202400262

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202400262 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112115502 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 26 日

(51)Int. Cl.： *A61M5/20 (2006.01)* *A61M5/31 (2006.01)*
A61K9/08 (2006.01) *A61K39/395 (2006.01)*

(30)優先權：2022/04/26 日本 2022-072513

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)
日本

(72)發明人：山中祐治 YAMANAKA, YUJI (JP)；江上貴一 EGAMI, KIICHI (JP)；堀川絢乃 HORIKAWA, AYANO (JP)；堀田泰治 HORITA, TAIJI (JP)；小川幸弘 OGAWA, YUKIHIRO (JP)；谷口健介 TANIGUCHI, KENSUKE (JP)；宮川惇紀 MIYAGAWA, JUNKI (JP)

(74)代理人：洪澄文；洪茂

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：22 共 124 頁

(54)名稱

含有醫藥製劑的內含過濾器之注射器

(57)摘要

本發明的目的是在投予之前去除填充於注射器的溶液製劑中的粒子。根據本發明，提供一種注射用製劑，其為溶液填充於注射器中的注射用製劑，注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

指定代表圖：

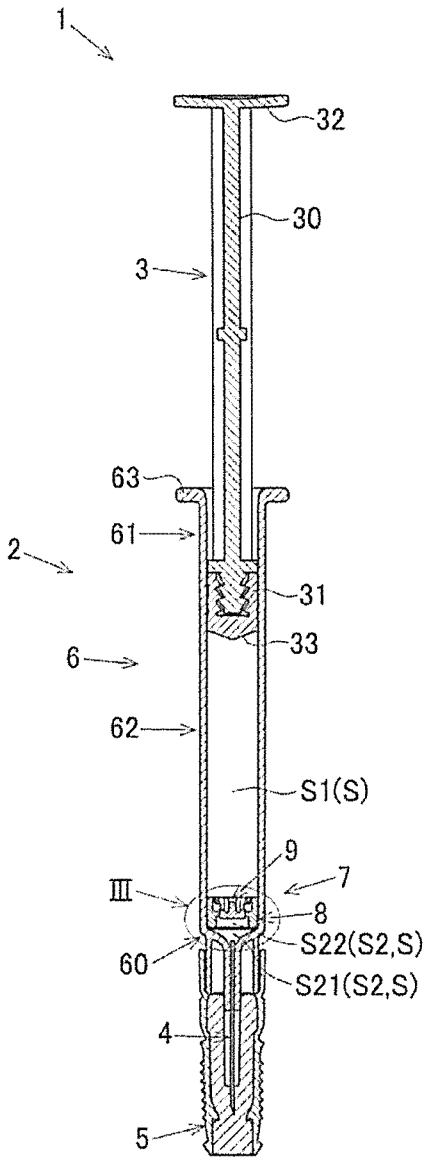


圖1

符號簡單說明：

1:預填充式注射器

2:注射器

3:活塞

4:注射針

5:蓋子

6:料筒

7:區分結構

8:外殼

9:中栓部

30:桿部

31:墊片

32:操作部

33:前端表面

60:前端部

61:近端部

62:筒狀部

63:凸緣部

S:空間

S1:近端側空間

S2:前端側空間

S21:第一前端側空間

S22:第二前端側空間

【發明摘要】

【中文發明名稱】　含有醫藥製劑的內含過濾器之注射器

【中文】

本發明的目的是在投予之前去除填充於注射器的溶液製劑中的粒子。根據本發明，提供一種注射用製劑，其為溶液填充於注射器中的注射用製劑，注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【指定代表圖】　第1圖

【代表圖之符號簡單說明】

1:預填充式注射器

2:注射器

3:活塞

4:注射針

5:蓋子

6:料筒

7:區分結構

8:外殼

9:中栓部

30: 桿部

31:墊片

32:操作部

33:前端表面

60:前端部

61:近端部

62:筒狀部

63:凸緣部

S:空間

S1:近端側空間

S2:前端側空間

S21:第一前端側空間

S22:第二前端側空間

【發明說明書】

【中文發明名稱】　含有醫藥製劑的內含過濾器之注射器

【技術領域】

【0001】　本發明是有關於將含有有效成分的溶液填充在容器中的醫藥製劑。

【先前技術】

【0002】　近年來，已開發出多種含有抗體的製劑並投入實際應用，許多含有抗體的製劑被使用作為靜脈注射用製劑。另一方面，由於醫療現場的需要，開發含有抗體的製劑作為可自我注射的皮下注射用製劑的要求日益增加。特別是，從便利性的觀點而言，開發將溶液封入注射器內的預填充式注射器製劑的開發要求很高。

【0003】　在設計皮下注射用的含有抗體的製劑時，由於每一次的抗體投予量較大(約80～200 mg)，另一方面，在皮下注射時通常會有注射液量的限制，因此投予液中的抗體的高濃度化是有必要的。

【0004】　近年來，在作為自我注射用的預填充式注射器製劑而在醫療現場使用的製劑中，使用了具備在內部填充有藥劑的筒狀注射器本體、安裝在注射器本體的前端的注射針、以可裝卸方式而覆蓋所安裝的注射針的注射器蓋、與插入上述注射器本體內並可沿著此注射器本體的軸心方向移動的柱塞的注射器。

【0005】　使用預填充式注射器製劑時，取下注射器蓋，將針插入投予部位後，用柱塞桿使柱塞向前移動，藉此將藥液排出・投予。一般而言，為了確保柱塞的滑動性，會在預填充式注射器的內壁及柱塞塗佈作為潤滑劑的矽油等。

【0006】 在含有抗體的製劑中，在水溶液中的顆粒的形成會成為問題。作為所形成的粒子，已知有比二聚體、三聚體等的多聚體更大的聚集體，且是一般肉眼難以看到的粒徑為1.5 μm～小於50 μm的微粒子的不可目視粒子(sub-visible particles，SVP)，或是在標準照度(約2,000-3,000 lx)經由目測可檢測出的可目視粒子(visible particles：VP，大於100 μm)。又，在醫藥製劑中的可目視粒子的藉由目視的檢測率因實施者不同而有很大的差異，有報告指出，在日本藥典所規定的標準照度(約2,000-3,000 lx)下，粒徑為100 μm 的粒子的檢測靈敏度為約40%，粒徑為150 μm的粒子的檢測靈敏度為約70%，粒徑為200 μm的粒子的檢測靈敏度幾乎為100% (非專利文獻1)。再者，藉由提升觀察醫藥製劑的照強度或延長觀察時間，實際上經由目測可檢測出到最小粒徑比約 40 μm更小的粒子。在本說明書中，將這種40 μm以上～100 μm的粒子特別稱為僅在高照度下經由目測可檢測出的粒子。再者，具有40 μm以上的粒徑的粒子是在高照度下經由目測可檢測出的粒子，稱為經由目測可檢測出的粒子。

【0007】 一般而言，抗體具有在氣液界面、固液界面等的界面聚集的特性。這些界面的存在可能有助於上述經由目測可檢測出的粒子的形成。有報告指出，對填充有抗體溶液的注射器施加機械應力，會顯著增加起因於界面的存在而產生的微粒子的數量(非專利文獻2)。在填充於注射器中的抗體溶液中，因氣泡的存在而產生氣液界面，並且因與柱塞及注射器料筒的接觸而形成固液界面。再者，當預填充式注射器的柱塞及料筒塗佈有矽膠時，抗體溶液會與固相表面的矽膠接觸，而產生新的固液界面。再者，有報告指出，由於預填充式注射器製劑的溶液中的空氣的移動，吸附在固液界面並凝集的蛋白質在液體中脫落，以可目視粒子的形式出現(非專利文獻3)。

【0008】 這種在水溶液中所形成的蛋白質粒子，由於其免疫原性的風險是不可否認的，因此希望不要將其投予到體內。

再者，不僅是含有抗體的製劑，在含有低分子量化合物或中分子量化合物作為有效成分的預填充式注射器製劑中，內源性異物、外源性異物的粒子也可能成為問題。

【0009】 作為在投予之前去除填充於小瓶的製劑中的粒子的方法，可以列舉使用在輸液針上具備了孔徑5 μm的過濾器的過濾針頭、輸液器中的串聯式過濾器。過濾針頭以 BD Blunt 過濾針頭(日本Becton・Dickinson公司)、Sterifix (註冊商標) (B Braun公司)等的產品名稱而在市面上販售。再者，在將複數種內容物混合而投予的注射器中，已知有具有將腔體內的空間區分成濕潤部分與乾燥部分的密封機構以及過濾器的注射器(專利文獻1～3)，或是當通過注射針頭吸入安瓿的藥液並使用注射針頭注射時，裝設有用於在注射器內過濾異物的過濾器的注射器(專利文獻4)。相較之下，還沒有確立在投予之前去除預填充式注射器製劑中的粒子的方法。

[先行技術文件]

[專利文獻]

【0010】

[專利文獻1]日本專利申請特開2007-508898號公報

[專利文獻2]日本專利申請特開2019-051338號公報

[專利文獻3]日本專利申請特表2005-537106號公報

[專利文獻4]日本專利申請特表2015-536213號公報

[非專利文獻]

【0011】

[非專利文獻1] James A. Melchore, AAPS PharmSciTech; 2011; 12(1): 215-221.

[非專利文獻 2] Torisu et al., J. Pharm. Sci. 106 (2017) 2966-2978.

[非專利文獻 3] Gerhardt et al., J. Pharm. Sci. 103 (2014) 1601-1612.

【發明內容】

[發明所欲解決的問題]

【0012】 已知在投予之前去除填充於小瓶的製劑中的粒子的方法，相較之下，還沒有確立在投予之前去填充於除注射器製劑中的粒子的方法，且這在技術上也有難度。

[用以解決問題的手段]

【0013】 因此，本案發明人對新穎的內建過濾器的注射器進行了潛心研究，而完成了本發明。 本說明書包括以下的發明的公開內容。

[1-1]一種注射用製劑，其為溶液填充於注射器中的注射用製劑，

其中，注射器具備

料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與

過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，

以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0014】 [1-2]如[1-1]所記載之注射用製劑，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[1-3]如[1-2]所記載之注射用製劑，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0015】 [1-4]如[1-1]～[1-3]中任一項所記載之注射用製劑，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[1-5]如[1-1]～[1-4]中任一項所記載之注射用製劑，其中，在過濾器的前端

側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0016】 [1-6]如[1-1]～[1-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

上述過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0017】 [1-7]如[1-6]所記載之注射用製劑，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0018】 [1-8]如[1-6]或[1-7]所記載之注射用製劑，其中，中栓部的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0019】 [1-9]如[1-1]～[1-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒

狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0020】 [1-10]如[1-6]～[1-9]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[1-11]如[1-6]～[1-10]中任一項所記載之注射用製劑，其中，外殼的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0021】 [1-12]如[1-1]～[1-11]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中所包含的為有效成分的化合物是低分子量化合物、中分子量化合物或蛋白質。

[1-13]如[1-12]所記載之注射用製劑，其中，上述化合物包含抗體或其結合片段，或環狀胜肽。

【0022】 [1-14]如[1-12]所記載之注射用製劑，其中，低分子量化合物具有小於500的分子量。

[1-15]如[1-12]所記載之注射用製劑，其中，中分子量化合物具有500～15000的分子量。

【0023】 [1-16]如[1-12]所記載之注射用製劑，其中，上述化合物是選自由核酶、反義(antisense)分子、抑制劑寡核苷酸、適配體(aptamer)、微小RNA及短小干擾RNA(siRNA)組成的群組的多核苷酸。

【0024】 [1-17]如[1-1]～[1-16]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[1-18]如[1-1]～[1-16]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

【0025】 [1-19]如[1-17]所記載之注射用製劑，其中，在溶液填充於注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀

態。

【0026】 [1-20]如[1-1]～[1-19]中任一項所記載之注射用製劑，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0027】 [1-21]如[1-1]～[1-20]中任一項所記載之注射用製劑，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0028】 [1-22]如[1-1]～[1-21]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

【0029】 [1-23]如[1-1]～[1-22]中任一項所記載之注射用製劑，其具備與注射器連接的注射針。

[1-24]如[1-1]～[1-23]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液為水溶液。

[1-25]如[1-1]～[1-24]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含艾美賽珠單抗(Emicizumab)作為有效成分。

【0030】 [2-1]一種注射用製劑，其為溶液填充於注射器中的注射用製劑，

其中，注射器具備

料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與

過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，

以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

在該溶液的排出過程中，能夠從所排出的溶液中去除經由目測可檢測出的粒子。

【0031】 [2-2]如[2-1]所記載之注射用製劑，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[2-3]如[2-2]所記載之注射用製劑，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0032】 [2-4]如[2-1]～[2-3]中任一項所記載之注射用製劑，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[2-5]如[2-1]～[2-4]中任一項所記載之注射用製劑，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0033】 [2-6]如[2-1]～[2-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0034】 [2-7]如[2-6]所記載之注射用製劑，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0035】 [2-8]如[2-1]～[2-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0036】 [2-9]如[2-6]～[2-8]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[2-10]如[2-1]～[2-9]中任一項所記載之注射用製劑，其中，粒子具有大於40 μm的粒徑。

【0037】 [2-11]如[2-1]～[2-10]中任一項所記載之注射用製劑，其中，粒子包含源自於溶液的成分的粒子或源自於溶液的成分以外的粒子。

[2-12]如[2-11]所記載之注射用製劑，其中，粒子源自於溶液的成分。

【0038】 [2-13]如[2-11]所記載之注射用製劑，其中，粒子源自於溶液的成分以外的成分。

[2-14]如[2-1]～[2-13]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中所包含之為有效成分的化合物是低分子量化合物、中分子量化合物或蛋白質。

【0039】 [2-15]如[2-14]所記載之注射用製劑，其中，上述化合物包含抗體或其結合片段，或環狀胜肽。

[2-16]如[2-14]所記載之注射用製劑，其中，低分子量化合物具有小於500的分子量。

【0040】 [2-17]如[2-14]所記載之注射用製劑，其中，中分子量化合物具有500～15000的分子量。

[2-18]如[2-14]所記載之注射用製劑，其中，上述化合物是選自由核酶、反義(antisense)分子、抑制劑寡核苷酸、適配體(aptamer)、微小RNA及短小干擾RNA(siRNA)組成的群組的多核苷酸。

【0041】 [2-19]如[2-1]～[2-18]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[2-20]如[2-1]～[2-18]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

【0042】 [2-21]如[2-19]所記載之注射用製劑，其中，在溶液填充於注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

[2-22]如[2-1]～[2-21]中任一項所記載之注射用製劑，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0043】 [2-23]如[2-1]～[2-22]中任一項所記載之注射用製劑，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0044】 [2-24]如[2-1]～[2-23]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[2-25]如[2-1]～[2-24]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液為水溶液。

[2-26]如[2-1]～[2-25]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含艾美

賽珠單抗作為有效成分。

【0045】 [3-1]一種方法，其為去除注射用製劑中所包含的經由目測可檢測出的粒子的方法，

其中，注射用製劑是溶液，且填充在注射器內，

注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的注射用製劑注出到外部的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

該方法包含通過過濾器而排出填充在注射器內的溶液，過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0046】 [3-2]如[3-1]所記載之方法，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[3-3]如[3-2]所記載之方法，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

[3-4]如[3-1]～[3-3]中任一項所記載之方法，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

【0047】 [3-5]如[3-1]～[3-4]中任一項所記載之方法，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0048】 [3-6]如[3-1]～[3-5]中任一項所記載之方法，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0049】 [3-7]如[3-6]所記載之方法，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0050】 [3-8]如[3-1]～[3-5]中任一項所記載之方法，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0051】 [3-9]如[3-6]～[3-8]中任一項所記載之方法，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[3-10]如[3-1]～[3-9]中任一項所記載之方法，其中，粒子具有大於40 μm的粒徑。

【0052】 [3-11]如[3-1]～[3-10]中任一項所記載之方法，其中，粒子包含源自於溶液的成分的粒子或源自於溶液的成分以外的粒子。

[3-12]如[3-11]所記載之方法，其中，粒子源自於溶液的成分。

【0053】 [3-13]如[3-11]所記載之方法，其中，粒子源自於溶液的成分以外的成分。

[3-14]如[3-1]～[3-13]中任一項所記載之方法，其中，溶液中所包含之為有效成分的化合物是低分子量化合物、中分子量化合物或蛋白質。

【0054】 [3-15]如[3-14]所記載之方法，其中，上述化合物包含抗體或其結合片段，或環狀胜肽。

[3-16]如[3-14]所記載之方法，其中，低分子量化合物具有小於500的分子量。

【0055】 [3-17]如[3-14]所記載之方法，其中，中分子量化合物具有500～15000的分子量。

[3-18]如[3-14]所記載之方法，其中，上述化合物是選自由核酶、反義(antisense)分子、抑制劑寡核苷酸、適配體(aptamer)、微小RNA及短小干擾RNA(siRNA)組成的群組的多核苷酸。

【0056】 [3-19]如[3-1]～[3-18]中任一項所記載之方法，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[3-20]如[3-1]～[3-18]中任一項所記載之方法，其中，溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

【0057】 [3-21]如[3-19]所記載之方法，其中，在溶液填充於注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

[3-22]如[3-1]～[3-21]中任一項所記載之方法，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0058】 [3-23]如[3-1]～[3-22]中任一項所記載之方法，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0059】 [3-24]如[3-1]～[3-23]中任一項所記載之方法，其中，溶液包含選

自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[3-25]如[3-1]～[3-24]中任一項所記載之方法，其中，溶液為水溶液。

[3-26]如[3-1]～[3-25]中任一項所記載之方法，其中，溶液包含艾美賽珠單抗作為有效成分。

【0060】 [4-1]一種注射器，其為填充了溶液的注射器，具備

料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上，即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0061】 [4-2]一種注射器，其為填充了溶液的注射器，

注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0062】 [4-3]如[4-1]或[4-2]所記載之注射器，其中，薄膜的材質為丙烯酸

共聚物。

[4-4]如[4-3]所記載之注射器，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0063】 [4-5]如[4-1]～[4-4]中任一項所記載之注射器，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[4-6]如[4-1]～[4-5]中任一項所記載之注射器，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0064】 [4-7]如[4-1]～[4-6]中任一項所記載之注射器，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0065】 [4-8]如[4-7]所記載之注射器，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0066】 [4-9]如[4-7]或[4-8]所記載之注射器，其中，中栓部的材質為線性

低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0067】 [4-10]如[4-1]～[4-6]中任一項所記載之注射器，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0068】 [4-11]如[4-7]～[4-10]中任一項所記載之注射器，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[4-12]如[1-7]～[4-11]中任一項所記載之注射器，其中，外殼的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0069】 [4-13]如[4-1]～[4-12]中任一項所記載之注射器，其中，作為溶液中所包含的有效成分的化合物是低分子量化合物、中分子量化合物或蛋白質。

[4-14]如[4-13]所記載之注射器，其中，上述化合物包含抗體或其結合片段，或環狀胜肽。

【0070】 [4-15]如[4-13]所記載之注射器，其中，低分子量化合物具有小於500的分子量。

[4-16]如[4-13]所記載之注射器，其中，中分子量化合物具有500～15000的分子量。

【0071】 [4-17]如[4-13]所記載之注射器，其中，上述化合物是選自由核酶、反義(antisense)分子、抑制劑寡核苷酸、適配體(aptamer)、微小RNA及短小干擾RNA(siRNA)組成的群組的多核苷酸。

【0072】 [4-18]如[4-1]～[4-17]中任一項所記載之注射器，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[4-19]如[4-1]～[4-17]中任一項所記載之注射器，其中，溶液在使用前處於

與過濾器接觸的狀態。

【0073】 [4-20]如[4-18]所記載之注射器，其中，在填充於注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

[4-21]如[4-1]～[4-20]中任一項所記載之注射器，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[4-22]如[4-1]～[4-21]中任一項所記載之注射器，其中，溶液為水溶液。

[4-23]如[4-1]～[4-22]中任一項所記載之注射器，其中，溶液包含艾美賽珠單抗作為有效成分。

【0074】 [5-1]一種注射用製劑，其為溶液填充於注射器中的、且作為可以保存10天以上的醫藥而使用的注射用製劑，

注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0075】 [5-2]如[5-1]所記載之注射用製劑，其中，即使在5℃、25℃或40℃下保存後，相較於填充在並未內建過濾器的預填充式注射器中的製劑，製劑的物理特性的變化較少。

【0076】 [5-3]如[5-1]或[5-2]所記載之注射用製劑，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[5-4]如[5-3]所記載之注射用製劑，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0077】 [5-5]如[5-1]～[5-4]中任一項所記載之注射用製劑，其中，過濾器

具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[5-6]如[5-1]～[5-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0078】 [5-7]如[5-1]～[5-6]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0079】 [5-8]如[5-7]所記載之注射用製劑，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0080】 [5-9]如[5-1]～[5-6]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0081】 [5-10]如[5-7]～[1-9]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[5-11]如[5-1]～[5-10]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中所包含之為有效成分的化合物是低分子量化合物、中分子量化合物或蛋白質。

【0082】 [5-12]如[5-11]所記載之注射用製劑，其中，上述化合物包含抗體或其結合片段，或環狀胜肽。

[5-13]如[5-11]所記載之注射用製劑，其中，低分子量化合物具有小於500的分子量。

【0083】 [5-14]如[5-11]所記載之注射用製劑，其中，中分子量化合物具有500～15000的分子量。

[5-15]如[5-11]所記載之注射用製劑，其中，上述化合物是選自由核酶、反義(antisense)分子、抑制劑寡核苷酸、適配體(aptamer)、微小RNA及短小干擾RNA(siRNA)組成的群組的多核苷酸。

【0084】 [5-16]如[5-1]～[5-15]中任一項所記載之注射用製劑，其中，該注射用製劑在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[5-17]如[5-1]～[5-15]中任一項所記載之注射用製劑，其中，該注射用製劑在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

【0085】 [5-18]如[5-16]所記載之注射用製劑，其中，在溶液填充於注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液即使是在負荷了壓力的情況下，在使用前仍然保持與過濾器非接觸的狀態。

【0086】 [5-19]如[5-1]～[5-18]中任一項所記載之注射用製劑，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0087】 [5-20]如[5-1]～[5-19]中任一項所記載之注射用製劑，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0088】 [5-21]如[5-1]～[5-20]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[5-22]如[5-1]～[5-21]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液為水溶液。

[5-23]如[5-1]～[5-22]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含艾美賽珠單抗作為有效成分。

【0089】 [6-1]一種注射用製劑，其為將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充於注射器中的注射用製劑，

其中，注射器具備

料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與

過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，

以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0090】 [6-2]如[6-1]所記載之注射用製劑，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[6-3]如[6-2]所記載之注射用製劑，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0091】 [6-4]如[6-1]～[6-3]中任一項所記載之注射用製劑，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[6-5]如[6-1]～[6-4]中任一項所記載之注射用製劑，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0092】 [6-6]如[6-1]～[6-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

上述過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0093】 [6-7]如[6-6]所記載之注射用製劑，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0094】 [6-8]如[6-6]或[6-7]所記載之注射用製劑，其中，中栓部的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0095】 [6-9]如[6-1]～[6-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0096】 [6-10]如[6-6]～[6-9]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[6-11]如[6-6]～[6-10]中任一項所記載之注射用製劑，其中，外殼的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0097】 [6-12]如[6-1]～[6-11]中任一項所記載之注射用製劑，其中，蛋白質為單株抗體。

[6-13]如[6-1]～[6-12]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

【0098】 [6-14]如[6-1]～[6-12]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

[6-15]如[6-13]所記載之注射用製劑，其中，在將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充到注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

【0099】 [6-16]如[6-1]～[6-15]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1 mg/mL以上。

[6-17]如[6-1]～[6-16]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1～300 mg/mL的範圍。

【0100】 [6-18]如[6-1]～[6-17]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液

中的蛋白質濃度為1～200 mg/mL、50～200 mg/mL或80～200 mg/mL的範圍。

【0101】 [6-19]如[6-1]～[6-18]中任一項所記載之注射用製劑，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也不會出現過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0102】 [6-20]如[6-1]～[6-19]中任一項所記載之注射用製劑，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0103】 [6-21]如[6-1]～[6-20]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

【0104】 [6-22]如[6-1]～[6-2]中任一項所記載之注射用製劑，其具備與注射器連接的注射針。

[6-23]如[6-1]～[6-22]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液為水溶液。

[6-24]如[6-1]～[6-23]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述蛋白質是艾美賽珠單抗。

【0105】 [7-1]一種注射用製劑，其為將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充於注射器中的注射用製劑，

其中，注射器具備

料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與

過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，

以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾

器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

在該溶液的排出過程中，能夠從所排出的溶液中去除經由目測可檢測出的粒子。

【0106】 [7-2]如[7-1]所記載之注射用製劑，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[7-3]如[7-2]所記載之注射用製劑，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0107】 [7-4]如[7-1]～[7-3]中任一項所記載之注射用製劑，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[7-5]如[7-1]～[7-4]中任一項所記載之注射用製劑，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0108】 [7-6]如[7-1]～[7-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼

的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0109】 [7-7]如[7-6]所記載之注射用製劑，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0110】 [7-8]如[7-1]～[7-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0111】 [7-9]如[7-6]～[7-8]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[7-10]如[7-1]～[7-9]中任一項所記載之注射用製劑，其中，粒子具有大於40 μm的粒徑。

【0112】 [7-11]如[7-1]～[7-10]中任一項所記載之注射用製劑，其中，粒子包含源自於溶液的成分的粒子或源自於溶液的成分以外的粒子。

[7-12]如[7-11]所記載之注射用製劑，其中，粒子源自於溶液的成分。

【0113】 [7-13]如[7-11]所記載之注射用製劑，其中，粒子源自於溶液的成分以外的成分。

[7-14]如[7-1]～[7-13]中任一項所記載之注射用製劑，其中，蛋白質為單株抗體。

【0114】 [7-15]如[7-1]～[7-14]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[7-16]如[7-1]～[7-14]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前

處於與過濾器接觸的狀態。

【0115】 [7-17]如[7-15]所記載之注射用製劑，其中，在將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充到注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

【0116】 [7-18]如[7-1]～[7-17]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1 mg/mL以上。

[7-19]如[7-1]～[7-18]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1～300 mg/mL的範圍。

【0117】 [7-20]如[7-1]～[7-19]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為1～200 mg/mL、50～200 mg/mL或80～200 mg/mL的範圍。

【0118】 [7-21]如[7-1]～[7-20]中任一項所記載之注射用製劑，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也不會出現過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0119】 [7-22]如[7-1]～[7-21]中任一項所記載之注射用製劑，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0120】 [7-23]如[7-1]～[7-22]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[7-24]如[7-1]～[7-23]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液為水溶液。

[7-25]如[7-1]～[7-24]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述蛋白質是Emicizumab。

【0121】 [8-1]一種方法，其為去除注射用製劑中所包含的經由目測可檢測出的粒子的方法，

其中，注射用製劑是含有蛋白質作為有效成分的溶液，且填充在注射器內，

注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的注射用製劑注出到外部的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

該方法包含通過過濾器而排出填充在注射器內的溶液，過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0122】 [8-2]如[8-1]所記載之方法，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[8-3]如[8-2]所記載之方法，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

[8-4]如8-1]～[8-3]中任一項所記載之方法，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

【0123】 [8-5]如[8-1]～[8-4]中任一項所記載之方法，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0124】 [8-6]如[8-1]～[8-5]中任一項所記載之方法，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0125】 [8-7]如[8-6]所記載之方法，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0126】 [8-8]如[8-1]～[8-5]中任一項所記載之方法，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0127】 [8-9]如[8-6]～[8-8]中任一項所記載之方法，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[8-10]如[8-1]～[8-9]中任一項所記載之方法，其中，粒子具有大於40 μm的粒徑。

【0128】 [8-11]如[8-1]～[8-10]中任一項所記載之方法，其中，粒子包含源自於溶液的成分的粒子或源自於溶液的成分以外的粒子。

[8-12]如[8-11]所記載之方法，其中，粒子源自於溶液的成分。

【0129】 [8-13]如[8-11]所記載之方法，其中，粒子源自於溶液的成分以外的成分。

[8-14]如[8-1]～[8-13]中任一項所記載之方法，其中，蛋白質為單株抗體。

【0130】 [8-15]如[8-1]～[8-14]中任一項所記載之方法，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[8-16]如[8-1]～[8-14]中任一項所記載之方法，其中，溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

【0131】 [8-17]如[8-15]所記載之方法，其中，在將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充到注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

【0132】 [8-18]如[8-1]～[8-17]中任一項所記載之方法，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1 mg/mL以上。

[8-19]如[8-1]～[8-18]中任一項所記載之方法，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1～300 mg/mL的範圍。

【0133】 [8-20]如[8-1]～[8-19]中任一項所記載之方法，其中，溶液中的蛋白質濃度為1～200 mg/mL、50～200 mg/mL或80～200 mg/mL的範圍。

【0134】 [8-21]如[8-1]～[8-20]中任一項所記載之方法，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0135】 [8-22]如[8-1]～[8-21]中任一項所記載之方法，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0136】 [8-23]如[8-1]～[8-22]中任一項所記載之方法，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[8-24]如[8-1]～[8-23]中任一項所記載之方法，其中，溶液為水溶液。

[8-25]如[8-1]～[8-24]中任一項所記載之方法，其中，上述蛋白質是艾美賽珠單抗。

【0137】 [9-1]一種注射器，其為填充了將含有蛋白質作為有效成分的溶液的注射器，

其具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上，即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0138】 [9-2]一種注射器，其為填充了將含有蛋白質作為有效成分的溶液的注射器，

注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0139】 [9-3]如[9-1]或[9-2]所記載之注射器，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[9-4]如[9-3]所記載之注射器，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0140】 [9-5]如[9-1]～[9-4]中任一項所記載之注射器，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[9-6]如[9-1]～[9-5]中任一項所記載之注射器，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0141】 [9-7]如[9-1]～[9-6]中任一項所記載之注射器，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0142】 [9-8]如[9-7]所記載之注射器，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0143】 [9-9]如[9-7]或[9-8]所記載之注射用製劑，其中，中栓部的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯

(LDPE)。

【0144】 [9-10]如[9-1]～[9-6]中任一項所記載之注射器，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0145】 [9-11]如[9-7]～[9-10]中任一項所記載之注射器，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[9-12]如[9-7]～[9-11]中任一項所記載之注射器，其中，外殼的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0146】 [9-13]如[9-1]～[9-12]中任一項所記載之注射器，其中，蛋白質為單株抗體。

[9-14]如[9-1]～[9-13]中任一項所記載之注射器，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

【0147】 [9-15]如[9-1]～[9-13]中任一項所記載之注射器，其中，溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

[9-16]如[9-14]所記載之注射器，其中，在將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充到注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

【0148】 [9-17]如[9-1]～[9-16]中任一項所記載之注射器，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1 mg/mL以上。

[9-18]如[9-1]～[9-17]中任一項所記載之注射器，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1～300 mg/mL的範圍。

【0149】 [9-19]如[9-1]～[9-18]中任一項所記載之注射器，其中，溶液中的

蛋白質濃度為1～200 mg/mL、50～200 mg/mL或80～200 mg/mL的範圍。

【0150】 [9-20]如[9-1]～[9-19]中任一項所記載之注射器，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[9-21]如[9-1]～[9-20]中任一項所記載之注射器，其中，溶液為水溶液。

[9-22]如[9-1]～[9-21]中任一項所記載之注射器，其中，上述蛋白質是艾美賽珠單抗。

【0151】 [10-1]一種注射用製劑，其為溶液填充於注射器中的、且作為可以保存10天以上的醫藥而使用的注射用製劑，

注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0152】 [10-2]如[10-1]所記載之注射用製劑，其中，即使在5℃、25℃或40℃下保存後，相較於填充在並未內建過濾器的預填充式注射器中的製劑，製劑的物理特性的變化較少。

【0153】 [10-3]如[10-1]或[10-2]所記載之注射用製劑，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[10-4]如[10-3]所記載之注射用製劑，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0154】 [10-5]如[10-1]～[10-4]中任一項所記載之注射用製劑，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[10-6]如[10-1]～[10-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，在過濾器的前

端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0155】 [10-7]如[10-1]～[10-6]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0156】 [10-8]如[10-7]所記載之注射用製劑，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0157】 [10-9]如[10-1]～[10-6]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0158】 [10-10]如[10-7]～[10-9]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上

述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[10-11]如[10-1]～[10-10]中任一項所記載之注射用製劑，其中，蛋白質為單株抗體。

【0159】 [10-12]如[10-1]～[10-11]中任一項所記載之注射用製劑，其中，該注射用製劑在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[10-13]如[10-1]～[10-11]中任一項所記載之注射用製劑，其中，該注射用製劑在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

【0160】 [10-14]如[10-12]所記載之注射用製劑，其中，在將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充到注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

【0161】 [10-15]如[10-1]～[10-14]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1 mg/mL以上。

[10-16]如[10-1]～[10-15]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1～300 mg/mL的範圍。

【0162】 [10-17]如[10-1]～[10-16]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為1～200 mg/mL、50～200 mg/mL或80～200 mg/mL的範圍。

【0163】 [10-18]如[10-1]～[10-17]中任一項所記載之注射用製劑，其中，即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0164】 [10-19]如[10-1]～[10-18]中任一項所記載之注射用製劑，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0165】 [10-20]如[10-1]～[10-19]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

【0166】 [10-21]如[10-1]～[10-20]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液為水溶液。

[10-22]如[10-1]～[10-21]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含艾美賽珠單抗作為有效成分。

[發明功效]

【0167】 根據本發明，即使是在填充於注射器中的注射用製劑的溶液中存在經由目測可檢測出的粒子，藉由在填充餘注射器內的溶液的全部量排出時使用過濾器過濾，可以供給不含粒子的高品質製劑。

【圖式簡單說明】

【0168】

[圖1]圖1是用於說明在本實施形態的預填充式注射器的注射器中的中栓部的關閉狀態的剖面圖。

[圖2]圖2是用於說明在上述預填充式注射器中的中栓部的開啟狀態的剖面圖。

[圖3]圖3是圖1的III所示區域的放大剖面圖。

[圖4]圖4是圖2的IV所示區域的放大剖面圖。

[圖5]圖5是在上述注射器的中栓部的立體圖。

[圖6]圖6是上述中栓部的立體圖。

[圖7]圖7是用於說明在關於變形例的預填充式注射器的注射器中的中栓部的關閉狀態的側視圖。

[圖8]圖8是用於說明上述預填充式注射器中的中栓部的開啟狀態的剖面圖。

[圖9]圖9是圖7的IX所示區域的放大剖面圖。

[圖10]圖10是圖8的X所示區域的放大剖面圖。

[圖11]圖11是在上述注射器的中栓部的立體圖。

[圖12]圖12是上述中栓部的立體圖。

[圖13]圖13是關於變形例的預填充式注射器的使用時的示意剖面圖，(a)顯示中栓部的關閉狀態，(b)顯示中栓部剛開啟後的狀態，(c)顯示中栓部的開啟狀態，(d)顯示藥劑的投予後的狀態。

[圖14]圖14是變形例的預填充式注射器的使用時的示意剖面圖，(a)顯示中栓部的關閉狀態，(b)顯示中栓部剛開啟後的狀態，(c)顯示中栓部的開啟狀態，(d)顯示藥劑的投予後的狀態。

[圖15]圖15是具備固定部件的預填充式注射器的注射器的剖面圖。

[圖16]是圖15的III所示區域的放大剖面圖。

[圖17]圖17是用於說明在固定部件的過濾器的安裝的示意圖。

[圖18]圖18是關於變形例的預填充式注射器的注射器的側視圖。

[圖19]圖19是圖18的VI所示區域的放大剖面圖。

[圖20]圖20是關於變型例的注射器的側視圖。

[圖21]圖21是圖20的VIII所示區域的放大剖面圖。

[圖22]圖22是在溶液排出後(a)正常的未破損的過濾器與(b)異常的破損的過濾器的照片。

【實施方式】

【0169】 (1)預填充式注射器

在下文中，將針對本發明的實施形態的具備注射器的預填充式注射器，參

照圖1～圖6具體說明。

【0170】 預填充式注射器1，如圖1及圖2所示，具備用於投予藥劑的注射器2。再者，預填充式注射器1具備插入注射器2中的活塞3。此外，預填充式注射器1具備與注射器2連接的注射針4。預填充式注射器1具備蓋住注射針4的蓋子5。藥劑是液狀的藥劑，例如，蛋白質製劑。

【0171】 注射器2形成為具有前端部60及近端部61的筒狀，且具備料筒6與將料筒6內部的空間S區分成近端側空間S1與前端側空間S2的區分結構7。再者，注射器2為大致圓筒狀。

【0172】 在下文中，在預填充式注射器1及注射器2中，將設置前端部60的一側(在圖1～圖4中的下側)簡稱為「前端側」，將配置近端部61的一側(在圖1～圖4中的上側)稱為「近端側」。再者，也將注射器2的筒軸方向簡稱為「筒軸方向」。

【0173】 料筒6是將藥劑儲存在其內部的部件。再者，在料筒6中，在前端部60設置有用於將儲存在內部的藥劑注出到外部的注出孔。在本實施形態中，除了前端部60及近端部61之外，料筒6還具備與前端部60及近端部61連接的筒狀部62。再者，料筒6還具有從在筒狀部62的筒軸方向中的的另一端的整個外周朝向外側方向(筒狀部62的徑向外側方向)延伸的凸緣部63。

【0174】 料筒6由，例如，透明且能夠耐受投予藥劑時的內壓的材質所形成。具體而言，料筒6的材質為包含降莰烯等的環狀烯烴的重複單元的樹脂。更具體而言，料筒6的材質是作為均聚物的COP (cycloolefin polymer)、作為環狀烯烴與乙烯等的共聚物的COC (cycloolefin copolymer)等的透明樹脂。又，料筒6的材質可以是PP(聚丙烯)或玻璃。

【0175】 又，為了抑制活塞3對料筒6的內表面的滑動阻力，可以在料筒6的內表面(例如，筒狀部62的內表面)塗佈矽油。

料筒6的前端部60設置於在筒狀部62的筒軸方向中的一端(具體而言，前端側的端部)。如圖3及圖4所示，在前端部60設置有用於將儲存在內部的藥劑注出到外部的注出孔64。在本實施方式的料筒6中，注出孔64是供注射針4插穿的針孔。

【0176】 當插穿注出孔64的針是，例如，27號(gauge)時，注出孔64的內徑為0.27 mm，從筒軸方向觀察時的注出孔64的面積為0.057 mm^2。再者，當插穿注出孔64的針為29號時，注出孔64的內徑為0.21 mm，從筒軸方向觀察時的注出孔64的面積為0.035 mm^2。

【0177】 前端部60的基端側端面600，被形成為堵塞位於筒狀部62的前端側的邊緣部之中的注入孔64以外的部分。近端側端面600，例如，以位置越朝向徑向內側方向側越接近前端側之方式傾斜地延伸。

【0178】 從筒軸方向觀察時的筒狀部62的面積是，例如，大致一定，具體而言，是12.56 mm^2以上、314 mm^2以下。筒狀部62的內徑是，例如，大致一定，具體而言，是4 mm以上、20 mm以下。

【0179】 在如此的料筒6的內部中容納有區分結構7，藉由區分結構7，將料筒6內部的空間S區分成筒軸方向近端側的近端側空間S1及筒軸方向前端側的前端側空間S2。在本實施形態的料筒6中，如圖2～圖5所示，比區分結構7更接近近端側的空間，即，近端側空間S1儲存液劑，而比區分結構7更接近前端側的前端側空間S2處於並未儲存藥劑的空的狀態。具體而言，前端側空間S2包含比過濾器80更接近前端側的空間且並未儲存藥劑的第一前端側空間S21、與比過濾器80更接近端側的空間且並未儲存藥劑的第二前端側空間S22。

【0180】 又，可以在第一前端側空間S21、第二前端側空間S22中的任一方儲存固形劑。再者，也可以在近端側空間S1及前端側空間S2分別儲存液劑。

【0181】 區分結構7具備筒狀的外殼8與相對於外殼8的內部是可開關的中栓部9。在本實施形態中，區分結構7具備外殼8與中栓部9各一個。再者，區分

結構7設置在料筒6的前端部60處(參照圖3及圖4)。此外，區分結構7具備位於料筒6的內部且安裝在外殼8上的過濾器80，其中過濾器80。此區分結構7具備一個過濾器80，但也可以具備複數片重疊的過濾器80。

【0182】 又，區分結構7也可以不具備過濾器80。在這種情況下，區分結構7，例如，由筒狀的外殼8與相對於外殼8的內部是可開關的中栓部9所形成。

【0183】 外殼8是以與料筒6的內表面(例如，筒狀部62的內表面)液密性地接觸之方式而設置的部件。再者，外殼8以與料筒6壓著接合的狀態而容納在料筒6內。具體而言，外殼8的外周表面800的至少一部分與料筒6的內表面緊密接著。

【0184】 在本實施形態中，外殼8的外周表面800具備設置在近端側的近端外周表面部801與設置在前端側的前端外周表面部802，且前端外周表面部802被形成為具有相對於近端外周表面部801較小的半徑。因此，近端外周表面部801液密性地與料筒6的內周表面緊密接著。前端外周表面部802則是隔著間隙而與料筒6的內周表面相對。

【0185】 再者，外殼8是由具有柔軟性的材質所形成。本實施形態的外殼8具有比料筒6更佳的柔軟性。具體而言，外殼8的材質是，例如，比料筒6的材質更為軟質的樹脂、橡膠、彈性體等。針對料筒6與外殼8的柔軟性，可以藉由，例如，測定硬度計硬度而確認。藉由以如此的材質形成外殼8，能夠確保外殼8相對於料筒6的柔軟性並且防止料筒6的破裂。

【0186】 外殼8具有圓筒形狀。在本實施形態中，外殼8設置在比過濾器80更接近近端側的位置。換言之，外殼8僅由設置在比過濾器80更接近近端側的近端側部分所構成。

【0187】 又，本實施形態的外殼8僅由近端側部分所構成，但也可以是與近端側部分一體地或分別地包含設置在比過濾器80更接近前端側的前端側部分

而構成。

【0188】 外殼8具有關閉時嚙合部81。具體而言，外殼8具有1個關閉時嚙合部81。關閉時嚙合部81是在中栓部9處於關閉狀態時(參照圖3)與中栓部9嚙合的部分。

【0189】 關閉時嚙合部81從外殼8的內周表面82朝向徑向內側突出而設置，在圓周方向上連接全體區域，或是在圓周方向上有間隔地形成有複數個。在本實施形態中，關閉時嚙合部81是從外殼8的內周表面82朝向筒軸側(徑向內側)突出的螺紋。具體而言，關閉時嚙合部81是在圓周方向上連續的螺紋。再者，關閉時嚙合部81設置在內周表面82的筒軸方向的中央部。又，關閉時嚙合部81的近端側端面是沿著徑方向延伸的平坦的面。

【0190】 再者，在本實施形態中，外殼8的內周表面82具備設置在近端側的近端內周表面部821與配置在前端側的前端內周表面部822，且近端內周表面部821被形成為具有相對於前端內周表面部822較大的半徑。

【0191】 上述的外殼8在前端側具有小徑內周表面(具體而言，前端內周表面部822)，在近端側具有大徑內周表面(具體而言，近端內周表面部821)，並且在小徑內周表面與大徑內周表面之間具有關閉時嚙合部81。

【0192】 再者，外殼8具有從內周表面82往徑向內側延伸並面向近端側的台階面810。在此外殼8中，關閉時嚙合部81的近端側端面是台階面810，但關閉時嚙合部81以外的部位的表面也可以是台階面810。此外，台階面810可以位於比關閉時嚙合部81的更接近前端側或近端側之中任一者的位置。

【0193】 在本實施形態中，外殼8包含安裝過濾器80的安裝部位83、關閉時嚙合部81所在的本體部位84以及從本體部位84延伸的延伸部位85。在此外殼8中，從前端側往近端側依續排列有安裝部位83、本體部位84及延伸部位85。再者，在此外殼8中，安裝部位83、本體部位84及延伸部位85均為圓筒狀。外殼8

的厚度(在垂直於筒軸方向的徑方向上的外殼8的內周表面與外周表面之間的距離)是不均一的。具體而言，安裝部位83厚度比延伸部位85的厚度更厚。

【0194】 安裝部位83的外周表面與料筒6的內周表面(具體而言，料筒6的筒狀部62的內周表面)稍微分離。此外，安裝部位83具有越接近前端側外徑越小的錐體形狀。安裝部83的內周表面具有越接近前端側內徑越大的錐體形狀。

【0195】 本體部位84是連接安裝部位83與延伸部位85的部位。本體部位84的外周表面與料筒6的內周表面(具體而言，料筒6的筒狀部62的內周表面)稍微分離。此外，本體部位84具有越接近前端側外徑越小的錐體形狀。本體部位84的內周表面由關閉時嚙合部81的突出端面所構成。再者，本體部位84的內周表面位於外殼8的內周表面中最接近徑向內側的位置。

【0196】 延伸部位85的外周表面與料筒6的內周表面(具體而言，料筒6的筒狀部62的內周表面)面接觸。如此一來，由於延伸部位85的外周表面與料筒6的內周表面緊密接著，因此能夠防止藥劑通過外殼8的外周表面與料筒6的內周表面之間的間隙而漏出到前端側。延伸部位85的內周表面位於比安裝部位83的內周表面更接近徑向外側徑向外側。亦即，延伸部位85的內徑比安裝部位83的內徑更大。

【0197】 在上述的外殼8中，作為從近端側空間S1往前端側空間S2的藥液的流路的液體流路C8形成關閉時嚙合部81的徑向內側(參照圖4)。亦即，在本體部位84的內周表面的內側形成有液體流路C8。

【0198】 中栓部9是以通過外殼8的內部將近端側空間S1與前端側空間S2變成連通或不連通之方式而設置成相對於外殼8的內部是可開關的部件。在本實施形態中，中栓部9是被設置在外殼8的內部的栓子，但也可以是從前端側覆蓋外殼8的蓋子。

【0199】 再者，當中栓部9是關閉狀態時，中栓部9具有從近端側對關閉時

嚙合部81嚙合的關閉時被嚙合部90 (參照圖3)。關閉時被嚙合部90，相對於上述關閉時嚙合部81，是被配置在前端側與近端側。具體而言，關閉時被嚙合部90包含有位於近端側的近端側關閉時被嚙合部901與位於前端側的前端側關閉時被嚙合部902。亦即，中栓部9具有複數個(例如，2個)關閉時被嚙合部90。

