(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年11月2日(02.11.2023)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2023/210670 A1

(51) 国際特許分類:
A61M 5/31 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61M 5/28 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2023/016386

(22) 国際出願日： 2023年4月26日(26.04.2023)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

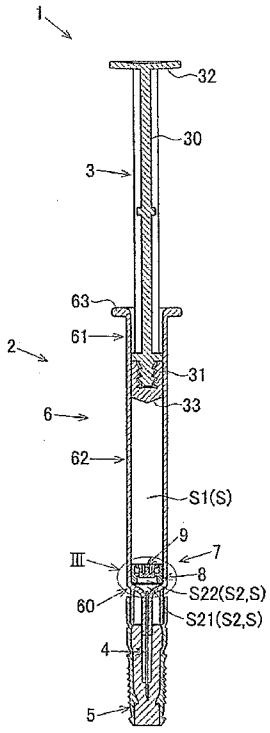
(30) 優先権データ：
特願 2022-072513 2022年4月26日(26.04.2022) JP

(71) 出願人：中外製薬株式会社(**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA**) [JP/JP]；〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者：山中 祐治(**YAMANAKA, Yuji**)；〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 江上 貴一(**EGAMI, Kiichi**)；〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 堀川 絢乃(**HORIKAWA, Ayano**)；〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 中外製薬株式会社内 Tokyo (JP). 堀田 泰治(**HORITA, Taiji**)；〒5670054 大阪府茨木市藤の里２丁目１１番６号 大成化工株式会社内 Osaka (JP). 小川 幸弘(**OGAWA, Yukihiro**)；〒5670054 大阪府茨木市藤の里２丁目１１番６号 大成化工株式会社内 Osaka (JP). 谷口 健介(**TANIGUCHI, Kensuke**)；〒5670054 大阪府茨木市藤の里２丁目１１番６号 大成化工株式会社内 Osaka (JP). 宮川 惇紀(**MIYAGAWA, Junki**)；〒5670054 大阪府茨木市藤の里２丁目１１番６号 大成化工株式会社内 Osaka (JP).

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL-PREPARATION-CONTAINING SYRINGE EQUIPPED WITH FILTER

(54) 発明の名称： 医薬製剤含有フィルター内蔵シリンジ



(57) **Abstract:** The purpose of the present invention is to remove, prior to administration, particles in a solution preparation filled in a syringe. The present invention provides an injection preparation in which a solution is filled in a syringe, wherein the syringe is provided with: a barrel which is formed in a cylindrical shape having a tip end part and a base end part, and at the tip end part of which is provided a discharge hole for discharging to the outside the solution accommodated inside the barrel; and a filter which, inside the barrel, is disposed further toward the base end side than the discharge hole. The filter is provided such that the solution flows from the base end side of the filter, through the filter, and to the tip end side. The filter is a membrane, and the material thereof is one or more materials selected from among polyethersulfone (PES), polyvinylidene fluoride (PVDF), polysulfone (PS), and acrylic copolymers.

(57) 要約：本発明は、シリンジに充填された溶液製剤中の粒子を投与直前に除去することを目的とする。本発明により、溶液がシリンジに充填された注射用製剤であって、シリンジが、先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した溶液を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、フィルターがメンブレンであって、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含む、注射用製剤が提供される。

WO 2023/210670 A1

［続葉有］

(74) 代理人：山本　修，外 (YAMAMOTO, Osamu et al.)；〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目２番１号 新大手町ビル２０６区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国（表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能）：AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国（表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能）：ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て：
一　出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て（規則4.17(ii)）

添付公開書類：
一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 医薬製剤含有フィルター内蔵シリンジ

技術分野

[0001] 本発明は、有効成分を含有する溶液が容器に充填された医薬製剤に関する。

背景技術

[0002] 近年、種々の抗体含有製剤が開発され実用に供されているが、多くの抗体含有製剤は静脈注射用製剤として用いられている。一方、医療現場のニーズにより、抗体含有製剤を自己注射可能な皮下注射用製剤として開発する要望が高くなっている。特に、シリンジに溶液が封入されているプレフィルドシリンジ製剤が、利便性から開発の要望が高い。

[0003] 皮下注射用の抗体含有製剤を設計するにあたっては、１回あたりの抗体投与量が大量となる一方で（８０～２００ｍｇ程度）、皮下注射では一般的に注射液量の制限があることから、投与液中の抗体の高濃度化が必須となっている。

[0004] 近年、自己注射用のプレフィルドシリンジ製剤として医療現場で使用される製剤では、内部に薬剤が充填された筒状の注射器本体と、前記注射器本体の先端に取り付けられた注射針と、着脱可能に取り付けられた注射針を覆うシリンジキャップと、前記注射器本体内に挿入され、該注射器本体の軸芯方向にスライド移動可能なプランジャとを備えたシリンジが使用されている。

[0005] プレフィルドシリンジ製剤を使用する際には、シリンジキャップを取り外し、投与部位に針を挿入後、プランジャロッドでプランジャを前方に移動させることで、薬液を排出・投与する。一般的に、本プランジャの摺動性を確保するために、プレフィルドシリンジの内壁及びプランジャに潤滑剤であるシリコーンオイル等を塗布することが行われている。

[0006] 抗体含有製剤においては、水溶液中での粒子の形成が問題となる。形成する粒子としては、二量体や三量体といった多量体よりも大きい凝集体である

が、一般的に目で見るのは困難とされる、１．５μｍ～５０μｍ未満までの粒径の微粒子であるサブビジブル粒子（sub-visible particle、ＳＶＰ）や、標準照度（２，０００－３，０００ ｌｘ程度）で目視により検出可能な可視粒子（visible particle：ＶＰ、１００μｍより大きい）が知られている。なお、医薬製剤における可視粒子の目視による検出率は実施者による間差が大きいが、日本薬局方に規定されている標準照度（２，０００－３，０００ｌｘ程度）においては１００μｍの粒径の粒子の検出感度が４０％程度、１５０μｍの粒径の粒子の検出感度が７０％程度、２００μｍの粒径の粒子の検出感度がほぼ１００％となることが報告されている（非特許文献１）。また、医薬製剤を観察する照度を上げたり、観察時間を長くすることで、実際には最小４０μｍ程度の更に小さな粒径の粒子まで目視で検出することも可能である。本明細書では、特にこのような４０μｍ以上～１００μｍの粒子を高照度でのみ目視により検出可能な粒子と呼ぶ。また、４０μｍ以上の粒径を有する粒子は、高照度で目視により検出可能な粒子であり、目視により検出可能な粒子と称する。

[0007] 一般的に抗体は気液界面や固液界面といった界面において凝集する性質を有している。これら界面の存在が上記目視により検出可能な粒子の形成に寄与している可能性がある。抗体溶液を充填したシリンジにメカニカルストレスを与えることで、界面の存在に起因する微粒子の顕著な増加が報告されている（非特許文献２）。シリンジに充填された抗体溶液においては、気泡が存在することで気液界面が生じ、プランジャ及びシリンジバレルと接触することで、固液界面を形成する。また、プレフィルドシリンジのプランジャ及びバレルがシリコーン塗布されている場合、抗体溶液は固相表面のシリコーンと接触し、新たな固液界面が生じる。また、固液界面に吸着し、凝集したタンパク質はプレフィルドシリンジ製剤の溶液中の空気の移動により、液中に剥がれ落ち、可視粒子として現れることも報告されている（非特許文献３）。

[0008] このような水溶液中で形成されたタンパク性の粒子は、免疫原性のリスク

を否定できないため、体内に投与されないことが望ましい。

また、抗体含有製剤に限らず、低分子化合物又は中分子化合物を有効成分として含有するプレフィルドシリンジ製剤においても、内在性異物や外来性異物の粒子が問題となり得る。

[0009] バイアルに充填された製剤中の粒子を投与直前に除去する方法として、移注針に孔径５μｍのフィルターを備えたフィルターニードルや輸液セット中のインラインフィルターを使用することが挙げられる。フィルターニードルはＢＤブラントフィルターニードル（日本ベクトン・ディッキンソン社）やＳｔｅｒｉｆｉｘ（登録商標）（Ｂ　Ｂｒａｕｎ社）という製品名で市販されている。また、複数の内容物を混合して投与する注射器において、チャンバー内の空間を湿潤部分と乾燥部分に仕切る封止機構及びフィルターを有する注射器（特許文献１～３）や、アンプルの薬液を注射針を通じて吸い込んで注射針を使って注射する場合に、異物を注射器内でろ過するためのフィルターを装着した注射器（特許文献４）が知られている。一方で、プレフィルドシリンジ製剤中の粒子を投与直前に除去する方法はこれまで確立されていなかった。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：特開第２００７－５０８８９８号公報

特許文献2：特開第２０１９－０５１３３８号公報

特許文献3：特表第２００５－５３７１０６号公報

特許文献4：特表第２０１５－５３６２１３号公報

非特許文献

[0011] 非特許文献1：James A. Melchore, AAPS PharmSciTech; 2011; 12(1): 215-221.

非特許文献2：Torisu et al., J. Pharm. Sci. 106 (2017) 2966-2978.

非特許文献3：Gerhardt et al., J. Pharm. Sci. 103 (2014) 1601-1612.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0012] バイアルに充填された製剤中の粒子を投与直前に除去する方法は知られている一方で、シリンジに充填された溶液製剤中の粒子を投与直前に除去する方法は確立されておらず、技術的にも困難である。

課題を解決するための手段

[0013] そこで、本発明者らは、新規フィルター内蔵シリンジについて鋭意研究を行い、本発明を完成させた。本明細書は以下の発明の開示を包含する。

［１－１］溶液がシリンジに充填された注射用製剤であって、

シリンジが、

先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した溶液を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、

前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、

溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

フィルターがメンブレンであって、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含む、注射用製剤。

[0014] ［１－２］メンブレンの材質が、アクリル共重合体である、［１－１］に記載の注射用製剤。

［１－３］アクリル共重合体が疎水性である、［１－２］に記載の注射用製剤。

[0015] ［１－４］フィルターが５μｍ以下、好ましくは５μｍの孔径を有する、［１－１］～［１－３］のいずれかに記載の注射用製剤。

［１－５］フィルターの先端側には先端側副空間が設けられ、フィルターの基端側には基端側副空間が設けられ、バレルの軸心方向から視たとき、注出孔の面積は基端側副空間の面積よりも小さく、先端側副空間の面積よりも

小さい、［１－１］～［１－４］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0016] ［１－６］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングと、該ハウジングの内部を介して前記基端側空間と前記先端側空間とが連通又は非連通となるように前記ハウジングの内部に対して開閉可能に配置された中栓部とを備え、

前記ハウジングは、閉時係合部を有し、

前記中栓部は、前記閉時係合部に対して基端側から係合する閉時被係合部を有し、

前記仕切手段は、前記バレル内部に基端側から挿入されるピストンにより基端側から押圧力がかかると、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部のうち一方が他方を乗り越えて、前記閉時係合部と前記閉時被係合部との係合が解除され、前記中栓部が前記ハウジングの内部に対して開放されて前記基端側空間と前記先端側空間とが連通するように構成されており、

前記フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［１－１］～［１－５］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0017] ［１－７］前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の一方は、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の他方に対して、先端側と基端側とに配置されている、［１－６］に記載の注射用製剤。

[0018] ［１－８］中栓部の材質が、直鎖低密度ポリエチレン（ＬＬＤＰＥ）または低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）であり、好ましくは低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）である、［１－６］又は［１－７］に記載の注射用製剤。

[0019] ［１－９］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングを備え、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［１－１］～［１－

５］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0020] ［１－１０］前記仕切手段は、前記バレルの先端側空間の体積が１５０ｍｍ^{3}以下となるように配置される、［１－６］～［１－９］のいずれかに記載の注射用製剤。

［１－１１］ハウジングの材質が、直鎖低密度ポリエチレン（ＬＬＤＰＥ）または低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）であり、好ましくは低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）である、［１－６］～［１－１０］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0021] ［１－１２］溶液に含まれる有効成分である化合物が、低分子化合物、中分子化合物、またはタンパク質である、［１－１］～［１－１１］のいずれかに記載の注射用製剤。

［１－１３］前記化合物が、抗体もしくはその結合断片、または環状ペプチドを含む、［１－１２］に記載の注射用製剤。

[0022] ［１－１４］低分子化合物が、５００未満の分子量を有する、［１－１２］に記載の注射用製剤。

［１－１５］中分子化合物が、５００～１５０００の分子量を有する、［１－１２］に記載の注射用製剤。

[0023] ［１－１６］前記化合物が、リボザイム、アンチセンス分子、阻害剤オリゴヌクレオチド、アプタマー、マイクロＲＮＡ、および低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）からなる群より選択されるポリヌクレオチドである、［１－１２］に記載の注射用製剤。

[0024] ［１－１７］溶液が使用される前はフィルターと非接触の状態で保たれる、［１－１］～［１－１６］のいずれかに記載の注射用製剤。

［１－１８］溶液が使用される前にフィルターと接触した状態におかれる、［１－１］～［１－１６］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0025] ［１－１９］溶液がシリンジに充填された注射用製剤の製造時又は製造後に、当該溶液は使用される前はフィルターと非接触の状態で保たれる、［１－１７］に記載の注射用製剤。

[0026] ［１－２０］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を３００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出した後においても、フィルターの破損及びフィルターとハウジング間の接着面の剥離がない、［１－１］～［１－１９］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0027] ［１－２１］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を１００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出する際、フィルターを内蔵していないシリンジと比較して、１０ｍｍの平均摺動抵抗値が１．３倍以内、１．４倍以内、又は１．５倍以内である、［１－１］～［１－２０］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0028] ［１－２２］溶液が、糖、糖アルコール、緩衝剤、保存剤、担体、酸化防止剤、キレート剤、天然ポリマー、合成ポリマー、凍結保護剤、増量剤、および安定化剤から選択される１以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、［１－１］～［１－２１］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0029] ［１－２３］シリンジに接続される注射針を備える、［１－１］～［１－２２］のいずれかに記載の注射用製剤。

［１－２４］溶液が水溶液である、［１－１］～［１－２３］のいずれかに記載の注射用製剤。

［１－２５］溶液が有効成分としてエミシズマブを含む、［１－１］～［１－２４］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0030] ［２－１］溶液がシリンジに充填された注射用製剤であって、

シリンジが、

先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した溶液を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、

前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、

溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

フィルターがメンブレンであって、その材質が、ポリエーテルスルホン

（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含み、

当該溶液の排出において、排出された溶液から目視により検出可能な粒子を除去することができる、注射用製剤。

[0031] ［２－２］メンブレンの材質が、アクリル共重合体である、［２－１］に記載の注射用製剤。

［２－３］アクリル共重合体が疎水性である、［２－２］に記載の注射用製剤。

[0032] ［２－４］フィルターが５μｍ以下、好ましくは５μｍの孔径を有する、［２－１］～［２－３］のいずれかに記載の注射用製剤。

［２－５］フィルターの先端側には先端側副空間が設けられ、フィルターの基端側には基端側副空間が設けられ、バレルの軸心方向から視たとき、注出孔の面積は基端側副空間の面積よりも小さく、先端側副空間の面積よりも小さい、［２－１］～［２－４］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0033] ［２－６］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングと、該ハウジングの内部を介して前記基端側空間と前記先端側空間とが連通又は非連通となるように前記ハウジングの内部に対して開閉可能に配置された中栓部とを備え、

前記ハウジングは、閉時係合部を有し、

前記中栓部は、前記閉時係合部に対して基端側から係合する閉時被係合部を有し、

前記仕切手段は、前記バレル内部に基端側から挿入されるピストンにより基端側から押圧力がかかると、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部のうち一方が他方を乗り越えて、前記閉時係合部と前記閉時被係合部との係合が解除され、前記中栓部が前記ハウジングの内部に対して開放されて前記基端側空間と前記先端側空間とが連通するように構成されており、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［２－１］～［２－５］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0034] ［２－７］前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の一方は、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の他方に対して、先端側と基端側とに配置されている、［２－６］に記載の注射用製剤。

[0035] ［２－８］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングを備え、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［２－１］～［２－５］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0036] ［２－９］前記仕切手段は、前記バレルの先端側空間の体積が１５０ｍｍ^{3}以下となるように配置される、［２－６］～［２－８］のいずれかに記載の注射用製剤。

［２－１０］粒子が４０μｍより大きい粒径を有する、［２－１］～［２－９］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0037] ［２－１１］粒子が溶液の成分由来の粒子又は溶液の成分以外に由来する粒子を含む、［２－１］～［２－１０］のいずれかに記載の注射用製剤。

［２－１２］粒子が溶液の成分由来である、［２－１１］に記載の注射用製剤。

[0038] ［２－１３］粒子が溶液の成分以外に由来する、［２－１１］に記載の注射用製剤。

［２－１４］溶液に含まれる有効成分である化合物が、低分子化合物、中分子化合物、またはタンパク質である、［２－１］～［２－１３］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0039] ［２－１５］前記化合物が、抗体もしくはその結合断片、または環状ペプチドを含む、［２－１４］に記載の注射用製剤。

［２－１６］低分子化合物が、５００未満の分子量を有する、［２－１４

］に記載の注射用製剤。

[0040] ［２－１７］中分子化合物が、５００～１５０００の分子量を有する、［２－１４］に記載の注射用製剤。

［２－１８］前記化合物が、リボザイム、アンチセンス分子、阻害剤オリゴヌクレオチド、アプタマー、マイクロＲＮＡ、および低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）からなる群より選択されるポリヌクレオチドである、［２－１４］に記載の注射用製剤。

[0041] ［２－１９］溶液が使用される前はフィルターと非接触の状態で保たれる、［２－１］～［２－１８］のいずれかに記載の注射用製剤。

［２－２０］溶液が使用される前にフィルターと接触した状態におかれる、［２－１］～［２－１８］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0042] ［２－２１］溶液がシリンジに充填された注射用製剤の製造時又は製造後、当該溶液はフィルターと非接触の状態で保たれる、［２－１９］に記載の注射用製剤。

［２－２２］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を３００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出した後においても、フィルターの破損及びフィルターとハウジング間の接着面の剥離がない、［２－１］～［２－２１］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0043] ［２－２３］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を１００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出する際、フィルターを内蔵していないシリンジと比較して、１０ｍｍの平均摺動抵抗値が１．３倍以内、１．４倍以内、又は１．５倍以内である、［２－１］～［２－２２］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0044] ［２－２４］溶液が、糖、糖アルコール、緩衝剤、保存剤、担体、酸化防止剤、キレート剤、天然ポリマー、合成ポリマー、凍結保護剤、増量剤、および安定化剤から選択される１以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、［２－１］～［２－２３］のいずれかに記載の注射用製剤。

［２－２５］溶液が水溶液である、［２－１］～［２－２４］のいずれか

に記載の注射用製剤。

［２－２６］溶液が有効成分としてエミシズマブを含む、［２－１］～［２－２５］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0045] ［３－１］注射用製剤に含まれる目視により検出可能な粒子を除去する方法であって、

注射用製剤が溶液であり、かつシリンジ内に充填されており、

シリンジが、先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した注射用製剤を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

該方法がフィルターを通してシリンジ内に充填された溶液を排出することを含み、フィルターがメンブレンであり、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含む、方法。

[0046] ［３－２］メンブレンの材質が、アクリル共重合体である、［３－１］に記載の方法。

［３－３］アクリル共重合体が疎水性である、［３－２］に記載の方法。

［３－４］フィルターが５μｍ以下、好ましくは５μｍの孔径を有する、［３－１］～［３－３］のいずれかに記載の方法。

[0047] ［３－５］フィルターの先端側には先端側副空間が設けられ、フィルターの基端側には基端側副空間が設けられ、バレルの軸心方向から視たとき、注出孔の面積は基端側副空間の面積よりも小さく、先端側副空間の面積よりも小さい、［３－１］～［３－４］のいずれかに記載の方法。

[0048] ［３－６］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングと、該ハウジングの内部を介して前記基端側空間と前

記先端側空間とが連通又は非連通となるように前記ハウジングの内部に対して開閉可能に配置された中栓部とを備え、

前記ハウジングは、閉時係合部を有し、

前記中栓部は、前記閉時係合部に対して基端側から係合する閉時被係合部を有し、

前記仕切手段は、前記バレル内部に基端側から挿入されるピストンにより基端側から押圧力がかかると、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部のうち一方が他方を乗り越えて、前記閉時係合部と前記閉時被係合部との係合が解除され、前記中栓部が前記ハウジングの内部に対して開放されて前記基端側空間と前記先端側空間とが連通するように構成されており、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［３－１］～［３－５］のいずれかに記載の方法。

[0049] ［３－７］前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の一方は、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の他方に対して、先端側と基端側とに配置されている、［３－６］に記載の方法。

[0050] ［３－８］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングを備え、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［３－１］～［３－５］のいずれかに記載の方法。

[0051] ［３－９］前記仕切手段は、前記バレルの先端側空間の体積が１５０ｍｍ^{3}以下となるように配置される、［３－６］～［３－８］のいずれかに記載の方法。

［３－１０］粒子が４０μｍよりの大きい粒径を有する、［３－１］～［３－９］のいずれかに記載の方法。

[0052] ［３－１１］粒子が溶液の成分由来の粒子又は溶液の成分以外に由来する粒子を含む、［３－１］～［３－１０］のいずれかに記載の方法。

［３－１２］粒子が溶液の成分由来である、［３－１１］に記載の方法。

[0053] ［３－１３］粒子が溶液の成分以外に由来する、［３－１１］に記載の方法。

［３－１４］溶液に含まれる有効成分である化合物が、低分子化合物、中分子化合物、またはタンパク質である、［３－１］～［３－１３］のいずれかに記載の方法。

[0054] ［３－１５］前記化合物が、抗体もしくはその結合断片、または環状ペプチドを含む、［３－１４］に記載の方法。

［３－１６］低分子化合物が、５００未満の分子量を有する、［３－１４］に記載の方法。

[0055] ［３－１７］中分子化合物が、５００～１５０００の分子量を有する、［３－１４］に記載の方法。

［３－１８］前記化合物が、リボザイム、アンチセンス分子、阻害剤オリゴヌクレオチド、アプタマー、マイクロＲＮＡ、および低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）からなる群より選択されるポリヌクレオチドである、［３－１４］に記載の方法。

[0056] ［３－１９］溶液が使用される前はフィルターと非接触の状態で保たれる、［３－１］～［３－１８］のいずれかに記載の方法。

［３－２０］溶液が使用される前にフィルターと接触した状態におかれる、［３－１］～［３－１８］のいずれかに記載の方法。

[0057] ［３－２１］溶液がシリンジに充填された注射用製剤の製造時又は製造後、当該溶液はフィルターと非接触の状態で保たれる、［３－１９］に記載の方法。

［３－２２］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を３００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出した後においても、フィルターの破損及びフィルターとハウジング間の接着面の剥離がない、［３－１］～［３－２１］のいずれかに記載の方法。

[0058] ［３－２３］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を１００ｍｍ／分の排出速

度でフィルターを通して排出する際、フィルターを内蔵していないシリンジと比較して、１０ｍｍの平均摺動抵抗値が１．３倍以内、１．４倍以内、又は１．５倍以内である、［３－１］～［３－２２］のいずれかに記載の方法。

[0059] ［３－２４］溶液が、糖、糖アルコール、緩衝剤、保存剤、担体、酸化防止剤、キレート剤、天然ポリマー、合成ポリマー、凍結保護剤、増量剤、および安定化剤から選択される１以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、［３－１］～［３－２３］のいずれかに記載の方法。

［３－２５］溶液が水溶液である、［３－１］～［３－２４］のいずれかに記載の方法。

［３－２６］溶液が有効成分としてエミシズマブを含む、［３－１］～［３－２５］のいずれかに記載の方法。

[0060] ［４－１］溶液が充填されたシリンジであって、

先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した溶液を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

フィルターがメンブレンであり、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含み、９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を３００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出した後においても、フィルターの破損及びフィルターとハウジング間の接着面の剥離がない、シリンジ。

[0061] ［４－２］溶液が充填されたシリンジであって、

シリンジが、先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した溶液を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと

、を備え、溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

フィルターがメンブレンであり、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含み、９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を１００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出する際、フィルターを内蔵していないシリンジと比較して、１０ｍｍの平均摺動抵抗値が１．３倍以内、１．４倍以内、又は１．５倍以内であるシリンジ。

[0062] ［４－３］メンブレンの材質が、アクリル共重合体である、［４－１］又は［４－２］に記載のシリンジ。

［４－４］アクリル共重合体が疎水性である、［４－３］に記載のシリンジ。

[0063] ［４－５］フィルターが５μｍ以下、好ましくは５μｍの孔径を有する、［４－１］～［４－４］のいずれかに記載のシリンジ。

［４－６］フィルターの先端側には先端側副空間が設けられ、フィルターの基端側には基端側副空間が設けられ、バレルの軸心方向から視たとき、注出孔の面積は基端側副空間の面積よりも小さく、先端側副空間の面積よりも小さい、［４－１］～［４－５］のいずれかに記載のシリンジ。

[0064] ［４－７］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングと、該ハウジングの内部を介して前記基端側空間と前記先端側空間とが連通又は非連通となるように前記ハウジングの内部に対して開閉可能に配置された中栓部とを備え、

前記ハウジングは、閉時係合部を有し、

前記中栓部は、前記閉時係合部に対して基端側から係合する閉時被係合部を有し、

前記仕切手段は、前記バレル内部に基端側から挿入されるピストンにより

基端側から押圧力がかかると、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部のうち一方が他方を乗り越えて、前記閉時係合部と前記閉時被係合部との係合が解除され、前記中栓部が前記ハウジングの内部に対して開放されて前記基端側空間と前記先端側空間とが連通するように構成されており、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［４－１］～［４－６］のいずれかに記載のシリンジ。

[0065] ［４－８］前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の一方は、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の他方に対して、先端側と基端側とに配置されている、［４－７］に記載のシリンジ。

[0066] ［４－９］中栓部の材質が、直鎖低密度ポリエチレン（ＬＬＤＰＥ）または低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）であり、好ましくは低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）である、［４－７］又は［４－８］に記載のシリンジ。

[0067] ［４－１０］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングを備え、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［４－１］～［４－６］のいずれかに記載のシリンジ。

[0068] ［４－１１］前記仕切手段は、前記バレルの先端側空間の体積が１５０ｍｍ^{3}以下となるように配置される、［４－７］～［４－１０］のいずれかに記載のシリンジ。

［４－１２］ハウジングの材質が、直鎖低密度ポリエチレン（ＬＬＤＰＥ）または低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）であり、好ましくは低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）である、［４－７］～［４－１１］のいずれかに記載のシリンジ。

[0069] ［４－１３］溶液に含まれる有効成分である化合物が、低分子化合物、中分子化合物、またはタンパク質である、［４－１］～［４－１２］のいずれかに記載のシリンジ。

［４－１４］前記化合物が、抗体もしくはその結合断片、または環状ペプチドを含む、［４－１３］に記載のシリンジ。

[0070] ［４－１５］低分子化合物が、５００未満の分子量を有する、［４－１３］に記載のシリンジ。

［４－１６］中分子化合物が、５００～１５０００の分子量を有する、［４－１３］に記載のシリンジ。

[0071] ［４－１７］前記化合物が、リボザイム、アンチセンス分子、阻害剤オリゴヌクレオチド、アプタマー、マイクロＲＮＡ、および低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）からなる群より選択されるポリヌクレオチドである、［４－１３］に記載のシリンジ。

[0072] ［４－１８］溶液が使用される前はフィルターと非接触の状態で保たれる、［４－１］～［４－１７］のいずれかに記載のシリンジ。

［４－１９］溶液が使用される前にフィルターと接触した状態におかれる、［４－１］～［４－１７］のいずれかに記載のシリンジ。

[0073] ［４－２０］溶液がシリンジに充填された注射用製剤の製造時又は製造後、当該溶液はフィルターと非接触の状態で保たれる、［４－１８］に記載のシリンジ。

［４－２１］溶液が、糖、糖アルコール、緩衝剤、保存剤、担体、酸化防止剤、キレート剤、天然ポリマー、合成ポリマー、凍結保護剤、増量剤、および安定化剤から選択される１以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、［４－１］～［４－２０］のいずれかに記載のシリンジ。

［４－２２］溶液が水溶液である、［４－１］～［４－２１］のいずれかに記載のシリンジ。

［４－２３］溶液が有効成分としてエミシズマブを含む、［４－１］～［４－２２］のいずれかに記載のシリンジ。

[0074] ［５－１］溶液がシリンジに充填された、１０日以上の保存が可能な医薬として使用するための注射用製剤であって、

シリンジが先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した溶

液を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

フィルターがメンブレンであり、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含む、注射用製剤。

[0075] ［５－２］５℃、２５℃、又は４０℃で保存後においても、フィルターを内蔵していないプレフィルドシリンジに充填された製剤と比較して、製剤の物性の変化が少ない、［５－１］に記載の注射用製剤。

[0076] ［５－３］メンブレンの材質が、アクリル共重合体である、［５－１］又は［５－２］に記載の注射用製剤。

［５－４］アクリル共重合体が疎水性である、［５－３］に記載の注射用製剤。

[0077] ［５－５］フィルターが５μｍ以下、好ましくは５μｍの孔径を有する、［５－１］～［５－４］のいずれかに記載の注射用製剤。

［５－６］フィルターの先端側には先端側副空間が設けられ、フィルターの基端側には基端側副空間が設けられ、バレルの軸心方向から視たとき、注出孔の面積は基端側副空間の面積よりも小さく、先端側副空間の面積よりも小さい、［５－１］～［５－５］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0078] ［５－７］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングと、該ハウジングの内部を介して前記基端側空間と前記先端側空間とが連通又は非連通となるように前記ハウジングの内部に対して開閉可能に配置された中栓部とを備え、

前記ハウジングは、閉時係合部を有し、

前記中栓部は、前記閉時係合部に対して基端側から係合する閉時被係合部

を有し、

前記仕切手段は、前記バレル内部に基端側から挿入されるピストンにより基端側から押圧力がかかると、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部のうち一方が他方を乗り越えて、前記閉時係合部と前記閉時被係合部との係合が解除され、前記中栓部が前記ハウジングの内部に対して開放されて前記基端側空間と前記先端側空間とが連通するように構成されており、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［５－１］～［５－６］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0079] ［５－８］前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の一方は、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の他方に対して、先端側と基端側とに配置されている、［５－７］に記載の注射用製剤。

[0080] ［５－９］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングを備え、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［５－１］～［５－６］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0081] ［５－１０］前記仕切手段は、前記バレルの先端側空間の体積が１５０ｍｍ^{3}以下となるように配置される、［５－７］～［５－９］のいずれかに記載の注射用製剤。

［５－１１］溶液に含まれる有効成分である化合物が、低分子化合物、中分子化合物、またはタンパク質である、［５－１］～［５－１０］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0082] ［５－１２］前記化合物が、抗体もしくはその結合断片、または環状ペプチドを含む、［５－１１］に記載の注射用製剤。

［５－１３］低分子化合物が、５００未満の分子量を有する、［５－１１］に記載の注射用製剤。

[0083] ［５－１４］中分子化合物が、５００～１５０００の分子量を有する、［

５－１１］に記載の注射用製剤。

［５－１５］前記化合物が、リボザイム、アンチセンス分子、阻害剤オリゴヌクレオチド、アプタマー、マイクロＲＮＡ、および低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）からなる群より選択されるポリヌクレオチドである、［５－１１］に記載の注射用製剤。

[0084] ［５－１６］当該注射用製剤は使用される前はフィルターと非接触の状態で保たれる、［５－１］～［５－１５］のいずれかに記載の注射用製剤。

［５－１７］当該注射用製剤は使用される前にフィルターと接触した状態におかれる、［５－１］～［５－１５］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0085] ［５－１８］溶液がシリンジに充填された注射用製剤の製造時又は製造後、ストレスが負荷されても、当該溶液はフィルターと非接触の状態で保たれる、［５－１６］に記載の注射用製剤。

