

(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2017-503797

(P2017-503797A)

(43) 公表日 平成29年2月2日(2017.2.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 38/28 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/26	4 C 0 6 6
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 P 3/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 3/10	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 9/08 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/08	
<b>A 6 1 K 47/42 (2017.01)</b>	A 6 1 K 47/42	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-544426 (P2016-544426)	(71) 出願人	504456798
(86) (22) 出願日	平成27年1月8日 (2015.1.8)		サノファイ
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月18日 (2016.8.18)		フランス国、エフ-75008・パリ、リ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/050215		ユ・ラ・ボエテイ・54
(87) 国際公開番号	W02015/104310	(74) 代理人	100127926
(87) 国際公開日	平成27年7月16日 (2015.7.16)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	14305023.5	(74) 代理人	100140132
(32) 優先日	平成26年1月9日 (2014.1.9)		弁理士 竹林 則幸
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(72) 発明者	オリヴァー・ブレイ
(31) 優先権主張番号	61/925,472		ドイツ連邦共和国65926フランクフル
(32) 優先日	平成26年1月9日 (2014.1.9)		ト・アム・マイン. サノフィーアベンティ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ス・ドイチュラント・ゲー・エム・ペー・
			ハー
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 インスリンアスパルトの安定化された医薬製剤

## (57) 【要約】

インスリンアスパルトの安定化された医薬製剤が開示される。特に、本出願は、(a) インスリンアスパルト；および(b) Zn(II)；および(c) 場合によりプロタミンを含み、塩化ナトリウム0.17mg/mL未満を含む医薬製剤を対象とする。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

- (a) . インスリンアスパルト ; および
- (b) . Zn ( I I ) ; および
- (c) . 場合によりプロタミン

を含み、塩化ナトリウム 0 . 1 7 m g / m L 未満を含む医薬製剤。

## 【請求項 2】

水性医薬製剤である、請求項 1 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 3】

6 . 0 から 9 . 0 までの範囲の pH 値を有する、請求項 1 または 2 に記載の医薬製剤。 10

## 【請求項 4】

7 . 0 から 7 . 8 までの範囲の pH 値を有する、請求項 3 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 5】

インスリンアスパルトは、1 0 U / m L から 1 0 0 0 U / m L までの濃度で存在する、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

## 【請求項 6】

Zn ( I I ) が、インスリンアスパルト 1 0 0 U 当たり 0 . 0 1 0 0 から 0 . 0 6 0 0 m g までの濃度で存在する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

## 【請求項 7】

実質的に塩化ナトリウムを含まない、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。 20

## 【請求項 8】

プロタミンが 0 . 1 から 0 . 5 m g / m L までの濃度で存在する、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

## 【請求項 9】

緩衝剤をさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

## 【請求項 10】

1 つまたはそれ以上のさらなる活性医薬成分を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

## 【請求項 11】

さらなる活性医薬成分は抗糖尿病剤である、請求項 8 に記載の医薬製剤。 30

## 【請求項 12】

さらなる活性医薬成分は、

- (a) . G L P - 1 受容体アゴニスト ;
- (b) . デュアル G L P - 1 受容体 / グルカゴン受容体アゴニスト ;
- (c) . ヒト F G F - 2 1 ;
- (d) . F G F - 2 1 アナログ ;
- (e) . F G F - 2 1 誘導体 ;
- (f) . インスリン ;
- (g) . ヒトインスリン ;
- (h) . インスリンのアナログ ; および
- (i) . インスリンの誘導体

40

からなる群から選択される抗糖尿病剤である、請求項 8 または 9 に記載の医薬製剤。

## 【請求項 13】

インスリンの速効型アナログおよび / もしくは誘導体またはインスリンの持効型アナログおよび / もしくは誘導体をさらに含む

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤。

## 【請求項 14】

速効型インスリンは、インスリンリスプロおよびインスリングルリジンからなる群から選択される 1 つまたはそれ以上のインスリンであり、

持効型インスリンは、インスリンデテミル、インスリングラルギンおよびインスリンデ 50

グルデクからなる群から選択される1つまたはそれ以上のインスリンである、  
請求項11に記載の医薬製剤。

【請求項15】

- (a) . インスリンアスパルト 3.5 mg / mL ;
- (b) . Zn ( I I ) 0.0196 mg / mL ;
- (c) .  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$  1.88 mg / mL ;
- (d) . m - クレゾール 1.72 mg / mL ;
- (e) . フェノール 1.5 mg / mL ;
- (f) . グリセリン 17.88 mg / mL ;
- (g) . pHを7.4に調整するための水酸化ナトリウムおよび / または塩酸 ; および
- (h) . 水

からなる、請求項1~5のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項16】

医薬製剤は、

- (a) . インスリンアスパルト 3.5 mg / mL ;
- (b) . Zn ( I I ) 0.0196 mg / mL ;
- (c) .  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$  1.88 mg / mL ;
- (d) . m - クレゾール 1.72 mg / mL ;
- (e) . フェノール 1.5 mg / mL ;
- (f) . グリセリン 17.88 mg / mL ;
- (g) . 硫酸プロタミン 0.1 mg / mL から 0.5 mg / mL まで ;
- (h) . pHを7.4に調整するための水酸化ナトリウムおよび / または塩酸 ; および
- (i) . 水

からなる、請求項1~5のいずれか1項に記載の医薬製剤。

【請求項17】

請求項1に記載の医薬製剤を製造する方法であって、

構成成分を溶液または懸濁液の形態と一緒に混合し、所望のpHに達するようにpHを調整し、最終的な容積に達するように水を加える、前記方法。

【請求項18】

- (a) . 請求項1~14のいずれか1項に記載の医薬製剤 ; および
- (b) . 医療器具

の個別のパッケージを1つまたはそれ以上含むキット。

【請求項19】

- (a) . 請求項1~14のいずれか1項に記載の医薬製剤 ; および
- (b) . 少なくとも1つのさらなる活性医薬成分 ; および
- (c) . 場合により医療器具

の個別のパッケージを1つまたはそれ以上含むキット。

【請求項20】

さらなる活性医薬成分は抗糖尿病剤である、請求項16~17のいずれか1項に記載のキット。

【請求項21】

さらなる活性医薬成分は、

- (a) . GLP - 1 受容体アゴニスト ;
- (b) . デュアルGLP - 1 受容体 / グルカゴン受容体アゴニスト ;
- (c) . ヒトFGF - 21 ;
- (d) . FGF - 21 アナログ ;
- (e) . FGF - 21 誘導体 ;
- (f) . インスリン ;
- (g) . ヒトインスリン ;
- (h) . インスリンのアナログ ; および

## ( i ) . インスリンの誘導体

からなる群から選択される抗糖尿病剤である、請求項 17 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 22】

さらなる活性医薬成分は、速効型インスリンおよび持効型インスリンからなる群から選択される、インスリンのアナログまたは誘導体である、請求項 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 23】

速効型インスリンは、インスリンアスパルト、インスリンリスプロおよびインスリングルリジンからなる群から選択され、

持効型インスリンは、インスリングルルギン、インスリンデテミルおよびインスリンデグルデクからなる群から選択される、  
請求項 20 に記載のキット。

## 【請求項 24】

真性糖尿病の処置に使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤または請求項 16 ~ 21 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 25】

高血糖症の処置に使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤または請求項 16 ~ 21 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 26】

血糖値を低下させることに使用するための、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤または請求項 16 ~ 21 のいずれか 1 項に記載のキット。

## 【請求項 27】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤を投与することを含む、その必要のある対象における真性糖尿病を処置する方法。

## 【請求項 28】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤を投与することを含む、その必要のある対象における高血糖症を処置する方法。

## 【請求項 29】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤を投与することを含む、その必要のある対象における血糖値を低下させる方法。

## 【請求項 30】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬製剤を動物および / またはヒトに投与するための医療器具。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、インスリンアスパルトの医薬製剤に関し、インスリンアスパルトの医薬製剤を製造する方法に関し、関連するキットに関する。また、本発明は、インスリンアスパルトの医薬製剤に関し、真性糖尿病、高血糖症の処置に使用するための、および / または血糖値を低下させることに使用するための関連するキットにも関する。また、本発明は、インスリンアスパルトの医薬製剤を、動物および / またはヒトに投与するための医療器具の使用にも関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

真性糖尿病は、グルコースを利用する能力がほぼ完全に失われている代謝障害である。

## 【0003】

数十年間、インスリンは真性糖尿病の処置に使用されてきた。いくつかのインスリン製剤、例えば、インスリン亜鉛 ( Zn ( II ) ) 懸濁剤、プロタミンを含む製剤などが開発されている。さらに、活性医薬成分インスリン自体は、速効型インスリンアナログ ( 例え

10

20

30

40

50

ばインスリンアスパルト、インスリンリスプロ、インスリングルリジン)ならびに持効型インスリンアナログおよび誘導體(例えばインスリンデテミル、インスリンデグルデク、インスリンラルギン)を開発することによって改良されてきた。速効型インスリン製剤は、通常、インスリンの溶液であるのに対して、持効型インスリン製剤は、亜鉛(Zn(II))塩単独の添加によって、もしくはプロタミンの添加によって、または両方の組合せによって沈殿させた結晶性および/またはアモルファス形態でインスリンを含む懸濁液でありうる。

#### 【0004】

インスリン製剤の化学的および物理的安定性は、非常に重要である。インスリン製剤は、(カートリッジ中)にインスリン製剤が収納されているペン型注射デバイスまたはインスリンポンプを使用して、カートリッジ全体が空になるまで投与されることが多い。また、インスリン製剤は、バイアル中に収納されることもあり、製剤の有効期間にわたって化学的および物理的安定性に関連して安定な製剤が必要とされている。

10

#### 【0005】

インスリン、インスリンアナログおよび/またはインスリン誘導體の化学および/または物理的安定性は、医薬製剤、例えば溶媒、pH値および医薬品添加剤に強く左右される。非特許文献1は、インスリンの化学的安定性に関連して、いくつかの態様を開示している。特許文献1は、酸安定化インスリンを含む医薬製剤を開示している。特許文献2は、遅延効果を有するインスリン結晶懸濁剤を開示している。特許文献3は、安定なインスリン製剤を開示している。特許文献4は、フェノールおよびクレゾールを含まない安定な水性インスリン製剤を開示している。特許文献5は、肺送達のための安定な濃縮インスリン製剤を開示している。非特許文献2は、ペプチド分解の化学経路を開示している。非特許文献3は、ペプチド分解の化学経路を開示している。非特許文献4は、小ペプチド中のアスパラギン残基のアミド分解の速度および機構に及ぼすアミノ酸配列、緩衝液およびイオン強度の影響を開示している。特許文献6は、インスリン製剤における、またはそれに関する改善を開示している。特許文献7は、安定化されたインスリン製剤を開示している。非特許文献5は、インスリンの新たな形態を開示している。非特許文献6は、中性のレギュラーインスリンに関するいくつかの態様を開示している。非特許文献7は、インスリン製剤に関連して一般的な態様を開示している。医薬製品Berlin sulfin(登録商標)H Normal 3mL Penのドイツの製品規格書により、ヒトインスリン、メタクレゾール、グリセリン、水ならびに場合によりpH調整用の塩酸および水酸化ナトリウムを含む製剤が開示されている。医薬製品Actrapid(登録商標)のドイツの製品規格書により、ヒトインスリン、塩化亜鉛、グリセリン、メタクレゾール、水ならびに場合によりpH調整用の水酸化ナトリウムおよび塩酸を含む製剤が開示されている。医薬製品Lantus(登録商標)のFDA表示では、インスリンラルギン、亜鉛、m-クレゾール、グリセリン85%、ポリソルベート20および注射用水を含む製剤であって、塩酸および/または水酸化トリウムの水溶液の添加によりpHが約4に調整されている製剤が開示されている。医薬製品Humalog(登録商標)のFDA表示では、インスリンリスプロ、グリセリン、第2リン酸ナトリウム、メタクレゾール、酸化亜鉛、フェノールおよび注射用水を含む製剤であって、塩酸および/または水酸化トリウムの水溶液の添加によりpHが7.0~7.8に調整されている製剤が開示されている。

20

30

40

#### 【0006】

水性媒体中のインスリン、インスリンアナログおよび/またはインスリン誘導體の溶解度は、pH値に左右される。例えば、溶解度が最も低くなるのは、ヒトインスリンに関してはpH5.3および5.4付近の等電点近くであることが示されている。pH値が4より下および7より上では、非常に良好な溶解度を観察することができる。しかし、インスリンは、強酸性の条件および強アルカリ性の条件で分解を受ける。したがって、インスリン、インスリンアナログおよび/またはインスリン誘導體を含むほとんどの医薬製品は、7.2~7.4の範囲のpH値を有しており、ほとんどの場合緩衝剤を使用することにより、この範囲内のpHが得られかつそれが維持されている。

50

## 【0007】

驚くべきことに、塩化ナトリウム0.17mg/mL未満を有する、インスリンアスパルトの代替水性医薬製剤が、優れた化学的および物理的安定性を示し、この安定性によってこの水性医薬製剤が、所定の有効期間を有する医薬製品とし適していることが今や見いだされた。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0008】