【0200】 當關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90的嚙合被解除時，中栓部9具有限制結構91，其限制近端側空間S1與前端側空間S2處於連通的狀態的中栓部9往前端側的移動。此中栓部9具有限制結構91，藉此防止在近端側空間S1與前端側空間S2處於連通的狀態時中栓部9堵塞注出孔64的等流路。

【0201】 在本實施形態中，限制結構91在中栓部9從過濾器80離開近端側的位置限制中栓部9的往前端側的移動。藉此，能夠防止中栓部9堵塞過濾器80的孔目。

【0202】 再者，中栓部9在外周表面具有關閉時被嚙合部90且具有用於可開關外殼8的液體流路C8的蓋體部位92。此外，中栓部9具有比蓋體部位92更接近近端側且比蓋體部位92更向徑向外側突出設置的台階嚙合部93、與設置在台階嚙合部93的徑向內側且形成於蓋體部位92與台階嚙合部93之間的筒軸方向上的栓體流路C9 (參照圖4)。如此一來，當中栓部9被限制為開啟狀態時，儲存於近端側空間S1的藥液通過比台階嚙合部93更接近徑向內側的栓體流路C9，從近端側往前端側(沿著圖4中的箭頭方向)流過關閉時嚙合部81的徑向內側的液體流路C8，通過蓋體部位92與關閉時嚙合部81之間而順暢地流入前端側空間S2。再者，由於蓋體部位92的外周部920與外殼8的前端內周表面部822以在整個圓周不接觸之方式而構成，因此藥液能夠在整個圓周均一地流動。

【0203】 在本實施形態中，作為限制結構91，中栓部9具有台階面810與往徑向外側外突出並能夠從基端側與台階面810嚙合的台階嚙合部93。藉由限制結構91包含台階面810與台階嚙合部93，台階嚙合部93從近端側與台階面810嚙

合，因此能夠確實地限制中栓部9的移動。

【0204】 台階嚙合部93，例如，在圓周方向整個圓周連續地或間隔地設置，在本實施形態中是連續地設置。在如此的結構中，當關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90的嚙合解除，中栓部9向前端側移動，而近端側空間S1與頂端側空間S2完全連通之時，圓周方向整個圓周連續地或間隔地設置的台階嚙合部93從近端側與台階面810嚙合，而限制了中栓部9的往前端側的移動。由於台階嚙合部93與台階面810皆以在整個圓周上比蓋體部位92更接近徑向外側之方式而形成，因此中栓部9的移動被限制在穩定的姿勢。

【0205】 除了蓋體部位92之外，中栓部9還包含從蓋體部位92向外延伸的腳部位94。在本實施形態中，如圖5及圖6所示，中栓部9包含複數個腳部位94 (具體而言，4個腳部位94)。再者，中栓部9包含從各個腿部94各自朝向外殼8側(徑向外側)突出的複數個突出部位95 (具體而言，四個突出部位95)。此外，中栓部9包含連接複數個突出部位95的環狀部位96。

【0206】 又，中栓部9具有作為台階嚙合部93的突出部位95，更具體而言，作為台階嚙合部93，除了突出部位95之外，中栓部9還具有環狀部位96。

蓋體部位92是嵌合在外殼8的內部的部位(參照圖3及圖4)。再者，蓋體部位92在外周表面具有關閉時被嚙合部90且是相對於外殼8的內部可開關的部位。此外，蓋體部位92是區分近端側空間S1與前端側空間S2之間的部位。例如，蓋體部位92為大致圓盤狀。在蓋體部位92的外周部920設至有關閉時被嚙合部90。蓋體部位92的內周部921 (在蓋體部位92位於比外周部920更靠近徑向內側的部位)具有從圓盤上的部位向近端側延伸的蓋腳部922。在本實施形態中，蓋腳部922的近端側端面位於比腳部位94的近端側端面更靠近前端側的位置。再者，蓋腳部922的近端側端面位於比突出部位95的近端側端面更靠近前端側的位置。此外，蓋腳部922的近端側端面位於比環狀部位96的近端側端面更靠近前端側的位

置。

【0207】 蓋腳部922從蓋體部位92的徑方向中心部向近端側突出設置。蓋腳部922的外徑比蓋體部位92的外徑更小。蓋腳部922設置在受到複數個腳部位94(複數個突出部位)沿著圓周方向排列並包圍的區域的徑方向中心部。再者，蓋腳部922設置在受到環狀部位96包圍的區域的徑方向中心部。

【0208】 關閉時被嚙合部90是，例如，向外殼8側突出的凸部。具體而言，關閉時被嚙合部90是向外殼8側突出的螺紋。在本實施形態中，關閉時被嚙合部90是在圓周方向上連續地設置的螺紋，但也可以是在整個圓周方向上複數個間隔地設置的螺紋。

【0209】 近端側關閉時被嚙合部901設置於蓋體部位92的近端側的端部。前端側封閉時被嚙合部902設置在蓋體部位92的前端側的端部。

近端側關閉時被嚙合部901與前端側關閉時被嚙合部902在筒軸方向上相互分離地設置。在近端側關閉時被嚙合部901與前端側關閉時被嚙合部902之間形成有蓋凹部97。外殼8的關閉時嚙合部81從徑向外側方向嵌合到此蓋凹部97中。在此嵌合狀態中，近端側關閉時被嚙合部901從近端側與關閉時嚙合部81嚙合，可限制相對於外殼8的中栓部9的往前端側的移動。再者，在嵌合狀態中，前端側關閉時被嚙合部902從前端側與關閉時嚙合部81嚙合，可限制相對於外殼8的中栓部9的往近端側的移動。

【0210】 腳部位94是從蓋體部位92的外周部920的近端側的端部向近端側延伸的部位。複數個腳部位94 (具體而言，4個腳部位94)沿著圓周方向等間隔地設置。

【0211】 在腳部位94的徑向內側形成有栓體流路C9。栓體流路C9包含沿著筒軸方向在腳部位94的徑向內側形成的軸流路C91、與連通軸流路C91與腳部位94的徑向外側的空間的連通流路C92(參照圖4)。軸流路C91設置在突出部位95

的徑向內側，沿著筒軸方向在突出部位95與蓋體部位92之間形成。連通流路C92形成在複數個腳部位94彼此之間而朝徑向外側開放，並且在軸流路C91的徑向外側與此軸流路C91連通。

【0212】 突出部位95是從腳部位94的近端側的端部向外殼8側延伸的部位。複數個突出部位95 (具體而言，4個突出部位95)沿著圓周方向等間隔地設置。

【0213】 環狀部位96是將突出部位95的外殼8側的端部(徑向外端的端部)連接起來的部分。再者，環狀部位96具有，例如，圓環形狀。又，環狀部位96也可以是圓環形狀以外的環狀，例如，矩形筒狀。

【0214】 在上述的中栓部9中，當中栓部9是開放狀態時，由於中栓部9的台階嚙合部93 (具體而言，是突出部位95，在本實施形態中是突出部位95及環狀部位96)與外殼8的台階面810 (關閉時嚙合部81的近端側端面)嚙合，因此中栓部9的進一步往前端側的移動(從中栓部9的關閉時嚙合部81脫落)受到限制。

【0215】 再者，從近端側插入料筒6內的活塞3能夠與中栓部9鄰接。亦即，中栓部9具備此插入的活塞3可以鄰接的鄰接面98。

鄰接面98是中栓部9的近端側的端面。具體而言，鄰接面98由蓋體部位92的近端側的端面所構成。更具體而言，鄰接面98由蓋腳部位922的近端側端面及腳部位94的近端側端面所構成。

【0216】 中栓部分9由具有柔軟性的材料所形成。本實施形態的中栓部9具有比料筒6更佳的柔軟性。具體而言，中栓部9的材質是，例如，比料筒6的材質更為軟質的樹脂、橡膠、彈性體等。針對中栓部9的柔軟性，可以藉由，例如，測定硬度計硬度而確認。中栓部9的材質，例如，與外殼8的材質相同，但也可以不同。

【0217】 過濾器80是用於過濾藥劑的過濾器。再者，過濾器80設置在外殼8的前端側部分(在本實施形態中，是外殼8的安裝部位83的前端面830)，且設置

在料筒6的近端側的內部比注出孔64更接近近端側的位置。

【0218】 在本實施形態中，過濾器80安裝在外殼8的前端側部分，具體而言，是接著在前端表面830。此接著是超音波熔融接著，也可以使用包含熱熔融接著等的其他熔融接著方法。又，過濾器80可以接著在前端表面830。

【0219】 在上述注射器2中，區分結構7是，當藉由從近端側插入到料筒6中的活塞3而從近端側施加按壓力時，關閉時嚙合部81及關閉時被嚙合部90之中的一者越過另一者，關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90的嚙合被解除。藉此，中栓部9對外殼8的內部開放，近端側空間S1與前端側空間S2變成連通之方式而構成。亦即，藉由此按壓力，區分結構7以中栓部9從關閉狀態(參照圖3)狀態變化為開啟狀態(參照圖4)之方式而構成。具體而言，是以當藉由活塞3從近端側施加按壓力時，關閉時嚙合部81及關閉時被嚙合部90中的至少一方發生彈性變形，關閉時被嚙合部90越過關閉時嚙合部81，而使中栓部9往前端側移動，關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90的嚙合被解除，中栓部9對外殼8的內部開放，近端側空間S1與前端側空間S2變成連通之方式而構成。

【0220】 再者，在注射器2中，料筒6與外殼8的安裝部位83夾持過濾器80。具體而言，料筒6的前端部60的近端側端面600與安裝部位83的前端表面830在筒軸方向上夾持過濾器80。如此一來，即使在投予藥液時對過濾器80施加壓力，過濾器80的與安裝部位83的安裝也不易脫落。

【0221】 此外，在注射器2中，從近端側向前端側依序排列有近端側空間S1、前端側空間S2、注出孔64。在本實施形態的注射器2中，近端側空間S1的中心軸及前端側空間S2的中心軸皆與注出孔64的中心軸一致。如此一來，在藥劑的投予時，從近端側空間S1到注出孔64的藥劑的流動狀況良好。

【0222】 又，也可以藉由γ射線等的放射線對本實施形態的注射器2進行滅菌。此滅菌可以使用環氧乙烷氣體等的氣體進行，也可以在高壓滅菌釜中進

行。

【0223】 活塞3是在注出料筒6內的藥劑時被操作的部件。本實施形態的活塞3具有軸狀的桿部30、安裝在此桿部30的長度方向的一端且與料筒6的筒狀部62的內周表面在整個圓周上密接的墊片31、與安裝在桿部30的長度方向的另一端的操作部32。

【0224】 在本實施形態的活塞3中，前端表面33由墊片31的前端表面所構成。具體而言，當藥劑的投予結束時，前端表面33與中栓部9的近端側的端面鄰接。

又，活塞3是由醫生、護士等進行操作，但也可以由患者進行操作。在這種情況下，預填充式注射器1可以安裝至自動注射器。

【0225】 注射針4是用於將料筒6內的藥劑投予到患者的部件。注射針4的前端被蓋子5所覆蓋。

根據上述注射器2，關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90從嚙合的狀態，其中一者利用以活塞3所施加的按壓力越過另一者(在本實施形態中，關閉時嚙合部81與近端側關閉時被嚙合部901從嚙合的狀態，藉由按壓力使近端側關閉時被嚙合部901越過關閉時嚙合部81)，藉此一口氣解除此嚙合。因此，用於區分料筒6內的區分結構7確實地開通，並且近端側空間S1與前端側空間S2彼此連通，而能夠順暢地注出藥液。

【0226】 在本實施形態的注射器2中，由於設置在前端側與近端側的關閉時嚙合部81及關閉時被嚙合部90的一者之間是另一者的位置(在本實施形態中，關閉時嚙合部81位於近端側關閉時被嚙合部901與前端側關閉時被嚙合部902之間)，因此能夠限制關閉狀態下的中栓部9的相對於外殼8的在筒軸方向的往前端側及近端側的移動，並且能夠限制在輸送時等的不欲發生的移動。

【0227】 再者，在本實施形態的注射器2中，過濾器80設置在外殼8的前端

側部分，直到藥劑的注出之前，區分結構7區分料筒6的內部 ，因此若將藥劑儲存在近端側空間S1，能夠防止過濾器80在注出之前與藥劑接觸。

【0228】 此外，在本實施形態的注射器2中，由於區分結構7設置在料筒6的前端部，因此直到藥劑的注出之前，能夠防止過濾器80與儲存在近端側空間S1中的藥劑接觸，並且在區分料筒6內的區分結構7開通後，過濾器80能夠過濾藥劑。

【0229】 區分結構7的構造可以不同於上述的構造。例如，只要中栓部9具備關閉時被嚙合部90即可，也可以不同於上述的構造。

具體而言，如圖7～圖12所示，中栓部9可以不具備環形部分96。亦即，中栓部9包含關閉時被嚙合部90、覆蓋近端側空間S1的蓋體部位92、從蓋體部位92向外延伸的腳部位94 、腳部位94 (具體而言，4個腳部位 94)、與從各個腳部位94各自朝向外殼8側(徑向外側)突出的複數個突出部位95 (具體而言，4個突出部位95)。

【0230】 再者，中栓部9也可以包含連接蓋體部位92 (具體而言，蓋體部位92的蓋腳部922)與腳部位94的連接部位。在這種情況下，當中栓部9藉由連接部位被活塞3按壓時，能夠限制因台階嚙合部93 (突出部位95)與台階面810嚙合的狀態而產生的腳部位94在直徑方向的彎曲。

【0231】 此外，中栓部9也可以具備從突出部位95的外殼8側的端部(徑向外側的端部)沿著圓周方向延伸的栓延伸部位以代替環狀部位96。例如，可以設置分別從各個突出部分95延伸的複數個栓延伸部位。複數個栓延伸部位可以在圓周方向上有間隙地設置。

【0232】 再者，中栓部9也可以不包含腳部位94或突出部位95，例如，可以由關閉時被嚙合部90與蓋體部位92所構成。

又，在上述實施形態中，當藉由活塞3從近端側施加按壓力時，關閉時嚙合

部81及關閉時被嚙合部90中的至少一方發生彈性變形，關閉時被嚙合部90越過關閉時嚙合部81，而使中栓部9往前端側移動，關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90的嚙合被解除，但也可以是當施加此按壓力時，關閉時嚙合部81及關閉時被嚙合部90中的至少一方發生彈性變形，關閉時嚙合部81越過關閉時被嚙合部90，而使外殼8往前端側移動，關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90的嚙合被解除。

【0233】 即使是如此的構造，關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90從嚙合的狀態，其中一者利用以活塞3所施加的按壓力越過另一者，藉此一口氣解除此嚙合。因此，用於區分料筒6內的區分結構7確實地開通，並且近端側空間S1與前端側空間S2彼此連通，而能夠順暢地注出藥液。

【0234】 在上述實施形態中，區分結構7具有1個關閉時嚙合部81與複數個關閉時被嚙合部90，但也可以具有複數個關閉時嚙合部81與1個關閉時被嚙合部90。具體而言，關閉時嚙合部81，相對於關閉時被嚙合部90，可以設置在前端側與近端側。在這種情況下，在外殼8中，也可以在設置於前端側與近端側的關閉時嚙合部81彼此之間形成凹部。中栓部9的關閉時被嚙合部90從徑向內側方向嵌合到此凹部中。在此嵌合狀態中，設置於近端側的關閉時嚙合部81從近端側與關閉時被嚙合部90嚙合，可限制相對於外殼8的中栓部9的往近端側的移動。再者，在嵌合狀態中，設置於前端側的關閉時嚙合部81從前端側與關閉時被嚙合部90嚙合，可限制相對於外殼8的中栓部9的往前端側的移動。又，區分結構7可以具有1個關閉時嚙合部81與1個關閉時被嚙合部90。

【0235】 再者，在上述實施形態中，區分結構7設置在料筒6的前端部60，但也可以設置在料筒6的軸方向的中間位置。 例如，也可以在將區分結構7設置在料筒6的軸方向的中間位置而區分近端側空間S1與前端側空間S2的狀態下，在近端側空間S1中儲存液劑ML，在前端側空間S2(具體而言，第一前端側空間S21)

中儲存固形劑MS (參照圖13(a))。從此狀態開始，藉由活塞3從近端側施加按壓力，如圖13(b)所示，中栓部9對外殼8的內部開放，近端側空間S1與前端側空間S2變成連通，液劑ML從近端側空間S1流入前端側空間S2，如圖13(c)所示，得到固形劑MS和液劑ML混合而成的混合藥劑MM。此外，藉由活塞3從近端側施加按壓力，如圖13(d)所示，能夠投予混合藥劑MM。

【0236】 如此一來，在本實施形態中，區分結構7的結構是先將設置在料筒6的軸方向的中間位置將料筒6內的空間區分為近端側空間S1與前端側空間S2，當從近端側空間S1藉由活塞3所施加的按壓力達到預定壓力時被開放，並且隨著活塞3的往料筒6的前端側的按壓動作而以開放的狀態移動到料筒6的前端部60。

【0237】 再者，由於區分近端側空間S1與前端側空間S2的區分結構7具備過濾器80，因此當區分結構7被開放而使液劑ML從近端側空間S1流入前端側空間S2時，可藉由過濾器80捕獲不需要的固形物。

【0238】 再者，區分結構7也可以是不具備過濾器80的構造。例如，如圖14(a)所示，區分結構7僅具備外殼8與中栓部9，設置在料筒6的前端部60，具備了過濾器80的過濾器部件86設置在比區分結構7更接近前端側且彼此分開的位置。

【0239】 即使在這種情況下，藉由區分結構7，料筒6內部的空間S被區分成近端側空間S1與前端側空間S2，其中近端側空間S1是比外殼8及中栓部9更接近近端側的空間，而前端側空間S2是比外殼8及中栓部9更接近前端側的空間。在本實施形態中，前端側空間S2包含第三前端側空間S3與第四前端側空間S4，其中第三前端側空間S3是外殼8及中栓部9與過濾器部件86之間的空間，而第四前端側空間S4是比過濾波器部件86更接近前端側的空間。在此結構中，在近端側空間S1中儲存液劑ML，在第三前端側空間S3中儲存液劑ML或固形劑MS，在

第四前端側空間S4中儲存固形劑MS或保持此空間是空的空間。在本實施例中，在近端側空間S1中儲存液劑ML，在第三前端側空間S3中儲存固形劑MS，而第四前端側空間S4是空的空間。

【0240】 又，在此區分結構7中，外殼8不具備過濾器80，而過濾器部件具備過濾器80。再者，外殼8及過濾器部件86均為大致圓筒狀。又，在本實施形態中，過濾部件86的內周表面被形成為具有相對於外殼8的內周表面較小的半徑，但過濾部件86的內周表面也可以被形成為具有與外殼8的內周表面大致相同的半徑。

【0241】 在此構造中，在區分結構7區分近端側空間S1與第三前端側空間S3的狀態下，儲存於近端側空間S1中的液劑ML與儲存於第三前端側空間S3中的固形劑MS被彼此區分。從此狀態開始，藉由活塞3從近端側施加按壓力，如圖14(b)所示，中栓部9對外殼8的內部開放，近端側空間S1與第三前端側空間S3變成連通，液劑ML從近端側空間S1流入第三前端側空間S3，如圖14(c)所示，得到固形劑MS和液劑ML混合而成的混合藥劑MM。此外，藉由活塞3從近端側施加按壓力，如圖14(d)所示，能夠投予混合藥劑MM。

【0242】 如此一來，區分結構7是使設置在料筒6的軸方向的中間位置的外殼8和中栓部分9先將料筒6內的空間區分為近端側空間S1與前端側空間S2，當從近端側空間S1藉由活塞3所施加的按壓力達到預定壓力時被開放，並且隨著活塞3的往料筒6的前端側的按壓動作而以開放的狀態移動到料筒6的前端部60。再者，在此結構中，具備過濾器部件86與過濾器80，其中過濾器部件86設置於比外殼8更接近前端側的位置且形成有從近端側往前端側連通的流通孔，而過濾器80是安裝於過濾器部件86且用於過濾流通於此流通孔的液體。因此，當中栓部9對外殼8開放，使液劑ML從近端側空間S1流入前端側空間S2且與固形劑MS混合而從料筒6的前端部60注出時，可藉由過濾器80捕獲不需要的固形物。再者，由

於過濾部件86在料筒6的前端部60中是以不會向前端側移動之方式而設置，因此能夠使外殼8向前端側移動時的活塞3的按壓阻力均一化。

【0243】 此外，例如，區分結構7可以具備2組的外殼8及中栓部9，其中一組位於近端側而另一組在前端側彼此隔開而設置。在此情況下，在比位於近端側的外殼8及中栓部9更接近近端側的空間中儲存液劑ML，在比位於近端側的外殼8及中栓部9更接近前端側的空間中儲存液劑ML或固形劑MS，在比位於前端側的外殼8及中栓部9更接近前端側的空間中儲存固形劑MS或保持此空間是空的空間。

【0244】 又，當沿著圓周方向的整個圓周彼此間隔地設置複數個關閉時嚙合部81時，複數個關閉時嚙合部81可以設置在夾住筒軸的相反兩側的位置。再者，複數個關閉時嚙合部81也可以在圓周方向上等間隔地設置。相似地，當沿著圓周方向的整個圓周彼此間隔地設置複數個關閉時被嚙合部90時，複數個關閉時被嚙合部90可以設置在夾住筒軸的相反兩側的位置，也可以在圓周方向上等間隔地設置。在如此的構成中，由於關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90穩定地嚙合，因此在注射器2的輸送時等中栓部9不易從外殼8脫落。

【0245】 在本發明的一個方面中，可以在料筒內設置固定部件10取代區分結構。 在本說明書中，固定部件10是不具有中栓部而僅由外殼所形成的區分結構。固定部件10是安裝有過濾器80的部件。再者，固定部件10以對料筒6加壓接合的狀態而被收納在料筒6內。 具體而言，固定部件10的外周表面的至少一部分與料筒6的內周表面緊密接著。

【0246】 再者，固定部件10是由具有柔軟性的材質所形成。本實施形態的固定部件10具有比料筒6更佳的柔軟性。具體而言，固定部件10的材質是，例如，比料筒6的材質更為軟質的樹脂、橡膠、彈性體等。針對料筒6與固定部件10的柔軟性，可以藉由，例如，測定硬度計硬度而確認。藉由以如此的材質形成固

定部件10，能夠確保固定部件10相對於料筒6的柔軟性並且防止料筒6的破裂。

【0247】 固定部件10具備設置在比過濾器80更接近近端側的近端側部分110。 本實施形態的固定部件10僅由近端側部分110所構成。在固定部件10的近端側部分110設置有藥劑從近端側往前端側流通的流路111。

【0248】 固定部件10的近端側部分110具備能夠與從近端側插入料筒6內的活塞3鄰接的鄰接面200作為近端側端面200。近端側部分110具有前端側被在中央設置有貫通孔的圓板封閉圓筒狀。

【0249】 近端側部分110的鄰接面200具有與活塞3的前端表面33對應的形狀。再者，鄰接面200以活塞3的前端表面33在料筒6的圓周方向與整個圓周面接觸之方式而構成。

【0250】 例如，如圖16所示，本實施形態的鄰接面200包含位於近端側的近端側鄰接面201、位於前端側的前端側接觸面202、與連接近端側鄰接面201前端側接觸面202的連接鄰接面203。

【0251】 近端側鄰接面201是，例如，相對於軸心方向大致垂直的面。前端側接觸面202是，例如，相對於軸心方向大致垂直的面。

連接鄰接面203是沿著軸心方向延伸的面。例如，在連接鄰接面203的軸心方向的中央部向徑向外側凹陷。

【0252】 本實施形態的近端側部分110包含安裝有過濾器80的安裝部位112與從安裝部位112延伸的腳部位113。在此近端側部分110中，安裝部位112設置在前端側，而腳部位113設置在近端側。

【0253】 流路111設置於近端側部分80的安裝部位112。 本實施形態的流路111的從軸心方向觀察時的面積(在與軸心垂直的方向上的流路111的截面積)是一定的。再者，從軸心方向觀察時的流路111的面積為0.64 mm^2以上、1.33 mm^2以下。本實施形態的流路111的內徑是一定的。再者，流路111的內徑為，例如，

0.3 mm以上、0.9 mm以下。又，流路111是貫通孔，更具體而言，是圓筒狀，但也可以是方筒狀。

【0254】 安裝部位112具有外周部向前端側突出的形狀。本實施形態的安裝部位112的外周表面與料筒6的內周表面(具體而言，料筒6的筒狀部62的內周表面)稍微分離。此外，安裝部位112具有越接近前端側外徑越小的錐體形狀。再者，安裝部位112具有構成外周部的安裝外周部220與位於比安裝外周部220更接近徑向內側的位置且定義流路111的安裝內周部221。

【0255】 此外，在安裝部位112中，作為安裝外周部220的前端表面的外周前端表面222位於比作為安裝內周部221的前端表面的比內周前端表面223更靠近前端側的位置。換言之，安裝部位112的前端表面在圓周方向的中心部凹陷。安裝外周部220具有作為前端側的外周部的肩部224。

【0256】 腳部位113具有外周部向近端側突出的形狀。腳部位113的近端表面230構成近端側部分110的鄰接面200。腳部位113的外周表面與料筒6的內周表面(具體而言，料筒6的筒狀部62的內周表面)面接觸。如此一來，由於腳部位113的外周表面與料筒6的內周表面緊密接著，因此藥劑可以確實地通過固定部件10的流路111而藉由過濾器80過濾。

【0257】 本實施形態的過濾器80安裝於固定部件10的近端側部分110的前端面804。具體而言，過濾器80接著在前端表面204。更具體而言，過濾器80接著在安裝外周部220的外周前端表面222。此接著是超音波熔融接著，也可以使用包含熱熔融接著等的其他熔融接著方法。再者，過濾器80可以接著在前端表面204。

【0258】 又，如圖17所示，在過濾器80的接著前的狀態下，在近端側部分110 (例如，安裝外周部220)設置有向前端側突出的突出部225。 當接著過濾器80時，突出部225熔化並擴展，使得在過濾器80的接著後的狀態下，近端側部分110

的前端表面204變成大致平坦的表面。

【0259】 前端側副空間71由料筒6的內周表面65 (具體而言，前端部60的近端側表面600)與過濾器80(具體而言，過濾器80的前端側表面)所定義。再者，前端側副空間71與注出孔64彼此連續。在本說明書中，前端側副空間71對應於第一前端側空間S21。

【0260】 此外，前端側副空間71具有，例如，從近端側向前端側，從筒狀方向觀察時的面積(在與軸心垂直的方向的截面積)為逐漸變小的形狀，亦即，具有越往前端側，從筒狀方向觀察時的面積(在與軸心垂直的方向的截面積越小的錐體形狀。本實施形態的前端側副空間71是大致圓筒狀。此前端側副空間71具有從近端側向前端側，內徑逐漸變小的形狀，亦即，具有越往前端側，內徑越小的錐體形狀。再者，前端側副空間71具有越往外周側的部位，過濾器80與料筒6的前端部60的近端側端面600的距離越小的形狀。藉此，在投予藥劑時，由於藥液以在圓周方向容易從外周側向向筒軸側移動的狀態被壓出到前端側副空間71中，因此能夠抑制注出阻力。又，前端側副空間71也可以是方筒狀。

【0261】 前端側副空間71的近端側部位，亦即，前端副空間71的面積(例如，內徑)最大的部分在料筒6的軸心方向上與肩部224並列，並且其內徑與固定部件10的肩部的外徑為大致相同的尺寸。

【0262】 近端側副空間72由過濾器80 (具體而言，過濾器80的近端側表面)與近端側部分110的前端表面204 (具體而言，安裝內周部221的內周前端表面223及作為安裝外周部220的內周表面的安裝內周表面226)所定義。再者，近端側副空間72，是藉由使安裝內周部221的內周前端表面223朝向比安裝外周部220的外周前端表面222更接近近端側凹陷而形成，亦即，是藉由安裝部位112的前端表面朝近端側凹陷而形成。在本說明書中，近端側副空間72對應於第二前端側空間S22。再者，將前端側副空間71與近端側副空間72結合而成的空間對應於前端

側空間S2。

【0263】 再者，近端側副空間72與流路111彼此連續。此外，近端側副空間72具有從近端側向前端側，從軸心方向觀察時的面積為逐漸變大的形狀，亦即，具有越往前端側，從軸心方向觀察時的面積越大的錐體形狀。本實施形態的近端側副空間72是大致圓筒狀。此近端側副空間72具有從近端側向前端側，內徑逐漸變大的形狀，亦即，具有越往前端側，內徑越大的錐體形狀。定義近端側副空間72的安裝外周部220的安裝內周表面226的相對於軸心方向的傾斜角度比定義前端側副空間711的前端部60的前端側端面600的相對於軸心方向的傾斜角度更小。又，近端側副空間72也可以是方筒狀。

【0264】 在上述的注射器2中，料筒6與固定部件10的近端側部分110夾持過濾器80。具體而言，料筒6的前端部60的近端側端面600 (具體而言，近端側端面600的近端側端緣601)與近端側部分110的肩部224在軸心方向夾持過濾器80。如此一來，即使在投予藥液時對過濾器80施加壓力，過濾器80的往近端側部分110的安裝也不易脫落。

【0265】 從近端側向前端側依序排列有流路111、近端側副空間72、前端側副空間71、注出孔64。在本實施形態的注射器2中，流路之81的中心軸、近端側副空間72的中心軸及前端側副空間71的中心軸均與注出孔64的中心軸一致。如此一來，在藥劑的投予時，從流路111到注出孔64的藥劑的流動狀況良好。

【0266】 在流路111的軸心方向的尺寸L81比在近端側副空間72的軸心方向的尺寸L72更大。再者，在前端側副空間71的軸心方向的尺寸L71 (具體而言，在前端側副空間71的中心軸的尺寸)比在近端側副空間72的軸心方向的尺寸L72更大。

【0267】 從軸心方向觀察時，注出孔64的面積小於近端側副空間72的面積，且小於前端側副空間71的面積。這代表注出孔64的面積小於近端側副空間

72的在軸心方向中任何部位的面積，小於前端側副空間71的在軸心方向中任何部位的面積，並且小於流路111的在軸心方向中任何部位的面積。具體而言，注出孔64的面積小於近端側副空間72的面積，小於前端側副空間71的最大面積(前端側副空間71的在近端側端緣的面積)，並且小流路111的面積。

【0268】 再者，從軸心方向觀察時，流路111的面積小於近端側副空間72的面積。這代表流路111的面積小於近端側副空間72的在軸心方向中任何部位的面積。

【0269】 具體而言，注出孔64的內徑R64小於近端側副空間72的內徑R72，小於前端側副空間71的最大內徑R71 (前端側副空間71的在近端側端緣的內徑)，並且小於流路111的內徑R81。再者，流路111的內徑R81小於近端側副空間72的內徑R72。

【0270】 針對如此的尺寸關係，結合了注出孔64的內徑R64為0.27 mm、0.21 mm，流路111的內徑R81為0.3 mm、0.6 mm、0.9 mm，且近端側副空間72的內徑R72為0.6 mm、2.1 mm、3.6 mm的固定部件10而進行了實驗，以探討對注出阻力(具體而言，滑動荷重)的影響。

【0271】 此實驗的結果如下文所述。確認到當近端側副空間72的內徑R72為0.6 mm時，滑動荷重增大。當近端側副空間72的內徑R72為2.1 m、3.6 mm時，沒有觀察到滑動荷重的大幅變化。再者，當流路111的內徑R81在上述範圍內變化時，沒有觀察到滑動荷重的大幅變化。

【0272】 例如，流路111的內徑R81，以大於注出孔64的內徑R64的1倍、5倍以下為佳，以注出孔64的內徑R64的1.1倍以上、4.3倍以下為佳。當注出孔64的內徑R64為0.21 mm或0.27 mm時，流路111的內徑R81可選擇為0.3 mm、0.6 mm、0.9 mm中的任一者。再者，例如，近端側副空間72的內徑R72 (過濾器80的過濾面積)，以注出孔64的內徑R64的5倍以上、20倍以下為佳，以注出孔64的

內徑R64的7倍以上、18倍以下為佳。當注出孔64的內徑R64為0.21 mm或0.27 mm時，近側副空間72的內徑R72可從2.1 mm及3.6mm進行選擇。若近端側副空間72及前端側副空間71的內徑R72、R71在此範圍內，則投予藥劑時能夠確保過濾面積，並且能夠抑制注出阻力。

【0273】 又，也可以藉由γ射線等的放射線對本實施形態的注射器2進行滅菌。此滅菌可以使用環氧乙烷氣體等的氣體進行，也可以在高壓滅菌釜中進行。

【0274】 活塞3是在注出料筒6內的藥劑時被操作的部件。本實施形態的活塞3具有軸狀的桿部30、安裝在此桿部30的長度方向的一端且與料筒6的筒狀部62的內周表面在整個圓周上密接的墊片31、與安裝在桿部30的長度方向的另一端的操作部32。

【0275】 在本實施形態的活塞3中，前端表面33由墊片31的前端表面所構成。具體而言，在藥劑的投予時，前端表面33至少與固定部件10的近端側部分110的近端側鄰接面201鄰接，更具體而言，除了與近端側鄰接面201鄰接之外，也與連接鄰接面203鄰接。

【0276】 再者，活塞3具有與料筒6的內周表面緊密接著的緊密接著部34與從緊密接著部34的前端表面突出設置的突出設置部35。緊密接著部34的前端表面與近端側鄰接面201鄰接，突出設置部35的前端表面與前端側鄰接面802鄰接。再者，突出設置部35的外周表表面與連接鄰接面203緊密接著。

【0277】 注射針4是用於將料筒6內的藥劑投予到患者的部件。注射針4的前端被蓋子5所覆蓋。

根據上述的注射器2，即使是在儲存於料筒6的藥劑內有粒子存在，在藥劑的投予時也能夠利用過濾器80捕捉粒子，此外，由於藥劑在面積(例如，內徑)大於注出孔64的流路111、近端側副空間72、前端側副空間71流通而從注出孔64

注出，因此，能夠抑制在流路111、近端側副空間72、前端側副空間71流通時的阻力，結果，能夠抑制藥劑的注出阻力。

【0278】 在本實施形態的注射器2中，因為減小流路111的面積(例如，內徑)，且增大近端側副空間72的面積(例如，內徑)，因此能夠確保在過濾器80而的藥劑接觸的面積(在過濾器80的過濾面積)，並且減少殘留在流路111中的藥劑的量，能夠抑制注出阻力並且抑制殘液的量。

【0279】 再者，在本實施形態的注射器2中，在藥劑的投予時，活塞3的前端表面33移動直到與固定部件10的鄰接面200在圓周方向上的整個圓周上進行面接觸為止，藉此能夠抑制活塞3與固定部件10之間的殘液，且能夠抑制料筒6內的藥劑的殘液的量。

【0280】 再者，本發明的注射器並不限定於上述實施形態，在不脫離本發明的要旨的範圍內當然可以進行各種變更。例如，可以在某個實施形態的構成中追加其他實施形態的構成，再者，可以將某個實施形態的構成的一部分置換為其他實施形態的構成。此外，可以刪除某個實施形態的構成的一部分。

【0281】 固定部件10的結構，也可以與上述的結構不同。例如，近端側部分80的鄰接面200，只要是可以與活塞3的鄰接表面33配合即可，也可以是不同的形狀。

【0282】 具體而言，上述實施形態的連接鄰接面203沿著軸心方向延伸，但也可以包含沿著相對於軸心方向傾斜的方向延伸的部位。更具體而言，如圖18及圖19所示，連接鄰接面203包含第一連接鄰接面203a與第二連接鄰接面203b、203c，其中第一連接鄰接面203a是與軸心方向大致垂直的面，且第二連接鄰接面203b、203c是從第一連接鄰接面203a的兩個端緣沿著軸心方向延伸的一對的面。

【0283】 具體而言，上述實施例的近端側鄰接面201是相對於軸心方向大

致垂直的面，但也可以包含以相對於軸心方向為垂直以外的角度傾斜的部位。更具體而言，如圖20及圖21所示，近端側鄰接面201包含第一近端側鄰接面201a與第二近端側鄰接面201b，其中第一近端側鄰接面201a是與相對於軸心方向大致垂直的面，且第二近端側鄰接面201b是從在第一近端側鄰接面201a的徑內方向的端緣進一步沿著徑內方向延伸，且以越接徑內方向近的部位，位於越接近前端側的位置之方式而傾斜的面

【0284】 即使是如此的結構，活塞3的前端表面33也會移動直到與固定部件10的鄰接面200在圓周方向上的整個圓周上進行面接觸為止，藉此能夠抑制活塞3與固定部件10之間的殘液，且能夠抑制料筒6內的藥劑的殘液的量。

【0285】 上述實施形態的固定部件10是由近端側部分110所構成，但也可以是與近端側部分110一體地或分別地包含設置在比過濾器80更接近前端側的前端側部分而構成。

【0286】 再者，在上述實施形態的固定部件10中，流路111的內徑小於近端側副空間72的內徑，但也可以與近端側副空間72的內徑大致相同。

在上述實施形態的固定部件10中，近端側部分110的鄰接面200，可以是以活塞3的前端表面33在料筒6的圓周方向與整個圓周面接觸之方式而構成，但也可以是以活塞3的前端表面33在圓周方向的一部分面接觸之方式而構成。例如，可以考慮對近端側部分110的鄰接面200的近端側鄰接面201沿著圓周方向斷續地設置凹部或凸部。

【0287】 在上述實施形態的注射器2中，前端側副空間71具有越接近前端側，內徑越小的錐體形狀，但也可以是內徑均一的形狀等的其他形狀。在這種情況下，可以設想近端側端面600是，例如，在垂直於軸心方向的方向上延伸。

【0288】 近端側副空間72具有越接近前端側，內徑越小的錐體形狀，但也可以是內徑均一的形狀等的其他形狀。

再者，流路111的在軸心方向的尺寸可以等於或小於近端側副空間72的在軸心方向的尺寸。

【0289】 此外，前端側副空間71的在軸心方向的尺寸可以等於或小於近端側副空間72的在軸心方向的尺寸。在這種情況下，可以考慮，例如，在減小料筒6的前端部60的近端側端面600的相對於筒軸的傾斜角度之後，將固定部件10的近端側部分110設置在鄰接於近端側端面600的位置，或者，也可以考慮增大固定部件10的近端側部分110的在軸心方向的尺寸。

【0290】 區分結構7或固定部件10被設置成使得料筒6的前端側空間的體積為150 mm^3以下、110 mm^3以下、40 mm^3以下、根據情況為20 mm^3以下、較佳為18 mm^3以下。料筒6的前端側空間(S2)的體積為料筒6的全體的體積15體積%以下、7體積%以下、5體積%以下、2體積%以下、較佳為1.8體積%以下。

【0291】 在本說明書中，注射器的滑動阻力是是在料筒內的活塞滑動時的阻力，以滑動荷重表示。 在本說明書中，技術用語「注出阻力」也是以與「滑動阻力」相同的含義使用。

(2) 過濾器

過濾器80可以是，例如，薄膜、網體、燒結體或發泡體。過濾器80的材質是樹脂、陶瓷、金屬、紙等。在本實施形態中，過濾器80是，例如，膜式過濾器。又，過濾器80可以是預過濾器。

【0292】 在一個方面中，過濾器80的過濾面積是近端側副空間(72、S22)的前端側端緣的面積及前端側副空間(71、S21)的近端側端緣的面積。近端側副空間(72、S22)的前端側端緣的面積，例如，等於前端側副空間(71、S21)的近端側端緣的面積。

【0293】 在一個方面中，過濾器具有100～400 μm、125～350 μm、150～310 μm的膜厚。

在一個方面中，過濾器在乾燥時或濕潤時具有1000 Psi以上、2000 Psi以上、3000 Psi以上的抗拉強度，較佳為具有3500 Psi以上的抗拉強度。進一步更佳為過濾器在乾燥時具有3500 Psi以上、在濕潤時具有3900 Psi以上的抗拉強度。

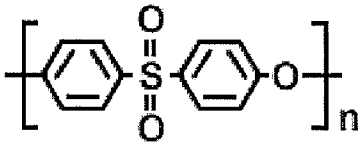
【0294】 在一個方面中，過濾器在乾燥時或濕潤時具有10%以上、20%以上、30%以上、40%以上的斷裂伸長率，較佳為具有45%以上的抗拉強度。進一步更佳為過濾器在乾燥時具有50%以上以上、在濕潤時具有60%以上的抗拉強度。

【0295】 在一個方面中，濾光片的材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0296】 聚醚碸(PES)具有包含以下述分子式：

【0297】

[化學式1]

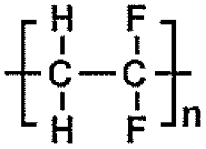


【0298】 表示的重複單元的結構。在一個方面中，作為聚醚碸，以Supor (註冊商標) (Nippon Pall Co.,Ltd.)、Millipore Express (默克股份公司)、Sartopore (註冊商標) (Sartorius)為佳，特別是以Supor為佳。

【0299】 聚偏二氟乙烯(PVDF)包含以下述分子式：

【0300】

[化學式2]



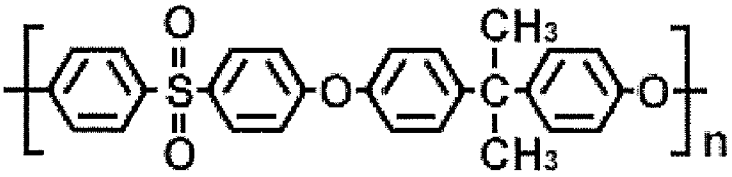
【0301】 表示的重複單元。在一個方面中，作為聚醚碸，以Durapore (註冊商標) (默克股份公司)、Fluorodyne (註冊商標) II (Nippon Pall Co.,Ltd.)為佳，

特別是以Durapore為佳。

【0302】 聚碸(PS)具有包含以下述分子式：

【0303】

[化學式3]



【0304】 表示的重複單元的結構。在一個方面中，作為聚碸，以Asymmetric Super Micron Polysulfone (Nippon Pall Co.,Ltd.)為佳。

【0305】 在一個方面中，丙烯酸共聚物可以形成在非織造尼龍支撐體上。再者，丙烯酸共聚物也可以受到親水性或疏水性的塗層所被覆。在一方面中，作為丙烯酸共聚物的過濾器，以疏水性丙烯酸共聚物的過濾器為佳，特別是以VERSAPOR (註冊商標) (Nippon Pall Co.,Ltd.)為佳。

親水性的過濾器，當用溶液潤濕後空氣進入其中，有可能會在膜的厚度的內部產生空氣聚集的一種稱為氣塞的現象。預填充式注射器在內部具有一定量的空隙，根據使用方向的不同，不能否認在溶液通過後，空隙中所包含的空氣可能會通過而發生氣塞的可能性。當發生氣塞時，過濾性能會大幅地降低，但已知如此的現象通常不會發生在疏水性的過濾器中。因此，使用疏水性過濾器可以避免上述風險。

【0306】 在一個方面中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

在本說明書中，所謂過濾器的孔徑是過濾器的一種性質，其由能夠明確預期以高效率被捕捉的粒子的直徑加以評定。利用「公稱過濾精度」與「絕對過濾精度」作為額定過濾精度。所謂公稱過濾精度，是表示過濾器製造商能夠保證一定比率的混入物除去率的微粒子的尺寸範圍。所謂絕對過濾精度，是表示

此過濾器能夠完全除去的最小微粒子的尺寸的數值。作為公稱過濾精度的測定方法， 可以列舉ACFTD (AC Fine Test Dust)，在此方法中，將滿足所設定的粒子除去率的粒徑定義為過濾精度。作為絕對過濾精度的測定方法，可以列舉使ACFTD或玻璃珠通過過濾器一次，測定流出到下游側的ACFTD或玻璃珠的最大粒徑的方法。在本說明書中，孔徑以絕對過濾精度表示。

【0307】 在本說明書中，所謂過濾器的完整性，是關於過濾器的品質的基準，是表示過濾器在需要無菌性保證的重要步驟中是否具有預期的過濾性能。作為過濾器的完整性試驗，可以列舉順流試驗及起泡點試驗。 順流試驗，是對完全潤濕的膜，在膜的二次側處於大氣壓力的狀態下，在過濾器的一次側施加一定的試驗壓力，藉由測定因一次側與二次側的壓力差而透過液體膜的擴散流量的一種定量的試驗。再者，起泡點試驗，是對完全潤濕的膜，在膜的二次側處於大氣壓力的狀態下，在過濾器的一次側施加一定的試驗壓力，藉由測定因一次側與二次側的壓力差而透過液體膜的擴散流量的一種定量的試驗。

【0308】 在本說明書中，所謂「使溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態」，是指將溶液以不與料筒內的過濾器接觸之方式而填充在料筒內，直到使用之前，是指即使在施加了通常預期水準的壓力時也能可維持不接觸的狀態。在這種情況下，所謂在注射用製劑的使用前，包含注射用製劑的製造時及製造後。 所謂通常預期水準的壓力，是指包含在製造時或製造後的輸送等的作業中施加的掉落應力、振動應力及旋轉應力的機械應力，但不限定於此。在一個方面中，作為通常預期水準的壓力，注射用製劑可承受1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次、11次、12次、13次、14次、 15次、16次、17次、18次、19次、20次、21次、22次、23次、24次、25次、25次以上、30次以上、40次以上的掉落應力。掉落時施加於預填充式注射器的應力，除了掉落次數以外，會因高度、方向等因素而變化。掉落高度是，例如，美國材料與試驗協會

(ASTM) D4169中所記載的38.1 cm，但不限定於此。在一個方面中，溶液與過濾器的非接觸狀態，是藉由區分結構區料筒部，在近端側空間儲存醫藥製劑，並將過濾器設置在區分結構的前端側而實現的。所謂「溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態」，是指在注射用製劑的製造時或製造後的保存、輸送等過程之間的一定期間或整段期間溶液，溶液處於與過濾器接觸的狀態。

【0309】 在本說明書中，所謂「溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側」，是指填充在比注射器的料筒中的過濾器更接近近端側的溶液藉由含活塞或重量的按壓力而移動到比料筒內的過濾器更接近前端側的位置。移動到比料筒內的過濾器更接近前端側的溶液通過注出孔而注出到外部。

【0310】 (3)醫藥製劑

在本發明的一個方面中，醫藥製劑是含有低分子量化合物、包含天然物、多核苷酸、胜肽的中分子量化合物或蛋白質作為有效成分的溶液。在本說明書中，低分子量化合物是指分子量小於500的化合物，而中分子量化合物是指分子量為500～1,500的化合物。在本發明的一個方面中，中分子量化合物包含分子量為500～2000的天然物、分子量為3000～15000的多核苷酸、分子量為600～6000的胜肽。胜肽包括環狀胜肽。再者，多核苷酸包含核酶、反義分子、抑制劑寡核苷酸、適配體、微小RNA及短小干擾RNA (siRNA)。醫藥製劑可以是注射用製劑。