[0086] ［５－１９］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を３００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出した後においても、フィルターの破損及びフィルターとハウジング間の接着面の剥離がない、［５－１］～［５－１８］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0087] ［５－２０］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を１００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出する際、フィルターを内蔵していないシリンジと比較して、１０ｍｍの平均摺動抵抗値が１．３倍以内、１．４倍以内、又は１．５倍以内である、［５－１］～［５－１９］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0088] ［５－２１］溶液が、糖、糖アルコール、緩衝剤、保存剤、担体、酸化防止剤、キレート剤、天然ポリマー、合成ポリマー、凍結保護剤、増量剤、および安定化剤から選択される１以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、［５－１］～［５－２０］のいずれかに記載の注射用製剤。

［５－２２］溶液が水溶液である、［５－１］～［５－２１］のいずれかに記載の注射用製剤。

［５－２３］溶液が有効成分としてエミシズマブを含む、［５－１］～［

５－２２］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0089] ［６－１］タンパク質を有効成分として含有する溶液がシリンジに充填された注射用製剤であって、

シリンジが、

先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した溶液を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、

前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、

溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

フィルターがメンブレンであって、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含む、注射用製剤。

[0090] ［６－２］メンブレンの材質が、アクリル共重合体である、［６－１］に記載の注射用製剤。

［６－３］アクリル共重合体が疎水性である、［６－２］に記載の注射用製剤。

[0091] ［６－４］フィルターが５μｍ以下、好ましくは５μｍの孔径を有する、［６－１］～［６－３］のいずれかに記載の注射用製剤。

［６－５］フィルターの先端側には先端側副空間が設けられ、フィルターの基端側には基端側副空間が設けられ、バレルの軸心方向から視たとき、注出孔の面積は基端側副空間の面積よりも小さく、先端側副空間の面積よりも小さい、［６－１］～［６－４］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0092] ［６－６］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングと、該ハウジングの内部を介して前記基端側空間と前記先端側空間とが連通又は非連通となるように前記ハウジングの内部に対し

て開閉可能に配置された中栓部とを備え、

前記ハウジングは、閉時係合部を有し、

前記中栓部は、前記閉時係合部に対して基端側から係合する閉時被係合部を有し、

前記仕切手段は、前記バレル内部に基端側から挿入されるピストンにより基端側から押圧力がかかると、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部のうち一方が他方を乗り越えて、前記閉時係合部と前記閉時被係合部との係合が解除され、前記中栓部が前記ハウジングの内部に対して開放されて前記基端側空間と前記先端側空間とが連通するように構成されており、

前記フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［６－１］～［６－５］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0093] ［６－７］前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の一方は、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の他方に対して、先端側と基端側とに配置されている、［６－６］に記載の注射用製剤。

[0094] ［６－８］中栓部の材質が、直鎖低密度ポリエチレン（ＬＬＤＰＥ）または低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）であり、好ましくは低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）である、［６－６］又は［６－７］に記載の注射用製剤。

[0095] ［６－９］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングを備え、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［６－１］～［６－５］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0096] ［６－１０］前記仕切手段は、前記バレルの先端側空間の体積が１５０ｍｍ^{3}以下となるように配置される、［６－６］～［６－９］のいずれかに記載の注射用製剤。

［６－１１］ハウジングの材質が、直鎖低密度ポリエチレン（ＬＬＤＰＥ）または低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）であり、好ましくは低密度ポリエ

チレン（ＬＤＰＥ）である、［６－６］～［６－１０］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0097] ［６－１２］タンパク質がモノクローナル抗体である、［６－１］～［６－１１］のいずれかに記載の注射用製剤。

［６－１３］溶液が使用される前はフィルターと非接触の状態で保たれる、［６－１］～［６－１２］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0098] ［６－１４］溶液が使用される前にフィルターと接触した状態におかれる、［６－１］～［６－１２］のいずれかに記載の注射用製剤。

［６－１５］タンパク質を有効成分として含有する溶液がシリンジに充填された注射用製剤の製造時又は製造後に、当該溶液は使用される前はフィルターと非接触の状態で保たれる、［６－１３］に記載の注射用製剤。

[0099] ［６－１６］溶液中のタンパク質の濃度が０．１ｍｇ／ｍＬ以上である、［６－１］～［６－１５］のいずれかに記載の注射用製剤。

［６－１７］溶液中のタンパク質の濃度が０．１～３００ｍｇ／ｍＬの範囲である、［６－１］～［６－１６］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0100] ［６－１８］溶液中のタンパク質の濃度が１～２００ｍｇ／ｍＬの範囲、５０～２００ｍｇ／ｍＬ又は８０～２００ｍｇ／ｍＬの範囲である、［６－１］～［６－１７］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0101] ［６－１９］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を３００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出した後においても、フィルターの破損及びフィルターとハウジング間の接着面の剥離がない、［６－１］～［６－１８］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0102] ［６－２０］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を１００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出する際、フィルターを内蔵していないシリンジと比較して、１０ｍｍの平均摺動抵抗値が１．３倍以内、１．４倍以内、又は１．５倍以内である、［６－１］～［６－１９］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0103] ［６－２１］溶液が、糖、糖アルコール、緩衝剤、保存剤、担体、酸化防

止剤、キレート剤、天然ポリマー、合成ポリマー、凍結保護剤、増量剤、および安定化剤から選択される１以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、［６－１］～［６－２０］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0104] ［６－２２］シリンジに接続される注射針を備える、［６－１］～［６－２１］のいずれかに記載の注射用製剤。

［６－２３］溶液が水溶液である、［６－１］～［６－２２］のいずれかに記載の注射用製剤。

［６－２４］前記タンパク質が、エミシズマブである、［６－１］～［６－２３］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0105] ［７－１］タンパク質を有効成分として含有する溶液がシリンジに充填された注射用製剤であって、

シリンジが、

先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した溶液を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、

前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、

溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

フィルターがメンブレンであって、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含み、

当該溶液の排出において、排出された溶液から目視により検出可能な粒子を除去することができる、注射用製剤。

[0106] ［７－２］メンブレンの材質が、アクリル共重合体である、［７－１］に記載の注射用製剤。

［７－３］アクリル共重合体が疎水性である、［７－２］に記載の注射用製剤。

[0107] ［７－４］フィルターが５μｍ以下、好ましくは５μｍの孔径を有する、

［７－１］～［７－３］のいずれかに記載の注射用製剤。

［７－５］フィルターの先端側には先端側副空間が設けられ、フィルターの基端側には基端側副空間が設けられ、バレルの軸心方向から視たとき、注出孔の面積は基端側副空間の面積よりも小さく、先端側副空間の面積よりも小さい、［７－１］～［７－４］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0108] ［７－６］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングと、該ハウジングの内部を介して前記基端側空間と前記先端側空間とが連通又は非連通となるように前記ハウジングの内部に対して開閉可能に配置された中栓部とを備え、

前記ハウジングは、閉時係合部を有し、

前記中栓部は、前記閉時係合部に対して基端側から係合する閉時被係合部を有し、

前記仕切手段は、前記バレル内部に基端側から挿入されるピストンにより基端側から押圧力がかかると、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部のうち一方が他方を乗り越えて、前記閉時係合部と前記閉時被係合部との係合が解除され、前記中栓部が前記ハウジングの内部に対して開放されて前記基端側空間と前記先端側空間とが連通するように構成されており、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［７－１］～［７－５］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0109] ［７－７］前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の一方は、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の他方に対して、先端側と基端側とに配置されている、［７－６］に記載の注射用製剤。

[0110] ［７－８］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングを備え、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［７－１］～［７－５］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0111] ［７－９］前記仕切手段は、前記バレルの先端側空間の体積が１５０ｍｍ^{3}以下となるように配置される、［７－６］～［７－８］のいずれかに記載の注射用製剤。

［７－１０］粒子が４０μｍより大きい粒径を有する、［７－１］～［７－９］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0112] ［７－１１］粒子が溶液の成分由来の粒子又は溶液の成分以外に由来する粒子を含む、［７－１］～［７－１０］のいずれかに記載の注射用製剤。

［７－１２］粒子が溶液の成分由来である、［７－１１］に記載の注射用製剤。

[0113] ［７－１３］粒子が溶液の成分以外に由来する、［７－１１］に記載の注射用製剤。

［７－１４］タンパク質がモノクローナル抗体である、［７－１］～［７－１３］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0114] ［７－１５］溶液が使用される前はフィルターと非接触の状態で保たれる、［７－１］～［７－１４］のいずれかに記載の注射用製剤。

［７－１６］溶液が使用される前にフィルターと接触した状態におかれる、［７－１］～［７－１４］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0115] ［７－１７］タンパク質を有効成分として含有する溶液がシリンジに充填された注射用製剤の製造時又は製造後、当該溶液はフィルターと非接触の状態で保たれる、［７－１５］に記載の注射用製剤。

[0116] ［７－１８］溶液中のタンパク質の濃度が０．１ｍｇ／ｍＬ以上である、［７－１］～［７－１７］のいずれかに記載の注射用製剤。

［７－１９］溶液中のタンパク質の濃度が０．１～３００ｍｇ／ｍＬの範囲である、［７－１］～［７－１８］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0117] ［７－２０］溶液中のタンパク質の濃度が１～２００ｍｇ／ｍＬ、５０～２００ｍｇ／ｍＬ又は８０～２００ｍｇ／ｍＬの範囲である、［７－１］～

［７－１９］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0118] ［７－２１］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を３００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出した後においても、フィルターの破損及びフィルターとハウジング間の接着面の剥離がない、［７－１］～［７－２０］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0119] ［７－２２］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を１００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出する際、フィルターを内蔵していないシリンジと比較して、１０ｍｍの平均摺動抵抗値が１．３倍以内、１．４倍以内、又は１．５倍以内である、［７－１］～［７－２１］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0120] ［７－２３］溶液が、糖、糖アルコール、緩衝剤、保存剤、担体、酸化防止剤、キレート剤、天然ポリマー、合成ポリマー、凍結保護剤、増量剤、および安定化剤から選択される１以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、［７－１］～［７－２２］のいずれかに記載の注射用製剤。

［７－２４］溶液が水溶液である、［７－１］～［７－２３］のいずれかに記載の注射用製剤。

［７－２５］前記タンパク質が、エミシズマブである、［７－１］～［７－２４］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0121] ［８－１］注射用製剤に含まれる目視により検出可能な粒子を除去する方法であって、

注射用製剤がタンパク質を有効成分として含有する溶液であり、かつシリンジ内に充填されており、

シリンジが、先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した注射用製剤を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

該方法がフィルターを通してシリンジ内に充填された溶液を排出すること

を含み、フィルターがメンブレンであり、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含む、方法。

[0122] ［８－２］メンブレンの材質が、アクリル共重合体である、［８－１］に記載の方法。

［８－３］アクリル共重合体が疎水性である、［８－２］に記載の方法。

［８－４］フィルターが５μｍ以下、好ましくは５μｍの孔径を有する、［８－１］～［８－３］のいずれかに記載の方法。

[0123] ［８－５］フィルターの先端側には先端側副空間が設けられ、フィルターの基端側には基端側副空間が設けられ、バレルの軸心方向から視たとき、注出孔の面積は基端側副空間の面積よりも小さく、先端側副空間の面積よりも小さい、［８－１］～［８－４］のいずれかに記載の方法。

[0124] ［８－６］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングと、該ハウジングの内部を介して前記基端側空間と前記先端側空間とが連通又は非連通となるように前記ハウジングの内部に対して開閉可能に配置された中栓部とを備え、

前記ハウジングは、閉時係合部を有し、

前記中栓部は、前記閉時係合部に対して基端側から係合する閉時被係合部を有し、

前記仕切手段は、前記バレル内部に基端側から挿入されるピストンにより基端側から押圧力がかかると、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部のうち一方が他方を乗り越えて、前記閉時係合部と前記閉時被係合部との係合が解除され、前記中栓部が前記ハウジングの内部に対して開放されて前記基端側空間と前記先端側空間とが連通するように構成されており、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［８－１］～［８－５］のいずれかに記載の方法。

[0125] ［８－７］前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の一方は、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の他方に対して、先端側と基端側とに配置されている、［８－６］に記載の方法。

[0126] ［８－８］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングを備え、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［８－１］～［８－５］のいずれかに記載の方法。

[0127] ［８－９］前記仕切手段は、前記バレルの先端側空間の体積が１５０ｍｍ^{3}以下となるように配置される、［８－６］～［８－８］のいずれかに記載の方法。

［８－１０］粒子が４０μｍよりの大きい粒径を有する、［８－１］～［８－９］のいずれかに記載の方法。

[0128] ［８－１１］粒子が溶液の成分由来の粒子又は溶液の成分以外に由来する粒子を含む、［８－１］～［８－１０］のいずれかに記載の方法。

［８－１２］粒子が溶液の成分由来である、［８－１１］に記載の方法。

[0129] ［８－１３］粒子が溶液の成分以外に由来する、［８－１１］に記載の方法。

［８－１４］タンパク質がモノクローナル抗体である、［８－１］～［８－１３］のいずれかに記載の方法。

[0130] ［８－１５］溶液が使用される前はフィルターと非接触の状態で保たれる、［８－１］～［８－１４］のいずれかに記載の方法。

［８－１６］溶液が使用される前にフィルターと接触した状態におかれる、［８－１］～［８－１４］のいずれかに記載の方法。

[0131] ［８－１７］タンパク質を有効成分として含有する溶液がシリンジに充填された注射用製剤の製造時又は製造後、当該溶液はフィルターと非接触の状態で保たれる、［８－１５］に記載の方法。

[0132] ［８－１８］溶液中のタンパク質の濃度が０．１ｍｇ／ｍＬ以上である、［８－１］～［８－１７］のいずれかに記載の方法。

［８－１９］溶液中のタンパク質の濃度が０．１～３００ｍｇ／ｍＬの範囲である、［８－１］～［８－１８］のいずれかに記載の方法。

[0133] ［８－２０］溶液中のタンパク質の濃度が１～２００ｍｇ／ｍＬ、５０～２００ｍｇ／ｍＬ又は８０～２００ｍｇ／ｍＬの範囲である、［８－１］～［８－１９］のいずれかに記載の方法。

[0134] ［８－２１］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を３００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出した後においても、フィルターの破損及びフィルターとハウジング間の接着面の剥離がない、［８－１］～［８－２０］のいずれかに記載の方法。

[0135] ［８－２２］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を１００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出する際、フィルターを内蔵していないシリンジと比較して、１０ｍｍの平均摺動抵抗値が１．３倍以内、１．４倍以内、又は１．５倍以内である、［８－１］～［８－２１］のいずれかに記載の方法。

[0136] ［８－２３］溶液が、糖、糖アルコール、緩衝剤、保存剤、担体、酸化防止剤、キレート剤、天然ポリマー、合成ポリマー、凍結保護剤、増量剤、および安定化剤から選択される１以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、［８－１］～［８－２２］のいずれかに記載の方法。

［８－２４］溶液が水溶液である、［８－１］～［８－２３］のいずれかに記載の方法。

［８－２５］前記タンパク質が、エミシズマブである、［８－１］～［８－２４］のいずれかに記載の方法。

[0137] ［９－１］タンパク質を有効成分として含有する溶液が充填されたシリンジであって、

先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した溶液を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、前記バレルの内

部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

フィルターがメンブレンであり、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含み、９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を３００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出した後においても、フィルターの破損及びフィルターとハウジング間の接着面の剥離がない、シリンジ。

[0138] ［９－２］タンパク質を有効成分として含有する溶液が充填されたシリンジであって、

シリンジが、先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した溶液を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

フィルターがメンブレンであり、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含み、９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を１００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出する際、フィルターを内蔵していないシリンジと比較して、１０ｍｍの平均摺動抵抗値が１．３倍以内、１．４倍以内、又は１．５倍以内であるシリンジ。

[0139] ［９－３］メンブレンの材質が、アクリル共重合体である、［９－１］又は［９－２］に記載のシリンジ。

［９－４］アクリル共重合体が疎水性である、［９－３］に記載のシリンジ。

[0140] ［９－５］フィルターが５μｍ以下、好ましくは５μｍの孔径を有する、［９－１］～［９－４］のいずれかに記載のシリンジ。

［９－６］フィルターの先端側には先端側副空間が設けられ、フィルターの基端側には基端側副空間が設けられ、バレルの軸心方向から視たとき、注出孔の面積は基端側副空間の面積よりも小さく、先端側副空間の面積よりも小さい、［９－１］～［９－５］のいずれかに記載のシリンジ。

[0141] ［９－７］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングと、該ハウジングの内部を介して前記基端側空間と前記先端側空間とが連通又は非連通となるように前記ハウジングの内部に対して開閉可能に配置された中栓部とを備え、

前記ハウジングは、閉時係合部を有し、

前記中栓部は、前記閉時係合部に対して基端側から係合する閉時被係合部を有し、

前記仕切手段は、前記バレル内部に基端側から挿入されるピストンにより基端側から押圧力がかかると、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部のうち一方が他方を乗り越えて、前記閉時係合部と前記閉時被係合部との係合が解除され、前記中栓部が前記ハウジングの内部に対して開放されて前記基端側空間と前記先端側空間とが連通するように構成されており、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［９－１］～［９－６］のいずれかに記載のシリンジ。

[0142] ［９－８］前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の一方は、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の他方に対して、先端側と基端側とに配置されている、［９－７］に記載のシリンジ。

[0143] ［９－９］中栓部の材質が、直鎖低密度ポリエチレン（ＬＬＤＰＥ）または低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）であり、好ましくは低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）である、［９－７］又は［９－８］に記載の注射用製剤。

[0144] ［９－１０］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングを備え、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［９－１］～［９－６］のいずれかに記載のシリンジ。

[0145] ［９－１１］前記仕切手段は、前記バレルの先端側空間の体積が１５０ｍｍ^{3}以下となるように配置される、［９－７］～［９－１０］のいずれかに記載のシリンジ。

［９－１２］ハウジングの材質が、直鎖低密度ポリエチレン（ＬＬＤＰＥ）または低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）であり、好ましくは低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）である、［９－７］～［９－１１］のいずれかに記載のシリンジ。

[0146] ［９－１３］タンパク質がモノクローナル抗体である、［９－１］～［９－１２］のいずれかに記載のシリンジ。

［９－１４］溶液が使用される前はフィルターと非接触の状態で保たれる、［９－１］～［９－１３］のいずれかに記載のシリンジ。

[0147] ［９－１５］溶液が使用される前にフィルターと接触した状態におかれる、［９－１］～［９－１３］のいずれかに記載のシリンジ。

［９－１６］タンパク質を有効成分として含有する溶液がシリンジに充填された注射用製剤の製造時又は製造後、当該溶液はフィルターと非接触の状態で保たれる、［９－１４］に記載のシリンジ。

[0148] ［９－１７］溶液中のタンパク質の濃度が０．１ｍｇ／ｍＬ以上である、［９－１］～［９－１６］のいずれかに記載のシリンジ。

［９－１８］溶液中のタンパク質の濃度が０．１～３００ｍｇ／ｍＬの範囲である、［９－１］～［９－１７］のいずれかに記載のシリンジ。

[0149] ［９－１９］溶液中のタンパク質の濃度が１～２００ｍｇ／ｍＬ、５０～２００ｍｇ／ｍＬ又は８０～２００ｍｇ／ｍＬの範囲である、［９－１］～［９－１８］のいずれかに記載のシリンジ。

[0150] ［９－２０］溶液が、糖、糖アルコール、緩衝剤、保存剤、担体、酸化防

止剤、キレート剤、天然ポリマー、合成ポリマー、凍結保護剤、増量剤、および安定化剤から選択される１以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、［９－１］～［９－１９］のいずれかに記載のシリンジ。

［９－２１］溶液が水溶液である、［９－１］～［９－２０］のいずれかに記載のシリンジ。

［９－２２］前記タンパク質が、エミシズマブである、［９－１］～［９－２１］のいずれかに記載のシリンジ。

[0151] ［１０－１］ 溶液がシリンジに充填された、１０日以上の保存が可能な医薬として使用するための注射用製剤であって、

シリンジが先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した溶液を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

フィルターがメンブレンであり、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含む、注射用製剤。

[0152] ［１０－２］５℃、２５℃、又は４０℃で保存後においても、フィルターを内蔵していないプレフィルドシリンジに充填された製剤と比較して、製剤の物性の変化が少ない、［１０－１］に記載の注射用製剤。

[0153] ［１０－３］メンブレンの材質が、アクリル共重合体である、［１０－１］又は［１０－２］に記載の注射用製剤。

［１０－４］アクリル共重合体が疎水性である、［１０－３］に記載の注射用製剤。

[0154] ［１０－５］フィルターが５μｍ以下、好ましくは５μｍの孔径を有する、［１０－１］～［１０－４］のいずれかに記載の注射用製剤。

［１０－６］フィルターの先端側には先端側副空間が設けられ、フィルターの基端側には基端側副空間が設けられ、バレルの軸心方向から視たとき、

注出孔の面積は基端側副空間の面積よりも小さく、先端側副空間の面積よりも小さい、［１０－１］～［１０－５］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0155] ［１０－７］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングと、該ハウジングの内部を介して前記基端側空間と前記先端側空間とが連通又は非連通となるように前記ハウジングの内部に対して開閉可能に配置された中栓部とを備え、

前記ハウジングは、閉時係合部を有し、

前記中栓部は、前記閉時係合部に対して基端側から係合する閉時被係合部を有し、

前記仕切手段は、前記バレル内部に基端側から挿入されるピストンにより基端側から押圧力がかかると、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部のうち一方が他方を乗り越えて、前記閉時係合部と前記閉時被係合部との係合が解除され、前記中栓部が前記ハウジングの内部に対して開放されて前記基端側空間と前記先端側空間とが連通するように構成されており、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［１０－１］～［１０－６］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0156] ［１０－８］前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の一方は、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の他方に対して、先端側と基端側とに配置されている、［１０－７］に記載の注射用製剤。

[0157] ［１０－９］シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングを備え、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、［１０－１］～［１０－６］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0158] ［１０－１０］前記仕切手段は、前記バレルの先端側空間の体積が１５０

ｍｍ^{3}以下となるように配置される、［１０－７］～［１０－９］のいずれかに記載の注射用製剤。

［１０－１１］タンパク質がモノクローナル抗体である、［１０－１］～［１０－１０］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0159] ［１０－１２］当該注射用製剤は使用される前はフィルターと非接触の状態で保たれる、［１０－１］～［１０－１１］のいずれかに記載の注射用製剤。

［１０－１３］当該注射用製剤は使用される前にフィルターと接触した状態におかれる、［１０－１］～［１０－１１］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0160] ［１０－１４］タンパク質を有効成分として含有する溶液がシリンジに充填された注射用製剤の製造時又は製造後、ストレスが負荷されても、当該溶液はフィルターと非接触の状態で保たれる、［１０－１２］に記載の注射用製剤。

[0161] ［１０－１５］溶液中のタンパク質の濃度が０．１ｍｇ／ｍＬ以上である、［１０－１］～［１０－１４］のいずれかに記載の注射用製剤。

［１０－１６］溶液中のタンパク質の濃度が０．１～３００ｍｇ／ｍＬの範囲である、［１０－１］～［１０－１５］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0162] ［１０－１７］溶液中のタンパク質の濃度が１～２００ｍｇ／ｍＬ、５０～２００ｍｇ／ｍＬ又は８０～２００ｍｇ／ｍＬの範囲である、［１０－１］～［１０－１６］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0163] ［１０－１８］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を３００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出した後においても、フィルターの破損及びフィルターとハウジング間の接着面の剥離がない、［１０－１］～［１０－１７］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0164] ［１０－１９］９５ｃＰ以下の粘度を有する溶液を１００ｍｍ／分の排出速度でフィルターを通して排出する際、フィルターを内蔵していないシリン

ジと比較して、１０ｍｍの平均摺動抵抗値が１．３倍以内、１．４倍以内、又は１．５倍以内である、［１０－１］～［１０－１８］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0165] ［１０－２０］溶液が、糖、糖アルコール、緩衝剤、保存剤、担体、酸化防止剤、キレート剤、天然ポリマー、合成ポリマー、凍結保護剤、増量剤、および安定化剤から選択される１以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、［１０－１］～［１０－１９］のいずれかに記載の注射用製剤。

[0166] ［１０－２１］溶液が水溶液である、［１０－１］～［１０－２０］のいずれかに記載の注射用製剤。

［１０－２２］溶液が有効成分としてエミシズマブを含む、［１０－１］～［１０－２１］のいずれかに記載の注射用製剤。

発明の効果

[0167] 本発明により、シリンジに充填された注射用製剤の溶液において仮に目視により検出可能な粒子が存在していたとしても、シリンジ内に充填されていた溶液の全量が排出時にフィルターでろ過されることで、粒子を含まない高品質の製剤を供給することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0168] [図1]図１は、本実施形態に係るプレフィルドシリンジのシリンジにおける中栓部の閉じ状態を説明するための断面図である。

[図2]図２は、前記プレフィルドシリンジにおける中栓部の開き状態を説明するための断面図である。

[図3]図３は、図１のＩＩＩで示す領域の拡大断面図である。

[図4]図４は、図２のＩＶで示す領域の拡大断面図である。

[図5]図５は、前記シリンジにおける中栓部の斜視図である。

[図6]図６は、前記中栓部の斜視図である。

[図7]図７は、変形例に係るプレフィルドシリンジのシリンジにおける中栓部の閉じ状態を説明するための側面図である。

[図8]図８は、前記プレフィルドシリンジにおける中栓部の開き状態を説明す

るための断面図である。

[図9]図９は、図７のＩＸで示す領域の拡大断面図である。

[図10]図１０は、図８のＸで示す領域の拡大断面図である。

[図11]図１１は、前記シリンジにおける中栓部の斜視図である。

[図12]図１２は、前記中栓部の斜視図である。

[図13]図１３は、変形例に係るプレフィルドシリンジの使用時の模式断面図であり、（ａ）は中栓部の閉じ状態を示し、（ｂ）は中栓部の開き直後の状態を示し、（ｃ）は中栓部の開き状態を示し、（ｄ）は薬剤の投与後の状態を示す。

[図14]図１４は、変形例に係るプレフィルドシリンジの使用時の模式断面図であり、（ａ）は中栓部の閉じ状態を示し、（ｂ）は中栓部の開き直後の状態を示し、（ｃ）は中栓部の開き状態を示し、（ｄ）は薬剤の投与後の状態を示す。

[図15]図１５は、保持部材を備えたプレフィルドシリンジのシリンジの断面図である。

[図16]図１６は、図１５のＩＩＩで示す領域の拡大断面図である。

[図17]図１７は、保持部材におけるフィルターの取り付けを説明するための模式図である。

[図18]図１８は、変形例に係るプレフィルドシリンジのシリンジの側面図である。

[図19]図１９は、図１８のＶＩで示す領域の拡大断面図である。

[図20]図２０は、変形例に係るシリンジの側面図である。

[図21]図２１は、図２０のＶＩＩＩで示す領域の拡大断面図である。

[図22]図２２は、溶液排出後において（ａ）正常な破損のないフィルターと（ｂ）異常な破損してしまったフィルターの写真である。

発明を実施するための形態

[0169] （１）プレフィルドシリンジ

以下、本発明の実施形態に係るシリンジを備えたプレフィルドシリンジに

ついて、図１～図６を参照しつつ説明する。

[0170] プレフィルドシリンジ１は、図１及び図２に示すように、薬剤を投与するためのシリンジ２を備える。また、プレフィルドシリンジ１は、シリンジ２に挿入されるピストン３を備える。さらに、プレフィルドシリンジ１は、シリンジ２に接続される注射針４を備える。プレフィルドシリンジ１は、注射針４をキャップするキャップ５を備える。薬剤は、液状の薬剤であり、例えば、タンパク質製剤である。

[0171] シリンジ２は、先端部６０及び基端部６１を有する筒状に形成され、バレル６と、バレル６内部の空間Ｓを基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とに仕切る仕切手段７と、を備える。また、シリンジ２は、略筒状である。

[0172] 以下、プレフィルドシリンジ１及びシリンジ２において、先端部６０の配置される側（図１～図４における下側）を単に「先端側」と称し、基端部６１の配置される側（図１～図４における上側）を「基端側」と称する。また、シリンジ２の筒軸方向を単に「筒軸方向」とも称する。

[0173] バレル６は、内部に薬剤を収容する部材である。また、バレル６では、内部に収容した薬剤を外部に注出するための注出孔が先端部６０に設けられている。本実施形態では、バレル６は、先端部６０及び基端部６１に加えて、先端部６０と基端部６１とを接続する筒状部６２を備える。また、バレル６は、筒状部６２の筒軸方向における他端の外周全周から外方（筒状部６２の径外方向）に向かって延出するフランジ部６３を有する。

[0174] バレル６は、例えば、透明、且つ、薬剤を投与する際にかかる内圧に耐えうる材質で形成される。具体的に、バレル６の材質は、ノルボルネンなどの環状オレフィンを繰り返し単位に含む樹脂である。より具体的に説明すると、バレル６の材質は、環状オレフィンによる単独重合体であるＣＯＰ（シクロオレフィンポリマー）や環状オレフィンとエチレン等との共重合体であるＣＯＣ（シクロオレフィンコポリマー）等の透明な樹脂である。なお、バレル６の材質は、ＰＰ（ポリプロピレン）やガラスであってもよい。

[0175] なお、バレル６の内面（例えば、筒状部６２の内面）には、バレル６の内

周面に対するピストン３の摺動抵抗を抑えるために、シリコーンオイルが塗布されていてもよい。

バレル６の先端部６０は、筒状部６２の筒軸方向における一端（具体的には、先端側の端部）に設けられている。先端部６０には、図３及び図４に示すように、内部に収容した薬剤を外部に注出するための注出孔６４が設けられている。本実施形態のバレル６では、注出孔６４は、注射針４が挿通される針孔である。

[0176] 注出孔６４に挿通される針が、例えば、２７ゲージである場合、注出孔６４の内径は、０．２７ｍｍであり、筒軸方向から視たときの注出孔６４の面積は、０．０５７ｍｍ^{2}である。また、注出孔６４に挿通される針が２９ゲージである場合、注出孔６４の内径は、０．２１ｍｍであり、筒軸方向から視たときの注出孔６４の面積は、０．０３５ｍｍ^{2}である。

[0177] 先端部６０の基端側端面６００は、筒状部６２の先端側に位置する縁部のうち注出孔６４以外の部位を塞ぐように形成されている。基端側端面６００は、例えば、径内方向側ほど先端側に位置するように傾斜した状態で延びている。

[0178] 筒軸方向から視たときの筒状部６２の面積は、例えば、略一定であり、具体的には１２．５６ｍｍ^{2}以上３１４ｍｍ^{2}以下である。筒状部６２の内径は、例えば、略一定であり、具体的には、４ｍｍ以上２０ｍｍ以下である。

[0179] このようなバレル６の内部には仕切手段７が収容されており、該仕切手段７によって、バレル６内部の空間Ｓが筒軸方向基端側の基端側空間Ｓ１と筒軸方向先端側の先端側空間Ｓ２とに仕切られている。本実施形態のバレル６では、図２～５に示すように、仕切手段７よりも基端側の空間である基端側空間Ｓ１には液剤、仕切手段７よりも先端側の空間である先端側空間Ｓ２には薬剤は収容されていない空の状態である。具体的には、先端側空間Ｓ２は、フィルター８０よりも先端側の空間であり且つ薬剤が収容されていない第一先端側空間Ｓ２１と、フィルター８０よりも基端側の空間であり且つ薬剤が収容されていない第二先端側空間Ｓ２２と、を含む。

[0180] なお、第一先端側空間Ｓ２１、第二先端側空間Ｓ２２には、どちらかに固形剤が収容されていてもよい。また、基端側空間Ｓ１及び先端側空間Ｓ２に、それぞれ液剤が収容されてもよい。

[0181] 仕切手段７は、筒状のハウジング８と、ハウジング８の内部に対して開閉可能な中栓部９とを備える。本実施形態では、仕切手段７は、ハウジング８と中栓部９とを一つずつ備える。また、仕切手段７は、バレル６の先端部６０に配置される（図３及び図４参照）。さらに、仕切手段７は、バレル６の内部において、ハウジング８に取り付けられたフィルター８０を備える。この仕切手段７は、一枚のフィルター８０を備えるが、複数枚重ねられたフィルター８０を備えてもよい。

[0182] なお、仕切手段７は、フィルター８０を備えなくてもよい。この場合、仕切手段７は、例えば、筒状のハウジング８と、ハウジング８の内部に対して開閉可能な中栓部９とで構成される。

