非イオン性界面活性剤の濃度は、通常、1~1000 $\mu\text{g/ml}$ の範囲、例えば、5~50 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、10~200 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、10~100 $\mu\text{g/ml}$ 、特に、約50 $\mu\text{g/ml}$ である。一実施態様において、非イオン性界面活性剤は、10~400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20~400 $\mu\text{g/ml}$ 、50~400 $\mu\text{g/ml}$ 、10~300 $\mu\text{g/ml}$ 、20~300 $\mu\text{g/ml}$ 、50~300 $\mu\text{g/ml}$ 、10~200 $\mu\text{g/ml}$ 、20~200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50~200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で存在する。

【0061】

別の実施態様において、インスリン化合物の濃度は800~1000U/mlであり、非イオン性界面活性剤は50~200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で存在する。この実施態様において、好適には、非イオン性界面活性剤はドデシルマルトシドである。

30

【0062】

好適には、本発明の水性製剤のpHは、5.5~9.0の範囲、特に、6.5~8.0、例えば、7.0~7.8、例えば、7.0~7.5である。注射痛を最小限に抑えるために、pHは、好ましくは、生理的pH(約pH 7.4)付近である。別の対象となるpHは、7.6~8.0、例えば、約7.8である。さらなる対象となるpHは、7.2~7.8、例えば、約7.6である。

【0063】

好適には、本発明の組成物は、製剤のpHを安定化するために、緩衝剤(例えば、1以上の緩衝剤)を含み、これは、タンパク質安定性を増強するように選択することもできる。一実施態様において、緩衝剤は、組成物のpHに近いpKaを有するように選択され;例えば、ヒスチジンは、好適には、組成物のpHが5.0~7.0の範囲であるときに緩衝剤として利用される。そのような緩衝剤は、0.5~20mM、例えば、2~5mMの濃度で利用され得る。ヒスチジンが製剤中に亜鉛結合種として含まれる場合、それは、このpHで緩衝する役割も有する。別の例として、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウムは、好適には、組成物のpHが6.1~8.1の範囲であるときに緩衝剤として利用される。そのような緩衝剤は、0.5~20mM、例えば、2~5mM、例えば、2mMの濃度で利用され得る。或いは、別の実施態様において、本発明の製剤は、タンパク質及び1以上の添加剤を含む製剤であって、系が従来の緩衝剤、すなわち、組成物の意図される貯蔵温度範囲、例えば、25℃で、製剤のpHの1単位以内のpKaを有するイオン化可能な基を有する化合物を実質的に含まないことを特徴とする、製剤を記載しているWO2008/084237号(引用により完全に本明細書中に組み込まれる)に開示され

40

50

ているようにさらに安定化にされる。この実施態様において、製剤のpHは、該製剤がpHに関して最大の測定可能な安定性を有する値に設定され；1以上の添加剤(置換緩衝剤)は、プロトンをインスリン化合物と交換することができ、製剤の意図される貯蔵温度範囲で製剤のpHよりも少なくとも1単位大きい又は小さいpKa値を有する。添加剤は、組成物の意図される貯蔵温度範囲(例えば、25℃)で、水性製剤のpHの1~5 pH単位、好ましくは、1~3 pH単位、最も好ましくは、1.5~2.5 pH単位のpKaを有するイオン化可能な基を有し得る。そのような添加剤は、通常、0.5~10mM、例えば、2~5mMの濃度で利用され得る。

【0064】

本発明の水性製剤は、低張、等張、及び高張組成物を含む、広範囲のオスモル濃度に及ぶ。好ましくは、本発明の製剤は、実質的に等張である。好適には、製剤のオスモル濃度は、投与経路による、例えば、注射時の痛みを最小限に抑えるように選択される。好ましい製剤は、約200~約500mOsm/Lの範囲のオスモル濃度を有する。好ましくは、オスモル濃度は、約250~約350mOsm/Lの範囲である。より好ましくは、オスモル濃度は、約300mOsm/Lである。

【0065】

製剤の浸透圧は、浸透圧調節剤(例えば、1以上の浸透圧調節剤)で調整することができる。浸透圧調節剤は、荷電性であっても非荷電性であってもよい。荷電性浸透圧調節剤の例としては、塩、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、又はカルシウムイオンと、塩化物、硫酸、炭酸、亜硫酸、硝酸、乳酸、コハク酸、酢酸、又はマレイン酸イオンとの組合せ(特に、塩化ナトリウム又は硫酸ナトリウム、特に、塩化ナトリウム)が挙げられる。本発明のインスリン化合物製剤は、インスリン製剤を調製する際に利用される標準的な酸性化及び後続の中和工程の使用の結果として、2~4mMの残存NaCl濃度を含有し得る。アルギニン、グリシン、又はヒスチジンなどのアミノ酸も、この目的で使用し得る。荷電性浸透圧調節剤(例えば、NaCl)は、100~300mM、例えば、約150mMの濃度で使用し得る。一実施態様において、本発明の製剤は、<10mM、例えば、<9mM、<8mM、<7mM、<6mM、もしくは<5mMの塩化物(例えば、塩化ナトリウム)を含むか、又は塩化物(例えば、塩化ナトリウム)を実質的に含まない、すなわち、塩化物は、製剤に、pH調整の一部として寄与し得る塩化物を超えて添加されない。

【0066】

非荷電性浸透圧調節剤の例としては、糖、糖アルコール及び他のポリオール、例えば、トレハロース、スクロース、マンニトール、グリセロール、1,2-プロパンジオール、ラフィノース、ラクトース、デキストロース、ソルビトール、又はラクチトール(特に、トレハロース、マンニトール、グリセロール、もしくは1,2-プロパンジオール、特に、グリセロール)が挙げられる。非荷電性浸透圧調節剤は、好ましくは、200~500mM、例えば、約300mMの濃度で使用される。別の対象となる範囲は、100~500mMである。一実施態様において、製剤中の非荷電性浸透圧調節剤は、100~300mM、例えば、150~200mM、170~180mM、又は約174mMの濃度のものである。一実施態様において、製剤中の非荷電性浸透圧調節剤は、100~300mM、例えば、150~200mM、170~180mM、又は約174mMの濃度のグリセロールである。

【0067】

インスリン化合物がインスリンリスプロである場合、浸透圧は、好ましくは、200~500mM、例えば、約300mMの濃度の非荷電性浸透圧調節剤を用いて好適に調整される。この実施態様において、非荷電性浸透圧調節剤は、好適には、トレハロース、マンニトール、グリセロール、及び1,2-プロパンジオール(最も好適には、グリセロール)からなる群から選択される。別の実施態様において、非荷電性浸透圧調節剤は、100~300mM、例えば、150~200mM、170~180mM、又は約174mMの濃度で使用される。一実施態様において、非荷電性浸透圧調節剤は、100~300mM、例えば、150~200mM、170~180mM、又は約174mMの濃度のグリセロールである。

【0068】

インスリン化合物がインスリンアスパルトである場合、浸透圧は、好ましくは、200~5

10

20

30

40

50

00mM、例えば、約300mMの濃度の非荷電性浸透圧調節剤を用いて好適に調整される。この実施態様において、非荷電性浸透圧調節剤は、好適には、トレハロース、マンニトール、グリセロール、及び1,2-プロパンジオール(最も好適には、グリセロール)からなる群から選択される。別の実施態様において、非荷電性浸透圧調節剤は、100～300mM、例えば、150～200mM、170～180mM、又は約174mMの濃度で使用される。一実施態様において、非荷電性浸透圧調節剤は、100～300mM、例えば、150～200mM、170～180mM、又は約174mMの濃度のグリセロールである。

【0069】

インスリン化合物がインスリリングルイジンである場合、浸透圧は、好ましくは、200～500mM、例えば、約300mMの濃度の非荷電性浸透圧調節剤を用いて好適に調整される。この実施態様において、非荷電性浸透圧調節剤は、好適には、トレハロース、マンニトール、グリセロール、及び1,2-プロパンジオール(最も好適には、グリセロール)からなる群から選択される。別の実施態様において、非荷電性浸透圧調節剤は、100～300mM、例えば、150～200mM、170～180mM、又は約174mMの濃度で使用される。一実施態様において、非荷電性浸透圧調節剤は、100～300mM、例えば、150～200mM、170～180mM、又は約174mMの濃度のグリセロールである。

【0070】

製剤のイオン強度は、式Ia:

【数2】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、組成物中に存在する全てのイオン(n)を含める)に従って計算することができる。インスリン化合物自体の寄与は、計算のために無視されるべきである。亜鉛結合種の寄与は、計算のために無視されるべきである。好適には、イオン性亜鉛の寄与は、計算のために含まれるべきである。双性イオンの場合、電荷の絶対値は、極性を除いた総電荷であり、例えば、グリシンの場合、考えられるイオンは、0、1、又は2という絶対電荷を有し、アスパラギン酸の場合、考えられるイオンは、0、1、2、又は3という絶対電荷を有する。

【0071】

一般に、製剤のイオン強度は、好適には、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満である。

【0072】

一実施態様において、インスリン化合物は、500～1000U/ml、例えば、>500～1000U/ml、600～1000U/ml、>600～1000U/ml、700～1000U/ml、>700～1000U/ml、750～1000U/ml、>750～1000U/ml、800～1000U/ml、>800～1000U/ml、900～1000U/ml、>900～1000U/ml、又は1000U/mlの濃度で存在し、亜鉛結合種及びインスリン化合物を除く、製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、40mM未満、例えば、30mM未満、例えば、20mM未満、例えば、10mM未満、例えば、1～10mMである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種及びインスリン化合物を除く、製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、35mM未満、30mM未満、25mM未満、20mM未満、15mM未満、もしくは10mM未満であるか、又は5～<40mM、5～30mM、5～20mM、2～20mM、1～10mM、2～10mM、もしくは5～10mMの範囲である。

【0073】

インスリン化合物が、500～1000U/ml、例えば、>500～1000U/ml、600～1000U/ml、>600～1000U/ml、700～1000U/ml、>700～1000U/ml、750～1000U/ml、>750～1000U/ml、800～1000U/ml、>800～1000U/ml、900～1000U/ml、>900～1000U/ml、又は1000U/mlの濃度のインスリンリスプロである場合、イオン強度のより高い製剤が、イオン強度のより低い製剤よりも、特に、高いインスリン濃度で安定性が低いので、製剤のイオン強度は、好適

には、最低レベルに維持される。好適には、亜鉛結合種及びインスリン化合物を除く、製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、40mM未満、例えば、30mM未満、例えば、20mM未満、例えば、10mM未満、例えば、1～10mMである。特に、亜鉛結合種及びインスリン化合物を除く、製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、35mM未満、30mM未満、25mM未満、20mM未満、15mM未満、もしくは10mM未満であるか、又は5～<40mM、5～30mM、5～20mM、2～20mM、1～10mM、2～10mM、もしくは5～10mMの範囲である。

【0074】

インスリン化合物が、500～1000U/ml、例えば、>500～1000U/ml、600～1000U/ml、>600～1000U/ml、700～1000U/ml、>700～1000U/ml、750～1000U/ml、>750～1000U/ml、800～1000U/ml、>800～1000U/ml、900～1000U/ml、>900～1000U/ml、又は1000U/ml)の濃度のインスリンアスパルトである場合、イオン強度のより高い製剤が、イオン強度のより低い製剤よりも安定性が低いので、製剤のイオン強度は、好適には、最低レベルに維持される。好適には、亜鉛結合種及びインスリン化合物を除く、製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、40mM未満、例えば、30mM未満、例えば、20mM未満、例えば、10mM未満である。この場合、浸透圧は、好適には、非荷電性浸透圧調節剤を用いて調整され得る。特に、亜鉛結合種及びインスリン化合物を除く、製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、35mM未満、30mM未満、25mM未満、20mM未満、15mM未満、もしくは10mM未満であるか、又は5～<40mM、5～30mM、5～20mM、2～20mM、1～10mM、2～10mM、もしくは5～10mMの範囲である。

10

【0075】

インスリン化合物が、500～1000U/ml、例えば、>500～1000U/ml、600～1000U/ml、>600～1000U/ml、700～1000U/ml、>700～1000U/ml、750～1000U/ml、>750～1000U/ml、800～1000U/ml、>800～1000U/ml、900～1000U/ml、>900～1000U/ml、又は1000U/ml)の濃度のインスリングルリジンである場合、イオン強度のより高い製剤が、イオン強度のより低い製剤よりも安定性が低い可能性があるので、製剤のイオン強度は、好適には、最低レベルに維持される。好適には、亜鉛結合種及びインスリン化合物を除く、製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、40mM未満、例えば、30mM未満、例えば、20mM未満、例えば、10mM未満である。この場合、浸透圧は、好適には、非荷電性浸透圧調節剤を用いて調整され得る。特に、亜鉛結合種及びインスリン化合物を除く、製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、35mM未満、30mM未満、25mM未満、20mM未満、15mM未満、もしくは10mM未満であるか、又は5～<40mM、5～30mM、5～20mM、2～20mM、1～10mM、2～10mM、もしくは5～10mMの範囲である。

20

30

【0076】

別の実施態様において、製剤のイオン強度は、式Ib:

【数3】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、組成物中に存在する全てのイオン(n)を含める)に従って計算することができ、ここで、インスリン化合物、亜鉛結合種、及びイオン性亜鉛の寄与は、計算のために無視されるべきである。双性イオンの場合、電荷の絶対値は、極性を除いた総電荷であり、例えば、グリシンの場合、考えられるイオンは、0、1、又は2という絶対電荷を有し、アスパラギン酸の場合、考えられるイオンは、0、1、2、又は3という絶対電荷を有する。

40

【0077】

この実施態様において、製剤のイオン強度は、好適には、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満である。

【0078】

一実施態様において、インスリン化合物は、500～1000U/ml、例えば、>500～1000U/ml、600～1000U/ml、>600～1000U/ml、700～1000U/ml、>700～1000U/ml、750～1000U/ml

