

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7465260号
(P7465260)

(45)発行日 令和6年4月10日(2024.4.10)

(24)登録日 令和6年4月2日(2024.4.2)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 M	5/28 (2006.01)	A 6 1 M	5/28
A 6 1 M	5/31 (2006.01)	A 6 1 M	5/31 5 3 0
A 6 1 M	5/315(2006.01)	A 6 1 M	5/315 5 1 2
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395 N
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
請求項の数 20 (全61頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-516471(P2021-516471)	(73)特許権者	514244479
(86)(22)出願日	令和1年9月19日(2019.9.19)		テバ・ファーマシューティカルズ・イン
(65)公表番号	特表2022-502135(P2022-502135 A)		ターナショナル・ゲーエムベーハー
(43)公表日	令和4年1月11日(2022.1.11)		Teva Pharmaceutica
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/001050		ls International Gm
(87)国際公開番号	WO2020/058764		bH
(87)国際公開日	令和2年3月26日(2020.3.26)		スイス国、8 6 4 5 ヨナ、シュリュッ
審査請求日	令和4年9月16日(2022.9.16)		セルシュトラッセ 1 2
(31)優先権主張番号	62/734,209		Schluesselstrasse
(32)優先日	平成30年9月20日(2018.9.20)		1 2, 8 6 4 5 Jona, Switz
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	erland
			100099759
		(74)代理人	弁理士 青木 篤
			100123582
			弁理士 三橋 真二
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 充填済シリンジおよび自動注射器

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

充填済シリンジであって、該充填済シリンジは、
近位端部および遠位端部を画定し、前記近位端部と前記遠位端部との間の長手方向軸に沿って延在するバレルであって、8 . 5 mm～8 . 8 mmの間の内径を有するバレルと、
前記バレルの前記遠位端部に配置された針であって、0 . 1 5 mm～0 . 3 mmの間の内径および1 9 . 5 mm以下の長さを有する針と、
前記バレル内部に保持され、フレマネズマブを含む治療用流体であって、1 . 5 1 m L～1 . 6 6 m Lの間の体積および2 2℃で4 c S t～1 4 c S tの間の粘度を有する、治療用流体と、
前記バレル内部に配置されたストッパであって、該ストッパは、第1の位置と第2の位置との間の進行路に沿って前記バレル内部で軸方向に移動して、前記充填済シリンジから前記治療用流体の体積の少なくとも一部を吐出するように構成され、前記第1の位置は前記治療用流体の送達前の前記ストッパの初期位置であり、前記第2の位置は前記治療用流体の送達後の前記ストッパの最終位置である、ストッパと、含む、充填済シリンジと；
前記充填済シリンジを保持する自動注射器であって、該自動注射器は、
前記ストッパに隣接するように構成されたピストンロッドと、
前記ピストンロッドを前記ストッパに当接させて前記ストッパに対して送出力を加えるように構成された、注射ばねと、を含む、自動注射器と；
を含む、自動注射器装置であって、

前記自動注射器が起動されたとき、前記注射ばねは、前記ストッパが第 1 の初期位置に位置付けされている場合には少なくとも 20 N の初期送出力を前記ピストンロッドを介して前記ストッパに対して提供し、前記ストッパが前記第 2 の位置に位置付けされている場合には少なくとも 12 N の最終送出力を前記ピストンロッドを介して前記ストッパに対して提供するように構成されており、前記送出力は前記注射ばねのばね力の少なくとも一部分である、自動注射器装置。

【請求項 2】

前記最終送出力が少なくとも 12.5 N である、請求項 1 に記載の自動注射器装置。

【請求項 3】

前記最終送出力が少なくとも 14 N である、請求項 2 に記載の自動注射器装置。

10

【請求項 4】

前記充填済シリンジが 24 カ月の加速材齢を有する、請求項 1 に記載の自動注射器装置。

【請求項 5】

前記初期送出力が $20\text{ N} \sim 40\text{ N}$ の間である、請求項 1 に記載の自動注射器装置。

【請求項 6】

前記最終送出力が $12\text{ N} \sim 20\text{ N}$ の間であり、かつ

前記初期送出力は前記最終送出力よりも大きい、請求項 5 に記載の自動注射器装置。

【請求項 7】

前記充填済シリンジは未エージングであり、

前記ストッパが前記第 1 の位置にあるとき、前記注射ばねの実際の貯蔵ばねエネルギーが、前記ストッパを前記第 1 の位置から前記第 2 の位置まで前記充填済シリンジを失速させずに移動させるのに必要とされる最小貯蔵ばねエネルギーよりも少なくとも 25% 大きい、請求項 1 に記載の自動注射器装置。

20

【請求項 8】

前記注射ばねは、前記ストッパが前記第 1 の位置にあるとき、 $0.9\text{ J} \sim 2\text{ J}$ の間の貯蔵エネルギーを有する、請求項 1 に記載の自動注射器装置。

【請求項 9】

前記ストッパが前記第 1 の位置にあるとき、前記注射ばねが、 $0.2\text{ N/mm} \sim 0.4\text{ N/mm}$ の間のばね定数および、 $50\text{ mm} \sim 100\text{ mm}$ の間の圧縮長を有する、請求項 8 に記載の自動注射器装置。

30

【請求項 10】

前記ばね定数が、 $0.28\text{ N/mm} \sim 0.32\text{ N/mm}$ の間であり、かつ、前記圧縮長が、 $75\text{ mm} \sim 95\text{ mm}$ の間である、請求項 9 に記載の自動注射器装置。

【請求項 11】

前記注射ばねが、前記ピストンロッドを介して前記第 1 の位置から前記第 2 の位置まで前記進行路に沿って前記ストッパを $5\text{ 秒} \sim 19\text{ 秒}$ の期間内で移動させるように構成されている、請求項 10 に記載の自動注射器装置。

【請求項 12】

前記充填済シリンジは未エージングであり、前記充填済シリンジのバレルがガラスを含み、内側表面を画定し；かつ

40

前記充填済シリンジは、前記内側表面上に $0.4\text{ mg} \sim 1.1\text{ mg}$ のシリコン油をさらに含む、請求項 1 に記載の自動注射器装置。

【請求項 13】

前記シリコン油は、 25°C で 1000 cSt の粘度を有する、請求項 12 に記載の自動注射器装置。

【請求項 14】

前記ストッパが $7.3\text{ mm} \sim 8.1\text{ mm}$ の間の長さを有する、請求項 1 に記載の自動注射器装置。

【請求項 15】

前記ストッパは、圧縮状態に圧縮され、かつ非圧縮状態に弛緩するように構成され、前

50

記ストッパが：

実質的に円筒形でかつ非圧縮状態で8.85mm～9.05mmの間の直径を有する主本体と；

前記主本体から半径方向に延在し、かつ非圧縮状態で9.25mm～9.45mmの間の外径を有する、少なくとも1つの環状リブと；

を含む、請求項14に記載の自動注射器装置。

【請求項16】

前記ストッパの一部がエチレンテトラフルオロエチレンでコーティングされており、前記ストッパの他の部分がシリコンでコーティングされている、請求項14に記載の自動注射器装置。

【請求項17】

前記第1の位置と前記第2の位置の間の距離が、2.5.7mm～3.0mmの間である、請求項1に記載の自動注射器装置。

【請求項18】

前記注射ばねによって提供される前記初期送出力および前記最終送出力はそれぞれ、対応する測定されたストッパ基準位置で測定された作用力よりも大きく、

前記測定された作用力および対応する測定された前記ストッパ基準位置は、前記治療用流体で予め充填された加速エージングを受けたシリンジの基準バレル内部で、基準ストッパが基準進行路に沿って、少なくとも第1の基準位置から少なくとも第2の基準位置まで移動するにつれて、測定される、請求項1に記載の自動注射器装置。

【請求項19】

ストッパとフレマネズマブを含む治療用流体とを含む、充填済シリンジ；及び第1の位置から第2の位置まで1.9秒以下で前記ストッパを移動させるように構成されたピストンロッドと注射ばねとを有する自動注射器であって、前記自動注射器が起動されたとき、前記注射ばねは、前記ストッパが第1の初期位置に位置付けされている場合には少なくとも20Nの初期送出力を前記ピストンロッドを介して前記ストッパに対して提供するように、前記ストッパが前記第2の位置に移動するように少なくとも12Nの最終送出力を前記ピストンロッドを介して前記ストッパに対して提供するように構成されており、

前記第1および第2の位置の間の距離が、前記治療用流体の一用量に対応する、自動注射器；

を含む自動注射器装置。

【請求項20】

前記初期送出力は、20N～40Nの間であり、

前記最終送出力は、12N～20Nの間であり、

前記初期送出力は前記最終送出力よりも大きい、請求項19に記載の自動注射器装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、PCT国際特許出願として2019年9月19日に出願されており、参照により本明細書に全内容が明示的に見込まれている2018年9月20日出願の米国仮特許出願第62／734,209号に対する優先権を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

自動注射器は、患者の体内に治療用流体を自動的に注射するためのデバイスである。自動注射器は、近年、さまざまな要因に起因して急速に需要が高まってきている。例えば自動注射器は、介護人および治療用流体を自己投与する患者の両方にとって便利なものである。自動注射器は、治療用流体を投与するのに必要とされるステップ数を減少させる。その上、自動注射器はラベル付けされており、シリンジは薬剤供給業者により予め充填され

10

20

30

40

50

ているため、治療用流体のバイアルを使用してシリンジに手作業で充填する必要がない。充填済シリンジの使用は、投薬量のエラー、薬剤の誤認および汚染の危険性を削減する。

【0003】

使用中、自動注射器は典型的に、充填済シリンジが装填され、圧縮ばねまたはストッパを押して治療用流体を放出するための他の付勢部材を有する。ボタンまたは他のアクチュエータが、圧縮されたばねを解除して拡張するようにするためのメカニズムに連結されている。ばねは、拡張するにつれてピストンロッドまたはプランジャを駆動し、これが今度はシリンジ内部でストッパを押す。ストッパはこのとき、シリンジバレルから針を通して投与部位で患者の組織内に治療用流体を吐出する。

【0004】

充填済シリンジおよび自動注射器などの医薬製品を上市する前に、企業は典型的には、米国食品医薬品局または外国の類似の機関などの政府の規制官庁からの承認を得なければならない。充填済シリンジ内に格納され自動注射器システムを通して送達される医薬品については、製薬会社は、製品の保存可能期間全体を通じた適切な性能を実証するさまざまな情報を含む安定性試験報告書を当該官庁に提供する必要がある。提供しなければならない性能特性のいくつかには、製品の保存可能期間全体にわたる予期された注射時間内の用量精度が含まれる。

【0005】

典型的に、治療用流体を格納する充填済シリンジは、開発プロセスの早期に定義されている。自動注射器が後に選択され、自動注射器内の充填済シリンジの注射時間が、予期された注射時間に合致しなければならない。予期された注射時間に合致させる目的で、注射時間シミュレーションが概して使用される。注射時間シミュレーションは概して事実上数学的なものであり、充填済シリンジの幾何形状に基づいている。充填済シリンジの幾何形状は、なかでも針の長さ、針の直径、およびバレル直径といったパラメータを含む。このようなシミュレーションは同様に概して粘度などの医薬品のパラメータにも基づいている。これらのパラメータは、流体がストッパに対して適用する流体力学的力のシミュレーションを可能にする。ハーゲン・ポアズイユの式は、流体力学的力をモデル化する公式の一例である。送達中の摩擦力が概して、注射期間の開始時点における一定の摺動降伏応力および残りの注射期間における一定の摺動平衡応力をシミュレートするためにステップ状関数 (step-wise functions) を用いて近似される。

【0006】

実際には、充填済シリンジのストッパとバレルの間の摩擦力は、典型的には、注射時間シミュレーションにおいて一定とみなされる。一定の力は典型的に、予期された注射時間に対応する速度に匹敵する速度でストッパが移動させられる場合の空の充填済シリンジ上の測定された押し出し力から外挿される。いくつかのより複雑なシミュレーションは、以下の公式を用いて摩擦力を推定することができる；

$$(1) \quad F_{\text{friction}} = ((2 \pi \mu_{\text{oil}} r_b l_{\text{stopper}}) / d_{\text{oil}}) v$$

式中、 μ_{oil} は潤滑剤の粘度であり、 r_b はシリンジバレルの内部半径であり、 l_{stopper} はシリンジバレルと接触状態にあるストッパの長さであり、 d_{oil} は潤滑の厚みであり、 v は注射速度（経時的な長さ寸法に伴う線形ピストン速度）である。

【0007】

概して、シリンジバレルを横断しての圧力降下を無視するニュートン流体については、流体力学的力は、ハーゲン・ポアズイユの式を用いて、所与の温度において推定可能である；

$$(2) \quad F_{\text{hydrodynamic}} = ((8 \pi \mu L_n r_b^4) / r_n^4) v$$

式中、 μ は流体の粘度であり、 L_n は針チャンネルの長さであり、 r_b はシリンジバレルの内部半径であり、 r_n は針チャンネルの内部半径である。

【0008】

流入時間シミュレーションは同様に、概して、充填済シリンジバレルのストッパ上に自動注射器が加える送出力などの自動注射器の特徴にも基づいている。送出力は、自動注射

10

20

30

40

50

器の注射メカニズムの運動に動力供給する自動注射器の注射ばねまたは他の構造のパラメータおよび構成に基づいている。自動注射器の内部の潜在的抵抗力も同様に考慮されてよい。

【0009】

これらのさまざまな数学的モデルを用いてストッパに加えられる力を計算することにより、注射を遂行するための注射時間をシミュレートすることができる。次に、シミュレートされた注射時間を用いて、注射ばねのパラメータおよび構成が、予期された注射時間を満足させるのに十分な送出力をストッパに対して提供するか否かを確認することができる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0010】

一般的には、本特許文書は、自動注射器のためのばねを決定することに向けられている。別の態様は、決定されたばねを有する自動注射器を決定することに向けられている。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本特許文書の態様は、自動注射器の製造方法である。該方法は、ストッパを有する充填済シリンジをエージングさせるステップ、エージングされた充填済シリンジの内部において、決定された時間内で決定された距離だけストッパを移動させるのに必要とされる力を測定するステップ、およびストッパを決定された時間内で決定された距離だけ移動させる決定されたばね力を有するばねを選択するステップを含む。

20

【0012】

本特許文書の1つの態様は、運用充填済シリンジ内に格納された治療用流体を送出するための自動注射器の製造方法において、運用充填済シリンジが、運用バレルおよびこの運用バレル内部に移動可能な形で位置付けされた運用ストッパを含み、運用ストッパは運用進行路に沿って第1の運用位置から第2の運用位置まで移動可能であり、自動注射器が、ばね力を有する注射ばねを含み、注射ばねが、自動注射器の起動時点で運用ストッパに向かってピストンロッドを駆動することによって運用ストッパに対して送出力を加えるように構成されており、送出力がばね力の少なくとも一部分である、方法である。該方法は、充填済シリンジを加速した速度でエージングさせて、基準充填済シリンジを形成するステップであって、基準充填済シリンジが基準バレルおよびこの基準バレル内に位置付けされた基準ストッパを含んでいるステップと；基準充填済シリンジの基準ストッパを基準進行路に沿って少なくとも1つの第1の基準位置から少なくとも1つの第2の基準位置まで移動させるステップと；基準ストッパが基準バレル内部を基準進行路に沿って移動するにつれて、基準ストッパに加えられた複数の作用力を測定し、複数の基準ストッパ位置を測定するステップと；作用力プロファイルを生成するステップであって、作用力プロファイルには、基準ストッパが第1および第2の基準位置の間を移動している間に測定された作用力と基準ストッパ位置のうちの少なくともいくつかが含まれ、測定された作用力の少なくとも1つが測定された基準ストッパ位置の少なくとも1つと相関しているステップと；第1および第2の運用位置の間の運用進行路に沿って移動するにつれて運用ストッパの各位置で運用ストッパに加えられる送出力が、測定された基準ストッパ位置のうちの対応する1つの位置における測定された作用力よりも大きくなるように、注射ばねを選択するステップと；を含む。

30

40

【0013】

本特許文書の別の態様は同様に、エージングされた充填済シリンジ、充填済シリンジ内部のストッパおよび注射ばねを有する自動注射器にも関する。注射ばねはストッパを決定された距離だけ移動させるのに十分な大きさのばね力を有する。

【0014】

本特許文書の別の態様は、遠位端部と近位端部の間で長手方向軸に沿って延在し、約8.65mmの内径を有するバレルと、バレルの遠位端部に配置され、約0.27mmの内径および約19.5mm以下の長さを有する針と、バレル内部に保持されフレマネズマブ

50

を含み 22°C で約 8.8 cSt の粘度を有する、約 1.51 mL ～約 1.66 mL の範囲内の体積の治療用流体と、治療用流体をバレル内部に保定するためにバレル内部に配置されたストッパとを含む充填済シリンジであって、バレルがストッパのための進行路を画定しており、進行路がストッパのための第1の初期位置およびストッパのための第2の初期位置を有し、第1の位置は治療用流体の送達前のストッパの初期位置であり、第2の位置は治療用流体の最大用量送達時点でのストッパの最終位置である充填済シリンジと、を含む自動注射器配設である。自動注射器は、充填済シリンジを保持する。自動注射器は、ピストンロッドをストッパに向かって駆動することによりストッパに対して送出力を加えるように配設された注射ばねを含む。自動注射器が起動されたとき、注射ばねは、ストッパが第1の初期位置に位置付けされている場合には少なくとも約 20 N の初期送出力をストッパに対して提供し、ストッパが第2の最終位置に位置付けされている場合には少なくとも 12 N の最終送出力をストッパに対して提供するように構成されており、送出力は、注射ばねのばね力の少なくとも一部分である。

10

【0015】

本特許文書の別の態様は同様に、エージングされた充填済シリンジ、充填済シリンジ内部のストッパおよび注射ばねを有する自動注射器にも関する。注射ばねはストッパを決定された時間内で決定された距離だけ移動させるのに十分な大きさのばね力を有する。

【0016】

本特許文書の別の態様は、充填済シリンジを含む自動注射器である。充填済シリンジは、少なくとも部分的にガラスにより形成されているバレルと、バレルと流体連通状態にある針と、バレル内に位置されたストッパとを含み、バレルは内側表面を画定し、バレルが内径を有し、バレルの直径は約 8.65 mm であり、バレルはストッパのための進行路を画定し、この進行路はストッパのための第1の位置およびストッパのための第2の位置を有し、針は約 0.27 mm の内径および約 19.5 mm 以下の長さを有し、治療用流体はバレル内部に保持され治療用流体の粘度は 22°C で約 10 cP である。約 0.35 mg ～約 1.1 mg のシリコーン油がバレルの内側表面を潤滑し、このシリコーン油は、充填済シリンジのエージング前に 25°C で約 500 cSt から 25°C で約 1500 cSt までの範囲内の粘度を有する。自動注射器が充填済シリンジを保持する。自動注射器は、プランジャおよび注射ばねを含む。プランジャは、ストッパと係合し、注射ばねはプランジャをストッパに向かって付勢する。注射ばねは、第1の位置にある場合に、請求項1に記載のアクションにしたがって決定される力を有し；約 20 N ～約 30 N の範囲内のばね力を有し；約 0.9 J ～約 2 J の範囲内の貯蔵ばねエネルギーを有し；約 0.2 N/mm ～約 0.4 N/mm の範囲内のばね定数、約 50 mm ～約 100 mm の範囲内の圧縮長を有し；充填済シリンジのエージング前に、第1の位置から第2の位置までストッパを失速せずに移動させるのに必要とされる最小ばねエネルギーよりも約 25% 大きい貯蔵エネルギーを有し；第1の位置から第2の位置まで進行路に沿ってストッパを約 5 秒 ～約 25 秒 以内に移動させるのに十分な力を有する。

20

30

【0017】

本特許文書の別の態様は同様に、フレマネズマブが予め充填されエージングされたシリンジ、充填済シリンジ内部のストッパおよび注射ばねを有する自動注射器にも関する。注射ばねはストッパを決定された距離だけ移動させるのに十分な大きさのばね力を有する。

40

【0018】

本特許文書の別の態様は、ストッパおよびフレマネズマブを含む治療用流体を含む充填済シリンジおよび約 30 N 以下の力で第1の位置から第2の位置まで約 19 秒 以下でストッパを移動させるように配設されたピストンロッドと注射ばねを有する自動注射器であって、第1および第2の位置の間の距離が、治療用流体の一用量に対応する、自動注射器である。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】図1は、本開示の原理に係る、流体が予め充填された例示的シリンジの概略図で

50

ある。

【図 2】図 2 は、図 1 に示された充填済シリンジ内に装填され得るフレマネズマブについての配列表を示す。

【図 3 A】図 3 A は、未エージング充填済シリンジのストッパに作用する駆動部材の変位に対抗する 1 組の測定された作用力をプロットするグラフである。

【図 3 B】図 3 B は、さまざまな人工材齢の充填済シリンジについて測定された最大作用力を示す図表である。

【図 3 C】図 3 C は、24 カ月まで人工エージングされた充填済シリンジのストッパに対し作用する駆動部材の変位に対抗する 1 組の測定された作用力をプロットするグラフである。

【図 3 D】図 3 D は、さまざまな自然および人工材齢の充填済シリンジについて観察された注射時間を示す図表である。

【図 4 A】図 4 A は、充填済シリンジを試験するための治具を示す部分断面の側面立面図である。

【図 4 B】図 4 B は、充填済シリンジおよび自動注射器メカニズムを試験するための代替的治具を示す、部分断面の側面立面図である。

【図 4 C】図 4 C は、自動注射器内のばね力を試験するための治具の側面断面図である。

【図 5】図 5 は、図 4 A ~ 4 C に例示された治具と共に使用するための充填済シリンジおよび自動注射器の性能を試験することを目的とした計器の側面立面図である。

【図 6】図 6 は、自動注射器の注射ばねのためのばね定数を選択できる決定プロセスを例示する流れ図である。

【図 7】図 7 は、1 つ以上の充填済シリンジを人工エージングさせる上で使用される例示的オープンの概略図である。

【図 8】図 8 は、図 6 の決定プロセスの試験動作を実装するのに各々好適であるさまざまな試験プロセスを例示する。

【図 9】図 9 は、図 6 の決定プロセスの試験動作を実装するのに各々好適であるさまざまな試験プロセスを例示する。

【図 10】図 10 は、図 6 の決定プロセスの試験動作を実装するのに各々好適であるさまざまな試験プロセスを例示する。

【図 11】図 11 は、図 5 の試験機器を用いて図 8 ~ 10 の試験プロセスの少なくとも移動動作および測定動作を行なうための方法を例示する流れ図である。

【図 12】図 12 は、自動注射器を組立てるための組立てプロセスを例示する流れ図である。

【図 13】図 13 は、見易くするために互いに分解された自動注射器の構成要素を例示する。

【図 14】図 14 は、注射前構成で配置された図 13 の自動注射器の横断面図である。

【図 15】図 15 は、注射中構成で図 14 の自動注射器を示す。

【図 16】図 16 は、注射終了構成で図 14 の自動注射器を示す。

【図 17】図 17 は、90°回転させた図 16 の自動注射器を示す。

【図 18】図 18 は、充填済シリンジおよび選択された注射ばねを伴う自動注射器を使用するための使用プロセスを例示する流れ図である。

【図 19】図 19 は、ユーザにより起動させられている自動注射器を例示する。

【発明を実施するための形態】

【0020】

図面を参照しながらさまざまな実施形態について説明するが、ここで複数の図を通して類似の参照番号は同様の部品およびアセンブリを表わしている。さまざまな実施形態に言及することで、添付のクレームの範囲が限定されることはない。さらに、本明細書中に記載のいずれの実施例も、限定的であるように意図されておらず、単に添付クレームについての考えられる多くの実施形態のいくつかを明記しているにすぎない。

【0021】

10

20

30

40

50

本特許文書に関して、「or（または）」および「and（および）」なる用語は、別段の記述の無いかぎり、またはその使用の文脈により別段の意図が明らかでないかぎり、「and/or（および／または）」を意味するものとする。該当する場合は常に、単数で用いられている用語は同様に複数をも含み、その逆も同様である。本明細書中での「a」の使用は、別段の記述の無いかぎり、あるいは「one or more（1つ以上の）」の使用が明らかに不適切である場合を除き、「one or more（1つ以上の）」を意味する。「or（または）」の使用は、別段の記述の無いかぎり、「and/or（および／または）」を意味する。「comprise」、「comprises」、「comprising」（～を含む）、「includes」、「including」（～を含む）、「having」および「has」（～を有する）の使用は互換的であり、限定するように意図されていない。「such as（例えば、など）」なる用語も同様に、限定的であるようには意図されていない。例えば、「including」なる用語は「including, but not limiting to（～を非限定的に含む）」を意味するものとする。

10

【0022】

本明細書中で提供されている全ての範囲は、明示的に指摘されているのでないかぎり、その範囲上限および下限値を含む。本明細書において、一定の例示的实施形態を開示するときに値が開示されているが、係属クレームの範囲内の他の実施形態は、本明細書中で開示される具体的値または本明細書中で開示されている範囲外にある値を有する可能性がある。

20

【0023】

値または構造的要素と共に使用される「実質的に」または「約」などの用語は、材料および機器などの要因の変動または不正確な許容誤差に起因して試験および生産中に通常見られる許容誤差を規定する。これらの用語は同様に、温度および湿度の変化などの要因に起因して自然および環境条件に見られる変動のための許容誤差をも規定する。