【0311】 在本發明的一個方面中，所謂注射用製劑，是指一種在溶液中含有蛋白質作為有效成分的醫藥製劑，其填充在用於藉由注射而投予的注射用容器中。在本發明的一個方面中，注射用製劑包含注射器等的注射用的容器作為構成要素。

【0312】 在本發明的一個方面中，醫藥製劑的溶液具有95 cP以下、90 cP以下、85 cP以下、80 cP以下、75 cP以下、70 cP以下、65 cP以下、60 cP以下、

55 cP以下、50 cP以下、45 cP以下、40 cP以下、35 cP以下、30 cP以下、25 cP以下、20 cP以下、15 cP以下、10 cP以下或 1 cP～95 cP的黏度。 可以使用，例如，電磁旋轉(Electro-Magnetically Spinning, EMS)方法測定黏度。在本測定方法中，藉由遙控將扭矩施加到作為導電體的探針上，並且光學性地讀取其旋轉，以測定黏度。

【0313】 在本發明的一個方面中，醫藥製劑被保存在使容器內的溶液不會凍結的-30℃～40℃、-30℃～25℃，較佳為溶液的凍結點～25℃，更佳為1℃~10℃，更佳為2℃～8℃，進一步更佳為5℃。保存可以進行1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時、20小時、21小時、22小時、23小時、24小時、25小時、26小時、27小時、28小時、29小時、30小時、31小時、32小時、33小時、34小時、35小時、36小時、48小時、60小時、72小時、84小時、96小時。保存可以進行至少24小時、至少2天、至少3天、至少4天、至少10天、至少20天、至少30天、至少40天、至少50天、至少60天、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11 個月、至少12 個月。

【0314】 在本發明的一個方面中，在溶液製劑中所使用的蛋白質包括抗體、融合蛋白質、酵素、荷爾蒙、細胞激素、疫苗，但不限定於此。更具體而言，包含單株抗體、粒子狀集落刺激因子(G-CSF)、粒子狀巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF)、紅血球生成素(EPO)、干擾素、IL-1、IL-6等的白血球介素 、組織性血漿蛋白原活化物(TPA)、血小板生成素、尿激酶、血清白蛋白、凝血因子VIII、瘦素、幹細胞生長因子(SCF)等。

【0315】 在本發明的一個方面中，醫藥製劑中所使用的蛋白質具有與哺乳動物，特別是人類的生理活性蛋白質實質上相同的生物學活性，包含天然存在

之物及藉由基因重組法而得到之物藉由基因重組法而得到的蛋白質，包含與天然蛋白質具有胺基酸序列相同的蛋白質，或者是缺失、置換、添加該胺基酸序列的一個或複數個且具有上述生物學活性的蛋白質。

【0316】 在本發明的一個方面中，溶液中的蛋白質的濃度可以是0.1 mg/mL以上，在0.1～300 mg/mL的範圍，在1～200 mg/mL的範圍，在50～200 mg/mL或80～200 mg/mL。

【0317】 在本發明的一個方面中，所使用的抗體只要與目標抗原結合即可，沒有特別限制，可以是多株抗體，也可以是單株抗體，但考慮到可以穩定地生產均質的抗體，以單株抗體為佳。再者，在本發明的一個方面中，所使用的抗體可以是單特異性抗體、雙特異性抗體、或分子中具有3個以上的抗原辨識位置的多特異性抗體。

【0318】 在本發明的一個方面中，作為所使用的單株抗體不僅包括源自於人、小鼠、大鼠、倉鼠、兔子、綿羊、駱駝、猴子等的動物的單株抗體，也包含嵌合抗體、人源化抗體、雙特異性抗體等的經過人為修飾的基因重組型抗體。此外，為了進行以改善血液中滯留性、藥物動力學等的改善為目的之抗體分子的物理特性的修飾(具體而言為等電點(p1)修飾、Fc受體的親和性修飾等)，還包含抗體的恆定區等經過人為修飾的基因重組型抗體。

【0319】 再者，在本發明的一個方面中，所使用的抗體的免疫球蛋白類型沒有特別限定，可以使用IgG1、IgG2、IgG3、IgG4等的IgG、IgA、IgD、IgE、IgM等任意的類型，以IgG為佳，以IgG1、IgG2及IgG4為特佳。

【0320】 此外，在本發明的一個方面中，所使用的抗體不僅包含具有恆定區與變異區的抗體(全長抗體)，還包含Fv、Fab、$F(ab)_2$等的抗體的結合片段、或使抗體的變異區以胜肽連接基團等的連接基團結合的1個或2個位置的單鏈Fv (scFv、$sc(Fv)_2$)、scFv二聚物等的低分子化抗體等，以全長抗體為佳。

【0321】 在本發明的一個方面中，所使用的抗體可以藉由公知的方法製作。產生單株抗體的融合瘤基本上可以使用公知技術，如下文所述而製作。亦即，以目標抗原或表現目標抗原的細胞為致敏抗原，將其依照通常的免疫方法進行免疫，藉由通常的細胞融合法使所得到的免疫細胞與公知的親細胞融合，藉由通常的篩檢方法篩檢單株抗體產生細胞(融合瘤)，藉此而製作。融合瘤的製作，可以依據，例如， Milstein等人的方法(Kohler. G. and Milstein, C., Methods Enzymol. (1981) 73: 3-46)而進行。當抗原的免疫性低時，可以藉由將其與白蛋白等的具有免疫性的大分子結合，而進行免疫。

【0322】 再者，可以使用從融合瘤選殖抗體基因並插入適當的載體，將其導入到宿主中，利用基因重組技術而產生的基因重組型抗體(例如，參照Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick ， THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD,1990)。具體地而言，使用反轉錄酶從融合瘤的mRNA合成抗體的變異區(V區)的cDNA。得到對作為目標的抗體的V區進行編碼的DNA後，就將其與對所需的抗體恆定區(C區)進行編碼的DNA連結，並將其組合到表現載體中。或者，也可以將對抗體的V區進行編碼的DNA組合到包含抗體C區的DNA的表現載體中。以使其在表現控制區，例如，強化子、啟動子的控制下表現之方式而將其組合到表現載體中。然後，可以藉由此表現載體對宿主細胞進行轉形作用，以使抗體表現。

【0323】 在本發明的一個方面中，以降低對人類的異種抗原性等為目的，可以使用經過人為修飾的基因重組型抗體，例如，嵌合抗體、人源化抗體等。可以使用已知的方法製造這些經過修飾的抗體。嵌合抗體，是由人類以外的哺乳動物，例如，小鼠抗體的重鏈、輕鏈的變異區與人類抗體的重鏈、輕鏈的恆定區所形成的抗體，可以藉由將對小鼠抗體的變異區進行編碼的DNA與對人類

抗體的恆定區進行編碼的DNA 連結，將其組合到表現載體中並導入宿主而產生。

【0324】 人源化抗體，也稱為再構型人類抗體，是將人類以外的哺乳動物，例如，小鼠抗體的互補性決定區(complementarity determining region, CDR)移植到人類抗體的互補性決定量區而得到的，其通常的基因重組技術也是已知的。具體而言，以將小鼠抗體的CDR與人類抗體的框架區(framework region, FR)連結之方式而設計的DNA序列，由以在末端部具有重疊的部分之方式而製作的數個寡核苷酸利用PCR法而合成。將所得到的DNA與對人類抗體恆定區進行編碼的DNA連結，然後組合到表現載體中，並將其導入宿主而生產(參照歐洲專利申請公開第239400號，WO 96/02576)。通過CDR而連結的人類抗體的FR，是選擇互補性決定區形成良好的抗原結合部位者。如果需要，可以置換抗體可變區的框架區的胺基酸，使得再構型人類抗體的互補性決定區形成合適的抗原結合部位(Sato, K.et al., Cancer Res. (1993) 53, 851-856)。

【0325】 為了提高抗體的活性、物理特性、藥物動力學、安全性等，將抗體中的胺基酸置換的技術，例如，已知有下文所述的技術，在本發明的一個方面中，也包含實施了如此的胺基酸的置換(包含缺失、添加等)的抗體。

【0326】 在IgG 抗體的變異區中實施胺基酸置換技術，已經有文獻報導以人源化(Tsurushita N, Hinton PR, Kumar S. , Design of humanized antibodies: from anti-Tac to Zenapax., Methods. 2005 May;36(1): 69).-83.)為首，為了增強結合活性的藉由互補性決定區(CDR) 的胺基酸置換的親和力成熟(Rajpal A, Beyaz N, Haber L, Cappuccilli G, Yee H, Bhatt RR, Takeuchi T, Lerner RA, Crea R. , A general method for greatly improving the affinity of antibodies by using combinatorial libraries., Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jun 14;102(24):8466-71.)、以及藉由框架區(FR)的胺基酸置換的物理化學穩定性的提升(Ewert S, Honegger A, Pluckthun A. , Stability improvement of antibodies for extracellular and intracellular

applications: CDR grafting to stable frameworks and structure-based framework engineering. , Methods. 2004 Oct; 34(2):184-99. Review). 再者，作為IgG 抗體的Fc區的胺基酸置換技術，增強抗體依賴性細胞毒性(ADCC)活性、補體依賴性細胞毒性(CDC)活性等的技術是已知的(Kim SJ，Park Y, Hong HJ., Antibody engineering for the development of therapeutic antibodies., Mol Cells. 2005 Aug 31;20(1):17-29. Review.)。此外，已經報導了一種不僅是增強如此的效應物功能，還提高抗體的血中半衰期的Fc的胺基酸置換技術(Hinton PR、Xiong JM, Johlfs MG, Tang MT, Keller S, Tsurushita N., An engineered human IgG1 antibody with longer serum half-life. 2006 Jan 1;176(1):346-56.,Ghetie V, Popov S, Borvak J, Radu C, Matesoi D, Medesan C, Ober RJ, Ward ES., Increasing the serum persistence of an IgG fragment by random mutagenesis., Nat Biotechnol. 1997 Jul;15(7):637-40.)。此外，為了改善抗體的物理特性的恆定區的各種的胺基酸置換的技術也是已知的(WO 09/41613)。

【0327】 再者，人類抗體的取得方法也是已知的。例如，在體外(in vitro)利用目標抗原或表現目標抗原的細胞致敏人類淋巴球，將致敏淋巴球與人類骨髓瘤細胞，例如U266融合，能夠得到具有對抗原的結合活性的目標人類抗體(參照日本專利特公平1-59878號公報)。再者，可以藉由抗原使具有完整人類抗體基因的全部的基因轉殖動物免疫而取得目標的人類抗體(參照WO 93/12227、WO 92/03918、WO 94/02602、WO 94/25585、WO 96/ 34096，WO 96/33735)。此外，也已知使用人抗體庫藉由淘選而取得人類抗體的技術。 例如，可以藉由噬菌體顯示法將人類抗體的變異區表現在噬菌體表面作為單鏈抗體(scFv)，並且可以選擇結合到抗原的噬菌體。若解析所選擇的噬菌體的基因，則能夠決定對結合到抗原的人類抗體的變異區進行編碼的DNA序列。一旦揭示了結合到抗原的scFv的DNA序列，就可以製作包含該序列的合適的表現載體，而取得人類抗體。這

些方法已經是眾所周知的，可以參考WO 92/01047、WO 92/20791、WO 93/06213、WO 93/11236、WO 93/19172、WO 95/01438、WO 95/15388。在本發明的一個方面中，所使用的抗體也包含如此的人類抗體。

【0328】 一旦抗體基因被單離並導入合適的宿主而製作抗體時，可以使用合適的宿主與表現載體的組合。當使用真核細胞作為宿主時，可以使用動物細胞、植物細胞、真菌細胞。作為動物細胞，已知，例如，(1)哺乳類細胞，例如CHO、COS、骨髓瘤、BHK (幼倉鼠腎)、HeLa、Vero；(2)兩棲類細胞，例如，非洲爪蛙卵母細胞；或(3)蟲細胞，例如，sf9、 sf21、Tn5等。作為植物細胞，已知源自於菸草(Nicotiana)屬的細胞，例如，煙草(Nicotiana tabacum)的細胞，這些細胞可以進行癒傷組織培養。作為真菌細胞，已知酵母，例如，酵母菌(Saccharomyces)屬，例如，釀酒酵母(Saccharomyces serevisiae)，絲狀真菌，例如，麴菌(Aspergillus)屬，例如，黑麴菌(Aspergillus niger)等。當使用原核細胞時，有使用細菌細胞的生產系統。作為細菌細胞，已知大腸桿菌(E. coli)、枯草桿菌。藉由轉形作用將目標的抗體基因導入這些細胞，並將經過轉形作用的細胞以體外(in vitro)培養，可以得到抗體。

【0329】 此外，在醫藥製劑中所使用的抗體包含抗體修飾物。例如，能夠使用與聚乙二醇(PEG)、細胞毒性藥劑等的各種分子結合的抗體(Farmaco. 1999 Aug 30;54(8): 497-516.、Cancer J. 2008 May-Jun;14(3):154-69)。如此的抗體修飾物能夠藉由對實施化學性地修飾而得到。這些方法已經在此技術領域確立。

【0330】 在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體可以是嵌合抗體。嵌合抗體記載於，例如，美國專利號4,816,567或Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)。嵌合抗體可以包含非人類變異區(例如，源自於猴子等的非人類靈長類動物、或小鼠、大鼠、倉鼠、或兔子等的變異區)與人類的恆定區。

【0331】 在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體可以是人源化抗體。典型而言，非人類抗體被人源化以保持親細胞的非人類抗體的特異性與親和力，同時減少在人類的免疫性。典型而言，人源化抗體包含一個以上的變異區，其中HVR，例如，源自於非人類抗體的CDR (或其一部分)與源自於人類抗體序列的FR(或其一部分)存在。人源化抗體，可以任意地包含人類恆定區的至少一部分。在一個實施態樣中，人源化抗體內的FR的胺基酸殘基，例如，為了維持或改善抗體的特異性、親和力等，可以被非人類抗體(例如，源自於HVR 殘基而成的抗體)的對應的胺基酸殘基置換。

【0332】 人源化抗體及其製作方法，例如，已在以下文獻中進行了綜述(Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)，並進一步記載在，例如，以下文獻：Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988)；Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)；美國專利號5, 821,337、7,527,791、6,982,321及7,087,409；Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (描述特異性決定區 (SDR) 嫁接); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (描述「表面再修飾」)；Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) (描述「FR調換」)；及Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005) and Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (描述「FR調換」的「引導選擇」方法)。

【0333】 在本發明的一個方面中，將用於人源化的人類框架可以包含，例如，使用「最佳配適」法(Sims et al. J. Immunol. 151：2296(1993))所選擇的框架，源自於重鏈或輕鏈的變異區的某些特定子群的人類抗體的一致序列的框架(Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992)及Presta et al. J. Immunol., 151 :2623 (1993))，源自於FR庫的篩檢的框架區其中可能包括源自 FR文庫篩選的框架區(Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997)與Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996))。

【0334】 在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體可以是人類抗體。可以利用各式各樣的技術製造人類抗體。人類抗體在，例如，van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-374 (2001)、Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)中進行了綜述。人類抗體可以藉由將抗原投予基因轉殖動物而製備，其中此基因轉殖動物已改變為產生完全人類抗體或帶有人類變異區的完全抗體以響應抗原如此的動物通常含有人類免疫球蛋白基因座的全部或一部分，其中人類免疫球蛋白基因座的全部或一部分被置換成內源性免疫球蛋白基因座，或者，以在染色體外或隨機摻入該動物的染色體內的狀態存在。在如此的基因轉殖小鼠中，內源性的免疫球蛋白基因座通常是不活化的。從基因轉殖動物得到人類抗體的方法的綜述，參照Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)。再者，參照，例如，記載XENOMOUSE (商標)技術的美國專利號6,075,181、6,150,584；記載HUMAB (註冊商標)技術的美國專利號5,770,429；記載K-M MOUSE (註冊商標)技術的美國專利號 7,041,870；以及記載VELOCIMOUSE (註冊商標)技術的US2007/0061900。來自於藉由如此的動物所產生的完全抗體的人類變異區可以被進一步修飾，例如，與不同的人類恆定區組合。

【0335】 在本發明的另一個方面中，人類抗體也可以藉由基於融合瘤的方法製作。用於生產人類單株抗體的人類骨髓瘤細胞及小鼠-人類異源骨髓瘤細胞株記載於以下文獻(例如，Kozbor J. Immunol.,133: 3001(1984)；Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp.51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)；及Brodeur et al., J. Immunol., 147: 86 (1991))。通過人類B細胞融合瘤技術而產生的人類抗體記載於Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)。作為其他方法，可以列舉，例如，美國專利號7,189,826(記載從融合瘤細胞株的單株人類IgM抗體的製造)、Ni, Xiandai

Mianyixue, 26(4):265-268 (2006) (記載人類-人類融合瘤)。人類融合瘤技術(三源融合瘤(trioma)技術)記載於Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005)Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)。

【0336】 在本發明的另一個方面中，人類抗體也可以藉由單離選自由人類所衍生的噬菌體顯示庫的Fv殖株變異區序列而產生。然後可以將如此的可變區序列與目標的人類恆定區組合。從抗體庫中選擇人類抗體的手法請參照下文。

【0337】 在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體，可以藉由針對所需的一個或複數個具有活性的抗體對聯合基因庫進行篩檢而單離。例如，噬菌體顯示庫的製作方法、針對所需的結合特性的抗體對如此的噬菌體顯示庫進行篩檢的方法等，在本技術領域中是已知的。如此的方法，在Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)中進行了綜述，並進一步記載於，例如，McCafferty et al., Nature 348:552-554；Clackson et al., Nature 352: 624-628 (1991)；Marks et al., J. Mol. Biol. 222:581-597 (1992)；Marks and Bradbury, Molecular Biology 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)； Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004)；Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5): 1073- 1093 (2004)；Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34):12467-12472 (2004)；Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132 (2004)。

【0338】 在本發明一個方面中的特定的噬菌體顯示法中，可以藉由聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction: PCR)分別複製VH及VL的細胞庫，並在噬菌體庫中隨機重組，該噬菌體庫，如Winter et al., Ann. Rev. Immunol., 12:433-455 (1994)中所記載，可以針對抗原結合噬菌體進行篩檢。噬菌體展示，例如，scFv、Fab等的抗體的結合片段。來自免疫化的供給源的細胞庫，能夠提供對免疫原的

高親和性抗體，而不需構建融合瘤。在另一個實施態樣中，如Griffiths et al., EMBO J, 12: 725-734 (1993)中所記載，在沒有免疫化的情況下選殖天然細胞庫(例如，來自人類)，也能夠提供廣泛的非自身或自身抗原的單一來源的抗體。在另一個實施態樣中，如GHoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992) 中所記載，也可以是從幹細胞對改組前的V基因片段進行選殖，使用包含對高度變異區CDR3 進行編碼且用於達成在體外(in vitro)再構型的隨機序列的PCR引子，藉此合成性地製作天然細胞庫。記載了人類抗體噬菌體庫的專利文獻，可以列舉，例如，美國專利號5,750,373、US2005/0079574、US2005/0119455、US2005/0266000、US2007/0117126、US2007/0160598、US2007/0237764、US2007/029 2936, US2009/0002360。

【0339】 從人類抗體庫單離的抗體或其結合片段，在本說明書中被視為是人類抗體或人類抗體的結合片段。

在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體是多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)。多特異性抗體是對至少兩個不同的位點具有結合特異性的抗體(例如，單株抗體)。在一個實施態樣中，一種結合特異性是針對一種抗原，而其他的結合特異性是針對除此以外的抗原。在另一個實施態樣中，雙特異性抗體可以結合抗原的不同的2個抗原決定區。雙特異性抗體，可用於將細胞傷害劑侷限化於表現抗原的細胞。雙特異性抗體可以製備成全長抗體或抗體的結合片段。

【0340】 作為多特異性抗體的製作手法沒有限定，可以列舉，將具有不同的特異性的2個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對重組共同表現(例如Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983)、WO93/08829、Traunecker et al., EMBO J. 10:3655 (1991))、及鎖孔(knob-in-hole)技術(例如，美國專利號5,731,168)。多特異性抗體，可以藉由以下方法而製作，操縱靜電轉向效應(electrostatic steering effects)以製作Fc異二聚體分子(例如，WO2009/089004A1)；交聯兩個以上的抗體或其結合片段(例如，

美國專利號4,676,980及Brennan et al., Science, 229: 81(1985))；使用白胺酸拉鍊而產生具有2個特異性的抗體(例如，Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992))；使用「雙抗體」技術而製作雙特異性結合片段(例如，Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993))；使用scFv 二聚體(例如，Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994))；製備三特異性抗體(例如，Tutt et al. J. Immunol. Immunol. 147:60 (1991))。此外，也可以是包含「章魚抗體」的能夠以具有3個以上的功能性的抗原結合部位之方式而操作的抗體(例如，US2006/0025576)。

【0341】 在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體或其結合片段，可以是包含結合一種抗原與另一種不同的抗原的1個抗原結合部位的「雙重作用Fab」或「DAF」(例如，US2008/0069820)。

【0342】 在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體的胺基酸序列的變異體(突變體)，是藉由在對抗體的分子進行編碼的核酸中導入適當的修飾、或藉由合成胜肽而製備。如此的修飾，可以藉由對胺基酸序列中的任意的胺基酸(殘基)的一處或多處任意地缺失、插入、置換中的一者或多者適當地組合而進行。可以利用缺失、插入、置換的任意組合，只要最終建構體具有所需的特徵(例如，抗原結合性)即可。

【0343】 在本發明的一個方面中，當提供進行了一個或複數個胺基酸置換的抗體變異體(突變體)時，用於置換誘變的目標部位可以包含HVR及FR。

作為在醫藥製劑中所使用的抗體，可以列舉抗組織因子抗體、抗IL-6受體抗體、抗IL-6抗體、抗Glypican-3抗體、抗CD3抗體、抗CD20抗體、抗GPIIb/IIIa抗體、抗TNF抗體、抗CD25抗體、抗EGFR抗體、抗Her2/neu抗體、抗RSV抗體、抗CD33抗體、抗CD52抗體、抗IgE抗體、抗CD11a抗體、抗VEGF抗體、抗VLA4抗體、抗HM1.24抗原抗體、抗副甲狀腺激素相關胜肽抗體(抗PTHrP抗體)、抗神經節苷酯GM3抗體、抗TPO受體促效劑抗體、凝血因子VIII替代抗體、抗IL31受

體抗體、抗HLA抗體、抗AXL抗體、抗CXCR4抗體、抗NR10抗體、第九凝血因子與第十凝血因子的雙特異性抗體等，但不限於此等。

【0344】 作為在醫藥製劑中所使用的較佳的再構型人源化抗體，可以列舉人源化抗白血球介素6 (IL-6)受體抗體(Tocilizumab、hPM-1或MRA，參照WO92/19759)、人源化抗HM1.24抗原單株抗體(參照WO98/14580)、人源化抗副甲狀腺激素相關胜肽抗體(抗PTHrP抗體)(參照WO98/13388)、人源化抗組織因子抗體(參照WO99/51743)、抗Glypican-3人源化IgG1κ抗體(codrituzumab、GC33，參照WO2006/006693)、抗NR10人源化抗體(參照WO2009/072604)，第九凝血因子與第十凝血因子的雙特異性人源化抗體(ACE910，參照WO2012/067176)等。

在本發明的一個方面中，填充於注射器中的溶液中所包含的有效成分是選自艾美賽珠單抗(Emicizumab)、托珠單抗(Tocilizumab)、薩特利珠單抗(satralizumab)的抗體。艾美賽珠單抗、托珠單抗及薩特利珠單抗分別是，例如，Hemlibra (註冊商標)、Actemra(註冊商標)及Enspryng(註冊商標)中作為有效成分而包含的抗體，並且它們各自的胺基酸序列是已知的。在本說明書中，藉由術語艾美賽珠單抗、托珠單抗及薩特利珠單抗所指定的抗體，包含與這些抗體在胺基酸序列上實質上相同且具有同質的藥效的抗體。

【0345】 在本發明的一個方面中，醫藥製劑可以根據需要與合適的藥學上可容許的載體、媒體等混合而製備，以形成溶液製劑。溶液製劑的溶劑是水或藥學上可容許的有機溶劑。作為如此的有機溶劑，可以列舉，例如，丙二醇(1,2-丙二醇)、聚乙二醇300、聚乙二醇400、乙醇、甘油、乙酸等。作為合適的藥學上可容許的載體、媒體，可以列舉，例如，無菌水、生理食鹽水、穩定劑、抗氧化劑(抗壞血酸等)、緩衝劑(磷酸、檸檬酸、組胺酸、其他有機酸等)、防腐劑、界面活性劑(PEG、Tween等)、螯合劑(EDTA等)、結合劑等。再者，可以包含其他的低分子量的多肽，血清白蛋白、明膠、免疫球蛋白等的蛋白質；甘胺酸、

麩醯胺酸、天門冬醯胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸、甲硫胺酸、精胺酸、離胺酸等的胺基酸；多醣及單醣等的醣類及碳水化合物；甘露醇、山梨糖醇等的糖醇。當作為注射用的溶液時，可以合併使用，例如，生理食鹽水、包含葡萄糖、其他輔助劑等的等滲透壓溶液，可以列舉，例如，D-山梨糖醇、D-甘露糖、D-甘露醇、氯化鈉等，合適的輔助劑，例如，醇(乙醇等)、多元醇(丙二醇、PEG等)、非離子界面活性劑(聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、泊洛沙姆188、HCO-50)等。

【0346】 在本發明的一個方面中，在溶液製劑中所使用的緩衝液是使用維持溶液的pH值的物質而製備的。在本發明的一個方面中，在含有高濃度抗體的溶液製劑中，溶液的pH以4.5～7.5為佳，以5.0～7.0為更佳，以5.5～6.5為進一步更佳。在本發明的一個方面中，可以使用的緩衝劑是能夠將pH調節在此範圍並且是藥學上可容許之物。如此的緩衝劑是溶液製劑的技術領域的技術人員公知的，能夠使用，例如，磷酸鹽(鈉或鉀)、碳酸氫鈉等的無機鹽；檸檬酸鹽(鈉或鉀)、乙酸鈉、琥珀酸鈉等的有機酸鹽；或者，磷酸、碳酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、葡萄糖酸等的酸類。此外，也可以使用諸如Tris類及MES、MOPS、HEPES等的良好的緩衝液、組胺酸(例如，組氨胺鹽酸鹽)、甘胺酸等。

【0347】 緩衝劑的濃度，一般為1～500 mmol/L，較佳為5～100 mmol/L，進一步更佳為10～20 mmol/L。當使用組胺酸緩衝液時，緩衝液較佳為含有5～25 mmol/L的組胺酸，更佳為含有10～20 mmol/L的組胺酸。

【0348】 在本發明的一個方面中，較佳為藉由添加適合作為有效成分的抗體的穩定劑而穩定含有高濃度抗體的溶液製劑。在本發明的一個方面中，「穩定的」含有高濃度抗體的溶液製劑，在冷藏溫度(2～8℃)下至少12個月，較佳為2年，進一步更佳為3年；或是在室溫下(22～28℃)至少3個月，較佳為6個月，進一步更佳1年，沒有觀察到顯著變化。例如，在5℃下保存2年後的二聚體及分解物量的合計為5.0%以下，較佳為2%以下，進一步更佳為1.5%以下，或者在25℃

下儲存6個月後的二聚體及分解物量的合計為5.0%以下，較佳為2%以下，進一步更佳為1.5%以下。

【0349】 在本發明的一個方面中，作為界面活性劑，可以列舉非離子表面活性劑，例如，山梨糖醇酐單辛酸酯、山梨糖醇酐單月桂酸酯、山梨糖醇酐單棕櫚酸酯等的山梨糖醇酐脂肪酸酯；甘油單辛酸酯、甘油單肉荳蔻酸酯、甘油單硬脂酸酯等的甘油脂肪酸酯；十甘油單硬脂酸酯、十甘油二硬脂酸酯、十甘油單亞麻油酸酯等的聚甘油脂肪酸酯；聚氧乙烯山梨糖醇酐單月桂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐單硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐單棕櫚酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐三油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐三硬脂酸酯等的聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯；聚氧乙烯山梨糖醇四硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇四油酸酯等的聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯；聚氧乙烯甘油單硬脂酸酯等的聚氧乙烯甘油脂肪酸酯；聚乙二醇二硬脂酸酯等的聚乙二醇脂肪酸酯；聚氧乙烯月桂基醚等的聚氧乙烯烷基醚；聚氧乙烯聚氧丙二醇醚、聚氧乙烯聚氧丙烯丙基醚、聚氧乙烯聚氧丙烯十六烷基醚等的聚氧乙烯聚氧丙烯烷基醚；聚氧乙烯壬基苯基醚等的聚氧乙烯烷基苯基醚；聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氫化蓖麻油(聚氧乙烯氫化蓖麻油)等的聚氧乙烯氫化蓖麻油；聚氧乙烯山梨糖醇蜂蠟等的聚氧乙烯蜂蠟衍生物；聚氧乙烯羊毛脂等的聚氧乙烯羊毛脂衍生物；聚氧乙烯硬脂醯胺等的聚氧乙烯脂肪酸醯胺等的具有HLB為6～18之物；陰離子界面活性劑，例如，十六烷基硫酸鈉、月桂基硫酸鈉、油醇基硫酸鈉等的具有碳原子數10～18的烷基的烷基硫酸鹽；聚氧乙烯月桂基硫酸鈉等的氧化乙烯的平均加成莫耳數為2～4且烷基的碳原子為10～18的聚氧乙烯烷基醚硫酸鹽；月桂基磺基琥珀酸鈉等的烷基的碳原子為10～18的烷基磺基琥珀酸鹽；天然界面活性劑，例如，卵磷脂、甘油磷脂；神經鞘磷脂等的鞘磷脂；碳原子數12～18的脂肪酸的蔗糖脂肪酸酯等作為典型的例子。 在本發明的一個方面中，

可以在製劑中添加這些界面活性劑的一種或將兩種以上組合而添加。

【0350】 較佳的界面活性劑是聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯及聚氧乙烯聚氧丙烯烷基醚，特佳為聚山梨醇酯20、21、40、60、65、80、81、85以及Pluronic(註冊商標)界面活性劑，最佳為聚山梨醇酯20、80及Pluronic F-68 (泊洛沙姆188)。

【0351】 在本發明的一個方面中，添加於抗體製劑中的界面活性劑的添加量通常為0.0001～10% (mg/mL)，較佳為0.001～5%，更佳為0.005～3%。

【0352】 再者，在本發明的製劑中，可以視需要而適當地添加冷凍保護劑、助懸劑、溶解補助劑、等滲透壓劑、防腐劑、抗吸附劑、稀釋劑、賦形劑、pH調節劑、鎮痛劑、含硫還原劑、抗氧化劑等。

【0353】 作為冷凍保護劑的例子，可以列舉，例如，海藻糖、蔗糖、山梨糖醇等的糖類。

作為溶液補助劑的例子，可以列舉，例如，聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚山梨醇酯80、菸鹼醯胺、聚氧乙烯山梨糖醇酐單月桂酸酯、聚乙烯二醇、蓖麻油脂肪酸乙基酯等。

【0354】 作為等滲透壓劑的例子，可以列舉，例如，氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣等。

作為防腐劑的例子，可以列舉，例如，對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、山梨酸、苯酚、甲酚、氯甲酚等。

【0355】 作為抗吸附劑的例子，可以列舉，例如，人類血清白蛋白、卵磷脂、葡聚醣、環氧乙烷・環氧丙烷共聚物、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚乙二醇等。

【0356】 作為含硫還原劑的例子，可以列舉，例如，N-乙醯半胱胺酸、N-乙醯升半胱胺酸、硫辛酸、硫二乙二醇、硫代乙醇胺、硫甘油、硫代山梨糖醇、硫代乙醇酸及其鹽等含硫還原劑、硫代硫酸鈉、麩胺基硫、碳原子數1～7

的硫代烷酸等的具有硫氫基之物等。

【0357】 作為抗氧化劑的例子，可以列舉，例如，異抗壞血酸、二丁基羥基甲苯、丁基羥基苯甲醚、α-生育酚、生育酚乙酸酯、L-抗壞血酸及其鹽、L-抗壞血酸棕櫚酸酯、L-抗壞血酸硬脂酸酯、亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、沒食子酸三戊酯、沒食子酸丙酯或乙二胺四乙酸二鈉(EDTA)、焦磷酸鈉、偏磷酸鈉等的螯合劑。

【0358】 在本發明的一個方面中，醫藥製劑是自體免疫疾病、免疫疾病、傳染病、發炎性疾病、神經系統疾病以及包含癌症的腫瘤疾病及贅瘤性疾病的治療用醫藥製劑。在特定的實施形態中，醫藥製劑是鬱血性心臟衰竭(CHF)、缺血引起的嚴重心律不整、高膽固醇血症、血管炎、酒渣性痤瘡、痤瘡、濕疹、心肌炎及心肌的其他病症、川崎病、全身性紅斑狼瘡、糖尿病、椎關節病、滑膜成纖維細胞及骨髓間質細胞；骨質流失；佩吉特氏病；骨巨大細胞瘤；乳癌；廢用性骨質疏鬆；營養失調、牙周病、Gaucher氏病、蘭格罕細胞組織球增多症、脊髓損傷、急性化膿性關節炎、骨質軟化症、Cushing氏症候、單一骨骼纖維化發育不全、多發性纖維性發育不全、牙周韌帶重建、及骨折；類肉瘤病；黑色素瘤、前列腺癌、胰臟癌、溶骨性骨癌、乳癌、肺癌、胃癌、腎癌及直腸癌；骨轉移、骨痛管理、及體液性惡性高鈣血症、僵直性脊柱炎、以及其他脊椎關節病變；移植排斥反應、病毒感染、血液腫瘤、及類腫瘤的狀態，例如，包含Hodgkin氏淋巴瘤；非Hodgkin氏淋巴瘤(柏基特氏淋巴瘤、小淋巴球淋巴瘤/慢性淋巴細球白血病)、蕈狀肉芽腫、被套細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、彌漫型大B細胞淋巴瘤、邊緣層淋巴瘤、毛細胞白血病、及淋巴漿細胞白血病)、B細胞急性淋巴母細胞白血病/淋巴瘤、及T細胞急性淋巴母細胞白血病/淋巴瘤的淋巴球前驅細胞的腫瘤，包含胸腺瘤、末梢T細胞白血病、成人T細胞白血病/T細胞淋巴瘤、及大顆粒淋巴球白血病的成熟 T細胞及成熟NK細胞腫瘤的腫瘤，包含蘭

格罕細胞組織球增多症、伴隨成熟的急性骨髓性白血病(AML)、未伴隨分化的急性骨髓性白血病(AML)、急性前骨髓細胞白血病、急性骨髓單核球白血病、及急性單核球白血病的急性骨髓性白血病，包含骨髓發育不良症候群、以及慢性骨髓性白血病的慢性骨髓增生性疾病等的骨髓腫瘤，中樞神經系統的腫瘤，例如，腦腫瘤(神經腫瘤、神經母細胞瘤、星形細胞瘤、髓母細胞瘤、腦室管膜瘤、視網膜母細胞瘤)、固態腫瘤(鼻咽癌、基底細胞癌、胰腺癌、膽管癌、卡波西氏肉瘤、睾丸癌、子宮癌、陰道癌、或子宮頸癌、卵巢癌、原發性肝癌、或子宮內膜癌，以及血管系統的腫瘤(血管肉瘤及血管外皮細胞瘤)、骨質疏鬆症、肝炎、人類免疫缺陷病毒(HIV)、愛滋病(AIDS)、脊椎關節炎、類風濕性關節炎、炎症性腸病 (IBD)、敗血症及敗血性休克、Crohn氏症、乾癬、硬皮症、移植物對抗宿主病(GVHD)、同種異體胰島移植排斥反應、多發性骨髓瘤(MM)、骨髓發育不良症候群(MDS)、及如急性骨髓性白血病(AML)的血液系統惡性疾病、腫瘤相關的炎症、末梢神經損傷、或脫髓鞘病的治療用醫藥製劑。在特定的實施形態中，醫藥製劑是尋常型乾癬、胰臟炎、潰瘍性結腸炎、非Hodgkin氏淋巴瘤、乳癌、結腸直腸癌、間皮瘤、軟組織肉瘤、幼年特發性關節炎、黃斑部病變、呼吸道融合細胞病毒、Crohn氏症、類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、Castleman氏病、僵直性脊柱炎、骨質疏鬆症、治療引起的骨質流失、骨轉移、多發性骨髓瘤、阿爾茨海默症、青光眼、Sjögren病、Still氏病、多發性硬化症、高免疫球蛋白血症、貧血、腎小球膜增生性腎炎、及氣喘的治療用醫藥製劑。

【0359】 在本發明的一個方面中，具有抗體特異的結合特性的抗原可以是跨膜分子(例如，受體)或生長因子等的配位體。作為例示性的抗原，可以列舉分子，例如，腎素；包含人類生長激素及牛生長激素的生長激素；生長激素釋放因子；副甲狀腺激素；促甲狀腺激素；脂蛋白；α-1-抗胰蛋白酶；胰島素A鏈；胰島素B鏈；前胰島素；濾泡刺激素；降鈣素；黃體成長激素；升糖素；第八因

子(Factor VIII：C)、第九因子(Factor IX)、組織因子(TF)及馮威里氏因子等的凝血因子；蛋白質C等的抗凝血因子；心房利尿鈉因子；肺界面活性劑；尿激酶或人尿或組織型血漿蛋白原活化因子(t-PA)等的血漿蛋白原活化因子；鈴蟾素；凝血酶；造血生長因子；腫瘤壞死因子-α 及腫瘤壞死因子-β；腦啡胜肽酶；趨化因子(RANTES，調節活化正常T細胞表達與分泌)；人類巨噬細胞炎症蛋白(MIP-1-α)；人類血清白蛋白等的血清白蛋白；穆勒氏管抑制因子；鬆弛素A鏈；鬆弛素B鏈；鬆弛素原；小鼠促性腺激素相關胜肽； β-內醯胺酶等的微生物蛋白質；DNA水解酶(DNAse)；免疫球蛋白E (IgE)；毒殺細胞型T淋巴球抗原-4(CTLA-4)等的毒殺細胞型T淋巴球相關抗原(CTLA)；抑制素；活化素；血管內皮細胞生長因子 (VEGF)；激素或生長因子的受體；蛋白A或蛋白D；類風濕因子；神經滋養因子，例如，骨衍生神經滋養因子、神經滋養素-3、神經滋養素-4、神經滋養素-5或神經滋養素-6 (NT-3、NT-4、NT-5或NT-6)、或神經生長因子，例如，神經生長因子-b (NGF-b)；血小板衍生生長因子(PDGF)；aFGF及bFGF等的纖維母細胞生長因子；表皮生長因子(EGF)；TGF-α及包含TGF-b1、TGF-b2、TGF-b3、TGF-b4或TGF-b5的TGF-β等的轉形生長因子(TGF)；TNF-α或TNF-β等的腫瘤壞死因子(TNF)；似胰島素生長因子-I及似胰島素生長因子-II (IGF-I及IGF-II)；des(1-3)-IGF-I (腦 IGF-I)；似胰島素生長因子結合蛋白；CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD22及CD40等的CD蛋白；紅血球生成素；骨誘導因子；抗毒素；骨成形性蛋白質(BMP)；干擾素-α或干擾素-β及干擾素-γ等的干擾素；例如，M-CSF、GM-CSF、G-CSF等的群落刺激因子(CSF)；例如，IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6 、IL-7、IL-8、IL-9及IL-10等的白血球介素 (IL)；超氧化物歧化酶；T細胞受體；表面膜蛋白質；衰退加速因子；例如，AIDS胞質鞘的一部分等的病毒抗原；運輸蛋白；回歸受體；位址素；調節蛋白；CD11a、CD11b、CD11c、CD18、ICAM、VLA-4及VCAM等的整合素；HER2、HER3或HER4受

體等的腫瘤相關抗原；以及以上所列舉的任何多肽的片段。

【0360】 在本發明的一個方面中，作為所包含的抗體的例示性的分子靶標，可以列舉CD蛋白，例如，CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD22、CD34及CD40；EGF受體、HER2、HER3或HER4受體等的ErbB受體家族的成員；B細胞表面抗原，例如，CD20或BR3；包含DR5的腫瘤壞死受體家族的成員；前列腺幹細胞抗原(PSCA)；LFA-1、Mac1、p150.95、VLA-4、ICAM-1、VCAM、α4/β7整合素及包含任何其α或β次單元的αv/β3整合素(例如，抗CD11a、抗CD18或抗CD11b抗體)等的細胞黏附分子；生長因子，例如，VEGF及其受體；組織因子(TF)；腫瘤壞死因子(TNF)，例如，TNF-α或TNF-β、α-干擾素(α-IFN)；IL-8等的白血球介素；IgE；血型抗原；flk2/flk3受體；肥胖(OB)受體；mp1受體；CTLA-4；蛋白C等。

【0361】 (4) 粒子

在本發明的一個方面中，所謂「去除經由目測可檢測出的粒子」，是指在預定的條件下產生經由目測可檢測出的粒子的藥物製劑的溶液中，當從注射器注出溶液時通過設置在料筒中的過濾器而注出溶液，藉此從所注出的溶液中去除經由目測可檢測出的粒子。在本發明的一個方面中，在所注出的溶液中經由目測可檢測出的粒子為0個。粒子的尺寸、數量等，可以藉由光遮蔽粒子計數法、顯微粒子計數法、流式粒子影像分析法、目視檢測、在單離粒子後以顯微紅外光譜(IR)測定或顯微拉曼光譜測定而測定，較佳為藉由目視檢測與顯微紅外光譜或顯微拉曼光譜測定的組合而測定。

【0362】 (5)經由目測可檢測出的粒子

在本說明書中，所謂經由目測可檢測出的粒子，是在高照度下經由目測可檢測出的粒子，且具有40 μm以上的粒徑。其中，將在藥典中所規定的標準照度(約2,000～3,000 lx)下經由目測可檢測出的粒子稱為「可目視粒子」或「不溶

性可目視粒子」。可目視粒子通常具有大於100 μm的粒徑(非專利文獻1)。將小於可目視粒子的尺寸，且在藥典中所規定的標準照度(約2,000～3,000 lx)下肉眼看不見，但藉由提升照度或延長觀察時間而可以目視檢測的粒子稱為「僅在高照度下經由目測可檢測出的粒子」，其具有40 μm～100 μm的粒徑。藉由在照明下，在標準照度(約2,000～3,000 lx)下，在黑色背景或白色背景前緩緩轉動或翻轉容器5秒以上，用肉眼目視檢查，以確認可目視粒子。藉由在照明下，在高照度(6,000 lx以上)下，在黑色背景或白色背景前緩緩轉動或翻轉容器30秒以上，用肉眼目視檢查，以確認僅在高照度下經由目測可檢測出的粒子。在高照度下的檢查也可以確認可目視粒子。

【0363】 在本說明書中，所謂「源自蛋白質的粒子於」或「源自於溶液的成分的粒子」，是指包含僅由蛋白質所形成的粒子以及由蛋白質與聚二甲基矽氧烷(PDMS)的複合物所形成的粒子的從蛋白質所生成的經由目測可檢測出的粒子。藉由顯微拉曼光譜能夠確認粒子是蛋白質分子。作為蛋白質而被包含在溶液中的只有醫藥有效成分(API)，並且經由目測可檢測出的粒子是從 API所生成之物。經由目測可檢測出的粒子的數量，可以藉由光遮蔽粒子計數法、顯微粒子計數法、流式粒子影像分析法、目視檢測、在單離粒子後以顯微紅外光譜(IR)測定或顯微拉曼光譜測定而測定，較佳為藉由目視檢測與顯微紅外光譜或顯微拉曼光譜測定的組合而測定。

【0364】 在本說明書中，所謂「外來性粒子」或「源自於溶液的成分以外的粒子」，是指上述以外的經由目測可檢測出的粒子。

在本說明書中，所謂「聚集體」，是指藉由許多已變性的蛋白質的聚集而產生的相對高分子量的蛋白質種類，並且可與用語「高分子量種類」及「HMWS」互換使用。蛋白質聚集體，通常因以下的點而有所區分：尺寸(小型(二聚體)～大型(藉由顯微鏡可以確認的粒子或甚至可目視粒子)的聚集體，直徑從奈米～微

米的範圍；形態(大致為球狀～絲狀)；蛋白質結構(天然相對於非天然/變性)；分子間鍵結的類型(共價相對於非共價)；可逆性；及可溶性。 可溶性的聚集體網羅約1～100 nm的尺寸範圍，蛋白質粒子網羅藉由顯微鏡可以確認的(約 0.1～100 μm)範圍及可目視(>100 μm)範圍。該用語大致上包含所有上述類型的蛋白質聚集體。 因此，所謂「(蛋白質)聚集體」的用語，是指兩個以上的蛋白質單體物理性地聚集或化學性地結合的所有種類的非天然物種。

【0365】 在本發明的一個方面中，所謂「預填充式注射器」，是指作為容器的注射器中填充有液體組合物的注射器。在一些態樣中，預填充式注射器是將用於投予患者的醫藥組合物填充在注射器內。在此，注射器可由注射器封閉體蓋住，例如但不限於堵塞器。 在一些態樣中，組合物在製造用充填設施處被放入注射器內。在一些態樣中，在將組合物放入注射器內之前對注射器進行滅菌。在一些態樣中，預填充式注射器在對患者的組合物的投予之前，具有1天、或至少7天、或至少14天、或至少1個月、或至少6個月、或至少1年、或至少2年的保存留間。在一些態樣中，預填充式注射器，在製造時或流通時，即使在負荷了預期之外的程度的壓力的情況下，注射器內的溶液仍然保持與過濾器非接觸的狀態。

[實施例]

【0366】 實施例1 微粒子去除能力高的過濾器材質的選定

將抗體溶液(Satralizumab (mAb1)：120 mg/mL，緩衝液：20 mmol/L的組胺酸，穩定劑：150 mmol/L的精胺酸及162 mmol/L的天門冬胺酸，界面活性劑：0.50 mg/mL的泊洛沙姆-188，pH 6.0)填充到一般的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)及分別內建有各自不同材質(聚醚碸(PES) (Supor (註冊商標)；Nippon Pall Co.,Ltd.)、聚偏二氟乙烯(PVDF) (Durapore (註冊商標)；默克股份公司)、聚對苯二甲酸乙二醇酯(PET)、尼龍、聚碸(Asymmetric Super Micron Polysulfone；Nippon