【特許文献1】WO2004/080480

【特許文献2】GB835,638

【特許文献3】WO98/56406

【特許文献4】US6,489,292

【特許文献5】US6,211,144

【特許文献6】GB840,870

【特許文献7】US6,852,694

## 【非特許文献】

## 【0009】

【非特許文献1】Brange et al., Acta Pharm. Nord. 4(3)、149~158頁、1992年

【非特許文献2】Bhatt et al., Pharmaceutical Research、7巻、6号、593~599頁、1990年

【非特許文献3】Patel et al., Pharmaceutical Research、7巻、7号、703~711頁、1990年

【非特許文献4】Tyler-Cross et al., The Journal of Biological Chemistry、266巻、33号、11月25日出版、22549~22556頁、1991年

【非特許文献5】Galloway et al., Diabetes - The Journal of the American Diabetes Association、21巻、増刊2号、637~648頁、1972年

【非特許文献6】Jackson et al., Diabetes - The Journal of the American Diabetes Association、21巻、4号、235~245頁、1972年

【非特許文献7】Lill, Pharmazie in unserer Zeit、1号、56~61頁、2001年

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0010】

本発明の一実施形態は、

(a) .インスリンアスパルト ; および

(b) . Zn (II) ; および

(c) . 場合によりプロタミン ;

を含み、塩化ナトリウムを含まないかまたは塩化ナトリウム0.17mg/mL未満を含む医薬製剤に関する。

## 【0011】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、(a) .インスリンアスパルト ; および (b) . Zn (II) ; および (c) . 塩化ナトリウム ; および (d) . 場合によりプロタミン ; および (e) . メタクレゾール ; (f) . フェノール ; および (g) . ニナトリウムリン酸 ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) ; (h) . グリセリン ; および (i) . pHを6.0から9.0までの範囲のpH値に調整する水酸化ナトリウムおよび / または塩酸 ; および (j) . 水からなる。

10

20

30

40

50

## 【0012】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、水性医薬製剤である。

## 【0013】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、4.0から6.0まで、4.5から6.0まで、4.5から5.5まで、5.0から5.5まで、5.0から5.2までの等電点（IEP）、または5.1の等電点を有する、インスリンの少なくとも1つのアナログおよび/または誘導体を含む。

## 【0014】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、6.0から9.0までの範囲、6.5から8.5までの範囲、7.0から8.0までの範囲、7.0から7.8までの範囲、7.1から7.6までの範囲のpH値を、もしくは7.2の、7.3の、7.4のもしくは7.5の、または7.4のpH値を有する。

10

## 【0015】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、10U/mLから1000U/mLまで、10U/mLから600U/mLまで、10U/mLから300U/mLまで、50U/mLから300U/mLまでの濃度で、または100U/mLの濃度で存在する、インスリンアスパルトを含む。

## 【0016】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、60nmol/mLから6000nmol/mLまで、60nmol/mLから3600nmol/mLまで、60nmol/mLから1800nmol/mLまで、300nmol/mLから1800nmol/mLまでの濃度で、または600nmol/mLの濃度で存在するインスリンアスパルトを含む。

20

## 【0017】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、0.0100mg/mLから0.0600mg/mLまで、0.0150mg/mLから0.0500mg/mLまで、0.0150mg/mLから0.0300mg/mLまで、0.0150mg/mLから0.0200mg/mLまで、0.0190mg/mLから0.0200mg/mLまでの濃度で、または0.0196mg/mLの濃度で存在するZn(II)を含む。

## 【0018】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、塩化亜鉛（ $ZnCl_2$ ）もしくは酸化亜鉛（ $ZnO$ ）または酢酸亜鉛（無水： $C_4H_6O_4Zn$ または脱水 $C_4H_6O_4Zn \times 2H_2O$ ）を含む。

30

## 【0019】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、0.0100mg/100Uから0.0600mg/100Uまで、0.0150mg/100Uから0.0500mg/100Uまで、0.0150mg/100Uから0.0300mg/100Uまで、0.0150mg/100Uから0.0200mg/100Uまで、0.0190mg/100Uから0.0200mg/100Uまでの濃度で、または0.0196mg/100Uの濃度で存在するZn(II)を含む。

40

## 【0020】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、0.17mg/mL未満の濃度で、0mg/mLから0.17mg/mLまで、0mg/mLから0.10mg/mLまで、0mg/mLから0.05mg/mLまで、または0mg/mLから0.01mg/mLまでの濃度で存在する塩化ナトリウムを含む。

## 【0021】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は塩化ナトリウムを一切含まない。

## 【0022】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は実質的に塩化ナトリウムを含まない。

## 【0023】

50

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、緩衝剤をさらに含む。

【0024】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、0.10から、0.15、0.20、0.25、0.30、0.32、0.35、0.40、0.45または0.5mg/mLの濃度で存在するプロタミンまたは硫酸プロタミンを含む。

【0025】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、安定剤を含み、それは一実施形態では界面活性剤であり、ソルビタンモノラウレートのポリオキシエチレン誘導体（例えばポリソルベート20）、オレイン酸のポリエトキシエチレン誘導体（例えばポリソルベート80）、ポロキサマー（これはポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーである）、またはポリソルベート20もしくはポリソルベート80もしくはそれらの混合物である。別の実施形態では、安定剤は、一実施形態では界面活性剤は、ソルビタンモノラウレートのポリオキシエチレン誘導体（例えばポリソルベート20）、オレイン酸のポリエトキシエチレン誘導体（例えばポリソルベート80）、ポロキサマー（これはポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーである）、またはポリソルベート20もしくはポリソルベート80もしくはそれらの混合物は、0.01から0.05mg/mLまでの濃度で、もしくは0.010mg/mL、0.015mg/mL、0.020mg/mL、0.025mg/mL、0.03mg/mL、または0.02mg/mLの濃度で存在する。

【0026】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、以下の組合せを含め、インスリンアスパルトならびにインスリンの1つまたはそれ以上のさらなるアナログおよび/または誘導体を含む：

(i) . インスリンアスパルトおよびインスリンの1つまたはそれ以上のさらなるアナログ；

(ii) . インスリンアスパルトおよびインスリンの1つまたはそれ以上の誘導体；

(iii) . インスリンアスパルトならびにインスリンの1つまたはそれ以上のアナログおよびさらにインスリンの1つまたはそれ以上の誘導体。

【0027】

各組合せでは、インスリンの1つまたはそれ以上のアナログは、速効型インスリンであってもよいしまたは持効型インスリンであってもよい。各組合せでは、インスリンの1つまたはそれ以上の誘導体は、速効型インスリンであってもよいしまたは持効型インスリンであってもよい。別の実施形態では、速効型インスリンは、インスリンアスパルト、インスリンリスプロおよび/またはインスリングルリジンを含む群から選択される。別の実施形態では、持効型インスリンは、インスリングルルギン、インスリンデテミルおよび/またはインスリンデグルデクを含む群から選択される。別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、インスリンアスパルトおよび持効型インスリン（インスリンのアナログまたは誘導体のいずれか）を含み、ここで持効型インスリンは、一実施形態では、インスリングルルギン、インスリンデテミルおよび/またはインスリンデグルデクを含む群から選択される。

【0028】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、1つまたはそれ以上のさらなる活性医薬成分を含む。一実施形態では、さらなる活性医薬成分は抗糖尿病剤である。別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、さらなる活性医薬成分として：GLP-1受容体アゴニスト、デュアルGLP-1受容体/グルカゴン受容体アゴニスト、ヒトFGF-21、FGF-21アナログ、FGF-21誘導体、インスリン、ヒトインスリン、インスリンのアナログ、およびインスリンの誘導体を含む群から選択される1つまたはそれ以上の抗糖尿病剤を含む。別の実施形態では、本発明による医薬製剤は：インスリンおよびインスリン誘導体、GLP-1、GLP-1アナログおよびGLP-1受容体アゴニスト、ポリマー結合したGLP-1およびGLP-1アナログ、デュアルGLP1/GIPアゴニスト



、デュアルGLP1/グルカゴン受容体アゴニスト、PYY3-36またはそのアナログ、膵ポリペプチドまたはそのアナログ、グルカゴン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、GIP受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、グレリンアンタゴニストまたはインバースアゴニスト、キセニンおよびそのアナログ、DDP-IV阻害薬、SGLT2阻害薬、デュアルSGLT2/SGLT1阻害薬、ピグアニドチアゾリジンジオン、デュアルPPARアゴニスト、スルホニル尿素、メグリチニド、アルファ-グルコシダーゼ阻害薬、アミリンおよびアミリンアナログ、GPR119アゴニスト、GPR40アゴニスト、GPR120アゴニスト、GPR142アゴニスト、全身性または低吸収性TGR5アゴニスト、シクロセット(Cycloset)、11-ベータ-HSDの阻害薬、グルコキナーゼの活性化物質、DGATの阻害薬、タンパク質チロシンホスファターゼ1の阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼの阻害薬、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼの阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害薬、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害薬、グリコーゲンシンターゼキナーゼの阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼの阻害薬、アルファ2-アンタゴニスト、CCR-2アンタゴニスト、グルコース輸送体-4のモジュレーター、ソマトスタチン受容体3アゴニスト、HMG-CoA-レダクターゼ阻害薬、フィブラート、ニコチン酸およびその誘導体、ニコチン酸受容体1アゴニスト、PPAR-アルファ、ガンマもしくはアルファ/ガンマアゴニストまたはモジュレーター、PPAR-デルタアゴニスト、ACAT阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸-結合物質、IBAT阻害薬、MTP阻害薬、PCSK9のモジュレーター、肝選択的甲状腺ホルモン受容体アゴニストによるLDL受容体上方制御物質、LDL上昇化合物、脂質代謝モジュレーター、PLA2阻害薬、ApoA-Iエンハンサー、コレステロール合成阻害薬、脂質代謝モジュレーター、オメガ-3脂肪酸およびそれらの誘導体、肥満処置の活性物質、例えばシブトラミン、テソフェンシン、オーリスタット、CB-1受容体アンタゴニスト、MCH-1アンタゴニスト、MC4受容体アゴニストおよび部分アゴニスト、NPY5アンタゴニストまたはNPY2アンタゴニスト、NPY4アゴニスト、ベータ-3-アゴニスト、レプチンまたはレプチンミメティック、5HT2c受容体のアゴニスト、またはプロピオン/ナルトレキソンの組合せ(CONTRAVE)、プロピオン/ゾニサミド(EMPATIC)、プロピオン/フェンテルミンまたはプラムリンチド/メトレレプチン、QNEXA(フェンテルミン+トピラメート)、リパーゼ阻害薬、血管新生阻害薬、H3アンタゴニスト、AgRP阻害薬、三重モノアミン取り込み阻害薬(ノルエピネフリンおよびアセチルコリン)、MetAP2阻害薬、カルシウムチャンネル遮断薬ジルチアゼムの経鼻製剤、線維芽細胞増殖因子受容体4の産生に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチド-1を標的とするプロヒピチン、高血圧、慢性心不全またはアテローム性動脈硬化症に作用する薬物、例えばアンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、ACE阻害薬、ECE阻害薬、利尿薬、ベータ遮断薬、カルシウムアンタゴニスト、中枢作用高血圧薬、アルファ-2-アドレナリン作動性受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼの阻害薬、血小板凝集阻害薬を含む群から選択される1つまたはそれ以上のさらなる活性医薬成分を含む。

**【0029】**

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、(a) . インスリンアスパルト3.5 mg/mL ; および (b) . メタクレゾール1.72 mg/mL ; および (c) . フェノール1.50 mg/mL ; および (d) . Zn (II) 0.0196 mg/mL ; および (e) .  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$  1.88 mg/mL ; (f) . グリセリン17.88 mg/mL ; および (g) . pHを7.4に調整する水酸化ナトリウムおよび/または塩酸 ; および (h) . 水からなる。

**【0030】**

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、(a) . インスリンアスパルト3.5 mg/mL ; および (b) . メタクレゾール1.72 mg/mL ; および (c) . フェノール1.50 mg/mL ; および (d) . Zn (II) 0.0196 mg/mL ; および (e) .  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$  1.88 mg/mL ; (f) . グリセリン17.88 mg/mL ;

g / m L ; ( g ) . 硫酸プロタミン 0 . 1 m g / m L から 0 . 5 m g / m L まで ; および ( h ) . p H を 7 . 4 に調整する水酸化ナトリウムおよび / または塩酸 ; および ( i ) . 水からなる。

【 0 0 3 1 】

別の実施形態では、本発明による医薬製剤は、( a ) . インスリンアスパルト 3 . 5 m g / m L ; および ( b ) . メタクレゾール 1 . 7 2 m g / m L ; および ( c ) . フェノール 1 . 5 0 m g / m L ; および ( d ) . Z n ( I I ) 0 . 0 1 9 6 m g / m L ; および ( e ) . N a <sub>2</sub> H P O <sub>4</sub> × 7 H <sub>2</sub> O 1 . 8 8 m g / m L ; ( f ) . グリセリン 1 7 . 8 8 m g / m L ; ( g ) . 硫酸プロタミン 0 . 1 もしくは 0 . 1 5 もしくは 0 . 2 もしくは 0 . 2 5 もしくは 0 . 3 もしくは 0 . 3 2 もしくは 0 . 3 5 もしくは 0 . 4 もしくは 0 . 4 5 もしくは 0 . 5 m g / m L ; ( h ) . 塩化ナトリウム 0 . 1 7 m g / m L 未満 ; および ( i ) . p H を 7 . 4 に調整する水酸化ナトリウムおよび / または塩酸 ; および ( j ) . 水からなる。