【0024】

本明細書中で使用される「フレマネズマブ」なる用語は、ATCC PTA-6867 およびATCC PTA-6866の寄託番号を有する発現ベクタによって産生される抗CGRPアンタゴニスト抗体を意味するために互換的に使用される。重鎖および軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、それぞれ配列番号1および2に示されている。G1重鎖可変領域のCDRアミノ酸配列は、配列番号7～9に示されている（KabataおよびChothia CDRが標示されている）。G1軽鎖可変領域のCDRアミノ酸配列は、配列番号10～12に示されている。G1重鎖および軽鎖可変領域をエンコードする例示的ポリヌクレオチドが、配列番号5および配列番号6にそれぞれ示されている。G1重鎖全長アミノ酸配列は配列番号3に示されている。G1軽鎖全長アミノ酸配列は配列番号4に示されている。G1全長重鎖および軽鎖をエンコードする例示的ポリヌクレオチドは、それぞれ配列番号3および配列番号4に示されている。G1の特徴付けは、参照により本明細書に全体が組込まれている、PCT国際公開第2007/054809号およびWHO Drug Information 30(2):280-1(2016)中に記載されている。

30

【0025】

図1は、注射用の治療用流体160を保持するのに好適である充填済シリンジ150の例示的实施形態を示す。充填済シリンジ150は、バレル151、針155およびストッパ157を含む。バレル151は既定量の流体160（例えば治療用流体の少なくとも一用量）を保持するようにサイズ決定された内部154を画定する。流体160は、ストッパ157と針155の間のバレル151の内部154内に保持される。充填済シリンジ150として使用可能なシリンジの一例は、Ompi（Piombino Dese, Italy）によって供給される2.25mL入りEZ-Fillシリンジである。他のタイプのシリンジを使用することができ、他のメーカー製のシリンジも同様に使用可能である。

40

【0026】

バレル151は、遠位端部152と開放近位端部153の間に延在する。充填済シリン

50

ジ 1 5 0 は同様に、遠位端部 1 5 2 にチップ 1 6 1 を有する。バレル 1 5 1 は、バレル 1 5 1 とチップ 1 6 1 の間に延在する内部 1 5 4 の遠位端部 1 5 2 に、近位側対面肩部 1 5 1 a を画定する。

【 0 0 2 7 】

シリンジバレル 1 5 1 は、約 2 . 2 5 m L の流体を保持するように構成されている。しかしながら、他のバレルサイズを利用することもできる。例えばバレル 1 5 1 は、約 1 m L の流体を保持するようにサイズ決定され得る。他の実施形態において、バレル 1 5 1 は、約 1 m L ~ 約 3 m L 、約 1 m L ~ 約 2 . 5 m L 、または約 2 m L ~ 約 2 . 5 m L の範囲内の治療用流体 1 6 0 体積に合わせてサイズ決定される。充填済シリンジ 1 5 0 の他の実施形態は、他の体積の治療用流体 1 6 0 を保持することができる。

10

【 0 0 2 8 】

さらに、シリンジバレル 1 5 1 は、約 8 . 6 5 mm の内径または他の内側横断寸法を有する。しかしながら変形実施形態において、バレル 1 5 1 は、約 6 mm ~ 約 1 0 mm 、または約 8 . 5 mm ~ 約 8 . 8 mm の範囲内の内径を有することができる。さらに他の考えられる実施形態は、これらの範囲以外の内径を有することができる。

【 0 0 2 9 】

一部の実施例において、シリンジバレル 1 5 1 は、ホウケイ酸ガラスから形成される。一部の実施例において、シリンジバレル 1 5 1 は透明なタイプ I ホウケイ酸ガラスから形成される。例えば、シリンジバレル 1 5 1 は、 SiO_2 、 B_2O_3 、 Al_2O_3 、 Na_2O および CaO の混合物で構成され得る。より具体的な実施例において、シリンジバレル 1 5 1 は、75% の SiO_2 、10.5% の B_2O_3 、5% の Al_2O_3 、7% の Na_2O および 1.5% の CaO を用いて形成される。これらの材料の他の混合物を伴う変形実施形態を使用して、シリンジバレル 1 5 1 用のガラスを形成することが可能である。他の実施形態では、他のタイプのガラス、さらにはガラス以外の材料を使用してシリンジバレル 1 5 1 を形成することが可能である。例えば、シリンジバレル 1 5 1 をプラスチックで形成することができる。少なくともいくつかの実施形態において、シリンジバレル 1 5 1 は、Schott Corporation of Elmsford, NY が供給するホウケイ酸ガラスバレルである。他のメーカー製のシリンジバレル 1 5 1 も使用可能である。

20

【 0 0 3 0 】

ストッパ 1 5 7 は、進行路 P に沿ってバレル 1 5 1 の内部 1 5 4 内を遠位方向に向かって、軸方向に移動可能である。ストッパ 1 5 7 は、実質的に円筒形であるかまたはそうでなければバレル 1 5 1 のための内側表面 1 5 6 の横断面に類似した断面形状を有する主本体を有する。ストッパ 1 5 7 は、主本体から半径方向に延在する 1 つ以上のフランジまたはリブ 1 5 8 を有する。さらに、ストッパ 1 5 7 は、圧縮状態と非圧縮状態を有し、ストッパ 1 5 7 はシリンジバレル 1 5 1 内に挿入された場合に圧縮状態にある。

30

【 0 0 3 1 】

ストッパ 1 5 7 の主本体は、近位方向で充填済シリンジ 1 5 0 の外部に面する第 1 の係合表面 1 5 7 a と、バレル 1 5 1 内部に格納された流体 1 6 0 に面する第 2 の係合表面 1 5 7 b とを有する。第 1 の係合表面 1 5 7 a は平坦で、ピストンロッドの端部（例えば図 1 4 ~ 1 7 の 1 0 7）は、使用中、係合表面 1 5 7 a と当接する。変形実施形態において、第 1 の係合表面 1 5 7 a は、ネジ穴（図示せず）または他の連結構造（図示せず）を含み、こうしてストッパ 1 5 7 を自動注射器内のピストンロッドの端部上に螺入させるかまたは他の形で連結することができるようになっている。ストッパ 1 5 7 をシリンジバレル 1 5 1 内部で遠位に移動させるためには、ストッパ 1 5 7 の第 1 の係合表面 1 5 7 a に送出力を加えて、進行路 P に沿ってストッパ 1 5 7 を押すことができる。ストッパ 1 5 7 の主本体は、約 7 . 7 mm の長さを有する。変形実施形態において、ストッパ 1 5 7 は、約 7 . 3 mm ~ 約 8 . 1 mm または約 7 mm ~ 約 9 mm の範囲内の長さを有し得る。ストッパ 1 5 7 の変形実施形態は、これらの範囲よりも長いまたは短い長さを有することができる。さらに、圧縮状態にある場合のストッパ 1 5 7 の主本体の外径は、約 8 . 9 5 mm である。いくつかの変形実施形態において、主本体の外径は、約 8 . 8 5 mm ~ 約 9 . 0 5

40

50

mm、または約 5.5 mm～約 9.5 mm の範囲内にある。変形実施形態は、これらの範囲外の外径を伴う主本体を有し得る。さらに、外径は、フランジ 158 基部から主本体を通過して主本体の反対側のフランジ 158 の基部まで測定される。

【0032】

複数の環状フランジ 158 は、シリンジバレル 151 の内側表面 156 と係合する。フランジ 158 は、シリンジバレル 151 の内側表面 156 に対する実質的に気密なシールを創出し、内部 154 内に治療用流体 160 を保持する。ストッパ 157 は、4 つのフランジ 158 を含む。変形実施形態において、ストッパ 157 はより多くのまたはより少ない数のフランジ 158 を有し得る。例えば、ストッパ 157 は 1 つのフランジ、2 つのフランジ、3 つのフランジまたは 4 つ超のフランジを有し得ると考えられる。変形実施形態は同様に、第 1 および第 2 の係合表面 157 a、157 b の間の外側表面 162 全体がシリンジバレル 151 の内側表面 156 と係合するように、いかなるフランジも含まない可能性もあると考えられる。圧縮状態において、ストッパ 157 は、約 8.95 mm の外径または横断寸法を有する。変形実施形態において、圧縮状態にあるストッパ 157 の外径は、約 6 mm～約 10 mm、または約 6.5 mm～約 9.5 mm の範囲内にあり得る。いくつかの実施例において、ストッパ 157 の外径は、ストッパ 157 の最大部分を横断する（例えばフランジ 158 の少なくとも 1 つを横断する）外径であり、ストッパとバレルの間のシールを保証するべくシリンジバレル 151 の内径または内側横断寸法よりも少なくともわずかに大きい。非圧縮状態にある場合、ストッパ 157 の少なくともいくつかの考えられる実施形態は、約 9.25 mm～約 9.45 mm の範囲内の外径を有する。

【0033】

ストッパ 157 は、ブロモブチルゴムなどのゴムから形成されるが、ストッパ 157 の形成のためには、ゴム以外またはブロモブチル以外の材料を使用することができる。ブロモブチルゴムを形成するために使用され得る例示的調合物は、West Pharmaceutical Services, PA, USA 製の調合物 4023/50/GREY のようなものである。他の実施形態では、他のタイプのゴムまたはゴム以外の材料といった材料が、ストッパ 157 の形成に使用される。さらに、ストッパ 157 は、その外側表面 162 上にフルオロポリマコーティングを有するかまたはラミネート加工された外側表面 162 を有することができる。一実施例において、コーティングは、ストッパ 157 の外側表面 162 全体をカバーすることができる。代替的实施例においては、コーティングは、第 2 の係合表面 157 b の一部または全部、フランジ 158 の一部または全部、シリンジバレル 151 の内側表面 156 と対面する外側表面 162 の一部分の一部または全部、第 1 の係合表面 157 a の一部または全部またはこれらの表面の組合せをカバーすることができる。ストッパ 157 をコーティングするのに使用可能であるフルオロポリマ材料の一例はエチレンテトラフルオロエチレン (ETFE) である。フルオロポリマでストッパ 157 をコーティングすることの利点は、それにより治療用流体 160 の吸収または吸着が防止されるという点にある。

【0034】

フルオロポリマ以外の材料を用いてストッパ 157 をコーティングまたはラミネート加工することが可能である。代替的材料の一例はシリコンである。代替的には、ストッパ 157 を 2 つ以上の材料でコーティングまたはラミネート加工することができる。例えば、ストッパ 157 は、治療用流体 160 と接触するその表面部分にフルオロポリマコーティングを、および治療用流体 160 と接触しないその表面部分にシリコン油コーティングを有することができる。ストッパ 157 上のコーティングは、潤滑剤として動作し、治療用流体 160 との生物学的適合性の増大を提供し、治療用流体 160 またはその構成成分の吸収または吸着を防止するかまたはそれらの組合せをもたらすことができる。さらに他の実施形態では、ストッパ 157 は、いかなるタイプのコーティングもラミネート加工も有さない。

【0035】

使用中、ストッパ 157 の第 2 の係合表面 157 b は、流体 160 を針 155 に向かっ

て押して、流体 160 を充填済シリンジ 150 から吐出する。ストッパ 157 は、進行路 P に沿った第 1 の位置 D1 から進行路 P に沿った第 2 の位置 D2 まで移動させられる。例示的实施形態において、第 1 の位置 D1 は、治療用流体 160 の一用量の任意量が送達される前の流体 160 に隣接する位置であり、第 2 の位置 D2 は、治療用流体 160 の全用量の送達が完了した時点の第 2 の係合表面 157b の場所である。第 2 の位置 D2 にあるとき、ストッパ 157 は、シリンジバレル 151 の肩部 151a に直接隣接するかさらにはこの肩部に触れている。変形実施形態においては、ストッパ 157 が第 1 の位置 D1 にある場合にストッパ 157 と治療用流体 160 との間に間隙または気泡が存在する可能性があり、あるいはストッパ 157 が第 2 の位置 D2 にある場合に、ストッパ 157 は、シリンジバレル 151 の肩部 151a から隔離されている可能性がある。

10

【0036】

進行路 P は、約 29.6 mm であり得、これは時として「30 mm」進行路と呼ばれる。変形実施形態では、進行路 P は、約 25.7 mm ~ 約 28.2 mm、約 25 mm ~ 約 29 mm、または約 25 mm ~ 約 40 mm の範囲内にあり得る。いくつかの実施形態において、進行路 P は、29.6 mm であり得る。他の実施形態において、進行路 P の長さは、これらの範囲外の距離であり得る。充填済シリンジ 150 内でストッパ 157 の第 1 および第 2 の位置 D1、D2 の間に保持される充填済シリンジ 150 内の治療用流体 160 の体積は、約 1.585 mL であり、これは、第 1 および第 2 の位置 D1、D2 の間のシリンジバレル 151 の内部体積に直接対応する。変形実施形態において、第 1 および第 2 のストッパ 157 位置 D1、D2 の間の流体 160 の体積は、約 1.51 mL ~ 約 1.66 mL の範囲内にある。変形実施形態は、ストッパ 157 の第 1 および第 2 の位置 D1、D2 の間に異なる体積の流体 160 を有することができる。流体 160 の体積は、治療用流体 160 の一完全用量、治療用流体 160 の多数回用量、または治療用流体 160 の部分用量に対応し得る。

20

【0037】

自動注射器 140 によってストッパ 157 に加えられる力は、送出力である。充填済シリンジ 150 内でストッパ 157 を押すために必要とされる送出力の量は、さまざまな要因に起因して変動し得る。このような要因の例としては、潤滑 159、シリンジの幾何形状および材料、ストッパの幾何形状および材料、充填済シリンジ 150 内の治療用流体 160、所望の注射時間およびストッパ 157 の運動に対抗する他の抵抗力が含まれる。さらに、ストッパ 157 は圧縮可能であることから、自動注射器 140 のピストンロッドによりストッパに加えられる送出力の一部を吸収する可能性がある。選択された注射ばねは、吸収が自動注射器 140 の性能に影響を及ぼすのに十分なほど有意になった場合に、この吸収を克服するのに十分な力を有していなければならない。

30

【0038】

潤滑 159 は、バレル 151 内部のストッパ 157 の運動を容易にするため、バレル 151 の内側表面 156 に沿って配置されてよい。潤滑 159 は、ストッパ 157 が進行路 P に沿って移動するにつれて、バレル 151 の内側表面 156 とストッパ 157 の外側接触表面 162 との間に配置される。潤滑 159 は、ストッパ 157 の外側接触表面 162 とバレル 151 の内側表面 156 との間の摩擦を削減する。

40

【0039】

潤滑層 159 を形成するために使用される潤滑剤はシリコン油である。使用可能なシリコン油の一例が、ポリジメチルシオキサンである。変形実施形態においては、バレル 151 の内側表面 156 を潤滑するために、シリコン油以外の潤滑剤、ポリジメチルシオキサン以外のシリコン油、または他の任意の好適な潤滑剤が使用される。潤滑 159 は、バレル 151 の壁および肩部 151a を含めたシリンジバレル 151 の内側表面 156 全体をカバーすることができる。例の実施例では、潤滑 159 は、バレル 151 の壁に沿ってのみ、または進行路 P に沿って延在するバレル 151 の壁の部分に沿ってのみ、といったように、充填済シリンジ 150 の全内側表面 156 よりも小さい表面をカバーする。

【0040】

50

少なくともいくつかの実施形態において、潤滑層 159 は、進行路 P に沿って実質的に均一の厚みを有する。代替的には、潤滑層 159 は、シリンジバレル 151 の実質的に全長に沿って実質的に均一の厚みを有する。さらに、少なくともいくつかの実施形態において、潤滑層 159 は、シリンジバレル 151 の内側周囲の周りで実質的に均一の厚みを有する。他の実施形態において、潤滑層 159 の厚みは、シリンジバレル 151 の長さにわたり、または進行路 P に沿って変動する。例えば、潤滑層 159 の厚みは、充填済シリンジ 150 の近位端部 153 に比べて、充填済シリンジ 150 の遠位端部 152 に向かって漸進的に薄くなり得る。本明細書中でより詳細に論述されているように、潤滑層 159 の厚みは、他の形で変動することができ、同様にシリンジバレル 151 の周囲に持回することもできる。

10

【0041】

考えられる実施形態において、潤滑層 159 の厚みは、約 $0.5\ \mu\text{m}$ である。他の厚みも可能である。例えば、潤滑層 159 は、進行路 P に沿って約 $0.1\ \mu\text{m}$ ～ 約 $1\ \mu\text{m}$ の厚みを有し得る。他の実施例においては、潤滑層 159 は、進行路 P に沿って約 $0.1\ \mu\text{m}$ ～ 約 $0.3\ \mu\text{m}$ の厚みを有し得る。

【0042】

少なくともいくつかの実施形態において、充填済シリンジ 150 は、潤滑層 159 を形成するために約 $0.7\ \text{mg}$ のシリコン油を含む。他の実施形態においては、シリコン油の量は、約 $0.4\ \text{mg}$ ～ 約 $1.1\ \text{mg}$ の範囲内にある。さらに他の実施形態においては、シリコン油の量は約 $0.35\ \text{mg}$ ～ 約 $1.0\ \text{mg}$ の範囲内にある。

20

【0043】

例示的实施形態において、潤滑層 159 を形成する潤滑剤は、 25°C で約 $1000\ \text{cSt}$ の粘度を有する。変形実施形態において、潤滑剤は、 25°C で約 $500\ \text{cSt}$ ～ 約 $1000\ \text{cSt}$ 、 25°C で約 $100\ \text{cSt}$ ～ 約 $1000\ \text{cSt}$ の範囲内、または 25°C で約 $1250\ \text{cSt}$ 未満の粘度を有する。さらに他の実施形態において、潤滑剤は、これらの範囲外の粘度を有する。

【0044】

針 155 は、バレル 151 の遠位端部 152 に配置され、チップ 161 に連結される。針 155 は、接着剤を用いてチップ 161 に対してしっかり固定される。変形実施形態においては、針 155 は、ハブまたは他の構造を用いてチップ 161 に連結される。

30

【0045】

針 155 は、第 1 の端部と第 2 の端部の間に延在する。針 155 は、針 155 の第 1 の端部でまたはこの端部に隣接してシリンジバレル 151 の遠位端部 152 に連結される。針 155 の第 2 の端部は、ユーザ 190 の注射部位 198 で皮膚 192 を破るのを補助するのに十分なほどに尖っているかまたは鋭利であり得る（図 19 参照）。針 155 は、充填済シリンジ 150 の内部 154 と流体連通状態にあるチャンネル 155a を画定する。動作中、流体 160 はチャンネル 155a を通って流れ、シリンジバレル 151 から退出する。針 155 のチャンネル 155a は、周囲上の 1 点から周囲の反対側の別の点までの距離である内径または横断寸法を有する。内径は、チャンネル 155a の横断面が円形である場合の横断寸法の一例である。一実施例において、チャンネル 155a は、針 155 の長さに沿って一定の内径または横断寸法を有する。しかしながら、他の実施形態においては、内径または横断寸法は、チャンネル 155a の長さに沿って変動し得る。

40

【0046】

針 155 は、スロバキアの Chirana T. Injecta 社により供給されている AISI 304 グレードのステンレス鋼針などのステンレス鋼針である。さらに、針 155 は、ISO 名称 4301-304-00-1 および ISO 呼称 X5CrNi18-9 を有する。針 155 を形成するために、他の材料を使用することができる。他の実施形態は、他のメーカー製の針 155 および代替的 ISO 証明書を有するかまたは全く証明書の無い針 155 を使用し得る。

【0047】

50

針155は、19.5mmの長さを有する。変形実施形態において、針155は、約15mm～約25mm、約18.3mm～約20.7mmの範囲内、または19.5mm未満の長さを有することができる。他の実施形態は、これらの範囲よりも長いかまたは短い針長を有し得る。さらには、針チャンネル155aは、0.27mm、約0.15mm～約0.3mm、約0.25mm～約0.29mm、約0.21mm～約0.3mmまたは0.27mm未満の内径または内側横断寸法を有する。他の実施形態において、針155は、約0.29mm以下の内径を有する。他の実施形態は、これらの範囲よりも狭いまたは広い内径を有する。

【0048】

治療用流体160は、薬理学的または他の活性成分、生物製剤、バイオ後続品または身体を治療するための他の任意の組成物を有する医薬品を含有し得る。治療用流体160の組成および処方された治療に応じて、治療用流体160は、さまざまな異なる体積および粘度のうちの1つを有し得る。例えば、少なくとも、いくつかの考えられる実施形態において、治療用流体160は、約1.585mLの体積を有する。他の実施形態において、治療用流体160の体積は、約1.51mL～約1.66mLの範囲内にある。他の実施形態においては、治療用流体160の体積は、約1mL～約2.25mLの範囲内にある。さらに他の実施形態では、充填済シリンジ150内に他の体積の治療用流体160が装填されている。

【0049】

治療用流体160は、フレマネズマブ、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム二水和物(EDTA)、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩一水和物、ポリソルベート80、スクロースおよび注射用水を含む液体薬学組成物であってよい。治療用流体160の特定の調合法の一例は、約225mgのフレマネズマブ、約0.204mgのエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム二水和物(EDTA)、約0.815mgのL-ヒスチジン、約3.93mgのL-ヒスチジン塩酸塩一水和物、約0.3mgのポリソルベート80、約99mgのスクロースおよびpH約5.5の注射用水である。一変形実施形態において、治療用流体160は、16mMのヒスチジン、6.6%のスクロース、0.136mg/mLのEDTA、1.2mg/mLのP580、pH5.5で150mg/mLの公称濃度で調合され得る。いくつかの実施形態において、液体薬学組成物中のフレマネズマブの少なくとも約70%は、IgG2-Bジスルフィドイソ型のものである。本明細書中で提供されているいずれかの組成物のいくつかの実施形態において、組成物中の抗体分子の約72%が、ジスルフィドイソ型Bのものであり、ここで組成物中の抗体分子の約22%がIgG2-A/Bのものであり、組成物中の抗体分子の約6%がIgG2-Aジスルフィドイソ型のものである。治療用流体160の他の実施形態は、他の構成成分を含む他の調合物であり得る。さらに、治療用流体160は、フレマネズマブ以外の医薬品、生物製剤またはバイオ後続品を有し得る。

【0050】

液体薬学組成物の粘度は、22℃で約8.8cStであってよい。他の粘度も可能である。例えば治療用流体160は22℃で約4cSt～22℃で約14cStの範囲内の粘度を有してよい。一部の実施例では、治療用流体160は、22℃で約8cP～22℃で約10cPの範囲内の粘度を有する。一部の実施例において、治療用流体160は、22℃で約10cSt未満の粘度を有する。

【0051】

治療用流体160は、さまざまな異なる一過性または慢性疾患、身体条件または他の疾病の治療または予防のために使用可能である。治療用流体160は、CGRP(カルシトニン遺伝子関連ペプチド)活性またはCGRPアップレギュレーションに結び付けられるあらゆる疾患または不調の治療または予防のために使用可能である。1つの考えられる実施形態において、治療用流体160は、突発性または慢性片頭痛の治療用などの生物製剤を含む。例えば、治療用流体160は免疫グロブリンG₂(IgG₂)モノクローナル抗体を含み得る。別の実施例では、治療用流体160は、ヒト化IgG₂モノクローナル抗体を

10

20

30

40

50

含む。抗体は同様に、CHO細胞中で発現され得る。別の実施例では、治療用流体160は、抗-CGRPタンパク質を含む。

【0052】

より具体的な実施例において、図2を参照すると、治療用流体160は、アミノ酸配列が配列番号1と少なくとも90%、任意には95%、97%、99%または100%同一である重鎖可変領域V_Hドメイン、およびアミノ酸配列が配列番号2と少なくとも90%、任意には95%、97%、99%または100%同一である軽鎖可変領域V_Lドメインを含む抗体を含む。一部の実施例において、治療用流体160は、ATCC寄託番号PTA-6867およびPTA-6866を有する発現ベクタによって産生される抗体を含む。別の実施例では、治療用流体160はフレマネズマブを含む。

10

【0053】

他の実施例において、治療用流体160は、以下のCDRを含む抗体を含む：配列番号3に記載のCDR H1；配列番号4に記載のCDR H2；配列番号5に記載のCDR H3；配列番号6に記載のCDR L1；配列番号7に記載のCDR L2；および配列番号8に記載のCDR L3。

【0054】

フレマネズマブの治療効果は持続性があり、比較的低頻度での注射により摂取可能である。例えば、一実施形態において、フレマネズマブは、約1カ月に1回以下の頻度で投与され得る。別の実施例では、約2カ月に1回以下の頻度でフレマネズマブを投与することができる。別の実施例では、約3カ月に1回以下の頻度でフレマネズマブを投与することができる。別の実施例では、約4カ月に1回以下の頻度でフレマネズマブを投与することができる。フレマネズマブは、参照により開示全体が本明細書に組込まれている「カルシトニン遺伝子関連ペプチドに対するアンタゴニスト抗体とその使用方法」なる名称の2011年8月30日発効の米国特許第8,007,794号中でより詳細に開示されている。

20

【0055】

治療用流体160は、群発頭痛、外傷性頭痛、線維筋痛および間質性膀胱炎／膀胱痛症候群（ICBPS）などの他の身体条件の治療または予防のためにも使用可能である。

【0056】

一部の実装において、治療用流体160は、2℃～8℃で保管された場合に約24カ月の保存可能期間を有するものと期待されている。一実施例において、治療用流体160は、5℃で保管された場合に約2年の保存可能期間を有するものと期待されている。他の実施形態において、治療用流体160は、2℃～8℃で保管された場合、少なくとも12カ月の保存可能期間を有するものと期待されている。一部の実施例では、治療用流体160は、2℃～8℃で保管された場合に、少なくとも18カ月の保存可能期間を有するものと期待されている。一部の実施例において、治療用流体160は、2℃～8℃で保管された場合に少なくとも30カ月の保存可能期間を有するものと期待されている。一部の実施例では、治療用流体160は、2℃～8℃で保管された場合、少なくとも36カ月の保存可能期間を有するものと期待されている。一部の実施例では、治療用流体160は、2℃～8℃で保管された場合に少なくとも6カ月の保存可能期間を有するものと期待されている。一部の実施例では、治療用流体160は、2℃～8℃で保管された場合に少なくとも9カ月の保存可能期間を有するものと期待されている。