Pall Co., Ltd.)、疏水性丙烯酸共聚物(VERSAPOR (註冊商標)；Nippon Pall Co., Ltd.)的孔徑為 5 μm 的過濾器的共計6種的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)各自的內部，填充1.0 mL的溶液，並用堵塞器塞住。抗體溶液在 25℃及 40℃下保存，以在提供於試驗前刻意增加製劑中的微粒子的量。抗體溶液與過濾器接觸。對於填充・塞住的樣品，將注射器內的抗體溶液使用Autograph (型號：AG-1，島津製作所製造)以210 mm/分鐘或100 mm/分鐘的速度排出到清洗滅菌完畢的潔淨的玻璃瓶中。在此排出液或原液中以適當的倍率加入磷酸緩衝生理食鹽水，之後將其翻轉混合20次，靜置2小時。即將測量前，將混合物緩慢翻轉混合3次。試驗1、2使用微流成像裝置(型號：DPA4100，Bright Well公司製造)，試驗3使用微流成像裝置(型號：MFI5200，protein simple公司製造)，測定溶液中的微粒子數。

【0367】 [評價結果]

一般的27G附針頭COP製注射器及各自內建有各種過濾器的27G附針頭COP製注射器排出後的溶液中的10 μm以上、25 μm以上的微粒子數顯示於表1中。

【0368】 從其結果可知，當抗體溶液從內建有PES、PVDF、聚碸、疏水性丙烯酸共聚物製的過濾器的注射器中排出時，溶液中的微粒子量可以大幅地減少，另一方面，當從內建有PET或尼龍製的過濾器的注射器中排出時，溶液中的微粒子量的減少不夠充分。認為之所以會造成如此的差異，是因為PES、PVDF、聚碸、疏水性丙烯酸共聚物製的過濾器均為薄膜過濾器，相較之下，PET、尼龍製的過濾器是網狀過濾器，是深層式過濾器的一種。

【0369】

[表1]

表1 一般的注射器及內建有過濾器的注射器排出後的溶液中的微粒子數

溶液	實驗	過濾器	排出速度 (mm/分鐘)	微粒子數(/1.0 mL)	
				≧10 μm	≧25 μm
mAb1 120 mg/mL	試驗1	— (一般的注射器)	210	1542	124
		PES 5 μm		14	0
		PVDF 5 μm		41	0
		PET 5 μm		972	41
		尼龍 5 μm		1229	55
mAb1 120 mg/mL	試驗2	— (原液)	-	1367	139
		聚碸 5 μm	210	21	0
mAb1 120 mg/mL	試驗3	—(原液)	-	601	54
		丙烯酸共聚物 5 μm	100	10	0

【0370】 實施例2 最合適過濾孔徑的選定

將抗體溶液(Satralizumab (mAb1)：120 mg/mL，緩衝液：20 mmol/L的組胺酸，穩定劑：150 mmol/L的精胺酸及162 mmol/L的天門冬胺酸，界面活性劑：0.50 mg/mL的泊洛沙姆-188，pH 6..0)通過設置有沖壓成直徑47 mm 的圓形的PES的孔徑1.2 μm或孔徑5 μm的過濾器的不銹鋼製的過濾器單元而過濾，並回收在潔淨的塑膠容器中。在所回收的此溶液或原液中以適當的倍率加入磷酸緩衝生理食鹽水，之後將其翻轉混合20次，靜置2小時。即將測量前，將混合物緩慢翻轉混合3次，使用微流成像裝置(型號：MFI5200，protein simple公司製造)，測定溶液中的微粒子數。又，與實施例1相同，抗體溶液在 25℃及 40℃下保存，以在提供於試驗前刻意增加製劑中的微粒子的量。

【0371】 [評價結果]

原液及通過孔徑1.2 μm或孔徑5 μm的過濾器所過濾的樣品溶液中的25

μm以上、70 μm以上的粒子數顯示於表2中。

【0372】 從其結果可知，在使用孔徑1.2 μm與孔徑5 μm的過濾器過濾的情況中，溶液中的粒子量的減少能力沒有顯著差異，並且孔徑為約5 μm就足夠了。 再者，在壓力70 kPa下的水流量，孔徑1.2 μm時的水流量為315 mL/分鐘/cm^2，孔徑5 μm時的水流量為778 mL/分鐘/cm^2。因此，伴隨於過濾器導入的注出阻力，相較於孔徑5 μm時的情況，在孔徑1.2 μm時的情況是 2.5倍。考慮到要達到的粒子減少能力與注出阻力上升之間的平衡，判斷孔徑5 μm是最合適的。

【0373】 再者，將蔗糖溶液(黏度7 cP)填充到內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，填充1.0 mL，並用堵塞器塞住。蔗糖溶液保持與過濾器非接觸的狀態。對於填充・塞住的樣品，將注射器內的蔗糖溶液使用Autograph (型號：AG-1，島津製作所製造)以100 mm/分鐘或210 mm/分鐘的速度排出到適當的容器中。10 mm～25 mm的平均滑動阻力值顯示於表3中。平均滑動阻力值是基於利用Autograph所取得的數據，藉由計算而求取的。

【0374】 從其結果可知，內建有過濾器的注射器的平均滑動阻力值是一般的注射器的1.3倍以內，並且即使存在過濾器也保持在足夠低的數值。

【0375】

[表2]

表2 內建有1.2 μm及5 μm過濾器的注射器排出後的溶液中的微粒子數

溶液	過濾器	微粒子數(/1.0 mL)	
		≧25 μm	≧70 μm
mAb1 120 mg/mL	— (原液)	56	3
	PES 1.2 μm	2	0
	PES 5 μm	13	0

【0376】

[表3]

表3 一般的注射器及內建有過濾器的注射器的10 mm～25 mm的平均滑動阻力值

類型/排出速度	100 mm/分鐘		210 mm/分鐘	
	阻力值(N)	與一般的注射器的比率	阻力值(N)	與一般的注射器的比率
一般的注射器	2.60	1	5.07	1
內建有過濾器的注射器	3.30	1.27	6.18	1.22

【0377】 實施例3 過濾器耐久性的評價

將3種類型的蔗糖溶液(黏度10 cP、15 cP、20 cP)填充到內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，填充1.0 mL，並用堵塞器塞住。再者，將Cimzia (註冊商標)：皮下注射200 mg藥液從Autoclix中排出，填充到內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，填充1.0 mL，並用堵塞器塞住。用EMS黏度計(型號：EMS-1000，京都電子工業公司製造)測定Cimzia溶液的黏度時，在25℃下為96.4 cP。蔗糖溶液及Cimzia溶液保持與過濾器非接觸的狀態。對於填充・塞住的樣品，將注射器內的蔗糖溶液使用Autograph (型號：AG-1，島津製作所製造)以1000 mm/分鐘的速度排出到適當的容器中。又，將注射器內的Cimzia溶液以手動方式排出(N=10)。用馬錶測量排出時間並計算速度。從排出後的注射器取出過濾器單元，確認是否有過濾器的破損。

【0378】 [評價結果]

以1000 mm/分鐘的速度排出黏度10～20cP的蔗糖溶液時的最大負荷，以及是否有排出後的過濾器的破損顯示於表3中。以手動方式排出黏度為96.4 cP的Cimzia溶液時的排出速度，以及是否有排出後的過濾器的破損顯示於表4中。再者，正常的過濾器與破損的過濾器的例子顯示於圖1中。評價的結果，在所有的

樣品中均未確認到過濾器的破損，由此可知具有充分的耐久性，可以適用於廣泛的藥劑。

【0379】

[表4]

表4 在速度1000 mm/分鐘的蔗糖溶液排出後的最大負荷及過濾器是否破損

溶液	最大負荷	過濾器的破損率(%)
蔗糖溶液10cP	約30 N	0/16 (0%)
蔗糖溶液15cP	約45 N	0/16 (0%)
蔗糖溶液20cP	約60 N	0/16 (0%)

【0380】

[表5]

表5 Cimzia溶液手動排出後的假設排出速度及過濾器是否破損

溶液	排出速度 (mm/分鐘)	過濾器的破損率(%)
Cimzia溶液96.4 cP	152～316	0/10 (0%)

【0381】 實施例4 蛋白質性異物去除能力的評價

在評價中使用以下3種類型的醫藥製劑：

[製劑1] Actemra (註冊商標) (有效成分：托珠單抗(Tocilizumab))：皮下注射162 mg；

[製劑2] Hemlibra (註冊商標) (有效成分：艾美賽珠單抗(Emicizumab))：皮下注射150 mg；

[製劑3] Enspryng (註冊商標) (有效成分：薩特利珠單抗(Satralizumab))：皮下注射120 mg。

【0382】 將各製劑排出到塑膠容器中之後，填充到內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，各自填充1.0 mL，並用堵塞器塞住。又，針對製劑 1，使用以與製劑2及製劑3相同的緩衝溶

液成分(緩衝液：20 mmol/L的組胺酸，穩定劑：150 mmol/L的精胺酸及162 mmol/L的天門冬胺酸，界面活性劑：0.50 mg/mL的泊洛沙姆-188，pH 6.0)替換緩衝溶液後的樣品。將此樣品保存在40℃，藉此在注射器內刻意產生蛋白質性的異物。針對各製劑製作含有蛋白質性異物的樣品(N=5)，在溶液排出之前，在白色光源的正下方的約10,000 lx 的亮度的位置，在黑色的背景前將注射器緩緩旋轉或翻轉，以肉眼實施約30秒目視檢查，藉此確認填充於注射器的溶液中是否存在異物，以及如果存在異物時，異物的個數是多少。再者，針對在照度約3,000 lx的情況下，也在黑色及白色的背景前將注射器緩緩旋轉或翻轉，以肉眼實施約30秒目視檢查，藉此確認填充於注射器的溶液中是否存在異物，以及如果存在異物時，異物的個數是多少在照度約10,000 lx的情況下，確認注射器內部的蛋白質異物的個數，在較少的樣品中為1個，在較多的樣品中為10個以上。再者，在照度約3,000 lx的情況下，為0個～4個。對於填充・塞住的樣品，以手動方式排出到清洗滅菌完畢的潔淨的玻璃瓶中。排出後，在照度約10,000 lx及約3,000l x的情況下確認小瓶內部是否存在異物，以及如果存在異物時，異物的個數是多少。

【0383】 [評價結果]

內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器排出後的蛋白質性異物存在率、蛋白質性異物個數顯示於表4及5中。從其結果可確認，若利用內建有孔徑5 μm的疏水性丙烯酸共聚物製的過濾器的注射器進行排出，能夠適當地去除所有10種類型的蛋白質性異物。

【0384】

[表6]

表6 從內建有過濾器的注射器排出前後的蛋白質性異物存在率

異物類型	蛋白質性異物(%) (觀察照度: 10,000 lx)	蛋白質性異物(%) (觀察照度: 3,000 lx)

	排出前	排出後	排出前	排出後
製劑1	5/5 (100%)	0/5 (0%)	4/5 (80%)	0/5 (0%)
製劑2	5/5 (100%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)	0/5 (0%)
製劑3	5/5 (100%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)	0/5 (0%)

【0385】

[表7]

表7 內建有過濾器的注射器排出前後的蛋白質性異物個數

異物類型	蛋白質性異物個數 (觀察照度: 10,000 lx)		蛋白質性異物個數 (觀察照度: 3,000 lx)	
	排出前	排出後	排出前	排出後
製劑1	10	0	5	0
製劑2	50	0	20	0
製劑3	50	0	24	0

※為了方便起見，對於在1個樣品中有10個以上異物的樣品，將其認定為異物數: 10個。

【0386】 針對上述3種類型的製劑以外的5種類型的已上市的預填充式注射器製劑或小瓶製劑也進行了同樣的試驗。其中，3種製劑是皮下注射，2種製劑是靜脈點滴。將此樣品從容器中排出後，在40℃下保存在塑膠管中，藉此刻意地產生蛋白質性的異物。將此溶液填充到內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，各自填充1.0 mL的溶液，並用堵塞器塞住。從這5種類型的製劑的試驗結果可確認，在觀察照度10,000 lx下可以去除13～31個蛋白質性異物，並且在觀察照度3,000 lx下可以去除4～7個蛋白質性異物。

【0387】 實施例5 外來異物去除能力的評價

將黏度7 cP的蔗糖溶液填充到內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，填充1.0 mL。使用鑷子，將5種類型

的外來異物(尺寸：約700 μm～6000 μm，材質：玻璃、SUS、橡膠塞、塑膠、纖維)分別添加到5個各自不同的注射器中，然後用堵塞器塞住。分別製作含有各自的外來異物的N＝3個樣品，在從注射器排出溶液之前，在照度約3,000lx的情況下確認異物存在於注射器內部。組裝柱塞桿並取下硬質針頭護罩(Rigid Needle Shield, RNS)後，以手動方式將注射器內的溶液排出到清洗滅菌完畢的潔淨的玻璃瓶中。針對排出到玻璃瓶中的溶液，在照度約3,000l x的情況下確認異物的有無。

【0388】 [評價結果]

內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器排出後的外來性異物的有無顯示於表6中。從此試驗的結果可確認，針對5種類型的外來性異物，從內建有孔徑5 μm的疏水性丙烯酸共聚物製的過濾器的注射器排出包含外來性異物的溶液，能夠適當地去除外來性異物。

【0389】

[表8]

表8 內建有過濾器的注射器排出前後的外來性異物存在率(%)

異物類型	外來性異物存在率(%) (觀察照度: 3,000 lx)	
	排出前	排出後
玻璃	3/3 (100%)	0/3 (0%)
SUS	3/3 (100%)	0/3 (0%)
橡膠塞	3/3 (100%)	0/3 (0%)
塑膠	3/3 (100%)	0/3 (0%)
纖維	3/3 (100%)	0/3 (0%)

【0390】 實施例6 藥液與穩定性

將製劑2填充到一般的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)及內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，填充1.0 mL，並用堵塞器塞住。對於填充・塞住的樣品，在5℃下保存12個月、或在25℃下保存6個月，之後，在以下的條件下實施粒徑篩析層析法(SE-HPLC)測定、UV測定(型號：UV-2700i，島津製作所製造)、PX188濃度測定。在粒徑篩析層析法測定中，將檢測到的主峰定義為Main Peak，在Main Peak之前檢測到的波峰的合計定義為高分子量(High Molecular Weight, HMW)，在主峰之後檢測到的波峰的合計定義為低分子量(Low Molecular Weight, LMW)。 在表9中顯示結果。在一般的COP注射器、內建有過濾器的注射器中，在5℃下保存12個月、或在25℃下保存6個月的期間，在任何樣品中都幾乎沒有觀察到物理特性的變化。由以上結果可知，內建有過濾器的注射器與藥液的適合性很高。

【0391】

[表9]

表9 一般的注射器及內建有過濾器的中的長期保存後的物理特性資料

試驗項目		一般的注射器			內建有過濾器的注射器		
		初始	在5℃下12個月後	在25℃下6個月後	初始	在5℃下12個月後	在25℃下6個月後
SE-HPLC(面積%)	Main	99.9	99.7	99.2	99.9	99.8	99.5
	HMW	0.1	0.3	0.7	0.1	0.2	0.5
	LMW	N.D.*	N.D.*	0.1	N.D.*	N.D.*	N.D.*
蛋白質濃度(mg/mL)		154	153	152	154	154	152
PX188濃度(mg/mL)		0.51	0.52	0.49	0.51	0.53	0.50

*N.D. 未偵測到

【0392】

・粒徑篩析層析法

- 粒徑篩析層析裝置：Waters製造的「2695 或 e2695」

- 檢測器：紫外吸收光度計

-測定波長：280 nm

-管柱：TSKgel G3000SWXL (東曹製造)

-管柱溫度：25℃

- 流動相：磷酸緩衝液(pH 7.0)

-流量：0.5 mL/分鐘

- 注入量：60 μL

・PX188濃度測定

- PX188濃度測定裝置：Waters製造的「2690、2695、e2795或e2695」

-檢測器：示差折射計(2414 Refractive Index Detector)

-管柱：TSKgel SuperSW2000 (東曹製造)

-管柱溫度：25℃

-流動相：30 mmol/L的含有氯化鈉40%的乙腈溶液

-流量：0.3 mL/分鐘

- 注入量：20 μL

【符號說明】

【0393】

1:預填充式注射器

2:注射器

3:活塞

4:注射針

5:蓋子

6:料筒

7:區分結構

8:外殼

9:中栓部

30:桿部

31:墊片

32:操作部

33:前端表面

60:前端部

61:近端部

62:筒狀部

63:凸緣部

64:注出孔

80:過濾器

81:關閉時嚙合部

82:內周表面

83:安裝部位

84:本體部位

85:延伸部位

86:過濾器部件

90:關閉時被嚙合部

91:限制結構

92:蓋體部位

93:台階嚙合部

94:腳部位

95:突出部位

96:環狀部位

97:蓋凹部

98:鄰接面

103:柱塞

104:針部

105:腔體

107:密封機構

108:外側密封部件

109:密封栓體

180:溝槽

181:流路

600:近端側端面

800:外周表面

801:近端外周表面部

802:前端外周表面部

810:台階面

821:近端內周表面部

822:前端內周表面部

830:前端表面

901:近端側關閉時被嚙合部

902:前端側關閉時被嚙合部

920:外周部

921:內周部

922:蓋腳部

S:空間

S1:近端側空間

S2:前端側空間

S21:第一前端側空間

S22:第二前端側空間

S3:第三前端側空間

S4:第四前端側空間

S101:濕潤部分

S102:乾燥部分

C8:液體流路

C9:栓體流路

C91:軸流路

C92:連通流路

ML:液劑

MS:固形劑

MM:混合藥劑

80:過濾器

10:固定部件

34:緊密接著部

35:突出設置部

65:內周表面

71:前端側副空間

72:近端側副空間

110:近端側部分

111:流路

112:安裝部位

113:腳部位

600:近端側端面

601:近端側端緣

200:近端側端面(鄰接面)

201:近端側鄰接面

201a:第一近端側鄰接面

201b:第二近端側鄰接面

202:前端側接觸面

203:連接鄰接面

203a:第一連接鄰接面

203b:第二連接鄰接面

203c:第二連接鄰接面

204:前端表面

220:安裝外周部

221:安裝內周部

222:外周前端表面

223:內周前端表面

224:肩部

225:突出部

226:安裝內周表面

230:近端表面

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種注射用製劑，其為溶液填充於注射器中的注射用製劑，

其中，注射器具備

料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與

過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，

以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【請求項2】 一種注射用製劑，其為溶液填充於注射器中的注射用製劑，

其中，注射器具備

料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與

過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，

以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上，

在該溶液的排出中，能夠從所排出的溶液中去除經由目視可檢測出的粒子。

【請求項3】 如請求項1或2所述之注射用製劑，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

【請求項4】 如請求項3所述之注射用製劑，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【請求項5】 如請求項1～4中任一項所述之注射用製劑，其中，過濾器具有

5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

【請求項6】 如請求項1～5中任一項所述之注射用製劑，其中，在過濾器的前端側設置前端側副空間，且在過濾器的近端側設置近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【請求項7】 如請求項1～6中任一項所述之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

上述過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【請求項8】 如請求項7所述之注射用製劑，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【請求項9】 如請求項7或8所述之注射用製劑，其中，中栓部的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【請求項10】 如請求項1～6中任一項所述之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【請求項11】 如請求項7～10中任一項所述之注射用製劑，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

【請求項12】 如請求項1～11中任一項所述之注射用製劑，其中，作為溶液中所包含的有效成分的化合物是低分子量化合物、中分子量化合物或蛋白質。

【請求項13】 如請求項1～12中任一項所述之注射用製劑，其中，溶液包含艾美賽珠單抗(Emicizumab)作為有效成分。

【請求項14】 一種方法，其為去除注射用製劑中所包含的經由目視可檢測出的粒子的方法，

其中，注射用製劑是溶液，且填充在注射器內，

注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的注射用製劑注出到外部的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

該方法包含通過過濾器而排出填充在注射器內的溶液，過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【請求項15】 如請求項14所述之方法，其中，溶液中所包含的為有效成分的化合物是低分子量化合物、中分子量化合物或蛋白質。

【請求項16】 如請求項14或15所述之方法，其中溶液包含艾美賽珠單抗作為有效成分。

【發明圖式】

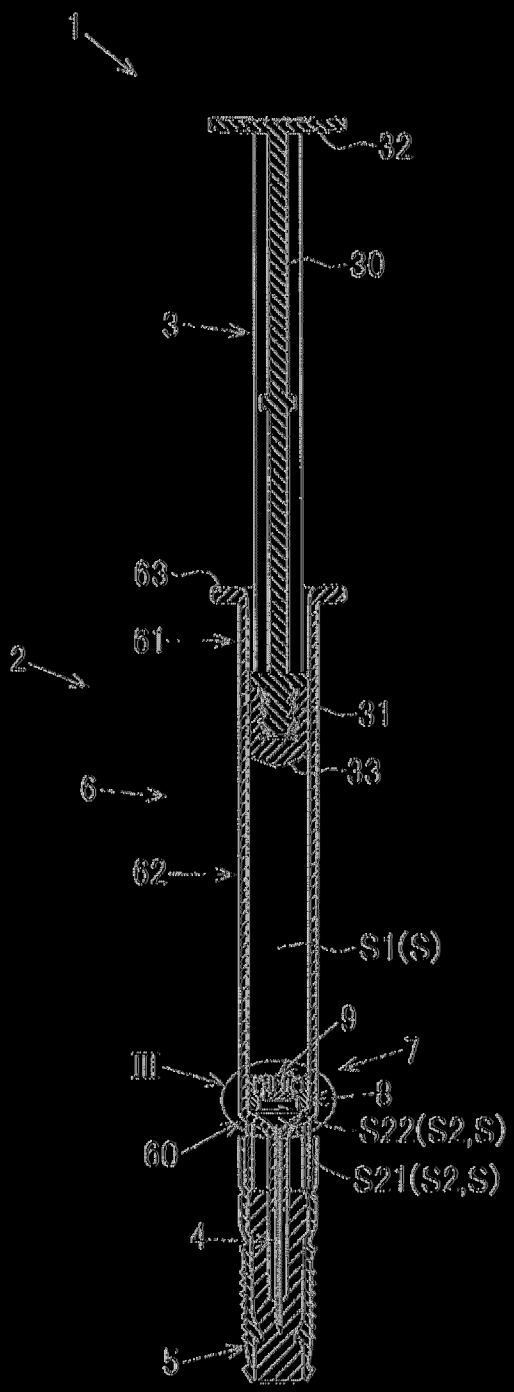


圖1

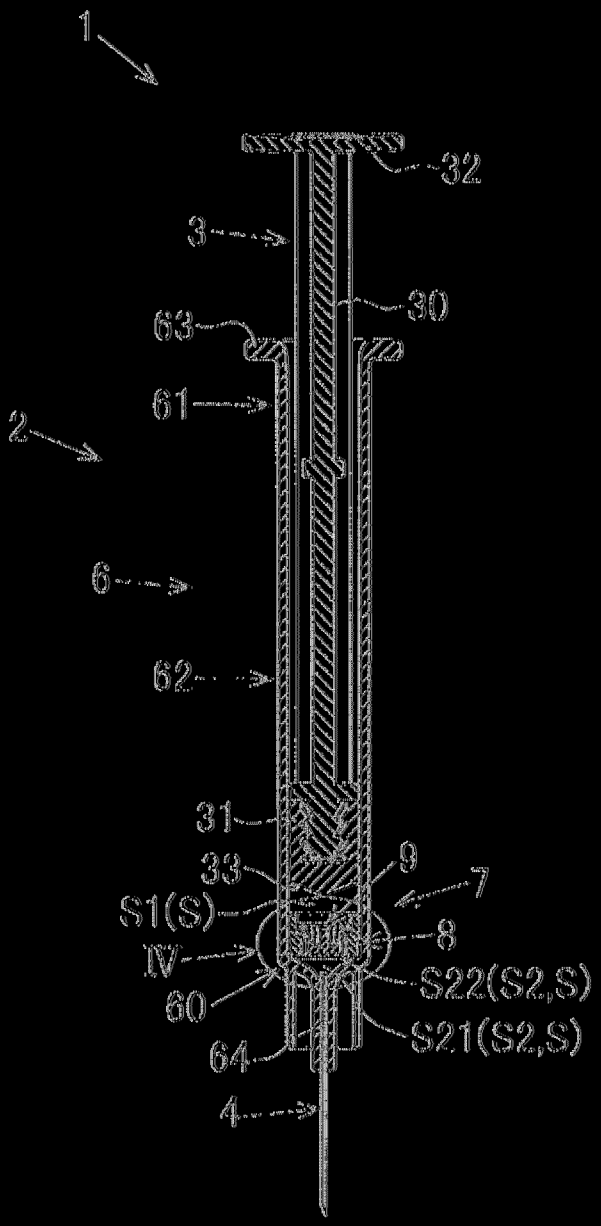


圖2

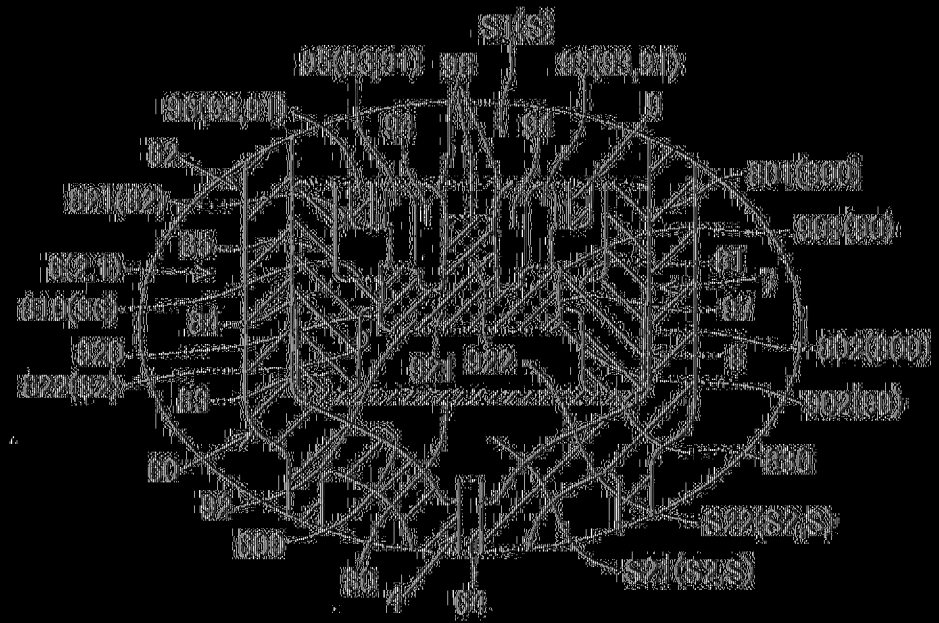


圖3

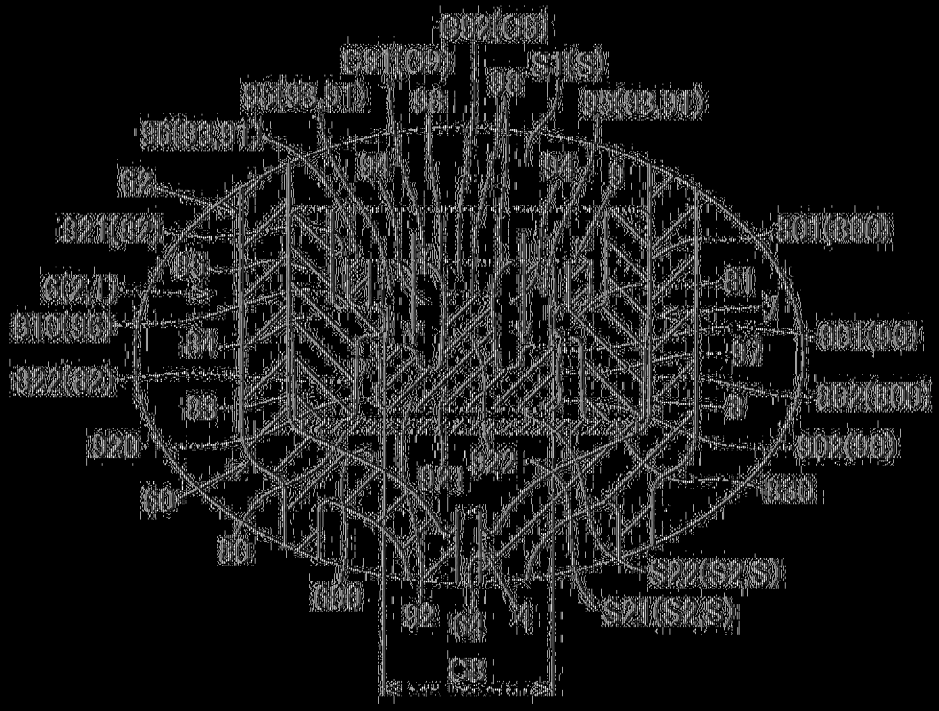


圖4

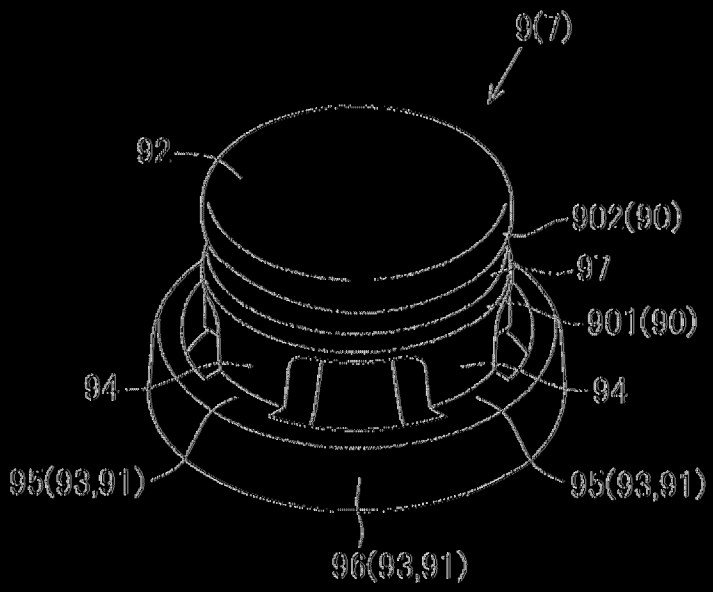

9(7)
92
902(90)
97
901(90)
94
94
95(93,91)
95(93,91)
96(93,91)

圖5

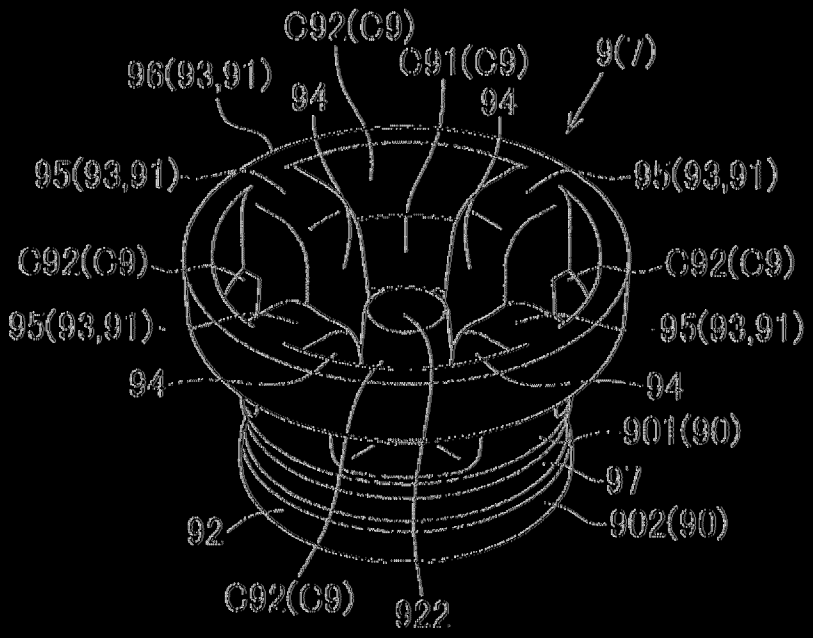

C92(C9)
C91(C9)
9(7)
96(93,91)
94
94
95(93,91)
95(93,91)
C92(C9)
C92(C9)
95(93,91)
95(93,91)
94
94
901(90)
97
92
902(90)
C92(C9)
922

圖6

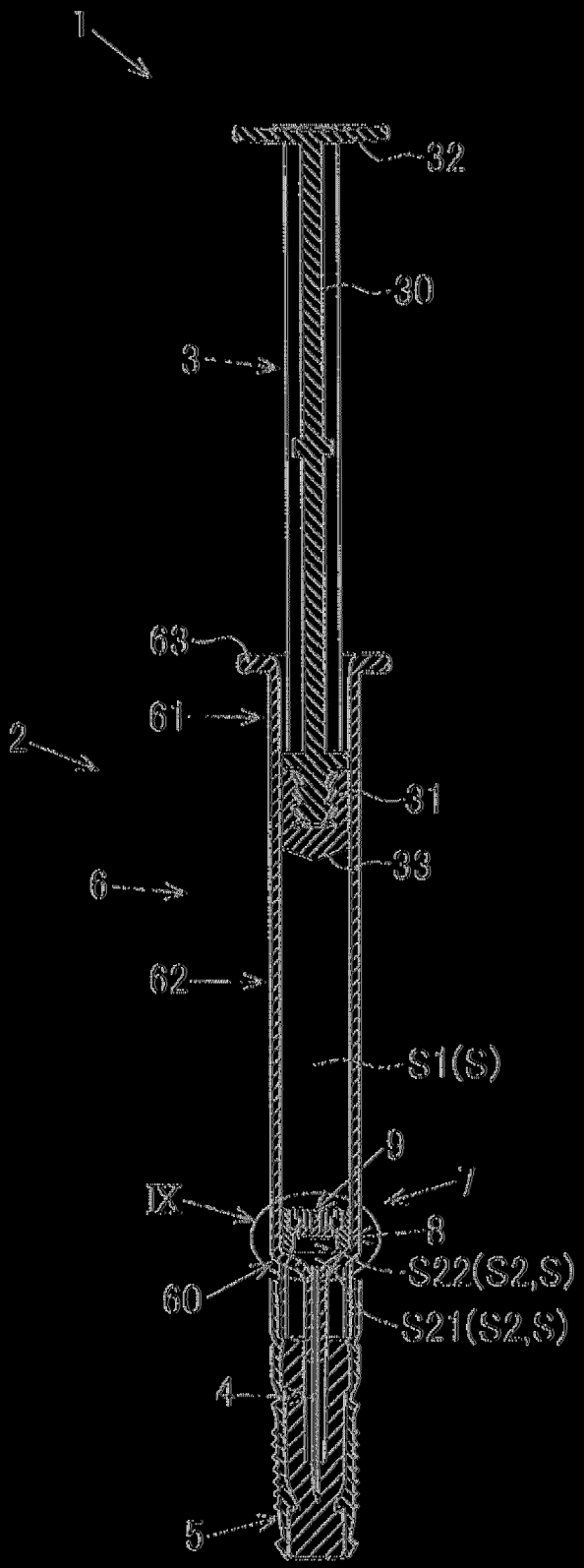


圖7

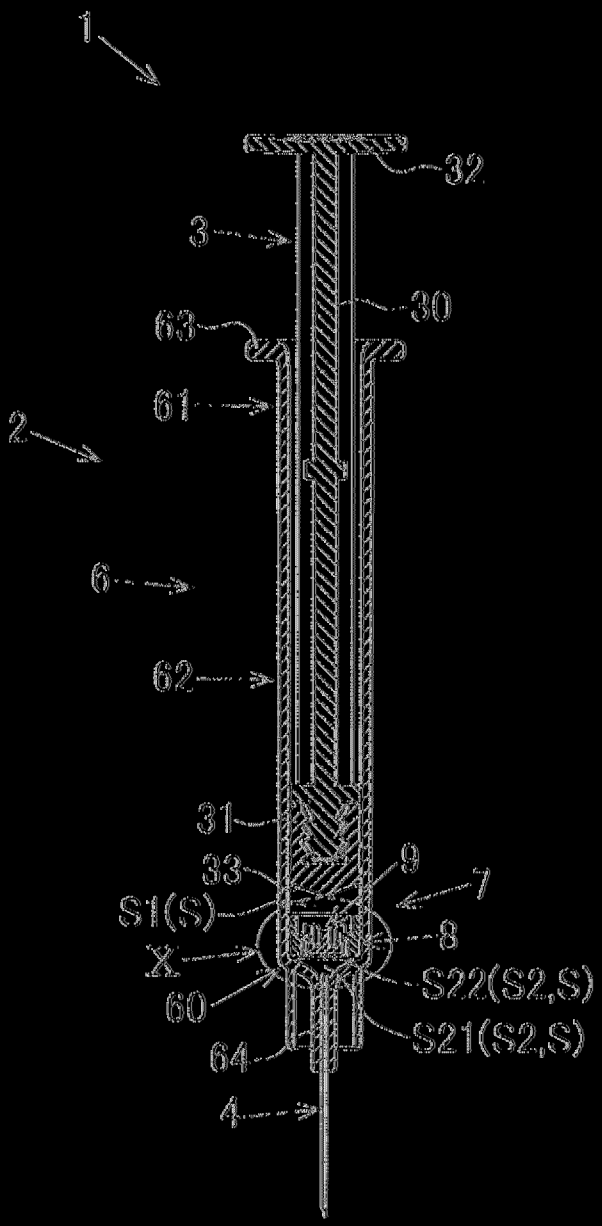


圖8

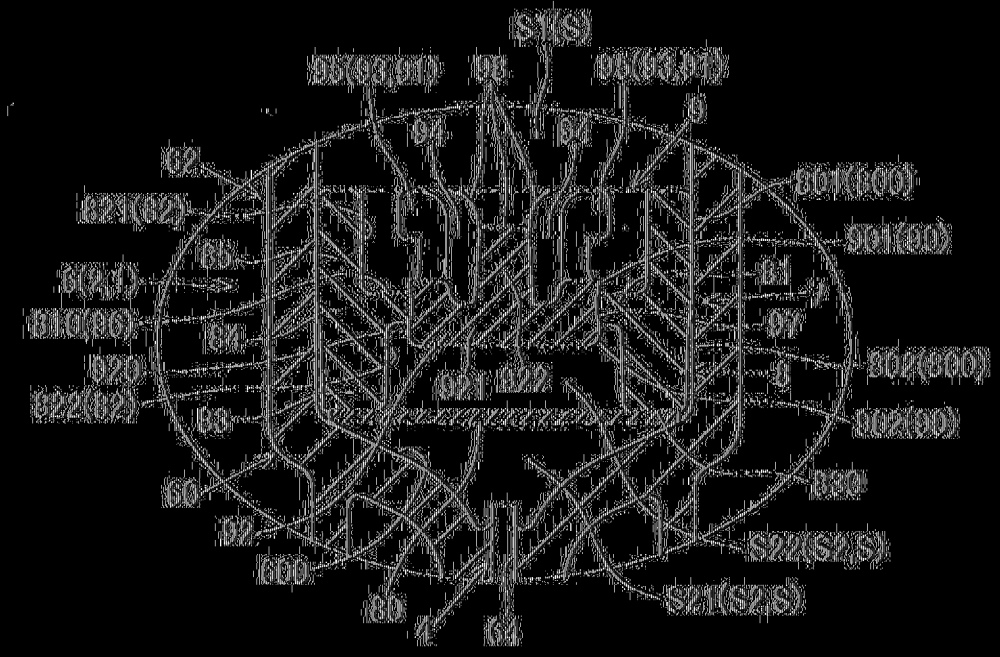

S1(S)
95(93,91)
93
90(93,91)
9
91
92
82
821(82)
85
81(800)
801(800)
821(82)
81
97
810(806)
84
8
802(800)
820
821
822(82)
83
802(800)
80
830
60
82
S22(S2,S)
600
S21(S2,S)
80
64

圖9

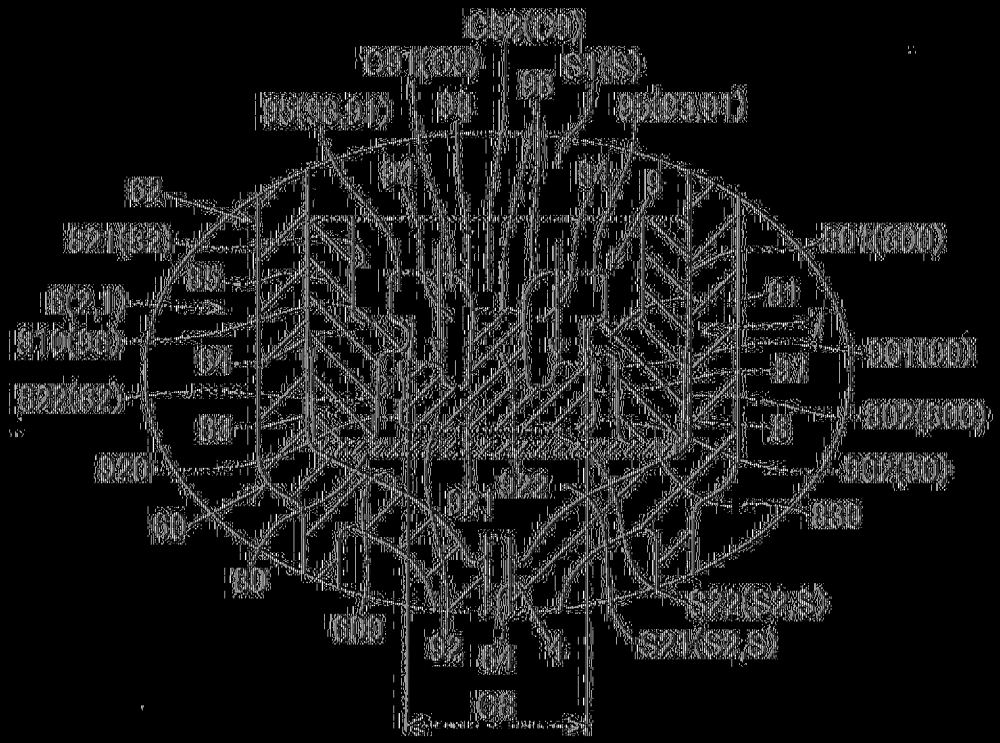

C82(C80)
C81(C80)
S1(S)
93
90(93,91)
91
92
82
821(82)
85
81(800)
801(800)
821(82)
81
97
810(806)
84
8
802(800)
820
821
822(82)
83
802(800)
80
830
60
82
S22(S2,S)
600
S21(S2,S)
64
C8

圖10

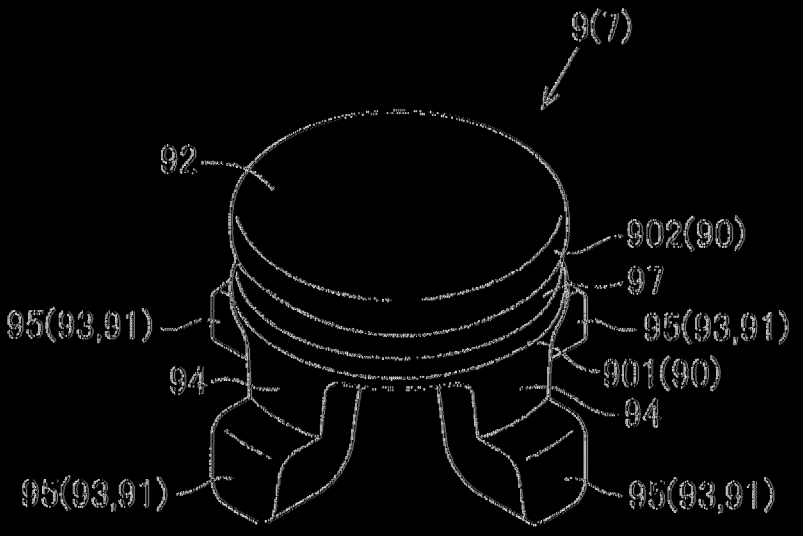

9(7)
92
902(90)
97
95(93,91)
95(93,91)
94
901(90)
94
95(93,91)
95(93,91)

圖11

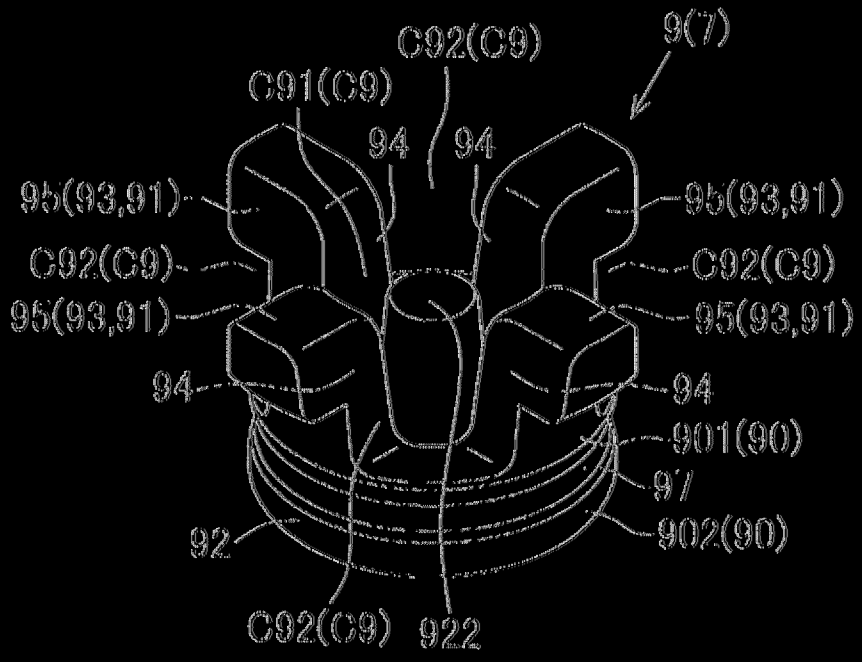

C92(C9)
9(7)
C91(C9)
94
94
95(93,91)
95(93,91)
C92(C9)
C92(C9)
95(93,91)
95(93,91)
94
94
901(90)
97
92
902(90)
C92(C9)
922