50

、>750~1000U/ml、800~1000U/ml、>800~1000U/ml、900~1000U/ml、>900~1000U/ml、又は1000U/mlの濃度で存在し、亜鉛結合種、インスリン化合物、及びイオン性亜鉛を除く製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、30mM未満、例えば、20mM未満、例えば、10mM未満、例えば、1~10mMである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種、インスリン化合物、及びイオン性亜鉛を除く製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、25mM未満、20mM未満、15mM未満、もしくは10mM未満であるか、又は5~<30mM、5~30mM、5~20mM、2~20mM、1~10mM、2~10mM、もしくは5~10mMの範囲である。

【0079】

インスリン化合物が、500~1000U/ml、例えば、>500~1000U/ml、600~1000U/ml、>600~1000U/ml、700~1000U/ml、>700~1000U/ml、750~1000U/ml、>750~1000U/ml、800~1000U/ml、>800~1000U/ml、900~1000U/ml、>900~1000U/ml、又は1000U/mlの濃度のインスリンリスプロである場合、イオン強度のより高い製剤が、イオン強度のより低い製剤よりも、特に、高いインスリン濃度で安定性が低いので、製剤のイオン強度は、好適には、最低レベルに維持される。好適には、亜鉛結合種、インスリン化合物、及びイオン性亜鉛を除く製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、30mM未満、例えば、20mM未満、例えば、10mM未満、例えば、1~10mMである。特に、亜鉛結合種、インスリン化合物、及びイオン性亜鉛を除く製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、25mM未満、20mM未満、15mM未満、もしくは10mM未満であるか、又は5~<30mM、5~30mM、5~20mM、2~20mM、1~10mM、2~10mM、もしくは5~10mMの範囲である。

【0080】

インスリン化合物が、500~1000U/ml、例えば、>500~1000U/ml、600~1000U/ml、>600~1000U/ml、700~1000U/ml、>700~1000U/ml、750~1000U/ml、>750~1000U/ml、800~1000U/ml、>800~1000U/ml、900~1000U/ml、>900~1000U/ml、又は1000U/ml)の濃度のインスリンアスパルトである場合、イオン強度のより高い製剤が、イオン強度のより低い製剤よりも安定性が低いので、製剤のイオン強度は、好適には、最低レベルに維持される。好適には、亜鉛結合種、インスリン化合物、及びイオン性亜鉛を除く製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、30mM未満、例えば、20mM未満、例えば、10mM未満である。特に、亜鉛結合種、インスリン化合物、及びイオン性亜鉛を除く製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、25mM未満、20mM未満、15mM未満、もしくは10mM未満であるか、又は5~<30mM、5~30mM、5~20mM、2~20mM、1~10mM、2~10mM、もしくは5~10mMの範囲である。浸透圧は、好適には、非荷電性浸透圧調節剤を用いて調整され得る。

【0081】

インスリン化合物が、500~1000U/ml、例えば、>500~1000U/ml、600~1000U/ml、>600~1000U/ml、700~1000U/ml、>700~1000U/ml、750~1000U/ml、>750~1000U/ml、800~1000U/ml、>800~1000U/ml、900~1000U/ml、>900~1000U/ml、又は1000U/ml)の濃度のインスリングルリジンである場合、イオン強度のより高い製剤が、イオン強度のより低い製剤よりも安定性が低い可能性があるので、製剤のイオン強度は、好適には、最低レベルに維持される。好適には、亜鉛結合種、インスリン化合物、及びイオン性亜鉛を除く製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、30mM未満、例えば、20mM未満、例えば、10mM未満である。特に、亜鉛結合種、インスリン化合物、及びイオン性亜鉛を除く製剤中のイオンを考慮したイオン強度は、25mM未満、20mM未満、15mM未満、もしくは10mM未満であるか、又は5~<30mM、5~30mM、5~20mM、2~20mM、1~10mM、2~10mM、もしくは5~10mMの範囲である。

【0082】

本発明の製剤は、任意に、防腐剤(例えば、1以上の防腐剤)、好ましくは、フェノール、m-クレゾール、クロロクレゾール、ベンジルアルコール、プロピルパラベン、メチルパラベン、塩化ベンザルコニウム、又は塩化ベンゼトニウムを含むことができる。一実施態様において、製剤は、フェノール又はm-クレゾールを含む。一実施態様において、防腐剤の混合物、例えば、フェノールとm-クレゾールが利用される。

【0083】

本発明の製剤は、任意に、ニコチンアミドを含み得る。ニコチンアミドの存在は、本発明の組成物中に製剤化されたインスリンの作用の開始速度をさらに増加させ得る。好適には、ニコチンアミドの濃度は、10～150mMの範囲、好ましくは、20～100mMの範囲、例えば、約80mMである。

【0084】

本発明の製剤は、任意に、ニコチン酸又はその塩を含み得る。ニコチン酸又はその塩の存在も、本発明の組成物中で製剤化されたインスリンの作用の開始速度をさらに増加させ得る。好適には、ニコチン酸又はその塩の濃度は、10～150mMの範囲、好ましくは、20～100mM、例えば、約80mMである。例となる塩としては、金属塩、例えば、ナトリウム、カリウム、及びマグネシウム塩が挙げられる。

10

【0085】

典型的には、ニコチンアミド及びニコチン酸(又はその塩としてのもの)のうちの1つを製剤中に含めることができるが、両方を含めることはできない。

【0086】

本発明の製剤は、任意に、トレプロスチニル又はその塩を含み得る。トレプロスチニルの存在は、本発明の組成物中に製剤化されたインスリンの作用の開始速度をさらに増加させ得る。好適には、製剤中のトレプロスチニルの濃度は、0.1～12 µg/mlの範囲、例えば、0.1～10 µg/ml、0.1～9 µg/ml、0.1～8 µg/ml、0.1～7 µg/ml、0.1～6 µg/ml、0.1～5 µg/ml、0.1～4 µg/ml、0.1～3 µg/ml、0.1～2 µg/ml、0.5～2 µg/ml、例えば、約1 µg/mlである。

20

【0087】

一実施態様において、製剤は、血管拡張薬を含有しない。さらなる実施態様において、製剤は、トレプロスチニルも、ニコチンアミドも、ニコチン酸も、これらの塩も含有しない。

【0088】

本発明の製剤は、任意に、安定剤を含む他の有益な成分を含み得る。例えば、安定化する性質を有し得るアルギニン又はプロリンなどのアミノ酸を含め得る。したがって、一実施態様において、本発明の製剤は、アルギニンを含む。

【0089】

本発明の実施態様において、製剤は、グルタミン酸、アスコルビン酸、コハク酸、アスパラギン酸、マレイン酸、フマル酸、アジピン酸、及び酢酸から選択される酸を含まず、これらの酸の対応するイオン形態も含まない。

30

【0090】

本発明の実施態様において、製剤は、アルギニンを含まない。

【0091】

本発明の実施態様において、製剤は、プロタミン及びプロタミン塩を含まない。

【0092】

本発明の実施態様において、製剤は、マグネシウムイオンを含まない。

【0093】

例えば、塩化マグネシウムの形態での、マグネシウムイオンの添加は、安定化する効果をもたらすことができる。したがって、本発明の実施態様において、製剤は、マグネシウムイオン、例えば、MgCl₂を含有する。

40

【0094】

本発明の実施態様において、製剤は、カルシウムイオンを含まない。

【0095】

本発明の製剤は、追加の治療活性剤(「活性剤」)、特に、糖尿病の治療において有用な(すなわち、インスリン化合物、特に、速効型インスリン化合物に加えた)薬剤、例えば、アミリン類似体又はGLP-1アゴニストをさらに含み得る。一実施態様において、製剤は、好適には、0.1～10mg/ml、例えば、0.2～6mg/mlの濃度のアミリン類似体、例えば、プラムリントイドをさらに含む。一実施態様において、製剤は、好適には、10 µg/ml～50mg/m

50

1、例えば、200 $\mu\text{g/ml}$ ～10mg/ml、又は1～10mg/mlの濃度のGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、又はリキシセナチドをさらに含む。

【0096】

好適には、本発明の製剤は、長期貯蔵したときに高分子量種の濃度が低い状態であり続ける程度に十分に安定である。本明細書で使用される「高分子量種」という用語は、サイズ排除クロマトグラフィーなどの好適な分析法によって検出したとき、親インスリン化合物の分子量の少なくとも約2倍の見掛けの分子量を有するタンパク質含有物の任意の不可逆的に形成された成分を指す。すなわち、高分子量種は、親インスリン化合物の多量体凝集物である。多量体凝集物は、かなり変化した立体構造を有する親タンパク質分子を含み得るか、又はそれらは、ネイティブなもしくはネイティブに近い立体構造の親タンパク質ユニットの集合体であり得る。高分子量種の決定は、サイズ排除クロマトグラフィー、電気泳動、分析的超遠心分離、光散乱、動的光散乱、静的光散乱、及びフィールドフローフラクショネーションを含む、当技術分野で公知の方法を用いて行うことができる。

10

【0097】

好適には、本発明の製剤は、それらが、30℃で少なくとも、1、2、又は3カ月間貯蔵した後、可視粒子を実質的に含まない状態であり続ける程度に十分に安定である。可視粒子は、好適には、2.9.20.欧州薬局方各条(European Pharmacopoeia Monograph)(微粒子汚染:可視粒子(Particulate Contamination: Visible Particles))を用いて検出される。例えば、製剤が、実施例の項で与えられる定義に従って、視覚的評価方法Bによる1、2、又は3、特に、1又は2という視覚的スコアを有する場合、それは、可視粒子を実質的に含まない。

20

【0098】

好適には、本発明の製剤は、長期貯蔵したときに関連種の濃度が低い状態であり続ける程度に十分に安定である。本明細書で使用される「関連種」という用語は、親インスリン化合物、特に、デスアミド又は環状イミド形態のインスリンの化学修飾によって形成されるタンパク質含有物の任意の成分を指す。関連種は、好適には、RP-HPLCによって検出される。

【0099】

好ましい実施態様において、本発明の製剤は、30℃で1、2、又は3カ月間貯蔵した後、(全タンパク質の重量で)少なくとも95%、例えば、少なくとも96%、例えば、少なくとも97%、例えば、少なくとも98%、例えば、少なくとも99%の親インスリン化合物を保持する。(全タンパク質の重量による)インスリン化合物のパーセンテージは、サイズ排除クロマトグラフィー又はRP-HPLCによって決定することができる。

30

【0100】

好ましい実施態様において、本発明の製剤は、30℃で1、2、又は3カ月間貯蔵した後、(全タンパク質の重量で)4%以下、好ましくは、2%以下の高分子量種を含む。

【0101】

好ましい実施態様において、本発明の製剤は、30℃で1、2、又は3カ月間貯蔵した後、(全タンパク質の重量で)4%以下、好ましくは、2%以下、好ましくは、1%以下のA-21デスアミド形態のインスリン化合物を含む。

40

【0102】

好ましい実施態様において、本発明の組成物は、同じ条件(例えば、30℃)及び時間の長さ(例えば、1、2、又は3カ月)の下で貯蔵した後、非イオン性界面活性剤を欠くが、その他の点では同一である組成物よりも少なくとも10%低い、好ましくは、少なくとも25%低い、より好ましくは、少なくとも50%低い貯蔵時の高分子量種の増加を示すべきである。

【0103】

好ましい実施態様において、本発明の組成物は、同じ条件(例えば、30℃)及び時間の長さ(例えば、1、2、又は3カ月)の下で貯蔵した後、非イオン性界面活性剤を欠くが、その他の点では同一である組成物よりも少なくとも10%低い、好ましくは、少なくとも25%低

50

い、より好ましくは、少なくとも50%低い貯蔵時の関連種の増加を示すべきである。

【0104】

本発明の製剤の作用速度は、糖尿病ブタ薬物動態/薬力学モデル(実施例の一般的方法(c)を参照)で決定することができる。好ましい実施態様において、本発明の組成物は、このモデルを用いると、亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~12.3の範囲(例えば、4.5~10の範囲)である亜鉛結合種を欠くが、その他の点では同一である組成物よりも少なくとも20%短い、好ましくは、少なくとも30%短い T_{max} (すなわち、最大インスリン濃度までの時間)を示す。好ましい実施態様において、本発明の組成物は、このモデルを用いると、亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~12.3の範囲(例えば、4.5~10の範囲)である亜鉛結合種を欠くが、その他の点では同一である組成物よりも少なくとも20%大きい、好ましくは、少なくとも30%大きい注射後の最初の45分以内の薬力学プロファイルでの曲線下面積を示す。

10

【0105】

一実施態様において、本発明は、(i)500~1000U/mlの濃度のインスリンリスプロ、(ii)イオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、及び(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシドを含む組成物であって;製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、糖尿病ブタ薬物動態/薬力学モデル(実施例の一般的方法(c)を参照)を用いると、pH 7.3に調整された、インスリンリスプロ(100U/ml)、リン酸ナトリウム(13.2mM)、グリセロール(174mM)、m-クレゾール(29mM)、イオン性亜鉛(19.7 μ g/ml、対イオンを除く):からなる水性製剤よりも少なくとも20%短い、好ましくは、少なくとも30%短い T_{max} (すなわち、最大インスリン濃度までの時間)を示す、組成物を提供する。別の実施態様において、本発明は、(i)500~1000U/mlの濃度のインスリンリスプロ、(ii)イオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、及び(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシドを含む組成物であって;製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、糖尿病ブタ薬物動態/薬力学モデル(実施例の一般的方法(c)を参照)を用いると、pH 7.3に調整された、インスリンリスプロ(100U/ml)、リン酸ナトリウム(13.2mM)、グリセロール(174mM)、m-クレゾール(29mM)、イオン性亜鉛(19.7 μ g/ml、対イオンを除く):からなる水性製剤よりも少なくとも20%大きい、好ましくは、少なくとも30%大きい注射後の最初の45分以内の薬力学プロファイルでの曲線下面積を示す、組成物を提供する。