[0183] ハウジング８は、バレル６の内面（例えば、筒状部６２の内面）に対して液密に接触するように配置される部材である。また、ハウジング８は、バレル６に対して圧接した状態で、バレル６内に収容されている。具体的に、ハウジング８の外周面８００の少なくとも一部は、バレル６の内面に密着している。

[0184] 本実施形態では、ハウジング８の外周面８００は、基端側に配置される基端外周面部８０１と、先端側に配置される先端外周面部８０２とを備え、先端外周面部８０２が、基端外周面部８０１に対して小径に形成されている。そして、基端外周面部８０１が、バレル６の内周面に液密に密着する。先端外周面部８０２は、バレル６の内周面に対して隙間を介して対向している。

[0185] また、ハウジング８は、柔軟性を有する材質で形成されている。本実施形態のハウジング８は、バレル６よりも柔軟性を有する。具体的に、ハウジング８の材質は、例えば、バレル６の材質よりも軟質の樹脂、ゴム、エラストマー等である。バレル６とハウジング８との柔軟性については、例えば、デュロメータ硬さを測定して確認できる。ハウジング８がこのような材質で形

成されることにより、ハウジング８のバレル６に対する柔軟性を確保して、バレル６のクラックを防止することができる。

[0186] ハウジング８は、円筒形状を有する。本実施形態では、ハウジング８は、フィルター８０よりも基端側に配置されている。換言すると、ハウジング８は、フィルター８０よりも基端側に配置される基端側部分のみで構成されている。

[0187] なお、本実施形態のハウジング８は、基端側部分のみで構成されていたが、フィルター８０よりも先端側に配置される先端側部分を、基端側部分と一体または別体に含んで構成されてもよい。

[0188] ハウジング８は、閉時係合部８１を有する。具体的に、ハウジング８は、一つの閉時係合部８１を有する。閉時係合部８１は、中栓部９が閉じ状態であるときに（図３参照）、中栓部９と係合する部位である。

[0189] 閉時係合部８１は、ハウジング８の内周面８２から径内側に突設され、周方向全域に連接して、又は、周方向全周に間隔をあけて複数形成される。本実施形態では、閉時係合部８１は、ハウジング８の内周面８２から筒軸側（径内側）に突出するリブである。具体的に、閉時係合部８１は、周方向に連続するリブである。また、閉時係合部８１は、内周面８２の筒軸方向における中央部に設けられている。なお、閉時係合部８１の基端側端面は、径方向に延びる平坦な面である。

[0190] また、本実施形態では、ハウジング８の内周面８２は、基端側に配置される基端内周面部８２１と、先端側に配置される先端内周面部８２２とを備え、基端内周面部８２１が、先端内周面部８２２に対して大径に形成されている。

[0191] 以上のハウジング８は、先端側に小径内周面（具体的には、先端内周面部８２２）、基端側に大径内周面（具体的には、基端内周面部８２１）、及び、小径内周面と大径内周面との間に閉時係合部８１を有する。

[0192] また、ハウジング８は、内周面８２から径内側へ延出し、基端側に面する段付面８１０を有する。このハウジング８では、閉時係合部８１の基端側端

面が段付面８１０であるが、閉時係合部８１とは別の部位の面が段付面８１０であってもよい。さらに、段付面８１０は、閉時係合部８１よりも先端側、基端側どちらに位置していてもよい。

[0193] 本実施形態では、ハウジング８は、フィルター８０が取り付けられる取付部位８３と、閉時係合部８１が位置する本体部位８４と、本体部位８４から延びる延出部位８５と、を含む。このハウジング８では、先端側から基端側へと順に、取付部位８３、本体部位８４、及び、延出部位８５が並んでいる。また、このハウジング８では、取付部位８３、本体部位８４、及び、延出部位８５は、いずれも円筒状である。ハウジング８の厚み（筒軸方向と垂直な方向である径方向におけるハウジング８の内周面と外周面との距離）は、不均一である。具体的に、取付部位８３の厚みは、延出部位８５の厚みよりも厚い。

[0194] 取付部位８３の外周面は、バレル６の内周面（具体的には、バレル６の筒状部６２の内周面）からわずかに離間している。さらに、取付部位８３は、先端側ほど外径が小さいテーパ形状を有する。取付部位８３の内周面は、先端側ほど内径が大きいテーパ形状を有する。

[0195] 本体部位８４は、取付部位８３と延出部位８５とを接続している部位である。本体部位８４の外周面は、バレル６の内周面（具体的には、バレル６の筒状部６２の内周面）からわずかに離間している。さらに、本体部位８４は、先端側ほど外径が小さいテーパ形状を有する。本体部位８４の内周面は、閉時係合部８１の突出端面で構成されている。また、本体部位８４の内周面は、ハウジング８の内周面のうち最も径内側に位置している。

[0196] 延出部位８５の外周面は、バレル６の内周面（具体的には、バレル６の筒状部６２の内周面）と面接触している。このように、延出部位８５の外周面がバレル６の内周面に密着することで、薬剤がハウジング８の外周面とバレル６の内周面との間を介して先端側に漏れ出すことを防止できる。延出部位８５の内周面は、取付部位８３の内周面よりも径外側に位置している。即ち、延出部位８５の内径は、取付部位８３の内径よりも大径となっている。

[0197] 以上のハウジング８では、閉時係合部８１の径内側に、基端側空間Ｓ１から先端側空間Ｓ２への薬液の流路となる液流路Ｃ８が形成されている（図４参照）。即ち、本体部位８４の内周面の内側には、液流路Ｃ８が形成されている。

[0198] 中栓部９は、ハウジング８の内部を介して基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とが連通又は非連通となるようにハウジング８の内部に対して開閉可能に配置された部材である。本実施形態では、中栓部９は、ハウジング８の内部に設けられた栓であるが、ハウジング８を先端側から覆う蓋でもよい。

[0199] また、中栓部９は、中栓部９が閉じ状態であるときに、閉時係合部８１に対して基端側から係合する閉時被係合部９０を有する（図３参照）。閉時被係合部９０は、閉時係合部８１に対して、先端側と基端側とに配置されている。具体的に、閉時被係合部９０は、基端側に位置する基端側閉時被係合部９０１と、先端側に位置する先端側閉時被係合部９０２と、を含む。即ち、中栓部９は、複数（例えば、二つ）の閉時被係合部９０を有する。

[0200] 中栓部９は、閉時係合部８１と閉時被係合部９０との係合が解除されて、基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とが連通した状態の中栓部９の先端側への移動を規制する規制手段９１を有する。この中栓部９は、規制手段９１を有することにより、基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とが連通した状態で、中栓部９が注出孔６４等の流路を塞ぐことを防止する。

[0201] 本実施形態では、規制手段９１は、中栓部９がフィルター８０に対して基端側に離間した位置で、中栓部９の先端側への移動を規制する。これにより、中栓部９がフィルター８０の目を塞ぐことを防止できる。

[0202] また、中栓部９は、閉時被係合部９０を外周面に有し且つハウジング８の液流路Ｃ８を開閉可能に構成された蓋部位９２を有する。さらに、中栓部９は、蓋部位９２よりも基端側に配置され且つ蓋部位９２よりも径外側に突設された段係合部９３と、段係合部９３の径内側に配置され且つ蓋部位９２と段係合部９３との間に筒軸方向に形成される栓流路Ｃ９と、を有する（図４参照）。これにより、中栓部９を開き状態で規制したときに、基端側空間Ｓ

１に収容される薬液は、段係合部９３よりも径内側の栓流路Ｃ９を介して、閉時係合部８１の径内側の液流路Ｃ８を基端側から先端側へ（図４の矢印方向に）流れ、蓋部位９２と閉時係合部８１との間を通ってスムーズに先端側空間Ｓ２に流れる。また、蓋部位９２の外周部９２０とハウジング８の先端内周面部８２２とは全周に渡って接触しないように構成されているため、薬液は全周に均一に流れることができる。

[0203] 本実施形態では、中栓部９は、規制手段９１として、段付面８１０と、径外側へ突出し、段付面８１０に基端側から係合可能な段係合部９３とを有する。規制手段９１が段付面８１０と段係合部９３とを含むことにより、段係合部９３が、段付面８１０に基端側から係合するため、中栓部９の移動を確実に規制できる。

[0204] 段係合部９３は、例えば、周方向全周に連続、又は、間欠的に設けられ、本実施形態では、連続して設けられている。このような構成では、閉時係合部８１と閉時被係合部９０とが係合解除して、中栓部９が先端側に移動し、基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とが完全に連通した時点で、周方向全周に連続、又は、間欠的に設けられた段係合部９３が基端側から段付面８１０に係合し、中栓部９の先端側への移動が規制される。段係合部９３も段付面８１０も蓋部位９２よりも径外側で全周に亘るように形成されているため、中栓部９は安定した姿勢で、移動規制される。

[0205] 中栓部９は、蓋部位９２に加えて、蓋部位９２から延出された脚部位９４を含む。本実施形態では、中栓部９は、図５及び図６に示すように、複数の脚部位９４（具体的には、四つの脚部位９４）を含む。また、中栓部９は、各脚部位９４からハウジング８側（径外側）にそれぞれ突出する複数の突出部位９５（具体的には、四つの突出部位９５）を含む。さらに、中栓部９は、複数の突出部位９５を繋ぐ環状部位９６を含む。

[0206] なお、中栓部９は、段係合部９３として突出部位９５を有し、より具体的に、中栓部９は、段係合部９３として突出部位９５に加えて環状部位９６も有する。

蓋部位９２は、ハウジング８の内部に嵌まる部位である（図３及び図４参照）。また、蓋部位９２は、閉時被係合部９０を外周面に有して、ハウジング８の内部に対して開閉可能な部位である。さらに、蓋部位９２は、基端側空間Ｓ１先端側空間Ｓ２との間を仕切る部位である。例えば、蓋部位９２は、略円盤状である。蓋部位９２の外周部９２０には、閉時被係合部９０が設けられている。蓋部位９２の内周部９２１（蓋部位９２における外周部９２０よりも径内側に位置する部位）は、円盤上の部位から基端側に延びる蓋脚部９２２を有する。本実施形態では、蓋脚部９２２の基端側端面は、脚部位９４の基端側端面よりも先端側に位置している。また、蓋脚部９２２の基端側端面は、突出部位９５の基端側端面よりも先端側に位置している。さらに、蓋脚部９２２の基端側端面は、環状部位９６の基端側端面よりも先端側に位置している。

[0207] 蓋脚部９２２は、蓋部位９２の径方向中心部から基端側に向けて突設されている。蓋脚部９２２の外径は、蓋部位９２の外径よりも小さい。蓋脚部９２２は、複数の脚部位９４（複数の突出部位）が周方向に並んで囲む領域の径方向中心部に設けられている。また、蓋脚部９２２は、環状部位９６が囲む領域の径方向中心部に配置されている。

[0208] 閉時被係合部９０は、例えば、ハウジング８側に突出する凸部である。具体的に、閉時被係合部９０は、ハウジング８側に突出するリブである。本実施形態では、閉時被係合部９０は、周方向に連続して設けられるリブであるが、周方向全周に間隔をあけて複数設けられるリブであってもよい。

[0209] 基端側閉時被係合部９０１は、蓋部位９２の基端側の端部に設けられている。先端側閉時被係合部９０２は、蓋部位９２の先端側の端部に設けられている。

基端側閉時被係合部９０１と先端側閉時被係合部９０２とは、筒軸方向に離間して設けられている。基端側閉時被係合部９０１と先端側閉時被係合部９０２との間には蓋凹部９７が形成されている。この蓋凹部９７には、ハウジング８の閉時係合部８１が径外方向から嵌合する。この嵌合状態において

、基端側閉時被係合部９０１が閉時係合部８１に基端側から係合し、ハウジング８に対する中栓部９の先端側への移動が規制される。また、嵌合状態において、先端側閉時被係合部９０２が閉時係合部８１に先端側から係合し、ハウジング８に対する中栓部９の基端側への移動が規制される。

[0210] 脚部位９４は、蓋部位９２の外周部９２０の基端側の端部から、基端側に延びる部位である。複数の脚部位９４（具体的には、四つの脚部位９４）は、周方向に等間隔をあけて配置されている。

[0211] 脚部位９４の径内側には、栓流路Ｃ９が形成される。栓流路Ｃ９は、脚部位９４の径内側にて筒軸方向に形成される軸流路Ｃ９１と、軸流路Ｃ９１と脚部位９４の径外側の空間とを連通する連通流路Ｃ９２と、を含む（図４参照）。軸流路Ｃ９１は、突出部位９５の径内側に配置され、突出部位９５と蓋部位９２との間に筒軸方向に沿って形成される。連通流路Ｃ９２は、複数の脚部位９４同士の間に形成されて径外側へ開放されており、軸流路Ｃ９１の径外側で該軸流路Ｃ９１に連通する。

[0212] 突出部位９５は、脚部位９４の基端側の端部から、ハウジング８側に延びる部位である。複数の突出部位９５（具体的には、四つの突出部位９５）は、周方向に等間隔をあけて配置されている。

[0213] 環状部位９６は、突出部位９５のハウジング８側の端部（径外側の端部）を繋ぐ部位である。また、環状部位９６は、例えば、円環形状を有する。なお、環状部位９６は、円環形状以外の環状、例えば、角筒状等であってもよい。

[0214] 以上の中栓部９では、中栓部９が開放された状態において、中栓部９の段係合部９３（具体的には、突出部位９５、本実施形態では突出部位９５及び環状部位９６）が、ハウジング８の段付面８１０（閉時係合部８１の基端側端面）に係合するため、中栓部９のさらなる先端側への移動（中栓部９の閉時係合部８１からの脱落）が規制されている。

[0215] また、中栓部９には、バレル６内に基端側から挿入されるピストン３が当接可能である。即ち、中栓部９は、この挿入されるピストン３が当接可能な

当接面９８を備えている。

当接面９８は、中栓部９の基端側の端面である。具体的に、当接面９８は、蓋部位９２の基端側の端面で構成されている。より具体的に、当接面９８は、蓋脚部９２２の基端側端面、及び、脚部位９４の基端側端面で構成されている。

[0216] 中栓部９は、柔軟性を有する材質で形成されている。本実施形態の中栓部９は、バレル６よりも柔軟性を有する。具体的に、中栓部９の材質は、例えば、バレル６の材質よりも軟質の樹脂、ゴム、エラストマー等である。中栓部９の柔軟性については、例えば、デュロメータ硬さを測定して確認できる。中栓部９の材質は、例えば、ハウジング８の材質と同じであるが、異なっていてもよい。

[0217] フィルター８０は、薬剤をろ過するためのフィルターである。また、フィルター８０は、ハウジング８の先端側部分（本実施形態では、ハウジング８の取付部位８３の先端面８３０）に配置され、バレル６の内部において注出孔６４よりも基端側に配置されている。

[0218] 本実施形態では、フィルター８０は、ハウジング８の先端側部分に取り付けられ、具体的には、先端面８３０に接着されている。この接着は、超音波溶着であるが、熱溶着等の別の溶着方法を含む接着方法を用いてもよい。なお、フィルター８０は先端面８３０に接着されていてもよい。

[0219] 以上のシリンジ２では、仕切手段７は、バレル６内部に基端側から挿入されるピストン３により基端側から押圧力がかかると、閉時係合部８１及び閉時被係合部９０のうち一方が他方を乗り越えて、閉時係合部８１と閉時被係合部９０との係合が解除される。これにより、中栓部９がハウジング８の内部に対して開放されて基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とが連通するように構成されている。即ち、仕切手段７は、この押圧力により、中栓部９が閉じ状態（図３参照）から開き状態（図４参照）に状態変化するように構成されている。具体的に、ピストン３により基端側から押圧力がかかると、閉時係合部８１及び閉時被係合部９０の少なくとも一方が弾性変形して、閉時被係

合部９０が閉時係合部８１を乗り越えて、中栓部９が先端側へ移動することで、閉時係合部８１と閉時被係合部９０との係合が解除され、中栓部９がハウジング８の内部に対して開放されて基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とが連通するように構成されている。

[0220] また、シリンジ２では、バレル６とハウジング８の取付部位８３とが、フィルター８０を狭持している。具体的に、バレル６の先端部６０の基端側端面６００と、取付部位８３の先端面８３０とが、フィルター８０を筒軸方向で狭持している。これにより、薬液を投与する際に、フィルター８０に圧力がかかっても、フィルター８０の取付部位８３への取り付けが外れにくい。

[0221] さらに、シリンジ２では、基端側から先端側に向かって、基端側空間Ｓ１、先端側空間Ｓ２、注出孔６４が順に並んでいる。本実施形態のシリンジ２では、基端側空間Ｓ１の中心軸、及び、先端側空間Ｓ２の中心軸は、いずれも、注出孔６４の中心軸と一致している。これにより、薬剤の投与時に、基端側空間Ｓ１から注出孔６４までの薬剤の流れが良好になっている。

[0222] なお、本実施形態のシリンジ２に対しては、γ線等の放射線により滅菌が行われていてもよい。この滅菌は、エチレンオキサイドガス等のガスにより行ってもよいし、オートクレーブであってもよい。

[0223] ピストン３は、バレル６内の薬剤を注出する際に操作される部材である。本実施形態のピストン３は、軸状のロッド部３０と、該ロッド部３０の長手方向における一端に取り付けられるとともに、バレル６の筒状部６２の内周面全周に亘って密接するガスケット３１と、ロッド部３０の長手方向における他端に取り付けられた操作部３２とを有する。

[0224] 本実施形態のピストン３では、先端面３３は、ガスケット３１の先端面で構成されている。具体的に、薬剤の投与完了時に、先端面３３は中栓部９の基端側の端面に当接する。

なお、ピストン３は、医者や看護師等により操作されるものであるが、患者が操作するものであってもよい。この場合、プレフィルドシリンジ１は、オートインジェクターに装着されていてもよい。

[0225] 注射針４は、バレル６内の薬剤を患者に投与するための部材である。注射針４の先端は、キャップ５により覆われている。

以上のシリンジ２によれば、閉時係合部８１と閉時被係合部９０とが係合した状態から、ピストン３による押圧力で一方が他方を乗り越えることによって、（本実施形態では、閉時係合部８１と基端側閉時被係合部９０１とが係合した状態から、押圧力で基端側閉時被係合部９０１が閉時係合部８１を乗り越えることによって）、この係合が一気に解除される。そのため、バレル６内を仕切る仕切手段７が確実に開通して基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とが連通し、薬液をスムーズに注出することができる。

[0226] 本実施形態のシリンジ２では、先端側と基端側とに配置された閉時係合部８１及び閉時被係合部９０の一方の間に他方が位置する（本実施形態では、基端側閉時被係合部９０１と先端側閉時被係合部９０２との間に閉時係合部８１が位置する）ため、閉じ状態の中栓部９のハウジング８に対する筒軸方向における先端側及び基端側への移動を規制することができ、輸送時等の意図しない移動を規制することができる。

[0227] また、本実施形態のシリンジ２では、ハウジング８の先端側部分にフィルター８０が配置され、薬剤の注出までの間、仕切手段７がバレル６内を仕切っているため、基端側空間Ｓ１に薬剤を収容すれば、注出までにフィルター８０が薬剤に接触することを防ぐことができる。

[0228] さらに、本実施形態のシリンジ２では、仕切手段７がバレル６の先端部に配置されているため、薬剤の注出までの間、基端側空間Ｓ１に収容された薬剤にフィルター８０が接触することを防ぐとともに、バレル６内を仕切る仕切手段７が開通した後に、フィルター８０が薬剤をろ過することができる。

[0229] 仕切手段７の構成は、上述の構成と異なってもよい。例えば、中栓部９は、閉時被係合部９０を備えていればよく、上述の構成と異なっていてもよい。

具体的に、中栓部９は、図７～図１２に示すように、環状部位９６を備えなくてもよい。即ち、中栓部９は、閉時被係合部９０と、基端側空間Ｓ１を

覆う蓋部位９２と、蓋部位９２から延出された脚部位９４と、脚部位９４（具体的には、四つの脚部位９４）と、各脚部位９４からハウジング８側（径外側）にそれぞれ突出する複数の突出部位９５（具体的には、四つの突出部位９５）と、を含むことが考えられる。

[0230] また、中栓部９は、蓋部位９２（具体的には、蓋部位９２の蓋脚部９２２）と脚部位９４とを接続する接続部位を含んでもよい。この場合、接続部位により、中栓部９がピストン３に押圧される際に、段係合部９３（突出部位９５）が段付面８１０に係合している状態で生じる脚部位９４の径方向の撓みを規制できる。

[0231] さらに、中栓部９は、環状部位９６の代わりに、突出部位９５のハウジング８側の端部（径外側の端部）から周方向に延びる栓延出部位を備えていてもよい。栓延出部位は、例えば、各突出部位９５からそれぞれ延び且つ複数設けられてもよい。複数の栓延出部位は、周方向に隙間をあけて配置されてもよい。

[0232] また、中栓部９は、脚部位９４や突出部位９５を含まなくてもよく、例えば、閉時被係合部９０と蓋部位９２とにより構成されていてもよい。

なお、上記実施形態では、ピストン３により基端側から押圧力がかかると、閉時係合部８１及び閉時被係合部９０の少なくとも一方が弾性変形して、閉時被係合部９０が閉時係合部８１を乗り越えて、中栓部９が先端側へ移動して閉時係合部８１と閉時被係合部９０との係合が解除されたが、この押圧力がかかるとき、閉時係合部８１及び閉時被係合部９０の少なくとも一方が弾性変形して、閉時係合部８１が閉時被係合部９０を乗り越えて、ハウジング８が先端側に移動して閉時係合部８１と閉時被係合部９０との係合が解除されてもよい。

[0233] このような構成であっても、閉時係合部８１と閉時被係合部９０とが係合した状態から、ピストン３による押圧力で一方が他方を乗り越えることによって、この係合が一気に解除される。そのため、バレル６内を仕切る仕切手段７が確実に開通して基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とが連通し、薬液を

スムーズに注出することができる。

[0234] 上記実施形態では、仕切手段７が、一つの閉時係合部８１と複数（具体的には、二つ）の閉時被係合部９０とを有していたが、複数の閉時係合部８１と一つの閉時被係合部９０とを有していてもよい。具体的に、閉時係合部８１が閉時被係合部９０に対して先端側と基端側とに配置されていてもよい。このような場合、ハウジング８において、先端側と基端側とに配置された閉時係合部８１同士の間に、凹部が形成されてもよい。この凹部には、中栓部９の閉時被係合部９０が径内方向から嵌合する。この嵌合状態において、基端側に配置された閉時係合部８１が閉時被係合部９０に基端側から係合し、ハウジング８に対する中栓部９の基端側への移動が規制される。また、嵌合状態において、先端側に配置された閉時係合部８１が閉時被係合部９０に先端側から係合し、ハウジング８に対する中栓部９の先端側への移動が規制される。なお、仕切手段７は、一つの閉時係合部８１と一つの閉時被係合部９０とを有していてもよい。

[0235] また、上記実施形態では、仕切手段７は、バレル６の先端部６０に配置されていたが、バレル６の軸方向の途中位置に配置されていてもよい。例えば、仕切手段７がバレル６の軸方向の途中位置に配置され、基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とを仕切った状態で、基端側空間Ｓ１に液剤ＭＬが収容され、先端側空間Ｓ２（具体的には、第一先端側空間Ｓ２１）に固形剤ＭＳが収容されていてもよい（図１３（ａ）参照）。この状態から、ピストン３により基端側から押圧力がかかり、図１３（ｂ）に示すように、中栓部９がハウジング８の内部に対して開放されて基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とが連通すると、液剤ＭＬが基端側空間Ｓ１から先端側空間Ｓ２に流れ込み、図１３（ｃ）に示すように、固形剤ＭＳと液剤ＭＬとが混合した混合薬剤ＭＭが得られる。さらに、ピストン３により基端側から押圧力がかかることで、図１３（ｄ）に示すように、混合薬剤ＭＭを投与することができる。

[0236] このように、本実施形態では、仕切手段７は、バレル６の軸方向の途中位置に配置されてバレル６内の空間を基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とに仕

切っており、基端側空間Ｓ１側からのピストン３による押圧が所定圧になると開放し、ピストン３のバレル６の先端側への押込み動作に伴って、開放した状態でバレル６の先端部６０まで移動する構成になっている。

[0237] また、基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とを仕切る仕切手段７がフィルター８０を備えているため、仕切手段７が開放されて液剤ＭＬが基端側空間Ｓ１から先端側空間Ｓ２に流れ込む際には、フィルター８０によって不要な固形物が捕獲される。

[0238] また、仕切手段７は、フィルター８０を備えない構成でもよい。例えば、図１４（ａ）に示すように、仕切手段７が、ハウジング８と中栓部９のみを備え、バレル６の途中位置に配置され、フィルター８０を備えたフィルター部材８６が仕切手段７よりも先端側に、互いに離間して配置することが考えられる。

[0239] この場合であっても、仕切手段７によって、バレル６内部の空間Ｓが、ハウジング８及び中栓部９よりも基端側の空間である基端側空間Ｓ１と、ハウジング８及び中栓部９よりも先端側の空間である先端側空間Ｓ２とに仕切られていることが考えられる。本実施形態では、先端側空間Ｓ２は、ハウジング８及び中栓部９とフィルター部材８６との間の空間である第三先端側空間Ｓ３と、フィルター部材８６よりも先端側の空間である第四先端側空間Ｓ４と、を含む。この構成では、基端側空間Ｓ１に液剤ＭＬが収容され、第三先端側空間Ｓ３に液剤ＭＬ又は固形剤ＭＳが収容され、第四先端側空間Ｓ４に固形剤ＭＳが収容される又はこの空間が空であることが考えられる。本実施形態では、基端側空間Ｓ１に液剤ＭＬが収容され、第三先端側空間Ｓ３に固形剤ＭＳが収容され、第四先端側空間Ｓ４が空である。

[0240] なお、この仕切手段７では、ハウジング８はフィルター８０を備えず、フィルター部材がフィルター８０を備える。また、ハウジング８及びフィルター部材８６は、いずれも略筒状である。なお、本実施形態では、フィルター部材８６の内周面は、ハウジング８の内周面よりも小径に形成されているが、フィルター部材８６の内周面は、ハウジング８の内周面と略同じ径で形成

されていてもよい。

[0241] この構成では、仕切手段７が基端側空間Ｓ１と第三先端側空間Ｓ３とを仕切った状態では、基端側空間Ｓ１に収容された液剤ＭＬと、第三先端側空間Ｓ３に収容された固形剤ＭＳとが仕切られている。この状態から、ピストン３により基端側から押圧力がかかり、図１４（ｂ）に示すように、中栓部９がハウジング８の内部に対して開放されて基端側空間Ｓ１と第三先端側空間Ｓ３とが連通すると、液剤ＭＬが基端側空間Ｓ１から第三先端側空間Ｓ３に流れ込み、図１４（ｃ）に示すように、固形剤ＭＳと液剤ＭＬとが混合した混合薬剤ＭＭが得られる。さらに、ピストン３により基端側から押圧力がかかることで、図１４（ｄ）に示すように、混合薬剤ＭＭを投与することができる。

[0242] このように、仕切手段７は、バレル６の軸方向の途中位置に配置されたハウジング８と中栓部９とがバレル６内の空間Ｓを基端側空間Ｓ１と先端側空間Ｓ２とに仕切っており、基端側空間Ｓ１側からのピストン３による押圧が所定圧になると開放し、ピストン３のバレル６の先端側への押込み動作に伴って、開放した状態でバレル６の先端部６０まで移動するようになっている。また、この構成では、ハウジング８よりも先端側に配置され、基端側から先端側へ連通する流通孔が形成されたフィルター部材８６と、フィルター部材８６に取り付けられ、流通孔を流通する液体を濾すフィルター８０と、を備える。このため、中栓部９がハウジング８に対して開放されて液剤ＭＬが基端側空間Ｓ１から先端側空間Ｓ２に流れ込んで固形剤ＭＳと混合してバレル６の先端部６０から注出される際には、フィルター８０によって不要な固形物が捕獲される。また、フィルター部材８６は、バレル６の先端部６０において先端側に移動しないように配置されているので、ハウジング８が先端側に移動する際のピストン３の押圧抵抗を均一化することができる。

[0243] さらに、例えば、仕切手段７が、ハウジング８及び中栓部９のセットを二つ備え、一方のセットを基端側に他方のセットを先端側に離間して配置することが考えられる。この場合、基端側に位置するハウジング８及び中栓部９

よりも基端側の空間に薬液液剤ＭＬが収容され、基端側に位置するハウジング８及び中栓部９と先端側に位置するハウジング８及び中栓部９との間の空間に液剤ＭＬ又は固形剤ＭＳが収容され、先端側に位置するハウジング８及び中栓部９よりも先端側の空間に固形剤ＭＳが収容される又はこの空間が空である構成が考えられる。

[0244] なお、閉時係合部８１が、周方向全周に間隔をあけて複数設けられる場合、複数の閉時係合部８１は、筒軸を挟んだ反対側の位置に配置されていてもよい。また、複数の閉時係合部８１は、周方向において等間隔をあけて配置されていてもよい。閉時被係合部９０も同様に、周方向全周に間隔をあけて複数設けられる場合、複数の閉時被係合部９０は、筒軸を挟んだ反対側の位置に配置されていてもよく、周方向において等間隔をあけて配置されていてもよい。このような構成では、閉時係合部８１と閉時被係合部９０とが安定的に係合するため、シリンジ２の輸送時等に、中栓部９がハウジング８から外れにくい。

[0245] 本発明の一つの側面において、バレル内には仕切手段の代わりに保持部材１０が配置されてもよい。本明細書において、保持部材１０とは、中栓を有さず、ハウジングのみからなる仕切手段である。保持部材１０は、フィルター８０が取り付けられる部材である。また、保持部材１０は、バレル６に対して圧接した状態で、バレル６内に収容されている。具体的に、保持部材１０の外周面の少なくとも一部は、バレル６の内周面に密着している。

[0246] また、保持部材１０は、柔軟性を有する材質で形成されている。本実施形態の保持部材１０は、バレル６よりも柔軟性を有する。具体的に、保持部材１０の材質は、例えば、バレル６の材質よりも軟質の樹脂、ゴム、エラストマー等である。バレル６と保持部材１０との柔軟性については、例えば、デュロメータ硬さを測定して確認できる。保持部材１０がこのような材質で形成されることにより、保持部材１０のバレル６に対する柔軟性を確保して、バレル６のクラックを防止することができる。

[0247] 保持部材１０は、フィルター８０よりも基端側に配置される基端側部分１

１０を備える。本実施形態の保持部材１０は、基端側部分１１０のみで構成されている。保持部材１０の基端側部分１１０には、薬剤が基端側から先端側へ向けて流通する流路１１１が設けられている。

[0248] 保持部材１０の基端側部分１１０は、バレル６内に基端側から挿入されるピストン３が当接可能な当接面２００を基端側端面２００として備えている。基端側部分１１０は、中央に貫通孔が設けられた円板により先端側が塞がれた円筒状を有する。

[0249] 基端側部分１１０の当接面２００は、ピストン３の先端面３３と対応した形状を有している。また、当接面２００は、ピストン３の先端面３３がバレル６の周方向全周に亘って面接触するように構成されている。

[0250] 本実施形態の当接面２００は、例えば、図１６に示すように、基端側に位置する基端側当接面２０１と、先端側に位置する先端側当接面２０２と、基端側当接面２０１と先端側当接面２０２とを接続する接続当接面２０３と、を含む。

[0251] 基端側当接面２０１は、例えば、軸心方向に対して略垂直な面である。先端側当接面２０２は、例えば、軸心方向に対して略垂直な面である。

接続当接面２０３は、軸心方向に沿って延びる面である。例えば、接続当接面２０３の軸心方向における中央部は、径外方向に向かって凹んでいる。

[0252] 本実施形態の基端側部分１１０は、フィルター８０が取り付けられる取付部位１１２と、取付部位１１２から延びる脚部位１１３と、を含む。この基端側部分１１０では、取付部位１１２が先端側に設けられ、脚部位１１３は基端側に配置されている。

[0253] 流路１１１は、基端側部分８０の取付部位１１２に設けられている。本実施形態の流路１１１の軸心方向から視たときの面積（軸心と直交する方向おける流路１１１の断面積）は、一定である。また、軸心方向から視たときの流路１１１の面積は、０．６４ｍｍ^{2}以上１．３３ｍｍ^{2}以下である。本実施形態の流路１１１の内径は、一定である。また、流路１１１の内径は、例えば、０．３ｍｍ以上０．９ｍｍ以下である。なお、流路１１１は、貫通孔で