圖12

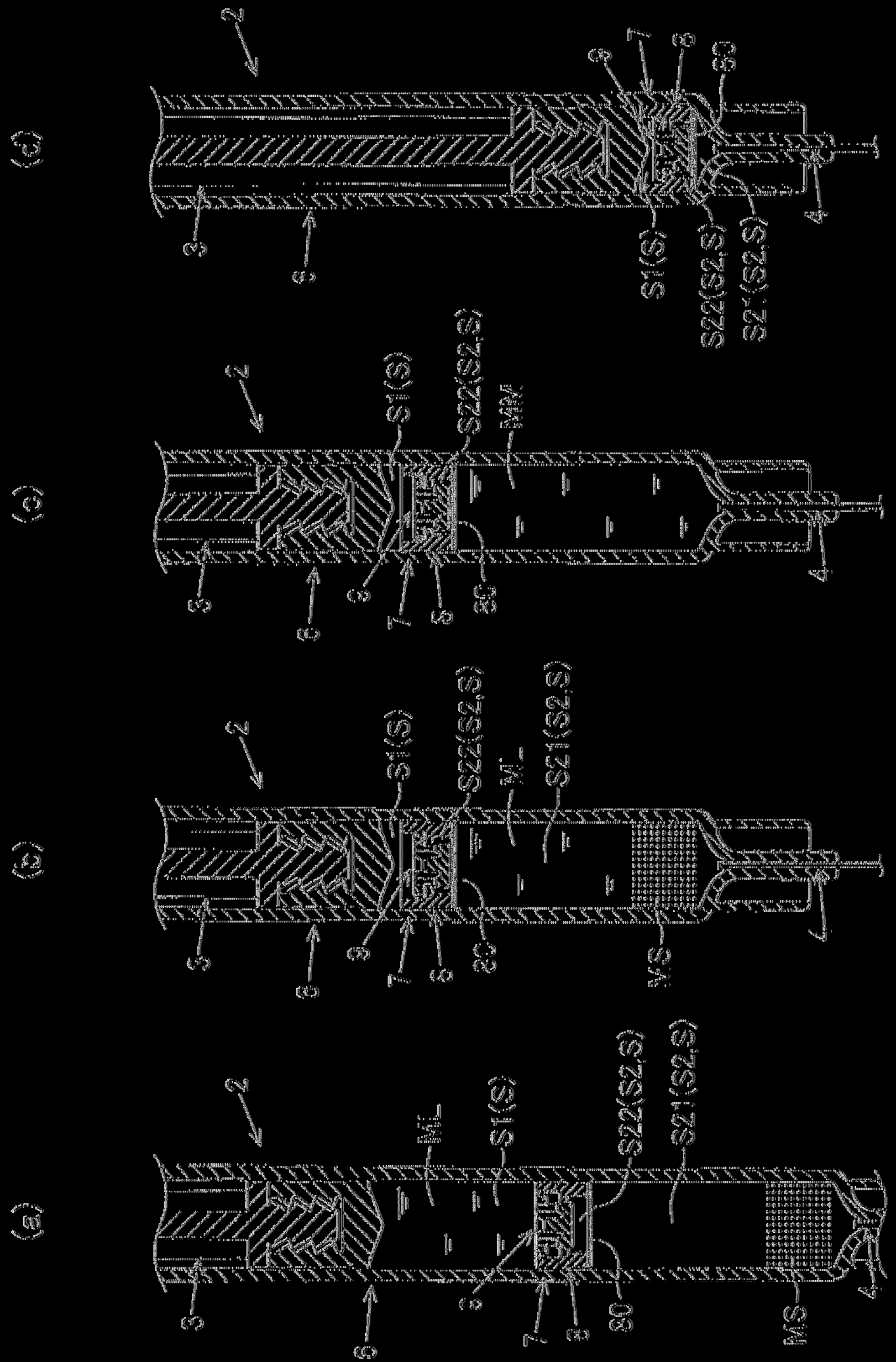


圖13

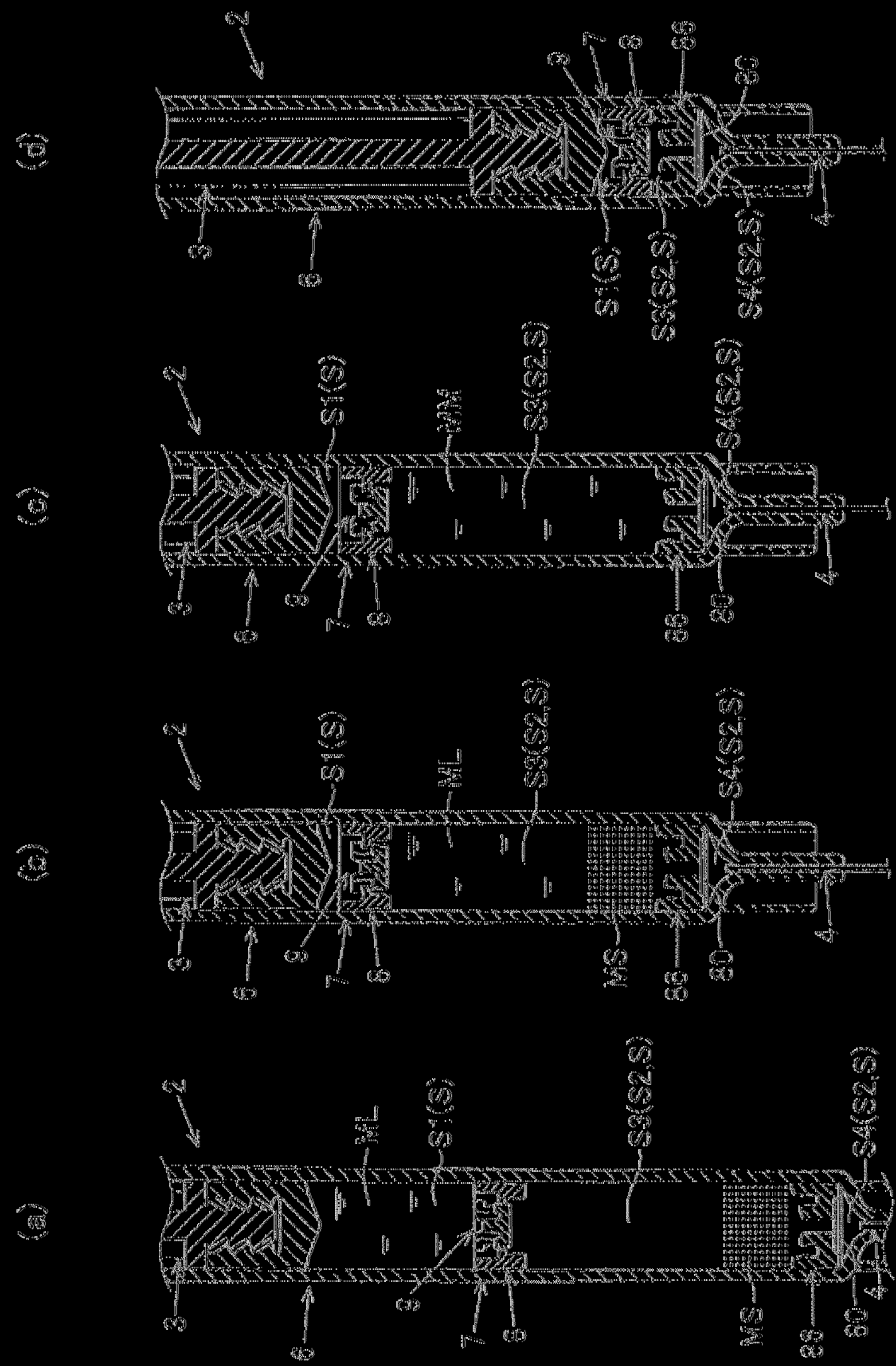


圖7

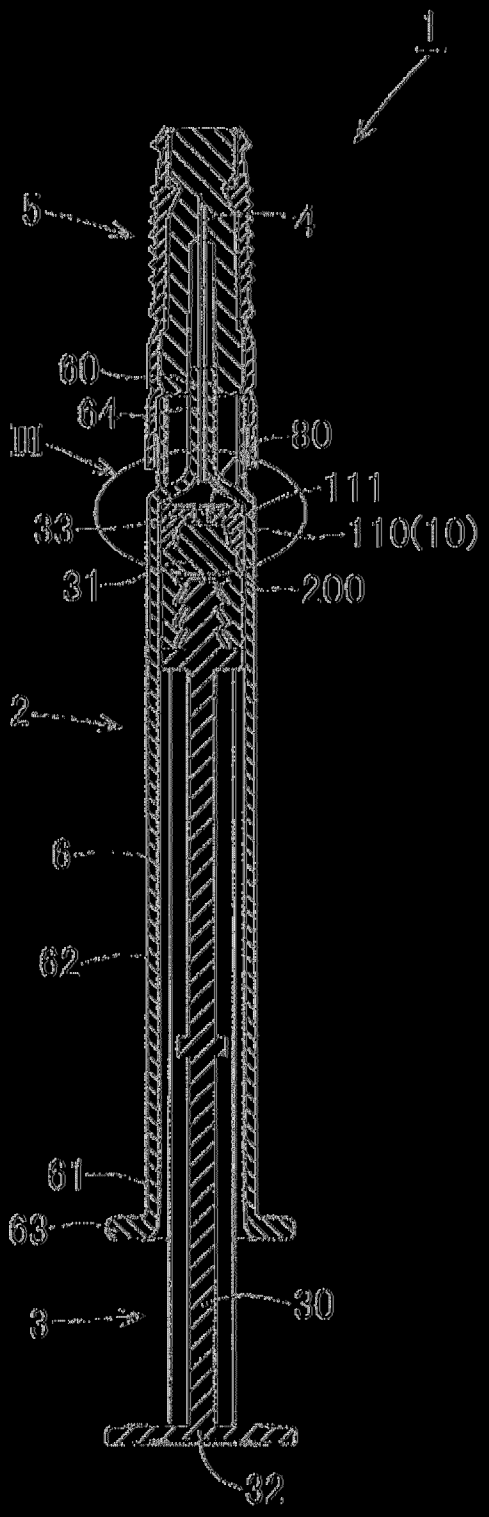


圖15

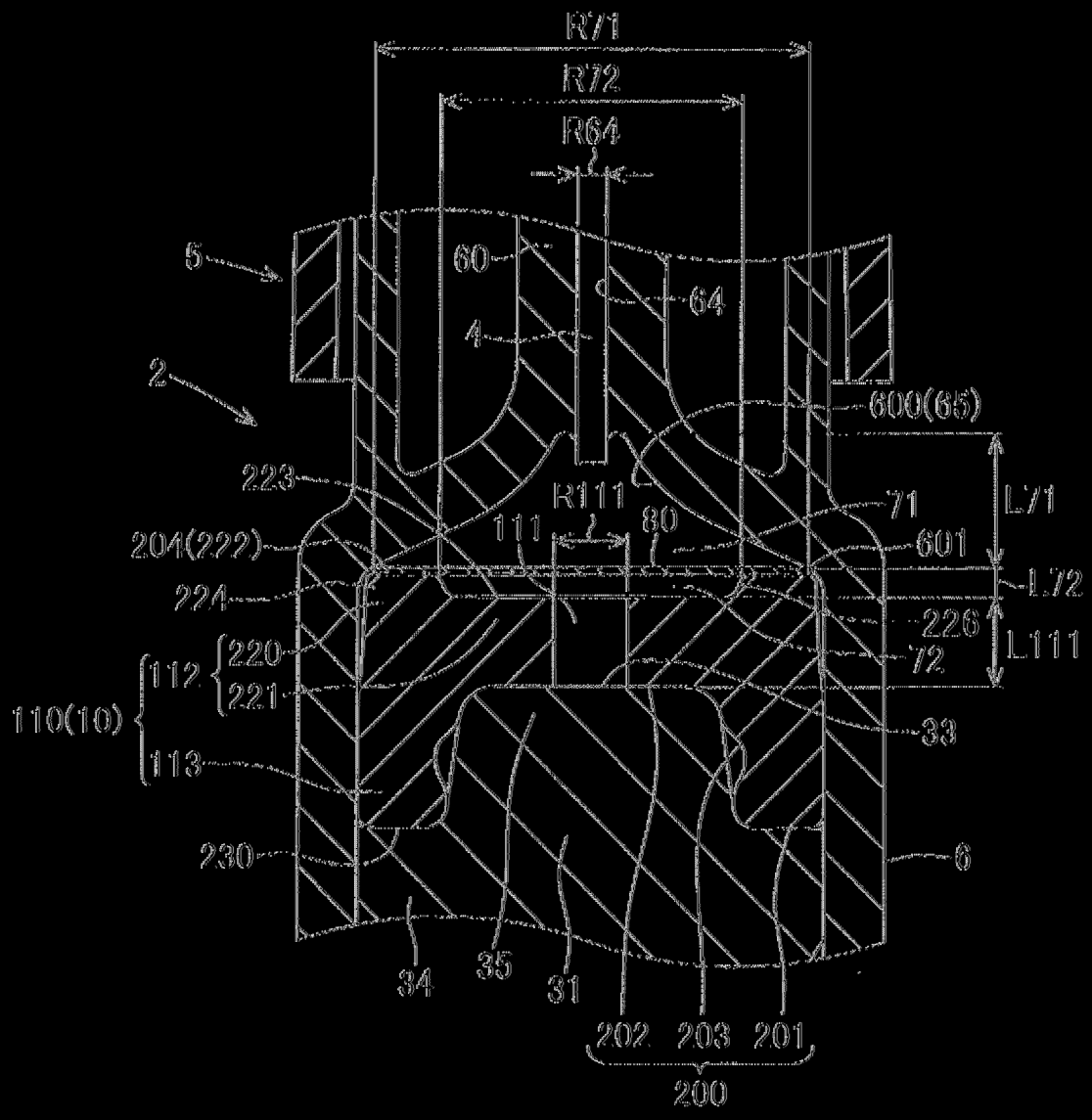

R71
R72
R64
5
60
64
4
2
600(65)
223
R111
111
80
71
L71
201(222)
601
L72
224
226
L111
72
110(10)
112
220
221
113
33
230
6
34
35
31
202
203
201
200

圖16

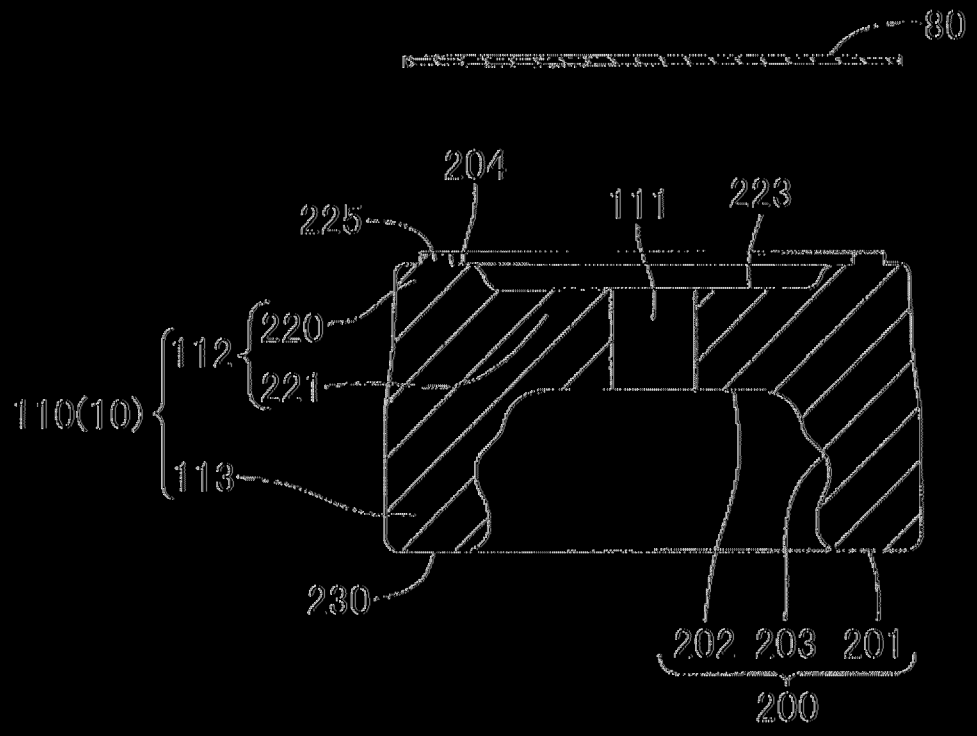


圖17

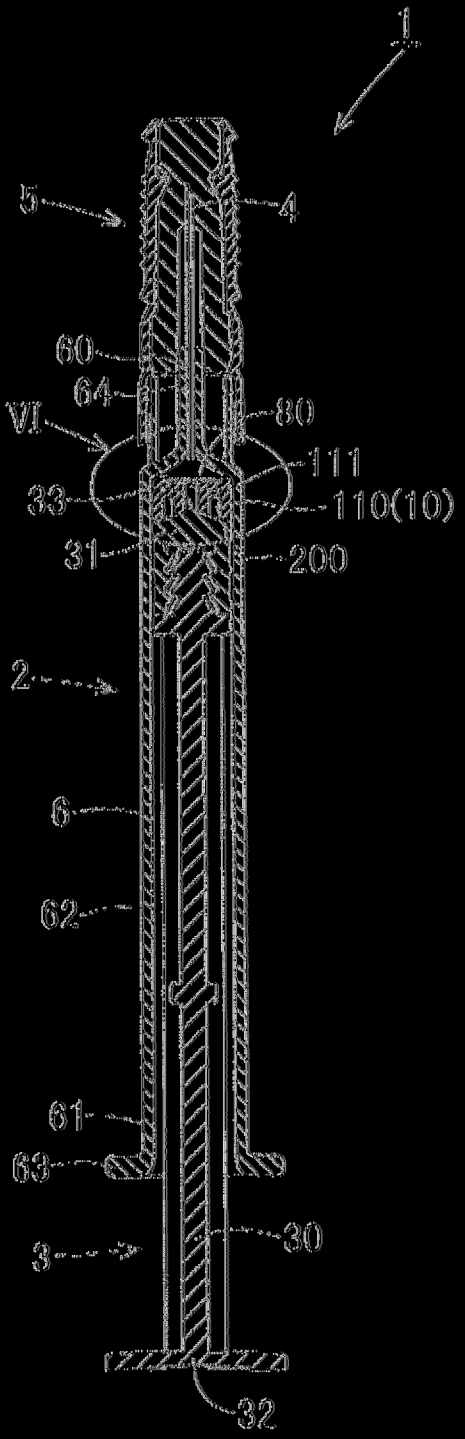


圖18

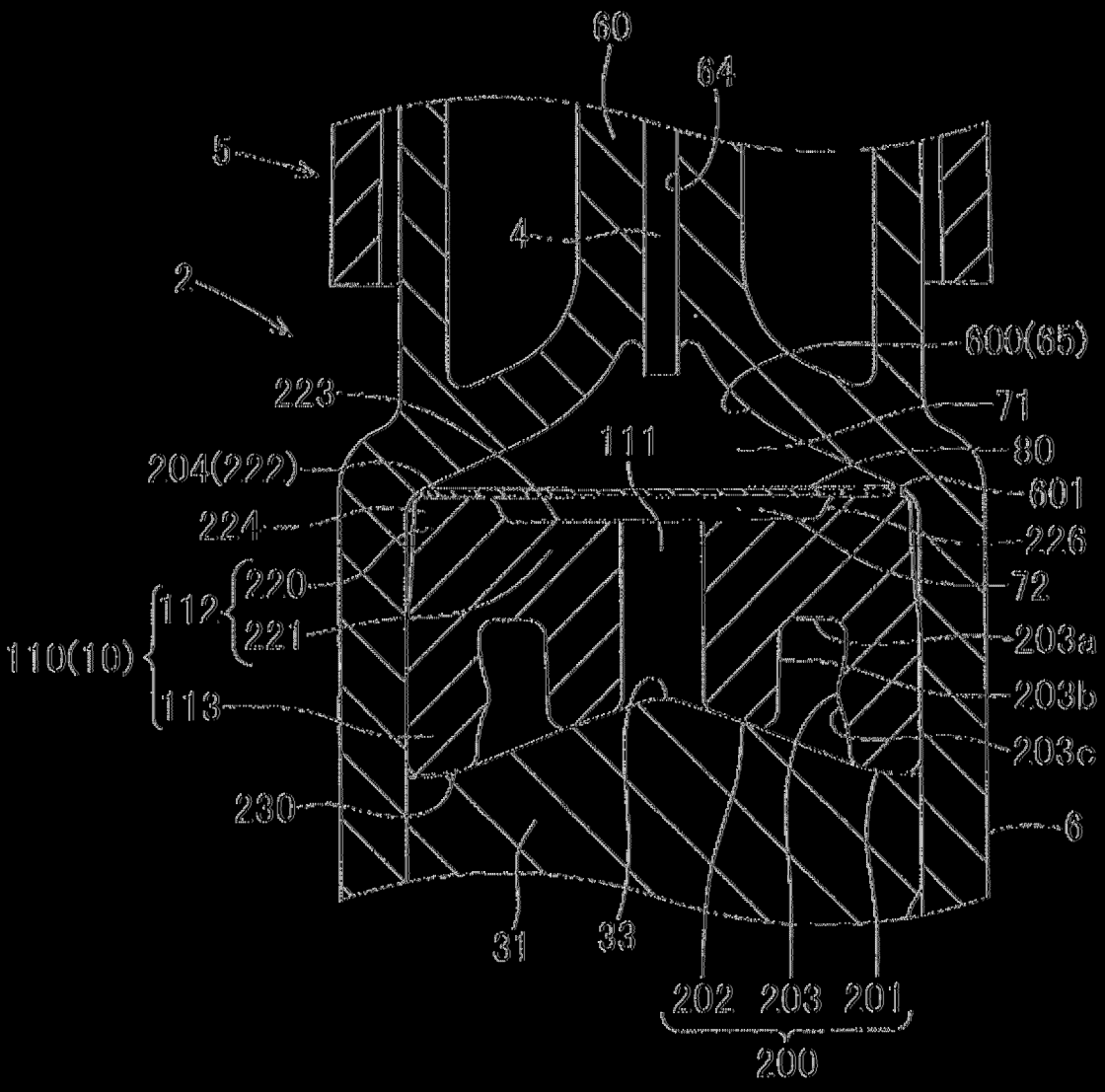

60
64
5
4
2
600(65)
223
71
111
80
204(222)
601
224
226
72
110(10)
112
220
221
203a
113
203b
203c
230
6
31
33
202
203
201
200

圖19

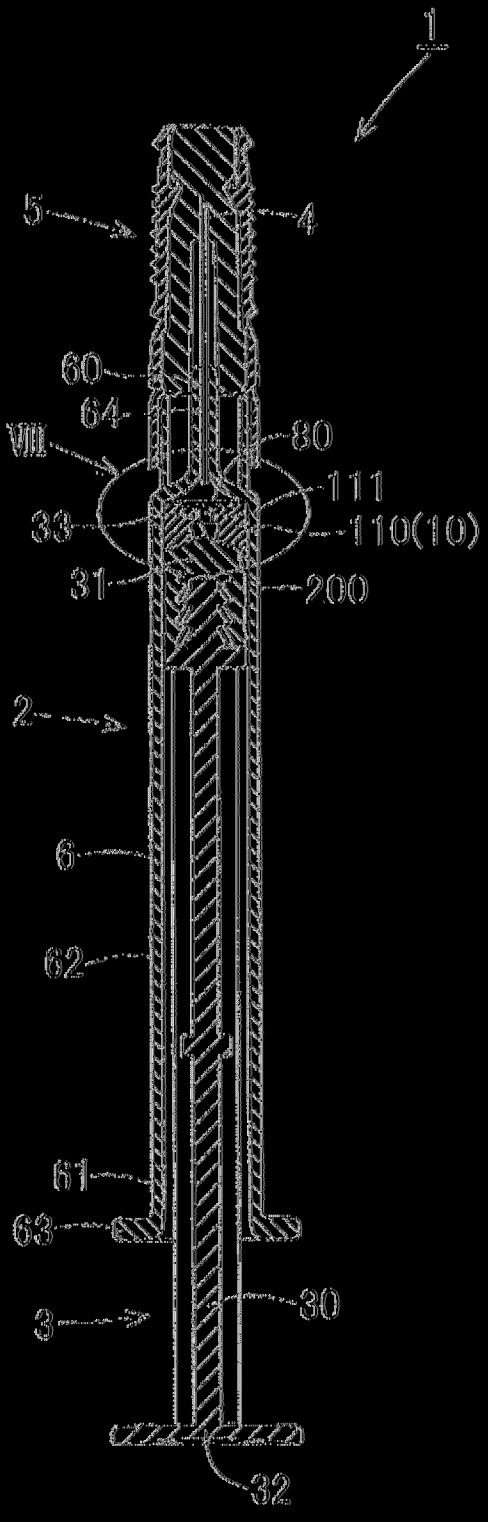


圖2.0

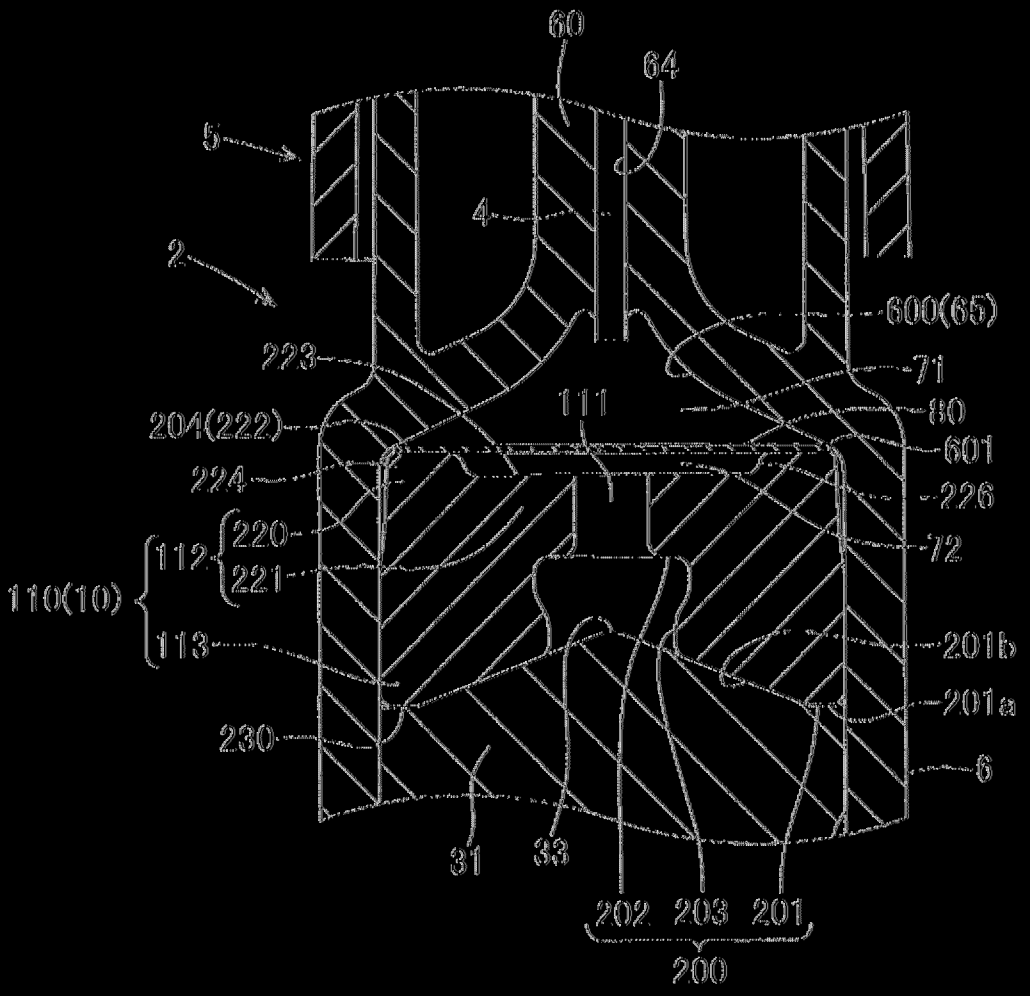

60
64
5
4
2
600(65)
223
71
111
80
204(222)
601
224
226
112
220
221
72
110(10)
113
201b
201a
230
6
31
33
202
203
201
200

圖21

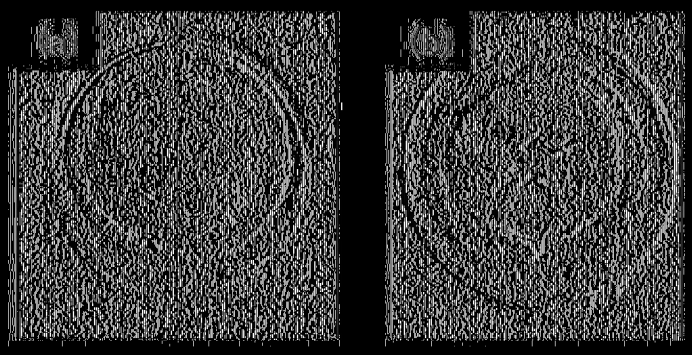


圖22

【發明說明書】

【中文發明名稱】 含有醫藥製劑的內含過濾器之注射器

【技術領域】

【0001】 本發明是有關於將含有有效成分的溶液填充在容器中的醫藥製劑。

【先前技術】

【0002】 近年來，已開發出多種含有抗體的製劑並投入實際應用，許多含有抗體的製劑被使用作為靜脈注射用製劑。另一方面，由於醫療現場的需要，開發含有抗體的製劑作為可自我注射的皮下注射用製劑的要求日益增加。特別是，從便利性的觀點而言，開發將溶液封入注射器內的預填充式注射器製劑的開發要求很高。

【0003】 在設計皮下注射用的含有抗體的製劑時，由於每一次的抗體投予量較大(約80～200 mg)，另一方面，在皮下注射時通常會有注射液量的限制，因此投予液中的抗體的高濃度化是有必要的。

【0004】 近年來，在作為自我注射用的預填充式注射器製劑而在醫療現場使用的製劑中，使用了具備在內部填充有藥劑的筒狀注射器本體、安裝在注射器本體的前端的注射針、以可裝卸方式而覆蓋所安裝的注射針的注射器蓋、與插入上述注射器本體內並可沿著此注射器本體的軸心方向移動的柱塞的注射器。

【0005】 使用預填充式注射器製劑時，取下注射器蓋，將針插入投予部位後，用柱塞桿使柱塞向前移動，藉此將藥液排出・投予。一般而言，為了確保柱塞的滑動性，會在預填充式注射器的內壁及柱塞塗佈作為潤滑劑的矽油等。

【0006】 在含有抗體的製劑中，在水溶液中的顆粒的形成會成為問題。作為所形成的粒子，已知有比二聚體、三聚體等的多聚體更大的聚集體，且是一般肉眼難以看到的粒徑為1.5 μm～小於50 μm的微粒子的不可目視粒子(sub-visible particles，SVP)，或是在標準照度(約2,000-3,000 lx)經由目測可檢測出的可目視粒子(visible particles：VP，大於100 μm)。又，在醫藥製劑中的可目視粒子的藉由目視的檢測率因實施者不同而有很大的差異，有報告指出，在日本藥典所規定的標準照度(約2,000-3,000 lx)下，粒徑為100 μm 的粒子的檢測靈敏度為約40%，粒徑為150 μm的粒子的檢測靈敏度為約70%，粒徑為200 μm的粒子的檢測靈敏度幾乎為100% (非專利文獻1)。再者，藉由提升觀察醫藥製劑的照強度或延長觀察時間，實際上經由目測可檢測出到最小粒徑比約 40 μm更小的粒子。在本說明書中，將這種40 μm以上～100 μm的粒子特別稱為僅在高照度下經由目測可檢測出的粒子。再者，具有40 μm以上的粒徑的粒子是在高照度下經由目測可檢測出的粒子，稱為經由目測可檢測出的粒子。

【0007】 一般而言，抗體具有在氣液界面、固液界面等的界面聚集的特性。這些界面的存在可能有助於上述經由目測可檢測出的粒子的形成。有報告指出，對填充有抗體溶液的注射器施加機械應力，會顯著增加起因於界面的存在而產生的微粒子的數量(非專利文獻2)。在填充於注射器中的抗體溶液中，因氣泡的存在而產生氣液界面，並且因與柱塞及注射器料筒的接觸而形成固液界面。再者，當預填充式注射器的柱塞及料筒塗佈有矽膠時，抗體溶液會與固相表面的矽膠接觸，而產生新的固液界面。再者，有報告指出，由於預填充式注射器製劑的溶液中的空氣的移動，吸附在固液界面並凝集的蛋白質在液體中脫落，以可目視粒子的形式出現(非專利文獻3)。

【0008】 這種在水溶液中所形成的蛋白質粒子，由於其免疫原性的風險是不可否認的，因此希望不要將其投予到體內。

再者，不僅是含有抗體的製劑，在含有低分子量化合物或中分子量化合物作為有效成分的預填充式注射器製劑中，內源性異物、外源性異物的粒子也可能成為問題。

【0009】 作為在投予之前去除填充於小瓶的製劑中的粒子的方法，可以列舉使用在輸液針上具備了孔徑5 μm的過濾器的過濾針頭、輸液器中的串聯式過濾器。過濾針頭以 BD Blunt 過濾針頭(日本Becton・Dickinson公司)、Sterifix (註冊商標) (B Braun公司)等的產品名稱而在市面上販售。再者，在將複數種內容物混合而投予的注射器中，已知有具有將腔體內的空間區分成濕潤部分與乾燥部分的密封機構以及過濾器的注射器(專利文獻1～3)，或是當通過注射針頭吸入安瓿的藥液並使用注射針頭注射時，裝設有用於在注射器內過濾異物的過濾器的注射器(專利文獻4)。相較之下，還沒有確立在投予之前去除預填充式注射器製劑中的粒子的方法。

[先行技術文件]

[專利文獻]

【0010】

[專利文獻1]日本專利申請特開2007-508898號公報

[專利文獻2]日本專利申請特開2019-051338號公報

[專利文獻3]日本專利申請特表2005-537106號公報

[專利文獻4]日本專利申請特表2015-536213號公報

[非專利文獻]

【0011】

[非專利文獻1] James A. Melchore, AAPS PharmSciTech; 2011; 12(1): 215-221.

[非專利文獻 2] Torisu et al., J. Pharm. Sci. 106 (2017) 2966-2978.

[非專利文獻 3] Gerhardt et al., J. Pharm. Sci. 103 (2014) 1601-1612.

【發明內容】

[發明所欲解決的問題]

【0012】 已知在投予之前去除填充於小瓶的製劑中的粒子的方法，相較之下，還沒有確立在投予之前去填充於除注射器製劑中的粒子的方法，且這在技術上也有難度。

[用以解決問題的手段]

【0013】 因此，本案發明人對新穎的內建過濾器的注射器進行了潛心研究，而完成了本發明。 本說明書包括以下的發明的公開內容。

[1-1]一種注射用製劑，其為溶液填充於注射器中的注射用製劑，

其中，注射器具備

料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與

過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，

以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0014】 [1-2]如[1-1]所記載之注射用製劑，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[1-3]如[1-2]所記載之注射用製劑，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0015】 [1-4]如[1-1]～[1-3]中任一項所記載之注射用製劑，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[1-5]如[1-1]～[1-4]中任一項所記載之注射用製劑，其中，在過濾器的前端

側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0016】 [1-6]如[1-1]～[1-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

上述過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0017】 [1-7]如[1-6]所記載之注射用製劑，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0018】 [1-8]如[1-6]或[1-7]所記載之注射用製劑，其中，中栓部的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0019】 [1-9]如[1-1]～[1-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒

狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0020】 [1-10]如[1-6]～[1-9]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[1-11]如[1-6]～[1-10]中任一項所記載之注射用製劑，其中，外殼的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0021】 [1-12]如[1-1]～[1-11]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中所包含的為有效成分的化合物是低分子量化合物、中分子量化合物或蛋白質。

[1-13]如[1-12]所記載之注射用製劑，其中，上述化合物包含抗體或其結合片段，或環狀胜肽。

【0022】 [1-14]如[1-12]所記載之注射用製劑，其中，低分子量化合物具有小於500的分子量。

[1-15]如[1-12]所記載之注射用製劑，其中，中分子量化合物具有500～15000的分子量。

【0023】 [1-16]如[1-12]所記載之注射用製劑，其中，上述化合物是選自由核酶、反義(antisense)分子、抑制劑寡核苷酸、適配體(aptamer)、微小RNA及短小干擾RNA(siRNA)組成的群組的多核苷酸。

【0024】 [1-17]如[1-1]～[1-16]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[1-18]如[1-1]～[1-16]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

【0025】 [1-19]如[1-17]所記載之注射用製劑，其中，在溶液填充於注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀

態。

【0026】 [1-20]如[1-1]～[1-19]中任一項所記載之注射用製劑，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0027】 [1-21]如[1-1]～[1-20]中任一項所記載之注射用製劑，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0028】 [1-22]如[1-1]～[1-21]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

【0029】 [1-23]如[1-1]～[1-22]中任一項所記載之注射用製劑，其具備與注射器連接的注射針。

[1-24]如[1-1]～[1-23]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液為水溶液。

[1-25]如[1-1]～[1-24]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含艾美賽珠單抗(Emicizumab)作為有效成分。

【0030】 [2-1]一種注射用製劑，其為溶液填充於注射器中的注射用製劑，

其中，注射器具備

料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與

過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，

以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

在該溶液的排出過程中，能夠從所排出的溶液中去除經由目測可檢測出的粒子。

【0031】 [2-2]如[2-1]所記載之注射用製劑，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[2-3]如[2-2]所記載之注射用製劑，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0032】 [2-4]如[2-1]～[2-3]中任一項所記載之注射用製劑，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[2-5]如[2-1]～[2-4]中任一項所記載之注射用製劑，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0033】 [2-6]如[2-1]～[2-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0034】 [2-7]如[2-6]所記載之注射用製劑，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0035】 [2-8]如[2-1]～[2-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0036】 [2-9]如[2-6]～[2-8]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[2-10]如[2-1]～[2-9]中任一項所記載之注射用製劑，其中，粒子具有大於40 μm的粒徑。

【0037】 [2-11]如[2-1]～[2-10]中任一項所記載之注射用製劑，其中，粒子包含源自於溶液的成分的粒子或源自於溶液的成分以外的粒子。

[2-12]如[2-11]所記載之注射用製劑，其中，粒子源自於溶液的成分。

【0038】 [2-13]如[2-11]所記載之注射用製劑，其中，粒子源自於溶液的成分以外的成分。

[2-14]如[2-1]～[2-13]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中所包含之為有效成分的化合物是低分子量化合物、中分子量化合物或蛋白質。

【0039】 [2-15]如[2-14]所記載之注射用製劑，其中，上述化合物包含抗體或其結合片段，或環狀胜肽。

[2-16]如[2-14]所記載之注射用製劑，其中，低分子量化合物具有小於500的分子量。

【0040】 [2-17]如[2-14]所記載之注射用製劑，其中，中分子量化合物具有500～15000的分子量。

[2-18]如[2-14]所記載之注射用製劑，其中，上述化合物是選自由核酶、反義(antisense)分子、抑制劑寡核苷酸、適配體(aptamer)、微小RNA及短小干擾RNA(siRNA)組成的群組的多核苷酸。

【0041】 [2-19]如[2-1]～[2-18]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[2-20]如[2-1]～[2-18]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

【0042】 [2-21]如[2-19]所記載之注射用製劑，其中，在溶液填充於注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

[2-22]如[2-1]～[2-21]中任一項所記載之注射用製劑，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0043】 [2-23]如[2-1]～[2-22]中任一項所記載之注射用製劑，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0044】 [2-24]如[2-1]～[2-23]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[2-25]如[2-1]～[2-24]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液為水溶液。

[2-26]如[2-1]～[2-25]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含艾美

賽珠單抗作為有效成分。

【0045】 [3-1]一種方法，其為去除注射用製劑中所包含的經由目測可檢測出的粒子的方法，

其中，注射用製劑是溶液，且填充在注射器內，

注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的注射用製劑注出到外部的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

該方法包含通過過濾器而排出填充在注射器內的溶液，過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0046】 [3-2]如[3-1]所記載之方法，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[3-3]如[3-2]所記載之方法，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

[3-4]如[3-1]～[3-3]中任一項所記載之方法，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

【0047】 [3-5]如[3-1]～[3-4]中任一項所記載之方法，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0048】 [3-6]如[3-1]～[3-5]中任一項所記載之方法，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0049】 [3-7]如[3-6]所記載之方法，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0050】 [3-8]如[3-1]～[3-5]中任一項所記載之方法，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0051】 [3-9]如[3-6]～[3-8]中任一項所記載之方法，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[3-10]如[3-1]～[3-9]中任一項所記載之方法，其中，粒子具有大於40 μm的粒徑。

【0052】 [3-11]如[3-1]～[3-10]中任一項所記載之方法，其中，粒子包含源自於溶液的成分的粒子或源自於溶液的成分以外的粒子。

[3-12]如[3-11]所記載之方法，其中，粒子源自於溶液的成分。

【0053】 [3-13]如[3-11]所記載之方法，其中，粒子源自於溶液的成分以外的成分。

[3-14]如[3-1]～[3-13]中任一項所記載之方法，其中，溶液中所包含之為有效成分的化合物是低分子量化合物、中分子量化合物或蛋白質。

【0054】 [3-15]如[3-14]所記載之方法，其中，上述化合物包含抗體或其結合片段，或環狀胜肽。

[3-16]如[3-14]所記載之方法，其中，低分子量化合物具有小於500的分子量。

【0055】 [3-17]如[3-14]所記載之方法，其中，中分子量化合物具有500～15000的分子量。

[3-18]如[3-14]所記載之方法，其中，上述化合物是選自由核酶、反義(antisense)分子、抑制劑寡核苷酸、適配體(aptamer)、微小RNA及短小干擾RNA(siRNA)組成的群組的多核苷酸。

【0056】 [3-19]如[3-1]～[3-18]中任一項所記載之方法，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[3-20]如[3-1]～[3-18]中任一項所記載之方法，其中，溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

【0057】 [3-21]如[3-19]所記載之方法，其中，在溶液填充於注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

[3-22]如[3-1]～[3-21]中任一項所記載之方法，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0058】 [3-23]如[3-1]～[3-22]中任一項所記載之方法，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0059】 [3-24]如[3-1]～[3-23]中任一項所記載之方法，其中，溶液包含選

自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[3-25]如[3-1]～[3-24]中任一項所記載之方法，其中，溶液為水溶液。

[3-26]如[3-1]～[3-25]中任一項所記載之方法，其中，溶液包含艾美賽珠單抗作為有效成分。

【0060】 [4-1]一種注射器，其為填充了溶液的注射器，具備

料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上，即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0061】 [4-2]一種注射器，其為填充了溶液的注射器，

注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0062】 [4-3]如[4-1]或[4-2]所記載之注射器，其中，薄膜的材質為丙烯酸

共聚物。

[4-4]如[4-3]所記載之注射器，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0063】 [4-5]如[4-1]～[4-4]中任一項所記載之注射器，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[4-6]如[4-1]～[4-5]中任一項所記載之注射器，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0064】 [4-7]如[4-1]～[4-6]中任一項所記載之注射器，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0065】 [4-8]如[4-7]所記載之注射器，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0066】 [4-9]如[4-7]或[4-8]所記載之注射器，其中，中栓部的材質為線性

低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0067】 [4-10]如[4-1]～[4-6]中任一項所記載之注射器，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0068】 [4-11]如[4-7]～[4-10]中任一項所記載之注射器，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[4-12]如[1-7]～[4-11]中任一項所記載之注射器，其中，外殼的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0069】 [4-13]如[4-1]～[4-12]中任一項所記載之注射器，其中，作為溶液中所包含的有效成分的化合物是低分子量化合物、中分子量化合物或蛋白質。

[4-14]如[4-13]所記載之注射器，其中，上述化合物包含抗體或其結合片段，或環狀胜肽。

【0070】 [4-15]如[4-13]所記載之注射器，其中，低分子量化合物具有小於500的分子量。

[4-16]如[4-13]所記載之注射器，其中，中分子量化合物具有500～15000的分子量。

【0071】 [4-17]如[4-13]所記載之注射器，其中，上述化合物是選自由核酶、反義(antisense)分子、抑制劑寡核苷酸、適配體(aptamer)、微小RNA及短小干擾RNA(siRNA)組成的群組的多核苷酸。

【0072】 [4-18]如[4-1]～[4-17]中任一項所記載之注射器，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[4-19]如[4-1]～[4-17]中任一項所記載之注射器，其中，溶液在使用前處於

與過濾器接觸的狀態。

【0073】 [4-20]如[4-18]所記載之注射器，其中，在填充於注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

[4-21]如[4-1]～[4-20]中任一項所記載之注射器，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[4-22]如[4-1]～[4-21]中任一項所記載之注射器，其中，溶液為水溶液。

[4-23]如[4-1]～[4-22]中任一項所記載之注射器，其中，溶液包含艾美賽珠單抗作為有效成分。

【0074】 [5-1]一種注射用製劑，其為溶液填充於注射器中的、且作為可以保存10天以上的醫藥而使用的注射用製劑，

注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0075】 [5-2]如[5-1]所記載之注射用製劑，其中，即使在5℃、25℃或40℃下保存後，相較於填充在並未內建過濾器的預填充式注射器中的製劑，製劑的物理特性的變化較少。

【0076】 [5-3]如[5-1]或[5-2]所記載之注射用製劑，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[5-4]如[5-3]所記載之注射用製劑，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0077】 [5-5]如[5-1]～[5-4]中任一項所記載之注射用製劑，其中，過濾器

具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[5-6]如[5-1]～[5-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0078】 [5-7]如[5-1]～[5-6]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0079】 [5-8]如[5-7]所記載之注射用製劑，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0080】 [5-9]如[5-1]～[5-6]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0081】 [5-10]如[5-7]～[1-9]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[5-11]如[5-1]～[5-10]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中所包含之為有效成分的化合物是低分子量化合物、中分子量化合物或蛋白質。

【0082】 [5-12]如[5-11]所記載之注射用製劑，其中，上述化合物包含抗體或其結合片段，或環狀胜肽。

[5-13]如[5-11]所記載之注射用製劑，其中，低分子量化合物具有小於500的分子量。

【0083】 [5-14]如[5-11]所記載之注射用製劑，其中，中分子量化合物具有500～15000的分子量。

[5-15]如[5-11]所記載之注射用製劑，其中，上述化合物是選自由核酶、反義(antisense)分子、抑制劑寡核苷酸、適配體(aptamer)、微小RNA及短小干擾RNA(siRNA)組成的群組的多核苷酸。

【0084】 [5-16]如[5-1]～[5-15]中任一項所記載之注射用製劑，其中，該注射用製劑在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[5-17]如[5-1]～[5-15]中任一項所記載之注射用製劑，其中，該注射用製劑在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

【0085】 [5-18]如[5-16]所記載之注射用製劑，其中，在溶液填充於注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液即使是在負荷了壓力的情況下，在使用前仍然保持與過濾器非接觸的狀態。