30

40

【0057】

充填済シリンジ150の従来の注射時間シミュレーションに複数のデメリットがあることが発見された。例えば、充填済シリンジ150の複数の態様が経時的に変化し、十分な時間が経過した場合、これらの変化のいくつかは、充填済シリンジ150および充填済シリンジ150が組付けられている自動注射器140の性能に重大な問題をひき起こす可能性がある。これらの変化の多くは、現在の注射時間シミュレーションでは一般に考慮に入られておらず、これらには、シリンジバレル151内部のストッパ157の運動に対抗する抵抗力を増大させる充填済シリンジ150に対する変化が含まれる。

【0058】

50

抵抗力の増加は、変化が発生する前の充填済シリンジ 150 に比べてシリンジバレル 151 内部のシリンジストップ 157 の速度を減速させるのに十分な大きさのものであり得る。これらの抵抗力増加に起因する注射速度は、時に患者に不快感を与える場合がある。低速の注射は同様に、治療用流体 160 を自己投与している性急なユーザ 190 が身体から針 155 を時期尚早に引き抜くという結果をもたらし、そのために流体 160 の送達が不完全になる可能性があると考えられる。さらに別の実施形態では、ストップ 157 の運動が失速する可能性さえあり、そのために用量の一部分しか送達されない結果となり得る。

【0059】

摩擦および流体力学的力は、ストップ 157 の運動に対抗する抵抗力の例であり、摺動降伏応力および摺動平衡応力ひいては注射時間および用量精度に影響を及ぼし得る。摺動降伏応力は、ストップ 157 を動かすのに必要な力の量であり、摺動平衡応力は、ストップ 157 の運動を持続させるのに必要な力の量である。ストップ 157 とシリンジバレル 151 の間に摩擦が存在し得る。他のタイプの摩擦も同様に、ストップ 157 の運動に対抗し得る。流体力学的力は、バレル 151 を通って針 155 の中へ、そして次に針 155 の中を通るように流体 160 を押すのに必要とされる力である。

【0060】

経時的に発生しストップ 157 とシリンジバレル 151 の間の摩擦を増大させる可能性のある変化が複数存在する。例えば、シリンジバレル 151 内またはストップ 157 上の潤滑 159 は、時間に起因するかまたは治療用流体 160 の構成成分との相互作用に起因するかのいずれであれ、劣化または機能停止する可能性がある。潤滑 159 の劣化は、潤滑 159 の粘度を増大させ得る。劣化は同様に、経時的にバレル壁 156 上の潤滑層 159 を薄化させる可能性もある。さらに、潤滑 159 は流体であり、経時的にバレル壁 156 に沿って流動し、これによって、潤滑 159 の厚みの変動が引き起こされる可能性があり、その結果、潤滑層 159 が薄化するまたは完全に消失するために、ストップの進行路 P に沿って摩擦の増大した領域がもたらされる。

【0061】

流体力学的力を増大させ得る変化の例も複数存在する。例えば、いくつかの治療用流体 160 は経時的に変化し得る。治療用流体 160 は、経時的に凝集または結晶化してより大きな塊を形成し、この塊は、皮下注射針 155 のチャネル 155a 内に固着した状態となり得る。これらの塊によって創出される遮断は、針 155 を通して流体 160 を移動させるのに必要とされる流体力学的力を増大させ得る。結果として、ストップ 157 の運動に対する抵抗が大きくなる。

【0062】

治療用流体または充填済シリンジの開発者が、自動注射器を設計するためまたは規制承認に使用するために現在の実環境データを使用することを望む場合、彼らは、少なくとも所望の保存可能期間と同じ程度に長時間にわたりエージングされた充填済シリンジを試験することを選択し得る。現在の実環境データの使用に伴う 1 つの問題は、多くの治療用流体および充填済シリンジが、長い保存可能期間を有するものと期待されており、中には 24 カ月さらにはそれ以上長い保存可能期間を有するものもある、という点にある。

【0063】

治療用流体の自然な保存可能期間の経過後まで、自動注射器により送出される医薬品についての規制承認に対する申請を提出するのをこれほど長く待つことによって、投薬のための承認プロセスおよび製薬会社が治療用流体を上市できる時期は著しく遅れる可能性がある。その結果、生活を変化させるまたは救明するような潜在力を有する投薬が患者に届くのが遅れることになる。さらに、この遅延により、製薬会社にとっては、成果の高い投薬を研究し発見するのに必要な巨額の投資を回収することがより困難になる。規制承認プロセスを加速するために、製薬会社は、時間効果を複製するべく、エージングのシミュレーションまたは加速化を使用することができる。例えば、製薬会社は、充填済シリンジの一定期間後の性能を近似するために数学モデル化を使用することができる。別の実施例では、製薬会社は、エージングをシミュレーションするために、決定された温度でかつ決定

10

20

30

40

50

された期間について充填済シリンジを加熱する。充填済シリンジを加熱する時間の長さを実際の加速されていない時間の長さの間の関係は、以下のアレニウスの計算にしたがって定義することができる：

$$(3) \quad K = A e^{-EA/(RT)}$$

式中、「K」は速度定数、「T」は絶対温度（ケルビン単位）、「 $A e^{-EA}$ 」は所与の反応についての定数、「R」は一般気体定数である。

【0064】

充填済シリンジ150または治療用流体160の人工エージングは安定性試験中に複雑な問題を発生させる可能性があるということが発見された。例えば、人工エージングを用いた安定性試験中、エージングされた充填済シリンジ150および自動注射器（例えば図13～17に示されている自動注射器140）の組合せが、意図された注射時間内で注射できないことを含め、さまざまな動作不具合を結果としてもたらし得ることが発見された。さらに、充填済シリンジ150の人工エージングが、ストッパ157に対して予期された以上の抵抗力を導くことが発見された。例えば、進行路Pに沿って注射ストロークの終点に向かうストッパ157に及ぼされる抵抗力は、予期した以上であった。したがって、標準的な自動注射器デバイス内で使用される注射ばね109は、シミュレートされたエージングの増大につれて、人工エージングされた充填済シリンジ150で自動注射器を一貫してうまく動作させることができなかった。

【0065】

詳細には、充填済シリンジ150の加熱により、経時的に発生する或る種の変化が誇張されることが発見された。例えば、加熱は、充填済シリンジ150に対する変化を、自然エージングに対して等価の時間内に発生するはずの変化よりも速く発生させる。例えば、24カ月非加速速度で自然エージングされた充填済シリンジ150と比較した場合、24カ月間を加熱によりシミュレートした加速エージングを受けた充填済シリンジ150は、より規模の大きい変化、さらにはより多くのタイプの変化、例えば潤滑層159の厚みに対する変化、潤滑剤の粘度に対するより大きな減少、潤滑層159の厚みのより大きな変動、治療用流体160と潤滑剤との間のより多くの相互作用などを示す。

【0066】

人工エージングまたは加速エージング中に発生するこれらの誇張された変化は全て、自然エージングした充填済シリンジ150に比べて摩擦および流体力学的力を不自然に増大させる。ストッパ157の運動に対する抵抗が増大した人工エージングされた充填済シリンジ150を自動注射器（例えば本明細書中でより詳細に説明される自動注射器140）と組合わせた場合、意図された注射時間内に治療用流体160を注射できないこと、さらには注射の失速をも含めた動作の不具合が発生する可能性がある。それでも、製薬会社は、自動注射器140が妥当な時間内で治療用流体160の全用量を送達しかつ失速しないようにストッパ157を移動させることができるというデータを示さなければならない。人工エージングを許容し安定性要件を満たすことによって実効性ある規制の道筋を可能にするため、本明細書では、自動注射器140を適応させることが提案される。人工エージングされた充填済シリンジ150用として受諾可能な送達仕様を満たすのに充分なばね力を有する自動注射器140用の注射ばね109が使用される。しかしながら、市販の自動注射器内で使用されている充填済シリンジは自然にエージングされることになるという点が指摘される。さらに、ばね力を不必要に増大させることは、概して、幾分かの不快感、痛みを患者に与えるかまたは充填済シリンジの破損を導く可能性があることから、有益ではないということも指摘される。

【0067】

人工エージングされた充填済シリンジ150についてのこの問題の一例が、図3A～3Dに示された図表中で例示されている。図3A～3Dに示されたデータを生成する目的で、使用された充填済シリンジ150は、Piombino Dese, ItalyのOmpi社が供給するバレル内径約8.65mmで容量2.25mLのEZ-Fillシリンジであり、ストッパ157は、Exton, PA, USAのWest Pharmace

10

20

30

40

50

utical Services PA社製のFluro Tecプランジャであり、針155は、内径約0.27mm、長さ約19.5mmのスロバキアのChirana T, Injecta社により供給されたGrade AISI 304のステンレス鋼製針であった。シリンジバレル151は、25℃で約1000cStの粘度を有する0.7mgのシリコン油で潤滑されていた。充填済シリンジ150内に装填された治療用流体160は、16mMのヒスチジン中150mg/mLの公称濃度で調合されたフレマネズマブ調合物約1.585mL、6.6%のスクロース、0.136mg/mLのEDTAおよび1.2mg/mLのP580、pH5.5で構成されていた。治療用流体160は、22℃で8.8cStの粘度を有していた。多数の未エージング充填済シリンジ150が試験された。治療用流体160の押出しに対応するバレル151内のストッパ157の進行路Pは、約30mmである。

10

【0068】

図3Aは、ストッパ157が一定速度で移動させられている場合のストッパ157の変位と、未エージングの充填済シリンジ150のシリンジストッパ157に対して及ぼされる力の関係をプロットしたグラフである。このグラフは、図4Aおよび5を参照して説明される試験機器を用いて得ることができる。y軸は、ニュートンN単位で測定されたストッパ157に対して及ぼされる力を示す。ストッパ157は実質的に一定速度で移動させられることから、この作用力は実質的に、ストッパ157の運動に対抗して作用する抵抗力に等しい。変位は、注射開始時におけるストッパ157の第1の（初期）位置からストッパ157の第2の（最終）位置までの変位である。図3A中の図表は、ストッパ157がシリンジバレル151内の肩部151aに到達しこれを打撃することに対応する約30mmに変位が達する直前まで、ストッパ157の運動中の最大抵抗力が約8Nであることを示している。

20

【0069】

図3Bは、加速エージングを受けた充填済シリンジ150のストッパ157上に及ぼされる最大力を示す棒図表である。加速エージングに曝露された充填済シリンジ150は、所望の自然材齢をシミュレートするために等価の期間にわたり40℃で加熱された。各々の充填済シリンジ150について、ストッパ157は、一定速度で治療用流体160を押出すように押圧され、ストッパ157に対して及ぼされた力が測定された。ストッパ157に対して及ぼされた力は、ストッパ157の運動に抵抗する力と等価であるかまたはこれに対応する。グラフは、図4および5を参照して説明される試験機器を用いて得られたものである。y軸は、一定速度で治療用流体160の一用量を送達するように移動させられている間にシリンジストッパ157に対して及ぼされるニュートン単位の最大力を示す。x軸は、加速エージングを受けた後の充填済シリンジ150のシミュレートされた材齢を示す。第1の棒は、加速エージング前の最大作用力を示す。第2の棒は、3カ月間（T3）シミュレートされた材齢を有する充填済シリンジ150についての最大作用力を示す。第3の棒は、6カ月間（T6）シミュレートされた材齢を有する充填済シリンジ150についての最大作用力を示す。第4の棒は、9カ月間（T9）シミュレートされた材齢を有する充填済シリンジ150についての最大作用力を示す。第5の棒は、14カ月間（T14）シミュレートされた材齢を有する充填済シリンジ150についての最大作用力を示す。第6の棒は、24カ月間（T24）シミュレートされた材齢を有する充填済シリンジ150についての最大作用力を示す。

30

40

【0070】

ここで分かるように、試験中にストッパ157を移動させる間に測定される最大力は、未エージングの充填済シリンジ150について測定された8Nよりもはるかに大きい約14Nまで、漸進的に増大する。図表上の各棒は、各々のシミュレートされた材齢で試験された充填済シリンジ150の群を表わし、その群について測定された最高の最大作用力から測定された最低の最大作用力までの、その群についての測定された作用力の範囲を示す。各棒は同様に、測定された作用力の中央の2つの四分位すなわち中央の50%を表わすボックスも提示している。

50

【0071】

図3Cは、24カ月のシミュレートされた材齢を有する充填済シリンジ150のシリンジストッパ157に対して及ぼされた力とストッパ157の変位の関係をプロットしたグラフである。加速エージングに曝露された充填済シリンジ150は、所望の自然エージングをシミュレートするために等価の期間にわたり40℃で加熱されたものである。各々の充填済シリンジ150について、ストッパ157は一定速度で治療用流体160を押出すために押圧され、ストッパ157に対して及ぼされた力が測定された。ストッパ157に対抗して及ぼされた力は、ストッパ157の運動に抵抗する力と等価であるかまたはこれに対応する。y軸は、ストッパ157に対して及ぼされニュートンN単位で測定された力を示す。グラフは、図4Aおよび5を参照して説明されている試験機器を用いて得られたものである。ストッパ157は、実質的に一定速度で移動することから、この作用力は、ストッパ157の運動に対抗して作用する抵抗力と実質的に等しい。この変位は、注射開始時におけるストッパ157の第1の位置からストッパ157の終了位置までの変位である。図3C中の図表は、シリンジバレル151内の肩部151aにストッパ157が到達しこれを打撃することに対応する30mmの変位量に達する直前まで、ストッパ157の運動中の最大抵抗力が約14Nである、ということを示している。

10

【0072】

図3Bおよび3Cを見れば分かるように、24カ月のシミュレートされた材齢または加速材齢を有する充填済シリンジ150について30mmの距離だけストッパ157を移動させるために必要とされるピーク力または最大力は、約13N～約14Nの範囲内であった。加速エージングされた充填済シリンジ150についてのピーク力は、図3Aに示されているような自然エージングされた充填済シリンジ150のストッパ157を移動させるために必要とされるわずか8N～9Nというピーク力とは著しく対照的である。これらの図表は、自然エージングされた充填済シリンジ150と比較して、試験において使用された人工エージングされた充填済シリンジ150についてストッパ157を移動させるのに必要とされる力が著しく増加することを示している。

20

【0073】

図3Dは、自然エージングを受けた充填済シリンジ150と加速エージングを受けた充填済シリンジ150についての、注射時間または第1の位置D1から第2の位置D2までストッパ157を移動させるのにかかる時間を示す棒図表である。y軸は、秒単位の注射時間を示し、x軸は、充填済シリンジ150の材齢を示す。自然エージングされた充填済シリンジ150についてのデータは、斜線の無い棒で示され、加速エージングされた充填済シリンジ150についてのデータは斜線付きの棒で示されている。図3D中のデータを生成するためには、充填済シリンジ150を伴う自動注射器140を治具内に組付けられ、この治具が自動注射器140を、針155が下を向いた状態で直立させて保持した。流体160が送出されるにつれて流体を収集するためのコンテナを自動注射器140の下に設置した。自動注射器140を起動させた。自動注射器140の起動と同時にストッパウォッチを手動で始動させ、治療用流体160が針155から流れなくなった時点で直ちに停止した。100分の1秒以内の精度を有するデジタルストップクロックが使用された。自然エージングされた充填済シリンジ150の8個のサンプルが、ゼロ月、1カ月、6カ月、9カ月、13カ月、19カ月および24カ月で試験された。加速エージングされた充填済シリンジ150の4つのサンプルが、12カ月、24カ月および48カ月で試験された。図表上の各々の棒は、図表にラベル付けされているように自然材齢またはシミュレートされた材齢で試験された充填済シリンジ150の一群を表わし、最長注射時間から最短注射時間までの注射時間範囲を各々の群について示している。各々の棒は同様に、注射時間の中央の2つの四分位すなわち中央の50%を表わすボックスも提示している。

30

40

【0074】

12カ月で、自然エージングされた充填済シリンジ150が、約18.6s～約20.8sの範囲内の注射時間を有していた一方で、加速エージングされた充填済シリンジ150は、約16.4s～約39.3sの範囲内の注射時間を有していた。24カ月で、自然

50

エージングされた充填済シリンジ150が、約18s～約21sの範囲内の注射時間を有していた一方で、加速エージングされた充填済シリンジ150は、約19.4s～約46.3sの範囲内の注射時間を有していた。ここで分かるように、自然エージングされた充填済シリンジ150の送達時間は、充填済シリンジ150の耐用期間全体を通して比較的定常であり続けている。加速エージングされた充填済シリンジ150についての送達時間は、充填済シリンジ150の材齢が約9カ月になるまで、自然エージングされた充填済シリンジ150の送達時間に匹敵するものである。この材齢以降、全用量の送達のための時間は、加速エージングされた充填済シリンジ150について急速に増大し始める。シミュレートされたエージング24カ月で、送達時間は45秒超に達する可能性があり、これは目標送達時間を超過するものである。

10

【0075】

上述の試験および結果は、充填済シリンジ150の加速エージングが、注射を完了するのに必要とされる力の増大を結果としてもたらし得ることを示している。一部の事例では、充填済シリンジ150の人工エージングが、所望のまたは決定された時間（例えば約5秒から約19秒まで）内に注射を完了するのに必要とされる力の増大を結果としてもたらし得る。

【0076】

これらの動作不具合に対する1つの解決法として、自動注射器140は、人工エージングされた充填済シリンジ150のストッパ157上のより高い押出し力に対応するのに十分な強度を有する注射ばね109を用いて製造され得る。すなわち、注射ばね109は、図3Bを見れば分かるように、ストッパ157が第2の位置D2に接近し抵抗力が注射開始時の抵抗力よりも著しく大きくなることから特に注射終了時において、人工エージングされた充填済シリンジ150により生成される増大した抵抗力を克服するために十分に高いばね定数Kおよび圧縮を必要とし得る。しかしながら、注射ばね109の強度の増大は、患者にとっての不快感さらには痛みを導く可能性がある。強度の増大は、同様に、シリンジ150の破損を導く可能性もある。したがって、必要以上のパワーを有する注射ばね109の使用は望ましくない。

20

【0077】

以下で説明する試験は、人工エージングされた充填済シリンジ150から治療用流体160を注射するために使用される自動注射器140の注射ばね109のための好適なばねパラメータを決定する上で使用可能である。例えば、試験は、既定の時間内で進行路P全体に沿ってシリンジストッパ157を完全に変位させるのに十分な程度に強い送出力を決定することができる。これらの試験において使用される人工エージングされた充填済シリンジ150は、基準バレル151、基準ストッパ157および基準針155を有する基準充填済シリンジ150を形成する。患者に治療用流体160を送達するための自動注射器140において現在使用されている充填済シリンジ150は、運用バレル151、運用ストッパ157および運用針155を有する運用充填済シリンジ150である。基準充填済シリンジ150は、運用中の充填済シリンジ150に実質的に類似している。運用中の充填済シリンジ150の適正な性能を保証するため、基準充填済シリンジ150および運用充填済シリンジ150は、実質的に同じ寸法を有し、同じ材料または同じ性能特性を提供する材料で作られている。変形実施形態において、基準充填済シリンジ150および運用充填済シリンジ150は、異なるパラメータを有することができる。例えば、基準充填済シリンジ150は、ストッパ157の運動に対抗するより抵抗性のある力を提供するパラメータを有することができ、これにより、設計された注射ばね109がなおも全ばね圧縮範囲を通して好適な量の送出力を提供し、こうして自動注射器140が、決定された時間内で治療用流体160の全用量を注射することになるということが保証される。

30

40

【0078】

図4Aおよび4Bは、充填済シリンジ150および自動注射器140の規制承認向けの性能基準を満たすのに十分な力を有する注射ばね109を決定する目的で、充填済シリンジ150の注射を試験するための治具を例示している。図4Aは、充填済シリンジ150

50

を保持するための治具 3 1 5 を例示し、同様に試験の原理も例示している。治具 3 1 5 は、底部支持体 3 1 6 a、側方支持体 3 1 6 b および頂部プレート 3 1 6 c を有するシリンジ支持フレーム 3 1 6 を含む。シリンジ支持フレーム 3 1 6 は、十分な厚みおよび剛性を有し、こうして試験で使用される力の適用下で屈曲や圧縮しないようになっている。頂部プレート 3 1 6 c は、孔 3 1 6 d を画定しており、この孔 3 1 6 d は、シリンジバレル 1 5 1 が孔 3 1 6 d を通過するのに充分大きくしかも充填済シリンジ 1 5 0 の近位端部 1 5 3 におけるシリンジフランジ 1 5 8 が孔 3 1 6 d を通り抜けるほどには大きくないものである。このようにして、充填済シリンジ 1 5 0 は、針 1 5 5 が下を向いた状態で頂部プレート 3 1 6 c により支持される。駆動ロッド 3 1 4 が、シリンジストッパ 1 5 7 の第 1 の係合表面 1 5 7 a と整列させられ、この係合表面と係合する端部を有する。駆動ロッド 3 1 4 の第 2 の反対側の端部は、実質的に一定速度で駆動ロッド 3 1 4 を移動させるように構成された試験用機器に結合されている。駆動ロッド 3 1 4 は同様に、移動するにつれて駆動ロッド 3 1 4 に加えられる力を測定するように位置付けされたロードセル 3 1 5（例えば図 5 参照）などの測定用機器にも取付けられている。

10

【0079】

針 1 5 5 は、充填済シリンジ 1 5 0 から放出されるにつれて治療用流体 1 6 0 を収集するために、収集コンテナ 3 1 8 内またはその上方に位置付けされている。治療用流体 1 6 0 を収集することにより、試験前に充填済シリンジ 1 5 0 内に装填された流体 1 6 0 の量と試験後に充填済シリンジ 1 5 0 から放出された流体 1 6 0 の量とを比較することが可能になる。代替的には、針 1 5 5 のチップ 1 6 1 は、患者の体内への注射をシミュレートするため塊内に挿入することができる。塊内に針 1 5 5 のチップ 1 6 1 を挿入することで、試験装置が、シリンジストッパ 1 5 7 の運動に対抗して作用する全抵抗を測定する上で流れに対する抵抗を含み入れることが可能になる。注射をシミュレートすることのできる塊の例としては、死体組織、ブタなどの動物組織および合成組織が含まれる。

20

【0080】

試験中、駆動ロッド 3 1 4 は、一定速度でかつ決定された距離だけストッパ 1 5 7 を押すためにストッパ 1 5 7 に対して前進するかまたは押される。少なくともいくつかの考えられる実施形態において、決定された距離は、治療用流体 1 6 0 の全用量を送達するため第 1 の位置 D 1 から第 2 の位置 D 2 までのストッパ 1 5 7 の移動に対応する。駆動ロッド 3 1 4 が下向きに押される速度は、自動注射器 1 4 0 の内部における充填済シリンジ 1 5 0 の注射に所望されるタイミングをシミュレートするように選択される。いくつかの実施形態において、駆動ロッド 3 1 4 は、第 1 の位置 D 1 から第 2 の位置 D 2 まで、約 5 s ～ 約 12 s の範囲内の時間で前進させられる。

30

【0081】

駆動ロッド 3 1 4 が、シリンジストッパ 1 5 7 に向かって前進させられるにつれて、ロードセル 3 1 5 は、駆動ロッド 3 1 4 に加えられた力を測定し、駆動ロッド 3 1 4 の相対位置が測定される。駆動ロッド 3 1 4 の変位は、シリンジストッパ 1 5 7 の変位に実質的に等しい。各々の力測定時に、力測定値および駆動ロッド 3 1 4 の変位が記録される。

【0082】

試験中、シリンジストッパ 1 5 7 を前進させるかまたは押すために駆動ロッド 3 1 4 に加えられる力は、作用力 F_e である。摩擦、流体力学およびストッパ 1 5 7 の運動に抵抗するあらゆる力に起因するストッパ 1 5 7 の運動に抵抗する力が、抵抗力 F_r である。ストッパ 1 5 7 は試験中実質的に一定速度で移動することから、作用力は、実質的に抵抗力に等しくなる。ストッパ 1 5 7 の運動に対抗して作用する抵抗力の変化に起因して、作用力は、ストッパ 1 5 7 の前進中に変動し得る。

40

【0083】

図 4 B は、自動注射器 1 4 0 と組合わせた形で充填済シリンジ 1 5 0 を試験するための代替的な治具 3 1 9 を例示する。この実施形態は、実質的に図 4 A 中の治具と類似しており、充填済シリンジ 1 5 0 を支持するシリンジ支持フレーム 3 1 6 を含む。さらに、クランプ 3 1 7 がシリンジフレーム 3 1 6 の頂部プレート 3 1 6 c 上に組付けられており、第

50

1 および第2の相対するジョー317a、317bを含む。第1および第2のジョー317a、317bは各々、半円形切欠きなどの相対する輪郭を画定し、これらの輪郭は、ジョー317a、317bが閉鎖されたときに自動注射器140の一部分を収容ししっかり保持するように整形されている。動作中、自動注射器140は、その注射ばね109が取外された状態にあり、クランプ317内に組付けられ、自動注射器140からのピストンロッド107がシリンジバレル151と軸方向に整列されるように位置付けされている。ピストンロッド107は、自動注射器140のためのピストンロッド107の端部がストッパ157の第1の係合表面157aと係合するような形で、シリンジバレル151内に挿入される。