10

【 0 0 3 2 】

また、本発明は、真性糖尿病、高血糖症の処置に使用するための、および / または血糖値を低下させることに使用するための本発明による医薬製剤も提供する。

【 0 0 3 3 】

また、本発明は、本発明による医薬製剤を製造する方法であって、構成成分を溶液または懸濁液の形態と一緒に混合し、所望の p H を調整し、水を用いて混合物を最終的な容積とする方法も提供する。

20

【 0 0 3 4 】

また、本発明は、本発明による医薬製剤および医療器具の個別のパッケージを含むキットまたは組合せにも関する。一実施形態では、医療器具は：シリンジ、インスリン注射システム、インスリン輸注システム、インスリンポンプ、インスリンペン型注射デバイスを含む群から選択される。

【 0 0 3 5 】

また、本発明は、本発明による医薬製剤および少なくとも 1 つのさらなる活性医薬成分および場合により医療器具の個別のパッケージを含むキットまたは組合せにも関する。一実施形態では、医療器具は、シリンジ、インスリン注射システム、インスリン輸注システム、インスリンポンプ、インスリンペン型注射デバイスを含む群から選択される。

30

【 0 0 3 6 】

また、本発明は、本発明による医薬製剤および少なくとも 1 つのさらなる活性医薬成分および場合により医療器具の個別のパッケージを含むキットまたは組合せであって、さらなる活性医薬成分は抗糖尿病剤である、キットまたは組合せにも関する。

【 0 0 3 7 】

また、本発明は、本発明による医薬製剤および少なくとも 1 つのさらなる活性医薬成分および場合により医療器具の個別のパッケージを含むキットまたは組合せであって、さらなる活性医薬成分は：G L P - 1 受容体アゴニスト、デュアル G L P - 1 受容体 / グルカゴン受容体アゴニスト、ヒト F G F - 2 1、F G F - 2 1 アナログ、F G F - 2 1 誘導体、インスリン、ヒトインスリン、インスリンのアナログ、およびインスリンの誘導体を含む群から選択される抗糖尿病剤である、キットまたは組合せにも関する。別の実施形態では、本発明による医薬製剤は：インスリンおよびインスリン誘導体、G L P - 1、G L P - 1 アナログおよび G L P - 1 受容体アゴニスト、ポリマー結合した G L P - 1 および G L P - 1 アナログ、デュアル G L P 1 / G I P アゴニスト、デュアル G L P 1 / グルカゴン受容体アゴニスト、P Y Y 3 - 3 6 またはそのアナログ、隣ポリペプチドまたはそのアナログ、グルカゴン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、G I P 受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、グレリンアンタゴニストまたはインバースアゴニスト、キセニンおよびそのアナログ、D D P - I V 阻害薬、S G L T 2 阻害薬、デュアル S G L T 2 / S G L T 1 阻害薬、ピグアニドチアゾリジンジオン、デュアル P P A R アゴニスト、スルホニル尿素、メグリチニド、アルファ - グルコシダーゼ阻害薬、アミリンおよびアミリンアナ

40

50

ログ、GPR119アゴニスト、GPR40アゴニスト、GPR120アゴニスト、GPR142アゴニスト、全身性または低吸収性TGR5アゴニスト、シクロセット、11-ベータ-HSDの阻害薬、グルコキナーゼの活性化物質、DGATの阻害薬、タンパク質チロシンホスファターゼ1の阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼの阻害薬、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼの阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害薬、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害薬、グリコーゲンシンターゼキナーゼの阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼの阻害薬、アルファ2-アンタゴニスト、CCR-2アンタゴニスト、グルコース輸送体-4のモジュレーター、ソマトスタチン受容体3アゴニスト、HMG-CoA-レダクターゼ阻害薬、フィブラート、ニコチン酸およびその誘導体、ニコチン酸受容体1アゴニスト、PPAR-アルファ、ガンマもしくはアルファ/ガンマアゴニストまたはモジュレーター、PPAR-デルタアゴニスト、ACAT阻害薬、コレステロール吸収阻害薬、胆汁酸-結合物質、IBAT阻害薬、MTP阻害薬、PCSK9のモジュレーター、肝選択的甲状腺ホルモン受容体アゴニストによるLDL受容体上方制御物質、HDL上昇化合物、脂質代謝モジュレーター、PLA2阻害薬、ApoA-Iエンハンサー、コレステロール合成阻害薬、脂質代謝モジュレーター、オメガ-3脂肪酸およびそれらの誘導体、肥満処置の活性物質、例えばシブトラミン、テソフェンシン、オーリスタット、CB-1受容体アンタゴニスト、MCH-1アンタゴニスト、MC4受容体アゴニストおよび部分アゴニスト、NPY5アンタゴニストまたはNPY2アンタゴニスト、NPY4アゴニスト、ベータ-3-アゴニスト、レプチンまたはレプチンミメティック、5HT2c受容体のアゴニスト、またはプロピオン/ナルトレキソンの組合せ(CONTRAVE)、プロピオン/ゾニサミド(EMPATIC)、プロピオン/フェンテルミンまたはプラムリンチド/メトレレプチン、QNEXA(フェンテルミン+トピラメート)、リパーゼ阻害薬、血管新生阻害薬、H3アンタゴニスト、AgRP阻害薬、三重モノアミン取り込み阻害薬(ノルエピネフリンおよびアセチルコリン)、MetAP2阻害薬、カルシウムチャネル遮断薬ジルチアゼムの経鼻製剤、線維芽細胞増殖因子受容体4の産生に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド、ペプチド-1を標的とするプロヒピチン、高血圧、慢性心不全またはアテローム性動脈硬化症に作用する薬物、例えばアンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、ACE阻害薬、ECE阻害薬、利尿薬、ベータ遮断薬、カルシウムアンタゴニスト、中枢作用高血圧薬、アルファ-2-アドレナリン作動性受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼの阻害薬、血小板凝集阻害薬を含む群から選択される1つまたはそれ以上のさらなる活性医薬成分を含む。

#### 【0038】

また、本発明は、本発明による医薬製剤および少なくとも1つのさらなる活性医薬成分および場合により医療器具の個別のパッケージを含むキットまたは組合せであって、キットはインスリンのアナログおよび/または誘導体を複数含み、インスリンのアナログおよび/または誘導体の1つは速効型インスリンであり、インスリンのアナログおよび/または誘導体の1つは持効型インスリンである、キットまたは組合せにも関する。一実施形態では、速効型インスリンは、インスリンアスパルト、インスリンリスプロおよび/またはインスリングルリジンを含む群から選択され、ここで、持効型インスリンは、インスリン

#### 【0039】

また、本発明は、真性糖尿病、高血糖症の処置に使用するための、および/または血糖値を低下させることに使用するための、本発明による医薬製剤および少なくとも1つのさらなる活性医薬成分および場合により医療器具の個別のパッケージを含むキットまたは組合せにも関する。

#### 【0040】

また、本発明は、本発明による医薬製剤と、少なくとも1つのさらなる活性医薬成分と場合により医療器具との個別のパッケージを含むキットであって、さらなる活性医薬成分

は、速効型インスリンおよび持効型インスリンの群から選択されるインスリンのアナログまたは誘導体である、キットにも関する。

【0041】

また、本発明は、本発明による医薬製剤と、少なくとも1つのさらなる活性医薬成分と場合により医療器具との個別のパッケージを含むキットであって、さらなる活性医薬成分は、速効型インスリンおよび持効型インスリンの群から選択されるインスリンのアナログまたは誘導体であり、速効型インスリンは、インスリンアスパルト、インスリンリスプロおよび/またはインスリングルリジンを含む群から選択され、持効型インスリンは、インスリングルルギン、インスリンデテミルおよび/またはインスリンデグルデクを含む群から選択される、キットにも関する。

10

【0042】

別の実施形態では、本発明はまた、本発明による医薬製剤および少なくとも1つのさらなる活性医薬成分および場合により医療器具の個別のパッケージを含むキットまたは組合せであって、本発明による医薬製剤およびさらなる活性医薬成分は、一実施形態では抗糖尿病剤は、連続的に、別々に、経時的におよび/または段階的に投与される、キットまたは組合せにも関する。

【0043】

また、本発明は、動物および/またはヒトに医薬製剤を投与するための医療器具の使用にも関する。別の実施形態では、医療器具は：シリンジ、インスリン注射システム、インスリン輸注システム、インスリンポンプ、インスリンペン型注射デバイスを含む群から選択される。

20

【発明を実施するための形態】

【0044】

本明細書で使用される、単数形の表現（「a」、「an」および「the」）であっても、文脈上明らかに他のことを示していない限り、複数形の言及を含んでいる。したがって、例えば、「担体（a carrier）」を含む充填材への言及は、1つまたはそれ以上の担体を含んでおり、「添加剤（an additive）」への言及は、そのような添加剤の1つまたはそれ以上への言及を含む。

【0045】

本明細書で使用される、「活性医薬成分」（API）という用語は、いくつかの薬理的効果をもたらし、かつ状態の処置または予防に使用される薬学的に活性な任意の化学的または生物学的化合物およびその薬学的に許容される任意の塩ならびにそれらの任意の混合物を含む。例示的な薬学的に許容される塩には、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、マレイン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、クエン酸、酒石酸、パモ酸、ラウリン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ミリスチン酸、ラウリル硫酸、ナフタレンスルホン酸、リノール酸、リノレン酸、などが含まれる。本明細書で使用される、「活性医薬成分」、「薬物」、「活性剤」、「活性成分」、「活性物質」および「薬物」という用語は、同義語であることを意味し、すなわち、同一の意味を有する。

30

【0046】

一実施形態では、活性医薬成分は、抗糖尿病剤である。抗糖尿病剤の例は、Rote Liste 2012年、第12章に見いだされる。抗糖尿病剤の例としては、次に詳述するように、（a）インスリン、インスリンアナログおよびインスリン誘導体、（b）グルカゴン様ペプチド1（GLP-1）およびそのアナログおよび受容体アゴニスト、（c）デュアルGLP-1/GIPアゴニスト、ならびに（d）デュアルGLP-1/グルカゴン受容体アゴニストが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

40

【0047】

（a）. インスリン、インスリンアナログおよびインスリン誘導体  
 インスリン、インスリンアナログおよびインスリン誘導体の例としては、インスリングルルギン（Lantus（登録商標））、インスリングルリジン（Apidra（登録商標））、インスリンデテミル（Levemir（登録商標））、インスリンリスプロ（H

50

umalog (登録商標) / Liprolog (登録商標)、インスリンデグルデク (Tresiba (登録商標))、インスリンアスパルト (NovoLog (登録商標) / NovoRapid (登録商標))、基礎インスリンおよびアナログ (例えばLY2605541、LY2963016)、PEG化インスリンリスプロ、Humulin (登録商標)、Linjeta (登録商標)、Sulixen (登録商標)、NN1045、インスリン+Symlin (登録商標)、速効型および短時間作用型インスリン (例えばLinjeta (登録商標)、PH20インスリン、NN1218、HinsBet (登録商標))、経口、吸入、経皮および舌下インスリン (例えばExubera (登録商標)、Nasulin (登録商標)、Afrezza (登録商標)、インスリントレゴピル (tregopil)、TPM-02/インスリン、Capsulin (登録商標)、Oral-lyn (登録商標)、Cobalamin (登録商標)、経口インスリン、ORMD0801、NN1953、VIAtab (登録商標))が含まれるが、これらに限定されるわけではない。また、さらに、二官能性リンカーによってアルブミンまたは別のタンパク質に結合されたインスリン誘導体も含まれている。

10

## 【0048】

(b) . グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1)、GLP-1アナログおよびGLP-1受容体アゴニスト

例えば：GLP-1、GLP-1アナログおよびGLP-1受容体アゴニストには、リキシセナチド (Lyxumia (登録商標))、エキセナチド/エキセンディン-4 (Byetta (登録商標) / Bydureon (登録商標) / ITC A650、リラグルチド/Victoza (登録商標))、セマグルチド、タスポグルチド、アルビグルチド、デュラグルチド、rエキセンディン-4 (rExendin-4)、CJC-1134-PC、PB-1023、TTP-054、HM-11260C、CM-3、GLP-1エリゲン (GLP-1 Eligén)、ORMD-0901、NN9924、Nodexen、Viador-GLP-1、CVX-096、ZYG-1、ZYD-1、MAR-701、ZP-2929、ZP-3022、CAM-2036、DA-15864、ARI-2651、ARI-2255、エキセナチド-XTENおよびグルカゴン-XTEN、AMX-8089+VRS-859ならびにポリマー結合したGLP-1およびGLP-1アナログが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

20

## 【0049】

(c) . デュアルGLP-1/グルコース依存性インスリン分泌刺激ペプチド (GIP) のアゴニスト

デュアルGLP-1/GIPアゴニストの例としては、これらに限定されるわけではないが、MAR701、MAR-709、BHM081/BHM089/BHM098が、あげられる。

30

## 【0050】

(d) . デュアルGLP-1/グルカゴン受容体アゴニスト

デュアルGLP-1/グルカゴン受容体アゴニストの例としては、OAP-189 (PF-05212389、TKS-1225)、TT-401/402、ZP2929、LAPS-HMOXM25、MOD-6030が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