20

30

【0106】

一実施態様において、本発明は、(i)500~1000U/mlの濃度のインスリンアスパルト、(ii)イオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、及び(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシドを含む組成物であって;製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、糖尿病ブタ薬物動態/薬力学モデル(実施例の一般的方法(c)を参照)を用いると、pH 7.4に調整された、インスリンアスパルト(100U/ml)、リン酸ナトリウム(7mM)、グリセロール(174mM)、塩化ナトリウム(10mM)、フェノール(15.9mM)、m-クレゾール(15.9mM)、及びイオン性亜鉛(19.7 μ g/ml、対アニオンを除く):からなる水性製剤よりも少なくとも20%短い、好ましくは、少なくとも30%短い T_{max} (すなわち、最大インスリン濃度までの時間)を示す、組成物を提供する。別の実施態様において、本発明は、(i)500~1000U/mlの濃度のインスリンアスパルト、(ii)イオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、及び(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシドを含む組成物であって;製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、糖尿病ブタ薬物動態/薬力学モデル(実施例の一般的方法(c)を参照)を用い

40

50

ると、pH 7.4に調整された、インスリンアスパルト(100U/ml)、リン酸ナトリウム(7mM)、グリセロール(174mM)、塩化ナトリウム(10mM)、フェノール(15.9mM)、m-クレゾール(15.9mM)、及びイオン性亜鉛(19.7 μ g/ml、対アニオンを除く):からなる水性製剤よりも少なくとも20%大きい、好ましくは、少なくとも30%大きい注射後の最初の45分以内の薬力学プロファイルでの曲線下面積を示す、組成物を提供する。

【0107】

好ましい実施態様において、本発明の組成物は、100U/mlのインスリン化合物含む対応する製剤と生物学的に等価である。

【0108】

本明細書で使用される場合、「生物学的に等価」とは、本発明の製剤が対応する製剤と等価又は同様の薬物動態/薬力学(PK/PD)プロファイルを有することを意味する。例えば、本発明の製剤は、対応する製剤のものと実質的に同じ(例えば、 $\pm 20\%$ 以内、例えば、 $\pm 10\%$ 以内)である T_{MAX} 又は $T_{1/2MAX}$ (一般的方法の項目(c)に記載されている糖尿病ブタ薬物動態/薬力学モデルに従って測定された)を示す。生物学的等価性は、スチューデントのt-検定を、一般的方法の項目(c)に記載されている糖尿病ブタ薬物動態/薬力学モデルに記載されている2つの異なる組成物を用いて達成された薬物動態/薬力学の結果に適用することにより確定することもできる。

【0109】

「対応する製剤」とは、標準的製剤、すなわち、100U/mlの濃度の同じインスリン化合物の市販製剤、例えば、Humalog(登録商標)(インスリンリスプロの場合)又はNovoRapid(登録商標)(インスリンアスパルトの場合)又はApidra(登録商標)(インスリングルリジンの場合)を意味する。

【0110】

一実施態様において、インスリン化合物がインスリンリスプロである本発明の組成物は、100U/mlの濃度のインスリンリスプロの市販製剤、例えば、pH 7.3に調整された、インスリンリスプロ(100U/ml)、リン酸ナトリウム(13.2mM)、グリセロール(174mM)、m-クレゾール(29mM)、イオン性亜鉛(19.7 μ g/ml、対イオンを除く):からなる水性製剤(すなわち、Humalog(登録商標)の製剤)と生物学的に等価である。

【0111】

一実施態様において、インスリン化合物がインスリンアスパルトである本発明の組成物は、100U/mlの濃度のインスリンアスパルトの市販製剤、例えば、pH 7.4に調整された、インスリンアスパルト(100U/ml)、リン酸ナトリウム(7mM)、グリセロール(174mM)、塩化ナトリウム(10mM)、フェノール(15.9mM)、m-クレゾール(15.9mM)、及びイオン性亜鉛(19.7 μ g/ml、対イオンを除く):からなる水性製剤(すなわち、NovoRapid(登録商標)の製剤)と生物学的に等価である。

【0112】

本発明のさらなる態様によれば、真性糖尿病に罹患している対象の治療において使用するための本発明の製剤が提供される。それを必要としている対象に有効量の本発明の製剤投与することを含む、真性糖尿病の治療方法も提供される。

【0113】

本発明の組成物の典型的なインスリン用量は、2~30U、例えば、5~15Uである。投与は、好適には、食事の15分前(すなわち、食事の開始前)から食事の15分後(すなわち、食事の終了後)の間の時間帯で行われるべきである。

【0114】

一実施態様において、本発明の製剤は、好適には、50~1000U/ml、例えば、100~500U/ml、又は100~200U/mlの濃度の長時間作用型インスリン、例えば、インスリングルアルギン又はインスリンデグルデクと共投与される。

【0115】

一実施態様において、本発明の組成物は、静脈内注射もしくは注入、又は皮下もしくは筋肉内注射による投与のためのものである。一実施態様において、本発明の組成物は、鼻

腔内送達による投与のためのものではない。

【0116】

本発明の一態様は、例えば、1用量又は複数用量の本発明の製剤を含有するプラスチック又はガラスでできた容器である。容器は、例えば、注射器具とともに使用するための交換可能アイテムとなるように設計されたカートリッジであることができる。

【0117】

本発明の製剤は、注射、特に、皮下又は筋肉内注射用に好適にパッケージングすることができる。皮下注射が好ましい。注射は、従来のシリンジによるもの、又はより好ましくは、糖尿病対象による使用に適したペン型装置によるものであり得る。例示的なペン型装置としては、Kwikpen(登録商標)装置及びFlexpen(登録商標)装置が挙げられる。

10

【0118】

本発明の一態様は、注射針とともに1用量又は複数用量の本発明の製剤を含有する容器を含む単回又は複数回使用のための注射器具、特に、皮下又は筋肉内注射に適した器具である。一実施態様において、容器は、複数用量を含有する交換可能カートリッジである。一実施態様において、針は、例えば、各々の使用機会の後に、交換可能である。

【0119】

本発明の別の態様は、複数用量の本発明の製剤を含むリザーバー及び自動又は遠隔操作したときに、1以上の用量の本発明の製剤が、体内に、例えば、皮下又は筋肉内に投与されるように自動又は遠隔操作に適応しているポンプを含む医療器具である。そのような器具は、体の外側に着用するか又は体内に移植することができる。

20

【0120】

本発明の製剤は、原料を混合することにより調製することができる。例えば、インスリン化合物を、他の成分を含む水性製剤に溶解させることができる。或いは、インスリン化合物を、強酸(通常、HCl)に溶解させ、溶解後、他の成分を含む水性製剤で希釈し、その後、アルカリ(例えば、NaOH)を添加して、pHを所望のpHに調整することができる。この方法のバリエーションとして、酸溶液を中和する工程を希釈工程の前に実施してもよく、その時は、希釈工程の後にpHを調整する必要がある場合がある(又はわずかな調整しか必要でない場合がある)。

【0121】

本発明の別の態様によれば、再構成の後、(i)500~1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、及び(iv)非イオン性界面活性剤を含む、水性媒体による再構成に好適な乾燥固体医薬組成物であって;該組成物がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、乾燥固体医薬組成物が提供される。そのような製剤は、好適には、40mM未満のイオン強度を有し、該イオン強度は、次式:

30

【数4】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

40

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、亜鉛結合種及びインスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される。したがって、本発明の製剤は、そのような乾燥固体医薬組成物を、水性媒体、例えば、水又は生理食塩水に溶解させることにより調製することができる。そのような乾燥固体医薬組成物は、本発明の製剤を脱水する(例えば、フリーズドライすることにより調製することができる。本発明はまた、1用量又は複数用量のそのような乾燥固体医薬組成物を含有する容器を提供する。

【0122】

一実施態様において、(i)500~1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛

50

、及び(iii)非イオン性界面活性剤を含む水性液体医薬製剤の作用開始を加速させる方法であって;該製剤に、亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種を添加することを含む、方法が提供される。

【0123】

一実施態様において、(i)500～1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)イオン性亜鉛、及び(iii)非イオン性界面活性剤を含む水性液体医薬製剤であって、該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない、水性液体医薬製剤の作用開始を加速させるための、亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種の使用が提供される。

10

【0124】

本発明のさらなる態様は、以下のものを含む。

【0125】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM又は10～30mM、例えば、10～20mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、及び(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドを含む水性液体医薬製剤であって;該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

20

【数5】

$$I_a: I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

30

40

【0126】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド;(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム;(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール;(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン

50

類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤であって、該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 6】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0127】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる、水性液体医薬製剤であって、該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 7】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロ

ロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0128】

(i)500~1000U/ml、例えば、800~1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~10の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10~50mM、例えば、20~50mM、例えば、30~50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、及び(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドを含む水性液体医薬製剤であって；該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で10を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数8】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、界面活性剤は、10~400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20~400 $\mu\text{g/ml}$ 、50~400 $\mu\text{g/ml}$ 、10~300 $\mu\text{g/ml}$ 、20~300 $\mu\text{g/ml}$ 、50~300 $\mu\text{g/ml}$ 、10~200 $\mu\text{g/ml}$ 、20~200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50~200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10~50mM、例えば、30~50mM、例えば、40~50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0129】

(i)500~1000U/ml、例えば、800~1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~10の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10~50mM、例えば、20~50mM、例えば、30~50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤であって；該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で10を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数9】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

10

20

30

40

50

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、界面活性剤は、 $10\sim 400\ \mu\text{g/ml}$ 、例えば、 $20\sim 400\ \mu\text{g/ml}$ 、 $50\sim 400\ \mu\text{g/ml}$ 、 $10\sim 300\ \mu\text{g/ml}$ 、 $20\sim 300\ \mu\text{g/ml}$ 、 $50\sim 300\ \mu\text{g/ml}$ 、 $10\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ 、 $20\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ 、又は $50\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、 $10\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $30\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $40\sim 50$ 、例えば、約 44mM である。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0130】

(i) $500\sim 1000\text{U/ml}$ 、例えば、 $800\sim 1000\text{U/ml}$ 又は 1000U/ml の濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、 0.05% 以上、例えば、 0.5% 以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関する $\log K$ が 25°C で $4.5\sim 10$ の範囲である種から選択される 1mM 以上(例えば、 $10\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $20\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $30\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及び m -クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又は NaCl 、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤であって；該製剤のイオン強度が、 40mM 未満、例えば、 30mM 未満、 20mM 未満、又は 10mM 未満であり、該イオン強度が、次式：

【数10】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2 \quad \text{la:} \quad 30$$

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、界面活性剤は、 $10\sim 400\ \mu\text{g/ml}$ 、例えば、 $20\sim 400\ \mu\text{g/ml}$ 、 $50\sim 400\ \mu\text{g/ml}$ 、 $10\sim 300\ \mu\text{g/ml}$ 、 $20\sim 300\ \mu\text{g/ml}$ 、 $50\sim 300\ \mu\text{g/ml}$ 、 $10\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ 、 $20\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ 、又は $50\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、 $10\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $30\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $40\sim 50$ 、例えば、約 44mM である。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0131】

(i) $500\sim 1000\text{U/ml}$ 、例えば、 $800\sim 1000\text{U/ml}$ 又は 1000U/ml の濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、 0.05% 以上、例えば、 0.5% 以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii) 1mM 以上(例えば、 $10\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $20\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $30\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 44mM)の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸塩、及び(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドを

含む水性液体医薬製剤であって;該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

【数 1 1】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、界面活性剤は、10~400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20~400 $\mu\text{g/ml}$ 、50~400 $\mu\text{g/ml}$ 、10~300 $\mu\text{g/ml}$ 、20~300 $\mu\text{g/ml}$ 、50~300 $\mu\text{g/ml}$ 、10~200 $\mu\text{g/ml}$ 、20~200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50~200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0 1 3 2】

(i)500~1000U/ml、例えば、800~1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)1mM以上(例えば、10~50mM、例えば、20~50mM、例えば、30~50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド;(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム;(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及び m -クレゾール;(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤であって;該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

【数 1 2】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、界面活性剤は、10~400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20~400 $\mu\text{g/ml}$ 、50~400 $\mu\text{g/ml}$ 、10~300 $\mu\text{g/ml}$ 、20~300 $\mu\text{g/ml}$ 、50~300 $\mu\text{g/ml}$ 、10~200 $\mu\text{g/ml}$ 、20~200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50~200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0 1 3 3】

(i)500~1000U/ml、例えば、800~1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)1mM以上(例えば、10~50mM、例えば、20~50

mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド;(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム;(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール;(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤であって;該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

【数 1 3】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0 1 3 4】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM又は10～30mM、例えば、10～20mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド;及び(v)アミリン類似体、例えば、プラムリントイドを含む水性液体医薬製剤であって;該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

【数 1 4】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、アミリン類似体、例えば、プラムリントイドは、0.1～10mg/mlの範囲、例えば、0.2～6mg/mlの濃度である。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において

10

20

30

40

50

、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0135】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、及び(vii)アミリン類似体、例えば、プラムリントイドからなる水性液体医薬製剤であって；該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数15】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L⁻¹)であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、アミリン類似体、例えば、プラムリントイドは、0.1～10mg/mlの範囲、例えば、0.2～6mg/mlの濃度である。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 µg/ml、例えば、20～400 µg/ml、50～400 µg/ml、10～300 µg/ml、20～300 µg/ml、50～300 µg/ml、10～200 µg/ml、20～200 µg/ml、又は50～200 µg/mlの濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0136】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、及び(vii)アミリン類似体、例えば、プラムリントイドからなる水性液体医薬製剤であって；該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 1 6】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、アミリン類似体、例えば、プラムリントイドは、 $0.1 \sim 10 \text{ mg/ml}$ の範囲、例えば、 $0.2 \sim 6 \text{ mg/ml}$ の濃度である。一実施態様において、界面活性剤は、 $10 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、例えば、 $20 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、 $50 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $20 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $50 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 、 $20 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 、又は $50 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、 $10 \sim 50 \text{ mM}$ 、例えば、 $30 \sim 50 \text{ mM}$ 、例えば、 $40 \sim 50$ 、例えば、約 44 mM である。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