【0084】

本明細書中でより詳細に説明されているように、自動注射器140は、注射ばね109の圧縮解除に応答して移動するサブアセンブリを含む。サブアセンブリは、ピストンロッド107を前進させるための構造を含む。サブアセンブリは同様に、圧縮解除するにつれて注射ばね109により同様に移動させられるかまたは駆動される追加の移動構造および二次的ばねメカニズムを含み得る。例示的实施形態においては、駆動ロッド314を自動注射器140内に挿入してそれがピストンロッド107およびピストンロッド107の運動に応答して動作する他の自動注射器構成要素と係合しこれを移動させることができるように駆動ロッド314を自動注射器140内に挿入するためのアクセスが存在することを条件として、注射ばね109を除く自動注射器140全体を、クランプ317の中に組付けることができる。代替的には、サブアセンブリを自動注射器140から取外すか、または他の方法で露出させ、注射ばね109によって操作されていない自動注射器140の構成要素無しでクランプ317内に組付けることが可能である。

【0085】

試験機器に連結された駆動ロッド314は、ピストンロッド107と係合し、決定された距離だけ一定速度でこれを移動させる。少なくともいくつかの実施形態において、決定された距離は、治療用流体160の全用量を送達するためにストッパ157が第1の位置D1から第2の位置D2まで移動する距離に対応する。駆動ロッド314に加えられる作用力および駆動ロッド314の変位が記録される。この試験設定において、測定された作用力は、充填済シリンジ150内の摩擦、流体力学的力、サブアセンブリ内の摩擦、サブアセンブリ内で二次的ばねを圧縮するのに必要とされるあらゆる力、およびストッパ157の運動およびサブアセンブリの運動に対抗して作用する他のあらゆる抵抗力を含めた全抵抗力に対応し得る。

【0086】

図4Cは、注射ばね109のばね強度を決定する目的で自動注射器140を試験するための治具320を例示している。これは、自動注射器140の動作をシミュレートし、注射ばね109が圧縮解除するにつれてピストンロッド107の送出力を測定するために使用される。これは、本明細書中でさらに詳細に説明されるように注射ばね109が選択された後、自動注射器140の適正な動作を確認するために有用である。

【0087】

治具320は、試験中の安定性のための作業台324にしっかり固定され得る基部321を含む。基部321は、ボルト326a、326bを用いて作業台324にしっかり固定される。管327が基部321から上向きに延在し、自動注射器140を収容するようにサイズ決定されたキャビティ323を画定する。キャビティ323の長さは、自動注射器140用のハウジング104とほぼ同じ長さであるが、さまざまな実施形態においてより長いものまたはより短いものであり得る。キャビティ323の断面形状および面積は、自動注射器140がキャビティ323内へ摺動できるようにし、それでもなお自動注射器140を振れやぐらつき無くしっかりと保持するようにサイズ決定される。キャビティ323の内部に自動注射器140を包み込みしっかりと固定するために、管327の頂端部にキャップ322がしっかり固定されている。キャップ322は、キャビティ323と軸方向に整列され、駆動ロッド314を収容するようにサイズ決定された孔325を画定す

10

20

30

40

50

る。

【0088】

本明細書中でより詳細に説明されているように、自動注射器140は、ハウジング102とこのハウジング102内に入れ子になるカバースリーブ103を有する（例えば図13～17を参照のこと）。ハウジング102内へとカバースリーブ103を摺動させることで、自動注射器140はコッキングされ、こうして内部ピストンロッド107は自由に移動できるようになる。治具320内で自動注射器140を試験するために、充填済シリンジ150は自動注射器140から取外され、ピストンロッド107が露出されるようになっている。自動注射器140は次にキャビティ323内に挿入され、カバースリーブ103が上方に向き管327の頂部から延在するように配向される。キャップ322は、管327の端部上に設置される。その後、駆動ロッド314は孔325の中および自動注射器140の中に挿入されて、駆動ロッド314の端部がピストンロッド107の端部と係合するようになっている。駆動ロッド314の第2の反対側の端部は、駆動ロッド314を実質的に一定速度で移動させるように構成された試験用機器に結合される。駆動ロッド314は同様に、移動するにつれて駆動ロッド314に加えられる力を測定するように位置付けされているロードセル315などの測定用機器にも取付けられている（例えば図5を参照）。

10

【0089】

その後、キャップ322は、カバースリーブ103がハウジング102内にはまり込むまで押し下げられ、これによって自動注射器140はコッキングされ、注射ばね109が圧縮解除しピストンロッド107が自由に移動することになる。キャップ322は、所定の場所にとどまるように管327の端部上に係止される。キャップ322を所定の場所にしっかり固定するために、任意の好適なメカニズムを使用することができる。例えば、キャップ322を管327の端部上に螺入することができる。代替的には、管327は、治具320の側面から突出するキーを含むことができ、キャップ322は、キーを収容しキャップ322を所定の場所に保持するL字形スロットを含み得る。本明細書中に開示されている方法および試験用装置は同様に、ばね駆動式自動注射器の変形実施形態を試験するためにも使用可能である。

20

【0090】

試験の開始時点で、注射ばね109は圧縮され、ピストンロッド107は、第1の位置にあるストッパ157に対応する位置にある。その後、駆動ロッド314は一定速度で、決定された距離だけ上昇させられる。少なくともいくつかの考えられる実施形態において、決定された距離は、治療用流体160の全用量を送達するための第1の位置D1から第2の位置D2までのストッパ157の移動に対応する。例えば、駆動ロッド314を約30mm上昇させることができる。さらに、駆動ロッド314の上昇速度は、自動注射器140の内部での充填済シリンジ150の注射用に所望のタイミングをシミュレートするように選択されている。駆動ロッド314が上昇させられピストンロッド107が前進するにつれて、ロードセル315は、駆動ロッド314に加えられる力および駆動ロッド314の相対位置を測定する。駆動ロッド314の変位は、シリンジストッパ157の変位に実質的に等しい。各々の力測定の時点で力測定値および駆動ロッド314の変位が記録されて、送出力プロファイルを形成する。このような力測定値は、注射ばね109がピストンロッド107に、ストッパ157の第1および第2の位置D1、D2に対応する位置の間を前進するにつれて所望の送出力を及ぼさせていることを確認するために使用可能である。

30

40

【0091】

治具320は、自動注射器140をコッキングしピストンロッド107が自由に移動できるようにするための入れ子式スリーブ103を有する自動注射器140を保持するものとして例示されているが、押しボタン、ノブ、レバーおよび摺動ボタンなどの代替的メカニズムを有する自動注射器140を保持しコッキングするようにこれを適応させることが可能である。

【0092】

50

図5は、駆動ロッド314を動作させ充填済シリンジ150の性能を測定するための試験設定における図4Aに示された治具315を例示する。この設定では、汎用試験機310は、上下に移動し、一定の決定された速度で移動させることのできるクロスヘッド312を有する。治具316は汎用試験機310内に組付けられ、駆動ロッド314がクロスヘッド312と軸方向に整列するように位置付けされる。ロードセル315が駆動ロッド314とクロスヘッド312の間に位置付けされ、クロスヘッド312が下向きに移動するかまたは他の形でストッパ157に向かって前進するにつれて、駆動ロッド314に対して及ぼされる力を測定する。さらに、クロスヘッド312または駆動ロッド314の変位を測定するためのゲージが、クロスヘッド312の運動を測定するように位置付けされ構成される。本明細書中で指摘した通り、クロスヘッド312および駆動ロッド314の線形運動は、実質的にシリンジストッパ157の線形運動に等しい。治具316は汎用試験機310と共に使用されている状態で示されているものの、図4Bに例示された治具319および図4Cに例示された治具320を、汎用試験機310およびピストンロッド314と共に実質的に類似の形で使用することも可能であるということを認識すべきである。
【0093】

ロードセル315、ゲージおよび汎用試験機310は、クロスヘッド312の運動を制御し、距離を測定するための計器内にロードセル315からの出力を記録するコンピュータなどのプログラマブルコントローラ311によって動作させられる。ロードセル315およびゲージからの測定値は、力測定が行なわれた時点での駆動ロッド314／ストッパ157の変位に記録された作用力を相関させるような形で同期化される。力および変位測定値は、測定された力を駆動ロッド314およびストッパ157の変位に相関させる作用力プロファイルを形成する。このデータは、図3A～3Cに例示されたものに類似するグラフおよび図表を生成するために使用可能である。コンピュータコントローラ311は同様に、行なわれた各測定についての時間的間隔および治療用流体160の全用量送達のためにストッパ157を完全に変位させるのににかかった合計時間を記録することもできる。
【0094】

ロードセル315は、歪ゲージまたは圧電セルなどの、力を測定する任意のタイプの計器またはセンサであり得る。ゲージは、光、レーザーおよび磁気ベースの測定用計器を含めた距離を測定するための任意のタイプの計器であり得る。ゲージは同様に、クロスヘッド312を駆動するモータがステッピングモータであり、モータ上の電機子の回転中のステップ数によって距離が決定されるという点において、仮想ゲージでもあり得ると考えられる。使用可能な汎用試験機310の一例は、英国のMecmesinから入手可能なMulti Test 2.5-I張力計である。ロードセル315の一例は、25Nまたは200Nのものであり得る。制御ソフトウェアの一例は、Emperor v1.18であり得る。力および変位を測定するために適応可能な他の汎用機を使用することもできる。動作中、本明細書中で論述されているように、プログラマブルコントローラ311は、実質的に一定速度でクロスヘッド312を移動させるように汎用試験機310を制御する。変形実施形態は、クロスヘッド312の運動に対し加速または減速を適用することができる。代替的な試験設定では、充填済シリンジ150および自動注射器140の両方を保持する治具320を、汎用試験機310と共に使用することができる。
【0095】

ばね109仕様を規制承認プロセスで使用できるように充填済シリンジ150が加速エージングに付された場合に、ストッパ157に対して送出力を加えると同時に自動注射器140内の関連するサブアセンブリを約19秒といった決定された時間内に動作させるのに十分な力を有する注射ばね109を自動注射器140用に選択することが望ましい。同様に、特に自然エージングの効果が人工エージングの場合ほど有意でないことから、商品化された自動注射器140および充填済シリンジ150の組合せにとってばね力が過度に強くなく、過度に急速に治療用流体160を送達しないばね109を選択することも望ましい。送出力は、自動注射器140の動作中にストッパ157に対して加えられるばね力的一部分であり、ばね力の残りの部分は、同じく注射ばね109によって駆動される任意

10

20

30

40

50

のサブアセンブリを動作させる。

【0096】

図6～11は、(i)決定された時間内で進行路Pに沿って所望の距離だけシリンジストッパ157を移動させること、(ii)ストッパ157が失速するのを防止するためストッパ157が第2の位置D2に接近するにつれて比較的定常な速度の運動を維持するのに十分な貯蔵エネルギーを有すること、および(iii)同様に注射ばね109によって動力供給されている、ピストンロッド107以外の自動注射器140内の構成要素を動作させること、を目的として十分な貯蔵エネルギーを有する注射ばね109を決定するためのさまざまな方法を例示している。注射ばね109によって動力供給されている自動注射器140内の構成要素の例としては、ピストンロッド107、保持用ピン106および保持用スリーブ108が含まれ、これらをばね109はカバースリーブばね110の付勢に対抗して遠位に保持している。さらに他の変形実施形態では、注射ばね109の圧縮解除により移動させられる唯一の構造は、シリンジストッパ157自体である。ピストンロッド107を通してストッパ157に加えられるシリンジ力の部分は、送出力である。ピストンロッド107以外の自動注射器140内のメカニズムを動作させるために使用されるばね力の残りの部分は、動作力である。

10

【0097】

図6は、自動注射器140の注射ばね109についてのパラメータを選択することのできる決定プロセス200を例示する流れ図である。注射ばね109についてのパラメータの例としては、ばね定数、非圧縮ばね長および圧縮ばね長が含まれる。決定プロセス200には、エージング動作202、試験動作204および選択動作206が含まれる。決定プロセス200は、任意には、第2の選択動作208を含み得る。

20

【0098】

エージング動作202においては、図1に示されている充填済シリンジ150などの1つ以上の充填済シリンジ150が、治療用流体160および充填済シリンジ150に所望される保存可能期間に少なくとも等しいシミュレートされた材齢までエージングされ得る。図7に示されているように、一部の実装において、充填済シリンジ150または治療用流体160は、熱源を用いて人工エージングされる。例えば、治療用流体160が予め充填された1つ以上のシリンジ150を、オープン180の内部182に配置することができる。いくつかの実装においては、人工エージングプロセス中、湿度は制御されない。他の実装では、人工エージングプロセス中、湿度は制御される。

30

【0099】

充填済シリンジ150のためのエージングを加速するために、1つ以上の充填済シリンジ150が、既定の温度でオープン180内に入れられる。温度が高くなればなるほど速く、充填済シリンジ150はシミュレートされた材齢までエージングする。いくつかの実施形態において、充填済シリンジ150は、約20℃～約60℃の範囲内の温度で加熱される。例えば、充填済シリンジ150を、約5℃、約25℃または約40℃の温度で加熱することができる。サンプルセット170の各々は、異なる期間（例えば、分、日、週、月、年）にわたり既定の温度に保たれる。充填済シリンジ150を加熱するための温度および時間の長さは、等式(1)のアレニウムの計算にしたがって決定することができる。エージングを加速するために加熱される充填済シリンジ150の数は、注射ばね109の選択のために試験すべきサンプルの数によって左右される。試験されるサンプルの数が多ければ多いほど、ばね109を選択するのに利用可能なデータの数も多くなる。さらに、充填済シリンジ150のセットを異なる温度で加熱するか、または異なる長さの時間にわたり試験することができる。このような形で異なる充填済シリンジ150セットを加熱することによって、ばね109選択プロセスにおいて、異なる保存可能期間および異なる状況をシミュレートするデータを使用することが可能になる。

40

【0100】

試験動作204においては、本明細書中でより詳細に例示されている試験技術を含めた任意の好適な試験技術を用いて、エージングされた充填済シリンジ150について1つ以

50

上の力試験を行なうことができる（例えば図４Ａ、４Ｂおよび５を参照）。概して、単数または複数の試験には、各々の充填済シリンジ１５０のストッパ１５７が第１の位置Ｄ１から第２の位置Ｄ２まで移動するにつれて、および治療用流体１６０が送出されるにつれて、このストッパ１５７に加えられる１つ以上の作用力 F_e を測定するステップが含まれる。作用力測定値は、進行路Ｐに沿ったストッパ１５７の対応する位置（すなわち変位）と結び付けられる。

【０１０１】

いくつかの実施形態においては、充填済シリンジ１５０のストッパ１５７のみを移動させるための作用力が測定される（例えば図４Ａおよび５を参照）。他の実施例では、注射ばねにより動力供給される自動注射器の他の構成要素を同時に動作させるピストンロッドを介してストッパ１５７を移動させるための作用力が測定される（例えば図４Ｂおよび５を参照のこと）。

【０１０２】

選択動作２０６においては、好適な量の力を送出するのに十分なエネルギーを有し、同時に自動注射器内部で動作するための好適なパラメータを有する注射ばね１０９を決定するために、測定された作用力が分析される。ばね力は、以下のフックの法則にしたがって決定される；

$$(4) \quad F_{spring} = K (l_0 - x)$$

式中、 F_{spring} はばねの力であり、「 K 」は特定の注射ばねのばね定数であり、 l_0 は非圧縮ばね長であり、 x は現在のばね長である。

【０１０３】

以下では、決定された状態におけるばねの圧縮またはばね圧縮なる用語は、前記決定された状態におけるばねの長さとはばねの非圧縮長の間の差異に言及するために使用される。自動注射器１４０などの少なくとも一部の実施形態においては、動作の始めにピストンロッド１０７とストッパ１５７の間には間隙が存在する。動作の始めにおいて、注射ばね１０９は、ストッパ１５７に対しピストンロッド１０７を係合するためにわずかに圧縮解除しなければならない。これらの実施形態においては、動作の始め（自動注射器１４０の起動前）におけるばね長は、ピストンロッド１０７がストッパ１５７に接しておりストッパ１５７をその第１の位置Ｄ１から押し始めるときの初期ばね長 l_i よりも短い。これらの実施形態においては、送出力も同様に、以下のようにモデル化され得る：

$$(5) \quad F_d = K (C_i - x_{stopper}), \text{ここで } C_i = l_0 - l_i$$

式中、 C_i はばねの初期圧縮であり、 l_i はピストンロッドがストッパと係合しストッパが初期位置にあるときのばねの長さであり、 $x_{stopper}$ はストッパの第１の初期位置との関係におけるストッパの変位である。さらに、自動注射器内で医薬品を送出するために利用可能な貯蔵エネルギーは、以下のようにモデル化され得る：

【数１】

$$(6) \quad E = \frac{1}{2} K C_i^2$$

これらの等式を用いて、少なくとも所望の時間内で治療用流体１６０の全用量を送達するのに十分な長さの変位のために進行路Ｐに沿ってストッパ１５７を正しく移動させるのに十分な送出力をストッパ１５７に提供するように、注射ばね１０９のばね定数および非圧縮ばね長を選択することができる。初期ばね長は、動作の始めにおけるばね長（すなわち組立てられたばね長またはコッキングされた長さ）などの自動注射器１４０の幾何形状および初期位置におけるプランジャロッド１０７とストッパ１５７の間の間隙によって左右される、ということが指摘される。

【０１０４】

等式（４）および（５）は一次方程式であることから、注射ばね１０９のためのばね力

は図3C中に示されたグラフにおいては、増大する変位に対して減少する力をプロットする直線によって表わされ得る。考えられる一実施形態においては、好適なばね109を決定するために、測定された作用力を使用することができる。この実施形態では、ばね力を計算するために使用される基準力 F_{ref} は、試験機器310の駆動ロッド314がストッパ157を第1の位置D1から第2の位置D2まで移動させるにつれて測定された最大作用力であり得る。本明細書中で開示されているような加速エージングされた充填済シリンジ150について、この最大作用力は、図3Cに例示されているように、ストッパ157が第2の位置D2に接近するにつれて測定された摺動平衡応力であり得る。他の実施形態または状況において、最大作用力は、ストッパ157が進行路Pの中間部分に沿って移動するにつれての摺動平衡応力であり得る。さらに他の実施形態または状況において、最大作用力は、ストッパ157が第1の位置D1からの運動を開始するにつれての摺動降伏応力であり得る。

【0105】

ばねパラメータ（例えばばね定数、圧縮長、非圧縮長）を決定するために用いられ得る1つの追加条件は、最終ばね力が、ピストンロッド107が第1の位置D1で最初にストッパ157に係合したときの注射ばね109のばね力である初期ばね力の50%以上でなければならない、ということであり得る。他の実施形態において、最終ばね力は、初期ばね力の60%、70%、80%または90%以上でなければならない。注射ばね109についてのこれらの設計仕様およびパラメータによって、好適なばね109のいくつかの代替案が導かれ得る。このとき、注射ばね109を選択する場合に、市場の入手可能性および価格などの他の条件が考慮される可能性がある。いくつかの実施形態において、好適なばね109の選択ステップには、本明細書中に記載されている条件のうちの1つ以上を含む効用関数を最大限にするステップが関与し得る。いくつかの実施形態において、注射ばね109は、ストッパ157が第1の位置D1にありピストンロッド107により係合されている場合、約20N～約40Nの範囲内のばね力を有する。いくつかの実施形態において、注射ばね109は、ストッパ157が第1の位置D1にありピストンロッド107により係合されている場合、約20N～約30Nの範囲内のばね力を有する。さらに、いくつかの実施形態において、注射ばね109は、ストッパ157が第2の位置D2にある場合、約14N～約20Nの範囲内のばね力を有することができる。さらに、いくつかの実施形態において、注射ばね109は、ストッパ157が第2の位置D2にある場合、約15N～約18Nの範囲内のばね力を有することができる。

【0106】

いくつかの実施形態において、好適なばね109を決定するために、複数の測定された作用力を使用することができる。例えば、進行路Pの端部における作用力と併せて好適なばね109を決定するために、初期作用力（摺動降伏応力）を使用することができる。別の実施例では、図4～5中に描かれている機器を用いてストッパ157を移動させることによって、獲得した測定された力のプロファイルに基づいて、充填済シリンジ150内でストッパ157を移動させるための基準エネルギーを計算することができる。基準エネルギーは、1つ以上のエージングされた基準充填済シリンジ150内または1つ以上の未エージング充填済シリンジ150内で移動するストッパ157について計算され得る。少なくともいくつかの実施形態において、選択されたばね109は、ストッパ157が第1の位置D1にありピストンロッド107により係合されている場合、基準貯蔵エネルギーよりも約25%大きい貯蔵エネルギーを有することになる。他の考えられる実施形態において、貯蔵エネルギーは、基準貯蔵エネルギーよりも約20%、30%、40%、50%または60%大きい。したがって、いくつかの実施形態についての考えられる設計パラメータは、ストッパ157が第1の位置D1にありピストンロッド107により係合されている場合に、注射ばね109が、未エージング充填済シリンジ150内のストッパ157を第1の位置D1から第2の位置D2まで失速せずに移動させるために実際に必要とされるものよりも約25%大きい貯蔵エネルギーを有することである。いくつかの実施形態において、注射ばね109内の貯蔵エネルギーは、ストッパ157が第1の位置D1にありピストンロッド10

7により係合されている場合、約0.9 J～約2 Jの範囲内にある。

【0107】

さらに、ストッパ157の適切な運動を保証するためには、ストッパ157が第2の位置D2に達した時の送出力が可能な限り高いものであることが有益である。この高い送出力を第2の位置D2において有することにより、用量送達の終了時における失速の危険性は低くなる。さらに、初期送出力は、高い初期衝撃を回避するべく可能な限り低いものであることが有益である。結果として、いくつかの考えられる実施形態は、高いばね定数を有する注射ばね109対してむしろより長い初期ばね圧縮長を有する注射ばね109を有する。いくつかの実施形態において、ばねパラメータは、注射ばね109の初期ばね圧縮長を最大に、ばね定数を最小にように選択され得る。換言すると、複数のばねパラメータが好適なばね109を提供すると考えられる場合には、最低のばね定数と最高の初期圧縮を有するばね109が好ましい。

10

【0108】

いくつかの実施形態において、初期ばね圧縮長は約50 mm～約100 mmの範囲内であり、ばね定数は約0.2 N/mm～約0.4 N/mmの範囲内である。変形実施形態において、初期ばね圧縮長は約75 mm～約95 mmの範囲内にあり、ばね定数は約0.28 N/mm～約0.32 N/mmの範囲内である。別の実施例においては、ばね定数は約0.3 N/mmである。

【0109】

ひとたびばねパラメータが決定された時点で、注射ばね109が、ストッパ157の運動に対抗して作用する全ての抵抗力を克服し決定された時間内にストッパ157を第2の位置D2まで移動させるのに十分な力を有するように、シリンジストッパ157に対して最大測定作用力よりも大きい送出力を自動注射器140のピストンロッド107に及ぼさせることになる注射ばね109が選択される。

20

【0110】

さらに、いくつかの実施形態においては、注射ばね109についてのパラメータが、加速エージングに曝露された充填済シリンジ150の試験中に測定された最大作用力に基づいて選択される。他の実施例において、注射ばね109のパラメータは、試験中に測定された多数の作用力に基づいて選択される。例えば、多数の作用力に基づいてまたは多数の作用力についてばね定数、非圧縮ばね長および圧縮ばね長を計算することができ、これにより、ばね109が圧縮解除するにつれてのばね力のより有利な勾配を提供することができる。

30

【0111】

さらに、本明細書中に示されている実施形態は、注射ばね109用として螺旋ばねを使用している。螺旋ばねは、線形速度ばねである、他の実施形態は、円錐ばね、定力ばね、可変力ばね、振りばね、ガススプリング、または油圧ばねなどの他のタイプのばね109を使用し得る。ガススプリングおよび油圧ばねなどのばねについてのフックの法則は線形ではない。しかしながら、フックの法則は、ガススプリングまたは油圧ばねの変位の第1の部分全体にわたり実質的に線形であり、ばね力は、等式(4)または類似の直線関係を用いてなおも近似可能である。変形実施形態においては、フックの法則以外の好適な数学的関係およびモデルを用いて、線形および非線形ばねを含めたばねについて力を決定することが可能である。

40

【0112】

図8～10は、各々決定プロセス200の試験動作204を実装するのに好適であるさまざまな試験プロセス220、230、240を例示する。一部の实装において、試験プロセス220、230、240は、図4A、4Bおよび5に関連して本明細書中で説明されている試験機器310などの自動または半自動試験機器を用いて実装される。試験機器310を使用するための好適なプロセスについては、本明細書中で図11を参照してより詳細に説明される。

【0113】

50

試験プロセス 220、230、240 の各々は、充填済シリンジ 150 に対して単独または自動注射器 140 またはその構成要素と組合せた形のいずれかで行なうことができる。いくつかの実施例において、試験機器 310 は充填済シリンジ 150 のストッパ 157 に対し直接作用する。他の実施例では、試験機器 310 は、シリンジストッパ 157 に対して作動時に結合されている自動注射器 140 の駆動部材 314（例えばピストンロッド 107）に対し作用する。

【0114】

充填済シリンジ 150 は、自然エージングされるかまたは人工エージングされてよい。試験プロセス 220、230、240 の各々は、未エージング充填済シリンジ 150 について行なうこともできる。いくつかの実施例において、試験プロセス 220、230、240 は、治療用流体 160 が予め充填された充填済シリンジ 150 について行なわれる。他の実施例では、試験プロセス 220、230、240 は、他のタイプの流体（例えば生理食塩水または水）が予め充填されたシリンジ 150 について行なわれる。

【0115】

図 8 は、決定プロセス 200 の試験動作 204 を実装するのに好適である第 1 の試験プロセス 220 を例示する流れ図である。第 1 の試験プロセス 220 は、移動動作 222、測定動作 224 および決定動作 226 を含む。

【0116】

移動動作 222 において、充填済シリンジ 150 のストッパ 157 は、進行路 P に沿って一定速度でシリンジバレル 151 内部を遠位に移動させられる。例えば、ストッパ 157 は、第 1 の位置（例えば近位位置、初期位置）D1 から第 2 の位置（例えば遠位位置、ボトムアウト位置）D2 まで進行路 P に沿って移動させられ得る。