40

## 【0051】

本発明の医薬製剤中に含めることができる他の適した活性医薬成分には、以下が含まれるが、これらに限定されるわけではない：

さらなる胃腸ペプチド、例えばペプチドYY3-36 (PYY3-36) またはそのアナログおよび膵ポリペプチド (PP) またはそのアナログ。

グルカゴン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、GIP受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、グレリンアンタゴニストまたはインバースアゴニストならびにキセニンおよびそのアナログ。

ジペプチジルペプチダーゼ - IV (DPP-4) 阻害薬、例えば：アログリプチン/N

50

e s i n a (登録商標)、リナグリプチン / B I - 1 3 5 6 / O n d e r o (登録商標)、 / T r a j e n t a (登録商標) / T r a d j e n t a (登録商標) / T r a y e n t a (登録商標)、サクサグリプチン / O n g l y z a (登録商標)、シタグリプチン / J a n u v i a (登録商標) / X e l e v i a (登録商標) / T e s a v e l (登録商標)、シタグリプチン+メトホルミン / J a n u m e t (登録商標) / V e l m e t i a (登録商標)、アイルダグリプチン ( a i l d a g l i p t i n )、アナグリプチン、アエミグリプチン ( a e m i g l i p t i n )、テネグリプチン、メログリプチン ( m e l o g l i p t i n )、トレラグリプチン、D A - 1 2 2 9、M K - 3 1 0 2、K M - 2 2 3、K R P - 1 0 4 および A r i - 2 2 4 3。

ナトリウム依存性グルコース輸送体 2 ( S G L T 2 ) 阻害薬、例えば：カナグリフロジン、ダパグリフロジン、レモグリフロジン、セルグリフロジン、エンパグリフロジン、イブラグリフロジン、トホグリフロジン ( R O - 4 9 9 8 4 5 2 )、ルセオグリフロジン、L X - 4 2 1 1、エルツグリフロジン ( P F - 0 4 9 7 1 7 2 9 )、E G T - 0 0 0 1 4 4 2 および D S P - 3 2 3 5。

デュアル S G L T 2 / S G L T 1 阻害薬。

ビグアニド (例えばメトホルミン、ブホルミン、フェンホルミン)、チアゾリジンジオン (例えばピオグリタゾン、リボグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン)、デュアル P P A R アゴニスト (例えばアレグリタザール、ムラグリタザール、テサグリタザール)、スルホニル尿素 (例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリメピリド / A m a r y l (登録商標)、グリピジド)、メグリチニド (例えばナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド)、アルファ - グルコシダーゼ阻害薬 (例えばアカルボーズ、ミグリトール、ボグリボーズ)、アミリンおよびアミリンアナログ (例えばブラムリンチド / S y m l i n (登録商標))。

G - タンパク質共役受容体 1 1 9 ( G P R 1 1 9 ) アゴニスト (例えば G S K - 1 2 9 2 2 6 3、P S N - 8 2 1、M B X - 2 9 8 2、A P D - 5 9 7、A R R Y - 9 8 1)。

G P R 4 0 アゴニスト (例えば T A K - 8 7 5、T U G - 4 2 4、P - 1 7 3 6、J T T - 8 5 1、G W 9 5 0 8)。

G P R 1 2 0 アゴニストおよび G P R 1 4 2 アゴニスト。

全身性または低吸収性 T G R 5 ( G P B A R 1 = G - タンパク質共役胆汁酸受容体 1 ) アゴニスト (例えば I N T - 7 7 7、X L - 4 7 5、S B 7 5 6 0 5 0)。

プロモクリプチン / C y c l o s e t (登録商標)、11 - ベータ - ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (11 - ベータ - H S D) の阻害薬 (例えば L Y 2 5 2 3 1 9 9、B M S 7 7 0 7 6 7、R G - 4 9 2 9、B M S 8 1 6 3 3 6、A Z D - 8 3 2 9、H S D - 0 1 6、B I - 1 3 5 5 8 5)、グルコキナーゼの活性化物質 (例えば P F - 0 4 9 9 1 5 3 2、T T P - 3 9 9、G K 1 - 3 9 9、A R R Y - 4 0 3 (A M G - 1 5 1)、T A K - 3 2 9、Z Y G K 1)、ジアシルグリセリン O - アシルトランスフェラーゼ (D G A T) の阻害薬 (例えばプラジガスタット ( p r a d i g a s t a t ) (L C Q - 9 0 8)、L C Q - 9 0 8)、タンパク質チロシンホスファターゼ 1 の阻害薬 (例えばトロデュスケミン)、グルコース - 6 - ホスファターゼの阻害薬、フルクトース - 1, 6 - ビスホスファターゼの阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼの阻害薬、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの阻害薬、グリコーゲンシンターゼキナーゼの阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼの阻害薬、アルファ 2 アドレナリン作動性受容体アンタゴニスト、C - C ケモカイン受容体 2 型 (C C R - 2) アンタゴニスト、グルコース輸送体 - 4 のモジュレーターおよびソマトスタチン受容体 3 アゴニスト (例えば M K - 4 2 5 6)。

【 0 0 5 2 】

また、1つまたはそれ以上の脂質低下剤、例えば：3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - コエンザイム - A - レダクターゼ (H M G - C o A - レダクターゼ) 阻害薬 (例えばシンバスタチン、アトロバスタチン、ロスバスタチン)、フィブラート (例えばベザフィブラート、フェノフィブラート)、ニコチン酸およびその誘導体 (例えばナイアシン、ナイアシンの遅延放出製剤を含む)、ニコチン酸受容体 1 アゴニスト (例えば G S K - 2

10

20

30

40

50

56073)、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR-) (アルファ、ガンマまたはアルファ/ガンマ)アゴニストまたはモジュレーター(例えばアレグリタザール)、PPAR-デルタアゴニスト、アセチル-CoA-アセチルトランスフェラーゼ(ACAT)阻害薬(例えばアパシミブ)、コレステロール吸収阻害薬(例えばエゼチミブ)、胆汁酸-結合物質(例えばコレスチラミン、コレセベラム)、回腸胆汁酸輸送阻害薬(IBAT)(例えばGSK-2330672)、マイクロソームトリグリセリド転送タンパク(MTP)阻害薬(例えばロミタピド(AEGR-733)、SLX-4090、グラノタピド(granotapide)、プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシントタイプ9(PCSK9)のモジュレーター(例えばREGN727/SAR236553、AMG-145、LGT-209、PF-04950615、MPSK3169A、LY3015014、ALD-306、ALN-PCS、BMS-962476、SPC5001、ISIS-394814、1B20、LGT-210、1D05、BMS-PCSK9Rx-2、SX-PCK9、RG7652)、LDL受容体上方制御物質、例えば肝選択的甲状腺ホルモン受容体ベータアゴニスト(例えばエピロチローム(KB-2115)、MB07811、ソベチロム(QRX-431)、VIA-3196、ZYT1)、HDL上昇化合物、例えば:CETP阻害薬(例えばトルセトラピブ、アナセトラピブ(MK0859)、ダルセトラピブ、エバセトラピブ、JTT-302、DRL-17822、TA-8995、R-1658、LY-2484595)またはABC1制御物質、脂質代謝モジュレーター(例えばBMS-823778、TAP-301、DRL-21994、DRL-21995)、ホスホリパーゼA2(PLA2)阻害薬(例えばダラブラジブ/Tyrissa(登録商標)、バレスブラジブ、リラブラジブ)、ApoA-Iエンハンサー(例えばRVX-208、CER-001、MDCO-216、CSL-112、VRX-HDL、VRX-1243、VIRxSYS)、コレステロール合成阻害薬(例えばETC-1002)および脂質代謝モジュレーター(例えばBMS-823778、TAP-301、DRL-21994、DRL-21995)ならびにオメガ-3脂肪酸およびそれらの誘導体(例えばイコサペントエチル(AMR101)、Epanova(登録商標)、AKR-063、NKPL-66)も、活性医薬成分として適している。

### 【0053】

医薬製剤中に含めることができる他の適した活性医薬成分としては、限定されるわけではないが：

シブトラミン、テソフェンシン、オーリスタット、カンナビノイド受容体1(CB1)アンタゴニスト(例えばTM-38837)、メラニン凝集ホルモン(MCH-1)アンタゴニスト(例えばBMS-830216、ALB-127158(a))、MC4受容体アゴニストおよび部分アゴニスト(例えばAZD-2820、RM-493)、神経ペプチドY5(NPY5)アンタゴニストまたはNPY2アンタゴニスト(例えばベルネペリト、S-234462)、NPY4アゴニスト(例えばPP-1420)、ベータ-3-アドレナリン作動性受容体アゴニスト、レブチンまたはレブチンミメティック、5-ヒドロキシトリプタミン2c(5HT2c)受容体のアゴニスト(例えばロルカセリン)、またはブプロピオン/ナルトレキソン(Contrave(登録商標))、ブプロピオン/ゾニサミド(Empatic(登録商標))、ブプロピオン/フェンテルミンもしくはプラムリンチド/メトレレブチン、フェンテルミン/トピラメート(Qsymia(登録商標))の組合せ、リパーゼ阻害薬(例えばセチリスタット/Cametor(登録商標))、血管新生阻害薬(例えばALS-L1023)、ヒスタミンH3アンタゴニスト(例えばHPP-404)、AgRP(アグーチ関連タンパク質)阻害薬(例えばTTP-435)、三重モノアミン取り込み阻害薬(ドパミン、ノルエピネフリンおよびセロトニン再取り込み)(例えばテソフェンシン)、メチオニンアミノペプチダーゼ2(MetAP2)阻害薬(例えばベロラニブ(beloranib))、カルシウムチャネル遮断薬ジルチアゼムの経鼻製剤(例えばCP-404)および線維芽細胞増殖因子受容体4(FGF4)の産生に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド(例えばISIS-FGFR

10

20

30

40

50

4 R x ) またはペプチド - 1 を標的とするプロヒピチン ( 例えば A d i p o t i d e ( 登録商標 ) ) を含む肥満処置のための 1 つまたはそれ以上の活性物質が含まれる。

【 0 0 5 4 】

医薬製剤中に含めることができるさらなる適した活性医薬成分としては：

アンジオテンシン II 受容体アンタゴニスト ( 例えばテルミサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、ロサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、タソサルタン、アジルサルタン )、アンジオテンシン変換酵素 ( A C E ) 阻害薬、エンドセリン変換酵素 ( E C E ) 阻害薬、利尿薬、ベータ遮断薬、カルシウムアンタゴニスト、中枢作用性高血圧薬、アルファ - 2 - アドレナリン作動性受容体のアンタゴニスト、中性エンドペプチダーゼの阻害薬、血小板凝集阻害薬などまたは適切なそれらの組合せが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

10

【 0 0 5 5 】

本明細書で使用される、「インスリンのアナログ」および「インスリンアナログ」という用語は、天然のインスリン中に存在する少なくとも 1 つのアミノ酸残基を欠失することによっておよび / もしくは置換することによって、ならびに / または少なくとも 1 つのアミノ酸残基を付加することによって、天然のインスリンの構造から、例えばヒトインスリンの構造から形式的に誘導することができる分子構造を有するポリペプチドのことをいう。付加および / または置換されたアミノ酸残基は、コード化可能なアミノ酸残基もしくは他の天然の残基、またはまったくの合成アミノ酸残基のいずれかでありうる。インスリンのアナログの例には、以下が含まれるが、これらに限定されるものではない：

20

( i ) . 「インスリンアスパルト」は、プロリンであるヒトインスリン中のアミノ酸 B 2 8 ( すなわちヒトインスリンの B 鎖中の 2 8 番のアミノ酸 ) が、アスパラギン酸によって置き換えられるように組換え DNA 技術により作製される；

( i i ) . 「インスリンリスプロ」は、ヒトインスリンの B 鎖の C 末端上の最後から 2 番目のリシン残基とプロリン残基とが逆転するように組換え DNA 技術により作製される ( ヒトインスリン : P r o <sup>B 2 8</sup> L y s <sup>B 2 9</sup> ; インスリンリスプロ : L y s <sup>B 2 8</sup> P r o <sup>B 2 9</sup> ) ；

( i i i ) . 「インスリングルリジン」は、B 3 位のアミノ酸アスパラギンがリシンと置き換えられ、かつ B 2 9 位のリシンがグルタミン酸と置き換えられている点でヒトインスリンと異なる；

30

( i v ) . 「インスリンラルギン」は、A 2 1 位のアスパラギンがグリシンと置き換えられ、かつ B 鎖がカルボキシ末端で 2 つのアルギニンによって延長されている点でヒトインスリンと異なる。

【 0 0 5 6 】

本明細書で使用される、「水性」という用語は、溶媒が水である溶液のことをおよび / または外部相が水である懸濁液のことをおよび / または分散相もしくは連続相が水である乳濁液のことをいう。