10

【0 1 3 7】

(i) $500 \sim 1000 \text{ U/ml}$ 、例えば、 $800 \sim 1000 \text{ U/ml}$ 又は 1000 U/ml の濃度のインスリン化合物、(ii) 製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、 0.05% 以上、例えば、 0.5% 以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii) 亜鉛イオン結合に関する $\log K$ が 25°C で $4.5 \sim 12.3$ の範囲である種から選択される 1 mM 以上(例えば、 $10 \sim 50 \text{ mM}$ 、例えば、 $20 \sim 50 \text{ mM}$ 、例えば、 $30 \sim 50 \text{ mM}$ 、例えば、 44 mM 又は $10 \sim 30 \text{ mM}$ 、例えば、 $10 \sim 20 \text{ mM}$)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv) 非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド;及び(v) GLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、又はリキシセナチドを含む水性液体医薬製剤であって;該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関する $\log K$ が 25°C で 12.3 を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、 40 mM 未満、例えば、 30 mM 未満、 20 mM 未満、又は 10 mM 未満であり、該イオン強度が、次式:

30

【数 1 7】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、GLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、又はリキシセナチドは、 $10 \mu\text{g/ml} \sim 50 \text{ mg/ml}$ 、 $200 \mu\text{g/ml} \sim 10 \text{ mg/ml}$ 、又は $1 \sim 10 \text{ mg/ml}$ の濃度範囲である。一実施態様において、界面活性剤は、 $10 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、例えば、 $20 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、 $50 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $20 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $50 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 、 $20 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 、又は $50 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、 $10 \sim 50 \text{ mM}$ 、例えば、 $30 \sim 50 \text{ mM}$ 、例えば、 $40 \sim 50$ 、例えば、約 44 mM である。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

40

【0 1 3 8】

50

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、及び(vii)GLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、又はリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤であって；該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 1 8】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L⁻¹)であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、GLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、又はリキシセナチドは、10 µg/ml～50mg/ml、200 µg/ml～10mg/ml、又は1～10mg/mlの濃度範囲である。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 µg/ml、例えば、20～400 µg/ml、50～400 µg/ml、10～300 µg/ml、20～300 µg/ml、50～300 µg/ml、10～200 µg/ml、200～200 µg/ml、又は50～200 µg/mlの濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0 1 3 9】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、及び(vii)GLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、又はリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤であって；該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 1 9】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L⁻¹)であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり

、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、GLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、又はリキシセナチドは、10 µg/ml～50mg/ml、200 µg/ml～10mg/ml、又は1～10mg/mlの濃度範囲である。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 µg/ml、例えば、20～400 µg/ml、50～400 µg/ml、10～300 µg/ml、20～300 µg/ml、50～300 µg/ml、10～200 µg/ml、20～200 µg/ml、又は50～200 µg/mlの濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

10

【0140】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM又は10～30mM、例えば、10～20mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド;及び(v)トレプロスチニル又はその塩を含む水性液体医薬製剤であって;該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

20

【数20】

$$I_a: I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L⁻¹)であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、トレプロスチニルは、0.1～12 µg/mlの範囲、例えば、0.1～10 µg/ml、0.1～9 µg/ml、0.1～8 µg/ml、0.1～7 µg/ml、0.1～6 µg/ml、0.1～5 µg/ml、0.1～4 µg/ml、0.1～3 µg/ml、0.1～2 µg/ml、0.5～2 µg/ml、例えば、約1 µg/mlの濃度である。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 µg/ml、例えば、20～400 µg/ml、50～400 µg/ml、10～300 µg/ml、20～300 µg/ml、50～300 µg/ml、10～200 µg/ml、20～200 µg/ml、又は50～200 µg/mlの濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

30

40

【0141】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例え

50

ば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、及び(vii)トレプロスチニル又はその塩からなる水性液体医薬製剤であって；該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 2 1】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

10

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、トレプロスチニルは、0.1～12 $\mu\text{g/ml}$ の範囲、例えば、0.1～10 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～9 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～8 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～7 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～6 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～5 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～4 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～3 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～2 $\mu\text{g/ml}$ 、0.5～2 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、約1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度である。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

20

【0 1 4 2】

30

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、及び(vii)トレプロスチニル又はその塩からなる水性液体医薬製剤であって；該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

40

【数 2 2】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、トレプロスチニルは、0.1～12 $\mu\text{g/ml}$ の範囲、例えば、0.1～10 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～9 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～8 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～7 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～6 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～5 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～4 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～3 $\mu\text{g/ml}$ 、0.1～2

50

μg/ml、0.5～2 μg/ml、例えば、約1 μg/mlの濃度である。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 μg/ml、例えば、20～400 μg/ml、50～400 μg/ml、10～300 μg/ml、20～300 μg/ml、50～300 μg/ml、10～200 μg/ml、20～200 μg/ml、又は50～200 μg/mlの濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

10

【0143】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM又は10～30mM、例えば、10～20mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド;及び(v)ニコチンアミド、ニコチン酸、又はこれらの塩を含む水性液体医薬製剤であって;該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

20

【数23】

$$I_a: I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L⁻¹)であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、ニコチンアミド、ニコチン酸、又はこれらの塩は、10～150mMの範囲、例えば、20～100mM、例えば、約80mMの濃度である。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 μg/ml、例えば、20～400 μg/ml、50～400 μg/ml、10～300 μg/ml、20～300 μg/ml、50～300 μg/ml、10～200 μg/ml、20～200 μg/ml、又は50～200 μg/mlの濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

30

40

【0144】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド;(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム;(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール;(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、及び(vii)ニコチンアミド、ニコチン酸、又はこれらの塩から

50

なる水性液体医薬製剤であって;該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

【数 2 4】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、ニコチンアミド、ニコチン酸、又はこれらの塩は、10～150mMの範囲、例えば、20～100mM、例えば、約80mMの濃度である。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0 1 4 5】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド;(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム;(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及び m -クレゾール;(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、及び(vii)ニコチンアミド、ニコチン酸、又はこれらの塩からなる水性液体医薬製剤であって;該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

【数 2 5】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤。一実施態様において、ニコチンアミド、ニコチン酸、又はこれらの塩は、10～150mMの範囲、例えば、20～100mM、例えば、約80mMの濃度である。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態

様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0146】

再構成の後、(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、及び(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドを含む、水性媒体による再構成に好適な乾燥固体医薬組成物であって；製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数26】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、乾燥固体医薬組成物。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0147】

再構成の後、(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる、水性媒体による再構成に好適な乾燥固体医薬組成物であって；製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数27】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

10

20

30

40

50

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、乾燥固体医薬組成物。一実施態様において、界面活性剤は、 $10\sim 400\ \mu\text{g/ml}$ 、例えば、 $20\sim 400\ \mu\text{g/ml}$ 、 $50\sim 400\ \mu\text{g/ml}$ 、 $10\sim 300\ \mu\text{g/ml}$ 、 $20\sim 300\ \mu\text{g/ml}$ 、 $50\sim 300\ \mu\text{g/ml}$ 、 $10\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ 、 $20\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ 、又は $50\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、 $10\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $30\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $40\sim 50$ 、例えば、約 44mM である。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

10

【0148】

再構成の後、(i) $500\sim 1000\text{U/ml}$ 、例えば、 $800\sim 1000\text{U/ml}$ 又は 1000U/ml の濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、 0.05% 以上、例えば、 0.5% 以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関する $\log K$ が 25°C で $4.5\sim 12.3$ の範囲である種から選択される 1mM 以上(例えば、 $10\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $20\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $30\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及び m -クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又は NaCl 、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる、水性媒体による再構成に好適な乾燥固体医薬組成物であって；製剤のイオン強度が、 40mM 未満、例えば、 30mM 未満、 20mM 未満、又は 10mM 未満であり、該イオン強度が、次式：

20

【数28】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

30

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、乾燥固体医薬組成物。一実施態様において、界面活性剤は、 $10\sim 400\ \mu\text{g/ml}$ 、例えば、 $20\sim 400\ \mu\text{g/ml}$ 、 $50\sim 400\ \mu\text{g/ml}$ 、 $10\sim 300\ \mu\text{g/ml}$ 、 $20\sim 300\ \mu\text{g/ml}$ 、 $50\sim 300\ \mu\text{g/ml}$ 、 $10\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ 、 $20\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ 、又は $50\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、 $10\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $30\sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $40\sim 50$ 、例えば、約 44mM である。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

40

【0149】

再構成の後、(i) $500\sim 1000\text{U/ml}$ 、例えば、 $800\sim 1000\text{U/ml}$ 又は 1000U/ml の濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、 0.05% 以上、例えば、 0.5% 以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関する $\log K$ が

50

25℃で4.5～10の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、及び(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドを含む、水性媒体による再構成に好適な乾燥固体医薬組成物であって;製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で10を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

【数 2 9】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、乾燥固体医薬組成物。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0 1 5 0】

再構成の後、(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～10の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド;(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム;(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール;(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる、水性媒体による再構成に好適な乾燥固体医薬組成物であって;製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で10を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

【数 3 0】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、乾燥固体医薬組成物。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度

のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0151】

再構成の後、(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～10の範囲である種から選択される1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる、水性媒体による再構成に好適な乾燥固体医薬組成物であって；製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数31】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、乾燥固体医薬組成物。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0152】

再構成の後、(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸塩、及び(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドを含む、水性媒体による再構成に好適な乾燥固体医薬組成物であって；製剤がETA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

10

20

30

40

50

【数 3 2】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、乾燥固体医薬組成物。一実施態様において、界面活性剤は、 $10 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、例えば、 $20 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、 $50 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $20 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $50 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 、 $20 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 、又は $50 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

10

【0153】

再構成の後、(i) $500 \sim 1000 \text{U/ml}$ 、例えば、 $800 \sim 1000 \text{U/ml}$ 又は 1000U/ml の濃度のインスリン化合物、(ii) 製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、 0.05% 以上、例えば、 0.5% 以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii) 1mM 以上(例えば、 $10 \sim 50 \text{mM}$ 、例えば、 $20 \sim 50 \text{mM}$ 、例えば、 $30 \sim 50 \text{mM}$ 、例えば、 44mM)の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸塩、(iv) 非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv) 任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v) 任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及び m -クレゾール；(vi) 任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又は NaCl 、並びに(vii) 任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる、水性媒体による再構成に好適な乾燥固体医薬組成物であって；製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関する $\log K$ が 25°C で 12.3 を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ製剤のイオン強度が、 40mM 未満、例えば、 30mM 未満、 20mM 未満、又は 10mM 未満であり、該イオン強度が、次式：

20

30

【数 3 3】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、乾燥固体医薬組成物。一実施態様において、界面活性剤は、 $10 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、例えば、 $20 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、 $50 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $20 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $50 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 、 $20 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 、又は $50 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

40

【0154】

再構成の後、(i) $500 \sim 1000 \text{U/ml}$ 、例えば、 $800 \sim 1000 \text{U/ml}$ 又は 1000U/ml の濃度のインスリン化合物、(ii) 製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、 0.05% 以上、例えば、 0.5% 以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii) 1mM 以上(例えば、 $10 \sim 50 \text{mM}$ 、例えば、 $20 \sim 50 \text{mM}$ 、例えば、 $30 \sim 50 \text{mM}$ 、例えば、 44mM)の濃度の亜鉛結合種としてのクエン

50

酸塩、(iv)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド;(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム;(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール;(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる、水性媒体による再構成に好適な乾燥固体医薬組成物であって;製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

【数 3 4】

10

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、乾燥固体医薬組成物。一実施態様において、界面活性剤は、10~400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20~400 $\mu\text{g/ml}$ 、50~400 $\mu\text{g/ml}$ 、10~300 $\mu\text{g/ml}$ 、20~300 $\mu\text{g/ml}$ 、50~300 $\mu\text{g/ml}$ 、10~200 $\mu\text{g/ml}$ 、20~200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50~200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

20

【0 1 5 5】

(i)500~1000U/ml、例えば、800~1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、及び(iii)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドを含む水性液体医薬製剤の作用開始を加速させる方法であって;亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩を、好適には、1mM以上(例えば、10~50mM、例えば、20~50mM、例えば、30~50mM、例えば、44mM)の濃度の該製剤に添加することを含み;ここで、該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

30

【数 3 5】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、方法。一実施態様において、界面活性剤は、10~400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20~400 $\mu\text{g/ml}$ 、50~400 $\mu\text{g/ml}$ 、10~300 $\mu\text{g/ml}$ 、20~300 $\mu\text{g/ml}$ 、50~300 $\mu\text{g/ml}$ 、10~200 $\mu\text{g/ml}$ 、20~200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50~200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10~50mM、例えば、30~50mM、例えば、40~50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第

40

50

四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0156】

(i)500~1000U/ml、例えば、800~1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤の作用開始を加速させる方法であって；亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩を、好適には、1mM以上(例えば、10~50mM、例えば、20~50mM、例えば、30~50mM、例えば、44mM)の濃度の該製剤に添加することを含み；ここで、該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数36】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、方法。一実施態様において、界面活性剤は、10~400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20~400 $\mu\text{g/ml}$ 、50~400 $\mu\text{g/ml}$ 、10~300 $\mu\text{g/ml}$ 、20~300 $\mu\text{g/ml}$ 、50~300 $\mu\text{g/ml}$ 、10~200 $\mu\text{g/ml}$ 、20~200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50~200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10~50mM、例えば、30~50mM、例えば、40~50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0157】

(i)500~1000U/ml、例えば、800~1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤の作用開始を加速させる方法であって；亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~12.3の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩を、好適には、1mM以上(例えば、10~50mM、例えば、20~50mM、例えば、30~50mM、例えば、44mM)の濃度の該製剤に添加することを含み；該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 3 7】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、方法。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0 1 5 8】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、及び(iii)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドを含む水性液体医薬製剤の作用開始を加速させる方法であって；亜鉛イオン結合に関する $\log K$ が25℃で4.5～10の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩を、好適には、1mM以上(例えば、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の該製剤に添加することを含み；ここで、該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関する $\log K$ が25℃で10を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 3 8】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、方法。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0 1 5 9】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩

、例えば、リン酸ナトリウム;(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール;(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤の作用開始を加速させる方法であって; 亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~10の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩を、好適には、1mM以上(例えば、10~50mM、例えば、20~50mM、例えば、30~50mM、例えば、44mM)の濃度の該製剤に添加することを含み;ここで、該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で10を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

10

【数 3 9】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、方法。一実施態様において、界面活性剤は、10~400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20~400 $\mu\text{g/ml}$ 、50~400 $\mu\text{g/ml}$ 、10~300 $\mu\text{g/ml}$ 、20~300 $\mu\text{g/ml}$ 、50~300 $\mu\text{g/ml}$ 、10~200 $\mu\text{g/ml}$ 、20~200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50~200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10~50mM、例えば、30~50mM、例えば、40~50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

20

【0 1 6 0】

(i)500~1000U/ml、例えば、800~1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド;(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム;(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール;(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤の作用開始を加速させる方法であって; 亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5~10の範囲である種から選択される1mM以上の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩を、好適には、1mM以上(例えば、10~50mM、例えば、20~50mM、例えば、30~50mM、例えば、44mM)の濃度の該製剤に添加することを含み;該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

30

40

【数 4 0】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、方法。一実施態様において、界面活性剤は、10~400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20~400 $\mu\text{g/ml}$ 、50~400 $\mu\text{g/ml}$ 、10~300 $\mu\text{g/ml}$ 、20~300 $\mu\text{g/ml}$ 、50

50

～300 μg/ml、10～200 μg/ml、20～200 μg/ml、又は50～200 μg/mlの濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0161】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、及び(iii)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドを含む水性液体医薬製剤の作用開始を加速させる方法であって；1mM以上(好適には、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸塩を添加することを含み；ここで、該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数41】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L⁻¹)であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、方法。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 μg/ml、例えば、20～400 μg/ml、50～400 μg/ml、10～300 μg/ml、20～300 μg/ml、50～300 μg/ml、10～200 μg/ml、20～200 μg/ml、又は50～200 μg/mlの濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0162】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤の作用開始を加速させる方法であって；1mM以上(好適には、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸塩(これは、好ましくは、クエン酸として該製剤中に組み込まれ得る)を添加することを含み；ここで、該製剤がEDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まず、かつ該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 4 2】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、方法。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

10

【0 1 6 3】

(i) 500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii) 製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii) 非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド；(iv) 任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v) 任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及び m -クレゾール；(vi) 任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii) 任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤の作用開始を加速させる方法であって；1mM以上(好適には、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸塩(これは、好ましくは、クエン酸として該製剤中に組み込まれ得る)を添加することを含み；ここで、該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

20

【数 4 3】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

30

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、方法。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

40

【0 1 6 4】

(i) 500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii) 製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、及び(iii) 非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドを含む水性液体医薬製剤であって；該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 4 4】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤の作用開始を加速させるための；亜鉛イオン結合に関する $\log K$ が 25°C で $4.5 \sim 12.3$ の範囲である種から選択される 1mM 以上(好適には、 $10 \sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $20 \sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $30 \sim 50\text{mM}$ 、例えば、 44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩の使用(ここで、該製剤は、EDTA及び亜鉛イオン結合に関する $\log K$ が 25°C で 12.3 を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない)。一実施態様において、界面活性剤は、 $10 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、例えば、 $20 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、 $50 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $20 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $50 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 、 $20 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 、又は $50 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、 $10 \sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $30 \sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $40 \sim 50$ 、例えば、約 44mM である。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0 1 6 5】

(i) $500 \sim 1000\text{U/ml}$ 、例えば、 $800 \sim 1000\text{U/ml}$ 又は 1000U/ml の濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、 0.05% 以上、例えば、 0.5% 以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド、(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及び m -クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又は NaCl 、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤であって；該製剤のイオン強度が、 40mM 未満、例えば、 30mM 未満、 20mM 未満、又は 10mM 未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 4 5】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオン x のモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオン x の電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤の作用開始を加速させるための；亜鉛イオン結合に関する $\log K$ が 25°C で $4.5 \sim 12.3$ の範囲である種から選択される 1mM 以上(好適には、 $10 \sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $20 \sim 50\text{mM}$ 、例えば、 $30 \sim 50\text{mM}$ 、例えば、 44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩の使用(ここで、該製剤は、EDTA及び亜鉛イオン結合に関する $\log K$ が 25°C で 12.3 を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない)。一実施態様において、界面活性剤は、 $10 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、例えば、 $20 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、 $50 \sim 400 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $20 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $50 \sim 300 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 、 $20 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 、又は $50 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であ

り、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0166】

(i) 500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii) 製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii) 非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド、(iv) 任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v) 任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi) 任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii) 任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤であって；該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数46】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤の作用開始を加速させるための；亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～12.3の範囲である種から選択される1mM以上(好適には、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩の使用。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0167】

(i) 500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii) 製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、及び(iii) 非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドを含む水性液体医薬製剤であって、該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数47】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり

、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤の作用開始を加速させるための；亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～10の範囲である種から選択される1mM以上(好適には、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩の使用(ここで、該製剤は、EDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で10を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない)。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 μg/ml、例えば、20～400 μg/ml、50～400 μg/ml、10～300 μg/ml、20～300 μg/ml、50～300 μg/ml、10～200 μg/ml、20～200 μg/ml、又は50～200 μg/mlの濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0168】

(i)500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド、(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤であって；該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数48】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L⁻¹)であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤の作用開始を加速させるための；亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～10の範囲である種から選択される1mM以上(好適には、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩の使用(ここで、該製剤は、EDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で10を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない)。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 μg/ml、例えば、20～400 μg/ml、50～400 μg/ml、10～300 μg/ml、20～300 μg/ml、50～300 μg/ml、10～200 μg/ml、20～200 μg/ml、又は50～200 μg/mlの濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0169】

(i) 500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii) 製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii) 非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド、(iv) 任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム；(v) 任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール；(vi) 任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii) 任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤であって；該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

10

【数 4 9】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤の作用開始を加速させるための；亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で4.5～10の範囲である種から選択される1mM以上(好適には、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種、例えば、クエン酸塩の使用。一実施態様において、界面活性剤は、10～400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20～400 $\mu\text{g/ml}$ 、50～400 $\mu\text{g/ml}$ 、10～300 $\mu\text{g/ml}$ 、20～300 $\mu\text{g/ml}$ 、50～300 $\mu\text{g/ml}$ 、10～200 $\mu\text{g/ml}$ 、20～200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50～200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。さらなる実施態様において、亜鉛結合種は、クエン酸塩又はヒスチジン(特に、クエン酸塩)であり、製剤中のクエン酸塩又はヒスチジンの濃度は、10～50mM、例えば、30～50mM、例えば、40～50、例えば、約44mMである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

20

30

【0 1 7 0】

(i) 500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii) 製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、及び(iii) 非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドを含む水性液体医薬製剤であって；該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式：

【数 5 0】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

40

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤の作用開始を加速させるための1mM(好適には、10～50mM、例えば、20～50mM、例えば、30～50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸の使用(ここで、該製剤は、EDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない)。

【0 1 7 1】

(i) 500～1000U/ml、例えば、800～1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(

50

ii) 製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド、(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム;(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール;(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤であって;該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

【数51】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤の作用開始を加速させるための1mM(好適には、10~50mM、例えば、20~50mM、例えば、30~50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種としてのクエン酸の使用(ここで、該製剤は、EDTA及び亜鉛イオン結合に関するlogKが25℃で12.3を上回る任意の他の亜鉛結合種を実質的に含まない)。一実施態様において、界面活性剤は、10~400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20~400 $\mu\text{g/ml}$ 、50~400 $\mu\text{g/ml}$ 、10~300 $\mu\text{g/ml}$ 、20~300 $\mu\text{g/ml}$ 、50~300 $\mu\text{g/ml}$ 、10~200 $\mu\text{g/ml}$ 、20~200 $\mu\text{g/ml}$ 、又は50~200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0172】

(i)500~1000U/ml、例えば、800~1000U/ml又は1000U/mlの濃度のインスリン化合物、(ii)製剤中のインスリン化合物の重量に基づく亜鉛の重量で、例えば、0.05%以上、例えば、0.5%以上の濃度のイオン性亜鉛、(iii)非イオン性界面活性剤、例えば、アルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシド、(iv)任意に、1以上の緩衝剤、例えば、リン酸塩、例えば、リン酸ナトリウム;(v)任意に、1以上の防腐剤、例えば、フェノール及びm-クレゾール;(vi)任意に、1以上の浸透圧調節剤、例えば、グリセロール又はNaCl、並びに(vii)任意に、1以上の追加の活性剤、例えば、アミリン類似体、例えば、プラムリントイド、又はGLP-1アゴニスト、例えば、リラグルチド、デュラグルチド、アルビグルチド、エキセナチド、もしくはリキシセナチドからなる水性液体医薬製剤であって;該製剤のイオン強度が、40mM未満、例えば、30mM未満、20mM未満、又は10mM未満であり、該イオン強度が、次式:

【数52】

$$I = 0.5 \times \sum_{x=1}^n c_x z_x^2$$

la:

(式中、 c_x は、イオンxのモル濃度(mol L^{-1})であり、 z_x は、イオンxの電荷の絶対値であり、総和は、該亜鉛結合種及び該インスリン化合物を除く、該製剤中に存在する全てのイオン(n)を含める)を用いて計算される、水性液体医薬製剤の作用開始を加速させるための;1mM(好適には、10~50mM、例えば、20~50mM、例えば、30~50mM、例えば、44mM)の濃度の亜鉛結合種の使用。一実施態様において、界面活性剤は、10~400 $\mu\text{g/ml}$ 、例えば、20~400 $\mu\text{g/ml}$ 、50~400 $\mu\text{g/ml}$ 、10~300 $\mu\text{g/ml}$ 、20~300 $\mu\text{g/ml}$ 、50~300 $\mu\text{g/ml}$ 、10~200

$\mu\text{g/ml}$ 、 $20\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ 、又は $50\sim 200\ \mu\text{g/ml}$ の濃度のアルキルグリコシド、例えば、ドデシルマルトシドである。第一のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンリスプロである。第二のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリンアスパルトである。第三のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、インスリングルリジンである。第四のさらなる実施態様において、インスリン化合物は、組換えヒトインスリンである。

【0173】

少なくともいくつかの実施態様における本発明の製剤は、以下の有利な性質のうちの1つ又は複数を有すると考えられる：

- ・対象に投与したときに、典型的には、通常のヒトインスリンよりも速い、迅速な作用速度；
- ・典型的には、 100U/ml のインスリン化合物濃度を有する対応する製剤と同じぐらい速い迅速な作用速度；
- ・迅速な作用速度を維持しながらの高いインスリン濃度；
- ・特に、HMWSの量又は粒子の目視検査によって測定される、貯蔵時の良好な物理的安定性；
- ・特に関連産物、例えば、脱アミド化の産物の量によって測定される、貯蔵時の良好な化学的安定性。

(略語)

【表1】

DETA	ジエチレントリアミン
EDTA	エチレンジアミンテトラアセテート
EGTA	エチレングリコールテトラアセテート
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HMWS	高分子量種
RP	逆相
SEC	サイズ排除クロマトグラフィー
TETA	トリエチレンテトラミン
PD	薬力学
PK	薬物動態

【実施例】

【0174】

(実施例)

(一般的方法)

(a) サイズ排除クロマトグラフィー (SEC)

インスリン調製物の超高速サイズ排除クロマトグラフィーは、Waters ACQUITY H-class Bio UPLC(登録商標)システムを、 $1.7\ \mu\text{m}$ エチレン架橋ハイブリッド $125\ \text{\AA}$ 孔充填材料とともに、 $300\text{mm}\times 4.6\text{mm}$ のカラム中で用いて実施した。カラムは、 0.65mg/ml L-アルギニン、 $20\%\text{v/v}$ アセトニトリル、 $15\%\text{v/v}$ 氷酢酸移動相、及び 0.01M HClで酸性化した $10\ \mu\text{l}$ の試料中で平衡化し、 276nm でのUV検出により、 0.4mL/分 で分析した。分析は全て、周囲温度で実施した。

【0175】

(b) 逆相クロマトグラフィー (RP-HPLC)

超高速逆相クロマトグラフィーは、 $50\text{mm}\times 2.1\text{mm}$ のカラム中で3つの官能基を介してC18

リガンドで固定化された1.7 μ mエチレン架橋ハイブリッド粒子の130Å孔樹脂を含むWater s ACQUITY H-class Bio UPLC(登録商標)システムを用いて実施した。インスリン試料を、82%w/v Na₂SO₄、18%v/vアセトニトリル、pH 2.3の移動相中で結合させ、50%w/v Na₂SO₄、50%v/vアセトニトリル勾配流中で溶出させた。2 μ lの試料を0.01M HClで酸性化し、214nmでのUV検出により、0.61mL/分で分析した。分析は全て、40℃で実施した。

【0176】

(c)糖尿病ブタ薬物動態/薬力学モデル:作用速度を決定する方法:

10匹のオスの糖尿病ユカタンミニブタを使用した。ブタに、試験製剤の試料を皮下注射し、血液を、注射後約240分までの注射に対する様々な時点(分)で採取した(1又は2ml)。薬力学プロファイルのために、血清を(市販の血糖値測定器を用いて)グルコースについて分析した。薬物動態プロファイルのために、インスリン濃度を、イムノアッセイを用いて、血清中で決定した。

10

【0177】

製剤を生物学的等価性について評価するために、T_{MAX}(すなわち、血清中で最大インスリン濃度に達するまでの時間)の平均値及び対応する標準偏差を本試験で使用された10匹のブタの全セットにわたって計算した。同様に、T_{1/2MAX}(すなわち、最大濃度の半分に達するまでの時間)の平均値及び対応する標準偏差を本試験で使用された10匹のブタの全セットにわたって計算した。その後、スチューデントのt-検定(95%信頼区間)を適用して、試験された任意の2つの製剤間の生物学的等価性の評価を可能にした。2つの試料の結果集団に適用されたt-検定のp-値が ≥ 0.05 である場合、試料を生物学的に等価であるとみなし、結果が < 0.05 である場合、試料を生物学的に等価でないとみなした。