【0117】

一部の実装において、一定速度は、ストッパ 157 が第 1 の位置 D1 から第 2 の位置 D2 まで移動させられ、流体 160 の全用量が第 1 および第 2 の位置 D1、D2 の間でシリンジバレル 151 内に保持される自動注射器 140 を用いた実際の注射の間のストッパ 157 の変位速度と整合するように選択される。例えば、一定速度は、約 5 秒～約 19 秒の範囲内の所望の注射時間をシミュレートするように選択され得る。別の実施形態では、約 5 秒～約 12 秒の範囲内の注射時間をシミュレートするように一定速度が選択され得る。別の実施形態では、約 6 秒～約 20 秒の範囲内の注射時間をシミュレートするように一定速度が選択され得る。別の実施形態では、約 8 秒～約 15 秒の範囲内の注射時間をシミュレートするように一定速度が選択され得る。別の実施形態では、約 15 秒～約 25 秒の範囲内の注射時間をシミュレートするように一定速度が選択され得る。一部の実施例では、約 17 秒～約 22 秒の範囲内の注射時間をシミュレートするように一定速度を選択することができる。一実施例では、約 12 秒の注射時間をシミュレートするように一定速度を選択することができる。一実施例では、約 8 秒の注射時間をシミュレートするように一定速度を選択することができる。一実施例では、約 18 秒の注射時間をシミュレートするように一定速度を選択することができる。一実施例では、約 19 秒の注射時間をシミュレートするように一定速度を選択することができる。一実施例では、約 20 秒の注射時間をシミュレートするように一定速度を選択することができる。一部の実施例では、約 60 mm/分～約 360 mm/分となるように一定速度を選択することができる。他の実施形態では、約 150 mm/分～約 200 mm/分となるように一定速度を選択することができる。一部の実施例では、約 80 mm/分～約 90 mm/分となるように一定速度を選択することができる。一実施例では、約 150 mm/分となるように一定速度を選択することができる。一実施例では、約 86 mm/分となるように一定速度を選択することができる。一実施例では、約 175 mm/分となるように一定速度を選択することができる。

【0118】

測定動作 224 は、ストッパ 157 を進行路 P に沿って一定速度で遠位に移動させるためにストッパ 157 に対して加えられる 1 つ以上の作用力を測定する。一部の実施形態において、シリンジバレル 151 との関係におけるストッパ 157 の運動を開始するために

10

20

30

40

50

利用される作用力（すなわち摺動降伏応力）が測定される。他の実施形態においては、シリンジバレル 151 内部で進行路 P に沿ったストッパ 157 の運動を維持するために利用される作用力（すなわち摺動平衡応力）が測定される。例えば、進行路 P に沿ったストッパ 157 の運動中に加えられる最大作用力（すなわち最大摺動平衡応力）を測定することができる。一部の実施例では、作用力の測定と同時にストッパ 157 の変位が測定される。

【0119】

決定動作 226 では、好適なばね 109 の計算に使用するための基準力が決定される。選択動作 206 の一部の実施形態においては、ばね定数、非圧縮ばね長または圧縮ばね長を選択するために基準力を使用する。

【0120】

いくつかの実施形態において、基準力は、進行路 P に沿って第 1 および第 2 の位置 D1、D2 の間でストッパ 157 を移動させるために注射ばね 109 が克服する必要がある最大力つまりピーク力である。したがって、基準力は、進行路 P に沿ったストッパ 157 の遠位運動に対抗するあらゆる抵抗力を克服するためにストッパ 157 に加えられつつある測定作用力以上である。一部の実施形態において、基準力は、最大測定作用力に等しく、注射ばね 109 のためのパラメータを決定するために使用可能である。他の実施形態において、基準力は、最大測定作用力よりも大きいものであり得る。さらに他の実施形態において、基準力は、最大測定作用力よりも低いものであり得る。例えば、最大測定作用力は、ストッパ 157 について、第 1 および第 2 の位置 D1、D2 の範囲外の変位において測定可能であると考えられる。

【0121】

他の実施形態において、基準力は同様に、自動注射器 140 の構成要素が生成する抵抗力に基づいて決定される。例えば基準力は同様に、自動注射器 140 の 2 つ以上の構成要素（例えば図 13～17 に示されているピストンロッド 107、支持部材 105、インジェクタスリーブ 111 および保持用スリーブ 108）の間の運動によって生成される 1 つ以上の摩擦力を考慮に入れることもできる。一実施例において、基準力は、同様に、別のばね 109（例えば図 13～17 のカバースリーブばね 110）の付勢に対抗して自動注射器 140 の 1 つ以上の構成要素（例えば保持用ピン 106、保持用スリーブ 108）を移動または動作させるために必要とされる力を含み得る。自動注射器 140 によって生成される抵抗力は、別個に測定、計算または他の形で推定され得る。

【0122】

図 9 は、決定プロセス 200 の試験動作 204 を実装するために好適な第 2 の考えられる試験プロセス 230 を例示する流れ図である。第 2 の試験プロセス 230 は、移動動作 232、測定動作 234 および決定動作 236 を含む。第 2 の試験プロセス 230 の移動動作 232 は、第 1 の試験プロセス 220 の移動動作 222 と同じであるかまたは実質的に同じである。

【0123】

測定動作 234 は、進行路 P に沿って多数の作用力測定が行なわれるという点を除いて、第 1 の試験プロセス 220 の測定動作 224 と実質的に同じである。各々の作用力測定は、進行路 P に沿ったストッパ 157 の対応する変位と結び付けられる。いくつかの実装においては、進行路 P に沿って 2 つの（例えば第 1 の位置 D1 および第 2 の位置 D2 において）作用力測定が行なわれる。他の実施形態においては、進行路 P に沿って、3 つ以上の作用力測定が行なわれる。一部の実施例においては、作用力は、進行路 P に沿って一定の間隔で作用力が測定される。一部の実施例においては、作用力は進行路 P に沿って連続的に測定される。

【0124】

一部の実施形態において、プランジャ 157 の変位に対応する駆動ロッド 314 の変位も同様に測定される。変位は、作用力の各測定が行なわれるのと同時に測定され得る。一部の実施形態においては、変位および作用力測定値を相関させてカプロファイルを形成することができる。

【0125】

決定動作236は、2つ以上の基準力が決定されるという点を除いて、第1の試験プロセス220の決定動作226と同じまたは実質的に同じである。例えば、1つの決定された基準力は、摺動降伏応力に対応し得、別の決定された基準力は、最大測定摺動平衡応力に対応し得る。他の実施形態においては、2つ以上の決定された基準力が異なる測定摺動平衡応力に対応し得る。他の実施形態においては、決定された基準力は、摺動平衡応力または摺動降伏応力に対応し得、別の決定された基準は、ストッパ157の変位の範囲外にある自動注射器140のためのピストンロッド107の変位に対応し得る。例えば、決定された基準力は、ストッパ157と係合する前にピストンロッド107の運動を開始するために必要とされる力に対応し得る。

10

【0126】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの基準力は、シリンジバレル151内で第1の位置D1から第2の位置D2までストッパ157を押すために測定された作用力に基づいて決定され、少なくとも別の基準力が、自動注射器140の内部構成要素の移動または動作に関連付けられる測定された力または摩擦に基づいて決定される。さらに別の考えられる実施形態においては、自動注射器140の内部構成要素を動作させストッパ157を押すために測定された作用力に対応する少なくとも1つの基準力が決定される。

【0127】

図10は、決定プロセス200の試験動作204を実装するために好適である第3の試験プロセス240を例示する流れ図である。第3の試験プロセス240は、決定されたばねパラメータを有する注射ばね109が進行路Pに沿ってストッパ157を首尾よく駆動できるような形でばねパラメータを決定する。第3の試験プロセス240は、移動動作242、測定動作244、決定動作246、計算動作248、および選択動作250を含む。

20

【0128】

第3の試験プロセス240の移動動作242は、第1の試験プロセス220の移動動作222と同じであるかまたは実質的に同じである。

【0129】

いくつかの実装において、測定動作244は、第1の試験プロセス220の測定動作224と同じまたは実質的に同じである。他の実施形態において、測定動作244は、第2の試験プロセス230の測定動作234と同じまたは実質的に同じである。

30

【0130】

いくつかの実装において、測定動作246は、第1の試験プロセス220の決定動作226と同じまたは実質的に同じである。他の実装において、決定動作246は、第2の試験プロセス230の決定動作236と同じまたは実質的に同じである。

【0131】

計算動作248は、決定動作246において決定された1つ以上の基準力の各々について、対応するばね定数、非圧縮バネ長または圧縮バネ長を決定する。これらのばねパラメータは、決定された基準力（これは測定作用力に等しいかまたは他の形でそれに対応するものである）およびストッパ157の対応する変位に基づいて計算される。計算されたばねパラメータは、「基準ばねパラメータ」である。

40

【0132】

いくつかの実施形態において、非圧縮バネ長および自動注射器幾何形状を仮定して、計算動作248は、ストッパ157を進行路Pに沿って駆動するのに十分なストッパ157の対応する変位位置における作用力を生成するために必要とされる最小ばね定数を決定する。他の実施形態では、計算動作248は、所要作用力を生成し自動注射器140により生成された抵抗力を克服するのに必要とされる最小バネ定数を決定する。いくつかの実施形態において、非圧縮バネ長は同様に、計算動作248によって決定される。いくつかの実施形態において、計算動作248は、最小ばね定数および最大非圧縮バネ長を決定する。他の実施形態において、計算動作248は、最大バネ定数を決定し得る。

【0133】

50

第2の決定動作250は、計算動作248において決定された基準ばねパラメータを比較して、最適なばねパラメータを決定する。最適なばねパラメータは、所望の注射時間、所望のばね力、ばねコストおよび自動注射器140の幾何形状などのさまざまな異なる基準に基づいて選択され得る。

【0134】

図11は、図4A、4Bおよび5の試験機器310を用いて試験プロセス220、230、240の移動動作222、232、242および測定動作224、234、244を少なくとも行なうための方法を例示する流れ図260である。一部の実装において、試験機器310は、張力計またはシリンジストッパ157上の作用力を測定するための他のメカニズムを含む。上述のように、試験機器310は、充填済シリンジ150を保持するためのフレーム316を含み得る。

10

【0135】

いくつかの実施例において、流れ図260の動作および本明細書中で論述されている他の流れ図および動作は、単一の充填済シリンジ150について行なわれる。しかしながら、他の実施例では、流れ図260の動作は多数の充填済シリンジ150について行なわれる。一部の実施例においては、さまざまな材齢（自然材齢または人工材齢）の充填済シリンジ150について動作を行なうことができる。一部の実施例では、未エージングの充填済シリンジ150に対して動作を行なうことができる。いくつかの実施例においては、流れ図260の動作は、充填済シリンジ150を単独で用いて実装される。他の実施例では、自動注射器140の1つ以上の部品と組合わせた形で充填済シリンジ150を用いて動作を実装することができる。

20

【0136】

一部の実施例は、自動注射器140の一部（例えば駆動アセンブリの部分）を、図4Bに示されているように試験機器310に組付けることも可能である。このような実施例においては、フレーム316は、自動注射器140構成要素を保持するように適応され得る。例えば、自動注射器140の駆動部材314（例えばピストンロッド107）、自動注射器140全体またはその一部分を保持するために、フレーム316に対し追加のクランプ317を組付けることができる。このような実施例においては、試験機器310の駆動ロッド314は、自動注射器140の駆動部材314を介して、ストッパ157に対して作動可能な形で結合される。

30

【0137】

起動動作266において、試験機器310は、シリンジストッパ157上に作用力を生成する。一部の実施例において、起動動作266には、ストッパ157に向かって試験機器310の駆動ロッド314を前進させる（例えば下降させる）ステップが含まれる。いくつかの実施例において、駆動ロッド314は、自動的に移動させられる。他の実施例において、駆動ロッド314は手動で移動させられる。一部の実施例において、駆動ロッド314は一定速度で移動させられる。

【0138】

一実施例において、駆動ロッド314は25Nのロードセルに取付けられる。他の実施形態において、駆動ロッド314は200Nのロードセルに取付けられる。駆動ロッド314に加えられる力を測定するのに十分な感度範囲を有する他のロードセルが可能である。

40

【0139】

測定動作268は、ストッパ157が進行路Pに沿って移動するにつれてストッパ157に対して駆動ロッド314により加えられている作用力の1回以上の測定を行なう。例えば、試験機器310は、駆動ロッド314により加えられる作用力の測定を自動的に行なうことができる。試験機器310は同様に、シリンジストッパ157の変位に直接関係する駆動ロッド314の変位も追跡する。したがって、測定動作268は、各々ストッパ157の決定された変位と相関される1つ以上の作用力読取り値を結果としてもたす。

【0140】

50

一実施例においては、ストッパ１５７が最初にシリンジバレル１５１との関係において移動した時点で、作用力の測定を行なうことができる。別の実施例では、ストッパ１５７が進行路Ｐの終点に接近または到達した時点で、作用力の測定を行なうことができる。別の実施例では、進行路Ｐに沿って周期的な間隔または距離で、多数の作用力測定を行なうことができる。別の実施例では、進行路Ｐに沿って連続的に作用力測定が行なわれる。

【０１４１】

図１２は、図１の充填済シリンジ１５０などの充填済シリンジおよび選択された注射ばね１０９を伴う、図１３～１７の自動注射器１４０などの自動注射器を組立てるための組立てプロセス２８０を例示する流れ図である。組立てプロセス２８０は少なくとも、入手動作２８４、第１の設置動作２８６および第２の設置動作２８８を含む。組立てプロセス２８０は任意には、選択動作２８２を含み得る。

10

【０１４２】

選択動作２８２において、ユーザ１９０は、充填済シリンジ１５０の注射を駆動するために自動注射器１４０内に設置すべき注射ばね１０９のためのばね定数を選択する。ばね定数は、充填済シリンジ１５０がたとえ人工エージングされていた場合であっても充填済シリンジ１５０の注射を駆動するのに充分であるように選択される。ユーザ１９０は、本明細書中に記載の決定プロセス２００または試験プロセス２２０、２３０、２４０のいずれかを用いてばね定数を選択することができる。

【０１４３】

入手動作２８４において、ユーザ１９０は、選択されたばねパラメータを有する注射ばね１０９を選択する。選択された注射ばね１０９は、完全に進行路Ｐに沿ってシリンジバレル１５１内部でシリンジストッパ１５７を駆動するのに少なくとも充分である付勢力を生み出す。一部の実施例において、選択された注射ばね１０９は、完全に進行路Ｐに沿ってストッパ１５７を駆動し自動注射器１４０の内部で他の動作を行なうのに十分な付勢力を生み出す。例えば、選択された注射ばね１０９は、保持用ピン１０６および保持用スリーブ１０８を近位位置まで付勢し、カバースリーブばね１１０を装填し、ストッパ１５７を進行路Ｐに沿って駆動するのに十分な強度を有する。

20

【０１４４】

いくつかの実装において、選択された注射ばね１０９は圧縮ばねである。いくつかの実施例において、選択された注射ばね１０９は、リニアレートスプリングである。他の実施例において、選択された注射ばね１０９は、可変レートスプリングである。さらに他の実施例において、選択された注射ばね１０９は、定力ばねである。他の実装において、選択された注射ばね１０９は、機械ガススプリング、空気圧ばねまたは油圧ばねである。

30

【０１４５】

第１の設置動作２８６において、選択された注射ばね１０９が、自動注射器１４０内に設置される。例えば、選択された注射ばね１０９は、駆動アセンブリの一部として自動注射器１４０の外側本体１０２の内部に配置され得る。一部の実施例では、選択された注射ばね１０９は、ピストンロッド１０７と整列させられている（例えば図１４参照）。一実施例において、選択された注射ばね１０９は、ピストンロッド１０７と保持用ピン１０６の間で圧縮される（例えば図１４参照）。

40

【０１４６】

第２の設置動作２８８においては、充填済シリンジ１５０が自動注射器１４０内に設置される。例えば、充填済シリンジ１５０を外側本体１０２内部のシリンジホルダ１０１において組付けることができる。

【０１４７】

図１３～１７は、図１の充填済シリンジ１５０を注射するために好適な例示的自動注射器１４０を例示する。図１３は、見易くするために互いに分解された自動注射器１４０の構成要素を例示している。図１４は、図１３の自動注射器１４０の断面図であり、自動注射器１４０は注射前構成で配置されている。図１５は、注射中構成で図１４の自動注射器１４０を示す。図１６は、注射終了構成で図１４の自動注射器１４０を示す。図１７は、

50

90°回転させた図16の自動注射器140を示す。本明細書中では、自動注射器140の例示的实施形態が開示され例示されているが、本明細書中で開示されている装置および方法で、任意の好適なばね駆動式自動注射器を使用することができる。

【0148】

自動注射器140は、遠位端部141および近位端部142を有する（図14参照）。自動注射器140は、注射部位198において患者180の身体に対して遠位端部141を押すことによって起動される。自動注射器140は、治療用流体160の投薬量が充填済シリンジ150から吐出されてしまうまで注射部位198に保持される。

【0149】

自動注射器140は、外側ハウジング102およびこの外側ハウジング102の近位端部142に組付けられたエンドキャップ112を含む。自動注射器140は同様に、外側ハウジング102内部に配置されたシリンジホルダ101をも含む。シリンジホルダ101およびエンドキャップ112は、ハウジング102との関係において不動である。シリンジホルダ101は、図1の充填済シリンジ150などの充填済シリンジを保持するように構成されている。

【0150】

外側ハウジング102の遠位端部141にカバースリーブ103が組付けられている。カバースリーブ103は、拡張位置（図14）と収縮位置（図15）の間で外側ハウジング102との関係において入れ子式に摺動可能である。拡張位置にあるとき、カバースリーブ103は充填済シリンジ150のシリンジ針155を取り囲む。カバースリーブ103を収縮位置まで移動させると、シリンジ針155が露出される。

【0151】

カバースリーブばね110が第1の端部110aと第2の端部110bの間に延在する。カバースリーブばね110は、カバースリーブ103が拡張された時点で第1および第2の端部110a、110bの間で第1の長さにならって延在する。カバースリーブばね110は、カバースリーブ103が収縮された時点で第1および第2の端部110a、110bの間で第2の長さまで圧縮される。第2の長さは第1の長さよりも短い。カバースリーブばね110は、カバースリーブ103を拡張位置へと付勢する。カバースリーブ103は、ばね110の付勢に対抗して収縮位置まで移動させられて、ばね110を圧縮することができる。示されている実施例において、ばね110は螺旋コイルばねである。しかしながら他の実施例において、ばね110は、ガス式ばね、空気圧ばね、油圧ばねまたは他の任意のタイプのばねであり得る。

【0152】

針キャップ取外し具104は当初カバースリーブ103上に配置され、外部ハウジング102と係合する。針キャップ取外し具104は、カバースリーブ103および外側ハウジング102に係合する一方で、カバースリーブ103が収縮位置まで移動するのを阻止する。針キャップ取外し具104は、当初充填済シリンジ150の針155の周りに配置されている剛性針シールドを把持する。自動注射器140から取外されるときに、針キャップ取外し具104は剛性針シールドを同伴して、剛性針シールドをシリンジ針155から取外す。

【0153】

外側ハウジング102の内部でシリンジホルダ101の近位に、支持部材105が配置される。支持部材105は、エンドキャップ112に対して軸方向に回転固定されている。支持部材105の遠位端部は、シリンジホルダ101の近位端部に対して当接する。

【0154】

駆動アセンブリは、シリンジホルダ101の近位で外側ハウジング102内部に配置される。駆動アセンブリは、注射ばね109およびこの注射ばね109により付勢されるサブアセンブリを含む。図示された実施例において、注射ばね109は、可変力を有する螺旋コイルばねである。しかしながら他の実施例では、注射ばね109は、円錐ばね、振りばね、ガス式ばね、空気圧ばね、油圧ばねまたは他の任意のタイプの可変力または定力ば

10

20

30

40

50

ねであり得る。注射ばね 109 は同様に、ピストンロッド 107 を自動注射器 140 の遠位端部 141 に向かって付勢する任意の他の注射ばね 109 または構造でもあり得る。

【0155】

駆動機構またはサブアセンブリは、充填済シリンジ 150 のストッパ 157 と整列した少なくとも 1 つのピストンロッド 107 を含む。ピストンロッド 107 は、コッキング位置とボトムアウト位置との間の走行距離に沿って外側本体 102 の内部で軸方向に移動可能である。コッキング位置にあるとき、ピストンロッド 107 は、充填済シリンジストッパ 157 から近位で離隔されている。ボトムアウト位置にあるとき、ピストンロッド 107 は、充填済シリンジ 150 の内部 154 内で近位に面する肩部 151a に対してストッパ 157 を押圧する。

10

【0156】

ピストンロッド 107 は、コッキング位置にあるときストッパ 157 から離隔されていることから、注射ばね 109 が、ばね 109 の解除および展開の時点で直ちにストッパ 157 に対して送出力を加えることはない。注射ばね 109 はわずかに圧縮解除し、ピストンロッド 107 がストッパ 157 に係合するまでピストンロッド 107 を短い距離だけ前進させる。ひとたびピストンロッド 107 がストッパ 157 に係合すると、注射ばね 109 は圧縮解除し続けるが、抵抗および流体力学的力などの充填済シリンジ 150 からの抵抗力がストッパ 157 の運動に対抗して、ひいては注射ばね 109 の圧縮解除に対抗して作用する。

【0157】

20

注射ばね 109 は、第 1 の端部 109a と第 2 の端部 109b の間に延在する。注射ばね 109 は、ピストンロッド 107 がコッキング位置に配置されている場合に第 1 および第 2 の端部 109a、109b の間の第 1 のコッキング長まで圧縮される（図 14 を参照のこと）。注射ばね 109 は、ピストンロッド 107 がボトムアウト位置に配置されている場合、第 1 の端部 109a と第 2 の端部 109b の間の第 2 の長さまで拡張される。第 2 の長さは第 1 の長さよりも長い。

【0158】

注射ばね 109 は、ピストンロッド 107 をボトムアウト位置に向かって遠位に付勢するため作用力を加える。一実施例として、注射ばね 109 は、ピストンロッド 107 の中空内部内に配置されている。例えば、注射ばね 109 の第 1 の端部 109a は、ピストンロッド 107 を遠位に付勢するためピストンロッド 107 の内側肩部を押すことができる。第 1 の長さは約 72 mm であり得、第 2 の長さは約 106 mm であり得る。注射ばね 109 は、約 157 mm の非圧縮長を有し得る。注射ばね 109 の定数は約 0.30 N/mm であり得る。

30

【0159】

一部の実施例において、サブアセンブリは同様に保持用ピン 106 を含む。注射ばね 109 は、保持用ピン 106 をエンドキャップ 112 に向かって近位に付勢する。例えば、注射ばね 109 の第 2 の端部 109b は、保持用ピン 106 の内側肩部を押すことができる。一部の実施例において、注射ばね 109 は、ピストンロッド 107 と保持用ピン 106 の間に挟まれている。一実施例では、注射ばね 109 は、ピストンロッド 107 を遠位に付勢しながら、保持用ピン 106 を近位に付勢する。

40

【0160】

保持用ピン 106 は、係止構成と解除構成を有する。係止構成にある場合、保持用ピン 106 はピストンロッド 107 と係合して、ピストンロッド 107 を注射ばね 109 の付勢に対抗して保持用ピン 106 との関係において軸方向に固定した位置に保持する。一部の実施例において、保持用ピン 106 は、ピストンロッド 107 を、注射ばね 109 の付勢に対抗してコッキング位置に保持する。解除構成にある場合、保持用ピン 106 は、ピストンロッド 107 と保持用ピン 106 の間の相対運動を可能にするべくピストンロッド 107 を解除する。

【0161】

50

詳細には、駆動アセンブリの保持用ピン106は、固定端部106dから自由端部106cまで延在するアーム106aを含む。固定端部106dは、基部部分106eに取付けられている。自由端部106cは、アーム106aが屈曲された場合に半径方向に移動するストッパ部材106bを画定する。一部の実施例において、基部部分106eは、ピストンロッド107の内部に延在するようにサイズ決定される。一部の実施例において、基部部分106eは、注射ばね109が基部部分106eの周りで螺旋状に巻回するような形で、注射ばね109の少なくとも一部分を通して延在するようにサイズ決定される。

【0162】

ピストンロッド107は、保持用ピン106のストッパ部材106bが中に収まることのできる陥凹107aを画定している。したがって、保持用ピン106は、アーム106aが半径方向に内向きに屈曲させられた場合に係止構成に配置され、こうしてストッパ部材106bは陥凹107aと係合してピストンロッド107をコッキング位置に保定することになる。保持用ピン106は、ストッパ部材106bを陥凹107aから離れるように移動させるために、アーム106aが半径方向外向きに屈曲した時点で解除構成へと遷移する。

【0163】

保持用スリーブ108は、保持用ピン106の一部分を取り囲む。保持用スリーブ108は、遠位位置と近位位置の間を軸方向に移動する。遠位位置にある場合、保持用スリーブ108は保持用ピン106を係止構成に保定する（図14参照）。詳細には、保持用スリーブ108は半径方向にアーム106aと整列し、アーム106aの外向き半径方向屈曲を阻止するのに十分なほど小さい内側横断寸法を有する。したがって、保持用スリーブ108は、ピストンロッド107の陥凹107aからの保持用ピン106のストッパ部材106bの外向き半径方向運動を阻止する。近位位置にあるとき、保持用スリーブ108は、ストッパ部材106bから軸方向にオフセットされ、こうして保持用ピン106が解除構成へと遷移できるようにする。