【 0 0 5 7 】

本明細書で使用される、「緩衝剤」という用語は、別の酸または塩基を添加しても、溶液、懸濁液および / または乳濁液の酸性度 ( p H ) を指定された値の近くに維持するために使用する弱酸または弱塩基のことをいう。緩衝剤の機能は、酸または塩基を溶液に加えた場合に p H 値の急激な変化を防ぐことである。水溶液、懸濁液および / または乳濁液中で、緩衝剤は、弱酸とその共役塩基との混合物でまたは弱塩基とその共役酸との混合物で存在する。緩衝剤の例には、以下が含まれるが、これらに限定されるわけではない：炭酸水素ナトリウム；酢酸または酢酸塩 ( 例えば酢酸ナトリウム、酢酸亜鉛 ) ；ホウ酸またはホウ酸塩；N - シクロヘキシル - 2 - アミノエタンスルホン酸 ( C H E S ) またはその塩；3 - [ [ 1 , 3 - ジヒドロキシ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) プロパン - 2 - イル ] アミノ ] プロパン - 1 - スルホン酸 ( T A P S ) またはその塩；2 - ( N - モルホリノ ) エタンスルホン酸 ( M E S ) およびその塩；ピペラジン - N , N ' - ビス ( 2 - エタンスルホン酸 ( P I P E S ) およびその塩；N - ( 2 - アセトアミド ) - 2 - アミノエタン - スル

40

50



ホン酸 (ACES) およびその塩 ; コラミンクロリド ; BES ; 2 - [ [ 1 , 3 - ジヒドロキシ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - プロパン - 2 - イル ] アミノ ] エタンスルホン酸 (TES) およびその塩 ; 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] エタンスルホン酸 (HEPES) およびその塩 ; アセトアミドグリシン ; N - ( 2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ビス ( ヒドロキシル - メチル ) エチル ) グリシン (トリシン) ; グリシンアミド ; 2 - ( ビス ( 2 - ヒドロキシエチル ) アミノ ) 酢酸 (ピシン) およびその塩 ; プロピオン酸塩 ; 3 - [ [ 1 , 3 - ジヒドロキシ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) プロパン - 2 - イル ] - アミノ ] - 2 - ヒドロキシ - プロパン - 1 - スルホン酸 (TAPSO) およびその塩 ; 3 - モルホリノプロパン - 1 - スルホン酸 (MOPS) およびその塩 ; 生理食塩水 - クエン酸ナトリウム (SSC) 緩衝液 ; 2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - プロパン - 1 , 3 - ジオール (同義語 : TRIS、トリスアミン、THAM、トロメタミン、トロメタモール、トロメタン) ; クエン酸またはクエン酸塩 (例えばクエン酸ナトリウム) ; リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸二カリウム、リン酸一カリウムおよび / またはリン酸塩を含む他のいかなる緩衝剤。

10

20

30

40

50

【0058】

また、アミノ酸 (遊離塩基性官能基または遊離酸性官能基を有する、例えばメチオニン、アルギニン) またはペプチド (遊離塩基性官能基または遊離酸性官能基を有する) を緩衝剤として使用してもよい。本明細書で使用される、「緩衝剤」という用語は、アミノ酸、ペプチドおよびタンパク質も含む。インスリンアナログおよび / もしくはインスリン誘導体ならびに / またはプロタミンは、ペプチドまたはペプチドの誘導体であるので (すなわち、いずれも遊離塩基性官能基または遊離酸性官能基を有するアミノ酸を含む)、これらは、ある種の緩衝能を有することもあり、すなわち、緩衝剤ともみなされる。

【0059】

本明細書で使用される、「速効型インスリン」または「短時間作用型インスリン」という用語は、インスリンが介在する効果が、5 ~ 15 分以内に開始されかつ 3 ~ 4 時間活性であり続けるインスリンアナログおよび / またはインスリン誘導体のことをいう。速効型インスリンの例には、以下が含まれるが、これらに限定されるわけではない : ( i ) . インスリンアスパルト ; ( ii ) . インスリンリスプロ、および ( iii ) . インスリンゲルリジン。

【0060】

本明細書の説明および特許請求の範囲を通して使用される、「含む (comprise)」という単語およびその単語の変化形、例えば「含んでいる (comprising)」および「含む (comprises)」は、他の添加剤、構成成分、整数または工程を除外することを意図するものではない。

【0061】

本明細書で使用される、「インスリンの誘導体」および「インスリン誘導体」という用語は、1 つまたはそれ以上の有機置換基 (例えば脂肪酸) が 1 つまたはそれ以上のアミノ酸に結合している、天然のインスリンの構造から、例えばヒトインスリンの構造から形式的に誘導することができる分子構造を有するポリペプチドのことをいう。場合により、天然のインスリン中に存在する 1 つまたはそれ以上のアミノ酸を、欠失していてもよいし、および / もしくはコード化不可能なアミノ酸を含めて他のアミノ酸によって置き換えてもよいし、またはコード化不可能なものを含めてアミノ酸を天然のインスリンに付加してもよい。インスリンの誘導体の例には、以下が含まれるが、これらに限定されるわけではない :

( i ) . B 30 位の C 末端トレオニンが除去され、かつ B 29 位のリシンのイプシロン - アミノ官能基に脂肪酸残基 (ミリスチン酸) が結合された点でヒトインスリンと異なる、「インスリンデテミル」。( ii ) . 最後のアミノ酸が B 鎖から欠失している点で、かつ  $Ly s^{B 29}$  からヘキサデカン二酸までグルタミルリンクが付加されることにより、ヒトインスリンと異なる「インスリンデグルデク」。

## 【0062】

本明細書で使用される、「FGF-21」という用語は、「線維芽細胞増殖因子21」を意味する。FGF-21化合物は、ヒトFGF-21、FGF-21のアナログ（「FGF-21アナログ」と呼ぶ）またはFGF-21の誘導体（「FGF-21誘導体」と呼ぶ）であってもよい。

## 【0063】

本明細書で使用される、「製剤」という用語は、規定の成分を所定の量または割合で含む生成物、ならびに規定の成分を規定の量で組み合わせることから直接または間接的に得られる任意の生成物のことをいう。医薬製剤に関して、この用語は、1つまたはそれ以上の活性成分と場合により不活性成分を含む担体とを含む生成物を包含し、ならびに成分のいずれか2以上の組合せ、錯体形成もしくは会合から、または1つもしくはそれ以上の成分の解離から、または1つもしくはそれ以上の成分の他の種類の反応もしくは相互作用から、直接または間接的に得られる任意の生成物を包含する。一般に、医薬製剤は、活性医薬成分（すなわちインスリンのアナログおよび/または誘導体）と液体担体もしくは微粉固体担体または両方を共に均一に混合し、次いで、必要に応じて、生成物を所望の製剤に成形することによって製造される。医薬製剤は、疾患の経過または状態へ所望の効果を生じるように十分な活性医薬成分を含む。本明細書で使用される、「製剤」という用語は、溶液を、ならびに懸濁液または乳濁液をいうことができる。本明細書で使用される、「製剤」および「組成物」という用語は、同義語であることを意味し、すなわち、同一の意味を有する。医薬組成物は、所望の経口製品、非経口製品、直腸製品、経皮的製品または局所製品を得るように、適宜、成分を混合する、充填するかつ溶解することを含む製薬技術の慣用の手法に従って作られる。

10

20

## 【0064】

本明細書で使用される、「GLP-1受容体アゴニスト」という用語は、グルカゴン様ペプチド-1受容体でアゴニスト活性を有する化合物のことをいう。GLP-1受容体アゴニストの例には、以下が含まれるが、これに限定されるわけではない：エキセナチド/エキセンディン-4、リラグルチド、リキシセナチド、デュラグルチド、アルビグルチド、セマグルチド、タスポグルチド、rエキセンディン-4、CJC-1134-PC、PB-1023、TTP-054、HM-11260C、CM-3、GLP-1エリゲン、ORMD-0901、NN9924、Nodexen、Viador-GLP-1、CVX-096、ZYG-1、ZYD-1、MAR-701、ZP-2929、ZP-3022、CAM-2036、DA-15864、ARI-2651、ARI-2255、エキセナチド-XTENおよびグルカゴン-XTEN、AMX-8089+VRS-859ならびにポリマー結合したGLP-1およびGLP-1アナログ。

30

## 【0065】

本明細書で使用される、「デュアルGLP-1受容体/グルカゴン受容体アゴニスト」という用語は、GLP-1受容体およびグルカゴン受容体の両方でアゴニスト活性を有する化合物のことをいう。デュアルGLP-1受容体/グルカゴン受容体アゴニストの例には、以下が含まれるが、これらに限定されるわけではない：オキシントモジュリン、MAR701、MAR-709およびBHM081/BHM089/BHM098。

40

## 【0066】

本明細書で使用される、「ヒトインスリン」という用語は、その構造および性質が周知であるヒトホルモンのことをいう。ヒトインスリンは、2つのポリペプチド鎖（鎖Aおよび鎖B）を有し、2つのポリペプチド鎖はシステイン残基、すなわちA鎖とB鎖との間でジスルフィド架橋によって連結している。A鎖は、21個のアミノ酸ペプチドであり、B鎖は30個のアミノ酸ペプチドであり、2つの鎖は、3つのジスルフィド架橋：1つは、A鎖の6位と11位のシステイン間；2つ目は、A鎖の7位のシステインとB鎖の7位のシステインとの間；および3つ目は、A鎖の20位のシステインとB鎖の19位のシステインとの間、によって連結している。

## 【0067】

50

本明細書で使用される、「含む (including)」という用語は、「含むが、これらに限定されるわけではない (including but not limited to)」ことを意味するために使用される。「含む」および「含むが、これらに限定されるわけではない」は、同じ意味で使用される。

【0068】

本明細書で使用される、「等電点」(pI、IEP)という用語は、特定の分子が正味の電荷を担持しないpH値のことをいう。等電点は等電点電気泳動法を使用して決定することができるが、この泳動法は、異なる分子をそれらの等電点の差よって分離するための技術であり、かつ当分野で周知である。また、それは計算することもできる(例えば、LeveneおよびSimms、「Calculation of isoelectric point」J. Biol. Chem., 1923年、801~813頁を参照のこと)。

10

【0069】

本明細書で使用される、「キット」という用語は：

(i) . 活性医薬成分と少なくとも1つのさらなる活性医薬成分と場合により医療器具とを含む医薬製剤。少なくとも1つのさらなる活性医薬成分は、前記医薬製剤中に存在してもよく、すなわち、キットは1つまたはそれ以上のパッケージを含んでもよく、ここで、各パッケージは、2以上の活性医薬成分を含む1つの医薬製剤を含む。また、さらなる活性医薬成分はさらなる医薬製剤中に存在してもよく、すなわち、キットは2以上の医薬製剤の個別のパッケージを含んでもよく、ここで、それぞれの医薬製剤は、1つの活性医薬成分を含む；

20

または

(ii) . 活性医薬成分と医療器具とを含む医薬製剤；  
の1つのパッケージまたは1つもしくはそれ以上の個別のパッケージを含む製品(例えば薬剤、キットオブパーツ)のことをいう。

【0070】

キットは、1つのパッケージのみを含んでいてもよく、または1つまたはそれ以上の個別のパッケージを含んでいてもよい。例えば、キットは、規定の医薬製剤をそれぞれ含む、2以上のバイアルを含む製品(例えば薬剤)であってもよく、ここで、それぞれの医薬製剤は、少なくとも1つの活性医薬成分を含む。例えば、キットは、(i) . 規定の医薬製剤を含むバイアルおよび(ii) . 少なくとも1つのさらなる活性医薬成分を含む錠剤、カプセル剤、散剤または他のいかなる経口剤形をさらに含んでいてもよい。キットは、医薬製剤および少なくとも1つのさらなる活性医薬成分を投与方法に関する指示のパッケージリーフレットを更に含んでいてもよい。

30

【0071】

本明細書で使用される、「医療器具」という用語は、疾患その他の状態を診断するか、予防するかまたは処置するのに使用され、かつ体内でまたは体表で薬理学的作用を通してその目的を達成することがない、任意の機器、装置、挿入物、in vitro試薬または類似のもしくは関連する製品を意味する。本明細書で使用される、医療器具は、シリンジ、インスリン注射システム、インスリン輸注システム、インスリンポンプまたはインスリンペン型注射デバイスであってもよい。本明細書で使用される、医療器具は、機械的に、または電気機械的に駆動することができる。

40

【0072】

本明細書で使用される、特に明記しない限り、「または(or)」という接続詞は、「および/または(and/or)」の包括的な意味で使用され、かつ「いずれか/または(either/or)」の排他的な意味で使用されるものではない。

【0073】

本明細書で使用される、「pH」および「pH値」という用語は、溶液中の水素イオン活量の逆数の十進法による対数のことをいう。

【0074】

50

本明細書で使用される、「薬学的」という用語は、疾患の医学的な診断、治療、処置および/または予防における意図された使用のことをいう。

【0075】

本明細書で使用される、「薬学的に許容される」という用語は、哺乳動物またはヒトによって生理学的に十分に許容されることをいう。

【0076】

本明細書で使用される、「プロタミン」という用語は、強塩基性のペプチドの混合物のことをいう。当初、それはサケおよび他種の魚の精子から単離されたが、現在では、バイオテクノロジーにより主に組換えで産生される。それは、2/3を超えるL-アルギニンを含む。プロタミンは、遊離塩基性側鎖を有するアミノ酸を含むので、ある種の緩衝能を有し、したがって緩衝剤とみなされる。プロタミンは、硫酸プロタミンまたは塩酸プロタミンとして使用することができる。