【0086】 [5-19]如[5-1]～[5-18]中任一項所記載之注射用製劑，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0087】 [5-20]如[5-1]～[5-19]中任一項所記載之注射用製劑，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0088】 [5-21]如[5-1]～[5-20]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[5-22]如[5-1]～[5-21]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液為水溶液。

[5-23]如[5-1]～[5-22]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含艾美賽珠單抗作為有效成分。

【0089】 [6-1]一種注射用製劑，其為將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充於注射器中的注射用製劑，

其中，注射器具備

料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與

過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，

以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0090】 [6-2]如[6-1]所記載之注射用製劑，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[6-3]如[6-2]所記載之注射用製劑，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0091】 [6-4]如[6-1]～[6-3]中任一項所記載之注射用製劑，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[6-5]如[6-1]～[6-4]中任一項所記載之注射用製劑，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0092】 [6-6]如[6-1]～[6-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

上述過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0093】 [6-7]如[6-6]所記載之注射用製劑，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0094】 [6-8]如[6-6]或[6-7]所記載之注射用製劑，其中，中栓部的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0095】 [6-9]如[6-1]～[6-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0096】 [6-10]如[6-6]～[6-9]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[6-11]如[6-6]～[6-10]中任一項所記載之注射用製劑，其中，外殼的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0097】 [6-12]如[6-1]～[6-11]中任一項所記載之注射用製劑，其中，蛋白質為單株抗體。

[6-13]如[6-1]～[6-12]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

【0098】 [6-14]如[6-1]～[6-12]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

[6-15]如[6-13]所記載之注射用製劑，其中，在將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充到注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

【0099】 [6-16]如[6-1]～[6-15]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1 mg/mL以上。

[6-17]如[6-1]～[6-16]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1～300 mg/mL的範圍。

【0100】 [6-18]如[6-1]～[6-17]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液

中的蛋白質濃度為1～200 mg/mL、50～200 mg/mL或80～200 mg/mL的範圍。

【0101】 [6-19]如[6-1]～[6-18]中任一項所記載之注射用製劑，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也不會出現過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0102】 [6-20]如[6-1]～[6-19]中任一項所記載之注射用製劑，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0103】 [6-21]如[6-1]～[6-20]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

【0104】 [6-22]如[6-1]～[6-2]中任一項所記載之注射用製劑，其具備與注射器連接的注射針。

[6-23]如[6-1]～[6-22]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液為水溶液。

[6-24]如[6-1]～[6-23]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述蛋白質是艾美賽珠單抗。

【0105】 [7-1]一種注射用製劑，其為將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充於注射器中的注射用製劑，

其中，注射器具備

料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與

過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，

以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾

器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

在該溶液的排出過程中，能夠從所排出的溶液中去除經由目測可檢測出的粒子。

【0106】 [7-2]如[7-1]所記載之注射用製劑，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[7-3]如[7-2]所記載之注射用製劑，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0107】 [7-4]如[7-1]～[7-3]中任一項所記載之注射用製劑，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[7-5]如[7-1]～[7-4]中任一項所記載之注射用製劑，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0108】 [7-6]如[7-1]～[7-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼

的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0109】 [7-7]如[7-6]所記載之注射用製劑，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0110】 [7-8]如[7-1]～[7-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0111】 [7-9]如[7-6]～[7-8]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[7-10]如[7-1]～[7-9]中任一項所記載之注射用製劑，其中，粒子具有大於40 μm的粒徑。

【0112】 [7-11]如[7-1]～[7-10]中任一項所記載之注射用製劑，其中，粒子包含源自於溶液的成分的粒子或源自於溶液的成分以外的粒子。

[7-12]如[7-11]所記載之注射用製劑，其中，粒子源自於溶液的成分。

【0113】 [7-13]如[7-11]所記載之注射用製劑，其中，粒子源自於溶液的成分以外的成分。

[7-14]如[7-1]～[7-13]中任一項所記載之注射用製劑，其中，蛋白質為單株抗體。

【0114】 [7-15]如[7-1]～[7-14]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[7-16]如[7-1]～[7-14]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液在使用前

處於與過濾器接觸的狀態。

【0115】 [7-17]如[7-15]所記載之注射用製劑，其中，在將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充到注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

【0116】 [7-18]如[7-1]～[7-17]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1 mg/mL以上。

[7-19]如[7-1]～[7-18]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1～300 mg/mL的範圍。

【0117】 [7-20]如[7-1]～[7-19]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為1～200 mg/mL、50～200 mg/mL或80～200 mg/mL的範圍。

【0118】 [7-21]如[7-1]～[7-20]中任一項所記載之注射用製劑，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也不會出現過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0119】 [7-22]如[7-1]～[7-21]中任一項所記載之注射用製劑，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0120】 [7-23]如[7-1]～[7-22]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[7-24]如[7-1]～[7-23]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液為水溶液。

[7-25]如[7-1]～[7-24]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述蛋白質是Emicizumab。

【0121】 [8-1]一種方法，其為去除注射用製劑中所包含的經由目測可檢測出的粒子的方法，

其中，注射用製劑是含有蛋白質作為有效成分的溶液，且填充在注射器內，

注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的注射用製劑注出到外部的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

該方法包含通過過濾器而排出填充在注射器內的溶液，過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0122】 [8-2]如[8-1]所記載之方法，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[8-3]如[8-2]所記載之方法，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

[8-4]如8-1]～[8-3]中任一項所記載之方法，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

【0123】 [8-5]如[8-1]～[8-4]中任一項所記載之方法，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0124】 [8-6]如[8-1]～[8-5]中任一項所記載之方法，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0125】 [8-7]如[8-6]所記載之方法，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0126】 [8-8]如[8-1]～[8-5]中任一項所記載之方法，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0127】 [8-9]如[8-6]～[8-8]中任一項所記載之方法，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[8-10]如[8-1]～[8-9]中任一項所記載之方法，其中，粒子具有大於40 μm的粒徑。

【0128】 [8-11]如[8-1]～[8-10]中任一項所記載之方法，其中，粒子包含源自於溶液的成分的粒子或源自於溶液的成分以外的粒子。

[8-12]如[8-11]所記載之方法，其中，粒子源自於溶液的成分。

【0129】 [8-13]如[8-11]所記載之方法，其中，粒子源自於溶液的成分以外的成分。

[8-14]如[8-1]～[8-13]中任一項所記載之方法，其中，蛋白質為單株抗體。

【0130】 [8-15]如[8-1]～[8-14]中任一項所記載之方法，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[8-16]如[8-1]～[8-14]中任一項所記載之方法，其中，溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

【0131】 [8-17]如[8-15]所記載之方法，其中，在將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充到注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

【0132】 [8-18]如[8-1]～[8-17]中任一項所記載之方法，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1 mg/mL以上。

[8-19]如[8-1]～[8-18]中任一項所記載之方法，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1～300 mg/mL的範圍。

【0133】 [8-20]如[8-1]～[8-19]中任一項所記載之方法，其中，溶液中的蛋白質濃度為1～200 mg/mL、50～200 mg/mL或80～200 mg/mL的範圍。

【0134】 [8-21]如[8-1]～[8-20]中任一項所記載之方法，其中， 即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0135】 [8-22]如[8-1]～[8-21]中任一項所記載之方法，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0136】 [8-23]如[8-1]～[8-22]中任一項所記載之方法，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[8-24]如[8-1]～[8-23]中任一項所記載之方法，其中，溶液為水溶液。

[8-25]如[8-1]～[8-24]中任一項所記載之方法，其中，上述蛋白質是艾美賽珠單抗。

【0137】 [9-1]一種注射器，其為填充了將含有蛋白質作為有效成分的溶液的注射器，

其具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上，即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0138】 [9-2]一種注射器，其為填充了將含有蛋白質作為有效成分的溶液的注射器，

注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0139】 [9-3]如[9-1]或[9-2]所記載之注射器，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[9-4]如[9-3]所記載之注射器，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0140】 [9-5]如[9-1]～[9-4]中任一項所記載之注射器，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[9-6]如[9-1]～[9-5]中任一項所記載之注射器，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0141】 [9-7]如[9-1]～[9-6]中任一項所記載之注射器，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0142】 [9-8]如[9-7]所記載之注射器，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0143】 [9-9]如[9-7]或[9-8]所記載之注射器，其中，中栓部的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0144】 [9-10]如[9-1]～[9-6]中任一項所記載之注射器，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0145】 [9-11]如[9-7]～[9-10]中任一項所記載之注射器，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[9-12]如[9-7]～[9-11]中任一項所記載之注射器，其中，外殼的材質為線性低密度聚乙烯(LLDPE)或低密度聚乙烯(LDPE)，較佳為低密度聚乙烯(LDPE)。

【0146】 [9-13]如[9-1]～[9-12]中任一項所記載之注射器，其中，蛋白質為單株抗體。

[9-14]如[9-1]～[9-13]中任一項所記載之注射器，其中，溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

【0147】 [9-15]如[9-1]～[9-13]中任一項所記載之注射器，其中，溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

[9-16]如[9-14]所記載之注射器，其中，在將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充到注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

【0148】 [9-17]如[9-1]～[9-16]中任一項所記載之注射器，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1 mg/mL以上。

[9-18]如[9-1]～[9-17]中任一項所記載之注射器，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1～300 mg/mL的範圍。

【0149】 [9-19]如[9-1]～[9-18]中任一項所記載之注射器，其中，溶液中的蛋白質濃度為1～200 mg/mL、50～200 mg/mL或80～200 mg/mL的範圍。

【0150】 [9-20]如[9-1]～[9-19]中任一項所記載之注射器，其中，溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

[9-21]如[9-1]～[9-20]中任一項所記載之注射器，其中，溶液為水溶液。

[9-22]如[9-1]～[9-21]中任一項所記載之注射器，其中，上述蛋白質是艾美賽珠單抗。

【0151】 [10-1]一種注射用製劑，其為溶液填充於注射器中的、且作為可以保存10天以上的醫藥而使用的注射用製劑，

注射器具備料筒，其形成為具有前端部及近端部的筒狀，且在上述前端部設置有用於將儲存在內部的溶液注出到外部的注出孔；與過濾器，其設置在上述料筒的內部中比上述注出孔更接近近端側的位置，以使溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側之方式而設置過濾器，

過濾器為薄膜，其材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0152】 [10-2]如[10-1]所記載之注射用製劑，其中，即使在5℃、25℃或40℃下保存後，相較於填充在並未內建過濾器的預填充式注射器中的製劑，製劑的物理特性的變化較少。

【0153】 [10-3]如[10-1]或[10-2]所記載之注射用製劑，其中，薄膜的材質為丙烯酸共聚物。

[10-4]如[10-3]所記載之注射用製劑，其中，丙烯酸共聚物為疏水性。

【0154】 [10-5]如[10-1]～[10-4]中任一項所記載之注射用製劑，其中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

[10-6]如[10-1]～[10-5]中任一項所記載之注射用製劑，其中，在過濾器的前端側設置一個前端側副空間，且在過濾器的近端側設置一個近端側副空間，當

從料筒的軸心方向觀察時，注出孔的面積小於近端側副空間的面積，且小於前端側副空間的面積。

【0155】 [10-7]如[10-1]～[10-6]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼、與以通過該外殼的內部將上述近端側空間與上述前端側空間變成連通或不連通之方式而設置成相對於上述外殼的內部是可開關的中栓部，

上述外殼具有關閉時嚙合部，

上述中栓部具有從近端側對上述關閉時嚙合部嚙合的關閉時被嚙合部，

上述區分結構是以當藉由從近端側插入到料筒中的活塞而從近端側施加按壓力時，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者越過另一者，上述關閉時嚙合部與上述關閉時被嚙合部的嚙合被解除，上述中栓部對上述外殼的內部開放，上述近端側空間與上述前端側空間變成連通之方式而構成，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0156】 [10-8]如[10-7]所記載之注射用製劑，其中，上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的一者，相對於上述關閉時嚙合部及上述關閉時被嚙合部之中的另一者，是被配置在前端側與近端側。

【0157】 [10-9]如[10-1]～[10-6]中任一項所記載之注射用製劑，其中，注射器具備將上述料筒內部的空間區分成近端側空間與前端側空間的區分結構，

上述區分結構具備以與上述料筒的內表面液密性地接觸之方式而設置的筒狀的外殼，

過濾器被固定在外殼的前端側部分。

【0158】 [10-10]如[10-7]～[10-9]中任一項所記載之注射用製劑，其中，上述區分結構以使上述料筒的前端側空間的體積成為150 mm^3以下之方式而設置。

[10-11]如[10-1]～[10-10]中任一項所記載之注射用製劑，其中，蛋白質為單株抗體。

【0159】 [10-12]如[10-1]～[10-11]中任一項所記載之注射用製劑，其中，該注射用製劑在使用前保持與過濾器非接觸的狀態。

[10-13]如[10-1]～[10-11]中任一項所記載之注射用製劑，其中，該注射用製劑在使用前處於與過濾器接觸的狀態。

【0160】 [10-14]如[10-12]所記載之注射用製劑，其中，在將含有蛋白質作為有效成分的溶液填充到注射器中的注射用製劑的製造時或製造後，該溶液保持與過濾器非接觸的狀態。

【0161】 [10-15]如[10-1]～[10-14]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1 mg/mL以上。

[10-16]如[10-1]～[10-15]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為0.1～300 mg/mL的範圍。

【0162】 [10-17]如[10-1]～[10-16]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液中的蛋白質濃度為1～200 mg/mL、50～200 mg/mL或80～200 mg/mL的範圍。

【0163】 [10-18]如[10-1]～[10-17]中任一項所記載之注射用製劑，其中，即使將具有95 cP以下的黏度的溶液以300 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出之後，也沒有過濾器的破損及過濾器與外殼之間的接著面的剝離。

【0164】 [10-19]如[10-1]～[10-18]中任一項所記載之注射用製劑，其中，當具有95 cP以下的黏度的溶液以100 mm/分鐘的排出速度通過過濾器而排出時，相較於並未內建過濾器的注射器，10 mm的平均滑動阻力值是1.3 倍以內、1.4倍以內、或1.5倍以內。

【0165】 [10-20]如[10-1]～[10-19]中任一項所記載之注射用製劑，其中，

溶液包含選自糖、糖醇、緩衝劑、防腐劑、載體、抗氧化劑、螯合劑、天然聚合物、合成聚合物、冷凍保護劑、增容劑及穩定劑的一種以上的藥學上可容許的賦形劑。

【0166】 [10-21]如[10-1]～[10-20]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液為水溶液。

[10-22]如[10-1]～[10-21]中任一項所記載之注射用製劑，其中，溶液包含艾美賽珠單抗作為有效成分。

[發明功效]

【0167】 根據本發明，即使是在填充於注射器中的注射用製劑的溶液中存在經由目測可檢測出的粒子，藉由在填充餘注射器內的溶液的全部量排出時使用過濾器過濾，可以供給不含粒子的高品質製劑。

【圖式簡單說明】

【0168】

[圖1]圖1是用於說明在本實施形態的預填充式注射器的注射器中的中栓部的關閉狀態的剖面圖。

[圖2]圖2是用於說明在上述預填充式注射器中的中栓部的開啟狀態的剖面圖。

[圖3]圖3是圖1的III所示區域的放大剖面圖。

[圖4]圖4是圖2的IV所示區域的放大剖面圖。

[圖5]圖5是在上述注射器的中栓部的立體圖。

[圖6]圖6是上述中栓部的立體圖。

[圖7]圖7是用於說明在關於變形例的預填充式注射器的注射器中的中栓部的關閉狀態的側視圖。

[圖8]圖8是用於說明上述預填充式注射器中的中栓部的開啟狀態的剖面圖。

[圖9]圖9是圖7的IX所示區域的放大剖面圖。

[圖10]圖10是圖8的X所示區域的放大剖面圖。

[圖11]圖11是在上述注射器的中栓部的立體圖。

[圖12]圖12是上述中栓部的立體圖。

[圖13]圖13是關於變形例的預填充式注射器的使用時的示意剖面圖，(a)顯示中栓部的關閉狀態，(b)顯示中栓部剛開啟後的狀態，(c)顯示中栓部的開啟狀態，(d)顯示藥劑的投予後的狀態。

[圖14]圖14是變形例的預填充式注射器的使用時的示意剖面圖，(a)顯示中栓部的關閉狀態，(b)顯示中栓部剛開啟後的狀態，(c)顯示中栓部的開啟狀態，(d)顯示藥劑的投予後的狀態。

[圖15]圖15是具備固定部件的預填充式注射器的注射器的剖面圖。

[圖16]是圖15的III所示區域的放大剖面圖。

[圖17]圖17是用於說明在固定部件的過濾器的安裝的示意圖。

[圖18]圖18是關於變形例的預填充式注射器的注射器的側視圖。

[圖19]圖19是圖18的VI所示區域的放大剖面圖。

[圖20]圖20是關於變型例的注射器的側視圖。

[圖21]圖21是圖20的VIII所示區域的放大剖面圖。

[圖22]圖22是在溶液排出後(a)正常的未破損的過濾器與(b)異常的破損的過濾器的照片。

【實施方式】

【0169】 (1)預填充式注射器

在下文中，將針對本發明的實施形態的具備注射器的預填充式注射器，參照圖1～圖6具體說明。

【0170】 預填充式注射器1，如圖1及圖2所示，具備用於投予藥劑的注射器2。再者，預填充式注射器1具備插入注射器2中的活塞3。此外，預填充式注射器1具備與注射器2連接的注射針4。預填充式注射器1具備蓋住注射針4的蓋子5。藥劑是液狀的藥劑，例如，蛋白質製劑。

【0171】 注射器2形成為具有前端部60及近端部61的筒狀，且具備料筒6與將料筒6內部的空間S區分成近端側空間S1與前端側空間S2的區分結構7。再者，注射器2為大致圓筒狀。

【0172】 在下文中，在預填充式注射器1及注射器2中，將設置前端部60的一側(在圖1～圖4中的下側)簡稱為「前端側」，將配置近端部61的一側(在圖1～圖4中的上側)稱為「近端側」。再者，也將注射器2的筒軸方向簡稱為「筒軸方向」。

【0173】 料筒6是將藥劑儲存在其內部的部件。再者，在料筒6中，在前端部60設置有用於將儲存在內部的藥劑注出到外部的注出孔。在本實施形態中，除了前端部60及近端部61之外，料筒6還具備與前端部60及近端部61連接的筒狀部62。再者，料筒6還具有從在筒狀部62的筒軸方向中的的另一端的整個外周朝向外側方向(筒狀部62的徑向外側方向)延伸的凸緣部63。

【0174】 料筒6由，例如，透明且能夠耐受投予藥劑時的內壓的材質所形成。具體而言，料筒6的材質為包含降莰烯等的環狀烯烴的重複單元的樹脂。更具體而言，料筒6的材質是作為均聚物的COP (cycloolefin polymer)、作為環狀烯烴與乙烯等的共聚物的COC (cycloolefin copolymer)等的透明樹脂。又，料筒6的材質可以是PP(聚丙烯)或玻璃。

【0175】 又，為了抑制活塞3對料筒6的內表面的滑動阻力，可以在料筒6的內表面(例如，筒狀部62的內表面)塗佈矽油。

料筒6的前端部60設置於在筒狀部62的筒軸方向中的一端(具體而言，前端側

的端部)。如圖3及圖4所示，在前端部60設置有用於將儲存在內部的藥劑注出到外部的注出孔64。在本實施方式的料筒6中，注出孔64是供注射針4插穿的針孔。

【0176】 當插穿注出孔64的針是，例如，27號(gauge)時，注出孔64的內徑為0.27 mm，從筒軸方向觀察時的注出孔64的面積為0.057 mm^2。再者，當插穿注出孔64的針為29號時，注出孔64的內徑為0.21 mm，從筒軸方向觀察時的注出孔64的面積為0.035 mm^2。

【0177】 前端部60的基端側端面600，被形成為堵塞位於筒狀部62的前端側的邊緣部之中的注入孔64以外的部分。近端側端面600，例如，以位置越朝向徑向內側方向側越接近前端側之方式傾斜地延伸。

【0178】 從筒軸方向觀察時的筒狀部62的面積是，例如，大致一定，具體而言，是12.56 mm^2以上、314 mm^2以下。筒狀部62的內徑是，例如，大致一定，具體而言，是4 mm以上、20 mm以下。

【0179】 在如此的料筒6的內部中容納有區分結構7，藉由區分結構7，將料筒6內部的空間S區分成筒軸方向近端側的近端側空間S1及筒軸方向前端側的前端側空間S2。在本實施形態的料筒6中，如圖2～圖5所示，比區分結構7更接近近端側的空間，即，近端側空間S1儲存液劑，而比區分結構7更接近前端側的前端側空間S2處於並未儲存藥劑的空的狀態。具體而言，前端側空間S2包含比過濾器80更接近前端側的空間且並未儲存藥劑的第一前端側空間S21、與比過濾器80更接近端側的空間且並未儲存藥劑的第二前端側空間S22。

【0180】 又，可以在第一前端側空間S21、第二前端側空間S22中的任一方儲存固形劑。再者，也可以在近端側空間S1及前端側空間S2分別儲存液劑。

【0181】 區分結構7具備筒狀的外殼8與相對於外殼8的內部是可開關的中栓部9。在本實施形態中，區分結構7具備外殼8與中栓部9各一個。再者，區分結構7設置在料筒6的前端部60處(參照圖3及圖4)。此外，區分結構7具備位於料

筒6的內部且安裝在外殼8上的過濾器80，其中過濾器80。此區分結構7具備一個過濾器80，但也可以具備複數片重疊的過濾器80。

【0182】 又，區分結構7也可以不具備過濾器80。在這種情況下，區分結構7，例如，由筒狀的外殼8與相對於外殼8的內部是可開關的中栓部9所形成。

【0183】 外殼8是以與料筒6的內表面(例如，筒狀部62的內表面)液密性地接觸之方式而設置的部件。再者，外殼8以與料筒6壓著接合的狀態而容納在料筒6內。具體而言，外殼8的外周表面800的至少一部分與料筒6的內表面緊密接著。

【0184】 在本實施形態中，外殼8的外周表面800具備設置在近端側的近端外周表面部801與設置在前端側的前端外周表面部802，且前端外周表面部802被形成為具有相對於近端外周表面部801較小的半徑。因此，近端外周表面部801液密性地與料筒6的內周表面緊密接著。前端外周表面部802則是隔著間隙而與料筒6的內周表面相對。

【0185】 再者，外殼8是由具有柔軟性的材質所形成。本實施形態的外殼8具有比料筒6更佳的柔軟性。具體而言，外殼8的材質是，例如，比料筒6的材質更為軟質的樹脂、橡膠、彈性體等。針對料筒6與外殼8的柔軟性，可以藉由，例如，測定硬度計硬度而確認。藉由以如此的材質形成外殼8，能夠確保外殼8相對於料筒6的柔軟性並且防止料筒6的破裂。

【0186】 外殼8具有圓筒形狀。在本實施形態中，外殼8設置在比過濾器80更接近近端側的位置。換言之，外殼8僅由設置在比過濾器80更接近近端側的近端側部分所構成。

【0187】 又，本實施形態的外殼8僅由近端側部分所構成，但也可以是與近端側部分一體地或分別地包含設置在比過濾器80更接近前端側的前端側部分而構成。

【0188】 外殼8具有關閉時嚙合部81。具體而言，外殼8具有1個關閉時嚙合部81。關閉時嚙合部81是在中栓部9處於關閉狀態時(參照圖3)與中栓部9嚙合的部分。

【0189】 關閉時嚙合部81從外殼8的內周表面82朝向徑向內側突出而設置，在圓周方向上連接全體區域，或是在圓周方向上有間隔地形成有複數個。在本實施形態中，關閉時嚙合部81是從外殼8的內周表面82朝向筒軸側(徑向內側)突出的螺紋。具體而言，關閉時嚙合部81是在圓周方向上連續的螺紋。再者，關閉時嚙合部81設置在內周表面82的筒軸方向的中央部。又，關閉時嚙合部81的近端側端面是沿著徑方向延伸的平坦的面。

【0190】 再者，在本實施形態中，外殼8的內周表面82具備設置在近端側的近端內周表面部821與配置在前端側的前端內周表面部822，且近端內周表面部821被形成為具有相對於前端內周表面部822較大的半徑。

【0191】 上述的外殼8在前端側具有小徑內周表面(具體而言，前端內周表面部822)，在近端側具有大徑內周表面(具體而言，近端內周表面部821)，並且在小徑內周表面與大徑內周表面之間具有關閉時嚙合部81。

【0192】 再者，外殼8具有從內周表面82往徑向內側延伸並面向近端側的台階面810。在此外殼8中，關閉時嚙合部81的近端側端面是台階面810，但關閉時嚙合部81以外的部位的表面也可以是台階面810。此外，台階面810可以位於比關閉時嚙合部81的更接近前端側或近端側之中任一者的位置。

【0193】 在本實施形態中，外殼8包含安裝過濾器80的安裝部位83、關閉時嚙合部81所在的本體部位84以及從本體部位84延伸的延伸部位85。在此外殼8中，從前端側往近端側依續排列有安裝部位83、本體部位84及延伸部位85。再者，在此外殼8中，安裝部位83、本體部位84及延伸部位85均為圓筒狀。外殼8的厚度(在垂直於筒軸方向的徑方向上的外殼8的內周表面與外周表面之間的距

離)是不均一的。具體而言，安裝部位83厚度比延伸部位85的厚度更厚。

【0194】 安裝部位83的外周表面與料筒6的內周表面(具體而言，料筒6的筒狀部62的內周表面)稍微分離。此外，安裝部位83具有越接近前端側外徑越小的錐體形狀。安裝部83的內周表面具有越接近前端側內徑越大的錐體形狀。

【0195】 本體部位84是連接安裝部位83與延伸部位85的部位。本體部位84的外周表面與料筒6的內周表面(具體而言，料筒6的筒狀部62的內周表面)稍微分離。此外，本體部位84具有越接近前端側外徑越小的錐體形狀。本體部位84的內周表面由關閉時嚙合部81的突出端面所構成。再者，本體部位84的內周表面位於外殼8的內周表面中最接近徑向內側的位置。

【0196】 延伸部位85的外周表面與料筒6的內周表面(具體而言，料筒6的筒狀部62的內周表面)面接觸。如此一來，由於延伸部位85的外周表面與料筒6的內周表面緊密接著，因此能夠防止藥劑通過外殼8的外周表面與料筒6的內周表面之間的間隙而漏出到前端側。延伸部位85的內周表面位於比安裝部位83的內周表面更接近徑向外側徑向外側。亦即，延伸部位85的內徑比安裝部位83的內徑更大。

【0197】 在上述的外殼8中，作為從近端側空間S1往前端側空間S2的藥液的流路的液體流路C8形成關閉時嚙合部81的徑向內側(參照圖4)。亦即，在本體部位84的內周表面的內側形成有液體流路C8。

【0198】 中栓部9是以通過外殼8的內部將近端側空間S1與前端側空間S2變成連通或不連通之方式而設置成相對於外殼8的內部是可開關的部件。在本實施形態中，中栓部9是被設置在外殼8的內部的栓子，但也可以是從前端側覆蓋外殼8的蓋子。

【0199】 再者，當中栓部9是關閉狀態時，中栓部9具有從近端側對關閉時嚙合部81嚙合的關閉時被嚙合部90 (參照圖3)。關閉時被嚙合部90，相對於上述

關閉時嚙合部81，是被配置在前端側與近端側。具體而言，關閉時被嚙合部90包含有位於近端側的近端側關閉時被嚙合部901與位於前端側的前端側關閉時被嚙合部902。亦即，中栓部9具有複數個(例如，2個)關閉時被嚙合部90。

【0200】 當關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90的嚙合被解除時，中栓部9具有限制結構91，其限制近端側空間S1與前端側空間S2處於連通的狀態的中栓部9往前端側的移動。此中栓部9具有限制結構91，藉此防止在近端側空間S1與前端側空間S2處於連通的狀態時中栓部9堵塞注出孔64的等流路。

【0201】 在本實施形態中，限制結構91在中栓部9從過濾器80離開近端側的位置限制中栓部9的往前端側的移動。藉此，能夠防止中栓部9堵塞過濾器80的孔目。

【0202】 再者，中栓部9在外周表面具有關閉時被嚙合部90且具有用於可開關外殼8的液體流路C8的蓋體部位92。此外，中栓部9具有比蓋體部位92更接近近端側且比蓋體部位92更向徑向外側突出設置的台階嚙合部93、與設置在台階嚙合部93的徑向內側且形成於蓋體部位92與台階嚙合部93之間的筒軸方向上的栓體流路C9 (參照圖4)。如此一來，當中栓部9被限制為開啟狀態時，儲存於近端側空間S1的藥液通過比台階嚙合部93更接近徑向內側的栓體流路C9，從近端側往前端側(沿著圖4中的箭頭方向)流過關閉時嚙合部81的徑向內側的液體流路C8，通過蓋體部位92與關閉時嚙合部81之間而順暢地流入前端側空間S2。再者，由於蓋體部位92的外周部920與外殼8的前端內周表面部822以在整個圓周不接觸之方式而構成，因此藥液能夠在整個圓周均一地流動。

【0203】 在本實施形態中，作為限制結構91，中栓部9具有台階面810與往徑向外側外突出並能夠從基端側與台階面810嚙合的台階嚙合部93。藉由限制結構91包含台階面810與台階嚙合部93，台階嚙合部93從近端側與台階面810嚙合，因此能夠確實地限制中栓部9的移動。

【0204】 台階嚙合部93，例如，在圓周方向整個圓周連續地或間隔地設置，在本實施形態中是連續地設置。在如此的結構中，當關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90的嚙合解除，中栓部9向前端側移動，而近端側空間S1與頂端側空間S2完全連通之時，圓周方向整個圓周連續地或間隔地設置的台階嚙合部93從近端側與台階面810嚙合，而限制了中栓部9的往前端側的移動。由於台階嚙合部93與台階面810皆以在整個圓周上比蓋體部位92更接近徑向外側之方式而形成，因此中栓部9的移動被限制在穩定的姿勢。

【0205】 除了蓋體部位92之外，中栓部9還包含從蓋體部位92向外延伸的腳部位94。在本實施形態中，如圖5及圖6所示，中栓部9包含複數個腳部位94 (具體而言，4個腳部位94)。再者，中栓部9包含從各個腿部94各自朝向外殼8側(徑向外側)突出的複數個突出部位95 (具體而言，四個突出部位95)。此外，中栓部9包含連接複數個突出部位95的環狀部位96。

【0206】 又，中栓部9具有作為台階嚙合部93的突出部位95，更具體而言，作為台階嚙合部93，除了突出部位95之外，中栓部9還具有環狀部位96。

蓋體部位92是嵌合在外殼8的內部的部位(參照圖3及圖4)。再者，蓋體部位92在外周表面具有關閉時被嚙合部90且是相對於外殼8的內部可開關的部位。此外，蓋體部位92是區分近端側空間S1與前端側空間S2之間的部位。例如，蓋體部位92為大致圓盤狀。在蓋體部位92的外周部920設至有關閉時被嚙合部90。蓋體部位92的內周部921 (在蓋體部位92位於比外周部920更靠近徑向內側的部位)具有從圓盤上的部位向近端側延伸的蓋腳部922。在本實施形態中，蓋腳部922的近端側端面位於比腳部位94的近端側端面更靠近前端側的位置。再者，蓋腳部922的近端側端面位於比突出部位95的近端側端面更靠近前端側的位置。此外，蓋腳部922的近端側端面位於比環狀部位96的近端側端面更靠近前端側的位置。

【0207】 蓋腳部922從蓋體部位92的徑方向中心部向近端側突出設置。蓋腳部922的外徑比蓋體部位92的外徑更小。蓋腳部922設置在受到複數個腳部位94(複數個突出部位)沿著圓周方向排列並包圍的區域的徑方向中心部。再者，蓋腳部922設置在受到環狀部位96包圍的區域的徑方向中心部。

【0208】 關閉時被嚙合部90是，例如，向外殼8側突出的凸部。具體而言，關閉時被嚙合部90是向外殼8側突出的螺紋。在本實施形態中，關閉時被嚙合部90是在圓周方向上連續地設置的螺紋，但也可以是在整個圓周方向上複數個間隔地設置的螺紋。

【0209】 近端側關閉時被嚙合部901設置於蓋體部位92的近端側的端部。前端側封閉時被嚙合部902設置在蓋體部位92的前端側的端部。

近端側關閉時被嚙合部901與前端側關閉時被嚙合部902在筒軸方向上相互分離地設置。在近端側關閉時被嚙合部901與前端側關閉時被嚙合部902之間形成有蓋凹部97。外殼8的關閉時嚙合部81從徑向外側方向嵌合到此蓋凹部97中。在此嵌合狀態中，近端側關閉時被嚙合部901從近端側與關閉時嚙合部81嚙合，可限制相對於外殼8的中栓部9的往前端側的移動。再者，在嵌合狀態中，前端側關閉時被嚙合部902從前端側與關閉時嚙合部81嚙合，可限制相對於外殼8的中栓部9的往近端側的移動。

【0210】 腳部位94是從蓋體部位92的外周部920的近端側的端部向近端側延伸的部位。複數個腳部位94 (具體而言，4個腳部位94)沿著圓周方向等間隔地設置。

【0211】 在腳部位94的徑向內側形成有栓體流路C9。栓體流路C9包含沿著筒軸方向在腳部位94的徑向內側形成的軸流路C91、與連通軸流路C91與腳部位94的徑向外側的空間的連通流路C92(參照圖4)。軸流路C91設置在突出部位95的徑向內側，沿著筒軸方向在突出部位95與蓋體部位92之間形成。連通流路C92

形成在複數個腳部位94彼此之間而朝徑向外側開放，並且在軸流路C91的徑向外側與此軸流路C91連通。

【0212】 突出部位95是從腳部位94的近端側的端部向外殼8側延伸的部位。複數個突出部位95 (具體而言，4個突出部位95)沿著圓周方向等間隔地設置。

【0213】 環狀部位96是將突出部位95的外殼8側的端部(徑向外端的端部)連接起來的部分。再者，環狀部位96具有，例如，圓環形狀。又，環狀部位96也可以是圓環形狀以外的環狀，例如，矩形筒狀。

【0214】 在上述的中栓部9中，當中栓部9是開放狀態時，由於中栓部9的台階嚙合部93 (具體而言，是突出部位95，在本實施形態中是突出部位95及環狀部位96)與外殼8的台階面810 (關閉時嚙合部81的近端側端面)嚙合，因此中栓部9的進一步往前端側的移動(從中栓部9的關閉時嚙合部81脫落)受到限制。

【0215】 再者，從近端側插入料筒6內的活塞3能夠與中栓部9鄰接。亦即，中栓部9具備此插入的活塞3可以鄰接的鄰接面98。

鄰接面98是中栓部9的近端側的端面。具體而言，鄰接面98由蓋體部位92的近端側的端面所構成。更具體而言，鄰接面98由蓋腳部位922的近端側端面及腳部位94的近端側端面所構成。

【0216】 中栓部分9由具有柔軟性的材料所形成。本實施形態的中栓部9具有比料筒6更佳的柔軟性。具體而言，中栓部9的材質是，例如，比料筒6的材質更為軟質的樹脂、橡膠、彈性體等。針對中栓部9的柔軟性，可以藉由，例如，測定硬度計硬度而確認。中栓部9的材質，例如，與外殼8的材質相同，但也可以不同。

【0217】 過濾器80是用於過濾藥劑的過濾器。再者，過濾器80設置在外殼8的前端側部分(在本實施形態中，是外殼8的安裝部位83的前端面830)，且設置在料筒6的近端側的內部比注出孔64更接近近端側的位置。

【0218】 在本實施形態中，過濾器80安裝在外殼8的前端側部分，具體而言，是接著在前端表面830。此接著是超音波熔融接著，也可以使用包含熱熔融接著等的其他熔融接著方法。又，過濾器80可以接著在前端表面830。

【0219】 在上述注射器2中，區分結構7是，當藉由從近端側插入到料筒6中的活塞3而從近端側施加按壓力時，關閉時嚙合部81及關閉時被嚙合部90之中的一者越過另一者，關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90的嚙合被解除。藉此，中栓部9對外殼8的內部開放，近端側空間S1與前端側空間S2變成連通之方式而構成。亦即，藉由此按壓力，區分結構7以中栓部9從關閉狀態(參照圖3)狀態變化為開啟狀態(參照圖4)之方式而構成。具體而言，是以當藉由活塞3從近端側施加按壓力時，關閉時嚙合部81及關閉時被嚙合部90中的至少一方發生彈性變形，關閉時被嚙合部90越過關閉時嚙合部81，而使中栓部9往前端側移動，關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90的嚙合被解除，中栓部9對外殼8的內部開放，近端側空間S1與前端側空間S2變成連通之方式而構成。

【0220】 再者，在注射器2中，料筒6與外殼8的安裝部位83夾持過濾器80。具體而言，料筒6的前端部60的近端側端面600與安裝部位83的前端表面830在筒軸方向上夾持過濾器80。如此一來，即使在投予藥液時對過濾器80施加壓力，過濾器80的與安裝部位83的安裝也不易脫落。

【0221】 此外，在注射器2中，從近端側向前端側依序排列有近端側空間S1、前端側空間S2、注出孔64。在本實施形態的注射器2中，近端側空間S1的中心軸及前端側空間S2的中心軸皆與注出孔64的中心軸一致。如此一來，在藥劑的投予時，從近端側空間S1到注出孔64的藥劑的流動狀況良好。

【0222】 又，也可以藉由γ射線等的放射線對本實施形態的注射器2進行滅菌。此滅菌可以使用環氧乙烷氣體等的氣體進行，也可以在高壓滅菌釜中進行。

【0223】 活塞3是在注出料筒6內的藥劑時被操作的部件。本實施形態的活塞3具有軸狀的桿部30、安裝在此桿部30的長度方向的一端且與料筒6的筒狀部62的內周表面在整個圓周上密接的墊片31、與安裝在桿部30的長度方向的另一端的操作部32。

【0224】 在本實施形態的活塞3中，前端表面33由墊片31的前端表面所構成。具體而言，當藥劑的投予結束時，前端表面33與中栓部9的近端側的端面鄰接。

又，活塞3是由醫生、護士等進行操作，但也可以由患者進行操作。在這種情況下，預填充式注射器1可以安裝至自動注射器。

【0225】 注射針4是用於將料筒6內的藥劑投予到患者的部件。注射針4的前端被蓋子5所覆蓋。

根據上述注射器2，關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90從嚙合的狀態，其中一者利用以活塞3所施加的按壓力越過另一者(在本實施形態中，關閉時嚙合部81與近端側關閉時被嚙合部901從嚙合的狀態，藉由按壓力使近端側關閉時被嚙合部901越過關閉時嚙合部81)，藉此一口氣解除此嚙合。因此，用於區分料筒6內的區分結構7確實地開通，並且近端側空間S1與前端側空間S2彼此連通，而能夠順暢地注出藥液。

【0226】 在本實施形態的注射器2中，由於設置在前端側與近端側的關閉時嚙合部81及關閉時被嚙合部90的一者之間是另一者的位置(在本實施形態中，關閉時嚙合部81位於近端側關閉時被嚙合部901與前端側關閉時被嚙合部902之間)，因此能夠限制關閉狀態下的中栓部9的相對於外殼8的在筒軸方向的往前端側及近端側的移動，並且能夠限制在輸送時等的不欲發生的移動。

【0227】 再者，在本實施形態的注射器2中，過濾器80設置在外殼8的前端側部分，直到藥劑的注出之前，區分結構7區分料筒6的內部 ，因此若將藥劑儲

存在近端側空間S1，能夠防止過濾器80在注出之前與藥劑接觸。

【0228】 此外，在本實施形態的注射器2中，由於區分結構7設置在料筒6的前端部，因此直到藥劑的注出之前，能夠防止過濾器80與儲存在近端側空間S1中的藥劑接觸，並且在區分料筒6內的區分結構7開通後，過濾器80能夠過濾藥劑。

【0229】 區分結構7的構造可以不同於上述的構造。例如，只要中栓部9具備關閉時被嚙合部90即可，也可以不同於上述的構造。

具體而言，如圖7～圖12所示，中栓部9可以不具備環形部分96。亦即，中栓部9包含關閉時被嚙合部90、覆蓋近端側空間S1的蓋體部位92、從蓋體部位92向外延伸的腳部位94 (具體而言，4個腳部位 94)、與從各個腳部位94各自朝向外殼8側(徑向外側)突出的複數個突出部位95 (具體而言，4個突出部位95)。

【0230】 再者，中栓部9也可以包含連接蓋體部位92 (具體而言，蓋體部位92的蓋腳部922)與腳部位94的連接部位。在這種情況下，當中栓部9藉由連接部位被活塞3按壓時，能夠限制因台階嚙合部93 (突出部位95)與台階面810嚙合的狀態而產生的腳部位94在直徑方向的彎曲。

【0231】 此外，中栓部9也可以具備從突出部位95的外殼8側的端部(徑向外側的端部)沿著圓周方向延伸的栓延伸部位以代替環狀部位96。例如，可以設置分別從各個突出部分95延伸的複數個栓延伸部位。複數個栓延伸部位可以在圓周方向上有間隙地設置。

【0232】 再者，中栓部9也可以不包含腳部位94或突出部位95，例如，可以由關閉時被嚙合部90與蓋體部位92所構成。

又，在上述實施形態中，當藉由活塞3從近端側施加按壓力時，關閉時嚙合部81及關閉時被嚙合部90中的至少一方發生彈性變形，關閉時被嚙合部90越過關閉時嚙合部81，而使中栓部9往前端側移動，關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合

部90的嚙合被解除，但也可以是當施加此按壓力時，關閉時嚙合部81及關閉時被嚙合部90中的至少一方發生彈性變形，關閉時嚙合部81越過關閉時被嚙合部90，而使外殼8往前端側移動，關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90的嚙合被解除。

【0233】 即使是如此的構造，關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90從嚙合的狀態，其中一者利用以活塞3所施加的按壓力越過另一者，藉此一口氣解除此嚙合。因此，用於區分料筒6內的區分結構7確實地開通，並且近端側空間S1與前端側空間S2彼此連通，而能夠順暢地注出藥液。

【0234】 在上述實施形態中，區分結構7具有1個關閉時嚙合部81與複數個關閉時被嚙合部90，但也可以具有複數個關閉時嚙合部81與1個關閉時被嚙合部90。具體而言，關閉時嚙合部81，相對於關閉時被嚙合部90，可以設置在前端側與近端側。在這種情況下，在外殼8中，也可以在設置於前端側與近端側的關閉時嚙合部81彼此之間形成凹部。中栓部9的關閉時被嚙合部90從徑向內側方向嵌合到此凹部中。在此嵌合狀態中，設置於近端側的關閉時嚙合部81從近端側與關閉時被嚙合部90嚙合，可限制相對於外殼8的中栓部9的往近端側的移動。再者，在嵌合狀態中，設置於前端側的關閉時嚙合部81從前端側與關閉時被嚙合部90嚙合，可限制相對於外殼8的中栓部9的往前端側的移動。又，區分結構7可以具有1個關閉時嚙合部81與1個關閉時被嚙合部90。

【0235】 再者，在上述實施形態中，區分結構7設置在料筒6的前端部60，但也可以設置在料筒6的軸方向的中間位置。 例如，也可以在將區分結構7設置在料筒6的軸方向的中間位置而區分近端側空間S1與前端側空間S2的狀態下，在近端側空間S1中儲存液劑ML，在前端側空間S2(具體而言，第一前端側空間S21)中儲存固形劑MS (參照圖13(a))。從此狀態開始，藉由活塞3從近端側施加按壓力，如圖13(b)所示，中栓部9對外殼8的內部開放，近端側空間S1與前端側空間

S2變成連通，液劑ML從近端側空間S1流入前端側空間S2，如圖13(c)所示，得到固形劑MS和液劑ML混合而成的混合藥劑MM。此外，藉由活塞3從近端側施加按壓力，如圖13(d)所示，能夠投予混合藥劑MM。

【0236】 如此一來，在本實施形態中，區分結構7的結構是先將設置在料筒6的軸方向的中間位置將料筒6內的空間區分為近端側空間S1與前端側空間S2，當從近端側空間S1藉由活塞3所施加的按壓力達到預定壓力時被開放，並且隨著活塞3的往料筒6的前端側的按壓動作而以開放的狀態移動到料筒6的前端部60。

【0237】 再者，由於區分近端側空間S1與前端側空間S2的區分結構7具備過濾器80，因此當區分結構7被開放而使液劑ML從近端側空間S1流入前端側空間S2時，可藉由過濾器80捕獲不需要的固形物。

【0238】 再者，區分結構7也可以是不具備過濾器80的構造。例如，如圖14(a)所示，區分結構7僅具備外殼8與中栓部9，設置在料筒6的前端部60，具備了過濾器80的過濾器部件86設置在比區分結構7更接近前端側且彼此分開的位置。

【0239】 即使在這種情況下，藉由區分結構7，料筒6內部的空間S被區分成近端側空間S1與前端側空間S2，其中近端側空間S1是比外殼8及中栓部9更接近近端側的空間，而前端側空間S2是比外殼8及中栓部9更接近前端側的空間。在本實施形態中，前端側空間S2包含第三前端側空間S3與第四前端側空間S4，其中第三前端側空間S3是外殼8及中栓部9與過濾器部件86之間的空間，而第四前端側空間S4是比過濾波器部件86更接近前端側的空間。在此結構中，在近端側空間S1中儲存液劑ML，在第三前端側空間S3中儲存液劑ML或固形劑MS，在第四前端側空間S4中儲存固形劑MS或保持此空間是空的空間。在本實施例中，在近端側空間S1中儲存液劑ML，在第三前端側空間S3中儲存固形劑MS，而第

四前端側空間S4是空的空間。

【0240】 又，在此區分結構7中，外殼8不具備過濾器80，而過濾器部件具備過濾器80。再者，外殼8及過濾器部件86均為大致圓筒狀。又，在本實施形態中，過濾部件86的內周表面被形成為具有相對於外殼8的內周表面較小的半徑，但過濾部件86的內周表面也可以被形成為具有與外殼8的內周表面大致相同的半徑。

【0241】 在此構造中，在區分結構7區分近端側空間S1與第三前端側空間S3的狀態下，儲存於近端側空間S1中的液劑ML與儲存於第三前端側空間S3中的固形劑MS被彼此區分。從此狀態開始，藉由活塞3從近端側施加按壓力，如圖14(b)所示，中栓部9對外殼8的內部開放，近端側空間S1與第三前端側空間S3變成連通，液劑ML從近端側空間S1流入第三前端側空間S3，如圖14(c)所示，得到固形劑MS和液劑ML混合而成的混合藥劑MM。此外，藉由活塞3從近端側施加按壓力，如圖14(d)所示，能夠投予混合藥劑MM。