あり、具体的には、円筒状であるが、角筒状であってもよい。

[0254] 取付部位１１２は、外周部が先端側に突出した形状を有する。本実施形態の取付部位１１２の外周面は、バレル６の内周面（具体的には、バレル６の筒状部６２の内周面）からわずかに離間している。さらに、取付部位１１２は、先端側ほど外径が小さいテーパ形状を有する。また、取付部位１１２は、外周部を構成する取付外周部２２０と、取付外周部２２０よりも径内側に位置し且つ流路１１１を規定する取付内周部２２１と、を有する。

[0255] さらに、取付部位１１２では、取付外周部２２０の先端面である外周先端面２２２が、取付内周部２２１の先端面である内周先端面２２３よりも先端側に位置している。換言すると、取付部位１１２の先端面は、周方向における中心部で凹んでいる。取付外周部２２０は、先端側の外周部として肩部２２４を有する。

[0256] 脚部位１１３は、外周部が基端側に突出した形状を有する。脚部位１１３の基端面２３０が、基端側部分１１０の当接面２００を構成している。脚部位１１３の外周面は、バレル６の内周面（具体的には、バレル６の筒状部６２の内周面）と面接触している。このように、脚部位１１３の外周面がバレル６の内周面に密着することで、薬剤は確実に保持部材１０の流路１１１を通って、フィルター８０によりろ過される。

[0257] 本実施形態のフィルター８０は、保持部材１０の基端側部分１１０の先端面８０４に取り付けられている。具体的に、フィルター８０は、先端面２０４に接着されている。より具体的に、フィルター８０は、取付外周部２２０の外周先端面２２２に接着されている。この接着は、超音波溶着であるが、熱溶着等の別の溶着方法を含む接着方法を用いてもよい。また、フィルター８０は先端面２０４に接着されていてもよい。

[0258] なお、図１７に示すように、フィルター８０の接着前の状態では、基端側部分１１０（例えば、取付外周部２２０）には、先端側に突出した突出部２２５が設けられている。フィルター８０を接着する際に突出部２２５が溶けて広がることで、フィルター８０の接着後の状態では、基端側部分１１０の

先端面２０４は、略平坦面となる。

[0259] 先端側副空間７１は、バレル６の内周面６５（具体的には、先端部６０の基端側端面６００）とフィルター８０（具体的には、フィルター８０の先端側面）とで規定されている。また、先端側副空間７１は、注出孔６４と連続している。本明細書において、先端側副空間７１は、第一先端側空間Ｓ２１に対応する。

[0260] さらに、先端側副空間７１は、例えば、基端側から先端側に向けて筒状方向から視たときの面積（軸心と直交する方向おける断面積）が小さくなる形状、即ち、先端側ほど筒状方向から視たときの面積（軸心と直交する方向おける断面積が小さいテーパ形状を有する。本実施形態の先端側副空間７１は略円筒状である。この先端側副空間７１は、例えば、基端側から先端側に向けて内径が小さくなる形状、即ち、先端側ほど内径が小さいテーパ形状を有する。また、先端側副空間７１は、外周側の部位ほど、フィルター８０とバレル６の先端部６０の基端側端面６００との距離が小さい形状を有する。これにより、薬剤を投与する際に、薬液が、周方向において外周側から筒軸側に移動しやすい状態で先端側副空間７１に押し出されるため、注出抵抗を抑えることができる。なお、先端側副空間７１は角筒状であってもよい。

[0261] 先端側副空間７１の基端側部位、即ち、先端側副空間７１の最も面積（例えば、内径）が大きい部位は、バレル６の軸心方向において肩部２２４と並んでおり、その内径が保持部材１０の肩部の外径と同程度の大きさとなっている。

[0262] 基端側副空間７２は、フィルター８０（具体的には、フィルター８０の基端側面）と基端側部分１１０の先端面２０４（具体的には、取付内周部２２１の内周先端面２２３及び取付外周部２２０の内周面である取付内周面２２６）とで規定されている。また、基端側副空間７２は、取付内周部２２１の内周先端面２２３が取付外周部２２０の外周先端面２２２よりも基端側に凹むことで形成されている、即ち、取付部位１１２の先端面が基端側に凹んでいることにより形成されている。本明細書において、基端側副空間７２は、

第二先端側空間Ｓ２２に対応する。また、先端側副空間７１と基端側副空間７２を合わせた空間は先端側空間Ｓ２に対応する。

[0263] また、基端側副空間７２は、流路１１１と連続している。さらに、基端側副空間７２は、例えば、基端側から先端側に向けて軸心方向から視たときの面積が大きくなる形状、即ち、先端側ほど軸心方向から視たときの面積が大きいテーパ形状を有する。本実施形態の基端側副空間７２は、略円筒状である。この基端側副空間７２は、例えば、基端側から先端側に向けて内径が大きくなる形状、即ち、先端側ほど内径が大きいテーパ形状を有する。基端側副空間７２を規定する取付外周部２２０の取付内周面２２６の軸心方向に対する傾斜角度は、先端側副空間７１を規定する先端部６０の基端側端面６００の軸心方向に対する傾斜角度よりも小さい。なお、基端側副空間７２は、角筒状であってもよい。

[0264] 以上のシリンジ２では、バレル６と保持部材１０の基端側部分１１０とが、フィルター８０を狭持している。具体的に、バレル６の先端部６０の基端側端面６００と（具体的には、基端側端面６００の基端側端縁６０１）と、基端側部分１１０の肩部２２４とが、フィルター８０を軸心方向で狭持している。これにより、薬液を投与する際に、フィルター８０に圧力がかかっても、フィルター８０の基端側部分１１０への取り付けが外れにくい。

[0265] 基端側から先端側に向かって、流路１１１、基端側副空間７２、先端側副空間７１、注出孔６４が順に並んでいる。本実施形態のシリンジ２では、流路の８１の中心軸、基端側副空間７２の中心軸、及び、先端側副空間７１の中心軸は、いずれも、注出孔６４の中心軸と一致している。これにより、薬剤の投与時に、流路１１１から注出孔６４までの薬剤の流れが良好になっている。

[0266] 流路１１１の軸心方向における寸法Ｌ８１は、基端側副空間７２の軸心方向における寸法Ｌ７２よりも大きい。また、先端側副空間７１の軸心方向における寸法Ｌ７１（具体的には、先端側副空間７１の中心軸における寸法）は、基端側副空間７２の軸心方向における寸法Ｌ７２よりも大きい。

[0267] 軸心方向から視たとき、注出孔６４の面積は、基端側副空間７２の面積よりも小さく、先端側副空間７１の面積よりも小さく、流路１１１の面積よりも小さい。これは、注出孔６４の面積は、基端側副空間７２の軸心方向におけるいずれの部位の面積よりも小さく、先端側副空間７１の軸心方向におけるいずれの部位の面積よりも小さく、流路１１１の軸心方向におけるいずれの部位の面積よりも小さいということである。具体的には、注出孔６４の面積は、基端側副空間７２の面積よりも小さく、先端側副空間７１の最大面積（先端側副空間７１の基端側端縁における面積）よりも小さく、流路１１１の面積よりも小さい。

[0268] また、軸心方向から視たとき、流路１１１の面積は、基端側副空間７２の面積よりも小さい。これは、流路１１１の面積は、基端側副空間７２の軸心方向におけるいずれの部位の面積よりも小さいということである。

[0269] 具体的に、注出孔６４の内径Ｒ６４は、基端側副空間７２の内径Ｒ７２よりも小さく、先端側副空間７１の最大内径Ｒ７１（先端側副空間７１の基端側端縁における内径）よりも小さく、流路１１１の内径Ｒ８１よりも小さい。また、流路１１１の内径Ｒ８１は、基端側副空間７２の内径Ｒ７２よりも小さい。

[0270] このような寸法関係について、注出孔６４の内径Ｒ６４が０．２７ｍｍ、０．２１ｍｍであるバレル６と、流路１１１の内径Ｒ８１が０．３ｍｍ、０．６ｍｍ、０．９ｍｍであり、且つ、基端側副空間７２の内径Ｒ７２が０．６ｍｍ、２．１ｍｍ、３．６ｍｍである保持部材１０と、を組み合わせて実験を行い注出抵抗（具体的には、摺動荷重）への影響を検討した。

[0271] この実験の結果は以下の通りである。基端側副空間７２の内径Ｒ７２が０．６ｍｍである場合、摺動荷重の増大を確認した。基端側副空間７２の内径Ｒ７２が２．１ｍ、３．６ｍｍである場合、摺動荷重に大きな変化は見られなかった。また、流路１１１の内径Ｒ８１を上記範囲内で変化させた場合、摺動荷重に大きな変化は見られなかった。

[0272] 例えば、流路１１１の内径Ｒ８１は、注出孔６４の内径Ｒ６４の１倍より

大きく５倍以下が好ましく、注出孔６４の内径Ｒ６４の１．１倍以上４．３倍以下であることが望ましい。注出孔６４の内径Ｒ６４が０．２１ｍｍ又は０．２７ｍｍである場合、流路１１１の内径Ｒ８１は０．３ｍｍ、０．６ｍｍ、０．９ｍｍのいずれかを選択することができる。また、例えば、基端側副空間７２の内径Ｒ７２（フィルター８０のろ過面積）は、注出孔６４の内径Ｒ６４の５倍以上２０倍以下が好ましく、注出孔６４の内径Ｒ６４の７倍以上１８倍以下であることが望ましい。注出孔６４の内径Ｒ６４が０．２１ｍｍ又は０．２７ｍｍである場合、基端側副空間７２の内径Ｒ７２は、２．１ｍｍ及び３．６ｍｍから選択することができる。基端側副空間７２及び先端側副空間７１の内径Ｒ７２、Ｒ７１がこの範囲であれば、薬剤を投与する際のろ過面積を確保しつつ注出抵抗を抑えることができる。

[0273] なお、本実施形態のシリンジ２に対しては、γ線等の放射線により滅菌が行われる。この滅菌は、エチレンオキサイドガス等のガスにより行ってもよいし、オートクレーブであってもよい。

[0274] ピストン３は、バレル６内の薬剤を注出する際に操作される部材である。本実施形態のピストン３は、軸状のロッド部３０と、該ロッド部３０の長手方向における一端に取り付けられるとともに、バレル６の筒状部６２の内周面全周に亘って密接するガスケット３１と、ロッド部３０の長手方向における他端に取り付けられた操作部３２とを有する。

[0275] 本実施形態のピストン３では、先端面３３は、ガスケット３１の先端面で構成されている。具体的に、薬剤の投与時に、先端面３３は、少なくとも保持部材１０の基端側部分１１０の基端側当接面２０１と当接し、より具体的には、基端側当接面２０１に加えて接続当接面２０３にも当接する。

[0276] また、ピストン３は、バレル６の内周面に密着する密着部３４と、密着部３４の先端面から突設する突設部３５と、を有する。密着部３４の先端面が基端側当接面２０１に当接し、突設部３５の先端面が先端側当接面８０２に当接する。また、突設部３５の外周面は、接続当接面２０３に密着する。

[0277] 注射針４は、バレル６内の薬剤を患者に投与するための部材である。注射

針４の先端は、キャップ５により覆われている。

以上のシリンジ２によれば、バレル６に収容された薬剤内に粒子が存在していたとしても、薬剤の投与時に、フィルター８０により粒子を捕捉することができ、さらに、薬剤は、注出孔６４よりも面積（例えば、内径）が大きい流路１１１、基端側副空間７２、先端側副空間７１を流通して注出孔６４から注出されるため、流路１１１、基端側副空間７２、先端側副空間７１を流通する際の抵抗を抑制することができる結果、薬剤の注出抵抗を抑制できる。

[0278] 本実施形態のシリンジ２では、流路１１１の面積（例えば、内径）を小さくし、基端側副空間７２の面積（例えば、内径）を大きくしたので、フィルター８０における薬剤が接する面積（フィルター８０によるろ過面積）を確保しつつ流路１１１に残る薬剤の量を少なくすることができ、注出抵抗を抑制しつつも残液の量を抑制することができる。

[0279] また、本実施形態のシリンジ２では、薬剤の投与時に、ピストン３の先端面３３が保持部材１０の当接面２００に周方向全周で面接触するまで移動することにより、ピストン３と保持部材１０との間の残液を抑制することができ、バレル６内の薬剤の残液の量を抑制することができる。

[0280] 尚、本発明のシリンジは、上記実施形態に限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲内において種々変更を加え得ることは勿論である。例えば、ある実施形態の構成に他の実施形態の構成を追加することができ、また、ある実施形態の構成の一部を他の実施形態の構成に置き換えることができる。さらに、ある実施形態の構成の一部を削除することができる。

[0281] 保持部材１０の構成は、上述の構成と異なってもよい。例えば、基端側部分８０の当接面２００は、ピストン３の当接面３３にあわせた形状であれば、異なる形状であってもよい。

[0282] 具体的に、上記実施形態の接続当接面２０３は、軸心方向に沿って延びていたが、軸心方向に対して傾斜する方向に延びる部位を含んでいてもよい。より具体的に、図１８及び図１９に示すように、接続当接面２０３は、軸心

方向と略垂直な面である第一接続当接面２０３ａと、第一接続当接面２０３ａの両端縁から軸心方向に沿って延びる一対の面である第二接続当接面２０３ｂ、２０３ｃと、を含んでもよい。

[0283] 具体的に、上記実施形態の基端側当接面２０１は、軸心方向に対して略垂直な面であったが、軸心方向に対して垂直以外の角度で傾斜した部位を含んでもよい。より具体的に、図２０及び図２１に示すように、基端側当接面２０１は、軸心方向に対して略垂直な面である第一基端側当接面２０１ａと、第一基端側当接面２０１ａの径内方向における端縁からさらに径内方向に延び、且つ、径内方向側の部位ほど先端側に位置するよう傾斜した面である第二基端側当接面２０１ｂと、を含んでもよい。

[0284] このような構成であっても、ピストン３の先端面３３が保持部材１０の当接面２００に周方向全周で面接触するまで移動することにより、ピストン３と保持部材１０との間の残液を抑制することができ、バレル６内の薬剤の残液の量を抑制することができる。

[0285] 上記実施形態の保持部材１０は、基端側部分１１０で構成されていたが、フィルター８０よりも先端側に配置される先端側部分を、基端側部分１１０と一体または別体に含んで構成されてもよい。

[0286] また、上記実施形態の保持部材１０では、流路１１１の内径が、基端側副空間７２の内径よりも小さかったが、基端側副空間７２の内径と略一致していてもよい。

上記実施形態の保持部材１０では、基端側部分１１０の当接面２００は、当接面２００は、ピストン３の先端面３３がバレル６の周方向全周に亘って面接触するように構成されていたが、ピストン３の先端面３３の周方向における一部において面接触するように構成されてもよい。例えば、基端側部分１１０の当接面２００の基端側当接面２０１に対して、周方向において間欠的に凹部や凸部を設けることが考えられる。

[0287] 上記実施形態のシリンジ２では、先端側副空間７１は、先端側ほど内径が小さいテーパ形状であったが、内径が均一な形状等の他の形状であってもよ

い。この場合、基端側端面６００は、例えば、軸心方向に垂直な方向に延びることが考えられる。

[0288] 基端側副空間７２は、先端側ほど内径が小さいテーパ形状であったが、内径が均一な形状等の他の形状であってもよい。

また、流路１１１の軸心方向における寸法は、基端側副空間７２の軸心方向における寸法以下であってもよい。

[0289] さらに、先端側副空間７１の軸心方向における寸法は、基端側副空間７２の軸心方向における寸法以下であってもよい。この場合、例えば、バレル６の先端部６０の基端側端面６００の筒軸に対する傾斜角度を小さくした上で、保持部材１０の基端側部分１１０を基端側端面６００に当接する位置に配置する、又は、保持部材１０の基端側部分１１０の軸心方向における寸法を大きくすることが考えられる。

[0290] 仕切手段７又は保持部材１０は、前記バレル６の先端側空間の体積が１５０ｍｍ^{3}以下、１１０ｍｍ^{3}以下、４０ｍｍ^{3}以下、場合により２０ｍｍ^{3}以下、好ましくは１８ｍｍ^{3}以下となるように配置される。バレル６の先端側空間（Ｓ２）の体積は、バレル６全体の体積の１５体積％以下、７体積％以下、５体積％以下、２体積％以下、好ましくは１．８体積％以下である。

[0291] 本明細書において、シリンジの摺動抵抗とは、バレル内のピストンを摺動させる際の抵抗であり、摺動荷重で表される。本明細書において、注出抵抗の語も摺動抵抗と同様の意味で用いられる。

（２）フィルター

フィルター８０は、例えば、メンブレンであってもメッシュ、焼結体、発泡体であってもよい。フィルター８０の材質は、樹脂、セラミック、金属、紙等である。本実施形態では、フィルター８０は、例えば、メンブレンフィルターである。なお、フィルター８０は、プレフィルターであってもよい。

[0292] 一つの側面において、フィルター８０のろ過面積は、基端側副空間（７２、Ｓ２２）の先端側端縁の面積、及び、先端側副空間（７１、Ｓ２１）の基端側端縁の面積である。基端側副空間（７２、Ｓ２２）の先端側端縁の面積

は、例えば、先端側副空間（７１、Ｓ２１）の基端側端縁の面積と等しい。

[0293] 一つの側面において、フィルターは、１００μｍ～４００μｍ、１２５μｍ～３５０μｍ、１５０μｍ～３１０μｍの膜厚を有する。

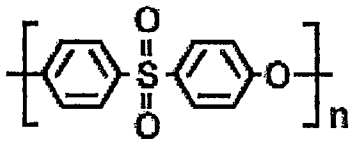
一つの側面において、フィルターは乾燥時又は湿潤時に１０００Ｐｓｉ以上、２０００Ｐｓｉ以上、３０００Ｐｓｉ以上の引張り強さを有し、好ましくは３５００Ｐｓｉ以上の引張り強さを有する。さらに好ましくは、フィルターは乾燥時に３７００Ｐｓｉ以上、湿潤時に３９００Ｐｓｉ以上の引張り強さを有する。

[0294] 一つの側面において、フィルターは乾燥時又は湿潤時に１０％以上、２０％以上、３０％以上、４０％以上の破断伸びを有し、好ましくは４５％以上の引張り強さを有する。さらに好ましくは、フィルターは乾燥時に５０％以上、湿潤時に６０％以上の引張り強さを有する。

[0295] 一つの側面において、フィルターの材質はポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含む。

[0296] ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）は、下記式：

[0297] [化1]

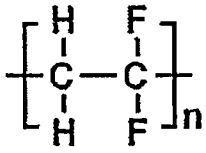


[0298] の繰返し単位を含む構造を有する。一つの側面において、ポリエーテルスルホンとして、Ｓｕｐｏｒ（登録商標）（日本ポール株式会社）、ミリポアエクスプレス（メルク株式会社）、Ｓａｒｔｏｐｏｒｅ（登録商標）（ザルトリウス）が好ましく、特にＳｕｐｏｒが好ましい。

[0299] ポリフッ化ビニリデン（ＰＶＤＦ）は、下記式：

[0300]

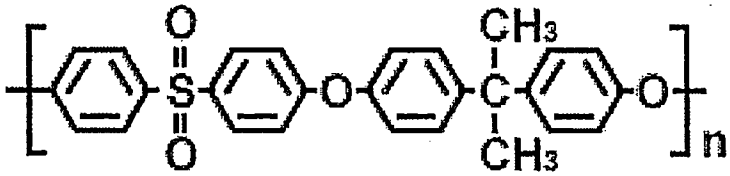
[化2]



[0301] の繰返し単位を含む。一つの側面において、ポリエーテルスルホンとして、Ｄｕｒａｐｏｒｅ（登録商標）（メルク株式会社）、フロロダイン（登録商標）ＩＩ（日本ポール株式会社）が好ましく、特にＤｕｒａｐｏｒｅが好ましい。

[0302] ポリスルホン（ＰＳ）は、下記式：

[0303] [化3]



[0304] の繰返し単位を含む構造を有する。一つの側面において、ポリスルホンとしてＡｓｙｍｍｅｔｒｉｃ Ｓｕｐｅｒ Ｍｉｃｒｏｎ Ｐｏｌｙｓｕｌｆｏｎｅ（日本ポール株式会社）が好ましい。

[0305] 一つの側面において、アクリル共重合体は、不織ナイロン支持体上に形成されていてもよい。また、アクリル共重合体は、親水性又は疎水性のコーティングで被覆されていてもよい。一つの側面において、アクリル共重合体のフィルターとして疎水性アクリル共重合体のフィルターが好ましく、特に、ＶＥＲＳＡＰＯＲ（登録商標）（日本ポール株式会社）が好ましい。

親水性のフィルターは、溶液で湿潤した後に空気が入り込むことで、メンブレンの厚みの内部に空気溜まりが生ずるエアロックという現象が起こることがある。プレフィルドシリンジは一定量の空隙を内部に有しており、使用する向きによって、溶液通過後に空隙に含まれる空気が通過し、エアロック

が発生する可能性を否定できない。エアロックが発生した場合はろ過性能が大幅に低下してしまうが、疎水性のフィルターではそのような事象は一般的に起こらないことが知られている。従って、疎水性フィルターであることで、上記リスクを回避可能である。

[0306] 一つの側面において、フィルターは５μｍ以下、好ましくは５μｍの孔径を有する。

本明細書において、フィルターの孔径とは、高い効率で捕捉されることが明確に期待できる粒子の直径によって定格付けられるフィルターの性質である。定格ろ過精度として、「公称ろ過精度」と「絶対ろ過精度」が利用される。公称ろ過精度とは、フィルターメーカーがある率の混入物除去率を保証することができる微粒子の大きさを範囲で表したものである。絶対ろ過精度とは、そのフィルターが完全に除去可能な最も小さい微粒子の大きさを表す値である。公称ろ過精度の測定方法として、ＡＣＦＴＤ（ＡＣ　Ｆｉｎｅ　Ｔｅｓｔ　Ｄｕｓｔ）が挙げられ、この方法において、設定した粒子除去率を満たす粒子サイズをろ過精度とする。絶対ろ過精度の測定方法として、ＡＣＦＴＤまたはグラスビーズをフィルターに一回通過させて下流側に流れ出たＡＣＦＴＤまたはビーズの最大径を測定する方法が挙げられる。本明細書において、孔径は絶対ろ過精度で表される。

[0307] 本明細書において、フィルターの完全性とは、フィルターの品質に関する基準であり、無菌性保証が求められる重要工程において、フィルターが期待されたろ過性能を有しているかを示すものである。フィルターの完全性試験としては、フォワードフロー試験及びバブルポイント試験が挙げられる。フォワードフロー試験は、完全に濡れた膜に対して、膜の二次側が大気圧の状態時に、フィルターの一次側に一定の試験圧力を加えることにより、フィルター一次側と二次側の圧力差により、液膜を透過する拡散流量を測定する定量的な試験である。また、バブルポイント試験とは、完全に濡れた膜に対して、膜の二次側が大気圧の状態時に、フィルターの一次側に一定の試験圧力を加えることにより、フィルター一次側と二次側の圧力差により、液膜を透

過する拡散流量を測定する定量的な試験である。

[0308] 本明細書において、「溶液は使用される前はフィルターと非接触の状態で保たれる」とは、溶液がバレル内のフィルターと接触しないようにバレル内に充填され、使用されるまで、通常予想されるレベルのストレスが負荷されても、接触しない状態で維持されることを指す。この場合において、注射用製剤の使用される前とは、注射用製剤の製造時及び製造後を含む。通常予想されるレベルのストレスとは、製造時又は製造後の輸送等の作業で加えられる落下ストレス、振動ストレス、及び回転ストレスを含むメカニカルストレスを指すが、これに限定されない。一つの側面において、注射用製剤は、通常予想されるレベルのストレスとして、１回、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回、１４回、１５回、１６回、１７回、１８回、１９回、２０回、２１回、２２回、２３回、２４回、２５回、２５回以上、３０回以上、又は４０回以上の落下ストレスにさらされる。落下時にプレフィルドシリンジに加わるストレスは、落下回数以外に高さ、向きなどによって変化する。落下高さは、例えばAmerican Society for Testing and Materials (ASTM) D4169に記載されている38.1cmであるが、これに限定されない。一つの側面において、溶液とフィルターとの非接触の状態は、仕切手段によってバレル内を仕切り、基端側空間に医薬製剤を収容し、仕切手段の先端側にフィルターを配置することによって実現される。「溶液は使用される前にフィルターと接触した状態におかれる」とは、注射用製剤の製造時または製造後の保存、輸送等の間の一定期間又は全期間、溶液がフィルターと接触した状態におかれることを指す。

[0309] 本明細書において、「溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入する」とは、シリンジのバレル内のフィルターよりも基端側に充填された溶液が、ピストン又は重量を含む押圧によって、バレル内のフィルターより先端側に移動することを指す。バレル内のフィルターより先端側に移動した溶液は注出孔を通って外部に注出される。

[0310] （３）医薬製剤

本発明の一つの側面において、医薬製剤は、低分子化合物、天然物、ポリヌクレオチド、ペプチドを含む中分子化合物またはタンパク質を有効成分として含有する溶液である。本明細書において、低分子化合物は分子量５００未満の化合物を指し、中分子化合物は分子量５００～１５００の化合物を指す。本発明の一つの側面において、中分子化合物は分子量５００～２０００の天然物、分子量３０００～１５０００のポリヌクレオチド、分子量６００～６０００のペプチドを含む。ペプチドは、環状ペプチドを含む。また、ポリヌクレオチドは、リボザイム、アンチセンス分子、阻害剤オリゴヌクレオチド、アプタマー、マイクロＲＮＡ、および低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）を含む。医薬製剤は、注射用製剤であってよい。

[0311] 本発明の一つの側面において、注射用製剤とは、注射によって投与されるために注射用の容器に充填された、溶液中にタンパク質を有効成分として含有する医薬製剤である。本発明の一つの側面において、注射用製剤は、シリンジなどの注射用の容器を構成要素として包含する。

[0312] 本発明の一つの側面において、医薬製剤の溶液は、９５ｃＰ以下、９０ｃＰ以下、８５ｃＰ以下、８０ｃＰ以下、７５ｃＰ以下、７０ｃＰ以下、６５ｃＰ以下、６０ｃＰ以下、５５ｃＰ以下、５０ｃＰ以下、４５ｃＰ以下、４０ｃＰ以下、３５ｃＰ以下、３０ｃＰ以下、２５ｃＰ以下、２０ｃＰ以下、１５ｃＰ以下、１０ｃＰ以下、または１ｃＰ～９５ｃＰの粘度を有する。粘度は、例えば電磁スピニング（Electro-Magnetically Spinning; EMS）法を用いて計測することが出来る。本測定法では導電体であるプローブに遠隔操作でトルクを印加し、その回転を光学的に読み取ることで粘度を計測する。

[0313] 本発明の一つの側面において、医薬製剤は、容器内の溶液を凍結させずに－３０℃～４０℃、－３０℃～２５℃、好ましくは溶液の凍結点～２５℃、より好ましくは１℃～１０℃、より好ましくは２℃～８℃、さらに好ましくは５℃で保存される。保存は１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時

間、２１時間、２２時間、２３時間、２４時間、２５時間、２６時間、２７時間、２８時間、２９時間、３０時間、３１時間、３２時間、３３時間、３４時間、３５時間、３６時間、４８時間、６０時間、７２時間、８４時間、９６時間行われる。保存は、少なくとも２４時間、少なくとも２日間、少なくとも３日間、少なくとも４日間、少なくとも１０日、少なくとも２０日、少なくとも３０日、少なくとも４０日、少なくとも５０日、少なくとも６０日、少なくとも１カ月、少なくとも２カ月、少なくとも３カ月、少なくとも４カ月、少なくとも５カ月、少なくとも６カ月、少なくとも７カ月、少なくとも８カ月、少なくとも９カ月、少なくとも１０カ月、少なくとも１１カ月、少なくとも１２カ月行われる。

[0314] 本発明の一つの側面において、溶液製剤で使用するタンパク質は、抗体、融合タンパク質、酵素、ホルモン、サイトカイン、ワクチンを含むが、これらに限定されない。より具体的には、モノクローナル抗体、顆粒状コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、顆粒状マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、エリスロポエチン（ＥＰＯ）、インターフェロン、ＩＬ－１やＩＬ－６等のインターロイキン、組織プラスミノーゲン活性化因子（ＴＰＡ）、トロンボポエチン、ウロキナーゼ、血清アルブミン、血液凝固第ＶＩＩＩ因子、レプチン、幹細胞成長因子（ＳＣＦ）等を含む。

[0315] 本発明の一つの側面において、医薬製剤に使用するタンパク質は、哺乳動物、特にヒトの生理活性タンパク質と実質的に同じ生物学的活性を有するものであり、天然由来のもの、及び遺伝子組換え法によって得られたものを含む。遺伝子組換え法によって得られるタンパク質には天然タンパク質とアミノ酸配列が同じであるもの、或いは該アミノ酸配列の１又は複数を欠失、置換、付加したもので前記生物学的活性を有するものを含む。

[0316] 本発明の一つの側面において、溶液中のタンパク質の濃度は、０．１ｍｇ／ｍＬ以上、０．１～３００ｍｇ／ｍＬの範囲、１～２００ｍｇ／ｍＬの範囲、５０～２００ｍｇ／ｍＬ又は８０～２００ｍｇ／ｍＬであってよい。

[0317] 本発明の一つの側面において、使用される抗体は、所望の抗原と結合する

限り特に制限はなく、ポリクローナル抗体であってもモノクローナル抗体であってもよいが、均質な抗体を安定に生産できる点でモノクローナル抗体が好ましい。また、本発明の一つの側面において、使用される抗体は、モノスペシフィック抗体であってもバイスペシフィック抗体であっても、又は分子内に３つ以上の抗原認識部位を有する多重特異性を有する抗体であってもよい。

[0318] 本発明の一つの側面において、使用されるモノクローナル抗体としては、ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ヒツジ、ラクダ、サル等の動物由来のモノクローナル抗体だけでなく、キメラ抗体、ヒト化抗体、バイスペシフィック抗体など人為的に改変した遺伝子組み換え型抗体も含まれる。さらに、血中滞留性や体内動態の改善を目的とした抗体分子の物性の改変（具体的には、等電点（ｐＩ）改変、Ｆｃ受容体の親和性改変等）を行うために抗体の定常領域等を人為的に改変した遺伝子組み換え型抗体も含まれる。

[0319] また、本発明の一つの側面において、使用される抗体の免疫グロブリンクラスは特に限定されるものではなく、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４などのＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＭなどいずれのクラスでもよいが、ＩｇＧが好ましく、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２及びＩｇＧ４が特に好ましい。

[0320] さらに本発明の一つの側面において、使用される抗体には、定常領域と可変領域を有する抗体（全長抗体）だけでなく、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ）$_2$などの抗体の結合断片や、抗体の可変領域をペプチドリンカー等のリンカーで結合させた１か又は２会場の一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ、ｓｃ（Ｆｖ）$_2$）やｓｃＦｖダイマーなどの二重特異性抗体等の低分子化抗体なども含まれるが、全長抗体が好ましい。

[0321] 本発明の一つの側面において、使用される抗体は、公知の方法により作製することができる。モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマは、基本的には公知技術を使用し、以下のようにして作製できる。すなわち、所望の抗原や所望の抗原を発現する細胞を感作抗原として使用して、これを通常の

免疫方法にしたがって免疫し、得られる免疫細胞を通常の細胞融合法によって公知の親細胞と融合させ、通常のスクリーニング法により、モノクローナルな抗体産生細胞（ハイブリドーマ）をスクリーニングすることによって作製できる。ハイブリドーマの作製は、たとえば、ミルステインらの方法（Kohler. G. and Milstein, C., Methods Enzymol. (1981) 73: 3-46）等に準じて行うことができる。抗原の免疫原性が低い場合には、アルブミン等の免疫原性を有する巨大分子と結合させ、免疫を行えばよい。