20

【0178】

(d)視覚的評価

可視粒子を、好適には、2.9.20.欧州薬局方各条(European Pharmacopoeia Monograph)(微粒子汚染:可視粒子(Particulate Contamination: Visible Particles))を用いて検出した。必要とされる装置は、以下のものを含むビューイングステーションからなる:

- ・垂直位置に保持された適当なサイズの艶消し黒色パネル
- ・黒色パネルの隣に垂直位置に保持された適当なサイズの反射防止白色パネル
- ・好適な笠付白色光源及び好適な散光器が装着された調整可能なランプホルダー(各々長さ525mmの2本の13W蛍光管を含むビューイングイルミネーターが好適である)。ビューイングポイントにおける照明の強度は、2000ルクス~3750ルクスに維持される。

30

【0179】

いかなる接着ラベルも容器から除去し、外側を洗浄し、乾燥させる。気泡が確実に入らないようにしながら容器を穏やかに旋回又は反転させて、白色パネルの前で約5秒間観察する。この手順を黒色パネルの前で繰り返す。いかなる粒子の存在も記録する。

【0180】

視覚的スコアを次のように順位付ける:

(視覚的評価スコアリング方法A)

視覚的スコア1:可視粒子を含まない透明な溶液

視覚的スコア2:わずかな粒子形成

視覚的スコア3:より顕著な沈殿

40

(視覚的評価スコアリング方法B)

視覚的スコア1:粒子をほとんど含まない透明な溶液

視覚的スコア2:~5個の非常に小さい粒子

視覚的スコア3:~10から20個の非常に小さい粒子

視覚的スコア4:巨大粒子を含む20~50個の粒子

視覚的スコア5:巨大粒子を含む>50個の粒子

【0181】

視覚的スコア4及び5を有する試料中の粒子は、普通光下での随時の視覚的評価で明らかに検出可能であるが、視覚的スコア1~3を有する試料は、通常、同じ評価で透明な溶液に

50

見える。視覚的スコア1～3を有する試料は「合格」とみなされ;視覚的スコア4～5を有する試料は「不合格」とみなされる。

【0182】

(実施例1—実例となる製剤)

以下の実例となる製剤を調製することができる:

【0183】

(実施例A:)

【表2】

インスリンアスパルト	1000 U/ml	10
リン酸ナトリウム	2 mM	
フェノール	15.9 mM	
m-クレゾール	15.9 mM	
イオン性亜鉛 (ZnCl ₂ として)	197 μg/ml (3mM)、製剤中のインスリン化合物の重量に基づくと、0.55%(w/w)に相当する	
クエン酸	44 mM	
グリセロール	174 mM	20
界面活性剤	A1、A2、又はA3から選択される(下記参照)	
注射用水	適量	
残存NaCl	調製時の酸性化及びその後の中和により、2～4mM NaClが形成される	
pHを7.4に調整する		

実施例A1:界面活性剤 = ドデシルマルトシド (0.05mg/ml)

実施例A2:界面活性剤 = ポリソルベート20 (Tween 20) (0.05mg/ml)

実施例A3:界面活性剤 = ポリエチレングリコール(2)ドデシルエーテル (Brij L4) (0.05mg/ml)

【0184】

(実施例B:)

30

【表 3】

インスリンアスパルト	1000 U/ml	
リン酸ナトリウム	2 mM	
フェノール	15.9 mM	
m-クレゾール	15.9 mM	
イオン性亜鉛 (ZnCl ₂ として)	197 μg/ml (3mM)、製剤中のインスリン化合物の重量に基づくと、0.55%(w/w)に相当する	10
クエン酸	44 mM	
グリセロール	174 mM	
界面活性剤	B1、B2、又はB3から選択される(下記参照)	
注射用水	適量	
残存NaCl	調製時の酸性化及びその後の中和により、2~4mM NaClが形成される	
pHを7.8に調整する		20

実施例B1: 界面活性剤 = ドデシルマルトシド (0.05mg/ml)

実施例B2: 界面活性剤 = ポリソルベート 20 (Tween 20) (0.05mg/ml)

実施例B3: 界面活性剤 = ポリエチレングリコール (2) ドデシルエーテル (Brij L4) (0.05mg/ml)

【0185】

(実施例C:)

【表 4】

インスリンリスプロ	1000 U/ml	30
リン酸ナトリウム	2 mM	
フェノール	15.9 mM	
m-クレゾール	15.9 mM	
イオン性亜鉛 (ZnCl ₂ として)	197 μg/ml (3mM)、製剤中のインスリン化合物の重量に基づくと、0.55%(w/w)に相当する	
クエン酸	44 mM	
グリセロール	174 mM	40
界面活性剤	C1、C2、又はC3から選択される(下記参照)	
注射用水	適量	
残存NaCl	調製時の酸性化及びその後の中和により、2~4mM NaClが形成される	
pHを7.4に調整する		

実施例C1: 界面活性剤 = ドデシルマルトシド (0.05mg/ml)

実施例C2: 界面活性剤 = ポリソルベート 20 (Tween 20) (0.05mg/ml)

10

20

30

40

50

実施例C3:界面活性剤＝ポリエチレングリコール(2)ドデシルエーテル(Brij L4)(0.05mg/ml)

【0186】

(実施例D:)

【表5】

インスリンリスプロ	1000 U/ml	
リン酸ナトリウム	2 mM	
フェノール	15.9 mM	
m-クレゾール	15.9 mM	10
イオン性亜鉛 (ZnCl ₂ として)	197 μg/ml (3mM)、製剤中のインスリン化合物の重量に基づく、0.55%(w/w)に相当する	
クエン酸	44 mM	
グリセロール	174 mM	
界面活性剤	D1、D2、又はD3から選択される(下記参照)	
注射用水	適量	
残存NaCl	調製時の酸性化及びその後の中和により、2～4mM NaClが形成される	20

pHを7.8に調整する

実施例D1:界面活性剤＝ドデシルマルトシド(0.05mg/ml)

実施例D2:界面活性剤＝ポリソルベート20(Tween 20)(0.05mg/ml)

実施例D3:界面活性剤＝ポリエチレングリコール(2)ドデシルエーテル(Brij L4)(0.05mg/ml)

【0187】

(実施例E:)

30

【表 6】

インスリングルリジン	1000 U/ml	
リン酸ナトリウム	2 mM	
フェノール	15.9 mM	
m-クレゾール	15.9 mM	
イオン性亜鉛 (ZnCl ₂ として)	197 μg/ml (3mM)、製剤中のインスリン化合物の重量に基づくと、0.55%(w/w)に相当する	10
クエン酸	44 mM	
グリセロール	174 mM	
界面活性剤	E1、E2、又はE3から選択される(下記参照)	
注射用水	適量	
残存NaCl	調製時の酸性化及びその後の中和により、2~4mM NaClが形成される	
pHを7.4に調整する		20

実施例E1: 界面活性剤 = ドデシルマルトシド (0.05mg/ml)

実施例E2: 界面活性剤 = ポリソルベート 20 (Tween 20) (0.05mg/ml)

実施例E3: 界面活性剤 = ポリエチレングリコール (2) ドデシルエーテル (Brij L4) (0.05mg/ml)

【0188】

(実施例F:)

【表 7】

インスリングルリジン	1000 U/ml	30
リン酸ナトリウム	2 mM	
フェノール	15.9 mM	
m-クレゾール	15.9 mM	
イオン性亜鉛 (ZnCl ₂ として)	197 μg/ml (3mM)、製剤中のインスリン化合物の重量に基づくと、0.55%(w/w)に相当する	
クエン酸	44 mM	
グリセロール	174 mM	40
界面活性剤	F1、F2、又はF3から選択される(下記参照)	
注射用水	適量	
残存NaCl	調製時の酸性化及びその後の中和により、2~4mM NaClが形成される	
pHを7.8に調整する		

実施例F1: 界面活性剤 = ドデシルマルトシド (0.05mg/ml)

実施例F2: 界面活性剤 = ポリソルベート 20 (Tween 20) (0.05mg/ml)

50

実施例F3:界面活性剤＝ポリエチレングリコール(2)ドデシルエーテル(Brij L4)(0.05mg/ml)

【0189】

(実施例G:)

【表8】

インスリンアスパルト	1000 U/ml	
リン酸ナトリウム	2 mM	
フェノール	15.9 mM	10
m-クレゾール	15.9 mM	
イオン性亜鉛 (ZnCl ₂ として)	197 μg/ml(3mM)、製剤中のインスリン化合物の重量に基づく、0.55%(w/w)に相当する	
TETA	5 mM	
グリセロール	174 mM	
界面活性剤	G1、G2、又はG3から選択される(下記参照)	
注射用水	適量	20
残存NaCl	調製時の酸性化及びその後の中和により、2～4mM NaClが形成される	
pHを7.4に調整する		

実施例G1:界面活性剤＝ドデシルマルトシド(0.05mg/ml)

実施例G2:界面活性剤＝ポリソルベート20(Tween 20)(0.05mg/ml)

実施例G3:界面活性剤＝ポリエチレングリコール(2)ドデシルエーテル(Brij L4)(0.05mg/ml)

30

【0190】

(実施例H:)

【表 9】

インスリンアスパルト	1000 U/ml	
リン酸ナトリウム	2 mM	
フェノール	15.9 mM	
m-クレゾール	15.9 mM	
イオン性亜鉛 (ZnCl ₂ として)	197 μg/ml (3mM)、製剤中のインスリン化合物の重量に基づくと、0.55%(w/w)に相当する	10
TETA	5 mM	
グリセロール	174 mM	
界面活性剤	H1、H2、又はH3から選択される(下記参照)	
注射用水	適量	
残存NaCl	調製時の酸性化及びその後の中和により、2~4mM NaClが形成される	
pHを7.8に調整する		20

実施例H1: 界面活性剤 = ドデシルマルトシド (0.05mg/ml)

実施例H2: 界面活性剤 = ポリソルベート 20 (Tween 20) (0.05mg/ml)

実施例H3: 界面活性剤 = ポリエチレングリコール (2) ドデシルエーテル (Brij L4) (0.05mg/ml)

【0191】

(実施例I:)

【表 10】

インスリンアスパルト	1000 U/ml	30
リン酸ナトリウム	2 mM	
フェノール	15.9 mM	
m-クレゾール	15.9 mM	
イオン性亜鉛 (ZnCl ₂ として)	197 μg/ml (3mM)、製剤中のインスリン化合物の重量に基づくと、0.55%(w/w)に相当する	
DETA	5 mM	
グリセロール	174 mM	40
界面活性剤	I1、I2、又はI3から選択される(下記参照)	
注射用水	適量	
残存NaCl	調製時の酸性化及びその後の中和により、2~4mM NaClが形成される	
pHを7.4に調整する		

実施例I1: 界面活性剤 = ドデシルマルトシド (0.05mg/ml)

実施例I2: 界面活性剤 = ポリソルベート 20 (Tween 20) (0.05mg/ml)

実施例I3: 界面活性剤 = ポリエチレングリコール (2) ドデシルエーテル (Brij L4) (0.05mg/ml) 50

1)

【0192】

(実施例J:)

【表11】

インスリンアスパルト	1000 U/ml	
リン酸ナトリウム	2 mM	
フェノール	15.9 mM	
m-クレゾール	15.9 mM	10
イオン性亜鉛 (ZnCl ₂ として)	197 μg/ml (3mM)、製剤中のインスリン化合物の重量に基づく、0.55%(w/w)に相当する	
TETA	5 mM	
グリセロール	174 mM	
界面活性剤	J1、J2、又はJ3から選択される(下記参照)	
注射用水	適量	
残存NaCl	調製時の酸性化及びその後の中和により、 2~4mM NaCl が形成される	20

pHを7.8に調整する

実施例J1:界面活性剤 = ドデシルマルトシド (0.05mg/ml)

実施例J2:界面活性剤 = ポリソルベート 20 (Tween 20) (0.05mg/ml)

実施例J3:界面活性剤 = ポリエチレングリコール (2) ドデシルエーテル (Brij L4) (0.05mg/ml)

【0193】

(上記の製剤の調製方法:)

インスリン粉末を水に添加し、該粉末が完全に溶解するまでHClを添加する(完全溶解を達成するために、pHは<3でなければならない)。ZnCl₂を所要のレベルまで添加する。溶解したら、pHをおよそ7に調整し、インスリン濃度が所要の濃度の2倍となるように、容量を水で調整する。その後、組成物を(全て所要の濃度の2倍の)追加の賦形剤の混合物と1:1 (v/v)で混合する。

【0194】

(実施例2-クエン酸三ナトリウム、L-ヒスチジン、及びピロリン酸塩の存在下におけるインスリンアスパルト (1000U/ml) の安定性に対するドデシルマルトシド及びポリソルベート 80の効果)

インスリンアスパルト (1000U/ml) の安定性を、クエン酸三ナトリウム (44mM)、L-ヒスチジン (22mM)、又はピロリン酸塩 (22mM) を含む製剤中、ドデシルマルトシド又はポリソルベート 80 の存在下と非存在下の両方で調べた。組成物 (NovoRapid (登録商標) 組成物に基づく対照を除く、下記参照) は全て、フェノール (15.9mM)、m-クレゾール (15.9mM)、リン酸ナトリウム (2mM)、グリセロール (174mM)、塩化ナトリウム (10mM)、及びイオン性亜鉛 (ZnCl₂ として 197 μg/ml、対アニオンを除く) をさらに含み、pH 7.4に調整された。

【0195】

比較のために、100U/mlの市販のインスリンアスパルト製品 (NovoRapid (登録商標)) の組成物中のインスリンアスパルト (1000U/ml) の製剤も本試験に含めた。この製剤は、本実験で検討された他の全ての1000U/ml製剤に使用された手順と同じ手順を用いて調製され、市販のNovoRapid (登録商標) 製品の賦形剤を含有していた。インスリンアスパルトとイオン