【0164】

注射に先立って、保持用スリーブ108は、第2の長さまで拡張したカバースリーブばね110によって遠位位置まで付勢される。一部の実施例において、カバースリーブばね110は、保持用スリーブ108を通してカバースリーブ103を付勢する。例えば、カバースリーブばね110の第1の端部110aは保持用スリーブ108と当接し、この保持用スリーブはカバースリーブ103の近位端部と当接する。収縮位置へのカバースリーブ103の運動は保持用スリーブ108を近位位置まで押し、カバースリーブばね110を第2の長さまで圧縮する。

【0165】

一部の実装において、保持用スリーブ108は入れ子式構成を有する。例えば、保持用スリーブ108は、外側本体108aと内側本体108bを含み得る（図16参照）。内側本体108bは、支持部材105の周りに配置されている。内側本体108bは、支持部材105に対して回転固定されているものの、この支持部材105との関係において軸方向に移動可能である。外側本体108aは、内側本体108bの周りに配置される。カバースリーブばね103の第1の端部110aは外側本体108aと当接して、保持用スリーブ108を遠位に付勢する。

【0166】

外側本体108aおよび内側本体108bは、共に回転固定されている。外側本体108aと内側本体108bは互いにスナップフィットして、遠位位置から近位位置まで1つのユニットとして共に軸方向に移動する。例えば、内側本体108bは傾斜した歯を有し、外側本体108aは、傾斜した歯を収容するようにサイズ決定されたスロットを画定する。傾斜した歯はスロットを通して延在して、近位方向に外側本体108aによって同伴される。傾斜した歯は、外側本体108aが内側本体108bから遠位に移動させられるにつれて、スロットから外にカミングする。

【0167】

10

20

30

40

50

インジェータスリーブ 111 が、シリンジホルダ 101 の近位の外側ハウジング 102 の内部に配置されている。本明細書中でより詳細に説明されるように、インジェータスリーブ 111 と外側ハウジング 102 内部の他の構成要素との間の相互作用は、注射の段階（例えば注射の開始および注射終了）を可聴標示するノイズ（例えばクリック音）を発生させる。

【0168】

インジェータスリーブ 111 は、近位位置と遠位位置の間で外側ハウジング 102 との関係において軸方向に移動可能である。例えば、インジェータスリーブ 111 は、インジェータスリーブ 111 と支部部材 105 の間で軸方向運動を制限するために支持部材 105 内に画定されたスロット 105 a 内を摺動する翼 111 b を有する。インジェータスリーブ 111 は、カバースリーブばね 110 によって近位位置へと付勢される。一実施例において、カバースリーブばね 110 の第 2 の端部 110 b はインジェータスリーブ 111 の一部分に当接する。したがって、カバースリーブばね 110 は、保持用スリーブ 108 とインジェータスリーブ 111 の間に挟まれている。一実施例において、カバースリーブばね 110 は、保持用スリーブ 108 の外側本体 108 a とインジェータスリーブ 111 の翼 111 b との間に挟まれている。

【0169】

インジェータスリーブ 111 は、外側本体 102 との関係における保持用ピン 106 の軸方向運動を制限する。例えばインジェータスリーブ 111 は、それぞれの遠位位置および近位位置の間での保持用ピン 106 の軸方向運動の間に保持用ピン 106 のストッパ部材 106 b が乗る溝を画定する。ストッパ部材 106 b と溝の間の係合は、インジェータスリーブ 111 との関係における保持用ピン 106 の遠位運動を制限し、これによって、外側本体 102 との関係において軸方向に固定されている支持部材 105 との関係における保持用ピン 106 の遠位運動は制限される。

【0170】

インジェータスリーブ 111 は選択的にピストンロッド 107 と係合する。例えば、インジェータスリーブ 111 は、自由端部に戻り止め 111 d を伴う 1 つ以上のアーム 111 c を有することができる。アーム 111 c は、ピストンロッド 107 との関係において半径方向に戻り止め 111 d を移動させるように屈曲する。戻り止め 111 d は、ピストンロッド 107 内に画定された対応するスロット 107 c にスナップインするようにサイズ決定されている。

【0171】

図 14 は、注射前構成にある自動注射器 140 を例示する。針キャップ取外し具 104 および剛性針シールドは取外されている。シリンジストッパ 157 は、充填済シリンジ 150 内部で進行路 P に沿って、第 1 の位置 D1 に配置されている。ピストンロッド 107 は、保持用ピン 106 によりシリンジストッパ 157 から近位に離隔された場所に保持される。

【0172】

保持用ピン 106 およびピストンロッド 107 は、保持用ピン 106 のストッパ部材 106 b がピストンロッド 107 の陥凹 107 a と互いとの関係において半径方向に整列するような形で位置付けされる。保持用スリーブ 108 は、保持用スリーブ 108（例えば保持用スリーブ 108 の内側本体 108 b）が保持用ピン 106 のストッパ部材 106 b と半径方向に整列する遠位位置に配置される。したがって、保持用スリーブ 108 はストッパ部材 106 b を陥凹 107 a 内に押圧し、陥凹 107 a から外へのストッパ部材 106 b の半径方向運動を阻止する。

【0173】

インジェータスリーブ 111 も同様に、遠位位置内に配置されている。インジェータスリーブ 111 の戻り止め 111 d は、ピストンロッド 107 のスロット 107 c 内部に配置される。保持用スリーブ 108（例えば保持用スリーブ 108 の内側本体 108 b）は、戻り止め 111 d と半径方向に整列する。保持用スリーブ 108 の内側本体 108 b の

10

20

30

40

50

内側横断寸法は、戻り止め 111d と半径方向に整列させられた場合に戻り止め 111d をスロット 107c 内部に保定するのに十分なほど小さいものである。

【0174】

図 15 に示されているように、注射は、ハウジング 102 との関係におけるカバースリーブ 103 の収縮位置へ向かう近位運動によって開始される。カバースリーブ 103 の近位端部が保持用スリーブ 108（例えば保持用スリーブ 108 の外側本体 108a）に当接し、保持用スリーブ 108 をその近位位置まで押す。近位位置にあるとき、保持用スリーブ 108 は保持用ピン 106 のストッパ部材 106b と半径方向に整列していない。したがって、ピストンロッド 107 に作用する注射ばね 109 の付勢は、ピストンロッド 107 内の陥凹 107a から外へストッパ部材 106b をカミングするのに十分なものである。

10

【0175】

したがって、ピストンロッド 107 は、充填済シリンジ 150 のストッパ 157 に向かって、注射ばね 109 の付勢下で自由に遠位に移動することができる。遠位に移動する間、ピストンロッド 107 は、充填済シリンジ 150 のストッパ 157 と係合し、ストッパ 157 をシリンジバレル 151 内部で進行路 P に沿って遠位に押す。ストッパ 157 の遠位運動は、充填済シリンジ 150 の遠位端部 152 で針 155 を通して流体 160 を押す。

【0176】

ピストンロッド 107 の陥凹 107a からストッパ部材 106b を解除することによって、ピストンロッド 107 との関係における運動のために保持用ピン 106 も解放される。一部の実装においては、注射ばね 109 は保持用ピン 106 をエンドキャップ 112 に向かって近位に付勢する。

20

【0177】

保持用ピン 106 のストッパ部材 106b は、保持用スリーブ 108 の内側本体 108b の遠位端部と係合する。保持用ピン 106 は、この近位運動中、内側本体 108b が支持部材 105 に当接するまで保持用スリーブ 108 の内側本体 108b を同伴する。保持用スリーブ 108 の内側本体 108b と支持部材 105 の間の衝撃は、注射が開始したことの可聴標示を提供するノイズ（例えば第 1 のクリック音）を創出する。

【0178】

ストッパ部材 106b は、保持用スリーブ 108 の内側本体 108b の遠位位置へ戻ろうとする運動を阻止する（図 16 参照）。ストッパ部材 106b は、保持用スリーブ 108 の外側本体 108a を係合しない。したがって、外側本体 108a はストッパ部材 106b 上を遠位に移動することができる（図 16 参照）。

30

【0179】

ピストンロッド 107 が遠位に移動し始めた場合、ピストンロッド 107 は、戻り止め 111d とスロット 107c の間の係合を介してインジケータスリーブ 111 を同伴する。したがって、ピストンロッド 107 はインジケータスリーブ 111 を、カバースリーブばね 110 の付勢に対抗して遠位位置まで移動させる。インジケータスリーブ 111 の翼 111b と支持部材 105 の間の係合はインジケータスリーブ 111 のさらなる遠位運動を禁ずる。

40

【0180】

インジケータスリーブ 111 が遠位位置に配置されている場合、戻り止め 111d は、近位位置に配置されている保持用スリーブ 108 から軸方向にオフセットされている（図 17 参照）。したがって、戻り止め 111d は自由にピストンロッド 107 のスロット 107c から外にカミングでき、こうして、ピストンロッド 107 は注射ばね 109 による遠位への移動を継続することが可能となる。半径方向外向きに移動させられると、戻り止め 111d は保持用スリーブ 108 の遠位端部（例えば内側本体 108a）と係合し、こうしてインジケータスリーブ 111 の近位運動を防ぐ。ピストンロッド 107 の本体は、注射中のアーム 111c および戻り止め 111d の半径方向内向きの偏向を防止する。

【0181】

50

図16に示されているように、ピストンロッド107は、ストッパ157がシリンジバレル151内部で（例えば近位に面する肩部151aで）ボトムアウト位置に達するまで、シリンジバレル151内部でストッパ157を移動させる。注射ばね109は、ストッパ157がボトムアウト位置に配置されているときストッパ157に対してピストンロッド107を押圧し続ける。

【0182】

注射が完了した後、自動注射器140は、注射部位198から離れるように移動させられる。カバースリーブ103は、針155上で遠位に付勢させる。詳細には、カバースリーブばね110は、保持用スリーブ108の外側本体108aを遠位に付勢する。保持用ピン106のストッパ部材106bは、保持用スリーブ108の内側本体108bの遠位運動を防止する。したがって、外側本体108aは、内側本体108bおよび外側本体108aが互いの関係において軸方向に係止するまで、内側本体108bとの関係において遠位に移動する。例えば、内側本体108b上の戻り止めは、外側本体108aが画定する陥凹にスナップインし得る。

【0183】

保持用スリーブ108の外側本体108aの遠位運動が、カバースリーブ103を拡張位置まで押す。外側本体108aは、内側本体108bによる近位運動に対して係止される。外側本体108aは、収縮位置に戻ろうとするカバースリーブ103の近位運動を防止するために、カバースリーブ103に当接する。したがって、カバースリーブ103は、シリンジ針155をカバーする拡張位置に係止される。

【0184】

図17に示されているように、ピストンロッド107がボトムアウト位置に達した時点で、ピストンロッド107の近位端部に画定されたノッチ107dがインジケータスリーブ111の戻り止め111dと整列する。ノッチ107dは、戻り止め111dが半径方向内向きにカミングして保持用スリーブ108から係合解除することを可能にする。保持用スリーブ108から戻り止め111dを解除することによって、インジケータスリーブ111は、カバースリーブばね110の付勢下で近位位置まで戻る運動を行うように解放される。カバースリーブばね110はインジケータスリーブ111をエンドキャップ112に対して近位に押し、これにより、注射が終ったことの可聴標示を提供する別のノイズ（例えば第2のクリック音）が創出される。

【0185】

本明細書中で開示されている装置、方法および使用と共に用いるのに好適である自動注射器の一例としては、スイス、BurgdorfのYpsomed AG社から、入手可能なYpsomate（登録商標）ブランドの自動注射器が含まれる。充填済シリンジを起動させる上で使用するのに好適である例示的自動注射器に関係するさらなる詳細は、参照により本明細書にその開示が組込まれている米国特許出願公開第2016/0008541号中に見い出すことができる。本明細書中で開示されている方法、装置および使用は、充填済シリンジから治療用流体を注射するあらゆるタイプの自動注射器と共に用いることができる。

【0186】

本明細書中で開示された治療用流体が予め充填されているものを含めた、本明細書中で開示されている自動注射器および充填済シリンジは、偏頭痛ならびに他の疾病、身体条件、慢性疾患および障害を治療または予防するための薬剤として使用するためのもの、および他の治療用途のためのものである。充填済シリンジおよび自動注射器は、すでに自動注射器内に充填済シリンジが挿入された状態で単一のユニットとして販売され得る。代替的には、充填済シリンジおよび自動注射器は、充填済シリンジおよび自動注射器が互いに別個であるものの同じ梱包材料中に組合されているか、または別個のパッケージ内ではあるものの一緒に販売され充填済シリンジが1つのパッケージまたは箱の中に入り自動注射器が異なるパッケージまたは箱の中に入っているか、のいずれかであるキットとして販売可能である。

【0187】

図18は、充填済シリンジ150および選択された注射ばね109と共に自動注射器140を使用するための使用プロセス290を例示する流れ図である。開示されている方法および装置は、必要に応じて、定期的にあるいは連続的スケジュールに基づいて使用可能である。例えば、一日一回、週一回、月一回、1カ月毎に一回以下、2カ月毎に一回以下、3カ月毎に一回以下または4カ月毎に一回以下のスケジュールで、これらを使用することができる。図19は、ユーザ190が起動している自動注射器140を例示する。使用プロセス290は、少なくとも整列動作294、押圧動作296および保持動作298を含む。使用プロセス290は、任意には、入手動作292を含み得る。

【0188】

入手動作292において、ユーザ190は、充填済シリンジ150を格納する自動注射器140を得る。自動注射器140は、たとえ充填済シリンジ150がエージングされていても充填済シリンジ150の注射を駆動するのに充分であるばね定数を有する注射ばね109を含む。注射ばね109は同様に、ストッパ157の付勢に加えて自動注射器140内で他の動作（例えばカバースリーブばね110の装填）を行なうのに十分な強度を有する。

【0189】

整列動作294においては、自動注射器140の遠位端部141がユーザ190の身体192における注射部位198と整列させられる。

【0190】

押圧動作296では、自動注射器140の遠位端部141が、注射部位198に対し押圧される（図19参照）。例えば、ユーザ190は、針155を露出させるために外側本体102内へとカバースリーブ103が収縮するにつれて、自動注射器140の外側本体102を注射部位198に向かって遠位に押すことができる。本明細書中に記載の通り、本体102内へのカバースリーブ103の収縮は、自動的に駆動アセンブリを起動させて、充填済シリンジ150の注射をトリガーする。

【0191】

保持動作298においては、ユーザ190は、注射終了時までカバースリーブ103が外側本体102内へと収縮された状態で、自動注射器140を注射部位198に保持する。一部の実施例では、注射終了は、自動注射器140が生成する可聴ノイズ（例えばクリック音）により標示される。

【0192】

本明細書中で開示されている方法、装置および使用は、以下のものを含めた多くの態様を有する。

【0193】

1つの態様は、充填済シリンジを起動させるように構成された自動注射器を適応させる方法において、自動注射器が、一定のばね定数を有する注射ばねを有し、充填済シリンジには一定の体積の治療用流体が充填されており、充填済シリンジがバレル、ストッパおよび針を含み、ストッパが一定の進行路を有し、注射ばねがストッパを進行路に沿って移動させるように配設されている、方法であって：加速した速度で充填済シリンジをエージングさせて、エージングされた充填済シリンジを形成するステップと；進行路に沿った少なくとも1つの第1の位置から進行路に沿った少なくとも1つの第2の位置まで既定の速度で、エージングされた充填済シリンジのバレル内部でストッパを移動させるステップと；ストッパが進行路に沿ってバレル内部を移動するにつれて、ストッパ上に及ぼされる複数の作用力を測定するステップと；進行路に沿ったストッパの運動に対抗する抵抗力を決定するステップであって、該抵抗力が複数の作用力に対応しているステップと；注射ばねのためのばね定数を選択するステップであって、ばね定数を選択する行為には、抵抗力に対応するようにはばね定数を選択することが含まれているステップと；を含む方法である。

【0194】

別の態様は、運用充填済シリンジが、運用バレルおよびこの運用バレル内部に移動可能

10

20

30

40

50

な形で位置付けされた運用ストッパを含み、運用ストッパは運用進行路に沿って第1の運用位置から第2の運用位置まで移動可能であり、自動注射器が、ばね力を有する注射ばねを含み、注射ばねが、自動注射器の起動時点で運用ストッパに向かってピストンロッドを駆動することによって運用ストッパに対して送出力を加えるように構成されており、送出力がばね力の少なくとも一部分である、方法であり：充填済シリンジを加速した速度でエーシングさせて、基準充填済シリンジを形成するステップであって、基準充填済シリンジが基準バレルおよびこの基準バレル内に位置付けされた基準ストッパを含んでいるステップと；基準充填済シリンジの基準ストッパを基準進行路に沿って少なくとも1つの第1の基準位置から少なくとも1つの第2の基準位置まで移動させるステップと；基準ストッパが基準バレル内部を基準進行路に沿って移動するにつれて、基準ストッパに加えられた複数の作用力を測定し、複数の基準ストッパ位置を測定するステップと；作用力プロファイルを生成するステップであって、作用力プロファイルには、基準ストッパが第1および第2の基準位置の間で移動していた間に測定された作用力と基準ストッパ位置のうちの少なくともいくつかが含まれ、測定された作用力の少なくとも1つが測定された基準ストッパ位置の少なくとも1つと相関している、ステップと；第1および第2の運用位置の間の運用進行路に沿って移動するにつれて運用ストッパの各位置で運用ストッパに加えられる送出力が、測定された基準ストッパ位置のうちの対応する1つの位置における測定された作用力よりも大きくなるように、注射ばねを選択するステップと；を含む単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0195】

別の態様は、注射ばねを選択するステップが、作用力プロファイルからの測定された作用力を選択するステップおよび少なくとも1つのばねパラメータを選択するステップを含み、選択された少なくとも1つのばねパラメータが選択された作用力に対応する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0196】

別の態様は、少なくとも1つのばねパラメータを選択するステップが、注射ばねのばね定数および注射ばねの非圧縮長を選択するステップを含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0197】

別の態様は、少なくとも1つのばねパラメータを選択するステップが、基準進行路に沿った第1の基準位置にある基準ストッパに対応する第1の圧縮ばね長およびばね定数を選択するステップを含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0198】

別の態様は、少なくとも1つのばねパラメータを選択するステップが、作用力プロファイル内の測定された最大作用力に対応する基準進行路に沿った位置にある基準ストッパに対応する第2の圧縮ばね長およびばね定数を選択するステップを含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0199】

別の態様は、ストッパが第2の最終位置にあるとき、選択されたばねが、ストッパが第1の初期位置にあるときの送出力の約50%超の送出力を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0200】

別の態様は、既定の速度が、運用進行路に沿って第1の運用位置から第2の運用位置まで運用ストッパを移動させるのに必要とされる約5秒～約19秒の範囲内の速度に対応する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0201】

別の態様は、プランジャがストッパに対し作動可能な形で連結されており、ストッパを

移動させる行為にはプランジャを移動させるステップが含まれ、ストッパ上に及ぼされる複数の作用力を測定する行為には、プランジャ上に及ぼされる複数の作用力を測定するステップが含まれる、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0202】

別の態様は、摺動平衡応力を決定する行為には、進行路に沿って第1の位置から第2の位置までストッパを決定された時間内に移動させるために必要とされる摺動平衡応力を決定するステップが含まれる、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0203】

別の態様は、第1の抵抗力を決定するステップには、ストッパを第1の位置から移動させるときに第1の抵抗力を測定するステップが含まれる、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0204】

別の態様は、抵抗力を決定するステップには、摺動降伏応力、最大摺動平衡応力またはそれらの組合せの群から選択された抵抗力を決定するステップが含まれる、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0205】

別の態様は、抵抗力を決定するステップには、摺動降伏応力、最大摺動平衡応力またはそれらの組合せからなる群から選択された抵抗力を決定するステップが含まれる、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0206】

別の態様は、抵抗力を決定するステップには、少なくとも第1および第2の抵抗力を決定するステップが含まれており、第1の抵抗力が摺動降伏応力であり、第2の抵抗力が、進行路の始めにある第1の位置から進行路の終りにある第2の位置まで進行路に沿って失速させずにストッパを移動させるための最小摺動平衡応力である、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0207】

別の態様は、決定された時間が約5秒～約25秒の範囲内にある、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0208】

別の態様は、最小摺動平衡応力を決定する行為には、約5秒～約25秒以内で第1の位置から第2の位置まで進行路に沿ってストッパを移動させるために必要とされる最小摺動平衡応力を決定するステップが含まれる、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0209】

別の態様は、エージングされた充填済シリンジが、決定された体積の治療用流体を第1の位置と第2の位置の間に保持し、進行路に沿って第1の位置から第2の位置まで基準ストッパを失速せずに移動させるために必要とされる最小摺動平衡応力を決定する行為には、決定された体積の治療用流体をエージングされた充填済シリンジから放出するステップが含まれる、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0210】

別の態様は、決定された体積が、約1.51mL～約1.66mLの範囲内にある、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0211】

別の態様は、自動注射器がサブアセンブリを含み、該サブアセンブリが注射ばねの圧縮解除に応答して移動可能であり、かつストッパを選択的に移動させるように配設されてお

10

20

30

40

50

り、ばね定数を選択する行為には、少なくとも第1の抵抗力、第2の抵抗力および第3の抵抗力に対応するようにばね定数を選択するステップが含まれ、第3の抵抗力はサブアセンブリの運動に抵抗する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0212】

別の態様は、エージングされた充填済シリンジのバレル内部でストッパを移動させるステップには、自動注射器のサブアセンブリを移動させるステップが含まれている、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0213】

別の態様は、自動注射器がサブアセンブリを含み、該サブアセンブリが注射ばねの圧縮解除に応答して動作可能であり、かつサブアセンブリの少なくとも一部分がストッパを選択的に移動させるように配設されており、ばね定数を選択する行為には、サブアセンブリを動作させストッパを第1の位置から第2の位置まで失速せずに移動させるのに充分強い力に対応するようにばね定数を選択するステップが含まれている、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0214】

別の態様は、エージングされた充填済シリンジのバレル内部でストッパを移動させるステップには、自動注射器のサブアセンブリを移動させるステップが含まれている、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0215】

別の態様は、治療用流体が抗体を含んでいる、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0216】

別の態様は、抗体がヒト化モノクローナル抗体を含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0217】

別の態様は、ヒト化モノクローナル抗体が免疫グロブリンG₂ (IgG₂) 抗体を含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0218】

別の態様は、ヒト化モノクローナル抗体が抗カルシトニン遺伝子関連ペプチド抗体を含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0219】

別の態様は、治療用流体が22℃で約4 cSt～約14 cStの範囲内の粘度を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0220】

別の態様は、治療用流体がフレマネズマブを含み、22℃で約4 cSt～約14 cStの範囲内の粘度を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0221】

別の態様は、充填済シリンジのバレルが内側表面を含み、充填済シリンジがさらに内側表面上に潤滑剤を含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0222】

別の態様は、潤滑剤がシリコーン油を含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

10

20

30

40

50

【0223】

別の態様は、潤滑剤がポリジメチルシロキサンを含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0224】

別の態様は、シリコン油がバレルの内側表面をコーティングし、充填済シリンジのエージング前のコーティングの厚みが約 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ ～約 $0.3\text{ }\mu\text{m}$ である、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0225】

別の態様は、潤滑剤が、充填済シリンジのエージング前に約 0.35 mg ～約 1.1 mg のシリコン油を含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

10

【0226】

別の態様は、シリコン油が、充填済シリンジのエージング前に 25°C で約 500 cSt と約 1500 cSt の間の粘度を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0227】

別の態様は、充填済シリンジをエージングさせるステップが、決定された時間だけ充填済シリンジを加熱するステップを含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0228】

別の態様は、決定された時間が、アレニウスの式にしたがって計算される、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

20

【0229】

別の態様は、決定された時間が、アレニウスの式にしたがって計算され；決定された時間だけ充填済シリンジを加熱するステップが、約 20°C ～約 60°C の範囲内の温度で充填済シリンジを加熱するステップを含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0230】

別の態様は、充填済シリンジのバレルが、約 1 mL および約 2.25 mL の群から選択された容積を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

30

【0231】

別の態様は、充填済シリンジのバレルが、約 1 mL および約 2.25 mL からなる群から選択された容積を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0232】

別の態様は、基準ストッパの第1の基準位置と基準ストッパの第2の基準位置の間の距離が約 25.7 mm ～約 30 mm の範囲内にある、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

40

【0233】

別の態様は、ストッパの第1の位置とストッパの第2の位置の間の距離が約 35 mm ～約 55 mm である、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0234】

別の態様は、針がチャネルを画定し、チャネルが約 0.15 mm ～約 0.3 mm の範囲内の直径を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0235】

別の態様は、針により画定されたチャネルが、約 1.5 mm ～約 2.5 mm の範囲内の長さ

50

を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0236】

別の態様は、バレルがガラスを含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0237】

別の態様は、バレルがホウケイ酸ガラスを含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0238】

別の態様は、充填済シリンジのバレルが、約6mm～約10mmの範囲内の内径を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0239】

別の態様は、ストッパがエチレンテトラフルオロエチレンを含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0240】

別の態様は、注射ばねが、可変力ばね、定力ばね、螺旋ばね、円錐ばね、振りばね、ガススプリング、油圧ばね、およびそれらの組合せの群から選択されたばねである、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0241】

別の態様は、注射ばねが、可変力ばね、定力ばね、螺旋ばね、円錐ばね、振りばね、ガススプリング、油圧ばね、およびそれらの組合せからなる群から選択されたばねである、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の方法である。

【0242】

別の態様は、一投薬量の治療用流体を格納する充填済シリンジを起動させるための自動注射器装置において、治療用流体がフレマネズマブを含み、自動注射器が、以上に記載のアクションの任意の組合せと；選択されたバネ定数を有するばねを選択するステップと、選択されたばねと自動注射器を組立てるステップとを含むプロセスによって製造される、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0243】