10

【0077】

濃度、量、様々な液体系における溶解度、粒径、波長、pH値、質量、分子量、パーセントおよび他の数値的な日時については、本明細書において範囲のフォーマットで表現されるかまたは提示されることもある。このような範囲フォーマットは、単に便宜および簡潔のために使用されているものであり、したがって、範囲の限界として明確に述べられている数値を含むとともに、各数値および部分範囲が明確に述べられている場合と同様に、すべての個々の数値またはその範囲内に包含される部分範囲も含むと柔軟に解釈すべきであることを理解しなければならない。

20

【0078】

本明細書で使用される、「持効型インスリン」という用語は、インスリンが介在する効果が0.5~2時間以内に開始され、かつ約24時間またはそれを超えて活性であり続ける、インスリンアナログおよび/またはインスリン誘導体のことをいう。速効型インスリンの例には、以下が含まれるが、これらに限定されるわけではない：(i) .インスリングルギン；(ii) .インスリンデテミル、および(iii) .インスリンデゲルデク。

【0079】

本明細書で使用される、「安定性」という用語は、活性医薬成分、特にインスリンアナログおよび/または誘導体の化学的および/または物理的安定性のことをいう。安定性試験の目的は、活性医薬成分または剤形の品質が、温度、湿度および光のようなさまざまな環境要因の影響下で経時的にどのように変化するかについての証拠を提供すること、ならびに活性医薬成分または剤形に関する有効期間および推奨保存条件を確立することである。安定性試験は、保存中に変化を受けやすい、ならびに品質、安全性および/または効能に影響を与える可能性がある、活性医薬成分の特色を試験することを含むことができる。試験には、適宜、物理的、化学的、生物学的、および微生物学的な特色、保存剤含量（例えば、抗酸化剤、抗菌保存剤）、ならびに機能性試験（例えば用量送達システムに関して）が含まれる。分析方法は、十分に妥当性が確認されかつ安定性を示しうる。一般に、安定性に関する活性医薬成分および/または剤形の有意な変化は、以下のように定義される：

30

- ・ その初期値からの含量で5%の変化；または生物学的もしくは免疫学的方法を使用する場合は、力価に関する判定基準を満たしていない；
- ・ いずれかの分解生成物とその判定基準を超える；
- ・ 外観、物理的特色および機能性試験（例えば、色、相、分離、再懸濁性、固化、硬度、1作動当たりの用量送達）に関して判定基準を満たしていない；しかし、加速条件下では物理的特色のいくつかの変化（例えば、坐剤の軟化、乳剤の融解）を、予想することができる；

40

ならびに、適宜、剤形に関して：

- ・ pHに関する判定基準を満たしていない；または

50

## 【0080】

また、安定性の評価の開始前に、確立された判定基準に対して有意な変化を評価することもできる。

## 【0081】

判定基準は、モノグラフ（例えば、欧州薬局方（European Pharmacopoeia）に関するモノグラフ、米国薬局方（United States Pharmacopoeia）のモノグラフ、イギリス薬局方（British Pharmacopoeia）のモノグラフなど）から、ならびに前臨床試験および臨床試験で使用した活性医薬成分および医薬製品の分析パッチから導くことができる。許容限界は、前臨床試験および臨床試験で使用した物質で観察されたレベルを考慮して提案しかつ正当化しなければならない。製品の特性は、目視による外観、純度、溶液/懸濁液の色および透明度、溶液中の目視できる微粒子、ならびにpHであってもよい。非限定的な例として、インスリンアスパルト製剤に関する適切な判定基準を下に示す：

10

## 【0082】

## 【表1】

試験項目	臨床試験の判定基準
溶液の外観(目視)	
- 透明度および乳白光の程度	モニタリング
- 着色の程度	モニタリング
インスリンアスパルト単位含量(HPLC)	90.0インスリンアスパルト単位/mL~110.0インスリンアスパルト単位/mL
関連不純物(HPLC)	
- B28isoAspインスリンアスパルト	2.5%と同等またはそれ未満
- A21Aspインスリンアスパルト、 B3Aspインスリンアスパルトおよび B3isoAspインスリンアスパルトの合計	5.0%と同等またはそれ未満
- 他のなんらかの不特定の未確認 不純物	2.0%と同等またはそれ未満
- 他の不純物の合計	3.5%と同等またはそれ未満
高分子量タンパク質(HPSEC)	1.5%と同等またはそれ未満
pH	7.0~7.8
粒状物質(目視できる粒子)	目視できる粒子を実質的に含まない
粒状物質(目視できない粒子)	容器当たりの粒子数: 10 $\mu$ mと同等またはそれより大:6000個と同等 またはそれ未満 25 $\mu$ mと同等またはそれより大:600個と同等 またはそれ未満
m-クレゾール含量	1.55~1.89[mg/mL]
フェノール含量	1.35~1.65[mg/mL]
亜鉛(Zn(II))(AAS)	インスリンアスパルト100単位当たり40 $\mu$ g未満

20

30

40

## 【0083】

上に示した判定基準は、モノグラフの許容限界（例えば英国薬局方、第III巻、2012年または、Pharmacopoeial Forum、36巻(6)、2010年11月-12月）に基づいており、かつ/またはインスリン製剤の開発における広範な経験から導かれる。

## 【0084】

本明細書で使用される、「処置」という用語は、哺乳動物、例えばヒトの状態または疾患の任意の処置のことをいい、かつ(1)疾患または状態を阻害すること、すなわち、その発生を停止すること、(2)疾患または状態を軽減すること、すなわち、その状態を消

50

失すること、または(3)疾患の症状を停止することが含まれる。

【0085】

本明細書で使用される、測定単位「U」および/または「国際単位」は、インスリンの血糖低下活性のことをいい、かつ(世界保健機構、WHOによれば)以下のように定義される: 1Uは、(WHOによって定義される場合)ウサギ(2~2.5kgの体重を有する)の血糖値を1時間以内に50mg/100mLに、および2時間以内に40mg/100mLに低下させるのに十分な高度に精製されたインスリンの量に相当する。ヒトインスリンに関して、1Uは、約35μgに相当する(Lill、Pharmazie in unserer Zeit、1号、56~61頁、2001年)。インスリンアスパルトに関して、100Uは、3.5mgに相当する(製品情報NovoRapid(登録商標))。インスリンリスプロに関して、100Uは、3.5mgに相当する(製品情報Humalog(登録商標))。インスリングルリジンに関して、100Uは、3.49mgに相当する(製品情報Apidra(登録商標)カートリッジ)。インスリンデテミルに関して、100Uは、14.2mgに相当する(製品情報Levemir(登録商標))。インスリンラルギンに関して、100Uは、3.64mgに相当する(製品情報Lantus(登録商標))。

10

【0086】

本発明のさらなる実施態様には、以下が含まれる:

【0087】

一態様において、本発明は、(a) . インスリンアスパルト; および(b) . Zn(II); および(c) . 場合によりプロタミンを含み、塩化ナトリウム0.17mg/mL未満を含む、医薬製剤を提供する。

20

【0088】

一態様において、本発明の医薬製剤は、水性医薬製剤である。

【0089】

一態様において、本発明の医薬製剤は、6.0から9.0まで範囲のpH値を有する。

【0090】

一態様において、本発明の医薬製剤は、7.0から7.8まで範囲のpH値を有する。

【0091】

一態様において、本発明の医薬製剤は、10U/mLから1000U/mLまでの濃度で存在するインスリンアスパルトを含む。

30

【0092】

一態様において、本発明の医薬製剤は、インスリンアスパルト100U当たり0.0100から0.0600mgまでの濃度で存在するZn(II)を含む。

【0093】

一態様において、本発明による医薬製剤は実質的に塩化ナトリウムを含まない。

【0094】

一態様において、本発明の医薬製剤は、0.1から0.5mg/mLまでの濃度で存在するプロタミンを含む。

【0095】

一態様において、本発明による医薬製剤は緩衝剤をさらに含む。

40

【0096】

一態様において、本発明の医薬製剤は、1つまたはそれ以上のさらなる活性医薬成分を含む。

【0097】

一態様において、本発明の医薬製剤は、抗糖尿病剤であるさらなる活性医薬成分を含む。

【0098】

一態様において、本発明の医薬製剤は、(a) . GLP-1受容体アゴニスト; (b) . デュアルGLP-1受容体/グルカゴン受容体アゴニスト; (c) . ヒトFGF-21

50

; (d) . F G F - 2 1 アナログ; (e) . F G F - 2 1 誘導体; (f) . インスリン; (g) . ヒトインスリン; (h) . インスリンのアナログ; および (i) . インスリンの誘導体からなる群から選択される抗糖尿病剤であるさらなる活性医薬成分を含む。

【0099】

一態様において、本発明による医薬製剤は、インスリンの速効型アナログおよび/もしくは誘導体またはインスリンの持効型アナログおよび/もしくは誘導体をさらに含む。

【0100】

一態様において、本発明による医薬製剤は、インスリンの速効型アナログおよび/もしくは誘導体またはインスリンの持効型アナログおよび/もしくは誘導体を含み、ここで、速効型インスリンはインスリンリスプロおよびインスリングルリジンからなる群から選択される1つまたはそれ以上のインスリンであり、持効型インスリンはインスリンデテミル、インスリンラルギン、およびインスリンデグルデクからなる群から選択される1つまたはそれ以上のインスリンである。

10

【0101】

一態様において、本発明による医薬製剤は、(a) . インスリンアスパルト 3 . 5 m g / m L ; (b) . Z n ( I I ) 0 . 0 1 9 6 m g / m L ; (c) . N a <sub>2</sub> H P O <sub>4</sub> x 7 H <sub>2</sub> O 1 . 8 8 m g / m L ; (d) . m - クレゾール 1 . 7 2 m g / m L ; (e) . フェノール 1 . 5 m g / m L ; (f) . グリセリン 1 7 . 8 8 m g / m L ; (g) . p H を 7 . 4 に調整する水酸化ナトリウムおよび/または塩酸; および (h) . 水からなる。

20

【0102】

一態様において、本発明による医薬製剤は、(a) . インスリンアスパルト 3 . 5 m g / m L ; (b) . Z n ( I I ) 0 . 0 1 9 6 m g / m L ; (c) . N a <sub>2</sub> H P O <sub>4</sub> x 7 H <sub>2</sub> O 1 . 8 8 m g / m L ; (d) . m - クレゾール 1 . 7 2 m g / m L ; (e) . フェノール 1 . 5 m g / m L ; (f) . グリセリン 1 7 . 8 8 m g / m L ; (g) . 硫酸プロタミン 0 . 1 m g / m L から 0 . 5 m g / m L まで; (h) . p H を 7 . 4 に調整する水酸化ナトリウムおよび/または塩酸; および (i) . 水からなる。

【0103】

一態様において、本発明は、本発明の医薬製剤を製造する方法であって、構成成分を溶液または懸濁液の形態と一緒に混合し、所望のpHに達するようにpHを調整し、最終的な容積に達するように水を加える、方法を提供する。

30

【0104】

一態様において、本発明は、(a) . 本発明の医薬製剤; および (b) . 医療器具の個別のパッケージを複数含むキットを提供する。

【0105】

一態様において、本発明は、(a) . 本発明の医薬製剤; および (b) . 少なくとも1つのさらなる活性医薬成分; および (c) . 場合により医療器具の個別のパッケージを複数含むキットを提供する。

【0106】

一態様において、本発明のキットは、抗糖尿病剤であるさらなる活性医薬成分を含む。

【0107】

一態様において、本発明のキットは、(a) . G L P - 1 受容体アゴニスト; (b) . デュアル G L P - 1 受容体 / グルカゴン受容体アゴニスト; (c) . ヒト F G F - 2 1 ; (d) . F G F - 2 1 アナログ; (e) . F G F - 2 1 誘導体; (f) . インスリン; (g) . ヒトインスリン; (h) . インスリンのアナログ; および (i) . インスリンの誘導体からなる群から選択される抗糖尿病剤であるさらなる活性医薬成分を含む。

40

【0108】

一態様において、本発明のキットは、速効型インスリンおよび持効型インスリンからなる群から選択される、インスリンのアナログまたは誘導体であるさらなる活性医薬成分を含む。

50

## 【0109】

一態様において、本発明のキットは、速効型インスリンおよび持効型インスリンからなる群から選択される、インスリンのアナログまたは誘導体を含み、ここで、速効型インスリンは、インスリンアスパルト、インスリンリスプロおよびインスリングルリジンからなる群から選択され、持効型インスリンは、インスリングルルギン、インスリンデテミルおよびインスリンデグルデクからなる群から選択される。