50

性亜鉛の比が100U/ml NovoRapid(登録商標)製品中での比と確実に同じになるように、イオン性亜鉛の濃度を調整した。したがって、本製剤は、リン酸ナトリウム(7mM)、グリセロール(174mM)、塩化ナトリウム(10mM)、フェノール(15.9mM)、m-クレゾール(15.9mM)、及びイオン性亜鉛(197 µg/ml、対アニオンを除く)を含み、pH 7.4に調整された。

【0196】

視覚的評価スコアリング方法Bを用いて、クエン酸三ナトリウム、L-ヒスチジン、又はピロリン酸塩の存在が、インスリンアスパルトの粒子形成の割合をかなり増加させることが示された(表1)。ドデシルマルトシドの存在は、不安定化効果を緩和した。ポリソルベート80も安定化効果を示したが、ドデシルマルトシドと同程度ではなかった。

表1: 表示された温度での貯蔵の後の視覚的評価スコアリング方法Bを用いたインスリンアスパルト(1000U/ml)製剤の視覚的スコア。

【表12】

加速剤	界面活性剤	イオン強度* (mM)	T = 0 週	2-8°C (12週)	30°C (4週)	30°C (12週)	37°C (4週)
なし	なし	24.16	1	1	2	2	3
クエン酸塩 (44 mM)	なし	24.16	1	2	4	5	5
クエン酸塩 (44 mM)	ドデシルマルトシド (50 µg/ml)	24.16	1	1	1	2	3
クエン酸塩 (44 mM)	ポリソルベート80 (50 µg/ml)	24.16	1	2	1	3	5
ヒスチジン (22 mM)	なし	24.16	1	2	4	5	5
ヒスチジン (22 mM)	ドデシルマルトシド (50 µg/ml)	24.16	1	1	2	3	4
ヒスチジン (22 mM)	ポリソルベート80 (50 µg/ml)	24.16	1	2	4	5	4
ピロリン酸塩 (22 mM)	なし	24.16	1	3	5	5	5
ピロリン酸塩 (22 mM)	ドデシルマルトシド (50 µg/ml)	24.16	1	1	2	3	4
ピロリン酸塩 (22 mM)	ポリソルベート80 (50 µg/ml)	24.16	1	1	4	5	5
NovoRapid(登録商標)対照 (1000 U/mlで製剤化)		35.83	1	1	2	2	3

*イオン強度の計算は、式Iaを用いて、亜鉛結合種(クエン酸三ナトリウム、L-ヒスチジン、又はピロリン酸塩)及びインスリン化合物を除く、製剤中の全てのイオンを考慮に入れる。

【0197】

(実施例3ークエン酸三ナトリウム/ドデシルマルトシド組合せの存在下と非存在下の両方におけるインスリンアスパルト(1000U/ml)の安定性に対するNaCl濃度の効果)

インスリンアスパルト(1000U/ml)の安定性に対するNaCl濃度の効果をクエン酸三ナトリウム(44mM)/ドデシルマルトシド(50 µg/ml)組合せの存在下と非存在下の両方で調べた。製剤は全て、フェノール(15.9mM)、m-クレゾール(15.9mM)、リン酸ナトリウム(2mM)、イオン性亜鉛(ZnCl_2 として197 µg/ml、対アニオンを除く)をさらに含み、pH 7.4に調整された。

【0198】

この製剤は、浸透圧調節剤としてのグリセロール(174mM)又はNaCl(150mM)又はグリセロールとNaClの混合物のいずれかを含んでいた(表2を参照)。グリセロールとNaClの混合物を含む製剤中のグリセロールの濃度は、組成物の全体的なオスモル濃度がグリセロールのみを含む組成物中と同じままであるように174mM未満であった。

【0199】

インスリンアスパルト(1000U/ml)の安定性は、クエン酸三ナトリウム(44mM)/ドデシルマルトシド(50 µg/ml)組合せの非存在下と存在下の両方で、NaClの存在による負の影響を受けることが示された(表2)。クエン酸三ナトリウム(44mM)/ドデシルマルトシド(50 µg/ml)組合せの非存在下では、グリセロール(174mM)及びグリセロール(154mM)/NaCl(10mM)混合物を浸透圧調節剤として使用すると、安定性は同程度であった。しかしながら、150mM NaClを使用したとき、安定性のかなりの障害が観察された。興味深いことに、この障害は、2~8℃でしか観察されず、2~8℃では、150mM NaClの存在下で、粒子形成の割合の顕著な増加が観察された。インスリンアスパルト(1000U/ml)の安定性に対するNaCl濃度増加の悪い影響は、クエン酸三ナトリウム(44mM)/ドデシルマルトシド(50 µg/ml)組合せの存在下でも観察された。浸透圧調節剤としてグリセロール(174mM)を含む組成物とグリセロール(154mM)/NaCl(10mM)混合物を含む組成物の間ではごくわずかな違いしか観察されなかったが、グリセロール(154mM)/NaCl(50mM)混合物を含む組成物は、2~8℃でかなり障害された安定性を示した。

【0200】

したがって、1000U/mlのインスリンアスパルトの組成物のイオン強度を増加させると、粒子形成の割合の増加がもたらされることが示された。

【0201】

興味深いことに、この効果は、より低い濃度(例えば、100U/ml)のインスリンアスパルトでは観察されず、この場合、組成物のイオン強度の増加は、製剤の安定性を実際に改善することができる(データは示さない)。同様に、インスリンリスプロの場合、イオン強度を1000U/ml濃度で低く維持することにより、安定性の改善がもたらされるが、この効果は、より低い濃度(例えば、100U/ml)のインスリンリスプロでは観察されない(データは示さない)。

表2: 表示された温度での貯蔵の後の視覚的評価スコアリング方法Bを用いたインスリンアスパルト(1000U/ml)製剤の視覚的スコア。

10

20

30

【表 1 3】

クエン酸 塩	浸透圧 修飾剤	ドデシル マルトシド ($\mu\text{g/ml}$)	イオン 強度* (mM)	T = 0 週	2-8°C (12週)	30°C (4週)	30°C (12週)	37°C (4週)
0 mM	グリセロール (174 mM)	0	14.16	1	1	1	2	3
0 mM	グリセロール (154 mM) + NaCl (10 mM)	0	24.16	1	1	2	2	3
0 mM	NaCl (150 mM)	0	164.16	1	5	2	2	2
44 mM	グリセロール (174 mM)	50	14.16	1	1	1	2	3
44 mM	グリセロール (154 mM) + NaCl (10 mM)	50	24.16	1	1	1	2	3
44 mM	グリセロール (74 mM) + NaCl (50 mM)	50	64.16	1	5	3	3	5

10

20

* イオン強度の計算は、式Iaを用いて、亜鉛結合種(クエン酸三ナトリウム)及びインスリン化合物を除く、製剤中の全てのイオンを考慮に入れる。

【0202】

30

(実施例4:インスリンアスパルト(1000U/ml)の安定性に対するクエン酸塩の源及び製剤のpHの比較)

インスリンアスパルト(1000U/ml)の安定性に対する製剤のクエン酸塩アニオンの源及びpHの効果を調べた。クエン酸とクエン酸三ナトリウムをクエン酸塩アニオンの源として比較した。クエン酸を含む製剤をpH 7.8で試験し、クエン酸三ナトリウムを含む製剤をpH 7.4で試験した。両製剤は、フェノール(15.9mM)、m-クレゾール(15.9mM)、リン酸ナトリウム(2mM)、グリセロール(174mM)、ドデシルマルトシド(50 $\mu\text{g/ml}$)、及びイオン性亜鉛(ZnCl_2 として197 $\mu\text{g/ml}$ 、対アニオンを除く)をさらに含んでいた。

【0203】

40

クエン酸塩の源及びpHは、インスリンアスパルトの安定性に最小限の影響しかないことが示された(表3)。クエン酸(pH 7.8)を含む製剤は、30°Cで、8週の時点で、ごくわずかにより安定であるように思われた。

表3. 表示された温度での貯蔵の後の視覚的評価スコアリング方法Bを用いたインスリンアスパルト(1000U/ml)製剤の視覚的スコア。

【表 1 4】

クエン酸アニオン の源	pH	イオン強度* (mM)	T = 0 週	2-8°C (8週)	30°C (4週)	30°C (8週)	37°C (4週)
クエン酸(44 mM)	7.8	14.84	1	1	1	2	3
クエン酸 三ナトリウム (44mM)	7.4	14.16	1	1	1	3	3

10

*イオン強度の計算は、式Iaを用いて、亜鉛結合種(クエン酸三ナトリウム、クエン酸)及びインスリン化合物を除く、製剤中の全てのイオンを考慮に入れる。

【0204】

(実施例5:ドデシルマルトシドの存在下におけるインスリンアスパルト(1000U/ml)の安定性に対するクエン酸濃度の効果の検討)

インスリンアスパルト(1000U/ml)の安定性に対するクエン酸濃度の効果をドデシルマルトシド(0.05mg/ml)の存在下で調べた。試験された製剤は全て、フェノール(15.9mM)、m-クレゾール(15.9mM)、リン酸ナトリウム(2mM)、グリセロール(174mM)、ドデシルマルトシド(0.05mg/ml)、及びイオン性亜鉛(ZnCl_2 として197 $\mu\text{g/ml}$ 、対アニオンを除く)をさらに含み、これをpH 7.8に調整された。

20

【0205】

クエン酸の濃度を0から44mMに増加させることは、ドデシルマルトシド(0.05mg/ml)の存在下におけるインスリンアスパルト(1000U/ml)の安定性に対して、ごくわずかな影響しかないことが示された(表4)。効果は、実験期間中、2~8°C及び37°Cで観察されず、粒子形成の割合は、30°Cで、0及び11mMクエン酸を含む組成物と比較して、22、33、及び44mMクエン酸を含む組成物中であまり高くなかった。

表4:表示された温度での貯蔵の後の視覚的評価スコアリング方法Bを用いたインスリンアスパルト(1000U/ml)製剤の視覚的スコア。

【表 1 5】

クエン酸	イオン 強度* (mM)	T = 0 週	2-8°C (8週)	30°C (4週)	30°C (8週)	37°C (4週)
0 mM	14.84	1	1	1	1	3
11 mM	14.84	1	1	1	1	3
22 mM	14.84	1	1	1	2	3
33 mM	14.84	1	1	1	2	3
44 mM	14.84	1	1	1	2	3

40

*イオン強度の計算は、式Iaを用いて、亜鉛結合種(クエン酸)及びインスリン化合物を除く、製剤中の全てのイオンを考慮に入れる。

【0206】

(実施例6:様々な濃度のクエン酸の存在下におけるインスリンアスパルト(1000U/ml)の安定性に対するドデシルマルトシド及びポリソルベート80の最適濃度の検討)

インスリンアスパルト(1000U/ml)の安定性を様々な濃度のクエン酸及び様々な濃度のドデシルマルトシド又はポリソルベート80のいずれかの存在下で調べた。試験された製剤は全て、フェノール(15.9mM)、m-クレゾール(15.9mM)、リン酸ナトリウム(2mM)、グリセロール(174mM)、及びイオン性亜鉛(ZnCl_2 として197 $\mu\text{g/ml}$ 、対アニオンを除く)をさらに含

50

み、pH 7.8に調整された。3つの濃度のクエン酸(44、66、及び88mM)並びに4つの濃度の各々の非イオン性界面活性剤、並びに対応する界面活性剤不含組成物を試験した。

【0207】

インスリンアスパルト(1000U/ml)の製剤中の粒子形成の割合は、44～88mMの範囲でクエン酸濃度に比例し、44mMというより低いクエン酸濃度が最も好適であることが分かった(表5)。ドデシルマルトシドとポリソルベート80の両方の存在は粒子形成の割合の低下をもたらすが、ドデシルマルトシドは、ポリソルベート80よりも粒子形成を阻害するのに効果的であることが分かった。より低い濃度のドデシルマルトシド(0.05及び0.1mg/ml)は、より高い濃度(0.2及び0.3mg/ml)よりも粒子形成を阻害するのに効果的であるように思われた。対照的に、ポリソルベート80の場合、より低い濃度(0.05及び0.1mg/ml)よりも粒子形成の割合を低下させる能力が大きいことを示すのは、より高い濃度(0.3及び0.5mg/ml)であった。

表5. 表示された温度での貯蔵の後の視覚的評価スコアリング方法Bを用いたインスリンアスパルト(1000U/ml)製剤の視覚的スコア。

【表 16】

クエン酸	ドデシル マルトシド (mg/ml)	ポリソルベート 80 (mg/ml)	イオン 強度* (mM)	T = 0 週	2-8°C (8 週)	30°C (4 週)	30°C (8 週)	37°C (4 週)
44 mM	0	0	14.84	1	3	4	5	5
44 mM	0.05	0	14.84	1	1	1	2	3
44 mM	0.1	0	14.84	1	1	1	2	3
44 mM	0.2	0	14.84	1	1	2	2	4
44 mM	0.3	0	14.84	1	2	2	3	5
44 mM	0	0.05	14.84	1	3	2	3	4
44 mM	0	0.1	14.84	1	2	2	3	4
44 mM	0	0.3	14.84	1	2	2	3	4
44 mM	0	0.5	14.84	1	1	1	3	4
66 mM	0	0	14.84	1	5	5	5	5
66 mM	0.05	0	14.84	1	2	2	4	4
66 mM	0.1	0	14.84	1	3	2	3	4
66 mM	0.2	0	14.84	1	3	2	5	5
66 mM	0.3	0	14.84	1	4	3	5	5
66 mM	0	0.05	14.84	1	5	4	5	5
66 mM	0	0.1	14.84	1	5	4	5	5
66 mM	0	0.3	14.84	1	4	3	4	4
66 mM	0	0.5	14.84	1	4	4	5	5
88 mM	0	0	14.84	1	5	5	5	5
88 mM	0.05	0	14.84	1	4	2	4	5
88 mM	0.1	0	14.84	1	5	3	3	5
88 mM	0.2	0	14.84	1	5	4	5	5
88 mM	0.3	0	14.84	1	5	4	5	5
88 mM	0	0.05	14.84	1	5	4	5	5
88 mM	0	0.1	14.84	1	5	4	4	5
88 mM	0	0.3	14.84	1	5	3	4	5
88 mM	0	0.5	14.84	1	5	3	5	5