[0322] また、抗体遺伝子をハイブリドーマからクローニングし、適当なベクターに組み込んで、これを宿主に導入し、遺伝子組換え技術を用いて産生させた遺伝子組換え型抗体を用いることができる（例えば、Carl, A. K. Borrebaeck, James, W. Larrick, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, Published in the United Kingdom by MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990 参照）。具体的には、ハイブリドーマのｍＲＮＡから逆転写酵素を用いて抗体の可変領域（Ｖ領域）のｃＤＮＡを合成する。目的とする抗体のＶ領域をコードするＤＮＡを得たら、これを所望の抗体定常領域（Ｃ領域）をコードするＤＮＡと連結し、これを発現ベクターへ組み込む。又は、抗体のＶ領域をコードするＤＮＡを、抗体Ｃ領域のＤＮＡを含む発現ベクターへ組み込んでもよい。発現制御領域、例えば、エンハンサー、プロモーターの制御のもとで発現するよう発現ベクターに組み込む。次に、この発現ベクターにより宿主細胞を形質転換し、抗体を発現させることができる。

[0323] 本発明の一つの側面では、ヒトに対する異種抗原性を低下させること等を目的として人為的に改変した遺伝子組換え型抗体、例えば、キメラ抗体、ヒト化抗体などを使用できる。これらの改変抗体は、既知の方法を用いて製造することができる。キメラ抗体は、ヒト以外の哺乳動物、例えば、マウス抗体の重鎖、軽鎖の可変領域とヒト抗体の重鎖、軽鎖の定常領域からなる抗体であり、マウス抗体の可変領域をコードするＤＮＡをヒト抗体の定常領域をコードするＤＮＡと連結し、これを発現ベクターに組見込んで宿主に導入し産生させることにより得ることができる。

[0324] ヒト化抗体は、再構成(reshaped)ヒト抗体とも称され、ヒト以外の哺乳動物、例えばマウス抗体の相補性決定領域(CDR; complementarity determining region)をヒト抗体の相補性決定量域へ移植したものであり、その一般的な遺伝子組換え手法も知られている。具体的には、マウス抗体のＣＤＲとヒト抗体のフレームワーク領域(framework region; FR)を連結するように設計したＤＮＡ配列を、末端部にオーバーラップする部分を有するように作製した数個のオリゴヌクレオチドからＰＣＲ法により合成する。得られたＤＮＡをヒト抗体定常領域をコードするＤＮＡと連結し、次いで発現ベクターに組み込んで、これを宿主に導入し産生させることにより得られる（欧州特許出願公開第２３９４００号、ＷＯ　９６／０２５７６　参照）。ＣＤＲを介して連結されるヒト抗体のＦＲは、相補性決定領域が良好な抗原結合部位を形成するものが選択される。必要に応じ、再構成ヒト抗体の相補性決定領域が適切な抗原結合部位を形成するように抗体の可変領域のフレームワーク領域のアミノ酸を置換してもよい(Sato, K.et al., Cancer Res. (1993) 53, 851-856)。

[0325] 抗体の活性、物性、薬物動態、安全性等を改善するために抗体のアミノ酸を置換する技術としては、例えば以下に述べる技術も知られており、本発明の一つの側面において、使用される抗体には、このようなアミノ酸の置換（欠損や付加も含む）を施された抗体も含まれる。

[0326] ＩｇＧ抗体の可変領域にアミノ酸置換を施す技術は、ヒト化(Tsurushita N, Hinton PR、 Kumar S. , Design of humanized antibodies: from anti-Tac to Zenapax., Methods. 2005 May;36(1):69-83.)をはじめとして、結合活性を増強させるための相補性決定領域(CDR)のアミノ酸置換によるaffinity maturation(Rajpal A, Beyaz N, Haber L, Cappuccilli G, Yee H, Bhatt RR, Takeuchi T, Lerner RA, Crea R. , A general method for greatly improving the affinity of antibodies by using combinatorial libraries., Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jun 14;102(24):8466-71.)、フレームワーク（ＦＲ）のアミノ酸置換による物理化学的安定性の向上(Ewert S, Honegger

A, Pluckthun A. , Stability improvement of antibodies for extracellular and intracellular applications: CDR grafting to stable frameworks and structure-based framework engineering. , Methods. 2004 Oct;34(2):184-99. Review)が報告されている。また、ＩｇＧ抗体のＦｃ領域のアミノ酸置換を施す技術として、抗体依存性細胞障害活性（ＡＤＣＣ）活性や補体依存性細胞障害活性（ＣＤＣ）活性を増強させる技術が知られている(Kim SJ, Park Y, Hong HJ., Antibody engineering for the development of therapeutic antibodies., Mol Cells. 2005 Aug 31;20(1):17-29. Review.)。さらに、このようなエフェクター機能を増強させるだけではなく、抗体の血中半減期を向上させるFcのアミノ酸置換の技術が報告されている(Hinton PR, Xiong JM, Johlfs MG, Tang MT, Keller S, Tsurushita N., An engineered human IgG1 antibody with longer serum half-life.、 J Immunol. 2006 Jan 1;176(1):346-56.,Ghetie V, Popov S, Borvak J, Radu C, Matesoi D, Medesan C, Ober RJ, Ward ES., Increasing the serum persistence of an IgG fragment by random mutagenesis., Nat Biotechnol. 1997 Jul;15(7):637-40.)。さらには抗体の物性改善を目的とした定常領域の種々のアミノ酸置換技術も知られている(WO 09/41613)。

[0327] また、ヒト抗体の取得方法も知られている。例えば、ヒトリンパ球をin vitroで所望の抗原又は所望の抗原を発現する細胞で感作し、感作リンパ球をヒトミエローマ細胞、例えばＵ２６６と融合させ、抗原への結合活性を有する所望のヒト抗体を得ることもできる（特公第平１－５９８７８号公報参照）。また、ヒト抗体遺伝子の全てのレパートリーを有するトランスジェニック動物を抗原で免疫することで所望のヒト抗体を取得することができる(WO 93/12227、WO 92/03918、WO 94/02602、WO 94/25585、WO 96/34096、WO 96/33735参照)。さらに、ヒト抗体ライブラリを用いて、パンニングによりヒト抗体を取得する技術も知られている。例えば、ヒト抗体の可変領域を一本鎖抗体（ｓｃＦｖ）としてファージディスプレイ法によりファージの表面に発現させ、抗原に結合するファージを選択することができる。選択されたファージ

の遺伝子を解析すれば、抗原に結合するヒト抗体の可変領域をコードするＤＮＡ配列を決定することができる。抗原に結合するｓｃＦｖのＤＮＡ配列が明らかになれば、当該配列を含む適当な発現ベクターを作製し、ヒト抗体を取得することができる。これらの方法は既に周知であり、WO 92/01047、WO 92/20791、WO 93/06213、WO 93/11236、WO 93/19172、WO 95/01438、WO 95/15388を参考にすることができる。本発明の一つの側面において、使用される抗体には、このようなヒト抗体も含まれる。

[0328] 抗体遺伝子を一旦単離し、適当な宿主に導入して抗体を作製する場合には、適当な宿主と発現ベクターの組み合わせを使用することができる。真核細胞を宿主として使用する場合、動物細胞、植物細胞、真菌細胞を用いることができる。動物細胞としては、（１）哺乳類細胞、例えば、ＣＨＯ、ＣＯＳ、ミエローマ、ＢＨＫ（baby hamster kidney)、ＨｅＬａ、Ｖｅｒｏ、（２）両生類細胞、例えば、アフリカツメガエル卵母細胞、あるいは（３） 虫細胞、例えば、ｓｆ９、ｓｆ２１、Ｔｎ５などが知られている。植物細胞としては、ニコティアナ(Nicotiana)属、例えばニコティアナ・タバカム(Nicotiana tabacum)由来の細胞が知られており、これをカルス培養すればよい。真菌細胞としては、酵母、例えば、サッカロミセス(Saccharomyces)属、例えばサッカロミセス・セレビシエ(Saccharomyces serevisiae)、糸状菌、例えば、アスペルギルス(Aspergillus)属、例えばアスペスギルス・ニガー(Aspergillus niger)などが知られている。原核細胞を使用する場合、細菌細胞を用いる産生系がある。細菌細胞としては、大腸菌(E. coli)、枯草菌が知られている。これらの細胞に、目的とする抗体遺伝子を形質転換により導入し、形質転換された細胞をin vitroで培養することにより抗体が得られる。

[0329] さらに、医薬製剤において使用される抗体には、抗体修飾物が含まれる。例えば、ポリエチレングリコール（PEG）や細胞障害性薬剤等の各種分子と結合した抗体を使用することもできる（Farmaco. 1999 Aug 30;54(8): 497-516.、Cancer J. 2008 May-Jun;14(3):154-69）。このような抗体修飾物は、抗体に化学的な修飾を施すことによって得ることができる。これらの方法はこ

の分野において既に確立されている。

[0330] 本発明の一つの側面では、本開示における抗体はキメラ抗体であってもよい。キメラ抗体は、例えばUS Patent No. 4,816,567や Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)に記載されている。キメラ抗体は非ヒト可変領域（例えば、サルのような非ヒト霊長類、又は、マウス、ラット、ハムスター、若しくはウサギ等に由来する可変領域）とヒトの定常領域を含んでもよい。

[0331] 本発明の一つの側面では、本開示における抗体はヒト化抗体であってよい。典型的には、非ヒト抗体は、親の非ヒト抗体の特異性と親和性を維持しつつ、ヒトでの免疫原性を減少させるためにヒト化される。典型的には、ヒト化抗体は一つ以上の可変領域を含み、その中にはHVR、例えば非ヒト抗体に由来するCDR（又はその一部）と、ヒト抗体配列に由来するFR（又はその一部）とが存在する。ヒト化抗体は、任意に、ヒト定常領域の少なくとも一部を含むことができる。一実施態様において、ヒト化抗体内のFRのアミノ酸残基は、例えば、抗体の特異性や親和性を維持又は改善させるために、非ヒト抗体（例えばHVR残基の由来となった抗体）の対応するアミノ酸残基と置換されていてもよい。

[0332] ヒト化抗体及びその作製方法は、例えば以下で総説されており（Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)）、更に例えば以下に記載されている：Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); US Patent Nos. 5, 821,337, 7,527,791, 6,982,321, and 7,087,409; Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) (describing specificity determining region (SDR) grafting); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (describing "resurfacing"); Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) (describing "FR shuffling"); and Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005) and Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (describing the "guided selection" approach to FR shuffling)。

[0333] 本発明の一つの側面では、ヒト化に使われるであろうヒトフレームワークは、例えば、「ベストフィット」法（Sims et al. J. Immunol. 151:2296（1993））を用いて選択されたフレームワーク、重鎖又は軽鎖の可変領域のある特定のサブグループのヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク（Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992) and Presta et al. J. Immunol., 151:2623 (1993)）、FRライブラリのスクリーニングに由来するフレームワーク領域を含んでいてもよい（Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) と Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)）。

[0334] 本発明の一つの側面では、本開示における抗体はヒト抗体であってもよい。ヒト抗体は様々な技術で作製することができる。ヒト抗体は例えばvan Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-374 (2001) や Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)に概説される。ヒト抗体は抗原へ応答して完全ヒト抗体又はヒト可変領域を伴う完全抗体を産生するように改変されたトランスジェニック動物へ免疫原を投与することにより調製されてもよい。そのような動物は、典型的にはヒト免疫グロブリン遺伝子座の全部若しくは一部分を含み、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の全部若しくは一部分は、内因性の免疫グロブリン遺伝子座を置き換えるか、又は、染色体外に若しくは当該動物の染色体内にランダムに取り込まれた状態で存在する。そのようなトランスジェニックマウスにおいて、内因性の免疫グロブリン遺伝子座は、通常不活性化されている。トランスジェニック動物からヒト抗体を得る方法の総説として、Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005) を参照。また、例えば、XENOMOUSE（商標）技術を記載したUS Patent No. 6,075,181、6,150,584号；HUMAB（登録商標）技術を記載したUS Patent No. 5,770,429；K-M MOUSE（登録商標）技術を記載したUS Patent No. 7,041,870；並びに、VELOCIMOUSE（登録商標）技術を記載したUS2007/0061900を参照。このような動物によって生成される完全抗体からのヒト可変領域は、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせるなどして、さらに修飾されてもよい。

[0335] 本発明の別の側面では、ヒト抗体はハイブリドーマに基づいた方法でも作製できる。ヒトモノクローナル抗体の産生のための、ヒトミエローマ細胞及びマウス－ヒトヘテロミエローマ細胞株は以下に記述される（例えば、Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984)；Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp.51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)；及びBoerner et al., J. Immunol., 147: 86 (1991)）。ヒトB細胞ハイブリドーマ技術を介して生成されるヒト抗体はLi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006) に記述される。その他の方法としては、例えばUS Patent No. 7,189,826（ハイブリドーマ細胞株からのモノクローナルヒトIgM抗体の製造を記載）、及び、Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006)（ヒト－ヒトハイブリドーマを記載）が挙げられてよい。ヒトハイブリドーマ技術（トリオーマ技術）は、Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) 及びVollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)に記載される。

[0336] 本発明の別の側面では、ヒト抗体は、ヒト由来ファージディスプレイライブラリから選択されるFvクローン可変ドメイン配列を単離することでも生成できる。このような可変領域配列は、次に所望のヒト定常領域と組み合わせることができる。抗体ライブラリからヒト抗体を選択する手法は以下を参照。

[0337] 本発明の一つの側面では、本開示における抗体は、所望の1つ又は複数の活性を有する抗体についてコンビナトリアルライブラリをスクリーニングすることによって単離してもよい。例えば、ファージディスプレイライブラリの作製方法や、所望の結合特性を有する抗体についてそのようなライブラリをスクリーニングする方法等が当該技術分野において知られている。そのような方法は、Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001) で総説されており、さらに例えば、McCafferty et al., Nature 348:552-554；Clackson et al

., Nature 352: 624-628 (1991)； Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992)； Marks and Bradbury, Molecular Biology 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)； Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004)； Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004)； Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34):12467-12472 (2004)；Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132(2004) に記載される。

[0338] 本発明の一つの側面における特定のファージディスプレイ法において、VH及びVLのレパートリーは、ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction: PCR）により別々にクローニングでき、無作為にファージライブラリ中で再結合され、当該ファージライブラリは、Winter et al., Ann. Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994) で記載されるようにして、抗原結合ファージについてスクリーニングされてよい。ファージは、例えばscFvやFab といった抗体の結合断片を提示する。免疫化された供給源からのライブラリは、ハイブリドーマを構築することを要さずに免疫原に対する高親和性抗体を提供できる。別の実施態様において、Griffiths et al., EMBO J, 12: 725-734 (1993) に記載されるように、免疫化することなしに、ナイーブレパートリーを（例えば、ヒトから）クローニングして、広範な非自己又は自己抗原への単一由来の抗体を提供することもできる。さらなる別の実施態様において、ナイーブライブラリは、Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992) に記載されるように、幹細胞から再編成前のV-遺伝子セグメントをクローニングし、超可変領域CDR3をコードしかつin vitroで再構成を達成するための無作為配列を含んだPCRプライマーを用いることにより、合成的に作ることもできる。ヒト抗体ファージライブラリを記載した特許文献は、例えばUS Patent No. 5,750,373、US2005/0079574、US2005/0119455、US2005/0266000、US2007/0117126、US2007/0160598、US2007/0237764、US2007/0292936、US2009/0002360が挙げられる。

[0339] ヒト抗体ライブラリから単離される抗体又はそれの結合断片は、本明細書

においてヒト抗体又はヒト抗体の結合断片とみなす。

本発明の一つの側面では、本開示における抗体は、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）である。多重特異性抗体は、少なくとも2つの異なる部位に結合特異性を有する抗体（例えばモノクローナル抗体）である。一実施態様において、結合特異性の一つは抗原に対するものであり、他はそれ以外の抗原に対するものである。別の実施態様において、二重特異性抗体は、抗原の異なった2つのエピトープに結合してもよい。二重特異性抗体は、抗原を発現する細胞に細胞傷害剤を局在化するために使用されてもよい。二重特異性抗体は、全長抗体として又は抗体の結合断片として調製されてよい。

[0340] 多重特異性抗体の作製手法としては、限定はされないが、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖－軽鎖ペアの組換え共発現（例えばMilstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983)、WO93/08829、及びTraunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991)）、及びknob-in-hole技術（例えばUS Patent No. 5,731,168）が挙げられる。多重特異性抗体は、Fcヘテロ二量体分子を作製するために静電ステアリング効果（electrostatic steering effects）を操作すること（例えばWO2009/089004A1）；2つ以上の抗体又はそれの結合断片を架橋すること（例えばUS Patent No. 4,676,980及びBrennan et al., Science, 229: 81(1985)）；ロイシンジッパーを用いて2つの特異性を有する抗体を作成すること（例えばKostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)）；「ダイアボディ」技術を用いて二重特異性結合断片を作製すること（例えばHollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993)）；scFvダイマーを用いること（例えばGruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994)）；三重特異性抗体を調製すること（例えばTutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991)）によって作製してもよい。さらに、「オクトパス抗体」を含む、3つ以上の機能的抗原結合部位を有するように操作された抗体であってもよい（例えばUS2006/0025576）。

[0341] 本発明の一つの側面では、本開示における抗体又はそれの結合断片は、抗原と別の異なる抗原とに結合する1つの抗原結合部位を含む、「デュアルアク

ティングFab」又は「DAF」であってもよい（例えばUS2008/0069820）。

[0342] 本発明の一つの側面では、本開示における抗体のアミノ酸配列の改変体（変異体）は、抗体の分子をコードする核酸に適当な修飾を導入したり、又は、ペプチドを合成することで調製し得る。このような修飾は、アミノ酸配列中への、任意のアミノ酸（残基）の任意の欠失、挿入、置換を一又は複数、適宜組み合わせて行ってよい。最終構築物が所望の特徴（例えば、抗原結合性）を有する限り、欠失、挿入、置換の任意の組合せが利用できる。

[0343] 本発明の一つの側面では、一又は複数のアミノ酸置換を行った抗体改変体（変異体）が提供される場合には、置換的変異導入の目的部位は、HVR及びFRを含み得る。

医薬製剤において使用される抗体としては、抗組織因子抗体、抗ＩＬ－６レセプター抗体、抗ＩＬ－６抗体、抗グリピカン－３抗体、抗ＣＤ３抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＧＰＩＩｂ／ＩＩＩａ抗体、抗ＴＮＦ抗体、抗ＣＤ２５抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗Ｈｅｒ２／ｎｅｕ抗体、抗ＲＳＶ抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ５２抗体、抗ＩｇＥ抗体、抗ＣＤ１１ａ抗体、抗ＶＥＧＦ抗体、抗ＶＬＡ４抗体、抗ＨＭ１．２４抗原抗体、抗副甲状腺ホルモン関連ペプチド抗体（抗ＰＴＨｒＰ抗体）、抗ガングリオシドＧＭ３抗体、抗ＴＰＯ受容体アゴニスト抗体、凝固第ＶＩＩＩ因子代替抗体、抗ＩＬ３１レセプター抗体、抗ＨＬＡ抗体、抗ＡＸＬ抗体、抗ＣＸＣＲ４抗体、抗ＮＲ１０抗体、ファクターＩＸとファクターＸとのバイスペシフィック抗体などを挙げることができるが、これらに限定されない。

[0344] 医薬製剤において使用する好ましい再構成ヒト化抗体としては、ヒト化抗インターロイキン６（ＩＬ－６）レセプター抗体（トシリズマブ、ｈＰＭ－１あるいはＭＲＡ、WO92/19759参照）、ヒト化抗ＨＭ１．２４抗原モノクローナル抗体（WO98/14580参照）、ヒト化抗副甲状腺ホルモン関連ペプチド抗体（抗ＰＴＨｒＰ抗体）（WO98/13388を参照）、ヒト化抗組織因子抗体（WO99/51743参照）、抗グリピカン－３　ヒト化ＩｇＧ１κ抗体（codrituzumab、GC33、WO2006/006693参照）、抗ＮＲ１０ヒト化抗体（WO2009/072604参照）

、ファクターＩＸとファクターＸとのバイスペシフィックヒト化抗体（ACE910、WO2012/067176を参照）などが挙げられる。

本発明の一つの側面において、シリンジに充填される溶液に含まれる有効成分は、エミシズマブ、トシリズマブ、サトラリズマブから選択される抗体である。エミシズマブ、トシリズマブ、およびサトラリズマブは、例えば、それぞれヘムライブラ（登録商標）、アクテムラ（登録商標）およびエンスプリング（登録商標）に有効成分として含まれる抗体であり、それぞれのアミノ酸配列は公知である。本明細書において、エミシズマブ、トシリズマブ、およびサトラリズマブとの用語により特定される抗体は、これらの抗体とアミノ酸配列が実質的に同一であり、同質の薬効を有する抗体を包含する。

[0345] 本発明の一つの側面において、医薬製剤は、必要に応じて、適当な薬学的に許容される担体、媒体等と混和して調製し、溶液製剤とすることができる。溶液製剤の溶媒は、水又は薬学的に許容される有機溶媒である。そのような有機溶媒としては、例えば、プロピレングリコール（１，２－プロパンジオール）、ポリエチレングリコール３００、ポリエチレングリコール４００、エタノール、グリセロール、酢酸などが挙げられる。適当な薬学的に許容される担体、媒体としては、例えば、滅菌水や生理食塩水、安定化剤、酸化防止剤(アスコルビン酸等)、緩衝剤（リン酸、クエン酸、ヒスチジン、他の有機酸等）、防腐剤、界面活性剤（ＰＥＧ、Ｔｗｅｅｎ等）、キレート剤（ＥＤＴＡ等）、結合剤等を挙げることができる。また、その他の低分子量のポリペプチド、血清アルブミン、ゼラチンや免疫グロブリン等の蛋白質、グリシン、グルタミン、アスパラギン、グルタミン酸、アスパラギン酸、メチオニン、アルギニン及びリシン等のアミノ酸、多糖及び単糖等の糖類や炭水化物、マンニトールやソルビトール等の糖アルコールを含んでいてもよい。注射用の溶液とする場合には、例えば生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液、例えば、Ｄ－ソルビトール、Ｄ－マンノース、Ｄ－マンニトール、塩化ナトリウムが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール（エタノール等）、ポリアルコール（プロピレングリコール、ＰＥＧ等）、非

イオン性界面活性剤（ポリソルベート８０、ポリソルベート２０、ポロキサマー１８８、ＨＣＯ－５０）等と併用してもよい。

[0346] 本発明の一つの側面において、溶液製剤において使用する緩衝剤は、溶液のｐＨを維持するための物質を使用して調製する。本発明の一つの側面において、高濃度抗体含有溶液製剤においては、溶液のｐＨが４．５～７．５であることが好ましく、５．０～７．０であることがより好ましく、５．５～６．５であることがさらに好ましい。本発明の一つの側面において、使用可能な緩衝剤は、この範囲のｐＨを調整でき、且つ医薬的に許容可能なものである。このような緩衝剤は溶液製剤の分野で当業者に公知であり、例えば、リン酸塩（ナトリウム又はカリウム）、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩；クエン酸塩（ナトリウム又はカリウム）、酢酸ナトリウム、コハク酸ナトリウムなどの有機酸塩；又は、リン酸、炭酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、グルコン酸などの酸類を使用できる。さらに、Ｔｒｉｓ類及びＭＥＳ、ＭＯＰＳ、ＨＥＰＥＳのようなグッド緩衝剤、ヒスチジン（例えばヒスチジン塩酸塩）、グリシンなどを使用してもよい。

[0347] 緩衝剤の濃度は、一般には１～５００ｍｍｏｌ／Ｌであり、好ましくは５～１００ｍｍｏｌ／Ｌであり、さらに好ましくは１０～２０ｍｍｏｌ／Ｌである。ヒスチジン緩衝剤を使用する場合、緩衝剤は好ましくは５～２５ｍｍｏｌ／Ｌのヒスチジン、さらに好ましくは１０～２０ｍｍｏｌ／Ｌのヒスチジンを含有する。

[0348] 本発明の一つの側面において、高濃度抗体含有溶液製剤は、有効成分である抗体にとって適切な安定化剤を添加することによって、安定化されることが好ましい。本発明の一つの側面において、「安定な」高濃度抗体含有溶液製剤は、冷蔵温度（２～８℃）で少なくとも１２ヶ月、好ましくは２年間、さらに好ましくは３年間；又は室温（２２～２８℃）で少なくとも３ヶ月、好ましくは６ヶ月、さらに好ましくは１年間、有意な変化が観察されない。例えば、５℃で２年間保存後の二量体量及び分解物量の合計が５．０％以下、好ましくは２％以下、さらに好ましくは１．５％以下、あるいは２５℃で６

ヶ月保存後の二量体量及び分解物量の合計が５．０％以下、好ましくは２％以下、さらに好ましくは１．５％以下である。

[0349] 本発明の一つの側面において、界面活性剤としては、非イオン界面活性剤、例えばソルビタンモノカプリレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート等のソルビタン脂肪酸エステル；グリセリンモノカプリレート、グリセリンモノミリテート、グリセリンモノステアレート等のグリセリン脂肪酸エステル；デカグリセリルモノステアレート、デカグリセリルジステアレート、デカグリセリルモノリノレート等のポリグリセリン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレエート、ポリオキシエチレンソルビタントリステアレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンソルビットテトラステアレート、ポリオキシエチレンソルビットテトラオレエート等のポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル；ポリオキシエチレングリセリルモノステアレート等のポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル；ポリエチレングリコールジステアレート等のポリエチレングリコール脂肪酸エステル；ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンプロピルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンセチルエーテル等のポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル；ポリオキシエチエレンノニルフェニルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル；ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（ポリオキシエチレン水素ヒマシ油）等のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油；ポリオキシエチレンソルビットミツロウ等のポリオキシエチレンミツロウ誘導体；ポリオキシエチレンラノリン等のポリオキシエチレンラノリン誘導体；ポリオキシエチレンステアリン酸アミド等のポリオキシエチレン脂肪酸ア

ミド等のＨＬＢ６～１８を有するもの；陰イオン界面活性剤、例えばセチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイル硫酸ナトリウム等の炭素原子数１０～１８のアルキル基を有するアルキル硫酸塩；ポリオキシエチレンラウリル硫酸ナトリウム等の、エチレンオキシドの平均付加モル数が２～４でアルキル基の炭素原子数が１０～１８であるポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩；ラウリルスルホコハク酸エステルナトリウム等の、アルキル基の炭素原子数が８～１８のアルキルスルホコハク酸エステル塩；天然系の界面活性剤、例えばレシチン、グリセロリン脂質；スフィンゴミエリン等のフィンゴリン脂質；炭素原子数１２～１８の脂肪酸のショ糖脂肪酸エステル等を典型的例として挙げることができる。本発明の一つの側面において、製剤には、これらの界面活性剤の１種又は２種以上を組み合わせて添加することができる。

[0350] 好ましい界面活性剤はポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル及びポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテルであり、特に好ましいのはポリソルベート２０、２１、４０、６０、６５、８０、８１、８５並びにプルロニック（登録商標）型界面活性剤であり、最も好ましいのはポリソルベート２０、８０及びプルロニックＦ－６８（ポロキサマー１８８）である。

[0351] 本発明の一つの側面において、抗体製剤に添加する界面活性剤の添加量は、一般には０．０００１～１０％（ｍｇ／ｍＬ）であり、好ましくは０．００１～５％であり、さらに好ましくは０．００５～３％である。

[0352] また本発明の製剤には、必要に応じて、凍結保護剤、懸濁剤、溶解補助剤、等張化剤、保存剤、吸着防止剤、希釈剤、賦形剤、ｐＨ調整剤、無痛化剤、含硫還元剤、酸化防止剤等を適宜添加することができる。

[0353] 凍結保護剤として例えば、トレハロース、ショ糖、ソルビトール等の糖類を挙げることができる。

溶液補助剤として例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート８０、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレー

ト、マグロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステル等を挙げることができる。

[0354] 等張化剤として例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム等を挙げることができる。

保存剤として例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等を挙げることができる。

[0355] 吸着防止剤として例えば、ヒト血清アルブミン、レシチン、デキストラン、エチレンオキサイド・プロピレンオキサイド共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。

[0356] 含硫還元剤として例えば、Ｎ－アセチルシステイン、Ｎ－アセチルホモシステイン、チオクト酸、チオジグリコール、チオエタノールアミン、チオグリセロール、チオソルビトール、チオグリコール酸及びその塩、チオ硫酸ナトリウム、グルタチオン、炭素原子数１～７のチオアルカン酸等のスルフヒドリル基を有するもの等が挙げられる。

[0357] 酸化防止剤として例えば、エリソルビン酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、α－トコフェロール、酢酸トコフェロール、Ｌ－アスコルビン酸及びその塩、Ｌ－アスコルビン酸パルミテート、Ｌ－アスコルビン酸ステアレート、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、没食子酸トリアミル、没食子酸プロピルあるいはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（ＥＤＴＡ）、ピロリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム等のキレート剤が挙げられる。

[0358] 本発明の一つの側面において、医薬製剤は、自己免疫疾患、免疫疾患、感染症、炎症性疾患、神経系疾患、ならびに癌を含む腫瘍疾患及び新生物疾患の治療用である。特定の実施形態では、医薬の使用は、うっ血性心不全（ＣＨＦ）、虚血誘発性重症不整脈、高コレステロール血症、脈管炎、しゅさ、ざ瘡、湿疹、心筋炎及び心筋の他の状態、川崎病、全身性エリテマトーデス

、糖尿病、脊椎症、滑膜線維芽細胞、ならびに骨髄間質；骨量減少；パジェット病、骨巨細胞腫；乳癌；廃用性骨減少；栄養失調、歯周疾患、ゴーシェ病、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、脊髄損傷、急性化膿性関節炎、骨軟化症、クッシング症候群、単骨性線維性骨異形成、多骨性線維性骨異形成、歯根膜再構築、及び骨折；サルコイドーシス；黒色腫、前立腺癌、膵臓癌、溶骨性骨癌、乳癌、肺癌、胃癌、腎癌、及び直腸癌；骨転移、骨痛管理、及び体液性悪性高カルシウム血症、強直性脊椎炎、ならびに他の脊椎関節症；移植拒絶反応、ウイルス感染症、血液新生物、及び新生物様の状態、例えばホジキンリンパ腫；非ホジキンリンパ腫（バーキットリンパ腫、小リンパ球性リンパ腫／慢性リンパ性白血病、菌状息肉腫、マントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、辺縁層リンパ腫、ヘアリーセル白血病、及びリンパ形質細胞性白血病）、Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病／リンパ腫及びＴ細胞急性リンパ芽球性白血病／リンパ腫を含む、リンパ球前駆細胞の腫瘍、胸腺腫、末梢Ｔ細胞白血病、成人Ｔ細胞白血病／Ｔ細胞リンパ腫、及び大顆粒リンパ球性白血病を含む、成熟Ｔ細胞及び成熟ＮＫ細胞の腫瘍、ランゲルハンス細胞組織球増加症、成熟を伴うＡＭＬ、分化を伴わないＡＭＬ、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病、及び急性単球性白血病を含む急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、ならびに慢性骨髄性白血病を含む慢性骨髄増殖性疾患などのような骨髄新生物、中枢神経系の腫瘍、例えば脳腫瘍（神経膠腫、神経芽細胞腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、脳室上衣腫、及び網膜芽細胞腫）、固形腫瘍（鼻咽腔癌、基底細胞癌、膵癌、胆管癌、カポジ肉腫、精巣癌、子宮癌、膣癌、もしくは子宮頸癌、卵巣癌、原発性肝癌、又は子宮内膜癌、ならびに血管系の腫瘍（血管肉腫及び血管外皮細胞腫）、骨粗鬆症、肝炎、ＨＩＶ、ＡＩＤＳ、脊椎関節炎、関節リウマチ、炎症性腸疾患（ＩＢＤ）、敗血症及び敗血症性ショック、クローン病、乾癬、強皮症、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、同種異系島移植片拒絶、多発性骨髄腫（ＭＭ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、及び急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）などのような血液悪性疾患、腫瘍と関連する炎症、末梢神経損