## 【0110】

一態様において、本発明は、真性糖尿病の処置に使用するための医薬製剤またはキットを提供する。

## 【0111】

一態様において、本発明は、高血糖症の処置に使用するための医薬製剤またはキットを提供する。

## 【0112】

一態様において、本発明は、血糖値を低下させることに使用するための医薬製剤またはキットを提供する。

## 【0113】

一態様において、本発明は、本発明の医薬製剤を投与することを含む、その必要のある対象における真性糖尿病を処置する方法を提供する。

## 【0114】

一態様において、本発明は、本発明の医薬製剤を投与することを含む、その必要のある対象における高血糖症を処置する方法を提供する。

## 【0115】

一態様において、本発明は、本発明の医薬製剤を投与することを含む、その必要のある対象における血糖値を低下させる方法を提供する。

## 【0116】

一態様において、本発明は、動物および/またはヒトに本発明の医薬製剤を投与するための医療器具を提供する。

## 【実施例】

## 【0117】

本発明を、以下の実施例によって説明する。しかし、本発明がこれらの実施例の具体的な詳細に限定されないことを理解すべきである。

## 【実施例1】

## 【0118】

## 製造方法

## (a) 酸化亜鉛溶液

酸化亜鉛溶液 (Zn (II) 含有) は、酸化亜鉛 0.8539 g を注射用水 500 mL に懸濁させ 1 N 塩酸を添加することにより溶解し、調製した。この溶液が 1000 mL の最終容積になるまで注射用水を加えた。

## 【0119】

## (b) 溶液 A

溶液 A の最終的な組成を表 1 に示す：

## 【0120】

10

20

30

40



【表 2】

表1:溶液Aの組成

	医薬品添加剤	200mL当たりの組成	2000mL当たりの組成
1.	リン酸水素二ナトリウム×7H <sub>2</sub> O	1.88g	18.8g
2.	フェノール	1.5g	15.0g
3.	m-クレゾール	1.72g	17.2g
4.	グリセリン85%	21.04g <sup>(1)</sup>	210.4g
5.	水酸化ナトリウム	ad pH8.65	ad pH8.65
6.	塩酸	ad pH8.65	ad pH8.65
7.	注射用水	ad 200mL=201.5g	ad 2000mL=2015g

<sup>(1)</sup>:グリセリン85% 21.04mgはグリセリン17.88mgに対応する。

10

20

## 【0121】

溶液Aは、以下に記載したように調製した：

1. 注射用水約1000gから始めた。
2. 常に攪拌しながら、リン酸水素二ナトリウム×7H<sub>2</sub>O 210.4g、グリセリン85%、フェノール15.0gおよびm-クレゾール17.2gを溶解した。
3. 溶液が約1800gになるまで注射用水を加えた。
4. マグネティックスターラーを使用して、溶液を約15分間攪拌した。
5. pHを確認した（pHは、8.65、でなければならない）。pH値が8.65でない場合、0.03N塩酸または1N水酸化ナトリウム溶液を使用してpHを前記範囲に調整した。
6. 溶液が2015g（=2000mL）になるまで注射用水を加えた。

30

## 【0122】

(c) 最終的な溶液

最終的な溶液の最終的な組成を表2に示す：

## 【0123】

## 【表 3】

表2:最終的な溶液の組成

	医薬品添加剤	1mL当たりの組成	1000mL当たりの組成	2000mL当たりの組成
1.	インスリンアスパルト	3.5mg	3.5g	7.0g
2.	Zn(II)	19.6 μg	0.0196g	0.0392g
3.	リン酸水素二ナトリウム ×7H <sub>2</sub> O	1.88mg	1.88g	3.76g
4	グリセリン85%	21.04mg <sup>(1)</sup>	21.04g	42.08
5	フェノール	1.50mg	1.50g	3.0g
6.	m-クレゾール	1.72mg	1.72g	3.44g
7.	水酸化ナトリウム溶液	ad pH7.4	ad pH7.4	ad pH7.4
8.	塩酸	ad pH7.4	ad pH7.4	ad pH7.4
9.	注射用水	ad 1mL= 1.005g	ad 1000mL= 1005g	ad 2000mL= 2010g

<sup>(1)</sup>:グリセリン85% 21.04mgはグリセリン17.88mgに対応する。

## 【 0 1 2 4 】

最終的な溶液は、以下に記載したように調製した：

1. 注射用水 300 mL から始めた。
2. 常に攪拌しながら、インスリンアスパルト 7.0 g を注射用水 300 mL に加えた (注射用水中のインスリンアスパルトの懸濁液が形成される)。
3. pH 値を確認した。
4. 0.03 N 塩酸または 0.02 N 水酸化ナトリウム溶液を加えて pH 値を約 3.1 ~ 3.2 に変化させてインスリンアスパルトを溶解した。
5. マグネティックスターラーを使用して溶液を約 15 分間攪拌した。
6. 常に攪拌しながら、酸化亜鉛溶液 57 mL を上記溶液に加えた。
7. 溶液が 600 g になるまで注射用水を加えた。
8. 常に攪拌しながら、溶液 A 400 mL をゆっくりと注意深く加えた。
9. 0.03 N 塩酸または 0.02 N 水酸化ナトリウム溶液を使用して pH を 7.4 (7.2 ~ 7.6 の範囲) に調整した。
10. 溶液が 2010 g (最終的な溶液の 100% に相当する) になるまで注射用水を加えた。

## 【 0 1 2 5 】

NaOH および HCl の添加により (pH 調整および酸化亜鉛を溶解させるため、上を参照のこと)、最終的な溶液において NaCl 0.17 mg/mL とすることができる。

## 【 0 1 2 6 】

品質管理：最終的な溶液は、透明で無色の溶液であり、pH 値 7.4 を示した (プラス / マイナス 0.2 ; 20 ~ 25 で)。

## 【 0 1 2 7 】

「Sartopore Minisart high flow」フィルター (フィルター材料：ポリエーテルスルホン；孔径：0.2 μm；供給元：ザルトリウス (Sartorius)) を使用して、最終的な溶液を滅菌濾過にかけた。

## 【 0 1 2 8 】

滅菌濾過後の最終的な溶液は、透明で無色の溶液であり、 $260\text{ mOsmol/kg}$  (プラス/マイナス30) のモル浸透圧濃度を示した。

## 【 0 1 2 9 】

滅菌濾過後の最終的な溶液を、適切なバイアルに充填した (容積: 5 および  $10\text{ mL}$ ;  $13\text{ mm}$ ; 透明なガラス; ガラスタイプ 1)。

## 【 0 1 3 0 】

滅菌濾過後の最終的な溶液を含むバイアルは + 2 から + 8 の間で保存し、かつ遮光した。

## 【 実施例 2 】

10

## 【 0 1 3 1 】

## 製剤の管理

## ( a ) 分析方法

該当する場合、公定書に定められた分析試験法を使用して、試験を実施した。品質管理の概念は、c G M P 要件ならびに I C H プロセスの現状を考慮して確立されている。

## 【 0 1 3 2 】

製剤を管理するために使用した、公定書外のクロマトグラフィー分析方法を以下にまとめる:

## 【 0 1 3 3 】

## 性状

20

判定基準への適合に関していくつかの容器を目視により試験する。

## 【 0 1 3 4 】

## 同定 ( H P L C )

活性成分の同一性は、逆相 H P L C 方法を使用して薬物製剤サンプルの保持時間を、標準試料の保持時間と比較することによって保証した。また、この方法は、活性成分含量の確認試験に、関連化合物および不純物の確認試験に、ならびに保存剤 m - クレゾールおよびフェノールの定量にも使用した。

## 【 0 1 3 5 】

## 定量法 ( H P L C )

試験は、逆相液体クロマトグラフィー ( H P L C ) によって実施した。また、この方法は、同定に、活性成分含量の確認試験に、関連化合物および不純物の確認試験に、ならびに保存剤 m - クレゾールおよびフェノールの定量にも使用した。カラム: L i c h r o s o r b R P 1 8、粒径  $5\text{ }\mu\text{m}$ 、孔径  $100\text{ }\mu\text{m}$  (  $250\text{ mm} \times 4.0\text{ mm}$  )、+ 35 でサーモスタット調節した。オートサンプラー: + 8 でサーモスタット調節した。移動相 A: 硫酸ナトリウムを水に溶解した、 $14\text{ g/mL}$ 、リン酸および水酸化ナトリウムを使用して  $\text{pH } 3.4$  に調整した。移動相 B: 水 / アセトニトリル (  $50 : 50\text{ v/v}$  )。勾配を表 3 に示す。

30

## 【 0 1 3 6 】

【表 4】

表3:HPLC勾配

時間(分)	移動相A[%]	移動相B[%]
0~42	57.7	42.3
42~47、直線的に	20	80
47~52	20	80
52~53、直線的に	57.7	42.3
53~60、平衡	57.7	42.5

10

## 【0137】

流速：1.0 mL / 分。注射容積：10  $\mu$ L。検出：214 nm（活性成分に関して）および260 nm（m - クレゾールおよびフェノールに関して）。一般的な実施時間：60分。

活性成分、m - クレゾールおよびフェノールの含量は、外部標準によって算出した。不純物は、ピーク面積パーセント法を使用して算出した。

試験液：製剤は、なんら希釈せず、またはさらなる処置を行わずに使用した。

20

## 【0138】

関連化合物および不純物（HPLC）

関連化合物および不純物の確認試験に関しては、「定量法（HPLC）」と同じクロマトグラフィー条件を使用した。関連化合物および不純物は、ピーク面積パーセント法を使用して算出した。

## 【0139】

高分子量タンパク質（HMWP）

高分子量タンパク質は、高圧サイズ排除クロマトグラフィー（HPSEC）を使用して決定した。カラム：Waters Insulin HMWP、粒径5~10  $\mu$ m、孔径12~12.5 nm（300 mm x 7.8 mm）、室温でサーモスタット調節した。オートサンプラー：+8でサーモスタット調節した。移動相：アルギニン溶液（1 g / L）650 mLを、アセトニトリル200 mLおよび氷酢酸150 mLと混合した。定組成溶離流速：1.0 mL / 分。注射容積：100  $\mu$ L。検出：276 nm。典型的な実行時間：35分。

30

HMWPは、ピーク面積パーセント法を使用して算出した。試験液：製剤は、なんら希釈せずにまたはさらなる処置なしで使用した。

## 【0140】

抗菌保存剤の定量法

m - クレゾールおよびフェノールの含量確認試験に関しては、「定量法（HPLC）」と同じクロマトグラフィー条件を使用した。m - クレゾールおよびフェノールは、外部標準によって算出した。

40

## 【0141】

（b）分析方法の妥当性確認

同定の確認試験、定量法、関連化合物および不純物に関する製剤のHPLC分析方法については妥当性を確認して、特異性、直線性、検出限界および定量限界、真度、精度ならびに範囲を実証した。

## 【0142】

（c）判定基準の設定根拠

前に示した試験および判定基準は、ICHのQ6Bおよび公開されたモノグラフ、得られた分析結果、使用した方法の精度、薬局方および/または規制当局のガイドラインに基

50

づいて選択されており、かつこの開発段階での標準限界と一致するものである。

【実施例 3】

【0143】

製剤の安定性

(a) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、以下の表に記載された安定性試験計画書の概要に従って開始した。安定性バッチの組成および製造方法は、その物質の代表例であった。ICHガイドラインに従って、長期、加速および苛酷試験条件下で、保存に関して、安定性プロファイルを評価した。挿入ディスクおよびフリップオフ式の蓋を有するフランジキャップを備えたガラスバイアル中にサンプルを詰め、保存した。この包装物質を使用して得られた安定性データは、両包装形状（10 mL ガラスバイアルおよび 3 mL カートリッジ）に関する予備的な有効期間および保管指示のための代表例であった。

10

製剤に関する進行中の安定性試験から 1 ヶ月の安定性データが利用可能である。

【0144】

【表 5】

表4:保存条件

保存条件	サンプリング間隔	容器
<u>長期</u>		
+5°C±3°C	1、	10mLバイアル
<u>加速</u>		
+25°C±2°C/60%±5% RH	1、	10mLバイアル
<u>苛酷</u>		
+40°C±5°C/75%±5% RH	1ヵ月	10mLバイアル
<u>光安定性</u>		
ICHガイドラインによる日光試験*	1日	10mLバイアル
室内光**	14日	10mLバイアル
*120万ルクス時間以上の全体照度および200ワット時/m <sup>2</sup> 以上の集積された近紫外エネルギー。暗所対照サンプルは、局所温度変化による任意の効果を排除するため同じ条件下で保存する。		
**Variolux、Heraeus、標準蛍光灯、GE-Lightening, TypeF40/33、照射量およそ8W/m <sup>2</sup> 、2000ルクス。暗所対照サンプルは、局所温度変化による任意の効果を評価するため同じ条件下で保存する。		

20

30

40

【0145】

安定性試験では以下の試験を実施した：外観、含量、関連不純物、高分子量タンパク質、pH、粒状物質（目視できる粒子および目視できない粒子）、抗菌保存剤（m-クレゾールおよびフェノール）の含量、亜鉛（II）の含量。+5 の長期保存条件で1ヵ月の保存後、物理的および化学的性質に関する検査により、推奨された保存条件で保存した場合の製剤の安定性が確認された。関連不純物については非常に僅かな変化のみが観察された。

【0146】

加速条件で（+25 / 60% RHで1ヵ月）保存した場合、関連不純物および高分子量タンパク質が増加したが、十分に現行許容限界範囲内にとどまった。加速条件で（+4

50

0 / 75 % R Hで1ヵ月)保存した場合、関連不純物の1つが判定基準を超えて増加した。活性成分の含量は、判定基準以下に低下した。微生物保存剤、m - クレゾールおよびフェノールの含量は、加速条件下で基本的に不変のままであった。