* イオン強度の計算は、式Iaを用いて、亜鉛結合種(クエン酸)及びインスリン化合物を除く、製剤中の全てのイオンを考慮に入れる。

【0208】

(実施例7ークエン酸塩及びドデシルマルトシドの存在下及び非存在下におけるインスリンアスパルト(100及び1000U/ml)製剤の薬力学及び薬力学プロファイルの比較)

インスリンアスパルトの薬力学及び薬物動態プロファイルを、以下の組成物において、糖尿病ブタ薬物動態/薬力学モデル(一般的方法(c)を参照)を用いて比較した:

- ・現在市販されているNovoRapid(登録商標)(100U/ml)速効型製品の製剤中のインスリンアスパルト(100U/ml)
- ・現在市販されているNovoRapid(登録商標)(100U/ml)速効型製品の製剤中のインスリンアスパルト(1000U/ml)

- ・22mMのクエン酸三ナトリウム及び0.1mg/mlのドデシルマルトシドを含む本発明の製剤中のインスリンアスパルト(1000U/ml)
- ・44mMのクエン酸三ナトリウム及び0.1mg/mlのドデシルマルトシドを含む本発明の製剤中のインスリンアスパルト(1000U/ml)

【0209】

試験された製剤は全て、フェノール(15.9mM)及びm-クレゾール(15.9mM)を含み、pH 7.4に調整された。各々の製剤の追加の成分は、表6に掲載されている。

表6: 試験されたインスリンアスパルトの製剤中の追加の成分。

【表17】

製剤	インスリン アスパルト (U/ml)	リン酸 ナトリウム (mM)	NaCl (mM)	グリセロール (mM)	イオン性亜鉛* (μ g/ml)	クエン酸 三ナトリウム (mM)	ドデシル マルトシド (mg/ml)
7A	100	7	10	174	19.7		
7B	1000	7	10	174	197		
7C	1000	2	150		197	22	0.1
7D	1000	2	150		197	44	0.1

* 対アニオンの寄与を含まない

【0210】

製剤7A～7Dの薬力学プロファイルは、図1に示されている。市販のNovoRapid(登録商標)製品の製剤中のインスリンアスパルトの濃度を100U/mlから1000U/mlへと増加させることが、より遅い作用開始をもたらすことが示された。これは、速効型インスリンのグルコース低下効果の用量依存的遅延に関する以前の報告と一致していた(例えば、de la Penaらの文献、健康な肥満対象における高用量ヒト正規U-500インスリンとヒト正規U-100インスリンの薬物動態及び薬力学(Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of High-Dose Human Regular U-500 Insulin Versus Human Regular U-100 Insulin in Healthy Obese Subjects)、Diabetes Care, 34, pp 2496-2501, 2011)。44mMクエン酸三ナトリウム及び0.1mg/mlドデシルマルトシドを含むインスリンアスパルト(1000U/ml)の製剤が、市販のNovoRapid(登録商標)製品(100U/ml)の製剤によって達成されるものと同程度の薬力学プロファイルをもたらしことも示された(図1)。グルコース低下の開始のそのような加速は、22mMクエン酸三ナトリウム及び0.1mg/mlドデシルマルトシドを含む組成物では観察されず、このクエン酸塩濃度が低すぎて、このインスリンアスパルト濃度で加速効果を達成することができないことが示された。

【0211】

製剤7A、7B、及び7D(図2)の薬物動態プロファイルは、薬力学プロファイルと一致し、市販のNovoRapid(登録商標)製品の製剤中のインスリンアスパルト濃度を100U/mlから1000U/mlへと増加させることが、よりゆっくりとした血清インスリンレベルの増加をもたらすのに対し、44mMクエン酸三ナトリウム及び0.1mg/mlドデシルマルトシドを含む製剤は、市販のNovoRapid(登録商標)製品(100U/ml)の製剤によって達成されるものと同程度のプロファイルをもたらした。製剤7Cの薬物動態プロファイルは、試験しなかった。

【0212】

製剤7A、7B、及び7Dの薬物動態プロファイルに関する T_{MAX} 及び $T_{1/2MAX}$ の平均値及び標準偏差(SD)は、下の表7に示されている。

表7: 製剤7A、7B、及び7Dの薬物動態プロファイルに関する T_{MAX} 及び $T_{1/2MAX}$ の平均値及び標準偏差(SD)。

10

20

30

40

【表 1 8】

	T_{MAX} (平均)	T_{MAX}(SD)	T_{½MAX} (平均)	T_{½MAX}(SD)
7A	25.71	8.38	8.01	2.35
7B	90.83	21.68	28.67	8.02
7D	20.71	6.07	7.00	3.53

【0 2 1 3】

製剤7Aと製剤7Bと製剤7Dの間の生物学的等価性を評価するために実施されたスチューデントのt-検定の結果は、下の表8に示されている。製剤7Aと製剤7Dが生物学的に等価であることが示されたのに対し、製剤7Aと製剤7B及び製剤7Bと製剤7Dは、生物学的に等価ではないことが示された

10

表8: 製剤7A、7B、及び7Dの薬物動態プロファイルの生物学的等価性のt-検定分析

【表 1 9】

	T_{MAX} p-値	T_{½MAX} p-値
7A vs 7B	0.0118	0.0115
7A vs 7D	0.2507	0.3762
7B vs 7D	0.0177	0.0107

【0 2 1 4】

本明細書及び以下に続く特許請求の範囲の全体を通して、文脈上、別段の解釈を要する場合を除き、「含む(comprise)」並びに「含む(comprises)」及び「含む(comprising)」などのその変化形は、記載された整数、工程、整数の群、又は工程の群の包含を意味するが、任意の他の整数、工程、整数の群、又は工程の群の除外を意味するものではないと理解されるであろう。

20

【0 2 1 5】

本明細書において「A及び/又はB」などの語句の中で使用される「及び/又は」という用語は、AとBの両方；A又はB；A(のみ)；及びB(のみ)を含むことが意図される。同様に、「A、B、及び/又はC」などの語句の中で使用される「及び/又は」という用語は、以下の実施態様の各々を包含することが意図される：A、B、及びC；A、B、又はC；A又はC；A又はB；B又はC；A及びC；A及びB；B及びC；A(のみ)；B(のみ)；並びにC(のみ)。

30

【0 2 1 6】

引用された刊行物、特許、特許出願、インターネットサイト、及びアクセス番号/データベース配列(ポリヌクレオチド配列とポリペプチド配列の両方を含む)は全て、あたかも各々の個々の刊行物、特許、特許出願、インターネットサイト、及びアクセス番号/データベース配列が引用によりそのように組み込まれることが具体的かつ個別的に示されるのと同じ程度まで、あらゆる目的のために、引用により完全に本明細書中に組み込まれる。

【0 2 1 7】

(配列表)

【化 1】

40

配列番号 1: GIVEQCCTSI CSLYQLENYCN

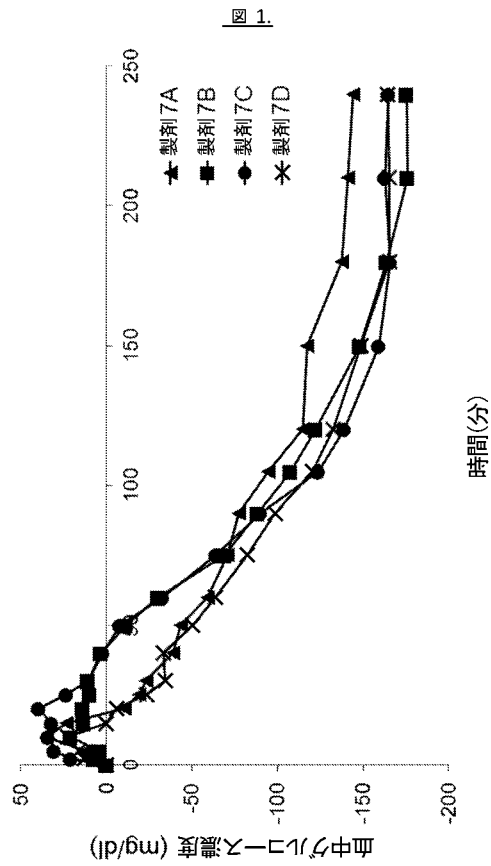
配列番号 2: FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKT

配列番号 3: FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTKPT

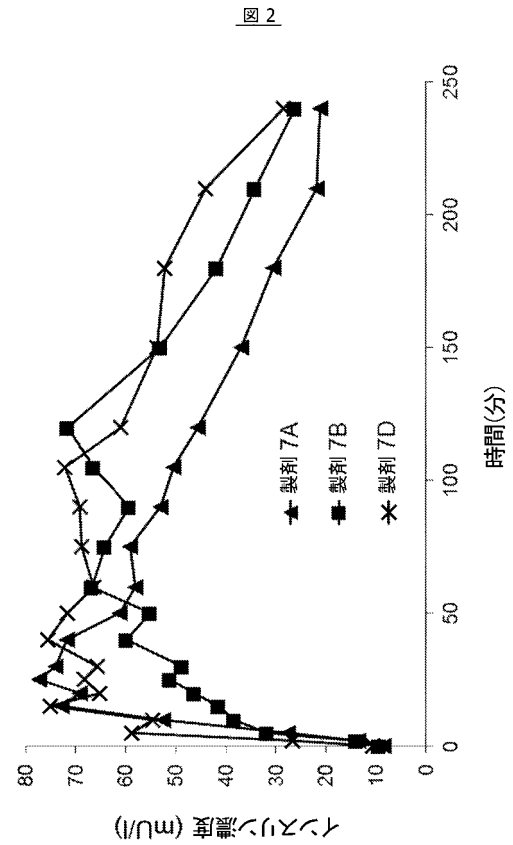
配列番号 4: FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTDKT

配列番号 5: FVKQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPET

【図 1】



【図 2】



【手続補正書】

【提出日】 令和1年7月31日 (2019.7.31)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 配列表

【補正方法】 追加

【補正の内容】

【配列表】

[2019529506000001.app](#)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2017/052941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K38/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BIOSIS, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/100042 A1 (LILLY CO ELI [US]) 23 June 2016 (2016-06-23) cited in the application	1-4,6,9, 10, 12-22, 27,30, 31, 34-36, 39-46, 50-70 1-72
Y	examples claims	
Y	----- WO 2011/094632 A1 (UAB RESEARCH FOUNDATION [US]; PILLION DENNIS J [US]; MEEZAN ELIAS [US]) 4 August 2011 (2011-08-04) claims ----- -/-	1-72

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 2017

Date of mailing of the international search report

29/11/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schüle, Stefanie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB2017/052941

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13~~ter~~.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13~~ter~~.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13~~ter~~.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2017/052941

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2008/194461 A1 (MAGGIO EDWARD T [US]) 14 August 2008 (2008-08-14) claims -----	1-72
Y	US 7 998 927 B2 (AEGIS THERAPEUTICS LLC [US]) 16 August 2011 (2011-08-16) cited in the application the whole document -----	1-72
Y	US 2015/265683 A1 (SAHIB MAHARAJ K [IN] ET AL) 24 September 2015 (2015-09-24) examples -----	1-72

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2017/052941

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016100042 A1	23-06-2016	AR 102869 A1 EP 3233108 A1 TW 201630622 A US 2016166695 A1 WO 2016100042 A1	29-03-2017 25-10-2017 01-09-2016 16-06-2016 23-06-2016
WO 2011094632 A1	04-08-2011	US 2012035103 A1 WO 2011094632 A1	09-02-2012 04-08-2011
US 2008194461 A1	14-08-2008	NONE	
US 7998927 B2	16-08-2011	US 2008268032 A1 US 2009197816 A1 US 2011020435 A1	30-10-2008 06-08-2009 27-01-2011
US 2015265683 A1	24-09-2015	AU 2013365945 A1 CA 2889165 A1 CN 104994864 A JP 6111475 B2 JP 2016503784 A NZ 707160 A RU 2015129087 A US 2015265683 A1 WO 2014096985 A2	07-05-2015 26-06-2014 21-10-2015 12-04-2017 08-02-2016 26-08-2016 02-02-2017 24-09-2015 26-06-2014

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 38/22	
C 0 7 K 14/62 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 1 2 N 15/17 (2006.01)	C 0 7 K 14/62	
C 1 2 P 21/02 (2006.01)	C 1 2 N 15/17	
	C 1 2 P 21/02	E

(31)優先権主張番号 1707190.3

(32)優先日 平成29年5月5日(2017.5.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 サラ ハウエル

英国 シービー１０ １エックスエル サフロン ウォルデン リトル チェスターフォード
チェスターフォード リサーチ パーク シー／オー アレコル リミテッド

(72)発明者 ジャン ジェゼク

英国 シービー１０ １エックスエル サフロン ウォルデン リトル チェスターフォード
チェスターフォード リサーチ パーク シー／オー アレコル リミテッド

(72)発明者 レオン ザクルゼウスキ

英国 シービー１０ １エックスエル サフロン ウォルデン リトル チェスターフォード
チェスターフォード リサーチ パーク シー／オー アレコル リミテッド

Fターム(参考) 4B064 AG16 CA19 CC24 DA07

4C076 AA12 BB11 CC21 CC30 DD08E DD21 DD26 DD26Z DD37R DD38D
DD43 DD45R DD49 DD49R DD51 DD55 DD60 DD67D DD69E EE23E
FF14 FF15 FF33 FF39 FF61 FF63 FF68
4C084 AA02 AA03 AA19 BA01 BA08 BA20 BA26 BA44 CA59 DB34
DB37 MA17 MA66 NA03 NA05 NA10 NA11 NA14 ZC351 ZC352
ZC751
4H045 AA10 AA20 AA30 CA40 DA37 EA27 FA74