【0242】 如此一來，區分結構7是使設置在料筒6的軸方向的中間位置的外殼8和中栓部分9先將料筒6內的空間區分為近端側空間S1與前端側空間S2，當從近端側空間S1藉由活塞3所施加的按壓力達到預定壓力時被開放，並且隨著活塞3的往料筒6的前端側的按壓動作而以開放的狀態移動到料筒6的前端部60。再者，在此結構中，具備過濾器部件86與過濾器80，其中過濾器部件86設置於比外殼8更接近前端側的位置且形成有從近端側往前端側連通的流通孔，而過濾器80是安裝於過濾器部件86且用於過濾流通於此流通孔的液體。因此，當中栓部9對外殼8開放，使液劑ML從近端側空間S1流入前端側空間S2且與固形劑MS混合而從料筒6的前端部60注出時，可藉由過濾器80捕獲不需要的固形物。再者，由於過濾部件86在料筒6的前端部60中是以不會向前端側移動之方式而設置，因此能夠使外殼8向前端側移動時的活塞3的按壓阻力均一化。

【0243】 此外，例如，區分結構7可以具備2組的外殼8及中栓部9，其中一組位於近端側而另一組在前端側彼此隔開而設置。在此情況下，在比位於近端側的外殼8及中栓部9更接近近端側的空間中儲存液劑ML，在比位於近端側的外殼8及中栓部9更接近前端側的空間中儲存液劑ML或固形劑MS，在比位於前端側的外殼8及中栓部9更接近前端側的空間中儲存固形劑MS或保持此空間是空的空間。

【0244】 又，當沿著圓周方向的整個圓周彼此間隔地設置複數個關閉時嚙合部81時，複數個關閉時嚙合部81可以設置在夾住筒軸的相反兩側的位置。再者，複數個關閉時嚙合部81也可以在圓周方向上等間隔地設置。相似地，當沿著圓周方向的整個圓周彼此間隔地設置複數個關閉時被嚙合部90時，複數個關閉時被嚙合部90可以設置在夾住筒軸的相反兩側的位置，也可以在圓周方向上等間隔地設置。在如此的構成中，由於關閉時嚙合部81與關閉時被嚙合部90穩定地嚙合，因此在注射器2的輸送時等中栓部9不易從外殼8脫落。

【0245】 在本發明的一個方面中，可以在料筒內設置固定部件10取代區分結構。 在本說明書中，固定部件10是不具有中栓部而僅由外殼所形成的區分結構。固定部件10是安裝有過濾器80的部件。再者，固定部件10以對料筒6加壓接合的狀態而被收納在料筒6內。 具體而言，固定部件10的外周表面的至少一部分與料筒6的內周表面緊密接著。

【0246】 再者，固定部件10是由具有柔軟性的材質所形成。本實施形態的固定部件10具有比料筒6更佳的柔軟性。具體而言，固定部件10的材質是，例如，比料筒6的材質更為軟質的樹脂、橡膠、彈性體等。針對料筒6與固定部件10的柔軟性，可以藉由，例如，測定硬度計硬度而確認。藉由以如此的材質形成固定部件10，能夠確保固定部件10相對於料筒6的柔軟性並且防止料筒6的破裂。

【0247】 固定部件10具備設置在比過濾器80更接近近端側的近端側部分

110。 本實施形態的固定部件10僅由近端側部分110所構成。在固定部件10的近端側部分110設置有藥劑從近端側往前端側流通的流路111。

【0248】 固定部件10的近端側部分110具備能夠與從近端側插入料筒6內的活塞3鄰接的鄰接面200作為近端側端面200。近端側部分110具有前端側被在中央設置有貫通孔的圓板封閉圓筒狀。

【0249】 近端側部分110的鄰接面200具有與活塞3的前端表面33對應的形狀。再者，鄰接面200以活塞3的前端表面33在料筒6的圓周方向與整個圓周面接觸之方式而構成。

【0250】 例如，如圖16所示，本實施形態的鄰接面200包含位於近端側的近端側鄰接面201、位於前端側的前端側接觸面202、與連接近端側鄰接面201前端側接觸面202的連接鄰接面203。

【0251】 近端側鄰接面201是，例如，相對於軸心方向大致垂直的面。前端側接觸面202是，例如，相對於軸心方向大致垂直的面。

連接鄰接面203是沿著軸心方向延伸的面。例如，在連接鄰接面203的軸心方向的中央部向徑向外側凹陷。

【0252】 本實施形態的近端側部分110包含安裝有過濾器80的安裝部位112與從安裝部位112延伸的腳部位113。在此近端側部分110中，安裝部位112設置在前端側，而腳部位113設置在近端側。

【0253】 流路111設置於近端側部分80的安裝部位112。 本實施形態的流路111的從軸心方向觀察時的面積(在與軸心垂直的方向上的流路111的截面積)是一定的。再者，從軸心方向觀察時的流路111的面積為0.64 mm^2以上、1.33 mm^2以下。本實施形態的流路111的內徑是一定的。再者，流路111的內徑為，例如，0.3 mm以上、0.9 mm以下。又，流路111是貫通孔，更具體而言，是圓筒狀，但也可以是方筒狀。

【0254】 安裝部位112具有外周部向前端側突出的形狀。本實施形態的安裝部位112的外周表面與料筒6的內周表面(具體而言，料筒6的筒狀部62的內周表面)稍微分離。此外，安裝部位112具有越接近前端側外徑越小的錐體形狀。再者，安裝部位112具有構成外周部的安裝外周部220與位於比安裝外周部220更接近徑向內側的位置且定義流路111的安裝內周部221。

【0255】 此外，在安裝部位112中，作為安裝外周部220的前端表面的外周前端表面222位於比作為安裝內周部221的前端表面的比內周前端表面223更靠近前端側的位置。換言之，安裝部位112的前端表面在圓周方向的中心部凹陷。安裝外周部220具有作為前端側的外周部的肩部224。

【0256】 腳部位113具有外周部向近端側突出的形狀。腳部位113的近端表面230構成近端側部分110的鄰接面200。腳部位113的外周表面與料筒6的內周表面(具體而言，料筒6的筒狀部62的內周表面)面接觸。如此一來，由於腳部位113的外周表面與料筒6的內周表面緊密接著，因此藥劑可以確實地通過固定部件10的流路111而藉由過濾器80過濾。

【0257】 本實施形態的過濾器80安裝於固定部件10的近端側部分110的前端面804。具體而言，過濾器80接著在前端表面204。更具體而言，過濾器80接著在安裝外周部220的外周前端表面222。此接著是超音波熔融接著，也可以使用包含熱熔融接著等的其他熔融接著方法。再者，過濾器80可以接著在前端表面204。

【0258】 又，如圖17所示，在過濾器80的接著前的狀態下，在近端側部分110 (例如，安裝外周部220)設置有向前端側突出的突出部225。 當接著過濾器80時，突出部225熔化並擴展，使得在過濾器80的接著後的狀態下，近端側部分110的前端表面204變成大致平坦的表面。

【0259】 前端側副空間71由料筒6的內周表面65 (具體而言，前端部60的

近端側表面600)與過濾器80(具體而言，過濾器80的前端側表面)所定義。再者，前端側副空間71與注出孔64彼此連續。在本說明書中，前端側副空間71對應於第一前端側空間S21。

【0260】 此外，前端側副空間71具有，例如，從近端側向前端側，從筒狀方向觀察時的面積(在與軸心垂直的方向的截面積)為逐漸變小的形狀，亦即，具有越往前端側，從筒狀方向觀察時的面積(在與軸心垂直的方向的截面積)越小的錐體形狀。本實施形態的前端側副空間71是大致圓筒狀。此前端側副空間71具有從近端側向前端側，內徑逐漸變小的形狀，亦即，具有越往前端側，內徑越小的錐體形狀。再者，前端側副空間71具有越往外周側的部位，過濾器80與料筒6的前端部60的近端側端面600的距離越小的形狀。藉此，在投予藥劑時，由於藥液以在圓周方向容易從外周側向向筒軸側移動的狀態被壓出到前端側副空間71中，因此能夠抑制注出阻力。又，前端側副空間71也可以是方筒狀。

【0261】 前端側副空間71的近端側部位，亦即，前端副空間71的面積(例如，內徑)最大的部分在料筒6的軸心方向上與肩部224並列，並且其內徑與固定部件10的肩部的外徑為大致相同的尺寸。

【0262】 近端側副空間72由過濾器80 (具體而言，過濾器80的近端側表面)與近端側部分110的前端表面204 (具體而言，安裝內周部221的內周前端表面223及作為安裝外周部220的內周表面的安裝內周表面226)所定義。再者，近端側副空間72，是藉由使安裝內周部221的內周前端表面223朝向比安裝外周部220的外周前端表面222更接近近端側凹陷而形成，亦即，是藉由安裝部位112的前端表面朝近端側凹陷而形成。在本說明書中，近端側副空間72對應於第二前端側空間S22。再者，將前端側副空間71與近端側副空間72結合而成的空間對應於前端側空間S2。

【0263】 再者，近端側副空間72與流路111彼此連續。此外，近端側副空

間72具有從近端側向前端側，從軸心方向觀察時的面積為逐漸變大的形狀，亦即，具有越往前端側，從軸心方向觀察時的面積越大的錐體形狀。本實施形態的近端側副空間72是大致圓筒狀。此近端側副空間72具有從近端側向前端側，內徑逐漸變大的形狀，亦即，具有越往前端側，內徑越大的錐體形狀。定義近端側副空間72的安裝外周部220的安裝內周表面226的相對於軸心方向的傾斜角度比定義前端側副空間711的前端部60的前端側端面600的相對於軸心方向的傾斜角度更小。又，近端側副空間72也可以是方筒狀。

【0264】 在上述的注射器2中，料筒6與固定部件10的近端側部分110夾持過濾器80。具體而言，料筒6的前端部60的近端側端面600 (具體而言，近端側端面600的近端側端緣601)與近端側部分110的肩部224在軸心方向夾持過濾器80。如此一來，即使在投予藥液時對過濾器80施加壓力，過濾器80的往近端側部分110的安裝也不易脫落。

【0265】 從近端側向前端側依序排列有流路111、近端側副空間72、前端側副空間71、注出孔64。在本實施形態的注射器2中，流路111的中心軸、近端側副空間72的中心軸及前端側副空間71的中心軸均與注出孔64的中心軸一致。如此一來，在藥劑的投予時，從流路111到注出孔64的藥劑的流動狀況良好。

【0266】 在流路111的軸心方向的尺寸L111比在近端側副空間72的軸心方向的尺寸L72更大。再者，在前端側副空間71的軸心方向的尺寸L71 (具體而言，在前端側副空間71的中心軸的尺寸)比在近端側副空間72的軸心方向的尺寸L72更大。

【0267】 從軸心方向觀察時，注出孔64的面積小於近端側副空間72的面積，且小於前端側副空間71的面積。這代表注出孔64的面積小於近端側副空間72的在軸心方向中任何部位的面積，小於前端側副空間71的在軸心方向中任何部位的面積，並且小於流路111的在軸心方向中任何部位的面積。具體而言，注

出孔64的面積小於近端側副空間72的面積，小於前端側副空間71的最大面積(前端側副空間71的在近端側端緣的面積)，並且小流路111的面積。

【0268】 再者，從軸心方向觀察時，流路111的面積小於近端側副空間72的面積。這代表流路111的面積小於近端側副空間72的在軸心方向中任何部位的面積。

【0269】 具體而言，注出孔64的內徑R64小於近端側副空間72的內徑R72，小於前端側副空間71的最大內徑R71 (前端側副空間71的在近端側端緣的內徑)，並且小於流路111的內徑R111。再者，流路111的內徑R111小於近端側副空間72的內徑R72。

【0270】 針對如此的尺寸關係，結合了注出孔64的內徑R64為0.27 mm、0.21 mm，流路111的內徑R111為0.3 mm、0.6 mm、0.9 mm，且近端側副空間72的內徑R72為0.6 mm、2.1 mm、3.6 mm的固定部件10而進行了實驗，以探討對注出阻力(具體而言，滑動荷重)的影響。

【0271】 此實驗的結果如下文所述。確認到當近端側副空間72的內徑R72為0.6 mm時，滑動荷重增大。當近端側副空間72的內徑R72為2.1 m、3.6 mm時，沒有觀察到滑動荷重的大幅變化。再者，當流路111的內徑R111在上述範圍內變化時，沒有觀察到滑動荷重的大幅變化。

【0272】 例如，流路111的內徑R111，以大於注出孔64的內徑R64的1倍、5倍以下為佳，以注出孔64的內徑R64的1.1倍以上、4.3倍以下為佳。當注出孔64的內徑R64為0.21 mm或0.27 mm時，流路111的內徑R111可選擇為0.3 mm、0.6 mm、0.9 mm中的任一者。再者，例如，近端側副空間72的內徑R72 (過濾器80的過濾面積)，以注出孔64的內徑R64的5倍以上、20倍以下為佳，以注出孔64的內徑R64的7倍以上、18倍以下為佳。當注出孔64的內徑R64為0.21 mm或0.27 mm時，近側副空間72的內徑R72可從2.1 mm及3.6mm進行選擇。若近端側副空間72

及前端側副空間71的內徑R72、R71在此範圍內，則投予藥劑時能夠確保過濾面積，並且能夠抑制注出阻力。

【0273】 又，也可以藉由γ射線等的放射線對本實施形態的注射器2進行滅菌。此滅菌可以使用環氧乙烷氣體等的氣體進行，也可以在高壓滅菌釜中進行。

【0274】 活塞3是在注出料筒6內的藥劑時被操作的部件。本實施形態的活塞3具有軸狀的桿部30、安裝在此桿部30的長度方向的一端且與料筒6的筒狀部62的內周表面在整個圓周上密接的墊片31、與安裝在桿部30的長度方向的另一端的操作部32。

【0275】 在本實施形態的活塞3中，前端表面33由墊片31的前端表面所構成。具體而言，在藥劑的投予時，前端表面33至少與固定部件10的近端側部分110的近端側鄰接面201鄰接，更具體而言，除了與近端側鄰接面201鄰接之外，也與連接鄰接面203鄰接。

【0276】 再者，活塞3具有與料筒6的內周表面緊密接著的緊密接著部34與從緊密接著部34的前端表面突出設置的突出設置部35。緊密接著部34的前端表面與近端側鄰接面201鄰接，突出設置部35的前端表面與前端側鄰接面802鄰接。再者，突出設置部35的外周表表面與連接鄰接面203緊密接著。

【0277】 注射針4是用於將料筒6內的藥劑投予到患者的部件。注射針4的前端被蓋子5所覆蓋。

根據上述的注射器2，即使是在儲存於料筒6的藥劑內有粒子存在，在藥劑的投予時也能夠利用過濾器80捕捉粒子，此外，由於藥劑在面積(例如，內徑)大於注出孔64的流路111、近端側副空間72、前端側副空間71流通而從注出孔64注出，因此，能夠抑制在流路111、近端側副空間72、前端側副空間71流通時的阻力，結果，能夠抑制藥劑的注出阻力。

【0278】 在本實施形態的注射器2中，因為減小流路111的面積(例如，內徑)，且增大近端側副空間72的面積(例如，內徑)，因此能夠確保在過濾器80而的藥劑接觸的面積(在過濾器80的過濾面積)，並且減少殘留在流路111中的藥劑的量，能夠抑制注出阻力並且抑制殘液的量。

【0279】 再者，在本實施形態的注射器2中，在藥劑的投予時，活塞3的前端表面33移動直到與固定部件10的鄰接面200在圓周方向上的整個圓周上進行面接觸為止，藉此能夠抑制活塞3與固定部件10之間的殘液，且能夠抑制料筒6內的藥劑的殘液的量。

【0280】 再者，本發明的注射器並不限定於上述實施形態，在不脫離本發明的要旨的範圍內當然可以進行各種變更。例如，可以在某個實施形態的構成中追加其他實施形態的構成，再者，可以將某個實施形態的構成的一部分置換為其他實施形態的構成。此外，可以刪除某個實施形態的構成的一部分。

【0281】 固定部件10的結構，也可以與上述的結構不同。例如，近端側部分80的鄰接面200，只要是可以與活塞3的鄰接表面33配合即可，也可以是不同的形狀。

【0282】 具體而言，上述實施形態的連接鄰接面203沿著軸心方向延伸，但也可以包含沿著相對於軸心方向傾斜的方向延伸的部位。更具體而言，如圖18及圖19所示，連接鄰接面203包含第一連接鄰接面203a與第二連接鄰接面203b、203c，其中第一連接鄰接面203a是與軸心方向大致垂直的面，且第二連接鄰接面203b、203c是從第一連接鄰接面203a的兩個端緣沿著軸心方向延伸的一對的面。

【0283】 具體而言，上述實施例的近端側鄰接面201是相對於軸心方向大致垂直的面，但也可以包含以相對於軸心方向為垂直以外的角度傾斜的部位。更具體而言，如圖20及圖21所示，近端側鄰接面201包含第一近端側鄰接面201a

與第二近端側鄰接面201b，其中第一近端側鄰接面201a是與相對於軸心方向大致垂直的面，且第二近端側鄰接面201b是從在第一近端側鄰接面201a的徑內方向的端緣進一步沿著徑內方向延伸，且以越接徑內方向近的部位，位於越接近前端側的位置之方式而傾斜的面

【0284】 即使是如此的結構，活塞3的前端表面33也會移動直到與固定部件10的鄰接面200在圓周方向上的整個圓周上進行面接觸為止，藉此能夠抑制活塞3與固定部件10之間的殘液，且能夠抑制料筒6內的藥劑的殘液的量。

【0285】 上述實施形態的固定部件10是由近端側部分110所構成，但也可以是與近端側部分110一體地或分別地包含設置在比過濾器80更接近前端側的前端側部分而構成。

【0286】 再者，在上述實施形態的固定部件10中，流路111的內徑小於近端側副空間72的內徑，但也可以與近端側副空間72的內徑大致相同。

在上述實施形態的固定部件10中，近端側部分110的鄰接面200，可以是以活塞3的前端表面33在料筒6的圓周方向與整個圓周面接觸之方式而構成，但也可以是以活塞3的前端表面33在圓周方向的一部分面接觸之方式而構成。例如，可以考慮對近端側部分110的鄰接面200的近端側鄰接面201沿著圓周方向斷續地設置凹部或凸部。

【0287】 在上述實施形態的注射器2中，前端側副空間71具有越接近前端側，內徑越小的錐體形狀，但也可以是內徑均一的形狀等的其他形狀。在這種情況下，可以設想近端側端面600是，例如，在垂直於軸心方向的方向上延伸。

【0288】 近端側副空間72具有越接近前端側，內徑越小的錐體形狀，但也可以是內徑均一的形狀等的其他形狀。

再者，流路111的在軸心方向的尺寸可以等於或小於近端側副空間72的在軸心方向的尺寸。

【0289】 此外，前端側副空間71的在軸心方向的尺寸可以等於或小於近端側副空間72的在軸心方向的尺寸。在這種情況下，可以考慮，例如，在減小料筒6的前端部60的近端側端面600的相對於筒軸的傾斜角度之後，將固定部件10的近端側部分110設置在鄰接於近端側端面600的位置，或者，也可以考慮增大固定部件10的近端側部分110的在軸心方向的尺寸。

【0290】 區分結構7或固定部件10被設置成使得料筒6的前端側空間的體積為150 mm^3以下、110 mm^3以下、40 mm^3以下、根據情況為20 mm^3以下、較佳為18 mm^3以下。料筒6的前端側空間(S2)的體積為料筒6的全體的體積15體積%以下、7體積%以下、5體積%以下、2體積%以下、較佳為1.8體積%以下。

【0291】 在本說明書中，注射器的滑動阻力是是在料筒內的活塞滑動時的阻力，以滑動荷重表示。 在本說明書中，技術用語「注出阻力」也是以與「滑動阻力」相同的含義使用。

(2) 過濾器

過濾器80可以是，例如，薄膜、網體、燒結體或發泡體。過濾器80的材質是樹脂、陶瓷、金屬、紙等。在本實施形態中，過濾器80是，例如，膜式過濾器。又，過濾器80可以是預過濾器。

【0292】 在一個方面中，過濾器80的過濾面積是近端側副空間(72、S22)的前端側端緣的面積及前端側副空間(71、S21)的近端側端緣的面積。近端側副空間(72、S22)的前端側端緣的面積，例如，等於前端側副空間(71、S21)的近端側端緣的面積。

【0293】 在一個方面中，過濾器具有100～400 μm、125～350 μm、150～310 μm的膜厚。

在一個方面中，過濾器在乾燥時或濕潤時具有1000 Psi以上、2000 Psi以上、3000 Psi以上的抗拉強度，較佳為具有3500 Psi以上的抗拉強度。進一步更佳為

過濾器在乾燥時具有3500 Psi以上、在濕潤時具有3900 Psi以上的抗拉強度。

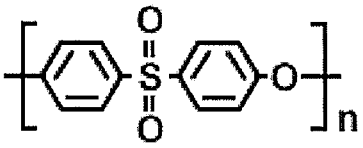
【0294】 在一個方面中，過濾器在乾燥時或濕潤時具有10%以上、20%以上、30%以上、40%以上的斷裂伸長率，較佳為具有45%以上的斷裂伸長率。進一步更佳為過濾器在乾燥時具有50%以上以上、在濕潤時具有60%以上的斷裂伸長率。

【0295】 在一個方面中，濾光片的材質包含選自聚醚碸(PES)、聚偏二氟乙烯(PVDF)、聚碸(PS)及丙烯酸共聚物的一種以上。

【0296】 聚醚碸(PES)具有包含以下述分子式：

【0297】

[化學式1]

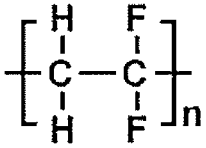


【0298】 表示的重複單元的結構。在一個方面中，作為聚醚碸，以Supor (註冊商標) (Nippon Pall Co.,Ltd.)、Millipore Express (默克股份公司)、Sartopore (註冊商標) (Sartorius)為佳，特別是以Supor為佳。

【0299】 聚偏二氟乙烯(PVDF)包含以下述分子式：

【0300】

[化學式2]

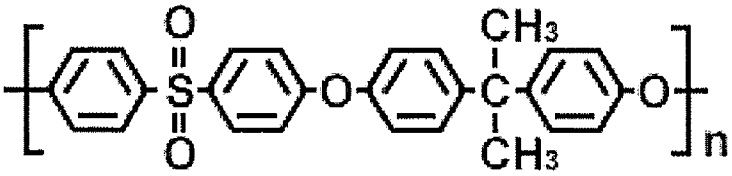


【0301】 表示的重複單元。在一個方面中，作為聚偏二氟乙烯，以Durapore (註冊商標) (默克股份公司)、Fluorodyne (註冊商標) II (Nippon Pall Co.,Ltd.)為佳，特別是以Durapore為佳。

【0302】 聚碸(PS)具有包含以下述分子式：

【0303】

[化學式3]



【0304】 表示的重複單元的結構。在一個方面中，作為聚碸，以Asymmetric Super Micron Polysulfone (Nippon Pall Co.,Ltd.)為佳。

【0305】 在一個方面中，丙烯酸共聚物可以形成在非織造尼龍支撐體上。再者，丙烯酸共聚物也可以受到親水性或疏水性的塗層所被覆。在一方面中，作為丙烯酸共聚物的過濾器，以疏水性丙烯酸共聚物的過濾器為佳，特別是以VERSAPOR (註冊商標) (Nippon Pall Co.,Ltd.)為佳。

親水性的過濾器，當用溶液潤濕後空氣進入其中，有可能會在膜的厚度的內部產生空氣聚集的一種稱為氣塞的現象。預填充式注射器在內部具有一定量的空隙，根據使用方向的不同，不能否認在溶液通過後，空隙中所包含的空氣可能會通過而發生氣塞的可能性。當發生氣塞時，過濾性能會大幅地降低，但已知如此的現象通常不會發生在疏水性的過濾器中。因此，使用疏水性過濾器可以避免上述風險。

【0306】 在一個方面中，過濾器具有5 μm以下，較佳為5 μm的孔徑。

在本說明書中，所謂過濾器的孔徑是過濾器的一種性質，其由能夠明確預期以高效率被捕捉的粒子的直徑加以評定。利用「公稱過濾精度」與「絕對過濾精度」作為額定過濾精度。所謂公稱過濾精度，是表示過濾器製造商能夠保證一定比率的混入物除去率的微粒子的尺寸範圍。所謂絕對過濾精度，是表示此過濾器能夠完全除去的最小微粒子的尺寸的數值。作為公稱過濾精度的測定方法， 可以列舉ACFTD (AC Fine Test Dust)，在此方法中，將滿足所設定的粒

子除去率的粒徑定義為過濾精度。作為絕對過濾精度的測定方法，可以列舉使ACFTD或玻璃珠通過過濾器一次，測定流出到下游側的ACFTD或玻璃珠的最大粒徑的方法。在本說明書中，孔徑以絕對過濾精度表示。

【0307】 在本說明書中，所謂過濾器的完整性，是關於過濾器的品質的基準，是表示過濾器在需要無菌性保證的重要步驟中是否具有預期的過濾性能。作為過濾器的完整性試驗，可以列舉順流試驗及起泡點試驗。 順流試驗，是對完全潤濕的膜，在膜的二次側處於大氣壓力的狀態下，在過濾器的一次側施加一定的試驗壓力，藉由測定因一次側與二次側的壓力差而透過液體膜的擴散流量的一種定量的試驗。再者，起泡點試驗，是對完全潤濕的膜，在膜的二次側處於大氣壓力的狀態下，在過濾器的一次側施加一定的試驗壓力，藉由測定因一次側與二次側的壓力差而透過液體膜的擴散流量的一種定量的試驗。

【0308】 在本說明書中，所謂「使溶液在使用前保持與過濾器非接觸的狀態」，是指將溶液以不與料筒內的過濾器接觸之方式而填充在料筒內，直到使用之前，是指即使在施加了通常預期水準的壓力時也能可維持不接觸的狀態。在這種情況下，所謂在注射用製劑的使用前，包含注射用製劑的製造時及製造後。 所謂通常預期水準的壓力，是指包含在製造時或製造後的輸送等的作業中施加的掉落應力、振動應力及旋轉應力的機械應力，但不限定於此。在一個方面中，作為通常預期水準的壓力，注射用製劑可承受1次、2次、3次、4次、5次、6次、7次、8次、9次、10次、11次、12次、13次、14次、 15次、16次、17次、18次、19次、20次、21次、22次、23次、24次、25次、25次以上、30次以上、40次以上的掉落應力。掉落時施加於預填充式注射器的應力，除了掉落次數以外，會因高度、方向等因素而變化。掉落高度是，例如，美國材料與試驗協會(ASTM) D4169中所記載的38.1 cm，但不限定於此。在一個方面中，溶液與過濾器的非接觸狀態，是藉由區分結構區料筒部，在近端側空間儲存醫藥製劑，並

將過濾器設置在區分結構的前端側而實現的。所謂「溶液在使用前處於與過濾器接觸的狀態」，是指在注射用製劑的製造時或製造後的保存、輸送等過程之間的一定期間或整段期間溶液，溶液處於與過濾器接觸的狀態。

【0309】 在本說明書中，所謂「溶液通過上述過濾器從過濾器的近端側流入前端側」，是指填充在比注射器的料筒中的過濾器更接近近端側的溶液藉由含活塞或重量的按壓力而移動到比料筒內的過濾器更接近前端側的位置。移動到比料筒內的過濾器更接近前端側的溶液通過注出孔而注出到外部。

【0310】 (3)醫藥製劑

在本發明的一個方面中，醫藥製劑是含有低分子量化合物、包含天然物、多核苷酸、胜肽的中分子量化合物或蛋白質作為有效成分的溶液。在本說明書中，低分子量化合物是指分子量小於500的化合物，而中分子量化合物是指分子量為500～1,500的化合物。在本發明的一個方面中，中分子量化合物包含分子量為500～2000的天然物、分子量為3000～15000的多核苷酸、分子量為600～6000的胜肽。胜肽包括環狀胜肽。再者，多核苷酸包含核酶、反義分子、抑制劑寡核苷酸、適配體、微小RNA及短小干擾RNA (siRNA)。醫藥製劑可以是注射用製劑。

【0311】 在本發明的一個方面中，所謂注射用製劑，是指一種在溶液中含有蛋白質作為有效成分的醫藥製劑，其填充在用於藉由注射而投予的注射用容器中。在本發明的一個方面中，注射用製劑包含注射器等的注射用的容器作為構成要素。

【0312】 在本發明的一個方面中，醫藥製劑的溶液具有95 cP以下、90 cP以下、85 cP以下、80 cP以下、75 cP以下、70 cP以下、65 cP以下、60 cP以下、55 cP以下、50 cP以下、45 cP以下、40 cP以下、35 cP以下、30 cP以下、25 cP以下、20 cP以下、15 cP以下、10 cP以下或 1 cP～95 cP的黏度。 可以使用，例

如，電磁旋轉(Electro-Magnetically Spinning, EMS)方法測定黏度。在本測定方法中，藉由遙控將扭矩施加到作為導電體的探針上，並且光學性地讀取其旋轉，以測定黏度。

【0313】 在本發明的一個方面中，醫藥製劑被保存在使容器內的溶液不會凍結的-30℃～40℃、-30℃～25℃，較佳為溶液的凍結點～25℃，更佳為1℃~10℃，更佳為2℃～8℃，進一步更佳為5℃。保存可以進行1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時、20小時、21小時、22小時、23小時、24小時、25小時、26小時、27小時、28小時、29小時、30小時、31小時、32小時、33小時、34小時、35小時、36小時、48小時、60小時、72小時、84小時、96小時。保存可以進行至少24小時、至少2天、至少3天、至少4天、至少10天、至少20天、至少30天、至少40天、至少50天、至少60天、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11 個月、至少12 個月。

【0314】 在本發明的一個方面中，在溶液製劑中所使用的蛋白質包括抗體、融合蛋白質、酵素、荷爾蒙、細胞激素、疫苗，但不限定於此。更具體而言，包含單株抗體、粒子狀集落刺激因子(G-CSF)、粒子狀巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF)、紅血球生成素(EPO)、干擾素、IL-1、IL-6等的白血球介素 、組織性血漿蛋白原活化物(TPA)、血小板生成素、尿激酶、血清白蛋白、凝血因子VIII、瘦素、幹細胞生長因子(SCF)等。

【0315】 在本發明的一個方面中，醫藥製劑中所使用的蛋白質具有與哺乳動物，特別是人類的生理活性蛋白質實質上相同的生物學活性，包含天然存在之物及藉由基因重組法而得到之物藉由基因重組法而得到的蛋白質，包含與天然蛋白質具有胺基酸序列相同的蛋白質，或者是缺失、置換、添加該胺基酸序

列的一個或複數個且具有上述生物學活性的蛋白質。

【0316】 在本發明的一個方面中，溶液中的蛋白質的濃度可以是0.1 mg/mL以上，在0.1～300 mg/mL的範圍，在1～200 mg/mL的範圍，在50～200 mg/mL或80～200 mg/mL。

【0317】 在本發明的一個方面中，所使用的抗體只要與目標抗原結合即可，沒有特別限制，可以是多株抗體，也可以是單株抗體，但考慮到可以穩定地生產均質的抗體，以單株抗體為佳。再者，在本發明的一個方面中，所使用的抗體可以是單特異性抗體、雙特異性抗體、或分子中具有3個以上的抗原辨識位置的多特異性抗體。

【0318】 在本發明的一個方面中，作為所使用的單株抗體不僅包括源自於人、小鼠、大鼠、倉鼠、兔子、綿羊、駱駝、猴子等的動物的單株抗體，也包含嵌合抗體、人源化抗體、雙特異性抗體等的經過人為修飾的基因重組型抗體。此外，為了進行以改善血液中滯留性、藥物動力學等的改善為目的之抗體分子的物理特性的修飾(具體而言為等電點(p1)修飾、Fc受體的親和性修飾等)，還包含抗體的恆定區等經過人為修飾的基因重組型抗體。

【0319】 再者，在本發明的一個方面中，所使用的抗體的免疫球蛋白類型沒有特別限定，可以使用IgG1、IgG2、IgG3、IgG4等的IgG、IgA、IgD、IgE、IgM等任意的類型，以IgG為佳，以IgG1、IgG2及IgG4為特佳。

【0320】 此外，在本發明的一個方面中，所使用的抗體不僅包含具有恆定區與變異區的抗體(全長抗體)，還包含Fv、Fab、$F(ab)_2$等的抗體的結合片段、或使抗體的變異區以胜肽連接基團等的連接基團結合的1個或2個位置的單鏈Fv (scFv、$sc(Fv)_2$)、scFv二聚物等的低分子化抗體等，以全長抗體為佳。

【0321】 在本發明的一個方面中，所使用的抗體可以藉由公知的方法製作。產生單株抗體的融合瘤基本上可以使用公知技術，如下文所述而製作。亦

即，以目標抗原或表現目標抗原的細胞為致敏抗原，將其依照通常的免疫方法進行免疫，藉由通常的細胞融合法使所得到的免疫細胞與公知的親細胞融合，藉由通常的篩檢方法篩檢單株抗體產生細胞(融合瘤)，藉此而製作。融合瘤的製作，可以依據，例如， Milstein等人的方法(Kohler. G. and Milstein, C., Methods Enzymol. (1981) 73: 3-46)而進行。當抗原的免疫性低時，可以藉由將其與白蛋白等的具有免疫性的大分子結合，而進行免疫。

【0322】 再者，可以使用從融合瘤選殖抗體基因並插入適當的載體，將其導入到宿主中，利用基因重組技術而產生的基因重組型抗體(例如，參照Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick ， THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD,1990)。具體地而言，使用反轉錄酶從融合瘤的mRNA合成抗體的變異區(V區)的cDNA。得到對作為目標的抗體的V區進行編碼的DNA後，就將其與對所需的抗體恆定區(C區)進行編碼的DNA連結，並將其組合到表現載體中。或者，也可以將對抗體的V區進行編碼的DNA組合到包含抗體C區的DNA的表現載體中。以使其在表現控制區，例如，強化子、啟動子的控制下表現之方式而將其組合到表現載體中。然後，可以藉由此表現載體對宿主細胞進行轉形作用，以使抗體表現。

【0323】 在本發明的一個方面中，以降低對人類的異種抗原性等為目的，可以使用經過人為修飾的基因重組型抗體，例如，嵌合抗體、人源化抗體等。可以使用已知的方法製造這些經過修飾的抗體。嵌合抗體，是由人類以外的哺乳動物，例如，小鼠抗體的重鏈、輕鏈的變異區與人類抗體的重鏈、輕鏈的恆定區所形成的抗體，可以藉由將對小鼠抗體的變異區進行編碼的DNA與對人類抗體的恆定區進行編碼的DNA 連結，將其組合到表現載體中並導入宿主而產生。

【0324】 人源化抗體，也稱為再構型人類抗體，是將人類以外的哺乳動

物，例如，小鼠抗體的互補性決定區(complementarity determining region, CDR)移植到人類抗體的互補性決定區而得到的，其通常的基因重組技術也是已知的。具體而言，以將小鼠抗體的CDR與人類抗體的框架區(framework region, FR)連結之方式而設計的DNA序列，由以在末端部具有重疊的部分之方式而製作的數個寡核苷酸利用PCR法而合成。將所得到的DNA與對人類抗體恆定區進行編碼的DNA連結，然後組合到表現載體中，並將其導入宿主而生產(參照歐洲專利申請公開第239400號，WO 96/02576)。通過CDR而連結的人類抗體的FR，是選擇互補性決定區形成良好的抗原結合部位者。如果需要，可以置換抗體可變區的框架區的胺基酸，使得再構型人類抗體的互補性決定區形成合適的抗原結合部位(Sato, K.et al., Cancer Res. (1993) 53, 851-856)。

【0325】 為了提高抗體的活性、物理特性、藥物動力學、安全性等，將抗體中的胺基酸置換的技術，例如，已知有下文所述的技術，在本發明的一個方面中，也包含實施了如此的胺基酸的置換(包含缺失、添加等)的抗體。

【0326】 在IgG 抗體的變異區中實施胺基酸置換技術，已經有文獻報導以人源化(Tsurushita N, Hinton PR, Kumar S. , Design of humanized antibodies: from anti-Tac to Zenapax., Methods. 2005 May;36(1): 69).-83.)為首，為了增強結合活性的藉由互補性決定區(CDR) 的胺基酸置換的親和力成熟(Rajpal A, Beyaz N, Haber L, Cappuccilli G, Yee H, Bhatt RR, Takeuchi T, Lerner RA, Crea R. , A general method for greatly improving the affinity of antibodies by using combinatorial libraries., Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jun 14;102(24):8466-71.)、以及藉由框架區(FR)的胺基酸置換的物理化學穩定性的提升(Ewert S, Honegger A, Pluckthun A. , Stability improvement of antibodies for extracellular and intracellular applications: CDR grafting to stable frameworks and structure-based framework engineering. , Methods. 2004 Oct; 34(2):184-99. Review). 再者，作為IgG 抗體的

Fc區的胺基酸置換技術，增強抗體依賴性細胞毒性(ADCC)活性、補體依賴性細胞毒性(CDC)活性等的技術是已知的(Kim SJ，Park Y, Hong HJ., Antibody engineering for the development of therapeutic antibodies., Mol Cells. 2005 Aug 31;20(1):17-29. Review.)。此外，已經報導了一種不僅是增強如此的效應物功能，還提高抗體的血中半衰期的Fc的胺基酸置換技術(Hinton PR、Xiong JM, Johlfs MG, Tang MT, Keller S, Tsurushita N., An engineered human IgG1 antibody with longer serum half-life. 2006 Jan 1;176(1):346-56.,Ghetie V, Popov S, Borvak J, Radu C, Matesoi D, Medesan C, Ober RJ, Ward ES., Increasing the serum persistence of an IgG fragment by random mutagenesis., Nat Biotechnol. 1997 Jul;15(7):637-40.)。此外，為了改善抗體的物理特性的恆定區的各種的胺基酸置換的技術也是已知的(WO 09/41613)。

【0327】 再者，人類抗體的取得方法也是已知的。例如，在體外(in vitro)利用目標抗原或表現目標抗原的細胞致敏人類淋巴球，將致敏淋巴球與人類骨髓瘤細胞，例如U266融合，能夠得到具有對抗原的結合活性的目標人類抗體(參照日本專利特公平1-59878號公報)。再者，可以藉由抗原使具有完整人類抗體基因的全部的基因轉殖動物免疫而取得目標的人類抗體(參照WO 93/12227、WO 92/03918、WO 94/02602、WO 94/25585、WO 96/ 34096，WO 96/33735)。此外，也已知使用人抗體庫藉由淘選而取得人類抗體的技術。 例如，可以藉由噬菌體顯示法將人類抗體的變異區表現在噬菌體表面作為單鏈抗體(scFv)，並且可以選擇結合到抗原的噬菌體。若解析所選擇的噬菌體的基因，則能夠決定對結合到抗原的人類抗體的變異區進行編碼的DNA序列。一旦揭示了結合到抗原的scFv的DNA序列，就可以製作包含該序列的合適的表現載體，而取得人類抗體。這些方法已經是眾所周知的，可以參考WO 92/01047、WO 92/20791、WO 93/06213、WO 93/11236、WO 93/19172、WO 95/01438、WO 95/15388。在本發

明的一個方面中，所使用的抗體也包含如此的人類抗體。

【0328】 一旦抗體基因被單離並導入合適的宿主而製作抗體時，可以使用合適的宿主與表現載體的組合。當使用真核細胞作為宿主時，可以使用動物細胞、植物細胞、真菌細胞。作為動物細胞，已知，例如，(1)哺乳類細胞，例如CHO、COS、骨髓瘤、BHK (幼倉鼠腎)、HeLa、Vero；(2)兩棲類細胞，例如，非洲爪蛙卵母細胞；或(3)蟲細胞，例如，sf9、 sf21、Tn5等。作為植物細胞，已知源自於菸草(Nicotiana)屬的細胞，例如，煙草(Nicotiana tabacum)的細胞，這些細胞可以進行癒傷組織培養。作為真菌細胞，已知酵母，例如，酵母菌(Saccharomyces)屬，例如，釀酒酵母(Saccharomyces serevisiae)，絲狀真菌，例如，麴菌(Aspergillus)屬，例如，黑麴菌(Aspergillus niger)等。當使用原核細胞時，有使用細菌細胞的生產系統。作為細菌細胞，已知大腸桿菌(E. coli)、枯草桿菌。藉由轉形作用將目標的抗體基因導入這些細胞，並將經過轉形作用的細胞以體外(in vitro)培養，可以得到抗體。

【0329】 此外，在醫藥製劑中所使用的抗體包含抗體修飾物。例如，能夠使用與聚乙二醇(PEG)、細胞毒性藥劑等的各種分子結合的抗體(Farmaco. 1999 Aug 30;54(8): 497-516.、Cancer J. 2008 May-Jun;14(3):154-69)。如此的抗體修飾物能夠藉由對實施化學性地修飾而得到。這些方法已經在此技術領域確立。

【0330】 在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體可以是嵌合抗體。嵌合抗體記載於，例如，美國專利號4,816,567或 Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)。嵌合抗體可以包含非人類變異區(例如，源自於猴子等的非人類靈長類動物、或小鼠、大鼠、倉鼠、或兔子等的變異區)與人類的恆定區。

【0331】 在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體可以是人源化抗體。典型而言，非人類抗體被人源化以保持親細胞的非人類抗體的特異性與親

和力，同時減少在人類的免疫性。典型而言，人源化抗體包含一個以上的變異區，其中HVR，例如，源自於非人類抗體的CDR (或其一部分)與源自於人類抗體序列的FR(或其一部分)存在。人源化抗體，可以任意地包含人類恆定區的至少一部分。在一個實施態樣中，人源化抗體內的FR的胺基酸殘基，例如，為了維持或改善抗體的特異性、親和力等，可以被非人類抗體(例如，源自於HVR 殘基而成的抗體)的對應的胺基酸殘基置換。

【0332】 人源化抗體及其製作方法，例如，已在以下文獻中進行了綜述(Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)，並進一步記載在，例如，以下文獻：Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988)；Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)；美國專利號5, 821,337、7,527,791、6,982,321及7,087,409；Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (描述特異性決定區 (SDR) 嫁接); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (描述「表面再修飾」)；Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) (描述「FR調換」)；及Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005) and Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (描述「FR調換」的「引導選擇」方法)。

【0333】 在本發明的一個方面中，將用於人源化的人類框架可以包含，例如，使用「最佳配適」法(Sims et al. J. Immunol. 151：2296(1993))所選擇的框架，源自於重鏈或輕鏈的變異區的某些特定子群的人類抗體的一致序列的框架(Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992)及Presta et al. J. Immunol., 151 :2623 (1993))，源自於FR庫的篩檢的框架區其中可能包括源自 FR 文庫篩選的框架區(Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997)與Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996))。

【0334】 在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體可以是人類抗體。可以利用各式各樣的技術製造人類抗體。人類抗體在，例如，van Dijk and van de

Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-374 (2001)、Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)中進行了綜述。人類抗體可以藉由將抗原投予基因轉殖動物而製備，其中此基因轉殖動物已改變為產生完全人類抗體或帶有人類變異區的完全抗體以響應抗原如此的動物通常含有人類免疫球蛋白基因座的全部或一部分，其中人類免疫球蛋白基因座的全部或一部分被置換成內源性免疫球蛋白基因座，或者，以在染色體外或隨機摻入該動物的染色體內的狀態存在。在如此的基因轉殖小鼠中，內源性的免疫球蛋白基因座通常是不活化的。從基因轉殖動物得到人類抗體的方法的綜述，參照Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)。再者，參照，例如，記載XENOMOUSE (商標)技術的美國專利號6,075,181、6,150,584；記載HUMAB (註冊商標)技術的美國專利號 5,770,429；記載 K-M MOUSE (註冊商標)技術的美國專利號 7,041,870；以及記載VELOCIMOUSE (註冊商標)技術的US2007/0061900。來自於藉由如此的動物所產生的完全抗體的人類變異區可以被進一步修飾，例如，與不同的人類恆定區組合。

【0335】 在本發明的另一個方面中，人類抗體也可以藉由基於融合瘤的方法製作。用於生產人類單株抗體的人類骨髓瘤細胞及小鼠-人類異源骨髓瘤細胞株記載於以下文獻(例如，Kozbor J. Immunol.,133: 3001(1984)；Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp.51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)；及Brodeur et al., J. Immunol., 147: 86 (1991))。通過人類B細胞融合瘤技術而產生的人類抗體記載於Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)。作為其他方法，可以列舉，例如，美國專利號7,189,826(記載從融合瘤細胞株的單株人類IgM抗體的製造)、Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006) (記載人類-人類融合瘤)。人類融合瘤技術(三源融合瘤(trioma)技術)記載於Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology,

20(3):927-937 (2005)Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)。

【0336】 在本發明的另一個方面中，人類抗體也可以藉由單離選自由人類所衍生的噬菌體顯示庫的Fv殖株變異區序列而產生。然後可以將如此的可變區序列與目標的人類恆定區組合。從抗體庫中選擇人類抗體的手法請參照下文。

【0337】 在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體，可以藉由針對所需的一個或複數個具有活性的抗體對聯合基因庫進行篩檢而單離。例如，噬菌體顯示庫的製作方法、針對所需的結合特性的抗體對如此的噬菌體顯示庫進行篩檢的方法等，在本技術領域中是已知的。如此的方法，在Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)中進行了綜述，並進一步記載於，例如，McCafferty et al., Nature 348:552-554；Clackson et al., Nature 352: 624-628 (1991)；Marks et al., J. Mol. Biol. 222:581-597 (1992)；Marks and Bradbury, Molecular Biology 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)； Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004)；Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5): 1073- 1093 (2004)；Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34):12467-12472 (2004)；Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132 (2004)。

【0338】 在本發明一個方面中的特定的噬菌體顯示法中，可以藉由聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction: PCR)分別複製VH及VL的細胞庫，並在噬菌體庫中隨機重組，該噬菌體庫，如Winter et al., Ann. Rev. Immunol., 12:433-455 (1994)中所記載，可以針對抗原結合噬菌體進行篩檢。噬菌體展示，例如，scFv、Fab等的抗體的結合片段。來自免疫化的供給源的細胞庫，能夠提供對免疫原的高親和性抗體，而不需構建融合瘤。在另一個實施態樣中，如Griffiths et al., EMBO J, 12: 725-734 (1993)中所記載，在沒有免疫化的情況下選殖天然細胞庫(例如，