【0147】

光曝露で保存した場合(ICHガイドラインによる1日間日光試験および14日間の室内光試験)、関連不純物および高分子量タンパク質は判定基準を超えて増加した。活性成分、m - クレゾール、およびフェノール含量は、光安定性試験の後基本的に不変のままであった。

【0148】

製剤の安定性試験の本結果により、製剤の化学的および物理的安定性を確認することができた。

10

【0149】

表5および6は、長期安定性の結果を示しており、ここで、バッチ番号「\_\_0021」とは、本発明による製剤を指している。

【0150】

本明細書で特許請求する製剤の安定性は、優れた化学的および物理的安定性を示しており、この安定性によって前記水性医薬製剤は、所定の有効期間を有する医薬製品として適している。

【0151】

【表 6】

表 5:長期保存条件+5°Cで、加速条件で+25°Cで、  
および苛酷条件+40°Cで1カ月間保存したバッチ\_0021の安定性データ

試験項目	臨床試験の 判定基準	保存条件			
		初期結果	長期条件 (+5°C)	加速条件 (+25°C/60%RH)	苛酷条件 (+40°C/75%RH)
溶液の外観(目視)					
- 透明度	モニタリング	<1(無色透明)	<1(無色透明)	<1(無色透明)	<1(無色透明)
- 色	モニタリング	B9	B9	B9	B8
インスリンアスパルト 単位含量(HPLC)	90.0 インスリ ンアスパルト 単位/mL~110.0 インスリンア スパルト単位 /mL	107.7 インスリ ンアスパルト 単位/mL (3.77mg/mL)	104.3 インスリ ンアスパルト単 位/mL (3.65mg/mL)	102.0 インスリ ンアスパルト 単位/mL (3.57mg/mL)	88.9 インスリ ンアスパルト単位 /mL (3.11mg/mL)
関連化合物(HPLC)					
- B28isoAsp インスリ ンアスパルト	≤2.5%	0.19%	0.18%	0.74%	4.13%
- A21Asp インスリンア スパルト、B3Asp イン スリンアスパルトおよび B3isoAsp インスリンア スパルトの合計	≤5.0%	1.30%	1.29%	2.37%	6.38%
- 他のなんらかの不特 定の未確認不純物	≤2.0%	0.36%	0.38%	0.48%	1.03%
- 他の不純物の合計	≤3.5%	0.57%	0.54%	0.71%	4.27%
高分子量タンパク質 (HPSEC)	≤1.5%	0.21%	0.21%	0.40%	1.92%
pH	7.0 と 7.8 の間	7.42	7.42	7.42	7.41
粒状物質(目視できる 粒子)	目視できる粒 子を実質的に 含まない	満たす	満たす	満たす	満たす
粒状物質(目視できない 粒子)	容器当たりの 粒子数: ≥10µm: ≤6000 ≥25µm: ≤600	5 0	未試験	未試験	3 0
m-クレゾール含量	1.55~ 1.89mg/mL (表示量の 90.0%~110.0%)	1.76mg/mL (102.3%)	1.73mg/mL (100.6%)	1.76mg/mL (102.3%)	1.76mg/mL (102.3%)
フェノール含量	1.35~ 1.65mg/mL (表示量の 90.0%~110.0%)	1.49mg/mL (99.3%)	1.47mg/mL (98.0%)	1.48mg/mL (98.6%)	1.48mg/mL (98.7%)

10

20

30

40

【表 7】

亜鉛(Zn(II))(AAS)	インスリンア スパルト 100 単位当たり <40 $\mu$ g	インスリンア スパルト 100 単位当たり 18.9 $\mu$ g (20.4 $\mu$ g/mL)	未試験	未試験	インスリンア スパルト 100 単位 当たり 22.7 $\mu$ g (20.2 $\mu$ g/mL)
-----------------	--	--	-----	-----	--

【 0 1 5 3 】



【表 8】

表6:光安定性 日光試験 バッチ\_0021

保存条件:	ICH ガイドラインによる日光試験および室内光					
試験項目	臨床試験の 判定基準	時間				
		初期値	日光試験(ICH)		室内光	
			暗所対照	1日	暗所対照	14日
溶液の外観(目視)						
- 透明度	モニタリング	<1(無色透明)	<1(無色透明)	<1(無色透明)	<1(無色透明)	<1(無色透明)
- 色	モニタリング	B9	B9	B5	B9	B7
インスリンアスパルト単位含量(HPLC)	90.0 インスリンアスパルト単位/mL~110.0 インスリンアスパルト単位/mL	107.7 インスリンアスパルト単位/mL (3.77mg/mL)	108.0 インスリンアスパルト単位/mL (3.78mg/mL)	91.4 インスリンアスパルト単位/mL (3.20mg/mL)	102.9 インスリンアスパルト単位/mL (3.60mg/mL)	96.0 インスリンアスパルト単位/mL (3.36mg/mL)
関連化合物(HPLC)						
- B28isoAsp インスリンアスパルト	≤2.5%	0.19%	0.29%	0.28%	0.45%	0.42%
- A21Asp インスリンアスパルト、B3Asp インスリンアスパルトおよびB3isoAsp インスリンアスパルトの合計	≤5.0%	1.30%	1.26%	1.58%	1.57%	1.62%
- 他のなんらかの不特定の未確認不純物	≤2.0%	0.36%	0.28%	1.09%	0.51%	0.66%
- 他の不純物の合計	≤3.5%	0.57%	0.84%	14.9%	0.86%	5.33%
高分子量タンパク質(HPSEC)	≤1.5%	0.21%	0.23%	6.57%	0.29%	4.07%
pH	7.0 と 7.8 の間	7.42	7.44	7.41	7.41	7.40
粒状物質(目視できる粒子)	目視できる粒子を実質的に含まない	満たす	満たす	満たす	満たす	満たす
粒状物質(目視できない粒子)	容器当たりの粒子数: ≥10µm: ≤6000 ≥25µm: ≤600	5 0	2 0	1 0	1 0	1 1
m-クレゾール含量	1.55mg/mL~1.89mg/mL (表示量の90.0%~110.0%)	1.76mg/mL (102.3%)	1.75mg/mL (101.7%)	1.72mg/mL (100.0%)	1.75mg/mL (101.7%)	1.74mg/mL (101.2%)

10

20

30

40

【表 9】

フェノール含量	1.35mg/mL~ 1.65mg/mL (表示量の 90.0%~110.0%)	1.49mg/mL (99.3%)	1.50mg/mL (100.0%)	1.48mg/mL (98.7%)	1.48mg/mL (98.7%)	1.48mg/mL (98.7%)
亜鉛(Zn(II))(AAS)	インスリンア スパルト 100 単位当たり <40µg	インスリン アスパルト 100 単位当た り 18.9µg (20.4µg/mL)	インスリン アスパルト 100 単位当た り 18.9µg (20.4µg/mL)	インスリン アスパルト 100 単位当た り 22.8µg (20.8µg/mL)	インスリン アスパルト 100 単位当た り 19.7µg (20.3µg/mL)	インスリン アスパルト 100 単位当た り 21.0µg (20.2µg/mL)

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/050215
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K9/00 A61K38/28 A61K47/02 A61K47/10 A61K9/08 A61P3/10 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95/00550 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]; BALSCHMIDT PER [DK]) 5 January 1995 (1995-01-05)	1-9, 17-30
Y	example 2 claims	10-12, 15,16
X	WO 97/48413 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]) 24 December 1997 (1997-12-24)	1-9, 17-30
Y	example 1 claims	10-12, 15,16
X	WO 2012/080320 A1 (NOVO NORDISK AS [DK]; HAVE Lund SVEND [DK]; RIBEL-MADSEN ULLA [DK]; JON) 21 June 2012 (2012-06-21)	1-9, 13, 14, 17-30
Y	page 61; table 1	10-12, 15,16
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 March 2015		25/03/2015
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  Kollmannsberger, M

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/056215

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/029634 A2 (NOVO NORDISK AS [DK]; LUDVIGSEN SVEND [DK]; SCHLEIN MORTEN [DK]) 23 March 2006 (2006-03-23)	1-9, 17-30
Y	page 75; example 3	10-12, 15,16
	-----	
X	WO 99/21578 A1 (LILLY CO ELI [US]; BRADER MARK LAURENCE [US]) 6 May 1999 (1999-05-06)	1-9, 17-30
Y	page 80; example 37	10-12, 15,16
	-----	
Y	Novo Nordisk Inc.: "NovoLog Highlights of Prescribing Information",  12 October 2009 (2009-10-12), XP002724352, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.novonordisk-us.com/images/pdf/novolog_oct_12_2009.pdf">http://www.novonordisk-us.com/images/pdf/novolog_oct_12_2009.pdf</a> [retrieved on 2014-05-14] point 11	15,16
	-----	
Y	WO 2011/012719 A1 (ASCENDIS PHARMA AS [DK]; SPROGOEE KENNETT [US]; CLEEMANN FELIX [DE]; H) 3 February 2011 (2011-02-03) claims 12,21	10-12
	-----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/050215

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9500550	A1	05-01-1995	AT 176482 T 15-02-1999
			AU 6995794 A 17-01-1995
			DE 10199011 I1 12-04-2001
			DE 69416409 D1 18-03-1999
			DE 69416409 T2 16-09-1999
			DE 122006000015 I1 29-06-2006
			DE 122006000017 I1 29-06-2006
			DK 0705275 T3 20-09-1999
			EP 0705275 A1 10-04-1996
			ES 2130428 T3 01-07-1999
			GR 3030130 T3 30-07-1999
			JP 2837956 B2 16-12-1998
			JP H08511779 A 10-12-1996
			NL 300021 I1 01-12-2000
			NL 300211 I1 01-02-2006
			NL 300212 I1 01-02-2006
			WO 9500550 A1 05-01-1995
WO 9748413	A1	24-12-1997	AT 369146 T 15-08-2007
			AU 719361 B2 04-05-2000
			BR 9709844 A 10-08-1999
			CA 2258099 A1 24-12-1997
			CN 1222084 A 07-07-1999
			CZ 9803957 A3 12-05-1999
			DE 69737995 T2 24-04-2008
			EP 0910402 A1 28-04-1999
			ES 2292189 T3 01-03-2008
			HU 9904156 A2 28-06-2000
			JP 4472027 B2 02-06-2010
			JP 2000513343 A 10-10-2000
			JP 2009242400 A 22-10-2009
			KR 20000022030 A 25-04-2000
			NO 985978 A 19-02-1999
			PL 330828 A1 07-06-1999
			WO 9748413 A1 24-12-1997
WO 2012080320	A1	21-06-2012	CN 103249427 A 14-08-2013
			EP 2651432 A1 23-10-2013
			JP 2013545782 A 26-12-2013
			US 2013331320 A1 12-12-2013
			WO 2012080320 A1 21-06-2012
WO 2006029634	A2	23-03-2006	EP 1791554 A2 06-06-2007
			JP 2008513384 A 01-05-2008
			US 2008280814 A1 13-11-2008
			WO 2006029634 A2 23-03-2006
WO 9921578	A1	06-05-1999	AR 020047 A1 10-04-2002
			AU 747926 B2 30-05-2002
			AU 1111799 A 17-05-1999
			AU 1116699 A 17-05-1999
			BR 9813111 A 15-08-2000
			CA 2306877 A1 06-05-1999
			CA 2306905 A1 06-05-1999
			CN 1276731 A 13-12-2000
			EP 1039920 A1 04-10-2000
			HR P20000236 A2 28-02-2001
			HU 0004169 A2 28-05-2001

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/050215

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		ID 24890 A	31-08-2000
		JP 2001521004 A	06-11-2001
		JP 2001521006 A	06-11-2001
		NO 20002038 A	26-06-2000
		PE 123799 A1	13-12-1999
		PL 340255 A1	29-01-2001
		TR 200001050 T2	21-08-2000
		US 6268335 B1	31-07-2001
		US 2001036916 A1	01-11-2001
		US 2002082199 A1	27-06-2002
		WO 9921573 A1	06-05-1999
		WO 9921578 A1	06-05-1999
-----			
WO 2011012719	A1	03-02-2011	AU 2010277560 A1
			CA 2769540 A1
			CN 102625695 A
			CO 6491085 A2
			CR 20120019 A
			EC SP12011631 A
			EP 2459171 A1
			JP 2013500952 A
			KR 20120089261 A
			MA 33466 B1
			NZ 597964 A
			PE 11702012 A1
			RU 2012107487 A
			SG 178195 A1
			US 2012183616 A1
			WO 2011012719 A1
-----			

## 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 M 5/24 (2006.01)	A 6 1 M	5/24	
A 6 1 M 5/142 (2006.01)	A 6 1 M	5/142	
A 6 1 M 5/14 (2006.01)	A 6 1 M	5/14	5 0 0

(81) 指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, TZ, UA, UG, US

- (72) 発明者 ペトラ・ロース  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72) 発明者 ベルト・ビトリングマイヤー  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72) 発明者 ヴァルター・カム  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72) 発明者 ハーラルト・ベルヒトルト  
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン・サノフィ・アベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

F ターム (参考) 4C066 AA09 BB01 DD08 DD11  
4C076 AA12 BB11 CC21 DD22 DD23 DD26 DD37 DD38 EE41 FF63  
4C084 AA02 AA03 AA19 BA44 DB34 DB54 MA02 NA03 NA05 ZC351  
ZC352