傷、又は脱髄疾患の治療用である。特定の実施形態では、医薬の使用は、尋常性乾癬、膵臓炎、潰瘍性大腸炎、非ホジキンリンパ腫、乳癌、結腸直腸癌、中皮腫、軟部肉腫、若年性特発性関節炎、黄斑変性、呼吸器合胞体ウイルス、クローン病、関節リウマチ、乾癬性関節炎、キャッスルマン病、強直性脊椎炎、骨粗鬆症、治療誘発性の骨量減少、骨転移、多発性骨髄腫、アルツハイマー病、緑内障、シェーグレン病、スティル病、多発性硬化症、高免疫グロブリン血症、貧血、メサンギュウム増殖性腎炎、及び喘息の治療用である。

[0359] 本発明の一つの側面において、抗体が特異的結合性を有する抗原は、膜貫通分子（例えば、受容体）又は増殖因子などのリガンドであり得る。例示的な抗原としては、分子、例えばレニン；ヒト成長ホルモン及びウシ成長ホルモンを含む成長ホルモン；成長ホルモン放出因子；副甲状腺ホルモン；甲状腺刺激ホルモン；リポタンパク質；α－１－抗トリプシン；インスリンＡ鎖；インスリンＢ鎖；プロインスリン；卵胞刺激ホルモン；カルシトニン；黄体形成ホルモン；グルカゴン；因子ＶＩＩＩＣ、因子ＩＸ、組織因子（ＴＦ）及びフォンヴィレブランド因子などの凝固因子；プロテインＣなどの抗凝固因子；心房性ナトリウム利尿因子；肺界面活性剤；ウロキナーゼ又はヒト尿又は組織型プラスミノーゲン活性化因子（ｔ－ＰＡ）などのプラスミノーゲン活性化因子；ボンベシン；トロンビン；造血性増殖因子；腫瘍壊死因子－α及び－β；エンケファリナーゼ；ＲＡＮＴＥＳ(regulated on activation normally T-cell expressed and secreted)；ヒトマクロファージ炎症性タンパク質（ＭＩＰ－１－α）；ヒト血清アルブミンなどの血清アルブミン；ミュラー管阻害物質；リラキシンＡ鎖；リラキシンＢ鎖；プロリラキシン；マウス性腺刺激ホルモン関連ペプチド；βラクタマーゼなどの微生物タンパク質；ＤＮＡｓｅ；ＩｇＥ；ＣＴＬＡ－４などの細胞傷害性Ｔ－リンパ球関連抗原（ＣＴＬＡ）；インヒビン；アクチビン；血管内皮細胞増殖因子（ＶＥＧＦ）；ホルモン又は増殖因子の受容体；プロテインＡ又はＤ；リウマチ因子；神経栄養因子、例えば骨由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）、ニューロト

ロフィン－３、－４、－５、又は－６（ＮＴ－３、ＮＴ－４、ＮＴ－５、又はＮＴ－６）、又は神経増殖因子、例えばＮＧＦ－ｂ；血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）；ａＦＧＦ及びｂＦＧＦなどの繊維芽細胞増殖因子；上皮増殖因子（ＥＧＦ）；ＴＧＦ－α及びＴＧＦ－ｂ１、ＴＧＦ－ｂ２、ＴＧＦ－ｂ３、ＴＧＦ－ｂ４、又はＴＧＦ－ｂ５を含むＴＧＦ－βなどのトランスフォーミング増殖因子（ＴＧＦ）；ＴＮＦ－α又はＴＮＦ－βなどの腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）；インスリン様増殖因子－Ｉ及び－ＩＩ（ＩＧＦ－Ｉ及びＩＧＦ－ＩＩ）；ｄｅｓ（１－３）－ＩＧＦ－Ｉ（脳ＩＧＦ－Ｉ）、インスリン様増殖因子結合タンパク質；ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２及びＣＤ４０などのＣＤタンパク質；エリスロポエチン；骨誘導因子；抗毒素；骨形成タンパク質（ＢＭＰ）；インターフェロン－α、－β及び－γなどのインターフェロン；例えば、Ｍ－ＣＳＦ、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦなどのコロニー刺激因子（ＣＳＦ）；例えば、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－６、ＩＬ－７、ＩＬ－８、ＩＬ－９及びＩＬ－１０などのインターロイキン（ＩＬ）；スーパーオキシドジスムターゼ；Ｔ細胞受容体；表面膜タンパク質；崩壊促進因子；例えば、ＡＩＤＳエンベロープの一部などのウイルス抗原；輸送タンパク質；ホーミング受容体；アドレシン；制御タンパク質；ＣＤ１１ａ、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ１１ｃ、ＣＤ１８、ＩＣＡＭ、ＶＬＡ－４及びＶＣＡＭなどのインテグリン；ＨＥＲ２、ＨＥＲ３又はＨＥＲ４受容体などの腫瘍関連抗原；並びに上記列挙されたポリペプチドの何れかの断片が挙げられる。

[0360] 本発明の一つの側面において、包含される抗体の例示的な分子標的としては、ＣＤタンパク質、例えばＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ３４及びＣＤ４０；ＥＧＦ受容体、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３又はＨＥＲ４受容体などのＥｒｂＢ受容体ファミリーのメンバー；Ｂ細胞表面抗原、例えばＣＤ２０又はＢＲ３；ＤＲ５を含む腫瘍壊死受容体スーパーファミリーのメンバー；前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）；ＬＦＡ－１、Ｍａｃ１、ｐ１５０．９５、ＶＬＡ－４、ＩＣＡＭ－１、ＶＣＡＭ、α４／β７イ

ンテグリン、及びそのα又はβサブユニットの何れかを含むαｖ／β３インテグリン（例えば、抗ＣＤ１１ａ、抗ＣＤ１８又は抗ＣＤ１１ｂ抗体）などの細胞接着分子；増殖因子、例えばＶＥＧＦ及びその受容体；組織因子（ＴＦ）；腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、例えばＴＮＦ－α又はＴＮＦ－β、αインターフェロン（α－ＩＦＮ）；ＩＬ－８などのインターロイキン；ＩｇＥ；血液型抗原；ｆｌｋ２／ｆｌｋ３受容体；肥満（ＯＢ）受容体；ｍｐ１受容体；ＣＴＬＡ－４；プロテインＣなどが挙げられる。

[0361] （４）粒子

本発明の一つの側面において、「目視により検出可能な粒子を除去する」とは、所定の条件において目視により検出可能な粒子が発生する医薬製剤の溶液において、シリンジから溶液を注出する際にバレル内に設けられたフィルターを介して注出することによって、注出された溶液から目視により検出可能な粒子を除去することを指す。本発明の一つの側面において、注出された溶液において目視により検出可能な粒子は０となる。粒子のサイズや数は、光遮蔽粒子計数法、顕微鏡粒子計数法、フローサイト粒子画像解析法、目視検査、粒子を単離した後に顕微赤外分光（ｉｎｆｒａｒｅｄ　ｓｐｅｃｔｒｏｓｃｏｐｙ；ＩＲ）測定や顕微ラマン分光測定することで測定可能であり、好ましくは目視検査と顕微赤外分光又は顕微ラマン分光測定の組み合わせで測定する。

[0362] （５）目視により検出可能な粒子

本明細書において、目視により検出可能な粒子とは、高照度で目視により検出可能な粒子であり、４０μｍ以上の粒径を有する。このうち、薬局方に規定されている標準照度（２，０００－３，０００ｌｘ程度）で目視により検出可能な粒子を「可視粒子」又は「不溶性可視性粒子」と呼ぶ。可視粒子は一般的に１００μｍより大きい粒径を有する（非特許文献１）。可視粒子よりも小さいサイズで、薬局方に規定されている標準照度（２，０００－３，０００ｌｘ程度）では目で見えないが照度を上げたり、観察時間を長くすることで目視により検出可能な粒子は「高照度でのみ目視により検出可能な

粒子」であり、４０μｍ～１００μｍの粒径を有する。可視粒子は、照明下、標準照度（２，０００－３，０００ｌｘ程度）において、黒色背景又は白色背景の前で容器を緩やかに旋回又は転倒させて５秒以上、肉眼で目視検査することにより確認される。高照度でのみ目視により検出可能な粒子は、照明下、高照度（６，０００ｌｘ以上）において、黒色背景の前で容器を緩やかに旋回又は転倒させて３０秒以上、肉眼で目視検査することにより確認される。高照度における検査では可視粒子も確認可能である。

[0363] 本明細書において「タンパク質由来粒子」又は「溶液の成分由来の粒子」とは、タンパク質のみからなる粒子並びにタンパク質とポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）の複合体からなる粒子を含む、タンパク質から生成された目視により検出可能な粒子を指す。粒子がタンパク質分子によるものであることは、顕微ラマン分光測定によって確認することができる。溶液中にタンパク質として含まれるのは医薬有効成分（API）のみであり、目視により検出可能な粒子はAPIから生じたものである。目視により検出可能な粒子の数は、光遮蔽粒子計数法、顕微鏡粒子計数法、フローサイト粒子画像解析法、目視検査、粒子を単離した後に顕微赤外分光（infrared spectroscopy；ＩＲ）測定や顕微ラマン分光測定することで測定可能であり、好ましくは目視検査と顕微赤外分光又は顕微ラマン分光測定の組み合わせにより測定される。

[0364] 本明細書において「外来性粒子」又は「溶液の成分以外に由来する粒子」とは、上記以外の目視により検出可能な粒子を指す。

本明細書において「凝集体」とは、変性したタンパク質が多数集まることにより生じた比較的高分子量のタンパク質種で、「高分子種」及び「ＨＭＷＳ」という用語と互換的に使用される。タンパク質凝集体は、概して以下の点で異なり得る：サイズ（小型（２量体）～大型（顕微鏡で確認可能な粒子またはさらに可視粒子）の集合体であり、直径はナノメートル～マイクロメートルの範囲）、形態（概ね球状～繊維状）、タンパク質構造（ナイーブ対非ネイティブ／変性）、分子間結合のタイプ（共有対非共有）、可逆性、及び可溶性。可溶性の凝集体はおよそ１～１００ｎｍのサイズ範囲を網羅し、

タンパク質粒子は顕微鏡で確認可能な（約０．１～１００μｍ）範囲及び可視（＞１００μｍ）範囲を網羅する。前述のタイプのタンパク質凝集体全てが、概して当該用語に包含される。したがって、「（タンパク質）凝集体」という用語は、２つ以上のタンパク質モノマーが物理的に会合したまたは化学的に結合したあらゆる種類の非ネイティブ種を指す。

[0365] 本発明の一つの側面において、「プレフィルドシリンジ」とは、容器としてのシリンジに、液体組成物が充填されているシリンジを意味する。ある態様において、プレフィルドシリンジは、患者に投与するための医薬組成物がシリンジ内に充填されている。ここで、シリンジはシリンジクロージャー、例えば、限定はされないもののストッパーによって蓋がされていてもよい。ある態様において、組成物は製造用充填施設においてシリンジ内に入れられる。ある態様において、シリンジは、シリンジ内に組成物を入れる前に滅菌される。ある態様において、プレフィルドシリンジは、患者に対する組成物の投与の前に、１日、又は少なくとも７日、又は少なくとも１４日、又は少なくとも１ヶ月、又は少なくとも６ヶ月、又は少なくとも１年、又は少なくとも２年の保存期間を有する。ある態様において、プレフィルドシリンジは、製造時、または流通時において通常予想されるレベルのストレスが負荷されてもシリンジ内の溶液がフィルターと非接触に保たれる。

実施例

[0366] 実施例１　微粒子除去能の高いフィルター材質の選定

抗体溶液（サトラリズマブ（ｍＡｂ１）：１２０ｍｇ／ｍＬ、緩衝剤：２０ｍｍｏｌ／Ｌのヒスチジン、安定化剤：１５０ｍｍｏｌ／Ｌのアルギニン及び１６２ｍｍｏｌ／Ｌのアスパラギン酸、界面活性剤：０．５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、ｐＨ６．０）を通常の２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジ（１ｍＬ規格）及びそれぞれ異なる材質（ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）（Ｓｕｐｏｒ（登録商標）；日本ポール株式会社）、ポリフッ化ビニリデン（ＰＶＤＦ）（Ｄｕｒａｐｏｒｅ（登録商標）；メルク株式会社）、ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）、ナイロン、ポリスルホン（Ａｓｙｍｍ

ｅｔｒｉｃ　Ｓｕｐｅｒ　Ｍｉｃｒｏｎ　Ｐｏｌｙｓｕｌｆｏｎｅ；日本ポール株式会社）、疎水性アクリル共重合体（ＶＥＲＳＡＰＯＲ（登録商標）；日本ポール株式会社））の孔径５μｍのフィルターをそれぞれ内蔵した計６種の２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジ（１ｍＬ規格）のそれぞれの内部に、１．０ｍＬの溶液を充填してストッパーで打栓した。抗体溶液は、２５℃及び４０℃で保存することで、製剤中の微粒子量を意図的に増加させた上で試験に供した。抗体溶液はフィルターと接触していた。充填・打栓したサンプルについて、シリンジ内の抗体溶液を、オートグラフ（型番：ＡＧ－１、島津製作所製）を用いて、速度２１０ｍｍ／分または１００ｍｍ／分にて洗浄滅菌済みの清浄なガラスバイアルに排出した。本排出溶液または原液に適当な倍率でリン酸緩衝生理食塩水を加えて、その後２０回転倒混和し、２時間静置した。測定直前にゆっくり３回転倒混和した。試行１、２はマイクロフローイメージング装置（型番：ＤＰＡ４１００、Ｂｒｉｇｈｔ　ＷＥＬＬ社製）、試行３はマイクロフローイメージング装置（型番：ＭＦＩ５２００、ｐｒｏｔｅｉｎ　ｓｉｍｐｌｅ社製）を用いて、溶液中の微粒子数を測定した。

[0367] ［評価結果］

通常の２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジ及び各種フィルターをそれぞれ内蔵した２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジ排出後における溶液中の１０μｍ以上、２５μｍ以上の微粒子数を表１に示す。

[0368] その結果、抗体溶液をＰＥＳ、ＰＶＤＦ、ポリスルホン、疎水性アクリル共重合体製のフィルターを内蔵したシリンジから排出した場合、溶液中の微粒子量が大きく低減可能な一方、ＰＥＴまたはナイロン製のフィルターを内蔵したシリンジから排出した場合には、溶液中の微粒子量の低減が不十分であることが分かった。これらの違いは、ＰＥＳ、ＰＶＤＦ、ポリスルホン、疎水性アクリル共重合体製のフィルターはいずれもメンブレンフィルターであるのに対して、ＰＥＴ、ナイロン製のフィルターはデプスフィルターの一種であるネットフィルターであることが原因として考えられた。

[0369] [表1]

表１　通常のシリンジ及びフィルター内蔵シリンジ排出後における溶液中の微粒子数

溶液	実験	フィルター	排出速度 (mm/分)	微粒子数(／1.0 mL)	
				≧ 10 μm	≧ 25 μm
mAb1 120mg/mL	試行１	—（通常シリンジ）	210	1542	124
		PES 5μm		14	0
		PVDF 5μm		41	0
		PET 5μm		972	41
		ナイロン 5μm		1229	55
mAb1 120mg/mL	試行２	—（原液）	-	1367	139
		ポリスルフォン 5μm	210	21	0
mAb1 120mg/mL	試行３	—（原液）	-	601	54
		アクリル共重合体 5μm	100	10	0

[0370]　実施例２　最適なフィルター孔径の選定

抗体溶液（サトラリズマブ（ｍＡｂ１）：１２０ｍｇ／ｍＬ、緩衝剤：２０ｍｍｏｌ／Ｌのヒスチジン、安定化剤：１５０ｍｍｏｌ／Ｌのアルギニン及び１６２ｍｍｏｌ／Ｌのアスパラギン酸、界面活性剤：０．５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、ｐＨ６．０）を直径４７ｍｍの円形に打ち抜いたＰＥＳの孔径１．２μｍまたは孔径５μｍフィルターを配置したステンレス製のフィルターユニットを通してろ過し、清浄なプラスチック容器に回収した。回収された本溶液または原液に適当な倍率でリン酸緩衝生理食塩水を加えて、その後２０回、転倒混和し、２時間静置した。測定直前にゆっくり３回、転倒混和し、マイクロフローイメージング装置（型番：ＭＦＩ５２００、ｐｒｏｔｅｉｎ　ｓｉｍｐｌｅ社製）を用いて、溶液中の微粒子数を測定した。なお、抗体溶液は、実施例１と同様に、２５℃及び４０℃で保存することで、製剤中の微粒子量を意図的に増加させた上で試験に供した。

[0371]　［評価結果］

原液及び孔径１．２μｍまたは孔径５μｍのフィルターでろ過したサンプ

ル溶液中の２５μｍ以上、７０μｍ以上の粒子数を表２に示す。

[0372] その結果、孔径１．２μｍと孔径５μｍのフィルターでろ過した場合、溶液中の粒子量低減能は大差がなく、孔径は５μｍ程度のサイズであれば十分であることが明らかになった。また、圧力７０ｋＰａにおける水流量は、孔径１．２μｍの場合は３１５ｍＬ／分／ｃｍ^{2}であり、孔径５μｍの場合は７７８ｍＬ／分／ｃｍ^{2}である。そのため、フィルター導入に伴う注出抵抗は孔径５μｍの場合と比較して孔径１．２μｍでは約２．５倍となる。達成すべき粒子低減能と注出抵抗上昇のバランスを鑑みて、孔径５μｍが最適であると判断した。

[0373] また、スクロース溶液（粘度７ｃＰ）を疎水性アクリル共重合体（孔径５μｍ）フィルターを内蔵した２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジ（１ｍＬ規格）内に、１．０ｍＬ充填してストッパーで打栓した。スクロース溶液はフィルターと非接触の状態で維持された。充填・打栓したサンプルについて、シリンジ内のスクロース溶液をオートグラフ（型番：ＡＧ－１、島津製作所製）を用いて、速度１００ｍｍ／分または２１０／分にて適当な容器に排出した。１０ｍｍ～２５ｍｍの平均摺動抵抗値を表３に示す。平均摺動抵抗値はオートグラフで取得されたデータを基に、計算によって求めた。

[0374] その結果、フィルター内蔵シリンジの平均摺動抵抗値は通常のシリンジの１．３倍以内となり、フィルターが存在しているにも関わらず、十分低値に抑えられていることが分かった。

[0375] [表2]

表２　1.2μｍ及び５μｍフィルター内蔵シリンジ排出後における溶液中の微粒子数

溶液	フィルター	微粒子数(/1.0 mL)	
		≧ 25 μm	≧ 70 μm
mAb1 120mg/mL	－（原液）	56	3
	PES 1.2μm	2	0
	PES 5μm	13	0

[0376] [表3]

表３　通常のシリンジ及びフィルター内蔵シリンジの 10 mm～25 mm の平均摺動抵抗値

種類/排出速度	１００ｍｍ／分		２１０ｍｍ／分	
	抵抗値（N）	通常シリンジとの比率	抵抗値（N）	通常シリンジとの比率
通常シリンジ	２．６０	１	５．０７	１
フィルター内蔵シリンジ	３．３０	１．２７	６．１８	１．２２

[0377] 実施例３　フィルター耐久性の評価

３種類のスクロース溶液（粘度１０ｃＰ、１５ｃＰ、２０ｃＰ）を疎水性アクリル共重合体（孔径５μｍ）フィルターを内蔵した２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジ（１ｍＬ規格）内に、１．０ｍＬ充填してストッパーで打栓した。また、シムジア（登録商標）：皮下注２００ｍｇオートクリックスから薬液を排出し、疎水性アクリル共重合体（孔径５μｍ）フィルターを内蔵した２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジ（１ｍＬ規格）内に、１．０ｍＬ充填してストッパーで打栓した。シムジア溶液の粘度をＥＭＳ粘度計（型式：ＥＭＳ－１０００、京都電子工業社製）で測定したところ，２５℃において９６．４ｃＰであった。スクロース溶液及び、シムジア溶液はフィルターと非接触の状態で維持された。充填・打栓したサンプルについて、シリンジ内のスクロース溶液をオートグラフ（型番：ＡＧ－１、島津製作所製）を用いて、速度１０００ｍｍ／分にて適当な容器に排出した。また、シリンジ内のシムジア溶液をマニュアルで排出した（Ｎ＝１０）。ストップウオッチで排出時間を計測し、速度を算出した。排出後のシリンジからフィルターユニットを取り出して、フィルターの破損有無を確認した。

[0378] ［評価結果］

速度１０００ｍｍ／分で粘度１０－２０ｃＰのスクロース溶液を排出した際の最大荷重、及び排出後のフィルターの破損有無を表３に示す。マニュアルで粘度９６．４ｃＰのシムジア溶液を排出した際の排出速度、及び排出後のフィルターの破損有無を表４に示す。また、正常なフィルターと破損したフィルターの例を図１に示す。評価の結果、全てのサンプルにおいてフィルタ

一の破損は認められず、十分な耐久性を有しており、幅広い薬剤に対して使用可能であることが分かった。

[0379] [表4]

表4　速度1000 mm/分におけるスクロース溶液排出後の最大負荷及びフィルター破損有無

溶液	最大負荷	フィルターの破損率(%)
スクロース溶液 10cP	約 30 N	0/16 (0%)
スクロース溶液 15cP	約 45 N	0/16 (0%)
スクロース溶液 20cP	約 60 N	0/16 (0%)

[0380] [表5]

表5　シムジア溶液マニュアル排出後の想定排出速度及びフィルター破損有無

溶液	排出速度（mm/分）	フィルターの破損率(%)
シムジア溶液 96.4cP	１５２～３１６	0/10 (0%)

[0381] 実施例４　タンパク性異物除去能の評価

以下の３種類の医薬製剤を評価に使用した：

［製剤１］アクテムラ（登録商標）（有効成分：トシリズマブ）：皮下注１６２ｍｇ；

［製剤２］ヘムライブラ（登録商標）（有効成分：エミシズマブ）：皮下注１５０ｍｇ；

［製剤３］エンスプリング（登録商標）（有効成分：サトラリズマブ）:皮下注１２０ｍｇ。

[0382] 各製剤をプラスチック容器に排出した後に、疎水性アクリル共重合体（孔径５μｍ）フィルターを内蔵した２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジ（１ｍＬ規格）内に、それぞれ１．０ｍＬ充填してストッパーで打栓した。なお、製剤１については製剤２と製剤３と同一のバッファー成分（緩衝剤：２０ｍｍｏｌ／Ｌのヒスチジン、安定化剤：１５０ｍｍｏｌ／Ｌのアルギニン及び１６２ｍｍｏｌ／Ｌのアスパラギン酸、界面活性剤：０．５０ｍｇ／ｍＬのポロキサマー１８８、ｐＨ６．０）にバッファー置換した後のサンプルを用いた。

本サンプルを４０℃にて保存することで、シリンジ内部で意図的にタンパク性の異物を生成させた。タンパク性異物を含有したサンプル（Ｎ＝５）を各製剤について作成し、溶液排出前に白色光源の直下の約１０，０００ｌｘの明るさの位置で、黒色の背景の前でシリンジを緩やかに旋回又は転倒させ、肉眼で約３０秒目視検査を実施することによってシリンジに充填された溶液中の異物存在有無及び存在する場合はその個数を確認した。また、照度３，０００ｌｘ程度においても、黒色及び白色の背景の前でシリンジを緩やかに旋回又は転倒させ、肉眼で約３０秒目視検査を実施することによってシリンジに充填された溶液中の異物存在有無及び存在する場合はその個数を確認した。シリンジ内部のタンパク異物の個数は照度約１０，０００ｌｘで少ないサンプルで１個、多いサンプルで１０個以上確認された。また、照度約３，０００ｌｘでは０個～４個であった。充填・打栓したサンプルについて、手動で洗浄滅菌済みの清浄なガラスバイアルに排出した。排出後に照度約１０，０００ｌｘ及び３，０００ｌｘ程度でバイアル内部の異物存在有無及び存在する場合はその個数を確認した。

[0383] ［評価結果］

疎水性アクリル共重合体（孔径５μｍ）フィルターを内蔵した２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジ排出後におけるタンパク性異物存在率、タンパク性異物個数を表４及び５に示す。その結果、孔径５μｍの疎水性アクリル共重合体製のフィルターを内蔵したシリンジで排出すると、１０種類すべてのタンパク性異物を適切に除去できることを確認した。

[0384] [表6]

表６　フィルター内蔵シリンジからの排出前後におけるタンパク性異物存在率

異物種類	タンパク性異物存在率(%) (観察照度:10,000 lx)		タンパク性異物存在率(%) (観察照度:3,000 lx)	
	排出前	排出後	排出前	排出後
製剤1	5/5 (100%)	0/5 (0%)	4/5 (80%)	0/5 (0%)
製剤2	5/5 (100%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)	0/5 (0%)
製剤3	5/5 (100%)	0/5 (0%)	5/5 (100%)	0/5 (0%)

[0385] [表7]

表７　フィルター内蔵シリンジ排出前後におけるタンパク性異物個数

異物種類	タンパク性異物個数 (観察照度:10,000lx)		タンパク性異物個数 (観察照度:3,000lx)	
	排出前	排出後	排出前	排出後
製剤1	10	0	5	0
製剤2	50	0	20	0
製剤3	50	0	24	0

※1サンプルあたり10個以上異物が認められたサンプルは便宜的に異物数:10個とした。

[0386] 上記３種類の製剤以外の上市済みの５種類のプレフィルドシリンジ製剤またはバイアル製剤についても同様の試験を行った。そのうち、３剤は皮下注、２剤は点滴静注であった。本サンプルを容器から排出後、プラスチックチューブ中で４０℃にて保存することで、意図的にタンパク性の異物を生成させた。本溶液を疎水性アクリル共重合体（孔径５μｍ）フィルターを内蔵した２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジ（１ｍＬ規格）内に、それぞれ１．０ｍＬ充填してストッパーで打栓した。それら５種類の製剤の試験結果として、観察照度１０，０００ｌｘで１３～３１個のタンパク性異物が除去可能であり、観察照度３，０００ｌｘで４～７個のタンパク性異物が除去可能であることが確認された。

[0387] 実施例５　外来異物除去能の評価

粘度７ｃＰのスクロース溶液を疎水性アクリル共重合体（孔径５μｍ）フィルターを内蔵した２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジ（１ｍＬ規格）内に、１．０ｍＬ充填した。ピンセットを用いて５種類の外来性異物（サイズ：７００μｍ～６０００μｍ程度、材質：ガラス、ＳＵＳ、ゴム栓、プラスチック、繊維）をそれぞれ５個ずつそれぞれ異なるシリンジに加えた後にストッパーで打栓した。それぞれの外来性異物を含有したサンプルをＮ＝３ずつ作成し、シリンジから溶液を排出する前に照度３，０００ｌｘ程度でシリンジ内

部に異物が存在することを確認した。プランジャロッドを組付けて、Ｒｉｇｉｄ　Ｎｅｅｄｌｅ　Ｓｈｉｅｌｄ（ＲＮＳ）を外したのちに、シリンジ内の溶液を手動で洗浄滅菌済みの清浄なガラスバイアルに排出した。バイアルに排出された溶液について、照度３，０００ｌｘ程度で異物の有無を確認した。

[0388] ［評価結果］

疎水性アクリル共重合体（孔径５μｍ）フィルターを内蔵した２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジから排出された溶液中の外来性異物の有無を表６に示す。この試験の結果、５種類すべての外来性異物について、外来性異物を含む溶液を孔径５μｍの疎水性アクリル共重合体製のフィルターを内蔵したシリンジから排出することで、外来性異物を適切に除去できることが確認された。

[0389] [表8]

表８　フィルター内蔵シリンジ排出前後における外来性異物存在率(%)

異物種類	外来性異物存在率(%) (観察照度: 3,000 lx)	
	排出前	排出後
ガラス	3/3 (100%)	0/3 (0%)
SUS	3/3 (100%)	0/3 (0%)
ゴム栓	3/3 (100%)	0/3 (0%)
プラスチック	3/3 (100%)	0/3 (0%)
繊維	3/3 (100%)	0/3 (0%)

[0390] 実施例６　薬液と安定性

製剤２を通常の２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジ（１ｍＬ規格）及び疎水性アクリル共重合体（孔径５μｍ）フィルターを内蔵した２７Ｇ針付ＣＯＰ製シリンジ（１ｍＬ規格）内に、１．０ｍＬ充填してストッパーで打栓した。充填・打栓したサンプルについて、５℃で１２か月間、または２５℃で６か月間保存した後、以下の条件でサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥ－ＨＰＬＣ）測定、ＵＶ測定（型番：ＵＶ－２７００ｉ、島津製作所製）、ＰＸ１８８濃度測定を実施した。サイズ排除クロマトグラフィー測定では、検出され

た主ピークをＭａｉｎ　Ｐｅａｋ、Ｍａｉｎ　Ｐｅａｋより前に検出されるピークの合計をＨｉｇｈ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｗｅｉｇｈｔ（ＨＭＷ）、Ｍａｉｎ　Ｐｅａｋより後ろに検出されるピークの合計をＬｏｗ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｗｅｉｇｈｔ（ＬＭＷ）と定義した。結果を表９に示す。５℃で１２か月、または２５℃で６か月の間、通常のＣＯＰ製シリンジ、フィルター内蔵ＣＯＰ製シリンジ中で保存後において、いずれのサンプルでも物性の変化はほとんど認められなかった。以上より、本フィルター内蔵ＣＯＰ製シリンジは薬液との適合性が高いことが確認された。

[0391] [表9]

表９　通常のシリンジ及びフィルター内蔵シリンジ中における長期保存後の物性データ

試験項目		通常シリンジ			フィルター内蔵シリンジ		
		Initial	5℃12か月後	25 ℃6 か月後	Initial	5℃12か月後	25℃6か月後
SE-HPLC (area%)	Main	99.9	99.7	99.2	99.9	99.8	99.5
	HMW	0.1	0.3	0.7	0.1	0.2	0.5
	LMW	N.D.*	N.D.*	0.1	N.D.*	N.D.*	N.D.*
タンパク濃度 (mg/mL)		154	153	152	154	154	152
PX188 濃度 (mg/mL)		0.51	0.52	0.49	0.51	0.53	0.50

*N.D. Not detected

[0392] ・サイズ排除クロマトグラフィー

-サイズ排除クロマトグラフィー装置：Ｗａｔｅｒｓ製「２６９５またはｅ２６９５」

-検出器：紫外吸光光度計

-測定波長：２８０ｎｍ

-カラム：ＴＳＫｇｅｌ　Ｇ３０００ＳＷＸＬ（東ソー製）

-カラム温度：２５℃

-移動相：リン酸緩衝液（ｐＨ７．０）

-流量：０．５ｍＬ／分

－注入量：６０μＬ

・ＰＸ１８８濃度測定

－ＰＸ１８８濃度測定装置：Ｗａｔｅｒｓ製「２６９０、２６９５、ｅ２７９５またはｅ２６９５」

－検出器：示差屈折計（２４１４　Ｒｅｆｒａｃｔｉｖｅ　Ｉｎｄｅｘ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ）

－カラム：ＴＳＫｇｅｌ　ＳｕｐｅｒＳＷ２０００（東ソー製）

-カラム温度：２５℃

-移動相：３０ｍｍｏｌ／Ｌ　塩化ナトリウム含有４０％アセトニトリル溶液

-流量：０．３ｍＬ／分

-注入量：２０μＬ

符号の説明

[0393] １…プレフィルドシリンジ、２…シリンジ、３…ピストン、４…注射針、５…キャップ、６…バレル、７…仕切手段、８…ハウジング、９…中栓部、３０…ロッド部、３１…ガスケット、３２…操作部、３３…先端面、６０…先端部、６１…基端部、６２…筒状部、６３…フランジ部、６４…注出孔、８０…フィルター、８１…閉時係合部、８２…内周面、８３…取付部位、８４…本体部位、８５…延出部位、８６…フィルター部材、９０…閉時被係合部、９１…規制手段、９２…蓋部位、９３…段係合部、９４…脚部位、９５…突出部位、９６…環状部位、９７…蓋凹部、９８…当接面、１０３…プランジャ、１０４…針部、１０５…チャンバー、１０７…封止機構、１０８…外側封止部材、１０９…封止栓体、１８０…溝、１８１…流路、６００…基端側端面、８００…外周面、８０１…基端外周面部、８０２…先端外周面部、８１０…段付面、８２１…基端内周面部、８２２…先端内周面部、８３０…先端面、９０１…基端側閉時被係合部、９０２…先端側閉時被係合部、９２０…外周部、９２１…内周部、９２２…蓋脚部、Ｓ…空間、Ｓ１…基端側空間、Ｓ２…先端側空間、Ｓ２１先端側空間、Ｓ２２…第二先端側空間、Ｓ