別の態様は、自動注射器配設が、遠位端部と近位端部の間で長手方向軸に沿って延在し、約8.65mmの内径を有するバレルと、バレルの遠位端部に配置され、約0.21mmの内径および約20mm以下の長さを有する針と、バレル内部に保持され22℃で約14cSt以下の範囲内の粘度を有する治療用流体と、治療用流体をバレル内部に保定するためにバレル内部に配置されたストッパとを含む充填済シリンジであって、バレルがストッパのための進行路を画定しており、進行路がストッパのための第1の位置およびストッパのための第2の位置を有し、治療用流体がフレマネズマブを含んでいる充填済シリンジと；充填済シリンジを保持し、プランジャと注射ばねを含む自動注射器であって、プランジャがストッパと係合し、注射ばねがプランジャをストッパに向かって付勢し、注射ばねは、ストッパが第1の位置に位置付けされた時少なくとも約20Nのバネ力を有する自動注射器と；を含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0244】

別の態様は、自動注射器の配設が、遠位端部と近位端部の間で長手方向軸に沿って延在し、約8.65mmの内径を有するバレルと、バレルの遠位端部に配置され、約0.27mmの内径および約19.5mm以下の長さを有する針と、バレル内部に保持されフレマネズマブを含み22℃で約8.8cStの粘度を有する、約1.51mL～約1.66m

10

20

30

40

50

Lの範囲内の体積の治療用流体と、治療用流体をバレル内部に保定するためにバレル内部に配置されたストッパと、を含む充填済シリンジであって、バレルがストッパのための進行路を画定しており、進行路がストッパのための第1の初期位置およびストッパのための第2の最終位置を有し、第1の位置は治療用流体の送達前のストッパの初期位置であり、第2の位置は治療用流体の最大用量送達時点でのストッパの最終位置である、充填済シリンジと；充填済シリンジを保持し、ピストンロッドをストッパに向かって駆動することによりストッパに対して送出力を加えるように配設された注射ばねを含む自動注射器であって、ここで自動注射器が起動されたとき、注射ばねは、ストッパが第1の初期位置に位置付けられている場合には少なくとも約20Nの初期送出力をストッパに対して提供し、ストッパが第2の最終位置に位置付けられている場合には少なくとも12Nの最終送出力をストッパに対して提供するように構成されており、送出力は、注射ばねのばね力の少なくとも一部分である、自動注射器と；を含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

10

【0245】

別の態様は、ストッパが第2の最終位置に位置付けされた場合にストッパに対して少なくとも12.5Nの最終送出力を提供するように注射ばねが構成されている、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0246】

別の態様は、ストッパが第2の最終位置に位置付けされた場合にストッパに対して少なくとも14Nの最終送出力を提供するように注射ばねが構成されている、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

20

【0247】

別の態様は、ストッパが第2の最終位置に位置付けされた場合にストッパに対して少なくとも12Nの最終送出力を提供するように注射ばねが構成されており、充填済シリンジが約24カ月の加速材齢を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0248】

別の態様は、ストッパが第1の初期位置に位置付けされた場合に約20N～約30Nの範囲内のばね力を注射ばねが有している、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

30

【0249】

別の態様は、ストッパが第2の最終位置に位置付けされた場合に約12N～約20Nの範囲内の最終送出力を提供するように注射ばねが構成されている、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0250】

別の態様は、ストッパが第2の最終位置に位置付けされた場合に約12.5N～約20Nの範囲内の最終送出力を提供するように注射ばねが構成されている、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

40

【0251】

別の態様は、ストッパが第1の初期位置にあるとき、注射ばねの実際の貯蔵ばねエネルギーが、未エージング充填済シリンジを第1の初期位置から第2の最終位置までストッパを失速させずに移動させるのに必要とされる最小貯蔵ばねエネルギーよりも少なくとも約25%大きい、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0252】

別の態様は、注射ばねが第1の位置にある場合に約0.9J～約2Jの範囲内の貯蔵エネルギーを注射ばねが有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および

50

び態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0253】

別の態様は、注射ばねが、約0.2 N/mm～約0.4 N/mmの範囲内のばね定数および、第1の初期位置にある場合に約50 mm～約100 mmの範囲内の圧縮長を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0254】

別の態様は、注射ばねが、約0.28 N/mm～約0.32 N/mmの範囲内のばね定数および、第1の初期位置にある場合に約75 mm～約95 mmの範囲内の圧縮長を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

10

【0255】

別の態様は、注射ばねが、約5秒～約25秒内で第1の位置から第2の位置まで進行路に沿ってストッパを移動させるのに十分な力を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0256】

別の態様は、充填済シリンジがガラスを含み、内側表面を画定し；かつ充填済シリンジのエージング前に充填済シリンジが内側表面上に約0.4 mg～約1.1 mgのシリコン油をさらに含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

20

【0257】

別の態様は、注射ばねが、第1の初期位置から第2の最終位置まで進行路に沿って約5秒～約19秒の範囲内でストッパを移動させるように構成されている、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0258】

別の態様は、充填済シリンジのエージング前に、25℃で約500 cSt～約1500 cStの粘度をシリコン油が有している、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0259】

別の態様は、充填済シリンジのエージング前に、25℃で約1000 cStの粘度をシリコン油が有している、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

30

【0260】

別の態様は、ストッパが約7.3 mm～約8.1 mmの範囲内の長さを有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0261】

別の態様は、ストッパが圧縮状態と非圧縮状態を有し、ストッパが；実質的に円筒形でかつ非圧縮状態で約8.85 mm～約9.05 mmの範囲内の直径を有する主本体と；主本体から半径方向に延在し、かつ非圧縮状態で約9.25 mm～約9.45 mmの範囲内の外径を有する、少なくとも1つの環状リブと；を含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

40

【0262】

別の態様は、ストッパの一部がエチレンテトラフルオロエチレンでコーティングされており、ストッパの一部がシリコンでコーティングされている、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0263】

別の態様は、ストッパのための第1の位置とストッパのための第2の位置の間の距離が、約25.7 mm～約30 mmの範囲内にある、単独のまたは本明細書中で開示されてい

50

る先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0264】

別の態様は、基準充填済シリンジが、約1 mLおよび約2.25 mLの群から選択された容積を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0265】

別の態様は、充填済シリンジが、約1 mLおよび約2.25 mLからなる群から選択された容積を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0266】

別の態様は、治療用流体が22℃で約4 cSt〜約10 cStの粘度を有する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0267】

別の態様は、注射ばねが請求項1に記載のアクションにしたがって決定される、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0268】

別の態様は、自動注射器配設が、少なくとも部分的にガラスにより形成されているバレルと、バレルと流体連通状態にある針と、バレル内に位置されたストッパとを含み、バレルが内側表面を画定し、バレルが内径を有し、バレルが約8.65 mmの直径と2.25 mLの容積を有し、バレルがストッパのための進行路を画定し、この進行路がストッパのための第1の位置およびストッパのための第2の位置を有し、針は約0.21 mmの内径および約20 mm以下の長さを有し、治療用流体がバレル内部に保持され治療用流体の粘度が22℃で約10 cPであり、治療用流体がフレマネズマブを含む、充填済シリンジと；バレルの内側表面を潤滑する約0.35 mg〜約1.1 mgのシリコン油であって、充填済シリンジのエージング前に25℃で約500 cSt〜約1500 cStの粘度を有するシリコン油と；充填済シリンジを保持し、プランジャおよび注射ばねを含む自動注射器であって、プランジャはストッパと係合し、注射ばねはプランジャをストッパに向かって付勢し、注射ばねは、第1の位置にある場合に；請求項1に記載のアクションにしたがって決定される力を有し；約20 N〜約30 Nの範囲内にあり；充填済シリンジのエージング前に第1の位置から第2の位置までストッパを失速せずに移動させるのに必要とされるばね力よりも約25%大きく；第1の位置から第2の位置まで進行路に沿って約5秒〜約25秒以内にストッパを移動させるのに充分な力を有する、自動注射器と；を含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器である。

【0269】

別の態様は、一投薬量の治療用流体を格納する充填済シリンジを起動させるための自動注射器装置において、治療用流体が免疫グロブリンG₂ (IgG₂) ヒト化モノクローナル抗体を含み、自動注射器は、充填済シリンジをエージングさせてエージングされた充填済シリンジを形成するステップと；進行路に沿った少なくとも1つの第1の位置から進行路に沿った少なくとも1つの第2の位置まで既定の速度で、エージングされた充填済シリンジのバレル内部でストッパを移動させるステップと；ストッパが進行路に沿ってバレル内部を移動するにつれてストッパ上に及ぼされる複数の作用力を測定するステップと；進行路に沿ったストッパの運動に対抗する少なくとも第1および第2の抵抗力を決定するステップであって、第1および第2の抵抗力が複数の作用力に対応しているステップと；注射ばねのためのばね定数を選択するステップであって、ばね定数を選択する行為が、第1および第2の抵抗力のうちの少なくとも1つに対応するようにばね定数を選択することを含んでいるステップと；選択されたばね定数を有するばねを選択するステップと；自動注射器と選択されたばねを組立てるステップ；という動作を含むプロセスによって製造される

10

20

30

40

50

、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器装置である。

【0270】

別の態様は、シリンジからの流体の送達を達成するためにシリンジのバレル内部でストッパを移動させるように構成された自動注射器装置において：空状態と満杯状態を有するシリンジバレルであって、空状態が満杯状態の前に発生し、満杯状態にあるときに、シリンジが一用量の治療用流体を保持し、治療用流体が免疫グロブリンG₂（IgG₂）ヒト化モノクローナル抗体を含んでいる、シリンジバレルと；シリンジバレル内に位置付けされ、第1の位置と第2の位置の間に進行路を有するストッパであって、治療用流体の用量が実質的に第1および第2の位置の間に位置付けされているストッパと；第2のばね力よりも少なくとも25%大きい第1のばね力を伴う注射ばねを提供するばね定数を有する注射ばねであって、第1のばね力は、バレルが満杯状態にあるときに第1の位置から第2の位置までストッパを移動させるのに必要とされる最小ばね力に対応し、第2のばね力は、バレルが空状態にあるときにストッパを第1の位置から第2の位置まで移動させるのに必要とされる最小ばね力に対応している、注射ばねと；を含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器装置である。

10

【0271】

別の態様は、シリンジからの流体の送達を達成するためにシリンジのバレル内部でストッパを移動させるように構成された自動注射器装置において：未エージング状態とエージング状態を有する充填済シリンジであって、充填済シリンジが、満杯状態にあるときに一用量の治療用流体を保持し、治療用流体が免疫グロブリンG₂（IgG₂）ヒト化モノクローナル抗体を含んでいる、シリンジバレルと；充填済シリンジ内に位置付けされ、第1の位置と第2の位置の間に進行路を有するストッパであって、治療用流体の用量が実質的に第1および第2の位置の間に位置付けされているストッパと；第2のばね力よりも少なくとも25%大きい第1のばね力を伴う注射ばねを提供するばね定数を有する注射ばねであって、第1のばね力は、充填済シリンジがエージング状態にあるときに第1の位置から第2の位置までストッパを移動させるのに必要とされる最小ばね力に対応し、第2のばね力は、充填済シリンジが未エージング状態にあるときにストッパを第1の位置から第2の位置まで移動させるのに必要とされる最小ばね力に対応している、注射ばねと；を含む、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の自動注射器装置である。

20

30

【0272】

別の態様は、偏頭痛を治療または予防する薬剤として使用するための、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の、充填済シリンジの組合せである。

【0273】

別の態様は、偏頭痛を治療または予防する薬剤として使用するための、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の、フレマネズマブを格納する充填済シリンジである。

【0274】

別の態様は、偏頭痛を治療または予防する薬剤として使用するための、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の、フレマネズマブを含む治療用流体を格納する充填済シリンジである。

40

【0275】

別の態様は、偏頭痛を治療または予防する薬剤として使用するための充填済シリンジにおいて、フレマネズマブを含みかつ16mMのヒスチジン、6.6%のスクロース、0.136mg/mLのEDTA、1.2mg/mLのP580、pH5.5で150mg/mLの公称濃度で調合された治療用流体を格納する、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の充填済シリンジである。

【0276】

50

別の態様は、偏頭痛を治療または予防する薬剤として使用するための、自動注射器との任意の組合せの形のフレマネズマブを格納する充填済シリンジにおいて、16 mMのヒスチジン、6.6%のスクロース、0.136 mg/mLのEDTA、1.2 mg/mLのP580、pH 5.5で150 mg/mLの公称濃度で調合された治療用流体が充填されている、単独のまたは本明細書中で開示されている先の実施形態および態様との任意の組合せの形の充填済シリンジである。

【0277】

別の態様は、単独または先の実施形態および態様との任意の組合せの形のいずれかの、2カ月に1回以下の連続的スケジュールにしたがって偏頭痛を治療または予防する薬剤として使用するための、フレマネズマブを格納する充填済シリンジである。

【0278】

別の態様は、単独または先の実施形態および態様との任意の組合せの形のいずれかの、3カ月に1回以下の連続的スケジュールにしたがって偏頭痛を治療または予防する薬剤として使用するための、フレマネズマブを格納する充填済シリンジである。

【0279】

別の態様は、単独または先の実施形態および態様との任意の組合せの形のいずれかの、4カ月に1回以下の連続的スケジュールにしたがって偏頭痛を治療または予防する薬剤として使用するための、フレマネズマブを格納する充填済シリンジである。

【0280】

別の態様は、ストッパおよびフレマネズマブを含む治療用流体を含む充填済シリンジと；約30 N以下の力で第1の位置から第2の位置までストッパを約19秒以下で移動するように配設されたピストンロッドおよび注射ばねを有する自動注射器であって、第1の位置と第2の位置の間の距離が治療用流体の一用量に対応している自動注射器と；を含む、単独または先の実施形態および態様との任意の組合せの形のいずれかの自動注射器である。

【0281】

以上で説明したさまざまな実施形態は、単なる一例として提供されており、添付のクレームを限定するものとみなされるべきではない。当事者であれば、本明細書中で例示され説明されている例示的实施形態および利用分野にしたがうことなく、かつ以下のクレームの真の精神および範囲から逸脱することなく行なうことのできるさまざまな修正および変更を容易に認識するものである。このような修正および等価物はいずれもクレームの範囲内に含まれるよう意図されている。

なお、本開示には以下の態様も含まれる。

〔態様1〕

運用充填済シリンジ内に格納された治療用流体を送出するための自動注射器の製造方法において、運用充填済シリンジが、運用バレルおよび前記運用バレル内部に移動可能な形で位置付けされた運用ストッパを含み、前記運用ストッパは運用進行路に沿って第1の運用位置から第2の運用位置まで移動可能であり、前記自動注射器が、ばね力を有する注射ばねを含み、前記注射ばねが、前記自動注射器の起動時点で前記運用ストッパに向かってピストンロッドを駆動することによって前記運用ストッパに対して送出力を加えるように構成されており、前記送出力が前記ばね力の少なくとも一部分である、方法であって：

充填済シリンジを加速した速度でエージングさせて、基準充填済シリンジを形成するステップであって、前記基準充填済シリンジが基準バレルおよび該基準バレル内に位置付けされた基準ストッパを含んでいるステップと；

前記基準充填済シリンジの前記基準ストッパを基準進行路に沿って少なくとも1つの第1の基準位置から少なくとも1つの第2の基準位置まで移動させるステップと；

前記基準ストッパが前記基準バレル内部を前記基準進行路に沿って移動するにつれて、前記基準ストッパに加えられた複数の作用力を測定し、複数の基準ストッパ位置を測定するステップと；

作用力プロファイルを生成するステップであって、前記作用力プロファイルには、前記基準ストッパが前記第1および第2の基準位置の間を移動している間に測定された前記作

10

20

30

40

50

用力と基準ストッパ位置のうちの少なくともいくつかが含まれ、前記測定された作用力の少なくとも1つが前記測定された基準ストッパ位置の少なくとも1つと関連しているステップと；

前記第1および第2の運用位置の間の運用進行路に沿って移動するにつれて前記運用ストッパの各位置で前記運用ストッパに加えられる前記送出力が、前記測定された基準ストッパ位置のうちの対応する1つの位置における前記測定された作用力よりも大きくなるように、前記注射ばねを選択するステップと；

を含む方法。

〔態様2〕

前記注射ばねを選択するステップが、前記作用力プロファイルからの測定された作用力を選択するステップおよび少なくとも1つのばねパラメータを選択するステップを含み、選択された前記少なくとも1つのばねパラメータが選択された前記作用力に対応する、態様1に記載の方法。

10

〔態様3〕

前記少なくとも1つのばねパラメータを選択するステップが、前記注射ばねのばね定数および注射ばねの非圧縮長を選択するステップを含む、態様2に記載の方法。

〔態様4〕

少なくとも1つのばねパラメータを選択するステップが、前記基準進行路に沿った前記第1の基準位置にある前記基準ストッパに対応する第1の圧縮ばね長およびばね定数を選択するステップを含む、態様2に記載の方法。

20

〔態様5〕

少なくとも1つのばねパラメータを選択するステップが、前記作用力プロファイル内の測定された最大作用力に対応する前記基準進行路に沿った位置にある前記基準ストッパに対応する第2の圧縮ばね長およびばね定数を選択するステップを含む、態様2に記載の方法。

〔態様6〕

前記選択されたばねは、前記ストッパが第2の位置にあるとき、前記ストッパが第1の位置にあるときの送出力の約50%超の送出力を有する、態様5に記載の方法。

〔態様7〕

既定の速度が、前記運用進行路に沿って前記第1の運用位置から前記第2の運用位置まで前記運用ストッパを移動させるのに必要とされる約5秒～約19秒の範囲内の速度に対応する、態様1に記載の方法。

30

〔態様8〕

前記基準充填済シリンジが、決定された体積の治療用流体を前記第1の基準位置と前記第2の基準位置の間に保持し、前記基準進行路に沿って前記第1の基準位置から前記第2の基準位置まで前記基準ストッパを移動させる行為が、前記決定された体積の治療用流体を前記基準充填済シリンジから放出するステップを含む、態様1に記載の方法。

〔態様9〕

前記基準シリンジ内の前記決定された体積の治療用流体が、前記運用充填済シリンジ内に保持された決定された体積の治療用流体と実質的に等しい、態様8に記載の方法。

40

〔態様10〕

前記決定された体積が、約1.51mL～約1.66mLの範囲内にある、態様8に記載の方法。

〔態様11〕

前記治療用流体がフレマネズマブを含む、態様1に記載の方法。

〔態様12〕

前記基準充填済シリンジの前記基準バレルが内側表面を含み、前記基準充填済シリンジがさらに前記内側表面上に潤滑剤を含む、態様1に記載の方法。

〔態様13〕

前記基準充填済シリンジ内の前記潤滑剤は、前記基準充填済シリンジのエージング前に

50

約 0.35 mg ～ 約 1.1 mg のシリコーン油を含む、態様 12 に記載の方法。

〔態様 14〕

前記シリコーン油は、前記基準充填済シリンジのエージング前に 25℃ で約 500 cSt と 25℃ で約 1500 cSt の間の粘度を有する、態様 13 に記載の方法。

〔態様 15〕

前記基準充填済シリンジをエージングさせるステップが、決定された時間だけ前記基準充填済シリンジを加熱するステップを含む、態様 1 に記載の方法。

〔態様 16〕

前記決定された時間が、アレニウスの式にしたがって計算され；
決定された時間だけ前記基準充填済シリンジを加熱するステップが、約 20℃ ～ 約 60℃ の範囲内の温度で前記基準充填済シリンジを加熱するステップを含む、態様 15 に記載の方法。

10

〔態様 17〕

前記基準充填済シリンジの前記基準バレルが、約 1 mL および約 2.25 mL の群から選択された容積を有する、態様 1 に記載の方法。

〔態様 18〕

前記基準ストッパの前記第 1 の基準位置と前記基準ストッパの第 2 の基準位置の間の距離が約 25.7 mm ～ 約 30 mm の範囲内にある、態様 1 に記載の方法。

〔態様 19〕

前記基準充填済シリンジが基準針を含み、前記基準針がチャンネルを画定し、前記チャンネルが約 0.15 mm ～ 約 0.3 mm の範囲内の直径を有する、態様 1 に記載の方法。

20

〔態様 20〕

前記基準針により画定された前記チャンネルが、約 1.5 mm ～ 約 2.5 mm の範囲内の長さを有する、態様 19 に記載の方法。

〔態様 21〕

前記基準バレルがガラスを含む、態様 1 に記載の方法。

〔態様 22〕

前記基準ストッパがエチレンテトラフルオロエチレンを含む、態様 1 に記載の方法。

〔態様 23〕

前記運用充填済シリンジが前記基準充填済シリンジと実質的に類似している、態様 1 に記載の方法。

30

〔態様 24〕

前記注射ばねが、可変力ばね、定力ばね、螺旋ばね、円錐ばね、振りばね、ガススプリング、油圧ばね、およびそれらの組合せの群から選択されたばねである、態様 1 に記載の方法。

〔態様 25〕

一投薬量の治療用流体を格納する運用充填済シリンジを起動させるための自動注射器装置において、前記治療用流体がフレマネズマブを含み、前記自動注射器が、

態様 1 に記載のアクションと；

選択された前記注射ばねと前記自動注射器を組立てるステップと；
を含むプロセスによって製造される、自動注射器装置。

40

〔態様 26〕

遠位端部と近位端部の間で長手方向軸に沿って延在し、約 8.65 mm の内径を有するバレルと、前記バレルの前記遠位端部に配置され、約 0.27 mm の内径および約 19.5 mm 以下の長さを有する針と、前記バレル内部に保持されフレマネズマブを含み 22℃ で約 8.8 cSt の粘度を有する、約 1.51 mL ～ 約 1.66 mL の範囲内の体積の治療用流体と、前記治療用流体を前記バレル内部に保定するために前記バレル内部に配置されたストッパとを含む充填済シリンジであって、前記バレルが前記ストッパのための進行路を画定しており、前記進行路が前記ストッパのための第 1 の初期位置および前記ストッパのための第 2 の最終位置を有し、前記第 1 の位置は前記治療用流体の送達前の前記スト

50

ツパの初期位置であり、前記第 2 の位置は前記治療用流体の最大用量送達時点でのストップパの最終位置である、充填済シリンジと；

前記充填済シリンジを保持し、ピストンロッドを前記ストップパに向かって駆動することにより前記ストップパに対して送出力を加えるように配設された注射ばねを含む自動注射器であって、ここで前記自動注射器が起動されたとき、前記注射ばねは、前記ストップパが第 1 の初期位置に位置付けされている場合には少なくとも約 20 N の初期送出力を前記ストップパに対して提供し、前記ストップパが前記第 2 の最終位置に位置付けされている場合には少なくとも 12 N の最終送出力を前記ストップパに対して提供するように構成されており、前記送出力は、前記注射ばねのばね力の少なくとも一部分である、自動注射器と；を含む自動注射器装置。

10

〔態様 27〕

前記注射ばねは、前記ストップパが前記第 2 の最終位置に位置付けされた場合に前記ストップパに対して少なくとも 12.5 N の最終送出力を提供するように構成されている、態様 26 に記載の自動注射器装置。

〔態様 28〕

前記注射ばねは、前記ストップパが前記第 2 の最終位置に位置付けされた場合に前記ストップパに対して少なくとも 14 N の最終送出力を提供するように構成されている、態様 27 に記載の自動注射器装置。

〔態様 29〕

前記注射ばねは、前記ストップパが前記第 2 の最終位置に位置付けされ、前記充填済シリンジが約 24 カ月の加速材齢を有する場合に、前記ストップパに対して少なくとも 12 N の最終送出力を提供するように構成されている、態様 26 に記載の自動注射器装置。

20

〔態様 30〕

前記注射ばねは、前記ストップパが前記第 1 の初期位置に位置付けされた場合に約 20 N ～約 40 N の範囲内の初期送出力を提供するように構成されている、態様 26 に記載の自動注射器装置。

〔態様 31〕

前記注射ばねは、前記ストップパが前記第 2 の最終位置に位置付けされた場合に約 12 N ～約 20 N の範囲内の最終送出力を提供するように構成されている、態様 26 に記載の自動注射器装置。

30

〔態様 32〕

前記ストップパが前記第 1 の位置にあるとき、前記注射ばねの実際の貯蔵ばねエネルギーが、前記ストップパを前記第 1 の初期位置から前記第 2 の最終位置まで未エージング充填済シリンジを失速させずに移動させるのに必要とされる最小貯蔵ばねエネルギーよりも少なくとも 25 % 大きい、態様 26 に記載の自動注射器装置。

〔態様 33〕

前記注射ばねは、前記注射ばねが前記第 1 の初期位置にある場合に約 0.9 J ～約 2 J の範囲内の貯蔵エネルギーを有する、態様 26 に記載の自動注射器装置。

〔態様 34〕

前記注射ばねが、約 0.2 N/mm ～約 0.4 N/mm の範囲内のばね定数および、前記第 1 の初期位置にある場合に約 50 mm ～約 100 mm の範囲内の圧縮長を有する、態様 33 に記載の自動注射器装置。

40

〔態様 35〕

前記注射ばねが、約 0.28 N/mm ～約 0.32 N/mm の範囲内のばね定数および、前記第 1 の初期位置にある場合に約 75 mm ～約 95 mm の範囲内の圧縮長を有する、態様 34 に記載の自動注射器装置。

〔態様 36〕

前記注射ばねが、前記第 1 の初期位置から前記第 2 の最終位置まで前記進行路に沿って前記ストップパを約 5 秒～約 19 秒の範囲内で移動させるように構成されている、態様 35 に記載の自動注射器装置。