來自人類)，也能夠提供廣泛的非自身或自身抗原的單一來源的抗體。在另一個實施態樣中，如GHoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992) 中所記載，也可以是從幹細胞對改組前的V基因片段進行選殖，使用包含對高度變異區CDR3 進行編碼且用於達成在體外(in vitro)再構型的隨機序列的PCR引子，藉此合成性地製作天然細胞庫。記載了人類抗體噬菌體庫的專利文獻，可以列舉，例如，美國專利號5,750,373、US2005/0079574、US2005/0119455、US2005/0266000、US2007/0117126、US2007/0160598、US2007/0237764、US2007/029 2936, US2009/0002360。

【0339】 從人類抗體庫單離的抗體或其結合片段，在本說明書中被視為是人類抗體或人類抗體的結合片段。

在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體是多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)。多特異性抗體是對至少兩個不同的位點具有結合特異性的抗體(例如，單株抗體)。在一個實施態樣中，一種結合特異性是針對一種抗原，而其他的結合特異性是針對除此以外的抗原。在另一個實施態樣中，雙特異性抗體可以結合抗原的不同的2個抗原決定區。雙特異性抗體，可用於將細胞傷害劑侷限化於表現抗原的細胞。雙特異性抗體可以製備成全長抗體或抗體的結合片段。

【0340】 作為多特異性抗體的製作手法沒有限定，可以列舉，將具有不同的特異性的2個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對重組共同表現(例如Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983)、WO93/08829、Traunecker et al., EMBO J. 10:3655 (1991))、及鎖孔(knob-in-hole)技術(例如，美國專利號5,731,168)。多特異性抗體，可以藉由以下方法而製作，操縱靜電轉向效應(electrostatic steering effects)以製作Fc異二聚體分子(例如，WO2009/089004A1)；交聯兩個以上的抗體或其結合片段(例如，美國專利號4,676,980及Brennan et al., Science, 229: 81(1985))；使用白胺酸拉鍊而產生具有2個特異性的抗體(例如，Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553

(1992))；使用「雙抗體」技術而製作雙特異性結合片段(例如，Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993))；使用scFv 二聚體(例如，Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994))；製備三特異性抗體(例如，Tutt et al. J. Immunol. Immunol. 147:60 (1991))。此外，也可以是包含「章魚抗體」的能夠以具有3個以上的功能性的抗原結合部位之方式而操作的抗體(例如，US2006/0025576)。

【0341】 在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體或其結合片段，可以是包含結合一種抗原與另一種不同的抗原的1個抗原結合部位的「雙重作用Fab」或「DAF」(例如，US2008/0069820)。

【0342】 在本發明的一個方面中，在本說明書中的抗體的胺基酸序列的變異體(突變體)，是藉由在對抗體的分子進行編碼的核酸中導入適當的修飾、或藉由合成胜肽而製備。如此的修飾，可以藉由對胺基酸序列中的任意的胺基酸(殘基)的一處或多處任意地缺失、插入、置換中的一者或多者適當地組合而進行。可以利用缺失、插入、置換的任意組合，只要最終建構體具有所需的特徵(例如，抗原結合性)即可。

【0343】 在本發明的一個方面中，當提供進行了一個或複數個胺基酸置換的抗體變異體(突變體)時，用於置換誘變的目標部位可以包含HVR及FR。

作為在醫藥製劑中所使用的抗體，可以列舉抗組織因子抗體、抗IL-6受體抗體、抗IL-6抗體、抗Glypican-3抗體、抗CD3抗體、抗CD20抗體、抗GPIIb/IIIa抗體、抗TNF抗體、抗CD25抗體、抗EGFR抗體、抗Her2/neu抗體、抗RSV抗體、抗CD33抗體、抗CD52抗體、抗IgE抗體、抗CD11a抗體、抗VEGF抗體、抗VLA4抗體、抗HM1.24抗原抗體、抗副甲狀腺激素相關胜肽抗體(抗PTHrP抗體)、抗神經節苷酯GM3抗體、抗TPO受體促效劑抗體、凝血因子VIII替代抗體、抗IL31受體抗體、抗HLA抗體、抗AXL抗體、抗CXCR4抗體、抗NR10抗體、第九凝血因子與第十凝血因子的雙特異性抗體等，但不限於此等。

【0344】 作為在醫藥製劑中所使用的較佳的再構型人源化抗體，可以列舉人源化抗白血球介素6 (IL-6)受體抗體(Tocilizumab 、 hPM-1或MRA ， 參照WO92/19759)、人源化抗HM1.24抗原單株抗體(參照WO98/14580)、人源化抗副甲狀腺激素相關胜肽抗體(抗PTHrP抗體)(參照WO98/13388)、人源化抗組織因子抗體(參照WO99/51743)、抗Glypican-3人源化IgG1 κ 抗體(codrituzumab、GC33，參照WO2006/006693)、抗NR10人源化抗體(參照WO2009/072604)，第九凝血因子與第十凝血因子的雙特異性人源化抗體(ACE910，參照WO2012/067176)等。

在本發明的一個方面中，填充於注射器中的溶液中所包含的有效成分是選自艾美賽珠單抗(Emicizumab) 、 托珠單抗(Tocilizumab) 、 薩特利珠單抗(satralizumab)的抗體。艾美賽珠單抗、托珠單抗及薩特利珠單抗分別是，例如，Hemlibra (註冊商標)、Actemra(註冊商標)及Enspryng(註冊商標)中作為有效成分而包含的抗體，並且它們各自的胺基酸序列是已知的。在本說明書中，藉由術語艾美賽珠單抗、托珠單抗及薩特利珠單抗所指定的抗體，包含與這些抗體在胺基酸序列上實質上相同且具有同質的藥效的抗體。

【0345】 在本發明的一個方面中，醫藥製劑可以根據需要與合適的藥學上可容許的載體、媒體等混合而製備，以形成溶液製劑。溶液製劑的溶劑是水或藥學上可容許的有機溶劑。作為如此的有機溶劑，可以列舉，例如，丙二醇(1,2-丙二醇)、聚乙二醇300、聚乙二醇400、乙醇、甘油、乙酸等。作為合適的藥學上可容許的載體、媒體，可以列舉，例如，無菌水、生理食鹽水、穩定劑、抗氧化劑(抗壞血酸等)、緩衝劑(磷酸、檸檬酸、組胺酸、其他有機酸等)、防腐劑、界面活性劑(PEG、Tween等)、螯合劑(EDTA等)、結合劑等。再者，可以包含其他的低分子量的多肽，血清白蛋白、明膠、免疫球蛋白等的蛋白質；甘胺酸、麩醯胺酸、天門冬醯胺酸、麩胺酸、天門冬胺酸、甲硫胺酸、精胺酸、離胺酸等的胺基酸；多醣及單醣等的醣類及碳水化合物；甘露醇、山梨糖醇等的糖醇。

當作為注射用的溶液時，可以合併使用，例如，生理食鹽水、包含葡萄糖、其他輔助劑等的等滲透壓溶液，可以列舉，例如，D-山梨糖醇、D-甘露糖、D-甘露醇、氯化鈉等，合適的輔助劑，例如，醇(乙醇等)、多元醇(丙二醇、PEG等)、非離子界面活性劑(聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、泊洛沙姆188、HCO-50)等。

【0346】 在本發明的一個方面中，在溶液製劑中所使用的緩衝液是使用維持溶液的pH值的物質而製備的。在本發明的一個方面中，在含有高濃度抗體的溶液製劑中，溶液的pH以4.5～7.5為佳，以5.0～7.0為更佳，以5.5～6.5為進一步更佳。在本發明的一個方面中，可以使用的緩衝劑是能夠將pH調節在此範圍並且是藥學上可容許之物。如此的緩衝劑是溶液製劑的技術領域的技術人員公知的，能夠使用，例如，磷酸鹽(鈉或鉀)、碳酸氫鈉等的無機鹽；檸檬酸鹽(鈉或鉀)、乙酸鈉、琥珀酸鈉等的有機酸鹽；或者，磷酸、碳酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、葡萄糖酸等的酸類。此外，也可以使用諸如Tris類及MES、MOPS、HEPES等的良好的緩衝液、組胺酸(例如，組氨胺鹽酸鹽)、甘胺酸等。

【0347】 緩衝劑的濃度，一般為1～500 mmol/L，較佳為5～100 mmol/L，進一步更佳為10～20 mmol/L。當使用組胺酸緩衝液時，緩衝液較佳為含有5～25 mmol/L的組胺酸，更佳為含有10～20 mmol/L的組胺酸。

【0348】 在本發明的一個方面中，較佳為藉由添加適合作為有效成分的抗體的穩定劑而穩定含有高濃度抗體的溶液製劑。在本發明的一個方面中，「穩定的」含有高濃度抗體的溶液製劑，在冷藏溫度(2～8℃)下至少12個月，較佳為2年，進一步更佳為3年；或是在室溫下(22～28℃)至少3個月，較佳為6個月，進一步更佳1年，沒有觀察到顯著變化。例如，在5℃下保存2年後的二聚體及分解物量的合計為5.0%以下，較佳為2%以下，進一步更佳為1.5%以下，或者在25℃下儲存6個月後的二聚體及分解物量的合計為5.0%以下，較佳為2%以下，進一步更佳為1.5%以下。

【0349】 在本發明的一個方面中，作為界面活性劑，可以列舉非離子表面活性劑，例如，山梨糖醇酐單辛酸酯、山梨糖醇酐單月桂酸酯、山梨糖醇酐單棕櫚酸酯等的山梨糖醇酐脂肪酸酯；甘油單辛酸酯、甘油單肉荳蔻酸酯、甘油單硬脂酸酯等的甘油脂肪酸酯；十甘油單硬脂酸酯、十甘油二硬脂酸酯、十甘油單亞麻油酸酯等的聚甘油脂肪酸酯；聚氧乙烯山梨糖醇酐單月桂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐單油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐單硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐單棕櫚酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐三油酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐三硬脂酸酯等的聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯；聚氧乙烯山梨糖醇四硬脂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇四油酸酯等的聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯；聚氧乙烯甘油單硬脂酸酯等的聚氧乙烯甘油脂肪酸酯；聚乙二醇二硬脂酸酯等的聚乙二醇脂肪酸酯；聚氧乙烯月桂基醚等的聚氧乙烯烷基醚；聚氧乙烯聚氧丙二醇醚、聚氧乙烯聚氧丙烯丙基醚、聚氧乙烯聚氧丙烯十六烷基醚等的聚氧乙烯聚氧丙烯烷基醚；聚氧乙烯壬基苯基醚等的聚氧乙烯烷基苯基醚；聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氫化蓖麻油(聚氧乙烯氫化蓖麻油)等的聚氧乙烯氫化蓖麻油；聚氧乙烯山梨糖醇蜂蠟等的聚氧乙烯蜂蠟衍生物；聚氧乙烯羊毛脂等的聚氧乙烯羊毛脂衍生物；聚氧乙烯硬脂醯胺等的聚氧乙烯脂肪酸醯胺等的具有HLB為6～18之物；陰離子界面活性劑，例如，十六烷基硫酸鈉、月桂基硫酸鈉、油醇基硫酸鈉等的具有碳原子數10～18的烷基的烷基硫酸鹽；聚氧乙烯月桂基硫酸鈉等的氧化乙烯的平均加成莫耳數為2～4且烷基的碳原子為10～18的聚氧乙烯烷基醚硫酸鹽；月桂基磺基琥珀酸鈉等的烷基的碳原子為10～18的烷基磺基琥珀酸鹽；天然界面活性劑，例如，卵磷脂、甘油磷脂；神經鞘磷脂等的鞘磷脂；碳原子數12～18的脂肪酸的蔗糖脂肪酸酯等作為典型的例子。 在本發明的一個方面中，可以在製劑中添加這些界面活性劑的一種或將兩種以上組合而添加。

【0350】 較佳的界面活性劑是聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯及聚氧乙烯

聚氧丙烯烷基醚，特佳為聚山梨醇酯20、21、40、60、65、80、81、85以及Pluronic (註冊商標)界面活性劑，最佳為聚山梨醇酯20、80及Pluronic F-68 (泊洛沙姆188)。

【0351】 在本發明的一個方面中，添加於抗體製劑中的界面活性劑的添加量通常為0.0001～10% (mg/mL)，較佳為0.001～5%，更佳為0.005～3%。

【0352】 再者，在本發明的製劑中，可以視需要而適當地添加冷凍保護劑、助懸劑、溶解補助劑、等滲透壓劑、防腐劑、抗吸附劑、稀釋劑、賦形劑、pH調節劑、鎮痛劑、含硫還原劑、抗氧化劑等。

【0353】 作為冷凍保護劑的例子，可以列舉，例如，海藻糖、蔗糖、山梨糖醇等的糖類。

作為溶解補助劑的例子，可以列舉，例如，聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚山梨醇酯80、菸鹼醯胺、聚氧乙烯山梨糖醇酐單月桂酸酯、聚乙烯二醇、蓖麻油脂肪酸乙基酯等。

【0354】 作為等滲透壓劑的例子，可以列舉，例如，氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣等。

作為防腐劑的例子，可以列舉，例如，對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸乙酯、山梨酸、苯酚、甲酚、氯甲酚等。

【0355】 作為抗吸附劑的例子，可以列舉，例如，人類血清白蛋白、卵磷脂、葡聚醣、環氧乙烷・環氧丙烷共聚物、羥丙基纖維素、甲基纖維素、聚氧乙烯氫化蓖麻油、聚乙二醇等。

【0356】 作為含硫還原劑的例子，可以列舉，例如，N-乙醯半胱胺酸、N-乙醯升半胱胺酸、硫辛酸、硫二乙二醇、硫代乙醇胺、硫甘油、硫代山梨糖醇、硫代乙醇酸及其鹽等含硫還原劑、硫代硫酸鈉、麩胺基硫、碳原子數1～7的硫代烷酸等的具有硫氫基之物等。

【0357】 作為抗氧化劑的例子，可以列舉，例如，異抗壞血酸、二丁基羥

基甲苯、丁基羥基苯甲醚、α-生育酚、生育酚乙酸酯、L-抗壞血酸及其鹽、L-抗壞血酸棕櫚酸酯、L-抗壞血酸硬脂酸酯、亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉、沒食子酸三戊酯、沒食子酸丙酯或乙二胺四乙酸二鈉(EDTA)、焦磷酸鈉、偏磷酸鈉等的螯合劑。

【0358】 在本發明的一個方面中，醫藥製劑是自體免疫疾病、免疫疾病、傳染病、發炎性疾病、神經系統疾病以及包含癌症的腫瘤疾病及贅瘤性疾病的治療用醫藥製劑。在特定的實施形態中，醫藥製劑是鬱血性心臟衰竭(CHF)、缺血引起的嚴重心律不整、高膽固醇血症、血管炎、酒渣性痤瘡、痤瘡、濕疹、心肌炎及心肌的其他病症、川崎病、全身性紅斑狼瘡、糖尿病、椎關節病、滑膜成纖維細胞及骨髓間質細胞；骨質流失；佩吉特氏病；骨巨大細胞瘤；乳癌；廢用性骨質疏鬆；營養失調、牙周病、Gaucher氏病、蘭格罕細胞組織球增多症、脊髓損傷、急性化膿性關節炎、骨質軟化症、Cushing氏症候、單一骨骼纖維化發育不全、多發性纖維性發育不全、牙周韌帶重建、及骨折；類肉瘤病；黑色素瘤、前列腺癌、胰臟癌、溶骨性骨癌、乳癌、肺癌、胃癌、腎癌及直腸癌；骨轉移、骨痛管理、及體液性惡性高鈣血症、僵直性脊柱炎、以及其他脊椎關節病變；移植排斥反應、病毒感染、血液腫瘤、及類腫瘤的狀態，例如，包含Hodgkin氏淋巴瘤；非Hodgkin氏淋巴瘤(柏基特氏淋巴瘤、小淋巴球淋巴瘤/慢性淋巴細球白血病) 、蕈狀肉芽腫、被套細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、彌漫型大B細胞淋巴瘤、邊緣層淋巴瘤、毛細胞白血病、及淋巴漿細胞白血病)、B細胞急性淋巴母細胞白血病/淋巴瘤、及T細胞急性淋巴母細胞白血病/淋巴瘤的淋巴球前驅細胞的腫瘤，包含胸腺瘤、末梢T細胞白血病、成人T細胞白血病/T細胞淋巴瘤、及大顆粒淋巴球白血病的成熟 T細胞及成熟NK細胞腫瘤的腫瘤，包含蘭格罕細胞組織球增多症、伴隨成熟的急性骨髓性白血病(AML)、未伴隨分化的急性骨髓性白血病(AML)、急性前骨髓細胞白血病、急性骨髓單核球白血病、及急

性單核球白血病的急性骨髓性白血病，包含骨髓發育不良症候群、以及慢性骨髓性白血病的慢性骨髓增生性疾病等的骨髓腫瘤，中樞神經系統的腫瘤，例如，腦腫瘤(神經腫瘤、神經母細胞瘤、星形細胞瘤、髓母細胞瘤、腦室管膜瘤、視網膜母細胞瘤)、固態腫瘤(鼻咽癌、基底細胞癌、胰腺癌、膽管癌、卡波西氏肉瘤、睾丸癌、子宮癌、陰道癌、或子宮頸癌、卵巢癌、原發性肝癌、或子宮內膜癌)，以及血管系統的腫瘤(血管肉瘤及血管外皮細胞瘤)、骨質疏鬆症、肝炎、人類免疫缺陷病毒(HIV)、愛滋病(AIDS)、脊椎關節炎、類風濕性關節炎、炎症性腸病 (IBD)、敗血症及敗血性休克、Crohn氏症、乾癬、硬皮症、移植物對抗宿主病(GVHD)、同種異體胰島移植排斥反應、多發性骨髓瘤(MM)、骨髓發育不良症候群(MDS)、及如急性骨髓性白血病(AML)的血液系統惡性疾病、腫瘤相關的炎症、末梢神經損傷、或脫髓鞘病的治療用醫藥製劑。在特定的實施形態中，醫藥製劑是尋常型乾癬、胰臟炎、潰瘍性結腸炎、非Hodgkin氏淋巴瘤、乳癌、結腸直腸癌、間皮瘤、軟組織肉瘤、幼年特發性關節炎、黃斑部病變、呼吸道融合細胞病毒、Crohn氏症、類風濕性關節炎、乾癬性關節炎、Castleman氏病、僵直性脊柱炎、骨質疏鬆症、治療引起的骨質流失、骨轉移、多發性骨髓瘤、阿爾茨海默症、青光眼、Sjögren病、Still氏病、多發性硬化症、高免疫球蛋白血症、貧血、腎小球膜增生性腎炎、及氣喘的治療用醫藥製劑。

【0359】 在本發明的一個方面中，具有抗體特異的結合特性的抗原可以是跨膜分子(例如，受體)或生長因子等的配位體。作為例示性的抗原，可以列舉分子，例如，腎素；包含人類生長激素及牛生長激素的生長激素；生長激素釋放因子；副甲狀腺激素；促甲狀腺激素；脂蛋白；α-1-抗胰蛋白酶；胰島素A鏈；胰島素B鏈；前胰島素；濾泡刺激素；降鈣素；黃體成長激素；升糖素；第八因子(Factor VIII：C)、第九因子(Factor IX)、組織因子(TF)及馮威里氏因子等的凝血因子；蛋白質C等的抗凝血因子；心房利尿鈉因子；肺界面活性劑；尿激酶或

人尿或組織型血漿蛋白原活化因子(t-PA)等的血漿蛋白原活化因子；鈴蟾素；凝血酶；造血生長因子；腫瘤壞死因子-α 及腫瘤壞死因子-β；腦啡胜肽酶；趨化因子(RANTES，調節活化正常T細胞表達與分泌)；人類巨噬細胞炎症蛋白(MIP-1-α)；人類血清白蛋白等的血清白蛋白；穆勒氏管抑制因子；鬆弛素A鏈；鬆弛素B鏈；鬆弛素原；小鼠促性腺激素相關胜肽； β-內醯胺酶等的微生物蛋白質；DNA水解酶(DNAse)；免疫球蛋白E (IgE)；毒殺細胞型T淋巴球抗原-4 (CTLA-4)等的毒殺細胞型T淋巴球相關抗原(CTLA)；抑制素；活化素；血管內皮細胞生長因子 (VEGF)；激素或生長因子的受體；蛋白A或蛋白D；類風濕因子；神經滋養因子，例如，骨衍生神經滋養因子、神經滋養素-3、神經滋養素-4、神經滋養素-5或神經滋養素-6 (NT-3、NT-4、NT-5或NT-6)、或神經生長因子，例如，神經生長因子-b (NGF-b)；血小板衍生生長因子(PDGF)；aFGF及bFGF等的纖維母細胞生長因子；表皮生長因子(EGF)；TGF-α 及包含TGF-b1、TGF-b2、TGF-b3、TGF-b4或TGF-b5的TGF-β 等的轉形生長因子(TGF)；TNF-α 或TNF-β 等的腫瘤壞死因子(TNF)；似胰島素生長因子-I及似胰島素生長因子-II (IGF-I及IGF-II)；des(1-3)-IGF-I (腦 IGF-I)；似胰島素生長因子結合蛋白；CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD22及CD40等的CD蛋白；紅血球生成素；骨誘導因子；抗毒素；骨成形性蛋白質(BMP)；干擾素-α 或干擾素-β 及干擾素-γ 等的干擾素；例如，M-CSF、GM-CSF、G-CSF等的群落刺激因子(CSF)；例如，IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6 、IL-7、IL-8、IL-9及IL-10等的白血球介素 (IL)；超氧化物歧化酶；T細胞受體；表面膜蛋白質；衰退加速因子；例如，AIDS胞質鞘的一部分等的病毒抗原；運輸蛋白；回歸受體；位址素；調節蛋白；CD11a、CD11b、CD11c、CD18、ICAM、VLA-4及VCAM等的整合素；HER2、HER3或HER4受體等的腫瘤相關抗原；以及以上所列舉的任何多肽的片段。

【0360】 在本發明的一個方面中，作為所包含的抗體的例示性的分子靶

標，可以列舉CD蛋白，例如，CD3、CD4、CD8、CD19、CD20、CD22、CD34及CD40；EGF受體、HER2、HER3或HER4受體等的ErbB受體家族的成員；B細胞表面抗原，例如，CD20或BR3；包含DR5的腫瘤壞死受體家族的成員；前列腺幹細胞抗原(PSCA)；LFA-1、Mac1、p150.95、VLA-4、ICAM-1、VCAM、α4/β7整合素及包含任何其α或β次單元的αv/β3整合素(例如，抗CD11a、抗CD18或抗CD11b抗體)等的細胞黏附分子；生長因子，例如，VEGF及其受體；組織因子(TF)；腫瘤壞死因子(TNF)，例如，TNF-α或TNF-β、α-干擾素(α-IFN)；IL-8等的白血球介素；IgE；血型抗原；flk2/flk3受體；肥胖(OB)受體；mp1受體；CTLA-4；蛋白C等。

【0361】 (4) 粒子

在本發明的一個方面中，所謂「去除經由目測可檢測出的粒子」，是指在預定的條件下產生經由目測可檢測出的粒子的藥物製劑的溶液中，當從注射器注出溶液時通過設置在料筒中的過濾器而注出溶液，藉此從所注出的溶液中去除經由目測可檢測出的粒子。在本發明的一個方面中，在所注出的溶液中經由目測可檢測出的粒子為0個。粒子的尺寸、數量等，可以藉由光遮蔽粒子計數法、顯微粒子計數法、流式粒子影像分析法、目視檢測、在單離粒子後以顯微紅外光譜(IR)測定或顯微拉曼光譜測定而測定，較佳為藉由目視檢測與顯微紅外光譜或顯微拉曼光譜測定的組合而測定。

【0362】 (5)經由目測可檢測出的粒子

在本說明書中，所謂經由目測可檢測出的粒子，是在高照度下經由目測可檢測出的粒子，且具有40 μm以上的粒徑。其中，將在藥典中所規定的標準照度(約2,000～3,000 lx)下經由目測可檢測出的粒子稱為「可目視粒子」或「不溶性可目視粒子」。可目視粒子通常具有大於100 μm的粒徑(非專利文獻1)。將小於可目視粒子的尺寸，且在藥典中所規定的標準照度(約2,000～3,000 lx)下肉眼

看不見，但藉由提升照度或延長觀察時間而可以目視檢測的粒子稱為「僅在高照度下經由目測可檢測出的粒子」，其具有40 μm～100 μm的粒徑。藉由在照明下，在標準照度(約2,000～3,000 lx)下，在黑色背景或白色背景前緩緩轉動或翻轉容器5秒以上，用肉眼目視檢查，以確認可目視粒子。藉由在照明下，在高照度(6,000 lx以上)下，在黑色背景或白色背景前緩緩轉動或翻轉容器30秒以上，用肉眼目視檢查，以確認僅在高照度下經由目測可檢測出的粒子。在高照度下的檢查也可以確認可目視粒子。

【0363】 在本說明書中，所謂「源自蛋白質的粒子於」或「源自於溶液的成分的粒子」，是指包含僅由蛋白質所形成的粒子以及由蛋白質與聚二甲基矽氧烷(PDMS)的複合物所形成的粒子的從蛋白質所生成的經由目測可檢測出的粒子。藉由顯微拉曼光譜能夠確認粒子是蛋白質分子。作為蛋白質而被包含在溶液中的只有醫藥有效成分(API)，並且經由目測可檢測出的粒子是從 API所生成之物。經由目測可檢測出的粒子的數量，可以藉由光遮蔽粒子計數法、顯微粒子計數法、流式粒子影像分析法、目視檢測、在單離粒子後以顯微紅外光譜(IR)測定或顯微拉曼光譜測定而測定，較佳為藉由目視檢測與顯微紅外光譜或顯微拉曼光譜測定的組合而測定。

【0364】 在本說明書中，所謂「外來性粒子」或「源自於溶液的成分以外的粒子」，是指上述以外的經由目測可檢測出的粒子。

在本說明書中，所謂「聚集體」，是指藉由許多已變性的蛋白質的聚集而產生的相對高分子量的蛋白質種類，並且可與用語「高分子量種類」及「HMWS」互換使用。蛋白質聚集體，通常因以下的點而有所區分：尺寸(小型(二聚體)～大型(藉由顯微鏡可以確認的粒子或甚至可目視粒子)的聚集體，直徑從奈米～微米的範圍；形態(大致為球狀～絲狀)；蛋白質結構(天然相對於非天然/變性)；分子間鍵結的類型(共價相對於非共價)；可逆性；及可溶性。可溶性的聚集體網羅

約1～100 nm的尺寸範圍，蛋白質粒子網羅藉由顯微鏡可以確認的(約 0.1～100 μm)範圍及可目視(>100 μm)範圍。該用語大致上包含所有上述類型的蛋白質聚集體。 因此，所謂「(蛋白質)聚集體」的用語，是指兩個以上的蛋白質單體物理性地聚集或化學性地結合的所有種類的非天然物種。

【0365】 在本發明的一個方面中，所謂「預填充式注射器」，是指作為容器的注射器中填充有液體組合物的注射器。在一些態樣中，預填充式注射器是將用於投予患者的醫藥組合物填充在注射器內。在此，注射器可由注射器封閉體蓋住，例如但不限於堵塞器。 在一些態樣中，組合物在製造用充填設施處被放入注射器內。在一些態樣中，在將組合物放入注射器內之前對注射器進行滅菌。在一些態樣中，預填充式注射器在對患者的組合物的投予之前，具有1天、或至少7天、或至少14天、或至少1個月、或至少6個月、或至少1年、或至少2年的保存留間。在一些態樣中，預填充式注射器，在製造時或流通時，即使在負荷了預期之外的程度的壓力的情況下，注射器內的溶液仍然保持與過濾器非接觸的狀態。

[實施例]

【0366】 實施例1 微粒子去除能力高的過濾器材質的選定

將抗體溶液(Satralizumab (mAb1)：120 mg/mL，緩衝液：20 mmol/L的組胺酸，穩定劑：150 mmol/L的精胺酸及162 mmol/L的天門冬胺酸，界面活性劑：0.50 mg/mL的泊洛沙姆-188，pH 6.0)填充到一般的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)及分別內建有各自不同材質(聚醚碸(PES) (Supor (註冊商標)；Nippon Pall Co.,Ltd.)、聚偏二氟乙烯(PVDF) (Durapore (註冊商標)；默克股份公司)、聚對苯二甲酸乙二醇酯(PET)、尼龍、聚碸(Asymmetric Super Micron Polysulfone；Nippon Pall Co., Ltd.)、疏水性丙烯酸共聚物(VERSAPOR (註冊商標)；Nippon Pall Co., Ltd.)的孔徑為 5 μm 的過濾器的共計6種的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)

各自的內部，填充1.0 mL的溶液，並用堵塞器塞住。抗體溶液在 25℃及 40℃下保存，以在提供於試驗前刻意增加製劑中的微粒子的量。抗體溶液與過濾器接觸。對於填充・塞住的樣品，將注射器內的抗體溶液使用Autograph (型號：AG-1，島津製作所製造)以210 mm/分鐘或100 mm/分鐘的速度排出到清洗滅菌完畢的潔淨的玻璃瓶中。在此排出液或原液中以適當的倍率加入磷酸緩衝生理食鹽水，之後將其翻轉混合20次，靜置2小時。即將測量前，將混合物緩慢翻轉混合3次。試驗1、2使用微流成像裝置(型號：DPA4100，Bright Well公司製造)，試驗3使用微流成像裝置(型號：MFI5200，protein simple公司製造)，測定溶液中的微粒子數。

【0367】 [評價結果]

一般的27G附針頭COP製注射器及各自內建有各種過濾器的27G附針頭COP製注射器排出後的溶液中的10 μm以上、25 μm以上的微粒子數顯示於表1中。

【0368】 從其結果可知，當抗體溶液從內建有PES、PVDF、聚碸、疏水性丙烯酸共聚物製的過濾器的注射器中排出時，溶液中的微粒子量可以大幅地減少，另一方面，當從內建有PET或尼龍製的過濾器的注射器中排出時，溶液中的微粒子量的減少不夠充分。認為之所以會造成如此的差異，是因為PES、PVDF、聚碸、疏水性丙烯酸共聚物製的過濾器均為薄膜過濾器，相較之下，PET、尼龍製的過濾器是網狀過濾器，是深層式過濾器的一種。

【0369】

[表1]

表1 一般的注射器及內建有過濾器的注射器排出後的溶液中的微粒子數

溶液	實驗	過濾器	排出速度 (mm/分鐘)	微粒子數(/1.0 mL)	
				≧10 μm	≧25 μm
mAb1 120 mg/mL	試驗1	— (一般的注射器)	210	1542	124
		PES 5 μm		14	0
		PVDF 5 μm		41	0
		PET 5 μm		972	41
		尼龍 5 μm		1229	55
mAb1 120 mg/mL	試驗2	— (原液)	-	1367	139
		聚碸 5 μm	210	21	0
mAb1 120 mg/mL	試驗3	—(原液)	-	601	54
		丙烯酸共聚物 5 μm	100	10	0

【0370】 實施例2 最合適過濾孔徑的選定

將抗體溶液(Satralizumab (mAb1)：120 mg/mL，緩衝液：20 mmol/L的組胺酸，穩定劑：150 mmol/L的精胺酸及162 mmol/L的天門冬胺酸，界面活性劑：0.50 mg/mL的泊洛沙姆-188，pH 6..0)通過設置有沖壓成直徑47 mm 的圓形的PES的孔徑1.2 μm或孔徑5 μm的過濾器的不銹鋼製的過濾器單元而過濾，並回收在潔淨的塑膠容器中。在所回收的此溶液或原液中以適當的倍率加入磷酸緩衝生理食鹽水，之後將其翻轉混合20次，靜置2小時。即將測量前，將混合物緩慢翻轉混合3次，使用微流成像裝置(型號：MFI5200，protein simple公司製造)，測定溶液中的微粒子數。又，與實施例1相同，抗體溶液在 25℃及 40℃下保存，以在提供於試驗前刻意增加製劑中的微粒子的量。

【0371】 [評價結果]

原液及通過孔徑1.2 μm或孔徑5 μm的過濾器所過濾的樣品溶液中的25 μ

m以上、70 μm以上的粒子數顯示於表2中。

【0372】 從其結果可知，在使用孔徑1.2 μm與孔徑5 μm的過濾器過濾的情況中，溶液中的粒子量的減少能力沒有顯著差異，並且孔徑為約5 μm就足夠了。 再者，在壓力70 kPa下的水流量，孔徑1.2 μm時的水流量為315 mL/分鐘/cm^2，孔徑5 μm時的水流量為778 mL/分鐘/cm^2。因此，伴隨於過濾器導入的注出阻力，相較於孔徑5 μm時的情況，在孔徑1.2 μm時的情況是 2.5倍。考慮到要達到的粒子減少能力與注出阻力上升之間的平衡，判斷孔徑5 μm是最合適的。

【0373】 再者，將蔗糖溶液(黏度7 cP)填充到內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，填充1.0 mL，並用堵塞器塞住。蔗糖溶液保持與過濾器非接觸的狀態。對於填充・塞住的樣品，將注射器內的蔗糖溶液使用Autograph (型號：AG-1，島津製作所製造)以100 mm/分鐘或210 mm/分鐘的速度排出到適當的容器中。10 mm～25 mm的平均滑動阻力值顯示於表3中。平均滑動阻力值是基於利用Autograph所取得的數據，藉由計算而求取的。

【0374】 從其結果可知，內建有過濾器的注射器的平均滑動阻力值是一般的注射器的1.3倍以內，並且即使存在過濾器也保持在足夠低的數值。

【0375】

[表2]

表2 內建有1.2 μm及5 μm過濾器的注射器排出後的溶液中的微粒子數

溶液	過濾器	微粒子數(/1.0 mL)	
		≧25 μm	≧70 μm
mAb1 120 mg/mL	— (原液)	56	3
	PES 1.2 μm	2	0
	PES 5 μm	13	0

【0376】

[表3]

表3 一般的注射器及內建有過濾器的注射器的10 mm～25 mm的平均滑動阻力值

類型/排出速度	100 mm/分鐘		210 mm/分鐘	
	阻力值(N)	與一般的注射器的比率	阻力值(N)	與一般的注射器的比率
一般的注射器	2.60	1	5.07	1
內建有過濾器的注射器	3.30	1.27	6.18	1.22

【0377】 實施例3 過濾器耐久性的評價

將3種類型的蔗糖溶液(黏度10 cP、15 cP、20 cP)填充到內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，填充1.0 mL，並用堵塞器塞住。再者，將Cimzia (註冊商標)：皮下注射200 mg藥液從Autoclix中排出，填充到內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，填充1.0 mL，並用堵塞器塞住。用EMS黏度計(型號：EMS-1000，京都電子工業公司製造)測定Cimzia溶液的黏度時，在25℃下為96.4 cP。蔗糖溶液及Cimzia溶液保持與過濾器非接觸的狀態。對於填充・塞住的樣品，將注射器內的蔗糖溶液使用Autograph (型號：AG-1，島津製作所製造)以1000 mm/分鐘的速度排出到適當的容器中。又，將注射器內的Cimzia溶液以手動方式排出(N=10)。用馬錶測量排出時間並計算速度。從排出後的注射器取出過濾器單元，確認是否有過濾器的破損。

【0378】 [評價結果]

以1000 mm/分鐘的速度排出黏度10～20cP的蔗糖溶液時的最大負荷，以及是否有排出後的過濾器的破損顯示於表4中。以手動方式排出黏度為96.4 cP的Cimzia溶液時的排出速度，以及是否有排出後的過濾器的破損顯示於表5中。再者，正常的過濾器與破損的過濾器的例子顯示於圖22中。評價的結果，在所有

的樣品中均未確認到過濾器的破損，由此可知具有充分的耐久性，可以適用於廣泛的藥劑。

【0379】

[表4]

表4 在速度1000 mm/分鐘的蔗糖溶液排出後的最大負荷及過濾器是否破損

溶液	最大負荷	過濾器的破損率(%)
蔗糖溶液10cP	約30 N	0/16 (0%)
蔗糖溶液15cP	約45 N	0/16 (0%)
蔗糖溶液20cP	約60 N	0/16 (0%)

【0380】

[表5]

表5 Cimzia溶液手動排出後的假設排出速度及過濾器是否破損

溶液	排出速度 (mm/分鐘)	過濾器的破損率(%)
Cimzia溶液96.4 cP	152～316	0/10 (0%)

【0381】 實施例4 蛋白質性異物去除能力的評價

在評價中使用以下3種類型的醫藥製劑：

[製劑1] Actemra (註冊商標) (有效成分：托珠單抗(Tocilizumab))：皮下注射162 mg；

[製劑2] Hemlibra (註冊商標) (有效成分：艾美賽珠單抗(Emicizumab))：皮下注射150 mg；

[製劑3] Enspryng (註冊商標) (有效成分：薩特利珠單抗(Satralizumab))：皮下注射120 mg。

【0382】 將各製劑排出到塑膠容器中之後，填充到內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，各自填充1.0 mL，並用堵塞器塞住。又，針對製劑 1，使用以與製劑2及製劑3相同的緩衝溶

液成分(緩衝液：20 mmol/L的組胺酸，穩定劑：150 mmol/L的精胺酸及162 mmol/L的天門冬胺酸，界面活性劑：0.50 mg/mL的泊洛沙姆-188，pH 6.0)替換緩衝溶液後的樣品。將此樣品保存在40℃，藉此在注射器內刻意產生蛋白質性的異物。針對各製劑製作含有蛋白質性異物的樣品(N=5)，在溶液排出之前，在白色光源的正下方的約10,000 lx 的亮度的位置，在黑色的背景前將注射器緩緩旋轉或翻轉，以肉眼實施約30秒目視檢查，藉此確認填充於注射器的溶液中是否存在異物，以及如果存在異物時，異物的個數是多少。再者，針對在照度約3,000 lx的情況下，也在黑色及白色的背景前將注射器緩緩旋轉或翻轉，以肉眼實施約30秒目視檢查，藉此確認填充於注射器的溶液中是否存在異物，以及如果存在異物時，異物的個數是多少在照度約10,000 lx的情況下，確認注射器內部的蛋白質異物的個數，在較少的樣品中為1個，在較多的樣品中為10個以上。再者，在照度約3,000 lx的情況下，為0個～4個。對於填充・塞住的樣品，以手動方式排出到清洗滅菌完畢的潔淨的玻璃瓶中。排出後，在照度約10,000 lx及約3,000l x的情況下確認小瓶內部是否存在異物，以及如果存在異物時，異物的個數是多少。

【0383】 [評價結果]

內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器排出後的蛋白質性異物存在率、蛋白質性異物個數顯示於表6及7中。從其結果可確認，若利用內建有孔徑5 μm的疏水性丙烯酸共聚物製的過濾器的注射器進行排出，能夠適當地去除所有10種類型的蛋白質性異物。

【0384】

[表6]

表6 從內建有過濾器的注射器排出前後的蛋白質性異物存在率

異物類型	蛋白質性異物(%) (觀察照度: 10,000 lx)	蛋白質性異物(%) (觀察照度: 3,000 lx)

	排出前	排出後	排出前	排出後
製劑1	5/5 (100%)	0/5 (0%)	4/5 (80%)	0/5 (0%)
製劑2	5/5 (100%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)	0/5 (0%)
製劑3	5/5 (100%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)	0/5 (0%)

【0385】

[表7]

表7 內建有過濾器的注射器排出前後的蛋白質性異物個數

異物類型	蛋白質性異物個數 (觀察照度: 10,000 lx)		蛋白質性異物個數 (觀察照度: 3,000 lx)	
	排出前	排出後	排出前	排出後
製劑1	10	0	5	0
製劑2	50	0	20	0
製劑3	50	0	24	0

※為了方便起見，對於在1個樣品中有10個以上異物的樣品，將其認定為異物數: 10個。

【0386】 針對上述3種類型的製劑以外的5種類型的已上市的預填充式注射器製劑或小瓶製劑也進行了同樣的試驗。其中，3種製劑是皮下注射，2種製劑是靜脈點滴。將此樣品從容器中排出後，在40℃下保存在塑膠管中，藉此刻意地產生蛋白質性的異物。將此溶液填充到內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，各自填充1.0 mL的溶液，並用堵塞器塞住。從這5種類型的製劑的試驗結果可確認，在觀察照度10,000 lx下可以去除13～31個蛋白質性異物，並且在觀察照度3,000 lx下可以去除4～7個蛋白質性異物。

【0387】 實施例5 外來異物去除能力的評價

將黏度7 cP的蔗糖溶液填充到內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，填充1.0 mL。使用鑷子，將5種類型

的外來異物(尺寸：約700 μm～6000 μm，材質：玻璃、SUS、橡膠塞、塑膠、纖維)分別添加到5個各自不同的注射器中，然後用堵塞器塞住。分別製作含有各自的外來異物的N＝3個樣品，在從注射器排出溶液之前，在照度約3,000lx的情況下確認異物存在於注射器內部。組裝柱塞桿並取下硬質針頭護罩(Rigid Needle Shield, RNS)後，以手動方式將注射器內的溶液排出到清洗滅菌完畢的潔淨的玻璃瓶中。針對排出到玻璃瓶中的溶液，在照度約3,000l x的情況下確認異物的有無。

【0388】 [評價結果]

內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器排出後的外來性異物的有無顯示於表8中。從此試驗的結果可確認，針對5種類型的外來性異物，從內建有孔徑5 μm的疏水性丙烯酸共聚物製的過濾器的注射器排出包含外來性異物的溶液，能夠適當地去除外來性異物。

【0389】

[表8]

表8 內建有過濾器的注射器排出前後的外來性異物存在率(%)

異物類型	外來性異物存在率(%) (觀察照度: 3,000 lx)	
	排出前	排出後
玻璃	3/3 (100%)	0/3 (0%)
SUS	3/3 (100%)	0/3 (0%)
橡膠塞	3/3 (100%)	0/3 (0%)
塑膠	3/3 (100%)	0/3 (0%)
纖維	3/3 (100%)	0/3 (0%)

【0390】 實施例6 藥液與穩定性

將製劑2填充到一般的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)及內建有疏水性丙烯酸共聚物(孔徑5 μm)過濾器的27G附針頭COP製注射器(1 mL規格)內，填充1.0 mL，並用堵塞器塞住。對於填充・塞住的樣品，在5℃下保存12 個月、或在25℃下保存6個月，之後，在以下的條件下實施粒徑篩析層析法(SE-HPLC)測定、UV測定(型號：UV-2700i，島津製作所製造)、PX188濃度測定。在粒徑篩析層析法測定中，將檢測到的主峰定義為Main Peak，在Main Peak之前檢測到的波峰的合計定義為高分子量(High Molecular Weight, HMW)，在主峰之後檢測到的波峰的合計定義為低分子量(Low Molecular Weight, LMW)。 在表9中顯示結果。在一般的COP注射器、內建有過濾器的注射器中，在5℃下保存12個月、或在25℃下保存6個月的期間，在任何樣品中都幾乎沒有觀察到物理特性的變化。由以上結果可知，內建有過濾器的注射器與藥液的適合性很高。

【0391】

[表9]

表9 一般的注射器及內建有過濾器的中的長期保存後的物理特性資料

試驗項目		一般的注射器			內建有過濾器的注射器		
		初始	在5℃下12 個 月後	在25℃下6個月後	初始	在5℃下12 個 月後	在25℃下6個月後
SE-HPLC (面積%)	Main	99.9	99.7	99.2	99.9	99.8	99.5
	HMW	0.1	0.3	0.7	0.1	0.2	0.5
	LMW	N.D.*	N.D.*	0.1	N.D.*	N.D.*	N.D.*
蛋白質濃度 (mg/mL)		154	153	152	154	154	152
PX188 濃度 (mg/mL)		0.51	0.52	0.49	0.51	0.53	0.50

*N.D. 未偵測到

【0392】

・粒徑篩析層析法

- 粒徑篩析層析裝置：Waters製造的「2695 或 e2695」

- 檢測器：紫外吸收光度計

-測定波長：280 nm

-管柱：TSKgel G3000SWXL (東曹製造)

-管柱溫度：25℃

- 流動相：磷酸緩衝液(pH 7.0)

-流量：0.5 mL/分鐘

- 注入量：60 μL

・PX188濃度測定

- PX188濃度測定裝置：Waters製造的「2690、2695、e2795或e2695」

-檢測器：示差折射計(2414 Refractive Index Detector)

-管柱：TSKgel SuperSW2000 (東曹製造)

-管柱溫度：25℃

-流動相：30 mmol/L的含有氯化鈉40%的乙腈溶液

-流量：0.3 mL/分鐘

- 注入量：20 μL

【符號說明】

【0393】

1:預填充式注射器

2:注射器

3:活塞

4:注射針

5:蓋子

6:料筒

7:區分結構

8:外殼

9:中栓部

30:桿部

31:墊片

32:操作部

33:前端表面

60:前端部

61:近端部

62:筒狀部

63:凸緣部

64:注出孔

80:過濾器

81:關閉時嚙合部

82:內周表面

83:安裝部位

84:本體部位

85:延伸部位

86:過濾器部件

90:關閉時被嚙合部

91:限制結構

92:蓋體部位

93:台階嚙合部

94:腳部位

95:突出部位

96:環狀部位

97:蓋凹部

98:鄰接面

600:近端側端面

800:外周表面

801:近端外周表面部

802:前端外周表面部

810:台階面

821:近端內周表面部

822:前端內周表面部

830:前端表面

901:近端側關閉時被嚙合部

902:前端側關閉時被嚙合部

920:外周部

921:內周部

922:蓋腳部

S:空間

S1:近端側空間

S2:前端側空間

S21:第一前端側空間

S22:第二前端側空間

S3:第三前端側空間

S4:第四前端側空間

C8:液體流路

C9:栓體流路

C91:軸流路

C92:連通流路

ML:液劑

MS:固形劑

MM:混合藥劑

80:過濾器

10:固定部件

34:緊密接著部

35:突出設置部

65:內周表面

71:前端側副空間

72:近端側副空間

110:近端側部分

111:流路

112:安裝部位

113:腳部位

600:近端側端面

601:近端側端緣

200:近端側端面(鄰接面)

201:近端側鄰接面

201a:第一近端側鄰接面

201b:第二近端側鄰接面

202:前端側接觸面

203:連接鄰接面

203a:第一連接鄰接面

203b:第二連接鄰接面

203c:第二連接鄰接面

204:前端表面

220:安裝外周部

221:安裝內周部

222:外周前端表面

223:內周前端表面

224:肩部

225:突出部

226:安裝內周表面

230:近端表面