３…第三先端側空間、Ｓ４…第四先端側空間、Ｓ１０１…湿潤部分、Ｓ１０２…乾燥部分、Ｃ８…液流路、Ｃ９…栓流路、Ｃ９１…軸流路、Ｃ９２…連通流路、ＭＬ…液剤、ＭＳ…固形剤、ＭＭ…混合薬剤８０…フィルター、１０…保持部材、、３４…密着部、３５…突設部、、６５…内周面、７１…先端側副空間、７２…基端側副空間、１１０…基端側部分、１１１…流路、１１２…取付部位、１１３…脚部位、６００…基端側端面、６０１…基端側端縁、２００…当接面（基端側端面）、２０１…基端側当接面、２０１ａ…第一基端側当接面、２０１ｂ…第二基端側当接面、２０２…先端側当接面、２０３…接続当接面、２０３ａ…第一接続当接面、２０３ｂ…第二接続当接面、２０３ｃ…第二接続当接面、２０４…先端面、２２０…取付外周部、２２１…取付内周部、２２２…外周先端面、２２３…内周先端面、２２４…肩部、２２５…突出部、２２６…取付内周面、２３０…基端面

請求の範囲

[請求項1] 溶液がシリンジに充填された注射用製剤であって、

シリンジが、

先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した溶液を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、

前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、

溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

フィルターがメンブレンであって、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含む、注射用製剤。

[請求項2] 溶液がシリンジに充填された注射用製剤であって、

シリンジが、

先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した溶液を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、

前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、

溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

フィルターがメンブレンであって、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポリスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含み、

当該溶液の排出において、排出された溶液から目視により検出可能な粒子を除去することができる、注射用製剤。

[請求項3] メンブレンの材質が、アクリル共重合体である、請求項１又は２に記載の注射用製剤。

[請求項4] アクリル共重合体が疎水性である、請求項３に記載の注射用製剤。

[請求項5] フィルターが５μｍ以下、好ましくは５μｍの孔径を有する、請求項１～４のいずれか一項に記載の注射用製剤。

[請求項6] フィルターの先端側には先端側副空間が設けられ、フィルターの基端側には基端側副空間が設けられ、バレルの軸心方向から視たとき、注出孔の面積は基端側副空間の面積よりも小さく、先端側副空間の面積よりも小さい、請求項１～５のいずれか一項に記載の注射用製剤。

[請求項7] シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングと、該ハウジングの内部を介して前記基端側空間と前記先端側空間とが連通又は非連通となるように前記ハウジングの内部に対して開閉可能に配置された中栓部とを備え、

前記ハウジングは、閉時係合部を有し、

前記中栓部は、前記閉時係合部に対して基端側から係合する閉時被係合部を有し、

前記仕切手段は、前記バレル内部に基端側から挿入されるピストンにより基端側から押圧力がかかると、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部のうち一方が他方を乗り越えて、前記閉時係合部と前記閉時被係合部との係合が解除され、前記中栓部が前記ハウジングの内部に対して開放されて前記基端側空間と前記先端側空間とが連通するように構成されており、

前記フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、請求項１～６のいずれか一項に記載の注射用製剤。

[請求項8] 前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の一方は、前記閉時係合部及び前記閉時被係合部の他方に対して、先端側と基端側とに配置されている、請求項７に記載の注射用製剤。

[請求項9] 中栓部の材質が、直鎖低密度ポリエチレン（ＬＬＤＰＥ）または低

密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）であり、好ましくは低密度ポリエチレン（ＬＤＰＥ）である、請求項７又は８に記載の注射用製剤。

[請求項10] シリンジが、前記バレル内部の空間を基端側空間と先端側空間とに仕切る仕切手段を備え、

前記仕切手段は、前記バレルの内面に対して液密に接触するように配置される筒状のハウジングを備え、

フィルターがハウジングの先端側部分に保持された、請求項１～６のいずれか一項に記載の注射用製剤。

[請求項11] 前記仕切手段は、前記バレルの先端側空間の体積が１５０ｍｍ^{3}以下となるように配置される、請求項７～１０のいずれか一項に記載の注射用製剤。

[請求項12] 溶液に含まれる有効成分である化合物が、低分子化合物、中分子化合物、またはタンパク質である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の注射用製剤。

[請求項13] 溶液が有効成分としてエミシズマブを含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の注射用製剤。

[請求項14] 注射用製剤に含まれる目視により検出可能な粒子を除去する方法であって、

注射用製剤が溶液であり、かつシリンジ内に充填されており、

シリンジが、先端部及び基端部を有する筒状に形成され、内部に収容した注射用製剤を外部に注出するための注出孔が前記先端部に設けられたバレルと、前記バレルの内部において前記注出孔よりも基端側に配置されたフィルターと、を備え、溶液が前記フィルターを介してフィルターの基端側から先端側に流入するように、フィルターが設けられており、

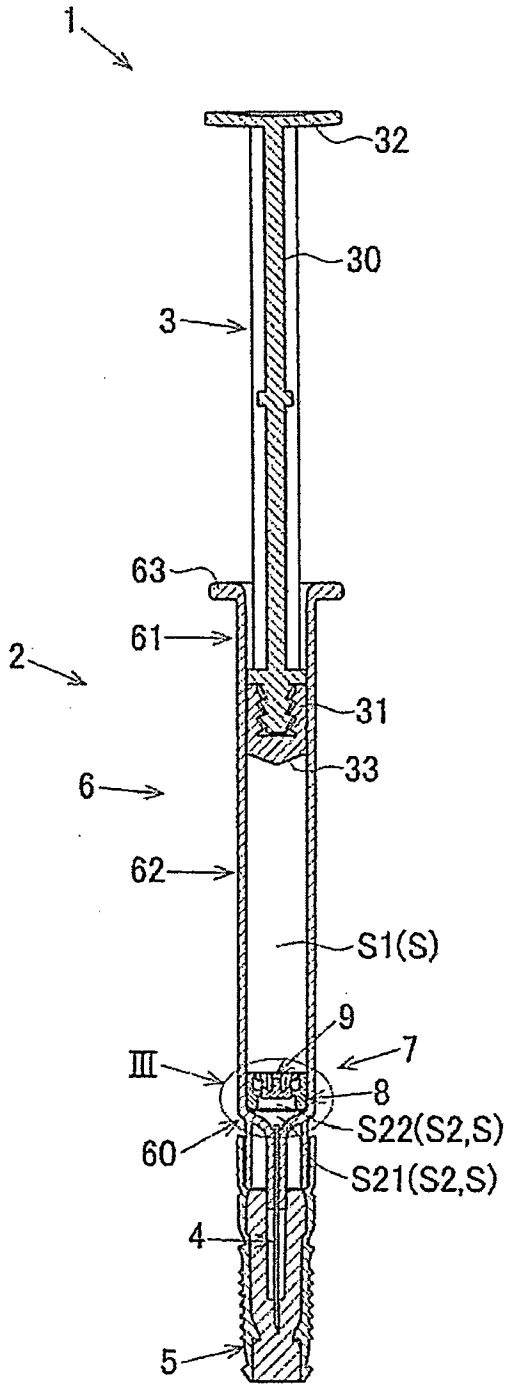
該方法がフィルターを通してシリンジ内に充填された溶液を排出することを含み、フィルターがメンブレンであり、その材質が、ポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）、ポリフッ化ビリニデン（ＰＶＤＦ）、ポ

リスルホン（ＰＳ）及びアクリル共重合体から選択される１以上を含む、方法。

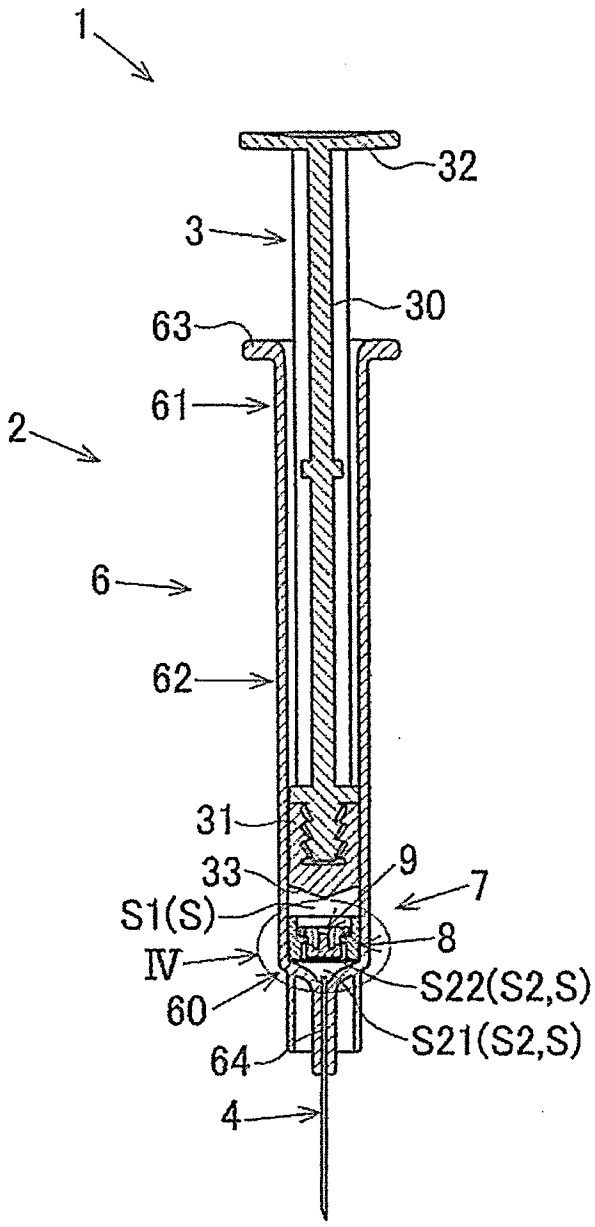
[請求項15] 溶液に含まれる有効成分である化合物が、低分子化合物、中分子化合物、またはタンパク質である、請求項１４に記載の方法。

[請求項16] 溶液が有効成分としてエミシズマブを含む、請求項１４または１５に記載の方法。

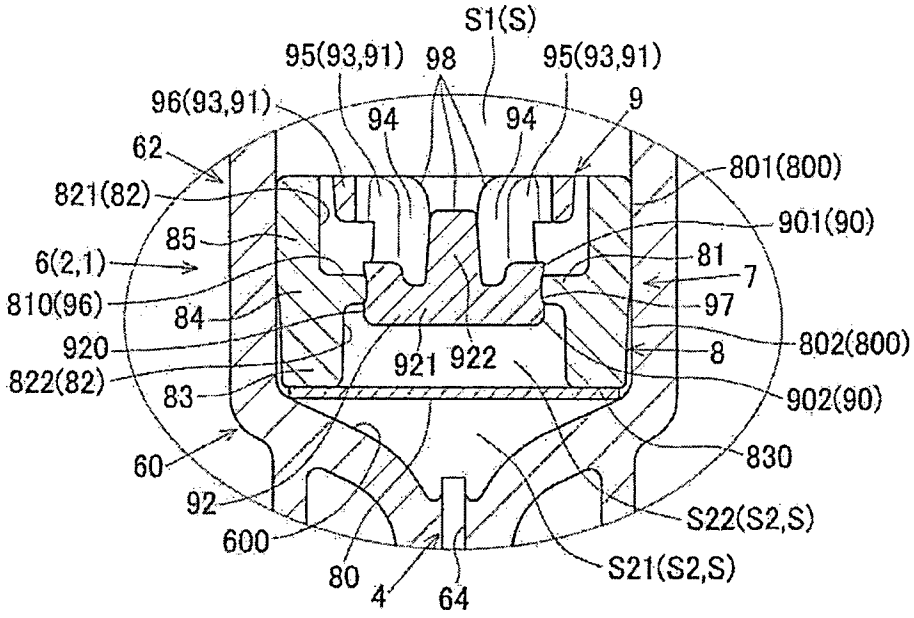
[図1]



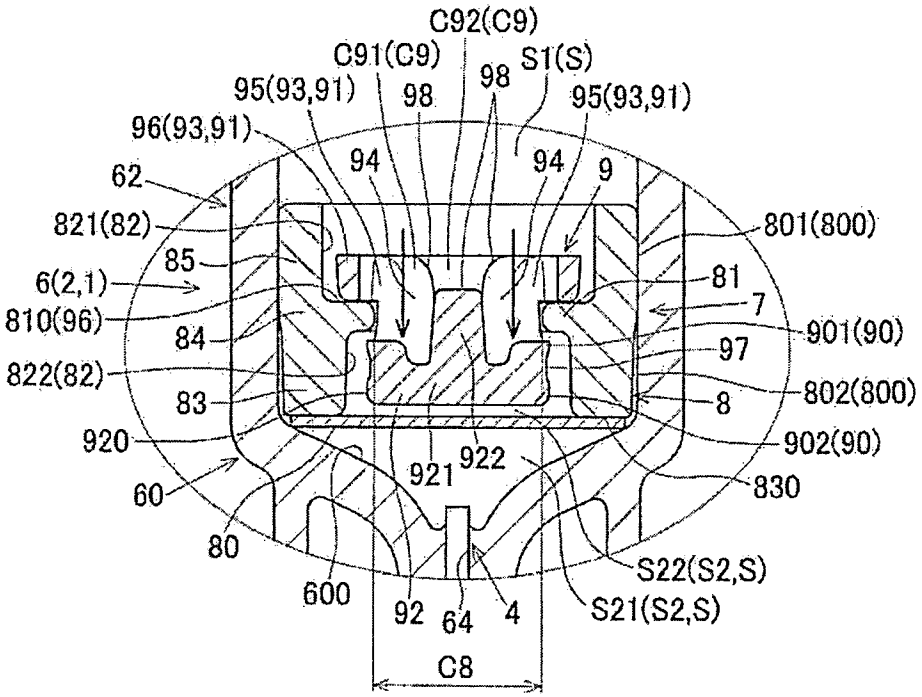
[図2]



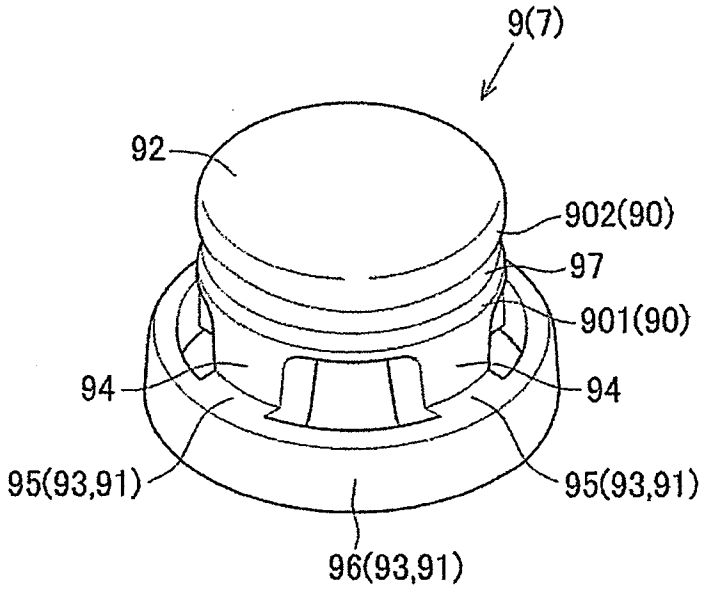
[図3]


S1(S)
95(93,91)
98
95(93,91)
96(93,91)
94
94
9
62
801(800)
821(82)
901(90)
85
81
6(2,1)
7
810(96)
97
84
802(800)
920
921
922
8
822(82)
902(90)
83
830
60
92
S22(S2,S)
600
S21(S2,S)
80
4
64

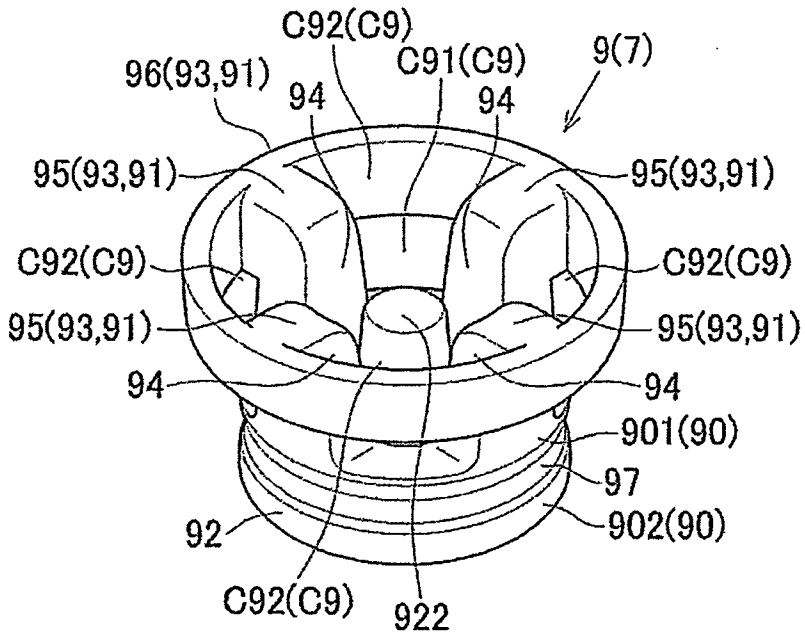
[図4]


C92(C9)
C91(C9)
S1(S)
95(93,91)
98
98
95(93,91)
96(93,91)
94
94
9
62
801(800)
821(82)
85
81
6(2,1)
7
810(96)
901(90)
84
97
822(82)
802(800)
83
8
920
902(90)
921
922
830
60
80
S22(S2,S)
600
92
64
4
S21(S2,S)
C8

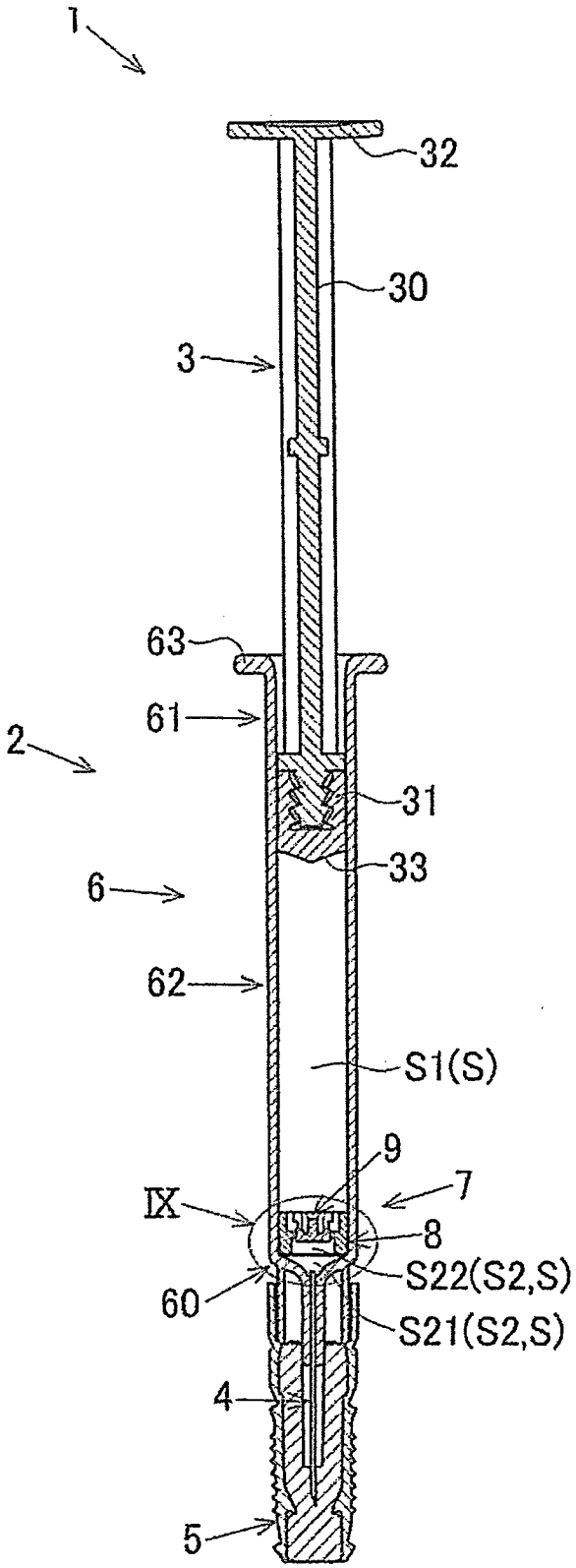
[図5]


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

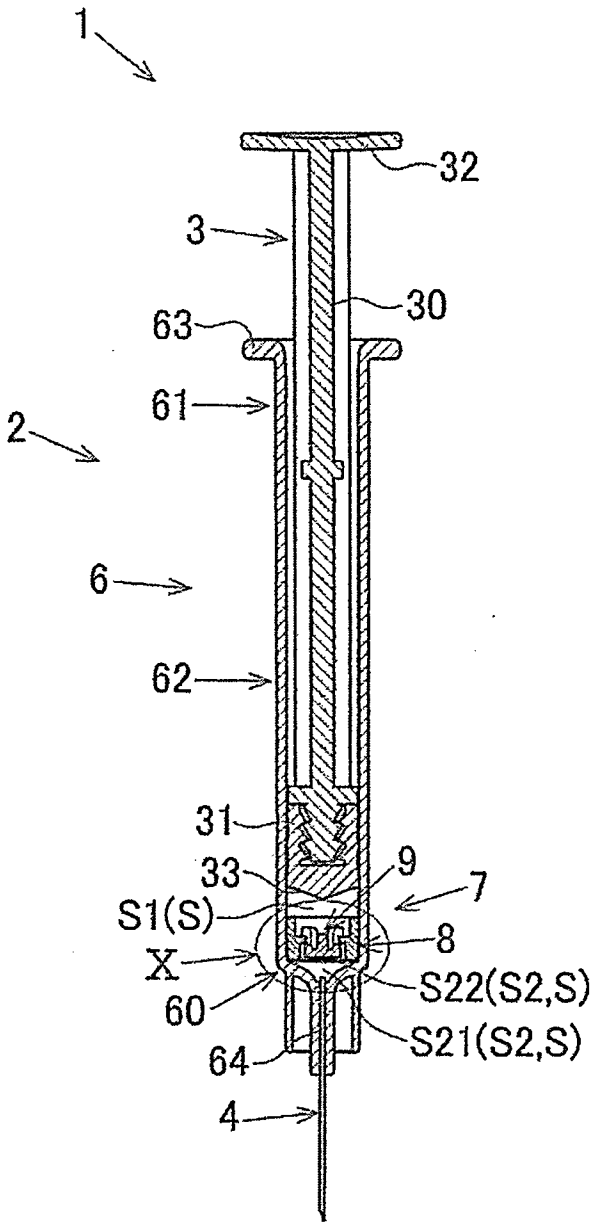
[図6]


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

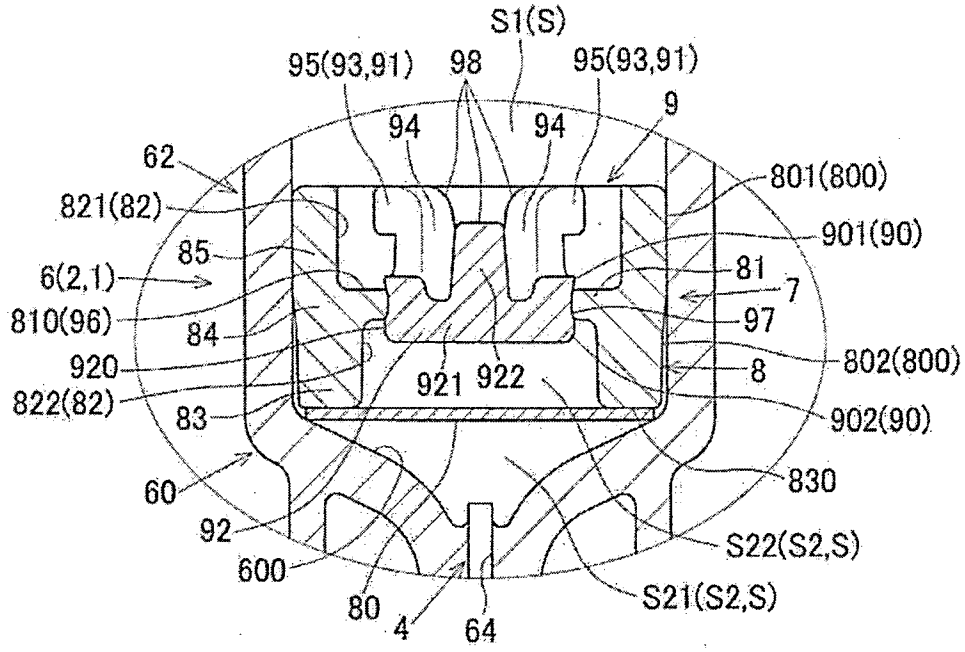
[図7]



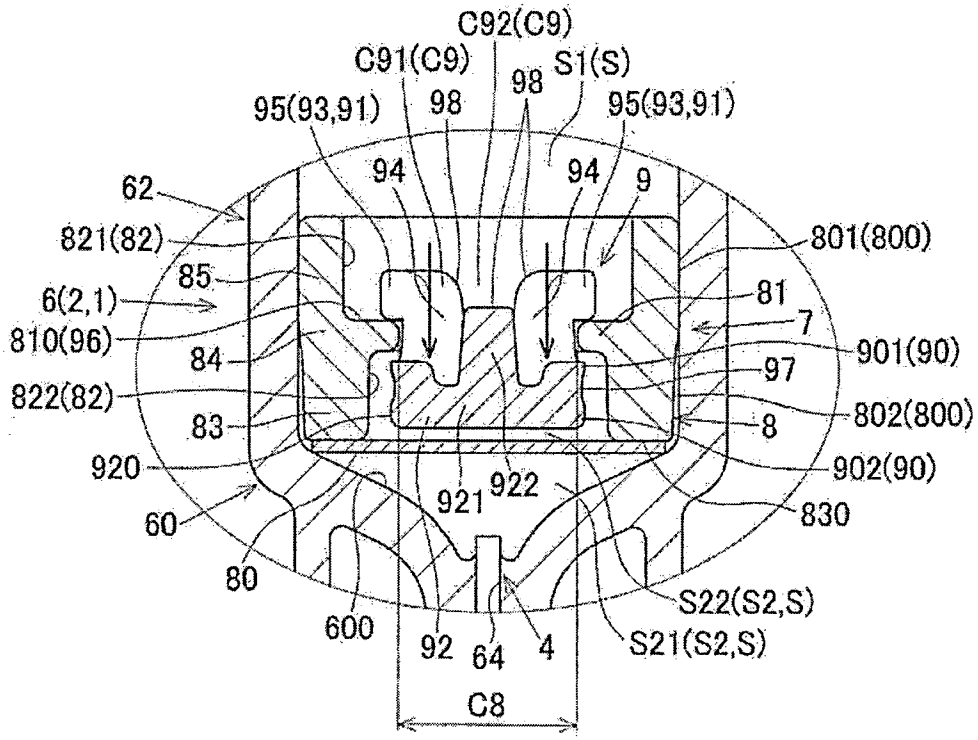
[図8]



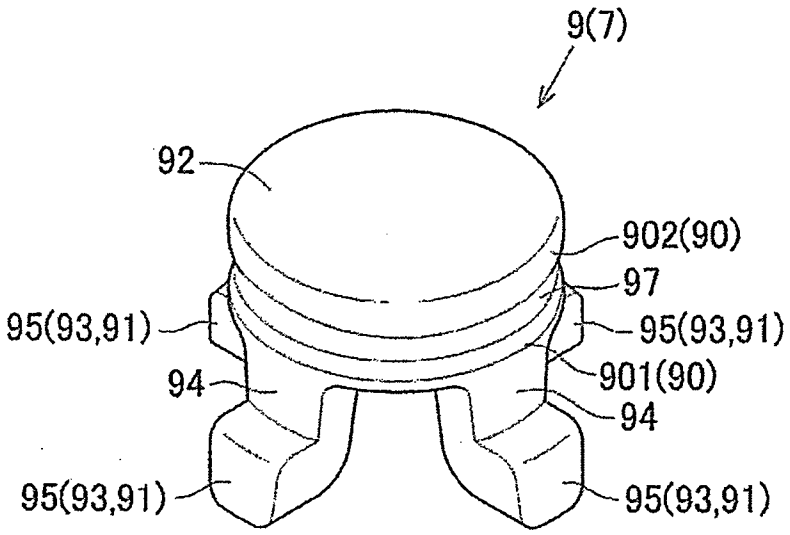
[図9]


S1(S)
95(93,91)
98
95(93,91)
9
94
94
62
801(800)
821(82)
901(90)
85
81
6(2,1)
7
810(96)
97
84
802(800)
920
921
922
8
822(82)
902(90)
83
830
60
92
S22(S2,S)
600
S21(S2,S)
80
4
64

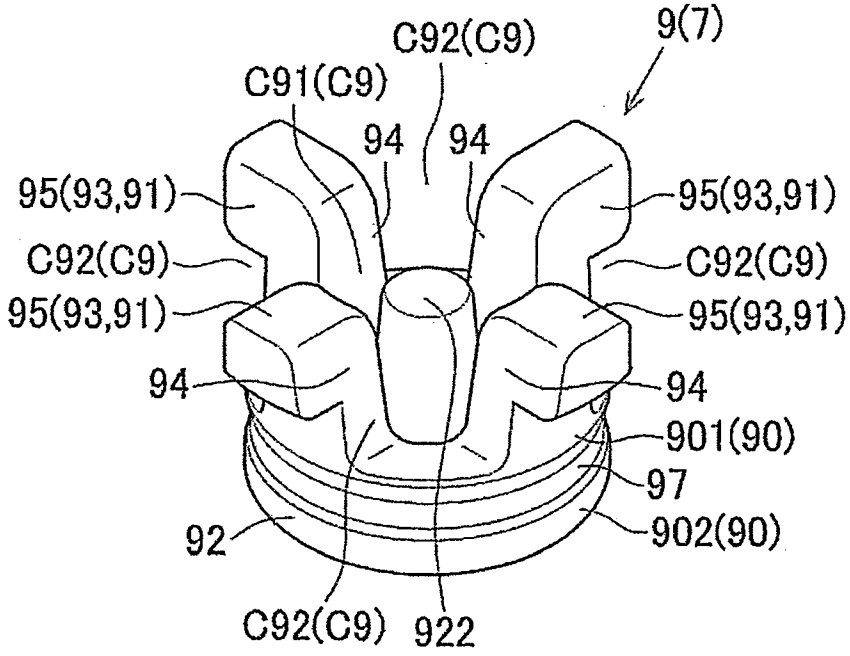
[図10]


C92(C9)
C91(C9)
98
S1(S)
95(93,91)
98
95(93,91)
94
94
9
62
821(82)
801(800)
85
6(2,1)
81
7
810(96)
901(90)
84
97
822(82)
802(800)
83
8
920
902(90)
921
922
830
60
80
S22(S2,S)
600
92
64
4
S21(S2,S)
C8