50

〔態様 37〕

前記充填済シリンジがガラスを含み、内側表面を画定し；かつ

前記充填済シリンジは、前記充填済シリンジのエージング前に前記内側表面上に約 0.4 mg～約 1.1 mg のシリコン油をさらに含む、態様 26 に記載の自動注射器装置。

〔態様 38〕

前記シリコン油は、前記充填済シリンジのエージング前に 25℃で約 1000 cSt の粘度を有する、態様 37 に記載の自動注射器装置。

〔態様 39〕

前記ストッパが約 7.3 mm～約 8.1 mm の範囲内の長さを有する、態様 26 に記載の自動注射器装置。

〔態様 40〕

前記ストッパが圧縮状態と非圧縮状態を有し、前記ストッパが：

実質的に円筒形でかつ非圧縮状態で約 8.85 mm～約 9.05 mm の範囲内の直径を有する主本体と；

前記主本体から半径方向に延在し、かつ非圧縮状態で約 9.25 mm～約 9.45 mm の範囲内の外径を有する、少なくとも 1 つの環状リブと；

を含む、態様 39 に記載の自動注射器装置。

〔態様 41〕

前記ストッパの一部がエチレンテトラフルオロエチレンでコーティングされており、前記ストッパの一部がシリコンでコーティングされている、態様 39 に記載の自動注射器装置。

〔態様 42〕

前記ストッパのための前記第 1 の位置と前記ストッパのための前記第 2 の最終位置の間の距離が、約 25.7 mm～約 30 mm の範囲内にある、態様 26 に記載の自動注射器装置。

〔態様 43〕

前記注射ばねが、態様 1 に記載のアクションにしたがって決定される、態様 26 に記載の自動注射器装置。

〔態様 44〕

少なくとも部分的にガラスにより形成されているバレルと、前記バレルと流体連通状態にある針と、前記バレル内に位置されたストッパとを含み、前記バレルが内側表面を画定し、前記バレルが内径を有し、前記バレルの直径が約 8.65 mm であり、前記バレルが前記ストッパのための進行路を画定し、この進行路が前記ストッパのための第 1 の位置および前記ストッパのための第 2 の位置を有し、前記針は約 0.27 mm の内径および約 19.5 mm 以下の長さを有し、治療用流体が前記バレル内部に保持され前記治療用流体の粘度が 22℃で約 10 cP である充填済シリンジと；

前記バレルの前記内側表面を潤滑する約 0.35 mg～約 1.1 mg のシリコン油であって、前記充填済シリンジのエージング前に 25℃で約 500 cSt から 25℃で約 1500 cSt までの範囲内の粘度を有するシリコン油と；

前記充填済シリンジを保持し、プランジャおよび注射ばねを含む自動注射器であって、前記プランジャは前記ストッパと係合し、前記注射ばねは前記プランジャを前記ストッパに向かって付勢し、前記注射ばねは、前記第 1 の位置にある場合に；

態様 1 に記載のアクションにしたがって決定される力を有し；

約 20 N～約 30 N の範囲内のばね力を有し；かつ、

前記ストッパが前記第 1 の位置に位置付けされた場合に；

約 0.9 J～約 2 J の範囲内の貯蔵ばねエネルギーを有し；

約 0.2 N/mm～約 0.4 N/mm の範囲内のばね定数、約 50 mm～約 100 mm

の範囲内の圧縮長を有し；

前記充填済シリンジのエージング前に、前記第 1 の位置から前記第 2 の位置まで前記ストッパを失速せずに移動させるのに必要とされる最小ばねエネルギーよりも約 25 % 大きい

10

20

30

40

50

貯蔵エネルギーを有し；

前記第 1 の位置から前記第 2 の位置まで前記進行路に沿って前記ストoppaを約 5 秒～約 2 5 秒以内に移動させるのに十分な力を有する、自動注射器と；
を含む自動注射器装置。

〔態樣 4 5〕

ストップとフレマネズマブを含む治療用流体とを含む、充填済シリンジ；及び
約 30 N 以下の力で第 1 の位置から第 2 の位置まで約 19 秒以下で前記ストップを移動
させるように配設されたピストンロッドと注射ばねとを有する自動注射器であって、前記
第 1 および第 2 の位置の間の距離が、前記治療用流体の一用量に対応する、自動注射器；
を含む自動注射器装置。

【図面】

【図 1】

【図 2】

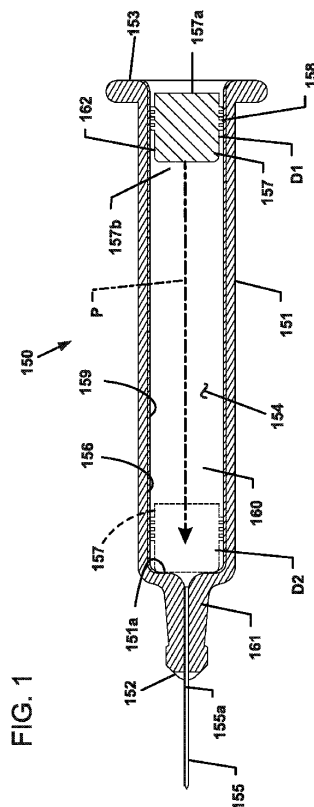


FIG. 2

配列番号 1 ヒト化抗体の重鎖可変領域

Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Glu Pro Gly Gly
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
Trp Ile Ser Trp Val Arg Glu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
Ala Glu Ile Arg Ser Glu Ser Asp Ala Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu
Ala Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
Leu Tyr Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
Tyr Cys Leu Ala Tyr Phe Asp Tyr Gly Leu Ala Ile Glu Asn Tyr Trp
Gly Glu Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

配列番号 2 ヒト化抗体の軽鎖可変領域

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
Gln Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Lys Arg Val Thr Tyr
Val Ser Tyr Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Leu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

配列番号 3 ヒト化抗体のCDRH1

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Ile Ser

配列番号 4 ヒト化抗体のCDRH2

Glu Ile Arg Ser Glu Ser Asp Ala Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu Ala

配列番号 5 ヒト化抗体のCDRH3

Tyr Phe Asp Tyr Gly Leu Ala Ile Gln Asn Tyr

配列番号 6 ヒト化抗体のCDRL1

Lys Ala Ser Lys Arg Val Thr Thr Tyr Val Ser

配列番号7 ヒト化抗体のCDRL2

Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Leu

配列番号 8 ヒト化抗体のCDRL3

Ser Glu Ser Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr

10

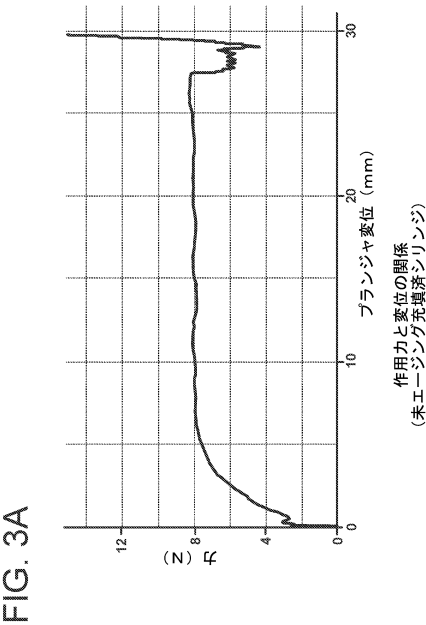
20

30

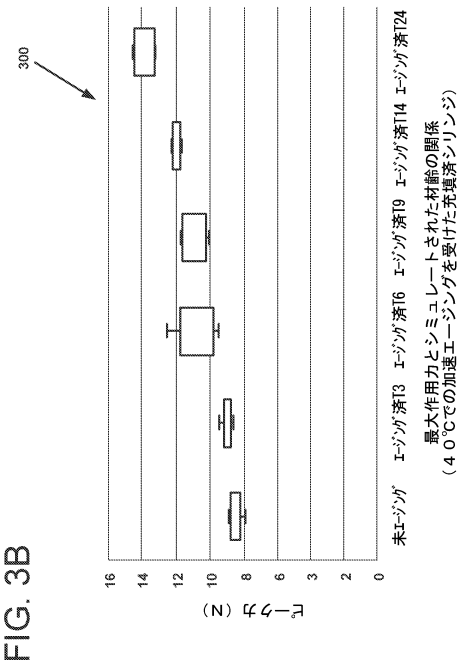
40

50

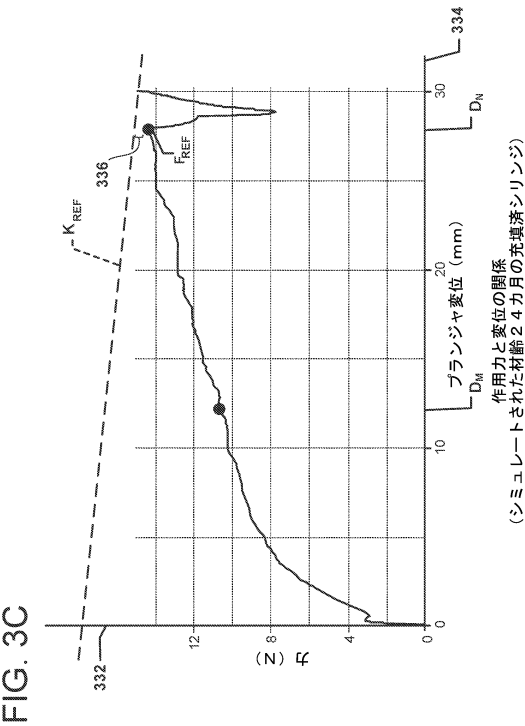
【図 3 A】



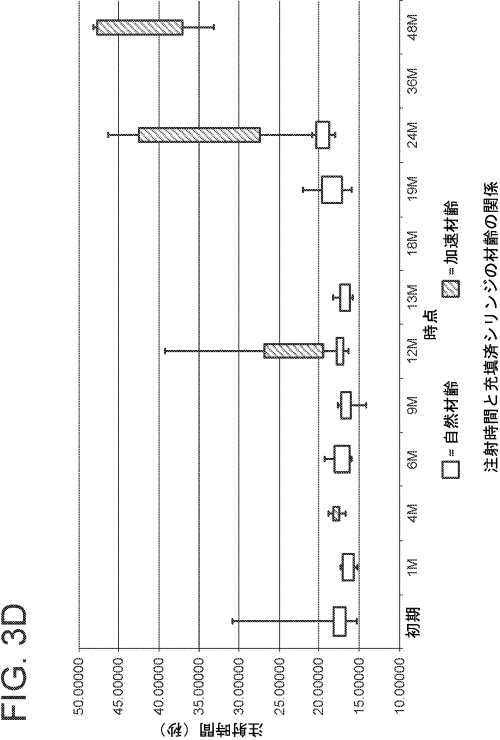
【図 3 B】



【図 3 C】



【図 3 D】



10

20

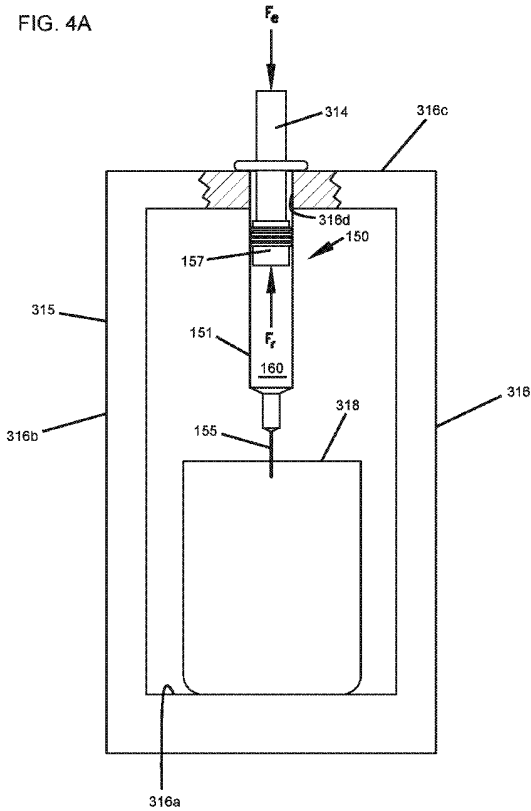
30

40

50

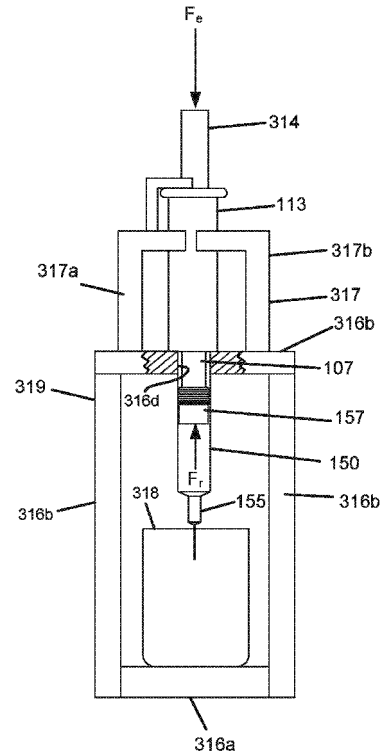
【図 4 A】

FIG. 4A



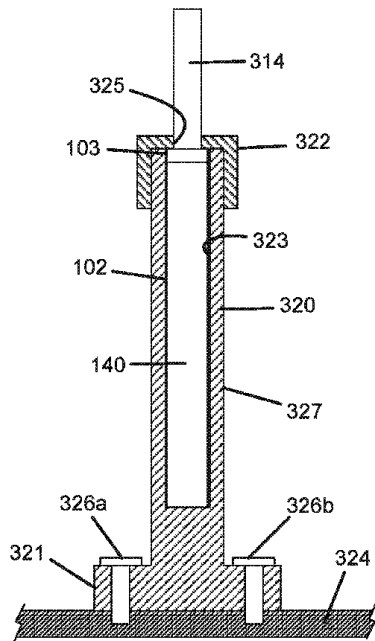
【図 4 B】

FIG. 4B



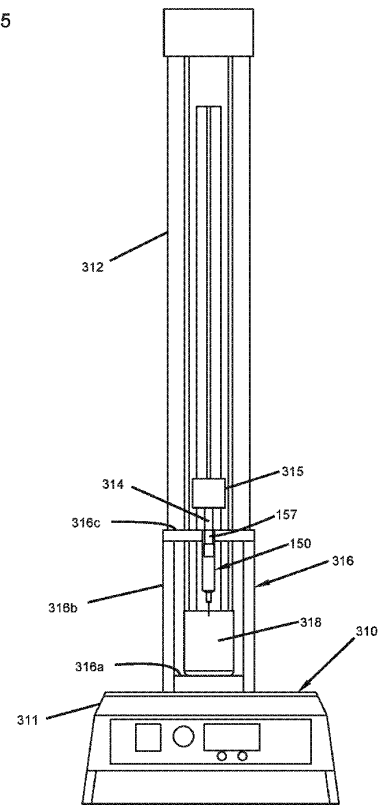
【図 4 C】

FIG. 4C



【図 5】

FIG. 5



10

20

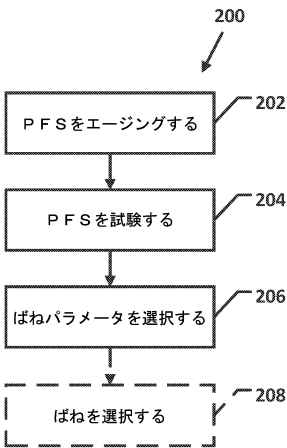
30

40

50

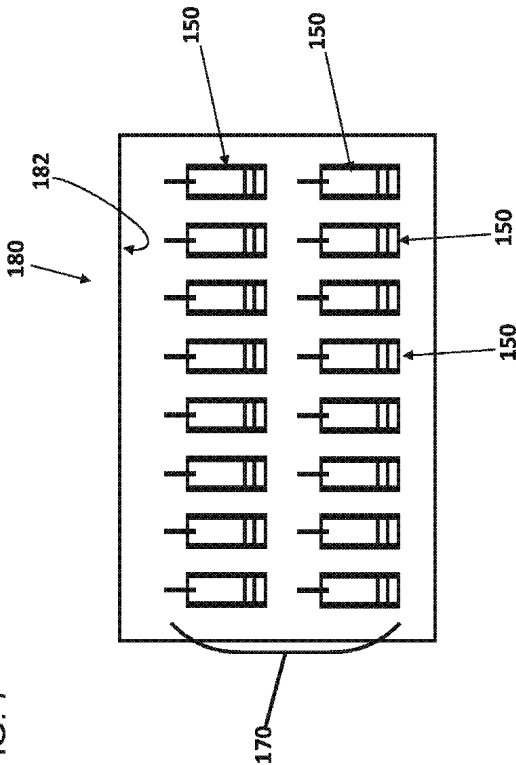
【図 6】

FIG. 6



【図 7】

FIG. 7



【図 8】

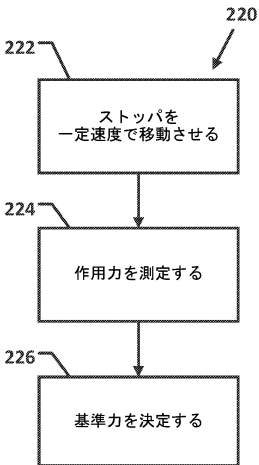


FIG. 8

【図 9】

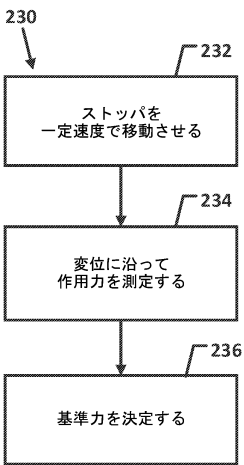


FIG. 9

10

20

30

40

50

【図 1 0】

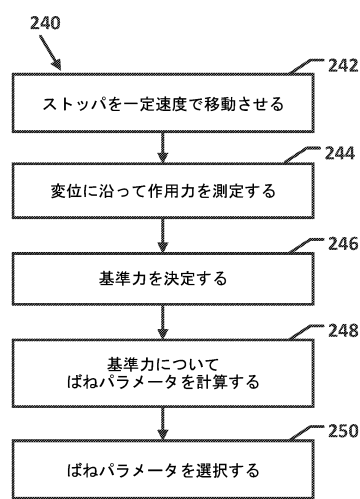


FIG. 10

【図 1 1】

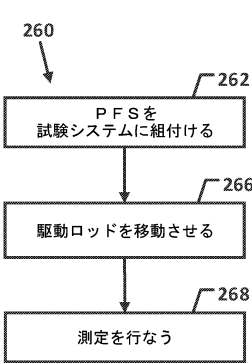


FIG. 11

【図 1 2】

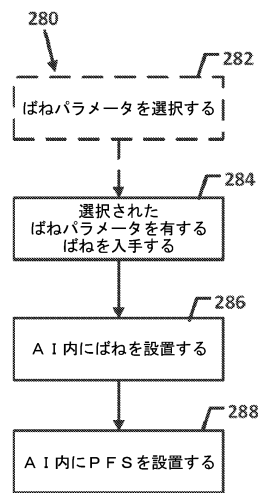


FIG. 12

【図 1 3】

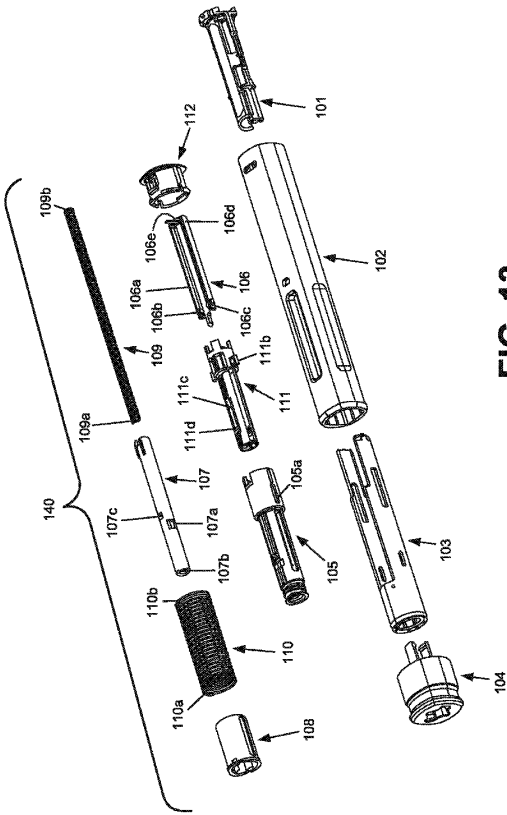
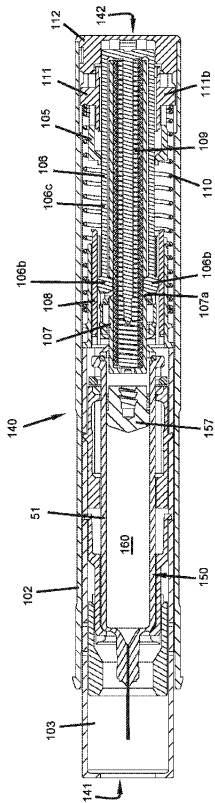


FIG. 13

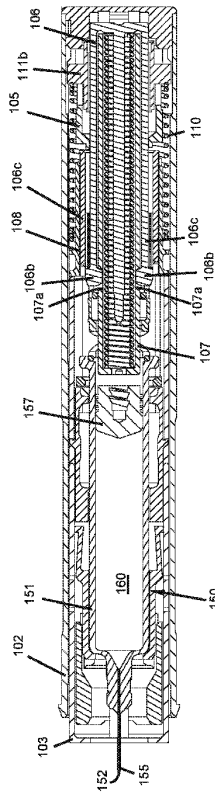
【図 1 4】

FIG. 14



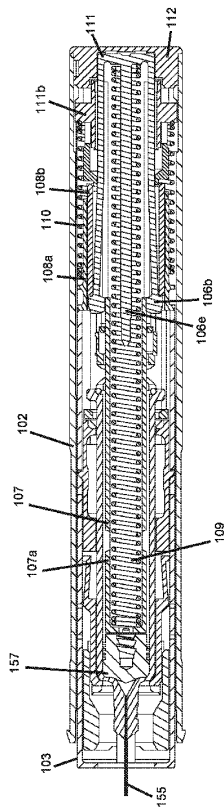
【図 1 5】

FIG. 15



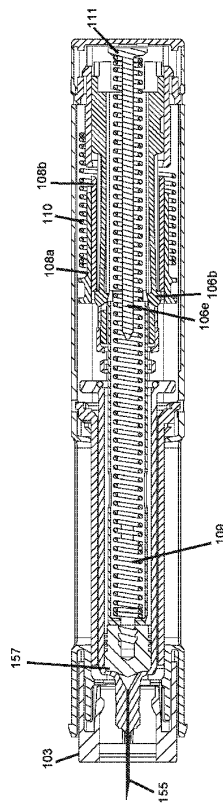
【図 1 6】

FIG. 16



【図 1 7】

FIG. 17



10

20

30

40

50

【図 18】

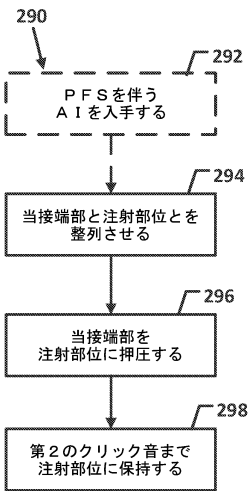


FIG. 18

【図 19】

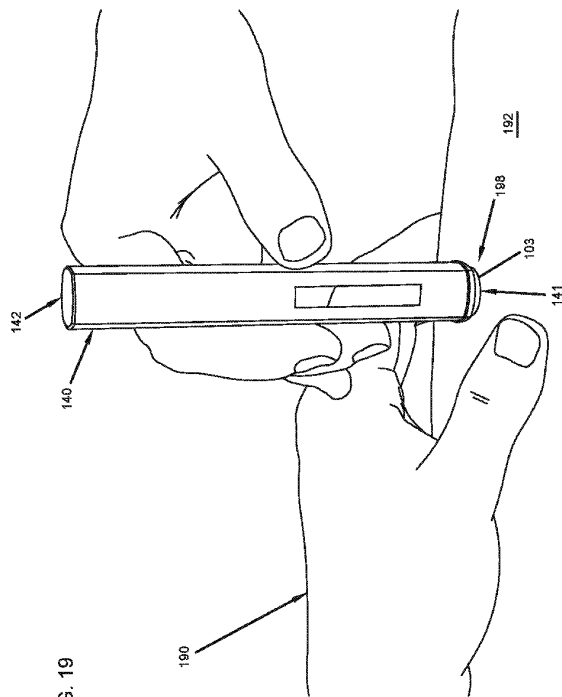


FIG. 19

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 25/06 (2006.01)
C 0 7 K 16/18 (2006.01)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/06
A 6 1 K 39/395 Y
C 0 7 K 16/18 Z N A
C 1 2 N 15/13

(74)代理人 100092624
弁理士 鶴田 準一

(74)代理人 100114018
弁理士 南山 知広

(74)代理人 100153729
弁理士 森本 有一

(74)代理人 100211177
弁理士 赤木 啓二

(72)発明者 ポール アンドリュー クリストファー ギブソン
イギリス国, シーエイチ 3 6 ジーキュー, チェスター, オズワルド ウェイ 2 2

(72)発明者 エドワード アンドリュー カミングス
イギリス国, エスワイ 1 1 1 ビーエー, オスウェストリー, パーク アベニュー 4 0

審査官 竹下 晋司

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 5 / 0 6 4 2 9 9 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 8 / 1 6 0 8 9 6 (WO, A 1)
国際公開第 2 0 1 8 / 0 5 5 5 7 4 (WO, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 M 5 / 0 0 - 5 / 5 2
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5
A 6 1 K 9 / 0 8
A 6 1 P 4 3 / 0 0
A 6 1 P 2 5 / 0 6
C 0 7 K 1 6 / 1 8
C 1 2 N 1 5 / 1 3