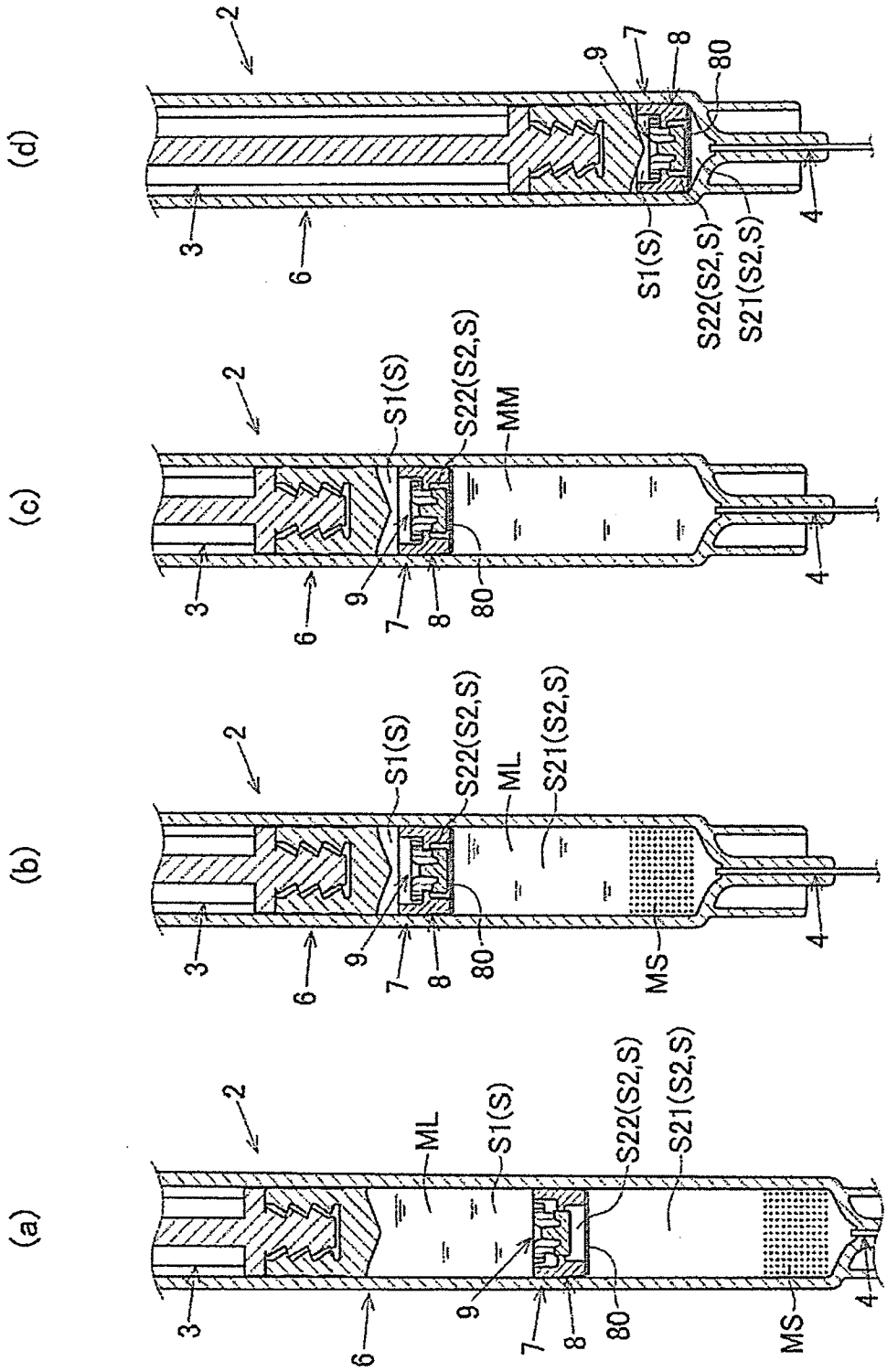
[図11]


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

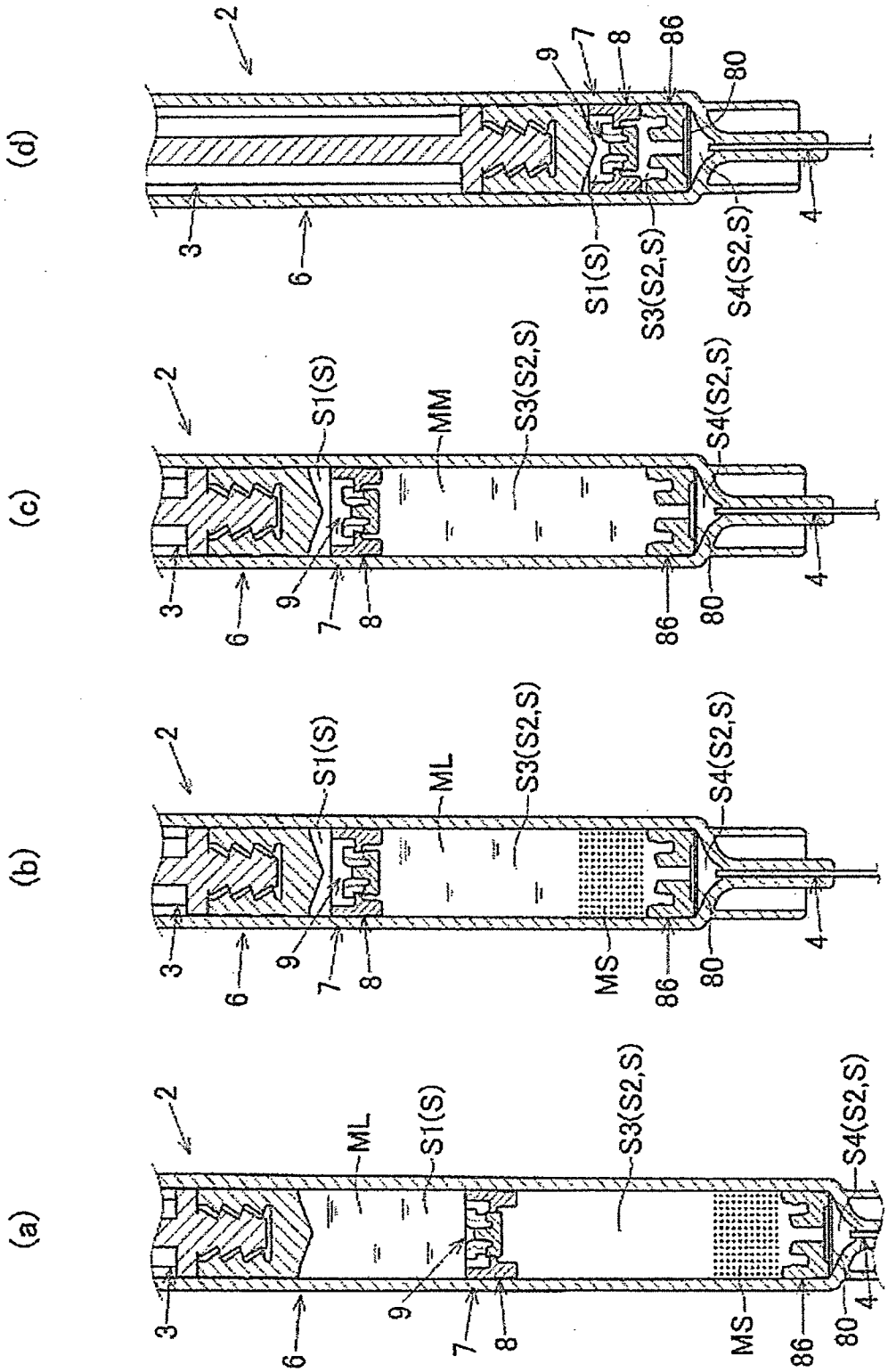
[図12]


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

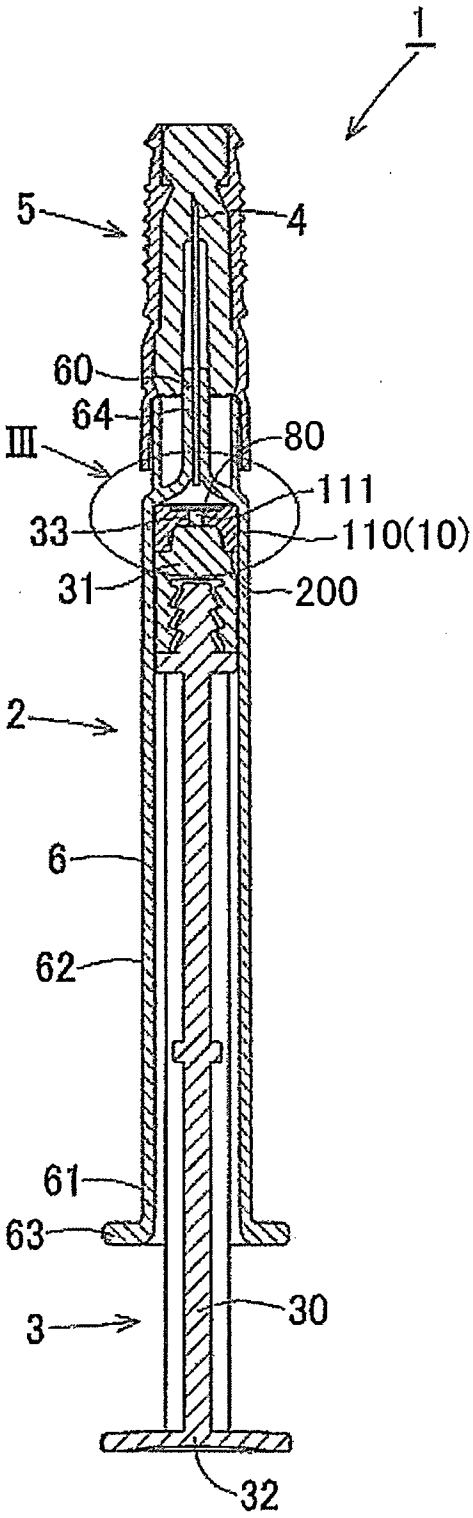
[図13]


(d)
2
9
7
8
80
3
6
S1(S)
S22(S2,S)
S21(S2,S)
4
(c)
2
S1(S)
S22(S2,S)
MM
3
6
9
7
8
80
4
(b)
2
S1(S)
S22(S2,S)
ML
S21(S2,S)
3
6
9
7
8
80
MS
4
(a)
2
ML
S1(S)
S22(S2,S)
S21(S2,S)
3
6
9
7
8
80
MS
4

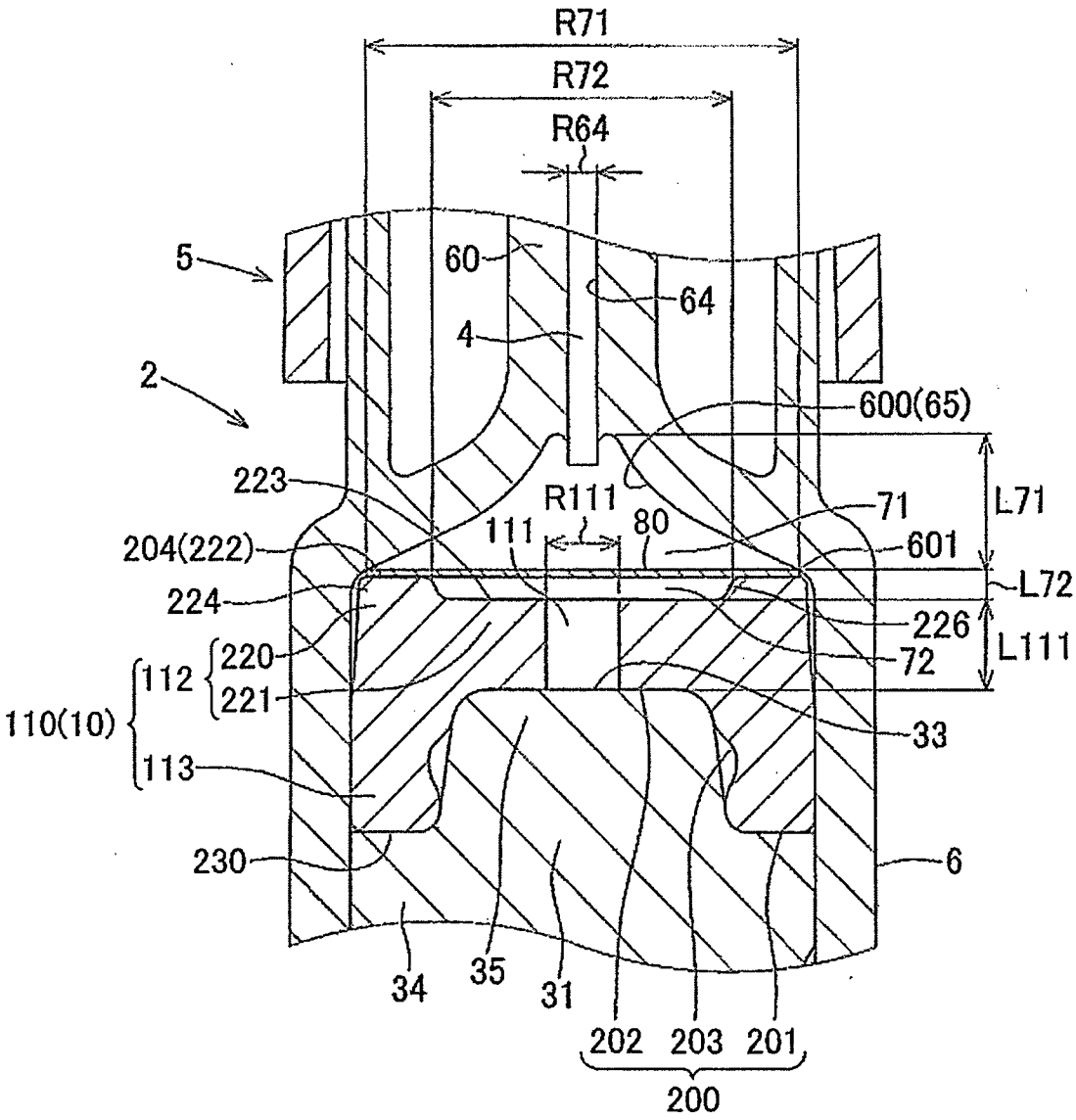
[図14]


(d)
2
9
7
8
86
80
3
6
S1(S)
S3(S2,S)
S4(S2,S)
4
(c)
2
S1(S)
MM
S3(S2,S)
S4(S2,S)
3
6
9
7
8
86
80
4
(b)
2
S1(S)
ML
S3(S2,S)
S4(S2,S)
3
6
9
7
8
MS
86
80
4
(a)
2
ML
S1(S)
S3(S2,S)
S4(S2,S)
3
6
9
7
8
MS
86
80
4

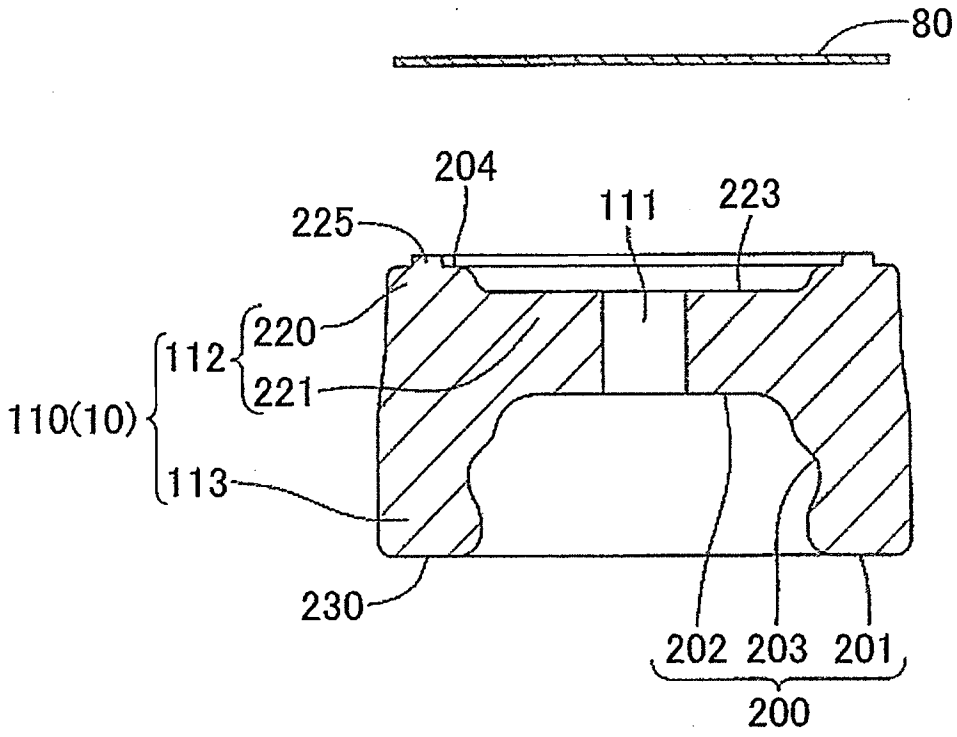
[図15]



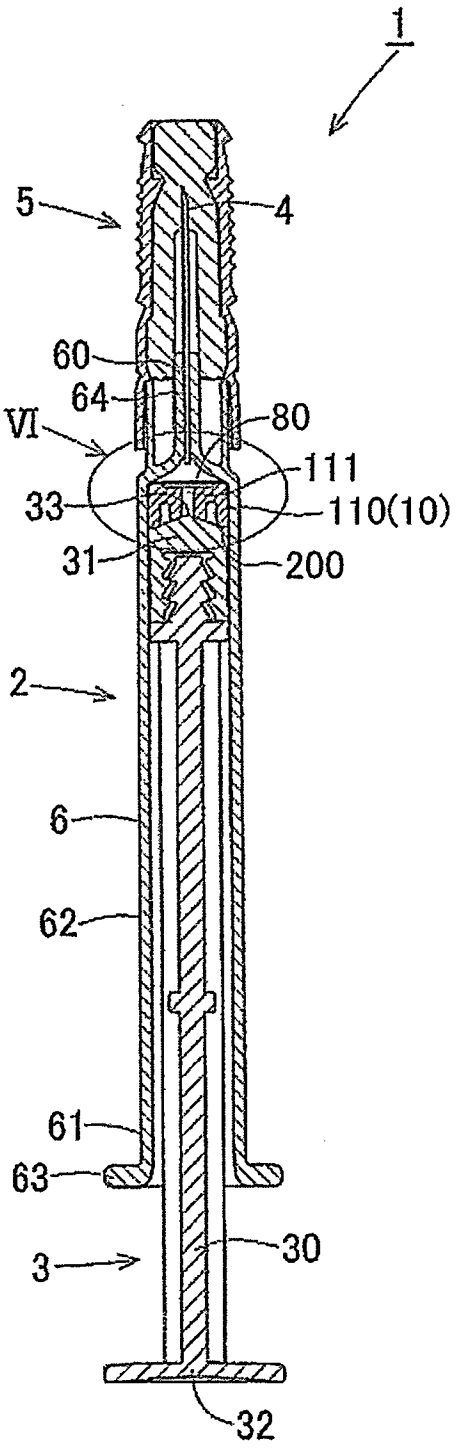
[図16]


R71
R72
R64
5
60
64
4
2
600(65)
223
R111
71
L71
111
80
204(222)
601
L72
224
226
L111
72
220
112
221
110(10)
33
113
230
6
34
35
31
202
203
201
200

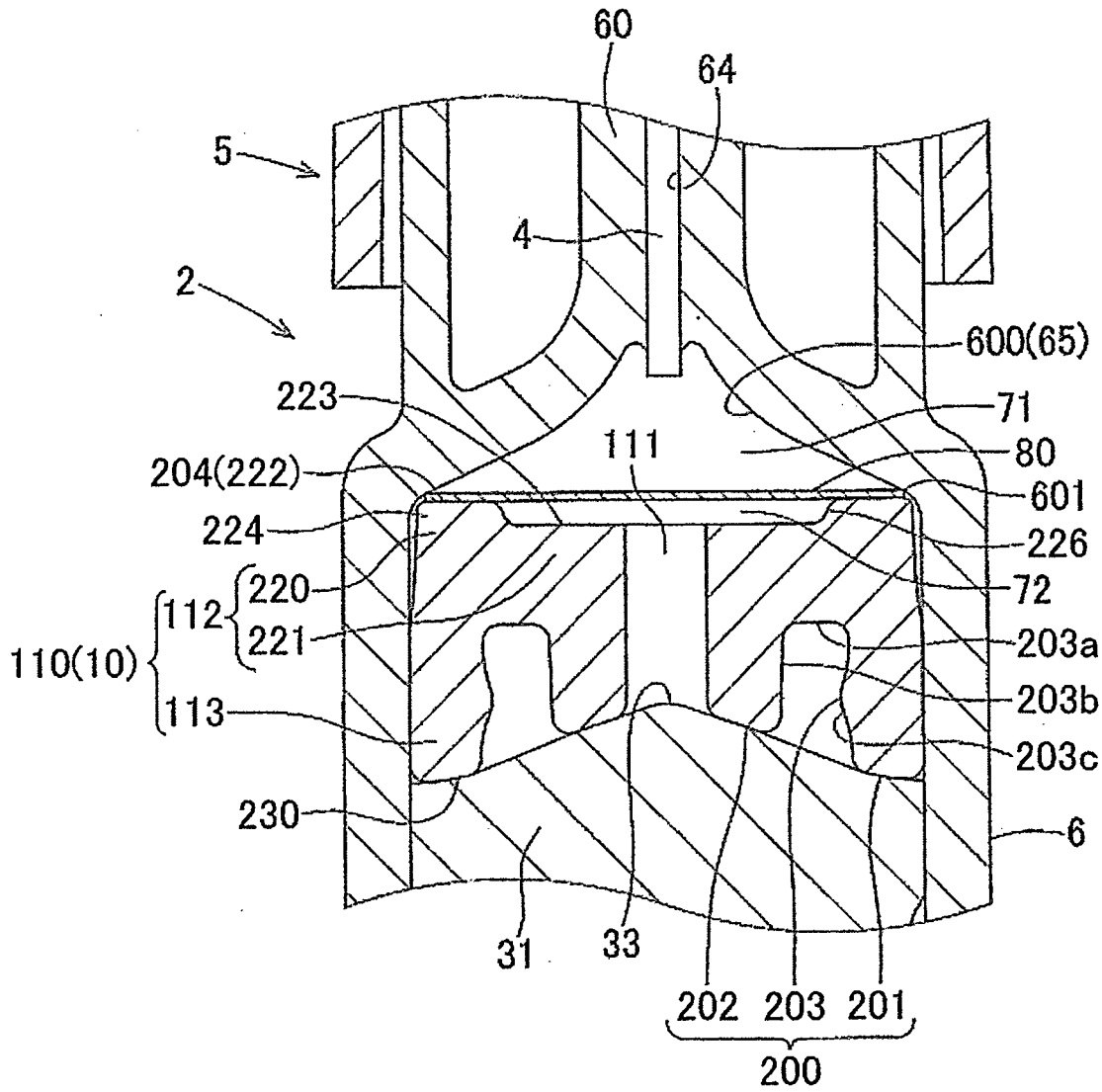
[図17]



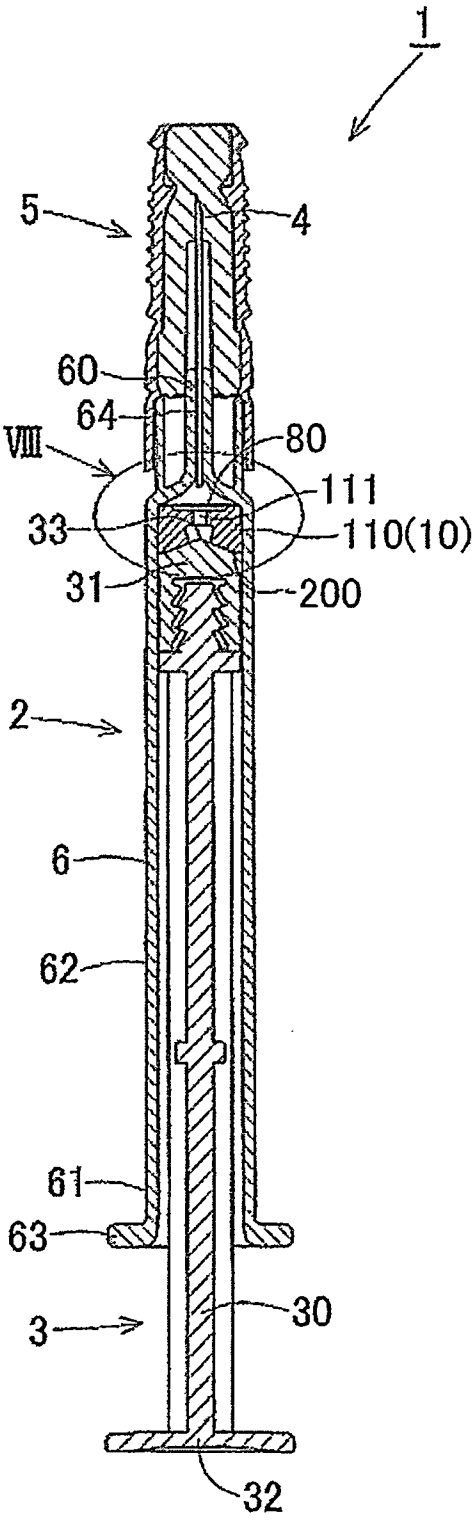
[図18]



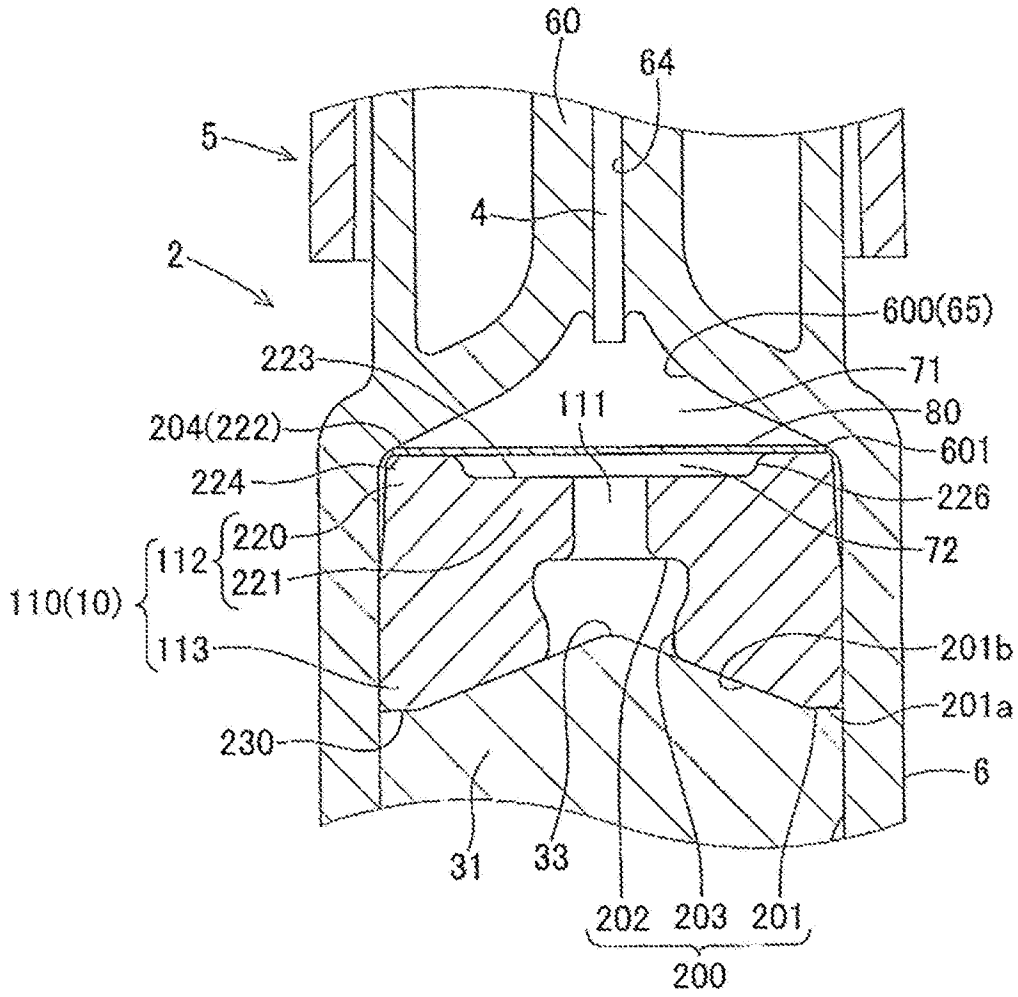
[図19]


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

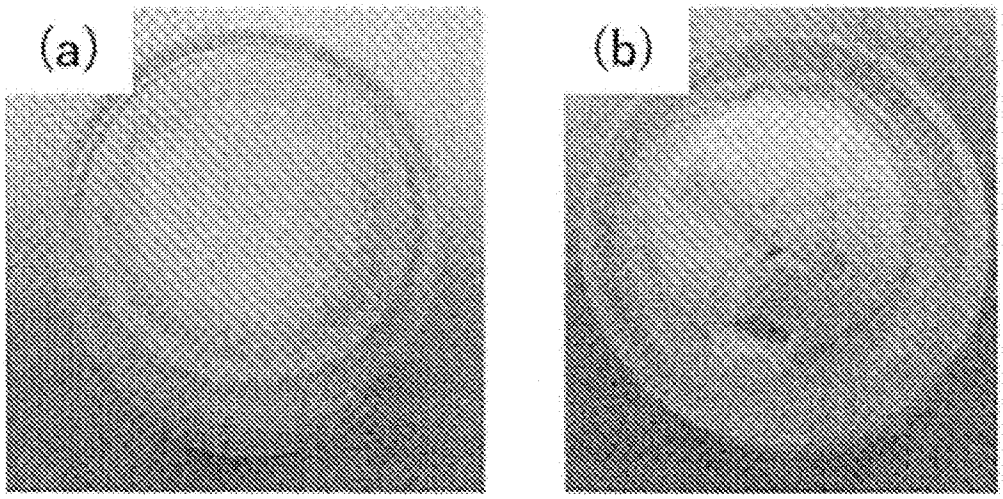
[図20]



[図21]


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

[図22]


(a)
(b)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2023/016386

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61M 5/31(2006.01)i; ***A61K 9/08***(2006.01)i; ***A61K 39/395***(2006.01)i; ***A61M 5/28***(2006.01)i; ***A61P 7/04***(2006.01)i; ***A61P 25/00***(2006.01)i; ***A61P 27/02***(2006.01)i; ***A61P 29/00***(2006.01)i; ***A61P 37/02***(2006.01)i

FI: A61M5/31 540; A61M5/28; A61M5/28 520; A61K9/08; A61P37/02; A61P29/00 101; A61P7/04; A61P27/02; A61P25/00; A61K39/395 N

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61M5/31; A61K9/08; A61K39/395; A61M5/28; A61P7/04; A61P25/00; A61P27/02; A61P29/00; A61P37/02

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2020-523050 A (AMGEN INCORPORATED) 06 August 2020 (2020-08-06) paragraphs [0006]-[0008], [0020]-[0033], fig. 1-2H	1-6, 10-16
A		7-9
A	JP 2004-512869 A (MERIDIAN MEDICAL TECHNOLOGIES, INCORPORATED) 30 April 2004 (2004-04-30) entire text, all drawings	1-16
A	US 4331146 A (THE WEST COMPANY) 25 May 1982 (1982-05-25) entire text, all drawings	1-16

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 July 2023	**25 July 2023**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2023/016386

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2020-523050 A	06 August 2020	WO 2018/226565 A1 paragraphs [0006]-[0008], [0031]-[0044], fig. 1-2H CN 110709121 A	
JP 2004-512869 A	30 April 2004	US 2002/0049407 A1 entire text, all drawings WO 2002/030494 A2 KR 10-0799731 B1	
US 4331146 A	25 May 1982	US 4412836 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2023/016386

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61M 5/31(2006.01)i; A61K 9/08(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61M 5/28(2006.01)i; A61P 7/04(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i
FI: A61M5/31 540; A61M5/28; A61M5/28 520; A61K9/08; A61P37/02; A61P29/00 101; A61P7/04; A61P27/02; A61P25/00; A61K39/395 N

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61M5/31; A61K9/08; A61K39/395; A61M5/28; A61P7/04; A61P25/00; A61P27/02; A61P29/00; A61P37/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２３年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	JP 2020-523050 A（アムジエン・インコーポレーテツド）06.08.2020（2020－08－06） 段落[0006]-[0008],[0020]-[0033],図1-2H	1-6,10-16
A		7-9
A	JP 2004-512869 A（メリディアン　メディカル　テクノロジーズ，インコーポレイテッド）30.04.2004（2004－04－30） 全文，全図	1-16
A	US 4331146 A (THE WEST COMPANY) 25.05.1982 (1982－05－25) 全文，全図	1-16

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
13.07.2023	25.07.2023

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
川島　徹 3E 4138
電話番号 03-3581-1101 内線 3346

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2023/016386

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2020-523050 A	06.08.2020	WO 2018/226565 A1 段落[0006]-[0008],[0031]-[0044],図1-2H CN 110709121 A	
JP 2004-512869 A	30.04.2004	US 2002/0049407 A1 全文，全図 WO 2002/030494 A2 KR 10-0799731 B1	
US 4331146 A	25.05.1982	US 4412836 A	